

写

5 動薬第 2004 号  
令和 5 年 12 月 26 日

公益社団法人 日本動物用医薬品協会理事長 殿

農林水産省動物医薬品検査所長

「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」の一部改正について

動物用医薬品等の製造販売承認申請書に添付する資料に関するガイドライン等については、「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。以下「所長通知」という。）において通知しているところです。

今般、米国、欧州及び日本における承認申請書に添付する資料作成のためのガイドラインを統一することを検討している「動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力」（以下「VICH」という。）において合意された「不純物：新動物用医薬品、有効成分及び添加剤中の残留溶媒」（VICH GL18R2）、「データ転送のための電子的標準」（VICH GL 35R）及び「有害事象報告提出のためのデータ項目」（VICH GL42R）をわが国でも適用することとなりました。

そのため、下記1の事項について、所長通知の一部を別紙新旧対照表のとおり改正することとし、下記2のとおり適用することとしましたので通知します。

つきましては、御了知の上、貴会会員への周知をお願いします。

記

#### 1 ガイドラインの改正点

- (1) 「不純物：新動物用医薬品、有効成分及び添加剤中の残留溶媒」（VICH GL18R2）

所長通知の別添2の2-3不純物：新動物用医薬品、有効成分及び添加剤中の残留溶媒（VICH GL18）において、クメン及びメチルイソブチ

ルケトンをクラス3溶媒からクラス2溶媒へ変更しました。また、ターシャリーブチルアルコール及びシクロペンチルメチルエーテルをクラス2溶媒へ、トリエチルアミン及び2-メチルテトラヒドロフランをクラス3溶媒へそれぞれ追加しました。

また、その他所要の改正を行いました。

- (2) 「データ転送のための電子的標準」 (VICH GL 35R) 及び「有害事象報告提出のためのデータ項目」 (VICH GL42R)

「データ転送のための電子的標準」 (VICH GL35R) において、動物用医薬品の過去の投与歴などの項目の関連付けを見直しました。また、「有害事象報告提出のためのデータ項目」 (VICH GL42R) では、VICH GL35Rで定めるデータタイプにあわせ、記載を修正しました。

また、その他所要の変更を行いました。

## 2 ガイドラインの適用

- (1) 「不純物：新動物用医薬品、有効成分及び添加剤中の残留溶媒」 (VICH GL18R2)

改正後の本ガイドラインは、令和6年12月26日以降に申請される新動物用医薬品に対し適用することとします。

- (2) 「データ転送のための電子的標準」 (VICH GL 35R) 及び「有害事象報告提出のためのデータ項目」 (VICH GL42R)

改正後の本ガイドラインは、令和5年12月26日から適用することとします。

なお、現在、「農林水産省共通申請サービス (eMAFF)」において、本ガイドライン及び「管理された用語のリスト」 (VICH GL30) のデータ項目に基づく副作用報告が可能となる新たな副作用報告システムを開発中です。新たな副作用報告システムは、令和6年度から稼働する予定です。正式に運用開始が決まりましたら、詳細について、改めてご連絡します。

また、「管理された用語集のリスト」 (VICH GL30) に関連する「標準リスト」が更新されたことから、現在、「有害事象報告システム」の用語集の更新作業を行っています。最新のリストについては、更新作業終了後、令和6年1月下旬ごろ、動物医薬品検査所ホームページに掲載しますので、ご確認ください。

(別紙)

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）新旧対照表

改正後	改正前
<p>別添2 動物用医薬品等の承認申請資料のためのガイドライン等</p> <p>目次</p> <p>1 (略)</p> <p>2 動物用医薬品の不純物等に関するガイドライン</p> <p>2-1~2 (略)</p> <p>2-3 不純物：新動物用医薬品、有効成分及び<u>添加剤</u>中の残留溶媒 (VICH GL18R2)</p> <p>3~21-2 (略)</p> <p>2-3 不純物：新動物用医薬品、有効成分及び<u>添加剤</u>中の残留溶媒 (VICH GL18R2)</p> <p>(1) 序文</p> <p>本ガイドラインの目的は、<u>食品生産動物由来の生産物中の残留物の安全のためはもちろん、対象動物の安全のために</u>医薬品中の残留溶媒の許容量を勧告することにある。本ガイドラインは、低毒性溶媒の使用を推奨し、毒性学上許容できると考えられる残留溶媒の限度値を記述するものである。</p> <p>医薬品中の残留溶媒は、原薬又は添加剤の製造若しくは製剤の製造において使用又は生成される揮発性有機化学物質、と定義付けられる。それらの溶媒は、実生産工程で用いられ</p>	<p>別添2 動物用医薬品等の承認申請資料のためのガイドライン等</p> <p>目次</p> <p>1 (略)</p> <p>2 動物用医薬品の不純物等に関するガイドライン</p> <p>2-1~2 (略)</p> <p>2-3 不純物：新動物用医薬品、有効成分及び<u>添加物</u>中の残留溶媒 (VICH GL18R)</p> <p>3~21-2 (略)</p> <p>2-3 不純物：新動物用医薬品、有効成分及び<u>添加物</u>中の残留溶媒 (VICH GL18R)</p> <p>(1) 序文</p> <p>本ガイドラインの目的は、<u>対象動物の安全と同じように食品生産動物由来の生産物中の残留物の安全のために</u>医薬品中の残留溶媒の許容量を勧告することにある。本ガイドラインは、低毒性溶媒の使用を推奨し、毒性学上許容できると考えられる残留溶媒の限度値を記述するものである。</p> <p>医薬品中の残留溶媒は、原薬又は添加剤の製造若しくは製剤の製造において使用又は生成される揮発性有機化学物質、と定義付けられる。それらの溶媒は、実生産工程で用いられ</p>

ている技術では完全に除去されない。原薬の製造において適切な溶媒を選定することにより、結晶形、純度、溶解性といった物性の決定が成され、収率が向上し得る。したがって、溶媒は、時として製造工程における決定的なパラメータであるといえる。本ガイドラインは、添加剤として用いられる溶媒及び溶媒和物は対象としない。しかし、そのような製剤では、製剤中の溶媒の含量を、評価し、正当化すべきである。

残留溶媒から治療上の恩恵を受けることは全くないため、全ての残留溶媒は、製品規格やGMP又は他の品質上の要求に適合するよう、可能な限り除去すべきである。製剤中においては、安全性データによって保証されるレベルよりも高いレベルの残留溶媒を含んではならない。許容できない種類の毒性を引き起こすことが知られている幾つかの溶媒（クラス1、表1）は、リスクベネフィットの観点から評価し、強く正当化されない限り、原薬、添加剤又は製剤の製造においては使用を避けるべきである。あまり重篤でない毒性に関する溶媒（クラス2、表2）については、潜在する副作用から対象動物及び消費者を守るために制限すべきである。理想的には、低毒性溶媒（クラス3、表3）をできるだけ用いるべきである。本ガイドラインに含まれる全ての溶媒のリストを付属書1に示す。

このリストは、完全なものではなく、これ以外の溶媒を使用することは可能であり、後で本リストに追加されることもあり得る。クラス1及び2に属する溶媒の勧告限度値あるいは溶媒のクラス分けについては、新しい安全性データの入手

ている技術では完全に除去されない。原薬の製造において適切な溶媒を選定することにより、収率の向上又は結晶形、純度、溶解性といった物性の決定が成され得る。したがって、溶媒は、時として製造工程における決定的なパラメータであるといえる。本ガイドラインは、添加剤として用いられる溶媒及び溶媒和物は対象としない。しかし、そのような製剤では、製剤中の溶媒の含量を、評価し、正当化すべきである。

残留溶媒から治療上の恩恵を受けることは全くないため、すべての残留溶媒は、製品規格やGMP又は他の品質上の要求に適合するよう、可能な限り除去すべきである。製剤中においては、安全性データによって保証されるレベルよりも高いレベルの残留溶媒を含んではならない。許容できない種類の毒性を引き起こすことが知られている幾つかの溶媒（クラス1、表1）は、リスクベネフィットの観点から評価し、強く正当化されない限り、原薬、添加剤又は製剤の製造においては使用を避けるべきである。あまり重篤でない毒性に関する溶媒（クラス2、表2）については、潜在する副作用から対象動物及び消費者を守るために制限すべきである。理想的には、低毒性溶媒（クラス3、表3）をできるだけ用いるべきである。本ガイドラインに含まれる全ての溶媒のリストを付属書1に示す。

このリストは、完全なものではなく、これ以外の溶媒を使用することは可能であり、後で本リストに追加されることもあり得る。クラス1及び2に属する溶媒の勧告限度値あるいは溶媒のクラス分けについては、新しい安全性データの入手

に伴い変更の可能性もあり得る。新しい溶媒を含む新製剤の申請における安全性のサポーターデータは、本ガイドライン又は原薬ガイドライン（「2-1 新動物用医薬品の原薬中の不純物」(VICH GL10R))、製剤ガイドライン（「2-2 新動物用医薬品の製剤中の不純物」(VICH GL11R))、あるいはそれら3ガイドライン全てに表現されている不純物の安全性の確認に関する概念に基づくものである。

## (2) ガイドラインの範囲

原薬、添加剤及び製剤中の残留溶媒は、本ガイドラインの範囲に含まれる。したがって、製造又は精製工程においてそれらの溶媒が結果として含有され得る場合には、残留溶媒の試験を行うべきである。原薬、添加剤若しくは製剤の製造又は精製で使用された又は生じた溶媒の試験のみすればよい。医薬品製造業者は、製剤での試験を選択してもよいが、製剤の製造に用いた各成分中の値から製剤中の残留溶媒レベルを累積的に計算する方法を用いることもできる。もし計算値が本ガイドラインで勧告した値以下の場合には製剤中の残留溶媒の試験は一切考慮する必要はない。しかしながら、もし計算値が勧告値を超える場合には、溶媒のレベルが製剤工程で許容量以下に減少したかどうかを確認するために、製剤の試験を行うべきである。また溶媒が、製剤の製造中に用いられている場合にも試験を行わなければならない。

本ガイドラインは、新原薬、新添加剤又は新製剤として開発中のもので、臨床研究段階で使用されるものには適用しない。既存の製剤にも適用しない。

に伴い変更の可能性もあり得る。新しい溶媒を含む新製剤の申請における安全性のサポーターデータは、本ガイドライン又は原薬ガイドライン（「2-1 新動物用医薬品の原薬中の不純物」(VICH GL10R))、製剤ガイドライン（「2-2 新動物用医薬品の製剤中の不純物」(VICH GL11R))、あるいはそれら3ガイドライン全てに表現されている不純物の安全性の確認に関する概念に基づくものである。

## (2) ガイドラインの範囲

原薬、添加剤及び製剤中の残留溶媒は、本ガイドラインの範囲に含まれる。したがって、製造又は精製工程においてそれらの溶媒が結果として含有され得る場合には、残留溶媒の試験を行うべきである。原薬、添加剤若しくは製剤の製造又は精製で使用された又は生じた溶媒のみの試験が必要である。医薬品メーカーは、製剤での試験を選択してもよいが、製剤の製造に用いた各成分中の値から製剤中の残留溶媒レベルを累積的に計算する方法を用いることもできる。もし計算値が本ガイドラインで勧告した値以下の場合には製剤中の残留溶媒の試験は一切考慮する必要はない。しかしながら、もし計算値が勧告値を超える場合には、溶媒のレベルが製剤工程で許容量以下に減少したかどうかを確認するために、製剤の試験を行うべきである。また溶媒が、製剤の製造中に用いられている場合にも試験を行わなければならない。

本ガイドラインは、新原薬、新添加剤又は新製剤として開発中のもので、臨床研究段階で使用されるものには適用しない。既存の製剤にも適用しない。

本ガイドラインは、全ての剤形及び投与経路に適用される。特定の場合あるいは局所投与のような一定のケースでは、より高い残留溶媒のレベルが許容され得る。これらのレベルの正当性は、ケースバイケースで判断されるべきである。

残留溶媒に関するその他の背景・情報を付属書2に示す。

### (3) 一般原則

#### ア リスクアセスメントによる残留溶媒の分類

“耐容一日摂取量、tolerable daily intake (TDI) という用語は国際化学物質安全性計画 (IPCS) において毒性化学物質のばく露限度値を表すために用いられており、また “一日摂取許容量、acceptable daily intake (ADI) は、世界保健機関 (WHO) 及び他の各国及び国際的な保健担当部局並びに関連団体などによって用いられている。新しい用語である “一日ばく露許容量、permitted daily exposure (PDE) は、同じ物質であるにもかかわらずADI値が異なるというような混乱を避けるため、本ガイドラインにおいて残留溶媒の医薬上の摂取許容量を表現するものとして定義されている。

本ガイドラインにおいて評価された残留溶媒の一般名と構造式を付属書1に列挙する。これらの溶媒はヒトの健康に対して起こりうるリスクの評価を行った上で、以下の様に三つのクラスのいずれかにあてはめた。

クラス1 溶媒：避けるべき溶媒

ヒトにおける発がん性が知られているもの、ヒトにお

本ガイドラインは、すべての剤形及び投与経路に適用される。短期間投与 (30日以下) あるいは局所投与のような一定のケースでは、より高い残留溶媒のレベルが許容され得る。これらのレベルの正当性は、ケースバイケースで判断されるべきである。

残留溶媒に関するその他の背景・情報を付属書2に示す。

### (3) 一般原則

#### ア リスクアセスメントによる残留溶媒の分類

“耐容一日摂取量、tolerable daily intake (TDI) という用語は国際化学物質安全性計画 (IPCS) において毒性化学物質のばく露限度値を表すために用いられており、また “一日摂取許容量、acceptable daily intake (ADI) は、世界保健機関 (WHO) 及び他の各国及び国際的な保健担当部局並びに関連団体などによって用いられている。新しい用語である “一日ばく露許容量、permitted daily exposure (PDE) は、同じ物質であるにもかかわらずADI値が異なるというような混乱を避けるため、本ガイドラインにおいて残留溶媒の医薬上の摂取許容量を表現するものとして定義されている。

本ガイドラインにおいて評価された残留溶媒の一般名と構造式を付属書1に列挙する。これらの溶媒はヒトの健康に対して起こりうるリスクの評価を行った上で、以下の様に三つのクラスのいずれかにあてはめた。

クラス1 溶媒：避けるべき溶媒

ヒトにおける発がん性が知られているもの、ヒトにお

ける発がん性が強く疑われるもの、及び環境有害物質。

クラス2溶媒：制限すべき溶媒

遺伝毒性を伴わない発がん性物質、又は神経毒性や催奇形性など他の不可逆的毒性の原因となる可能性を有する物質。

他の重大ではあるが可逆的である毒性の疑われる溶媒。

クラス3溶媒：低毒性溶媒

ヒトに対して低毒性であると考えられる溶媒：健康上の理由からはばく露限度値を設定する必要のないもの。

クラス3溶媒は一日当たり50mg以上のPDE値を有する。

#### イ ばく露限度値の設定法

残留溶媒の一日ばく露許容量の評価に用いられる方法は、付属書3に示す。限度値の評価に用いられた毒性データの要約は、Pharmeuropa、Vol. 9、No. 1、Supplement、April 1997及び不純物についてのICHガイドライン：医薬品の残留溶媒ガイドライン (Q3C(R8))のPart IIからPart VIで公表されている。

#### ウ クラス2溶媒の限度値記述のためのオプション

クラス2溶媒の限度値を設定する場合には三つのオプションが利用できる。

オプション1：表2中のppmで表された濃度限度値を用いることができる。それらの値は1日の製剤投与量を10gと仮定して式(1)を用いて計算された。

ける発がん性が強く疑われるもの、及び環境有害物質。

クラス2溶媒：制限すべき溶媒

遺伝毒性は示さないが動物実験で発がん性を示した物質、又は神経毒性や催奇形性など他の不可逆的毒性の原因となる可能性を有する物質。

他の重大ではあるが可逆的である毒性の疑われる溶媒。

クラス3溶媒：低毒性溶媒

ヒトに対して低毒性であると考えられる溶媒：健康上の理由からはばく露限度値を設定する必要のないもの。

クラス3溶媒は一日当たり50mg以上のPDE値を有する。

#### イ ばく露限度値の設定法

残留溶媒の一日ばく露許容量の評価に用いられる方法は、付属書3に示されている。限度値の評価に用いられた毒性データの要約は、Pharmeuropa、Vol. 9、No. 1、Supplement、April 1997及び不純物についてのICHガイドライン：医薬品の残留溶媒ガイドライン (Q3C(R4))のPart II及びPart IIIで公表されている。

#### ウ クラス2溶媒の限度値記述のためのオプション

クラス2溶媒の限度値を設定する場合には三つのオプションが利用できる。

オプション1：表2中のppmで表された濃度限度値を用いることができる。それらの値は1日の製剤投与量を10gと仮定して式(1)を用いて計算された。

$$\text{濃度 (ppm)} = \frac{1,000 \times \text{PDE}}{\text{用量}} \quad (1)$$

式中、PDEはmg/dayで表され、用量はg/dayで示される。

これらの限度値は、全ての原薬、添加剤又は製剤中の残留溶媒として受け入れられる。したがって、1日用量が不明であるか設定されていない場合にはこのオプションが適用し得る。製剤中の全ての添加剤及び原薬が、オプション1で与えられた限度値に適合する場合には、各成分はどのような比率でも使用できる。1日用量が10gを超えなければ、それ以上の計算は必要ない。1日に10gを超えて投与される製剤は、オプション2に基づいて考慮されるべきである。

オプション2：オプション1で得られる限度値に適合する製剤中の各成分の残留溶媒は、考慮する必要はない。表2に示されたmg/dayで表されるPDE値と実際の1日最大用量から、上式(1)を用いて製剤中に許容される残留溶媒の濃度が算出できる。もし、残留溶媒を実際に可能な最小限にまで減じてきたことが実証されるならば、それらの限度値は許容されるであろう。その限度値は、分析の精度、製造上の能力、製造工程における妥当な変動に関して現実的であり、かつ、現在の医薬品製造の標準レベルを反映すべきである。

$$\text{濃度 (ppm)} = \frac{1,000 \times \text{PDE}}{\text{用量}} \quad (1)$$

式中、PDEはmg/dayで表され、用量はg/dayで示される。

これらの限度値は、全ての原薬、添加剤又は製剤中の残留溶媒として受け入れられる。したがって、1日用量が不明であるか未定の場合にはこのオプションが適用し得る。製剤中の全ての添加剤及び原薬が、オプション1で与えられた限度値に適合する場合には、各成分はどのような比率でも使用できる。1日用量が10gを超えなければ、それ以上の計算は必要ない。1日に10gを超えて投与される製剤は、オプション2に基づいて考慮されるべきである。

オプション2：オプション1で得られる限度値に適合する製剤中の残留溶媒は、考慮する必要はない。表2に示されたmg/dayで表されるPDE値と実際の1日最大用量から、上式(1)を用いて製剤中に許容される残留溶媒の濃度が算出できる。もし、残留溶媒を実際に可能な最小限にまで減じてきたことが実証されるならば、それらの限度値は許容されるであろう。その限度値は、分析の精度、製造上の能力、製造工程における妥当な変動に関して現実的なものであり、かつ、現在の医薬品製造の標準的なレベルを反映しているべきである。

オプション2は、製剤の各成分中に存在する残留溶媒量を加算することによって適用されうる。1日当たりの溶媒量の合計はPDE値未満でなければならない。

オプション1とオプション2の使用例として、製剤中のアセトニトリルへの適用を考慮してみる。アセトニトリルの1日ばく露許容量は4.1mg/day、すなわちオプション1の限度値は410ppmである。この製剤の1日最大投与量は5.0gであり、2種の添加剤を含んでいる。製剤の組成と計算上の最大残留アセトニトリル量を以下の表に示す。

成分	組成	アセトニトリル含量	一日ばく露量
原薬	0.3g	800ppm	0.24mg
添加剤1	0.9g	400ppm	0.36mg
添加剤2	3.8g	800ppm	3.04mg
製剤	5.0g	728ppm	3.64mg

添加剤1はオプション1の限度値に適合しているが、原薬、添加剤2及び製剤は適合していない。しかしながら、この製剤はオプション2の限度値4.1mg/dayには適合しており、したがって本ガイドラインの勧告値に適合していることになる。

残留溶媒としてアセトニトリルを用いた他の例を挙げる。この製剤の1日最大投与量は5.0gであり、二種の添加

オプション2は、製剤の各成分中に存在する残留溶媒量を加算することによって適用されうる。1日当たりの溶媒量の合計はPDE値未満でなければならない。

オプション1とオプション2の使用例として、製剤中のアセトニトリルへの適用を考慮してみる。アセトニトリルの1日ばく露許容量は4.1mg/day、即ちオプション1の限度値は410ppmである。この製剤の1日最大投与量は5.0gであり、2種の添加剤を含んでいる。製剤の組成と計算上の最大残留アセトニトリル量を以下の表に記す。

成分	組成	アセトニトリル含量	一日ばく露量
原薬	0.3g	800ppm	0.24mg
添加剤1	0.9g	400ppm	0.36mg
添加剤2	3.8g	800ppm	3.04mg
製剤	5.0g	728ppm	3.64mg

添加剤1はオプション1の限度値に適合しているが、原薬、添加剤2及び製剤は適合していない。しかしながら、この製剤はオプション2の限度値4.1mg/dayには適合しており、したがって本ガイドラインの勧告値に適合していることになる。

残留溶媒としてアセトニトリルを用いた他の例を挙げる。この製剤の1日最大投与量は5.0gであり、二種の添加

剤を含んでいる。製剤の組成と計算上の最大残留アセトニトリル量を以下の表に示す。

成分	組成	アセトニトリル含量	一日ばく露量
原薬	0.3g	800ppm	0.24mg
添加剤1	0.9g	2,000ppm	1.80mg
添加剤2	3.8g	800ppm	3.04mg
製剤	5.0g	1,016ppm	5.08mg

この例においては、この製剤はオプション1及びオプション2双方の限度値に適合していない。製剤化工程でアセトニトリルが減少するかどうか、製造業者は製剤中の定量試験により調べることができる。もしアセトニトリルのレベルが製剤化工程中に許容限度値まで減少しないならば、製剤の製造業者は製剤中のアセトニトリルを減じるための他の工程を考慮するか又はオプション3を考慮すべきである。

オプション3：申請者は、実際の1日投与量、実際の対象動物種並びに関連した毒性データ及び考慮すべき消費者の安全面を考慮して、より高いPDE値及び濃度限度値を正当化してもよい。オプション3の使用は、規制当局によってケースバイケースで判断される。このオプションは、次のように適用できる。

3 a – 申請者は、実際の対象動物種及び／又は実際の投与量のための適切な体重を用意し、ICHの式及びICHがサポ

剤を含んでいる。製剤の組成と計算上の最大残留アセトニトリル量を以下の表に記す。

成分	組成	アセトニトリル含量	一日ばく露量
原薬	0.3g	800ppm	0.24mg
添加剤1	0.9g	2,000ppm	1.80mg
添加剤2	3.8g	800ppm	3.04mg
製剤	5.0g	1,016ppm	5.08mg

この例においては、この製剤はオプション1及びオプション2双方の限度値に適合していない。もし製剤化工程でアセトニトリルが減少するかどうか、製造者は製剤中の定量試験により調べることができる。もしアセトニトリルのレベルが製剤化工程中に許容限度値まで減少しないならば、製剤の製造者は製剤中のアセトニトリルを減ずるための他の工程を考慮するか又はオプション3を考慮すべきである。

オプション3：申請者は、実際の1日投与量、実際の対象動物種並びに関連した毒性データ及び考慮すべき消費者の安全性を考慮して、より高いPDE値及び濃度限度値を正当化してもよい。このオプションは、次のように適用されるだろう。

3 a – 申請者は、適切な実際の対象動物種のための体重及び／又は実際の投与量を用意し、ICHの式及びICHがサポ

ートする毒性データからPDE値及び／又は濃度限度値を再計算することができる。

3 b-申請者は、新しい毒性データ（実際の対象動物及び／又は投与量の情報を用いなくてもよい。）を用意し、ICHの式からPDE値及び濃度限度値を再計算することができる。

これら全ての方法を試みても、残留溶媒量を減少できなかった場合には、例外的なケースに限られるが、製造業者はガイドライン値に適合させるべく溶媒量を減じる努力をしてきたことについての要約と、その製剤がガイドライン値を超える残留溶媒を含むことの妥当性をサポートするリスクベネフィットの観点からの分析内容を提出することができる。

#### エ 分析方法

残留溶媒の測定法としては、ガスクロマトグラフィーのようなクロマトグラフィー手法が一般的に用いられる。もし実行できるのであれば、薬局方に記述されている、残留溶媒レベルの測定に関するいずれかの調和された方法を用いるべきである。その他、個別のケースにおいては、製造業者は最も適切なバリデートされた分析方法を自由に選択できる。もしクラス3溶媒しか存在しない場合には、乾燥減量等の非特異的方法を用いてもよい。

残留溶媒の分析方法のバリデーションは「分析法バリデーション：定義及び用語に関するテキスト」及び「分析法バリデーション：方法論に関するテキスト」に従うべきである。

ートする毒性データからPDE値及び／又は濃度限度値を再計算することができる。

3 b-申請者は、新しい毒性データ（実際の対象動物及び／又は投与量の情報を用いなくてもよい。）を用意し、ICHの式からPDE値及び濃度限度値を再計算することができる。

これらすべての方法を試みても、残留溶媒量を減少できなかった場合には、例外的なケースに限られるが、製造業者はガイドライン値に適合させるべく溶媒量を減じる努力をしてきたことについての要約と、その製剤がガイドライン値を超える残留溶媒を含むことの妥当性をサポートするリスクベネフィットの観点からの分析内容を提出することができる。

#### エ 分析方法

残留溶媒の測定法としては、ガスクロマトグラフィーのようなクロマトグラフィーが一般的に用いられる。もし実行できるのであれば、薬局方に記述されている、残留溶媒レベルの測定に関するいずれかのハーモナイズされた方法を用いるべきである。その他、個別のケースにおいては、製造者は最も適切なバリデートされた分析方法を自由に選択できよう。もしクラス3溶媒しか存在しない場合には、乾燥減量等の非特異的方法を用いてもよい。

残留溶媒の分析方法のバリデーションは「1の(1)分析法バリデーション：定義及び用語に関するテキスト」(VICH GL1) 及び「1の(2)分析法バリデーション：方法論に関するテキスト」(VICH GL2) に従うべきである。

#### オ 残留溶媒の報告レベル

製剤の製造業者は、本ガイドラインの基準に適合させるために、添加剤又は原薬の残留溶媒の含量について、正確な情報を必要としている。以下の記述は、添加剤又は原薬の供給業者が、製剤の製造業者に提供すべき情報の例である。

供給業者は、以下から適切な一つを選択することができる。:

- ・ クラス3の溶媒のみが存在すると考えられる場合  
乾燥減量が0.5%未満であること
- ・ クラス2溶媒X、Y…のみが存在すると考えられる場合

全てが、オプション1の限度値未満であること（ここでは、供給業者は、X、Y…で表されたクラス2溶媒の名称を示す。）

- ・ クラス2溶媒X、Y…及びクラス3の溶媒のみが存在すると考えられる場合

クラス2溶媒の全てが、オプション1の限度値未満、かつ、クラス3溶媒の残留量が0.5%未満

クラス1溶媒が存在すると考えられる場合には、それらの溶媒は、同定され、定量されるべきである。

「存在すると考えられる」とは、最終製造工程で用いた溶媒及び初期の製造工程で用いられ、バリデートされた工程によって一貫して取り除けない溶媒を指す。

#### オ 残留溶媒の報告レベル

製剤の製造業者は、本ガイドラインの基準に適合させるために、添加剤又は原薬の残留溶媒の含量について、正確な情報を必要としている。以下の記述は、添加剤又は原薬の供給業者が、製剤の製造業者に提供すべき情報の例である。

供給業者は、以下から適切な一つを選択することができる。:

- ・ クラス3の溶媒のみが存在するような場合  
乾燥減量が0.5%未満であること
- ・ クラス2溶媒X、Y…のみが存在するような場合

全てが、オプション1の限度値未満であること（ここでは、供給業者は、X、Y…で表されたクラス2溶媒の名称を示す。）

- ・ クラス2溶媒X、Y…及びクラス3の溶媒のみが存在するような場合

クラス2溶媒の全てが、オプション1の限度値未満、かつ、クラス3溶媒の残留量が0.5%未満

クラス1溶媒が存在すると考えられる場合には、それらの溶媒は、同定され、定量されるべきである。

「存在すると考えられる」とは、最終製造工程で用いた溶媒及び初期の製造工程で用いられ、バリデートされた工程によっていつも取り除けるとは限らない溶媒をさす。

もし、クラス2又はクラス3の溶媒が、それぞれオプション1の限度値又は0.5%を超えて存在する場合、それらの溶媒は、同定され、定量されるべきである。

(4) 残留溶媒の限度値

ア 避けるべき溶媒

クラス1の溶媒は、許容できない毒性あるいは環境への有害効果などの理由から、原薬や添加剤及び製剤の製造には用いるべきでない。しかしながら、もし著しい治療上の利点をもたらす製剤の製造のために使用が避けられない場合には、特に正当な理由がない限り、表1に示したレベルに制限されるべきである。1,1,1-トリクロロエタンについては環境有害物質であるため、表1に含めている。提示された限度値1,500ppmは、安全性データの検討を基にしている。

表1 医薬品中のクラス1溶媒(避けるべき溶媒)

溶媒	濃度限度値(ppm)	事柄
ベンゼン	2	発がん性物質
四塩化炭素	4	毒性物質、環境有害物質
1,2-ジクロロエタン	5	毒性物質
1,1-ジクロロエテン	8	毒性物質
1,1,1-トリクロロエタン	1,500	環境有害物質

イ 制限すべき溶媒

表2に示した溶媒は、それら固有の毒性のため、医薬品中において制限すべき溶媒である。PDE値は0.1mg/dayまで、

もし、クラス2又はクラス3の溶媒が、それぞれオプション1の限度値又は0.5%を超えて存在する場合、それらの溶媒は、同定され、定量されるべきである。

(4) 残留溶媒の限度値

ア 避けるべき溶媒

クラス1の溶媒は、許容できない毒性あるいは環境への有害効果などの理由から、原薬や添加剤及び製剤の製造には用いるべきでない。しかしながら、もし著しい治療上の利点をもたらす製剤の製造のために使用が避けられない場合には、特に正当な理由がない限り、表1に示したレベルに制限されるべきである。1,1,1-トリクロロエタンについては環境有害物質であるため、表1に含めておく。提示された限度値1,500ppmは、安全性データの検討を基にしている。

表1 医薬品中のクラス1溶媒(避けるべき溶媒)

溶媒	濃度限度値(ppm)	事柄
ベンゼン	2	発がん性物質
四塩化炭素	4	毒性物質、環境有害物質
1,2-ジクロロエタン	5	毒性物質
1,1-ジクロロエテン	8	毒性物質
1,1,1-トリクロロエタン	1,500	環境有害物質

イ 制限すべき溶媒

表2に示した溶媒は、それら固有の毒性のため、医薬品中において制限すべき溶媒である。PDE値を0.1mg/day単位

濃度は10ppmまで表す。示された値は、測定時に必要な分析精度を反映するものではない。精度は、分析法のバリデーションの一部として決定されるべきである。

表2 医薬品中のクラス2溶媒

溶媒	PDE (mg/day)	濃度限度値 (ppm)
アセトニトリル	4.1	410
クロロベンゼン	3.6	360
クロロホルム	0.6	60
<u>クメン</u>	<u>0.7</u>	<u>70</u>
シクロヘキサン	38.8	3,880
<u>シクロペンチルメチルエーテル</u>	<u>15.0</u>	<u>1,500</u>
1,2-ジクロロエテン	18.7	1,870
ジクロロメタン	6.0	600
1,2-ジメトキシエタン	1.0	100
N,N-ジメチルアセトアミド	10.9	1,090
N,N-ジメチルホルムアミド	8.8	880
1,4-ジオキサン	3.8	380
2-エトキシエタノール	1.6	160
エチレングリコール	6.2	620
ホルムアミド	2.2	220
ヘキサン	2.9	290
メタノール	30.0	3,000
2-メトキシエタノール	0.5	50

で、濃度を10ppm単位まで表す。示された値は、測定時に必要な分析精度を反映するものではない。精度は、方法のバリデーションの一部として決定されるべきである。

表2 医薬品中のクラス2溶媒

溶媒	PDE (mg/day)	濃度限度値 (ppm)
アセトニトリル	4.1	410
クロロベンゼン	3.6	360
クロロホルム	0.6	60
(新設)	(新設)	(新設)
シクロヘキサン	38.8	3,880
(新設)	(新設)	(新設)
1,2-ジクロロエテン	18.7	1,870
ジクロロメタン	6.0	600
1,2-ジメトキシエタン	1.0	100
N,N-ジメチルアセトアミド	10.9	1,090
N,N-ジメチルホルムアミド	8.8	880
1,4-ジオキサン	3.8	380
2-エトキシエタノール	1.6	160
エチレングリコール	6.2	620
ホルムアミド	2.2	220
ヘキサン	2.9	290
メタノール	30.0	3,000
2-メトキシエタノール	0.5	50

メチルブチルケトン	0.5	50
メチルシクロヘキサン	11.8	1,180
<u>メチルイソブチルケトン</u>	<u>45</u>	<u>4,500</u>
N-メチルピロリドン	5.3	530
ニトロメタン	0.5	50
ピリジン	2.0	200
スルホラン	1.6	160
<u>ターシャリーブチルアルコ</u>	<u>35</u>	<u>3,500</u>
<u>ール</u>		
テトラヒドロフラン	7.2	720
テトラリン	1.0	100
トルエン	8.9	890
1,1,2-トリクロロエテン	0.8	80
キシレン*	21.7	2,170

\* 通常 m-キシレン 60%、p-キシレン 14%、o-キシレン 9%  
及びエチルベンゼン 17%の混合物

#### ウ 低毒性溶媒

クラス3の溶媒(表3に示す)は、低毒性であり、対象動物及び消費者の健康に及ぼすリスクもより低いとみなされる。通常許容される医薬品中のレベルにおいて、ヒトの健康に対する有害物質となることが知られている溶媒は、クラス3には全く含まれない。しかしながら、多くのクラス3溶媒に関する長期毒性試験又は発がん性試験は全く行わ

メチルブチルケトン	0.5	50
メチルシクロヘキサン	11.8	1,180
(新設)	(新設)	(新設)
N-メチルピロリドン	5.3	530
ニトロメタン	0.5	50
ピリジン	2.0	200
スルホラン	1.6	160
(新設)	(新設)	(新設)
テトラヒドロフラン	7.2	720
テトラリン	1.0	100
トルエン	8.9	890
1,1,2-トリクロロエテン	0.8	80
キシレン*	21.7	2,170

\* 通常 60% m-キシレン、14%の p-キシレン、9%の o-キシ  
レン及び 17%のエチルベンゼンの混合物

#### ウ 低毒性溶媒

クラス3の溶媒(表3に示す)は、低毒性であり、対象動物及び消費者の健康に及ぼすリスクもより低いとみなされる。通常許容される医薬品中のレベルにおいて、ヒトの健康に対する有害物質となることが知られている溶媒は、クラス3には全く含まれない。しかしながら、多くのクラス3溶媒に関する長期毒性試験又は発がん性試験は全く行わ

れていない。実際に入手可能なデータによれば、これらの溶媒は、急性毒性試験又は短期毒性試験において低毒性であり、遺伝毒性試験も陰性であることが示されている。これらの残留溶媒の量が50mg/day(オプション1で5,000ppm、すなわち0.5%に相当)以下であるならば、なんら正当化することなく許容されると考えられる。これより多い量については、製造上の能力あるいはGMP遂行上の必要性からみて適当と考えられるならば許容されるであろう。

表3 GMP又は他の品質上の要求により制限されるクラス3溶媒

酢酸	酢酸イソブチル
アセトン	酢酸イソプロピル
アニソール	酢酸メチル
1-ブタノール	3-メチル-1-ブタノール
2-ブタノール	メチルエチルケトン
酢酸ブチル	2-メチル-1-プロパノール
t-ブチルメチルエーテル	<u>2-メチルテトラヒドロフラン</u>
ジメチルスルホキシド	ペンタン
エタノール	1-ペンタノール
酢酸エチル	1-プロパノール
エチルエーテル	2-プロパノール
ギ酸エチル	酢酸プロピル
ギ酸	<u>トリエチルアミン</u>
ヘプタン	

れていない。実際に入手可能なデータによれば、これらの溶媒は、急性毒性試験又は短期毒性試験において低毒性であり、遺伝毒性試験も陰性であることが示されている。これらの残留溶媒の量が50mg/day(オプション1で5,000ppm、即ち0.5%に相当)以下であるならば、なんら正当化することなく許容されると考えられる。これより多い量については、製造上の能力あるいはGMP遂行上の必要性からみて適当と考えられるならば許容されるであろう。

表3 GMP又は他の品質上の要求により制限されるクラス3溶媒

酢酸	ヘプタン
アセトン	酢酸イソブチル
アニソール	酢酸イソプロピル
1-ブタノール	酢酸メチル
2-ブタノール	3-メチル-1-ブタノール
酢酸ブチル	メチルエチルケトン
t-ブチルメチルエーテル	<u>メチルイソブチルケトン</u>
<u>クメン</u>	2-メチル-1-プロパノール
ジメチルスルホキシド	ペンタン
エタノール	1-ペンタノール
酢酸エチル	1-プロパノール
エチルエーテル	2-プロパノール
ギ酸エチル	酢酸プロピル
ギ酸	

エ 適切な毒性データが見当たらない溶媒

以下の溶媒（表4）は、添加剤、原薬あるいは製剤の製造業者にとって関心のある溶媒である。しかしながら、PDE 算出の基本となるべき適切な毒性データは見当たらない。製造業者は、医薬品を使用するときに PDE が評価されていないこれら及びその他の溶媒が残留することの妥当性についての理由を提示する必要がある。

表4 適切な毒性データが見当たらない溶媒

1,1-ジエトキシプロパン	メチルイソプロピルケトン
1,1-ジメトキシメタン	メチルテトラヒドロフラン
<u>2,2-ジメトキシプロパン</u>	石油エーテル
イソオクタン	トリクロロ酢酸
イソプロピルエーテル	トリフルオロ酢酸

(5) 用語の定義

genotoxic carcinogens (遺伝毒性発がん物質) : 遺伝子又は染色体に作用してがんを発生させる発がん物質  
LOEL : lowest-observed effect level (最小作用量) の略  
lowest-observed effect level (最小作用量) : ばく露を受けたヒト又は動物における何らかの作用の発現頻度又は程度が、生物学的に有意に増加した最小の投与量  
modifying factor (修正係数) : 毒性学者の専門的判断により決定され、実験のデータをヒトの安全性に外挿するための係数

エ 適切な毒性データが見当たらない溶媒

以下の溶媒（表4）は、添加剤、原薬あるいは製剤の製造業者にとって関心のある溶媒である。しかしながら、PDE 算出の基本となるべき適切な毒性データは見当たらない。製造業者は、医薬品中のこれらの溶媒及び製剤に用いられるために PDE が評価されていない溶媒が残留することの妥当性についての理由を供給すべきである。

表4 適切な毒性データが見当たらない溶媒

1,1-ジエトキシプロパン	メチルイソプロピルケトン
1,1-ジメトキシメタン	メチルテトラヒドロフラン
<u>2,2-ジメトキシプロパン</u>	石油エーテル
イソオクタン	トリクロロ酢酸
イソプロピルエーテル	トリフルオロ酢酸

(5) 用語の定義

genotoxic carcinogens : 遺伝子又は染色体に作用してがんを発生させる発がん物質  
LOEL : lowest-observed effect level (最少作用量) の略  
lowest-observed effect level (最少作用量) : ばく露を受けたヒト又は動物における何らかの作用の発現頻度又は程度が、生物学的に有意に増加した最小の投与量  
modifying factor (修正係数) : 毒性学者の専門的判断により決定され、実験のデータをヒトの安全性に外挿するための係数

neurotoxicity (神経毒性) : 神経系に有害な作用を引き起こすような性質

NOEL : no-observed-effect level (最大無作用量) の略  
no-observed-effect level (最大無作用量) : ばく露を受けたヒト又は動物において、いかなる作用についてもその発生頻度又は程度が生物学的に有意な増加を示さなかった最大の投与量

PDE : Permitted daily exposure (一日ばく露許容量) の略  
Permitted daily exposure (一日ばく露許容量) : 医薬品中に残留する溶媒の一日当たりに摂取が許容される最大量  
reversible toxicity (可逆的毒性) : ある物質へのばく露により発現し、ばく露停止後には消失するような有害作用

strongly suspected human carcinogen (ヒトにおける発がん性が強く疑われる物質) : ヒトでの発がん性に関する疫学的証拠は無いものの、遺伝毒性は陽性で、げっ歯類 (又は他の動物種) での発がん性に関する明確な証拠がある物質

teratogenicity (催奇形性) : 妊娠中に投与した場合に、胎子に形態学的な先天異常を引き起こす性質

付属書 1 : 本ガイドラインに含まれる溶媒のリスト

溶媒名	別名	化学構造	クラス
(略)	(略)	(略)	(略)

neurotoxicity (神経毒性) : 神経系に有害な作用を引き起こすような性質

NOEL : no-observed-effect level (最大無作用量) の略  
no-observed-effect level (最大無作用量) : ばく露を受けたヒト又は動物において、いかなる作用についてもその発生頻度又は程度が生物学的に有意な増加を示さなかった最大の投与量

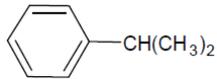
PDE : Permitted daily exposure (一日ばく露許容量) の略  
Permitted daily exposure (一日ばく露許容量) : 医薬品中に残留する溶媒の一日当たりに摂取が許容される最大量  
reversible toxicity (可逆的毒性) : ある物質へのばく露により発現し、ばく露停止後には消失するような有害作用

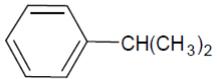
strongly suspected human carcinogen (ヒトにおける発がん性が強く疑われる物質) : ヒトでの発がん性に関する疫学的証拠は無いものの、遺伝毒性は陽性で、げっ歯類 (又は他の動物種) での発がん性に関する明確な証拠がある物質

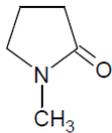
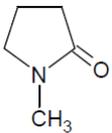
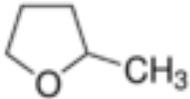
teratogenicity (催奇形性) : 妊娠中に投与した場合に、胎子に形態学的な先天異常を引き起こす性質

付属書 1 : 本ガイドラインに含まれる溶媒のリスト

溶媒名	別名	化学構造	クラス
(略)	(略)	(略)	(略)

<i>tert</i> -Butylmethyl ether ( <i>t</i> -ブチルメチルエーテル)	2-Methoxy-2-methyl- propane	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	Class 3
<u>Tertiary-butyl alcohol</u> (ターシャリーブチルアルコール)	<u><i>t</i>-Butyl alcohol</u> <u><i>tert</i>-butanol</u>	<u>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>COH</u>	<u>Class 2</u>
(略)	(略)	(略)	(略)
Chloroform (クロロホルム)	Trichloromethane	CHCl <sub>3</sub>	Class 2
Cumene (クメン)	Isopropylbenzene (1- Methyl)ethylbenzene		<u>Class 2</u>
Cyclohexane (シクロヘキサン)	<u>Hexamethylene</u>		Class 2
<u>Cyclopentyl methyl ether</u> (シクロペンチルメチルエーテル)	<u>CPME</u>		<u>Class 2</u>
(略)	(略)	(略)	(略)
Methylethyl ketone (メチルエチルケトン)	2-Butanone MEK Butan-2-one	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	Class 3
Methylisobutyl ketone (メチルイソブチルケトン)	4-Methylpentan-2-one 4-Methyl-2-pentanone	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<u>Class 2</u>

<i>tert</i> -Butylmethyl ether ( <i>t</i> -ブチルメチルエーテル)	2-Methoxy-2-methyl- propane	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	Class 3
(新設)	(新設)	(新設)	(新設)
(略)	(略)	(略)	(略)
Chloroform (クロロホルム)	Trichloromethane	CHCl <sub>3</sub>	Class 2
Cumene (クメン)	Isopropylbenzene (1- Methyl)ethylbenzene		<u>Class 3</u>
Cyclohexane (シクロヘキサン)			Class 2
(新設)	(新設)	(新設)	(新設)
(略)	(略)	(略)	(略)
Methylethyl ketone (メチルエチルケトン)	2-Butanone MEK Butan-2-one	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	Class 3
Methylisobutyl ketone (メチルイソブチルケトン)	4-Methylpentan-2-one 4-Methyl-2-pentanone	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<u>Class 3</u>

MIBK				MIBK			
(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)
N-Methylpyrrolidone (N-メチルピロリドン)	1-Methylpyrrolidin-2-one 1-Methyl-2-pyrrolidinone		Class 2	N-Methylpyrrolidone (N-メチルピロリドン)	1-Methylpyrrolidin-2-one 1-Methyl-2-pyrrolidinone		Class 2
<u>2-Methyltetrahydrofuran</u> (2-メチルテトラヒドロフラン)	<u>2-methyloxolane tetrahydrofuran</u>		<u>Class 3</u>	(新設)	(新設)	(新設)	(新設)
(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)
1,1,2-Trichloroethene (1,1,2-トリクロロエテン)	Trichloroethene	HCIC=CCl <sub>2</sub>	Class 2	1,1,2-Trichloroethene (1,1,2-トリクロロエテン)	Trichloroethene	HCIC=CCl <sub>2</sub>	Class 2
<u>Triethylamine</u> (トリエチルアミン)	<u>N,N-Diethylethanamine</u>	<u>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></u>	<u>Class 3</u>	(新設)	(新設)	(新設)	(新設)
(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)
* 通常、 <i>m</i> -キシレン 60%、 <i>p</i> -キシレン 14%、 <i>o</i> -キシレン 9%、エチルベンゼン 17%の混合物				* 通常、 <i>m</i> -キシレン 60%、 <i>p</i> -キシレン 14%、 <i>o</i> -キシレン 9%、エチルベンゼン 17%の混合物			
付属書 2 背景 (付属ガイダンス) (略)				付属書 2 背景 (付属ガイダンス) (略)			

### 付属書3 ばく露限度値の設定法

クラス1の発がん性溶媒のリスク評価方法としては、Gaylor-Kodellの方法が適当である (Gaylor, D. W. and Kodell, R. L. Linear Interpolation algorithm for low dose assessment of toxic substance. J. Environ. Pathology, 4305, 1980)。信頼すべき発がん性データがある場合にのみ、数学的モデルを用いた外挿を、ばく露限度値の設定に適用すべきである。クラス1溶媒のばく露限度値は、最大無作用量 (NOEL) に関して大きな安全係数 (すなわち、10,000 ないし 100,000) を用いることにより決定され得る。これらの溶媒の検出・定量は、最新の分析技術によるべきである。

本ガイドラインにおけるクラス2溶媒の許容ばく露レベルは、医薬品中のばく露限度値設定の手順 (Pharmacopeial Forum, Nov-Dec 1989) 及び、有害化学物質評価のための国際化学物質安全性計画 (IPCS) (環境保健クライテリア 170、WHO、1994) において採用された方法に従い、PDE 値を計算することによって設定された。これらの方法は USEPA (IRIS) や USFDA (Red Book) 他で用いられているものと同様の方法である。PDE 値の由来をよりよく理解するために、ここで本方法の概略を述べる。本文中、(4) の表にある PDE 値を使用する場合には、これらの計算を実施する必要はない。

PDE 値は、以下のとおり、最も信頼性の高い動物試験における最大無作用量 (NOEL) 又は最少作用量 (LOEL) から導かれる。

$$PDE = \frac{NOEL \times \text{体重補正}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

### 付属書3 ばく露限度値の設定法

クラス1の発がん性溶媒のリスク評価方法としては、Gaylor-Kodellの方法が適当である (Gaylor, D. W. and Kodell, R. L. Linear Interpolation algorithm for low dose assessment of toxic substance. J. Environ. Pathology, 4305, 1980)。信頼すべき発がん性データがある場合にのみ、数学的モデルを用いた外挿を、ばく露限度値の設定に適用すべきである。クラス1溶媒のばく露限度値は、最大無作用量 (NOEL) に関して大きな安全係数 (即ち、10,000 ないし 100,000) を用いることにより決定され得る。これらの溶媒の検出・定量は、最新の分析技術によるべきである。

本ガイドラインにおけるクラス2溶媒の許容ばく露レベルは、医薬品中のばく露限度値設定の手順 (Pharmacopeial Forum, Nov-Dec 1989) 及び、有害化学物質評価のための国際化学物質安全性計画 (IPCS) (環境保健クライテリア 170、WHO、1994) において採用された方法に従い、PDE 値を計算することによって設定された。これらの方法は USEPA (IRIS) や USFDA (Red Book) 他で用いられているものと同様の方法である。PDE 値の由来をよりよく理解するために、ここで本方法の概略を述べる。本文中、(4) の表にある PDE 値を使用する場合には、これらの計算を実施する必要はない。

PDE 値は、以下のとおり、最も信頼性の高い動物試験における最大無作用量 (NOEL) 又は最少作用量 (LOEL) から導かれる。

$$PDE = \frac{NOEL \times \text{体重補正}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5} \quad (1)$$

PDE 値は NOEL から求める方が好ましい。もし、NOEL が無い場合には LOEL を用いても構わない。ここに提示された修正係数は、データをヒトに関連づけるためのものであり、環境保健クライテリア (Environmental Health Criteria 170, World Health Organization, Geneva, 1994) で用いられている“不確定係数”、や薬局方フォーラム中の“修正係数”、又は“安全係数”と同種のものである。100%全身ばく露されるという仮定は、投与ルートにかかわらず、全ての計算において用いられる。

修正係数は、以下のとおりである。

F 1 = 種間の外挿を説明するための係数

F 1 = ラットからヒトへの外挿には 5

F 1 = マウスからヒトへの外挿には 12

F 1 = イヌからヒトへの外挿には 2

F 1 = ウサギからヒトへの外挿には 2.5

F 1 = サルからヒトへの外挿には 3

F 1 = 他の動物からヒトへの外挿には 10

F 1 は、考慮する種と人の表面積：体重の比を比較し、考慮している。表面積 (S) は、次のように計算される。

$$S = kM^{0.67}$$

式中、M=体重、定数 k は 10 をとる。式で用いられた体重は、表 A3-1 に示す。

F 2 = 個体間の変動を説明するための係数 10

係数 10 は、通常、全ての有機溶媒に適用し、本ガイドラインでは、常に用いる。

F 3 = 短期間ばく露の毒性試験を説明するための変数

PDE 値は NOEL から求める方が好ましい。もし、NOEL が無い場合には LOEL を用いても構わない。ここに提示された修正係数は、データをヒトに関連づけるためのものであり、環境保健クライテリア (Environmental Health Criteria 170, World Health Organization, Geneva, 1994) で用いられている“不確定係数”、や薬局方フォーラム中の“修正係数”、又は“安全係数”と同種のものである。100%全身ばく露されるという仮定は、投与ルートにかかわらず、全ての計算において用いられる。

修正係数は、以下のとおりである。

F 1 = 種間の外挿を説明するための係数

F 1 = ラットからヒトへの外挿には 5

F 1 = マウスからヒトへの外挿には 12

F 1 = イヌからヒトへの外挿には 2

F 1 = ウサギからヒトへの外挿には 2.5

F 1 = サルからヒトへの外挿には 3

F 1 = 他の動物からヒトへの外挿には 10

F 1 は、考慮する種と人の表面積：体重の比を比較し、考慮している。表面積 (S) は、次のように計算される。

$$S = kM^{0.67}$$

式中、M=体重、定数 k は 10 をとる。式で用いられた体重は、表 A3-1 に示す。

F 2 = 個体間の変動を説明するための係数 10

係数 10 は、通常、全ての有機溶媒に適用し、本ガイドラインでは、常に用いる。

F 3 = 短期間ばく露の毒性試験を説明するための変数

F 3 = 寿命の 1/2 (げっ歯類又はウサギでは 1 年: 猫、犬及び猿では 7 年) 以上の期間の試験には 1

F 3 = 全ての期間をカバーする生殖毒性試験には 1

F 3 = げっ歯類で 6 か月の試験又は非げっ歯類で 3.5 年の試験には 2

F 3 = げっ歯類で 3 か月の試験又は非げっ歯類で 2 年の試験には 5

F 3 = より短期間の試験には 10

全ての事例において、中間の期間での試験には、より高い係数が用いられる。例えば、げっ歯類で 9 か月の試験には 2

F 4 = 重篤な毒性、たとえば、遺伝毒性を伴わない発がん性、神経毒性又は催奇形性の場合に適用される係数。生殖毒性試験の場合には以下の係数が用いられる。

F 4 = 母体毒性を伴う胎児毒性には 1

F 4 = 母体毒性を伴わない胎児毒性には 5

F 4 = 母体毒性を伴う催奇形性には 5

F 4 = 母体毒性を伴わない催奇形性には 10

F 5 = 最大無作用量が確立していない場合に適用される変数 LOEL しか得られない場合、毒性試験の重篤度により、最大 10 の係数が用いられる。

体重補正では、男女とも成人の体重は、50 kg と仮定している。この比較的低い体重は、この手の計算によく用いられる 60 kg 又は 70 kg の標準体重に、付加的な安全性係数を与える。50 kg 未満の成人患者がいることは認められている。: これらの患者は、PDE

F 3 = 寿命の 1/2 (げっ歯類又はウサギでは 1 年: 猫、犬及び猿では 7 年) 以上の期間の試験には 1

F 3 = 全ての期間をカバーする生殖毒性試験には 1

F 3 = げっ歯類で 6 か月の試験又は非げっ歯類で 3.5 年の試験には 2

F 3 = げっ歯類で 3 か月の試験又は非げっ歯類で 2 年の試験には 5

F 3 = より短期間の試験には 10

全ての事例において、中間の期間での試験には、より高い係数が用いられる。例えば、げっ歯類で 9 か月の試験には 2

F 4 = 重篤な毒性、たとえば、遺伝毒性を伴わない発がん性、神経毒性又は催奇形性の場合に適用される係数。生殖毒性試験の場合には以下の係数が用いられる。

F 4 = 母体毒性を伴う胎児毒性には 1

F 4 = 母体毒性を伴わない胎児毒性には 5

F 4 = 母体毒性を伴う催奇形性には 5

F 4 = 母体毒性を伴わない催奇形性には 10

F 5 = 最大無作用量が確立していない場合に適用される変数 LOEL しか得られない場合、毒性試験の重篤度により、最大 10 の係数が用いられる。

体重補正では、男女とも成人の体重は、50 kg と仮定している。この比較的低い体重は、この手の計算によく用いられる 60 kg 又は 70 kg の標準体重に、付加的な安全性係数を与える。50 kg 未満の成人患者がいることは認められている。: これらの患者は、PDE

を決定するために用いられたもともと含まれている安全係数によって適合すると考えられる。

この式の適用例として、Pharmeuropa、Vol.9、No.1、Supplement、April 1997、page S24に要約されているマウスを用いたアセトニトリルの毒性試験について考察する。NOELは計算の結果  $50.7 \text{ mg kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$  である。この試験におけるアセトニトリルのPDE値は以下のように計算される。

$$\text{PDE} = \frac{50.7 \text{ mg kg}^{-1} \text{ day}^{-1} \times 50\text{kg}}{12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 4.22 \text{ mg day}^{-1}$$

この例においては、

F 1 = マウスからヒトへの外挿であるため 12

F 2 = ヒトの個体差を説明するため 10

F 3 = 試験期間が 13 週間であるため 5

F 4 = 重篤な毒性が見られないため 1

F 5 = 最大無作用量が得られているため 1

表 A3-1 本文中の計算において用いられている値  
(略)

吸入試験における気体の濃度をppmの単位からmg/L又は $\text{mg/m}^3$ 単位へ変換するために、理想気体の状態方程式 ( $PV=nRT$ ) が用いられる。Pharmeuropa、Vol.9、No.1、Supplement、April 1997、page S9に要約されている四塩化炭素 (分子量153.84) の吸入による生殖毒性試験を例として以下に考察する。

を決定するために用いられたもともと含まれている安全係数によって適合すると考えられる。

この方程式の適用例として、Pharmeuropa、Vol.9、No.1、Supplement、April 1997、page S24に要約されているアセトニトリルのマウスの毒性試験について考察する。NOELは計算の結果  $50.7 \text{ mg kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$  である。この試験におけるアセトニトリルのPDE値は以下のように計算される。

$$\text{PDE} = \frac{50.7 \text{ mg kg}^{-1} \text{ day}^{-1} \times 50\text{kg}}{12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 4.22 \text{ mg day}^{-1}$$

この例においては、

F 1 = マウスからヒトへの外挿を説明するため 12

F 2 = ヒトの個体差を説明するため 10

F 3 = 試験期間が 13 週間であるため 5

F 4 = 重篤な毒性が見られないため 1

F 5 = 最大無作用量が得られているため 1

表 A3-1 本文中の計算において用いられている値  
(略)

吸入試験におけるガスの濃度をppmの単位からmg/L又は $\text{mg/m}^3$ 単位へ変換するために、理想気体の状態方程式 ( $PV=nRT$ ) が用いられる。Pharmeuropa、Vol.9、No.1、Supplement、April 1997、page S9に要約されている四塩化炭素 (分子量153.84) の吸入による生殖毒性試験を例として以下に考察する。

$$\frac{n}{V} = \frac{P}{RT} = \frac{300 \times 10^{-6} \text{ atm} \times 153840 \text{ mg mol}^{-1}}{0.082 \text{ L atm K}^{-1} \text{ mol}^{-1} \times 298 \text{ K}} = \frac{46.15 \text{ mg}}{24.45 \text{ L}} = 1.89 \text{ mg/L}$$

1000L = 1 m<sup>3</sup> の関係が mg/m<sup>3</sup> への変換に用いられている。

3～21-2 (略)

別添 3～別添 15 (略)

別添 16 動物用医薬品監視のガイドライン

#### 1 動物用医薬品監視の有害事象報告の管理 (VICH GL24)

##### (1) 緒言

動物用医薬品の医薬品監視は、これらの製品の使用による影響の検出及び調査と定義でき、主として動物における安全性、有効性及びその製品に**ばく露**されたヒトへの安全性に向けられている。この文書は、市販された動物用医薬品の使用後に発現する可能性がある有害事象を同定するための自発的報告システムのみを扱う。

(以下略)

##### (2) 範囲

この VICH 文書における動物用医薬品監視の範囲は、市販された動物用医薬品の臨床的効果の検出及び調査を管理することと定義され、主として動物における安全性、有効性及びこれらの製品に

$$\frac{n}{V} = \frac{P}{RT} = \frac{300 \times 10^{-6} \text{ atm} \times 153840 \text{ mg mol}^{-1}}{0.082 \text{ L atm K}^{-1} \text{ mol}^{-1} \times 298 \text{ K}} = \frac{46.15 \text{ mg}}{24.45 \text{ L}} = 1.89 \text{ mg/L}$$

1000L = 1 m<sup>3</sup> の関係が mg/m<sup>3</sup> への変換に用いられている。

3～21-2 (略)

別添 3～別添 15 (略)

別添 16 動物用医薬品監視のガイドライン

#### 1 動物用医薬品監視の有害事象報告の管理 (VICH GL24)

##### (1) 緒言

動物用医薬品の医薬品監視は、これらの製品の使用による影響の検出及び調査と定義でき、主として動物における安全性、有効性及びその製品に**曝露**されたヒトへの安全性に向けられている。この文書は、市販された動物用医薬品の使用後に発現する可能性がある有害事象を同定するための自発的報告システムのみを扱う。

(以下略)

##### (2) 範囲

この VICH 文書における動物用医薬品監視の範囲は、市販された動物用医薬品の臨床的効果の検出及び調査を管理することと定義され、主として動物における安全性、有効性及びこれらの製品に

ばく露されたヒトへの安全性に関するものである。最も広義な医薬品監視は広範囲な活動を伴うが、この文書は、市販された動物用医薬品の使用後に発現する可能性がある有害事象同定のための自発的な報告システムのみを扱うものとする。

(3) ~ (4) (略)

2 (略)

3 管理された用語のリスト (VICH GL30)

(1) 緒言

動物用医薬品の安全性と有効性の評価において、管理された用語のリストを使用することは、一貫性を保証するとともに、全製品分類を通して、製品を包括的に比較することを可能にするために重要である。データフィールドは管理された用語リストを必要とするが、それは、VICH GL42「有害事象報告の提出に必要なデータ項目」で識別されている。

規制当局及び業界は管理された用語のリスト及び維持管理手順を開発する上で(2008年6月から2009年2月の管理された用語のリストの特別実装作業部会を通し)連携している。このリストは規制当局(RA)及び業界の既存のリストを利用することによって開発されている。

管理された用語のリストは、記録、検索及び傾向の分類に十分な判別レベルを提供する。このリストは用語の分類を管理しやすい分量で、しかも標準化された入力及び分析には十分詳細になるよ

曝露されたヒトへの安全性に関するものである。最も広義な医薬品監視は広範囲な活動を伴うが、この文書は、市販された動物用医薬品の使用後に発現する可能性がある有害事象同定のための自発的な報告システムのみを扱うものとする。

(3) ~ (4) (略)

2 (略)

3 管理された用語のリスト (VICH GL30)

(1) 緒言

動物用医薬品の安全性と有効性の評価において、管理された用語のリストを使用することは、一貫性を保証するとともに、全製品分類を通して、製品を包括的に比較することを可能にするために重要である。データフィールドは管理された用語リストを必要とするが、それは、VICH GL42「有害事象報告の提出に必要なデータ項目」で識別されている。

規制当局及び業界は管理された用語のリスト及び維持管理手順を開発する上で(2008年6月から2009年2月の管理された用語のリストの特別実装作業部会を通し)連携している。このリストは規制当局(RA)及び業界の既存のリストを利用することによって開発されている。

管理された用語のリストは、記録、検索及び傾向の分類に十分な判別レベルを提供する。このリストは用語の分類を管理しやすい分量で、しかも標準化された入力及び分析には十分詳細になるよ

うに用語のグループ化を標準化している。管理されたリストは、VICH 事務局のウェブサイト (<http://www.vichsec.org/>) 及び規制当局のウェブサイトでアクセスできるように作成されている。管理された用語のリストを使用するデータフィールドでは、ユーザーシステムにおいて、報告の作成や入力を容易にするために、地域や製品に関連すると考えられる GL30 の用語のリストのサブセットを使用することができる。しかし、関連する VICH ガイドラインに準拠した報告を電子的に受理した場合、全てのシステムは、情報を損なうことなく、全ての標準化された用語及びコードを含む報告書全文をインポート及び保管できるものでなければならない。

(2) (略)

(3) 仕様

ア 用語のリスト (付記 A 参照)

①～⑫ (略)

⑬ ばく露の経路 (GL42 B. 2. 1. 7)

管理された用語リストの実装作業部会により開発されている VICH のリストは、動物用医薬品特有のばく露の経路を含む包括的なリストである。しかしながら、この段階は暫定的なもので、FDA で施行されているあまり詳細ではないリストを使用することは認められている。

この暫定的な段階は、「ISO prEN 11239 健康情報科学－医薬品の識別－医薬品の剤形、揭示単位及び投与経路を独自に識

うに用語のグループ化を標準化している。管理されたリストは、VICH 事務局のウェブサイト (<http://www.vichsec.org/>) 及び規制当局のウェブサイトでアクセスできるように作成されている。管理された用語のリストを使用するデータフィールドでは、ユーザーシステムにおいて、報告の作成や入力を容易にするために、地域や製品に関連すると考えられる GL30 の用語のリストのサブセットを使用することができる。しかし、関連する VICH ガイドラインに準拠した報告を電子的に受理した場合、すべてのシステムは、情報を損なうことなく、すべての標準化された用語及びコードを含む報告書全文をインポート及び保管できるものでなければならない。

(2) (略)

(3) 仕様

ア 用語のリスト (付記 A 参照)

①～⑫ (略)

⑬ 曝露の経路 (GL42 B. 2. 1. 7)

管理された用語リストの実装作業部会により開発されている VICH のリストは、動物用医薬品特有の曝露の経路を含む包括的なリストである。しかしながら、この段階は暫定的なもので、FDA で施行されているあまり詳細ではないリストを使用することは認められている。

この暫定的な段階は、「ISO prEN 11239 健康情報科学－医薬品の識別－医薬品の剤形、揭示単位及び投与経路を独自に識

別したデータの項目及び構成」の枠組みにおいて開発中の関連する国際的なばく露経路のリストが利用できるようになり次第終了すべきである。関連する ISO のリストに、VICH の投与経路リストに含まれている「獣医学」特有の投与経路が含まれた時、維持管理委員会（3の（3）のイの②参照）において検証し、暫定的な FDA のリストを、関連する ISO のリストへの置き替えを決定する。

⑭～⑳（略）

イ（略）

#### 4 データ転送のための電子的標準（VICH GL35R）

（1）～（8）（略）

（9）項目の説明

付記 C では、メッセージの基本として位置づけられる全てのラッパーデータ要素のフィールドの長さ<sup>と</sup>データタイプが示されている。

#### 正誤表

付記 A 及び B（B. 2、B. 3 及び B. 4 の項）は、「Electronic Transmission Implementation Specifications VICH Step By Step Document」（Version 1.0.2 - November 05, 2014）と一致さ

別したデータの項目及び構成」の枠組みにおいて開発中の関連する国際的な曝露経路のリストが利用できるようになり次第終了すべきである。関連する ISO のリストに、VICH の投与経路リストに含まれている「獣医学」特有の投与経路が含まれた時、維持管理委員会（3の（3）のイの②参照）において検証し、暫定的な FDA のリストを、関連する ISO のリストへの置き替えを決定する。

⑭～⑳（略）

イ（略）

#### 4 データ転送のための電子的標準（VICH GL35）

（1）～（8）（略）

（9）項目の説明

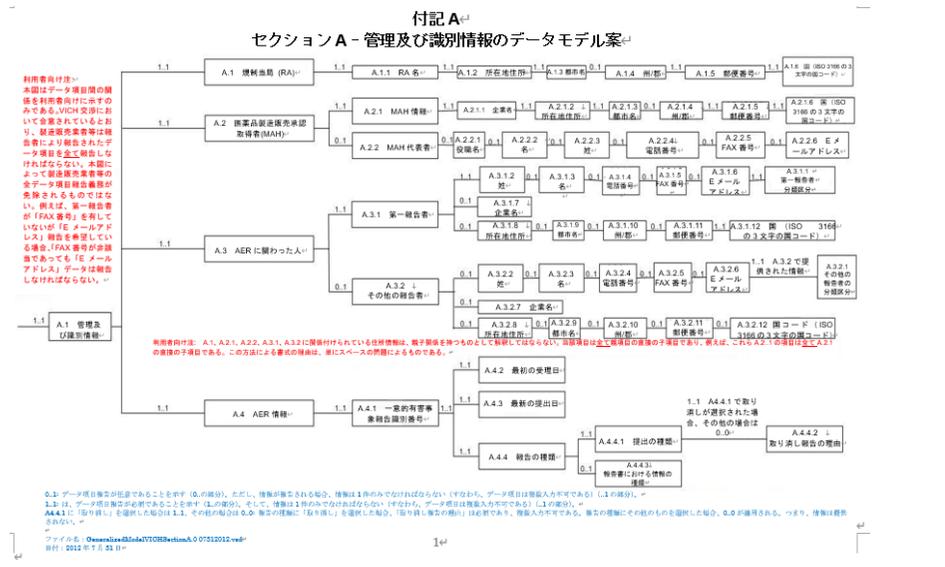
付記 C では、メッセージの基本として位置づけられるすべてのラッパーデータ要素のフィールドの長さ<sup>と</sup>データタイプが示されている。

（追加）

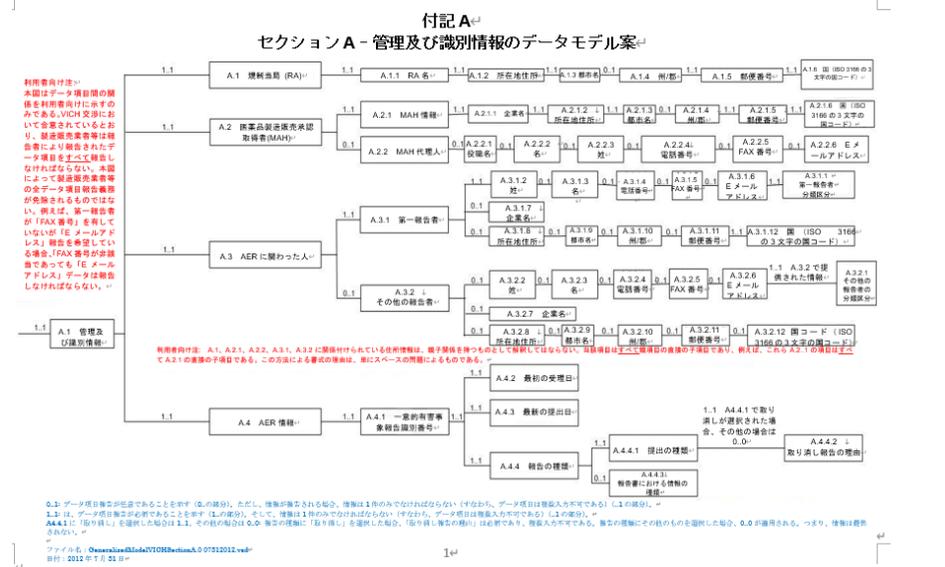
せるため、更新されました。VICH Step By Step Document では、  
 「B. 3. 9 当該動物用医薬品へのばく露歴」、「B. 3. 10 当該動物  
 用医薬品での有害事象歴」、「B. 4. 1 当該動物用医薬品中止後、  
 有害事象は弱まったか」、「B. 4. 2 当該動物用医薬品再投与後、  
 有害事象は再度発現したか」を「B. 2 動物用医薬品のデータ及  
 び使用方法」つまり製品情報に関連づけています。

なお、番号については、B. 2 の番号システムに合わせた更新  
 は、行いませんでした。ワーキンググループでは、もし、番号が  
 更新された場合、規制当局固有の文書と同様に、GL42 及び Step  
 By Step Document に実質的な更新が必要となると判断したため  
 です。

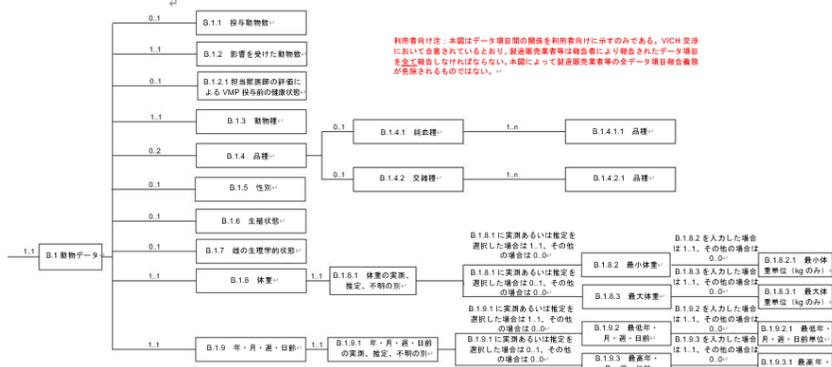
付記 A



付記 A



セクション B.1 - 動物データのデータモデル案

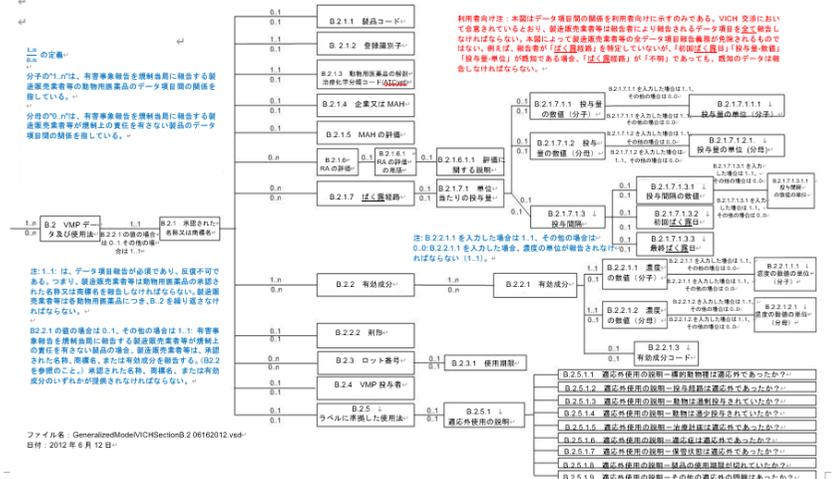


利用意向注: 本図はデータ項目間の関係を利用者向けに示すのみである。VICH 文書において合意されているとおり、製造販売業者等は商品により報告されたデータ項目を全て報告しなければならない。本図によって製造販売業者等の全データ項目報告義務が免除されるものではない。

0.1 データ項目報告が任意であることを示す (0. の部分)。ただし、情報が含まれる場合、情報は 1 件のみでなければならない (つまり、データ項目は複数入力不可である) (1.1 の部分)。
1.1 は、データ項目報告が必要であることを示す (1. の部分)。そして、情報は 1 件のみでなければならない (つまり、データ項目は複数入力不可である) (1.1 の部分)。
B.1.8.1 に「実測」または「測定」を選択した場合は 1.1、その他の場合は 0.0 - B.1.8.1 に「測定」または「測定」を選択した場合は「測定」を選択した場合、データ項目「最小体素」は入力が必要であり、複数入力不可であるが、「不明」を選択した場合は 0.0、つまり情報は報告しない。
B.1.8.2 に実測あるいは測定を選択した場合は 1.1、その他の場合は 0.0。
B.1.8.3 に実測あるいは測定を選択した場合は 1.1、その他の場合は 0.0。
B.1.9.1 に実測あるいは測定を選択した場合は 1.1、その他の場合は 0.0。
B.1.9.2 に実測あるいは測定を選択した場合は 1.1、その他の場合は 0.0。
B.1.9.3 に実測あるいは測定を選択した場合は 1.1、その他の場合は 0.0。
注: B.1.4「品種」項目は 0.2 とあるが、これは、本モデルでは、純血種、交雑種ともに表示できるようにしている。B.1.4.1 及び B.1.4.2 は、それぞれ純血種、交雑種を示す。B.1.4.1 と B.1.4.2 は、実際の品種名を表す。

ファイル名: GeneralizedModeVICHSectionB.107102012.vsd
日付: 2012 年 7 月 10 日

セクション B.2 VMP データ及び使用法のデータモデル案

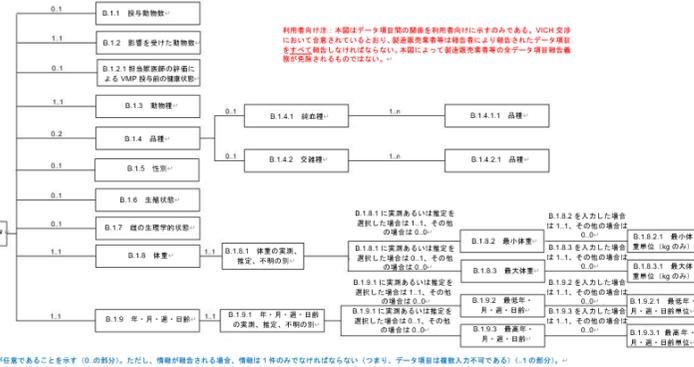


利用意向注: 本図はデータ項目間の関係を利用者向けに示すのみである。VICH 文書において合意されているとおり、製造販売業者等は報告により報告されるデータ項目を全て報告しなければならない。本図によって製造販売業者等の全データ項目報告義務が免除されるものではない。例えば、報告者が「適正投与」を特定していないが、「動物投与量」(投与量)が「投与量」が「不明」である場合、動物のデータは報告しなければならない。

注: 1.1 は、データ項目報告が必要であり、反復不可である。つまり、製造販売業者等は動物製薬品の承認された動物製薬品を報告しなければならない。製造販売業者等は動物製薬品につき、B.2 を繰り返し報告しなければならない。
B.2.1 の場合は 0.1、その他の場合は 1.1。有害動物製薬品を動物製薬品に報告する製造販売業者等の責任を有する製品データの項目間の関係を指している。
注: B.2.2.1 を入力した場合は 1.1、その他の場合は 0.0。B.2.2.1 を入力した場合は、濃度の単位が報告されなければならない (1.1)。

ファイル名: GeneralizedModeVICHSectionB.20162012.vsd
日付: 2012 年 6 月 12 日

セクション B.1 - 動物データのデータモデル案

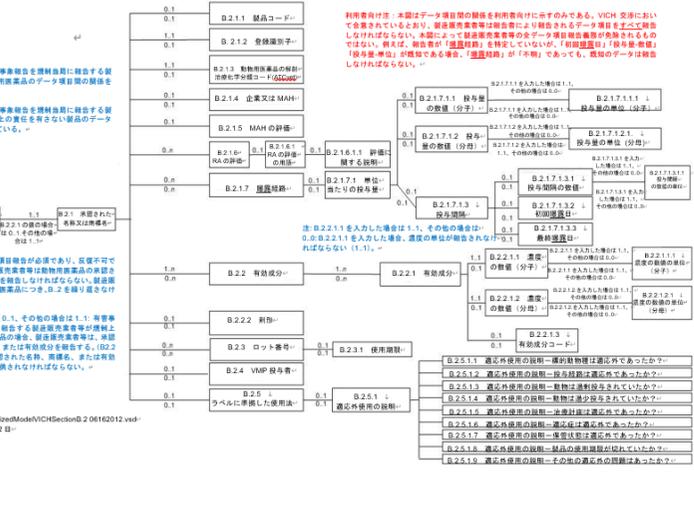


利用意向注: 本図はデータ項目間の関係を利用者向けに示すのみである。VICH 文書において合意されているとおり、製造販売業者等は報告により報告されるデータ項目を全て報告しなければならない。本図によって製造販売業者等の全データ項目報告義務が免除されるものではない。

0.1 データ項目報告が任意であることを示す (0. の部分)。ただし、情報が含まれる場合、情報は 1 件のみでなければならない (つまり、データ項目は複数入力不可である) (1.1 の部分)。
1.1 は、データ項目報告が必要であることを示す (1. の部分)。そして、情報は 1 件のみでなければならない (つまり、データ項目は複数入力不可である) (1.1 の部分)。
B.1.8.1 に「実測」または「測定」を選択した場合は 1.1、その他の場合は 0.0 - B.1.8.1 に「測定」または「測定」を選択した場合は「測定」を選択した場合、データ項目「最小体素」は入力が必要であり、複数入力不可であるが、「不明」を選択した場合は 0.0、つまり情報は報告しない。
B.1.8.2 に実測あるいは測定を選択した場合は 1.1、その他の場合は 0.0。
B.1.8.3 に実測あるいは測定を選択した場合は 1.1、その他の場合は 0.0。
B.1.9.1 に実測あるいは測定を選択した場合は 1.1、その他の場合は 0.0。
B.1.9.2 に実測あるいは測定を選択した場合は 1.1、その他の場合は 0.0。
B.1.9.3 に実測あるいは測定を選択した場合は 1.1、その他の場合は 0.0。
注: B.1.4「品種」項目は 0.2 とあるが、これは、本モデルでは、純血種、交雑種ともに表示できるようにしている。B.1.4.1 及び B.1.4.2 は、それぞれ純血種、交雑種を示す。B.1.4.1 と B.1.4.2 は、実際の品種名を表す。

ファイル名: GeneralizedModeVICHSectionB.107102012.vsd
日付: 2012 年 7 月 10 日

セクション B.2 VMP データ及び使用法のデータモデル案



利用意向注: 本図はデータ項目間の関係を利用者向けに示すのみである。VICH 文書において合意されているとおり、製造販売業者等は報告により報告されるデータ項目を全て報告しなければならない。本図によって製造販売業者等の全データ項目報告義務が免除されるものではない。例えば、報告者が「適正投与」を特定していないが、「動物投与量」(投与量)が「投与量」が「不明」である場合、動物のデータは報告しなければならない。

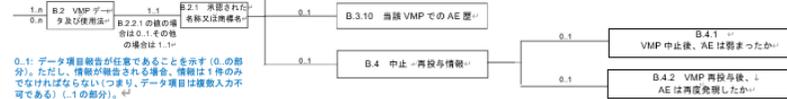
注: 1.1 は、データ項目報告が必要であり、反復不可である。つまり、製造販売業者等は動物製薬品の承認された動物製薬品を報告しなければならない。製造販売業者等は動物製薬品につき、B.2 を繰り返し報告しなければならない。
B.2.1 の場合は 0.1、その他の場合は 1.1。有害動物製薬品を動物製薬品に報告する製造販売業者等の責任を有する製品データの項目間の関係を指している。
注: B.2.2.1 を入力した場合は 1.1、その他の場合は 0.0。B.2.2.1 を入力した場合は、濃度の単位が報告されなければならない (1.1)。

ファイル名: GeneralizedModeVICHSectionB.20162012.vsd
日付: 2012 年 6 月 12 日

### セクション B.2 VMP データ及び使用法のデータモデル案 (続き)

1.n  
0.n  
の定義

分子の「1.n」は、有害事象報告を識別局に報告する製造販売業者等の動物用医薬品のデータ項目間の関係を指している。  
分母の「0.n」は、有害事象報告を識別局に報告する製造販売業者等が原則上の責任を有さない製品のデータ項目間の関係を示している。



0.1: データ項目報告が任意であることを示す (0.の部分)。ただし、情報が報告される場合、情報は 1 件のみでなければならない (つまり、データ項目は複数入力不可である) (1.1 の部分)。

ファイル名: GeneralizedModeVICHSectionB.2 11092020.vsd  
日付: 2020 年 11 月 9 日

利用者向け注: 本図はデータ項目間の関係を利用者向けに示すのみである。VICH 文庫において含まれているとおり、製造販売業者等は報告者により報告されるデータ項目を全て報告しなければならない。本図によって製造販売業者等の全データ項目報告義務が免除されるものではない。例えば、報告者が「ばく露経路」を特定していないが、「初期ばく露日」(投与量・単位)「投与量・単位」が既知である場合、「ばく露経路」が「不明」であっても、既知のデータは報告しなければならない。

### セクション B.3 - 有害事象データのデータモデル案



0.1: データ項目報告が任意であることを示す (0.の部分)。ただし、情報が報告される場合、情報は 1 件のみでなければならない (つまり、データ項目は複数入力不可である) (1.1 の部分)。  
1.1: データ項目報告が必須であることを示す (1.の部分)。そして、情報は 1 件のみでなければならない (つまり、データ項目は複数入力不可である) (1.1 の部分)。  
B.3.1 に入力した場合は 1.1、その他の場合は 0. B.3.1 「動物数」に入力した場合は、時間単位データ項目は必須であり、その他の場合は 0.0、つまり、「持続時間」に入力しない場合、時間の単位の情報も不要である。  
ファイル名: GeneralizedModeVICHSectionB.3 11092020.vsd  
日付: 2020 年 11 月 9 日

利用者向け注: 本図はデータ項目間の関係を利用者向けに示すのみである。VICH 文庫において含まれているとおり、製造販売業者等は報告者により報告されたデータ項目を全て報告しなければならない。本図によって製造販売業者等の全データ項目報告義務が免除されるものではない。

(追加)

### セクション B.3 - 有害事象データのデータモデル案



0.1: データ項目報告が任意であることを示す (0.の部分)。ただし、情報が報告される場合、情報は 1 件のみでなければならない (つまり、データ項目は複数入力不可である) (1.1 の部分)。  
1.1: データ項目報告が必須であることを示す (1.の部分)。そして、情報は 1 件のみでなければならない (つまり、データ項目は複数入力不可である) (1.1 の部分)。  
B.3.1 に入力した場合は 1.1、その他の場合は 0. B.3.1 「動物数」に入力した場合は、時間単位データ項目は必須であり、その他の場合は 0.0、つまり、「持続時間」に入力しない場合、時間の単位の情報も不要である。  
ファイル名: GeneralizedModeVICHSectionB.3 07102012.vsd  
日付: 2012 年 7 月 10 日

利用者向け注: 本図はデータ項目間の関係を利用者向けに示すのみである。VICH 文庫において含まれているとおり、製造販売業者等は報告者により報告されたデータ項目を全て報告しなければならない。本図によって製造販売業者等の全データ項目報告義務が免除されるものではない。

セクション B.5 AE の評価、B6 関連報告書の報告数及び B.7 補足資料のデータモデル



利用者向け注: 本図はデータ項目間の関係を利用者向けに示すのみである。VICH 文書において定義されているとおり、製薬企業等は報告書により報告されたデータ項目を全て報告しなければならない。本図によって製薬企業等の全データ項目報告義務が免除されるものではない。

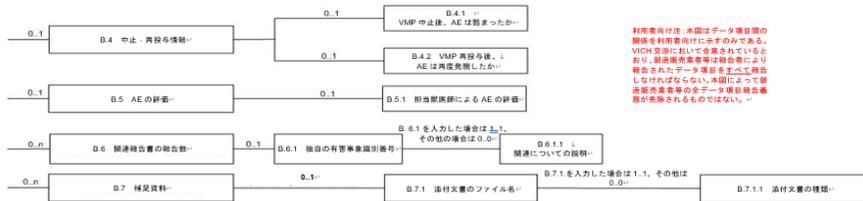
0.1: データ項目報告が任意であることを示す (0. の部分)。ただし、情報が提供される場合、情報は 1 種のみでなければならない (すなわち、データ項目は複数入力不可である) (1. の部分)。  
 0.n: データ項目報告が任意であることを示す (0. の部分)。そして、データ項目は複数入力可能である (n の部分)。  
 1.1: データ項目報告が必要であることを示す (1. の部分)。そして、情報は 1 種のみでなければならない (すなわち、データ項目は複数入力不可である) (1. の部分)。  
 ファイル名: GeneralizedModelVICHSector8.4 6 7 11082020.vsd  
 日付: 2020 年 11 月 18 日

セクション B.8 HL7 ICSR ラッパーデータ項目のデータモデル案



利用者向け注: 本図はデータ項目間の関係を利用者向けに示すのみである。VICH 文書において定義されているとおり、製薬企業等は報告書により報告されたデータ項目を全て報告しなければならない。本図によって製薬企業等の全データ項目報告義務が免除されるものではない。

セクション B.4 中止 - 再投与情報、B.5 AE の評価、  
B6 関連報告書の報告数及び B.7 補足資料のデータモデル案



利用者向け注: 本図はデータ項目間の関係を利用者向けに示すのみである。VICH 文書において定義されているとおり、製薬企業等は報告書により報告されたデータ項目を全て報告しなければならない。本図によって製薬企業等の全データ項目報告義務が免除されるものではない。

0.1: データ項目報告が任意であることを示す (0. の部分)。ただし、情報が提供される場合、情報は 1 種のみでなければならない (すなわち、データ項目は複数入力不可である) (1. の部分)。  
 0.n: データ項目報告が任意であることを示す (0. の部分)。そして、データ項目は複数入力可能である (n の部分)。  
 1.1: データ項目報告が必要であることを示す (1. の部分)。そして、情報は 1 種のみでなければならない (すなわち、データ項目は複数入力不可である) (1. の部分)。  
 ファイル名: GeneralizedModelVICHSector8.4 07032012.vsd  
 日付: 2012 年 7 月 3 日

セクション B.8 HL7 ICSR ラッパーデータ項目のデータモデル案



利用者向け注: 本図はデータ項目間の関係を利用者向けに示すのみである。VICH 文書において定義されているとおり、製薬企業等は報告書により報告されたデータ項目を全て報告しなければならない。本図によって製薬企業等の全データ項目報告義務が免除されるものではない。

1.1: データ項目報告が必要であることを示す (1. の部分)。そして、情報は 1 種のみでなければならない (すなわち、データ項目は複数入力不可である) (1. の部分)。  
 0.1: データ項目報告が任意であることを示す (0. の部分)。そして、データ項目は複数入力可能である (1. の部分)。  
 1.1: データ項目報告が必要であることを示す (1. の部分)。そして、情報は 1 種のみでなければならない (すなわち、データ項目は複数入力不可である) (1. の部分)。  
 ファイル名: GeneralizedModelVICHSector8.8 07312012.vsd  
 日付: 2012 年 7 月 31 日

## 付記 B

規制当局の 評価の用語	B.2.1.6.1	15 (コード) 80 (コード記述/用語)	コードリスト
評価に関する説明	B.2.1.6.1.1	4000	自由形式文字列
<u>当該動物用医薬品へのばく露歴</u>	<u>B.3.9</u>	<u>5</u>	<u>ブーリアン/ヌル フレーバー</u>
<u>当該動物用医薬品での有害事象歴</u>	<u>B.3.10</u>	<u>5</u>	<u>ブーリアン/ヌル フレーバー</u>
<u>当該動物用医薬品の中止後、有害事象は弱まったか。</u>	<u>B.4.1</u>	<u>5</u>	<u>ブーリアン/ヌル フレーバー</u>
<u>当該動物用医薬品の再投与後に有害事象は再度発現したか。</u>	<u>B.4.2</u>	<u>5</u>	<u>ブーリアン/ヌル フレーバー</u>
<b><u>ばく露経路及び投与量情報 - セクション B.2.1.7 及び セクション B.2.2</u></b>			
ばく露経路(投与経路)	B.2.1.7	15 (コード) 80 (コード記述/用語)	コードリスト

## 付記 B

規制当局の 評価の用語	B.2.1.6.1	15 (コード) 80 (コード記述/用語)	コードリスト
評価に関する説明	B.2.1.6.1.1	4000	自由形式文字列
(追加)			
<b><u>曝露経路及び投与量情報 - セクション B.2.1.7 及び セクション B.2.2</u></b>			
曝露経路(投与経路)	B.2.1.7	15 (コード) 80 (コード記述/用語)	コードリスト

初回ばく露日	B.2.1.7.1.3.2	19	日付 (YYYY, YYYYMM, or YYYYMMDD)
最終ばく露日	B.2.1.7.1.3.3	19	日付 (YYYY, YYYYMM, or YYYYMMDD)

動物用医薬品へのばく露から有害事象の発現までの期間	B.3.4	15 (コード) 80 (コード記述/用語)	コードリスト
---------------------------	-------	---------------------------	--------

(削除)

付記 C (略)

初回曝露日	B.2.1.7.1.3.2	19	日付 (YYYY, YYYYMM, or YYYYMMDD)
最終曝露日	B.2.1.7.1.3.3	19	日付 (YYYY, YYYYMM, or YYYYMMDD)

動物用医薬品への曝露から有害事象の発現までの期間	B.3.4	15 (コード) 80 (コード記述/用語)	コードリスト
--------------------------	-------	---------------------------	--------

当該動物用医薬品への曝露歴	<u>B.3.9</u>	<u>5</u>	<u>ブーリアン/ヌル</u> <u>フレーバー</u>
---------------	--------------	----------	---------------------------------

当該動物用医薬品での優位事象歴	<u>B.3.10</u>	<u>5</u>	<u>ブーリアン/ヌル</u> <u>フレーバー</u>
-----------------	---------------	----------	---------------------------------

**中止 - 再投与情報 - セクション B.4**

当該動物用医薬品の中止後、有害事象は弱まったか。	<u>B.4.1</u>	<u>5</u>	<u>ブーリアン/ヌル</u> <u>フレーバー</u>
--------------------------	--------------	----------	---------------------------------

当該動物用医薬品の再投与後に有害事象は再度発現したか。	<u>B.4.2</u>	<u>5</u>	<u>ブーリアン/ヌル</u> <u>フレーバー</u>
-----------------------------	--------------	----------	---------------------------------

付記 C (略)

## 5 有害事象報告提出のためのデータ項目 (VICH GL42R)

(1) (略)

### (2) 範囲

本ガイダンス文書の範囲は、提出及び製造販売業者等 (MAH) と規制当局 (RA) 間の自発的な有害事象報告 (AER) の情報の受渡しに使用される特別なデータ項目を説明することである。本ガイダンス文書の目的から、VICH GL 24 (有害事象報告の管理) に記載された定義を引用する。電子的報告のために、本文書は GL 30 (管理された用語のリスト)、GL 35 (データ転送のための電子的標準)、及び関連する VICH ガイドラインと一緒に読まれるべきである。

本ガイダンス文書は有害事象報告のための情報収集のための最低限の情報にも適用される。本ガイダンス文書で説明される必須のデータ項目は、有害事象報告の提出の際に要求される。本ガイダンス文書で説明される任意のデータ項目は、そのデータ項目が製造販売業者等に報告されている場合には、提出が必要となる。製造販売業者等は本ガイダンス文書中の全てのデータ項目を満たすために必要な情報の収集に努力することになる。本ガイダンス文書で説明されていない臨床記録や画像のような定型的でないデータの提出は、規制当局からの特別な要求がない限り必要ない。管理された用語リスト (GL30) を使用するデータフィールドについて、報告の作成と入力を促進するために、ユーザーシステムで

## 5 有害事象報告提出のためのデータ項目 (VICH GL42)

(1) (略)

### (2) 範囲

本ガイダンス文書の範囲は、提出及び製造販売業者等 (MAH) と規制当局 (RA) 間の自発的な有害事象報告 (AER) の情報の受渡しに使用される特別なデータ項目を説明することである。本ガイダンス文書の目的から、VICH GL 24 (有害事象報告の管理) に記載された定義を引用する。電子的報告のために、本文書は GL 30 (管理された用語のリスト)、GL 35 (データ転送のための電子的標準)、及び関連する VICH ガイドラインと一緒に読まれるべきである。

本ガイダンス文書は有害事象報告のための情報収集のための最低限の情報にも適用される。本ガイダンス文書で説明される必須のデータ項目は、有害事象報告の提出の際に要求される。本ガイダンス文書で説明される任意のデータ項目は、そのデータ項目が製造販売業者等に報告されている場合には、提出が必要となる。製造販売業者等は本ガイダンス文書中のすべてのデータ項目を満たすために必要な情報の収集に努力することになる。本ガイダンス文書で説明されていない臨床記録や画像のような定型的でないデータの提出は、規制当局からの特別な要求がない限り必要ない。管理された用語リスト (GL30) を使用するデータフィールドについて、報告の作成と入力を促進するために、ユーザーシステムで

は、地域や製品に関係すると思われる GL30 の用語リストのサブセットを使用することができる。しかし、関連する VICH ガイドラインに準拠した報告を電子的に受理した場合、全てのシステムは情報を損なうことなく、全ての標準用語及びコードを含む全ての報告の取込み及び保管ができなければならない。

### (3) データ項目の書式と説明

データ項目は、大半の情報源からの、異なるデータ構造による、また伝送状況や仕様が異なる複合的な報告に適用できるように、十分に包括的でなければならない。首尾一貫したデータ入力、提出及び分析を容易に行うために、構造化されたデータが強く推奨される。この目的のため、管理された用語と用語のリストが開発されている (GL 30 参照)。場合によっては、定型的でない自由記述項目の提出に関する条項が示されている。

本文書で定義されるデータ項目は、追加の伝送情報 (例：送信者や受信者の識別子) と同様に、有害事象報告する情報の電子的伝送に使用される。これらの事項は GL30 及び GL35 で説明されている。

具体的なデータ項目については、以下に示されている。使用者に対する説明は斜体文字で表示され、提出フォーマットについての注意書きは小さなフォントの大文字で表示される。動物用医薬品によるヒトへの**ばく露**に関する有害事象報告の記入については、付記 1 「ヒトの有害事象報告提出のための使用者に対する説明」を参照する。

は、地域や製品に関係すると思われる GL30 の用語リストのサブセットを使用することができる。しかし、関連する VICH ガイドラインに準拠した報告を電子的に受理した場合、すべてのシステムは情報を損なうことなく、すべての標準用語及びコードを含むすべての報告の取込み及び保管ができなければならない。

### (3) データ項目の書式と説明

データ項目は、大半の情報源からの、異なるデータ構造による、また伝送状況や仕様が異なる複合的な報告に適用できるように、十分に包括的でなければならない。首尾一貫したデータ入力、提出及び分析を容易に行うために、構造化されたデータが強く推奨される。この目的のため、管理された用語と用語のリストが開発されている (GL 30 参照)。場合によっては、定型的でない自由記述項目の提出に関する条項が示されている。

本文書で定義されるデータ項目は、追加の伝送情報 (例：送信者や受信者の識別子) と同様に、有害事象報告する情報の電子的伝送に使用される。これらの事項は GL30 及び GL35 で説明されている。

具体的なデータ項目については、以下に示されている。使用者に対する説明は斜体文字で表示され、提出フォーマットについての注意書きは小さなフォントの大文字で表示される。動物用医薬品によるヒトへの**曝露**に関する有害事象報告の記入については、付記 1 「ヒトの有害事象報告提出のための使用者に対する説明」を参照する。

## A. 管理及び識別情報

### A. 1～A. 3 (略)

## A. 4 有害事象報告情報

### A. 4.1 独自の有害事象報告識別番号

使用者に対する説明：必須。将来の追跡調査の参照にするために製造販売業者等または規制当局が指定する、その有害事象報告に独自の国際識別番号。「3文字の国コード」－「8文字の製造販売業者等または規制当局の識別コード」－「-独自の番号」とする。(例：USA-MERIALLT-xxxxxx, USA-USFDACVM-xxxxxx)。「国コード」及び「製造販売業者等または規制当局」とは、有害事象が発生した国のこととする。「3文字の国コード」とは、ISO 3166のコードを使用する。

提出に関する注記：文字列。もし規制当局の識別コードが含まれる場合、管理されたリストの「規制当局」の区分から選択する。

### A. 4.2 受理日

使用者に対する説明：必須。第一報告者から製造販売業者等または規制当局へ最初に有害事象報告を伝送した日付。この日付は固定され、その後の提出で変更することはできない。

提出に関する注記：データ形式：VICH GL35に規定されるデータタイプに従う。

## A. 管理及び識別情報

### A. 1～A. 3 (略)

## A. 4 有害事象報告情報

### A. 4.1 独自の有害事象報告識別番号

使用者に対する説明：必須。将来の追跡調査の参照にするために製造販売業者等または規制当局が指定する、その有害事象報告に独自の国際識別番号。「3文字の国コード」－「8文字の製造販売業者等または規制当局の識別コード」－「-独自の番号」とする。(例：USA-MERIALLT-xxxxxx, USA-USFDACVM-xxxxxx)。「国コード」及び「製造販売業者等または規制当局」とは、有害事象が発生した国のこととする。「3文字の国コード」とは、ISO 3166のコードを使用する。

提出に関する注記：文字列。管理されたリストの「規制当局」の区分から選択する。

### A. 4.2 受理日

使用者に対する説明：必須。第一報告者から製造販売業者等または規制当局へ最初に有害事象報告を伝送した日付。この日付は固定され、その後の提出で変更することはできない。

提出に関する注記：データ形式：日、月、年

#### A. 4. 3 提出日

使用者に対する説明：必須。規制当局へ当有害事象報告を提出した日付

提出に関する注記：データ形式：VICH GL35 に規定されるデータタイプに従う。

#### A. 4. 4 (略)

### B. 有害事象の説明

#### B. 1

(略)

#### B. 1. 1 (略)

#### B. 1. 2 影響を受けた動物数

使用者に対する説明：必須。例えば、妊娠中または泌乳中の治療、同居、感染症の広がり等、間接的にばく露された動物も含め、有害事象報告で影響を受けた（推定）動物数。

提出に関する注記：整数。

##### B. 1. 2. 1 担当獣医師による動物用医薬品投与前の健康状態の評価

使用者に対する説明：任意。有害事象の対象となった動物の動物用医薬品にばく露する前の担当獣医師による健康状態の評価。製造販売業者等は、動物用医薬品投与前の担当獣医師によ

#### A. 4. 3 提出日

使用者に対する説明：必須。規制当局へ当有害事象報告を提出した日付

提出に関する注記：データ形式：日、月、年

#### A. 4. 4 (略)

### B. 有害事象の説明

#### B. 1

(略)

#### B. 1. 1 (略)

#### B. 1. 2 影響を受けた動物数

使用者に対する説明：必須。例えば、妊娠中または泌乳中の治療、同居、感染症の広がり等、間接的に曝露された動物も含め、有害事象報告で影響を受けた（推定）動物数。

提出に関する注記：整数。

##### B. 1. 2. 1 担当獣医師による動物用医薬品投与前の健康状態の評価

使用者に対する説明：任意。有害事象の対象となった動物の動物用医薬品に曝露する前の担当獣医師による健康状態の評価。製造販売業者等は、動物用医薬品投与前の担当獣医師による動

る動物の健康状態の評価のリストから選択する。これらの値の定義は、獣医師の所見に委ねられる。担当獣医師が情報を提供していない場合、製造販売業者等は「不明」を選択する。  
提出に関する注記：管理されたリストの「担当獣医師による健康状態の評価」の区分から選択する。

B. 1. 3～B. 7（略）

B. 1. 8 体重

B. 1. 8. 1（略）

B. 1. 8. 2 最小体重

使用者に対する説明：任意。動物群の場合は、影響を受けた動物の中から推定される1個体の最小体重（kg）を記載する。1頭の場合は、最小体重のフィールドにその体重を記入する。

提出に関する注記：数値：VICH GL35に規定されるデータタイプに従う。

B. 1. 8. 3 最大体重

使用者に対する説明：任意。動物群の場合は、推定される1個体の最大体重を記載する。

提出に関する注記：数値：VICH GL35に規定されるデータタイプに従う。

B. 1. 9 年齢

物の健康状態の評価のリストから選択する。これらの値の定義は、獣医師の所見に委ねられる。担当獣医師が情報を提供していない場合、製造販売業者等は「不明」を選択する。  
提出に関する注記：管理されたリストの「担当獣医師による健康状態の評価」の区分から選択する。

B. 1. 3～B. 7（略）

B. 1. 8 体重

B. 1. 8. 1（略）

B. 1. 8. 2 最小体重

使用者に対する説明：任意。動物群の場合は、影響を受けた動物の中から推定される1個体の最小体重（kg）を記載する。1頭の場合は、最小体重のフィールドにその体重を記入する。

提出に関する注記：数値（少数点以下2桁）

B. 1. 8. 3 最大体重

使用者に対する説明：任意。動物群の場合は、推定される1個体の最大体重を記載する。

提出に関する注記：数値（少数点以下2桁）

B. 1. 9 年齢

B. 1. 9. 1 (略)

B. 1. 9. 2 最低年齢

使用者に対する説明：任意。影響を受けた動物の（推定）年齢。1頭の場合は、最低年齢のフィールドにその年齢を記載する。

提出に関する注記：数値：VICH GL35に規定されるデータタイプに従う。

B. 1. 9. 2. 1 (略)

B. 1. 9. 3 最高年齢

使用者に対する説明：任意。動物群の場合は、推定される1個体の最高年齢を記載する。

提出に関する注記：数値：VICH GL35に規定されるデータタイプに従う。

B. 1. 9. 3. 1 (略)

B. 2 動物用医薬品のデータ及び使用方法  
(略)

B. 2. 1 承認された名称又は商品名

使用者に対する説明：製造販売業者等の製品の場合は必須。その他、製造販売業者等の製品以外の全ての製品については、製

B. 1. 9. 1 (略)

B. 1. 9. 2 最低年齢

使用者に対する説明：任意。影響を受けた動物の（推定）年齢。1頭の場合は、最低年齢のフィールドにその年齢を記載する。

提出に関する注記：数値

B. 1. 9. 2. 1 (略)

B. 1. 9. 3 最高年齢

使用者に対する説明：任意。動物群の場合は、推定される1個体の最高年齢を記載する。

提出に関する注記：数値

B. 1. 9. 3. 1 (略)

B. 2 動物用医薬品のデータ及び使用方法  
(略)

B. 2. 1 承認された名称又は商品名

使用者に対する説明：製造販売業者等の製品の場合は必須。その他、製造販売業者等の製品以外のすべての製品については、

品名を B. 2. 1 に、または有効成分名を B. 2. 2 に記入する。有害事象に關与する動物用医薬品の承認または商品名。

提出に關する注記：文字列

#### B. 2. 1. 1 製品コード

使用者に対する説明：任意。

提出に關する注記：文字列。今後開発されるリストから選択する。

これらのコードが使用できるかどうかは、規制当局による包括的な動物用医薬品の辞書の開発次第である。

#### B. 2. 1. 2 (略)

B. 2. 1. 3 動物用医薬品の解剖治療化学分類 (ATCvet) コード  
使用者に対する説明：製造販売業者等の製品の場合は必須。規制当局の検索目的で使用される。

有害事象報告を提出する場合、このコードは「同じ」または「同様」の定義には使用しない。定義できない場合は、「不明」と入力する。ATCvet コードについての詳しい情報は、以下のウェブサイトから入手できる。

<http://www.whocc.no/atcvet>.

提出に關する注記：文字列：ATCVET コード (WHO のリスト) から選択。

#### B. 2. 1. 4 企業又は製造販売業者等

製品名を B. 2. 1 に、または有効成分名を B. 2. 2 に記入する。有害事象に關与する動物用医薬品の承認または商品名。

提出に關する注記：文字列

#### B. 2. 1. 1 製品コード

使用者に対する説明：任意。

提出に關する注記：開発されたリストから選択する。

これらのコードが使用できるかどうかは、規制当局による包括的な動物用医薬品の辞書の開発次第である。

#### B. 2. 1. 2 (略)

B. 2. 1. 3 動物用医薬品の解剖治療化学分類 (ATCvet) コード  
使用者に対する説明：製造販売業者等の製品の場合は必須。規制当局の検索目的で使用される。

有害事象報告を提出する場合、このコードは「同じ」または「同様」の定義には使用しない。定義できない場合は、「不明」と入力する。ATCvet コードについての詳しい情報は、以下のウェブサイトから入手できる。

<http://www.whocc.no/atcvet>.

提出に關する注記：ATCVET コード (WHO のリスト)

#### B. 2. 1. 4 企業又は製造販売業者等

(略)

#### B. 2. 1. 5 製造販売業者等の評価

使用者に対する説明：必要な地域においては、階層システムに基づいた動物用医薬品の使用と有害事象の関係に関する製造販売業者等の評価。第三国への有害事象報告としては、それを受けた規制当局にとって、元々の製造販売業者等によって行われた評価で十分である。

提出に関する注記：文字列

#### B. 2. 1. 6 規制当局の評価

使用者に対する説明：動物用医薬品の使用と有害事象との関係についての評価。それぞれの動物用医薬品が評価され、地域で定義されている分類区分に当てはめる。

##### B. 2. 1. 6. 1 規制当局の評価の用語

提出に関する注記：管理されたリストの「規制当局の評価」の区分から選択する。

##### B. 2. 1. 6. 1. 1 評価に関する説明

提出に関する注記：文字列

#### B. 2. 1. 7 ばく露経路

(略)

#### B. 2. 1. 5 製造販売業者等の評価

使用者に対する説明：必要な地域においては、階層システムに基づいた動物用医薬品の使用と有害事象の関係に関する製造販売業者等の評価。第三国への有害事象報告としては、それを受けた規制当局にとって、元々の製造販売業者等によって行われた評価で十分である。

提出に関する注記：文字列 AND/OR コード

#### B. 2. 1. 6 規制当局の評価

使用者に対する説明：動物用医薬品の使用と有害事象との関係についての評価。それぞれの動物用医薬品が評価され、地域で定義されている分類区分に当てはめる。

提出に関する注記：管理されたリストの「規制当局の評価」の区分から選択する。

##### B. 2. 1. 6. 1 評価に関する説明

提出に関する注記：文字列

(追加)

#### B. 2. 1. 7 暴露経路

使用者に対する説明：任意。有害事象に關与する動物用医薬品の**ばく露**/投与の経路。動物用医薬品に複数の**ばく露**経路がある場合、B.2.1.7、及びサブフィールドを繰り返して使用する。製造販売業者等は、リストから動物用医薬品の**ばく露**（投与）経路を選択する。

提出に関する注記：管理されたリストの「**ばく露**経路」の区分から選択する。

B.2.1.7.1  
(略)

B.2.1.7.1.1 投与量の数値（分子）

提出に関する注記：数値：VICH GL35 に規定されるデータタイプに従う。

B.2.1.7.1.1.1  
(略)

B.2.1.7.1.2 投与量の数値（分母）

提出に関する注記：数値：VICH GL35 に規定されるデータタイプに従う。

B.2.1.7.1.2.1～B.2.1.7.1.3 (略)

B.2.1.7.1.3.2 初回**ばく露**日

使用者に対する説明：任意。有害事象に關与する動物用医薬品の**曝露**/投与の経路。動物用医薬品に複数の**曝露**経路がある場合、B.2.1.7、及びサブフィールドを繰り返して使用する。製造販売業者等は、リストから動物用医薬品の**曝露**（投与）経路を選択する。

提出に関する注記：管理されたリストの「**曝露**経路」の区分から選択する。

B.2.1.7.1  
(略)

B.2.1.7.1.1 投与量の数値（分子）

提出に関する注記：数値

B.2.1.7.1.1.1  
(略)

B.2.1.7.1.2 投与量の数値（分母）

提出に関する注記：数値

B.2.1.7.1.2.1～B.2.1.7.1.3 (略)

B.2.1.7.1.3.2 初回**曝露**日

使用者に対する説明：任意。有害事象に關与する動物用医薬品の（おおよその）初回**ばく露**日/投与日。

提出に關する注記：データ形式：VICH GL35 に規定されるデータタイプに従う。

#### B. 2. 1. 7. 1. 3. 3 最終**ばく露**日

使用者に対する説明：任意。有害事象に關与する動物用医薬品の（おおよその）最終**ばく露**日/投与日。

提出に關する注記：データ形式：VICH GL35 に規定されるデータタイプに従う。

### B. 2. 2 有効成分

使用者に対する説明：B. 2. 1. 2 で承認識別子を記載している限り、症例に關わる全ての生物学的製剤に關して、有効成分のフィールド（B. 2. 2. 1）及び濃度のフィールド（B. 2. 2. 1. 1 及び B. 2. 2. 1. 1. 1）への入力は求められない。

ユーザーが投与前に動物用医薬品の物理的性質を変更した場合（例：動物用医薬品を混合または希釈した場合）、B. 2. 2. 1 のフィールドに販売時の動物用医薬品の特性を記入する。さらに、B. 2. 1. 7. 1 の投与あたりの投与量のフィールドは無視し、実際に投与した用量を B. 3. 1 の記述欄で明確に説明する。

#### B. 2. 2. 1 有効成分（略）

使用者に対する説明：任意。有害事象に關与する動物用医薬品の（おおよその）初回**曝露**日/投与日。

提出に關する注記：データ形式：日、月、年

#### B. 2. 1. 7. 1. 3. 3 最終**曝露**日

使用者に対する説明：任意。有害事象に關与する動物用医薬品の（おおよその）最終**曝露**日/投与日。

提出に關する注記：データ形式：日、月、年

### B. 2. 2 有効成分

使用者に対する説明：B. 2. 1. 2 で承認識別子を記載している限り、症例に關わるすべての生物学的製剤に關して、有効成分のフィールド（B. 2. 2. 1）及び濃度のフィールド（B. 2. 2. 1. 1 及び B. 2. 2. 1. 1. 1）への入力は求められない。

ユーザーが投与前に動物用医薬品の物理的性質を変更した場合（例：動物用医薬品を混合または希釈した場合）、B. 2. 2. 1 のフィールドに販売時の動物用医薬品の特性を記入する。さらに、B. 2. 1. 7. 1 の投与あたりの投与量のフィールドは無視し、実際に投与した用量を B. 3. 1 の記述欄で明確に説明する。

#### B. 2. 2. 1 有効成分（略）

#### B. 2. 2. 1. 1 濃度の数値（分子）

提出に関する注記：数値：VICH GL35 に規定されるデータタイプに従う。

##### B. 2. 2. 1. 1. 1 濃度の数値の単位（分子）

使用者に対する説明：濃度が判明している場合は必須。

提出に関する注記：管理されたリストの「測定単位」の区分（全ての時間の単位は除く）から選択する。

#### B. 2. 2. 1. 2 濃度の数値（分母）

提出に関する注記：数値：VICH GL35 に規定されるデータタイプに従う。

##### B. 2. 2. 1. 2. 1 濃度の数値の単位（分母）

使用者に対する説明：濃度が判明している場合は必須。

提出に関する注記：管理されたリストの「測定単位（全ての時間の単位は除く）」または「提示単位」の区分から選択する。

#### B. 2. 2. 1. 3 有効成分コード

提出に関する注記：今後開発されるリストから選択する。これらのコードが使用できるかどうかは、規制当局による包括的な動物用医薬品の辞書の開発次第である。

#### B. 2. 2. 1. 1 濃度の数値（分子）

提出に関する注記：数値

##### B. 2. 2. 1. 1. 1 濃度の数値の単位（分子）

使用者に対する説明：濃度が判明している場合は必須。

提出に関する注記：管理されたリストの「測定単位」の区分（すべての時間の単位は除く）から選択する。

#### B. 2. 2. 1. 2 濃度の数値（分母）

提出に関する注記：数値

##### B. 2. 2. 1. 2. 1 濃度の数値の単位（分母）

使用者に対する説明：濃度が判明している場合は必須。

提出に関する注記：管理されたリストの「測定単位」の区分（すべての時間の単位は除く）から選択する。

#### B. 2. 2. 1. 3 有効成分コード

提出に関する注記：開発されるリストから選択する。これらのコードが使用できるかどうかは、規制当局による包括的な動物用医薬品の辞書の開発次第である。

B. 2. 2. 2 剤形 (略)

B. 2. 3 ロット番号  
(略)

B. 2. 3. 1 使用期限

使用者に対する説明：任意。

提出に関する注記：データ形式：VICH GL35に規定されるデータタイプに従う。

B. 2. 4 動物用医薬品投与者  
(略)

B. 2. 5 ラベルに準拠した使用法

使用者に対する説明：任意。動物用医薬品がラベルに従って使用されたかどうかの情報。

提出に関する注記：「はい」、「いいえ」、「不明」(ブーリアン/「不明」は、ヌルフレーバー) のリストから選択する。

B. 2. 5. 1 適応外使用の説明

使用者に対する説明：任意。B. 2. 5で「いいえ」を選択した場合、使用者は9つの適応外使用に関する質問(B. 2. 5. 1. 1からB. 2. 5. 1. 9)に答える。

提出に関する注記：回答の選択肢は、「はい」(ブーリアン)又は「情報なし」(ヌルフレーバー)。

B. 2. 2. 2 剤形 (略)

B. 2. 3 ロット番号  
(略)

B. 2. 3. 1 使用期限

使用者に対する説明：任意。

提出に関する注記：データ形式：日、月、年

B. 2. 4 動物用医薬品投与者  
(略)

B. 2. 5 ラベルに準拠した使用法

使用者に対する説明：任意。動物用医薬品がラベルに従って使用されたかどうかの情報。

提出に関する注記：「はい」、「いいえ」、「不明」のリストから選択する。

B. 2. 5. 1 適応外使用の説明

使用者に対する説明：任意。動物用医薬品がラベルに従って使用されなかった理由の説明。B. 2. 5で「いいえ」を選択した場合のみ記入する。

提出に関する注記：管理されたリストの「適応外使用のコード化システム」の区分から選択する。

### B.3 有害事象のデータ

#### B.3.1～B.3.2 (略)

#### B.3.3 有害事象の発現日

使用者に対する説明：必須。(おおよその)有害事象の発現日。

提出に関する注記：データ形式：VICH GL35に規定されるデータタイプに従う。

#### B.3.4 動物用医薬品へのばく露から有害事象の発現までの期間

使用者に対する説明：任意。この期間は、B.2.1.7.1.2.2のばく露日からB.3.3の有害事象の発現日との差とする。このフィールドは、動物用医薬品と有害事象の発現との間に明らかな時間的關係がある場合に使用される。通常、このフィールドは、単一の動物用医薬品の症例、または複数の動物用医薬品が同時に与えられた場合に使用する。明確な時間的描写の確認が困難または容易にコード化できない場合、特に、複数の動物用医薬品が関与している場合、または単一/複数の動物用医薬品でさらに説明が必要な症例の場合、記述欄で時間的關係をできるだけ詳しく説明するべきである。

提出に関する注記：管理されたリストの「ばく露と発現時間」の区分から選択する。

#### B.3.5 有害事象の持続時間

(略)

### B.3 有害事象のデータ

#### B.3.1～B.3.2 (略)

#### B.3.3 有害事象の発現日

使用者に対する説明：必須。(おおよその)有害事象の発現日。

提出に関する注記：データ形式：日、月、年

#### B.3.4 動物用医薬品への曝露から有害事象の発現までの期間

使用者に対する説明：任意。この期間は、B.2.1.7.1.2.2の曝露日からB.3.3の有害事象の発現日との差とする。このフィールドは、動物用医薬品と有害事象の発現との間に明らかな時間的關係がある場合に使用される。通常、このフィールドは、単一の動物用医薬品の症例、または複数の動物用医薬品が同時に与えられた場合に使用する。明確な時間的描写の確認が困難または容易にコード化できない場合、特に、複数の動物用医薬品が関与している場合、または単一/複数の動物用医薬品でさらに説明が必要な症例の場合、記述欄で時間的關係をできるだけ詳しく説明するべきである。

提出に関する注記：管理されたリストの「曝露と発現時間」の区分から選択する。

#### B.3.5 有害事象の持続時間

(略)

#### B. 3. 5. 1 持続時間

使用者に対する説明：任意。

提出に関する注記：数値：VICH GL35 に規定されるデータタイプに従う。

##### B. 3. 5. 1. 1 (略)

#### B. 3. 6 重篤な有害事象

使用者に対する説明：必須。製造販売業者等が（はい/いいえ）を入力する。

提出に関する注記：「はい」、「いいえ」(ブーリアン) のリストから選択する。

#### B. 3. 7 有害事象の治療

使用者に対する説明：任意。有害事象の治療が行われた場合、治療の詳細は有害事象の記述欄 (B. 3. 1) で説明する。

提出に関する注記：「はい」、「いいえ」、「不明」(ブーリアン/「不明」は、ヌルフレーバー) のリストから選択する。

#### B. 3. 8 現在までの予後

(略)

#### B. 3. 9 当該動物用医薬品へのばく露歴

#### B. 3. 5. 1 持続時間

使用者に対する説明：任意。

提出に関する注記：整数。

##### B. 3. 5. 1. 1 (略)

#### B. 3. 6 重篤な有害事象

使用者に対する説明：必須。製造販売業者等が（はい/いいえ）を入力する。

提出に関する注記：「はい」、「いいえ」のリストから選択する。

#### B. 3. 7 有害事象の治療

使用者に対する説明：任意。有害事象の治療が行われた場合、治療の詳細は有害事象の記述欄 (B. 3. 1) で説明する。

提出に関する注記：「はい」、「いいえ」、「不明」のリストから選択する。

#### B. 3. 8 現在までの予後

(略)

#### B. 3. 9 当該動物用医薬品への曝露歴

使用者に対する説明：任意。このフィールドは、初回**ばく露**日 (B. 2. 1. 7. 1. 2. 2) 及び最終**ばく露**日 (B. 2. 1. 7. 1. 2. 3) で記載した日以外の**ばく露**にのみ使用する。当該動物用医薬品の投与以前に**ばく露**がある場合、「はい」を選択し、以前の**ばく露**日を有害事象の記述欄 (B. 3. 1) に記入する。以前に**ばく露**がない場合、「いいえ」を選択する。報告者から情報がない場合、「不明」を選択する。

提出に関する注記：「はい」、「いいえ」、「不明」(ブーリアン/「不明」は、ヌルフレーバー) のリストから選択する。

#### B. 3. 10 当該動物用医薬品での有害事象歴

使用者に対する説明：任意。このフィールドは、B. 3. 9 で記載した以前の**ばく露**歴で発生した臨床徴候についてのみ言及する。以前の当該動物用医薬品への**ばく露**から起こる有害事象がある場合、「はい」を選択し、当該動物用医薬品での有害事象がない場合、「いいえ」を選択する。「はい」を選択した場合、その臨床徴候について有害事象の記述欄 (B. 3. 1) に詳述する。報告者から情報がない場合、「不明」を選択する。

提出に関する注記：「はい」、「いいえ」、「不明」(ブーリアン/「不明」は、ヌルフレーバー) のリストから選択する。

#### B. 4 中止 - 再投与情報 (略)

##### B. 4. 1 当該動物用医薬品中止後、有害事象は弱まったか

使用者に対する説明：任意。このフィールドは、初回**曝露**日 (B. 2. 1. 7. 1. 2. 2) 及び最終**曝露**日 (B. 2. 1. 7. 1. 2. 3) で記載した日以外の**曝露**にのみ使用する。当該動物用医薬品の投与以前に**曝露**がある場合、「はい」を選択し、以前の**曝露**日を有害事象の記述欄 (B. 3. 1) に記入する。以前に**曝露**がない場合、「いいえ」を選択する。報告者から情報がない場合、「不明」を選択する。

提出に関する注記：「はい」、「いいえ」、「不明」のリストから選択する。

#### B. 3. 10 当該動物用医薬品での有害事象歴

使用者に対する説明：任意。このフィールドは、B. 3. 9 で記載した以前の**曝露**歴で発生した臨床徴候についてのみ言及する。以前の当該動物用医薬品への**曝露**から起こる有害事象がある場合、「はい」を選択し、当該動物用医薬品での有害事象がない場合、「いいえ」を選択する。「はい」を選択した場合、その臨床徴候について有害事象の記述欄 (B. 3. 1) に詳述する。報告者から情報がない場合、「不明」を選択する。

提出に関する注記：「はい」、「いいえ」、「不明」のリストから選択する。

#### B. 4 中止 - 再投与情報 (略)

##### B. 4. 1 当該動物用医薬品中止後、有害事象は弱まったか

使用者に対する説明：任意。当該動物用医薬品中止後、有害事象が消失または軽減したかどうかをリストから選択する。中止とは、動物の治療計画からの動物用医薬品の除去、休薬、または中断を意味する。中止には、大幅な投与量の低減も含まれる。報告者から情報がない場合、「不明」を選択する。

提出に関する注記：「はい」、「いいえ」、「非該当」、「不明」(ブーリアン/「非該当」及び「不明」は、ヌルフレーバー) のリストから選択する。

B. 4.2 当該動物用医薬品再投与後、有害事象は再度発現したか  
使用者に対する説明：任意。再投与後、有害事象が再度発現したかどうかをリストから選択する。

再投与とは、能動的な投与中止後の動物用医薬品の再導入を意味する。再投与には、臨床徴候を改善させた過去の投与量の低減の後の大幅な投与量の増加も含まれる。報告者から情報がない場合、「不明」を選択する。

提出に関する注記：「はい」、「いいえ」、「非該当」、「不明」(ブーリアン/「非該当」及び「不明」は、ヌルフレーバー) のリストから選択する。

使用者に対する説明：任意。当該動物用医薬品中止後、有害事象が消失または軽減したかどうかをリストから選択する。中止とは、動物の治療計画からの動物用医薬品の除去、休薬、または中断を意味する。中止には、大幅な投与量の低減も含まれる。報告者から情報がない場合、「不明」を選択する。

提出に関する注記：「はい」、「いいえ」、「非該当」、「不明」のリストから選択する。

B. 4.2 当該動物用医薬品再投与後、有害事象は再度発現したか  
使用者に対する説明：任意。再投与後、有害事象が再度発現したかどうかをリストから選択する。

再投与とは、能動的な投与中止後の動物用医薬品の再導入を意味する。再投与には、臨床徴候を改善させた過去の投与量の低減の後の大幅な投与量の増加も含まれる。報告者から情報がない場合、「不明」を選択する。

提出に関する注記：「はい」、「いいえ」、「非該当」、「不明」のリストから選択する。

B. 5～B. 7 (略)

付記 1

ヒトの有害事象報告提出のためのユーザーガイドライン

動物用医薬品のヒトへのばく露に関する有害事象報告について記入する際、以下のユーザーガイドラインが考慮されるべきである：

A. 3. 1	第一報告者	「担当医師」に関する情報を入力する
A. 3. 2	その他の報告者	動物用医薬品に <u>ばく露</u> されたヒトに関する情報を入力する
B. 1	動物のデータ	動物用医薬品に <u>ばく露</u> されたヒトについて
B. 1. 3	動物種	「ヒト」を選択する
B. 1. 4	品種	ヒトには該当しない
B. 2. 1. 7	<u>ばく露</u> 経路	<u>ばく露</u> の経路を示す
B. 2. 1. 7. 1	投与あたりの用量	<u>ばく露</u> したヒトへの投与量を示す
B. 2. 1. 7. 1. 2. 3	最終 <u>ばく露</u> 日	殆どの報告にはデータの記入はないであろう
B. 2. 5. 1	適応外使用の説明	該当しない
B. 5. 1	担当獣医師の評価	担当医師の評価

B. 5～B. 7 (略)

付記 1

ヒトの有害事象報告提出のためのユーザーガイドライン

動物用医薬品のヒトへの曝露に関する有害事象報告について記入する際、以下のユーザーガイドラインが考慮されるべきである：

A. 3. 1	第一報告者	「担当医師」に関する情報を入力する
A. 3. 2	その他の報告者	動物用医薬品に <u>曝露</u> されたヒトに関する情報を入力する
B. 1	動物のデータ	動物用医薬品に <u>曝露</u> されたヒトについて
B. 1. 3	動物種	「ヒト」を選択する
B. 1. 4	品種	ヒトには該当しない
B. 2. 1. 7	<u>曝露</u> 経路	<u>曝露</u> の経路を示す
B. 2. 1. 7. 1	投与あたりの用量	<u>曝露</u> したヒトへの投与量を示す
B. 2. 1. 7. 1. 2. 3	最終 <u>曝露</u> 日	殆どの報告にはデータの記入はないであろう
B. 2. 5. 1	適応外使用の説明	該当しない
B. 5. 1	担当獣医師の評価	担当医師の評価

(以下略)

(以下略)