

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の外挿

PNEC<sub>水</sub>は、魚類、ミジンコ類及び藻類を用いる表3で示した推奨される毒性試験で得られた各種生物種でのNOECのうち、最も値の小さなものとする。

ただし、PNEC<sub>微生物</sub>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<sub>地下水</sub>は、ミジンコ類を用いた試験のNOEC結果に基づいて行う。

#### 7.5 地下水の評価

地層ろ過経由で地下水に進入する可能性があるため、平均 $K_{oc} > 10000 \text{ L/kg}$ の物質、易生分解性の物質あるいは $DT_{90} < 3$ 日の有効成分等を除き、地下水についてもERAを実施する。単純な推定は $PEC_{地下水} = 0.25 \times PEC_{表層水}$ の換算式で行い、PNEC<sub>水</sub>と比較する。

#### 7.5.1 医薬品の地下水汚染の可能性に関する検討

複数の医薬品をモデルとして、医薬品による地下水汚染の可能性を検討した。

##### 1) 医薬品の土壌吸着性

OECDテストガイドラインTG106に準じて土壌吸着平衡定数を調べた。本研究では、黒ボク土と沖積土を用いた。黒ボク土は沖積土に比べ、最大容水量、陽イオン交換容量(CEC)、土壌有機炭素量(OC)ともに高かった。

TG106では土壌:水溶液の比率を1:1、1:5及び1:25で行うとされている。黒ボク土と沖積土を用いて試験した結果、1:1の場合には、遠心分離後の上清の量が少なく、濁っていた。そこで、フィルターによるろ過を試みたが、トリクロカルバンはフィルターに吸着され、正確な分析が難しかった。

1:5及び1:25の場合には、分析に十分な上清が得られ、Kdがほとんど同じであったことから、風乾細土1gに対して医薬品の水溶液25mL(1:25)で試験することとした。

平衡に達するまでの振とう時間について、一般的には24時間で十分とされている。対象の医薬品を用いて、4、8及び24時間と平衡時間を変えて調べたところ、黒ボク土及び沖積土ともに、いずれの医薬品も24時間で最も高いKdが得られた。

容器に土壌を入れない状態で、医薬品の水溶液をガラス容器に入れ、濃度変動を調べた。24時間振とう後の水溶液中医薬品濃度はほとんど変化なく、いずれの医薬品もガラス容器への吸着や水中での加水分解等による化学的な分解は認められなかった。

各医薬品の土壌吸着平衡定数(Koc)は、黒ボク土では298から10761 $\text{cm}^3/\text{g}$ 、沖積土では16055 $\text{cm}^3/\text{g}$ であった。TriclocarbanのKocは他の医薬品に比べると1桁高い結果であった。また、各医薬品のKocは、沖積土の方が黒ボク土よりも大きい傾向にあった。Levofloxacinについては、今回の測定条件では測定できたのは10 $\text{mg/L}$ の水溶液のみであり、確なKocを求めることはできなかったが、黒ボク土が約90000 $\text{cm}^3/\text{g}$ 、沖積土が約170000 $\text{cm}^3/\text{g}$ と推察された。

土壌試料約1gを用いて、医薬品の水溶液を25mL、濃度範囲を0.1 $\text{mg/L}$ ~10 $\text{mg/L}$ として、Freundlichの吸着等温線を測定した結果、検討した濃度範囲において相関係数0.9と良好な結果であった。

##### 2) 医薬品の容器内分解試験

OECDテストガイドラインTG307に準じて、医薬品の容器内分解性を調べた。まず、土壌中からの医薬品の添加回収率を調べたところ、clarithromycin 95%、diclofenac 84%、ibuprofen 85%、mefenamic acid 95%、triclocarban 102%と、ほぼ良好な回収率が得られることがわかった。

土壌中からの医薬品の添加回収率を調べたところ、clarithromycin 95%、diclofenac 84%、ibuprofen 85%、mefenamic acid 95%、triclocarban 102%と、ほぼ良好な回収率が得られることがわかった。

clarithromycin と triclocarban は、試験期間中ほとんど減少が認められず、土壌中での残留性が高いことが示唆された。

diclofenac と mefenamic acid は、土壌中半減期が2日以内であり、土壌中で容易に分解されると考えられる。Ibuprofen については、土壌中半減期が十数日であり、土壌中での残留性は比較的低かった。Levofloxacin について、土壌からの抽出がほとんどできず、半減期を求めることができなかった。

### 3) 医薬品の地下水汚染性

農薬の地下水汚染を予測するためのシミュレーションモデルを使用して、医薬品の地下水汚染の可能性を評価した。

clarithromycin について、GUS Score は黒ボク土及び沖積土ともに1.7であり、地下水汚染の可能性はないと判定された。Jury の判定基準でも黒ボク土及び沖積土ともにKocはJuryの式より求めた値よりも大きく、地下水汚染の可能性はないと判定された。Cohen の判定基準では、土壌中半減期は14日よりも大きかったが、Kocは黒ボク土及び沖積土ともに500cm<sup>3</sup>/gよりも大きく、地下水汚染の可能性はないと判定された。

diclofenac について、GUS Score は黒ボク土及び沖積土ともに0よりも小さく、地下水汚染の可能性はないと判定された。Jury の判定基準でも黒ボク土及び沖積土ともにKocはJuryの式より求めた値よりも大きく、地下水汚染の可能性はないと判定された。Cohen の判定基準では、土壌中半減期は0.6日と14日よりも小さく、Kocは

黒ボク土及び沖積土ともに500cm<sup>3</sup>/gよりも大きかったことから、地下水汚染の可能性はないと判定された。

ibuprofen について、GUS Score は黒ボク土1.3及び沖積土1.0であり、地下水汚染の可能性はないと判定された。Jury の判定基準でも黒ボク土及び沖積土ともにKocはJuryの式より求めた値よりも大きく、地下水汚染の可能性はないと判定された。Cohen の判定基準では、土壌中半減期は14日よりも小さく、Kocは黒ボク土及び沖積土ともに500cm<sup>3</sup>/gよりも大きかったことから、地下水汚染の可能性はないと判定された。

mefenamic acid について、GUS Score は黒ボク土-0.1、沖積土0.3であり、地下水汚染の可能性はないと判定された。Jury の判定基準でも黒ボク土及び沖積土ともにKocはJuryの式より求めた値よりも大きく、地下水汚染の可能性はないと判定された。Cohen の判定基準では、Kocは黒ボク土298cm<sup>3</sup>/gであり、500cm<sup>3</sup>/gよりも小さく、沖積土では1451cm<sup>3</sup>/gで、500cm<sup>3</sup>/gよりも大きかった。しかし、土壌中半減期は黒ボク土及び沖積土ともに14日よりも小さく、地下水汚染の可能性はないと判定された。

triclocarban について、GUS Score は黒ボク土及び沖積土ともに0よりも小さく、地下水汚染の可能性はないと判定された。Jury 判定基準でも黒ボク土及び沖積土ともにKocはJuryの式より求めた値より大きく、地下水汚染の可能性はないと判定された。Cohen の判定基準では、土壌中半減期は14日よりも大きかったが、Kocは黒ボク土及び沖積土ともに500cm<sup>3</sup>/gよりも大きく、地下水汚染の可能性はないと判定された。

levofloxacin について、Koc が90000cm<sup>3</sup>/gと非常に大きな値であり、GustafsonやCohenの判定基準ではKocが10000cm<sup>3</sup>/g

のものは  $T_{1/2}$  にかかわらず、地下水汚染性ないと判定される。

以上の結果から、今回対象とした6医薬品は、3種類の地下水汚染の予測モデルによる評価では、地下水汚染の可能性はないと判定された。

#### 7.6 段階Aの運命及び影響解析の評価

藻類、ミジンコ類及び魚類に対する長期毒性データ、活性汚泥呼吸阻害試験及び吸着率 ( $K_{OC}$ ) 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。

- 1)  $PEC_{表層水} : PNEC_{水}$  の比が1未満の場合には、その後の追加試験は必要ない。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。
- 2)  $PEC_{表層水} : PNEC_{水}$  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を実施する。
- 3)  $PEC_{地下水} : PNEC_{地下水}$  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を実施する。
- 4)  $PEC_{表層水} : PNEC_{微生物}$  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及び微生物に対する影響に関する追加評価が必要である。
- 5) n-オクタノール/水分分配係数から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。
- 6) 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/底質試験の実施時において、14日以降のいずれかの時点で有効成分等が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。

#### 7.7 段階B:拡大環境運命及び影響解析

A段階で  $PEC/PNEC \geq 1$  との評価が出た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実施し、その結果を用いて  $PNEC$  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  $PEC$  及び  $PNEC$  を用い、精緻化されたリスク評価を行う。環境内の分解に関する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。

#### 7.8 環境運命分析及び $PEC_{表層水}$ の精緻化

地域の表層水濃度を次のように精緻化できる。

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

計算には、最悪ケースの推定値を用いる。

#### 7.9 追加すべき影響解析

##### 7.9.1 水/底質への影響

水/底質試験 (OECD 308) の結果により、底質への有効成分等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。

##### 7.9.2 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で微生物に対する有

効成分等の運命及び影響の追加評価を行う。

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 で抗微生物影響の追加解析を行う。

### 7.9.3 段階 B の運命及び影響分析の評価

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及び定量的な情報、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及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。

## 8. その他

### 8.1 環境リスク評価報告書について

報告書は、有効成分等の特性、その環境曝露の可能性、環境運命及び影響ならびに必要な応じたリスク緩和を記載するものであって、適切な試験に裏付けられた信頼できる科学的根拠に基づく結論によらなければならない。

その他の関係資料 (例えば、関連する物質の特定の生物学的影響に焦点を当てた試験) が利用可能な場合は、それらも提出する。

評価報告書には、①リスク評価を裏付けるデータの提示と評価、②患者による使用又は未使用の製品の廃棄等により生じた廃棄物の処分による環境への有効成分等の放出に関して申請者が取るべき予防・安全対策案、③医療機関等における患者への投与及び廃棄物の処分に関して、環境に対するあらゆるリスクを軽減する目的で、医療機関等において取られるべき予防・安全対策について申請者が提供できる情報の概要、④評価文書作成責任者の署名、が記載されていること、を載をする。

### 8.2 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生毒性試験

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。

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 Tier2 へすすむ。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。

Tier2: 水性及び/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」、及び「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 Tier3 へすすむ。

Tier3: 水性及び/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 以上の場合使用範囲などを協議する。

米国 FDA Tier1 は、EMA 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 及び Tier3 は、EMEA のガイドライン Phase II Tier B 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により対応が可能である。

#### D. 結論

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。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、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が有する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及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、人の健康と生態系へのリスク軽減を図ることを目的とする環境影響評価ガイドラインの作成に関する諸外国の情報収集と整理を行った。

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、保管及び廃棄に関連した ERA に焦点を置く。

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。

ここで示す環境影響評価ガイドラインの内容は、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、承認申請新薬について適用することを想定し、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。また、有効成分等に起因する環境リスクとは、医薬品の使用及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んでいる。

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、いかなる場合も、ERA 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はしない。申請新薬として使用がされない医薬品については、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おいても、予防・安全のために、環境への影響を最小限に抑えるように、実施可能な対策を取ることが求められ、明確な管理のもとで使用することをもって承認の判断をする。承認申請の却下基準とはしない理由は、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。

環境リスク評価 (ERA) の結果は、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申請の場合には、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。

また、複数社で共同開発している場合には、代表企業が排出総数を勘案した ERA 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。

効能追加承認申請の場合にも同様に提出する。既に承認され、市場に上市されている医薬品もしくは医薬品の成分が、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大きく上回ると想定される場合は、ERA 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 は必要としない。

リスク評価は、以下のような段階的な評価手法を用いることとした。最初の段階(第 I 相)は、ヒト用の医薬品の成分として用いられている物質による環境に対する曝露を、科学的な情報に基づき環境予想濃度(PEC)<sub>表層水</sub>値を求め、その値が一定値以上になる場合に、次の段階の評価を実施する。次の段階(第 II 相)では、環境における運命及び影響に関する情報を収集して評価を実施する。必要な場合は、藻類、甲殻類及び魚類を用いた慢性毒性を評価できる試験法により予測無影響濃度(PNEC)を求め、PNEC に対する PEC<sub>表層水</sub>値の比を求める。PNEC に対する PEC<sub>表層水</sub>値の比の値が 0.1 を超える場合は、PEC<sub>表層水</sub>値及び PNEC 値を精緻化するため、追加試験を実施する。

下水処理場の二次発酵コンポスト中に検出事例のある非ステロイド系抗炎症薬の ibuprofen、diclofenac、mefenamic acid、人用抗生物質 clarithromycin、抗菌剤 triclocarban 等の医薬品類の農耕地等における地下水汚染の可能性について評価した。既に欧米で活用されている農薬による地下水汚染のシミュレーションモデル(GUS score、jury's criteria、Cohen's criteria)を用い、土壌吸着平衡定数(Koc)と土壌を用いた容器内分解試験による半減期( $T_{1/2}$ )の値を実験的に求め、地下水汚染の可能性を判定した。その結果、今回対象とした医薬品類は、いずれも地下水汚染の

可能性は無いと判定された。さらに、既に欧米で活用されている農薬による地下水汚染のシミュレーションモデル(GUS score、jury's criteria、Cohen's criteria)が地下水への影響評価のシミュレーションモデルとして適用できることが示された。

昨年度に引き続き、多摩川流域から検出された医薬品 2 種(フェニトイン及びスルピリド)を対象として、ムレミカヅキモ生長期阻害試験、ニセネコゼミジンコ繁殖試験及びゼブラフィッシュ胚・仔魚期短期毒性試験を実施した。

フェニトインに対する短期慢性毒性試験の結果、藻類及び甲殻類で影響が認められたが、魚類では、本試験の最高濃度(水溶解度の限度: 18-27mg/L)において影響が認められなかった。スルピリドに対する試験では、最高濃度(100mg/L)で藻類の生長阻害が確認されたが、甲殻類及び魚類については、本試験の指標に対して影響が認められなかった。

フェニトインについては NOEC として 1.63 mg/L(藻類の生長阻害)、スルピリドについては PNEC として 50 mg/L(藻類の生長阻害)が求められた。昨年度までに得られた下水処理場の最大流入下水濃度は、フェニトインが 0.83µg/L、スルピリドが 1.96µg/L であった。これらの数値を用いて計算すると、フェニトインの MEC/PNEC は  $5 \times 10^{-4}$ 、スルピリドの MEC/PNEC は  $4 \times 10^{-5}$  となり、環境に対する影響が許容できる数値であると考えられた。

実環境中から検出された医薬品 14 種をそれぞれ実環境中濃度の 1 倍から 10000 倍で混合した試験液について短期慢性毒性試験を実施した結果、藻類では影響が見られなかったが、甲殻類と魚類においては、実環境中濃度の 10000 倍の濃度において影響が認められた。10000 倍濃度において、混合した 14 種中 7 種の医薬品の個別濃度は、

藻類に対するメフェナム酸を除いて NOEC 以下であった。7 種の医薬品の個別影響から相加作用を仮定して 10000 倍混合試験液の生物影響を予測したところ、すべての生物種において影響が予測された。したがって、甲殻類及び魚類に対しては、個別医薬品による相加あるいは相乗的な生物影響があったと考えられ、一方、藻類に対しては、相殺的な影響により生物影響が見られなかったと考えられた。

#### E. 健康危機情報

なし。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 鈴木俊也、小杉有希、矢口久美子、保坂三継、小縣昭夫、西村哲治、中江 大 (2011) 水環境中の抗インフルエンザウイルス剤の分析法、東京都健康安全研究センター年報、62、233-236.

##### 2. 学会発表

- 1) Nishimura, T., Obama, T., Kubota, R., Kobayashi, N., Sugimoto, N., Kosugi, Y., Suzuki, T. (2011) Attempt to health risk assessment of pharmaceuticals in drinking water. 2011 AAPS Annual Meeting and Exposition (2011.10.26).
- 2) 西村哲治、小濱とも子、鈴木俊也、鎌迫典久、久保田領志、小林憲弘、田原麻衣子、清水久美子、杉本直樹 (2011) : 医薬品の環境影響評価手法に関する検討フォーラム 2011 衛生薬学・環境トキシコロジー.
- 3) Nishimura, T., Hirose, A., Kawamoto, T., Yano, M., Kosugi, Y., Suzuki, T. (2011) Environmental risk assessment of selected human pharmaceuticals in urban rivers in

Japan. SETAC North America 32<sup>nd</sup> Annual Meeting.

- 4) Suzuki, T., Kosugi, Y., Nishimura, T. (2011) Comparison of Measured and Predicted Environmental Concentrations of Selected Human Pharmaceuticals in Urban River in Tokyo, 4<sup>th</sup> IWA ASPIRE.
- 5) Oka, T., Abe, R., Ogino, S., Saito, K., Watanabe, H., Suzuki, T., Nishimura, T., Tatarazako, N. (2011) Effects of pharmaceuticals in environment on aquatic organisms. SETAC North America 32<sup>nd</sup> Annual Meeting November.
- 6) 小濱とも子、久保田領志、小林憲弘、杉本直樹、西村哲治 (2011) 環境中に存在する医薬品の環境影響評価について、第 48 回全国衛生化学技術協議会年会.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
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)  
医薬品の環境影響評価ガイドラインに関する研究  
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
	慶應義塾大学	藤倉 まなみ

研究要旨

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。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、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が有する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及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、人の健康と生態系へのリスク軽減を図ることを目的とする環境影響評価ガイドラインの作成に関する諸外国の情報収集と整理を行った。さらに、情報に基づいて、環境リスク評価の対象とする医薬品の範囲及び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示した。リスク評価は、以下のような段階的な評価手法を用いることとした。最初の段階（第 I 相）は、ヒト用の医薬品の成分として用いられている物質による環境に対する曝露を、科学的な情報に基づき環境予想濃度(PEC)<sub>表層水</sub>値を求め、その値が一定値以上になる場合に、次の段階の評価を実施する。次の段階（第 II 相）では、環境における運命及び影響に関する情報を収集して評価を実施する。必要な場合は、藻類、甲殻類及び魚類を用いた慢性毒性を評価できる試験法により予測無影響濃度(PNEC)を求め、PNEC に対する PEC<sub>表層水</sub>値の比を求める。PNEC に対する PEC<sub>表層水</sub>値の比の値が 0.1 を超える場合は、PEC<sub>表層水</sub>値及び PNEC 値を精緻化するため、追加試験を実施する。

A. 研究目的

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。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及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、人の健康と生態系へのリスク軽減を図ることを目的とする環境影響評価ガイドラインの作成に必要な情報の収集と整理を行う。

本研究では、環境リスクを評価するための環境影響評価ガイドラインの作成に関する諸外国

の情報収集を行った。さらに、情報に基づいて、環境リスク評価の対象とする医薬品の範囲及び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整理した。

## B. 研究方法

試行的な例を含め、現在実施されている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、我が国で作成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. 環境影響評価ガイドラインの基本概念

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。また、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、環境影響評価に関するガイドラインについて検討する。さらに、その環境リスクを評価することは、安全で安心した生活を送れる環境を維持し、担保していきたいという意識に、科学的な情報と手法により判断を示すことであり、また、その手法自体を明確に提示した上で実施することである。

### 2. 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、医薬品の使用及び廃棄に関連したERAに焦点を置く。

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。

ここで示す環境影響評価ガイドラインの内容は、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、承認申請新薬について適用することを想定し、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。また、有効成分等に起因する環境リスクとは、医薬品の使用及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んでいる。

「使用もしくは未使用の状態」とは、医薬品の使用及び未使用の医薬品の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。しかし、本研究では、環境リスクの主たる原因が医薬品の使用によるものであると推定されていることから、医薬品の使用に関連した要素に焦点を置いた。したがって、本研究で目標とするガイドラインは、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及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、人の健康と生態系へのリスク軽減を図ることを目的とする。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、いかなる場合も、ERA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はしない。申請新薬として使用がさけられない医薬品については、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おいても、予防・安全のために、環境への影響を最小限に抑えるように、実施可能な対策を取ることが求められ、明確な管理のもとで使用することをもって承認の判断をする。環境リスクの軽減に対する方策の例として、以下のことが考えられる。(1) 医薬品が環境におよぼす可能性があるリスクの提示。(2) 患者が保管および廃棄する際に守る注意事項を添付文書に表示する。(3) 表示は、適切な対策を講じて環境への排出量を最小にすることを目的とする。例えば、有効期限が切れた場合等における未使用の医薬品の適切な廃棄は、環境の曝露減少に重要と考えられる。したがって、環境保護を促進するため、特別の廃棄対策を必要としない医薬品をも含め廃棄に関する一般的な事項を医療関係者や患者に等に情報提供する。

(4) 追加表示は、放射性同位体製剤又は装置内で濃縮される薬剤等、理由のある場合にのみ採用する。その場合には、講じる対策は予想されるヒト用新承認申請医薬品の使用を考慮して実際のおよび現実的なものとする。(5) 環境への負荷を軽減するための排出量の低減化や管理を実施する。承認申請の却下基準とはしない理由は、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。

環境リスク評価(ERA)の結果は、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申請の場合には、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。

また、複数社で共同開発している場合には、代表企業が排出総数を勘案したERA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。

効能追加承認申請の場合にも同様に提出する。既に承認され、上市されている医薬品もしくは医薬品の成分が、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大きく上回ると想定される場合は、ERA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は必要としない。

### 3. 対象医薬品の範囲及び根拠

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、炭水化物及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、食品等の使用による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。ただし、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成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、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る場合は、自然環境中にも存在し、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

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およびその生体高分子（ペプチド、糖類、脂質等）は医薬品ではないため、本環境影響評価の対象外である。しかし、遺伝子組換え生物を成分とする医薬品、遺伝子組換え生物により産生された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及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・検査機関等の局所的な医療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。使用における管理については、排水規制等、別途の規制で対応することが考えられる。

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別が難しい。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。このことは、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、使用に関する管理が十分実施されているため、本環境影響評価の対象としない。

以上の考え方にに基づき、ワクチン剤、漢方薬、診断薬、ホルモン剤、麻薬類、生体高分子及び栄養成分を除き、有効成分等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。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。また、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。

#### 4. 環境への排出モデル

本ERAでは、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、基本的に前提とする（図1）。したがって、投薬された医薬品や流通経路にある医薬品及び医薬品の有効成分等が、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、体内に吸収された薬剤は、代謝されて排泄される。また、ヒトの体内を通過する過程で、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。一方、投与物質の生理作用は低いが、体内

で代謝された後に期待される生理活性（活性体）を示す薬剤（プロドラッグ）がある。代謝産物等の種類や、原体と代謝産物等の排出割合は、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。投与後の医薬品の環境影響を詳細に評価するためには、全ての物質に対して実施することが理想である。したがって、ヒトから排泄される代謝産物と原体について、環境影響評価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、さらに、薬剤の原体及び代謝産物の中には下水処理や環境中で代謝・分解をうける場合もあり、全ての代謝産物に対して環境影響評価を実施することは、対象としなければならない物質数が膨大となることが予想され、實際上、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原体と活性化体についてのみ評価する、②原体、活性化体及び主要な生体内代謝産物について評価する、③代謝産物を含む混合物の状態で評価する、④生態毒性が高いと想定される物質を評価する、等が考えられる。しかし、③の方法は、全てを網羅した代謝産物の合成が必要となること、④では適切な方法で生態毒性を想定する必要があることが課題である。本ERAのガイドラインとしては、②の「原体、活性化体及び主要な生体内代謝産物」についてのみ環境影響評価することで、環境への影響を十分に評価できると考えられる。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。しかし、個人差が生じる排泄代謝産物では、数%程度の代謝産物の割合を明確に数値化することが難しい。一方、日本の下水処理設備の全国平均普及率74.9%（日本下水道協会HP；平成23年3月31日現在）を考慮すると、環境影響評価を行うことが必要なのは下水処理

場で代謝・分解を受けた後の放流水中の化学物質が主要であること、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、環境中で物理化学的な作用により減少する可能性があることを勘案すると、EMAでも採用されている、原体換算で10%以上となる生体内代謝産物に適用されることが望ましいと考える。よって、本研究では、原体、活性化体及びヒトが排泄する代謝産物の中で原体換算して10%以上となる生体内代謝産物について、環境影響評価することを提案する。ただし、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、10%未満の代謝産物等が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、明確なERAを実施することが求められる。なお、排泄率は、実際のヒトを対象とした試験結果を用いる。

抱合体については、下水処理中の微生物により抱合された部分が切断されて元の原体と変換されることが想定されるが、その割合について詳細な情報がないため、現段階では考慮しない。

外用薬については、入浴を通じて100%下水道に流入するものと想定し、ERAを実施する。

#### 5. 環境リスク評価の段階的アプローチ： 一般原則

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、米国内年間生産量が50トンを超える場合について、初期環境濃度（飲料水への流入時の濃度：Environmental Introduction Condition;EIC）が $1\mu\text{g/L}$ 以上、予測環境濃度（Estimated Environmental Concentration;ECC）が $0.1\mu\text{g/L}$ 以上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、患者一人一日当たりの最大投与量が $2\text{mg}$ 以上の場合

について、地表水の予測環境濃度 (Predicted Environmental Concentration: PEC) が  $0.01 \mu\text{g/L}$  以上では環境影響評価を実施することとされている。

カナダでは、下水処理場などの公共用水域への放流水の濃度が  $0.1 \mu\text{g/L}$  以上となる場合に環境影響評価を実施する案が示されている。

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、環境残留性及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、当該有効成分等が環境に対してリスクをおよぼす可能性を特別に考慮することは必要ないと考えられる。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られる。 $0.01 \mu\text{g/L}$  の数値は、例えば、日本の水道水一日平均給水量がおおよそ  $40 \times 10^9 \text{L}$  (平成 19 年 4 月 1 日～平成 20 年 3 月 31 日: 表 4 参照) であることから、年間生産量 (使用量) が 1 トン以上使用される有効成分等は、都市雑排水濃度を約  $0.025 \mu\text{g/L}$  以上と推算できる。したがって、PEC<sub>表層水</sub> においては、この濃度から低い  $0.01 \mu\text{g/L}$  の濃度が環境に対する影響が許容できる数値であると結論した。

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。評価基準値に基づき、PEC が  $0.01 \mu\text{g/L}$  未満が満たされれば、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、環境リスクを無視できないと推測でき、有効成分等は、次の第二段階において、環境

における運命および影響に関する情報を考慮して評価する。第二段階は、段階 A と B の 2 つの段階に分かれる (表 1)。

水環境は、種々多様な物質が共存している。これらの物質により、有効成分等は、相互作用により生理作用が減少する場合もあるが、相加的もしくは相乗的に増大することを想定しなくてはならない。また、同一の作用機序を示す有効成分等は、それぞれが生理作用を示さない濃度であっても、複数の有効成分等が存在する状況では影響を示す可能性が示唆されている。例えば、受容体を標的とする有効成分等は、相加的な影響を示す恐れがあると考えられる。一方、同一の受容体に作用する物質の中には、単独ではアゴニストとして作用するが、他の物質と共存するとアンタゴニストとして作用する物質もある。現在のところ、混合物における相互作用の機構がまだ明確にされていないことを背景に、複合作用に対する考慮は今後の検討すべき課題とする。

## 6. 第一段階：曝露の推定

第一段階 (第 I 相) においては、投与された有効成分等が環境中に移行・分布する濃度を、以下に示す手順で、予測に基づいた設定値を用いて予想される環境中濃度を算出し、環境に影響をおよぼす濃度であるか否かを評価する。第 I 相の評価は、投与経路、剤型、および代謝を考慮することなく使用されたものが全て環境中に排出されるものとして計算する、試験の実施を伴わない書類の評価である。

評価の結果、PEC が  $0.01 \mu\text{g/L}$  未満が満たされれば、環境に対する影響が許容できる範囲であると評価され、評価は終了となるが、環境に許容できない影響をおよぼす可能性があるとして評価されたものは第二段階に進み、評価を続行する。

### 6.1 第 I 相の環境影響評価を実施の評価基準値

第 I 相の環境影響評価を実施する際の表層水の評価基準値は、有効成分等の PEC が  $0.01 \mu\text{g/L}$  未満とし、この評価基準値を超えない場合は、以降の評価を省略することができる。

## 6.2 残留性及び生物蓄積性についてのスクリーニング

評価基準値を超えなかったヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等は、第一段階の ERA を実施する前に、疎水性、環境残留性及び生物蓄積性の性状の有無を、*n*-オクタノール/水分配係数が 4.5 以下 ( $\log K_{ow} > 4.5$ ) であるか否かにより群別化する（オスパール条約参照）。高疎水性、環境残留性及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、 $0.01 \mu\text{g/L}$  未満の濃度で、脊椎動物や下等動物に影響を与える可能性があり、評価基準値の適用が適切でない場合もある。加えて、食物連鎖等を介する生物蓄積を考慮すると、高蓄積性は評価の重要な要素である。したがって、難分解性と判断された高疎水性、環境残留性及び生物蓄積性を有するヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等は、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。 $\log K_{ow} < 4.5$  の場合は、評価を終了することができる。 $\log K_{ow} > 4.5$  の場合は、疎水性、環境残留性及び生物蓄積性の性状の可能性により、環境へのリスクが懸念されるため、第 I 相の ERA を省略し、第二段階（第 II 相）の ERA に進む。

高疎水性、環境残留性及び生物蓄積性の性状を有する有効成分等についても、第二段階に進む前に易分解性の評価を実施し、生物分解、加水分解、光分解性等の物理化学的・生物的作用により、有効成分等が無機化や別の化学構造に変化するか否かを試験する。有効成分等が、環境に放出される前に無機化や化学構造の変化があれば、暴

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。

*n*-オクタノール/水分配係数：*n*-オクタノールと水の二層系に溶解した物質の平衡濃度の分配比を示す数値で、値が大きいほど生体内や環境中に蓄積されやすい傾向があり、化学物の生体内挙動や環境中挙動を予測する指標となる。生物蓄積性が高くないと判断できる基準は、化審法では  $\log K_{ow} < 3.5$ 、REACH では  $\log K_{ow}$  以下 4.5、EMEA の Phase I では  $\log K_{ow} < 4.5$ 、Phase II では  $\log K_{ow} < 3$  と定められている。

化審法で分配係数試験の方法が示されている。

OECD TG 117 (HPLC 法)：炭化水素を固定相とした逆相カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーで、分配係数が既知の化学物質から求めた保持時間から算出される  $\log k$  と  $\log K_{ow}$  の関係式を用いて、分配係数が未知の物質の  $\log k$  より  $\log K_{ow}$  を求める方法である。測定範囲は、 $\log K_{ow}$  が 0~6 である。この方法では、混合物が存在していても、HPLC で分離するため測定できる。しかし、分配係数が既知の化学物質と構造が大きく異なる化学物質では正確な数値を求めることが難しい。

OECD TG 107 (フラスコ振とう法)：*n*-オクタノールと水の二層系に被験物質を添加し、振とうして平衡化した後、*n*-オクタノールと水それぞれに溶解している被験物質の濃度をそくていして、 $K_{ow}$  を字式により求める方法である。測定範囲は、-2~4 である。構造が未知の化学物質でも使用できるが、定量分析が可能なものに限られる。また、平衡に達する

までに時間がかかり、n-オクタノールと水に溶解する化学物質でなくてはならない。

$$Kow = \frac{\text{(n-オクタノール相中の濃度)}}{\text{(水相中の濃度)}}$$

### 6.3 物理化学的影響についてのスクリーニング

有効成分等は、生物分解、加水分解、光分解性等の物理化学的・生物的作用により、無機化や別の化学構造に変化することがある。第一段階で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有効成分等についても、第一段階から第二段階に進む前に易分解性の評価を実施する。有効成分等が、環境に放出される前に無機化や化学構造の変化があれば、暴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く、以降の評価を省略することができる。

### 6.4 定量構造活性相関 (QSAR) の適用

医薬品の開発に、開発コストの削減、新規構造の発見や作用の発現、毒性の発現機構や回避に、構造と化学物質の生理活性の発現に関する情報や物理化学的な性状との関係を解析することは大きな役割を演じるようになってきた。構造活性相関のなかで、化学物質の構造と生理活性の関連を定量的に取り扱うことを、定量構造活性相関

(QSAR ; Quantitative structure Activity relationships) という。

米国では、新規化学物質の申請時、QSARを用いて生態毒性の予測をし、必要があれば試験が求められている。US.EPA (Environmental Protection Agency, U. S. A.) は、ECOSAR (Ecological Structure Activity Relationships) と呼ばれる QSAR システムを公開している。UE では、オランダが開発したシステムを発展させ、EUSES (European Union System for the

Evaluation of Substances) を公開し、化学物質の初期段階的な評価システムとして利用されている。このシステムでは、暴露評価の可能となっている。OECD は、化学物質の性質から4種のカテゴリーに分類した相関式を公表している。これらのシステムは、主として化学物質を対象としたもので、医薬品を対象とはしていない。

2次元構造のパラメータや多変量解析から3次元構造パラメータ、量子化学パラメータの導入、タンパク質受容体と3次元構造解析、ニューラルネットワークによる推定、データマイニング等、多くの技術が開発され、最近では多くのシステムが開発されている。制度のこともあるが、これらのシステムは、医薬品開発の生理活性やヒトの健康影響に関するシステムとして発達しており、生態影響には考慮されていない。QSAR は、医薬品を含む化学物質の検討優先順位選定、試験計画立案、毒性発現機構の解明などの補助、分類化、ラベリングのデータ、リスク評価などの情報の補強に、今後大きな役割を果たすことが期待される。しかし、質の高い充実したデータの集積を一層促進することに加え、これまでの実測データが急性毒性に関するものが多く、長期毒性や藻類等に関する情報が少ないことを補っていくことも課題である。

### 6.5 カテゴリー評価について

作用点や作用機序が同一もしくは類似のヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等が環境中に多数存在すると、相加的・相乗的作用を考慮しなくてはならず、単一のヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等を規制しても、生態系の安全性を確保することができない可能性がある。したがって、このようなヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等をカテゴリー化して、合算した予測排出総量による評価をする考え方がある。しかし、全てのヒト用新有効成分含有

医薬品の有効成分等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、相加的・相乗的作用を確認することは容易でない。また、ヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等のヒトへの作用機序によるカテゴリー化が、環境生物に対する影響のカテゴリーと一致するとは限らない。このような現状から、ヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等のカテゴリー化による評価は当面は実施せず、今後の検討課題とするのが適当と考える。しかしながら、抗菌剤については、作用機序を考慮すると、カテゴリー評価できる可能性が高い。

#### 6.6 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、以下の条件を前提に算出する。

- 1) 有効成分等の適用範囲として考慮される販売浸透予測率 (市場浸透係数:  $F_{pen}$ ) については、初期設定値として「0.01」を使用する。もしくは、申請者が、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。

浸透係数は、特定の有効成分等で日常的に治療を受けている集団の割合である。浸透係数初期値としては、広範囲な個別の市場浸透係数から 0.954% の 95 パーセントイル値を用いて求めるものである。Institut für Medizinische Statistik, Frankfurt/M., (IMS Health) が年間にドイツ人が消費する約 2700 種類 of 原薬に対する統計を含む「Chemical Country Profil」というデータベースを維持している。EMEA では  $F_{pen}$  の値を算出するに当たり、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て消費量を求め、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 of 原薬に対する総 DDD 値を用いた。

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 of 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、 $F_{pen}$  の値を算出した。その結果、EMEA では  $F_{pen}$  の値として 0.01 (1%) の数値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、以下の推定を行った。最も総患者数が多い高血圧症の患者数は、日本の総人口の約 6% である。高血圧症に処方される医薬品の有効成分等の種類を考えると、使用される一種類 of 医薬品の有効成分等の市場浸透率を「0.01」と仮定するのは低く見積もりすぎてはいないといえるであろう。

$$F_{pen} [\%] = \frac{\text{消費量} [\text{mg/年}] \times 100}{\text{DDD} [\text{mg/日} \cdot \text{人}] \times \text{住民} [\text{人}] \times 365 \text{日/年}}$$

- 2) 予測年間製造量 (使用量) は、年間を通じかつ全国で均等に、該当の年内で全て使用されると想定する。すなわち、地域分布はないと仮定する。年間使用期間係数として、初期設定値「1」を用いる。ただし、効能により、限定される期間に集中して使用される可能性の高い有効成分等については、予想される年間の使用期間の割合で除する。すなわち、インフルエンザ用薬剤、風邪薬剤、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。
- 3) 水環境中に流入する有効成分等の主要経路は、下水排水から表層水への流入であるとする。
- 4) 下水処理施設 (STP) において、有効成分等の生分解又は滞留はないものとする。
- 5) 年間生活用水水量を年間全排水水量と

する。

表層水における PEC (PEC<sub>表層水</sub>) を、以下の公式を使用して推定する。

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

成人のヒトが飲用する水量は 2L とされている。また、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。これは、飲用した水分の一部は汗として蒸発していることによる。したがって、吸収された有効成分等が代謝されずに排泄されると仮定すると、尿中濃度は (D<sub>mg</sub>) / L の濃度となると算出できる。また、吸収されない有効成分等 (D<sub>2</sub>mg) は糞便として排出されるが、排泄後は尿と同様の環境中挙動をとると考えられるため、最高体外排出濃度は一人が一日に摂取する有効成分等の投与量/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) の資料から、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、給水人口別の日一人使用量を算出した (表 3)。給水人口五千人未満の群が 549L であった他は、全ての群の日一人使用量は 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。一般的に、日本における水の使用量は、人口密地域部、過疎地域、都市部などにより異なる。また、生活用水の使用量は 300L と推算されている (「平成 22 年版 日本水資源」(水資源白書) 第 2 章図 2-2-1)。したがって、住民一人、一日あたりの排水量の設定値を 300L とする。

全国の水道水の日平均給水量 (平成 19 年度) は 42,280,885m<sup>3</sup> 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) (表 4)。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結果が報告されている (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) (表 5)。この資料に基づき、一級河川による全国年間総流出量を求めると、2621.29 億 m<sup>3</sup> となる。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。従って、(42,280,885m<sup>3</sup> × 365 日) ÷ 262129000000m<sup>3</sup> × 100 (%) = 0.17 (%) となる。下水処理場放流水の河川流量割合が最も高い場合を見積もり、50%と想定すると、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、0.17% × 2 = 0.34% となり、約 300 倍に希釈されると計算できる。

この算定から、安全を見越して、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した。

## 7. 第二段階：リスク評価

第二段階における評価は、A 段階、B 段階の順に行う。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。

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、生体内や環境中での代謝および分解を考慮した PEC（予測環境濃度）および PNEC 値を推定し、必要に応じて追加試験を実施する（段階 B）。

各評価試験は、可能な限り、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 ERA ができる試験指針、アプローチおよび方法について、ERA 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。

#### 7.1 段階 A: 最初の環境運命および影響分析

環境影響試験、環境運命試験及び物理化学的試験を実施し、その結果を評価する。

対象とする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）を、生物に曝露させその毒性影響を調べる試験（環境影響試験）の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 < 1 の場合には、環境に対する影響が許容できる範囲であると評価される。PEC/PNEC ≥ 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）及び環境中における非生物学的分解性およ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 ≥ 1 となった場合には、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、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（logKow）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、有効成分等が環境に到達するかどうかを評価する。承認申請資料に含まれている有効成分等の代謝・排泄データ及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 段階に進む。

#### 7.2 物理-化学的特性および運命に関する試験

STP における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。

易分解試験：表層水とともに無機培地中で 28 日間保温し、生物学的酸素消費量（BOD）や CO<sub>2</sub> 発生量、溶存有機炭素（DOC）除去率などにより、好气的条件下における化学物質の生分解性のされやすさを評価する試験である。OECD TG301A は、被験物質濃度を 10~40mgDOC/L で DOC を測定し、70%以上分解されると算定できた場合を易分解性物質と評価する。OECD 301B は、被験物質濃度を 10~20mgDOC/L で CO<sub>2</sub> 発生量を測定し、60%以上分解されると算定できた場合を易分解性物質と評価する。OECD 301C は、被験物質濃度を 100mg/L で BOD を測定し、60%以上分解されると算定できた場合を易分解性物質と評価する。OECD 301D は、被験物質濃度

を2~10mg/LでBOCを測定し、60%以上分解されると算定できた場合を易分解性物質と評価する。OECD 301Fは、被験物質濃度を100mg/LでBOCを測定し、60%以上分解されると算定できた場合を易分解性物質と評価する。

水/底質系中での好気性および嫌気性変換試験：水環境中に放出された化学物質は、物理化学的性質により、加水分解や光分解もしくは生物分解を受けて消失することや、水に溶解した状態、懸濁物質として、又は懸濁物質に吸着して存在する。もしくは、底質に、底質粒子に付着するか間隙水に溶存した状態で存在する。嫌気的条件下もしくは好气的条件下で、100日間にわたる水相と底質が共存する状況で、水/底質中における平衡化時間、底質中での平衡化時間、被験物質もしくはその返還物質の無機化速度、マスバランスを取った被験物質の変換した物質の同定と定量(10%以上の物質)、被験物質とその変換物質の半減時間を測定する。OECD TG308がある。

$K_{ow}$ により生物蓄積性が示唆される場合は、下記の考え方により特定のリスク評価を行う。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( $K_{oc}$ )で、下水汚泥中の吸着挙動を評価する。 $K_{oc}$ 値が高い物質は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想定される。

土壌吸脱着試験：化学物質の土壌などの粒子への吸着性を評価するために、水相と底質土壌粒子相の間で化学物質の吸脱着が平衡状態になった際の固相-水相間]分配係数(吸着係数： $K_d$ )を算出し、

その値を固相中の有機炭素含有率で補正して、有機吸着係数( $K_{oc}$ )を求める試験である。 $K_{oc}$ は化学物質固有の数値であり、この数値が大きい物質は底質(土壌)に残留しやすい傾向を示す。吸脱着に影響をおよぼす土壌の性質は、有機炭素量、クレイ含有量およびpHであることから、これらの性質が異なる複数種の土壌を選択することが必要である。バッチ平衡法であるOECD TG106と、HPLC法であるOECD TG122がある。

$$K_d = C_{aq} \div C_s$$

$C_{aq}$ ：平衡状態の水相中化学物質濃度

$C_s$ ：平衡状態の固相中化学物質濃度

### 7.3 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、ミジンコ類及び藻類を用いる毒性試験を実施する。

魚類初期生活段階毒性試験：対象魚の受精卵(60尾/試験区)に対して、稚魚になるまでの間(例えば、ヒメダカの場合は40日間)被験物質に暴露し、孵化率、孵化日数、胚の発生異常、孵化後の生存率、全生存率、正常個体率、体重、体長等の項目から、水生生態系の高次消費者である魚類の最大無影響濃度(NOEC)を求める。この試験は、慢性毒性試験に相当し、OECD TG210がある。

ミジンコ類繁殖試験：水生生態系の第一次消費者であるミジンコ(10頭/試験区)に対して被験物質を21日間暴露し、親個体の死亡率から半数致死濃度(LC50)を、親1頭当たりの平均累積産出幼体数から半数繁殖阻害濃度(EC50)および最大無影響濃度(NEC)を求める。この試験は、慢