

「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）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 新旧対照表

（下線部分は改正部分）

改正後	現行
<p>13 駆虫薬有効性評価ガイドライン</p> <p>13-1 駆虫剤の有効性評価基準：一般ガイドライン（VICH GL7）</p> <p>（1）はじめに</p> <p>承認取得のために用意されるデータセットにおいて、異なった資料が要求されることが減ったりなくなったりすることによって、研究開発経費は著しく減少し、製品の承認手続には前向きな影響を及ぼす。試験が不必要に重複されなくなることは、動物用駆虫薬の安全性と有効性を証明する試験に必要な動物の頭羽数を減らすことになり、動物の福祉にも役立つであろう。さらに、<u>希少動物</u>種の治療に用いる製品の承認を取得する場合にも資料が一組で足りるという利点が生じる。</p> <p>政府規制当局も統一基準を受け入れることによって、承認手続の簡素化及び作業の合理化につながる。</p> <p>この一般ガイドラインは、飼育動物における新駆虫剤及び後発品の評価に用いられる方法の標準化と簡素化に大きく貢献する。この一般ガイドラインは、牛、羊、山羊、馬、豚、犬、猫及び家禽の動物種別ガイドラインによって補足されている。これらの個別ガイドラインは、他種の動物には用いられない。</p> <p>ガイドラインは、以下の条件を満たす。</p>	<p>13 駆虫薬有効性評価ガイドライン</p> <p>13-1 駆虫剤の有効性評価基準：一般ガイドライン（VICH GL7）</p> <p>（1）はじめに</p> <p>承認取得のために用意されるデータセットにおいて、異なった資料が要求されることが減ったりなくなったりすることによって、研究開発経費は著しく減少し、製品の承認手続には前向きな影響を及ぼす。試験が不必要に重複されなくなることは、動物用駆虫薬の安全性と有効性を証明する試験に必要な動物の頭羽数を減らすことになり、動物の福祉にも役立つであろう。さらに、<u>稀少動物</u>種の治療に用いる製品の承認を取得する場合にも資料が一組で足りるという利点が生じる。</p> <p>政府規制当局も統一基準を受け入れることによって、承認手続の簡素化及び作業の合理化につながる。</p> <p>この一般ガイドラインは、飼育動物における新駆虫剤及び後発品の評価に用いられる方法の標準化と簡素化に大きく貢献する。この一般ガイドラインは、牛、羊、山羊、馬、豚、犬、猫及び家禽の動物種別ガイドラインによって補足されている。これらの個別ガイドラインは、他種の動物には用いられない。</p> <p>ガイドラインは、以下の条件を満たす。</p>

ア 各国内で有効性の適正基準を作成する政府担当官にとって、モデルとなること。

イ 駆虫剤の有効性を効率的に証明するための基本計画を立てる研究者を助けること。

ウ 薬剤の試験回数と試験に用いる実験動物の頭羽数を最適化すること。これは、全体的な経費の削減に役立つだけでなく、重要な動物福祉への配慮でもある。

本ガイドラインの目的は、厳格な規制を課すものではなく、必要な最小限度の基準を明確に提示することである。本来、ガイドラインは、多数の項目を規定するものであるが、あらゆる状況を網羅しているわけではない。個々の事例についてそのメリットを考える必要があり、特別な状況において別の方法がより適切と思われるなら、逸脱の合理的論拠を用意し、試験を開始する前に関係当局と話し合うべきである。公表されたデータも有効性の主張を裏付ける重要な証拠として利用できることがある。この代わりとなる方法については、あらかじめ関係規制当局と話し合っておくべきである。国際的データの受け入れが、VICH ガイドラインの重要な論点であることを強調する。

(2) 一般ガイドライン

本ガイドラインは、一般的事項と特定の評価試験の2つの項目に分かれている。一般的事項の項目には、臨床試験の実施に関する基準 (GCP)、有効性データの評価、感染のタイプと寄生虫株、製品の同等性、有効性の計算についての勧告、有効性の基準、蠕虫の効

ア 各国内で有効性の適正基準を作成する政府担当官にとって、モデルとなること。

イ 駆虫剤の有効性を効率的に証明するための基本計画を立てる研究者を助けること。

ウ 薬剤の試験回数と試験に用いる実験動物の頭羽数を最適化すること。これは、全体的な経費の削減に役立つだけでなく、重要な動物福祉への配慮でもある。

本ガイドラインの目的は、厳格な規制を課すものではなく、必要な最小限度の基準を明確に提示することである。本来、ガイドラインは、多数の項目を規定するものであるが、あらゆる状況を網羅しているわけではない。個々の事例についてそのメリットを考える必要があり、特別な状況において別の方法がより適切と思われるなら、逸脱の合理的論拠を用意し、試験を開始する前に関係当局と話し合うべきである。公表されたデータも有効性の主張を裏付ける重要な証拠として利用できることがある。この代わりとなる方法については、あらかじめ関係規制当局と話し合っておくべきである。国際的データの受け入れが、VICH ガイドラインの重要な論点であることを強調する。

(2) 一般ガイドライン

本ガイドラインは、一般的事項と特定の評価試験の二つの項目に分かれている。一般的事項の項目には、臨床試験の実施に関する基準 (GCP)、有効性データの評価、感染のタイプと寄生虫株、製品の同等性、有効性の計算についての勧告、有効性の基準及び蠕虫の

能の定義及び新効能へのアプローチが含まれる。特定の評価試験の項目には、用量決定、用量確認、野外有効性試験及び持続効果試験が含まれる。

ア 一般的事項

(ア) GCP

全ての臨床試験にGCPの原則を適用すべきであり、試験の依頼者は、GCP勧告の原則の範囲内で行動すべきである。非GCP試験は、非中心的なものであり、補助的データとして用いてもよい。

(イ) 有効性データの評価、自然感染又は人工感染の使用、(蠕虫の) 実験室株と野外株の定義

有効性データの評価は、用量決定及び用量確認試験では虫体数（成虫、幼虫）に基づいて行い、野外試験の有効性の評価では虫卵数又は幼虫の同定が望ましい方法である。用量決定及び用量確認試験は、いずれも対照を置いた試験と厳密試験が受け入れられる（寄生虫の虫体を破壊するような薬では厳密試験は用いられない）。しかし、対照を置いた試験が望ましく、厳密試験による試験を選択した場合には試験依頼者の説明によって裏付けるべきである。

有効性の試験を行う場合に自然感染と人工感染のどちらを用いるかは、寄生虫のタイプ及び試験の依頼者が意図する効能によって決定される。希少であるが家畜の伝染病として重要な寄生虫の場合に、人工感染が唯一の方法である場合があ

効能の定義が含まれる。特定の評価試験の項目には、用量決定、用量確認、野外有効性試験及び持続効果試験が含まれる。

ア 一般的事項

(ア) GCP

全ての臨床試験にGCPの原則を適用すべきであり、試験の依頼者は、GCP勧告の原則の範囲内で行動すべきである。非GCP試験は、非中心的なものであり、補助的データとして用いてもよい。

(イ) 有効性データの評価、自然感染又は人工感染の使用、実験室(蠕虫)株と野外株の定義

有効性データの評価は、用量決定及び用量確認試験では虫体数（成虫、幼虫）に基づいて行い、野外試験の有効性の評価では虫卵数又は幼虫の同定が望ましい方法である。用量決定及び用量確認試験は、いずれも対照を置いた試験と厳密試験が受け入れられる。しかし、対照を置いた試験が望ましく、厳密試験による試験を選択した場合には試験依頼者の説明によって裏付ける必要がある。

有効性の試験を行う場合に自然感染と人工感染のどちらを用いるかは、寄生虫のタイプ及び試験の依頼者が意図する効能によって決定される。稀少であるが家畜伝染病として重要な寄生虫の場合に、人工感染が唯一の方法である場合があ

人工感染を行う場合には、一般に最近分離した野外株が望

る。

人工感染を行う場合には、一般に最近分離した野外株が望ましいが、実験室株を使用できる場合もある（用語集参照）。野外株は、自然界における寄生虫の現在の状況をより正確に反映すると考えられる。試験に使用する実験室株については、由来、分離日、分離場所、維持方法、薬剤感受性、継代数（継代中の駆虫剤へのばく露を含む。）及び対象宿主における予測定着率のような特性を、最終報告書に含めるべきである。野外分離株についても、由来、分離した日付、場所、過去の駆虫剤ばく露、維持方法及び継代数を含む特性を記載すべきである。

既承認動物用医薬品と同一又は類似の有効成分を含む製剤を用いる試験などの場合には、試験に使用する前の野外分離株の特性解析に、既承認動物用医薬品や申請製剤に対する分離株の感受性/耐性の評価を含めてもよいが、必須ではない。複数の野外分離株の候補の特徴が明らかな場合には、試験目的に基づき、予め根拠のある野外分離株の選択を行う。野外分離株について実施した感受性/耐性の特性解析（例えば、検討した野外分離株の数、感受性/耐性の特性解析の結果）は、最終報告書に記述する。自然感染により人工感染試験を行う場合には、野外における感染の現状を反映した野外分離株を用いる。

（ウ）製品の同等性

製品の同等性の原則は、同じ既承認活性成分を含む2製品、

ましいが、実験室株を使用できる場合もある（用語集参照）。野外株は、自然界における寄生虫の現在の状況をより正確に反映すると考えられる。試験に使用する実験室株については、由来、維持方法、薬剤感受性、継代数及び対象宿主における予測定着率のような特性を、最終報告書に含めなければならない。野外分離株についても、由来、分離した日付、場所、過去の駆虫剤ばく露及び維持方法を含む特性を記載することが必要である。

（ウ）製品の同等性

製品の同等性の原則は、同じ既承認活性成分を含む2製品、

例えば後発品が同じ用量、同じ投与経路で同じ宿主に用いられる場合に利用できる。同じ既承認成分で、対象となる寄生虫の好発部位だけでなく薬物の動態特性が変わらない既承認製品の処方変更には、製品の同等性を明らかにする試験法を用いるべきである。

血中濃度が測定可能で体内に吸収される薬物の場合、もしくは血中濃度が測定可能で薬物動態のパラメーターと有効性が相関している薬物の場合には、血中薬物濃度の生物学的同等性試験を用いることは可能である。特に薬物動態パラメーターが有効性と相関しない場合には、臨床的効能のために用量限定寄生虫を用いた2回の用量確認試験及び(又は)種ごとの効能を示す2回の持続効果試験が代わりに必要となる。

(エ) 有効性の計算についての勧告

有効性を裏付ける寄生虫のデータの解析には、治療効果を反映すると考えられる糞便中虫卵数及び虫体数等の幾つかの寄生虫学的指標が用いられる。大多数の自然感染及びそれよりは少ないが人工感染において、同様に治療した動物のデータ値の間に大きなばらつきが認められる。このため、例数を増やすための追加試験の実施が必要とされる場合もある。

(i) データ解析についての勧告

データ解析として、パラメトリック法又はノンパラメトリック法のいずれの方法を用いてもよい。しかし、データ解析の前に、統計解析の方法をプロトコールに記載する。パラ

例えば後発品が同じ用量、同じ投与経路で同じ宿主に用いられる場合に利用できる。同じ既承認成分で、対象となる寄生虫の好発部位だけでなく薬物の動態特性が変わらない既承認製品の処方変更には、製品の同等性を明らかにする試験法を用いるべきである。

血中濃度が測定可能で体内に吸収される薬物の場合、もしくは血中濃度が測定可能で薬物動態のパラメーターと有効性が相関している薬物の場合には、血中薬物濃度の生物学的同等性試験を用いることは可能である。特に薬物動態パラメーターが有効性と相関しない場合には、臨床的効能のために用量限定寄生虫を用いた2回の用量確認試験及び(又は)種ごとの効能を示す2回の持続効果試験が代わりに必要となる。

(エ) 有効性の計算についての勧告

有効性を裏付ける寄生虫のデータの解析には、治療効果を反映すると考えられる糞便中虫卵数及び虫体数等の幾つかの寄生虫学的指標が用いられる。大多数の自然感染及びそれよりは少ないが人工感染において、同様に治療した動物のデータ値の間に大きなばらつきが認められる。このため、例数を増やすための追加試験の実施が必要とされる場合もある。

① データ解析についての勧告

試験の統計的解析は、2段階の手順による。治療群と対照群の間に統計的有意差があること及び算出された有効率が90%であることが駆虫剤の承認のために必要である。

メトリック法では、観察された寄生虫数及びその生物学的解釈を保持する。パラメトリック解析では、(必要に応じて)統計モデルにランダム効果を適用し、群間比較及び有効率の計算に使用する寄生虫数の平均値の推定の両方を容易にする解析が得られる。計算上の問題やデータの分布のためにパラメトリック法が適用できない場合には、ノンパラメトリック検定が適切である。

被験薬投与群と対照群との間に統計学的に有意差が認められた場合には、(ii)に記載するように、有効性評価の次のステップを行う。

(ii) 有効率の計算と評価

寄生虫数や虫卵数の中心傾向を推定するための平均値の選択(例えば、幾何平均値や算術平均値)により、算出された有効率に差が生じることがある。しかし、一般的には中心傾向の推定には、データの分布に合った統計解析法を用いる。ハーモナイゼーションされる過程で、幾何平均又は算術平均をどのような場合に、いつ使用するかについての推奨が必要とされる。無処置の対照群の虫体数又は虫卵数を対数変換した場合には、対数変換しない場合よりも、正規分布に近づく傾向がある。従って、ほとんどの用量決定試験、用量確認試験及び持続効果試験では、寄生虫数又は虫卵数の中心傾向の最初の推定には幾何平均を選択する。対数変換を行うには、寄生虫数又は虫卵数に選択した定数(例えば、

統計的解析の方法は、データ解析を行う以前のプロトコールの段階で試験依頼者が決定しておかなければならない。ノンパラメトリック法でもパラメトリック法でもよい。試験依頼者は、治療群と対照群の間に統計的有意差を証明できたら、次に幾何平均を用いて有効率(%)を計算する。製品が承認されるためには算出された有効率が少なくとも90%でなければならない(有効性の基準を参照)。

② 幾何平均か算術平均か

幾何平均と算術平均のどちらを用いるかによって、有効率に差がみられる場合がある。しかし、ハーモナイゼーションするために、平均値を計算するための唯一の方法を勧告する必要がある。対数変換した虫体数又は虫卵数は、対数変換しない場合よりも、正規分布に近づく傾向があるので、算術平均より幾何平均のほうが中心の傾向を推定するのに適しており、誤解の可能性が少ない。有効性の評価に算術平均を使用すると、製品の治療効果がより控え目に推定されるので、より厳しい基準と考えられていて、算術平均は特別な状況のみに用いられるかもしれない。

幾何平均による有効率の計算は、用量決定、用量確認、野外及び持続効果の各試験に必要である。算術平均の使用が

1)を加えるが、定数の選択及びその妥当性については、プロトコールに事前に記載する。

用量決定試験、用量確認試験及び持続効果試験において、対照群で十分な感染が確認され、有効率について両群間で統計学的な有意差が示された場合には、次のステップにより有効率を算出し、評価する（別添の決定樹を参照）。最初に、有効率を幾何平均で求め、有効率が90%以上の場合には、有効率を算術平均で求め、補足する。算術平均での有効率が90%未満の場合には、二次評価として、得られた結果の生物学的意味の評価のために、予測可能でハーモナイズされたアプローチを適用する。有効率の幾何平均と算術平均の不一致は、通常、被験薬投与群の解剖時に観察される虫体数計測の変動が大きい場合に生じる。

有効率の評価のステップ

① 寄生虫又はライフステージに対する有効率の幾何平均を以下により計算する

$$\frac{100 \times (\text{対照群の寄生虫数の幾何平均} - \text{被験薬投与群の寄生虫数の幾何平均})}{\text{対照群の寄生虫数の幾何平均}}$$

幾何平均は、対数変換した寄生虫数をパラメトリック法で最小二乗平均を算出し、これを真数に変換し、定数（例えば1）を差し引いて算出される。群間比較にノンパラメトリック法を用いる場合には、実測値（寄生虫数）か

受け入れられる状況もあり得る。

ら直接幾何平均を算出することができる。実験単位が、個々の動物ではなく、畜舎である場合には、最初に畜舎の平均値（畜舎内の寄生虫数の算術平均）を計算し、次にこれらの畜舎の平均値の幾何平均により有効率を計算する。それぞれの実験単位が同数の動物を含む場合には、畜舎の平均値の代わりに畜舎の総数を使用することができる。

② 上記ステップ①の結果により、次のいずれかに進む。

a 有効率の幾何平均が90%未満の場合には、それ以上の計算や二次的評価は行わない。有効率では有効性を示せない。

b 有効率の幾何平均が90%以上の場合には、以下により、有効率の算術平均を算出する。この場合、群ごとに全動物の寄生虫数の算術平均を算出すること。

$$\frac{100 \times ((\text{対照群の寄生虫数の算術平均} - \text{被験薬投与群の寄生虫数の算術平均}) / \text{対照群の寄生虫数の算術平均})}{}$$

実験単位が、個々の動物ではなく、畜舎である場合には、最初に畜舎の平均値（畜舎内の寄生虫数の算術平均）を計算し、次にこれらの畜舎平均を用いて各被験薬投与群の平均寄生虫数を計算し、有効性の二次計算を行う。それぞれの実験単位が同数の動物を含む場合に

は、畜舎の平均の代わりに畜舎の総数を使用することができる。

算術平均に基づいて有効率を算出した後、以下のステップ③に進む。

③ 上記ステップ②のbの結果に応じて、次のいずれかに進む。

a 有効率の算術平均が90%以上の場合には、それ以上の評価は不要である。有効率により有効性を示すことができる。

b 有効率の算術平均に基づくが90%未満の場合には、被験薬投与群及び対照群の実験単位（動物又は畜舎）での寄生虫数により二次評価を行う。

二次評価の方法では、被験薬投与群と対照群との違いを最小限にするために、適切な動物（及び可能な場合は畜舎）の選択と無作為化の手順の使用を仮定する。

虫体数が最も多い対照群の動物（又は実験単位）は、投薬の失敗の可能性のある被験薬投与群における寄生虫数を過剰に解釈する可能性を最小限に抑えるために、寄生虫数が少なくとも90%減少した被験薬投与群の割合を推定するための基礎として使用される。

以下のように二次評価を実施する。

対照群の実験単位内の最も多い寄生虫数に基づき、寄生虫数が90%以上減少したと思われる被験薬投与群

の動物又は実験単位の割合を算出する。

サンプルサイズが6～12頭/実験単位の場合：

- ： 寄生虫数が90%以上減少したと推定される被験薬投与群の実験単位の割合が80%以上であれば、有効性を示す。
- ： 寄生虫数が90%以上減少したと推定される被験薬投与群の実験単位の割合が80%未満の場合、この試験では有効性を示せない。

この二次評価の具体例については、付表の表1～4を参照すること。

サンプルサイズが12頭/実験単位を超える試験では、有効性を裏付けるために必要な、寄生虫数が90%以上減少した動物又は実験単位の割合の閾値を、プロトコールに明記する。

寄生虫の検出法、動物の飼育方法、その他の要因の違いから、野外試験において有効率を算出するためのハーマナイズされた推奨方法はない。野外における有効性を評価するための新たなエンドポイント及び分析方法が開発されており、獣医寄生虫学の専門家によって一般的に受け入れられている場合には、それらは考慮される。

脚注

80%のカットオフ値は、これらのタイプの試験で見られる典型的なサンプルサイズ（6～12頭）、治療前の被験薬投与群と対照群の寄生虫数がほぼ同数だという仮定及び被験薬投与群における治療後の寄生虫数が多数であった場合に過剰な解釈を防ぐために選択された。提案されたカットオフ値は、寄生虫数が多い対照動物と比較した時に、虫体数が90%以上減少していないことから投薬失敗の可能性があると考えられる被験薬投与群の1又は2頭についての解釈を可能にする。

この方法は、算術平均による低い有効率の原因が、予想より多くの寄生虫を有している1又は2頭の動物のためなのか、それとも真の有効性が90%未満であることを反映している可能性がある広範囲の問題のためなのか、どちらなのかを区別するために役立つ。二次評価方法は、規制当局に提出された100件以上の試験（複数の動物宿主および複数の管轄区域を代表）から歴史的データを用い、過度に保守的ではなく生物学的に懸念される、被験薬投与群の寄生虫数が多い試験を特定できることを裏付けるために実施された。

(iii) 動物の頭羽数（用量決定、用量確認及び持続効果試験）

各試験群に必要な動物の頭羽数は重要な点である。動物の頭羽数は、適切な統計的解析法に従ってデータを統計的に処理できなくてはならないが、各試験群に少なくとも六

③ 動物の頭羽数（用量決定、用量確認及び持続効果試験）

各試験群に必要な動物の頭羽数は重要な点である。動物の頭羽数は、適切な統計的解析法に従ってデータを統計的に処理できなくてはならないが、各試験群に少なくとも六

頭の動物を用いることを最低の条件とする。

(iv) データのプール

データのプールは、一定の基準に従った場合に認められる。データのプールを意図している試験依頼者は、用量確認、野外及び持続効果の各試験に適用する総括プロトコールが標準化されていることを確認する必要がある。動物又は動物群の数、寄生虫の数、動物のタイプ及び実験条件を同一にしなくてはならない。データをプールして用いる場合には、異常な結果について規制当局に説明しなければならない。

データのプールは、(エ) の (ii) に記載された方法に従い、2回以上の試験を行い (以下のイの (イ) に定義されたように)、そのほとんどの試験が90%以上の有効率である場合に用いることができるものとする。すなわち、最小3実験のうち少なくとも2実験以上で (エ) の (ii) に記載された方法で有効性を示さなければならない。プールされたデータの最終的な有効率は、90%以上でなくてはならない。

希少寄生虫については、別の方式を使わなければならない(すなわち、試験回数を増やす必要があるかもしれない)。

幾何平均は全ての対照値を用いて計算しなくてはならない。つまり、対照群の寄生虫数ゼロの個体とそれに対応する数の治療動物をデータから脱落させることは許されない。

(v) 感染の十分さ

頭の動物を用いることを最低の条件とする。

④ データのプール

データのプールは、一定の基準に従った場合に認められる。データのプールを意図している試験依頼者は、用量確認、野外及び持続効果の各試験に適用する総括プロトコールが標準化されていることを確認する必要がある。動物又は動物群の数、寄生虫の数、動物のタイプ及び実験条件を同一にしなくてはならない。データをプールして用いる場合には、異常な結果について規制当局に説明しなければならない。

データのプールは、2回以上の試験を行い (イの (イ) 以下に定義されたように)、そのほとんどの試験が90%以上の有効率である場合に用いることができるものとする。言い換えれば、最小3実験のうち2実験以上は90%以上の有効性がなければならない。プールされたデータの最終的な有効率は、90%以上でなくてはならない。

希少寄生虫については、別の方式を使わなければならない(すなわち、試験回数を増やす必要があるかもしれない)。

幾何平均は全ての対照値を用いて計算しなくてはならない。つまり、対照群の寄生虫数ゼロの個体とそれに対応する数の治療動物をデータから脱落させることは許されない。

⑤ 感染の十分さ

感染の十分さについての普遍的な定義は、評価すべき蠕虫の属、種及び株が多岐にわたることから、明確にできない。さらに、試験に供される株は、感染性と病原性がユニークな特性を持っていることがある。しかしながら、試験プロトコルの作成に当たっては感染の十分さについて定義すべきであり、特に個々の対照動物の感染レベル並びに感染が成立した対照動物数の統計的、寄生虫学的及び臨床的な適切さの点について記述されなければならない。対照動物における感染のレベルとその分布は、統計的及び生物学的な確信と信頼を満たす適切な基準に合致しなくてはならない。しかしながら、各蠕虫種が許容される最小限の感染に達していれば、複数種感染でもよい。一部の寄生虫種については、虫体数が少ないことが予想されるため、試験プロトコルにおいて適切な感染量を定義する。個々の試験動物における不十分な感染が多数予想される場合に、感染量が十分な対照動物が6頭になるように群の動物数を増やすことのみでは、試験デザインの適切な修正とはならないことに注意する。そのような場合には、関連する個別ガイドラインに概説されているように、十分に感染している動物6頭の最低要件に加えて、寄生虫数分布に基づいた、十分な感染を評価するための統計学的方法が必要となる場合がある。

個別ガイドラインに定義されているように、少なくとも6頭の動物における十分な感染は、追加の正当な理由なし

感染の十分さについての普遍的な定義は、評価すべき蠕虫の属、種及び株が多岐にわたることから、明確にできない。さらに、試験に供される株は、感染性と病原性がユニークな特性を持っていることがある。しかしながら、試験プロトコルの作成に当たっては感染の十分さについて記述すべきであり、特に個々の対照動物の感染レベル並びに感染が成立した対照動物数の統計的、寄生虫学的及び臨床的な適切さの点について記述されなければならない。対照動物における感染のレベルとその分布は、統計的及び生物学的な確信と信頼を満たす適切な基準に合致しなくてはならない。しかしながら、各蠕虫種が許容される最小限の感染に達していれば、複数種感染でもよい。

対照群全ての動物が感染している場合には、対照群の幾何平均虫体数の95%信頼限界の下限値を計算する統計的方法を用いることができる。

この値が対照群の幾何平均虫体数の10%を越えていれば、感染は十分であるといえる。対照群の動物の一部が感染していない（虫体数ゼロ）場合には、幾何平均の代わりに中央値を用いるべきであり、95%信頼限界は対照群の虫体数の中央値によるべきであろう。しかしながら、関連する各動物種のガイドラインに示されているように（少なくとも）六頭（羽）の動物は十分に感染している必要がある。

に感染の適切性を許容すべき場合のガイドラインを提供することを意図している。しかし、試験があらかじめ設定した十分な感染レベルを満たさなかった場合、試験者はモデルの科学的妥当性を考慮、調査し、試験において期待された感染レベルを満たさなかった理由を考察すべきである。十分な感染に関する最終的な結論は、統計解析、過去のデータ、文献レビュー又は専門家の意見に基づき、最終報告書の一部として作成される。上述したように、有効性を裏付ける試験を含めることの理由についても、申請資料の一部として含める。

(vi) 部分標本の大きさ

寄生虫数を計数するための部分標本の大きさは、少なくとも全体の2%にすべきである。部分標本の大きさをもっと小さくするときには、妥当性の説明が必要である。

(オ) 有効性の基準

表示する各寄生虫に対する有効率が、(エ) の (ii) に記載した方法、すなわち、対照群がこの寄生虫に十分に感染していると認められた場合に90%以上であり、かつ対照動物と治療動物の寄生虫数の間に統計的有意差があることが示された場合においてのみ、その化合物が有効であるとするべきである。しかしながら、特定の寄生虫感染の流行している地域ではもっと高い有効率を求める場合がある。これらについては動物種ごとのガイドラインに記載する（例えば糸状虫症のような

⑥ 部分標本の大きさ

寄生虫数を計数するための部分標本の大きさは、少なくとも全体の2%にすべきである。部分標本の大きさをもっと小さくするときには、妥当性の説明が必要である。

(オ) 有効性の基準

ある化合物の有効性を述べるためには、表示する各寄生虫に対する有効率がデータの幾何平均の計算によって90%以上であり、かつ対照動物と治療動物の寄生虫数の間に統計的有意差があることが必要である。しかしながら、特定の寄生虫感染の流行している地域ではもっと高い有効率を求める場合があり、特に薬剤の効能が牧野の汚染の防止を目的にしているときはその必要がある。これらについては動物種ごとのガイドラインに記載する。一方、承認を求める寄生虫に有効な治療

人畜共通感染症)。一方、承認を求める寄生虫に有効な治療法が全くない場合には、90%未満の有効率でも認められることがある。

(カ) 蠕虫の効能の定義

表示しようとする効能のタイプは、寄生虫の同定によって決まる。成虫については、種の効能が強く推奨される。しかし、未成熟虫については、その属に2種以上の種がある場合に特定できないので、属の効能も受け入れるべきである。種の効能を取得する場合、それぞれの寄生虫種について2回の用量確認試験が必要である。

(キ) 新効能へのアプローチ

新たな寄生虫に対する効能 (VICHガイドラインでは現在取り上げられていないもの) については、適切な規制当局の要求事項に従い、規制当局と協力して、以下の項目を考慮すべきである:

- 提案される試験の数と種類:目的 (例えば、用量決定試験、用量確認試験又は野外試験) 及び種類 (例えば、実験室内試験又は野外試験。実験室内試験であれば、自然感染試験または人工感染試験) に基づいて定義される
- GL7 勧告からの逸脱の正当化
- 様々な寄生虫分離株の利用の可能性
- 利用可能であれば、モデルの正当性 (実験モデルの作成方法、実施方法の詳細及びモデルが自然感染をどの程度

法が全くない場合には、90%未満の有効率でも認められることがある。

(カ) 蠕虫の効能の定義

表示しようとする効能のタイプは、寄生虫の同定によって決まる。成虫については、種の効能が強く推奨される。しかし、未成熟虫については、その属に2種以上の種がある場合に特定できないので、属の効能も受け入れるべきである。種の効能を取得する場合、それぞれの寄生虫種について2回の用量確認試験が必要である。

反映しているか、また、より広い母集団を考慮した場合にモデルの使用が結果の推測に影響を及ぼす可能性があるか)

- 接種する動物の適格性（例：年齢）を判定する方法
- 試験動物の接種方法/自然感染動物の虫体量に対する接種濃度の関連性
- 投与から剖検までの時間の選択
- 感染から治療までの時間の選択
- 十分な感染とするための最低限の寄生虫数

一般に、対象とする動物種に対して寄生し、承認を希望する地理的地域に存在する寄生虫であることが望ましい。さらに、人畜共通寄生虫症は、試験デザインにも影響を及ぼす可能性があり、これについても触れるべきである。

イ 特定の評価試験

全ての新しい駆虫剤の評価に、用量決定、用量確認及び野外有効性の3種類の評価試験が用いられる。駆虫剤の持続効果を明らかにするためには、そのための特別な試験が必要である。

(ア) 用量決定試験

用量決定試験（以前は用量設定試験と呼ばれていた。）の目的は、個々の対象動物に推奨される用量を決定することである。この試験は、最終処方を用いて実施してもよく、そうでなくてもよい。しかし、最終処方を用いない場合には、処方変更の妥当性を科学的に説明しなければならない。一部の規制当

イ 特定の評価試験

全ての新しい駆虫剤の評価に、用量決定、用量確認及び野外有効性の3種類の評価試験が用いられる。駆虫剤の持続効果を明らかにするためには、そのための特別な試験が必要である。

(ア) 用量決定試験

用量決定試験（以前は用量設定試験と呼ばれていた。）の目的は、個々の対象動物に推奨される用量を決定することである。この試験は、最終処方を用いて実施してもよく、そうでなくてもよい。しかし、最終処方を用いない場合には、処方変更の妥当性を科学的に説明しなければならない。一部の規制当

局は、投与量を支持する代わりにデータがあれば、用量決定試験を要求しない場合がある。後発品については、活性成分の最適投与量が既に一般的に認められている場合には、用量決定試験は必要ない。

ある駆虫剤について広範囲な効能を取得する場合には、効能に含まれる用量限定種が浸潤率の高い種か低い（希少）種かとは無関係に、その用量限定種を用量決定試験に含めなくてはならない。試験依頼者は、家畜衛生に対する影響を考慮して寄生虫種を選択すべきである。効能を取得しようとする寄生虫種に対する有効性の確認は、用量確認試験においてなされる。

一種の寄生虫（例えば*Dirofilaria immitis*）だけを効能にする場合には、寄生虫種の数及び用量限定種についての考察は不要である。

国際的に認められている試験デザインには、少なくとも用量の異なる3つの被験薬投与群と対照群が含まれる（例えば、予期する用量の0、0.5、1及び2倍）。用量の範囲は、予備試験に基づいておよその有効量を含むように選択すべきである。用量を選択した場合、その根拠を説明する必要がある。選定した各寄生虫について、少なくとも6頭の十分に感染した対照の動物を用いるべきであるが、感染レベルに何らかの疑いがある場合には、適宜、動物数を増やすべきである（データ解析を参照）。

局は、投与量を支持する代わりにデータがあれば、用量決定試験を要求しない場合がある。後発品については、活性成分の最適投与量が既に一般的に認められている場合には、用量決定試験は必要ない。

ある駆虫剤について広範囲な効能を取得する場合には、効能に含まれる用量限定種が浸潤率の高い種か低い（希少）種かとは無関係に、その用量限定種を用量決定試験に含めなくてはならない。試験依頼者は、家畜衛生に対する影響を考慮して寄生虫種を選択すべきである。効能を取得しようとする寄生虫種に対する有効性の確認は、用量確認試験においてなされる。

一種の寄生虫（例えば*Dirofilaria immitis*）だけを効能にする場合には、寄生虫種の数及び用量限定種についての考察は不要である。

用量決定試験には、少なくとも用量の異なる三つの治療群と、一つの無治療対照群を含めるべきであり、例えば、予期する用量の0、0.5、1及び2倍とする。用量の範囲は、予備試験に基づいておよその有効量を含むように選択すべきである。用量を選択した場合、その根拠を説明する必要がある。選定した各寄生虫について、治療群と無治療群は、少なくとも六頭の十分に感染した動物で構成すべきであるが、感染レベルに何らかの疑いがある場合には、適宜、動物数を増やすべきである（データ解析を参照）。

用量決定試験は、ある寄生虫の幼虫期が用量を決定するという情報が存在するあるいは効能が特定の寄生虫の幼虫期だけを標的にする（例えば、*Dirofilaria immitis*）場合を除いて、成虫を用いて実施すべきである。用量決定試験は、自然感染を用いて実施してもよいが、人工感染が望ましい。人工感染には実験室株でも、最近の野外分離株（用語集参照）でも使うことができる。

（イ）用量確認試験

本試験は、その薬剤の市販しようとする最終処方を用いて実施すべきであり、また、試験の目的に基づく正当な理由がない限り、既知の薬剤耐性寄生虫で実施すべきではない。成虫に対する有効性を調べる場合には、自然感染動物が望ましいが、1回の試験は、最近の野外分離株を用いる人工感染でもよい。希少寄生虫種については、実験室株を用いてもよく、その製品の承認を取得しようとする地域の外で試験を行ってもよい。幼虫期に対する用量確認試験は、人工感染を用いて行うべきである。試験依頼者は、この勧告から逸脱する場合は説明する必要がある。発育休止期に対しては、自然感染だけを用いることが勧められる。

個々の効能について少なくとも2回の対照を置いた、あるいは、そのほうが適当なら、厳密な用量確認試験が必要である（単独又は複数種感染）。異なった地域、気候、各畜産環境において行われた動物試験において、種々の寄生虫種に対する

用量決定試験は、ある寄生虫の幼虫期が用量を決定するという情報が存在するあるいは効能が特定の寄生虫の幼虫期だけを標的にする（例えば、*Dirofilaria immitis*）場合を除いて、成虫を用いて実施すべきである。用量決定試験は、自然感染を用いて実施してもよいが、人工感染が望ましい。人工感染には実験室株でも、最近の野外分離株（用語集参照）でも使うことができる。

（イ）用量確認試験

本試験は、その薬剤の市販しようとする最終処方を用いて実施すべきであり、また、既知の薬剤耐性寄生虫株で実施すべきではない。成虫に対する有効性を調べる場合には、自然感染動物が望ましいが、1回の試験は、最近の野外分離株を用いる人工感染でもよい。稀少寄生虫種については、実験室株を用いてもよく、その製品の承認を取得しようとする地域の外で試験を行ってもよい。幼虫期に対する用量確認試験は、人工感染を用いて行うべきである。試験依頼者は、この勧告から逸脱する場合は説明する必要がある。発育休止期に対しては、自然感染だけを用いることが勧められる。

個々の効能について少なくとも2回の対照を置いた、あるいは、そのほうが適当なら、厳密な用量確認試験が必要である（単独又は複数種感染）。異なった地域、気候、各畜産環境において行われた動物試験において、種々の寄生虫種に対する

有効性を立証する2回の試験は最低限必要である。この試験のうち1回は、登録される適用地においてなされるべきであり、これらの試験は、承認を得ようとする地域の種々の条件を十分に反映した条件下で実施すべきである。特定の地域で寄生虫が特に希である場合には、二回の試験をその地域の外で実施してもよい。最終処方を用い、表示の推奨どおりに投与した用量決定試験は、用量確認試験の一つの代わりとすることができる。各試験は、対照群に少なくとも6頭の十分に感染している動物で行うべきである。感染の十分さは、プロトコールの段階で規定しておくべきである。試験開始時にその寄生虫あるいはそのステージの幼虫に十分感染している動物を少なくとも6頭確保するためには、治療の前に十分な数の自然感染動物を検査すべきである（有効性の計算の勧告を参照）。

(ウ) 野外有効性試験

本試験は、市販しようとする製品の最終処方を用いて、有効性と安全性を確認するために行われる。実施すべき野外試験の回数及び各試験に供する動物は、a) 動物種、b) 適用地域及びc) 国又は地域の状況によって異なる。対照、すなわち無治療動物又は効能既知の既承認の駆虫剤で治療する動物は、治療する動物数の少なくとも25%と同等な頭数にすべきである。国又は地域とは、ある国及び(又は)その連合体の中で、気候及び(又は)飼養管理が似ている地域を意味する(用語集参照)。要求される頭数に到達するために、国/地域における

有効性を立証する2回の試験は最低限必要である。この試験のうち1回は、登録される適用地においてなされるべきであり、これらの試験は、承認を得ようとする地域の種々の条件を十分に反映した条件下で実施すべきである。特定の地域で寄生虫が特に希である場合には、二回の試験をその地域の外で実施してもよい。最終処方を用い、表示の推奨どおりに投与した用量決定試験は、用量確認試験の一つの代わりとすることができる。各試験は、治療群に少なくとも六頭の十分に感染している動物で行うべきである。感染の十分さは、プロトコールの段階で規定しておくべきである。試験開始時にその寄生虫あるいはそのステージの幼虫に十分感染している動物を少なくとも六頭確保するためには、治療の前に十分な数の自然感染動物を検査すべきである（有効性の計算の勧告を参照）。

(ウ) 野外有効性試験

本試験は、市販しようとする製品の最終処方を用いて、有効性と安全性を確認するために行われる。実施すべき野外試験の回数及び各試験に供する動物は、a) 動物種、b) 適用地域及びc) 国又は地域の状況によって異なる。対照、すなわち無治療動物又は効能既知の既承認の駆虫剤で治療する動物は、治療する動物数の少なくとも25%と同等な頭数にすべきである。国又は地域とは、ある国及び(又は)その連合体の中で、気候及び(又は)飼養管理が似ている地域を意味する(用語集参照)。要求される頭数に到達するために、国/地域における

多施設での分割試験を実施してもよい。試験及び（又は）動物数（動物福祉への配慮）の追加（又は減少）についての各国規制当局による要求は、妥当性を十分に説明する必要がある。製品の試験は、必ず製剤の表示に示した治療の対象となる動物の品種、年齢範囲、クラス、用途について実施すべきである。

（エ）持続効果試験

広範囲抗寄生虫化合物は、治療動物体内に親化合物又は代謝物の残存効果があるために、持続有効性を示すことがある。これらの効能は、糞便 1 g 当たりの虫卵数によってではなく、実際の虫体の計数によってのみ明らかにできる。7 日未満の活性は、持続効果と考えるべきではなく、持続効果を効能とする場合には、日数を明記すべきである。プロトコールのタイプは動物種によって異なるので、個々の対象動物種のガイドラインで定める。

持続性の効能（期間と寄生虫種について）をいうためには、無治療群と治療群のそれぞれについて、虫体数計測による 2 回の試験を行うべきである。治療群には少なくとも 6 頭の十分に感染した動物を用いるべきである。持続性の効能は、種ごとに与えるべきであろう。有効性の持続性に関する効能は、有効性の基準を満たし、かつ治療から最後の攻撃までの全ての試験時点が基準を満たしている最長期間とする。

（3）用語集

十分な感染：投与動物と対照動物の寄生虫学的指標（例えば、虫

多施設での分割試験を実施してもよい。試験及び（又は）動物数（動物福祉への配慮）の追加（又は減少）についての各国規制当局による要求は、妥当性を十分に説明する必要がある。製品の試験は、必ず製剤の表示に示した治療の対象となる動物の品種、年齢範囲、クラス、用途について実施すべきである。

（エ）持続効果試験

最近の広範囲抗寄生虫化合物は、治療動物体内に親化合物又は代謝物の残存効果があるために、持続有効性を示すことがある。これらの効能は、糞便 1 g 当たりの虫卵数によってではなく、実際の虫体の計数によってのみ明らかにできる。7 日未満の活性は、持続効果と考えるべきではなく、持続効果を効能とする場合には、日数を明記すべきである。プロトコールのタイプは動物種によって異なるので、個々の対象動物種のガイドラインで定める。

持続性の効能（期間と寄生虫種について）をいうためには、無治療群と治療群のそれぞれについて、虫体数計測による 2 回の試験を行うべきである。治療群には少なくとも 6 頭の十分に感染した動物を用いるべきである。持続性の効能は、種ごとに与えるべきであろう。

（3）用語集

十分な感染：投与動物と対照動物の寄生虫学的指標（例えば、虫

体数)を比較したときに、薬剤の治療効果の評価が可能となる、試験プロトコールに規定された自然又は人工感染のレベル

部分標本の大きさ：寄生虫数を計数するために採取する消化管又はその他(肺など)の内容物の(既知量の)標本

効能：ある駆虫剤に感受性(90%以上の有効率)が証明されて、表示に記載されている寄生虫種又は属(成虫及び(又は)幼虫)

対照を置いた試験：薬剤の有効性を試験する方法の一つ。十分に寄生している動物を各治療群と対照群に用いる。治療後に適当な期間において動物を剖検し、寄生虫を計数し、同定する。この試験は、最も広く使用されており、標本の大きさが同じであるときに用いることができる。

厳密試験：治療後の動物から回収された寄生虫数と剖検時に腸内にいた寄生虫数を加えて、治療時に動物体内にいた寄生虫の総数と考えることで行われる試験法。有効率は、 $[\text{排出された虫体数}] \div [(\text{排出された虫体数}) + (\text{残存していた虫体数})] \times 100 = \text{個々の動物における有効率}(\%)$ で計算する。

用量確認試験：選定した用量の有効性を確認する *in vivo* 試験。実験室で実施してもよく、野外で実施してもよい。

用量決定試験：動物用医薬品の至適用量又は用量範囲を決定す

体数)を比較したときに、薬剤の治療効果の評価が可能となる、試験プロトコールに規定された自然又は人工感染のレベル

部分標本の大きさ：寄生虫数を計数するために採取する消化管又はその他(肺など)の内容物の(既知量の)標本

効能：ある駆虫剤に感受性(90%以上の有効率)が証明されて、表示に記載されている寄生虫種又は属(成虫及び(又は)幼虫)

対照を置いた試験：薬剤の有効性を試験する方法の一つ。十分に寄生している動物を各治療群と対照群に用いる。治療後に適当な期間において動物を剖検し、寄生虫を計数し、同定する。化合物の有効率は、 $[(\text{対照群の虫体数の幾何平均}) - (\text{治療動物の虫体数の幾何平均})] \div [\text{対照群の虫体数の幾何平均}] \times 100 = \text{その寄生虫又は発育期幼虫に対する有効率}(\%)$ 、で計算する。この試験は、最も広く使用されており、標本の大きさが同じであるときに用いることができる。

厳密試験：治療後の動物から回収された寄生虫数と剖検時に腸内にいた寄生虫数を加えて、治療時に動物体内にいた寄生虫の総数と考えることで行われる試験法。有効率は、 $[\text{排出された虫体数}] \div [(\text{排出された虫体数}) + (\text{残存していた虫体数})] \times 100 = \text{個々の動物における有効率}(\%)$ で計算する。

用量確認試験：選定した用量の有効性を確認する *in vivo* 試験。実験室で実施してもよく、野外で実施してもよい。

用量決定試験：動物用医薬品の至適用量又は用量範囲を決定す

る *in vivo* 試験

用量限定寄生虫：90%の有効率を示す薬剤の用量を決定するための用量決定試験中に認識される寄生虫。その用量以下で宿主体内の他の寄生虫を十分治療できても（90%以上の有効率）、用量限定寄生虫に対する有効率は90%を下回ることになる。

有効性：メーカーがラベルに表示する効能が、適切なデータによって裏付けられている程度、すなわち、少なくとも90%の有効率を示す、対照を置いた試験のプールしたデータを用いて、駆虫剤の有効性評価基準：一般ガイドライン (VICH GL7) の(2) のアの(エ)の(i)及び(エ)の(ii)に記載されている基準を満たすこと。

野外有効性試験：動物用医薬品の有効性と安全性を実際の使用条件下で明らかにするための大規模試験

GCP：試験データの質と妥当性を向上させることを意図した一連の勧告。組織編成の手順並びに試験を計画し、実施し、監視し、記録し、報告する条件が含まれている。

後発医薬品：後発医薬品は、既承認の動物用医薬品と活性成分や投与量が同じで、既承認の動物用医薬品製剤と生物学的に同等であるということの証明により承認される。地域の既成条件に従って提出されなければならない。

適用地域：このガイドラインが施行されるであろう地域、例えば、日本、EU、米国、オーストラリア及びニュージーランド

る *in vivo* 試験

用量限定寄生虫：90%の有効率を示す薬剤の用量を決定するための用量決定試験中に認識される寄生虫。その用量以下で宿主体内の他の寄生虫を十分治療できても（90%以上の有効率）、用量限定寄生虫に対する有効率は90%を下回ることになる。

有効性：対照を置いた試験のプールしたデータの幾何平均の計算に基づいて、少なくとも90%の有効率を示す十分なデータで裏付けられ、メーカーがラベルに表示する効果の程度

野外有効性試験：動物用医薬品の有効性と安全性を実際の使用条件下で明らかにするための大規模試験

GCP：試験データの質と妥当性を向上させることを意図した一連の勧告。組織編成の手順並びに試験を計画し、実施し、監視し、記録し、報告する条件が含まれている。

後発医薬品：後発医薬品は、既承認の動物用医薬品と活性成分や投与量が同じで、既承認の動物用医薬品製剤と生物学的に同等であるということの証明により承認される。地域の既成条件に従って提出されなければならない。

適用地域：このガイドラインが施行されるであろう地域、例えば、日本、EU、米国、オーストラリア及びニュージーランド

野外分離株：薬剤の特定の評価試験（2）の（イ）を実施するための蠕虫の亜集団で、試験開始から10年未満に野外から分離されたもの。これらの蠕虫は、野外における現在の寄生虫感染を代表すると考えられ、特性（（2）のアの（イ））が明らかにされているもの。

実験室株：野外から分離された蠕虫の亜集団で、実験室において特性が明らかにされ、特定の抗寄生虫化合物に対する耐性のような特殊な研究領域のために実験室に集められているもの。特性解析には、（2）のアの（イ）に記載する要素が含まれていること。

稀少寄生虫：浸潤率の低い寄生虫種で、明らかな罹患及び臨床症状をもたらすこともあり、そうでないこともあり、多くは特定の地域に局限して存在する。

地域：適用地域内における気象条件、対象動物の飼育管理及び耐性寄生虫の流行によって規定される区域

VICH：動物用医薬品規制のハーモナイゼーションに関する国際協力。正式名称は、「動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力」である。

付表：用量決定試験、用量確認試験及び持続効果試験の有効性評価基準
ステップ1：十分な感染であるかを評価する。対照群で十分な感染が確認された場合は、ステップ2に進む。十分な感染が確認されない場合は、有効性評価を終了する。

野外分離株：野外から分離して10年未満の、薬剤の有効性試験を実施するための蠕虫の亜集団。これらの蠕虫は、野外における現在の寄生虫感染を代表すると考えられ、特性（由来、分離の日付、場所、以前の駆虫剤ばく露歴及び維持方法）が明らかにされているもの。

実験室株：野外から分離されてから少なくとも10年を経過した蠕虫の亜集団で、実験室において特性が明らかにされ、特定の抗寄生虫化合物に対する耐性のような特殊な研究領域のために実験室に集められているもの。

稀少寄生虫：浸潤率の低い寄生虫種で、明らかな罹患及び臨床症状をもたらすこともあり、そうでないこともあり、多くは特定の地域に局限して存在する。

地域：適用地域内における気象条件、対象動物の飼育管理及び耐性寄生虫の流行によって規定される区域。

VICH：動物用医薬品規制のハーモナイゼーションに関する国際協力。

ステップ 2 : 適切な統計解析を実施する。p ≤ 0.05であれば、ステップ

3に進む。p > 0.05の場合、試験では有効性を示せない。

ステップ 3 : 幾何平均を用いて有効率を計算する。有効率が90%以上の

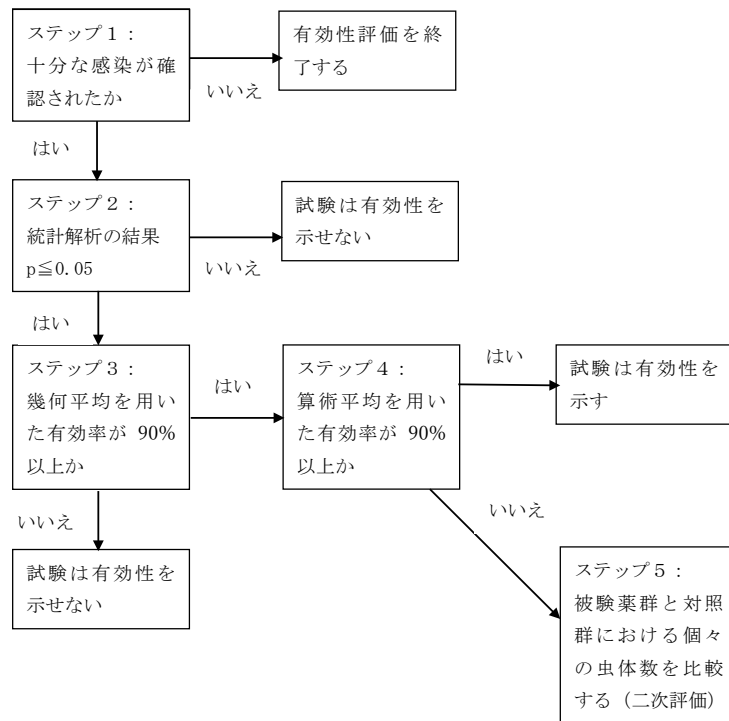
場合は、ステップ 4に進む。有効率が90%未満であれば、試験では有効性を示せない。

ステップ 4 : 算術平均を用いて有効率を計算する。有効率が90%以上の

場合、試験は有効性を示す。有効率が90%未満の場合は、ステップ 5に進む

ステップ 5 : 被験薬投与群と対照群における個々の虫体数を比較する

二次評価を実施する。この評価の詳細については (2) のアの (エ) の (ii) の③及び以下の表 1 ~ 4 の例を参照すること。



例：

表 1

動物番号	被験薬群	対照群
<u>1</u>	<u>1700</u>	<u>15880</u>
<u>2</u>	<u>13240</u>	<u>740</u>
<u>3</u>	<u>0</u>	<u>25300</u>
<u>4</u>	<u>5200</u>	<u>17600</u>
<u>5</u>	<u>13540</u>	<u>22200</u>
<u>6</u>	<u>20</u>	<u>21620</u>

この例では、実験単位は動物である。幾何平均($c=1$)に基づく有効率は95.1%である。算術平均に基づく有効率は67.4%である。対照群で最も多い虫体数は25300である。この動物の虫体数が90%減少するとすれば、虫体数は2530になると考えられる。したがって、6頭中3頭が失敗と考えられ(二次評価を満たすのはわずか50%)、この試験は有効性を裏付けるものではないという結論に達する。

例：

表 2

動物番号	被験薬群	対照群
<u>1</u>	<u>2900</u>	<u>8250</u>
<u>2</u>	<u>1700</u>	<u>7950</u>
<u>3</u>	<u>1400</u>	<u>9360</u>
<u>4</u>	<u>400</u>	<u>15250</u>
<u>5</u>	<u>2700</u>	<u>15800</u>
<u>6</u>	<u>600</u>	<u>6000</u>
<u>7</u>	<u>350</u>	<u>28000</u>
<u>8</u>	<u>350</u>	<u>5800</u>
<u>9</u>	<u>300</u>	<u>8700</u>
<u>10</u>	<u>2300</u>	<u>17270</u>

この例では、実験単位は動物である。幾何平均 (c=1) に基づく有効率は91.6%である。算術平均に基づく有効率は89.4%である。対照群で最も多い虫体数は28000である。この動物の虫体数が90%減少するとすれば、虫体数は2800と考えられる。したがって、10頭中1頭が失敗と考えられ (90%が二次評価を満たす)、この試験は有効性を裏付けるものとなる。

例：

表 3

動物番号	被験薬群	対照群
<u>1</u>	<u>0</u>	<u>350</u>
<u>2</u>	<u>71</u>	<u>95</u>
<u>3</u>	<u>37</u>	<u>10</u>
<u>4</u>	<u>0</u>	<u>6</u>
<u>5</u>	<u>1</u>	<u>35</u>
<u>6</u>	<u>2</u>	<u>22</u>
<u>7</u>	<u>0</u>	<u>2</u>
<u>8</u>	<u>0</u>	<u>27</u>
<u>9</u>	<u>0</u>	<u>67</u>
<u>10</u>	<u>1</u>	<u>4</u>

この例では、実験単位は動物である。幾何平均 (c=1) に基づく有効率は92.0%である。算術平均に基づく有効率は81.9%である。対照群で最も多い虫体数は350である。この動物の虫体数が90%減少するとすれば、虫体数は35と考えられる。したがって、10頭中2頭が失敗と考えられ (80%が二次評価を満たす)、この試験は有効性を裏付けるものとなる。

例：

表 4

表 4 では、各畜舎に10頭の動物がいる。畜舎の虫体数の一覧は畜舎の平均値（算術平均）である。実験単位は畜舎である。

畜舎番号	被験薬群の虫体数の平均値	対照群の虫体数の平均値
<u>1</u>	<u>5.7</u>	<u>11.7</u>
<u>2</u>	<u>0.3</u>	<u>75.6</u>
<u>3</u>	<u>5.6</u>	<u>25.6</u>
<u>4</u>	<u>0.5</u>	<u>35.7</u>
<u>5</u>	<u>2.2</u>	<u>69.2</u>
<u>6</u>	<u>19.7</u>	<u>28.4</u>
<u>7</u>	<u>2.5</u>	<u>21.3</u>
<u>8</u>	<u>0</u>	<u>45.6</u>

この例では、幾何平均（ $c=1$ ）に基づく有効率は90.0%である。算術平均に基づく有効率は88.3%である。対照群の畜舎で、虫体数の平均値が最も多いものは75.6である。この畜舎の虫体数が90%減少するとすれば、虫体数は7.6と考えられる。したがって、8畜舎中1畜舎が失敗と考えられ（80%以上の畜舎が二次評価を満たす）、この試験は有効性を裏付けるものとなる。

「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）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 新旧対照表

（下線部分は改正部分）

改正後	現行
<p>13-2 駆虫剤の有効性評価基準：牛ガイドライン（VICH GL12） はじめに</p> <p>牛についての本ガイドラインは、VICH駆虫剤ガイドライン作業部会が作成し、その後、<u>2022年に改訂された</u>。本ガイドラインは、駆虫剤の有効性を証明する中心的データに関して全般的な見地から作成された「13-1 駆虫剤の有効性評価基準：一般ガイドライン」（VICH GL7。以下「一般ガイドライン」という。）と合わせて読むべきである。この文書は、両方の文書の読者が読み比べ易いように一般ガイドラインと同様の構成にしてある。</p> <p>本ガイドラインは、a) 一般ガイドラインでは考察しなかった牛に特有な幾つかの問題を詳しく述べ、b) 有効性データの要件における一般ガイドラインとの違いを明らかにし、c) 一般ガイドラインとの違いを説明することが目的である。</p> <p>試験を行う上での技術的方法は、このガイドラインの目的ではないことに注意することも重要である。試験依頼者は、関連する方法について詳細に記述された他の公表資料、例えば WAAVP Second Edition of Guidelines for Evaluating the Efficacy of Anthelmintics in Ruminants (Bovine, Ovine, Caprine), Veterinary Parasitology58:</p>	<p>13-2 駆虫剤の有効性評価基準：牛ガイドライン（VICH GL12） <u>(1)</u>はじめに</p> <p>牛についての本ガイドラインは、VICH駆虫剤ガイドライン作業部会が作成した。本ガイドラインは、駆虫剤の有効性を証明する中心的データに関して全般的な見地から作成された「13-1 駆虫剤の有効性評価基準：一般ガイドライン」（VICH GL7。以下「一般ガイドライン」という。）と合わせて読むべきである。この文書は、両方の文書の読者が読み比べ易いように一般ガイドラインと同様の構成にしてある。</p> <p>本ガイドラインは、<u>一般ガイドラインを補足するものであり、</u>a) 一般ガイドラインでは考察しなかった牛に特有な幾つかの問題を詳しく述べ、b) 有効性データの要件における一般ガイドラインとの違いを明らかにし、c) 一般ガイドラインとの違いを説明することが目的である。</p> <p>試験を行う上での技術的方法は、このガイドラインの目的ではないことに注意することも重要である。試験依頼者は、関連する方法について詳細に記述された他の公表資料、例えば WAAVP Second Edition of Guidelines for Evaluating the Efficacy of Anthelmintics in Ruminants (Bovine, Ovine, Caprine),</p>

181-213, 1995及びそれらが公表された最新版を参照することを勧める。

(1) 一般的事項

ア 有効性データの評価

厳密試験は、一般に反芻動物では信頼性があるとは考えられないので、成虫／幼虫の虫体数に基づく対照を置いた試験だけが用量決定試験及び用量確認試験として認められる。虫卵測定／幼虫の同定は、野外有効性試験での有効性評価のために推奨される方法である。長時間作用製剤又は徐放製剤は、他の治療用駆虫剤と同じ評価手順に従う。寄生虫感染の十分さは、地域的な流行あるいは歴史的データ及び(又は)統計的解析に応じて試験設計書の中に定義しておく。

イ 自然又は人工感染の使用

用量決定試験は、一般に実験室株又は最近野外から分離した株による人工感染を用いて実施すべきである。*Toxocara vitulorum*、条虫類及び*Dicrocoelium dendriticum*は、経験が少ないので、人工感染ではなく自然感染を行うのがよいかもしれない。

用量確認試験は、自然感染動物を用いるべきであるが、人工感染又は自然感染動物に既に感染している寄生虫に干渉しない寄生虫を更に人工感染させて実施することもできる。この方法により広範囲の寄生虫が存在することが可能となる。四期子虫に対する効能は人工感染で行う。発育休止期の幼虫に対する効能

Veterinary Parasitology58 : 181-213, 1995 を参照することを勧める。

(2) 一般的事項

ア 有効性データの評価

厳密試験は、一般に反芻動物では信頼性があるとは考えられないので、成虫／幼虫の虫体数に基づく対照を置いた試験だけが用量決定試験及び用量確認試験として認められる。虫卵測定／幼虫の同定は、野外有効性試験での有効性評価のために推奨される方法である。長時間作用製剤又は徐放製剤は、他の治療用駆虫剤と同じ評価手順に従う。寄生虫感染の十分さは、地域的な流行あるいは歴史的及び(又は)統計的データに応じて試験設計書の中に定義しておく。

イ 自然又は人工感染の使用

用量決定試験は、一般に実験室株又は最近野外から分離した株による人工感染を用いて実施すべきである。*Toxocara vitulorum*、条虫類及び*Dicrocoelium dendriticum*は、経験が少ないので、人工感染ではなく自然感染を行うのがよいかもしれない。

用量確認試験は、自然感染動物を用いるべきであるが、人工感染又は自然感染動物に既に感染している寄生虫に干渉しない寄生虫を更に人工感染させて実施することもできる。この方法は広範囲の寄生虫に対して許可される。四期子虫に対する効能は人工感染で行う。発育休止期の幼虫に対する効能には、自然感染

には、自然感染を用いる。試験依頼者は、試験動物において対象とする特定の寄生虫種の発育休止期の幼虫が最大限に蓄積する時期を狙うべきである。これは地方又は地域によって異なるであろう。各地域での特徴の詳細については、ケースバイケースに専門家から情報を入手する。動物は、いずれの場合にも（再感染を避けるために）治療前少なくとも2週間は舎飼いする必要がある。

持続効果試験は、最近野外から分離した株の人工感染を用いる。人工感染試験に使用した寄生虫の経歴を、最終報告書に含む。

ウ 人工感染に推奨される感染型寄生虫の数

用いる寄生虫数は、大まかなものであり、使用する分離株によっても異なってくる。感染に使用した幼虫の最終的な数を最終報告書に含まなくてはならない。感染モデルが存在する寄生虫種について、表1に推奨される数を示す。

表1 駆虫剤評価のために牛に十分な感染を起こさせる感染期虫体数

寄生虫の解剖学的位置及び種類	虫卵、虫体数の範囲
第四胃	
<i>Haemonchus placei</i>	5,000 – 10,000
<i>Ostertagia ostertagi</i>	10,000 – 30,000
<i>Trichostrongylus axei</i>	10,000 – 30,000
腸	
<i>Cooperia oncophora</i>	10,000 – 30,000

を用いる。試験依頼者は、試験動物において対象とする特定の寄生虫種の発育休止期の幼虫が最大限に蓄積する時期を狙うべきである。これは地方又は地域によって異なるであろう。各地域での特徴の詳細については、ケースバイケースに専門家から情報を入手する。動物は、いずれの場合にも（再感染を避けるために）治療前少なくとも2週間は舎飼いする必要がある。

持続効果試験は、最近野外から分離した株の人工感染を用いる。人工感染試験に使用した寄生虫の経歴を、最終報告書に含む。

ウ 人工感染に推奨される感染型寄生虫の数

用いる寄生虫数は、大まかなものであり、使用する分離株によっても異なってくる。感染に使用した幼虫の最終的な数を最終報告書に含まなくてはならない。感染モデルが存在する寄生虫種について、表1に推奨される数を示す。

表1 駆虫剤評価のために牛に十分な感染を起こさせる感染期虫体数

寄生虫	虫卵、虫体数
第四胃	
<i>Haemonchus placei</i>	5,000 – 10,000
<i>Ostertagia ostertagi</i>	10,000 – 30,000
<i>Trichostrongylus axei</i>	10,000 – 30,000
腸	
<i>Cooperia oncophora</i>	10,000 – 30,000

<i>C. punctata</i>	10,000 — 15,000
<i>T. colubriformis</i>	10,000 — 30,000
<i>Nematodirus spathiger</i>	3,000 — 10,000
<i>N. helvetianus</i>	3,000 — 10,000
<i>N. battus</i>	3,000 — 6,000
<i>Oesophagostomum radiatum</i>	1,000 — 2,500
<i>O. venulosum</i>	1,000 — 2,000
<i>Chabertia ovina</i>	500 — 1,500
<i>Bunostomum phlebotomum</i>	500 — 1,500
<i>Strongyloides papillosus</i>	1,000 — 200,000
<i>Trichuris</i> spp.	1,000
肺	
<i>Dictyocaulus viviparus</i>	500 — 6,000
肝	
<i>Fasciola hepatica</i> (メタセルカリア)	
成牛の場合	1,000
幼牛の場合	500 — 1,000
エ 有効性の計算についての勧告	
(ア) 効能を認める基準	
効能を認めるためには、以下の中心的データが含まれる必要がある。	
① <u>各試験において、少なくとも6頭の十分に感染した非治療対照群を使用した二回の用量確認試験；試験に用い</u>	

<i>C. punctate</i>	10,000 — 15,000
<i>T. colubriformis</i>	10,000 — 30,000
<i>Nematodirus spathiger</i>	3,000 — 10,000
<i>N. helvetianus</i>	3,000 — 10,000
<i>N. battus</i>	3,000 — 6,000
<i>Oesophagostomum radiatum</i>	1,000 — 2,500
<i>O. venulosum</i>	1,000 — 2,000
<i>Chabertia ovina</i>	500 — 1,500
<i>Bunostomum phlebotomum</i>	500 — 1,500
<i>Strongyloides papillosus</i>	1,000 — 200,000
<i>Trichuris</i> spp.	1,000
肺	
<i>Dictyocaulus viviparous</i>	500 — 6,000
肝	
<i>Fasciola hepatica</i> (メタセルカリア)	
成牛の場合	1,000
幼牛の場合	500 — 1,000
エ 有効性の計算についての勧告	
(ア) 効能を認める基準	
効能を認めるためには、以下の中心的データが含まれる必要がある。	
① <u>少なくとも六頭の十分に感染した非治療対照群と6頭の十分に感染した治療群をそれぞれ使用した二回の用量</u>	

た動物の感染は、歴史的、寄生虫学的又は統計学的基準に基づいて適切であると考えられること。

- ② 被験薬投与群と対照群の虫体数の差が統計学的に有意 ($p \leq .05$) であること。
- ③ 有効率は90%以上とし、一般ガイドライン(2)のAの(エ)の(ii)に記載された手順を用いて計算し、判断すること。

(イ) 動物数 (用量決定、用量確認及び持続性試験)

各実験群に必要な最少動物数は、重要な点である。動物数は、適切な統計的解析法によって統計的にデータを処理できる可能性にもよるが、ハーモナイゼーションを達成するために、各実験群に少なくとも六頭の動物を含めることを最低条件とする。

対照群に十分に感染した動物を六頭含んでいない幾つかの試験がある場合 (例えば、重要な希少寄生虫) に、それらの試験で得られた成績を12頭分集めてプールし、統計的有意性を計算してもよい。差が有意であれば ($p < 0.05$)、有効率が計算

確認試験；

- ② 治療動物と対照動物の虫体数の差が統計的に有意 ($p < 0.05$) であること。
- ③ 変換 (幾何平均) データを用いて算出した有効率が90%以上であること；
- ④ 試験に用いた動物の感染が歴史的及び寄生虫学的及び (又は) 統計的基準に基づいて十分と考えられること。
有効性の基準 (90%以上) は、宿主動物から取り出した寄生虫数から計算する。しかし、胃腸内寄生虫の流行により牧場の汚染を予防する目的で駆虫剤を用いる場合は、より高い有効性基準を用いてもよい。試験依頼者は、試験開始前に規制当局と相談すべきである。

(イ) 動物数 (用量決定、用量確認及び持続性試験)

各実験群に必要な最少動物数は、重要な点である。動物数は、適切な統計的解析法によって統計的にデータを処理できる可能性にもよるが、ハーモナイゼーションを達成するために、各実験群に少なくとも六頭の動物を含めることを最低条件とする。

対照群に十分に感染した動物を六頭含んでいない幾つかの試験がある場合 (例えば、重要な希少寄生虫) に、それらの試験で得られた成績を12頭分集めてプールし、統計的有意性を計算してもよい。差が有意であれば ($p < 0.05$)、有効率が計算でき、感

でき、感染が十分であると思われれば、効能が認められることがある。集団の成績を適切かつ意味のある推定と認めるためには、試験を行った実験室間の採材手技及び虫体数の評価を同じようにしておかねばならない。

(ウ) 感染の十分さ

個々の対照動物における、最小限の十分な寄生虫数をプロトコールに定義すべきである。しかし、感染の妥当性についての最終的な結論は、統計的、歴史的データ、文献検索又は専門家の見解に基づき、最終報告の一部として判断する。効能を認めるのに十分と考えられている牛の蠕虫（成虫）数の範囲は種によって異なる。一般に、線虫では、個々の対照動物につき少なくとも100匹で十分な感染と考える。*Bunostomum* spp、*Oesophagostomum* spp.、*Trichuris* spp. 及び *Dictyocaulus* spp. についてはもっと少数でもよいと考えられる。*Fasciola* spp. については、最低20匹の成虫で十分と考える。

個々の対照動物を十分に感染させると考えられる推奨虫体数は、以下のとおり：

Cooperia oncophora と *C. punctata* : 200 匹

他の全ての *Cooperia* 種 : 100 匹

Haemonchus placei : 200 匹

Haemonchus contortus : 200 匹

Ostertagia ostertagi : 200 匹

Nematodirus helvetianus : 100 匹

染が十分であると思われれば、効能が認められることがある。集団の成績を適切かつ意味のある推定と認めるためには、試験を行った実験室間の採材手技及び虫体数の評価を同じようにしておかねばならない。

(ウ) 感染の十分さ

最少限の十分な数について、最終報告書を提出するときに統計的及び歴史的データ、文献検索あるいは専門家の証言に基づいて判断すべきであろう。効能を認めるのに十分と考えられている牛の蠕虫（成虫）数の範囲は種によって異なる。一般に十分と考えられる線虫の最少平均虫体数は100ある。*Bunostomum* spp.、*Oesophagostomum* spp.、*Trichuris* spp. 及び *Dictyocaulus* spp. についてはもっと少数でもよいと考えられる。*Fasciola* spp. については、平均20の成虫で十分と考えられる。

Trichostrongylus axei、*T. colubriformis*、*T.*

longispicularis : 100 匹

Bunostomum phlebotomum : 50 匹

Oesophagostomum radiatum : 50 匹

Dictyocaulus viviparus : 10 匹

(エ) 効能表示

成虫の効能を取得するには、一般原則として、感染後21～25日未満で投薬すべきではなく、ほとんどの種は28～32日が最適である。主な例外は*Oesophagostomum* spp. (34～49日)、*Bunostomum* spp. (52～56日)、*Strongyloides papillosus* (14～16日) 及び*Fasciola* spp. (8～12週) である。

第4期幼虫の効能を取得するには、一般原則として、感染後以下の日数で治療を行うべきである；*Strongyloides papillosus* (3～4日)、*Haemonchus* spp. と *Trichostrongylus* spp. と *Cooperia* spp. (5～6日)、*Ostertagia* spp. と *Dictyocaulus viviparus* (7日)、*Nematodirus* spp. (8～10日)、*Oesophagostomum* spp. (15～17日)。「未成熟」という用語をこれらの効能について表示することはできない。

Fasciola spp. においては、初期幼虫 (1～5週)、後期幼虫 (6～9週) とすべきである。

オ 治療法

製品の投与方法 (経口、非経口、外用、徐放など)、処方及び

(エ) 効能表示

成虫の効能を取得するには、一般原則として、感染後21～25日未満で投薬すべきではなく、ほとんどの種は28～32日が最適である。主な例外は*Oesophagostomum* spp. (34～49日)、*Bunostomum* spp. (52～56日)、*Strongyloides papillosus* (14～16日) 及び*Fasciola* spp. (8～12週) である。

L4の効能を取得するには、一般原則として、感染後以下の日数で治療を行うべきである；*Strongyloides papillosus* (3～4日)、*Haemonchus* spp. と *Trichostrongylus* spp. と *Cooperia* spp. (5～6日)、*Ostertagia* spp. と *Dictyocaulus viviparus* (7日)、*Nematodirus* spp. (8～10日)、*Oesophagostomum* spp. (15～17日)。*Fasciola* spp. においては、初期幼虫 (1～5週)、後期幼虫 (6～9週) とすべきである。

オ 治療法

製品の投与方法 (経口、非経口、外用、徐放など)、処方及び

活性の強さが試験計画を設計する上で重要である。外用剤の有効性については、天候や動物相互の関係を考慮することが望ましい。徐放剤については、例えば提案する治療期間の全ての時点で血中濃度が安定状態にあるというような情報が加わることで検査が不要であることが示されない限り、提案する有効期間の全体にわたって検査をすべきである。

飲水中又は飼料に添加して投与される薬剤は、できる限り、表示どおりに行う。薬剤を添加した飼料では嗜好性試験が必要な場合がある。薬剤を添加した水又は飼料から試料を採取して、薬剤濃度を確認する。各動物に投与した薬剤添加飲水又は飼料の量を記録して、治療が表示どおりに行われていることを確認する。外用する製剤については、有効性の評価に天候（降雨、紫外線）及び被毛の長さの影響を含む。

カ 動物の選別、割り付け及び取扱い

試験動物は臨床的に健康で、効能を主張しようとする動物の年齢、性別及び類別を代表するものにすべきである。一般に、動物は、3か月齢以上の反芻をしている牛にする。被験薬投与群の無作為化については、適切な方法を用いて、プロトコール及び最終報告書にその方法を記載する。ブロック化は、試験の残差を減少させることが期待できるときに採用する。ブロック化する場合には、統計解析モデルのランダム効果としてブロックを含める。しかし、ブロック化は、必ずしも残差を減少させるための最

活性の強さが試験計画を設計する上で重要である。外用剤の有効性については、天候や動物相互の関係を考慮することが望ましい。徐放剤については、例えば提案する治療期間の全ての時点で血中濃度が安定状態にあるというような情報が加わることで検査が不要であることが示されない限り、提案する有効期間の全体にわたって検査をすべきである。

治療経路。飲水中又はプレミックスに添加して投与される薬剤は、できる限り、表示どおりに行う。メディケータッドプレミックスには嗜好性試験が必要な場合がある。薬剤を添加した水又は飼料から試料を採取して、薬剤濃度を確認する。各動物に投与した薬剤添加飲水または飼料の量を記録して、治療が表示どおりに行われていることを確認する。外用する製剤については、有効性の評価に天候（降雨、紫外線）及び被毛の長さの影響を含む。

カ 動物の選別、割り付け及び取扱い

試験動物は臨床的に健康で、効能を主張しようとする動物の年齢、性別及び類別を代表するものにすべきである。一般に、動物は、3か月齢以上の反芻をしている牛にする。動物は、無差別に各治療群に割り付ける。体重、性別、年齢及び（又は）寄生虫ばく露によるブロック化は、繰り返し試験においてばらつきを減らすのに役立つかもしれない。糞便中の虫卵／幼虫数も実験動物の割り付けに適当な方法である。

適な方法ではない。そのため、例えば、適切な共変量を選択するなどの代替法を考慮してもよい。

人工感染の場合には、蠕虫未感染の動物を用いることを推奨する。蠕虫がない環境で飼育された動物でない場合には、化学的に試験製剤と相互関係のない既承認の駆虫剤で感染寄生虫を駆除し、糞便検査を行ってその動物に蠕虫がないことを確認する。

畜舎、餌及び飼育は動物福祉に従うべきであり、動物は、各国の衛生基準に従ってワクチンを接種する必要がある。この情報は、最終報告書に記載する。少なくとも7日の順化期間をとることが勧められる。畜舎と飼料、水は、各地域に応じて適切なものにすべきである。動物は、毎日観察して副作用を明らかにする。

(2) 特定の評価試験

ア 用量決定試験

動物種に特異的な事柄なし。

イ 用量確認試験

用量確認試験はそれぞれの効能を裏付ける必要がある。：成虫、幼虫及び、それが当てはまるなら、発育休止期の幼虫について。

ウ 野外有効性試験

野外試験は、複数の異なる地理的位置において、目的とする効能の使用条件を代表する動物及び生産段階を反映したものとす
る。プロトコールには、被験薬投与群ごとの実験単位数（症例

人工感染の場合には、蠕虫未感染の動物を用いることを推奨する。蠕虫がない環境で飼育された動物でない場合には、化学的に試験製剤と相互関係のない既承認の駆虫剤で感染寄生虫を駆除し、糞便検査を行ってその動物に蠕虫がないことを確認する。

畜舎、餌及び飼育は動物福祉に従うべきであり、動物は、各国の衛生基準に従ってワクチンを接種する必要がある。この情報は、最終報告書に記載する。少なくとも7日の順化期間をとることが勧められる。畜舎と飼料－水は、各地域に応じて適切なものにすべきである。動物は、毎日観察して副作用を明らかにする。

(3) 特定の評価試験

ア 用量決定試験

動物種に特異的な事柄なし。

イ 用量確認試験

用量確認試験はそれぞれの効能を裏付ける必要がある。：成虫、幼虫及び、それが当てはまるなら、発育休止期の幼虫について。

ウ 野外有効性試験

動物種に特異的な事柄なし。

数)、被験薬投与群への割付け(比率)を記載するとともに、症例数の決定方法を簡潔に記載する。プロトコールには、標本抽出される動物の適切な無作為抽出(その数と割合)の方法(当該試験で適用可能な全ての動物から糞便試料を採取しない場合)、並びに、必要に応じて、糞便採取及び検査に用いる方法も記載する。単数もしくは複数の寄生虫が試験で評価されているかどうかにかかわらず、試験実施前に適切なサンプルサイズの計算又は妥当性の検証が必要である。

成虫線虫に対する有効性は、糞便中の虫卵数の減少によって評価することができるため、両群(対照群及び被験薬投与群)の投与前後の同一個体の検体を用いる。一般的に治療後10~14日に治療後の計数を行うが、治療後の計数のタイミングは、評価する寄生虫の種類及び駆虫薬の系統による。例えば、線虫の卵産生抑制に対する大環状ラクトンの既知の作用であれば、治療後の計数は少なくとも14日以上まで遅らせる。有効性については、被験薬投与群及び対照群(通常、プラセボ群又は無処置対照群)の投与後の糞便中卵数を用いて計算する。加えて、投与前後の糞便中の虫卵数を用いて有効性を計算することで、野外での有効性に関するさらなる情報が得られるかもしれない。さらに、野外有効性を評価するための追加の指標は、作成した指標が獣医寄生虫学の専門家によって一般的に受け入れられているものでなければならない。

一般ガイドラインの(2)のAの(エ)の(i)及び(ii)も

参照すること。

エ 持続有効性試験

持続有効性の効能を調べるために、二つの基本的試験設計が使用されている。一つは単回攻撃を用いるものであり、他方は治療後に毎日、複数回の攻撃を行うものである。両方の方法のための標準化されたプロトコールは開発されていない。試験を行う場合、プロトコールの詳細を以下のような事柄の間に含む。：試験期間中の子虫の生存、子虫攻撃の根拠、と殺時点の正当性。寄生虫に未感染の牛はこれらの試験に推奨される。試験のデザインは自然状態に最も近い複数回投与を推奨する。

持続性の効能を取得する最低限の要件は（それぞれの期間及び寄生虫について）、それぞれに非治療群と一つ以上の治療群を含む2回の試験（虫体数による）を行うことである。治療群には十分感染している動物が少なくとも6頭含まれているべきである。持続性の効能は、種ごとにしか認められない。

複数回攻撃法を用いる場合、各動物群に投薬し、その後7、14、21日又はそれ以上にわたって毎日、自然又は人工的に攻撃にばく露し、最後（又はそれ以前の）の攻撃から約3週間後に動物の虫体数を調べる。より持続性の製剤の場合には、製剤の薬理学的特性を考慮し、攻撃の間隔及び計画を変更することがある。

持続性の効能の場合、一般ガイドラインの（2）のAの（エ）の（i）及び（ii）に記載の方法により計算し、評価したとき、全ての時点で90%以上の有効率が得られることが根拠となる。

エ 持続有効性試験

持続有効性の効能を調べるために、二つの基本的試験設計が使用されている。一つは単回攻撃を用いるものであり、他方は治療後に毎日、複数回の攻撃を行うものである。両方の方法のための標準化されたプロトコールは開発されていない。試験を行う場合、プロトコールの詳細を以下のような事柄の間に含む。：試験期間中の子虫の生存、子虫攻撃の根拠、と殺時点の正当性。寄生虫に未感染の牛はこれらの試験に推奨される。試験のデザインは自然状態に最も近い複数回投与を推奨する。

持続性の効能を取得する最低限の要件は（それぞれの期間及び寄生虫について）、それぞれに非治療群と一つ以上の治療群を含む2回の試験（虫体数による）を行うことである。治療群には十分感染している動物が少なくとも6頭含まれているべきである。持続性の効能は、種ごとにしか認められない。

複数回攻撃法を用いる場合、各動物群に投薬し、その後7、14、21日又はそれ以上にわたって毎日、自然又は人工的に攻撃にばく露し、最後（又はそれ以前の）の攻撃から約3週間後に動物の虫体数を調べる。攻撃の間隔と計画はより特効性の製剤の場合に変更される。

持続性の効能は、幾何平均による少なくとも90%の有効率で裏付けられるべきである。

持続性の効能は、全ての試験時点で有効性の基準を満たしている投与と最後の攻撃までの最長の期間とする。

「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）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 新旧対照表

（下線部分は改正部分）

改正後	現行
<p>13-3 駆虫剤の有効性評価基準：羊ガイドライン（VICH GL13） はじめに</p> <p>羊についての本ガイドラインは、VICH駆虫剤ガイドライン作業部会が作成し、その後、<u>2022年に改訂された</u>。本ガイドラインは、駆虫剤の有効性を証明する中心的データに関して全般的な見地から作成された「13-1 駆虫剤の有効性評価基準：一般ガイドライン」（VICH GL7。以下「一般ガイドライン」という。）と合わせて読むべきである。この文書は、両方の文書の読者が読み比べ易いように一般ガイドラインと同様の構成にしてある。</p> <p>本ガイドラインは、a) 一般ガイドラインでは考察しなかった羊に特有な幾つかの問題を詳しく述べ、b) 有効性データの要件における一般ガイドラインとの違いを明らかにし、c) 一般ガイドラインとの違いを説明することが目的である。</p> <p>試験を行う上での技術的方法は、このガイドラインの目的ではないことに注意することも重要である。試験依頼者は、関連する方法について詳細に記述された他の公表資料、例えば WAAVP Second Edition of Guidelines for Evaluating the Efficacy of Anthelmintics in Ruminants（Bovine, Ovine, Caprine），</p>	<p>13-3 駆虫剤の有効性評価基準：羊ガイドライン（VICH GL13） <u>(1)</u>はじめに</p> <p>羊についての本ガイドラインは、VICH駆虫剤ガイドライン作業部会が作成した。本ガイドラインは、駆虫剤の有効性を証明する中心的データに関して全般的な見地から作成された「13-1 駆虫剤の有効性評価基準：一般ガイドライン」（VICH GL7。以下「一般ガイドライン」という。）と合わせて読むべきである。この文書は、両方の文書の読者が読み比べ易いように一般ガイドラインと同様の構成にしてある。</p> <p>本ガイドラインは、<u>一般ガイドラインを補足するものであり、</u>a) 一般ガイドラインでは考察しなかった羊に特有な幾つかの問題を詳しく述べ、b) 有効性データの要件における一般ガイドラインとの違いを明らかにし、c) 一般ガイドラインとの違いを説明することが目的である。</p> <p>試験を行う上での技術的方法は、このガイドラインの目的ではないことに注意することも重要である。試験依頼者は、関連する方法について詳細に記述された他の公表資料、例えば WAAVP Second Edition of Guidelines for Evaluating the Efficacy of Anthelmintics in Ruminants（Bovine, Ovine, Caprine），</p>

Veterinary Parasitology 58 : 181-213, 1995及び公表されればその最新版を参照することを勧める。

(1) 一般的事項

ア 有効性データの評価

厳密試験は、一般に反芻動物では信頼性があるとは考えられないので、成虫／幼虫の虫体数に基づく対照を置いた試験だけが用量決定試験及び用量確認試験として認められる。虫卵測定／幼虫の同定は、野外有効性試験での有効性評価のために推奨される方法である。長時間作用製剤又は徐放製剤は、他の治療用駆虫剤と同じ評価手順に従う。寄生虫感染の十分さは、地域的な流行あるいは歴史的データ及び(又は)統計的解析に応じて試験設計書の中に定義しておく。

イ 自然又は人工感染の使用

用量決定試験は、一般に実験室株又は最近野外から分離した株による人工感染を用いて実施すべきである。感染モデルが存在しない寄生虫 (*Protostrongylidae*、条虫類、*Dicrocoelium* spp.) の場合には、人工感染の代わりに自然感染を用いるのがよい。

用量確認試験は、自然感染動物を用いるべきであるが、人工感染又は自然感染動物に既に感染している寄生虫に干渉しない寄生虫を更に人工感染させて実施することもできる。この方法は現在存在している広範囲の寄生虫に対して許可される。四期子虫に対する効能は人工感染で行う。発育休止期の幼虫に対する

Veterinary Parasitology 58 : 181-213, 1995を参照することを勧める。

(2) 一般的事項

ア 有効性データの評価

厳密試験は、一般に反芻動物では信頼性があるとは考えられないので、成虫／幼虫の虫体数に基づく対照を置いた試験だけが用量決定試験及び用量確認試験として認められる。虫卵測定／幼虫の同定は、野外有効性試験での有効性評価のために推奨される方法である。長時間作用製剤又は徐放製剤は、他の治療用駆虫剤と同じ評価手順に従う。寄生虫感染の十分さは、地域的な流行あるいは歴史的及び(又は)統計的データに応じて試験設計書の中に定義しておく。

イ 自然又は人工感染の使用

用量決定試験は、一般に実験室株又は最近野外から分離した株による人工感染を用いて実施すべきである。感染モデルが存在しない寄生虫 (*Protostorongylidea*、条虫類、*Dicrocoelium* spp.) の場合には、人工感染の代わりに自然感染を用いるのがよい。

用量確認試験は、自然感染動物を用いるべきであるが、人工感染又は自然感染動物に既に感染している寄生虫に干渉しない寄生虫を更に人工感染させて実施することもできる。この方法は広範囲の寄生虫に対して許可される。四期子虫に対する効能は人工感染で行う。発育休止期の幼虫に対する効能には、自然感染

効能には、自然感染を用いる。試験依頼者は、試験動物において対象とする特定の寄生虫種の発育休止期の幼虫が最大限に蓄積する時期を狙うべきである。これは地方又は地域によって異なるであろう。各地域での特徴の詳細については、ケースバイケースに専門家から情報を入手する。動物は、いずれの場合にも（再感染を避けるために）治療前少なくとも2週間は舎飼いする必要がある。

持続効果試験は、最近野外から分離した株の人工感染を用いる。人工感染試験に使用した寄生虫の経歴を最終報告書に含む。

ウ 人工感染に推奨される感染型寄生虫の数

用いる寄生虫数は、大まかなものであり、使用する分離株によっても異なってくる。感染に使用した幼虫の最終的な数を最終報告書に含まなくてはならない。感染モデルが存在する寄生虫種について、表1に推奨される数を示す。

表1 駆虫剤評価のために羊に十分な感染を起こさせる感染期虫体数

寄生虫の解剖学的位置及び種類	虫卵、虫体数の範囲
第四胃	
<i>Haemonchus contortus</i>	400 – 4,000
<i>Teladorsagia circumcincta</i>	6,000 – 10,000
<i>Trichostrongylus axei</i>	3,000 – 6,000
腸	
<i>Cooperia curticei</i>	3,000 – 6,000
<i>T. colubriformis</i> & <i>T. vitrinus</i>	3,000 – 6,000

を用いる。試験依頼者は、試験動物において対象とする特定の寄生虫種の発育休止期の幼虫が最大限に蓄積する時期を狙うべきである。これは地方又は地域によって異なるであろう。各地域での特徴の詳細については、必要ならばケースバイケースに専門家から情報を入手する。動物は、いずれの場合にも（再感染を避けるために）治療前少なくとも2週間は舎飼いする必要がある。

持続効果試験は、最近野外から分離した株の人工感染を用いる。人工感染試験に使用した寄生虫の経歴を最終報告書に含む。

ウ 人工感染に推奨される感染型寄生虫の数

用いる寄生虫数は、大まかなものであり、使用する分離株によっても異なってくる。感染に使用した幼虫の最終的な数を最終報告書に含まなくてはならない。感染モデルが存在する寄生虫種について、表1に推奨される数を示す。

表1 駆虫剤評価のために羊に十分な感染を起こさせる感染期虫体数

寄生虫	虫卵、虫体数
第四胃	
<i>Haemonchus contortus</i>	400 – 4,000
<i>Teladorsagia circumcincta</i>	6,000 – 10,000
<i>Trichostrongylus axei</i>	3,000 – 6,000
腸	
<i>Cooperia curticei</i>	3,000 – 6,000
<i>T. colubriformis</i> & <i>T. vitrines</i>	3,000 – 6,000

<i>Nematodirus</i> spp.	3,000 — 6,000
<i>Oesophagostomum</i> spp.	500 — 1,000
<i>Chabertia ovina</i>	800 — 1,000
<i>Bunostomum trigonocephalum</i>	500 — 1,000
<i>Strongyloides papillosus</i>	80,000
<i>Gaigeria pachyscelis</i>	400
<i>Trichuris</i> spp.	1,000
肺	
<i>Dictyocaulus <u>filaria</u></i>	1,000 — 2,000
肝	
<i>Fasciola hepatica</i> (メタセルカリア)	100 — 200 (慢性)
	1,000 — 1,500 (急性)

エ 有効性の計算についての勧告

(ア) 効能を認める基準

効能を認めるためには、以下の中心的データが含まれる必要がある。

- ① 各試験において、少なくとも6頭の十分に感染した非治療動物(対照群)を使用した二回の用量確認試験；試験に用いた動物の感染は、歴史的、寄生虫学的又は統計学的基準に基づいて適切であると考えられること。
- ② 被験薬投与群と対照群の虫体数の差が統計学的に有意

<i>Nematodirus</i> spp.	3,000 — 6,000
<i>Oesophagostomum</i> spp.	500 — 1,000
<i>Chabertia ovina</i>	800 — 1,000
<i>Bunostomum trigonocephalum</i>	500 — 1,000
<i>Strongyloides papillosus</i>	80,000
<i>Gaigeria pachyscelis</i>	400
<i>Trichuris</i> spp.	1,000
肺	
<i>Dictyocaulus <u>filarial</u></i>	1,000 — 2,000
肝	
<i>Fasciola hepatica</i> (メタセルカリア)	100 — 200 (慢性)
	1,000 — 1,500 (急性)

エ 有効性の計算についての勧告

(ア) 効能を認める基準

効能を認めるためには、以下の中心的データが含まれる必要がある。

- ① 少なくとも6頭の十分に感染した非治療動物(対照群)と6頭の十分に感染した治療動物(治療群)をそれぞれ使用した2回の用量確認試験
- ② 治療動物と対照動物の虫体数の差が統計的に有意

($p \leq 0.05$) であること。

- ③ 有効率は90%以上とし、一般ガイドライン(2)のAの(エ)の(ii)に記載された手順を用いて計算し判断すること。

(イ) 動物数 (用量決定、用量確認及び持続性試験)

各実験群に必要な最少動物数は、重要な点である。動物数は、適切な統計的解析法によって統計的にデータを処理できる可能性にもよるが、ハーモナイゼーションを達成するために、各実験群に少なくとも6頭の動物を含めることを最低条件とする。

対照群に十分に感染した動物を6頭含んでいない幾つかの試験がある場合(例えば、重要な希少寄生虫)に、それらの試験で得られた成績を12頭分集めてプールし、統計的有意性を計算してもよい。差が有意であれば($p < 0.05$)、有効率が計算でき、感染が十分であると思われれば、効能が認められることがある。集団の成績を適切かつ意味のある推定と認めるためには、試験を行った実験室間の採材手技及び虫体数の評価を

($p < 0.05$) であること。

- ③ 変換(幾何平均)データを用いて算出した有効率が90%以上であること。

- ④ 試験に用いた動物の感染が歴史的及び寄生虫学的及び(又は)統計的基準に基づいて十分と考えられること。

有効性の基準(90%以上)は、宿主動物から取り出した寄生虫数から計算する。しかし、胃腸内寄生虫の流行により牧場の汚染を予防する目的で駆虫剤を用いる場合は、より高い有効性基準を用いてもよい。試験依頼者は、試験開始前に規制当局と相談すべきである。

(イ) 動物数 (用量決定、用量確認及び持続性試験)

各実験群に必要な最少動物数は、重要な点である。動物数は、適切な統計的解析法によって統計的にデータを処理できる可能性にもよるが、ハーモナイゼーションを達成するために、各実験群に少なくとも6頭の動物を含めることを最低条件とする。

対照群に十分に感染した動物を6頭含んでいない幾つかの試験がある場合(例えば、重要な希少寄生虫)に、それらの試験で得られた成績を12頭分集めてプールし、統計的有意性を計算してもよい。差が有意であれば($p < 0.05$)、有効率が計算でき、感染が十分であると思われれば、効能が認められることがある。集団の成績を適切かつ意味のある推定と認めるためには、試験を行った実験室間の採材手技及び虫体数の評価を

同じようにしておかねばならない。

(ウ) 感染の十分さ

個々の対照動物における、最小限の十分な寄生虫数をプロトコールに定義すべきである。しかし、感染の妥当性についての最終的な結論は、統計的、歴史的データ、文献検索又は専門家の見解に基づき、最終報告の一部として判断する。効能を認めるのに十分と考えられている羊の蠕虫（成虫）数の範囲は種によって異なる。一般に、線虫では、個々の対照動物につき少なくとも100匹で十分な感染と考える。*Bunostomum* spp.、*Oesophagostomum* spp.、*Trichostrongylus* spp.、*Gaigeria pachyscelis*及び*Dictyocaulus filaria*についてはもっと少数でもよいと考えられる。*Fasciola* spp.については、最低20匹の成虫で十分と考える。

(エ) 効能表示

成虫の効能を取得するには、一般原則として、感染後21～25日未満で投薬すべきではなく、ほとんどの種は28～32日が最適である。主な例外は*Oesophagostomum* spp. (28～41日)、*Bunostomum* spp. (52～56日)、*Strongyloides papillosus* (14～16日) 及び *Fasciola* spp. (8～12週) である。

第4期幼虫の効能を取得するには、一般原則として、感染後以下の日数で治療を行うべきである；*Strongyloides papillosus* (3～4日)、*Haemonchus* spp. と *Trichostrongylus* spp. と *Cooperia* spp. (5～6日)、*T. (O.)*

同じようにしておかねばならない。

(ウ) 感染の十分さ

最少限の十分な数について、最終報告書を提出するときに統計的及び歴史的データ、文献検索あるいは専門家の証言に基づいて判断すべきであろう。効能を認めるのに十分と考えられている羊の蠕虫（成虫）数の範囲は種によって異なる。一般に十分と考えられる線虫の最少平均虫体数は100である。*Bunostomum* spp.、*Oesophagostomum* spp.、*Trichostrongylus* spp.、*Gaigeria pachyscelis*及び*Dictyocaulus filaria*についてはもっと少数でもよいと考えられる。*Fasciola* spp.については、平均20の成虫で十分と考えられる。

(エ) 効能表示

成虫の効能を取得するには、一般原則として、感染後21～25日未満で投薬すべきではなく、ほとんどの種は28～32日が最適である。主な例外は*Oesophagostomum* spp. (28～41日)、*Bunostomum* spp. (52～56日)、*Strongyloides papillosus* (14～16日) 及び *Fasciola* spp. (8～12週) である。

L4の効能を取得するには、一般原則として、感染後以下の日数で治療を行うべきである；*Strongyloides papillosus* (3～4日)、*Haemonchus* spp. と *Trichostrongylus* spp. と *Cooperia* spp. (5～6日)、*T. (O.) circumcincta* (7日)、*Nematodirus*

circumcincta (7日)、*Nematodirus* spp. と *D. filaria* (8～10日)、*Oesophagostomum* spp. (15～17日)。「未成熟」という用語をこれらの効能について表示することはできない。

Fasciola spp. においては、初期幼虫 (1～4週)、後期幼虫 (6～8週) とすべきである。

オ 治療法

製品の投与方法 (経口、非経口、外用、徐放など)、処方及び活性の強さが試験計画を設計する上で重要である。外用剤の有効性については、天候や動物相互の関係を考慮することが望ましい。徐放剤については、例えば提案する治療期間の全ての時点で血中濃度が安定状態にあるというような情報が加わることで検査が不要であることが示されない限り、提案する有効期間の全体にわたって検査をすべきである。

飲水中又は飼料に添加して投与される薬剤は、できる限り、表示どおりに行う。薬剤を添加した飼料では嗜好性試験が必要な場合がある。薬剤を添加した水又は飼料から試料を採取して、薬剤濃度を確認する。各動物に投与した薬剤添加飲水又は飼料の量を記録して、治療が表示どおりに行われていることを確認する。外用する製剤については、有効性の評価に天候 (降雨、紫外線) 及び被毛の長さの影響を含む。

カ 動物の選別、割り付け及び取扱い

試験動物は臨床的に健康で、効能を主張しようとする動物の年齢、性別及び類別を代表するものにすべきである。一般に、

spp. と *D. filaria* (8～10日)、*Oesophagostomum* spp. (15～17日)。

未成熟という表示は認められない。*Fasciola* spp. においては、初期幼虫 (1～4週)、後期幼虫 (6～8週) とすべきである。

オ 治療法

製品の投与方法 (経口、非経口、外用、徐放など)、処方及び活性の強さが試験計画を設計する上で重要である。外用剤の有効性については、天候や動物相互の関係を考慮することが望ましい。徐放剤については、例えば提案する治療期間の全ての時点で血中濃度が安定状態にあるというような情報が加わることで検査が不要であることが示されない限り、提案する有効期間の全体にわたって検査をすべきである。

治療経路。飲水中又はプレミックスに添加して投与される薬剤は、できる限り、表示どおりに行う。メディケータッドプレミックスには嗜好性試験が必要な場合がある。薬剤を添加した水又は飼料から試料を採取して、薬剤濃度を確認する。各動物に投与した薬剤添加飲水又は飼料の量を記録して、治療が表示どおりに行われていることを確認する。外用する製剤については、有効性の評価に天候 (降雨、紫外線) 及び被毛の長さの影響を含む。

カ 動物の選別、割り付け及び取扱い

試験動物は臨床的に健康で、効能を主張しようとする動物の年齢、性別及び類別を代表するものにすべきである。一般に、動

動物は、3か月齢以上の反芻をしている羊にする。被験薬投与群の無作為化については、適切な方法を用いて、プロトコル及び最終報告書にその方法を記載する。ブロック化は、試験の残差を減少させることが期待できるときに採用する。ブロック化する場合には、統計解析モデルのランダム効果としてブロックを含める。しかし、ブロック化は、必ずしも残差を減少させるための最適な方法ではない。そのため、例えば、適切な共変量を選択するなどの代替法を考慮してもよい。

人工感染の場合には、蠕虫未感染の動物を用いることを推奨する。蠕虫がない環境で飼育された動物でない場合には、化学的に試験製剤と相互関係のない既承認の駆虫剤で感染寄生虫を駆除し、糞便検査を行ってその動物に蠕虫がないことを確認する。

畜舎、餌及び飼育は動物福祉に従うべきであり、動物は、各国の衛生基準に従ってワクチンを接種する必要がある。この情報は、最終報告書に記載する。少なくとも7日の順化期間をとることが勧められる。畜舎と飼料-水は、各地域に応じて適切なものにすべきである。動物は、毎日観察して副作用を明らかにする。

(2) 特定の評価試験

ア 用量決定試験

動物種に特異的な事柄なし。

イ 用量確認試験

用量確認試験はそれぞれの効能を裏付ける必要がある。：成

動物は、3か月齢以上の反芻をしている羊にする。動物は、無差別に各治療群に割り付ける。体重、性別、年齢及び（又は）寄生虫ばく露によるブロック化は、繰り返し試験においてばらつきを減らすのに役立つかもしれない。糞便中の虫卵/幼虫数も実験動物の割り付けに適切な方法である。

人工感染の場合には、蠕虫未感染の動物を用いることを推奨する。蠕虫がない環境で飼育された動物でない場合には、化学的に試験製剤と相互関係のない既承認の駆虫剤で感染寄生虫を駆除し、糞便検査を行ってその動物に蠕虫がないことを確認する。

畜舎、餌及び飼育は動物福祉に従うべきであり、動物は、各国の衛生基準に従ってワクチンを接種する必要がある。この情報は、最終報告書に記載する。少なくとも7日の順化期間をとることが勧められる。畜舎と飼料-水は、各地域に応じて適切なものにすべきである。動物は、毎日観察して副作用を明らかにする。

(3) 特定の評価試験

ア 用量決定試験

動物種に特異的な事柄なし。

イ 用量確認試験

用量確認試験はそれぞれの効能を裏付ける必要がある。：成

虫、幼虫及び、それが当てはまるなら、発育休止期の幼虫について。

ウ 野外有効性試験

野外試験は、複数の異なる地理的位置において、目的とする効能の使用条件を代表する動物及び生産段階を反映したものとする。プロトコールには、被験薬投与群ごとの実験単位数（症例数）、被験薬投与群への割付け（比率）を記載するとともに、症例数の決定方法を簡潔に記載する。プロトコールには、標本抽出される動物の適切な無作為抽出（その数と割合）の方法（当該試験で適用可能な全ての動物から糞便試料を採取しない場合）、並びに、必要に応じて、糞便採取及び検査に用いる方法も記載する。単数もしくは複数の寄生虫が試験で評価されているかどうかにかかわらず、試験実施前に適切なサンプルサイズの計算又は妥当性の検証が必要である。

成虫線虫に対する有効性は、糞便中の虫卵数の減少によって評価することができるため、両群（対照群及び被験薬投与群）の投与前後の同一個体の検体を用いる。一般的に治療後10～14日に治療後の計数を行うが、治療後の計数のタイミングは、評価する寄生虫の種類及び駆虫薬の系統による。例えば、線虫の卵産生抑制に対する大環状ラクトンの既知の作用であれば、治療後の計数は少なくとも14日以上まで遅らせる。有効性については、被験薬投与群及び対照群（通常、プラセボ群又は無処置対照群）の投与後の糞便中卵数を用いて計算する。加えて、投与前後の糞便

虫、幼虫、及びそれが当てはまるなら、発育休止期の幼虫について。

ウ 野外有効性試験

動物種に特異的な事柄なし。

中の虫卵数を用いて有効性を計算することで、野外での有効性に関するさらなる情報が得られるかもしれない。さらに、野外有効性を評価するための追加の指標は、作成した指標が獣医寄生虫学の専門家によって一般的に受け入れられているものでなければならない。

一般ガイドラインの(2)のアの(エ)の(i)及び(ii)も参照すること。

エ 持続有効性試験

持続有効性の効能を調べるために、二つの基本的試験設計が使用されている。一つは単回攻撃を用いるものであり、他方は治療後に毎日、複数回の攻撃を行うものである。両方の方法のための標準化されたプロトコールは開発されていない。試験を行う場合、プロトコールの詳細を以下のような事柄の間に含む。: 試験期間中の子虫の生存、子虫攻撃の根拠、と殺時点の正当性。寄生虫に未感染の羊はこれらの試験に推奨される。試験のデザインは自然状態に最も近い複数回投与を推奨する。

持続性の効能を取得する最低限の要件は（それぞれの期間及び寄生虫について）、それぞれに非治療群と一つ以上の治療群を含む2回の試験（虫体数による）を行うことである。治療群には十分感染している動物が少なくとも6頭含まれるべきである。持続性の効能は、種ごとにしか認められない。

複数回攻撃法を用いる場合、各動物群に投薬し、その後7、14、21日又はそれ以上にわたって毎日、自然又は人工的に攻撃にば

エ 持続有効性試験

持続有効性の効能を調べるために、二つの基本的試験設計が使用されている。一つは単回攻撃を用いるものであり、他方は治療後に毎日、複数回の攻撃を行うものである。両方の方法のための標準化されたプロトコールは開発されていない。試験を行う場合、プロトコールの詳細を以下のような事柄の間に含む。: 試験期間中の子虫の生存、子虫攻撃の根拠、と殺時点の正当性。寄生虫に未感染の羊はこれらの試験に推奨される。試験のデザインは自然状態に最も近い複数回投与を推奨する。

持続性の効能を取得する最低限の要件は（それぞれの期間及び寄生虫について）、それぞれに非治療群と一つ以上の治療群を含む2回の試験（虫体数による）を行うことである。治療群には十分感染している動物が少なくとも6頭含まれるべきである。持続性の効能は、種ごとにしか認められない。

複数回攻撃法を用いる場合、各動物群に投薬し、その後7、14、21日又はそれ以上にわたって毎日、自然又は人工的に攻撃にば

く露し、最後（又はそれ以前の）の攻撃から約3週間後に動物の虫体数を調べる。より持続性の製剤の場合には、製剤の薬理学的特性を考慮し、攻撃の間隔及び計画を変更することがある。

持続性の効能の場合、一般ガイドラインの（2）のAの（エ）の（i）及び（ii）に記載の方法により計算し、評価したとき、全ての時点で90%以上の有効率が得られなければならない。持続性の効能は、全ての試験時点で有効性の基準を満たしている投与と最後の攻撃までの最長の期間とする。

く露し、最後（又はそれ以前の）の攻撃から約3週間後に動物の虫体数を調べる。攻撃の間隔と計画はより特効性の製剤の場合に変更される。

持続性の効能は、幾何平均による少なくとも90%の有効率で裏付けられるべきである。

「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）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 新旧対照表

（下線部分は改正部分）

改正後	現行
<p>13-4 駆虫剤の有効性評価基準：山羊ガイドライン（VICH GL14） はじめに</p> <p>山羊についての本ガイドラインは、VICH駆虫剤ガイドライン作業部会が作成し、その後、2022年に改訂された。本ガイドラインは、駆虫剤の有効性を証明する中心的データに関して全般的な見地から作成された「13-1 駆虫剤の有効性評価基準：一般ガイドライン」（VICH GL 7。以下「一般ガイドライン」という。）と合わせて読むべきである。この文書は、両方の文書の読者が読み比べ易いように一般ガイドラインと同様の構成にしてある。</p> <p>本ガイドラインは、a) 一般ガイドラインでは考察しなかった山羊に特有な幾つかの問題を詳しく述べ、b) 有効性データの要件における一般ガイドラインとの違いを明らかにし、c) 一般ガイドラインとの違いを説明することが目的である。</p> <p>試験を行う上での技術的方法は、このガイドラインの目的ではないことに注意することも重要である。試験依頼者は、関連する方法について詳細に記述された他の公表資料、例えば WAAVP Second Edition of Guidelines for Evaluating the Efficacy of Anthelmintics in Ruminants（Bovine, Ovine, Caprine）, Veterinary Parasitology 58:</p>	<p>13-4 駆虫剤の有効性評価基準：山羊ガイドライン（VICH GL14） <u>(1)</u>はじめに</p> <p>山羊についての本ガイドラインは、VICH駆虫剤ガイドライン作業部会が作成した。本ガイドラインは、駆虫剤の有効性を証明する中心的データに関して全般的な見地から作成された「13-1 駆虫剤の有効性評価基準：一般ガイドライン」（VICH GL 7。以下「一般ガイドライン」という。）と合わせて読むべきである。この文書は、両方の文書の読者が読み比べ易いように一般ガイドラインと同様の構成にしてある。</p> <p>本ガイドラインは、<u>一般ガイドラインを補足するものであり、</u>a) 一般ガイドラインでは考察しなかった山羊に特有な幾つかの問題を詳しく述べ、b) 有効性データの要件における一般ガイドラインとの違いを明らかにし、c) 一般ガイドラインとの違いを説明することが目的である。</p> <p>試験を行う上での技術的方法は、このガイドラインの目的ではないことに注意することも重要である。試験依頼者は、関連する方法について詳細に記述された他の公表資料、例えば WAAVP Second Edition of Guidelines for Evaluating the Efficacy of Anthelmintics in Ruminants（Bovine, Ovine, Caprine）,</p>

181-213, 1995及びそれらが公表された最新版を参照することを勧める。

山羊は、希少動物種であるので、完全な駆虫剤開発計画に従った場合に要する開発資金が、山羊用駆虫剤の開発を阻害している。山羊の寄生虫種は、羊と同一でもあるので、承認を得るための試験計画の簡略化を考慮することを推奨する。

(1) 一般的事項

ア 有効性データの評価

厳密試験は、一般に反芻動物では信頼性があるとは考えられないので、成虫／幼虫の虫体数に基づく対照を置いた試験だけが用量決定試験及び用量確認試験として認められる。虫卵測定／幼虫の同定は、野外有効性試験での有効性評価のために推奨される方法である。長時間作用製剤又は徐放製剤は、他の治療用駆虫剤と同じ評価手順に従う。寄生虫感染の十分さは、地域的な流行あるいは歴史的データ及び(又は)統計的解析に応じて試験設計書の中に定義しておく。

イ 自然又は人工感染の使用

用量決定試験は、一般に実験室株又は最近野外から分離した株による人工感染を用いて実施すべきである。感染モデルが存在しない寄生虫 (*Protostrongylidae*、条虫類、*Dicrocoelium* spp.) の場合には、人工感染の代わりに自然感染を用いるのがよい。

用量確認試験は、自然感染動物を用いるべきであるが、人工感

Veterinary Parasitology 58 : 181-213, 1995 を参照することを勧める。

山羊は、希少動物種であるので、完全な駆虫剤開発計画に従った場合に要する開発資金が、山羊用駆虫剤の開発を阻害している。山羊の寄生虫種は、羊と同一でもあるので、承認を得るための試験計画の簡略化を考慮することを推奨する。

(2) 一般的事項

ア 有効性データの評価

厳密試験は、一般に反芻動物では信頼性があるとは考えられないので、成虫／幼虫の虫体数に基づく対照を置いた試験だけが用量決定試験及び用量確認試験として認められる。虫卵測定／幼虫の同定は、野外有効性試験での有効性評価のために推奨される方法である。長時間作用製剤又は徐放製剤は、他の治療用駆虫剤と同じ評価手順に従う。寄生虫感染の十分さは、地域的な流行あるいは歴史的及び(又は)統計的データに応じて試験設計書の中に定義しておく。

イ 自然又は人工感染の使用

用量決定試験は、一般に実験室株又は最近野外から分離した株による人工感染を用いて実施すべきである。感染モデルが存在しない寄生虫 (*Protostoronylidae*、条虫類、*Dicrocoelium* spp.) の場合には、人工感染の代わりに自然感染を用いるのがよい。

用量確認試験は、自然感染動物を用いるべきであるが、人工感

染又は自然感染動物に既に感染している寄生虫に干渉しない寄生虫を更に人工感染させて実施することもできる。この方法により広範囲の寄生虫が存在することが可能となる。四期子虫に対する効能は人工感染で行う。発育休止期の幼虫に対する効能には、自然感染を用いる。試験依頼者は、試験動物において対象とする特定の寄生虫種の発育休止期の幼虫が最大限に蓄積する時期を狙うべきである。これは地方又は地域によって異なるであろう。各地域での特徴の詳細については、ケースバイケースに専門家から情報を入手する。動物は、いずれの場合にも（再感染を避けるために）治療前少なくとも二週間は舎飼いする必要がある。

持続効果試験は、最近野外から分離した株の人工感染を用いる。人工感染試験に使用した寄生虫の経歴を最終報告書に含む。

ウ 人工感染に推奨される感染型寄生虫の数

用いる寄生虫数は、大まかなものであり、使用する分離株によっても異なってくる。感染に使用した幼虫の最終的な数を最終報告書に含まなくてはならない。感染モデルが存在する寄生虫種について、表1に推奨される数を示す。

表1 駆虫剤評価のために山羊に十分な感染を起こさせる感染期虫体数

寄生虫の解剖学的位置及び種類	虫卵、虫体数の範囲
第四胃	
<i>Haemonchus contortus</i>	400 – 4,000

染又は自然感染動物に既に感染している寄生虫に干渉しない寄生虫を更に人工感染させて実施することもできる。この方法は広範囲の寄生虫に対して許可される。四期子虫に対する効能は人工感染で行う。発育休止期の幼虫に対する効能には、自然感染を用いる。試験依頼者は、試験動物において対象とする特定の寄生虫種の発育休止期の幼虫が最大限に蓄積する時期を狙うべきである。これは地方又は地域によって異なるであろう。各地域での特徴の詳細については、ケースバイケースに専門家から情報を入手する。動物は、いずれの場合にも（再感染を避けるために）治療前少なくとも二週間は舎飼いする必要がある。

持続効果試験は、最近野外から分離した株の人工感染を用いる。人工感染試験に使用した寄生虫の経歴を最終報告書に含む。

ウ 人工感染に推奨される感染型寄生虫の数

用いる寄生虫数は、大まかなものであり、使用する分離株によっても異なってくる。感染に使用した幼虫の最終的な数を最終報告書に含まなくてはならない。感染モデルが存在する寄生虫種について、表1に推奨される数を示す。

表1 駆虫剤評価のために山羊に十分な感染を起こさせる感染期虫体数

寄生虫	虫卵、虫体数
第四胃	
<i>Haemonchus contortus</i>	400 – 4,000

<i>Teladorsagia circumcincta</i>	6,000 – 10,000
<i>Trichostrongylus axei</i>	3,000 – 6,000
腸	
<i>Cooperia curticei</i>	3,000 – 6,000
<i>T. colubriformis</i> & <i>T. vitrinus</i>	3,000 – 6,000
<i>Nematodirus</i> spp.	3,000 – 6,000
<i>Oesophagostomum</i> spp.	500 – 1,000
<i>Chabertia ovina</i>	800 – 1,000
<i>Bunostomum trigonocephalum</i>	500 – 1,000
<i>Strongyloides papillosus</i>	80,000
<i>Gaigeria pachyscelis</i>	400
<i>Trichuris</i> spp.	1,000
肺	
<i>Dictyocaulus filaria</i>	1,000 – 2,000
肝	
<i>Fasciola hepatica</i> (メタセルカリア)	100 – 200 (慢性)
	1,000 – 1,500 (急性)

エ 有効性の計算についての勧告

(ア) 効能を認める基準

効能を認めるためには、以下の中心的データが含まれる必要がある。

<i>Teladorsagia circumcincta</i>	6,000 – 10,000
<i>Trichostrongylus axei</i>	3,000 – 6,000
腸	
<i>Cooperia curticei</i>	3,000 – 6,000
<i>T. colubriformis</i> & <i>T. vitrinus</i>	3,000 – 6,000
<i>Nematodirus</i> spp.	3,000 – 6,000
<i>Oesophagostomum</i> spp.	500 – 1,000
<i>Chabertia ovina</i>	800 – 1,000
<i>Bunostomum trigonocephalum</i>	500 – 1,000
<i>Strongyloides papillosus</i>	80,000
<i>Gaigeria pachyscelis</i>	400
<i>Trichuris</i> spp.	1,000
肺	
<i>Dictyocaulus filarial</i>	1,000 – 2,000
肝	
<i>Fasciola hepatica</i> (メタセルカリア)	100 – 200 (慢性)
	1,000 – 1,500 (急性)

エ 有効性の計算についての勧告

(ア) 効能を認める基準

効能を認めるためには、以下の中心的データが含まれる必要がある。

- ① 各試験において、少なくとも6頭の十分に感染した非治療対照群を使用した2回の用量確認試験；試験に用いた動物の感染は、歴史的、寄生虫学的又は統計学的基準に基づいて適切であると考えられること。
- ② 被験薬投与群と対照群の虫体数の差が統計学的に有意 ($p \leq 0.05$) であること。
- ③ 有効率は90%以上とし、一般ガイドライン(2)のAの(エ)の(ii)に記載された手順を用いて計算し、判断すること。

(イ) 動物数 (用量決定、用量確認及び持続性試験)

各実験群に必要な最少動物数は、重要な点である。動物数は、適切な統計的解析法によって統計的にデータを処理できる可能性にもよるが、ハーモナイゼーションを達成するために、各実験群に少なくとも6頭の動物を含めることを最低条件とする。

対照群に十分に感染した動物を6頭含んでいない幾つかの試験がある場合(例えば、重要な希少寄生虫)に、それら

- ① 少なくとも6頭の十分に感染した非治療動物(対照群)と6頭の十分に感染した治療動物(治療群)をそれぞれ使用した2回の用量確認試験；
- ② 治療動物と対照動物の虫体数の差が統計的に有意 ($p < 0.05$) であること。
- ③ 変換(幾何平均)データを用いて算出した有効率が90%以上であること；
- ④ 試験に用いた動物の感染が歴史的及び寄生虫学的及び(又は)統計的基準に基づいて十分と考えられること。
有効性の基準(90%以上)は、宿主動物から取り出した寄生虫数から計算する。しかし、胃腸内寄生虫の流行により牧場の汚染を予防する目的で駆虫剤を用いる場合は、より高い有効性基準を用いてもよい。試験依頼者は、試験開始前に規制当局と相談すべきである。

(イ) 動物数 (用量決定、用量確認及び持続性試験)

各実験群に必要な最少動物数は、重要な点である。動物数は、適切な統計的解析法によって統計的にデータを処理できる可能性にもよるが、ハーモナイゼーションを達成するために、各実験群に少なくとも6頭の動物を含めることを最低条件とする。

対照群に十分に感染した動物を6頭含んでいない幾つかの試験がある場合(例えば、重要な希少寄生虫)に、それら

の試験で得られた成績を12頭分集めてプールし、統計的有意性を計算してもよい。差が有意であれば ($p < 0.05$)、有効率が計算でき、感染が十分であると思われれば、効能が認められることがある。集団の成績を適切かつ意味のある推定と認めるためには、試験を行った実験室間の採材手技及び虫体数の評価を同じようにしておかねばならない。

(ウ) 感染の十分さ

個々の対照動物における、最小限の十分な寄生虫数をプロトコールに定義すべきである。しかし、感染の妥当性についての最終的な結論は、統計的、歴史的データ、文献検索又は専門家の見解に基づき、最終報告の一部として判断する。効能を認めるのに十分と考えられている山羊の蠕虫（成虫）数の範囲は種によって異なる。一般に、線虫では、個々の対照動物につき少なくとも100匹で十分な感染と考える。

Bunostomum spp.、*Oesophagostomum* spp.、*Trichuris* spp.、*Gaigeria pachyscelis*及び *Dictyocaulus filaria*についてはもっと少数でもよいと考えられる。*Fasciola* spp.については、最低20匹の成虫で十分と考える。

(エ) 効能表示

成虫の効能を取得するには、一般原則として、感染後21～25日未満で投薬すべきではなく、ほとんどの種は28～32日が最適である。主な例外は*Oesophagostomum* spp. (34～49日)、*C. ovina*(49日)、*Bunostomum* spp. (52～56日)、*Strongyloides*

の試験で得られた成績を12頭分集めてプールし、統計的有意性を計算してもよい。差が有意であれば ($p < 0.05$)、有効率が計算でき、感染が十分であると思われれば、効能が認められることがある。集団の成績を適切かつ意味のある推定と認めるためには、試験を行った実験室間の採材手技及び虫体数の評価を同じようにしておかねばならない。

(ウ) 感染の十分さ

最少限の十分な数について、最終報告書を提出するときに統計的及び歴史的データ、文献検索あるいは専門家の証言に基づいて判断すべきであろう。効能を認めるのに十分と考えられている山羊の蠕虫（成虫）数の範囲は種によって異なる。一般に十分と考えられる線虫の最少平均虫体数は100である。

Bunostomum spp.、*Oesophagostomum* spp.、*Trichuris* spp.、*Gaigeria pachyscelis*及び*Dictyocaulus filaria*についてはもっと少数でもよいと考えられる。*Fasciola* spp.については、平均20の成虫で十分と考えられる。

(エ) 効能表示

成虫の効能を取得するには、一般原則として、感染後21～25日未満で投薬すべきではなく、ほとんどの種は28～32日が最適である。主な例外は*Oesophagostomum* spp. (34～49日)、*C. ovina*(49日)、*Bunostomum* spp. (52～56日)、*Strongylodes*

papillosus (14～16日) 及び *Fasciola* spp. (8～12週) である。

第4期幼虫の効能を取得するには、一般原則として、感染後以下の日数で治療を行うべきである；*Strongyloides papillosus* (3～4日)、*Haemonchus* spp. と *Trichostrongylus* spp. と *Cooperia* spp. (5～6日)、*T. (O.) circumcinca* (7日)、*Nematodirus* spp. と *D. filaria* (8～10日)、*Oesophagostomum* spp. (15～17日)。未成熟という表示は認められない。「未成熟」という用語をこれらの効能について表示することはできない。

Fasciola spp. においては、初期幼虫 (1～4週)、後期幼虫 (6～8週) とすべきである。

オ 治療法

製品の投与方法 (経口、非経口、外用、徐放など)、処方及び活性の強さが試験計画を設計する上で重要である。外用剤の有効性については、天候や動物相互の関係を考慮することが望ましい。徐放剤については、例えば提案する治療期間の全ての時点で血中濃度が安定状態にあるというような情報が加わることで検査が不要であることが示されない限り、提案する有効期間の全体にわたって検査をすべきである。

飲水中又は飼料に添加して投与される薬剤は、できる限り、表示どおりに行う。薬剤を添加した飼料では嗜好性試験が必要な場合がある。薬剤を添加した水又は飼料から試料を採取して、薬

papillosus (14～16日) 及び *Fasciola* spp. (8～12週) である。

L4の効能を取得するには、一般原則として、感染後以下の日数で治療を行うべきである；*Strongyloides papillosus* (3～4日)、*Haemonchus* spp と *Trichostrongylus* spp と *Cooperia* spp. (5～6日)、*T. (O.) circumcinca* (7日)、*Nematodirus* spp. と *D. filaria* (8～10日)、*Oesophagostomum* spp. (15～17日)。未成熟という表示は認められない。*Fasciola* spp. においては、初期幼虫 (1～4週)、後期幼虫 (6～8週) とすべきである。

オ 治療法

製品の投与方法 (経口、非経口、外用、徐放など)、処方及び活性の強さが試験計画を設計する上で重要である。外用剤の有効性については、天候や動物相互の関係を考慮することが望ましい。徐放剤については、例えば提案する治療期間の全ての時点で血中濃度が安定状態にあるというような情報が加わることで検査が不要であることが示されない限り、提案する有効期間の全体にわたって検査をすべきである。

治療経路。飲水中又はプレミックスに添加して投与される薬剤は、できる限り、表示どおりに行う。メディケートドプレミックスには嗜好性試験が必要な場合がある。薬剤を添加した水

剤濃度を確認する。各動物に投与した薬剤添加飲水又は飼料の量を記録して、治療が表示どおりに行われていることを確認する。外用する製剤については、有効性の評価に天候（降雨、紫外線）及び被毛の長さの影響を含む。

カ 動物の選別、割り付け及び取扱い

試験動物は臨床的に健康で、効能を主張しようとする動物の年齢、性別及び類別を代表するものにすべきである。一般に動物は、3か月齢以上の反芻をしている山羊にする。被験薬投与群の無作為化については、適切な方法を用いて、プロトコール及び最終報告書にその方法を記載する。ブロック化は、試験の残差を減少させることが期待できるときに採用する。ブロック化する場合には、統計解析モデルのランダム効果としてブロックを含める。しかし、ブロック化は、必ずしも残差を減少させるための最適な方法ではない。そのため、例えば、適切な共変量を選択するなどの代替法を考慮してもよい。

人工感染の場合には、蠕虫未感染の動物を用いることを推奨する。蠕虫がない環境で飼育された動物でない場合には、化学的に試験製剤と相互関係のない既承認の駆虫剤で感染寄生虫を駆除し、糞便検査を行ってその動物に蠕虫がないことを確認する。

畜舎、餌及び飼育は動物福祉に従うべきであり、動物は、各国の衛生基準に従ってワクチンを接種する必要がある。この情報

又は飼料から試料を採取して、薬剤濃度を確認する。各動物に投与した薬剤添加飲水または飼料の量を記録して、治療が表示どおりに行われていることを確認する。外用する製剤については、有効性の評価に天候（降雨、紫外線）及び被毛の長さの影響を含む。

カ 動物の選別、割り付け及び取扱い

試験動物は臨床的に健康で、効能を主張しようとする動物の年齢、性別及び類別を代表するものにすべきである。一般に動物は、3か月齢以上の反芻をしている山羊にする。動物は、無差別に各治療群に割り付ける。体重、性別、年齢及び（又は）寄生虫ばく露によるブロック化は、繰り返し試験においてばらつきを減らすのに役立つかもしれない。糞便中の虫卵／幼虫数も実験動物の割り付けに適当な方法である。

人工感染の場合には、蠕虫未感染の動物を用いることを推奨する。蠕虫がない環境で飼育された動物でない場合には、化学的に試験製剤と相互関係のない既承認の駆虫剤で感染寄生虫を駆除し、糞便検査を行ってその動物に蠕虫がないことを確認する。

畜舎、餌及び飼育は動物福祉に従うべきであり、動物は、各国の衛生基準に従ってワクチンを接種する必要がある。この情報

は、最終報告書に記載する。少なくとも7日の順化期間をとることが勧められる。畜舎と飼料一水は、各地域に応じて適切なものにすべきである。動物は、毎日観察して副作用を明らかにする。

(2) 特定の評価試験

ア 用量決定試験

選択された用量が山羊で有効かどうかについて、用量決定試験及び(又は)適切な場合に羊と山羊の比較薬物動態試験により証明される必要がある。

イ 用量確認試験

用量確認試験は、各試験で少なくとも用量限定蠕虫と用量限定時期において行う必要がある。試験した寄生虫について有効である場合には、羊で有効性が見られた全ての蠕虫種について有効とすることが可能である。

ウ 野外有効性試験

野外有効性試験は、複数の異なる地理的位置において、目的とする効能の使用条件を代表する動物及び生産段階を反映したものと
とする。プロトコールには、被験薬投与群ごとの実験単位数(症例数)、被験薬投与群への割付け(比率)を記載するとともに、症例数の決定方法を簡潔に記載する。プロトコールには、標本抽出される動物の適切な無作為抽出(その数と割合)の方法(当該試験で適用可能な全ての動物から糞便試料を採取しない場合)並びに糞便採取及び検査に用いる方法も記載する。1以上の寄生虫が試験で評価されているかどうかにかかわらず、試験

は、最終報告書に記載する。少なくとも7日の順化期間をとることが勧められる。畜舎と飼料一水は、各地域に応じて適切なものにすべきである。動物は、毎日観察して副作用を明らかにする。

(3) 特定の評価試験

ア 用量決定試験

選択された用量が山羊で有効かどうかについて、用量決定試験及び(又は)適切な場合に羊と山羊の比較薬物動態試験により証明される必要がある。

イ 用量確認試験

用量確認試験は、各試験で少なくとも用量限定蠕虫と用量限定時期において行う必要がある。試験した寄生虫について有効である場合には、羊で有効性が見られた全ての蠕虫種について有効とすることが可能である。

ウ 野外有効性試験

動物種に特異的な事柄なし。

実施前に適切なサンプルサイズの計算又は妥当性の検証が必要である。

成虫線虫に対する有効性は、糞便中の虫卵数の減少によって評価することができるため、両群（対照群及び被験薬投与群）の投与前後の同一個体の検体を用いる。一般的に治療後10～14日に治療後の計数を行うが、治療後の計数のタイミングは、評価する寄生虫の種類及び駆虫薬の系統による。例えば、線虫の卵産生抑制に対する大環状ラクトンの既知の作用であれば、治療後の計数は少なくとも14日以上まで遅らせる。有効性については、被験薬投与群及び対照群（通常、プラセボ群又は無処置対照群）の投与後の糞便中卵数を用いて計算する。加えて、投与前後の糞便中の虫卵数を用いて有効性を計算することで、野外での有効性に関するさらなる情報が得られるかもしれない。さらに、野外有効性を評価するための追加の指標は、作成した指標が獣医寄生虫学の専門家によって一般的に受け入れられているものでなければならない。

一般ガイドラインの（2）のAの（エ）の（i）及び（ii）も参照すること。

エ 持続有効性試験

持続有効性の効能を調べるために、二つの基本的試験設計が使用されている。一つは単回攻撃を用いるものであり、他方は治療後に毎日、複数回の攻撃を行うものである。両方の方法のための標準化されたプロトコールは開発されていない。試験を行う

エ 持続有効性試験

持続有効性の効能を調べるために、二つの基本的試験設計が使用されている。一つは単回攻撃を用いるものであり、他方は治療後に毎日、複数回の攻撃を行うものである。両方の方法のための標準化されたプロトコールは開発されていない。試験を行う

場合、プロトコールの詳細を以下のような事柄の間に含む。：試験期間中の子虫の生存、子虫攻撃の根拠、と殺時点の正当性。寄生虫に未感染の山羊はこれらの試験に推奨される。試験のデザインは自然状態に最も近い複数回投与を推奨する。

持続性の効能を取得する最低限の要件は（それぞれの期間及び寄生虫について）、それぞれに非治療群と一つ以上の治療群を含む2回の試験（虫体数による）を行うことである。治療群には十分感染している動物が少なくとも6頭含まれているべきである。持続性の効能は、種ごとにしか認められない。

複数回攻撃法を用いる場合、各動物群に投薬し、その後7、14、21日又はそれ以上にわたって毎日、自然又は人工的に攻撃にばく露し、最後（又はそれ以前の）の攻撃から約三週間後に動物の虫体数を調べる。より持続性の製剤の場合には、製剤の薬理学的特性を考慮し、攻撃の間隔及び計画を変更することがある。

持続性の効能は、一般ガイドラインの（2）のAの（エ）の（i）及び（ii）に記載の方法により計算し、評価したとき、すべての時点で90%以上の有効率が得られることが根拠となる。持続性の効能は、全ての試験時点で有効性の基準を満たしている投与と最後の攻撃までの最長の期間とする。

場合、プロトコールの詳細を以下のような事柄の間に含む。：試験期間中の子虫の生存、子虫攻撃の根拠、と殺時点の正当性。寄生虫に未感染の山羊はこれらの試験に推奨される。試験のデザインは自然状態に最も近い複数回投与を推奨する。

持続性の効能を取得する最低限の要件は（それぞれの期間及び寄生虫について）、それぞれに非治療群と一つ以上の治療群を含む2回の試験（虫体数による）を行うことである。治療群には十分感染している動物が少なくとも6頭含まれているべきである。持続性の効能は、種ごとにしか認められない。

複数回攻撃法を用いる場合、各動物群に投薬し、その後7、14、21日又はそれ以上にわたって毎日、自然又は人工的に攻撃にばく露し、最後（又はそれ以前の）の攻撃から約三週間後に動物の虫体数を調べる。攻撃の間隔と計画はより特効性の製剤の場合に変更される。

持続性の効能は、幾何平均による少なくとも90%の有効率で裏付けられるべきである。

「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）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 新旧対照表

（下線部分は改正部分）

改正後	現行
<p>13-5 駆虫剤の有効性評価基準：馬ガイドライン（VICH GL15） はじめに</p> <p>馬についての本ガイドラインは、VICH駆虫剤ガイドライン作業部会が作成した。このガイドラインは、駆虫剤の有効性を証明する中心的データに関して全般的な見地から作成された「13-1 駆虫剤の有効性評価基準：一般ガイドライン」（VICH GL7。以下「一般ガイドライン」という。）と合わせて読むべきである。この文書は、両方の文書の読者が読み比べ易いように一般ガイドラインと同様の構成にしてある。</p> <p>本ガイドラインは、a) 一般ガイドラインでは考察しなかった馬に特有な幾つかの問題を詳しく述べ、b) 有効性データの要件における一般ガイドラインとの違いを明らかにし、c) 一般ガイドラインとの違いを説明することが目的である。</p> <p>試験を行う上での技術的方法は、このガイドラインの目的ではないことに注意することも重要である。試験依頼者は、関連のある方法について詳細に記述された他の公表資料、例えば <u>World association for the advancement of veterinary parasitology (WAAVP): second edition of Guidelines for Evaluating the Efficacy of Equine</u></p>	<p>13-5 駆虫剤の有効性評価基準：馬ガイドライン（VICH GL15） <u>(1)</u>はじめに</p> <p>馬についての本ガイドラインは、VICH駆虫剤ガイドライン作業部会が作成した。このガイドラインは、駆虫剤の有効性を証明する中心的データに関して全般的な見地から作成された「13-1 駆虫剤の有効性評価基準：一般ガイドライン」（VICH GL7。以下「一般ガイドライン」という。）と合わせて読むべきである。この文書は、両方の文書の読者が読み比べ易いように一般ガイドラインと同様の構成にしてある。</p> <p>本ガイドラインは<u>一般ガイドラインを補足するものであり、</u>a) 一般ガイドラインでは考察しなかった馬に特有な幾つかの問題を詳しく述べ、b) 有効性データの要件における一般ガイドラインとの違いを明らかにし、c) 一般ガイドラインとの違いを説明することが目的である。</p> <p>試験を行う上での技術的方法は、このガイドラインの目的ではないことに注意することも重要である。試験依頼者は、関連のある方法について詳細に記述された他の公表資料、例えば <u>WAAVP Guidelines for Evaluating the Efficacy of Equine Anthelmintics, Veterinary Parasitology 30:57-72, 1988</u> を参</p>

Anthelmintics, Veterinary Parasitology 103:1-18, 2002及びそれらが公表されればその最新版を参照することを勧める。

(1) 一般的事項

ア 有効性データの評価

用量決定と用量確認試験には、対照をおいた試験が推奨される。厳密試験も、成熟大線虫、例えば*Parascaris equorum* や *Oxyuris equi*では用いることができる。長時間作用形製剤や徐放製剤は、他の治療用駆虫剤と同様の評価手順に従う。寄生虫感染の十分さは、地域的な流行あるいは歴史的データ及び（又は）統計的解析に応じて試験設定書の中に定義しておく。

*Strongyloides westeri*の場合には、虫卵数に基づいて有効性データの評価をしてよい（少なくとも2回の野外試験において）。その理由は *S. westeri* が主として幼若動物に観察され、この時期にはその他の蠕虫感染が非常にまれであり、虫卵が他の蠕虫種のそれと容易に鑑別できるからである。

イ 自然又は人工感染の使用

寄生虫のいない馬に人工感染をすることが困難なために、大多数の馬の試験は自然感染動物で実施してよい。

用量決定試験は、一般に実験室株又は最近野外から分離した株による人工感染又は自然感染を用いて実施すべきである

広範囲の寄生虫の成虫期に対する用量確認試験は、自然感染動物に前感染寄生虫と干渉しない最近野外から分離した株を人工的に重感染させて行うことができるだろう。最近野外から分

照することを勧める。

(2) 一般的事項

ア 有効性データの評価

用量決定と用量確認試験には、対照をおいた試験が推奨される。厳密試験も、確かな成熟大線虫、例えば*Parascaris equorum* や *Oxyuris equi*では用いることができる。長時間作用形製剤や徐放製剤は、他の治療用駆虫剤と同様の評価手順に従う。寄生虫感染の十分さは、地域的な流行あるいは歴史的及び（又は）統計的データに応じて試験設定書の中に定義しておく。

*Strongyloides westeri*の場合には、虫卵数に基づいて有効性データの評価をしてよい（少なくとも2回の野外試験において）。その理由は *S. westeri* が主として幼若動物に観察され、この時期にはその他の蠕虫感染が非常に稀であり、虫卵が他の蠕虫種のそれと容易に鑑別できるからである。

イ 自然又は人工感染の使用

寄生虫のいない馬に人工感染をすることが困難なために、大多数の馬の試験は自然感染動物で実施してよい。用量決定試験は、一般に実験室株又は最近野外から分離した株による人工感染又は自然感染を用いて実施すべきである。

広範囲の寄生虫の成虫期に対する用量確認試験は、自然感染動物に前感染寄生虫と干渉しない最近野外から分離した株を人工的に重感染させて行うことができる。最近野外から分離した

離した株による人工感染試験も可能である。発育休止幼虫（小円虫の三期初期幼虫）に対する効能には、自然感染のみを用いる。これらの場合には、再感染を避けるために、治療前少なくとも2週間は舎飼いする必要がある。

発育休止幼虫の数を決定するために、大腸の粘膜の消化（digestion）は必要であり、粘膜内の発育幼虫（小円虫の3期後期／4期幼虫）の数は、消化及びトランスイルミネーション技術により調査する。

持続効果試験は、最近野外から分離した株の人工感染を用いて、若い動物（例えば、12か月齢より若い馬）で実施する。人工感染試験に使用した寄生虫の経歴を最終報告書に含む。

ウ 人工感染に推奨される感染型寄生虫の数

馬に人工感染を用いることは少なく（前述）、投与する感染幼虫数についてのデータは限られている。投与が推奨される感染幼虫／虫卵数を以下に示す。

<i>Parascaris equorum</i>	100 - 500
<i>Trichostrongylus axei</i>	10,000 - 50,000
<i>Strongylus vulgaris</i>	500 - 750
Small strongyles (<u>Cyathostominae</u>)	100,000 - 1,000,000

エ 有効性の計算についての勧告
（ア）効能を認める基準

株による人工感染試験も可能である。発育期子虫（例えば四期幼虫）に対する効能には、最近の野外分離株による人工感染を用いる。発育休止幼虫（小円虫の三期初期幼虫）に対する効能には、自然感染のみを用いる。これらの場合には、再感染を避けるために、治療前少なくとも2週間は舎飼いする必要がある。

発育休止幼虫の数を決定するために、大腸の粘膜の消化（digestion）は必要であり、粘膜内の発育幼虫（小円虫の3期後期／4期幼虫）の数は、消化及びトランスイルミネーション技術により調査する。

持続効果試験は、最近野外から分離した株の人工感染を用いて、若い動物（例えば、12か月齢より若い馬）で実施する。人工感染試験に使用した寄生虫の経歴を最終報告書に含む。

ウ 人工感染に推奨される感染型寄生虫の数

馬に人工感染を用いることは少なく（前述）、投与する感染幼虫数についてのデータは限られている。投与が推奨される感染幼虫／虫卵数を以下に示す。

<u>寄生虫</u>	<u>虫卵、虫体数</u>
<i>Parascaris equorum</i>	100 - 500
<i>Trichostrongylus axei</i>	10,000 - 50,000
<i>Strongylus vulgaris</i>	500 - 750
<i>Small strongyles (<u>Cyanostomes</u>)</i>	100,000 - 1,000,000

エ 有効性の計算についての勧告
（ア）効能を認める基準

効能を認めるためには以下の中心的データが含まれる必要がある。

- ① 各試験において、少なくとも6頭の十分に感染した非治療対照群を使用した2回の用量確認試験；試験に用いた動物の感染は、歴史的、寄生虫学的又は統計学的基準に基づいて適切であると考えられること。
- ② 被験薬投与群と対照群の虫体数の差が統計学的に有意 ($p \leq 0.05$) であること。
- ③ 有効率は90%以上とし、一般ガイドライン(2)のAの(エ)の(ii)に記載された手順を用いて計算し、判断すること。

(イ) 動物数 (用量決定、用量確認及び持続性試験)

各実験群に必要な最少動物数は重要な点である。動物数は適切な統計的解析法によって統計的にデータを処理できる可能性によるが、ハーモナイゼーションを達成するために、各実験群に少なくとも6頭の動物を含めることを最低条件とする。

対照群に十分に感染した動物を6頭含んでいない幾つかの試験がある場合(例えば、重要な希少寄生虫)に、それらの試験で得られた成績を12頭分集めてプールし、統計的有意性を計算してもよい。差が有意であれば ($p < 0.05$)、有意率が計算でき、感染が十分であると思われれば、効能が認められること

効能を認めるためには以下の中心的データが含まれる必要がある。

- ① 少なくとも6頭の十分に感染した非治療動物(対照群)と6頭の十分に感染した治療動物(治療群)をそれぞれ使用した2回の用量確認試験；厳密試験を用いる場合には、各試験に6頭を使用し、これを対照及び試験動物とする。
- ② 治療動物と対照動物の虫体数の差が統計的に有意 ($p < 0.05$) であること。
- ③ 変換(幾何平均)データを用いて算出した有効率が90%以上であること；
- ④ 試験に用いた動物の感染が歴史的及び寄生虫学的及び(又は)統計的基準に基づいて十分と考えられること。

(イ) 動物数 (用量決定、用量確認及び持続性試験)

各実験群に必要な最少動物数は重要な点である。動物数は適切な統計的解析法によって統計的にデータを処理できる可能性によるが、ハーモナイゼーションを達成するために、各実験群に少なくとも6頭の動物を含めることを最低条件とする。

対照群に十分に感染した動物を6頭含んでいない幾つかの試験がある場合(例えば、重要な希少寄生虫)に、それらの試験で得られた成績を12頭分集めてプールし、統計的有意性を計算してもよい。差が有意であれば ($p < 0.05$)、有意率が計算でき、感染が十分であると思われれば、効能が認められること

がある。集団の成績を適切かつ意味のある推定と認めるためには、試験を行った実験室間の採材手技及び虫体数の評価を同じようにしておかねばならない。

(ウ) 感染の十分さ

個々の対照動物における、最小限の十分な寄生虫数をプロトコールに定義すべきである。しかし、感染の妥当性についての最終的な結論は、統計的、歴史的データ、文献検索又は専門家の見解に基づき、最終報告の一部として判断する。効能を認めるのに十分と考えられている馬の蠕虫（成虫）数の範囲は種によって異なる。一般に、線虫では、個々の対照動物につき少なくとも100匹で十分な感染と考える。条虫類（例：*Anoplocephala perfoliata*、最小数10匹）、吸虫類（*Fasciola spp.*）、*Parascaris equorum*及び*Dictyocaulus arnfieldi*についてはもっと少数でもよいと考えられる。

(エ) 効能表示

成虫又は3期／4期幼虫：「未成熟虫」という用語で表示することは、認められない。成虫と幼虫の効能を取得するには、効能の対象になる種に適切な生活環の時期に対応して治療を行うべきである。小円虫の場合には、（発育休止）3期初期幼虫、（発育）粘膜内4期幼虫、第一胃内四期幼虫と成虫の間が区別されなくてはならない。

寄生虫の識別は、表示したい効能のタイプにより決定する。原則として、種毎に効能を取得する必要がある。小円虫におい

がある。集団の成績を適切かつ意味のある推定と認めるためには、試験を行った実験室間の採材手技及び虫体数の評価を同じようにしておかねばならない。

(ウ) 感染の十分さ

最少限の十分な数について、最終報告書を提出するときに統計的及び歴史的データ、文献検索あるいは専門家の証言に基づいて判断すべきであろう。効能を認めるのに十分と考えられている馬の蠕虫（成虫）数の範囲は種によって異なる。一般に十分と考えられる線虫の最小平均虫体数は100である。*Parascaris equorum*、*Dictyocaulus spp.*及び*Fasciola spp.*についてはもっと少数でもよいと考えられる。

(エ) 効能表示

成虫又は3期／4期幼虫：「未成熟虫」という用語で表示することは、認められない。成虫と幼虫の効能を取得するには、効能の対象になる種に適切な生活環の時期に対応して治療を行うべきである。小円虫の場合には、（発育休止）3期初期幼虫、（発育）粘膜内4期幼虫、第一胃内四期幼虫と成虫の間が区別されなくてはならない。

寄生虫の識別は、表示したい効能のタイプにより決定する。原則として、種毎に効能を取得する必要がある。小円虫におい

ては、この属に二つ以上の種があり、試験は混合幼虫集団について実施されたという一般的前提の下に、属に対する効能でもよい。

オ 治療法

製品の投与方法（経口、非経口、外用、徐放など）、処方及び活性の強さが試験計画を設計する上で重要である。外用剤の有効性については、天候や動物相互の関係を考慮することが望ましい。徐放剤については、例えば提案された治療期間の全ての時点で血中濃度が安定状態にあるというような情報が加わることで検査が不要であることが示唆されない限り、提案される有効期間の全体にわたって検査をすべきである。

飲水中又は飼料に添加して投与される薬剤は、できる限り、表示どおりに行う。薬剤を添加した飼料では嗜好性試験が必要な場合がある。薬剤を添加した水又は飼料から試料を採取して、薬剤濃度を確認する。各動物に投与した薬剤添加飲水または飼料の量を記録して、治療が表示どおりに行われていることを確認する。外用する製剤については、有効性の評価に天候（降雨、紫外線）及び被毛の長さの影響を含む。

カ 動物の選別、割り付け及び取扱い

試験動物は臨床的に健康で、効能を主張しようとする動物の年齢、性別及び類別を代表するものにすべきである。一般に、人工感染を用いる時には、既存の感染を除去するために隔離することができないので、寄生虫がいない場合が多い3～12か月齢

ては、この属に二つ以上の種があり、試験は混合幼虫集団について実施されたという一般的前提の下に、属に対する効能でもよい。

オ 治療法

製品の投与方法（経口、非経口、外用、徐放など）、処方及び活性の強さが試験計画を設計する上で重要である。外用剤の有効性については、天候や動物相互の関係を考慮することが望ましい。徐放剤については、例えば提案された治療期間の全ての時点で血中濃度が安定状態にあるというような情報が加わることで検査が不要であることが示唆されない限り、提案される有効期間の全体にわたって検査をすべきである。

飲水中又はプレミックスに添加して投与される薬剤は、できる限り、表示どおりに行う。メディケータッドフィードには嗜好性試験が必要な場合がある。薬剤を添加した水又は飼料から試料を採取して、薬剤濃度を確認する。各動物に投与した薬剤添加飲水又は飼料の量を記録して、治療が表示どおりに行われていることを確認する。外用する製剤については、有効性の評価に天候（降雨、紫外線）及び被毛の長さの影響を含む。

カ 動物の選別、割り付け及び取扱い

試験動物は臨床的に健康で、効能を主張しようとする動物の年齢、性別及び類別を代表するものにすべきである。一般に、人工感染を用いる時には、既存の感染を除去するために隔離することができないので、寄生虫がいない場合が多い3～12か月齢

の動物にする。自然感染動物の場合には、12～24か月齢が望ましく (*S. westeri*を除く)、虫体数の個体差を減らすために、同じ感染牧野に少なくとも5か月以上一緒に放牧することが勧められる。被験薬投与群の無作為化については、適切な方法を用いて、プロトコール及び最終報告書にその方法を記載する。ブロック化は、試験の残差を減少させることが期待できるときに採用する。ブロック化する場合には、統計解析モデルのランダム効果としてブロックを含める。しかし、ブロック化は、必ずしも残差を減少させるための最適な方法ではない。そのため、例えば、適切な共変量を選択するなどの代替法を考慮してもよい。畜舎、餌及び飼育は動物福祉に従うべきであり、動物は各国の衛生基準に従ってワクチンを接種する必要がある。この情報は最終報告書に記載する。少なくとも7日の順化期間をとることが勧められる。畜舎と飼料・水は各地域に応じて適切なものにすべきである。動物は毎日観察して副作用を明らかにする。

(2) 特定の評価試験

ア 用量決定試験

動物種に特異的な事項なし。

イ 用量確認試験

用量確認試験はそれぞれの効能を裏付ける必要がある。：成虫、幼虫及び、それが当てはまるなら、発育休止期の幼虫について。さらなる詳細は、一般ガイドラインを参照すること。

ウ 野外有効性試験

の動物にする。自然感染動物の場合には、12～24か月齢が望ましく (*Strongylus westeri*を除く)、虫体数の個体差を減らすために、同じ感染牧野に少なくとも5か月以上一緒に放牧することが勧められる。動物は無差別に各治療群に割り付ける。体重、性別、年齢及び(又は)寄生虫ばく露によるブロック化は、繰り返した試験においてばらつきを減らすのに役立つかもしれない。糞便中の虫卵/幼虫数も実験動物の割り付けに適切な方法である。畜舎、餌及び飼育は動物福祉に従うべきであり、動物は各国の衛生基準に従ってワクチンを接種する必要がある。この情報は最終報告書に記載する。少なくとも7日の順化期間をとることが勧められる。畜舎と飼料・水は各地域に応じて適切なものにすべきである。動物は毎日観察して副作用を明らかにする。

(3) 各種評価試験

ア 用量決定試験

動物種に特異的な事項なし。

イ 用量確認試験

用量確認試験はそれぞれの効能を裏付ける必要がある。：成虫、幼虫及び、それが当てはまるなら、発育休止期の幼虫について。さらなる詳細は、EAGRを参照すること。

ウ 野外有効性試験

野外試験は、複数の異なる地理的位置において、目的とする効能の使用条件を代表する動物及び生産段階を反映したものとす
る。プロトコールには、被験薬投与群ごとの実験単位数（症例
数）、被験薬投与群への割付け（比率）を記載するとともに、症
例数の決定方法を簡潔に記載する。プロトコールには、標本抽出
される動物の適切な無作為抽出（その数と割合）の方法（当該試
験で適用可能な全ての動物から糞便試料を採取しない場合）、並
びに、必要に応じて、糞便採取及び検査に用いる方法も記載す
る。単数もしくは複数の寄生虫が試験で評価されているかどう
かにかかわらず、試験実施前に適切なサンプルサイズの計算又
は妥当性の検証が必要である。

成虫線虫に対する有効性は、糞便中の虫卵数の減少によって
評価することができるため、両群（対照群及び被験薬投与群）の
投与前後の同一個体の検体を用いる。一般的に治療後10～14日
に治療後の計数を行うが、治療後の計数のタイミングは、評価す
る寄生虫の種類及び駆虫薬の系統による。例えば、線虫の卵産生
抑制に対する大環状ラクトンの既知の作用であれば、治療後の
計数は少なくとも14日以上まで遅らせる。有効性については、被
験薬投与群及び対照群（通常、プラセボ群又は無処置対照群）の
投与後の糞便中卵数を用いて計算する。加えて、投与前後の糞便
中の虫卵数を用いて有効性を計算することで、野外での有効性
に関するさらなる情報が得られるかもしれない。さらに、野外有
効性を評価するための追加の指標は、作成した指標が獣医寄生

動物種に特異的な事項なし。

虫学の専門家によって一般的に受け入れられているものでなければならぬ。

一般ガイドラインの(2)のアの(エ)の(i)及び(ii)も参照すること。

エ 持続有効性試験

この効能における有効性は、糞便中の1 g 中虫卵数ではなく、実際に虫体数を計数した場合にのみ明らかにされる。

持続性の効能を取得する最小限の要件は（それぞれの期間及び寄生虫について）、それぞれ非治療群と一つ又はそれ以上の治療群を含む（虫体数による）二回の試験を行うことである。対照群（同年齢）には十分感染している動物が少なくとも六頭含まれているべきである。持続有効性の効能は種ごとにしか認められないが、小円虫の場合には属ごとでもよい。

持続有効性の効能を調べるために、二つの基本的試験設計が使用される。一つは治療後に単回攻撃をもちいるものであり、他方は治療後に毎日、複数日の攻撃を行うものである。結果の解釈の一貫性のために、標準の試験デザインは、自然の状態に最も近い複数攻撃を推奨する。

複数回攻撃法を用いる場合、各動物群に投薬し、その後7、14、21日又はそれ以上にわたって毎日、自然又は人工的攻撃にばく露し、最後（又はそれ以前）の攻撃から約3週間後に動物の虫体数を調べる。より持続性の製剤の場合には、製剤の薬理学的特性を考慮し、攻撃の間隔及び計画を変更することがある。

エ 持続有効性試験

この効能における有効性は、糞便中の1 g 中虫卵数ではなく、実際に虫体数を計数した場合にのみ明らかにされる。

持続性の効能を取得する最少限の要件は（それぞれの期間及び寄生虫について）、それぞれ非治療群と一つ又はそれ以上の治療群を含む（虫体数による）二回の試験を行うことである。対照群（同年齢）には十分感染している動物が少なくとも六頭含まれているべきである。持続有効性の効能は種ごとにしか認められないが、小円虫の場合には属ごとでもよい。

持続有効性の効能を調べるために、二つの基本的試験設計が使用される。一つは治療後に単回攻撃をもちいるものであり、他方は治療後に毎日、複数日の攻撃を行うものである。結果の解釈の一貫性のために、標準の試験デザインは、自然の状態に最も近い複数攻撃を推奨する。

複数回攻撃法を用いる場合、各動物群に投薬し、その後7、14、21日又はそれ以上にわたって毎日、自然又は人工的攻撃にばく露し、最後（又はそれ以前）の攻撃から約3週間後に動物の虫体数を調べる。

持続性の効能の場合、一般ガイドラインの(2)のAの(エ)の(i)及び(ii)に記載の方法により計算し、評価したとき、全ての時点で90%以上の有効率が得られることが根拠となる。持続性の効能は、全ての試験時点で有効性の基準を満たしている投与と最後の攻撃までの最長の期間とする。

持続性の効能は幾何平均による少なくとも90%の有効率で裏付けられるべきである。

オ 虫卵再発現期間 (ERP) 試験

ERPは、円虫にのみ用いる。ERPは、放牧地汚染の管理の手段であり、各動物の円虫負荷の測定に用いることを意図していない。放牧地の汚染管理において、群飼育に焦点を合わせた馬円虫管理のための新手法である。治療後の確実な期間虫卵を抑制する効能は、治療動物において治療前の虫卵数と比較して少なくとも90%抑制されている場合のみに十分といえる。これらの試験で、動物は感染牧野に留める。ERPを調べるために、少なくとも2回の試験が必要である。2回の試験のうち少なくとも1回は登録される適用地においてなされるべきである。これらの試験は、承認が予定される地域の種々の条件を十分に反映して実施する。

オ 虫卵再発現期間 (ERP) 試験

ERPは、円虫にのみ用いる。ERPは、放牧地汚染の管理の手段であり、各動物の円虫負荷の測定に用いることを意図していない。放牧地の汚染管理において、群飼育に焦点を合わせた馬円虫管理のための新手法である。治療後の確実な期間虫卵を抑制する効能は、治療動物において治療前の虫卵数と比較して少なくとも90%抑制されている場合のみに十分といえる。これらの試験で、動物は感染牧野に留める。ERPを調べるために、少なくとも2回の試験が必要である。2回の試験のうち少なくとも1回は登録される適用地においてなされるべきである。これらの試験は、承認が予定される地域の種々の条件を十分に反映して実施する。

「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）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 新旧対照表

（下線部分は改正部分）

改正後	現行
<p>13-6 駆虫剤の有効性評価基準：豚ガイドライン（VICH GL16） はじめに</p> <p>豚についてのこれらのガイドラインはVICH駆虫剤ガイドライン作業部会が作成し、その後、2022年に改訂された。このガイドラインは、駆虫剤の有効性を証明する中心的データのために全般的な見地から作成した「13-1 駆虫剤の有効性評価基準：一般ガイドライン」（VICH GL7。以下「一般ガイドライン」という。）と合わせて読むべきである。この文書は両方の文書の読者が読み比べ易いように一般ガイドラインと同様の構成にしてある。</p> <p>本ガイドラインは、a) 一般ガイドラインでは考察しなかった豚に特有な幾つかの問題を詳しく述べ、b) 有効性データの要件における一般ガイドラインとの違いを明らかにし、c) 一般的ガイドラインとの違いを説明することが目的である。</p> <p>試験を行う上での技術的方法は、このガイドラインの目的ではないことに注意することも重要である。試験依頼者は、関連ある方法について詳細に記述された他の公表された資料、例えば <u>WAAVP Second edition of Guidelines for Evaluating the Efficacy of Anthelmintics in Swine, Veterinary Parasitology 141:138-</u></p>	<p>13-6 駆虫剤の有効性評価基準：豚ガイドライン（VICH GL16） <u>(1)</u>はじめに</p> <p>豚についてのこれらのガイドラインはVICH駆虫剤ガイドライン作業部会が作成した。このガイドラインは、駆虫剤の有効性を証明する中心的データのために全般的な見地から作成した「13-1 駆虫剤の有効性評価基準：一般ガイドライン」（VICH GL7。以下「一般ガイドライン」という。）と合わせて読むべきである。この文書は両方の文書の読者が読み比べ易いように一般ガイドラインと同様の構成にしてある。</p> <p>本ガイドラインは<u>一般ガイドラインを補足するものであり</u>、a) 一般ガイドラインでは考察しなかった豚に特有な幾つかの問題を詳しく述べ、b) 有効性データの要件における一般ガイドラインとの違いを明らかにし、c) 一般的ガイドラインとの違いを説明することが目的である。</p> <p>試験を行う上での技術的方法は、このガイドラインの目的ではないことに注意することも重要である。試験依頼者は、関連ある方法について詳細に記述された他の公表された資料、例えば <u>WAAVP Guidelines for Evaluating the Efficacy of Anthelmintics in Swine, Veterinary Parasitology 21:69-82, 1986</u> を参照すること</p>

149, 2006及びそれらが公表された最新版を参照することを勧める。

(1) 一般的事項

ア 有効性データの評価

用量決定試験及び用量確認試験には、対照を置いた試験だけが認められる。厳密試験は一般に豚の寄生虫では信頼性があるとは考えられない。長時間作用形製剤又は徐放製剤は、他の治療用駆虫剤と同じ評価手順に従う。寄生虫感染の十分さは、地域的な流行あるいは歴史的及び(又は)統計的データに応じて試験設計書の中に定義しておく。

イ 自然又は人工感染の使用

用量決定試験は、一般に実験室株又は最近野外から分離した株による人工感染を用いて実施すべきである。

用量確認試験は、自然感染動物を用いるべきである。最近野外から分離した株による人工感染を用いた試験も可能であり、自然感染動物に既に感染している寄生虫に干渉しない寄生虫を重感染させて実施してもよい。この方法により広範囲の寄生虫が存在することが可能となる。

持続効果試験は、最近野外から分離した株の人工感染を用いる。人工感染試験に使用した寄生虫の経歴を最終報告書に含む。

ウ 人工感染に推奨される感染型寄生虫の数

用いる寄生虫数は大まかであり、使用する分離株によっても異なってくる。感染に使用した幼虫又は虫卵の最終的な数を最終報告書に含まなくてはならない。表1に推奨される数を示す。

を勧める。

(2) 一般的事項

ア 有効性データの評価

用量決定試験及び用量確認試験には、対照を置いた試験だけが認められる。厳密試験は一般に豚では信頼性があるとは考えられない。長時間作用形製剤又は徐放製剤は、他の治療用駆虫剤と同じ評価手順に従う。寄生虫感染の十分さは、地域的な流行あるいは歴史的及び(又は)統計的データに応じて試験設計書の中に定義しておく。

イ 自然又は人工感染の使用

用量決定試験は、一般に実験室株又は最近野外から分離した株による人工感染を用いて実施すべきである。

用量確認試験は、自然感染動物を用いるべきである。最近野外から分離した株による人工感染を用いた試験も可能であり、自然感染動物に既に感染している寄生虫に干渉しない寄生虫を重感染させて実施してもよい。この方法は広範囲の寄生虫に対して許可される。

持続効果試験は、最近野外から分離した株の人工感染を用いる。人工感染試験に使用した寄生虫の経歴を最終報告書に含む。

ウ 人工感染に推奨される感染型寄生虫の数

用いる寄生虫数は大まかであり、使用する分離株によっても異なってくる。感染に使用した幼虫又は虫卵の最終的な数を最終報告書に含まなくてはならない。表1に推奨される数を示す。

表1 駆虫剤評価のために豚に十分な感染を起こさせる3期幼虫又は虫卵の数

寄生虫の解剖学的位置及び種類	虫卵、虫体数の範囲
胃	
<i>Ascarops strongylina</i>	200
<i>Hyostrogylus rubidus</i>	1,000 - 4,000
<i>Physocephalus sexalatus</i>	500
腸	
<i>Ascaris suum</i> *	250 - 2,500
<i>Oesophagostomum</i> spp.	2,000 - 15,000
<i>Strongyloides ransomi</i>	1,500 - 5,000
<i>Trichuris suis</i>	1,000 - 5,000
肺	
<i>Metastrongylus</i> spp.	1,000 - 2,500
腎	
<i>Stephanurus dentatus</i>	1,000 - 2,000

* 成虫の感染を増やすために、少数の虫卵を少しずつ感染させる。

エ 有効性の計算のための勧告

(ア) 効能を認める基準

効能を認めるためには、以下の中心的データが含まれる必要がある。

- ① 各試験において、少なくとも6つの十分に感染した実験単位(個々の動物又は畜舎、用語集参照のこと)を使用

表1 駆虫剤評価のために豚に十分な感染を起こさせる3期幼虫又は虫卵の数

寄生虫	虫卵、虫体数
胃	
<i>Ascarops strongylina</i>	200
<i>Hyostrogylus rubidus</i>	1,000 - 4,000
<i>Physocephalus sexalatus</i>	500
腸	
<i>Ascaris suum</i> *	250 - 2,500
<i>Oesophagostomum</i> spp.	2,000 - 15,000
<i>Strongyloides ransomi</i>	1,500 - 5,000
<i>Trichuris suis</i>	1,000 - 5,000
肺	
<i>Metastrongylus</i> spp.	1,000 - 2,500
腎	
<i>Stephanurus dentatus</i>	1,000 - 2,000

* 成虫の感染を増やすために、少数の虫卵を少しずつ感染させる。

エ 有効性の計算のための勧告

(ア) 効能を認める基準

効能を認めるためには、以下の中心的データが含まれる必要がある。

- ① 少なくとも6頭の十分に感染した非投薬動物(対照群)と6頭の十分に感染した投薬動物(治療群)をそれぞれ使

した2回の用量確認試験；試験に用いた動物の感染は、歴史的、寄生虫学的又は統計学的基準に基づいて適切であると考えられること。

- ② 被験薬投与群と対照群の虫体数の差が統計学的に有意 ($p \leq 0.05$) であること。
- ③ 有効率は90%以上とし、一般ガイドライン(2)のAの(エ)の(ii)に記載された手順を用いて計算し、判断すること。

(イ) 実験単位 (用量決定、用量確認及び持続性試験)

各実験群に必要な最少実験単位は重要な点である。実験単位は適切な統計的解析法によって統計的にデータを処理できる可能性によるが、ハーモナイゼーションを達成するために、各実験群に少なくとも6つの実験単位を含めることを最低条件とする。

対照群に十分に感染した実験単位を6つ含んでいない幾つかの試験がある場合(例えば、重要な希少寄生虫)に、それらの試験で得られた成績を12実験単位分集めてプールし、統計的有意性を計算してもよい。差が有意であれば ($p < 0.05$)、有効率が計算でき、感染が十分であると思われる場合、効能が認められることがある。集団の成績を適切かつ意味のある推定と認めるためには、試験を行った実験室間の採材手技及び虫体数の推定を同じようにしておかねばならない。

用した2回の用量確認試験；

- ② 治療動物と対照動物の虫体数の差が統計的に有意 ($p < 0.05$) であること。
- ③ 変換(幾何平均)データを用いて算出した有効率が90%以上であること；
- ④ 試験に用いた動物の感染が歴史的及び寄生虫学的及び(又は)統計的基準に基づいて十分と考えられること。

(イ) 動物数 (用量決定、用量確認及び持続性試験)

各実験群に必要な最少動物数は重要な点である。動物数は適切な統計的解析法によって統計的にデータを処理できる可能性によるが、ハーモナイゼーションを達成するために、各実験群に少なくとも6頭の動物を含めることを最低条件とする。

対照群に十分に感染した動物を6頭含んでいない幾つかの試験がある場合(例えば、重要な希少寄生虫)に、それらの試験で得られた成績を12頭分集めてプールし、統計的有意性を計算してもよい。差が有意であれば ($p < 0.05$)、有効率が計算でき、感染が十分であると思われる場合、効能が認められることがある。集団の成績を適切かつ意味のある推定と認めるためには、試験を行った実験室間の採材手技及び虫体数の推定を同じようにしておかねばならない。

(ウ) 感染の十分さ

個々の対照動物における、最小限の十分な寄生虫数をプロトコールに定義すべきである。しかし、感染の妥当性についての最終的な結論は、統計的、歴史的データ、文献検索又は専門家の見解に基づき、最終報告の一部として判断する。実験単位が畜舎の場合は、十分に感染した畜舎とは、その畜舎の全動物数のうち十分に感染した最低動物数によって定義されるべきである（すなわち畜舎内の十分に感染した動物の割合）。効能を認めるのに十分と考えられている豚の寄生虫（成虫）の範囲は種によって異なる。一般に、個々の対照動物において最低100匹の線虫は、十分な感染と考えられる。*A. suum*、*A. strongylina*、*P. sexalatus*、*S. dentatus*、*Metastrongylus* spp. 及び *Fasciola* spp. はより少数でもよいと考えられる。

(エ) 効能表示

未成熟虫という用語で表示することは認められない。成虫の効能を取得するには、一般原則として、*A. strongylina*は35日未満、*H. rubidus*は26日未満、*P. sexalatus*は55日未満、*A. suum*は49～63日未満、*S. ransomi*は10日未満、*O. dentatum*と *O. quadrispinulatum*は28～45日未満、*T. suis*は50日未満、*Metastrongylus* spp. は35日未満、*S. dentatus*は10か月未満で治療を行ってはならない。

4期幼虫の効能を取得するには、一般原則として、感染後7～9日に治療を行うべきであるが、例外として *S. ransomi* は

(ウ) 感染の十分さ

最少限の十分な数について、最終報告書を提出するときに統計的及び歴史的データ、文献検索あるいは専門家の証言に基づいて判断すべきであろう。効能を認めるのに十分と考えられている豚の寄生虫（成虫）の範囲は種によって異なる。一般に十分と考えられる線虫の最少平均虫体数は100である。*Ascaris suum*、*Ascarops strongylina*、*Physocephalus sexalatus*、*Stephanurus dentatus*、*Metastrongylus* spp. 及び *Fasciola* spp. はより少数でもよいと考えられる。

(エ) 効能表示

未成熟虫という用語で表示することは認められない。成虫の効能を取得するには、一般原則として、*Ascarops strongylina* は35日未満、*Hyostromylus rubidus*は26日未満、*Physocephalus sexalatus*は55日未満、*Ascaris suum*は65日未満、*Strongyloides ransomi*は10日未満、*Oesophagostomum dentatum*と *Oesophagostomum quadrispinulatum*は28～45日未満、*Trichuris suis*は50日未満、*Metastrongylus* spp. は35日未満、*Stephanurus dentatus*は10か月未満で治療を行ってはならない。

3～4日、*A. suum*は10～14日、*T. suis*は16～20日に治療を行う。

*A. suum*の3期幼虫に対する効能を取得するには、感染後2～6日に治療を行う。感染後10～14日の間（幼虫が四期に成熟した時点）又は感染後約23～28日の間（幼虫が五期/成虫期に成熟した後）のいずれかで幼虫が小腸に集まったときに剖検を行う。

多数の成虫が寄生している場合には、治療終了から動物を剖検するまでの期間は、約5～7日で十分である。

*Stephanurus dentatus*については、治療終了から剖検までの推奨する期間は6～8週間である。

*S. ransomi*移行幼虫の経乳垂直伝播に対する効能を取得するには、自然又は人工感染妊娠豚を分娩前の様々な時点で治療し、乳汁中の幼虫数と産まれた子豚の小腸内虫体数を数えて有効性を調べる。

オ 治療法

投与方法（経口、非経口など）、処方及び活性の強さが試験計画を設計する上で重要である。徐放剤については、例えば提案された治療期間の全ての時点で血中濃度が安定状態にあるというような情報が加わることで検査が不要であることが示されない限り、提案される有効期間の全体にわたって検査をすべきである。

飲水中又は飼料に添加して投与される薬剤は、できる限り、表

4期幼虫の効能を取得するには、一般原則として、感染後7～9日に治療を行うべきであるが、例外として*S. ransomi*は3～4日、*A. suum*は11～15日、*T. suis*は16～20日に治療を行う。

*S. ransomi*移行幼虫の経乳垂直伝播に対する効能を取得するには、自然又は人工感染妊娠豚を分娩前の様々な時点で治療し、乳汁中の幼虫数と産まれた子豚の小腸内虫体数を数えて有効性を調べる。

オ 治療法

投与方法（経口、非経口など）、処方及び活性の強さが試験計画を設計する上で重要である。徐放剤については、例えば提案された治療期間の全ての時点で血中濃度が安定状態にあるというような情報が加わることで検査が不要であることが示されない限り、提案される有効期間の全体にわたって検査をすべきである。

飲水中又はプレミックスに添加して投与しようとする薬剤

示どおりに行う。薬剤を添加した飼料では嗜好性試験が必要な場合がある。薬剤を添加した水又は飼料から試料を採取して、薬剤濃度を確認する。各動物に与えた薬剤添加飲水又は飼料の量を記録して、治療が表示に合っていることを確認する。

カ 動物の選別、割り付け及び取扱い

試験動物は臨床的に健康で、効能を主張しようとする動物の年齢、性別及び類別を代表するものにすべきである。一般に、動物は2～6か月齢を用いる。畜舎で動物を飼育する場合には、動物を各畜舎に無作為に割り付ける。実験単位（動物又は畜舎）も投与群ごとに無作為に割り付ける。被験薬投与群の無作為化については、適切な方法を用いて、プロトコール及び最終報告書にその方法を記載する。ブロック化は、試験の残差を減少させることが期待できるときに採用する。ブロック化する場合には、統計解析モデルのランダム効果としてブロックを含める。しかし、ブロック化は、必ずしも残差を減少させるための最適な方法ではない。そのため、例えば、適切な共変量を選択するなどの代替法を考慮してもよい。

人工感染の場合には、蠕虫未感染の動物を用いることを推奨する。蠕虫がない環境で飼育された動物でない場合には、科学的に試験製剤と相互関係のない既承認の駆虫剤で感染寄生虫を駆除し、糞便検査を行ってその動物に蠕虫がないことを確認する。

は、できる限り、表示どおりに行う。メディケータッドフィードには嗜好性試験が必要な場合がある。薬剤を添加した水又は飼料から試料を採取して、薬剤濃度を確認する。各動物に与えた薬剤添加飲水又は飼料の量を記録して、治療が表示に合っていることを確認する。

カ 動物の選別、割り付け及び取扱い

試験動物は臨床的に健康で、効能を主張しようとする動物の年齢、性別及び類別を代表するものにすべきである。一般に、動物は2～6か月齢を用いる。動物は無差別に各治療群に割り付ける。体重、性別、年齢及び（又は）寄生虫ばく露によるブロック化は、繰り返し試験においてばらつきを減らすのに役立つかもしれない。糞便中の虫卵／幼虫数も実験動物の割り付けに適当な方法である。

人工感染の場合には、蠕虫未感染の動物を用いることを推奨する。蠕虫がない環境で飼育された動物でない場合には、科学的に試験製剤と相互関係のない既承認の駆虫剤で感染寄生虫を駆除し、糞便検査を行ってその動物に蠕虫がないことを確認する。

畜舎、餌及び飼育は動物福祉に従うべきであり、動物は各国の衛生基準に従ってワクチンを接種する必要がある。この情報は最終報告書に記載する。少なくとも7日の順化期間をとることが勧められる。畜舎と飼料・水は各地域に応じて適切なものにするべきである。動物は毎日観察して副作用を明らかにする。

(2) 特定の評価試験

ア 用量決定試験

動物種に特異的な事柄なし。

イ 用量確認試験

用量確認試験はそれぞれの効能を裏付ける必要がある。：成虫及び幼虫について。さらなる詳細は、一般ガイドラインを参照すること。

ウ 野外有効性試験

実験単位は個々の動物又は畜舎でよい。野外臨床試験のデザインは、現在の商業的条件を代表するものとし、複数の異なる地理的位置において、目的とする効能の使用条件を代表する動物及び生産段階を反映したものとする。プロトコルには、被験薬投与群ごとの実験単位数(症例数)、被験薬投与群への割付け(比率)を記載するとともに、症例数の決定方法を簡潔に記載する。プロトコルには、標本抽出する動物の無作為抽出法(その数と割合)の方法及び糞便又は尿の採取方法も記載する。1以上の寄生虫が試験で評価されているかどうかにかかわらず、試験実施前に適切なサンプルサイズの計算又は妥当性の検証が必要であ

畜舎、餌及び飼育は動物福祉に従うべきであり、動物は各国の衛生基準に従ってワクチンを接種する必要がある。この情報は最終報告書に記載する。少なくとも7日の順化期間をとることが勧められる。畜舎と飼料・水は各地域に応じて適切なものにするべきである。動物は毎日観察して副作用を明らかにする。

(3) 各種評価試験

ア 用量決定試験

動物種に特異的な事柄なし。

イ 用量確認試験

用量確認試験はそれぞれの効能を裏付ける必要がある。：成虫及び幼虫について。さらなる詳細は、EAGRを参照すること。

ウ 野外有効性試験

動物種に特異的な事柄なし。

る。

成虫線虫に対する有効性は、糞便中及び尿中の虫卵数の減少によって評価することができる。場合によっては、糞便中の虫卵数を裏付けるために、幼虫の同定又は計数（糞便培養から）を行う。糞便中の虫卵数、尿中の虫卵数又は幼虫の同定は、両群（対照群及び被験薬投与群）の投与前後の同一動物の検体を用いる。一般的に治療後10～14日に治療後の計数を行うが、治療後の計数のタイミングは、評価する寄生虫種による。有効性については、被験薬投与群及び対照群の投与後の糞便中又は尿中の虫卵数を用いて計算する。投与前後の糞便中又は尿中の虫卵数を用いて有効性を計算することは、動物の個体間変動が大きいと予想されるような状況では適切であろう。プロトコールには、有効性決定の主な根拠を記載する。

糞便中の*A. suum*及び*T. suis*の虫卵数が、偽陽性又は偽陰性を示す可能性及び*A. suum*の毎日の産卵量のばらつきについては、試験デザイン及び結果の解釈において考慮する。

エ 持続有効性試験

持続有効性の効能を調べるために、二つの基本的試験設計が使用されている。一つは治療後に単回攻撃を用いるものであり、他方は治療後に毎日、複数日の攻撃を行うものである。結果の解釈の一貫性のために、標準の試験デザインは、自然の状態に最も近い複数攻撃を推奨する。

持続性の効能を取得する最小限の要件は（それぞれの期間及

エ 持続有効性試験

持続有効性の効能を調べるために、二つの基本的試験設計が使用されている。一つは治療後に単回攻撃を用いるものであり、他方は治療後に毎日、複数日の攻撃を行うものである。結果の解釈の一貫性のために、標準の試験デザインは、自然の状態に最も近い複数攻撃を推奨する。

持続性の効能を取得する最少限の要件は（それぞれの期間及

び寄生虫について)、それぞれ非治療群と一つ又はそれ以上の治療群を含む(虫体数による)2回の試験を行うことである。対照群には十分感染している実験単位が少なくとも6つ含まれているべきである。持続性の効能は種ごとにしか認められない。

複数回攻撃法を用いる場合、各動物群に投薬し、その後7、14、21日又はそれ以上にわたって毎日、自然又は人工的攻撃にばく露し、最後(又はそれ以前)の攻撃から約3週間後に動物の虫体数を調べる。より持続性の製剤の場合には、製剤の薬理学的特性を考慮し、攻撃の間隔及び計画を変更することがある。

持続性の効能の場合、一般ガイドラインの(2)のAの(エ)の(i)及び(ii)に記載の方法により計算し、評価したとき、全ての時点で90%以上の有効率が得られることが根拠となる。
持続性の効能は、全ての試験時点で有効性の基準を満たしている投与と最後の攻撃までの最長の期間とする。

用語集

実験単位:治療に独立して無作為に割り付けることができ、割り付けられた治療に対する反応を独立して評価することができる単位(例えば、個々の動物又は畜舎)である。実験単位は、統計解析の基本単位である。実験単位は、試験の状況に応じて、個々の豚又は畜舎とする。

1) 畜舎の全ての豚が医薬品を添加した飼料又は水を介して同じ治療を受けている場合には、その畜舎を解析における実験単位とする。

び寄生虫について)、それぞれ非治療群と一つ又はそれ以上の治療群を含む(虫体数による)2回の試験を行うことである。対照群には十分感染している動物が少なくとも6頭含まれているべきである。持続性の効能は種ごとにしか認められない。

複数回攻撃法を用いる場合、各動物群に投薬し、その後7、14、21日又はそれ以上にわたって毎日、自然又は人工的攻撃にばく露し、最後(又はそれ以前)の攻撃から約3週間後に動物の虫体数を調べる。

持続性の効能は幾何平均による少なくとも90%の有効率で裏付けられるべきである。

2) 治療を個別に実施し、治療を1つの畜舎の豚に無作為に割り付け、1つの畜舎内の豚ごとに指標を個別に評価できる場合には、個々の豚を解析における実験単位とする。

「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）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 新旧対照表

（下線部分は改正部分）

改正後	現行
<p>13-7 駆虫剤の有効性評価基準：犬ガイドライン（VICH GL19） はじめに</p> <p>犬についての本ガイドラインは、VICH駆虫剤ガイドライン作業部会が作成した。本ガイドラインは、駆虫剤の有効性を証明する中心的データのために全般的な見地から作成した「13-1 駆虫剤の有効性評価基準：一般ガイドライン」（VICH GL7。以下「一般ガイドライン」という。）と合わせて読むべきである。この文書は、両方の文書の読者が読み比べ易いように一般ガイドラインと同様の構成にしてある。</p> <p>本ガイドラインは、a) 一般ガイドラインでは考察しなかった犬に特有な幾つかの問題を詳しく述べ、b) 有効性データの要件における一般ガイドラインとの違いを明らかにし、c) 一般ガイドラインとの違いを説明することが目的である。</p> <p>試験を行う上での技術的方法は、このガイドラインの目的ではないことに注意することも重要である。試験依頼者は、関連のある方法について詳細に記述された他の公表資料、例えば WAAVP Guidelines for Evaluating the Efficacy of Anthelmintics for dogs and cats, Veterinary Parasitology 52:179-202, 1994及び公表された場合はその</p>	<p>13-7 駆虫剤の有効性評価基準：犬ガイドライン（VICH GL19） <u>(1)</u>はじめに</p> <p>犬についての本ガイドラインは、VICH駆虫剤ガイドライン作業部会が作成した。本ガイドラインは、駆虫剤の有効性を証明する中心的データのために全般的な見地から作成した「13-1 駆虫剤の有効性評価基準：一般ガイドライン」（VICH GL7。以下「一般ガイドライン」という。）と合わせて読むべきである。この文書は、両方の文書の読者が読み比べ易いように一般ガイドラインと同様の構成にしてある。</p> <p>本ガイドラインは、<u>一般ガイドラインを補足するものであり、</u>a) 一般ガイドラインでは考察しなかった犬に特有な幾つかの問題を詳しく述べ、b) 有効性データの要件における一般ガイドラインとの違いを明らかにし、c) 一般ガイドラインとの違いを説明することが目的である。</p> <p>試験を行う上での技術的方法は、このガイドラインの目的ではないことに注意することも重要である。試験依頼者は、関連のある方法について詳細に記述された他の公表資料、例えば WAAVP Guidelines for Evaluating the Efficacy of Anthelmintics for dogs and cats, Veterinary Parasitology 52:179-202, 1994 を参</p>

最新版を参照することを勧める。

(1) 一般的事項

ア 有効性データの評価

有効性データの評価は、用量決定試験及び用量確認試験では虫体数（成虫、幼虫）に基づいて行い、野外試験での有効性評価のためには虫卵数／幼虫同定が望ましい方法である。

対照を置いた試験が、駆虫剤の評価に最も広く認められている試験手順である。しかし、一部の腸内寄生虫、例えばascaridsには厳密試験も適当かもしれない。十分な寄生虫感染は、地域的な流行あるいは歴史的データ及び（又は）統計的解析に応じて試験設計書の中に定義しておく。

イ 自然又は人工感染の使用

用量決定試験は、一般に実験室株又は最近野外から分離した株による人工感染を用いて実施する。

用量確認試験は、自然又は人工感染動物を用いるべきである。可能であれば、少なくとも一つの試験は、自然感染動物で実施すべきである。この要求事項からの逸脱の妥当性、例えば、法律や規則によって自然感染動物の調達が禁止されている等、を示すべきである。表示されている寄生虫ごとに、2つの試験を実施する。両試験が人工感染動物を用いて実施されている場合には、当該寄生虫が、人工感染を実施する前10年未満に分離されたもので、異なる地域での自然感染に由来したものとする。通常、2つの用量確認試験に加え、野外臨床試験のデータにより有効性及

照することを勧める。

(2) 一般的事項

ア 有効性データの評価

有効性データの評価は、用量決定試験及び用量確認試験では虫体数（成虫、幼虫）に基づいて行い、野外試験での有効性評価のためには虫卵数／幼虫同定が望ましい方法である。

対照を置いた試験が、駆虫剤の評価に最も広く認められている試験手順である。しかし、一部の腸内寄生虫、例えばascaridsには厳密試験も適当かもしれない。十分な寄生虫感染は、地域的な流行あるいは歴史的及び（又は）統計的データに応じて試験設計書の中に定義しておく。

イ 自然又は人工感染の使用

用量決定試験は、一般に実験室株又は最近野外から分離した株による人工感染を用いて実施する。

用量確認試験は、自然又は人工感染動物を用いるべきであるが、少なくとも一つの試験は、表示する効能ごとに自然感染動物で実施すべきである。Echinococcus spp. と Dirofilaria spp. の試験は、エヒノコッカス症の公衆衛生上の配慮及び犬糸状虫の効能の複雑さのために、人工感染動物を用いて実施してよい。Echinococcus spp. が動物寄生虫上重要であることより、この感染試験は高度なバイオセキュリティー施設で行うことが必要である。

び安全性を確認する。*Echinococcus* spp. と *Dirofilaria* spp. の試験は、エキノコックス症の公衆衛生上の配慮及び犬糸状虫の効能の複雑さのために、人工感染動物を用いて実施してよい。 *Echinococcus* spp. が動物寄生虫上重要であることより、この感染試験は高度なバイオセキュリティー施設で行うことが必要である。

以下の寄生虫も、十分な数の感染動物の入手が困難なので、人工感染が製品の有効性を明らかにする唯一の方法かもしれない。: *Filaroides milksi*, *F. hirthi*, *Dicrotophyma renale*, *Capillaria aerophila*, *C. plica*, *Spirocerca lupi*, *Physaloptera* spp, *Mesocestoides* spp. 及び *Crenosoma vulpis*. 幼虫期の試験は、人工感染のみで行ってよい。

人工感染試験に使用した寄生虫の経歴を、最終報告書に含む。

ウ 人工感染に推奨される感染型寄生虫の数

用いる寄生虫数は、大まかなものであり、使用する分離株によっても異なってくる。感染に使用した幼虫の最終的な数を最終報告書に含まなくてはならない。表1に推奨される数を示す。

表1 駆虫剤評価のために犬に十分な感染を起こさせる感染期虫体数

寄生虫の解剖学的位置及び種類	虫卵、虫体数の範囲
小腸	
<i>Toxocara canis</i>	100 – 500 *
<i>Toxascaris leonina</i>	200 – 3000
<i>Ancylostoma caninum</i>	100 – 300

以下の寄生虫も、十分な数の感染動物の入手が困難なので、人工感染が製品の有効性を明らかにする唯一の方法かもしれない。: *Filaroides milksi*, *F. hirthi*, *Dicrotophyma renale*, *Capillaria aerophila*, *C. plica*, *Spirocerca lupi*, *Physaloptera* spp., *Mesocestoides* spp. 及び *Crenosoma vulpis*. 幼虫期の試験は、人工感染のみで行ってよい。

人工感染試験に使用した寄生虫の経歴を、最終報告書に含む。

ウ 人工感染に推奨される感染型寄生虫の数

用いる寄生虫数は、大まかなものであり、使用する分離株によっても異なってくる。感染に使用した幼虫の最終的な数を最終報告書に含まなくてはならない。表1に推奨される数を示す。

表1 駆虫剤評価のために犬に十分な感染を起こさせる感染期虫体数

寄生虫	虫卵、虫体数
小腸	
<i>Toxocara canis</i>	100 – 500 *
<i>Toxoscaris leonina</i>	200 – 3000
<i>Ancylostoma caninum</i>	100 – 300

<i>Ancylostoma buraziliense</i>	100 - 300
<i>Uncinaria stenocephala</i>	1,000 - 1,500
<i>Strongyloides stercolaris</i>	1,000 - 5,000
<i>Echinococcus granulosus</i>	20,000 - 40,000
<i>Taenia spp.</i>	5 - 15

大腸

<i>Trichuris vulpis</i>	100 - 500
-------------------------	-----------

心臓

<i>Dirofilaria immitis</i>	30 - 100 **
----------------------------	-------------

* ほ乳犬又は5か月齢未満の犬

** 成虫やマイクロフィラリア試験のために、5-15対の成虫を移植する。

エ 有効性の計算についての勧告

(ア) 効能を認める基準

効能を認めるためには以下の中心的データが含まれる必要がある。

- ① 少なくとも6頭の十分に感染した非投薬動物（対照群）と6頭の十分に感染した投薬動物（治療群）をそれぞれ使用した2回の用量確認試験；試験に用いた動物の感染は、歴史的及び寄生虫学的又は統計学的基準に基づいて適切であると考えられる。

<i>Ancylostoma buraziliense</i>	100 - 300
<i>Uncinaria stenocephala</i>	1,000 - 1,500
<i>Strongyloides stercolaris</i>	1,000 - 5,000
<i>Echinococcus granulosus</i>	20,000 - 40,000
<i>Taenia spp.</i>	5 - 15

大腸

<i>Trichuris vulpis</i>	100 - 500
-------------------------	-----------

心臓

<i>Dirofilaria immitis</i>	30 - 100 **
----------------------------	-------------

* ほ乳犬又は5ヶ月齢以下の犬

** 成虫やマイクロフィラリア試験のために、5-15対の成虫を移植する。

エ 有効性の計算についての勧告

(ア) 効能を認める基準

効能を認めるためには、以下の中心的データが含まれている必要がある。

- ① 少なくとも6頭の十分に感染した非投薬動物（対照群）と6頭の十分に感染した投薬動物（治療群）をそれぞれ使用した2回の用量確認試験；

② 被験薬投与群と対照群の虫体数の差が統計学的に有意 ($p \leq 0.05$) であること。

有効率は90%以上とし、一般ガイドライン(2)のAの(エ)の(ii)に記載された手順を用いて計算し判断すること。公衆衛生、動物福祉/臨床的に重要な寄生虫 (*E. granulosus*, *D. immitis*等) には、より高い有効性標準 (すなわち最高で100%) が課される場合がある。当該製品が承認を目指している地域の規制当局と相談すべきである。

③ 寄生虫に対する有効性は、糞中又は血中の寄生虫構成要素の存否を求める試験で評価される。*Echinococcus* spp. は、公衆衛生の観点から、野外試験は不要である。

(イ) 動物数 (用量決定、用量確認及び持続性試験)

各実験群に必要な最少動物数は、重要な点である。動物数は、適切な統計的解析法によって統計的にデータを処理できる可能性によるが、ハーモナイゼーションを達成するために、各実験群に少なくとも6頭の動物を含めることを最低条件とする。

対照群に十分に感染した動物を6頭含んでいない幾つかの試験がある場合 (例えば、重要な希少寄生虫) に、それらの試験で得られた成績を12頭分集めてプールし、統計的有意性を計算してもよい。差が有意であれば ($p < 0.05$)、有効率が計算

② 治療動物と対照動物の虫体数の差が統計的に有意 ($p < 0.05$) であること。

③ 変換 (幾何平均) データを用いて算出した有効率が90%以上であること ; *E. granulosus* と *D. immitis* は公衆動物の福祉と臨床の関連から、より高い有効性標準 (すなわち100%と同等) が課される場合がある。製品を申請する地域の規制当局と相談すべきである。

④ 試験に用いた動物の感染が歴史的及び寄生虫学的及び (又は) 統計的基準に基づいて十分と考えられること。

⑤ 寄生虫に対する有効性は、糞中又は血中の寄生虫構成要素の存否を求める試験で評価される。*Echinococcus* spp. は、公衆衛生の観点から、野外試験は不要である。

(イ) 動物数 (用量決定、用量確認及び持続性試験)

各実験群に必要な最少動物数は、重要な点である。動物数は、適切な統計的解析法によって統計的にデータを処理できる可能性によるが、ハーモナイゼーションを達成するために、各実験群に少なくとも6頭の動物を含めることを最低条件とする。

対照群に十分に感染した動物を6頭含んでいない幾つかの試験がある場合 (例えば、重要な希少寄生虫) に、それらの試験で得られた成績を12頭分集めてプールし、統計的有意性を計算してもよい。差が有意であれば ($p < 0.05$)、有効率が計算

でき、感染が十分であると思われれば、効能が認められることがある。成績を集団に適切かつ意味のあるように外挿するためには、試験を行った実験室間の採材手技及び虫体数の推定を同じようにしておかねばならない。

(ウ) 感染の十分さ

個々の対照動物における、最小限の十分な寄生虫数をプロトコールに定義すべきである。しかし、感染の妥当性についての最終的な結論は、統計的、歴史的データ、文献検索又は専門家の見解に基づき、最終報告の一部として判断する。一般的に、線虫では、個々の対照動物につき少なくとも5匹で十分な感染と考える。Dirofilaria immitisのマイクロフィリア (mff) については、300mff/mL (血液) で十分な感染と考える。個々の対照動物を十分に感染させると考えられる条虫類の数は、以下のとおり：

Echinococcus spp. - 5頭節

Taenia spp. - 2頭節

Dipylidium caninum - 2頭節

(エ) 効能表示

各寄生虫の発育期に対する有効性の表示には、それぞれ自然感染の場合はその段階、人工感染の場合には日齢を記載すべきである。表2に推奨される人工感染の治療時期について示す。

大多数の寄生虫は治療終了後剖検まで約7日で十分であ

でき、感染が十分であると思われれば、効能が認められることがある。成績を集団に適切かつ意味のあるように外挿するためには、試験を行った実験室間の採材手技及び虫体数の推定を同じようにしておかねばならない。

(ウ) 感染の十分さ

最小限の十分な寄生虫数に関しては、歴史的データ、文献検索又は専門家の証言に基づいて最後の報告書を提出するとき
に定義される。一般的に、犬における線虫の最小数は5から20
で十分であると言われている。A. caninumとU. stenocephala
では、より多く必要と考えられている。

(エ) 効能表示

各寄生虫の発育期に対する有効性の表示には、それぞれ自然感染の場合はその段階、人工感染の場合には日齢を記載すべきである。表2に推奨される人工感染の治療時期について示す。

大多数の寄生虫は治療終了後剖検まで約7日で十分であ

る。以下の寄生虫は例外である。:

- *Physaloptera* spp.、*S. lupi*、*C. plica*、*D. renale*、*E. granulosus*、*Taenia* spp.、*D. caninum*、*Mesocestoides* spp. : 10-14日
- *C. vulpis*: 14日
- *F. milksi*、*F. hirthi*: 42日
- *F. osleri*: 半数の動物は14日で、残りは28日
- *D. immitis* : 試験デザインによる。

表2 推奨される感染後の治療の期間

寄生虫	成虫期	発育期
<i>S. stercoralis</i>	5-9日	
<i>T. vulpis</i>	84日	
<i>A. caninum</i>	>21日	
<i>A. buraziliense</i>	>21日	6 - 8日 (L4) *
<i>U. stenocephala</i>	>21日	6 - 8日 (L4)
<i>T. canis</i>	49日	<u>6 - 8日 (L4)、3 - 5日 (L3/L4)</u>
<i>T. leonina</i>	70日	<u>14-21日 (L4/L5)</u>
<i>D. immitis</i>	180日	<u>35日 (L4)、2日 (L3)、20-40日 (L4)</u>
<i>E. granulosu</i>	>28日	<u>70 - 120日 (L5)、220日 (ミクロフィラリア)</u>

る。以下の寄生虫は例外である。:

- *Physaloptera* spp.、*S. lupi*、*C. plica*、*D. renale*、*E. granulosus*、*Taenia* spp.、*D. caninum*、*Mesocestodes* spp. : 10-14日
- *C. vulpis*: 14日
- *F. milksi*、*F. hirthi*: 42日
- *F. osleri*: 半数の動物は14日で、残りは28日
- *D. immitis*: 試験デザインによる。

表2 推奨される感染後の治療の期間

寄生虫	成虫期	発育期
<i>S. stercoralis</i>	5-9日	
<i>T. vulpis</i>	84日	
<i>A. caninum</i>	>21日	<u>6 - 8日 (L4) *</u>
<i>A. buraziliense</i>	>21日	6 - 8日 (L4)
<i>U. stenocephala</i>	>21日	6 - 8日 (L4)
<i>T. canis</i>	49日	3 - 5日 (L3/L4) <u>及び14-21日 (L4/L5)</u>
<i>T. leonina</i>	70日	<u>35日 (L4)</u>
<i>D. immitis</i>	180日	2日 (L3)、20-40日 (L4) <u>70 - 120日 (L5)、220日 (ミクロフィラリア)</u>
<i>E. granulosus</i>	>28日	

s*Taenia* spp. >35日

* 移行幼虫のために、出産前2日以内に治療

注) L5: 5期幼虫、L4: 4期幼虫、L3: 3期幼虫

T. canis 移行幼虫の経胎盤及び(又は)経乳垂直伝播に対する効能を取得するには、自然又は人工感染妊娠犬を分娩前の様々な時点で治療し、乳汁中の虫数と産まれた子犬の小腸内虫体数を数えて有効性を調べる。

オ 治療法

製品の投与方法(経口、非経口、外用など)、処方及び活性の強さが試験計画の設計に影響する。外用剤の有効性については、天候や動物間の関係を考慮することが望ましい。

経口投与剤では、嗜好性試験は製剤の有効性評価試験の場合には常に行われるべきである。外用する製剤については、有効性の評価に天候(降雨、紫外線)入浴及び被毛の長さの影響を含む。

カ 動物の選別、割り付け及び取扱い

一般的には、約6か月齢の動物が有効性試験に適している。以下の場合には例外である。:

- *S. stercoralis*: 6か月齢未満
- *A. caninum*, *A. braziliense*: 6-12週齢

- *T. canis*, *T. leonina*: 2-6週齢
- *D. caninum*: 3か月齢又はそれ以上
- *Mesocestoides* spp.: 8週齢又はそれ以上

Taenia spp. >35日

* 移行幼虫のために、出産前2日以内に治療

注) L5: 5期幼虫、L4: 4期幼虫、L3: 3期幼虫

T. canis 移行幼虫の経胎盤及び(又は)経乳垂直伝播に対する効能を取得するには、自然又は人工感染妊娠犬を分娩前の様々な時点で治療し、乳汁中の虫数と産まれた子犬の小腸内虫体数を数えて有効性を調べる。

オ 治療法

製品の投与方法(経口、非経口、外用など)、処方及び活性の強さが試験計画の設計に影響する。外用剤の有効性については、天候や動物間の関係を考慮することが望ましい。

経口投与剤では、嗜好性試験は製剤の有効性評価試験の場合には常に行われるべきである。外用する製剤については、有効性の評価に天候(降雨、紫外線)入浴及び被毛の長さの影響を含む。

カ 動物の選別、割り付け及び取扱い

一般的には、約六か月齢の動物が有効性試験に適している。以下の場合には例外である。:

- *S. stercoralis*: 6か月齢以下
- *A. caninum*, *A. braziliense*, *U. stenocephala*: 6-12週齢

- *T. canis*, *T. leonina*: 2-6週齢
- *D. caninum*: 3か月齢又はそれ以上
- *Mesocestoides* spp.: 8週齢又はそれ以上

- ・ *T. vulpis* : 6 か月齢以上の犬も使用できる。

自然感染動物は、消化管内寄生虫については排泄虫卵又は排泄片節によって、また、*D. immitis* については寄生虫学的及び（又は）免疫学的方法で選定する。ブロック化は、試験の残差を減少させることが期待できるときに採用する。ブロック化する場合には、統計解析モデルのランダム効果としてブロックを含める。しかし、ブロック化は、必ずしも残差を減少させるための最適な方法ではない。そのため、例えば、適切な共変量を選択するなどの代替法を考慮してもよい。動物の収容、給餌及び管理は犬の福祉に関する厳しい要件に従って実施する。動物は、実験設備と担当者に少なくとも7日間順化させるべきである。動物は、毎日観察して副作用を明らかにする。

(2) 特定の評価試験

ア 用量決定試験

動物種に特異的な事柄なし。

イ 用量確認試験

動物種に特異的な事柄なし。

ウ 野外有効性試験

野外（病院）試験は、原則として *Echinococcus spp.* に感染した犬では行ってはいけない。

エ 持続有効性試験

犬において、寄生虫の生物学上の多様性やこれらの寄生虫に対

- ・ *U. stenocephala*, *T. vulpis* : より年取った犬も使用できる。

自然感染動物は、消化管内寄生虫については排泄虫卵又は排泄片節によって、また、*D. immitis* については寄生虫学的及び（又は）免疫学的方法で選定する。これらを適切な方法を用いて各群に割り付け、繰り返しをすべきであり、その方法を最終報告書に記載する。繰り返しは、その製剤の有効性の最終的評価において影響するかもしれない要因をカバーするようにする。動物の収容、給餌及び管理は犬の福祉に関する厳しい要件に従って実施する。動物は、実験設備と担当者に少なくとも7日間順化させるべきである。動物は、毎日観察して副作用を明らかにする。

(3) 特定の評価試験

ア 用量決定試験

動物種に特異的な事柄なし。

イ 用量確認試験

動物種に特異的な事柄なし。

ウ 野外有効性試験

野外（病院）試験は、原則として *Echinococcus spp.* に感染した犬では行ってはいけない。

エ 持続有効性試験

犬において、寄生虫の生物学上の多様性やこれらの寄生虫に対

する持続有効性における経験の不足より、推奨される方法は記載しない。

する持続有効性における経験の不足より、推奨される方法は記載しない。

「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）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 新旧対照表

（下線部分は改正部分）

改正後	現行
<p>13-8 駆虫剤の有効性評価基準：猫ガイドライン（VICH GL20） はじめに</p> <p>猫についての本ガイドラインは、VICH駆虫剤ガイドライン作業部会が作成した。本ガイドラインは、駆虫剤の有効性を証明する中心的数据のために全般的な見地から作成した「13-1 駆虫剤の有効性評価基準：一般ガイドライン」（VICH GL7。以下「一般ガイドライン」という。）と合わせて読むべきである。この文書は、両方の文書の読者が読み比べ易いように一般ガイドラインと同様の構成にしてある。</p> <p>本ガイドラインは、a) 一般ガイドラインでは考察しなかった猫に特有な幾つかの問題を詳しく述べ、b) 有効性データの要件における一般ガイドラインとの違いを明らかにし、c) 一般ガイドラインとの違いを説明することが目的である。</p> <p>試験を行う上での技術的方法は、このガイドラインの目的ではないことに注意することも重要である。試験依頼者は、関連する方法について詳細に記述された他の公表資料、例えば WAAVP Guidelines for Evaluating the Efficacy of Anthelmintics for dogs and cats, Veterinary Parasitology 52 : 179-202, 1994及び<u>それらが公表された</u></p>	<p>13-8 駆虫剤の有効性評価基準：猫ガイドライン（VICH GL20） <u>(1)</u>はじめに</p> <p>猫についての本ガイドラインは、VICH駆虫剤ガイドライン作業部会が作成した。本ガイドラインは、駆虫剤の有効性を証明する中心的数据のために全般的な見地から作成した「13-1 駆虫剤の有効性評価基準：一般ガイドライン」（VICH GL7。以下「一般ガイドライン」という。）と合わせて読むべきである。この文書は、両方の文書の読者が読み比べ易いように一般ガイドラインと同様の構成にしてある。</p> <p>本ガイドラインは、<u>一般ガイドラインを補足するものであり、</u>a) 一般ガイドラインでは考察しなかった猫に特有な幾つかの問題を詳しく述べ、b) 有効性データの要件における一般ガイドラインとの違いを明らかにし、c) 一般ガイドラインとの違いを説明することが目的である。</p> <p>試験を行う上での技術的方法は、このガイドラインの目的ではないことに注意することも重要である。試験依頼者は、関連する方法について詳細に記述された他の公表資料、例えば WAAVP Guidelines for Evaluating the Efficacy of Anthelmintics for dogs and cats, Veterinary Parasitology 52 : 179-202, 1994 を</p>

場合はその最新版を参照することを勧める。

(1) 一般的事項

ア 有効性データの評価

有効性データの評価は、用量決定試験及び用量確認試験では虫体数（成虫、幼虫）に基づいて行い、野外試験での有効性評価のためには虫卵数／幼虫同定が望ましい方法である。

対照を置いた試験が、駆虫剤の評価に最も広く認められている試験手順である。しかし、一部の腸内寄生虫、例えば*ascarids*には厳密試験も適当かもしれない。十分な寄生虫感染は、地域的な流行あるいは歴史的データ及び（又は）統計的解析に応じて試験設計書の中に定義しておく。

イ 自然又は人工感染の使用

用量決定試験は、一般に実験室株又は最近野外から分離した株による人工感染を用いて実施する。

用量確認試験は、自然又は人工感染動物を用いるべきである。可能であれば、少なくとも一つの試験は、自然感染動物で実施すべきである。この要求事項からの逸脱の妥当性、例えば、法律や規則によって自然感染動物の調達が禁止されている等、を示すべきである。表示されている寄生虫ごとに、2つの試験を実施する。両試験が人工感染動物を用いて実施されている場合には、当該寄生虫が、人工感染を実施する前10年未満に分離されたもので、異なる地域での自然感染に由来したものとする。通常、2つの用量確認試験に加え、野外臨床試験のデータにより有効性及

参照することを勧める。

(2) 一般的事項

ア 有効性データの評価

有効性データの評価は、用量決定試験及び用量確認試験では虫体数（成虫、幼虫）に基づいて行い、野外試験での有効性評価のためには虫卵数／幼虫同定が望ましい方法である。

対照を置いた試験が、駆虫剤の評価に最も広く認められている試験手順である。しかし、一部の腸内寄生虫、例えば*ascarids*には厳密試験も適当かもしれない。十分な寄生虫感染は、地域的な流行あるいは歴史的及び（又は）統計的データに応じて試験設計書の中に定義しておく。

イ 自然又は人工感染の使用

用量決定試験は、一般に実験室株又は最近野外から分離した株による人工感染を用いて実施する。

用量確認試験は、自然又は人工感染動物を用いる。一般に人工感染を用いる場合には、少なくとも一つの試験は、表示する効能ごとに、自然感染動物で実施すべきである。*Echinococcus multilocularis*と*Dirofilaria sp.*の試験は、エヒノコッカス症の公衆衛生上の配慮及び犬糸状虫の効能の複雑さのために、人工感染動物を用いて実施してよい。*Echinococcus multilocularis*が動物寄生虫上重要であることより、この感染試験は高度なバイオセキュリティー施設で行うことが必要である。

び安全性を確認する。Echinococcus multilocularis と Dirofilaria spp. の試験は、エキノコックス症の公衆衛生上の配慮及び犬糸状虫の効能の複雑さのために、人工感染動物を用いて実施してよい。E. multilocularis が動物寄生虫上重要であることより、この感染試験は高度なバイオセキュリティ施設で行うことが必要である。

以下の寄生虫も、十分な数の感染の入手が困難なので、人工感染が製品の有効性を明らかにする唯一の方法かもしれない。：Capillaria aerophile及びPhysaloptera spp.。幼虫期の試験は人工感染のみで行ってよい。

人工感染試験に使用した寄生虫の経歴を、最終報告書に含む。

ウ 人工感染に推奨される感染型寄生虫の数

用いる寄生虫数は、大まかなものであり、使用する分離株によっても異なってくる。感染に使用した幼虫の最終的な数を最終報告書に含まなくてはならない。表1に推奨される数を示す。

表1 駆虫剤評価のために猫に十分な感染を起こさせる感染期虫体数

寄生虫の解剖学的位置及び種類	範囲
小腸	
<u>Toxocara cati</u>	100 - 500
<u>Toxascaris leonina</u>	200 - 3,000
<u>Ancylostoma tubaeforme</u>	100 - 300
<u>Ancylostoma buraziliense</u>	100 - 300
<u>Strongyloides stercoralis</u>	1,000 - 5,000

以下の寄生虫も、十分な数の感染の入手が困難なので、人工感染が製品の有効性を明らかにする唯一の方法かもしれない。：Capillaria aerophila、Physaloptera spp. 及び Crenosoma vulpis。幼虫期の試験は人工感染のみで行ってよい。

人工感染試験に使用した寄生虫の経歴を、最終報告書に含む。

ウ 人工感染に推奨される感染型寄生虫の数

用いる寄生虫数は、大まかなものであり、使用する分離株によっても異なってくる。感染に使用した幼虫の最終的な数を最終報告書に含まなくてはならない。表1に推奨される数を示す。

表1 駆虫剤評価のために猫に十分な感染を起こさせる感染期虫体数

寄生虫	範囲
小腸	
<u>Toxocara cati</u>	100 - 500
<u>Toxoscaris leonina</u>	200 - 3,000
<u>Ancylostoma tubaeforme</u>	100 - 300
<u>Ancylostoma buraziliense</u>	100 - 300
<u>Strongyloides stercolaris</u>	1,000 - 5,000

Taenia taeniaeformis 5 - 15

大腸

Trichuris campanula 100 - 500

心臓

Dirofilaria immitis 30 - 100 *

* 成虫やマイクロフィラリア試験のために、5 - 15対の成虫を移植する。

エ 有効性の計算についての勧告

(ア) 効能を認める基準

効能を認めるためには、以下の中心的データが含まれている必要がある。

- ① 少なくとも6頭の十分に感染した非投薬動物(対照群)と6頭の十分に感染した投薬動物(治療群)をそれぞれ使用した2回の用量確認試験；試験に用いた動物の感染は、歴史的及び寄生虫学的又は統計学的基準に基づいて適切であると考えられる。
- ② 被験薬投与群と対照群の虫体数の差が統計学的に有意($p \leq 0.05$) であること。
- ③ 有効率は90%以上とし、一般ガイドライン(2)のAの(エ)の(ii)に記載された手順を用いて計算し判断すること。 *E. multilocularis*と*D. immitis*等幾つかの寄生虫には、公衆動物の福祉と臨床の関連から、より高い有効性標準(すなわち100%と同等)が課される場合がある。製

Taenia taeniaeformis 5 - 15

大腸

Trichuris campanula 100 - 500

心臓

Dirofilaria immitis 30 - 100 *

* 成虫やマイクロフィラリア試験のために、5 - 15対の成虫を移植する。

エ 有効性の計算についての勧告

(ア) 効能を認める基準

効能を認めるためには、以下の中心的データが含まれている必要がある。

- ① 少なくとも6頭の十分に感染した非投薬動物(対照群)と6頭の十分に感染した投薬動物(治療群)をそれぞれ使用した2回の用量確認試験；
- ② 治療動物と対照動物の虫体数の差が統計的に有意($p < 0.05$) であること。
- ③ 変換(幾何平均)データを用いて算出した有効率が90%以上であること； *Echinococcus multilocularis*と*D. immitis*等幾つかの寄生虫には、公衆動物の福祉と臨床の関連から、より高い有効性標準(すなわち100%と同等)が課される場合がある。製品を申請する地域の規制当局

品を申請する地域の規制当局と相談すべきである。

④ 寄生虫に対する有効性は、糞中又は血中での寄生虫構成部位の存否を明らかにする試験で評価する。*E. multilocularis*は、公衆衛生の観点から、野外試験は不要である。

(イ) 動物数（用量決定、用量確認及び持続性試験）

各実験群に必要な最少動物数は、重要な点である。動物数は、適切な統計的解析法によって統計的にデータを処理できる可能性にもよるが、ハーモナイゼーションを達成するために、各実験群に少なくとも6頭の動物を含めることを最低条件とする。

対照群に十分に感染した動物を6頭含んでいない幾つかの試験がある場合（例えば、重要な希少寄生虫）に、それらの試験で得られた成績を12頭分集めてプールし、統計的有意性を計算してもよい。差が有意であれば ($p < 0.05$)、有効率が計算でき、感染が十分であると思われる場合、効能が認められることがある。成績を集団に適切かつ意味のあるように外挿するためには、試験を行った実験室間の採材手技及び虫体数の推定を同じようにしておかねばならない。

(ウ) 感染の十分さ

個々の対照動物における、最小限の十分な寄生虫数をプロ

と相談すべきである。

④ 試験に用いた動物の感染が歴史的及び寄生虫学的及び（又は）統計的基準に基づいて十分と考えられること。

⑤ 寄生虫に対する有効性は、糞中又は血中での寄生虫構成部位の存否を明らかにする試験で評価する。*Echinococcus multilocularis*は、公衆衛生の観点から、野外試験は不要である。

(イ) 動物数（用量決定、用量確認及び持続性試験）

各実験群に必要な最少動物数は、重要な点である。動物数は、適切な統計的解析法によって統計的にデータを処理できる可能性にもよるが、ハーモナイゼーションを達成するために、各実験群に少なくとも6頭の動物を含めることを最低条件とする。

対照群に十分に感染した動物を6頭含んでいない幾つかの試験がある場合（例えば、重要な希少寄生虫）に、それらの試験で得られた成績を12頭分集めてプールし、統計的有意性を計算してもよい。差が有意であれば ($p < 0.05$)、有効率が計算でき、感染が十分であると思われる場合、効能が認められることがある。成績を集団に適切かつ意味のあるように外挿するためには、試験を行った実験室間の採材手技及び虫体数の推定を同じようにしておかねばならない。

(ウ) 感染の十分さ

最小限の十分な寄生虫数に関しては、歴史的データ、文献検

トコールに定義すべきである。しかし、感染の妥当性について最終的な結論は、統計的、歴史的データ、文献検索又は専門家の見解に基づき、最終報告の一部として判断する。一般的に、線虫では、個々の対照動物につき少なくとも5匹で十分な感染と考える。D. immitisについては、少なくとも6頭の対照動物で、それぞれ2匹以上の虫体が認められれば、一般に十分な感染と考えられる。個々の試験において、有効性の及び統計的な基準を満たしているが、あらかじめ定めた十分な感染の基準を満たしていない場合には、使用した感染モデル及び寄生虫株に関する情報並びに文献レビュー及び専門家の見解からの考察を用いて、有効性を裏付ける試験の妥当性の検証を行う。個々の対照動物を十分に感染させると考えられる条虫類の数は、以下のとおり：

Echinococcus spp. - 5頭節

Taenia spp. - 2頭節

Dipylidium caninum - 2頭節

(エ) 効能表示

各寄生虫の発育期に対する有効性の表示にはそれぞれ自然感染の場合はその段階、人工感染の場合には日齢を記載すべきである。表2に推奨される人工感染の治療時期について示す。

大多数の寄生虫は治療終了後剖検まで約七日で十分である。以下の寄生虫は例外である。：

索又は専門家の証言に基づいて最後の報告書を提出するとき
に定義される。一般的に、猫における線虫の最小数は5から
20 で十分であると言われている。A. tubaeformeでは、より
多く必要と考えられている。

(エ) 効能表示

各寄生虫の発育期に対する有効性の表示にはそれぞれ自然感染の場合はその段階、人工感染の場合には日齢を記載すべきである。表2に推奨される人工感染の治療時期について示す。

大多数の寄生虫は治療終了後剖検まで約七日で十分である。以下の寄生虫は例外である。：

- *Physaloptera* spp.、*C. aerophila*、*E. multilocularis*、*T. taeniaeformis*、*Dipylidium caninum*: 10~14日

- *D. immitis*: 試験デザインによる。

表2 推奨される感染後の治療の期間

寄生虫	成虫期	発育期
<i>S. stercoralis</i>	5-9日	
<i>T. campanula</i>	84日	
<i>A. tubaeforme</i>	>21日	
<i>A. buraziliense</i>	>21日	6-8日 (L4)
<i>T. cati</i>	60日	<u>6-8日 (L4)</u> 、3-5日 (L3/L4)
<i>T. leonina</i>	70日	<u>28日 (L4/L5)</u>
<i>D. immitis</i>	180日	<u>35日 (L4)</u> 、2日 (L3)、20-40日 (L4)
<i>T. taeniaeformis</i>	>35日	<u>70-120日 (L5)</u> 、 <u>220日 (ミクロフィラリア)</u>

*T. cati*移行幼虫の経乳垂直伝播に対する効能を取得するには、自然又は人工感染妊娠猫を分娩前の様々な時点で治療し、乳汁中の幼虫数と産まれた子猫の小腸内虫体数を数えて有効性を調べる。

オ 治療法

- *Physaloptera* spp.、*C. aerophila*、*Echinococcus multilocularis*、*Taenia taeniaeformis*、*D. caninum*: 10~14日

- *C. vulpis*: 14日

- *D. immitis*: 試験デザインによる。

表2 推奨される感染後の治療の期間

寄生虫	成虫期	発育期
<i>S. stercoralis</i>	5-9日	
<i>T. campanula</i>	84日	
<i>A. tubaeforme</i>	>21日	<u>6-8日 (L4)</u>
<i>A. buraziliense</i>	>21日	6-8日 (L4)
<i>T. cati</i>	60日	3-5日 (L3/L4)、 <u>14-21日 (L4/L5)</u>
<i>T. reonina</i>	70日	35日 (L4)
<i>D. immitis</i>	180日	2日 (L3)、20-40日 (L4) <u>70-120日 (L5)</u> 、 <u>220日 (ミクロフィラリア)</u>
<i>T. taeniaeformis</i>	>35日	

注) L5: 5期幼虫、L4: 4期幼虫、L3: 3期幼虫

*T. cati*移行幼虫の経乳垂直伝播に対する効能を取得するには、自然又は人工感染妊娠猫を分娩前の様々な時点で治療し、乳汁中の幼虫数と産まれた子猫の小腸内虫体数を数えて有効性を調べる。

オ 治療法

製品の投与方法（経口、非経口、外用など）、処方及び活性の強さが試験計画の設計に影響する。外用剤の有効性については、天候や動物間の関係を考慮することが望ましい。

経口投与剤では、嗜好性試験は製剤の有効性評価試験の場合には常に行われるべきである。外用する製剤については、有効性の評価に天候（降雨、紫外線）入浴及び被毛の長さの影響を含む。

カ 動物の選別、割り付け及び取扱い

一般的には、約6か月齢の動物が対照を置いた試験に適しているが、より老いた又はより若い動物も用いることができる。以下の場合には例外である。：

- ・ *S. stercoralis*：6か月齢未満
- ・ *A. braziliense*、*A. tubaeforme*：6-16週齢
- ・ *T. cati*、*T. leonina*：4-16週齢
- ・ *D. caninum*：3か月齢又はそれ以上

自然感染動物は、消化管内寄生虫については排泄虫卵又は排泄片節によって、また、*D. immitis* については寄生虫学的及び（又は）免疫学的方法で選定する。ブロック化は、試験の残差を減少させることが期待できるときに採用する。ブロック化する場合には、統計解析モデルのランダム効果としてブロックを含める。しかし、ブロック化は、必ずしも残差を減少させるための最適な方法ではない。そのため、例えば、適切な共変量を選択するなどの代替法を考慮してもよい。動物の収容、給餌及び管理は猫の福祉に関する厳しい要件に従って実施する。動物は、実験設備と担当

製品の投与方法（経口、非経口、外用など）、処方及び活性の強さが試験計画の設計に影響する。外用剤の有効性については、天候や動物間の関係を考慮することが望ましい。

経口投与剤では、嗜好性試験は製剤の有効性評価試験の場合には常に行われるべきである。外用する製剤については、有効性の評価に天候（降雨、紫外線）入浴及び被毛の長さの影響を含む。

カ 動物の選別、割り付け及び取扱い

一般的には、約6か月齢の動物が対照を置いた試験に適しているが、より老いた又はより若い動物も用いることができる。以下の場合には例外である。：

- ・ *S. stercoralis*：6か月齢以下
- ・ *A. braziliense*、*A. tubaeforme*：6-16週齢
- ・ *T. cari*、*T. leonina*：4-16週齢
- ・ *D. caninum*：3か月齢又はそれ以上

自然感染動物は、消化管内寄生虫については排泄虫卵又は排泄片節によって、また、*D. immitis* については寄生虫学的及び（又は）免疫学的方法で選定する。これらを適切な方法を用いて各群に割り付け、繰り返しをすべきであり、その方法を最終報告書に記載する。繰り返しは、その製剤の有効性の最終的評価において影響するかもしれない要因をカバーするようにする。動物の収容、給餌及び管理は猫の福祉に関する厳しい要件に従って実施する。動物は、実験設備と担当者に少なくとも7日間順化させるべきである。動物は、毎日観察して副作用を明らかにする。

者に少なくとも7日間順化させるべきである。動物は、毎日観察して副作用を明らかにする。

(2) 特定の評価試験

ア 用量決定試験

動物種に特異的な事柄なし。

イ 用量確認試験

動物種に特異的な事柄なし。

ウ 野外有効性試験

野外（病院）試験は、原則として *E. multilocularis* と *D. immitis* に感染した猫では行ってはいけない。

エ 持続有効性試験

猫において、寄生虫の生物学上の多様性やこれらの寄生虫に対する持続有効性における経験の不足より、推奨される方法は記載しない。

(3) 特定の評価試験

ア 用量決定試験

動物種に特異的な事柄なし。

イ 用量確認試験

動物種に特異的な事柄なし。

ウ 野外有効性試験

野外（病院）試験は、原則として *E. multilocularis* と (*D. immitis*) に感染した猫では行ってはいけない。

エ 持続有効性試験

猫において、寄生虫の生物学上の多様性やこれらの寄生虫に対する持続有効性における経験の不足より、推奨される方法は記載しない。

「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）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 新旧対照表

（下線部分は改正部分）

改正後	現行
<p>13-9 駆虫剤の有効性評価基準：鶏ガイドライン（VICH GL21） はじめに</p> <p>鶏についての本ガイドラインは、VICH駆虫剤ガイドライン作業部会が作成した。本ガイドラインは、駆虫剤の有効性を証明する中心的データのために全般的な見地から作成した「13-1 駆虫剤の有効性評価基準：一般ガイドライン」（VICH GL7。以下「一般ガイドライン」という。）と合わせて読むべきである。この文書は、両方の文書の読者が読み比べ易いように一般ガイドラインと同様の構成にしてある。</p> <p>本ガイドラインは、a) 一般ガイドラインでは考察しなかった鶏に特有な幾つかの問題を詳しく述べ、b) 有効性データの要件における一般ガイドラインとの違いを明らかにし、c) 一般ガイドラインとの違いを説明することが目的である。<u>試験依頼者には、WAAVP Guidelines for Efficacy of Anthelmintics in Chickens and Turkeys, Veterinary Parasitology 116: 159-173, 2003、及び公表された場合はその最新版など、公表されている他の文書に詳細に記載されている関連手順を参照することを勧める。他の家禽については、適用できる場合には、本ガイドラインに概説されている原則を用いる。</u></p> <p><u>(1) 一般的事項</u></p>	<p>13-9 駆虫剤の有効性評価基準：鶏ガイドライン（VICH GL21） <u>(1) はじめに</u></p> <p>鶏についての本ガイドラインは、VICH駆虫剤ガイドライン作業部会が作成した。本ガイドラインは、駆虫剤の有効性を証明する中心的データのために全般的な見地から作成した「13-1 駆虫剤の有効性評価基準：一般ガイドライン」（VICH GL7。以下「一般ガイドライン」という。）と合わせて読むべきである。この文書は、両方の文書の読者が読み比べ易いように一般ガイドラインと同様の構成にしてある。</p> <p>本ガイドラインは、<u>一般ガイドラインを補足するものであり、</u>a) 一般ガイドラインでは考察しなかった鶏に特有な幾つかの問題を詳しく述べ、b) 有効性データの要件における一般ガイドラインとの違いを明らかにし、c) 一般ガイドラインとの違いを説明することが目的である。<u>しかし、技術的方法を記述するのは、このガイドラインの目的ではなく、適切な方法は現在まで報告されていないので幾つかの詳細のみ示す。</u></p> <p><u>(2) 一般的事項</u></p>

ア 有効性データの評価

厳密試験は一般に鶏では信頼性があるとは考えられないので、成虫／幼虫の虫体数に基づく対照を置いた試験だけが用量決定試験及び用量確認試験として認められる。属の同定を伴う虫卵数測定は、野外有効性試験での有効性評価のために推奨される方法である。十分な寄生虫感染は、地域的な流行あるいは歴史的データ及び(又は)統計的解析に応じて試験設計書の中に定義しておく。

イ 自然又は人工感染の使用

用量決定試験は、一般に実験室株又は最近野外から分離した株による人工感染を用いて実施すべきである。

用量確認試験は、自然感染動物に前感染寄生虫と干渉し合わない寄生虫を人工的に重感染させて実施してもよい。この方法は広範囲の寄生虫に対して可能であろう。また、1回の実験には、人工感染も認められる。幼虫期の試験は人工感染のみで行う。

人工感染試験に使用した寄生虫の経歴を最終報告書に含む。

ウ 人工感染に推奨される感染型寄生虫の数

表1に分離されるだろう虫卵と擬囊尾虫 (*cysticercoïds*) の推奨される数を示した。感染に使用した擬囊尾虫又は虫卵の最終的な数を最終報告書に含まなくてはならない。

表1 駆虫剤評価のために鶏に十分な感染を起こさせる感染期虫卵又は虫体数

ア 有効性データの評価

厳密試験は一般に鶏では信頼性があるとは考えられないので、成虫／幼虫の虫体数に基づく対照を置いた試験だけが用量決定試験及び用量確認試験として認められる。属の同定を伴う虫卵数測定は、野外有効性試験での有効性評価のために推奨される方法である。十分な寄生虫感染は、地域的な流行あるいは歴史的及び(又は)統計的データに応じて試験設計書の中に定義しておく。

イ 自然又は人工感染の使用

用量決定試験は、一般に実験室株又は最近野外から分離した株による人工感染を用いて実施すべきである。

用量確認試験は、自然感染動物に前感染寄生虫と干渉し合わない寄生虫を人工的に重感染させて実施してもよい。この方法は広範囲の寄生虫に対して可能であろう。また、1回の実験には、人工感染も認められる。幼虫期の試験は人工感染のみで行う。

人工感染試験に使用した寄生虫の経歴を最終報告書に含む。

ウ 人工感染に推奨される感染型寄生虫の数

表1に分離されるだろう虫卵と擬囊尾虫 (*cysticercoïds*) の推奨される数を示した。感染に使用した擬囊尾虫又は虫卵の最終的な数を最終報告書に含まなくてはならない。

表1 駆虫剤評価のために鶏に十分な感染を起こさせる感染期虫卵又は虫体数

寄生虫	虫卵、擬囊尾虫体数の範囲
<i>Ascaridia galli</i>	200 - 500
<i>Capillaria obsignata</i>	100 - 300
<i>Heterakis gallinarum</i>	200 - 300
<u><i>Raillietina cest icillus</i></u>	50 - 100
<i>Syngamus trachea</i>	200 - 600

鶏における人工感染の場合に考慮すべき 幾つかのファクター：

- a) 試験には、若い鶏を使用すべきである。
- b) 最大限の感染を成立させるために、少数の感染期の虫体又は虫卵の使用が推奨される。
- c) ストレスは、寄生虫を感染させるのに必要ではない（例えば餌不足）。
- d) 無用な感染を避ける住環境にする。

エ 有効性の計算のための勧告

(ア) 効能を認める基準

効能を認めるためには、以下の中心的データが含まれる必要がある。

- ① 各試験において、少なくとも6つの実験単位(個々の鶏又は畜舎、用語集参照のこと)の十分に感染した非治療対照群を使用した2回の用量確認試験；試験に用いた動物の感染は、歴史的、寄生虫学的又は統計学的基準に基づいて適切であると考えられること。
- ② 被験薬投与群と対照群の虫体数の差が統計的に有意

寄生虫	虫卵、擬囊尾虫体数
<i>Ascaridia galli</i>	200 - 500
<i>Capillaria obsignata</i>	100 - 300
<i>Heterakis gallinarum</i>	200 - 300
<u><i>Raillitina cest icillus</i></u>	50 - 100
<i>Syngamus trachea</i>	200 - 600

鶏における人工感染の場合に考慮すべき 幾つかのファクター：

- a) 試験には、若い鶏を使用すべきである。
- b) 最大限の感染を成立させるために、少数の感染期の虫体又は虫卵の使用が推奨される。
- c) ストレスは、寄生虫を感染させるのに必要ではない（例えば餌不足）。
- d) 無用な感染を避ける住環境にする。

エ 有効性の計算についての勧告

(ア) 効能を認める基準

効能を認めるためには、以下の中心的データが含まれている必要がある。

- ① 少なくとも6羽の十分に感染した非投薬動物(対照群)と6羽の十分に感染した投薬動物(治療群)をそれぞれ使用した2回の用量確認試験；
- ② 治療動物と対照動物の虫体数の差が統計的に有意

($p \leq 0.05$) であること。

- ③ 有効率は90%以上とし、一般ガイドライン(2)のAの(エ)の(ii)に記載された手順を用いて計算し、判断すること。

(イ) 実験単位 (用量決定、用量確認及び持続性試験)

各実験群に必要な最少実験単位は重要な点である。実験単位は適切な統計的解析法によって統計的にデータを処理できる可能性によるが、ハーモナイゼーションを達成するために、各実験群に少なくとも6つの実験単位を含めることを最低条件とする。

(ウ) 感染の十分さ

個々の対照動物における、最小限の十分な寄生虫数をプロトコールに定義すべきである。しかし、感染の妥当性についての最終的な結論は、統計的、歴史的データ、文献検索又は専門家の見解に基づき、最終報告の一部として判断する。実験単位が畜舎の場合は、十分に感染した畜舎とは、その畜舎の全動物数のうち十分に感染した最低動物数によって定義されるべきである(すなわち畜舎内の十分に感染した動物の割合)。 効能を認めるのに十分と考えられている鶏の寄生虫(成虫)の範囲は種によって異なる。一般に、*A. galli*では、個々の対照鶏につき少なくとも20匹で十分な感染と考える。*H. gallinarum*、*C. obsignata* 及び*R. cesticellus*では、より少数でもよいと

($p < 0.05$) であること。

- ③ 変換(幾何平均)データを用いて算出した有効率が90%以上であること；
④ 試験に用いた動物の感染が歴史的及び寄生虫学的及び(又は)統計的基準に基づいて十分と考えられること。

(イ) 動物数 (用量決定、用量確認及び持続性試験)

各実験群に必要な最少動物数は、重要な点である。動物数は、適切な統計的解析法によって統計的にデータを処理できる可能性によるが、ハーモナイゼーションを達成するために、各実験群に少なくとも6羽の動物を含めることを最低条件とする。

(ウ) 感染の十分さ

最少限の十分な数について、最終報告書を提出するときに統計的及び歴史的データ、文献検索あるいは専門家の証言に基づいて判断すべきであろう。 効能を認めるのに十分と考えられている鶏の蠕虫(成虫)数の範囲は種によって異なる。一般に十分と考えられる *Ascaridia galli* 成虫の数は20匹である。*Heterakis gallinarum*、*Capillaria obsignata*及び*Raillietina cesticellus*では、より少数と考えられている。解剖は治療後10日以内に行う。

考えられている。解剖は治療後10日以内に行う。

(エ) 効能表示

成虫の効能を取得するには、一般原則として、感染後28日未満で投薬すべきではない。治療を開始する前に蠕虫の数と特徴を定めるために少なくとも6羽の確認鶏を含むことを勧める。第4期幼虫の効能を取得するには、一般原則として、*A. galli*と*H. gallinarum*は感染後16日で、その他は感染後7日で治療を行う。

オ 治療法

製品の投与方法（経口、非経口、外用、徐放など）、処方及び活性の強さが試験計画の設計に影響する。

飲水中又は飼料に添加して投与される薬剤は、できる限り、表示どおりに行う。薬剤を添加した飼料では嗜好性／消費試験が必要な場合がある。薬剤を添加した水又は飼料から試料を採取して、薬剤濃度を確認する。各動物に投与した薬剤添加飲水又は飼料の量を記録して、治療が表示どおりに行われていることを確認する。

カ 動物の選別、割り付け及び取扱い

試験動物は臨床的に健康で、効能を主張しようとする動物の年齢、性別及び類別を代表するものにすべきである。一般に、若い動物を使用し、感染しやすい状態で育てる。鶏を畜舎（例えば、ケージ又はフロアペン）で飼育する場合には、鶏を各畜舎に無作為に割り付ける。実験単位も投与群ごとに無作為に割り付ける。

(エ) 効能表示

成虫の効能を取得するには、一般原則として、感染後28日未満で投薬すべきではない。治療を開始する前に蠕虫の数と特徴を定めるために少なくとも6羽の確認鶏を含むことを推める。L4の効能を取得するには、一般原則として、*A. galli*と*H. gallinarum*は感染後16日で、その他は感染後7日で治療を行う。

オ 治療法

製品の投与方法（経口、非経口、外用、徐放など）、処方及び活性の強さが試験計画の設計に影響する。

飲水中又はプレミックスに添加して投与しようとする薬剤は、できる限り、表示どおりに行うべきである。メディケータッドプレミックスには嗜好性／消費試験が必要な場合がある。薬剤を添加した水又は飼料から試料を採取して、薬剤濃度を確認する。各動物に与えた薬剤添加飲水又は飼料の量を記録して、治療が表示に合っていることを確認する。

カ 動物の選別、割り付け及び取扱い

試験動物は臨床的に健康で、効能を主張しようとする動物の年齢、性別及び類別を代表するものにすべきである。一般に、若い動物を使用し、感染しやすい状態で育てる。動物はランダムに割り付ける。体重、性別、年齢及び（又は）寄生虫ばく露によるブロック化は繰り返し試験ごとのばらつきを減らすのに役立つ

被験薬投与群の無作為化については、適切な方法を用いて、プロトコール及び最終報告書にその方法を記載する。ブロック化は、試験の残差を減少させることが期待できるときに採用する。ブロック化する場合には、統計解析モデルのランダム効果としてブロックを含める。しかし、ブロック化は、必ずしも残差を減少させるための最適な方法ではない。そのため、例えば、適切な共変量を選択するなどの代替法を考慮してもよい。

畜舎、餌及び飼育は動物福祉に従うべきであり、動物は、各国の衛生基準に従ってワクチンを接種する必要がある。この情報は、最終報告書に記載する。少なくとも10日の順化期間をとることが勧められる。畜舎と飼料・水は、各地域に応じて適切なものにすべきである。動物は、毎日観察して副作用を明らかにすべきである。

(2) 特定の評価試験

ア 用量決定試験

もし、治療に長期投与が必要ならば、有効性のための最短治療期間を決める1回又はより多い試験が必要である。

イ 用量確認試験

動物種に特異的な事柄なし。

ウ 野外有効性試験

利用可能な施設により、実験単位を、鶏、畜舎又は小屋とする(用語集参照)。野外試験のデザインは、現在の商業的条件を代表するものとし、複数の異なる地理的位置において、目的とする

かもしれない。糞便中の虫卵も実験動物の割り付けに適切な方法である。対照の鶏は治療群と同じ体重、年齢、飼養状況、性、及び履歴でなければならない。人工感染のためには、寄生虫に未感染な鶏の使用を推奨する。

畜舎、餌及び飼育は動物福祉に従うべきであり、動物は、各国の衛生基準に従ってワクチンを接種する必要がある。この情報は、最終報告書に記載する。少なくとも10日の順化期間をとることが勧められる。畜舎と飼料・水は、各地域に応じて適切なものにすべきである。動物は、毎日観察して副作用を明らかにすべきである。

(3) 特定の評価試験

ア 用量決定試験

もし、治療に長期投与が必要ならば、有効性のための最短治療期間を決める1回又はより多い試験が必要である。

イ 用量確認試験

動物種に特異的な事柄なし。

ウ 野外有効性試験

商業上の制限によりこれらの試験の実験単位は例外なく小屋／畜舎単位であろう。一つの小屋／畜舎は一つの処理、例えば対照と治療を行う。

効能の使用条件を代表する動物及び生産段階を反映したものと
する。飼育は、調査対象の生産クラス（例えば、産卵鶏とブロイ
ラー）により異なる。プロトコルには、被験薬投与群ごとの実
験単位数（症例数）、被験薬投与群への割付け（比率）を記載す
るとともに、症例数の決定方法を簡潔に記載する。単数又は複数
の寄生虫が試験内で評価されているかどうかにかかわらず、試
験実施前に適切なサンプルサイズの計算又は妥当性の検証が必
要である。

商業施設（又は類似施設）を利用する場合には、可能であれ
ば、統計解析を実施するに十分な試験となるよう、小屋を細分
化する。小屋が実験単位であり、投与群の試験が1回のみの方
合には、十分な再現性を実現し、統計解析を可能とするために、
追加で同じ飼育条件の施設での試験を行う。そうでなければ、
1回の試験では、記述統計量を要約するだけで、十分な推定値
が得られない。

有効性は、全ての鶏又は標本抽出した鶏での寄生虫数の減少
について、被験薬投与群と対照群を比較することにより評価す
る。標本抽出した鶏で寄生虫数を計数する場合には、プロトコ
ールには、剖検する動物の無作為抽出法（その数と割合）を記
載する。糞便中の虫卵数は、治療前の感染レベル及び存在する
寄生虫種を確かめるために用いられる。治療前後の糞便中の虫
卵数の比較を実施してもよいが、必須ではない。糞便中の虫卵
数を評価する場合には、治療直前及び治療後7～14日目に新鮮

臨床観察、産卵の変化及び死亡記録は保存され、市販品で確立
された歴史的データと比較する。試験動物の数が不明確な場合
には、と殺検査結果は、最終報告書に含む。

で汚染されていない糞便を採取する。プロトコールには、糞便試料の採取方法、サンプルとする畜舎又は鶏の数及び虫卵数の測定方法を記載する。これらについては、標準的で、広く用いられている手法を用いるものとし、プロトコール及び最終報告書に全て記載する。

鶏の臨床観察、産卵率の変化、殺処分数及び死亡率の記録を保存し、対照群の鶏及び商業施設の過去のデータと比較する。試験終了時に鶏を処理する場合には、食鳥処理場の標準的な方法により得られた最終観察での異常に関する食鳥処理場検査報告書を最終報告書に含める。ただし、試験期間内に食鳥処理場での処理が行われない場合は、これらのデータは必要とされない。

用語集

実験単位：治療に独立して無作為に割り付けることができ、割り付けられた治療に対する反応を独立して評価することができる単位（例えば、個々の鶏、ケージ、畜舎又は小屋）。実験単位は、統計解析の基本単位である。実験単位は、試験の状況に応じて、個々の鶏、畜舎又は小屋とすることができる。

- 1) 畜舎又は小屋の全ての鶏が医薬品を添加した飼料又は水を介して同じ治療を受けている場合には、その畜舎又は小屋を解析における実験単位とする。
- 2) 治療を個別に実施し、治療を1つの畜舎／小屋の鶏に無作為に割り付け、1つの畜舎／小屋内の鶏ごとに指標を個別に評

価できる場合には、個々の鶏を解析における実験単位とする。