

200735001A

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

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者

西村 哲治

平成20（2008）年3月

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

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者

西村 哲治

平成20（2008）年3月

## 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研究.....	1
西村哲治・井上 達	

### II. 分担研究報告

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及び.....	7
医薬品の環境影響評価法に関する研究報告	
第1章「医薬品の環境影響評価の必要性」のとりまとめ	
吉岡義正	
医薬品の水環境中での動態について及び.....	20
医薬品の環境影響評価法に関する研究報告	
第2章「医薬品の環境リスク管理の枠組み」のとりまとめ	
西村哲治・関澤 純・山本裕史	
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及び... 29	
医薬品の環境影響評価法に関する研究報告	
第3章「環境濃度の推定」のとりまとめ	
岩根泰蔵・長谷川隆一	
医薬品の生態影響・生態リスク評価について及び.....	39
医薬品の環境影響評価法に関する研究報告	
第4章「生態無影響濃度の推定」のとりまとめ	
若林明子・菅谷芳雄・吉岡義正	
環境行政における医薬品等の生態リスク管理・環境中放出薬物の薬理作用.....	48
及び医薬品の環境影響評価法に関する研究報告	
第5章「医薬品による環境影響のリスク管理」のとりまとめ	
中杉修身・大野泰雄	
医薬品の環境影響評価法に関する研究報告補遺.....	53

資料

National Water Quality Management Strategy..... 69  
Draft for Public Comment July 2007

III. 研究成果の刊行に関する一覧表..... 89

# 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 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

補佐 分担研究者 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資料を収集し、また米国 EPA の国立暴露研究試験場（ネバダ州ラスベガス市）、DIA によるヒト医薬品の環境影響アセスメント会議（スウェーデン、ストックホルム市）及び北アメリカ環境毒性化学会（米国、ミルウォーキー市）へ派遣する等で得た欧米の事例を参考にして、本邦において、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法に関する研究の基礎に寄与することを意図して、検討を進めたものである。

当研究班の発足に先立つ 2 年間の準備期間と一昨年度より開始した都合 3 年間の研究期間を経て報告書の基本的骨格が完成した。本報告ではその概要を担当した分担研究者毎にその報告をここにまとめる。

なお本研究の前半 2 年間は井上が主任研究者をつとめ後半 1 年間は西村がこれを担当した。また全体を通じて案文の調整には吉岡があたった。

分担研究者

井上 達 国立医薬品食品衛生研究所  
安全生物試験センター・センター長  
岩根泰蔵 国立環境研究所・研究員（昨年迄）  
大野泰雄 国立医薬品食品衛生研究所・副所長  
菅谷芳雄 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

役員

関澤 純 徳島大学総合科学部環境科学・教授  
中杉終身 上智大学・環境影響工学・教授  
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・准教授  
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資料を収集し、また米国 EPA の国立暴露研究試験場（ネバダ州ラスベガス市）、DIA によるヒト医薬品の環境影響アセスメント会議（スウェーデン、ストックホルム市）及び北アメリカ環境毒性化学会（米国、ミルウォーキー市）へ派遣する等で得た欧米の事例を参考に、本邦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法に関する研究の基礎に寄与することを意図して、検討を進めたものである。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等を企図してきた。

過去 4 年間で作成にあたってきた草稿に対して、最終年度 1 年間にあてて全面的な推敲を行い最終案の完成に至った。

## 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、整理して昨年度に作成した草稿の詳細を分担研究者相互の討論によって全面的に点検・加筆した。

### 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、分担研究者を米国 EPA 国立暴露研究試験場やストックホルム市における当該関連研究科会議に派遣する等、情報収集に努める傍ら、ガイドライン作成に必要な要件をまとめ骨子としてきた。また昨年度平成18年は環境影響研究を魚類のゲノムレベルで進めている英国バーミンガム大学ケビン・チップマン教授の招聘、研究情報交換を行うと共に前年度までの素案の成文化と草稿の作成にあたってきた。平成19年度本研究の最終年にあたって、この1年間はそれらの草稿を全面的に各分担研究者によって内容の点検を行い、北アメリカを中心とする諸国の現状を把握するために環境毒性化学会北アメリカ年会（米国、ミルウォーキー市）に派遣するとともに、最終案の完成を目指し断続的に班会議やメールによる討議を行ってきた。さらにこの過程でこれまで分担研究者によって個別表現されていた記載内容に、吉岡班員が全体の字句上の調整ならびに論理の整合性を整え、矛盾の解消に努めた。

#### 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に移しつつある

欧米の事例を参考に、本邦において、化審法とも整合性のある医薬品の環境影響評価法に関する研究の基礎的資料のまとめを終了した。

#### F. 健康危険情報：該当なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

島崎大、西村哲治、国包章一：水道水源等の医薬品による汚染とその制御, かんきょう, 32(1):26-27, 2007

Shibutani M, Lee K-Y, Igarashi K, Woo G-H, Inoue K, Nishimura T, Hirose A. Hypothalamus region-specific global gene expression profiling in early stages of central endocrine disruption in rat neonates injected with estradiol benzoate or flutamide. *Developmental Neurobiology*, 3: 253-269, 2007

Hamano-Nagaoka M, Yamazaki T, Nishimura T, Maitani T. Antigenic evaluation of natural food colors (cochineal extract, lac color, and their coloring compounds) using popliteal lymph node assay. *Jpn J Food Chem*. 13: 51-55, 2007

Tahara M, Kubota R, Nakazawa H, Tokunaga H, Nishimura T. The behaviour and cholinesterase inhibitory activity of fenthion and its products by light and chlorination. *J Water Suppl Tech.* (in press)

田原麻衣子、久保田領志、中澤裕之、徳永裕司、西村哲治：塩素反応生成物を含めた有機リン系農薬のための水道水の安全性評価, 用水と排水 (印刷中)

Takagi A, Hirose A, Nishimura T, Fukumori



- N, Ogata A, Kitajima S, Kanno J.  
Induction of mesothelioma in p53+/-  
mouse by intraperitoneal application of  
multi-wall carbon nanotube. *J. Toxicol. Sci.*  
(in press)
- Hirabayashi Y, Inoue T. Implications of  
hemopoietic progenitor cell kinetics and  
experimental leukemogenesis: Relevance  
to Gompertzian mortality as possible  
hematotoxicological endpoint. *Exp*  
*Hematol.*35:125-133, 2007
- Hirabayashi Y, Yoon BI, Tsuboi I, Huo Y,  
Kodama Y, Kanno J, Ott T, Trosko JE,  
Inoue T. Membrane Channel Connexin 32  
Maintains Lin(-)/c-kit(+) Hematopoietic  
Progenitor Cell Compartment: Analysis of  
the Cell Cycle. *J Membr Biol.* 217:105-113,  
2007
- Hirabayashi Y, Yoon BI, Tsuboi I, Huo Y,  
Kodama Y, Kanno J, Ott T, Trosko JE,  
Inoue T. Protective role of connexin 32 in  
steady-state hematopoiesis, regeneration  
state, and leukemogenesis. *Exp Biol Med*  
(Maywood). 232: 700-712, 2007
- Minami A, Tsuboi I, Harada T, Fukumoto  
T, Hiramato M, Koshinaga M,  
Hirabayashi Y, Kanno J, Inoue T., Aizawa S.  
Inflammatory biomarker, neopterin,  
suppresses B lymphopoiesis for possible  
facilitation of granulocyte responses,  
which is severely altered in age-related  
stromal-cell-impaired mice, SCI/SAM.  
*Exp Biol Med* (Maywood). 232:134-145,  
2007
- Yoshida K, Hirabayashi Y, Wada S, Watanabe  
F, Watanabe K, Aizawa S, Inoue T.  
p53(TRP53) deficiency-mediated  
antiapoptosis escape after 5 Gy X  
irradiation still induces stem cell leukemia  
in C3H/He mice: comparison between  
whole-body assay and bone marrow  
transplantation (BMT) assay. *Radiat*  
*Res.*167: 703-710, 2007
- 学会発表  
Nishimura T., Tahara M, Kubota R, Shimizu  
K, Akiba M, Tokunaga H. The relationship  
of structures and cholinesterase inhibitory  
activities of the activated form of  
organo-phosphorous pesticides. The IXth  
International Meeting on Cholinesterases.  
(2007.5)[Zuzhou, China, Meeting Abstract  
P-VIII-12;2007]
- 久保田領志, 鈴木俊也, 田原麻衣子, 清  
水久美子, 徳永裕司, 西村哲治: 下水  
処理場排水および河川水中 PPCPs の実  
態と塩素暴露による処理性. 第 58 回全  
国水道研究発表会(2007. 5) [鉏路, 講演  
要旨集, 568-569 ; 2007]
- 鈴木俊也, 宇佐美美穂子, 永山敏廣, 久  
保田領志, 西村哲治: 河川水中の非ス  
テロイド系消炎鎮痛剤ナプロキセンの  
存在と挙動, 第 16 回環境化学討論会  
(2007. 6) [北九州市, 講演要旨集,  
176-177 ; 2007]
- Nishimura, T., Shimizu, K., Kubota, R.,  
Tahara, M., Hirose, M., Tokunaga, H. :  
Development of dispersion method for the  
cell culture medium to establish in vitro  
screening system for fullerene.  
International Congress of Toxicology  
(2007.6)[Montreal, Canada, Meeting  
Abstract PW11.249;2007]

- Okamoto, A., Nakata, H., Kubota, R.,  
Nishimura, T. : Concentration profiles of tetracycline antibiotics in animal wastes and water resources proximal to swine farm in Japan. Dioxin 2007 (2007.9) [Tokyo, Meeting Abstract P137;2007]
- Nishimura, T., Shimizu, K., Kubota, R., Tahara, M., Hirose, M., Tokunaga, H. : Establishment of dispersion methods for in vitro screening system for fullerene. 44<sup>th</sup> Congress of The European Societies of Toxicology T41 (2007.10) [Amsterdam, Netherlands, Toxicology Letters 172S (2007) T41;2007]
- Nishimura, T., Tahara, M., Kubota, R., Shimizu, K., Magara, Y., Tokunaga, H. : Behavior of organophosphorus pesticides after chlorination treatment effect of its products on cholinesterase activity. 2<sup>nd</sup> IWA-Aspire Conference and Exhibition (2007.10) [Perth, Australia, Meeting Abstract 009;2007]
- 田原麻衣子, 久保田領志, 中澤裕之, 徳永祐司, 西村哲治 : 水質管理に向けたChE阻害物質の総合的評価の考え方について. 第44回全国衛生化学技術協議会年会(2007.11) [津, 講演要旨集, 149-150;2007]
- 久保田領志, 田原麻衣子, 清水久美子, 徳永祐司, 西村哲治 : 塩素暴露による医薬品類の処理性および挙動評価. 第44回全国衛生化学技術協議会年会(2007.11) [津, 講演要旨集, 151-152;2007]
- 西村哲治, 清水久美子, 久保田領志, 田原麻衣子, 徳永祐司 : 多環芳香族炭化水素類塩素置換体のマウス幹細胞分化過程に及ぼす影響評価. 第44回全国衛生化学技術協議会年会(2007.11) [講演要旨集, 187-188;2007]
- Kubota, R., Suzuki, T., Tahara, M., Shimizu, K., Tokunaga, H., Seki, M., Nishimura, T. : Occurrence of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in aquatic ecosystem in Japan and influence of chlorination on PPCPs. SETAC North America 28<sup>th</sup> Annual Meeting (2007.11) [Milwaukee, U.S.A., Meeting Abstract MP103;2007]
- Nishimura, T., Shimizu, K., Kubota, R., Tahara, M., Hirose, M., Tokunaga, H. : Load to aqueous environment in urban area by swage treatment water on pharmaceuticals and personal care products. SETAC North America 28<sup>th</sup> Annual Meeting (2007.11)[Milwaukee, U.S.A., Meeting Abstract MP104;2007]
- Hirabayashi Y, Yoon BI, Igarashi K, Kanno J, Yodoi J, Inoue T. Xenobiotic response in Thioredoxin gene modified mice. The 4<sup>th</sup> Meeting of International REDOX Network (2007.10.30) [Jeju Island, Korea, Meeting Abstract 78;2007]
- 井上 達, 尹 秉一, 児玉幸夫, 菅野 純, 藤井義明, 平林容子 : ベンゼンの造血障害発現機構 : 多環芳香族炭化水素受容体の関与と骨髓特異的異物代謝の関与の役割について. 第69回日本血液学会総会(2007.10.11) [横浜, プログラム・抄録集 pp159;2007] Inoue T., Yoon BI, Kodama Y, Kanno J, Fujii-Kuriyama Y, Hirabayashi Y. Benzene

induced hematotoxicity: Role of AhR and possible bone marrow specific Cyp2E1 expression. 69<sup>th</sup> Annual Meeting for the Japanese Society of Hematology (2007.10.11) [Yokohama, Meeting Abstract 159; 2007]

井上 達、尹 秉一、李 光勲、金子豊蔵、黒川雄二、菅野 純、藤井義明、平林容子：AhR, a suppressor gene: mice with low AhR or KO exhibit a shortened lifespan with early onset of spontaneous neoplasms. 第66回日本癌学会総会 (2007.10.3) [横浜, (日本癌学会総会記事 pp122; 2007)] Inoue T, Yoon BI, Li GX, Kaneko T, Kurokawa Y, Kanno J, Fujii-Kuriyama Y, Hirabayashi Y. AhR, a suppressor gene: mice with low AhR or KO exhibit a shortened lifespan with early onset of spontaneous neoplasms. 66<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (2007.10.3) [Yokohama, Proceedings 122; 2007]

井上 達、平林容子. ゴンペルツ函数を指標としたトキシコロジーにおける加齢変化の意義について第34回日本トキシコロジー学会学術年会 (2007.6.28) [東京, (The Journal of Toxicological Sciences, 32 suppl., S90; 2007)] Inoue T, Hirabayashi Y. Relationship between toxicology and aging with a special reference to Gompertzian survival expression. The 34<sup>th</sup> Annual Meeting for The Japanese Society of Toxicology (2007.6.28) [Tokyo, The Journal of Toxicological Sciences, 32 suppl., S90; 2007]

Inoue T, Hirabayashi Y. Gompertzian expression of the lifespan elucidates a theoretical and toxicological ultimate risk. International Congress of Toxicology XI (2007. 7.18) [Montréal, Canada, Meeting abstract PW12.259]井上 達、平林容子：話題提供「老化と環境化学物質生体応答」日本基礎老化学会第30回大会 (2007.6.22) [札幌, (基礎老化研究 31(2); 44, 2007)] [Sapporo, Biomedical Gerontology 31(2); 44, 2007]

井上 達、松下智哉、五十嵐勝秀、菅野 純、平林容子：一般口演「環境因子」第96回日本病理学会総会(2007.3.15) [大阪、日本病理学会会誌 96: 224; 2007] Inoue T, Matsushita T, Igarashi K, Kanno J, Hirabayashi Y: (英文タイトルの登録無し) . 96<sup>th</sup> Annual Meeting for the Japanese Society of Pathology (2007.3.15) [Osaka, Proceedings of the Japanese Society of Pathology 96(1): 224; 2007]

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  
及び医薬品の環境影響評価法に関する研究報告  
第1章「医薬品の環境影響評価の必要性」のとりまとめ

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なども参照の上本研究課題の「医薬品の環境影響評価のための指針に関する報告(案)」の作成全般にわたる構成について検討するとともにその第1章にあたる医薬品の環境影響評価の必要性、その背景などについて素案作りを行った。

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など参照の上素案野第1章部分の作成を行った。

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まとめている。本年度は引続き規制の原則、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、整理し昨年度作成した素案の成文案完成に供した。

#### 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

次のような案文をもって成案とした。

#### 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、国民生活に密着した存在となっている。一方、化学物質は、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負の影響をもたらす可能性もある。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（アメニティ）を確保する必要がある。化学物質の生態環境影響評価は、それらの環境に対する影響を認知し、特に環境へのそうした負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

化学物質等の安全性確保のための取組が各国で進められてきた。欧州連合(EU)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、その性状や曝露の可能性を考慮に入れた審査・規制が行われている。そして、既存化学物質については、OECDが1992年から高生産量(HPV)化学物質のデータ収集に乗り出している。EUは67/548/EEC, 793/93/EECによって届け出を義務づけ、評価法を設定していたが、既存化学物質への対応の遅れと自主的対応の促進を理由として、2007年より新評価システム(REACH; Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals)を開始した。米国では有害物質規制法(TSCA)に基づき、新規の化学物質について、審査法等は異なるが、類似の審査・規制が行われている。近年、米国はHPVチャレンジプログラムを策定してデータの収集/評価を行っており、2005年には化学物質数を追加している。

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)を中心に、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」(ヨハネスブルグ・サミット)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）に留意すること等を化学物質管理の基本的な考え方として採択し、国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ（SAICM：Strategic Approach to International Chemicals Management）が必要であることが決議された。SAICMは、2006年に国際化学物質管理会議で採択され、UNEP（国連環境計画）の承認を受けている。

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、「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,2001」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。「残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約,2001」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、ダイオキシン類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、「その策定・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（第1次1994年～第3次2006年）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付けられている。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、慢性毒性）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慢性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年の改正により、化学物質の性状等に応じた規制が導入された。更に、2003年には人の健康のみならず生態影響を評価する観点の改正がなされ、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(第1種指定化学物質、第2種指定化学物質)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ている。このように、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いる。これには、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。この改正では、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)」の有害性評価から、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)へと見直された。

## 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、国際的な環境影響評価ガイドライン=(Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products)が作定されつつある。このガイドライン(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への程度移行し、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)において検討され、2006年に作成された<sup>1,2)</sup>。

#### 動物用医薬品の評価手順

ガイドライン(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、どの程度の濃度で環境中に移行・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として評価されたものは第Ⅱ相に進み、更なる評価を続行する。

## (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・挙動と関連する生物学的・物理化学的性質を調べる試験)及び物理化学的試験(環境中における非生物学的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、評価は、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項でも問題があれば、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、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カテゴリー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慢性毒性試験、繁殖影響試験あるいは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)人に対する医薬品

USA及びEUを中心に医薬品の生態影響の調査研究が行われてきた。

### US-FDA における医薬品の環境影響評価

US-FDA は医薬品の環境影響評価に関する考え方を、ガイダンスとして公表している<sup>3)</sup>。FDA のガイダンスにおいては、類別除外の対象となる場合を除いて、特定の新医薬品申請、簡略化申請、生物製剤の市販承認申請等において環境アセスメント (EA) を提出しなければならないと規定している。類別除外には、(1) FDA による申請の承認により有効成分の利用が増加しない場合の新医薬品、簡略化申請、生物製剤の市販承認申請等；(2) FDA による申請の承認により有効成分の利用が増加するが、水域環境への侵入点における物質の推定濃度が 1 ppb 以下である場合を適合する。なお、水環境への進入点における物質の予測導入濃度 (EIC-Aquatic) は、次式で算出される。

$$\text{EIC-Aquatic(ppb)} = (A \times D) / (B \times C) \div$$

$$A/2.288 \times 10^{-5}$$

但し、A=直接使用向けに製造された kg/年 (有効成分として)、B=公共下水道処理施設に入る 1 日あたりの水量 (L) で  $1.214 \times 10^{11}$  L とする、C=365 日、D= $10^9$  ( $\mu$ g/kg 変換係数) である。

評価は、最大毒性値と予測最大濃度 (MEEC) の比が UF 以上であるかどうかで行う。

2005 年には、US-FDA (米国環境保護庁) がこれまでに行ってきた医薬品の生態影響評価に関するまとめのワークショップが開催された。3 年間に 300 万ドル程度の費用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・両生類を用いた水生生物への影響評価、環境管理法等多岐にわたる報告が行なわれた。

表 1-2-1 FDA ガイダンスの概要

段階	内容
予備	対象コンパートメントの設定, 微生物発育阻害試験 (活性汚泥呼吸阻害試験), n-オクタノール/水分配係数
1	急性毒性 (動物 1 種), UF=1000
2	急性毒性基本セット (魚類, 甲殻類, 藻類), (植物早期成長, ミミズ, 土壤微生物, ), UF=100
3	慢性毒性 (急性毒性が高い場合, 代謝物の毒性が高いと予測される場合, 蓄積性の可能性がある場合), UF=10
4	担当者との協議

EU における医薬品の環境影響評価 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 年にそのドラフトノートが出され、2005 年に改正されてパブリックコメントに供された。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、2004 年に EPAPharm (Environmental Risk

Assessment of Pharmaceuticals)プロジェクトを発足させ、人と動物用医薬品の生態影響の未知の部分の解明に当たってきた。

人用医薬品委員会 (CHMP=Committee of Medicinal Products for Human Use)は医薬品環境リスク評価ガイダンスを文書化し、2006年にEuropean Medicines Agency(EMA)より発出した<sup>4)</sup>。本ガイドラインは、今後我が国が評価法を設定する上で参考とすべき要素を多く含んでいる。これによると、評価手順はI、II相に分れ、第II相はA,B段階に分かれる(表1-2-2参照)。第I相では原薬のみにて推定が行われ、

表層水における予測濃度が0.01 $\mu$ g/L未満を非対象とする。第II相A段階では予測環境濃度(PEC)はより精緻化され、logKow、残留性・蓄積性が考慮され、適用されるシナリオが増加する。生態毒性に関するスクリーニングには藻類、ミジンコ、魚の慢性毒性試験結果からPNECを推定する。PEC/PNEC比によって第II相B段階に進むかどうかを決定する。第II相B段階では、PEC推定が更に精緻化され、必要に応じて生態毒性試験の種類が増やされる。評価はPEC/PNEC比によっている。

表 1-2-2 医薬品環境リスク評価ガイダンス(CHMP)の評価手順の概要

段階	評価	目的	方法	試験/データ要件
I相	予備的	曝露の推定	限界値	用量, logKow
II相 A	篩い分け	リスクの初期段階予測	PEC/PNEC	水環境毒性試験と運命予測
II相 B	拡大	物質特性と環境区分に特化したリスク評価	PEC/PNEC	排出, 運命, 影響の拡大セット

## 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1-2-2の資料を提出することが要求される。これらの資料には、これまで環境影響に関わるものは要求されていなかった。

なお2004年、「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;CHMP」が策定され、これについてパブリックコメントが実施され、環境影響についても、VICH品質作業部会による決定を待つこととなっている。

表 1-2-2 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	
チ 残留性に関する資料	

## 2)人に対する医薬品・医薬部外品

我が国の人に対する医薬品の 2004 年における生産額は 6.5 兆円に達し、その約 9 割は医療用医薬品である<sup>5)</sup>。その全生産量に関する統計データはなく、特定の薬品類生産量集計値によると、循環器官用薬 167 トン(対象薬品 18 種)、その他の代謝性医薬品 3346 トン(8 種)、中枢神経系用薬 1064 トン(15 種)、消化器官用薬 1935 トン(10 種)、抗生物質製剤 0.5 トン(9 種)、ビタミン剤 10698 トン(16 種)である。なお、対象薬品種数は、生産があったものとは限っていない。医薬部外品の生産金額は 7730 億円と全体金額の 12%程度で、薬用化粧品が 4 割を占める。生産に非常に大きな変動を伴う医薬品が見かけられることが特徴的である。なお、現状においては、環境中のヒトに対する医薬品の環境評価は、行われていない。

### 1-3 我が国における医薬品の環境影響評価導入の意義

#### 1-3-1 我が国の化学物質の審査制度の

#### 概要

一般的な化学物質の審査は、「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）」に基づいて実施されている。新規化学物質は、図 1-3-1 のような基準と区分けが適用されている（図 1-3-1 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、製造・輸入量が 1 トン以下および中間物、1～10 トン、10 トン超の区分があり、1 トン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・人健康への影響及び生態影響の情報は求められない。1～10 トンは、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。10 トンを超えるものについては、全スクリーニング・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一種特定化学物質（一特；原則製造等の禁止）、第二種特定化学物質（二特；人健康または生態にリスクあり）、第一種監視化学物質（一監；既存化学物質として追跡。結果によっては一特に指定される可能性あり）、第二種監視化学物質（二監；人健康に有害影響の