

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・医薬部外品にあっては、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⁵⁾。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可能性あり）、第三種監視化学物質（三監；生態系に有害影響の可能性あり）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NOEC(最大無影響濃度)を用いたPECとPNEC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。

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1-3-1）には環境影響に関する項目は無く、これまでは環境生物・生態系に対する影響は審査の基準とはなっていない。

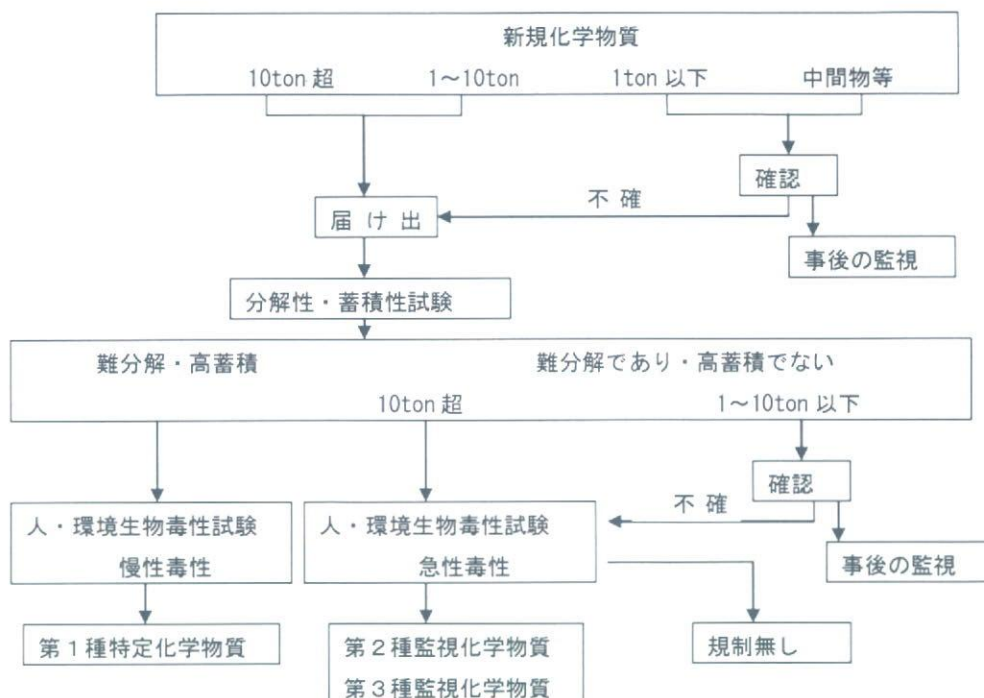


図 1-3-1 新規化学物質に関する審査・規制プロセスの概略
 既存化学物質，第一種監視化学物質，第二種特定化学物質を除く主なフロー
 「不確」は確認できないことを示す

表 1-3-1 新薬承認時に添付すべき資料(薬事法施行規則第 40 条第 1 項に規定する資料)

項目	資料
イ 起原又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 起原または発見の経緯 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 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理化学的性質等 2 製造方法 3 規格及び試験法
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 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験 2 副次的薬理・安全性薬理 3 その他の薬理
ホ 吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料	1 吸収 2 分布 3 代謝 4 排泄 5 生物学的同等性 6 その他の薬物動態
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性 2 反復投与毒性 3 遺伝毒性 4 がん原性 5 生殖発生毒性 6 局所刺激性 7 その他の毒性
ト 臨床試験等の試験成績に関する資料	臨床試験成績

1-3-3. 我が国の水環境中での医薬品の検出

田中ら⁶⁾は、河川水中のヒト用および動物用医薬品 114 物質の一斉分析法を検討し、97 物質の同時測定が可能であり、その 90 物質について一斉分析が可能であることを報告した。更に、この手法を用いて、測定可能な 75 物質を選定し、淀川水系及び利根川水系の河川水・下水処理放流水を分析している。その結果、淀川水系において 56 物質を検出し、下水処理場から河川水に比して比較的高い濃度の多くの物質（1 地点当たり 20-51 物質）を検出している。濃度は物質によって大きく異なるが、最高濃度は 1000ng/L を上回った。利根川水系においては、72 物質を対象に分析され、河川水から 53 物質（0.1~500ng/L）、処理場放流水からは 60 物質（0.7~1350ng/L）が検出された。処理場放流水中の医薬品濃度は、多くの場合数十 ng/L のレベルであり、100ng/L を超える物質は 10 種であった。

国包ら⁷⁾は、医薬品の水道水から人への取り込みを評価するため、環境試料中の生理活性物質（医薬品）を対象とした機器分析条件を検討し、81 物質の条件を確定した。その分析法を用いて、多摩川水系を調査したところ、上流域では未検出であったが、下水処理水が流入する中流域では 35 物質が検出された。一部の医薬品の最高濃度は 500ng/L を超えたが、年間の中央値（30 回測定）の最高濃度は 200ng/L であった。同様に相模川水系を対象として 18 物質を調査したところ、3 物質が検出された。それら濃度範囲は、2.1 ~ 56ng/L であった。利根川支流で 21 物質を対象とした調査においては、10~11 物質（季節による）を検出し、その最高濃度は 557ng/L であった。

一方、隅田川・荒川流域の 8 下水処理場の流入・放流水を対象とした 11 物質の調査では、流入水で 11 種、放流水で 10 種を検出し、その最高濃度はそれぞれ 2.8 および 6.0 μ g/L であった。多摩川流域の 6 箇所の処理場での 2 年 3 回の 81, 11, 15 物質を対象とした調査では、流入水及び放流水中にそれぞれ 33（放流水は 31）、11, 15 物質が検出されている。流入水の最高濃度は 16.9 μ g/L で、放流水では 1.2 μ g/L であった。19 物質を対象とした病院排水の調査（n=3）では、10 種が検出され、その最高濃度は 11.0 μ g/L であった。

分析技術の開発によって、河川・下水処理場からの医薬品の検出が報告されるようになり、医薬品の生態影響を考慮する必要性を示唆している。

1-3-4. 医薬品の環境影響評価の導入の必要性

これまで見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）の保全の視点が求められるようになってきている。今日では、医薬品以外のすべての化学物質が、何らかの形で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。医薬品は本来生理活性が高く、その環境影響が無視しうるとは限らない。また、水環境からの医薬

品の検出が報告されており、医薬品の環境リスク管理への取り組みが期待されている。

1-4. まとめ

(1) 化学物質の生態影響評価については、

- ① 国際的な調和を図りながら、各国の制度に取り入れられつつある。
- ② 段階的評価システム(Tier and Trigger 方式)が導入されている。
- ③ 藻類，ミジンコ，魚類の急性毒性試験が基礎的なデータとして多く用いられている。
- ④ 農薬，動物医薬品にも，その特性に応じた取り組みがなされている。

(2) 医薬品の生態影響評価については、

- ① 環境に対するリスク評価の必要性が論議され，国際的に取り組みが始まった。
- ② 生理活性が高く，環境に流出した場合は，生態系への影響が否定できない。
- ③ 藻類，ミジンコ，魚類の慢性毒性試験を基礎的なデータとする提案がある。
- ④ 評価はリスクを基本とし，PEC/PNEC によって行う。
- ⑤ 医薬品の河川水等からの検出が報告されている。
- ⑥ 他の化学物質にくらべて対応が後発的であるため，すでに実施されている評価法を参考とすることができる。

第 2 章 医薬品の環境リスク管理の枠組み

2-1 対象物質

本報告で対象とする「医薬品」は、ヒト用の医薬品とする。

2-1-1 対象物質の範囲

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(薬草類)が漢方薬として使用されている。天然物を由来とする生薬で、一般的に含有有効成分濃度が低いものは、使用量が限定されていることから、本リスク管理の対象としない。ただし、有効成分を製剤して医薬品として使用する場合は、その有効成分は対象とする。

診断用薬については、環境へ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対応すべきと考えられることから、さしあたり本リスク管理の対象としない。

ホルモン剤については、ホルモン作用の影響を評価するための試験法が確立されていないことなどから、ホルモン作用の影響を指標とした管理は当面对象としない。今後、管理の前提となる条件整備の状況を勘案して再検討することとする。なお、このことはホルモン剤の環境影響評価が除外されることを意味しない。

麻薬類は、使用範囲、使用場所が限定されるため、本リスク管理の対象としない。

遺伝子組換え作物を栽培する際の環境影響評価については、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」(通称:カルタヘナ法, 2004年発効)に基づく環境影響評価が法的に義務化され、栽培の場所における規制が行われている。一方、「組換え DNA 技術応用食品・食品添加物の安全性評価指針」により食品としての安全性が確保されているが、抽出物質等の生態毒性は考慮されていない。遺伝子組み換え生物自体及びその生体高分子(ペプチド, 糖類, 脂質等)は医薬品ではないため、本リスク管理の対象外である。しかし、その産生された医薬品もしくは材料で、薬効に係る成分・化学物質は対象とする。なお、ビタミン、電解質、アミノ酸等の栄養成分は、食品等からの排出に比して少なく、その影響範囲も限定的と考えられることから、本リスク管理の対象としない。

以上の考え方にに基づき、生薬、診断薬、生体高分子およびビタミン・電解質・アミノ酸等を除き、ヒトに使用される医薬品は本リスク管理の対象とする。なお、今後も医薬品と表記するが、管理の対象は製剤としての医薬品ではなく、有効成分としての医薬品で、原体を対象とする。従って、原体 X を含む A 製剤, B 製剤があっても、管理は原体 X のみを対象とするものとする。

2-1-2 代謝物に対する考え方

医薬品は、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なる。また、投与物質の生理活性は低いが、体内で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）がある。原体あるいは代謝物（極性分子の抱合体を含む）は体外に排泄されて環境中に流入する。流入した原体及び代謝物（以下、代謝物等とする）は、環境中の生物により更に代謝されることがある。抱合体は下水処理中の微生物により切断されて、元の原体へと変換されることもある。

投与後の医薬品の動態を考慮すると、人からの代謝物を初期段階評価系に組み込むと、複雑になる。そのため、初期の評価対象は、原則的に原体（プロドラッグについては活性体を含む）とする。代謝物の管理については、高次の評価段階にて考慮するものとする。

2-1-3 易分解性に対する考え方

医薬品は、生物分解、加水分解、光分解性等の物理化学・生物学的作用によって分解して無機化したり、別の化学構造に変化することがある。医薬品が環境に放出される前に完全分解（無機化）すれば、曝露の可能性がないこととなり、評価の対象とする必要がない。従って、医薬品の生分解性・安定性や分解産物に関する情報が検討の基礎になる。また、水溶解度、*n*-オクタノール/水分配係数など評価に必要な事項についても可能な限りの知見が望まれる。

2-1-4 高濃縮性物質に対する考え方

食物連鎖等を介する生物蓄積を考慮すると、高濃縮性であるか否かは評価の重要な要素である。難分解性と判断された医薬品は、蓄積性に関する試験を必要とする。濃縮性は一般に安定性、生分解性、水溶性、*n*-オクタノール/水分配係数、蓄積性試験結果などから判断されるが、基本的に「化審法」の蓄積性試験法及び判断基準を準用する。一度環境に排出された医薬品は一般の化学物質と同様、高濃縮性の物質に対しては厳しく管理することが求められる。

2-1-5 排水規制について

医薬品の中で、診断用薬等のように、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、排水規制として管理することが最も有効であり経済的である。製造所等から高濃度・大量に環境へ排出される場合も同様である。

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。また、磁気共鳴画像法（MRI）で有機錯体の形成に使用されるガドリニウム（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では、数量的把握も可能である。

しかし、個別の規制方式で特定の医薬品の排水規制を行うことは困難といえる。むしろ、Total Effluent Toxicity Test（排水を用いた生態毒性試験）を推進して、有毒な物質を含む排水を総合的に規制する方式が効率的と考えられる。こうした規制方式は、その施設で働くものの意識に訴え、より高濃度でのバッチ処理等を導入するきっかけとなる。

2-2 評価の個別要素

評価法には多くの手法があるが、最終的には一つの方法によることになる。どのような根拠によってその他の評価法から推奨案を選択したかを明確にするため、関連する評価法を合わせて記載する。

2-2-1 PEC/PNEC による評価

生態影響の有無は一般的に「予測環境濃度／予測無影響濃度比（PEC/PNEC 比）」によって評価される。即ち、PEC が、PNEC（実験的に得られたデータ等から推測して、影響がないであろうと考えられる濃度）を上回れば、生態影響の懸念があるものとする。この評価法は国際的に採用されている方法で、その意味が分かりやすい。

一方、PEC/PNEC 比による評価は、PEC、PNEC が共に単一点のデータであり、毒性影響パターンや流量変動等の環境の変化に追従しないことから、必ずしも実際の環境における動態を反映しない欠点がある。そのため、PEC、PNEC を算出する際に用いられた前提条件に留意する必要がある。例えば、排水の希釈倍率は河川流量によって左右され、河川流量はコントロールできない。そのため河川流量として平均値、90%タイル、50%タイル値等のどれを用いるかによって結果が異なる。PEC 値にその特性を考慮した評価が必要とされる。

2-2-2 確率的な扱いの PEC/PNEC による評価

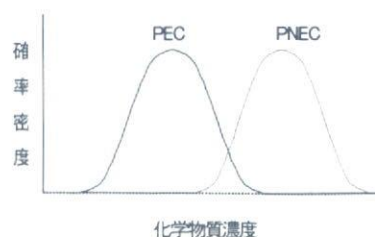
PEC/PNEC 比以外にも、さまざまな評価法がある。それらは①用量－反応相関を考慮した評価、②曝露と影響に変動幅を考慮した評価、③プロセスモデルによる評価、④野外試験など経験則に基づく評価に大別される。

①用量－反応相関を考慮した評価

PEC を一定とし、PNEC のばらつきを考慮する方法である。例えば、 LC_{50} 、NOEC 値をそのまま用いるのではなく、影響の確率分布を利用する。急性試験の量－反応関係が慢性試験にもそのまま当てはまると仮定して PNEC の分布を求め、PEC を下回る確率を求める方法がある。あるいは、複数の慢性毒性データがある場合に、そのデータが対数正規分布するという仮定の下に PNEC の分布を算出し、PEC/PNEC の比が 1 以上となる確率を求める。こうした超過確率を基準とする確率と比較して、リスクを評価する方法である。

②曝露と影響に変動幅を考慮した評価

生物の感受性と同様に曝露濃度も変動する。双方の変動要因を加味して、PEC, PNEC を算出し①と同様に超過確率を求め、設定した値と比較する。この概念を右図に示す。



③プロセスモデルによる評価

①～②は、試験生物に限定した推定法であるが、プロセスモデルは、ある生物への影響が他の生物・環境にどのように影響するかをモデル化し、そのシミュレーションを通して評価する。試験では不可能な濃度区・長期・広域影響を考慮することができる。もっとも理想的であるが、科学的な根拠が必要である。ある化学物質のある実験結果に適合したからといって、他の化学物質にも同様に通用する保証がない。シミュレーションは「判っているものに対して」行うことはできるが、未知のものに適用する場合には困難が伴う。

④野外試験など経験則に基づく評価

実際に野外の自然条件下で曝露試験を行ってみる方法で、もっとも確実な推定法であるといえる。但し、野外の長期試験はコストがかかり、観察項目にない影響は見過ごされることを考慮しなければならない。

2-2-3 例外的な取り扱い

ここでの例外物質とは、医薬品であってもその物質が本リスク管理になじまないものとして、リスク評価を不要とする物質を指している。既に述べたように、生薬、診断薬、生体高分子およびビタミン・電解質・アミノ酸等は評価対象から除外している。更に、自然界に同一物質が相当濃度で存在することが明らかなものも除外することとする。

化審法における中間産物、輸出専用医薬品、閉鎖的環境のみで使用する物質については、以下のように考察する。中間産物は、医薬品ではなく一般化学物質として取り扱う。輸出専用医薬品については、化審法と同様に例外物質とする。なお、輸入国において生態影響評価に必要な体制が整っていることが望ましいが、医薬品の目的を考慮するところから体制を必須とする必要はないと考えられる。閉鎖的環境のみで使用する医薬品はないと考えられるが、それらについても例外物質と規定する。但し、これは特定の病棟のみで使用する医薬品を閉鎖的環境で使用する医薬品を意味するものではない。

一方、生態影響リスクは懸念されるが、その医薬品が人類や公共の利益に必要不可欠である場合も想定されるかも知れない。そうした医薬品の規制について例外的な判断を認めるかの如何は、ケースバイケースにならざるを得ない。そのためには、それに必要な評価システムを別途考慮する必要が想定される。

2-2-4 段階的な評価

化学物質の評価には、基礎となるデータが必要である。長期・複雑な試験ほど精緻な

データを得ることができる。しかし、試験の長期化・複雑化に比例してコストが上昇する。どの医薬品に対して、どのレベルの試験を要求するかの社会的コンセンサスが必要である。

評価の効率性と安全性の確保を両立させるものとして、段階的な評価法が国際的に採用されている。コストは試験レベルによって大きく異なることから、段階的な評価とは、評価モデルに対して適用できるデータ収集のレベルの違いを段階化することであり、上位段階への移行基準を明確にすることである。

初期段階では、簡便で費用のかからない方法によるスクリーニングを実施する。スクリーニングにおいて生態影響リスクが低いと判定された医薬品に対しては、次段階の試験等を要求しない。高次段階では、スクリーニング段階で推定にとどまったデータの詳細を入手するための試験が課せられる。こうした段階の数は、設定する評価モデルによって異なる。

EMA¹⁾による管理法は実質 3 段階であり、第 1 段階では曝露の可能性(PEC)のみによる評価を行う。第 2 段階以降では PEC/PNEC による評価を採用している。第 2 段階では慢性試験毒性値及び抗菌性物質に対する活性汚泥呼吸阻害試験値を用いて PNEC が算出される。第 3 段階では、製品の販売予測情報、吸着係数、地域特性等から PEC の精緻化が図られ、また代謝産物も考慮される。PNEC は、底質、陸上、微生物に対する影響試験のデータから導出される。EMA では、継続的に使用される医薬品の環境影響評価において PNEC を急性毒性で推定することは適切でないとしている。

我が国の化審法は 4 段階システムを取っているものと考えられる。第 1 段階は PEC のみによる曝露の可能性（少量新規等）、第 2 段階は生分解性及び濃縮性に関する評価（一監）、第 3 段階はスクリーニング毒性による評価（三監）、第 4 段階は慢性毒性と曝露に基づく評価（一特、二特）となっている。

一方、農薬取締法に基づく水産動植物基準の設定においては、PNEC は急性毒性の 1 段階のみで、PEC は圃場からの流出に関するパラメータの精密化の 3 段階を設定している。

以上のことから、「いくつの段階を設定するのか、上位の段階に移る基準をどのように設定するか」は、評価モデルに大きく依存することが理解できる。また、設定に当たっては、実現可能な技術レベルも、判断を左右することを理解すべきである。いずれにせよ、医薬品の評価において段階的評価を取り入れることは有益と考えられる。

2-2-5 カテゴリー評価の可能性

カテゴリーとは、構造や特性において類似する医薬品を 1 つのグループとして扱うことである。構造活性相関(SAR)、狭義のカテゴリー分析、リードアクロス (Read Across) 等はカテゴリー化した物質群の特性の共通性を利用した解析法である。SAR のカテゴリーは、解析結果（同じ式で類推が可能な医薬品群）によって決定されることが多く、狭義

のカテゴリー分析、リードアクロス (Read Across) は構造や作用機序の強い特異性を分類の基準とする。リードアクロスは、カテゴリー内部の医薬品間に一定の傾向を認め、適当なパラメータを用いた推定や類推によって内挿的に毒性等を予測する手法である。いわば、欠損データの補填のような使い方である。SAR はスクリーニング評価の補助に用いられ、リードアクロスによる判断は評価に直結することが多い。

個々の医薬品の毒性推定においてカテゴリー化が有効な場合は非常に限定される。医薬品においては生態毒性のデータの蓄積が無く、一般化学物質に比してその数が少ないため試験データの入手を前提に評価モデルを策定することができるので、カテゴリーを用いた推定の必要性は薄い。しかし、代謝物等の毒性推定にカテゴリー化の考え方が取り入れられる可能性がある。そのため、限定された状況 (例えば、塩違い、鎖長違い等) に対して、リードアクロスのような毒性推定の可能性を残すべきと考えられる。

一方、作用点や作用機序が同じ (もしくは類似) 医薬品が多数存在すると、単一の医薬品を規制しても生態系の安全性を確保することは困難である。それらの相加・相乗作用は、環境生物に有害な影響を引き起こす可能性がある。従って、こうした医薬品群については、合算した予測排出総量による評価を導入することが有効とする意見がある。しかし、すべての医薬品を環境生物に対する作用点や作用機序に基づいて分類し、それらが相加的・相乗的に作用することを確認することは容易ではない。また、医薬品の人体への作用機構の知見からカテゴリー化した医薬品群が、環境生物に対する影響のカテゴリーと一致するとする証拠はない。一方、抗菌剤は、その有効作用濃度を勘案して、カテゴリー評価できる可能性がある。こうした状況から、カテゴリー化医薬品群の評価は当面採用せず、今後の検討課題とするのが適当と考えられる。

また、我が国の河川等の水系水量を一定と考えると、医薬品の数量が大幅に増加した場合、個々の医薬品への対応のみによって生態系を守ることは困難となる。これを回避するためには、国内でのすべての医薬品の排出によって引き起こされるリスクの程度を勘案した総量規制を考慮する展望が浮上する。しかし、生態影響は医薬品のみによるものでなく、むしろ一般の化学物質によるところが大きいと考えられ、医薬品のみの総量規制が実効ある対策であるとは考えにくい。従って、医薬品の総量規制は、全化学物質の総量規制の一部として考えられるべきもので、単独で扱う必然性はないことになる。なお、医薬品あるいは全化学物質による生態影響シミュレーションによってリスクの度合いを観察することは大いに参考となる。

2-3 提案する評価法の概念

一般的なリスクアセスメント/管理体系は、図 2-3-1 に示す通りである。ここでは我々の日常生活がリスク・ベネフィット (リスク・便益) 評価を無意識に受け入れていることからわかるように、最終判断をリスク・便益評価としている。

本報告書で提案する評価法も、この一般的な評価法に従っている。従来の評価法においては、リスクー便益評価を明白に設定することは滅多にない。これは、リスクー便益評価の技術的な基準の設定が難しく、ケースバイケースによるところが多いことと、管理の前提に便益を認めているからである。人類や公共の利益に必要不可欠である医薬品のさまざまなケースを考えると、明示的なリスクー便益評価の設定が必要であると考えられる。

生態影響リスクの評価は、PEC/PNEC 比に基づいて行うべきであると考えられる。本提案中には図 2-3-1 に示すリスク管理を含まず、リスクの特徴付けの各要因の検討は評価システム設計時に考慮されているものとする。従って、曝露評価、影響評価が主体となり、具体的には PEC, PNEC の算出法が課題となる。PEC, PNEC の段階的な算出法は次章以降に記す。

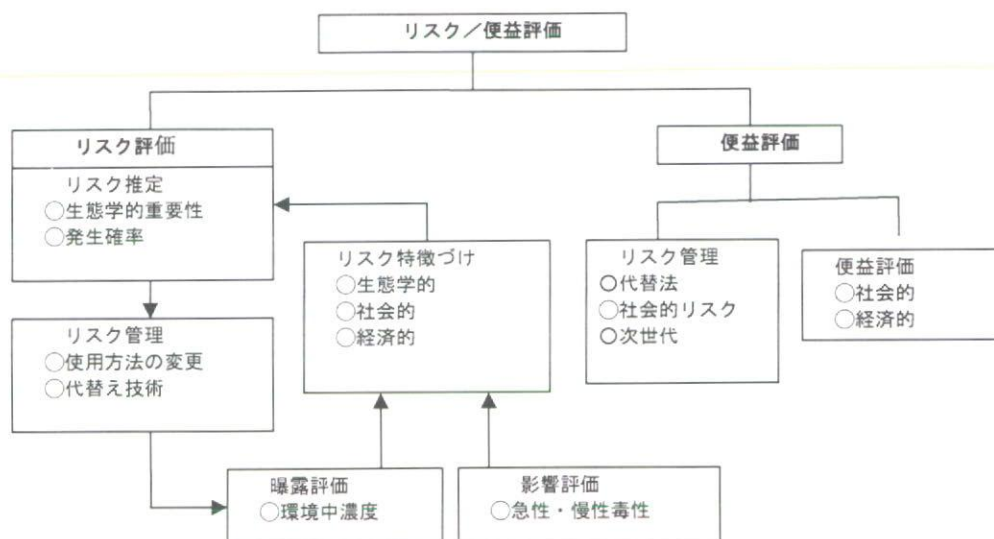


図 2-3-1 一般的なリスクアセスメント/管理体系

2-4 まとめ

ヒト用医薬品の生態影響評価においては、下記の原則の上に評価システムを構築するものとする。

1) 対象とする範囲

- ① 生薬、診断薬（特定場所の使用）、生体高分子およびビタミン・電解質・アミノ酸等を除き、ヒトに使用される医薬品は本リスク管理の対象とする。
- ② 輸出専用医薬品、閉鎖的環境のみで使用する医薬品は、適用の例外とする。
- ③ 管理の対象は医薬品の有効成分単位とする。初期評価においては、原体（プロドラッグについては活性体を含む）を対象とする。代謝物については、高次段階の評価に用いるものとする。

2) 評価システム

- ④ 評価システムに段階的評価を取り入れる。
- ⑤ カテゴリー化による毒性推定の可能性を残す。カテゴリー化医薬品群の総合評価は当面採用しない。
- ⑥ リスク・便益評価を設定する。
- ⑦ 易分解性の医薬品は、濃縮性、生態毒性データを要求しない。
- ⑧ 高蓄積性の物質に対しては厳しい管理を必要とする。
- ⑨ 生態影響は、PEC/PNEC 比によって評価する。

第 3 章 環境濃度の推定

本章では、我が国で用いるべき PEC 推定法について解説する。本案では、河川表流水（一部、地下水を考慮する）における PEC_{表流水}の算出法を検討した。算出法は、判定基準濃度との比較を行うスクリーニング及び一般的な第 1 段階と、特定領域の PEC 推定を行う第 2 段階、精緻な推定あるいは代謝物等に対応した第 3 段階に分けて検討した。

3-1 排出シナリオと PEC 推定の基本的考え方

使用された医薬品は、排泄後下水処理場・浄化槽を通して公共用水域に流入する。また、未使用医薬品は廃棄物として焼却されあるいは埋め立てられる。直接埋め立てあるいは下水汚泥に吸着した医薬品の最終処分（埋め立て）は漏出により汚染源となることがある。こうした環境への排出経路は、図 3-1-1 のようになる。

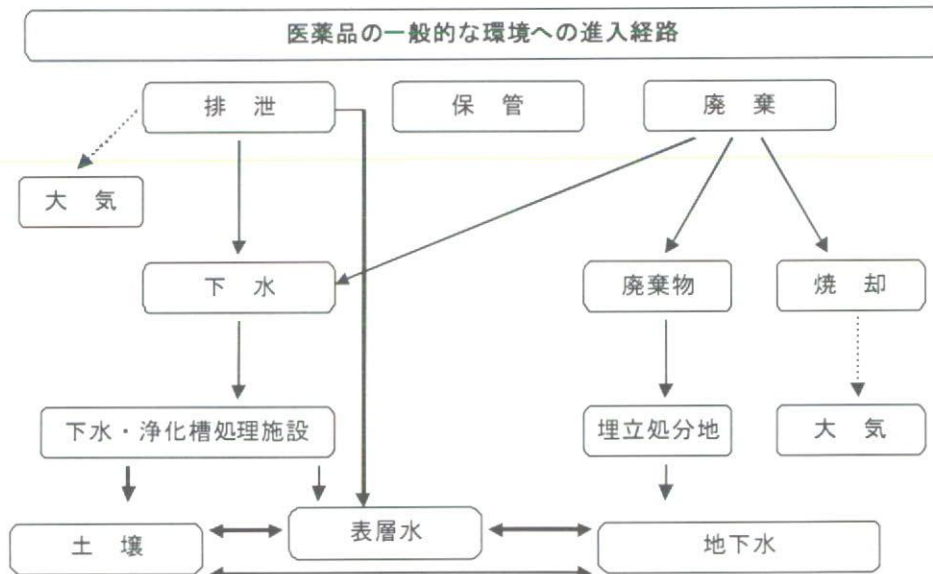


図 3-1-1 環境への排出経路

この排出シナリオをそのままに表流水の PEC 推定の式を作成すると Eq. 1 のようになる。すなわち、問題の医薬品は、有効成分の最大用量（DOSE：一日 1 人当たり）が投与されるとする。流域人口（Population）中 F_{pen} の割合の人がその医薬品を利用し、家庭から排出され、公共用水域に達するものとする。家庭から公共用水域に到達する経路には、直接的放流あるいは下水、浄化槽、廃棄物としての処理を受けた後に到達するので、複数の経路（ ALO_j ）があると考えられる。各経路への配分率 ALO_j の合計（ $\sum_{j=1}^n ALO_j$ ）は 1（100%）であり、各経路において分解（処理）されずに残る残存率（ PR_j ）は、医薬品の特性や処理法によって異なる。なお、残存率には、各処理の最終処分による影響（埋め立て等があれば、そこからの漏出による汚染）も考慮されるものとする。これらを総合して残存す

る割合を F_{total} と表せば, Eq. 1 の分子のようになる。公共用水域の水量を $W_{表流水}$ とすれば, 排出される問題の医薬品量を $W_{表流水}$ で除したものが公共用水域での濃度レベル(PEC_{表流水})となる。

$$PEC_{表流水} = \frac{DOSE \times (Population \times Fpen) \times F_{total} \times 10^3}{W_{表流水}} [\mu g/L] \quad \text{--- Eq. 1}$$

$$\text{但し, } F_{total} = \sum_{j=1}^n (ALO_j \times PR_j) \quad \sum_{j=1}^n (ALO_j) = 1$$

項目	記号	備考
最大用量	DOSE (mg /人・日)	服用者一人が一日に投与を受ける有効成分の最大用量（最高推奨用量）で申請者が提供する情報による。
流域人口	Population (人)	流域（この場合は日本全体）の人口。
市場浸透率	Fpen	全人口に対してその医薬品が使用される人数の割合。
総合残留率	F_{total}	医薬品が様々な排出経路において残留する総合的な確率。
配分率	ALO_j	下水処理場, 浄化槽, 廃棄物処理場, 直接放流等, 排出される割合。Allocation to Treatment System
残存率	PR_j	各配分場において分解（無機化）されずに残る割合。Persistent Rate in Treatment System
年間流域水量	$W_{表流水}$ (m ³ /年)	年間の流域における水量。
年間流域排水量	W (m ³ /年)	住民が年間に使用する生活用水排水量。Waste Water from Domestic Use
希釈係数	D	排出先の流水量と生活用水排水量の比。Dilution Rate

Eq. 1 を個々の医薬品に適用するには各パラメータの値を設定せねばならないが, 未知の部分が多くその設定にはコストがかかり, 初期評価には適していない。そこで, Eq. 1 を現実の使用に適するように簡略化する必要がある。簡略化のために, 医薬品の全量が下水処理を受けると仮定する。この簡略化は以下の状況から合理性があると考えられる。

我が国での未使用医薬品の家庭からの廃棄は, ゴミとして廃棄物収集に出され, 収集ゴミは焼却処分されることが多いと考えられる(2002年で一般廃棄物の78%が焼却処理)。適切に焼却されれば, 廃棄物としての医薬品が環境に与える影響を無視できる。また, 下水汚泥が埋め立て(最終安定化)によって処分される割合は平成 16 年度において 30.4%であるが, 脱水汚泥, 乾燥汚泥としての埋め立ては, 約 4%に過ぎない¹⁾。埋め立

て処分の大部分は焼却灰であり、医薬品は焼却時に無機化されると考えられることから、下水処理汚泥の最終処分としての埋め立てによる漏出を考慮する必要はないと考えられる。

2002年の公共下水道水洗化率は約60%、浄化槽水洗化率は26%であり、家庭からの排水の約86%は水処理を受けていると考えられる。浄化槽の処理効率は下水処理に比較してやや劣ると考えられるが、処理方法が本質的に同様であることから、浄化槽と下水処理場の処理効率は同等であると仮定することができる。

医薬品は使用された後すべて下水道に流入し、下水道システムからの排出が唯一の環境への排出源とし、公共用水域の水量 $W_{表流水}$ は下水道の水量 (W) と下水と自然水との比率 (D) で設定するものとする。Eq. 1 は Eq. 2 のようになる。なお、医薬品の全量が下水処理を受けるとの仮定は、直接放流・埋め立てからの漏出・下水処理と浄化槽処理の効率を無視する分が非安全側に、焼却処理を無視する分は安全側に働く。

$$PEC_{表流水} = \frac{DOSE \times (Population \times F_{pen}) \times (PRwt) \times 10^3}{W \times D} \quad [\mu g/L] \quad \text{--- Eq. 2}$$

下水処理場における残留率 (PRwt) は、生分解性試験の結果から推定することができる。生分解性試験による残留率を F_p ($=PRwt$) で示すこととする。対象とする地域を日本全体とすると、流域人口は日本人人口の1億2800万人 ($=Population$) となる。2004年度の生活排水量 (W) が142億 m^3 /年で314 L/人・日であることから²⁾、国民1人1日あたりの排出水量 (W_{person}) を300 L/人・日と設定することができ、Eq. 2 は Eq. 3 のようになる。

$$PEC_{表流水} = \frac{DOSE \times F_{pen} \times F_p \times 10^3}{W_{person} \times D} = DOSE \times F_p \times 0.0033 \quad [\mu g/L] \quad \text{--- Eq. 3}$$

Eq. 3 における仮定では、日本全体の平均的な値を採用しているが、都市への人口集中などを考慮すると、これらの値が十分な安全性を見込んでいるかに関しては異論も想定される。こうした地域の特性に合わせた PEC の推定は、高次の評価で考慮されるべきで、スクリーニングレベルにおいては一般的な代表値を用いることが適切と考えられる。Eq. 3 には代謝物の考え方は入っておらず、代謝物については後述する。

3-2 第1段階の予測環境濃度 ($PEC_{表流水 LEVEL1}$) の推定法

表流水の環境濃度を予測するため、排出源および進入経路に以下の仮定を置く。

- 1) 薬物の服用者は処方上の最高推奨用量を処方されるものとする。
- 2) 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。

- 3) 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。
- 4) 原体および活性体は、人体及び下水処理場で代謝を受けないものとする。
- 5) 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。

上記の「下水処理を受けない」との仮定に従い Eq. 3 中の $F_{p1}=1$ とすると Eq. 4 となる。Eq. 4 を用いて第 1 段階の $PEC_{\text{表流水LEVEL1}}$ を推定する。

$$PEC_{\text{表流水LEVEL1}} = \frac{DOSE \times F_{pen} \times 10^3}{W_{person} \times D} = DOSE \times 0.0033 [\mu\text{g/L}] \quad \text{--- Eq. 4}$$

項目	記号	単位等	備考
最大用量	Dose	mg / 人・日	服用者一人が一日に投与される有効成分の最大用量(最高推奨用量)で申請者が提供する情報による。
市場浸透率	Fpen	—	初期値：0.01
排出水量	Wperson	L / 人・日	初期値：300 L / 人・日
希釈係数	D		初期値：D=10

Eq. 4 は、Eq. 1 を非常に単純化したものであり、 $PEC_{\text{表流水LEVEL1}}$ は最大用量のみに依存する。これは最大用量が判っているという医薬品の特性を反映した式となっている。

表流水の要措置限界値（これ以上であれば、次の段階に移る環境濃度）を科学的に導出するためには、多くの毒性データを得てその分布を解析する必要がある。しかし、医薬品の毒性値が少なく、その分布が得られない現状においては、国際的調和の観点をもまえて、EMEA の $0.01 \mu\text{g/L}$ を採用することとする。なお、生態毒性が高いと考えられる農薬においても、PNEC が 0.01 を下回るものは少ないと考えられる³⁾。要措置限界値を $0.01 \mu\text{g/L}$ とすると、Eq. 4 から最大用量(DOSE)が $3.0(\text{mg}/\text{人}\cdot\text{日})$ 未満の医薬品は生態リスク評価の対象外となる。

一方、最大用量と年間生産限界量(A;Kg/年)の関係は、日本人口を $\text{Pop}=1$ 億 2800 万人として、次式のようになる。

$$A(\text{Kg}/\text{年}) = \frac{DOSE(\text{mg}/\text{人}\cdot\text{日}) \times \text{Pop}(\text{人}) \times F_{pen} \times 365(\text{日})}{10^6} = \frac{DOSE \times 128 \times 365 \times 10^6}{10^6 \times 10^2} = DOSE \times 467$$

上式から、最大用量 $1\text{mg}/\text{人}\cdot\text{日}$ の医薬品では、約 467Kg が生産の限界となる。最大用量 $3\text{mg}/\text{人}\cdot\text{日}$ で 1.4 トン、 $0.1\text{mg}/\text{人}\cdot\text{日}$ で 47Kg である。この関係は、効き目の薄い医薬

品の生産に寛大で、効き目の良い医薬品には厳しい事を意味する。このことは、効き目の良い医薬品に対して高い生理作用があるものと想定した時、低濃度でも環境影響が懸念されるとの危惧を安全側にサポートする形をとっている。要措置限界値(0.01 μg/L)の設定から導かれる年間生産限界量は 1.4 トンと算出されるので、化審法の生態影響データを要求する生産予定量レベル (10 トン/年以上) に比して高い安全性を確保していると考えられる。なお、Eq. 4 の適用は、前提条件を満足する必要がある、Fpen 値が設定より大きいと想定される場合は、その Fpen 値を使用する必要がある。

3-3 第 2 段階の予測環境濃度(PEC_{LEVEL2})の推定法

より精緻な予測環境濃度(PEC_{表流水 LEVEL2})を推定することは、Eq. 1 に記したパラメータを精密化することである。PEC の使用目的に合わせていくつかの計算式の考え方を提示する。

(1) 特定の領域の PEC 計算

底質への移行性が示唆される (K_{OC} > 10,000 L/kg) 場合、底質中濃度の予測が必要になる。また、本報告書では無視したが、高次の評価においては、大気、陸上における汚染の可能性も考慮する必要がある場合がある。こうした特定の地域と条件下での医薬品の貯留の可能性を考慮に入れるためには、モデルの開発とコンピュータを用いた予測計算が必要である。しかし、我が国ではそのモデルを確定していないので早急にモデルの検討を行い、その適用を今後検討する必要がある。但し、地下水 PEC 推定には、当面 EMEA の式を使用するものとして、Eq. 5 の簡略式を用いることとする。

$$PEC_{\text{地下水}} = 0.25 \times PEC_{\text{表流水}} \quad \text{--- Eq. 5}$$

(2) 地域性を導入する

国全体としてではなく、より小さな地域の管理を想定するケースは、本報告書の直接の検討対象ではない。しかし、地域性の導入は、Eq. 1 における流域人口、市場浸透率、各処理への配分率、年間流域排水量、希釈係数等をその地域の実情に合わせて変更することによって可能である。

3-4 第 3 段階の予測環境濃度(PEC_{LEVEL3})の推定法

第 3 段階で代謝物等を考慮するものにあつては、次式で計算する。

$$PEC_{i \text{ 表流水 LEVEL3}} = \frac{DOSE \times F_{pen} \times F_{pi} \times 10^3}{W_{person} \times D} = DOSE \times F_i \times 0.0033 [\mu \text{ g/L}]$$

3-5 代謝物の扱い

(1) 推定式の意味

医薬品は、服用者の体内において代謝を受け、代謝物を生成する。代謝物等の割合は医薬品によって異なり、その比率は人を対象とした実際の試験結果によって得ることができる。排泄割合（排泄率）は、尿中や糞中の合算値を用いて算出する。物質 i の排泄率を f_i とすると、 $f_1 \sim f_m$ (m は代謝物の数で原体を含む) は各代謝物等の排泄率を示す ($\sum f_i \leq 1$)。また、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する。

排泄された代謝物等は下水処理場でさらに分解・代謝され、その割合が変化する。活性汚泥を用いる分解性試験 (OECD 301C) では、原則的に単一の原体または代謝物を用いて試験する。そこで、物質 j を試験して物質 i が生成した割合 (変換率) を $r_{j \rightarrow i}$ と書くとする。ここで、 $i=j$ の場合は物質 i が代謝されずに残った割合を示す。流入水の物質が m 個あり、結果的に n 個の物質が生成するものとする。物質 i の流入水での存在比を f_j

とすると、 $F_{pi} = \sum_{j=1}^m (f_j \times r_{j \rightarrow i})$ が物質 i の流出水中の残存率となり、 $F_p = \sum_{i=1}^n F_{pi}$ で

ある。なお、 F_{pi} を物質 i の総合的な残存率とする。Eq. 3 における F_p はこのような意味を持つものと理解される。

(2) 適用の範囲

医薬品においては、人体からの代謝物の割合 (f_i) は分かっているものと想定できる。従って、下水処理過程を加味した F_i を求めるための試験系について以下に論じる。

通常、生分解性試験は単一の物質を試料として用いて行う。従って人体からの代謝物等が 10 種であれば、10 回の生分解性試験が必要となる。これを簡略化する方法は、①原体及び活性体のみを試験する、②混合物で試験する (試料を合成する必要がある)、③生態毒性の高いと予測されるものを試験し、類似性の高い物質は代用するなどがある。生分解性試験の結果、人体からの代謝物等に下水処理による分解物が加わり、リスク評価に必要な生態影響試験の対象となる物質数が多くなることも予想される。しかし、リスク評価を行う上で必要なのは、放流水中の成分であること、自然界の生物群に人体より多様な分解能力があることを想定すると、「①原体及び活性体」を生分解性試験の試料とすれば十分であるとの考え方が導出される。

なお、生態試験の対象となる範囲を限定し、一定以上の残存率を示す物質にのみ適用することもできる。この残存率は、現行化審査においては 1%、EMEA は 10% を採用している。10% を採用すると、すべてが 10% 未満の代謝物等であった場合は、製造の制限はなくなる。

通常、 $\sum F_{pi} = 1$ であるが、信頼しうる完全分解 (無機化) した割合は、残存率を適用することによって除くことができる。但し、試験における物質収支が適正でない場合は、案分する等の工夫が必要である。

Eq. 1 の簡略化に際しては、“ワーストケース（最悪のケース）”を想定することを原則とし、都合のよい部分のみを適用することは避けるべきである。

代謝等を考慮する PEC の推定法は複雑となり、通常法としてのスクリーニングにはなじまない。そのため本法は特に精緻化が必要な段階に用いるべきものと考えられる。各代謝物等の表流水の予測環境濃度(PEC_{i表流水LEVEL3})は Eq. 6 によって求めることができる。

$$PEC_{i表流水LEVEL3} = \frac{DOSE \times F_{pen} \times F_{pi} \times 10^3}{W_{person} \times D} = DOSE \times F_{pi} \times 0.0033 [\mu g/L] \text{---Eq. 6}$$

項目	記号	単位等	備考
残存率	F _{pi}	—	医薬品が人体→下水処理→放流水と経由したときの放流水中の i 代謝物等の投与量に対する残存率。

各代謝物等の PEC(PEC_{i表流水LEVEL3})を用いて生態影響評価を行う場合は、Σ(PEC_{i表流水LEVEL3}/PNEC_i)の値によって総合的に判断することになる。この評価法は、①すべての代謝物等の生態毒性値(PNEC_i)が求められていること、②PEC/PNECは相加性を有すること、を仮定している。代謝物が他の医薬品から生成したり代謝物が医薬品として登録されている場合は、全体として代謝物濃度が高くなる可能性があるが、単独物質の管理において他物質からの生成を同時に考慮することは、事実上困難である。

3-6 まとめ

PEC 推定は以下のように行う。

- ① PEC_{表流水LEVEL1} は、医薬品がすべて直接環境に排出されると仮定してとして、河川表流水における PEC を推定する。PEC_{表流水LEVEL1} は、次式で計算する。

$$PEC_{表流水LEVEL1} = \frac{DOSE \times F_{pen} \times 10^3}{W_{person} \times D} = DOSE \times 0.0033 [\mu g/L]$$

- ② 特定の領域の PEC 計算法の開発が急務である。
 ③ PEC_{地下水} は、当面 $PEC_{地下水} = 0.25 \times PEC_{表流水}$ によって推定する。
 ④ 第3段階で代謝物等を考慮するものにあつては、次式で計算する。

$$PEC_{i表流水LEVEL3} = \frac{DOSE \times F_{pen} \times F_{pi} \times 10^3}{W_{person} \times D} = DOSE \times F_{pi} \times 0.0033 [\mu g/L]$$