

10. 参考文献

EAを支持するデータを得るのに使用した全ての参考資料及び標準試験法の引用リストを含めること。一般的に入手できない参考文献及びEA文書中の特別の主張を支持するために用いる参考文献のコピーを、非機密付属書に添付すること。

11. 付属書

機密及び非機密付属書の双方を含めることができる。機密情報の取り扱いに関する追加情報については、IV.E項を参照。EAサマリー文書に付属書リストを含め、各リストの後に機密か非機密かを示すこと。通常、非機密付属書には、データのサマリー表及び一般的に入手できないか、EA中の特別の主張を支持するために使用した参考文献のコピーを含める。使用推定量や試験報告書などの機密情報は、機密付属書に含める。

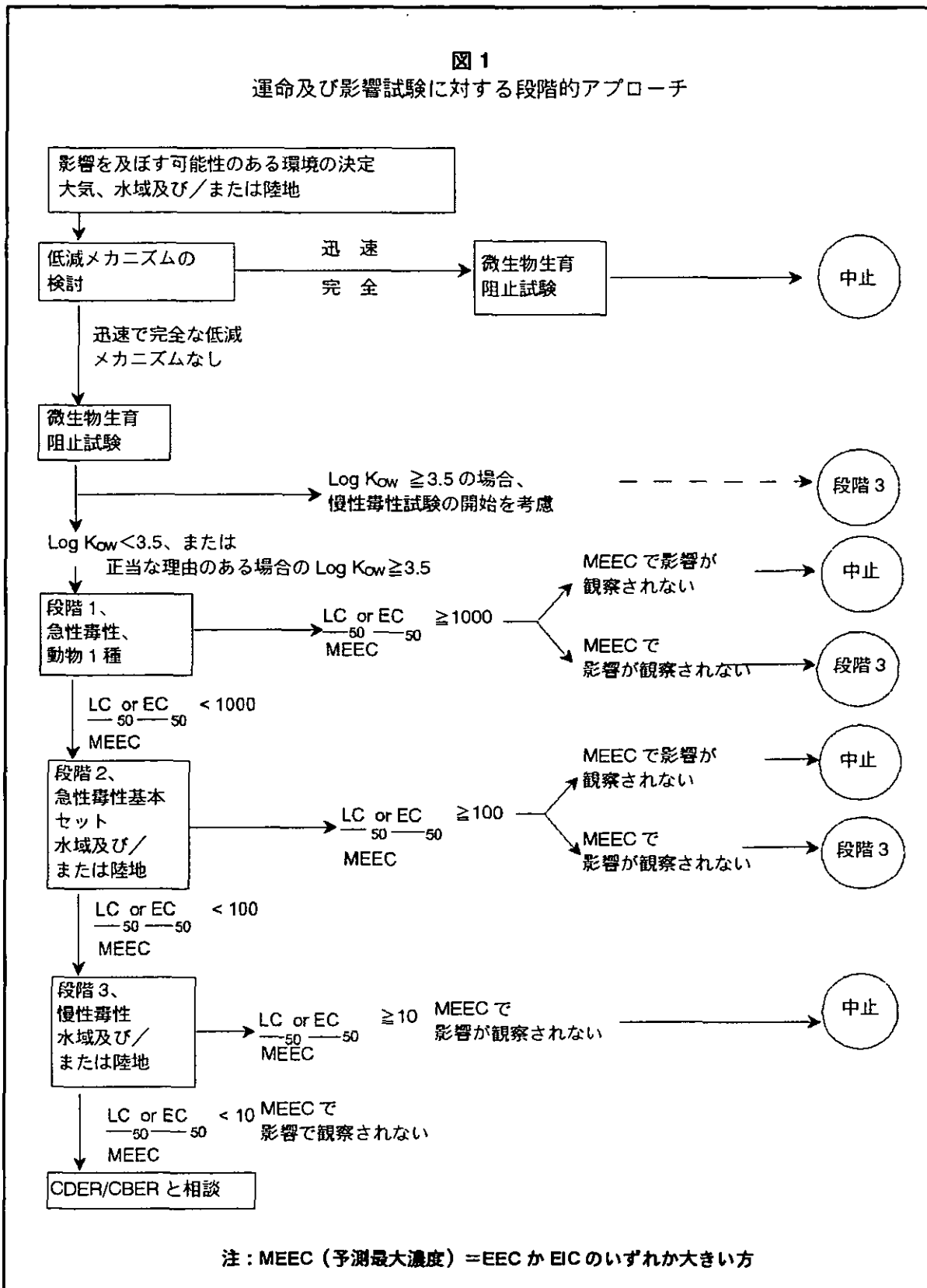
B. 特定の指針—環境問題

1. 環境生物に対する毒性の評価

EAが要求される場合、通常EAで環境中の対象化合物の運命及び影響に関する検討に重点を置くべきである(1)FDAによる申請書の承認により有効成分の使用が増加し、水域環境への侵入点での有効成分の推定濃度が1ppb以上であるとき(III.A項を参照)；(2)環境中に物質が自然に存在し、FDAによる申請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が著しく変化するとき(III.B項を参照)；または(3)場合によっては、FDAまたは申請者が入手できるデータにより、推定曝露レベルで環境に対する深刻な危害の可能性があることが確認されるとき(III.C.1項を参照)。例えば、提出する情報は、添加剤などではなく、有効成分及び/または構造活性相関物質(SRS)の運命と影響に重点化すること。

センターは、医薬品の環境中における運命と影響の可能性を評価するために適切な情報が得られ、同時に業界への費用を最小にできるように、論理的で段階的な試験アプローチを使用することを推奨する。図1に段階的なアプローチを図示した。あるいは、科学的根拠のある代替のアプローチも使用できる。

図1
運命及び影響試験に対する段階的アプローチ



運命及び影響に関して提出する情報には、試験物質について求めた特定のデータあるいは必要に応じて提出者またはピアレビュー文献からの類似化合物についての関連情報を含めることができる。一般的に、基本パラメータに関する実際の実験データのほうがコンピュータ・モデリングより好ましい。しかし、状況によっては、コンピュータ・モデリングが適切なこともある。コンピュータ・モデリングが適切であると考え、EAでモデリングを使用したい場合は、FDAと相談すること。

a. 放出された物質の環境運命

i. 対象物質の特定

環境（すなわち、大気、水域、陸地）中に入るか存在する実際の物質には、親化合物（すなわち、原薬または生物製剤原体）あるいは解離した親化合物、代謝物または分解産物などのSRSが含まれる。EAには、原薬または生物製剤原体及び環境中に入るか、存在すると予想される主なSRSの一覧を示し、可能なら名称、化学構造及びCAS番号を記載し、どの物質を検討するかを決定した根拠を示すこと。用量の10%以上のものを、主なSRSとみなすべきである。

ほとんどの場合、環境中に入る物質の代表として、親（または活性）原薬または生物製剤原体について、運命（及び影響）情報を提供しなければならない。主なSRSが親原薬や生物製剤原体と同じ基本構造を有し、極性が同等以上である場合に、これらの情報はSRSに関係する。少なくとも、EAには親化合物との構造の違い及び／または類似性（例えば、官能基の変更に より、代謝物質が親化合物より溶解性が高くなるか、SRSのほうが極性が高い場合）に可能性のある基づく運命と影響に関する考察を含める。コンピュータ化された構造活性相関モデリング・プログラムは、親（または活性）原薬や生物製剤原体の運命及び影響情報をSRSに外挿するのを支持するのに有用であろう。SRSについて関連のある入手可能な薬理活性及び毒性情報を示すこと。SRSに対する特定の毒性-活性情報は機密付属書に含めることができる。化合物の運命が親化合物と異なるか、環境へのSRSの影響が実質的に親原薬や生物製剤原体より大きいことが考えられる場合、適切なセンターとの相談後指摘がある場合は、主なSRSに関する保証のための追加環境情報が必要となることがある。

ii. 物理的及び化学的特性

化合物が水域、陸地及び／または大気環境中のどれに主に蓄積する可能性が最も高いかを決定するために、以下の試験を実施すること。

- 水溶性
- 解離定数
- オクタノール／水分配係数
- 蒸気圧またはヘンリーの法則定数

試験を実施しないことに対する科学的な根拠がある場合は、EA に正当な理由を含めること（例えば、当該化合物は加水分解されやすく不安定であるので、水溶性は測定しなかった）。水中で会合や解離をする試験化合物については、水溶性及びオクタノール／水分配係数を、pH 5 及び 9 ならびに 7 で測定しなければならない。

オクタノール／水分配係数 (K_{ow}) は、化合物の脂溶性の指標であることに加えて、非イオン化合物が土壌、堆積物またはバイオソリッド（すなわち、汚泥）の有機分画へ吸着する能力の指標である。これは、無機化学薬品、有機金属錯体、解離しているイオン有機化合物または分子量など他の緩和性の構造特性のある化合物に対しては、良い予測因子ではない。 $\log K_{ow}$ が 3 以上であるか、または他の特性から収着または脱着が生じる可能性が示される場合は、バイオソリッドに対する物質の収着及び／または脱着特性 (K_{oc}) の研究をさらに考慮すべきである。

iii. 環境低減メカニズム

対象環境中で化合物の分解があるかどうかを判断するために、低減メカニズムを検討すること。通常は、化合物が低減メカニズム（例えば、分析方法バリデーション用に求めた情報または安定性試験からの情報に基づく光分解または加水分解）により環境中から除去される可能性を示す基本的な支持情報を提供することで十分である。代表的な低減メカニズム（加水分解、光分解、生物分解）が検討されているならば、さらに低減メカニズムを特定する必要はなく、あるいは 1 つの低減メカニズムが

特定されている場合には、他の可能性のある低減メカニズムの検討を続ける必要はない。

予測導入濃度を低減するため、または影響試験を除外するために低減メカニズムを利用している場合は、低減メカニズムの正式かつ詳細な分析法を示すこと（例えば、標準試験法に準拠、速度測定、環境中の予想曝露時間の分析）。

分解の種類及び程度も検討すること。迅速で完全な低減メカニズムを確認した場合は（分解物が比較的単純な極性の副産物）、化合物が廃棄物処理プロセスを妨害する可能性を評価するための微生物生育阻止試験または他の適切な試験以外に、化合物の環境影響を求めるための試験を行う必要はない。処理施設からの排出までの推定時間に基づいて、以下のものを迅速低減メカニズムとみなす。

加水分解 $t_{1/2}$ (pH 5~9) :	24 時間以下
好氣的微生物分解 $t_{1/2}$:	8 時間以下
土壌微生物分解 $t_{1/2}$:	5 日間以下

直接的及び間接的の光分解は、実験室条件下では有効だが、光度（例えば、天候、緯度、透過深度）及び曝露時間の顕著な変動により、環境中ではそれほど迅速な低減メカニズムとはならない。低減メカニズムとして光分解を検討する際には、これらの要素を考慮すること。

iv. 環境中濃度

予測導入濃度 (EIC) : 対象物質が最も蓄積する可能性のある環境（水域、陸地、大気）への環境導入濃度を推定すること（IV.B.1.a.ii 項を参照）。水域環境への物質の予測導入濃度を計算する方法を III.A.2 項に記載する。患者の使用から水域環境に入る予測導入濃度の計算では、III.A.1 項に記載する代謝を考慮することに加えて、情報を入手できるなら、廃棄物処理プロセスで生じる環境低減メカニズムの検討を含めることができる（例えば、吸着、分解、加水分解）（IV.B.1.a.iii 項を参照）。

一部の原薬または生物製剤原体及び／または有効成分は、吸着した物質を含む廃水処理施設からのバイオソリッドが土地に適用されるときに、陸域環境に入る可能性がある。土地へのバイオソリッドの適用は、Environmental Protection Agency (EPA) (環境保護庁) または適切な州当局による規制を受ける。一般的に、バイオソリッドは、廃棄物処理施設で何種類かの好氣的または嫌氣的浄化にかけられる。相当量の有効成分がバイオソリッドに吸着されると予想される場合は、入手できる化合物の物理的、化学的特性に基づいて、陸地コンパートメントに対する EIC を推定すること。使用する計算は、代表的な処理、廃棄及び適用プロセスに依存する。最近では、1 年当たり、バイオソリッド約 680 万トン(乾燥ベース)が産生され、その量の 54% が土地に適用されている。残りのバイオソリッドは、焼却されるか、埋め立てられるか、または他の方法で廃棄されている。情報を入手できる場合は、陸地コンパートメントに対する EIC を計算する際に、廃棄物処理プロセスで生じる低減メカニズム(例えば、生物分解、加水分解)を考慮できる。バイオソリッドの土地への適用に関する追加情報は、EPA の Office of Wastewater Management (インターネットでは、<http://www.epa.gov/owm/bio.htm>) から提供されている。

大気コンパートメントで予想される濃度は、吸入投与される医薬品であっても通常計算する必要はない。これらの医薬品の大部分について、対象の有効成分または他の物質は大気中に放出されないからである。しかし、主に大気中に放出される製品については、EIC を考慮すること(例えば、医療用ガス)。

CDER と CBER は、「使用」を消費者による FDA 規制物質の廃棄を含めると定義している。通常、廃棄による EIC は計算する必要がない。医薬品の大部分は全体として消費され、残留廃棄物は一般的に EPA または適切な州機関により規制される埋め立てごみ処理地または焼却施設で廃棄されるからである。これらの機関が認可プロセスでこれらの施設の操業による環境への影響を検討して、環境中への物質の放出を制限するための管理(例えば、洗浄機、内側を覆った埋め立てごみ処理地、移行試験)を要求する。EPA または適切な州機関により規制される埋め立て、焼却あるいは他の手順以外の方法で相当量の物質が

廃棄されると予想される場合は、廃棄に対する EIC を計算すること。

予測環境濃度 (*Expected Environmental Concentration; EEC*) : 予測環境濃度 (EEC) は、ときに予想環境中濃度 (*Predicted Environmental Concentration; PEC*) といわれる、例えば、空間または時間的濃度あるいは希釈、分解、収着及び/または生物蓄積性などの低減要素を考慮後、生物が環境中 (例えば、表面水) で曝露されることになる対象有効成分または他の化合物の濃度である。空間及び時間的濃度または低減要素に基づいて、予測導入濃度の調整を行って、予測環境濃度を求める。予測環境濃度を計算するのに使用した要素を説明するために、支持情報及び/または考察を提供すること。対象化合物の物理及び/または化学的特性に基づいて、影響を受けると予想される各環境コンパートメント (水域、陸地、大気) に対して、濃度を示すこと。多くの場合、水域環境に対する EEC は希釈されるため水域環境に対する EIC より有意に低いと予想される。EPA から提供されている POTW に対する希釈係数に基づいて、水域 EIC に希釈係数 10 を適用することにより水域環境に対する EEC を推定することが通常は適切である。

v. 総括

EA で提供する情報及びデータに基づいて、各コンパートメントについて対象物質の環境運命に関する総括考察を示し、物質が主に蓄積すると予想される環境コンパートメントを特定する。状況によっては、環境中の対象物質の運命を明らかにする際に、環境コンパートメント間の移行を考慮する。

水域環境：一般的に、医薬品成分は主に水域環境に入ると予想されるので、影響試験の重点はほとんど水生生物におかれる。対象物質が急速に分解するか (IV.B.1.a.iii 項を参照)、バイオソリッドに完全に不可逆的に吸着する場合は、通常、水域環境における運命と影響を考慮する必要はない。

陸域環境：一般的に、廃水処理施設から取り出された後、土地に適用されるバイオソリッドから物質は陸域環境に入る。したがって、化合物がバイオソリッドに吸着する場合は、陸域環境に対する影響の可能性が高い（IV.B.1.a.ii 項を参照）。バイオソリッドは、一般的に廃水処理施設で何種類かの好気性または嫌気性浄化にかけられ、一部のバイオソリッドのみが土地に適用され、残りは焼却されるか、埋め立てられる。試験から対象物質がバイオソリッドに著しく吸着することが示される場合に（例えば K_{oc} 1000）陸域環境での運命及び影響試験を考慮する。

大気環境：一般的に、土壤に容易に吸着しない物質の蒸気圧は高く、水溶性は低く、水域または陸域環境からかなり揮発する可能性があるが、実際の揮発速度は環境条件（例えば、揮発場所からの分散）及び有効蒸気圧を上下しうる要素または液体－空気または固体－空気境界面での化学物質の行動により左右される。大気コンパートメントは医療用ガスには関連するが、関連水域環境条件でのほとんどの化合物の極性に基づくと、他の医薬品については水域環境から大気環境への実質的な分配はありそうもない。物質に対し入手できる情報とデータに基づいて、物質が揮発して、水域環境または陸域環境へ再循環する可能性について考察する。

b. 放出された物質の環境影響

環境影響試験に対する段階的アプローチ（以下の微生物生育阻止試験から段階3試験まで、及び図1を参照）：迅速で完全な低減メカニズムが確認されていない場合、化合物がかなりの時間環境中に存在すると仮定すべきである。したがって、物質の環境生物への毒性を評価すること。試験を設計するとき、物質の運命を考慮する。大気環境に入る化合物については、物質がどの程度水域環境及び陸域環境に再循環するかに基づいて試験を設計すること。原薬または生物製剤原体に対する全ての毒性試験結果を有効成分の量及び／または濃度に関して報告すること。影響試験に対するこの段階的アプローチを用いるとき、無影響濃度を求めることができるように適切に試験条件を設定することが重要である。

微生物生育阻止試験：微生物生育阻止試験または他の適切な試験（例えば、呼吸抑制試験）を行って、対象物質が微生物の生育を阻害して、次いで廃水処理プロセスを破壊する可能性を評価すること。

アセスメント係数：アセスメント係数は、追加の生態毒性試験をどういう場合に実施すべきかを決定するために、一貫した規制上の根拠を提供することを目的としている（段階的アプローチ）。これらは、入手できる有効な生態毒性データの量に直接関連する。最高予測環境濃度（MEEC：EIC か EEC のいずれか大きいほう）で除した IC_{50} や EC_{50} または他の適切な試験エンドポイントがアセスメント係数未満である場合は、追加試験を実施するべきである。 LC_{50} 以外の EC_{50} 試験エンドポイントの使用は、 LC_{50} が試験エンドポイントではない試験生物に限定すること。

試験段階	アセスメント係数
1	1000（以下を参照）
2	100（以下を参照）
3	10（以下を参照）

別の科学的根拠のあるアプローチも使用できる。

段階1 試験：最低限、一種の適切な試験生物について、急性生態毒性試験を行う（段階2 試験に対する基本セットを参照）。MEEC で除した EC_{50} または LC_{50} が 1000 以上の場合は、MEEC で亜致死的影响が観察されない限り、追加の試験を実施する必要はない。MEEC で除した EC_{50} または LC_{50} が 1000 未満の場合は、段階2 試験を実施すること。MEEC における亜致死的影响（観察された影響）は、慢性毒性試験（段階3）を実施する必要があることを示す。使用した単一の試験生物が基本セット試験生物中で最も敏感であると予想するのを支持する証拠がある場合に（例えば、同様の化合物に対する段階2 試験）、段階1 試験に対しアセスメント係数 100 を使用できる。化合物が水域環境と陸域環境の双方に分配されると予想される場合は、通常、水生試験生物の試験で十分である。陸地試験生物より水生試験生物でのほうがより、低い毒性結果が CDER に常に報告されているからである。

段階2 試験：水生及び／または陸生生物の最低基本セットについて、急性生態毒性試験を行うこと。通常、水生基本セットは（1）魚類急性毒性試験、（2）水性無脊椎動物毒性試験及び（3）藻類試験から構成される。通常、陸生基本セットは（1）植物早期成長試験、（2）ミミズ毒性試験及び（3）土壌微生物毒性試験から構成される。通常、物質が土壌と強固に結合する場合は、ミミズ毒性試験のみが指示される。げっ歯類急性毒性試験は陸生基本セットには含まれない。医薬品または生物製剤の根本的な申請を支持するため、及び安全性を証明するために、急性及び慢性の双方でかなりの量の哺乳動物毒性試験が実施されているからである。陸生試験を開始する前に、CDER または CBER に相談することを推奨する。

MEEC で除した基本セット中の最も敏感な生物に対する EC_{50} または LC_{50} が 100 以上の場合は、MEEC で亜致死的影响が観察されない限り、追加の試験を実施する必要はない。MEEC で除した EC_{50} または LC_{50} が 100 未満の場合は、段階3 試験を実施すること。MEEC における亜致死的影响（観察された影響）は、慢性毒性試験（段階3）を実施する必要があることを示す。

段階3 試験：化合物が生体内蓄積すなわち生物濃縮する可能性がある場合、段階1 及び／または段階2 に基づいて指示される場合、または化合物がより毒性の高い化合物に生体内変化するという他の指摘がある場合に、慢性毒性試験を考慮すること。

生物蓄積あるいは濃縮性は、環境中における化合物のアベイラビリティ、残存率、物理的及び／または化学的特性によって決まる複雑で動的なプロセスである。一般的に、医薬品は高親油性でない傾向にあり、工業用化学薬品に比較して製造および／あるいは使用される量は少ない。ヒトでは、大部分の医薬品がある程度まで代謝されて、親化合物より極性が高く、毒性は低く、薬理学的活性の低い SRS になる。これは、医薬品の生体内蓄積あるいは生物濃縮の可能性が低いことを示している。しかし、慢性毒性試験を実施するには長い時間がかかるため、申請者はこれらの試験に対する候補となる可能性のある化合物をできるだけ早く見つけることが望ましい。

生体内蓄積の可能性に対する第一指標は、化合物のオクタノール／水分配係数 (K_{ow}) である。オクタノール／水分配係数が高いことは、化合物が親油性の傾向であることを示す。関連環境条件(例えば pH 7) で、化合物の $\log K_{ow}$ が 3.5 以上である場合は、慢性毒性試験を考慮

し、慢性毒性試験を行わない場合は正当とする理由を示すこと。生体膜の通過を制限する構造特性（例えば、分子量、極性）または環境生物に対するバイオアベイラビリティの欠如（例えば、土壌への強力な吸着）は、 K_{ow} が3.5以上である化合物に対する生体内蓄積（生体濃縮）が懸念されるかどうかを決定する際に、考慮可能な低減要素である。慢性試験の濃度を適切に設定するために、試験生物での急性毒性データを求めることが重要である。EAの作成者が慢性毒性試験を開始することを考えている場合は、当該試験が適切かつ厳密に設計されているかどうかを確認するためにCDERまたはCBERと相談することを推奨する。

慢性毒性試験については、MEECで除した EC_{50} または LC_{50} が10以上の場合は、MEECで亜致死的影响が観察されない限り、追加の試験を実施する必要はない。MEECで除した EC_{50} または LC_{50} が10未満あるいはMEECで亜致死的影响さえ今日があった場合は、CDERまたはCBERと相談すること。

試験方法及び試験生物: 環境試験での使用に関しては、必要に応じてFDA Environmental Assessment Technical Handbook（環境アセスメント技術ハンドブック）、the EPA(40 CFR 797)、経済協力開発機構(OECD)または他のピアレビュー文献により示されている試験生物と試験方法を用いて試験を実施すること。医薬品または生物製剤が1つの環境生物（例えば、駆虫薬、抗生物質）に作用することを目的とする場合、標的生物に対する毒性に関する情報を含めること。

c. 総括

対象物質の環境運命及び影響に関する総括考察を提供すること。影響を受ける環境（水域、陸地または大気）についての考察を含めること。毒性試験結果をMEECと比較して、値の差について考察すること（例えば、アセスメント係数、 >1000 、 >100 の形で）。毒性試験結果を他の推定環境濃度と関連づけるのも適切かもしれない（IV.B.1.a.iv項を参照）。

2. 動植物の使用

措置に対しEAを提出する場合は（III.C.2または3項を参照）、動物群または植物群の使用は環境問題であるためEAには動植物の入手源、資源採取に関連する緩和対策及び妥当な代替案に関する特別情報を含めること。

a. 資源の利用

生物学的識別、採取に対する政府の監視、バイオマスを採取した地理的地域及び採取方法と技術といった植物または動物の入手源に関する情報をEAに含めること。EAには以下の種類の情報を含めるが、これらに限定されない。

- 生物学的識別（一般名、異名、品種、種、属及び族）
- 野性または栽培検体のいずれを用いたかの記載
- バイオマスを採取した地理的地域（例えば、国、州、地方）及び公有地または私有地のいずれで採取を行ったか。
- 採取に関する政府の監督に関する簡単な説明。可能な場合は、採取を許可した当局の名称及び採取について相談した当局の名称を含める。特定の種に関する許可証または採取に関する規則のコピーを提出するのは有用である。CITESの対象である種については、CDERとCBERは関連許可証のコピーを求めることがある。
- 採取に対する申請者の監督についての簡単な説明
- 種が、（1）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、（2）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（3）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）に基づいて絶滅の危機にあると判断されたあるいは、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。
- 使用した植物や動物の一部、及びそれが再生可能な資源であるかを説明する記載

- 採取の種類（例えば、皆伐、皆伐用林地からの収集、廃物利用、剪定）採取頻度、採取法が生態系に影響を及ぼすかどうか（そして、そうならば、どう影響するか）、及び採取が政府の規則または指針に従って実施されたかどうか（適用できる規則または指針の引用を含める）などの情報を含む採取法についての詳細な説明
- 有効成分または生物製剤原体を1 kg 得るために必要なバイオマスのバルク重量または他の適切な指標、製品に対し申請当局の措置を支持するために現在まで採取した量、及び将来の採取予想量
- 平均的な患者を治療するために使用する有効成分または生物製剤原体を製造するのに必要なバイオマスの量。これは理解しやすい表現で示すこと（例えば、患者1名あたり木が2~3本）。予想患者集団及び1年あたりに必要な有効成分または生物製剤原体のキログラム数
- バイオマスを採取した地理的地域における植物または動物の推定総数
- 申請した用途以外の植物または動物の用途（人間、食料源、動物用生息地）
- 植物または動物の成長速度及び／または寿命ならびに、該当する場合は、繁殖／再生速度
- 採取によって持続した量の生産が維持できるかどうかに関する考察（例えば、申請した用途及び既承認用途に基づく年間必要量を供給するのに必要な持続可能な採取の割合）

b. 緩和対策

採取前（例えば、植物の再生可能な部分を使用する方法の開発）、採取中（例えば、採取する検体を制限／選択）及び採取後（例えば、森林再生）に講じた緩和対策を、緩和対策の考察に含める（40 CFR 1508.20 を参照）。

c. 申請する措置に対する代替案

有効成分または生物製剤原体を製造するためにどのバイオマス源を使用するかを決定する際に検討した妥当な代替案に関する考察を示さなければならない (21 CFR 25.40(a))。検討した全ての代替案 (例えば、他の種、野性または栽培源、化学合成) を考察すること。代替案を使用するかどうかを決定する際に考慮した要素 (例えば、環境影響) に関する簡潔な考察を示すこと。「措置なし」 (すなわち、承認なし) という代替案も考察する。現在利用されていない代替案を将来使用するかどうかを示すこと。

C. データ総括表

審査を容易にするために、適切な場合は、非機密付属書にデータ総括表を含めること (EA 書式、11 項)。添付書類 E に適切なデータ総括表の例を示した。

D. 試験方法及び報告書の書式

試験方法と報告書の書式は、FDA *Environmental Assessment Technical Handbook* (FDA 環境アセスメント技術ハンドブック) に示されている。EPA (40 CFR 796 及び 797)、経済協力開発機構 (OECD) または他のバリデーション済みのピアレビューされた方法などの同等の試験を使用できる。環境運命試験は、FDA の現行の医薬品の製造及び品質管理に関する基準 (GMP) 規則 (21 CFR 211.194) または FDA の医薬品の安全性試験の実施に関する基準 (GLP) 規則 (21 CFR part 58) に準拠しなければならない。運命試験を支持するために提出する報告書には、審査官が方法の科学的利点を判断するのに十分な試験方法に関する説明を含めること。環境影響試験に対する試験の実施及び報告は、FDA の GLP 基準に適合しなければならない。試験報告書式に関する指針は、FDA *Environmental Assessment Technical Handbook* (FDA 環境アセスメント技術ハンドブック) または 40 CFR parts 796 及び 797 に含まれている。生試験データ (例えば、ノートブックのページのコピー、各分析に対する HPLC クロマトグラム) を EA に含めること。

E. 機密及び非機密情報

EA で提出される情報のいくつかは、申請書または入手可能な公開文書のどこかで入手可能得あるかもしれない。この情報は、EA に参考文献として含めることができる (21 CFR 25.40(d))。しかし、EA サマリー文書、つまり IV.A 項で推奨される情報を含む文書は、参考文献として挙げている公開情報のサマリー及び、可能な範囲で、参考文献として挙げているかあるいは EA (21 CFR 25.51(a)) の機密付属書に含まれる機密情報のサマリーを含む独立した文書であること。EA は、

Council on Environmental Quality (環境の質に関する諮問委員会) により発表された規則の定めるところにより、FDA により公開される。したがって、EA には、適切な場合、次の3つの異なる部分が含まれる。(1) 非機密である EA サマリー文書 (IV.A 項を参照) ; (2) 非機密付属書; 及び (3) EA を支持するために使用する機密情報の付属書。申請する措置についての環境審査に関連する機密データ及び情報は、EA 審査を容易にするために、可能な場合はいつでも機密付属書に含めること。全ての機密付属書は、環境アセスメント文書の最後におくこと。非機密及び機密付属書の参考文献を、必要に応じて EA サマリー文書に含めることができる。EA サマリー文書、非機密付属書及び FONSI は、適用できる法律で認められる範囲内で公開される (21 CFR 25.50(a)及び(b))。

添付文書 F に、どの情報を EA の機密付属書に含めることができるかに関する一般指針を示した。申請者が機密であると考える EA 中の情報を明確に特定するのは申請者の責任である。

F. 医薬品及び生物製剤に対するマスターファイル

CDER 及び CBER はドラッグ・マスターファイル (DMF) またはマスターファイル (MF) に関する措置を講じない (つまり、両センターは DMF (21CFR 314, 420 (a)) に対する申請資料を承認または不承認しない)。したがって、NEPA は適用されず、マスターファイルのために、EA を提出する必要はない。

しかし、特定の申請に対し EA が要求される場合は、関連する環境問題に取り組むために、マスターファイルに含まれる一部の情報が必要となることがある。こうした場合、市販承認を求める申請者はマスターファイルに対する参照を示すのではなく、EA サマリー文書に非機密情報を含めること。マスターファイル所有者は申請者であるか、または申請者が独自の機密情報へアクセスすることを限定したい独立した製造業者である。その機密情報に対してはマスターファイル参照を示すことができるが、この情報を可能な限りまとめて、公開用の EA に含めること。EA の審査を迅速にするために、可能な場合はいつでも、マスターファイルからの機密情報のコピーを EA の機密付属書に入れて提出するほうが CDER と CBER にとっては好ましい。マスターファイル中の機密情報を参照するための許可書を提出する場合は、参照する特定の情報の種類、提出日及び情報が含まれているページ番号を記載すること。マスターファイルへの参照は機密付属書に含める。Freedom of Information Act (情報公開法) (FOIA) に基づいて、このマスターファイルへの参照は機密商用情報とみなされるため機密付属書に含めなければならない。

参考文献

1. FDA, "National Environmental Policy Act; Revision of Policies and Procedures; Final Rule," *Federal Register*, July 29, 1997 (62 FR 40569).
2. FDA, "National Environmental Policy Act; Proposed Revision of Policies and Procedures; Proposed Rule," *Federal Register*, April 3, 1996 (61 FR 14922); (republished May 1, 1996 (61 FR 19476)).
3. Rand, G., and S. Petrocelli, *Fundamentals of Aquatic Toxicology*, Hemisphere Publishing Corporation, 1987.
4. Zeeman, M., and J. Gilford, "Ecological Hazard Evaluation and Risk Assessment Under EPA's Toxic Substances Control Act (TSCA): An Introduction," *Environmental Toxicology and Risk Assessment*, *ASTM STP 1179*, Wayne G. Landis, Jane S. Hughes, and Michael A. Lewis, Eds., American Society for Testing and Materials, Philadelphia: 1993, pp. 7-21.

添付書類 A：使用の増加なし

以下に示すものが、FDA により承認された場合に、有効成分の使用増加をもたらさないとみなされる措置の種類である。

- 化学、製造及び管理に関する追加申請 (§§314.70、601.12)
- 簡略化申請
- 同じ適応症に対し既承認のものより低い用量（つまり、総 1 日用量）
- 同じ適応症に対し既承認のものより短い投与期間（例えば、日数）
- ラベリング中の患者集団の除外（例えば、年齢、性別、合併する医学的状态により）
- その活性代謝物が米国における既承認製品で、その既承認製品の直接的に代替となる⁴ことを目的とするプロドラッグ。米国における既承認プロドラッグの活性代謝物である有効成分も同様にみなされる。
- 既承認製品を直接的に置き換える新剤形
- 有効成分／生物製剤原体の表示量が以前と変わらない製品の組成変更
- 既承認製品の直接的な代替となる包装の変更／剤形製品ラインの拡大（例えば、新規デリバリーシステム、異なるバイアル充填サイズの追加）
- 単一の製品が、別々に投与される 2 つの既承認製品の直接的な代替となる配合医薬品

⁴ 添付書類 A 及び B に関して、「直接的に代替となる」とは、同じ有効成分または生物製剤原体に対し FDA が既に承認したものと、同じかそれ以下の用量レベル（すなわち 1 日総用量）、及び同じかそれより短い使用期間（例えば、日数）で、医薬品または生物製剤（すなわち、有効成分または生物製剤原体）が同じ適応症に使用されることを意味する。

添付書類 B：使用の増加

以下に示すものが、FDA により承認された場合に、有効成分の使用増加をもたらすとみなされる措置の種類である。

- 新規成分
- 既承認の医薬品に対する新規適応症。これには、承認適応症外使用の承認や、二次適応症から一次適応症への切り替えを要請する措置が含まれる。
- OTC への切り替え
- 既承認のものより高い用量（すなわち、総 1 日用量）
- 同じ適応症に対し既承認のものより長い投与期間（例えば、日数）
- 以前には **特別に除外されていた**患者集団のラベリングへの包含（例えば、年齢、性別、合併する医学的状态により）
- 使用する有効成分／生物製剤原体量を増加する新剤形／投与経路。例えば、注射用剤形から経口剤形に切り替える場合には、通常、同じ適応症に対する有効成分や生物製剤原体の使用は増加する。

添付資料 C : 40 CFR 1508.27

§1508.27 「重大な」

NEPA に使用する「重大な」では、状況と強度の双方を考慮する必要がある。

- (a) 状況：これは、社会全体（人間、国）、影響を受ける地域、影響を受ける利害及び場所などいくつかの状況で、措置の重要性を分析しなければならないことを意味する。重要性は、申請する措置の設定により異なる。例えば、場所特有の措置の場合、通常、世界全体ではなく、地方における影響によって重要性は決まる。短期及び長期の双方の影響が関係する。
- (b) 強度：これは影響の重大さを示す。担当者は、主要な措置の一部分について複数の機関が決定を下すことがあることに注意されたい。強度を評価する際に、以下のことを考慮する。
- (1) 有用及び有害な影響の双方。連邦機関が全てを考慮して有用と考える場合でも、重大な影響が存在することがある。
 - (2) 申請措置が国民の健康または安全性に影響を及ぼす程度
 - (3) 歴史的または文化的な資源、公園用地、主要農地、湿地、野趣と景観に優れた河川または生態学的に重要な地域など類のない特徴を持った地理的地域
 - (4) 人間環境の質に対する影響が、大いに議論の余地がある可能性の程度
 - (5) 人間環境の質に対する影響の可能性が非常に不明確か、固有のまたは不明のリスクが関与する程度
 - (6) 措置が将来の措置に対する前例を確立し、将来の検討に関する原則的な決定を示す程度
 - (7) その措置の他の措置との関連は、個別的には重大ではないが、累積すると重大な影響があるかどうか。環境に対する累積的に重大な影響を予想することが妥当である場合に、重要性が存在する。措置を一次的に停止することにより、または措置を小さく分けることによって、重要性を避けることはできない。
 - (8) National Register of Historic Places（連邦史跡登録制度）に掲載されるか、掲載される資格のある地区、場所、主要道路、構造または物体に、措置が有害な影響を与えるか、または重要な科学、文化または歴史資源の損失や破壊を起こす程度。
 - (9) Endangered Species Act of 1973（1973年の絶滅危惧種保護法）に基づいて危機的と判断された絶滅の危機にある種またはその生息地に、措置が有害な影響を与える程度
 - (10) 環境保護のために課される連邦、州または地方の法または要件に措置が違反しているかどうか。

添付書類 D : EA の書式

1. 日付け
2. 申請者／請願者の名称
3. 住 所
4. 申請措置の説明
 - a. 承認要請
 - b. 措置の必要性
 - c. 使用場所
 - d. 廃棄場所
5. 申請措置の対象となる物質の識別
 - a. 名 称
 - i. 公認名 (米国医薬品一般名-USAN)
 - ii. 商標／商標名／商号
 - 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
7. 緩和対策
8. 申請する措置に対する代替
9. 作成者の一覧
10. 参考文献
11. 付属書