

# 薬物の環境影響

---

- 環境影響試験
- 微生物生長阻害試験

## Tier 1

1種の急性毒性試験を実施する。

### 評価

- 最大予測環境濃度 (MEEC) 付近の濃度で影響が認められず、急性毒性試験における $EC_{50}$ あるいは $LC_{50}$ 値をMEECで割った値が1000あるいは以上であれば次の試験は必要なし。
- 急性毒性試験における $EC_{50}$ あるいは $LC_{50}$ 値をMEECで割った値が1000以下であればTier 2で示した試験を行う。
- 最大予測環境濃度 (MEEC) 付近の濃度で影響が認められた場合、Tier 3で示した試験を行う。

# Tier 2

---

- 魚類急性毒性試験
- ミジンコ急性遊泳障害試験
- 藻類生長阻害試験
- 植物初期生長試験
- ミミズ急性毒性試験
- 土壌微生物試験

## 評価

- 最大予測環境濃度 (MEEC) 付近の濃度で影響が認められず、最も感受性の高い急性毒性試験における  $EC_{50}$  あるいは  $LC_{50}$  値を MEEC で割った値が 100 あるいは以上であれば次の試験は必要なし。
- 最も感受性の高い急性毒性試験における  $EC_{50}$  あるいは  $LC_{50}$  値を MEEC で割った値が 100 以下であれば Tier 3 で示した試験を行う。
- 最大予測環境濃度 (MEEC) 付近の濃度で影響が認められた場合、Tier 3 で示した試験を行う。

# Tier 3

---

- 水生生物を用いた慢性毒性試験
- 生物濃縮性および生物蓄積性を検討する。

## 評価

- 水/オクタノール分配係数を参考にする。Log Kowが3.5あるいは以上であれば脂溶性が高く慢性毒性試験が必要である
  - 慢性毒性試験における $EC_{50}$ あるいは $LC_{50}$ 値をMEECで割った値が10あるいは以上であれば次の試験は必要なし。
  - 慢性毒性試験における $EC_{50}$ あるいは $LC_{50}$ 値をMEECで割った値が10以下であればCDERまたはCBERが助言をする。
- 
- 試験の実施はEPAおよびOECDテストガイドラインに準拠しGLPを遵守する。

London, 24 July 2003  
CPMP/SWP/4447/00 draft

**COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS  
(CPMP)**

DRAFT

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

DISCUSSION IN THE SAFETY WORKING PARTY	June 1999 - November 2000
TRANSMISSION TO THE CPMP	January 2001
RELEASE FOR CONSULTATION	January 2001
DEADLINE FOR COMMENTS	July 2001
DISCUSSION IN THE SAFETY WORKING PARTY	October 2002 - June 2003
TRANSMISSION TO THE CPMP	June 2003
RE-RELEASE FOR CONSULTATION	July 2003
DEADLINE FOR COMMENTS	January 2004

Any comments to the Note for Guidance should be sent to the EMEA, SWP Secretariat (fax no +44 20 7418 8613) by end of January 2004.

# COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS ( CPMP )

---

- Note for guidance on environmental risk assessment of medical products for human use
  - 基本的な考え方  
患者が使用した薬物およびその代謝物は排水中に進入する。

## ■ Phase 1 環境暴露評価

- 予測環境濃度 (PEC) の算出

最大薬物投与量 (mg) /日 × 普及率 (%)

PEC(μg/L)=

排水量 (L) /住人数/日 × 希釈率 (10) × 100

評価

- PECが0.01 μg/L以下であれば環境リスクはないと予測し、次の試験の実施は必要ない。
- PECが0.01 μg/L以上であればPhase 2の試験を行う。

## ■ Phase 2

---

- Tier A 環境中の運命および影響の解析
  - 水環境および下水処理場における運命および影響の解析.
  - 物理・化学特性を調べて生物濃縮性および生物蓄積性を予測する.
  - 水溶性性, 蒸気圧, 水/オクタノール分配係数, 吸着/分離係数など OECD テストガイドラインによる.
  - 水生生物試験を実施する.
    - 藻類生長阻害試験, ミジンコ急性阻害試験, 魚類急性毒性試験
    - 微生物呼吸阻害試験
  - 予測無影響濃度の算出
    - 急性毒性試験および慢性毒性試験の  $LC_{50}$ ,  $EC_{50}$  および  $NOEC$  とアセスメントファクターをいて予測無影響濃度 (PNEC) を算出する.

データ	アセスメントファクター
1種の急性毒性試験（藻類，ミジンコ，魚類）	1000
1種の慢性毒性試験（魚類，ミジンコ）	100
2種の慢性毒性試験（藻類，ミジンコ，魚類）	50
3種の慢性毒性試験（藻類，ミジンコ，魚類）	10

- Tier Aにおける評価
  - PEC/PNECが1以下であり，生物濃縮性がなければリスクは小さいと判断する。
  - PEC/PNECが1以上であればTier Bにおいて水環境への影響を調べる必要がある。
  - 水/オクタノール分配係数が1000以上であれば，Tier Bにおいて生物濃縮係数を求める。

- Tier B
  - 魚類, ミジンコおよび藻類を用いた長期試験
  - 微生物影響試験
  - 魚類を用いた生物濃縮度試験
  - 生物分解性試験
  - PECの再計算を実施する.
  - 陸地でのリスク評価
  - 好気あるいは嫌気状態での土壌中の分解性試験
  - 土壌中の窒素変換試験
  - 陸上植物の生長試験
  - ミミズ急性毒性試験
  
- Tier Bにおける評価
  - 環境リスクがあると予測された場合, CPMPが科学的な助言をする.
  
- 試験の実施はOECDテストガイドラインに準拠し, GLPを遵守する.



# 改正化審法による環境影響評価試験法について

---

## ■ 化審法の概要

- 化学物質による環境汚染を通じた人の健康被害を防止するため、新たな工業用化学物質の有害性を事前に審査し、環境中で分解しにくく（難分解性）継続して摂取すると人への毒性（長期毒性）のある化学物質についてその有害性の程度に応じた製造・輸入などの規制を行っている。

# 改正化審法のポイント

---

- 環境中の動植物への影響に着目した審査・規制の導入
  - 化審法の目的に、動植物の生息もしくは生育に支障を及ぼす恐れのある化学物質による環境汚染の防止を追加し、環境中の動植物への被害防止の観点からも化学物質の審査規制を行う。
- 難分解・高蓄積性の既存化学物質に関する規制の導入
  - 難分解・高蓄積性の性状を有し、その毒性が不明な既存化学物質については、統計調査による製造・輸入実績の把握や行政指導により環境中への放出の抑制を図ってきた。今改正において、これらの化学物質の毒性の有無が明らかでない段階においても、第一種監視化学物質として、製造・輸入実績数量の届け出義務を課すなど法的な管理の下に置くこととし、併せて、必要に応じて製造・輸入業者に対して毒性の調査を求めることができる。

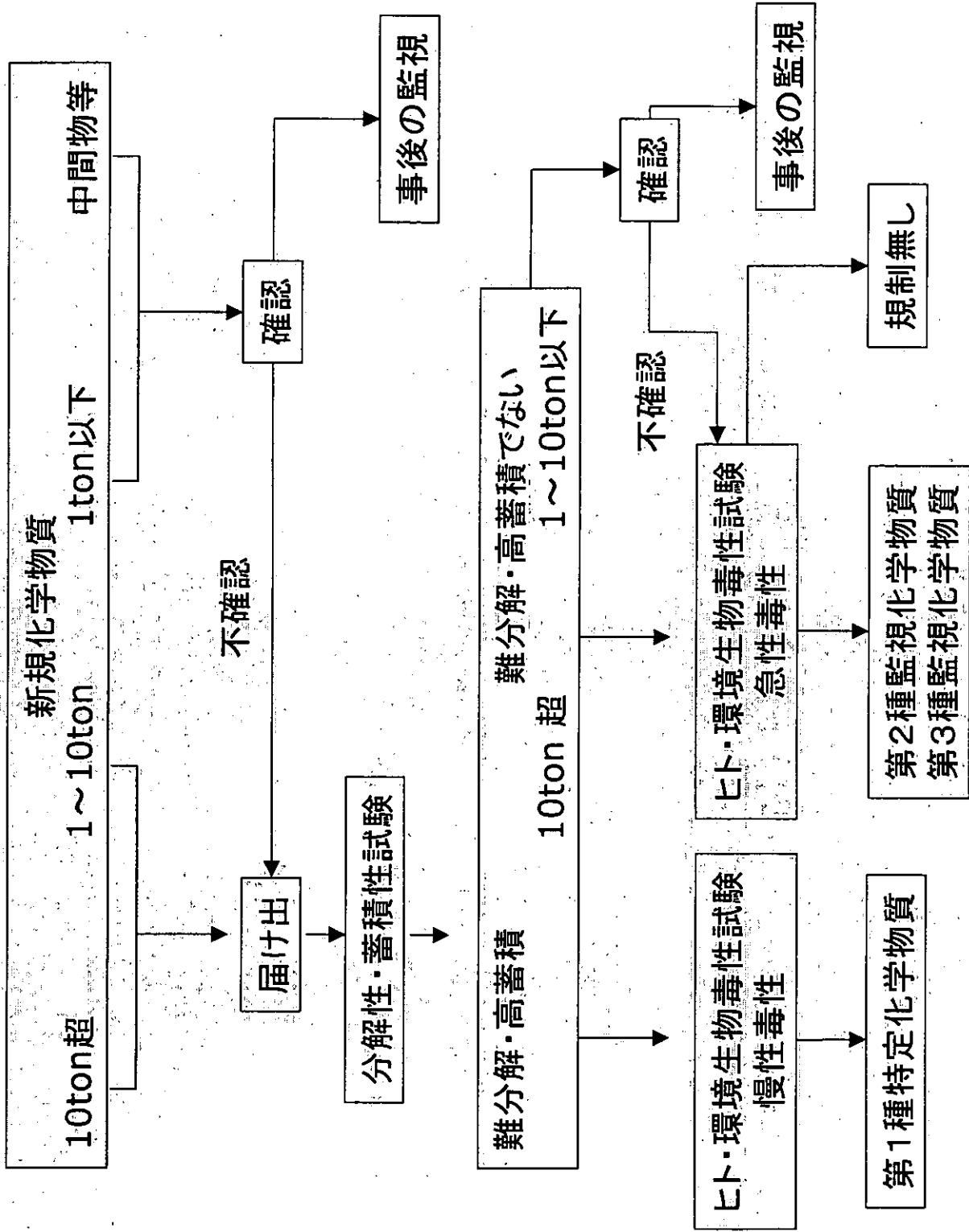
■ 環境中への放出可能性に着目した審査制度の導入

- 原則的に化学物質の環境中への放出可能性にかかわらず事前審査を義務付けているが、この点に着目して以下の処置を講ずることにより、一層効果的・効率的な審査制度とする。
  - 全量が他の化学物質に変化する中間物や閉鎖系の工程のみ用いられるものなど、環境中への放出可能性がきわめて低いと見込まれる化学物質については、現行の事前審査に代えて、そうした状況を事前確認・事後監視することを前提として、製造・輸入ができるとする。
  - 高蓄積性がないと判断された化学物質については、製造・輸入数量が一定数量以下と少ないことを事前確認・事後監視することとを前提として、毒性試験を行わずにその数量までの製造・輸入ができるとする。

■ 事業者が入手した有害性情報の報告の義務付け

- 現行法では、製造・輸入手続事業者は、新規化学物質の審査時以外には試験データ等の有害性情報を国に報告することは求められておらず、製造・輸入手続事業者が入手した有害性情報が有効に活用されていない。このため、化学物質の製造・輸入手続事業者が化学物質の有害性情報を入手した場合には、国へ報告することを義務付けることとする。

# 化学物質審査規制法の審査制度における新たな確認制度の概要



# 藻類生長阻害試験

---

- 生物種
  - *Selenastrum capricornutum*, *Senedesmus subspicatus*, *Chlorella vulgaris*
- 試験濃度
  - 等比級数で少なくとも5濃度, 対照区と助剤を用いる場合, 助剤対照区を設置.
- 連数
  - 各濃度とも3連
- 初期細胞濃度
  - 10<sup>4</sup> cells/mL
- 助剤
  - 有機溶剤, 界面活性剤, 分散剤, 分散剤, 使用濃度は100 mg/L以下
- 培養条件
  - 振とう, 攪拌, 21~25±2°C, 72時間.
- 照明
  - 400~700 nmのスペクトル幅で連続的に均一照射,  
0.72×10<sup>20</sup>photons/m<sup>2</sup>sの光量.
- 結果の算出
  - 生長曲線, EC<sub>50</sub>, NOEC

# ミジンコ急性遊泳阻害試験

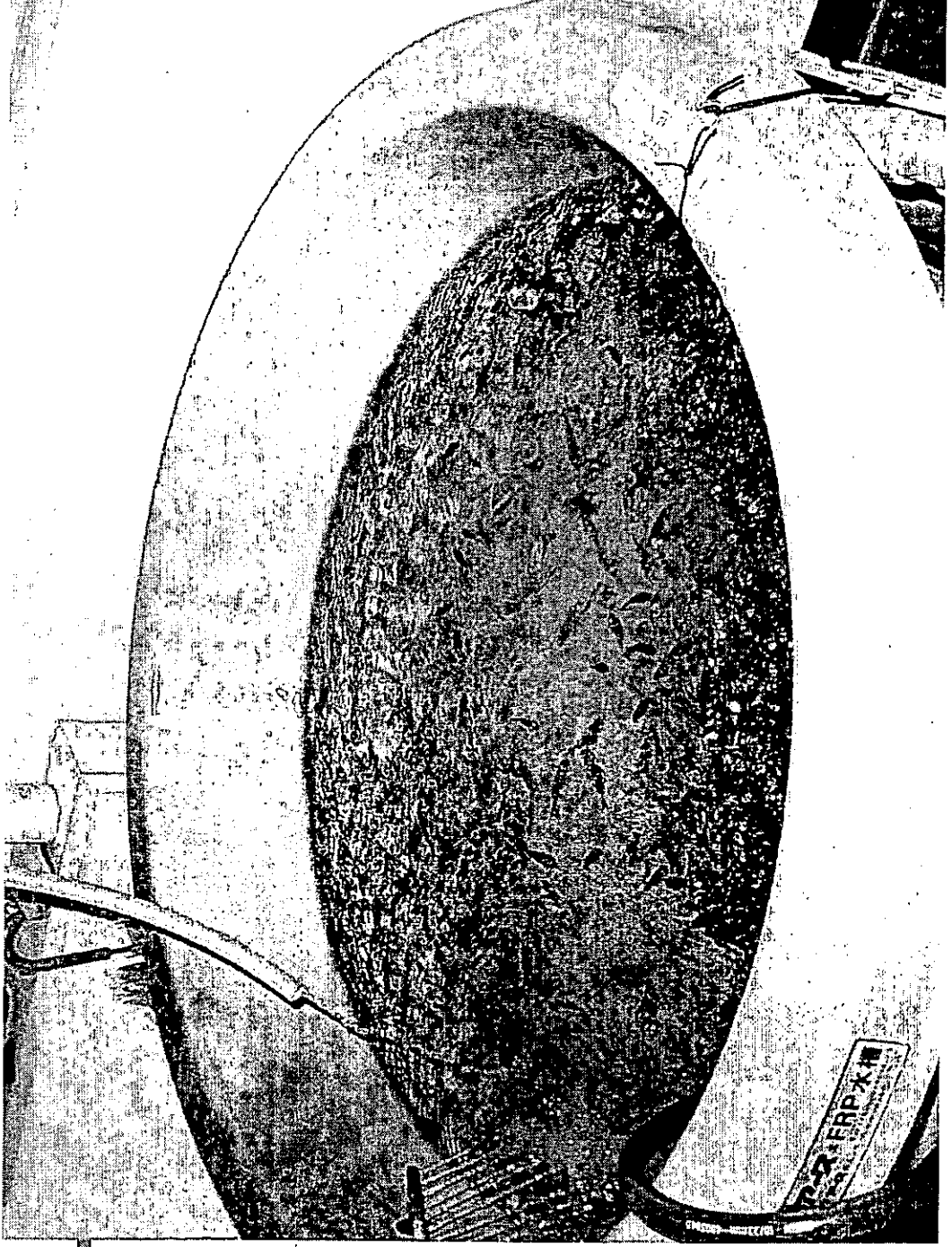
---

- 生物種 *Daphnia magna* 生後24時間以内の動物
- 試験媒体 天然水/調製水, 脱塩素した水道水, pH6~9, 硬度140~250 mg/L(CaCO<sub>3</sub>)
- 試験濃度 等比級数で少なくとも5濃度, 対照区と助剤を用いる場合, 助剤対照区を  
設置
- 連数 各濃度とも4連, 20頭/区
- 助剤 有機溶剤, 界面活性剤, 分散剤, 使用濃度は100 mg/L以下
- 試験条件 18~22±1°C, 48時間
- 照明 12~16時間の明期
- 観察・検査 行動異常および生死, 水温, pH, 溶存酸素濃度, 被験物質濃度
- 結果の算出 50%遊泳阻害濃度 (EC<sub>50</sub>: 24および48時間)

# 魚類急性毒性試験

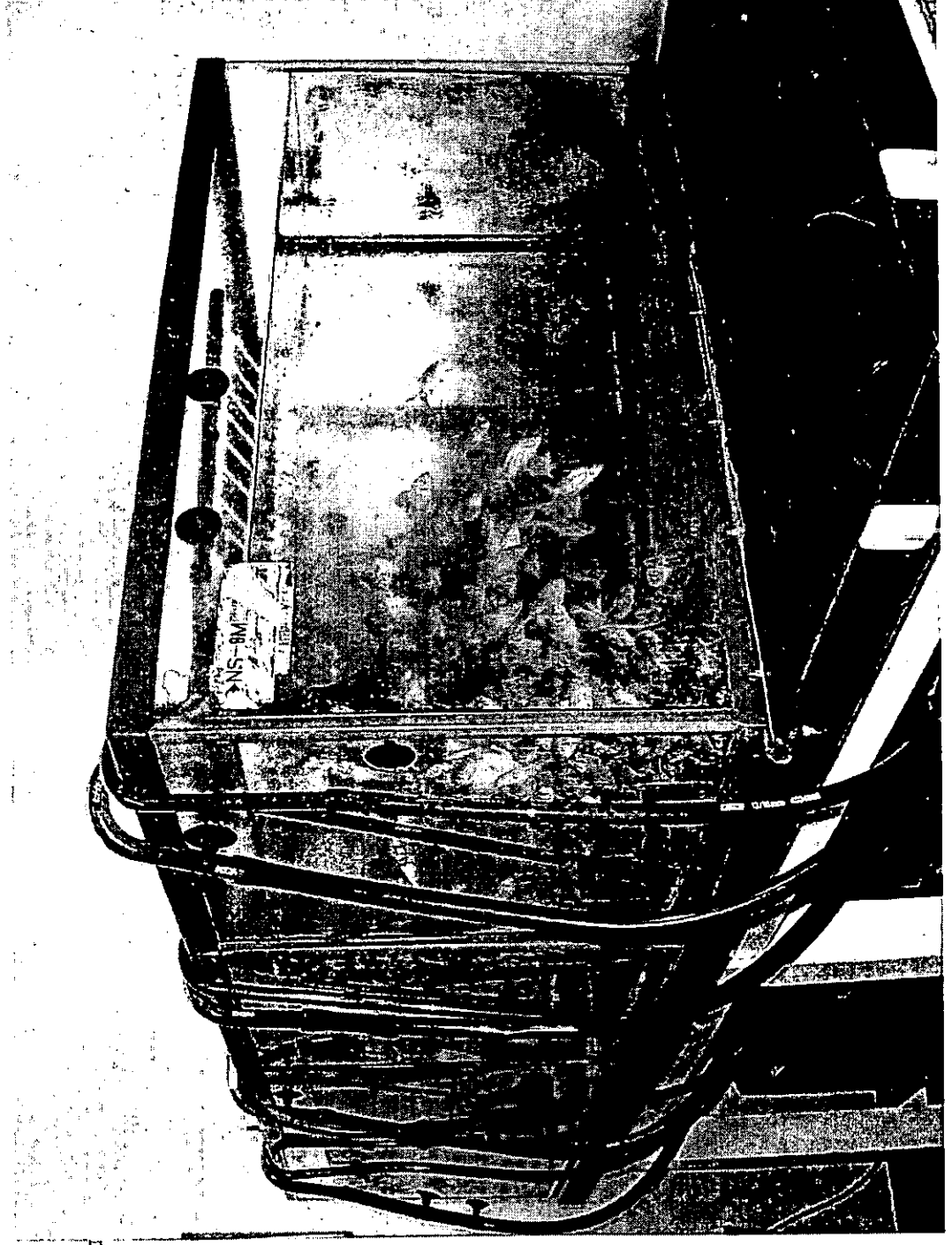
- 生物種  
コイ, ヒメダカ, フアトヘッドミノー, ゼブラフィッシュ, グッピー, ブルーギル, ニジマス
- 試験媒体  
天然水, 調製水, 脱塩素した水道水, pH6~9, 硬度140~250 mg/L(CaCO<sub>3</sub>)
- 試験濃度  
等比級数で少なくとも5濃度, 対照区と助剤を用いる場合, 助剤対照区を設置
- 試験方法  
止水式, 換水式, 流水式
- 動物数  
10匹/群, 止水式および換水式では魚体重は1.0g/L以下
- 助剤  
有機溶剤, 界面活性剤, 分散剤, 使用濃度は100 mg/L以下
- 試験条件  
水温は魚種により異なる. 96時間
- 照明  
12~16時間の明期
- 観察・検査  
行動異常および生死, 水温, pH, 溶存酸素濃度, 被験物質濃度
- 結果の算出  
96時間での50%致死濃度 (LC<sub>50</sub>), LC<sub>0</sub>, LC<sub>100</sub>

# コイ検疫・馴化

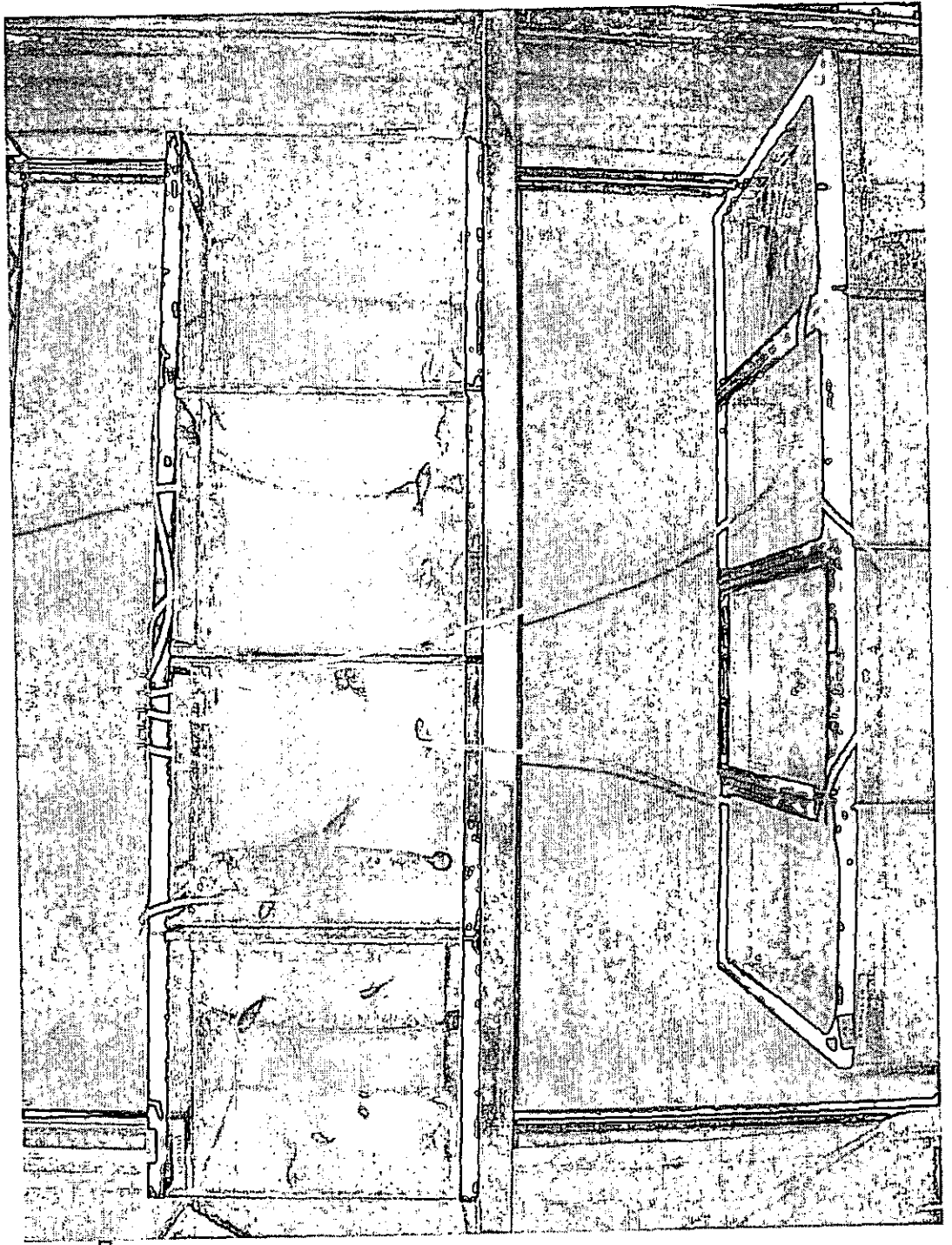




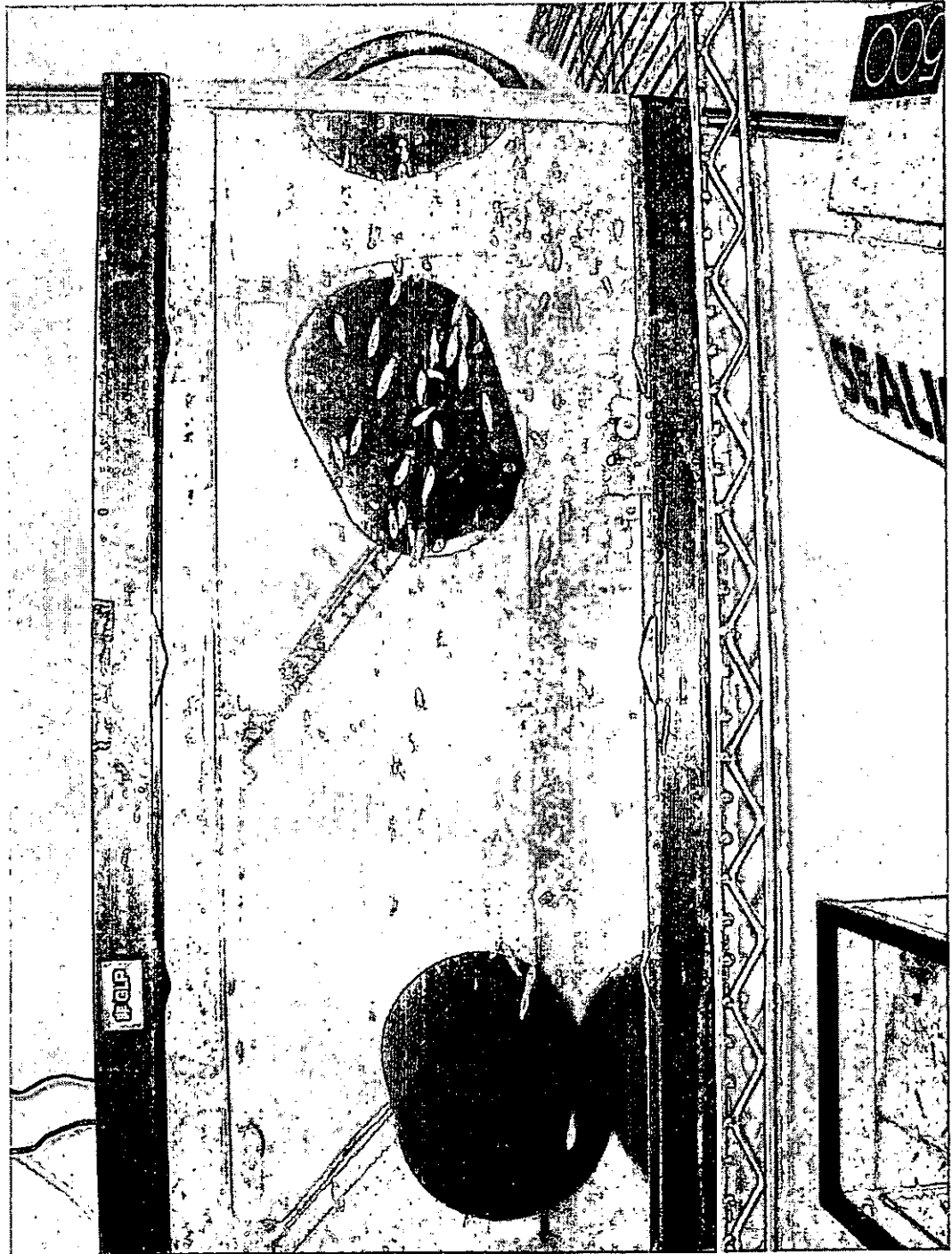
# コイの試験環境への馴化



# コイの急性毒性試験



# ヒメダカの試験環境への馴化



# オオミジシロコ

---

