

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。したがって、高疎水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。

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、ここで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し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。しかし、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の有効成分等が、環境中に移行・分布する濃度を、予測に基づいた設定値を用いて算出し、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、代謝および排泄に関係なく、試験の実施を伴わない書類の評価である。

評価の結果、環境に対する影響が許容できる範囲であれば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、第一段階の環境影響リスク評価を実施する前に、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。

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、第一段階の環境影響リスク評価を省略し、第二段階の環境影響リスク評価に進む。

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、化学物質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 $\log K_{ow} < 4.5$ 、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、Kow を字式により求める方法である。測定範囲は、 $-2\sim 4$ 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。

$$Kow = (\text{n-オクタノール層中の被験物質濃度}) \div (\text{水層中の被験物質濃度})$$

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 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 種類の原薬に対する統

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、PE 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 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ではないといえるであろう。

(2) 予測年間使用量は、年間を通じかつ全国で均等に使用されると想定する。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、花粉症薬等は、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) 患者における薬理作用の消失を伴う代謝を考慮しない。

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。

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

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とすると、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 (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。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見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、 $(42,280,885\text{m}^3 \times 365 \text{日}) \div 262129000000\text{m}^3 \times 100 (\%) = 0.17 (\%)$ 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、 $0.17\% \times 2 = 0.34\%$ 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. 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、PEC（予測環境濃度）および PNEC 値を精緻化した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について、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ができれば使用できる。

試験は、GLP に従って実施する。

7.1 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 ≥ 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 ≥ 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。

7.1.1 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S T P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;Kd)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。

$$Kd = Caq \div Cs$$

Caq：平衡状態の水相中化学物質濃度

Cs：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。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。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 ($A_{610}=0.01$) 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 $65 \sim 75 \mu\text{E/m}^2/\text{s}$ 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 $K_{oc} > 10000$ L/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、地下水についても環境影響リスク評価を実施する。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。

$\log Kow \geq 4.5$ 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：

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

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

環境リスクの可能性を排除できない場合、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を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的および現実的なものとする。

9. 科学的助言

申請者は、環境リスク評価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。

D. 結論

ヒト用の医薬品が、医薬品としての使用の有無にかかわらず環境中に排出された際に、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およぼす可能性がある。その環境影響を評価する手法の考え方を、すでに医薬品分野の環境影響評価を系統的に実施している欧米の事例を参考に資料を収集し、本邦において新医薬品を承認する際の審査の基準として、現在、国内で施行されている規制とも整合性のある、医薬品の環境影響評価法に関する研究に寄与することを目標として、検討を進めた。検討の過程で、総合的に考察をおこなった上、昨年度までの検討結果と合わせて、適用の範囲、対象範囲、一般原則、曝露の推定、リスク評価、管理と廃棄および講じるべき予防・安全対策、科学的助言、環境リスク評価報告書、推奨される評価法の段階的手順について、医薬品の環境影響評価ガイドラインの設定に関する考え方を検討した。

E. 謝辞

本研究の検討にあたり、国立環境研究所 菅谷芳雄先生、大分大学 吉岡義雄先生、国立医薬品食品衛生研究所 大野泰雄副所長から、貴重なご意見、ご提案をいただきました。深謝いたします。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鈴木俊也、小杉有希、保坂三継、矢口久美子、小縣昭夫、西村哲治、中江大：多摩川流域の下水処理場における医薬品の存在実態、東京都健康安全研究センター研究年報、61、333-339、2010.

2. 学会発表

- 1) 西村哲治：わが国の医薬品環境リスク評価の考え方、第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会プログラム・要旨集、S8-3(2010.6).
- 2) 堀田沙耶花、中田晴彦、久保田領志、西村哲治：ヒト・動物用医薬品の分析法検討とその発生源に関する現況調査、第 19 回環境化学討論会講演要旨集、528-529(2010.6).
- 3) 鈴木俊也、小杉有希、栗田雅行、西村哲治、小縣昭夫：東京都内河川水中の医薬品の予測環境濃度、第 19 回環境化学討論会(2011.6).
- 4) 西村哲治：わが国における水環境中の医薬品類の実態、第 43 回日本薬剤師会学術大会(2010.10).
- 5) 川元達彦、三橋隆夫、鈴木俊也、西村哲治、山村博平：超高速液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計(LC/MS/MS)を用いた水中オセルタミビルの高感度迅速分析法の確立、第 47 回全国衛生化学技術協議会年会(2010.11).
- 6) Nishimura T. : Occurrence of Pharmaceuticals in River Water and Load to Aqueous Environment by Sewage Treatment Water in Japan. International Pharmaceutical Federation World Congress(2010.11).
- 7) 西村哲治：水道水に影響を与える未規制化学物質およびその対策、相模川・酒匂川水質協議会 創立 40 周年記念講演会(2010.11).
- 8) 久保田領志、田原麻衣子、清水久美子、杉本直樹、西村哲治：浄水工程を想定した生活関連化学物質の処理性評価、第 47 回全国衛生化学技術協議会年会(2010.11).
- 9) Suzuki, T., Kosugi, Y., Hosaka, M., Yaguchi, K., Ogata, A., Nakae, D., Nishimura, T.: Evaluated of measured and predicted environmental

concentrations of selected human pharmaceuticals in urban river in Tokyo. SETAC North America 31st Annual Meeting (2010. 11).

- 1 0) 岡知宏、阿部良子、萩野仁子、小田重人、鎌迫典久、鈴木俊也、西村哲治：多摩川から検出された医薬品による水生生物への慢性影響に関する研究、第 45 回日本水環境学会年会(2011. 3).
- 1 1) 高木博夫、佐野友春、永野公代、西川雅高、仮谷邦光、田中義人、飛石和大、村田さつき、清水久美子、西村哲治：¹⁵N-標識ミクロシチン類の調製と LC/MS 分析への適用、第 45 回日本水環境学会年会(2011. 3).
- 1 2) 鈴木俊也、小杉有希、保坂三継、矢口久美子、小縣昭夫、中江大、西村哲治：水中のヒト医薬品の光分解、第 45 回日本水環境学会年会(2011. 3).

- 1 3) 堀田沙耶花、中田晴彦、久保田領志、西村哲治：排水処理場における抗菌薬の濃度変化と環境負荷量の推定—家畜由来抗菌薬との比較—、第 45 回日本水環境学会年会(2011. 3).
- 1 4) 鈴木俊也、小杉有希、保坂三継、矢口久美子、小縣昭夫、西村哲治、中江大：東京都内河川水中の医薬品の環境中濃度の予測、日本薬学会第 131 年会(2011. 3).

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

- 1. 特許取得
なし
- 2. 実用新案特許
なし
- 3. その他
なし

表 1：環境リスク評価の段階的アプローチ

評価の段階	目的	試験/データ要件
第一段階	曝露の推定	消費予想量, logKow
第二段階 (A)	リスクの初期評価	水生生物毒性と運命に関する情報
第二段階 (B)	リスク拡大評価	排出、運命及び影響に関する拡大データセット

表 2：第一段階における PEC_{表層水} 計算に対する初期設定値

パラメータ	略 称	値	単 位	由来	注 釈
<u>インプット</u>					
1人が1日に摂取する有効成分等の最大用量	最大用量		[mg/人/日]	申請者の情報に基づく数値	最高推奨用量を使用する。
市場浸透率	市場浸透係数	0.01	[--]	初期値	インフルエンザ薬および風邪薬は3を使用
年間使用期間	年間使用期間係数	1 又は 3	[--]	初期値	
住民一人、一日あたりの排水量	排水量	300	[L/人/日]	初期値	
環境中で排水が希釈される割合	希釈係数	10	[--]	初期値	
<u>アウトプット</u>					
表層水中予測環境濃度	PEC _{表層水}		[mg/L]		

表 3：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

表4：第二段階におけるPEC_{表層水}計算用のパラメータおよび初期値

パラメータ	略称	値	単位	由来	注釈
インプット 1人が1日に摂取する有効成分等の最大用量 市場浸透率 年間使用期間 付加市場浸透率 下水処理場から表層水に対する排出の割合	最大用量 市場浸透係数 年間使用期間係数 付加市場浸透係数 排出率	0.01 ^(*)	[mg/人/日] [--] [--] [--]	申請者の情報に基づく数値 初期値 申請者の情報に基づく数値 申請者の情報に基づく数値 計算値	最高推奨用量を使用する。 初期値として設定された市場浸透係数にさらに付加する係数(根拠を示す必要がある) *1
住民一人、一日あたりの排水量	排水量	300	[L/人/日]	初期値	
下水処理場の一日流入水の処理できる割合	処理能力	1	[--]	初期値	
浮遊物への吸着を考慮した係数	吸着係数		[--]	計算値	*2
環境中で排水が希釈される割合 アウトプット 精緻化した表層水濃度	希釈係数 PEC _{表層水} (II)	10	[--] [mg/L]	初期値	

*1：欧州化学物質影響評価システム (EUSES, <http://ecb.jrc.it/>) に示されている SimpleTreat モデル等を用い、下水処理場から表層水に対する排出の割合を求める。下水処理場における易生分解性試験 (OECD 301) を用いることもできる。

*2：吸着係数の推定データを用いた STP における下水汚泥に対する物質の吸着試験 (OECD 106) により求めた数値。

厚生労働省科学研究費助成金
(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

水環境中の医薬品の存在実態調査および環境影響評価ガイドラインの
各パラメーターの妥当性の検討

研究分担者 東京都健康安全研究センター 鈴木俊也
研究協力者 兵庫県立健康生活科学研究所 川元達彦

研究要旨

欧州医薬品審査庁 (EMA) の環境影響評価ガイドラインが日本の都市河川水にも適用可能かを調べるために、そのガイドラインより求めた第 I 相の予測値 (PEC) と実測値 (MEC) を比較検討した。ほとんどの医薬品の MEC は PEC よりも低かったが、抗アレルギー薬・エピナスチン、高血圧症治療薬・カンデサルタンおよび精神科用薬・スルピリド、ロラゼパムの MEC は PEC よりも高くなる地点が存在することが明らかになった。EMA のガイドラインの第 I 相の各パラメーターの初期値を用いて PEC を算出した場合、日本の都市河川水ではエピナスチンやカンデサルタンおよびロラゼパムと用量 (投与量 20mg/日以下) や下水処理場での挙動が類似 (除去率 30%未満) の医薬品は PEC が MEC を下回る、過小評価の可能性があると示唆された。

A. 研究目的

昨年度は、検討している EMA のガイドラインの第 I 相の判断基準による予測環境中濃度 (PEC) と多摩川流域の下水処理場の流入下水における医薬品の実測値 (MEC) との整合性を調べ、つぎの点が明らかになった。

(1) 解熱鎮痛消炎剤の中には冬季に負荷量が著しく増加するものが存在したが、高血圧・糖尿病治療薬、神経科用薬、高脂血症薬などの負荷量の変動は小さいことが明らかとなり、季節的に流行する疾病の治療薬の市場浸透率の設定に際しては、季節変動を考慮する必要があることが示唆された。

(2) 流域人口が違うにも係わらず、流入下水中の濃度が数 $\mu\text{g/L}$ の医薬品の下水処理場間の濃度変動は 10~30%程度と少ないことが明らかとなり、汎用性の高い医薬

品の市場浸透率 (F_{pen}) はほぼ同じで、地域格差は小さいことが示唆された。また、下水処理場への負荷量から求めた市場浸透率 (F_{pen}) は 0.01 未満であった。(3) 流入下水中の 38 医薬品の MEC (検出最高濃度 0.04~16.9 $\mu\text{g/L}$) は EMA のガイドラインより求めた PEC (0.10~225 $\mu\text{g/L}$) の 0~43%で、MEC が PEC を上回ることはなく、安全側に立った場合、下水処理場の流入下水を対象とした場合、EMA のガイドラインの第 I 相の判断基準は日本の状況に適合することが明らかになった。(4) 105 医薬品について、水環境中動態の予測に関する情報 (河川水での生分解性、光分解性、 $\log K_{ow}$) を実験的に求めて整理した。対象 101 医薬品の中で、オスパール条約の対象となる生物濃縮性の高い ($\log K_{ow} > 4.5$) 医薬品は

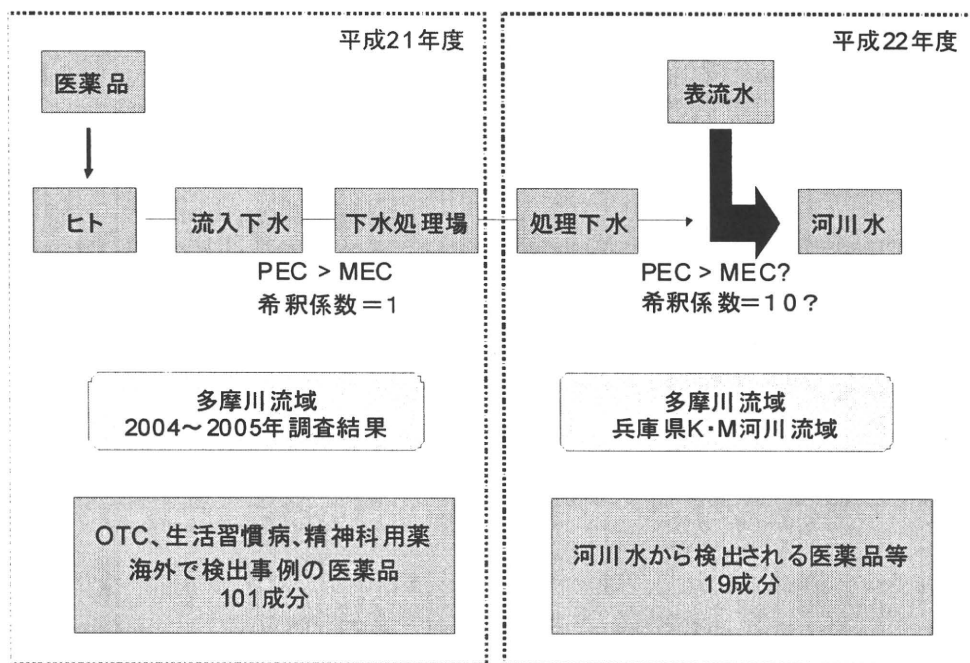


図1. 医薬品の環境影響評価ガイドライン

存在しなかった。

以上の結果を踏まえて、今年度は、多摩川流域および兵庫県内の河川流域の河川水を対象とし、EMAのガイドラインの第I相の予測濃度(PEC)と実測濃度(MEC)を比較することにより、そのガイドラインの設定基準の適合性を評価することを目的とした(図1)。特に、下水処理水の希釈の度合が異なる地点において、PECがMECよりも高くなるかを検討した。

B. 研究方法

1. 水環境中医薬品の存在実態調査およびEMAのガイドラインの妥当性の検証

1. 1 対象医薬品

調査対象の医薬品はOTCとして汎用されている解熱鎮痛消炎剤や抗アレルギー薬、高血圧治療薬や糖尿病治療薬等の生活習慣病の治療薬、精神科用の医薬品、抗生物質および既に海外等で検出事例がある医薬品等合わせて19成分とした(表1)。試験溶液の調製および分析はつぎに示す固相抽出-LC/MS法により行った。

表1. 調査対象の医薬品(平成22年度調査)

下水処理場での除去率	医薬品
20%未満	epinastine (20mg)
	amantadine (300mg)
	sulpiride (600mg)
	losartan (100mg)
	rolazepam (3mg)
	candesartan (12mg)
20%以上~80%未満	diclofenac (100mg)
	carbamazepine (1200mg)
	mefenamic acid (1500mg)
	diphenhydramine (160mg)
	clarithromycin (800mg)
80%以上	fenofibrate (300mg)
	acetoaminophen (1500mg)
	ibuprophen (600mg)
	nateglinide (360mg)
パーソナルケア製品の成分	DEET
	crotamiton
	triclocarban
	triclosan

()内は一日当たりの最大服用量

1. 2 調査対象の都市河川水

調査対象：東京都内の多摩川流域の河川水（図2）、兵庫県内の河川水（KおよびM河川、図3）

調査期間：多摩川水系は2004年1月から2005年3月（毎月1回調査）および2010年2、5、8、11月。兵庫県内K河川は2010年5、7、12月、兵庫県内M河川は2010年5、8、11月

調査試料：多摩川水系では本流①～⑤、支流6～11の11地点で河川水を採水した（図2）。表2に多摩川流域の各採水地点における下水処理水の割合を示す。兵庫県内KおよびM河川では両河川とも本・支流を含めて16地点で河川水を採取した（図3）。各河川の水量は川幅、水深、表面流速の実測値より算出した（参考資料、表10）。

1. 3 試験溶液の調製

河川水試料はアセトンで洗浄した褐色共栓ガラスビンに採取した。2つの固相カートリッジPS-2およびHLBを直列に接続し、始めにアセトニトリル10mLで、つぎに精製水5mLでコンディショニングした。水試料500mLにギ酸0.5mLを加えて約pH3にした後、PS-2側から流速20mL/minで通し、医薬品成分を吸着させた。固相カートリッジに活性炭カートリッジAC-2を連結し、30分間空気を通気させることにより乾燥させた。固相カートリッジからの医薬品の溶出はアセトニトリル5mLを通水方向とは逆にHLB側から流しながら約1分間かけて行った。アセトニトリル溶液を窒素気流下40°Cで約0.2mLに濃縮し、0.1%ギ酸含有10%アセトニトリル水溶液で0.5mLとした後、カルバマゼピン-d₁₀ 5μLを内部標準として加え、これをLC/MS用試験溶液とした。

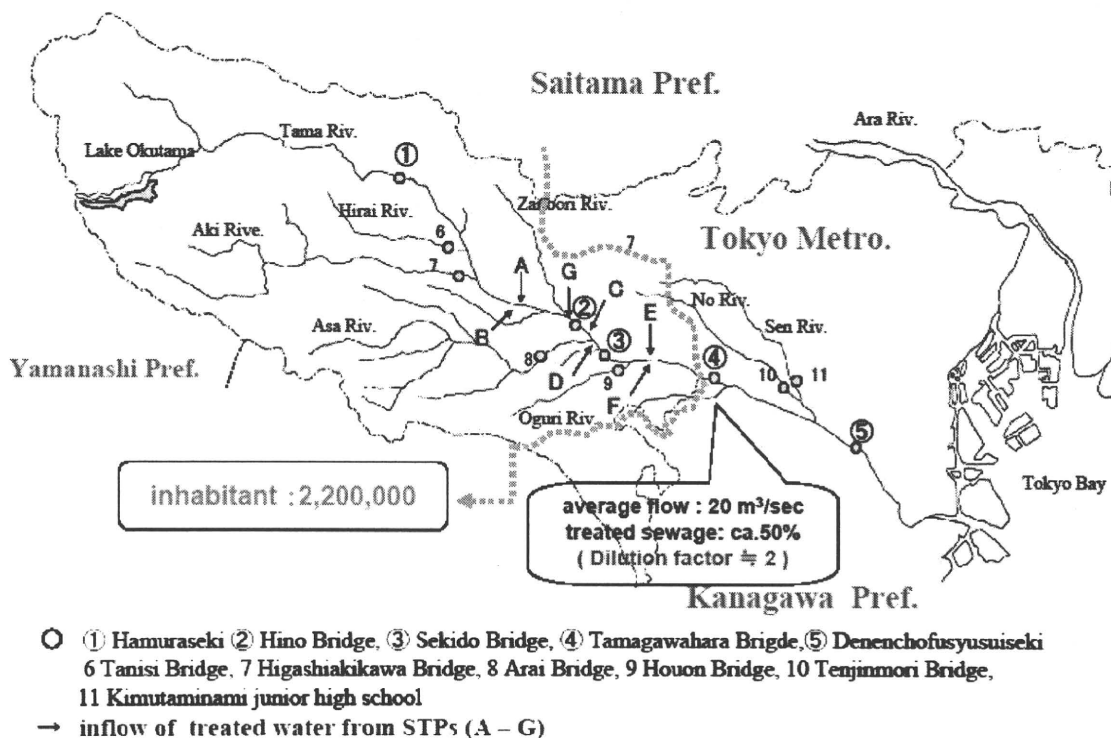


図2. 東京都多摩川流域の採水地点

表2. 多摩川水系の各採水地点における希釈係数(DF)および下水処理水の割合

項目	単位	採水年月日			
		2010/2/23	2010/5/18	2010/8/19	2010/11/30
STP処理水計 A+B+G	m ³ /sec	3.7	4.0	3.6	4.1
日野橋流量	m ³ /sec	8.40	11.20	16.04	11.55
DF(日野橋)	-	2.3	2.8	4.4	2.8
処理水の割合	%	44	36	23	36
STPL処理水計 A+B+G+C+D	m ³ /sec	5.1	5.5	4.9	5.6
関戸橋	m ³ /sec	14.00	17.06	19.25	16.56
DF(関戸橋)	-	2.7	3.1	3.9	2.9
処理水の割合	%	37	32	26	34
STP処理水計 A+B+G+C+D+E+F	m ³ /sec	8.5	9.1	8.3	9.1
多摩川原橋	m ³ /sec	19.25	18.97	22.50	17.88
DF(多摩川原橋)	-	2.3	2.1	2.7	2.0
処理水の割合	%	44	48	37	51

1. 4 LC/MSの分析条件

HPLC: 2690 (日本ウォーターズ製)、注入量: 10 μL、カラム: XTerra MSC18 (2.1 x 150 mm、5 μm、日本ウォーターズ)、カラム温度: 40°C、移動相: 0.1% ギ酸含有 10% CH₃CN (5 min 間保持) --- (リニアグラジエント) --- 0.1% ギ酸含有 90% CH₃CN (45 min)、流速: 0.2 mL/min.

MS: ZMD (日本ウォーターズ製)、ソースブロック温度: 120°C、デソルベーション温度: 250°C、キャピラリー電圧: 3 kV、コーン電圧: 30 - 50 V、測定モード: ESI、検出法 (イオン): SIM

1. 5 環境影響評価ガイドライン

現在、検討しているガイドラインにおける第 I 相の医薬品の表流水中の予測環境濃度 (PEC) は次式より算出される。

$$PEC = \frac{DOSE_{ai} * F_{pen}}{WASTEW_{inhab} * DILUTION}$$

ここで、各パラメーターの初期値はつぎのとおりである。

DOSE_{ai}: 住人 1 人が 1 日に摂取する有効成分の最大量 (mg/人/日)

F_{pen}: 市場浸透率、0.01

WASTEW_{inhab}: 住人 1 人の 1 日あたりの排水量、200L

DILUTION (DF): 希釈係数、10

また、PEC の算出に際して、つぎのような前提条件がある。

- ・予測年間使用量は、年間を通じ、かつ全国に均等に配分される。

- ・水環境中に流入する医薬品成分の主要経路は、下水排水から表層水への流入である。

- ・下水処理場 (STP) において原薬の生分解または滞留はない。

- ・患者における代謝を考慮しない。

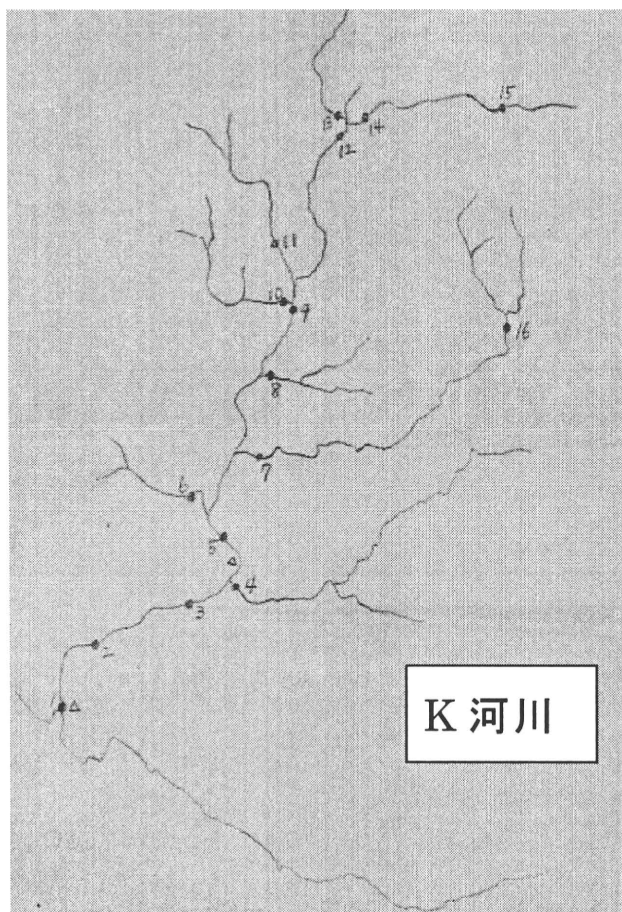


表 K河川水系の各採水地点における希釈係数(DF)

採水地点	2010年5月	2010年7月	2010年12月
1	1	1	1
2	-	-	-
3	15	7	4
4	34	46	26
5	26	17	13
6	26	5	11
7	45	51	21
8	-	-	-
9	19	17	12
10	80	75	18
11	31	43	5
12	-	-	-
13	55	81	10
14	189	227	252
15	39	53	9
16	-	-	-

図3-1. 兵庫県内K河川の採水地点および希釈係数(DF)

C. 結果および考察

1. EMEAのガイドラインにおける各パラメーターの想定要素の値の妥当性の検証

1. 1 多摩川流域における医薬品の存在実態(2004年~2005年調査)

多摩川の中流域の河川水中の医薬品の

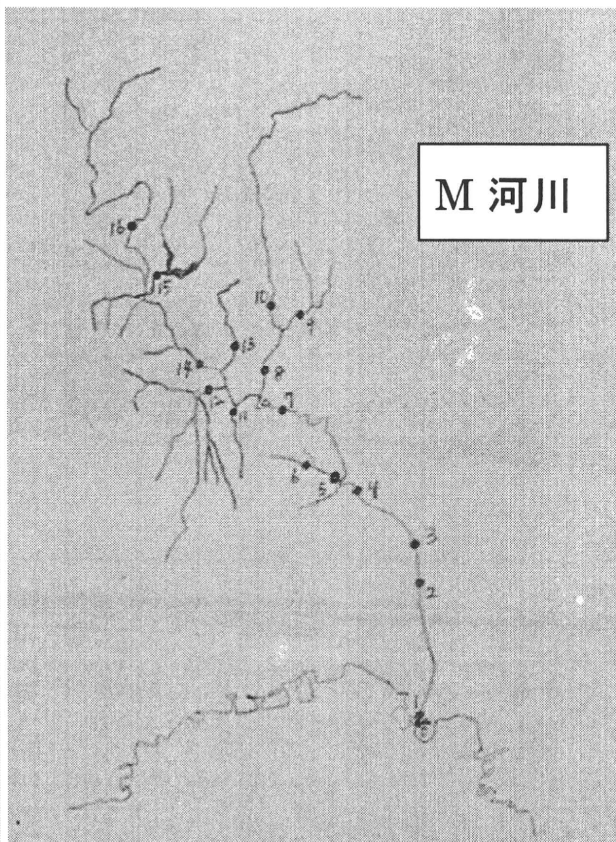


表 M河川水系の各採水地点における希釈係数(DF)

採水地点	2010年5月	2010年7月	2010年12月
1	-	-	-
2	-	-	-
3	973	890	418
4	20	16	13
5	-	-	-
6	-	-	-
7	13	13	12
8	-	-	-
9	52	47	42
10	78	35	27
11	-	-	-
12	10	10	13
13	68	-	37
14	197	26	14
15	-	-	-
16	161	65	63

図3-2. 兵庫県内M河川の採水地点および希釈係数(DF)

MECは他の都市河川に比べて高い(参考資料、図9)。これは河川水に占める下水処理水の割合が特に高い(多いところでは約50%)ためと考えられる。したがって、EMEAのガイドラインによる医薬品の評価値が多摩川流域の実態に即したものであるならば、

そのガイドラインが日本の他の都市河川水にも適用可能であると思われる。

2004年1月～2005年3月にかけて実施した多摩川水系河川水中の医薬品の実態調査結果に基づき、当研究班で検討している EMEA のガイドラインの第 I 相の判断基準が

日本の状況に適合できるか否かを検証した。

医薬品の環境中濃度の過小評価を避けるために、当該ガイドラインより求めた PEC は河川水中の MEC よりも高い必要がある。

2004年～2005年にかけて実施した多摩川流域の下水処理場の流入水および河川水中

表3 東京都多摩川流域の下水処理場流入水及び河川水における医薬品のMEC及びPEC

No	pharmaceuticals	DOSE _{ai} max (mg/person /day)	PEC			STP		Tama River		
			A	B	C	MEC stpin	MEC stpin/ PEC	MEC river	MEC river/ PEC	MEC river/ PEC
			DF=1 (μ g/L)	DF=2 (μ g/L)	DF=10 (μ g/L)	Oct.2004- Mar.2005 max (μ g/L)	surfacewater A x 100 (%)	2004-2005 max (μ g/L)	surfacewater B x 100 (%)	surfacewater C x 100 (%)
1	salicylic acid	4500	225.00	112.50	22.500	16.90	7.5	0.023	0.0	0.1
2	aspirin	4500	225.00	112.50	22.500	0.32	0.1	0.009	0.0	0.0
3	ibuprofen	600	30.00	15.00	3.000	1.32	4.4	0.014	0.1	0.5
4	antipyrine	900	45.00	22.50	4.500	0.09	0.2	0.051	0.2	1.1
5	flufenamic acid	600	30.00	15.00	3.000	0.11	0.4	0.007	0.0	0.2
6	flurbiprofen	120	6.00	3.00	0.600	0.00	0.0	0.013	0.4	2.2
7	nabumetone	800	40.00	20.00	4.000	0.05	0.1	0.067	0.3	1.7
8	naproxen	600	30.00	15.00	3.000	0.43	1.4	0.048	0.3	1.6
9	mefenamic acid	1500	75.00	37.50	7.500	7.09	9.5	0.093	0.2	1.2
10	ketoprofen	150	7.50	3.75	0.750	1.66	22.1	0.076	2.0	10.1
11	dichlofenac	100	5.00	2.50	0.500	0.32	6.4	0.095	3.8	19.0
12	etodolac	400	20.00	10.00	2.000	0.44	2.2	0.139	1.4	7.0
13	acetaminophen	1500	75.00	37.50	7.500	12.17	16.2	0.040	0.1	0.5
14	salicylamide	6000	300.00	150.00	30.000	7.55	2.5	0.115	0.1	0.4
15	tiaramide	300	15.00	7.50	1.500	0.14	0.9	0.034	0.5	2.3
16	phenacetin	1500	75.00	37.50	7.500	0.25	0.3	0.019	0.1	0.3
17	sulindac	300	15.00	7.50	1.500	0.02	0.1	0.039	0.5	2.6
18	indomethacin	75	3.75	1.88	0.375	0.82	21.9	0.146	7.8	38.9
19	clofibric acid	1500	75.00	37.50	7.500	0.60	0.8	0.074	0.2	1.0
20	bezafibrate	400	20.00	10.00	2.000	3.19	16.0	0.750	7.5	37.5
21	fenofibrate	300	15.00	7.50	1.500	1.38	9.2	0.005	0.1	0.3
22	epinastine	20	1.00	0.50	0.100	0.27	27.0	0.307	61.3	307.0
23	diphenhydramine	160	8.00	4.00	0.800	2.49	31.1	0.725	18.1	90.6
24	phenytoin	300	15.00	7.50	1.500	0.83	5.5	0.561	7.5	37.4
25	carbamazepine	1200	60.00	30.00	6.000	0.49	0.8	0.201	0.7	3.3
26	amantadine	300	15.00	7.50	1.500	0.45	3.0	0.564	7.5	37.6
27	diltiazem	200	10.00	5.00	1.000	0.13	1.3	0.040	0.8	4.0
28	amlodipine	5	0.25	0.13	0.025	0.08	32.0	0.007	5.6	28.0
29	losartan	100	5.00	2.50	0.500	0.21	4.2	0.085	3.4	17.0
30	candesartan	12	0.60	0.30	0.060	0.26	43.3	0.065	21.6	108.0
31	hydrochlorothiazide	200	10.00	5.00	1.000	0.21	2.1	0.027	0.5	2.7
32	propranolol	120	6.00	3.00	0.600	0.04	0.7	0.024	0.8	4.0
33	metoprolol	240	12.00	6.00	1.200	0.05	0.4	0.029	0.5	2.4
34	acetohexamide	1000	50.00	25.00	5.000	0.00	0.0	0.016	0.1	0.3
35	tolbutamide	2000	100.00	50.00	10.000	0.00	0.0	0.015	0.0	0.2
36	nateglinide	360	18.00	9.00	1.800	0.44	2.4	0.000	0.0	0.0
37	sulpiride	600	30.00	15.00	3.000	1.96	6.5	1.074	7.2	35.8
38	quetiapine	600	30.00	15.00	3.000	0.18	0.6	0.037	0.2	1.2
39	haloperidol	6	0.30	0.15	0.030	0.04	13.3	0.004	2.7	13.3
40	paroxetine	30	1.50	0.75	0.150	0.00	0.0	0.003	0.4	2.0
41	fluvoxamine	150	7.50	3.75	0.750	0.06	0.8	0.018	0.5	2.4
42	lorazepam	3	0.15	0.08	0.015	0.05	33.3	0.015	20.0	100.0

の医薬品の PEC および MEC を表 3 に示す。

EMA のガイドラインにおける第 I 相の PEC の算出には DF=10 に設定してあるが、

採水地点付近では河川水に占める下水処理水の割合が約 50% であることから、DF=2 の場合についても求めた。

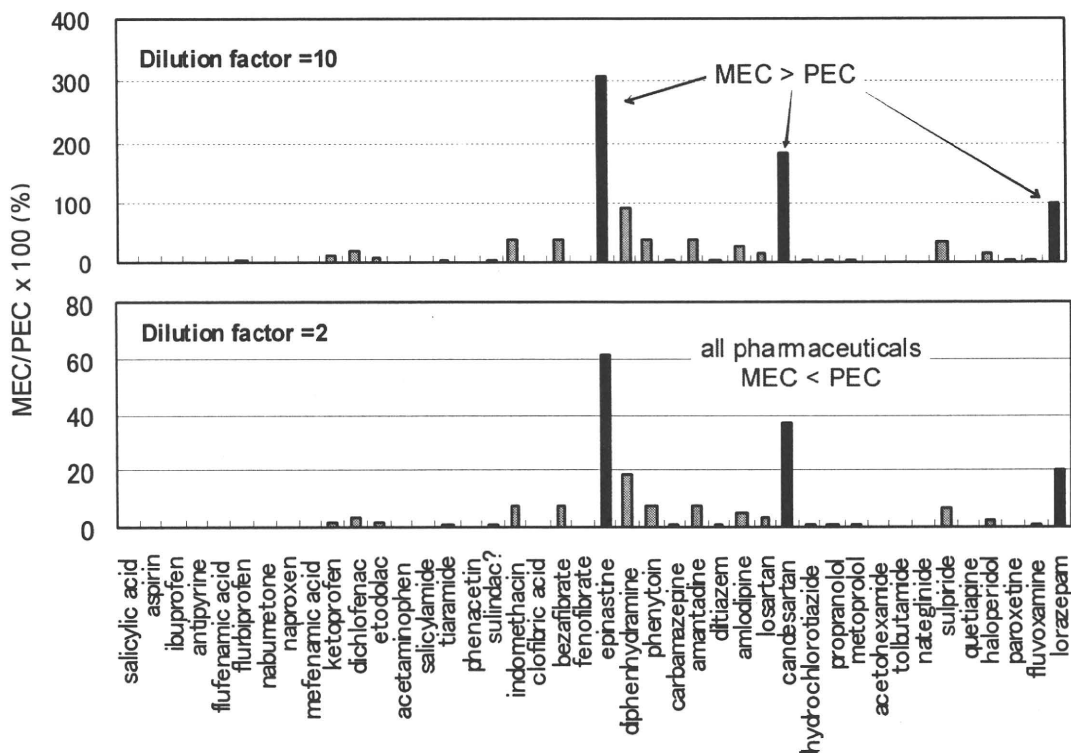
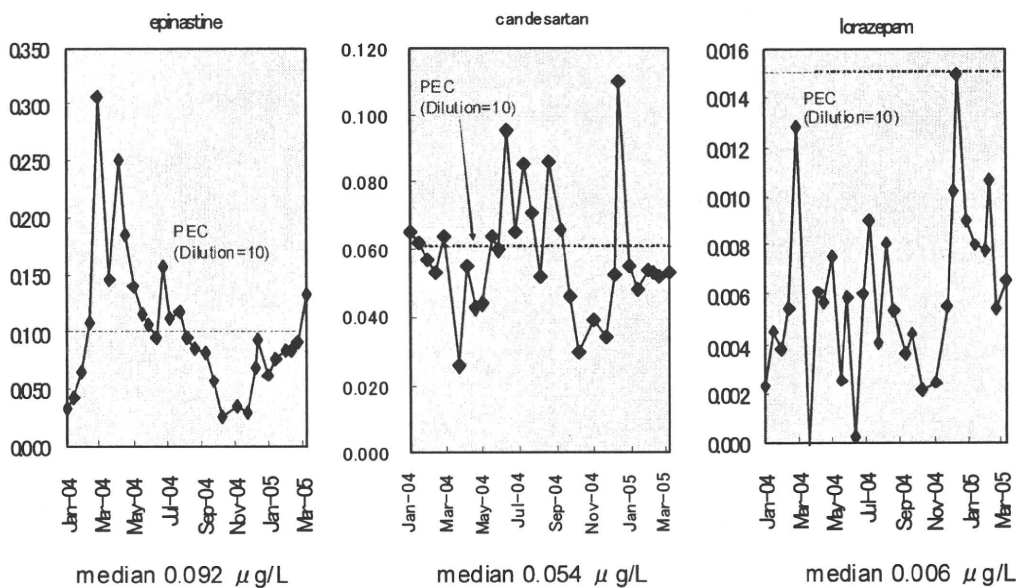


図4. 多摩川(多摩川原橋)の河川水中医薬品のMECおよびPECの比較



The medians of MEC < PEC

図5. 多摩川(多摩川原橋)の河川水中医薬品のMECの変動

下水処理場（図2、A-F）の流入水の場合には、MECがPECを超えることがなく、EMAのガイドラインの初期値は多摩川流域の場合にも、妥当であることを既に報告している。これに対して、河川水中の医薬品のPECはDF=2および10で、それぞれ0.08~150 $\mu\text{g/L}$ および0.015~30 $\mu\text{g/L}$ であった。下水処理場の場合と同様に、調査対象の医薬品のPECは本分析法の定量下限値以上であることから、全て検出されると予測されるが、実際に河川水から検出されたのは調査対象101成分中41成分で、MECの検出最高値は0.003~1.074 $\mu\text{g/L}$ であった。Dilution=2の場合には、MECはPECの0.0~61.3%で、PECがMECを超えることはなかった。一方、DF=10の場合には、MECはPECの0.0~307%（図4）で、エピナスチン、カンデサルタンおよびロラゼパムはMECの方がPECよりも高かった。30回の調査のうち、MECがPECを超えた回数はエピナスチン、カンデサルタンおよびロラゼパムで、それぞれ12回、11回および1回であった（図5）。

1. 2 多摩川流域における医薬品の存在実態（2010年調査）

EMAのガイドラインでは、医薬品が水環境中に流入する主要な経路を下水処理場の下水処理水から表層水への流入を前提としていることから、表1に示す下水処理場での除去率が異なる医薬品を対象とし、多摩川流域の河川水中のMECを測定しPECと比較検討するとともに、過去の調査データ（2004年~2005年）の再現性を調べた。また、本調査では、鈴木ら（文献1）が行った下水道普及率が低い地点における生態リスク初期評価により、MEC/PNEC>1となり、詳細な評価を行う必要があると考えられる物質と評価されたトリクロサンやクラリスロマイシンも対象とした。

多摩川流域の河川水中の各医薬品の検出濃度を図6に示す。本流について、いずれの採水月においても、医薬品は下水処理水が流入していない羽村堰ではほとんど検出されず、3 下水処理場の処理下水が流入した日野橋で医薬品の検出濃度が増加し、7 下水処理場の下水処理水が流入した多摩川原橋で最も高く、それより下流域（調布取水堰上）では医薬品の濃度は若干減少した。

支流について、上流域や中流域の支流の河川水中の医薬品の濃度は本流に比較し、ほとんど検出されないか、または検出されても濃度は低い値であった。しかし、下流域の支流・仙川下流では医薬品が本流の場合と同程度の濃度で検出された。これは、仙川の場合、下水処理場の下水処理水がその中流域で流れ込んでおり、下流域では下水処理水の河川水に占める割合は約40%と高いことが原因と考えられる。

医薬品の検出最高濃度（MECmax）とPECを比較した結果を表4に示す。スルピリド、エピナスチン、ロラゼパムおよびカンデサルタンのMEC/PEC比は初期値DF=10では100%を越え、PECよりもMECの方が高い結果になった。DF=2ではそれら医薬品のMEC/PEC比は100%未満となった。医薬品が比較的高濃度に検出された多摩川原橋、調布取水堰上および仙川におけるMEC/PEC比を表5に示す。これらの地点では冬期にはMEC/PEC比が高い傾向にあった。本研究の昨年度の結果によれば、多摩川流域の下水処理場からの医薬品の負荷量の変動は年間を通じてほぼ一定であったことから、下水処理水の表流水による希釈が影響しているためと考えられた。そこで、日野橋、関戸橋および多摩川原橋における下水処理水の比とその割合を調べた（表2）。その結果、多摩川水系では下水処理場の処理水の割合は下流に行くに従い増加し、7 下水処理場の処理水が全て流入した多摩川原橋につい