

厚生労働科学研究費補助金

(厚生労働科学特別研究事業)

医薬品の環境影響評価法に関する研究

(H15—特別—039)

平成15年度 総括研究報告書

I

主任研究者

井 上 達

平成16（2004）年3月

研 究 組 織

主任研究者	井上 達	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター センター長
研究協力者	大野泰雄	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 薬理部長
	菅谷芳雄	(独)国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター 生態リスク評価室主任研究員
	中杉修身	(独)国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター センター長
	長谷川隆一	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 医薬安全科学部長
	吉岡義正	大分大学教育福祉科学部 教授
	若林明子	淑徳大学国際コミュニケーション学部 教授
協力研究者	岩根泰蔵	(独)国立環境研究所 化学環境研究領域生態化学研究室 研究員
	遠藤裕子	農林水産省 動物医薬品検査所検査第二部 室長
	嶋崎智章	農林水産省 消費・安全局 衛生管理課薬事・飼料安全室 課長補佐
オブザーバー	栗野勝也	杏林製薬(株)研究センター 研究三部長
	佐神文郎	エーザイ(株)薬事政策部 部長

別添3

厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

目 次

総括研究報告書 1

医薬品の環境影響評価法に関する研究
井上 達

資料 - I 資料 1～資料 7

資料 - II 資料 8～資料 41、付録

厚生労働科学研究 厚生労働科学特別研究事業
総括研究報告書

医薬品の環境影響評価法に関する研究

主任研究者：国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 井上 達

研究要旨

本研究の目的は、医薬品における環境影響評価の手法の考え方を、既に医薬品分野の環境影響評価を系統的に実施している欧米の事例を参考に整理し、日本において、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（以下「化審法」という。）とも整合性のある医薬品の環境影響評価のための指針づくりに寄与するものである。

本研究の基礎となる化審法の一部を改正する法律案（平成 15 年 4 月）をはじめ、薬事法の概要、すでに国際協調の進んでいる獣医薬品 ICH (VICH) 関連資料、欧米における環境影響評価のガイドライン (CPMP 文書、並びに FDA 文書)、及び環境影響評価法に関する学識経験者による諸著作を収集し、これらを産・官・学における情報に明るい構成班員をもって、数次の検討班会議を行なうことにより、咀嚼、分析し、もって、1. 医薬品の環境影響評価を行うべき対象の検討に関する指針作成に必要な基礎資料の作成、2. 環境影響評価を行う場合の試験方法、試験方法のバッテリーに関する考え方の指針作成に必要な基礎資料の作成、をすすめた。

本研究は、単年度の研究として、国内の毒性、環境影響に関係する専門家を研究協力者として、医薬品の環境影響評価法に関する提言として整理すべき課題について、規制の原則、対象となる物質、評価手法の検討、生態毒性 (PNEC) の推定、予測環境濃度 (PEC ; 暴露濃度)、および評価及び対応などの諸点について、整理して論点をまとめた。また、関連の資料 41 点を添付した。

A. 研究目的

本研究の目的は、医薬品における環境影響評価の手法の考え方を、既に医薬品分野の環境影響評価を系統的に実施している欧米の事例を参考に整理し、日本において、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（以下「化審法」

という。）とも整合性のある医薬品の環境影響評価のための指針づくりに寄与するものである。

平成 15 年に化審法の一部を改正する法律が成立したところであり、化学物質の安全性に関しては、環境から人への影響のみならず、環境そのものへの影響についても監視を行うことと

なる。一方、医薬品については、従来より化審法の対象とはされておらず、今回の改正においても医薬品についての適用はされていない。しかしながら、医薬品においても、一般化学物質と同様に、環境中での影響の評価を行う必要があることは指摘されており、また、医薬品が疾病の治療及び診断という医療上の必要性があるという特性を有することからも、人の医療におけるベネフィットと、環境影響評価のバランスのとれた科学的な評価が求められている。本研究は、これに対応する必要な方策の論点を整理し、今後の方策の基礎となるよう努めるものである。

B. 研究方法

本研究の基礎となる化審法の一部を改正する法律案（平成15年4月）をはじめ、薬事法の概要、すでに国際協調の進んでいる獣医薬品 ICH (VICH) 関連資料、欧米における環境影響評価のガイドライン（CPMP 文書、並びに FDA 文書）、及び環境影響評価法に関する学識経験者による諸著作を収集し、これらを産・官・学における情報に明るい構成班員をもって、数次の検討班会議を行なうことにより、咀嚼、分析し、もって

1. 医薬品の環境影響評価を行うべき対象の検討に関する指針作成に必要な基礎資料の作成
2. 環境影響評価を行う場合の試験方法、試験方法のバッテリーに関する考え方の指針作成に必要な基礎資料の作成

をすすめた。

（倫理面への配慮）

本研究は、個別の症例や個別の試料を用いた研究ではなく、主に評価手法に係る制度的な研究を行なうものであるから、特に、倫理的に配慮すべき事項はないと考えられる。

C. & D. 研究結果及び考察

以下の通り、医薬品の環境影響評価を行なう場合の、試験方法に関する考え方などを整理し、今後の課題をまとめた。

本研究は、単年度の研究として、以下の要領で、国内の毒性、環境影響に関係する専門家を研究協力者として実施した。

1. 医薬品の環境影響評価を行うべき対象の検討に関する指針作成に必要な基礎資料の作成
2. 環境影響評価を行う場合の試験方法、試験方法のバッテリーに関する考え方の指針作成に必要な基礎資料の作成

医薬品の環境影響評価法に関する提言として整理すべき課題

【目次】

- I. 規制の原則
- II. 対象となる物質
- III. 評価手法の検討
- IV. 生態毒性（PNEC）の推定
- V. 予測環境濃度（PEC；暴露濃度）
- VI. 評価及び対応

I. 規制の原則

1. 生態影響評価の国際機関や各国（EU, FDA, など）の動向についての整理

欧州医薬品評価機構(EMA)の適正医薬品生産委員会(Committee for Proprietary Medicinal Products; CPMP)や、米国医薬食品局では、それぞれ医薬品の環境評価に対する環境リスク評価ガイダンス(Note for Guidance on Environmental Risk Assessment of Medical Products for Human Use [EMA], Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications [FDA])を出している(資料1, 2; 邦文メモ付き)。

2. 生態影響評価の我が国の対応についての整理

これまで、外国においては医薬品分野におけるガイドラインが作成されるなどの取り組みがなされてきているが、我が国においては、医薬品以外においても化学物質の直接の環境影響に関する評価を行う法的な枠組みがなく、医薬品における環境影響の評価手法に関する研究は、これまでなかった。現在、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)の一部を改正し、環境暴露を考慮した環境モニタリング、これを取り入れたリスク評価を行う取り組みが進んでいる(資料3)。

3. 医薬品に対する規制の必要性に関する考え方の整理

これに対応した具体的な医薬品そのものの規制の方策に関する提言はすくないが、当研究班の協力研究者でもある岩根泰蔵による試行的検討(環境中の医薬品化学物質「日本における環境調査を優先的に行うべき対象物質の試行的スクリーニング(2003

年度)」(資料4)(資料5)、関澤ら(2001)の環境中の複合化学物質による次世代影響リスクを中心とした検討(資料6)や、Daughton & Ternes (1999) (資料7)による研究報告がある。さらにこの班研究の検討後に収集された文献、(Toxicology Lettersの131巻(2002)および142巻(2003)を含む)については、文末リストに掲載する。また、その中で、以下の3文献については、資料も添付する(資料8, 資料9, 資料10)。

Dietrich DR, Webb SF, Petry T.: Hot spot pollutants: Pharmaceuticals in the environment. 131: 1-3, 2002

Heberer T.: Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. 131: 5-17, 2002.

Webb S, Ternes T, Gibert M, Olejniczak K.: Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. 142: 157-167, 2004.

また、一般論としての当課題に有用と思われる基礎的検討が若林らによってなされている(2003, 2004)(資料11、資料12)。

4. 規制の基本原則の確立

以上に基づいて、規制の基本原則を明らかにすることが求められている。

例えば、EMAではこれについて、概略、次のようにまとめており、これらも参考にして今後の検討が行われることが期待される。

環境への潜在的リスクの評価は、あるものが、医薬品としてのその製品が環境へのリス

クを示すことがないということを示すか、潜在性のリスクを十分に特徴づけたりすることを示すような情報やデータが入手できる時にはじめて終了する。いま関連する実験情報が、他の領域での資料から十分に得られるならば、それらを評価に使うことは、差し支えない。そうした検討は、むしろ重複すべきでない。相乗性の効果を示す、現存情報は、そうした評価に加えられることが望ましい。そうした存在情報やデータにもとづいて、もし、申請者が当該の医薬製品についてそのようなこと、すなわち環境へのリスクを示すことがないと主張しようとしたら、したがって、追加データが必要でないと結論づけたいならば、申請者は、その旨の正当性を述べるべきである。もし医薬製品が潜在性の環境へのリスクを示すときは、申請者は、その製品が人に投与される場合や廃棄する場合に発生するであろう状態に対する適正な注意喚起、安全性のための方法を示すべきである。これらの安全のための方法は、製品の特徴の要約の中に、それらを含めて記載する必要がある。

その際に強調すべき点は、親物質や、人で排泄される形での代謝物であるが、もちろん考え得る様々の物質について考慮されるべきである。殆どの排泄される化学物質が不活性物質と記載されるとしても、環境への潜在的有害性に関して危惧されることもある。これらについて必要に応じた「環境リスク評価報告書」への記載をする。

環境リスク評価は、二相に分かれる。

第一相は、薬物による環境暴露で、この際、ビタミン、電解質、アミノ酸、などは、環境への影響は考えにくく、リスクは低いと考えられるので、さらなる試験は、無視してよい。

第二相としては、物理化学的、薬理学的、さらに毒性的性質についての情報を環境への暴露量に応じて入手し、評価する。必要な試験の実施中、検討者は、それらの物質の特別な環境中での効果や運命について研究が必要かどうかを考慮する必要がある。

第二相は、二つの部分に分かれる。

第一段は、薬物そのものとその代謝物の潜在的運命に関する評価。

(水性毒性およびその運命に関する基礎セット。)

第二段は、第一段でのリスクがなければ省略される。もしリスクがあると考えられると、当該関連物質についてさらなる検討を行う必要がある。

(一次試験と二次試験にわかれるが、詳細については、省略) (資料1)

5. 医薬品のリスク管理の枠組みの検討

これについて、その製造・使用の制限(薬

事法上の審査)、および、これに伴う排出規制(水質汚濁防止法、下水道法など)などについての検討をおこなう。

6. 薬事法上の審査、排出規制の原則

規制のメリット・デメリットを含むこの作業の意義との関連で整理を行う。

7. 環境中への放出量レベルや、使用方法などのカテゴリー分類

カテゴリー分類の可能性と必要性について確認する必要がある。その際、カテゴリーのイメージをハッキリさせる必要がある。

また、このとき、公衆衛生薬は、別途に検討されるべきである。

使用方法に応じて、代謝の考慮の必要性の如何が出てくる。

8. 動物医薬品 V-ICH での対象の整理の仕方 で参考になるものの整理

これらについては、参考人として当・班研究に協力を願った嶋崎智章氏(農水省消費安全局衛生管理課・課長補佐)および遠藤裕子氏(農水省動物医薬品検査所・室長)からの情報(レクチャーおよび資料提供)を得て、整理した。

資料の標題は、以下の通りである(資料13-17)。

- ・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。
- ・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.
- ・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 に関わる意見・情報の募集について。

農水省ホームページより

- ・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
- ・Envirpharma: European conference on Human and Veterinary Pharmaceuticals in the Environment, final report. April 14-16, 2003 (Lyon, France) <http://www.envirpharma.org/>

II. 対象となる物質

1. 対象物質の定義

対象物質の定義を確定する必要がある。資料としては、岩根リポート (資料4、資料5、資料18) 参照。ここでは、対象となる物質の薬事法上の取り扱い (医薬品・医薬部外品・化粧品) 及び医薬品としての原体、代謝物、残留物などの取り扱い方について、どういう態度で臨むべきかについての整理を行う。

- ・対象となる物質の生体内代謝をどこまで考慮するか
- ・新規物質を対象にする。

2. 薬品や医薬部外品、医薬品添加物などを含む薬事法上の対象物質を明記し、それらについてヒトでの主要代謝排泄物を中心に検討する。

- ・医薬品の新規添加物を対象に、添加物の取り扱いについて、それぞれ整理する。(化審法審査結果などを参考にしつつ、生態影響の考慮される場合、など)
- ・別紙参照 (資料19): 薬品や医薬部外品、医薬品添加物などを含む薬事法上の対象物質を明記し、その他の人体代謝物や自然界産生物 (抱合体の加水分解が想定される?) についても言及することが必要である。その上で、医薬品原体と主要代謝排泄物を対象とするのか、実質的に最も可能性の高い主要代謝排泄物のみを対象とするのか討議する必要がある。ICH と同様に新医薬品のみを対象とするのであれば、ヒトで

の主要代謝排泄物の想定は概ね出来ると思われる。

対象となる主なもの:

- ・重金属を含むもの: チメロサル
- ・有機溶媒: 石油ベンジン/液化石油ガス
- ・防腐剤など: 塩化ベンザルコニウム/クレンジール
- ・環境ホルモン: フタル酸ジエチル/フタル酸ジブチル など

3. 対象物質として作用機序面からのグルーピングの可能性の考慮を検討

- ・医薬品の環境影響の面からのカテゴリ別けができるか? FDAやEUの場合を参照しつつ、ヒトへの主薬理作用、薬効の面からのカテゴリ分けと、これと環境影響の整合性の検討

III 評価手法の検討

1. 段階的評価の導入の妥当性

2. 評価手法

PEC (予測環境濃度) / PNEC (予測無影響濃度) 比の導入 (資料1、資料2、および資料4、資料5)

確率的な手法導入の可能性についての技術的要因の検討

3. 分解性、蓄積性等、他の試験項目を加味する場合の留意点

PEC/PNEC 比だけで判断するのか、など。

4. それらを担保する法的整合性の検討

他の法規で評価されているものとの切り分けと判断基準。

IV. 生態毒性 (PNEC) の推定

1. 対象とする生態系

対象とする生態系モデルとして水系や陸系のどれを対象とするかの検討 (生態影響試験結果を評価する際の種差や水質条件による毒性値の変動などの検討)

以下の資料9、資料10を参照:

Heberer T. : Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. 131: 5-17, 2002.

Webb S. Ternes T, Gibert M. Olejniczak K. : Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. 142: 157-167, 2004.

- ・どの生物を保全の対象にするか(=対象とする生態影響試験)
- ・生態系へのダメージを直接、評価するのか、個別生物への影響評価で生態系への影響評価を代替させるのか議論をしておく必要がある。現実には、後者の考え方にならざるを得ない?
- ・個別生物への影響評価で生態系への影響評価を代替させることのラショナル
- ・人体からの排泄経路以外からの環境暴露は暴露量の想定が不可能かあるいは限定的と考えられるため、汚物処理に由来する河川等の水系汚染のみを想定し、水系生物だけを対象とすることが現実的である。河川水を飲む哺乳動物については具体的種や飲水量の特定が難しく、対象とすることは困難であると思われる。鳥類については、もし情報があれば、考慮することも必要。
- ・水系が中心となろうが、それ以外の系の対象についての考え方の検討

一般論としての当課題に有用と思われる基礎的検討が先に紹介した若林らによってなされている(2003, 2004) (資料11、資料12)。

2. 試験法モデル

生態系モデルと試験法の一致性、種特異性(抗生物質と環境微生物、哺乳動物試験の生態影響としての評価の整理を含む)の関係の整理

- ・薬事法の審査との関係、実験動物と野生動物の違いに留意。
- ・哺乳動物の試験で野生生物影響を外挿する際の留意点。

なお、試験法ガイドラインとして、以下のような OECD 化学物質試験法ガイドライ

ンがある:

OECD Guideline for Testing of Chemicals: "UV-VIS Absorption Spectra" 101 (資料20)

OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Melting Point/Melting Range" 102 (資料21)

OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Vapour Pressure" 104 (資料22)

OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Water Solubility" 105 (資料23)

OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Absorption-Desorption Using a Batch Equilibrium Method" 106 (資料24)

OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Partition Coefficient (n-octanol /water): Shake Flask Method" 107 (資料25)

OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Hydrolysis as a Function of pH" 111 (資料26)

OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Dissociation Constants in Water" 112 (資料27)

OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Partition of Coefficient (n-octanol /water), High Performance Liquid Chromatography" 117 (資料28)

OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Alga, Growth Inhibition Test" 201 (資料29)

OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Daphnia sp. , Acute Immobilization Test and Reproduction Test" 202 (資料30)

OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Fish, Acute Toxicity Test" 203 (資料31)

OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Fish, Prolonged Toxicity Test: 14-day Study" 204 (資料32)

OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Earthworm, Acute Toxicity Tests" 207 (資料33)

OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Terrestrial Plants, Growth Test" 208 (資料34)

OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Activated Sludge, Respiration Inhibition Test" 209 (資料35)

OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Fish, Early-life Stage Toxicity Test" 210 (資料36)

OECD Guideline for Testing of Chemicals: "Daphnia magna Reproduction Test" 211 (資料37)

OECD Guideline for Testing of Chemicals:
"Soil Microorganisms: Nitrogen
Transformation Test" 216 (資料38)

OECD Guideline for Testing of Chemicals:
"Ready Biodegradability" 301 (資料39)

OECD Guideline for Testing of Chemicals:
"Aerobic and Anaerobic Transformation in
Soil" 303 (資料40)

OECD Guideline for Testing of Chemicals:
"Aerobic and Anaerobic Transformation in
Aquatic Sediment Systems" 308 (資料41)

3. 試験法の種類とレベル (短期、長期など) 設定

PNEC を算出するに必要とする試験の種類
と試験法に関する整理

前項 OECD ガイドラインの長・短期試験
を参照。

4. SAR (構造活性相関) の利用と適用限度 に関する検討

生態毒性推定法の開発・適用の可能性及
び法的担保の方法についての検討。

QSAR 応用の可能性についての検討:

・環境毒性に対する QSAR の応用では線形
回帰を用いることが多く、多数の論文が
あるが単純回帰では、例外が出やすい。

(データマイニングや、ニューラルネッ
トワーク、が用いられる。また量子化学
パラメータの採用なども)

・必要要件としては、全化学物質を推定可
能なようにし、なおかつ合理的な説明を
可能ならしめること。

・留意点: 環境毒性の場合、毒性メカニズ
ムが不明なことが少なくなく、分類その
ものが困難なこと。

・OECD 資料: 定量的構造活性相関に関する
Ispra 会議の資料

5. 外挿法

急性毒性から慢性毒性、慢性毒性から生態
毒性への検討。アセスメント係数;AF (不確
実性係数;UF) の内容およびこれによらない
統計的方法に関する検討

- ・種特異的毒性、特にヒトと動物の蓄積性
の差異についての考慮。
- ・医薬品については、ヒトと哺乳動物での
薬物動態に関する資料があると考えられ
るのでこのものの利用を検討する。
- ・「急性」試験結果から→「慢性」毒性の予
測: 群集単位の、長期評価を予測可能な
エンドポイントで見る方法をとる。

6. 入手可能なデータによる医薬品の無影響 レベルの推定

V. 予測環境濃度 (PEC; 暴露濃度)

1. 予測の目的を明確にすること

設定条件で予測濃度は大きく異なる。本
濃度の持つ意味が規制の原則や評価手法に
適切であること。統計的 PNEC の算定結果
の検討

2. PEC 予測モデルの設定

①設定すべき予測モデルとシナリオの一致性。

②利用可能なデータの取得 (生産現場からの
排出・放出ルートの確認, 生産量・消費量
およびそれらに関連する要因, 排水処理過
程への影響あるいは処理可能性, 分解性・
残留性に関する基本データの収集) および
それらの制度的取得の可能性・必要性を考
慮すること。(季節変動含む。医療現場と
家庭での使用の違いなど留意。)

③予測モデルの各パラメータの意味を十分検
討すること、“モデル環境”の設定を検討す
ること。

・医薬品の製造過程での原薬洗浄水などの処理
について: 製薬企業における医薬品製造過
程での洗浄水などの処理については、一次洗浄
水は、すべて回収し、各、製造所もしくは、
処理業者において、適切に処理 (多くは焼却)

され、二次洗浄水は「水質汚濁防止法」当該製造所もしくは地区の汚水処理施設において処理され、公共水域へ放出されている。従って、生産現場からの外部環境への排出については本ガイドラインへの適用は不要と考えられる。

・医療現場、家庭での使用の寄与度の整理：製造現場からの排出はどう考えるか

・消費されたものと、廃棄されたモノとの環境内運命の差異に関する検討
(→廃棄法、低減法)

代謝の換算のための参考：

・FDA：原則代謝物を考慮しない。但し、つぎの取り扱いを推奨：10%以上の代謝物を対象にその活性値と代謝割合を基に、生産量を補正、活性不明の場合、原薬の活性値とする。

・CPMP：Tier Bで、10%以上の代謝物に対して、水生生物の毒性試験セットを要求（魚類、ミジンコ、藻類の急性毒性試験を含む）

生産量について：

・FDA：発売後5年間の最高生産量/年を試算した値を使用。通常、新薬発売後、5年くらいまででピークを越えることから、最大影響量を把握するには妥当な方法と考えられる。
・CDERの環境中へのentryの際の推定値を紹介し、検討対象とする。

3. 現状調査

文献・実測による暴露濃度調査,

4. 予測モデルと実測値との一致性の検討

許容される精度の考え方を整理すること

・排出量の推定が主要な変動ファクター？
・実測をするか？その場合は、何を対象とするか。

5. 段階的評価におけるモデルの精密度に関する検討

VI 評価及び対応

1. 評価制度・組織の検討

・薬事法との関連での評価制度の検討（既存医薬品を対象に、差し上がりPEC/PNECだけで評価する？）

2. 評価後の対応

・評価後の対応を考えながら、評価制度などを検討する。

3. 分類表示システム

・評価方法が定まってくるに従って、今後の対応を検討する。

E. 結論

以上、医薬品における環境影響評価の手法の考え方を、既に医薬品分野の環境影響評価を系統的に実施している欧米の事例を参考に整理し、日本において、化審法とも整合性のある医薬品の環境影響評価のための指針作りの基礎的資料をまとめた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

井上 達. 毒性学の現状と展望. 科学, 74: 18-23, 2004.

岩根泰蔵、中杉修身. 環境中の医薬品化学物質-日本における環境調査を優先的に行なうべき対象物質の試行的スクリーニング. (投稿準備中).

2. 学会発表

Inoue, T. Implication of ecotoxicological risk assessment in pharmaceutical drugs. Proceedings of ASTM International 2004 Symposium, "Screening and Testing Endocrine Disruptor Chemicals: Validation and Standardization of Assays," Salt Lake, April, 2004.

H. 知的財産所有権の取得状況

1. 特許取得：

該当しない

2. 実用新案登録

該当しない

3. その他（データベース等）

該当しない

20030115

以降は、雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
下記の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」

Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents
of subtle change?

Daughton CG, Ternes TA.

Environ Health Perspect. 1999 Dec;107 Suppl 6:907-38.

Hot spot pollutants: pharmaceuticals in the environment.

Dietrich DR, Webb SF, Petry T.

Toxicol Lett. 2002 May 10;131(1-2):1-3.

Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic
environment: a review of recent research data.

Heberer T.

Toxicol Lett. 2002 May 10;131(1-2):5-17.

Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water.

Webb S, Ternes T, Gibert M, Olejniczak K.

Toxicol Lett. 2003 May 15;142(3):157-67.

わが国での生態系保全に向けた新たな動き

若林明子

水環境学会誌 Vol.26 No.4 Page183-186(2003)

水環境における水質基準の改定にかかわる科学と政策の動き

若林明子

水環境学会誌 Vol.27 No.1 Page2-7(2004)

動物用医薬品の環境の影響評価

遠藤裕子

動物用抗菌剤研究会報 No.25 Page1-13(2003.10)

水環境中の医薬品化学物質

岩根泰蔵

国立環境研究所ニュース Vol.22 Page12-14(2003)

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
井上 達	毒性学の現状と展望.	科学	74	18-23	2004
岩根泰蔵、中杉 修身	環境中の医薬品化学物 質-日本における環境 調査を優先的に行なう べき対象物質の試行的 スクリーニング				(投稿準備中)

資料 - I

資 料 - I 目 次

- (資料 1) ヒト用医薬品の環境リスクアセスメントに関する指針に対する注釈、仮訳
Note for Guidance on Environmental Risk Assessment of Medical Products for Human Use、邦文メモ付き
- (資料 2) 業界への指針 医薬品及び生物製剤申請における環境アセスメント、仮訳
Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications、邦文メモ付き
- (資料 3) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律の一部を改正する方法案
－参考資料－
- (資料 4) 環境中の医薬品化学物質－日本における環境調査を優先的に行なうべき対象物質の試行的スクリーニング (2003 年度)
- (資料 5) 環境中の医薬品化学物質－日本における環境調査を優先的に行なうべき対象物質の試行的スクリーニング (2003 年度)－表 国内消費量が多い 87 物質について計算した結果の一覧
- (資料 6) 環境中複合化合物による次世代影響リスクの評価とリスク対応支援に関する研究. 環境省未来環境創造型基礎研究推進制度. 平成 12 年度報告書
- (資料 7) Daughton CG, Ternes TA. : Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? Environm. Health Perspect. 107 (Suppl. 6): 907-944, 1999.



European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
(欧州医薬品評価庁)
医薬品の承認前評価

ロンドン、2003年7月24日
CPMP/SWP/4447/00 草案

EU 医薬品委員会

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS
(CPMP)

草 案

ヒト用医薬品の環境リスクアセスメントに関する
指針に対する注釈

NOTE FOR GUIDANCE ON ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT
OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE

安全性作業部会における討議	1999年6月～2000年11月
CPMP への伝達	2001年1月
コンサルテーション用の発表	2001年1月
コメントの最終期限	2001年7月
安全性作業部会での討議	2002年10月～2003年6月
CPMP への伝達	2003年6月
コンサルテーション用に再発表	2003年7月
コメントの最終期限	2004年1月

「指針に対する注釈」に関するコメントは、2004年1月末までに SWP 事務局の EMEA (ファックス番号+44 20 7418 8613) に送付すること。

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 8613
E-mail: mail@emea.eu.int http://www.emea.eu.int

© EMEA 2003 本文書の複製および／または配布は、
EMEA が認めた場合に、非商業目的に限り許可される。

目次

1	緒言.....	3
2	指針の範囲.....	3
3	一般原則.....	3
4	第 I 相環境曝露アセスメント.....	4
4.1	環境曝露アセスメント：開始時の考慮点.....	5
4.2	環境曝露アセスメント：評価対象物質.....	5
4.3	予測環境濃度（PEC）の計算.....	5
4.4	措置限度および結論.....	6
5	第 II 相：環境運命および影響分析.....	7
5.1	第 II 相一段階A 初回環境運命および影響分析.....	7
5.2	段階A の運命および影響分析の結果.....	11
5.3	段階 B.....	12
6	管理、廃棄およびラベリングに対し講じるべき予防・安全対策.....	15
7	CPMP からの科学的助言.....	16
8	報告—環境リスクアセスメント報告書.....	16
9	注記.....	16
10	略語一覧.....	20
11	参考文献.....	21
12	付録.....	22

ヒト用医薬品の環境リスクアセスメントに関する 指針に対する注釈

1 緒言

理事会指令 2001/83/EC は、ヒト用医薬品の市販承認申請には環境リスクアセスメントを添付しなければならないことを規定する。申請者は、医薬品による環境への潜在的リスクを指摘することが要求される。2001/83/EC は医薬品の使用、保管および廃棄に起因する環境へのリスクに関するものであり、製品の合成や製造に起因するものではないことに留意されたい。

2 指針の範囲

本「指針に対する注釈」は、理事会指令 2001/83/EC が適用されるヒト用医薬品で欧州連合の市場に導入される予定のもの、医薬品のリニューアルおよび II 型変更に対し、医薬品の使用が大きく増加する場合に適用される。

本「指針に対する注釈」は「遺伝子組み換え生物」を含むか、それから構成される医薬品には適用されない。申請者は、「Environmental Risk Assessment for Human Medicinal Products containing or consisting of GMOs (遺伝子組み換え生物を含有するか、それから構成されるヒト用医薬品に対する環境リスクアセスメント) (CPMP/III/5507/94) に関する指針に対する注釈を参照すること。

本「指針に対する注釈」では、患者投与時の医薬品の 2 段階環境リスクアセスメントを説明する。

3 一般原則

環境に対する潜在的リスクのアセスメントは段階的手順であり、十分な情報とデータが得られ、医薬品が環境に対するリスクとなる可能性が低いことが示されるか、または潜在的なリスクを特定して、十分に検討されたときに終了する。関連実験データ（例えば、代謝）が申請資料の他のパートから得られる場合はこれをアセスメントで使用しなければならない。その場合、これらの試験を繰り返す必要はない。相乗作用に関する既存情報をリスクアセスメントに含めなければならない。入手できる情報とデータに基づいて、医薬品が環境に対するリスクとなる可能性は低く、従って追加実験データを必要としないと申請者が結論を下す場合、申請者はこの決定を正当とする理由を示さなければならない。医薬品に環境への潜在的なリスクがある場合は、患者投与時および/または不要となったものの廃棄の際に守るべき適切な予防・安全対策を申請者は提示し、Summary of Products Characteristics (製品概要書) (SPC) に含めなければならない。

ヒト排泄プロファイルから決定した親化合物および/または代謝物に重点をおくべきだが、アセスメントでは関連するあらゆる物質を検討する。ほとんどの添加剤は不活性と記載できるが、一部は有害な環境影響をおこす可能性があることに注意が必要である。その場合、「環境リスクアセスメント報告書」で考察すること。

環境リスクアセスメントは 2 相から構成される。第一相 (第 I 相) は原薬に対する環境の曝露を評価する。ビタミン、電解質、アミノ酸などの物質は、著しい環境曝露を生じる可能性が低いために環境リスクが低く、追加試験を免除される可能性がある。専門家報告書の範囲内で