

201235050A

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

ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドライン とリスク管理等に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者
西村 哲治
(帝京平成大学)

平成 25 (2013) 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

ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドライン とリスク管理等に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

帝京平成大学 薬学部

西村 哲治

研究分担者

東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部

鈴木 俊也

兵庫県立健康生活科学研究所 健康科学部

川元 達彦

国立環境研究所 環境リスクセンター

鑪 迫典久

国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室

広瀬 明彦

平成25(2013)年3月

目 次

I. 総括研究報告書

ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドラインとリスク管理等に関する 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に関する研究	15
-------------------------------------	----

西村 哲治、広瀬 明彦

2. 都市河川水中のヒト用医薬品の存在実態調査および活性汚泥を用いた 医薬品の分解性	37
---	----

鈴木 俊也

3. 都市部の河川水中ヒト用医薬品の実測濃度と予測濃度との関係に関す る研究	45
---	----

川元 達彦

4. 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	51
--	----

鎗迫 典久

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	61
-------------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	63
---------------------------	----

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)
ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドラインとリスク管理等に関する研究
総合研究報告書

研究代表者 西村 哲治 帝京平成大学 薬学部 教授

研究要旨

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、求められる環境影響評価について、ガイドライン案を作成するための情報収集と整理を行い、評価手法について検討した。

医薬品に関する生態毒性に関する情報を収集し、整理を行った。本ガイドラインが判断基準の要件として求める予測無影響濃度が示されている文献は非常に限られていた。限られた情報からではあるが、抗生物質に対して藻類の感受性が高い傾向がみられた。

多摩川流域の河川水では、前回の調査の再現性が認められ、実測環境濃度 (MEC) が予測環境濃度_{表層水} (PEC_{表層水}) を超える医薬品がみられた。兵庫県内の2都市河川水では、16種類中、ロラゼパムとカンデサルタンが $MEC > PEC_{表層水}$ となる地点が存在し、前回の調査の再現性が認められた。また、活性汚泥を用いた医薬品の分解性と下水処理場における結果の間に、相違が認められた医薬品が存在した。

多摩川流域から検出された医薬品の中で、ベザフィブラートは甲殻類に対して繁殖影響、魚類に対して外見異常を示したが、ふ化阻害や致死に対する影響は見られなかった。ケトプロフェンは3生物すべてに影響を示し、藻類に対し、 $\mu\text{g/L}$ レベルで生長阻害影響を示し、その影響は標準培地に継代してもほとんど回復しないことが分かった。既存の毒性評価の結果がある7種について河川中の実測濃度から $MEC/NOEC$ (無影響濃度) の総和を求めたところ、0.0001~0.0002であり、極めて小さかった。

研究分担者

鎌 迫 典 久

国立環境研究所環境リスクセンター、
環境曝露計測研究室、主任研究員

鈴木 俊 也

東京都健康安全研究センター薬事環境科
学部、環境衛生研究科、主任研究員

川 元 達 彦

兵庫県立健康生活科学研究所、
健康科学部、研究主幹

広 瀬 明 彦

国立医薬品食品衛生研究所総合評価研究
室、室長

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る使

用や、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、生態系に影響を及ぼ
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、上市にともない、
化学物質としての化学的、物理的、生物学
的な性状に由来して直接及び間接的に及ぼ
す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

ラインの作成を進めるため、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案の作成に供することのできる情報の収集を行った。さらに、情報に基づいて、推奨できる環境リスク評価法の段階的手順を整理した。

B. 研究方法

1. 環境影響評価ガイドラインについて

医薬品の環境影響評価法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案の基礎的情報を整理した。

2. 都市河川水中のヒト用医薬品の存在実態調査

調査対象の医薬品は OTC として汎用されている医薬品および既に海外等で検出事例がある医薬品等とした。

調査対象の河川水は、東京都内の多摩川流域の河川水、及び兵庫県内の 2 河川流域の河川水とした。

これまでに確立した方法に従い試験溶液を調製し、LC/MSにより分析した。

3. 活性汚泥を用いた医薬品の分解性

(一財) 化学物質評価研究機構から活性汚泥を購入し、OECD TG314B に準じて分解試験を行った。

4. 短期慢性毒性試験

4. 1 藻類

ムレミカヅキモ (*Pseudokirchneriella subcapitata*) を用いた。試験方法は、OECD TG 201 および化審法の藻類生長阻害試験法に従い、生長速度を指標として評価した。

生長阻害試験の終了時に標準培地に摂植して、72 時間後の回復の程度を評価した。

4. 2 甲殻類

ニセネコゼミジンコ (*Ceriodaphnia dubia*) を用い、カナダ環境省によるミジンコ亜急性毒性試験 “Test of Reproduction and Survival Using the Cladoceran

Ceriodaphnia dubia” に準じ、繁殖能力を指標として評価した。

4. 3 魚類

ゼブラフィッシュ (*Danio rerio*) を用い、魚類の胚・仔魚期短期毒性試験 (OECD TG212) に従って実施した。

C. 結果および考察

1. 環境影響評価ガイドラインについて

1. 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る使用や、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、ヒトが含まれる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、科学的な情報と手法によりの確な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となり、安全で安心した生活を送れる環境を維持し、担保していたいという一般的な意識に答えることとなる。

1. 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、保管及び廃棄に関連した環境リスク評価 (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、環境を介したヒト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する。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、環境リスクを評価する際に考慮すべき、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に対する負荷に関する事項全てを含んでいる。しかし、本研究では、処方・購入された医薬品は本来すべて使用されることが前提となっていることから、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ため、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。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、申請新薬として使用がされない医薬品については、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を求め、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) 患者が保管及び廃棄する際に守る注意事項を添付文書に表示する。

(3) 適切な対策を講じて環境への排出量を最小にする。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、廃棄に関する事項を医療関係者や患者に等に情報提供する。(4) 一般的事項を表示することを原則として、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、予想されるヒト用新承認申請医薬品の使用を考慮して、講じる対策は実際的及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検討し、実施を促進する。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、ヒトの健康を増進・保持するため、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本ガイドラインの主旨に基づいている。

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。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は、前述したように、予防・安全のために、環境への影響を最小限に抑える実施可能な対策を取ることを求め、明確な管理のもとで使用することをもちって承認の判断をする。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、共同開発している企業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、ERA の結果を再提出する。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。

1. 3 対象医薬品の範囲及び根拠

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、本環境影響評価の対象としない。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本環境影響評価の対象とする。

ワクチン剤及びワクチン剤のアジュバンドは、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、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、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、対象とする。

遺伝子組換え生物自体及びその生体高分子（ペプチド、糖類、脂質等）は、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本環境影響評価の対象とする。

診断薬は、本環境影響評価の対象としない。使用における管理を排水規制等、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、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。

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して、合算して評価する。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。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。

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とする。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。

抱合体は、現段階では考慮しない。

外用薬については、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。

日本の水道水一日平均給水量がおおよそ 40×10^9 L (平成 19 年 4 月 1 日～平成 20 年 3 月 31 日) 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、都市雑排水濃度が約 $0.068 \mu\text{g/L}$ と推算できる。また、日本人の一日使用排水量は 350L 以上と推計されていることから、日本の人口が 1 億 2 千万人とする、 $0.065 \mu\text{g/L}$ と計算できる。したがって、公共用水域に放出された後の希釈係数を「10」として環境水濃度を推定すると約 $0.007 \mu\text{g/L}$ となる。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。したがって、表層水における予測環境濃度 ($\text{PEC}_{\text{表層水}}$) 値が $0.005 \mu\text{g/L}$ 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、また、環境に対する影響が許容できる数値であると考えることができる。よって、表層水の予測環境濃度 ($\text{PEC}_{\text{表層水}}$) の評価基準値を $0.005 \mu\text{g/L}$ として制御することとする。

評価の手順として、予測に基づいた情報から、環境に対する曝露を評価することを第一段階で実施する。評価基準値に基づき、 $\text{PEC}_{\text{表層水}}$ 値が $0.005 \mu\text{g/L}$ 未満が満たされれば、評価を終了することができる。

$\text{PEC}_{\text{表層水}}$ 値が $0.005 \mu\text{g/L}$ 以上の場合は、有効成分等の環境リスクは無視できないと推測し、次の第二段階において、環境における運命及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。

6. 第一段階：曝露の推定

第一段階 (第 I 相) においては、使用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、及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、 $\text{PEC}_{\text{表層水}}$ 値が $0.005 \mu\text{g/L}$ 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。 $\text{PEC}_{\text{表層水}}$ 値が $0.005 \mu\text{g/L}$ 以上の場合は、環境に許容できない影響をおよぼす可能性がある判断され、第二段階に進み、評価を続行する。

6.1 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 ($\log Kow > 4.5$) 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、 $0.005 \mu\text{g/L}$ 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。

したがって、PEC_{表層水}値が0.005 µg/L未満でlogKow<4.5の場合は、評価を終了することができることになる。

logKow>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して評価することができる。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/水分配係数は、化審法で分配係数試験の方法が示されている。

Log Kowを求める方法は、OECD TG 117 (HPLC法)、OECD TG 107 (プラスチック振とう法)が示されている。

6.2 第I相の環境影響評価を実施の評価基準値

前述したように、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_{表層水}が0.005 µg/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。

6.3 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 予測環境濃度(PEC)_{表層水}値の計算

第一段階のPEC_{表層水}値は、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パーセンタイル値を用いて求めるものである。しかし、我が国では、詳細なデータが入手できなかったことから、以下の推算を行い「0.01」の値を設定した。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、使用される一種類の医薬品の有効成分等の市場浸透率を「0.01」と設定した。この値は、低く見積もりすぎではないと評価した。

2) 予測年間製造量(使用量)は、原則として、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した。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を考慮する方法も考えられる。すなわち、インフルエンザ用薬剤、風邪薬剤、花粉症薬等、季節的に使用量の偏りが推定される有効成分等は、年間使用期間係数として、初期設定値「1」の代わりに、例えば、4か月間の使用期間を考慮して、「3」を用いることも一つの考え方である。

3) 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であるとする。

4) 下水処理施設において、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。

以上の条件を考慮して、表層水におけるPEC_{表層水}を、以下の式を使用して推算する。

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

または、

$$\text{PEC}_{\text{表層水}} = (\text{年間生産(使用)量}) \times (\text{年間使用期間係数}) \div (\text{排水量}) \div (\text{人口}) \div (\text{希釈係数}) \div 365 \text{日}$$

上記の計算式の要素の値を以下の考察で設定した。

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、一日一人当たりの使用量は355Lと算出された。また、生活用水の使用量は300Lと推算されている報告もある(「平成22年版日本の水資源」(水資源白書)第2章図2-2-1)。したがって、国民一人、一日当たりの排水量の設定値を350Lとする。

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)。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m³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。給水量の全てが下水道処理す説に流れ込んだとすると、下水道処理施設からの放流水の割合は、(42,280,885m³ X 365日) ÷ 262129000000m³ x 100 (%) = 5.89 (%)となる。すなわち、下水道処理場放流水の総河川流量による希釈率は、安全を見込んだとしても、約17倍(1/0.0589)以上と計算される。水量の多い時期と少ない時期があることを考慮にいれ、環境中に排出された医薬品は、平均的な値として、環境中の自然水量により10倍に希釈されると考えるのは妥当であると評価した。

7. 新たな提案

日本における環境影響評価ガイドラインの案について、以下の新たに考え方を提案した。

第一段階のPEC_{表層水}値の想定が妥当であることを示す目的から、上市承認一定期間後に、分析方法を提示し、その後数年間、使用量の多い代表的な地域を流れる河川もしくは使用量の多い区域に対応する下水処理場の放流水の実測環境濃度を求める体制の構築・実施する。ただし、承認時、また承認後の必須条件ではなく、自主的な取り組みに位置付けた要望事項として付記することとする。この提案の主旨は、分析方法の開発・確立、実態調査に産官学が協力して、最善を尽くしてリスクの程度を明確にすることである。したがって、環境水中の

対象有効成分等の分析方法の確立が難しい等、実態調査が困難な説明理由が示される場合には、実測値を示すことを求めるものではない。

また、現在提案されているガイドライン案での第一段階の評価は必須として実施するが、第二段階の評価に進むか否かの判断材料とせず、第二段階で実施することになっている生物評価の結果も、第一段階の判断の有無にかかわらず、承認時に添付する資料とすることを求める。この内容は、さらに議論を深めなければならないが、リスクを判断する資料として、実証から得られた知見を合わせて求めることが必要であるとの認識によるものである。

8. 都市河川水中のヒト用医薬品の存在実態

多摩川流域の河川水中の医薬品濃度を2012年6月および9月に調査した。EMEAの環境影響評価ガイドラインより求めた第1相の予測環境濃度(PEC_{EMEA})よりも高い実測濃度(MEC)値を示した医薬品は、ロラゼパムとカンデサルタンであった。これまでの調査ではエピナスチンのMEC値はPEC値よりも大きくなる地点が存在したが、今回の調査ではこの現象はみられなかった。エピナスチンの濃度は、冬期から春期にかけて高くなり、夏期から秋期にかけて減少傾向にあった。今年度は夏期に調査したことが原因と考えられる。

都市河川水における医薬品の主負荷源は下水処理場であると考えられることから、多摩川流域の下水処理場6カ所の処理下水中の医薬品濃度を2012年10月に調査した。下水処理場の処理下水中の医薬品のPECをEMEAの環境影響評価ガイドラインに基づき希釈係数1として算出した場合、MEC > PECとなる医薬品は存在しなかった。

兵庫県内の2河川流域、それぞれ2地点について、河川水中の医薬品等の濃度を

2012年に4回調査を行った。PEC_{EMEA}値よりも高いMEC値を示した医薬品は、一方の河川ではカンデサルタンのみで、他方の河川ではロラゼパムとカンデサルタンの2医薬品がPEC_{EMEA}値よりも高いMEC値を示した。以上の結果から、ロラゼパムやカンデサルタンがMEC > PECとなったのは、希釈係数が河川水の採水地点の希釈実態を反映していなかったためと考えられる。

9. 活性汚泥を用いた医薬品の分解性

5日後の分解率は、プロプラノロールが25%及びカンデサルタンが7%であった。その他の医薬品については、5日後では減少が認められなかった。

2004年に調査した下水処理場における医薬品の除去率(処理下水中濃度/流入水濃度 x 100)は、スルピリド15%、アマンタジン6%、エピナスチン7%、カルバマゼピン77%、ロラゼパム0%、カンデサルタン34%、プロプラノロール0%であった。

本分解試験系における医薬品の分解率と下水処理場における医薬品の除去率を比較すると、カルバマゼピン、カンデサルタン及びプロプラノロールに大きな違いが認められた。これは、分解試験系内の活性汚泥の状態や下水組成の相違等に起因しているものと考えられた。

10. 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、段階的に行う。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対策案等について策定し、規制当局と協議することとする。

第二段階の評価は、評価試験及び予測される環境濃度(A段階の算定値)に基づくPEC_{表層水}/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及

び分解を考慮した PEC_{表層水} 及び PNEC 値を推定し、必要に応じて追加試験を実施する(段階 B)。

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、アプローチ及び方法について、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。

10.1 段階 A: 最初の環境運命及び影響分析

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 PEC_{表層水} 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 PNEC を算出する。PEC_{表層水}/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_{表層水}/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_{表層水} を再計算し、PNEC と比較する。再比較においても PEC_{表層水}/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_{表層水}/PNEC < 1 の場合にも実施し、その結果を報告する。

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 (logK_{ow}) が 4.5 以上であるが、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より、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 段階の評価を実施する。

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 項目でも問題があれば、B 段階の評価を実施する。

10.2 物理-化学的特性及び運命に関する試験

下水処理場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及び嫌気性分解試験で評価する。

易分解試験は、OECD TG301A、OECD 301B、OECD 301C、OECD 301D 及び OECD 301F で示されている。

水/底質系中での好気性及び嫌気性変換試験は、OECD TG308 で示されている。

K_{ow} により生物蓄積性が示唆される場合は、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}) 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。

土壌吸脱着試験は、バッチ平衡法である OECD TG106 と HPLC 法である OECD TG122 が示されている。

11. 医薬品に関する生態毒性に関する情報

本ガイドラインが判断基準の要素として求める予測無影響濃度が示されている文献は非常に限られていた。限られた情報からではあるが、抗生物質に対して藻類の感受性が高い傾向がみられた。

12. 生物試験結果からみた有効成分等の生態影響評価

環境中に放出された医薬品に含まれる有効成分等が生態系に及ぼす影響は、短期慢

性毒性を評価できる生態毒性試験を用いる。

魚類初期生活段階毒性試験は、慢性毒性試験に相当する OECD TG210 がある。

ミジンコ類繁殖試験は、慢性毒性試験に相当する OECD TG211 がある。

藻類成長阻害試験は、OECD T201、化審法ガイドライン、農薬ガイドラインがある。

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として、急性毒性試験に相当する OECD TG209 を実施する。

微生物増殖阻害試験は、ISO 10712 がある。

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、最近OECDで検討中である魚類胚・仔魚試験FET(Fish Embryo Test)も試験方法の整備に伴い採用を考慮する。

1 3. 生物に対する毒性試験の結果

これまでの本研究において、3種の生物に対する毒性試験の結果から、ジクロフェナックはオオミジンコに対する影響より200 $\mu\text{g/L}$ 、メフェナム酸は魚類に対する影響より12.5 $\mu\text{g/L}$ 、カルバマゼピンは魚類に対する影響より5mg/L、フェニトインは藻類に対する影響より163 $\mu\text{g/L}$ 、スルピリドは藻類に対する影響より5mg/LのPNEC値が算出されている。さらに、ベザフィブラートとケトプロフェンについて、3種の生物に対する毒性試験を実施した。

ベザフィブラートは甲殻類に対して繁殖影響、魚類に対して外見異常を示したが、ふ化阻害や致死影響は見られなかった。

ケトプロフェンは3生物すべてに影響を示し、藻類に対し、 $\mu\text{g/L}$ レベルで生長阻害影響を示し、その影響は標準培地に継代してもほとんど回復しないことが分かった。

藻類および魚類は、検討した6か所の下水処理放流水すべてにおいて、最高濃度80%においても、藻類の生長阻害、魚類の致死とふ化遅延の影響は見られなかった。ミジンコに対しては、一か所の多摩川水再生センターの放流水に対して、40%希釈濃度実験群において、有意差は認められないが、産仔阻害(阻害率19%)が見られた。スルピリド、エピナスチン塩酸塩、カルバマゼピン、クロタミトン、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸及びフェノフィブラートの7種について、本研究で得られた各測定濃度(MEC)とNOECから、MEC/NOECの総和を求めたところ、6か所すべての地点の試料、各生物種に対して 10^{-4} ~ 10^{-6} と極めて低かった。

1 4. 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、毒性試験及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の外挿

PNEC_水は、魚類、ミジンコ類及び藻類を用い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_{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 結果に基づいて行う。

15. 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 $PEC_{表層水_{地下水}} = 0.25 \times PEC_{表層水_{表層水}}$ の換算式で行い、PNEC_水と比較する。

複数の有効成分等をモデルとして、有効成分等による地下水汚染の可能性を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、有効成分等の地下水汚染の可能性を評価した結果、適用できることが認められた。

16. 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_{表層水}}と 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。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}と 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}と 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}と PNEC_{微生物}の比が0.1を超える場合は、段階Bで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) 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。

17. 段階B：拡大環境運命及び影響解析

A段階で ($PEC_{表層水}/PNEC$) ≥ 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。

$\log K_{ow} \geq 4.5$ 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。

また、精緻化された PEC_{表層水} 及び PNEC を用い、精緻化されたリスク評価を行う。

例えば、地域の表層水濃度を次のように精緻化できる。

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

18. 追加すべき影響解析

18.1 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。

18.2 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_{表層水暴気槽}) を用いて、微生物に対するリスク指数を精緻化する。PEC_{表層水暴気槽} : 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。

18.3 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情報を得て精緻化された評価を実施する。

19. その他

19.1 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、を記載する。

D. 結論

日本における環境影響評価ガイドラインの案について、第一段階の PEC_{表層水} 値の想定が妥当であることを示す目的から、原則として、上市承認一定期間後に、分析方法を提示し、その後数年間、使用量の多い代表的な地域を流れる河川もしくは使用量の多い区域に対応する下水処理場の放流水の実測環境濃度を求める体制の構築・実施する案を提案する。ただし、承認時、また承認後の必須条件ではなく、自主的な取り組みに位置付けた要望事項として付記することとする。

また、現在提案されているガイドライン案での第一段階の評価は必須として実施するが、第二段階の評価に進むか否かの判断材料とせず、第二段階で実施することになっている生物評価の結果も、第一段階の判断の有無にかかわらず、承認時に添付する資料とする案を提案する。

医薬品の生態毒性に関する情報を収集し、整理を行った結果、本ガイドラインが判断基準の要素として求める予測無影響濃度が示されている文献は非常に限られていた。限られた情報からではあるが、抗生物質に対して藻類の感受性が高い傾向がみられた。

東京都内の多摩川流域の河川水では、前回の調査の再現性が認められ、MEC が PEC を超える医薬品がみられた。

兵庫県内の2都市河川水では、16種類中、ロラゼパムとカンデサルタンが MEC>PEC とする地点が存在し、前回の調査の再現性が認められた。

本結果から、ヒト用医薬品の都市河川水中の PEC 値の算出方法として、希釈係数を「10」と設定することについて、さらに詳細な調査と検討が必要なが示された。

活性汚泥を用いた医薬品の分解性に関しては、TG314B に準じた分解試験系と下水処理場における結果の間に、相違が認められた医薬品が存在した。これは活性汚泥の微生物相や馴化状態、下水組成の相違等に起因しているものと考えられる。

多摩川流域から検出された医薬品 2 種について、藻類・甲殻類・魚類を用いた短期慢性毒性試験を実施したところ、ベザフィブラートは甲殻類に対して繁殖影響、魚類に対して外見異常を示したが、ふ化阻害や致死影響は見られなかった。ケトプロフェンは 3 生物すべてに影響を示し、藻類に対し、 $\mu\text{g/L}$ レベルで生長阻害影響を示し、その影響は標準培地に継代してもほとんど回復しないことが分かった。

既存の毒性評価の結果がある 7 種について河川中の実測濃度から MEC/NOEC（無影響濃度）の総和を求めたところ、0.0001～0.0002 であり、極めて小さかった。

E. 健康危機情報

なし。

F. 成果発表

1. 論文発表

1) 鈴木俊也：水環境中のヒト用医薬品の存在実態及び環境中濃度の予測、東京都健康安全研究センター研究年報、63、1-13、2012.

2. 学会発表

1) Nishimura, T. : Environmental Risk Assessment of pharmaceuticals in Japan. Human Pharmaceuticals-Global Environmental Risk Assessment Meeting, (2012.5).

2) Nishimura, T., Kosugi, Y., Hirose, A., Suzuki, T. : Environmental Risk Assessment of Pharmaceuticals in Japan, SETAC Asia/Pacific Meeting 2012 (2012.9)

3) Suzuki T., Kosugi Y., Nishimura T. : Strategy of Environmental Risk Assessment of Pharmaceuticals in Japan. FIP Centennial Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2012 (2012.10)

4) Suzuki T., Kosugi Y., Hosaka M., Nakae D., Nishimura T. : Prediction of leachability of pharmaceuticals to groundwater by simulation models for groundwater contamination, SETAC North America, 33rd Annual Meeting (2012.11).

5) Suzuki, T., Kosugi, Y., Hosaka, M., Nakae, D., Nishimura, T. : Prediction of leachability of pharmaceuticals to groundwater by simulation models for groundwater contamination, SETAC North America 33rd Annual Meeting (2012.11).

6) 川元達彦、矢野美穂、前田絵里、三橋隆夫：水道原水及び水道水中の抗ウイルス薬タミフルの高感度迅速分析法、第 60 回日本分析化学会 (2011.9) .

7) 川元達彦、矢野美穂、前田絵里、三橋隆夫：河川水で検出された抗ウイルス薬タミフルの浄水処理過程における除去挙動、第 60 回日本分析化学会 (2011.9) .

8) 前田絵理、矢野美穂、川元達彦、三橋隆夫：河川水における抗ウイルス薬タミフルの検出、第 48 回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11) .

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む。)

1. 特許取得
該当なし。

2. 実用新案登録
該当なし。

3. その他
該当なし。

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)
ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドラインとリスク管理等に関する研究
分担研究報告書

医薬品の環境影響評価ガイドラインに関する研究

研究分担者 西村 哲治 帝京平成大学 薬学部 教授
研究分担者 広瀬 明彦 国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室 室長

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る使用や、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案を作成するため情報収集と整理を行った。

環境影響のリスク評価は、以下の段階的な評価手法を用いて実施する案を作成した。最初の段階（第I相）は、科学的な情報に基づき、環境予想濃度(PEC)_{表層水}値を求め、ヒト用の医薬品の成分として用いられている物質の環境に対する推定曝露量を評価する。PEC_{表層水}値が一定値以上になる場合には、次の段階（第II相）の評価を実施する。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。有害影響に関する評価は、藻類、甲殻類及び魚類を用いた短期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_{表層水}値の比を求める。PNECに対するPEC_{表層水}値の比の値が1を超える場合は、PEC_{表層水}値及びPNEC値を精緻化するため、追加試験を実施して評価する。

日本における環境影響評価ガイドラインの案について、以下の新たに考え方を提案した。第一段階のPEC_{表層水}値の想定が妥当であることを示す目的から、上市承認一定期間後に、分析方法を提示し、その後数年間、使用量の多い代表的な地域を流れる河川もしくは使用量の多い区域に対応する下水処理場の放流水の実測環境濃度を求める体制の構築・実施する。ただし、承認時、また承認後の必須条件ではなく、自主的な取り組みに位置付けた要望事項として付記することとする。この提案の主旨は、分析方法の開発・確立、実態調査に産官学が協力して、最善を尽くしてリスクの程度を明確にすることである。したがって、環境水中の対象有効成分等の分析方法の確立が難しい等、実態調査が困難な説明理由が示される限り、実測値を示すことを求めるものではない。現在提案されているガイドライン案での第一段階の評価は必須として実施するが、第二段階の評価に進むか否かの判断材料とせず、第二段階で実施することになっている生物評価の結果も、第一段階の判断の有無にかかわらず、承認時に添付する資料とする。

医薬品に関する生態毒性に関する情報を収集し、整理を行った。本ガイドラインが判断基準の要素として求める予測無影響濃度が示されている文献は非常に限られていた。限られた情報からではあるが、抗生物質に対して藻類の感受性が高い傾向がみられた。