

200940049A

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ガイドライン に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

西 村 哲 治

平成22 (2010) 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ガイドライン に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西村 哲治 国立医薬品食品衛生研究所

研究分担者 鑪 迫 典 久 国立環境研究所

鈴木 俊也 東京都健康安全研究センター

平成22（2010）年3月

目 次

I. 総括研究報告書

医薬品の環境影響評価ガイドラインに関する研究・・・・・・・・・・ 1

西村 哲治

II. 分担研究報告書

1. 医薬品の環境影響評価ガイドラインの考え方に関する検討・・・・ 13

西村 哲治

2. 医薬品の環境影響評価における生物影響試験法の開発と確立・・・・ 23

鏑迫 典久

3. 水環境中の医薬品の存在実態調査及び環境影響評価

ガイドラインの各パラメーターの妥当性の検討・・・・・・・・・・ 55

鈴木 俊也

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 73

IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 75

I. 総括研究報告書

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)
総括研究報告書

医薬品の環境影響評価ガイドラインに関する研究

研究代表者	国立医薬品食品衛生研究所	西村哲治
研究分担者	独立行政法人 国立環境研究所	鏑迫典久
研究分担者	東京都健康安全研究センター	鈴木俊也
研究協力者	国立医薬品食品衛生研究所	小濱とも子
	国立環境研究所	菅谷芳夫
	国立医薬品食品衛生研究所	長谷川隆一
	慶應義塾大学	藤倉まなみ

研究要旨

ヒト用の医薬品の環境リスクを評価するために、評価対象とする医薬品の範囲および法的根拠を示した。医薬品の環境影響評価ガイドラインの設定に関して、情報収集と、段階的手順による環境影響評価手法を示した。リスク評価として、段階的な評価手法を適用し、以下の手法に従ってリスク評価する手順を提示した。最初の相（第 I 相）は、原薬による環境に対する曝露を評価して、環境予想濃度(PEC)_{表層水}値を求め、その値が 0.01 $\mu\text{g/L}$ 以上になる場合に次の段階の評価を実施することとした。2 番目の相（第 II 相）では、環境における運命および影響に関する情報を得て評価する。予測無影響濃度に対する PEC_{表層水} 値の比を求め、0.1 を超える場合は、PEC（予測環境濃度）および PNEC（予測無影響濃度）値を精緻化するため、追加試験を実施することとした。本年度は、主として第 I 相の評価に必要な設定数値の蓋然性について検討を行い、市場浸透率（0.01）、一日当たりの住民一人当たりの排水量（200L）、希釈率（10）などの PEC を算出するための数値を提示し、その根拠を示した。

医薬品 101 成分について固相抽出-LC/MS 法または-GC/MS 法により、河川環境水中の濃度を測定した。検討中のガイドラインの第 I 相の各パラメーターの想定要素の値の妥当性を評価するために、ガイドラインより求めた予測値と下水処理場における実測値とを比較した。下水処理場における医薬品負荷量の変動は小さいことが明らかとなった。しかし、季節的に流行する疾病の治療薬の市場浸透率の設定に際しては、季節変動を考慮する必要があることも示唆された。また、流域人口が異なる下水処理場間の濃度変動は少ないことが明らかとなり、汎用性の高い医薬品の市場浸透率の地域格差は小さいことが示唆された。流入下水中の 38 医薬品の実測値は検討中のガイドラインより求めた予測濃度を上回ることはなく、検討中のガイドラインの第 I 相の想定要素の値は妥当であることが明らかになった。水環境中の医薬品のリスク管理に必要な環境動態に関する情報を整理し、疎水性（logPow）、水環境中の生分解性、光分解性、残留塩素との反応性を実験的に求めて整理した。

環境中で存在が確認された医薬品 5 品目を選択し、化審法に採用されている「藻類、甲殻類および魚類」に対する急性毒性試験法の適用を考慮しつつ、慢性毒性試験法の適用の可能性についても検討を行った。藻類および甲殻類に関しては、既存の試験法（OECD テストガイドラインおよび化審法）を基本として行った。魚類の急性毒性評価試験は、動物愛護の観点も考慮し、生物代替試験法として OECD で開発中の受精卵を用いる試験法を検討した。対象とする医薬品および試験生物によって毒性発現の程度が異なり、医薬品の野生生物に与える影響はヒトの生理作用とは異なって種々様々であることがうかがわれた。よって医薬品の生態系影響を評価していくためには、野生生物種による毒性試験データの蓄積を続けていくことが必要である。

医薬品を対象とした生物試験法について、急性・慢性毒性試験法はおおむね既存の試験法に準じて行うことができることが示された。

A. 研究目的

ヒト用の医薬品が、使用の有無にかかわらず環境中に排出された際に、医薬品としての使用目的とは別に、化学物質としての化学的、物理的、生物学的な性状に由来して生態系に及ぼす可能性がある。その環境リスクを評価するために、評価対象医薬品の範囲および法的根拠を明らかとし、総合的に考察をおこなった上で推奨される評価法の段階的手順を概説する医薬品の環境影響評価ガイドラインの設定に関して、情報収集と環境影響評価ガイドラインの考え方を示すことを目的として研究を実施する。

多摩川流域において医薬品の主な排出源である下水処理場の流入下水中の医薬品の存在実態調査結果に基づき、検討中のガイドラインにおける各パラメーターの想定要素の値の妥当性について検討する。

代表的な医薬品5品目を選択し、生物への毒性影響評価手法について化審法に採用されている「藻類、甲殻類および魚類」に対する急性毒性試験法の適用を考慮しつつ、新たに慢性毒性試験法の適用の可能性を含めて検討する。また、魚類に対する急性毒性評価試験について、動物愛護の観点から、受精卵を用いる試験法の確立を進め、代替法としての可能性を検討する。

B. 研究方法

諸外国のヒト用医薬品の環境影響評価ガイドラインに関する情報を収集し、我が国で設定する環境影響評価ガイドラインの基礎的情報を整理する。

東京都多摩川流域の6下水処理場の流入下水（24時間コンポジット試料）を2004年10月から2005年3月、毎月1回、医薬品101成分を固相抽出-LC/MS法またはGC/MS法により実態調査し、ガイドラインにおける各パラメーターの想定要素の数値の妥当性を検討した。

代表的な医薬品5品目を選択し、生物への毒性影響評価手法について化審法に採用されている「藻類、甲殻類および魚類」に対する急性毒性試験法を実施した。また、慢性毒性試験法の適用を考慮しつつ受精卵を用いる試験法の検討を行った。

C. 研究結果

1. 対象医薬品の範囲および法的根拠

環境影響評価ガイドラインは、承認申請新薬について適用することとし、現在、販売・使用されている医薬品と承認申請新薬は分けて考え、販売・使用されている医薬品に対する適用は今後の検討課題とした。

さらに、申請新薬の使用がさげられなく、環境リスク評価を実施した結果、リスクの排除ができない場合に、予防・安全のために可能な対策を取ることを提案し、その際に考慮すべき事項を検討した。

ヒト用の医薬品の成分として用いられている物質については、使用の有無にかかわらず環境中に排出された際に、医薬品成分としての使用目的とは別に、化学物質としての化学的、物理的、生物学的な性状に由来して生態系に環境リスクを及ぼす可能性があるため、環境リスクを評価することが必要である。さらに、その環境影響を評価し、必要に応じて影響を抑えるため、予防・安全のための処置を提示することが重要である。「使用の有無にかかわらず」とは、医薬品の使用、保管および廃棄から生じる環境へのリスクに関係する事項全てを含んでいるが、環境リスクの主たる原因が医薬品の使用に関連したものであると推定されていることから、下記の考察では医薬品の使用に関連した要素に焦点を置いた。

環境リスク評価は、ヒト用医薬品の販売承認を受ける際に、販売承認のための申請書に添付することが求められるべきである。したがって、環境リスク評価書を欠く販売

承認の場合には、販売承認申請の中で、環境リスク評価書を欠くことの正当な理由を示さなければならない。

環境リスク評価を実施した結果、リスクの排除ができない場合を含め、いかなる場合にあっても、環境リスク評価の結果が販売承認申請の却下基準となってはならない。その場合は、予防・安全のために可能な対策を取ることを求めるべきである。

また、新たな適応症により使用量が著しく増加する可能性があるなど、環境曝露が増加すると推定される場合は、環境影響の評価を再度行う必要がある。しかし、販売承認時の更新については、必要とされない。

ヒトに使用される医薬品の中で、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、自然環境中に存在することから、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・診療所等特定の医療機関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、医薬品由来以外のホルモン作用物質の環境中存在状況、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等から、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が整備された後に、条件整備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を除外することを意味していない。

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。遺伝子組換え生物自体及びその基礎的構成生体高分子(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。ワクチン剤および生薬類の製剤も、成分の性質から免除される。

ビタミン、電解質、アミノ酸ペプチド、蛋白質、炭水化物および脂質等の栄養成分は、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、環境に対して著しいリスクをもたらす可能性が低いため、本リスク管理の対象としない。但し、誘導體化もしくは修飾されたこれらの生体成分が医薬品として使用される場合は適用される。

放射性同位体による識別のための放射性医薬品前駆体および放射性医薬品に対する販売承認申請は、別途設定された放射線の放出基準に関する補足要件を考慮する。

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、下記において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成分で、原薬を対象とする。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. 環境リスク評価の段階的アプローチ

環境に対するリスクの評価は、二段階からなる段階的手順で実施する。最初の相(第 I 相)は、原体薬による環境に対する曝露を評価する。要措置限界値に基づき、評価を終了することもある。2 番目の相(第 II 相)では、環境における運命および影響に関する情報を得て評価する。第 II 相は、段階 A と B の 2 つの部分に分かれる。

高疎水性および内分泌攪乱性を有するなど特定の医薬品は、環境への放出量に関係なく、評価が必要である。

2. 1 第 I 相

1) 曝露の推定

第 I 相では、投与経路、剤型、代謝および排泄に関係なく、原薬のみに基づいて推定を行う。

2) 残留性、生物蓄積性および毒性についてのスクリーニング

オスパール条約を参照して、残留性、生物蓄積性および毒性について、段階的手順で $\log K_{ow} > 4.5$ の原薬体进行评估する。

3) 予測環境濃度(PEC)の計算

第 I 相では、PEC の初回計算は表層水に限定され、以下を前提とする。

- ・ 医薬品の適用範囲として考慮される総市場浸透量に占める割合(市場浸透係数: F_{pen})については、初期設定値を用いるか、適切に正当化された市場浸透データ(例えば、公表された疫学データに基づく)を利用して精緻化してもよい。
- ・ 予測年間使用量は、年間を通じかつ全国に均等に配分する。
- ・ 水環境中に流入する医薬品成分の主要経路は、下水排水から表層水への流入である。
- ・ 下水処理施設(STP)において原体の生

分解または滞留はない。

- ・ 患者における代謝を考慮しない。

以下の式を使用して、表層水における PEC を推定する:

$$PEC_{\text{表層水}} = \frac{DOSE_{ai} * F_{pen}}{WASTE_{Winhab} * DILUTION}$$

成人のヒトが一日に排泄する尿の量は、個人差、条件により大きく異なるが、1L から 1.5L といわれていることから、少なく見積もって 1L と想定した。したがって、吸収された PPCPs の体外排出濃度は一人が一日に摂取する有効成分の投与量/L と想定することができる。

一日、一人当たりの水排水量を推定するために、一日、一人当たりの水使用量を平成 19 年度水道統計施設・業務編(平成 19 年 4 月 1 日~平成 20 年 3 月 31 日)第 90-1 号(社団法人日本水道協会)の資料より、給水人口別の一日一人使用量を算出した。給水人口五千人未満の群が 549L であった他は、全ての群の一日一人使用量は 300L ~400L の範囲にあった。その結果、日本の全人口と給水量からは 355L と算出された。すなわち、日本の平均的な一日、一人当たりの水使用量、すなわち一日、一人当たりの水排水量は 350L と概算できるといえる。実際は、工業用水使用量や事業所使用量がこの排水量に加算されることから、この数値は低く見積もった数値といえる。日本における水の使用量は、都市部や住宅地域・商業地域・農村地域・工業地域などの住宅状況で水の使用量が異なる可能性が示唆されていることから、一日あたり住民一人当たりの排水量(W)は少なく見積もって 200L と想定した。

全国の水道水の日平均給水量(平成 19 年度)は 42,280,885m³ である(平成 19 年度水道統計施設・業務編(平成 19 年 4 月 1

日～平成20年3月31日)第90-1号,社団法人日本水道協会)。平成6年から平成15年における10年間の平均年間総流出量を地方別に求めた資料(平成15年全国一級河川の水質現況:平成16年7月,国土交通省河川局編)から,一級河川による全国年間総流出量を求めると,2621.29億 m^3 となる。従って,(42,280,885 m^3 ×365日)÷262129000000 m^3 ×100(%)=0.17(%)となる。すなわち,水道水として使用された水は,河川に流出することにより589倍に希釈されると推定される。この数値は,一級河川による流出量であるから,実際の流出量はさらに大きな数値であると推測される。この算定から,環境中に排出された医薬品は,環境中の自然水量により10倍に希釈されると想定した。

浸透係数(F_{pen})は,特定の前薬で日常的に治療を受けている集団の割合である。浸透係数初期値(F_{pen})としては,は広範囲な個別の市場浸透係数から0.954%の95パーセンタイル値を用いて求めるものである。Institut für Medizinische Statistik, Frankfurt/M.,(IMS Health)は,年間にドイツ人が消費する約2700種類の原薬に対する統計を含む「Chemical Country Profil」というデータバンクを維持している。EMEAでは,このデータベースを,EUにおける医薬品消費を代表するものとみなし消費量を求め,世界保健機関(WHO)の規定1日服用量(DDD)の値として約1450種類の原薬に対する総DDD値を用いた。さらに,2001年にドイツ市場で確認され,かつ,DDD値が入手できた約800種類の原薬を考慮に入れ,ドイツの人口として2001年の82,012,000人の数値を用いて計算した。その結果,リスク評価では0.01(1%)のF_{pen}を使用することが提案されている。

我が国では,詳細なデータが入手できなかったことから,最も総患者数が多い高血

圧症の患者数が日本の総人口の約6%であることを考えると,一つの疾患に使用される医薬品一種の市場浸透率を0.01と仮定するのは低く見積もりすぎではないと推定した。

4) 要措置限界値

PEC_{表層水}値が0.01 μ g/L未満で,例えば抗生物質や殺菌剤など,使用目的が派生的に直接生態系に影響を及ぼすと考えられる医薬品などを除き,他の環境影響の懸念がなければ,患者が処方に従ってその薬剤を服用した場合,当該薬品が環境に対してリスクを及ぼす可能性は低いとされる。

PEC_{表層水}値が0.01 μ g/L以上の場合は,以下に記載するように第II相環境運命および影響解析を行なう。

また,ホルモン剤等,事例によっては,措置限界値の適用が適切でなく,一部の原薬は,0.01 μ g/L未満の濃度で脊椎動物や下等動物の生殖に影響を与える可能性がある。これらの物質は第II相に進み,その物質特有の作用機序に焦点を当てた特別のリスク評価法に従うことが必要である。この事例では,採用した全ての手法について適正であることを示す必要がある。

5) 諸外国の状況

欧州(EMEA)では,上記の内容とほぼ同一規定が採用されており,地表水の予測環境濃度(PEC)が0.01 μ g/L以上で,患者一人一日当たりの投与量が2mg以上の医薬品に対して,次の段階に進むこととしている。一方,米国(FDA)では,初期環境濃度(EIC:飲用水への流入時の濃度)が1ppb以上,予測環境濃度(EEC)が0.1 μ g/L以上,年間生産量が50トン以上の医薬品に対して,次の段階に進むこととしている。

2. 2 測定環境濃度と予測環境濃度の比較

1) 下水処理場における医薬品の負荷量の季節変動

解熱鎮痛消炎剤のサリチル酸,アセトア

ミノフェン、サリチルアミド及びメフェナム酸は冬季に負荷量が著しく増加した。これは、インフルエンザや感冒など上気道感染症の流行により、服用量が増加したことによるものと思われる。季節的に流行する疾病の治療薬については、ガイドラインの市場浸透率（Fpen）の想定要素の値の妥当性の検証が著しく変化することを考慮する必要がある。一方、高血圧・糖尿病治療薬、高脂血症薬及び神経科用薬等の負荷量の変動は解熱消炎鎮痛剤に比較すると小さかった。これら生活習慣病の治療薬は、年間を通じて、一定量を服用することに起因するものと考えられる。第 I 相の医薬品の表流水中の予測環境濃度（PEC_{表層水}）の算出に際し、医薬品によっては Fpen の変動を考慮する必要があることが示唆された。

2) 下水処理場における医薬品の濃度の地域格差

多摩川流域の 6 下水処理場における流入下水中の医薬品の最高濃度の変動について調べた。調査対象の各下水処理場では普及人口が違っても係わらず、最高濃度の平均値が数 $\mu\text{g/L}$ の医薬品（サリチル酸、メフェナム酸、ケトプロフェン、アセトアミノフェン、サリチルアミド、ベザフィブラート、ジフェンヒドラミン及びスルピリド）について、各下水処理場における濃度の変動は 10~30%程度と比較的に少なかった。このことは濃度が高い、即ち、汎用性の高い医薬品の市場浸透率（Fpen）はほぼ同じであることを示唆している。しかし、最高濃度の平均値が数十 ng/L の医薬品（スリダク、ハロペリドール、フルボキサミン及びロラゼパム）については、各下水処理場における濃度の変動は比較的に高く、使用量の少ない医薬品を服用している患者は均等に分布していないことが示唆された。今回の調査結果から、使用量（生産量）の多い医薬品については地域格差がほとんど

認められなかった。

3) 下水処理場の流入下水中の医薬品濃度の予測値と実測値の比較

流入下水中の医薬品濃度の予測値は 0.10~225 $\mu\text{g/L}$ であった。調査対象の医薬品の最大用量はいずれも 2mg/人/日以上であることから、ガイドラインの判断基準と比較した場合、全て検出されることになる。しかし、流入下水中の医薬品について、101 成分中検出されたのは 38 成分で、検出最高濃度は 0.04~16.9 $\mu\text{g/L}$ であり、実測値は予測値の 0~43% であった。したがって、流入下水から検出されない医薬品の Fpen は初期値 0.01 の 1/100 以下であることが予想されるが、より安全側にたった場合、Fpen=0.01 は妥当な値であると考えられる。

3. 第 II 相

3. 1 環境運命および影響解析

下記に示した推奨する評価試験および予測される環境濃度（段階 A）に基づく PEC/PNEC 比の評価により、第 II 相評価を行う。環境影響が示唆される場合は、段階 B における PEC（予測環境濃度）および PNEC（予測無影響濃度）値を精緻化するため、追加試験を実施する。

各種評価試験としては、欧州委員会、経済協力開発機構（OECD）あるいは国際標準化機構（ISO）が発行した試験プロトコルが示されており参考とすることができる。記載した以外にも同等の環境リスク評価ができる試験指針、アプローチおよび方法の場合は、環境リスク評価報告書の中で、その使用の妥当性を示すことで使用できる。

試験は、GLP に従って実施する。

3. 2 段階 A：最初の環境運命および影響分析

原薬がプロドラッグであるなど、理由がある場合を除き、段階 A における評価は原薬に基づいて行う。

1) 物理-化学的特性および運命

段階 A を評価は、環境における物質の物理-化学的特性および運命に関する情報に基づいて行う。

下水処理場における医薬品成分の運命は易生分解性試験により評価する。易生分解性でない物質の運命は、水底質試験で評価する。 K_{ow} により生物蓄積性が示唆される場合は、特定のリスク評価を行なうことが求められる。下水汚泥の有機体炭素中の物質濃度と吸着平衡にある水相中の物質濃度間の比と定義される吸着係数 (K_{oc}) で、下水汚泥中の物質の吸着挙動を考察する。 K_{oc} 値が高い物質は下水処理場中に留まり、下水汚泥の陸上盛土により陸環境に移行すると想定される。

2) 水生影響試験

段階 A 評価では、長期間の曝露に対して有害影響を生じると予想される物質の予測無影響濃度 ($PNEC_{水}$) を求めるために、魚類、ミジンコ類および藻類を用いた慢性毒性を評価できる試験法を用いる。用いた試験種について、使用の有効性を示すことが必要である。

抗菌作用を有する物質は、微生物群に影響を与える可能性がある。抗菌薬が最高濃度に曝露する可能性が最も高い微生物群は、活性汚泥群であると推測れることから、抗菌物質の抗微生物影響を評価するには、緑藻類より感受性の高い指標生物である藍藻 (Cyanophyta) を用いた活性汚泥呼吸阻害試験を用いる。

3) 評価係数を用いた $PNEC$ の計算

実施した試験からの無影響濃度 (NOEC) に評価係数 (AF) を適用することにより、予測無影響濃度 ($PNEC$) を算定する。AF は、限られた数の生物種についての試験データから現実環境への外挿における不確実性の程度を表すものである。

$PNEC_{水}$ は、試験で得られた各種生物種での NOEC のうち、もっとも値の小さなもの

とする。ただし、 $PNEC_{微生物}$ は、活性汚泥呼吸阻害試験の NOEC 結果に基づいて行う。

$PNEC_{地下水}$ は、ミジンコ類を用いた試験の NOEC 結果に基づいて行う。

毒性試験および活性汚泥呼吸阻害試験からの $PNEC$ の計算には、初期値として感受性の差の種間変動、種内変動、実験室データから野外での影響への外挿を考慮して、AF10 を適用する。

4) 地下水の評価

地下水への進入は、平均 $K_{oc} > 10000$ L/kg の物質、易生分解性の物質あるいは $DT_{90} < 3$ 日の物質を除き、地層濾過経由であると考えられる。したがって、単純な推定は $PEC_{地下水} = 0.25 \times PEC_{表層水}$ の換算で行い、 $PNEC_{地下水}$ と比較する。

5) 段階 A の運命および影響解析の結果

段階 A では、藻類、ミジンコ類および魚類に対する長期毒性データ、活性汚泥呼吸阻害試験および吸着率 (K_{oc}) に関する結果により評価する。 $PEC_{表層水}$ は、製品の販売予測情報により精緻化する。

(i) 原薬に対する $PEC_{表層水} : PNEC_{水}$ の比が 1 未満の場合は、その後の水生環境区分における追加試験は必要なく、原薬および/あるいはその代謝産物が水環境に対してリスクを起す可能性は低いと結論できる。

(ii) $PEC_{表層水} : PNEC_{水}$ の比が 1 を超える場合は、段階 B で水環境における追加評価 (できれば原薬および/またはその代謝産物の運命に関するもの) が必要である。

(iii) $PEC_{地下水} : PNEC_{地下水}$ の比が 1 を超える場合は、段階 B で水環境における追加評価 (できれば原薬および/またはその代謝産物の運命に関するもの) が必要である。

(iv) $PEC_{表層水} : PNEC_{微生物}$ の比が 0.1 を超える場合は、段階 B で原薬および/またはその代謝産物の運命および微生物に対す

る影響に関する追加評価が必要である。

(v) n-オクタノール/水分分配係数から原薬が水環境から生物に移行し、生体内に蓄積する可能性が示される場合 ($K_{ow} > 1000$) は、段階 B で生物濃縮係数を考慮する。

(vi) 吸着/脱着データから原薬が下水処理場中の下水汚泥への結合親和性が示される場合 ($K_{oc} > 10000$ L/kg) は、その物質が易生分解性でなければ、陸生環境区分における原薬の環境評価を行なう。しかし、陸生評価は水生評価を補足するものであり、それに代わるものではない。

(vii) 物質が易生分解性でなく、水/底質系試験 (OECD 308) の結果から底質への原薬の著しい移行が実証される場合は、段階 B で底生生物に対する影響を調査する。14 日以降のいずれかの時点で物質の 10% 以上が底質に存在する場合は、底質試験の基準を満たす。

3. 3 段階 B: 拡大環境運命および影響解析

段階 A で環境に対する医薬品のリスクが確認されれば、段階 B の評価を行う。段階 B では、親化合物に対する精緻化された PEC および PNEC を用い、併せて該当する排泄量の $\geq 10\%$ の代謝物に特化した PEC および PNEC を用いて、精緻化されたリスク評価を行う。原薬および/または関連する代謝産物の物理-化学的特性、1 次および 2 次の薬力学、毒性、代謝、排泄、分解性および残留性に関するデータなどすべての関係資料を考慮する。

環境 (すなわち水/底質系) 内の物質の分解に関するデータを用いたリスク評価の精緻化は行わない。

$\log K_{ow} > 4.5$ の原薬については、特別なリスク評価を行う。

1) 環境運命分析および $PEC_{SURFACEWATER}$ の精緻化

第 II 相における $PEC_{表層水}$ の計算に推奨されるパラメータおよび初期値を用いて、表層水濃度を精緻化する。最悪ケースの推定値を用いて実施する。

欧州化学物質影響評価システム (EUSES, <http://ecb.jrc.it/>) に示されている SimpleTreat モデルを用い、吸着係数の推定データを用いた下水処理場における下水汚泥に対する物質の吸着と易生分解性試験のデータを組み込んだ下水処理場モデリングを適用する。

2) 拡大影響解析

① 水底質への影響

水/底質系試験の結果により、底質への原薬の顕著な移行が認められる場合は、底生生物 (Hyalella sp, Lumbriculus sp あるいは Chironomus sp) に対する影響を調査し、 $PEC_{底質}$ と比較する。

② 微生物に対する特異的影響

段階 A で、微生物に対するリスクが確認される場合は、段階 B で微生物に対する原薬および/またはその代謝産物の運命および影響の追加評価が必要である。

SimpleTreat モデル ($PEC_{暴気槽}$) の暴気槽における曝露濃度を用いて、微生物に対するリスク指数を精緻化する。 $PEC_{暴気槽} : PNEC_{微生物}$ の比が 1 を超える場合は、段階 B で抗微生物影響の追加解析を行う。

③ 陸生環境運命および影響分析

底質への移行性が示唆される ($K_{oc} > 10000$ L/kg) 場合、易生分解性でなければ、陸生環境区分における医薬品の濃度を計算する。例えば、EUSES

(<http://ecb.jrc.it/>) における SimpleTreat モデルを用いて、 $PEC_{汚泥}$ を得るための STP モデルを実行する。

土壌中の生分解、土壌無脊椎動物に対する毒性ならびに陸上植物および微生物に対する急性影響に対する試験を実施する。

3) 段階 B の運命および影響分析の結果

段階 B で実施される試験により、排泄経路、排泄された化合物に関する定性的および定量的な情報、ならびに長期毒性の結果、微生物の阻害および物質の生分解性に関する結果を含む精緻化された結果を得ることができる。

4) 米国の段階的リスクアセスメント方式

米国では、3段階で環境影響評価を実施し、別途、当該医薬品の物理化学的特性、排出される場所、分解メカニズムについての報告が求められている。

Tier1: 適切な生物を用いた急性水性毒性試験

藻類、ミジンコ、魚類などから一種

類の生物を選択し、評価を実施する。

結果が満足しない場合は自動的に

Tier2 の段階にすすむ。結果が満足する場合は、残りの二種の生物に対する試験を実施し、全ての結果が満足すれば、Tier1 で評価を終了する。

EC50 または LC50 に対する環境中最大濃度 (MEEC) の比が 1000 以下の場合で毒性が見られない場合は終了し、1000 以上の場合は Tier2 へすすむ。

Tier2: 水性および/または陸生生物を用いた一連の急性毒性試験

藻類、ミジンコ、魚類による一連の生物種の急性毒性試験。汚泥や土壌などに対して吸着性が高い医薬品については、「植物」、「土壌中微生物」、および「ミミズ」を用いた試験を実施する。

EC50 または LC50 に対する環境中最大濃度 (MEEC) の比が 100 以下の場合で毒性が見られない場合は終了し、100 以上の場合は Tier3 へすすむ。

Tier3: 水性および/または陸生生物を用いた慢性毒性試験

EC50 または LC50 に対する環境中最

大濃度 (MEEC) の比が 10 以下の場合で毒性が見られない場合は終了し、10 以上の場合は使用範囲などを協議する。

米国 FDA Tier1 は、EMEA のガイドラインに準拠した水生生物試験の実施で可能である。米国 FDA Tier2 および Tier3 は、EMEA のガイドライン Phase II TierB に準拠した試験の実施で、一部を除きほぼ支障がない。ただし、「水への溶解度試験(OECD105)」, 「解離定数」, 「蒸気圧、ヘンリー定数」などの物理化学的特性試験を追加することが必要である。

4. 生物試験結果からみた医薬品の生態影響評価

4. 1 医薬品による影響評価

1) ジクロフェナク

ジクロフェナクの藻類に対する影響は、EC50 では設定濃度を超える外挿値で 327.41mg/L, NOEC は 25mg/L となり、甲殻類や魚類と比較すると 10 分の 1 から 100 分の 1 程度であった。一方、甲殻類に対しては NOEC で 2mg/L であり魚類に対してもほぼ同等であった。すなわち、動物に対して阻害影響が大きく、予測無影響濃度 (PNEC) はアセスメント係数を 10 とすると、甲殻類の NOEC から 200µg/L と算出された。一方、その影響は、環境中実測濃度 (MEC) の例として 170ng/L (下水処理水中濃度: 宝輪ら (2008) 水環境学会年会講演集) の報告があるが、これは PNEC のおよそ 1000 分の 1 程度であり、この例では MEC/PNEC < 0.1 となり、リスクは少ないと考えられる。

2) メフェナム酸

ミジンコでは影響がみられず、藻類および魚類で影響がみられた。また、藻類と魚類への影響を比べると、EC50 で約 10 倍、NOEC で約 5 倍の濃度差があり、魚類の方が強く影響を受けていた。すなわち、魚類

で最も影響が大きく、予測無影響濃度 (PNEC) はアセスメント係数を 10 とすると、魚類の NOEC から $12.5 \mu\text{g/L}$ と算出された。環境中実測濃度 (MEC) の例として $449 \pm 459 \text{ ng/L}$ (下水処理水中濃度：谷島ら (2002) 環境化学討論会) の報告があるが、これは PNEC のおよそ 30 分の 1 程度であり、この例では $\text{MEC/PNEC} < 0.1$ となる。

3) フェノフィブラート

全ての生物種で影響がみられず、藻類でわずかに生長阻害が確認されたのみであった。特に、溶解性が低かったためいずれの生物種の試験においても、目的の濃度となる試験水の調製は困難であった。すなわち、水中検出濃度が低く、仮に溶解度最大の濃度で存在していたとしても、その生物影響は限定的なものであることから、水を経由した曝露による生態影響に関して、そのリスクは比較的小さいものと考えられる。

ただし、非溶解状態でも生物が餌等とともに吸収摂取することが考えられることから、沈殿して底質経由などの形で生態系へ影響を及ぼすなどの可能性を検討しておく必要がある。

4) カルバマゼピン

ミジンコでは影響がみられず、藻類および魚類で影響がみられた。また、藻類と魚類への影響を比べると、魚類の方がやや強く影響を受けていた。魚類で最も影響が大きく、予測無影響濃度 (PNEC) はアセスメント係数を 10 とすると、魚類の NOEC から 5 mg/L と算出された。その影響は、環境中実測濃度 (MEC) の例として $241 \pm 244 \text{ ng/L}$ (下水処理水中濃度：谷島ら (2002) 環境化学討論会) の報告があるが、これは PNEC のおよそ 2 万分の 1 以下であり、この例では $\text{MEC/PNEC} < 0.1$ となる。いずれの生物種における影響も、 10 mg/L 以上の高濃度での作用であり、通常では現実の環境中での濃度にはなり得ない値であるため、生態影響のリス

クは比較的小さいものと考えられる。

5) フマギリン

藻類と甲殻類ではほぼ同等で、NOEC が数十 $\mu\text{g/L}$ であった。一方、魚類の胚発生に対しては、設定した 10 mg/L までの濃度範囲では、ほとんど影響が確認されなかった。

フマギリンは血管新生阻害剤であるにもかかわらず、血管の無いミジンコや藻類に対して比較的強い毒性を持つことが示された。フマギリンによる血管新生阻害の作用機序に関する情報は少なく、この現象についての説明は現時点では困難である。しかし、フマギリンは血管新生阻害による抗ガン剤として以外にも抗原虫作用を持ち、実際に医療や動物の飼育等に用いられていることから、同様の効果が微小生物の繁殖や増殖を阻害したことが考えられる。

4. 2 物質による毒性発現の特性

試験した 5 物質について、上述の結果から 3 種の生物に対する影響の強さをまとめると、ジクロフェナク；甲殻類 \approx 魚類 $>$ 藻類、メフェナム酸；魚類 $>$ 藻類 $>$ 甲殻類、フェノフィブラート；いずれの生物種にも明確な影響なし、カルバマゼピン；魚類 \approx 藻類 $>$ 甲殻類 (いずれも影響弱い)、フマギリン；甲殻類 \approx 藻類 $>$ 魚類であった。対象とする物質によって毒性発現の度合いが生物種間で異なっており、それぞれ医薬品の生理機能への作用が様々であることがうかがわれた。

4. 3 魚類試験における受精卵を用いた試験法の適用性検討

化学物質の上市には、化審法における生態影響試験の結果が必要であるが、化審法の登録で扱われる魚類への影響試験手法は、96 時間の急性毒性試験である。急性毒性試験には比較的簡単な試験装置で短期間に試験の実施が可能であるという利点はあるが、生態系における世代交代まで含めた影響を反映させる試験とはなっていない。特に、

医薬品はその性質上、生体内の様々な機能に作用することから、特定の生活段階のみを対象とした試験では、その影響を把握しきれないことも考えられる。

現在、医薬品の環境影響評価を行うための魚類の試験として、例えば欧州医薬品庁（EMA）ではTG210（魚類の初期生活段階毒性試験）が推奨されているが、この試験も試験期間が28日以上と長く、また流水式試験を行うことによって多量の薬品を排出することによる廃棄物処理および試験コストを考慮すると改善の余地はある。また、多数の魚個体を薬品に長期間曝露することになるため、動物愛護の視点からの配慮も問われている。

そこで、本検討においては、最近OECDで検討中である魚類胚・仔魚試験FET（Fish Embryo Test）を実施し、その適用性について検討を行った。

この試験は、卵から胚・孵化・摂餌を開始するまでの成長という生活史の中の重要かつ複数の段階に対する影響を把握できることから、成長に長い時間が必要で世代交代を含めた慢性毒性試験の実施が困難である魚類への影響を検討する際に、慢性毒性に相当する指標を推定できる手法として有効と考えられる。

ヒメダカ仔魚を用いた急性毒性試験は、通常の成魚を用いた試験とは異なり、孵化直後で卵黄からの栄養で生長する摂餌開始前の仔魚を使用するため、胚の段階と同様に確立した生命個体とはみなされず、動物愛護の視点に適している。また、体内器官も発育途上のため外的ストレスに対する抵抗力も弱く、敏感であることが期待できる。なお、試験期間は通常の急性毒性試験の96時間に対して、120時間（5日間）と長い試験期間となっている。受精卵から胚・仔魚期を用いた試験では、通常の試験より毒物に敏感であると考えられる仔魚期を用いた

急性毒性試験比べても感度は高いことが示された。ただし、どちらの試験においても、ジクロフェナクと比べてメフェナム酸の方が高い毒性を示すという大枠の傾向についての評価には齟齬が生じなかった。このことから、従来の急性毒性試験と同様の毒性発現の傾向を維持しつつ、より感度の高い試験として有効である可能性が示された。

また、死亡のみを観察指標とする急性毒性試験と比べてより多くの観察点を持つことから、データのまとめ方によって、死亡率だけでなく、孵化率、繁殖率、奇形発生率、孵化遅延など多様な生体反応からの影響を評価できる点も利点としてあげられる。

医薬品をはじめとする環境中の存在量がわずかで急性毒性の発現がみられないレベルの微量物質による生態影響については、急性毒性試験ではその影響を正しく評価することは困難であるため、受精卵からの試験は慢性毒性に相当する指標を短期間に推定できる手法として有効である。

D. 結論

ヒト用の医薬品の環境リスクを評価するために、評価対象とする医薬品の範囲および法的根拠を明らかとし、総合的に考察をおこなった上で推奨される評価法の段階的手順を概説する医薬品の環境影響評価ガイドラインの設定に関して、情報収集と環境影響評価ガイドラインの考え方を示した。

リスク評価として、段階的な評価手法を適用し、以下の手法に従ってリスク評価する手順を提示した。最初の相（第I相）は、原薬による環境に対する曝露を評価して、環境予想濃度(PEC)_{表層水}値を求め、その値が0.01μg/L以上になる場合に次の段階の評価を実施することとした。2番目の相（第II相）では、環境における運命および影響に関する情報を得て評価する。予測無影響濃度に対するPEC_{表層水}値の比を求め、0.1を超

える場合は、PEC(予測環境濃度)およびPNEC(予測無影響濃度)値を精緻化するため、追加試験を実施することとした。

本年度は、主として第Ⅰ相の評価に必要な設定数値の蓋然性について検討を行い、市場浸透率(0.01)、一日当たりの住民一人当たりの排水量(200L)、希釈率(10)などのPECを算出するための数値を提示し、設定根拠を示した。

下水処理場における医薬品負荷量の変動は小さいことが明らかとなった。しかし、季節的に流行する疾病の治療薬の市場浸透率の設定に際しては、季節変動を考慮する必要があることも示唆された。また、流域人口が異なる下水処理場間の濃度変動は少ないことが明らかとなり、汎用性の高い医薬品の市場浸透率の地域格差は小さいことが示唆された。流入下水中の38医薬品の実測値は検討中のガイドラインより求めた予測濃度を上回ることではなく、検討中のガイドラインの第Ⅰ相の想定要素の値は妥当であることが明らかになった。

環境中に存在が確認された医薬品5種について生態毒性試験を行い、3種の生物群(藻類、甲殻類、魚類)に対する影響について把握した。この中で、対象とする医薬品によって毒性発現の度合いが生物種間で異なっており、それぞれ医薬品の生理機能への作用が様々であることがうかがわれた。このことから、医薬品が生態系へ与える影響について把握するためには、幅広い生物種(群)による毒性試験のデータを蓄積する必要があることが示唆された。

また、魚類試験については受精卵を用いた試験を適用することで、動物愛護の試験に配慮しつつ、より感度の良く医薬品の生態影響を把握することができる可品の生態影響を把握することができる可能性が示された。

E. 健康危機情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 鈴木俊也, 矢口久美子, 栗田雅行, 西村哲治, 小縣昭夫, 河川水中の医薬品の分析法, 東京都健康安全研究センター年報, 2009, 60, 253-258.

2. 学会発表

1) 鈴木俊也, 小杉有希, 矢口久美子, 栗田雅行, 中江大, 小縣昭夫, 河川水中の抗インフルエンザウイルス剤の分析, 全国衛生化学技術協議会年会, 2009, 盛岡

2) 三野美都里, 吉村奈緒子, 大久保博充, 田中靖子, 今村美雪, 小安純子, 大堀祐司, 齋藤穂高, 新野竜大, 鎌迫典久: *Ceriodaphnia dubia* および *Daphnia magna* を用いた繁殖試験による環境中医薬品等の生態影響評価, 第44回日本水環境学会年会(2010)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 分担研究報告書

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)
分担研究報告書

医薬品の環境影響評価ガイドラインの考え方に関する検討

研究代表者	国立医薬品食品衛生研究所	西村 哲治
研究協力者	国立医薬品食品衛生研究所	小濱 とも子
	国立環境研究所	菅谷 芳夫
	国立医薬品食品衛生研究所	長谷川 隆一
	慶應義塾大学	藤倉 まなみ

研究要旨

ヒト用の医薬品が、使用の有無にかかわらず環境中に排出された際に、医薬品としての使用目的とは別に、化学物質としての化学的、物理的、生物学的な性状に由来して生態系に及ぼす可能性がある。その環境リスクを評価するために、評価対象とする医薬品の範囲および法的根拠を明らかとし、総合的に考察をおこなった上で推奨される評価法の段階的手順を概説する医薬品の環境影響評価ガイドラインの設定に関して、情報収集と環境影響評価ガイドラインの考え方を示した。リスク評価として、段階的な評価手法を適用し、以下の手法に従ってリスク評価する手順を提示した。最初の相（第Ⅰ相）は、原薬による環境に対する曝露を評価して、環境予想濃度(PEC)_{表層水}値を求め、その値が0.01μg/L以上になる場合に次の段階の評価を実施することとした。2番目の相（第Ⅱ相）では、環境における運命および影響に関する情報を得て評価する。予測無影響濃度に対するPEC_{表層水}値の比を求め、0.1を超える場合は、PEC（予測環境濃度）およびPNEC（予測無影響濃度）値を精緻化するため、追加試験を実施することとした。本年度は、主として第Ⅰ相の評価に必要な設定数値の蓋然性について検討を行い、市場浸透率（0.01）、一日当たりの住民一人当たりの排水量（200L）、希釈率（10）などのPECを算出するための数値を提示した。

A. 研究目的

ヒト用の医薬品が、使用の有無にかかわらず環境中に排出された際に、医薬品としての使用目的とは別に、化学物質としての化学的、物理的、生物学的な性状に由来して生態系に及ぼす可能性がある。その環境リスクを評価するために、評価対象医薬品の範囲および法的根拠を明らかとし、総合的に考察をおこなった上で推奨される評価法の段階的手順を概説する医薬品の環境影響評価ガイドラインの設定に関して、情報収集と環境影響評価ガイドラインの考え方を示すことを目的として研究を実施する。

B. 研究方法

諸外国のヒト用医薬品の環境影響評価ガイドラインに関する情報を収集し、我が国で設定する環境影響評価ガイドラインの基礎的情報を整理する。

C. 研究結果と考察

1. 趣旨

ヒト用の医薬品の成分として用いられている物質は、使用の有無にかかわらず環境中に排出された際に、医薬品成分としての使用目的とは別に、化学物質としての化学的、物理的、生物学的な性状に由来して生態系に及ぼす可能性がある。その環境リスクを評価するために、環境影響評価ガイドラインの設定に関する諸外国の情報収集を行った。それらの情報に基づいて、評価対象とする医薬品の範囲および法的根拠を明らかとした。さらに、推奨される評価法の段階的手順を概説した。

また、ここで示す環境影響評価ガイドラインは、承認申請新薬について適用することとし、現在、販売・使用されている医薬品と承認申請新薬は分けて考え、販売・使用されている医薬品に対する適用は今後の検討課題とした。

さらに、申請新薬の使用がさげられな

く、環境リスク評価を実施した結果、リスクの排除ができない場合に、予防・安全のために可能な対策を取ることを提案し、その際に考慮すべき事項を検討した。

2. 対象医薬品の範囲および法的根拠

ヒト用の医薬品の成分として用いられている物質については、使用の有無にかかわらず環境中に排出された際に、医薬品成分としての使用目的とは別に、化学物質としての化学的、物理的、生物学的な性状に由来して生態系に環境リスクを及ぼす可能性があるため、環境リスクを評価することが必要である。さらに、その環境影響を評価し、必要に応じて影響を抑えるため、予防・安全のための処置を提示することが重要である。「使用の有無にかかわらず」とは、医薬品の使用、保管および廃棄から生じる環境へのリスクに関係する事項全てを含んでいるが、環境リスクの主たる原因が医薬品の使用に関連したものであると推定されていることから、下記の考察では医薬品の使用に関連した要素に焦点を置いた。

環境リスク評価(ERA)は、ヒト用医薬品の販売承認を受ける際に、販売承認のための申請書に添付することが求められるべきである。したがって、環境リスク評価書を欠く販売承認の場合には、販売承認申請の中で、環境リスク評価書を欠くことの正当な理由を示さなければならない。

環境リスク評価を実施した結果、リスクの排除ができない場合を含め、いかなる場合にあっても、環境リスク評価の結果が販売承認申請の却下基準となつてはならない。その場合は、予防・安全のために可能な対策を取ることを求めるべきである。

また、新たな適応症により使用量が著しく増加する可能性があるなど、環境曝露が増加すると推定される場合は、環境影響の評価を再度行う必要がある。しかし、販売承認時の更新については、ERAは必要とされない。

ヒトに使用される医薬品の中で、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対象としない。但し、誘導體化もしくは修飾されたこれらの生体成分が医薬品として使用される場合は適用される。

と、自然環境中に存在することから、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・診療所等特定の医療機関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、医薬品由来以外のホルモン作用物質の環境中存在状況、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等から、ホルモン作用の影響を指標とした管理は当対象としない。今後、管理の前提となる条件整備の状況が整備された後に、条件整備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を除外することを意味していない。

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。遺伝子組換え生物自体及びその基礎的構成生体高分子(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。ワクチン剤および生薬類の製剤も、成分の性質から免除される。ビタミン、電解質、アミノ酸ペプチド、蛋白質、炭水化物および脂質等の栄養成分は、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、環境に対して著しいリスクをもたらす可能性が低い場合、本リスク管理の

放射性同位体による識別のための放射性医薬品前駆体および放射性医薬品に対する販売承認申請については、別途設定

された放射線の放出基準に関する補足要件を考慮する。

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外とする。

なお、下記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成分で、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。

表 1 環境リスク評価の段階的アプローチ

規制当局における評価の段階	リスク評価の段階	目的	方法	試験／データ要件
第 I 相	予備スクリーニング	曝露の推定	要措置限界値	消費予想実績, logKow
第 II 相の段階 A	スクリーニング	リスクの最初の予想	リスク評価	水生毒性と運命の基本セット

3. 環境リスク評価の段階的アプローチ
環境に対するリスクの評価は、二段階からなる段階的手順で実施する。

最初の相（第 I 相）は、原体薬による環境に対する曝露を評価する。要措置限界値に基づき、評価を終了することもある。2 番目の相（第 II 相）では、環境における運命および影響に関する情報を得て評価する。第 II 相は、段階 A と B の 2 つの部分に分かれる（表 I）。

高疎水性および内分泌攪乱性を有するなど特定の医薬品は、環境への放出量に関係なく、評価が必要である。

3. 1 第 I 相

1) 曝露の推定

第 I 相では、投与経路、剤型、代謝および排泄に関係なく、原体のみに基づいて推定を行う。

2) 残留性、生物蓄積性および毒性についてのスクリーニング

オスパール条約を参照して、残留性、生物蓄積性および毒性について、段階的手順で logKow > 4.5 の原体をスクリーニングする。

3) 予測環境濃度 (PEC) の計算

第 I 相では、PEC の初回計算は表層水に限定され、以下を前提とする。

- ・医薬品の適用範囲として考慮される総市場浸透量に占める割合（市場浸透係数：Fpen）については、初期設定値を用いるか、適切に正当化された市場浸透データ（例えば、公表された疫学データに基づく）を利用して精緻化してもよい。

- ・予測年間使用量は、年間を通じかつ全国に均等に配分する。
- ・水環境中に流入する医薬品成分の主要経路は、下水排水から表層水への流入である。
- ・下水処理施設（STP）において原体の生分解または滞留はない。
- ・患者における代謝を考慮しない。

以下の公式を使用して、表層水における PEC を推定する：

$$PEC_{\text{表層水}} = \frac{DOSE_{\text{Eai}} * F_{\text{pen}}}{WASTE_{\text{Winhab}} * DILUTION}$$

平成 13 年 1 月から平成 21 年 1 月までに新たに承認された医薬品 317 件中、申請者からの実験動物を用いて得られた急性毒性試験、慢性毒性試験および特殊毒性試験から得られた最小無毒性濃度と一日有効最小投与量の情報が入手できた経口投与医薬品 137 件の薬効成分について考察を加えた。

成人のヒトが一日に排泄する尿の量は、個人差、条件により大きく異なるが、1L から 1.5L といわれていることから、少なく見積もって 1L と想定した。したがって、吸収された PPCPs 由来の対象成分が代謝されずに排泄されると仮定とすると、尿中濃度は (Dmg) / L の濃度となると算出できる。また、吸収されない PPCPs 由