

動物用医薬品の環境影響評価ガイドライン第 I 相

緒言

1996年にVICH運営委員会（VICH SC）は、動物用医薬品（VMP）の環境影響評価（EIA）の実施に関するヨーロッパ連合（EU）、日本（JP）及び米国（US）の調和されたガイドラインを作成する作業部会の設立を認定した。このVICH環境毒性／環境影響評価作業部会（VICH Ecotox WG）に委任された事項は、VICH SCによって、次のように発表されている。：

「動物用医薬品の環境影響評価の試験設計と評価に関する三極ガイドラインを作成すること。リスク分析の原則に基づく段階的方式によることが提案される。ガイドラインの各段階に包含される製剤の範囲を規定すべきである。EU、JP及びUSの既存のあるいは草案段階のガイドラインを考慮に入れるべきである。」

この文書は生物学的製剤を除くVMPの第I相EIAをいかにして実施するかガイドラインを示している。委任された内容に沿うようにEIAを二相にすることが推奨されている。第I相では、環境曝露の可能性をそのVMPの意図する用途に基づいて評価する。使用が限定されているVMP及び環境曝露が限定されているVMPは、環境に対する影響も限定されているであろうから、第I相で終了する。第I相は、第II相でもっと広範囲なEIAを必要とするVMPの識別も行う。一方、第I相で終了するはずの一部のVMPがその活性及び使用に関連した特別な懸念についての付加的環境情報を必要とすることがある。このような状況は原則ではなく例外であることが期待され、その懸念を支持するいくつかの証拠が利用可能でなければならない。EIAを可能な限り最大限ハーモナイズさせる努力によって、EU、US及びJPにおけるVMPの第I相EIAがこのガイドラインに従って実施されるようになることが期待される。

第 I 相ガイドライン

VMPの第I相EIAは図1の判断系図を使用して行う。第I相の判断系図を使って承認申請者は、その製剤が第I相報告書に適格と結論することが可能な質問に到達するまで各質問に回答していく。特定の質問についての情報がなければ、その質問を無視して、次の質問に進む。判断系図を通して回答していく間に、承認申請者は、そのVMPにEIAの必要がないことを決定したとしても、質問1は適用される。承認申請者は第I相の基準の少なくとも1つに合致すると決定したら、決定の根拠を論じた第I相報告書を作成しなければならない。VMPが2つ以上の理由で曝露が限定されていると決定されたならば、それぞれの理由を第I相報告書を強固にするために考察してもよい。しかしながら、第I相の判断系図に示唆されているように、必要な第II相試験のタイプは、第I相で確認された事柄によって異なる。明確にすることが必要な場合には、承認申請者は、適切な規制当局に接触することが重要である。

質問 1：その VMP は法律及び／又は規制によって EIA の必要性が免除されているか。

この第 I 相の質問は、EU、JP 及び US の法律及び規制の要件が異なること考慮している。質問 1 に対する答が、「はい」であれば、承認申請者は第 I 相判断系図を続ける必要はないが、必要な資料の提出に関するその地域の規則に従わなければならない。

質問 2：その VMP は天然物で、その使用は環境中のその物質の濃度又は分布を変えないか。

多くの天然物は既に環境中に存在するか、又は環境中に入ると急速に分解されると想定されるので、環境曝露は変化しないと推定される。この質問で終了となるであろう VMP には、電解質、ペプチド、蛋白、ビタミン及び環境中で自然に生じる他の化合物が含まれる。この質問の回答としては、承認申請者が、その VMP の使用が環境中のその物質の濃度又は分布を変化させないことを文書で証明し、それを説明する例を挙げるべきである。

質問 3：その VMP は非食用動物にのみ使用されるか。

一般に、非食用動物は集約的に飼育されていない。また、これらの動物に使用される製剤は通常個体治療用である。非食用動物に使用する VMP の承認は、使用される製剤の総量が食用動物における承認よりも少ないという単純な理由で環境への懸念は低いであろうと考えられる。非食用動物の定義は、3つの地域で異なる。

質問 4：その VMP は既に EIA がなされている主要動物種と同じように飼育され、治療される少数動物種に使用することを意図しているか。

少数動物種に使用することを意図している VMP は、その VMP が既に主要動物種に使用することが承認されており、その少数動物種が主要動物種と同様な条件下で飼養されていて、その VMP が少数動物種に主要動物種と同じ経路で、かつ、主要動物種への用量を超えない用量が投与されるならば、第 I 相で終了できるであろう。この場合に、少数動物種における使用は、環境への影響が限定されると推測される。主要動物種と少数動物種の構成に関しては、EU、JP 及び US の間に相違がある。

質問 5：その VMP は群内の少数の動物の治療に用いられるのか。

この質問は、その製剤が群内のある個体又は少数の動物を治療するときに VMP のそれ以上の評価の必要を免除できる。この質問に当てはまる VMP は、承認しても環境に影響するよりかなり低い環境曝露しかもたらさないと推測される。臨床的乳房炎の牛の治療に用いる製剤、手術の目的で使用する麻酔剤、眼科用剤、個々の動物の繁殖に用いるホルモン剤がこの質問の範囲に入るであろう。

質問 6：その VMP は治療した動物の体内で広範囲に代謝されるか。

治療した動物の体内で広範囲に代謝される VMP は環境に入らないと推測される。広範囲な代謝の証明は、放射活性標識残留の消失及び排泄試験によって可能であろう。VMP は、排泄物の分析によりその VMP が親化合物と構造的類似性を失った、生化学経路

に共通な代謝物に変換されるか、単一のどの代謝物又は親化合物も排泄された全放射活性の5%を超えないことが示された場合に、「広範囲に代謝される」と定義されよう。

質問7: そのVMPは水生環境又は陸生環境で飼育される動物種の治療に使用されるか。

この質問に対する回答が、そのVMPの最初の環境導入経路を決定する。水環境で飼育される動物種の治療を意図するVMPは質問8-13に進む。陸環境で飼育される動物種の治療を意図するVMPは質問14-19に進む。

水環境の分岐

質問8: 水生動物の廃棄物の処分によって水環境に入ることが防止されるか。

水産養殖に使用されるある種のVMPは、治療の廃棄物を焼却又は同様にそのVMPが環境に入ることが妨げる他の手段により処分することで環境中に入らない。これらのVMPは環境に影響する機会がない。この質問に「はい」と回答した承認申請者はそのVMPが環境中に入らないことを証明する文書を提出すべきである。VMPを含む廃棄物の焼却は、もし上記のような文書が提出されれば、第I相で終了することが許可される廃棄手段の一例である。

質問9: 水生動物種は隔離された施設で飼育されているか。

隔離された施設とは、その中で流出する水を処理でき、流出量を調節できる施設と定義される。これには、水槽(tank)、並置された池(lined pond)及びある種の水路(raceway)が含まれる。水環境に直接導入されるVMPは水生生物生息域を汚染する可能性がより大きい。これは水産養殖施設が水環境に接触しており、流出する水を処置又は処理する機会がないからである。したがって、例えば網囲い(net pen)のように製剤が直接環境中に投入されるような場所で水生動物種を治療するために用いるVMPは第I相で終了しない。

質問10: そのVMPは外部及び/又は内部寄生虫駆除剤か。

質問11に用いる定量値を設定するために使用された環境毒性のデータベースは、人の医療に使用されるすべての分類の人体用医薬品を含んでいた(引用文献1)。人の治療には極めて少数の寄生虫駆除剤しか使われていないので、これらの化合物の定量的トリガー値を設定するのに、人のデータベースでは不十分である。この分類の化合物の環境毒性学的な可能性は第II相の水生生物影響試験の実施により評価する必要がある。

質問11: 水産養殖施設から放出されるVMPの環境導入濃度(EICaquatic)は1 µg/L未満か。

EICaquaticとして1 µg/Lを選択した理論的根拠が示されている(引用文献1)。この値は水生動物種を用いた人体用医薬品についての水生生物環境毒性試験で有害作用

があることが示されている濃度より低い。隔離された水産養殖施設から放出される水の中の VMP がこの濃度より低ければ、環境への影響は限定されると推測される。この EICaquatic は、流出する水を環境中に放出する前に処理でき、調節できる隔離された施設内の魚及びその他の水生動物種の治療に使用される VMP にのみ適用される。この値を適用するためには、水産養殖施設から流出する水の中の予測される VMP 濃度を推定する必要がある。EICaquatic の計算には総残留の概念が適用される。これには対象動物種によって排泄され水環境に入る親化合物と全ての関連代謝物の合計並びに食べ残しの餌の中の VMP 及び水中に放出される VMP が含まれる。このことは、排泄される量が 100% より小さいことを示すデータがなければ 100% が排泄されたとみなすものである。EICaquatic の計算には、現行の管理法及び技術的方法を適切な資料として承認申請者が用意し、説明することとなる。計算値は $1 \mu\text{g}/\text{L}$ の値と比較される。環境中に入るその VMP の EICaquatic 計算値が $1 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満であれば、その VMP は第 I 相で終了となる。

質問 1 2 : EICaquatic を変えるデータ又は緩和策はあるか。

流出する水中の VMP 濃度は濾過、沈澱、希釈又はその他の緩和策によって減少させられることがある。その他の緩和策（自然分解と管理手段の両方）が水中の VMP 濃度を下げ、よって、環境曝露を減らすかもしれない。具体的な一例を挙げれば、水産養殖施設の EICaquatic は治療中に水量を増やすことによって減らすことができよう。さらに、その VMP が UV/オゾン処理に対して不安定であることが知られていれば、その処理を EICaquatic 削減に使えるであろう。承認申請者が緩和策の存在を証明すれば、EICaquatic の計算の際に考慮できる。

質問 1 3 : 再計算した EICaquatic は $1 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満であるか。

この再計算値を $1 \mu\text{g}/\text{L}$ の値と比較する。環境中に入るその VMP の再計算 EICaquatic 値が $1 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満であれば、その VMP は第 I 相で終了するであろう。

陸環境の分岐

質問 1 4 : 陸生動物の廃棄物の処分によって陸環境に入ることが防止されるか。

集約的畜産に使用されるある種の VMP は、治療の廃棄物を焼却又は同様にその VMP が環境に入ることを妨げる他の手段により処分することで環境中に入らない。これらの VMP は環境に影響する機会がない。この質問に「はい」と回答した承認申請者はその VMP が環境中に入らないことを証明する文書を提出すべきである。VMP を含む廃棄物の焼却は、もし上記のような文書が提出されれば、第 I 相で終了することを許可する廃棄法の一例である。

質問 1 5 : 動物は放牧地で飼育されているか。

畜舎内あるいはフィードロット内で集約的に飼育されている動物は、排泄物が糞尿又はスラリーの形態で集められ、保存され、次いで、耕された又は耕されていない農地

に散布される。これらの VMP は直接質問 17 に進む。これは、排泄物が直接環境中に入る放牧地で飼養されている動物と対照的である。これらの VMP s は直接質問 16 に進む。放牧地で飼養される動物については、直接環境に入ることに関連して、あるタイプの製剤に特別な懸念がある。ある種の製剤は質問 16 及び質問 17 の両方が適用される。

質問 16 : その VMP は外部及び／又は内部寄生虫駆除剤か。

外部及び内部寄生虫駆除剤は、特に放牧地で飼育されている動物に使用すると、特別な環境毒性学的懸念がある。これらの VMP は、放牧地の無脊椎動物と生物学的に関連のある生物に対して薬理的活性がある。原虫は、放牧地の無脊椎動物と生物学的関連性がないので、原虫の治療に使われる製剤は、この質問には当てはまらない。牧場で使用される内部及び／又は外部寄生虫駆除剤である VMP は、懸念される特定の領域、例えば糞中生物相に焦点を当てた第 II 相に直接進む。牧場で使用されるその他の VMP は質問 17 に進む。

質問 17 : その VMP の土壌中予測環境濃度 (PECsoil) は 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満か。

PECsoil 値に 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を選択した根拠が示されている (引用文献 2)。この値は、USA で現在登録されている VMP について、ミミズ、微生物及び植物を用いた環境毒性試験で影響があることが明らかにされている濃度より低く、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満の濃度では環境に対する影響は限定されると推測される。

この値を適用するために、陸生環境系におけるその VMP の濃度を推定する必要がある。VMPs の PECsoil をいかにして計算するか例が示されている (引用文献 3)。特定の地域に適切な場合には、別の方法で PECsoil を計算すべきである。PECsoil の計算には、総残留の概念を採用する。これには治療動物が排泄する親化合物とすべての関連代謝物の合計が含まれる。残留消失データが 100% 未満の値を裏付けない限り、投与量の 100% が排泄されたと推測する。総残留の考え方は、環境濃度の計算に親化合物と代謝物を加えることと、代謝物は一般に親化合物より生物学的活性が低いことから、影響評価においては、控えめと考えられる。糞尿中及び土壌中の分解試験の結果をその VMP の土壌中濃度の推定を改善するために使えるかもしれない (引用文献 3)。計算された PECsoil 値を 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の値と比較する。その VMP の PECsoil がトリガー値より低ければ、その VMP の EIA は第 I 相で終了するであろう。

集約的に飼育されている家畜に使用される製剤の一部は放牧動物にも使われることがある。このような場合には、PECsoil の計算が異なることがある。しかし、放牧地の場合でも、VMP の土壌中へのいくらかの移動がある。放牧地に排泄される VMP の PECsoil の推定値は直接土壌中に入って、土壌の表層 5 cm に均一に分布する。群全体の治療に対するこの推定値は (1) mg/kg 及び動物の体重に基づく 1 頭当たりの用量; (2) 用量に対する治療動物が排泄する% (排泄のデータが利用できなければ 100% を用いる); (3) 治療動物の飼育密度 (頭/ヘクタール); (4) 排泄された VMP が土壌中 5 cm まで分布すること; 及び (5) 土壌の密度が 1,500 kg/m^3 の場合には、全用量/ヘクタールは 750,000 kg の土壌に分布することを意味する。

質問 18 : PECsoil を変える緩和策はあるか。

土壌中の VMP 濃度は標準的な畜産の方法、肥料の管理又はその他の緩和策によって減少するであろう。その他の緩和策（自然の及び管理手段の両方）は土壌中の VMP 濃度を減少させる、従って環境曝露を減少させるであろう。具体例として、肥料の最低保存期間の法律による規制及び保存中に分解が生じるというデータがあれば PECsoil は減少するであろう。承認申請者が緩和策が存在することを証明すれば、それを PECsoil の計算に考慮することができる。

質問 19 : 再計算した PECsoil は 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満か。

再計算した値を 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と比較する。もし環境中に入る VMP の再計算した PECsoil 値が 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ より小さければその VMP は第 I 相で終了する。

参考文献

1. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), US Food and Drug Administration, 1997. Retrospective review of ecotoxicity data submitted in environmental assessments for public display. Docket No.96N-0057.
2. AHI Environmental Risk Assessment Working Group, 1997. Analysis OF DATA AND Information To Support A PECsoil Trigger Value For Phase I (A retrospective review of ecotoxicity data from environmental assessments submitted to FDA/CVM to support the approval of veterinary drug products in the United States from 1973-1997).
3. Spaepen, K. R. I., L. J. J. Van Leemput, P. G. Wislocki and C. Verschueren, 1997. A uniform procedure to estimate the predicted environmental concentration of the residues of veterinary medicines in soil. Environmental Toxicology and Chemistry 16: 1977-1982.

第 I 相判断系図 (はい → いいえ ……)

VMP : 動物用医薬品
EIA : 環境影響評価

