

Table 12: Frequency distribution of the market penetration factor (Fpen)

size class	frequency of occurrence	frequency [%]	relative cumulative frequency [%]
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
sum	794	100	

(2) Extrapolation factors

The TGD assumes that each of the uncertainties arising from the extrapolation from laboratory tests to the ecosystem, make a significant and equal contribution to the overall uncertainty. The role and magnitude of these uncertainties are however not well validated [A]. Notably the relation between acute and chronic effects with the same test species will depend on the qualities of the chemical under consideration, in contrast to intra- and interspecies relations. Based on acute and chronic data averaged over all species, the ratio is found to be between 1 and 100 [B]. In an analysis of acute and chronic endpoints within single species, acute-to-chronic ratios (ACR) were highly variable, ranging from 0.79 to 5000 [C]. At least 30% of the variation in ACR could be explained by chemical class. Furthermore, there was a 100% probability that the extrapolation factor derived from the combination of ACR within species and interspecies variability based on acute data, is greater than 1000 (instead of the 100 as expected). Conceptually, based on the specific mode of actions of pharmaceuticals, i.e. modulation of receptors at sub-toxic levels, a large discrepancy between chronic effects on reproduction or individual growth, and acute effects, i.e. based on mortality or population growth rate, are to be expected. It is therefore hypothesised that an AF of 1000 on acute data will not be protective for chronic exposure.

The hypothesis is tested against the limited information on ACR available. ACR determined for diclofenac, clofibrac acid and carbamazepine for the same batch of the crustacean *Ceriodaphnia dubia* were 23, 213 and 5100 [D].

Invertebrates (*C. dubia*, *D. magna* and *H. azteca*) were exposed to atenolol, metoprolol, nadolol and propranolol and average invertebrate 48h LC50 ranged from 0.85-29.8 mg/L. Reproduction of *H. azteca* after a 27 days exposure was impacted at sublethal levels of propranolol with a NOEC of 0.001 and a LOEC of 0.1 mg/L. *C. dubia* reproduction NOEC and LOEC were 0.125 and 0.250 mg/L [56]. The ACR for these compounds is hence at least 850.

ACR were calculated for seven compounds by Webb [F]. Iopromide, a radiopaque medium, has an ACR of 1, as there were neither acute nor chronic effects at 1000 mg/L. The other ratios were: clofibrate 1428 in *D. magna*, etidronic acid 44 in *D. magna*; nicotine 43 in *D. pulex*, and the metabolite salicylic acid 6 in *D. magna*.

The ACR for endocrine disrupting agents may be in orders of magnitude: for diethylstilbestrol an ethyniloestradiol in *D. magna* 17.6 and 570, but in *O. mykiss* the ACR for ethyniloestradiol is 800,000 [F].

These limited data substantiate rather than refute the hypothesis that an AF of 1000 on acute data will not be protective for pharmaceuticals. It is therefore considered justified to use an AF of 10,000 on acute data.

[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, clofibrac acid and diclofenac. *Environmental Science and Technology* Submitted 2003.

[E] Huggett 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

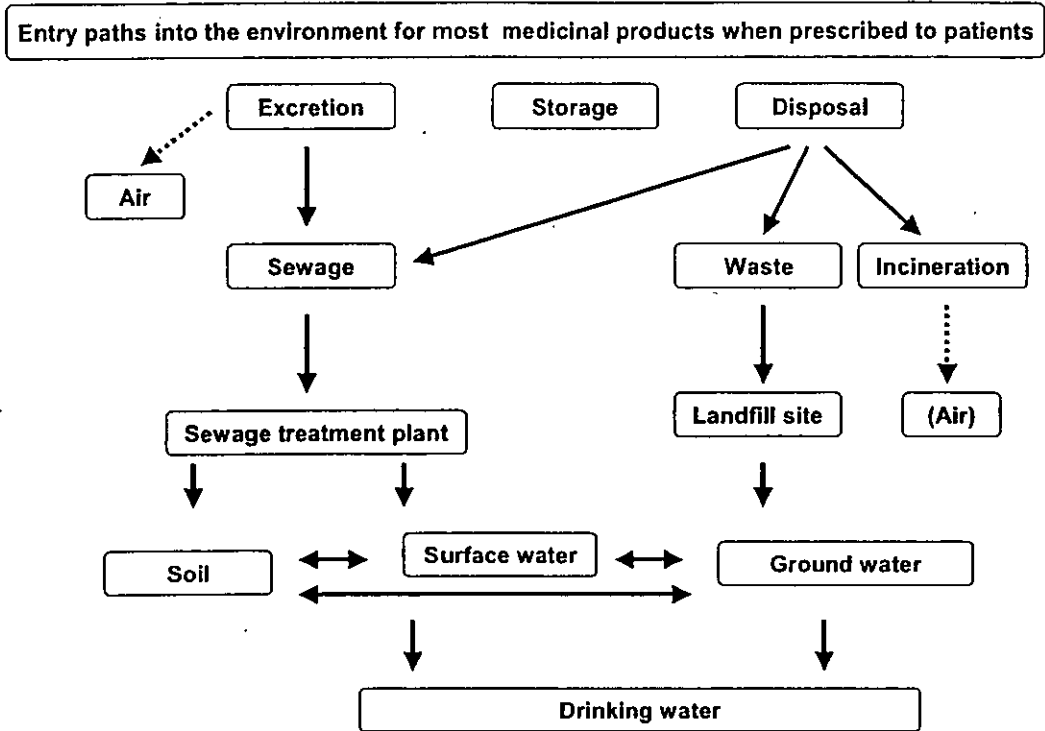
10. LIST OF ABBREVIATIONS

ACR	Acute to chronic ratio
AF	Assessment Factor
BCF	Bioconcentration Factor
CFC	Chlorofluorocarbons
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
DDD	Defined daily dose value(s)
DT50	Degradation half life
EC50	Effective Concentration 50%
EMEA	European Medicines Evaluation Agency
ERA	Environmental Risk Assessment
FDA	United States Food and Drug Administration
GLP	Good Laboratory Practice
GMO	Genetically Modified Organism
ISO	International Organization for Standardization
Koc	Adsorption Coefficient
LC50	Lethal Concentration 50%
LOEC	Lowest Observed Effect Concentration
MAA	Marketing Authorisation Application
NOEC	No Observed Effect Concentration
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development
PBT	Persistent, Bioaccumulative and Toxic
PEC	Predicted Environmental Concentration
PNEC	Predicted No Effect Concentration
PL	Package Leaflet
SPC	Summary of Product Characteristics
STP	Sewage Treatment Plant
TGD	Technical Guidance Documents
vPvB	Very persistent and bioaccumulative

11. REFERENCES

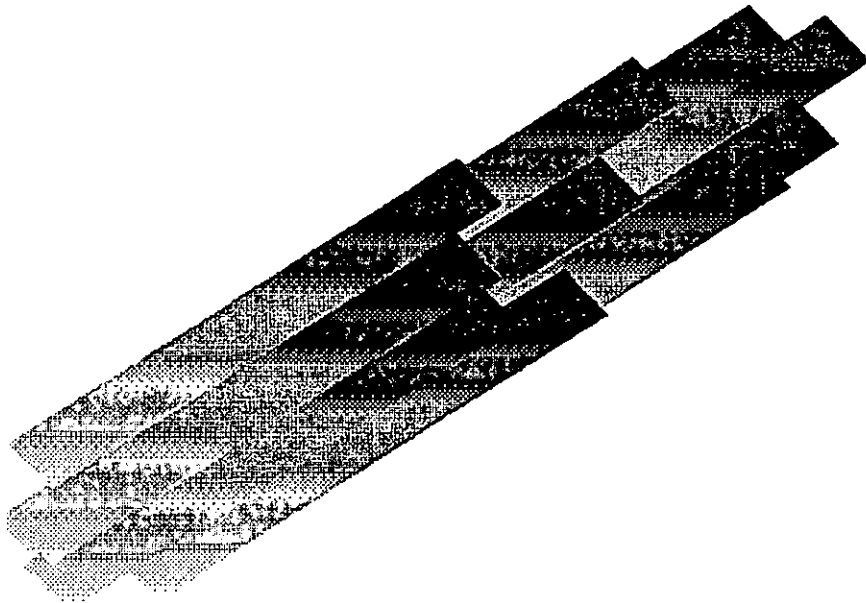
- Blasius H and Cranz H. 1998 Arzneimittel Und Recht in Europa. WVG, Stuttgart.
- Daughton CG and Jones-Lepp TL. 2001. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Scientific and Regulatory Issues, American Chemical Society, Washington, D.C.
- Dietrich D. 2002. Special Issue on pharmaceuticals 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, Rugge 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 prescription 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, Dünnebier 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 waters 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. ANNEX



業界への指針

医薬品及び生物製剤申請における 環境アセスメント



米国保健福祉省

食品医薬品局

医薬品評価研究センター (CDER)

生物製剤評価研究センター (CBER)

1998年7月

CMC6

改訂1

業界への指針

医薬品及び生物製剤申請における 環境アセスメント

本指針のコピーは、Office of Training and Communications (Office of Training and Communications, Division of Communications Management, Drug Information Branch, HFD-210, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857 (電話 301-827-4573)) またはインターネットの <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> から入手できる。

また、Office of Communication (Office of Communication, Training and Manufacturers Assistance, HFM-40, CBER, FDA, 1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448) またはインターネットの <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm> から提供されている。ファックス (1-888-CBERFAX または 301-827-3844) によっても、あるいは Voice Information (800-835-4709 または 301-827-1800) によっても入手できる。

米国保健福祉省

食品医薬品局

医薬品評価研究センター (CDER)

生物製剤評価研究センター (CBER)

1998年7月

CMC6

改訂1

目次

I.	緒言	1
II.	類別除外の対象となる措置	2
III.	EAが要求される場合	3
	A. NDA、簡略化申請及び追加申請	3
	B. 環境中に自然に存在する物質に対する申請	5
	C. 特別な状況	5
IV.	CDERまたはCBERへ提出するEAの作成	9
	A. 内容及び書式	9
	B. 特定の指針－環境問題	13
	C. データ総括表	26
	D. 試験方法及び報告書の書式	26
	E. 機密及び非機密情報	26
	F. 医薬品及び生物製剤に対するマスターファイル	27
	参考文献	28
	添付書類 A：使用の増加なし	29
	添付書類 B：使用の増加	30
	添付資料 C：40 CFR 1508.27	31
	添付書類 D：EAの書式	32
	添付書類 E：データ総括表のサンプル	33
	添付書類 F：機密／非機密	34
	添付書類 G：用語解説	37

業界への指針¹

医薬品及び生物製剤申請の環境アセスメント

I. 緒言

National Environmental Policy Act (国家環境政策法) 1969 (NEPA) は、全ての連邦機関に各機関の措置が環境に与える影響を評価し、環境分析に関心があり影響を受ける国民に確実に伝達することを求めている。食品医薬品局 (FDA) は、NEPAに基づいて、医薬品及び生物製剤申請の承認が環境へ与える影響をその規制プロセスの一環として検討することが義務付けられている。21 CFR part 25 の FDA 規則は、特定の新医薬品申請 (NDA)、簡略化申請、生物製剤の市販承認申請、これらの申請に対する追加申請、新医薬品治験開始申請 (IND)、及び様々な他の措置 (21 CFR 25.20 を参照) の一部として、環境アセスメント (EA) を提出しなければならないと規定している。ただし、措置が類別除外の対象となる場合は、この限りではない。

1995 年 4 月に発表された President's reinventing government (REGO) (大統領の政府改革) イニシアチブに基づき、FDA は業界が提出する必要のある EA の数を減らすために環境規則を再評価し修正を行った。またその結果、NEPA に基づいて FDA が作成する「重大な影響なしという所見」(FONSIs: findings of no significant impact) の数も減少した。パブリックコメントを得るために、FDA は 1996 年 4 月 3 日に規則制定案の通知を公告した (61 FR 14922) (1996 年 5 月 1 日に再発表 (61 FR 19476))。この規則制定案は、通常、人間環境の質に個別または累積的に重大な影響を与えないと確認された措置に対する類別除外を提案するものだった。この最終規則は 1997 年 7 月 29 日に公表され、(62 FR 40569)、1997 年 8 月 28 日に施行された。FDA の措置を要請する全ての申請または請願 (例えば、NDA、簡略化新医薬品申請 (ANDA)、IND、生物製剤認可申請 (BLA)、これらの申請に対する追加申請) には、EA または類別除外要請を添付しなければならない。(1) 類別除外要請または (2) 適切な EA の提出不履行は、申請書の **提出または承認** を拒絶するのに十分な根拠となる (21 CFR 314.101(d)(4)、601.2(a) 及び(c)ならびに 25.15(a))。出願に適切な EA は、関連する環境問題を検討したものである。承認に適した EA は、申請する措置が人間環境の質に重大な影響を与えるかどうかを FDA が決定するのに十分な情報を含むものである。本指針はどのような場合に EA を提出すべきかに関する情報を提供しており、それはまた、Center for Drug Evaluation and

¹ 本ガイダンスは食品医薬品局の Chemistry Manufacturing Controls Coordinating Committee (化学物質製造管理調整委員会)、医薬品評価研究センター (CDER) 及び生物製剤評価研究センター (CBER) の指導の下に、を作成された。本ガイダンスは、環境アセスメントに関する FDA の最新の考え方を示すものである。本ガイダンスは、誰に対しても権利を創出または付与するものではなく、FDA または国民を拘束するものではない。別のアプローチが適用できる法律、規則または双方の要件を満たす場合はこれを使用できる。

Research (医薬品評価研究センター) (CDER) 及び Center for Biologics Evaluation and Research (生物製剤評価研究センター) (CBER) に対する医薬品または生物製剤申請書用の EA 作成方法に関するアドバイスとなっている。本指針には次のような主題が含まれる。(1) どのような場合に類別除外が適用されるか、(2) どのような場合に EA を提出すべきか、(3) EA の内容及び書式、(4) 医薬品及び生物製剤と関連する可能性が最も高い環境問題に対する特別指針、(5) 試験方法、(6) EA を支持するために提出する機密情報の申請者による取扱い、及び(7) 医薬品及び生物製剤に対するマスターファイル。

1997年7月の最終規則に基づく本指針は、新規則または新指針に差し換えられるまで有効である。本指針は、1995年11月に発表された「医薬品申請及び追加申請における環境アセスメントの提出に関する業界への指針」に取って代わるものである。許容できる試験法に関する情報を提供している 21 CFR part 25 及び 40 CFR parts 1500-1508 の連邦規則集 (CFR) 中の情報ならびに FDA Environmental Assessment Technical Handbook (FDA 環境アセスメント技術ハンドブック) (NTIS 出版番号 PB87 175345/AS) と共に、本指針の情報は CDER 及び CBER から提供される核心情報であり、業界が EA を作成するのを支援するものである。。

II. 類別除外の対象となる措置

特定の措置は類別除外の対象となり、通常 EA の作成は要求されない。分類上これらの措置は個別にまたは累積的に人間環境の質に重大な影響を与えないからである (21 CFR 25.5(c))。しかし、21 CFR 25.21 及び 40 CFR 1508.4 の定めるところにより、特別な状況下で特定の申請措置が人間環境の質に著しい影響を及ぼしうることが示される場合、通常なら適用が除外される特定の措置に対し、FDA は「最低条件として EA の提出」を要求する²。特別な状況に関する追加情報については、III.C 項を参照のこと。

規定により通常は類別除外される CDER または CBER への申請には、次のものに関する措置が含まれる。(1) FDA による申請の承認により有効成分の利用が増加しない場合の NDA、簡略化申請、生物製剤の市販承認申請及びこれらの申請に対する追加申請；

(2) FDA による申請の承認により有効成分の利用が増加するが、水域環境への侵入点における物質の推定濃度が 1 ppb (part per billion) 以下である場合の

NDA、簡略化申請及びこれらの申請に対する追加申請；(3) 申請の承認により環境中の物質、その代謝物または分解産物の濃度または分布に有意に変化しない環境中に自然に存在する物質の NDA、簡略化申請、生物製剤の市販承認申請及びこれらの申請に対する追加申請；(4) IND；及び(5) 輸血可能な血液または血液成分及び血漿について

² EA 中の、または別に FDA に提供されるデータまたは情報の評価から、申請した措置が人間環境の質に著しい影響を及ぼす可能性があるとして FDA の責任担当官が判断する場合に、規則は EIS (環境影響報告書) を要求する (21 CFR 25.22(b))。

の生物製剤の市販承認申請。措置が少なくとも 1 つの類別除外基準に適合する場合に、申請者は EA 提出要求の適用除外要請を提出できる。

21 CFR 25.31 に基づいて類別除外の対象である申請または請願を提出する人は、要請する特定の類別除外を引用してそれが、申請する措置は類別除外に適合であると述べる場合、及び申請者の知る限り、特別な状況が存在しないと述べる場合、EA を提出する必要はない (21 CFR 25.15(d))。通例、申請者は当該措置が類別除外に適合であると証明するためにデータを提出する必要はない。CDER 及び CBER は申請で提出される他の情報を用いて、類別除外要請が適切かどうかを評価できる。必要が生じた場合には、CDER または CBER は類別除外を満たしていることを十分に確認するために、必要に応じて追加情報を要請する場合がある。

III. EA が要求される場合

申請する措置が 21 CFR 25.30 または 21 CFR 25.31 の適用除外を満たさない限り、通常は環境アセスメントが必要となる。特別な状況から特定の申請措置が人間環境の質に著しい影響を及ぼしうることが示される場合も、EA が必要となる (21 CFR 25.21)。

措置が類別除外を満たさない最も一般的な状況について、以下に詳細な情報を示した。

A. NDA、簡略化申請及び追加申請

注：21 CFR 25.31(a)に示される生物製剤の使用増加を評価するには、以下の項目 1 を用いること。項目 2 は生物製剤認可申請 (BLA) には適用されない。BLA は、本項目 (21 CFR 25.31 (b)) の類別除外に含まれないからである。BLA については、21 CFR 25.31(a)または(c)または 21 CFR 25.30 及び 21 CFR 25.31 に示される他の適切な類別除外を用いて類別除外が適用されるか否かを評価する。

FDA による申請の承認により、有効成分の使用が増加し、かつ水域環境への侵入点における物質の推定濃度が 1 ppb 以上である場合には、NDA、簡略化申請及びこれらの申請に対する追加申請は類別除外とはならない。

1. 使用の増加

当該医薬品が前に有効だったものより高用量で、長期間、またはそれとは異なる適応症に対し投与される場合、あるいは当該医薬品が新成分である場合に、有効成分の使用増加が生じうる。「使用」という用語には、消費者による FDA 規制製品の廃棄も含まれる。

付属書 A には医薬品の使用が増加するとみなされない措置の例を、付属書 B には医薬品または生物製剤の使用が増加するとみなされる措置の例を、このリストは包括的なものではない。特定の措置が医薬品または生物製剤の使用を増加させるとみなされるかどうかについて申請者が疑問を持つ場合は、該当するセンターに問い合わせることを推奨する。

2. 水域環境への侵入点における物質の濃度の推定

水域環境への物質の予測導入濃度（EIC）を以下のように計算する。

$$\text{EIC-Aquatic(ppb)} = A \times B \times C \times D$$

ここで

A=直接使用向けに製造された kg/年（有効成分として）

B=POTW*に入る 1 日あたりの量（L）

C=年/365 日

D= 10^9 $\mu\text{g/kg}$ （変換係数）

* 1 日当たり 1.214×10^{11} L が公共下水処理場（POTW）にはいる。

出典：1996 Needs Survey, Report to Congress

「Needs Survey」に関する情報は<http://www.epa.gov/owm>のインターネットに示されている。この情報は定期的に更新される。

この計算では以下のことが仮定されている。

- 1 年間に製造される全ての医薬品が使用され、公営下水処理場（POTW）システムに入る。
- 医薬品の使用は人口及び生じる廃水量に比例して米国全体で発生する。
- 代謝は存在しない。

有効成分の推定量（kg/年）は次のことに基づいて、またはそれらを含めて求めること。（1）次の 5 年間で直接使用向けに製造されると予想される有効成分の最高量。「直接使用向けに製造」とは、特定の年におけるヒトでの使用を目的とする量を意味する（すなわち、在庫積み増し用に製造される量を除外する）、（2）申請書に含まれる全ての剤形及び力価で使用される量、及び（3）申請者の関連申請で使用される量。関連申請には、同じ有効成分を用いた他の剤形及び異なる形態の有効成分（例えば、水和レベル、塩、遊離酸/塩基）を用いた製品に対する申請が含まれる。全ての濃度は、塩または錯体ではなく、有効成分の濃度として報告する。

患者の使用から水域環境に入る有効成分の予測導入濃度（EIC）の計算では、情報を入手できる場合には、薬理学的活性の低い物質または不活性な物質への有効成分の代謝程度を考慮できる。EIC を計算する際は、有効成分と比較した代謝物質の薬理活性を考慮する。EIC に対する代謝物の重みづけした寄与を計算すること（例えば、10%のレベルで観察され、その薬理活性

が有効成分の半分である代謝物に対しては、kg/年の有効成分×10%×0.5)。代謝物の薬理活性が不明の場合は、有効成分と同じであると仮定できる。

医薬品が特定の地理的場所での使用を意図した場合には、別の計算を用いる（例えば、POTWに入る1日あたりの量（L）に対し別の値を用いる—上記のEIC計算のB項）さらに、局在的な使用を推定するために、または他の理由から代替計算を用いる場合は、EIAまたは類別除外要請を提出する際に、代替計算及び代替計算の出展及び根拠を提出すること。これらは審査の対象となる。

B. 環境中に自然に存在する物質に対する申請

環境中に自然に存在する物質に対するNDA、簡略化申請、生物製剤の市販承認申請及びこれらの申請に対する追加申請は、当該申請のFDAによる承認で環境中の物質、その代謝物または分解産物の濃度または分布が著しく変わる場合は、21 CFR 25.31(c)に基づく類別除外とはならない。当該物質が自然に存在しない地理的な場所で使用や廃棄が行われる場合も、同様である。しかし、21 CFR 25.31の他の条項に基づいて、申請が類別除外になることがある。

自然源または生物系に由来する医薬品及び生物製剤に加えて、化学的に合成される場合であっても物質は自然に存在するとみなされる場合がある。医薬品または生物製剤が天然物質であるかどうかを決定する際に、FDAはFDA規制物質が環境中に存在する形態を考慮する。例えば、自然には存在しない修飾された有効成分（例えば、塩）は、*in vivo* 及び環境中で有効成分が自然に観察される形態で存在することが確認される場合は、自然に存在する物質とみなされる。

生物製剤及びバイオ製剤も同様に評価する。例えば、自然に存在するアミノ酸またはヌクレオシドから構成されるが、自然に存在する物質とはシーケンスが異なるタンパク質またはDNAは、通常、代謝を検討後に自然に存在する物質とみなされる。同じ原則が合成ペプチドやオリゴヌクレオチド及び生細胞や死滅細胞及び生物にも適用される。CDER及びCBERはFDA規制物質が自然に存在する物質とみなされるかどうかを決定する際に、申請で提出される他の情報（例えば、代謝、排泄及び安定性に関する情報；生存率（適用可能な場合）；及び製品の物理的及び／または化学的特性）を利用することがある。

CDER及びCBERは、措置の結果として環境に入ると予想される自然に存在する物質の量が、当該物質、その代謝物または分解産物の濃度や分布を著しく変えないと主張する類別除外の適切性を、ケースバイケースで評価する。

C. 特別な状況

21 CFR 25.21 及び 40 CFR 1508.4 に定めるところにより、特別な状況から特定の

申請措置が人間環境の質に著しい影響を及ぼしうることが示される場合は、通常では類別除外される特定の措置に対しても FDA は EA の提出だけは要求する。特別な状況は FDA または申請者のいずれかが入手できるデータにより示すことができ、また FDA 規制物質の使用に由来する製造、使用または廃棄に基づくことができるものである。FDA が入手できるデータには、情報公開、申請で提出される情報及び同じ製品または類似品に関して FDA に提出されるデータが含まれる。

1. 入手できるデータから、予想曝露レベルで環境に対し深刻な危害を与える可能性があることを確認される措置

FDA は、環境に対する悪影響とは環境生物に対する毒性ばかりでなく、生態系に対する持続的な影響など毒性以外の環境への影響も含むと考える。

2. Endangered Species Act (絶滅危惧種保護法) または Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora (絶滅のおそれのある野生動植物の種の国際取引に関する条約) に基づいて、絶滅の危機に瀕していると判断された種または種の重要な生息地に、または他の連邦法に基づいて特別の保護を受ける資格のある野性の動物群または植物群に有害な影響を与える措置

Endangered Species Act (絶滅危惧種保護法) に基づいて絶滅の危機に瀕していると判断された種または種の重要な生息地、Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora (CITES) (絶滅のおそれのある野生動植物の種の国際取引に関する条約) に示されている野性の動物群または植物群、または他の連邦法あるいは米国が当事者である国際協定に基づいて特別の保護を受ける資格のある野性の動物群または植物群に有害な影響を与える措置は特別な状況とみなされ、当該医薬品または FDA の措置に関して特別の適用免除がない限り、EA を提出しなければならない。適用免除の例は、種に連邦法または国際協定に基づく特別な保護が与えられているが、その医薬品が非野性検体に由来する場合である。非野性検体が連邦法または協定から適用免除される場合、当該措置は III.C.3.a 項にあるとおり、類別除外となる。直接的な影響 (例えば、動物群または植物群に由来する医薬品、III.C.3 項を参照) 及び間接的な影響 (例えば、製造サイトからの排出による有害影響) の双方を検討すること。

Endangered Species Act (ESA) (絶滅危惧種保護法) に基づいて、議会はこう言明した。「Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora (絶滅のおそれのある野生動植物の種の国際取引に関する条約) にしたがって、米国は国際社会の主権国家として、絶滅の危機に瀕する魚、野生生物及び植

物の多様な種を実行可能な程度まで保護することを誓った」(16U.S.C. 1531(a)(4)(F))。絶滅の危機に瀕した種として確認されても、これらの動物群や植物群の使用はを妨げるものではない。しかし、ESAに基づいて、種が絶滅の危機に瀕していると判断された場合、連邦機関は内務省長官または商務省長官と協議して、当該機関の措置が絶滅の危機に瀕した種またはそれらの重要な生息地の存続を損なう可能性が低いことを確認しなければならない(16 U.S.C. 1536)。

3. 動物群または植物群の使用

FDA は、申請措置の検討から措置により種の存続が損なわれる可能性があると考えられる場合には動物群及び植物群から得た FDA 規制物質に対する申請措置を綿密に検討し、特別な状況の規定を利用して、EA を要求する。以下の項では、申請を支持するために EA を提出する必要がある特別状況の要因となる動植物の使用についての CDER 及び CBER の現在の見解を考察する³。

a. 栽培検体

栽培植物(例えば、栽培場、苗圃)または繁殖された動物または家畜(例えば、実験動物系統、ウシ、ブタ)に由来する医薬品または生物製剤についての措置は、通常は類別除外される措置に対し EA が要求される特別な状況とは通常みなされない(考えられる例外については、III.C.2 項を参照)。

³ 植物または動物由来の特定の医薬品または生物製剤に対する市販申請書で FDA に提出しなければならない環境情報を、FDA は明確にすることがある(例えば、パクリタキセル、61 FR 58694)。

b. 野性検体

i. NDA、簡略化申請、生物製剤の市販承認申請及びこれらの申請に対する所定の追加申請

医薬品または生物製剤が野性の植物または動物に由来する場合の NDA、簡略化申請、生物製剤の市販承認申請、野性バイオマスの入手源（例えば、種、バイオマスを得た地理的地域）の変更に関連する当該申請に対する追加申請、または有効成分または生物製剤原体の使用を増大させると考えられる当該申請に対する追加申請（付属書 B を参照）及び元の EA に記載されたものより収穫が多くなる当該申請に対する追加申請は、特別な状況とみなされ、EA を提出しなければならない。

ii. IND

一般的に IND では比較的少量の医薬品または生物製剤が使用され、処置する患者数も限定される。多くの IND は、製品の広範囲の市販を可能にする NDA 提出や生物製剤の市販承認申請という結果にはならない。CDER 及び CBER は、医薬品または生物製剤が野性植物または動物由来である場合は、21 CFR 25.21 の特別な状況規定を発動するかどうかを決定するためにケースバイケースで IND を評価する。

センターによる審査を円滑に進めるために、医薬品または生物製剤が植物または動物に由来する場合は、CDER 及び CBER は、措置に対する類別除外申請の提出時に次の情報を提出するか、または情報がどこにあるかを特に示すことを（例えば、申請書のページ番号）申請者に求める。(1) 生物学的識別（すなわち、一般名、異名、品種、種、属及び族）；(2) 野性または栽培検体のいずれを用いたかに関する記載；(3) バイオマスを得た地理的地域（例えば、国、州、地方）；及び(4) 種が、(a) Endangered Species Act (ESA)（絶滅危惧種保護法）または Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora (CITES)（絶滅のおそれのある野生動植物の種の国際取引に関する条約）に基づいて絶滅のおそれがあると判定されたかどうか、(b) 他の連邦法または米国が当事者である国際協定に基づいて特別保護を受ける権利があるか、または(c) Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora (CITES)（絶滅のおそれのある野生動植物の種の国際取引に関する条約）に基づいて絶滅の危機にあると判断されたか、他の連邦法または米国が当事者である国際協定に基づいて特別保護を受ける権利が

ある、種の重要生息地であるかを示す記載。CDER 及び CBER はこの情報を利用して、類別除外の要請が適切であるかを評価する。

4. 製造及び廃棄場所

FDA は全ての適切な排出要件にしたがって製造され廃棄される規制物質は、環境に著しい影響を与えないと考え、企業が連邦、州及び地方環境法を遵守しているかどうかを評価する必要はないと判断した。加えて、CDER 及び CBER は安全性評価の一環として、その生物系が環境に有害であるという妥当な可能性がある場合には、製造後および環境中に放出する前に不活性化することを常に要求している。したがって、CDER 及び CBER は、EA で製造及び廃棄情報の提出を日常的に要求するわけではない。しかし、FDA または申請者が入手できる情報から、連邦、州または地方環境保護機関により公布された全般的なまたは特別の排出要件が、固有の排出状況に対応しておらず、排出が環境に危害を与える可能性があることが確認される場合、これは EA で製造または廃棄情報を要請するのに十分な根拠となる。環境保護のために課される連邦、州または地方法または要件に違反する可能性のある措置は、重大な影響を及ぼすことがある（40 CFR 1508.27(b)(10)）。

5. 40 CFR 1508.27 で定義される重大な影響

Council on Environmental Quality（環境の質に関する諮問委員会）は、措置が人間環境の質に著しく影響を及ぼすかどうかの決定を助けるために、「著しく」の定義を提供している。少なくとも EA を提出することを正当化する特別な状況が存在するかどうかを評価するときに、これらの例を考慮する（付属書 C を参照）。

IV. CDER または CBER へ提出する EA の作成

A. 内容及び書式

本項では、EA が要求される場合に、EA で提出すべき基本情報を記載する。添付書類 D に、EA 書式の概略を示した。別の書式を使用することはできるが、申請者は本指針に示すような標準書式を用いることにより、審査プロセスの効率が高まることを認識すべきである。

1. 日付

EA には、最初に EA を作成した日及びその後の修正日を含めること。

2. 申請者または請願者の名称

EA では申請書を提出する申請者を特定すること。

3. 住 所

EA には全ての書簡の送付先となる住所を含める。

4. 申請する措置の概要

a. 承認要請

承認要請の概要には医薬品または生物製剤の申請番号（入手可能なら）、医薬品または生物製剤の名称、剤形と力価、及び製品包装の簡単な説明を含めること。例えば、「XYZ 製薬会社は、連邦食品・医薬品・化粧品法の section 505(b)にしたがって、OHDPE 瓶に包装された商品名（公認名）、250 mg 及び 500 mg に対する NDA を提出した。21 CFR part 25 にしたがって、EA を提出した」

b. 措置の必要性

EA には、疾患の診断、治癒、軽減、治療または予防における医薬品または生物製剤の使用目的を簡単に記載すること。

c. 使用場所

EA には製品が使用される場所を示すこと。製品の種類と用途によって、使用場所は標準的には病院、診療所及び／または家庭の患者と識別する。使用が特定の地理的地域に集中すると予想される場合は、この事実を含めること。

d. 廃棄場所

最終使用者による他の廃棄方法が予想されない限り、米国の病院、薬局または診療所では、空または部分的に空の包装を病院、薬局または診療所の手順に従って廃棄すること、及び／あるいは家庭では空または部分的に空の容器は一般的に共同体の固形廃棄物管理システムにより廃棄されると記載することで十分である。共同体の固形廃棄物管理システムには、埋め立て、焼却及び再生利用が含まれるが、少量の未使用医薬品なら下水道に廃棄できる。

5. 申請措置の対象物質の識別

EAには、科学文献中のその物質に関するデータの正確な場所及び近縁化合物の識別を示す情報を含める。少なくとも、入手できるならば、以下に記載する情報を記載すること。多くの生物製剤に対しては、書式の項目5.a.iii、b、c及びdは適用されない。化合物の識別に有用と考えられる場合は、国際一般名(INN)または非系統的または半系統的化学名などの他の情報を含めること。

通常、この情報は原薬または生物製剤原体についてのみ提供する必要があるが、原薬または生物製剤原体と異なる場合(例えば、自然では遊離体が塩を形成)は、医薬品または生物製剤中の有効成分の形態に対しても、あるいは薬理的に不活性な親化合物から変換により形成される薬理的に活性のある関連物質(例えば、プロドラッグ製品は、薬理的に活性形に変換される)に対しても同じ情報を提供すること。

a. 名称

- i. 公認名(米国採用名-USAN)
- ii. 商標名
- iii. 化学名または生物製剤(例えば、ウイルス)の属/種
 - Chemical Abstracts (CA) の索引名(逆形式)
 - 系統的化学名(非逆形式)

b. Chemical Abstracts Service (CAS) 登録番号

c. 分子式

d. 分子量

e. 構造(図)式/アミノ酸配列

6. 環境問題

提出する情報の種類は、特定の措置に伴う環境問題によって変わる。一般的に、EAには環境問題に関する簡潔な説明を含める。影響を受けた環境及び環境影響ならびにその重大性を考察すること。必要に応じて、考察を裏付けるデータと解析を提供すること。医薬品及び生物製剤に関連する可能性が最も高い環境問題については、IV.B項に特定の指針を示した。IV.B

項で特に取り上げていない環境問題(例えば、III.C.4 及び 5 に含まれるもの)については、EA を作成する前に申請者が適切なセンターと相談することを推奨する。

7. 緩和対策

申請措置に関連した潜在的な有害な環境影響を回避するか、緩和するために講じる対策を説明する。有害な環境影響が確認されていない場合は、その旨を記載し、緩和対策は必要ないことを示すこと。動植物が関与する措置に対する緩和対策の考察に関する追加情報は、IV.B.2.6 項を参照。

8. 申請措置に対する代替

申請措置に対し潜在的な有害な環境影響が確認されていない場合、EA にはこの旨を記載する。潜在的な有害環境影響が特定の措置に対し確認された場合は、EA で環境リスクがより少ないか、申請措置より環境的に好ましい妥当な代替措置を考察しなければならない (21 CFR 25.40(a))。考察には、「措置なし」という代替案、FDA または他の政府機関が実施できる対策、ならびに申請者や要請者が実施できる対策も含める。EA には、環境の質を高め、申請措置の有害な環境影響の一部または全てを避けるような代替案の説明を含めること。申請措置の環境的ベネフィットとリスク及び各代替案の環境的ベネフィットとリスクを考察すること。動植物に関与する措置に対する代替案の考察に関する追加情報は、IV.B.2.c 項を参照。

9. 作成者のリスト

EA にはアセスメントを作成した人々の氏名、職名、職位及び資格(例えば、学位)を含め、相談した人または機関を明記すること。受託試験施設はコンサルタントの一覧に含めるべきだが、機密付属書に含めることもできる。個人の資格の説明の代わりに、履歴書を含めることができる。