

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）の一部改正 新旧対照表

（下線部分は改正部分）

改正後	現 行
<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>1～21 （略）</p> <p>21-1 犬及び猫の皮膚滴下剤の使用者等に対するリスク評価における<u>ばく露量</u>の推定のシナリオと計算式の例示</p> <p>21-2 犬及び猫の皮膚滴下剤の使用者等に対するリスク評価における<u>ばく露量</u>の推定に関する具体的な手順の例示</p> <p>1～9-1 （略）</p> <p>(1)～(7) （略）</p> <p>(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 GL36R2）</p> <p>ア～エ （略）</p> <p>付記A～付記C （略）</p> <p>付記D 微生物が利用可能な経口用量の分画の決定に関する「イ ガイドライン」の項の追補</p> <p>1.・2. （略）</p> <p>3. 試験系の方法論的側面</p> <p>本節では、微生物が利用可能な経口用量の分画を決定する試験の計画及び実施に用いられる試験条件に関する概論を述べる。</p> <p>(1) （略）</p> <p>(2) 糞便パラメータ</p> <p>ア 糞便サンプルの供給元及びサンプル数：</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>1～21 （略）</p> <p>21-1 犬及び猫の皮膚滴下剤の使用者等に対するリスク評価における<u>暴露量</u>の推定のシナリオと計算式の例示</p> <p>21-2 犬及び猫の皮膚滴下剤の使用者等に対するリスク評価における<u>暴露量</u>の推定に関する具体的な手順の例示</p> <p>1～9-1 （略）</p> <p>(1)～(7) （略）</p> <p>(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 GL36R2）</p> <p>ア～エ （略）</p> <p>付記A～付記C （略）</p> <p>付記D 微生物が利用可能な経口用量の分画の決定に関する「イ ガイドライン」の項の追補</p> <p>1.・2. （略）</p> <p>3. 試験系の方法論的側面</p> <p>本節では、微生物が利用可能な経口用量の分画を決定する試験の計画及び実施に用いられる試験条件に関する概論を述べる。</p> <p>(1) （略）</p> <p>(2) 糞便パラメータ</p> <p>ア 糞便サンプルの供給元及びサンプル数：</p>

(ア) 糞便提供者は、健康であり、少なくとも糞便採取前の3ヵ月間は抗菌剤にばく露されたことが知られていないこと(ガイドラインのイの(ウ) 一般的勧告の項参照)。

(イ)・(ウ) (略)

イ～カ (略)

(3)・(4) (略)

4. (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) (略)

(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 (NOAEL) 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ばく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ばく露された結果として有害

(ア) 糞便提供者は、健康であり、少なくとも糞便採取前の3ヵ月間は抗菌剤に曝露されたことが知られていないこと(ガイドラインのイの(ウ) 一般的勧告の項参照)。

(イ)・(ウ) (略)

イ～カ (略)

(3)・(4) (略)

4. (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) (略)

(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 (NOAEL) 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曝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曝露された結果として有害作

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ばく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。

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、ガイドンス第124号、「ARfDの導出のためのガイドンス」をまとめた (IOMC, 2010)。OECDガイドンス第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TDI 3 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ド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

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。

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、ガイドンス第124号、「ARfDの導出のためのガイドンス」をまとめた (IOMC, 2010)。OECDガイドンス第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TDI 3 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ド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時間以内のばく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ばく露に対する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、

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ばく露の適切なデータ
- ・ 急性のヒト健康リスク評価のためのばく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ばく露経路
抗菌性の動物用医薬品の残留物の急性的なヒトへのばく露後に、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) (略)

(イ) ARfD設定のための情報及び試験

(中略)

a 従来の反復投与毒性試験の利用

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) (略)

(イ) ARfD設定のための情報及び試験

(中略)

a 従来の反復投与毒性試験の利用

(中略)

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、ヒトへの急性ばく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係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 急性毒性

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ばく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。

単回ばく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。

(中略)

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係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 急性毒性

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) (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

(中略)

(1) 急性毒性試験、亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

原則として全ての新動物用医薬品について、小動物を用いて試験を実施すること。

ただし、急性毒性試験については、亜急性毒性試験の用量設定試験又は最大耐量（以下「MTD」という。）を明らかにするための用量漸増試験のいずれかの試験から急性毒性に関する情報が得られる場合には、当該試験を当該情報で代替することができる。また、亜急性毒性試験がGLPに基づいて実施されている場合には、当該情報はGLPに基づいた試験によるものでなくても差し支えない。

また、亜急性毒性試験については次の①から③までの全てを、慢性毒性試験については次の①から③までの全てを又は③及び④を満たす場合は、当該試験を省略しても差し支えない。なお、試験を省略した場合は、概要書の当該試験の項に、試験を省略した旨及び省略の妥当性について根拠を含めて記載するものとする。

- ① 「10 動物用医薬品のための安全性試験法ガイドライン」に従って対象動物の安全性試験を実施していること
- ② 使用者が長期間ばく露されるおそれがない場合等当該試験を実施しなくても使用者に対する安全性を十分に評価できること
- ③ 既に毒薬又は劇薬の指定の要否に関する審査が終了

ウ (略)

付記A (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

(中略)

(1) 急性毒性試験、亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

原則として全ての新動物用医薬品について、小動物を用いて試験を実施すること。

ただし、亜急性毒性試験については次の①から③までの全てを、慢性毒性試験については次の①から③までの全てを又は③及び④を満たす場合は、当該試験を省略しても差し支えない。

- ① 「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)」に従って対象動物の安全性試験を実施していること
- ② 使用者が長期間曝露されるおそれがない場合等当該試験を実施しなくても使用者に対する安全性を十分に評価できること
- ③ 既に毒薬又は劇薬の指定の要否に関する審査が終了

している動物用医薬品であること又は既存の文献等の情報から毒薬又は劇薬の指定の要否を判断できること

④ 投与期間が2週間未満であること

ア 試験動物 (略)

イ 試験方法

(ア) 急性毒性試験

①・② (略)

③ 投与経路

原則として、臨床適用経路とする。ただし、剤形が皮膚滴下剤等の、投与された動物を經由して飼い主等が経口的にばく露するリスクが高い剤形の場合には、経口投与についても実施する。なお、臨床適用経路が特殊で動物での実験が不可能な場合には他の適切な経路とする。

また、経口投与は原則として強制経口投与とし、この場合には、通常検体投与前に一定時間動物を絶食させるものとする。

④ 用量段階

用量－反応関係及び概略の致死量(いくつかの異なる用量で観察された動物の生死及び毒性の徴候から判断されるおおよその最小致死量をいう。)を求めに足る用量段階を設定する。なお、通常、投与上限量は2,000mg/kgとするが、MTD、投与可能な最大用量(MFD)、ばく露の飽和が起ころる量又は平均ばく露量が臨床最高適用量の50倍のばく露量(通常、親化合物又は薬理活性物質のAUCの平均値により算出する。)を投与上限量とすることができる。

⑤～⑦ (略)

(イ)・(ウ) (略)

している動物用医薬品であること

④ 投与期間が2週間未満であること

ア 試験動物 (略)

イ 試験方法

(ア) 急性毒性試験

①・② (略)

③ 投与経路

原則として、経口投与とする。臨床適用経路が非経口の場合には、当該臨床適用経路についても実施する。なお、臨床適用経路が特殊で動物での実験が不可能な場合には他の適切な経路とする。

また、経口投与は原則として強制経口投与とし、この場合には、通常検体投与前に一定時間動物を絶食させるものとする。

④ 用量段階

用量－反応関係及びおおよその50%致死量(LD50)を求めに足る用量段階を設定する。なお、通常、投与上限量は2,000mg/kgとする。

⑤～⑦ (略)

(イ)・(ウ) (略)

(2) 生殖・発生毒性試験

原則として新動物用医薬品について、「(ア) 催奇形性試験」を実施すること。

本試験の成績により必要と考えられる場合又は別に知られている知見等から雌雄動物の生殖能力や分娩など生殖の過程に対して悪影響を及ぼすことが疑われる動物用医薬品については、「(イ) 一世代生殖毒性試験」を実施すること。ただし、使用者等に対するリスクアセスメントの結果、使用者等がばく露するおそれがほとんどない場合で、かつ、繁殖用動物（繁殖に供する雄動物、妊娠の予定がある動物、妊娠の可能性のある動物並びに妊娠中及び授乳中の動物）に使用しない場合には、「(イ) 一世代生殖毒性試験」を省略しても差し支えない。試験を省略した場合には、概要書において試験を省略することの妥当性についてリスクアセスメントの結果を含め記載するとともに、使用上の注意に、繁殖用動物に使用しない旨、その理由等を記載すること。なお、試験を省略する場合には、予め動物医薬品検査所に相談することが望ましい。妊娠前から離乳期までにわたる生殖過程の期間を3区分し、それぞれを投与期間として、「(ア) 妊娠前及び妊娠初期投与試験」、「(イ) 胎仔の器官形成期投与試験」及び「(ウ) 周産期及び授乳期投与試験」を実施することにより、生殖・発生への悪影響を正確に把握できるように配慮した試験法を採用しても差し支えない。

ア・イ (略)

(3)・(4) (略)

10 (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

(2) 生殖・発生毒性試験

原則として新動物用医薬品について、「(ア) 催奇形性試験」を実施すること。

本試験の成績により必要と考えられる場合又は別に知られている知見等から雌雄動物の生殖能力や分娩など生殖の過程に対して悪影響を及ぼすことが疑われる動物用医薬品については、「(イ) 一世代生殖毒性試験」を実施すること。ただし、使用者等に対するリスクアセスメントの結果、使用者等が暴露するおそれがほとんどない場合で、かつ、繁殖用動物（繁殖に供する雄動物、妊娠の予定がある動物、妊娠の可能性のある動物並びに妊娠中及び授乳中の動物）に使用しない場合には、「(イ) 一世代生殖毒性試験」を省略しても差し支えない。試験を省略した場合には、概要書において試験を省略することの妥当性についてリスクアセスメントの結果を含め記載するとともに、使用上の注意に、繁殖用動物に使用しない旨、その理由等を記載すること。なお、試験を省略する場合には、予め動物医薬品検査所に相談することが望ましい。妊娠前から離乳期までにわたる生殖過程の期間を3区分し、それぞれを投与期間として、「(ア) 妊娠前及び妊娠初期投与試験」、「(イ) 胎仔の器官形成期投与試験」及び「(ウ) 周産期及び授乳期投与試験」を実施することにより、生殖・発生への悪影響を正確に把握できるように配慮した試験法を採用しても差し支えない。

ア・イ (略)

(3)・(4) (略)

10 (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)

- (1) (略)
- (2) 安全域試験
(中略)

新しい塩又は新しい剤形の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いて、かつ／又は新しい製品の全身又は局所ばく露（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への全身ばく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～ク (略)

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、薬剤ばく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

全性試験 (VICH GL43)

- (1) (略)
- (2) 安全域試験
(中略)

新しい塩又は新しい剤形の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いて、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への全身暴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～オ (略)

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

意しなければならない。

(ア)～(ウ) (略)

カ 変数

(3) その他の実験室安全性試験の設計

(中略)

ア (略)

イ 経皮投与外用製剤の投与部位安全性試験

(中略)

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、経口ばく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

(中略)

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ない。また、試験間隔期間中を通じた、継続ばく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

しなければならない。

(ア)～(ウ) (略)

キ・ク (略)

(3) その他の実験室安全性試験の設計

(中略)

ア (略)

イ 経皮投与外用製剤の投与部位安全性試験

(中略)

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

(中略)

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ない。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

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。

(中略)

エ (略)

(4) ~ (6) (略)

11~11-1 (略)

11-2 血中濃度を用いた生物学的同等性試験ガイドライン

11-2-1 生物学的同等性：血中濃度を用いた生物学的同等性試験 (VICH GL52)

(1) (略)

(2)

ア~ク (略)

ケ 採血スケジュール

採血スケジュールは、信頼性の高い C_{max} の推定値が得られるように、最高血中濃度到達時間(以下「 T_{max} 」という。)付近で頻回に採取するように設定すべきである。静脈内注射以外の投与経路では、最初の採血時点が C_{max} に相当する時点とならないようにすべきである。採血期間は、信頼性のある薬物ばく露量の推定値が得られるよう設定すべきであり、それは AUC_{0-Last} が $AUC_{0-\infty}$ の最低80%になれば達せられる。消失速度定数(以下「 k_e 」という。)の信頼性の高い推定値及び $AUC_{0-\infty}$ の正確な推定値を得るために、最終対数線形相中に少なくとも3回の採血時点が必要であ

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。

(中略)

エ (略)

(4) ~ (6) (略)

11~11-1 (略)

11-2 血中濃度を用いた生物学的同等性試験ガイドライン

11-2-1 生物学的同等性：血中濃度を用いた生物学的同等性試験 (VICH GL52)

(1) (略)

(2)

ア~ク (略)

ケ 採血スケジュール

採血スケジュールは、信頼性の高い C_{max} の推定値が得られるように、最高血中濃度到達時間(以下「 T_{max} 」という。)付近で頻回に採取するように設定すべきである。静脈内注射以外の投与経路では、最初の採血時点が C_{max} に相当する時点とならないようにすべきである。採血期間は、信頼性のある薬物暴露量の推定値が得られるよう設定すべきであり、それは AUC_{0-Last} が $AUC_{0-\infty}$ の最低80%になれば達せられる。消失速度定数(以下「 k_e 」という。)の信頼性の高い推定値及び $AUC_{0-\infty}$ の正確な推定値を得るために、最終対数線形相中に少なくとも3回の採血時点が必要であ

る。

最終消失相の半減期が長いAPIでは、採血期間中に吸収相が終了していれば、BEは (C_{max} に加えて) 総全身ばく露の80%未満のAUC値に基づいて判断してもよい。

(中略)

コ～ス (略)

(3) (略)

(4) 用語集

(中略)

- ・ 血中薬物濃度－時間曲線下面積 (area under the curve (AUC))

薬物の血漿中濃度対時間曲線下面積のことであり、薬物のばく露量の目安となる。これには、異なる数種類のAUCの推定値が含まれる。

(中略)

14-2 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：実験動物による比較代謝試験 (VICH GL47)

(1) 緒言

ア 目的

本指針の目的は、実験動物が産生する動物用医薬品の代謝物を特定するため、国際的に調和された推奨試験手順を提供することである。比較代謝試験の目的は、食用動物由来産物中の残留物として人がばく露される代謝物に、毒性学的試験で用いられる実験動物がばく露されていたかを確定するために、毒性学的試験に用いられる実

る。

最終消失相の半減期が長いAPIでは、採血期間中に吸収相が終了していれば、BEは (C_{max} に加えて) 総全身暴露の80%未満のAUC値に基づいて判断してもよい。

(中略)

コ～ス (略)

(3) (略)

(4) 用語集

(中略)

- ・ 血中薬物濃度－時間曲線下面積 (area under the curve (AUC))

薬物の血漿中濃度対時間曲線下面積のことであり、薬物の暴露量の目安となる。これには、異なる数種類のAUCの推定値が含まれる。

(中略)

11-2-2～14-1 (略)

14-2 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：実験動物による比較代謝試験 (VICH GL47)

(1) 緒言

ア 目的

本指針の目的は、実験動物が産生する動物用医薬品の代謝物を特定するため、国際的に調和された推奨試験手順を提供することである。比較代謝試験の目的は、食用動物由来産物中の残留物として人が暴露される代謝物に、毒性学的試験で用いられる実験動物が暴露されていたかを確定するために、毒性学的試験に用いられる実

験動物の代謝物と食用動物の可食組織中の動物用医薬品の残留物を比較することである。

(2) 指針

ア 目的

動物用医薬品の残留に関する食品の安全性評価により、投薬された食用動物に由来する食品を人が摂取しても安全であることを担保する必要がある。データ収集過程の一つとして、動物用医薬品の毒性学的試験において、実験動物が自己ばく露される代謝物を特定するための試験を実施する。本試験の目的は、対象となる食用動物の組織から人が摂取する代謝物が、毒性学的試験に用いられる実験動物の代謝で産生されるかを明らかにすることである。実験動物が食用動物と本質的に同様な代謝物を産生するのであれば、実験動物は、投薬した食用動物由来の組織から人がばく露されるのと同じ代謝物に自己ばく露されていたことになる。

食用動物と本質的に同様な代謝物に実験動物が自己ばく露されていれば、通常、毒性学的試験において代謝物の安全性が適切に評価された根拠となる。

イ 適用範囲

(中略)

投薬された食用動物の組織から人が摂取する残留物の個々の主代謝物を実験動物が産生している場合、通常、自己ばく露が十分に証明される。この場合、実験動物の代謝物に関する定性的情報を報告するものとする。実験動物の尿、体液又は組織中に認められる代謝物の定量は、通常、比較代謝試験の目的ではない。食用動物で残留物として見出される主要代謝物については、実験動物で同

動物の代謝物と食用動物の可食組織中の動物用医薬品の残留物を比較することである。

イ (略)

(2) 指針

ア 目的

動物用医薬品の残留に関する食品の安全性評価により、投薬された食用動物に由来する食品を人が摂取しても安全であることを担保する必要がある。データ収集過程の一つとして、動物用医薬品の毒性学的試験において、実験動物が自己曝露される代謝物を特定するための試験を実施する。本試験の目的は、対象となる食用動物の組織から人が摂取する代謝物が、毒性学的試験に用いられる実験動物の代謝で産生されるかを明らかにすることである。実験動物が食用動物と本質的に同様な代謝物を産生するのであれば、実験動物は、投薬した食用動物由来の組織から人が暴露されるのと同じ代謝物に自己曝露されていたことになる。

食用動物と本質的に同様な代謝物に実験動物が自己暴露されていれば、通常、毒性学的試験において代謝物の安全性が適切に評価された根拠となる。

イ 適用範囲

(中略)

投薬された食用動物の組織から人が摂取する残留物の個々の主代謝物を実験動物が産生している場合、通常、自己暴露が十分に証明される。この場合、実験動物の代謝物に関する定性的情報を報告するものとする。実験動物の尿、体液又は組織中に認められる代謝物の定量は、通常、比較代謝試験の目的ではない。食用動物で残留物として見出される主要代謝物については、実験動物で同

定されなければならない。食用動物では認められず、実験動物で認められる代謝物は、人が摂取する残留代謝物に、実験動物が自己ばく露されることを保証するという目的からみて重要ではない。

(中略)

ウ (略)

(3) (略)

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：残留基準値及び休薬期間確立のための蜂蜜における残留試験 (VICH GL56)

(1) (略)

(2) 指針

ア・イ (略)

ウ 残留試験

(ア)・(イ) (略)

(ウ) モニタリングすべき残留物

蜜蜂用医薬品のMRLの設定／承認において、放射性同位元素標識薬剤を用いた代謝試験又は総残留試験は必要ない。ほとんどの場合、モニタリングの対象となる残留物は、親化合物である。しかし、有効成分の物理化学的性質や他の科学情報は、推定される変化生成物又は分解物の特質を明らかにするのに有用である。データから親薬物の変換又は分解が示唆される場合、別の残留物又は残留物の組み合わせをモニタリングの対象とする必要があるかもしれない。変化又は分解しやすい物質の場合、残留試験を実施する前に、蜂蜜中での

定されなければならない。食用動物では認められず、実験動物で認められる代謝物は、人が摂取する残留代謝物に、実験動物が自己ばく露されることを保証するという目的からみて重要ではない。

(中略)

ウ (略)

(3) (略)

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：残留基準値及び休薬期間確立のための蜂蜜における残留試験 (VICH GL56)

(1) (略)

(2) 指針

ア・イ (略)

ウ 残留試験

(ア)・(イ) (略)

(ウ) モニタリングすべき残留物

蜜蜂用医薬品のMRLの設定／承認において、放射性同位元素標識薬剤を用いた代謝試験又は総残留試験は必要ない。ほとんどの場合、モニタリングの対象となる残留物は、親化合物である。しかし、有効成分の物理化学的性質や他の科学情報は、推定される変化生成物又は分解物の特質を明らかにするのに有用である。データから親薬物の変換又は分解が示唆される場合、別の残留物又は残留物の組み合わせをモニタリングの対象とする必要があるかもしれない。変化又は分解しやすい物質の場合、残留試験を実施する前に、蜂蜜中での

当該物質の安定性（蜂蜜生産中及び採蜜まで）を検討するため、追加の（in vitro）試験が必要である。pH、水分、温度、時間及び紫外線の**ばく露**の条件を変数として試験を行う。選択した条件は、十分に正当化されなければならない。

（エ）蜜蜂及び養蜂条件

健康かつ強い蜂群（（3）用語集の「蜂群の強度」を参照）を使用する。蜜蜂の種／亜種を記録する。施設毎の蜂群（（2）のウの（カ）「試験設計」を参照）の成蜂数を均一とする。施設毎の巣枠数及び養蜂箱の寸法を均一とし、それぞれを識別できるようにする。養蜂箱の構造の適切な説明を記載する。養蜂箱は、蜂児箱1箱で構成し、流蜜期の開始時に、巣枠を入れた継箱を追加する。巣箱毎の巣枠数を記録する。蜂群、養蜂箱及び巣枠は、有効成分の**ばく露歴**がないものを使用する。養蜂家が、通常、蜂群に個々の動物用医薬品を投与する時期の条件に近い場所で試験を行う。

（オ）～（キ） （略）

エ （略）

（3） （略）

14-5～20 （略）

21 犬及び猫の皮膚滴下剤の使用者等に対するリスク評価のガイドライン

（1）緒言

犬及び猫を使用対象とする皮膚滴下剤は、投与された犬及び猫の体表及びその居住環境に持続的に存在することから、当該製剤の使用者、犬及び猫の飼い主及びその家族等

当該物質の安定性（蜂蜜生産中及び採蜜まで）を検討するため、追加の（in vitro）試験が必要である。pH、水分、温度、時間及び紫外線の**暴露**の条件を変数として試験を行う。選択した条件は、十分に正当化されなければならない。

（エ）蜜蜂及び養蜂条件

健康かつ強い蜂群（（3）用語集の「蜂群の強度」を参照）を使用する。蜜蜂の種／亜種を記録する。施設毎の蜂群（（2）のウの（カ）「試験設計」を参照）の成蜂数を均一とする。施設毎の巣枠数及び養蜂箱の寸法を均一とし、それぞれを識別できるようにする。養蜂箱の構造の適切な説明を記載する。養蜂箱は、蜂児箱1箱で構成し、流蜜期の開始時に、巣枠を入れた継箱を追加する。巣箱毎の巣枠数を記録する。蜂群、養蜂箱及び巣枠は、有効成分の**暴露歴**がないものを使用する。養蜂家が、通常、蜂群に個々の動物用医薬品を投与する時期の条件に近い場所で試験を行う。

（オ）～（キ） （略）

エ （略）

（3） （略）

14-5～20 （略）

21 犬及び猫の皮膚滴下剤の使用者等に対するリスク評価のガイドライン

（1）緒言

犬及び猫を使用対象とする皮膚滴下剤は、投与された犬及び猫の体表及びその居住環境に持続的に存在することから、当該製剤の使用者、犬及び猫の飼い主及びその家族等

が長期間当該製剤の成分にばく露される可能性がある。本ガイドラインは、犬及び猫を使用対象とする皮膚滴下剤の製造販売承認申請等の目的で実施される当該製剤の使用者等に対するリスク評価の実施方法等を示したものである。なお、科学的根拠により妥当性が明確に示される場合には、本ガイドライン以外の方法により当該製剤の使用者等に対するリスクを評価することができる。

(2) (略)

(3) 評価の原則

ア 評価は、化学物質について広く行われているリスク評価の手法に基づき実施し、以下の①～③を含む。

① 毒性評価

ハザードの特定（活性成分等）、毒性試験、及び毒性量の推定を要素として含む。

② ばく露評価

使用者等の選定、最悪のケースを想定したばく露のシナリオ、及びばく露量の推定を要素として含む。

③ 毒性量とばく露量の比較によるリスク評価

基本的に以下の式で示すばく露マージン (MOE) の手法を用いるが、科学的妥当性を示すことができれば他の手法を用いることができる。

$$\text{MOE} = \text{推定無毒性量} / \text{推定ばく露量}$$

イ 「使用者等」の定義

使用者等とは、製剤の有効成分等にばく露される可能性のある人である。ばく露評価の中で製剤毎にばく露される可能性が高い人を選定する。

(4) 毒性評価

ア ハザードは製剤の有効成分等とする。

イ 毒性試験は以下の試験を含む。承認申請書に含まれる

が長期間当該製剤の成分に暴露される可能性がある。本ガイドラインは、犬及び猫を使用対象とする皮膚滴下剤の製造販売承認申請等の目的で実施される当該製剤の使用者等に対するリスク評価の実施方法等を示したものである。なお、科学的根拠により妥当性が明確に示される場合には、本ガイドライン以外の方法により当該製剤の使用者等に対するリスクを評価することができる。

(2) (略)

(3) 評価の原則

ア 評価は、化学物質について広く行われているリスク評価の手法に基づき実施し、以下の①～③を含む。

① 毒性評価

ハザードの特定（活性成分等）、毒性試験、及び毒性量の推定を要素として含む。

② 暴露評価

使用者等の選定、最悪のケースを想定した暴露のシナリオ、及び暴露量の推定を要素として含む。

③ 毒性量と暴露量の比較によるリスク評価

基本的に以下の式で示す暴露マージン (MOE) の手法を用いるが、科学的妥当性を示すことができれば他の手法を用いることができる。

$$\text{MOE} = \text{推定無毒性量} / \text{推定暴露量}$$

イ 「使用者等」の定義

使用者等とは、製剤の有効成分等に暴露される可能性のある人である。暴露評価の中で製剤毎に暴露される可能性が高い人を選定する。

(4) 毒性評価

ア ハザードは製剤の有効成分等とする。

イ 毒性試験は以下の試験を含む。承認申請書に含まれる

全ての毒性試験・安全性試験等を利用することができる。
学術文献等の成績も用いることができる。

① 有効成分等：

- ・ 一般毒性：経口毒性（単回投与、反復投与）、経皮毒性
- ・ 特殊毒性：変異原性、生殖・発生毒性、（あれば癌原性）、皮膚感作性など

② 製剤：経皮毒性（単回投与、必要に応じて反復投与）

ウ 毒性量の推定

試験成績・文献等から、有効成分等の推定無毒性量を決定する。推定無毒性量は、必要に応じてばく露経路（急性経口ばく露、急性経皮ばく露、慢性経口ばく露及び慢性経皮ばく露）について設定する。

(5) ばく露評価

ア (略)

イ ばく露のシナリオとパラメーター

- ① ばく露経路としては、以下の経路が考えられる。それぞれについてばく露量が最大と想定されるシナリオ（最悪のケースのシナリオ）を設定することが、適切なリスク評価のためには重要と考えられる（21-1 参照）

(中略)

- ② ばく露のシナリオに含まれるパラメーターとしては、1回投与量、投与頻度、ばく露期間（持続期間）、同時に接触する投与された動物の頭数、投与された動物からの有効成分等の放出量、放出された有効成分等の人への移行率などが想定される。
- ③ 放出量の推定は、投与した動物からの有効成分等の拭き取り試験によって推定できる。根拠を示せば、

全ての毒性試験・安全性試験等を利用することができる。
学術文献の成績も用いることができる。

① 有効成分等：

- ・ 一般毒性：経口毒性（単回投与、反復投与）、経皮毒性
- ・ 特殊毒性：変異原性、生殖・発生毒性、（あれば癌原性）、皮膚感作性など

② 製剤：経皮毒性（単回投与、必要に応じて反復投与）

ウ 毒性量の推定

試験成績・文献等から、有効成分等の推定無毒性量を決定する。推定無毒性量は、必要に応じて暴露経路（急性経口暴露、急性経皮暴露、慢性経口暴露及び慢性経皮暴露）について設定する。

(5) 暴露評価

ア (略)

イ 暴露のシナリオとパラメーター

- ① 暴露経路としては、以下の経路が考えられる。それぞれについて暴露量が最大と想定されるシナリオ（最悪のケースのシナリオ）を設定することが、適切なリスク評価のためには重要と考えられる（21-1 参照）

(中略)

- ② 暴露のシナリオに含まれるパラメーターとしては、1回投与量、投与頻度、暴露期間（持続期間）、同時に接触する投与された動物の頭数、投与された動物からの有効成分等の放出量、放出された有効成分等の人への移行率などが想定される。
- ③ 放出量の推定は、投与した動物からの有効成分等の拭き取り試験によって推定できる。根拠を示せば、

拭き取り試験を実施しないことも可能である。例えば、投与全量を放出したと見なす場合や体外放出がまったくない場合等である。

拭き取り試験は、製剤を申請の「用法及び用量」及び使用上の注意にしたがって対象動物に投与し、経時的に適切な器材を用いて拭き取り、有効成分等を適切な定量法により分析して拭き取り合計量を算出する試験である。最悪のケースを想定して作成されたばく露のシナリオに沿って試験を設定する。

ウ ばく露量の推定

- ① アの使用者等のそれぞれについて、イに基づいてばく露のシナリオ（イの①のA～G）ごと、ばく露期間（急性、慢性）ごとにばく露量を推定する。
- ② さらに、ばく露期間（急性、慢性）ごと、ばく露経路（経口、経皮、吸入）ごとにばく露量を合計する（例えば、慢性の経皮ばく露なら、動物への直接接触によるばく露と環境経由のばく露の和）。（21-2参照）
- ③ ばく露量の推定のシナリオと計算式の例を21-1に示す。

(6) リスク評価

リスク評価は、原則として、ばく露期間及びばく露経路ごとに算出したMOEに基づいて行う。なお、全てのばく露経路のリスクを勘案し、考察を行うべきである。（21-2参照）

ア MOE > 100（毒性試験の成績によっては、100以外の値を用いることが妥当な場合がある）の場合にはリスクは許容できる。

イ MOE ≤ 100の場合には、ばく露量を少なくするような対策（「用法及び用量」の変更又は使用上の注意の追加設定等）を講じてMOEを再計算する。

拭き取り試験を実施しないことも可能である。例えば、投与全量を放出したと見なす場合や体外放出がまったくない場合等である。

拭き取り試験は、製剤を申請の「用法及び用量」及び使用上の注意にしたがって対象動物に投与し、経時的に適切な器材を用いて拭き取り、有効成分等を適切な定量法により分析して拭き取り合計量を算出する試験である。最悪のケースを想定して作成された暴露のシナリオに沿って試験を設定する。

ウ 暴露量の推定

- ① アの使用者等のそれぞれについて、イに基づいて暴露のシナリオ（イの①のA～G）ごと、暴露期間（急性、慢性）ごとに暴露量を推定する。
- ② さらに、暴露期間（急性、慢性）ごと、暴露経路（経口、経皮、吸入）ごとに暴露量を合計する（例えば、慢性の経皮暴露なら、動物への直接接触による暴露と環境経由の暴露の和）。（21-2参照）
- ③ 暴露量の推定のシナリオと計算式の例を21-1に示す。

(6) リスク評価

リスク評価は、原則として、暴露期間及び暴露経路ごとに算出したMOEに基づいて行う。なお、全ての暴露経路のリスクを勘案し、考察を行うべきである。（21-2参照）

ア MOE > 100（毒性試験の成績によっては、100以外の値を用いることが妥当な場合がある）の場合にはリスクは許容できる。

イ MOE ≤ 100の場合には、暴露量を少なくするような対策（「用法及び用量」の変更又は使用上の注意の追加設定等）を講じてMOEを再計算する。

21-1 犬及び猫の皮膚滴下剤の使用者等に対するリスク評価におけるばく露量の推定のシナリオと計算式の例示

21の(5)のイの①に掲げた各シナリオについて、ばく露量の算出に用いるパラメーターとして次の(1)から(6)までを例示する。

(1) ばく露のシナリオA及びB (投与時)

対象：獣医師、ブリーダー、飼い主等

ばく露期間：1日

ばく露経路：A (経皮)、B (吸入)

ばく露量 = $D \times W \times T \times N \div H$

D：体重1kg当たりの用量 (mg/kg)

W：動物の体重 (kg)

T：投与時に人に移行する割合

N：1日の投与頭数

H：ばく露した人の体重 (kg)

(2) ばく露のシナリオC (投与後の動物に直接接触)

対象：獣医師、ブリーダー、トリマー、飼い主、飼い主の子等

ばく露期間：1日～長期間

ばく露経路：経皮

ばく露量 = $D \times W \times R \times T \times N \div H$

D：体重1kg当たりの用量 (mg/kg)

W：動物の体重 (kg)

R：接触による放出割合

T：人皮膚に移行する割合

N：1日当たりの接触頭数

H：ばく露した人の体重 (kg)

(3) ばく露のシナリオD (投与後の動物に接触した子とその指

21-1 犬及び猫の皮膚滴下剤の使用者等に対するリスク評価における暴露量の推定のシナリオと計算式の例示

21の(5)のイの①に掲げた各シナリオについて、暴露量の算出に用いるパラメーターとして次の(1)から(6)までを例示する。

(1) 暴露のシナリオA及びB (投与時)

対象：獣医師、ブリーダー、飼い主等

暴露期間：1日

暴露経路：A (経皮)、B (吸入)

暴露量 = $D \times W \times T \times N \div H$

D：体重1kg当たりの用量 (mg/kg)

W：動物の体重 (kg)

T：投与時に人に移行する割合

N：1日の投与頭数

H：暴露した人の体重 (kg)

(2) 暴露のシナリオC (投与後の動物に直接接触)

対象：獣医師、ブリーダー、トリマー、飼い主、飼い主の子等

暴露期間：1日～長期間

暴露経路：経皮

暴露量 = $D \times W \times R \times T \times N \div H$

D：体重1kg当たりの用量 (mg/kg)

W：動物の体重 (kg)

R：接触による放出割合

T：人皮膚に移行する割合

N：1日当たりの接触頭数

H：暴露した人の体重 (kg)

(3) 暴露のシナリオD (投与後の動物に接触した子とその指

指を舐める)

対象：飼い主の子等

ばく露期間：1日～長期間

ばく露経路：経口

ばく露量 = $D \times W \times R \times T \times M \times N \div H$

D：体重1kg当たりの用量 (mg/kg)

W：動物の体重 (kg)

R：接触による放出割合

T：人皮膚に移行する割合

M：皮膚から口に移行する割合

N：1日当たりの接触頭数

H：ばく露した人の体重 (kg)

(4) ばく露のシナリオE (事故)

対象：飼い主の子等

ばく露期間：1日 (1回)

ばく露経路：経口

ばく露量 = $A \times T \times N \div H$

A：最大容器1個中の全量 (mg)

T：誤摂取により人に移行する割合

N：誤摂取回数

H：ばく露した人の体重 (kg)

(5) ばく露のシナリオF (投与後に環境から)

対象：獣医師、ブリーダー、トリマー、飼い主、飼い主の子等

ばく露期間：1日～長期間

ばく露経路：F 1 (経皮)、F 2 (吸入)

ばく露量 = $D \times W \times R \times T \times N \div H$

D：体重1kg当たりの用量 (mg/kg)

W：動物の体重 (kg)

を舐める)

対象：飼い主の子等

暴露期間：1日～長期間

暴露経路：経口

暴露量 = $D \times W \times R \times T \times M \times N \div H$

D：体重1kg当たりの用量 (mg/kg)

W：動物の体重 (kg)

R：接触による放出割合

T：人皮膚に移行する割合

M：皮膚から口に移行する割合

N：1日当たりの接触頭数

H：暴露した人の体重 (kg)

(4) 暴露のシナリオE (事故)

対象：飼い主の子等

暴露期間：1日 (1回)

暴露経路：経口

暴露量 = $A \times T \times N \div H$

A：最大容器1個中の全量 (mg)

T：誤摂取により人に移行する割合

N：誤摂取回数

H：暴露した人の体重 (kg)

(5) 暴露のシナリオF (投与後に環境から)

対象：獣医師、ブリーダー、トリマー、飼い主、飼い主の子等

暴露期間：1日～長期間

暴露経路：F 1 (経皮)、F 2 (吸入)

暴露量 = $D \times W \times R \times T \times N \div H$

D：体重1kg当たりの用量 (mg/kg)

W：動物の体重 (kg)

R：接触による環境へ放出割合
T：環境から人の皮膚に移行する割合
N：1日当たりの接触頭数
H：ばく露した人の体重 (kg)

(6) ばく露のシナリオG (投与後に環境に移行した医薬品に接触した指を舐める)

対象：飼い主の子等

ばく露期間：1日～長期間

ばく露経路：経口

ばく露量 = $D \times W \times R \times T \times M \times N \div H$

D：体重1kg当たりの用量 (mg/kg)

W：動物の体重 (kg)

R：接触による環境へ放出割合

T：環境から人の皮膚に移行する割合

M：皮膚から口に移行する割合

N：1日当たりの接触頭数

H：ばく露した人の体重 (kg)

21-2 犬及び猫の皮膚滴下剤の使用者等に対するリスク評価におけるばく露量の推定に関する具体的な手順の例示

次の(1)から(3)までの手順で行う。また、全体の流れを図1に示す。

(1) ばく露経路及びばく露期間ごとの推定無毒性量の推定
推定無毒性量は、表1に例示した毒性試験成績に基づいて推定する。なお、試験成績の代わりに文献等を用いることもできる。

表1 (略)

(2) ばく露経路及びばく露時間ごとの合計ばく露量の推定
合計ばく露量の推定方法を表2に例示する。

R：接触による環境へ放出割合
T：環境から人の皮膚に移行する割合
N：1日当たりの接触頭数
H：暴露した人の体重 (kg)

(6) 暴露のシナリオG (投与後に環境に移行した医薬品に接触した指を舐める)

対象：飼い主の子等

暴露期間：1日～長期間

暴露経路：経口

暴露量 = $D \times W \times R \times T \times M \times N \div H$

D：体重1kg当たりの用量 (mg/kg)

W：動物の体重 (kg)

R：接触による環境へ放出割合

T：環境から人の皮膚に移行する割合

M：皮膚から口に移行する割合

N：1日当たりの接触頭数

H：暴露した人の体重 (kg)

21-2 犬及び猫の皮膚滴下剤の使用者等に対するリスク評価における暴露量の推定に関する具体的な手順の例示

次の(1)から(3)までの手順で行う。また、全体の流れを図1に示す。

(1) 暴露経路及び暴露期間ごとの推定無毒性量の推定
推定無毒性量は、表1に例示した毒性試験成績に基づいて推定する。なお、試験成績の代わりに文献等を用いることもできる。

表1 (略)

(2) 暴露経路及び暴露時間ごとの合計暴露量の推定
合計暴露量の推定方法を表2に例示する。

表2 合計ばく露量の推定に用いるシナリオの組み合わせに関する例示

ばく露経路	ばく露期間	ばく露シナリオ*	合計ばく露量
経口	1日	D + G	経口1日ばく露(1)
		E**	経口1日ばく露(2)
経皮	1日	A + C + F 1	経皮1日ばく露
吸入		B + F 2	吸入1日ばく露
経口	長期間	D + G	経口長期ばく露
経皮		D + F 1	経皮長期ばく露
吸入		F 2	吸入長期ばく露

* シナリオは、21-1を参照のこと。

** 事故による誤飲であるため、通常の使用による経口ばく露と分けて計算する。

(3) 各合計ばく露量と推定無毒性量の比較 (MOEの算出)

以下の式に基づいてMOEを算出し、21の(6)に基づいてリスクを評価する。

$$MOE = \text{推定無毒性量} / \text{推定ばく露量}$$

表2 合計暴露量の推定に用いるシナリオの組み合わせに関する例示

暴露経路	暴露期間	暴露シナリオ*	合計暴露量
経口	1日	D + G	経口1日暴露(1)
		E**	経口1日暴露(2)
経皮	1日	A + C + F 1	経皮1日暴露
吸入		B + F 2	吸入1日暴露
経口	長期間	D + G	経口長期暴露
経皮		D + F 1	経皮長期暴露
吸入		F 2	吸入長期暴露

* シナリオは、21-1を参照のこと。

** 事故による誤飲であるため、通常の使用による経口暴露と分けて計算する。

(3) 各合計暴露量と推定無毒性量の比較 (MOEの算出)

以下の式に基づいてMOEを算出し、21の(6)に基づいてリスクを評価する。

$$MOE = \text{推定無毒性量} / \text{推定暴露量}$$

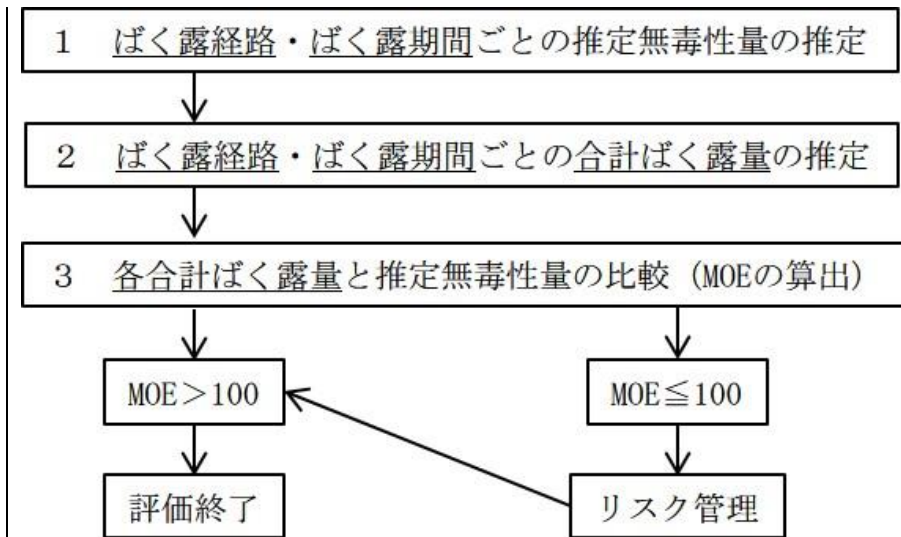


図1 リスク評価の流れ

(以下略)

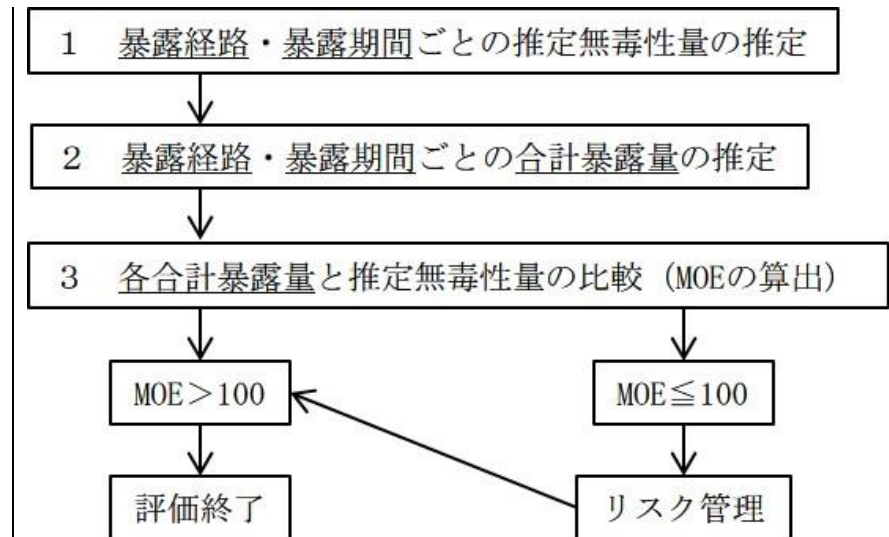


図1 リスク評価の流れ

(以下略)