

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	現 行
<p>1～7 (略)</p> <p>8 <u>動物用体外診断用医薬品の製造販売承認申請書添付資料の記載方法等について</u>  <u>局長通知の別紙2「動物用体外診断用医薬品の製造販売承認申請添付資料等について」の別表第一「生物学的製剤」及び別表第二「一般薬」に掲げる動物用体外診断用医薬品（以下「診断薬」という。）の製造販売承認申請書及び製造販売承認事項変更承認申請書の添付資料の記載方法及び品目により必要とされる資料の要否等の取扱いについては、次のとおりとする。</u></p> <p>(1) <u>別表第一及び別表第二に示した各添付資料の記載内容</u></p> <p>ア <u>資料番号1の起源又は発見（開発）の経緯に関する資料</u></p> <p>(ア) <u>①の起源又は発見（開発）の経緯に関する資料</u>  <u>開発の目的、国内における診断の対象となる疾病の発生状況、診断薬としての臨床的意義、用途、効果等を文献や資料に基づき説明する。</u>  <u>また、申請品目の測定方法（測定原理・操作方法・判定方法）、既存の体外診断用医薬品との類似性についても説明する。</u></p> <p>(イ) <u>②の国内及び外国での承認状況及び使用状況に関する資料</u>  <u>製造販売業者、製造販売国名、販売名、各国における販売状況等（製品のラベル、添付文書等を含む。）を記載する。なお、承認の有無、特許の有無等に関する情報も記載する。</u></p> <p>イ <u>資料番号2の物理的・化学的・生物学的性質に関する資料</u></p> <p>(ア) <u>①の主剤等の性状に関する資料</u>  <u>反応系に関与する主剤等（検出する対象物質等と直接又は間接的に反応する抗体、抗原、PCRプライマー、プローブ、化合物等）については、その成分に関する情報（感染性の有無に関する資料を含む。）を記載する。なお、公定規格・公定法（国際獣疫事務局（OIE）のマニュアル、臨床検査標準協会（CLSI）の規格等）と同一の場合は、その写しの該当部分（関連する部分を含む。）を添付すること等で差し支えない。</u></p> <p>(イ) <u>②の不活化試験成績</u>  <u>主剤等に細菌、ウイルス等の全体を不活化したものをを用いている場合は、不活化されていることの確認試験成績を添付する。</u></p> <p>(ウ) <u>③の操作方法又は使用方法の設定の根拠に関する資料</u>  <u>使用する検体量、測定時間、測定方法等の根拠となる試験成績を記載す</u></p>	<p>1～7 (略)</p> <p>[新設]</p>

る。なお、製品によっては、反応条件の変動（測定時の温度の変化、反応時間の増減等）が起こりうるので、どの程度の変動が許容できるかを確認した試験成績を記載する。

(エ) ④の規格及び検査方法の実測値に関する資料

製造方法に従って試作した3ロットの製品について、設定した規格及び検査方法に基づいて1ロットにつき3回以上実施した実測値を記載する。

なお、資料番号4の「規格及び検査方法の設定の根拠に関する資料」で行った成績を簡潔にとりまとめ、本資料として使用しても差し支えない。

ウ 資料番号3の製造方法に関する資料（製造方法の概略）

各構成試薬の製造方法の概略を記載する。診断薬の主剤等（抗体、基質液等の反応系に直接関与する成分）を含む構成品の最終小分け工程に使用する原料又は中間製品等及び主剤等を含まない構成品（緩衝液、希釈液等）の受入工程から出荷判定までの全工程を記載する。製造工程と品質検査項目についてフローチャート等で記載し、品質検査項目ごとに検査の目的、検査概要、製品規格との関連について記載する。フローチャート等には製造所の情報（名称、所在地）を含むものとし、製造工程が複数の製造所で行われる場合には、その関連がわかるように記載する。

なお、当該製品がデバイス等の特殊な構造から成る場合には、その構造・形状等の特徴を記載する。

エ 資料番号4の仕様の設定に関する資料

(ア) ①の規格及び検査方法の設定の根拠に関する資料

試作した3ロットの製品を用いて、品質、性能等を担保する上で必要な項目（a. 特異性試験、b. 力価試験、c. 感度試験、d. 正確性試験、e. 同時再現性試験等）の設定根拠に関する試験方法及び試験成績を記載する。一般薬については、原則として上記c. d. e. の試験項目に含むこととし、他の項目を設定した場合には、その設定理由を記載する。

なお、1ロットにつき3回以上の繰り返し試験を行い、再現性を確認する。また、試験実施者の違い及び測定機器の違いにより差が出るおそれがある場合には、データの幅についての試験成績（測定機器の違いによる差については、2種類以上の測定機器による試験成績）も記載し、仕様の設定において考慮する。

(イ) ②の参照品等の設定に関する資料

製造段階における特異性試験、力価試験等に用いる参照血清、参照抗原、参照試薬又は製品に添付される指示血清、指示抗原、指示薬等については、その由来を明らかにし、抗体濃度、抗原濃度、含有量等の規格設定に関する試験成績を記載する。なお、それらの設定根拠、調整方法、更新方法、組成、純度及び力価又は含有量、保存安定性等についても記載する。なお、

公定規格、公定法と同一の場合は、その写しを添付すること等で差し支えない。

オ 資料番号5の安定性に関する資料（製品の長期保存試験成績）

3ロットの試験品を設定しようとする貯法の下で保存し、申請する規格及び検査方法により経時的に試験した成績を記載する。

6か月以上の有効期間を設定し承認申請を行う場合にあつては、①の長期保存試験の途中であっても、3か月間の試験成績をもって承認申請して差し支えない。また、薬事・食品衛生審議会薬事分科会動物用医薬品等部会の関係調査会開催の2か月前までに、標榜する有効期間の安定性を証明する追加試験成績を提出することにより、その成績を根拠とした有効期間を設定できる。追加試験成績の提出回数は原則として1回限りとするが、審査当局が求める場合はこの限りではない。

複数の構成成分から成るキットの場合は、キットとしての安定性試験を実施すれば、構成成分毎の安定性試験は不要である。ただし、用時調製して使用する基質液等については調製後の安定性試験を実施し、調製後の使用期限の設定の根拠を示すこととする。

カ 資料番号13の性能に関する資料

(ア) ①の既存の測定法との比較試験成績

既承認の診断薬との相関性（陽性一致率、陰性一致率、全体一致率、相関係数及び回帰直線式の傾き等）に関する試験成績を記載する。既存の測定法が無い場合には、その理論に関する資料及び標準物質の濃度と反応性の相関等に係る資料を示すこととする。

試料には検査対象疾病に罹患していない動物からのものを含める。また、複数の農場等から収集した試料を用いる。

なお、臨床試験を実施しない場合には、原則として複数種の品種由来の試料を用いること。

(イ) ②の実験感染動物の抗体応答、抗原又は核酸検出等の試験成績

実験感染動物から継時的に採取した試料を用いた抗体応答、抗原又は核酸検出、それらの検出時期に関する試験成績を記載する。感染後の抗体推移や抗原排出時期等が既知のものであつて、公的機関又は国際標準化機関等により抗体価や力価等が保証された陰性及び陽性サンプルからなるパネル血清又は抗原等を用いた試験成績により検出時期が推定できる場合は、新たな実験感染試験は不要な場合がある。

(ウ) ③の判定基準の設定の根拠に関する資料

測定原理、基準値、カットオフ値設定（ワクチン抗体検出の場合は感染防御等との関係性、抗原検出系の場合は排菌（ウイルス）等との関係性等、臨床上の意義）、反応の特異性（共存物質の影響、交差反応性、非特異反応、

抗血液凝固剤の影響等）・精度・正確性の根拠を示す試験成績を記載する。  
なお、対象物質を検出する製品の場合は、最少検出量（又は濃度）を示すこととする。対象物質を測定（定量）する製品の場合は、測定範囲（上限及び下限値）、直線性及び最少検出量（又は濃度）を示すこととする。

(エ) ④の「既に承認されている動物用体外診断用医薬品と同等性を有すると認められるもの」に該当すると判断した根拠に関する資料

既承認の動物用診断薬と使用目的、測定原理及び反応系が同一であることを対比表等を用いて示すこととする。

また、既承認の動物用診断薬と申請品目との相関性（陽性一致率、陰性一致率、全体一致率、相関係数及び回帰直線式の傾き等）に関する試験成績を記載し、その試験成績から同等の性能を有することを示すこととする。ただし、同等性を検証するために適当な陽性及び陰性検体の両者を統計学的に解析が可能な検体数を用いること。なお、野外の実態を把握し、カットオフ値に近い検体、非特異反応を示す検体などが想定される場合は、既承認の動物用診断薬との結果の不一致が問題とならないことを確認するため、選択する検体にそれらを含めること。

キ 資料番号14の臨床試験の試験成績に関する資料（2箇所以上で統計学的に解析が可能で臨床的に十分評価できる検体数を用いた試験成績）

2箇所以上の農場等から収集され、統計学的に解析が可能で臨床的に十分評価できる検体数を用いた試験成績を記載する。なお、原則として検体の測定を実験室内で行っても差し支えないが、農場（牧野・動物舎）等の臨床現場で直ちに使用する必要があるものについては、臨床現場で測定する。併せて解析する妥当性を示すことができる場合には、検体に資料番号13で用いた検体を加えて解析しても良い。

症例数の妥当性は、当該診断薬の対象とする疾病の感染率、有病率等に基づき算出されることが適当と考えられる。

なお、臨床試験は、原則として海外試験のみで差し支えないが、地域により血清型等に多様性が認められる微生物が対象である等の場合は、当該試験成績では国内での対象微生物への反応性等を説明すること。説明が困難な場合には国内の施設における試験成績を行うこと。

一般薬では、次の事項についても留意する。

(ア) 検査対象疾病に罹患していない動物からの検体を含める。

(イ) 既存の方法との相関性に関する資料又は診断薬の測定値あるいは判定値が対象疾病等と明確な相関があることを示した評価資料のいずれかで差し支えないが、「新原理」に該当するものについては前者の資料とする。

(2) 別表第一に示された各添付資料のうち品目により必要とされる資料（△）の取扱いについて

局長通知の別表第一において品目により必要とされる資料（△）とされているものについて、当該資料の添付を要しない場合は、次のとおりとする。なお、不要と判断したものについては、概要書にその理由（既承認製剤との同一性等）を説明すること。

ア 資料番号2の①の「主剤等の性状に関する資料」

反応系に関与する主剤等が既承認製剤（診断薬以外の動物用医薬品を含む。）のそれと同一の場合又は主剤等が公定規格（「動物用医薬品関係事務の取扱いについて」（平成12年3月31日付け12-33農林水産省畜産局衛生課薬事室長通知。以下「薬事室長通知」という。）の別紙の第1の2の（4）のウの（ア）、（イ）及び（エ）で規定する成分並びに動生剤基準）で規定できる場合とする。

なお、反応原理、反応系が異なる場合であっても、反応系に関与する主剤等が既承認製剤のそれと同一である場合（既承認のエライザ法と同一の抗体が使用されるイムノクロマト法のような場合等）は、添付を要しない。

イ 資料番号2の②の「不活化試験成績」

主剤等に用いた細菌、ウイルス等が人獣共通感染症の病原体又は国内で流行していない株等であって、不活化が不十分な場合に感染リスクの可能性が否定できない場合とする。

ウ 資料番号2の③の「操作方法又は使用方法の設定の根拠に関する資料」

操作方法又は使用方法が既承認製剤のそれと同一の場合又は操作方法又は使用方法が公知のものである場合とする。

なお、公知のものとは、通常の実験室以下のレベルで広く用いられている操作方法又は使用方法に基づく検査を診断薬として汎用性のあるものにする場合をいう。

エ 資料番号4の①の「規格及び検査方法の設定の根拠に関する資料」

公的機関、国際標準化機関、専門学会等が公表している規格及び検査方法と同一である場合とする。

オ 資料番号4の②の「参照品等の設定に関する資料」

規格に適合していることが公的機関、国際的標準化機関、専門学会等により証明若しくは認証された標準物質又はこれと同等と認められるものが一般に入手可能である場合とする。

カ 資料番号13の②の「実験感染動物の抗体応答、抗原又は核酸検出等の試験成績」

検出する対象物質の検出時期が重要な疾病等（ヨーネ病等）を対象とする診断薬の場合とする。添付を要しない場合とは、検査時点での「+」又は「-」が判定できれば、感染後の時期は診断にとって重要でないもの場合（下痢症診断用等の抗原検出用診断薬等）とする。

キ 資料番号14の「臨床試験の試験成績に関する資料」

農場（牧野・動物舎等）の臨床現場で使用する使用方法を申請する場合又は資料番号13の「既存の測定法との比較試験成績」等の資料によって申請製剤の臨床的な評価ができない場合である。ただし、後者の場合には、個別事例ごとの取り扱いとなる。

なお、資料番号13の「既存の測定法との比較試験成績」等の資料で臨床的性能を検討している場合には、当該資料においてその検討結果を示すこととする。

(3) 別表第二に示された各添付資料のうち品目により必要とされる資料（△）の取扱いについて

ア 資料番号2の①の「主剤等の性状に関する資料」

反応系に関与する主剤等が既承認製剤（診断薬以外の動物用医薬品を含む。）のそれと同一の場合又は主剤等が公定規格（薬事室長通知の別紙の第1の2の（4）のウの（ア）、（イ）及び（エ）で規定する成分）で規定できる場合とする。

イ 資料番号2の②の「操作方法又は使用方法の設定の根拠に関する資料」

操作方法又は使用方法が既承認製剤と同一の場合又は操作方法又は使用方法が公知のものである場合とする。

なお、公知のものとは、通常の実験室以下のレベルで広く用いられている操作方法又は使用方法に基づく検査を診断薬として汎用性のあるものにする場合とする。

ウ 資料番号4の①の「規格及び検査方法の設定の根拠に関する資料」

既に承認、認証又は届出されている動物用又は人用診断薬と同じ参照品を用いる場合で、かつ、資料番号2の「規格及び検査方法の項目の実測値に関する資料」中に感度試験、正確性試験及び同時再現性試験の成績がある場合とする。

エ 資料番号4の②の「参照品等の設定に関する資料」

既に承認、認証又は届出されている動物用又は人用診断薬と同じ参照品を用いる場合又は公的機関が配布する参照品（公的機関、国際的標準化機関又は専門学会等により証明又は認証されたものを含む。）を用いる場合とする。

オ 資料番号13の②の「判定基準の設定の根拠に関する資料」

資料番号13の①の「既存の測定法との比較試験成績」において、既承認製剤との比較試験成績で差異がない場合とする。

カ 資料番号14の「臨床試験の試験成績に関する資料」

資料番号13までの資料によって申請製剤の臨床的な評価ができない場合であり、個別事例ごとの取り扱いとなる。

なお、資料番号13までの資料で臨床的性能を検討している場合には、当該資料においてその検討結果を示すこととする。

(4) その他の留意事項

ア 科学論文の使用について

既存の科学論文のうち、申請者又はその所属する職員が著者となっている等の場合で、試験設計の妥当性又は結果の正確性等については、添付資料として使用できる。その他の科学論文は参考資料として使用できる。

イ 海外試験資料の使用について

「動物用体外診断用医薬品の性能試験及び臨床試験の実施方法等のガイドライン」の要件を満たす海外試験資料（申請者の海外における系列機関の試験成績又は政府等の公的機関及び国際的な標準化機関が作成公表した試験成績等に限る。）は、添付資料として使用できる。

ウ 承認申請書及び添付資料の作成に際しては、動物医薬品検査所ホームページに掲載している製造販売承認申請に関する申請者用チェックシートを参考にされたい。

9 動物用医薬品の添付文書の記載について

動物用医薬品に添付する文書については、別添11の記載要領に従って作成すること。

別記様式1～別記様式12 (略)

別添1～別添7 (略)

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

目次

1～12-1 (略)

12-2 第一次選択薬による治療が無効であった動物に対する新キノロン系等製剤の臨床試験ガイドライン

12-3 マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症不活化ワクチンの臨床評価ガイドライン

13～17 (略)

18 動物用体外診断用医薬品の性能試験及び臨床試験の実施方法等のガイドライン

19 放射線滅菌された動物用医薬品の製造販売承認申請に必要な資料について

20 遺伝子組換え生物等又はそれを使用して製造されるものを成分として含む動物用医薬品の承認申請に必要な資料及び取扱いについて

[新設]

別記様式1～別記様式12 (略)

別添1～別添7 (略)

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

目次

1～12-1 (略)

[新設]

12-2 マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症不活化ワクチンの臨床評価ガイドライン

13～17 (略)

[新設]

[新設]

[新設]

1～7-1 (略)

7-2 鶏コクシジウム感染症生ワクチン株の薬剤感受性評価指針  
(中略)

試験方法及び判定基準は、本指針に従うものとし、試験成績に客観性を持たせるため、当該試験は、2箇所以上の施設で同様の系を用いて行わなければならない。

(1)～(3) (略)

別紙 (略)

8～10-1 (略)

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) (略)

(2) ガイドライン  
(中略)

ア・イ (略)

ウ 野外安全性試験  
(中略)

(ア) (略)

(イ) 試験場所及びワクチン投与

2箇所以上の、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) (略)

(3) (略)

11 生物学的同等性試験ガイドライン

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

1～7-1 (略)

7-2 鶏コクシジウム感染症生ワクチン株の薬剤感受性評価指針  
(中略)

試験方法及び判定基準は、本指針に従うものとし、試験成績に客観性を持たせるため、当該試験は、2か所以上の施設で同様の系を用いて行わなければならない。

(1)～(3) (略)

別紙 (略)

8～10-1 (略)

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) (略)

(2) ガイドライン  
(中略)

ア・イ (略)

ウ 野外安全性試験  
(中略)

(ア) (略)

(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) (略)

(3) (略)

11 生物学的同等性試験ガイドライン

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)

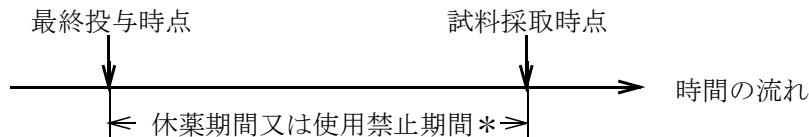
(カ) 残留確認試験

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、試料の採取部位及び分析は、14-4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)



\*休薬期間又は使用禁止期間が日単位の場合は、1日を24時間として試験を実施すること。

図1 残留確認試験における試料採取時点

付録1.・付録2. (略)  
表 (略)

11-2 (略)

12 動物用医薬品の臨床評価に関する一般指針  
(1) (略)  
(2) 試験の進め方

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、所長通知別添8の15の動物用医薬品のための残留試験法ガイドラインによる。

(キ) (略)  
イ～エ (略)

[新設]

付録1.・付録2. (略)  
表 (略)

11-2 (略)

12 動物用医薬品の臨床評価に関する一般指針  
(1) (略)  
(2) 試験の進め方

ア～ウ (略)

エ 臨床試験の実施

(中略)

(ア)～(サ) (略)

(シ) 試験施設の条件

試験は、検体の有効性等を評価するために十分な設備を有する2箇所以上の施設で行うこと。この場合、動物用体外診断薬を除く動物用医薬品に係る臨床試験にあつては、少なくとも1箇所以上は国内の施設であること。ただし、臨床試験を外国の施設で実施した場合であつて、測定項目又は作用原理が全く新しいものであるとき、被検微生物の血清型が多様であるため当該試験成績を直ちに国内の対象動物に適用することが困難なとき又は通常の飼養条件下から著しくかけ離れた条件下で試験が行われたとき等にあつては、国内の施設（動物用体外診断薬を除く動物用医薬品に係る臨床試験にあつては国内の施設又は国内の試験条件に類似した試験施設）における臨床試験成績を補完データとして要求することがある。

表1 (略)

12-1 (略)

12-2 第一次選択薬による治療が無効であつた動物に対する新キノロン系等製剤の臨床試験ガイドライン

(1) 目的

動物用抗菌性物質製剤のうち新キノロン系等製剤の製造販売承認申請書に添付する臨床試験の試験成績に関する資料については、通常の臨床試験の資料に加え、第一次選択薬による治療が無効であつた動物を用いて実施された資料が必要である。

本ガイドラインは、新キノロン系等製剤の製造販売承認申請等の目的で実施される臨床試験のうち、第一次選択薬による治療が無効であつた動物に対する新キノロン系等製剤の有効性及び安全性等を適正に評価することを目的とする。

なお、第一次選択薬による治療が無効であつた動物に対する新キノロン系等製剤の有効性及び安全性を評価するために十分な臨床試験成績が得られるならば、本ガイドライン以外の方法によることができる。ただし、その場合、その試験方法等の科学的妥当性を明確に示すこと。

(2) 定義

本ガイドラインにおいて使用される用語の定義は、以下のとおりである。

ア 新キノロン系等製剤

局長通知第3の1の(8)において規定される「新キノロン系等製剤」(同

ア～ウ (略)

エ 臨床試験の実施

(中略)

(ア)～(サ) (略)

(シ) 試験施設の条件

試験は、検体の有効性等を評価するために十分な設備を有する2か所以上の施設で行うこと。この場合、動物用体外診断薬を除く動物用医薬品に係る臨床試験にあつては、少なくとも1か所以上は国内の施設であること。ただし、臨床試験を外国の施設で実施した場合であつて、測定項目又は作用原理が全く新しいものであるとき、被検微生物の血清型が多様であるため当該試験成績を直ちに国内の対象動物に適用することが困難なとき又は通常の飼養条件下から著しくかけ離れた条件下で試験が行われたとき等にあつては、国内の施設（動物用体外診断薬を除く動物用医薬品に係る臨床試験にあつては国内の施設又は国内の試験条件に類似した試験施設）における臨床試験成績を補完データとして要求することがある。

表1 (略)

12-1 (略)

[新設]

項後段において「新キノロン系等製剤」として同様の取扱いをすることとされるものを含む。）とする。

イ 第一次選択薬

新キノロン系等製剤以外の全ての既承認の動物用抗菌性物質製剤とする。

ウ 第一次選択薬による治療が無効であった動物

製造販売承認申請を予定する疾病（以下本ガイドラインにおいて「対象疾病」という。）に対する効能又は効果を有する第一次選択薬で治療を実施した結果、以下の①から③までのいずれかに該当すると判断された動物とする。

① 治療により症状の改善が認められなかった動物

② 治療により症状の悪化が認められた動物

③ ①及び②には該当しないが、再発が認められた動物

(3) 一般的事項

第一次選択薬による治療が無効であった動物に対する新キノロン系等製剤の臨床試験は、本ガイドラインで規定する事項を除き、12及び12-1に基づいて実施すること。

(4) 対象動物

対象疾病に罹患した動物であって、第一次選択薬による治療が無効であった動物を選定する。

第一次選択薬による治療が無効であると判断した基準（判断を行う時期を含む。）及びその根拠を明確に示すこと。

また、第一次選択薬の投与終了後、新キノロン系等製剤の投与開始までに適切な間隔を置き、その根拠を示すこと。新キノロン系等製剤の投与開始後は、用法及び用量で規定する場合を除き、他の動物用抗菌性物質製剤の併用は認められない。

なお、対象疾病に対する効能又は効果を有する第一次選択薬がない場合には、動物医薬品検査所に相談されたい。

(5) 症例数

原則として、被験薬投与群の症例数は、馬、牛、めん羊、山羊、豚、犬及び猫は30頭以上、家さんは100羽以上、乳房炎治療の乳房注入剤は20頭30分房以上とする。なお、対照薬投与群を設定する場合における、対照薬投与群の症例数は、有効性評価において使用することが予定されている統計学的手法が適用できる症例数とする。

試験は、2箇所以上の国内施設で実施する。

(6) 試験群（対照群を含む。）の設定

原則として、被験薬投与群に加えて対照薬投与群又は無投与対照群の2群を設定する。対照薬には、対象疾病に対する効能又は効果を有する既承認の新キノロン系等製剤を用いる。なお、対象疾病に対する効能又は効果を有する新キノロン系等製剤を用いる。なお、対象疾病に対する効能又は効果を有する新キノロン系等製剤を用いる。

ノロン系等製剤がない場合には原則として無投与対照群を設定するが、やむを得ない場合には被験薬投与群のみを設定する。被験薬投与群のみを設定した場合及び上記以外の試験群の設定を行う場合は、その科学的妥当性を明確に示すこと。

原則として、対象動物は、被験薬投与群、対照薬投与群又は無投与対照群に無作為に割り付けること。効能又は効果の判定に影響を与えるおそれがある要因（施設、年齢、臨床徴候（重症度等）、前処置等）についても、試験群間に偏りが生じないように層別に無作為化すること。想定される複数の要因を全て層別に無作為化することが困難な場合には、重要な要因について事前に検討し、それに基づいて層別に無作為化することが望ましい。

臨床試験は盲検試験とすることが望ましい。

#### (7) 有効性の評価方法

臨床徴候の評価法及び各検体における有効性の判定は、12-1の(3)及び(4)に準じて行う。被験薬の有効性の判定については、次の式により被験薬投与群の有効率を求め、アからウまでに従って判定する。これら以外の方法で判定する場合は、対象疾病の重篤度、治療の難易度、対象個体の素因等を踏まえ、新キノロン系等製剤の有用性を科学的根拠に基づき実証すること。

$$\text{被験薬投与群の有効率} = \frac{\text{著効例数} + \text{有効例数}}{\text{判定可能な例数}} \times 100$$

#### ア 無投与対照群のみが設定されている場合

被験薬投与群の有効率が50%以上であって、かつ無投与対照群との間で統計学的手法を用いて検定し、有意差が認められる場合は、有効と判定する。

#### イ 対照薬投与群のみが設定されている場合

被験薬投与群の有効率が50%以上であって、かつ被験薬投与群が対照薬投与群に比べ同等以上である場合は、有効と判定する。

#### ウ 被験薬投与群のみが設定されている場合

被験薬投与群の有効率が50%以上である場合は、有効と判定する。

#### (8) 無効症例の解析

被験薬による治療が無効であった症例については、その原因について考察を加えること。

#### (9) 安全性の評価方法

被験薬の安全性は、有害事象の内容及びその発現頻度から評価する。有害事象の内容について検討し、被験薬の投与との因果関係、有害事象の重篤度、有害事象の発現頻度等を踏まえて判断すること。

12-3 マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症不活化ワクチンの臨床評価ガイドライン

(1)～(2) (略)

(3) 治験実施機関等の選定

次の条件を満たす施設（農場）を被験動物飼育施設として選定する。

ア (略)

イ 1箇所で試験群30頭以上とし、2箇所以上での被験薬投与合計症例数が60頭以上となる規模の施設

ウ～カ (略)

(4)～(11) (略)

13 (略)

14 動物用医薬品のための残留試験法ガイドライン

(中略)

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、後発動物用医薬品の残留確認試験を実施する場合は、1箇所以上の国内施設で実施すること。

(中略)

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

(中略)

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）

(1) (略)

(2) 指針

ア・イ (略)

ウ 残留物の定性及び定量のための試験

12-2 マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症不活化ワクチンの臨床評価ガイドライン

(1)～(2) (略)

(3) 治験実施機関等の選定

次の条件を満たす施設（農場）を被験動物飼育施設として選定する。

ア (略)

イ 1か所で試験群30頭以上とし、2か所以上での被験薬投与合計症例数が60頭以上となる規模の施設

ウ～カ (略)

(4)～(11) (略)

13 (略)

14 動物用医薬品のための残留試験法ガイドライン

(中略)

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か所以上の施設であって少なくとも1か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は、1か所の施設で国外の施設であっても差し支えない。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。

(中略)

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

(中略)

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）

(1) (略)

(2) 指針

ア・イ (略)

ウ 残留物の定性及び定量のための試験

(ア) 被験物質

- (i) (略)
- (ii) 放射性同位元素標識薬剤

a 性状と標識位置  
(中略)

対象残留となりうる親化合物を適切に標識するため、1 箇所以上の位置に放射性同位元素で標識する必要がある。また、代謝的に安定した位置に放射性同位元素で標識を行う。

b・c (略)

- (iii) (略)

(イ) (略)

(ウ) 試験手順

- (i) ~ (v) (略)
- (vi) 可食組織の採材

(中略)

表 1 の組織を分析する他、指標残留減衰試験で分析する一つの追加組織の情報を得るために、追加の組織を採材し、分析する (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 GL 48) 参照)。適切な追加の組織として、心臓 (牛、豚、羊及び家禽)、小腸 (牛及び豚) 及び筋胃 (家禽) が含まれる。安全性評価に重要であると考えられる場合 (例えば、残留濃度の高い又は残留消失が遅い組織)、動物種ごとに、他の可食組織を採材し、分析することとする。

- (vii) ~ (viii) (略)

(エ) (略)

- (3)・(4) (略)

表 1 (略)

14-2・14-3 (略)

14-4 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) ~ (6) (略)

(7) 後発動物用医薬品の残留確認試験

11-1 の後発動物用医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの (3) のアの (カ) による。

(ア) 被験物質

- (i) (略)
- (ii) 放射性同位元素標識薬剤

a 性状と標識位置  
(中略)

対象残留となりうる親化合物を適切に標識するため、1 か所以上の位置に放射性同位元素で標識する必要がある。また、代謝的に安定した位置に放射性同位元素で標識を行う。

b・c (略)

- (iii) (略)

(イ) (略)

(ウ) 試験手順

- (i) ~ (v) (略)
- (vi) 可食組織の採材

(中略)

表 1 の組織を分析する他、指標残留減衰試験で分析する一つの追加組織の情報を得るために、追加の組織を採材し、分析する (14-3 食用動物中の動物用医薬品の代謝及び残留動態の評価のための試験：休薬期間確立のための指標残留減衰試験 (VICH GL 48) 参照)。適切な追加の組織として、心臓 (牛、豚、羊及び家禽)、小腸 (牛及び豚) 及び筋胃 (家禽) が含まれる。安全性評価に重要であると考えられる場合 (例えば、残留濃度の高い又は残留消失が遅い組織)、動物種ごとに、他の可食組織を採材し、分析することとする。

- (vii) ~ (viii) (略)

(エ) (略)

- (3)・(4) (略)

表 1 (略)

14-2・14-3 (略)

14-4 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) ~ (6) (略)

(7) 後発動物用医薬品の残留確認試験

ア 試験の目的は、先発動物用医薬品の休薬期間又は使用禁止期間を遵守した場合、残留基準値を超えた残留がないことを確認することである。

イ 試験は、(1)、(3)、(4)、(5) 並びに (6) のエ、オ及びカによる。ま

14- 5 ~15 (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

(中略)

(1) 各試験の実施方法

ア～エ (略)

オ 臨床試験

(ア)～(エ) (略)

(オ) 試験の設定数

用量段階、投与期間等の設定により、試験条件が1とおりのみの場合は、その条件の試験を2箇所で行うが、2とおりに以上となった場合は、各条件の試験は1箇所ずつでよい。

(カ) (略)

カ 残留性試験

(2) 試験対象魚の区分

ア 養殖水産動物用の抗菌性医薬品

安全性試験、薬理試験、吸収等試験、臨床試験及び残留性試験は、表1のA欄に掲げた動物に使用することを目的とするものは、対応するB欄の動物の試験資料により代表させることができる。この場合、安全性試験、薬理試験及び吸収等試験はいずれか1種について各1箇所、臨床試験及び残留性試験はいずれか1種について2箇所又はいずれか2種について各1箇所ずつ計2箇所とするが、にしん目魚類(淡水中で飼育するもの)の残留性試験は、にじます及びあゆについて各1箇所ずつとし、すずき目魚類の残留性試験は、ぶりについて1箇所以上含むこととする。

(中略)

イ・ウ (略)

表1 (略)

17 (略)

18 動物用体外診断用医薬品の性能試験及び臨床試験の実施方法等のガイドライン

(1) 緒言

た、動物は検体の適用を予定している全ての対象動物を用いるものとし、動物数は動物種ごとに3頭又は3群以上とし、試料の採取時点は休薬期間又は使用禁止期間経過時点とする。

14- 5 ~15 (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

(中略)

(1) 各試験の実施方法

ア～エ (略)

オ 臨床試験

(ア)～(エ) (略)

(オ) 試験の設定数

用量段階、投与期間等の設定により、試験条件が1とおりのみの場合は、その条件の試験を2か所で行うが、2とおりに以上となった場合は、各条件の試験は1か所ずつでよい。

(カ) (略)

カ 残留性試験

(2) 試験対象魚の区分

ア 養殖水産動物用の抗菌性医薬品

安全性試験、薬理試験、吸収等試験、臨床試験及び残留性試験は、表1のA欄に掲げた動物に使用することを目的とするものは、対応するB欄の動物の試験資料により代表させることができる。この場合、安全性試験、薬理試験及び吸収等試験はいずれか1種について各1か所、臨床試験及び残留性試験はいずれか1種について2か所又はいずれか2種について各1か所ずつ計2か所とするが、にしん目魚類(淡水中で飼育するもの)の残留性試験は、にじます及びあゆについて各1か所ずつとし、すずき目魚類の残留性試験は、ぶりについて1か所以上含むこととする。

(中略)

イ・ウ (略)

表1 (略)

17 (略)

[新設]

本ガイドラインは、動物用の体外診断用医薬品の製造販売承認申請等の目的で実施される性能試験及び臨床試験の実施方法等についてをまとめたものである。

なお、体外診断用医薬品としての有用性を評価するための十分な試験成績が得られるならば、本ガイドライン以外の方法によることもできる。その場合は、十分な科学的根拠をもって、その妥当性を説明しなければならない。

## (2) 目的

### ア 性能試験ガイドライン

所長通知の8の「動物用体外診断用医薬品の製造販売承認申請書添付資料の記載方法等について」に掲げる性能に関する資料の内容のうち、①「既存の測定法との比較成績」、②「判定基準の設定の根拠に関する資料」及び③「実験感染動物の抗体応答、抗原又は核酸検出等の試験成績」について、そのガイドラインを示すものである。

### イ 臨床試験ガイドライン

所長通知の8の「動物用体外診断用医薬品の製造販売承認申請書添付資料の記載方法等について」に掲げる臨床試験の試験成績に関する資料の内容について、そのガイドラインを示すものである。また、体外診断用医薬品の臨床試験は、薬事法（昭和35年法律第145号。以下「法」という。）第80条の2及びGCP省令の適用外であるが、GCP省令の趣旨に則り、試験の信頼性の確保に留意し、また、治験の対象となる動物の福祉の確保に配慮して実施する必要があることから、その留意事項を示すものである。

## (3) 性能試験ガイドライン

### ア 既存の測定法との比較試験

#### (ア) 対照品目等の選定

- a 既存の体外診断用医薬品（以下「既存品」）を対照とする場合であって、既存品が複数存在する場合

測定原理（測定法）が近似しているものを選定する。

（例：抗原検出用イムノクロマトキットの場合には、使用方法及び操作方法が近似しているもの等）

- b 既存品がない場合又は既存品を対照としない場合

獣医学領域で世界的に又は日本で一般的に使用されている基準的方法を選定する。この場合、公的機関（国際獣疫事務局（OIE）等）、標準化機関（臨床検査標準協会（CLSI）等）又は関連学会等で採用している基準的な検出又は測定方法があれば、それを選択する。

（例：基準的方法として、例えば、抗体測定・検出の場合は中和試験法、間接蛍光抗体法等を用いたものが、抗原検出の場合は培養法によるウイルス・細菌分離法、検出感度が確認されているPCR法等を用いたもの



がある。)

(イ) 検体数と検体の選択方法

a 検出用の場合 (陽性/陰性を定性的に判定するもの)

- ① 検体数は、陽性又は陰性の両者を統計学的に解析するのに十分な数とする (原則として総数を40検体以上とし、陽性又は陰性となるもののうち、少ない方の検体数が20検体以上とする。ただし、陽性検体がほとんど収集できないものについてはこの限りではない)。
- ② 検体は、臨床的基準値 (最少検出感度、カットオフ値等) に近い検体を含めて選択する。
- ③ 野外から収集された検体を組み入れても差し支えない。
- ④ 検体として、検出対象物の濃度 (含量) が広範囲にわたるものが収集できない場合には、参照品、標準物質等を希釈又は濃縮して陰性検体に添加することにより作成された調製検体を用いることができる。

b 測定用の場合 (対象物質を定量するもの)

- ① 検体は、測定範囲全域にわたって分布させ、両測定法の相関係数を算出するのに十分な検体数を用いる。
- ② 検体は、臨床的基準値 (測定の下限值、カットオフ値等) に近い検体を含めて選択する。
- ③ 野外から収集された検体を組み入れても差し支えない。
- ④ 検体として、検出対象物の濃度 (含量) が広範囲にわたるものが収集できない場合には、参照品又は標準物質等を希釈又は濃縮して陰性検体に添加することにより作成された調製検体を用いることができる。

(ウ) 試験成績の取りまとめ

a 検出用の場合

- ① 試験の結果を下記の2×2分割表に記入し、陰性一致率、陽性一致率、及び全体一致率を算出する。

$$\text{陰性一致率} = (d/c+d) \times 100$$

$$\text{陽性一致率} = (a/a+b) \times 100$$

$$\text{全体一致率} = (a+d/a+b+c+d) \times 100$$

		対照		
		陽性	陰性	計
試験	陽性	a	b	a+b
	陰性	c	d	c+d

品	計	a+c	b+d	a+b+c+d
---	---	-----	-----	---------

② 不一致検体に関する情報（検体の由来、検体の性状、不一致となった理由の考察等）を記載する。

b 測定用の場合

① 既存品の名称又は基準的方法を記載し、その測定方法についても記載する。

② 試験成績を統計学的に解析する。用いた統計解析方法、検体数、直線回帰式及び相関係数を記載するとともに、相関図を示す。

(エ) 既存の測定法との相関性についての考察

既存品又は(イ)に示すような基準的方法との相関性（陽性一致率、陰性一致率等）についての考察を記載する。

イ 判定基準設定の根拠等に関する試験

(ア) 判定基準設定の根拠に関する試験

a 試験材料

(a) 検体

試験に用いる検体は、その種類（糞便、鼻腔スワブ、全血、血漿、血清等の別）、由来、保存条件、保存期間等が明確なものから選定する。

(b) 検体数

cの解析を行うのに十分な数とする。

なお、複数種（例えば、抗凝固処理した全血、血漿又は血清等）の検体で検出又は測定する場合は、同時に採取した複数種の検体についても試験する。

b 試験方法

(a) 試験品による検査

試験品に規定された使用方法で検査する。なお、検体が採取されてから検査までの期間、判定方法等を記載する。

(b) 基準的方法による対象微生物・抗体等の検出又は測定

i 試験品が検出用である場合

検体中の対象微生物・抗体等の有無を検出する場合は、培養法、核酸検出法、顕微鏡法、中和試験法等で適切に検出できる方法を選択する。

ii 試験品が測定用である場合

検体中の対象微生物・抗体等の量を測定する場合は、培養法、核酸検出法、顕微鏡法、中和試験法等で正確に測定できる方法を選択する。

(c) 測定機器などの差異

測定に用いる機器（分光光度計等）が異なる等の要因により、判定に差が生じると考えられる場合は、当該要因について複数を規定した試験を行う。なお、臨床試験において、同一検体を複数の施設で測定する場合は、性能試験の中でこの試験を行う必要はない。

c 解析

(a) 検体を検査した結果について、試験品による判定と基準的方法による判定について比較し、判定基準（使用方法で設定した検体の用量、反応時間の妥当性等）の設定根拠を示す。

(b) カットオフ値等を設定する場合には、ROC曲線（注）を用いた分析等、当該体外診断用医薬品に適切と考えられる方法を用いる。用いる解析方法については、予め試験の計画書等に記載する。

（注）ROC曲線は、カットオフ値を変化させたときの感度と偽陽性度（1－特異度）との関係を図にしたもので、感度、特異度ともに1に近いカットオフ値を読み取るのに有用である。ROC曲線下面積（AUC）値が大きいほど感度と特異性が優れた検査法であるといえる。このカットオフ値は、その疾病の性格、重要度により、感度、特異性のどちらを重視するかにより決定される。

(イ) 交差反応性、妨害物質等に関する試験

a 交差反応性に関する試験

(a) 試験材料及び方法

i 試験材料

試験品が対象とする対象動物、疾病（感染症：下痢、呼吸器疾患等、代謝性疾患等）に応じて次のような材料を用いる。

(i) 感染症の体外診断用医薬品の場合

当該対象疾病の原因微生物と同じ分類学上の属に含まれる微生物であって、当該対象動物に感染することが報告されている微生物。ただし、我が国で発生が認められていない疾病の原因となる微生物は用いなくてもよい。

当該対象動物で、当該対象疾病と類症鑑別が必要な疾病の原因となる微生物（ウイルス、細菌、原虫等）。抗体を検出又は測定するものにあつては、当該対象動物で作成されたこれらの微生物に対する抗体、例えば、牛のロタウイルスによる下痢症の体外診断用医薬品の場合には、次のような微生物を用いる。

*Escherichia coli* 0157

*Salmonella Typhimurium*、*S. Enteritidis*、*S. Dublin*

牛ウイルス性下痢－粘膜病 ウイルス、牛コロナウイルス

牛アデノウイルス 7型、3型

牛レオウイルス 1

クリプトスポリジウム パルバム

(ii) 感染症以外の体外診断用医薬品の場合

検出又は測定しようとする検体に含有されることが想定される  
検出対象物と性状・構造が類似の物質等で、交差反応の可能性の  
あるもの

ii 試験方法

試験品の規格及び検査方法の力価試験に準じて試験する。

使用する微生物の濃度 (TCID<sub>50</sub>/mL、CFU/mL、個/mL) は、検体に  
含有されることが想定される量とする。

抗体については、当該対象動物で保有することが想定される抗体  
価に近いものとする。

感染症以外の体外診断用医薬品の場合にあっては、検体に含有さ  
れる又は添加する量は、検体に含有されることが想定される量とす  
る。

(b) 結果及び考察

試験品で検体を検査した結果、交差反応の有無、交差反応が起きる  
場合は、原因となるものの種類、量等を記載する。

また、交差反応性を除去するために必要な検体の前処理法等につい  
て検討した場合にはその内容も記載する。

b 妨害物質等に関する試験

(a) 試験材料及び方法

i 試験材料

試験品が検出又は測定の対象とするものに応じ、反応の妨害又は  
阻害されることが想定される次のような試料を用いる。

(例)

- ・抗凝固剤、移行抗体及び検出対象微生物の発育に影響を与える  
薬剤を含む全血、血漿又は血清等
- ・非働化した血清等
- ・粘液・血液を混じた下痢便等
- ・膿性鼻汁を含む鼻腔スワブ等
- ・血色素のある尿等

ii 試験方法

試験品の規格及び検査方法の力価試験に準じて試験する。

検体に含有される又は添加する量は、検体に含有されることが想  
定される量の数段階とする。

(b) 結果及び考察

試験品で検体を検査した結果、反応の妨害又は阻害の有無、妨害又は阻害が起きる場合は、当該微生物・物質等の種類、量等を記載する。

また、反応の妨害又は阻害を除去するために必要な検体の前処理法等について検討した場合にはその内容も記載する。

ウ 実験感染動物での検出等試験（非臨床試験による診断性能等に関する試験）

(ア) 試験材料

a 試験動物

動物種、日齢、抗体の保有状況（初乳摂取の有無を含む）等を勘案の上選定する。

試験動物数は、当該体外診断用医薬品が対象とする疾病の感染又は発症から治癒に至る経過を示す動物が複数以上であり解析を行うのに十分な数であること。

b 使用する微生物

微生物種、株名、由来が明確なものから選定する。なお、病原性等の情報も収集する。

(イ) 試験方法

a 人工感染

使用する微生物をひろげるおそれのないように処置し、適切な接種量、接種方法（接種経路を含む）を選定する。

b 検体の採取及び保存

検体には採取する検体名、採取期間及び間隔を明記し、検体を保存する場合は適切な保存条件を選定する。

なお、複数種（例えば、抗凝固処理した全血、血漿又は血清等）の検体で検出又は測定する場合は、同時に複数種の検体についても採取する。

c 試験品による検査

試験品に規定された使用方法で検査する。なお、検体が採取されてから検査までの期間、判定方法等を記載する。

d 基準的方法による対象微生物・抗体等の検出又は測定

(a) 試験品が検出用である場合

検体中の対象微生物・抗体等の有無を検出する場合は、培養法、核酸検出法、顕微鏡法、中和試験法等の基準となる適切な方法を選択する。

(b) 試験品が測定用である場合

検体中の対象微生物・抗体等の量を測定する場合は、培養法、核酸検出法、顕微鏡法、中和試験法等で正確に測定できる基準的な方法から選択する。

(ウ) 解析

検体を検査した結果について、試験品による判定と基準的方法による判定について比較し、試験品による対象微生物・抗体等の検出時期、検出感度等を検討する。

(4) 臨床試験ガイドライン

ア 一般的事項

(ア) 動物用医薬品の臨床試験の実施に関する基準への準拠

体外診断用医薬品の臨床試験は、法第80条の2及びGCP省令の適用外であるが、GCP省令の趣旨に則り、試験の信頼性の確保に留意して実施する。また、治験の対象となる動物の福祉の確保に配慮する。

(イ) 被験薬に関する情報の確保

臨床試験の実施に当たっては、原則として、あらかじめ以下の被験薬に関する情報を収集する。

- ① 被験薬の成分又はその本質及びその含有量
- ② 外国での使用状況等に関する資料
- ③ 物理的、化学的・生物学的性質、規格試験方法等に関する資料
- ④ 開封後の安定性及び保管方法
- ⑤ 外国における臨床試験（ある場合）

(ウ) 治験の対象となる検体の所有者に対する説明

原則として、治験の対象となる検体の所有者に対してGCP省令第40条の各号について説明する。

イ 治験実施計画書の作成

治験実施計画書は、GCP省令第7条又は第41条の規定を参考にして作成し、以下に示した事項の具体的な記載内容について留意して記載する。

(ア) 治験の目的

簡潔に治験目的を記述し、治験の対象となる動物及び評価する性能（感度及び特異性等）を明確に表現する。

(イ) 治験の対象となる動物の選定に関する事項

治験の目的により、治験の対象となる動物の選定に関する基準を明らかにする。

a 組入れ基準

- ① 治験目的に適する治験の対象となる動物の選定基準を記載する。
- ② 治験の対象となる動物の年齢（日齢、週齢、月齢等）の規定を記載する。
- ③ 治験の対象となる動物の性別の規定を記載する。
- ④ 既往疾患及び併発疾患（臨床検査値の基準を含む。）に関する規定（必要があれば）を記載する。

⑤ 治験の対象となる動物の背景因子（年齢、性別以外）及び飼育条件等に関する規定（必要があれば）を記載する。

b 除外基準

① 試験に組み入れることができない動物に関する規定を記載する。

② 可能な限り、具体的な疾患や前処置を特定する。

③ 症例としての適性を確認するための情報が不十分なもの。

(ウ) 治験の方法

a 動物の頭羽数

2箇所以上で統計学的に解析が可能で臨床的に十分評価できる検体数を用いた試験成績

b 施設数

原則として2施設以上とする。

c 使用方法又は操作方法

使用方法又は操作方法を詳細に記載する。

d 治験中止基準

治験を中止する場合の具体的な事項（判断基準等）を記載する。

e 採取する検体及び採取時期

採取する検体及び採取時期について記載する。

f 性能の評価

得られた検査結果に基づく性能の評価方法及びその基準について記載する。

g 統計学的方法

被験薬の感度及び特異性等を評価するために用いようとする統計的方法と、有意水準等を記載する。

19 放射線滅菌された動物用医薬品の製造販売承認申請に必要な資料について

(1) 緒言

本ガイドラインは、「局長通知」の第3の2の(2)のケに規定された放射線滅菌を施された動物用医薬品の安全性確保の観点から、その品質等を担保するために必要な場合に求められる製造販売承認申請書に添付する資料を具体的に定めるものである。なお、科学的に妥当な理由がある場合には、必ずしも本ガイドラインに依拠する必要はないが、資料の提出に当たってはその理由を明記すること。

(2) 対象とする動物用医薬品

本ガイドラインの対象範囲は、最終製剤の製造工程又はその成分（製造販売承認申請書の成分及び分量欄で規定される有効成分及び添加剤。以下本ガイドラインにおいて「原材料」という。）の段階で放射線滅菌された動物用医薬品（後

発動物用医薬品及び製造販売承認事項変更で放射線滅菌に変更しようとするものを含む。ただし、生物学的製剤及び体外診断用医薬品は除く。）とする。

なお、製造に用いられる物質のうち原材料に該当しない培地、培地用血清等の放射線滅菌されたものについては適用しない。

また、次の電離放射線により滅菌されたものを対象とする。

- ①  $^{60}\text{Co}$ 又は $^{137}\text{Cs}$ の放射性核種から発生するガンマ線
- ② 5 MeV以下のエネルギーのX線
- ③ 10 MeV以下のエネルギーの電子線

### (3) 追加資料

放射線滅菌された動物用医薬品の製造販売承認申請（製造販売承認事項変更承認申請を含む。以下本ガイドラインにおいて同じ。）の際に追加で求める資料は、以下のとおりとする。

#### ア 最終製剤の製造工程の段階で放射線滅菌する場合

##### (ア) 放射線滅菌による品質変化に関する資料

放射線滅菌の前後における品質変化（医薬品の性状、含量、不純物、徐放性（徐放化製剤に限る。）、小分け容器の性状等）が確認できる資料を物理的、化学的試験に関する資料の一部として提出する。資料の詳細は、以下によるものとする。

##### a 試料

最終製品の放射線滅菌にかかる前後の製品それぞれとする。滅菌済みの最終製剤は、滅菌方法バリデーションにおいて、最大吸収線量で滅菌されたものを使用する。

##### b 照射線量

滅菌方法バリデーションにおける放射線滅菌に必要な最大吸収線量が得られる線量を照射する。最大吸収線量を超える線量の照射で顕著な品質変化が想定される場合には、最大吸収線量の数倍量となる線量での強制劣化試験も行うことが望ましい。

##### c 分析方法

バリデートされた分析方法を用いて実施する。小分容器の試験については、日本薬局方の注射用ガラス容器試験法等による。

##### d 不純物

不純物に関する試験は、「動物用医薬品の不純物等に関するガイドライン」の「新動物用医薬品の製剤中の不純物（VICH GL11R）」を参考に実施する。有効成分由来の不純物のほか、添加剤及び小分容器に由来する不純物についても検討する。

なお、添加剤のうち、含有量が1%未満のものについては、それ由来の不純物について検討することを要しない。ただし、照射後に生じると



予測される不純物について、安全性に懸念がある情報等がある場合は、この限りではない。

e 徐放性

徐放化製剤については、薬剤の放出についても試験を実施する。

(イ) 誘導放射能の有無に関する資料

放射線滅菌の前後における誘導放射能の有無が確認できる資料とし、物理的、化学的試験に関する資料として提出する。ただし、重金属など誘導放射能を生じやすい成分を含む等、誘導放射能を生じる可能性がある場合を除き、誘導放射能を測定しないことが科学的に妥当であることを示すことで差し支えない。

(ウ) 最終製剤での急性毒性試験に関する資料

最終製剤の放射線滅菌にかかる前後の製品それぞれについて急性毒性試験を実施し、毒性試験に関する資料として提出する。ただし、滅菌後の最終製剤での安全性試験に代えることができる。

(エ) その他の毒性試験に関する資料

(ア) の d の試験結果から、原材料又は小分容器に由来する不純物のいずれかで安全性の確認が必要と判断された場合、滅菌後の最終製剤を用いた反復投与毒性試験、変異原性試験等の毒性試験の実施をすること。

イ 原材料の段階で放射線滅菌する場合

(ア) 放射線滅菌による品質変化に関する資料

放射線滅菌の前後における品質変化（原材料の性状、含量、不純物等）が確認できる資料を物理的、化学的試験に関する資料として提出する。資料の詳細は、以下によるものとする。

a 試料

未滅菌及び滅菌済みの原材料とする。滅菌済みの原材料は、滅菌方法バリデーションにおいて、最大吸収線量で滅菌されたものを使用する。

b 照射線量

滅菌方法バリデーションにおける放射線滅菌に必要な最大吸収線量が得られる線量を照射する。最大吸収線量を超える線量の照射で顕著な品質変化が想定される場合には、最大吸収線量の数倍量となる線量での強制劣化試験も行うことが望ましい。

c 分析方法

バリデートされた分析方法を用いて実施する。

d 不純物

不純物に関する試験は、「動物用医薬品の不純物等に関するガイドライン」の「新動物用医薬品の原薬中の不純物 (VICH GL10R)」を参考に実施する。

(イ) 誘導放射能の有無に関する資料

アの(イ)を準用する。

(ウ) 原材料での急性毒性試験に関する資料

放射線滅菌の前後の原材料での急性毒性試験を実施し、毒性試験に関する資料の一部として提出する。ただし、最終製剤での安全性試験に代えることができる。

(エ) 原材料でのその他の毒性試験に関する資料

アの(エ)を準用する。ただし、「最終製剤」とあるのは「原材料又は最終製剤」と読み替えるものとする。

(4) 任意追加資料

(3)の資料のほか、申請者の任意により、放射線滅菌の前後におけるラジカル濃度が確認できる資料を、物理的、化学的試験に関する資料として提出する。

(5) 資料作成時の留意事項

放射線滅菌された動物用医薬品の製造販売承認申請の際、作成する資料は以下に留意する。

ア 滅菌方法に関する資料については、以下の資料を含むこと。

(ア) 製造工程で実施する滅菌方法

照射装置(発生源の種類及び仕様を含む。)、吸収線量、照射時間、照射時の温度、照射雰囲気(真空中、空气中など)、滅菌対象の照射時の物性(固体、液体など)、滅菌対象の載荷形態、コンベア速度、吸収線量の確認方法等

(イ) 滅菌方法バリデーションに関する資料

滅菌線量の決定手順(バイオーバーデンを考慮すること。)、線量分布の測定方法、滅菌対象の載荷形態、滅菌対象の線量分布等

なお、資料の作成に当たっては「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理(GMP/QMS)に係る省令及び告示の制定及び改廃について」の一部改正について(平成23年3月30日付け薬食監麻発0330第5号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)によって改正された滅菌バリデーション基準を参考に実施すること。

イ 安定性試験、安全性試験、臨床試験及び生物学的同等性試験では、滅菌方法バリデーションにおいて、最大吸収線量の付近で滅菌したもので試験を実施すること。

ウ 安定性試験では、(3)のアの(ア)又はイの(ア)のdの試験結果から、必要な不純物を純度試験の規格として設定し試験を実施すること。

20 遺伝子組換え生物等又はそれを使用して製造される物を成分として含む動物用医薬品等の製造販売承認申請書及び添付資料について [新設]

(1) 緒言

本ガイドラインは、局長通知の第3の2の(2)のロに規定された遺伝子組換え生物等(一の細胞(細胞群を構成しているものを除く。)、細胞群、ウイルス又はウィロイドであって、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(平成15年法律第97号)第2条第2項各号に掲げる技術の利用により得られた核酸又はその複製物を有するものをいう。)又はそれを使用して製造される物(以下「遺伝子組換え成分」という。)を含む動物用医薬品等(以下「組換え医薬品」という。)の製造販売承認申請書(承認事項変更承認申請書を含む。以下同じ。)に添付する遺伝子組換え成分の製造方法に関する資料を具体的に定めるものである。

(2) 対象となる動物用医薬品等

本ガイドラインの対象範囲は、遺伝子組換え成分(有効成分以外の成分も含む。以下同じ。)を含む動物用医薬品等とする。

(3) 製造販売承認申請書への記載

製造販売承認申請書の参考事項に組換え医薬品である旨及び遺伝子組換え成分名を記載する。

(4) 製造販売承認申請書の添付資料

局長通知の第3の2の(2)のロに規定された遺伝子組換え成分の製造方法に関する資料については、(5)に基づいて作成したものを添付する。ただし、当該遺伝子組換え成分が次の①から⑤までのいずれかの条件を満たす組換え医薬品である場合は、承認申請書の成分及び分量欄(別紙規格として記載する場合を含む。)又は製造方法欄にその根拠(当該遺伝子組換え成分の使用の承認に係る官報の写し又は農林水産省ホームページにおける掲載内容、当該成分を含有する組換え医薬品の品名、承認年月日及び承認番号等)を記載することで(5)に掲げる資料の添付を省略することができる。

- ① 飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律(昭和28年法律第35号)第3条第1項に規定する基準及び規格又は食品衛生法(昭和22年法律第233号)第11条第1項に規定する基準及び規格に適合する場合(これらの基準及び規格に適合する飼料又は食品から製造されるものを含む。)
- ② 既に承認されている組換え医薬品の承認審査等において評価されている場合
- ③ 組換え医薬品に含まれる遺伝子組換え生物等を使用して製造されるものが、たん白質及び核酸を含まず、かつ、高度に精製されている場合
- ④ 組換え医薬品に主剤以外の成分として含まれる遺伝子組換え成分(①、②又は③に該当するものを除く。)であって、その含有量が1%未満の場合

⑤ 遺伝子組換え成分が遺伝子組換え生物等を直接の起源としない場合であ  
って、遺伝子組換え生物等に由来する物が含まれない場合

(5) 組換え医薬品の製造方法に関する資料

組換え医薬品に含まれる遺伝子組換え成分の製造方法に関する資料として、  
以下の事項を記載する。

なお、以下の事項が製造方法に関する資料以外の添付資料の中に記載されて  
いる場合は、概要書の製造方法に関する資料の項に当該箇所を記載することで、  
当該記載を添付資料の製造方法に関する資料に記載しなくてもよい。

また、以下の事項がカルタヘナ法第4条第2項に基づく第一種使用等に関する  
規定又は同法第13条第2項に基づく第二種使用等の確認に係る申請書（以下  
「カルタヘナ申請書」という。）に記載されている場合は、添付資料の製造方法  
に関する資料にカルタヘナ申請書の写しを添付し、概要書の製造方法に関する  
資料の項に当該箇所を記載することで差し支えない。

ア 宿主又は宿主の属する分類学上の種に関する情報

(ア) 分類学上の位置付け

① 分類学上の位置、学名（属及び種）及び株名・品種名

② 宿主を誘導するために用いた遺伝的改変等の内容

(イ) 生理学的及び生物学的特性

a 基本的特性

宿主の生物学的性状

b 病原性

宿主の病原性（発ガン性を含む。）に関し、次の点について記載する。

① 病原性について（使用対象動物等に対する病原性について記載す  
る。）

② 病原性に関係ある外来因子の有無

c 有害物質の産生性

使用対象動物等に有害な影響を及ぼす生理活性物質等の産生性の有無  
を記載するとともに、産生する場合は、その名称並びに活性及び毒性の  
強さについて併せて記載する。また、薬理作用を有する物質の産生性等  
の主要な生理学的性質について記載する。

イ 遺伝子組換え生物等の調製等に関する情報

(ア) 供与核酸に関する情報

ベクターに挿入される配列である供与核酸について記載する。

a 構成及び構成要素の由来

目的遺伝子、発現調節領域、局在化シグナル、選抜マーカーその他の  
供与核酸の構成要素それぞれの由来、塩基数及び塩基配列（発現カセッ  
ト（一の目的遺伝子又は一の選抜マーカーとそれを調節するプロモータ

一、ターミネーター、局在化シグナル等の組合せをいう。) ごとに、配列順に記載する。)

b 構成要素の機能

- ① 目的遺伝子、発現調節領域、局在化シグナル、選抜マーカーその他の供与核酸の構成要素それぞれの機能
- ② 目的遺伝子及び選抜マーカーをコードする遺伝子の発現により産生される蛋白質の機能
- ③ 宿主の持つ代謝系を変化させるか否か、変化させる場合はその内容

(イ) ベクターに関する情報

供与核酸が挿入される直前の配列をベクターとして、次の点を記載する。

a 名称及び由来ベクターの名称及び由来する生物の分類学上の位置を記載する。

b 特性

- ① 特定の機能を有する塩基配列がある場合は、その機能
- ② ベクターの感染性・病原性の有無及び感染性・病原性を有する場合はその宿主域に関する情報
- ③ 既知のベクターについて改造又は修飾を行い、新しいベクターを開発した場合は、改造又は修飾前のベクターに関する文献を添付し、改造又は修飾を行った部分についてその方法を具体的に説明する。

(ウ) 遺伝子組換え生物等の調製方法

供与核酸のベクターへの挿入から、遺伝子組換え生物等ができあがるまでの過程について、記載する。

a 宿主内に移入された核酸全体の構成

- ① ベクター内での供与核酸の構成要素の位置及び方向について記載し、その要点を図示する。
- ② また、ベクターへの供与核酸の挿入方法について記載し、その要点を図示する。

b 宿主内に移入された核酸の移入方法

アグロバクテリウム法、エレクトロポレーション法、りん酸カルシウム法その他の核酸の移入方法について記載し、その要点を図示すること。

c 遺伝子組換え生物等の育成の経過

- ① クローニングの方法について記載する。
- ② マスターシードの育成、選抜等の過程について記載する。
- ③ ベクター等の残存について記載する。

(エ) 宿主内に移入した核酸の存在状態

- ① 宿主内に移入された核酸が宿主のどの染色体に組み込まれているか、

プラスミドとして存在するか等について記載する。染色体に複数組み込まれている場合は、それぞれについて記載する。

② 宿主内に移入された核酸の配列及び近傍配列を確認し、構成要素の位置及び方向並びに制限酵素による切断部位について記載し、その要点を図示する。

③ 宿主内に移入された核酸の配列及び近傍配列を確認し、オープンリーディングフレームの有無及び発現の可能性を記載する。

④ 宿主内に移入された核酸の配列及び近傍配列を確認し、有害塩基配列の有無について記載する。

⑤ 宿主内に移入された核酸が、宿主に内在する遺伝子を破壊する形で挿入されていないかどうかについて記載する。

(オ) 宿主内に移入した核酸及び核酸による形質発現の安定性

① 移入された核酸の複製物のコピー数及び複数世代における伝達の安定性について記載する。

② 移入された核酸の生物等内での発現を確認し、個体間の差異、組織・ステージでの差異、培養・栽培条件の変化に対する発現の安定性等について記載する。

ウ ワーキングシード及び形質発現に関する情報

(ア) ワーキングシードの作成

① ワーキングシードの作成方法について記載する。

② マスターシードとワーキングシードとの同等性を確認した結果について記載する。

(イ) 形質発現

① 形質発現に用いる生物、細胞等及び形質発現をさせるための具体的方法並びに発現形質が生物、細胞等に及ぼす影響について記載する。

② 形質発現に用いる生物、細胞等の病原性、含まれる有害物質、病原性に関する外来因子等について記載する。また、それらが組換え医薬品又は遺伝子組換え成分に含まれる程度及びその影響について記載する。

③ 形質発現のための培養・栽培等において用いる化学物質（農薬、肥料等）についてその使用状況を記載する。

エ 抽出・精製・製剤化に関する情報

① 遺伝子組換え成分の抽出・精製方法及び精製度について記載する。

② 精製後の遺伝子組換え成分中の遺伝子組換え生物等の残存について記載する。

③ 製剤化の具体的方法（工程、賦形剤、容器等）について記載する。

④ 製剤中の抽出・精製に用いた溶媒等の化学物質の製剤中への残留につ

いて記載する。

別添様式 8 - 1 ・ 別添様式 8 - 2 （略）

別添 9 ・ 別添 10 （略）

別添 11 動物用医薬品の添付文書の記載要領  
(別に記載)

別添様式 8 - 1 ・ 別添様式 8 - 2 （略）

別添 9 ・ 別添 10 （略）

[新設]