

動物用医薬品の環境影響評価

遠藤裕子

農林水産省動物医薬品検査所 (〒 185-8511 東京都国分寺市戸倉 1-15-1)

1. はじめに

抗菌剤、駆虫剤などの動物用医薬品は対象動物に投与された後、糞尿中に排泄され、〔耕地に還元される・畜舎汚水に入る・放牧地に入る〕などの経路で環境中に放出される。また、畜舎で使用される殺虫剤は使用後畜舎汚水に、水産薬は河川・海などに流入するであろう。対象動物体内での代謝・堆肥化中の分解などにより変化するものもあるだろうし、土壌や河川底質に吸着されたり、または水田の土壌より水田水に多く溶解したりといった環境中の分布も物質によって異なるであろう。動物用医薬品の想定される環境への放出と環境中運命を図1に示す。環境への導入経路はその動物用医薬品の使用法によって異なるし、環境中における分布・移動はその物質の性質によって異なることは容易に推測される。加えて、代謝産物や分解産物の存在が動物用医薬品の環境中動態の予測を困難にする。本稿ではこれよりこれら

代謝物・分解物を含めた動物用医薬品有効成分由来の物質の全体を VMP (Veterinary Medicinal Products) と表記する。

VMP は生物活性があるものが多いため、環境中に放出された場合、生態系への影響が懸念される。特に糞中に排泄されたイベルメクチンによる糞分解性昆虫への影響により、糞が長期にわたって分解されなかったという外国での報告〔1〕は広く知られているところであり、駆虫薬の環境毒性に関する総説〔2〕も出されている。

この問題に関して、欧米・オーストラリアなどでは以前から VMP の承認の際に環境影響評価を義務づけているが、日本では水産用医薬品飼料添加剤・薬浴剤の水中分解性〔3〕、食用動物に用いるニューキノロン系など製剤の環境中安定性〔4〕などの資料が要求されているものの、欧米のような環境影響評価はなされていない現状である。この問題については VICH (International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products, VMP の承認審査資料の調和に関する国際協力) 環境毒性・環境影響評価作業部会 (EcoWG) が 1996 年に設置され、2003 年 6 月現在までの間に 7 回の EcoWG の会合が開催され、欧州・米国・日本の 3 極に共通の評価方法を確立するための討議が活発になされてきた。EcoWG では VMP の環境毒性/環境影響評価ガイドラインの作成を行っており、文書の最終的な合意の時期が近づいてきているので、日本でも数年以内に、VMP 新薬の承認申請資料として環境影響評価に関する資料を

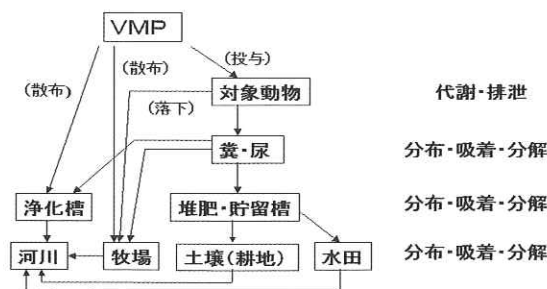


図1 VMPの環境への放出と環境中運命

本稿は 2003 年 4 月 26 日に開催された本会の第 30 回シンポジウムにおける特別講演の要旨である。

要求するようになることが予想される。筆者はEcoWGの現在の日本政府代表委員であるので、本稿においてこの動きについて紹介する。

一方、日本国内の化学物質の環境影響評価に目を向ければ、2002年1月のOECD(Organization for Economic Cooperation and Development, 経済協力開発機構)による日本の環境保全成果レビューにおいて、「化学物質管理の効果および効率をさらに向上させるとともに、生態系保全を含むように規制の範囲をさらに拡大すること」と勧告され、これを契機として高生産量化学物質・農薬などでも、環境生物の保護の観点からの新しい評価システムを構築しつつある状況である。本稿ではこの動きについても紹介する。

2. 環境影響評価とは

VMPを含めて化学物質の環境影響評価とは、環境中に放出された化学物質が環境中の生物・生態系に及ぼす影響(有害作用)を評価することである。化学物質について広く用いられている評価手法を図2に示す。環境生物に対する毒性の評価を複数の代表的生物種に対する毒性試験成績によって行い、環境生物に対する予測無影響濃度(Predicted No Effect Concentration, PNEC)を算出する。一方で、その化学物質の生産量・環境中放出量の調査を行い、環境中予測濃度(Predicted Environmental Concentration, PEC)を算出する。さらにPEC/PNECの値を1と比較し、1以上であれば環境に対する影響が無視できないとして何らかの対策(リスク管理)が必要で

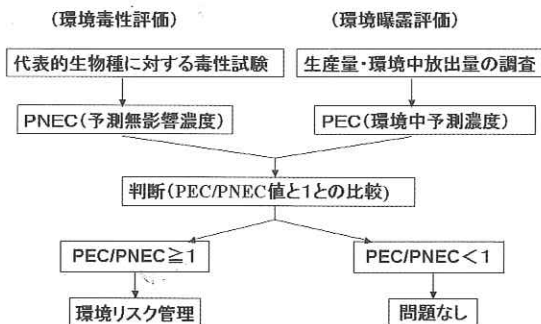


図2 化学物質の環境影響評価の手法

あると判断し、1未満であれば環境に対する影響が重大でないと判断する。なお、環境を代表するいくつかの生物種に対する毒性試験成績からPNECを算出する手法の例として、OECDの高生産量化学物質(HPV)の有害性スクリーニング評価[5]に用いられる手法を図3に示す。この手法は、淡水系における食物連鎖の3つの栄養段階(trophic level)である藻類、ミジンコ類、魚類を代表種として選定し、それぞれについて毒性試験を実施して得られた半数致死濃度(LC₅₀)、半数影響濃度(EC₅₀)または無影響濃度(No Observed Effect Concentration, NOEC)を評価係数(Assessment Factor, AF)で除して、PNECを算出するというものである。実施した試験が急性(短期)毒性試験か慢性(長期)毒性試験かによって、またいくつかの試験を実施したかによってAFの値は異なる。すなわち、急性試験より慢性試験の方が、実施した試験の種類と数が少ない場合より多い場合の方が、AFの値が小さくなる。急性毒性試験を3栄養段階について実施した場合には、AFは100を用いることが多い。

3. 世界における化学物質の環境影響評価

(1) OECDによる取り組み

化学物質の環境影響評価については、国際的にはOECDがリードしており、以下に示すような活動が進められている。これらについてはOECDのChemical Safetyホームページ[6]に詳しく紹介されており、OECDの森下によるわかりやすい日本語の解説[7]が出されているので、詳しく

1. 高生産量化学物質(HPV)の有害性スクリーニング評価に用いる基本的データセットの作成

- (1) 魚類急性毒性試験成績(LC₅₀)
- (2) 藻類生長阻害試験成績(EC₅₀)
- (3) ミジンコ類急性遊泳阻害試験成績(EC₅₀)

2. PNEC算出

- (1)~(3)の最小のLC₅₀・EC₅₀/AF(評価係数)

AFの例 :100~1000

図3 OECDにおけるPNEC算出例

はそれらを参照されたい。

- ・化学物質の健康および環境影響に関する調和統合有害性分類システム [8]

水系環境有害性の国際分類システムにおいては、急性毒性値、慢性毒性値、分解性、生物蓄積性により化学物質の環境有害性を分類する。

- ・HPVの有害性スクリーニング評価 [5]

OECDによって定義されている HPV とは少なくとも1つの OECD 加盟国で年間 1000 トン以上の製造（輸入）がなされているもので、1997年実績で4103物質あった。現在は暫定 HPV マニュアルに基づいて既存の化学物質に焦点を絞ってその有害性のスクリーニング評価が実施されている。第一次スクリーニング評価を行う SIDS（スクリーニング情報データセット）プロジェクトにおいては、水系環境においては魚類急性毒性、水生植物毒性、水生無脊椎動物急性毒性が、環境曝露・運命については光分解、水中安定性、環境媒体間の移動、生分解のデータが必須であるとされている。

- ・試験法ガイドラインの開発 [9]

OECD 試験法ガイドラインは、2002年10月31日段階で、物理的・化学的性質の試験法ガイドライン (No.100～121)、生物系への影響の試験法ガイドライン (No.201～217)、分解および蓄積の試験法ガイドライン (No.301～308)、健康影響の試験法ガイドライン (No.401～429, No.451～453, No.471～486) が最終版となっており、この他に数多くの新ガイドライン案や改正ガイドライン案がある。

(2) 環境影響（毒性）試験法

環境影響（毒性）試験法には、OECD [9]、ISO (International Organization for Standardization, 国際標準化機構)[10]、ASTM (American Society of Testing and Materials, 米国材料試験学会)[11]、SETAC (Society of Environmental Toxicology and Chemistry, 環境毒性および環境科学の国際学会)[12]、USEPA (U.S.Environmental Protection Agency, 米国環境保護庁)[13] などが示している方法がある。

(3) 環境影響・毒性データベース

環境影響・毒性に関するデータベースには、

HSDB (Hazardous Substance Data Bank)[14]、ECOTOX [15] などがある。HSDB は、米国 NIH (National Institution of Health) が提供する毒性情報データベース TOXNET の一部分である。ECOTOX は USEPA が提供するもので AQUIRE (水生生物)、PHYTOX (陸生植物)、TERRETOX (陸生野生生物) の3つからなる。

この他にも多くの環境影響・毒性に関するウェブサイトが国立医薬品食品衛生研究所のホームページに紹介されている [16]。

4. 日本の化学物質の環境影響評価

(1) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (化審法)

化審法は1973年に制定された法律で、新たに製造・輸入される化学物質の、人への有害性などに関する事前審査がこの法律に基づいて実施されている。年間約300件の新規化学物質を審査し、環境経由で人の健康を損なう恐れのある化学物質の製造・輸入・使用を規制している。この法律には環境（生態系）保全の視点がなかったため、改正案が2003年3月7日に国会に提出され、2003年5月28日に公布された。同法は公布の日から起算して1年を超えない範囲内において政令で定める日から施行することとされており、2003年6月現在、施行に向けた準備を進めている。

(2) 化審法による規制対象から除外されているもの

他の法律により十分な評価が実施されるとして化審法の規制から除外されているものは、以下の法律によって規制されているものである。VMP は薬事法によって規制されているため化審法の規制を受けていない。

- ・毒物及び劇物取締法（1950年制定）
- ・覚せい剤取締法（1951年制定）
- ・麻薬及び向精神薬取締法（1953年制定）
- ・特定物質の規制等によるオゾン層の保護に関する法律（1988年制定）
- ・食品衛生法（1947年制定）
- ・農薬取締法（1948年制定）
- ・飼料取締法（1950年制定）
- ・飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法

律 (1953 年制定)

・薬事法 (1960 年制定)

(3) これからの化学物質・農薬の環境影響評価

2002年1月に公表されたOECDによる日本の環境保全成果レビューで、「生態系の保全は、日本の化学物質管理政策の目的に一般的には健康の保護と並ぶ形で含まれていない」として、「化学物質の効果および効率をさらに向上させるとともに、生態系保全を含むように規制の範囲をさらに拡大すること」と勧告された。これと関連して、化学物質および農薬では、今後の環境影響評価の新しい方向を示す以下の2つの報告書が相次いで出された。

・生態系保全等に係る化学物質審査規制検討会報告書 (2002年3月)[17]

(概要) 本報告書では、内外の知見がレビューされ、化学物質の事前審査と製造・使用などの規制に生態系保全の観点を導入することが必要であること、化学物質の生態影響に関する試験および評価の実施が我が国でも可能であることが検証された。その上で、生態系保全に係る化学物質の審査・規制のあり方について大きな方向性が示され、さらに関連する審査・規制全体の見直しに係る検討課題について整理されている。

・農薬生態影響評価検討会第2次中間報告 (2002年5月)[18]

(概要) 持続可能な社会の構築を実現する上で、従来の対応に加え農薬の評価制度の中に実質的に生態系の保全を視野に入れた取組を強化することは喫緊の課題であるとの認識に基づき、当面具体化を図ることが可能な対策として技術的手法が確立されている水域生態系の急性毒性影響についての評価手法の在り方について取りまとめた。

さらに、関係審議会 (産業構造審議会、厚生科学審議会、中央環境審議会) において今後の審査・規制制度の在り方についての審議が行われ、2003年2月に、化学物質の動植物への影響に着目した審査・規制制度を導入するとともに、環境中への放出可能性を考慮した、一層効果的かつ効率的な措置等を講じることが必要であるとの結論が

得られた。これを踏まえ、2003年3月7日に改正法案が国会に提出され、2003年5月22日に成立し、2003年5月28日に公布された。この改正については環境省の化学物質審査規制法ホームページ [19] に紹介されている。改正法の主な内容は次の4点である。

- ・環境中の動植物への影響に着目した審査・規制制度の導入
- ・難分解・高蓄積性の既存化学物質に関する規制の導入
- ・環境中への放出可能性に着目した審査制度の導入
- ・事業者が入手した有害性情報の報告の義務付け

5. VMP の環境影響評価

(1) VMP の環境影響評価はなぜ必要か？

以下の点から日本においても VMP の環境影響評価が必要であると考えられる。

- ・多くの VMP は生理活性物質であるので、環境中の生物に影響を及ぼす可能性がある。
- ・VMP は環境に導入することを意図して使用されていない。即ち環境影響は使用目的とは異なる。
- ・集中的に使用される場合、局所的に高濃度になる。
- ・環境中に入ってしまう環境からの回収は不可能である。
- ・日本では現段階でリスクが周知されていない。

(2) VMP の環境影響評価とはどのようなものか？

- ・評価の対象とする環境は、畜舎・水産養殖施設以外の全ての場所である。
- ・影響とは、環境中に生息する生物・生態系に対する有害作用であり、人間に対する影響は含まない。
- ・評価とは、影響の範囲・程度が許容できるか否か判断することである。

(3) VMP の環境影響の特徴

多くの VMP は化学物質であり、多くの VMP は農薬または人体薬と類似の化学構造と活性を有する。それでは、化学物質・農薬・人体薬の環境影響と VMP の環境影響はどのような相違点があるのだろうか。

VMPと化学物質・農薬との大きな違いは、VMPは環境に放出される前に動物の体内を経由するため、代謝物が生成される可能性があるという点である。さらに、堆肥化などの過程で分解産物が生成される可能性があり、どこにどれだけの量のVMPがどのような化合物として放出されるかを詳細に把握することが非常に困難であるという点である。

VMPと人体薬の大きな違いは、VMPは同じ薬剤が同時に多くの動物に投与される可能性があり、しかもVMPを含有する可能性のある糞尿が農業に利用されるという点である。人体薬では基本的には患者一人一人別の薬剤を使用することを考えればこのようなVMPの局所的な環境への曝露量は、病院排水などの特殊な例を除けば人体薬と比べてかなり多くなりうる。

このようにVMPの環境への曝露は化学物質・農薬・人体薬と比べてかなり評価が難しいことが推定される。さらに、現段階の日本においては、VMPが環境に放出される可能性があることとそのリスクが十分に周知されていないという問題がある。ほとんどのVMPの使用者はVMPを使用することによって環境にVMPを放出する可能性があることを知らないであろうし、ほとんどの堆肥の使用者は堆肥がVMPを含有している可能性があることを予想できないであろう。このことがVMPの環境に対するリスクをさらに大きくすると考えられる。

(4) VMPの環境影響評価の現状

VICHには、EU、米国、日本がメンバーとして、オーストラリア・ニュージーランド、カナダがオブザーバーとして参加しているが、これらの国々における環境影響評価の現状を述べる。EUでは、VMPの許可と監督に関するEC指令(Directive 2001/82/EC)の下でVMPの環境影響評価ガイドライン[20]に基づいて、環境影響評価がなされているが、評価を実施している機関が許認可官庁と同じ国もあれば異なる国もある。米国ではNational Environmental Policy Actの下でFDA/CVM(U. S. Food and Drug Administration/Center for Veterinary Medicine, 米国食品医薬品庁／動物用医薬品審査センター)が評価を実施して

いるが、最近CVMはU. S. Federal Food, Drug & Cosmetic Actによっても審査することを表明しており、さらに絶滅危惧種にリスクがあると懸念される場合にはEndangered Species Actに基づいて関連部局と連絡を取って審査する。米国にはVMP独自のガイドラインはなく、人体用医薬品についてのガイドラインはある。VMPについてはガイドライン案を作成作業中にVICHでEcoWGが設立されたため、こちらの作業に切り替えられた。この米国の案はEcoWG設立時に提出され、EUのガイドラインとともにVICHガイドラインの基本資料となった。オーストラリアでは、Agricultural and Veterinary Chemicals Code Actの下でVMPの環境影響評価ガイドライン[21]に基づいて、Environment Australia(環境省)がVMP規制当局であるNational Regulation Authorityと連絡を取りつつ評価を実施している。カナダではCanadian Environmental Protection Actの下でHealth Canada(保健省)が評価を実施しているが、水産用の外部寄生虫駆除外剤についてはPest Control Product Actの下で評価がなされる。

日本では、人体薬・VMP・医薬部外品・化粧品を規制する法律(薬事法)の下で、VMPについては農林水産省が評価を実施している。現在の日本の承認審査制度においては、承認審査時に、水産薬については水中分解性試験資料[3]が、新キノロン剤については環境中での安定性資料[4]が求められており、消毒剤、殺虫剤などの環境に対する影響が大きいと考えられるVMPについては環境に対する影響についての意見を求められる場合がある[22]。新医薬品の市販後調査のうちの使用成績調査においては、環境に及ぼす影響に関する新たな知見が得られた場合にはその影響に関する積極的な調査の実施が求められている[23, 24]。また、平成4年度に開始された薬事法に基づく再評価においては、環境影響にも着目して文献等のスクリーニング作業が実施されている。

今後、後述するVICH環境毒性・環境影響評価ガイドラインが合意され施行されれば、新医薬品の承認申請時にこれに基づいた日米欧共通の環境影響評価資料が求められることになるであろう。

6. VICH 環境毒性・環境影響評価ガイドライン

(1) VICH の活動

VICH には日・米・EU の VMP の規制当局および業界がメンバーとして、オーストラリア・ニュージーランド・カナダの規制当局および業界がオブザーバーとして参加している。VICH の活動については、動物医薬品検査所年報 [25～30] に詳しく紹介されているので参照されたい。また、これまで作成された VICH ガイドラインの最終版及び作成作業中の案は、EMA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 欧州医薬品審査庁) のホームページ [31] に公開されている。

EcoWG の会合は、1997 年～2002 年の間に 7 回開催され、2003 年 7 月に第 8 回目を開催する予定である。VICH 環境毒性・環境影響評価ガイドラインは、第 I 相文書と第 II 相文書からなる。第 I 相文書 (VICH GL6) は、WG での論議および各極における意見募集手続き (日本においては中央薬事審議会水産用医薬品調査会・動物用医薬品等特別部会に諮られるとともに農水省ホームページ・家畜衛生週報などによる公開と意見募集がなされた) を経て WG の上部組織である運営委員会 (SC) で 2000 年 6 月に最終的に合意され、EU・米国においては 2001 年 7 月 1 日までに施行することとされ、日本においては、現在作成作業中の第 II 相ガイダンス文書案が最終版となった時に施行することとされた。EU・米国・オーストラリアにおいては既に施行されている。第 II 相ガイダンス文書案は WG での最初の作成作業中であり、第 8 回 WG で最初の合意がなされる可能性がある。

(2) VICH 環境毒性・環境影響評価ガイドラインの基本的な考え方

VICH 環境毒性・環境影響評価ガイドラインは、以下のような考え方に基づいて作成されている。

- ・評価の対象とするのは、生物学的製剤以外の VMP である。
- ・守るべき環境は、家畜飼育施設・水産養殖施設

以外の全ての場所である。

- ・環境にとって有害なものは、環境生物に毒性を及ぼすもの、環境中で長期に存在するもの (分解されないもの) および環境中生物に蓄積されるものである。
- ・ハーモナイズできるものは、判断基準を含めた評価手法および試験法であり、ハーモナイズできないものは、地域により異なるもの、例えば環境への導入経路や PEC の計算の詳細な方法などである。
- ・内分泌攪乱作用および抗菌剤の薬剤耐性については評価に含まない。

(3) VICH 環境毒性・環境影響評価ガイドラインの全体像

VICH 環境毒性/環境影響評価ガイダンス文書は、上記の考え方に基づいて作成されており、図 4 に示すような第 I 相、第 II 相 (A 段階・B 段階) からなる段階的な評価法となっている。

最初に第 I 相による評価を行い、その結果、その物質が環境に対して許容できない影響を及ぼす可能性が否定されたものは評価終了となり第 II 相は適用されないが、それ以外のものは第 II 相に進む。第 I 相においては、試験を実施せずに、その VMP の物質としての性質や使用方法などから、その物質が環境に影響を及ぼす可能性があるか、あるいはその物質が環境中にどのくらい入るかを評価する。第 II 相は物理化学的試験・急性毒性試験・分解試験などからなる A 段階と慢性毒性試験・生物濃縮試験などからなる B 段階から構成さ

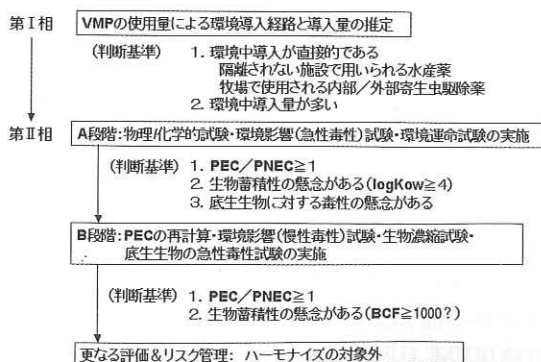


図 4 VICH VMP の環境毒性/影響評価ガイダンス文書の全体像 (2003 年 6 月 30 日現在)

れる。

(4) VICH 環境毒性・環境影響評価ガイドライン第 I 相文書

この文書は、文書の目的とその範囲、判断系図およびその説明からなる。VICH 環境毒性・環境影響評価ガイドライン第 I 相文書の判断系図を図 5 に示した。

第 I 相の評価は、図 5 に示した 19 の質問について順番に「はい」、「いいえ」で答える形式で行われる。答えによってはその物質が環境に対して許容できない影響を及ぼす可能性が否定され、評価がそこで終了する。質問 1 はその VMP がこのガイドライン文書以外の法律等により規制されるなどの理由でこのガイドラインを適用されないものかどうか、質問 2 は天然物かどうか、質問 3～5 は多く使用されるものかどうか、質問 6 は対象動物の体内で広く代謝されるかどうかを問うている。いずれも「はい」と答えると評価はそこで終了する。質問 7 はその VMP が魚などの水生動物に使用されるものかあるいは牛・豚・鶏のような陸生動物に使用されるものかによって分ける質問である。前者については質問 8～13 が、後者については質問 14～19 がさらに続く。質問 9 と質問 15 は、その VMP が環境に直接入るような場所で使用されるかどうかを、質問 10 と質問 16 はその VMP が寄生虫駆除剤であるかどうかを問うている。寄生虫駆除剤は寄生虫によく似た生物である環境中の昆虫などにも毒性を示す可能性があると考えられるので、特別慎重な扱いとなっている。質問 11 と質問 17 はその VMP が環境中にどのくらいの濃度で入ると予想されるかについての質問である。EICaquatic（水環境中導入濃度）は河川などの水環境にその VMP が入るときに予想される濃度、PECsoil（土壌中予測濃度）は堆肥などに混ざっている VMP が畑などの土壌に入ったときのその土壌中の予想される濃度であり、それぞれの VMP の使用量や使用方法から計算する。一方、様々な人体用医薬品や VMP の環境に及ぼす影響について、米国において 20 年以上にわたって集積されてきた多くの情報を分析した結果、EICaquatic としては $1\mu\text{g/L}$ 、PECsoil としては $100\mu\text{g/kg}$ 未満であれば、環境に対してほとんど

影響を及ぼすことはないであろうという結論が導かれた。したがって、計算された EICaquatic、PECsoil の値がそれぞれ $1\mu\text{g/L}$ または $100\mu\text{g/kg}$ 未満であれば、そこで評価は終了することとされている。EICaquatic、PECsoil の値は、使用された全量が環境中に放出されたと想定する簡単な計算（質問 11 および質問 17）および VMP が環境に入る前の分解や汚水処理などによる除去を考慮に入れたより正確な計算（質問 12 および質問 18）の 2 つの方法が可能である。その結果これらの値がそれぞれ $1\mu\text{g/L}$ または $100\mu\text{g/kg}$ 未満であれば、そこで評価は終了する。

第 I 相の 19 の質問で評価が終了しなかった VMP は第 II 相に進み、試験を行い、その結果に基づくより詳細な評価を実施する。

(5) VICH 環境毒性・環境影響評価ガイドライン第 II 相文書案

第 II 相文書案は、2003 年 6 月現在でまだ最初の案が WG での合意に至っていない。したがってこれ以後の記載は今後の WG または SC の論議により変更される可能性があることを予めお断りしておく。さらに、VICH 作業過程には文書の公開と意見聴取の過程があるので、最初の案が WG で合意され、SC で承認後に公開し広く国民の皆様のご意見をいただき、その結果を WG に持ち帰って論議し、修正する手続きをとる。関係諸氏の積極的なご意見を期待している。第 II 相がまだ最初の案の作成段階であり、今後変更されることが予想されることから、本稿では概略のみを説明する。

第 II 相文書案は、序論、一般要素（文書の使い方、リスク評価の手法など）共通要素（以下の 3 分岐に共通する A・B 段階のデータ要求、次の段階に進むための判断基準など）、水産養殖分岐、集約的飼育家畜分岐、牧場飼育家畜分岐、参考文献、用語集からなる。水産養殖分岐、集約的飼育家畜分岐、牧場飼育家畜分岐の各分岐は、曝露のシナリオ、環境中予測濃度（PEC）の計算法、各分岐に特有のデータ要求等を含む。

第 II 相においては、図 4 に示すように、A 段階では物理／化学的試験、環境影響（急性毒性）試験、環境運命試験を実施するとともに、環境の各コンパートメントについての PEC、例えば

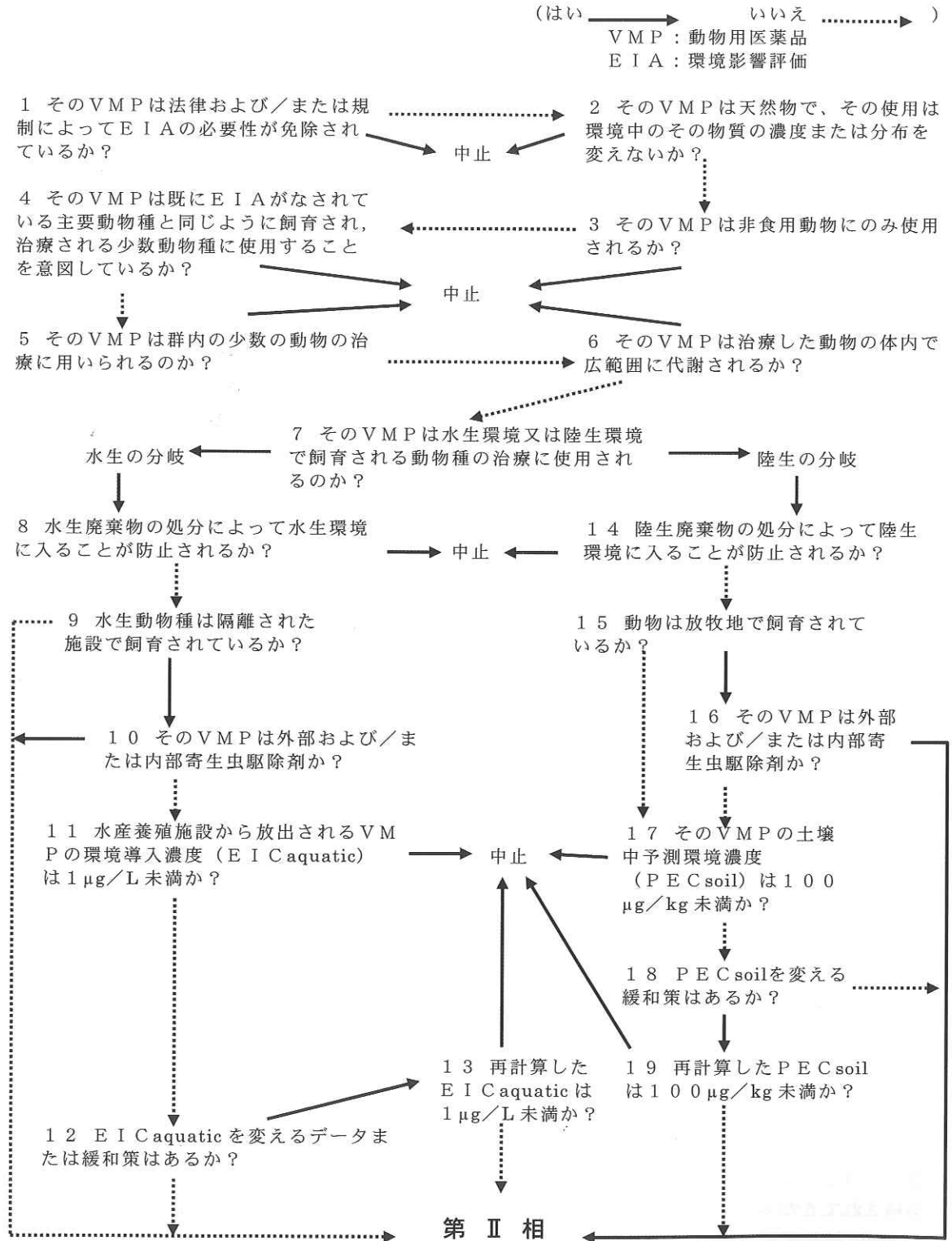


図5 VICH VMPの環境毒性/環境影響評価ガイダンス文書第I相判断系図

PECsoil, PECsw (表層水中予測濃度) を計算する。この段階での PEC の計算は、対象動物における代謝などを無いものとみなし、動物への投与量の全量が環境中に放出されたとして計算する。この PEC の値を、環境影響試験から得られた PNEC と比較して、PEC/PNEC の値を算出し、1 と比較する。ただし、この計算は各栄養段階、例えば藻類、ミジンコ類、魚類でそれぞれ実施する。この他に、図 4 に示す、生物蓄積性に対する懸念および底生生物に対する懸念についても判断基準とする。B 段階ではまず A 段階の環境運命試験の成績を考慮して再計算した PEC を用いて PEC/PNEC を計算し、1 未満となれば評価を終了する。PEC/PNEC \geq 1 の場合のみ環境影響 (慢性毒性) 試験を実施する。A 段階で生物蓄積性の懸念があった場合には、B 段階で魚類を用いた生物濃縮試験を実施する。A 段階で底生生物に対する懸念があった場合には、B 段階で底生生物の毒性試験を実施する。また、B 段階でも PEC/PNEC \geq 1 の場合や生物蓄積性の懸念がある場合には更なる評価およびリスク管理が必要とされると考えられるが、それらについては各規制当局の判断に委ねるものとし、ハーモナイズの対象外とする。表 1 に、現在の第 II 相案の中に推奨される試験法として記載されている OECD ガイドラインを示す。第 II 相案には、これら以外にも試験項目はあるが、OECD ガイドラインには試験

法がない項目であるので、現段階では規制当局のガイダンスを探ることとされている。なお、段階的な評価方法であるので、第 II 相に入ったからといってこれら全てを要求されるわけではない。

7. 抗菌剤の環境に対するリスク

まず、環境曝露の面からいえば、抗菌剤の特徴として、環境導入量が多い使用法 (飼料添加・全群・7 日間までの投与) があるので、このような使用法では PEC が大きくなることが予想される。また、水溶性が大きく、土壤吸着性が小さいような抗菌剤では水系への移行がしやすいことが考えられるし、分解しにくく環境中の持続性が高い抗菌剤があることも予想される。環境影響 (毒性) の面からいえば、水生生物では特に藻類に対する毒性が高いものがあるし、陸生生物では土壤微生物に対する影響が懸念される。さらに生物蓄積性の懸念のあるものが存在することも予想される。

この問題について関心のある方には、環境中の人体用医薬品および VMP に関する Toxicology Letters の特集号 [32]、抗菌剤の藻類に対する毒性に関する報告 [33]、VMP の土壤吸着性に関する総説 [34]、化学物質の環境毒性に関する若林の著書 [35] なども参考になるとと思われるので参照されたい。

表 1 VICH ガイドライン第 II 相案で推奨される試験法として記載されている OECD ガイドライン (2003 年 6 月 30 日現在) 化学物質の試験のための OECD ガイドライン:
セクション 1 - 物理-化学的性質

TG No.	表 題
101	UV-VIS 吸収スペクトル (最初のガイドライン, 1981.5.12 採択)
102	融点/融解範囲 (改正ガイドライン, 1995.7.27 採択)
103	沸点 (改正ガイドライン, 1995.7.27 採択)
104	蒸気圧 (改正ガイドライン, 1995.7.27 採択)
105	水溶性 (改正ガイドライン, 1995.7.27 採択)
106	バッチ平衡法による吸着-脱着 (改正ガイドライン, 2000.1.21 採択)
107	分配係数 (n-オクタノール/水): フラスコ振とう法 (改正ガイドライン, 1995.7.27 採択)
111	pH の機能としての加水分解 (最初のガイドライン, 1981.5.12 採択)
112	水中解離定数 (最初のガイドライン, 1981.5.12 採択)
117	分配係数 (n-オクタノール/水): HPLC 法 (最初のガイドライン, 1989.3.30 採択)

セクション 2 - 生物系への影響

TG No.	表 題
201	藻類生長阻害試験 (改正ガイドライン, 1984.6.7 採択)
202	ミジンコ種急性遊泳阻害試験及び繁殖試験 (改正ガイドライン, 1984.4.4 採択)
203	魚類急性毒性試験 (改正ガイドライン, 1992.7.17 採択)
207	ミミズ急性毒性試験 (最初のガイドライン, 1984.4.4 採択)
208	陸生植物成長試験 (最初のガイドライン, 1984.4.4 採択)
210	魚類初期生活段階毒性試験 (最初のガイドライン, 1992.7.17 採択)
211	オオミジンコ繁殖試験 (最初のガイドライン, 1998.9.21 採択)
216	土壌微生物窒素無機化試験 (最初のガイドライン, 2000.1.21 採択)

セクション 3 - 分解および蓄積

TG No.	表 題
305	生物濃縮: 魚類を用いる試験 (改正ガイドライン, 1996.6.14 採択)
307	土壌中好氣的及び嫌氣的変化 (最初のガイドライン, 2002.4.24 採択)
308	水底質系における好氣的及び嫌氣的変化 (最初のガイドライン, 2002.4.24 採択)

8. 結 び

以上、化学物質およびVMPの環境影響評価について述べてきたが、環境影響問題に関する限り、現在の日本は欧米の後を追いかけている段階にあり、今後大きく変わっていく岐路に立っていると思う。しかし豊葦原瑞穂の国の美称をもつ美しい祖国の自然とそこに生息する生物を愛する心は欧米の人々と同じであるだろう。本稿がVMPの環境影響評価に対する理解を深めることに少しでも役に立てれば幸いである。

参考文献

- 1) Wall R, Strong L: Environmental consequences of treating cattle with the antiparasitic drug ivermectin. *Nature*, 327(6121), 418421(1987)
- 2) McKellar, QA: Ecotoxicology and residues of antelmintic compounds. *Veterinary Parasitology*, 72, 413-435 (1997)
- 3) 農林水産省: 動物用医薬品関係事務の取扱いについて, 平成12年3月31日付け農林水産省畜産局衛生課薬事室長通知12-33, 別紙第4の2の(1)のア (2000)
- 4) 農林水産省: 薬事法関係事務の取扱いについて, 平成12年3月31日付け農林水産省畜産局長通知12畜A第729号, 第2の2の(2)のオ (2000)
- 5) OECD: Manual for Investigation of HPV chemicals. <http://www.oecd.org/EN/document/0,,EN-document-525-nodirectorate-no-5-33255-8, FF.html>
- 6) OECD: Home: Chemical Safety, <http://www.oecd.org/EN/Home/0,,EN-home-519-nodirectorate-no-no-no- -8,00.html>
- 7) 森下哲: OECDにおける化学物質試験・評価・管理手法のハーモナイゼーション, 水環境学会誌, 23 (7), 390-394 (2000)
- 8) OECD: Harmonised integrated classification system for human health and environmental hazards of chemical substances and mixtures. [http://www.olis.oecd.org/olis/2001doc.nsf/LinkTo/env-jm-mono \(2001\) 6](http://www.olis.oecd.org/olis/2001doc.nsf/LinkTo/env-jm-mono (2001) 6)
- 9) OECD: Home: Chemical-Testing Guidelines. <http://www.oecd.org/EN/Home/0,,EN-home-524-nodirectorate-no-no-no-8,00.html>
- 10) ISO: ISO Homepage. <http://www.iso.org>
- 11) ASTM: ASTM Homepage. <http://www.astm.org>
- 12) SETAC: SETAC Homepage. <http://www.setac.org>
- 13) EPA: EPA Homepage. <http://www.epa.gov>

- 14) NIH: Search HSDB.
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
- 15) EPA: Ecotox Homepage. <http://www.epa.gov/ecotox>
- 16) 国立医薬品食品衛生研究所：個々の化学物質の情報検索 (Web ガイド),
<http://www.nihs.go.jp/cheminfo/webguide.html>
- 17) 環境省：生態系保全のための化学物質の審査・規制の導入について (生態系保全等に係る化学物質審査規制検討会報告書) について,
<http://www.env.go.jp/press/press.php3?serial=3248> (2002)
- 18) 環境省：農薬生態影響評価検討会第2次中間報告について,
<http://www.env.go.jp/press/press.php3?serial=3377> (2002)
- 19) 環境省：化学物質審査規制法ホームページ,
<http://www.env.go.jp/chemi/kagaku/index.html>
- 20) EMEA: Note for Guidance: Environmental risk assessment for veterinary medicinal products other than GMO-containing and immunological products. EMEA/CVMP/055/96-FINAL(1997)
- 21) National Registration Authority: Part 7 of veterinary requirement series, environment. (1997)
- 22) 農林水産省生産局畜産部衛生課監修：動物用医薬品等製造指針, 256, 日本動物薬事協会, 東京 (2003)
- 23) 農林水産省：薬事法関係事務の取扱いについて, 平成12年3月31日付け農林水産省畜産局長通知12畜A第729号, 別紙4の3の(6) (2000)
- 24) 農林水産省：動物用医薬品関係事務の取扱いについて, 平成12年3月31日付け農林水産省畜産局衛生課薬事室長通知12-33, 別紙第4の12の(1) のオ (2000)
- 25) 農林水産省動物医薬品検査所：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) について, 農林水産省動物医薬品検査所年報, 34, 112-121 (1997)
- 26) 農林水産省動物医薬品検査所：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) について, 農林水産省動物医薬品検査所年報, 35, 95-116 (1998)
- 27) 農林水産省動物医薬品検査所：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) について, 農林水産省動物医薬品検査所年報, 36, 81-98 (1999)
- 28) 農林水産省動物医薬品検査所：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) について, 農林水産省動物医薬品検査所年報, 37, 81-110 (2000)
- 29) 農林水産省動物医薬品検査所：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) について, 農林水産省動物医薬品検査所年報, 38, 74-112 (2001)
- 30) 農林水産省動物医薬品検査所：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) について, 農林水産省動物医薬品検査所年報, 39, 99-123 (2002)
- 31) EMEA: Veterinary Medicine Homepage.
<http://emea.eu.int/index/indexv1.htm>
- 32) Dietrich DR, et al: Hot spot pollutants: Pharmaceuticals in the environment.
Toxicology letters, 131 (2002)
- 33) Holten Lützhøft H-C Halling-Sørensen B, Jørgensen SE: Algal toxicity of antimicrobial agents applied in Danish fish farming. Archives of environmental contamination and toxicology, 36, 1-6 (1999)
- 34) Tolls J: Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: A review. Environmental science & technology 35 (17), 3397-3406 (2001)
- 35) 若林明子：化学物質と生態毒性, 産業環境管理協会, 東京 (2000)

Environmental Impact Assessments for Veterinary Medicinal Products

Yuuko S. ENDOH

*National Veterinary Assay Laboratory, Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries,
1-15-1, Tokura, Kokubunji, Tokyo 185-8511, Japan*

Recently, concerns for the toxicity of chemicals to life in environments are increasing. The manner in which the hazards of chemicals are evaluated is changing rapidly. The view point from environmental toxicology is induced to the evaluation of chemicals in Japan this year (2003).

Environmental impact assessments (EIAs) for veterinary medicinal products (VMPs) are now being developed by the International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of VMPs (VICH) Ecotoxicity/EIA Working Group (WG). The WG elected to develop harmonized guidance in two phases (Phase I and Phase II). Phase I was completed and released for implementation by the VICH Steering Committee (SC) on June 15 2000. Phase I has been implemented officially in the EU, US and Australia. Phase I identifies VMPs that require a more extensive investigation of their potential to have effects on non-target organisms in the environment. Phase II includes decision trees for each of the major branches: (1) aquaculture, (2) intensively reared terrestrial animals and (3) pasture animals. Following completion of Phase II, both guidance documents are expected to be implemented in the EU, Japan, US, Australia/New Zealand and possibly Canada.

討 論 (座長: 小久江栄一, 農工大)

質問 (江口正志, 動物衛生研究所)

リスク伝達の具体的な方法は?

答 (遠藤裕子)

リスク伝達の方法としては, VMPの製造(輸入)業者からVMP使用者への伝達と行政サイドからVMP使用者や一般の方々への伝達の2つのルートがあると考えます。行政サイドからの伝達方法についてはこれから検討する必要があると考えます。

質問 (江口正志, 動物衛生研究所)

複合的な汚染の評価はどのようにするのか?

答 (遠藤裕子)

複合汚染の評価は難しい課題であり, OECDにおいてもまだ手法が確立されていないようです。VICHのWGでは現段階では検討しておりませんが, 将来のガイドライン改定作業の際の課題の1つになると考えます。

質問 (藤倉孝夫, 動物衛生研究所 OB)

OECDの本来の機能(経済・開発機構)と環境評価体系を構築しようとする理由は?

答 (遠藤裕子)

OECDは将来にわたって持続的な経済活動をするためには現在の地球環境を維持していく必要を感じているようです。同時に環境を汚染するのは化学物質の製造・流通も含めて経済活動であるという認識があるようです。従って化学物質を生産し, 流通させる立場から, 環境に重大な影響を与えるようなものかどうかを評価する必要性を切実に感じているものと考えられます。

質問 (藤倉孝夫, 動物衛生研究所 OB)

他の国際機関との連携は如何ですか。

答 (遠藤裕子)

OECDはVMPの環境影響評価と直接関係があるわけではなく, OECDの示している環境に有害なものについての考え方や試験法をVICH環境毒性/環境影響評価ガイドラインで取り入れているに過ぎません。OECDは日本の化審法に基づく化学物質審査について環境保全の観点欠けているとの勧告を出しており, これを踏まえた形で化審法の改正案が作成

されておりますが、VMPは薬事法に基づいておりますのでこのことが直接VMPの環境影響評価に影響を与えているわけでもありません。他の国際機関との連携も現在はありませんので、今後の課題であると考えます。

質問（八木澤守正，抗生物質学協）

VMPのうちの抗菌剤については、その本質的な抗微生物作用が堆肥生産などに影響する。EIA（環境影響評価）手法が確立した後に、その行政的な取り扱いはどうのように考えておられるか？

答（遠藤裕子）

動物に使用された抗菌剤が堆肥生成過程にどの程度影響を与えるのか、さらには生成された堆肥が農業生産や耕地環境にどのような影響を与えるのかについては、まだほとんど研究がなされておらず、今後特に研究が必要な課題であると考えます。行政的な取り扱い、例えばリスク管理・リスク伝達についても今後検討が必要であると考えられ、何らかの懸念がある場合にはVMPの使用者のみではなく堆肥の使用者についても適切なリスク伝達がなされるべきであると考えます。

質問（福本一雄，日本イーライリリー株式会社）

実際の評価ではどんな動物種を使うのでしょうか→全世界共通になるのでしょうか？

答（遠藤裕子）

ガイドラインにおいては推奨される試験法を記載することになります。例えば魚類急性毒性試験に使

用が推奨されているOECD203の試験法には使用される魚種が数種類記載されています。原則的にはこの中から選択するわけですが、ガイドライン上では、生物種はその申請書の提出先の規制当局の裁量であるとされますので、ある国でAという魚で試験したデータが受け入れられたとしても別の国でその魚種が生息していないなどの理由で別の魚種の試験を要求されることもあり得ます。今後、ガイドラインがハーモナイズされていく過程で、日本政府としての推奨する生物種についての考え方も公表されていくことでしょう。また、科学的な根拠があればガイドラインとは別の試験法・生物種を使用することも可能であると考えます。

質問（阪野哲也，全農家衛研）

評価をするに当たり、環境に対するリスクのみならず、メリット（例：病原体の排泄抑制）をも含めた判断はされないのか？

答（遠藤裕子）

環境影響評価の段階ではメリットは考慮しませんが、なんらかの大きなメリットのあるVMPの場合には、環境に対するリスクが無視できないと評価された後のリスク削減の方法を検討する段階において、メリットも考慮に入れてそのVMPの有用性について判断することはあり得ると考えます。しかし、このような事項は、ケースバイケースで取り扱われるべき問題ですし、環境影響評価ガイドラインのハーモナイズすべき範囲には含まれません。