

生物種も想定してリスク評価をする必要があるが、ヒト用医薬品では水生生物を対象としてリスク評価を実施することにしている。これらの点は、ヒト用医薬品と動物用医薬品のリスク評価における相違点である。

動物用医薬品は、効能又は効果の対象となる動物や使用方法に基づく環境への導入経路、分布すると推定される表層水、土壌等の含有予測環境濃度（PEC）の計算方法、推奨される試験方法等について、3種の類型に区分して規定されている。A段階では、この分類された区分に従い、それぞれに規定された、物理化学的性質試験（水溶性、*n*-オクタノール/水分配係数（*Kow*）などの性質を調べる試験）、環境運命試験（環境中での分布・挙動と関連する分解性及び土壌吸着性を調べる試験）、環境中に生息する生物に対する毒性試験（環境影響試験）の3種類の試験を行う。まず、対象とする類型の区分ごとにPECを算出し、環境影響試験の結果と試験に対して規定されている評価係数（Assessment Factor; AF）を用いて、環境中に生息する分類学的にレベルの異なった生物に対する各々の予測無影響濃度（PNEC）を算出し、各生物について、環境区分ごとにリスク比（PEC/PNEC）を求める。いずれかのリスク比が1以上の場合には、環境運命試験、物理化学的性質試験、対象動物における代謝・排泄試験等から得られた結果を用いてPECを再計算し、リスク比を求める。再計算したPECを用いて求めたリスク比が1以上の場合には、B段階で評価を行う。ただし、*n*-オクタノール/水分配係数から求められるlog*Kow*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、B段階で提案されている試験を実施して評価を行うとされている。また、B段階で評価することが必要と判断された動物用医薬品であっても、使用制限、廃棄処理手法の考慮等のリスク管理措置を

講ずることによりPECの値を低減することが示せる場合には、規制当局との協議をすることにより、A段階で評価を終了することが可能であるとしている。B段階では、A段階において評価を終了することができないと判断された項目についてのみ試験を実施すればよいこととなっている。B段階においては、慢性毒性試験、繁殖影響試験等の長期に曝露する試験や、A段階で実施した生物種より多くの生物種を用いて生物試験を実施することになる。リスク比が1以上となった生物試験結果がある場合には、リスク比が1以上となった生物と分類学的に同等のレベルである生物種を用いて試験を行い、その試験に適用が規定されたAFを用いてPNEC値を計算し、リスク比を求めることになる。水生無脊椎動物を用いる試験（ミジンコ類遊泳阻害試験、甲殻類無脊椎動物影響試験など）のリスク比が1以上の場合には、底生無脊椎動物影響試験を実施した結果を用いてリスク比を算出することとされている。これらの追加試験の結果における、全てのリスク比が1未満となった場合に、評価は終了することとされている。

また、log*Kow*値が4以上である場合には、魚類生物濃縮試験を実施し、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。ヒト用医薬品の環境影響評価においても、この考え方の適用の検討は将来の課題として残る。

リスク比が1以上もしくは生物濃縮係数値が1000以上となる場合には、リスク評価は終了できないため、リスク評価をさらに精緻な条件で実施するか、もしくはリスク管理措置等について規制当局と相談することとされている。

なお、陸環境影響試験の結果の判断基準も示されているが、ヒト用医薬品の環境影響評価においては評価を実施しないとしていることから、本報告では概略を記載することを省略した。

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。すなわち、PECを求める際には、「代謝物又は分解物」のうち、生理活性（又は毒性）を有することが知られていないものについては医薬品とせず、計算にも含めないとされている。「ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドライン」では、プロドラッグを含め医薬品有効成分の10%以上にあたる代謝産物については評価に加える案を提唱している。

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⁾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推測された。

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り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。

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) <http://www.un.org/esa/sustdev/documents/agenda21/>
- 3) 外務省外交政策；<http://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/kankyo/wssd/>
- 4) <http://echa.europa.eu/>
- 5) http://www.access.gpo.gov/uscode/title15/chapter53_.html
- 6) 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.
- 7) <http://www.europarl.europa.eu/getDoc.do?pubRef=-%2f%2fEP%2ffTEX%2b1M-PRES%2b201211261PR56466%2b0%2bDOC%2bXML%>

2bV0%2fEN&language=EN

- 8) Analytical methods for possible WFD 1st watch list substances: <http://publication.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC94012>
- 9) 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。

	定量下限値	羽村堰	日野橋	関戸橋	多摩川原橋
スルピリド	2	ND	267	209	743
クエチアニン	3	ND	6	10	6
ハロペリドール	2	ND	3	ND	4
フルボキサミン	4	ND	ND	ND	18
ロラゼパム	3	ND	10	8	15
プロチゾラム	3	ND	ND	ND	ND
エチゾラム	3	ND	ND	ND	12

(単位: ng/L)

*1: 2004.12.27の測定値

医薬品成分 物質名	定量 下限値	流入下水				下水放流水			
		頻度	最大検出 濃度	最小検出 濃度	平均値	頻度	最大検出 濃度	最小検出 濃度	平均値
スルピリド	2	36	1960	900	1370	36	1960	900	1380
クエチアピン	3	21	180	30	70	21	140	30	70

(単位: ng/L)

* 2004年10月から2005年3月まで、36回の測定結果に基づく。

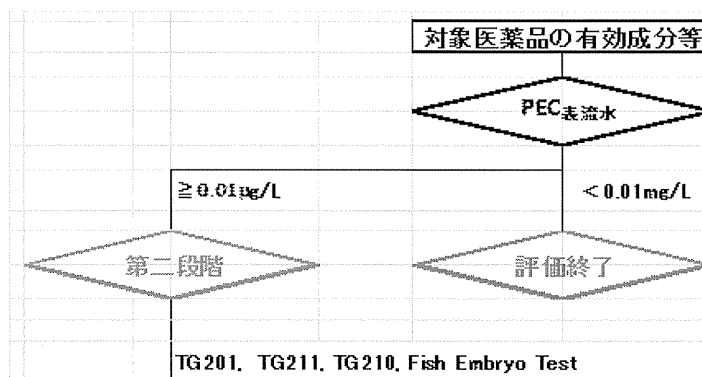


図1 環境影響評価フロー

【参考】医薬品の環境影響評価ガイドライン(案)に資する考え方

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、人の健康と生態系へのリスク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。

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、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。

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、E R A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E R A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、保管および廃棄に関連した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、E R A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、明確な管理のもとに使用することをもって承認の判断をする。

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E R A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。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大きく上回ると想定される場合は、E R A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ため、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、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、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、その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。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。

環境への排出モデル

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、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。また、体内に吸収された薬剤は、代謝されて排泄される。一方、投与物質の生理作用は低い、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。投与後の医薬品の環境動態を詳細に評価するためには、全ての物質に対して、単一の物質を試料として環境影響評価試験を実施することが理想である。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原体と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での試験をする、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「原体と活性化体」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、ERAの専門家により、明確なERA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変化物に対して環境影響評価試験をするとの考え方がある。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。また、EMEA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、ERAを適用する。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。

外用薬は、入浴を通じて100%下水道に流入するものとする。

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（飲料水への流入時の濃度：Environmental Introduction Condition;EIC）が1mg/L以上、予測環境濃度（Estimated Environmental Concentration

;ECC) が $0.1 \mu\text{g/L}$ 以上 (米国内年間生産量が 50 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、地表水の予測環境濃度 (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 2mg 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_{表層水}) 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_{表層水}) 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。

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_{表層水} 値が $0.01 \mu\text{g/L}$ 以上の場合には環境リスクを無視できないと推測され、ヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等は、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)。

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、ヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等は、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ヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等は、生理作用を示さない濃度であっても、複数のヒト用新有効成分含有医薬品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ヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等は、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、今後の検討すべき課題とする。

6. 第一段階：曝露の推定

第一段階においては、投与されたヒト用新有効成分含有医薬品医薬品の有効成分等が、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。第一段階の評価は、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 第一段階の環境影響評価を実施の評価基準値

第一段階の環境影響評価を実施する際の表層水の評価基準値は、ヒト用新有効成分含有医薬品医薬品の有効成分等の 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、生物蓄積性および毒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E R Aを実施する前に、疎水性、環境残留性およ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以上 ($\log K_{ow} > 4.5$) であるか否かにより群別化する。

ヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等は、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、無機化したり、別の化学構造に変化することがある。ヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等が、環境に放出される前に無機化すれば、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。したがって、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、もしくは高疎水性、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。

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、環境残留性およ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。すなわち、n-オクタノール/水分配係数が4.5以上のヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等は、環境へのリスクが懸念されるため、第一段階のE R Aを省略し、第二段階のE R Aに進む。

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。生体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。

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

6.3 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. 4 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. 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、以下の条件を前提に算出する。

- (1) ヒト用新有効成分含有医薬品の有効

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

我が国では、詳細なデータが入手できなかったことから、以下の推定を行った。例えば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%であることを考えると、一つの疾患に使用される医薬品一種の市場浸透率を0.01と仮定するのは低く見積もりすぎてはいないといえるであろう。

(2) 予測年間製造量は、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ヒト用新有効成分含有医薬品の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（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。

(5) 年間生活用水量を年間全排水水量とする。

表層水におけるPEC（PEC_{表層水}）を、以下の公式を使用して推定する。

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

成人のヒトが一日に排泄する尿の量は、個人差、条件により大きく異なるが、1Lから1.5Lといわれていることから、少なく見積もって1Lと想定した。したがって、吸収されたPPCPs由来の対象成分が代謝されずに排泄されると仮定すると、尿中濃度は(D_{mg})/Lの濃度となると算出できる。また、吸収されないPPCPs由来の対象化学物質(D₂mg)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、体外排出濃度は一

人が一日に摂取する有効成分の投与量/Lと想定することができる。

一日、一人当たりの水排水量を推定するために、一日、一人当たりの水使用量を平成 19 年度水道統計施設・業務編（平成 19 年 4 月 1 日～平成 20 年 3 月 31 日）第 90-1 号（社団法人日本水道協会）の資料から、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、給水人口別の一日一人使用量を算出した。給水人口五千人未満の群が 549L であった他は、全ての群の一日一人使用量は 300L～400L の範囲にあった。その結果、日本の全人口と給水量からは 355L と算出された。すなわち、日本の平均的な一日、一人当たりの水使用量、すなわち一日、一人当たりの水排水量は 350L と概算できるといえる。実際は、工業用水使用量や事業所使用量がこの排水量に加算されることから、この数値は低く見積もった数値といえる。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。

生活用水の使用量は 300L と推算されている（「平成 22 年版 日本の水資源」（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 42,280,885m³ 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。従って、(42,280,885m³ X

365 日) ÷ 262129000000m³ x 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% x 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する。

7. 易分解性評価

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、ヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等が、環境に放出される前に無機化するか否かを評価する。

8. 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E R Aができる試験指針、アプローチおよび方法について、E R A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、G L Pに従って実施する。

8.1 段階A：最初の環境運命および影響分析

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、表3に示すヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等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 \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）およ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 \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（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、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。

8.1.1 物理-化学的特性および運命に関する試験

S T P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。

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CO₂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CO₂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したり、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。嫌气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が説明できる。 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。

土壤吸脱着試験：化学物質の土壤などの粒子への吸着性を評価するために、水相と底質土壤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(土壤)に残留しやすい傾向を示す。吸脱着に影響をおよぼす土壤の性質は、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壤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

7.1.2 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、ミジンコ類および藻類を用いる表3で示した推奨され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(NOEC)を求める。この試験は、慢性毒性試験に相当し、OECD TG211がある。

藻類成長阻害試験：水生生態系の第一次生産者である藻類を用いる試験である。通常、緑藻の *Pseudokirchneriella subcapitata* を用いるが、抗菌物質には藍藻の *Synechococcus leopoliensis* を用いて試験を実施する。対象群と5濃度以上の試験群について、5,000細胞/mLが生育しているOECD培地に、試験区については3容器に、それぞれの被験物質もしくは溶媒(対照区)を添加混合し、 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、光連続照射を $65 \sim 75 \text{ mE/m}^2/\text{s}$ 、100rpmの条件下で、72時間振とう培養を行う。この間、24時間ごとに細胞数を計測し、72時間後の成長速度から、半数成長阻害濃度(EC50)および最大無影響濃度(NOEC)を求める。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（OECD 209）を実施する。

活性汚泥呼吸阻害試験：微生物源として都市下水処理場等の標準化された活性汚泥 200mL（4000mg/L）に、合成下水 16mL と被験物質を加え、滅菌水を適量加えて合計 500mL とし、500~1000mL/分のエアレーション下で 3 時間接触させた後、培養液中の溶存酸素濃度（DC）を測定する。その結果から、化学物質の分解者である微生物の半数呼吸阻害率を求め、半数呼吸阻害濃度（EC50）を算出する。対照区 2 区と被験物質濃度区 5 区で試験する。この試験は急性毒性試験に相当し、OECD TG209 がある。

微生物増殖阻害試験：微生物源として、土壌や表層水中に偏在的に存在する従属栄養細菌である *Pseudomonas putida* を単一種の微生物として用いる。*Pseudomonas putida* を前培養した溶液（A610=0.01）と、栄養培地に被験物質を加えた溶液を混ぜ、止水式で、 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、照度 $65 \sim 75 \mu\text{E}/\text{m}^2/\text{s}$ の連続照射、100rpm で振とう培養し、16 時間後、生物量濃度と被験物質濃度を測定する。その結果から、化学物質の分解者である微生物の増殖阻害率を求め、半数増殖阻害濃度（EC10、EC50）を算出する。対照区 2 区と複数の被験物質濃度区で試験する。ISO 10712 がある。

7.1.3 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の外挿

PNEC_水 は、魚類、ミジンコ類および藻類を用いる表 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_{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。

7.1.4 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 $K_{oc} > 10000 \text{ L}/\text{kg}$ 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 ERA 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。

7.2 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) $PEC_{表層水} : PNEC_{水}$ 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。

- (iii) PEC_{地下水} : PNEC_{地下水} の比が 1 を超える場合は、段階 B で水環境における追加評価を実施する。
- (iv) PEC_{表層水} : PNEC_{微生物} の比が 0.1 を超える場合は、段階 B で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。

7.3 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。

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。

7.3.1 環境運命分析および 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：

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

表 4 は、第 II 相における PEC_{表層水} の計算に推奨されるパラメータおよび初期値をまとめたものである。計算には、最悪ケースの推定値を用いる。

7.3.2 追加すべき影響解析

6.3.2.1 水/底質への影響

水/底質試験 (OECD 308) の結果により、底質へのヒト用新有効成分含有医薬品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。

6.3.2.2 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_{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_{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。

6.3.3 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。

8. 管理、廃棄および講じるべき予防・安全対策

本ガイドラインは、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、人の健康と生態系へのリスク軽減を図ることを目的とする。したがって、いかなる場合も、E R A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。よって、使用に際して、環境リスクの可能性を排除できない場合は、以下の予防・安全対策を講じる。

- (i) 医薬品が環境におよぼす可能性があるリスクの提示。
- (ii) 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。
- (iii) 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が目的である。

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。

- (iv) 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有効成分含有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。
- (v) 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。

9. 科学的助言

申請者は、E R Aに関連する問題や医薬品の使用および廃棄に関して講じるべき可能な予防・安全対策に関して、専門家科学的助言を求めることができる。

10. 環境リスク評価報告書

報告書は、ヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等の特性、その環境曝露の可能性、環境運命および影響並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。

E R Aの省略を正当化できる事例においては、ヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分等による環境曝露の著しい増大の可能性を考慮に入れて、E R Aを省略できる理論的根拠を示すことにより省略できる。

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ヒト用新有効成分含有医薬品

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およ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。

表 1 環境リスク評価の段階的アプローチ

評価の段階	リスク評価の段階	目的	方法	試験／ データ要件
第一段階	予備スクリーニング	曝露の推定	曝露の推定	消費予想量, logPow
第二段階 (A)	スクリーニング	リスクの 初期の予想	リスク評価	水生生物毒性と環境 中および体内運命 に関する情報
第二段階 (B)	スクリーニング	リスクの 予想	リスク評価	水生生物毒性と環境 中および体内運命 に関する詳細な情報

表 2 第二段階 段階 A で推奨される物理-化学, 運命および影響試験

試験の種類	推奨試験法
バッチ平衡法による吸着-脱着	OECD 106 又は OECD 121 又は OPPTS 835.1110
易生分解性試験	OECD 301
水/底質における好気性および嫌気性分解	OECD 308
藻類生長阻害試験	OECD 201
ミジンコ類繁殖試験	OECD 211
魚類初期生育段階試験	OECD 210
活性汚泥呼吸阻害試験	OECD 209

図 段階的評価における第一段階の評価フロー

Ⅱ. 分担研究報告書