

## 第4章 生態無影響濃度の推定

### 4-1. 対象とする生態系モデル

我々の身近にある自然に近い生態系とはどんな系なのだろうか。典型的な湖沼を例に生態系を述べる。湖沼に住んでいる様々な生物は生態系を形成するための役割を演じている。湖沼には、通常流入河川や大気を通じて有機物質や窒素やリンといった栄養塩が供給される。無機系栄養塩は生産者である植物プランクトンの増殖のために用いられる。植物プランクトンの藻類は動物プランクトンや高次の生物であるミジンコや小魚の餌となり、更にそれらは大型魚や鳥などに食べられる。このような関係を食物連鎖と言ひ、化学物質の移動や濃縮とも密接な関係がある。また、これらの生物の死骸や排泄物等は分解者である微生物が無機物などに分解し、一部は水に溶解、また、一部は湖底に沈殿し再び栄養塩として戻される。このように、生態系の中は生物同士、あるいは生物と、水や底泥といった無機的环境が相互に関連している。

このように、生態系とは生物群集と無機的环境からなる一つの物質系である。生物群集の構成要素は、例えば藻類といった生産者、ミジンコや魚などの消費者及びバクテリアなどの分解者に分けられ、無機的环境の構成要素は、大気、水、土壌及び光などに分けられる。そして、これらの構成要素は動的に結合されている。

生態系では、生物同士あるいは生物と無機的环境、更には無機的环境同士の相互作用が非常に重要となる。そのため、一部の生物が何らかの影響により極端に数が少なくなったり死滅すると、その生態系全体が影響を受けることになる。特に、その生物が生態系にとってキーとなる生物の場合には生態系は不可逆的な変化を受けることもある。

生態系は水環境でも河川、湖沼、海では当然異なり、地域により季節により、更には時間ごとに変化している。そして、生態系の構造や機能は人間の活動により強く影響される。

#### 4-1-1. 生態系概念

#### 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

前節の対象とする生態系モデルに基づくことになるが、「試験生物」は、すでに国際的に合意されている試験法により推奨されている「生物種」を基本とすることになろう。試験の信頼性を確保する上で、試験対象生物種は制約をうける。

#### 4-3. 試験法

##### 4-3-1. 適用する一般試験法の選択

4-1 節の「対象とする生態系モデルに」による。ただし、水系の試験は以下のような試験法ガイドラインをもちいることとなる。

##### 4-3-2. 段階的な評価に応じた一般試験法

評価法に関連

Tier 1 スクリーニング試験として、短期／急性毒性試験を実施する。

Tier 2 スクリーニング試験結果に基づき、初期リスク評価の結果、リスクの懸念が生じた場合、長期／慢性毒性試験を実施する。

Tier 3 詳細リスク評価を行う、この場合には合意された生態影響試験法は存在しない。

##### 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）

特別 もし、内分泌攪乱作用が疑われる場合は、別に評価する。

試験法は、現在 OECD で開発されている、魚類を用いたスクリーニングアッセイ試験→フルライフサイクル試験（甲殻類試験）

特別 抗生物質／殺菌剤等については、OECD-TG-209 活性汚泥呼吸阻害試験（ただし、環境運命試験 生分解性試験の結果を参照すべき）

#### 4-4. (Q) SAR の適用

構造活性相関(SAR; structure activity relationships)とは、化学物質の生理活性の発現とその物理化学的性質あるいは構造との関係を求め、定式化することである。化学物質の構造上の変化と生理活性の変化の関連を定量的に扱う場合を定量構造活性相関(QSAR; quantitative SAR)という。定性的な扱いは定性構造活性相関と記すことがある。また、化学物質の構造上の変化と物理化学的性質の変化の関連を定量的に扱う場合には定量構造物性相関(QSPR; quantitative structure property relationships)という。QSPRは、QSARのパラメータの算出にも用いられる。ここでは、生理活性として生態毒性(環境生物に対する毒性)を用い、QSARを含む構造活性相関の意で(Q)SARを用いる。

##### 4-4-1. (Q) SAR の現状

行政的な(Q)SARの利用は、USAで繁用されている。USAでは、新規化学物質の申請時に生態毒性のデータが義務づけられていないため、(Q)SARを用いて生態毒性を予測し、必要があれば試験を要求する手続がとられるのである。EPA(Environmental Protection Agency USA)は、ECOSAR(Ecological Structure Activity Relationships)と呼ばれるQSARシステムを開発・公開し、自由な使用を認めている。ECOSARには42の化学物質のクラスと100以上の相関式が収められている(v. 0.99g, January, 2000)。また、EPA Site(13-12, August 17, 2004)はECOSARを含む統合化したQSARシステムを公開している。

EUはNetherlandsが開発したEUSESを発展させ、EUSES(European Union System for the Evaluation of Substances)を開発した。これらのシステムは、化学物質の初期段階的な評価システムで、暴露を含む評価が可能である。しかし、(Q)SARによる生態毒性の推定は組み込まれなかった。EUSESは、Ver.4にアップデート(2002)している。OECDは、化学物質の性質から4つのカテゴリーに分類した相関式を発表している。これらの(Q)SARは、一般化学物質を対象としたもので、医薬品に特化してはいない。

医薬品開発において、医薬品の開発コストを下げるためまた新規構造の発見や毒性の回避に(Q)SAR解析は必須とあってよい。コンピュータの発達には(Q)SARを促進し、2次元構造のパラメータや多変量解析から3次元構造パラメータ、量子化学パラメータの導入、レセプター(タンパク質)との3次元構造解析、ニューラルネットワークによる推定、データマイニングなど多くの技術が開発されつつあり、開発メーカーは独自のデータベースを構築している。しかし、これらのシステムは医薬品開発(生理活性、人毒性)を中心に発達したもので、生態毒性は考慮されていない。(Q)SARの解析では、多くのデータがあることが前提条件であり、医薬品の生態毒性が測定されていない現状では、医薬品用(Q)SARはないとあってよい。

## 4-4-2. 試験と(Q)SAR の関係

(Q)SAR は、化学物質の①優先順位の選定補助、②試験計画の立案、③毒性メカニズムの解明のように試験の補助的に使用され、また化学物質の④分類化や⑤クラス分けやラベリングへのデータ不足への対応、⑥リスク評価におけるデータ不足への対応に試験の代わりとして用いることができる。

(Q)SAR の生態毒性推定値を審査の基準に直接用いる例は、USA を除いてない。USA においても、審査時にはエキスパートの判断が要請されており、自動的に判断されるとは言えない。どのような評価システムであろうと、実験値は予測値に優先される。

## 4-4-3. (Q)SAR の試行

OCDE/GD(94)28, Environment monograph no. 88, US EPA/EC joint project on the evaluation of (quantitative) structure activity relationships は、US.EPA と EC との共同作業で(Q)SAR の有効性を評価している。ECOSAR の生態影響への有効性は下表のようにまとめられる。

	n	%		n	%
魚類	130	100.0	一致	127	100.0
一致	107	82.3	一致	90	70.9
不一致	23	17.7	不一致	37	29.1
Overestimation	14	10.7	Overestimation	20	15.7
Underestimation	9	6.9	Underestimation	17	13.4

一致とは、±1(対数値)以内であることを示す

また、SAR による環境への危険性を示すカテゴリー分類(R50～R53)の結果は、以下のようであった。

MPD による分類	Total	クラス外	R53	R52/53	R51/53	R/50/53	R50
クラス外	48	28	6	6	3	3	2
R53	23	2	17	-	-	4	-
R52/53	26	8	4	4	7	3	-
R51/53	34	5	3	3	14	9	-
R50/53	13	1	2	1	2	7	-
R50	-	-	-	-	-	-	-

同じ ECOSAR を用いて、我が国の H7 年度の生態影響試験実施化学物質 35 種を対象にし

た試行では、下表の結果を得ている。

表 ECOSAR の予測と実測の一致度

生物種	エンドポイント <sup>a)</sup>		適用 n (%)	一致 n (%)	不一致 n (%)	適用 QSAR なし (%)
	ECOSAR <sup>b)</sup>	実測				
藻類	96h-EC50	96h-EC50	22 (100)	15 (68)	7 (32)	12 (34)
ミジンコ	48h-LC50	48h-EC50	29 (100)	23 (79)	6 (21)	0 (0)
ミジンコ	16d-EC50	21d-EC50	19 (100)	17 (90)	2 (11)	15 (43)
魚	96h-LC50	96h-LC50	30 (100)	28 (93)	2 (7)	0 (0)
魚	14d-LC50	14d-LC50	25 (100)	21 (84)	4 (16)	9 (26)
魚	14d-ChV	21d-NOEC	26 (100)	19 (73)	7 (27)	9 (26)

a):ECOSAR の予測エンドポイントと実測エンドポイントがやや異なるケースがある。 b):Version 1.01,1994。logPow の実測値が得られていないものには、CLOGP プログラムによって推定している。

(株)三菱安全科学研究所,環境庁業務結果報告書 平成7年度 化学物質の審査および点検に関する国際動向調査,環境庁,1996

こうした結果から、ECOSAR は魚類、ミジンコの毒性を良好に推定できるが、急性毒性より長期毒性が劣る傾向がある。長期毒性や藻類の実測データ数が少ないことが、その理由と考えられる。予測と実測の一致を±1の範囲とすることが広範囲、不一致の割合が10%あることは10個の内1個を見落とすこととなり、精度が不足する等の意見がある。一方、実測データにおいても同じ生物、同じエンドポイントを使用しながら、10倍以上の開きがあるデータもあり、(Q)SARのみに必要以上の高精度を求めることはないとの意見もある。いずれにせよ質の高いデータを多く必要とするのは、(Q)SARにとって必須の事項である。

#### 4-4-4. (Q)SAR の取り扱い

前述のごとく、もっぱら医薬品を対象とした生態影響の(Q)SAR は無いと考えられる。医薬品開発に用いられる(Q)SAR は、母核の置換基による効果を主体としている。このため、共通した構造を前提としない生態毒性の(Q)SARとは異なる。(Q)SAR は下記の取り扱いが適切であると考えられる。

- 1)文献等の医薬品の生態毒性データを収集し、現行の(Q)SAR による推定の可能性を検討すること。必要であれば、新たに試験を行うこと。
- 2)医薬品は、その生理活性メカニズムが分かっており、このメカニズムが環境生物にも同様な作用を期待できるかを検討すること。

- 3)医薬品の構造・メカニズム・生理活性等から医薬品全体を分類し、その区分毎の(Q)SARの可能性を検討すること。また、その分類と一般の(Q)SAR 区分の特徴を把握すること。
- 4)有効性が確認された(Q)SAR を予備的に使用することの適否の検討をすること。また、評価システムでの位置づけを明確にすること。
- 5)カテゴリーアプローチについて検討すること。

なお、OECD は、2004 年に(Q)SAR の生態毒性への適用に当たって、その評価法についてのガイダンスを公表した。(Q)SAR を行政的に用いるには、下記の情報を備えることを必要としている。

- |                        |  |
|------------------------|--|
| 1) 明確なエンドポイント          | a defined endpoint   |
| 2) 曖昧さのない計算法(アルゴリズム)   | an unambiguous algorithm   |
| 3) 適用可能な領域の明確化         | a defined domain of applicability                                    |
| 4) 適合性, 強靱性, 予測性の適切な指標 | appropriate measures of goodness-of-fit, robustness and predictivity |
| 5) 可能であれば, メカニズミックな解釈  | a mechanistic interpretation, if possible                            |

#### 4-5. 無影響レベルの推定

- 4-5-1. UF による外挿法
- 4-5-2. 提案する外挿係数
- 4-5-3. A/C 比による外挿
- 4-5-4. その他の外挿法

急性及び慢性毒性試験から PNEC を求める際には、試験の質と数によって異なるアセスメント係数 (AF) と呼ばれる外挿係数を試験結果に適用して算出される。一例として OECD が提案している。AF は生物種間の種差の調整、急性毒性から慢性毒性へのあるいは試験室から実環境への外挿のために用いられている。OECD などでは食物連鎖のキーになる 3 生物 (藻類、ミジンコ、魚類) を用いた急性毒性試験結果がそろっている場合は 100 を、同じく 3 生物についての慢性毒性試験結果がそろっている場合には 10 を用いるよう勧めている。

PNEC の算出の際、利用できる試験データ数が少ないときは安全を考慮して信頼がおける試験結果の中の最小値を用いることが多い。しかし、多くのデータが利用できるときは、最小値から 5 パーセントイルに相当する値を採用することがよく行われる。これは、絶滅危惧種である場合や経済的あるいは社会的価値の高い種以外については、その個体群が果たす役割を他の種が引き継ぐことができる限り、個々の個体群に対する影響は必ずしも問題ではないという考えによる。特に、温帯の水系生態系は機能的冗長性 (functional

redundancy) を示すという。すなわち、重要な機能を示す複数の種が存在するという。

水生生物が化学物質などに曝露される場合は事故などのように一過性の場合もあるが、多くは長期にわたり曝露を受け続ける。そのため、リスク評価では慢性的に影響のでない濃度を求める必要がある。しかし、慢性毒性値を得るためには多額の費用と長い時間が必要であるため、急性毒性値から予測をせざるを得ない場合も多い。それでは、急性毒性値と慢性毒性値はどの程度異なるのであろうか。

田端は、水生生物に対する化学物質や金属類等の長期毒性試験に関する内外の文献を集め、化学物質別の 48～96 時間 LC50 と長期影響限界濃度から適用係数 (ACR の逆数) を求め、32 の主要な物質の魚類に関する適用係数をほぼ 3 倍間隔で「0.1 群」から「0.001 もしくはそれ以下の群」の 5 群に分類している。その結果、80%以上の物質の適用係数は 0.01 以上であったが、メチル水銀やキーポンでは「0.001 群またはそれ以下」と急性毒性値と慢性毒性値は大きく異なった。一方、Kenega は 84 の化学物質について、9 種の魚類と 2 種の甲殻類に対する急性毒性試験の LC50 と慢性毒性試験の MATC を文献から集め、生物種毎に 135 の化学物質の ACR を求めた。その結果、ACR が 5 以下の物質が約 30%、10 以下のものが約 40%、25 以下のものが約 67%、125 以下のものが約 90%であった。Hegar はドイツで新規、既存化学物質や農薬について、行政への申請時に出されたデータを基に、魚類とミジンコに対する ACR を求めた。その結果、新規化学物質についての ACR は魚類では 10 以下が 60%、10～100 が 20%であり、ミジンコでは 10 以下が 44%、10～100 が 36%であり、ともに ACR は 100 以下が 80%を占めたとしている。また、既存化学物質では、ミジンコについて、10 以下が 29%、10～100 が 53%で、100 以下で全体の 90 以上であったと報告している。

松崎らは OECD のテストガイドラインにある魚類、ミジンコ及び藻類試験での急性毒性試験と慢性毒性試験の結果を主に環境省のデータを基に比較した。魚類については、米国 EPA のデータベース AQUIRE を基に横断を行った。ACR が 10 以下が約 60%、10～100 が 30%で、100 を超えた物質の割合は約 10%であった。ミジンコの ACR は 10 以下が約 43%、10～100 が 47%と、100 を下回っているものは全体の約 90%を占めた。ACR が 100 倍以上の物質は 14 あり、脂肪族及び芳香族アミン類が多かった。藻類については、72 時間の生長阻害試験で EC50 と NOEC とを算出している。EC50/NOEC 比が 1～10 が全体の約 92%を占め、全てが 100 以内に含まれた。

#### 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

水環境は、通常複数の物質によって汚染されている。複数の物質が共存する場合、相互

作用によって毒性が減少する場合もあるが、毒性が相加的あるいは相乗的に増大する場合もある。

界面活性剤と銅イオンが共存した場合の毒性への相互作用が調べられている。その結果、銅イオンと陰イオン界面活性剤が共存した場合には、相加的に作用し毒性が強まるが、非イオン界面活性剤ではそのような影響は現れなかった。また、ミジンコの遊泳阻害を生じた東京都内を流れる河川水中の有機リン農薬の濃度は、多くの場合単独では阻害を生じない濃度であった。河川中の農薬濃度とそれらの個別の遊泳阻害濃度の関係を調べたところ、いくつかの有機リン農薬は相加的に作用してミジンコに遊泳阻害を生じさせていることが分かった。一方、フミン酸はキレート作用を持つため、重金属の毒性を減少させることがある。

#### 4-7. まとめ

我が国でもやっと化学物質の人以外の生物に対する影響にも人々の関心が集まるようになり、行政も環境省を中心に具体的施策を講じ始めている。

医薬品に関しても化学物質や農薬に関して行った評価や施策の展開を参考にしつつ新たな評価法の導入やリスクの削減施策の実施が望まれる。

#### 引用文献

- 1) Jacob Kalff: Limnology, 2003
- 2) 若林明子：化学物質と生態毒性(改訂版)、丸善、2003
- 3) 日本生態学会：外来種ハンドブック、地人書館、2002
- 4) Brock and Ratte: Community-Level Aquatic System Studies Interpretation, 2002
- 5) 畠山成久：水質汚濁研究、14、469-468、1991
- 6) 菊地幹夫、若林明子(1997)：日本水産学会誌、63、627-633
- 7) 菊地幹夫、佐々木裕子、若林明子：環境化学、13、385-396、2003
- 8) Woodwell GM, et.al: Science, 156, 821-824, 1967
- 9) 田辺信介：環境科学会化学物質管理戦略研究会主催セミナー、要旨集、5-23、2004
- 10) 風間真理, 小倉紀雄:水環境学会誌、24、741-749 (2001)
- 11) The Department of the Environment: Effect of Trace Organics on Fish-Phase 2, 1995
- 12) 若林明子 (2003)：水環境学会誌、26、183-187



## 【以下参考：GHS 分類のためのマニュアル】

水系生物を用いた試験法

(短期／急性毒性試験)

OECD TG 201 藻類生長阻害試験

OECD TG 202 ミジンコ急性遊泳阻害試験

OECD TG 203 魚類急性毒性試験

(長期／慢性毒性試験)

魚類:

魚類を用いた慢性試験または長期試験は、OECD テストガイドライン 210(魚類初期生活段階毒性試験)、魚類ライフサイクル試験 (US EPA 850.1500) またはこれらに相当する試験法(1 世代試験もしくは 2 世代試験)とする。OECD テストガイドライン 210 は亜慢性試験であるが、試験結果は慢性毒性のよい指標となるので慢性水生毒性値として利用してよい。

暴露期間については、OECD テストガイドライン 210 の付表に種別に規定されている(例えばメダカの場合、卵から孵化後 30 日まで(最短 28 日))。魚類ライフサイクル試験 (US EPA850.1500) については、特に定まった期間はない。したがって、信頼性の確認が必要とされたデータについては、OECD テストガイドライン 210、魚類ライフサイクル試験またはこれらに相当する試験法を用いたことが明記されているれば、暴露期間は適切に設定されていると判断するものとする。

エンドポイントは、孵化成功率、成長(体長および体重変化)、産卵成功率および生存率である。

甲殻類:

甲殻類を用いた慢性試験は、OECD テストガイドライン 211(ミジンコ生殖)または US EPA OPPTS 850.1035(アミ慢性毒性)またはこれに相当する試験の結果(Daphnia 属では 21 日間 NOEC 値、Ceriodaphnia 属では 7 日間以上の NOEC 値)とする。

エンドポイントは、最初の産卵までの期間、雌 1 匹あたりの出生個体数、成長および生存率である。

藻類(または他の水生植物):

藻類:

OECD テストガイドライン 201(藻類生長阻害試験、72 または 96 時間)は長期試験ではないため、原則として、その NOEC 値は慢性水生分類の除外根拠としては利用できない。ただし、急性水生毒性の分類が単一の藻類(または他の水生植物)の試験結果によって行われており、他の藻類での NOEC 値が 1mg/L を超える場合に限り、除外根拠として利用できる。

エンドポイントは、原則として生長速度法による生長阻害(NOEC)を用いる。生長速度法かその他の手法が明確でない場合は、暫定的な措置としてその NOEC 値を用いてよい。

他の水生植物:

【参考資料 OECD テストガイドライン 生態影響関連】

- 201 Alga, Growth Inhibition Test (Updated Guideline, adopted 7th June 1984)
- 202 Daphnia sp. Acute immobilization Test (Updated Guideline, adopted 13th April 2004)
- 203 Fish, Acute Toxicity Test (Updated Guideline, adopted 17th July 1992)
- 204 Fish, Prolonged Toxicity Test: 14-Day Study (Original Guideline, adopted 4th April 1984)
- 205 Avian Dietary Toxicity Test (Original Guideline, adopted 4th April 1984)
- 206 Avian Reproduction Test (Original Guideline, adopted 4th April 1984)
- 207 Earthworm, Acute Toxicity Tests (Original Guideline, adopted 4th April 1984)
- 208 Terrestrial Plants, Growth Test (Original Guideline, adopted 4th April 1984)
- 209 Activated Sludge, Respiration Inhibition Test (Original Guideline, adopted 4th April 1984)
- 210 Fish, Early-Life Stage Toxicity Test (Original Guideline, adopted 17th July 1992)
- 211 Daphnia magna Reproduction Test (Original Guideline, adopted 21st September 1998)
- 212 Fish, Short-term toxicity Test on Embryo and Sac Fry Stages (Original Guideline, adopted 21st September 1998)
- 213 Honeybees, Acute Oral Toxicity Test (Original Guideline, adopted 21st September 1998)
- 214 Honeybees, Acute Contact Toxicity Test (Original Guideline, adopted 21st September 1998)
- 215 Fish, Juvenile Growth Test (Original Guideline, adopted 21st January 2000)
- 216 Soil Microorganisms, Nitrogen Transformation Test (Original Guideline, adopted 21st January 2000)
- 217 Soil Microorganisms, Carbon Transformation Test (Original Guideline, adopted 21st January 2000)
- 218 Sediment-Water Chironomid Toxicity Test Using Spiked Sediment (Original Guideline, adopted 13th April 2004)
- 219 Sediment-Water Chironomid Toxicity Test Using Spiked Water (Original Guideline, adopted 13th April 2004)
- 220 Enchytraeid Reproduction Test (Original Guideline, adopted April 2004)
- 222 Earthworm Reproduction Test (*Eisenia fetida*/*Eisenia andrei*) (Original Guideline, adopted April 2004)

## 第5章 管理 (中杉先生・大野先生)

### 5. 医薬品による環境影響のリスク管理

#### 5-1. 化学物質リスク管理の体系

化学物質リスク管理は、基本的には人や生物への化学物質の曝露を防ぐことにある。意図的に製造されたり、非意図的に生成した化学物質は、製造、使用や廃棄などの過程から環境中に侵入する可能性がある。環境に侵入した化学物質の多くは比較的短い間に分解されるが、一部は長期間にわたり環境中にとどまり、多様な媒体に汚染が広がる。人や生物は呼吸、飲み水や食べ物、餌を通じて環境中の化学物質に曝露されることになる。化学物質の曝露を防ぐには、これらのいずれかの段階で化学物質の流れを断つことが必要となる。

上流で流れを断つことができれば、その下流に起因する曝露を全て防ぐことができ、できるだけ上流で流れを断つことが望ましい。非意図的に生成する化学物質については、個別にその発生源で発生抑制が進められることになり、ダイオキシン類については排出抑制とあわせて環境への排出量が大幅に削減されている。

意図的に製造・使用される化学物質については、リスク評価を行い、高いリスクを有する化学物質の製造・使用を禁止したり、制限することが第一の方策となる。一般化学品については、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）において、新規化学物質について上市前に環境中での残留性、生物への蓄積性と人や生物への毒性の3つの観点から審査を行い、高いリスクを有するものの製造・使用を禁止・制限している。従来、毒性については人の健康影響のみを対象に評価を行ってきたが、2003年の改正において生態影響の評価も行われるようになった。農薬については、農薬取締法で登録時に同様な観点での評価を行い、高いリスクを有するものの登録を保留し、使用を禁止している。農薬取締法では従来から審査の過程で水産動植物への影響が評価されてきたが、2004年に登録保留基準が改訂され、生態リスク評価が強化された。

リスクを有する化学物質でも有用なものは使わざるを得ない。農薬は本来の趣旨からして生物に毒性を有することは明確であるが、全面的に製造・使用を禁止することはできない。しかし、リスクを有する化学物質は製造・使用にあたっては、環境中への侵入をできるだけ防ぐ必要がある。不適切な取扱いに伴う侵入を防ぐとともに、排ガス、排水や廃棄物の排出に伴う環境への侵入を防ぐ必要がある。大気汚染防止法、水質汚濁防止法、廃棄物処理法などによって、排ガスと排水については排出濃度や排出量の規制、廃棄物については処分方法の規制を行うとともに、化学物質排出把握・管理促進法などによって、

事業者の自主管理を促すことによって、排出削減が図られている。12種類の有害大気汚染物質については、事業者による自主管理計画に基づく排出削減を促したことで、大気への排出量が大幅に削減されている。

排出削減によって新たな汚染の発生は防止されるが、過去の行為によって引き起こされた環境残留性汚染物質は排出削減を行うだけでは、汚染状況は改善されず、人の手による対策が必要となる。深刻な健康被害の原因となった農用地土壌汚染については早い段階からリスクを回避するため、農用地土壌汚染対策法が整備され、行政の手で対策が進められてきたが、市街地土壌については汚染状況の把握が難しいことから、対応が遅れていたが、土地所有者や事業者等に調査の実施とリスクが存在した場合の低減措置の実施を求めた土壌汚染対策法が2002年に制定された。一方、土壌とともに化学物質が残留しやすい底質については、水銀とPCBによる汚染については早くから全国的な実態把握が行われ、対策が進められている。最近、底質環境基準が設定されたダイオキシン類による汚染についても各地で対策が行われつつある。

これらの制度の中では、環境中に残留する化学物質について、一律に浄化を求めるのではなく、曝露を防ぐ措置も選択肢の1つとされており、土壌汚染対策法では曝露防止を原則として用いる措置としている。一方、飲み水や食品の摂取がもたらすリスクについては、汚染された飲料水や食品の供給を規制することで曝露防止が図られている。水道水については水道法で、食品については食品衛生法で基準が定められており、基準を超えるものの供給を規制している。ただ、呼吸を通じての大気への曝露や生物への曝露はこのような方法で防ぐことは難しく、環境汚染の発生を未然に防止することが必要となる。

## 5-2. 医薬品の環境影響のリスク管理方法

医薬品についても基本的には他の化学物質と同様な考え方で、環境汚染に伴うリスク管理が図られる必要がある。ただし、医薬品は使用段階で人へ投与されるものであり、人の健康リスクについては、医薬品の審査の中で十分に評価され、その結果に基づいて投与方法が定められている。投与に比べて多量の医薬品が環境汚染を通じて曝露される可能性は低く、人の健康については十分な安全が保たれていると考えることができる。

しかし、幅広い生物への影響は現行の医薬品の審査の中では十分に評価されているとは言いがたく、医薬品がもたらす生態影響については新たな対応が必要と考えられる。他の化学物質と同様、生態リスクについて製造・使用に先立つ事前審査を行い、高いリスクを有する医薬品については必要に応じて製造の禁止・制限あるいは使用方法の制限などの規制を行うことが適当と考えられる。医薬品は投与された後、体内で代謝されてから排出されることになり、代謝物がもたらすリスクについても事前審査の中で評価する

ことが必要となる。

一方、医薬品の中でも高い効果を有するものは生態リスクを有していても使われていくことになる。そのような医薬品については、環境への排出を抑制していく必要がある。生物への曝露は曝露段階で防ぐことが困難であることから、環境への排出を極力、抑制することが必要となる。現在のところ生態リスクについては亜鉛の水質環境基準が設定されており、排水抑制のあり方について検討が行われている。医薬品についても当面は水環境における生態リスクが対象となるものと考えられる。水質環境基準の設定とそれに向けての排出抑制という排出抑制の枠組みの中で1つの対象項目として医薬品あるいはその代謝物が必要に応じて取り上げられるのが適当と考えられる。排出抑制の対象となる発生源としては、医薬品を製造・使用している事業所とこれらの事業所からの排水が流入する下水処理場が考えられる。

また、医薬品の環境へのもう1つの源としては廃医薬品が考えられる。これらが廃棄物として排出されると、埋立処分場が環境排出源となる可能性がある。廃医薬品を回収し、適切に処理・処分を行う仕組みを検討する必要があるものと考えられる。

### 5-3. 環境影響から見た医薬品の審査手順

#### 5-3-1. 評価のための組織

医薬品については薬事・食品衛生審議会の下で、医薬品医療機器総合機構による審査のプロセスが整備されている。生態リスクについて新たに別な審査体制を構築することは合理的ではなく、一般化学品や農薬の事前審査と同様に人の健康リスクに加えて生態リスク評価に必要なデータの提出を求め、あわせて審査を行うのが適当と考えられる。

#### 5-3-2. 申請時に必要な情報

申請時には、従来から医薬品の審査で評価に用いていた項目に加え、生態リスク評価には、生物に対する毒性や曝露可能性などの情報が必要となる。基本的には化審法や農薬取締法の審査で生態リスク評価に用いられる項目についての情報が必要となる。従来の医薬品の審査で用いられる項目を重複するものは除き、藻類、甲殻類及び魚類の毒性試験結果を中心とする生態毒性と生物への曝露可能性に関する情報が必要となる。農薬取締法では、散布時期に一時的に濃度が高くなる農薬の特性に配慮した生態リスク評価を行っており、このためには散布時期の最高濃度と急性毒性についての情報が必要となっている。医薬品についても、代謝物の毒性や曝露可能性など、その特性に合わせた情報が必要となる。

#### 5-3-3. 判定指標や基準

従来、化審法の審査では、生物蓄積性の高い化学物質は環境濃度が低くても生体内の濃度が高くなり、高い毒性を有するものは曝露を防ぐことによるリスク管理が困難であるとして、有害性の程度から製造・使用を実質上禁止する措置をとってきた。医薬品についても、生物蓄積性の高いものについては、同様なリスクが懸念されるが、化審法が対象とする化学物質と違って用途が決まっており、使用方法も定められている。この制度を活用すれば、有害性の程度のみから判断するのではなく、曝露可能性を考慮したリスク評価が可能と考えられる。曝露可能性を考慮することになれば、製造・使用量についての裾切りについても検討することができる。また、医薬品の目的から考えてベネフィットとの比較の可能性の検討も考えられる。

一方、水質環境基準は医薬品についても他の化学物質と同様な考え方で設定され、排出抑制についても現在行われている検討を経て決まっていくものと考えられるが、その際には排水処理による除去率など、排水規制によるリスク管理の可能性を検討していくことが必要となる。

#### 5-3-4. その他の事項

化学物質の審査では一定の限られたデータに基づいてリスク評価が行われる。このため、審査後に有害性に係る新たな情報が手に入ることが起こりうる。とくに、生態毒性については多様な生物種の中で限られた一部の種の試験データに基づいてリスク評価が行われることになり、事後に新たな有害性情報が得られる可能性は相対的に高い。化審法では2003年の改正で事後に有害性情報が入手された場合はその届出を義務付けている。医薬品の生態毒性についてもこれを参考に判断していくのが適当と考えられる。

化審法では新規化学物質について事前審査を行っているが、既存化学物質については試験が行われるまではリスクがあいまいなまま製造・使用され、これが化学物質に対する不信感を増大させる1つの要因となっている。医薬品についても、現状では、人の健康リスクは評価されているが、生態リスクは評価されないまま、使われていることになる。審査が行われるようになっても、その段階では生態リスクがあいまいなまま使用されることになる。農薬は登録が一定期間で取り消され、再登録が必要となるため、規制が強化されても、ゆるい規制のまま使用されるのは一定期間にとどまり、とくに既登録農薬のリスク評価は次の登録時を待つことにしている。これらの例を参考に医薬品についてもその取扱いを定める必要がある。

家庭で使用される医薬品について生態リスクを考慮した取り扱い方をどのように伝えるかなど、この他にも医薬品のリスク管理に関連した検討を行っていく必要がある。

### 参考：医薬品の複合作用による環境影響に関する考察

医薬品の中には、同種同効薬が多くあり、それによる環境影響を考える上で、一つの医薬品のみに注目するのは必ずしも十分とは言えない。環境中に排出された医薬品同士、あるいは他の環境化学物質との複合作用や相互作用を考慮しなければならない状況も考慮しておく必要がある。

そのような場合としては、相加作用、相乗作用、拮抗作用があるが、基本的に、同じ作用機序の医薬品の作用は相加的に働くとするのが適当である。薬物代謝やトランスポータの阻害剤の場合は相乗毒性が現れる可能性もあるが、阻害剤の  $K_i$  値は一般に環境中濃度と比べ高いことから、蓄積性があるような場合をのぞき、そのような状況はきわめて稀であると考えられる。作用部位での相互作用による相乗毒性も同様に考えられる。一般的には、薬物や環境生物の特性に基づく、専門的考察により相乗作用が疑われる場合に詳細なデータを収集し、検討することが望ましい。

環境中への排出量をその作用機序毎にまとめて集計し、個々の薬物の活性と排出量とを掛け合わせ、その総和として考える必要がある。具体的には、ダイオキシン類の評価の際に用いられた、同一の作用機序の薬物の毒性をデータが最も蓄積している代表物質との比較し、個々の薬物に相対活性 toxicity equivalent factor (TEF) を当てはめ、その総和として評価する TEQ (toxicity equivalent quantity) の概念が有用と考える。

具体的には

- 1) 同一の作用機序の薬物をまとめる。
- 2) TEF を決定する際は、問題としている生物への作用と環境中動態に関する比較データを基に計算されるが、そのようなデータが欠損しているときは *in vitro* 臓器、組織、細胞、細胞下レベルでの比較データを参考にする。
- 3) WHO の ATC/DDD の分類と用量基準が参考になる。
- 4) 薬物代謝やトランスポータの阻害作用を有する薬物の場合は、その *in vitro* での  $K_i$  値と排出濃度、環境中濃度、および対象生物中での推定蓄積濃度と比較し、それを下回るか、あるいはそれに近い場合には考慮する。

#### 問題点

- 1) 毒性発現には時として大きな種差が現れることがあり、ヒトや実験動物での薬効比が必ずしも問題としている環境生物と同一では無い。環境生体系に及ぼす影響を検討する際には、医薬品としての特殊な薬理作用に基づく環境影響が懸念される場合をのぞき、化審法に基づく新規化学物質の審査の場合と同様に評価することが適当と考える。(大野のコメント:他の分野にまで影響するので、削除してもかまわない)
- 2) 医薬品の作用点は必ずしも一つとは限らない。複数の作用点を持つことが多い。このような場合は、中心となる作用(最も低濃度で作用の現れるもの)を中心的に考察することになるが、重篤な影響につながる可能性のある作用の場合は、それを優先して考慮の対象とすることも必要である。

- 3) 同一の受容体に作用するものの中には、単独では agonist として働くが、他のものと一緒になると antagonist として働く場合がある。しかし、この場合は作用をうち消し合うので、安全サイドにたった評価においては問題とはならない。
- 4) 相乗毒性が現れることがある。
- 5) 代謝物についての検討も必要であるが、当面は活性本体(プロドラッグの場合の活性本体を含む)のみを取り扱い、自然環境中に残留するものを優先して検討し、次いで、体外への排泄量に応じて対象を広げていくのが良い。

未定稿  
禁転載



**参考：医薬品の承認申請段階での対応による管理**

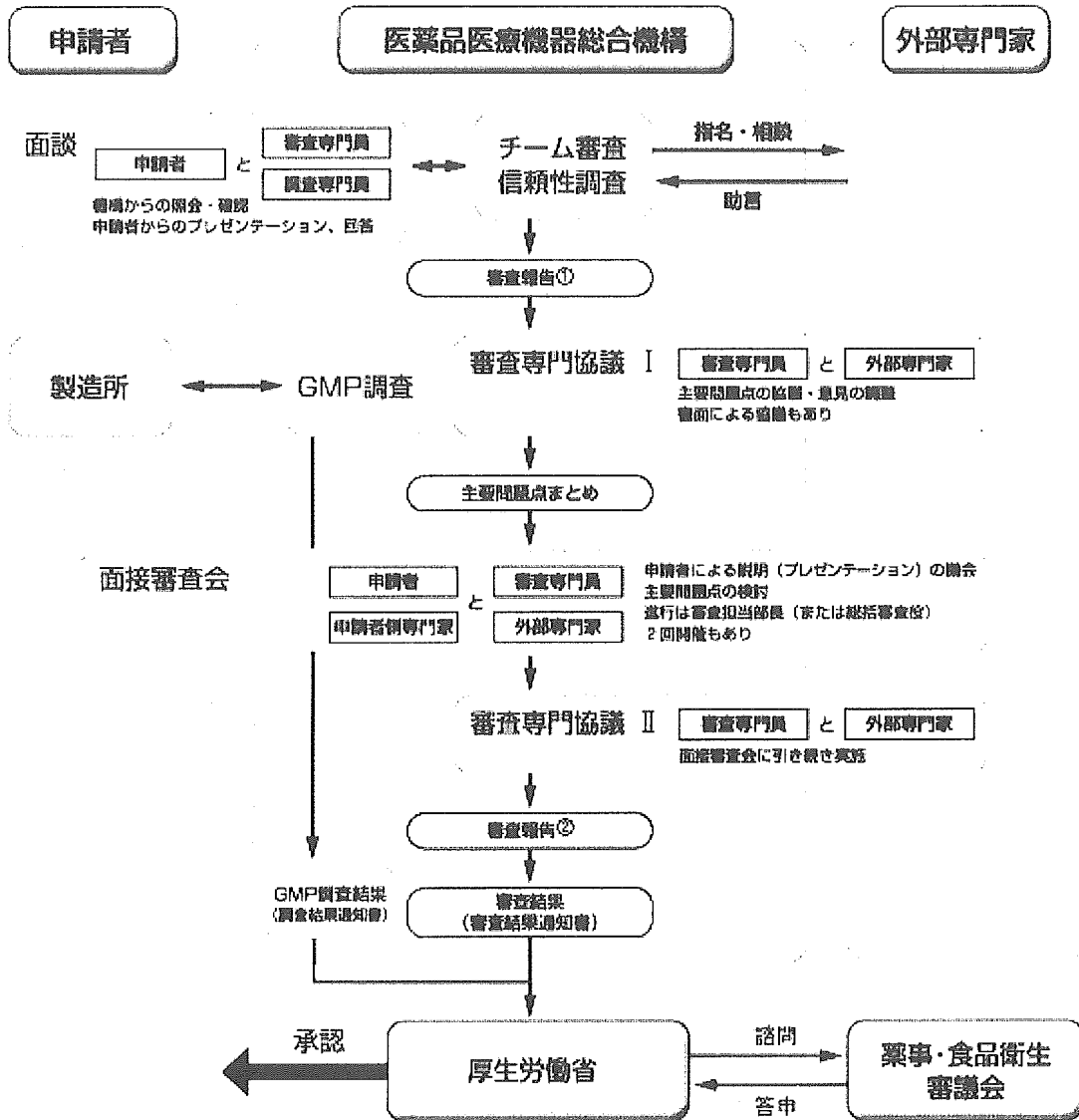
現在の医薬品の承認審査の過程は、企業による開発が臨床試験段階に到達した時に行われる医薬品医療機器総合機構(機構)への1)治験届けと、企業が機構に治験に関する意見を求める2)治験相談、新薬承認申請に関する資料がまとまった段階で行われる3)新薬承認申請、引き続き機構で行われる4)審査専門員と調査専門員による審査、外部の関連分野の専門家の意見を求める5)審査専門協議、6)薬事・食品衛生審議会での審査、7)市販後の安全性調査、および必要に応じて行われる7)市販後試験、そして8)再審査が制度的に定められている。

医薬品による環境影響を評価し、チェックするためには、この承認審査の各段階での対応が必要であるが、そのうち特に有用と思われることは、1)治験相談に医薬品の環境影響についての専門家を加えること、2)新薬申請書に医薬品の環境影響に関する項を設けること、次いで、3)それに関して教育を受けた審査官を配置すること、4)審査の過程で行われる専門家協議にそれに関する専門的知識を有する委員を加えること、更に、5)市販後の生産量(販売量)を環境省あるいは厚生労働省の担当部局に届け出、把握するとともにその活性を考慮し、必要に応じて対策をとることと考えられる。

なお、従来より医薬品の承認申請においては、その物理化学的性状、品質、安全性データ、薬理作用データ、体内動態データ、および臨床試験データが提出されているが、医薬品の環境影響を考察する上では、自然界での安定性、濃縮性、残留性、環境生物に対する毒性に関するデータとともに、重量ベースでの生産量データが必要である。

未定稿  
禁転載

「医薬品・医療機器の審査プロセス」



木丸  
禁転載

医薬品医療機器総合機構 home page 2005.10.8

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑 誌

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	号	ページ	年
Sekizawa J, Tanabe S	A comparison between integrated risk assessment and classical health/environmental risk assessment: emerging beneficial properties	Toxicol Appl Pharmacol.	207 (2Suppl)	617-622	2005
Matsumura N, Ishibashi H, Hirano M, Nagao Y, Watanaabae N, Shiratsuchi H, Kai T, <u>Nishimura T</u> , Kashiwagi A, Arizono K	Effects of Nonylphenol and trielosan on Production of Plasma Vitellogenin and Testosterone in Male South African Clawed Frogs ( <i>Xenopus Laevis</i> )	Biol. Pharm. Bull.	28(9)	1748-51	2005
<u>Nishimura T</u> , 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, <u>Nishimura T</u>	Analysis of herbicides in water using temperature-responsive chromatography and an aqueous mobile phase	J Chromatography A	1069	281-5	2005
Thara M, Kubota R, Nakazawa H, Tokunaga H, <u>Nishimura T</u>	Use of cholinesterase activity as an indicator for the effects of combinations of organophosphorus pesticides in water from environmental sources	Water Reearch	39	Aug-12	2005
Yoshida K, Hirabayashi Y, Watanabe F, Sado T, <u>Inoue T</u>	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	Exp. Hematol			in press
Yoon BI, Kaneko T, Hirabayashi Y, Imazawa T, Nishikawa A, Kodama Y, Kanno J, Yodoi J, Han JH, Hirose M, <u>Inoue T</u> .	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.	18	41-46	2005
Hirabayashi Y, Li GX, Yoon BI, Fujii-Kuriyama Y, Kaneko T, Kanno J, <u>Inoue T</u> .	Benzene-induced hematopoietic toxicity transmitted by AhR in the wild-type mouse was negated by repopulation of AhR deficient bone marrow cells	Organohalogen Compounds	67	2280-2283	2005
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シス」	淀井淳司／松尾禎之編 別冊医学のあゆみ「レドックスーストレス防御の医学」医薬出版(株)、東京		194-199.	2005
井上 達	環境生体応答—Toxicogenomics「はじめに」	医学のあゆみ	213(4)	221	2005
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
若林明子	生物を用いた水質監視・管理の必要性	資源環境対策	Vol.42 No.2	65-73	2006
若林明子	化学物質の生態系への影響I—水生生態系の現状を中心に	放送大学教材 人間活動の環境影響		71-87	2005
若林明子	化学物質の生態系への影響II—化学物質の影響をどう評価・管理するか	放送大学教材 人間活動の環境影響		88-106	2005