

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

4-1-1 生態系の概念

生態系は生物群集と無機的環境からなる一つの物質系であり、「生物の多様性に関する条約」において、「植物の群落と、動物及び微生物の群集、およびとこれらを取り巻く非生物的な環境とが相互に作用して一の機能的な単位を成す動的な複合体をいう」と定義される。従って、生態系は同じ水環境であっても河川・湖沼・海で異なり、地域、季節、時間によって変化する存在であり、概念である。(生態系の概念の解説は補遺 1 を参照)

4-1-2 対象とする生態系モデル

生態系保全の観点からのリスク評価は、個体レベルのリスク評価（個体の細胞・組織への影響及びその結果としての死）にとどまらず、個体群、群集、生態系といったより大きな階層における影響を評価することが求められる。評価に使用する生態毒性データは、生態系の構造や機能を切り取って再現可能な形にした試験によって得る。生態系をモデル化した試験モデルは、一般的に表 4-1-2 に示す特徴をもつ。

表 4-1-2 試験モデル

1. 自然生態系	<p>自然の一部を利用して試験する。生態影響評価に最適であるが、評価法が確立していないことや費用・労力がかかり、適切な対照を得ることが難しく、自然環境を汚染する。一般に試験条件をコントロールできない(下記、止水、流れの例を参照)。</p> <p>止水＝湖沼、池（人工を含む）、隔離水界 流水＝河川、人工河川（循環、かけ流し）、浮型水路</p>
2. 生態系モデル	<p>通常、生産者・消費者・分解者を含む。食物連鎖による濃縮等、試験目的によって特徴ある条件設定をすることができる。湖の一部をポリエチレンシートで隔離して行う大がかりな試験（隔離水界、マクロ（メソ）コズム）もあれば、300ml のフラスコで限られた種を用いて行う場合（マイクロコズム）もある。</p> <p>評価にある程度専門的な知識が必要で、費用・労力はスケール等によって大きく異なる。結果から自然環境への影響を外挿・推定する。目的と評価法が用いるモデルに依存する。</p>

3. 生物系モデル	<p>原則的に一種の生物を用いる試験である。通常、試験生物の生涯期間・全生活史を考えた慢性試験と生活史の一部の期間の毒性をみる急性試験に分類される。</p> <p>生態系とは直接の関係がないため、自然生態系への外挿が困難である。このため、複数種を用いた試験システムの構築や総合的判断基準の作成が不可欠である。試験法は比較的簡便、安価で、試験結果の集約は容易である。段階的試験システムの初期段階に利用される。</p>
-----------	---

現状の知見においては、通常試験として群集レベル以上での影響データを得ること（個体群の多様性が減少するおそれ、ひいては生態系全体が破壊されるおそれの程度の把握）は困難である。このため、群集の構成要素である個体群への影響試験（個体群の減少のおそれがあるかどうか）を行い、その結果を基に「個体群の減少が群集レベルでの多様性、ひいては生態系へ影響を与える可能性がある」として生態系へのリスクを評価することが最も現実的である。従って、単一生物を用いる試験の組み合わせ方式とする。

4-2 対象生物種

試験生物としては、生態学的意味が明確で、価格が適切で、試験が通年可能であり、感受性が高く、サイズや試験条件の設定などの取り扱いが容易で、国内環境において生存の可能性がある生物種が望ましい。現実的には、試験生物及び試験法は、すでに国際的に合意されている試験法とそこに推奨されている生物種を用いることになる。一般的な生態毒性評価においては、化学物質の流達経路を考慮して水環境に着目し、生産者として水生植物（藻類等）、一次消費者として甲殻類（ミジンコ等）、捕食者として魚類を用いている。また、環境分配予測の結果から底質中に分配される可能性の高い場合は、底生生物を用いる試験を適用するなど適切なモデルを選択する。

さらに、流入する医薬品によっては、下水処理の機能を担う活性汚泥に影響を与え、その処理能力に影響を与えることが考えられる。そのため、微生物群に影響を与える恐れのある医薬品については、微生物の代謝（呼吸阻害）に対する評価を導入する。

4-3 試験法

4-3-1 適用する一般試験法の選択

OECD 試験法（補遺 2 参照）は、世界各国で用いられ、我が国は、OECD 加盟国として試験ガイドラインの制定時から関与し、医薬品以外の物質の評価に利用している。OECD 試験法には、水系では生産者（藻類）、1 次消費者（ミジンコ）、捕食者（魚）、底生生物（ユスリカ）、陸系としては生産者（高等植物）、消費者（シママミズ、ヒメミミズ）、高次捕食者（鳥）、分解者（微生物）など環境と各栄養段階別に整備されている。一方、農薬などに限定して使用される昆虫（ミツバチ）がある。なお、齧歯類は、生態影響というよ

り人に対する影響評価に使われる。鳥や齧歯類の場合、下位の食物連鎖の種に蓄積した化学物質を捕食者として取り込むことが主要な曝露経路と考えられ、餌生物の体内濃度との関係を明確にすることが課題である。

医薬品排出のシナリオにおいて陸上への排出、大気への排出は想定されていないことから、陸生生物等を用いる試験は採用しない。また、単一生物の試験モデルを用いることから、試験生物の生態学的地位と感受性の種間差を考慮して、複数の試験を1セットとする基本セットを導入する。特異な環境運命が予測される医薬品については、追加試験を考慮するものとする。

4-3-2 段階的な評価に応じた一般試験法

生態毒性試験には急性毒性試験と慢性毒性試験がある。スクリーニング法として、急性毒性試験を行って問題があれば慢性毒性試験を行う2段階方式と、最初から慢性試験を行う1段階方式がある。現在の化審法は原則2段階（急性毒性試験→慢性毒性試験）であり、EMEA(2006)¹⁾のガイドラインは1段階（慢性毒性試験）を設定している。生態影響評価においては、環境生物の生死より成長・繁殖がより重要なエンドポイントであること、急性毒性試験から慢性毒性試験への外挿には困難が伴うこと、今後の生態影響評価が慢性毒性試験に移行する傾向にあることなど、国際的整合性をも考慮して、本案は1段階方式を採用するものとする。

慢性毒性試験の基本セットをOECD TG201(藻類)もしくはTG221(ウキクサ)、TG210(魚類)およびTG211(ミジンコ)とする。但し、TG201(藻類)のNOEC値を、単独で慢性毒性と見なすかどうかについては両論がある。また、慢性毒性試験としては、高次捕食生物の代表としてOECD TG206(鳥)を、底質毒性試験としてTG218(ユスリカ)を採用する。また下水処理機能に対する試験としてはOECD TG209(活性汚泥；慢性毒性とみなさない)を採用する。これらの試験はGLPを遵守して実施されなければならない。OECDは引き続き試験法の開発に取り組んでいるので、新しい試験法が採択されたときには、その試験法を取り込めるよう柔軟なシステムを作成しておく必要がある。

表 4-3-2 採用する OECD 試験

No.	生物種	期間	影響の観察項目 (エンドポイント)
201	藻類	72h	NOEC; 増殖阻害
221	ウキクサ	7d	NOEC; 生長, 増殖
211	ミジンコ	21d	NOEC; 産仔 (繁殖)
210	魚類	種類による	NOEC; 死亡, 孵化, 体長と体重, 異常な行動・形態
218	ユスリカ	種類による	NOEC; 羽化, 死, 生長

206	鳥	親：8+(8-10)w 雛：14d	NOEC;死亡，体重，摂餌量，病理的観察，産卵数，異常卵数，卵殻厚，若鳥の生存能力，孵化率
209	活性汚泥	0.5-3h	EC50;呼吸阻害

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）

1) 内分泌攪乱作用

ホルモンや類似作用物質による内分泌攪乱作用は、前述の試験法によっては評価できないため、別の試験法を準備する必要がある。内分泌攪乱作用に関する試験法は、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→甲殻類を用いたフルライフサイクル試験）。しかし、現状においてこれらの試験法は正規なものとして採用されていないため、内分泌攪乱作用の評価については今後の進展を待つこととする。

2) 下水処理施設に対する影響

抗生物質／殺菌剤等については、その利用目的から下水処理場の機能に影響を与えるおそれがある。下水流入水中における当該医薬品の濃度が、その有効濃度レベル以上と推定される場合は、OECD 209 活性汚泥呼吸阻害試験を義務付ける必要がある。下水流入水の濃度は、Eq. 4 を $D=1$ とすることによって推定できる。

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。SAR を定量的に扱う場合を定量構造活性相関 (QSAR; quantitative SAR) という。

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¹⁾。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きがとられるためである。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。

EU は Netherlands が開発した USES 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、曝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。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次元あるいは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、各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。

欧米では(Q)SAR に対する関心と期待が大きく、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、補遺3の情報を備えることを必要であるとしている。また、EUは(Q)SAR 道具箱(Tool Box)のアイデアを実行に移している²⁾。

4-4-2. (Q)SAR の利用と精度

(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。

USA において審査時に(Q)SAR が用いられているが、最終判断はエキスパートによっており、自動的な判定とはなっていない。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。

US. EPA と EC との共同作業で ECOSAR の有効性を評価している³⁾。その結果は表4-4-3-1のようにまとめられる。ECOSAR は魚類、ミジンコの毒性を良好に推定できるが、急性毒性の推定結果に比べ慢性毒性の推定結果が劣る傾向がある。慢性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。

表 4-4-3-1 (Q) SAR の予測精度

魚類	n	%	ミジンコ	n	%
		130		100.0	
一致*	107	82.3	一致*	90	70.9
不一致	23	17.7	不一致	37	29.1
Over estimation	14	10.8	Over estimation	20	15.7
Under estimation	9	6.9	Under estimation	17	13.4

*:一致とは、±1(対数値)以内であることを示す。

4-4-3 (Q)SAR の取り扱い

医薬品に適用してその有効性が確認されている(Q)SARはない。(Q)SARは医薬品管理における将来の有効的手段になりうるが、現時点においては(Q)SAR推定値を用いたPNEC推定を採用しない。

4-5 無影響レベルの推定(PNEC)

試験結果からPNECを求めるには、試験の質と数に応じたいくつかの方法がある。その方法は外挿係数によるものと統計的取り扱いによるものに分かれる。

4-5-1. 不確実性係数(UF)による外挿法

不確実性係数(UF; Uncertainty Factor)と呼ばれる外挿係数を試験結果に適用してPNECを算出する方法がある。UFは次のモデルを想定する。

$$UF_i = \prod_{i=1}^n (UF_i)$$

ここで、 UF_i は、累積の不確実係数を示し、 UF_i は試験のレベルや種類に依存する不確実係数でn段階あることを示す。一般的には、慢性毒性結果→野外影響(i=1)、急性毒性結果→慢性毒性結果(i=2)、単一生物種→複数生物種(i=3)、生物種内における感受性差(魚類の中でニジマスとヒメダカの感受性が異なること; i=4)の4段階を想定する。この内、 UF_4 [生物種内における感受性差(i=4)]は、試験法の代表種を定めたときに、多くの同類の生物種から適切な感受性を持った生物を試験生物として選択しているとの認識に立ち、既に考慮されていると想定する。 UF_3 [単一生物種→複数生物種(i=3)]は、生態系の各機能を代表するものとして選ばれた複数の試験法をセットとしたことから、必要な生態系機能を代表すると考えて考慮しない。試験結果が急性毒性のみである場合は、 UF_2 を考慮する必要があるが、このときに生物種による急性/慢性毒性比(A/C比)を考慮するかしないかで UF_2 値は異なる。A/C比についての詳細は補遺4に示す。一方、 UF_1 [慢性毒性結果→生態影響(i=1)]の値は、根拠がはっきりしないが、一般的には10の値が用いられている。

一例としてOECDが提案しているUF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に $UF_1=10$ 、 $UF_2=10$ を用い、 $UF_i=100$ である。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 $UF_1=UF_2=10$ を用いるよう勧めている。

医薬品のスクリーニングに3生物種をセットした慢性毒性試験を用いることから UF_1 のみを考慮し、その値を暫定的に10とする。

4-5-2. 統計的な取り扱いによる外挿法

複数生物種を用いた試験データ数が少ないときは、安全を考慮して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、統計理論を活用して5パーセントイルに相当する値を採用することができる。その詳細は補遺5に記すが、医薬品については多くの慢性データを入手できることが期待できないので、統計的な取り扱いによる外挿法は採用しない。

4-5-3. 既存データの利用

文献等から既存データを入手し、該当医薬品の評価に利用することが考えられる。この場合、実施された試験の信頼性がGLP試験と同じレベルであるかどうか、試験法や試験対象種がガイドラインと一致するかどうかの確認は困難である。行政レベルの判断基準は明確であることが要求されるため、原則GLP機関によるデータを用いることとし、既存データを加えて評価することはしない。しかし、申請者が既存データを添付した場合、その有効性の審査を行い、採用・不採用を決定する路を残すこととする。また、規制当局が特殊な試験を要求する場合の根拠として利用することを認めるものとする。

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

医薬品においては、人体に対する生理作用の作用機序が判明している。医薬品の中には同種同効薬が多くあり、それらによる複合的環境影響が想定され、個々の医薬品のみの環境影響評価だけでは安全性を確保できない危惧が残る。そのため、環境中への医薬品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、その総和としての影響を考える案がある。その詳細については補遺6に述べるが、本案においては研究課題として提示するのみに留める。

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や相加的あるいは相乗的に増大する場合が想定される。複合影響は生態影響評価を精密化する上で重要な要素であるが、その一般的なルールは得られていないため、複合影響の取り扱いは将来の課題となる。

4-7 まとめ

- 1) 予測無影響濃度(PNEC)の推定には以下の方法を用いる。
 - ① 単一生物の試験モデルを用いる。複数の試験を1セットとした基本セットを導入することとし、特異な環境運命が予測される医薬品については追加試験を考慮するものとする。

- ② 当面、水系のみを対象とする。
 - ③ 基本セットを慢性毒性試験とし、水生植物の TG201（藻類）もしくは TG221（ウキクサ）、TG210（魚類）および TG211（ミジンコ）とする。但し、TG201（藻類）の NOEC 値は、単独では完全な慢性毒性と見なさない。
 - ④ 特異的状況におけるリスク評価のための追加試験として、高次捕食生物の代表として TG206（鳥）を、底質毒性試験として TG218（ユスリカ）を採用する
 - ⑤ 基本セットおよび底質毒性試験の内最も毒性が高い値（最も低い NOEC 値）を不確実係数(UF=10)で除して PNEC を算出する。追加試験（鳥）からの PNEC 算出法は今後の検討課題とする。
- 2) その他、PNEC に関連する評価事項について、
- ⑥ 現時点においては、(Q) SAR を用いた PNEC 推定は導入しない。
 - ⑦ 同一作用機序医薬品の影響を統合して評価すべきかは、今後の検討課題である。
 - ⑧ 複合影響の取り扱いは将来の課題とする。

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

化学物質等の生態系に対するリスク管理は、発生の抑制、利用の制限、排出の制限、回復措置、情報の伝達や公開等を通してリスクの低減を図ることにある。発生の抑制は曝露の低減に直接的につながり、もっとも効果が期待される。ダイオキシン類のような非意図的生成物や副産物の削減に発生の抑制対策がとられて、大きな成果を上げてきた。利用する化学物質についてリスク評価を行い、リスクに応じてその製造や使用を禁止したり制限する方策は、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律、農薬取締法、特定物質の規制等によるオゾン層の保護に関する法律として現実に適用されている。排出の制限に関しては、大気汚染防止法、水質汚濁防止法がその排出濃度や排出量を制限し、廃棄物処理法はその処分方法を規制している。化学物質排出把握・管理促進法は、情報の公開と自主改善を促すことを目的としている。また、農用地土壌汚染対策法は汚染土壌の回復を規定している。これらの細目を補遺8に記した。

医薬品の環境影響に係わるリスク管理はこうした総合施策の一環として位置づけられる。

5-2. 医薬品の環境影響のリスク管理方法

5-2-1 医薬品の環境影響への視点

医薬品は使用段階で人に投与されるものであり、人の健康リスクは医薬品としての審査時に十分評価されており、また環境汚染を通じた曝露が投与量を上回る可能性は極めて低いと考えられるため、環境を通じた健康影響リスクを考慮する必要はないと考えられる。

医薬品は動物実験の結果に基づいて人の健康リスクを評価するが、この際に実験動物種と人の種差を考慮している。すなわち、人は実験動物に比べて医薬品に対する感受性が高いかもしれないと考えられている。環境生物の多様性を考えると、環境生物が人よりも感受性が高いケースが存在すると考えられる。そのため、人の健康リスクを対象とした現行の医薬品の審査法では、環境生物に対するリスク評価が十分であるとは言えない。医薬品がもたらす生態リスクに関わる評価について、企業において知見の集積の必要がある。

医薬品のリスク管理の基本を「利用の制限」におくことは、他の化学物質のリスク管理手法からも理解される。医薬品には代謝物という特有の事情があるので、代謝物をも考慮する必要がある。

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

現在の医薬品の承認審査は、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（以下機構と略す）への①治験届け、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、引き続いて機構で行われる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（補遺9参照）。

このように医薬品については、薬事・食品衛生審議会の下で機構による審査の手続きが整備されている。生態リスクについて新たな審査体制を構築することは合理的ではなく、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切と考えられる。

医薬品の環境影響の評価・チェック体制は、有効かつ合理的であるように考慮して行われるべきである。また、環境政策上の必要時に、監督官庁が医薬品の生産量（販売量）に係わる情報を取得し、有効な対策に資するような考慮も有用であろう。

5-3-2. 申請時に必要な情報

申請時には、医薬品の審査で必要とされていた従来の項目に加え、生態リスク評価に必要な曝露可能性や環境生物に対する毒性などの情報を新たに追加する。具体的には、物理・化学的特性、曝露の可能性、分解性、濃縮性、基本セットの生態毒性や高次捕食生物に対する毒性に関するデータ、代謝物の毒性などの情報を必要とする。なお、特例事項に該当するとして評価免除を申請する場合は、その理由を付さねばならないものとする。

5-3-3. 評価のプロセス

これまでに述べてきた評価手法を考慮して、評価のプロセスを評価フローとして別紙に記載し、その要約を表5-3-3に示す。

表 5-3-3 提案するリスク評価のプロセス

Step	評価内容
1a	生薬、診断薬、生体高分子およびビタミン・電解質・アミノ酸等で、評価の対象外の医薬品か？
1b	例外規定（生産量 0.2 トン/年以下の医薬品。特定場所のみで使用される診断用医薬品、輸出専用医薬品、閉鎖的環境のみで使用する医薬品で基準を満足するもの。）によ

	り、試験等を免除されるか？
2	生分解性が高く（分解度 60%以上）、濃縮性、生態毒性試験等を免除できるか？
3	生物濃縮係数(BCF)が 5,000 未満か？ BCF \geq 5,000 は高濃縮性に指定する。
4a, b	PEC が基準(0.01 μ g/L) 以下か？
5a	PEC/PNEC 比が 1 未満か。
5b, c	特定の環境での PEC が高い可能性があり、これに関連する PEC/PNEC 比が 1 未満か。
6	PEC/PNEC の精密化が可能か
7	人類や公共の利益に必要不可欠であり、特別な考慮を必要とするか？

評価フローの主たる要点は、①試験データを不要とする理由に正当性があるか、②易分解性であるか、③高濃縮性であるか、④環境影響リスクが危惧されるか、⑤特定の環境でのリスクが懸念され、追加試験を必要とする性質を備えているか、である。各判定基準には、明確なものと今後の検討が必要なものがあるが、少なくとも初期評価に関しては明確な判定基準を示した。

本案においては、分解・蓄積性と環境影響リスクを直列的に配している。易分解性の医薬品であっても常時使用するとなると、分解速度によっては環境に残留するおそれがあり、分解・蓄積性と環境影響リスクは並列化すべきとの意見もある。並列化の場合には、分解・蓄積性に関する評価基準を明確に定める必要がある。評価基準を高蓄積性の医薬品の検出に限定するのであれば、本案中の基準(BCF \geq 5,000)をそのまま適用可能である。一方、比較的高い蓄積性（例えば、5,000 $>$ BCF \geq 1,000）を示す医薬品に対しても何らかの対策を必要とする意見もある。

Step8 は、Step7 以下で生態リスク有りとして評価されても、人類や公共の利益に必要不可欠であることから、特別な配慮によって生産・使用の制限を緩和する措置である。Step8 においては、リスク-便益の観点から、個々の医薬品の実情に応じて評価するものであり、ケースバイケースの対応となる。生産・使用の制限の緩和に当たって、条件を付すなどの自由裁量の余地を多くするよう取りはからうべきである。

5-3-4. その他の事項

(1) 柔軟な評価システム

生態リスクの評価は申請時の基準に基づいて行われるが、生態影響評価法は今後の改変が見込まれる。現時点では評価法が定まっていないホルモン作用のようなケースに対応するため、新しい評価法が組み込まれた際には、既に許可された医薬品に対しても速やかに対応可能であるような評価システムを構築しておくべきである。

(2) 追加情報

審査後に生態リスクに関連する新たな情報が入手された場合は、届け出る仕組みを評

価システム内に設けるべきである。生態毒性は、多様な生物種の中で限定された種を試験対象生物として指定し、その実験結果に基づいてリスク評価を行う。しかし、環境生物の感受性は種によって異なるため、生態系保全の目的に照らして新たな情報は政策上も重要となる。

(3) 既存医薬品

医薬品の環境影響評価に係わる規制が実施される場合、実施以前に生産中である医薬品と実施以降の医薬品を区別して、前者を既存医薬品、後者を新規医薬品と区分することとする。新規医薬品については、定められた方法で評価することになる。一方、既存医薬品については、これまでに重大な生態影響が認められた例がほとんどないことから、生産量（使用量）について一定の制限を設けた上で、生産の継続を認めることが可能と考えられる。

しかし、既存医薬品をそのまま長期にわたり例外扱いすることは、新規医薬品との格差を増大し、不公正な取り扱いをすることになる。また、自主的な申請のみでは対応できないことを REACH は示している。従って、生態リスク管理のないままの使用は長期にわたることがないようにすべきであり、既存医薬品の取り扱いは、一定期間の観察の後、適切な評価システムに組み込まれることが望まれる。

(4) 排出規制

環境への医薬品の排出抑制においては、化学物質に一般的に用いられている手法を用いて、実効ある対応をとることが望まれる。その他、廃棄医薬品についても環境中に流出しない手段を講じるべきである。排出規制の細目は補遺 10 を参照のこと。

おわりに

すでに主要国においては、医薬品の生態影響評価の法的手だてを講じており、環境立国を目指しながらも我が国での対応に遅れが生じている。国際的整合性を考慮しながらも、我が国の状況に最も適した医薬品の管理方法の具体案を早急に確定し、実施する必要がある。本報告書がその礎となることを期待する。

本報告書は平成 17～19 年度に亘って「厚生労働科学研究費補助金」の交付を受けて、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業に係る「医薬品の環境影響評価法に関する研究」として行った最終報告である。

本研究班は各分野の専門家によって構成され、それぞれの経験や知識を生かして各項目を分担すると共に全項目に亘って議論がなされた。執筆における主たる担当部分を以下に記す。

- 第1章 吉岡義正, 井上達
第2章 西村哲治, 関澤純, 山本裕史
第3章 長谷川隆一, 岩根泰蔵
第4章 若林明子, 菅谷芳雄, 吉岡義正
第5章 中杉修身, 大野泰雄
オブザーバー: 東泰好, 栗野勝也, 佐神文郎

引用文献

第1章

- 1) Committee For Medicinal Products For Veterinary Use, 2004, Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products phase II, CVMP/VICH/790/03-final
- 2) Committee For Medicinal Products For Veterinary Use, 2006, Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products -in support of the VICH guidelines GL6 AND GL 38, EMEA/CVMP/ERA/418282/2005 -CONSULTATION
- 3) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 1998, Guidance for Industry Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications.
- 4) European Medicines Agency (EMA), 2006, Guideline on the environmental risk assessment of medical products for human use., EMEA/CHMP/SWP/4447/00 (June 2006)
- 5) 厚生労働省医政局編, 2005, 薬事工業生産動態統計年報, じほう
- 6) 田中宏明(代)ら, 平成18年度環境省環境技術開発推進費等受託研究報告書-水環境に見いだされる医薬品の排出段階における物理化学処理技術開発(平成19年3月)
- 7) 国包 章一ら, 水道水源等における生理活性物質の測定と制御に関する研究(平成19)

第2章

- 1) European Medicines Agency (EMA), 2006, Guideline on the environmental risk assessment of medical products for human use., EMEA/CHMP/SWP/4447/00 (June 2006)

第3章

- 1) 日本下水道協会, 下水汚泥の処理及び処分状況(平成16年度汚泥発生時乾燥重量ベース), http://www.jswa.jp/05_arekore/motto/05/riyou/data.html (2008年1月9日)
- 2) 国土交通省 土地・水資源局水資源部, 平成19年版日本の水資源, 平成19年8月 <http://www.mlit.go.jp/tochimizushigen/mizsei/hakusyo/H19/gaiyou.pdf>, pp. 44

3) 畠山成久 (編) 化学物質の生態リスク評価と規制-農薬編-, 日本環境毒性学会 (監修), pp. 293, アイピーシー, 2006

第 4 章

1) OECD, 2007, report on the regulatory uses and applications in OECD member countries of (quantitative) structure-activity relationship [(Q)SAR] models in the assessment of new and existing chemicals., ENV/JM/MONO(2006)25

2) OECD (2006), Overview of the QSAR Application Toolbox,
<http://www.oecd.org/dataoecd/33/41/37850114.pdf> (2007. 4. 28)

3) OCDE/GD(94)28, Environment monograph no. 88, US EPA/EC joint project on トン the evaluation of (quantitative) structure activity relationships

補遺1 生態系の概念

典型的な湖沼を例に生態系について述べる（図4-1）¹⁾。湖沼に棲むさまざま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・リンといった栄養塩が供給される。生産者である植物プランクトンは光合成により二酸化炭素と無機系栄養塩を栄養源として増殖する。植物プランクトン（藻類等）はミジンコ類などの小型動物プランクトンの、動物プランクトンは小型魚類などの捕食者の餌となる。大型魚（昆虫類の一部・サギなどの鳥類を含む）はこれら小型魚類を餌とする一方、猛禽類（ワシタカ類）の餌となる。このような関係を食物連鎖といい、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、自然界生態系の中では生物間、あるいは生物と非生物的環境が相互に関連しあっている。生態系とはこのような生物群集と無機的環境からなる一つの物質系であり、「生物の多様性に関する条約」において、「植物、動物及び微生物の群集とこれらを取り巻く非生物的な環境とが相互に作用して一つの機能的な単位を成す動的な複合体をいう」と定義されている。従って、生態系は同じ水環境であっても河川・湖沼・海で異なり、地域、季節、時間によって変化する存在であり、概念である。

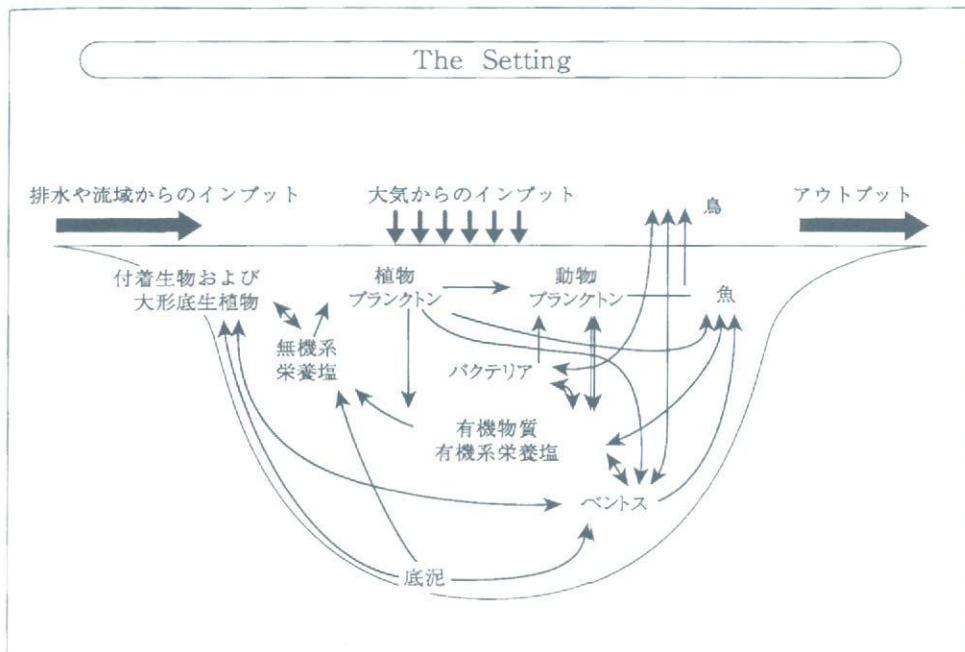


図4-2 湖沼生態系の概念図

補遺 2 OECD の生態影響試験法のリスト

No.	生物種	期間 (急性, 慢性)	毒性;影響の観察項目 (エンドポイント)
201	藻類	72h (急, 慢)	EC50;増殖阻害 a) : MPD
202	ミジンコ	48h (急)	EC50;遊泳阻害 : MPD
203	魚類	96h (急)	LC50;死亡 : MPD
204	魚類	14-21d (急)	NOEC;死亡, 行動, 体長, 体重等
205	鳥	5+3d (急)	LC50, NOEC;死亡;症状, 挙動, 体重, 摂餌量
206	鳥	親 : 8+(8-10)w (慢) , 雛 : 14d	NOEC;死亡, 体重, 摂餌量, 病理的観察, 産卵数, 異常卵数, 卵殻厚, 若鳥に対する影響生存能力, 孵化率
207	ミミズ	48(72)h (濾紙) , 14d (土壌) (急)	LC50;死亡
208	陸生植物	発芽より 14-21d (急)	LC50;発芽, EC50;成長
209	活性汚泥	0.5-3h (急)	EC50;呼吸阻害
210	魚類	ふ化後 30-60 d (慢)	NOEC;死亡, 孵化, 体長と体重, 異常な行動・形態
211	ミジンコ	21d (慢)	NOEC;産仔 (繁殖)
212	魚類	卵より幼生 (急)	NOEC;孵化, 生長
213	ミツバチ	48h(-96h) (急)	LD50;死 (経口) ,
214	ミツバチ	48h(-96h) (急)	LD50;死(接触毒性)
215	魚類	28d(幼魚)	ECx, NOEC;生長速度
216	微生物	28d(-100d)	ECx;N 変換
217	微生物	28d(-100d)	ECx;C 変換
218	ユスリカ	20-65d (慢)	ECx, NOEC;羽化, 死, 生長 (底質添加法)
219			ECx, NOEC;羽化, 死, 生長 (上層水添加法)
220	ヒメミミズ類	6W-65d(慢)	ECx, NOEC ;増殖
221	水生植物	7d(ウキクサ)	ECx, NOEC;生長, 増殖
222	ミミズ	4W+4W (土壌) (慢)	ECx, NOEC ;増殖
223 ^{b)}	鳥	急性経口毒性 (新規)	
224	嫌気性微生物	3d	EC50(嫌気性消化処理微生物のガス産生抑制)
227	陸上植物	21-28d (急)	ECx, ERx, NOEC;生長
c)	鳥	親 : (2-14W)+13-14W, 雛 : 14d (慢)	NOEC;飲料水に薬注 : 死亡, 体重, 摂餌量, 病理的観察, 産卵数, 異常卵数, 卵殻厚, 若鳥の生存能力, 孵化率
e)	魚	F I 150d & F II 42d (慢)	ECx, NOEC ;死亡, 生長, 増殖, 孵化

註 : 試験法の内, OECD が慢性毒性試験と明確に位置づけているのは, 201, 210, 211 試験である。急性・慢性の区分は著者による。a) 1つの試験で急性と慢期の2つの毒性値が得られる。b) ドラフト, c) 提案のみ,

補遺3 (Q) SAR を行政的に用いるのに必要な情報

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, メカニズム的な解釈	a mechanistic interpretation, if possible

補遺 4 A/C 比

不確実係数 (UF) の設定において、各生物の急性/慢性毒性比 (ACR; Acute Chronic Ratio) を考慮することがある (化審法の UF は ACR を考慮している)。

ACR については、以下のような報告がある。¹⁾

田端²⁾は、魚類に対する化学物質や金属類等の 48~96 時間 LC50 と長期影響限界濃度から、32 の物質の 80% 以上の AFR は 100 以下であった。しかし、メチル水銀やキーポンでは 1000 以上と ACR は高い値を示した。

Kenega³⁾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 135 の化学物質の ACR を求め、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% と報告している。

Hegar⁴⁾はドイツで新規、既存化学物質や農薬について、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魚類での ACR 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⁵⁾は OECD の魚類、ミジンコ及び藻類試験での ACR 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 を基に検討を行い、ACR10 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 以下が全体の約 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。藻類では、72 時間の生長阻害試験の EC50 と NOEC と比較して ACR を算出している。ACR が 10 以下であるものが、全体の約 92% を占め、全てが 100 以内に含まれた。

Webb ら⁶⁾は、1998 年までの医薬品を対象としたミジンコ試験の ACR をまとめている。それによると、ACR の範囲は 1 から 1428 まで分布し、中央値は 43 であった。彼は、この値は通常の工業製品に甲殻類に関する ACR と余り違わないと述べている。更に最近までの 28 の無脊椎動物に関するデータを表 4-3 にまとめたが、ACR の範囲が 1 から 29800 で中央値は 19.3 である。

以上のように、ACR は試験生物種 (試験法) や化学物質によって異なる。このような状況で UF2 を設定する場合、平均的な ACR を用いて UF2 とするか、大多数の ACR を含むように (例えば、95%) UF2 を設定するかは、考え方による。OECD は平均的な ACR を用い、化審法は 90% 程度を目安としている。

表 補遺 4 医薬品の甲殻類に関する ACR

薬効クラス	薬品名	試験生物種	ACR
Anti-depressant	Citalopram	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	4.9
	Fluoxetine	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	5.7
	Fluvoxamine	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	2.3
	Paroxetine	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	2.8
	Seryraline	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	13.3
Anti-epileptic	Carbamazepine	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	3108
Anti-hyperlipoproteinemic	Clofibrlic acid	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	>312
		<i>Daphnia magna</i>	1428
Bone resorption inhibitor	Etidronic acid	<i>Daphnia magna</i>	43.9
Cholinergic agonist	Nicotine	<i>Daphnia pulex</i>	42.9
Non-steroid anti-inflammatory drug	Diclofenac	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	22.7
		<i>Planorbis carinatus</i>	1.68
	Gentisic acid	<i>Daphnia longispina</i>	1070
		<i>Daphnia magna</i>	1258
	o-hydroxyhippuric acid	<i>Daphnia longispina</i>	>21
		<i>Daphnia magna</i>	>9.7
	Salicylic acid	<i>Daphnia longispina</i>	205
<i>Daphnia magna</i>		<195	
Oestrogen	Diethylstilbestrol	<i>Nitocra spinepes</i>	97
		<i>Tisbe battagliai</i>	<10
		<i>Daphnia magna</i>	17.6
	Ethinylestradiol	<i>Nitocra spinepes</i>	10.2
		<i>Daphnia magna</i>	570
	Oestradiol	<i>Nitocra spinepes</i>	10
Topical keratolytic	Salicylic acid	<i>Daphnia magna</i>	5.9
X-ray contrast medium	Iopromide	<i>Daphnia magna</i>	1
β -adrenergic receptor blocker	Propranolol	<i>Hyalrella azteca</i>	29800
		<i>Ceriodaphnia dubia</i>	6.8

文献

- 1) 若林明子：化学物質と生態毒性(改訂版)、丸善、2003
- 2) 田端健二，東海水研報，98, 1-9, 1979
- 3) Kenega EE., Environ. Toxicol. Chem., 1, 347-358, 1982
- 4) Heger W., et al., Chemosphere, 31, 2707-2726, 1995
- 5) 松崎ら(非公開)
- 6) Webb ら，

補遺 5 統計的な取り扱いによる外挿法

複数生物種を用いた試験データ数が少ないときは、安全を考慮して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。5%を無視するのは、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。

多くの生物種の試験結果がある場合は、統計的な取り扱いによって、上記 5 パーセントイルに相当する値を求めることができる。

1) 危険濃度 (Hazardous concentration: HC_p)

NOEC が対数-ロジスティック分布あるいは対数-正規分布すると仮定し、P%の生物に対する危険濃度 (HC_p) を推定する。通常 P=5% が用いられる。5 種以上の生物による NOEC が得られている場合に用いることができる。データが想定した分布からの抽出であるかどうかを統計検定によって確認した後、HC_p を次式から計算する。

$$HC_p = \frac{\overline{NOEC}}{T} \quad T = e^{S_m \cdot k}$$

但し、 \overline{NOEC} は試験生物種の NOEC 値の幾何平均、m: 試験生物種数、S_m: m 種の ln(NOEC) 値の標本標準偏差、p: 保護されない生物種の割合、K: ロジスティック分布あるいは正規分布での片側検定限界係数である。

HC_p は試験生物種の感受性の分散の度合いに大きく依存するため、分散が大きいと不確実性係数が大きくなり、非現実的な低い値を示すこともある。

2) 最終慢性値 (Final chronic value; FCV)

最終慢性値 (FCV) は、試験が行われた属 (genera) の慢性毒性で P=0.05 の累積の可能性に関する濃度の推定値である。FCV は少なくとも 8 種の (動物) 属からなる NOEC から計算される。それらには、次の属・科が必ず含まれること。

①硬骨魚類綱のサケ科、②硬骨魚類綱のその他の科 (望ましくは商業的あるいはレクリエーションに重要な温水魚)、③脊索動物門、④プランクトン性の甲殻類、⑤底生の甲殻類、⑥昆虫類、⑦節足動物または脊索動物門以外の門 (例えば、輪虫類、環形動物、軟体動物など)、⑧他の昆虫または上記以外の動物門

一分類属内での複数の慢性毒性値はその種の幾何平均慢性毒性値 (GMCV) に集約する。GMCV の累積分布から、最も低い 4 種の GMCV を用いて小さい方からの 5% タイル値を導く。FCV は次式によって算する。