

資料 - II 目次

- (資料 8) ホットスポット汚染物質：環境中の医薬品、仮訳
Dietrich DR, Webb SF, Petry T. : Hot spot pollutants: Pharmaceuticals in the environment. *Toxicol. Lett.* 131: 1-3, 2002
- (資料 9) 水域環境における医薬品残留物の存在量、運命及び除去：最近の研究データの再検討、仮訳
Heberer T. : Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicol. Lett.* 131: 5-17, 2002.
- (資料 10) 飲料水を經由した医薬品への間接的なヒトの曝露、仮訳
Webb S, Ternes T, Gibert M, Olejniczak K. : Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. *Toxicol. Lett.* 142: 157-167, 2004.
- (資料 11) わが国での生態系保全に向けた新たな動き。水環境学雑誌 26: 7-10, 2003.
- (資料 12) 化学物質の水生態系への有害性の評価について。[特集] 水環境における水質基準の改定に係わる科学と政策の動き。水環境学雑誌 27: 2-7, 2004.
- (資料 13) VICH 動物用医薬品 (VMPs) の環境影響評価 (EIAs) - 第 II 相ガイダンス案
- (資料 14) 動物用医薬品の環境影響評価。動物用抗菌剤研究会報 25:1-13, 2003.
- (資料 15) 動物用医薬品の承認申請に必要な環境影響評価基準に関するガイドライン案に係わる意見・情報の募集について
- (資料 16) 動物用医薬品 (VMP) の環境影響評価 (EIA) の動向。遠藤裕子未発表資料
- (資料 17) 環境におけるヒト及び動物用医薬品について、ENVIRPHARMA 欧州会議最終報告、仮訳
Envirpharma: European conference on Human and Veterinary Pharmaceuticals in the Environment, final report. April 14-16, 2003 (Lyon, France) <http://www.envirpharma.org/>
- (資料 18) 水環境の医薬品化学物質。国立環境研究所ニュース 22: 12-14, 2003.
- (資料 19) 医薬品添加物の環境影響について。長谷川隆一未発表資料
- (資料 20) OECD Guideline for Testing of Chemicals: "UV-VIS Absorption Spectra" 101
- (資料 21) OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Melting Point/Melting Range" 102

- (資料 2 2) OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Vapour Pressure" 104
- (資料 2 3) OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Water Solubility" 105
- (資料 2 4) OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Absorption-Desorption Using a Batch Equilibrium Method" 106
- (資料 2 5) OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Partition Coefficient (n-octanol /water): Shake Flask Method" 107
- (資料 2 6) OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Hydrolysis as a Function of pH" 111
- (資料 2 7) OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Dissociation Constants in Water" 112
- (資料 2 8) OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Partition of Coefficient (n-octanol /water), High Performance Liquid Chromatography" 117
- (資料 2 9) OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Alga, Growth Inhibition Test" 201
- (資料 3 0) OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Daphnia sp. , Acute Immobilization Test and Reproduction Test" 202
- (資料 3 1) OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Fish, Acute Toxicity Test" 203
- (資料 3 2) OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Fish, Prolonged Toxicity Test: 14-day Study" 204
- (資料 3 3) OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Earthworm, Acute Toxicity Tests" 207
- (資料 3 4) OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Terrestrial Plants, Growth Test" 208
- (資料 3 5) OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Activated Sludge, Respiration Inhibition Test" 209
- (資料 3 6) OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Fish, Early-life Stage Toxicity Test" 210
- (資料 3 7) OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Daphnia magna Reproduction Test" 211
- (資料 3 8) OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Soil Microorganisms: Nitrogen Transformation Test" 216
- (資料 3 9) OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Ready Biodegradability" 301
- (資料 4 0) OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Aerobic and Anaerobic

Transformation in Soil " 303

(資料 4 1) OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Aerobic and Anaerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems " 308

=====

(付 録) 班研究の検討後に収集された文献リスト (Toxicology Letters の 131 巻(2002)および 142 巻(2003)を含む)

VICH
動物用医薬品（VMPs）の環境影響評価（EIAs）－
第 II 相ガイダンス案

2003 年 7 月版

目次

目次	2
序論	5
1.1 本ガイダンス文書の目的	5
1.2 範囲	5
2 一般要素	5
2.1 保護の目標	6
2.2 全般的な記述及び第II相の使用	6
2.3 VMPsの環境への曝露	7
2.4 リスク比(RQ)の手法	7
2.5 評価係数	7
2.6 試験法ガイドライン	8
2.7 代謝物	8
2.8 生分解データの特別な考慮	8
3 A段階およびB段階において推奨される試験	9
3.1 A段階試験	9
3.1.1 A段階の物理的/化学的性質試験	9
3.1.2 A段階 環境運命試験	10
3.1.3 A段階 影響試験	10
3.1.3.1 A段階 水環境影響試験	10
3.1.3.2 A段階 陸環境影響試験	11
3.1.4 A段階におけるPECの精密化	12
3.2 B段階試験の基準	13
3.3 B段階試験	13
3.3.1 B段階 物理的/化学的性質試験	13
3.3.2 B段階 環境運命試験	13
3.3.3 B段階 環境影響試験	14
3.3.3.1 B段階 水環境影響試験	14
3.3.3.2 B段階 陸環境影響試験	15
4 水産養殖分岐	16
4.1 序論	16
4.2 A段階	16
4.2.1 A段階において推奨されるデータ	16
4.2.1.1 物理的/化学的性質試験	17

4.2.1.2	環境運命試験	17
4.2.1.3	環境影響試験	17
4.2.2	PEC _{surfacewater} の計算と比較	17
4.2.2.1	PEC _{surfacewater-initial} (PEC _{sw-initial})の計算	17
4.2.2.2	PNECとPEC _{sw-initial} の比較	17
4.2.2.3	PEC _{sw-refined} の計算	17
4.2.3	PEC _{sediment} (PEC _{sed})の計算と比較	17
4.2.3.1	PEC _{sed} の計算	178
4.2.3.2	飼料に添加するVMPの場合のPEC _{sed} の比較	18
4.3	B段階	179
4.3.1	B段階における更なる試験のためのトリガー	179
4.3.2	B段階において推奨されるデータ	169
4.3.2.1	物理的／化学的性質試験	19
4.3.2.2	環境運命試験	19
4.3.2.3	環境影響試験	19
4.3.3	更なる評価	19
5	集約的飼育家畜分岐	21
5.1	序論	21
5.2	A段階	21
5.2.1	A段階において推奨されるデータ	21
5.2.1.1	物理的／化学的性質試験	21
5.2.1.2	環境運命試験	21
5.2.1.3	環境影響試験	21
5.2.2	PEC _{soil} の計算と比較	22
5.2.2.1	PEC _{soil-initial} の計算	22
5.2.2.2	PNECとPEC _{soil-initial} の比較	22
5.2.2.3	PEC _{soil} の精密化	22
5.2.3	PEC _{water} の計算と比較	23
5.2.3.1	A段階におけるPEC _{sw-initial} の計算	23
5.2.3.2	PEC _{groundwater} (PEC _{gw})の計算	23
5.3	B段階	23
5.3.1	B段階における更なる試験のためのトリガー	24
5.3.2	B段階において推奨されるデータ	24
5.3.2.1	物理的／化学的性質試験	24
5.3.2.2	環境運命試験	24

5.3.2.3	環境影響試験	24
5.3.3	更なる評価	24
6	牧場飼育家畜分岐	26
6.1	序論	26
6.2	A 段階	26
6.2.1	A 段階において推奨されるデータ	26
6.2.1.1	物理的／化学的性質試験	26
6.2.1.2	環境運命試験	26
6.2.1.3	環境影響試験	27
6.2.2	PEC _{soil} の計算と比較	27
6.2.2.1	PEC _{soil-initial} の計算	27
6.2.2.2	PNEC と PEC _{soil-initial} の比較	27
6.2.2.3	PEC _{soil} の精密化	28
6.2.3	PEC _{dung} の計算と比較	28
6.2.3.1	PEC _{sw-initial}	28
6.2.3.2	PEC _{dung-initial} と PNEC の比較	28
6.2.3.3	PEC _{dung} の精密化	28
6.2.4	PEC _{sw} の計算と比較	28
6.2.4.1	表層水：PEC _{sw-initial}	29
6.2.4.2	水圏曝露のシナリオ	29
6.2.4.3	PEC _{sw-initial} と PNEC の比較	30
6.2.4.4	PEC _{sw-initial} の精密化	30
6.3	B 段階	30
6.3.1	B 段階における更なる試験のためのトリガー	30
6.3.2	B 段階において推奨されるデータ	30
6.3.2.1	物理的／化学的性質試験	30
6.3.2.2	環境運命試験	31
6.3.2.3	環境影響試験	31
6.3.3	更なる評価	31
7	用語集（用語の定義）	33
8	推奨される試験のための OECD／ISO 試験ガイドライン	34
	セクション1－OECD 物理・化学的性質	35
	セクション2－OECD 生態系への影響	35
	セクション3－OECD 分解及び蓄積	35
	セクション4－採択されたISO 試験法	35

序論

1.1 本ガイダンス文書の目的

本文書の目的は、第 I 相におけるプロセスの間にデータを必要とすると明確にされた動物用医薬品 (VMP) に対して、申請者/登録者が販売許可を得るために全ての VICH 地域において用いるべき環境運命および毒性に関する単一のデータセットの使用についてのガイドラインを提供することにある。また、これらのデータ生成に用いられる試験方法の共通な使用に対して大いに貢献することを目的としている。

留意しておく必要があるのは、ガイドラインは厳密な規定で構成されるのではなく、必要とされる最小限の要件について明確な勧告を行うべきだということである。ガイドラインはその性格上、可能性のある偶然性の大部分を扱うものであり、すべてを扱うものではない。個別のケースはそれぞれのメリットに基づいて判断されなければならない、もしある特定の状況下で代替アプローチ、たとえば文献で発表されたデータの使用などがより適当であるとみなされたなら、そのような逸脱に対して確かな理由に基づいた論拠を用意すべきであり、試験開始前に当該規制当局と協議すべきである。

本文書は環境影響評価 (EIA) 要件の共通基盤の役割を果たすほか、環境保護に必要な要件に関する知識を提供する。環境毒性学の領域は複雑な科学であり、データと知識の間にギャップがある。このような制約はあるが、第 II 相の要件は科学に基づくべきであり、客観性を持たせる努力が必要である。特定の VMP が環境に影響を及ぼす可能性を理解するため、各試験からできる限り多くの情報を得るべきである。

本文書に示したガイダンスを使用する際に重要な要素は、専門家の判断である。該当する科学分野の専門知識は、VMP の EIA 計画をデザインするのに重要な前提条件である。このような専門知識は、利用可能なデータの適切さを評価し、環境曝露を予測し、必要な試験を確認し、このような試験で得られたエンドポイント値について曝露を解釈するのに重要である。

1.2 範囲

これらのガイドラインを作成するために VICH 運営委員会によって与えられた指令については、第 I 相の文書において述べられている (<http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/vich/059298en.pdf>, <http://www.fda.gov/cvm/guidance/guide89.pdf>)。

このガイダンスの範囲は VMP であり、VICH の各極により定義される。ある地域ではこのガイダンスを新薬のみに適用できるし、他の地域では新薬及び古い製品に適用できると法的に指示するであろう。従って、申請者/スポンサーはその特定の VMP についてどの場合であるかを決定する義務がある。申請者/スポンサーは、EIA を行うために他の手法を用いたならば、このガイダンスからの逸脱の適切さについて適切な規制当局とともに評価すべきである。しかし、ガイダンスからの逸脱の性質およびその正当性の証明によっては、代替アプローチはすべての VICH 関係者には受け入れられない結果となるかもしれない。

2 一般要素

第 II 相は EU、日本、米国、カナダ及びオーストラリア/ニュージーランドの間の VMP についての EIA 試験要求について共通の基本原則を提供する。現時点においては重大な地域的相違 (例えば動物飼育管理法、気候、土壌・水のタイプ等) が完全にハーモナイズされたガイダンスを不可能にしていることは認識されている。運命、影響及びリスク

評価の原則を完全にハーモナイズすることはできるが、パラメータ化及び意思決定の権利は個々の規制当局にある。この理由により、全ての地域の EIA のために必要な情報の範囲及び程度を完全に特定することはできない。可能な限り、第 II 相は標準的データセット及びその VMP についてそれ以上の情報が必要か否かを決定する条件を提供する。

2.1 保護の目標

VICH 地域における環境の質に関する法律及び政策が水、土壌、堆積物、地下水、飲用水、大気、種および生息地の保護目標を定めているため、これらは EIA に反映されていなければならない。評価の全体的目標は生態系の保護である。

第 II 相（及び第 I 相）に規定されるガイダンスの目的は環境中の水生及び陸生両方の非対象生物に VMP が影響を及ぼす可能性を評価することである。対象生物に対する投与後 VMP に曝露されるであろう環境中の全ての種に対する VMP の影響を評価することは可能ではない。被験種は環境中に存在する範囲の種の代用又は指標の役割を果たすよう意図されている。

最大の潜在的懸念がある影響は、通例コミュニティおよびエコシステムの機能レベルにおける影響であるが、それはできるだけ多くの生物種の保護を目的としている。しかし、局所的影響とランドスケープへの影響を区別する必要があるかもしれない。ある 1 つの場所における VMP の影響、例えば絶滅危惧種またはエコシステムの中で重要な機能をもった種に対して与える影響が重大な懸念となるいくつかの例が考えられる。これらの問題にはその特定の場所におけるリスク管理によって対処すべきであり、その特定の局地における当該製品の使用の制限又は禁止も含めることができる。さらに、いくつかの VMP の蓄積効果と関連する問題はランドスケープレベルでの検討が適切である可能性がある。これらのタイプの問題点はハーモナイズされ得ないが EIA の一部としてみなされる必要があり、必要であれば、各地域/局地で取り組む必要がある。

2.2 全般的な記述及び第 II 相の使用

この第 II 相ガイダンスには主要な分岐、すなわち、(1) 水産養殖、(2) 集約的飼育家畜および (3) 牧場飼育家畜のそれぞれに関するセクションがあり、それぞれのセクションにその分岐に関する判断系図が示されている。本文書には、物理的/化学的性質、環境運命および環境影響について A 段階および B 段階の両方で推奨される試験を一覧にしたセクションのほか、後者のレベルの試験が適切であると思われる時期の決定方法に関する記述もある。

このガイダンスは環境リスク評価に 2 段階のアプローチを用いる。最初の段階である A 段階は、より簡単でより費用のかからない試験を用いて、懸念される環境コンパートメント中の曝露に基づくリスクおよび影響について控え目な評価を行う。許容できないリスクが予測されることによって、もしこのようなデータで EIA が完了しない場合、申請者/スポンサーは B 段階へ進み、EIA を精密なものとする。環境に影響を与える可能性がより大きい VMP については B 段階への移行を考慮することができるが、その試験の性質は A 段階での知見、関連する PEC の精密化、関連する他のあらゆる情報の考慮に左右される。

時に、B 段階に移行する代わりにリスク管理を選択することができる。このような場合、規制当局との協議が必要である。リスク管理はすべての地域で認められているわけではなく、ある地域では B 段階の試験を省略できても、別の地域では必要とする場合があることを認識しなければならない。

ある種の VMP について、リスク評価を完結するためには、示された問題に特有の、又はある地域にとっての特定な問題についてのより複雑な研究が必要であるので、B 段階を超えて進む必要があるだろう。このような研究はハーモナイズされたガイダンス文書中で包括的に取扱うことはできない。従って、これらの問題はこの文書の範囲内にはないが、適切な規制当局によりケースバイケースで取り込まれなくてはならない。例えば、B 段階の関連するトリガー値を超えた場合、更なる試験が必要であると思われ、かつ/又はリスク軽減手段を講じる必要があると思われる。リスク管理手段は本ガイダンス文書の範囲内にはないため、これらの面に関するガイダンスを示すことはできない。

2.3 VMPs の環境への曝露

VMP の環境到達経路および量により、適用できるリスク評価シナリオおよびリスク評価の程度が決まる。本ガイダンスでは、様々な仮定を用いて多くの排出シナリオを設定している。一部の排出シナリオは特定の地域に適用できないと思われる。排出は製品のライフサイクルの様々な段階で発生すると思われる。しかし、局所薬または水に直接添加されるものを除き、ほとんどの VMP が最初に投与動物の体内を通過する。一般に、最も重大な環境曝露は有効成分 (AI) の未変化体および/またはその代謝物の排泄に起因する。排泄後、残留物は分布が不均一な場合があるが、一般に環境中の分布は均一であると仮定される。

2.4 リスク比 (RQ) の手法

EIA は一般に認められた原則に基づいており、それはリスクとは懸念される環境コンパートメントについての VMP への曝露、運命および影響の評価の結果であるとするものである。第 II 相 EIA は RQ の手法に基づき、予測環境中濃度 (PEC) 及び非対象生物に対する予測無影響濃度 (PNEC) に関する情報を含む。PEC は、利用可能な AI 及び関連代謝物の対象生物種からの排泄のデータ及び環境中運命のデータを用いて行われる。RQ は 1 と比較され、1 より小さい値はそれ以上の試験が要求されないことを示す。しかしながら、ある状況においては最終決定のために専門家の判断が必要である。

RQ の PEC は AI および代謝物の環境中に存在すると予測される濃度と定義される。現時点においては PEC の計算の全世界的ハーモナイゼーションは実際ではなく可能でもない。畜産の方法の地域差、VICH 地域における環境条件の違い、治療の比率や頻度の違いを PEC の計算には考慮すべきである。従って本文書には PEC 計算の例を含まないが、PECs の決定に必要な一般的な定量的ガイダンスを与える。申請者/スポンサーは、その申請する地域のその VMP の曝露の推定に最適の方法を決定する義務がある。

2.5 評価係数

評価係数 (AF) は、PNEC を得るために影響試験のエンドポイント値に適用される数値的因子である。これらの係数は、種内および種間変動に起因する不確定要素、実験室内の成績から野外への外挿および短期毒性から長期毒性への外挿 (急性:慢性比) の必要性をカバーすることを意図している。数値は行われる試験の種類によって変動する。適用される AF の違いは提出の際に明確に正当化されるべきである。

1000 と 10 の間の AF が評価に用いられる。1000 という係数は控えめかつ保護的であるように作成され、利用できるデータが限られている場合に適用される。この値は、より多くのデータが利用できるようになるにつれて漸次 10 まで削減される。このような証拠には以下のものが含まれ得る。

- (1)感受性が最も低い種であるとみなされるものなど、様々な種のデータを利用できる；
- (2)急性：慢性比が他の多くの化合物より低いと思われることを示唆する類似構造の化合物；
- (3)その化合物が迅速に分解し、繰り返して投与されないため慢性的な曝露につながらないことを示唆する情報；

2.6 試験法ガイドライン

第 II 相で推奨される具体的な試験法ガイドライン／プロトコールは OECD/ISO 試験の最終版である。このことは、環境毒性試験が現在のものがかつ全世界的に規制当局にとって広く受け入れ可能であることを保証する利点がある。特定の試験の推奨がなくても、特定された生物のクラスのデータの必要性を否定するわけではない。この場合には、申請者／スポンサーは適切な規制当局のガイダンスを探る義務がある。

最後に、優良試験所基準 (GLP) に従って EIA 試験を実施することは地域的な要求であり、それなりに規制の柔軟性が要求される。ある地域では必要であるであろうように、データの審査ができるような方法で試験が実施されることが好ましい。もし試験が GLP に従って実施されていないければある VICH 地域では受け入れられないかもしれないことは認識しておくべきである。

2.7 代謝物

PEC は、第 II 相評価のトリガーとなる場合、第 I 相の文書において述べられたような総残留物法に基づいている。環境中の化学物質の運命はその化学的および物理的性質に左右される。これらの性質は AI と排泄された個々の代謝物との間で差があると思われる、例えば、後者は親物質より高い水溶性を持ち、土壌環境中でより高い移動度および／または持続性を示すと思われる。この問題は第 II 相評価の一部として考慮すべきである。

一般に、第 II 相で得られるデータは AI に関するものであるが、リスク評価では関連する代謝物も考慮すべきである。これらの同定に関する情報は排泄試験から入手できると思われる。

A 段階の最初では、総残留物法を用いて $PEC_{initial}$ を推定するため、排泄データを考慮する必要はないと思われる。VMP は親薬物として 100%排泄されると仮定される。

RQ が 1 つ以上の被験種について ≥ 1 である場合、添付書類の残留性の部分の代謝／排泄データを PEC 精密化の一部として考慮すべきである。PEC の再計算を可能にするため、投与量の 10%以上を占めるが生化学的経路の一部ではない代謝物を AI に加えるべきである。

RQ が B 段階における PEC の精密化および試験後に依然として ≥ 1 である場合、環境にとって重要な主要代謝物の試験を考慮する必要があるかどうかなど、ガイダンスを規制当局に求めるべきである。

2.8 生分解データの特別な考慮

A 段階において RQ がすべての非対象被験種について < 1 である場合、通常は評価を中止する。しかし、VMP がきわめて高い持続性を示す特殊なケースでは、土壌／水中生分解試験に基づき、環境中における蓄積の可能性があるため、 $PEC_{initial}$ を再計算する必要があると思われる。

さらに、環境運命試験中に生成された分解産物について、その持続性および移動度を試験する必要があると思われる。個々の物質は代謝物として排泄されるのみでなく、環境中で分解産物になる可能性もあることに注意すべきである。

いずれの場合にも、規制当局にガイダンスを求めるべきである。

3 A 段階および B 段階において推奨される試験

環境到達経路によっては、陸上および水中コンパートメントの両方への曝露を特定の VMP に適用することができる。例えば、集約飼育家畜に投与される VMP は、非対象陸生種に直接影響を及ぼすほか、土壌粒子および有機物に吸着された場合などは水中に運ばれるため、表層水中の非対象種に間接的に影響を及ぼす可能性がある。また、牧場飼育家畜の治療に使用される VMP は、非対象陸生種のみでなく水生種にも影響を及ぼすことがある。したがって、試験が必要であるとの決定を下す際に用いられる共通した一連の基準／試験および方法がなければならない。これらの試験および方法は 3 つの全分岐または 2 つの分岐のみ、例えば集約的飼育陸生動物／牧場飼育家畜に適用でき、本文書の後のセクションにおいて（必要に応じて）参照している。もし、ある特定のコンパートメント（即ち水圏、土壌／底質及び糞）には曝露がないであろうという証拠があれば、そのコンパートメントについての試験を実施しないことも可能であろう。しかしながら、承認申請書の中にこれらの試験の省略を支持する正しい科学的な証拠を提示すべきである。

本セクションでは、A 段階において推奨される試験のほか、第 II 相の試験が必要であるとの決定が第 I 相で下された場合いずれを行うべきかを要約している。また、B 段階の試験が適切であるかどうかを明らかにするために従うべきプロセスを概説し、このレベルで推奨される試験の一覧を示している。

すべての試験は AI について行うべきであるが、迅速かつ効率的に代謝されて 1 つの産物となるプロドラッグなどの VMP は例外であると考えられ、代謝物を試験する方が適切であると思われる。

3.1 A 段階試験

3.1.1 A 段階の物理的／化学的性質試験

表 1 は 3 つの分岐すべてに対し A 段階でこの領域において推奨されている試験を示す。注が付けられているものを除きすべての試験を実施すべきである。

表 1 - A 段階の物理的／化学的試験

試験	推奨されるガイドライン
水溶性	OECD 105
解離定数	OECD 112
UV-VIS 吸収スペクトル	OECD 101
融点	OECD 102
蒸気圧*	OECD 104
n-オクタノール／水分配係数**	OECD 107 または 117

*計算のみ、但し、他の物理-化学的性質、例えば分子量、融点、熱比重測定により蒸気圧が 10^{-5} Pa (20°C) を超えると示唆された場合にこの試験が推奨される。

**この基準は環境中の pH でイオン化しうる物質に直接適用できない。このような物質の logKow は適切な pH で非イオン化型について測定するべきである（すなわち遊離酸では pK 以下、遊離塩基では pK 以上）。

3.1.2 A 段階 環境運命試験

表 2 は 3 つの分岐すべてに対して A 段階でこの領域において推奨される試験を示す。分解試験は、初期曝露が陸環境に対するものか、それとも水環境に対するものかにより、土壌または水圏のみにおいて実施するべきである。光分解試験および加水分解試験は 3 つのセクションでは任意である（セクション 4.2.1.2、5.2.1.2 及び 6.2.1.2 の下のコメント参照）。

表 2 - A 段階の環境運命試験

試験	推奨されるガイドライン
土壌吸着／脱着*	OECD 106
土壌生分解(経路および率)**	OECD 307
水圏における分解**	OECD 308
光分解(任意)	規制のガイダンスを探すこと***
加水分解(任意)	OECD 111

*吸着／脱着試験は Koc と Kd の両方の値を土壌／底質の範囲について報告すること。

**これらの試験はそれぞれ陸分岐および水産養殖分岐についてのみ推奨される。後者の試験は海水条件で実施されるのが適切であるかもしれない（規制のガイダンスを探すこと）。

***水中および土壌中の両方の光分解に関する OECD 試験ガイドライン案が作成中である。

3.1.3 A 段階 影響試験

3.1.3.1 A 段階水環境影響試験

表 3 は直接的または間接的水中曝露の両方について A 段階で推奨される試験および AF を示す。ハーモナイズされたガイダンスでは 3 つの分類学的レベルの試験が推奨されて

いる。少なくとも1種の魚類、1種の水生無脊椎動物および1種の藻類を試験し、すべての種のPNEC推定値をそれぞれRQの計算に使用するべきである。

淡水で使用されるVMPは淡水生物種を使用して淡水条件下で試験するべきである。海水で使用されるものは海水生物種を使用して海水条件下で試験するべきである。陸生動物にのみ使用されるVMPでは、淡水試験のみを行うべきである。使用される生物種は使用される地域の環境条件（特に温度の変動幅）に固有のものでなければならない。

表3-A 段階 水環境影響試験

溶媒	試験	毒性エンドポイント	AF	推奨されるガイドライン
淡水	藻類生長阻害*	EC ₅₀	100	OECD 201
淡水	ミジンコ類遊泳阻害	EC ₅₀	1000	OECD 202
淡水	魚類急性毒性	LC ₅₀	1000	OECD 203
海水	藻類生長阻害	EC ₅₀	100	ISO 10253
海水	甲殻類急性毒性	EC ₅₀	1000	ISO 14669
海水	魚類急性毒性	LC ₅₀	1000	規制のガイダンスを探すこと

*抗生物質については、ある規制当局は試験に緑藻より藍藻の種を用いることを望む。

3.1.3.2 A 段階 陸環境影響試験

表4は土壌曝露についてA段階で推奨される試験およびAFを示す。これらは一般に陸生生物種の治療に用いられるVMPにのみ適応される。すべての試験を行い、すべての種のPNEC推定値をそれぞれRQの計算に使用するべきである。集約飼育畜産のみに使用される内部/外部寄生虫駆除剤については、ある規制当局は非対象生物に対する毒性に関する追加的な情報を要求するかもしれない。

表4-A 段階の陸環境影響試験

試験	毒性エンドポイント	AF	推奨されるガイドライン
窒素無機化試験・(28日間)*	対照の<±25%	**	OECD 216
陸生植物	EC ₅₀	100	OECD 208
ミミズ亜急性/繁殖	NOEC	10	OECD 222 案

*最高PEC推定値の1倍および10倍で試験を行うべきである。

**評価係数はこのエンドポイントに適していない——低用量の投与（すなわち、最高予測濃度）と対照との間の硝酸塩生成率の差が28日目以前のあらゆる試料採取時点で25%以下である場合、VMPは土壌中の窒素無機化に長期的影響を及ぼさないと評価することができる。そうでない場合、試験を100日まで延長するべきである（表9参照）。

特に牧場での治療に使用される内部／外部寄生虫駆除剤の場合、糞曝露に関する表5の一覧の試験も必要である。糞中に排泄された内部／外部寄生虫駆除剤の糞動物相に対する影響を評価するには、糞虫幼虫および糞バエ幼虫の両方のデータが必要である。もし、例えば吸収されない、又はその動物用医薬品が広範囲に代謝され尿中に排泄されるといった正しい科学的な理由が提出されれば、その試験は実施されないかもしれない。糞昆虫に対する毒性試験に使用すべき該当する試験ガイドラインを決定するために規制ガイダンスを定めるべきである。

表5-A 段階で放牧地投与に使用される内部／外部寄生虫駆除剤について推奨される追加影響試験

試験	毒性エンドポイント	AF	推奨されるガイドライン
糞バエ幼虫	EC ₅₀	100	規制のガイダンスを探すこと*
糞虫幼虫	EC ₅₀	100	規制のガイダンスを探すこと*

*現在、これらの試験に利用できる国際的に受け入れられたガイドラインおよび作成された案はないが、WGは、糞バエおよび糞虫幼虫の標準試験の開発において作業が進行中であり、それらがOECD試験法ガイドラインのプログラムに含まれると述べている。

脊椎動物（哺乳類および鳥類）に対する毒性の試験は推奨されていない。しかし、食物連鎖を通じた高い毒性および曝露の可能性のほか、これらによるリスクが存在する可能性があると思われる。1例として、哺乳類／鳥類に対して高い毒性を持つ可能性がある内部／外部寄生虫駆除剤のポアオン製剤が投与された動物の背部で摂餌する鳥類に対するリスクがある。この場合、申請者は哺乳類および（入手できれば）鳥類の毒性データを考慮し、追加データが必要であるかどうかについて規制ガイダンスを求めるべきである。また、 $\log K_{ow} \geq 4$ の場合、蓄積および食物連鎖を通じた更なる生物濃縮のリスクを考慮すべきである（ここでも規制ガイダンスを求めるべきである）。

3.1.4 A 段階における PEC の精密化

採用されたリスク評価方法は、セクション4-6において述べる方法で得られた最悪ケースのPEC_{initial}を上述の各被験生物について得られたPNECと比較するものである。多くの場合、最悪の場合のRQに基づいたリスク評価は、第II相へ進んだVMPによって容認できる環境リスクが引き起こされると結論づけるのに十分となるはずである（すなわち、すべての種のRQが<1である）。しかし、容認不可能なリスクが1つ以上の生物について示され（RQ≥1）、この評価から更なるデータの精密化が必要となる場合もある。

最初の手順として、代謝／排泄情報および土壌／水系の生分解データを考慮し、A段階における最悪の場合のPEC_{initial}を精密化すべきである。次に、被影響種についてPEC_{refined}をPNECと比較し、それぞれについて新しいRQを明らかにすべきである。RQがその時すべての種について<1である場合、評価を中止する。

RQがいずれの被験種でも依然として≥1である場合、その化合物はB段階に進み、被影響種の試験が推奨される。

牧場での投与においては、もし最悪の場合の $PEC_{dang-initial}$ による糞昆虫の RQ が ≥ 1 の場合には、排泄データが検討され、 $PEC_{dang-refined}$ が RQ の計算に使用される。 $PEC_{dang-initial}$ は、全量が一日の糞中に排泄されると仮定するが、 $PEC_{dang-refined}$ はより現実的であり、その VMP が何日間、どのような濃度で排泄されるかを考慮する（セクション 6.2.3.3 参照）。もし RQ が依然として ≥ 1 であれば、更なる規制のガイダンスを探すべきである。

3.2 B 段階試験の基準

B 段階における試験の基準の一覧を以下の表 6 に示している。B 段階に進む主な基準は RQ が PEC の精密化後に依然として ≥ 1 の場合であるが、生物濃縮および堆積物毒性について B 段階の試験が適切であると思われる 2 つの特殊なケースもある。

表 6 – B 段階の試験への移行基準

トリガー	推奨される更なる試験
$RQ \geq 1^*$	B 段階におけるすべての被影響種のみに対する影響試験
$\log K_{ow} \geq 4^{**}$	B 段階における魚類の生物濃縮試験
水生無脊椎動物で $RQ \geq 1^*$ の場合、 $PEC_{sediment}/PNEC_{aquatic\ invertebrate}$ を考慮する。 ≥ 1 の場合、試験が推奨される。	B 段階における底生生物種の影響試験

* $PEC_{refined}$ に基づく

**この基準は環境中の pH でイオン化する物質に直接適用できない。このような物質の $\log K_{ow}$ は適切な pH で非イオン化型について測定すべきである（すなわち遊離酸では pK 以下、遊離塩基では pK 以上）。

*** $\log K_{ow} \geq 5$ である物質の場合、底質の摂取による吸収の可能性を考慮するために特別な係数 10 により RQ が大きくなる。もし $RQ \geq 1$ ならば、底質コンパートメントに適した現実的なリスク評価をできるようにするために、添加した底質を用いた底生生物の試験、望ましくは長期試験が実施されるべきである。

3.1.1 3.3 B 段階試験

3.1.2 3.3.1 B 段階 物理的／化学的性質試験

通常、B 段階において推奨される追加の物理的／化学的試験はない。

3.3.2 B 段階 環境運命試験

$\log K_{ow}$ が ≥ 4 である場合、代謝／残留／排泄及び生分解試験の証拠を毒性、バイオアベイラビリティ及び／又は水圏曝露とともに考慮し、生物蓄積が生じる可能性があるか否か検討すべきである。もしそうであれば、表 7 の一覧の試験を実施することが B 段階で推奨される。疑いがある場合、規制ガイダンスを求めるべきである。

表 7 - B 段階の環境運命試験

試験	推奨されるガイドライン
魚類における生物濃縮	OECD 305

もし、生物濃縮係数 (BCF) が ≥ 1000 であれば、さらなる規制のガイダンスを探すべきである。

3.3.3 B 段階 環境影響試験

3.3.3.1 B 段階 水環境影響試験

表 8 の試験は、被影響種の RQ が $PEC_{refined}$ を用いると ≥ 1 である場合についてのみ推奨される (セクション 3.1.4 参照)。

表 8 - B 段階の水環境影響試験

環境	試験	エンドポイント	PNEC を導くための AF	推奨されるガイドライン
淡水	藻類生長阻害*	NOEC	10	OECD201
淡水	オオミジンコ繁殖	NOEC	10	OECD211
淡水	魚類、初期生活段階**	NOEC	10	OECD210
淡水	底生無脊椎動物種毒性	NOEC	10	[OECD218,219]** *
海水	藻類成長阻害*	NOEC	10	ISO 10253
海水	甲殻類慢性毒性または繁殖	NOEC	10	規制のガイダンスを探すこと
海水	魚類慢性毒性	NOEC	10	規制のガイダンスを探すこと
海水	底生無脊椎動物種毒性	NOEC	10	規制のガイダンスを探すこと

*A 段階と同じ試験および種を使用するが、B 段階では NOEC を使用する。

**魚類の代替試験である胚ならびに囊魚期の短期毒性試験 (OECD TG 212) および幼魚成長試験 (OECD TG 215) は好まれず、特に前者の最初のページはこれが第 1 選択のガイドラインとならない理由を示唆し、OECD TG 210 が望ましいと示唆していることに注意する。

***この段階のガイドライン案。環境への到達が水を通じて生じる場合、OECD TG 219 を使用し、曝露が堆積物を通じて生じるかまたは流水時に土壌に吸着されて生じる場合、OECD TG 218 を使用するよう提案されている。

もし、B 段階試験の後も $RQ \geq 1$ であれば、さらなる規制のガイダンスを探すべきである。

3.3.3.2 B 段階 陸環境影響試験

表 9 の試験は、被影響種の RQ が $PEC_{refined}$ を用いると ≥ 1 である場合についてのみ推奨される（上記参照）。

表 9 – B 段階の陸環境影響試験

試験	推奨される方法	試験エンドポイント	長期 PNEC を導くための AF
窒素無機化(100 日 – A 段階試験の延長)	OECD216	対照の $< \pm 25\%$	*
陸生植物成長、より多くの種**	OECD208	EC_{50}	10
ミミズ亜急性/繁殖	推奨なし	—	—

*評価係数はこのエンドポイントに適していない——低用量の投与（すなわち、最高予測濃度）と対照との間の硝酸塩生成率の差が 100 日目以前のあらゆる試料採取時点で 25% 以下である場合、VMP は土壌中の窒素無機化に長期的影響を及ぼさないと評価することができる。

**感受性が最も高い種について試験を再度行うほか、A 段階試験において感受性が最も高かった種のカテゴリーからさらに 2 種について試験を再度行うべきである。

もし、B 段階試験の後も $RQ \geq 1$ であれば、さらなる規制のガイダンスを探すべきである。

放牧地への投与では、 RQ が最悪ケースの $PEC_{dung-initial}$ から糞昆虫で ≥ 1 である場合、追加の試験は B 段階では推奨されていないが、更なる規制のガイダンスを求めるべきである。

表 10 – 放牧地への投与に関する B 段階の追加検討事項

B 段階のトリガー	B 段階、影響試験
糞昆虫	推奨されていないものはない

4 水産養殖分岐

4.1 序論

第 II 相ガイダンスの本セクションは、水産養殖で使用される VMP についての環境リスク評価を取り扱う。様々な VMP が水生生物に投与されている。多くの場合、それらは生物の飼料に添加されるか飼育水に直接加えられるか、または生物に直接注射される。

水産養殖の方法は VICH の各地域間で大きく異なっている場合があるが、水産養殖施設の一般的なタイプは次のようなものである：

- 湾、河口、フィヨルド、湖および入江などの海洋、沿岸および内陸水域の網囲いおよびケージ；
- 河川から取水し、河川に水を戻す水路、池またはタンク／水槽
- 汚水処理施設に注ぐ水路、池またはタンク／水槽；
- 川または汚水処理施設への放出が制限されている孤立した池またはタンク

上記は、水生環境に対して完全に開放されたシステムから実質的に閉鎖されたシステムにわたる養殖施設の範囲を示している。しかし、通常、投与された水／排水は環境への放出時に希釈されると思われる。

VMP 投与中にシステムが完全に開放されていても、網囲いは例えば魚が水深 2-3m に入るよう引き上げられ、規定された期間に必要な濃度に達するよう防水シートで囲まれることが多い。投与終了時、使用された薬剤は網囲いにおける減少水量の範囲内で均等に分布していると仮定される。防水シートの除去後、放出された VMP は最初は施設周囲の水域内で均等に分布するであろう。最終的に、VMP は受動拡散／水流のため環境中にさらに広く分布すると思われる。別のケースでは、不透水性バリアが適所にないか、または防水シートが網囲いを囲む覆いとして設置されて水底が開放されているため、許容影響地帯への放出がより直接的であると思われる。

環境に対して部分的に閉鎖されているシステムでは、VMP 投与終了時、排水は他の未投与の水とともに養殖施設から環境中に放出されると思われる。ここでも、限られた範囲で水を受け入れた時にまず希釈され、その後さらに広く分布すると思われる。時に、排水は汚水処理施設を通り、VMP が地上水への放出前に吸着／分解によって除去される機会がある。

水産養殖で使用される様々なタイプの VMP についてのリスク評価プロセスの概要を示すため、判断系図／フローチャートが、本セクションの最後の図 1 に示されている。このフローチャートは本文の内容を要約したもので、推奨事項を迅速に参照することを目的としている。しかし、このフローチャートは常に本文と共に参照されるべきである。

4.2 A 段階

4.2.1 A 段階において推奨されるデータ

もし水産養殖で使用されたある VMP が第 I 相の基準に適合しなかった場合、A 段階での実施が推奨される最小の試験データセットは以下の通りである。

4.2.1.1 物理的／化学的性質

表 1、セクション 3.1.1 は A 段階で推奨される試験を示している。注が付されている場合を除き、すべての試験が実施されなければならない。

4.2.1.2 環境運命試験

表 2、セクション 3.1.2 は A 段階でこの領域において推奨される試験を示している。分解試験は水系における実施に限られるべきである。もし当初の化学的試験で VMP の光分解または加水分解の可能性を示す場合、光分解または加水分解試験が実施されることがある。

4.2.1.3 環境影響試験

表 3、セクション 3.1.3.1 は A 段階で推奨される試験および AF を示している。適切な媒質（淡水または海水）における 3 つの分類学的段階、すなわち魚類、無脊椎動物および藻類の各段階から少なくとも 1 つの生物種が試験されなければならない、それぞれの種について推定されるリスクの計算 (RQ) には PNEC が用いられる。

4.2.2 A 段階における $PEC_{\text{surfacewatve}}$ の計算と比較

4.2.2.1 A 段階における $PEC_{\text{surfacewatve-initial}}$ ($PEC_{\text{sw-initial}}$) の計算

最初リスク評価は最悪の場合の $PEC_{\text{sw-initial}}$ について実施される。この計算は以下に基づくべきである。

- ・一つの治療（用語集参照）の連続する投与期間内に水産養殖で使用される VMP の全量；
- ・治療区域（例えば網囲い）から、その種に特徴的な施設やその VMP が使用される国／地域によって決められた距離以内の水環境の容量；
- ・その系の中で VMP が希釈され、その後より広い環境に導入されるという仮定（その程度は水産養殖の方法とそれがどのように実施されるかによる）；
- ・部分的に閉鎖された系では、養魚場で VMP がどのくらい希釈され、それ以後排出液が養魚場から捨てられる時にそれを受ける流れる川／小川の水中でどのくらい希釈されるか；及び
- ・開放系では、希釈の程度は養殖区域の形、幅、深さと水の動きによる。

4.2.2.2 PNEC と $PEC_{\text{sw-initial}}$ の比較

この段階で水生毒性試験中に判定されたすべての生物種に対する PNEC は $PEC_{\text{sw-initial}}$ と比較するべきである。RQ がすべての種について <1 である場合は、更なる評価は要求されない。しかし、RQ が ≥ 1 である場合、最悪の場合の $PEC_{\text{sw-initial}}$ をセクション 4.2.2.3 において説明する数値の緩和を用いて精密化し、RQ を再計算すべきである。

4.2.2.3 $PEC_{\text{sw-refined}}$ の再計算

$PEC_{\text{sw-initial}}$ の計算は最悪ケースの仮定に基づき、薬剤のすべてが放出時まで施設内にとどまった後、定められた距離内でのみ希釈されると仮定する。開放システムにおける更な