

正当な理由を示すこと（8項を参照）。内分泌攪乱物質などは、環境に放出される量に関わりなく、その観点から評価する必要がある。

第2相（第II相）では、物理/化学、薬理学的および/または毒性学的特性についての情報を求め、環境曝露との関係で評価する。必要な試験を実施する間に、研究者は特定の生態系に対する製品の運命と影響についての特別の検討がさらに必要かどうかを考察しなければならない。第II相は2つの部分、段階AとBに分かれる。

表1：環境リスクアセスメントの段階的アプローチ

規制当局における評価の段階	リスクアセスメントの段階	目的	方法	試験/データ要件
第I相		曝露の推定	限度対応	試験要件なし
第II相の段階A	スクリーニング	リスクの迅速予想	リスクアセスメント	水生生物毒性と運命の基本セット
第II相の段階B	一次	一貫した意思決定を確実にするための標準アプローチ	リスクアセスメント	排出、運命および影響に関する拡大データセット
	二次	物質および地域特異的な精緻化		個別的； 代替アプローチ、 TGDアプローチ

段階Aは原薬および/または主要代謝物の起こり得る影響および運命の評価から開始する。

段階Aで、リスクが検出されない場合、段階Bに進む必要はない。リスクが検出される場合は、段階Bで生態系の関連するコンパートメントにおける医薬品の運命と影響を十分に検討すること。

#### 4 第I相 環境曝露アセスメント

異なる環境コンパートメント（水系、大気系および/または陸系）のうち、重大な懸念のある系を検討する必要がある。

医薬品については、排出パターンは、主に患者による原薬および/またはその代謝物の排泄による下水道への拡散性放出から構成されると一般的に仮定されている。医薬品の残留は、下水処理施設からの固体または半固体下水汚泥の土地拡散（landspreading）により陸系環境に達することがある（図1を参照）。吸入麻酔薬や高圧ガスの大気中への噴出など、特定の状況で他のパターンが生じる場合がある。原薬および/またはその代謝物は蒸気圧が低く、生産量が低く、かなり希釈されるために、大気コンパートメントにおけるそれらの濃度は低いと一般に仮定されているが、特定の環境についても検討すべきである。例えば、吸入エアロゾル用高圧ガスの場合は、オゾン層減少および/または「温室効果」に対する潜在的リスクを評価すべきである。クロロフルオロカーボンの置換に関する問題については、Guidance on Replacement of Chlorofluorocarbons (CFC) in Metered Dose Inhalation Products（定量吸入製品におけるクロロフルオロカーボン（CFC）の置換）（CPMP/III/5378/93）およびMatters Relating to the Replacement of CFC's in Medicinal Products（医薬品におけるCFCの置換に関連する問題）

(CPMP/III/5462/93) の指針中の注釈に示されている。この場合、大気コンパートメントにおける曝露と影響のアセスメントを個別に実施すること。

#### 4.1 環境曝露アセスメント：開始時の考慮点

曝露アセスメントは、主に検討対象物質の環境への放出および当該物質の物理化学的特性に関するデータに基づいている。他の関連情報には、製品の使用パターン、予測使用量、尿および糞便中の検討対象物質の濃度、代表的な環境条件下での分解プロセスおよび下水処理と廃棄方法が含まれる。

1つの環境コンパートメントへの放出およびその中での拡散の後、物質はさらに他のコンパートメント（水、大気、土壌、底質および生物相）間に分布する。医薬品の標準的な物理化学的パラメータを用いて、この分布プロセスを推定できる。生物濃縮性の指標として、一般的にオクタノール/水分配係数を用いる。大部分の麻酔性物質の底質および土壌粒子に対する吸着のアセスメントにも、この係数は有用である。極性物質または反応基を持つ物質は予測できない行動を示すので、試験が必要である。蒸気圧および/またはヘンリー定数から、大気コンパートメントへの相対的な排出のアセスメントを行うことができる。

分布は1つの相すなわちコンパートメントから別の相への物理的な移動プロセスを意味し、除去は化学または生化学プロセスによる物質の濃度の減少を意味する。したがって、加水分解、光分解または生分解（または、これらの組み合わせ）により、物質の除去が生じる。

#### 4.2 環境曝露アセスメント：評価対象物質

環境リスクアセスメントに含めるべき物質は、一般的にヒトでの排泄プロファイルに基づいて決定しなければならない。一般に主な排泄成分が評価される。しかし、ほとんどの場合は関連環境コンパートメントにおける最悪条件（すなわち、除去なし、国民1人あたりの少ない使用水量）で  $PEC_{SURFACEWATER}$  を計算し、得られた PEC 値が懸念や更なる環境影響の解析の必要ない理由がない場合は、有効成分（親化合物またはプロドラッグの活性代謝物）のみを検討することです。

#### 4.3 予測環境濃度 (PEC) の計算

地表水中の PEC の初回計算では以下を仮定する。

- 既存医薬品の範囲内の総市場浸透の割合（市場浸透係数： $F_{pen}$ ）
- 予測年間使用量は、年間にわたりおよび地理上の区域全体に均一に分布する。
- 下水システムが、表層水への医薬品進入の主要経路である。
- 下水処理施設（STP）において医薬品の生分解または滞留はない。
- 患者における代謝を考慮しない。

以下の公式を使用して、表層水における PEC を推定する：

$$PEC_{SURFACEWATER} = \frac{DOSE_{Eai} * F_{pen}}{WASTE_{Winhab} * DILUTION * 100}$$

表 2：第 I 相における  $PEC_{SURFACEWATER}$  計算に対する初期値 (DEFAULT VALUES)

パラメータ	記号	値	単位	由来 <sup>1)</sup>	注釈
<u>インプット</u>					
• 住民が消費する有効成分の最高 1 日用量	DOSE <sub>Eai</sub>		[mg.inh <sup>-1</sup> .d <sup>-1</sup> ]	A	初期値として、最高推奨用量を使用すること。
• 市場浸透率	F <sub>pen</sub>	1 (*)	[%]	D	初期値
• 1 日あたり、住民 1 人あたりの排水量	WASTE <sub>Winhab</sub>	200	[L.inh <sup>-1</sup> .d <sup>-1</sup> ]	D	TGD より
• 希釈係数	DILUTION	10	[--]	D	TGD より
<u>アウトプット</u>					
• 地域の表層水中濃度	PEC <sub>SURFACEWATER</sub> <sub>R</sub>		[µg/L]	O	

(1) A=申請者の情報に基づくもの、D=初期値、O=アウトプット、\*9 項「注記」を参照

#### 4.4 措置限度および結論

$PEC_{SURFACEWATER}$  値の第 I 相推定値 (表層水中の物質の予想濃度) が 0.01 µg/L 以下で、他の環境への懸念がない場合は、患者に処方された方法で使用後に当該薬品が環境に対してリスクを及ぼす可能性は低いと仮定できる。

$PEC_{SURFACEWATER}$  値が 0.01 µg/L 以上である場合は、以下に記載するように第 II 相環境影響解析を実施すること (5 項)

生態毒性の可能性についての専門家の評価と共に、前臨床安全性の専門家による総合評価から、関連物質の既知の影響および\*特定物質の生物試験結果に基づいて予想外の生態毒性影響が示唆される場合は、これらの限度措置が適用されないことがある。非標準限度措置が適切かどうかを判断する際に、専門家は市販承認申請 (MAA) に含まれる薬力学、薬物動態および毒性 (作用機序を含む) に関する情報を利用する。

定評のある専門家による総合評価によって、内分泌攪乱作用などの生態毒性における有害な影響の可能性に関して結論を下すことができる。こうした有害な毒性影響は、0.01 µg/L 以下の濃度で環境に影響を及ぼす可能性があるため、低い PEC での措置を指示する。

全ての場において、申請者は適用する限度措置および講じた全ての措置を正当とする理由を示すこと。

## 5 第 II 相：環境運命および影響分析

第 II 相では、製品の環境リスクアセスメントに関連する全ての入手できる文書を利用することが重要である。これには、物理化学データ、関連する薬理-毒性およびトキシコキネティクス試験、ならびに有効成分と関連代謝物の分解性、安定性または生物濃縮性に関する情報が含まれる。

指針文書の第 II 相は、2つの段階（段階 A および段階 B）から構成される環境リスクアセスメントに対する段階アプローチに基づいている。第 II 相に対しては、物理/化学的特性、環境運命および環境影響試験に対するデータ要求がある。最初の段階の段階 A では試験を利用して、対象環境コンパートメント中の曝露に基づくリスクの初回アセスメントを行う。段階 A では、医薬品の推定販売量に関する情報で、PEC<sub>SURFACEWATER</sub> を精緻化する。この情報は申請者から提供される。精緻化した PEC<sub>SURFACEWATER</sub> を、リスク指数アプローチで使用する。

許容できないリスクが予想されるため、こうしたデータで環境リスクアセスメントを完了できない場合は、段階 B に進んで、PEC および PNEC を精緻化するために追加データを得る。

試験は医薬品の安全性試験の実施に関する基準（GLP）に従って実施すること。

可能な限り European Commission（欧州委員会）、OECD および ISO が発行したガイドラインおよび試験プロトコルに従うこと。環境リスクアセスメントでは、有効で説得性のある試験結果のみを使用すること。

### 5.1 第 II 相一段階 A 初回環境運命および影響分析

第 II 相 A では、データの基本セットを求めて、水系コンパートメントおよび下水処理施設（STP）における医薬品の運命と影響を評価する。スクリーニング情報から、環境生物に対する医薬品の毒性、STP におけるその分解性、水系環境における生分解性、吸着と生物濃縮性に関する情報が提供される。

#### 5.1.1 段階 A 物理化学特性および運命アセスメント

段階 A スクリーニング・データセットは、環境中の医薬品の運命に関する情報を提供する。データは次の 3 通りに利用される。

- 物質に生物濃縮性をもたらす固有の特性があるかどうかを検討する。いわゆる超難分解性・超生物濃縮性（vPvB）物質および難分解性・生物濃縮性・毒性（PBT）物質を特定する。
- 下水汚泥の土地拡散による陸系曝露が考えられるかどうかを確認するため。
- PEC<sub>SURFACEWATER</sub> を精緻化するため。

分解性は、化学物質の潜在的な環境有害性を決定する重要な固有の特性の 1 つである。ほとんど分解しない物質は環境中に長期に残存し、結果として生物相に長期的な有害影響を起こす可能性がある。対照的に、分解性物質は下水処理施設または環境中から除去される。

地表水においては、光分解、加水分解および生分解により物質は変化する可能性がある。水／底質系試験から、水域環境における医薬品の分解に関する情報が得られる。求めた分解速度を利用して、段階 B の  $PEC_{SURFACEWATER}$  を精緻化できる。

下水汚泥中での物質の吸着挙動は吸着係数で説明される。吸着係数は、吸着平衡時の下水汚泥中の物質濃度と水相中の物質濃度の比と定義されている。 $K_{oc}$  値が高い物質は STP 中に留まり、下水汚泥の土地拡散により陸系コンパートメントに達しようと仮定される。平均  $K_{oc}$  値が 10000 l/kg を超える場合は、陸系コンパートメントにおける運命および影響についての段階 B リスクアセスメントを実施すること。

選択肢として、下水処理施設における医薬品の易生分解性試験を実施できる。試験から STP で物質が迅速に除去されることが示される場合は、この情報を環境リスクアセスメントに含めることができる。しかし、STP における医薬品の運命および影響に関する重要情報は、吸着／脱着試験、水／底質試験および活性汚泥呼吸阻害試験の結果と共に示される。

通常、生態毒性影響試験の標準法からは物質の直接的な毒性影響に関する情報が提供される。生物濃縮性および生物蓄積性を示す化学物質は、最上位捕食者およびヒトなどの食物連鎖で高次の生物曝露に基づく付加的な脅威をもたらす可能性がある。医薬品の生物濃縮性に対する基本的なアセスメントは  $K_{ow}$  で示される。 $n$ -オクタノール／水分配係数が 1000 を超える場合は、EU Technical Guidance Document (技術指針文書) (TGD) に従って、階層 B における追加試験が必要である。

表 3 : 第 II 相の段階 A で必要な PC-データセットおよび運命試験

データ要件／試験	使用すべきガイドライン
水溶性	OECD 105
解離定数	OECD 112
UV-可視吸光スペクトル	OECD 101
融解温度	OECD 102
蒸気圧 (選択)	OECD 104
$n$ -オクタノール／水分配 ( $K_{ow}$ )	OECD 107 または 117
バッチ平衡法による吸着－脱着	OECD 106
易速生分解性 (選択)	OECD 301
水／底質における好気的および嫌氣的分解	OECD 308
光分解 (選択)	規制当局の指針を求めること／ OECD Monograph No. 61
pH の関数としての加水分解 (選択)	OECD 111

### 5.1.2 段階 A 水域影響試験

段階 A アセスメント・アプローチでは、魚類、ミジンコ類および藻類を用いた標準急性毒性試験を利用して、 $PNEC_{WATER}$  を求めることができる。リスク評価には、 $LC_{50}$  または  $EC_{50}$  の最低値を用いること。申請者は用いた試験種の正当性を示すこと。

本分析の目的は、対象の環境コンパートメントで有害影響を生じないと予測される物質の濃度を予想すること、つまり予測無影響濃度 (PNEC) を推定することである。有害影響のアセスメントに関する指針は、TGD に示されている。

表 4 に段階 A で必要な試験を示した。TGD に基づくと、3 つの栄養段階の生物群のみの試験が要求される。3 つの生物群 (魚類、無脊椎動物および藻類) から最低 1 種を試験し、リスク計算 (RQ) には最低 PNEC 推定値を用いること。緑藻類より感受性の高い指標生物であるので、抗生物質の影響試験には藍藻類 (Cyanophyta) が推奨される。

表 4：段階 A 水域影響試験

試験	推奨ガイドライン
藻類生長阻害試験	OECD 201
ミジンコ類急性遊泳阻害試験及び繁殖試験	OECD 202
魚類急性毒性試験	OECD 203

微生物群は、医薬品、特に病原菌の増殖を阻害するよう設計された医薬品の有効成分により影響を受けることがある。医薬品の最高濃度に曝露される可能性が最も高い微生物群は、活性汚泥群である。これらの群に対する医薬品の阻害作用を評価するために、これらの微生物または代表的な種で影響を試験すること。活性汚泥呼吸阻害試験 (OECD 209) では  $PNEC_{MICRO-ORGANISM}$  を求め、これを初回  $PEC_{SURFACEWATER}$  と比較する (表 5)。リスク指数が微生物に対するリスクを示す場合は、段階 B 試験を行うこと。他の適切な試験に加えて、STP 中での微生物に対する影響アセスメントに関する詳細な指針は TGD に示されている。

表 5：段階 A 微生物影響試験

試験	推奨ガイドライン
活性汚泥呼吸阻害試験	OECD 209

### 5.1.3 アセスメント係数を用いた PNEC の計算

懸念されるコンパートメントからの環境生物に対する試験から得られる値 (例えば、 $LC_{50}$ 、 $EC_{50}$  または NOEC) にアセスメント係数を適用することにより、予測無影響濃度 (PNEC) を計算する。アセスメント係数は、限定された数の種についての試験データから「現実環境」への外挿における不確定性の程度を示すものである。一般的に、得られるデータが広範囲になり、試験期間が長くなるほど、不確定性の程度は減少し、その結果としてアセスメント係数の大きさも減少する。

アセスメント係数は以下のものを考慮している：

- 急性から慢性毒性への外挿
- 感受性の差の種間変動
- 種内変動
- 実験室データからフィールドでの影響への外挿（他の物質の存在からの付加的、相乗的および拮抗的影響もここでは関連する）。

以下に示したアセスメント係数（表 6）は、麻醉性物質に対する一般的な係数とみなされている。最近の実験室所見から、一部の原薬に対してはもっと高いアセスメント係数が正当であることが示されている。申請者は PNEC 決定で使用したアセスメント係数の正当性を理由づけること。入手できるデータに関連するアセスメント係数の使用およびアセスメント係数変更の必要性とその理由に関する特定のコメントは、注記（2）および TGD に示されている。

表 6：PNECAQUATIC を導くためのアセスメント係数

入手できるデータ	アセスメント係数
基本セットの 3 つの栄養段階の生物群のそれぞれ（魚類、ミジンコ類および藻類）の少なくとも 1 つの短期 L(E)C50	1000
1 つの長期 NOEC（魚類またはミジンコ類）	100
2 つの栄養段階の生物群（魚類および/またはミジンコ類および/または藻類）を代表する種の 2 つの長期 NOEC	50
3 つの栄養段階の生物群を代表する少なくとも 3 つの種（通常は魚類、ミジンコ類、藻類）の長期 NOEC	10

TGD に記載されているように、慢性試験を実施した場合はアセスメント係数を減少できる。長期データを多くに入手できる場合は、特に上記情報、または異なる栄養段階の生物群のいくつかの種での試験に由来する懸念を検討する致死量未満(sub-lethal)のエンドポイントについて長期データが多く得られる場合は、アセスメント係数を 50 または 10 に減少できる。

#### 5.1.4 PECGROUNDWATER リスクアセスメント

地下水についての曝露アセスメントが必要である。地下水への 2 つの可能な進入口、堤防濾過 (bank filtration) および農地への汚泥処理後の土壌からの浸透によるものを検討する。単純な推定は  $PEC_{INTERSTITIALWATER} = PEC_{SURFACEWATER}$  である。モデルの EXPOSIT は、気象 (降雨) および(物質の)処理データを考慮した標準化シナリオに基づいて  $PEC_{SURFACEWATER}$  から  $PEC_{GROUNDWATER}$  の推定値を提供する。土壌からの浸透による地下水曝露を計算するための精密な浸出モデルが、EU-FOCUS Group から提供されている (例えば、PELMO および PEARL)。

第 II 相の段階 A リスクアセスメントは総残留量アプローチに基づいていて、 $PEC_{SURFACEWATER}/PNECAQUATIC$  アプローチを含んでいるので、地下水に対するリスクアセスメントは必要ない。陸系コンパートメントにおけるリスクアセスメントを行う場合は、医薬品の吸着特性が高いため  $PEC_{GROUNDWATER}$  を計算すること。

### 5.1.5 段階 A における PEC<sub>SURFACEWATER</sub> の精緻化

段階 A において、EU 地域における医薬品の市場浸透に対する推定値を用いて、PEC<sub>SURFACEWATER</sub> を精緻化する。浸透係数は医薬品に対する販売予測を考慮している。この係数は、医療統計および/または申請者が提供する疫学データに基づくものであること。

市場浸透係数は以下のように計算する：

$$F_{pen} = \frac{CON_{ai} * 100}{DOSE_{ai} * inhabitants * 365d/a}$$

表 7 : F<sub>pen</sub> の計算

パラメータ	記号	単位	注釈
<u>インプット</u>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>統計および/または疫学試験に基づく1年当たりの地理上の区域における有効成分の推定消費量</li> </ul>	CON <sub>ai</sub>	[mg.a <sup>-1</sup> ]	通常：国または地域あたりの数字
<ul style="list-style-type: none"> <li>住民が消費する有効成分の最高1日用量</li> </ul>	DOSE <sub>ai</sub>	[mg.inh <sup>-1</sup> .d <sup>-1</sup> ]	
<ul style="list-style-type: none"> <li>地理上の区域の住民</li> </ul>	inhabitants	[inh]	通常：国または地域の住人
<u>アウトプット</u>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>市場浸透率</li> </ul>	F <sub>pan</sub>	[%]	

### 5.2 段階 A の運命および影響分析の結果

段階 A の最後に、藻類、ミジンコ類および魚類に対する短期毒性データ、微生物増殖阻害ならびに生分解性、安定性、log Pow、吸着率 (K<sub>oc</sub>) に関する情報から構成されるスクリーニング・データからの情報が得られる。PEC<sub>SURFACEWATER</sub> は製品の販売予測情報により精緻化されている。

- 医薬品に対する PEC<sub>SURFACEWATER</sub> : PNEC<sub>WATER</sub> の比が 1 以下で、生物濃縮性のリスクがないと評価される場合は、水系コンパートメントにおける追加試験は必要なく、医薬品が水系環境に対してリスクを起す可能性は低いと結論できる。
- 医薬品に対する PEC<sub>SURFACEWATER</sub> : PNEC<sub>WATER</sub> の比が 1 以上である場合は、段階 B で水系環境における医薬品の影響に関する追加評価が必要である。
- 医薬品に対する PEC<sub>SURFACEWATER</sub> : PNEC<sub>MICRO-ORGANISM</sub> の比が 1 以上である場合は、段階 B で微生物に対する医薬品の影響に関する追加評価が必要である。
- n-オクタノール/水分配係数から医薬品が水系環境から生物に移行し、生物濃縮性が示される場合は (K<sub>ow</sub> > 1000)、段階 B で濃縮係数を求めること。



- 吸着/脱着データから医薬品が STP 中の下水汚泥に結合する親和性が示されたら ( $K_{oc} > 10000 \text{ l/kg}$ )、陸系コンパートメントの環境アセスメントを実施すること。

### 5.3 段階 B

段階 A で、環境における医薬品のリスクがあると評価された場合は、段階 B アセスメントを実施すること。

#### 5.3.1 段階 B 試験

一般的に、段階 A で評価されたリスク ( $PEC_{SURFACEWATER}/PNEC_{AQUATIC}$ ) を受けて、魚類、ミジンコ類および藻類での段階 B 長期試験プログラムを行う。5.1.3 項に従って、長期試験に対するアセスメント係数を引き下げる。

試験した栄養段階の生物群に対する影響の変動がある場合に、段階 B プログラムからの逸脱が必要となる。適切な長期試験の実施方針の概観は、TGD における水生毒性試験に対する意思決定表 (decision table) に示されている。

水/底質系試験 (OECD 308) の結果から底質への原薬の多量な移動が示される場合は、底生生物に対する影響の試験が必要かもしれない。水系コンパートメントに対する PNEC を精緻化するための追加試験に対する詳細な実施方針は TGD に記載されている。

#### 5.3.2 段階 B 微生物に対する特定の影響

OECD 試験 209 で阻害影響が生じた場合は、段階 B で微生物毒性の追加解析を行うこと。PNECMICRO-ORGANISMS については、TGD に単一の微生物 (例えば、*Pseudomonas putida*) に関する標準化試験がいくつか示されている。

#### 5.3.3 段階 B 生物濃縮

医薬品の効能によっては、生物濃縮性に特別の注意を払う必要がある。K<sub>OW</sub> が生物濃縮性を示す場合は、第一段階として、生物濃縮性試験 (OECD 305) を実施する。生物濃縮性および生物蓄積性に関する指針は TGD に示されている。

物質が安定で、生物濃縮性である場合は、vPvB アセスメントを実施する。環境中で安定、生物濃縮性および毒性の特性がある場合は、PBT アセスメントを実施する。識別の基準および PBT と vPvB 物質に関するアセスメントについての指針は TGD に記載されている。

#### 5.3.4 段階 B 環境運命分析および PEC<sub>SURFACEWATER</sub> 精緻化

総残留の化学的組成を決定することにより PEC を精緻化できる。これまで、リスク・アプローチは、総残留に対する曝露および原薬の影響プロファイルに基づいたものだった。患者における代謝および環境分布時の分解により、対象環境コンパートメント内の原薬量は低下する可能性がある。まず行うべきことは、排出された残留物の化学的特性検討である。環境内の分解経路 (下水、表層水、土壌) の検討はその後に実施できる。少なくとも水生毒性基本セットにより、代謝物の潜在的リスクを評価すること。代謝物に対する運命と影響に対して、これ以上のデータ要求はない。懸念がないとみなされる代謝物は評価しない。アセスメントには、懸念があるとみなされ、かつ総残留の 10% を超えるヒトおよび環境代謝物を含めること。10% 未満のレベルで形成される代謝物については検討しないこととする。ヒト代謝物では、この割合は排泄された量を示す。環境中で形成された分解物については、この割合は分解経路を検討す

るために用いる各試験系（水/底質、下水、水、土壌）に適用される原薬の量である。環境中の動物や植物種での代謝物形成は考慮しない。一般的な規則として、環境中でのヒト代謝物の分解は第 II 相、段階 A で検討した原薬の分解経路の一部と予想されるので、検討する必要はない。精緻化した PEC および原薬 PNEC を用いて、ならびに関連性のある（ $\geq 10\%$ ）代謝物の PEC と PNEC を用いて、精緻化されたリスクアセスメントを行う。

段階 B では、以下から得られる情報を用いて  $PEC_{SURFACEWATER}$  を精緻化できる。

- 排泄、すなわち排泄経路と排泄される化合物に関する定性的および定量的情報。この情報は MAA の他の部分に示されている。
- 吸着係数の推定から得られるデータを用いて、廃水処理施設中の下水汚泥に対する物質の吸着（OECD 106）
- 水/底質系試験（OECD 308）から得られるデータを用いて、有効成分および関連代謝物の生分解
- STP における易生分解性試験。易生分解性試験は段階 A では選択的で、段階 B では必須である（表 8）
- 加水分解（OECD 102）および/または光分解による分解

表 8：段階環境運命試験

試験	推奨ガイドライン
易生分解性	OECD 301

地域の表層水濃度を以下のように精緻化すること：

$$PEC_{SURFACEWATER} = \frac{E_{local\_water} * F_{stp}}{WASTEWinhab * CAPACITY_{stp} * FACTOR * Dilution}$$

ここで：

$$E_{local\_water} = \frac{DOSE_{ai} * (F_{excreta}) * F_{pen} * CAPACITY_{stp}}{100}$$

表9は、第II相でPEC<sub>SURFACEWATER</sub>の計算に使用するパラメータと初期値をまとめたものである。全ての場合に、現実的な最悪推定値を用いること。

表9：第II相でのPEC<sub>SURFACEWATER</sub>計算用のパラメータと初期値

パラメータ	記号	値	単位	由来 <sup>1)</sup>	注釈
<u>インプット</u>					
• 住民が消費する有効成分の最高1日用量	DOSE <sub>Eai</sub>		[mg.inh <sup>-1</sup> .d <sup>-1</sup> ]	A	初期値として、最高推奨用量を使用すること。
• 排泄された有効成分の割合	F <sub>excreta</sub>		[--]	A	毒性動態試験から
• 1日あたり、住民1人あたりの排水量	WASTE <sub>Winhab</sub>	200	[L.inh <sup>-1</sup> .d <sup>-1</sup> ]	D	TGDより
• 市場浸透率	F <sub>pen</sub>		[%]	A	段階Aで精緻化した値 TGDから
• 地域下水処理施設(STP)の能力	CAPACITY <sub>stp</sub>	10000	[inh <sup>-1</sup> ]	D	Simple Treat <sup>1</sup> による計算
• 表層水に対する排出の割合	F <sub>stp<sub>water</sub></sub>		[--]	C	TGDより
• 希釈係数	DILUTION FACTOR	10	[--]	D	TGDより <sup>2</sup>
• 浮遊物質への吸着を考慮した係数			[--]	C	
<u>アウトプット</u>					
• 下水への局所排出	E <sub>local<sub>water</sub></sub>		[kg.d <sup>-1</sup> ]	O	
• 地域表層水濃度	PEC <sub>local<sub>water</sub></sub>		[ng/L]	O	

A=申請者の情報に基づくもの、D=初期値、C=Extra calculation、O=アウトプット

表 10 に段階的リスクアセスメントにおける PEC<sub>SURFACEWATER</sub> の精緻化に関する各種方法の概観を示した。

表 10 : PEC<sub>SURFACEWATER</sub> の精緻化

規制当局における評価の段階	F <sub>pen</sub>	F <sub>stp<sub>water</sub></sub>	F <sub>excreta</sub>
第 I 相	1	1	1 (代謝なし)
第 II 相の段階 A	申請者による 精緻化	1	1 (代謝なし)
第 II 相の段階 B	申請者による 精緻化	Simple Treat 計算および 生分解試験データによる精緻化	毒性動態試験による 精緻化

### 5.3.5 段階 B 陸系コンパートメント： 環境運命および影響試験

徴候がある場合に (KOC > 10,000 l/kg)、陸系地コンパートメントの医薬品濃度を計算する。European Technical Guidance Document (欧州技術文書) (TGD) に示された方法を用いて、PEC<sub>SOIL</sub> 計算を含むリスクアセスメントを行うこと。

一般的に、土壌中の生分解、土壌無脊椎動物への毒性、陸地植物および微生物に対する急性影響を検討する試験の基本セットを実施すること (表 11)

表 11 : 段階 B 陸地リスクアセスメント試験

データ要件/試験	使用すべきガイドライン
土壌中の好気的および嫌気的分解	OECD 307
土壌微生物：窒素変換試験	OECD 216
陸生植物生長試験	OECD 208
ミミズ急性毒性試験	OECD 207
トビムシ繁殖試験	ISO 11267

## 6 管理、廃棄およびラベリングに対し講じるべき予防・安全対策

環境リスクの可能性を排除できない場合、予防・安全対策は以下のものから構成される。

- 臨床使用の制限、例えば病院に限定
- 患者による使用、製品保管および廃棄についての製品ラベリング、Summary of Product Characteristics (製品概要書) (SPC)、添付文書 (PL)

ラベリングは、適切な緩和対策により環境への排出する量を最小にすることを目的とするべきである。

例えば、有効期限が切れたとき、未使用の医薬品の適切な廃棄は、環境の曝露を減少するのに重要と考えられる。環境保護を促進するために、特別の廃棄対策を必要としない医薬品に対しても、添付文書（患者情報文書）に以下の一般的な記載を含めること。

*「不要になった医薬品は下水システムすなわち都市排水システムから廃棄してはならない。薬局に返却するか、または国家規則に従った廃棄法を薬剤師に聞くこと。これらの対策は環境保護に役立つ」*

追加ラベリングは、医薬品のアセスメントから例外的な状況（例えば、放射性同位体製剤またはデバイス中で濃縮された医薬品）が示される場合にのみ採用すること。その場合には、講じる対策は予想される製品の使用を考慮して实际的で現実的でなければならない。

## 7 CPMP からの科学的助言

科学的助言に対する EMEA 手順に従って、環境リスクアセスメントに関連する問題や、医薬品の使用や廃棄に関して講じるべき予防・安全性対策に関する問題について、申請者は CPMP の科学的助言を求めることができる。

## 8 報告—環境リスクアセスメント報告書

専門家報告書は、必要に応じて製品の特性、その環境曝露の可能性、環境運命および影響、ならびにリスク管理法に基づいたものであること。報告書の結論は、適切な試験で裏付けられた信頼できる科学的根拠に基づくものであること。申請資料のモジュール 1 に示すこと。

専門家報告書には、実施した環境アセスメントの適用性についての評価を含めること。特に、報告には以下を含める。

1. 基礎にある仮定のアセスメントを用いた、潜在的な予測環境濃度（PEC）の推定値
2. 使用の観点からの環境に対するリスクの可能性のアセスメントおよびそうしたリスク評価を支持するデータの提示および評価
3. 患者の使用、および未使用製品または未使用製品に由来する廃棄物質の環境放出に関して、講じるべき予防・安全性対策の評価
4. 患者への投与時および不要となったものの廃棄に関して、環境へのリスクを低減する目的で、講じるべき予防・安全性対策について申請者が提供できる情報の概略を示すラベリング案（SPC、PL 等）

上記の評価のいずれかが当該医薬品にあてはまらないことが明らか場合は、専門家報告書にそれを正当とする理由を記載する。

専門家の履歴書を提供すること。

## 9 注 記

### (1) F<sub>pen</sub>

0.954%の 95 パーセンタイル値を、浸透係数初期値（F<sub>pen</sub>）として計算した。リスクアセスメントでは 1%の F<sub>pen</sub> を使用することが提案されている。

浸透係数 (Fpen) は、特定の原薬で日常的に治療を受けている集団の割合である。浸透係数の初期値は次のように計算した。

$$Fpen [\%] = \frac{\text{消費} [\text{mg}/\text{年}] * 100}{\text{DDD} [\text{mg}/\text{日} * \text{inhab}] * \text{inhabitants} [\text{inhab}] * 365 \text{日}/\text{年}}$$

以下のデータを用いた：

- Institut für Medizinische Statistik, Frankfurt/M, Frankfurt/M., (IMS Health) : IMS Health は「Chemical Country Profil」というデータバンクを維持している。「Chemical Country Profil」には、年間にドイツ人が消費する約 2700 種類の原薬に対する統計が含まれている。このデータベースを、欧州連合における医薬品消費を代表するものとみなした。
- 世界保健機構 (WHO) の規定 1 日投与量の値。約 1450 種類の原薬に対する総 1 日服用量の値が入手できた。
- ドイツ人の人口 : 82,012,000 人の住人

市場浸透係数の評価では、約 800 種類の原薬を考慮に入れた。これらの原薬は 2001 年にドイツ市場で確認され、かつ、1 日服用量の値が入手できたものである。

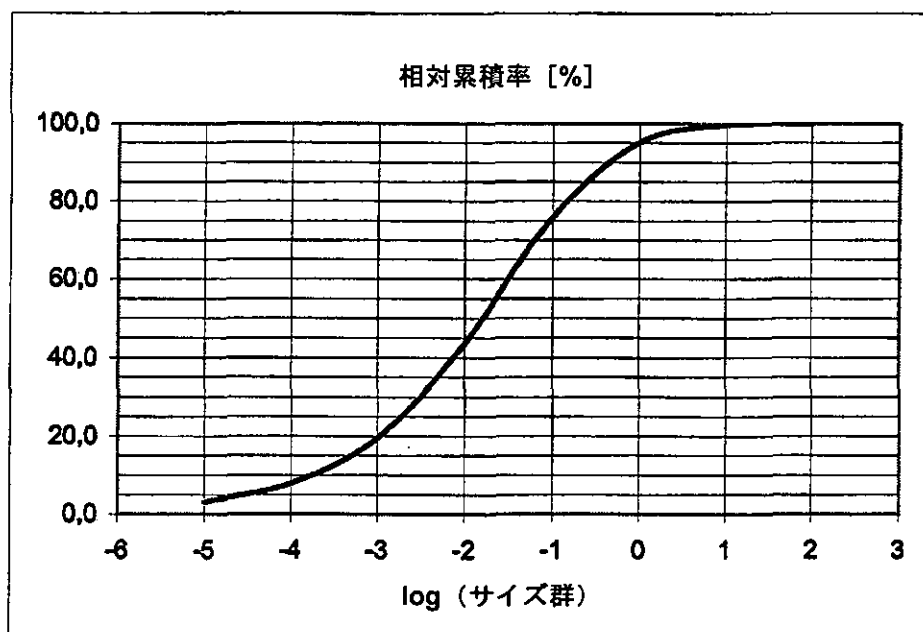


図 1 : 市場浸透係数 (Fpen) の累積頻度曲線

表 12：市場浸透係数 (Fpen) の頻度分布

サイズ群	発生頻度	頻度 [%]	相対累積頻度 [%]
0.00001	25	3.1	3.1
0.00005	23	2.9	6.0
0.0001	16	2.0	8.1
0.0005	58	7.3	15.4
0.001	35	4.4	19.8
0.005	121	15.2	35.0
0.01	69	8.7	43.7
0.05	176	22.2	65.9
0.1	81	10.2	76.1
0.5	120	15.1	91.2
1	33	4.2	95.3
5	32	4.0	99.4
10	3	0.4	99.7
50	2	0.3	100.0
計	794	100	

## (2) 外挿係数

TGD では、実験室試験から生態系への外挿により生じる各々の不確実性が、同等に著しく全体的な不確実性に影響すると仮定している。しかし、これら不確実性の役割と大きさについてのバリデーションは不十分である [A]。とりわけ、同じ試験生物種を用いた急性および慢性影響の関係は、種内および種間関係とは対照的に、対象化学物質の性質によって決まる。全ての種で平均した急性および慢性データに基づくと、比率は1から100の間である [B]。単一の種での急性および慢性エンドポイントの解析では、急性対慢性比 (ACR) は変動が大きく、0.79 から 5000 の間だった [C]。少なくとも ACR の変動の 30% が、化学的特性により説明できるだろう。さらに、急性データに基づく種内および種間変動の ACR の合計が 1000 以上である (予想される 100 ではなく) という 100% の確率があった。理論的には、医薬品の特定の作用機序、すなわち毒性非発現 (sub-toxic) レベルでの受容体の修飾に基づいて、生殖や個別の生長に対する慢性影響と、死亡率や個体群の生長速度に基づく急性影響の間に大きな相違が予想される。このため、急性データに AF として 1000 を乗じた値は慢性曝露に対して安全ではないと考えられる。

入手できる ACR に関する限定的な情報に対して、仮説を検定する。甲殻類のミジンコ (*Cerodaphnia dubia*) の同じバッチについてジクロフェナック、クロフィブリック酸およびカルバマゼピンに対し求めた ACR は、23、213 および 5100 であった [D]。

無脊椎動物 (*C. dubia*、*D. magna* および *H. azteca*) をアテノロール、メトプロロール、ナドロールおよびプロプラノロールに曝露したところ、無脊椎動物の 48 時間平均  $h$  LC<sub>50</sub> は 0.85~29.8 mg/L の範囲だった。27 日間の曝露後、*H. azteca* の生殖は致死量未満 (sub-lethal) レベルのプロプラノロールで影響を受け、NOEC は 0.001、LOEC は 0.1 mg/L だった。*C. dubia* の生殖 NOEC および LOEC は 0.125 および 0.250 mg/L だった [56]。従って、これらの化合

物に対する ACR は少なくとも 850 である。Webb により、7つの化合物に対して ACR が計算された [F]。放射線不透過性造影剤であるイオプロミドの ACR は、1000 mg/L で急性影響も慢性影響もなかったので 1 である。その他の比としては、*D. magna* においてクロフィブラートで 1428、*D. magna* においてエチドロン酸で 44、*D. pulex* においてニコチンで 43、*D. magna* において代謝物のサリチル酸で 6 だった。

内分泌攪乱物質に対する ACR は、桁の差があるかもしれない。*D. magna* におけるジエチルステルベストロールおよびエチニルエストラジオールでは 17.6 および 570 であるが、*O. mykiss* ではエチニルエストラジオールに対する ACR は 800,000 である [F]。

これらの限定的なデータは、急性データで 1000 という AF は医薬品に対し保護的でないという仮説に異議を唱えるのではなく、むしろこれを立証する。従って、急性データに関して 10,000 という AF を使用することが妥当と考えられる

- [A] Calabrese EJ, Baldwin LA. 1993. *Performing Ecological Risk Assessments*. Chelsea (MI); Lewis.
- [B] De Zwart D. 2002. Observed regularities in species sensitivity distributions for aquatic species. In: Posthuma L, Suter II GW, Traas TP *Species sensitivity distributions in ecotoxicology*. Lewis.
- [C] Forbes V, Calow P. 2002. Extrapolation in Ecological Risk Assessment: Balancing Pragmatism and precaution in chemicals controls legislation. *BioScience* 52,3,249-257.
- [D] Ferrari B, Paxéus N, Lo Giudice R, Pollio A and Garric J. Submitted. Ecotoxicological impact of Pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibrate acid and diclofenac. *Environmental Science and Technology* Submitted 2003.
- [E] Hugget DB, Brooks BW, Peterson BN, Foran CM, Schlenk DK. 2002. Toxicity of Beta-adrenergic receptor blocking pharmaceuticals (B-blockers) on aquatic organisms. Abstract SETAC Europe 73-02:
- [F] Webb SF. 2001. ERA of human pharmaceuticals I-Collation of ecotoxicity data. In: Kümmerer K (editor) *Pharmaceuticals in the environment*. Springer Verlag, Berlin pp.203-219



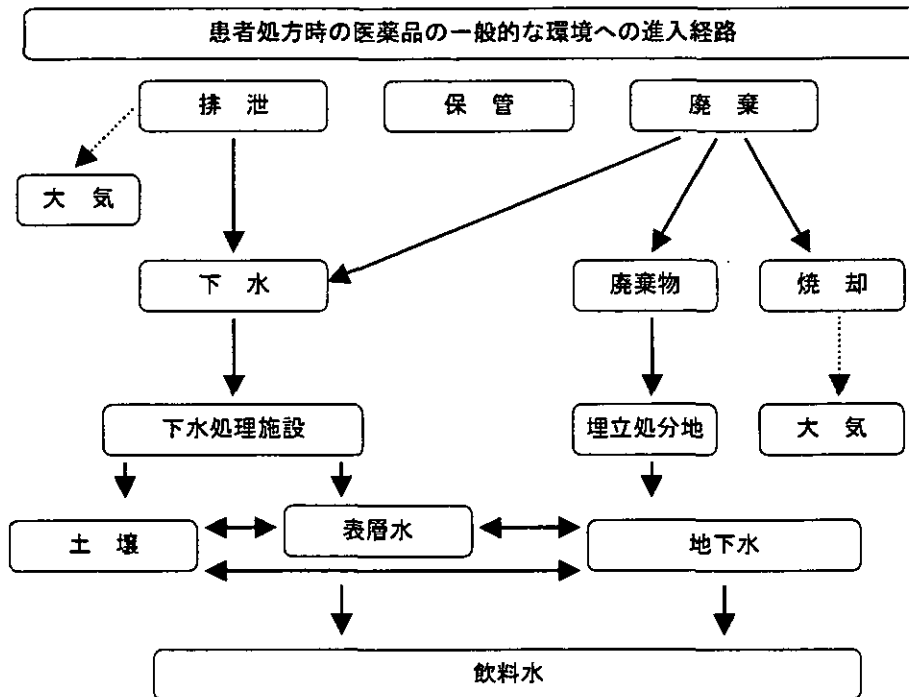
## 10 略語一覧

ACR	急性対慢性比
AF	アセスメント係数
BCF	生物濃縮係数
CFC	クロロフルオロカーボン
CPMP	EU 医薬品委員会
DDD	1 日服用量
DT <sub>50</sub>	分解半減期
EC <sub>50</sub>	50%影響濃度
EMA	欧州医薬品審査庁
ERA	環境リスクアセスメント
FDA	米国食品医薬品局
GLP	医薬品の安全性試験の実施に関する基準 (GLP)
GMO	遺伝子組み換え生物
ISO	国際標準化機構
K <sub>oc</sub>	吸着係数
LC <sub>50</sub>	50%致死濃度
LOEC	最低影響濃度
MAA	市販承認申請書
NOEC	無影響濃度
OECD	経済協力開発機構
PBT	難分解性、生物濃縮性および毒性
PEC	予測環境濃度
PNEC	予測無影響濃度
PL	添付文書
SPC	Summary of Product Characteristics (製品概要書)
STP	下水処理施設
TGD	Technical Guidance Documents (技術指針文書)
vPvB	超難分解性・超生物濃縮性

## 11 参考文献

- Blasius H and Craz H. 1998 Arzneimittel Und Recht in Europa. WVG, Stuttgart.
- Daughton CG and Jones-Lepp TL. 2001. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Scientific and Regulatory Issues, American Chemical Society, Washington, D.C.
- Dietrich D. 2002. Special Issue on Pharmaceuticals in the environment. Toxicology Letters 131:
- EC Commission organises "name and shame" seminar on city sewage. [Web Page] (2001) Available at <http://www.waternunc.com/gb/dg11en49.htm>. Accessed 2003.
- European Commission (2001), Technical Guidance Document in support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Notified Substances, Commission Regulation (EC) No 1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances and Directive 98/8/EC concerning the placing of biocidal products on the market, Part II, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg
- Gärtner S. 1998. Arzneimittel in der Umwelt: Umweltschutz im Arzneimittelrecht. Zeitschrift für Umweltchemie, Ökotoxikologie 10:154-156.
- Halling-Sørensen B, Nors Nielsen S, Lanzky PF, Ingerslev F, Holten-Lützhof HC, Jørgensen SE. 1998. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment – a review. Chemosphere 36:357-393.
- Heberer Th. 2002. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. Toxicology Letters 131:5-17.
- Holm JV, Ruge K, Bjerg PL, Christensen TH. 1995. Occurrence and distribution of Pharmaceutical compounds in the groundwater downgradient of a landfill. Environmental science & technology 29:1415-1420.
- Jones OAH, Voulvoulis N, Lester JN. 2002. Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescripoin pharmaceuticals. Water Research 36:5013-5022.
- Jørgensen SE, Halling-Sørensen B. 2000. Special issue on Pharmaceuticals in the environment. Chemosphere 40:
- Kümmerer K. 2001. Pharmaceuticals in the Environment. Springer Verlag, Germany.
- Reddersen K, Heberer T, Dunnbier U. 2002. Identification and significance of phenazone drugs and their metabolites in ground- and drinking water. Chemosphere 49:539-544.
- Schowanek D, Webb S. 2002. Exposure simulation for pharmaceuticals in European surface water with GREAT-ER. Toxicology Letters 131:39-50.
- Schulman LJ, Sargent EV, Naumann BD, Faria EC, Dolan DG, Wargo JP. 2002. A human health risk assessment of pharmaceuticals in the environment. Human and Ecological Risk Assessment 8:657-680.
- Stuer-Laridsen F, Birkved M, Hansen LP, Holten-Lützhof HC, Halling-Sørensen B. 2000. Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use. Chemosphere 40:783-793.
- Ternes TA. 1999. Special Issue on pharmaceuticals in the Environment. Science of the Total Environment 225:
- Udo Di Fabio. 1994. Das Arzneimittelrecht als Repräsentant der Risikoverwaltung. Die Verwaltung 27:345-360

12 付 録



CPMP の医薬品環境リスク評価ガイダンス :

Note for Guidance on Environmental Risk Assessment of Medical Products for Human Use (現時点ではまだドラフト段階。2004 年中の finalize が予想される)

Tier 方式による 2 相の環境リスク評価

Phase I 計算式を用い、医薬品の環境暴露を推定的に評価し、環境リスク評価のための試験 (Phase II 以降のプロセス) が必要かどうかを判断する。

Phase II 試験により、物理化学的及び環境毒性学的性質を評価する。Tier A と Tier B の 2 段階からなる。

Tier A 環境中での fate (動態) と effects (影響) をスクリーニング的に評価し、詳細な試験 (Tier B) が必要かどうかを判断する。

Tier B 詳細な試験を行なう。

Phase I (計算式による予測環境濃度の算出)

予測環境濃度を算出し、この値が基準値以下であるかどうかを調べる。

$$PEC_{SURFACEWATER} = \frac{DOSE_{ai} \times F_{pen}}{WASTE_{Winhab} \times DILUTION \times 100}$$

$PEC_{SURFACEWATER}$  : 予測環境濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )

$DOSE_{ai}$  : 人 1 日最大投与量(原薬)

$F_{pen}$  : 医薬品の普及率 (%)

以下の式で算出されるが、規定値として 1 を使用することが提案されている。

$$F_{pen} = \frac{CON_{ai} \times 100}{DOSE_{ai} \times inhabitants \times 365}$$

( $CON_{ai}$  : 各国における年間使用量(原薬))

$WASTE_{Winhab}$  : 人 1 日排水量 (L/人/日) 規定値として 200 を使用する。

$DILUTION$  : 希釈因数 規定値として 10 を使用する。

【判断】

$PEC_{SURFACEWATER} < 0.01 \mu\text{g/L}$  → 終了 (試験の必要なし)

$PEC_{SURFACEWATER} > 0.01 \mu\text{g/L}$  → Phase II へ