

$$FCV = e^{S \cdot \sqrt{0.05} + L} \quad L = \frac{\sum (\ln GMCV) - S \cdot \sum \sqrt{P}}{4} \quad S = \sqrt{\frac{\sum (\ln GMCV)^2 - \frac{(\sum \ln GMCV)^2}{4}}{\sum P - \frac{(\sum \sqrt{P})^2}{4}}}$$

但し、GMCV：属の平均慢性毒性値、S：属の数に対する lnGMCV の標本標準偏差、N：GMCV の総数、P：各 GMCV 値の累積可能性で、最も低い GMCV の最小値から順に R=1~4(または N)と置き、P=R/(N+1)として算出する。

HCp や FCV は、PNEC と同等に扱われる。また、これらを求めるコンピュータープログラムも作製されている。

補遺 6 同一作用機序医薬品の取り扱い

医薬品においては、人体に対する生理作用の作用機序が判明しており、同種同効薬が多く、それらによる総合的な環境影響を考えると、個々の医薬品で環境影響を評価することは十分な環境保全の予防施策になるとは限らない。

複数物質による複合作用や相互作用には、相加作用、相乗作用、拮抗作用があるが、基本的に、同じ作用機序の医薬品の作用は相加的に働くとするのが適当である。薬物代謝やトランスポータの阻害剤の場合は相乗毒性が現れる可能性もあるが、阻害剤の K_i 値は一般に環境中濃度と比べ高いことから、蓄積性があるような場合をのぞき、そのような状況はきわめて稀であると考えられる。作用部位での相互作用による相乗毒性も同様に考えられる。一般的には、薬物や環境生物の特性に基づく、専門的考察により相乗作用が疑われる場合に詳細なデータを収集し、検討することが望ましい。

環境中への医薬品排出量をその作用機序毎にまとめて集計し、個々の薬物の活性と排出量とを掛け合わせ、その総和としての影響を考える手法がある。この手法は、ダイオキシン類の評価の際に用いられた。同一の作用機序の薬物の毒性を、データが最も蓄積している代表物質と比較し、個々の薬物に相対活性 (TEF; toxicity equivalent factor) を当てはめ、その総和を TEQ (toxicity equivalent quantity) の概念を用いて評価する。

医薬品について具体的に考慮すると、

- 1) 同一の作用機序の医薬品を 1 カテゴリーとする。
- 2) TEF は、問題としている生物への作用と環境中動態に関する比較データを基に計算する。そのようなデータが欠損しているときは *in vitro* 臓器、組織、細胞、細胞下レベルでの比較データを参考にする。
- 3) WHO の ATC/DDD の分類と用量基準が参考になる。
- 4) 薬物代謝やトランスポータの阻害作用を有する薬物の場合は、その *in vitro* での K_i 値と排出濃度、環境中濃度、および対象生物中での推定蓄積濃度と比較し、それを下回るか、あるいはそれに近い場合には考慮する。

上記の取り扱いには、下記の留意点がある。

- 1) 毒性発現は時として大きな種差を伴うことがあり、ヒトや実験動物での薬効比が必ずしも問題としている環境生物と同じでは無い。
- 2) 医薬品の作用点は一つとは限らず、複数の作用点を持つことが多い。このような場合は、中心となる作用（最も低濃度で作用の現れるもの）を中心的に考察するが、重篤な影響につながる可能性のある作用の場合は、それを優先して考慮の対象とすることも必要である。
- 3) 同一の受容体に作用するものの内には、単独では agonist として働くが、他のもの

と一緒にになると antagonist として働く場合がある。しかし、この場合は作用をうち消し合うので、安全サイドにたった評価においては問題とはならない。

4) 相乗毒性が現れることがある。

5) 代謝物についての検討も必要であるが、当面は活性本体（プロドラッグの場合の活性本体を含む）のみを取り扱い、自然環境中に残留するものを優先して検討し、次いで、体外への排泄量に応じて対象を広げていくのが良い。

6) TEF を用いた TEQ は、施策全体の有効性の指標として用いることができる。TEQ の結果を個々の医薬品の評価に反映させることは将来の課題である。

以上のように、人体における作用機序がそのまま環境生物にも当てはまり、毒性発現の作用機序も生理作用によるとの仮定に立てば、同一作用機序医薬品については総量的に生態毒性を評価することができる。しかし、仮定の有効性については不明である。

補遺 7 複合影響の取り扱い

通常、水環境は複数の物質によって汚染されている。複数の物質が共存する場合、相互作用によって毒性が減少する、あるいは相加的・相乗的に増大する場合がある¹⁾。なお、相互作用に係わる試験の多くは、等価濃度（試験する物質の全濃度において、単独使用と同じ影響をもたらすであろう濃度： $\sum C_i/LC_{50i}$ など）で行われる。

海産カイアシ類への金属イオン（Cu, Cd, Pb, Ni の 2 種混合）の影響は、組み合わせによって毒性が増大したり、減少する場合があった。淡水性カイアシ類においても、6 種の金属で影響の増大作用が認められる組み合わせがあった。マスノスケ稚魚に対する Cu, Zn, Cd の 2 種組み合わせにおいて、毒性の増強・減少が観察された。Cd, Hg, Zn のミジンコに対する 2 種混合液は相加的であった。

作用機序が異なる 3 種の有機物を基準物質とした魚類 96h 試験での相加性は、濃度依存性を示した。基準物質と同様の作用機序を持つ物質は、濃度加算傾向を示し、異なる物質は小さい相互作用を示した。また、同じ QSAR で予測可能な物質は、比較的長期の試験結果でも濃度加算性が成立した。多数が同時に存在する場合は、相互作用が複雑となるため、解析が困難である。いずれの物質も疎水性に基づく基本毒性を有しており、非特異的な毒性は集積して現れやすい。しかし、多くの物質を混合する場合は、各物質の濃度は薄くなり、特異的な毒性作用が現れにくくなると考えられている。

上記のように、化学物質の組み合わせによる影響の有無が報告されているが、一般論として複合影響を取り扱えるまでには至っていない。

1) 若林明子, 化学物質と生態毒性, H15, 丸善 より要約

補遺 8 環境リスク管理の現状

1 発生の抑制

化学物質リスク管理の基本は、人や生物への化学物質の曝露を防ぐことにある。意図的に製造され、あるいは非意図的に生成した化学物質は、製造、使用や廃棄などの過程から環境中に侵入する可能性がある。環境に侵入した化学物質の多くは比較的短い間に分解されるが、一部は長期間にわたり環境中にとどまり、多様な媒体に汚染が広がることになる。短い間に分解されるものも、大量に排出され続けると、常に環境中に一定の濃度で存在することになる。人や生物は呼吸、飲み水や食べ物、餌を通じてこれら環境中の化学物質に曝露されることになる。化学物質の曝露を防ぐには、いずれかの段階でこの化学物質の流れを断つことが必要となる。化学物質の流れを上流で断つことができれば、下流まで流れた化学物質のリスクを全て防ぐことができる。

最上流でのリスク管理は、化学物質の製造・使用や非意図的な生成の抑制になる。非意図的な生成物については、その発生源となる人間活動を見直すなどして発生抑制を進めることになる。ダイオキシン類は、不純物としてダイオキシン類を含む農薬の製造・使用が停止され、主要な発生源である廃棄物の焼却についても、焼却そのものや排ガス処理法を見直すことなどにより発生・排出抑制が図られ、環境への排出量が大幅に削減された。

2 利用の制限

意図的に製造・使用される化学物質については、リスク評価を行い、高いリスクを有する化学物質の製造・使用の禁止や制限によってリスクを回避することが必要である。

わが国で環境リスクの抑制の観点から化学物質の製造・使用の抑制を行う法制度は、一般化学品を対象とした「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）」、農薬を対象とした「農薬取締法」、オゾン層破壊物質を対象とした「特定物質の規制等によるオゾン層の保護に関する法律（オゾン層保護法）」が主なものである。

化審法では、新規化学物質について上市前に環境中での残留性、生物への蓄積性と毒性の3つの観点から審査を行い、高いリスクを有するものの製造・使用を禁止・制限している。従来、毒性については人の健康リスクのみを対象に評価してきたが、2003年の改正から生態リスクの評価も行われるようになった。法制定前に製造・使用されていた既存化学物質について従来は国が試験を行って審査してきたが、数多い化学物質が未審査のまま製造・使用される状況を改善するため、事業者にも協力を求めて審査に必要なデータの整備を急ぐこととなった。

農薬取締法では、登録のない農薬の販売・使用を禁止しており、新規農薬だけでなく、既存のものも3年ごとに農薬の登録を義務付けている。登録時には、化審法の審査より

も多様な観点からリスク評価を行い、高いリスクを有するものの登録を保留し、使用を禁止している。農薬取締法では従来から登録審査において水産動植物への影響が評価されてきたが、2004年に登録保留基準が改訂され、生態リスク評価が強化された。オゾン層保護法は国際条約での取り決めに従い、オゾン破壊能の大きい化学物質の製造・使用を段階的に禁止している。

リスクを有する化学物質でも有用なものは使わざるを得ない。農薬はその使用目的から考えて生物に対して毒性を有することは明らかであるが、農業生産に大きな影響を与えるため全面的に製造・使用を禁止することはできない。しかし、リスクを有する化学物質は製造・使用にあたっては、環境中への侵入をできるだけ抑制する必要がある。不適切な取扱いに伴う侵入を防ぐとともに、排ガス、排水や廃棄物の排出に伴う環境への侵入を防ぐ必要がある。排出段階で環境への侵入を制御できない農薬については、作物残留による健康リスクや環境汚染に伴う健康および生態リスクを低減するため、使用方法を細かく規定している。

3 排出の制限

大気汚染防止法、水質汚濁防止法、廃棄物処理法などによって、排ガスと排水については排出濃度や排出量の規制、廃棄物については処分方法の規制を行っている。目標となる環境基準を設定し、その達成に向けて濃度や総量などの排出規制を行ってリスク低減を図っている。しかし、事業者には負担を強制する規制を行うには、基準値等の設定にあたって根拠となる情報を十分に整備する必要がある。このため、規制の対象となっている化学物質は数十に止まっており、意図的に製造・使用される化学物質のごく一部に過ぎない。そのため、リスクの懸念される化学物質の環境への侵入をできるだけ抑制することを目的として、事業者の自主管理を促す仕組みが作られている。

化学物質排出把握・管理促進法は、事業者が自ら環境に排出あるいは事業場外に移動させている化学物質の量を把握し、報告することを義務づけて、事業者による化学物質の自主管理を進め、環境への排出削減を促進しようとするものである。354物質を対象に排出把握と報告を義務づけており、2001年度に開始して以来、全体としての排出・移動量は減少している。また、大気汚染防止法においては、12種類の有害大気汚染物質について、事業者による自主管理計画に基づく排出削減を促したところ、大気への排出量が大幅に削減された。

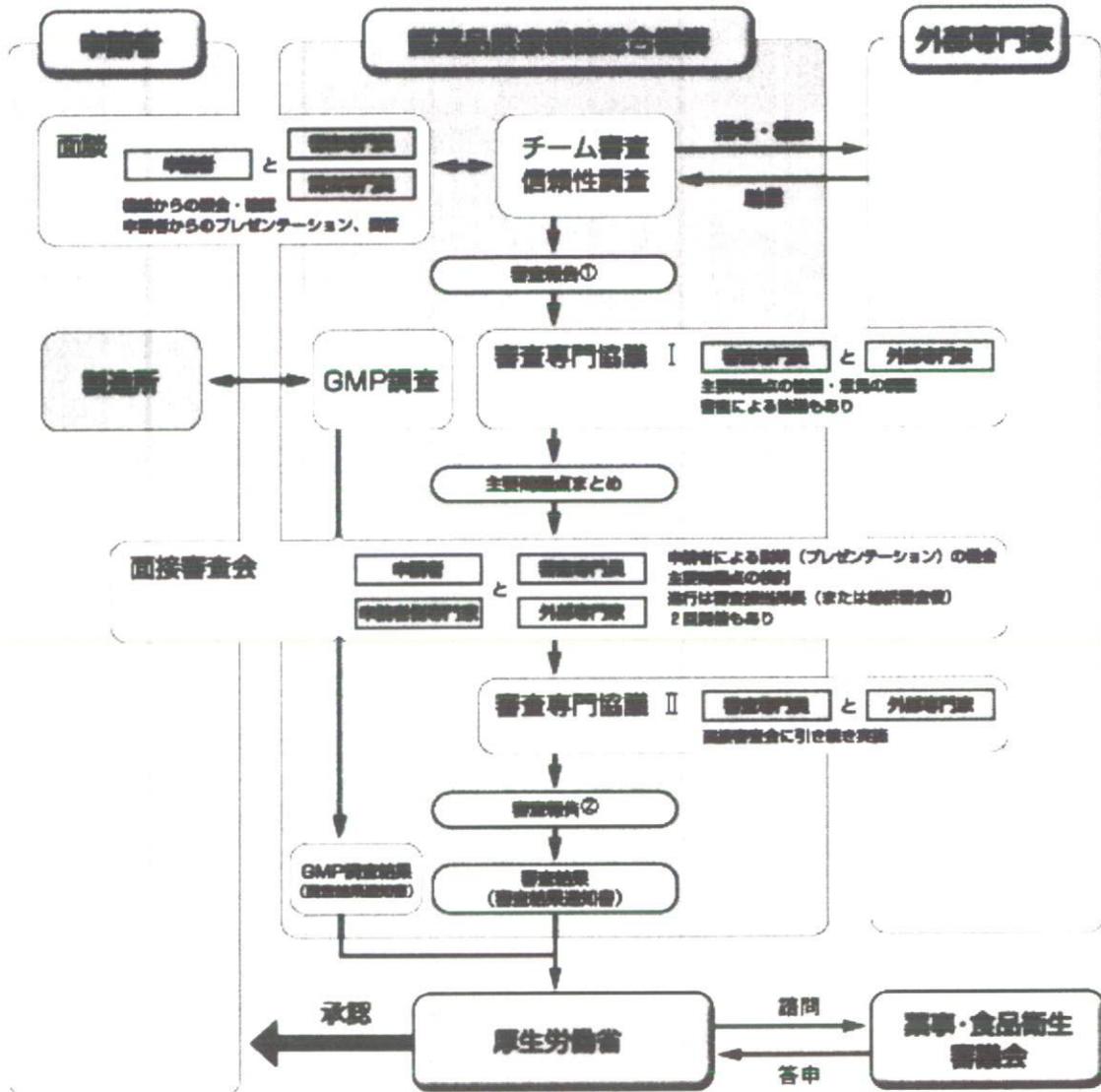
4 リスクの低減

これまでに利用された環境残留性汚染物質は、環境への新たな侵入を止めるのみでは汚染状況が改善されず、人の手によって浄化する対策が必要となる。深刻な健康被害を引き起こした農用地土壌汚染については早い段階からリスクを回避するため、農用地土

壤汚染対策法が整備され、汚染原因者に費用負担を求めながら、行政的に対策が講じられてきた。一方、汚染状況の把握が難しいことから対応が遅れていた市街地土壤についても、土地所有者等に調査の実施とリスクが存在した場合の低減措置の実施を求めた土壤汚染対策法が2002年に制定され、土壤汚染の実態把握は進んでいる。一方、土壤とともに化学物質が残留しやすい底質については、水銀とPCBによる汚染について早くから全国的な実態把握が行われ、対策が進められてきたが、ダイオキシン類については底質環境基準が設定され、各地で対策が行われつつある。土壤汚染対策法では基準に適合しない土地についてリスク低減措置を命ずることにしているが、一律に浄化を求めるのではなく、原則として用いる措置を曝露防止としている。

一方、飲み水や食品の摂取がもたらすリスクについては、汚染された飲料水や食品の供給を規制することで曝露防止が図られている。水道水については水道法で、食品については食品衛生法で基準が定められており、基準を超えるものの供給を規制している。しかし、呼吸を通じての人への曝露や生物への曝露はこのような方法で防ぐことは難しく、環境汚染の発生を未然に防止することが必要となる。

補遺9 医薬品・医療機器の審査プロセス



医薬品医療機器総合機構 home page 2005.10.8

補遺 10 医薬品の排出規制

医薬品は人の健康を保護する上で重要な役割を有しており、高い効果を有するものは多少の生態リスクを有していても使われることになるが、環境への排出をできるだけ抑制する必要がある。

化学物質の排出規制は、目標となる環境基準を設定し、それを達成するために排出濃度・量や処分方法を規制する。化学物質の生態リスクについては現在のところ亜鉛の水質環境基準が設定されており、排水の排出規制と排水基準が設定されたところである。医薬品の環境への侵入経路を考えると、体内から排泄されたものは下水道等を経て水域に排出され、また不要となった医薬品が廃棄される場合も埋立処分等を通じて水域に排出されることになり、排出規制は当面は水環境への排出が対象となるものと考えられる。他の化学物質と同様に、水質環境基準の設定とそれに向けての排出抑制という排出抑制の枠組みの中で、1つの対象項目として医薬品あるいはその代謝物が必要に応じて取り上げられるのが適切と考えられる。人の健康に係る水質環境基準は要調査項目と要監視項目を組み合わせた体系的な見直しの体制が整えられている。まず、個々には水環境への要調査項目として水域での存在の有無を調査し、要監視項目として水域での存在状況を継続的に監視し、必要に応じて環境基準項目にして排出規制を行うことにしている。生態リスクについても基本的には同じ手順を踏んで、環境基準の設定を行っていくのが望ましいと考えられる。

生態リスク管理の観点から医薬品関連の化学物質の排出規制を考える場合にも、まず要調査項目として水環境での存在状況の有無から始め、必要に応じて段階的な手続きを踏んで水質環境基準を設定し、排水規制を行っていくことになると考えられる。規制対象となる排水排出抑制の対象となる発生源としては、医薬品を製造・使用している事業所とこれらの事業所からの排水が流入する下水処理場が考えられる。また、下水処理場には、家庭排水中にも家庭用医薬品を服用した人の排泄物に含まれて医薬品およびその代謝物が含まれると考えられる。

医薬品の環境へのもう1つの源としては廃医薬品が考えられる。これらが廃棄物として排出されると、埋立処分場が環境排出源となる可能性があり、必要に応じて最終処分場から排出される排水も同様な排出規制を行うことが必要と考えられる。現在は生態リスクの観点から廃棄物の処分規制はなされていないが、今後この観点からの規制が行われるようになれば、廃医薬品もそれにしたがって管理されていくものと考えられる。また、廃医薬品を回収し、適切に処理・処分を行う仕組みを検討する必要があるものと考えられる。更に、家庭における未使用の医薬品の取扱いを適切にして、できるだけ排出を抑制する必要もある。このためには、使用者に返却・廃棄等、適切な取り扱い方法を自治体との連携も視野に入れて周知する必要がある。

Still draft. Don't quote, don't duplicate!

Study Report on Environmental Impact Assessment for Pharmaceuticals (draft)

Table of contents

Section 1. Necessity of Environmental Impact Assessment for Pharmaceuticals	
1-1. Backgrounds of Environmental Impact Assessment for Chemical Substances	1
1-1-1. Global Trends	1
1-1-2. Domestic Trends	2
1-2. Backgrounds of Environmental Impact Assessment for Pharmaceuticals	4
1-2-1. Global Trends	4
1-2-2. Domestic Trends	9
1) Veterinary Drugs	9
2) Drugs and Quasi-Drugs for Human Use	10
1-3. Significance of the Introduction of Environmental Impact Assessment for Pharmaceuticals in Japan	10
1-3-1. Overview of the Examination System for Chemical Substances in Japan	10
1-3-2. Overview of the Examination System for Pharmaceuticals in Japan	11
1-3-3. Reports of Pharmaceuticals Detected from the Aquatic Environment in Japan	13
1-3-4. Necessity of the Introduction of Environmental Impact Assessment for Pharmaceuticals	14
1-4. Summary	15
Section 2. Framework of Environmental Risk Management for Pharmaceuticals	
2-1. Subject Matters	16
2-1-1. Scope of the Subject Matters	16
2-1-2. Concepts on Drug Metabolites	17
2-1-3. Concepts on Readily Degradable or Degradation-Resistant Substances	18
2-1-4. Concepts on Substances Highly Susceptible to Bioconcentration	18
2-1-5. Effluent Regulation	18
2-1-6. Exceptional Measure for Existing Pharmaceuticals	19
2-2. Special Factors to be Considered in the Assessment Process	19

Still draft. Don't quote, don't duplicate!

2-2-1.	Assessment using PEC/PNEC	20
2-2-2.	Assessment Using PEC/PNEC Derived from Probabilistic Approach	20
2-2-3.	Exempted Items	22
2-2-4.	Stepwise Assessment Procedures	22
2-2-5.	Categorization (Grouping) of Target Substances	24
2-2-6.	Total volume control	25
2-3.	Concept of Environmental Impact Assessment Proposed	26
2-4.	Summary	27
Section 3. Estimation of Environmental Concentrations		
3-1.	Emission Scenario Used and Basic Principles of PEC Estimation	28
3-2.	Estimation of LEVEL 1 Predicted Environmental Concentration ($PEC_{\text{surface water LEVEL1}}$)	31
3-3.	Estimation of LEVEL 2 Predicted Environmental Concentration (PEC_{LEVEL2})	33
3-4.	Estimation of LEVEL 3 Predicted Environmental Concentration (PEC_{LEVEL3})	34
3-5.	Consideration of Metabolites	34
3-6.	Summary	37
Section 4. Estimation of No-Effect Concentration		
4-1.	Ecosystem Models	38
4-1-1.	The Concept of Ecosystem	38
4-1-2.	Ecosystem Models to be Adopted	38
4-2.	Test Species	39
4-3.	Testing Methods	40
4-3-1.	Selection of the General Testing Methods to be Applied	40
4-3-2.	General Testing Methods to be used in Stepwise Assessment Procedure	40
4-3-3.	Tests for Pharmaceuticals with Unique Actions (Hormones, Antibiotics)	42
4-4.	Application of (Q)SAR	42
4-4-1.	Current Situations with (Q)SAR	42
4-4-2.	Usage and Accuracy of (Q)SAR	43
4-4-3.	A View on (Q)SAR in Environmental Impact Assessment for Pharmaceuticals	44
4-5.	Estimation of No-Effect Level (PNEC)	44

Still draft. Don't quote, don't duplicate!

4-5-1.	Extrapolation Using Uncertainty Factor	44
4-5-2.	Extrapolation Involving Statistical Approach	45
4-5-3.	Utilization of Existing Data	46
4-6.	Handling of Multiple Pharmaceutical Products	46
4-6-1.	Handling of Multiple Pharmaceutical Products	46
4-6-2.	Multiple Impacts of Multiple Pollutants	46
4-7.	Summary	47
Section 5. Risk Assessment of the Environmental Impacts of Pharmaceuticals		
5-1.	Basic principles of Risk Management	48
5-2.	Approach for Risk Management of the Environmental Impacts of Pharmaceuticals	49
5-2-1.	Perspectives on the Environmental Impacts of Pharmaceuticals	49
5-3.	The Examination Procedure for Pharmaceuticals Involving Environmental Impact Assessment	49
5-3-1.	Organization for Assessment	49
5-3-2.	Data required for Application of New Pharmaceuticals	50
5-3-3.	Assessment Process	51
5-3-4.	Other Special Remarks	53
References		55
Annex 1.	The Concept of an Ecosystem	57
Annex 2.	A list of OECD ecotoxicity tests	59
Annex 3.	Data required for regulatory uses of (Q)SAR	60
Annex 4.	A/C ratio	61
Annex 5.	Extrapolation Involving Statistical Approach	64
Annex 6.	Multiple Pharmaceutical Products with Identical Mechanism of Action	66
Annex 7.	Multiple Impacts of Multiple Pollutants	68
Annex 8.	Current status of environmental risk management	69
Annex 9.	Process of examination of pharmaceuticals and medical devices	73
Annex 10.	Emission control for pharmaceuticals	74

Still draft. Don't quote, don't duplicate!

Section 1. Necessity of Environmental Impact Assessment for Pharmaceuticals

1-1. Background of Environmental Impact Assessment for Chemical Substances

Chemical substances are utilized as essential basic materials in society, taking advantage of their excellent functionality. Accordingly, chemical substances are closely related to people's lives. On the other hand, chemical substances may have negative impacts on both human health and the environment, depending on how they are handled and managed. Such "negative functions" of chemical substances should be well recognized to ensure safety for humans and the environment. Environmental impact assessment for chemical substances is a measure to identify their impacts on the environment and in particular, to prevent potential negative impacts.

1-1-1. Global Trends

Efforts are made to ensure the safety of chemical substances in many countries around the world. In the European Union (EU), new chemical substances are examined and regulated taking into consideration their properties and exposure risks in accordance with "COUNCIL DIRECTIVE 67/548/EEC of 27th June, 1967, on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances" (67/548/EEC). For existing chemical substances, the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) has been collecting data for high production volume (HPV) chemicals since 1992. EU had required notification of existing chemical substances and defined the evaluation (assessment) procedures in accordance with the aforementioned EU directive 67/548/EEC and a subsequently established EU regulation "COUNCIL REGULATION (EEC) No 793/93 of 23rd March, 1993, on the evaluation and control of the risks of existing substances" (793/93/EEC). In addition, the EU launched a new evaluation system, "Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH)" in 2007 to address the delay in the control of existing chemical substances and to encourage voluntary efforts. In the United States (US), new chemical substances are examined and regulated in a manner similar to that in EU (although the procedural details are not identical) under the Toxic Substances Control Act (TSCA). In 1990, the US Environmental Protection Agency started "High Production Volume (HPV) Challenge Program" for data collection and evaluation of HPV chemicals. The HPV Challenge Program Chemical List was prepared under this program and the latest update to

Still draft. Don't quote, don't duplicate!

this list published in 2005 contains about 2,800 chemicals.

Beside independent efforts by individual countries mentioned above, policy coordination and collaboration on the examination system for chemical substances have been pursued in international trade. Led by the OECD, the "OECD Guidelines for the Testing of Chemicals" and Good Laboratory Practice (GLP) applicable to testing facilities have been established to standardize toxicological testing of chemical substances, and the Minimum Pre-marketing Set of Data (MPD) was established to harmonize the data required by the examination systems in individual OECD countries. The basic principles for the management of chemical substances are included in Agenda 21 adopted at the UN Conference on Environment and Development (UNCED) (1992), as well as in "Rio Declaration on Environment and Development". In 2002, the World Summit on Sustainable Development (WSSD, Johannesburg Summit) adopted the basic concepts for the management of chemical substances, including the following:

- 1) protection of human health and the environment
- 2) use of transparent science-based risk assessment procedures and science-based risk management procedures
- 3) taking into account the precautionary approach

WSSD also adopted a resolution to develop the Strategic Approach to International Chemicals Management (SAICM), which was adopted at the International Conference on Chemicals Management in 2006 and approved by the United Nations Environment Programme (UNEP).

Chemical substances affecting ecosystems are objects of international control and regulation. The "International Convention on the Control of Harmful Anti-fouling Systems on Ships (2001)" agreed to reduce or eliminate the harmful impacts on the marine environment and human health caused by anti-fouling paints used on ships. The "Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants" (2001) intends to protect human health and the environment from persistent organic pollutants (POPs) by reducing or eliminating POPs, including PCB, DDT and dioxins. The fact that POPs not only have impacts on human health, but also bioaccumulate in marine organisms including mammals, causing concern about global ecosystem disturbance, constituted the background for the latter Convention.

1-1-2. Domestic Trends

The significance of environmental impact assessment and related legislative measures is defined in the legislative system in Japan as follows.

The Basic Environment Law, which defines the basic philosophy on environment conservation, states that "the environment is maintained by a delicate balance of the

Still draft. Don't quote, don't duplicate!

ecosystem" and that "Environmental conservation shall be conducted appropriately to ensure that the environment as the foundation of human survival can be preserved into the future" (Article 3). The Law also defines "Basic Policies for Environmental Conservation" (Chapter 2) and states that "The formulation and implementation of the policies for environmental conservation shall be administered comprehensively and systematically, pursuant to the basic principles and aimed at ensuring the objectives including conservation of the living environment for humans, proper preservation of the natural environment, and protection of the biodiversity, such as the diversity of ecosystems and wildlife species" (Article 14).

The Basic Environment Plan developed under the Basic Environment Law (the 1st plan approved in 1994, the 2nd plan in 2000, and the 3rd plan in 2006) included "harmonious coexistence" as one of the four long-term objectives and emphasized the concept "Harmonious Coexistence Between Nature and Humankind" (Chapter 2 of the 1st plan) as a major objective of the environmental policy in Japan. Control of chemical substances is defined as one of the priority areas of the Plan and the Plan states that "appropriate assessment and management of the environmental impacts of chemical substances should be pursued in addition to the conventional consideration of the protection of human health" (Part 3, Chapter 1, Section 5 of the 2nd plan).

To pursue these principles and goals, regulatory actions for ecosystem conservation have been established and implemented in various areas of environmental policy, such as environmental assessment, natural environment protection, and marine environment protection.

In Japan, The Chemical Substances Control Law was enacted in 1973 for the purpose of preventing damage to human health arising from environmental pollution by chemical substances having similar properties to PCBs (persistence, high bioaccumulation and long-term toxicity to humans) triggered by the environmental pollution problems caused by PCBs in the late 1960s. The law requires evaluation of certain hazardous properties of new chemical substances before their manufacture and/or import, and regulates the manufacture/import or use of chemical substances having similar properties to those of PCBs. Subsequently, the law was partially amended in 1986 when measures were required for the regulation of chemical substances that are not highly bioaccumulative, but show persistence and long-term toxicity, following the outbreak of environmental pollution problems caused by chemical substances such as trichloroethylene. This amendment involved introduction of regulations against chemical substances depending on factors, such as the chemical properties. In 2003, the law was amended again to newly introduce evaluation and regulation systems that would take into account the adverse effects of chemical substances which may cause damage to the flora and fauna in the human living environment and a prior evaluation system

Still draft. Don't quote, don't duplicate!

for new chemical substances taking into account the possibility of exposure to these substances through environmental pollution.

Simultaneously, "The Law concerning Reporting, etc., of Releases to the Environment of Specific Chemical Substances and Promoting Improvements in Their Management (Pollutant Release and Transfer Register (PRTR) Law)" was enacted in 1999 to promote voluntary improvement of the management of chemical substances by business operators to prevent any impediments to the preservation of the environment by taking measures for the confirmation of the release amounts, etc., of specific chemical substances in the environment (Article 1). The Law deals with chemical substances posing the risk of injury to human health or the risk of impeding the inhabitation or growth of animals and plants (Article 2, paragraph 2, clause 2(i)). Of the chemical substances to be regulated by the PRTR Law (termed as "Class I Designated Chemical Substances" and "Class II Designated Chemical Substances"), some were selected on the basis of toxicity to aquatic organisms (aquatic toxicity) as the sole evidence for their harm. Thus, the Law provides legislative measures to promote voluntary management of release of certain chemical substances with apparent ecotoxicity for ecosystem conservation.

Agricultural chemicals are controlled under The Agricultural Chemicals Regulation Law (enacted in 1948), which includes standards for withholding registration of agricultural chemicals to prevent injuries not only to humans and livestock, but also to aquatic organisms caused by persistence in crops or soil, and water pollution (Article 3, paragraph 1). The standard for withholding registration to prevent injuries to aquatic organisms was amended in 2003. The previous standard based on the concept of hazard assessment ("agricultural chemicals that have a 48-hour 50% lethal concentration (LC₅₀) of 0.1 ppm or lower in common carp and took 7 days or longer for disappearance of the toxicity in the common carp under test conditions similar to those in normal use (applied exclusively to those used in rice paddies)" was replaced by a new one involving a risk assessment approach that compares toxicity values of an agricultural chemical in fish, crustacea and algae using the predicted concentration of the same substance in public water areas.

1-2. Backgrounds of Environmental Impact Assessment for Pharmaceuticals

1-2-1. Global Trends

1) Veterinary Drugs

An international guideline for environmental impact assessment for veterinary drugs, "Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products", was established and implemented in 2007 by The International Cooperation on Harmonisation of

Still draft. Don't quote, don't duplicate!

Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH). The purpose of this guideline is to harmonize methodologies and standards for evaluating the ecotoxicity of veterinary medicinal products (environmental impacts such as migration into the environment and toxicity to environmental organisms) in Japan, EU, and the United States. In Japan, adoption of this guideline requires inclusion of environmental impact assessment results in the toxicity data specified to be submitted on application for approval of veterinary drugs by The Regulations for the Control of Drugs, etc. for Animals (Ordinance of the Ministry of Agriculture, Fishery, and Food No. 53, May 18, 2007) (Article 26, Paragraph 1)¹⁾²⁾

• Environmental impact assessment procedure for veterinary drugs

The environmental impact assessment procedure for veterinary drugs according to the VICH guideline involves two phases, Phase I and Phase II, with the latter phase further consisting of Tier A and Tier B.

(1) Phase I

In Phase I, the concentration of the target veterinary drug (e.g., antibiotic) upon entry into the environment, following administration to the target animal species and discharge into the environment, is estimated based on its usage. This concentration is designated as the "environmental introduction concentration (EIC)" for aquatic environments and "predicted environmental concentration (PEC)" for terrestrial ecosystems. The estimated concentration is then compared with the level shown to have adverse effects in aquatic ecotoxicity studies using human drugs (for EIC) or ecotoxicity studies with existing veterinary drugs in earthworms, microbes and plants (for PEC). Here, the environmental impacts of the target veterinary drug are assessed solely by documentary examination, involving no actual ecotoxicity testing.

If the estimated EIC or PEC is below the threshold level described above, the environmental impact of the target veterinary drug are concluded to be acceptable and the assessment stops at Phase I. Otherwise, unacceptable risk is suspected and the assessment proceeds to Phase II.

(2) Phase II

Phase II uses a two-tiered approach, Tier A and Tier B, in that order. If the environmental impact assessment cannot be completed at Tier B, such cases cannot be comprehensively dealt with in the VICH guideline, and should be addressed on a case-by-case basis with the appropriate regulatory authority. Countermeasures include further testing, changing usage of the target veterinary drug, including implementation of risk mitigation

Still draft. Don't quote, don't duplicate!

measures to avoid serious environmental risks, or decision for disapproval.

Tier A

First, the predicted environmental concentration (PEC) for the target veterinary drug is estimated based on its usage, while the predicted no-effect concentration (PNEC) for the same drug is calculated based on the results of environmental effects studies (i.e., short-term toxicity studies on non-target organisms in the environment). If the PEC/PNEC is ≥ 1 , environmental fate studies (investigating non-biological degradation and soil adsorption) and physical-chemical properties studies (investigating biological/physicochemical properties that determine distribution and behavior in the environment) are conducted and the PEC is recalculated using the test results for comparison with PNEC. If the PEC/PNEC is ≥ 1 even for the recalculated PEC, the assessment proceeds to Tier B (environmental fate studies and physical-chemical properties studies are conducted also in cases with PEC/PNEC < 1).

If the n-octanol/water partition coefficient ($\log K_{ow}$) determined in the physical-chemical properties studies exceeds 4, evidence from metabolism/residues/excretion data collected in the target animal (included in data conventionally attached to the approval application), biodegradation studies (as a part of environmental fate studies) and molecular mass should be considered to determine the potential of the substance for bioaccumulation, which should be further tested in Tier B.

If none of the results obtained in Tier A meets the criteria for advancing to Tier B testing, the assessment stops at Tier A. Otherwise, the assessment proceeds to Tier B for the conduct of additional studies recommended to assess particular environmental risk(s) suspected in Tier A.

Tier B

If PEC/PNEC is ≥ 1 in Tier A, additional environmental effects studies are conducted in test species belonging to the same taxonomic level to that of the animals affected in Tier A, to recalculate the PNEC. The environmental effects studies conducted in Tier B are chronic toxicity studies involving a longer exposure period, reproduction studies (in *Daphnia* and sometimes fish), and/or acute toxicity studies using more test species.

If the $\log K_{ow} \geq 4$ in Tier A, an additional bioconcentration study is conducted in fish to calculate the bioconcentration factor (BCF).

2) Pharmaceuticals

The environmental impacts of pharmaceuticals have been extensively investigated in the US and EU. In the US, Food and Drug Administration (FDA) has published a guidance on

Still draft. Don't quote, don't duplicate!

environmental impact assessment of human drugs.³⁾ This guidance requires submission of environmental assessment reports (EAs) as a part of certain new drug applications (NDAs), abbreviated applications, applications for marketing approval of a biologic product, supplements to such applications, investigational new drug applications (INDs) and for various other reasons (see 21 CFR 25.20), unless the action qualifies for categorical exclusion. Actions subject to categorical exclusion are (1) NDAs, abbreviated applications, applications for marketing approval of a biologic product, and supplements to such applications if FDA's approval of the application does not increase the use of the active moiety, and (2) NDAs, abbreviated applications, and supplements to such applications if FDA's approval of the application leads to an increase of the use of the active moiety, but the estimated concentration of the substance at the point of entry into the aquatic environment is below 1 part per billion (ppb). The expected introduction concentration (EIC) of an active moiety into the aquatic environment should be calculated as follows:

$$\text{EIC-Aquatic(ppb)} = (A \times D) / (B \times C) \cong A / 2.288 \times 10^5$$

where

A = kg/year produced for direct use (as active moiety)

B = volume of water in liters per day entering publicly owned treatment works (assumed to be 1.214×10^{11} liters)

C = 365 days/year

D = 10^9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (conversion factor)

To perform the assessment, the maximum toxicity value is divided by the Maximum expected environmental concentration (MEEC) (the expected introduction concentration (EIC) or expected environmental concentration (EEC), whichever is greater) for comparison with the uncertainty factor (UF).

In 2005, the US Environmental Protection Agency (EPA) organized the "Workshop on Pharmaceuticals in the Environment", an international workshop to summarize environmental impact assessment of pharmaceuticals conducted by the EPA. Results of research continued for 3 years at a cost of approximately 3 million dollars was presented on a wide variety of subjects, including assay methods and monitoring of pharmaceuticals in the environment, the ecological fate of pharmaceuticals, assessment of the environmental risks to aquatic organisms using fish and amphibians as test species, and environmental stewardship for pharmaceuticals in the environment.

Table 1-2-1. Overview of the FDA Guideline "Environmental Assessment of Human Drug and Biologic Applications".

Tier	Description
------	-------------

Still draft. Don't quote, don't duplicate!

Preliminary	Selection of environmental compartment (aquatic, terrestrial, atmospheric) Microbial growth inhibition test (or activated sludge respiration inhibition test) n-Octanol/water partition coefficient
1	Acute toxicity (one animal species), UF=1000
2	Acute toxicity base set, aquatic and/or terrestrial (fish, crustacea, algae) (plant early growth, earthworm toxicity, soil microbial toxicity), UF=100
3	Chronic toxicity, aquatic and/or terrestrial (in cases of high acute toxicity, where a more toxic metabolite expected to be generated, or a potential for bioaccumulation is suspected), UF=10
4	Consult the regulatory authority

In EU, "DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use" requires environmental impact assessment of pharmaceuticals on application for approval of their marketing. This EU directive was originally proposed as a draft in 2001 and last amended by the EU regulation EC/1901/2006, which was proposed as a final draft for public comments in 2005 and subsequently implemented in 2007. The EU also supported a large-scale international project, the "POSEIDON Project" (Assessment of Technologies for the Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Sewage and Drinking Water Facilities to Improve Indirect Potable Water Reuse). The Project conducted a systematic survey of bioactive substances, including pharmaceuticals, in the environment and the results were presented at POSEIDON Symposium (held in Braunschweig, 4-5 November, 2003). The EU launched another research project, the EPAPharm (Environmental Risk Assessment of Pharmaceuticals), in 2004 to clarify the potential impacts of human and veterinary pharmaceuticals on the environment.

The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), one of the six committees of the European Medicines Agency (EMA), drafted a guideline on the environmental risk assessment of pharmaceuticals, which was published by the EMA in 2006, and came into effect the same year.⁴⁾ The EMA guideline serves as a good reference for establishing procedures for environmental impact assessment of pharmaceuticals for adoption in Japan. Briefly, assessment of the potential risks to the environment according to this guideline consists of two phases, Phase I and Phase II, the latter divided further into Tier A and Tier B (see Table 1-2-2). In Phase I, the estimation of exposure should be based only on the drug substance. If the predicted environmental concentration (PEC) calculated in the surface water is below 0.01 µg/L, and no other environmental concerns are apparent, it is assumed that the medicinal product is unlikely to represent a risk to the environment following its prescribed usage in patients. Phase II Tier A involves more elaborate calculation of the PEC, taking into account the logK_{ow} together with the potential for