

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関係事務の取扱いについて
 (平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物医薬品検査所長通知)の一部改正新旧対照表

(傍線の部分は改正部分)

改正後	現 行
<p>1～14 (略)</p> <p>別記様式1～22 (略)</p> <p>別添1 (略)</p> <p>別添2 動物用医薬品等の承認申請資料のためのガイドライン等</p> <p>1～8 (略)</p> <p>9-1 ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を評価する試験</p> <p>(1)～(5) (略)</p> <p>(6) 遺伝毒性試験 (VICH GL23R)</p> <p>ア 緒言</p> <p>(ア) 目的</p> <p>ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を確立するに当たり、遺伝毒性作用による潜在的危険性の検討を含めて、多くの毒性学的評価が<u>報告される</u>。多くのがん原性物質及び/又は変異原性物質には遺伝毒性的な作用機序があり、これはそうではないという信頼できる証拠がない限り、遺伝毒性物質は潜在的がん原性物質とみなすのが賢明である。加えて、繁殖及び/又は発生毒性を起こさせる物質は、遺伝毒性学的メカニズムを含む作用機序を有していることがある。遺伝毒性試験の成績は、一日許容摂取量 (ADI) の数値に影響しないのが普通であるが、ADIを設定できるかどうかの判断に影響することがある。</p> <p>このガイドラインの目的は、遺伝毒性試験法の国際的ハーモナイゼーションを確実にすることである。</p> <p>(イ) 背景</p> <p>ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を確立するためのEU、日本及</p>	<p>1～14 (略)</p> <p>別記様式1～22 (略)</p> <p>別添1 (略)</p> <p>別添2 動物用医薬品等の承認申請資料のためのガイドライン等</p> <p>1～8 (略)</p> <p>9-1 ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を評価する試験</p> <p>(1)～(5) (略)</p> <p>(6) 遺伝毒性試験 (VICH GL23)</p> <p>ア 緒言</p> <p>(ア) 目的</p> <p>ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を確立するに当たり、遺伝毒性作用による潜在的危険性の検討を含めて、多くの毒性学的評価が<u>要求される</u>。多くのがん原性物質には遺伝毒性的な作用機序があり、これはそうではないという信頼できる証拠がない限り、遺伝毒性物質は潜在的がん原性物質とみなすのが賢明である。加えて、繁殖及び/又は発生毒性を起こさせる物質は、遺伝毒性学的メカニズムを含む作用機序を有していることがある。遺伝毒性試験の成績は、一日許容摂取量 (ADI) の数値に影響しないのが普通であるが、ADIを設定できるかどうかの判断に影響することがある。</p> <p>このガイドラインの目的は、遺伝毒性試験法の国際的ハーモナイゼーションを確実にすることである。</p> <p>(イ) 背景</p> <p>ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を確立するためのEU、日本及</p>

び米国の遺伝毒性試験の要件には相違がある。このガイドラインは、ヒト食品中残留動物用医薬品のADI設定に必要な安全性データを、関連する規制当局が相互に受け入れることを促進するために作成される一連のVICHガイドラインの一つである。これは「9-1 ヒト食品中残留動物用医薬品を評価する試験」の「(1) 試験への一般的アプローチ」(VICH GL33)とあわせて読むべきである。このガイドラインは、ヒト用医薬品のICHガイドライン: “Genotoxicity: A Standard Battery of Genotoxicity Testing of Pharmaceuticals” 及び “Guidance on Specific Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests for Pharmaceuticals” を検討した後に作成された。OECD Guidelines for Testing of Chemicals 並びにEU、日本、米国、オーストラリア、ニュージーランド及びカナダにおける各国/地域のガイドライン及びヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を評価する現行の方法も考慮した。

(ウ) 適用範囲

このガイドラインは、動物用医薬品の遺伝毒性の評価に使用できる標準的な試験の組合せを勧告する。ほとんどの場合において、試験成績は試験物質に遺伝毒性があるか否かを明確に指摘する。しかし、試験の標準的な組合せは、特定の系統の動物用医薬品には適当でない。例えば、一部の抗菌薬は、細菌の遺伝子突然変異試験に使用する試験菌株に対して毒性を示すことがある。このガイドラインは、このような薬物の試験に必要な、試験の基本的組合せの修正を助言する。試験の標準的又は修正組合せの成績が不明確又はあいまいな場合があれば、成績の評価及び解釈について助言する。ある場合には追加試験を要求されることがあり、例えば異数性の可能性を示す及び/又は生殖細胞に影響がある可能性を示す物質がそうである。

ほとんどの場合において、試験されるのは親化合物であるが、時には食品中に残留する一つ又はそれ以上の主要代謝物も試験する必要があるであろう。おそらく代謝物を試験する必要があるであろう例として、代謝物が親化合物の分子構造に存在しない構造的な警告を示す場合、及び食品中残留物が主として親化合物と基本的に異なる分子構造をもつ代謝物の場合がある。塩、エステル、包合体及び結合型の残留物は、逆のことが証明されない限り、通常、親化合物と同じ遺伝毒性があると仮定される。

イ 試験の標準的組合せ

三つの試験から成る以下の組合せを動物用医薬品の遺伝毒性のスクリーニ

び米国の遺伝毒性試験の要件には相違がある。このガイドラインは、ヒト食品中残留動物用医薬品のADI設定に必要な安全性データを、関連する規制当局が相互に受け入れることを促進するために作成される一連のVICHガイドラインの一つである。これは「9-1 ヒト食品中残留動物用医薬品を評価する試験」の「(1) 試験への一般的アプローチ」(VICH GL33)とあわせて読むべきである。このガイドラインは、ヒト用医薬品の既存のガイドライン: “Genotoxicity: A Standard Battery of Genotoxicity Testing of Pharmaceuticals” 及び “Guidance on Specific Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests for Pharmaceuticals” を検討した後に作成された。OECD Guidelines for Testing of Chemicals 並びにEU、日本、米国、オーストラリア、ニュージーランド及びカナダにおける各国/地域のガイドライン及びヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を評価する現行の方法も考慮した。

(ウ) 適用範囲

このガイドラインは、動物用医薬品の遺伝毒性の評価に使用できる標準的な試験の組合せを勧告する。ほとんどの場合において、試験成績は試験物質に遺伝毒性があるか否かを明確に指摘する。しかし、試験の標準的な組合せは、特定の系統の動物用医薬品には適当でない。例えば、一部の抗菌薬は、細菌の遺伝子突然変異に使用する試験菌株に対して毒性を示すことがある。このガイドラインは、このような薬物の試験に必要な、試験の基本的組合せの修正を助言する。試験の標準的又は修正組合せの成績が不明確又はあいまいな場合があれば、成績の評価及び解釈について助言する。ある場合には追加試験を要求されることがあり、例えば異数性を示す及び/又は生殖細胞に影響を示す物質がそうである。

ほとんどの場合において、試験されるのは親化合物であるが、時には食品中に残留する一つ又はそれ以上の主要代謝物も試験する必要がある。代謝物を試験する必要がある例として、代謝物が親化合物の分子構造に存在しない構造的な警告を示す場合、及び食品中残留物が主として親化合物と基本的に異なる分子構造をもつ代謝物の場合がある。塩、エステル、包合体及び結合型の残留物は、逆のことが証明されない限り、通常、親化合物と同じ遺伝毒性があると仮定される。

イ 試験の標準的組合せ

三つの試験から成る以下の組合せを動物用医薬品の遺伝毒性のスクリーニ

ングに使うことが勧告される。

I. 細菌の遺伝子突然変異試験

細菌の遺伝子突然変異試験として、*Salmonella typhimurium*と*Escherichia coli*の菌株を用いた遺伝子突然変異を調べる細菌復帰突然変異試験の非常に膨大なデータベースが構築されている。最もよくバリデートされている菌株は*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537（又はTA97又はTA97a）、TA98及びTA100である。これらの菌株は、一部の酸化的変異原性物質及び架橋形成物質を検出できないことがあり、これを修正するために、*Escherichia coli* WP2 (pKM101)、WP2uvrA (pKM101) 又は*Salmonella typhimurium* TA102も細菌試験に使用すべきである。しかしながら、細菌の遺伝子突然変異試験は、遺伝子突然変異を誘発する固有の可能性を持つ化合物を検出する効果的な一次スクリーニングではあるが、潜在の変異原性を持つ全ての化合物を検出するわけではない。一部の染色体（構造）異常誘発物質はサルモネラ試験で突然変異を起こさない（例えば無機の砒素化合物）。

II. 染色体損傷を調べるための細胞遺伝学的試験（*In vitro* 分裂中期染色体異常試験又は*in vitro*小核試験）若しくは*in vitro*マウスリンフォーママ tk 遺伝子突然変異試験

第二の試験は化合物が染色体異常を誘発する可能性を評価すべきものである。これは、次の三試験のいずれかを用いて評価することができる。

①染色体（構造）異常誘発能と異数性の両方を検出する分裂中期の解析を用いる*in vitro*の染色体異常試験

②染色体（構造）異常誘発と異数性の活性を検出する*in vitro*の哺乳類細胞を用いる小核試験

③遺伝子突然変異と染色体損傷の両方を検出できるよう修正されたマウスリンフォーマ試験

III. *In vivo* げっ歯類造血細胞染色体異常試験

(略)

ウ 標準的組合せの部分的修正

ほとんどの物質は試験の標準的組合せで十分なはずであるが、試験法の選択又は個々の試験のプロトコールの修正が必要な場合があるであろう。物質の物理化学的性質（例えば、揮発性、pH、溶解性、安定性など）が時に標準的な試験条件を不適当にする。試験を実施する前にこのことを考慮することが不可欠である。標準的な条件が偽陰性の結果をもたらすことが明らかな場

ングに使うことが勧告される。

I. 細菌の遺伝子突然変異試験

II. *in vitro* 哺乳動物細胞染色体異常試験

III. *in vivo* げっ歯類造血細胞染色体異常試験

細菌の遺伝子突然変異試験として、*Salmonella typhimurium*と*Escherichia coli*の菌株を用いた遺伝子突然変異を調べる細菌復帰突然変異試験の非常に膨大なデータベースが構築されている。最もよくバリデートされている菌株は*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537（又はTA97又はTA97a）、TA98及びTA100である。これらの菌株は、一部の酸化的変異原性物質及び架橋形成物質を検出できないことがあり、これを修正するために、*Escherichia coli* WP2 (pKM101)、WP2uvrA (pKM101) 又は*Salmonella typhimurium* TA102も細菌試験に使用すべきである。しかしながら、細菌の遺伝子突然変異試験は、遺伝子突然変異を誘発する固有の可能性を持つ化合物を検出する効果的な一次スクリーニングではあるが、潜在の変異原性を持つ全ての化合物を検出するわけではない。一部のクラストゲン¹はサルモネラ試験で突然変異を起こさない（例えば無機の砒素化合物）。

第二の試験は化合物が染色体異常を誘発する可能性を評価すべきものである。EUでは、クラストゲン¹と異数性誘発能の両方を検出する、分裂中期の解析を用いた*in vitro*細胞遺伝学的試験が好まれる。米国では、マウスリンフォーマ試験が好まれる。これは、改良により遺伝子突然変異と染色体異常の両方を検出できる。日本では、どちらの試験も受け入れられる。

(略)

ウ 標準的組合せの部分的修正

ほとんどの物質は試験の標準的組合せで十分なはずであるが、試験法の選択又は個々の試験のプロトコールの修正が必要な場合がある。物質の物理化学的性質（例えば、揮発性、pH、溶解性、安定性など）が時に標準的な試験条件を不適当にする。試験を実施する前に考慮することが不可欠である。標準的な条件が偽陰性の結果をもたらすことが明らかな場合には、修正したプ

合には、修正したプロトコルを用いるべきである。遺伝毒性試験のための OECD Guidelines for Testing of Chemicals には、試験物質の物理的特性による個々の試験法の感受性について助言があり、採用する余地のある補正手段についての助言もある。遺伝毒性試験の代替組合せを用いて試験する薬剤は、ケースバイケースに考慮される。試験の標準的組合せを用いない場合には、科学的妥当性を説明すべきである。

(ア) 抗菌性物質

一部の抗菌性物質は細菌に対して過剰な毒性を示すため、細菌試験で試験をすることが困難である。この場合には、細胞毒性を示す限度までの濃度で細菌試験を実施し、哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異をみる *in vitro* 試験で細菌試験を補うことが適当であろう。

(イ) 代謝活性化

代謝活性系の存在下と非存在下で *in vitro* 試験を実施すべきである。最も汎用されている代謝活性系は、酵素誘導剤（Aroclor 1254のみ、又はフェノバルビタールとβ-ナフトフラボンの組合せ）を投与したラットの肝臓から採取した S9mix である。代替の代謝活性系を選択する場合には、科学的根拠を説明すべきである。

エ 試験の実施

(ア) 細菌突然変異試験

細菌の復帰変異原性試験は、OECDテストガイドライン471¹に設定されているプロトコルに従って実施すべきである。

(イ) *In vitro* 哺乳類細胞染色体異常試験

染色体異常試験は、OECDテストガイドライン473²に従って実施すべきである。これらの細胞遺伝学的試験は染色体（構造）異常誘発能を検出するはずであり、異数性も検出することがある。倍数性の誘発を検出するには、より長時間の連続処理（例えば、正常細胞周期の3倍）を行うことにより、感受性を高めることができる。細胞遺伝学的試験における高倍数性と倍数性の発生率及び／又は分裂指数の変化を記録することで、異数性誘発能の潜在性に関する限られた情報が得られる。異数性誘発能の指標（例えば、倍数性の誘発）があれば、FISH（fluorescence *in situ* hybridization）又は染色体ペインティングのような適当な染色法を用いて、これを確認すべきである。染色体の明らかな消失が人為的に起こることがあるので、高倍数性だけを異数性誘発の明確な指標とみなすべきである。

In vitro の哺乳類細胞を用いる小核試験（OECDテストガイドライン

ロトコルを用いるべきである。遺伝毒性試験のための OECD Guidelines for Testing of Chemicals には、試験物質の物理的特性による個々の試験法の感受性について助言があり、採用する余地のある補正手段についての助言もある。遺伝毒性試験の代替組合せを用いて試験する薬剤は、ケースバイケースに考慮される。試験の標準的組合せを用いない場合には、科学的妥当性を説明すべきである。

(ア) 抗菌剤

一部の抗菌剤は細菌に対して過剰な毒性を示すため、細菌試験で試験をすることが困難である。この場合には、細胞毒性を示す限度までの濃度で細菌試験を実施し、哺乳動物細胞を用いた遺伝子突然変異をみる *in vitro* 試験で細菌試験を補うことが適当であろう。

(イ) 代謝的活性化

代謝活性系の存在下と非存在下で *in vitro* 試験を実施すべきである。最も汎用されている代謝活性系は、酵素誘導剤（Aroclor 1254 又はフェノバルビタールとβ-ナフトフラボンの併用）を投与したラットの肝臓から採取した S9 である。代替の代謝活性系を選択する場合には、科学的根拠を説明すべきである。

エ 試験の実施

(ア) 細菌試験

細菌の復帰変異原性試験は、OECDテストガイドライン471に設定されているプロトコルに従って実施すべきである。

(イ) *In vitro* 哺乳動物細胞染色体異常試験

染色体異常試験は、OECDテストガイドライン473に従って実施すべきである。これらの細胞遺伝学的試験はクラストゲニシティーを検出するはずであり、異数性も検出することがある。倍数性の誘発を検出するには、より長時間の連続処理（例えば、正常細胞周期の3倍）を行うことにより、感受性を高めることができる。細胞遺伝学的試験における高倍数性と倍数性の発生率及び／又は分裂指数の変化を記録することで、異数性誘発能の潜在性に関する限られた情報が得られる。異数性誘発能の指標（例えば、倍数性の誘発）があれば、FISH（fluorescence *in situ* hybridization）又は染色体ペインティングのような適当な染色法を用いて、これを確認すべきである。染色体の明らかな消失が人為的に起こることがあるので、高倍数性だけを異数性誘発の明確な指標とみなすべきである。

487⁶⁾は、OECDテストガイドライン473²⁾に記載されている染色体異常試験の代替法として、遺伝毒性試験の最初の組み合わせの一部として実施してもよい。*In vitro*の哺乳類細胞を用いる小核試験は、染色体（構造）異常誘発能と異数性誘発能の両方を検出でき、そして同時に分裂の遅延、アポトーシス、染色体切断及び染色体の損失を検出できる。

マウスリンフォーマtk法を実施する場合、小コロニーと大コロニーの両方の測定を含めるようにプロトコールを修正すべきである。プロトコールはOECDテストガイドライン476³⁾に設定されている基準に合わせるべきで、適切な陽性対照（染色体（構造）異常誘発物質）を使用すべきである。

(ウ) *In vitro*哺乳類細胞遺伝子突然変異試験

*In vitro*哺乳類細胞遺伝子突然変異試験を用いる場合には、OECDテストガイドライン476³⁾に従って実施すべきである。

(エ) *In vivo*染色体異常試験

哺乳類赤血球小核試験（OECDテストガイドライン474³⁾）又は哺乳類骨髄染色体異常試験（OECDテストガイドライン475⁴⁾）を遺伝毒性試験の最初の組合せの一部として実施するのがよいであろう。哺乳類赤血球小核試験は骨髄あるいは末梢血のいずれかの分析で実施できよう。末梢血を用いて実施する場合、試験動物種はラットではなく、マウスにすべきである。これはラットでは脾臓において循環血液中の小核赤血球が除去されるからである。

これらの試験は、物質が*in vivo*で遺伝毒性を現すかどうかという質問に定性的回答を与えるために設計されるもので、無影響量を確立するためではない。

オ 試験成績の解釈

化合物の潜在的遺伝毒性の評価は、知見を総合的に考慮し、*in vitro*及び*in vivo*試験の両方の固有値及び限界を認識した上で行うべきである。

試験の標準的な組合せに含まれる一連の遺伝毒性試験で、明らかな陰性結果が得られれば、通常、遺伝毒性がないことの十分な証拠とされる。

*In vitro*では明らかな遺伝陽性結果を示すが、骨髄を用いて実施する*in vivo*遺伝毒性試験では明らかに陰性を示す物質は、骨髄以外の標的組織を用いる他の*in vivo*遺伝毒性試験によって、遺伝毒性の有無を確認する必要がある。最も適切な試験法をケースバイケースで選択する必要がある。

試験の標準的な組合せでその他の陽性又はあいまいな成績が出た場合には、更なる試験の必要性をケースバイケースで判断すべきである。

マウスリンフォーマtk法を実施する場合、小コロニーと大コロニーの両方の測定を含めるようにプロトコールを修正すべきである。プロトコールはOECDテストガイドライン476³⁾に設定されている基準に合わせるべきで、適切な陽性対照（クラストーゲン）を使用すべきである。

(ウ) *in vitro*哺乳動物細胞遺伝子突然変異試験

*in vitro*哺乳動物細胞遺伝子突然変異試験を用いる場合には、OECDテストガイドライン476³⁾に従って実施すべきである。

(エ) *in vivo*染色体異常試験

哺乳動物赤血球小核試験（OECDテストガイドライン474³⁾）又は哺乳動物骨髄染色体異常試験（OECDテストガイドライン475⁴⁾）を遺伝毒性試験の最初の組合せの一部として実施するのがよいであろう。哺乳動物赤血球小核試験は骨髄あるいは末梢血のいずれかの分析で実施できよう。末梢血を用いて実施する場合、試験動物種はラットではなく、マウスにすべきである。これはラットでは脾臓において循環血液中の小核赤血球が除去されるからである。

これらの試験は、物質が*in vivo*で遺伝毒性を現すかどうかという質問に定性的回答を与えるために設計されるもので、無影響量を確立するためではない。

オ 試験成績の解釈

化合物の潜在的遺伝毒性の評価は、知見を総合的に考慮し、*in vitro*及び*in vivo*試験の両方の固有値及び限界を認識した上で行うべきである。

試験の標準的な組合せに含まれる一連の遺伝毒性試験で、明らかな陰性結果が得られれば、通常、遺伝毒性がないことの十分な証拠とされる。

*in vitro*では明らかな遺伝陽性結果を示すが、骨髄を用いて実施する*in vivo*遺伝毒性試験では明らかに陰性を示す物質は、骨髄以外の標的組織を用いる他の*in vivo*遺伝毒性試験によって、遺伝毒性の有無を確認する必要がある。最も適切な試験法をケースバイケースで選択する必要がある。

試験の標準的な組合せでその他の陽性又はあいまいな成績が出た場合には、更なる試験の必要性をケースバイケースで判断すべきである。

カ 用語集

(略)

異数性 (Aneuploidy) : 染色体の完全なセットの数の増加又は減少以外の、細胞又は生物種に固有な染色体基本数からの逸脱

染色体 (構造) 異常誘発物質 (Clastogen) : 通常、光学顕微鏡検査で検出可能な染色体の構造的変化を起こさせる物質

染色体 (構造) 異常誘発能 (Clastogenicity) : 染色体の構造的変化 (染色体異常) を起こさせる能力

(略)

小核 (Micronucleus) : 顕微鏡的に検出可能な核DNAを含む細胞内小粒子 : 染色体全体あるいは染色体の動原体部分の断片又は無動原体部分の断片を含むことがある。小核の大きさは通常、主核の 1/5 未満で、1/20以上と定義される。

変異原性 (Mutagenicity) : 生物又は細胞の特性の変化をもたらすことのある生物又は細胞内遺伝物質の量又は構造の永久的変化を起こさせる能力。この変化には核酸内の塩基の連鎖の変化 (遺伝子突然変異)、染色体の構造的変化 (染色体 (構造) 異常誘発能) 及び/又は細胞内の染色体の数の変化 (異数性又は倍数性) を含むことがある。

(略)

キ 引用文献

1. OECD. 1997. Test Guideline 471. Bacterial Reverse Mutation Test. In: OECD Guideline for Testing of Chemicals. Paris, Organization for Economic Cooperation and Development.
2. OECD. 1997. Test Guideline 473. In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test. In: OECD Guideline for Testing of Chemicals. Paris, Organization for Economic Cooperation and Development.
3. OECD. 1997. Test Guideline 474. Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test. In: OECD Guideline for Testing of Chemicals. Paris, Organization for Economic Cooperation and Development.
4. OECD. 1997. Test Guideline 475. Mammalian Bone Marrow

カ 用語集

(略)

異数性 (Aneuploidy) : 染色体の完全なセットの数の増加又は減少以外の、細胞又は生物の染色体の種類の数数的逸脱

クラストージン (Clastogen) : 通常、光学顕微鏡検査で検出可能な染色体の構造的変化を起こさせる物質

クラストゲニシティ (Clastogenicity) : 染色体の構造的変化 (染色体異常) を起こさせる能力

(略)

小核 (Micronucleus) : 顕微鏡的に検出可能な核DNAを含む細胞内小粒子 : 丸ごとの染色体あるいは染色体の中心部分又は中心街部分を含むことがある。小核の大きさは通常、主核の 1/5 未満で、1/20以上と定義される。

変異原性 (Mutagenicity) : 生物又は細胞の特性の変化をもたらすことのある生物又は細胞内遺伝物質の量又は構造の永久的変化を起こさせる能力。この変化には核酸内の塩基の連鎖の変化 (遺伝子突然変異)、染色体の構造的変化 (クラストゲニシティ) 及び/又は細胞内の染色体の数の変化 (異数性又は倍数性) を含むことがある。

(略)

Chromosome Aberration Test. In: OECD Guideline for Testing of Chemicals. Paris, Organization for Economic Cooperation and Development.

5. OECD. 1997. Test Guideline 476. In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test. In: OECD Guideline for Testing of Chemicals. Paris, Organization for Economic Cooperation and Development.

6. OECD. 2010. Test Guideline 487. In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test. In: OECD Guideline for the Testing of Chemicals. Paris, Organization for Economic Cooperation and Development.

(7) ~ (8) (略)

9-2 ~ 14-2 (略)

14-3 食用動物における動物用医薬品の代謝及び残留動態を評価するための試験
：製剤の休薬期間確立のための指標残留減衰試験（その1）(VICH GL48R)

(1) 緒言

ア (略)

イ 背景

本指針は、食用動物に使用される動物用医薬品の残留化学データの相互受け入れを促進するために作成された指針のうちの1つである。本指針は、VICH地域において動物用医薬品の残留を評価するための、現在の国又は地域の要求及び推奨を考慮して作成された。

(2) 指針

ア・イ (略)

ウ 指標残留減衰試験

(ア) ~ (オ) (略)

(カ) 採材

(i) ~ (iii) (略)

(iv) 乳汁の採材

全ての動物から適切な間隔で乳汁試料を採材する。世界の商用酪農の飼養管理においては、12時間ごとの搾乳が一般的である。搾乳間隔は、6時間（1日4回）から24時間（1日1回）までの範囲にあるが、12時間以外の採材間隔を選択した場合には、申請者はその妥当性を示さなければならない。各時点で、個々の牛から、4分房からの混合乳汁を採材する。搾乳動物用の複数回投与の製剤では、乳房中の乳汁を搾りきった

(7) ~ (8) (略)

9-2 ~ 14-2 (略)

14-3 食用動物における動物用医薬品の代謝及び残留動態を評価するための試験
：製剤の休薬期間確立のための指標残留減衰試験（その1）(VICH GL48)

(1) 緒言

ア (略)

イ 背景

本指針は、食用動物に使用される動物用医薬品の残留化学データの相互受け入れを促進するために作成された指針のうちの1つである。本指針は、EU、日本、米国、オーストラリア、ニュージーランド及びカナダにおいて動物用医薬品の残留を評価するための、現在の国又は地域の要求及び推奨を考慮して作成された。

(2) 指針

ア・イ (略)

ウ 指標残留減衰試験

(ア) ~ (オ) (略)

(カ) 採材

(i) ~ (iii) (略)

(iv) 乳汁の採材

最終投与後、等間隔（例えば12時間ごと）の乳汁採材時点で、全ての動物から、乳汁試料を採材する。各時点で、個々の牛から、4分房からの混合乳汁を採材する。搾乳動物用の複数回投与の製剤では、最終投与後に採材する。ただし、ゼロ休薬期間を提案する製剤では、投与期間中も採材しなければならない。標準的な採材回数はない。化学的な分析方法により検出される医薬品の残留物が、適切な濃度（例えば、MRL、トレ

後に投与し、最終投与後に採材する。ただし、ゼロ休薬期間を提案する製剤では、投与期間中も採材しなければならない。標準的な採材回数はない。化学的な分析方法により検出される医薬品の残留物が、適切な濃度（例えば、MRL、トレランス又はLOQ）未満に低下するまで乳汁の採材を続けなければならない。

本ガイドラインの範囲外ではあるが、投薬された動物（すなわち母体）の乳汁（初乳を含む）を与えた動物（例えば子牛）を食用に供するために出荷する場合、承認申請者は、これらの動物の残留の評価を求められることがある。

(v) (略)

(キ) ゼロ休薬期間を提案する製剤のための推奨

単回若しくは複数回（すなわち毎日3～5日間）投与される製剤又は残留が定常状態に達する継続使用の製剤では、ゼロ休薬期間の設定のために1時点での試験を行うことができる。申請者は、1時点での試験を行うことの妥当性を示さなければならない。その際には、①14-1 (VICH GL46) で示した医薬品の総残留減衰特性が適切に得られている試験に用いた薬剤と最終製剤との関係及び生物学的利用能、並びに②公知の参考資料（例えば、各規制当局における規制の概要又は公表された科学文献）を考慮すること。適切なデータが得られた場合、以下に示した最小の動物数で実施した1時点での試験により、ゼロ休薬期間が認められる。

(i) ゼロ休薬期間のための畜体の残留試験の試験計画

- ・家禽 : 12羽（分析のために少なくとも6つの個々の試料を提供）
- ・大・中動物 : 6頭

[削除]

本試験で選択した採材時間と、総残留減衰試験で認められた最大濃度、と畜場又は食鳥処理場までの最短の輸送時間（実質ゼロ休薬；例えば、少なくとも3時間）及びゼロ休薬期間とみなせる最長時間（例えば12時間）には整合性がなければならない。

通常、1時点での試験では、(ウ)で示した動物数より多くすることが望ましい。

ランス又はLOQ)未満に低下するまで乳汁の採材を続けなければならない。本ガイドラインの範囲外ではあるが、投薬された動物（すなわち母体）の乳汁（初乳を含む）を与えた動物（例えば子牛）を食用に供するために出荷する場合、承認申請者は、これらの動物の残留の評価を求められることがある。

(v) (略)

(キ) ゼロ休薬期間を提案する製剤のための推奨（1時点での試験）

単回若しくは複数回（すなわち毎日3～5日間）投与される製剤又は残留が定常状態に達する継続使用の製剤では、14-1 (VICH GL46) で示した医薬品の総残留減衰特性が適切に得られていれば、ゼロ休薬期間の設定のために1時点での試験を行うことができる。適切なデータが得られた場合、以下に示した最小の動物数で実施した1時点での試験により、ゼロ休薬期間が認められる。

- ・家禽 : 12羽（分析のために少なくとも6つの個々の試料を提供）
- ・大・中動物 : 6頭
- ・乳汁 : 10頭

本試験で選択した採材時間と、総残留減衰試験で認められた最大濃度、と畜場又は食鳥処理場までの最短の輸送時間（実質ゼロ休薬；例えば、少なくとも3時間）及びゼロ休薬期間とみなせる最長時間（例えば12時間）には整合性がなければならない。

通常、1時点での試験では、(ウ)で示した動物数より多くすることが望ましい。しかし、搾乳動物の場合、1時点（ゼロ日）での乳汁濃度を特定するためには、10頭以上での試験が推奨される。医薬品の残留物の濃度が、常に、適切な濃度（例えば、MRL又はトレランス）以下の場合、通常、ゼロ休薬期間が考慮される。

採材手順に基づいて、1時点（例えば、12時間）で乳のゼロ休薬期間の指定が可能な場合であっても、残留性の十分な評価のために、他の時点における追加の試料（例えば1～4搾乳以上）の採材を実施すべきである。乳汁の試験では、採材のために試験終了時の安楽死が不要であるので、こ

の推奨の遵守は容易である。

(ii) ゼロ休薬期間のための乳汁の残留試験の試験計画

採材時間は、最高濃度となる時間で、商用酪農に沿うものでなければならない。地域によって搾乳間隔が異なり、短い場合で6時間（1日4回）、長い場合で24時間（1日1回）とさまざまである。また、2時間ごとの搾乳（1日12回）は商用酪農では起こり得ない。全ての投与方法及び搾乳間隔を考慮した試験の実施を推奨することは、VICHの原則及び1つの共通試験計画を目指す方向性とは矛盾する。また、これまでの試験では大部分の搾乳間隔は1日2回である。しかし、1日2回の搾乳間隔の試験では、特に、乳汁の休薬期間（廃棄期間）をゼロとする場合には、全世界の規制上の懸念を解消するには不十分である。そのため、乳汁のゼロ休薬期間（投薬中も乳汁の廃棄なし）を提案する製剤については、以下の試験計画を推奨する。

・16頭以上で、3群とする。

試験群1：3頭

試験群2：3頭

試験群3：10頭

・全ての動物への投与は、容易に動物の処置ができるよう可能な限り朝（又は夕方）の搾乳直後に投与する。

・複数回（すなわち毎日3～5日間）投与される製剤では、投与期間中も承認申請者が妥当性を示した搾乳間隔で乳汁を採材する。

・試験群1（3頭）は、最終投与（又は投与中止）後約6時間で搾乳して絞りきり、最終投与（又は投与中止）後約12時間で再び搾乳する。

・試験群2（3頭）は、最終投与（又は投与中止）後約8時間で搾乳して絞りきり、最終投与（又は投与中止）後約12時間で再び搾乳する。ただし、この12時間後のデータは、搾乳間隔が短いため、使用しない。

・試験群3（10頭）は、最終投与（又は投与中止）後約12時間で搾乳して絞りきる。

・全ての試験群で、最終投与（又は投与中止）後約24時間で搾乳して絞りきり、以降約12時間間隔で搾乳し、乳汁中の残留濃度が増加しないことを確認する。

図1に、実験計画を示す。

最終投与（又は投与中止）後約12時間での搾乳はゼロ休薬期間のための試験計画では最長の搾乳間隔となる。

乳汁中のC_{max}を特定するために十分な情報がある場合には、この試験

計画で乳汁のゼロ休薬期間を提案することは可能であるが、最終投与（又は投与中止）後12時間での採材に引き続き、4時点以上で追加の試料を採材し、残留濃度が増加しないこと（ゼロ休薬期間を提案する製品では通常残留濃度が増加することはないと考えられる。）を確認すべきである。乳汁の試験では採材のための安楽死が不要であるので、この推奨の遵守は容易である。追加試料の採材の間隔は、約12時間又は承認申請者が妥当性を示した間隔とする。

残留減衰試験が上記の試験群1～3を含む試験計画により行われた場合、最終投与（又は投与中止）後約12時間のそれぞれの時点において残留濃度が継続して適切な濃度（例えば、MRL、トレランス）以下の場合、各VICH地域の適切なデータ解析手法に基づき、乳汁のゼロ休薬期間（廃棄期間）が認められる。すなわち、投与後のどの時点（例えば、6、8、12時間など）であっても、人の食用に供する目的で搾乳することができる。残留減衰試験が、中間の採材時点である最終投与（又は投与中止）後約6時間及び8時間である試験群1～2を含まず、最終投与（又は投与中止）後約12時間である試験群3のみで採材する試験計画により行われた場合、最終投与（又は投与中止）後12時間を経過すれば人の食用に供する目的で搾乳することができるが、12時間までに採取した乳は廃棄する必要があるだろう。

休薬期間を設定する必要がある場合（試験群3のみで採材する試験計画により行われた場合であって、最終投与（又は投与中止）後約12時間及び追加の採材時点のそれぞれの時点において、残留濃度が継続して適切な濃度（例えば、MRL、トレランス）以下の場合を除く。）は、上記の実験計画は不適當である。休薬期間を設定する必要がある場合は、(ウ)の(ii)で示した20頭以上を用いた試験が必要である。

承認申請者がその妥当性を示すことができれば、上記とは別のゼロ休薬期間のための残留試験の試験計画が認められるかもしれない。

エ (略)

(3) 用語集

以下の用語は、本指針の目的のために提供される。

化学物質の1日許容摂取量 (Acceptable daily intake (ADI)) ～実質ゼロ休薬 (Practical zero withdrawal) (略)

反芻前 (pre-ruminant) とは、食肉となるルーメン機能が未発達な仔牛（乳用種を含む。）のことである。これらは、飼養管理、畜舎及びと畜までの期間の短かさから、哺乳牛とは別の区分とする。

残留物 (Residue) ～ゼロ休薬期間 (Zero-day withdrawal) (略)

エ (略)

(3) 用語集

以下の用語は、本指針の目的のために提供される。

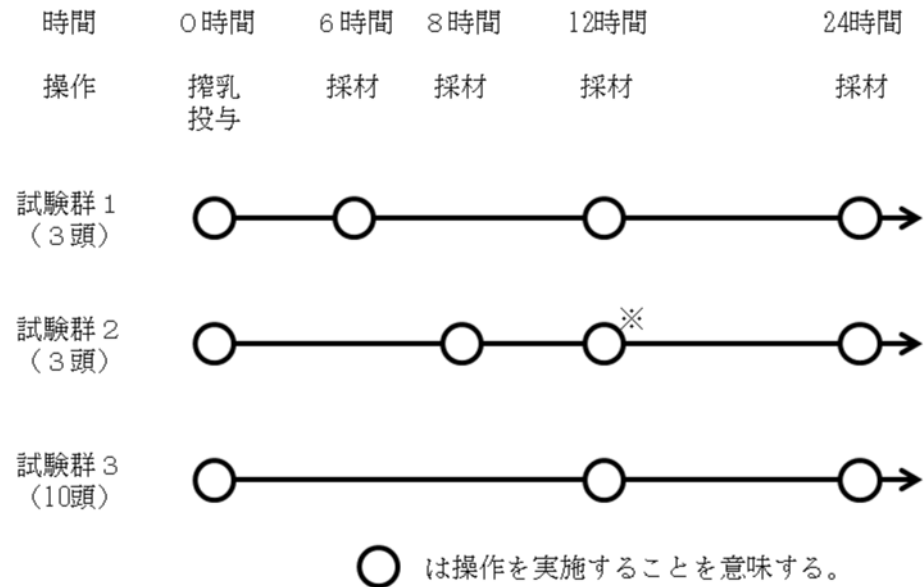
化学物質の1日許容摂取量 (Acceptable daily intake (ADI)) ～実質ゼロ休薬 (Practical zero withdrawal) (略)

[新設]

残留物 (Residue) ～ゼロ休薬期間 (Zero-day withdrawal) (略)

表1・表2 (略)

図1



※：分析不要（オプション）：この試料は、4時間の搾乳間隔で得られたものであり、分析するに値しない。この採材時点は、他の2群の12時間の搾乳間隔に合わせるために組み込む。

14-4 (略)

14-5 食用動物における動物用医薬品の代謝及び残留動態を評価するための試験：残留試験において使用される分析方法のバリデーション (VICH GL49R)

(1) 諸言

ア 目的 (略)

イ 背景

残留減衰試験は、動物用医薬品の開発過程において、動物用医薬品を投与された動物の可食組織（組織、乳、卵又は蜂蜜）中に存在する1つ以上の残留物の濃度を測定するために実施される。この情報は、各国における残留規制に用いられる。残留規制のための分析方法（すなわち、承認後の残留モニタリングの分析方法）の提出及びそのバリデーションの要件については、通常、各国の規制当局によって適切に定められており、国又は地域の法律によ

表1・表2 (略)

[新設]

14-4 (略)

14-5 食用動物における動物用医薬品の代謝及び残留動態を評価するための試験：残留試験において使用される分析方法のバリデーション (VICH GL49)

(1) 諸言

ア 目的 (略)

イ 背景

残留減衰試験は、動物用医薬品の開発過程において、動物用医薬品を投与された動物の可食組織（組織、乳、卵又は蜂蜜）中に存在する1つ以上の残留物の濃度を測定するために実施される。この情報は、各国における残留規制に用いられる。残留規制のための分析方法（すなわち、承認後の残留モニタリングの分析方法）の提出及びそのバリデーションの要件については、通常、各国の規制当局によって適切に定められており、国又は地域の法律によ

って定められる場合もある。しかし、残留減衰試験は、通常、残留規制のための分析方法が確立される前に実施される。多くの場合、バリデートされた組織中の残留物の分析方法は、規制当局による残留モニタリングの分析方法の基礎となる。残留減衰試験で使用され、残留基準（MRL）及び休薬期間を裏付けるために規制当局に提出される分析方法のバリデーションの要件については、国際的に調和されなければならない。本指針の意図は、VICH地域の規制当局が受け入れ可能な、残留減衰試験で使用するためのバリデーションの手順を提示することにある。このバリデートされた分析方法は、後に修正され「残留規制のための分析方法」となるかもしれないが、本ガイドラインではその段階の過程については記述しない。

分析方法に関する様々なバリデーションのガイドラインがあり、それらのバリデーションの手順の多くが、指針に取り入れられている（VICH GL1（バリデーションの定義。1998年10月）及びVICH GL2（バリデーションの方法論。1998年10月））。しかし、本指針で記述される動物用医薬品の残留分析方法に関するバリデーションの手順については、以前の指針では記述されていない。本指針では、特に動物用医薬品の残留分析方法のバリデーションについて記述することを意図している。

(2) 指針

ア 目的 (略)

イ 適用範囲

本指針では、動物用医薬品の残留分析方法（指標残留減衰試験で残留物を検出するために開発された分析方法）に適用することのみを意図している。残留モニタリングの分析方法のバリデーションの要件を定めることは意図していない。

本指針では、通常、VICH地域の規制当局によって受け入れられる残留物の分析方法の分析能パラメータを規定する。その意図は、本指針に従ってバリデートされた方法により、適切な休薬期間の設定において、規制当局に通常受け入れられる残留データを得ることである。

残留試験は妥当性が確認された方法を用いてGLPに準拠して実施しなければならないが、分析方法のバリデーションはGLPに準拠しなければならない範囲に含まれていない。しかしながら、分析方法のバリデーションによって得られた生データは、適切に保管し、かつ、規制当局から要求された場合には提出しなければならない。

(3)・(4) (略)

表1・表2 (略)

って定められる場合もある。しかし、残留減衰試験は、通常、残留規制のための分析方法が確立される前に実施される。多くの場合、バリデートされた組織中の残留物の分析方法は、規制当局による残留モニタリングの分析方法の基礎となる。残留減衰試験で使用され、残留基準（MRL）及び休薬期間を裏付けるために規制当局に提出される分析方法のバリデーションの要件については、国際的に調和されなければならない。本指針の意図は、EU、日本、米国、オーストラリア、ニュージーランド及びカナダの規制当局が受け入れ可能な、残留減衰試験で使用するためのバリデーションの手順を提示することにある。このバリデートされた分析方法は、後に修正され「残留規制のための分析方法」となるかもしれないが、本ガイドラインではその段階の過程については記述しない。

分析方法に関する様々なバリデーションのガイドラインがあり、それらのバリデーションの手順の多くが、指針に取り入れられている（VICH GL1（バリデーションの定義。1998年10月）及びVICH GL2（バリデーションの方法論。1998年10月））。しかし、本指針で記述される動物用医薬品の残留分析方法に関するバリデーションの手順については、以前の指針では記述されていない。本指針では、特に動物用医薬品の残留分析方法のバリデーションについて記述することを意図している。

(2) 指針

ア 目的 (略)

イ 適用範囲

本指針では、動物用医薬品の残留分析方法（指標残留減衰試験で残留物を検出するために開発された分析方法）に適用することのみを意図している。残留モニタリングの分析方法のバリデーションの要件を定めることは意図していない。

本指針では、通常、EU、日本、米国、オーストラリア、ニュージーランド及びカナダの規制当局によって受け入れられる残留物の分析方法の分析能パラメータを規定する。その意図は、本指針に従ってバリデートされた方法により、適切な休薬期間の設定において、規制当局に通常受け入れられる残留データを得ることである。

[新設]

(3)・(4) (略)

表1・表2 (略)

付記1～付記3 (略)
14-6～20 (略)

別添3～別添14 (略)

別添15 動物用医薬品の添付文書の記載要領

(中略)

1・2 (略)

3 記載要領

(中略)

(1)～(13) (略)

(14) 使用上の注意

使用基準が定められた医薬品（食用動物への使用が禁止された成分を有成分とする愛玩動物に用いられる動物用医薬品を含む。）のうち、要指示医薬品については「獣医師等の処方箋・指示により使用する」旨の後ろ、要指示医薬品以外の医薬品については「使用基準の定めるところにより使用する」旨の記載の後ろに、使用基準の内容（別紙2参照）を実線の枠に囲んで記載すること。

このほか、別紙3の使用上の注意の記載要領に沿って記載すること。

(15)～(18) (略)

別紙1

(中略)

ND生ワクチンN

(中略)

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、農林水産省動物医薬品検査所（<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>）にも報告をお願いします。

* 「指定医薬品」の文言については、**指定**と記載することでも差し支えない。

(中略)

ノウリン10mg錠 ノウリン20mg錠

(中略)

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、

付記1～付記3 (略)
14-6～20 (略)

別添3～別添14 (略)

別添15 動物用医薬品の添付文書の記載要領

(中略)

1・2 (略)

3 記載要領

(中略)

(1)～(13) (略)

(14) 使用上の注意

使用基準が定められた医薬品（食用動物への使用が禁止された成分を有成分とする愛玩動物に用いられる動物用医薬品を含む。）のうち、要指示医薬品については「獣医師等の処方箋の交付又は指示による」旨の後ろ、要指示医薬品以外の医薬品については「使用基準の定めるところにより使用する」旨の記載の後ろに、使用基準の内容（別紙2参照）を実線の枠に囲んで記載すること。

このほか、別紙3の使用上の注意の記載要領に沿って記載すること。

(15)～(18) (略)

別紙1

(中略)

ND生ワクチンN

(中略)

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、農林水産省動物医薬品検査所（<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>）にも報告をお願いします。

[新設]

(中略)

ノウリン10mg錠 ノウリン20mg錠

(中略)

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、

農林水産省動物医薬品検査所 (<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>) にも報告をお願いします。

* 「指定医薬品」の文言については、**指定**と記載することでも差し支えない。

(中略)

ノウリン注

(中略)

注意：本剤は医薬品、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第83条の4の規定に基づき上記の用法・用量を含めて使用者が遵守すべき基準が定められた動物用医薬品ですので、使用対象動物（牛）について上記の用法及び用量並びに次の使用禁止期間を遵守してください。

牛：食用に供するためにと殺する前**日間

(中略)

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、農林水産省動物医薬品検査所 (<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>) にも報告をお願いします。

* 「指定医薬品」の文言については、**指定**と記載することでも差し支えない。

(中略)

猫用3種混合ワクチンN

(中略)

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、農林水産省動物医薬品検査所 (<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>) にも報告をお願いします。

* 「指定医薬品」の文言については、**指定**と記載することでも差し支えない。

(以下略)

農林水産省動物医薬品検査所 (<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>) にも報告をお願いします。

[新設]

(中略)

ノウリン注

(中略)

注意：本剤は医薬品、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第83条の4の規定に基づき上記の用法・用量を含めて使用者が遵守すべき基準が定められた医薬品ですので、使用対象動物（牛）について上記の用法及び用量並びに次の使用禁止期間を遵守してください。

牛：食用に供するためにと殺する前**日間

(中略)

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、農林水産省動物医薬品検査所 (<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>) にも報告をお願いします。

[新設]

(中略)

猫用3種混合ワクチンN

(中略)

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、農林水産省動物医薬品検査所 (<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>) にも報告をお願いします。

[新設]

(以下略)