

日 時：平成 26 年 12 月 3 日（水）14:00～17:00

場 所：動物医薬品検査所 研修室

動物用医薬品等部会 議事録

農林水産省動物医薬品検査所

出席者名簿

委 員

◎明石 博臣	乾 英夫
岩田 敏	上田 雅之
越久田 健	尾崎 博
児玉 幸夫	○下田 実
関崎 勉	津田 知幸
野上 貞雄	袴塚 高志
廣野 育生	福山 正文

◎：部会長 ○：部会長代理

農林水産省

畜水産安全管理課

山本 欣也：課長補佐（薬事審査管理班担当）
末谷 桃子：水産安全室 水産安全専門官

動物医薬品検査所

伊藤 剛嗣：所長
中村 成幸：検査第一部長
濱本 修一：検査第二部長
嶋崎 智章：企画連絡室長
江口 郁：審査調整課長
岩本 聖子：技術指導課長

ほか

目次

- 1 開会
- 2 動物医薬品検査所長挨拶
- 3 配布資料の確認
- 4 議事

【審議事項】

- (3) 動物用生物由来原料基準の一部改正について 7
- (1) 動物用医薬品の製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定について
- ＜動物用生物学的製剤調査会関係＞ 12
- ① スイムジェンrART2／ER
(新有効成分含有動物用医薬品)
＊製造販売承認の可否及び再審査期間の指定
- ② スイムジェンrART2
(新有効成分含有動物用医薬品)
＊製造販売承認の可否及び再審査期間の指定
- ＜動物用一般医薬品調査会関係＞
- ① エピレス錠10mg、同20mg、同40mg及び同80mg 18
(新有効成分含有動物用医薬品)
＊製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否
- ② ペクシオン錠50mg、同100mg及び同400mg 23
(新有効成分含有動物用医薬品)
＊製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否
- ③ ブラベクト錠112.5mg、同250mg、同500mg、同1000mg及び同1400mg 30
(新有効成分含有動物用医薬品)
＊製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否
- ④ ボプリバ 38
(新用法及び新効能動物用医薬品)

＊製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の可否

(2) 動物用生物学的製剤基準の一部改正について・・・・・・・・・・45

＜水産用医薬品調査会関係＞

再審査が終了し動物用生物学的製剤基準に各条を追加するもの

【報告事項】

(1) 動物用医薬品殺虫剤の製造販売承認の可否について

＜動物用一般医薬品調査会関係＞

① ゼノシークHDM・・・・・・・・・・46

(測定項目又は原理が新しいもの)

(2) 動物用医薬品の諮問・承認状況について・・・・・・・・・・46

5 閉会

○明石部会長 本日、福山先生が参加予定なのですが、ちょっと遅れておられるようですけれども、定刻となりましたので、部会を開催させていただきたいと思います。

まず初めに、委員の出欠状況を御報告いたします。本日は、池田委員、鬼武委員、中込委員、中西委員、西川委員、森川委員から御欠席という御連絡をいただいております。出席委員数は、現在13名なのですが、一応14名を予定しておりますし、13名ですので、成立要件の過半数を超えておりますので、当部会が成立していることを御報告いたします。

また、本日は、動物用生物由来原料基準の一部改正の審議がありまして、その関係上、東北大学の毛利先生を参考人としてお招きしております。

初めに、動物医薬品検査所長から御挨拶をいただきます。よろしくお願いします。

○動物医薬品検査所長 皆様、御多忙の中、御苦労さまでございます。動物医薬品等部会の開催に当たりまして、一言御挨拶申し上げます。

本日はお忙しい中、皆さんお集まりいただきまして、ありがとうございます。また、委員各位におかれましては、日頃より動物薬事行政の推進に対しまして御助言及び指導をいただいていることに対しまして深く感謝いたす次第でございます。

さて、最近の家畜衛生をめぐる話題について若干提供したいと思います。前回9月の部会においてもちょっと紹介させていただきましたが、豚流行性下痢（PED）でございます。この病気は、昨年10月に沖縄県で発生いたしまして、12月に鹿児島・宮崎にわたり、翌4月には関東・東海・東北でブレイクいたしまして、4月の第2週が発生のピークだったようでございますけれども、この間に38道県で124万8,000頭の豚が感染し、38万5,000頭が死亡しました。こうしたことを踏まえ、農林水産省といたしましては、専門家の議論を踏まえ、行政機関、農家、畜産関係者が留意すべき防疫対策を整理して、PED防疫マニュアルというものを策定し、10月24日に公表したところでございます。本年度9月になりまして若干散見はしておりますけれども、このマニュアルどおりにしっかりやっていくことが重要だと思っております。

さて、そういった中で、これだけ豚に影響を及ぼした病気でございますので、非常に豚肉の需給のほうにも影響が見られております。4月から9月までの統計の比較でございますけれども、生産頭数につきましては対前年同期比で約3%減少しております。そういった減少を補う形でもって外国からの輸入が増えておりまして、同じく4～9月の統計でございますけれども、対前年比16.7%といった形で豚肉の輸入が増えております。この病気

は、今、北米でも流行している病気でございます、向こうもかなり影響を受けているわけでございますが、そういった中で日本はどこから輸入しているかというと、主にデンマークから大量に輸入しております。北米（カナダ・アメリカ）も対前年比3%程度増えているわけでございますけれども、圧倒的にヨーロッパから輸入されているという状況です。ヨーロッパの豚は特色がありますのが、アメリカ・カナダの場合はチルドで入ってくるのですが、デンマーク、ヨーロッパの場合は、どうしても喜望峰を回ってくる関係で、フローズンで入ってくるといった形になっております。今、日本の豚の消費のすみ分けというのはできているのですけれども、テーブルミートは大体国産で賄っておりますけれども、日本のハム・ソーセージの原料となる豚肉はほとんどが輸入豚肉です。そういったことも含めて、業界といいますか、食肉メーカー等もいろいろな手だてを尽くして安定供給に努めているわけでございますが、今回のPEDのピークが4月頃でございますので、今後ますます生産への影響というものが出てくることが予想されます。

そういったことも反映して、豚肉の価格というのは今非常に高い水準で推移しております、例年ですと、豚肉というのは9月の秋の風を見るとどんどん値下がりし、その後年末に向けて年末需要で価格が上がるといったことを毎年繰り返しているわけですが、今年度におきましては、9月以降下がりはしましたけれども、非常に高水準で推移しております、スーパーマーケットとかお肉屋の店頭では小売価格にはなかなか反映されない部分もあるのでございますけれども、卸売価格は非常に堅調に推移している状況でございます。

そういった中で、農林水産省はこの病気に対して、先ほど言いましたように、防疫マニュアルをつくるとか、いろいろな手だてをとっております。そういった中で、この病気にはワクチンがありまして、国内で2メーカーが製造しております。この病気を踏まえて、ワクチンの安定供給ということで、農林水産省も一生懸命いろいろな手だてを尽くしまして年間300万ドーズを確保するといったことで、既に第1・第2四半期において約200万ドーズが製造され、9～12月の第3四半期においても約93万ドーズが生産されるということになっております。このワクチンは、妊娠豚に対して2回接種するワクチンでございます。妊娠豚にワクチンを接種して、その乳汁免疫を利用して子豚の下痢を抑えるといったワクチンでございますけれども、この300万ドーズという数字は、日本には大体90万頭の繁殖雌豚がおります。それに2回打つとして約180万。大体豚は年2産しますので、マックスでアバウトで360万ドーズが必要になるわけですが、300万ドーズと、ほぼその8割を満たす水準になっております。農林水産省の畜産安全管理課の推計によりますと、

今、母豚に対して7割程度のワクチンが接種されているといった推計もございます。

こういったことで、ワクチンの供給体制はそれなりに確保しておりますが、大事なのは日頃の衛生管理が重要だと思っておりますので、そういったことも踏まえて、農林水産省としては、来週の月曜日に今回できた防疫マニュアルの周知徹底と、再度防疫の強化といったことを踏まえて、全国会議を開催することにしております。こういったことで、一刻も早くこの病気が沈静化することを願う次第でございます。

それともう一つ、この時期になりますと話題になるのがインフルエンザでございます。高病原性鳥インフルエンザにつきましては、本年4月に熊本県で発生いたしまして、迅速な対応も功を奏し、またブロイラー農家だったということもありまして、最短の期間で鎮圧に成功しております。しかしながら、今年度になりまして、渡り鳥の季節を迎え、昨今の新聞情報にもございますけれども、11月13日には島根県で、21日には千葉県、26日には鳥取県、27日には鹿児島県で高病原性鳥インフルエンザH5N1亜型が野鳥から検出されております。鹿児島県出水市は、鶴の飛来地として有名ですが、この鶴から検出されたようでございます。実は、ここの周辺というのは、非常に大きな養鶏地帯でございまして、養鶏の密集地帯でございます。去る平成22年度の流行のときは、島根県から端を発しまして、鹿児島・宮崎を含め、全国9県24農場で約183万羽がインフルエンザにかかっているわけでございますけれども、そのときもこの鹿児島県で1例出たのが出水市でございます。1件の農家で約8,600羽の発生が見られております。

この当時、私もちょっと現地に派遣されまして、鹿児島県の方々と一緒に防疫措置を講じたわけでございますけれども、何せ密集地帯なものですから、県の方々も必死になって対応し、1件で抑えることができたということでございます。ただし、そのときには、鹿児島県の下部の職員の半分以上がその出水市に集結するといった状況でして、もし他のところで出ていたら、これは大変なことになったのではないかと鹿児島県の方もおっしゃっておりました。

動物衛生課としても、今現在の状況を踏まえますと、国内のどこの家きん飼養場で鳥インフルエンザが発生してもおかしくない状況ということで、非常に警戒感を強めまして、関係者への防疫の徹底等について指導しているところでございます。こういったところが昨今の家畜衛生をめぐる状況ということで紹介させていただきました。

本日の審議につきましては、製造販売承認許可として、豚のワクチンが2件、犬の特発性てんかんに係るものが2件、犬のノミ・ダニの駆除剤が1件、牛の発情抑制に係るもの

が1件、計6件ございます。その他に、基準の一部改正が2件、さらに報告事項として2件と、大変盛りだくさんになっておりますけれども、慎重御審議を賜りますようお願い申し上げます。御挨拶とかえさせていただきます。どうぞよろしくお願いいたします。

○明石部会長 どうもありがとうございました。

それでは続きまして、事務局から配布資料の確認及び申請資料作成関与者と利益相反について御説明をお願いします。

○事務局 それでは、お手元にお配りしております配布資料一覧の1枚紙を御覧いただければと思います。本日配布しております資料につきましては、事前送付資料といたしまして、赤の1～9番まで、赤のNo. 1、No. 2がスィムジェンのシリーズです。それから、No. 3が3分冊ございまして、3-1、3-2、3-3ということでエピレス錠、No. 4がペクシオン錠の申請資料でございます。No. 5がブラベクト錠、No. 6がボプリバ、No. 7は、十数枚のプリントになっているかと思いますが、動物用生物学的製剤基準の一部改正についての資料でございます。No. 8が生物由来原料基準の一部改正について、No. 9がゼノシークHDMの資料ということで、こちらは事前にお配りさせていただいているものでございます。

それから、本日の当日配布資料といたしまして、No. 1及びNo. 2-2ということで、中込委員から事前に御提出いただきました御意見のプリントを配布させていただいております。No. 3-4、No. 4-2、No. 5-2が、それぞれいただいた御意見に対する業者等からの回答ということで、エピレス錠、ペクシオン錠、ブラベクト錠の回答のプリントです。資料No. 10といたしまして、横紙ですけれども、動物用医薬品の諮問、承認状況についてというものをお配りさせていただいております。また、後ほど御説明を差し上げます資料のNo. 11ということで、競合品目・競合企業及び申請資料作成関与委員についての24ページのプリントでございますが、こちらをお配りさせていただいております。その他、議事次第等々がございます。

以上の書類、お手元に過不足ございましたら、事務局までお申しつけください。後ほどでも結構でございます。よろしくお願いいたします。

続きまして、本日の審議事項に関する競合品目・競合企業リスト並びに基準の改正等により影響を受ける企業についての説明をさせていただきます。資料No. 11をお手元に御用意ください。こちらの資料で御説明させていただきます。

まず、1枚めくっていただきまして、本日の審議品目の1品目め、スィムジェン r A R

T₂/ER、申請者は一般財団法人化学及血清療法研究所です。競合品目として3つ、日生研株式会社の日生研ARBP・豚丹毒混合不活化ワクチン、共立製薬株式会社のスワイバックコンボBPE、同じく日生研株式会社の日生研ARBP混合不活化ワクチンMEを挙げてきております。この選定理由ですが、競合品目1及び2は、豚丹毒及び豚萎縮性鼻炎に対するワクチンであり、申請製剤と用法が同じためということ、競合品目の3つ目は、豚丹毒に対する主剤は含まれておりませんが、豚萎縮性鼻炎に対するワクチンとしては売上高一番手の製品であるためということでございます。

次のページ以降が申請資料に関する関与委員のリストになってございます。今のところ該当はないということで回答していただいておりますので、割愛させていただきます。

それで、6ページ目をおめくりいただきますと、2品目めであります同じく一般財団法人化学及血清療法研究所のスィムジェンrART₂の競合品目・競合企業リストということで、こちら競合品目を3つ挙げてございまして、最初の2つは日生研株式会社の日生研ARBP混合不活化ワクチンME、日生研ARBP・豚丹毒混合不活化ワクチンでございます。3品目めはゾエティス・ジャパン株式会社のアラディケーターということで、この選定理由ですが、豚萎縮性鼻炎の予防を効能又は効果とするワクチンのうち売上高上位3製剤を選びましたということでございます。

次のページからは同じく委員リストになりますが、こちら特に該当なしということなので、説明を割愛させていただきます。

続きまして、11ページ目のところをめくっていただきますと、本日の審議品目3品目めの共立製薬株式会社のエピレス錠10mg、20mg、40mg及び80mgのシリーズでございます。こちらは、競合品目については1つだけ挙げてございまして、DSファーマアニマルヘルス株式会社のコンセーブ錠25mg、100mgということで、開発中のものについては弊社で把握していないということで1つだけ挙げてきております。この選定理由ですけれども、エピレス錠及びコンセーブ錠とも、有効成分はゾニサミド、対象疾患は犬の特発性てんかんということから、こちらを選定したということでございます。

次のページからは、申請資料作成関与委員リストということで、該当なしということでございますので、こちらの説明は割愛させていただきます。

その次、14ページ目になります。本日の4品目め、ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社のペクシオン錠50mg、100mg及び400mgについては、競合品目をDSファーマアニマルヘルス株式会社のコンセーブ錠の25mg、100mgということで挙げてお

られます。競合理由ですけれども、申請製剤と同様に犬用てんかん製剤であるためということでございます。

次のページからが作成関与委員リストということで、こちらも該当なしということで、説明は割愛させていただきます。

続きまして、17ページ目になります。本日の品目5品目めになりますブラベクト錠のシリーズ、こちらの申請者は株式会社インターベットでございます。競合品目3つ、メリアル・ジャパン株式会社のフロントラインスポットオンドッグ、フジタ製薬株式会社のマイフリーガード、日本イーライリリー株式会社のコンフォティス錠、こちら3つを挙げております。その理由ですけれども、ブラベクト錠の効能又は効果である「犬に寄生するノミ及びマダニの駆除」の効能又は効果があり、かつ、売り上げの高い順に選定したということでございます。

次のページからが関与委員リストになっておりますが、こちらも該当なしということで上がっておりますので、説明は割愛させていただきたいと思っております。

続きまして、本日最後の審議品目となります。申請者はファイザー株式会社ですが、現在名前が変わりましてゾエティス・ジャパン株式会社、こちらの申請品目ボプリバでございます。こちらにつきましては、競合品目はなしということで、その理由ですが、効能及び効果の観点から、市場において競合することが想定される製品はないということです。

次のページから作成関与委員リストになりますが、特に該当はないということでお返事をいただいておりますので、説明を割愛させていただきます。

24ページ目、最後のページになりますけれども、本日、動物用生物学的製剤基準の一部改正についてということで、イリドウイルス病・ぶりビブリオ病、 α 溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチン、水産ワクチンでございますが、こちらに関する製剤基準が変わるとということで、影響を受ける企業として、共立製薬株式会社、一般財団法人阪大微生物病研究会、バイオ科学株式会社が挙がっておりますが、影響を受ける企業ということで、先生方に御回答いただいているものでございます。

競合品目・競合企業及び申請資料作成関与委員の状況については以上でございます。

○明石部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの御説明に御質問・御意見はございますか。

よろしいでしょうか。

それでは、御了解いただいたということにして、ただいまの説明に基づいて、委員の

方々からの申し出状況について御説明をお願いします。

○事務局 それでは、各委員の先生方からのこれらのものに対する申し出状況について御説明させていただきます。

御提出いただきました利益相反に関する御報告を取りまとめました結果、岩田委員におかれましては、動物用一般医薬品調査会の調査会の4番目の審議品目でありますボプリバについて、審議には御参加いただけますが、議決には御参加いただけません。また、本日御参加いただいております参考人の毛利先生におかれましては、審議品目の（3）の原料基準の審議には御参加いただけます。

事務局からは以上になります。

○明石部会長 ありがとうございます。

それでは、後ほどまた御説明いたしますが、岩田先生、そういうことだそうで、よろしくをお願いします。

次に、旅費規程の一部改正に伴う旅程の確認について、事務局から御説明があるそうで、よろしく願いいたします。

○事務局 それでは、委員の先生方の旅費規程の関係で御説明させていただきます。

本年の9月に、他の省庁もそうなのですが、厚生労働省の旅費規程が一部改正されました。その結果、部会委員の旅費支給につきましても、旅程100km未満のところからいらっしゃっていただいております委員の先生方の日当が廃止されまして、交通費については実費を支給することとなりました。これによりまして、今後は、動物用医薬品等部会の開催ごとに委員の先生方の行きと帰りの経路、すなわち自宅もしくは勤務先からこの動物医薬品検査所までの経路につきまして、大変お手数なのですけれども、文書による確認をさせていただくこととなりました。その結果、部会の当日、御出席いただきました委員の席上に、今後は毎回文書を配布させていただきますので、お手数ですが、これに御記載いただきたいと存じます。この紙につきましては、閉会後に回収いたしますので、そのまま席上にお残しいただければと思います。

お手数をおかけいたしまして大変恐縮ですけれども、何とぞ御協力のほどお願い申し上げます。

○明石部会長 ただいまの御説明に何か御質問等ございますか。

特に御発言なければ、審議に入りたいと思います。

まず、審議事項なのですが、本日は、先ほど御説明しましたように、毛利先生に参考人

として御出席いただいております関係上、毛利先生はお忙しい先生ですので、最後の審議事項の（３）動物用生物由来原料基準の一部改正についての審議から入りたいと思います。御説明をよろしくお願いいたします。

○事務局 消費・安全局畜水産安全管理課の山本です。よろしくお願いいたします。

では、お手元に事前配布資料の赤のNo. 8の資料を御用意ください。

本件は、動物用生物由来原料基準の一部改正（案）について御審議いただくものです。本基準ですが、薬事法、法律の名称が「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」と先月25日に変わりましたが、その第42条に基づき定められているもので、改正に当たりまして、薬事・食品衛生審議会の意見を聞くこととされております。本改正案につきましては、既に各調査会における御審議において本部会に上程して差し支えないとの審議結果をいただいております、本日、本部会での御審議をお願いするものです。

まず、1ページ目を御覧ください。1番の現状と課題ですが、（１）動物用医薬品の製造には、牛血清や乳糖等の反すう動物に由来する原料が使用されております。動物用医薬品等に使用できる反すう動物由来物質につきましては、動物用生物由来原料基準の中で反すう動物由来原料基準として基準が定められております。

現行の反すう動物由来原料基準につきましては、平成15年当時のEU医薬品審査庁のガイダンスを参考に、高発生国、高発生国以外の発生国及びBSEの発生のないEU域内の国、並びにそれ以外の国に分類し、原産国の分類ごとに、同ガイダンスの組織のリスク分類を参照し、使用できる反すう動物由来原料を定めております。その後、世界的な飼料規制の強化等によりまして、BSEの発生は大幅に減少しており、反すう動物由来原料基準を定めた当時よりもBSEのリスクが増大している国はないと考えられます。このような状況の中、EU医薬品審査庁においては、数年前に反すう動物由来原料基準の原産国を飼料規制やBSEサーベイランスの実施状況等を科学的に評価した国際基準でありますOIEのBSEステータスに即した分類にガイダンスを改正しております。我が国の反すう動物由来原料基準につきましても、国際基準を踏まえつつ、組織の感染リスクを考慮して見直す必要があると考え、本日御出席いただいておりますプリオン病の専門家で、東北大学客員教授でいらっしゃる、食料・農業・農村政策審議会家畜衛生部会プリオン病小委員会の座長でいらっしゃる毛利先生、及び同小委員会委員でもいらっしゃる動物衛生研究所の横山先生に御意見を伺いながら、本案をまとめさせていただいております。

続きまして、1枚めくっていただきまして、改正案の内容について御説明させていただきます。

まず（１）が原産国についての見直しです。現行の反すう動物由来原料基準のＢＳＥの発生状況に基づく原産国の分類を、ＯＩＥのＢＳＥのステータスであります、無視できるリスクの国、管理されたリスクの国及びステータスのないＯＩＥ加盟国の分類に改めるということを考えております。

（２）が組織に関する見直しですが、ＢＳＥの感染性の程度により分類している反すう動物由来の組織についても、世界的に使用されておりますＷＨＯの伝達性海綿状脳症における組織の感染性の分布に関する報告書や最新の科学的知見を参考に改正したいと考えております。

組織の改正の内容は、４ページの表にお示しさせていただいております。牛由来組織については、人用医薬品で使用できないもの、ＢＳＥの高い感染性が認められた組織、ＳＲＭに該当する組織をクラスⅠ、ＢＳＥの低い感染性が認められる組織や、ＢＳＥの感染性は認められていないけれども、ＰＭＣＡ法で異常プリオンが検出された組織をクラスⅡ、感染性が認められない組織をクラスⅢと分けたいと考えています。緬山羊由来組織については、ＢＳＥが緬山羊に感染することを考慮し、ＢＳＥ及びスクレイピーをカバーする形で設定しております。ＢＳＥの緬山羊での蓄積性に関する報告自体が限られているため、牛におけるＢＳＥの感染性も考慮しております。

２ページ目に戻っていただきまして、２ページの（３）からが、動物用医薬品等に使用できる反すう動物由来原料基準についての御説明となっております。

①が、無視できるリスクの国を原産国とする牛、羊及び山羊のクラスⅠの組織を除く組織に由来する原料。

②が、管理されたリスクの国を原産国とする牛、羊及び山羊のクラスⅢの組織に由来する原料。

③が、無視できるリスクの国及び管理されたリスクの国を原産国とする牛、羊及び山羊のクラスⅡの組織及びクラスⅢの組織に由来する獣脂。獣脂というのは、あまり動物薬では使われないのですが、タローが該当します。

④、全てのＯＩＥ加盟国を原産国とするもののうち、１つが、牛、羊、山羊に由来する獣脂派生物。ステアリン酸やオレイン酸といったかなり精製されているもので、これについては括弧で記載させていただいておりますが、十分な不活化処理をしたもののみ使用を

認めるということとしております。2つ目が、牛に由来するゼラチンということで、牛の皮や骨に由来するもので、一定の不活化処理が行われているものの使用を認める。3つ目が、牛、羊、山羊に由来する毛派生物ということで、ラノリンやビタミンD3などが該当します。これについても、毛には異常プリオンの蓄積もないということで、しかも一定の処理をかけたものの使用を認めるということにしたいと考えております。

(4) としまして、牛、羊及び山羊を除く反すう動物由来原料の使用は全面的に禁止するといった対応をとっていきたいと考えております。

3 ページ目の3. が、反すう動物由来原料基準の遵守の確保となっております。従前のとおり、動物用医薬品ごとに以下の(1)及び(2)の資料等により審査等を行って、反すう動物由来原料基準の遵守を確保したいと考えております。

つまり、本日も御審議いただきます製造販売承認申請の際に、成分及び分量欄、又は製造方法欄に、反すう動物由来原料の名称、由来動物、臓器名を記載していただくとともに、必要な資料を添付していただきまして、それを審査の段階でチェックさせていただく。

(3) のところなのですが、製造販売承認後、つまり市販後におきましては、製造販売業者におきまして製造管理と品質管理の段階で文書等に必要な情報を記録させ、保管させる。あと、反すう動物由来原料の原産国に関する状況とかも常に情報収集して整理していただく。

(4) には、反すう動物由来原料基準の承認事項になりますので、もし違反した場合には、薬事法に抵触するということを記載させていただいています。

(5) が、医薬品メーカーごとに製造管理・品質管理については、毎年1回自己点検をしていただくということになります。また、国も、ここには3年と書いてありますが、5年ごとにGMPの適合性の調査を申請していただきますので、それにより調査するといったことで対応してまいりたいと考えております。

以上で改正案についての御説明となっております。

なお、本改正案につきましては、農林水産省の食料・農業・農村政策審議会家畜衛生部会のプリオン病小委員会の各委員の先生方に本改正案について意見照会をさせていただいております。先生方には、本改正案のとおり改正した場合、反すう動物由来原料を使用した動物用医薬品等が反すう動物に使用されたとしても、反すう動物へのBSEの感染リスクは無視できると考えてよいかについて、専門家の方々から御意見を伺いまして、本改正案のとおり改正して差し支えないとの御意見をいただいております。また、BSEという

ことで、厚生労働省のほうにも事前に情報提供し、本改正案については特段意見なしとの回答をいただいております。また、本日御承認いただけましたら、次は食品安全委員会のほうでも御審議いただく予定となっております。

以上で説明を終わらせていただきます。

○明石部会長　ありがとうございました。

それでは、毛利参考人に御出席いただいておりますので、ただいまの説明はかなりかた苦しい説明だったので、できればもう少しかみ砕いてわかりやすく状況を説明していただけるといいかなと思いますので、よろしくお願いします。

○毛利参考人　動物用医薬品に使用される動物用生物由来原料基準は、先ほど事務局から御説明がありましたように、平成15年にEUの医薬品審査庁の基準をもとに分類されております。今回はWHOのTables on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies、アップデート2010年を参考に、分類そのものも4から3に直してリニューアルされております。具体的には別紙1に示されております。

これらの改正案につきましては、これも事務局からの御説明のとおり、11月17日に私も所属しております農林水産省食料・農業・農村政策審議会の家畜衛生部会プリオン病小委員会の委員に照会がまいりました。細かい点について委員の先生方の意見が取り入れられております。全体といたしましては、原材料におけるBSEのリスクと、この原材料を使った医薬品製造のプロセスによってBSEのリスクが下がることを細かく評価されております。原材料が使用される際にBSEの強い感染性が認められる臓器由来、例えば脳とか脊髄とかのSRMの使用は否とするといった内容であること、それからOIEのステータスに応じた規制がとられているということから、BSEのリスクそのものが無視できるほど小さいのではないかと評価できると思います。

さらに、大変重要なことは、これらの基準の遵守について実行できるかどうかということとありますが、そのリスク管理については資料の大きな3に示されております。この改正後のリスク管理も十分に確保されるという内容になっていると思われます。

以上でございます。

○明石部会長　ありがとうございました。

それでは、ただいまの御説明に御質問・御意見等ございますか。特にございませんか。

それでは、承認ということでよろしいでしょうか。

御承認いただきました。

○事務局 ありがとうございます。

では、原案のとおり、薬事分科会に御報告させていただきます。ありがとうございます。

○明石部会長 次に、審議事項（１）に戻りたいと思います。動物用生物学的製剤調査会関係の①のスィムジェン r A R T₂/E R、それから②スィムジェン r A R T₂、製品が非常によく似通っていますので、あわせて御説明をいただきたいと思いますが、本日は池田委員が御欠席なので、事務局から直接御説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、始めさせていただきたいと思います。赤のNo. 1 の資料をお手元に御用意をお願いいたします。

赤のNo. 1 の初めのタグを開いていただきまして、審議経過票というタグをお願いいたします。こちらの審議経過票をもって説明いたします。

１、販売名ですが、スィムジェン r A R T₂/E R、申請者は一般財団法人化学及血清療法研究所でございます。

４番の成分及び分量ですが、主剤としまして、組換え大腸菌で産生される無毒変異型パスツレラ・ムルトシダ皮膚壊死毒素、組換え大腸菌で産生される無毒変異型ボルデテラ・ブロンキセプチカ皮膚壊死毒素、組換え大腸菌で産生される豚丹毒菌欠損型表層防御抗原、こちらの３つの組換えコンポーネントを含む豚用のワクチンでございます。アジュバントとしましては、水酸化アルミニウムゲルを用いてございます。

５番、用法及び用量ですが、「妊娠豚に対し、２ｍＬを分娩前４～６週及び２週前後の２回筋肉内に注射する。次の分娩からは２ｍＬを分娩前２週前後の１回、筋肉内に注射する。子豚（１ヶ月齢以上）には、１ｍＬを２回、３～４週間隔で筋肉内に注射する」でございます。

６、効能又は効果ですが、豚丹毒の予防並びにボルデテラ・ブロンキセプチカ及び毒素産生パスツレラ・ムルトシダの混合感染又はそのいずれかの菌の感染による豚の萎縮性鼻炎の予防でございます。

続きまして、後ろのほうの資料概要と書かれたタグをめくっていただきまして、概要の７ページ目をお願いいたします。概要の７ページ目に比較の表がございます。表概 1.4.2.1、申請製剤とスィムジェン r A R T₂との比較でございます。この表は、今回の申請者が製造している２種混合ワクチンとの比較表です。左側が今回の申請製剤、右側が承認製剤であるスィムジェン r A R T₂でございます。成分及び分量の欄を御覧いただきまして、右側、既承認のワクチンでございますが、こちらはパスツレラとボルデテラの皮

皮膚壊死毒素を無毒化したトキシイドワクチンであるのに対しまして、今回申請の左側の製剤は、組換え技術を利用して無毒変異型にした皮膚壊死毒素を用いてございます。また、左側の申請製剤のもう一つの成分、豚丹毒の成分については、申請者は生ワクチンの承認を持っていますが、今回申請製剤では、組換え技術により菌の表層防御抗原を成分に用いてございます。

ページを戻っていただきまして、4ページをお願いいたします。4ページの下に豚のライフサイクルについての図がございまして、この図は、繁殖母豚が種豚農家で出生し、コンベンショナル農場で分娩を行うライフサイクルが描かれてございまして、左側から、種豚農場における子豚の時期やコンベンショナル農場へ出荷された後に萎縮性鼻炎、ここではARワクチンと表記されておりますが、この2種混合ワクチンが接種される使用例が上向きの矢印で示されてございまして、また、申請製剤のもう一つの成分である豚丹毒ワクチンはこのARワクチンと同時期に使用される機会があるということから、ワクチン接種の省力化と豚へのストレスの軽減を期待し、今回3種混合ワクチンが開発されてございまして。

続きまして、概要の14ページをお願いいたします。概要の14ページ、一番上の1.5、申請品目の必要性等がございまして、このページの中段あたりに①～⑤で本製剤の特徴がまとめられてございまして、ここでは全て紹介はいたしません、例えば①の中段あたりから、これら3種の組換えコンポーネントのみのワクチンは我が国のみならず海外を含めても初めての製剤であること、③、従来の豚丹毒生ワクチンはSPF豚等への使用制限がございましたが、この組換えコンポーネントワクチンはSPF化が進んでいる種豚農場でも安全に使用が可能であること、⑤、〇〇〇による生産量は〇〇〇で、効率的な製造が可能であることなどの特徴がございまして。

以上、本申請製剤は、新しい有効成分である組換えコンポーネント成分から成るワクチンであることから、本日は新有効成分含有動物用薬品として御審議いただくものでございます。

続きまして、概要の185ページをお願いいたします。概要書の185ページ、こちらは安全性に関する試験でございまして、中段あたりの5、試験群の設定でございまして、今回用いた試験は、対照群は生理食塩水を20mL投与、常用量群は、KD-367というのが申請製剤ですが、こちらを2mL、高用量群はその10倍量である20mLを接種した各群を用意しております。各群とも豚3頭ずつ用いておりまして、こちらは妊娠豚、妊娠2ヶ月齢のものを用いてございまして、ワクチン接種は、3週間隔で2回、さらにその8週後に1回の計3回を注

射してございます。

続きまして、概要の201ページ目をお願いいたします。ページ中段よりやや下に「以上のことから」ということでまとめが記載されておりますが、「KD-367の常用量群を妊娠豚の筋肉内に注射することで、投与部位筋肉に肉眼的及び病理組織学的に軽度の反応が認められたものの、組織反応の修復を示唆する組織変化も伴っており、さらには、その他体温及び体重の変化、一般状態及び分娩並びに産子におけるKD-367の投与に起因すると考えられる影響は認められなかったことから、生体に与えた影響は軽微と考えられ、本剤の臨床応用における安全性に問題はないものと結論した」とされてございます。

続きまして、232ページ目をお願いいたします。232ページからは、薬理試験の成績が記載されてございます。232ページの一番下、群わけの表を御覧ください。こちらは、パスツレラの最小有効抗原量を調べた試験でございます。①、②、③は、パスツレラの毒素を〇〇〇/mL、〇〇〇/mL、〇〇〇/mLと量を増やして投与、免疫した群を用意してございます。④は、免疫をしない非接種対照、⑤は、非免疫で、かつその後の攻撃を行わない群でございます。

続きまして、概要の234ページをお願いいたします。234ページの下の方にPm毒素中和抗体測定成績がまとめられてございます。こちらが一番左側に先ほど説明した①～⑤の各群が記載されておまして、右から2番目の死亡というところを御覧ください。こちらは、攻撃後、強毒株で攻撃した後の状態を観察したものでございますが、免疫した①、②、③の群では死亡は認められておりませんが、④では死亡を認めております。また、この攻撃菌は豚の鼻甲介の萎縮を発症する菌でございますが、そちらについて評価したところ、1という軽度の症状は認められておりましたが、高度の萎縮は認められておりません。また、⑤の攻撃も何もしていない群でも1という症状を認められておまして、このため、軽度の萎縮というのは毒素の攻撃のみに起因するものかどうかは判断できないと考察されておりましたが、特にこの1という軽度の反応は問題ないと判断してございます。

以上の結果から、抗原量〇〇〇/mL以上において、毒素攻撃による死亡を予防することが確認されております。また、免疫後の抗体価の成績から、より高度の中和抗体価を産生するということも含めまして、〇〇〇/mLを本申請製剤の抗原量として設定してございます。こちらの成績はパスツレラの成績でございますが、同様にボルデテラと豚丹毒についても、攻撃試験の成績から有効抗原量が決定されております。

続きまして、概要の266ページをお願いいたします。266ページからは、臨床試験の成績

が記載されてございます。臨床試験は、妊娠豚を用いた試験と1ヶ月齢以上の子豚を用いた試験の2つの試験が行われております。これから、妊娠豚を用いた試験成績を用いて、臨床試験の概要を説明いたします。

概要の286ページをお願いいたします。286ページの中段やや下に、試験に用いた群の説明がございまして、一番左側、施設A、Bの2つの農場で臨床試験が行われております。また、上段の左から、KD-367群が申請製剤、NC-001群が生理食塩水を打った陰性対照、PC-001群が既承認ワクチンでございましてスィムジェン[®] rART₂を用いた陽性対照群、この3つを置いてございまして、各群には妊娠豚を30頭前後用いておりまして、そこから生まれてきた新生豚についても評価を行ってございまして。

続きまして、295ページをお願いいたします。295ページの上の表概14.1.9.3.5.1.1.1ですが、こちらはパスツレラの毒素の中和抗体を測定したものでございまして。抗体価の測定時期は、ワクチンを接種した時点3点、こちらはV1、V2、V3と記載がございまして。その他、1回目と2回目の分娩後3～4週目の合計5ポイントで抗体価を測定してございまして。評価基準は、1回目と2回目の分娩時点での評価が行われています。1回目の分娩での評価基準ですが、1回目のワクチン接種V1の時点で抗体価2倍未満のものは、1回分娩後の抗体価が2倍以上である場合、有効と判断いたします。また、V1の時点で抗体価が2倍以上の場合は、分娩後の抗体価がV1の抗体価よりも同等以上である場合、有効と判断することになっております。同様に2回目の分娩の評価もV3時点での抗体価によって層別し、評価してございまして。この判定基準に従って判定した場合、本ワクチンは有効と判断されてございまして。こちらはパスツレラの成績ですが、同様にボルデテラと豚丹毒についても抗体価で評価され、有効と判断されてございまして。

続きまして、概要の298ページをお願いいたします。298ページの下の方、14.1.9.3.5.2.1.1をお願いいたします。先ほど説明したのは母豚の抗体応答を評価したものでございまして、こちらはその母豚から生まれてきた子豚の抗体価を評価したものでございまして。判定基準は、分娩直後及び3～4週目の平均抗体価が2倍以上、かつ抗体陽性率が80%以上の場合、有効と判断いたします。この基準に従って判断した場合、いずれも抗体価2倍以上、そして陽性率は100%となっておりましたので、有効と判断されております。同様に、ボルデテラでも子豚の抗体価は有効と判断されてございまして。

続きまして、308ページをお願いいたします。308ページの下の方に、14.1.10.2、安全性という部分がございまして。安全性の判断基準は、「有害事象の発現頻度及びその内容

から、安全性を評価する。治験薬と有害事象との間の因果関係について、治験薬との因果関係が否定できない反応を副反応として評価する」でございます。「A施設及びB施設共に、被験動物の一般状態及び臨床症状に治験薬投与によると考えられる異常は認められず、注射局所の観察、分娩観察にも、治験薬投与によると考えられる異常は認められなかったことから、妊娠豚に対する安全性が確認された」とございます。

以上、臨床試験において本剤の有効性及び安全性が確認されてございます。

ここで最初のタグに戻っていただきまして、審議経過票を御覧ください。審議経過票の7番、動物用生物学的製剤調査会審議結果でございます。平成26年10月23日に開催されまして、「本申請については、承認の可否に関する事前の調査審議を終了し、動物用医薬品等部会に上程して差し支えない。なお、再審査期間は、新有効成分含有動物用医薬品ということで6年とする」となっております。

ここでさらに最初の表紙のページに戻っていただきまして、申請製剤の比較表というところを御覧ください。今説明いたしましたのは、この表の左側のスィムジェン r A R T₂ / E Rでございます。そして、本日お配りしております資料番号No. 2は、この右側のスィムジェン r A R T₂でございます。この2つの違いは、主剤の2つは全く同一でございますが、3つ目の豚丹毒菌が含まれていない2種混合ワクチンでございます。その他の添加剤も同一でございます。また、効能・効果は、豚丹毒の予防が欠けている部分以外は同一でございます。また、用法及び用量は同一でございます。また、使用制限期間を設定しないということも同一でございます。次のページ、安全性に関する資料及び臨床試験に関する成績に関しても特段の問題はなく、先ほど説明しました3種混合ワクチンと同様の有効性及び安全性が確認されております。このようなことから、本日はこのNo. 1とNo. 2の3種と2種の混合ワクチンについて、同時に御審議をお願いしたいと考えてございます。

以上が申請資料の説明でございますが、続いて、事前に委員の先生からの御意見をいただいておりますので、そちらについても御紹介と御回答を申し上げたいと思います。本日お配りしました黒のNo. 1及び2-2という1枚紙をお手元に御用意をお願いいたします。資料番号1及び2-2ですが、事前に提出いただいた御意見ということで、本日御欠席の中込委員より事前に御意見をいただいております。意見について読み上げさせていただきます。

まず品目名No. 1、スィムジェン r A R T₂ / E Rですが、申請書の19ページ他にございますが、リン酸塩緩衝液成分などに、「リン酸水素ナトリウム」、「リン酸水素ナトリウ

ム水和物」と記載があります。「リン酸水素ナトリウム」は「リン酸水素二ナトリウム」と思われますので、正確な表示のほうがよいかと思います。「リン酸カリウム」では正確な表示になっています。さらに、水和物の場合、水の入っている数が異なる場合がありますので、一水和物、十二水和物等、数を入れたほうが正確な表示となります。後段には「硫酸マグネシウム七水和物」や「塩化カルシウム二水和物」という記載があります。

こちらに関して、事務局より御回答申し上げます。恐れ入りますが、申請書（写）というタグを開いていただきまして、19ページ目をお願いいたします。申請書の19ページの下の方に「別紙規格3 リン酸緩衝食塩液（PBS）」という記載がございます。各成分が書いてございますが、その一番上に「薬添規 リン酸二水素ナトリウム」という記載がございます。事前にいただいた御意見では「リン酸水素」と御指摘いただいておりますが、申請書では「リン酸二水素」になってございまして、こちらは薬添規、すなわち医薬品添加物規格に記載されている成分でございます。この薬添規では、二水和物が規定されてはございますが、この規格では「リン酸二水素ナトリウム」という名称になってございます。事務局としましては、この規格と成分名のセットでものが特定できるため、本記載で問題ないと判断してございます。

また、2点目の「リン酸水素ナトリウム水和物」でございますが、申請書の19ページの別紙規格3では2つ目に記載がございます。こちらは日本薬局方の規格のものをを用いてございます。日本薬局方では、リン酸水素ナトリウム水和物は十二水和物と規定されてございます。そのため、規格が日本薬局方と規定されて、十二水和物と特定できるため、この記載で問題ないと判断してございます。

ただし、23ページ目をお願いいたします。23ページの付記10、〇〇〇というのがございます。こちらの成分の上から3つ目に同様に「リン酸水素ナトリウム水和物」という記載がございます。こちらに関しては、単に「リン酸水素ナトリウム水和物」と記載されておりまして、この場合、十二水和物かどうか特定できませんので、この記載については修正することについて申請者の確認をとりました。その修正については、後日事務局で確認いたします。また、この対応につきましては、中込委員の了解を事前に得ております。

以上で御意見について説明いたしました。以上、御審議のほどよろしくお願いいたします。

○明石部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの御説明について御質問・御意見をお願いいたします。

豚丹毒と、それから萎縮性鼻炎の組換え抗原によるコンポーネントワクチンの申請ですが、いかがでしょうか。

特に御質問等はありませんでしょうか。御発言がないようですと、承認ということによろしいですか。

それでは、まずスイムジェン rART₂/ERについて、承認ということによろしいですか。

御承認いただきました。

それでは続きまして、スイムジェン rART₂について、同様に御承認ということによろしいですか。

では、両製剤とも御承認いただきました。

○事務局 ありがとうございます。

承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。なお、再審査期間は、新有効成分を含有する動物用医薬品ということで、6年といたします。

○明石部会長 ありがとうございます。

それでは続きまして、動物用一般医薬品調査会関係のエピレス錠10mg、20mg、40mg及び80mgについて、動物用一般医薬品調査会の野上先生、御説明をよろしくお願いします。

○野上委員 エピレス錠は、共立製薬株式会社から申請された、ゾニサミドを有効成分とし、犬の特発性てんかんに伴う発作の低減を効能又は効果とする錠剤です。本申請製剤は、平成26年8月6日及び同11月6日に開催された動物用一般医薬品調査会における事前の審議を終了し、本部会に上程されるものです。

なお、調査会審議の結果、再審査期間は新有効成分含有動物用医薬品ということで6年、ゾニサミド原体及び製剤は劇薬に指定することが妥当と判断されました。

詳細につきましては、事務局から説明があります。

○事務局 それでは、審議資料赤のNo. 3-1とNo. 3-3をお手元に御用意ください。主にこの2冊を用いまして御説明申し上げます。

まず、3-1をお開きください。表紙をめくっていただきまして、審議経過票を御覧ください。本品目は、ただいま御説明がございましたが、共立製薬株式会社から申請されましたエピレス錠でございます。用量によりまして4製剤が設定されておりまして、それぞれ10mg、20mg、40mg、80mgとなっております。説明の上では4製剤をまとめましてエピレス錠とさせていただきます。

成分及び分量でございますけれども、主剤といたしましては、御紹介いただきましたようにゾニサミドでございます。

1枚ページをめくっていただきまして、次の3ページでございますけれども、効能・効果は、犬の特発性てんかんに伴う発作の低減でございます。

用法及び用量は、この1ページ戻った2ページ目でございますが、本剤の投与は体重2.0kg以上の犬を対象とし、体重1kgあたり、ゾニサミドとして2.5～15mgを1日2回、食餌と共に投与、投与後直ちに給餌、食後直ちに投与、のいずれかで経口投与する。投薬中は1～6週間毎を目安にモニタリングとして臨床症状（発作又は副作用）の間診、生理学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血清中ゾニサミド濃度測定（定常状態最低血中濃度）を行い、これらを指標に適宜投与量を増減する。この投与量につきましては、以下のような記載がなされておりまして、これを参考として適宜増減ということで投与する製剤でございます。

それでは、こちらのほうは少し置きまして、資料No. 3－3をお手元に御用意ください。表紙からめくっていただきまして、2つ目の青いタグ、「概要」と書かれているタグをお開きください。目次の裏に隠れておりますけれども、「起源又は開発の経緯」というタグをお開きいただきまして、25ページをお開きください。犬の特発性てんかんを対象とする本剤でございますけれども、てんかんにつきましては、大脳神経細胞におきまして電気的な興奮が過剰に起こることによって起こるとされております。ヒトにおきましても非常に重篤な疾患でございます、非常に問題となっている疾患でございます。犬に関しまして、それが今まであまり治療の対象となつてこなかった部分もございますけれども、一部臨床におきましては、やはりそれほど珍しくない症例として、治療の対象となつていると聞いております。

その次のページ、26ページをめくっていただけますでしょうか。ここに特発性てんかんの発生状況ということでございますけれども、平均しますと、全体で、ここにございますように、1～2%の犬はてんかんを有すると言われております。また、その好発犬種というものがあつて、好発犬種になりますと8%を超えるという報告もあるようでございます。

こういった犬の特発性てんかんに対しましてこれまでどういう臨床の対応があつたかと申しますと、次の27ページになりますけれども、主にヒト用の製剤等を用いまして臨床現場では治療がなされてきております。先ほど申しましたように、てんかんは脳の神経細胞

の電氣的な興奮が過剰に起こることによって発現いたしますので、主に脳の神経の興奮を抑えるといった薬がいろいろ使われております。中段にございますけれども、古くからありますようなフェノバルビタールもしくはプリミドンのようなものが用いられてきております。その他、現在でも用いられておりますけれども、臭化カリウムのようなものも一応てんかんに有効であるということで、現在でも臨床現場で使われているようでございます。その後、ここ十数年ぐらいの傾向ではございますけれども、本剤のようなゾニサミドもしくは他の抗てんかん薬がヒトで次々と承認されてまいりまして、動物の臨床現場におきましてもこれらを用いた治療が行われてきていると聞いております。

続きまして、30ページをお開きください。本剤の有効成分であるゾニサミドでございませうけれども、その薬理作用は、一応形式的にはNaチャンネルとかCaチャンネルの阻害によりまして過剰な興奮を抑制するとされておりますけれども、現在のところ詳しい薬理作用については正確に解明されていないということが現状でございます。しかしながら、ヒト用での抗てんかん薬としての実績その他を踏まえまして、抗てんかん薬としての有用性につきましては、ヒトのほうでも一定の評価がなされているものでございます。

33ページをお開きください。人体用医薬品のゾニサミドの使用状況ということでございますけれども、同じゾニサミドを有効成分とするヒト用の医薬品としてエクセグランというものがございます。こちらが今まで犬の臨床現場でも多用されてきたと聞いております。

なお、動物薬といたしまして、このほどコンセーブ錠というものがDSファーマアニマルヘルス株式会社から承認されましたが、こちらのほうが同じゾニサミドを有効成分とする抗てんかん薬でございます。本申請につきましては、その審査中に申請されたものでございますので、また内容、用法・用量等に若干の違いがありますことから、本品目につきましても新有効成分含有医薬品として審査されております。

続きまして、37ページをお開きください。このように、臨床現場ではてんかんという疾患は実はそれほど珍しい疾患ではないわけでございますけれども、今まで動物用の医薬品として承認されたものは、コンセーブ錠が承認されるまではなかったわけでございます。そういったことから、この動物薬として抗てんかん薬が承認されますと、広く抗てんかんの治療が行われてくるということは予想されるわけでございます。そういったこともございまして、この承認審査に当たりまして、申請者から獣医師向けの抗てんかん薬もしくはてんかんという疾患に対して、会社としては広く解説文書の作成を受けております。こちらは東京大学の松木先生に御監修いただきまして作成されたものでございますけれども、

次のページ、38ページからずっと続いております、これが解説文書そのものでございます。このように、てんかんの疾患の診断もしくは抗てんかん薬の選択等、幅広い範囲にわたって添付文書でカバーし切れない部分の情報提供をすることを企画しているものでございます。

以上のような特徴を持ちます本剤でございますけれども、本資料の最後、添付資料目次というところをお開きください。最後の薄いところでございます添付資料の目次でございますけれども、本申請は今申し上げましたように新有効成分含有動物用医薬品として申請されております。そのため、この添付資料目次でございますような起源又は開発の経緯、ずっと順番にめくっていただきまして、物理的・化学的試験、製造方法、安定性に関する試験、安全性に関する試験、薬理試験、吸収等試験、薬物動態に関する試験でございますが、その他臨床試験に関する資料がフルセット添付されて、事務局のほうで審査を行ってまいりました。

また、最後のページに「継続して実施する臨床試験」とございますけれども、てんかんという疾患は、一度抗てんかん薬を投与し始めますと、その発作を抑えるために継続して投与が必要になる製剤でございます。そのため、臨床試験を終了した時点で、薬をやめる、または変えてしまいますと、そこでてんかんの発作が再発するといったリスクがございました。そのようなことから、この申請に係る臨床試験を終了した後、申請に係る臨床試験に入った症例につきましては、長期的な安全性等を評価することを名目といたしまして、継続して臨床試験を行いまして、試験薬の臨床現場への供給を継続して行っております。

それでは、この中で主要な試験となります臨床試験につきまして、簡単に御紹介申し上げます。上のほうの8番の「臨床試験」と書かれているタグをお開きいただきまして、382ページをお開きください。本申請に添付されております臨床試験でございますが、国内で行われた臨床試験でございます。国内で基本解析対象といたしまして、68症例を対象といたしまして行われております。治験のデザインは、多施設共同・非盲検単群前後比較試験でございますけれども、疾患の重篤性等から対照群が置けないといった事情がございました。また、この時点では動物薬で承認されているものはございませんでしたので、本剤投与の単群のみでの試験を行っております。組み入れ基準といたしましては、特発性てんかん、発作を引き起こす原因が他に認められないもの、単純にてんかんのみの症状にあるようなてんかんを起こしている犬ということで組み入れを行っております。

有効性評価といたしましては、その下にございますけれども、発作の頻度を集積するこ

とによりまして、その頻度が投与前の値と比べまして有意に下がることを一つの指標といたしまして臨床試験を行いました。

結果でございますけれども、その次のページ、383ページをお開きください。試験成績のところでございますけれども、有効性といったしましては、総合有効率としては95.3%、その中でも低頻度かつ単発の発作を呈する犬といたしましては100%、また比較的重篤なものでは94.7%の有効率が得られております。安全性につきましては、本剤と因果関係があるものにつきましては、嘔吐、流涎、軟便、食欲低下、興奮、震え、跛行、活力低下、おのおの1症例が観察されております。しかしながら、いずれも本剤の有用性に比べまして、認容性は十分あると判断されております。

それでは、3-1の資料の審議経過票にお戻りください。めくっていただきまして審議経過票の4ページをお開きください。以上の資料につきまして、事務局審査を経まして、平成26年8月6日に開催されました動物用一般医薬品調査会におきまして御審議いただきました。その結果、本調査会におきましては、下にありますような3項目の件につきまして御指摘いただきまして、継続審議とされました。

継続審議の内容は、1つ目は、ゾニサミドの環境運命について説明することということでございます。その上で、排泄を介して主成分が環境中に放出された場合の対策を講じることということでございます。この趣旨といたしましては、環境中に放出されたものが、その排泄物を介して人に対する暴露についての懸念ということで承っております。

2番目といたしましては、「使用上の注意」に本剤を割錠しない旨を記載するということでございます。こちらの趣旨といたしましては、割錠の際に出ます粉末を吸入したりすることによりまして使用者が暴露するというのを懸念されてのことでございます。

3番目、「使用上の注意」に「小児にはこの薬を取り扱わせないこと」等も、この薬の安全性等を考慮してのことと存じております。

いずれも、本剤ゾニサミドにつきましては、催奇形性が認められている有効成分でございます。そういったことを考慮して御指摘いただいたものでございます。

これにつきまして、以下のように申請者からは対応がなされております。環境中運命等につきまして御説明いただいたことに加えまして、排泄物については可能な限り回収することといった措置をとるという案が示されております。また、仮に排泄されて回収されなかったと想定されるものに関しましては、環境を介してヒトに対する暴露に対する影響というのはそれほど大きなものではないとの趣旨の回答がなされております。

なお、「使用上の注意」に対する記載につきましては、適切に整備することが提案されております。

以上のような回答をもちまして、平成26年11月6日の同調査会におきまして再度御審議いただきました結果、本部会に上程して差し支えないとの結論をいただきました。指摘事項につきましては、飼い主の方に対するお願い文書ということについて、記載につきまして再度整備する旨の御指摘をいただいております。

なお、本剤ゾニサミド原体及び製剤につきましては、劇薬に指定すること、再審査期間は6年とする旨の審議結果をいただいております。

なお、本品目につきましても、本日御欠席の中込委員より事前に御質問をいただいております。当日配布資料でございますけれども、黒のNo. 3－4の資料をお開きください。大きく「指摘事項及び回答」と真ん中に書いておりますが、こちらのほうで記載整備、恐らくは誤記と思われますけれども、こちらにつきまして御指摘いただいたものでございます。これにつきまして、申請者からは誤植であるということで訂正をする旨の回答がなされておまして、中込委員からも了承する旨の御回答をいただいております。

事務局からの説明は以上でございます。よろしく御審議をお願いいたします。

○明石部会長　ありがとうございました。

それでは、ただいまの御説明に御質問・御意見を申し上げます。犬の特発性の抗てんかん薬だそうですが、いかがでしょうか。

特に御発言等はありませんか。それでは、承認ということでよろしいでしょうか。

それでは、御承認いただきました。

○事務局　ありがとうございました。

それでは、本剤につきましては、承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。なお、再審査期間は新有効成分を含有する動物用医薬品ということで6年、ゾニサミド原体及び製剤は劇薬に指定することといたします。ありがとうございます。

○明石部会長

それでは続きまして、動物用一般医薬品調査会関係の2番目、ペクシオン錠50mg、同100mg及び同400mg、これについて、調査会の座長の野上先生、御説明をお願いします。

○野上委員　ペクシオン錠は、ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社から申請された、イメピトインを有効成分とし、犬の特発性てんかんにおける全般発作の発作頻度の軽減（ただし、発作重積及び群発発作を除く）を効能又は効果とする錠剤で

ございます。本申請製剤は、平成26年11月6日に開催された動物用一般医薬品調査会における事前の審議を終了し、本部会に上程されるものです。

なお、調査会の審議の結果、再審査期間は新有効成分含有動物用医薬品ということで6年、イメピトイン原体及び製剤は劇薬に指定することが妥当と判断されました。

詳細につきましては、事務局から説明があります。

○事務局 それでは、赤のNo. 4の資料をお手元にご用意ください。

表紙をおめくりいただきまして、審議経過票、最初のを御覧ください。本品目は、ベーリンガーインゲルハイムベトメディカルジャパン株式会社より承認申請されましたペクシオン錠でございます。用量違いによりまして、50mg、100mg、400mgがございます。以下の説明につきましては、まとめましてペクシオン錠とさせていただきます。

本剤ペクシオン錠につきましては、主剤はイメピトインと称されるものでございます。

1ページめくっていただきまして、2ページ目の真ん中あたりでございますけれども、効能又は効果は、犬の特発性てんかんにおける全般発作の発作頻度の軽減（ただし、発作重積及び群発発作を除く）とされております。

用法及び用量につきましては、前ページからまたがっておりますけれども、初回推奨用量は、体重1kg当たりイメピトインとして10mg/回の1日2回投与であり、およそ12時間間隔で経口投与する。1週以上経過しても症状が改善されない場合は、獣医師による診察を行う。十分な効果が得られていないと診断された場合は、現投与量の50%～100%ずつを目安として、体重1kg当たりイメピトインとして30mg/回の1日2回投与を限度に投与量を増量する。体重に合わせて正確な用量を投与するため、錠剤は中央の割線で二分割することができるということでございます。この投与につきまして、以下のような投与量の換算表がついております。

それでは、後のほうでございますけれども、オレンジ色の「概要書」と書かれているタグをお開きください。概要をずっとめくっていただきまして、1－3ページをお開きください。本剤ペクシオン錠は、さきに御審議いただきましたエピレス錠と同様に、犬の特発性てんかんを効能又は効果とする製剤でございます。先ほどのエピレス錠につきましてはゾニサミドを有効成分とするものでございましたけれども、本剤イメピトインにつきましてはこれとは若干異なった作用機序等を有するものでございます。

てんかんの詳細につきましては、先ほど御説明申し上げましたので、こちらのほうにつきましては割愛させていただきます、本剤の作用機序等につきまして若干御説明申し上

げます。

1－3 ページに模式図がございすけれども、この模式図の中では、先ほどのゾニサミドにつきましては、このカルシウムチャンネルもしくはナトリウムチャンネルのほうを阻害するといったものが考えられていたものでございすけれども、本剤イメピトインにつきましては、それとは違いまして、抑制系の神経のほうを賦活化させる目的でGABA_A受容体を賦活化させる、いわゆるベンゾジアゼピン結合部位にこれが付きまして、それを賦活化させる作用を持っております。端的に申し上げますと、抑制系の神経を賦活化させることによりまして過剰な神経の興奮を抑えるといった作用機序を持ったものでございす。

このベンゾジアゼピン受容体結合部位と申しますのは、この名のとおりベンゾジアゼピンという一連の系統の薬がございす。てんかんで用いられておりますようなジアゼパムもベンゾジアゼピン系でございす。ヒト用の医薬品といたしましては、抗うつ薬、睡眠導入薬等として使われているものでございすけれども、これと全く同じ結合部位に結合することによって神経の興奮を抑えます。ただ、違いますところは、本剤の有効成分イメピトインにつきましては、この受容体の部分的な作動薬、つまり完全作動薬ではなくて部分的に抑制するというのが本剤の特徴でございす。それによりまして、過度の鎮静や睡眠等を起こさずに、効果的に過剰な神経の興奮のみを抑えるということを意図して製剤が設計されているものでございす。

こういった製剤設計によりまして、抗てんかん薬としての効力といたしましては比較的穏やかな部類に属するものでございすけれども、それと引きかえに、他の抗てんかん薬に比べますと、副作用等につきましても穏やかで、継続して投与ができるということの特徴としているものでございす。

本剤につきましては、ヒト用として用いられた製剤はございせん、本邦におきましては動物用としてもヒト用としても初めての有効成分でございす。また、海外におきましては、これまでヨーロッパ等で承認されて使用された実績がございす。

以上のような本剤でございすけれども、最後に添付資料一覧表がございす。こちらをざっと御覧いただければと思います。本剤は、新有効成分含有動物用医薬品でございすので、起源開発の経緯、今御紹介したものの他、物理的・化学的試験、製造方法、安定性試験、その他毒性に関する試験の一連のものが添付されております。また、安全性試験、薬効薬理試験、吸収等試験、その他臨床試験に関する試験資料が添付されてきております。この中で臨床試験に関しましては、海外における臨床試験と国内における臨床試験の2試

験が添付されております。本御説明に関しましては、この臨床試験につきまして簡単に御説明申し上げます。

概要のほうにお戻りいただきまして、今お開きいただいているところから若干戻っていただく形でございまして、14-12ページをお開きください。こちらに海外で行われました臨床試験の概要につきまして説明がございします。試験が行われた場所はドイツでございしますけれども、陽性対照としてフェノバルビタールを設定いたしまして、並行群間無作為化盲験試験としてデザインされております。症例数といたしましては29施設226頭を用いて試験を行いまして、被験薬群には116頭が割り当てられてございします。投与期間は20週間でございします。

ちょうど真ん中あたりでございしますが、有効性評価は評価期間中の各個体の発作の頻度を主要評価項目としております。評価期間は登録開始から8週間後からの12週間でございします。この回数から1ヶ月当たりの平均発作頻度を算出しております。

その下の段落にございしますけれども、結果につきましては、統計検査の結果、対照薬に比べまして非劣性であるとの結果が得られております。また、ベースライン、つまり投薬前、本剤による治療に入る前の発作頻度に比べまして50%以上発作が低下した症例の割合を比較したのによりますと、本剤投与群では75%に対しましてフェノバルビタール投与群では83%、ほぼ同等と考えてよいかといった数字が得られております。

有害事象といたしましては、下から5行目ほどにございしますけれども、傾眠／鎮静、多飲、多尿、食欲増進及び活動過剰ということが見られておりました。これらにつきまして、本剤の薬理作用によるものも多いのでございしますけれども、おおむね本剤を投与するに当たりまして問題となるような症例とは考えられず、認容性は良好と考えられました。

続きまして、14-44ページをお開きください。日本国内で行われた臨床試験でございします。治験の概要につきましては、(1)の治験概要のところから記載してございしますけれども、実施施設として73施設を登録したのでございしますけれども、組み入れられた頭数といたしましては30頭にとどまっております。有効性の評価につきましては、このうち20頭が有効性評価に用いられました。

有効性の評価項目につきましては、この章の真ん中あたりでございしますけれども、全般発作の回数が投与前値、ベースライン値の50%以下に減少し、かつ群発発作等が認められないような場合に有効としております。

その結果は、そのすぐ下あたりでございしますけれども、有効性評価が可能であった20症

例のうち、有効症例は16症例、有効率は80%でございました。投与期間中に認められた有害事象は、嘔吐が2症例、下痢、腰痛、死亡、掻痒及びふらつきなどの歩行異常がおのおの1症例見られておりました。このうち被験薬の投与と因果関係があると認められたものは、歩行異常でございました。これにつきましては、本剤の薬理作用とも関係するものでございますけれども、特に本剤の投与に関しましては認容不可といった有害事象とは認められませんでした。その結果、本剤の有用性につきましては良好であると結論づけられております。

それでは、最初の審議経過票のほうにお戻りください。2ページ目にございます7番目の項目、動物用一般医薬品調査会審議結果でございますが、このような資料につきまして、事務局審査を経まして、平成26年11月6日の一般医薬品調査会におきまして御審議をいただきました。その結果、本剤につきましては、以下の2つの指摘事項を条件といたしまして、当部会に上程して差し支えないとの御判断をいただいております。

いただきました御指摘の事項といたしましては、「使用上の注意」でございますけれども、定期的に眼科的検査を行うことが望ましいと修正するというところでございます。また、その次の指摘事項は、やはり眼科的なものでございますけれども、実験動物、サルでの結果でございますけれども、高用量を投与した場合に網膜電図に異常が認められているといったことを記載するという。また、抗てんかん薬に多かれ少なかれあるものでございますけれども、本剤有効成分に催奇形性等が認められていることから、指摘事項3として、催奇形性に関する「使用上の注意」を追加するとの御指摘をいただきました。

以上につきまして、申請者からはその後にあります回答書にありますような対応がなされておまして、調査会委員の先生方の御了解もいただいたところでございます。

なお、原薬のイメピトイン及び製剤につきましては劇薬指定が相当であるということ、また再審査期間は6年との御判断をいただいております。

なお、こちらの製剤につきましても、中込委員より事前に御質問をいただいております。当日配布資料黒のNo. 4－2の資料をお手元に御用意ください。

御指摘いただきましたところは、大きく分けまして2点でございます。高速液体クロマトグラムの保持時間等の規格及び検査方法の設定でございます。こちらのほうで適切ではないところがあったので、訂正することが妥当ではないかとの御指摘がございます。

また、2番目といたしましては、②のところでございますが、酢酸アンモニウム等の試薬の名称でございますが、こちらにつきまして適切に修正することが望ましいのではない

かとの御指摘でございます。

2点につきまして、申請者からはそのように修正するとの申し出が得られておりまして、中込委員よりもその対処案で了承するとの御回答をいただいております。

事務局からの御説明は以上でございます。よろしく御審議をお願いいたします。

○明石部会長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの御説明に御質問・御意見をお願いします。

○越久田委員 先ほどのゾニサミドのいわゆる注意書きと、それともう一つは今回の注意書きとの差というのはかなりあるような気がするのですが、特に臨床上では、飼い主の扱い方あるいは糞尿の処理の問題というのはすごく大きな意味を持つと思うのですが、今回こちらのほうに対して同じような注意書きがなされるものなのか、お願いできますでしょうか。

○明石部会長 事務局のほうから。どうでしょうか。事務局、野上先生に答えていただいているのですか。よろしいですか。

では、野上先生から、すみません、補足で追加をお願いします。

○野上委員 環境中に対する排出と、それから動物病院におけるその割錠等についての配慮について、先ほどのゾニサミドのほうは、尿中にかなりの部分が、高濃度というか、投薬されたものの多くのものが尿で排泄されるということで、そうしますと、ドッグラン等で犬が同じようなところで排泄をしたときに濃縮される可能性がある。または、動物病院で割錠するときに、クリーンベンチとか、そういうダクトなどは動物病院では十分整備されていないでしょうといったことで、催奇形性に対して、より慎重な対応を申請者をお願いしたというところであります。

申請者はそれに対して、最初は、ではおしめが必要なレベルと理解するということで、理想的には、これからそういう、糞ではなくて、尿などの場合は、できるだけ屋外で排尿させない、または可能な限り回収ということが、これからの企業の姿勢としても、飼い主様または動物病院に従事される方に対して、特に催奇形性、がんに関するようなものにはより慎重な対応が必要といったことを考えているというところで、もう一度、対応の違いとしては、尿の中にかなりの部分が排泄されて、それが一部の環境に高濃度に濃縮されるリスクがあるのではないかとということで、それに対して慎重な対応をと。それから、実際に何で妊婦が扱ってはいけないのかといったことが具体的にわかるように、催奇形性等あるものについては明記をしてくださいというお願いをしたところでございます。

○明石部会長　ありがとうございます。

　すぐく気になるのは、最近こういう薬剤が出てきて、それに対して、実際に例えばドッグランなどに行ったときに、この犬が使っているのか、使っていないのかというのは全くわかりませんよね、その場に行って。そういうケースがあるとすれば、特にこういう薬を使う場合には必ず獣医師側の注意というのが必要だし、逆に言えば、添付文書にもしっかりと記載していただくということが必要なことだと思っていますので、ぜひその辺は進めていただければと思います。

○野上委員　恐らく今後の審査においては、そういうドッグラン等の環境汚染及び動物病院の薬剤調合における部分などについても、新しい知識というか、判断をもとに対応が進んでいくものと理解しております。

○明石部会長　事務局、追加で何かありますか。

○事務局　今、野上先生からおっしゃっていただきましたけれども、ますます獣医療は高度化する中で、有効性等で優れる薬であっても、そういった薬はリスクもあわせ持っているというものが常でございます。そういったところから、今、糞尿を介するヒトへの暴露、環境中への暴露というのは、一つの事象ではございますけれども、そういった安全性に関する対策につきましては、可能な限り、「使用上の注意」等でとれるような対策につきましてはとる所存でございます。

　また、本剤につきましては、ゾニサミドとは、催奇形性が一部見られるとは申しまして、その程度につきましてはやはり差がございます。そういったところから、ここですと、資料の後ろのほうの「申請書」と書かれた黄色いタグを開いて2枚めくっていただきました5ページでございます。このあたりで、本剤につきましても、ゾニサミド製剤ほどではございませんけれども、例えば5ページ、「取扱い上の注意」の（1）でございますけれども、「1回に処方する量は1ヶ月分を目安とし、獣医師又は獣医師の指示を受けたスタッフが院内において1回の投与量毎に分包して処方すること」とございます。要は、割錠が可能になっておりますけれども、粉が飛び散るようなことを飼い主の方に行っていただくのではなく、専門的知識を有しました獣医師の方やその指示を受けた者が適切に取り扱って割錠するという対応がなされているわけでございます。

　その他、催奇形性等につきましても、「その他の注意」のトップに、催奇形性について得られている情報等を表示して、これによりまして注意を喚起している。これが本剤のリスクに応じた対応として適切であると判断した次第でございます。

○明石部会長 越久田委員、よろしいですか。

他にございますか。他に御質問等ございませんか。

それでは、承認ということによろしいでしょうか。

では、承認をいただきました。

○事務局 ありがとうございます。

本品目につきましては、承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。なお、再審査期間は新有効成分含有動物用医薬品ということで6年間とし、イメピトイン原体及び製剤は劇薬に指定することといたします。ありがとうございます。

○明石部会長 それでは、ここで休憩に入りたいと思いますが、10分間の休憩ということで、58分まで休憩ということにしたいと思います。

(休 憩)

○明石部会長 それでは、議事を再開したいと思います。

動物用一般医薬品調査会関係の3番目、ブラベクト錠112.5mg、同250mg、500mg、1000mg及び1400mgについて、野上先生、御説明をお願いします。

○野上委員 ブラベクト錠は、株式会社インターベットから申請された、フルララネルを有効成分とし、犬に寄生するノミ及びマダニの駆除を効能又は効果とする錠剤でございます。本申請製剤は、平成26年8月6日及び同11月6日に開催された動物用一般医薬品調査会における事前の審議を終了し、本部会に上程されるものです。

なお、調査会審議の結果、再審査期間は新有効成分含有動物用医薬品ということで6年、フルララネル原体及び製剤は劇毒薬に指定しないことが妥当と判断されました。

詳細につきましては、事務局から説明があります。

○事務局 それでは、事前にお送りしました赤のNo. 5の資料をお手元に御用意下さい。

表紙をめくっていただきまして、最初に審議経過票を御覧ください。本品目は、株式会社インターベットより申請されましたブラベクト錠でございます。用量違いによりまして5品目が設定されておりますけれども、以下、まとめましてブラベクト錠とさせていただきます。

成分及び分量でございますが、主剤となりますのはフルララネルでございます。

効能又は効果は、下のほうにございますけれども、犬に寄生するノミ及びマダニの駆除でございます。

また、用法及び用量でございますけれども、体重1kg当たりフルララネル25mgを基準量

として、各体重に応じた製剤を選択して投与するような形をとっております。

それでは、少し後ろのほうでございますが、「概要」と書かれたタグをお開きください。表紙からめくっていただきまして、概要の11ページをお開きください。本剤ブラベクト錠の主剤でありますフルララネルでございますけれども、もとは日産化学工業株式会社におきまして合成された農薬を本来は指向して合成された殺虫剤でございます。系統といたしましてはイソキサゾリン系と分類される化合物でございます。

その下に作用機序とございますけれども、フルララネルを主といたしますようなイソキサゾリン系の化合物につきましては、GABA作動性のクロライドチャネルをアンタゴニストとして作用いたしまして、要は抑制系の神経を抑制してしまつて神経の調節を麻痺させて、それで殺虫効果を発揮するというのが本剤の作用機序でございます。

また、一番下の行にございますけれども、本剤はS体とR体がございます。フルララネルの構造式を御覧いただければ、五角形のところのCF₃と書かれているところの真ん中のところが中心になりますけれども、ラセミ体として合成されるものでございますけれども、そのうち、作用はS体が主たる活性成分とされております。

次のページをめくっていただきまして、12ページには作用機序別に殺虫剤の分類が記載されております。フィプロニルとか、一番上のものが本剤に類するものでございますけれども、その他殺虫剤の作用機序といたしましては種々のものが開発されているものでございます。また、本剤に類似するものとしてフィプロニルが挙げられているところでございますけれども、本剤につきましては、フィプロニルの現在市販されている製剤と異なりまして、経口製剤でございます。そういったところで毒性等が心配されるところでございますけれども、主剤の設定根拠の下半分のところにありますけれども、対象動物に投与した安全性試験でも良好な認容性が得られておりまして、十分経口投与に耐えるようなプロファイルを持つような製剤になっております。

続きまして、16ページをお開きください。これまで承認されておりますノミ及びマダニの駆除を目的とした動物用医薬品でございますけれども、ここの表にございますように、ほとんどの製剤は滴下製剤でございます。主立ったところでいうと、フロントラインとかプラクティック等の製剤があります。これらの多くは滴下製剤でございますけれども、本剤は経口製剤でございます。同じように経口製剤といたしましては、上から4段目にコンフォティス錠というものがございます。こちらが本剤と同じ経口製剤でございます。少し前までは滴下剤が非常に幅広く用いられてきたわけでございますけれども、コンフォティ

ス錠が近年承認されてからは、経口製剤という選択肢も臨床現場では広く受け入れられていると聞いております。

そういったことから、右側の17ページに本剤の同種同効薬としてコンフォティス錠を挙げております。これとの比較表がこちらに記載されているところでございます。

このようなプロファイルを持つ本剤でございますけれども、最後、「目次」と書かれたタグを御覧ください。めくっていただきまして、本剤は新有効成分含有動物用医薬品でございますので、毒性試験を含めてフルセットのデータが添付されております。目次といたしまして、起源又は開発の経緯、物理的・化学的試験に関する資料、順番にページをめくっていただきまして、製造方法に関する資料、安定性に関する資料、急性毒性他毒性に関する資料、効力を裏付ける薬理試験、一般薬理試験、吸収等試験、続きまして最後のページに臨床試験の資料が添付されております。また、追加の資料といたしまして、バリデーション等に関する資料もしくは環境毒性に関する資料が添付されております。

なお、本剤につきましては、主に物理的・化学的資料等につきましては、日産化学のドラッグマスターファイルによりまして申請されております。そのため、この資料等につきましては記載されていないものもございすけれども、こちらのほうは資料として登録されているものでございます。

以上のような試験資料でございますけれども、代表的な試験として、臨床試験につきまして御説明申し上げます。概要の後ろのほうでございすが、351ページをお開きください。本申請に係る臨床試験といたしましては、日本国内で行われました実薬対照の無作為化試験、非盲検ではありますが、並行群間試験が行われまして、その試験資料が添付されております。実施施設は国内25施設を用いまして、合計で本剤試験群が116症例、対照群が45症例を用いております。対照製剤といたしましては、先ほども挙げました同じ経口のノミ・ダニの駆除薬でありますコンフォティス錠を用いております。

次のページをめくっていただきまして、概要の352ページでございす。表の下から3段目の有効性の評価方法でございすけれども、投与後28日目、56日目、84日目にポイントを置きまして、この時点におけるノミ及びマダニの駆除率を測定いたしまして、これがいずれも対照群に対して非劣性であるということ、かつ駆除率が80%以上の場合、有効と定義して試験を行いました。有効性の評価に用いました症例は、116症例中、本剤投与群では97症例、対照群は35症例を有効性評価に組み入れております。

その結果、一番下の段でございすが、ノミ・マダニのいずれにつきましても、いずれ

の測定点におきまして、被験薬は対照薬に比べて非劣性が検証されまして、試験群の駆除率は80%を超えておりました。

以上のような資料につきまして、事務局審査を経まして、動物用一般医薬品調査会におきまして御審議いただきました。

最初のページ、審議経過票にお戻りください。ページをめくっていただきまして、2ページをお開きください。まず、平成26年8月6日に開催されました動物用一般医薬品調査会におきまして御審議いただきました。このときの審議におきましては、本剤につきましては、以下の4つの御指摘をいただきまして、継続審議との結論をいただきました。

御指摘といたしましては、まず1つ目、水系動物等への毒性を含む環境毒性についてデータを示すこととのございます。特定の水系動物につきまして強い毒性が疑われたということから、このような御指摘をいただいたものでございます。

また、次の3ページ目の(2)、フルララネルの環境運命について説明することということも、同様の趣旨かと存じております。

これにつきまして、申請者からは、先ほど追加の資料でありましたように、環境毒性につきまして、環境毒性試験のデータ等が示されて、考察がされております。

次に、4ページを御覧ください。指摘事項の3番目といたしまして、繁殖安全性試験で異常が認められていないにもかかわらず、繁殖に用いる犬、妊娠中あるいは授乳中の犬への使用を避けることとしたことについて、再度考察することとの御指摘をいただきました。

これにつきましては、繁殖安全性試験におきまして、若干ではございますけれども、繁殖等に対する影響が示唆されていることから、事務局の審査の中で禁忌とすることを求めたものでございますけれども、調査会の御審議の場では、禁忌とするほどの毒性ではないにもかかわらず禁忌とするということは、本剤を使う有用性の恩恵を受ける範囲を狭めることになるといった御趣旨から、再度考察を求められたものでございます。

なお、臨床試験におきまして、妊娠中の動物に対する投与の実績はございませんでした。

これにつきまして、事務局も交えまして、申請者から検討して回答された結果でございますけれども、毒性等の成績につきましていろいろと考察を求めまして、それにつきまして、最終的に6ページが一番下でございますけれども、変更前は「使用を避けること」という文言であったものが、「臨床試験の症例に含まれていなかったため慎重に投与すること」との記載に改めるとの回答がなされております。

最後、7ページでございますが、毒性試験、安全性試験等において、血液検査等で群間で有意差が認められている項目あるいは個体において異常な値を示した項目については、改めて有害事象であるかどうかを考察すること、なお、臨床試験及び毒性試験で認められているASTとALTの上昇については、嘔吐との関連についても考察することとのございました。これにつきましては、安全性試験もしくは臨床試験で認められている有意差とか、そういったものについての考察が不十分であるといった御趣旨でこのような御指摘をいただいたものでございます。

申請者からは、再度得られておりますデータを精査いたしまして、以下にありますような考察を得ております。しかしながら、今あるデータからは、特に嘔吐とAST、ALTとの関係でございますけれども、そういったところについて明確な因果関係ということでは導き出すことはできなかったというのが、最終的な結論ではございます。

続きまして、15ページをお開きください。以上のような指摘、回答をもちまして、平成26年11月6日の同調査会におきまして再度御審議いただきました。その結果、以下にありますような指摘事項をいただきましたが、これを条件といたしまして、本部会に上程して差し支えないとの御判断をいただきました。

なお、原薬及び製剤は毒劇薬にしないこと、再審査期間は6年とする旨の結論をいただいております。

いただきました御指摘といたしましては、さきの御指摘にもありました、繁殖に用いる犬、妊娠中の犬に対する「使用上の注意」の記載の整備、もしくは、もう一つが、指摘回答の中でラットの試験成績を用いて説明していますけれども、そもそもラットは嘔吐を起こしにくい動物であるということで、その理由につきましては修正するといった旨の御指摘をいただきまして、申請者からは、御指摘のとおり対応するとの回答が得られております。

本申請につきましても、中込委員から事前に御質問をいただいております。当日配布資料No. 5-2の資料をお手元に御用意ください。いただきました御指摘でございますけれども、物理的・化学的試験の鏡像体過剰率というところでございます。光学分割のee（注：enantiomeric excess）でございますけれども、こちらにつきまして、液体クロマトグラフィーで分離しているところはどちらに該当するのかを記載する旨の御指摘でございます。申請者からは、修正後にありますように、S体、R体をそれぞれ特定できておりますので、その旨を記載するとの回答が得られております。こちらにつきまして、中込委

員にも事前に御確認いただきまして、御了承をいただいております。

事務局から御説明は以上でございます。よろしく御審議をお願いいたします。

○明石部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの御説明に御質問・御意見をお願いします。経口の抗ダニ・ノミ剤の2つ目だそうですが、いかがでしょうか。特に御発言はございませんか。

今まで試験データのないものについては、例えば議論しないといった格好でこの部会はやって来たような気がするのです。先ほどの話ですと、妊娠動物に対しては試験データがないということで、妊娠動物に使わない。調査会のほうで一旦出てきたものについて、それについてデータが不確かなので、「使用しないようにする」でしたか、表現を緩めているという御説明でしたが、それについてはどうなのですかね。

○事務局 今までも、特にこのような妊娠動物に対するような症例というのは、なかなか臨床試験では集まりにくいというのが現状でございます。そういったところから、妊娠動物に対して、可能であれば、やはり妊娠動物であっても投与したいというケースはあるかと思いますので、実際のところ、可能な限り適応外とするようなことは避けたいというのが実はあります。しかしながら、有効性と安全性は臨床試験をもって証明しなければいけないというのが原則でございますので、そこは非常に悩ましいところでございます。そういったところから、これまでも「使用上の注意」で「有効性と安全性の確立されていない」といった表現につきまして、非臨床試験とか、海外の使用成績、その他の成績をすべて勘案いたしまして、どの程度の文言とするかということを個別に考えてまいりました。

今回につきましては、事務局審査の段階では、これはやはり使っていただきたくないといった結論を出したわけでございますけれども、調査会の審議の段階では、この程度と申しますか、こういった成績であれば、使用は差し支えないのではないかと、慎重に、その旨をわかって使うことに関しては大丈夫ではないかといった御指摘をいただきまして、このような記載に改めたわけでございます。

ですので、こういったレアケースの症例につきましては、どうしても臨床試験では症例が不足する。そこをどのように禁忌とするのか、「使用上の注意」でどの程度の記載をするのかというのは、個々にその他得られているデータに基づいて、ケース・バイ・ケースでその重さを考えているというのが現状でございます。

○明石部会長 わかりました。ただ、今の考え方をずっと推し進めれば、大丈夫だと考えれば大丈夫なのだという結論に行き着きそうな気がするのです。今までは、データとして

ないものに対しては、それは使わなかったり、慎重にしなければというのをやったりしてきたと思うので、どこまでそれを許すのかというのはやはり事務局のほうで考えていただきたいなという気がいたします。

○事務局 ありがとうございます。今後、事務局審査を行う中でも、そのあたりを取りまとめていきたいと考えております。今回につきましても、臨床試験の成績がないということで、慎重投与という形で残したといったことが結論でございます。今後審査されるものにつきましては、可能な限り治験をまとめまして、事務局のほうでまとめる方向で今後検討してまいりたいと思います。

○明石部会長 ありがとうございます。

他にはございませんでしょうか。特に御意見がないようですと、承認ということによろしいでしょうか。どうぞ。

○岩田委員 今の妊娠動物の件ですけれども、添付文書には、実際に投与して、子犬がみんな途中で亡くなったとか、そういう例があったということは書かれるのですね。

○事務局 先ほどの最初の審議経過票の6ページの一番下に、先ほど御紹介したところでございますけれども、繁殖動物、妊娠中・授乳中の犬に対する記載としては、「国内で実施した臨床試験の症例には含まれていなかったため」という記載で考えております。といいますのは、問題となりました繁殖安全性試験の結論でございますけれども、確かに投与動物のほうはいろいろと事故のほうが数的には目立っているところではございますけれども、これを科学的にその御専門であります委員の先生から御指摘をいただいた結果として、特に問題がないといった結論かと思いますので、これについては、繁殖安全性試験の結論については、調査会の議論の中では特に問題ない成績と解されたと考えております。そのことから、制限する根拠といたしましては、主立ったものは臨床試験で投与症例がないということになりますので、こういった記載になったかと考えております。

○明石部会長 よろしいですか。どうぞ。

○越久田委員 すみません。今の話ですけれども、部会長のおっしゃるとおり、これは絶対やっていいのかどうかという判断は難しいと思います。ここから判断すると、やってもいいのだという言葉にとられないとも限らない。その場合に、例えばそれを獣医師が処方した場合に、その責任は獣医師にあるのか、これに書いてあるからあるのかというところまでいってしまう可能性は十分あると思います。ただ、臨床の立場で話をすると、これが書かれていると、まず使いません。正直なところ、使えないです、怖いからです。という

意味で我々は理解して、こういう表現のときは使ってはいけないのだなという判断をする
と僕は思っていますけれども、大体みんなそうだと思います。

○明石部会長 ありがとうございます。

その他、ございますか。よろしいですか。

○越久田委員 先ほどおっしゃったように、この文言については、やはり事務局で本当に
どういう形が正しいのかというのは考えていただかなければいけないのではないかと思
いますが、いかがでしょうか。

○明石部会長 「慎重に使用する」というのをもう一度考え直したほうがいいという御意
見ですか。それについては、事務局、いかがですか。

○越久田委員 ごめんなさい、この時点の話ではなくて、今後こういう経過が出てきたと
きに、「慎重にする」という言葉は、慎重に使えば使っているのですよということなのか、
それとも慎重に、使わないほうがいいということなのかというのは、はっきりさせておく
べきだと思います。

○明石部会長 私自身も、「慎重に使用する」といった場合、「使用」のほうに中心がある
ような気がしたものですから、「使用をなるべく避ける」という表現であれば避けると思
うのですが、「慎重に使用する」となると、使いなさいよ、でも使うときには一生懸命テ
イクケアしなさいよといった意味合いなのかなという気がしたもので。

○事務局 結論といいますか、越久田委員御指摘のそういった表現のことにつきましては、
先ほど申し上げましたけれども、事務局のほうで今後前向きに取り組んで、まとめていき
たいと考えております。

実際のところ、臨床の先生方からそういったお話を伺うということは、実は私も聞いた
ことがございました。恐らくは、添付文書の記載事項のこういった表現がどういうことを
意味するのかということは、こちらでそれなりの意図があって書いているものであっても、
なかなかその意図が、読まれる先生方にとってみれば、解釈がなかなか難しい部分がある
のかなと最近感じているところでございます。そういったところにつきましては、今後臨
床の先生方とのいろいろなコミュニケーションとか、そういった機会がありましたら、そ
ういった記載をどう読めばいいのかといった臨床の先生方とのコミュニケーションも含め
て、今後考えて取り組んでいきたいと考えております。

実は、端的には、先日ありました動物臨床医学会等にも私はちょっと行ってまいりまし
たけれども、そういったところでも実はそういう議論が出ておりました。そういったこと

も事務局のほうも受けとめまして、今後何かできることがありましたら、検討していきたいと考えております。

○明石部会長 ありがとうございます。

今の御説明でよろしいですか。この製剤についてはここにある「慎重に投与すること」という表現でいくけれども、それについて事務局のほうで、周知徹底といいますか、啓蒙を含めて、今後対応していただくということでよろしいでしょうか。

○越久田委員 はい。

○明石部会長 それでは、他に御意見がなければ、本製剤については承認ということにしたいと思います。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、本品目につきましては、承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。なお、再審査期間は新有効成分含有動物用医薬品ということで6年間とし、フルラネル原体及び製剤は毒劇薬には指定しないこととさせていただきます。ありがとうございます。

○明石部会長 それでは、一般医薬品調査会関係の最後、4番目のボプリバについて、野上先生、御説明をお願いします。

○野上委員 ボプリバは、ファイザー株式会社から申請された、2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体・ジフテリアトキソイド結合物溶液を有効成分とし、牛の発情行動の抑制を効能又は効果とする注射剤でございます。本申請製剤は、平成26年8月6日及び平成26年11月6日に開催された動物用一般医薬品調査会における事前の審議を終了し、本部会に上程されるものです。

なお、調査会の審議の結果、再審査期間は新用法及び新効能動物用医薬品ということで6年、2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体とジフテリアトキソイド結合物原体及び製剤は劇薬に指定することが妥当と判断されました。

詳細については、事務局から説明があります。

○事務局 それでは、事前にお送りしております資料、赤のNo. 6の資料をお手元に御用意ください。

表紙をめくっていただきまして、審議経過票を御覧ください。本剤は、ファイザー株式会社、現ゾエティス・ジャパン株式会社から申請されましたボプリバでございます。

有効成分は、2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体・ジフテリアトキソイド結合

物溶液でございます。

効能又は効果は、6番にあります、牛の発情行動の抑制でございます。

用法及び用量は、「性成熟前あるいは性成熟後の雌牛に、少なくとも3週間隔で2回、頸部皮下に1回1mLを投与する。2回目の投与は、発情行動の抑制を予定する2週間前に行うこと。ただし、初発情を抑制する場合には、1、2回目の投与を各々4～13、5～14ヶ月齢を目処に行う必要がある」と設定されております。

それでは、「概要」と書かれた緑色のタグをめくっていただけますでしょうか。目次に続きまして、1－1ページ、起源または開発の経緯に関する資料のところをお開きください。本剤の主剤であります2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体・ジフテリアトキソイド結合物溶液でございますが、いわゆるGnRHと言われるものをジフテリアトキソイドに結合させたものでございます。効能、目的としておりますのは発情行動の抑制でございますけれども、これを達成するためにGnRHを抑えるということを目的としているものでございますが、その作用機序といたしまして、そのままでは個体内部の免疫系に対する影響というのはないのですけれども、ジフテリアトキソイドを結合させまして、これを抗原として認識させまして、GnRHに対する自己抗体を産生させて、それによりましてGnRHを抑えるという作用機序をもって発情行動を抑制するといった製剤でございます。

これにつきましては、実は数年前でございますけれども、豚に対する製剤といたしまして、全く同じ有効成分を含有する製剤が承認されております。インプロバックという製剤でございますけれども、こちらのほうは雄の豚に投与することによって免疫学的に去勢効果を生むということを目的とした製剤でございます。こちらはもう既に上市されて使用されているところでございます。本剤につきましては、同じ有効成分を用いて、雌牛のほうで発情行動を抑制するという目的で製剤が開発されたものでございます。

次のページ、1－2ページに開発の意義等につきましてでございますけれども、臨床の先生は御承知のとおり、雌牛が性成熟してまいりますと発情行動等が起きてまいりまして、それで非常に暴れたりとか、いろいろな発情行動を起こすわけでございます。これによりまして、端的に申し上げますと、暴れることによって牛の皮とか肉が傷ついて商品価値を損なうといったことがあるもので、それを抑制するという目的で本剤を使うということが想定されております。

項目、箇条書きになっている下でございますけれども、発情行動というのは、発情周期

の21日間のうちの特定の時間に発現するわけでございますけれども、その危険性がちょっと問題になっているというところがございます。そのある一定時間より前に本剤を投与して抗体を産生させることによってこれを抑えるというものでございます。

本申請につきましては、有効成分を含めまして、ほとんどの資料をさきに承認されたインプロバックと共通の資料を用いて論理構成がされております。そのため、多くの資料はインプロバックのものを用いておりますけれども、そのものとしまして、後ろのほうに「別添」と書かれているタグがございますけれども、こちらのほうにインプロバックの承認申請時の概要書が添付されております。牛に適用する際の審査につきましても、こちらのほうで対応して審査を行ってまいりました。そういった資料構成の関係から、一番後ろのほうに「添付資料目次」というところがございますけれども、本申請におきまして添付されている資料は、物理的・化学的試験に関する資料、製造方法、安定性、毒性に関する資料、その他は吸収・分布・代謝・排泄に関する資料は省略され、臨床試験に関する資料が添付されております。また、残留性に関する資料につきましても、本剤は休薬期間を設定しないこととして申請されておりますけれども、残留性に関する資料につきましてもインプロバックのものをを使いまして論理構成がされております。

以上の申請資料のうち、臨床試験に関する資料につきまして御説明申し上げます。その前の概要14-1ページをお開きください。本申請に係る臨床試験の資料といたしましては、国内で行われました臨床試験が1試験、添付されております。群馬県下の2農場で180頭を供試いたしまして臨床試験が行われました。対照薬といたしましては生理食塩水、プラセボとお考えいただいて差し支えないかと思っておりますけれども、これを対照といたしました試験を行っております。

14-2ページをお開きください。表14-3に試験日程について表が作成されておりますけれども、本剤につきましては、先ほど申し上げましたように、性周期に従いまして、発情の前、ある一定の期間に投与する必要があるがございます。そういったことから、治験薬の投与は、0日目を基準といたしまして、0日目と4週後の28日目、それと36週後の252日目に投与するといった投与スケジュールに従いまして治験が行われております。

発情行動等に関する評価に関しましては、次の14-3ページの一番上、表14-4にございますが、発情行動に関するものを観察いたしまして、これをスコア化いたしまして数値化することによって評価しております。

続きまして、次の14-4ページでございますけれども、下のほうにa) 主要評価項目と

ございます。本剤の有効性評価につきましては、－21日から272日目までを21日ごと、およそ3週間ごとにスコアを観察いたしまして、これを統計処理いたしまして、対照としますプラセボに対しまして優越性を検証しているものでございます。

試験の結果でございますけれども、主立った試験の結果といたしましては、14－7ページをお開きください。こちらが、主要評価項目であります21日ごとのスコアの推移を被験薬・対照薬で比較した結果でございます。その結果、表14－8でございますけれども、評価となります21～41の3行目でございます。こちらからずっとありますけれども、統計学的に有意に対照群に対して被験薬群のほうは低いスコアとなっておりまして、発情行動が抑制されていることが立証されております。その後3週ごとに評価をしていますけれども、いずれの時点におきましても対照群に比べまして有意にスコアは低いものとなっております。その推移につきまして、下の図14－1にグラフとして記載されているものでございます。

次に、本剤投与に関します安全性でございますけれども、14－17ページ及び18ページをお開きください。被験薬群、対照薬群ともに一定の数の有害事象が観察されておりますけれども、被験薬群に関するものにつきまして、14－18ページの上のところを御覧ください。被験薬群で見られました有害事象といたしましては、1頭に腫脹が認められている。それによります運動障害、食欲低下から消瘦となつて、最終的には試験から脱落しております。しかしながら、この原因につきましては、保定場所へ誘導する際に転倒したことによる外傷によるものが原因とされておりまして、本薬投与との因果関係はないものという評価がなされております。従いまして、本薬と因果関係がある有害事象につきましては特に認められていないというのが、安全性評価の結論でございます。

以上のような試験資料につきましては、事務局審査を経まして、動物用一般医薬品調査会におきまして御審議いただきました。最初の審議経過票にお戻りください。平成26年8月6日に開催されました同調査会におきまして御審議いただきました。この時点の審議の結果でございますが、以下の4点に関する指摘事項をいただきまして、継続審議とされました。

御指摘の内容でございますけれども、まず1つ目は、主成分の名称の記載の統一に関するもので、記載整備に関するものでございます。

2点目でございますけれども、資料の中で、本剤を使用することによりまして経済的なリスク・ベネフィットの評価がされているところでございますけれども、この算定等につ

きまして、少し適切ではない部分があるということで、費用の計算等につきましては、実態に即して再計算を行いまして、改めてリスク・ベネフィットを検討することとされました。

3点目といたしましては、用法及び用量が、申請当時は「3ヶ月齢以上の雌牛」と記載されていたものでございますけれども、これにつきまして、年齢等を考慮して、具体的な用法・用量の記載を検討するといった御指摘をいただきました。これにつきましては、上にあります用法及び用量はそこから修正されたものでございますけれども、当初この製剤につきましては、先ほども申し上げましたように、発情のある一定の期間より前に投与するという必要がございます。そのことから、当初申請の時点では、発情を起点といたしまして、それより前という形の考えをとっていたわけですが、しかしながら、発情、特に初発情等になりますと、かなり誤差も大きく、いつの段階でそれを投与するのかというのは具体的ではないといったことから、具体的に月齢を定めまして、確実に初発情が抑制できるような月齢として定めるような意図として御指摘をいただいたものでございます。

4つ目といたしましては、専用の投薬器を用いるということがございますが、本申請は、当初専用のピストル型の連続注射器を用いて投薬することが設定されておりました。しかしながら、昨今ありますような牛白血病の蔓延等にも関係いたしますけれども、確実に1頭ごとに針をかえるということが求められるわけでございますけれども、それがこの連続注射器で可能かどうかということが議論となりまして、確実に1頭ごとに針をかえるような方法について再検討するという御指摘をいただきました。

まず、対応といたしまして、1つ目の記載整備につきましては、申請者より記載を改めるとの申し出がなされております。

続きまして2点目のコストの計算でございますけれども、こちらにつきまして、具体的には、農家の方が実際に自ら打つといった計算もありまして、そういったものの費用の積算が適切ではないというのがその内容でございましたけれども、これにつきまして、実態に即した計算といたしまして、共済とか、そういったものの価格を反映させまして、再度計算して提示されております。

3点目の投与時期につきましては、先ほど御説明したとおり、実際の生後何ヶ月齢ということを起点とした記載に改める旨の提案がなされております。

最後の専用の注射器、投与器に関する問題でございますけれども、この件につきましては、申請者から、専用の投与器を使うということは申請内容から削除いたしまして、通常

のシリンジを用いて投与する旨に申請内容を改めるということが提案されました。それに伴いまして、「使用上の注意」におきまして、1頭ごとに取りかえるということは明記いたしまして、1頭1針を徹底する旨の記載がなされております。

以上のような回答をもちまして、平成26年11月6日の同調査会におきまして再度御審議をいただきました。その結果、指摘事項として2点をいただきまして、それを条件といたしまして、本部会に上程して差し支えないとの御判断をいただきました。

なお、再審査期間は6年、原薬及び製剤は劇薬に指定することが相当との御判断をいただきました。

事務局からの説明につきましては以上でございます。よろしく御審議をお願いいたします。

○明石部会長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの説明について御意見・御質問を受けるのですが、その前に、最初の利益相反のところがありましたように、岩田先生は、審議にはお加わりいただけるのですが、議決にはお加わりいただけないということで、よろしくお願いします。

それでは、御質問・御意見はございますか。特にございませんか。

○津田委員 ちょっと1つ質問なのですが、この製剤の場合、ワクチンと同じような作用のような気がするのですが、その場合に、生物学的製剤にありますような局所部位での残留とか、そういったことはなくていいのか。それとも、休薬期間というのか、出荷までの期間とかという設定はないのでしょうか。

○事務局 これにつきましては、インプロバックの際にも同じような議論がなされております。「別添」と書かれましたインプロバックの概要書をお開きいただきまして、この135ページでございます。ここに、本剤の主剤を経口的にヒトが接種した場合のリスク等につきまして考察がなされております。これをもちまして、最終的には、反復経口摂取しても活性・毒性等が全く認められず、残留試験は不要として申請がされております。

これにつきましては、インプロバックの審議の際にも残留問題調査会等で御審議をいただきました。御紹介申し上げるのを失念して、まことに申しわけございませんが、本品目につきましては、残留問題調査会におきましても御審議をいただいております。審議経過票3ページの一番下でございますけれども、残留問題調査会におきましても御審議をいただきまして、当部会に上程して差し支えないとの御判断をいただいております。その論拠になりましたのがここにあります記載でございまして、このことから、残留試験は不要とし

て、休薬期間、使用禁止期間等につきましても設定する必要はないとの御判断をいただいております。

なお、この評価につきましては、食品安全委員会にも諮られまして、同じ結果で差し支えないとの御判断をいただいているものでございます。

以上のことから、本剤につきましては、そういった特段の使用の制限に関する設定というのとはせずに、今回、審査されているものでございます。

以上でございます。

○明石部会長　いかがでしょうか、津田委員。よろしいですか。

どうぞ。

○岩田委員　今の件ですけれども、この残留試験に関する資料のところは、要するに血中に検出されないから大丈夫と書いてあって、一方、その次の段落では、肉にあって食べても大丈夫と書いてあって、実際、豚肉を食する場所にこういう注射をしたものが検出されたとか、されないとか、あるいは検査をしていないとか、そういうことはわかっているのですか。つまり、このホルモンを注射しても、豚の血中にはないから大丈夫といった論調なのですけれども、筋肉の中は測っているのですか。

○明石部会長　今の御質問はきっと、可食部位に接種した場合、その可食部位をそのまま直接食べたときにどうなるのか、それも安全なのかといった御質問だと思うのですが、事務局、いかがですか。

○岩田委員　つまり、血中に出ないから大丈夫だとは書いてあるのですけれども、その一方、その後には食べても大丈夫と書いてあって、その辺が何かちょっと。

○事務局　単に血中に出ないから大丈夫というだけではなくて、先ほど申し上げましたインプロバックの135ページのほうにもありますけれども、仮にそれを反復で経口摂取しても全く活性は認められないということから、残留試験は不要という結論に至っております。

○事務局　それと、この製剤の場合は非可食部位の頸部皮下に打つことになっておりますので、この製剤の場合は大丈夫だと思います。

○岩田委員　わかりました。

○明石部会長　それは、牛の場合も同じなのですね。用量も豚の場合と同じで、接種部位も豚と同様、非可食部位に接種ということですのでよろしいのですね。

○事務局　インプロバックの場合は、4週間隔で2回、頸部皮下に2mLを投与するということになっております。それに対しまして、これにつきましては1mLを投与するというこ

とで、たしかチメロサールの濃度は同じだったと思います。むしろ主剤の通算投与量としては本剤のほうが低くなっていると考えていただいて構わないかと思います。また、投与部位も頸部皮下でございますので、同じでございます。

○明石部会長 よろしいですか。

他、ございますか。特に御発言がないようですと、承認ということによろしいですか。

それでは、御承認いただきました。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、本申請につきましては、承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。なお、再審査期間は新用法及び新効能を有する動物用医薬品ということで6年間、2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体・ジフテリアトキソイド結合物原体及び製剤は劇薬に指定することといたします。ありがとうございます。

○明石部会長 それでは、審議事項のうち、製剤の審議はこれでおしまいです。

次に、動物用生物学的製剤基準の一部改正について、事務局から御説明をお願いします。

○事務局 末谷と申します。よろしくお願いします。

それでは、動物用生物学的製剤基準の一部改正について御説明させていただきます。資料番号7とつきました紙をお手元に御準備ください。

今回の生物学的製剤基準の改正につきましては、水産用ワクチンの再審査終了に伴います製剤基準への追加によるものでございます。本製剤は、ぶり及びかんぱちといったぶり属魚類を対象としたワクチン、イリドウイルス病・ぶりビブリオ病・ α 溶血性レンサ球菌症、この3種の疾病に対する混合不活化ワクチンになります。

本不活化ワクチンにつきましては、先発品として2製剤、再審査の審査中に後発品1製剤が承認されまして、今、計3製剤が本製剤基準の対象となります。アジュバントは入っておりません。

本製剤基準につきましては、従来の製剤基準と同様、製造に関する規定、製造過程において実施すべき各種試験法といったことについて規定させていただいております。また、製剤基準で定めます貯蔵方法、有効期間につきましては、有効期間は2年または農林水産大臣が特に定めた期間とさせていただいております。

事務局からは以上です。

○明石部会長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの御説明に御質問・御意見等ございますか。

特にございませんか。ないようですと、御承認ということによろしいですか。

では、御承認いただきました。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、原案どおり薬事分科会に報告させていただきます。

○明石部会長 それでは、(3)は既に最初に終わっておりますので、報告事項に移りたいと思います。

報告事項の(1)動物用体外診断用医薬品の製造販売承認の可否について、ゼノシークHDMについて、事務局から御説明をお願いします。

○事務局 それでは、赤の資料番号No. 9をお手元に御用意ください。

本品目の販売名ですが、ゼノシークHDM。申請者は日本全薬工業株式会社です。

使用目的は、No. 9資料の6番目に書いてありますが、犬の血清または血漿中の抗コナヒョウヒダニアレルゲン(Der f 2) IgE抗体の検出(Der f 2を抗原とする減感作療法薬の投与対象犬を選定するための補助に用いる。)とする動物用体外診断用医薬品でございます。これについて補足で説明させていただきます。

犬アトピー性皮膚炎の原因としては、さまざまなものが考えられますが、コナヒョウヒダニアレルゲンであるDer f 2に起因する犬アトピー性皮膚炎の減感作療法薬として、アレルミューンという動物用医薬品が平成26年4月7日に既に承認されております。この診断薬は、この既承認薬のアレルミューンを適用するべきか否かを判断する目的のために開発されたものです。従いまして、アレルミューンの使用に際して必要となるものです。

本製剤は、測定項目が新しいものであることから、平成26年11月6日に開催されました動物用一般医薬品調査会で御審議いただき、その結果、特に条件等はなく、承認を可とする御判断をいただいたものです。

説明は以上になります。

○明石部会長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの御説明に御質問・御意見等ございますか。

特にございませんか。

それでは、御了承いただいたということにしたいと思います。

次に、報告事項の(2)動物用医薬品の諮問、承認状況について、事務局のほうから御説明をお願いします。

○事務局 それでは、当日配布資料No. 10の資料をお手元に御用意ください。動物用医薬

品の諮問、承認状況につきまして御報告申し上げます。前回の本部会から本日までの間に諮問、承認されたものでございます。

まず諮問状況でございますけれども、現在諮問されております品目でございますけれども、本日御審議いただきました品目が諮問されているものでございます。スィムジェン[®] r A R T₂/E R、一般財団法人化学及血清療法研究所、スィムジェン[®] r A R T₂、同じく一般財団法人化学及血清療法研究所でございます。申請年月日は平成25年9月27日と10月1日、諮問年月日は平成26年12月2日でございます。その他、エピレス錠10mg、同20mg、同40mg及び同80mg、共立製薬株式会社。ペクシオン錠50mg、同100mg及び同400mg、ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社。ブラベクト錠112.5mg、同250mg、同500mg、同1000mg及び同1400mg、株式会社インターベット。ボプリバ、ゾエティス・ジャパン株式会社。いずれも、諮問年月日としては昨日、平成26年12月2日に諮問されております。

また、承認状況でございますけれども、この間に承認されたものでございます。ボビバック A C A I 4、共立製薬株式会社。申請年月日は平成25年7月26日でございますが、平成26年11月7日に承認されております。バナミンペースト、株式会社インターベットでございます。こちらは、平成21年11月26日の申請でございますが、平成26年10月6日に承認されております。ビクタス水溶散、D S ファーマアニマルヘルス株式会社でございます。申請年月日は古く、平成12年5月29日でございますが、平成26年11月10日をもって承認されております。オスルニア、ノバルティスアニマルヘルス株式会社でございます。平成25年11月29日の申請でございますが、平成26年10月20日をもって承認されております。裏にまいりまして、セファメジン Z セファサット、日本全薬工業株式会社でございますが、平成21年9月25日に申請されまして、本年10月6日に承認いたしております。最後に、マリンディップ、株式会社インターベットでございますが、平成18年7月13日の申請に対しまして、本年10月6日に承認しております。

現在までの承認、諮問状況につきましては、以上でございます。

○明石部会長　ありがとうございました。

それでは、ただいまの御説明に御質問等ございますか。

特にございませんか。

それでは、御了承いただいたということにしたいと思います。

○事務局　ありがとうございました。

○明石部会長 これでは本日の予定していた議事は終了いたしましたけれども、委員の先生方、何か追加で御発言等ございますか。よろしいですか。

では、事務局のほうは何かありますか。

○事務局 特にございません。

○明石部会長 それでは議事を終了したいと思いますけれども、次回の部会の開催日について、事務局から御報告があるそうです。事務局、よろしくお願いします。

○事務局 それでは、次回の開催日ですが、皆様御承知のとおり、来年1月の下旬に委員改選を控えておりますことから、次回開催予定日は、現在のところ一応3月3日で何とかなりそうなのですが、まだちょっと流動的なものですから、新しい委員の先生方にも確認をしまして、速やかに御案内を差し上げることといたしますので、決まり次第御案内ということで、よろしくお願いいたします。

○明石部会長 それでは、次回の開催は、決まり次第事務局から連絡があるということだそうです。

その他、事務局から何かありますか。

○動物医薬品検査所企画連絡室長 企画連絡室長の嶋崎です。

今日も長時間にわたり御審議、ありがとうございました。

今、事務局から説明がありましたように、薬事・食品衛生審議会の委員の任期は2年という形で、来年の1月に委員改選が行われます。多くの先生方はそのまま継続して次回も部会の委員という形になるのですが、明石部会長、それから御欠席ですけれども、池田委員、中込委員、それから今日お見えの野上委員、福山委員、以上5名の先生方には、今日をもちまして御退任という形になってございます。

長い間ありがとうございました。

せつかなので、一言ずついただければと思うのですが、まず部会長のほうから、すみません、お願いいたします。

○明石部会長 私は、赤堀先生から部会長を引き継いで、2期4年やらせていただきました。就任して最初の部会のときに言ったのですが、赤堀先生は本当にてきぱき議事を進められて、遺漏が全くないという格好の運営をされたのですが、私は、性格が非常に鈍くさいもので、そんなてきぱきはとてもやれないから、委員の先生方の御協力を願って何とかやりたい、そのかわり一生懸命やりますという御挨拶をしました。おかげさまで4年間、本当に委員の先生方の御協力と優秀な事務局のバックアップのおかげで、何とか無

事務めてくることができました。本当にありがとうございました。

それが挨拶なのですから、もう最後なので、一言だけ感想を言わせていただきます。この薬事の審査にかかわって10年ぐらいになりますけれども、当初は日本のメーカーの製品の比率が結構多かったと思うのですが、最近、日本のメーカーさんは非常に劣勢といえますか、海外製品の審査が非常に多くなっている、比率が高くなっていると思います。それで、先ほど冒頭に伊藤所長から御挨拶がありましたけれども、その際、PEDの大流行のときに、ワクチンが足りないのを、国内2社にそのワクチンの増産をお願いしたというお話を聞きました。それは、国内メーカーだからそういう無理がきくのだろうという気がします。あれが海外メーカーしか製品を持っていなかったら、日本のために作ってくれと言っても、本当に作ってくれたかどうかと、すごい疑問なのです。今、外国製品が入ってくるのは、それはしょうがなく、そのために今、事務局のほうでVICHの概念で、要はハーモナイゼーションをとって審査をしやすいにする。それは本当にそのとおりで、これから進めていただきたいと思うのですけれども、一方では、日本の国内メーカーの開発力・技術力といったものを維持できるように、何とか行政のほうで、エンカレッジというのですか、国内メーカーにこれからもやっていただけるような、そういう方策を考えていただけないかなという気がしています。本当はこういう部会の席で言うことではないのでしょうけれども、本省からも来ておられるし、最後の僕の感想です。

本当に長い間、どうもありがとうございました。(拍手)

○動物医薬品検査所企画連絡室長 では続きまして、野上先生、お願いいたします。

○野上委員 動物用一般医薬品調査会で来ておりました。それで、本部会で審議していただく品目、恐らく上位に入ると思いますが、私ども調査会で審議したものにつきまして、本部会で懇切丁寧なというか、温かい御指導をちょうだいしましたことについても、厚く御礼申し上げます。本当にどうもありがとうございました。(拍手)

○動物医薬品検査所企画連絡室長 最後に、では福山委員、お願いいたします。

○福山委員 福山でございます。4年前に福安先生から引き継ぎまして、本委員会に出席させていただくようになったのですけれども、半分近く休んでおりまして、本当にいろいろな先生方には大変ご迷惑をおかけしました。本当に申しわけございませんでした。この4年間この審議会に出席させてもらいまして、非常に勉強になりました。本当にありがとうございました。また、事務局の方には御迷惑をおかけしました。休んでばかりで申しわけございませんでした。今後ともまたこの委員会がますます発展することをお祈りして

おります。本当にどうもありがとうございました。(拍手)

○動物医薬品検査所企画連絡室長 先生方、本当にありがとうございました。今日をもって最後になるのですけれども、今後とも事務局は、審査を続けていく中で、またいろいろわからなかったり悩んだりすることがあります。そうしましたときに御相談させていただくこともあるかと思いますので、その際は御指導、御助言のほどよろしくお願いいたします。本当にありがとうございました。

では、これで終わりにしたいと思います。