

201427024A

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

(医薬品等規制調和・評価研究事業)

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

平成平成26年度 総括・分担合研究報告書

研究代表者 西村 哲治 帝京平成大学

研究分担者 鈴木 俊也 東京都健康安産研究センター

鑪 迫 典久 独立行政法人国立環境研究所

広瀬 明彦 国立医薬品食品衛生研究所

平成27(2015)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

(医薬品等規制調和・評価研究事業)

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26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 薬事環科学部

鈴木 俊也

(独) 国立環境研究所 環境リスク研究センター

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27 (2015) 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・・・・・・・・・・9

西村 哲治、広瀬 明彦

2. ヒト用医薬品の地下水中存在実態調査および地下水汚染性の

評価・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・37

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・・49

鑓迫 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)
(医薬品等規制調和・評価研究事業)

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
総括研究報告書

研究代表者 西村 哲治 帝京平成大学 薬学部 教授

研究要旨

新医薬品開発に資するために環境影響評価に関するガイダンス（案）を作成した。このガイダンスは、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ともに、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、直接及び間接的に生態系に対する影響を推定し、人の健康と生態系へのリスク低減を勘案した新医薬品開発に資することを目的とするものである。これは、医薬品の開発に当たって、その医薬品の成分が環境中に放出されることにより生じるおそれのある環境リスクの可能性を開発企業があらかじめ一定程度把握しておくことが重要であることによる。わが国においても、SAICMで掲げられた2020年までのマイルストーンも踏まえ、産官学が連携し、引き続き課題について検討を行うことが望ましいとの結論に達した。

環境濃度測定による実態状況の把握に関する調査・研究では、ヒト用の医薬品成分等19種類を対象に東京都多摩地域の地下水中存在実態を調査した。地下水187か所から、クロタミトン(43%)、DEET(35%)、カンデサルタン(33%)、カルバマゼピン(33%)、アマンタジン(27%)、スルピリド(12%)およびアセトアミノフェン(9%)が検出された。検出最高濃度は、クロタミトンの119 ng/Lであった。地下水中に存在した医薬品成分は、下水処理水が漏洩して汚染した結果が示唆された。下水処理場から一般公共用水域への負荷を検討する際は、活性汚泥による分解効率を求める方法を用いて、下水処理場における除去率を勘案することが可能であることが示唆された。

PPCPsの地下水汚染性の評価について、農薬用に開発され欧米で既に活用されている3シミュレーションモデルであるGustafson、JuryおよびCohenのモデルは、PPCPsの地下水汚染の可能性を評価する上で、有用なモデルであることが明らかとなった。

生物試験評価法の開発と生物影響評価に関する研究において、モードオブアクションが異なる複数の医薬品をミジンコに対して、ケトコナゾールとロバスタチンの混合ばく露した結果、それぞれの個別ばく露よりも産仔数の増加が確認された。またIsoblogram curveのグラフから相殺作用の影響があることが示された。また、ある濃度でばく露した生物を無薬剤の系に移し、影響の回復の有無を調べる試験を、医薬品6物質について実施した結果、ばく露をやめることによって対照区と同程度に回復する濃度区としない濃度区が確認された。断続的にばく露された場合は、連続ばく露で得られたNOEC、LOECを用いると過大に評価している可能性が示された。

研究分担者

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、
副参事研究員

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

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

研究協力者

小杉 有希

東京都健康安全研究センター
薬事環境科学部 主査

渡邊 喜美代

東京都健康安全研究センター

A. 研究目的

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、直接及び間接的に生じる環境に対する影響を推定し、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に資する情報を収集した。

B. 研究方法

医薬品の環境影響評価について、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や、動物用医薬品に関して、規制の原則、対象となる物質、評価手法、予測無影響濃度(PNEC)の推定、環境予想濃度(PEC)^{表層水}等、我が国で作成する環境影響評価ガイドラインに参考となりうる情報を収集した。

環境実態を把握するために、東京都多摩地域の飲用井戸水および専用水道原水(地下水)を対象とし、19種の医薬品成分をLC/MS及びLC/MS/MSで測定した。また、地下水の汚染起因を推定するために、下水漏洩の指標である人工甘味料スクラロースも

合わせて測定した。

医薬品成分の半減期及び有機炭素補正土壌吸着平衡定数を求め、その結果を用いて農薬の地下水汚染の可能性を予測するためのシミュレーションモデルが、医薬品成分による地下水汚染を評価できる可能性を検討した。

カナダ環境省によるミジンコ慢性毒性試験“Test of Reproduction and Survival Using the Cladoceran *Ceriodaphnia dubia*”に準じ、ニセネコゼミジンコ(*Ceriodaphnia dubia*)を試験生物として用い、繁殖試験を実施し、複合影響及び回復性を評価した。

C. 結果および考察

1. ガイドラインの策定の検討

河川水中の医薬品成分の存在は、下水道処理放流水が大きく寄与していることが示唆された。また、下水処理場から一般公共用水域への負荷を検討する際は、下水処理場における除去率の勘案が可能であることが示唆された。除去率を求める方法として、活性汚泥による分解効率を求める方法が利用できることが明らかとなった¹⁾。

2. 新医薬品開発における環境影響評価に関するガイダンス(案)

ヒト用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、物理的及び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。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。新規に承認される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

性状に由来する直接的及び間接的に生じる環境に対する負荷を推定し、その影響を評価して、ヒトの健康と生態系へのリスク低減に資することを目的として、国際的な背景、わが国における現状を記載したガイダンス（案）を作成した。医薬品の開発に当たって、その医薬品の成分が環境中に放出されることにより生じるおそれのある環境リスクの可能性を開発企業があらかじめ一定程度把握しておくことが重要であることによる。わが国においても、SAICM で掲げられた 2020 年までのマイルストーンも踏まえ、産官学が連携し、引き続き検討を行うことが望ましいことが示唆された。

ヒト用医薬品の環境影響評価の実施に向けて、以下のような課題を認識し、産官学の連携を図りつつ総合的かつ計画的に検討を行う必要があることが明らかとなった。

（1）評価の対象範囲

環境影響評価から除外すべき医薬品について検討する必要がある。例えば、医薬品として使用されるビタミン、電解質、アミノ酸、ペプチド、タンパク質、炭水化物及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、環境に対して著しいリスクをもたらす可能性が低いと考えられる。さらに、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から除くこととする。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、対象としないこととする。

また、評価対象は、医薬品の有効成分（未変化体）を基本とするが、主要代謝物の中で何を評価対象とするべきかについては、

医薬品毎に個別に判断すべきと考える。

（2）環境影響評価フロー

i) 評価の手法

VICH ガイドラインや欧米のヒト用医薬品の環境影響評価に関するガイドラインで共通する環境影響評価法としては、まず環境中予測濃度（市販される以前に、設定された一日最大有効投与量もしくは年間推定生産量をもとに、算出される濃度。）を机上の計算で求め、その濃度がアクションリミット（生物毒性試験を実施するか否かを判断する数値。例えば、ヨーロッパ諸国では 0.01 mg/L の値が採用されている。）を超えた場合に代表的生物種（藻類、甲殻類、魚類等）に対する毒性試験や環境動態試験を実施し、予測無影響濃度（藻類、甲殻類及び魚類の適切な種を用い、一定の基準に基づき実施された生物毒性試験において得られた無影響濃度に、評価係数を適用することにより求められた濃度。）を求めて、環境中予測濃度と比較するという段階的評価方法が採用されている。

この方法の利点としては網羅的に環境影響評価が出来るという点が挙げられるが、欠点としてはすべての試験メニューを実施するには費用や時間がかかる点が挙げられる。そのために、国内外の規制との調和や産業振興への影響も考慮した評価方法についての検討が必要である。また、アクションリミットの設定次第で実際の試験を実施すべき化合物数が大きく変わるにも関わらず、アクションリミットに科学的妥当性を与えることがしばしば困難であり、結果としてほとんどすべての化合物が対象となってしまうような極端に保守的な低い規制値、あるいは逆に、セーフティネットの役割を果たさないような高い規制値が設定されてしまう危険性が挙げられるため、アクションリミットの設定に際しては慎重な科学的議論が必要である。

その他の環境影響評価の方法に生物毒性試験の結果を利用するアプローチとしては、環境省が推進している生物応答を利用した水環境管理手法（排水中には低濃度であっても多種多様な化学物質が含まれている可能性があり、これまでの個別の化学物質を対象とした毒性評価では、良好な水環境に対して確実に迅速な対応が難しい場合がある。そこで、生物応答を利用して、複合影響を含めた毒性評価を実施する水環境管理手法が検討されている。）、あるいは、米国や韓国で既に実用化されている Whole Effluent Toxicity (WET) といった手法（生物応答（バイオアッセイ）を利用した廃水管理手法。）がある。元来、これらは複数の化学物質が含まれる工場等からの排水の環境影響を代表的生物種の毒性試験によって総合的に把握し、排水による環境影響の低減を図るための規制手法であるが、ここで提唱されている「化学物質による影響を把握するためにまず代表的生物種に対する毒性試験をスクリーニング的に実施する」という考え方については単一化学物質の環境影響評価にも、藻類、甲殻類及び魚類の適切な種の選定に参考とすることができる。

ii) 評価フロー

上記の事項を参考に検討した結果、我が国における環境影響評価の実施は、国内において新有効成分含有医薬品の開発を行う中で、承認申請のための添付資料とは別に、各社において、代表的生物種3種類のスクリーニング毒性試験を実施して予測無影響濃度を求め、そのデータを将来の環境影響評価のために保有しておくこととし、承認後、国内流通量に応じて、定期的に計算した環境中予測濃度又は国内の代表的河川で測定された実測値が予測無影響濃度を近い将来に超えることが予想された時点で、より網羅的な試験メニューを追加実施するといった段階的なアプローチも可能と考える。

この方法の利点としては、承認申請までに、各社において取得しておくべき環境影響評価試験データが最小限に抑えられることや、承認後、国内流通量が多くなった場合、すなわち新医薬品の販売による利益の一部を追加試験実施費用に還元すれば良いので、比較的小規模な企業にとっても経済的付加が少ないという点が挙げられる。一方、欠点としては、河川で実測する場合ではその手間や費用を考慮する必要があるということが挙げられるが、申請前に網羅的な試験メニューをあらかじめ実施しておくことで、市販後の対応を省略できる選択肢を用意しておくことも想定でき、海外申請のヒト用医薬品の環境影響評価を実施済の企業にとっては有力なオプションとなり得る。

(3) 評価結果の取扱い

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販売・使用されるものであるため、ヒトの健康リスクは医薬品としての承認審査時に十分に評価されており、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、環境を介した健康影響リスクは考慮しない。

ヒト用医薬品のベネフィットを重視することを前提に、環境影響評価の結果については、企業活動の中で環境への配慮について検討するための材料として用いることとする。また、企業の環境影響評価への取り組みの透明性の確保や環境への影響の最小化に向けた取り組みに反映することが望まれる。

3. ヒト用医薬品の環境影響評価に関する諸外国の取り組み

国際化学物質管理会議 (ICCM) に関する公開作業部会 (OEWG) 第2回会議において、2002年のヨハネスブルグサミットで採択された「2020年までに化学物質が健康や環

境への影響を最小とする方法で生産・使用されるようにする」という目標を達成する「国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ」(SAICM)のために、環境残留性のある医薬汚染物質が新規政策として、2015年に開催される第4回 ICCMに提案されることになった。OEWG第2回会議の提案には、①医薬品の環境存在実態は、世界規模の課題であり、環境に悪影響を及ぼすこと、また、人の健康にも悪影響を及ぼす恐れがあることの啓発が必要であること、②医薬品由来の化学物質の費用対効果が大きく有効な、環境への流出を低減する流出防止措置の実施、③環境に及ぼすリスクの理解あげるとともに、ステークホルダー間の協力体制の構築・促進などの内容が盛り込まれている。

国際薬剤師会・薬学会においても、これらの動きに対応して、医薬品を含む生活関連健康製品及び医薬品の容器・梱包資材、使用済み医療機器等の環境放出の低減に関する提言を行っている(西村私信)。

欧州議会及び欧州理事会は、2013年8月に水枠組み指令²⁾において、マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン)に加え、ジクロフェナックが欧州全域でモニタリングし、データを集積することになった³⁾。また、医薬品による環境汚染に関して、水枠組み指令の優先物質の改定の指令において、2013年9月13日から2年以内に戦略的アプローチを示し、2017年9月14日までに加盟国での対応策(公共保健の必要性和手法の経済的な観点からの検討を行った上で、環境水域への放出の低減を含む対応)を提案するとされている。

4. 動物用医薬品の環境影響評価

「動物用医薬品の環境影響評価ガイドライン」については、VICH(動物用医薬品の

承認審査資料の調和に関する国際協力会議)において、動物用医薬品が環境に及ぼす影響の評価方法を日本、米国、EU間において調和を図るために検討され、2000年に第I相ガイドランス、2004年に第II相ガイドラインが作成されている。日本では、農林水産省動物医薬品検査所において、「動物用医薬品の環境影響評価ガイドライン解説書」⁴⁾が作成され、動物用医薬品の環境中の運命、環境生物に対する影響の推定、影響の評価方法に加え、家畜及び水産養殖動物の飼育方法やそれらの糞尿処理及び環境影響試験方法等に関して、日本の実情を踏まえたガイドラインの適用方法について示されている。

「ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドライン」(案)で示している内容と異なっている点は以下の事項である。①環境に対する影響については、ヒト用医薬品では、環境中における残留性と生物濃縮性を考慮していないが、環境中における残留性と生物濃縮性を考慮するとされている。② n -オクタノール/水分配係数から求められる $\log K_{ow}$ の値が4以上の動物用医薬品成分では、代謝、排泄、生分解性試験を行い、生物で蓄積する可能性がある場合には、リスク比の値が1未満であっても、魚類生物濃縮試験を実施することとなっている。試験の結果から、生物濃縮係数を求め、1000未満になる場合に評価を終了することができる。③動物用医薬品のガイドラインでは、プロドラッグ等の例外を除き、代謝産物及び分解物は対象とせず、原則として動物用医薬品の有効成分を対象としている。ヒト用医薬品では、代謝産物が10%を超える場合には、評価の対象とする案が示されている。

5. 地下水汚染状況とその原因

期限切れや飲み残しの医薬品が一般環境

中に投棄された場合、河川水等の表流水への混入に加え、土壌や浸透水から地下水汚染を引き起こす可能性がある。

地下水 187 か所のうち、検出された医薬品成分（検出率）はクロタミトン（43%）、DEET（35%）、カンデサルタン（33%）、カルバマゼピン（33%）、アマンタジン（27%）、スルピリド（12%）、アセトアミノフェン（9%）であった。検出最高濃度は、クロタミトンの 119 ng/L であった。

下水漏洩の指標である人工甘味料のスクラロースを測定した結果、多摩地域の地下水から医薬品成分が ng/L レベルで検出された主原因は、下水漏洩であることが示唆された。

6. 地下水汚染状態の推定モデル

欧米で既に利用されている農薬の地下水汚染の可能性を予測するためのシミュレーションモデルを、医薬品の地下水汚染推定に提供できるかどうかを検討した。

Gustafson's criteria ($GUS = \log T_{1/2} \cdot (4 - \log Koc)$ の式により評価する； $T_{1/2}$ ：半減期、 Koc ：有機炭素補正土壌吸着平衡定数)、Jury's criteria ($Koc < 5.8T_{1/2} - 27$ の式により評価する)、Cohen's criteria ($Koc < 500 \text{ cm}^3/\text{g}$ かつ $T_{1/2} > 14 \text{ dyas}$ の式により評価する) のモデルは、医薬品成分の地下水汚染の可能性を評価する上で、有用なモデルであることが示された。下水処理水が原因と考えられる東京都多摩地区の汚染の結果と、表流水もしくは土壌からの汚染が考えられる農薬のシミュレーションモデルの有効性との関係は、今後の検討課題である。

7. 生物試験による生物への影響評価

実環境における医薬品成分の生物影響では、複数成分による影響を考えなくてはならない。モードオブアクションが異なるケ

トコナゾールとロバスタチンをミジンコに複合ばく露すると、ケトコナゾール単独の場合に比べ、ロバスタチンを加えることにより相殺の影響が認められた。

医薬品が環境中に必ずしも連続的に一定濃度で排出されるとは限らず、断続的に排出された場合は、連続ばく露で得られた無作用影響濃度や最少作用濃度を評価に用いると、影響を過大に評価している可能性がある。そこである濃度でばく露された生物を無薬剤の系に移し、回復の有無を調べる試験(回復試験)を実施して検討した。ミジンコ繁殖阻害試験を改良し、エンドポイントは産仔数とした。

ジフェンヒドラミン塩酸塩、アセトアミノフェン、ケトプロフェン、フェニトイン、エトドラク、エピナスチン塩酸塩の 6 物質の回復試験結果から、回復期間に移行して 1-3 日目で回復する物質が多いことが分かった。フェニトインだけ回復しない濃度があった。これらの結果は、断続的にばく露された場合は、連続ばく露で得られた無作用影響濃度や最少作用濃度を用いると過大に評価している可能性が示された。

D. 結論

多摩川河川水に含まれた精神科用薬成分物質の存在実態を調べた結果¹⁾、河川水中の医薬品成分の存在は、下水道処理放流水が大きく寄与していることが推測された。

下水処理場から一般公共用水域への負荷を検討する際は、活性汚泥による分解効率を求める方法を用いて、下水処理場における除去率を勘案することが可能であることが示唆された。

新医薬品開発をすすめるに当たり、環境影響評価に関するガイダンス（案）を作成した。本ガイダンスは、新規に承認される新医薬品の上市にともない、化学物質としての性状に由来する直接的及び

間接的に生じる環境に対する負荷を推定し、その影響を評価して、ヒトの健康と生態系へのリスク低減を勘案した新医薬品開発に資することを目的とするものである。これは、医薬品の開発に当たって、その医薬品の成分が環境中に放出されることにより生じるおそれのある環境リスクの可能性を開発企業があらかじめ一定程度把握しておくことが重要であることによる。米国においては、1998年に、欧州では2006年にヒト用医薬品の環境影響評価に関するガイドラインが発効されている。わが国においても、SAICMで掲げられた2020年までのマイルストーンも踏まえ、産官学が連携し、引き続き課題について検討を行うことが望ましいとの結論に達した。

国際化学物質管理会議（ICCM）に関する公開作業部会（OEWG）第2回会議の方針や、水枠組み指令における取組みの現状について、情報を収集した。直ちに、新たな動きがあるわけではないが、近い将来にはこれらの取組みの結論に基づいた動きがあると考えられる。環境影響評価に関するガイドダンス（案）にも述べたように、わが国においても、これらの動きを勘案しながら、広い視野に立った対応を考えていかななくてはならないであろう。

動物用医薬品については、「動物用医薬品の環境影響評価ガイドライン」がVICHにおいて、環境に及ぼす影響の評価方法を、日本、米国、EU間において調和を図るために検討されて作成されている。日本では、農林水産省動物医薬品検査所において、「動物用医薬品の環境影響評価ガイドライン解説書」が作成されており、日本の実情を踏まえたガイドラインの適用方法について示されている。このガイドラインとその解説書に示された評価手法及び考え方等は、「ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドライン」の

作成に資することができた。

環境濃度測定による実態状況の把握に関する調査・研究では、ヒト用の医薬品成分等19種類を対象に東京都多摩地域の地下水中存在実態を調査した結果、地下水187か所から、クロタミトン(43%)、DEET(35%)、カンデサルタン(33%)、カルバマゼピン(33%)、アマンタジン(27%)、スルピリド(12%)およびアセトアミノフェン(9%)が検出された。検出最高濃度は、クロタミトンの119 ng/Lであった。地下水中に存在した医薬品成分は、下水処理水が漏洩して汚染した結果が示唆された。また、下水処理場から一般公共用水域への負荷を検討する際は、活性汚泥による分解効率を求める方法を用いて、下水処理場における除去率を勘案することが可能であることが示唆された。

医薬品成分の地下水汚染性の評価について、農薬用に開発され欧米で既に活用されている3シミュレーションモデルであるGustafson、JuryおよびCohenのモデルは、地下水汚染の可能性を評価する上で、有用なモデルであることが明らかとなった。

生物試験評価法の開発と生物影響評価に関する研究において、モードオブアクションが異なる複数の医薬品をミジンコに対して、ケトコナゾールとロバスタチンの混合ばく露した結果、それぞれの個別ばく露よりも産仔数の増加が確認された。またIsoblogram curveのグラフから相殺作用の影響があることが示された。また、ある濃度でばく露した生物を無薬剤の系に移し、影響の回復の有無を調べる試験を、医薬品6物質について実施した結果、ばく露をやめることによって対照区と同程度に回復する濃度区としない濃度区が確認された。断続的にばく露された場合は、連続ばく露で得られたNOEC、LOECを用いると過大に評価している可能性が示された。

E. 参考文献

- 1) 厚生労働化学研究費補助金「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年度総合・分担研究報告書
- 2) Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council establishing a framework for the Community action in the field of water policy.
- 3) <http://www.europarl.europa.eu/getDoc.do?pubRef=-%2f%2fEP%2f%2fTEX%2b1M-PRESS%2b201211261PR56466%2b0%2bDOC%2bXML%2bV0%2fEN&language=EN>
- 4) 農林水産省動物医薬品検査所：動物用医薬品の環境影響評価ガイドライン解説書」, 2012年1月.

F. 健康危機情報

なし。

G. 成果発表

1. 論文発表
 - 1) Suzuki, T., Kosugi, Y., Hosaka, M., Nakae, D., Nishimura, T; Occurrence and behavior of the chiral anti-inflammatory drug naproxen in an aquatic environment. (2014) Environ. Toxicol. Chem., 33(12), 2671-2678.
2. 学会発表
 - 1) 鈴木俊也, 小杉有希, 保坂三継, 中江大, 西村哲治; 地下水汚染のシミュレーションモデルによる PPCPs の地下水への浸透性の評価, 第23回環境化学討論会、京都 (2014.5)
 - 2) Nishimura, T.: The view of the guideline on environmental risk assessment of medicinal chemicals for human in Japan. SETAC Asia/Pacific 2014 Conference, Adelaide

(2014.9).

- 3) Suzuki, T., Kosugi, Y., Hosaka, M., Nakae, D., Nishimura, T. : Environmental risk assessment of selected human pharmaceuticals in urban river water in Tokyo, SETAC North America, 35th Annual Meeting, Vancouver (2014.11).
- 4) 西村哲治：医薬品の環境影響評価と取り組み, 日本薬学会第135年会, 神戸 (2015.3).
- 5) 鈴木俊也、小杉有希、川元達彦、西村哲治：ヒト用医薬品の水環境中の存在実態、日本薬学会第135年会、神戸 (2015.3)

H. 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。

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
(医薬品等規制緩和・評価研究事業))
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
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

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、直接及び間接的に生じる環境に対する影響を推定し、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、昨年度に引き続き行った。多摩川河川水に含まれた精神科用薬成分物質の存在実態を調べた結果から、河川水中の医薬品成分の存在は、下水道処理放流水が大きく寄与していることが確認された。また、国際化学物質管理会議に関する公開作業部会第2回会議の方針や、水枠組み指令における取組みの情報収集から、直ちに、新たな動きはないが、近い将来にはこれらの取り組みの結論に基づいた動きがあると考えられ、わが国においても、これらの動きを勘案しながら、広い視野に立った対応を考えていかななくてはならないことが示唆された。

これらの情報を基に、新医薬品開発をすすめるに当たり、環境影響評価に関するガイダンス（案）を作成した。本ガイダンスは、新規に承認される新医薬品の上市にともない、化学物質としての性状に由来する直接的及び間接的に生じる環境に対する負荷を推定し、その影響を評価して、ヒトの健康と生態系へのリスク低減を勘案した新医薬品開発に資することを目的とするものである。これは、医薬品の開発に当たって、その医薬品の成分が環境中に放出されることにより生じるおそれのある環境リスクの可能性を開発企業があらかじめ一定程度把握しておくことが重要であることによる。わが国においても、SAICM で掲げられた 2020 年までのマイルストーンも踏まえ、産官学が連携し、引き続き課題について検討を行うことが望ましいとの結論に達した。

動物用医薬品については、「動物用医薬品の環境影響評価ガイドライン」が VICH において、環境に及ぼす影響の評価方法を、日本、米国、EU 間において調和を図るために検討されて作成されている。日本では、農林水産省動物医薬品検査所において、「動物用医薬品の環境影響評価ガイドライン解説書」が作成されており、日本の実情を踏まえたガイドラインの適用方法について示されている。このガイドラインとその解説書に示された評価手法及び考え方等は、「ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドライン」を作成に資することができた。

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とともない、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とともない、直接及び間接的に生じる環境に対する影響を推定し、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、新医薬品開発をすすめる際に考慮するための環境影響評価ガイダンス（案）を作成した。

B. 研究方法

医薬品の環境影響評価法の課題について、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や、動物用医薬品に関して、規制の原則、対象となる物質、評価手法、予測無影響濃度（PNEC）の推定、環境予想濃度（PEC）表層水等、我が国で作成する環境影響評価ガイドラインに参考となりうる基礎的情報を収集し、整理した。

C. 結果および考察

1. ガイドラインの策定と精緻に資する資料及び検討

1.1 下水処理場放流水から一般公共用水域に対する負荷について

多摩川は全河川水量に対する下水処理水の割合が高い河川の一つであり、羽村堰（東京都水道局の取水地点）から下流に下水処理場からの放流水口が存在し、処理下水が放流されている。また、羽村堰より上流水域には居住人口が少なく、人為的な汚染の負荷は少ない。2004年12月27日採水した多摩川河川水に含まれた精神科用薬成分物質の存在実態を調べた結果¹⁾では、羽村堰近郊で採水した河川水では対象とした7物質は定量下限値未満であり、下流に位置する日野橋、関戸橋や多摩川原橋付近で採水した河川水ではそれぞれ4物質、3物質、6物質が定量下限値以上の濃度で検出された（表1）。これらの結果は、河川水中の医薬品成分の存在は、下水道処理放流水が大きく寄与していることが推測される。

1.2 下水処理による除去率について

解熱鎮痛消炎剤等、冬期に使用量の増加が想定される医薬品成分は、冬期に多摩川への負荷量が増加していた¹⁾。しかし、生活習慣病治療薬や精神科用薬については、継続的に服用されると想定されるため、下水処理場における除去率（（下水処理水濃度）÷（流入下水濃度）×100）を一定期間の平均値から求めた結果、スルピリドは15%、クエチアピンは73%と物質によって大きく異なっていた（表2）¹⁾。これらの結果は、下水処理場から一般公共用水域への負荷を検討する際には、下水処理場における除去率を勘案することが可能であることを示唆している。除去率を求める方法として、活性汚泥による分解効率を求める方法が利用できる。一方では、活性汚泥による分解性を生態系生物に対する環境影響評価に組み入れる場合には、下水処理場における生成物とそれらの生物への影響について、将来、検討することが必要であるかもしれない。しかし、本ガイドラインの検討では、対象とするヒト用医薬品有効成分に関する環境影響評価としての考え方から、ヒト用医薬品有効成分と人体内における代謝産物

を検討対象物質の範囲とする。

2. 新医薬品開発における環境影響評価に関するガイダンス（案）

新医薬品開発をすすめるに当たり、新規医薬品成分の環境への影響について、ガイダンス（案）を作成した。

2. 1 目的

ヒト用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、物理的及び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。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。

本ガイダンスは、新規に承認される新有効成分含有医薬品（以下「新医薬品」という。）の上市にともない、化学物質としての性状に由来する直接的及び間接的に生じる環境に対する負荷を推定し、その影響を評価して、ヒトの健康と生態系へのリスク低減に資することを目的とする。

2. 2 国際的な背景

多種多様な化学物質がヒトの健康や環境に与える影響を正しく評価し、適正な管理下で有効に活用する必要性が求められており、1992年の国際連合環境開発会議（地球サミット）で採択された「アジェンダ 21」²⁾（「環境と開発に関する国際会議」（1992年、リオデジャネイロで開催）において宣言された「環境と開発に関するリオ宣言」をうけた、環境を保全することにより将来の開発が可能であるとの考え方（持続可能な開発）に基づく、21世紀に向けての行動計画のこと。）の「第19章：有害化学物質の管理」において、化学物質管理の国際的な取組の基礎が策定された。さらに、2002年

に開催されたヨハネスブルグ・サミットでは「アジェンダ 21」の内容を実施するための指針となる「ヨハネスブルグ実施計画」³⁾（「アジェンダ 21」の実施を促進するため、持続可能な生産消費形態の実現に向けた取り組みに関する文書。）が採択された。この計画では①人と環境の保護をその目的とすること、②透明性のある科学的根拠に基づくリスク評価・管理の手法を用いること、③その際、予防的取組方法（precautionary approach）に留意すること等が化学物質管理の国際的な基本理念として確認され、化学物質が人の健康や環境に及ぼす悪影響を2020年までに最小化することを目指すことや、国際的な化学物質管理に関する戦略的なアプローチを2005年までに作成することなどが合意された。

これらの流れを受けて、2006年の第1回国際化学物質管理会議（ICCM）で採択された国際化学物質管理戦略（SAICM）では「2020年までに化学物質が健康・環境への著しい影響を最小とする方法で生産・使用されるようにすること」という具体的目標が掲げられた。EUにおけるREACH⁴⁾（新欧州化学品規制。ヒトの健康や環境の保護のために化学物質とその使用を管理する欧州議会および欧州理事会規則のこと。）の策定や米国におけるTSCA⁵⁾（米国の有害物質規制法。）の改正、あるいは日本の化学物質の審査及び製造等に関する法律（化審法）の改正などの各極で進められている化学物質管理に関する取り組みの多くはこの「アジェンダ 21」と「ヨハネスブルグ実施計画」の実現を目指す世界的潮流の一環として位置付けることができる。

2. 3 わが国における現状

わが国においても、化学物質は化審法によって、農薬は農薬取締法によって、それぞれヒト健康と環境生物の両方に対する影響評価が規定されている。例えば、化審法の冒頭にある目的には以下の記載があり、ヒトと生態系の両方

への影響が配慮された法律であることが明示されている。「この法律は、人の健康を損なうおそれ又は動植物の生息若しくは生育に支障を及ぼすおそれがある化学物質による環境の汚染を防止するため、新規の化学物質の製造又は輸入に際し事前にその化学物質の性状に関して審査する制度を設けるとともに、その有する性状等に応じ、化学物質の製造、輸入、使用等について必要な規制を行うことを目的とする。」

一方、医薬品を対象とする薬事法では、公衆衛生の向上の観点から、ヒト健康への影響評価について詳細に規定され、個別製品に関して、ヒトにおける有効性、安全性等について評価を行ってきたところである。改めて述べるまでもなく、医薬品も化学物質であり、前述の国際的な取組の中での位置付けを考慮する必要があるが、生産量・流通量が相対的に少ないことにより環境影響に対する負荷が比較的低い点やヒトに対する治療効果というベネフィットを重視する観点から、日本を含む世界において、管理すべき化学物質のカテゴリーとしてヒト用医薬品の優先順位は必ずしも高くなかった。実際、2012年の第3回 ICCM でも医薬品を「新規の課題」の対象範囲にすることの是非についての議論が先送りされている。しかしながら、医薬品以外の化学物質に関する環境影響評価の法規制が国内で整備された現在に至っては、わが国において医薬品の環境影響評価について真剣に検討すべきと考えられる。

薬事法で規制される医薬品の中でも動物用医薬品については、動物医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力 (VICH) によって2000年及び2004年にガイドラインが制定されており、日本でもそれに沿った形で日本動物用医薬品協会の自主基準や動物医薬品検査所の VICH ガイドライン解説書が発行されている。

2. 4 実施に向けた検討及び課題

ヒト用医薬品の環境影響評価の実施に向け

て、以下のような課題を認識し、産官学の連携を図りつつ総合的かつ計画的に検討を行う必要がある。

(1) 評価の対象範囲

環境影響評価から除外すべき医薬品について検討する必要がある。例えば、医薬品として使用されるビタミン、電解質、アミノ酸、ペプチド、タンパク質、炭水化物及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、環境に対して著しいリスクをもたらす可能性が低いと考えられる。さらに、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から除くこととする。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、対象としないこととする。

また、評価対象は、医薬品の有効成分（未変化体）を基本とするが、主要代謝物の中で何を評価対象とするべきかについては、医薬品毎に個別に判断すべきと考える。

(2) 環境影響評価フロー

i) 評価の手法

VICH ガイドラインや欧米のヒト用医薬品の環境影響評価に関するガイドラインで共通する環境影響評価法としては、まず環境中予測濃度（市販される以前に、設定された一日最大有効投与量もしくは年間推定生産量をもとに、算出される濃度。）を机上の計算で求め、その濃度がアクションリミット（生物毒性試験を実施するか否かを判断する数値。例えば、ヨーロッパ諸国では0.01 mg/Lの値が採用されている。）を超えた場合に代表的生物種（藻類、甲殻類、魚類等）に対する毒性試験や環境動態試験を実施し、予測無影響濃度（藻類、甲殻類及び魚類

の適切な種を用い、一定の基準に基づき実施された生物毒性試験において得られた無影響濃度に、評価係数を適用することにより求められた濃度。)を求めて、環境中予測濃度と比較するという段階的評価方法が採用されている。

この方法の利点としては網羅的に環境影響評価が出来るという点が挙げられるが、欠点としてはすべての試験メニューを実施するには費用や時間がかかる点が挙げられる。そのため、国内外の規制との調和や産業振興への影響も考慮した評価方法についての検討が必要である。また、アクションリミットの設定次第で実際の試験を実施すべき化合物数が大きく変わるにも関わらず、アクションリミットに科学的妥当性を与えることがしばしば困難であり、結果としてほとんどすべての化合物が対象となってしまうような極端に保守的な低い規制値、あるいは逆に、セーフティネットの役割を果たさないような高い規制値が設定されてしまう危険性が挙げられるため、アクションリミットの設定に際しては慎重な科学的議論が必要である。

その他の環境影響評価の方法に生物毒性試験の結果を利用するアプローチとしては、環境省が推進している生物応答を利用した水環境管理手法(排水中には低濃度であっても多種多様な化学物質が含まれている可能性があり、これまでの個別の化学物質を対象とした毒性評価では、良好な水環境に対して確実に迅速な対応が難しい場合がある。そこで、生物応答を利用して、複合影響を含めた毒性評価を実施する水環境管理手法が検討されている。)、あるいは、米国や韓国で既に実用化されている Whole Effluent Toxicity(WET)といった手法(生物応答(バイオアッセイ)を利用した廃水管理手法。)がある。元来、これらは複数の化学物質が含まれる工場等からの排水の環境影響を代表的生物種の毒性試験によって総体的に把握し、排水による環境影響の低減を図るための規

制手法であるが、ここで提唱されている「化学物質による影響を把握するためにまず代表的生物種に対する毒性試験をスクリーニング的に実施する」という考え方については単一化学物質の環境影響評価にも、藻類、甲殻類及び魚類の適切な種の選定に参考とすることができる。

ii) 評価フロー (図1)

上記の事項を参考に検討した結果、我が国における環境影響評価の実施は、国内において新有効成分含有医薬品の開発を行う中で、承認申請のための添付資料とは別に、各社において、代表的生物種3種類のスクリーニング毒性試験を実施して予測無影響濃度を求め、そのデータを将来の環境影響評価のために保有しておくこととし、承認後、国内流通量に応じて、定期的に計算した環境中予測濃度あるいは国内の代表的河川で測定された実測値が予測無影響濃度を近い将来に超えることが予想された時点で、より網羅的な試験メニューを追加実施する、といった段階的なアプローチも可能と考える。

この方法の利点としては、承認申請までに、各社において取得しておくべき環境影響評価試験データが最小限に抑えられることや、承認後、国内流通量が多くなった場合、すなわち新医薬品の販売による利益の一部を追加試験実施費用に還元すれば良いので、比較的小規模な企業にとっても経済的付加が少ないという点が挙げられる。一方、欠点としては、河川で実測する場合ではその手間や費用を考慮する必要があるということが挙げられるが、申請前に網羅的な試験メニューをあらかじめ実施しておくことで、市販後の対応を省略できる選択肢を用意しておくことも想定でき、海外申請用のヒト用医薬品の環境影響評価を実施済の企業にとっては有力なオプションとなり得る。

(3) 評価結果の取扱い

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販売・使用されるものであるため、ヒトの健康リスクは医薬品としての承認審査時に十分に評価されており、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、環境を介した健康影響リスクは考慮しない。

ヒト用医薬品のベネフィットを重視することを前提に、環境影響評価の結果については、企業活動の中で環境への配慮について検討するための材料として用いることとする。また、企業の環境影響評価への取組みの透明性の確保や環境への影響の最小化に向けた取組みに反映することが望まれる。

2. 5 結論

医薬品の開発に当たって、その医薬品の成分が環境中に放出されることにより生じるおそれのある環境リスクの可能性を開発企業があらかじめ一定程度把握しておくことが重要である。

米国においては、1998年に、欧州では2006年にヒト用医薬品の環境影響評価に関するガイドラインが発効されている。わが国においても、SAICMで掲げられた2020年までのマイルストーンも踏まえ、産官学が連携し、引き続き課題について検討を行うことが望ましい。

【参考】環境中予測濃度の求め方の例

市販される以前に、一日最大有効投与量もしくは年間推定生産量をもとに、下記の式で算出される環境中の予想濃度。

$$\text{PEC}_{\text{表層水}} = (\text{一日最大有効投与量}) \times (\text{市場浸透係数}) \times (\text{年間使用期間係数}) \div (\text{排水量}) \div (\text{希釈係数})$$

または、

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

ここでは、一例として、市場浸透係数は

「0.01 (1%)」を、年間使用係数は季節性のある医薬品については「3~4」、年間を通じて使用される医薬品については「1」を、排水量は「350 (L)」を、希釈係数は「10」を当てはめて算出する。人口は最も新しい人口統計により求める (<http://www.ema.europa.eu/>)。

【参考】机上で算出した環境中予測濃度が0.01mg/Lを超えた場合において、易分解性試験(例えば、TG301A、TG301B、TG301C、TG301D、TG310等)を実施し、環境中における分解速度による判断に基づいて、第二段階の評価を実施することなく評価を終了できる。

3. ヒト用医薬品の環境影響評価に関する諸外国の取り組み

3. 1 国際化学物質管理会議 (ICCM) に関する公開作業部会 (OEWG) 第2回会議の方針

2006年2月の第1回国際化学物質管理会議 (ICCM : International Conference on Chemicals Management) において策定された「国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ」 (SAICM : Strategic Approach to International Chemicals Management) の推進のために、平成26年12月15日~17日、ジュネーブ (スイス) でICCMに関する公開作業部会 (OEWG) 第2回会議が開催された。この会議では、2002年のヨハネスブルグサミット (WSSD : World Summit on Sustainable Development) で採択された「2020年までに化学物質が健康や環境への影響を最小とする方法で生産・使用されるようにする」という目標 (WSSD2020年目標) を達成するSAICMのために、2015年に開催されるICCM第4回会議に向けて検討が行われた。その中で、環境残留性のある医薬汚染物質 (EPPP : Environmental Persistent Pharmaceutical Pollutants) が新規政策として第4回ICCMに提案されることになった。

OEWG 第2回会議の提案には、①医薬品の環境存在実態は、世界規模の課題であり、環境に悪影響を及ぼすこと、また、人の健康にも悪影響を及ぼす恐れがあることの啓発が必要であること、②医薬品由来の化学物質の費用対効果が大きく有効な、環境への流出を低減する流出防止措置の実施、③環境に及ぼすリスクの理解あげるとともに、ステークホルダー間の協力体制の構築・促進などの内容が盛り込まれている。

国際薬剤師会・薬学会においても、これらへの動きに対応して、医薬品を含む生活関連健康製品（Pharmaceuticals and Personal Care Products）及び医薬品の容器・梱包資材、使用済み医療機器等の環境放出の低減に関する提言を行っている（西村私信）。

3. 2 水枠組み指令における取組み

欧州議会及び欧州理事会は、2013年8月に水枠組み指令（EU Water Framework Directive）⁶⁾の優先物質の改定の指令 Directive 2013/39/EU を発布し、ジクロフェナックを監視リスト制度の対象物質とした。（参考：ジクロフェナックとともに、 17α -エチニルエストラジオール（EE2）と 17β -エストラジオール（E2）が追加された。）監視リスト制度とは、物質の優先順位付けを行う際の参考とするために、欧州全域で対象物質をモニタリングし、データを集積する制度である。加盟国は、2015年9月14日もしくは監視リスト設定後6カ月以内のどちらかの遅い期日にモニタリングを開始することになっている。3 医薬品成分は、欧州委員会が2012年に提出した改定指令案では優先物質の候補物質とされていたが、2012年11月の欧州議会環境委員会で、3 医薬品成分については基準値の設定をさらに情報収集した後に検討することが望ましいとされ、次回のレビュー（2016年）までにモニタリングデータを収集するため⁷⁾に監視リスト制度の対象物質に加えられた。

監視リストには、医薬品成分としてジクロ

フェナックの他、マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン）が挙げられている。その他には、EE2とE2（参考：エストロンも合わせて測定されることが推奨されている）、オキサジアゾン（除草剤）、メチオカルブ（殺虫剤）、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）（抗酸化剤）、トリアレート（除草剤）、ネオニコチノイド系殺虫剤（イミダクロプリド、チアクロプリド、チアメトキサム、クロチアニジン、アセタミプリド）、メトキシケイヒ酸エチルヘキシル（EHMC）（日焼け止め物質）が候補物質として挙げられている。欧州委員会協働研究センター（Joint Research Center; JRC）は、2015年2月の報告書で分析方法案を提示している⁸⁾。

また、医薬品による環境汚染に関して、水枠組み指令の優先物質の改定の指令において、2013年9月13日から2年以内に戦略的アプローチを示し、2017年9月14日までに加盟国での対応策（公共保健の必要性和手法の経済的な観点からの検討を行った上で、環境水域への放出の低減を含む対応）を提案するとされている。

4. 動物用医薬品の環境影響評価について

「動物用医薬品の環境影響評価ガイドライン」については、VICH（動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議；International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products）において、動物用医薬品が環境に及ぼす影響の評価方法を日本、米国、EU間において調和を図るために検討され、2000年に第I相ガイダンス、2004年に第II相ガイドラインが作成されている。

日本では、農林水産省動物医薬品検査所において、「動物用医薬品の環境影響評価ガイドライン解説書」⁹⁾が作成され、動物用医薬品の環境中の運命、環境生物に対する影響の推定、影響の評価方法に加え、家畜及び水産養殖動物

の飼育方法やそれらの糞尿処理及び環境影響試験方法等に関して、日本の実情を踏まえたガイドラインの適用方法について示されている。このガイドラインとその解説書は、「ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドライン」を作成する上で参考となることから、関連する内容の概要をまとめた。

適用は、①生物学的製剤以外の動物用医薬品に対して、②内分泌かく乱作用及び抗菌薬に対する耐性は、ガイドライン作成時にはこれらの作用に関する明確な科学的評価方法が確立していないことから含まない、③農場及び水産養殖場を除く環境中の生物に対する影響を評価し、人に対する影響は評価しない、との考えに基づき範囲が限定されている。

環境に対する影響については、環境中における残留性と生物濃縮性を考慮するとされている。一方、「ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドライン」では、ヒト用医薬品は、人に対して残留性と濃縮性は一般的に低く製剤設計されていると考えられること、リスク評価の判断要素になじまない、生物試験が短期間の毒性試験によることなどから、環境影響評価に直接考慮すべき要素としないとの考えも示されている。しかし、人と他の生物種では、排泄機構や代謝機構が異なる場合も考えられるため、残留性や生物濃縮性において、ヒトと他の生物が必ずしも同一挙動を示すとは限らない。したがって、物性で示される n -オクタノール/水分配係数で一定以上の値（例えば、4.5以上）を示す医薬品成分は、第Ⅰ相の評価において更なるリスク評価を実施しない分類にされても、想定できるリスクを及ぼす恐れのある要因については可能な限り情報を収集して判断根拠にするとの考えに基づき、「ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドライン」においても、第Ⅱ相の生物試験及び（もしくは）易分解性試験を実施することを推奨したい。

環境中の生物に対する影響は、曝露量が実環

境で想定される一定濃度範囲にある場合は、濃度に依存して影響が生じ、影響が表れない濃度が存在すると仮定している。

評価の手法は、第Ⅰ相から第Ⅱ相のA段階、B段階と段階的に評価を行い、環境影響評価を実施した結果を用いて、次の段階に移って評価をする必要があるかないかを判断することとしている。B段階の評価においても、環境への影響が許容できると判断できない場合は、追加試験の結果を考慮して評価を実施するか、当該動物用医薬品の環境リスクを削減するような使用方法の制限等のリスク管理を行う等、規制当局が判断することになっている。

第Ⅰ相においては、使用方法による環境放出濃度や環境への直接的な放出の有無により、原則的には試験を実施しない書面のみで、環境中への曝露の程度を評価する。ただし、環境中に放出された濃度などの算出に、分解試験の結果を用いることができることとなっている。評価の結果、環境に対する影響が許容できると推定されれば、評価を終了する。しかし、許容できると判断できない場合には、第Ⅱ相で評価を継続して行う。

第Ⅱ相においては、試験を実施してリスク評価を行う。まず、第一段階（A段階）として、短期の生物影響試験結果に基づいた評価を行い、必要であればA段階より長期の生物影響試験結果に基づいた評価（B段階）を行うこととなっている。動物用医薬品の場合は、陸上畜産動物に使用されて主に糞尿に含まれる形で放出される経路と、水産養殖動物に使用されて、直接、水環境に放出される経路を区別している。

「ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドライン」では、糞尿に含まれる形で放出される医薬品成分は、下水処理場を経て公共用水域に流出する経路が腫瘍であるとの検討結果から、土壌もしくは土壌から水環境に放出される経路については、当面検討対象から除いている。動物用医薬品では、曝露される生物種、陸生・土壌中の