

表 2 第 I 相における  $PEC_{SURFACEWATER}$  計算に対する初期値 (DEFAULT VALUES)

パラメータ	記号	値	単位	由来	注釈
インプット 住民 1 人が 1 日に 摂取する有効成分 の最大用量	DOSEai		[mg/人/ 日]	A	最高推奨用 量を使用す ること。
市場浸透率	Fpen	0.01	[--]	D	初期値
1 日あたり、住民 1 人あたりの排水 量	WASTEWinha <sup>b</sup>	200	[L/人/ 日]	D	TGD より
希釈係数	DILUTION	10	[--]	D	TGD より
アウトプット 地域の表層水中濃 度	PEC <sub>表層水</sub>		[mg/L]	O	

A=申請者の情報に基づくもの, D=初期値, O=アウトプット,

来の対象化学物質 ( $D_2$  mg) は糞便として排出されるが、排泄後は尿と同様の環境中挙動をとると考えられるため、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 (表 3)。給水人口五千人未満の群が 549L であった他は、全ての群の一日一人使用量は 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。そこで、一日あたり住民一人当たりの排水量 (W) は少なく見積もって表 2 で示した 200L と想定した。

全国の水道水の日平均給水量 (平成 19 年度) は  $42,280,885m^3$  である (平成 19 年度水道統計施設・業務編 (平成 19

表 3 給水人口別の一日一人使用水量

給水人口	集計数	一日一人使用水量 (L)
100万人以上	14	348
50万人～100万人未満	10	350
25万人～50万人未満	57	349
10万人～25万人未満	134	350
5万人～10万人未満	209	362
3万人～5万人未満	209	369
2万人～3万人未満	169	357
1万人～2万人未満	323	387
5千人～1万人未満	323	396
5千人未満	99	549
合計	1547	355

表 4 経営主体区分による一日一人使用水量

経営主体区分	集計数	一日平均給水量 ( $m^3$ )
都道府県営	5	6,362,421
市営	911	31,536,131
町営	542	2,917,814
村営	41	163,014
県市町よりなる企業団	1	1,525
市町村よりなる企業団	34	1,148,322
町村よりなる企業団	13	136,016
その他	9	15,642
合計	1,556	42,280,885

年 4 月 1 日～平成 20 年 3 月 31 日) 第 90-1 号、社団法人日本水道協会) (表 4)。平成 6 年から平成 15 年における 10 年間の平均年間総流出量を地方別に求めた結果が報告されている (平成 15 年全国一級河川の水質現況:平成 16 年 7 月、国土交通省河川局編)。この資料に基づき、一級河川による全国年間総流出量を求める

と、2621.29 億 m<sup>3</sup>となる(表5)。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、 $(42,280,885\text{m}^3 \times 365 \text{日}) \div 262129000000\text{m}^3 \times 100 (\%) = 0.17 (\%)$ となる。すなわち、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589倍に希釈されると推定さ

れる。

この算定から、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倍に希釈されると想定した。

以上の前提を考慮すると、使用された医薬品は最終的に環境水において2000倍以上に希釈されていると推計される。

表5 一級河川の年間総流出水量

地域	年間総流出量(億m <sup>3</sup> )			平成15年及び平成14年の傾向	
	平成15年 (A)	平成14年 (B)	最近10年 間の平均 (C)	{(A)/(C)} x100	{(B)/(C)} x100
北海道	306.08	322.51	361.20	95	85
東北	482.17	591.99	502.90	81	96
関東	178.98	186.70	170.35	96	105
北陸	466.98	484.17	467.96	96	100
中部	339.00	228.90	287.86	148	118
近畿	224.11	162.44	213.68	138	105
中国	229.06	151.93	197.34	151	116
四国	148.66	85.07	141.63	175	105
九州	310.82	219.77	278.37	141	112

浸透係数 (Fpen) 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 (Fpen) としては、は広範囲な個別の市場浸透係数から0.954%の95パーセンタイル値を用いて求めるものである。EMAでは、Institut für Medizinische Statistik, Frankfurt/M., (IMS Health)は、年間にドイツ人が消費する約2700種類の原薬に対する統計を含む「Chemical Country Profil」というデータベースを、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種類の原薬に対する総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種類の原薬を考慮に入れ、ドイツの人口として2001年の82,012,000人の数値を用いて以下の式により計算した。その結果、リスク評価では0.01(1%)のFpenを使用することが提案されている。

$$Fpen [\%] =$$

消費量 [mg/年]×100

DDD [mg/日・人]×住民 [人]×365日/年

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。

#### 4) 要措置限界値

PEC<sub>表層水</sub>値が0.01μg/L未満で、例えば抗生物質や殺菌剤など、使用目的が派生的に直接生態系に影響を及ぼすと考えられる医薬品などを除き、他の環境影響の懸念がなければ、患者が処方に従ってその薬剤を服用した場合、当該薬品が環境に対してリスクを及ぼす可能性は低いと考られる。

PEC<sub>表層水</sub>値が0.01μg/L以上の場合は、以下に記載するように第II相環境運命および影響解析を行なう。

ホルモン剤等、事例によっては、措置限界値の適用が適切でなく、一部の原薬

は、0.01 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満の濃度で脊椎動物や下等動物の生殖に影響を与える可能性がある。これらの物質は第II相に進み、その物質特有の作用機序に焦点を当てた特別のリスク評価法に従うことが必要である。その事例では、採用した全ての手法について適正であることを示す必要がある。

### 5) 諸外国の状況

欧州 (EMEA) では、上記の内容とほぼ同一で、地表水の予測環境濃度 (PEC) が 0.01 $\mu\text{g}/\text{L}$ 以上で、患者一人一日当たりの投与量が 2mg 以上の医薬品に対して、次の段階に進むこととしている。一方、米国 (FDA) では、初期環境濃度 (EIC : 飲用水への流入時の濃度) が 1ppb 以上、予測環境濃度 (EEC) が 0.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 以上、年間生産量が 50 トン以上の医薬品に対して、次の段階に進むこととしている。

## 3. 2 第II相

### 3. 2. 1 環境運命および影響解析

下記に示した推奨する評価試験および予測される環境濃度 (段階 A) に基づく PEC/PNEC 比の評価により、第II相評価を行う。環境影響が示唆される場合は、段階 B における PEC (予測環境濃度) および PNEC (予測無影響濃度) 値を精緻化するため、追加試験を実施する。

各種評価試験としては、欧州委員会、経済協力開発機構 (OECD) あるいは国際標準化機構 (ISO) が発行した試験プロトコルが示されており参考とすることができる。記載した以外にも同等の環境リスク評価ができる試験指針、アプローチおよび方法の場合は、環境リスク評価報告書の中で、その使用の妥当性を示すことで使用できる。

試験は、GLP に従って実施する。

### 3. 2. 2 段階 A : 最初の環境運命および影響分析

原薬がプロドラッグであるなど、理由がある場合を除き、段階 A における評価は原薬に基づいて行う。

#### 1) 物理-化学的特性および運命

段階 A を評価は、環境における物質の物理-化学的特性および運命に関する情報に基づいて行う。

下水処理場における医薬品成分の運命は易生分解性試験により評価する。易生分解性でない物質の運命は、水底質試験で評価する。 $K_{ow}$ により生物蓄積性が示唆される場合は、特定のリスク評価を行なうことが求められる。下水汚泥の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間の比と定義される吸着係数 ( $K_{oc}$ ) で、下水汚泥中の物質の吸着挙動を考察する。 $K_{oc}$  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。

#### 2) 水生影響試験

段階 A 評価では、長期間の曝露に対して有害影響を生じると予想される物質の予測無影響濃度 (PNEC<sub>水</sub>) を求めるために、魚類、ミジンコ類および藻類を用いた慢性毒性を評価できる試験法を用いる。用いた試験種について、使用の有効性を示すことが必要である。

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。抗菌薬が最高濃度に曝露する可能性が最も高い微生物群は、活性汚泥群であると推測れることから、抗菌物質の抗微生物影響を評価するには、緑藻類より感受性の高い指標生物である藍藻 (Cyanophyta) を用いた活性汚泥呼吸阻害試験を用いる。

表6 第II相段階Aで推奨される物理-化学、運命および影響試験

試験のタイプ	推奨プロトコル
バッチ平衡法による吸着-脱着	OECD 106/ OECD 121/ OPPTS 835.1110*
易生分解性試験	OECD 301
水/底質系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

\* 通常は1種類の試験で十分である。

### 3) 評価係数を用いた PNEC の計算

実施した試験からの無影響濃度 (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、限られた数の生物種についての試験データから現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る。

PNEC<sub>水</sub> は、試験で得られた各種生物種での NOEC のうち、もっとも値の小さなものとする。ただし、PNEC<sub>微生物</sub> は、活性汚泥呼吸阻害試験の NOEC 結果に基づいて行う。

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

毒性試験および活性汚泥呼吸阻害試験からの PNEC の計算には、初期値として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を考慮して、AF10 を適用する。

### 4) 地下水の評価

地下水への進入は、平均  $K_{OC} > 10000$  L/kg の物質、易生分解性の物質あるいは  $DT_{90} < 3$  日の物質を除き、地層濾過経由であると考えられる。したがって、単純な推定は  $PEC_{地下水} = 0.25 \times PEC_{表層水}$  の換算で行い、PNEC<sub>地下水</sub> と比較する。

### 5) 段階 A の運命および影響解析の結果

段階 A では、藻類、ミジンコ類および魚類に対する長期毒性データ、活性汚泥呼吸阻害試験および吸着率 ( $K_{OC}$ ) に関する結果により評価する。PEC<sub>表層水</sub> は、製品の販売予測情報により精緻化する。

(i) 原薬に対する PEC<sub>表層水</sub> : PNEC<sub>水</sub> の比が 1 未満の場合は、その後の水生環境区分における追加試験は必要なく、原薬および/あるいはその代謝産物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。

(ii) PEC<sub>表層水</sub> : PNEC<sub>水</sub> 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(できれば原薬および/またはその代謝産物の運命に関するもの)が必要である。

(iii) PEC<sub>地下水</sub> : PNEC<sub>地下水</sub> 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(できれば原薬および/またはその代謝産物の運命に関するもの)が必要である。

(iv) PEC<sub>表層水</sub> : PNEC<sub>微生物</sub> の比が 0.1 を超える場合は、段階 B で原薬および/またはその代謝産物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/水分分配係数から原薬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) 吸着/脱着データから原薬が下水処理場中の下水汚泥への結合親和性が示される場合 ( $K_{oc} > 10000$  L/kg) は、その物質が易生分解性でなければ、陸生環境区分における原薬の環境評価を行なう。しかし、陸生評価は水生評価を補足するものであり、それに代わるものではない。

(vii) 物質が易生分解性でなく、水/底質系試験 (OECD 308) の結果から底質への原薬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調査する。14 日以降のいずれかの時点で物質の 10% 以上が底質に存在する場合は、底質試験の基準を満たす。

### 3. 2. 3 段階 B : 拡大環境運命および影響解析

段階 A で環境に対する医薬品のリスクが確認されれば、段階 B の評価を行う。段階 B では、親化合物に対する精緻化された PEC および PNEC を用い、併せて該当する排泄量の  $\geq 10\%$  の代謝物に特化した PEC および PNEC を用いて、精緻化されたリスク評価を行う。原薬および/または関連する代謝産物の物理-化学的特性、1 次および 2 次の薬力学、毒性、代謝、排泄、分解性および残留性に関するデータなどすべての関係資料を考慮する。

環境 (すなわち水/底質系) 内の物質の分解に関するデータを用いたリスク評価の精緻化はさらには行わない。

$\log Kow > 4.5$  の原薬については、特別なリスク評価を行う。

#### 1) 環境運命分析および PEC<sub>SURFACEWATER</sub> の精緻化

表層水濃度を次のように精緻化する。

$$PEC_{表層水} = \frac{E_{localwater} \times F_{stp\ water} \div WASTEWinhab \div CAPACITYstp \div FACTOR \div DILUTION}{}$$

ここで

$$E_{local\ water} = \frac{DOSE_{ai} \times F_{excreta} \times F_{pen} \times CAPACITY_{stp}}{1}$$

表 7 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。最悪ケースの推定値を用いて実施する。

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 モデルを用い、吸着係数の推定データを用いた下水処理場における下水汚泥に対する物質の吸着と易生分解性試験のデータを組み込んだ下水処理場モデリングを適用する。

表 7 第 II 相における  $PEC_{SURFACEWATER}$  計算用のパラメータおよび初期値

パラメータ	記号	値	単位	由来	注釈
<u>インプット</u>					
(i) 1 日当たり、住民 1 人当たりの排水量	WASTEWinhab	200	[L/人/日]	D	
(ii) 地域下水処理施設 (STP) の能力	CAPACITYstp	10000	[人]	D	
(iii) 表層水に対する排出の割合	Fstpwater		[--]	C	SimpleTreat による計算
(iv) 希釈係数	DILUTION	10	[--]	D	
(v) 浮遊物への吸着を考慮した係数	FACTOR		[--]	C	
(vi) 関連残留物の下水への局所排出	Elocalwater		[mg/日]	A	
<u>アウトプット</u>					
(vii) 地域表層水濃度	PEClocalwater		[mg/L]	O	

A=申請者からの情報, D=初期値, C=計算値, O=アウトプット

## 2) 拡大影響解析

### ① 水底質への影響

水/底質系試験の結果により、底質への原薬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。

### 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 で微生物に対する原薬および/またはその代謝産物の運命および影響の追加評価が必要である。

SimpleTreat モデル ( $PEC_{暴気槽}$ ) の暴気槽における曝露濃度を用いて、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。

### ③ 陸生環境運命および影響分析

底質への移行性が示唆される ( $K_{oc} > 10000$  L/kg) 場合、易生分解性でなければ、陸生環境区分における医薬品の濃度を計算する。例えば、EUSES

(<http://ecb.jrc.it/>) における SimpleTreat モデルを用いて、 $PEC_{汚泥}$  を得るための STP モデルを実行する。

土壌中の生分解、土壌無脊椎動物に対する毒性ならびに陸上植物および微生物に対する急性影響に対する試験を実施する (表 8)。

### 3) 段階 B の運命および影響分析の結果

段階 B で実施される試験により、排泄経路、排泄された化合物に関する定性的および定量的な情報、ならびに長期毒性の結果、微生物の阻害および物質の生分解性に関する結果を含む精緻化された結果を得ることができる。

表 8 第 II 相段階 B で推奨される陸生運命および影響試験：

試験のタイプ	推奨されたプロトコル
土壌中の好気性および嫌気性分解	OECD 307
土壌微生物：窒素変換試験	OECD 216
陸生植物生長試験	OECD 208
ミミズ急性毒性試験	OECD 207
トビムシ繁殖試験	ISO 11267

4) 米国の段階的リスクアセスメント方式  
米国では、3段階で環境影響評価を実施し、別途、当該医薬品の物理化学的特性、排出される場所、分解メカニズムについての報告が求められている。

**Tier1**：適切な生物を用いた急性水性毒性試験

藻類、ミジンコ、魚類などから一種類の生物を選択し、評価を実施する。結果が満足しない場合は自動的に Tier 2 の段階にすすむ。結果が満足する場合は、残りの二種の生物に対する試験を実施し、全ての結果が満足すれば、Tier1 で評価を終了する。

EC50 または LC50 に対する環境中最大濃度 (MEEC) の比が 1000 以下の場合で毒性が見られない場合は終了し、1000 以上の場合は Tier2 へすすむ。

**Tier2**：水性および/または陸生生物を用いた一連の急性毒性試験

藻類、ミジンコ、魚類による一連の生物種の急性毒性試験。汚泥や土壌などに対して吸着性が高い医薬品については、「植物」、「土壌中微生物」、および「ミミズ」を用いた試験を実施する。

EC50 または LC50 に対する環境中最大濃度 (MEEC) の比が 100 以下の場合で毒性が見られない場合は終了し、100 以上の場合は Tier3 へすすむ。

**Tier3**：水性および/または陸生生物を用いた慢性毒性試験

EC50 または LC50 に対する環境中最大濃度 (MEEC) の比が 10 以下の場合で毒性が見られない場合は終了し、10 以上の場合は使用範囲などを協議する。

米国 FDA Tier1 は、EMEA のガイドラインに準拠した水生生物試験の実施で可能である。米国 FDA Tier2 および Tier3 は、EMEA のガイドライン Phase II TierB に準拠した試験の実施で、一部を除きほぼ支障がない。ただし、「水への溶解度試験(OECD105)」

「解離定数」、「蒸気圧、ヘンリー定数」などの物理化学的特性試験を追加することにより対応が可能である。

#### D. 結論

ヒト用の医薬品が、使用の有無にかかわらず環境中に排出された際に、医薬品としての使用目的とは別に、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及ぼす可能性がある。その環境リスクを評価するために、評価対象とする医薬品の範囲および法的根拠を明らかとし、総合的に考察をおこなった上で推奨される評価法の段階的手順を概説する医薬品の環境影響評価ガイドラインの設定に関して、情報収集と環境影響評価ガイドラインの考え方を示した。リスク評価として、段階的な評価手法を適用し、以下の手法に従ってリスク評価する手順を提示した。最初の相 (第 I 相) は、原薬による環境に対する曝露を評価して、環境予想濃度 (PEC)<sub>表層水</sub> 値を求め、その値が 0.01µg/L 以上になる場合に次の段階の評価を実施することとした。2 番目の相 (第 II 相) では、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。予測無影響濃度に対する PEC<sub>表層水</sub> 値の比を求め、0.1 を超える場合は、PEC (予測環境濃度) および PNEC (予測無影響濃度) 値を精緻化するため、追加試験を実施することとした。本年度は、主として第 I 相の評価に必要な設定数値の蓋然性について検討を行い、市場浸透率 (0.01)、一日当たりの住民一人当たりの排水量 (200L)、希釈率 (10) などの PEC を算出するための数値を提示した。

#### E. 健康危機情報

なし

#### F. 研究発表

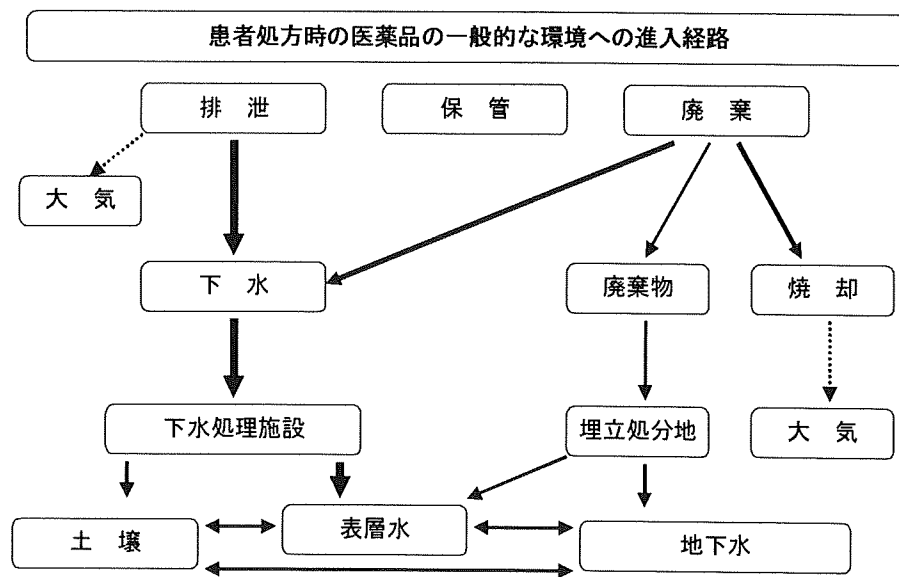
##### 1. 論文発表

1) 鈴木俊也, 矢口久美子, 栗田雅行, 西村哲治, 小縣昭夫, 河川水中の医薬品

の分析法，東京都健康安全研究センター  
一年報，2009，60，253-258.

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

[参考]医薬品の環境中運命



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)  
分担研究報告書

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

研究分担者 独立行政法人 国立環境研究所 鏑迫 典久

研究要旨

環境中に放出された医薬品が生態系に及ぼす影響について評価を行う際に必要となる情報を得るために、生物への毒性影響の視点から評価手法について検討を行った。ここでは、環境中で存在が確認された医薬品5品目を選択し、化審法に採用されている「藻類、甲殻類および魚類」に対する急性毒性試験法の適用を考慮しつつ、慢性毒性試験法の適用の可能性についても検討を行った。藻類および甲殻類に関しては、既存の試験法（OECDテストガイドラインおよび化審法）を基本として行った。魚類の急性毒性評価試験は、動物愛護の観点も考慮し、生物代替試験法としてOECDで開発中の受精卵を用いる試験法を検討した。

医薬品に対する上記毒性試験の結果、対象とする医薬品および試験生物によって毒性発現の程度が異なり、医薬品の野生生物に与える影響はヒトの生理作用とは異なって種々様々であることがわかった。よって医薬品の生態系影響を評価していくためには、野生生物種による毒性試験データの蓄積を続けていくことが必要である。

医薬品を対象とした生物試験法について、急性・慢性毒性試験法はおおむね既存の試験法に準じて行うことができることが示された。

A. 研究目的

環境中に放出された医薬品が生態系に及ぼす影響について評価を行う際に必要となる情報を得るために、生物への毒性影響の視点から評価手法について検討を行う。

ここでは、代表的な医薬品5品目を選択し、化審法に採用されている「藻類、甲殻類および魚類」に対する急性毒性試験法の適用を考慮しつつ、新たに慢性毒性試験法の適用の可能性を含めて検討を進めていく。

また、魚類に対する急性毒性評価試験について、動物愛護の観点から、受精卵を用いる試験法の確立を進め、代替法と

しての可能性を検討する。

平成21年度については、承認済み医薬品の中から代表的な5品目を選定し、藻類、甲殻類、魚類を用いた環境影響評価急性毒性試験をリスク管理実施のシミュレーションとして行う。また、実施に際し、具体的な標準作業手順書およびテクニカルシートを作成し、統一的な操作で環境影響評価急性促成試験が行える環境を整備する。加えて、現在用いられている魚類の急性毒性試験法からの代替試験法として、受精卵を用いる試験法の確立を行うことを目的とする。

B. 研究方法

1. 検討対象医薬品



## B. 研究方法

### 1. 検討対象医薬品

#### 1. 1 対象物質の選定

検討対象とする医薬品は、代表的な都市河川である多摩川において実施された水中の医薬品に関する調査において検出報告のある物質、および生体作用機序等の情報を参考に選定を行った。

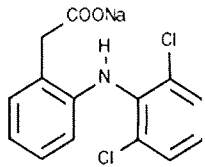
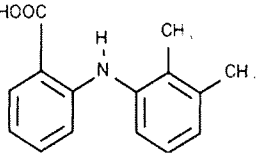
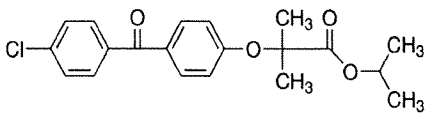
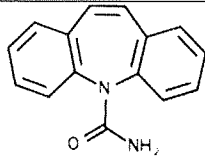
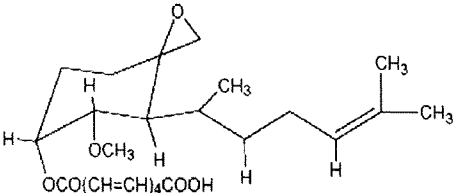
検討対象とした医薬品を表1に示す。フェノフィブラートやジクロフェナク、メフェナム酸、カルバマゼピンについては、河川水中で比較的高濃度に検出されたことから検討対象とした。また、フマ

ギリンは抗がん剤としてがん細胞の増速を抑える作用を持つことから、環境中生物の繁殖や増殖に影響を及ぼすことが予想されるため、検討対象に加えることとした。

#### 1. 2 試験溶液の調製

選定した医薬品を生物試験に供する際には、藻類試験では標準培地、甲殻類と魚類試験では飼育水（調温清浄濾過水）に直接溶解させて使用した。しかし、選定した医薬品の中には水に難溶性であり、また溶解度等の正確な物性情報が入手困難なものもみられた。

表1 検討対象医薬品

医薬品名	作用分類	構造式	作用機序
ジクロフェナク ナトリウム	フェニル酢酸系 消炎鎮痛剤		シクロオキシゲナーゼを阻害することによってプロスタグランジン合成を抑制
メフェナム酸	フェナム酸系解 熱消炎鎮痛剤		シクロオキシゲナーゼの阻害
フェノフィブラート	高脂血症治療剤		肝細胞の核内受容体 (PPAR $\alpha$ ) を活性化して脂質代謝に関するタンパク質の発現を調節し、トリグリセリドとコレステロールを低下
カルバマゼピン	抗精神作用性抗 てんかん剤、抗 精神病剤		Naチャンネルを阻害して発作時の反復的な脱分極を抑制する
フマギリン	抗ガン剤、 テルペン系抗生 物質		(血管新生阻害作用) (抗原虫作用)

そこで、これらの物質については、培地または飼育水に過剰量を直接添加して24～36時間の間スターラーで攪拌した後に、親水性のメンブレンフィルター（孔径0.22 $\mu$ m, PESメンブレン）を用いて余剰分の物質を濾過した溶液を作成し、これを飽和水溶液として使用した。

また、一部の物質についてはN,N-ジメチルホルムアミド (DMF) を溶媒として使用し、試験溶液を作成した。

## 2. 生物毒性試験

### 2. 1 藻類

試験に用いた生物種は緑藻類（ムレミカヅキモ：*Pseudokirchneriella subcapitata*）とし、試験の作業はOECDテストガイドラインTG201および化審法の藻類試験法に準じて行った。具体的な作業手順は後述の参考編に詳述した。

試験の概要は、藻類の標準培地（OECD培地）中で藻類を培養し、培地中に対象医薬品を添加した場合と添加しない場合との間で、増殖した細胞数にどのような変化が生じるか観察を行う。その細胞数の変化から増殖速度を計算し、曝露した医薬品濃度との関係から藻類生長への影響を評価する手法である。

### 2. 2 甲殻類

試験には、ニセネコゼミジンコ（*Ceriodaphnia dubia*）を用いた。試験手法としては、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*” に準じた。この試験では、単為生殖で増殖するミジンコの特徴をいかし、一定期間（7～8日）にメスが産む仔虫の数が、被験物質の存在下で変化（減少）することを影響の指標とした。具体的な作業手順は後述の参考編に詳述した。

### 2. 3 魚類

試験には、ゼブラフィッシュ（*Danio rerio*）およびニホンヒメダカ（*Oryzias latipes*）を供試魚として用いた。

ゼブラフィッシュを用いた試験は、受精卵から摂餌を開始するまでの胚の段階である9日間を対象として、被験物質の存在下において孵化および胚の生存がどのように変化するかを指標として評価を行うものであり、OECDのテストガイドラインである「魚類の胚・仔魚期における短期毒性試験 (Fish, Short-term Toxicity Test on Embryo and Sac-fry Stages [TG212])」、およびOECDのドラフトガイドラインとして提案されている「魚類胚毒性試験 (Fish Embryo Toxicity (FET) Test)」に準じつつ、一部を改変した手法を用いた。評価対象とする指標としては、受精卵から仔魚が孵化できるかどうかを「孵化率」、また孵化した後の仔魚が生き残れるかどうかを「孵化後生残率」、および孵化と稚魚生残を掛け算して、次世代へのバイオマスの継承割合を「繁殖率」として扱うこととした。これらの具体的な作業手順や指標の計算方法については後述の参考編に詳述した。

また、ヒメダカを用いた急性毒性試験は、魚類急性毒性試験（化審法およびOECD TG203）の試験条件に従って行ったが、供試生物の年齢が成魚ではなく、卵から孵化した直後（孵化後12時間以内）の仔魚を用いた。一般的に成魚よりも稚魚の方が感受性が高いとされている。これらの仔魚を被験物質中に曝露し、96時間の観察期間中に生じる死亡個体数の割合を指標として曝露濃度の関係から対象物質の影響を評価した。

## C. 研究結果

### 1. 生物毒性試験

#### 1. 1 藻類

1) ジクロフェナク

藻類の成長速度と曝露濃度との関係を図1に示す。

ここから、ジクロフェナクの藻類生長への阻害作用は、50%生長阻害濃度(EC50)では、327.4mg/L、また最大無作用濃度(NOEC)は25mg/Lと計算された。

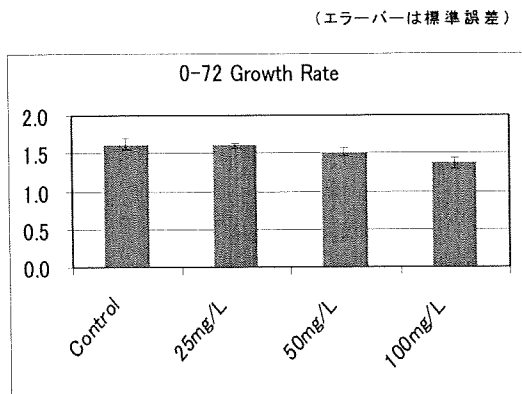


図1 ジクロフェナク濃度と藻類増殖速度の関係

2) メフェナム酸

藻類の成長速度と曝露濃度との関係を図2に示す。

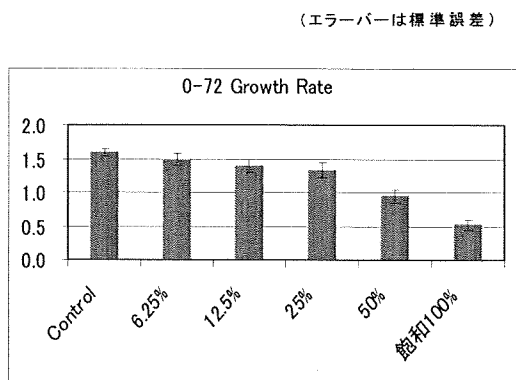


図2 メフェナム酸濃度と藻類増殖速度の関係

メフェナム酸は、藻類標準培地に対し

て溶解性が低かったため、飽和溶液を作成して試験を行った。化学構造から予測される水溶解度は20mg/L (WskowWin [US-EPA ECOSAR]による計算)であり、また別途実施した魚類試験で用いた飼育水に対しては30mg/L程度まで溶解したことから、藻類標準培地における飽和溶液の濃度も20mg/L前後と予想された。

これから、メフェナム酸の藻類生長への阻害作用は、50%生長阻害濃度(EC50)では、設定濃度範囲以上となる外挿値で飽和状態の65.1% (推定13.0mg/L前後)、また最大無作用濃度(NOEC)は0~72時間のデータからは算出できなかったが、24~72時間で計算するとNOEC=6.25%となった。0~72時間のデータでも6.25%においては危険率1%で対照区と有意差は生じていなかったことから、メフェナム酸の0~72時間生長阻害に対するNOECは3.125% (推定0.625mg/L前後)と推測された。

3) フェノフィブラート

藻類の成長速度と曝露濃度との関係を図3に示す。

なお、フェノフィブラートは、藻類標準培地に対して溶解性が低かったため、飽和溶液を作成して試験を行った。化学構造から予測される水溶解度は

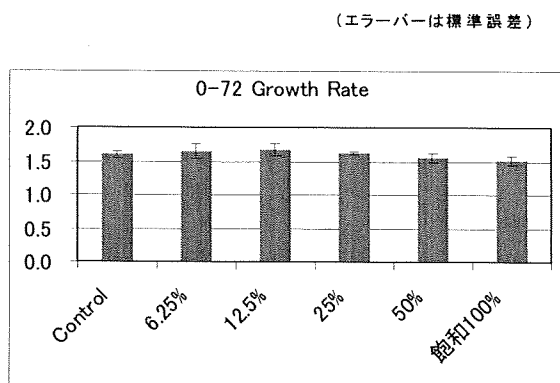


図3 フェノフィブラート濃度と藻類増殖速度関係

0.1957mg/L (WskowWin [US-EPA ECOSAR] による計算) であることから、飽和溶液中の濃度は、0.1~0.2mg/Lであると推測された。

ここから、フェノフィブラートの藻類生長への阻害作用は非常に弱く、50%生長阻害濃度 (EC50) は計算できなかった。また最大無作用濃度 (NOEC) は25% (推定0.03mg/L前後) と計算された。

#### 4) カルバマゼピン

藻類の成長速度と曝露濃度との関係を図4に示す。

なお、カルバマゼピンは、藻類標準培地に対して溶解性が低かったため、飽和溶液を作成して試験を行った。事前の溶解実験の結果から予測される水溶解度は100mg/L強であることから、飽和溶液中の濃度は、約100mg/Lであると推測された。

ここから、カルバマゼピンの藻類生長への阻害作用は、50%生長阻害濃度 (EC50) では、溶解濃度範囲以上となると考えられる、外挿値で飽和状態の611.4% (推定600mg/L前後)、また最大無作用濃度 (NOEC) は2.5% (推定3mg/L前後) と計算された。

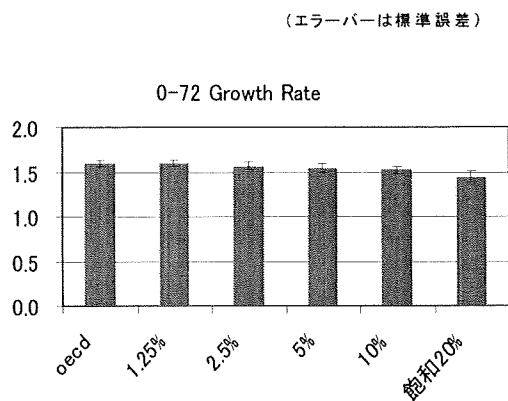


図4 フェノフィブラート濃度と藻類増殖速度関係

#### 5) フマギリン

藻類の成長速度と曝露濃度との関係を図5に示す。

フマギリンは、藻類標準培地に対して溶解性が低かったため、飽和溶液を作成して試験を行った。化学構造から予測される水溶解度は0.2653mg/L (WskowWin [US-EPA ECOSAR]による計算) であることから、飽和溶液中の濃度は、0.2mg/L前後であると推測された。

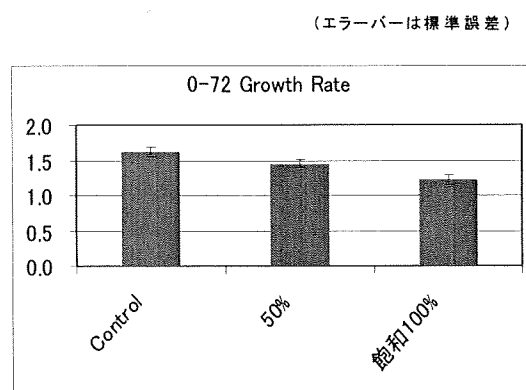


図5 フマギリン濃度と藻類増殖速度の関係

ここから、フマギリンの藻類生長への阻害作用は、50%生長阻害濃度 (EC50) では、飽和状態の34.6% (推定0.07mg/L前後)、また最大無作用濃度 (NOEC) は25m% (推定0.05mg/L前後) と計算された。

#### 1. 2 甲殻類

ニセネコゼミジンコ繁殖試験の結果を以下に示した。棒グラフは各実験区における総産仔数の平均を表し、エラーバーは標準誤差を意味する。図中の星印\*, \*\*はDunnett testによる多重比較の結果、それぞれ $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ の水準で対照区と比較して有意な差が確認できたことを示す。

#### 1) ジクロフェナク

ミジンコの平均産仔数と曝露濃度との

関係を図6に示す。

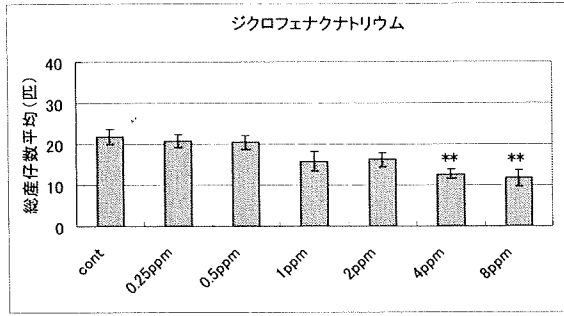


図6 ジクロフェナク濃度と  
ミジンコ産仔数の関係

ジクロフェナクナトリウム曝露によって濃度依存的な産仔数の低下が見られ、4 mg/Lでは対照区と比較して統計的に有意なものとなった。NOECは2 mg/L, LOECは4 mg/Lであった。

### 2) メフェナム酸

ミジンコの平均産仔数と曝露濃度との関係を図7に示す。

メフェナム酸は、ミジンコ試験に用いる飼育水に対して溶解性が低かったため、DMFを溶媒として使用して試験水を作成した。なお、溶媒の量は試水中に0.01%以下となるように設定した。

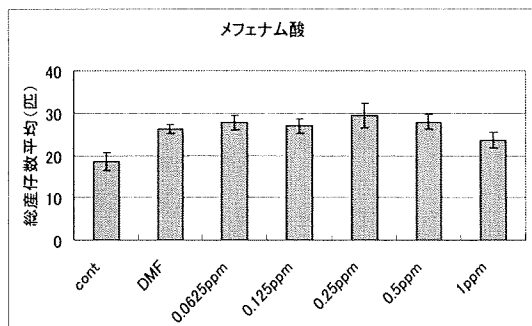


図7 メフェナム酸濃度と  
ミジンコ産仔数の関係

0.063 mg/Lから1 mg/Lの間で試験を行

った。助剤対照区と比較して産仔数はいったん盛り上がり、最高濃度にかけて低下する傾向を見せたが、いずれの濃度区も助剤対照区と比較して統計的に有意な差は認められなかった。NOEC, LOECはそれぞれ1 mg/L, >1 mg/Lとなった。

### 3) フェノフィブラート

ミジンコの平均産仔数と曝露濃度との関係を図8に示す。

なお、藻類と同様にフェノフィブラートは、ミジンコ試験に用いる飼育水に対して溶解性が悪かったため、飽和溶液を作成して試験を行った。化学構造から予測される水溶解度は0.1957mg/L (WskowWinによる計算)であることから、飽和溶液中の濃度は、0.1~0.2mg/Lであると推測される。

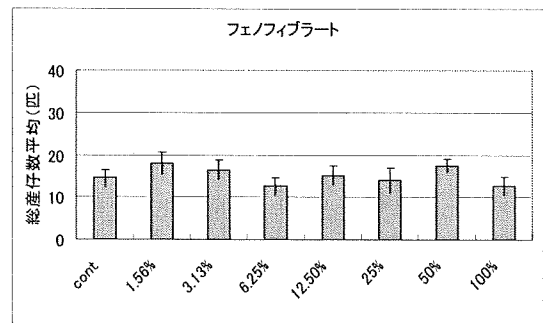


図8 フェノフィブラート濃度と  
ミジンコ産仔数の関係

試験溶液の調製は飽和水溶液を段階的に希釈して行ったが、1.56-100%の範囲において産仔数への影響は認められなかった。NOEC, LOECはそれぞれ100%, >100%となった。

### 4) カルバマゼピン

ミジンコの平均産仔数と曝露濃度との関係を図9に示す。

12.5 µg/Lから400 µg/Lの間で対照区と比較して統計的に有意な産仔数の低下

は認められなかった。NOEC, LOECはそれ

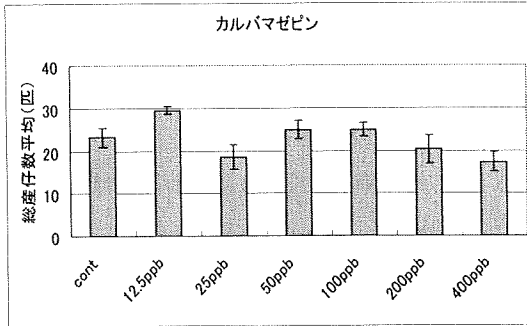


図9 カルバマゼピン濃度とミジンコ産仔数の関係

ぞれ400 µg/L, >400 µg/Lとなった。

5) フマギリン

ミジンコの平均産仔数と曝露濃度との関係を図10に示す。

フマギリンは、ミジンコ試験に用いる飼育水に対して溶解性が悪かったため、DMFを溶媒として使用して試験水を作成

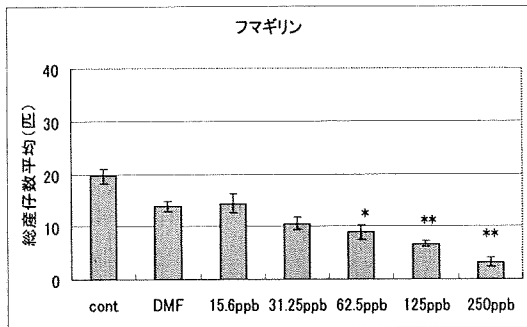


図10 フマギリン濃度とミジンコ産仔数の関係

した。なお、溶媒の量は試水中に0.01%以下となるように設定した。曝露濃度範囲を3回にわけて別途行った試験の結果から、フマギリンの影響範囲は15.6 µg/Lから10 mg/Lまでの広範囲にわたるものであったが、いずれの試験でもフマギリ

ン曝露による濃度依存的な産仔数の減少が認められた。また最高濃度10 mg/Lにおける平均産仔数は0.4個体まで低下したが、試験個体の死亡は見られなかった。NOEC, LOECはそれぞれ31.3 µg/L, 62.5 µg/Lであった。

1. 3魚類

1. 3. 1ゼブラフィッシュ

1) ジクロフェナク

ゼブラフィッシュの孵化率, 胚生残率, 繁殖率と曝露濃度との関係を図11に示す。

ここから、ジクロフェナクのゼブラフィッシュの繁殖率への影響については、

(エラーバーは標準誤差)

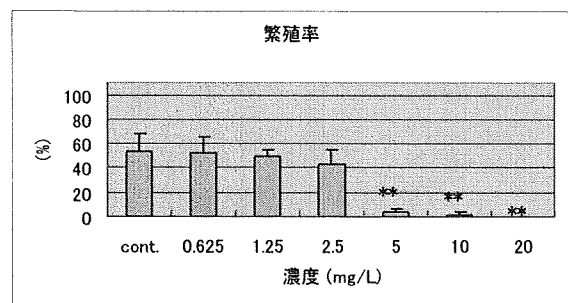
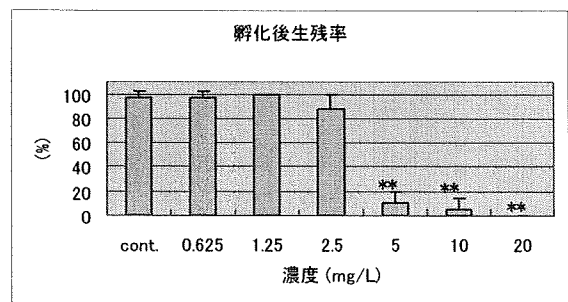
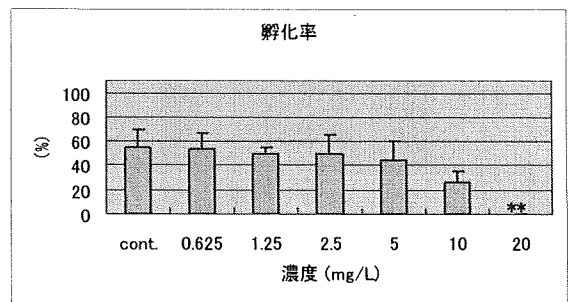


図11 ジクロフェナク濃度とゼブラフィッシュ胚への影響との関係

EC50では3.3mg/L, NOECでは2.5mg/Lと計算された。

### 2) メフェナム酸

ゼブラフィッシュの孵化率, 胚生残率, 繁殖率と曝露濃度との関係を図12に示す。

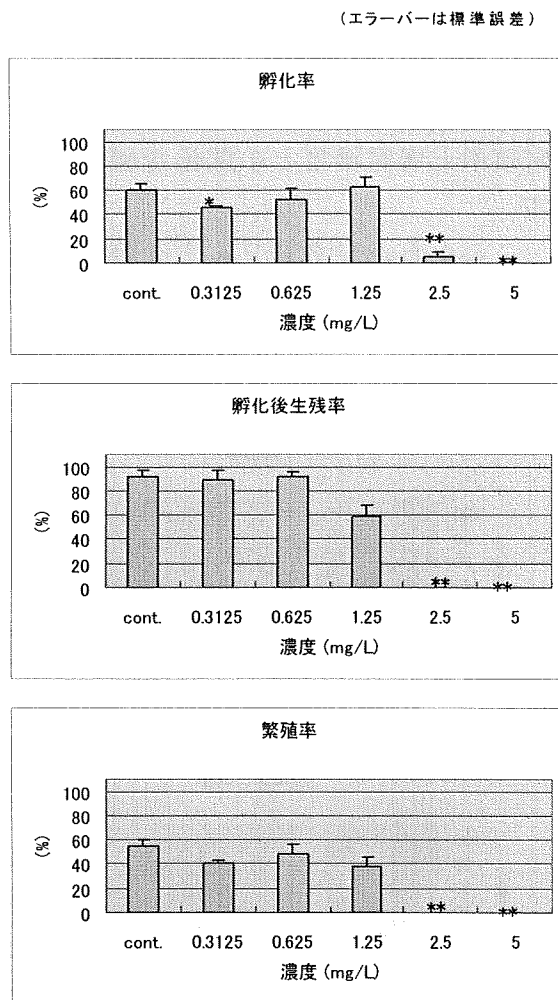


図12 メフェナム酸濃度とゼブラフィッシュ胚への影響との関係

ここから, メフェナム酸のゼブラフィッシュの繁殖率への影響については, EC50では1.3mg/L, NOECでは1.25mg/Lと計算された。

### 3) フェノフィブラート

ゼブラフィッシュの孵化率, 胚生残率, 繁殖率と曝露濃度との関係を図13に示す。

す。

なお, フェノフィブラートは, 飼育水に対して溶解性が悪かったため, 飽和溶液を作成して試験を行った。化学構造から予測される水溶解度は0.1957mg/L (WskowWin [US-EPA ECOSAR]による計算)であることから, 飽和溶液中の濃度は, 0.1~0.2mg/Lであると推測され, ここでの曝露濃度範囲は200~12.5 $\mu$ g/L前後であると考えられる。

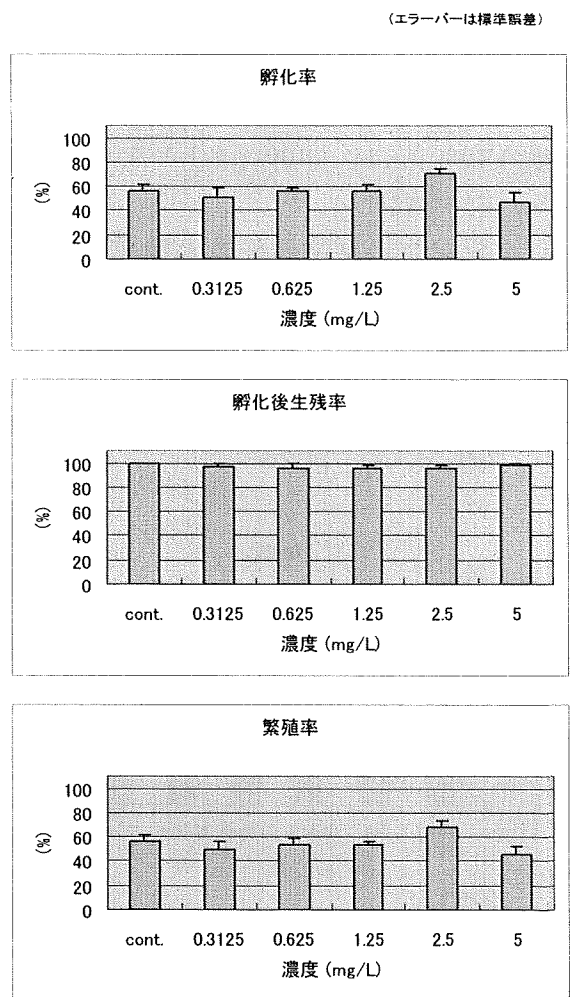


図13 フェノフィブラート濃度とゼブラフィッシュ胚への影響との関係

ここから, フェノフィブラートのゼブラフィッシュの繁殖率への影響については, 対照区に対して有意な差が確認され

ず、明確な影響はみられなかった。

#### 4) カルバマゼピン

ゼブラフィッシュの孵化率, 胚生残率, 繁殖率と曝露濃度との関係を図14に示す。

(エラーバーは標準誤差)

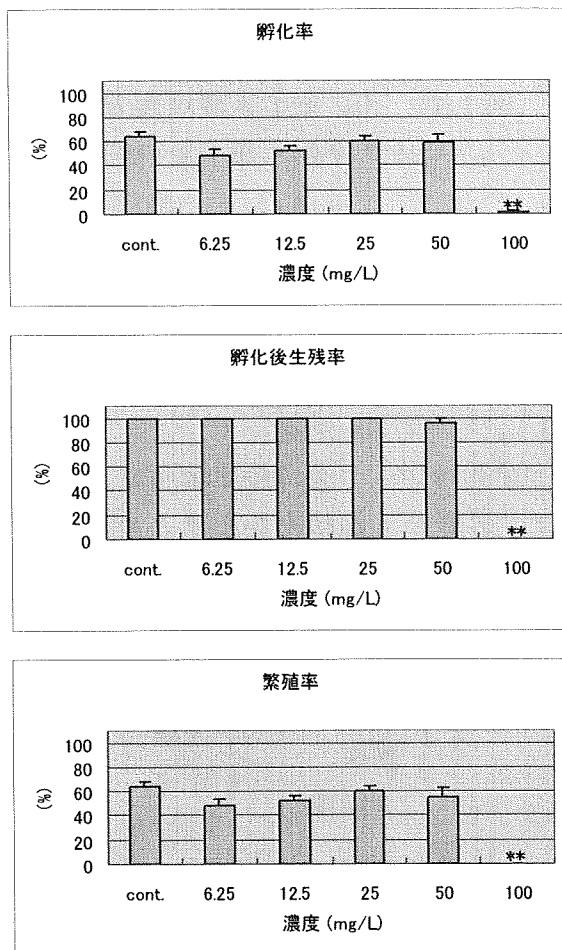


図14 カルバマゼピン濃度とゼブラフィッシュ胚への影響との関係

カルバマゼピンのゼブラフィッシュの繁殖への影響については、最高濃度100mg/Lで主に孵化率の低下として現れた。ここから、繁殖率のEC50では67.1mg/L, NOECでは50mg/Lと計算された。

#### 5) フマギリン

ゼブラフィッシュの孵化率, 胚生残率, 繁殖率と曝露濃度との関係を図15に示

す。

なお、フマギリンは、ミジンコ試験に用いる飼育水に対して溶解性が悪かったため、DMFを溶媒として使用して試験水を作成した。なお、溶媒の量は試水中に0.01%以下となるように設定した。

(エラーバーは標準誤差)

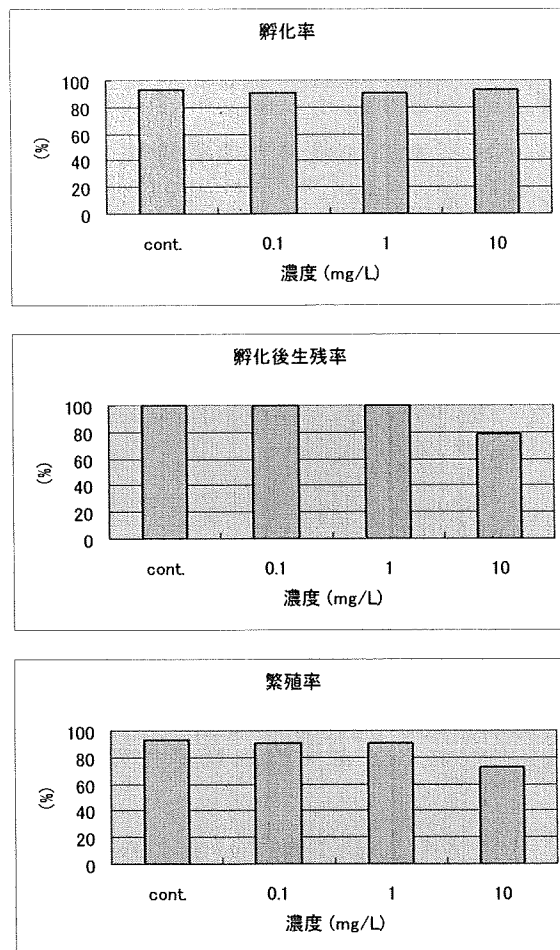


図15 フマギリン濃度とゼブラフィッシュ胚への影響との関係

ここから、フマギリンは10mg/L濃度区で、やや繁殖率に低下がみられたが、この濃度は化学構造から予測される水溶解度の0.2653mg/L (WskowWin [US-EPA ECOSAR]による計算)を大きく超えていることから、実際には溶解しておらず、この物質による生理的な影響ではないと考



えられる。また、同じく推定水溶解度を超える1mg/L濃度区では阻害影響がみられなくなっていることから、フマガリンのゼブラフィッシュの繁殖率への影響については、対照区に対して明確な影響はみられなかったといえる。

#### 1. 4ヒメダカ

ヒメダカの試験においては、表1で選定した物質のうち、解熱鎮痛消炎剤の2物質を対象物質として実施した。

##### 1) ジクロフェナク

ヒメダカの生残率と曝露濃度との関係を図16に示す。

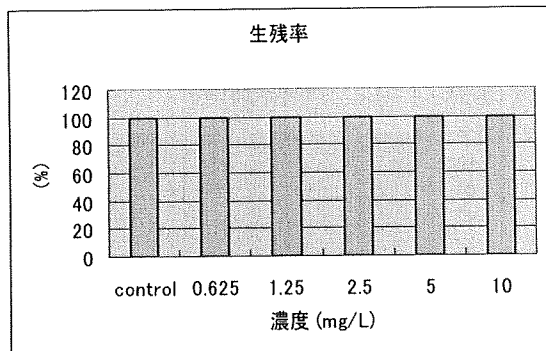


図16 ジクロフェナク濃度とヒメダカの生残率との関係

ここから、ジクロフェナクのヒメダカ仔魚への死亡については、対照区に対して差が確認されず、明確な影響はみられなかった。

##### 2) メフェナム酸

ヒメダカの生残率と曝露濃度との関係を図17に示す。

ここから、メフェナム酸のヒメダカ仔魚への死亡については、10mg/Lで全固体の死亡が確認され、2.5mg/Lでは死亡が確認されなかった。ここから、半数死亡濃度(LC50)は、4.3mg/Lと計算された。

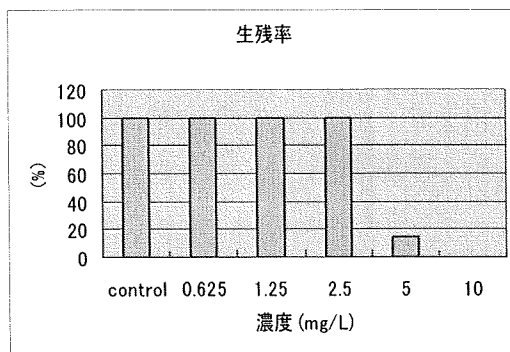


図17 メフェナム酸濃度とヒメダカの生残率との関係

#### D. 考察

##### 1. 生物試験結果からみた医薬品の生態影響評価

##### 1) ジクロフェナク

ジクロフェナクが各生物種に対して及ぼす影響を上記結果からまとめ、表2に示した。

表2 ジクロフェナクの影響

	藻類 (緑藻) 生長 阻害	甲殻類 (ミジンコ) 繁殖 阻害	魚類 (ゼブラフィッシュ) 繁殖 阻害
EC50 (mg/L)	327.41	—	3.3
NOEC (mg/L)	25	2	2.5

ジクロフェナクの藻類に対する影響は、EC50では設定濃度を超える外挿値で327.41mg/L、NOECは25mg/Lとなり、甲殻類や魚類と比較すると10分の1から100分の1程度であった。

一方、甲殻類に対してはNOECで2mg/Lであり魚類に対してもほぼ同等であった。

これらのことから、ジクロフェナクナトリウムは、植物よりも動物に対して阻害影響が大きく、予測無影響濃度 (PNEC) はアセスメント係数を10とすると、甲殻類のNOECから200µg/Lと算出された。一方、その影響は、環境中実測濃度 (MEC) の例として170ng/L (下水処理水中濃度：宝輪ら(2008)水環境学会年会講演集) の報告があるが、これはPNECのおよそ1000分の1程度であり、この例ではMEC/PNEC < 0.1となり、リスクは少ないと考えられる。しかし、環境中濃度の情報は少なく、生態リスク初期評価についてはさらに情報を集める必要がある。

## 2) メフェナム酸

メフェナム酸が各生物種に対して及ぼす影響を上記結果からまとめ表3に示した。

表3 メフェナム酸の影響

	藻類 (緑藻) 生長 阻害	甲殻類 (ミジンコ) 繁殖 阻害	魚類 (ゼブラフィッシュ) 繁殖 阻害
EC50 (mg/L)	13.0*	—	1.3
NOEC (mg/L)	0.625*	>10	0.125

※：水溶解度からの推定濃度

メフェナム酸は、ミジンコでは影響がみられず、藻類および魚類で影響がみられた。また、藻類と魚類への影響を比べると、EC50で約10倍、NOECで約5倍の濃度差があり、魚類の方が強く影響を受けていた。

これらのことから、メフェナム酸は魚類で最も影響が大きく、予測無影響濃度

(PNEC) はアセスメント係数を10とすると、魚類のNOECから12.5µg/Lと算出された。

一方、その影響は、環境中実測濃度 (MEC) の例として449±459 ng/L (下水処理水中濃度：谷島ら(2002)環境化学討論会) の報告があるが、これはPNECのおよそ30分の1程度であり、この例ではMEC/PNEC < 0.1となる。しかし、環境中濃度の情報は少なく、生態リスク初期評価についてはさらに情報を集める必要がある。

## 3) フェノフィブラート

フェノフィブラートが各生物種に対して及ぼす影響を上記結果からまとめ表4に示した。

表4 フェノフィブラートの影響

	藻類 (緑藻) 生長 阻害	甲殻類 (ミジンコ) 繁殖 阻害	魚類 (ゼブラフィッシュ) 繁殖 阻害
EC50 (mg/L)	>0.2*	—	>0.2*
NOEC (mg/L)	(0.03) *	>0.2*	>0.2*

※：水溶解度からの推定濃度

フェノフィブラートは、全ての生物種で影響がみられず、藻類でわずかに生長阻害が確認されたのみであった。

また、今回対象とした医薬品のうちで、フェノフィブラートは特に水への溶解性が低かった。そのためいずれの生物種の試験においても、規定量を秤量して目的の濃度となるよう試験水に溶解させる方法による試験水の調製は困難であった。

これらのことから、フェノフィブラー

トは水中検出濃度が低く、仮に溶解度最大の濃度で存在していたとしても、その生物影響は限定的なものであることから、水を経由した曝露による生態影響に関して、そのリスクは比較的小さいものと考えられる。

ただし、非溶解状態でも生物が餌等とともに吸収摂取することが考えられることから、沈殿して底質経由などの形で生態系へ影響を及ぼすなどの可能性を検討しておく必要がある。

#### 4) カルバマゼピン

カルバマゼピンが各生物種に対して及ぼす影響を上記結果からまとめ、表5に示した。

表5 カルバマゼピンの影響

	藻類 (緑藻) 生長 阻害	甲殻類 (ミジンコ) 繁殖 阻害	魚類 (ゼブラフィッシュ) 繁殖 阻害
EC50 (mg/L)	600*	—	67.1
NOEC (mg/L)	3*	>0.4	50

※：水溶解度からの推定濃度

カルバマゼピンは、ミジンコでは影響がみられず、藻類および魚類で影響がみられた。また、藻類と魚類への影響を比べると、魚類の方がやや強く影響を受けていた。

これらのことから、カルバマゼピンは魚類で最も影響が大きく、予測無影響濃度(PNEC)はアセスメント係数を10とすると、魚類のNOECから5mg/Lと算出された。

一方、その影響は、環境中実測濃度(MEC)の例として241±244 ng/L(下水処理水中

濃度：谷島ら(2002)環境化学討論会)の報告があるが、これはPNECのおよそ2万分の1以下であり、この例ではMEC/PNEC<0.1となる。

いずれの生物種における影響も、10mg/L以上の高濃度での作用であり、通常では現実の環境中での濃度にはなり得ない値であるため、生態影響についてのリスクも比較的小さいものと考えられる。

#### 5) フマギリン

フマギリンが各生物種に対して及ぼす影響を上記結果からまとめ、表6に示した。

表6 フマギリンの影響

	藻類 (緑藻) 生長 阻害	甲殻類 (ミジンコ) 繁殖 阻害	魚類 (ゼブラフィッシュ) 繁殖 阻害
EC50 (mg/L)	0.07*	—	>10
NOEC (mg/L)	0.05*	0.03	—

※：水溶解度からの推定濃度

フマギリンの生物に対する影響は、藻類と甲殻類ではほぼ同等で、NOECが数十μg/Lであった。

一方、魚類の胚発生に対しては、設定した10mg/Lまでの濃度範囲では、ほとんど影響が確認されなかった。

フマギリンの環境中濃度に関する情報がないためリスク評価はできないが、フマギリンは血管新生阻害剤であるにもかかわらず、血管の無いミジンコや藻類に対して比較的強い毒性を持つことが示された。フマギリンによる血管新生阻害の作用機序に関する情報は少なく、この現

象についての説明は現時点では困難である。しかし、フマギリンは血管新生阻害による抗ガン剤として以外にも抗原虫作用を持ち、実際に医療や動物の飼育等に用いられていることから、同様の効果が微小生物の繁殖や増殖を阻害したことが考えられる。

## 2. 物質による毒性発現の特性

試験した5物質について、上述の結果から3種の生物に対する影響の強さをまとめると、表7に示すようになった。

表7 3種の試験生物種に対する影響の強さ

ジクロフェナク	甲殻類 ≒ 魚類 >> 藻類
メフェナム酸	魚類 > 藻類 >> 甲殻類
フェノフィブラート	いずれの生物種にも明確な影響なし
カルバマゼピン	魚類 ≒ 藻類 > 甲殻類 (いずれも影響弱い)
フマギリン	甲殻類 ≒ 藻類 >> 魚類

このように、対象とする物質によって毒性発現の度合いが生物種間で異なっており、それぞれ医薬品の生理機能への作用が様々であることがうかがわれた。

これらのデータを蓄積していくことと同時に、各医薬品の官能基の種類や化学構造、また対応病症の種類や、作用機序などの情報を併せて整理することで、各物質の特性と毒性発現との関係性についての有効な知見を得られる可能性が示唆される。

## 3. 魚類試験における受精卵を用いた試験法の適用性検討

化学物質の上市には、化審法における生態影響試験の結果が必要であるが、化

審法の登録で扱われる魚類への影響試験手法は、96時間の急性毒性試験である。急性毒性試験には比較的簡単な試験装置で短期間に試験の実施が可能であるという利点はあるが、生態系における世代交代まで含めた影響を反映させる試験とはなっていない。特に、医薬品はその性質上、生体内の様々な機能に作用することから、特定の生活段階のみを対象とした試験では、その影響を把握しきれないことも考えられる。

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、この試験も試験期間が28日以上と長く、また流水式試験を行うことによって多量の薬品を排出することによる廃棄物処理および試験コストを考慮すると改善の余地はある。また、多数の魚個体を薬品に長期間曝露することになるため、動物愛護の視点からの配慮も問われている。

そこで、本検討においては、最近OECDで検討中である魚類胚・仔魚試験FET(Fish Embryo Test)を実施し、その適用性について検討を行った。

この試験は、卵から胚・孵化・摂餌を開始するまでの成長という生活史の中の重要かつ複数の段階に対する影響を把握できることから、成長に長い時間が必要で世代交代を含めた慢性毒性試験の実施が困難である魚類への影響を検討する際に、慢性毒性に相当する指標を推定できる手法として有効と考えられる。

また、この試験の曝露期間における供試生物の発生は卵から胚の段階であることから、生物個体としては確立していない状態とみなされ、動物愛護の視点から実験によって必要以上に生物に苦痛を与