

3-5. まとめ

4. 生態無影響濃度の推定

- 4-1. 対象とする生態系モデル
 - 4-1-1. 生態系の概念
 - 4-1-2. 生態系モデル
 - 4-1-3. 排水処理への影響
 - 4-1-4. 対象とする生態系モデル
- 4-2. 試験対象生物種
- 4-3. 試験法
 - 4-3-1. 適用する一般試験法の選択
 - 4-3-2. 段階的な評価に応じた一般試験法
 - 4-3-3. 特異な作用を持つ医薬品の試験（抗生物質，ホルモン薬）
- 4-4. (Q) SAR の適用
 - 4-4-1. (Q) SAR の現状
 - 4-4-2. 試験と(Q) SAR の関係
 - 4-4-3. (Q) SAR の試行
 - 4-4-4. (Q) SAR の取り扱い
- 4-5. 無影響レベルの推定
 - 4-5-1. UF による外挿法
 - 4-5-2. 提案される外挿係数
 - 4-5-3. A/C 比による外挿
 - 4-5-4. その他の外挿法
- 4-6. 複数医薬品の取り扱い
 - 4-6-1. 同一作用機序医薬品の取り扱い
 - 4-6-2. 複合影響の取り扱い
- 4-7. まとめ

5. 管理

- 5-1. リスクをベースとする管理手法の導入
 - 5-1-1. ハザードからリスクへ
 - 5-1-2. 除外事項（低生産量）
 - 5-1-3. 除外事項（輸出品）
 - 5-1-4. 除外事項（中間産物，閉鎖系他）
 - 5-1-5. リスク-ベネフィットの評価
- 5-2. 評価のための委員会の設置
- 5-3. 申請時に必要な情報
 - 5-3-1. 初期申請
 - 5-3-2. 追加情報
- 5-4. 判定
 - 5-4-1. 判定の区分
 - 5-4-2. リスク-ベネフィットによる特例
- 5-5. 事後に知った情報

- 5-6. 既存物質の試験
- 5-7. 分類表示法への対応

6. おわりに

未定稿
禁転載

第1章 医薬品の環境影響評価の必要性

1-1. 化学物質の生態影響評価の背景

化学物質は、その優れた機能性により社会における基幹的基礎資材として使用され、国民生活にも密着した存在となっている。一方、化学物質には、その固有の性状として生体への有害性を示すものもあり、その取扱いや管理の方法によっては、人の健康や環境への影響をもたらす可能性がある。この負の機能とも言うべき特性を認識し、人と環境への安全性と快適性を確保する必要がある。化学物質の生態影響評価は、その環境に対する影響を認知し、特に環境への影響を未然に防ごうとする一つの方策である。

1-1-1. 国際的動向

各国は、化学物質等の安全性確保のための取組を進め、米国では有害物質規制法(TSCA)、欧州においては危険な物質の分類、包装、表示指令(67/548/EEC)に基づき、新規の化学物質について、その性状や暴露可能性を考慮に入れた審査・規制が行われている。

こうした各国における個別の取組に加え、国際的に取引される化学物質の審査制度に関する政策協調や協力が進められている。経済協力開発機構(OECD)を中心として、有害性に関する試験方法を標準化するためのテストガイドライン、試験実施機関に関する優良試験所基準(GLP)、各国の審査制度における評価項目に関する上市前最小安全性評価項目(MPD)が策定されてきた。1992年の国連環境開発会議で採択されたアジェンダ21や「環境と開発に関するリオ宣言」にも化学物質の管理についての原則が盛り込まれた。2002年に行われた持続可能な開発に関する世界首脳会議で採択された実施計画では、①人と環境の保護をその目的とすること、②透明性のある科学的根拠に基づくリスク評価・管理の手法を用いること、③その際、予防的取組方法(precautionary approach)に留意すること等が化学物質管理の基本的な考え方として採択された。

また、生態系に影響を及ぼす化学物質は、国際的な規制の対象にもなっている。例えば、2001年に採択された「船舶についての有害な防汚方法の管理に関する国際条約」は、船舶用の防汚剤による海洋環境及び人の健康への悪影響を削減又は廃絶することを目的とした条約である。同じく2001年に採択された「残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約」は、残留性有機汚染物質から人の健康及び環境の保護を図ることを目的として、PCB、DDT、ダイオキシン等の残留性有機汚染物質(POPs)の廃絶又は削減を図ろうとするものである。その成立の背景には、人の健康への影響だけでなく、海棲哺乳類等にもこれらの物質が蓄積し、地球規模での生態系への影響が懸念されることも挙げられている。

1-1-2. 国内の動向

我が国における生態系保全のための法的措置において、生態影響評価は下記のように位置づけられている。

環境基本法は、環境保全の基本理念として、「生態系が微妙な均衡を保つことによって成り立っており人類の存続の基盤である限りある環境」が将来にわたって維持されるよう環境の保全を適切に行わなければならないと明記されている。また、環境の保全に関する施策の指針として、環境の保全に関する施策の策定・実施は、基本理念にのっとり、生活環境の保全、自然環境の適正な保全、生態系の多様性の確保、野生生物の種の保存その他の生物の多様性の確保等を旨として、総合的かつ計画的に行わなければならないとしている。

環境基本法に基づき策定された環境基本計画(1994年策定、2000年改正)においては、4つの長期的目標の1つとして、健全な生態系を維持、回復し、自然と人間との共生を確保するという「共生」が掲げられており、「自然との共生」という概念が環境政策の大きな目標として位置づけられている。環境基本計画において、化学物質対策は、優先的に取り組むべき分野の一つと位置づけられ、従来からの人の健康の保護という観点に加え、生態系に対する影響の適切な評価と管理を推進することが明記されている。

こうした理念・目標に対応するため、環境アセスメント、自然環境保全、海洋環境保全など、さまざまな環境政策の分野において、生態系保全のための各種規制等の措置が定められ、実施されてきた。

我が国では、昭和40年代初期に発生したポリ塩化ビフェニール(PCB)による環境汚染問題をきっかけに、PCBに類似した性状(難分解性、高蓄積性、長期毒性)を有する化学物質による環境経由の人の健康障害を防止するため、昭和48年(1973年)に「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化学物質審査規制法)」が制定された。この法律では、新規の化学物質が難分解性等の性状を有するかどうかを審査するとともに、PCBと類似した性状を示す化学物質の製造、輸入、使用等に関する規制が導入された。その後、本法は、トリクロロエチレン等のように、高蓄積性ではないものの難分解性及び長期毒性を有する化学物質による環境汚染を防止するため、1986年に改正され、化学物質の性状等に応じた規制が導入された。更に、人の健康のみならず生態影響を評価する観点から2003年改正され、現在に至っている。

一方、1999年に新たに制定された「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法;PRTR法)」は、化学物質の排出量の把握等を通して事業者の自主的な管理の改善を促進し環境保全上の支障の未然防止を図るための法制度である。同法は、人の健康を損なうおそれがある化学物質のみならず、動植物の生息若しくは生育に支障を及ぼすおそれがある化学物質についても対象としており、PRTR制度の対象となる物質の一部は、水生生物への毒性のみを有害性の根拠として選定された。これにより、生態毒性が明らかな化学物質の一部については、排出段階において生態系保全の

ための自主的管理を促す法的措置が講じられている。

なお、農薬については、農薬取締法(1948年制定)に基づいた規制が行われており、作物・土壌への残留や水質汚濁による人畜への被害防止に加え、水産動植物への被害防止のための登録保留基準が設定されている。2003年に同法の水産動植物の被害防止に係る登録保留基準が改正された。それまでの、「農薬による48時間でコイの半数致死濃度が0.1ppm以下で、かつ毒性の消失日数が7日以上の場合(水田において使用するものに限る)」のハザード評価から、魚類、甲殻類及び藻類に対する農薬の毒性値と公共用水域における予測濃度を比較して評価する手法(リスク評価)に見直された。

1-2. 医薬品生態影響評価の背景

1-2-1. 国際的動向

1) 動物用医薬品

動物用医薬品については、国際的な環境毒性/薬害影響評価ガイドラインが作製されつつある。本ガイドランス(案)は、動物用医薬品の承認申請に当たり必要となる毒性に関する資料(動物用医薬品等取締規則第8条の4第1項第1号)の基礎となる毒性の評価方法(動物用医薬品が環境中にどの程度移行し、環境生物に対してどの程度毒性を示すのかなど環境に及ぼす影響の評価方法)について、日本・米国・EU間における基準の調和を図るため、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会議(International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products))において作成されつつあるものである。

2) ガイドランス(案)による評価手順

本ガイドランス(案)による評価は、第Ⅰ相→第Ⅱ相(A段階→B段階)の順に行われる。

(1) 第Ⅰ相

第Ⅰ相においては、抗生物質等、動物に投与された動物用医薬品が糞尿等に含まれて体外に排泄された後、環境中にどの程度の濃度で移行・分布するかを動物用医薬品の使用方法から算出し、その濃度が環境に影響を及ぼすような濃度であるか否かを評価する。第Ⅰ相の評価は試験の実施を伴わない書類のみの評価である。

評価の結果、環境に対する影響が許容できる範囲であれば評価は終了となるが、環境に許容できない影響を及ぼす可能性がある場合と評価されたものは第Ⅱ相に進み、評価を続行する。

(2) 第Ⅱ相

第Ⅱ相における評価は、A段階→B段階の順に行われる。なお、B段階で評価が終了しなかった場合についてはガイドラインの対象とする範囲を超えるため、各規制当局による行政判断となる。さらに追加の試験を実施したり、動物用医薬品の使用方法を環境に重大な影響を及ぼさ

ないように変更したり、承認を認めないこととなるが、ケースバイケースの判断となる。

A段階

対象とする動物用医薬品の使用方法から予測環境濃度(PEC)を、環境影響試験(動物用医薬品を短期的に環境中の生物に曝露させその毒性を調べる試験)の成績から環境中の生物に対する予測無影響濃度(PNEC)を算出する。PEC/PNEC \geq 1となった場合には、環境運命試験(環境中での分布・挙動と関連する物理化学的性質を調べる試験)及び物理化学的試験(環境中における分解性及び土壌に対する吸着性を調べる試験)から得られた成績を用いて PEC を再計算し、PNEC と比較する。再比較においても PEC/PNEC \geq 1となった場合にはB段階に進む(なお、環境運命試験及び物理化学的試験は、PEC/PNEC $<$ 1の場合にも実施しておく)。

物理化学的試験の1つである n-オクタノール/水分配係数(logKow)が4以上であるために生物蓄積性の可能性を疑われた場合には、その動物用医薬品の対象動物における代謝・排泄データ(これらのデータは環境影響評価以外の部分の承認申請資料に含まれている)及び環境運命試験の1つの環境中分解性の成績から、その動物用医薬品が環境に到達する可能性について考慮した上でB段階に進むか否かを判断する。

全ての評価基準で問題がなければここで評価終了となる。1つでも問題があれば、B段階に進み、問題となった点についての試験のみを実施する。

B段階

A段階で PEC/PNEC \geq 1であったためにB段階に進んだ場合には、B段階において、A段階の環境影響試験において毒性が強いとされた生物と同じか、別の生物を用いた環境影響試験を実施しその成績を用いて PNEC を再計算する。B段階の環境影響試験はA段階より長期の曝露による試験、繁殖に関する試験あるいはA段階より多くの種を用いた試験である。

A段階で logKow \geq 4であったためにB段階に進んだ場合には、B段階において魚類生物濃縮試験を実施し、生物濃縮係数(BCF)を算出する。

2) 医薬品

医薬品の生態影響評価が行政的に実施されている例はない。調査研究は USA 及び EU を中心に行われている。

EU は、EU Directives 2001/83/EC (Human medicines)によって、医薬品の環境影響評価を求めている。2001年にこのドラフトノートが出され、最近(2005年)改正されてパブリックコメントに供されている。また、EU は「ポセイドン計画」という大型プロジェクトを実施している。「ポセイドン計画」は、環境中の医薬品を含む生理活性物質の組織的な調査を行い、その成果はポセイドンシンポジウム等で発表されている。また、CPMP(Committee of Propriety of Medicinal Products)は、医薬品環境リスク評価ガイダンス(Guidance on Environmental Risk Assessment of Medical Products for Human Use)を2005年に最終文書化の予定である。

US.FDA(Food and Drug Administration)は医薬品の環境影響評価に関する考え方を、「Guidance for Industry; Environmental assessment of human drug and biologics applications(1998)」として公表している。2005年には、US.EPA(米国環境保護庁)がこれまでにやってきた医薬品の生態影響評価にかんするまとめのワークショップが開催された。3年間に300万ドル程度のコストをかけて行われた調査・研究成果は、医薬品類の分析方法、モニタリング、環境中での挙動、魚類・両生類を用いた水棲生物への影響評価、環境管理法等多岐にわたる報告が多彩な分野から行われた。

1-2-2. 国内の動向

1) 動物用医薬品

動物用医薬品は、薬事法(動物用医薬品の適用段階までの関連法)、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律(飼料添加物の使用段階までの関連法;飼料安全法)、食品衛生法(食品としての規格に関する関連法)が関与する。

薬事法及び飼料安全法は、牛、馬、豚、ニワトリ、養殖魚等の飼養の過程で適用する動物用医薬品等の規格及び使用基準を定めた法律であり、食品衛生法は畜水産動物から生産される畜水産食品原料及び畜水産最終食品について、動物用医薬品等の残留に関する食品規格・基準を定めたものである。動物用医薬品・医薬部外品にあつては、製造承認を得るために表1の資料を提出することが要求される。これらの資料には、環境影響に関わるものが無く、審査において考慮されていない。

しかし、2004年に「新動物用原薬及び新製剤の規格並びに試験方法の設定:化学物質に関するガイドライン案」についてパブリックコメントを実施し、VICH品質作業部会による決定を待つこととしている。

表1 動物用医薬品等取締規則による製造承認申請に必要な資料

一 医薬品	二 医薬部外品
イ 起源又は発見の経緯、外国での使用状況等に関する資料	イ 起源又は発見の経緯、外国での使用状況等に関する資料
ロ 物理的・化学的・生物学的性質、規格、試験方法等に関する資料	ロ 物理的・化学的性質、規格、試験方法等に関する資料
ハ 安定性に関する資料	ハ 安定性に関する資料
ニ 毒性に関する資料	ニ 安全性に関する資料
ホ 薬理作用に関する資料	ホ 効能又は効果に関する資料
ヘ 吸収、分布、代謝及び排せつに関する資料	
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	

2) 人に対する医薬品・医薬部外品

人に対する医薬品の 2003 年における生産額は 6.5 兆円に達し、2002 年の生産量は、循環器器官用薬 122ton, その他の代謝性医薬品 3153ton, 中枢神経系用薬 1250ton, 消化器器官用薬 1712ton, 抗生物質製剤 2ton, 外皮用薬 14ton, ビタミン剤 10767ton である(薬事工業生産動態統計調査 H15 より。全ての医薬品の数量を求めたものではない。一部の数値は 2003 年)。また医薬部外品の生産額は 7100 億円である。

1-3. 我が国において医薬品の環境影響評価を導入する必要性

1-3-1. 我が国の化学物質の審査制度の概要

新規化学物質は、図 1 のような基準と区分けが適用される(図1は制度を簡略化して表示している)。新規化学物質については、1ton 以下および中間物、1～10ton, 10ton 超の区分があり、1ton 以下は申請事項に関する確認手続きがあるものの、分解性・蓄積性、人健康及び生態影響の情報は求められない。1～10ton は、分解性・蓄積性の情報は必要であるが、それ以外は必須ではない。10ton を超えるものについては、データセットが必要である。申請された化合物はその特性に応じて第 1 種特定化学物質(一特;原則製造等の禁止)、第 2 種特定化学物質(二特;リスクあり)、第 1 種監視化学物質(一監;一特になる可能性がある)、第 2 種監視化学物質(二監;人健康に有害性)、第 3 種監視化学物質(三監;生態影響で有害性)に分類され、必要な規制・義務が課される。生態影響の有害性は、藻類、ミジンコ、魚類を用いた急性毒性試験の結果による。生態リスクの算定は、藻類、ミジンコ、魚類、ユスリカを用いた慢性毒性試験の予測無影響濃度(PNEC)と予測環境濃度(PEC)を比較してリスク評価を行う。一特については、高次捕食動物(鳥等)による慢性毒性試験を実施する。

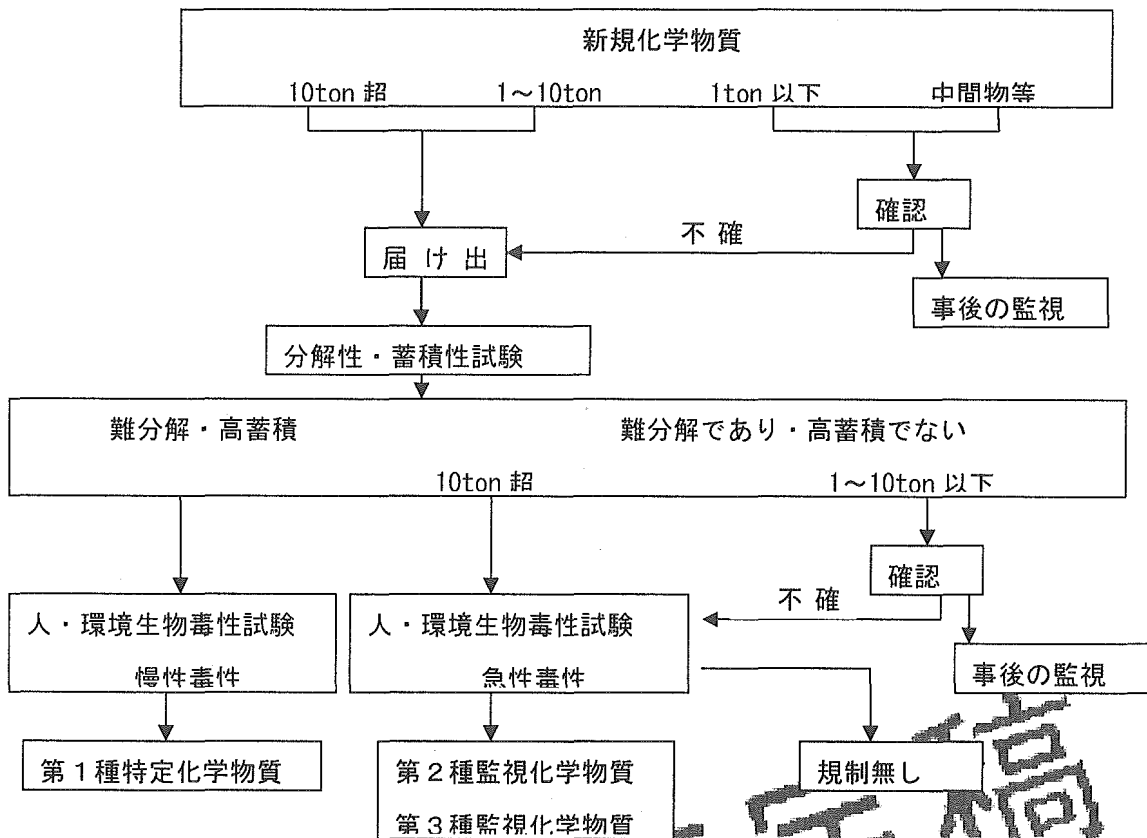


図1 新規化学物質に関する審査・規制プロセスの概略

既存化学物質, 第1種監視化学物質, 第2種特定化学物質を除く主なプロセス

未定稿
 禁転載

1-3-2. 我が国の医薬品審査制度の概要

新医薬品の承認申請には、新医薬品承認審査資料を提出する。この資料の承認審査資料収集作成基準への適合性をチェックするが、本基準は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、新医薬品における臨床試験の実施の基準、信頼性の基準の3つから構成される。これらの資料(表 2)には環境影響に関する項目が無く、環境生物・生態系に対する影響は審査の基準とはなっていない。

表2 新薬承認時に添付される資料

項目	資料
イ 起源または発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源または発見の経緯 2 外国における使用状況 3 特性及び他の医薬品との比較検討等

ロ 物理化学的性質並びに規格及び試験等に関する資料	1 構造決定 2 物理化学的性質等 3 規格及び試験法等
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験 2 苛酷試験 3 加速試験
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 急速毒性 2 亜急性毒性 3 慢性毒性 4 生殖に及ぼす影響 5 依存性 6 抗原性 7 変異原性 8 がん原性 9 局所刺激
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験 2 一般薬理
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収 2 分布 3 代謝 4 排泄 5 生物学的同等性(バイオアベイラビリティ)
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験の試験成績

1-3-3. 医薬品の環境影響評価の導入の必要性

これまで述べてきたように化学物質の審査・規制制度や取組においては、人の健康の保護と並んで環境（生物及びその生息環境を含む）の保全の観点が含まれているのが一般的であり、リスク評価に基づく適切なリスク管理の重要性の認識のもとで各種の施策が講じられている。医薬品は元来生理活性が高く、その環境影響が無視しうるとは言い難く、早急な管理制度の導入が必要である。

1-4. まとめ

化学物質の生態影響評価は、

国際的な調和を図りながら、各国の制度に取り入れられている。

段階的評価システム(Tier and Trigger 方式)を導入している。

藻類、ミジンコ、魚類の急性毒性試験を基礎的なデータとすることが多い。

農薬、動物性医薬品にも、その特性に応じた取組みがなされている。

医薬品の生態影響評価は、

有害性評価の必要性が論議されるようになった。

生理活性が高く、生態系への影響を否定できない。

他の生態影響評価法を参考とすることができる。

第2章 医薬品のリスク管理の枠組み

2-1. 対象物質

2-1-1. 対象物質の範囲

本指針で対象とする「医薬品」は、ヒト用の医薬品とする。

動物用医薬品については、蓄積もしくは拡散を考えると集約的飼育家畜に使用される医薬品には特に注意をはらわなくてはならないが、使用目的及び使用方法がヒト医薬品と異なる側面があるため別途検討すべきである。

ヒトに使用される医薬品類の中で、天然物を由来とする生薬が漢方薬として使用される場合は、一般的に含有有効成分濃度が低いこと、使用量が限定されていることから本検討では対象としない。高濃度・大量に環境へ排出される場合は、排出物もしくは排出水中の含有有効成分で規制する。ただし、有効成分を医薬品として製剤して使用する場合は、有効成分を対象とする。診断用薬については、環境への大量の排出が考えられるが、生理活性成分の濃度が一般的に低く、使用される場所が主として病院・診療所に限られているため、排水規制など別途の規制で制御することが望ましいことから本検討では対象としない。ホルモン剤については、酸化処理により分解しやすいこと、下水処理による除去効率が良いこと、天然のホルモンによる影響との区別が困難な点などから本検討では対象としない。しかし、今後、合成ホルモン剤の使用量が増加する可能性については留意すべきである。ヒト・家畜等から環境中に放出される天然ホルモンの環境濃度に対する、合成ホルモン剤の環境予測濃度の割合を考慮することが求められる。麻薬に含まれる物質については、使用範囲、使用場所が限定されているため、本検討では対象としない。

ここでは、対象とする医薬品が未使用のまま大量に廃棄されるなどの状況が起こらないことを前提としている。したがって、一方で、投薬された薬剤が、廃棄など本来の目的以外の経路で環境中に放出されないための管理体制が整っていることが前提である。

遺伝子組み換え生物、およびそれらから産生された医薬品もしくは材料については、「遺伝子組み換え体」に関する規制を受ける。したがって、ここで対象とするヒト医薬品については、これらの生体高分子は含まれず、有効成分と薬効に係る化学物質として考慮されるものに限る。

ビタミン、電解質、アミノ酸等の栄養成分は、環境中に放出されたとしても、ごく限られた地域を除いて著しい環境影響は及ぼさないと考えられるため、本検討では対象としない。

以上の考え方にに基づき、漢方薬、診断薬、ホルモン剤、動物用医薬品、生体高分子およびビタミン・電解質・アミノ酸以外のヒトに使用される医薬品を全て本検討の範囲とする。

2-1-2. 代謝産物に対する考え方

医薬品の有効成分は投与後、ヒトの体内を通過する過程で、一部は代謝を受けて代謝物として排泄され、一部は未変化体もしくは極性分子の抱合体として体外に排泄される。また、薬剤としての物質は生理活性が低く、代謝されたのち期待される生理活性を示す薬剤（プロドラッグ）もある。一方、これら排泄された有効成分の未変化体及びその抱合体は環境中の生物により代謝されることもある。抱合体は下水処理中の微生物により切断されて、元の親化合物へと変換されることがある。したがって、医薬品の投与後動態を考えると、親化合物もしくは活性のある有効成分の 20%以上になると推測される代謝産物に関しては対象物質として検討されるべきである。ただし、抱合体については親化合物として評価する。

なお、排泄された後は、分布が不均一な場合があるが、環境中の分布は均一であると仮定する。

2-1-3. 易分解性物質・難分解性物質に対する考え方

生物濃縮と食物連鎖を考慮すると、易分解性であるか否かについては評価の要素とすべきである。生物分解性、水溶性、環境残留性、などの項目についての基礎情報の提示が必要である。

2-1-4. 高濃縮性物質に対する考え方

生物濃縮と食物連鎖を考慮すると、高濃縮性であるか否かについては評価の要素とすべきである。生物分解性、水溶性、水/オクタノール分配係数、環境残留性、生物蓄積性などの項目についての基礎情報が必要である。

n-オクタノール/水分配係数が1,000を超える場合は、蓄積性・生物濃縮性を考慮して生物濃縮係数を示す試験結果を提示することが必要である。

2-1-5. 排水規制について

ヒト用医薬品の中で、診断用薬等は、特定地域の環境への高濃度・大量の排出が考えられるものについては、生理活性成分を考慮して排水規制の中で制御することが望ましい。例えば、ヨウ素系エックス線造影剤は、大部分が病院や外科医療施設などの限られた施設を中心に使用されている。水環境への吸収性有機ハロゲン類の負荷は、これらの施設からの排出による寄与が高いと推測される。したがって、診断用薬等は点排出源といえる施設の排出規制で制御する。磁気共鳴画像法（MRI）で有機錯体の形成に使用されるガドニウム（Gd）、がん治療薬などの細胞増殖抑制薬などの特殊な物質で、使用場所が限られているも

の、すなわち特定の排出源から一般環境への放出が主となるもので把握ができるものについては排出気勢で制御することが望まれる。その他の医薬品については、予想環境濃度が 0.01ppm 以上になるものが生じた場合に医療施設等の集中的に排出することが予想される特定施設における排水規制で別途制御することがのぞましい。0.01ppm 未満の医薬品については本検討の中で制御する。また、製造工程における対象物質及び反応中間体等、製薬工場などから排出される物質に関しては化学物質排出管理促進法（P R T R 法）に係る指定物質については、排出量の届出を参考とする。

2-1-6. 新規医薬品と既存医薬品の区分

既存医薬品に関しては、現在報告されている既知の生態影響が認められる例はほとんどないことから、生産量（使用量）、蓄積性について一定の設定値を設け、その基準を超える医薬品については新たに情報の収集及び開示を求める。定めた設定値を超えない医薬品については、改めて資料の提出を求めない。新規医薬品については、蓄積性、急性毒性など以下の章で示す基準にてらした資料の提出を求める。基本的には、新有効成分を対象として考慮すべきである。ただし、既存の有効成分と作用点や作用機序が同一（類似）である新規有効成分については、既存の類縁有効成分との合算による予測排出総量による評価法を導入していくべきであろう。

2-2. 評価の個別要素

2-2-1. PEC/PNEC による評価

PEC は、利用可能な有効成分および関連代謝物の排泄情報および環境中運命の情報から算出する。

プロドラッグ以外の対象物質の代謝産物に関しては、環境下における最悪条件（除去効率が「0」と想定、国民一人当たりの水使用量を最少と想定）で PEC surfacewater を算出し、得られた PEC 値が環境生態系に影響を及ぼす懸念やさらなる検討をすべき点がない場合は、親化合物もしくは活性のある有効成分の 20%以上になると推測される代謝産物について考慮し、該当しないものについては親化合物またはプロドラッグの有効代謝産物を検討すべき物質とする。

PEC surfacewater と PNEC water の比が 1 以下で、 $\log K_{ow} < 4$ もしくは $BCF < 1000$ として生物濃縮性のリスクが低いと評価された場合は、試験の実施は求めない。

予測環境濃度（PEC）の算出

- ① 既存医薬品の範囲内での総市場浸透の割合（市場浸透係数：F pen）

- ② 予測年間使用量は、年間にわたり使用される総量が日本全国で均一に使用されると想定する。
- ③ 下水経路が、表層水へ放出される主要経路とする。
- ④ 水処理施設（下水処理施設）において、医薬品の生分解または滞留・蓄積はないと仮定する。
- ⑤ 患者における代謝は考慮しない。

$$\text{PEC surfacewater} = \{(\text{有効成分の一日最高用量}) \times F_{\text{pen}}\} \div \{(\text{一日、一人当たりの排水量}) \times (\text{希釈係数}) \times 100\}$$

$$\text{PEC surfacewater} = \{(\text{国内で使用される有効成分の年間使用量 (生産量)})\} \div \{(\text{一日、一人当たりの排水量}) \times (10; \text{希釈係数}) \times 100\}$$

PEC surfacewater が 0.01・g/L (0.1ppb) 以下の場合で、水環境以外の大気環境や土壌環境に影響を及ぼす可能性がない場合は、患者に処方された方法で使用された後に水環境に対してリスクを及ぼす可能性が低いものと仮定できることより、環境影響評価の解析を実施することを要しない。PEC surfacewater が 0.01・g/L (0.1ppb) 以上の場合、環境影響評価解析を実施することを求める。

2-2-2. 確立的な扱いの PEC//PENEC による評価

第一段階の評価基準で、ハザード比が「1」より小さい値は、それ以上の試験が要求されない。しかし、1 種以上の評価基準でハザード比が「1」を超える場合は、さらに試験結果を提出することを求める。

2-2-3. 段階的な評価

一段階目として、簡単で費用のかからない方法による概算値を求めるにとどめ、予測される環境運命および毒性に関する基礎的な情報を整え、評価することが求められる。

例えば、年間生産量を有効作用濃度（最小 1 日使用量）で除した値が一定値以下の有効成分、予測環境濃度を予測最大無作用量で除した値が 1 未満、生物濃縮性が 1000 未満となる有効成分については、それ以上の情報を要しない。

第二段階として、科学に基づく客観性を有する結果を得るための試験を行い、評価することが求められる。主として、環境中の水生生物に影響を及ぼす可能性を評価することを第一義の目的とする。

最大予測環境濃度付近で影響が認められず、1 種の急性毒性試験において最大 EC50 また

は LC50 を PECmax で除した値が 1000 以上であればそれ以上の試験を求めない。この値が 1000 以下もしくは PECmax 付近での濃度で影響が認められる場合は、3 種の急性毒性試験を行なう。PECmax を 3 種の急性毒性試験で得られた最大の EC50 または LC50 で除した値が 100 以上であればそれ以上の試験を要しない。この値が 100 以下もしくは PECmax 付近での濃度で影響が認められる場合は、慢性毒性試験を行なう。

しかしながら、LogKow が 4 以上の場合は、魚類の生物濃縮性試験（環境運命試験）を行い、BCF が 1000 以上で規制を課す。

2-2-4. カテゴリー（グループ）評価の可能性

既存の有効成分と作用点や作用機序が同一（類似）である新規有効成分については、合算した予測排出総量による評価法を導入していくべきであろう。

抗菌剤については、有効作用濃度を勘案してカテゴリー評価を行なうことが求められる。

2-2-5. 例外物質の取り扱い

①有効成分の使用量が増加が予想されないもの、②生物製剤、③有効成分の使用量が増加することが予想されるが、水環境の流入点における濃度が 1ppb を超えることがないもの、④天然由来もしくは生物由来の医薬品および生物製剤、⑤自然界に同一物質が存在することが明らかなもの、⑥遺伝子組み換え生物、およびそれらから産生された医薬品。

2-2-6. 総量規制

既存の有効成分と作用点や作用機序が同一（類似）である新規有効成分については、予測排出総量による評価法を導入していくべきであろう。

抗菌剤は相加作用を示すことから、個別の排出規制での制御では不十分といえる。有効作用濃度を勘案して総量規制で制御することが求められる。

2-3. 提案する評価法

2-3-1. 提案する評価法の概要

評価を行う場合に考慮されるべき要素として、①物理・化学的特性（水溶解性、解離定数、*n*-オクタノール/水分配係数、土壌吸着性、UV-VIS 吸収スペクトル、融点、蒸気圧等）、②代謝・排泄情報、③環境及び生態分解情報、④尿および糞便中の対象物質の濃度、⑤予測使用量、⑥予測無影響濃度、⑦急性毒性試験結果が必要である。

n-オクタノール/水分配係数が 1000 を超える場合は、環境運命（生物蓄積性・濃縮性）について、代謝/残留/排泄および生分解試験を行い、生物蓄積が生じる可能性（生物濃縮係

数) を評価することが求められる。(魚類を用いた生物濃縮試験)

生化学的経路で生成しない生成物についても、環境条件下での分解プロセス(加水分解、光分解、生分解)で投与量の20%以上を占めるものについては考慮に加えるべきである。

以下の節で述べられる規範に従って、1種の魚類、1種の水生無脊椎動物、1種の藻類(藻類成長阻害試験の半数致死濃度もしくは無影響濃度、オオミジンコの遊泳阻害試験の無影響濃度、オオミジンコ繁殖試験の無影響濃度(海水では甲殻類慢性毒性試験の半数致死濃度もしくは無影響濃度、繁殖試験の無影響濃度)、魚類の急性毒性試験の無影響濃度、魚類初期生活段階試験(魚類慢性毒性試験)の無影響濃度、底生無脊椎動物種毒性試験の半数致死濃度もしくは無影響濃度等)の試験結果を資料として提出が求められる。

2-3-2. 提案する評価法における課題

- ・ 医薬部外品、化粧品、防菌剤の取り扱い。
- ・ 生産量(使用量)は毎年変わるため、PECが変動する。また、新しい知見が出てPENECの値が変わる可能性がある。関連して、承認後の再評価の基準。
- ・ 配置薬
- ・ ジェネリック薬の評価方法。少量の販売品、安価な薬品の把握と評価。
- ・ 使用の季節変動と特殊薬の地域偏在性の要素の考慮。

2-4. まとめ

未定稿
禁転載

第3章 環境濃度の推定

既に米国・EU で作成された環境影響評価方法で用いられている排出シナリオ、および予測環境中濃度 (PEC) の推定方法を参考とした環境濃度の推定法案について、以下に述べる。

本案では、河川表流水における PEC を算出する。水系以外の環境は考慮しない。算出は、判定基準濃度との比較を行う第1段階と、予測無影響濃度 (PNEC) との比較を行う第2段階で、2度行うこととする。この点では、米国・EU の推定方法と同じである。

一方、本案は、米国・EU の推定方法と異なり、服用者の代謝排泄物および下水処理過程における変化によって生じる物質にも着目している。

3-1. 排出シナリオ

○ 排出源

医薬品製品の使用によっておこる下水道システムからの排出を、唯一の排出源とする。製薬工場からの流出などを考慮しない。

その他の仮定は、以下のように定める。

- * 製造された医薬品製品全量が、その年のうちに使用される。
- * 地域分布および季節変動など、使用の偏りは無いものとする。
- * 内服薬などは、使用者の排泄による下水道への流入を想定する。排泄物中に、未変化体は未変化体排泄率、代謝物は各々の代謝排泄率に応じて含まれている。
- * 外用薬など、使用者の入浴などによる下水道への流入も想定される製品に含まれる物質に関しては、それも考慮する。
- * 統計資料によって得られた年間生活用水水量を年間全排水水量とする。

○ 侵入経路

排出された医薬品物質は、全量下水処理場に流入し、下水処理過程を経、下水環境へと放流されるものとする。

その他の仮定は、以下のように定める。

- * (推定の第1段階において) 下水処理場に流入した各物質は、処理過程では除去されたり変化したりすることなく、処理放流水中にそのまま残存する。
- * (推定の第2段階において) 下水処理場に流入した各物質は、処理放流水中に、処理過程における残存率に応じて含まれている。また、処理過程において別の物質に変化する場合、変化後の各物質は、処理放流水中に変化率に応じて含まれている。

3-2. 排出モデル

○ 想定空間および時間

国内全体を1つのボックスと定め、仮定の公共下水処理場の排水を受ける、河川表流水を想定する。また、1年を時間の単位と定める。

○ 医薬品製品の利用

年間出荷量 (A: 有効成分量ベース) の医薬品製品を、国内全体で利用すると想定する。この時、同じ有効成分の製品の場合、異なる含有量・剤形全てをまとめる。

○ 下水道への流入

利用した医薬品製品に含まれる物質は、一定の割合が代謝された後に排泄され、下水道に流入する。未変化体・代謝物それぞれについて、尿中および糞中未変化体排泄率の合計の分だけ、排泄物に含まれていると想定する。排泄率は f_i (i は添え字) で表現し、 f_0 は未変化体排泄率、 $f_1 \sim f_m$ (m は代謝物の種類数による) はそれぞれの代謝物の排泄率とする。

ただし、 f_0 の下限は 0.01 (1%) とし、1%未満の場合は $f_0=0.01$ とする。また、代謝物は主要な物質のみを対象とする。

外用剤については、入浴などによる下水道への流入を想定して $f_0=1$ (100%) とする。ただし、その代謝物については、別に排泄率を設定する。すなわち、未変化体と代謝物の排泄率の合計は 1 を超える。

排泄率は、実際の人を対象とした試験結果を用いる。

○ 公共下水処理場への流入

排泄物は、年間全排水水量 = 年間生活用水水量 (W) の排水と共に、公共下水処理場へと流入する。

○ 公共下水処理場での除去および物質変化 (第 2 段階のみで考慮)

公共下水処理場では、一定の割合が除去される。処理放流水中には、残存率の分だけ除去されずに含まれている、と想定する。また、処理過程において、別の物質に変化する変化率も想定する。すなわち、残存率は $r_{i \rightarrow i}$ (i は排泄率で用いられた添え字) で表現し、 $r_{0 \rightarrow 0}$ は未変化体の残存率排泄率、 $r_{1 \rightarrow 1} \sim r_{m \rightarrow m}$ (m は排泄時の代謝物の種類数による) はそれぞれの代謝物の残存率とする。なお、 $r_{i \rightarrow i}$ の下限は 0.01 (1%) とし、1%未満の場合は $r_{i \rightarrow i} = 0.01$ とする。

また、下水処理過程における変化率については、 $r_{i \rightarrow j}$ (j は別の物質に対する添え字) で表現する。例えば、未変化体については、 $r_{0 \rightarrow 1} \sim r_{0 \rightarrow n}$ (n は当該医薬品物質およびその代謝排泄物から、下水処理における変化によって生じる可能性がある物質の種類数による) の変化率を考慮する。代謝物 m については、 $r_{m \rightarrow 0} \sim r_{m \rightarrow n}$ ($r_{m \rightarrow m}$ は残存率) の変化率を考慮する ($r_{m \rightarrow 0}$ では、下水処理によって代謝物が元の医薬品物質に戻る場合に相当する)。変化した物質は主要なもののみを対象とする。

残存率は、生分解性試験 OECD 301C 法の結果によって求める。

○ 下水処理場処理放流水の環境中での希釈

下水処理場処理放流水は、環境中で希釈係数 (D) だけ希釈されて、河川表流水となる。

3-3. 環境濃度の推定法

以上をまとめると、未変化体および各代謝物質の、河川表流水における PEC は、第 1 段階・第 2 段階において、それぞれ次のように算出される。

第 1 段階 : PEC_{1m} ($m=0$ の時は未変化体、 $1 \sim m$ は排泄物)

$$PEC_{1m} (\mu\text{g}/L) = \frac{(A \times 10^9) \times f_m}{W \times 10^3} \times \frac{1}{D}$$

第 2 段階 : PEC_{2n} ($n=0$ の時は未変化体、 $1 \sim n$ は排泄物および下水処理過程で変化した物質)

$$PEC_{2n}(\mu\text{g/L}) = \frac{(A \times 10^9) \times \sum_{i=0}^m (f_i \times r_{i \rightarrow n})}{W \times 10^3} \times \frac{1}{D}$$

ここで、

A: 年間国内出荷量 (kg /年)

向こう 5 年間の見込み最大値を用いる。

f_i : 排泄率 ($0 < f_i \leq 1$)

未変化体は $i=0$ 、その他の代謝物は $i=1 \sim m$ とする (m は代謝物の種類による)。

ただし、 f_0 の下限は 0.01 とする。

また、外用薬の場合、 $f_0=1$ とする。この時、代謝物については別に設定する。

実際の人を対象とした試験結果を用いる。

W: 年間全排水水量=年間生活用水水量 (m^3 /年)

2002 年度で 142 億 m^3 /年 (有効水量ベース) (『日本の水資源』(国交省水資源部より))

→ これは、1 人 1 日あたり 316L / (人・日) に相当する。

$r_{i \rightarrow j}$: 下水処理における残存率および変化率 ($0 < r_{i \rightarrow j} \leq 1$)

未変化体は $i=j=0$ 。 $r_{i \rightarrow i}$ の下限は 0.01 とする。

その他の物質は $j=1 \sim n$ とする (i は排泄時代謝物に対する添え字。 n は物質の種類による)。

$i=j$ の時は、残存率を表す。 $i \neq j$ の時は、変化率を表す。

生分解性試験 OECD 301C 法の結果によって求める。

D: 希釈係数 初期値として、 $D=10$ とする。

3-4. 推定法の妥当性

医薬品ごとに必要なデータの、現在の利用可能状況などについて、以下に述べる。

● 年間国内出荷量

『薬事工業生産動態統計年報』(厚労省医政局)における、“特掲医薬品の生産・出荷・輸出”の量がわかる唯一のデータである。このうち、国内出荷量を用いるのが適当である。

しかし、この統計には一部の医薬品のみしか掲載されておらず、他の多数の医薬品は掲載されていない。また、収載品目は長い間更新されておらず、新しい医薬品は掲載されていない。

その他に参考になりそうなデータとしては、年間売上高が挙げられる。『医薬ランキング』(エルゼビアジャパン発行・月刊誌『マンスリーミクス』増刊号)における、“年間国内売上高 100 億円以上商品の売上高”、および国内製薬各社の決算関連公開資料に掲載されている情報が適当である。売上高を薬価で割ることによって、売上量を大まかに推算できるかもしれない。

しかし、このデータには、一部の高額な商品のみしか登場せず、単価が安い商品・ジェネリック医薬品などが登場することはまず無い。また、外資企業をはじめ、統計に参加していない・データを公開していない企業も存在する。あるいは、売上高では剤形・含有量

の区別がついていないので、売上量の推算の際に誤差が生じやすい。さらに、売上高算出時点の医薬品の値段が、そのまま薬価に対応するわけではなく、売上量の推算の正確さは不明である。

したがって、新規医薬品について評価する場合はもちろん、既存の医薬品について評価する場合も、製薬メーカー各社からの「量」のデータの公開が必要である。

● 排泄される未変化体および代謝物の割合

添付文書・インタビューフォームなどに、代謝物の種類およびその割合が記載されている医薬品がある。しかし、記載されていない場合もあり、また記載されている場合でも、その記述形式はまちまちである。

したがって、新規医薬品について評価する場合はもちろん、既存の医薬品について評価する場合も、製薬メーカー各社からの代謝および排泄に関するデータの公開が必要である。

● 下水処理過程における残存および変化の割合

本案では、生分解性試験 OECD 301C 法をもって、下水処理過程における残存および物質の変化を測定することとした。本手法の簡素化あるいは構造活性相関などの利用可能性の検討などが求められる。

3-5. まとめ