

単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正について

（平成5年8月10日 薬新薬第88号
各都道府県衛生主管部（局）長あて 厚生省薬務局新医薬品課長，審査課長通知）

医薬品の製造（輸入）承認申請に際し添付すべき資料のうち、毒性に関する資料については、平成元年9月11日薬審1第24号厚生省薬務局審査第一課長・審査第二課長・生物製剤課長通知別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」により取り扱ってきたところであるが、このうち単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験について別添のとおり改めたので、下記事項を御了知の上、貴管下医薬品製造（輸入販売）業者に対する周知徹底方よろしく御指導願いたい。

記

1. 改正の背景

近年、優れた新医薬品の地球適規模での研究開発の促進と患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的ハーモナイゼーション推進の必要性が指摘され、このような要請に応えるため、日・米・EC三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議(ICH)が組織され、品質、安全性及び有効性の3分野で、ハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われている。今回の単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正は、ICHにおける三極の合意事項に基づき行われるものであり、併せて表現等の整備を行うものである。

2. 改正の要点

(1) 単回投与毒性試験

ア．試験に使用する動物種は、げっ歯類1種以上、ウサギ以外の非げっ歯類1種以上の合計2種以上とすることに変更はないが、非げっ歯類については、他の試験目的で実施された試験であっても、一定の条件を満たすものについては単回投与毒性試験として認めれることとしたこと。

イ．投与経路を原則として臨床適用経路としたこと。

ウ．概略の致死量に関する注の説明について、LD₅₀を求める必要のないことをより明確にするため、表現の整備を行ったこと。

(2) 反復投与毒性試験

ア．臨床使用予想期間が6カ月を超える医薬品についての毒性試験投与期間を12カ月から6カ月に短縮したこと。

イ．特に必要と認められるものについての毒性試験投与期間を非げっ歯類を除き12カ月から6カ月に短縮するとともに、特に必要と認められるものの該当要件を整備したこと。

ウ．毒性変化が認められない用量の用語を無影響量から無毒性量に改めたこと。

(3) 経過措置

平成7年4月1日以降申請される医薬品に添付される単回及び反復投与毒性試験に関する資料は、改正後のガイドラインに基づいたものであること。ただし、平成3年10月1日から平成5年8月31日までの間に実施され、又は開始されている試験については、当分の間、原則として改正後のガイドラインに基づいた試験に代えてよい。

別添

医薬品毒性試験法ガイドライン一部改訂案

改訂対象は、平成元年9月11日薬審1第24号別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」のうち〔1〕単回投与毒性試験及び〔2〕反復投与毒性試験の部分のみであるため、同部分を以下に示す。

医薬品毒性試験法ガイドライン

〔1〕単回投与毒性試験

この試験の目的は、被験物質を哺乳動物に単回投与（注1）したときの毒性を質的量的に明らかにすることである。

1. 動物種

2種以上とする（注2）。

2. 性

少なくとも1種については雌雄について調べる。

3. 投与経路

原則として臨床適用経路とする。経口投与は原則として強制投与とし、通常、投与前一定時間動物を絶食させる。

4. 用量段階

急性の毒性徴候を把握できる適切な用量段階を設ける。なお、げっ歯類では概略の致死量（注3）を求めるに足る用量段階を、非げっ歯類では毒性徴候が明らかに観察できる用量段階を設ける。いずれも用量反応関係が認められるようにすることが望ましい。

5. 観察

毒性徴候の種類、程度、発現、推移及び可逆性を、用量と時間との関連で観察、記録する。観察時間は通常14日間とする。

観察期間中の死亡例及びげっ歯類の観察期間終了時の生存例は全例剖検する。

肉眼的に異常の認められた器官・組織については、必要に応じて病理組織学的検査を行う。

（注）

注1：24時間以内に分割投与する場合を含む。

注2：1種はげっ歯類、1種はウサギ以外の非げっ歯類の中から選ぶ。ただし、非げっ歯類については、反復投与毒性試験の予備試験などにおいて適切な用量と観察による単回又は少数回投与試験が行われている場合には、それらを非げっ歯類の単回投与毒性試験として採用してもよい。

注3：概略の致死量とは、いくつかの異なる用量で観察された動物の生死及び毒性の徴候から判断されるおおよその最小致死量を意味するものである。

〔2〕反復投与毒性試験

この試験の目的は、被験物質を哺乳動物に繰り返し投与したとき、明らかな毒性変化を惹起する用量とその変化の内容、及び毒性変化の認められない用量を求めることである。

1. 動物種

2種以上とする。うち1種はげっ歯類、1種はウサギ以外の非げっ歯類の中から選ぶ。

2. 性

原則として、雌雄の動物を同数使用する。

3. 動物数

1群当たり、げっ歯類では雌雄各10匹以上、非げっ歯類では雌雄各3匹以上とする。中間屠殺や回復性試験を予定する場合は、そのために必要な数を追加する。

4. 投与経路

原則として臨床適用経路とする。

5. 投与期間

被験物質の投与期間は、その物質の医薬品としての臨床使用予想期間に応じ、次の標準に従って選定する。

投与は、原則として週7日とする。

〔臨床使用予想期間〕

単回又は1週間以内の連続投与（注1）

1週間を超え、4週間までの連続投与

1カ月（4週間）を超える長期連続投与

臨床使用予想期間の長短にかかわらず

特に必要と認められるもの（注3）

〔毒性試験投与期間〕

1カ月

3カ月（注2）

6カ月（注2）

6カ月（注2）（注4）

6. 用量段階

少なくとも3段階の投与群を設け、被験物質の毒性像が明らかになるように、毒性変化が認められる用量と毒性変化が認められない用量（無毒性量）とを含み、かつ用量反応関係が見られるように設定することが望ましい。その他、被験物質を投与しない（溶媒投与）対照群を設け、さらに必要に応じて、無投与対照群、陽性対照群を加える。

7. 観察及び検査

次の1)～8)の観察及び検査項目について実施する。

1) 一般状態, 体重, 摂餌量, 飲水量

全試験動物について, 一般状態を毎日観察し, 定期的に体重及び摂餌量を測定する。これらの測定の頻度は, 次のようにするのが標準的である。特に必要と思われる場合には, 飲水量を測定する。

体重: 投与開始前, 投与開始後3カ月までは少なくとも毎週1回, その後4週に1回以上

摂餌量: 投与開始前投与開始後3カ月までは少なくとも毎週1回, その後4週に1回以上。ただし, 被験物質を混餌で投与する場合は, 毎週1回。なお, げっ歯類の場合, この測定は, 個別又は群ごとのいずれかによって行ってもよい。

2) 血液検査

げっ歯類では剖検(途中剖検も含む)の前に, 非げっ歯類では投与開始前と剖検の前のほか, 1カ月を超える試験では投与期間中に少ないとも1回採血して検査する。検査は, 原則として全試験動物について行うべきであるが, 実施上の理由から, 各群の一部の動物に限ることも許される。

検査は, 血液学的検査及び血液化学的検査のいずれについても, できるだけ多項目にわたって行うのが望ましい(注5)。

3) 尿検査

げっ歯類では各群ごとに一定数の動物を選び, 投与期間中1回以上, 非げっ歯類では各群の全例について, 投与開始前と投与期間中1回以上, 尿検査を行う(注6)。

4) 眼科学的検査

げっ歯類では投与期間中少なくとも1回, 各群ごとに一定数の動物を選び, 眼科学的検査を行う。また, 非げっ歯類では投与開始前及び投与期間中少なくとも1回, 各群の全例について眼科学的検査を行う(注7)。

5) その他の機能検査

必要に応じ, 心電図, 視覚, 聴覚, 腎機能などの検査を実施する。

6) 投与期間中の死亡例は, すみやかに剖検し, 器官・組織の肉眼的観察のほか, 必要に応じ, 器官重量の測定, 病理組織学的検査を行い, 死因とその時点での毒性変化の程度とを明らかにするよう試みる。

7) 投与期間中に死にかかった例は, いたずらに死を待つより殺処分を行うほうが多くの知見が得られる。まず, 十分な観察を行い, 可能であれば血液検査のための採血を行った後剖検し, 器官・組織の肉眼的観察・病理組織学的検査を行うほか, 必要に応じて器官重量を測定し, その時点での毒性変化の程度を明らかにするよう試みる。

8) 投与期間終了時又は回復試験期間終了時の生存例は, 血液検査のための採血を行った後全例剖検し, 器官・組織の肉眼的観察・器官重量の測定を行い, 非げっ歯類では全例の, げっ歯類では少なくとも最高用量群と対照群の器官・組織の病理組織学的検査を行う(注8)。また, げっ歯類の他の用量群においても肉眼的に変化の認められた器官・組織のある場合, あるいは高用量群での所見から考えて, 必要と考えられる場合には, 当該器官・組織についてその群の全例の病理組織学的検査を行う。

さらにげっ歯類においても, 全例について病理組織学的検査を行うことは, 評価の助けになる。

8. 回復性試験

毒性変化の可逆性を検討するため, いずれかの試験で回復性試験を設けることを考慮する。

(注)

注1: 1クルールの投与が1週間以内であり, かつ1週間以上の間隔で間歇投与される薬物で, しかも蓄積性の小さい場合は, 1週間以内の投与と考えてよい。

注2: 3カ月以上の反復投与毒性試験を行う場合は, それに先立ってより短期の反復投与毒性試験を行う。その期間は, 3カ月及び6カ月試験では1カ月程度が標準である。これは用量設定及び毒性の初期検査を兼ね, 主試験と合わせて被験物質の毒性像が明らかになるように図るものである。

注3: 被験物質が, 高度な体内蓄積性, 非可逆的な毒性の発現, 投与期間の長期化による著しい毒性の増強などの特性を有するもの。

注4: 非げっ歯類にあつては12カ月投与試験を考慮する。

注5: 通常よく行われている検査の項目は下記の通りであり, そのほか試験ごとに適切な項目を選定して行うべきであるが, いずれも, 国際的に広く採用されている項目と検査方法を考慮に入れて選定すべきである。

血液学的検査: 赤血球数, 白血球数, 血小板数, 血色素量, ヘマトクリット, 血液像(白血球型別百分率), その他網赤血球数, プロトロンビン時間, 活性化部分トロンボプラスチン時間, など

血液化学的検査: 血清(血漿)蛋白, アルブミン, A/C比, 蛋白分画, ブドウ糖, コレステロール, トリグリセリド, ビリルビン, 尿素窒素, クレアチニン, トランスアミナーゼ(ASAT(GOT), ALAT(GPT)), アルカリフォスファターゼ, 電解質(ナトリウム, カリウム, 塩素, カルシウム, 無機リンなど),

など

注6：検査には、次のような項目がよく取り上げられる。

尿量，pH，蛋白，糖，ケトン体，ビリルビン，潜血，沈渣，比重又は浸透圧，電解質（ナトリウム，カリウムなど）

注7：検査は肉眼的及び検眼鏡的に行い，前眼部・中間透光体・眼底のそれぞれについて実施する。

注8：重量測定及び病理組織学的検査の対象として，通常下記の器官・組織が選定されるが，肉眼的所見などからの判断によって，適宜削減又は追加する。

重量測定：心臓，肺，肝臓，脾臓，腎臓，副腎，前立腺，精巣，卵巣，脳及び下垂体については，ほとんど常に測定されている。唾液腺，胸腺，甲状腺，精嚢，子宮についても測定されることが多い。

病理組織学的検査：皮膚，乳腺，リンパ節，唾液腺，骨及び骨髄（胸骨，大腿骨），胸腺，気管，肺及び気管支，心臓，甲状腺及び上皮小体，舌，食道，胃，十二指腸，小腸，大腸，肝臓及び胆嚢，膵臓，脾臓，腎臓，副腎，膀胱，精嚢，前立腺，精巣，卵巣，子宮，膣，脳，下垂体，脊髄，眼球及びその附属器，その他肉眼的に変化が認められた器官・組織

医薬品毒性試験法ガイドライン

現 行	改 正 後
<p>本ガイドラインは、医薬品の承認申請等の目的で実施される安全性に関する試験について、標準的な実施方法を示し、医薬品の安全性の適正な評価に資することを目的とする。</p> <p>しかし、本来、すべての医薬品について一律の試験方法を定めることは合理的ではなくまた、試験の進展に応じて新たな試験を追加する必要が起ることも少なくない。したがって、得られた所見が臨床上の安全性評価に資することができるものである限り、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものではない。</p> <p>〔1〕単回投与毒性試験 この試験の目的は、被験物質を1回投与したときの毒性を質的量的に明らかにすることである。</p> <p>1. 動物種 2種以上とする。うち1種はげっ歯類、1種はウサギ以外の非げっ歯類の中から選ぶ。</p> <p>2. 性 少なくとも1種については雌雄について調べる。</p> <p>3. 動物数 1群当たり、げっ歯類では5匹以上、非げっ歯類では2匹以上とする。</p> <p>4. 投与経路 経口及び非経口経路とし、原則として臨床適用経路を含むこととする。経口投与は原則として強制投与とし、通常、投与前一定時間動物を絶食させる。なお、臨床適用経路が静脈内投与に限られるものについては、その経路のみで実施してもよい。また、非げっ歯類については、臨床適用経路のみで実施してもよい。</p> <p>5. 用量段階 毒性の全容を把握できる適切な用量段階を設ける。なお、げっ歯類では概略の致死量（注）を求めるに足る用量段階を、非げっ歯類では毒性徴候が明らかに観察できる用量段階を設ける。いずれも用量反応関係が認められるようにすることが望ましい。</p> <p>6. 投与回数 1回とする。</p> <p>7. 観察 毒性徴候の種類、程度、発現、推移及び可逆性を、用量と時間の関連で観察、記録する。 観察期間は通常14日間とする。 観察期間中の死亡例、及びげっ歯類の観察期間終了時の生存例は全例剖検する。 肉眼的に異常の認められた器官・組織については、必要に応じて病理組織学的検査を行う。 （注）概略の致死量とは、いくつかの異なる用量で観察された死亡の発現率から推定されるものであり、従来行われてきたような多数の動物を用いる計算法は必要としない、との意味である。</p>	<p>現行通り</p> <p>〔1〕単回投与毒性試験 この試験の目的は、被験物質を哺乳動物に単回投与（注1）したときの毒性を質的量的に明らかにすることである。</p> <p>1. 動物種 2種以上とする（注2）</p> <p>2. 性 現行通り （削除）</p> <p>3. 投与経路 原則として臨床適用経路とする。経口投与は原則として強制投与とし、通常、投与前一定時間動物を絶食させる。</p> <p>4. 用量段階 急性の毒性徴候を把握できる適切な用量段階を設ける。なお、げっ歯類では概略の致死量（注3）を求めるに足る用量段階を、非げっ歯類では毒性徴候が明らかに観察できる用量段階を設ける。いずれも用量反応関係が認められるようにすることが望ましい。 （削除）</p> <p>5. 観察 毒性徴候の種類、程度、発現、推移及び可逆性を、用量と時間の関連で観察、記録する。 観察期間は通常14日間とする。 観察期間中の死亡例及びげっ歯類の観察期間終了時の生存例は全例剖検する。 肉眼的に異常の認められた器官・組織については、必要に応じて病理組織学的検査を行う。 （注） 注1：24時間以内に分割投与する場合を含む。 注2：1種はげっ歯類、1種はウサギ以外の非げっ歯類の中から選ぶ。ただし、非げっ歯類について</p>

現 行	改 正 後																				
<p>〔反復投与毒性試験〕</p> <p>この試験の目的は、被験物質を繰り返し投与したとき、明らかな毒性変化を惹起する用量とその変化の内容、及び毒性変化の認められない用量を求めるものである。</p> <p>1. 動物種</p> <p>2種以上とする。うち1種はげっ歯類、1種はウサギ以外の非げっ歯類の中から選ぶ。</p> <p>2. 性</p> <p>原則として、雌雄の動物を同数使用する。</p> <p>3. 動物数</p> <p>1群当たり、げっ歯類では雌雄各10匹以上、非げっ歯類では雌雄各3匹以上とする。中間屠殺や回復性試験を予定する場合は、そのために必要な数を追加する。</p> <p>4. 投与経路</p> <p>原則として、臨床適用経路とする。</p> <p>5. 投与期間</p> <p>被験物質の投与期間は、その物質の医薬品としての臨床使用予想期間に応じ、次の標準に従って選定する。</p> <p>投与は、原則として週7日とする。</p> <table border="1" data-bbox="217 1245 772 1547"> <thead> <tr> <th>臨床使用予想期間</th> <th>毒性試験投与期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>単回又は1週間以内の連続投与 (注1)</td> <td>1カ月</td> </tr> <tr> <td>1週間を超え、4週間までの連続投与</td> <td>3カ月 (注2)</td> </tr> <tr> <td>1カ月(4週間)を超え、6カ月までの連続投与</td> <td>6カ月 (注2)</td> </tr> <tr> <td>6カ月を超える長期連続投与、又は特に必要と認められるもの(注3)</td> <td>12カ月 (注2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>6. 用量段階</p> <p>少なくとも3段階の投与群を設け、被験物質の毒性の全容が明らかになるように、何らかの毒性が認められる用量と毒性変化が認められない用量(無影響量)とを含み、かつ用量反応関係が見られるように設定することが望ましい。その他、被験物質を投与しない(溶媒投与)対照群を設け、さらに必要に応じて、無投与対照群、陽性対照群を加える。</p> <p>7. 観察及び検査</p> <p>次の1)~8)の観察及び検査項目について実施する。</p> <p>1)一般状態、体重、摂餌量、飲水量全試験動物について、一般状態を毎日観察し、定期的に体重及</p>	臨床使用予想期間	毒性試験投与期間	単回又は1週間以内の連続投与 (注1)	1カ月	1週間を超え、4週間までの連続投与	3カ月 (注2)	1カ月(4週間)を超え、6カ月までの連続投与	6カ月 (注2)	6カ月を超える長期連続投与、又は特に必要と認められるもの(注3)	12カ月 (注2)	<p>は、反復投与毒性試験の予備試験などにおいて適切な用量と観察による単回又は少数回投与試験が行われている場合には、それらを非げっ歯類の単回投与毒性試験として採用してもよい。</p> <p>注3：概略の致死量とは、いくつかの異なる用量で観察された動物の生死及び毒性の徴候から判断されるおおよその最小致死量を意味するものである。</p> <p>〔反復投与毒性試験〕</p> <p>この試験の目的は、被験物質を哺乳動物に繰り返し投与したとき、明らかな毒性変化を惹起する用量とその変化の内容、及び毒性変化の認められない用量を求めるものである。</p> <p>1. ~ 4 現行通り</p> <p>5. 投与期間</p> <p>被験物質の投与期間は、その物質の医薬品としての臨床使用予想期間に応じ、次の標準に従って選定する。</p> <p>投与は、原則として週7日とする。</p> <table border="1" data-bbox="821 1245 1377 1547"> <thead> <tr> <th>臨床使用予想期間</th> <th>毒性試験投与期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>単回又は1週間以内の連続投与 (注1)</td> <td>1カ月</td> </tr> <tr> <td>1週間を超え、4週間までの連続投与</td> <td>3カ月 (注2)</td> </tr> <tr> <td>1カ月(4週間)を超える長期連続投与</td> <td>6カ月 (注2)</td> </tr> <tr> <td>臨床使用予想期間の長短にかかわらず特に必要と認められるもの(注3)</td> <td>6カ月 (注2)(注4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>6. 用量段階</p> <p>少なくとも3段階の投与群を設け、被験物質の毒性像が明らかになるように、毒性変化が認められる用量と毒性変化が認められない用量(無毒性量)とを含み、かつ用量反応関係が見られるように設定することが望ましい。その他、被験物質を投与しない(溶媒投与)対照群を設け、さらに必要に応じて、無投与対照群、陽性対照群を加える。</p> <p>7. 観察及び検査</p> <p>次の1)~8)の観察及び検査項目について実施する。</p> <p>1)一般状態、体重、摂餌量、飲水量全試験動物について、一般状態を毎日観察し、定期的に体重及</p>	臨床使用予想期間	毒性試験投与期間	単回又は1週間以内の連続投与 (注1)	1カ月	1週間を超え、4週間までの連続投与	3カ月 (注2)	1カ月(4週間)を超える長期連続投与	6カ月 (注2)	臨床使用予想期間の長短にかかわらず特に必要と認められるもの(注3)	6カ月 (注2)(注4)
臨床使用予想期間	毒性試験投与期間																				
単回又は1週間以内の連続投与 (注1)	1カ月																				
1週間を超え、4週間までの連続投与	3カ月 (注2)																				
1カ月(4週間)を超え、6カ月までの連続投与	6カ月 (注2)																				
6カ月を超える長期連続投与、又は特に必要と認められるもの(注3)	12カ月 (注2)																				
臨床使用予想期間	毒性試験投与期間																				
単回又は1週間以内の連続投与 (注1)	1カ月																				
1週間を超え、4週間までの連続投与	3カ月 (注2)																				
1カ月(4週間)を超える長期連続投与	6カ月 (注2)																				
臨床使用予想期間の長短にかかわらず特に必要と認められるもの(注3)	6カ月 (注2)(注4)																				

現 行	改 正 後
<p>び摂餌量を測定する。これらの測定の頻度は、次のようにするのが標準的である。特に必要と思われる場合には、飲水量を測定する。</p> <p>体重：投与開始前，投与開始後3カ月までは少なくとも毎週1回，その後4週に1回以上</p> <p>摂餌量：投与開始前，投与開始後3カ月までは少なくとも毎週1回，その後4週に1回以上。ただし，被験物質を混餌で投与する場合は，毎週1回。なお，げっ歯類の場合，この測定は，個別又は群ごとのいずれによって行ってもよい。</p> <p>2) 血液検査 げっ歯類では剖検（中間屠殺も含む）の前に，非げっ歯類では投与開始前と剖検の前の他，1カ月を超える試験では投与期間中に少なくとも1回採血して検査する。検査は，原則として全試験動物について行うべきであるが，実施上の理由から，各群の一部の動物に限ることも許される。検査は，血液学的検査及び血液化学的検査のいずれについても，できるだけ多項目にわたって行うのが望ましい（注4）。</p> <p>3) 尿検査 げっ歯類では各群ごとに一定数の動物を選び，投与期間中1回以上，非げっ歯類では各群の全例について，投与開始前と投与期間中1回以上，尿検査を行う（注5）。</p> <p>4) 眼科学的検査 げっ歯類では投与期間中少なくとも1回，各群ごとに一定数の動物を選び，眼科学的検査を行う。また，非げっ歯類では投与開始前及び投与期間中少なくとも1回，各群の全例について眼科学的検査を行う（注6）。</p> <p>5) その他の機能検査 必要に応じ，心電図，視覚，聴覚，腎機能などの検査を実施する。</p> <p>6) 投与期間中の死亡例は，すみやかに剖検し，器官・組織の肉眼的観察のほか，必要に応じ，器官重量の測定，病理組織学的検査を行い，死因とその時点での毒性変化の程度とを明らかにするよう試みる。</p> <p>7) 投与期間中に死にかかった例は，いたずらに死を待つより殺処分を行うほうが多くの知見が得られる。まず，十分な観察を行い，血液検査のための採血を行った後剖検し，器官・組織の肉眼的観察，器官重量の測定，病理組織学的検査を行い，その時点での毒性変化の程度を明らかにするよう試みる。</p> <p>8) 投与期間終了時又は回復試験期間終了時の生存例は，血液検査のための採血を行った後全例剖検し，器官・組織の肉眼的観察，器官重量の測定を行い，非げっ歯類では全例の，げっ歯類では少なくとも最高用量群と対照群の器官・組織の病理組織学的検査を行う（注7）。また，げっ歯類の他の用量群においても肉眼的に変化の認められた器官</p>	<p>び摂餌量を測定する。これらの測定の頻度は，次のようにするのが標準的である。特に必要と思われる場合には，飲水量を測定する。</p> <p>体重：投与開始前，投与開始後3カ月までは少なくとも毎週1回，その後4週に1回以上</p> <p>摂餌量：投与開始前，投与開始後3カ月までは少なくとも毎週1回，その後4週に1回以上。ただし，被験物質を混餌で投与する場合は，毎週1回。なお，げっ歯類の場合，この測定は，個別又は群ごとのいずれかによって行ってもよい。</p> <p>2) 血液検査 げっ歯類では剖検（途中剖検も含む）の前に，非げっ歯類では投与開始前と剖検の前のほか，1カ月を超える試験では投与期間中に少なくとも1回採血して検査する。検査は，原則として全試験動物について行うべきであるが，実施上の理由から，各群の一部の動物に限ることも許される。検査は，血液学的検査及び血液化学的検査のいずれについても，できるだけ多項目にわたって行うのが望ましい（注5）。</p> <p>3) 尿検査 げっ歯類では各群ごとに一定数の動物を選び，投与期間中1回以上，非げっ歯類では各群の全例について，投与開始前と投与期間中1回以上，尿検査を行う（注6）。</p> <p>4) 眼科学的検査 げっ歯類では投与期間中少なくとも1回，各群ごとに一定数の動物を選び，眼科学的検査を行う。また，非げっ歯類では投与開始前及び投与期間中少なくとも1回，各群の全例について眼科学的検査を行う（注7）。</p> <p>5) 現行通り</p> <p>6) 現行通り</p> <p>7) 投与期間中に死にかかった例は，いたずらに死を待つより殺処分を行うほうが多くの知見が得られる。まず，十分な観察を行い，可能であれば血液検査のための採血を行った後剖検し，器官・組織の肉眼的観察，病理組織学的検査を行うほか，必要に応じて器官重量を測定し，その時点での毒性変化の程度を明らかにするよう試みる。</p> <p>8) 投与期間終了時又は回復試験期間終了時の生存例は，血液検査のための採血を行った後全例剖検し，器官・組織の肉眼的観察・器官重量の測定を行い，非げっ歯類では全例の，げっ歯類では少なくとも最高用量群と対照群の器官・組織の病理組織学的検査を行う（注8）。また，げっ歯類の他の用量群においても肉眼的に変化の認められた器官</p>

現 行	改 正 後
<p>・組織のある場合、あるいは高用量群での所見から考えて、必要と考えられる場合には、当該器官・組織についてその群の全例の病理組織学的検査を行う。</p> <p>さらにげっ歯類においても、全例について病理組織学的検査を行うことは、評価の助けになる。</p> <p>8 回復性試験</p> <p>毒性変化の回復性と遅延性毒性を検討するため、1カ月又は3カ月試験では、回復性試験を設けることを考慮する。</p> <p>(注)</p> <p>注1：1クルルの投与が1週間以内であり、かつ1週間以上の間隔で間歇投与される薬物で、しかも蓄積性の小さい場合は、1週間以内の投与と考えてよい。</p> <p>注2：3カ月以上の反復投与毒性試験を行う場合は、それに先立ってより短期の反復投与毒性試験を行う。その期間は、3カ月及び6カ月試験では1カ月程度、12カ月試験では3カ月程度が標準である。これは用量設定及び毒性の初期検査を兼ね、主試験と合わせて被験物質の毒性の全容が明らかになるように図るものである。</p> <p>注3：例えば、類似物質に遅延性毒性が認められるもの、生体内蓄積性が高度であるもの、老化現象や自然発生的変化を加速するとき性質が顕著に認められるもの、など</p> <p>注4：通常よく行われている検査の項目は下記の通りであり、そのほか試験ごとに適切な項目を選定して行うべきであるが、いずれも、国際的に広く採用されている項目と検査方法を考慮に入れて選定すべきである。</p> <p>血液学的検査：赤血球数、白血球数、血小板数、色素量、ヘマトクリット、血液像(白血球型別百分率)、その他網赤血球、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、など</p> <p>血液化学的検査：血清(血漿)蛋白、アルブミン、A/G比、蛋白分画、ブドウ糖、コレステロール、トリグリセリド、ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、トランスアミナーゼ(GOT,GPT)、アルカリフォスファターゼ、電解質(ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リンなど)、など</p> <p>注5：検査には、次のような項目がよく取り上げられる。</p> <p>尿量、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、沈渣、比重又は浸透圧、電解質(ナトリウム、カリウムなど)</p> <p>注6：検査は肉眼的及び検眼鏡的に行い、前眼部・中間透光体・眼底のそれぞれについて実施する。</p> <p>注7：重量測定及び病理組織学的検査の対象として、通例下記の器官・組織が選定されるが、肉眼的所見などからの判断によって、適宜削減又は追加する。</p>	<p>・組織のある場合、あるいは高用量群での所見から考えて、必要と考えられる場合には、当該器官・組織についてその群の全例の病理組織学的検査を行う。</p> <p>さらにげっ歯類においても、全例について病理組織学的検査を行うことは、評価の助けになる。</p> <p>8 回復性試験</p> <p>毒性変化の可逆性を検討するため、いずれかの試験で回復性試験を設けることを考慮する。</p> <p>(注)</p> <p>注1：現行通り</p> <p>注2：3カ月以上の反復投与毒性試験を行う場合は、それに先立ってより短期の反復投与毒性試験を行う。その期間は、3カ月及び6カ月試験では1カ月程度が標準である。これは用量設定及び毒性の初期検査を兼ね、主試験と合わせて被験物質の毒性像が明らかになるように図るものである。</p> <p>注3：被験物質が、高度な体内蓄積性、非可逆的な毒性の発現、投与期間の長期化による著しい毒性の増強などの特性を有するもの。</p> <p>注4：非げっ歯類にあっては12カ月投与試験を考慮する。</p> <p>注5：通常よく行われている検査の項目は下記の通りであり、そのほか試験ごとに適切な項目を選定して行うべきであるが、いずれも、国際的に広く採用されている項目と検査方法を考慮に入れて選定すべきである。</p> <p>血液学的検査：赤血球数、白血球数、血小板数、色素量、ヘマトクリット、血液像(白血球型別百分率)、その他網赤血球数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、など</p> <p>血液化学的検査：血清(血漿)蛋白、アルブミン、A/G比、蛋白分画、ブドウ糖、コレステロール、トリグリセリド、ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、トランスアミナーゼ(ASAT(GOT)),ALAT(GPT)、アルカリフォスファターゼ、電解質(ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リンなど)、など</p> <p>注6：検査には、次のような項目がよく取り上げられる。</p> <p>尿量、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、沈渣、比重又は浸透圧、電解質(ナトリウム、カリウムなど)</p> <p>注7：検査は肉眼的及び検眼鏡的に行い、前眼部・中間透光体・眼底のそれぞれについて実施する。</p> <p>注8：重量測定及び病理組織学的検査の対象として、通例下記の器官・組織が選定されるが、肉眼的所見などからの判断によって、適宜削減又は追加する。</p>

現 行	改 正 後
<p>重量測定：心臓，肝臓，脾臓，腎臓，副腎，前立腺，精巣，卵巣，脳及び下垂体については，ほとんど常に測定されている。肺，唾液腺，胸腺，甲状腺，精嚢，子宮についても測定されることが多い。</p> <p>病理組織学的検査：皮膚，乳腺，リンパ節，唾液腺，骨及び骨髄（胸骨，大腿骨），胸腺，気管，肺及び気管支，心臓，甲状腺及び上皮小体，舌，食道，胃及び十二指腸，小腸，大腸，肝臓及び胆嚢，膵臓，脾臓，腎臓，副腎，膀胱，精嚢，前立腺，精巣，卵巣，子宮，膣，脳，下垂体，脊髄，眼球及びその附属器，その他肉眼的に変化が認められた器官・組織</p>	<p>重量測定：心臓，肺，肝臓，脾臓，腎臓，副腎，前立腺，精巣，卵巣，脳及び下垂体については，ほとんど常に測定されている。唾液腺，胸腺，甲状腺，精嚢，子宮についても測定されることが多い。</p> <p>病理組織学的検査：皮膚，乳腺，リンパ節，唾液腺，骨及び骨髄（胸骨，大腿骨），胸腺，気管，肺及び気管支，心臓，甲状腺及び上皮小体，舌，食道，胃，十二指腸，小腸，大腸，肝臓及び胆嚢，膵臓，脾臓，腎臓，副腎，膀胱，精嚢，前立腺，精巣，卵巣，子宮，膣，脳，下垂体，脊髄，眼球及びその附属器，その他肉眼的に変化が認められた器官・組織</p>