

動物用抗菌剤の承認申請に係る臨床試験における有効性評価項目

2011年8月5日

動物用抗菌剤研究会

有効性評価のための重要項目設定検討委員会

委員長 江口正志 (財団法人畜産生物科学安全研究所)

委員 浅井鉄夫 (農林水産省動物医薬品検査所)

内田幸治 (元 ファイザー株式会社)

江口 郁 (農林水産省動物医薬品検査所)

片岡 康 (日本獣医生命科学大学)

澤田拓士 (元 日本獣医生命科学大学)

関口秀人 (農林水産省動物医薬品検査所)

原田和記 (日本獣医生命科学大学)

平山紀夫 (麻布大学)

廣瀬和彦 (Meiji Seika ファルマ株式会社)

福安嗣昭 (元 麻布大学)

1. はじめに

動物用抗菌剤は、動物の細菌感染症を治療し、動物の健康と福祉を護る上で必要不可欠な資材である。動物用抗菌剤を市販するに当たっては、薬事法に基づく製造販売承認を得なければならない。特に、新規性の高い抗菌剤の場合には、製造販売承認申請の後、事務局審査を経て薬事・食品衛生審議会における審議を受けることとなり、「臨床試験の試験成績に関する資料」の提出が必須となっている。本研究会では、これまで当該資料の作成に当たって参考となる臨床試験実施基準を一部の細菌性疾病（牛及び豚の細菌性肺炎・大腸菌性下痢症、豚マイコプラズマ肺炎、牛の細菌性乳房炎、犬の細菌性膿皮症・細菌性尿路感染症）に対して作成し [1-3]、動物用抗菌剤の有効性評価に貢献してきている。一方で、これら以外の疾病においては、臨床試験実施時に当該製剤の有効性を評価する項目（以下、「有効性評価項目」とする。）について統一的な基準などが設けられていないのが現状である。

そこで、今般、有効性評価項目の平準化に向けた検討を目的として、本研究会に「有効性評価のための重要項目設定検討委員会」を設置し、対象疾病を選定し、それらに対する有効性評価項目のうち臨床症状に係る項目について検討することとした。

2. 検討内容

(1) 対象疾病の選定

- ア. 対象疾病の選定基準は、以下のとおりとした。
 - ア) 临床上重要な疾病で、新たに製剤の開発が見込まれるもの
 - イ) 本研究会において臨床試験実施基準が設けられた疾病以外のもの
 - ウ) 近年承認された適応症で、かつ本研究会会報などに承認申請時の資料が掲載され、比較的資料が充実しているもの
- イ. アの選定基準に基づき、牛の趾間フレグモーネ（趾間腐爛）・産褥熱、豚赤痢、豚の増殖性腸炎、犬の外耳炎・菌周病・細菌性結膜炎・

角膜炎・眼瞼炎・麦粒腫、猫の外耳炎を選定した。

(2) 情報提供の依頼

ア. 選定した対象疾病の有効性評価項目を検討するため、該当する承認保有業者(計14業者)に対して資料の提供を依頼した。

イ. 提供を依頼した具体的資料は、承認保有者が実際に当該製剤の承認申請時に用いた①診断基準(臨床スコアなどを含む。), ②評価基準(臨床スコアに基づいた総合評価等を含む。)及び③①及び②の項目を設定する際の参考文献などであった。

(3) 結果の集約

6業者から情報提供があった。これらの情報に基づく対象疾病ごとの臨床症状に係る有効性評価項目の一覧については、表1~4のとおりである。

表の作成に当たっては、スコア化等により効果判定に用いた項目を主項目とし、効果判定には用いなかった項目を副次的項目として整理した。

なお、実際の臨床試験の計画に当たっては、今回の有効性評価項目一覧を参考にし、さらに申請製剤の特性を考慮して、適切な評価項目を検討することが望ましい。

表1 牛用抗菌剤の臨床症状に基づく有効性評価項目一覧

疾病名	全身徴候に関する項目			皮膚に関する項目		四肢に関する項目	生殖器に関する項目		提供情報に係る参考文献など
	活力	体温	食欲	腫脹	亀裂・壊死	跛行	悪露	子宮状態	
趾間フレグモーネ(趾間腐爛)		○		◎	◎	◎			[5, 10]
産褥熱	◎	◎	◎				◎	◎	[5]

◎: 主項目(スコア化等により効果判定に用いた項目)

○: 副次的項目(効果判定には用いなかった項目)

表2 豚用抗菌剤の臨床症状に基づく有効性評価項目一覧

疾病名	全身徴候に関する項目					消化器に関する項目				提供情報に係る参考文献など
	活力	栄養状態	被毛	体重	食欲	(色調を含まない) 糞便性状	(色調を含む) 糞便性状	糞便色調	潜血反応	
増殖性腸炎※	◎	◎	◎	○	○	◎				
	◎	◎	◎	○	◎	◎		◎		
豚赤痢※	◎			○	◎		◎		◎	[4, 11]
				◎	◎		◎			

◎: 主項目(スコア化等により効果判定に用いた項目)

○: 副次的項目(効果判定には用いなかった項目)

※複数社からの回答を列挙している。

3. 本委員会から研究会への提言

- (1) 今回の有効性評価項目の一覧及びこれまでに本研究会が作成した「臨床試験実施基準」については、今後にも必要に応じて、本研究会会員の意見、要望などを参考に、対象疾病の追加、内容の修正などの検討が加えられるべきである。
- (2) 新動物用抗菌剤に関する情報については、今

後も臨床試験に係る有効性評価項目を含めて、本研究会シンポジウムや研究会会報において提供しよう要望する。

4. おわりに

今回の報告書作成に係る情報提供にご協力をいただいた各製造販売業者に心より感謝する。

表3 犬用抗菌剤の臨床症状に基づく有効性評価項目一覧

疾病名	耳介・外耳道に関する項目													口腔に関する項目						眼に関する項目						提供情報に係る参考文献など									
	掻痒感・不快感	圧痛・疼痛	耳垢の性状	耳垢の臭い	耳垢量	滲出液	膿汁	腫脹	潰瘍	発赤	硬結	膿苔付着	紅斑	化膿	鼓膜の肥厚	口臭	菌肉充血	菌肉出血	菌肉腫脹	菌肉潰瘍	流涎	菌根膜炎	流涙	羞明	眼痛		眼分泌物	球結膜充血	球結膜浮腫	眼瞼結膜充血	眼瞼結膜浮腫	角膜混濁	角膜潰瘍		
外耳炎※			○		◎			◎	◎	◎					○																				
	◎					◎		◎		◎																									
	◎	◎	◎	◎		◎	◎	◎			◎	◎																							
	◎	◎		◎	◎					◎			◎	◎																					[7]
菌周病															◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎													[9]	
細菌性結膜炎、角膜炎、眼瞼炎及び麦粒腫																							◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎		[8]

◎：主項目（スコア化等により効果判定に用いた項目）
 ○：副次的項目（効果判定には用いなかった項目）
 ※複数社からの回答を列挙している。

表4 猫用抗菌剤の臨床症状に基づく有効性評価項目一覧

疾病名	耳介・外耳道に関する項目												提供情報に係る参考文献など	
	掻痒感	被毛の状態	体表面の状態	リンパ節の腫脹	臭い	皮膚の腫脹	化膿	び爛	潰瘍	発赤	皮膚の落屑	痂皮の形成		色素沈着
外耳炎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	[6]

◎：主項目（スコア化等により効果判定に用いた項目）

参考文献

- 1) 動物用抗菌剤研究会臨床評価検討委員会：動物用抗菌剤の臨床試験実施基準（試案）. 動物抗菌会報, 18, 42-55 (1997)
- 2) 動物用抗菌剤研究会臨床評価検討委員会：動物用抗菌剤の臨床試験実施基準（試案）(II). 動物抗菌会報, 19, 42-46 (1998)
- 3) 動物用抗菌剤研究会臨床評価（小動物）検討委員会：犬の細菌性膿皮症および細菌性尿路感染症を適応症とする動物用抗菌性物質製剤の臨床試験実施基準の設定について. 動物抗菌会報, 29 増刊号, 1-13 (2008)
- 4) 浜名克己, 吉田 均, 津田知幸, 南正覚耕平, 田浦安穂：リンコマイシンによる豚赤痢の予防治療試験. 獣医畜産新報, 692, 151-153 (1979)
- 5) 岩隈昭裕, 野谷あずさ, 森 研一：セフトオフル（効能追加）. 動物抗菌会報, 31, 61-69 (2009)
- 6) 北代典幸, 中井正博：オルビフロキサシン（効能追加）. 動物抗菌会報, 31, 70-73 (2009)
- 7) 松村浩明：オフロキサシン（外耳炎用点耳薬について）. 動物抗菌会報, 27, 45-51 (2005)
- 8) 守先眞由美, 牛尾和道：ロメフロキサシン. 動物抗菌会報, 28, 28-33 (2006)
- 9) 中出哲也, 横山 滋, 網本昭輝, 幅田 功, 藤田桂一, 安田英巳, 花澤豊次, 松尾直樹, 山崎剛, 山下時明, 立花 徹, 前谷茂樹, 井関敦公, 川名友巳, 小林なぎさ, 中台共美, 高井光一, 奥村 融, 和田直子, 三高 正, 藤井 武：犬における歯周病に対する塩酸クリンダマイシン経口投与剤の臨床的効果. 動物抗菌会報, 26, 45-51 (2004)
- 10) 佐野公洋, 田口 清, 丸山賀子, 野谷あずさ, 藤井 武：牛の趾間フレグモーネに対するセフトオフル筋肉内投与の有効性. 獣医畜産新報, 60, 203-208 (2007)
- 11) 関口雅夫, 三谷節夫, 石川一成, 内野富弥, 本好茂一, 柏崎 守：豚赤痢の予防治療に関する研究 1 リンコマイシンによる予防治療試験. 獣医畜産新報, 709, 457-461 (1980)