

動物用医薬品の環境影響評価ガイドライン – 第Ⅱ相

1 序論

1.1 本ガイドラインの目的

本文書の目的は、第Ⅰ相の過程で明確にデータを必要とするとされた動物用医薬品（VMP）に対して、全ての VICH 地域において申請者／登録者が販売許可を得るために用いるべき環境運命及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、これらのデータ作成に用いられる試験方法の共通化に大いに貢献することを目的としている。

留意する必要があるのは、ガイドラインが厳密な規定で構成されているのではなく、必要とされる最小限の情報について明確な勧告を行っているということである。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が、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、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がより適切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く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）の共通基盤の役割を果たすほか、環境保護に必要な情報の種類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相の勧告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に、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、推奨される試験を確認し、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 の各極によって定義される。ある地域ではこのガイダンスを新薬のみに適用されるし、他の地域では新薬と古い製品の両方に適用されることが法的に指示されるであろう。従って、申請者／スポンサーはその特定の VMP についてどの場合に当た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、このガイダンスからの逸脱の適切さについて当該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及びその正当性の証明によっては、代替アプローチがすべての 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 VMP の EIA 試験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が認識されている。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 のために推奨される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の推奨及びその VMP にそれ以上の情報が作成されるべき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保護の目標を定めており EIA に反映されている。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に 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不可能である。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に意図されている。

最大の潜在的懸念がある影響は、通例コミュニティ及びエコシステムの機能レベルに対する影響であるが、こ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、例えば絶滅危惧種又はエコシステムの中で重要な機能を持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かもしれない。こ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、推奨されれば、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) 集約的飼育家畜及び(3) 牧場飼育家畜のそれぞれに関する項があり、それぞれの項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、環境運命及び環境影響について推奨される試験を一覧にした項のほか、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及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は EIA が完了しない場合には、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。

ときに、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同一なわけではなく、

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すべきである。

ある種の VMP のリスク評価を完結するためには、示された問題に特有の、又はある地域に特定な問題についてより複雑な研究が必要なので、B 段階を超えて進む必要があろう。このような研究はハーモナイズされたガイドライン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組まれるべきである。例えば、B 段階の関連するトリガー値を超えた場合には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ドラインの範囲外であるため、これらの面に関するガイドラインを示すことはできない。

2.3 VMP の環境への曝露

VMP の環境到達経路及び量により、適用できるリスク評価シナリオ及びリスク評価の程度が決まる。本ガイドラインでは、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は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、ある種の局所薬又は水に直接添加されるものを除き、ほとんどの VMP は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親化合物である活性成分及び／又はその代謝物の排泄に起因する。排泄後の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、リスクとは懸念される環境コンパートメントにおける VMP への曝露、運命及び影響の評価結果とするものである。第 II 相 EIA は予測環境中濃度 (PEC) 及び非対象生物に対する予測無影響濃度 (PNEC) の比である RQ の手法に基づく。RQ(PEC/PNEC)は 1 と比較され、1 より小さい値はそれ以上の試験が必要ではないことを示す。しかしながら、状況によっ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 は親化合物及び代謝物の土壌、水及び底質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 の計算法の全世界的ハーモナイゼーションは実際的ではなく、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 の計算に考慮すべきである。従って本文書は PEC 計算の例を含まないが、PEC の決定に必要な一般的な定量的ガイドラインを提供する。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。

RQ の PNEC は実験的に決定された影響のエンドポイントを適切な評価係数(AF)で除すことにより決定される。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的因子である。これらの係数は、種内及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及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。この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り、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。このようなデータには以下のものが含まれ得る。

(1)感受性が最も高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され、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；

2.5 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 によって最終版となった試験である。このことは、環境試験が現在のものであり、かつ全世界的に規制当局に広く受け入れ可能な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重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す義務がある。

最後に、EIA 試験を優良試験所基準（GLP）に従って実施することは地域的な要件である。一部の地域で必要かもしれないように、データの監査ができるような方法で試験を実施することが好ましい。もし試験が GLP に従って実施されていないならば、ある VICH 地域では受け入れられないかもしれないことを認識しておくべきである。

2.6 代謝物

第 II 相評価のトリガーとなる場合には、曝露は第 I 相文書の質問 11 及び 17 に述べられている総残留物の手法による。環境中の化学物質の運命はその化学的／物理的性質及び分解性に左右される。これらの性質は親化合物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、後者は親化合物より高い水溶性を持ち、環境中でより高い移動性及び／又は持続性を示すと思われる。

一般に、第 II 相で得られるデータは親化合物に関するものであるが、リスク評価には関連代謝物も考慮すべきである。特に効率よく一つの代謝物に代謝されるプロドラッグの場合にはこれを試験する方がより適切である。

A 段階の最初では、総残留物法を用いて $PEC_{initial}$ を推定するために、排泄データを考慮することは推奨されないと思われる。VMP は親化合物として 100%排泄されると仮定すべきである。

1 つ以上の試験された分類学的レベルについて RQ が ≥ 1 である場合には、添付書類の残留性及び ADME 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に、投与量の 10%以上排泄されかつ生化学的経路の一部ではない代謝物を活性物質に加えるべきである。

B 段階における PEC の精密化及び試験後に依然として RQ が ≥ 1 である場合には、環境に関連する主要代謝物の試験を考慮する必要があるか否かを含めて、規制当局にガイダンスを求めるべきである。

2.7 生分解データの特別な考慮

A 段階で試験したすべての分類学的レベルについて RQ が < 1 である場合には、通常、評価を中止すべきである。しかし、持続性物質（例えば、毎年の使用に基づく土壤中の $DT_{90} > 1$ 年）では、環境中に蓄積する可能性があるため $PEC_{initial}$ を再計算する必要があるであろう。

持続性及び／又は移動性に関連して特別な懸念がある場合には、環境運命試験中に生成された分解産物についてさらに研究する必要があるかもしれない。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 段階及び 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、特定の VMP に陸上及び水中コンパートメントの両方への曝露が適用されることがある。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、土壌粒子及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。同様に、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、試験を推奨すると決定する際に用いられる共通の一連の基準及び試験があるべきである。これらは 3 つの全分岐又は 2 つの分岐だけ、例えば集約的飼育陸生動物／牧場家畜に適用でき、本文書の後の項において（必要に応じて）交互に参照できる。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）に曝露がないという証拠があれば、そのコンパートメント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。

本項では、A 段階で推奨される試験及び、第 I 相で第 II 相の試験が推奨されると決定された場合に実施すべき試験を要約する。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。

すべての試験は親化合物について行うべきであるが、2.6 項で既に論じたようにプロドラッグなどの VMP は例外と考えられる。

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 つの分岐のすべてに対して、A 段階でこの領域に推奨される試験を示す。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／融解範囲 | OECD 102 |
| 蒸気圧* | OECD 104 |
| n-オクタノール／水分配係数** | OECD 107 又は 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。

**この基準は環境の pH でイオン化する物質には直接適用できない。もし適切であれば、このような物質の logKow は、環境として適切な pH で非イオン化型について測定すべきである。

3.1.2 A 段階 環境運命試験

表 2 は 3 つの分岐のすべてに対して A 段階でこの領域に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、土壌又は水圏のみで実施するべきである。光分解試験及び加水分解試験は 3 つの項では任意である（4.2.1.2 項、5.2.1.2 項及び 6.2.1.2 項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(経路及び率)** | OECD 307 |
| 水圏における分解** | OECD 308 |
| 光分解(任意) | 規制当局のガイダンスを求めること*** |
| 加水分解(任意) | OECD 111 |

*吸着／脱着試験は Koc と Kd の両方の値を土壌の範囲について報告すること。土壌から得られた試験結果を底質に外挿する場合には、特に環境として適切な pHs でイオン化する物質に注意するべきである。

**これらの試験はそれぞれ陸分岐及び水産養殖分岐においてのみ推奨される。後者の試験は海水条件で実施す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）。

***水中及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されつつある。

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 は直接的及び間接的水中曝露の両方、A 段階で推奨される試験及び AF を示す。3 つの分類学的レベルの試験が推奨される。少なくとも 1 種の魚類、1 種の水生無脊椎動物及び 1 種の藻類を試験し、すべての分類学的レベルの 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）に固有のものとするべきである。

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 | 規制当局のガイドランスを求めること |

*抗微生物活性のある物質には、一部の規制当局は試験に緑藻より藍藻の種を用いることを望んでいる。

3.1.3.2 A 段階 陸環境影響試験

表 4 は土壌曝露に A 段階で推奨される試験及び 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 にのみ適用される。すべての試験を行い、すべての分類学的レベルの PNEC 推定値をそれぞれ RQ の計算に使用するべきである。集約的飼育畜産動物のみに使用される内部／外部寄生虫駆除剤について、一部の規制当局は非対象節足動物（例えばトビムシ）に対する毒性に関する追加的な情報を求めるかもしれない。

一般に、内部／外部寄生虫駆除物質は植物及び微生物に対して毒性があるとは考えられていない。従って牧場動物に使用する内部／外部寄生虫駆除剤の植物及び微生物の試験は第 I 相で与えられたトリガー値を超えた場合にのみ推奨される。

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 | 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 220 / 222 |

*最高 PEC 推定値の 1 倍及び 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 PEC）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%以下である場合には、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。そうでない場合には、試験を 100 日まで延長するべきである（表 8 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には、糞曝露に関する表 5 の試験も推奨される。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、糞虫幼虫及び糞バエ幼虫の両方のデータが推奨される。糞動物相に対する毒性試験を実施するために用いる適切な試験法ガイドラインを決定するために、規制当局のガイダンスを求めるべきである。もし、例えば局所適用薬が吸収されない、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、その試験は実施しなくてもよいことがある。

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 | ガイドライン |
|-------|------------------|-----|-------------------|
| 糞バエ幼虫 | EC ₅₀ | 100 | 規制当局のガイダンスを求めること* |
| 糞虫幼虫 | EC ₅₀ | 100 | 規制当局のガイダンスを求めること* |

*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及び作成された案はないが、VICH WG は、糞バエ及び糞虫幼虫の標準試験の開発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（哺乳類及び鳥類）に対する毒性の試験は推奨されていない。しかし、食物連鎖を介する高い毒性及び曝露の可能性のほか、これらによるリスクが存在する場合があると思われる。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。このような場合には、申請者は哺乳類及び（入手できれば）鳥類の毒性データを考慮し、追加データが推奨されるかどうかについて規制当局の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

推奨されるリスク評価の方法は、総残留に基づく $PEC_{initial}$ を、上述の各分類学的レベルの試験から得られた $PNEC$ と比較するものである。全ての分類学的レベルに対する RQ が < 1 の場合には、活性成分の持続性に基づいて環境中に蓄積する可能性がある場合（2.7 項参照）を除いて、その VMP は環境に対するリスクを引き起こさないと結論づけるのに十分なはずである。 $RQ \geq 1$ の場合には、環境に対するリスクを排除することができず、更なる評価が推奨される。

3.1.4.1 PEC の精密化

最初の手順として、代謝／排泄情報及び肥料／土壌／水系の生分解データを考慮し、総残留に基づく A 段階における $PEC_{initial}$ を精密化するべきである（2.6 及び 2.7 項参照）。次に、被影響分類学的レベルについて $PEC_{refined}$ を $PNEC$ と比較し、それぞれについて新しい RQ を明らかにするべきである。その時点で、すべての分類学的レベルについて RQ が < 1 であれば評価を中止する。

いずれの被験分類学的レベルでも依然として RQ が ≥ 1 である場合には、その化合物を B 段階に進め、被影響分類学的レベルの試験が推奨される。

牧場での投与では、もし $PEC_{dung-initial}$ による糞昆虫の RQ が ≥ 1 の場合には、排泄データを検討し、 $PEC_{dung-refined}$ を RQ の計算に使用する。 $PEC_{dung-initial}$ は、全量が一日の糞中に排泄されると仮定するが、その活性物質が何日間、どのような濃度で排泄されるかを考慮する $PEC_{dung-refined}$ の方がより現実的である (6.2.3.3 項参照)。もし RQ が依然として ≥ 1 であれば、更に規制当局のガイダンスを求めるべきである。

3.2 B 段階試験のための基準

B 段階に進めるための主たる基準は、 $RQ \geq 1$ 又は窒素無機化試験における土壤微生物に対する影響 (医薬品を添加した試験区と無添加区との硝酸塩生成率の差) $> 25\%$ である。B 段階における影響試験は影響を受けた分類学的レベルのみである。この他に生物蓄積性及び底生無脊椎動物毒性に関連する次の 2 つの場合に B 段階試験が推奨される。

$\log K_{ow} \geq 4$ が生物蓄積性の評価基準として用いられる。この基準は環境中の pH でイオン化する物質には直接適用されない。もし適切であれば、このような物質の $\log K_{ow}$ は環境として適切な pH において非イオン型で測定されるべきである。

もし水生無脊椎動物に対する RQ が ≥ 1 であれば、 $PEC_{sediment} / PNEC_{sediment}$ 比を考慮することが推奨される。 $PNEC_{sediment}$ は平衡分配法を用いて計算される。この方法は $PNEC_{aquatic\ invertebrate}$ 及び底質/水分配係数を入力値として用いる。もし RQ が ≥ 1 であれば、底生生物の試験が推奨される。 $\log K_{ow} \geq 5$ である物質の場合には、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、添加した底質を用いる底生生物の試験、望ましくは長期試験が推奨される。

3.3 B 段階試験

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、生分解試験及び分子量からの証拠を考慮し、生物蓄積が生じる可能性があるか否かを検討すべきである。もしそうであれば、B 段階で表 6 の試験を実施することが推奨される。二次的毒性のリスクを評価するために QSARs に基づく予測 BCF の使用を考慮できる。疑いがある場合には、規制当局のガイダンスを求めるべきである。

表 6 – 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、BCF が ≥ 1000 であれば、規制当局のガイダンスを求めるべきである。

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 7 の試験は、被影響分類学的レベルの 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（3.1.4 項参照）。

表 7 – B 段階の水環境影響試験

| 環境 | 試験 | 毒性エンドポイント | AF | 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 | 甲殻類慢性毒性又は繁殖 | NOEC | 10 | 規制当局のガイダンスを求めること |
| 海水 | 魚類慢性毒性 | NOEC | 10 | 規制当局のガイダンスを求めること |
| 海水 | 底生無脊椎動物種毒性 | NOEC | 10 | 規制当局のガイダンスを求めること |

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

**魚類の代替試験：胚ならびに囊魚期の短期毒性試験（OECD TG 212）及び幼魚成長試験（OECD TG 215）は好ましくない。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。

***環境への到達が水を通じて生じる場合には OECD TG 219 を使用し、曝露が堆積物を通じて生じるか又は流水から土壌に吸着されて生じる場合には 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、さらなる規制当局のガイダンスを求めるべきである。

3.3.3.2 B 段階陸環境影響試験

表 8 の試験は、被影響分類学的レベルの RQ が $PEC_{refined}$ を用いても ≥ 1 である場合又は土壌微生物の影響が $> 25\%$ の場合についてのみ推奨される（上記参照）。

表 8 – B 段階の陸環境影響試験

| 試験 | エンドポイント | AF | ガイドライン |
|--------------------------|------------------|----|---------|
| 窒素無機化(100 日 – A 段階試験の延長) | ≤ 対照の 25% | * | OECD216 |
| 陸生植物成長、より多くの種** | EC ₅₀ | 10 | OECD208 |
| ミミズ | | | 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 PEC）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 $RQ \geq 1$ 又は土壤微生物の影響が >25% の場合には規制当局のガイダンスを求めるべきである。

放牧地への投与で、RQ が $PEC_{\text{dung-initial}}$ から糞昆虫について ≥ 1 である場合には、B 段階では追加の試験は推奨されていないが、更なる規制当局のガイダンスを求めるべきである。

4 水産養殖分岐

4.1 序論

第 II 相ガイダンスの本項は、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、又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、湖及び入江などの海洋、沿岸及び内陸水域の網囲い及びケージ；
- 河川から取水し、河川に水を戻す水路、池又はタンク／水槽
- 汚水処理施設に注ぐ水路、池又はタンク／水槽；
- 川又は汚水処理施設への放出が制限されている孤立した池又はタンク

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、放出された活性物質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、活性物質は受動拡散／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、又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 投与終了時に、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とおり、活性物質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、本項の最後の図 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、推奨する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とも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る VMP が第 I 相の基準に適合しなかった場合、A 段階で実施が推奨される最小の試験データセットは以下のとおりである。

4.2.1.1 物理的／化学的性質試験

表 1、3.1.1 項は 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いて、すべての試験を実施するべきである。

4.2.1.2 環境運命試験

表 2、3.1.2 項は A 段階でこの領域に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活性物質の光分解又は加水分解の可能性が示される場合には、光分解又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、3.1.3.1 項は A 段階で推奨される試験及び AF を示している。適切な媒質（淡水又は海水）における 3 つの分類学的レベル、すなわち魚類、無脊椎動物及び藻類の各段階から少なくとも 1 つの生物種を試験するべきであり、それぞれの分類学的レベルについて推定するリスクの計算（RQ）には PNEC を用いる。

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

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

最初リスク評価は $PEC_{\text{sw-initial}}$ について実施するべきである。

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；
- ・その系の中で活性成分が希釈され（その程度は水産養殖の方法と施設及びそれがどのように実施されるかによる）、その後より広い環境に導入されるという仮定；
- ・部分的に閉鎖された系では、養魚場で VMP が希釈される程度及びその後排出液が養魚場から放出さ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

この段階で水環境影響試験中に判定されたすべての分類学的レベルに対する PNEC は $PEC_{\text{sw-initial}}$ と比較するべきである。RQ がすべての分類学的レベルについて <1 である場合は、更なる評価は不要である。しかし、RQ が ≥ 1 である場合には、 $PEC_{\text{sw-initial}}$ を 4.2.2.3 項で説明する数値の緩和を用いて精密化するべきである。

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

$PEC_{\text{sw-initial}}$ の計算は、活性物質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る分散の影響を考慮するべきである。分散は風、潮流、潮汐のほか、温度又は塩分に影響される水の混合度な

どの外的因子による影響を受けるであろう。堆積物への吸着の影響を考慮すべきである。また、1投与期間内に個別適用が何回も行われることがあり、開放システムでは一連の波動として放出され、大部分が次回適用前に分散すると思われる。

4.2.3 PEC_{sediment} の計算と比較

4.2.3.1 PEC_{sed} の計算

水生無脊椎動物試験の RQ が PEC_{sw-refined} の計算後に依然として ≥ 1 である場合には、底生種に関する影響試験のトリガーとなり B 段階においてこの試験の実施すべきかどうかを判断するために PEC_{sediment} を計算し、PNEC_{sediment} - (3.2 項参照) と比較する必要がある。PEC_{surfacewater} の場合と同様に、最初に基本的水準でこれを実施し、その後必要であればさらに精密化するべきである。基本的水準の PEC_{sed-initial} では、底質と水の間の分配過程が完了し、底質と水は水生環境において平衡状態にあると仮定すべきである。

4.2.3.2 VMP が飼料に添加された場合の PEC_{sed-initial} の計算

特に、数日間連続して投与を行う必要がある場合に、魚用飼料中に VMP を投与すると好都合なことが多い。このようなシステムでは、VMP は通常網囲いの下に無駄になった飼料と一緒に沈降し、網囲いを越えた距離にわたって沈殿する魚の糞及び食べ残しの飼料と共にとどまることがある。このような VMP には、以下のパラメータを使用した PEC_{sediment} の計算も適切である：

- 魚が摂取せず、その後堆積物上に堆積した給餌飼料の%；
- 魚用飼料中の VMP の総量；
- 糞中に排泄された用量の%（反証となるデータがない場合には、これは 100% - 未摂取飼料の%と仮定する）；
- 未摂取飼料及び糞が堆積した網囲い直下の堆積物の面積及び網囲いを越えた範囲、 m^2 ；
- 活性物質が堆積物中に分布している深さ；
- 堆積物の密度。

したがって、堆積物中の活性物質の濃度は、未摂取飼料中の堆積物到達量、排泄された糞中の堆積物到達量及び活性物質が分布している堆積物の重量/容積の関数である。

4.2.3.3 PNEC と PEC の比較

いったん PEC_{sediment} が計算されれば、4.2.3.1 項に記載したように PNEC_{sediment} と比較し、底生生物種の影響試験のためのトリガーとして、B 段階で試験を実施すべきか否かを示すべきである。

4.3 B 段階

4.3.1 B 段階における試験のためのトリガー

B 段階で更なる試験を行うための基準は 3.2 項に示した。

4.3.2 B 段階において推奨されるデータ

4.3.2.1 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。

4.3.2.2 環境運命試験

3.3.2 項において述べたように、 $\log K_{ow}$ が ≥ 4 である場合には、水産養殖用 VMP に同項に示す考慮の後に、B 段階で表 6 のに示した魚類の生物濃縮試験が推奨される。

4.3.2.3 環境影響試験

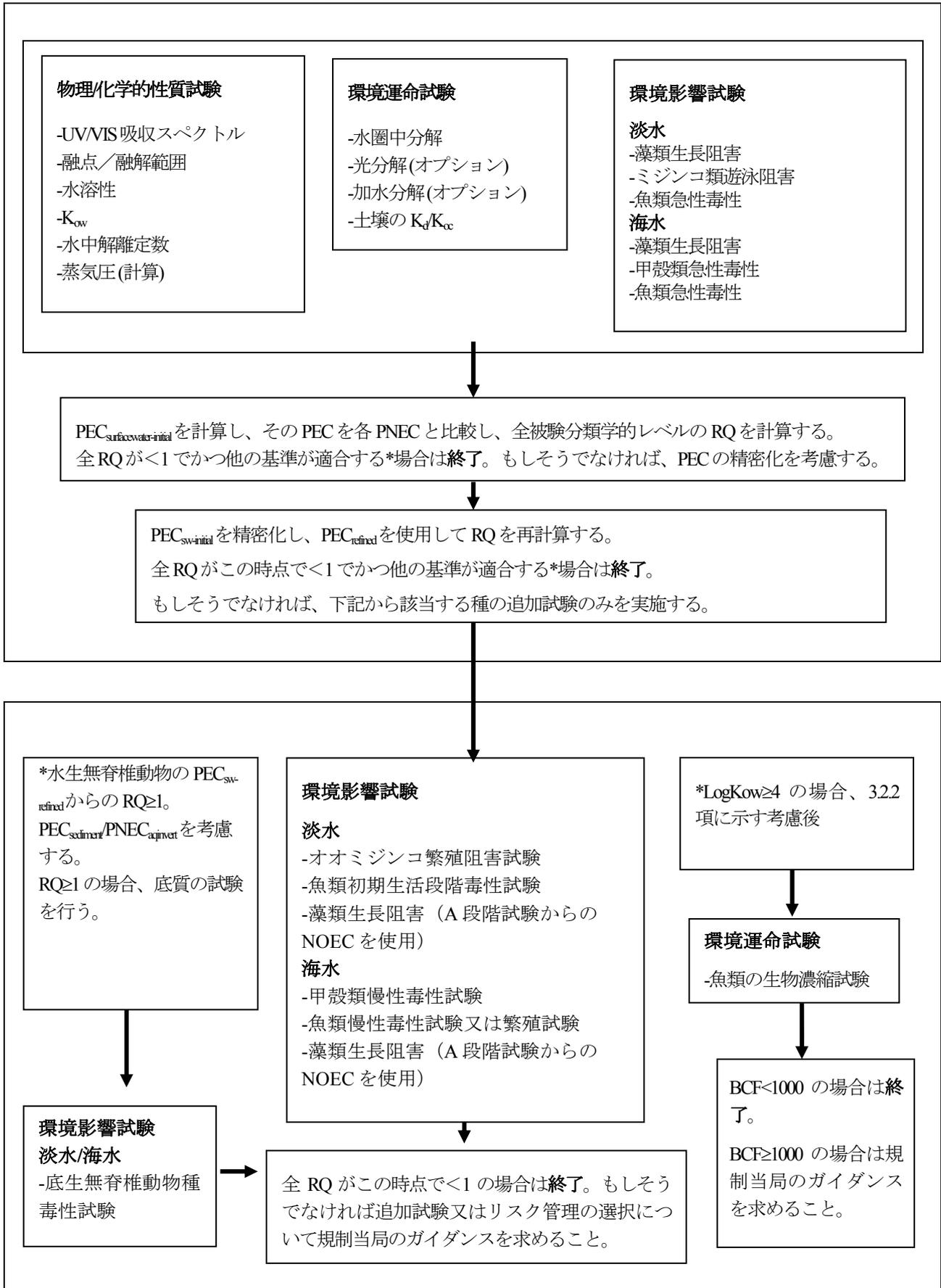
$PEC_{sw-refined}$ と A 段階で行った急性試験について計算した PNEC を比較して、RQ が 1 つ以上の水環境の分類学的レベルについて依然として ≥ 1 である場合には、3.3.3.1 項の表 7 に示したように特にその分類学的レベルの慢性試験が推奨される。

精密化後、表層水における水生無脊椎動物の RQ が ≥ 1 である場合には、 $PEC_{sediment-refined}/PNEC_{sediment}$ を考慮すべきである。RQ が ≥ 1 である場合には、底生無脊椎動物影響試験が B 段階において推奨される。

4.3.3 更なる評価

B 段階評価の終了時にリスクが依然として示される場合、例えば VMP が依然として $RQ \geq 1$ 又は $BCF \geq 1000$ である場合、申請者は更なるデータ又はリスク軽減に関する自らの関係書類及び提案について規制当局と話し合うことが推奨される。

図1-水産養殖に用いられるVMPの判断系図/フローチャート



5 集約的飼育家畜分岐

5.1 序論

第 II 相ガイダンスの本項は、集約的動物飼育システムに使用される VMP のリスク評価を扱う。

集約的動物飼育システムは、囲まれた状況で動物を飼育し、飼養する区域から構成され、これには屋内に収容される動物又はフィードロットで飼育される動物が含まれる。生産者は動物、飼料、糞尿を比較的小さな敷地内に囲い込んでいる（フィードヤード）。動物が牧草を食べるだけ、又は牧草地、農地、放牧地で飼料を探すのではなく、むしろ動物のところへ飼料が運ばれる。排泄物は通常、隣接した農地へ散布されて敷地外で処分される。床が堅牢なコンクリート又は金属製のすのこなどで建造されたフィードロットを持つ施設は、集約的飼育事業と考えられるであろう。土の部分を含め、草木のない区域で動物を飼育する施設も集約的動物飼育事業とみなされる。動物がいる間又は動物が他の場所で飼養される数ヶ月間に境界に沿ってわずかの植物が育っているフィードロットも集約的飼育事業とみなされる。肉牛、乳牛、豚、鶏及び七面鳥は、集約的陸生動物システムで飼育される可能性のある動物種の例である。

集約的飼育動物に使用される様々な種類の VMP のリスク評価プロセスの概要として判断系図／フローチャートを本項の最後の図 2 に示している。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、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。

5.2 A 段階

5.2.1 A 段階において推奨されるデータ

もし集約的動物飼育システムで使用されるある VMP が第 I 相の基準に適合しなかった場合に、A 段階で実施が推奨される最小の試験データセットは以下のとおりである。

5.2.1.1 物理的／化学的性質試験

表 1、3.1.1 項は 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、すべての試験を実施するべきである。

5.2.1.2 環境運命試験

表 2、3.1.2 項は A 段階で推奨される試験を示している。集約的動物飼育システムにおいて使用される VMP については、生分解試験を土壌においてのみ実施するべきである。もし当初の化学的試験で VMP が光分解又は加水分解の可能性を示した場合には、光分解又は加水分解試験を実施することがある。

5.2.1.3 環境影響試験

表 3、3.1.3.1 項は A 段階で推奨される水生影響試験及び AF を示している。集約的飼育動物に投与される VMP については、3 つの各分類学的レベル、例えば魚類、無脊椎動物

及び藻類から少なくとも1つの種を試験するべきであり、RQに使用されるそれぞれの分類学的レベルについてPNECを推定する。

表4、3.1.3.2項はA段階で推奨される陸生影響試験及びAFを示している。試験は、曝露が予想される陸環境における3つの環境分類学的レベル、例えば無脊椎動物、植物及び微生物を代表する生物にもたらされる可能性のある影響のデータを提供する。ここでも、それぞれの分類学的レベルについて推定したPNECをRQに使用する。

5.2.2 PEC_{soil}の計算及び比較

集約的動物飼育システムにおいてVMPを使用した結果として土壤中に導入される総残留物のPECは、以下に基づく：

- ・医薬品の総投与量、動物あたりの用量及び投与頻度ならびに群中の使用パターン；
- ・親化合物及び関連代謝物の排泄パターンを含む、投与動物における代謝；
- ・体重あたりの動物の糞尿排泄量；
- ・動物飼育サイクルの数、個々の動物の飼育サイクルの長さ、及び年間に動物が舎飼いされる割合に関しての畜産の方法；
- ・製品の使用と関連する糞尿貯蔵時期；及び
- ・糞尿の散布時期に制限がある場合それに関連する散布方法、糞尿がある区域に年に1回又は数回散布されるか、及び法律又は勧告による散布量制限。

5.2.2.1 PEC_{soil-initial}の計算

第II相A段階では、まずPEC_{soil-initial}が計算され、リスク評価に用いられる。2.6項において述べたように、これは投与量の100%が親化合物として排泄されると仮定し、第I相評価の一部として計算される。

PEC_{soil-initial}では、活性成分を含有する糞尿が同じ区域の土地に繰り返し適用される可能性を散布慣例のもとで考慮するべきである。2.7項で述べたように、これは持続性化合物に特に懸念され、数年間繰り返し適用されると土壤中濃度が上昇して、土壤機能に影響を及ぼし、場合によっては環境に別の影響を及ぼす。

5.2.2.2 PNECとPEC_{soil-initial}の比較

A段階では、陸環境影響試験中に判定されたすべての分類学的レベルについてのPNECはPEC_{soil-initial}と比較するべきである。RQがすべての被験分類学的レベルについて<1の場合更なる評価は不要である。しかし、RQが1つ以上の分類学的レベルについて≥1の場合には、最悪のケースのPEC_{soil-initial}を5.2.2.3項に示したように精密化し、RQを再計算すべきである。

5.2.2.3 PEC_{soil-refined}の計算

B段階の試験の実施を考慮する前にPEC_{soil}を精密化するべきである。適切な計算及び方法を使用して精密化を行うべきである。

投与動物が排泄する用量の実際の組成を明らかにすることにより、PEC_{soil-initial}を精密化することができる。2.6項で述べたように、排泄データを利用できる場合には、活性物質

及び関連代謝物（投与された用量の 10%以上で、生化学経路の一部を形成しない代謝物と定義されている）を加算し、 $PEC_{\text{soil-refined}}$ の推定を可能にする。

この PEC はいくつかの調整によってさらに精密化されることがあり、以下が含まれるが、これらに限定されるものではない：

- ・ 野外散布前の糞尿保存期間中の活性物質の分解の説明；及び
- ・ A 段階からの試験室内土壌分解試験の結果を使用し、野外における親化合物及び関連代謝物の分解による。この場合、無機化、結合残留の生成又は生化学経路の一部である物質への分解までの時間を使用して PEC を精密化することができる。

5.2.3 PEC_{water} の計算及び比較

3 項への導入部分で示したように、集約的飼育動物に投与される VMP は、土壌に吸着される場合のように水中に運ばれて、表層水中の非対象生物種に間接的に影響を与える可能性がある。したがって、表層水及び地下水の両方について PEC を計算するのが適切である。

5.2.3.1 $PEC_{\text{surfacewater-initial}}$ の計算及び比較

$PEC_{\text{sw-initial}}$ は、表層水へのあらゆる形の間接的導入から算出される。 $PEC_{\text{sw-initial}}$ は $PEC_{\text{soil-initial}}$ から計算される。

表層水へ移行する確率に影響する因子には、活性物質の物理的／化学的性質、降雨量及び流出すると思われる割合及び土壌中水分が含まれる。

すべての被験水生分類学的レベルの PNEC を明らかにし、 $PEC_{\text{sw-initial}}$ と比較するべきである。RQ がすべての分類学的レベルについて <1 である場合には、更なる評価は不要である。しかし、RQ が 1 つ以上の分類学的レベルについて ≥ 1 である場合は、5.2.2.3 項に述べたような多くの軽減策を使用して最悪のケースの $PEC_{\text{sw-initial}}$ を精密化し、RQ を再計算するべきである。

5.2.3.2 $PEC_{\text{groundwater}}$ の計算

地下水中への移行に重要な因子には、活性物質の物理的／化学的性質、土壌中の有機物量、雨量、帯水層又は季節飽和層までの深さのほか、優先的な流水が含まれる。

公衆衛生上の懸念に対する追加試験及び／又は軽減策を地域レベルで $PEC_{\text{groundwater}}$ について考慮するべきである。地下水は自然の資源であり、公衆衛生のみでなく、地下水の生物相に対して考えられる有害な影響も評価するべきである。

5.3 B 段階

5.3.1 B 段階における更なる試験のためのトリガー

B 段階における更なる試験のための基準を 3.2 項に示す。

5.3.2 B 段階において推奨されるデータ

5.3.2.1 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。

5.3.2.2 環境運命試験

$\log K_{ow}$ が ≥ 4 である場合 VMP には、3.3.2 項に示す考察の後に、表 6 に示した魚類における生物濃縮試験が B 段階でのために推奨される。

5.3.2.3 環境影響試験

$PEC_{soil/sw-refined}$ と A 段階において行った試験の結果を比較して、RQ が 1 つ以上の分類学的レベル（水環境又は陸環境の両方）について依然として ≥ 1 である場合又は微生物への影響が $> 25\%$ である場合には、3.3.3 項の表 7 及び 8 に示したような特定の分類学的レベルに関する試験を行うべきである。

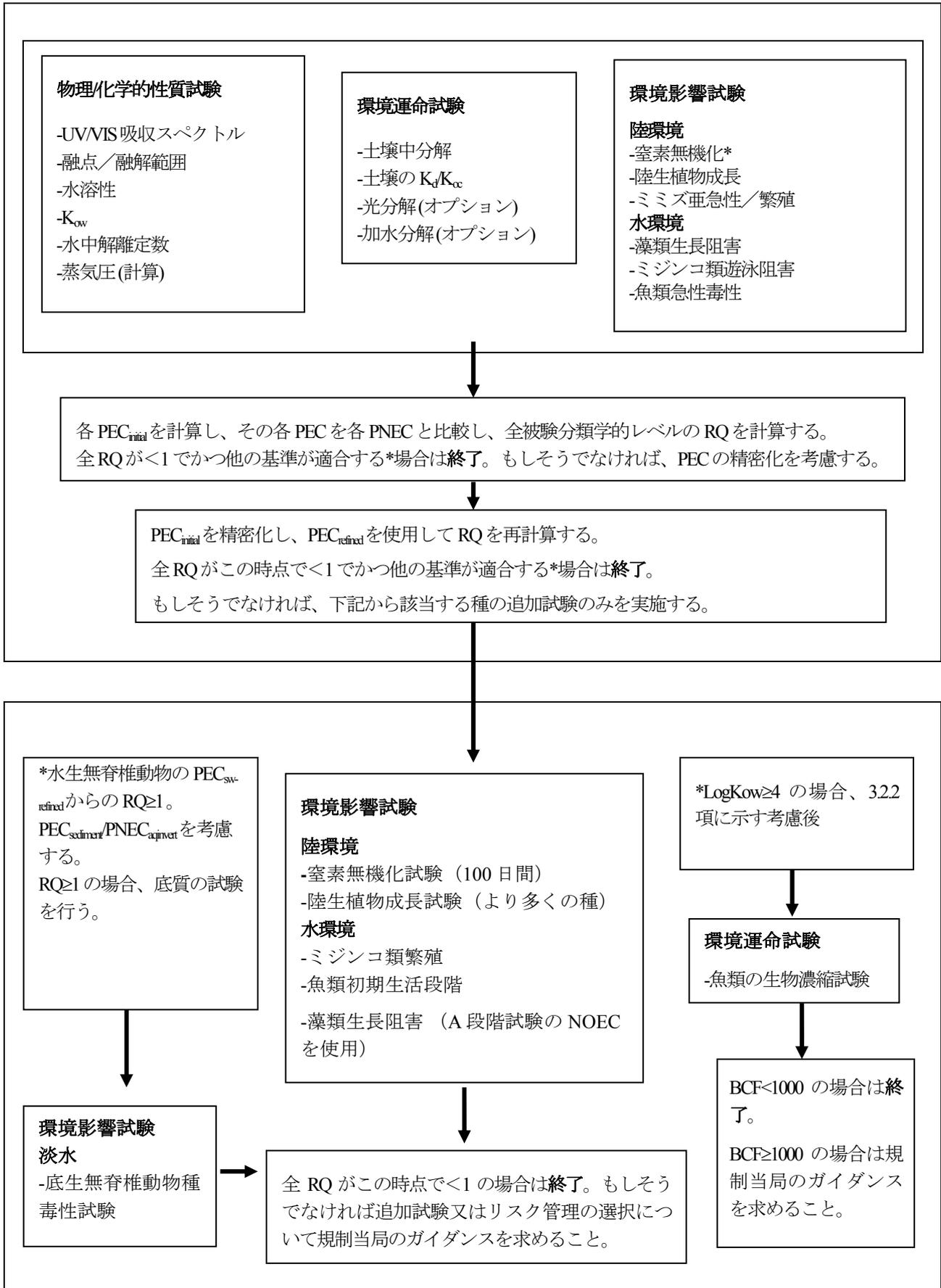
精密化した後で、表層水における水生無脊椎動物の RQ が ≥ 1 である場合には、 $PEC_{sediment-refined}/PNEC_{sediment}$ を考慮するべきである。RQ が ≥ 1 である場合には、底生無脊椎動物影響試験が B 段階において推奨される。

$PEC_{sediment}$ の計算は 4.3.2.1 項を参照する。

5.3.3 更なる評価

B 段階評価の終了時にリスクが依然として示される場合、例えば VMP が依然として $RQ \geq 1$ 又は $BCF \geq 1000$ である場合、申請者は更なるデータ又はリスク軽減策に関する自らの関係書類及び提案について規制当局と話し合うことが推奨される。

図2 -集約的飼育陸上動物に用いられるVMPの判断系図/フローチャート



6 牧場飼育家畜分岐

6.1 序論

第 II 相ガイドラインの本項は、放牧地において飼育される動物に使用される VMP の環境リスク評価を取扱う。

牧場は、草又は牧草に覆われ、家畜に食まれる又は家畜が食むのに適した土地と定義される。放牧動物は草地で通年又は一年の一部の期間そこで飼育される家畜であり、牧場で過ごす期間についてのみこれに該当する。排泄は直接放牧地に又は放牧区域内の他の居住環境に行われる。この点は、糞尿が収集され、その後農地又は草地に散布されるフイードロットなどの集約的飼育システムとは対照的である。放牧地では、草を食むことが家畜の主たる食料源を提供している。

動物が放牧される放牧地のタイプはその地域内の状況によって異なり、例えば EU 内の各地方、また日本とオーストラリアの間のように地域間でも異なるであろう。1つの放牧区域で維持できる動物の数は限られ、1ヘクタールあたりの動物数は放牧密度と呼ばれ、地域内でも地域間でも異なる。

放牧地で飼育される動物には、水環境への直接的到達と関係がある特定の種類の医薬品に特有の懸念がある。牧場で動物に使用される内部／外部 寄生虫駆除剤に関する環境の懸念にはいくつかの特有の領域もあり、これらは両方ともこのガイドラインに記述されている。

放牧地で飼育される動物に使用される様々なタイプの製品のリスク評価プロセスの概要として、判断系図／フローチャートの本項の最後の図 3 に示している。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、常に本文と共に参照されるべきである。

6.2 A 段階

6.2.1 A 段階において推奨されるデータ

もし牧場動物に使用される VMP が第 I 相の基準に適合しなかった場合に、A 段階で実施するように推奨される最小の試験データセットは以下のとおりである。

6.2.1.1 物理的／化学的性質試験

表 1、3.1.1 項に 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、すべての試験を実施するべきである。

6.2.1.2 環境運命試験

表 2、3.1.2 項は A 段階でこの領域に推奨される試験を示している。放牧動物用の VMP の生分解試験は土壌についてのみ実施するべきである。もし当初の化学的試験で活性物質が光分解又は加水分解される可能性を示した場合には、光分解又は加水分解試験を実施するとよい。

6.2.1.3 環境影響試験

表 3、3.1.3.1 項は A 段階で推奨される水生毒性試験及び AF を示している。放牧動物に投与される VMP では、3 つの各分類学的レベル、すなわち魚類、無脊椎動物及び藻類から少なくとも 1 つの種を試験するべきであり、それぞれの分類学的レベルについて推定した PNEC を RQ の計算に使用することができる。

表 4、3.1.3.2 項は A 段階で推奨される陸生毒性試験及び AF を示している。試験は曝露が予想される陸環境の 3 つの環境分類学的レベル、例えば無脊椎動物、植物及び微生物を代表する生物にもたらされる可能性のある影響についてのデータを提供する。しかし、放牧動物に使用される内部／外部寄生虫駆除剤については、植物及び微生物の試験は通常は第 I 相で示すトリガー値を超えた場合にのみ推奨される。もしこれらの分類学的レベルに対する懸念を示すデータが得られれば試験が推奨される。また、それぞれの分類学的レベルについて推定した PNEC を RQ の計算に使用することができる。

糞中に排泄される内部／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、糞虫幼虫及び糞バエ幼虫の両方のデータが必要である。糞動物相への毒性を評価するために用いる適切な試験ガイドラインについて規制当局のガイダンスを求めるべきである。表 4 に示すミミズの試験も、糞にミミズがコロニーを作るような地域においては推奨される。

6.2.2 PEC_{soil} の計算及び比較

VMP は、屋内で又はフィードロットで飼育される動物よりもむしろ牧場で飼育される動物に使用されるであろう。従って、尿又は糞中の活性物質が集積、貯蔵され肥料として農地に散布されるよりも、むしろ牧場で尿中又は糞中への活性物質の排泄が生じるであろう。投与時期に関連して、1 年のうち家畜が放牧地にいる割合は、PEC の値の範囲を計算する際の重要な考慮事項である。

6.2.2.1 $PEC_{soil-initial}$ の計算

A 段階では、吸収され排泄される局所適用剤を含めて、放牧動物に使用される全ての VMP のために最初の $PEC_{soil-initial}$ の計算が必要である。後に $PEC_{dung-initial}$ の計算がなされるにしても、この段階では、 $PEC_{soil-initial}$ の最悪の場合の計算に糞と尿の両方に排泄される活性物質を考慮すべきである。一般に、VMP の投与量の排泄される割合、親化合物及び代謝物の相対的な寄与を決めるために利用できる排泄データがあるとされるが、最初は投与量の 100% が牧場に排泄されると仮定すべきである。

$PEC_{soil-initial}$ は以下に関するデータに基づいている：

- 投与量の 100% の排泄；
- 残留物が分布する土壌の深さに関する仮定；
- 家畜の飼育密度；及び
- 牧草地全体にわたる活性物質の一様な分布。

6.2.2.2 $PEC_{soil-initial}$ と PNEC の比較

この段階で、陸生影響試験から判定されたすべての分類学的レベルの PNEC は $PEC_{soil-initial}$ と比較すべきである。RQ がすべての被験分類学的レベルについて < 1 である場合

は更なる評価は不要である。しかし、RQが ≥ 1 である場合は、6.2.2.3項に記述された多くの軽減方法を用いて $PEC_{soil-initial}$ の精密化を行い、RQを再計算すべきである。

6.2.2.3 $PEC_{soil-refined}$ の計算

B段階のあらゆる試験の実施を考える前に、 PEC_{soil} の精密化を行うべきである。適切な計算及び方法を使用して、あらゆる精密化を行うべきである。集約飼育動物分岐の5.2.2.3項に述べた方法でB段階における PEC_{soil} の更なる精密化を行うことができる。

6.2.3 PEC_{dung} の計算と比較

6.2.3.1 $PEC_{dung-initial}$ の計算

いくつかのVMPは尿中より糞中に圧倒的に多く排泄される。このようなVMPは、糞と結びついて残存し、後で糞/土壤中の動物相によって又は浸透によって土壤中へ取り込まれる可能性はあるが、当初は土壤中には分布しにくい。

主として糞中に多く排泄される活性物質については、 $PEC_{dung-initial}$ を推定すべきである。これは糞中の活性物質の最大濃度であり、最初に糞中の活性物質の排泄データはないと仮定すべきである。したがって、 $PEC_{dung-initial}$ は100%の量が1日のうちに糞中に排泄されると仮定して計算すべきである。

これは、特に経口、非経口又は局所投与後に放牧地で排泄される内部寄生虫駆除剤及び外部寄生虫駆除剤に適している。これらの製品では、 $PEC_{soil-initial}$ も推定すべきである。しかし、これらの医薬品は糞動物相に影響を及ぼす可能性があるため、糞中濃度も推定する必要がある。

6.2.3.2 $PEC_{dung-initial}$ と PNEC の比較

この段階では、糞バエ、糞甲虫及び、もしそれが適当ならばミミズについて得られたPNECを $PEC_{dung-initial}$ と比較すべきである。RQがすべての被験分類学的レベルについて < 1 である場合には、更なる評価は不要である。しかし、RQが ≥ 1 である場合、6.2.3.3項で述べたように、 $PEC_{dung-initial}$ を精密化し、RQを再計算すべきである。

6.2.3.3 PEC_{dung} の精密化

B段階においては、糞中の濃度、 PEC_{dung} が1つの値として表現されることはない。より現実的な PEC_{dung} の推定値を得るために排泄試験を行うことができる。投与動物が排泄した新鮮糞中の活性物質濃度に関するデータを入手すべきである。糞中濃度は、環境毒性学的に重要な濃度を、適切な期間、適切な方法によって測定すべきである。

各時点に排泄される糞中の最大PECが糞動物相のPNECと比較される。従って、評価は、糞動物相に対して毒性がある糞が排泄される投与後の期間について実施すればよい。

6.2.4 PEC_{water} の計算と比較

6.2.4.1 表層水及び地下水

放牧動物に投与される VMP は、土壌に吸着する場合を含めて、水中に運ばれ、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。したがって、表層水及び地下水の両方について PEC を計算することが適切である（本ガイダンスの 5.2.3 項参照）。しかし、PEC_{groundwater} は地域レベルで考慮すべきである。

さらに、放牧地で飼育されている動物に特有な別の水環境曝露経路がある。これらは 6.2.4.2 項に述べられており、これも参照するべきである。

6.2.4.2 水圏曝露シナリオ

水環境の汚染が発生する経路は多数あり、以下のシナリオのうち 2 つ以上が個々の医薬品に関連すると思われる。したがって、異なる曝露経路からの PEC 値を加えて PEC_{total} に到達する必要があると思われる。さもなければ、異なる曝露経路は、表層水の汚染の方が長期間にわたって発生することを意味することがある。PEC_{sw-initial} を推定する際に、これらの因子を考慮するべきである。

以下のシナリオにおいて推定される濃度に基づく PEC_{sw-initial} を使用し、A 段階で初期のリスク評価を行うことができる。

6.2.4.2.1 放牧動物から表層水への活性物質の直接排泄

これは、動物が飲料水源である表層水に直接近づく放牧の状況に関する。しかも、水中に起立して時を過ごす家畜種、例えば牛にのみ関連する。

6.2.4.2.2 局所適用外部寄生虫駆除剤投与中の舗装区域の汚染は、降雨後にそれが表面から流出して水環境の間接的曝露に至る

この曝露のシナリオは、動物が局所適用外部寄生虫駆除剤の投与のために農場の特別の区域に集められる状況に適用する。これは牧場の一部、地肌が露出した区域又はコンクリートの区域であるかもしれない。このような区域は、濃縮液の混合、投与中のはね、又は動物からの余分な液体の滴下の結果としてその VMPs で汚染される。その後の降雨の間にこれらの区域からまわりの土壌や近くの表層水に活性物質が流出する可能性がある。

6.2.4.2.3 高容量の外部寄生虫駆除剤を投与された動物の表層水への侵入は、水環境の直接的曝露に至る

浸漬、噴射又はシャワーを含めて高容量の VMPs を投与された動物は、一定時間、余分の液体を排出した後に、牧場に戻されるであろう。もし、活性物質が乾いて羊毛や皮の脂肪の多い部分に吸着される前にその動物が表層水にはいって、投与された体の部分が直接水と接触する場合には、VMP は容易に表層水中に失われるであろう。通常、浅い表層水で、脚、多分下腹まで水に接触するのみであろう。

一般に、ポアオン医薬品（すなわち、低用量）の投与を受けた動物は、使用量が少なく、適用面積が狭いために、このような方法で表層水を汚染することはないと思われる。

6.2.4.2.4 羊の浸漬剤の使用と廃棄

植物の生えている区域への希釈した薬浴液の廃棄は、地下水だけでなく土壌及び共にある植物への曝露に通じる。土地への外部寄生虫駆除剤の高容量の廃棄は環境に影響する可能性があり、この影響を防ぐためのリスク管理が必要であろう。この作業法が認められている場合に、これらの VMP に関する許可プロセスの一部として、データが環境に対するリスクの評価を可能にするべきである。このような状況は、申請者によりケースバイケースで適切な規制当局と相談の上示される必要があるであろう。

6.2.4.2.5 羊毛加工廃液

この問題はある地域にとっては懸念であるが、VICH に参加している全ての地域にとっての問題ではない。従って、この問題は本ガイドラインの一部にはしない。申請者は適切な規制当局に接触し、ガイダンスを求めべきである。

6.2.4.3 PNEC と $PEC_{sw-initial}$ の比較

水環境影響試験中に明らかにされたすべての分類学的レベルの PNEC を $PEC_{sw-initial}$ と比較すべきである。RQ が <1 である場合、更なる評価は必要でない。しかし、RQ が ≥ 1 である場合には、6.2.4.4 項で述べたように $PEC_{sw-initial}$ を精密化し、RQ を再計算すべきである。

6.2.4.4 $PEC_{sw-initial-refined}$ の計算

$PEC_{sw-initial}$ では、表層水への到達後に希釈及び分散があり、すべての水生分類学的レベルについて $RQ \geq 1$ である場合に、このような方法で $PEC_{sw-refined}$ を改訂する選択肢があると仮定する方が現実的と思われる。これには、分散及び希釈の程度を推定するために水を取り込む量及び水の流速を考慮すべきである。結果として得られる $PEC_{sw-initial}$ は分解、希釈、吸着及び分散のために低くなるが、より広い範囲に及ぶと思われる。影響を受ける範囲及び結果として生じる濃度を推定すべきである。これらの推定値は地域特有になる傾向があると思われ、規制当局に助言を求めることができよう。しかし、これらは単純な推定値に基づくこの段階における経験的モデルであるにすぎず、必要であれば後で精密化することができる。

6.3 B 段階

6.3.1 B 段階における更なる試験のためのトリガー

B 段階の更なる試験のための基準を 3.2 項に示す。

6.3.2 B 段階で推奨されるデータ

6.3.2.1 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。

6.3.2.2 環境運命試験

VMPの $\log K_{ow}$ が ≥ 4 である場合に、3.3.2項に示す考慮の後で、B段階で表6の魚類における生物濃縮試験が推奨される。

6.3.2.3 環境影響試験

PECを精密化した後で、 $PEC_{soil/sw-refined}$ とA段階で得られたPNECとを比較し、RQが1つ以上の分類学的レベル（水生又は標準陸生の両方）について依然として ≥ 1 である場合又は微生物の影響が $> 25\%$ である場合には、3.3.3項の表7及び8に示したようにその特定の分類学的レベルの追加の試験を行うべきである。

糞動物相の試験で、B段階、すなわち $PEC_{dung-refined}$ とPNECを比較してRQが1つ以上の分類学的レベルについて依然として ≥ 1 である場合には、リスクを明らかにするために更なる試験を行うべきである。該当する試験に関する規制当局のガイダンスを求めるべきである。

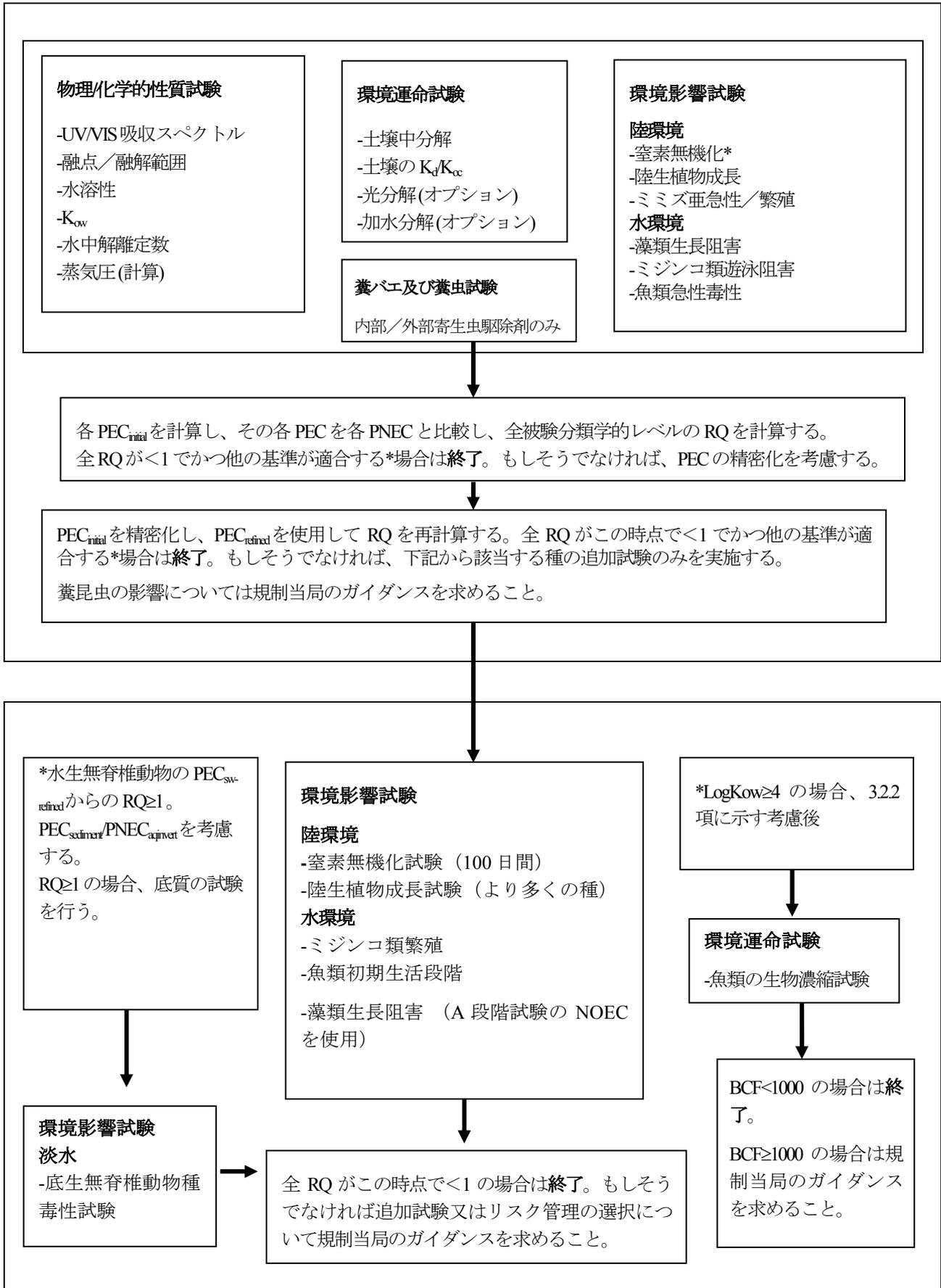
精密化した後で、表層水における水生無脊椎動物のRQが ≥ 1 である場合には、 $PEC_{sediment-refined}/PNEC_{sediment}$ を考慮するべきである。RQが ≥ 1 である場合は、底生無脊椎動物影響試験がB段階において推奨される。

$PEC_{sediment}$ の計算は4.3.2.1項を参照する。

6.3.3 更なる評価

B段階評価の終了時に依然としてリスクが示される場合、例えばVMPsが依然として $RQ \geq 1$ 又は $BCF \geq 1000$ である場合に、申請者は更なるデータ又はリスク軽減策に関する関係書類及び提案について規制当局と話し合うことが推奨される。

図3 - 牧場動物に用いられる VMP の判断系図/フローチャート



7 用語集（用語の定義）

活性物質（Active substance） = 親化合物又はその代謝物

ADME = 吸収、分布、代謝、排泄

BCF = 生物濃縮係数（Bioconcentration Factor）

DT₉₀ = 試験土壤中でその化合物の初期濃度の90%が分解する時間（90% Degradation Time）

EC₅₀ = 50%の試験生物に有害な影響、即ち死亡又は亜致死的影响の両方を生じる、試験物質の濃度。

K_d = 吸着／脱着係数(Sorption/desorption coefficient)

K_{oc} = 有機炭素含量により標準化された吸着／脱着係数

K_{ow} = n-オクタノール／水分配係数(n-octanol/water partitioning coefficient)

LC₅₀ = 50%の被験生物が死亡する試験物質の濃度

NOEC = 無影響濃度(No-observed effect concentration)、すなわち有害作用を引き起こさない被験物質の濃度

OECD = 経済協力開発機構(Organization for Economic Co-operation and Development)

1つの治療（One treatment） = 適応症、投与量及び投与方法を考慮し、提案された販売許可／登録に従った VMP の投与であるとみなされる。1投与は数回の適用（例えば、1日1回連続7日間）から成ることがある。

QSAR = 定量的構造活性相関（Quantitative Structure Activity Relationship）

8 推奨される試験のための OECD/ISO 試験法ガイドライン

化学物質の試験のための OECD ガイドライン

(http://titania.sourceoecd.org/rpsv/periodical/p15_about.htm?jnlissn=1607310x)

第 1 項—OECD 物理-化学的性質

採択された試験法ガイドライン

| TG No. | 表題 |
|--------|--|
| 101 | UV-VIS 吸収スペクトル (最初のガイドライン、1981.5.12 採択) |
| 102 | 融点/融解範囲 (改正ガイドライン、1995.7.27 採択) |
| 103 | 沸点 (改正ガイドライン、1995.7.27 採択) |
| 104 | 蒸気圧(改正ガイドライン、1995.7.27 採択) |
| 105 | 水溶性 (改正ガイドライン、1995.7.27 採択) |
| 106 | バッチ平衡法による吸着-脱着 (改正ガイドライン、2000.1.21 採択) |
| 107 | 分配係数 (n-オクタール/水): フラスコ振とう法 (改正ガイドライン、1995.7.27 採択) |
| 111 | PH の機能としての加水分解 (最初のガイドライン、1981.5.12 採択) |
| 112 | 水中解離定数(最初のガイドライン、1981.5.12 採択) |
| 117 | 分配係数 (n-オクタール/水): HPLC 法 (最初のガイドライン、1989.3.30 採択) |

第2項—OECD生態系への影響

採択された試験法ガイドライン

| TG No. | 表題 |
|--------|--|
| 201 | 藻類生長阻害試験 (改正ガイドライン、1984.6.7 採択) |
| 202 | ミジンコ種急性遊泳阻害試験及び繁殖試験 (改正ガイドライン、1984.4.4 採択) |
| 203 | 魚類急性毒性試験 (改正ガイドライン、1992.7.17 採択) |
| 208 | 陸生植物成長試験 (最初のガイドライン、1984.4.4 採択) |
| 210 | 魚類初期生活段階毒性試験 (最初のガイドライン、1992.7.17 採択) |
| 211 | オオミジンコ繁殖試験(最初のガイドライン、1998.9.21 採択) |
| 216 | 土壌微生物窒素無機化試験(最初のガイドライン、2000.1.21 採択) |
| 218 | 添加底質を用いる底質水ユスリカ毒性試験(最初のガイドライン、2004.2.1 採択) |
| 219 | 添加水を用いる底質水ユスリカ毒性試験(最初のガイドライン、2004.2.1 採択) |
| 220 | ヒメミズ繁殖試験(最初のガイドライン、2004.2.1 採択) |
| 222 | ミミズ繁殖試験(<i>Eisenia fetida</i> / <i>Eisenia Andrei</i>) (最初のガイドライン、2004.2.1 採択) |

第3項—OECD分解及び蓄積

採択された試験法ガイドライン

| TG No. | 表題 |
|--------|--|
| 305 | 生物濃縮：流水魚類試験 (改正ガイドライン、1996.6.14 採択) |
| 307 | 土壌中の好氣的及び嫌氣的分解 (最初のガイドライン、2002.4.24 採択) |
| 308 | 水中堆積系における好氣的及び嫌氣的分解 (最初のガイドライン、2002.4.24 採択) |

第4項—ISO 採択された試験法ガイドライン

| ISO No. | 表題 |
|---------|--|
| 10253 | <i>Skeketonema costatum</i> 及び <i>Phaeodactylum tricornutum</i> を用いる海産藻類生長阻害試験 |
| 14669 | 海産 copepod (Copepoda, Crustacea) を用いる急性致死毒性の決定 |