別紙

番号	御意見	御意見に対する回答
1	「駆虫薬有効性評価ガイドライン」なのにガイドラインの記載には「駆虫剤」が使われている理由は？ 「薬」なら個体で、 「剤」なら気体か？	本ガイドラインでは、文書内における用語の統一を図る観点から、「駆虫剤」に表記を統一します。
2	全般的に、このガイドライン案には、VICH の目的である試験動物の使用を最小限に抑える[*1]という点で、大幅な改善が盛り込まれていないことに失望しています。 また、評価の様々な段階（投与量の確認等）において、動物の使用を減らす、あるいは代替するために、適切な非動物的手法を用いることができる可能性をガイドラインが認めていないことにも失望しています。 そこで、VICH が以下の提案を検討することを求めます。 1. 3R の原則を推進し、動物使用を削減又は代替する戦略を優先する新しいサブセクションを追加すること。 2. 無処置対照群の必要性を回避するためのオプションを含めること。 3. 投与量決定のための非動物的手法の使用に対応すること。 4. 人工感染よりも自然感染の使用を優先すること。	１.、２. 及び４. 関連 VICH 駆虫剤ワーキンググループ（EWG）では、野外試験における自然感染において、製品の有効性と安全性に関する有益な情報を得られると考えてます。ただし、厳密に動物に寄生する虫体数を調べる唯一の方法が、動物を安楽死させて寄生虫数を計測することであるため、多数の動物を試験に使用する必要があります。しかし、特に伴侶動物の試験では飼い主が所有する動物を使用することが多いため、この方法は不適切かつ非倫理的です。また、現在では倫理的に問題がない、寄生虫に自然感染した犬や猫を試験に使用することは困難になってきています。したがって、現在は寄生虫を人

	5. ベストプラクティスを共有し、動物実験を代替、削減、洗練するためのさらなる機会を特定するための国際的なワークショップを実施すること。 **１．【3R の原則を推進し、動物使用を削減する戦略を優先する新しいサブセクションを追加すること。】** 各ガイドライン（一般ガイドライン及び各動物種別ガイドライン）の「一般的事項」に、VICH の 3R 原則（GL59 など最近発行された他の VICH ガイドラインで述べられているような） への取り組みを明確に記述し、駆虫剤の有効性試験における動物の苦痛の軽減及び／又は使用の削減ができる戦略を優先する新しいサブセクションを追加すべきです。 この戦略には、例えば、試験数を減らす機会（例：試験を組み合わせる及び／又は試験を繰り返す必要性を減らすオプション）、計算戦略及び in vitro 戦略[*2, *3]も含まれます。それらを用いることにより、試験への情報提供、及び／又は必要な投与群数を削減できる可能性があります。 さらに、このセクションでは、可能な限り、複数・群飼育や環境エンリッチメントの提供、人道的エンドポイン トの使用など、動	工的に感染させた動物を少数使用し、糞便中の虫卵数を計測することにより駆虫薬の有効性を評価することとしています。EWG は人工感染が自然感染に替わる適切な方法であると考えます。 ３．関連 今回の EWG の検討においては、用量決定試験について、試験の数や方法は議論されていません。しかし、本ガイドライン（及び改正前のガイドライン）では、「規制当局によっては、意図した用量を裏付ける代替データが提示された場合、用量決定試験の要件を免除することができる」と記載されており、すでに用量決定試験を必須とはされておりません。 ５．関連 国際ワークショップの実施は、現在の EWG の適用範囲外であり、EWG に開催の権限もありません。

	物の苦痛を最小限に抑えるためのベストプラクティスを推進する必要があります。 **２．【無処置対照群の必要性を回避するためのオプションを含めること。】** ガイドラインは、動物福祉の観点から及び／又は動物の使用数を減らすために、無処置対照群の使用を免除できる状況を概説する必要があります。 米国農務省の農業研究局が共著した研究によると、対照群は「統計的検出力を犠牲にすることなくサンプルサイズを減らすという、比較的利用されていない可能性を提供する」ものであり、特に同じプロトコルを使用した実験が同じ実験室で繰り返し行われる場合に顕著です[*4]。 Nature Neuroscience 誌に掲載された別の研究では、ベイズ理論を用いて、類似した過去の研究データを新しい実験の対照群に組み入れ、研究力に影響を与えずに動物の使用数を減らす方法について述べています。対照群は過去の対照群と同様の反応を示すと仮定し、そうでない場合は新しい対照群からのデータの妥当性が疑われます。このことは、研究者が対照動物を常に同じ個体群に属すると仮定していることを示しています、よって対照データ群	

	を補足するために事前分布を使用することが正当化されると著者は述べています[*5]。 したがって、VICH に対し、実薬同時対照（試験薬と有効性が知られている薬剤を比較する）、既存対照（試験データを既存データ又は文書化された病歴と比較する）など、他の対照群のオプションの使用を検討するよう強く要請します。 **３．【投与量決定のための非動物的手法の使用に対応すること。】** ガイドラインでは、開発者が用量決定のために in vivo 法を用いることをデフォルトとするのではなく、最も適切で最新の技術を使用してもよいことを明確に記載すべきです。この追加により、ガイドラインにすでに含まれている科学的議論の結果を変えることなく、科学の発展に伴って柔軟に対応することができます。利用可能な in vitro や in silico の用量決定手法（PBPK モデル等）[*6,*7]がいくつかあり、これらを in vivo 試験デザインの説明と併せてガイドラインに記載し、動物の使用を最小限にするよう推進すべきです。 **４．【人工感染よりも自然感染の使用を優先すること。】**	

	現在、一般ガイドライン案では、有効性試験において自然感染と人工感染のどちらを使用してもよく、用量決定試験においては人工感染の使用が望ましいとされています。 野外試験で自然感染動物を用いると、実験室での動物を用いた試験と比較して、より実際の有効性を示すデータが得られ、製品の性能をより包括的に評価することができます。自然感染動物を使用することで、動物が暴露される寄生虫株や実環境での変動要因が考慮され、有害事象をより適切に特定することができます。また、実験室で使用される動物数も最小限に抑えることができます。 したがって、可能な限り、誘発感染させた実験室の動物の使用よりも、自然感染動物の使用を明確に優先するよう、文言を調整することを提案します。 **５．【ベストプラクティスを共有し、動物実験を代替、削減、洗練するためのさらなる機会を特定するための国際的なワークショップを実施すること。】** このガイドラインをそのまま発表しても、3R の観点における大きな改善は望めないと考えています。本ガイドラインには、駆虫剤（及びその他の抗寄生虫剤）の有効性試験における動物の使用を	

	代替・削減するさらなる機会を特定するためのワークショップが有益と思われる領域が多数あります。 以下はその例になります。 ● 無処置、感染した対照群の必要性 ● 試験の組み合わせ及び／又は in vitro/in silico 試験を用いた試験数（投与量決定等）の削減の可能性 ● その他の福祉的配慮（例：個別又は複数・群飼育の必要性、人道的なエンドポイント） これらの製品のメーカーとの国際的なワークショップの実施について、真剣な検討がなされることを要請します。 ワークショップでは、1. メーカーがすでに使用しているプロトコルと、他のものよりも 3R の点で優れているプロトコルがあるかどうか（すなわち、ベストプラクティスの共有）、2. 試験の厳密性に影響を与えずにさらに改善できるかどうかを判断します。 参考文献： 1. https://www.vichsec.org/en/about/what-is-vich.html 2. Babjak, M., A. Konigova, L. Burcakova, M. Komaromyova, M. U. Dolinska, and M. Varady. Assessing the Efficacy of Albendazole against Fasciola Hepatica in Naturally	

Infected Cattle by in Vivo and in Vitro Methods. Vet Sci 8, no. 11 (Oct 25 2021).
3. Ceballos L, Canton C, Pruzzo C, Sanabria R, Moreno L, Sanchis J, Suarez G, Ortiz P, Fairweather I, Lanusse C, Alvarez L, Martinez-Valladares M. The egg hatch test: A useful tool for albendazole resistance diagnosis in Fasciola hepatica. Vet Parasitol. 2019 Jul;271:7-13.
4. Kramer and Font. Reducing sample size in experiments with animals: historical controls and related strategies. Biol Rev. 2017;92:431-455.
5. Bonapersona et al. Increasing the statistical power of animal experiments with historical control data. Nat Neurosci. 2021;24:470-477.
6. Change et al. IVIVE: facilitating the use of in vitro toxicity data in risk assessment and decision making. Toxics. 2022;10(5):232.
7. Hines et al. Application of an accessible interface for pharmacokinetic modeling and in vitro to in vivo extrapolation. Front Pharmacol. 2022;13:864742.