別紙

番号	御意見	御意見に対する回答
1	1.全体に対する意見 　この改正案に、VICH の目的である試験における動物使用を最小限に抑えるという観点からの大幅な改善が含まれていないことは残念です。VICH に対し、以下の提案を検討するよう強く求めます。 ・3R の原則を推進し、多世代試験がリスク評価に付加価値を与えるかどうかを判断するための証拠の重み付け(weight-of-evidence)アプローチの採用を含め、動物使用を削減する機会を説明する新しいサブセクショ ンを追加する。 ・ベストプラクティスを共有し、動物試験に代わる、あるいは動物使用を減らし、改良するためのさらなる機会を見極めるための国際ワークショップを開催する。 ·動物を用いた多世代試験を引き続き推奨する科学的正当性を含む専門家作業部会(EWG)の作業と議論の概要をまとめた報告書を公表すること。 本改正案は､｢なぜこのようなデータを提出する必要がない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	VICH では公開会議や HP で公開しているトレーニング教材を通じて、あるいは新しいトレーニング方法を検討し、３R の原則にのっとった取組みを持続的に実施しています。2024 年 11 月に行われた公開会議でも、*in vitro* の試験精度を高めることで、試験に使用する動物実験や動物の数を減らし、*in vitro* の試験を新しいゴールデンスタンダードにできるように意識改革を進めようという発表がありました。また、この３R の原則については、ガイドラインのア緒言（イ）背景の最後の段落に記載を追加しました。 　その他の意見につきましては、専門家作業部会（EWG）で取りまとめて確認された結果、本ガイドラインの範疇外であると判断されました。いただいた意見については、今後の参考として承ります。

	ものではない」としていますが、どのような代替法が考慮されるのか、動物試験が免除される状況、最終手段として必要とされる場合、既定の多世代試験の代わりに 1 世代試験を使用できる状況、または動物使用を削減するためのその他の利用可能な機会についての指針は示されていません。さらに、3R の原則については言及も参照もされていません。 私どもは、ガイドラインの「一般原則」に、GL59 など最近発行された他の VICH ガイドラインに記載されているよ うに、VICH の 3R の原則(軽減、削減、置き換え)への取り組みを再確認し、ばく露だけでなく、他の毒性試験 (反復投与毒性など)や類似化合物(read-across)の既存データも考慮した上で、多世代試験がリスク評価に付加価値を与えるかどうかを判断するための証拠の重み付け(weigh-of-evidence)アプローチの概要を記載した新しいサブセクションを追加することを推奨します。例えば、OECD TG 416 では、「先に行なわれた十分な期間 にわたる反復投与試験(90 日間試験など)で精子形成に関するデータが得られている場合には、P 世代の雄について評価を行う必要はない」としています。	

	加えて、VICH に対して、ベストプラクティスを共有し、生殖毒性を評価する利用可能な 3R アプローチ(動物を使用しない方法の使用を含む)を評価し、新しい動物を使わないアプローチを開発するために必要な規制上の判断をサポートするため、具体的な観察項目(エンドポイント)を特定する国際ワークショップを主催するよう強く求めます。そして、完全な透明性を確保するために、VICH に対して、EWG の作業とそこで行われた議論、特に動物での多世代試験の継続的な推奨の科学的正当性に関する議論を概説した報告書を公表するよう強く求めます。多くの工業用化学物質、農薬、食品添加物の生殖毒性評価に F2 世代が実質的な価値をもたらさないことが広範な文献で示されている一方で、食品中残留動物用医薬品に焦点を当てた同様の研究はまだ発表されていません。したがって、ワークショップでは、食品中に残留する動物用医薬品がヒトの生殖に与える影響を評価するための F2 世代の真の価値を確かめることに焦点を置くべきです。この作業には、意思決定のために多世代試験が決定的な証拠(支持的または補足的な証拠ではない)を提供した事例を評価する包括的なレトロスペクティブ分析も含まれます。	

	前述のとおり、私どもは全体的にこの改正案に失望しています。既定の多世代試験に代わる選択肢として EOGRTS(拡張一世代生殖毒性試験)が追加された以外はほとんど変更されていません。8 年間の審議を経て、特に生殖毒性の評価における第 2 世代の価値が大いに議論されていることを考えると、私どもは、推奨事項にもっと実質的で意味のある変更が加えられることを期待していました。 EOGRTS により、試験に使用される動物の数が減る可能性があることは認識していますが、これは F2 世代がトリガーされるかどうかに完全に依存します。ヒト食品中の残留動物用医薬品の試験では、F2 世代がトリガーされない場合に EOGRTS がどの程度実施されるかは不明です。F2 世代がトリガーされない場合でも、交配前の投与期間を標準の EOGRTS プロトコールで推奨されている 2 週間ではなく、最低 10 週間(多世代試験プロトコールに一致)に延長することが推奨されているため、このオプションによってもたらされる削減/軽減は、さらに損なわれます。 さらに、1 世代で EOGRTS を使用することによる 3R の利点は、試験プロトコール自体に確認されてい	

	る重大な問題(例えば用量の選択)によって相殺される可能性が高く、無効な結果とその後の再試験につながり、コストと動物の命の両面で大幅な資源の浪費となることを懸念します。したがって、私どもはこの試験オプションが含まれることを歓迎できません。これは本質的に単なる新しい動物試験であり、3R の観点からは意味のある進歩ではありません。 結論として、問題となっている影響に対してより敏感で、ヒトの健康により関連性があり、動物実験からの脱却に実質的に貢献する非動物試験法の特定と優先順位付けに EWG の焦点が置かれることを希望します。	
	2.ガイドライン案文への具体的な意見 タイトル (P1) ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を評価する試験 意見 このガイドラインは、すべての「ヒトの食品」(非動物性食品など)に当てはまるわけではあ りません。したがって、ガイドラインのタイトルとその	本意見につきましては、専門家作業部会（EWG）で取りまとめて確認された結果、本ガイドラインの範疇外であると判断されました。いただいた意見については、今後の参考として承ります。

	後の「ヒト食品」という用語の使用を「動物由来のヒト食品」に変更することを提案します。 変更提案 動物由来のヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を評価する試験	
	ア　緒言 （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ない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。 意見 VICH は、ガイドラインは「実施されるであろう試験を制限する」ことを意図しておらず、「代替法」の使用は可能であると述べています。前述のように、この意図はガイドラインの 残りの部分には反	３R の原則については、ガイドラインのア緒言（イ）背景の最後の段落に記載を追加しました。 その他の意見につきましては、専門家作業部会（EWG）で取りまとめて確認された結果、本ガイドラインの範疇外であると判断されました。いただいた意見については、今後の参考として承ります。

	映されておらず、動物を使用しないアプローチの使用に関する推奨事項は提供されておらず、推奨される研究は 2 つの特定の動物試験(多世代試験と EOGRTS)に「制限」されています。 変更提案 ［略］また、なぜこのようなデータを提出する必要がない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。例えば、他の毒性学的試験(反復投与試験など)及び類似化合物から得られた既存データ、並びにばく露の考慮事項の利用を検討し、多世代試験がリスク評価に付加価値をもたらすかどうかを判断するための証拠の重み付け(weight-of-evidence)アプローチの一部として利用することができる。また、利用可能な場合には、3R の原則に従い、ヒトに関連する非動物試験法の利用を優先すべきである。	
	イ　ガイドライン （イ）世代数 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	本意見につきましては、専門家作業部会（EWG）で取りまとめて確認された結果、本ガイドラインの範疇外であると判断されました。いただいた意見については、今後の参考として承ります。

	は、古くから 2 世代又は 3 世代の多世代試験であった。 意見 多世代試験は、実際には米国における食品添加物に対する要件ではありません。食品医薬品局(FDA)のレッドブックには推奨事項が記載されていますが、これは法的拘束力を持つものではなくガイダンスであるため、多世代試験のデータは市場アクセスに必須ではありません。 変更提案 下記参照	
	イ　ガイドライン （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	3R の原則については、ガイドラインのア緒言（イ）背景の最後の段落に記載を追加しました。 その他の意見につきましては、専門家作業部会（EWG）で取りまとめて確認された結果、本ガイドラインの範疇外であると判断されました。いただいた意見については、今後の参考として承ります。

	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、EOGRTS 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)。 意見 「要件」と「推奨」を区別し、*in vitro*バッテリー試験、慢性試験データ、および 1 世代試験の使用を許可することで 3R を推進する機会をつくる必要があります。すべてのガイダンスは、動物試験以外の試験方法が進化し、利用可能になった場合、そのデータを提出し、受け入れることができるように規定し、将来に備えるよう努めるべきです。 変更提案 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、古くからは~~ 2 世代又は 3 世代の多世代試験が~~要件とされるであった~~推奨されることが多い。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。それにもかかわらず、レトロスペクティブな分析では、F2 世代を含めてもハザードやリスク評価に影響がないことが示されており、長期ばく露の生殖への影響を評価する必要はない可能性が示唆されている。~~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、EOGRTS 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)。~~	
	イ　ガイドライン （イ）世代数 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。 意見 多世代にわたる試験では、第 1 世代では観察されなかった曖昧な結果や変動、異常、または逸脱が生じる可能性もあることも事実です。長期にわたる多世代試験における変動は、OECD のテストガイドラインプログラム各国調整官作業部会(WNT)の	情報提供いただきありがとうございます。

	最近の会議で認識されました。ここで、欧州化学品庁(ECHA)は、このアプローチで生成されるデータの変動に対処するために、OECD テストガイドライン 443「拡張一世代生殖毒性試験」を改訂する目的で、他の利害関係者と科学ワークショップを開催する意向を表明しました。	