

(別紙)

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）新旧対照表

改正後	現 行
<p>別添1 動物用医薬品製造販売承認申請書等の記載等に関する指針 (中略)</p> <p>第1 動物用医薬品等の申請書の記載及び取扱いについて (1)・(2) (略) (3) 成分及び分量について 配合する成分の名称、分量、規格及び配合目的等を次の点に留意して記載すること。 ア・イ (略) ウ 配合する成分の規格 (ア) 次に掲げる国内公定規格基準書の収載品を成分とする場合は、規格の項目に、例えば「日本薬局方○○○○」と記載し、規格の内容は省略すること。 なお、この場合の各規格基準は最新のものを用いる。各規格基準が改正された場合には、その経過措置期間中に規格等の内容を改正後の内容に適合させること。 日本薬局方（「日局」又は「J・P」と省略できる。） 日本薬局方外医薬品成分規格（「局外規」と省略できる。）</p>	<p>別添1 動物用医薬品製造販売承認申請書等の記載等に関する指針 (中略)</p> <p>第1 動物用医薬品等の申請書の記載及び取扱いについて (1)・(2) (略) (3) 成分及び分量について 配合する成分の名称、分量、規格及び配合目的等を次の点に留意して記載すること。 ア・イ (略) ウ 配合する成分の規格 (ア) 次に掲げる国内公定規格基準書の収載品を成分とする場合は、規格の項目に、例えば「日本薬局方○○○○」と記載し、規格の内容は省略すること。 なお、この場合の各規格基準は最新のものを用いる。各規格基準が改正された場合には、その経過措置期間中に規格等の内容を改正後の内容に適合させること。 日本薬局方（「日局」又は「J・P」と省略できる。） 日本薬局方外医薬品成分規格（「局外規」と省略できる。）</p>

医薬部外品原料規格（「外原規」と省略できる。）

医薬品添加物規格（「薬添規」と省略できる。）

食品添加物公定書（「食添」と省略できる。）

殺虫剤指針

動物用医薬品公定書（「動薬公」と省略できる。）

承認不要動物用医薬品基準（「不要基準」と省略できる。）

（イ） 成分規格が日本産業規格である場合は「日本産業規格〇〇〇」と記載し、その規格を添付すること。

（ウ）～（カ） （略）

エ・オ （略）

別添 2 動物用医薬品等の章に申請資料のためのガイドライン等

#### 目次

1～13 （略）

14 動物用医薬品のための残留試験法ガイドライン

14-1～4 （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：水産動物への使用を目的とする動

医薬部外品原料規格（「外原規」と省略できる。）

医薬品添加物規格（「薬添規」と省略できる。）

食品添加物公定書（「食添」と省略できる。）

殺虫剤指針

動物用医薬品公定書（「動薬公」と省略できる。）

動物用抗生物質医薬品基準（「動抗基」と省略できる。）

承認不要動物用医薬品基準（「不要基準」と省略できる。）

（イ） 成分規格が日本工業規格である場合は「日本工業規格〇〇〇」と記載し、その規格を添付すること。

（ウ）～（カ） （略）

エ・オ （略）

別添 2 動物用医薬品等の章に申請資料のためのガイドライン等

#### 目次

1～13 （略）

14 動物用医薬品のための残留試験法ガイドライン

14-1～4 （略）

[新設]

動物用医薬品の休薬期間確立のための指標残留減衰試験  
(VICH GL57)

- 14-6 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2）
- 14-7 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）
- 14-8 動物用医薬品の休薬期間設定のための統計学的解析  
15～21-2 （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：製剤の休薬期間確立のための指標残留減衰試験（その2）
- 14-6 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）
- 14-7 動物用医薬品の休薬期間設定のための統計学的解析  
15～21-2 （略）

- 1～10 （略）
- 11 生物学的同等性試験ガイドライン  
（中略）
- 11-1 後発動物用医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン  
(1)・(2) （略）  
(3) 試験  
ア 経口通常製剤及び腸溶性製剤  
(ア)～(オ) （略）  
(カ) 残留確認試験  
食用動物に対して使用する動物用医薬品については、原則として、残留確認試験を行う。残留確認試験は、休薬期間又は使用禁止期間を遵守した場合に薬剤の残留濃度が残留基準値以下であることを確認することを目的とする。残留確認試験は、「効能又は

- 1～10 （略）
- 11 生物学的同等性試験ガイドライン  
（中略）
- 11-1 後発動物用医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン  
(1)・(2) （略）  
(3) 試験  
ア 経口通常製剤及び腸溶性製剤  
(ア)～(オ) （略）  
(カ) 残留確認試験  
食用動物に対して使用する動物用医薬品については、原則として、残留確認試験を行う。残留確認試験は、休薬期間又は使用禁止期間を遵守した場合に薬剤の残留濃度が残留基準値以下であることを確認することを目的とする。残留確認試験は、「効能又は

効果」又は「用法及び用量」の欄に記載された全ての動物において、動物種毎に3頭又は3群（1群の動物数は3検体の分析が可能となる数とする。）以上を用いて、休薬期間又は使用禁止期間経過時点（図1参照）における試料中の薬剤の残留濃度を定量する。動物、投与経路、用量段階、投与期間、試料の採取（採取時点を除く）及び分析は、14-6の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2）の（1）、（3）、（4）、（5）並びに（6）のエ、オ及びカによる。なお、休薬期間又は使用禁止期間が日単位の場合には1日を24時間として試験を実施することとする。また、乳の残留確認試験を行う場合には、申請の用法及び用量に投与と搾乳の関係が規定されている場合を除き、原則として搾乳直後に投与することとする。

（キ） （略）

イ～エ （略）

11-2～13-9 （略）

#### 14 動物用医薬品のための残留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残留性に関する試験について、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、全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

効果」又は「用法及び用量」の欄に記載された全ての動物において、動物種毎に3頭又は3群（1群の動物数は3検体の分析が可能となる数とする。）以上を用いて、休薬期間又は使用禁止期間経過時点（図1参照）における試料中の薬剤の残留濃度を定量する。動物、投与経路、用量段階、投与期間、試料の採取（採取時点を除く）及び分析は、14-5の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2）の（1）、（3）、（4）、（5）並びに（6）のエ、オ及びカによる。なお、休薬期間又は使用禁止期間が日単位の場合には1日を24時間として試験を実施することとする。また、乳の残留確認試験を行う場合には、申請の用法及び用量に投与と搾乳の関係が規定されている場合を除き、原則として搾乳直後に投与することとする。

（キ） （略）

イ～エ （略）

11-2～13-9 （略）

#### 14 動物用医薬品のための残留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残留性に関する試験について、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、全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起こることも少なくない。従って、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。

原則として食用動物（養殖水産動物を含む。）に使用される新動物用医薬品（食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号。以下「食衛法」という。）第 11 条第 3 項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質を除く。）について、異なる 2 箇所以上の施設であって少なくとも 1 箇所は国内施設で実施すること。ただし、局長通知の記の第 3 の 2 の（2）のイに基づき、残留性に関する試験として 14-1、14-2 及び 14-3 で示した試験を全て実施する場合（蜜蜂用医薬品及び水産動物への使用を目的とする動物用医薬品（以下、「水産用医薬品」という。）の試験を実施する場合を除く。）並びに 14-1 に基づく指標残留を特定するための代謝試験、14-2 及び 14-5 で示した試験を全て実施する場合（水産用医薬品の試験を実施する場合に限る。）は、1 箇所の施設で国外の施設であっても差し支えない。また、14-4 で示した試験を実施する場合（蜜蜂用医薬品の試験を実施する場合に限る。）は、4 箇所の施設（国内承認のみの場合は 2～3 箇所の施設）すべてが国外の施設であっても差し支えないが、少なくとも 1 箇所では、国内の気候条件及び養蜂管理方法（特に採蜜時期）を考慮した試験であることが望ましい。また、後発動物用医薬品の残留確認試験を実施する場合は、1 か所以上の国内施設で実施すること。

実験を追加する必要が起こることも少なくない。従って、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。

原則として食用動物（養殖水産動物を含む。）に使用される新動物用医薬品（食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号。以下「食衛法」という。）第 11 条第 3 項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質を除く。）について、異なる 2 箇所以上の施設であって少なくとも 1 箇所は国内施設で実施すること。ただし、局長通知の記の第 3 の 2 の（2）のイに基づき、残留性に関する試験として 14-1、14-2 及び 14-3 で示した試験を全て実施する場合（蜜蜂用医薬品の試験を実施する場合を除く。）は、1 箇所の施設で国外の施設であっても差し支えない。また、14-4 で示した試験を実施する場合（蜜蜂用医薬品の試験を実施する場合に限る。）は、4 箇所の施設（国内承認のみの場合は 2～3 箇所の施設）すべてが国外の施設であっても差し支えないが、少なくとも 1 箇所では、国内の気候条件及び養蜂管理方法（特に採蜜時期）を考慮した試験であることが望ましい。また、後発動物用医薬品の残留確認試験を実施する場合は、1 か所以上の国内施設で実施すること。

残留性に関する試験（蜜蜂用医薬品の試験を除く。）は、14-1、14-2 及び 14-3 で示した試験を全て、蜜蜂用医薬品の残留性に関する試験は、14-4 で示した試験を実施されなければならない。

残留性に関する試験（蜜蜂用医薬品及び水産用医薬品の試験を除く。）は、14-1、14-2及び14-3で示した試験を、蜜蜂用医薬品の残留性に関する試験は、14-4で示した試験を、水産用医薬品の残留性に関する試験は、食用の水産動物での指標残留を特定するための試験（14-1の代謝試験を用いることができる）、14-2及び14-5で示した試験を全て実施しなければならない。なお、14-5の試験に供された魚種が「16 水産動物への使用を目的とする動物用医薬品の製造販売承認申請のための各試験の実施細則」の（2）の表1（以下、「試験対象魚の区分の表」という。）に掲げる試験対象魚以外の場合、別に試験対象魚の区分の表に掲げる魚種を用いた試験結果を提出することが推奨される。

しかしながら、水産用医薬品のうち国内のみで製造販売されるもの、畜体に直接使用しない消毒剤及び殺虫剤並びに新有効成分含有動物用医薬品（食用動物用として新有効成分を含有するものをいう。以下この項において同じ。）以外の動物用医薬品については、14-6で示した試験に代えることができるものとする。

分析方法（14-3、14-4、14-5及び14-6（（7）を除く。）の試験のものに限る。）は、14-7で示したバリデーションによるものとし、休薬期間の設定のための統計学的解析（14-3及び14-6（（7）を除く。）の試験のものに限る。）は、14-8で示した方法によるものとする。

なお、14-1、14-2及び14-3で示した試験を全て実施している場合には、吸収等試験の一部を残留性に関する試験の一部で代替することができる。

しかしながら、水産用医薬品、畜体に直接使用しない消毒剤及び殺虫剤並びに新有効成分含有動物用医薬品（食用動物用として新有効成分を含有するものをいう。以下この項において同じ。）以外の動物用医薬品については、14-5で示した試験に代えることができるものとする。

分析方法（14-3、14-4及び14-5（（7）を除く。）の試験のものに限る。）は、14-6で示したバリデーションによるものとし、休薬期間の設定のための統計学的解析（14-3及び14-5（（7）を除く。）の試験のものに限る。）は、14-7で示した方法によるものとする。

なお、14-1、14-2及び14-3で示した試験を全て実施している場合には、吸収等試験の一部を残留性に関する試験の一部で代替することができる。

14-1 (略)

14-2 (略)

14-3

(1) (略)

(2) 指針

ア～ウ (略)

エ 指標残留の定量のための分析方法

残留減衰試験において可食組織（該当する場合には乳汁及び卵）から得られる試料中の指標残留の検出のために、承認申請者は、適切な分析方法を提出する。分析方法は、組織又は畜産物中の指標残留を、適切な濃度（すなわち MRL 又はトレランス）で、確実に検出できる方法でなければならない。

分析方法のバリデーションに必要なパラメータは、14-7 (VICH GL49R) による。

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：水産動物への使用を目的とする動物用医薬品の休薬期間確立のための指標残留減衰試験 (VICH GL57)

(1) 緒言

本指針は、国又は地域の規制当局による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一つである。本指針は、VICH 地域にお

14-1 (略)

14-2 (略)

14-3

(1) (略)

(2) 指針

ア～ウ (略)

エ 指標残留の定量のための分析方法

残留減衰試験において可食組織（該当する場合には乳汁及び卵）から得られる試料中の指標残留の検出のために、承認申請者は、適切な分析方法を提出する。分析方法は、組織又は畜産物中の指標残留を、適切な濃度（すなわち MRL 又はトレランス）で、確実に検出できる方法でなければならない。

分析方法のバリデーションに必要なパラメータは、14-5 (VICH GL49) による。

14-4 (略)

[新設]

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ものである。

本指針の目的は、国又は地域の要求を満たし、得られた残留減衰データが広く受け入れられる推奨試験設計を提供することである。

本指針は、親ガイドラインである「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）を追補するものである。本指針（VICH GL57）は、食用の水産動物の指標残留減衰試験の推奨法である。

食用の水産動物での指標残留を特定するために、「14-1 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：残留物の定性及び定量のための代謝試験」（VICH GL46）に基づく代謝試験を用いることができる。

特定の地域内のみで販売する製剤の場合にも、VICHの本指針を使用することが推奨されるが、本指針を使用するか否かは各地域の規制当局の判断による。

## (2) 指針

### ア 目的

本指針では、以下の目的のため、推奨される新動物用医薬品の承認に適用される対象動物での指標残留減衰試験を示す。

- ・薬剤投与後、指標残留が、規制の安全基準（例えば、残留基準値又はトレランス）まで減衰することを証明すること



・消費者の安全性の懸念に対処した適切な休薬期間及び使用禁止期間の設定にふさわしいデータを作成すること

#### イ 適用範囲

本指針の推奨に従って行われた残留減衰試験は、全てのVICH地域における適切な休薬期間の設定のための要求又は推奨を満たすということが意図される。最も厳しい条件下で減衰試験を実施することにより、休薬期間を算出するためのデータが得られる。別の管理状況下での休薬期間の設定のため、又は積算温度の考え方に基づく休薬期間の調整のために、追加試験の実施又は追加情報の提供が妥当な場合がある。

本指針は、食用の水産動物を網羅する。本指針の原則は、水産動物の食用の卵にも適用できる。GLPに関する適切な原則を遵守して試験を実施しなければならない。動物試験は、GLPに基づいて実施することとなるが、それが現実的でない場合には、GLPからの全ての逸脱を正当化し、試験結果に与える影響を評価する。

#### ウ 検体

試験に用いる検体は、市販製剤を代表するものでなければならない。GMPに基づいて製造された最終製剤（パイロットプラントスケール又は実生産スケール）が、検体として適切である。しかし、GLPに基づく実験室スケールの製剤を用いることもできる。

#### エ 試験設計

##### (ア) 動物

健康で、望ましくは、投薬歴のない動物を使用する。  
しかし、動物へのワクチン投与や試験前の治療（例えば  
抗菌剤）は認められる。後者の場合、供試前に適切な休  
薬期間を置かなければならない。

供試動物は、商用品種を代表し、治療対象動物を代表  
するものとする。動物の入手先、健康状態、年齢／成育  
段階及び体重を報告書に記載しなければならない。体重  
の範囲は、予定される製剤の使用に関する表示と整合性  
がなければならない。製品が、様々な成育段階で使用さ  
れる場合、最も成長した段階（市販サイズを代表する代  
謝能力を持つ段階）の動物で試験を実施する。

(イ) 試験設計での重要なパラメータ

残留減衰試験の設計での重要なパラメータには、水温、  
飼育槽及び塩分が含まれる。水産動物の体温並びにこれに  
影響される吸収、代謝及び排泄は、周囲の水温に依存す  
る。通常、低水温では減衰は遅くなるが、高水温では医薬  
品の吸収が多くなるだろう。表1は、設計での重要なパラ  
メータの例である。承認申請者は、重要なパラメータの影  
響を調査し、残留において最も厳しい条件となる試験条件  
を提供する。最終的に設計したパラメータの選択は、正当  
化され、予定される製剤の使用と整合性がなければならない。  
表1の複数のオプションが予定される使用と整合性が  
ある場合には、最も厳しい条件を選択する。

表1 試験設計での重要なパラメータ

<u>重要なパラメータ</u>	<u>オプション</u>	<u>選択</u>
<u>水温</u>	<u>供試動物で推奨された水温の範囲内で高い又は低い</u>	<u>残留において最も厳しい条件となる水温を選択</u>
<u>塩分</u>	<u>海水又は淡水</u>	<u>可能であれば、残留において最も厳しい条件となるものを選択</u>
<u>飼育槽</u>	<u>循環、かけ流し又はいけす</u>	<u>可能であれば、残留において最も厳しい条件となるものを選択</u>

(ウ) 動物の飼育管理

動物福祉のため、国及び地域の規制に従った、適切な飼育環境を確保しなければならない。加えて、供試動物の健康を維持するため、地域特有の病原体又は寄生虫を管理するか、除去しなければならない。動物が環境、管理及び飼育密度に対して十分に慣れるよう馴致期間を設定する。可能な限り通常の管理基準で飼育する。

(i) 飼育槽

試験は、商用の飼育条件下又はその環境に類似する飼育槽で実施しなければならない。

使用可能な飼育槽は、例えば、かけ流しの水槽（自由遊泳）、いかだ（例えば、かきの垂下養殖棚）、網いけす、循環式水槽及び貯水池である。飼育槽は、供試魚が

逃げること、捕食動物が侵入することを防止できるものとする。複数の飼育条件が商用飼育として用いられている場合には、最も高く組織に残留する結果が得られることが予想される飼育条件を選択する。

(ii) 飼料

動物には、品質及び量が発育段階において適切で、商用条件として十分な栄養と成長が確保できる飼料を給与する。動物数（飼育密度）は、適切な摂餌行動を確保するために適切な範囲としなければならない。動物に給与する飼料には、他の薬剤又は汚染物質が含まれていてはならない。

(iii) 水温

変温動物では、水温が残留消失率において重要な意味を持つ。しかし、商用条件下や長期間にわたり実施される試験においては、水温が自然の変動に依存するため、試験中に生じる推奨される水温の範囲からの逸脱は許容される。

最後の動物を安楽死させるまで、少なくとも1日1回は水温を記録する。

(iv) 水質のパラメータ

商用条件における成育段階に適切な質及び量の水で動物を飼育する。

試験結果に大きく影響すると思われる水質のパラメータを、試験中、適切な頻度で検査する。試験の妨げになりうることが知られている汚染物質を検査する。健康と

福祉を維持するために適切な割合で水を交換しなければならない。

(v) 動物の麻酔

魚では、群分け、投与及び安楽殺の取扱いの際、化学的麻酔又は鎮静を用いることができる。これらの際に用いられる薬剤は、指標残留の分析に影響を与えてはならない。

(エ) 種ごとの要件

最終的な設計パラメータの選択は、正当化しなければならない ((2) のエの (イ) 参照)。

(i) 飼料添加による投与

種での要件は、当該魚種での一つの試験を実施することで満たされる。VICH 加盟国においては、当該種が、商用の飼育下で飼料添加により治療される場合の最低水温の範囲で実施された試験でなければ受け入れられない。

(ii) 注射による投与

種での要件は、当該種での一つの試験を実施することで満たされる。VICH 加盟国においては、当該魚種が、商用の飼育下で注射により治療される場合の最低水温の範囲 (より高い水温が妥当である場合を除く ((2) のエの (イ) 参照)) で実施された試験でなければ受け入れられない。

(iii) 浸漬投与 (薬浴)

種での要件は、最も厳しい試験条件を考慮した当該種での一つの試験を実施することで満たされる ((2) のエの (イ) 参照)。適切な水温の選択のため、調査を行い、正当化しなければならない。製剤の投与に影響しない水質のパラメータを選択する。

(オ) 目ごとの要件

目での要件は、当該目での一つの代表種での試験を実施することで満たされる。得られた休薬期間は、同じ目の他の魚種に適用される。しかし、休薬期間確認のために、別の種での残留データの提出が推奨される。表 2 に、全ての地域及び国で受け入れられるデータのための代表種及び推奨温度を示す。しかし、別の種は表 2 から選定する必要はない。

投与方法のパラメータは、種ごとの要件 ((2) のエの (エ)) と同じである。

代表種の選択は、残留減衰試験の設計での重要なパラメータによる。重要なパラメータには、水温、塩分及び飼育槽が含まれる。最も厳しいシナリオとなる最終的な設計のパラメータの選択について正当化しなければならない。

表 2 に、残留減衰試験で用いる、魚類及び甲殻類の目ごとの代表種で推奨される水温の範囲を示す。代表種は、  
1) ある地域 (国) で広く養殖されている種又は当該種に近縁であること、2) 当該種が養殖されている推奨水温で残留減衰試験が実施可能であること、3) 代表魚種はその目の他の魚種と代謝機序が類似していると仮定されるこ

と、を基準にして選ばれた。浸漬投与では、残留に対する温度の影響を考慮する ((2) のエの (エ) の (iii))。

**表 2** 残留減衰試験における代表的魚種と推奨水温の範囲

<u>目</u>	<u>代表種</u>	<u>推奨水温 の範囲 (°C)</u>
<u>Salmoniformes<sup>1</sup>サ ケ目</u>	<u>Atlantic salmon (<i>Salmo</i> <i>salar</i>)</u> <u>タイセイヨウサケ</u> <u>Coho salmon (<i>Oncorhynchus</i> <i>kisutch</i>)</u> <u>ギンザケ</u> <u>Rainbow trout</u> <u>(<i>Oncorhynchus mykiss</i>)</u> <u>ニジマス</u>	<u>5 ~ 10</u>
<u>Cypriniformes コイ目</u>	<u>Carp (<i>Cyprinus carpio</i>)</u> <u>コイ</u> <u>Common bream (<i>Abramis</i> <i>brama</i>)</u> <u>ブリーム</u>	<u>15 ~ 20</u>

<u>Perciformes</u> <u>スズキ目</u>	<u>European seabass</u> <u>(Dicentrarchus labrax)</u> <u>ヨーロッパアンシーバス</u> <u>Hybrid striped bass</u> <u>(Morone saxatilis X</u> <u>Morone chrysops)</u> <u>ハイブリッドストライプドバス</u> <u>ス</u> <u>Red sea bream (Pagrus</u> <u>major)</u> <u>マダイ</u> <u>Yellowtail (Seriola</u> <u>quinqueradiata)</u> <u>ブリ</u> <u>Walleye (Sander vitreus)</u> <u>ウォールアイ</u>	<u>15~20</u>	
<u>Scorpaeniformes</u> <u>カサゴ目</u>	<u>Mebaru (Sebastes</u> <u>inermis/Sebastes</u> <u>cheni/Sebastes</u> <u>ventricosus)</u> <u>メバル</u>	<u>10~15</u>	



<u>Siluriformes</u> ナマズ目	<u>Channel catfish</u> <u>(Ictalurus punctatus)</u> アメリカナマズ <u>Mudfish (Clarias</u> <u>anguillaris)</u> マッドフィッシュ	<u>16~21</u>	
<u>Osmeriformes</u> キュウリウオ目	<u>Ayu (Plecoglossus</u> <u>altivelis)</u> アユ	<u>13~18</u>	
<u>Anguilliformes</u> ウナギ目	<u>Eel (Anguilla japonica)</u> ウナギ <u>European eel (Anguilla</u> <u>anguilla)</u> ヨーロッパウナギ	<u>20~25</u>	
<u>Pleuronectiformes</u> カレイ目	<u>Bastard halibut</u> <u>(Paralichthus</u> <u>olivaceus)</u> ヒラメ <u>Summer flounder</u> <u>(Paralichthys dentatus)</u> ナツヒラメ	<u>15~20</u>	
<u>Tetraodontiformes</u> フグ目	<u>Japanese pufferfish</u> <u>(Takifugu rubripes)</u> トラフグ	<u>13~18</u>	

<u>Acipenseriformes</u> チョウザメ目	<u>Siberian sturgeon</u> <u>(Acipenser baerii)</u> シベリアチョウザメ	<u>14~19</u>
<u>Gadiformes</u> タラ目	<u>Atlantic cod (Gadus</u> <u>mohrua)</u> タイセイヨウダラ	<u>5~10</u>
<u>Shrimp or prawns</u> <u>in the order of</u> <u>Decapoda</u> 十脚目のエビ	<u>Japanese tiger prawn</u> <u>(Penaeus japonicus)</u> クルマエビ <u>Whiteleg shrimp (Penaeus</u> <u>vannamei)</u> バナメイエビ	<u>18-23</u>

1：目には、成長過程で異なる塩分要求を有する淡水及び海水の代表種が含まれる。

#### オ 供試動物数

供試動物数は、データを適切に評価するのに十分な数とする。各時点少なくとも10匹の動物による残留データが推奨される。小さい魚、エビ又は軟体類では、複数の動物を混合した試料が用いられる。混合試料が必要な場合では、指標残留物の評価をするのに十分な数の動物を集めるべきである。各時点少なくとも10の混合試料の残留データを評価することが推奨される。適切な間隔をとり最低でも4時点で採材することを推奨する。個体間の変動が大きいことが予想され、

動物数を増すことで、より良い休薬期間設定の可能性があれば、動物数を増やすことを考慮する。

実際の指標残留減衰試験において、(無処置の) 対照動物を設定する必要はないが、関連する分析法の開発試験において十分量の対照試料を準備する。

#### カ 用量及び投与経路

##### (ア) 一般指針

予定される製剤の用法及び用量に従って動物に投与する。

予定される製剤の臨床最高適用量で、臨床適用の最長期間の投与を行う。予定される臨床適用期間が長期の場合には、最長投与期間の代わりに、標的組織内の残留濃度が定常状態に達するのに十分な期間の投与とすることができる。定常状態までの時間は、しばしば TRR 試験（「14-1 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：残留物の定性及び定量のための代謝試験」(VICH GL46) 参照) から得られる。

##### (イ) 浸漬投与 (薬浴)

検体を水に溶解又は懸濁して動物を処置する。

##### (ウ) 飼料添加による投与

mg/kg bw (動物の体重当たりの投与量) で求めた群単位での投与量となるよう、検体を飼料に混合して動物に投与する。通常、水産動物は個体で飼育すると摂餌しなくなり、個体ごとに投与することはできないことから、群単位で投与する。検体が水に溶け出さないうちに短時間で動物

が混合飼料を摂取できるようにする。目標とする用量を投与するため、馴致期間中に試験群の飼料摂取率と体重を測定する試験を実施する。飼料が残る場合、可能であれば食べ残しの飼料を採取し、投与量の補正の計算に用いる。

分析方法のバリデーションに必要なパラメータは、「14-7 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) に述べられている。

#### (エ) 注射による投与

予定される製剤の用法及び用量の適用経路（例えば、筋肉内、静脈内、腹腔内、心臓内）で注射剤を投与する。用量は予定される製剤の最大用量とする。投与時の取扱いのために麻酔することが求められる。個々の動物の体重を報告書に記載する。

#### キ 動物の安楽死

商用での適切な手順を用いて動物を安楽死させる。指標残留の分析に影響を与えなければ、化学的安楽死を用いてもよい。

#### ク 採材

##### (ア) 一般指針

安楽死後、十分な量の可食組織試料を採材し、不要な部分を除き、重さを測り、適量に分割する。直ちに分析できない場合には、分析するまで試料を凍結保存する。試料を採材後に保存する場合、承認申請者は、通常、分

析の間まで残留物が安定であることを実証する責任を負う。

(イ) 組織の採材

組織の採材手順には、①全ての VICH 加盟国での承認又は登録申請のために推奨される組織及び②特定の国又は地域の消費習慣又は法律的要求に対処するために採材される可能性のある追加組織の二つが含まれる。

表 3 は全ての VICH 加盟国で推奨される採材試料を示す。表 4 は特定の国又は地域の消費習慣又は法律的要求に対処するための追加の採材試料を示す。

魚で目ごとの承認を申請する場合には、原則として、自然な割合で皮を含む筋肉を採材する。魚で種ごとの承認を申請する場合には、いずれの VICH 地域でも皮を食べない魚の場合には皮を除いて採材することができる。

表 3 指標残留減衰試験で動物から採材される試料 (全地域)

<u>水産動物種</u>	<u>可食組織の種類</u>
<u>皮を食べる魚</u>	<u>自然な割合で皮を含む筋肉。魚の片側又は両側の完全に皮がついたフィレ全体 (鱗は消費や除去の実情を踏まえて含んでも含まなくてもよい)。</u>
<u>皮を食べない魚 (例：アメリカナマズ、カワハギ)</u>	<u>筋肉。魚の片側又は両側のフィレ全体。</u>
<u>軟体類</u>	<u>殻を除いた軟組織</u>

<u>ハードシェルのエビ（殻は非可食）</u>	<u>殻を除いた中腸腺を含む軟組織</u>
<u>ソフトシェルのエビ（脱皮の際、殻は可食）</u>	<u>殻を含む個体全てを可食組織とする。エビの可食組織には中腸腺及び殻を含む。</u>

上記の試料は、全て採材し、ホモジナイズする。適切な場合には、ホモジナイズ試料から予備の試料をとる。

**表 4** 指標残留試験で特定の国又は地域の消費習慣又は法律的懸念のために採取される追加の試料

目	可食組織の種類
<u>魚の全ての目</u>	<u>既に実施された残留試験において、内臓の中で最も高濃度若しくは長期間の減衰を示す一つの臓器又は利用できる肝臓、腎臓、脾臓、胃、腸、心臓、卵巣及び精巢の混合物</u>

表 3 及び表 4 の試料は個々の動物から別々に採取するが、もし 1 匹から採取された量が指標残留の分析に十分でなければ、複数の動物から得られた混合試料でもよい。混合試料の場合、各採材時点で 10 の混合試料を揃える。

(ウ) 投与水産動物からの食用卵の採材

卵は少なくとも 10 個体の性成熟した魚から個々に採取する。残留分析には、(十分な試料を採取するため) 各個体から同等量を採取した 10 の混合試料を揃える。

ケ 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（例えば、3～5日間毎日）投与される製剤又は残留が定常状態に達し継続使用する製剤では、例えば、VICH GL46 で示したように、医薬品の吸収と減衰の動態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。

動物数：少なくとも15個体又は15の混合試料

試験で選択した採材時点は最大濃度になるよう設定すべきである。

1時点での試験では、通常、（2）のオで推奨する動物数より多くすることが望ましい。

コ 指標残留の定量のための分析方法

残留減衰試験で得られた試料中の指標残留物の検出方法が適切であることを立証するため、承認申請者は、その分析方法を提出する。分析方法は、各組織や水産物中の指標残留物の濃度を、適切な濃度（MRL 又はトレランス）まで、確実に検出できる方法でなければならない。

分析方法のバリデーションに必要なパラメータは「14-7 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：残留試験に使用される分析方法のバリデーション」（VICH GL49R）による。

（3）用語集

以下の用語は、本ガイドラインの目的のために提供される。

水産動物種 (Aquatic species) とは、魚類、甲殻類、軟体類を含む。

積算温度 (Degree days) とは、時間と水温の積が一定であると仮定した休薬期間の算出方法を意味する。

指標残留物 (Marker residue) とは、当該残留物の濃度が可食組織中の総残留の濃度と既知の関係である残留物のことである。

残留基準値 (Maximum residue limit (MRL)) とは、国又は地域の規制当局により定められた、法的に許容されるか又は許容可能と判断される食品中の動物用医薬品の最高残留濃度のことである。一部の国で使用される「トレランス」という用語は、多くの場合、MRL と同義である。

残留物 (Residue) とは、動物用医薬品 (親化合物) 及びその代謝物のことである。

エビ (Shrimps and prawns) とは、クルマエビ科 (Penaeidae) に属するものである。世界的に養殖されるほとんどのエビを含むが、カニ、テナガエビ、ロブスター及びザリガニを除外する。一部の地域では「shrimps」、別の地域では「prawns」を用いるが、どちらを使用してもよい。

14-6 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2)

(1) ~ (7) (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：製剤の休薬期間確立のための指標残留減衰試験 (その2)

(1) ~ (7) (略)



14-7 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) ~ (4) (略)

14-8 動物用医薬品の休薬期間設定のための統計学的解析

(1)・(2) (略)

15 内因性感染症に適用するワクチンの製造販売承認申請に際して添付すべき資料について

(1)・(2) (略)

16 水産動物への使用を目的とする動物用医薬品の製造販売承認申請のための各試験の実施細則

この実施細則は、水産用医薬品の製造販売承認等の目的で実施される試験のうち、水産動物や水産養殖業の特性を考慮することが必要な項目について 10 の「動物用医薬品のための安全性試験法ガイドライン」及び 14 の「動物用医薬品のための残留試験法ガイドライン」に示した試験の実施方法に加える実施方法等の細部にわたる指針及び推奨事項を示すことを目的とする。

(中略)

17 犬及び猫に使用実績のある人用医薬品を愛玩動物用医薬品として特例で承認申請する場合の添付資料

我が国の犬及び猫の獣医療現場において汎用されている人用医薬品であって我が国で承認されているもの（動物用医薬品として生物学的製剤及びフルオロキノロン系等製剤に該当するものを除

14-6 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) ~ (4) (略)

14-7 動物用医薬品の休薬期間設定のための統計学的解析

(1)・(2) (略)

15 内因性感染症に適用するワクチンの製造販売承認申請に際して添付すべき資料について

(1)・(2) (略)

16 水産動物への使用を目的とする動物用医薬品の製造販売承認申請のための各試験の実施細則

この実施細則は、水産動物への使用を目的とする動物用医薬品（以下「水産用医薬品」という。）の製造販売承認等の目的で実施される試験のうち、水産動物や水産養殖業の特性を考慮することが必要な項目について 10 の「動物用医薬品のための安全性試験法ガイドライン」及び 14 の「動物用医薬品のための残留試験法ガイドライン」に示した試験の実施方法に加える実施方法等の細部にわたる指針及び推奨事項を示すことを目的とする。

(中略)

17 犬及び猫に使用実績のある人用医薬品を愛玩動物用医薬品として特例で承認申請する場合の添付資料

我が国の犬及び猫の獣医療現場において汎用されている人用医薬品であって我が国で承認されているもの（動物用医薬品として生物学的製剤及びフルオロキノロン系等製剤に該当するものを除

く。)を、局長通知の別紙3の別表第四の注意の10により、区分2に該当する犬及び猫用の医薬品として特例で承認申請する場合、以下の(1)及び(2)の資料を添付し、有効性及び安全性が獣医学上公知であると判断される場合は、(1)及び(2)の資料を臨床試験の試験成績に関する資料に代えることができる。

(以下略)

く。)を、局長通知の別紙3の別表第四の注意の10により、区分2に該当する犬及び猫用の医薬品として特例で承認申請する場合、以下のア及びイの資料を添付し、有効性及び安全性が獣医学上公知であると判断される場合は、(1)及び(2)の資料を臨床試験の試験成績に関する資料に代えることができる。

(以下略)