

200735001B

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17年度～19年度 総合研究報告書

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17年度～19年度 総合研究報告書

主任研究者

西 村 哲 治

平成20（2008）年3月

目 次

I. 総合研究報告書

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	

資 料

医薬品の環境影響評価法に関する研究報告（案）.....	7
Study Report on Environmental Impact Assessment for Pharmaceuticals (draft).....	67

I. 総合研究報告書

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)
総合研究報告書

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（ネバタ州ラスベガス市）、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、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

研究員

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（ネバタ州ラスベガス市）、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 年間を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) [釧路, 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. 44th 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. 2nd 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 28th 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 28th 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 4th 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髄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. 69th 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. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (2007.10.3) [Yokohama, Proceedings 122; 2007]
- 井上 達、平林容子. ギ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 34th 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) . 96th 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

資 料

医薬品の環境影響評価法に関する研究報告（案）

目次

第1章 第1章 医薬品の環境影響評価の必要性	1
1-1 化学物質の生態影響評価の背景	1
1-1-1. 国際的動向	1
1-1-2. 国内の動向	2
1-2 医薬品生態影響評価の背景	3
1-2-1. 国際的動向	3
1) 動物用医薬品	3
2) 人に対する医薬品	5
1-2-2. 国内の動向	7
1) 動物用医薬品	7
2) 人に対する医薬品・医薬部外品	7
1-3 我が国における医薬品の環境影響評価導入の意義	8
1-3-1. 我が国の化学物質の審査制度の概要	8
1-3-2. 我が国の医薬品審査制度の概要	8
1-3-3. 我が国の水環境中での医薬品の検出	10
1-3-4. 医薬品の環境影響評価の導入の必要性	10
1-4 まとめ	11
第2章 医薬品の環境リスク管理の枠組み	
2-1 対象物質	12
2-1-1. 対象物質の範囲	12
2-1-2. 代謝物に対する考え方	13
2-1-3. 易分解性物質・難分解性物質に対する考え方	13
2-1-4. 高濃縮性物質に対する考え方	13
2-1-5. 排水規制について	13
2-2 評価の個別要素	14
2-2-1. PEC/PENEC による評価	14
2-2-2. 確率的な扱いの PEC/PENEC による評価	14
2-2-3. 例外的な取り扱い	15

2-2-4. 段階的な評価	15
2-2-5. カテゴリー評価の可能性	16
2-3 提案する評価法の概念	17
2-4 まとめ	18
第3章 環境濃度の推定	
3-1 排出シナリオと PEC 推定の基本的考え方	20
3-2 第1段階の予測環境濃度(PEC 表流水 LEVEL1)の推定法	22
3-3 第2段階の予測環境濃度(PECLEVEL2)の推定法	23
3-4 第3段階の予測環境濃度(PECLEVEL3)の推定法	24
3-5 代謝物の扱い	24
3-6 まとめ	25
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	27
4-1-1. 生態系の概念	27
4-1-2. 対象とする生態系モデル	27
4-2 対象生物種	28
4-3 試験法	28
4-3-1. 適用する一般試験法の選択	28
4-3-2. 段階的な評価に応じた一般試験法	29
4-3-3. 特異な作用を持つ医薬品の試験 (ホルモン、抗生物質)	30
4-4 (Q)SAR の適用	30
4-4-1. (Q)SAR の現状	30
4-4-2. (Q)SAR の利用と精度	31
4-4-3. (Q)SAR の取り扱い	31
4-5 無影響レベルの推定(PNEC)	32
4-5-1. 不確実性係数(UF)による外挿法	32
4-5-2. 統計的な取り扱いによる外挿法	33
4-5-3. 既存データの利用	33
4-6 複数医薬品の取り扱い	33
4-6-1. 同一作用機序医薬品の取り扱い	33
4-6-2. 複合影響の取り扱い	33
4-7 まとめ	33

第5章 医薬品による環境影響のリスク管理	
5-1 リスク管理の基本	35
5-2 医薬品の環境影響のリスク管理方法	35
5-2-1. 医薬品の環境影響への視点	35
5-3 環境影響から見た医薬品の審査手順	36
5-3-1. 評価のための組織	36
5-3-2. 申請時に必要な情報	36
5-3-3. 評価のプロセス	36
5-3-4. その他の事項	37
おわりに	38
引用文献	39
補遺1 生態系の概念	41
補遺2 OECDの生態影響試験法のリスト	42
補遺3 (Q)SARを行政的に用いるのに必要な情報	43
補遺4 A/C比	44
補遺5 統計的な取り扱いによる外挿法	46
補遺6 同一作用機序医薬品の取り扱い	48
補遺7 複合影響の取り扱い	50
補遺8 環境リスク管理の現状	51
補遺9 医薬品・医療機器の審査プロセス	54
補遺10 医薬品の排出規制	55

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)において検討され、2006年に作成された^{1,2)}。

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($\log K_{ow}$)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 $\log Kow \geq 4$ 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¹

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³⁾。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。

$$\text{EIC-Aquatic (ppb)} = (A \times D) / (B \times C) \approx A / 2.288 \times 10^5$$

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 1.214×10^{11} L とする、C=365 日、D= 10^9 ($\mu\text{g/kg}$ 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 本報告で表記「医薬品」は、特に断らない限り、ヒト用医薬品とする。

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⁴⁾。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1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 μg/L未滿を非対象とする。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