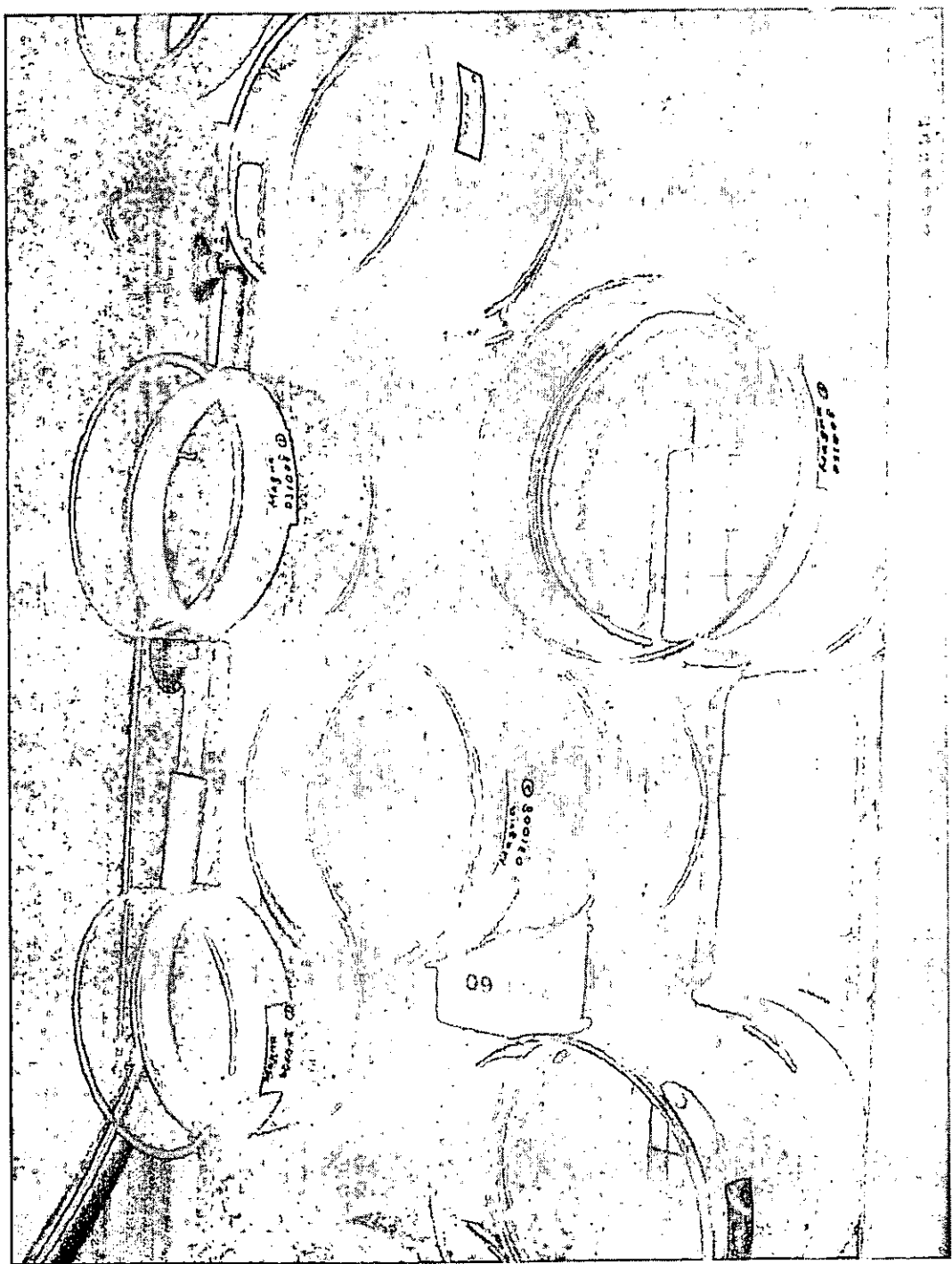
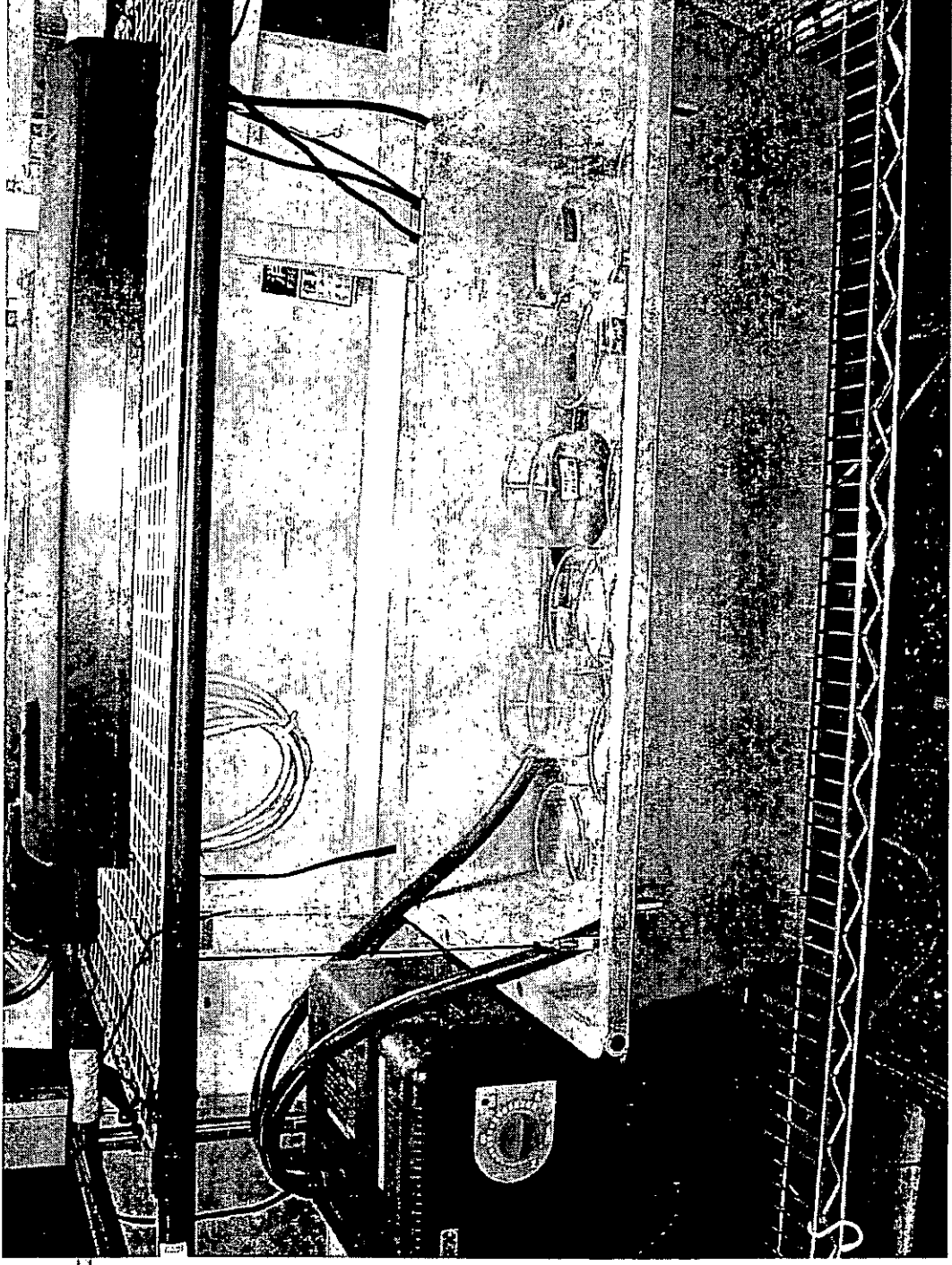


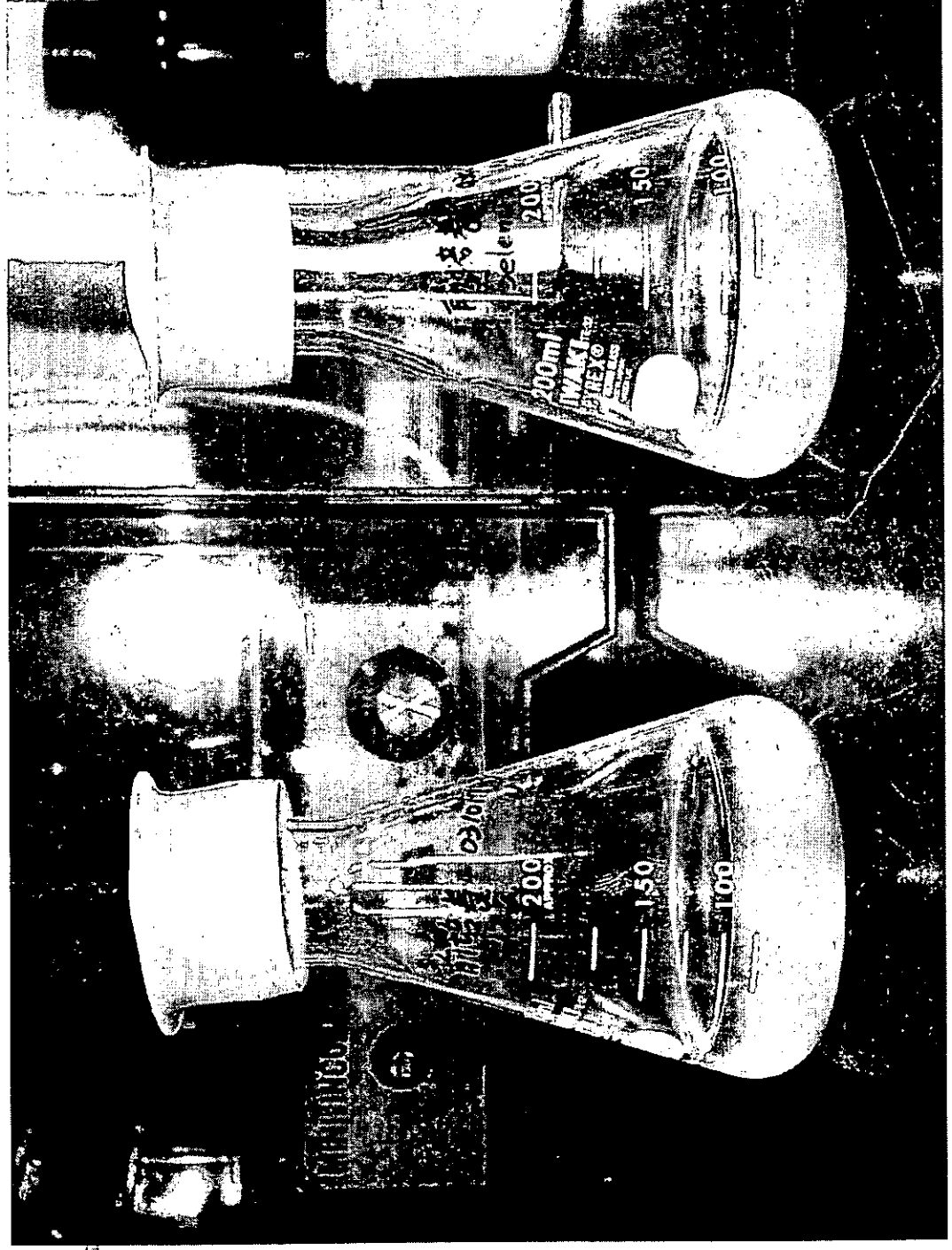
オオミツコノ急性遊泳阻害試験



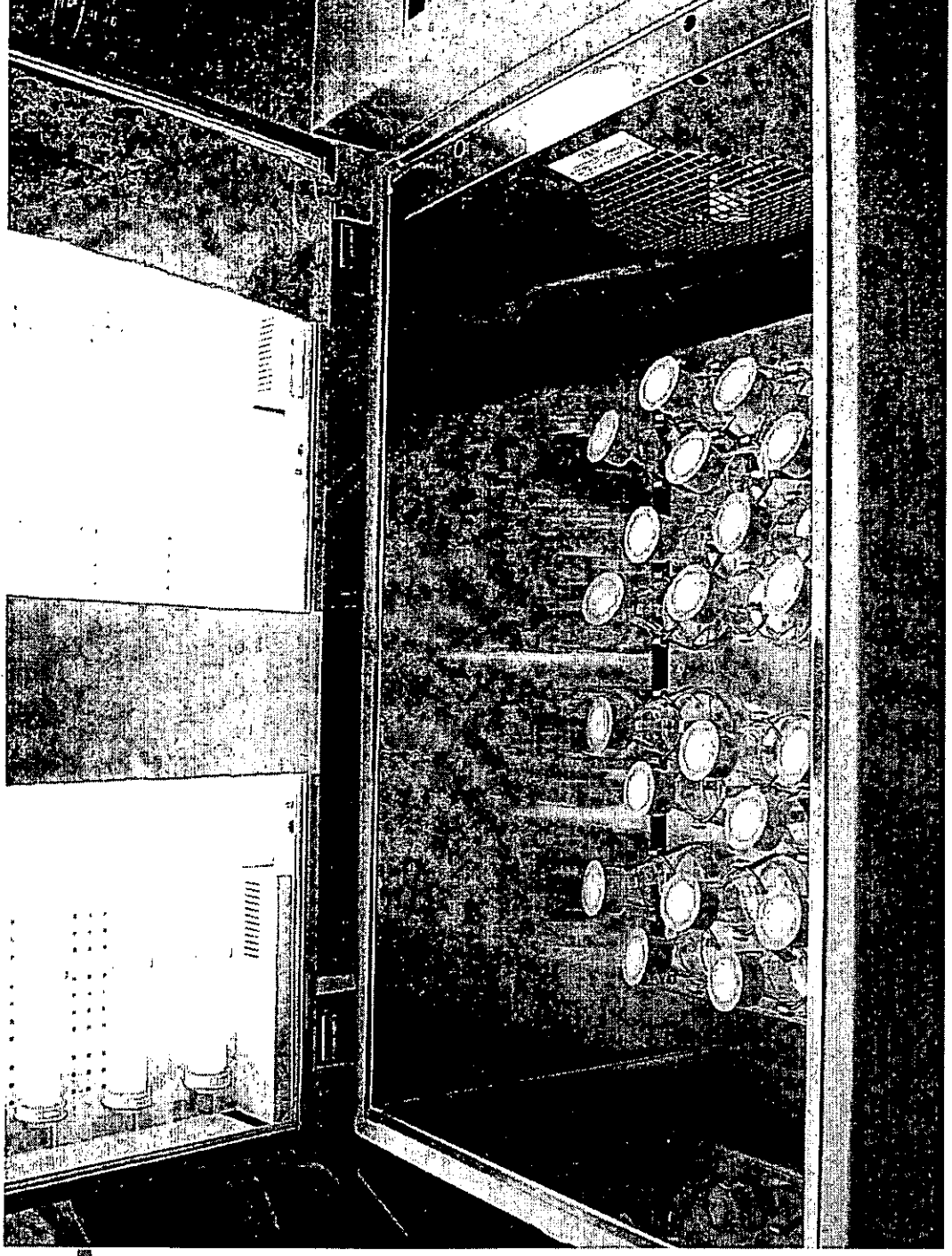
オオミジンコの急性遊泳障害試験



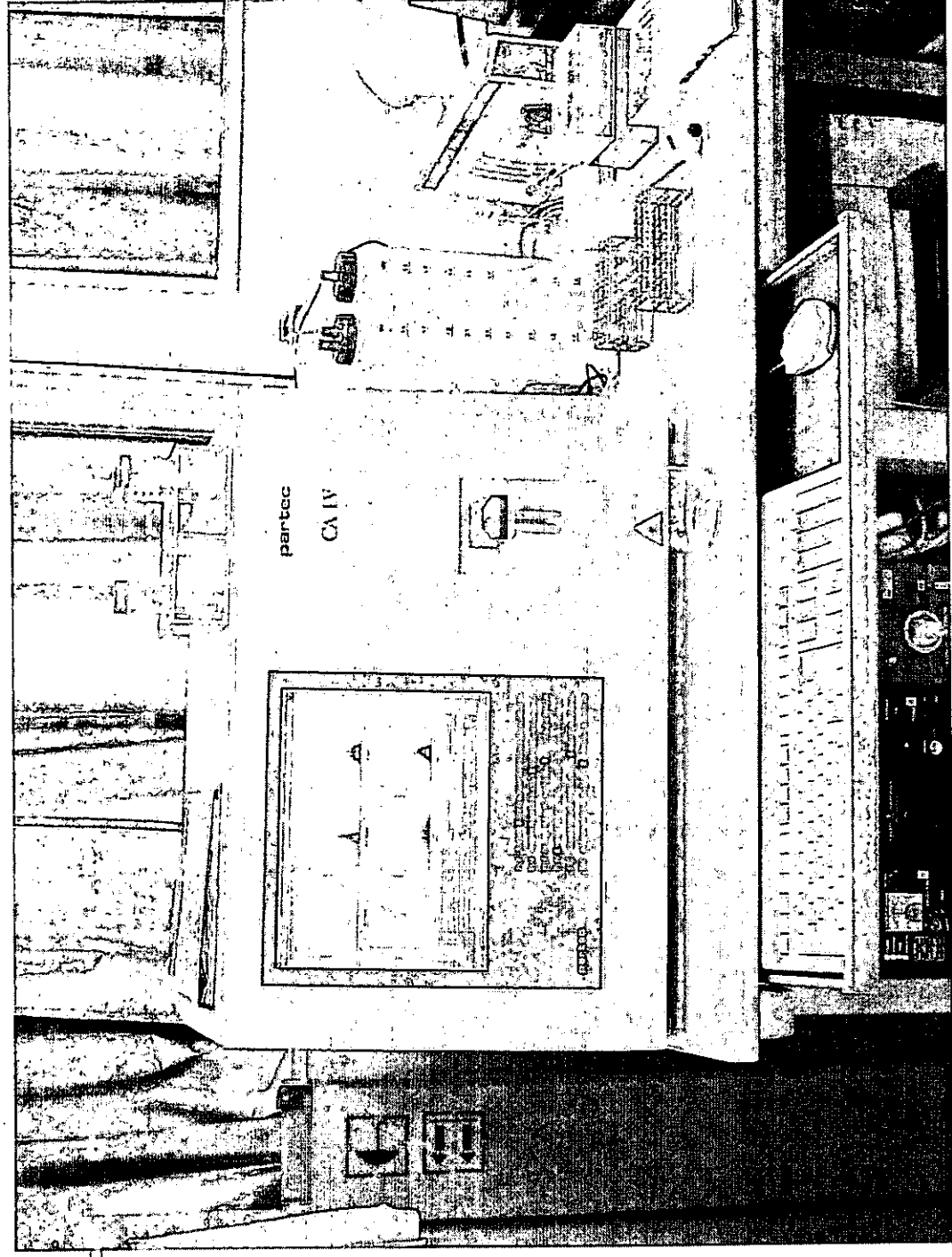
藻類成長阻害試驗(前培養)



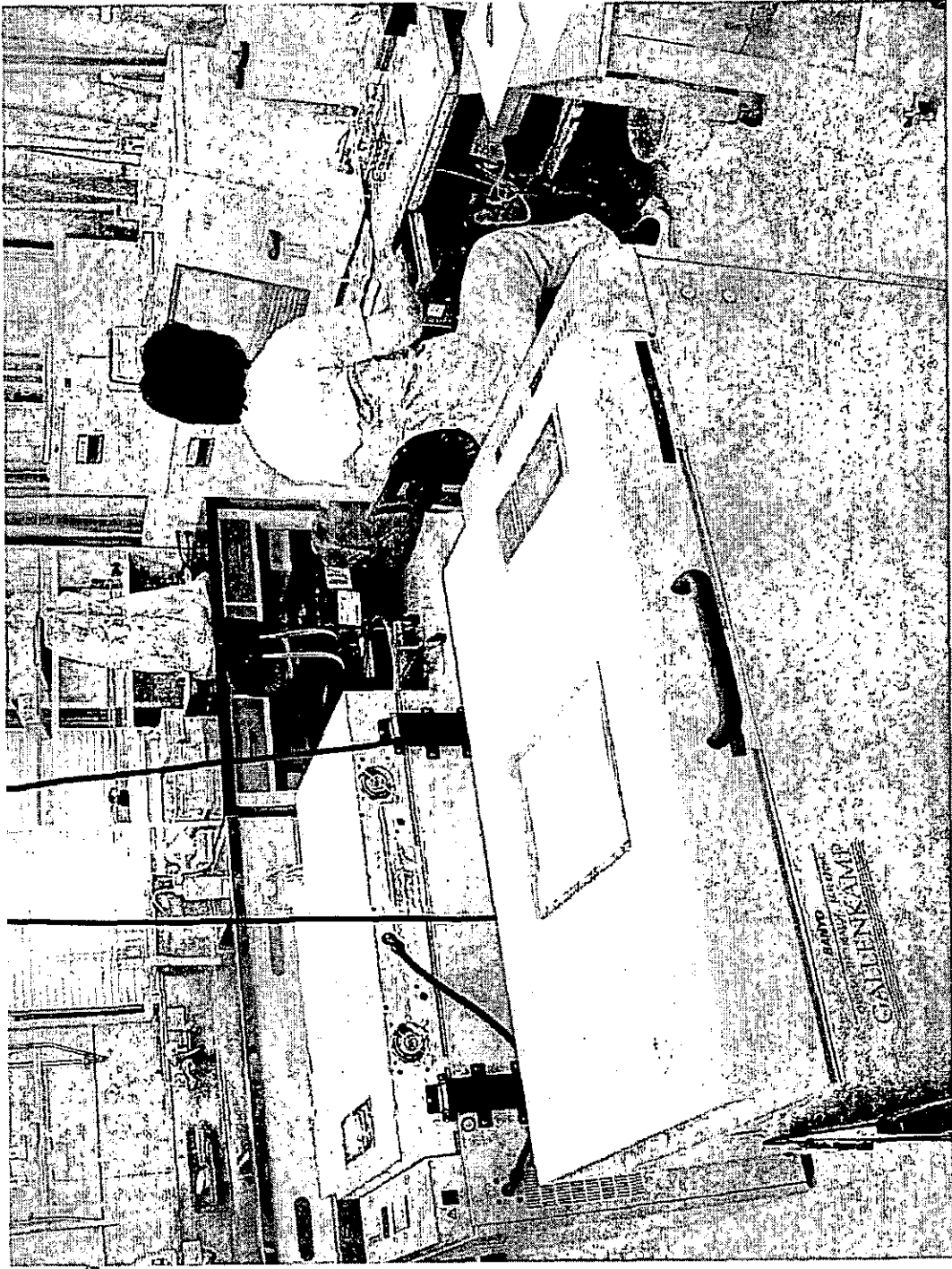
藻類成長阻害試験



藻類成長阻害試験(細胞数計測)



藻類成長阻害試驗(培養裝置)



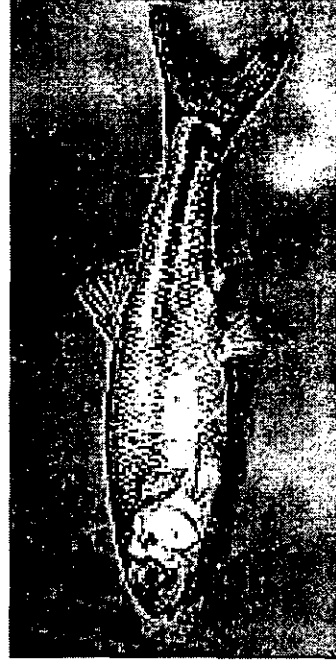
まとめ

- わが国では化学物質の環境リスク評価は行われていない。
- 環境リスク評価は予測環境濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比較である。
- 予測環境濃度 (PEC) の算出のためには基準となる設定区域の条件が重要であり、十分な検討が必要である。
- 生態影響試験を実施して薬剤の予測無影響濃度 (PNEC) をあらかじめ決定しておく。
- PECとPNECからTER (Toxicity/Exposure Ratio) を導き、リスクを判断する。
- 求めた予測無影響濃度 (PNEC) から適切な予測環境濃度 (PEC) を導く。

質疑応答内容

- Q1:
FDAにおける予想進入濃度 (EIC) の算出において、薬物の代謝や分解は考慮しないのか？
- A1:
原則的に考慮しない。
- Q2:
CPMPにおける予測環境濃度 (PEC) の算出において普及率 (%) の意味するところは何か？分母の100は何か？
- A2:
検討事項とします。
- Q3:
魚類急性毒性試験における魚種に感受性の差はあるのか？
- A3:
魚種間で感受性の差はある。一番高いものはニジマス、低いものはコイ。

フアットヘッドミノー



- フアットヘッドミノー
英名: Fathead minnow
学名: *Pimephales promelas*
- 北米産のコイ科淡水魚
初期生活段階(ELS)試験や生活環境試験のような長期試験の供試種として
OECDや米国EPAで推奨されており、最近では内分泌攪乱物質の試験種としても使用が検討されています。
(写真 上:オス、下:メス)

(住化テクノサービス株式会社ホームページより)

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）—

独立行政法人 国立環境研究所 岩根 泰蔵

1. 作業の前提と大まかな流れ

1.1 選定作業の前提

- * 対象物質はヒト用医薬品のみとし、動物用医薬品は含めなかった。ただしヒト用の中でも、漢方薬・ホルモン剤・診断用薬・麻薬に含まれる物質・食塩やショ糖などの一般的物質などは対象としなかった。薬品添加物も対象としなかった。
- * 対象物質は薬効分類や薬理作用などでグループ分けすることなく、化合物ごとにばらばらに取り扱った。なお、対象物質の形態は薬効成分そのもののみとし、代謝排泄体は対象としなかった。
- * 環境への侵入経路は、ヒトの通常の消費にもなっており下水経由で水系に排出される場合のみとし、大気への拡散や廃棄物中への残存、あるいは製薬工場からの排出などは考えなかった。
- * 影響を受ける場合は、下水処理放流水を受ける河川水中を想定した。
- * 影響を受ける生物は、水生の真核生物のみとし、陸生生物および微生物は対象としなかった。
- * 毒性影響については、“医薬品ならでは”といえるような特殊なエンドポイントを想定せず、従来の化学物質の生態リスク評価における、一般的な急性毒性および慢性毒性のみに着目した。
- * 環境調査の対象物質についての試行的なスクリーニングを通じて、概要を把握することを目指し、細かすぎる仮定を設けることを避けた。

1.2 選定作業の大まかな流れ

図1に、本選定作業の大まかな流れを示した。

まず、各医薬品について、日本国内の年間消費量を算出した。そして、年間国内消費量が10t以上の物質についてのみ、選定作業を行う物質として、以降の計算を行った。

続いて、各物質についてPEC（予測環境中濃度）およびPNEC（予測無影響濃度）を算出し、PEC/PNECを求めた。PEC/PNECが0.1以上の物質を、優先的に環境調査を行うべきものとして選定した。

また、環境残留可能性および生物蓄積可能性も算出した。環境残留可能性が高いと考えられる物質、あるいは生物蓄積可能性が高いと考えられる物質も、優先的に環境調査を行うべきものとして選定した。

2. 作業に用いたデータと計算方法

2.1 年間国内消費量の算出

計算の流れを図2に示した。医療薬と一般薬について、2002年度までのデータを用いて以下の方法で計算し、両方に含まれている物質についてはその合計を算出した。そして、年間国内消費量が10t以上の物質を選び出した。

なお、販売された医薬品は全て服用者によって消費されると仮定し、薬局や服用者の家などで無駄にされるものは生じないと仮定した。また、プロドラッグなど複数の形態がある成分の場合は、売上量あるいは出荷量を分子量換算して、ひとつの物質にデータを統一した。

以下の計算では、消費量の見積りを多い側に行うことを心がけた。

2.1.1 医療薬について

売上量あるいは出荷量として計算されたものをそのまま消費量とした。両方から算出することができた物質については、どちらか多い値を採用した。

2.1.1.1 売上量の算出

入手したデータ

【年間売上高（億円）】

- a) 『医薬品ランキング 2003』（『マンスリーミクス』増刊号、エルゼビアジャパン）の中の、2002年度<医薬品年間売上高ランキング>（売上高 100 億円以上の商品について）
- b) インターネット上に公開されている、国内主要・中堅医薬品メーカーの『2003年3月期決算書』の中の、2002年度<主要商品年間売上高>およびそれに準ずるもの
- c) 『薬事ハンドブック 2003』（じほう）の中の、一部薬効別小分類ごとについての2002年度<年間売上高推定値>（売上高上位製品について）

b)では、輸出が含まれている売上高しか記載が無い場合には、そのデータを採用した。同一製品で複数のデータが得られた場合は、a)→b)→c)の順でデータを採用した。

【薬価（円/個など）】

『今日の治療薬 解説と便覧 2003』（南江堂）

2002年度のデータに相当する。複数の剤形あるいは含有量がある場合、例えば<〇〇mg 錠●●円>と記されている場合、成分単位重量あたり最も割安になるケースを採用した。

【成分含有量（mg/個など）】

『今日の治療薬 解説と便覧 2003』

薬価を求める時に参照した剤形・含有量における含有量を用いた。

計算方法

まず、売上個数を算出した。

$$\text{売上個数 (個)} = (\text{売上高 (億円)} \times 100,000,000) \div \text{薬価 (円/個)}$$

さらに、売上量を算出した。

$$\text{売上量 (t)} = \text{売上個数 (個)} \times (\text{成分含有量 (mg/個)} \div 1,000,000,000)$$

2.1.1.2 出荷量の算出

入手したデータ

【国内売上個数（個など）】

『薬事工業生産動態統計年報』（平成9年～平成14年の計6冊、厚生労働省医政局編集・じほう）の中の、1997年～2002年の<特掲医薬品出荷数量>

例えば、同一成分について、剤形および含有量の違いによって、<〇〇mg 錠について●個、△△mg について▲個、□□mg 注について■リットル>と記されている。

計算方法

これより、出荷量を算出した。例えば、

$$\text{出荷量 (t)} = (\text{〇〇mg 錠} \times \text{●個}) + (\text{△△mg 錠} \times \text{▲個}) + (\text{□□mg 注} \times \text{■リットル}) + \dots$$

なお、総合感冒剤は配合剤なので、代表的な製品（『今日の治療薬 解説と便覧 2003』）の成分含有量（『医療薬 日本医薬品集 2003』（じほう））を割り付け、それぞれの成分について出荷量をまとめた。

1997年から2002年まで6年間の平均値を以降の計算に用いた。ただし、『薬事工業生産動態統計年報』に記載されている品目はここ10年ほど改定されておらず、多くがいわゆる“古典的な”医薬品である。したがって、新薬の登場などによる消費動向の変化によって、記載された古い医薬品の出荷量が激減してしまうことがある。このような2003年現在で使われなくなりつつある医薬品を除外するために、6年間の平均値が10t以上であっても、2002年のデータが10t以下であり、かつ6年間の平均値の1/10を下回った物質については、続くPEC等の計算を行わなかった。

2.1.2 一般薬について

売上量を算出し、そのまま消費量とした。

入手したデータ

【年間売上高（億円）】

『薬事ハンドブック 2003』の中の、一部小薬効群についての2002年度<市場規模（億円）>および<ブランドシェア（%）>

すなわち、市場規模（億円）×ブランドシェア（%）＝売上高（億円）

記されているブランドシェアの合計が100%に満たない場合は、記されているブランドに100%を割り付けた。さらに、同一ブランド内に複数の製品がある場合（『一般薬 日本医薬品集 2002-2003』（じほう））、売上高をそれぞれに均一に割り付けた。

【薬価（円/個など）】

『一般薬 日本医薬品集 2002-2003』の中の、<希望小売価格（円）>

2002年度のデータに相当する。同一製品のうち入り個数が複数ある場合は、例えば<○錠入り●●円>と記されているとすると、次の計算より1錠あたり最も割安になるケースを採用した。

$$1 \text{ 錠あたりの価格 (円/錠)} = \text{●● (円)} \div \text{○ (錠)}$$

【成分含有量（mg/個など）】

『一般薬 日本医薬品集 2002-2003』

配合剤については、それぞれの成分について参照した。

計算方法

医療薬の売上量の算出方法と同様である。なお、配合剤については、それぞれの成分について売上量をまとめた。

2.2 PECの算出

計算の流れを図3に示した。上で計算された年間国内消費量をもとに、1)未変化体排泄率を用いて、下水を經由して河川水へ侵入した時の濃度を推定する方法と、2)海外における河川調査データと年間消費量データを用いて、日本での河川水中濃度を推定する方法、の2通りの計算を行った。2)に関しては、必要なデータを得ることができた物質についてのみ行い、その場合は1)と2)のどちらか高い値を採用した。

全ての医薬品の消費は、地域的および季節的な偏りが無いものと仮定した。また、河川への汚濁負荷も地理的な偏りが無いものと仮定した。

以下の計算では、PECの見積りを高い側に行うことを心がけた。

2.2.1 未変化体排泄率を用いる方法

ある医薬品物質が国内で全量消費された後、国内の下水全量中に排泄され、下水処理によっては除去されずに、河川水中に放流されて希釈拡散した、というイメージに基づいて計算を行った。ここでは、年間国内下水水量は年間国内水道使用量170億（m³）と同じであると仮定した。

入手したデータ

【未変化体排泄率（%）】

- a) 『医療薬 日本医薬品集 2003』の中の、薬物動態のうち<排泄>に関する記述
- b) 『医薬品提供情報ホームページ』の中の、薬物動態のうち<排泄>に関する記述

http://www.pharmasys.gr.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html

- c) インターネット上の検索

ヒトの尿中排泄率と糞便中排泄率のデータを合計して用いた。ただし、糞便中排泄率の記載が無い物質が多く、その場合は尿中排泄率のみを用いた。動物実験のデータは用いなかった。

同一製品で複数のデータが得られた場合は、a)→b)→c)の順でデータを採用した。また、b)で複数のデータが得られた場合は、最も大きい数値を採用した。全く情報が得られなかった場合は、100%と仮定した。

なお、データが1%以下の場合は全て1%と仮定した。外用剤である物質は、風呂への流出を考

慮して排泄率を100%と仮定した。抱合体排泄率は、未変化体排泄率に加えた。

計算方法

まず、排泄量を算出した。

$$\text{排泄量 (t)} = \text{国内消費量 (t)} \times \text{未変化体排泄率 (\%)}$$

続いて、流入下水中濃度を算出した。

$$\text{流入下水中濃度 (}\mu\text{g/L)} = (\text{排泄量 (t)} \times 1,000,000,000,000) \div (170 \text{ 億 (m}^3) \times 1,000)$$

薬学分野では、ヒトより排泄された後の医薬品物質の動態については明らかにされていない。

そこで、下水処理によって医薬品物質は除去されないという、最悪ケースのシナリオを仮定した。

$$\text{処理下水中濃度 (}\mu\text{g/L)} = \text{流入下水中濃度 (}\mu\text{g/L)}$$

河川水中濃度は、排水基準と環境基準の関係を参考とし、処理下水中濃度の1/10であると仮定した。

さらに、河川水中でも医薬品物質が分解されないという、最悪ケースを仮定した。したがって、

$$\text{PEC (}\mu\text{g/L)} = \text{河川水中濃度 (}\mu\text{g/L)} = \text{処理下水中濃度 (}\mu\text{g/L)} \times (1/10)$$

2.2.2 海外の河川調査データを用いる方法

河川水中の医薬品物質濃度は、一人あたりの消費量と河川への汚濁負荷によって決定される、と仮定して計算を行った。ここでは、河川への汚濁負荷は人口密度に比例すると仮定したが、海外データの調査地域が様々であるため、国別の人口密度をもって代表させた。

入手したデータ

【海外の河川調査データの中央値 ($\mu\text{g/L}$)】

2003年までの学術論文を検索・収集した。

中央値が検出限界以下の場合、検出限界値の1/10と仮定した。

同一国について複数のデータが得られた場合は、最も高いものを採用した。

【海外の年間消費量データ (t)】

海外の河川調査データのために検索・収集した論文から集めた。

同一国について複数のデータが得られた場合は、最も少ないものを採用した。

計算方法

日本の一人あたりの年間消費量を算出した。日本の人口は12,700万(人)とした。

$$\text{日本の一人あたり消費量 (g/人)} = (\text{国内消費量 (t)} \times 1,000,000) \div 12,700 \text{ 万 (人)}$$

ある国の一人あたりの年間消費量を算出した。

$$\text{その国の一人あたり消費量 (g/人)} = (\text{国内消費量 (t)} \times 1,000,000) \div \text{その国の人口 (人)}$$

これらより、日本とその国について、一人あたりの年間消費量の比を算出した。

$$\text{一人あたり消費量比} = \text{日本の一人あたり消費量 (g/人)} \div \text{その国の一人あたり消費量 (g/人)}$$

また、日本とその国について、人口密度の比を算出した。日本の人口密度は336(人/km³)とした。

$$\text{人口密度比} = 336 \text{ (人/km}^3) \div \text{その国の人口密度 (人/km}^3)$$

以上より、消費量の比と人口密度の比から、日本の河川水中濃度を推算した。

$$\text{PEC (}\mu\text{g/L)} = \text{海外の河川調査データの中央値 (}\mu\text{g/L)} \times \text{一人あたり消費量比} \times \text{人口密度比}$$

比

複数の国のデータが利用できた場合、最も高い値を採用した。

2.3 PNECの算出

計算の流れを図4に示した。環境省環境保健部が行っている『化学物質の環境リスク評価』と同じ手順を採用し、1)既往の毒性試験データを用いて推定する方法と、2)定量的構造活性相関プログラムによる計算値を用いて推定する方法、の2通りの計算を行った。1)に関しては、必要なデータを得ることができた物質についてのみ行い、その場合は1)と2)のどちらか低い値を採用した。

2.3.1 既往の毒性試験データを用いる方法

入手したデータ

【毒性値 ($\mu\text{g/L}$)】

2003年までの学術論文を検索・収集した。

特に、米国 EPA (環境保護庁) の生態影響試験データベース ECOTOX を利用した。

データは、以下の 8 項目、すなわち<急性・慢性の 2 種> \times <対象生物 4 種>に分類した。

急性毒性試験：EC50 または LC50

対象生物：緑藻類・甲殻類・魚類・その他の水生生物

慢性毒性試験：NOEC

対象生物：緑藻類・甲殻類・魚類・その他の水生生物

計算方法

8 項目それぞれについて、最低値を選出した。

その値から、急性・慢性それぞれについて対象生物別 4 種のうちの最低値を選出した。

そして、その値に、データを収集できた対象生物数、すなわちデータの情報量ごとにアセスメント係数を適用した。

急性：緑藻類・甲殻類・魚類のうち、3 種揃った時 \rightarrow 100 で割る

緑藻類・甲殻類・魚類のうち、0 種 \sim 2 種揃った時 \rightarrow 1000 で割る

慢性：緑藻類・甲殻類・魚類のうち、3 種揃った時 \rightarrow 10 で割る

緑藻類・甲殻類・魚類のうち、0 種 \sim 2 種揃った時 \rightarrow 100 で割る

アセスメント係数の適用値について、急性・慢性を比較し、どちらか低い値を PNEC ($\mu\text{g/L}$) とした。

2.3.2 定量的構造活性相関プログラムによる計算値を用いる方法**計算方法**

米国 EPA の毒性値計算プログラム ECOSAR を用いた。

出力結果を、上述の、既往の毒性試験データを用いる方法と同様に 8 項目に分類した。

以降の算出方法は、上述の方法と同様である。

2.4 PEC/PNEC の算出

以上より、PEC/PNEC を計算した。PEC の濃度分布の幅を考慮して、PEC/PNEC が 0.1 以上となる物質を、優先的に環境調査を行うべきものとして選定した。

2.5 環境残留可能性の推定

次の 2 つの作業を行い、両方の作業において環境残留可能性が高いとされた物質を、優先的に環境調査を行うべきものとして選定した。

2.5.1 定量的構造活性相関による推定**計算方法**

米国 EPA の残留性計算プログラム LEVEL3NT を用いた。

出力結果のうち、水中半減期が 2 ヶ月 (1440 時間) を超えた物質を、環境残留可能性が高いとした。

2.5.2 文献の参照

以下の文献中に、分解性が比較的高いことを示唆する記述が無い物質を、環境残留可能性が高いとした。文献は、いずれも最新版を揃えた。

『第十四改正日本薬局方』(じほう) 『日本薬局方外医薬品規格 2002』(じほう)

『医療薬 日本医薬品集 2003』 『医薬品提供情報ホームページ』

2.6 生物蓄積可能性の推定

次の 2 つの作業を行い、両方の作業において生物蓄積可能性が高いとされた物質を、優先的に環境調査を行うべきものとして選定した。

2.6.1 定量的構造活性相関による推定

計算方法

米国 EPA の生物濃縮性計算プログラム BCFWIN を用いた。

出力結果のうち、生物濃縮係数が 5,000 (対数值 3.7) を超えた物質を、生物蓄積可能性が高いとした。

2.6.2 文献の参照

以下の文献中に、人体への蓄積性が比較的高いことを示唆する記述がある物質を、生物蓄積可能性が高いとした。

『第十四改正日本薬局方』 『日本薬局方外医薬品規格 2002』

『医療薬 日本医薬品集 2003』 『医薬品提供情報ホームページ』

3. 計算結果

選定作業を行った物質それぞれの、計算結果の簡単な一覧は別表にまとめてある。

3.1 年間国内消費量

90 物質について、年間国内消費量が 10t 以上と算出された。ただし、そのうち 3 物質は、出荷量がこの 6 年間で激減しているため、以降の計算から除外することにした。

以降の計算を行うために選出された 87 物質の年間国内消費量を図 5 に示した。

3.2 PEC

87 物質について、未変化体排泄率から求めた PEC を図 6 に示した。

また、12 物質について、海外の河川調査データを利用して PEC を求めることができた。その結果を図 7 に示した。なお、この 12 物質について、両方の PEC を比較したグラフが図 8 である。

そして、両方の値のうち高い方を採用し、以降の計算の PEC としてまとめた結果を図 9 に示した。

3.3 PNEC

22 物質について、既往の毒性試験データを利用して PNEC を求めることができた。その結果を図 10 に示した。

87 物質について、定量的構造活性相関を用いて求めた PNEC を図 11 に示した。2つの手法によって PNEC が計算できた 22 物質について、両方の結果を比較したグラフが図 12 である。

そして、両方の値のうち低い方を採用し、以降の計算の PNEC としてまとめた結果を図 13 に示した。

3.4 PEC/PNEC

87 物質について、PEC/PNEC を図 14 に示した。PEC/PNEC が 1.0 以上となる物質は 1 つも無かった。しかし、次の 4 物質は PEC/PNEC が 0.1 以上であった。

- *メフェナム酸…非ステロイド抗炎症剤
- *インドメタシン…非ステロイド抗炎症剤
- *カルバマゼピン…抗てんかん剤
- * (酒石酸) イフェンプロジル…脳循環・代謝改善剤

3.5 環境残留可能性

定量的構造活性相関では、9 物質について水中半減期が 3600 時間と算出され、1440 時間を超えた。このうち、次の 4 物質については、文献中に分解性が比較的高いことを示唆する記述が無かった。

- *エリスロマイシン…マクロライド系抗生物質
- *クラリスロマイシン…マクロライド系抗生物質
- *アジスロマイシン…マクロライド系抗生物質
- *ジソピラミド…抗不整脈剤

3.6 生物蓄積可能性

定量的構造活性相関では、生物濃縮係数の対数値が 3.7 を超えた物質は無かった。よって、生物蓄積可能性が高いとして選ばれた物質は無かった。

3.7 結果のまとめ

以上の計算により、次の 8 物質が、優先的に環境調査を行うべきものとして選定された。図 15 に、これらの物質の構造式をまとめた。

*メフェナム酸 *インドメタシン *カルバマゼピン * (酒石酸) イフェンプロジル
*エリスロマイシン *クラリスロマイシン *アジスロマイシン *ジソピラミド

4. 作業における未解決点、問題点および課題

4.1 作業の前提について

本選定作業における対象物質以外についても、別途同様に検討する必要がある。例えば、抗生剤を中心とする動物用医薬品を対象とした環境調査を行う際にも、測定物質を限定して行った方が良い。また、ヒト用医薬品のうちホルモン剤および診断用薬など、今回は対象としなかった医薬品、あるいは、薬事法にて定められている医薬部外品や化粧品、さらには防菌剤などについても別に検討する必要があるであろう。なお、一部の医薬品については、薬効成分そのものだけではなく、その代謝物も生理活性が高いことがある。したがって、そのような物質については、代謝物を含めた再検討が必要であると言える。

さらに、同一薬効群内の物質同士あるいは薬理作用が似通っている物質同士については、それぞれの化合物の濃度が低い場合でも、全体で複合的な作用を引き起こす可能性がある。この事を考慮するためには、物質のグループ化が必要である。ただしその場合は、個々の物質についてだけ考える場合よりも、リスク評価の枠組みは複雑になるであろう。

環境への侵入経路については、通常の消費後の下水への排出によるもの以外に、特に不要医薬品の廃棄あるいは医療系廃棄物への残存などについても、排出シナリオとして挙げられる。

影響を受ける場については、特に残留性の高い物質に関しては注意する必要がある。例えば、河川水の他にも、湖水・海水・底質・下水およびし尿処理汚泥から製造される土壌・廃棄物埋立地の浸出水などが、検討対象となる場として挙げられる。

本選定作業では環境中の水生生物に対する影響のみを対象としたが、上水を通じてヒトに与える影響の有無についても、未だ解決されていない。また、環境中の生物に対する影響としては、底生生物や陸生生物についても同様に検討する必要がある。

さらには、特に抗生物質などについて、環境中の微生物群に対する影響の評価は、取り残されている課題と言える。図 16 は、各種抗生物質の、*Microcystis aeruginosa* (藍藻：原核生物) と *Selenastrum capricornutum* (緑藻：真核生物) のそれぞれに対する既往の毒性試験値をまとめたものである。これによると、緑藻が影響を受ける濃度よりもはるかに低い濃度の抗生物質によって、藍藻は影響を受けると言える。抗生物質は、本来が原核生物である細菌感染症を治療あるいは予防するための医薬品である。したがってこの結果は、当然ではあるといえるが、抗生物質が環境中の微生物群に与える影響については、より低濃度域での議論が必要であることを示唆している。さらに将来的には、細菌に対する影響の中でも、抗生物質耐性の出現や選択、あるいは耐性の伝達との関係についての取り組みが必要になるかもしれない。

4.2 選定の評価項目について

本選定作業では、年間国内消費量の多い医薬品を一旦選出し、それらについて PEC/PNEC、環境残留可能性、生物蓄積可能性の 3 つの項目によって、優先的に環境調査を行うべき物質を選定した。

今回は、環境調査を行うべき物質を選ぶ目的から、実際の環境調査へと行動を移した時に今日の計

測手法で検出される可能性が低い、年間国内消費量が10t未満の物質を対象から除外して、現実的な選定を心がけた。しかし、環境影響の評価あるいは環境生物に対する毒性の評価を行うべきかという議論において、年間国内消費量が10t以上の物質と10t未満の物質とでは、何ら変わるところは無い。

例えば、環境影響の観点から医薬品を審査する制度を想定すると、まずPNECが低い物質や難分解性あるいは高蓄積性の物質に着目することは、仮にその物質の消費量が少なくても、必須の手順であると言える。もちろん、優先的に調査をおこなうべき対象物質を選定するにあたって、PEC/PNEC、環境残留性、生物蓄積性をもって評価することの妥当性については、改めて検討する必要がある。

4.3 年間国内消費量の算出について

以下に、本選定作業のうち、年間国内消費量の算出について、手法の問題点や不足しているデータの指摘などをまとめた。

<データの更新について>

*新薬の登場や適用承認の変更などの要因によって、消費量は変化すると考えられる。したがって、消費量データを毎年更新する必要がある。

<配置薬について>

*配置薬が考慮されていない。

<販売量・出荷量と消費量の関係について>

*販売あるいは出荷された医薬品が、薬局や服用者の家などで無駄になっている場合を想定していない。また、販売あるいは出荷と消費との間の時間差を考慮していない。

<売上高について>

*年間売上高の統計に参加していない企業が多い。特に外資系メーカーおよびジェネリック薬メーカーについては、売上高データはほとんど得られなかった。

*売上高が低い製品の売上高データが得られなかった。例えば、販売数量が非常に多くても安価な製品である場合、その売上量を把握することが出来ない。

*売上高データのうち、国内と輸出の区分が分かれていない場合があった。

*売上高データはブランドごとに存在するため、同一ブランド内に複数の剤形あるいは含有量がある場合、製品ごとの売上高が不明であった。

*一般薬については、一部の薬効群についてしか、売上高データを得られなかった。

*一般薬のブランドシェアデータは、少数の上位ブランドについてしか得られなかった。

*ブランド内に複数の製品がある場合、製品ごとのシェアが不明であった。

<薬価について>

*薬価は毎年改定されるため、年ごとのフォローが必要である。

*薬価データと、実際の売上高の基準となる卸売値との関係は不明であった。

*一般薬については、希望小売価格データと実際の売上高の基準となる卸売値との関係は不明であった。

<国内出荷量について>

*『薬事工業生産動態統計年報』の収載品目が長年更新されておらず、現在の消費動向に完全に対応しているとは言い難い。

4.4 PECの算出について

4.4.1 未変化体排泄率データを用いる方法と海外の河川調査データを用いる方法の比較

図8のように、2通りの方法でPECを求めることができた12物質のうち、両方のPECの違いが10倍以内であった物質は3物質、未変化体排泄率から求めたPECの方が10倍以上高かった物質は5物質、海外河川調査から求めたPECの方が10倍以上高かった物質は4物質あった。

未変化体排泄率から求めたPECの方が大幅に高かった物質について、その理由としては以下のよう

なことが考えられる。(カッコ)内は、各理由の可能性の高さについて、○→△→?の順に評価したものである。

<未変化体排泄率データから求めた値が、高くなりすぎていた場合>

- 実際の未変化体排泄率は、今回のデータよりも低い。(?)
- 実際は、下水処理過程において除去されやすい物質である。(○)
- 実際は、河川水中で分解しやすい物質である(○)。

<海外調査データから求めた値が、低くなりすぎていた場合>

- 実際の海外各国の消費量は、今回入手した年間消費量データより少ない。(?)
- 調査された河川流域は、汚濁負荷が比較的低い。(?)

下水処理過程および河川水中における挙動を知ることが、より正確な PEC の算出のために重要であると言える。

一方、海外河川調査の結果から求めた PEC の方が大幅に高かった物質について、その理由としては以下のようなことが考えられる。(カッコ)内は、上と同様である。

<未変化体排泄率データから求めた値が、低くなりすぎていた場合>

- 実際の未変化体排泄率は、今回のデータよりも高い。(○)

<海外調査データから求めた値が、高くなりすぎていた場合>

- 実際の海外各国の消費量は、今回入手した年間消費量データより大きい。(○)
- 調査された河川流域は、汚濁負荷が比較的高い。(○)

海外河川調査の結果から求めた PEC の方が大幅に高かった物質については、今回用いた未変化体排泄率データはすべて 10%未満であった。全 87 物質のうち糞便中排泄率データを取得できなかった物質が多く、これら 4 物質も同様である。海外河川調査データが利用できなかった物質も含めて、糞便中データも含めた未変化体排泄率データの利用が、より正確な PEC の算出のために重要であると言える。

4.4.2 手法の問題点や不足しているデータ

以下に、本選定作業のうち、PEC の算出について、手法の問題点や不足しているデータの指摘などをまとめた。

<消費傾向について>

- * 疾病の地理的な分布や、地方ごとに起こりえる製薬メーカー間の営業力格差などによって、消費に地域的な偏りがある可能性がある。
- * 疾病の季節的な変動などによって、消費に季節的な偏りがある可能性がある。

<未変化体排泄率について>

- * 未変化体排泄率データが全く得られない物質があった。
- * 尿中排泄率データのみが得られ、糞便中排泄率データが得られない物質があった。

<下水中および環境水中での医薬品物質の挙動について>

- * 下水処理過程における除去率は不明であった。
- * 環境水中における挙動も不明であった。
- * したがって、今回は、最悪ケースのシナリオとして、排泄以降に物質は除去されないという仮定を設けた。すなわち、PEC は実質的には“便器内の濃度”によって決定された。今後は、環境中での挙動や処理過程での消長に関する知見の蓄積が求められる。

<海外におけるデータについて>

- * ほとんどの物質について、既往の河川調査データは得られなかった。
- * 同時に、海外各国の年間消費量データも得られなかった。

<濃度分布について>

- * 河川水中濃度の空間的あるいは時間的分布に関して、どのような仮定を適用するのがもっとも望ましいのかは不明である。

<計算上の仮定について>

*河川水中濃度が処理下水中濃度の1/10である、という今回の仮定は、流量の多くが下水由来である汚濁都市河川の場合は当てはまらないかもしれない。ただし本作業では、濃度分布を考慮して、PEC/PNECが0.1以上であることを判定基準としている。

*河川への汚濁負荷の比として人口密度の比を採用し、それぞれを全国のもので代表させる、という今回の仮定は、東京などの大都市域の場合は当てはまらないかもしれない。ただし、海外の河川調査データの多くも大都市域で測定された。いずれにしても、日本および海外の河川への汚濁負荷が地理的に均一である、という仮定を取りやめるとすると、海外の当該地域の人口密度データを得る必要がある。

*下水道水量が水道給水量と等しい、という仮定の妥当性は検討されていない。

<予測結果の評価について>

*将来的には、実測値と予測値の比較による、予測値の評価が求められる。その時には、予測値の精度について許容される範囲を定める必要がある。

4.5 PNECの算出について

4.5.1 毒性試験データを用いる方法と定量的構造活性相関を用いる方法との比較

図12のように、2通りの方法でPNECが求められた22物質のうち、両方のPNECの違いが10倍以内であった物質は14物質、毒性試験データから求めたPNECの方が1/10よりもさらに低かった物質は5物質、定量的構造活性相関から求めたPNECの方が1/10よりもさらに低かった物質は3物質あった。

毒性試験データから求めたPNECの方が大幅に低かった物質について、その理由としては以下のようなことが考えられる。(カッコ)内は、上と同様である。

<毒性試験データから求めた値が、低くなりすぎていた場合>

- データを得られた対象生物種が少なく、アセスメント係数が大きい。(一部について△)

<定量的構造活性相関から求めた値が、高くなりすぎていた場合>

- 適用したプログラムが、十分な性能を持っていない。(○)

定量的構造活性相関から求めたPNECの方が大幅に低かった物質について、その理由としては以下のようなことが考えられる。(カッコ)内は、上と同様である。

<毒性試験データから求めた値が、高くなりすぎていた場合>

- より敏感な生物種に対する毒性試験が行われていない。(○)

<定量的構造活性相関から求めた値が、低くなりすぎていた場合>

- 適用したプログラムが、十分な性能を持っていない。(○)

いずれにしても、より正確なPNECの算出のためには、毒性試験の積み重ねと定量的構造活性相関プログラムの改良の両方が、現実的には必要である。

4.5.2 手法の問題点や不足しているデータ

以下に、本選定作業のうち、PNECの算出について、手法の問題点や不足しているデータの指摘などをまとめた。

<生態影響評価の枠組みについて>

*現在は、各種の生物個体に対する毒性影響についての情報をもって生態影響を評価する、という方法が最も現実的である。

<PNEC算出の方法について>

*急性毒性値および慢性毒性値を、その情報量に応じたアセスメント係数で割るという方法についての妥当性は検討されていない。

<毒性試験によるデータについて>

*ほとんどの物質について、既往の毒性値データは得られなかった。薬学では、ヒトあるいは哺乳動物に対する毒性影響に関しては、極めて多くの試験が行われている。今後は、水生生物などに

対する毒性影響に関する知見の蓄積が求められる。

<定量的構造活性相関を用いた方法について>

- * 定量的構造活性相関プログラムを利用することそのものについても、妥当性は検討されていない。
- * 今回利用したプログラムである ECOSAR は、一般的な化学物質に向けたものである。医薬品の多くは、特別な生理的活性を持つがゆえに用いられており、そのような物質の水生生物などに対する影響を、このプログラムが正しく評価できているかどうかは不明である。そこで、例えば創薬に利用されている定量的構造活性相関プログラムの援用などの発展が期待される。

4.6 環境残留可能性および生物蓄積可能性の算出について

以下に、本選定作業のうち、環境残留可能性および生物蓄積可能性の算出について、手法の問題点や不足しているデータの指摘などをまとめた。

<定量的構造活性相関を用いた方法について>

- * 今回利用したプログラム LEVEL3NT および BCFWIN が、正しく評価できているかどうかは不明である。

<実際のデータの不足について>

- * 薬学では、臨床現場における分解性およびヒトへの蓄積性に関して、十分に評価されている。ただし、環境におけるそれぞれの物性の評価において臨床データを参照することの妥当性については、検討されていない。環境中での分解性および水生生物などの濃縮性に関する知見の蓄積が求められる。