

ウエストナイルウイルス感染症等予防・防疫対策推進事業
(特用家畜等用医薬品承認推進事業) 報告書

平成 18 年 3 月

財団法人 畜産生物科学安全研究所

目次

I. 事業概要	1
1. 事業目的	1
2. 事業の仕組み	1
3. 事業達成目標	2
II. 事業結果	3
1. 馬の駆虫剤（イベルメクチン・プラジクアンテル）	3
（1）急性毒性試験	3
（2）残留試験	6
（3）臨床試験	14
2. 馬の胃潰瘍薬（オメプラゾール）	18
（1）残留試験	18
3. 山羊の乳房炎薬（ベンジルペニシリン・ストレプトマイシン）	25
（1）安全性試験	25
（2）残留試験	28
（3）臨床試験	40
4. 馬ウエストナイルウイルス感染症不活化ワクチン	45
（1）臨床試験	45
5. 馬の風気疝・便秘疝薬（クエン酸モサプリド）	48
（1）安全性試験	48
（2）吸収等試験	51
（3）残留試験	58
6. 馬の浅指屈腱炎薬（トラネキサム酸）	66
（1）安全性試験	66
（2）吸収等試験	69
（3）残留試験	75
III. 事業達成自己評価	81

I. 事業概要

1. 事業目的

近年、食生活の多様化、地域活性化の推進等を背景にダチョウ、合鴨、鹿等の特用家畜の飼養が増加している。特用家畜の安定的な生産のためには、その衛生対策が必要であるが、特用家畜の伝染病は、牛、豚あるいは鶏にも感染することから、特用家畜における防疫は極めて重要である。しかし、牛、豚、鶏に比べ使用頭羽数の少ない特用家畜に効能効果を持つ医薬品は、ほとんど承認されていない。同様に、使用頭数の少ない馬に使用できる医薬品も極めて少ない。

このような現状のため、馬及び特用家畜に牛、豚、鶏あるいは人用の医薬品を流用せざるを得ない状況であるが、特に食用となる動物での適用外使用は、畜産物中への残留が懸念され、食の安全・安心上大きな問題を引き起こす可能性がある。

一方、動物用医薬品の開発は、多くの資金と長い期間を要するため、飼養頭羽数の少ない馬及び特用家畜に対する医薬品については、メーカーの開発意欲が極めて低い。

このため、馬及び特用家畜に対する有用性について調査し、その有効性試験等を行い、馬及び特用家畜用医薬品の承認申請の促進を図り、もって畜産の振興に資することを目的として本事業を実施する。

2. 事業のしくみ

平成15年5月、(財)全国競馬・畜産振興会(以下「振興会」と略す。)のウエストナイルウイルス感染症等予防・防疫対策推進の助成実施要領の設定を受け、当研究所の特用家畜等用医薬品承認推進事業の実施要領を作成する。振興会から138百万円の助成を受け、基金を造成し、3年間事業として開始する。

まず、製薬企業関係者を対象に事業説明会を開き、承認推進候補品目を公募する。これらの候補品目は、下記の学識経験者からなる特用家畜等用医薬品検討委員会で優先順位を決定する。この優先順位に従い、基金を取り崩して当研究所で有効性あるいは安全性に関する試験を実施し、得られた試験成績は、ホームページ、学会等で公表し、希望する製薬企業に無償で提供する。製薬企業は、それらの試験成績を添付して動物用医薬品の承認申請を行う。

特用家畜等用医薬品検討委員会委員

小久江 栄一 東京農工大学教授

福所 秋雄 動物衛生研究所部長

本好 茂一 (社) 全国家畜畜産物衛生指導協会参与
 杉浦 健夫 日本中央競馬会馬事部防疫課長
 水野 豊香 日本中央競馬会美浦トレーニングセンター競争馬診療所長
 (平成18年2月本城 敬文所長に交代)

特用家畜等用医薬品検討委員会は、以下の日程で4回開催した。

平成15年7月 2日 承認推進医薬品の優先順位の設定
 平成16年3月18日 試験結果の検討及び次年度試験計画の承認
 平成17年3月16日 試験結果の検討及び次年度試験計画の承認
 平成18年3月14日 試験結果の検討及び事業の評価

3. 事業達成目標

(1) 達成目標

新医薬品及び対象動物追加医薬品の製造(輸入)承認を取得する。

(2) 達成指標

達成指標目標		現状(基準)値	目標値
		平成15年度	平成17年度
直接指標	新医薬品及び対象動物追加医薬品の開発を行う。	①新医薬品 本事業により製造(輸入)承認の促進を図る 現在の承認品目数:0 ②対象動物追加医薬品 本事業により製造(輸入)承認の促進を図る。 現在の承認品目数:0	①新医薬品 本事業による製造(輸入)承認計画医薬品数:3品目 ②対象動物追加医薬品 本事業による製造(輸入)承認計画医薬品数:3品目
成果指標	特用家畜等用医薬品の品目数が増加したことにより、適正な獣医療の実施が期待できる。	本事業により新医薬品及び対象動物追加医薬品の製造(輸入)承認の促進を図る。	新医薬品及び対象動物追加医薬品の効能・効果に関わる健康被害の減少により生産性が向上する。

II. 事業結果

1. 馬の駆虫剤（イベルメクチン・プラジクアンテル）

（1）急性毒性試験

試験の表題

プラジクアンテル・イベルメクチン合剤およびその2成分のマウスを用いる経口投与による急性毒性試験並びに各成分の急性毒性における相互作用の検討

試験の目的

プラジクアンテル・イベルメクチン合剤における両有効成分の急性毒性における相互作用を明らかにする

試験方法

5週齢の雌雄それぞれ1群5匹のICR系[Crj:CD-1(ICR)]マウスに、プラジクアンテルは1311, 1638, 2048, 2560, 3200および4000mg/kg, イベルメクチンは40, 50, 62, 78, 98および122mg/kg, プラジクアンテル・イベルメクチン合剤(7.5:1の重量比で混合)は275, 344, 430, 538, 672および840mg/kgの各6用量を単回経口投与し、投与後14日間にわたって観察した。

投与液は局方オリブ油を媒体として、所定の濃度に調製した。投与液量は体重1kg当たり20mLとし、各個体の投与液量は投与直前の体重に基づいて算出した。

観察は毎日実施し、体重は投与直前(観察1日), 4, 8および15日(解剖日)に測定し、剖検は、死亡動物は発見後速やかに、生存動物は観察15日の観察終了後にエーテル麻酔により安楽死させ、内部諸器官を肉眼的に観察した。

LD₅₀値および95%信頼限界の算出は、Probit法により、プラジクアンテル(A剤)およびイベルメクチン(B剤)並びにプラジクアンテル・イベルメクチン合剤のLD₅₀値および95%信頼限界を算出し、また、用量-死亡率直線の平行性を検定した。プラジクアンテル・イベルメクチン合剤のLD₅₀期待値は、各単剤のLD₅₀実験値を用いて、Finneyの式 $[1/LD_{50} \text{期待値} = (A \text{ 剤の含有率}/A \text{ 剤の } LD_{50} \text{ 値}) + (B \text{ 剤の含有率}/B \text{ 剤の } LD_{50} \text{ 値})]$ により算出した。

結果

1) LD₅₀ 値

	雄 (95%信頼限界)	雌 (95%信頼限界)
プラジクアンテル	3302mg/kg (2733~4689)	3019mg/kg (2417~4104)
イベルメクチン	80mg/kg (67~95)	76mg/kg (64~91)
プラジクアンテル・イベルメクチン	実験値 548mg/kg (459~655)	期待値 575mg/kg 実験値 523mg/kg (445~623)

2) 一般状態

(1) プラジクアンテル

雌雄とも全ての用量で自発運動の低下が認められ、雌の 2048mg/kg の 1 匹に痙攣が認められた。死亡は観察 2 日にかけて認められた。

(2) イベルメクチン

雄は 40mg/kg 以上、雌は 62mg/kg 以上で自発運動の低下、痙攣および呼吸微弱が認められた。死亡は、投与後 6 時間以降から観察 2 日の間に認められたが、98mg/kg の雌の 2 匹は観察 6 日に死亡した。

(3) プラジクアンテル・イベルメクチン合剤

雌雄とも 344mg/kg 以上で、自発運動の低下、痙攣および呼吸微弱が認められた。死亡は、雌雄とも観察 1 日から観察 2 日の間に認められた。

3) 体重

プラジクアンテル、イベルメクチンおよびプラジクアンテル・イベルメクチン合剤を投与した雌雄とも、生存例では、概ね順調な体重増加を示した。一方、死亡例では、体重減少を伴って死亡した

4) 剖検

(1) プラジクアンテル

雌雄の死亡動物および生存動物とも、内部諸器官の肉眼的変化は認められなかった。

(2) イベルメクチン

死亡動物では、雄の少数例に膀胱の尿貯溜または胃の膨満も認められた。生存動物は、雌雄とも、内部諸器官の肉眼的変化は認められなかった。

(3) プラジクアンテル・イベルメクチン合剤

死亡動物では、雄の少数例に膀胱の尿貯溜が認められた。生存動物では、雌雄とも、内部諸器官の肉眼的変化は認められなかった。

まとめ

- 1) プラジクアンテル・イベルメクチン合剤について、有効成分の相互作用を検討するためマウスへの経口投与による急性毒性を比較した結果、合剤の致死量は両単剤に比べて相加的であり、単剤では発現しない新たな中毒症状は合剤において認められなかった。
- 2) 以上の結果から、プラジクアンテルとイベルメクチンを配合することにより、毒性が相乗的に増強する恐れはないものと考えられた。

1. 馬の駆虫剤（イベルメクチン・プラジクアンテル）

（2）残留試験

試験の表題

イベルメクチン及びプラジクアンテル配合製剤の馬における残留試験（I）

試験の目的

この試験は、イベルメクチン及びプラジクアンテルを有効成分とする経口投与剤を馬に単回投与し、イベルメクチンの残留を指標として、統計学的休薬期間設定法により、本剤の休薬期間を検討することを目的として実施した。

なお、本試験は、財団法人 競走馬理化学研究所が供試動物の飼育、被験物質投与及び分析用試料採取を担当し、財団法人 畜産生物科学安全研究所が試料分析及び試験の総括を担当した。

被験物質

名 称 : 595.27 製剤（株式会社 ビルバックジャパン社製品）

有効成分含有量 : 1 容器(6.42 g)中、イベルメクチン 0.120 g 及びプラジクアンテル 0.900 g を含有する。

有効成分

名 称 : ①イベルメクチン (22,23-Dihydroavermectin B_{1a} 及び
22,23-Dihydroavermectin B_{1b} の混合物)

②プラジクアンテル

分 子 式 : ①22,23-Dihydroavermectin B_{1a} ; C₄₈H₇₄O₁₄

22,23-Dihydroavermectin B_{1b} ; C₄₇H₇₂O₁₄

②C₁₉H₂₄N₂O₂

分 子 量 : ①22,23-Dihydroavermectin B_{1a} ; 875.11

22,23-Dihydroavermectin B_{1b} ; 861.08

②312.41

試験方法

1. 供試動物及び飼育方法

宇都宮競馬所属調教師厩舎より導入し、健康状態の良好な馬(サラブレッド)10頭を試験に供した。

供試動物は開放型馬房内で、1頭ずつ飼育した。動物の個体識別は動物の特徴を照合し、その個体を確認した。馬房には、個体番号、投与日及び採材日を表示した標識板を取り付けた。

飼料は、1頭あたり、アメリカ燕麦 1 kg/日、パワーアップホースⅡ 0.8 kg/日及びルーサン切草 0.8 kg/日を、1日2回(概ね9時及び16時)にほぼ等量に分けて給与した。また、カナダ産牧草は4 kg/日を、1日2回(概ね12時及び17時)にほぼ等量に分けて給与した。

飲水は、水道水(宇都宮市営)を自動給水器を用いて自由摂取させた。

2. 試験群の設定及び供試頭数

臨床予定量投与群(以下、常用量群と略す。)及び無処置群(以下、対照群と略す。)の計2群を設定し、常用量群に9頭及び対照群に1頭を配置し、計10頭を試験に供した。

3. 被験物質の投与

投与量は、体重1 kgあたり本剤10.7 mgとし、専用の容器(シリンジタイプ)を使用して朝の飼い付け30分前までに単回強制経口投与した。

投与方法は、投与前日の体重から50 kgごとに切り上げた体重を投与目盛に設定し、馬の口腔内に飼料や草が無いことを確認した後、シリンジを歯の奥まで挿入してペーストを舌根部に投与した。なお、投与後直ちに馬の頭を挙上させ、ペーストが嚥下されたことを確認した。対照群は無処置とした。

4. 試料の採取及び保存方法

常用量群は投与後5、14及び22日に、各時点3頭より、対照群は常用量群の投与後8日相当の時点で、1頭より試料を採取した。

供試馬に鎮静薬(塩酸メデトミジン、2 mg)を静脈内投与した後、麻酔薬(チオペンタールナトリウム、2 g)及び筋弛緩薬(塩化スキサメトニウム、1 g)の静脈内投与により倒馬し、放血によりと殺して、下記試料を採取した。

血漿 : 鎮静薬投与前に、ヘパリン添加試験管に血液約80 mLを採取し、数回転倒混和した後3,000rpmで10分間遠心分離して、血漿を約10 mL×2点

筋肉 : 臀部筋肉を50 g以上×2点

- 脂肪 : 腹部の皮下脂肪を 20 g 以上×2 点
- 腎臓 : 左右から皮質及び髓質を含むように合計 50 g 以上×2 点 (包膜は除去)
- 肝臓 : 各葉から概ね均一に合計 50 g 以上×2 点
- 小腸 : 幽門部から約 1 m 離れた部位から下方を採取し、切開後軽く水洗して内容物を洗い出した後、ペーパータオルで軽く水分を取り除き、合計 50 g 以上×2 点

採取した試料は 2 分割し、個体別 (分割別) に容器に入れ、分析に供するまで -18°C 以下で保存した。容器には次の事項を表示した。

試験番号、試験群、試料名、個体番号、採取時点、採取年月日及び分割番号 (①②として識別した。)

5. 分析方法

イベルメクチンは、試料を蛍光誘導体化した後、22, 23-dihydroavermectin B_{1a} (イベルメクチンの主成分) を、高速液体クロマトグラフ法 (蛍光法) により、定量限界 $0.001 \mu\text{g/g}$ 、添加回収率 70% 以上 (変動係数 10% 以下) の分析条件により測定した。

プラジクアンテルは、高速液体クロマトグラフ法 (UV 法) により、定量限界 $0.01 \mu\text{g/g}$ 、添加回収率 70% 以上 (変動係数 10% 以下) の分析条件により測定した。

なお、分析対象試料はイベルメクチンにおいては、対照群試料、常用量群の投与後 5、14 及び 22 日の肝臓及び脂肪並びに投与後 14 日の筋肉、腎臓及び小腸とした。

プラジクアンテルは対照群試料、常用量群の投与後 5、14 及び 22 日の筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸及び血漿とした。なお、プラジクアンテルについては、2 時点連続して定量限界未満となった臓器・組織は、以降の時点の分析は実施しなかった。

6. 休薬期間設定のための統計学的解析

イベルメクチン (22, 23-Dihydroavermectin B_{1a}) の脂肪及び肝臓の分析結果を用いて、残留試験ガイドラインその 2 に準じて統計学的解析を行い、残留基準値を肝臓 0.015 ppm 及び脂肪 0.020 ppm として本剤の休薬期間を推定した。

7. 観察事項

- 一般状態 : 元気、食欲及び糞便性状を毎日観察した。
- 体重 : 導入時、投与開始前日に全頭及び試料採取日に当該動物について測定した。

試験結果

1. 試料分析結果

イベルメクチンは投与後 14 日において、全臓器・組織から検出され、平均で見るとその濃度は、脂肪>肝臓>腎臓>筋肉、小腸の順であり、肝臓及び脂肪が他の臓器・組織にくらべて高濃度を示した。

また肝臓及び脂肪は、投与後 22 日の肝臓の 3 例中 2 例、脂肪の 3 例中 1 例を除き、投与後 5、14 及び 22 日の全個体から検出された。

一方、プラジクアンテルは、投与後 5 及び 14 日の筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸及び血漿で、全個体が定量限界未満であった。

このことから、プラジクアンテルは投与後短時間で吸収され、臓器・組織に残留することはなく迅速に代謝または排泄されると推察された。また、今回の試験結果からは、プラジクアンテルの残留期間は投与後 4 日以内と推論された。

2. 休薬期間設定のための統計学的解析結果

残留試験ガイドラインその 2 に従い、減衰傾向が認められた肝臓及び脂肪のイベルメクチン残留濃度を指標とし、本剤の休薬期間を検討した。

その結果、本剤の休薬期間は、肝臓の残留を指標とすると 30 日、脂肪の残留を指標とすると 35 日と算出された。

以上の結果から、本剤の休薬期間の設定対象成分は、より長期に残留するイベルメクチンであり、その休薬期間は 35 日と考えられた。

3. 観察結果

試験期間中、供試動物の一般状態に異常は認められなかった。

これらのことから、健康な動物に被験物質が投与され、正常な状態で採材されたと推察された。

試験の表題

イベルメクチン及びプラジクアンテル配合剤の馬における残留試験(Ⅱ)

試験の目的

この試験は、イベルメクチン及びプラジクアンテルを有効成分とする経口投与剤を馬に単回投与し、イベルメクチンの残留を指標として、統計学的休薬期間設定法により、本剤の休薬期間を検討することを目的として実施した。

被験物質

名 称 : 595.27 製剤 (株式会社 ビルバックジャパン社製品)
有効成分含有量 : 1 容器(6.42 g)中、イベルメクチン 0.120 g 及びプラジクアンテル 0.900 g を含有する。

有効成分

名 称 : ①イベルメクチン (22,23-Dihydroavermectin B_{1a} 及び
22,23-Dihydroavermectin B_{1b} の混合物)

②プラジクアンテル

分 子 式 : ①22,23-Dihydroavermectin B_{1a} ; C₄₈H₇₄O₁₄
22,23-Dihydroavermectin B_{1b} ; C₄₇H₇₂O₁₄

②C₁₉H₂₄N₂O₂

分 子 量 : ①22,23-Dihydroavermectin B_{1a} ; 875.11
22,23-Dihydroavermectin B_{1b} ; 861.08

②312.41

試験方法

1. 供試動物及び飼育方法

宇都宮及び高崎競馬所属調教師厩舎より導入し、健康状態の良好な馬(サラブレッド)10頭を試験に供した。

供試動物は開放型馬房内で、1頭ずつ飼育した。動物の個体識別は動物の特徴を照合し、その個体を確認した。馬房には、個体番号、投与日及び採材日を表示した標識板を取り付けた。

飼料は、1頭あたり、アメリカ燕麦 1 kg/日、ふすま 0.6 kg/日及びチモシー切草 1.2 kg/日を、1日2回(概ね9時及び16時)にほぼ等量に分けて給与した。

また、アメリカ産牧草は 4 kg/日を、1 日 2 回(概ね 12 時及び 17 時)にほぼ等量に分けて給与した。

飲水は、水道水(宇都宮市営)を自動給水器を用いて自由摂取させた。

2. 試験群の設定及び供試頭数

臨床予定量投与群(以下、常用量群と略す。)及び無処置群(以下、対照群と略す。)の計 2 群を設定し、常用量群に 9 頭及び対照群に 1 頭を配置し、計 10 頭を試験に供した。

3. 被験物質の投与

投与量は、体重 1 kg あたり本剤 10.7 mg とし、専用の容器(シリンジタイプ)を使用して朝の飼い付け 30 分前までに単回強制経口投与した。

投与方法は、投与前日の体重から 50 kg ごとに切り上げた体重を投与目盛に設定し、馬の口腔内に飼料や草が無いことを確認した後、シリンジを歯の奥まで挿入してペーストを舌根部に投与した。なお、投与後直ちに馬の頭を挙上させ、ペーストが嚥下されたことを確認した。対照群は無処置とした。

4. 試料の採取及び保存方法

常用量群は投与後 3、12 及び 20 日に、各時点 3 頭より、対照群は常用量群の投与後 8 日相当の時点で、1 頭より試料を採取した。

供試馬に鎮静薬(塩酸メデトミジン、2 mg)を静脈内投与した後、麻酔薬(チオペンタールナトリウム、2 g)及び筋弛緩薬(塩化スキサメトニウム、1 g)の静脈内投与により倒馬し、放血によりと殺して、下記試料を採取した。

血漿 : 鎮静薬投与前に、ヘパリン添加試験管に血液約 80 mL を採取し、数回転倒混和した後 3,000rpm で 10 分間遠心分離して、血漿を約 10 mL ×2 点

筋肉 : 臀部筋肉を 50 g 以上 ×2 点

脂肪 : 腹部の皮下脂肪を 20 g 以上 ×2 点

腎臓 : 左右から皮質及び髓質を含むように合計 50 g 以上 ×2 点 (包膜は除去)

肝臓 : 各葉から概ね均一に合計 50 g 以上 ×2 点

小腸 : 幽門部から約 1 m 離れた部位から下方を採取し、切開後軽く水洗

して内容物を洗い出した後、ペーパータオルで軽く水分を取り除き、
合計 50 g 以上×2 点

採取した試料は 2 分割し、個体別（分割別）に容器に入れ、分析に供するまで -18°C 以下で保存した。容器には次の事項を表示した。

試験番号、試験群、試料名、個体番号、採取時点、採取年月日及び分割番号（①②として識別した。）

5. 分析方法

イベルメクチンは、試料を蛍光誘導体化した後、22, 23-dihydroavermectin B_{1a} （イベルメクチンの主成分）を、高速液体クロマトグラフ法（蛍光法）により、定量限界 $0.001 \mu\text{g/g}$ 、添加回収率 70%以上（変動係数 10%以下）の分析条件により測定した。

プラジクアンテルは、高速液体クロマトグラフ法（UV 法）により、定量限界 $0.01 \mu\text{g/g}$ 、添加回収率 70%以上（変動係数 10%以下）の分析条件により測定した。

なお、分析対象試料はイベルメクチンにおいては、対照群試料、常用量群の投与後 3、12 及び 20 日の肝臓及び脂肪並びに投与後 12 日の筋肉、腎臓及び小腸とした。

プラジクアンテルは対照群試料、常用量群の投与後 3、12 及び 20 日の筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸及び血漿とした。なお、プラジクアンテルについては、2 時点連続して定量限界未満となった臓器・組織は、以降の時点の分析は実施しなかった。

6. 休薬期間設定のための統計学的解析

イベルメクチン（22, 23-Dihydroavermectin B_{1a} ）の脂肪及び肝臓の分析結果を用いて、残留試験ガイドラインその 2 に準じて統計学的解析を行い、残留基準値を肝臓 0.015 ppm 及び脂肪 0.020 ppm として本剤の休薬期間を推定した。

7. 観察事項

一般状態 : 元気、食欲及び糞便性状を毎日観察した。
体 重 : 導入時、投与開始前日に全頭及び試料採取日に当該動物について測定した。

試験結果

1. 試料分析結果

イベルメクチンは投与後 12 日において、小腸の 3 例中 1 例を除く全臓器・組織から検出され、平均で見るとその濃度は、脂肪>肝臓>腎臓>筋肉>小腸の順であり、肝臓及び脂肪が他の臓器・組織にくらべて高濃度を示した。

また肝臓及び脂肪は、投与後 20 日の肝臓の 3 例中 1 例を除き、投与後 3、12 及び 20 日の全個体から検出された。

一方、プラジクアンテルは、投与後 3 及び 12 日の筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸及び血漿で、全個体が定量限界未満であった。

このことから、プラジクアンテルは投与後短時間で吸収され、臓器・組織に残留することはなく迅速に代謝または排泄されると推察された。また、今回の試験結果からは、プラジクアンテルの残留期間は投与後 2 日以内と推論された。

2. 休薬期間設定のための統計学的解析結果

残留試験ガイドラインその 2 に従い、減衰傾向が認められた肝臓及び脂肪のイベルメクチン残留濃度を指標とし、本剤の休薬期間を検討した。

その結果、本剤の休薬期間は、肝臓の残留を指標とすると 22 日、脂肪の残留を指標とすると 30 日と算出された。

以上の結果から、本剤の休薬期間の設定対象成分は、より長期に残留するイベルメクチンであり、その休薬期間は 30 日と考えられた。

3. 観察結果

試験期間中、供試動物の一般状態に異常は認められなかった。

これらのことから、健康な動物に被験物質が投与され、正常な状態で採材されたと推察された。

1. 馬の駆虫剤（イベルメクチン・プラジクアンテル）

（3）臨床試験

試験の表題

馬の消化管内寄生虫に対する 595.27 製剤の臨床試験

試験の目的

本試験は、595.27 製剤の馬の消化管内寄生虫（円虫、回虫、条虫及びウマバエ幼虫）に対する駆除効果及び馬に対する安全性を調査することを目的として実施した。ただし、ウマバエ幼虫については、本試験ではウマバエ幼虫寄生がみられる被験動物を確保することができなかつたため、ウマバエ幼虫を対象とする試験は実施しなかつた。

試験薬

1) 被験薬（識別記号：595.27）

100 g 中にイベルメクチン 1.87 g 及びプラジクアンテル 14.03 g を含有するペースト剤

2) 対照薬（識別記号：999.20）

100 g 中にイベルメクチン 1.87 g を含有するペースト剤

試験実施地域

本試験は、8 都道県下で実施した。

北海道（79 症例）、岩手県（14 症例）、千葉県（38 症例）、東京都（23 症例）、神奈川県（3 症例）、山梨県（6 症例）、長野県（1 症例）、熊本県（24 症例）

試験実施期間

2003 年 11 月 22 日～2004 年 7 月 7 日

被験動物の選定基準

試験薬投与前 7 日以内の糞便検査で、円虫、回虫及び条虫の何れかの寄生が認められ、円虫及び回虫を対象とする症例では糞便 1 g 当たりの総虫卵数 (EPG) が 10 以上である。

試験薬の投与方法

595.27 では、体重 1 kg 当たりイベルメクチン 200 µg、プラジクアンテル 1.5

mg、999.20 では、体重 1 kg 当たりイベルメクチン 200 µg を基準量として、専用の経口投与用シリンジを用いて単回強制経口投与した。

有効性の評価方法

有効性の判定基準

判定	判定基準
有効	治験薬投与後 2 週及び 3 週の検査で、虫卵が全く検出されなくなった症例
無効	治験薬投与後 2 週及び 3 週に、虫卵が検出された症例
判定不能	検査未実施又は検査結果が不採用となったもの

安全性の評価方法

治験薬が投与された全ての症例について、有害事象の内容及びその発現頻度から安全性を評価した。

有効性の結果

1) 解析対象症例

症例の内訳（飼育目的別）

	全症例 (n=183)	595.27 群 (n=123)	999.20 群 (n=60)
乗馬	35(19.1%)	19(15.4%)	16(26.7%)
競走馬	84(45.9%)	61(49.6%)	23(38.3%)
肉用馬	13(7.1%)	8(6.5%)	5(8.3%)
繁殖	45(24.6%)	31(25.2%)	14(23.3%)
その他	6(3.3%)	4(3.3%)	2(3.3%)

症例の内訳（対象寄生虫別）

寄生虫	全症例	595.27 群	999.20 群
円虫	152	96	56
回虫	48	31	17
条虫	84	62	22

2) 対象寄生虫別の有効率

円虫に対する有効率

判定	595.27 群 (n=96)	999.20 群 (n=56)	検定結果
有効	95	54	$p=0.555^{1)}$
無効	1	2	
有効率	99.0%	96.4%	

回虫に対する有効率

判定	595.27 群 (n=31)	999.20 群 (n=17)	検定結果
有効	24	13	$p=1.000^{1)}$
無効	7	4	
有効率	77.4%	76.5%	

条虫に対する有効率

判定	595.27 群 (n=62)	999.20 群 (n=22)	検定結果
有効	62	2	$p<0.001^{1)}$
無効	0	20	
有効率	100%	9.1%	

1) Fisher の直接確率検定

安全性の結果

595.27 及び 999.20 が投与されたそれぞれ 123 例及び 60 例を安全性の評価対象とした。

595.27 群の 4 例で有害事象がみられた。そのうち 2 例は出走中の傷害が原因で、595.27 投与との因果関係は認められなかった。2 例 (1.6%) は、消化器症状 (下痢及び疝痛) で、治療により 1 日後には回復した。999.20 群の 1 例 (1.7%) でも、下痢が認められ、治療により 1 日後には回復した。消化器系症状の発現頻度に群間で有意差はみられなかった

結論

595.27 群の円虫 (大円虫及び小円虫を含む) 及び回虫に対する有効率は 999.20

群と同等で、条虫に対する有効率は 999.20 群より有意に高かったことから、595.27 は円虫、回虫及び条虫に対し有効と評価された。また、これらの混合寄生に対しても、有効であった。安全性に関しては、一部で消化器症状がみられただけであった。従って、595.27 は、円虫（大円虫及び小円虫）、回虫及び条虫の駆除に有効で、安全性の点を含めてその有用性は高いものと結論された。

2. 馬の胃潰瘍薬（オメプラゾール）

（1）残留試験

試験の表題

オメプラゾール製剤の馬における残留試験（I）

試験の目的

この試験は、オメプラゾールを有効成分とする経口投与剤を馬に1日1回、28日間連続して投与し、統計学的休薬期間設定法により、本剤の休薬期間を検討することを目的として実施した。

なお、本試験は、財団法人 競走馬理化学研究所が供試動物の飼育、被験物質投与及び分析用試料採取を担当し、財団法人 畜産生物科学安全研究所が試料分析及び試験の総括を担当した。

被験物質

名称（コード名）： ML-1, 650, 531 003G

（メリアル・ジャパン株式会社製）

有効成分含有量： 1 容器中、オメプラゾール 37 %を含有

有効成分

名 称： オメプラゾール

分子式： $C_{17}H_{19}N_3O_3S$

分子量： 345.42

試験方法

1. 供試動物及び飼育方法

宇都宮競馬所属調教師が管理する競走馬及び地方競馬教養センターが管理する訓練馬を導入し、健康状態の良好な馬（サラブレッド）10頭を試験に供した。

供試動物は開放型馬房内で、1頭ずつ飼育した。動物の個体識別は動物の特徴を照合し、その個体を確認した。馬房には、個体番号、投与日及び採材日を表示した標識板を取り付けた。

飼料は、1頭あたり、アメリカ燕麦 1 kg/日、ふすま 0.6 kg/日及びチモシー切草 1.2 kg/日を、1日2回（概ね9時及び16時）にほぼ等量に分けて給与した。また、アメリカ産牧草は4 kg/日を、1日2回（概ね12時及び17時）にほぼ等量

に分けて給与した。

飲水は、水道水(宇都宮市営)を自動給水器を用いて自由摂取させた。

2. 試験群の設定及び供試頭数

臨床予定量投与群(以降、投与群と略す。)及び無処置対照群(以降、対照群と略す。)の2試験群を設定し、投与群に9頭及び対照群に1頭を配置した。

3. 被験物質の投与

投与量は、体重1kgあたり本剤10.7mg(オメプラゾールとして4mg)とし、専用の容器(シリンジタイプ)を使用して1日1回、28日間連続して強制経口投与した。なお、投与は夕方の飼い付け30分前までに実施した。

本剤のシリンジ容器は、体重100kgから575kgまでの馬に対して、25kg単位で設定投与量を正確に投与できるように、体重の目盛りは25kg単位に刻まれている。リングの矢印を、動物の体重が目盛りの間にある場合は切り上げた目盛りに、ちょうど目盛と一致する場合はその目盛りに設定してリングを固定し、馬の口腔内に飼料や草が無いことを確認した後、シリンジを歯の奥まで挿入してペーストを舌根部に投与した。なお、投与後、被験物質を完全に摂取したことを確認した。

また、投与前のシリンジ容器の重量(g)及び投与後のシリンジ容器の重量(g)を少数点以下2桁まで測定し、被験物質投与量を求めた。

対照群は無処置とした。

4. 試料の採取及び保存方法

常用量群は最終投与後1、3及び5日に、各時点3頭より、対照群は常用量群の最終投与後2日相当の時点で、1頭より試料を採取した。

供試馬に塩酸メドミジン(鎮静薬)を静脈内投与した後、チオペンタールナトリウム(麻酔薬)及び塩化スキサメトニウム(筋弛緩薬)の静脈内投与により倒馬後、放血により屠殺し、下記試料を記載順に採材した。

筋肉 : 臀部筋肉を50g以上×2点

脂肪 : 腹部の皮下脂肪を10g以上×2点

腎臓 : 左右から皮質及び髓質を含むように合計50g以上×2点(包膜は除去)

肝臓 : 各葉から概ね均一に合計 50 g 以上×2 点

小腸 : 幽門部から約 1 m 離れた部位から下方を採取し、切開後軽く水洗して内容物を洗い出した後、ペーパータオルで軽く水分を取り除き、合計 50 g 以上×2 点

採取した試料は 2 分割し、個体別（分割別）に容器に入れ、分析に供するまで -18°C 以下で保存した。容器には次の事項を表示した。

試験番号、試験群、試料名、個体番号、採取時点、採取年月日及び分割番号（①②として識別した。）

5. 分析方法

液体クロマトグラフ・質量分析計によりオメプラゾールを測定した。

分析条件として、定量限界は $0.005\ \mu\text{g/g}$ 、回収率 70%以上(変動係数 10%以下)とした。

6. 観察事項

一般状態 : 元気、食欲及び糞便性状を毎日観察した。

体重 : 導入時、投与開始前日に全頭及び試料採取日に当該動物について測定した。

試験結果

1. 試料分析結果

試料はアセトニトリルで抽出し、液体クロマトグラフ・質量分析計によりオメプラゾールを測定した。

本法による添加回収率は平均で 70%以上、変動係数は 10%以下であり、定量限界は $0.005\ \mu\text{g/g}$ であった。

以上の条件で分析した結果は以下のとおりである。

試料分析の結果、最終投与後 1 日において、小腸の 3 例中 1 例から微量が検出された他は、最終投与後 1、3 及び 5 日の全試料が定量限界未満であった。

従って、統計学的休薬期間設定法に必要な 3 時点以上の検出結果が得られなかったため、本法による休薬期間の算出はできなかった。

これらのことから本剤は、1 日 1 回、28 日間連続して投与しても、速やかに畜体から消失することが確認された。

2. 観察結果

試験期間中、供試動物の一般状態に異常は認められなかった。

これらのことから、健康な動物に被験物質が投与され、正常な状態で採材されたと推察された。

試験の表題

オメプラゾール製剤の馬における残留試験(Ⅱ)

試験の目的

この試験は、オメプラゾールを有効成分とする経口投与剤を馬に1日1回、28日間連続して投与し、統計学的休薬期間設定法により、本剤の休薬期間を検討することを目的として実施した。

被験物質

名称(コード名) : ML-1, 650, 531 003G

(メリアル・ジャパン株式会社製)

有効成分含有量 : 1容器中、オメプラゾール37%を含有
有効成分

名 称 : オメプラゾール

分 子 式 : $C_{17}H_{19}N_3O_3S$

分 子 量 : 345.42

試験方法

1. 供試動物及び飼育方法

財団法人 山梨県馬事振興センター(山梨県北巨摩郡小淵沢町 10060-3)で維持飼育中の健康状態の良好な馬(サラブレッド)10頭を試験に供した。

供試動物は開放型馬房内で、1頭ずつ飼育した。動物の個体識別は動物の特徴を照合し、その個体を確認した。馬房には、個体番号、投与日及び採材日を表示した標識板を取り付けた。

飼料は、1頭あたり、ヘイキューブ 4.0 kg/日、ふすま 1.6 kg/日、アッペン大麦 2.4 kg/日及びチモシー 2.0 kg/日を、1日3回(概ね7時~9時30分、11時30分~14時及び16時30分~17時30分)にほぼ等量に分けて給与した。

飲水は、水道水(小淵沢町営)を飲水用バケツで少なくとも1日3回(約20 L/回)給与し、自由摂取させた。

2. 試験群の設定及び供試頭数

臨床予定量投与群(以降、投与群と略す。)及び無処置対照群(以降、対照群と

略す。)の2試験群を設定し、投与群に9頭及び対照群に1頭を配置した。

3. 被験物質の投与

投与量は、体重1 kgあたり本剤10.7 mg(オメプラゾールとして4 mg)とし、専用の容器(シリンジタイプ)を使用して1日1回、28日間連続して強制経口投与した。なお、投与は夕方の飼付け30分前までに実施した。

本剤のシリンジ容器は、体重100kgから575kgまでの馬に対して、25kg単位で設定投与量を正確に投与できるように、体重の目盛りは25kg単位に刻まれている。リングの矢印を、動物の体重が目盛りの間にある場合は切り上げた目盛りに、ちょうど目盛と一致する場合はその目盛りに設定してリングを固定し、馬の口腔内に飼料や草が無いことを確認した後、シリンジを歯の奥まで挿入してペーストを舌根部に投与した。なお、投与後、被験物質を完全に摂取したことを確認した。

また、投与前のシリンジ容器の重量(g)及び投与後のシリンジ容器の重量(g)を少数点以下2桁まで測定し、被験物質投与量を求めた。

対照群は無処置とした。

4. 試料の採取及び保存方法

常用量群は最終投与後1、3及び5日に、各時点3頭より、対照群は常用量群の最終投与後2日相当の時点で、1頭より試料を採取した。

供試馬に鎮静薬(キシラジン、0.2 g以上)を静脈内投与した後、麻酔薬(チオペンタールナトリウム、5.0 g以上)の静脈内投与により倒馬し、放血によりと殺して、下記試料を採取した。

筋肉 : 臀部筋肉を50 g以上×2点

脂肪 : 腹部の皮下脂肪を10 g以上×2点

腎臓 : 左右から皮質及び髓質を含むように合計50 g以上×2点(包膜は除去)

肝臓 : 各葉から概ね均一に合計50 g以上×2点

小腸 : 幽門部から約1 m離れた部位から下方を採取し、切開後軽く水洗して内容物を洗い出した後、ペーパータオルで軽く水分を取り除き、合計50 g以上×2点

採取した試料は2分割し、個体別(分割別)に容器に入れ、分析に供するま

で-18℃以下で保存した。容器には次の事項を表示した。

試験番号、試験群、試料名、個体番号、採取時点、採取年月日及び分割番号(①②として識別した。)

5. 分析方法

液体クロマトグラフ・質量分析計によりオメプラゾールを測定した。

分析条件として、定量限界は $0.005 \mu\text{g/g}$ 、回収率 70%以上(変動係数 10%以下)とした。

6. 観察事項

一般状態 : 元気、食欲及び糞便性状を毎日観察した。

体重 : 導入時、投与開始前日に全頭及び試料採取日に当該動物について測定した。

試験結果

1. 試料分析結果

試料はアセトニトリルで抽出し、液体クロマトグラフ・質量分析計によりオメプラゾールを測定した。

本法による添加回収率は平均で 70%以上、変動係数は 10%以下であり、定量限界は $0.005 \mu\text{g/g}$ であった。

以上の条件で分析した結果は以下のとおりである。

試料分析の結果、最終投与後 1, 3 及び 5 日の全試料が定量限界未満であった。

従って、統計学的休薬期間設定法に必要な 3 時点以上の検出結果が得られなかったため、本法による休薬期間の算出はできなかった。

2. 観察結果

試験期間中、供試動物の一般状態に異常は認められなかった。

これらのことから、健康な動物に被験物質が投与され、正常な状態で採材されたと推察された。

3. 山羊の乳房炎薬（ベンジルペニシリン・ストレプトマイシン）

（1）安全性試験

試験の表題

ニューサルマイ S の泌乳山羊における安全性試験

試験の目的

硫酸ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインを有効成分とする乳房注入剤ニューサルマイ S を泌乳山羊の乳房内に 1 日 1 回で 3 日間連続投与し、その安全性を明らかにすることを目的として実施した。

試験期間

平成 16 年 9 月 1 日～平成 17 年 3 月 31 日

材料および試験方法

被験物質 : ニューサルマイ S は、有効成分として 1 容器(1.5g)中に、硫酸ジヒドロストレプトマイシン 150 mg(力価)及びベンジルペニシリンプロカイン 15 万単位を含有する。

被験物質は、日本全薬工業株式会社より提供されたものを使用した。

動物 : ザーネン種系雑種で泌乳中の山羊(非妊娠)を 9 頭供試した。

群分け : 投与前 3 日間の乳量を測定し、1 日平均乳量を基に層別無作為抽出法により、各群の乳量がほぼ均一になるように割り付けた。

飼育条件

飼育環境 : 群別に 3 頭ずつ群飼した。搾乳は午前(9 時以降)及び午後(4 時以降)の 2 回毎日搾乳した。

飼料 : ハイデーリィバルキー及びアルファペレット(日本農産工業株式会社製)を制限給餌した。

飲水 : 水道水を、ウォーターカップを用いて自由摂取させた。

被験物質の投与

投与経路 : 乳房内注入

用量 : 1 乳房あたり 1 容器(常用量群)及びその 3 倍量(3 倍量群)を投与する 2 群と無投与の対照群の計 3 群を設定した。

投与回数 : 1 日 1 回、3 日間連続投与

観察期間

第1回投与日から第3回投与後14日までの17日間とした。

観察及び測定項目並びに検査時点

一般状態及び投与部位の観察：投与開始日から毎日

体温測定：投与前3日間、投与期間及び投与終了後7日間

体重測定：投与開始前日及び観察終了日

飼料摂取量測定：投与期間及び投与終了後14日間

乳量測定：投与前3日から観察終了日まで毎日

臨床検査：投与開始前、投与終了後1日、7日及び14日に以下の検査を行った。

尿検査： pH、タンパク、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン（以上、マルティスティックス®にて半定量的に測定）

血液学検査： 赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数及び白血球百分率

血液生化学検査： LDH、GOT、GPT、CK、ALP、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G比、総コレステロール、中性脂肪、血糖、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム及びクロール

病理学検査：観察終了日に以下の検査試料の採材を行った。

剖検、器官重量測定、乳房の病理組織学検査用試料採材

試験成績

1. 一般状態

対照群、常用量群及び3倍用量群とも観察期間を通じて変化は認められなかった。

2. 投与部位(乳房)の臨床観察

全乳房に腫脹及び硬結等の変化は認められなかった。

3. 体温

常用量群及び3倍量群とも、被験物質投与に起因する体温の変動は認められなかった。

4. 体重

3倍量群で、第1回投与日(投与前)から第3回投与後14日までの増体量に有意差が認められ、体重増加抑制が認められた(表1)。

5. 飼料摂取量

被験物質投与に起因する飼料摂取量の変化は認められなかった。

6. 乳量

変化は認められなかった。

7. 尿検査所見

変化は認められなかった。

8. 血液学検査所見

変化は認められなかった。

9. 血液生化学検査所見

変化は認められなかった。

10. 病理学的検査

剖検所見及び器官重量に変化は認められなかった。

表 1 平均体重および増体量

試験群	動物数 (頭)	第 1 回投与前 日	(kg)	
			第 3 回投与後 14 日 (観察終了日)	第 1 回投与前日～ 第 3 回投与後 14 日 までの増体量
対 照	3	54.8	69.0	14.2
		4.8	8.4	3.6
常用量	3	68.5	77.6	9.1
		6.4	6.5	2.6
3 倍量	3	62.6	64.3	1.4 *
		10.9	15.0	5.4

上段：平均値、下段：標準偏差

*：対照群よりの間の危険率 5% で有意差あり

結論

以上の結果から、乳房注入剤ニューサルマイ S は、泌乳山羊への常用量の臨床使用において安全性上問題はないものと結論された。

3. 山羊の乳房炎薬（ベンジルペニシリン・ストレプトマイシン）

（2）残留試験

試験の表題

硫酸ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインを有効成分とする配合乳房注入剤の山羊における残留試験（I）

試験目的

この試験は、硫酸ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインを有効成分とするニューサルマイ S を山羊に 1 日 1 回、3 日間連続して乳房内投与し、その後の主要臓器・組織中の残留性を検討することを目的として実施した。

被験物質

名 称 : ニューサルマイ S

有効成分含有量 : 1 容器(1.5g)中に、硫酸ジヒドロストレプトマイシン 150 mg(力価)及びベンジルペニシリンプロカイン 15 万単位を含有する。

有効成分

名 称 : ① 硫酸ジヒドロストレプトマイシン

: ② ベンジルペニシリンプロカイン

分子式 : ① $(C_{21}H_{41}N_7O_{12})_2 \cdot 3H_2SO_4$

: ② $C_{29}H_{38}N_4O_6S \cdot H_2O$

分子量 : ① 1461.42

: ② 588.73

試験方法

1. 供試動物及び飼育方法

株式会社 NAS 研究所(千葉県富里市十倉 680)より導入した、健康状態の良好な山羊(ザーネン種、雌)10 頭を試験に供した。

供試動物は開放型畜舎内で群飼した。動物の個体識別はイヤータグを用いて行なった。収容場所には試験番号、試験群、被験物質投与日、試料採取日、個体番号及び識別番号を表示した。

飼料は、ハイデーリィバルキー、アルファペレット(日本農産工業株式会社製)

を制限給飼した。

飲水は、水道水(神奈川県営)をウォーターカップを用いて自由摂取させた。

2. 試験群の設定及び供試頭数

臨床予定投与量群(以下、投与群と略す。)及び無処置群(以下、対照群と略す。)の2群を設定し、投与群に9頭及び対照群に1頭を配置し、計10頭を試験に供した。

3. 被験物質の投与

投与量は、1分房あたり1容器(硫酸ジヒドロストレプトマイシン 150 mg(力価)及びベンジルペニシリンプロカイン 15万単位)とし、1日1回、3日間連続して朝の搾乳後に、2分房に投与した。

対照群は無処置とした。

4. 試料の採取及び保存方法

投与群は、最終投与後5、15及び25日に各時点3頭から、対照群は投与群の最終投与後5日と同時点で1頭から、下記試料を採取した。

供試動物を全身麻酔(キシラジン 0.2mg/kg 投与)後、頸部動静脈の切開により放血死させ、次の試料を採取した。

筋肉；背最長筋を50g以上×2点

肝臓；各葉から概ね均一に合計50g以上×2点

腎臓；左右から、皮質髄質を含むように合計50g以上(被膜及び脂肪は除去)×2点

脂肪；腎臓周囲脂肪を50g以上×2点

小腸；幽門から約60cm離れた部位から下方の小腸を採取し、ハサミで切開した後、流水中で内容物を洗い出し、ペーパータオルで軽く水分を拭取ったものを50g以上×2点

採取した試料は2分割し、個体別(分割別)に容器に入れ、分析に供するまで-18℃以下で保存した。容器には次の事項を表示した。

試験番号、試験群、試料名、個体番号、採取時点、採取年月日及び分割番号(①②として識別した。)

5. 分析方法

ジヒドロストレプトマイシンは液体クロマトグラフィー・質量分析法、ベン

ジルペニシリンプロカインはマイクロバイオアッセイ法により分析した。分析条件として、回収率 70%以上（変動係数 10%以下）、定量限界 ジヒドロストレプトマイシン 0.01 μg (力価)/g 以下及びベンジルペニシリンプロカイン 0.004 μg (力価)/g 以下とした。

6. 観察事項

- 一般状態 : 元気、食欲及び糞便性状を観察した。
- 搾乳量 : 投与後の搾乳量を記録した。
- 体重 : 投与開始前日に全頭、試料採取日に該当動物について測定した。

試験結果

1. 試料分析結果

ジヒドロストレプトマイシンは、最終投与後 5 日の全臓器・組織から検出され、肝臓及び腎臓においては残留基準値以上の濃度を示したが、最終投与後 15 及び 25 日には、全例が残留基準値未満となった。

ベンジルペニシリンは、最終投与後 5 及び 15 日において全臓器・組織が定量限界未満であった。

2. 休薬期間設定のための統計学的解析結果

残留試験ガイドラインに従い、ジヒドロストレプトマイシンの肝臓及び腎臓の分析結果を用いて、統計学的休薬期間設定法により本剤の休薬期間を推定した。

その結果、本剤の休薬期間は肝臓を指標とすると 17 日、腎臓を指標とすると 28 日と算出された。

これらのことから、山羊に、硫酸ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインを有効成分とする配合乳房注入剤を、臨床における用法、用量に基づいて使用する場合、本剤の休薬期間は 28 日と推定された。

3. 観察結果

試験期間中、供試動物の一般状態及び搾乳量に異常は認められなかった。

これらのことから、健康な動物に被験物質が投与され、正常な状態で採材されたと推察された。

試験の表題

硫酸ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインを有効成分とする配合乳房注入剤の山羊における残留試験(Ⅱ)

試験目的

この試験は、硫酸ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインを有効成分とするニューサルマイ S を山羊に 1 日 1 回、3 日間連続して乳房内投与し、その後の主要臓器・組織中の残留性を検討することを目的として実施した。

なお、この試験は、株式会社 NAS 研究所が供試動物飼育、被験物質投与及び試料採取を担当し、財団法人 畜産生物科学安全研究所が試料分析及び試験の総括を担当した。

被験物質

名 称 : ニューサルマイ S

有効成分含有量 : 1 容器(1.5g)中に、硫酸ジヒドロストレプトマイシン 150 mg(力価)及びベンジルペニシリンプロカイン 15 万単位を含有する。

有効成分

名 称 : ① 硫酸ジヒドロストレプトマイシン

: ② ベンジルペニシリンプロカイン

分子式 : ① $(C_{21}H_{41}N_7O_{12})_2 \cdot 3H_2SO_4$

: ② $C_{29}H_{38}N_4O_6S \cdot H_2O$

分子量 : ① 1461.42

: ② 588.73

試験方法

1. 供試動物及び飼育方法

株式会社 NAS 研究所(千葉県富里市十倉 680)において維持飼育中の、健康状態の良好な山羊(ザーネン種、雌)13 頭を試験に供した。

供試動物は開放型畜舎内で群飼した。動物の個体識別はイヤータグを用いて行なった。収容場所には試験番号、試験群、被験物質投与日、試料採取日、個体番号及び識別番号を表示した。

飼料は、ハイデーリィバルキー、アルファペレット(日本農産工業株式会社製)

を制限給飼した。

飲水は、水道水(千葉県営)をウォーターカップを用いて自由摂取させた。

2. 試験群の設定及び供試頭数

臨床予定投与量群(以下、投与群と略す。)及び無処置群(以下、対照群と略す。)の2群を設定し、投与群に12頭及び対照群に1頭を配置し、計13頭を試験に供した。

3. 被験物質の投与

投与量は、1分房あたり1容器(硫酸ジヒドロストレプトマイシン150mg(力価)及びベンジルペニシリンプロカイン15万単位)とし、1日1回、3日間連続して朝の搾乳後に、2分房に投与した。

対照群は無処置とした。

4. 試料の採取及び保存方法

投与群は、最終投与後3、5、21及び30日に各時点3頭から、対照群は投与群の最終投与後3日と同時点で1頭から、下記試料を採取した。

供試動物を全身麻酔(キシラジン0.2mg/kg投与)後、頸部動静脈の切開により放血死させ、次の試料を採取した。

筋肉；背最長筋を50g以上×2点

肝臓；各葉から概ね均一に合計50g以上×2点

腎臓；左右から、皮質髄質を含むように合計50g以上(被膜及び脂肪は除去)×2点

脂肪；腎臓周囲脂肪を50g以上×2点

小腸；幽門から約60cm離れた部位から下方の小腸を採取し、ハサミで切開した後、流水中で内容物を洗い出し、ペーパータオルで軽く水分を拭取ったものを50g以上×2点

採取した試料は2分割し、個体別(分割別)に容器に入れ、分析に供するまで-18℃以下で保存した。容器には次の事項を表示した。

試験番号、試験群、試料名、個体番号、採取時点、採取年月日及び分割番号(①②として識別した。)

5. 分析方法

ジヒドロストレプトマイシンは液体クロマトグラフィー・質量分析法、ベン

ジルペニシリンプロカインはマイクロバイオアッセイ法により分析した。分析条件として、回収率 70%以上（変動係数 10%以下）、定量限界 ジヒドロストレプトマイシン 0.01 μg (力価)/g 以下及びベンジルペニシリンプロカイン 0.004 μg (力価)/g 以下とした。

6. 観察事項

- 一般状態 : 元気、食欲及び糞便性状を観察した。
搾乳量 : 投与後の搾乳量を記録した。
体重 : 投与開始前日に全頭、試料採取日に該当動物について測定した。

試験結果

1. 試料分析結果

ジヒドロストレプトマイシンは、最終投与後 3 日の全臓器・組織から検出され、肝臓及び腎臓においては残留基準値以上の濃度を示した。平均でみると肝臓は、最終投与後 5 日においても残留基準値以上を示したが、最終投与後 21 及び 30 日には残留基準値未満となった。また、腎臓は、最終投与後 5 及び 21 日においても残留基準値以上を示したが、最終投与後 30 日には残留基準値未満となった。

ベンジルペニシリンは、最終投与後 3 及び 5 日の全時点において全臓器・組織が定量限界未満であった。

2. 休薬期間設定のための統計学的解析結果

残留試験ガイドラインに従い、ジヒドロストレプトマイシンの腎臓の分析結果を用いて、統計学的休薬期間設定法により本剤の休薬期間を推定した。

その結果、本剤の休薬期間は腎臓を指標とすると 47 日と算出された。

これらのことから、山羊に、硫酸ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインを有効成分とする配合乳房注入剤を、臨床における用法、用量に基づいて使用する場合、本剤の休薬期間は 47 日と推定された。

3. 観察結果

試験期間中、供試動物の一般状態及び搾乳量に異常は認められなかった。

これらのことから、健康な動物に被験物質が投与され、正常な状態で採材されたと推察された。

試験の表題

硫酸ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインを有効成分とする配合乳房注入剤の山羊における乳汁中残留試(I)

試験目的

この試験は、硫酸ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインを有効成分とする配合乳房注入剤を山羊に1日1回、3日間連続投与し、その乳汁への移行残留性を明らかにすることを目的として実施した。

被験物質

名称 : ニューサルマイ S

有効成分含有量 : 1容器(1.5g)中に、硫酸ジヒドロストレプトマイシン150mg(力価)及びベンジルペニシリンプロカイン15万単位を含有する。

有効成分

名称 : ① 硫酸ジヒドロストレプトマイシン

: ② ベンジルペニシリンプロカイン

分子式 : ① $(C_{21}H_{41}N_7O_{12})_2 \cdot 3H_2SO_4$

: ② $C_{29}H_{38}N_4O_6S \cdot H_2O$

分子量 : ① 1461.42

: ② 588.73

試験方法

1. 供試動物及び飼育方法

株式会社NAS研究所(千葉県富里市十倉680)より導入した、健康状態の良好な山羊(ザーネン種、雌)3頭を試験に供した。

供試動物は開放型畜舎内で群飼した。動物の個体識別はイヤータグを用いて行なった。収容場所には試験番号、試験群、被験物質投与日、試料採取日、個体番号及び識別番号を表示した。

飼料は、ハイデーリィバルキー、アルファペレット(日本農産工業株式会社製)を制限給飼した。

飲水は、水道水(神奈川県営)をウォーターカップを用いて自由摂取させた。

2. 試験群の設定及び供試頭数

臨床予定投与量群（以下、投与群と略す。）のみを設定し3頭を試験に供した。
なお、投与前採材試料を対照試料としたので、対照群は設けなかった。

3. 被験物質の投与

投与量は、1分房あたり1容器(硫酸ジヒドロストレプトマイシン 150 mg(力価)及びベンジルペニシリンプロカイン 15万単位)とし、1日1回、3日間連続して朝の搾乳後に、2分房に投与した。

4. 試料の採取及び保存方法

投与前1回(対照)、最終投与後24、36、48、60、72、96、120、144及び168時間に、個体番号の小さい動物から順次行なった。搾乳した乳汁は、個体別に乳量を測定した後十分攪拌し、約40mLずつ4本、合計160mL採取した。

採取した試料は2分割し、個体別(分割別)に容器に入れ、分析に供するまで -18°C 以下で保存した。容器には次の事項を表示した。

試験番号、試験群、試料名、個体番号、採取時点、採取年月日及び分割番号(①②として識別した。)

5. 分析方法

ジヒドロストレプトマイシンは液体クロマトグラフィー・質量分析法、ベンジルペニシリンプロカインはマイクロバイオアッセイ法により分析した。分析条件として、回収率70%以上(変動係数10%以下)、定量限界ジヒドロストレプトマイシン $0.01\mu\text{g}$ (力価)/g 以下及びベンジルペニシリンプロカイン $0.004\mu\text{g}$ (力価)/g 以下とした。

6. 観察事項

一般状態	:	元気、食欲及び糞便性状を観察した。
体重	:	投与開始前日及び最終採取日の体重を測定した。
搾乳量	:	試料採取時の搾乳量を記録した。

試験結果

1. 試料分析結果

ジヒドロストレプトマイシンは、最終投与後24時間に全頭から高濃度に検出されたが、以降急速に減衰し、168時間には定量限界付近まで減少した。

ベンジルペニシリンは、最終投与後24時間に全頭から高濃度に検出されたが、

以降急速に減衰し、72 時間以降は全例が定量限界未満となった。

2. 休薬期間設定のための統計学的解析結果

残留試験ガイドラインに従い、統計学的休薬期間設定法により本剤の休薬期間を推定した。

その結果、ジヒドロストレプトマイシンでは 67 時間、ベンジルペニシリンでは 63 時間と算出された。

これらのことから、山羊に、硫酸ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインを有効成分とする配合乳房注入剤を、臨床における用法、用量に基づいて使用する場合、本剤の休薬期間は 67 時間と推定された。

3. 観察結果

試験期間中、供試動物の一般状態及び搾乳量に異常は認められなかった。

これらのことから、健康な動物に被験物質が投与され、正常な状態で採材されたと推察された。

試験の表題

硫酸ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインを有効成分とする配合乳房注入剤の山羊における乳汁中残留試(Ⅱ)

試験目的

この試験は、硫酸ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインを有効成分とする配合乳房注入剤を山羊に1日1回、3日間連続投与し、その乳汁への移行残留性を明らかにすることを目的として実施した。

なお、この試験は、株式会社 NAS 研究所が供試動物飼育、被験物質投与及び試料採取を担当し、財団法人 畜産生物科学安全研究所が試料分析及び試験の総括を担当した。

被験物質

名 称 : ニューサルマイ S
有効成分含有量 : 1 容器(1.5g)中に、硫酸ジヒドロストレプトマイシン 150 mg(力価)及びベンジルペニシリンプロカイン15万単位を含有する。

有効成分

名 称 : ① 硫酸ジヒドロストレプトマイシン
 : ② ベンジルペニシリンプロカイン
分 子 式 : ① $(C_{21}H_{41}N_7O_{12})_2 \cdot 3H_2SO_4$
 : ② $C_{29}H_{38}N_4O_6S \cdot H_2O$
分 子 量 : ① 1461.42
 : ② 588.73

試験方法

1. 供試動物及び飼育方法

株式会社 NAS 研究所(千葉県富里市十倉 680)において維持飼育中の、健康状態の良好な山羊(ザーネン種、雌)3頭を試験に供した。

供試動物は開放型畜舎内で群飼した。動物の個体識別はイヤータグを用いて行なった。収容場所には試験番号、試験群、被験物質投与日、試料採取日、個体番号及び識別番号を表示した。

飼料は、ハイデーリィバルキー、アルファペレット(日本農産工業株式会社製)を制限給飼した。

飲水は、水道水(千葉県営)をウォーターカップを用いて自由摂取させた。

2. 試験群の設定及び供試頭数

臨床予定投与量群(以下、投与群と略す。)のみを設定し3頭を試験に供した。
なお、投与前採材試料を対照試料としたので、対照群は設けなかった。

3. 被験物質の投与

投与量は、1分房あたり1容器(硫酸ジヒドロストレプトマイシン 150 mg(力価)及びベンジルペニシリンプロカイン 15万単位)とし、1日1回、3日間連続して朝の搾乳後に、2分房に投与した。

4. 試料の採取及び保存方法

投与前1回(対照)、最終投与後24、36、48、60、72、84、96、108、120、132及び144時間、個体番号の小さい動物から順次行なった。搾乳した乳汁は、個体別に乳量を測定した後十分攪拌し、約40mLずつ4本、合計160mL採取した。

採取した試料は2分割し、個体別(分割別)に容器に入れ、分析に供するまで -18°C 以下で保存した。容器には次の事項を表示した。

試験番号、試験群、試料名、個体番号、採取時点、採取年月日及び分割番号(①②として識別した。)

5. 分析方法

ジヒドロストレプトマイシンは液体クロマトグラフィー・質量分析法、ベンジルペニシリンプロカインはマイクロバイオアッセイ法により分析した。分析条件として、回収率70%以上(変動係数10%以下)、定量限界ジヒドロストレプトマイシン $0.01\mu\text{g}$ (力価)/g以下及びベンジルペニシリンプロカイン $0.004\mu\text{g}$ (力価)/g以下とした。

6. 観察事項

一般状態	:	元気、食欲及び糞便性状を観察した。
体重	:	投与開始前日及び最終採取日の体重を測定した。
搾乳量	:	試料採取時の搾乳量を記録した。

試験結果

1. 試料分析結果

ジヒドロストレプトマイシンは、最終投与後 24 時間に全頭から高濃度に検出されたが、以降 144 時間にかけて急速な減衰を示した。

ベンジルペニシリンは、最終投与後 24 時間に全頭から高濃度に検出されたが、以降急速に減衰し、96 時間以降は全例が定量限界未満となった。

2. 休薬期間設定のための統計学的解析結果

残留試験ガイドラインに従い、統計学的休薬期間設定法により本剤の休薬期間を推定した。

その結果、ジヒドロストレプトマイシンでは 111 時間、ベンジルペニシリンでは 110 時間と算出された。

これらのことから、山羊に、硫酸ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインを有効成分とする配合乳房注入剤を、臨床における用法、用量に基づいて使用する場合、本剤の休薬期間は 111 時間と推定された。

3. 観察結果

試験期間中、供試動物の一般状態及び搾乳量に異常は認められなかった。

これらのことから、健康な動物に被験物質が投与され、正常な状態で採材されたと推察された。

3. 山羊の乳房炎薬（ベンジルペニシリン・ストレプトマイシン）

（3）臨床試験

試験の表題

NZ99/132（ベンジルペニシリンプロカイン・硫酸ジヒドロストレプトマイシン合剤）の山羊の乳房炎に対する臨床試験

試験の目的

本治験は、ベンジルペニシリンプロカイン・硫酸ジヒドロストレプトマイシン合剤の NZ99/132 の山羊の乳房炎に対する有効性及び山羊に対する安全性を調査することを目的として実施した。

治験薬

- (1) 識別記号：NZ99/132
- (2) 剤形：乳房注入剤
- (3) 成分分量：1 容器（1.5 g）中、ベンジルペニシリンプロカイン 150,000 単位及び硫酸ジヒドロストレプトマイシン 150 mg（力価）含有

治験実施施設

福島県、千葉県及び神奈川県 の 3 施設で実施

治験実施期間

平成 17 年 7 月 7 日～9 月 20 日

治験方法

1. 被験動物の選定

乳房炎を発症した泌乳期の山羊。2 分房ともに乳房炎と診断された場合には、それぞれを 1 症例として試験に組み入れた。

2. 試験群及び被験動物の割付

被験薬投与群だけを設定し、被験動物を全て被験薬群に割付けた。

3. 治療方法

1) 治験薬の投与

乳房炎に罹患している分房に、1 容器の全量を 1 日 1 回、3 日間注入して投与した。

2) 併用療法

原則として、治験薬以外の抗生物質及び抗炎症剤は併用しないこととした。

4. 検査・観察項目

投与開始時、投与開始後 7～9 日に以下の項目について検査した。

表 1 検査・観察項目

	項 目	
全身状態	食欲、活力、体温	
臨床症状	罹患分房	腫脹、熱感、硬結及び疼痛の有無
	乳汁	乳量減少、性状の異常及び凝固物の有無
乳汁所見	pH、体細胞数	
細菌学的検査	菌数、同定	
薬剤感受性	ベンジルペニシリンプロカイン及び硫酸ジヒドロストレプトマイシン	

5. 有効性の評価

1) 臨床所見の判定基準

投与開始時及び投与開始後 7～9 日の分房及び乳汁の臨床所見、pH の判定結果を比較した。

表 2 分房及び乳汁の臨床所見及び pH の判定基準

項 目	判定基準
分房の臨床所見	腫脹、熱感、硬結及び疼痛のうちいずれかひとつ以上が「有」の場合には「陽性」とする。
乳汁の臨床所見	乳汁減少、性状異常及び凝固物のうちいずれかひとつ以上が「有」の場合には「陽性」とする。
pH	「+」以上を「陽性」とする。

分房及び乳汁の臨床所見、pH の陽性数の変動から、下表に従って、「正常」、「消失」、「改善」、「不変」及び「不変」に分けて判定した。

表 3 分房及び乳汁の臨床所見、pH による有効性の判定区分

投与開始時の陽性数	投与開始後 7～9 日の陽性数			
	0	1	2	3
0	正常	悪化	悪化	悪化
1	消失	不変	悪化	悪化
2	消失	軽快	不変	悪化
3	消失	軽快	軽快	不変

2) 体細胞数の判定基準

投与開始時及び投与開始後 7～9 日の PL テストの凝集の判定結果を比較し、その変動から下表に従って「正常」、「正常化」、「改善」、「不変」及び「悪化」に分けて判定した。

表 4 体細胞数による有効性の判定区分

投与開始時の判定結果	投与開始後 7～9 日の判定結果				
	－又は±	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋＋
－又は±	正常	悪化	悪化	悪化	悪化
＋	正常化	不変	悪化	悪化	悪化
＋＋	正常化	改善	不変	悪化	悪化
＋＋＋	正常化	改善	改善	不変	悪化
＋＋＋＋	正常化	改善	改善	改善	不変

3) 生菌数の判定基準

投与開始時及び投与開始後 7～9 日の生菌数の観察結果を比較し、その変動から下表に従って「正常化」、「菌交代」、「不変」及び「悪化」に分けて判定した。

表 5 生菌数による有効性の判定区分

判定	基準
陰性化	投与開始前の生菌数が陽性で、投与開始後 7～9 日の生菌数が陰性となった場合
菌交代	投与開始後 7～9 日に起因菌は陰性となったが、新たな菌種が出現した場合
不変	投与開始時及び投与開始後 7～9 日のいずれも陰性又は陽性であった場合
悪化	投与開始時の生菌数が陰性で、投与開始後 7～9 日の生菌数が陽性となった場合

4) 総合判定

「消失」、「正常化」及び「陰性化」は2点、「軽快」、「改善」及び「菌交代」は1点、「不変」は0点、「悪化」は-1点とし、その合計点数から、下表に従って「著効」、「有効」、「無効」及び「悪化」に分けて判定した。

表6 有効性の総合判定

合計点数	判定
6	著効
3～5	有効
0～2	無効
0未満	悪化

また、下式に従って有効率を算出した。

$$\text{有効率(\%)} = (A + B) / C \times 100$$

A：著効と判定された症例数

B：有効と判定された症例数

C：有効性評価対象症例数

5) 有効性の評価

有効率が、牛における有効率¹⁾と同等以上であった場合、被験薬は有効と判定した。

1) 「SN-406による泌乳期牛乳房炎治療の評価」 安里 章 他 (北海道農業共済組合連合会) 家畜診療 第333号 (1991年3月)

7. 安全性の評価

被験薬を投与した全ての症例について、有害事象の発現頻度及びその内容から総合的に評価した。

治験成績

1. 有効性

1) 有効率

治験に組入れられたのは37頭の69分房で、そのうち投与開始時に菌が分離された35頭の61分房を有効性の評価対象とした。

投与開始後7～9日における有効性の判定結果は表8に示すとおりで、有効率は67.2%であった。

表 7 有効性評価対象症例

	組入れ症例数	有効性評価対象症例数
頭数	37	35
分房数	69	61

表 8 有効性の判定結果

判定区分	症例数 (%)
著効	0(0.0%)
有効	41(67.2%)
無効	20(32.8%)
悪化	0(0.0%)
有効率	67.2%

2) 再発評価

投与開始後 3～4 週における有効率は 88.5%で、投与開始後 7～9 日よりむしろ有効率は高かった。

投与開始後 7～9 日に有効と判定された 41 分房のうち、3 分房が 3～4 週後に無効と判定され、再発率は 7.3%であった。一方、投与開始後 7～9 日に無効と判定された 20 分房のうち、16 分房が 3～4 週後に有効と判定された。

2. 安全性

被験薬を投与した 37 頭のいずれにおいても、有害事象は認められなかった。

結論

本治験における有効率は 67.2%(41/61)で、文献対象とした牛における有効率 76.9%(20/26)よりやや低かったが、両試験間で有効率に有意差はみられなかった ($p=0.722$ 、Fisher の直接確率検定)。また、安全性についても、問題はみられなかった。

以上のことから、NZ99/132 は山羊の乳房炎に有効で、安全性の点でも問題はないものと結論された。

4. 馬ウエストナイルウイルス感染症不活化ワクチン

(1) 臨床試験

試験の表題

ウエストナイルウイルス不活化ワクチンの馬における臨床試験

試験の目的

本治験は、ウエストナイルウイルス感染症の不活化ワクチンの馬における有効性及び安全性を調査することを目的として実施した。

治験薬

ウエストナイルウイルス不活化ワクチン

成分		含有量
主剤	ウエストナイルウイルス VM-2 株 (RP1.0 以上)	0.1000 mL
アジュバント	SP oil Adjuvant	0.0500 mL
溶剤	イーグル MEM 培養液又は緩衝塩類溶剤	0.8486 mL
保存剤	ポリミキシン B 溶液	0.0002 mL
保存剤	ネオマイシン溶液	0.0002 mL
保存剤	チメロサル溶液	0.0010 mL

治験実施施設

施設 1：日本中央競馬会 競馬学校（千葉県）

施設 2：日本中央競馬会 馬事公苑（東京都）

治験実施期間

平成 17 年 2 月 22 日～5 月 12 日

治験方法

1. 試験群の設定及び被験薬の投与

表 1 試験群の構成

試験群	処置	被験動物数	
		施設 1	施設 2
試験群	被験薬注射	30	30
対照群	無投薬	5	5

- 1) 施設 1 では、被験薬の 1 mL/頭を 3 週間隔で 2 回、頸部筋肉内注射
- 2) 施設 2 では、被験薬の 1 mL/頭を 6 週間隔で 2 回、頸部筋肉内注射

2. 観察及び検査方法

1) 一般状態

被験薬の第2回投与後4週まで毎日観察

2) 投与部位

被験薬投与後14日まで投与部位の状態を観察

3) ウエストナイルウイルス抗体検査

投与前、第2回投与时及び第2回投与後4週に中和抗体を測定

治験成績

1. ウエストナイルウイルス抗体価

表 2a 試験群及び対照群のウエストナイルウイルス抗体価¹⁾

	試験群(n=58)	対照群(n=10)	検定結果
投与前	<5	<5	$p>0.05$
第2回投与时	29	<5	$p\leq 0.01$
第2回投与後4週	795	<5	$p\leq 0.01$
抗体応答率 ²⁾	98.3%(57/58)	0.0%(0/10)	$p\leq 0.01$

1) 幾何平均

2) 第2回投与後4週の抗体価が、投与前の4倍以上上昇した場合

表 2b 試験群及び対照群のウエストナイルウイルス抗体価¹⁾ (施設 1)

	試験群(n=29)	対照群(n=10)	検定結果
投与前	<5	<5	$p>0.05$
第2回投与时	23	<5	$p\leq 0.01$
第2回投与後4週	756	<5	$p\leq 0.01$
抗体応答率 ²⁾	100%(29/29)	0.0%(0/5)	$p\leq 0.01$

1) 幾何平均

2) 第2回投与後4週の抗体価が、投与前の4倍以上上昇した場合

表 2c 試験群及び対照群のウエストナイルウイルス抗体価¹⁾ (施設 2)

	試験群(n=29)	対照群(n=10)	検定結果
投与前	<5	<5	$p>0.05$
第2回投与时	35	<5	$p\leq 0.01$
第2回投与後4週	836	<5	$p\leq 0.01$
抗体応答率 ²⁾	96.6%(28/29)	0.0%(0/5)	$p\leq 0.01$

1) 幾何平均

2) 第2回投与後4週の抗体価が、投与前の4倍以上上昇した場合

2. 有害事象

試験群では、1例（施設1）で第1回投与後3日に発熱がみられたが、翌日には回復した。その他の症例では、有害事象はみられなかった。

試験群では、2例で第1回投与部位に腫脹が認められたが、その他の症例では投与部位の以上はみられなかった。第2回投与部位にはいずれも異常はみられなかった。

結論

以上のことから、被験薬は馬のウエストナイルウイルス感染症に有効で、馬に対する安全性にも問題はないと結論された。

5. 馬の風気疝・便秘疝薬（クエン酸モサプリド）

（1）安全性試験

試験の表題

クエン酸モサプリドの馬における安全性試験

試験の目的

消化管運動促進作用を有するクエン酸モサプリドを馬(軽種馬)に1日1回、3日間連続経鼻投与し、その安全性を検討することを目的として実施した。

試験期間

平成17年6月～平成18年3月

材料及び試験方法

被験物質 : クエン酸モサプリド製剤は、1g中にクエン酸モサプリドをクエン酸モサプリド無水物として10mg含有する白色の散剤である。試験には、大日本製薬株式会社から提供されたもの(製造番号: 720201、使用期限: 2008年12月)を使用した。

動物 : 3～20歳齢の軽種馬を9頭〔各群去勢雄(せん馬)2頭、雌1頭〕を供試した。

群分け : 第1回投与前日の体重を基に層化無作為抽出法を用いて行い、各群の平均体重をほぼ均一にした。

飼育条件

飼育環境 : 馬房内で個体別に飼育した。

飼料 : 1頭当たり、ヘイキューブ 4.0kg/日、ふすま 1.6kg/日、アップン大麦 2.4kg/日並びに乾草チモシー2.0kg/日の制限給餌とし、これらの量を1日3回(概ね午前7時、11時半及び午後4時半)にほぼ等量に分けて給与した。

飲水 : 水道水を、飲水用バケツを用いて自由摂取させた。

被験物質の投与

投与経路 : 経鼻投与

試験群(用量) : 常用量(製剤 0.2g/kg: クエン酸モサプリド無水物として 2mg/kg)並びに3倍量(製剤 0.6g/kg: クエン酸モサプリド無水物として 6mg/kg)を投与する2用量と無処置の対照の計3群を設定した。

投与回数 : 1日1回、3日間連続投与

観察期間

第1回投与日から第3回投与後15日までの18日間とした。

観察及び測定項目並びに検査時点

1. 一般状態の観察：投与開始日から毎日
2. 体重測定：投与開始前日、第3回投与後1日、7日及び15日に測定
3. 飼料摂取量測定：3日間の投与期間中、第3回投与後1～7日間並びに8～15日間に測定
4. 臨床検査：投与開始前日、第3回投与終了後1日、7日及び15日に以下の検査を行った。
 - (1)尿検査：pH、タンパク、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン（以上、マルティスティックス®にて半定量的に測定）
 - (2)血液学検査：赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数及び白血球百分率
 - (2)血液生化学検査：LDH、AST、ALT、ALP、コリンエステラーゼ、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G比、総コレステロール、中性脂肪、血糖、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム及びクロール
5. 病理学検査：各群1頭について、観察終了日に剖検及び器官重量の測定

試験成績

1. 一般状態
対照群、常用量群および3倍量群とも観察期間を通じて変化は認められなかった。
2. 体重
常用量群および3倍量群とも、各測定時点の平均体重並びに第1回投与前日から第3回投与後15日までの平均増体量は対照群と比較して有意差は認められなかった。
3. 飼料摂取量
対照群、常用量群および3倍量群の全頭とも制限給餌の各飼料の食べ残しは認められず、変化は認められなかった。
4. 尿検査所見
変化は認められなかった。
5. 血液学検査所見

変化は認められなかった。

6. 血液生化学検査所見

変化は認められなかった。

7. 病理学検査

剖検所見及び器官重量に変化は認められなかった。

結論

クエン酸モサプリド製剤は、馬に臨床用量を経鼻投与しても、臨床使用上問題となる影響はいことが確認された。

5. 馬の風気疝・便秘疝薬（クエン酸モサプリド）

（2）吸収等試験

試験の表題

クエン酸モサプリド製剤の馬における吸収及び排泄試験

試験の目的

この試験は、クエン酸モサプリドを有効成分とする経口投与剤を馬に単回強制経鼻投与し、その吸収及び糞尿中への排泄を検討することを目的として実施した。

被験物質

名 称 : ガスモチン[®] 散

有効成分含有量 : 1 g 中クエン酸モサプリドをクエン酸モサプリド無水物として 10 mg 含有

有効成分

名 称 : クエン酸モサプリド

化 学 名 : (±)-4-amino-5-chloro-2-ethoxy-*N*-
[[4-(4-fluorobenzyl)-2-morpholinyl]methyl]benzamide
citrate dihydrate

分 子 式 : $C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7 \cdot 2H_2O$

分 子 量 : 650.05

試験方法

1. 供試動物及び飼育方法

財団法人 山梨県馬事振興センター(山梨県北巨摩郡小淵沢町 10060-3)で維持飼育中の健康状態の良好な馬(サラブレッド)3頭を試験に供した。

供試動物は開放型馬房内で、1頭ずつ飼育した。動物の個体識別は動物の特徴を照合し、その個体を確認した。馬房には、個体番号、投与日及び採材日を表示した標識板を取り付けた。

飼料は、1頭あたり、ハイキューブ 4.0 kg/日、ふすま 1.6 kg/日、アッペン大麦 2.4 kg/日及びチモシー 2.0 kg/日を、1日3回(概ね7時～9時30分、11時30分～14時及び16時30分)にほぼ等量に分けて給与した。

なお、投与前 16 時間から投与後 2 時間は絶食させた。

飲水は、水道水(小淵沢町営)を飲水用バケツで少なくとも 1 日 3 回(約 20 L/回)給与し、自由摂取させた。

2. 試験群の設定及び供試頭数

臨床予定投与量の 2 倍量投与群(以降、投与群と略す。)のみを設定し 3 頭を試験に供した。

なお、投与前採取試料を対照試料とした。

3. 被験物質の投与

投与量は、投与前日体重 1 kg あたり、クエン酸モサプリド無水物として 4 mg (臨床予定投与量の 2 倍量)とし、単回経鼻投与した。投与方法は、整数に切り上げた所定量(g)を水道水約 500 mL に懸濁し、カテーテルを用いて経鼻投与した。容器は水道水約 500 mL ずつ 2 回で洗い込み、全量を投与した。なお、動物の状態により投与時に鎮静剤(塩酸メデトミジン)を投与した。

4. 試料の採取及び保存方法

1) 吸収試験

血漿は、投与前 1 回(対照試料)、投与後 15、30 及び 60 分、2、4、6、8、12、24 及び 48 時間に、頸静脈より 20 mL 採血し、ヘパリンナトリウム入り試験管に入れて数回転倒混和した後、3,000 rpm で 10 分間遠心分離して血漿を約 10 mL 採取した。

2) 排泄試験

糞及び尿は、供試馬に馬糞尿採取用オムツを装着して、投与前 1 回(対照試料)、投与後 0~12、12~24、24~48、48~72、72~96 及び 96~120 時間の各時間帯の全排泄糞及び尿を集め、それぞれ、よく攪拌、均質化した後、尿は約 40 mL、糞は約 200 g を採取した。なお、オムツは時間帯ごとに洗浄したものを使用した。

採取した試料は 2 分割し、個体別(分割別)に容器に入れ、分析に供するまで -18°C 以下で保存した。容器には次の事項を表示した。

試験番号、試験群、試料名、個体番号、採取時点、採取年月日及び分割番号(①②として識別した。)

5. 分析方法

液体クロマトグラフ・質量分析計によりクエン酸モサプリド及び主代謝物(M1)を測定した。分析条件として、定量限界は $0.01 \mu\text{g/g}$ 以下、回収率 70%以上(変動係数 10%以下)とした。

6. 観察事項

一般状態 : 元気、食欲及び糞便性状を毎日観察した。

体重 : 投与前日に全頭について測定した。

採糞尿量 : 各時間帯の糞及び尿量を測定した。

試験結果

試料はメタノールで抽出し、Sep-Pak Plus C18 Cartridge によるクリンアップの後、液体クロマトグラフ・質量分析計によりクエン酸モサプリド及び主代謝物 **M1** を測定した。

本法による添加回収率は平均で 70%以上、変動係数は 10%以下であり、定量限界は $0.002 \mu\text{g/g}$ であった。

以上の条件で分析した結果は以下のとおりである。

1. 吸収試験

血中のクエン酸モサプリド(モサプリド)は投与後急速に上昇し、平均で投与後 1 時間に最高濃度を示した後減衰し、投与後 24 時間に 3 例中 2 例、48 時間では全例が定量限界以下となった。

また、血中の M1 は投与後急速に上昇し、平均で投与後 2 時間に最高濃度を示した後減衰し、投与後 24 時間に 3 例中 1 例、48 時間では全例が定量限界以下となった。

2. 排泄試験

糞中への排泄は、投与後 0~24 時間帯に最高排泄率を示し、以降の排泄は極微量であった。

また、クエン酸モサプリド及び M1 の糞尿中への総排泄率は、平均で投与量の約 27%であった。

尿中への排泄は、糞中排泄と同様の傾向を示し、投与後 0~24 時間帯に最高排泄率を示し、以降の排泄は極微量であった。

3. 観察結果

試験期間中、供試動物の一般状態に異常は認められなかった。

これらのことから、健康な動物に被験物質が投与され、正常な状態で採材されたと推察された。

試験の表題

クエン酸モサプリド製剤の馬における分布試験

試験の目的

この試験は、クエン酸モサプリドを有効成分とする経口投与剤を馬に単回強制経鼻投与し、その主要臓器・組織への分布を検討することを目的として実施した。

被験物質

名 称 : ガスモチン[®] 散

有効成分含有量 : 1 g 中クエン酸モサプリドをクエン酸モサプリド無水物として 10 mg 含有

有効成分

名 称 : クエン酸モサプリド

化 学 名 : (±)-4-amino-5-chloro-2-ethoxy-*N*-
[[4-(4-fluorobenzyl)-2-morpholinyl]methyl]benzamide
citrate dihydrate

分 子 式 : C₂₁H₂₅ ClFN₃O₃ · C₆H₈ O₇ · 2H₂ O

分 子 量 : 650.05

試験方法

1. 供試動物及び飼育方法

財団法人 山梨県馬事振興センター(山梨県北巨摩郡小淵沢町 10060-3)で維持飼育中の健康状態の良好な馬(サラブレッド)3頭を試験に供した。

供試動物は開放型馬房内で、1頭ずつ飼育した。動物の個体識別は動物の特徴を照合し、その個体を確認した。馬房には、個体番号、投与日及び採材日を表示した標識板を取り付けた。

飼料は、1頭あたり、ヘイキューブ 4.0 kg/日、ふすま 1.6 kg/日、アッペン大麦 2.4 kg/日及びチモシー 2.0 kg/日を、1日3回(概ね7時~9時30分、11時30分~14時及び16時30分)にほぼ等量に分けて給与した。

なお、投与前16時間から投与後2時間は絶食させた。

飲水は、水道水(小淵沢町営)を飲水用バケツで少なくとも1日3回(約20 L/

回) 給与し、自由摂取させた。

2. 試験群の設定及び供試頭数

臨床予定投与量の2倍量投与群(以降、投与群と略す。)及び無処置対照群(以降、対照群と略す。)の2試験群を設定し、投与群に3頭及び対照群に1頭を配置し、計4頭を試験に供した。

3. 被験物質の投与

投与量は、投与前日体重1kgあたり、クエン酸モサプリド無水物として4mg(臨床予定投与量の2倍量)とし、単回経鼻投与した。投与方法は、整数に切り上げた所定量(g)を水道水約500mLに懸濁し、カテーテルを用いて経鼻投与した。容器は水道水約500mLずつ2回で洗い込み、全量を投与した。なお、動物の状態により投与時に鎮静剤(塩酸メデトミジン)を投与した。

対照群は無処置とした。

4. 試料の採取及び保存方法

投与後1時間に、供試馬に鎮静薬(キシラジン、0.2g以上)を静脈内投与した後、麻酔薬(チオペンタールナトリウム、5.0g以上)の静脈内投与により倒馬し、放血によりと殺して、下記試料を採取した。

なお、試料採取は、対照群から投与群の順に、個体番号の小さい動物から順次行なった。

血漿：放血時に20mL採血し、ヘパリンナトリウム入り試験管に入れて数回

転倒混和した後、3,000rpmで10分間遠心分離して血漿を約5mL×2点
筋肉：臀部の筋肉を50g以上×2点

脂肪：腹部皮下脂肪又は腎臓周囲脂肪を10g以上×2点

腎臓：左右から皮質及び髓質を含むように合計50g以上×2点(包膜は除去)

肝臓：各葉から概ね均一に、合計50g以上×2点

小腸：幽門部から約1m離れた部位から下方を採取し、切開後水洗して内容物を洗い出した後、ペーパータオルで軽く水分を取り除き、合計50g以上×2点

肺：左右の中央部及び先端部から概ね均一に、合計50g以上×2点

脾臓：中央部及び先端部から概ね均一に、合計50g以上×2点

心臓：各心房、心室から概ね均一に、合計 50g 以上×2 点

脾臓：中央部及び先端部から概ね均一に、合計 50g 以上×2 点

採取した試料は 2 分割し、個体別（分割別）に容器に入れ、分析に供するまで -18°C 以下で保存した。容器には次の事項を表示した。

試験番号、試験群、試料名、個体番号、採取時点、採取年月日及び分割番号（①②として識別した。）

5. 分析方法

液体クロマトグラフ・質量分析計によりクエン酸モサプリド及び主代謝物 M1 を測定した。分析条件として、定量限界は $0.01\ \mu\text{g/g}$ 以下、回収率 70%以上(変動係数 10%以下)とした。

6. 観察事項

一般状態：元気、食欲及び糞便性状を毎日観察した。

体重：投与前日に全頭について測定した。

試験結果

1. 試料分析結果

試料はメタノールで抽出し、Sep-Pak Plus C18 Cartridge によるクレンジングの後、液体クロマトグラフ・質量分析計によりクエン酸モサプリド及び主代謝物 M1 を測定した。

本法による添加回収率は平均で 70%以上、変動係数は 10%以下であり、定量限界は $0.002\ \mu\text{g/g}$ であった。

クエン酸モサプリドでは、肝臓及び小腸に高濃度で分布し、次いで腎臓>肺>脾臓>心臓>脂肪>筋肉>血漿の濃度順で分布を示した。

M1 では、肝臓及び腎臓に高濃度で分布し、次いで小腸>脾臓>肺>心臓>血漿>筋肉>脂肪の濃度順で分布を示した。

2. 観察結果

試験期間中、供試動物の一般状態に異常は認められなかった。

これらのことから、健康な動物に被験物質が投与され、正常な状態で採材されたと推察された。

5. 馬の風気疝・便秘疝薬（クエン酸モサプリド）

（3）残留試験

試験の表題

クエン酸モサプリド製剤の馬における残留試験(1)

試験の目的

この試験は、クエン酸モサプリドを有効成分とする経口投与剤を馬に 1 日 1 回、3 日間連続して経鼻投与し、統計学的休薬期間設定法により本剤の休薬期間を検討することを目的として実施した。

被験物質

名 称 : ガスモチン[®] 散

有効成分含有量 : 1 g 中クエン酸モサプリドをクエン酸モサプリド無水物として 10 mg 含有

有効成分

名 称 : クエン酸モサプリド

化 学 名 : (±)-4-amino-5-chloro-2-ethoxy-*N*-
[[4-(4-fluorobenzyl)-2-morpholinyl]methyl]benzamide
citrate dihydrate

分 子 式 : $C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7 \cdot 2H_2O$

分 子 量 : 650.05

試験方法

1. 供試動物及び飼育方法

財団法人 山梨県馬事振興センター(山梨県北巨摩郡小淵沢町 10060-3)で維持飼育中の健康状態の良好な馬(サラブレッド)10 頭を試験に供した。

供試動物は開放型馬房内で、1 頭ずつ飼育した。動物の個体識別は動物の特徴を照合し、その個体を確認した。馬房には、個体番号、投与日及び採材日を表示した標識板を取り付けた。

飼料は、1 頭あたり、ハイキューブ 4.0 kg/日、ふすま 1.6 kg/日、アッペン大麦 2.4 kg/日及びチモシー 2.0 kg/日を、1 日 3 回(概ね 6 時 30 分～9 時 30 分、11 時 30 分～14 時及び 16 時 30 分～17 時 30 分)にほぼ等量に分けて給与し

た。

飲水は、水道水(小淵沢町営)を飲水用バケツで少なくとも1日3回(約20 L/回)給与し、自由摂取させた。

2. 試験群の設定及び供試頭数

臨床予定量投与群(以降、投与群と略す。)及び無処置対照群(以降、対照群と略す。)の2試験群を設定し、投与群に9頭及び対照群に1頭を配置した。

3. 被験物質の投与

投与量は、投与開始前日体重1 kgあたり、クエン酸モサプリド無水物として2mg(臨床予定投与量)とし、1日1回、3日間連続して経鼻投与した。投与方法は、整数に切り上げた所定量(g)を水道水約500 mLに懸濁し、カテーテルを用いて経鼻投与した。容器は水道水約500 mLずつ2回で洗い込み、全量を投与した。なお、動物の状態により投与時に鎮静剤(塩酸メデトミジン)を投与した。対照群は無処置とした。

4. 試料の採取及び保存方法

投与群は、最終投与後1、3及び5日にそれぞれ3頭から、対照群は投与群の最終投与後4日相当で1頭から試料を採取した。

供試馬に鎮静薬(キシラジン、0.2 g以上)を静脈内投与した後、麻酔薬(チオペンタールナトリウム、5.0 g以上)の静脈内投与により倒馬し、放血によりと殺して、下記試料を採取した。

なお、試料採取は、個体番号の小さい動物から順次行なった。

筋肉：臀部の筋肉を50g以上×2点

脂肪：腹部皮下脂肪又は腎臓周囲脂肪を10g以上×2点

腎臓：左右から皮質及び髓質を含むように合計50g以上×2点(包膜は除去)

肝臓：各葉から概ね均一に、合計50g以上×2点

小腸：幽門部から約1m離れた部位から下方を採取し、切開後水洗して内容物を洗い出した後、ペーパータオルで軽く水分を取り除き、合計50g以上×2点

採取した試料は2分割し、個体別(分割別)に容器に入れ、分析に供するまで-18℃以下で保存した。容器には次の事項を表示した。

試験番号、試験群、試料名、個体番号、採取時点、採取年月日及び分割番号(①②として識別した。)

5. 分析方法

液体クロマトグラフ・質量分析計によりクエン酸モサプリド及び主代謝物 M1 を測定した。分析条件として、定量限界は $0.01 \mu\text{g/g}$ 以下、回収率 70%以上(変動係数 10%以下)とした。

6. 休薬期間設定のための統計学的解析

クエン酸モサプリド及び代謝物 M1 の分析結果を用いて、残留試験ガイドラインその 2 に準じて統計学的解析を行い、本剤の休薬期間を推定した。

なお、クエン酸モサプリドの暫定基準値は設定されていないので、各臓器・組織 0.01 ppm とした。

7. 観察事項

- 一般状態 : 元気、食欲及び糞便性状を毎日観察した。
- 体重 : 導入時、投与開始前日に全頭及び試料採取日に当該動物について測定した。

試験結果

1. 試料分析結果

試料はメタノールで抽出し、Sep-Pak Plus C18 Cartridge によるクリンアップの後、液体クロマトグラフ・質量分析計によりクエン酸モサプリド及び主代謝物 M1 を測定した。

本法による添加回収率は平均で 70%以上、変動係数は 10%以下であり、定量限界は $0.002 \mu\text{g/g}$ であった。

以上の条件で分析した結果は以下のとおりである。

クエン酸モサプリド(モサプリド)は、最終投与後 1 日に全個体の全試料で検出され、3 日では肝臓の全例及び脂肪の 3 例中 1 例から検出された。最終投与後 5 日では肝臓の全例でのみ検出された。

M1 は、最終投与後 1 日に肝臓及び腎臓の全例、筋肉、脂肪及び小腸の 3 例中 1 例から検出されたが 3 日及び 5 日では全試料の全例が定量限界未満であった。

なお、対照群は、クエン酸モサプリド（モサプリド）及びM1ともに、全試料が定量限界未満であった。

2. 休薬期間設定のための統計学的解析結果

残留試験ガイドラインその2に従い、3 試料採取時点において各 3 例のクエン酸モサプリド（モサプリド）が検出された肝臓について、統計学的解析を行った。

その結果、本剤を馬に臨床予定用量・用法に基づき使用した場合、休薬期間は 11 日と算出された。

3. 観察結果

試験期間中、供試動物の一般状態に異常は認められなかった。

これらのことから、健康な動物に被験物質が投与され、正常な状態で採材されたと推察された。

試験の表題

クエン酸モサプリド製剤の馬における残留試験(Ⅱ)

試験の目的

この試験は、クエン酸モサプリドを有効成分とする経口投与剤を馬に 1 日 1 回、3 日間連続して経鼻投与し、統計学的休薬期間設定法により本剤の休薬期間を検討することを目的として実施した。

なお、この試験は、財団法人 競走馬理化学研究所が供試動物飼育、被験物質投与及び試料採取を担当し、財団法人 畜産生物科学安全研究所が試料分析及び試験の総括を担当した。

被験物質

名 称 : ガスモチン[®] 散

有効成分含有量 : 1 g 中クエン酸モサプリドをクエン酸モサプリド無水物として 10 mg 含有

有効成分

名 称 : クエン酸モサプリド

化 学 名 : (±)-4-amino-5-chloro-2-ethoxy-*N*-
[[4-(4-fluorobenzyl)-2-morpholinyl]methyl]benzamide
citrate dihydrate

分 子 式 : C₂₁H₂₅ ClFN₃O₃ · C₆H₈ O₇ · 2H₂ O

分 子 量 : 650.05

試験方法

1. 供試動物及び飼育方法

浦和競馬、船橋競馬及び水沢競馬所属調教師が管理する競走馬、地方競馬教養センターが管理する訓練馬、日本中央競馬会美浦及び栗東トレーニングセンターが管理する研究馬を導入し、健康状態の良好な馬(サラブレッド)10 頭を試験に供した。

供試動物は開放型馬房内で、1 頭ずつ飼育した。動物の個体識別は動物の特徴を照合し、その個体を確認した。馬房には、個体番号、投与日及び採材日を表示した標識板を取り付けた。

飼料は、1頭あたり、アメリカ燕麦 1 kg/日、ふすま 0.6 kg/日及びチモシー切草 1.2 kg/日を、1日2回(概ね9時及び16時)にほぼ等量に分けて給与した。また、アメリカ産牧草は4 kg/日を、1日2回(概ね12時及び17時)にほぼ等量に分けて給与した。

飲水は、水道水(宇都宮市営)を自動給水器を用いて自由摂取させた。

2. 試験群の設定及び供試頭数

臨床予定量投与群(以降、投与群と略す。)及び無処置対照群(以降、対照群と略す。)の2試験群を設定し、投与群に9頭及び対照群に1頭を配置した。

3. 被験物質の投与

投与量は、投与開始前日体重1 kgあたり、クエン酸モサプリド無水物として2 mg(臨床予定量)とし、1日1回、3日間連続して経鼻投与した。投与方法は、整数に切り上げた所定量(g)を水道水約500 mLに懸濁し、カテーテルを用いて経鼻投与した。容器は水道水約500 mLずつ2回で洗い込み、全量を投与した。なお、動物の状態により投与時に鎮静剤(塩酸メデトミジン)を投与した。

対照群は無処置とした。

4. 試料の採取及び保存方法

投与群は、最終投与後1、3及び5日にそれぞれ3頭から、対照群は、投与群の最終投与後4日相当で1頭から試料を採取した。

供試馬に鎮静薬(塩酸メデトミジン、2 mg)を静脈内投与した後、麻酔薬(チオペンタールナトリウム、2 g)及び金弛緩薬(塩化スキサメトニウム、1 g)の静脈内投与により倒馬し、放血によりと殺して、下記試料を採取した。

なお、試料採取は、個体番号の小さい動物から順次行なった。

筋肉：臀部の筋肉を50g以上×2点

脂肪：腹部皮下脂肪を10g以上×2点

腎臓：左右から皮質及び髓質を含むように合計50g以上×2点(包膜は除去)

肝臓：各葉から概ね均一に、合計50g以上×2点

小腸：幽門部から約1m離れた部位から下方を採取し、切開後水洗して内容物を洗い出した後、ペーパータオルで軽く水分を取り除き、合計50g以上×2点

採取した試料は 2 分割し、個体別（分割別）に容器に入れ、分析に供するまで -18°C 以下で保存した。容器には次の事項を表示した。

試験番号、試験群、試料名、個体番号、採取時点、採取年月日及び分割番号（①②として識別した。）

5. 分析方法

液体クロマトグラフ・質量分析計によりクエン酸モサプリド及び主代謝物 M1 を測定した。分析条件として、定量限界は $0.01\ \mu\text{g/g}$ 以下、回収率 70%以上(変動係数 10%以下)とした。

6. 休薬期間設定のための統計学的解析

クエン酸モサプリド及び代謝物 M1 の分析結果を用いて、残留試験ガイドラインその 2 に準じて統計学的解析を行い、本剤の休薬期間を推定した。

なお、クエン酸モサプリドの暫定基準値は設定されていないので、各臓器・組織 $0.01\ \text{ppm}$ とした。

7. 観察事項

一般状態	: 元気、食欲及び糞便性状を毎日観察した。
体重	: 導入時、投与開始前日に全頭及び試料採取日に当該動物について測定した。

試験結果

1. 試料分析結果

試料はメタノールで抽出し、Sep-Pak Plus C18 Cartridge によるクлинаップの後、液体クロマトグラフ・質量分析計によりクエン酸モサプリド及び主代謝物 M1 を測定した。

本法による添加回収率は平均で 70%以上、変動係数は 10%以下であり、定量限界は $0.002\ \mu\text{g/g}$ であった。

以上の条件で分析した結果は以下のとおりである。

クエン酸モサプリド（モサプリド）は、最終投与後 1 日に全個体の全試料で検出され、3 日及び 5 日では肝臓の全例でのみ検出された。

M1 は、最終投与後 1 日に肝臓及び腎臓の全例、小腸の 3 例中 1 例から検出さ

れたが3日及び5日では全試料の全例が定量限界未満であった。

なお、対照群は、クエン酸モサプリド（モサプリド）及びM1ともに、全試料が定量限界未満であった。

2. 休薬期間設定のための統計学的解析結果

残留試験ガイドラインその2に従い、3試料採取時点において各3例のクエン酸モサプリド（モサプリド）が検出された肝臓について、統計学的解析を行った。

その結果、本剤を馬に臨床予定用量・用法に基づき使用した場合、休薬期間は9日と算出された。

3. 観察結果

試験期間中、供試動物の一般状態に異常は認められなかった。

これらのことから、健康な動物に被験物質が投与され、正常な状態で採材されたと推察された。

6. 馬の浅指屈腱炎薬（トラネキサム酸）

（1）安全性試験

試験の表題

トラネキサム酸の馬における安全性試験

試験の目的

馬の浅指屈腱炎の治療薬として開発予定であるトラネキサム酸を馬(軽種馬)に1日1回、7日間連続静脈内投与し、その安全性を検討することを目的として実施した。

試験期間

平成18年1月～平成18年3月

材料及び試験方法

被験物質：牛用製剤であるトラネキサム酸製剤(バソラミン[®]注)を用いた。本製剤は、1mL中にトラネキサム酸を50mg含有する無色透明の液である。試験には、明治製菓株式会社から提供されたもの(製造番号：111707、使用期限：平成20年10月)を使用した。

動物：4～18歳齢の軽種馬を9頭〔去勢雄(せん馬)7頭、雌2頭〕を供試した。

群分け：第1回投与前日の体重を基に層化無作為抽出法を用いて行い、各群の平均体重をほぼ均一にした。

飼育条件

飼育環境：馬房内で個体別に飼育した。

飼料：1頭当たり、ハイキューブ 4.0kg/日、ふすま 1.6kg/日、アップン大麦 2.4kg/日ならびに乾草チモシー2.0kg/日の制限給餌とし、これらの量を1日3回(概ね午前7時、11時半および午後4時半)にほぼ等量に分けて給与した。

飲水：水道水を、飲水用バケツを用いて自由摂取させた。

被験物質の投与

投与経路：静脈内投与(頸静脈)

試験群(用量)：常用量(トラネキサム酸として5g/頭)および3倍量(トラネキサム酸として15g/頭)の2用量とした。群構成は、これらの用量を投与する2試験群と無処置の対照群の計3群を設定した。

投与回数 : 1日1回、7日間連続投与

観察期間

第1回投与日から第7回投与後28日までの35日間とした。

観察及び測定項目並びに検査時点

1. 一般状態の観察：投与開始日から毎日
2. 体重測定：投与開始前日、第7回投与後1日、7日、14日及び28日に測定
3. 飼料摂取量測定：7日間の投与期間中、第7回投与後1～7日間、8～14日間、15～21日間並びに22～28日間に測定
4. 臨床検査：尿検査を投与開始前日、第7回投与終了後1日、7日及び14日、血液学及び血液生化学検査を投与開始前日、第7回投与終了後1日、7日、14日及び28日に行った。各検査項目は以下の通りである。

(1)尿検査： pH、タンパク、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン（以上、マルティスティックス®にて半定量的に測定）

(2)血液学検査： 赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数及び白血球百分率

(2)血液生化学検査： LDH、AST、ALT、ALP、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G比、総コレステロール、中性脂肪、血糖、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム及びクロール

5. 病理学検査：各群1頭について、観察終了日に剖検及び器官重量の測定

試験成績

1. 一般状態

対照群、常用量群及び3倍量群とも観察期間を通じて変化は認められなかった。

2. 体重

常用量群及び3倍量群とも、各測定時点の平均体重、並びに第1回投与前日から第7回投与後28日までの平均増体量に対照群と比較して有意差は認められなかった。

3. 飼料摂取量

対照群、常用量群及び3倍量群の全頭とも、制限給餌の各飼料の食べ残しは認められず、変化は認められなかった。

4. 尿検査所見

変化は認められなかった。

5. 病理学検査所見

剖検所見及び器官重量に変化は認められなかった。

結論

以上の結果らから、トラネキサム酸は、馬に常用量を静脈内投与しても臨床使用上問題となる影響はないことが確認された。

6. 馬の浅指屈腱炎薬（トラネキサム酸）

（2）吸収等試験

試験の表題 トラネキサム酸製剤の馬における吸収及び排泄試験

試験の目的

この試験は、トラネキサム酸を有効成分とする注射剤を馬に単回静脈内投与し、その吸収及び糞尿中への排泄を検討することを目的として実施した。

被験物質

名 称 : バソラミン注

有効成分含有量 : 1 mL 中にトラネキサム酸 50 mg を含有

有効成分

名 称 : トラネキサム酸

化 学 名 : *trans* -4-(aminomethyl)cyclohexanecarboxylic acid

分 子 式 : C₈H₁₅NO₂

分 子 量 : 157.21

試験方法

1. 供試動物及び飼育方法

財団法人 山梨県馬事振興センター(山梨県北巨摩郡小淵沢町 10060-3)で維持飼育中の健康状態の良好な馬(サラブレッド)3頭を試験に供した。

供試動物は開放型馬房内で、1頭ずつ飼育した。動物の個体識別は動物の特徴を照合し、その個体を確認した。馬房には、個体番号、投与日及び採材日を表示した標識板を取り付けた。

飼料は、1頭あたり、ヘイキューブ 4.0 kg/日、ふすま 1.6 kg/日、アッペン大麦 2.4 kg/日及びチモシー 2.0 kg/日を、1日3回(概ね7時~9時30分、11時30分~14時及び16時30分)にほぼ等量に分けて給与した。

なお、投与前16時間から投与後2時間は絶食させた。

飲水は、水道水(小淵沢町営)を飲水用バケツで少なくとも1日3回(約20 L/回)給与し、自由摂取させた。

2. 試験群の設定及び供試頭数

臨床予定投与量の 2 倍量投与群(以降、投与群と略す。)のみを設定し、3 頭を試験に供した。

なお、投与前採取試料を対照試料とした。

3. 被験物質の投与

投与量は、1 頭あたりトラネキサム酸として 10 g(臨床予定投与量の 2 倍量)とし、単回静脈内投与した。

4. 試料の採取及び保存方法

1) 吸収試験

血漿は、投与前 1 回(対照試料)、投与後 15、30 及び 60 分、2、4、6、8、12、24 及び 48 時間に、頸静脈より 20 mL 採血し、ヘパリンナトリウム入り試験管に入れて数回転倒混和した後、3,000 rpm で 10 分間遠心分離して血漿を約 5 mL×2 本、計約 10 mL 採取した。

2) 排泄試験

糞及び尿は、供試馬に馬糞尿採取用オムツを装着して、投与前 1 回(対照試料)、投与後 0~6、6~24、24~48 及び 48~72 時間の各時間帯の全排泄糞及び尿を集め、それぞれ、よく攪拌、均質化した後、尿は約 40 mL、糞は約 200 g を採取した。なお、オムツは時間帯ごとに洗浄したものを使用した。

採取した試料は 2 分割し、個体別(分割別)に容器に入れ、分析に供するまで -18°C 以下で保存した。容器には次の事項を表示した。

試験番号、試験群、試料名、個体番号、採取時点、採取年月日及び分割番号(①②として識別した。)

5. 分析方法

液体クロマトグラフ・質量分析計によりトラネキサム酸を測定した。分析条件として、定量限界は $0.01\ \mu\text{g/g}$ 以下、回収率 70%以上(変動係数 10%以下)とした。

6. 観察事項

一般状態 : 元気、食欲及び糞便性状を毎日観察した。

体 重 : 投与前日に全頭について測定した。
採糞尿量 : 各時間帯の糞及び尿量を測定した。

試験結果

試料はメタノールで抽出し、液体クロマトグラフ・質量分析計によりトラネキサム酸を測定した。

本法による添加回収率は平均で70%以上、変動係数は10%以下であり、定量限界は $0.01 \mu\text{g/g}$ であった。

以上の条件で分析した結果は以下のとおりである。

1. 吸収試験

投与後15分で最高血中濃度を示した後緩徐な減衰を示し、最終採取時点の48時間においても定量限界を大きく上回る濃度が認められた。

2. 排泄試験

糞尿中への排泄は全ての時点で認められ、糞中への総排泄率は投与量の1%、尿中への総排泄率は投与量の73%であった。

3. 観察結果

試験期間中、供試動物の一般状態に異常は認められなかった。

これらのことから、健康な動物に被験物質が投与され、正常な状態で採材されたと推察された。

試験の表題

トラネキサム酸製剤の馬における分布試験

試験の目的

この試験は、トラネキサム酸を有効成分とする注射剤を馬に単回静脈内投与し、その主要臓器・組織への分布を検討することを目的として実施した。

被験物質

名 称 : バソラミン注

有効成分含有量 : 1 mL 中にトラネキサム酸 50 mg を含有

有効成分

名 称 : トラネキサム酸

化 学 名 : *trans* -4-(aminomethyl)cyclohexanecarboxylic acid

分 子 式 : $C_8H_{15}NO_2$

分 子 量 : 157.21

試験方法

1. 供試動物及び飼育方法

財団法人 山梨県馬事振興センター(山梨県北巨摩郡小淵沢町 10060-3)で維持飼育中の健康状態の良好な馬(サラブレッド)3頭を試験に供した。

供試動物は開放型馬房内で、1頭ずつ飼育した。動物の個体識別は動物の特徴を照合し、その個体を確認した。馬房には、個体番号、投与日及び採材日を表示した標識板を取り付けた。

飼料は、1頭あたり、ヘイキューブ 4.0 kg/日、ふすま 1.6 kg/日、アッペン大麦 2.4 kg/日及びチモシー 2.0 kg/日を、1日3回(概ね7時~9時30分、11時30分~14時及び16時30分)にほぼ等量に分けて給与した。

なお、投与前16時間から投与後2時間は絶食させた。

飲水は、水道水(小淵沢町営)を飲水用バケツで少なくとも1日3回(約20 L/回)給与し、自由摂取させた。

2. 試験群の設定及び供試頭数

臨床予定投与量の2倍量投与群(以降、投与群と略す。)及び無処置対照群(以

降、対照群と略す。)の2試験群を設定し、投与群に3頭及び対照群に1頭を配置し、計4頭を試験に供した。

3. 被験物質の投与

投与量は、1頭あたりトラネキサム酸として10g(臨床予定投与量の2倍量)とし、単回静脈内投与した。

対照群は無処置とした。

4. 試料の採取及び保存方法

投与後1時間に、供試馬に鎮静薬(キシラジン、0.2g以上)を静脈内投与した後、麻酔薬(チオペンタールナトリウム、5.0g以上)の静脈内投与により倒馬し、放血によりと殺して、下記試料を採取した。

なお、試料採取は、対照群から投与群の順に、個体番号の小さい動物から順次行なった。

血漿：放血時に20mL採血し、ヘパリンナトリウム入り試験管に入れて数回

転倒混和した後、3,000rpmで10分間遠心分離して血漿を約5mL×2点

筋肉：臀部の筋肉を50g以上×2点

脂肪：腹部皮下脂肪又は腎臓周囲脂肪を10g以上×2点

腎臓：左右から皮質及び髓質を含むように合計50g以上×2点(包膜は除去)

肝臓：各葉から概ね均一に、合計50g以上×2点

小腸：幽門部から約1m離れた部位から下方を採取し、切開後水洗して内容物を洗い出した後、ペーパータオルで軽く水分を取り除き、合計50g以上×2点

肺：左右の中央部及び先端部から概ね均一に、合計50g以上×2点

脾臓：中央部及び先端部から概ね均一に、合計50g以上×2点

心臓：各心房、心室から概ね均一に、合計50g以上×2点

脾臓：中央部及び先端部から概ね均一に、合計50g以上×2点

採取した試料は2分割し、個体別(分割別)に容器に入れ、分析に供するまで-18℃以下で保存した。容器には次の事項を表示した。

試験番号、試験群、試料名、個体番号、採取時点、採取年月日及び分割番号(①②として識別した。)

5. 分析方法

液体クロマトグラフ・質量分析計によりトラネキサム酸を測定した。

分析条件として、定量限界は $0.01 \mu\text{g/g}$ 以下、回収率 70%以上(変動係数 10%以下)とした。

6. 観察事項

一般状態 : 元気、食欲及び糞便性状を毎日観察した。

体重 : 投与前日に全頭について測定した。

試験結果

1. 試料分析結果

試料はメタノールで抽出し、液体クロマトグラフ・質量分析計によりトラネキサム酸を測定した。

本法による添加回収率は平均で 70%以上、変動係数は 10%以下であり、定量限界は $0.01 \mu\text{g/g}$ であった。

以上の条件で分析した結果は以下のとおりである。

トラネキサム酸は、腎臓>肝臓>血漿>肺>小腸>脂肪>心臓>脾臓、膵臓>筋肉の順で濃度分布を示した。

2. 観察結果

試験期間中、供試動物の一般状態に異常は認められなかった。

これらのことから、健康な動物に被験物質が投与され、正常な状態で採材されたと推察された。

6. 馬の浅指屈腱炎薬（トラネキサム酸）

（3）残留試験

試験の表題

トラネキサム酸製剤の馬における残留試験（I）

試験の目的

この試験は、トラネキサム酸を有効成分とする注射剤を馬に1日1回、7日間連続して静脈内投与し、その残留性を検討することを目的として実施した。

被験物質

名 称 : バソラミン注

有効成分含有量 : 1 mL 中にトラネキサム酸 50 mg を含有

有効成分

名 称 : トラネキサム酸

化 学 名 : *trans* -4-(aminomethyl)cyclohexanecarboxylic acid

分 子 式 : $C_8H_{15}NO_2$

分 子 量 : 157.21

試験方法

1. 供試動物及び飼育方法

財団法人 山梨県馬事振興センター(山梨県北巨摩郡小淵沢町 10060-3)で維持飼育中の健康状態の良好な馬(サラブレッド)10頭を試験に供した。

供試動物は開放型馬房内で、1頭ずつ飼育した。動物の個体識別は動物の特徴を照合し、その個体を確認した。馬房には、個体番号、投与日及び採材日を表示した標識板を取り付けた。

飼料は、1頭あたり、ヘイキューブ 4.0 kg/日、ふすま 1.6 kg/日、アッペン大麦 2.4 kg/日及びチモシー 2.0 kg/日を、1日3回(概ね6時30分～9時30分、11時30分～14時及び16時30分～17時30分)にほぼ等量に分けて給与した。

飲水は、水道水(小淵沢町営)を飲水用バケツで少なくとも1日3回(約20 L/回)給与し、自由摂取させた。

2. 試験群の設定及び供試頭数

臨床予定量投与群(以降、投与群と略す。)及び無処置対照群(以降、対照群と略す。)の2試験群を設定し、投与群に9頭及び対照群に1頭を配置し、計10頭を試験に供した。

3. 被験物質の投与

投与量は、1頭あたりトラネキサム酸として5gとし、1日1回、7日間連続して静脈内投与した。

対照群は無処置とした。

4. 試料の採取及び保存方法

投与群は、最終投与後1、3及び5日にそれぞれ3頭から、対照群は、投与群の最終投与後4日相当で試料を採取した。

供試馬に鎮静薬(キシラジン、0.2g以上)を静脈内投与した後、麻酔薬(チオペンタールナトリウム、5.0g以上)の静脈内投与により倒馬し、放血によりと殺して、下記試料を採取した。

筋肉：臀部の筋肉を50g以上×2点

脂肪：腹部皮下脂肪又は腎臓周囲脂肪を10g以上×2点

腎臓：左右から皮質及び髓質を含むように合計50g以上×2点(包膜は除去)

肝臓：各葉から概ね均一に、合計50g以上×2点

小腸：幽門部から約1m離れた部位から下方を採取し、切開後水洗して内容物を洗い出した後、ペーパータオルで軽く水分を取り除き、合計50g以上×2点

採取した試料は2分割し、個体別(分割別)に容器に入れ、分析に供するまで-18℃以下で保存した。容器には次の事項を表示した。

試験番号、試験群、試料名、個体番号、採取時点、採取年月日及び分割番号(①②として識別した。)

5. 分析方法

液体クロマトグラフ・質量分析計によりトラネキサム酸を測定した。分析条件として、定量限界は0.01µg/g以下、回収率70%以上(変動係数10%以下)とした。

6. 観察事項

- 一般状態 : 元気、食欲及び糞便性状を毎日観察した。
- 体重 : 導入時、投与開始前日に全頭及び試料採取日に当該動物について測定した。

試験結果

1. 試料分析結果

トラネキサム酸は最終投与後3及び5日に全個体の全試料で検出され、最終採取時点の最終投与後7日においても筋肉、肝臓、腎臓、小腸の全例及び脂肪の3例中1例から検出された。

2. 休薬期間設定のための統計学的解析結果

残留試験ガイドラインに従い、筋肉及び腎臓の分析結果を用いて、統計学的休薬期間設定法により本剤の休薬期間を推定した。

その結果、本剤の休薬期間は筋肉を指標とすると18日、腎臓を指標とすると18日と算出された。

これらのことから、馬に、トラネキサム酸を有効成分とする経口投与剤を、臨床における用法、用量に基づいて使用する場合、本剤の休薬期間は18日と推定された。

3. 観察結果

試験期間中、供試動物の一般状態に異常は認められなかった。

これらのことから、健康な動物に被験物質が投与され、正常な状態で採材されたと推察された。

試験の表題 トラネキサム酸製剤の馬における残留試験(Ⅱ)

試験の目的

この試験は、トラネキサム酸を有効成分とする注射剤を馬に1日1回、7日間連続して静脈内投与し、その残留性を検討することを目的として実施した。

なお、この試験は、財団法人 競走馬理化学研究所が供試動物飼育、被験物質投与及び試料採取を担当し、財団法人 畜産生物科学安全研究所が試料分析及び試験の総括を担当した。

被験物質

名 称 : バソラミン注

有効成分含有量 : 1 mL 中にトラネキサム酸 50 mg を含有

有効成分

名 称 : トラネキサム酸

化 学 名 : *trans* -4-(aminomethyl)cyclohexanecarboxylic acid

分 子 式 : $C_8H_{15}NO_2$

分 子 量 : 157.21

試験方法

1. 供試動物及び飼育方法

浦和競馬、船橋競馬及び水沢競馬所属調教師が管理する競走馬、地方競馬教養センターが管理する訓練馬、日本中央競馬会美浦及び栗東トレーニングセンターが管理する研究馬を導入し、健康状態の良好な馬(サラブレッド)10頭を試験に供した。

供試動物は開放型馬房内で、1頭ずつ飼育した。動物の個体識別は動物の特徴を照合し、その個体を確認した。馬房には、個体番号、投与日及び採材日を表示した標識板を取り付けた。

飼料は、1頭あたり、アメリカ燕麦 1 kg/日、ふすま 0.6 kg/日及びチモシー切草 1.2 kg/日を、1日2回(概ね9時及び16時)にほぼ等量に分けて給与した。また、アメリカ産牧草は4 kg/日を、1日2回(概ね12時及び17時)にほぼ等量に分けて給与した。

飲水は、水道水(宇都宮市営)を自動給水器を用いて自由摂取させた。

2. 試験群の設定及び供試頭数

臨床予定量投与群(以降、投与群と略す。)及び無処置対照群(以降、対照群と略す。)の2試験群を設定し、投与群に9頭及び対照群に1頭を配置し、計10頭を試験に供した。

3. 被験物質の投与

投与量は、1頭あたりトラネキサム酸として5gとし、1日1回、7日間連続して静脈内投与した。対照群は無処置とした。

4. 試料の採取及び保存方法

投与群は、最終投与後1、3及び5日にそれぞれ3頭から、対照群は、投与群の最終投与後4日相当で試料を採取した。

供試馬に鎮静薬(キシラジン、0.2g以上)を静脈内投与した後、麻酔薬(チオペンタールナトリウム、5.0g以上)の静脈内投与により倒馬し、放血によりと殺して、下記試料を採取した。

筋肉：臀部の筋肉を50g以上×2点

脂肪：腹部皮下脂肪又は腎臓周囲脂肪を10g以上×2点

腎臓：左右から皮質及び髓質を含むように合計50g以上×2点(包膜は除去)

肝臓：各葉から概ね均一に、合計50g以上×2点

小腸：幽門部から約1m離れた部位から下方を採取し、切開後水洗して内容物を洗い出した後、ペーパータオルで軽く水分を取り除き、合計50g以上×2点

採取した試料は2分割し、個体別(分割別)に容器に入れ、分析に供するまで-18℃以下で保存した。容器には次の事項を表示した。

試験番号、試験群、試料名、個体番号、採取時点、採取年月日及び分割番号(①②として識別した。)

5. 分析方法

液体クロマトグラフ・質量分析計によりトラネキサム酸を測定した。分析条件として、定量限界は0.01μg/g以下、回収率70%以上(変動係数10%以下)とした。

6. 観察事項

- 一般状態 : 元気、食欲及び糞便性状を毎日観察した。
- 体重 : 導入時、投与開始前日に全頭及び試料採取日に当該動物について測定した。

試験結果

1. 試料分析結果

試料はメタノールで抽出し、液体クロマトグラフ・質量分析計によりトラネキサム酸を測定した。

本法による添加回収率は平均で70%以上、変動係数は10%以下であり、定量限界は $0.01 \mu\text{g/g}$ であった。

以上の条件で分析した結果は以下のとおりである。

トラネキサム酸は、全時点において、全個体の筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び小腸から検出された。

2. 休薬期間設定のための統計学的解析結果

残留試験ガイドラインに従い、筋肉、肝臓、腎臓及び小腸の分析結果を用いて、統計学的休薬期間設定法により本剤の休薬期間を推定した。

その結果、本剤の休薬期間は、筋肉21日、肝臓23日、腎臓21日及び小腸15日と算出された。

これらのことから、馬に、トラネキサム酸を有効成分とする経口投与剤を、臨床における用法、用量に基づいて使用する場合、本剤の休薬期間は23日と推定された。

3. 観察結果

試験期間中、供試動物の一般状態に異常は認められなかった。

これらのことから、健康な動物に被験物質が投与され、正常な状態で採材されたと推察された。

Ⅲ. 事業達成自己評価

1. 自己評価

	評点	コメント
総合的評価	A	新医薬品 4 品目及び対象動物追加医薬品 2 品目について、承認販売申請に必要な安全性試験、残留試験、臨床試験等を実施し、3 品目は薬事・食品衛生審議会で審査中、また残り 3 品目も申請準備中であり、ほぼ目標を達成した。
視点別評価	評点	コメント
必要性	A	日本における特用家畜や馬用の医薬品が少ないため、適用外使用による畜産物中への残留問題や家畜防疫への影響が懸念されていた。したがって本事業により専用の医薬品が開発されることは、家畜衛生並びに公衆衛生の推進及び畜産の振興に貢献できることから、必要性は極めて良好であったと評価した。
効率性	A	本事業では医薬品開発経費の大きい残留性試験や臨床試験を主に実施したことにより、6 品目の開発が可能となったことから、効率性は極めて良好であったと評価した。
有効性	A	薬事法上、食の安全・安心に必要な残留試験は GLP 適合施設で実施しなければならないが、本事業が開始されるまでは馬を用いた GLP 試験施設がなかったため、馬用医薬品の開発ができなかった。しかし、本事業の創設により当研究所を含めて 2 ヶ所の馬を用いる GLP 適合施設が誕生した。このことより 5 品目の馬用医薬品が開発され、事業としての有効性は極めて良好であったと評価した。

2. 達成指標の検証

達成指標目標		現状（基準）値	目標値	実績値
		平成 15 年度	平成 17 年度	平成 17 年度
直接 指標	新医薬品 及び対象 動物追加 医薬品の 開発を行 う。	① 新医薬品 本事業により製造（輸 入）承認の促進を図る 現在の承認品目数：0 ② 対象動物追加医 薬品 本事業により製造（輸 入）承認の促進を図 る。 現在の承認品目数：0	① 新医薬品 本事業による製造（輸 入） 承認計画医薬品数：3 品目 ② 対象動物追加医 薬品 本事業による製造（輸 入） 承認計画医薬品数：3 品目	① 新医薬品 本事業による製造（輸 入） 承認品目数：0 品目、但 し承認申請済 3 品目、承 認申請準備中 1 品目 ② 対象動物追加医薬 品 本事業による製造（輸 入） 承認品目数：0 品目、但 し承認申請準備中 2 品 目
成果 指標	特用家畜 等用医薬 品の品目 数が増加 したこと により、適 正な獣医 療の実施 が期待で きる。	本事業により新医薬 品及び対象動物追加 医薬品の製造（輸入） 承認の促進を図る。	新医薬品及び対象動 物追加医薬品の効 能・効果に関わる健康 被害の減少により生 産性が向上する。	本事業により承認され た品目が市販された後 に、健康被害の減少に より、生産性の向上が 期待できる。

以上