

201034017A

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

西 村 哲 治

平成23（2011）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22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23（2011）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・・・・・・・・11

西村 哲治

2. 水環境中の医薬品の存在実態調査およ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・・・・・・・・・・29

鈴木 俊也

3. 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・・・・・・・・・・47

鑓迫 典久

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・65

IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・67

# 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 西村 哲治 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部

研究要旨

ヒト用の医薬品が環境中に排出された際に、化学的、物理的、生物学的な性状に由来して生態系におよぼす可能性がある。その環境影響を評価する手法の考え方を、すで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、現在、国内で施行されている規制とも整合性のある、医薬品の環境影響評価ガイドラインの設定に関する考え方に寄与することを目標として、検討した。

欧州医薬品審査庁 (EMA) の環境影響評価ガイドラインの設定値より求めた第 I 相の予測値 (PEC) と実測値 (MEC) を比較検討した。ほとんどの医薬品の MEC は PEC よりも低かったが、抗アレルギー薬・エピナスチン、高血圧症治療薬・カンデサルタンおよび精神科用薬・スルピリド、ロラゼパムの MEC は PEC よりも高くなる地点が存在することが明らかになり、過小評価の可能性があることが示唆された。

環境中に放出された医薬品が生態系に及ぼす影響について、化審法及び OECD の試験法による、藻類、甲殻類および魚類に対する慢性毒性試験を実施した。底質に移行することが懸念されたフェノフィブラートについては、ユスリカを用いた底質毒性試験を実施した。活性汚泥呼吸阻害試験、及び陸生植物生長試験についても検討を行った。その結果、本研究において用いられた方法により、影響評価が可能であると考えられた。

研究分担者

鈴木俊也 東京都健康安全研究センター  
鎌迫典久 国立環境研究所

医薬品を承認する際の審査の基準として、現在、国内で施行されている規制とも整合性のある、医薬品の環境影響評価法に関する研究に寄与することを目標として、検討を進める。

A. 研究目的

ヒト用の医薬品が、環境中に排出された際に、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およぼす可能性がある。その環境影響を評価する手法の考え方を、すで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、本邦において新

多摩川流域および兵庫県内の河川流域の河川水を対象とし、EMA のガイドラインの第一段階の予測濃度 (PEC) と実測濃度 (MEC) を比較することにより、そのガイドラインの設定基準の適合性を評価することを目的とした。特に、下水処理水の希釈の度合が異なる地点において、PEC が MEC よりも高

くなるかを検討した。

環境中に放出された医薬品が生態系に及ぼす影響について評価を行う際に必要となる情報を得るために、生物への毒性影響の視点から評価手法について検討を行う。IIAで推奨されている活性汚泥呼吸阻害試験、及び EMEA フェーズ IIB で推奨されている、陸生植物生長試験についても検討を行った。

## B. 研究方法

医薬品の環境影響評価法に関する課題について、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、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: 曝露予測濃度)、評価並びに対応等について、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した。

OTCとして汎用されている解熱鎮痛消炎剤や抗アレルギー薬、高血圧治療薬や糖尿病治療薬等の生活習慣病の治療薬、精神科用の医薬品、抗生物質および既に海外等で検出事例がある医薬品等合わせて19成分を調査した。

東京都内の多摩川水系は2004年1月から2005年3月の期間、毎月1回、および2010年2、5、8、11月、兵庫県内のK河川は2010年5、7、12月、兵庫県内のM河川は2010年5、8、11月に採水し、固相抽出-LC/MS法により分析した。

生物毒性試験法として、緑藻類ムレミカヅキモの「増殖試験 (OECD T201)」、ニセネコゼミジンコによる亜急性毒性試験、ゼブラフィッシュを用いた「魚類の胚・仔魚期における短期毒性試験 (TG212)」、セスジユスリカを用いた「底質添加によるユスリカ底質毒性試験 (TG218)、活性汚泥呼吸阻害試験 (OECD TG209)、陸生植物生長試験 (PHYTOTOXKIT RAPID AND

USER-FRIENDLY MICROBIOTEST WITH HIGHER PLANTS Kit number : PH014” (MicroBioTests Inc.)) を実施した。

倫理面への配慮

本研究は、個別の症例や試料を用いた研究ではなく、主として評価手法に係わる制度的な研究を行うものであることから、特に、倫理面に配慮すべき事項はないと考えられる。

## C. 研究結果と考察

### 1. 1 環境影響評価ガイドラインについて

ヒト用の医薬品の成分として用いられる化学物質は、医薬品が本来の目的により使用された後や、未使用の医薬品として廃棄されることにともない、環境中に排出された際には、医薬品成分としてもつ生理作用に加えて、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、生態系に影響をおよぼす可能性がある。検討した環境影響評価ガイドラインは、新規に承認されるヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分原体又はプロドラッグの活性代謝物 (以下、単に「有効成分等」という。) が、新規に承認されるヒト用新有効成分含有医薬品の上市にともない、化学物質としての化学的、物理的、生物学的な性状に由来する直接および間接的に生じる環境に対する負荷を推定し、影響を評価して、人の健康と生態系の保全のために当該リスクの軽減を図ることを目的とする。さらに、申請新薬の使用がさけられなく、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する。これは、医薬品の使用目的が疾患に対する予防と治療であることが前提であるによる。医薬品が環境におよぼす影響が懸念される場合であって

も、医薬品の開発を制限するべきではなく、医薬品の環境リスクの可能性をあらかじめ把握しておくことが重要であるとの考えに基づいている。

本研究では、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。さらに、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にするとともに、推奨される評価法の段階的手順を検討した。

医薬品は使用段階においてヒトに投与されることを前提として製造・使用されるものであるから、ヒト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、環境を通じた曝露が実際の投与量を上回る可能性は極めて低いと考えられるため、基本的に、環境を介した健康影響リスクを考慮する必要はないと考える。

環境生物の多様性を考慮すると、環境生物の中にはヒトよりも感受性が高い生物種が存在する可能性がある。そのため、ヒトの健康リスクを対象とした現行の医薬品の審査法では、ヒトを含む生態系生物に対するリスク評価は十分であるとは言えない。したがって、本研究では、環境影響評価に関するガイドラインについて検討する。

ここで示す環境影響評価ガイドラインは、ヒト用新有効成分含有医薬品又は活性代謝物を有効成分とするプロドラッグの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に対する適用は今後の検討課題とする。また、ヒト用新有効成分含有医薬品医薬品の有効成分等に起因する環境リスクとは、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を全て含むものである。

示された手順に従って環境に対するリ

スクを評価した結果は、環境リスク評価報告書として、ヒト用新有効成分含有医薬品又は活性代謝物を有効成分とするプロドラッグの承認申請書に、資料中の参考資料として添付されなければならない。しかし、いかなる場合も、環境リスク評価の結果が薬事法第14条の承認の可否の判断において、承認申請の却下基準となってはならない。これは、医薬品の使用目的が疾患に対する予防と治療であることが前提であるによる。医薬品が環境におよぼす影響が懸念される場合であっても、医薬品の開発を制限するべきではなく、医薬品の環境リスクの可能性をあらかじめ把握しておくことが本環境影響評価ガイドラインの目的である。したがって、環境リスクの可能性を排除できない場合には、環境リスク評価の専門家による環境リスクの軽減に対する方策の提言を考慮したうえで、承認の判断をする。

新規承認申請ではなく、効能追加承認の場合にも同様に提出する。また、新たな適応症により使用量の増加に伴い、環境曝露が当初の販売もしくは使用推定量を超えると想定される場合は、環境影響の評価を再度行う必要がある。

## 1. 2 環境影響評価ガイドラインの対象範囲

新規に承認されるヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等に関して、ワクチン剤、漢方薬、診断薬、ホルモン剤、麻薬類、生体高分子およびビタミン、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栄養成分を除き、ヒトに使用される医薬品は本環境影響評価の対象とする。それぞれの製剤に使用されている賦形剤等の他の成分は対象としない。ヒトが排泄する代謝産物の中で、原体に換算した重量が10%以上となる代謝産物については、環境影響リスク評価を適用する。

### 1. 3 一般原則

ヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等の環境に対するリスクの評価は、評価基準値に基づき、二段階から構成される段階的評価手順により実施する。

第一段階の評価で環境リスクを無視できないと評価されたヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等は、次の段階において、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。第二段階は、段階AとBの2つの部分に分かれる。第二段階の評価は、評価試験および予測される環境濃度(A段階の算定値)に基づくPEC/PNEC(予測無影響濃度)比により行う。また、A段階で環境影響が評価値を超える場合は、PEC(予測環境濃度)およびPNEC値を精緻化した追加試験を実施する(段階B)。

各評価試験は、経済協力開発機構(OECD)又は国際標準化機構(ISO)が発行した試験プロトコルに従って実施する。なお、それらと同等以上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について、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ができれば使用できる。試験は、GLPに従って実施する。

なお、B段階で環境リスクが環境影響評価ガイドラインで示された評価値を超えた場合には、本ガイドラインの対象範囲を超えるため、環境影響低減を図る医薬品の使用方法の変更や対策案等について策定し、規制当局と協議する。

高疎水性を有するヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等( $\log K_{ow} > 4.5$ )は、環境への放出量に関係なく、第二段階のリスク評価が必要である。

#### 1. 4 予測環境濃度(PEC)の計算

第一段階のPECは、表層水を対象として、以下の式で算出する。

$$\text{PEC}_{\text{表層水}} = (\text{最大用量}) \times (\text{市場浸透係数}) \times (\text{年間使用期間係数}) \div (\text{排水量}) \div (\text{希釈係数})$$

販売浸透予測率(市場浸透係数:F<sub>pen</sub>)は、初期設定値として「0.01」を使用する。もしくは、初期販売予測値、又は、公表された疫学データに基づき適切に正当化された市場浸透データにより精緻化した販売浸透予想率を算出して用いてもよい。

予測年間使用量は、年間を通じかつ全国で均等に使用されると想定する。年間使用期間係数として、初期設定値「1」を用いる。ただし、インフルエンザ用薬、風邪薬、花粉症薬等は、年間使用期間係数として、初期設定値「3」を用いることを提案する。

住民一人、一日あたりの排水量の設定値を300Lとする。また、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倍に希釈されると設定する。

水環境中に流入するヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等の主要経路は、下水排水から表層水への流入とする。下水処理施設(STP)において、ヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等の生分解又は滞留はないものとする。患者における薬理作用の消失を伴う代謝を考慮しない。

#### 1. 5 段階A：環境運命および影響分析

ヒト用新有効成分含有医薬品の使用方法から予測環境濃度(PEC)と、毒性影響を調べる試験(環境影響試験)結果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(環境運命試験)及び環境中の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(物理化学的試験)から得られた



結果を用いて 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、B 段階に進む。

なお、環境運命試験および物理化学的試験は、 $PEC/PNEC < 1$  の場合にも実施し、その結果を報告しなければならない。

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 4.5 以上であるために生物蓄積性の可能性が疑われる場合には、ヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等が環境に到達するか否かを評価する。承認申請資料に含まれているヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等の代謝・排泄データおよび環境運命試験の一種から得られた環境中分解性の結果から、医薬品の有効成分等が環境に到達しないと判断できる場合は、B 段階の評価は必要ない。しかし、環境に到達する可能性が否定できない場合は、B 段階に進む。

全ての評価基準で問題がなければ評価終了となる。1 項でも問題があれば、B 段階に進む。

#### 1. 6 物理-化学的特性および運命に関する試験

STP におけるヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等の挙動を評価するため、易生分解性試験を行う。易生分解性でないと判断された有効成分等の挙動は、水/底質における好気性および嫌気性分解試験で評価する。

$K_{ow}$  により生物蓄積性が示唆される物質は、下水汚泥に含まれる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の比で定義される吸着係数 ( $K_{oc}$ ) 値が高い場合は STP 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評価する。

#### 1. 7 水生生物影響試験

有害影響を生じないと予想される濃度である予測無影響濃度 (PNEC) を求めるために、魚類初期生活段階毒性試験、ミジンコ類繁殖

試験および藻類成長阻害試験を用いる毒性試験を実施する。抗菌薬の影響試験には、緑藻類より感受性の高い指標生物である藍藻 (Cyanophyta) が推奨される。また、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。最高濃度で曝露される可能性が最も高い微生物群は、活性汚泥中の微生物群である。抗菌薬の抗微生物影響を評価するために、活性汚泥呼吸阻害試験を実施する。

#### 1. 8 評価係数を用いた PNEC の計算

実施した試験から得られた無影響濃度 (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、限られた数の種についての試験結果から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り、毒性試験および抗微生物影響試験からの PNEC の計算には、初期値として AF10 を適用する。この AF は以下を考慮している。

- ・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外挿

$PNEC_{水}$  は、魚類、ミジンコ類および藻類を用いる毒性試験で得られた NOEC のうち、最も値の小さなものとする。

ただし、 $PNEC_{微生物}$  は、藍藻を用いた藻類成長阻害試験や活性汚泥呼吸阻害試験等の微生物に対する影響試験の NOEC 結果を用いる。 $PNEC_{地下水}$  は、ミジンコ類を用いた試験の NOEC 結果を用いる。

#### 1. 9 地下水の評価

地層ろ過経路で地下水に進入する可能性があるため、平均  $K_{oc} > 10000$  L/kg の物質、易生分解性の物質あるいは  $DT_{90} < 3$  日のヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等を除き、地下水についても環境影響リスク評価を実施する。単純な推定は  $PEC_{地下水} = 0.25 \times PEC_{表層水}$  とする。

#### 1. 10 段階 A の運命および影響解析の評価

(i)  $PEC_{表層水} : PNEC_{水}$  の比が 1 未満の場合は、

その後の追加試験は必要ない。ヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等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。したがって、評価をこの段階で終了することができる。

(ii)  $PEC_{\text{表層水}} : PNEC_{\text{水}}$ 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を実施する。

(iii)  $PEC_{\text{地下水}} : PNEC_{\text{地下水}}$ 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を実施する。

(iv)  $PEC_{\text{表層水}} : PNEC_{\text{微生物}}$ の比が0.1を超える場合は、段階Bで医薬品の有効成分等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/水分分配係数からヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等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) 物質が易生分解性でなく、水/底質試験 (OECD 308) の結果から底質へ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評価する。水/底質試験の実実施時において、14日以降のいずれかの時点でヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等が10%以上底質に存在する場合は、水/底質試験成立の基準を満たす。施し、その結果を用いてPNECを再計算する。

#### 1. 1.1 段階B：拡大環境運命および影響解析

A段階で  $PEC/PNEC \geq 1$  との評価が出たヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等の場合には、A段階の環境影響試験において毒性が強く観察された生物と同じ種類の生物を用いた環境影響試験をやる。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を行う。

$\log Kow \geq 4.5$  に分類されたヒト用新有効成

分含有医薬品の有効成分等の場合には、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。

段階Bでは、精緻化されたPECおよびPNECを用い、精緻化されたリスク評価を行う。環境内の分解の情報を用いたリスク評価の精緻化は、必要に応じて実施する。

#### 1. 1.2 環境運命分析およびPEC<sub>表層水</sub>の精緻化

地域の表層水濃度は、次式で、最悪ケースの推定値を用いて精緻化して計算する。

$$PEC_{\text{表層水}} (\text{II}) = \{ (\text{最大用量}) \times (\text{市場浸透係数}) \times (\text{付加市場浸透係数}) \} \times (\text{排出率}) \div \{ (\text{排出量}) \times (\text{処理能力}) \times (\text{吸着係数}) \times (\text{希釈係数}) \}$$

#### 1. 1.3 追加すべき影響解析

##### 1) 水/底質への影響

水/底質試験 (OECD 308) の結果により、底質への顕著な移行が認められる場合は、底生生物に対する影響とPEC<sub>底質</sub>を比較する。

##### 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で微生物に対するヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等の運命および影響の追加評価を行う。

SimpleTreatモデル等で暴気槽における曝露濃度 (PEC<sub>暴気槽</sub>) を用いて、微生物に対するリスク指数を精緻化する。PEC<sub>暴気槽</sub> : PNEC<sub>微生物</sub>の比が1を超える場合は、段階Bで抗生物影響の追加解析を行う。

##### 3) 段階Bの運命および影響分析の評価

段階Bの最後に、排泄経路に関する情報、排泄された化合物に関する定性的および定量的な情報、場合により追加の長期毒性データ、微生物の阻害に関する追加データおよび生分解性に関する追加情報を含む精緻化された情報を得て評価を実施する。

## 2. 1 多摩川流域の医薬品の存在実態

医薬品の環境中濃度の過小評価を避けるために、当該ガイドラインより求めた PEC は河川水中の MEC よりも高い必要がある。多摩川水系の MEC は他の都市河川に比べて高い。これは河川水に占める下水処理水の割合が特に高い（多いところでは約 50%）ためと考えられる。したがって、EMEA のガイドラインによる医薬品の評価値が多摩川流域の実態に即したものであるならば、そのガイドラインが日本の他の都市河川水にも適用可能であると思われる。

多摩川本流において、いずれの採水月においても、医薬品は下水処理水が流入していない羽村堰ではほとんど検出されず、3 下水処理場の処理下水が流入した日野橋で医薬品の検出濃度が増加し、7 下水処理場の下水処理水が流入した多摩川原橋で最も高く、それより下流域では医薬品の濃度は若干減少した。

支流では、上流域や中流域の支流の河川水中の医薬品の濃度は本流に比較し、ほとんど検出されないか、または検出されても濃度は低い値であった。しかし、下流域の支流では医薬品が本流の場合と同程度の濃度で検出された。これは、下水処理場の下水処理水がその中流域で流れ込んでおり、下流域では下水処理水の河川水に占める割合は約 40% と高いことが原因と考えられる。

医薬品の検出最高濃度（MEC<sub>max</sub>）と PEC を比較した結果、スルピリド、エピナスチン、ロラゼパムおよびカンデサルタンの MEC/PEC 比は希釈係数 10 では 100% を越え、PEC よりも MEC の方が高い結果になった。希釈係数 2 ではそれら医薬品の MEC/PEC 比は 100% 未満となった。医薬品が比較的高濃度に検出された地点における MEC/PEC 比では、冬期には MEC/PEC 比が高い傾向にあった。多摩川流域の下水処理場からの医薬品の負荷量の変動は年間を通じてほぼ一定であることから、下

水処理水の表流水による希釈が影響しているためと考えられた。多摩川水系では下水処理場の処理水の割合は下流に行くに従い増加し、7 下水処理場の処理水が全て流入した地点では、下水処理水の割合が冬季から春季にかけて 40% から 50% に達すること、夏季には降雨等により表流水の割合が増加するため、下水処理の割合が 40% を下回ることがわかった。

そこで、各採水月の DF を用いて算出した PEC と MEC を比較した場合には、MEC/PEC 比が 100% を超えることがなかった。これらのことから、採水地点の DF に合わせた値を用いれば、MEC が PEC を超えるようなことは生じない、すなわち、過小評価の可能性を回避できることが示唆された。

2004 年から 2005 年の調査でも、エピナスチン、カンデサルタンおよびロラゼパムは希釈係数 10 の場合には、MEC/PEC 比が 100% を越え、希釈係数 2 では 100% を未満となる結果が得られている。今年度の調査で、希釈係数 10 の場合には、新たにスルピリドが PEC を超えて検出される地点があることがわかった。

今年度の調査対象に追加したクラリスロマイシンについて、MEC/PEC 比が 100% を越えることなかったが、検出最高濃度  $1.29 \mu\text{g/L}$  は鈴木らが報告した藻類成長阻害試験より求めた PNEC  $0.052 \mu\text{g/L}$  の 25 倍であった。その他、DEET およびクロタミトンの検出濃度は数百 ng/L、トリクロカルバンおよびトリクロサンの検出濃度は最高でも数 ng/L であった。

## 2. 2 兵庫県内の都市河川水における医薬品の存在実態（2010 年調査）

### 2. 2. 1 K 川水系

兵庫県内の K 川における検出された各医薬品の MEC<sub>max</sub> と PEC を比較した結果、エピナスチンおよびカンデサルタンの MEC/PEC 比は

希釈係数 10 では 100% を越え、PEC よりも MEC の方が高い結果になった。下水処理場の処理水直下の希釈を受けていなかった表流水等では、医薬品が比較的高濃度に検出され、いずれの採水月でも MEC/PEC 比は 100% を越えていた。

今年度新たに対象としたクラリスロマイシンについて、MEC/PEC 比が 100% を越えることはなかったが、検出最高濃度  $1.760 \mu\text{g/L}$  は鈴木らが報告した藻類成長阻害試験より求めた PNEC  $0.052 \mu\text{g/L}$  の 34 倍であった。

## 2. 2. 2M川水系

医薬品の検出最高濃度 (MECmax) と PEC を比較した結果、スルピリド、エピナスチン、ロラゼパムおよびカンデサルタンの MEC/PEC 比は希釈係数 10 では 100% を越えた。医薬品が比較的高濃度に検出された地点では、冬季の下水処理場の処理水直下の希釈を受けていなかった表流水では、MEC/PEC 比が高い傾向にあった。

ある地点では処理水の希釈は十数倍であったが、希釈係数 10 で MEC が PEC よりも高い結果になった。この地点よりも下流に位置する地点では希釈倍率は同程度であるにも係わらず、MEC が PEC を超えることはなかったことから、処理水の希釈に偏りがあると推定された。

今年度新たに対象としたクラリスロマイシンについて、MEC/PEC 比が 100% を越えることはなかったが、検出最高濃度  $0.560 \mu\text{g/L}$  は鈴木らが報告した藻類成長阻害試験より求めた PNEC  $0.052 \mu\text{g/L}$  の 10 倍であった。

## 3. 1 慢性試験相当のデータの追加蓄積

クロタミトンに対する毒性試験の結果、藻類、甲殻類では影響がほぼ同程度であり、NOEC で  $5\text{--}6 \text{mg/L}$  であった。魚類については、孵化率よりも、孵化後生残数、及び繁殖率において強い影響が見られたが、藻類の 1/5 程度であった。

一方、エピナスチン塩酸塩に対する毒性試

験では、藻類>甲殻類>魚類の順に影響が強く示され、特に藻類については、NOEC が設定濃度の範囲を下回る結果となり、かなり強力に影響を受けることが示唆された。魚類については、化後生残数、及び繁殖率においてのみ影響が認められたが、軽微であった。

今回対象とした医薬品においては、水溶解度が高く、試験水の調製も容易であったが、水を経由した曝露による生物影響 (藻類、甲殻類、魚類) について確認することができた。環境水中に存在する可能性が高い他の医薬品類についても、本研究において用いられた方法により、影響評価が可能であると思われる。

## 3. 2 ユスリカを用いた底質毒性試験

水生生物による影響が認められず、また、水溶解度が低く、底質に移行することが懸念されるフェノフィブラートについて、ユスリカを用いた底質毒性試験を実施した結果、 $1000 \text{mg/L}$  の濃度においても、ユスリカの羽化に対する影響は観察されなかった。

このことから、フェノフィブラートは、水経路及び底質経路の両曝露試験において、影響が認められず、生態影響に対するリスクは低いことが示唆された。

## 3. 3 活性汚泥呼吸阻害試験

ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸、フェノフィブラート、カルバマゼピンについて、活性汚泥呼吸阻害を調べた結果、全ての物質が  $100 \text{mg/L}$  の濃度で対照区の呼吸阻害率と同程度であり、EC50 値も算出できなかった。このことから、活性汚泥中の微生物に対する上記医薬品の影響は認められないことが示された。

## 3. 4 陸生植物生長試験

ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸、フェノフィブラート、カルバマゼピン、フマギリン、クロタミトン、エピナスチンの 7 種について陸生植物生長試験を実施した結果、濃度の違いや種子等で結果は異なるが、ジク

ロフェナクナトリウム、及びカルバマゼピンについては生長阻害が確認され、エピナスチンは伸長する傾向が認められた。

#### D. 結論

ヒト用の医薬品が、環境中に排出された際に、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およぼす可能性がある。その環境影響を評価する手法の考え方を、すで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、本邦において新医薬品を承認する際の審査の基準として、現在、国内で施行されている規制とも整合性のある、医薬品の環境影響評価法に関する研究に寄与することを目標として、検討を進める。

検討の過程で、総合的に考察をおこなった上、昨年度までの検討結果と合わせて、適用の範囲、対象範囲、一般原則、曝露の推定、リスク評価、管理と廃棄および講じるべき予防・安全対策、科学的助言、環境リスク評価報告書、推奨される評価法の段階的手順について、医薬品の環境影響評価ガイドラインの設定に関する考え方を整理した。

下水処理水が流入する都市河川水を対象に医薬品の MEC を調査し、EMA のガイドライン第一段階から求めた PEC と比較した。希釈係数 10 では、スルピリド、エピナスチン、ロラゼパムおよびカンデサルタンの MEC/PEC 比は 100% を越えることが明らかとなった。

エピナスチンやカンデサルタンはヒトが服用したほとんどが未変化体の形で体外に排泄され、下水処理場においてもほとんど除去されないためであると推測され、ヒト体内代謝・排泄や環境中挙動が類似している医薬品は、希釈係数 10 を適用すると過小評価する可能性があることが示唆された。

環境中に放出された医薬品が生態系に及ぼす影響について、化審法及び OECD の試験法による、藻類、甲殻類および魚類に対する

慢性毒性試験を実施した。底質に移行することが懸念されたフェノフィブラートについては、ユスリカを用いた底質毒性試験を実施し、底質経由での曝露による生態影響の可能性について検討した。活性汚泥呼吸阻害試験、及び陸生植物生長試験についても検討を行った。その結果、本研究において用いられた方法により、影響評価が可能であると考えられた。

#### E. 謝辞

本研究の検討にあたり、国立環境研究所 菅谷芳雄先生、大分大学 吉岡義雄先生、国立医薬品食品衛生研究所 大野泰雄副所長から、貴重なご意見、ご提案をいただきました。深謝いたします。

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 鈴木俊也、小杉有希、保坂三継、矢口久美子、小縣昭夫、西村哲治、中江大：多摩川流域の下水処理場における医薬品の存在実態、東京都健康安全研究センター研究年報、61、333-339、2010.

##### 2. 学会発表

1) 西村哲治：わが国の医薬品環境リスク評価の考え方、第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会プログラム・要旨集、S8-3(2010.6).

2) 堀田沙耶花、中田晴彦、久保田領志、西村哲治：ヒト・動物用医薬品の分析法検討とその発生源に関する現況調査、第 19 回環境化学討論会講演要旨集、528-529(2010.6).

3) 鈴木俊也、小杉有希、栗田雅行、西村哲治、小縣昭夫：東京都内河川水中の医薬品の予測環境濃度、第 19 回環境化学討論会

- (2011.6).
- 4) 西村哲治：わが国における水環境中の医薬品類の実態、第43回日本薬剤師会学術大会(2010.10).
- 5) 川元達彦、三橋隆夫、鈴木俊也、西村哲治、山村博平：超高速液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計(LC/MS/MS)を用いた水中オセルタミビルの高感度迅速分析法の確立、第47回全国衛生化学技術協議会年会(2010.11).
- 6) Nishimura T. : Occurrence of Pharmaceuticals in River Water and Load to Aqueous Environment by Sewage Treatment Water in Japan. International Pharmaceutical Federation World Congress (2010.11).
- 7) 西村哲治：水道水に影響を与える未規制化学物質およびその対策、相模川・酒匂川水質協議会 創立40周年記念講演会(2010.11).
- 8) 久保田領志、田原麻衣子、清水久美子、杉本直樹、西村哲治：浄水工程を想定した生活関連化学物質の処理性評価、第47回全国衛生化学技術協議会年会(2010.11).
- 9) Suzuki, T., Kosugi, Y., Hosaka, M., Yaguchi, K., Ogata, A., Nakae, D., Nishimura, T.: Evaluated of measured and predicted environmental concentrations of selected human pharmaceuticals in urban river in Tokyo. SETAC North America 31<sup>st</sup> Annual Meeting (2010.11).
- 10) 岡知宏、阿部良子、萩野仁子、小田重人、鎌迫典久、鈴木俊也、西村哲治：多摩川から検出された医薬品による水生生物への慢性影響に関する研究、第45回日本水環境学会年会(2011.3).
- 11) 高木博夫、佐野友春、永野公代、西川雅高、仮谷邦光、田中義人、飛石和太、村田さつき、清水久美子、西村哲治：<sup>15</sup>N-標識マイクロシスチン類の調製とLC/MS分析への適用、第45回日本水環境学会年会(2011.3).
- 12) 鈴木俊也、小杉有希、保坂三継、矢口久美子、小縣昭夫、中江大、西村哲治：水中のヒト医薬品の光分解、第45回日本水環境学会年会(2011.3).
- 13) 堀田沙耶花、中田晴彦、久保田領志、西村哲治：排水処理場における抗菌薬の濃度変化と環境負荷量の推定—一家畜由来抗菌薬との比較—、第45回日本水環境学会年会(2011.3).
- 14) 鈴木俊也、小杉有希、保坂三継、矢口久美子、小縣昭夫、西村哲治、中江大：東京都内河川水中の医薬品の環境中濃度の予測、日本薬学会第131年会(2011.3).
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得  
なし
2. 実用新案特許  
なし
3. その他  
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

研究分担者 西村 哲治 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部  
研究協力者 藤倉まなみ 桜美林大学 リベラルアーツ学群  
小濱とも子 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部

研究要旨

ヒト用の医薬品が、医薬品としての使用の有無にかかわらず環境中に排出された際に、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およぼす可能性がある。その環境影響を評価する手法の考え方を、すで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、本邦において新医薬品を承認する際の審査の基準として、現在、国内で施行されている規制とも整合性のある、医薬品の環境影響評価法に関する研究に寄与することを目標として、検討を進めた。検討の過程で、総合的に考察をおこなった上で、昨年度までの検討結果と合わせて、適用の範囲、対象範囲、一般原則、曝露の推定、リスク評価、管理と廃棄および講じるべき予防・安全対策、科学的助言、環境リスク評価報告書、推奨される評価法の段階的手順について、医薬品の環境影響評価ガイドラインの設定に関する考え方を検討した。

A. 研究目的

ヒト用の医薬品が、医薬品としての使用の有無にかかわらず環境中に排出された際に、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およぼす可能性がある。その環境影響を評価する手法の考え方を、すで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、本邦において新医薬品を承認する際の審査の基準として、現在、国内で施行されている規制とも整合性のある、医薬品の環境影響評価法に関する研究に寄与することを目標として、検討を進める。検討の過程で、総合的に考察をおこない、昨年度までの検討結果と合わせて、推奨される評価法の段階的手順を検討する。

B. 研究方法

医薬品の環境影響評価法に関する課題について、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、規制の原則、対象となる物質、評価手法の検討、生態毒性（PNEC：予測無影響濃度）の推定、予測環境濃度（PEC：曝露予測濃度）、評価並びに対応等について、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。

倫理面への配慮

本研究は、個別の症例や試料を用いた研究ではなく、主として評価手法に係わる制度的な研究を行うものであることから、特に、倫理面に配慮すべき事項はないと考えられる。



## C. 研究結果と考察

### 1. 要 旨

ヒト用の医薬品の成分として用いられる化学物質は、医薬品が本来の目的により使用された後や、未使用の医薬品として廃棄されることにともない、環境中に排出された際には、医薬品成分としてもつ生理作用に加えて、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、生態系に影響をおよぼす可能性がある。検討した環境影響評価ガイドラインは、新規に承認されるヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分原体又はプロドラッグの活性代謝物（以下、単に「有効成分等」という。）が、新規に承認されるヒト用新有効成分含有医薬品の上市にともない、化学物質としての化学的、物理的、生物学的な性状に由来する直接および間接的に生じる環境に対する負荷を推定し、影響を評価して、人の健康と生態系の保全のために当該リスクの軽減を図ることを目的とする。さらに、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・安全のために検討すべき対策を提案し、その際に考慮すべき事項を検討する。これは、医薬品の使用目的が疾患に対する予防と治療であることが前提であることによる。医薬品が環境におよぼす影響が懸念される場合であっても、医薬品の開発を制限するべきではなく、医薬品の環境リスクの可能性をあらかじめ把握しておくことが重要であるとの考えに基づいている。

本研究では、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。さらに、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にするとともに、推奨される評価法の段階的手順を検討した。

### 2. 緒 言

医薬品は使用段階においてヒトに投与されることを前提として製造・使用されるもの

であるから、ヒト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、環境を通じた曝露が実際の投与量を上回る可能性は極めて低いと考えられるため、基本的に、環境を介した健康影響リスクを考慮する必要はないと考える。

環境生物の多様性を考慮すると、ある医薬品の薬理作用あるいは毒性作用に対し環境生物の中にはヒトよりも感受性が高い生物種が存在する可能性がある。そのため、ヒトの健康リスクを対象とした現行の医薬品の審査法では、ヒトを含む生態系生物に対するリスク評価は十分であるとは言えない。したがって、本研究では、環境影響評価に関するガイドラインについて検討する。

ここで示す環境影響評価ガイドラインは、ヒト用新有効成分含有医薬品又は活性代謝物を有効成分とするプロドラッグの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に対する適用は今後の検討課題とする。また、ヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等に起因する環境リスクとは、医薬品の使用、廃棄から生じる環境へのリスクに関係する事項を全て含むものである。

この環境影響評価ガイドラインでは、環境リスクの評価に関して、評価の対象範囲を明示し、推奨される評価法の段階的手順を概説する。示された手順に従って環境に対するリスクを評価した結果は、環境リスク評価（ERA）報告書として、ヒト用新有効成分含有医薬品又は活性代謝物を有効成分とするプロドラッグの承認申請書に、資料中の参考資料として添付されなければならない。

また、ERAに係る報告書の概要を示し、リスクを排除できない場合に、当該リスクの軽減を目的として予防・安全のために可能な対策を取る際に考慮すべき事項およびERA報告書作成のための助言も含む。

### 3. 適用の範囲

この環境影響評価ガイドラインは、ヒト用新有効成分含有医薬品又は活性代謝物を有効成分とするプロドラッグの承認申請新薬について適用するものであり、医薬品の使用、廃棄に関連したE R Aに焦点を置くが、いかなる場合も、環境リスク評価の結果が薬事法第14条の承認の可否の判断において、承認申請の却下基準となつてはならない。これは、医薬品の使用目的が疾患に対する予防と治療であることが前提であることによる。医薬品が環境におよぼす影響が懸念される場合であっても、医薬品の開発を制限するべきではなく、医薬品の環境リスクの可能性をあらかじめ把握しておくことが本環境影響評価ガイドラインの目的である。したがって、環境リスクの可能性を排除できない場合には、環境リスク評価の専門家による環境リスクの軽減に対する方策の提言を考慮したうえで、承認の判断をする。

新有効成分含有医薬品又は活性代謝物を有効成分とするプロドラッグの承認申請新薬であってもE R A報告書の添付できない場合は、承認申請の中で正当な理由を示すことが求められる。また、複数社で共同開発している場合には、どちらか一方が代表して排出総数を勘案したリスク評価を提出する。ただし、それぞれの販売予測数量が異なる場合には、予防・安全対策を勘案して、両社で統一した対策を取ることとする。

新規承認申請ではなく、効能追加承認の場合にも同様に提出する。また、新たな適応症により使用量の増加に伴い、環境曝露が当初の販売もしくは使用推定量を超えると想定される場合は、環境影響の評価を再度行う必要がある。

### 4. 対象範囲

この環境影響評価ガイドラインは、ヒト用新有効成分含有医薬品又は活性代謝物を有

効成分とするプロドラッグの承認申請新薬および効能追加承認、また、新たな適応症により使用量の増加に伴い、環境曝露が当初の販売もしくは使用推定量を超える医薬品を対象とする。

新規に承認されるヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等に関して、以下の化学物質は本環境影響評価の対象としない。

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、点滴用液等に含まれており、体内を経て環境へ大量の放出が考えられるが、食品等からの排出に比べて少なく、環境に対して著しいリスクをもたらす可能性が低いいため、本環境影響評価の対象としない。ただし、誘導体化もしくは修飾されたこれらの生体成分が医薬品の有効成分等として使用される場合は対象とする。

ワクチン剤は、生理活性作用は強いが、酸化処理により分解しやすく、下水処理により分解効率も良いとされるため、本環境影響評価の対象としない。ワクチン剤に使用されるアジュバンドも、本環境影響評価の対象としない。

漢方薬類の有効成分等は、使用される薬草等の天然物に含まれる含有分量が一般的に少なく、使用量が限られている。したがって、漢方薬として使用される場合は、対象となる化学物質の環境中への放出量は限られているため、本環境影響評価の対象としない。しかし、漢方薬の有効成分を抽出・濃縮、もしくは化学合成して医薬品の成分として使用する場合は、本環境影響評価の対象とする。

遺伝子組換え生物自体は医薬品ではないため、本環境影響評価の対象外である。しかし、遺伝子組換え生物自体を成分とする医薬品および遺伝子組換え生物により、産生された生体高分子（ペプチド、糖類、脂質等）を成分とする医薬品もしくは医薬品原料で、薬効に係る成分・化学物質であるものは対象と

する。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。

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ついては、放射線の放出基準に関する「放射性医薬品の製造および取扱規則」の補足要件、「第2条第4項第4号に固体上放射性物質等の廃棄」、「第2条第4項第5号に排気中の放射性物質の濃度」、「第2条第4項第6号に排液中の放射性物質の濃度」を考慮する。

診断薬は、体内を経て環境中に大量に放出されることが想定されているが、生理活性成分の濃度が一般的に低く、使用される場所が病院・診療所・検査機関に限られているため、本環境影響評価の対象としない。

ホルモン剤については、生理活性作用は強いが、酸化処理により分解しやすく、下水処理により分解効率も良いとされている。また、天然のホルモン作用物質による影響と区分が難しい。したがって、ホルモン作用の影響を指標とした本環境影響評価は、当面、対象としない。今後、リスク管理の前提となる、ホルモン作用の影響を評価するための手法の整備の状況を勘案して、再検討する。よって、ホルモン剤が環境影響評価から除外されるものではなく、当面の暫定的な対象免除を意味するものである。

麻薬類は、使用範囲や使用場所が限定されるため、本環境影響評価の対象としない。

以上の考え方に基づき、ワクチン剤、漢方薬、診断薬、ホルモン剤、麻薬類、生体高分子および栄養成分を除き、ヒトに使用される

医薬品は本環境影響評価の対象とする。

環境影響評価の対象は、製剤としての医薬品ではなく、ヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等である。したがって、有効成分等を含む製剤が複数あっても、対象は有効成分等のみとする。したがって、それぞれの製剤に使用されている賦形剤等の他の成分は対象としない。

医薬品が未使用のまま、大量に破棄される等の状況が起こらないことを、基本的に前提としている。したがって、投薬された医薬品や流通経路にある医薬品および有効成分等が、破棄などの本来想定されている目的以外の経路で環境中に放出されることのない管理体制が整っていることが必要である。

投与後の薬剤は、一部は消化管内で代謝されて排泄され、一部は原体のまま排泄される。また、体内に吸収された薬剤は、代謝されて排泄される。投与後の医薬品の環境への影響を多角的に評価するためには、原体や全ての代謝物に対して、個々の物質を単独試料として環境影響評価試験を実施することに加え、実際の原体と代謝産物の排出割合に応じた混合物で試験を行うことが理想である。また、原体と代謝産物等の排出割合や代謝産物等の種類は、医薬品により異なるが、ヒト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。したがって、ヒトから排泄される代謝産物の種類の数と原体の合わせた環境影響評価試験を実施することになる。しかし、ヒトの代謝機構の複雑さとあいまって、全ての代謝産物等に対して環境影響評価試験を実施することは、さらに、薬剤の原体および代謝産物の中には下水処理や環境中でさらに代謝をうけて分解物が生じる場合もあり、対象としなければならない物質数が多くなることが予想され、実際上、不可能である。よって、簡略化する方法を考慮しなければならず、①原体（プロドラッグにおいては活性化体）についてのみ試験する、②代謝産物を

含む混合物の状態を試験をする、③生態毒性が高いと想定される物質を試験する、等の簡略化手法が考えられる。しかし、②と③の方法は、代謝産物の合成が必要となること、③では生態毒性を想定する必要があることが課題である。一方、環境影響評価を行うことが必要なのは日本の下水処理設備の全国平均普及率 73.7% (日本下水道協会 HP; 平成 22 年 3 月 31 日現在) を考慮すると下水処理場放流水中の成分が主要であること、自然界の生物群にヒトよりも多様な分解能力があることを勘案すると、①の「原体 (プロドラッグにおいては活性化体) についてのみ環境影響評価試験することで、環境への影響を十分に評価できると考えられる。ただし、簡略化に関しては、類似性の高い物質に関する情報やその他の科学的情報から、代謝産物等による環境への影響が想定される場合は、最悪の想定をすることを原則として、環境リスク評価の専門家により、明確なリスク評価を実施することが求められる。

なお、一定割合以上に残存する物質に対して環境影響評価試験をするとの考え方があ。現行の化学物質の審査および製造等の規制に関する法律 (化審法) では、残存率が 1% 以上の物質について適用されている。また、EMA では 10% 以上の物質に適用されることが推奨されている。ヒトでの代謝産物も環境中に放出された後、環境中の生物や物理化学的な作用により代謝や変化を受け減少する可能性があることから、わが国では、ヒトが排泄する代謝産物の中で、原体に換算した重量が 10% 以上となる代謝産物については、環境影響リスク評価を適用する。

#### 5. 一般原則

ヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等の環境に対するリスクの評価は、評価基準値に基づき、二段階から構成される段階的評価手順により実施する。

米国では、初期環境濃度 (環境水への流入

時の濃度: Environmental Introduction Concentration; EIC) が  $1\text{mg/L}$  以上 (米国内年間生産量が 44 トンを超える場合) では環境影響評価を実施することになっている。一方、EU では、表流水の予測環境濃度 (Predicted Environmental Concentration; PEC) が  $0.01\ \mu\text{g/L}$  以上 (患者一人一日当たりの最大投与量が  $2\text{mg}$  以上の場合) では環境影響評価を実施することとされている。

わが国では、公共用水域の水資源が水道水の原水として使用される比率が高く、様々な規制においても、公共用水域の水資源がそのまま飲料用に利用されることがあっても支障がないことを念頭に設定されている。また、表層水における予測環境濃度 (PEC<sub>表層水</sub>) 値が  $0.01\ \mu\text{g/L}$  未満で、高疎水性、環境残留性および生物蓄積性の環境影響の懸念がなければ、患者が処方に従ってその医薬品を服用した場合、当該医薬品が環境に対してリスクをおよぼす可能性は低いと考えられる。よって、表層水の予測環境濃度 (PEC<sub>表層水</sub>) を  $0.01\ \mu\text{g/L}$  を評価基準値として制御することが適切であると考え。

評価基準値に基づき、PEC が  $0.01\ \mu\text{g/L}$  未満の条件が満たされれば評価を終了することができる。

PEC<sub>表層水</sub> 値が  $0.01\ \mu\text{g/L}$  以上の場合は、ヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等は、第一段階で、予測に基づいた情報から、環境に対する曝露を評価する。

第一段階の曝露推定値で環境リスクを無視できないと評価されたヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等は、次の段階において、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。第二段階は、段階 A と B の 2 つの部分に分かれる (表 I)。

高疎水性、環境残留性および生物蓄積性の性状を有するヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等によっては、 $0.01\ \mu\text{g/L}$  未満の