

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	改正前
<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 style="text-align: center;">目次</p> <p>1～8-1 (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 (1)～(7) (略) (8) <u>微生物学的一日摂取許容量</u> (ADI) 設定の一般的アプローチ (VICH GL36R) (9) <u>急性参照用量</u> (ARFD) 設定の一般的アプローチ (VICH GL54)</p> <p>9-2～21-2 (略)</p> <p>1～2-2 (略)</p> <p>2-3 不純物：新動物用医薬品、有効成分及び添加物中の残留溶媒 (VICH GL18R) (1)・(2) (略) (3) 一般原則 ア リスクアセスメントによる残留溶媒の分類 “<u>耐受一日摂取量</u>、tolerable daily intake (TDI) という用語は国際化学物質安全性計画 (IPCS) において毒性化学物質のばく露限度値を表すために用いられており、また “<u>一日摂取許容量</u>、acceptable daily intake (ADI) は、世界保健機関 (WHO) 及び他の各国及び国際的な保健担当部局並びに関連団体などによって用いられている。新しい用語である “<u>一日ばく露許容量</u>、permitted daily exposure (PDE) は、同じ物質であるにもかかわらずADI 値が異なるというような混乱を避けるため、本ガイドラインにおいて残留溶媒の医薬上の摂取許容量を表現するものとして定義されている。</p> <p>(中略)</p> <p>(4)・(5) (略)</p> <p>付属書1～付属書3 (略)</p> <p>3 (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 style="text-align: center;">目次</p> <p>1～9 (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 (1)～(7) (略) (8) <u>微生物学的一日許容摂取量</u> (ADI) 設定の一般的アプローチ (VICH GL36)</p> <p>[新設]</p> <p>9-2～21-2 (略)</p> <p>1～2-2 (略)</p> <p>2-3 不純物：新動物用医薬品、有効成分及び添加物中の残留溶媒 (VICH GL18R) (1)・(2) (略) (3) 一般原則 ア リスクアセスメントによる残留溶媒の分類 “<u>耐受一日摂取量</u>、tolerable daily intake (TDI) という用語は国際化学物質安全性計画 (IPCS) において毒性化学物質のばく露限度値を表すために用いられており、また “<u>一日許容摂取量</u>、acceptable daily intake (ADI) は、世界保健機関 (WHO) 及び他の各国及び国際的な保健担当部局並びに関連団体などによって用いられている。新しい用語である “<u>一日ばく露許容量</u>、permitted daily exposure (PDE) は、同じ物質であるにもかかわらずADI 値が異なるというような混乱を避けるため、本ガイドラインにおいて残留溶媒の医薬上の摂取許容量を表現するものとして定義されている。</p> <p>(中略)</p> <p>(4)・(5) (略)</p> <p>付属書1～付属書3 (略)</p> <p>3 (略)</p>

4 食用動物に使用する新動物用医薬品の承認に必要となる抗菌剤耐性に関する承認前試験指針 (VICH GL27)

(中略)

本指針の中には病原体負荷試験、環境毒性試験、危険度評価の過程及び一日摂取許容量 (ADI) の確立及び抗菌剤残留問題を含めていない。

(中略)

5～9 (略)

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

(1) 試験への一般的アプローチ (VICH GL33)

ア 緒言

(ア) (略)

(イ) 背景

(中略)

ヒトの食品の安全性を評価する目的で行う試験の適切さは、ヒトにおける有害作用を予見する能力によって決まる。簡潔で適切な試験の選択が主要な懸念であり、広範囲な歴史的データの考察と広く受け入れられているプロトコルを再調査した後で、最少数の試験を基に要件は選定された。潜在的有害作用を識別する機会を増加させるため、この試験のアプローチにはげっ歯類と非げっ歯類モデルの両方が含まれている。ヒト腸内細菌叢に及ぼす影響試験のような追加試験は、化合物に特異的なエンドポイントの評価するのに使えるかもしれない。試験のアプローチは、有害作用をもたらす用量及びNOAEL として識別される用量を明らかにすることを意図している。NOAEL は、ヒトが生涯にわたって安全に摂取できる1日用量を表しているヒトの一日摂取許容量 (acceptable daily intake ; ADI) の設定に用いられる。

(ウ) (略)

イ (略)

(2) 反復投与 (90 日) 毒性試験 (VICH GL31)

ア 緒言

(ア) (略)

(イ) 背景と適用範囲

このガイドラインは、ヒト食品中残留動物用医薬品の一日摂取許容量 (acceptable daily intake ; ADI) の決定に必要な安全性データの相互受け入れを促進するために作成した一連のガイドラインの一つである。このガイドラインは、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けるヒト食品中動物用医薬品を評価するための現行の方法を考慮して作成された。

4 食用動物に使用する新動物用医薬品の承認に必要となる抗菌剤耐性に関する承認前試験指針 (VICH GL27)

(中略)

本指針の中には病原体負荷試験、環境毒性試験、危険度評価の過程及び一日許容摂取量 (ADI) の確立及び抗菌剤残留問題を含めていない。

(中略)

5～9 (略)

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

(1) 試験への一般的アプローチ (VICH GL33)

ア 緒言

(ア) (略)

(イ) 背景

(中略)

ヒトの食品の安全性を評価する目的で行う試験の適切さは、ヒトにおける有害作用を予見する能力によって決まる。簡潔で適切な試験の選択が主要な懸念であり、広範囲な歴史的データの考察と広く受け入れられているプロトコルを再調査した後で、最少数の試験を基に要件は選定された。潜在的有害作用を識別する機会を増加させるため、この試験のアプローチにはげっ歯類と非げっ歯類モデルの両方が含まれている。ヒト腸内細菌叢に及ぼす影響試験のような追加試験は、化合物に特異的なエンドポイントの評価するのに使えるかもしれない。試験のアプローチは、有害作用をもたらす用量及びNOAEL として識別される用量を明らかにすることを意図している。NOAEL は、ヒトが生涯にわたって安全に摂取できる1日用量を表しているヒトの一日許容摂取量 (acceptable daily intake ; ADI) の設定に用いられる。

(ウ) (略)

イ (略)

(2) 反復投与 (90 日) 毒性試験 (VICH GL31)

ア 緒言

(ア) (略)

(イ) 背景と適用範囲

このガイドラインは、ヒト食品中残留動物用医薬品の一日許容摂取量 (acceptable daily intake ; ADI) の決定に必要な安全性データの相互受け入れを促進するために作成した一連のガイドラインの一つである。このガイドラインは、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けるヒト食品中動物用医薬品を評価するための現行の方法を考慮して作成された。

(中略)

イ (略)

(3) 反復投与 (慢性) 毒性試験 (VICH GL37)

ア 緒言

(ア) (略)

(イ) 背景と適用範囲

このガイドラインは、ヒト食品中残留動物用医薬品の一日摂取許容量 (ADI) の決定に必要な安全性データの相互受け入れを促進するために作成した一連のガイドラインの一つである。このガイドラインは、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けるヒト食品中残留動物用医薬品を評価する現行の方法を考慮して作成された。また、亜慢性及び慢性毒性試験から得られるデータも考慮した。

(中略)

イ・ウ (略)

(4) 生殖毒性試験 (VICH GL22)

ア 緒言

(ア) (略)

(イ) 背景

(中略)

このガイドラインは、関連規制当局によってヒト食品中残留動物用医薬品の一日摂取許容量 (ADI) の決定に必要とされる安全性データの相互受け入れを促進するために作成される一連のガイドラインの一つである。このガイドラインは、「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」の「(1) 試験への一般的アプローチ」(VICH GL33) と一緒に読むべきである。このガイドラインは、ヒトに使用する医薬品のための既存の ICH ガイドライン “Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products” とその追加である “Toxicity to Male Fertility”、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ヒト食品中残留動物用医薬品を評価する現行の方法を考慮して作成した。

(中略)

イ (略)

(5) 発生毒性試験 (VICH GL32)

ア 緒言

(ア) (略)

(イ) 背景

(中略)

このガイドラインは、ヒト食品中残留動物用医薬品の一日摂取許容量

(中略)

イ (略)

(3) 反復投与 (慢性) 毒性試験 (VICH GL37)

ア 緒言

(ア) (略)

(イ) 背景と適用範囲

このガイドラインは、ヒト食品中残留動物用医薬品の一日許容摂取量 (ADI) の決定に必要な安全性データの相互受け入れを促進するために作成した一連のガイドラインの一つである。このガイドラインは、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けるヒト食品中残留動物用医薬品を評価する現行の方法を考慮して作成された。また、亜慢性及び慢性毒性試験から得られるデータも考慮した。

(中略)

イ・ウ (略)

(4) 生殖毒性試験 (VICH GL22)

ア 緒言

(ア) (略)

(イ) 背景

(中略)

このガイドラインは、関連規制当局によってヒト食品中残留動物用医薬品の一日許容摂取量 (ADI) の決定に必要とされる安全性データの相互受け入れを促進するために作成される一連のガイドラインの一つである。このガイドラインは、「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」の「(1) 試験への一般的アプローチ」(VICH GL33) と一緒に読むべきである。このガイドラインは、ヒトに使用する医薬品のための既存の ICH ガイドライン “Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products” とその追加である “Toxicity to Male Fertility”、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ヒト食品中残留動物用医薬品を評価する現行の方法を考慮して作成した。

(中略)

イ (略)

(5) 発生毒性試験 (VICH GL32)

ア 緒言

(ア) (略)

(イ) 背景

(中略)

このガイドラインは、ヒト食品中残留動物用医薬品の一日許容摂取量

(acceptable daily intake ; ADI) を決定するのに必要な安全性データの相互受け入れを促進するために作成される一連のガイドラインの一つである。このガイドラインは、「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」の「(1) 試験への一般的アプローチ」(VICH GL33) と合わせて読むべきである。このガイドラインは、ヒト医薬品の既存のICHガイドライン “Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products” 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ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性評価の現行の方法を考慮して作成した。

(中略)

イ (略)

(6) 遺伝毒性試験 (VICH GL23R)

ア 緒言

(ア) 目的

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勧告される。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、一日摂取許容量 (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。

(中略)

イ～キ (略)

(8) 微生物学的一日摂取許容量 (ADI) 設定の一般的アプローチ (VICH GL36R)

ア 緒言

(ア) 目的

ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を確立するために、様々な毒性学的評価が行われる。動物用抗菌剤について調べる必要のある課題として、ヒト腸内菌叢に対する残留物の安全性がある。このガイドラインの目的は、a) 微生物学的一日摂取許容量 (ADI) 設定の必要性を決定するステップを概説すること、b) 健康上の懸念に対するエンドポイントを決定するための有害な影響が観察されない濃度 (NOAEC ; non-observable adverse effect concentration、無毒性濃度) と有害な影響が観察されないレベル (NOAEL ; no-observable adverse effect level 無毒性量) を決める試験系と方法を勧告すること、及びc) 微生物学的ADIを決定する手順を勧告することで

(acceptable daily intake ; ADI) を決定するのに必要な安全性データの相互受け入れを促進するために作成される一連のガイドラインの一つである。このガイドラインは、「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」の「(1) 試験への一般的アプローチ」(VICH GL33) と合わせて読むべきである。このガイドラインは、ヒト医薬品の既存のICHガイドライン “Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products” 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ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性評価の現行の方法を考慮して作成した。

(中略)

イ (略)

(6) 遺伝毒性試験 (VICH GL23R)

ア 緒言

(ア) 目的

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勧告される。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。

(中略)

イ～キ (略)

(8) 微生物学的一日許容摂取量 (ADI) 設定の一般的アプローチ (VICH GL36)

ア 緒言

(ア) 目的

ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を確立するために、様々な毒性学的評価が行われる。動物用抗菌剤について調べる必要のある課題として、ヒト腸内菌叢に対する残留物の安全性がある。このガイドラインの目的は、a) 微生物学的一日許容摂取量 (ADI) 設定の必要性を決定するステップを概説すること、b) 健康上の懸念に対するエンドポイントを決定するための有害な影響が観察されない濃度 (NOAEC ; non-observable adverse effect concentration、無毒性濃度) と有害な影響が観察されないレベル (NOAEL ; no-observable adverse effect level 無毒性量) を決める試験系と方法を勧告すること、及びc) 微生物学的ADIを決定する手順を勧告することで

ある。別の試験が有用かもしれないことも認められる。勧告する試験から得られた経験によって、いずれこのガイドラインとその勧告が変更されることがある。

(中略)

イ (略)
ウ 用語集

この用語集には本文だけでなく付記中の用語を含む。

一日摂取許容量[Acceptable Daily Intake] (ADI) : 健康に対して感知できるリスクなしに、生涯にわたって毎日摂取できる物質の量の推定値で、体重ベースとして表す。

(中略)

エ (略)

付記A～付記D (略)

(9) 急性参照用量 (ARfD) 設定の一般的アプローチ (VICH GL54)

ア 緒言

(ア) 目的

本ガイドラインは、残留動物用医薬品の急性参照用量 (ARfD) の設定に有用なデータの性質と種類、そのようなデータを得るための試験及びこれらのデータからどのようにARfDを算出するのかについて述べている。

(イ) 背景

ヒト食品中の残留動物用医薬品の安全性は、最も一般的には、無毒性量 (NOEL) ¹ 設定のための実験動物を用いた毒性試験の結果に適切な安全係数又は不確実係数 (UF(s)) ² を適用して決定されるADIによって示されている。通常µg又はmg/kg体重/日の単位で表現されるADIは、一生涯にわたり摂取しても摂取者の健康に有害作用がないと思われる一日の摂取量として定義される (用語集参照)。

残留動物用医薬品の中には、一回の食事でヒトに有害作用を生じる可能性のあるものがあることが認識されてきた。ADIは、このような一回の食事や一日の暴露により急性の有害作用を引き起こす濃度を規定するのに適切な数値ではない。ARfDを設定することは、この問題に対する適切な手法である。

ARfDアプローチは、農薬及び動物用医薬品を含むその他の化学物質の使用により、食品を大量に摂取する人々が急性又は短期間に暴露された結果として有害作用を引き起こすほどの高濃度でそれらの物質が食品中に残留する場合の指標となる値を定めるために開発されてきた。このことは、食品中の残留物への慢性的又は長期間の暴露の結果として生じる潜在的な有害事象に対応するために設定されているADIとは対照的である。

ある。別の試験が有用かもしれないことも認められる。勧告する試験から得られた経験によって、いずれこのガイドラインとその勧告が変更されることがある。

(中略)

イ (略)
ウ 用語集

この用語集には本文だけでなく付記中の用語を含む。

一日許容摂取量[Acceptable Daily Intake] (ADI) : 健康に対して感知できるリスクなしに、生涯にわたって毎日摂取できる物質の量の推定値で、体重ベースとして表す。

(中略)

エ (略)

付記A～付記D (略)

[新設]

ARFDアプローチを記載している様々な刊行物がある。2005年、国際連合食糧農業機関 (FAO) /世界保健機構 (WHO) 合同残留農薬専門家会議 (JMPR) の委員らは、農薬の急性健康リスク評価のために、ARFDの手法に関する文書を公表した (Solecki et al., 2005)。経済開発協力機構 (OECD) は、主に農薬、殺生物剤及び動物用医薬品のために、ガイダンス第124号、「ARFDの導出のためのガイダンス」をまとめた (IOMC, 2010)。OECDガイダンス第124号には、利用可能なデータを最大限に使用し、ARFDの導出に特化した試験の必要性を最小限にすることを目的とした段階的設定方法が記載されている。この手法は、動物用医薬品の開発における動物の使用を最小限にしようとする3-Rsの原則 (Replacement (代替法の利用)、Refinement (苦痛の軽減)、Reduction (使用数の削減)) とも合致している。さらに、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) は、「ある種の物質・・・例えば、一部の金属、マイコトキシン又は残留動物用医薬品が急性のリスクを示す可能性があり、言い換えれば、ADIやTDI³を超えるレベルで短期間に摂取することにより、急性の健康影響を及ぼす懸念がある。」と述べている。JECFAでは、「JMPRにより作成されたガイダンス及びその経験に基づき設定すること・・・ARFD設定の必要性は、事例ごとに検討されるべきであり、その毒性プロファイル、その発生や摂取パターンに基づき、その物質が24時間以内の暴露により急性の健康リスクを引き起こしそうな場合には、考慮されるべきである。」旨が同意された (JECFA, 2005)。さらに、JECFA及びJMPRは、動物用医薬品が投与された動物の可食部位における残留動物用医薬品の許容濃度を設定するために用いる最大残留限度値 (MRL)、トレランス (tolerance) 並びに各国又は地域で決めているその他の基準へのARFDの適用について述べている国際化学物質安全計画 (IPCS) の環境保健クライテリア (EHC) 240の作成に貢献した (IPCS, 2009)。2016年には、JECFAは、動物用医薬品におけるARFDの使用と解説についてのモノグラフ作成者に向けたガイダンス案を公表した。この文書はまだ作成中である。

(ウ) 本ガイドラインの適用範囲

本ガイドラインは、ARFDの設定に有用なデータの性質及び種類、そのようなデータを作成するための試験並びにこれらデータからARFDを算出する方法について利用できる。本ガイドラインは、毒性学的及び薬理学的エンドポイントのみの利用に限定して残留動物用医薬品に関する特別な考察を提供しており、農薬、汚染物質及び動物用医薬品以外の化学物質へのヒトの暴露に対するARFDの利用及び導出に関する既存のガイドライン及びガイダンスとは対照的である。本ガイドラインは、動物用医薬品の承認のための国際的に調和された技術的な要件をARFDについて提供する。ARFDの導出のための詳細なガイダンスは、OECDガイダンス第124号 (IOMC, 2010) にあ

る。

このガイドラインは、非常に広義な用語を除いて、以下については取り扱わない。

- ・ 国又は地域の行政当局の懸案事項に対応するためにARfDを適用できる場合又はできない場合
- ・ ARfDの決定につながり得る特殊な薬理的及び毒性学的な有害事象の評価
- ・ MRL、トレランス又は食品中の残留動物用医薬品の許容濃度を精緻化する際に使用される各国及び地域のその他の手段の設定において、ARfDと合わせて使用するヒトの食品暴露の適切なデータ
- ・ 急性のヒト健康リスク評価のための暴露の計算法の精緻化
- ・ 経口以外の動物用医薬品のヒトへの暴露経路

抗菌性の動物用医薬品の残留物の急性的なヒトへの暴露後に、ヒトの腸内細菌叢に急性的な影響を及ぼす可能性についての国際的な取り組みについては認識しているが、本ガイドラインは現時点では毒性学的なARfDについての調和したアプローチを提供するのみである。

最後に、このガイドラインは、急性毒性に関するヒト食品中の残留物の安全性を確立するために実施可能な試験を限定することを求めるものではない。また、それらのデータがなぜ必要でないかについての科学的根拠に基づく理由も含めて、安全性を同等に保証できる代替アプローチの可能性を排除するものではない。

イ ARfDのガイダンス

(ア) 段階的手法

急性の薬理作用及び毒性のエンドポイントを検討し、試験を計画する前に、3-Rsの原則に注意して熟慮すべきである。したがって急性毒性試験を実施する前に以下の段階的アプローチを推奨する。付記1のフローチャートも参照すること。

ステップ1 急性エンドポイント（投薬の最初の24時間に起因する）を設定する目的で適切に処理されているかどうかについて、反復投与毒性試験のデータを含む既存の薬理的及び毒性学的データ並びに情報を評価する。

ステップ2 追加の急性毒性情報が必要な場合は、例えば、計画された標準的毒性試験における急性エンドポイントに関連した観察／検査を統合することにより、3-Rsの原則を考慮すべきである。

ステップ3 ステップ1及びステップ2により急性エンドポイントについての適切な情報が得られない場合には、特別に設計された新たな毒性試験を検討することができる。

(イ) ARfD設定のための情報及び試験

最初に考慮すべきことは、動物用医薬品の物理的、化学的、薬理的及び毒性学的特質についての既存のデータや情報の検討である。この情報は、VICH GL33のとおりヒトの食品安全を担保するために提出されたデータ又は査読を受けた公表文献から得られる。加えて、安全性を担保するためにVICH GL33に従って実施された試験により、ARfDの設定を裏付ける急性毒性のエンドポイントの評価のために有用な情報を得られるかもしれない。化学物質特有のARfDの導出において、特定の動物用医薬品に関する全てのデータを考慮することが推奨される。

a 従来の反復投与毒性試験の利用

急性毒性の可能性に関する情報を評価する場合には、以下の事項が考慮すべき重要な点である。

- ・ 相反するデータがない場合、反復投与毒性試験において観察される急性の有害な薬理的及び毒性学的作用に関連する全ての所見は、ARfD設定において価値がある可能性がある。
- ・ 反復投与毒性試験の開始時点における観察や検査に特に重点を置くべきである。

標準的な毒性試験において、可能性のある急性毒性のエンドポイントの例として、OECDガイダンス第124号（段落36～59参照）及びEHC240（5.2.9.5参照）の記載がある。エンドポイントには、臨床所見はもちろん血液毒性、免疫毒性、神経毒性、肝毒性、腎毒性、発生への影響、生殖への影響、薬理的な影響及び消化器官への直接的な影響が含まれるが、それらに限定されるものではない。試験への使用動物数を減らす目標をふまえつつ、場合によっては、試験の本来の目的について譲歩することなくARfDの評価のためにより有用な情報が得られるよう標準的な毒性試験の計画を修正することは可能であると考えられる。例えば、動物用医薬品が急性の血液学的変化を引き起こしうると予想される場合において、このエンドポイントが単回又は数回の投薬後に起こるかどうかを評価するために、ラットの反復経口投与毒性試験の計画を、投薬の初日から2週目まで対照動物及び投薬動物から採血するというサテライト群を含むように変更することが可能である。もし、高用量群で何の影響も観察されない場合は、採取した検体をそれ以上評価する必要はない。さらに、この例では、起こりうる急性毒性の下限がその試験の高用量に基づいて設定されるかもしれない。EHC240に示されているエンドポイントに加えて、試験開始時に観察される有害作用も考慮すべきである。

既存の試験計画の修正の前に、想定される作用機序（MOA）を含む動物用医薬品の物理的、化学的、薬理的及び毒性学的性質に関する既知の

データと情報が考慮されるべきである。ARfDの評価に適切な投与は急性の投与（単回投与又は一日以内の投与）になると想定される一方、影響の測定時期はその動物用医薬品の利用可能な薬物動態学及び薬力学の理解に基づくべきである。特に、急性毒性の可能性を明らかにするには、反復投与毒性試験の開始時における観察及び検査に重点を置くべきである。これまでのガイダンス文書に記載されている以外の急性毒性評価のために選択されたエンドポイントを含めることは、個別に検討すべきである。

投与量の選択、動物数及びサテライト群の使用についての考慮が必要である。反復投与毒性試験プロトコールにおける高用量群は、ヒトへの急性暴露に関する懸念と関連しており、ARfD設定の情報となり得る。OECDガイダンス第124号の付記2に記載されている試験デザインの要素を既存の反復投与毒性試験に組み入れることは、可能である。投与量の選択は、ARfDの導出のために出発点（POD）を決定するときにも重要である。ヒトの食品の安全性に関する適切なエンドポイントのうち、最も適切な種の最も鋭敏なエンドポイントのPODを使用すべきである。

b 急性試験

場合によっては、ARfDを決定するために適切なPODが既存の情報から得られないことがある。慢性毒性に関する試験によっては、適切なARfDの設定を可能とするための頑健な情報を得ることができないかもしれない。そのような場合、目的とする動物用医薬品のARfD設定のために特別に設計された単回暴露試験が必要かもしれない。全ての場合において、ARfDを設定するための特別な急性影響試験の設計には、利用可能な物理的、化学的、薬理的及び毒性学的情報の全てを考慮することが推奨され、また、関連する（特に薬理活性物質についての）MOAも考慮すべきである。

単回暴露試験を実施するための特別なガイダンスは、OECDガイダンス第124号の付記2に示されている。

(ウ) ARfDの導出方法

ARfDの導出の基本的なアプローチは、懸念のある薬理的又は毒性学的エンドポイントの適切なPOD又は閾値の特定に基づく。これは、一般的に、NOAEL又はベンチマークドーズ信頼限界下限値（BMDL）として特定される。ARfDは、このPODを適切なUF(s)で除して求められる。ARfDは、一人当たり又は体重当たりの物質の量として表される（例：mg/ヒト又はmg/kg体重）。

$$\text{ARfD} = \frac{\text{POD}}{\text{UF}}$$

ただし、PODは、薬理的影響又は毒性学的影響が懸念される出発点の値

又は閾値である（用語集参照）。

UFは、不確実係数、安全係数、動物の個体差、種間の外挿、データの質、影響の重篤度等のような一般的に考慮される一連の係数である（用語集参照）。化学物質特有の評価係数のような適切な不確実係数の選定に関しては、OECDガイダンス第124号（IOMC, 2010）の適切なARfD導出のための段階的導出アプローチのステップ1において、更に推奨されている。

不確実係数の検討にはOECDガイダンス第124号（21ページ参照）及びEHC240（5.2.3参照）を考慮すべきである。種差及びヒトの個体差に対する適切なUFsの選定は、利用可能なデータに基づいて検討されるべきである。化学物質の毒性動態学／毒性力学における差を定量的に考慮し、種差として10倍及びヒトの個体差として10倍をデフォルト値として使用できる。一つ以上の特定の変動要因に基づく化学物質特有のUFsが利用可能な場合は、種差及びヒトの個体差のための副因子を調整するために、デフォルト値と置き換えることができる。もし化学物質特有の毒性動態学及び毒性力学的データがUFsに基づくデータの正当性を十分に証明できないならば、不確実性の減少又は増加を示しうる全ての情報（例えば、密接に関連する化合物の定量的構造活性相関（QSAR）又はMOA）を考慮する必要がある。

ARfDが毒性学的／薬理学的エンドポイントに基づき決定可能な場合、そのARfDは、公衆衛生保護のため最も適切なエンドポイントに基づくべきである。

ウ 用語集

本ガイドラインにおいては、次の定義を適用する。

3-Rs [3-Rs]：代替法の利用（Replacement）、苦痛の軽減（Refinement）、使用数の削減（Reduction）。VICHでは、科学的な基準を維持しながら、実験動物の使用を削減し、苦痛を軽減し又は代替法を利用する（3-Rs）アプローチをコミット（commit）している。3-Rsの原則が初めて紹介されたのは、Russell及びBurchの1959年の書籍 'The principles of humane experimental technique' である。

ADI [Acceptable Daily Intake]：一日摂取許容量（ADI）は、摂取者の健康に有害影響や障害をきたすことなく一生涯毎日摂取できると思われる量である。ADIは、通常、薬物の毒性学的、微生物学的あるいは薬理学的性質に基づいて設定される。ADIは、通常、その物質の $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日又は mg/kg 体重/日として示される。

ARfD [Acute Reference Dose]：急性参照用量。摂取者の健康に有害作用や障害をきたすことなく、24時間以内に摂取することができる体重当たりの残留物の推定量。

BMD [Benchmark Dose]：ベンチマークドーズ。通常、健康への影響が1-10

％の範囲にある特定の低い反応頻度と関連する物質の用量又は特定の測定値や生物学的反応の変化と関連する用量。ベンチマークドーズソフトウェア (BMSD) (US Environmental Protection Agency, 2015) とPROAST (National Institute for public Health and the Environment (RIVM), 2014) を参照。

BMDL [Benchmark Dose Lower Confidence Limit] : ベンチマークドーズ信頼限界下限値。適切なエンドポイントの利用可能なデータを当てはめた線から外挿した95%片側信頼区間の下限値に基づき定義された適切かつ低く測定可能な反応を示す用量。

EHC [Environmental Health Criteria] : 環境保健クライテリア。物理的作用物質及び生物学的作用物質と同様に、動物用医薬品を含む化学物質及び化学物質の組合せによるヒトの健康及び環境への影響に関する国際的評価を示したIPCS (International Program on Chemical Safety) の文書。

IPCS [International Program on Chemical Safety] : 国際化学物質安全性計画。世界保健機構、国際労働機関及び国際連合環境計画の共同プログラム。

MOA [Mode of Action] : 作用機序。観測された影響をもたらす主要な事象の生物学的に妥当な連なり (シークエンス) であって、頑健な実験観測及びメカニズムのデータにより支持されたもの。作用機序は、観察された影響にとって必須かつ測定可能な細胞学的及び生化学的重要事象を理論的な枠組みの中で説明する。

NOEL [No Observed Effect Level] : 無影響量。ある試験において、何ら作用を示さない最高投与量。

NOAEL [No Observed Adverse Effect Level] : 無毒性量。ある試験において、有害作用を示さない最高投与量。

OECD [Organization for Economic Co-operation and Development] : 経済協力開発機構。OECDは、様々な国の政府と共に、持続可能な経済成長を支え、雇用を促進し、生活水準を向上させ、財政の安定を維持し、他国の経済発展を支援し、国際貿易に寄与する。

POD [Point of Departure] : 出発点。危害要因判定の参照点。一般的には、用量反応曲線において、懸念される毒性学的又は薬理的な影響を示す反応が最初に現れる点。NOEL、NOAEL又はBMDLとして分類されることが多い。

QSAR [Quantitative Structure Activity Relationship] : 定量的構造活性相関。生物活性 (例えば毒性) と1つ以上の分子構造の記述との量的相関であり、活性を予測するために使用される。

サテライト群 [Satellite Groups] : 投与試験計画の全て又は一部に従い処

置された後に主たる実験グループとは異なるエンドポイントのために試験される追加の動物群又は異なる処理が行われる追加の動物群。例えば、処置群毎に少数の動物に限定して、全ての処置を受けたラットをサテライト群として薬物動態学/毒性動態学の測定に使用できる。あるいは、全処置群に単回投与のみを受けたサテライト群を置き、亜急性の反復投与毒性試験における急性影響を検討するために使用してもよい。

UF [Uncertainty Factors] : 不確実係数。典型的なUFsは、動物データのヒトへの外挿（種間変動）、ヒトの個体間の感受性の変動（個体間変動）、データの性質、影響の重篤度又はその他の懸念における不確実性を計算するためにあり、UFを精緻化することを目的として、変動に関する情報源を、例えば毒性動態学、毒性力学、QSAR、MOA及び密接に関連した化合物についての情報といった化学物質特有の情報に置き替えることができる。

注1 : NOEL（無影響量）及びNOAEL（無毒性量）のどちらの用語も歴史的にADIを設定するために使用されている。実際に、NOEL及びNOAELは、この目的で 사용되는場合、類似の意味を持つ。

注2 : 一方の規制当局が「安全係数」という用語を使用し、他の規制当局が「不確実係数」という用語を使用する場合、グループ間（例えば、動物モデルから人へ）とグループ内（例えば、動物から動物へ又は人から人へ）の変動を意味するこれらの用語の適用に一般的な合意が存在する。この文書の目的では、UFsは、安全係数又は不確実係数のいずれかを意味して使用される。

注3 : TDI (tolerable daily intake) 耐容一日摂取量

エ 引用文献

US Environmental Protection Agency (EPA). Benchmark dose software (BMDS) and User's Manual. Available from:

<http://www.epa.gov/NCEA/bmds/index>

European Food Safety Agency (EFSA). Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. The EFSA Journal. 2009. 1150:1-72.

Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC). 2010. OECD Environment Directorate Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology. Series on Testing and Assessment. No. 124. Guidance for the Derivation of an Acute Reference Dose. Env/JM/MONO(2010)15.

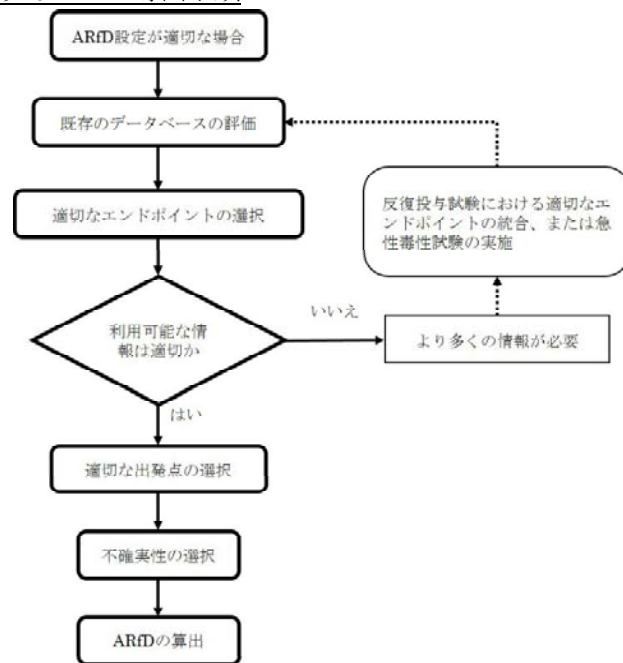
Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Sixty-fourth meeting. Rome, 8-17 February 2005. Summary and Conclusions. Available from: ftp://ftp.fao.org/esn/jecfa/jecfa64_summary.pdf

International Programme on Chemical Safety. 2009. Environmental Health Criteria 240. Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization.

Solecki, R, Davies L, Dellarco V, Dewhurst I, van Raaij M, and Tritscher A. 2005. Guidance on setting of acute reference dose (ARfD) for pesticides. Food and Chemical Toxicology 43:1569-1593.

VICH. 2009. VICH Guideline 33, Safety Studies for Veterinary Drug Residues in Human Food: General Approach to Testing.

付記A 適切なARfDの導出手順



9-2 食用に供する動物を対象としない動物用医薬品のための毒性試験法ガイドライン (以下略)

9-2 食用に供する動物を対象としない動物用医薬品のための毒性試験法ガイドライン (以下略)