

VMPの環境生物等への影響(陸上)

糞
糞中生物に対する毒性
(糞分解の阻害)

貯留槽
貯留槽中生物に対する毒性
(尿の発酵の阻害)

堆肥
堆肥中生物に対する毒性
(堆肥生成の阻害)

環境

環境: 土壌(耕地)・牧場
土壌微生物に対する毒性
土壌中動物(ミミズ・昆虫・小動物)に対する毒性
陸生植物に対する毒性

環境影響の例: 動物用駆虫剤(イベルメクチン)が対象動物の糞中に排泄され、糞分解性昆虫に影響を与え、糞が長期にわたり分解されなかった。

VMPの環境生物等への影響(水圏)

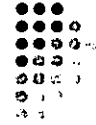
浄化槽
活性汚泥の生物相に対する毒性
(活性汚泥による浄化の阻害)

環境

環境: 河川・湖
藻類に対する毒性
甲殻類に対する毒性
魚類に対する毒性
底生無脊椎動物に対する毒性

環境: 海
藻類に対する毒性
甲殻類に対する毒性
魚類に対する毒性
底生無脊椎動物に対する毒性

VMPのEIAの特徴

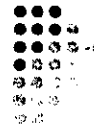


1. VMPには生理活性物質が多い。
2. 環境に放出される形が複雑である。
医薬品、代謝物、堆肥化過程などで生成される分解物
3. 環境に放出されるVMPの形、経路、量の把握が難しい。
4. 守るべき環境は、家畜飼育施設・水産養殖施設以外の場所である(農地を含む)。
5. 飼育する家畜に一斉に使用する場合があるため、局所的に高濃度になる可能性がある。
6. 環境中に放出される可能性があることが認識されにくい。

VMPのEIAの現状(外国と日本)

地域	法律	ガイドライン	EIA実施官庁
EU	個別法(VMP)	有	許認可官庁と同じ場合も異なる場合もある。
米国	一般法(環境法) 個別法(食品・医薬品・化粧品)	なし(医薬品は有)	FDA(食品医薬品庁)
豪州	個別法(農業・VMP)	有	環境省
カナダ	一般法(環境法)	?	保健省
日本	個別法(人体薬・VMP・医薬部外品・化粧品)	なし	農水省

VMPのEIAの現状と今後(日本)



- 現在の承認審査制度におけるEIA

承認審査

- ・水産薬(水中分解性試験資料を要求)
- ・新キノロン剤(環境中での安定性資料を要求)
- ・殺虫剤等(廃棄方法・環境影響の有無に関して指摘すること有)

再審査

- ・環境に及ぼす影響に関する新たな知見に関する調査
- ・新キノロン剤(環境中での安定性資料を要求)

再評価

- ・環境影響に着目してスクリーニング作業を実施

- VICHガイダンス文書施行による将来のEIA

VICH VMPのEIAガイダンス文書 背景・進捗状況



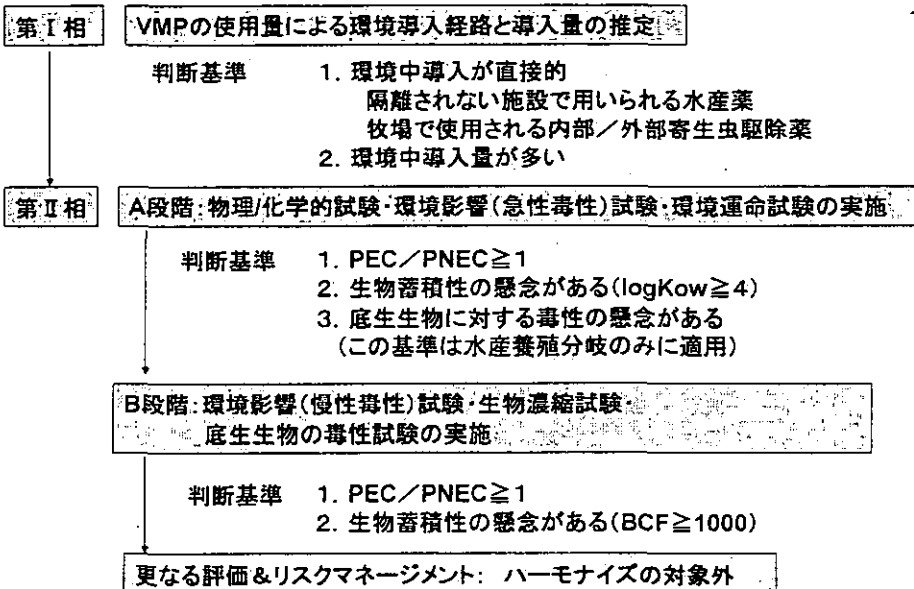
- VICH:
動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力
- 構成員:
メンバー: 日・米・EUの規制当局 & 業界
オブザーバー: ニュージーランド・豪州・カナダの規制当局 & 業界
- 作業部会(WG):
1997年～2002年まで7回
2003年7月に第8回実施
- 第I相ガイダンス文書: 最終版
EU・米国: 既に施行
日本: 第II相ガイダンス文書と同時施行予定
- 第II相ガイダンス文書(案): 検討作業中
2004年4月15日までの文書公開の後に修正する可能性有

VICH VMPのEIAガイダンス文書の考え方



- 対象: 生物学的製剤を除くVMP
- 守るべき環境とはどこか?
家畜飼育施設・水産養殖施設以外の全ての場所
- 環境にとって有害なものはどんなものか?
 1. 環境生物に毒性を及ぼすもの
 2. 環境中で長期に存在するもの(分解されないもの)
 3. 環境中生物に濃縮されるもの
- ハーモナイズできるもの
評価手法(判断基準含む)・試験法
- ハーモナイズできないもの
地域により異なるもの(PEC・環境導入経路など)
- 考慮に入れていないもの
生物学的製剤・薬剤耐性・内分泌攪乱作用

VICH VMPのEIAガイダンス文書: 全体像



第 I 相

第 I 相
判断系図参照

第 I 相においては試験は実施しない。

第 I 相で終了しない判断基準

1. 使用量が多いVMPは環境に重大な影響を及ぼす可能性がある。
2. 直接環境中に導入されるVMPは環境に重大な影響を及ぼす可能性がある。

EiCaquaticのトリガー値(1 μ g/L)の根拠

米国FDAが1997年に作成した医薬品の環境影響評価資料のレビュー

PECsoilのトリガー値(100 μ g/kg)の根拠

1973~1997年に、VMPの承認のために、米国FDA/CVMに提出された環境毒性データのレビュー

PECsoilの計算方法

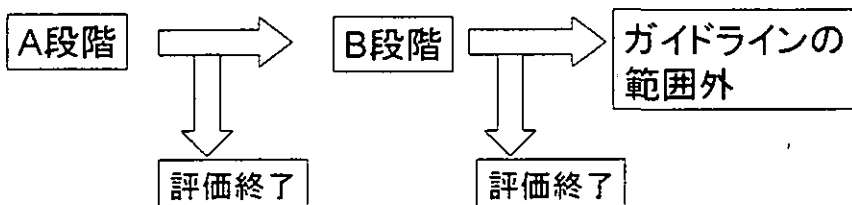
基本的な計算法の例を文献で示す。

計算に用いるパラメータは各極で最適なものを選択する。

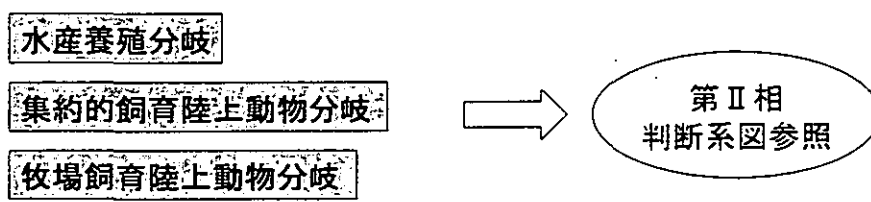
式: 投与されたVMPの全量 / 肥料を播く耕地の土壌の量

第Ⅱ相

(段階的評価)



(3つの分岐)



VICH VMPの環境毒性/影響評価ガイドンス文書第Ⅱ相の試験項目

物理/化学的試験

- A段階:**
- 紫外/可視吸収スペクトル
 - 融点/融解範囲
 - 水溶性
 - n-オクタノール/水分配係数
 - 水中解離定数
 - 蒸気圧 (計算) (他の性質から必要性が示唆された場合のみ)

B段階:
なし

環境運命試験

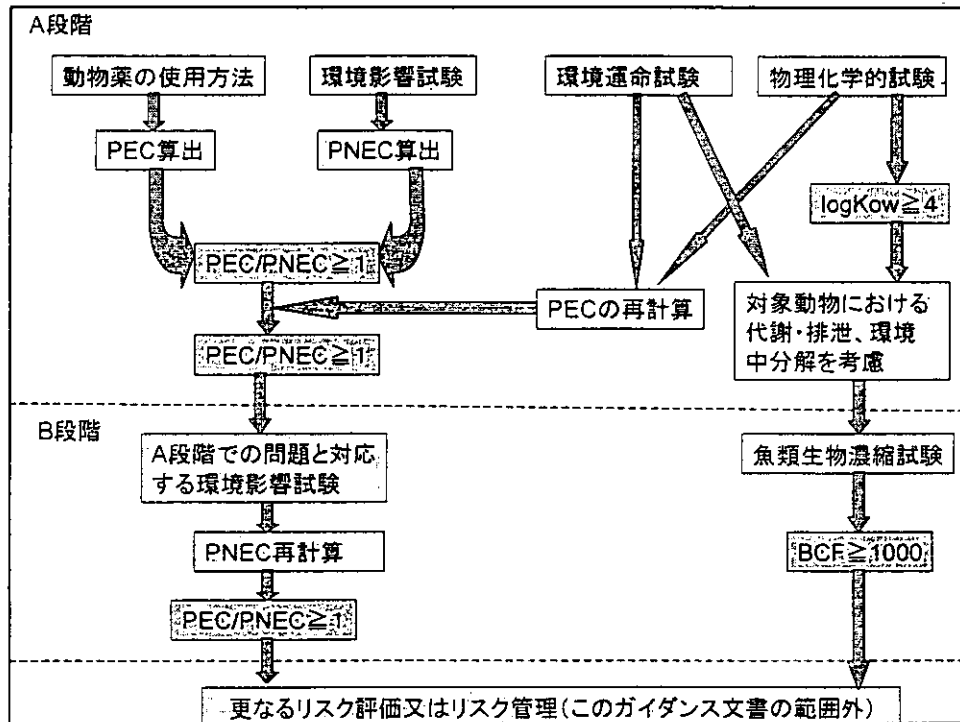
- A段階:**
- 水圏における分解
 - 土壌生分解(経路及び率)
 - 光分解 (任意)
 - 加水分解 (任意)
 - 土壌/底質の吸着/脱着

B段階:
- 魚類の生物濃縮

環境影響(毒性)試験

- A段階:**
- (水環境の試験)
 - 藻類生長阻害(淡水/海水)
 - ミジンコ類避泳阻害(淡水)
 - 甲殻類急性毒性(海水)
 - 魚類急性毒性(淡水/海水)
 - (陸環境の試験)
 - 発芽無機化(28日間)
 - 陸上植物成長
 - ミミズ急性性/繁殖
 - 黄バエ幼虫毒性
 - 黄虫幼虫毒性

- B段階:**
- (水環境の試験)
 - 藻類生長阻害(淡水/海水) (A段階試験成績を利用する)
 - オオミジンコ繁殖(淡水)
 - 魚類初期生活段階(淡水)
 - 甲殻類慢性毒性又は繁殖(海水)
 - 魚類慢性毒性(海水)
 - 底生無脊椎動物慢性毒性(淡水/海水)
 - (陸環境の試験)
 - 発芽無機化(100日間)
 - 陸上植物成長 (A段階より多くの種)



PNEC算出の手法

1. OECDの手法

・高生産量化学物質(HPV)の有害性スクリーニング評価に用いる基本的データセットは、(1) 魚類急性毒性試験成績、(2) 藻類生長阻害試験成績、(3) ミジンコ類急性遊泳阻害試験成績である。

・ $PNEC = (1) \sim (3) \text{の最小の} LC_{50} \cdot EC_{50} / AF$ (評価係数)

2. VICHの手法

・各生物分類について、得られた $LC_{50} \cdot EC_{50} \cdot NOEC$ 等を用いてPNECを算出する。

・AFはその試験ごとに決まった値を用いる。

(一覧表参照)

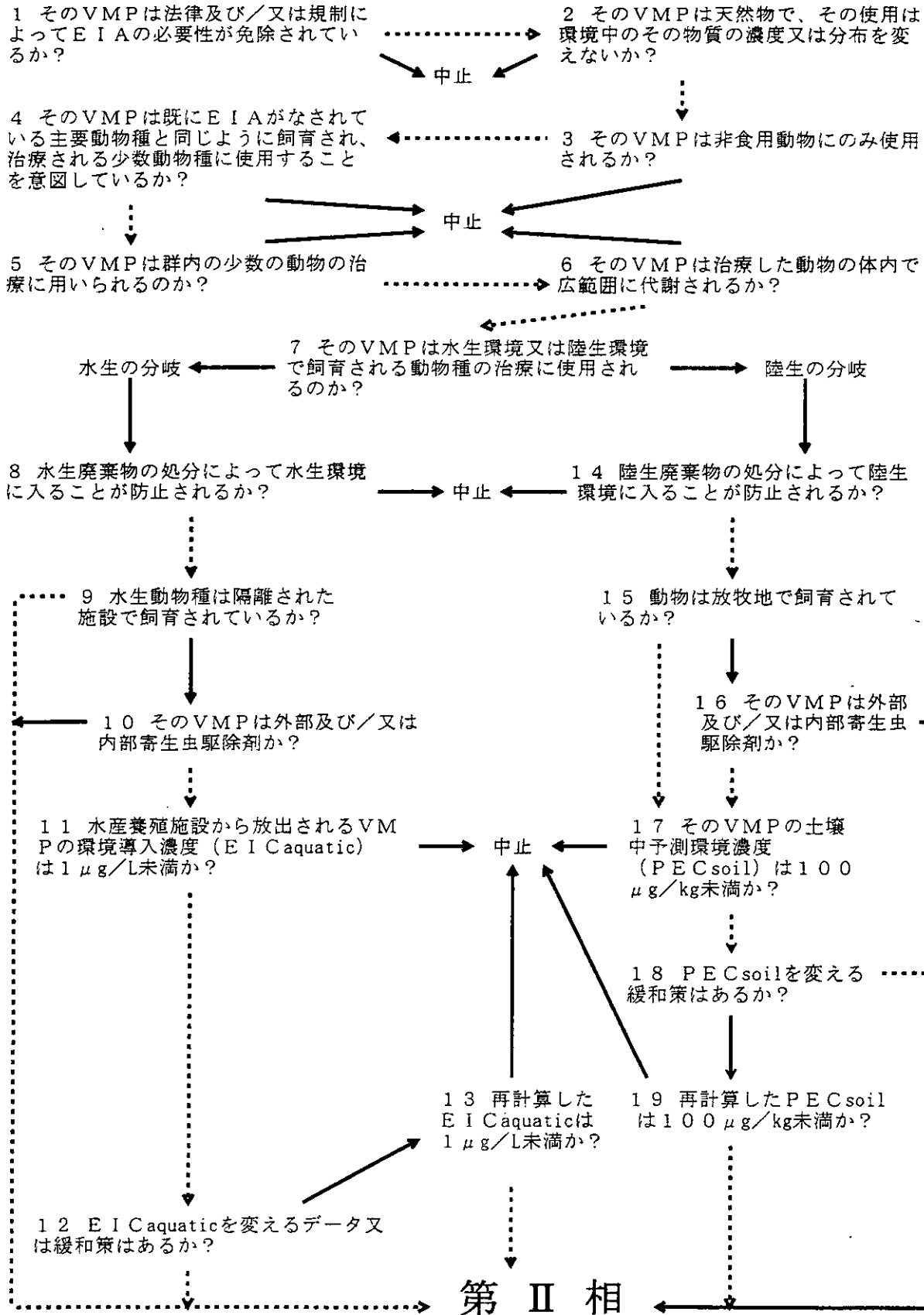


第 I 相判断系図

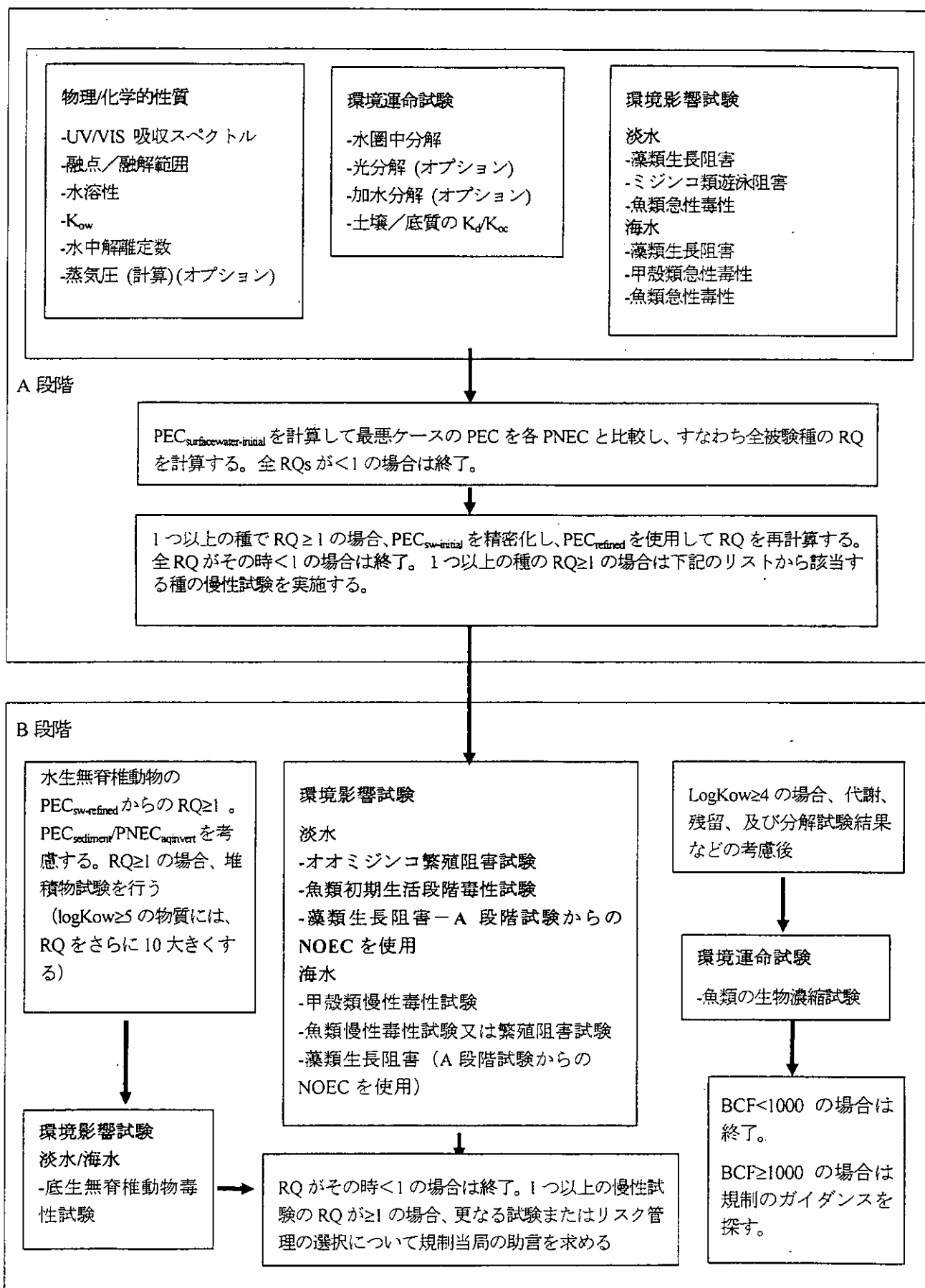
(はい → いいえ ...)

VMP : 動物用医薬品

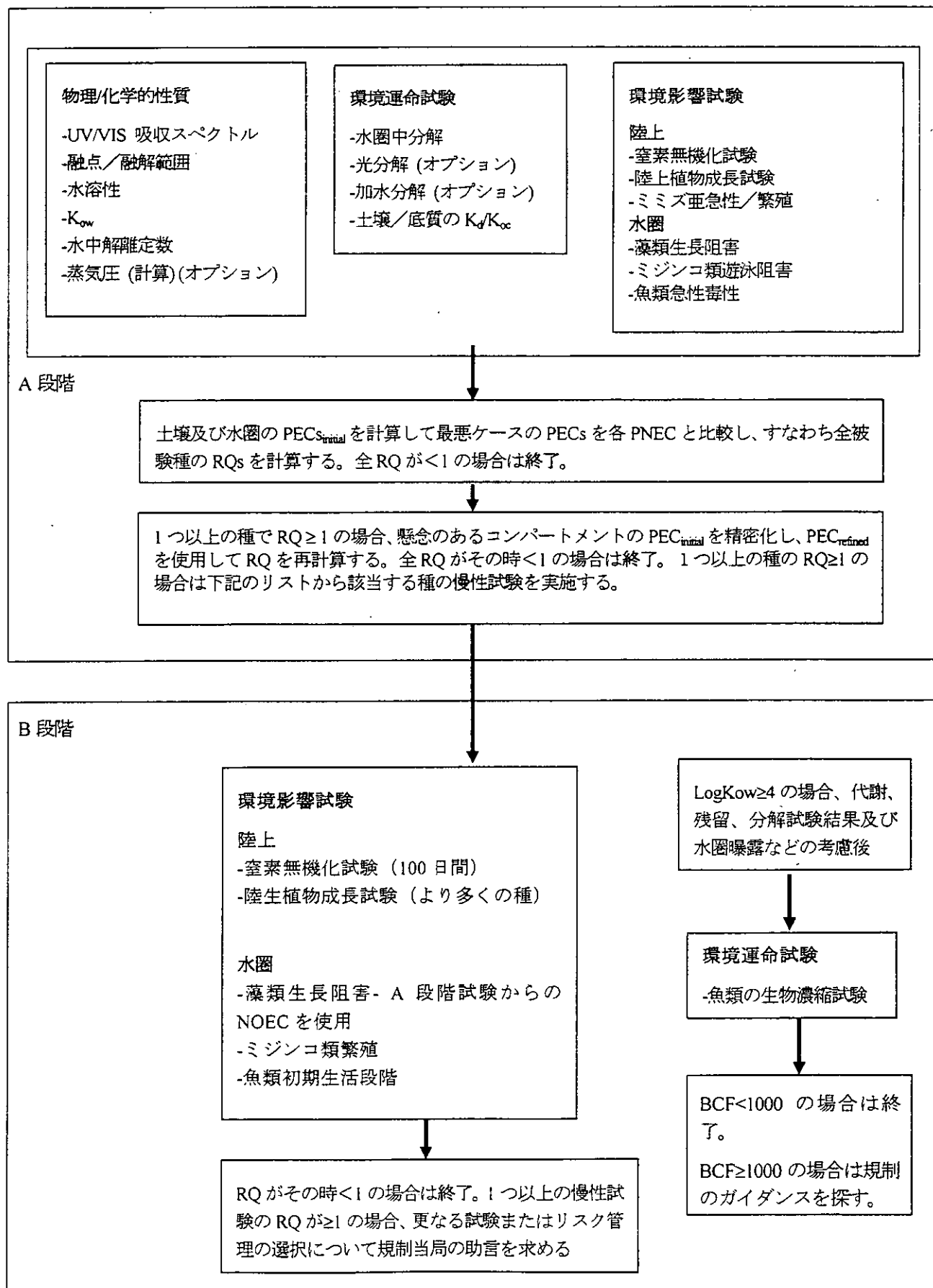
E I A : 環境影響評価



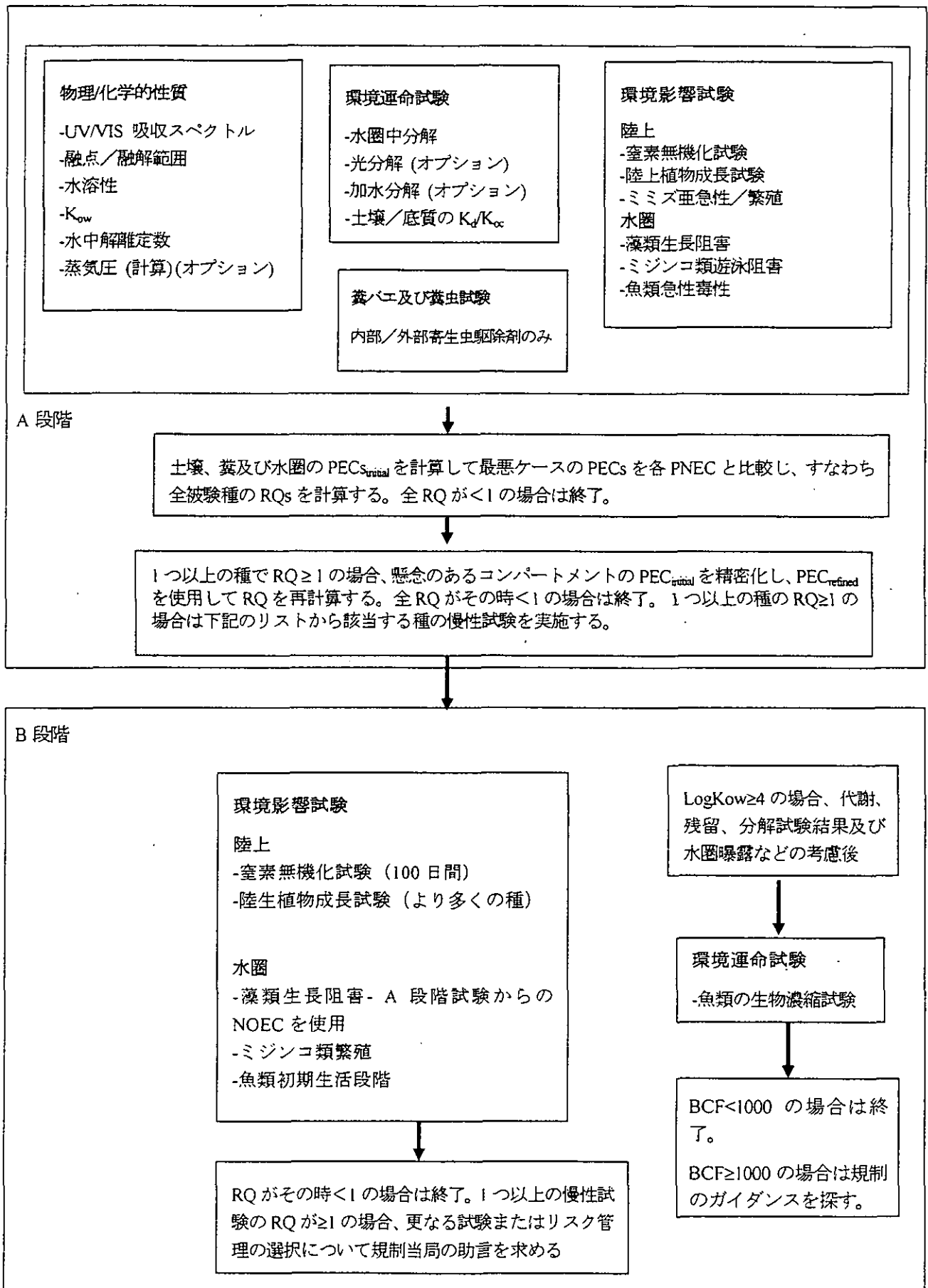
第II相案 - 水産養殖に用いられる VMP の判断系図



第II相案—集約的飼育陸上動物に用いられる VMP の判断系図



第II相案 - 牧場動物に用いられる VMP の判断系図



VICH 環境毒性／環境影響評価ガイダンス文書第Ⅱ相（案）の概要表

試験の種類	A 段階				B 段階				B 段階で終了しない判断基準		
	試験項目	エンドポイント	AF	試験成績と関連する値	試験の種類	試験項目	エンドポイント	AF		試験成績と関連する値	
物理化学	水性	—	—	(PEC)	—	—	—	—	—		
	解離定数	—	—	(PEC)	—	—	—	—	—		
	UV-可視吸収スペクトル	—	—	(PEC)	—	—	—	—	—		
	融点	—	—	(PEC)	—	—	—	—	—		
	蒸気圧	—	—	(PEC)	—	—	—	—	—		
	n-オクタノール/水分配係数	—	—	logKow	logKow	環境運命	魚類生物濃縮試験	—	BCF	BCF ≥ 1000	
環境運命	土壌吸着／脱着	—	—	(PEC)	—	—	—	—	—		
	土壌生分解（経路と率）	—	—	(PEC)	—	—	—	—	—		
	水中分解	—	—	(PEC)	—	—	—	—	—		
	光分解（オプシヨン）	—	—	(PEC)	—	—	—	—	—		
環境影響	加水分解（オプシヨン）	—	—	(PEC)	—	—	—	—	—		
	藻類生長阻害（淡水）	EC ₅₀	100	PNEC	RQ*** ≥ 1	環境影響	藻類生長阻害（淡水） ****	NOEC	10 PNEC	RO ≥ 1	
	ミジンコ遊泳阻害（淡水）	EC ₅₀	1000	PNEC	RQ ≥ 1	環境影響	ミジンコ種繁殖（淡水）	NOEC	10 PNEC	RO ≥ 1	
	魚類急性毒性（淡水）	LC ₅₀	1000	PNEC	RQ ≥ 1 ****	環境影響	底生生物種毒性（淡水）	NOEC	10 PNEC	RO ≥ 1	
	藻類生長阻害（海水）	EC ₅₀	100	PNEC	RQ ≥ 1	環境影響	魚類初期生活段階	NOEC	10 PNEC	RO ≥ 1	
	甲殻類急性毒性（海水）	EC ₅₀	1000	PNEC	RQ ≥ 1	環境影響	藻類生長阻害（海水） ****	NOEC	10 PNEC	RO ≥ 1	
	魚類急性毒性（海水）	LC ₅₀	1000	PNEC	RQ ≥ 1 ****	環境影響	甲殻類急性毒性又は繁殖（海水）	NOEC	10 PNEC	RO ≥ 1	
	窒素無機化（28日間）	LC ₅₀	—	PNEC	RQ ≥ 1	環境影響	底生生物種毒性（海水）	NOEC	10 PNEC	RO ≥ 1	
	陸生植物	EC ₅₀	100	PNEC	RQ ≥ 1	環境影響	魚類慢性毒性（海水）	NOEC	10 PNEC	RO ≥ 1	
	ミミズ亜急性／繁殖	NOEC	10	PNEC	RQ ≥ 1	環境影響	窒素無機化（100日間）	< ± 対照の25%	—	PNEC	RO ≥ 1
	蕨バエ幼虫	EC ₅₀	100	PNEC	RQ ≥ 1	環境影響	陸生植物（A 段階より多くの種）	NOEC	10 PNEC	RO ≥ 1	
	蕨虫幼虫	EC ₅₀	100	PNEC	RQ ≥ 1	環境影響	規定されていない	—	—	—	

* : 該当するものがない。
 ** : logKow ≥ 4 の場合には、対象動物の体内における代謝・吸収・対象動物からの排泄試験成績（環境毒性以外の承認申請書添付資料成績）及び環境中の分解試験成績等を考慮に入れて B 段階に進むかどうかを判断する。
 *** : RQ = PEC/PNEC
 **** : PEC_{sw}（表層水中の PEC）/PNEC ≥ 1 でありかつ PEC_{sediment}（底質中の PEC）/PNEC ≥ 1 の場合。
 但し、logKow ≥ 5 の場合は PEC_{sediment} / PNEC 値を 10 倍する。
 ***** : A 段階試験成績を用いるが、PNEC の計算には EC₅₀（半数影響濃度）ではなく NOEC（無影響濃度）を用いる。

推奨される試験のための OECD/ISO 試験法ガイドライン

セクション1—OECD 物理-化学的性質

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)

セクション2—OECD 生態系への影響

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)
207	ミミズ急性毒性試験 (最初のガイドライン、1984.4.4 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)

セクション3—OECD 分解及び蓄積

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	土壌中の好気的および嫌氣的分解 (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気的および嫌氣的分解 (最初のガイドライン、2002.4.24 採択)

セクション4-ISO ガイドライン

ISO No.	表題
10253	Skeketonema costatum 及び Phaeodactylum tricomutum 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
11268-2	ミミズ：繁殖に及ぼす影響

ENVIRPHARMA

europaean conference
欧州会議

環境におけるヒト及び
動物用医薬品について
on Human & Veterinary
Pharmaceuticals
in the Environment

ENVIRPHARMA

Final report

最終報告

著者

- **Jeanne Garric**
CEMAGREF, (リヨン) フランス
科学委員会議長
- **Ashley Tilghman**
CEMAGREF, (リヨン) フランス
科学事務官
- **Arnaud Cogoluègnes**
コンピューター科学者
CEMAGREF, (リヨン) フランス

Cemagref

序 文

環境に排出される医薬品は新たな環境問題となっており、近年、科学界では環境における薬物の存在に関して大きな関心が寄せられている。過去5年間、生態系におけるヒト及び動物用医薬品の存在、その運命及び影響、並びに除去技術に関する情報の不足を補うために、ヒト及び動物用医薬品を扱う複数の研究プロジェクトが欧州共同体/DG RTD (*Eravmis*、*Poseidon*、*Rempharmawater*) またはその他欧州各国の国立機関による資金提供を受けている。これらと密接に連携して医薬品の環境問題を扱う会議の設立が提案されている。

この会議では、環境における医薬品問題に焦点を絞り、幅広い各界各層（科学者、水道事業者、産業界、規制当局）に対して、生態系における動物用及びヒト用医薬品の存在、運命、影響、及びリスクマネジメントについて入手可能な最新の研究結果を提供することを目的とした。この問題は社会的に広く関心が寄せられている。会議では、進行中の研究の他、欧州全体及び各国の取組みプロジェクトの中で実施された研究の発表が行われ、欧州レベルでの環境における医薬品に関する重要課題を討議し、明確化するための公開討論会が開催された。また、同時に、将来の研究や協力の在り方を探るネットワークの構築を促進することを目指した。

ENVIRPHARMA は欧州で進行している3つの研究プロジェクトのコーディネーターとCEMAGREFによって組織化されたもので、2003年4月14日から4月16日まで、フランス、リヨンのEcole Normale Supérieure (ENS) で開催された。

主に以下の4点を主要目的として討議が行われた：

- 3つの欧州プロジェクト (*Eravmis*、*Poseidon*、*Rempharmawater*) 及びその他の国家研究プロジェクトから、現時点での最新技術を明確化すること。
- 環境における動物及びヒト用医薬品に関する入手可能な情報をエンドユーザー及び関係諸団体に伝達すること。
- 研究調査において今後必要な事項及び不足情報を明確にすること。
- ヒト及び動物用医薬品の環境リスクマネジメントに取り組む欧州研究ネットワークの目指す目的について討議すること。

少なくとも、この分野に関わる科学者、エンドユーザー及び規制当局間で意見交換を行えるように公開討論会の開催を目指した。

本会議開催プロジェクトが容認されてから、委員会への参加に同意頂いた関係者に連絡を行った。委員会に携わった人々の最終リストを以下に示す。

Pr.Andreozzi Roberto、ナポリ大学 (I)
Dr.Boxall,Alistair、クランフィールド大学、UK
Dr.Garric Jeanne、Cemagref、リヨン (F)
Dr.Grein Kornelian、EMEA、ロンドン (UK)
Mrs.Haavisto Kirsi、欧州共同体、地域研究、(ブリュッセル (B))
Pr.alling-Sørensen Bent、デンマーク薬科大学、DK
Dr.Janex Marie-Laure、CIRSEE、スエズ環境地方サービス-Pôle Qualité Eau、パリ (F)
Dr.Knacker Thomas、ECT 環境毒物学、Flörsheim (D)
Dr.McHenery John G、シェーリングプラウアニマルヘルス (FEDESA 代表)、(UK)
Dr.Rönnefahrt Ines、連邦環境庁、ベルリン (G)
Mme Sibenaler Claire、LEEM (Les Entreprises des médicaments)、パリ (F)
Dr.Ternes Thomas、ドイツ連邦水文学研究所 (BfG) コブレンツ (G)

Envirpharma 会議は 5 つのセッションで構成されており、2003 年 4 月に 3 日間にわたって開催された。5 つのセッションは以下に示す問題に取り組んだ。

- 1) 環境におけるヒト及び動物用医薬品の存在とその運命
- 2) 環境における医薬品の影響
- 3) ヒト及び動物用医薬品の環境リスクアセスメント
- 4) ヒト及び動物用医薬品のリスクマネジメント
- 5) 今後の研究

最後の半日 (テーマ V、今後の研究) を割いて会議参加者全員による大規模な討議を行い、会議の主な結果を要約し、ヒト及び動物用医薬品の環境リスクアセスメント及びマネジメントに向けての今後の寄与の在り方についても考察が行われた。この討議は会議における 4 つのセッションの議長達により作成されたサマリーペーパーの発表によって開始された。

緒 言

数年前より、科学者や産業界、規制当局は、ヒト及び動物用医薬品やパーソナルケア製品が水域環境及び陸域環境に排出されていることを認識していた。これらの化学物質が人々の快適な暮らしを支え、人類の健康に貢献しているとしても、これらが様々な形態で排出されていることが将来にわたり環境や人類に無害であるという確証はない。また幾多の国際会議の場においても、地下水源自体の他に水域及び陸域の生態系中に存在する医薬品と、さらに大きな規模では衛生用製品に関する問題について科学界としての討議課題となっている。

Envirpharma と共に当科学委員会は、この問題に取り組む欧州プロジェクト (Eravmis、Poseidon 及び Renpharmawater) や国家プロジェクトから得られる実験データを発表の機会を統合することにより、討議する分野と聴衆を広げようとした。また、研究方法の開発に関する議論とこれら物質の環境への排出に伴うリスクのアセスメント及びマネジメントに関する議論とを連携させようとした。Envirpharma はまた、科学者、産業界及び規制当局という異なる視点からの意見を集約する機会を提供した。

この Envirpharma は 2003 年 4 月 14 日から 16 日までリヨンで開催され、出席者は 184 人であった (19 カ国：欧州及び北米諸国)。

テーマ I 及び II は、EU 支援によるプロジェクト及び国家プログラムから得られた科学的な研究結果の発表に充てられた。

テーマ III 及び IV は、リスクマネジメントに関する研究プロジェクトの科学的な研究結果に関する意見交換と、国際レベルで進行中の ERA 規制についての発表及び討議とを考量して選択した。

テーマ V では、3 つの新しい研究プログラムが発表され、I～IV までのテーマの議長が会議の結果を要約した後、将来の研究についての一般討議を行った。

この会議期間中に発表された口演及びポスターを通じて環境中の医薬品を巡る最新の諸問題について注目に値する全体把握ができた。

テーマ I 「環境におけるヒト及び動物用医薬品の存在と運命」

(口頭発表 17 題及びポスター発表 20 題)

テーマ II 「環境における医薬品の影響」

(口頭発表 10 題及びポスター発表 14 題)

テーマ III 「ヒト及び動物用医薬品の環境リスクアセスメント」

(口頭発表 8 題及びポスター発表 6 題)

テーマ IV 「ヒト及び動物用医薬品のリスクマネジメント」

(口頭発表 9 題及びポスター発表 2 題)

最後に、最終セッション（テーマ V）は、現在得られている結果と「今後の研究」について全参加者による総合討論に充てられた。

このセッションでは最初に 3 演題の口頭発表（1 演題は医薬品の環境問題と、開発された戦略的方法論を扱う EU 助成による研究プロジェクトの発表、他の 2 演題はカナダで進行中の研究プロジェクト¹及びスウェーデンストックホルム州議会によって開発された医薬品残留物の革新的マネジメント戦略）を行った。

全ての承認された口頭及びポスター発表は会議ウェブサイト上で閲覧可能である：
www.envirpharma.org

¹ 第 5 回研究プログラムの枠内において