

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

# 医薬品の環境影響評価法に関する研究

(H17-医薬-001)

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者

井 上 達

平成18（2006）年3月

## 厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

### 目 次

#### I. 総括研究報告書

医薬品の環境影響評価法に関する総合研究.....	1
井上 達	

#### II. 分担研究報告書

構造類似性から医薬品の生態毒性を推定するプログラムの開発.....	5
吉岡義正	

医薬品の生物蓄積・濃縮性について.....	8
西村哲治	

医薬品の水環境中での動態について.....	11
関澤 純	

環境中濃度予測・環境分析物質選定・環境分析.....	14
岩根泰蔵	

生産量・使用量から懸念される医薬品の人における主要代謝物の調査.....	16
長谷川隆一	

医薬品の生態影響.....	19
若林明子	

生態リスク評価について.....	21
菅谷芳雄	

環境行政における医薬品等の生態リスク管理について.....	23
中杉修身	

環境中放出薬物の薬理作用について.....	25
大野泰雄	
医薬品の水環境中での動態の解析.....	28
山本裕史	
III. 【資料】 .....	31
資料-I 班会議議事録	
資料-II EPA ワークショップ参加報告 山本裕史	
資料-III 米国 EPA Christian g. Daugton 博士からの情報	
資料-IV 医薬品の環境影響評価のための指針に関する報告(案)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	175

# I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
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 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。

本研究は、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うことによって、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企図したものである。

昨年までの特別研究ならびに予備調査にもとづいて、新規に発足した今年度研究では別添「医薬品の環境影響評価のための指針に関する報告(案)」の構成のもとに各分担研究者への分担調査の依頼をすすめる。

分担研究者氏名・所属施設名及び所属における職名（50音順）

分担研究者

岩根 泰蔵 (独)国立環境研究所 研究員  
大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所 副所長  
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 主任研究員  
関澤 純 徳島大学総合科学部 環境科学・教授  
中杉 修身 上智大学・環境工学 教授

西村 哲治	国立医薬品食品衛生研究所	環境衛生化学部・室長
長谷川隆一	国立医薬品食品衛生研究所	医薬安全科学部・部長
山本 裕史	徳島大学総合科学部	環境科学 助手
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	環境化学 教授
オブザーバー		
東 泰好	アストラゼネカ株式会社	研究開発本部
栗野 勝也	杏林製薬株式会社	研究開発本部
佐神 文郎	エーザイ株式会社	信頼性保証本部

#### A. 研究目的

本研究では、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、新医薬品を承認する際の審査基準として、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づくりに寄与する立場から各分担研究者相互に検討されるべき研究課題の必要要件について欧米諸国のガイドライン案を参照しつつこれを検討することとした。

#### 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、国内の毒性、環境影響に関係する他の専門家の協力を得て、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、評価ならびに対応などの諸点について、整理して論点をまとめた。

#### 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、主に評価手法に係わる制度的な研究を行うものであるから、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・考察

本研究の第1年度にあたる平成17年度は、研究計画に沿って、予備研究段階(特別研究など)に引き続く、欧米諸国に於ける環境科学的研究の調査をすすめ、進行中の研究成果交流に向けて、分担研究者を派遣して、情報収集に努める傍ら、ガイドライン案骨子を作成し、分担を決め、執筆基本案を作成し、協議を行った。すなわち、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別添のとおりまとめました。

#### 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別添の通り素案としてまとめました。

F. 健康危険情報：該当なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

Yoshida K, Hirabayashi Y, Watanabe F, Sado T, Inoue T, Caloric Restriction Prevents Radiation-Induced Myeloid Leukemia in C3H/HeMs Mice and Inversely Increases Tumor-Free Deaths: Implications with respect to changes in number of hemopoietic progenitor cells. *Exp. Hematol*, in press

Yoon BI, Kaneko T, Hirabayashi Y, Imazawa T, Nishikawa A, Kodama Y, Kanno J, Yodoi J, Han JH, Hirose M, Inoue T, Electron microscopical evidence of the protective function of thioredoxin (Trx/ADF) transgene against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced cellular toxicity in the liver and brain. *J Toxicol Pathol.* (2005) 18:41-46.

Hirabayashi Y, Li GX, Yoon BI, Fujii-Kuriyama Y, Kaneko T, Kanno J, Inoue T, Benzene-induced hematopoietic toxicity transmitted by AhR in the wild-type mouse was negated by repopulation of AhR deficient bone marrow cells. *Organohalogen Compounds* (2005) 67: 2280-2283.

Inoue T. Potential applications of toxicogenomics in risk assessment. In: *Evolving Genetics and Its Global Impact.* (The Fifth Princess Chulabhorn International Science congress), Amarin Printing and Publishing Public Company Limited, Bangkok, Thailand, 2004, pp. 255-257.

Tsuboi I, Morimoto K, Hirabayashi Y, Li G-X, Aizawa S, Mori KJ, Kanno J, and Inoue T. Senescent B lymphopoiesis is balanced in suppressive homeostasis: decrease in interleukin-7 and transforming growth factor-beta levels in stromal cells of senescence-accelerated mice. *Exp. Biol. Med.* 2004, 229:494-502.

Yoon B-I, Hirabayashi Y, Kawasaki Y, Tsuboi I, Ott T, Kodama Y, Kanno J, Kim D-Y, Willecke K, and Inoue T. Exacerbation of benzene pneumotoxicity in connexin 32 knockout mice: enhanced proliferation of CYP2E1-immunoreactive alveolar epithelial cells. *Toxicol.* 2004, 195: 19-29.

Hirabayashi Y, Yoon BI, Kawasaki Y, Li GX, Kanno J, and Inoue T. On the

mechanistic differences of benzene-induced leukemogenesis between wild type and p53 knockout mice. In: K. Tanaka, T. Takabatake, K. Fujikawa, T. Matsumoto, and F. Sato (eds.), *Molecular Mechanisms for Radiation-induced Cellular Response and Cancer Development*, pp. 110-116. Aomori: Institute for Environmental Sciences, 2003.

Inoue T. Hormonally active agents and plausible relationships to adverse effects on human health. *Pure Appl. Chem.* 2003, 75: 2555-2561.

Hirabayashi Y, Li G-X, Yoon B-I, Fujii-Kuriyama Y, Kaneko T, Kanno J, and Inoue T. AhR Suppresses hemopoiesis during steady state but accelerates cell cycle as an early response: a study of AhR-knockout mice. *Organohalogen Compounds*, 2003, 64: 270-273.

Yoon B-I, Li G-X, Kitada K, Kawasaki Y, Igarashi K, Kodama Y, Inoue T, Kobayashi K, Kanno J, Kim D-Y, Inoue T. Hirabayashi Y. Mechanisms of benzene-induced hematotoxicity and leukemogenicity cDNA microarray analyses using mouse bone marrow tissue. *Env. Health Perspect. (Toxicogenomics)* 2003, 111:1411-1420

Hirabayashi Y, Yoshida K, Aizawa S, Kodama Y, Kanno J, Kurokawa Y, Yoshimura I, Inoue T. Evaluation of nonthreshold leukemogenic response to methyl nitrosourea in p53-deficient C3H/He mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003,

190 : 251-261.

Inoue T., Igarashi K, Sekizawa J. Health hazards of endocrine-disrupting chemicals on humans as examined from the standpoint of their mechanism of action. *Japan Med Assoc J.* 2003, 46: 97-102.

井上 達第4章健康医学「環境ストレス応答と生体ホメオスターシス」: 淀井淳司/松尾禎之編 別冊医学のあゆみ「レドックスストレス防御の医学」医薬出版(株)、東京(2005)、194-199.

井上 達環境生体応答—Toxicogenomics「はじめに」医学のあゆみ(2005) 213(4): 221.

井上 達/井口泰泉編:「生体防御システムと内分泌攪乱」シュプリンガーフェアラーク東京、東京、2005、pp321.

井上 達: 医薬品の毒性評価、その未来—実験動物と動物試験の展望—*Biophilia*, 1(1), 51-57, 2005

井上 達. 化学物質と健康—低用量問題. 『環境ホルモンの最新動向と測定・試験・機器開発』井口泰泉監修. 株式会社シーエムシー出版. pp. 3-10, 2003.

H. 知的所有権の取得状況: 該当なし

## II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

構造類似性から医薬品の生態毒性を推定するプログラムの開発

分担研究者 吉岡義正 大分大学教育福祉科学部・教授

研究要旨

本研究は、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企図したものである。本分担研究では構造類似性から医薬品の生態毒性を推定するプログラムの開発について別添医薬品の環境影響評価のための指針に関する報告(案)の関係部分についての調査と執筆を行った。

A. 研究目的

本研究では、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、新医薬品を承認する際の審査基準として、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づくりに寄与する立場から構造類似性から医薬品の生態毒性を推定するプログラムの開発についての研究を推進した。

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、国内の毒性、環境影響に関係する他の専門家の協力を得て、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。

#### 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、主に評価手法に係わる制度的な研究を行うものであるから、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・考察

本研究の第1年度にあたる平成17年度は、研究計画に沿って、予備研究段階（特別研究など）に引き続く、欧米諸国に於ける環境科学的研究の調査をすすめる、進行中の研究成果交流に向けて、分担研究者を派遣して、情報収集に努める傍ら、ガイドライン案骨子を作成し、分担を決め、執筆基本案を作成し、協議を行った。すなわち、環境影響評価の手法の考え方を、分担項目構造類似性から医薬品の生態毒性を推定するプログラムの開発を中心に、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、日本に置いて、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別添のとおりとりまとめた。

#### 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別添の通り素案としてまとめた。

#### F. 健康危険情報：該当なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

吉岡義正、抗生物質のミジンコ急性毒性スクリーニングテスト 単著  
平成17年6月 環境毒性学会誌,  
2005, 8(1) pp37-41

吉岡義正、イラスト公衆衛生学 第2版 共著 平成17年4月 東京教学社（東京）（全164頁）単著（分担）pp. 1~164（実質全ページ）

吉岡義正、生態毒性データに基づく保全目標設定方法並びに問題点及び今後の課題，平成14年1月，瀬戸内海区水産研究所調査研究叢書，pp. 1-13

吉岡義正、生態毒性データを用いたリスク評価，平成15年4月，水環境学会誌，2003，26(4) pp18-23

吉岡義正、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律の改正の要点，平成15年6月，環境毒性学会誌，2003，6(1) pp25-29

吉岡義正ほか、保健主事執務事例集、追録 第291・292合併号、第2節 研修の実際＜事例 第50回 全国学校保健研究大会＞環境を守る活動の原則，共著分担，平成13年4月，（株）ぎょうせい，（pp. 11209-11213）

吉岡義正、地球環境調査計測事典 第2巻 陸域編 第5章2-3 生態

影響評価方法、監修 竹内均,平成  
15年3月,フジ・テクノシステム(全  
1166頁), (分担)pp. 1111~1115

吉岡義正、生態影響試験ハンドブック  
「化学物質の環境リスク評価」6.2  
節 LC50, EC50, LOEC, NOECの算出,  
有意差検定法, 日本環境毒性学会  
編, 平成15年6月, 朝倉書店(全349  
ページ) 単著(分担)pp. 301~313ト  
キシコロジー用語事典, 平成15年7  
月, 日本トキシコロジー学会編,  
じほう, (分担), (全464ページ)

吉岡義正、農薬の環境科学最前線 4  
章 3 実験室レベルでの生態影響試  
験法, 日本農薬学会, (分担), 平成  
16年8月, ソフトサイエンス社(全  
349ページ), pp176-197

H. 知的所有権の取得状況：該当なし

厚生労働科学研究補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

医薬品の生物蓄積・濃縮性について

分担研究者 西村哲治 国立医薬品食品衛生研究所・環境衛生化学部・室長

研究要旨

本研究は、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うことによって、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企図したものである。本分担研究では医薬品の生物蓄積・濃縮性について別添医薬品の環境影響評価のための指針に関する報告(案)の関係部分についての調査と執筆を行った。

A. 研究目的

本研究では、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、新医薬品を承認する際の審査基準として、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づくりに寄与する立場から環境行政における医薬品等の生態リスク管理についての研究を推進した。

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、国内の毒性、環境影響に関係する他の専門家の協力を得て、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。

#### 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、主に評価手法に係わる制度的な研究を行うものであるから、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・考察

本研究の第1年度にあたる平成17年度は、研究計画に沿って、予備研究段階（特別研究など）に引き続く、欧米諸国に於ける環境科学的研究の調査をすすめ、進行中の研究成果交流に向けて、分担研究者を派遣して、情報収集に努める傍ら、ガイドライン案骨子を作成し、分担を決め、執筆基本案を作成し、協議を行った。すなわち、環境影響評価の手法の考え方を、分担項目環境行政における医薬品等の生態リスク管理を中心に、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、日本に置いて、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別添のとおりとりまとめた。

#### 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別添の通り素案としてまとめた。

#### F. 健康危険情報：該当なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

Matsumura N, Ishibashi H, Hirano M, Nagao Y, Watanaabae N, Shiratsuchi H, Kai T, Nishimura T, Kashiwagi A, Arizono K. Effects of Nonylphenol and triellosan on Production of Plasma Vitellogenin and Testosterone in Male South African Clawed Frogs (*Xenopus Laevis*). *Biol. Pharm. Bull.* 28(9), 1748-51, 2005

Nishimura T, Iizuka S, Kibune N, Ando M, Magara Y. Study of 1,4-Dioxane Intake in the Total Diet. *J Health Sci.* 51(4) 514-7,2005

Ayano E, Okada Y, Sakamoto C, Kanazawa H, Okano T, Ando M, Nishimura T. Analysis of herbicides in water using temperature-responsive chromatography and an aqueous mobile phase. *J Chromatography A.* , 281-5,2005

Thara M, Kubota R, Nakazawa H, Tokunaga H, Nishimura T. Use of cholinesterase activity as an indicator for the effects of combinations of organophosphorus pesticides in water from environmental sources. *Water Research* , 2005

Ayano E, Kanazawa H, Ando M, Nishimura T. (2004) Determination and quantitation of ulfonylurea and urea herbicides in water samples using liquid chromatography with an electrospray mass detector. *Anal. Chim. Acta*, 507,211-218.

- Nishimura T, Iizuka S, Kibune N, Ando M. (2004) Study of 1,4-dioxane in the total diet using the market-basket method. *J Health Sci*, 50, 100-107.
- Umemura T, Kitamura Y, Kanki K, Maruyama S, Okazaki K, Imazawa T, Nishimura T, Hasegawa R, Nishikawa A, Hirose M. Dose-related changes of oxidative stress and cell proliferation in kidneys of male and female F344 rats exposed to potassium bromate (2004) *Cancer Sci*, 95, 393-398.
- Sakamoto C, Okada Y, Kanazawa H, Ayano E, Nishimura T, Ando M, Kikuchi A, Okano T. (2004) Temperature- and pH-responsive aminopropylsilica ion-exchange columns grafted with copolymers of N-isopropylacrylamide. *J Chromatogr A*, 1030, 247-253.
- Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Hanioka N, Ishida S, Saeki M, Soyama A, Itoda M, Nishimura T, Saito Y, Ozawa S, Ando M, Sawada J. (2004) Identification of novel alternative splice variants of human constitutive androstane receptor and characterization of their expression in the liver. *Mol Pharmacol*, 65, 496-502.
- Oka T, Adachi N, Shinkai T, Sakuma K, Nishimura T, Kurose K. (2003) Bisphenol A induces apoptosis in central neural cells during early development of *Xenopus laevis*. *Biochem Biophys Res Commun*, 312, 877-882.
- 西村哲治, 金子裕美, 平川江美, 安藤正典, 西川淳一, 西原力 (2003) 生物システムに作用する化学物質の機能と3次元構造相関の解明 (第二次) (平成12年度～平成14年度) 国立医薬品食品衛生研究所報告第121号, 100-103.
- Kawamura Y, Ogawa Y, Nishimura T, Kikuchi Y, Nishikawa J, Nishihara T, Tanamoto K. (2003) Estrogenic activities of UV stabilizers used for food contact plastics and benzophenone derivatives by the yeast two-hybrid assay. *J Health Sci*, 49, 205-212.
- 西村哲治 (2002) バイオモニターと情報のオンライン処理. エンバイオ, N0.2 28-33.
- Nagano M, Nakamura T, Niimi S, Fujino T, Nishimura T, Murayama N, Ishida S, Ozawa S, Saito T, Sawada J. (2002) Substitution of arginine for cysteine 643 of the glucocorticoid receptor reduces its steroid-binding affinity and transcriptional activity. *Cancer Lett*, 181, 109-114.
- Hanioka N, Ozawa S, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Nishimura T, Jinno H, Ando M, Sawada J. (2002) Interaction of irinotecan (CPT-11) and its active metabolite 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) with Human cytochrom P450 enzymes. *Drug Metabolism and Disposition*, 30, 391-396.
- H. 知的所有権の取得状況：該当なし

厚生労働科学研究補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

医薬品の水環境中での動態について

分担研究者 関澤 純 徳島大学総合科学部・環境科学・教授

研究要旨

本研究は、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うことによって、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企図したものである。本分担研究では医薬品の水環境中での動態について別添医薬品の環境影響評価のための指針に関する報告(案)の関係部分についての調査と執筆を行った。

A. 研究目的

本研究では、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、新医薬品を承認する際の審査基準として、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づくりに寄与する立場から医薬品の水環境中での動態についての研究を推進した。

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、国内の毒性、環境影響に関係する他の専門家の協力を得て、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。

## 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、主に評価手法に係わる制度的な研究を行うものであるから、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・考察

本研究の第1年度にあたる平成17年度は、研究計画に沿って、予備研究段階（特別研究など）に引き続く、欧米諸国に於ける環境科学的研究の調査をすすめ、進行中の研究成果交流に向けて、分担研究者を派遣して、情報収集に努める傍ら、ガイドライン案骨子を作成し、分担を決め、執筆基本案を作成し、協議を行った。すなわち、環境影響評価の手法の考え方を、分担項目医薬品の水環境中での動態を中心に、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、日本に置いて、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別添のとおりとまとめた。

## 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別添の通り素案としてまとめた。

## F. 健康危険情報：該当なし

## G. 研究発表

### 論文発表

#### 1. 論文・図書発表

Sekizawa J, Tanabe S. A comparison between integrated risk assessment and classical health/environmental risk assessment. emerging beneficial properties, Toxicol. Appl. Pharmacol. 207 (2), Supplement 1, S617-S622

関澤 純. 低用量問題—低用量影響の生物学的蓋然性、生体統御システムと内分泌攪乱、井上達・井口泰泉編、シュプリンガー・フェアラーク東京 (2005) 297-314

Sekizawa J, Negishi T, Ito E. Evaluation of Biological plausibility of low-dose-effect of bisphenolA. A literature review, Environment. Health Persp. (投稿準備中)

関澤 純: 化学物質のリスク評価とリスク管理、「農薬の環境科学最前線」ソフトサイエンス社、東京 pp.64-74 (2004)

Sekizawa J, Suter G, Birnbaum L : Integrated Human and Ecological Risk Assessment : A Case Study of Tributyltin and Triphenyltin Compounds, J. Human and Ecological Risk Assessment. 9 (1), 325-342. (2003)

Suter G, Vermeire T, Munns WR, Sekizawa J : Framework for the Integration of Health and Ecological Risk Assessment , J. Human and Ecological Risk Assessment. (2003) 9(1):281-302 .

(2003)

Suter G, Munns WR, Sekizawa J : Types of Integration in Risk Assessment and Management , and Why They Are Needed, J. Human and Ecological Risk Assessment. 9(1), 273-280 (2003)

Takao Y, Yamashita K, Kohra S, Inudo M, Nagase M, Tominaga N, Ishibashi Y, Sekizawa J, Miyairi S, Arizono K: High sensitivity analysis of indirubin by silation using GC/MS, J. Health Sciences, 49 (1), 88-90 (2003)

Sekizawa J, Matsuda T : Endogenous Ligands of Arhydrocarbon Receptor and Interaction with Dioxins, 22nd International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs, ( 2002.8, Barcelona)

Sekizawa J. ed.: “Concise International Chemical Assessment Document No.27”, Diphenylmethane diisocyanate (MDI), International Programme on Chemical Safety / World Health Organization, Geneva (2001)

## 2. 学会発表

- 1) 関澤 純: 内分泌攪乱化学物質による「低用量影響」の評価、J. Health Sci. 51, Suppl. F5-4 S-65 (2005)

H. 知的所有権の取得状況：該当なし

厚生労働科学研究補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

環境中濃度予測・環境分析物質選定・環境分析

分担研究者 岩根泰蔵 (独)国立環境研究所 研究員

研究要旨

本研究は、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うことによって、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企図したものである。本分担研究では環境中濃度予測・環境分析物質選定・環境分析について別添医薬品の環境影響評価のための指針に関する報告(案)の関係部分についての調査と執筆を行った。

A. 研究目的

本研究では、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、新医薬品を承認する際の審査基準として、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づくりに寄与する立場から環境中濃度予測・環境分析物質選定・環境分析についての研究を推進した。

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、国内の毒性、環境影響に関係する他の専門家の協力を得て、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。

#### 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、主に評価手法に係わる制度的な研究を行うものであるから、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・考察

本研究の第1年度にあたる平成17年度は、研究計画に沿って、予備研究段階（特別研究など）に引き続く、欧米諸国に於ける環境科学的研究の調査をすすめる、進行中の研究成果交流に向けて、分担研究者を派遣して、情報収集に努める傍ら、ガイドライン案骨子を作成し、分担を決め、執筆基本案を作成し、協議を行った。すなわち、環境影響評価の手法の考え方を、分担項目環境中濃度予測・環境分析物質選定・環境分析を中心に、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、日本に置いて、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別添のとおりとりまとめた。

#### 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別添の通り素案としてまとめた。

#### F. 健康危険情報：該当なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

岩根泰蔵, 山本和夫, 川本尋義, 福士謙介, 島崎大: 河川水中および下水中におけるアンピシリン耐性大腸菌の分布ならびに大腸菌群および腸内細菌科細菌を対象とした測定結果との比較, 土木学会論文集第 VII 分野, Vol. 26 (No. 727), pp. 1-12, 2003.

#### H. 知的所有権の取得状況：該当なし