

「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>9-1 ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を評価する試験 (1)～(3) (略) (4) 生殖毒性試験 (VICH GL22R) ア 緒言 (ア) 目的 ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を確立するに当たり、生殖に対するあらゆる<u>影響</u>の評価を含めての多数の毒性学的評価が要求される。このガイドラインの目的は、食品中残留動物用医薬品の存在によって起こるかもしれない長期、低用量ばく露に起因する生殖に対する<u>有害影響</u>を評価するのに適切な生殖試験の国際的ハーモナイゼーションを確立することにある。 (イ) 背景 ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性の確立に使われているEU、日本及び米国の生殖及び発生毒性試験には、かなりの重複が<u>あった</u>。それぞれの地域ごとに、細部に幾つかの相違があるが、いずれも少なくともげっ歯類1種を用いる<u>少なくとも2世代の多世代試験</u>を要求し、最初の親 (P₀) から始めて少なくともその後2<u>世代</u> (F₁及びF₂) にわたって継続投与される。</p>	<p>9-1 ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を評価する試験 (1)～(3) (略) (4) 生殖毒性試験 (VICH GL22) ア 緒言 (ア) 目的 ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を確立するに当たり、生殖に対するあらゆる<u>リスク</u>評価を含めての多数の毒性学的評価が要求される。このガイドラインの目的は、食品中残留動物用医薬品の存在によって起こるかもしれない長期、低用量ばく露に起因する生殖に対する<u>リスク</u>を評価するのに適切な生殖試験の国際的ハーモナイゼーションを確立することにある。 (イ) 背景 ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性の確立に使われているEU、日本及び米国の生殖及び発生毒性試験には、かなりの重複が<u>ある</u>。それぞれの地域ごとに、細部に幾つかの相違があるが、いずれも少なくともげっ歯類1種を用いる多世代試験を要求し、最初の親 (P₀) から始めて少なくともその後2代 (F₁及びF₂) にわたって継続投与される。3地域いずれにおいても、</p>

3地域いずれにおいても、発生毒性（催奇形性）試験も要求している。発生毒性試験は、別のガイドラインの課題であり（GL32を参照）、生殖毒性試験の一部として発生毒性相を含めることを推奨しないという注記を除いて、このガイドラインではこれ以上述べない。

残留動物用医薬品の生殖及び発生毒性試験に対するVICHのアプローチは、幾つかの点でInternational Conference on Harmonisation of technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use（ICH）が採用したそれとは異なる。ICHガイドラインは、投与期間を短くして、親の受精から初期胚の発生、出生前後の発生並びに胚-胎児発生から成る三つの試験の組合せを推奨している。このようなアプローチは大多数のヒト用医薬品には適当と考えられるが、ヒト食品中残留動物用医薬品に対するばく露は、生涯にわたるばく露を含んでの長期間に及ぶことがある。長期間、低用量ばく露には、投与を1世代を超えて延長する生殖毒性試験がより適切と考えられる。このガイドラインは、ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性評価のための、拡張1世代生殖毒性試験（EOGRTS）を含む多世代試験の中軸要件についてハーモナイズされた指針を提供する。

このガイドラインは、関連規制当局によってヒト食品中残留動物用医薬品の一日摂取許容量（ADI）の決定に必要とされる安全性データの相互受け入れを促進するために作成される

発生毒性（催奇形性）試験も要求している。発生毒性試験は、別のガイドラインの課題であり、多世代試験の一部として発生毒性相を含めることを推奨しないという注記を除いて、ここではこれ以上述べない。

動物用医薬品の生殖及び発生毒性試験に対するこのアプローチは、幾つかの点でInternational Conference on Harmonisation of technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use（ICH）が採用したそれとは異なる。ICHガイドラインは、投与期間を短くして、親の受精から初期胚の発生、出生前後の発生並びに胚-胎児発生から成る三つの試験の組合せを推奨している。このようなアプローチは大多数のヒト用医薬品には適当と考えられるが、ヒト食品中残留動物用医薬品に対するばく露は、生涯にわたるばく露を含んでの長期間に及ぶことがある。長期間、低用量ばく露には、投与を1世代を超えて延長する多世代試験がより適切と考えられる。このガイドラインは、ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性評価のための多世代試験の中軸要件についてハーモナイズされた指針を提供する。

このガイドラインは、関連規制当局によってヒト食品中残留動物用医薬品の一日摂取許容量（ADI）の決定に必要とされる安全性データの相互受け入れを促進するために作成される

一連のガイドラインの一つである。このガイドラインは、「9-1 ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を評価する試験」の「(1) 試験への一般的アプローチ」(VICH GL33)と一緒に読むべきである。このガイドラインは、ヒトに使用する医薬品のための既存のICHガイドライン“Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products”¹と欧州化学品庁の“Evaluating results from 55 extended one-generation reproductive toxicity studies under REACH: final report of the EOGRTS review project”²、並びにEU、日本、米国、オーストラリア、カナダ、ニュージーランド及び英国におけるヒト食品中残留動物用医薬品を評価する現行の方法を考慮して作成した。

(ウ) 適用範囲

この文書は、ヒト食品中に残留する動物用医薬品についてのEOGRTSを含む多世代試験の中軸要件に関する指針を提供する。しかしながら、生殖機能に関してヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を確立するために実施されるであろう試験を制限することを意図するものではない。また、なぜこのようなデータを提出する必要があるかとの科学的理由を含めて、安全性を同等に保証するであろう代替法の可能性を排除するものではない。このガイドラインは、対象動物種における生殖に関しての残留動物用医薬品の安全性を確立するために要求されるかもしれない情報を含めることは意図していない。

一連のガイドラインの一つである。このガイドラインは、「9-1 ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を評価する試験」の「(1) 試験への一般的アプローチ」(VICH GL33)と一緒に読むべきである。このガイドラインは、ヒトに使用する医薬品のための既存のICHガイドライン“Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products”とその追加である“Toxicity to Male Fertility”、並びにEU、日本、米国、オーストラリア、ニュージーランド及びカナダにおけるヒト食品中残留動物用医薬品を評価する現行の方法を考慮して作成した。

(ウ) 適用範囲

この文書は、ヒト食品中に残留する動物用医薬品についての多世代試験の中軸要件に関する指針を提供する。しかしながら、生殖機能に関してヒト食品中残留物の安全性を確立するために実施されるであろう試験を制限することを意図するものではない。また、なぜこのようなデータを提出する必要があるかとの科学的理由を含めて、安全性を同等に保証するであろう代替法の可能性を排除するものではない。このガイドラインは、対象動物種における生殖に関しての動物用医薬品の安全性を確立するために要求されるかもしれない情報を含めることは意図していない。

(エ) 一般原則

EOGRTSを含む多世代生殖毒性試験の目的は、残留動物用医薬品(原薬及び／又はその代謝物)が哺乳動物の生殖に及ぼす影響を検出することにある。これらには、雌雄の生殖能、交尾、受胎、着床、妊娠維持、分娩、泌乳、産子の出生から離乳までの生存、成長及び発達、離乳後の性成熟及び産子の親としての生殖機能を含む。奇形の産子は出生時に母動物によって食殺されることがあるので、生殖試験は発生異常の検出を意図して設計されていないが、これらの試験は、出生時の同腹子数、出生後数日間での産子の体重又は生存性が減少すれば、発生異常の可能性を示唆することがある。

生殖試験は、親の生殖に対する影響だけでなく、子宮内又は出生直後のばく露によるその後の世代に対する影響の検出も意図する。成熟後の生殖能力に影響する発生の重要な局面は、出生前及び出生直後に生じる。この重要な時期に投与された性ホルモン及びその類似体が雌雄の生殖器の発達及び機能に及ぼす有害な影響はよく知られている。内分泌かく乱の可能性を有する他の化学物質の試験で、発生初期のばく露が成熟後の生殖機能に重大な役割を担っていることを明らかにしている。このため、最初の親世代に比較して、それに続く後の世代の生殖能力に対する影響の方がより大きくなる可能性がある。1世代を超える試験は、試験物質の生体内蓄積による生殖に対する影響も検出できることがある。生殖器の発達に対す

(エ) 一般原則

多世代生殖毒性試験の目的は、哺乳動物の生殖に対する親化合物又はその代謝物のあらゆる影響を検出することにある。これらには、雌雄の性機能、交尾、妊娠、着床、妊娠を最後まで維持する能力、分娩、泌乳、生存、産子の出生から離乳までの成長と発達、性成熟及び産子の親としての生殖機能が含まれる。奇形の産子が出生時に母動物によって殺されることがあるので、多世代試験は特に発生異常を検出するように設計されていないが、このような試験は、出生子の同腹子数、出生子体重又は出生後最初の数日の生存が減少すれば、発生毒性の指標を提供することがある。

1世代を超える試験は、親の生殖に対する影響だけでなく、子宮内又は出生直後のばく露によるその後の世代に対する影響の検出も可能にする。成熟後の生殖能力に影響する発生の重要な局面は、出生前及び出生直後に生じる。この重要な時期に投与された性ホルモン及びその類似体が雌雄の生殖器の発達及び機能に及ぼす有害な影響はよく知られている。最近では、内分泌崩壊能を有する他の化学物質の試験で、発生初期のばく露が成熟後の生殖機能に重大な役割を担っていることが明らかにされている。このため、最初の親の世代に比較して、それに続く後の世代の生殖能力に対する影響の方がずっと大きくなり得る。1世代を超える試験は、試験物質の生物蓄積による生殖に対する影響も検出できることがある。発生途中の

る妨害や生物蓄積は、連続する世代における影響の程度又は重症度の増加として現れることがある。

この試験の設計は、生殖に対するあらゆる影響、その影響が起こる用量と有害影響を起こさない用量を検出できるようにすべきである。最高用量の程度は、毒性を誘発するが、死や重度の苦痛を誘発しないことを目標として選択されるべきである^{3、4}。

イ ガイドライン

(ア) 試験動物種

EOGRTSを含む多世代試験では通常1動物種で十分である。現実には、全ての系統の化合物について試験はラットで実施されており、ラットはほとんどの試験に選択され続ける動物種となるであろう。多産な系統を用いれば、ラットは一般にマウスよりも一定した生殖能力を示す。また、ラットにははるかに大量の歴史的データベースがある。必要ならば、その試験物質の全体的な試験バッテリーの中で、ラットによる動態、代謝及び毒性試験の成績を参照することができる。

ラットはこの試験に望ましい種である。他の種(マウスなど)を使用する場合は、その正当性を示す必要がある。例えば、当初は他の目的で使用されていたが、後に動物用として使用変更された試験物質の試験は、マウスで実施されていることがある。また、対象動物種と共通の代謝や、ヒトで予測される代謝物と同様の代謝物が形成されるため、マウスの方がモデ

生殖器に対する生物蓄積の干渉は、連続する世代における有害影響の程度又は重度の増加として現れることがある。

この試験の設計は、生殖に対するあらゆる影響が検出され、その用量と有害影響を起こさない用量を明確に識別できるようにすべきである。観察によっては、応答の性質又は用量-反応関係の性質を十分特徴付けるために、さらなる試験を必要とすることがある。

イ ガイドライン

(ア) 動物種の数

1動物種による多世代試験で通常十分である。現実には、全ての系統の化合物について多世代試験は大多数がラットで実施されており、ラットは疑いなく将来のほとんどの試験に選択され続ける動物種となるであろう。多産な系統を用いれば、ラットは一般にマウスよりも一定した生殖能力を示す。また、ラットにははるかに大量の歴史的データベースがある。必要ならば、その化合物の全体的な試験バッテリーの中で、ラットによる動態、代謝及び毒性試験の成績を参照することができる。しかし、最初は別の目的に用いられていて、後になって動物用医薬品に提案された化合物の試験は、歴史的な理由で時にマウスで実施されている。あるいはマウスで試験を実施する科学的理由(例えば、代謝がヒトのそれと類似していることが既知)があるかもしれない。生殖能力が満足できれば、マウスを受け入れ可能な動物種にすべきではないという一般的理

ルとして適している場合など、他の種で試験を実施する科学的理由があるかもしれない。

(イ) 世代数

1世代の試験がヒト用医薬品についての通常の試験要件であるが、この場合には、主な懸念が短期投与期間中のばく露である。しかし、食品添加物並びに農薬や動物用医薬品の残留のような食品汚染物質についての通常の要件は、古くから2世代又は3世代の多世代試験であった。最初の産子の世代が離乳するときに投薬を終了する1世代試験では、出生前から性成熟まで試験物質にばく露された動物の繁殖成績に及ぼす影響まで評価できない。したがって、この評価と長期ばく露の生殖への影響を評価するには、EOGRISを含む多世代生殖毒性試験が必要と考えられる (ア (エ) を参照)。

1世代を超える試験は、第1世代目におけるあらゆる影響の確認、試験のいずれかの時期におけるあいまいな影響の明確化、あるいは第1世代では観察されなかった影響を示すことを可能にする。

明確、かつ説明可能な成績を得るのに必要な最少の世代数は、大多数の例で2世代と考えられる。場合によっては、OECDテストガイドライン443に記載されている拡張1世代試験プロトコールも許容される場合がある⁴。第2世代 (F₂) を評価するかどうかの判断は、評価対象の化学物質に関する既存の

由はない。

一般的には、1種のげっ歯類、望ましくはラットで試験を実施することが勧告される。

(イ) 世代数

1世代だけの試験がヒト用医薬品についての通常の試験要件であるが、この場合には、主な懸念が短期投与期間中のばく露である。しかし、食品添加物並びに農薬や動物用医薬品の残留のような食品汚染物質についての通常の要件は、古くから2又は3世代の多世代試験であった。最初の産子の世代が離乳するときに投薬を終了する1世代試験では、性成熟まで出生前に試験物質にばく露された動物の生殖能力に及ぼす影響まで評価できない。したがって、1世代を超える試験が必要と考えられる。

1世代を超える試験は、第1代に見られたあらゆる影響の確認、又は試験のいずれかの時期に見られたあいまいな影響の明確化をも可能にする。また、生物蓄積による影響の指標となることがある。

明確、かつ説明可能な成績を得るのに必要な最少の世代数は、大多数の例で2世代と考えられる。初期の多世代試験プロトコールは、一部の系統の化学物質について3世代を要求したことがあるが、現在は3世代で明瞭になる影響は2世代でも十分検出できると考えられている。

知見を反映する必要がある。試験を第2世代に拡張するための内部トリガーの基準は、OECDガイダンス文書117及び151^{5,6}に記載されている。

したがって、デフォルトとして2世代の試験の実施が推奨される。

(ウ) 世代当たりの腹数

全く影響がないこと、又は明確な無毒性量 (NOAELs) が存在する有害影響のあることを試験成績が明確に示すならば、母動物及び世代当たり1腹の試験で十分である。しかし、場合によっては、2腹目を作るように試験を拡大することが適当である。2腹目の価値は、1腹目のあいまいな用量依存性や擬陽性の有意性を明確にすることの助けとなる。それらは投与とは関係のない繁殖成績の低下、あるいは偶然によるかもしれない。対照群における繁殖能力の低下は、栄養問題及びその他の障害を避けたり、親 (P) 世代の体重のばらつきが大きすぎないようにしたり、若齢あるいは高齢すぎる動物を交配に用いないことによって最小限にできる。

したがって、一般に母動物及び世代当たり1腹の試験を実施することが推奨される。上述の事情がある場合には、2腹目を作って試験を拡大する必要があるかもしれない。必要に

したがって、2世代の試験の実施が勧告される。

(ウ) 世代当たりの腹数

全く影響がないこと、又は明確な無毒性レベルが存在する有害影響のあることを試験成績が明確に示すならば、世代当たり1腹の試験で十分であるろう。しかし、場合によっては、2腹目を作るように試験を拡大することが適当であろうし、必要に応じて、このような判断ができるように、試験成績はよく監視されることが推奨される。2腹目の価値は、処置の結果、又は偶然、あるいは処置とは無関係な生殖能力の悪さによるかもしれない、1腹目においての何らかの明らかに用量に相関した、又はあいまいな影響の意義を明瞭にする助けになるかもしれないことにある。対照における生殖能力の悪さは、親 (P₀) 世代の体重のばらつきが大きすぎないようにすることにより栄養問題及びその他の障害を避けることによって、また、若すぎたり高齢すぎる動物を交尾させないことによって最小限にできる。

したがって、一般に世代当たり1腹の試験を実施することが勧告される。上述の事情がある場合には、2腹目を作って試験を拡大する必要があるかもしれない。

じてこのような判断ができるように、試験成績はよく監視されることが推奨される。

(エ) 推奨される試験プロトコール

OECD テストガイドライン 416 “Two-Generation Reproduction Toxicity Study”³が、ヒト食品中の残留動物用医薬品の生殖の安全性を確立するに当たっての多世代試験の適切な参照試験法である。このガイドラインは、試験動物の選定、用量の選定、投与開始のタイミング、交配のタイミング、観察、評価及び結果の報告についての議論を全て含んでおり、これらはすべてヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を評価するための動物用医薬品の試験にとって重要である。

拡張1世代試験が計画されている場合、OECDテストガイドライン443「拡張1世代生殖毒性試験」⁴が適切な参照試験法である。生殖に関する安全性評価に加え、EOGRTSプロトコールでは発達神経及び発達免疫に関する追加検査が可能である。しかし、VICHは、交配前の親(P)世代の雄には、少なくとも1回の精子形成サイクル全体をカバーするように、例えばラットの場合、EOGRTSプロトコールに記載されているように、交配前の2週間ではなく、最低10週間に渡って投与を行うべきと考えている⁴。EOGRTSが適切か否かを判断するためには、既存のデータと知見を活用し、科学的根拠の重要度によるアプローチを用いることが重要である。

NOAEL法の代用としてベンチマークドーズ法を用いる場合

(エ) 推奨される試験プロトコール

OECD テストガイドライン 416 “Two-Generation Reproduction Toxicity Study” が、ヒト食品中の全ての残留動物用医薬品の安全性を確立するに当たっての多世代試験の適切な参照とされる試験法である。このOECDテストガイドラインは、ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を評価するための動物用医薬品の試験に関連のある、試験動物の選定、用量の選定、処置開始のタイミング、交尾のタイミング、観察と成績の報告についての考察を全て含んでいる。このテストガイドラインは現在更新されつつある。1983年のテストガイドライン 416に従って実施される多世代試験に含まれる通常の観察項目に加えて、Revised Draft Guideline 416 (1999 et seq.) は、成熟動物の精子のパラメーター、産子の性成熟及び産子の機能的調査の評価も含んでいる。これらの追加パラメーターの導入は、動物用医薬品を現在の基準で試験するのに適切と考えられる。

には、用量の選択、用量群の数、群当たりの動物数などの試験デザインを適宜検討すべきである。

ウ 引用文献

1. ICH. 2020. ICH Harmonised Tripartite Guideline S5(R3). Detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.
2. ECHA. 2023. Evaluating results from 55 extended one-generation reproductive toxicity studies under REACH: final report of the EOGRTS review project. ECHA-23-R-04-EN. European Chemicals Agency.
3. OECD. 2001. Test Guideline 416. Two-generation reproduction toxicity study. Organisation for Economic Cooperation & Development.
4. OECD. 2018. Test Guideline 443. Extended one-generation reproductive toxicity study. Organisation for Economic Cooperation & Development.
5. OECD. 2011. OECD Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, No. 117. Guidance document 117 on the current implementation of internal triggers in Test Guideline 443 for an extended one generation reproductive toxicity study, in the United States and

Canada. Organisation for Economic Cooperation & Development.

6. OECD. 2013. OECD Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, No. 151. Guidance document supporting OECD test guideline 443 on the extended one-generation reproductive toxicity test. Organisation for Economic Cooperation & Development.