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

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

分担研究者　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

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

Sai K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Katori N, Jinno H, Hasegawa R, Kaniwa N, Sawada J, Komamura K, Ueno K, Kamakura K, Kitakaze M, Kitamura Y, Kamatani N , Minami H, Ohtsu A, Shirao K, Yoshida T, Saijo N *UGT1A1* haplotypes associated with reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese patients with cancer. Clin Pharmacol Ther, (2004) 75(6), 501-515.

Hasegawa R, Koizumi M, Hirose A Principles of risk assessment for determining the safety of chemicals: Recent assessment of residual solvents in drugs and di(2-ethylhexyl) phthalate. Congenit Anom (Kyoto), (2004) 44(2), 51-59.

Koyano S, Kurose K, Saito Y, Ozawa S, Hasegawa R, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Nakajima T, Matsumoto K, Akasawa A, Saito H, Sawada J Functional characterization of four naturally occurring variants of human pregnane X teceptor (PXR): one variant causes dramatic loss of both DNA binding activity and the transactivation of the *CYP3A4* promoter/enhancer region. Drug Metab Dispos, (2004) 32(1), 149-154.

Fukuda N, Ito Y, Yamaguchi M, Mitsumori K, Koizumi M, Hasegawa R, Kamata E, Ema M Unexpected

nephrotoxicity induced by tetrabromobisphenol A in newborn rats. Toxicol Lett, (2004) 150(2), 145-155.

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. Cancer Sci, (2004) 95(5), 393-398.

Umemura T, Kai S, Hasegawa R, Kanki K, Kitamura Y, Nishikawa A, Hirose M (2003) Prevention of dual promoting effects of pentachlorophenol, an environmental pollutant, on diethylnitrosamine-induced hepato- and cholangio-carcinogenesis in mice by green tea infusion. Carcinogenesis, 24(6), 1105-1109.

Sai K, Kaniwa N, Itoda M, Saito Y, Hasegawa R, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kitamura Y, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J (2003) Haplotype analysis of *ABCB1/MDR1* blocks in a Japanese population reveals genotype-dependent renal clearance of irinotecan. Pharmacogenetics, 13(12), 741-754.

Connelly J, Osterberg RE, Tucker ML, Hasegawa R (2003) ICH Guideline Residual Solvents: Update. Pharmeuropa, 15(2), 365-372.

Koizumi M, Noda A, Ito Y, Furukawa M, Fujii M, Kamata E, Ema M, Hasegawa R (2003) Higher susceptibility of newborn rats to 3-methylphenol than young rats. J Toxicol Sci, 28, 59-70

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

医薬品の生態影響

分担研究者　若林明子　淑徳大学国際コミュニケーション学部・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生態影響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生態影響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、分担項目医薬品の生態影響を中心に、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

若林明子. 化学物質の水環境への有害性の評価について. 水環境学会誌, 27(1)： 2-7, 2004.

若林明子. 我が国における生態系保全に向けた新たな動き. 水環境学会誌, 26(4)： 183-187, 2003.

若林明子. 東京都内の河川水で生じたオオミジンコ遊泳阻害と農薬汚染. 環境化学, 13(2)： 183-187, 2003.

若林明子、共著、「生態影響試験ハンドブック」pp. 249－255, 朝倉書店, 平成15年6月.

若林明子、共著、「環境リスクマネジメントハンドブック」pp. 283-297, 朝倉書店, 平成15年6月

若林明子、「化学物質と生態毒性(改訂版)」丸善, 平成15年3月

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

生態リスク評価について

分担研究者　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

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。本分担研究では生態リスク評価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生態リスク評価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、分担項目生態リスク評価を中心に、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

菅谷（編著）（2004）：平成15年度底生生物等生態影響試験法検討調査報告書、国立環境研究所

菅谷（編著）（2003）：平成14年度底生生物試験法の検討調査報告書、国立環境研究所

菅谷・畠山・小神野（2003）：ユスリカを用いた生物試験法、日本環境毒性学会（編）生態影響試験ハンドブック、pp112-129、朝倉書店、349pp.

菅谷・昆野（2003）：貝類を用いた毒性試験法、同上、pp175-182.

畠山・菅谷・高木・石川・尾里・若松：17β-estradiol(E2)によるメダカの性転換とそれに伴う繁殖影響、環境毒性学会誌、4(2),99-111.

畠山・菅谷（編著）（2002）：平成13年度環境省請負事業底生生物生態影響試験法検討調査報告書、国立環境研究所（2002)

Yoshimi T, Miura K, Karouna-Renier NK, Watanabe C, Sugaya Y, Miura T. (2002): Acrivation of aStress-Induced Gene by Insecticides in the Midge, Chironomus yoshimatsui. J. Biochem Mol. Tox. 16:10-17.

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

環境行政における医薬品等の生態リスク管理について

分担研究者　中杉修身　上智大学・環境工学・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。本分担研究では環境行政における医薬品等の生態リスク管理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

中杉修身：日本化学会編：環境科学　人間と地球の調和をめざして、東京化学同人、2004

中杉修身ら：化学物質環境リスクに関する調査・研究、国立環境研究所特別研究報告 SR-61-2003、2003

中杉修身：化学物質環境リスクとその管理、安全工学、42，1，27～35，2003

中杉修身：中西準子ら編：環境リスクマネジメントハンドブック、朝倉書店、2003

中杉修身：土壌汚染への対応と対策技術の動向、化学工学、67，6，311～317，2003

中杉修身：PRTR データの活用と検証、かんきょう、28，5，10～11，2003

中杉修身：地下水・土壌汚染のリスクマネジメント、地質と調査、4，21～25，2002

中杉修身：化学物質リスク管理の潮流、廃棄物学会誌、12，6，329～337，2002

中杉修身：土壌環境保全に向けた調査・モニタリング手法の開発、用水と排水、45，1，12～18，2002

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

環境中放出薬物の薬理作用について

分担研究者　大野泰雄　国立医薬品食品衛生研究所・副所長

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きかくしたものである。本分担研究では環境中放出薬物の薬理作用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放出薬物の薬理作用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、分担項目環境中放出薬物の薬理作用を中心に、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

Kurebayashi H, Betsui H, Ohno Y. Disposition of a low dose of 14C-bisphenol A in male rats and its main biliary excretion as BPA glucuronide. Toxicological Sciences 73, 17-25 (2003)

Baba T, Touchi A, Ito K, Yamaguchi Y, Yamazoe Y, Ohno Y, Sugiyama Y. Effects of serum albumin and liver cytosol on CYP2C9- and CYP3A4-mediated drug metabolism. Drug Metabol. Pharmacokin. 17, 522-531 (2003)

Niwa T, Shiraga T, Yamasaki S, Ishibashi K, Ohno Y, Kagayama A. In vitro activation of 7-benzyloxyresorufin O-debenzylation and nifedipine oxidation in human liver microsomes. Xenobiotica 33, 717-729, 2003.

Sato K, Matsuki N, Ohno Y, Nakazawa K. Estrogen inhibit L-glutamate uptake activity of astrocytes via membrane estrogene receptor α. J. Neurochemistly 86, 1498-1505, 2003.

Nakazawa K, Ohno Y. Block by phytoestrogens of recombinant human neuronal nicotinic receptors. J Pharmacol. Sci. 93, 118-121, 2003.

Ozawa S, Hamada M, Murayama N, Nakajima Y, Kaniwa N, Matsumoto Y, Fukuoka M, Sawada J, Ohno Y. Cytosolic and microsomal activation of doxifluridine and tegafur to produce 5-fluorouracil in human liver. Cancer Chemother Pharmacol. 50, 454-458 (2002)

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、分担項目環境中放出薬物の薬理作用を中心に、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しりょう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

Kurebayashi H, Betsui H, Ohno Y. Disposition of a low dose of 14C-bisphenol A in male rats and its main biliary excretion as BPA glucuronide. Toxicological Sciences 73, 17-25 (2003)

Baba T, Touchi A, Ito K, Yamaguchi Y, Yamazoe Y, Ohno Y, Sugiyama Y. Effects of serum albumin and liver cytosol on CYP2C9- and CYP3A4-mediated drug metabolism. Drug Metabol. Pharmacokin. 17, 522-531 (2003)

Niwa T, Shiraga T, Yamasaki S, Ishibashi K, Ohno Y, Kagayama A. In vitro activation of 7-benzyloxyresorufin O-debenzylation and nifedipine oxidation in human liver microsomes. Xenobiotica 33, 717-729, 2003.

Sato K, Matsuki N, Ohno Y, Nakazawa K. Estrogen inhibit L-glutamate uptake activity of astrocytes via membrane estrogene receptor α. J. Neurochemistly 86, 1498-1505, 2003.

Nakazawa K, Ohno Y. Block by phytoestrogens of recombinant human neuronal nicotinic receptors. J Pharmacol. Sci. 93, 118-121, 2003.

Ozawa S, Hamada M, Murayama N, Nakajima Y, Kaniwa N, Matsumoto Y, Fukuoka M, Sawada J, Ohno Y. Cytosolic and microsomal activation of doxifluridine and tegafur to produce 5-fluorouracil in human liver. Cancer Chemother Pharmacol. 50, 454-458 (2002)

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の解析

分担研究者　山本裕史　徳島大学総合科学部・環境科学・助手

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の解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医薬品の水環境中での動態の解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、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の解析を中心に、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

Yamamoto H, Hayashi A, Y, Sekizawa J. Fate and partitioning of selected pharmaceuticals in the aquatic environment, Environmental Sciences (in press)

H. 知的所有権の取得状況：該当なし

Ⅲ. 資　　料

資 料 － I 目 次

（資料　1）　厚生労働科学研究「医薬品の環境影響評価法に関する研究」班
第一回班会議記録

（資料　2）　厚生労働科学研究「医薬品の環境影響評価法に関する研究」班
第二回班会議記録

厚生労働科学研究「医薬品の環境影響評価法に関する研究」班
平成17年度 第一回班会議　議事録

○日　時　　平成17年7月9日（土）　午後2時より
○場　所　　東京国際フォーラム ガラスホールG408会議室（千代田区丸の内3-5-1）
○出席者　　（班員）井上　達、岩根泰蔵、大野泰雄、菅谷芳雄、関澤　純、中杉修身
西村哲治、長谷川隆一、吉岡義正、若林明子
（オブザーバー）東　泰好、粟野勝也、佐神文郎（欠席）、山本裕史（欠席）
（事務局）勝　紀子
以上15名

○議事概要
頭記、第一回の班会議を開催し、これまでの経過の確認と、最終目標、すなわち当該ガイドライン案の作成に必要な基本事項の整理を行おうとする目標の確認と、向う3年間の年次目標を定めた。

１．7月9日午後2時より開始
２．井上より、班会議成立までの経過説明（省略）。
３．当班オブザーバー、アストラゼネカ(株)前臨床開発部 東 泰好博士より、前回非公式班会議における依頼調査を含む、以下のような情報提供を受けた。
　１）環境中化学物質のシミュレーションに関する情報提供
　　(a)　医療用デバイス適用除外の件
　　　　→［資料２］
　　(b)　Ecotoxicologyにおける(Q)SARの利用
　　　　→［資料３：H13報告書１章、参照］
　　Acute toxicity評価については有望であること。
　　SARモデルについても、QSARモデルについても急性水性毒性を中心に検討が進んでおり、また、これに対して validation 上の限界に関する研究も多数見られるとのこと。
　　　　→［資料４：ECETOC Technical Report No. 89；東氏の紹介により、ECETOCのホームページを検索したところ、国立機関に対しては無償で資料提供を行うとのウェブからの回答があったので、20部入手し、本省の成川 衛審査調整官、班関係者に配布することとする。］
　　　　→［資料５：SEATAC 2004でのポスター発表より；東氏の紹介］
　　(c)　河川中の化学物質濃度分布の予測研究
　　　　→［資料６：化学物質の環境中分布予測例.ppt参照］

中西準子氏：NEDOとの共同開発プロジェクトの成果

医薬品の糞尿中濃度と物理化学的定数からのシミュレーション予測

（ワーストケースで組むこととメリットが controversial である。むしろ浄水処理など人口の高いところを例にとってみるという考え方もある。）

実際には、代謝なども絡んできて、流入水に比べて放流水のほうが高くなるなど、シミュレーション通りにゆかないこともある。

2） Katie Barrett 氏の講演：EMEA の医薬品環境リスク評価ガイダンスの最終化の見通しについて

→［資料7：Pharmaceuticals in the Environment.ppt 参照］

非公式情報として理解してくれるよう。

米国の既存のガイダンスより、EUのガイダンスは厳しい。

水圏に溶存しているものの予想を PNEC などの値を基準に、試験を義務づけたりすることになろうが、、、。

Huntingdonは、10月に日本でセミナーを開催したいとしている。

→　事務局まで、連絡をしてもらう。

3．医薬品の環境影響評価のための指針に関する報告（案）の作成テンポと手順

医薬品の環境影響評価のための指針に関する報告（案）を検討の末、手直しをし、分担を決定、まとめてゆくテンポを決めた。

1）手順

- 次回 10 月 8 日（また土曜日ですが）の班会議までに、各先生方にそれぞれの担当項目を記述する方向性を（400 字以上を目処に）おまとめ戴き、問題点の調整などを念頭に、次回の班会議にてご発表、ご討論願う。
- 製薬協オブザーバーの先生方には、各項目に対するプライマリーなまとめの方向性に関するコメントを差し当たり 10 月 8 日の班会議を目処に作成し、各班員の参考となるよう、提案する。
- また更に、平成 17 年度（2005 年度）末～平成 18 年度（2006 年 6～7 月頃）の班会議頃までに、製薬協としての要望をまとめる。
- 以上をもとに、簡単な方針書の作成をもって、平成 17 年度（2005 年度）末の報告書とする。
- 平成 18 年度（2006 年度）は、6～7 月頃を目処に班会議を開き、以上の手順で作成して戴くラフ・ドラフトをもとに、発表・討論、必要な項目間の調整を行う。
- 平成 18 年度（2006 年度）の 10 月頃の班会議を目処に、プライマリ・ドラフトを完成させる。これをもとに、討論、必要な調整。年度末に向けて、第 1 次案の完成を目指す。
- 平成 18 年度（2006 年度）末の第 1 次案に対する、製薬協側の意見をアンケート募集するなど、平成19年度は、第1次案の内容を修正してゆく。
- 尚、以上に平行して、平成 18 年度の日本トキシコロジー学会に、佐神先生の案に

沿った形で、OECD の生態毒性評価試験法の概要、化審法における環境影響評価の紹介、農薬・動物用医薬品での環境影響評価での VICH でのハーモナイゼーション、などとともに、医薬品の環境影響評価のあり方を検討するセミナーのような企画案を提案することで、以って、製薬協などにおける、この件の問題意識の浸透をはかることとした。

(注) 第33回日本トキシコロジー学会学術年会への佐神先生からの企画案について

セミナー「環境毒性評価法の現状と今後」

1. 生態毒性評価法について

生態毒性評価法の概説をOECD試験法の概要を含めて紹介

2. 化学物質の環境影響評価について

わが国の化審法の対応を中心に紹介

3. 農薬・動物薬の環境影響評価について

日米欧でハーモナイズされたガイドラインについて紹介

4. 医薬品の環境影響評について

欧米のガイドラインとわが国ガイドラインへの課題について

2) 分担

別紙参照

→[資料1:医薬品の環境影響評価のための指針に関する報告(案)]

以上。

○ 資　料

1．［資料　1］　医薬品の環境影響評価のための指針に関する報告（案）
2．［資料　2］　医療用デバイス適用除外の件
3．［資料　3］　H13 報告書 1 章
4．［資料　4］　ECETOC Technical Report No. 89
　(Q)SARs: Evaluation of the commercially available software for human health and environmental endpoints with respect to chemical management applications.
5．［資料　5］　SEATAC 2004 でのポスター発表より
　The limitations of commonly used ecotoxicity QSARs – Experiments in model validation.
6．［資料　6］　化学物質の環境中分布予測例.ppt
7．［資料　7］　Pharmaceuticals in the Environment.ppt
8．［資料　8］　班員名簿；050709 改訂
9．［資料　9］　平成１７年度交付申請書
１０．［資料１０］　（資料）低用量問題