

動物用医薬品の休薬期間設定の考え方 (参考)

休薬期間設定の流れ

1. 残留試験の実施
2. 規制値案の作成
 - ① 許容一日摂取量（ADI）の推定
 - ② 休薬期間案の設定
 - ③ 残留基準値（MRL）案の推定
3. 暴露評価による規制値案の妥当性確認
 - ① 理論最大一日摂取量（TMDI）の推定
 - ② $TMDI \leq ADI \times 0.8$ の確認
 - ③ $TMDI > ADI \times 0.8$ の場合には、
 - i. 推定一日摂取量（EDI）の推定
 - ii. $EDI \leq ADI \times 0.8$ の確認
4. 休薬期間の妥当性の確認

1. 残留試験の実施

- ・ GLP省令及び「動物用医薬品のための残留試験法 ガイドライン」(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号動物医薬品検査所長通知) 別添2の14) に従って実施。



ガイドラインと相違点がある場合には、理由や妥当性について適切な説明が必要。

2.① 許容一日摂取量（ADI）の推定

食品安全委員会でADIが設定されていない場合、以下に留意してADIを推定する。

- ・ 遺伝毒性物質ではないこと。
- ・ 各種毒性試験成績からの無毒性量（NOAEL）の推定
- ・ 許容一日摂取量（ADI）

$$= \text{一番低いNOAEL} \div \text{安全係数}$$

- ・ 毒性学的ADI、微生物学的ADI、薬理学的ADIのうち一番低い値をADIとして採用する。
- ・ JECFA等の国際機関や諸外国において設定されたADIがあれば参考とする。

注：ADIの推定に当たっては、食品安全委員会の動物用医薬品の評価書におけるADIの設定方法を参考にする。

2.② 休薬期間案の設定（1）

食品衛生法に基づく残留基準値（MRL）*が設定されておらず、Codexや諸外国においても参照できるMRLが設定されていない場合、又は申請製剤の承認に当たって設定されているMRLの見直しを希望する場合は、まず、残留試験の結果及び申請製剤で想定される使用実態から、以下の点に留意した上で、MRL案推定に先立って現実的な仮の休薬期間案を設定する。

- 統計回帰分析から設定する場合、最終採材時点より長い休薬期間は原則不可
- 実測値の3SDから設定する場合、原則として採材時点の中から選択して設定
- 乳は搾乳間隔に合わせ、12時間単位で設定

* ポジティブリスト制度導入時に暫定的に設定された基準ではない正式なMRL

2. ② 休薬期間案の設定（2）

食品衛生法に基づくMRL*が設定されている場合や、CodexのMRL等の参照できるMRLがある場合は、そのMRLに対して以下の方法で休薬期間を設定

（①が不可の場合は②による）

①統計回帰分析による推定法（所長通知の 別添 2 の14-8）

②対数変換した実測値の「平均値+3SD」を真数に戻したものが、MRL以下となる採材時点

* ポジティブリスト制度導入時に暫定的に設定された基準ではない正式なMRL

2.③ 残留基準値（MRL）案の推定

「2. ② 休薬期間案の設定（1）」により仮の休薬期間案を設定した場合、残留試験成績からMRL案を推定する。

（①が不可の場合は②による）

①統計回帰分析による推定法（所長通知の別添2の14-8）

②対数変換した実測値の「平均値+3SD」を真数に戻したものの（休薬期間時点の実測値を使用）

3.① 理論最大一日摂取量（TMDI）の推定

$$\text{TMDI} = \sum_i x_i m_i$$

x : 食品ごとの一日当たりの平均摂取量 m : その食品のMRL

その成分が残留する可能性のある全ての食品（申請する対象動物に加えてMRLが既設定の食品全て）からの一日最大摂取量の合計

= 理論最大一日摂取量（TMDI）

3.② 暴露評価 (1)

- 国民全体（1歳以上）、幼小児（1～6歳）、妊婦、高齢者（65歳以上）ごとにTMDIを算出し、ADIの80%以下であることを確認する。

$$TMDI \leq ADI \times 0.8$$



MRL案及び休薬期間案の妥当性が確認

3.③ 暴露評価 (2)

TMDI $>$ ADI $\times 0.8$ の場合には、

(1) 推定一日摂取量 (EDI) の推定

EDIはTMDIと同じ要領で、MRLの代わりに残留試験成績の中央値（又は平均値）を用いて計算した数値

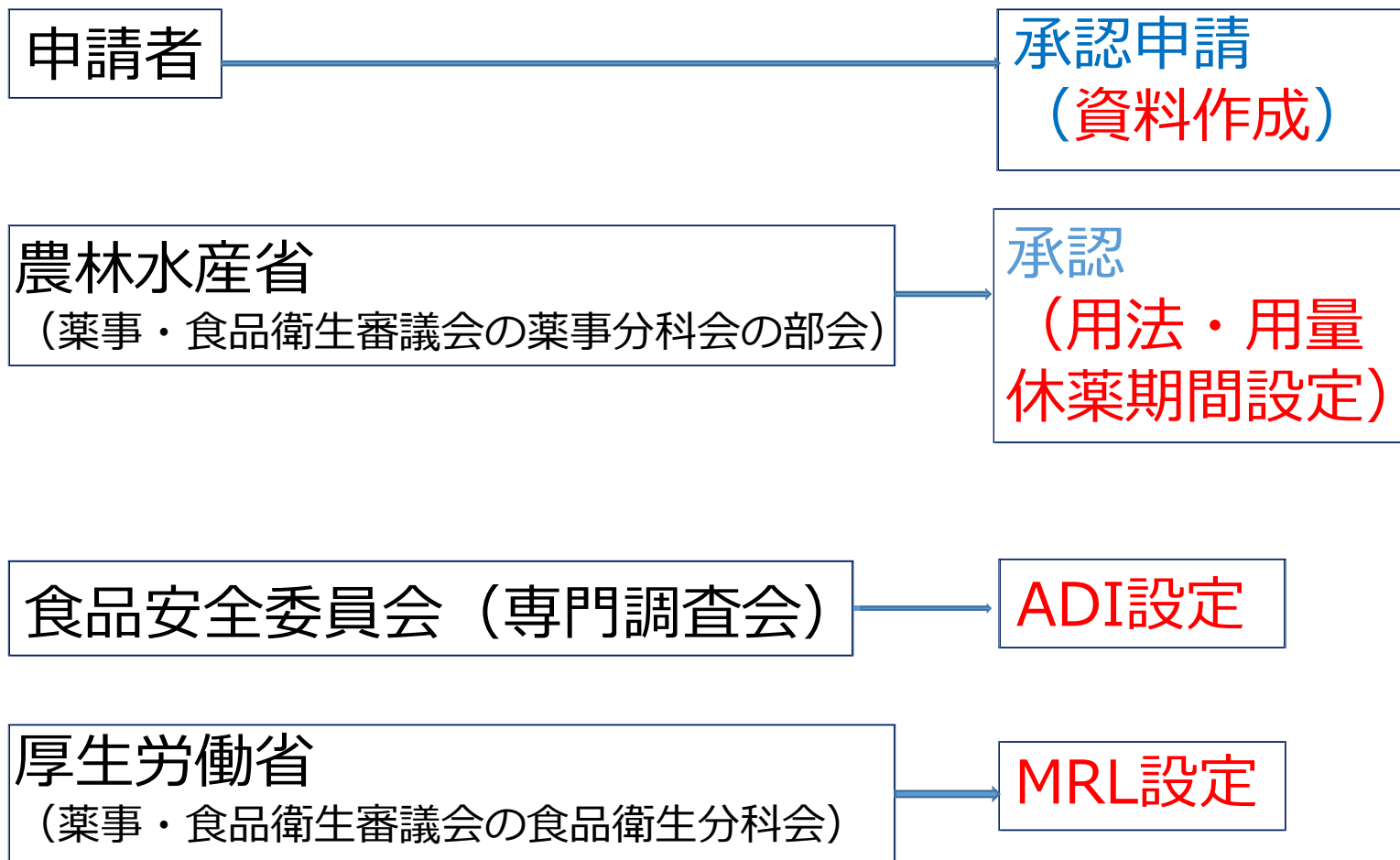
(2) EDI $\leq$ ADI $\times 0.8$ の確認

国民全体（1歳以上）、幼小児（1～6歳）、妊婦、高齢者（65歳以上）ごとにEDIを算出し、ADIの80%以下であることを確認する。

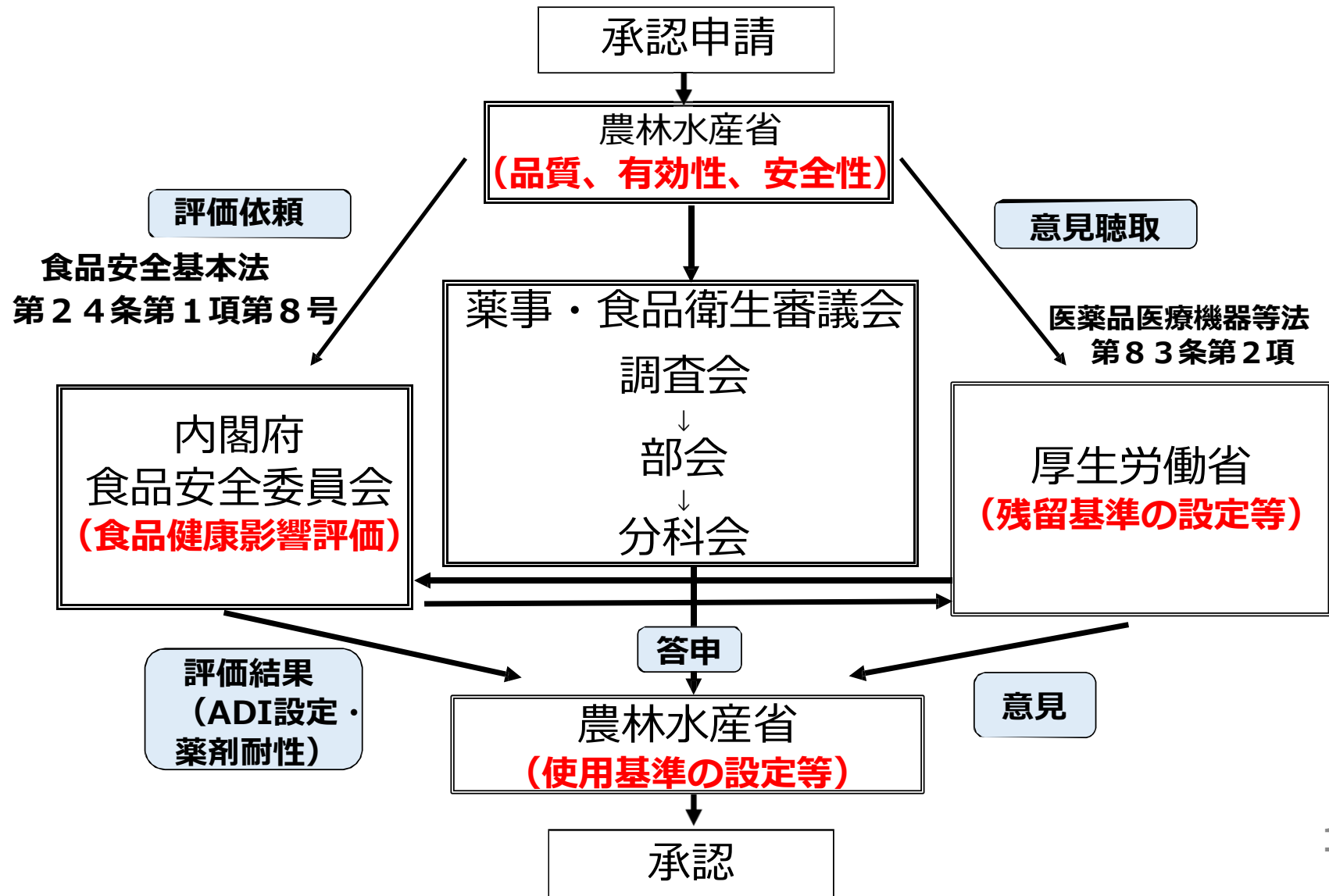


MRL案及び休薬期間案の妥当性が確認

参考1 ADI・MRL・休薬期間の設定（役割）



参考2 承認までの流れ



参考3 動物用医薬品承認申請書・添付資料の構成

名称・資料番号	内容
承認申請書	
添付資料概要	・添付資料の内容のまとめ ・承認申請事項の設定根拠 (用法・用量、効能・効果、使用上の注意、休薬期間)
1	起源又は開発の経緯
2	物理的・化学的試験
3	製造方法
5	安定性試験
6－8	毒性試験
9	安全性に関する試験
10－11	薬理試験
12	吸収等試験
14	臨床試験
15	残留性に関する試験