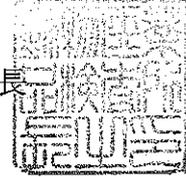




22動薬第1557号
平成22年9月7日

社団法人 日本動物用医薬品協会理事長 殿

農林水産省動物医薬品検査所長



「薬事法関係事務の取扱いについて」の一部改正について

薬事法（昭和35年法律第145号）第83条第1項の規定により読み替えて適用される同法第14条第1項に基づく動物用医薬品等の製造販売承認申請の際に添付すべき資料を作成するための試験法のガイドライン等（以下「ガイドライン等」という。）については、「薬事法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）の別添8により定めているところです。

今般、「動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力」（International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Resistration of Veterinary Medicinal Products。以下「VICH」という。）において合意した下記のガイドライン等の追加等を行うため、本通知の別添8の一部を別紙新旧対照表のとおり改正しましたので、貴会会員への周知方よろしく申し上げます。

記

1. 「8 安定性に関する試験について」の一部修正
2. 「10-1 動物用生物学的製剤を除く動物用医薬品の対象動物安全性試験（VICH GL43）」の追加
3. 「10-2 動物用生及び不活化ワクチンの対象動物安全性試験（VICH GL44）」の追加

別紙

○「薬事法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）新旧対照表

改正後	改正前
<p style="text-align: center;">記</p> <p>1～6 (略)</p> <p>別記様式1～13 (略)</p> <p>別添1～7 (略)</p> <p>別添8 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 style="text-align: center;">目次</p> <p>1～2 (略)</p> <p>3 規格及び検査方法の設定に関するガイドライン</p> <p>3-1 新動物用医薬品の原薬及び製剤の規格及び検査方法の設定：化学物質に関するガイドライン (VICH GL39)</p> <p>3-2 新動物用生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び検査方法の設定 (VICH GL40)</p> <p>4～9 (略)</p> <p>10 動物用医薬品のための安全性試験法ガイドライン</p> <p><u>10-1 動物用医薬品対象動物安全性試験 (VICH GL43)</u></p> <p><u>10-2 動物用生及び不活化ワクチンの対象動物安全性試験 (VICH GL44)</u></p> <p>11～16 (略)</p> <p>1～7 (略)</p>	<p style="text-align: center;">記</p> <p>1～6 (略)</p> <p>別記様式1～13 (略)</p> <p>別添1～7 (略)</p> <p>別添8 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 style="text-align: center;">目次</p> <p>1～2 (略)</p> <p>3 規格及び検査方法の設定に関するガイドライン</p> <p>3-1 新動物用医薬品の原薬及び製剤の規格及び試験方法の設定：化学物質に関するガイドライン (VICH GL39)</p> <p>3-2 新動物用生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定 (VICH GL40)</p> <p>4～9 (略)</p> <p>10 動物用医薬品のための安全性試験法ガイドライン</p> <p>11～16 (略)</p> <p>1～7 (略)</p>

8 安定性に関する試験

(1) 安定性に関する試験の添付資料の提出範囲 (略)

ア 「薬事法関係事務の取扱いについて」(平成12年3月31日付け12畜A第729号農林水産省畜産局長通知。以下「局長取扱い通知」という。)第3の2別表第3及び第4の区分の1、2、3又は5に該当する医薬品(同区分の3に該当する医薬品にあっては、剤型が既に承認されているものと同類のもの以外のものに限る。)については、(2)のアの長期保存試験及びウの苛酷試験の試験成績を提出するものとする。

イ 局長取扱い通知第3の2別表第3及び別表第4の区分の7、8、9、10、11又は12(同区分の9、10、11又は12に該当する生物学的製剤にあっては、菌(ウイルス)株、組成及び剤型が既に承認されているものと同類のもの以外のものに限る。)に該当する医薬品については、(2)のアの長期保存試験の試験成績を提出するものとする。

ウ 局長取扱い通知第3の2別表第3及び別表第4の区分の3、4、6、9、10、11、12又は13に該当する医薬品(同区分の3に該当する医薬品にあっては剤型が、同区分の9、10、11又は12に該当する生物学的製剤にあっては、菌(ウイルス)株、組成及び剤型が既に承認されているものと同類のものに限る。)に係る長期保存試験については、品質を短時間で推定するには不相当と判断される場合又は3年を超えて安定であることを確認しようとする場合を除き、(2)のイの加速試験であって差し支えないものとする。

エ なお、局長取扱い通知第3の2別表第3及び別表第4の区分の2に該当する医薬品のうち、国内において人用として承認され、かつ再審査が終了しているものと同じ成分、組成、剤型(形状、容量及び重量を含む。)、規格(原料規格を含む。)、製造方法、貯法、容器及び有効期間が当該人用医薬品と同じ場合において、人用の製造販売承認申請で添付された製剤の安定性試験成績を用いることで差し支えないこととする(原薬の安

8 安定性に関する試験について

(1) 安定性に関する試験の添付資料の提出範囲 (略)

ア 「薬事法関係事務の取扱いについて」(平成12年3月31日付け12畜A第729号農林水産省畜産局長通知。以下「局長取扱い通知」という。)第2の2別表第3及び第4の区分の1、2、3又は5に該当する医薬品(同区分の3に該当する医薬品にあっては、剤型が既に承認されているものと同類のもの以外のものに限る。)については、(2)のアの長期保存試験及びウの苛酷試験の試験成績を提出するものとする。

イ 局長取扱い通知第2の2別表第3及び別表第4の区分の8、9、10、11、12又は13(同区分10、11、12又は13に該当する生物学的製剤にあっては、菌(ウイルス)株、組成及び剤型が既に承認されているものと同類のもの以外のものに限る。)に該当する医薬品については、(2)のアの長期保存試験の試験成績を提出するものとする。

ウ 局長取扱い通知第2の2別表第3及び別表第4の区分3、4、6、7、10、11、12、13又は14に該当する医薬品(同区分3に該当する医薬品にあっては剤型が、同区分10、11、12又は13に該当する生物学的製剤にあっては、菌(ウイルス)株、組成及び剤型が既に承認されているものと同類のものに限る。)に係る長期保存試験については、品質を短時間で推定するには不相当と判断される場合又は3年を超えて安定であることを確認しようとする場合を除き、(2)のイの加速試験であって差し支えないものとする。

エ なお、局長取扱い通知第2の2別表第3及び別表第4の区分2に該当する医薬品のうち、国内において人用として承認され、かつ再審査が終了しているものと同じ成分、組成、剤型(形状、容量及び重量を含む。)、規格(原料規格を含む。)、製造方法、貯法、容器及び有効期間が当該人用医薬品と同じ場合において、人用の製造販売承認申請で添付された製剤の安定性試験成績を用いることで差し支えないこととする(原薬の安

定性試験を添付する必要はない。）

ただし、人用医薬品と主剤が同一であっても、安定剤、賦形剤等の種類又は量が異なる場合、あるいは安定性が異なると考えられる場合は、動物用申請製剤を用いた(2)のアの長期保存試験を実施することとする。

(略)

オ、カ (略)

(2) 安定性に関する試験方法

ア 長期保存試験

検体：原則として最終製品（局長取扱い通知第3の2別表第3及び別表第4の区分の1に該当する医薬品にあっては、原薬及び最終製品）

(略)

検体数： (略)

測定の繰り返し回数：測定法の精度や再現性に基づき適切に決定する。(注2)

保存条件： (略)

試験期間： (略)

測定時点： (略)

測定項目： (略)

イ 加速試験

検体： (略)

検体数： (略)

測定の繰り返し回数： (略)

保存条件： (略)

試験期間： (略)

測定時点： (略)

測定項目： (略)

ウ 苛酷試験

検体：原則として最終製品から包装を除いたもの（局長取扱い通知第

定性試験を添付する必要はない。）

ただし、人用医薬品と主剤が同一であっても、安定剤、賦形剤等の種類又は量が異なる場合、あるいは安定性が異なると考えられる場合は、動物用申請製剤を用いたアの安定性試験を実施することとする。

(略)

オ、カ (略)

(2) 安定性に関する試験方法

ア 長期保存試験

検体：原則として最終製品（局長取扱い通知第2の2別表第3及び第4の区分1に該当する医薬品にあっては、原薬及び最終製品）

(略)

検体数： (略)

測定の繰り返し回数：測定法の精度や再現性に基づき適切に決定する(注2)

保存条件： (略)

試験期間： (略)

測定時点： (略)

測定項目： (略)

イ 加速試験

検体： (略)

検体数： (略)

測定の繰り返し回数： (略)

保存条件： (略)

試験期間： (略)

測定時期： (略)

測定項目： (略)

ウ 苛酷試験

検体：原則として最終製品から包装を除いたもの（局長通知第2の2

3の2別表第3及び別表第4の区分の1に該当する医薬品にあっては、原薬及び最終製品から包装を除いたもの) また、必要に応じて包装をした形態のものをあわせて用いる。

検体数： (略)
保存条件： (略)
試験期間： (略)
測定時点： (略)
測定項目： (略)
(注1)、(注2) (略)

8-1～8-4 (略)

8-5 新動物用生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の安定性試験(VICH GL17)

(1) 緒言

VICH 調和三極ガイドライン「8-1 動物用新原薬及び製剤の安定性試験」(VICH GL3R)におけるガイダンスは、一般に新生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)にも適用することとする。しかし、生物薬品は、通常の化学物質とは異なる特性を有しているため、これらの医薬品が安定に維持できる保存条件及び期間を定めるために行われる安定性試験の実施要領は、その特性に十分配慮したものである必要がある。生物薬品の場合、その有効成分は、十分に特性解析がなされたタンパク質やポリペプチドであり、分子の高次構造(コンホメーション)の維持や、それを基盤とする生物学的活性の維持は、共有結合はもとより非共有結合に依存している。また、温度変化、酸化、光、イオン強度、せん断のような環境因子に特に敏感である。生物学的活性を維持し、分解等を回避するには、一般に厳密な保存条件を必要とする。

(略)

(2) 適用対象範囲

別表第3及び第4の区分1に該当する医薬品にあっては、原薬及び最終製品から包装を除いたもの) また、必要に応じて包装をした形態のものをあわせて用いる。

検体数： (略)
保存条件： (略)
試験期間： (略)
測定時期： (略)
測定項目： (略)
(注1)、(注2) (略)

8-1～8-4 (略)

8-5 新動物用生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の安定性試験(VICH GL17)

(1) 緒言

VICH 調和三極ガイドライン「8-1 動物用新原薬及び製剤の安定性試験」(VICH GL3R)におけるガイダンスは、一般に新生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)にも適用することとする。しかし、生物薬品は、通常の化学物質とは異なる特性を有しているため、これらの医薬品が安定に維持できる保存条件及び期間を定めるために行われる安定性試験の実施要領は、その特性に十分配慮したものである必要がある。生物薬品の場合、その有効成分は、十分に特性解析がなされたタンパク質やポリペプチドであり、分子の高次構造(コンホメーション)の維持や、それを基盤とする生物学的活性の維持は、共有結合はもとより非共有結合に依存している。また、温度変化、酸化、光、イオン強度、せん断のような環境因子に特に敏感である。生物学的活性を維持し、分解等を回避するには、一般に厳密な保存条件を必要とする。

(略)

(2) 適用対象範囲

(略)

(3) 用語

本文書で使用している用語のうち基本的なものの定義については、「8-1 動物用新原薬及び製剤の安定性試験」(VICH GL3R)の用語集を参照すること。しかし、生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造業者は時に伝統的用語を用いることから、便宜上、伝統的用語を括弧書きで並記する。付録の用語集にも、生物薬品の製造に際して用いられる用語の幾つかを挙げ、定義したものが含まれている。

(4) ~ (9) (略)

9 動物用医薬品のための毒性試験法ガイドライン

(略)

10 動物用医薬品のための安全性試験法ガイドライン

本ガイドラインは、動物用医薬品の承認申請等の目的で実施される安全性試験について、標準的な実施方法を示し、動物用医薬品の安全性の適正な評価に資することを目的とする。

しかし、本来、すべての動物用医薬品について一律の試験方法を定めることは合理的ではなく、また、試験の進展に応じて新たな実験を追加する必要があることも少なくない。したがって、得られた所見が臨床上の安全性評価に資することができるものである限り必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものでない。

原則としてすべての新動物用医薬品について、対象動物を用いて試験を実施すること。

なお、別途、国際的に調和されたガイドラインとして VICH GL43 及び VICH GL44 が規定されている。

(略)

10-1 動物用生物学的製剤を除く動物用医薬品の対象動物安全性試験

(VICH GL43)

(略)

(3) 用語

本文書で使用している用語のうち基本的なものの定義については、「8-1 動物用新原薬及び製剤の安定性試験」(VICH GL3R)の用語集を参照すること。しかし、生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の製造業者は時に伝統的用語を用いることから、便宜上、伝統的用語を括弧書きで並記する。付録の用語集にも、生物薬品の製造に際して用いられる用語の幾つかを挙げ、定義したものが含まれている。

(4) ~ (9) (略)

9 動物用医薬品のための毒性試験法ガイドライン

(略)

10 動物用医薬品のための安全性試験法ガイドライン

本ガイドラインは、動物用医薬品の承認申請等の目的で実施される安全性試験について、標準的な実施方法を示し、動物用医薬品の安全性の適正な評価に資することを目的とする。

しかし、本来、すべての動物用医薬品について一律の試験方法を定めることは合理的ではなく、また、試験の進展に応じて新たな実験を追加する必要があることも少なくない。したがって、得られた所見が臨床上の安全性評価に資することができるものである限り必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものでない。

原則としてすべての新動物用医薬品について、対象動物を用いて試験を実施すること。

(略)

(1) 緒言

対象動物安全性(以下「TAS」という。)試験のデータは、VICH 参加地域における動物用医薬品の承認申請のために必要である。基本的な TAS 試験方法の国際的な調和は、データの適正化を促し、各国の規制当局が別々の試験を行う必要性を最小限にする。適切な国際的な基準は、各地域において同様の試験が行われることを最小限にすることで研究開発経費を軽減する。また、試験に使用される動物数が減少することから、動物福祉に貢献することができる。この VICH TAS ガイドラインは、VICH に係わる承認審査機関が相互に受け入れ可能な TAS 試験の計画に役立つように、国際的に調和された基準として作成された。国内販売に限定された製剤の承認を得るためにおいても、この VICH ガイドラインに準じて試験を実施することは強く推奨されるが、その適用は各国の承認審査機関の判断による。

ア 目的

この国際的に調和されたガイドラインの目的は、動物用生物学的製剤を除く開発中の動物用医薬品(Investigational Veterinary Pharmaceutical Product ; 以下「IVPP」という。)に係る TAS 試験資料が、試験に相当と考えられる最低限の動物数を用い、安全域の確認及び可能であれば標的器官の特定を含めた対象動物における IVPP の安全性を明らかにするために推奨される適切な試験方法を示すことにある。

イ 背景

VICH 参加地域における、IVPP の承認申請に必要な要件を概説した国際的に調和されたガイドラインを作成するために TAS 専門家会議において本ガイドラインの検討が開始された。当然、ガイドラインは全ての可能性を扱うことはできない。TAS 専門家会議は、TAS 試験の計画と実施を助け、臨床試験において起こり得る有害事象のモニタリングを支援するために、このガイドラインに含まれる一般原則を作成した。より具体的な勧告としては、事前検討が可能な国にあっては、試験開始前に承認審査機関による試験プロトコルの確認を受けることが推奨される。

代替法がより適切であると思われる特別な場合には、申請者がその判

断根拠を整理し、作業開始前に承認審査機関と相談することが推奨される。

ウ 範囲

このガイドラインは、牛、羊、山羊、猫、犬、豚、馬及び家きん（鶏及び七面鳥）に使用される全ての IVPP を対象とする。希少種への使用及び希少疾病への使用は、国内での承認申請の際にはこの要件から除外される可能性がある。このガイドラインは、水産動物を含むその他の動物種の TAS 試験設計のための情報は提供しない。その他の動物種については、各国のガイドラインに従って TAS 試験を設計すべきである。

このガイドラインは IVPP の評価に用いる試験方法の国際的な調和に寄与する。このガイドラインは、承認申請者が実験室条件及び臨床条件下で TAS 試験を準備し、実施するのを支援するために作成されている。この文書中の全ての要件が全ての IVPP に必要とは限らない。他の IVPP では、対象動物の安全性を示すためにこの文書中では規定されていない追加の情報が必要となる可能性がある。

(2) 安全域試験

TAS 試験の目的は、設定される使用条件下で、対象とする動物種における IVPP の安全性に関する情報を提供することである。安全域の試験は IVPP の承認申請に不可欠である。さらに、可能であれば、IVPP の過量投与及び投与期間の延長に伴う有害作用も明らかにすべきである。IVPP の有効性を確認するために実施される用量確認試験及び臨床試験は、対象動物種における安全性について更なる情報を提供する。IVPP に既知又は疑わしい特性がある場合には、毒性試験又は特殊な試験を追加設定することが必要となる可能性がある。

予定される投与期間及び投与期間を延長した場合において、常用量群及び高用量群の両方が試験群として設定されていれば、安全域を証明することができる。常用量、高用量レベル及び投与期間の選定に際しては、製剤の予定される用法及び薬理活性成分（Active Pharmaceutical Ingredient；以下「API」という。）の既知の薬理的及び毒性学的性質を考慮して、申請者が常に妥当性を正当化すべきである。用法又は剤型が高リスク又は過量

投与につながる場合、IVPP に対して、別の試験又は安全域試験において、より高用量レベルを含めた試験を行うことが推奨される。これには飼料へ添加する時に小数点の付け違いをするなどの用量の計算間違いを起しやすいう場合などが含まれると考えられる。

TAS 評価の試験設計と対象動物で起こる可能性のある有害作用の予測は、対象動物及び実験動物試験における薬物動態学、薬力学及び毒性学を含む公表論文及び予備試験のデータを参照すべきである。IVPP の安全性を評価するために必要な具体的情報には、予定される用法及び用量、薬剤の種類、化学及び製造法の考察、効能、類似製剤の以前の使用歴、乳牛か肉牛か等の動物のクラス(注；用語集参照)及び系統を含む動物種等の要因がある。IVPP の潜在的有害作用を検出するために、適切な観察、身体検査、臨床病理検査(血液学、血液生化学、尿検査、糞便検査など)、剖検及び病理組織学的検査を実施すべきである。

新しい塩又は新しい剤型の API に対しては、一般に安全域試験が必要である。安全域試験を実施しない場合は、例えば、API の毒性及び対象動物安全性におけるプロファイルが既知であり、既承認製剤が臨床的に汎用されており、かつ／又は新しい製品の全身又は局所曝露（該当する場合）が既承認製剤のそれと同等又はそれより少ないこと等に基づいて、妥当性を説明しなければならない。

API への全身曝露が無視できる程度であり、既存の薬理学及び毒性学的知見に基づいて安全性に問題がない場合には、安全域試験は必要ない可能性がある。しかし、このことについては申請者が妥当性を説明すべきであり、投与部位の安全性試験（(3) のア～エ参照）の実施が推奨される。

ア 基準

安全域試験及びその他の実験室内安全性試験は GLP の原則に適合するように実施しなければならない。IVPP は最新の GMP (current GMP ; 以下「cGMP」という。) の原則に適合するように製造しなければならない。

イ 動物

一般に TAS 試験には IVPP が使用される予定の動物種及びクラスを代表する健康な動物を使用すべきである。動物の年齢は、十分に考慮すべ

きである。製剤を幼若動物に使用することが予定されている場合には、TAS 試験における動物は、一般に承認予定の最も若い年齢とする。それ以外では、健康で若い成熟動物を用いるべきである。投与予定の対象集団中に潜在的に感受性の高い群が存在する場合には、そのような動物による追加試験が必要であろう。

動物を試験条件に馴化させることが推奨される。投与動物と対照動物は同じ管理をすべきであり、予防的処置は、可能であれば、試験のベースライン期間前に完了しておく。試験中における他製剤の併用療法は、IVPP による安全性の問題の特定をより困難にさせる懸念があり、推奨されない。試験は、使用する動物数を最小限にする一方で、十分な情報が得られるように注意深く設計すべきである。飼育施設及び飼育管理は、各地域の動物福祉に関する規定を遵守するとともに試験目的に適合させるべきである。飼育環境、飼料及び飲水は、動物種、生理学的発育段階及び年齢に適合するように、試験期間を通して調整すべきである。飼料及び飲水の品質及び組成は、試験期間を通してモニタリングすることが推奨される。試験中は苦痛の軽減又は排除が不可欠である。また、瀕死動物の安楽死及び剖検が推奨される。

ウ IVPP と投与経路

評価する IVPP は、市販を予定している製品を用いるべきである。市販する製品を使わない場合には、比較（ブリッジ）試験を必要とする可能性がある。例えば、IVPP の一つの処方に関する TAS データと他の処方のそれとの関連性は、これら2つの処方間の生物学的同等性データ又は両処方間の他のデータを用いて証明することができる。IVPP は、プラセボ（例えば生理食塩水）又は無投与対照との比較によって評価すべきである。処方の詳細、一般名又は商品名及びバッチ番号を明記すべきである。IVPP の調整方法、取扱い及び保管条件の詳細について明記し、試験プロトコールに基づいて使用すべきである。投与部位を明確にし、薬剤の投与は製品で予定される使用条件で行うべきである。飼料が API の生物学的利用能に影響する場合には、有害作用を示す可能性が最も高くなるように、投与前に動物に給餌するか絶食させるかを選択すべきであ

る。容量又は嗜好性が制限要因となって高用量の投与ができない場合には、代替法(例えば、複数部位への投与、胃カテーテル投与、頻回投与)を考慮してもよい。複数の投与経路を申請者が提案する場合には、もっとも有害作用を生じやすい経路を選択すべきである。局所での寛容性に関する追加試験((3)のア又はイ参照)を必要に応じて実施すべきである。

エ 投与量、投与回数及び投与期間

安全域試験の一般的設計は、IVPPの予定される用量と投与期間の複数倍を用いる。TAS試験に用いる特別な投与量、回数及び期間の組み合わせは、IVPPの薬理及び毒性に基づいて選択し妥当性を示すべきである。

APIの薬理的・毒性学的性状と製剤の提案する用法によって別途妥当性が示されない限り、安全域試験の試験設計は、陰性対照群、最高常用用量群(1×)及びこの用量の複数倍の2段階群(多くの場合3倍(3×)及び5倍(5×))を含め、予定される最長の投与期間を超える期間とすべきである。最高常用量(1×)は、製品で予定されている実際に最も多い投与量と定義される。最高用量は、不連続な用量形態(例えば、単位用量、錠剤の組み合わせ等)が推奨されるAPIにおいて、一定分量に対して許容される動物の体重域の中で、最も体重の少ない動物における用量と考えることができるかもしれない。ある地域においては、薬理学及び毒性学に基づいた別の試験設計、例えば、最高常用量(1×)のみで予定される最長の投与期間を超える期間に製剤を投与するような試験設計も受け入れられる可能性がある。試験設計に関わりなく、陰性対照を常に設定しなければならない。

一般に、各群には予定される投与期間の少なくとも3倍、最長90日まで投与すべきである(例えば、単回投与が提案されているIVPPであれば、IVPPの薬理学的特性から決定した3回連続投与；7日間毎日投与が予定されていれば21日間連続投与)。短期間の間欠投与が意図されている場合には、推奨する間隔で3回投与すべきである(例えば、週1回投与が予定されている場合、週1回で3週連続)。各動物に3か月間以上連続投与を予定している製剤の場合は、薬理学及び毒性学によって、

最長6か月までの長期間投与試験、あるいは適切であればそれ以上の期間（例えば、薬物蓄積が長期投与で増加するかもしれない場合、あるいは1用量投与による薬物活性の期間が2か月間を超える場合）が必要かもしれない。

オ 試験設計

試験における偏りを避けるための最も重要な手法は、無作為化とマスキング（盲検化）である。無作為化は、動物を投薬群に配分する際に用いるべきである。各処置群間のバランスを保つために、性別、年齢、泌乳の時期あるいは体重のような1つ又は2つの最も重要な因子の分布をできるだけ調整するように群分けされることがある。

TAS 試験は、一般的に比較的少数の実験単位（一般に、1処置群当たり8頭のみ）を用い、多数の変数を評価する。製剤を一方の性別のみでを使用することを予定しない限り、雄（1処置群当たり4頭）と雌（1処置群当たり4頭）を用いるべきである。一般に、医学的、動物福祉面及び統計学的観点から、潜在的な安全性を評価するために用いる動物の総数が決定される。動物の中間時での剖検あるいは離脱が他の理由で想定される場合には、それに応じて実験単位数を増加すべきである。試験群間に差がないとする帰無仮説を強く考慮しなければならないものの、試験設計の束縛がこれらの試験の統計学的（帰無仮説を棄却する。）検出力及び解析能力を制限する。これらの条件下では、統計解析のみで、潜在的な有害作用を検出して安全性の保証を行うことはできない。成績は、生物学的意義と信憑性を考慮した医学的、毒性学的及び統計学的原則の組み合わせに基づいて評価し、解釈すべきである。

適切な動物福祉環境及び実験条件を設定するために群飼の必要がある場合には、下痢、嘔吐、摂餌量又は飲水量のような特定の変数を、個体ごとに測定することは困難であると考えられる。更に、同一のケージあるいは房中の個体ごとに正確に測定された各測定値においても、同一群内の他の動物の存在による影響を受ける可能性がある。例えば、房内において優位な動物の存在は、同一房内における他の動物の体重減少の一因となるかもしれない。統計解析を用いない場合であっても、試験結果

から製剤の影響を解釈する際には、群飼の潜在的な影響を考慮すべきである。この考えを考慮しない場合には、IVPPの作用について間違った結論を導き出す可能性がある。

各変数の測定予定時点を試験プロトコールに記載すべきである。多くの場合、このスケジュールには、試験期間を通して実施される毎日の動物観察事項に加え、試験の開始と終了を含めた数時点における、より詳細な測定事項が含まれる。ベースラインの値を確認するために投与前の測定を行うべきである。IVPPの予定される投与期間中の測定が、潜在的な安全性上の問題の時間経過の特徴を知るための助けとなることがある。等間隔で測定すると統計学的モデル化が容易になるかもしれない。長期試験では、予め決められた期間ごとに、異なる頻度でデータ収集を行うように計画することがある。

データは偏りを最小限にする方法で収集すべきである。たとえば、各投与群からのサブグループについて検査が必要な時には、試験開始前に動物を無作為に指定しておくべきである。死後の様々な検査を含めたデータを収集する担当者には、投与群に関する情報を与えずにしておくべきである。病理組織学的データは、認められた方法によって評価すべきである（例えば、Crissmann et al., Toxicologic Pathology, 32(1), 126-131, 2004）。

カ 変数

試験中に多くの変数が測定される。安全性のための観察、検査あるいは試験の種類は、IVPPの性状、予定される用法、対象動物及び有害作用の可能性によって決定する。一般に、安全域試験で考慮すべき変数は4つのタイプがある。即ち、身体検査及び観察、臨床病理検査、剖検及び病理組織検査である。また、これに加え、薬剤暴露時の毒性学的動態評価（例えば、予想される、ピーク及びトラフ濃度に至る時間前後における、若干のサンプリング）といった他の種類の変数についても考慮すべきである。ただし、追加のサンプリングは、安全性本来のエンドポイントへの影響を避けるため、最小限に止めるように注意しなければならない。

(ア) 身体検査及び観察

資格のある担当者(一般的に獣医師)による詳細な身体検査は、試験の最初と最後を含めて、試験中に数時点で実施すべきである。その他の変数のベースラインの観察は、試験の開始時に資格のある担当者が行うべきである。訓練を受けた担当者(一般的に獣医師ではない。)による一般健康状態や行動に関する観察は、全ての動物について週に7日間毎日、又は試験目的に応じてあらかじめ設定した間隔で全期間にわたって記録すべきである。摂餌量と飲水量を適切な間隔でモニタリングすべきである。体重は、試験の開始時と終了時及びそれ以外の適切な数時点で測定すべきである。

一般に、IVPPの性状及び予定されるポピュレーションに基づいて以下の事項を考慮し、測定すべきである。

① 一般身体検査(一般的に獣医師が実施すべきである。)

視覚系、神経系、筋骨格系、外皮系、心臓血管系、呼吸器系、生殖器系、泌尿器系、リンパ系、消化器系、行動

② 注射/適用部位の特別な検査(可能であれば、準定量的評価法あるいは定量的評価法を用いるべきである。)

外観(例えば、紅斑、痂皮形成、脱毛、フケ、色素沈着)、腫脹、疼痛、熱感

③ 観察(適切に訓練された担当者が実施すべきである。)

摂餌量、飲水量、体重、行動、体温、病気の徴候、糞便の状態(軟度、色及び粘液、血液)

(イ) 臨床病理検査(血液学、血液生化学、尿検査)

血液学、血液生化学及び尿検査を、試験の最初と最後を含めて、試験中の数時点で実施すべきである。IVPPに応じて、適切な生理的指標をモニターするために他の特殊検査が適切な場合がある。試料採取前には標準化した給餌スケジュールに従うべきである。検査は全ての動物又は1群8個体以上の場合(例えば、家きん)、試験開始時点において、予め、試験用として無作為に選定した部分集合の動物について実施すべきである。これらの試験は、給餌又は断餌、鎮静又は麻酔のような試料採取時の条件によって影響を受けやすいので、試料は、同

時期の陰性対照群及び投与群の動物から同じ方法で採取することが重要である。複数の動物からの血液試料はプールすべきではない。有害事象を示した動物は、原因究明のために追加の臨床病理検査又は他の診断試験が必要となるであろう。投与前に臨床病理データの収集を2回行うことで、より信頼性のあるベースラインデータを提供することができ、試験結果の解釈に役立つはずである。測定する変数には、IVPPの性状及び予定されるポピュレーションに基づき、以下のものが挙げられる（単位は、わが国で通常用いられる単位とする。）。

① 血液学

赤血球（総数及び適用可能であれば網状赤血球数）、白血球（総数及び鑑別数）、充填赤血球容積(PCV)、平均赤血球容積(MCV)、平均血球ヘモグロビン量(MCH)及び平均血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、ヘモグロビン、プロトロンビン時間、血小板数、活性化部分トロンボプラスチン時間、頬粘膜出血時間、全血凝固時間、フィブリノーゲン、急性期タンパク質

② 血液生化学

ナトリウム、尿素窒素、カリウム、クレアチニン、クロライド、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、カルシウム、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、リン酸、乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)、マグネシウム、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、総蛋白、アルカリフォスファターゼ(AP)、アルブミン、クレアチンキナーゼ(CK)、グロブリン、総胆汁酸、グルコース、コレステロール、アミラーゼ

③ 尿検査

色、蛋白、pH、ケトン体、比重（例えば、屈折計による。）、ビリルビン、グルコース、ウロビリノーゲン、沈渣の鏡検(結晶、円柱、赤血球、白血球及び上皮細胞)

(ウ) 剖検及び病理組織検査

全ての用量群の動物の組織について、肉眼的に検査するとともに、鏡検用に試料を保存すべきである。新規 API を含有する IVPP につい

ては、使用実績が乏しく、対象動物における他の安全性情報が一般的に不足していることから、全ての用量群の組織について肉眼的及び顕微鏡的検査を行うことを推奨する。その他の製品については、少なくとも、陰性対照群及び最高用量投与群の全ての動物の組織について顕微鏡的検査を実施すべきである（推奨方法は、Crissman et al., Toxicologic Pathology, 32(1), 126-131, 2004 参照）。最高用量投与群由来のいずれかの組織に病変が認められた場合には、有害作用が観察されない用量レベルが明らかになるまで、次に低い IVPP 用量の動物の試料を顕微鏡的に検査すべきである。さらに、全身的臨床徴候又は臨床病理学的な異常所見を示した動物については全て、標準的に肉眼的及び顕微鏡的検査を行うべきである。IVPP の毒性が比較的高いことが危惧される場合、又は以前の試験において、既に毒性に関する情報がある場合には、全ての動物又は試験開始時点において、あらかじめ、試験用として無作為に選定した部分集合の動物について、肉眼的及び顕微鏡的検査を含めた異なる剖検方法が推奨されるであろう。比較薬物動態学的及び比較代謝に関するデータがあり、また、それ以外の成績についてもよく調べられている安全域の広い IVPP については、全身的臨床徴候又は臨床病理学的な異常所見が認められなかった場合には、その旨が適切に正当化され、試験プロトコールに予め記載されている場合には、死後検査については行う必要がない場合がある。

肉眼病変及び可能であれば器官重量を記録すべきである。肉眼的及び顕微鏡的検査のために選定される臓器は、動物種及び標的組織によって異なる。病理組織検査は、肉眼病変を示した臓器／組織に特に注目し、該当する場合には注射部位を含めて各種臓器／組織について実施すべきである。一般に、以下の臓器／組織の肉眼的及び顕微鏡的検査を適切に考慮することが推奨される。

下垂体、脳、骨及び骨髄、甲状腺、脊髄、骨髄塗抹、上皮小体、眼、脾臓、副腎、肺、胃、膵臓、筋肉、十二指腸、卵巣、乳腺、空腸、子宮、肝臓、回腸、睾丸、胆嚢、結腸、前立腺、腎臓、盲腸、副睾丸、膀胱、胸腺、心臓、リンパ節、注射部位（筋肉及び皮下組織）、そ嚢、

腺胃、ファブリキウス嚢、筋胃、皮膚

キ 統計分析

多くの試験では、安全性の成績は、記述統計手法をデータに適用することによって最も良く説明される。表や解説はデータ要約のための通常の方法であるが、有害作用のパターンが試験群間や動物個体間の両方で示されるような図の使用も有用である。統計モデルの一般的様式やモデルに含まれる要因の選択は、解析される反応の変数の特性や試験設計によって変わるであろう。選択した方法に関わらず、あらゆる統計学的評価の実施に用いる手順と段階を記載すべきである。潜在的な安全性の問題の評価を容易するために、データ分析の結果は明確に表示すべきである。成績を明確にし、解釈を促すために、用語と表現の方法を選ぶべきである。

個々の動物からのデータ及び試験群からの統計量の概略を示すために表を用いてもよい。定量的変数についての、有用な記述統計には、各群の動物数、中央値、平均値、標準偏差、最大値、最小値及び認知された参照範囲外の値を持つ症例の数と百分率が含まれる。いくつかの定量的変数については、異なる範囲内の値を示す動物に分類することが、パターンを識別する助けになることがある。定性的変数についての有用な記述統計には、評価した動物の総数と各反応分類に入る実験単位の数と百分率が含まれる。有害事象、死亡率及び早期終了のような他の事象も表にするとよい。

グラフは、可能性のある用量傾向、時間に関連したパターンや参照範囲外の値を含めて、データを描写し、潜在的な安全性の懸念を検出するのに非常に有用であろう。各動物群間及び各個体間の両者における試験期間中の反応を示すプロットは、動物、性別、年齢又は用量レベル間の応答の一貫性を示すことがある。これらのグラフは投与の有害作用における傾向や時間に関連したパターンを示すことがある。

統計モデルは試験設計を表すべきである。動物が個別に収容されている場合、及び全ての試験群の動物が一緒に収容されている場合には、個々の動物が実験単位と考えられるだろう。一緒に収容されている動物が

全て同じ試験群に割り付けられている場合には、一般的に収容単位が実験単位である。収容単位、環境状況、性別及び前処置のような共変動因子が実験単位間で異なる場合には、それが適切なら、それらの要因が均衡化するように計画し、また、解析の際に考慮すべきである。有用なアプローチは、安全性データを生み出した基礎的過程を適切に代表する最少数の項目を含めること及び（該当する場合には）長期的な計画（繰り返し測定）を示すことである。モデル様式の選定は、解析する反応変数の性質によって行われるべきである。何らかのデータが欠落した場合の結果に及ぼす潜在的な影響を考慮するべきである。

統計モデルからの分析結果には、モデルに含まれる項目の有意差レベルの記述が含まれる。p 値の算出は、注意すべき点の特別な差異を評価するための手助けとして、あるいは更に注意すべき差異を浮かび上がらせ、より多くの安全性変数に適用させるための「目印」として、しばしば有用である。これは、他の方法では適切に要約できないような臨床病理データにおいて特に有用である。処理群の平均値の評価のような定量的解析と、ある閾値以上又は以下の計数値が算出されるような定性的解析の両者を臨床病理データに適用することが推奨される。p 値は臨床評価を受けるべき本質的な差の指標であるが、小規模の安全性試験では、認められた p 値に関係なく臨床判断が全ての差異を評価するのに用いられなければならない。統計学的有意差のある試験が、必ずしも安全性上の懸念があるとは限らない。同様に、有意差のない試験も、必ずしも安全性上の懸念がないとは限らない。多重性の統計学的補正は安全性の考察にはかえって役に立たないこともある。結果の重要性と信憑性は、IVPP についてあらかじめ有している薬理学的知識に依存するであろうし、この評価は、結果の生物学的関連性を解釈することについて適切な経験及び訓練を積んだ臨床家又は科学者によって行われるべきである。

ク 試験報告書

試験報告書は TAS 試験の目的、材料及び方法、プロトコールの全ての改訂及び逸脱、成績(動物個体データ、データの要約と分析を含む。)及び結論を記述した文書である。生データの追加提出が必要な場合がある

可能性がある。

(3) その他の実験室安全性試験の設計

特別な IVPP には、IVPP の性状と使用条件に応じて、追加の安全性試験を行うことが適当な場合がある。このような試験は、安全域の評価及び食用動物では、残留性試験と組み合わせて行うとよい。これらの特殊試験は、以下に概要を示す一般原則に従って設計し、わが国の公的ガイドラインに従って行う。特殊試験の計画は申請者と承認審査機関との間で協議して決めることが推奨される。

ア 注射部位安全性試験

基本的な試験設計は最高常用量（1 ×）、投与期間、投与経路、基剤及び最大注射液量を考慮すべきである。試験にはその IVPP の完全な最終製剤と同じ液量の生理食塩水投与群を対照として含めるべきである。非液性 IVPP の場合は、他の適切な陰性対照を用いるべきである。消失時点の決定を容易にするために、各注射の部位と接種のタイミングに特に注意すべきである。この試験は、注射器又はその他の投与器によって、静脈内、皮内、筋肉内及び／又は皮下に投与されることで生じるかもしれない局所的な病変を考慮すべきである。血管内投与が予定される唯一の投与経路である場合には、その IVPP の血管外投与の影響を考慮すべきである。血管内投与が意図されていなくても、予期せず血管内に注射してしまうリスク（例えば、耳の皮下に投与してしまう場合）が想定される製剤については、血管内注射をした際の安全性について考慮すべきである。

注射部位試験からの安全性データの評価には以下の変数が含まれると考えられる。

- 行動又は運動の変化を含む臨床徴候
- 注射部位の外観、炎症、浮腫又はその他の変化
- クレアチンキナーゼとアスパラギン酸トランスアミナーゼのレベルの測定
- 適切な時点における病変部の肉眼検査と病理組織検査

注射部位に炎症があつて、計画した試験の終了まで視診又は触診で消

退が確認できなかった場合には、注射部位が臨床的に許容可能な状態に戻るのに必要な時間を明らかにすべきである。臨床症状から、明らかに注射部位への影響があると考えられる場合には、病変部の病理組織検査を実施する必要があるであろう。

イ 経皮投与外用製剤の投与部位安全性試験

外用する IVPP による局所の有害作用は、その製品の薬理学及び毒性学から複数の用量及び／又は投与期間を妥当とする根拠がない限り、一般に、1群8頭を用い、予定される用量で評価すべきである。全身に吸収される外用 IVPP は、外用部位の評価を全身的 TAS 試験の結果に含めることが推奨される。一般に、外用部位については、腫脹、疼痛、熱感、紅斑及びその他の臨床徴候を調査すべきである。動物の動きと行動の変化に注意すべきである。外用部位に炎症又はその他の臨床徴候があり、計画した試験の終了時までには視診又は触診によって解消されていなければ、外用部位における臨床的に許容可能な状態に戻るのに必要な時間を明らかにすべきである。投与部位反応を示唆する臨床徴候が認められた場合には、病変部の病理組織検査が必要かもしれない。

投与後に偶然に経口摂取することが起こる可能性がある場合(例えば、舐める場合)、IVPP の安全性を調べるために、通常、外用製剤の最高推奨用量を経口投与することが推奨される。薬理学及び毒性学に基づいて、経口暴露に関して安全性の懸念がない場合には、本試験を免除するのが適当と考えられる。

ウ 繁殖安全性試験

繁殖用動物に使うことを意図する全身的に吸収される API には、繁殖安全性試験が必要である。繁殖安全性試験の目標は、雄又は雌の繁殖能又は産子の生育性における IVPP の有害作用を明らかにすることにある。これらの試験においては、他の器官系における安全性データも収集されるであろうが、一般に繁殖変数に焦点を当てるものとする。これらの試験においては、API の薬理及び毒性に基づいて、可能性のある影響、例えば性成熟、が特別にない限り、産子の出生後の生育性については、通常、考慮する必要はない。

その薬剤を使用するであろう動物種、年齢及びクラスを代表する、健康で、中性化しておらず、生殖能力が正常な雄と雌を選定すべきである。
一般に、一処置群につき、性別毎に8頭の動物を含めることが推奨される。雄と雌は、同一あるいは別々の試験で評価してもよい。投与量、投与経路、投与回数及び投与期間は、IVPPの薬理及び毒性、予定される用法に基づいて選定し妥当性を説明しなければならず、また、試験間隔期間中を通じた、継続暴露を確認すべきである。一般に、雄では、陰性対照動物を置き、IVPPの予定される最高常用量の3倍用量を、少なくとも1精子形成周期中に渡って投与すべきである。一般に、雌では、陰性対照動物を置き、IVPPの予定される最高常用量の3倍用量を、交配前(繁殖時の卵胞期を含める。)、全妊娠期間(胚相、胎子相、及び出生相を含める。)、及び産子の初期の発育及び運動機能を評価するために十分な分娩後の期間をカバーする適切な時期に投与すべきである。IVPPが特に分娩時又は分娩前後に使用されるものでない限り、その時期にIVPPを投与する必要はない。

繁殖安全性試験は、それが適切なら、以下を評価すべきである。

- 雄では、精子形成、精液の品質及び交尾行動
- 雌では、発情周期、交尾行動、受胎率、妊娠期間、分娩及び泌乳
- 投与雄及び／又は雌からの産子では、発達毒性(催奇形性、胎子毒性を含む。)、胎子発達、産子数、生育性と成長、離乳までの健康と発達
- 家きんでは、卵重、殻の厚さ、産卵数、卵の有精率、孵化率及びヒナの生育性

理想的には、繁殖安全性試験は対象動物種で実施すべきであるが、実験動物におけるAPIの薬物動態学的プロファイルがIVPPの使用を意図する全ての動物種においてそれと同等であれば、実験動物における生殖試験から得たデータも考慮できる。このような評価を行った際には、その成績に応じて、適切な情報を製品に記載する注意事項に含めるべきである。しかし、繁殖安全性試験を対象動物種で実施していない場合には、これを製品に記載する注意事項に反映させ、繁殖用動物、妊娠動物、泌

乳動物又はその産子においては安全性が明らかにされていないと記載すべきである。

エ 乳腺安全性試験

乳腺安全性試験は、泌乳期動物又は乾乳期動物の乳房内に使用することを意図する IVPP の安全性を評価するために実施すべきである。これらの試験においては、潜在性乳房炎、臨床型乳房炎のいずれも陰性の動物を用いるべきである。IVPP は、最高推奨用量分を各乳頭に投与すべきである。使用条件、最高推奨用量及び投与頻度は、予定されている用法どおりにすべきである。代替りの方法を用いる場合は承認申請者が妥当性を説明すべきである。泌乳期の雌動物に使用することを意図する IVPP の安全性評価には、泌乳初期ないし中期の泌乳期動物を用いた急性炎症反応の客観的評価（GLP 原則に適合するように収集されたデータ）が含まれることが推奨される。乾乳期の動物に使用することを意図する IVPP の安全性評価には、泌乳期動物を用いた急性炎症反応の客観的評価（GLP 原則に適合するように収集されたデータ）及び、乾乳期動物を用いた慢性炎症反応の臨床評価（Good Clinical Practice (GCP)又は GLP 原則に適合するように収集されたデータ）の両者が含まれることが推奨される。

泌乳期用及び乾乳期用製剤のいずれの用法を取得しようとする場合にも、1つの群で、各動物における投与前と投与後の値の同一性を評価するために比較可能な試験系を用いることが望まれる。投与動物と陰性対照動物を比較する2群設計も使用できると考えられる。泌乳期用、乾乳期用のいずれの用法を取得する場合にも、初産の動物4頭を含む、通常8頭の泌乳動物を各試験系の各群に割り付けるべきである。

全ての試験動物について触診を含む身体検査を実施し、腫脹、紅斑、疼痛又は熱感を明らかにすべきである。泌乳動物を用いたいずれの試験系においても（泌乳期用及び乾乳期用のいずれの用法を取得しようとする場合にも）、組織刺激及び乳汁生産に関連する全ての変数に関するデータを、投薬前、投薬中及び投薬後対照値に戻るまで収集すべきである。投薬後の観察期間は、変数の値が投与前の値に戻ると推定される期間を基に、事前に定めておくべきである。定量的体細胞数(SCC)及び細菌培

養のための試料は搾乳前に各乳頭から採取すべきである。1日当たりの乳量、組成(例えば、脂肪、蛋白、乳糖、及び非脂肪固形物)及び外観を記録すべきである。安全性評価に重要な変数は、一般に乳腺刺激の徴候、SCCの上昇及び泌乳量の変化である。投薬後の非常に高いSCCの出現及び高SCC状態が続く場合は受け入れられないことがあり、承認申請者によって説明がなされるべきである。

(4) 臨床試験から収集される対象動物安全性データ

臨床試験はIVPPの有効性を評価することを意図するが、また予定される用法で基本的なTASデータも提供する。これらの試験はGCPの原則に従って実施すべきである。

臨床試験は、一般的にIVPPの対象となる動物種及びタイプのすべての対象動物を代表する条件下で実施され、より多くの動物頭数における予定される用量での潜在的な有害作用の評価を提供する。臨床試験は、IVPPの対象となる動物種及びタイプの罹患動物を含む対象動物を用いる。地域間での疾病及び飼育状況が類似していれば、承認を得ようとする地域で受け入れられるデータの最小の割合をその地域内で作成すれば、国際的なデータを臨床試験として使用できるであろう。試験に比較的多数の動物が含まれていれば、比較的頻度の低い有害事象を検出する能力が向上する。供試動物はIVPPの使用を意図する年齢範囲、クラス、系統及び性別の代表とすべきである。適切な対照群を含むように試験を設計すべきである。各試験は、適切にマスキング(盲検化)された担当者によって、投与前、投与中及び投与後に、潜在的な有害作用を見極めるための特定の検査(例えば、身体検査及び臨床病理検査)で健康観察が実施されるべきである。評価のための適切な変数は、実験動物における薬力学の結果又は対象動物種における試験の結果に基づくであろう。有害事象は報告書に記載し、有害事象の原因究明を試みるべきである。

(5) 動物の安全性評価におけるリスクアセスメント

実験室内及び臨床試験データのみでは、IVPPの有用性に関して許容可能な安全性のプロファイルがあるかどうかを決めるための十分な情報を得られないIVPPがあるかもしれない。このような状況下では、リスクアセス

メントの方法が TAS の評価を補足又は補強する手段になろう。リスクアセスメントは、有害作用の重篤さ(危害)、元に戻る可能性及びそれが生じる確率を検討するために入手可能な多くの証拠を使用する。

(6) 用語集

薬理活性成分 (Active Pharmaceutical Ingredient ; API)又は薬剤物質(Drug Substance)

薬剤 (医薬品) を製造するために用いられる全ての物質又は物質の混合物であり、薬剤の製造用に用いられた場合には、薬剤の活性成分となるもの。物質の持つ薬理学的活性又は他の直接的効果により、病気の診断、治療 (cure)、症状の緩和、措置 (treatment)、疾病の予防、又は身体の構造及び機能に影響を及ぼすことが期待されるもの。

有害作用(Adverse Effect)

IVPP に関連すると想定される有害事象

有害事象(Adverse Event)

IVPP の使用後に動物に起こる、望ましくない、意図されていない所見で、製品との関連性は問わない。

ベースライン・データ(Baseline Data)

馴化期間の後かつ IVPP の投与前に収集された情報

繁殖用動物(Breeding Animal)

能動的に繁殖に供される、繁殖を意図する又は妊娠している全ての動物

クラス(Class)

繁殖及び/又は用途のような要因によって特徴づけられる対象動物種の部分集合 (乳牛と肉牛、肉用鶏と産卵鶏)

最新の GMP (current Good Manufacturing Practices; cGMP)

製品が齊一的に生産され、品質基準によって管理されていることを確認するための製品の品質管理システムの一部

実験単位(Experimental Unit)

試験中に異なる処置を施される最小の独立した動物群で、割り付けの方法と処置によって作成される。

GCP(Good Clinical Practice; GCP)

臨床試験の設計、実施、モニタリング、記録、査察、分析及び報告の基準。この基準を遵守することで、臨床試験のデータと報告された成績が完全で、正しくかつ正確であり、試験動物の福祉と試験担当者の安全性が確保され、環境とヒト及び食品連鎖が保護されたことが保証される。

GLP(Good Laboratory Practice; GLP)

非臨床試験の設計、実施、モニタリング、記録、査察、分析及び報告の基準。この基準を遵守することで、非臨床試験のデータと報告された成績が完全で、正しくかつ正確であり、試験動物の福祉と試験担当者の安全性が確保され、環境とヒト及び食品連鎖が保護されたことが保証される。

開発中の動物用医薬品(Investigational Veterinary Pharmaceutical Product; IVPP)

動物に投与又は外用した時の予防、治療、診断又は生理的作用を検討するために、臨床試験又は非臨床試験で評価される1つ以上のAPIを含む動物用医薬品として開発中の薬剤で、動物用生物学的製剤を除くもの安全域試験(Margin of Safety Study)

IVPPが、投与予定の対象動物に対して安全であることを示すために計画された良くコントロールされた試験

陰性対照 (Negative Control)

プラセボ (偽薬) の投与を受けた、又は未処置の供試動物

マスキング／盲検化 (Masking/Blinding)

指名された試験担当者に投与群の割り付けを知らせないことにより、起こり得る試験の潜在的偏りを減らす方法

参照範囲 (臨床病理又は血液化学) (Reference range(Clinical pathology or blood chemistry))

各クラスの健康な動物で認められる通常値の範囲

対象動物(Target Animal)

IVPPの使用を意図している動物と認められる、特定の動物種、クラス及び系統

10-2 動物用生及び不活化ワクチンの対象動物安全性試験 (VICH GL44)

(1) 緒言

VICH 参加地域において動物用生ワクチン及び不活化ワクチンの承認を得るためには、対象動物(下記(1)のウ.参照)に対する安全性(以下「TAS」という。)試験の成績を提出する必要がある。試験基準を国際的に調和することができれば、各国の規制当局が別々に試験を要求する必要性が最小限に止められる。国際基準が適切に定められた場合は、それが可能な場合には TAS 試験を重複して実施することが避けられ、研究開発に要する費用と時間が軽減される。また、各地域における同様の試験の重複が避けられることにより、供試動物数が減り、動物福祉に貢献することができる。

このガイドラインは、VICH の原則に基づいて作成されたものであり、関連当局による TAS データの相互受け入れを促進するために各国の承認審査機関に統一基準を提供するものである。国内販売に限定される製剤の承認を得る際には、この VICH ガイドラインを適用することが強く推奨されるものの、その適用の有無については各国の承認審査機関の判断に委ねられる。また、科学的に正当な理由がある場合には、必ずしもこの方法に従う必要はなく、他の適切な方法を用いてもよい。

ア 目的

このガイドラインの目的は、対象動物に対して市販される予定の動物用生ワクチン及び不活化ワクチンの最終製剤(開発中の動物用ワクチン。以下「IVVs」という。)の安全性評価試験を実施するための統一基準及び推奨方法を示すことにある。

イ 背景

VICH TAS 専門家作業部会は、VICH 参加地域において、IVVs の承認申請に必要な要件を満たすための推奨法として、国際的に調和されたガイドラインを作成するために設置された。当然ながら、このガイドラインは最大限の可能性を論ずるものの、全てではない。このガイドラインには、TAS 試験のプロトコール作成の助けとするために一般原則が含ま

れている。

データの国際的受け入れが VICH の基本原則であることをここに再度強調しておく。

ウ 適用範囲

このガイドラインは、牛、馬、めん羊、山羊、豚、犬、猫及び家きん（鶏及び七面鳥）に使用することを目的とした、遺伝子組換え製剤を含む全ての IVVs の安全性試験に適用される。このガイドラインは、承認取得後に課せられる規格及び検査方法に基づく品質確保のための安全試験に適用されるものではない。希少動物種への使用及び希少疾病への使用は、国内承認の際にこの要件から除外されることがある。このガイドラインは、水産動物を含む他の動物種における TAS 試験設計のための情報を提供するものではない。他の動物種に関する TAS 試験は、各国の指針に基づいて設計すべきである。承認を得ようとする地域によっては、遺伝子組換え製剤に対して追加的要件が課されることがある。免疫調節因子は、このガイドラインでは考慮しない。製剤の開発段階において、対象動物への安全性は対象動物を用いて評価すべきである。この評価の目的は、承認を得ようとするワクチンの安全な用量を決めることである。したがって、このガイドラインの目的は、対象動物の健康及び福祉に限定される。人の健康に及ぼす影響を含め、食品の安全性や環境への安全性に関する評価は含まれていない。

このガイドラインは、IVVs の対象動物安全性評価に用いる試験方法の国際的な調和及び基準化に寄与する。このガイドラインは、実験室条件下及び関連する野外試験下（多数の動物が使用される条件下）において、承認申請者が TAS 試験のプロトコールを作成する際の手助けとなるものである。全ての試験が必要とは限らない。また、特定の IVVs については、ワクチンの対象動物における特別な安全上の懸念を検討するために、このガイドラインでは規定されていないが、追加試験が必要な場合がある。したがって、ガイドラインで規定されていない特別な追加情報については、承認申請者と承認審査機関との協議によって決められることになるであろう。

病原性復帰に関しては、別のガイドライン（7 ワクチン接種対象動物における動物用生ワクチンの病原性復帰否定試験について（VICH GL 41））で取り扱う。

エ 一般原則

IVV の対象動物における安全性を証明するために必要な情報は、予定する用法及び用量、IVV の種類、アジュバントの性質、賦形剤、効能、類似製剤の過去の使用歴、動物種、動物のクラス及び品種と言った要因によって異なる。

一般に、混合ワクチンの安全性試験のデータは、抗原及び／又はアジュバント構成成分が少ないワクチンで、その他の構成成分がいずれも同一であり、抗原数及び／又はアジュバントの数だけが少ないワクチンである場合に、当該ワクチンの安全性を示すために用いてもよい。ただし、地域によっては、この方式は野外安全性試験に適用されないかもしれない。その場合には、申請予定の最終製剤と抗原及びアジュバント組成が同じものを試験に用いなければならない。

有害事象は最終報告書に記載され、包含されていなければならない。また、有害事象の原因究明に努めなければならない。

(ア) 基準

実験室条件下で実施される TAS 試験は、経済協力開発機構（OECD）等が規定しているような非臨床試験の実施の基準（GLP）の原則に従って実施及び管理されるべきであり、野外安全性試験は VICH の臨床試験の実施の基準（GCP）の原則に従って実施されるべきである。

(イ) 供試動物

供試動物は、IVV の使用予定対象動物種、年齢及びクラスを考慮し、試験の目的に適したものをを用いるべきである。ワクチン投与動物と対照動物（用いる場合に限る。）は、同様に管理する。両群の飼育環境条件は、できる限り同様にすべきである。動物飼育施設及び飼育管理は、試験の目的に適しているべきで、各国の動物福祉規定を遵守すべきである。供試動物は、試験環境に適切に馴化させるべきである。適切な疾病予防処置は、試験開始前までに完了させるべきである。試験

期間中の苦痛の軽減又は除去は不可欠である。瀕死動物については安楽死及び剖検を行うことが推奨される。

(ウ) IVV 及び投与経路

IVV、投与経路及び投与方法は、この文書で後述するように、それぞれの試験の種類に適しているべきである。

(エ) 試験計画

承認申請者がこの文書で規定した試験と異なる試験を実施する場合には、文献検索を行い、文献情報と全ての予備実験の成績とを組み合わせ、代替 TAS 試験計画の妥当性を説明することができる。ワクチンの安全性を評価するための基本的なパラメーターは、投与部位の反応及び消長、並びに動物の臨床観察を含むワクチン投与に伴う局所及び全身反応である。ワクチンの繁殖機能に及ぼす影響についても、適切とされる場合には評価すべきである。

血液学的検査、血液生化学的検査、剖検又は病理組織検査のような特別な検査が必要なことがある。これらの検査を動物群の一部で実施する際には、他に妥当性が説明されない限り、偏りを避けるために試験開始前に動物を適切な抽出率で無作為に選定しておく必要がある。予期しない反応又は結果が得られた場合は、可能なら原因究明のために試料を適切に選択すべきである。

先入観を最小限にするために、試験のデータを収集する担当者には、可能な限り投与群をマスキング（盲検化）すべきである。病理担当者には、IVV の種類及び起こり得る臨床影響をマスキングする必要はないが、投与群についてはマスキングすべきである。病理組織学的データは、認められた方法で評価すべきである（例えば、Crissmann et al., Toxicologic Pathology, 32 (1), 126-131, 2004）。

(オ) 統計解析

実験室内試験には、安全性データに記述統計学的手法を適用して処理するのが最も適当である。表及び説明文は、データ要約のための一般的な方法であるが、有害事象のパターンを試験群間及び動物個体間の両方で示す図解を使用することも有用なことがある。野外試験に適用

可能なら、統計モデルの一般様式及びそのモデルに含まれる因子の選択は、解析される応答変数（従属変数）の性質及び試験設計に依存する。選択した統計手法に関わらず、統計学的評価を行うために用いた過程及び手段は全て記載すべきである。安全性に関する潜在的な問題点の評価を容易にするために、データ解析の結果は明確に提示すべきである。成績を明確にし、解釈を促すために、提示する用語及び方法を選択すべきである。

試験群間に差がないとする帰無仮説に関心があるかもしれないが、試験設計の制約がこれらの試験の統計学的（帰無仮説を棄却する）検出力及び解析能を制限する。そのような状況では、統計解析のみでは潜在的な有害作用が検出できず、安全性が保証できないことがある。有意差のない試験が、必ずしも安全性上の懸念がないことを示すとは限らない。したがって、試験成績は、統計学的原則に基づいて評価されるものの、最終的には獣医学的な考察によって解釈すべきである。

(2) ガイドライン

IVV の対象動物安全性は、実験室内試験と野外試験によって評価する。生ワクチンか不活化ワクチンかを問わず、IVV の開発過程で実施された試験から IVV の安全性に関連するデータが収集された場合には、全て報告すべきである。これらのデータは、TAS 実験室内試験を設計する際の参考になり、検査すべき臨床パラメーターを確認する場合にも利用できると考えられる。

実験室内安全性試験は、対象動物の安全性を評価するための第一段階となるように設計される試験で、野外試験を始める前に基本的な情報を提供するものである。実験室内安全性試験の設計は、供試ワクチンの種類や予定する用法によって異なる。

ア 実験室内安全性試験

(ア) 生ワクチンの高用量試験

その疾病に特徴的な症状又は病変を誘発して、残存病原性を示す生ワクチンは、その微生物株のワクチン株としての許容性に関するリスク解析の一部として、生ワクチン成分の高用量試験を実施すべきであ

る。この試験は、パイロットバッチ又は製造バッチのいずれかを用いて実施すべきである。承認申請予定の出荷時最大量（マキシマム・リリース・タイター）に基づく 10 倍量を接種すべきである。承認される出荷時最大量が規定されていない場合には、適切な安全域を確認する必要があることを考慮し、出荷時最小量（ミニマム・リリース・タイター）の妥当性のある複数倍の量で試験を実施すべきである。例外は、その妥当性を科学的に説明する必要がある。妥当な理由がなければ、一般に 1 群当たり 8 頭を用いるべきである。生ワクチンの溶解液中にアジュバントや他の成分が含まれている場合には、承認申請書に記載されている 1 用量中のそれらの量及び濃度を用いるべきである。10 倍量の抗原を 1 用量分の溶解用液中に溶解できない場合には、2 倍量又はその他の溶解可能な最少量の溶解用液を用いるべきである。接種は、必要接種用量又は対象動物種から妥当であれば、複数箇所に分けて注射してもよい。

一般に、その他のワクチンは高用量試験を必要としない。

一般に、それぞれの対象動物のうちで、予定される最も感受性の高いクラス、年(月)齢及び性別の動物を試験に用いるべきである。抗体陰性動物を用いるべきである。抗体陰性動物が正当な理由で用いられない場合には、代替法の妥当性を説明すべきである。複数の接種経路や接種方法をその製品に予定する場合には、全ての経路による接種が推奨される。1 つの接種経路が最も強い影響を引き起こすことが示されている場合には、その経路だけを選択して試験を実施してもよい。安全性試験に用いたバッチの含有量又は力価は、それが適切なら、特に高用量試験の場合に、承認後の出荷時最大量又は出荷時最大力価（マキシマム・リリース・ポテンシー）を設定する際の根拠となるであろう。

(イ) 1 用量及び反復投与試験

生涯でただ 1 回接種するワクチン又は初回に一連のワクチン接種を要するワクチンの場合には、供試ワクチンの用法用量に従った試験を行うべきである。初回 1 回の投与又は初回一連のワクチン投与の後に

ブースター投与が必要なワクチンの場合は、供試ワクチンの用法用量に従った投与に加え、1回の追加投与をすべきである。便宜上、ワクチンの推奨投与間隔は、14日間隔まで短くできる。

1用量及び反復投与試験は、出荷時最大力価又は承認される出荷時最大力価が規定されていない場合には、出荷時最小力価（ミニマム・リリース・ポテンシー）の妥当性のある複数倍の用量を含むパイロットバッチ又は製造バッチのIVVを用いるべきである。

通常、妥当な理由がなければ、1群当たり、一般に8頭を用いるべきである。一般に、それぞれの対象動物のうち、予定される最も感受性の高いクラス、年(月)齢及び性別の動物を試験に用いるべきである。生ワクチンには抗体陰性動物を用いるべきである。抗体陰性動物が正当な理由で用いられない場合には、代替法の妥当性を説明すべきである。

複数の投与経路や投与方法をその製品に予定する場合には、全ての経路による投与が推奨される。1つの投与経路が最も強い影響を引き起こすことが示されている場合には、その経路だけを選択して試験を実施してもよい。

(ウ) データの収集

IVVの種類及び動物種ごとに適切な一般臨床観察項目を、ワクチン投与後14日間、毎日観察すべきである。これに加えて、観察期間中に、直腸温（哺乳動物の場合）又は行動観察のようなその他の特徴となるような項目を、適切な頻度で記録すべきである。全ての観察は全試験期間に渡って記録すべきである。注射部位は、視診及び触診により、ワクチン投与後少なくとも14日間、毎日又はその他の妥当性を説明できる間隔で検査すべきである。14日間の観察期間終了時においても注射部位に有害反応が認められる場合には、臨床的に許容できる程度に病変が消失するまで、又はそれが適当と考えられる場合には、動物を安楽死させ病理組織学的検査に供するまで観察期間を延長すべきである。

イ 繁殖安全性試験

製品が由来する材料にリスク要因が存在するかもしれないことがデータで示唆される場合には、繁殖動物における繁殖性についての試験の実施を考慮しなければならない。繁殖動物におけるワクチンの使用を支持するには、野外安全性試験（ウで詳述）と併せて実験室内安全性試験が必要である。繁殖安全性試験を実施しない場合には、繁殖用動物に IVV を使用しても危険性がないことを科学的に説明できる場合を除いて、使用上の注意等に繁殖動物に対する使用を除外する旨の記載を行わなければならない。実験室内及び野外安全性試験の試験設計及び範囲は、製剤中の微生物の種類、ワクチンの種類、投与時期及び経路並びに対象動物種に基づいて設計される。

繁殖安全性の検査には、試験の目的に適切な動物にワクチンの用法に従って、少なくとも推奨投与用量以上を投与する。その製品が複数の投与経路や投与方法を予定している場合には、全ての経路による投与が推奨される。1つの投与経路が最も強い影響を引き起こすことが示されている場合には、その経路だけを選択して試験をしてもよい。通常は、他の点で正当化されない限り、1群当たり一般に8頭を用い、パイロットバッチ又は製造バッチで試験を行うべきである。動物は、繁殖安全性が評価できるまでの期間、(2) のアの (ウ) に記載した毎日の安全性関連の観察事項を含めて観察されるべきである。例外はその妥当性を説明すべきである。対照群を設定すべきである。

妊娠動物に使用することを推奨するワクチンは、用法及び用量又は効能又は効果に表示が予定される推奨使用時期にあたる特定の妊娠期間に、上述の試験を実施しなければならない。試験を実施しない妊娠期間は、その期間を除外する旨を使用上の注意等に表示する必要がある。観察期間は、妊娠期間中の又は子供における有害作用を調べるために、分娩時まで延長しなければならない。例外はその妥当性を説明すべきである。

科学的な根拠があれば、IVV の精液に対する影響を、ワクチンに含まれる活性微生物の精液中への排泄を含めて検討するために追加の試験が必要になることがある。観察期間は試験の目的に応じて適切な期間とす

べきである。

産卵用候補鶏及び産卵鶏における使用を推奨する IVV は、ワクチンを投与する雌鶏のクラスに適したパラメーターの評価を試験設計に含めるべきである。

ウ 野外安全性試験

VICH 参加地域間で発生疾病及び飼育管理が類似している場合は、承認申請する予定の地域で、その国の承認審査機関が受入可能とする最低限のデータを収集すれば、国際データが野外試験成績として使用できることがある。申請者は、自らの責任において野外試験が承認申請する地域を代表する飼育管理条件の下で実施されていることを保証しなければならない。試験実施前に地域の規制当局の許可を得なければならない。試験の実施に先立って、地域の規制当局に試験設計を相談することが推奨される。

繁殖動物に使用することを用法及び用量又は効能又は効果に表示する場合には、野外条件下での IVV の安全性を示すために適切な野外安全性試験を実施する必要がある。

(ア) 供試動物

供試動物は、予定される対象動物の年齢範囲及びクラスにすべきである。血清学的状況を考慮すべきかもしれない。可能な限り、陰性又は陽性対照群を含める。

ワクチン投与動物及び対照動物は同様に管理する。動物飼育施設及び飼育管理は試験の目的に適しているべきで、各国の動物福祉規定を遵守すべきである。

(イ) 試験場所及びワクチン投与

2 か所以上の、地理的に異なる場所における試験が推奨される。

ワクチン投与は推奨する用量及び投与経路で実施すべきである。

IVV の代表的バッチを使用して実施すべきである。地域によっては、臨床安全性試験を 2 バッチ以上の製剤を用いて実施することが必要かもしれない。

(ウ) データ収集

観察はその IVV に適切と考えられる全ての試験期間に渡って行い、有害事象は最終報告書に記載されるべきである。有害事象の原因究明のために適切な調査が行われるべきである。

(3) 用語集

副作用(Adverse Effect)

IVV に関連すると想定される有害事象

有害事象(Adverse Event)

IVV の使用後に起こる、望ましくない、意図しない所見で、製品との関連性は問わない。

クラス(Class)

繁殖状態や用途のような要因によって特徴づけられるワクチン投与対象動物種の群をいう（例えば、乳牛と肉牛、肉用鶏と産卵鶏）。

用量(Dosage)

ワクチンの接種用量(mL)又は力価、投与頻度及び投与期間を含めた

IVV の投与量

野外試験(Field Safety Study)

IVV の有効性及び／又は安全性を評価するために、IVV を実際の野外使用条件下で予定される用法及び用量に従って使用して実施する臨床試験

臨床試験の実施の基準(Good Clinical Practice; GCP)

臨床試験の設計、実施、モニタリング、記録、査察、分析及び報告の基準。この基準を遵守することで、臨床試験のデータ及び報告された成績が完全で、正しくかつ正確であり、試験動物の福祉及び試験担当者の安全が確保され、環境及びヒトと動物の食物連鎖が保護されることが保証される。

非臨床試験の実施の基準 (Good Laboratory Practice; GLP)

非臨床試験の設計、実施、モニタリング、記録、査察、分析及び報告の基準。この基準を遵守することで、非臨床試験のデータ及び報告された成績が完全で、正しくかつ正確であり、試験動物の福祉及び試験担当者の安全が確保され、環境及びヒトと動物の食物連鎖が保護されたこと

が保証される。

開発中の動物用ワクチン(Investigational Veterinary Vaccine; IVV)

動物に投与又は適用（外用）した際の予防、治療、診断又は生理的効果を検討するために、臨床試験又は非臨床試験において評価される開発中の生ワクチン又は不活化ワクチン

マスキング／盲検化(Masking/Blinding)

指名された試験担当者に投与群の割付けを知らせないことにより、先入観による偏りを減らすための手順

出荷時最大力価(Maximum Release Potency)

出荷される時点でワクチンに許容される予定最高抗原量で、IVV に適切な単位で表される。

出荷時最大量(Maximum Release Titer)

出荷される時点でワクチン1用量中に許容される活性微生物の予定最高数で、安全性試験によって規定される。

出荷時最小力価(Minimum Release Potency)

出荷される時点でワクチンに許容される予定最低抗原量で、IVV に適切な単位で表される。

出荷時最小量(Minimum Release Titer)

出荷される時点でワクチンの1用量中に必要とされる活性微生物の予定最低数で、有効性試験及び安定性試験によって規定される。

陰性対照(Negative Control)

無処置又は基剤、偽ワクチン又は偽投与を受ける健康動物

パイロット・バッチ(Pilot Batch)

製造スケールで適用される手順を十分に代表し、模擬できる方法によって製造された IVV のバッチ。細胞増殖、回収及び製品の精製方法は、製造規模を除いて同一である。

陽性対照(Positive Control)

試験を実施する国で既に承認されている標準的な類似ワクチンを接種される健康動物。当該ワクチンは、IVV が対象とする対象疾病及び対象動物に対するもので、申請者が選択する。

製造バッチ(Production Batch)

製造予定施設で申請書に記載された方法により製造された IVV のバッチ

プロトコール(Protocol)

試験の目的、設計、方法、統計的考察及び試験を実施する組織を十分に記述した文書。この文書には臨床試験の治験担当者 (investigator) (GLP 試験では試験責任者 (study director))及び申請者が署名し、日付を記入する。プロトコールに試験の背景と理論的根拠を記載してもよいが、それらの事項は他の試験プロトコール参照文書に記載してもよい。この用語には、全てのプロトコール改訂版も含まれる。

残存病原性(Residual Pathogenicity)

特定の対象動物種及び特定の接種経路で弱毒化されたウイルス又は細菌が保有する潜在的能力で、臨床症状又は病変の誘発、あるいはワクチンを接種した動物体内での微生物株の持続／潜伏感染を引き起こす。

11 ～ 16 (略)

別添 9 動物用医薬品等の再評価及び再審査に係るガイドライン等
(略)

11 ～ 16 (略)

別添 9 動物用医薬品等の再評価及び再審査に係るガイドライン等
(略)