

201132003B

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医薬品の環境影響評価ガイドライン に関する研究

平成21年度～平成23年度 総合研究報告書

研究代表者

西村 哲治
(国立医薬品食品衛生研究所)

平成24 (2012) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医薬品の環境影響評価ガイドライン に関する研究

平成21年度～平成23年度 総合研究報告書

研究代表者 西村 哲治 国立医薬品食品衛生研究所

研究分担者 鑪 迫 典久 国立環境研究所

鈴木 俊也 東京都健康安全研究センター

平成24（2012）年3月

目 次

I. 総合研究報告書

医薬品の環境影響評価ガイドラインに関する研究・・・・・・・・・・ 1

西村 哲治

II. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 53

III. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 55

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
医薬品の環境影響評価ガイドラインに関する研究
総合研究報告書

研究代表者 国立医薬品食品衛生研究所 西村 哲治

研究要旨

ヒト用の医薬品の成分として用いられる化学物質は、医薬品が本来の目的により使用された後や、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。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、ヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分原体又はプロドラッグの活性代謝物が有する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及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環境影響評価ガイドラインの作成に関する諸外国の情報収集と整理を行った。さらに、情報に基づいて、環境リスク評価の対象とする医薬品の範囲及び根拠を明らかにした。

最初の段階（第 I 相）は、ヒト用の医薬品の成分として用いられている物質による環境に対する曝露を、科学的な情報に基づき環境予想濃度 (PEC)_{表層水} 値を求め、その値が一定値以上になる場合に、次の段階の評価を実施する。次の段階（第 II 相）では、環境における運命及び影響に関する情報を収集して評価を実施する。必要な場合は、藻類、甲殻類及び魚類を用いた短期慢性毒性を評価できる試験法により予測無影響濃度 (PNEC) を求め、PNEC に対する PEC_{表層水} 値の比を求める。PNEC に対する PEC_{表層水} 値の比の値が 0.1 を超える場合は、PEC_{表層水} 値及び PNEC 値を精緻化するため、追加試験を実施して評価する。リスク評価は、推奨される評価法として上述の段階的な評価手法を用いることとした。

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、精神科用薬、既に海外等で検出事例がある医薬品等合わせて、ヒト用の医薬品の成分として用いられる化学物質 101 成分の水環境中濃度レベルを測定可能な方法として、固相抽出-液体クロマトグラフ/質量分析計による方法または固相抽出-ガスクロマトグラフ/質量分析計による方法を確立し、河川環境水中の濃度を測定した。測定の結果、下水処理場における医薬品の流出負荷量の年間変動は小さいことが明らかとなった。また、流域人口が異なる下水処理場の間であっても濃度変動は少ないことが明らかとなり、汎用性の高い医薬品の流出負荷量の地域格差は小さいことが示唆された。しかし、季節的に流行する疾病の治療薬には、季節変動を考慮する必要があることも示唆された。

医薬品の環境影響評価ガイドラインの第 I 相で設定した項目の想定値より求めた PEC_{表層水} 値と都市河川の主な負荷源である下水処理場における MEC とを比較し、第 I 相で評価判定を実施するために用いる各項目の想定値の妥当性を評価した。流入下水中から検出された、38 種のヒト用の医薬品の成分として用いられる化学物質の MEC の値は PEC_{表層水} 値を上回ることではなく、安全性を考慮した上で、設定した想定値は妥当であることが明らかになった。しかし、抗アレルギー薬・エピナス

チン、高血圧症治療薬・カンデサルタン及び精神科用薬・スルピリド、ロラゼパム等、限られた数種のヒト用の医薬品の成分として用いられる化学物質については、MECの値が算出したPEC_{表層水}の値よりも高くなる地点が存在することも明らかになった。日本の都市河川では、水循環において下水処理水の比率が高いため、一日投与量が多く、かつ、代謝されずに排泄される割合の高い、エピナスチン、カンデサルタン及びロラゼパム等の医薬品（投与量20mg/日以下）の成分として用いられる化学物質や、下水処理場で除去性の悪い医薬品の成分として用いられる化学物質については、PEC_{表層水}がMECを下回る過小評価の可能性があることが示唆された。

さらに、水環境中の医薬品のリスク評価に必要な環境動態に関する情報を整理し、疎水性（logPow）、水環境中の生分解性、光分解性、残留塩素との反応性を実験的に求めて整理した。

下水処理場の二次発酵コンポスト中に検出事例のある非ステロイド系抗炎症薬のイブプロフェン、ジクロフェナク、メフェナム酸、人用抗生物質クラリスロマイシン及び抗菌剤トリクロカルバン等の医薬品類の農耕地等における地下水汚染の可能性について評価した。既に欧米で活用されている農薬による地下水汚染のシミュレーションモデル（GUS score, jury's criteria, Cohen's criteria）を用いた結果、いずれも地下水汚染の可能性は無いと判定された。

環境中で存在が確認された医薬品を選択し、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検討を行った。藻類及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及び化審法）を基本とした。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。

承認済み医薬品の中から代表的なジクロフェナク、メフェナム酸、フェノフィブラート、カルバマゼピン、フマギリンの5品目を選定し、藻類、甲殻類及び魚類を用いた環境影響評価急性毒性試験（OECD TG201、211、212相当）をリスク評価実施のシミュレーションとして行なった。さらに、環境中で存在が確認されるクロタミトン及びエピナスチン塩酸塩の2品目について、化審法及びOECDの試験法による藻類、甲殻類及び魚類に対する慢性毒性試験を実施した。また、水溶解度が低いため水生生物への影響が認められなかったが、底質に移行することが懸念されるフェノフィブラートについて、ユスリカを用いた底質毒性試験（OECD TG218）を実施し、底質経由の生態影響について検討した。さらに、EMEAのフェーズIIAで推奨されている活性汚泥呼吸阻害試験（OECD TG209）をジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸、フェノフィブラート、カルバマゼピンについて、EMEAフェーズIIBで推奨されている陸生植物生長試験（OECD TG208準拠）についてジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸、フェノフィブラート、カルバマゼピン、フマギリン、クロタミトン、エピナスチンの7種について検討し、環境影響評価が可能であるとの結論を得た。また、本研究で多摩川流域から比較的高濃度で検出されたフェニトイン及びスルピリドについて、藻類・甲殻類・魚類を用いた生態毒性試験を実施した。フェニトインは、藻類への影響がNOEC 1.63 mg/L、甲殻類の影響はNOEC 3.21 mg/Lとなった。スルピリドは、藻類でのみ影響が認められ（NOEC 50 mg/L）、甲殻類では100 mg/Lで影響がなかった。魚類においては、両物質とも影響を示さなかった。

また、これまでに藻類、甲殻類及び魚類を用いた短期慢性毒性試験のデータが存在しており、多摩川流域で検出濃度の高い医薬品から上位14種類を混合し、下水処理場の排水に含まれる医薬品の毒性寄与程度を推測するため、多摩川流域の環境中濃度の1xから10000xの混合試験液にて短期慢性毒性試験を実施した。藻類では影響が見られず、甲殻類と魚類においては、環境中の10000倍高い濃度で影響が認められた。この濃度は、藻類に対するメフェナム酸を除いて、各生物試験の

NOEC 以下であった。したがって、藻類に対しては個別医薬品による相殺作用が、甲殻類及び魚類に対しては相加あるいは相乗作用による複合影響あったと考えられる結果が得られた。

研究分担者

鈴木 俊也 東京都健康安全研究センター

鎌迫 典久 独立行政法人 国立環境研究所

A. 研究目的

ヒト用の医薬品の成分として用いられる化学物質は、医薬品が本来の目的により使用された後や、未使用の医薬品として廃棄されることにもない、環境中に排出された際には、医薬品成分としてもつ生理作用に加えて、化学物質としての化学的、物理的、生物学的な性状に由来して、生態系に影響をおよぼす可能性がある。新規に承認されるヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分原体又はプロドラッグの活性代謝物（以下、単に「有効成分等」という。）が、新規に承認されるヒト用新有効成分含有医薬品の上市にもない、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及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環境影響評価ガイドラインの作成に必要な情報の収集と整理を行う。本研究では、環境リスクを評価するための環境影響評価ガイドラインの作成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、環境リスク評価の対象とする医薬品の範囲及び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整理した。

東京都多摩川の河川水は下水処理場の処理下水の割合が約 50%にも及ぶ地点が存在し、我が国の都市河川水の中で医薬品が比較的高濃度に検出される河川水の一つであり、環境影響評価手法の適合性を検証するのに適したフィールドである。そこで、多摩川流域及び兵庫県内の河川流域の河川水を対象とし、医薬品の主な排出

源である流域の下水処理場の流入下水中の MEC と、環境影響評価ガイドラインで設定した各項目想定値より求めた PEC_{表層水} 値とを比較し、第 I 相で評価判定を実施するために用いる各項目の想定値の妥当性を評価した。

また、医薬品の水環境中動態を予測する上で、疎水性 (logPow) や環境水中での生分解、化学的分解及び光分解等の分解性に関する情報を実験的に求めた。さらに、下水処理場では病原性微生物の環境水への混入を防止する観点から、河川への放流前に下水処理水を塩素処理等で消毒しているため、残留塩素との反応性も調べた。

下水汚泥の有効利用による医薬品の地下水汚染の可能性について、既に欧米で実用化されている農薬に関する地下水汚染の可能性を評価するための各種シミュレーションモデルを使用して、評価した。

代表的な医薬品を選択し、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生物への毒性影響評価手法について、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行った。また、これまでに藻類、甲殻類及び魚類を用いた短期慢性毒性試験を実施している医薬品で、かつ、環境中濃度が測定されている医薬品の中から、検出濃度の高い上位 14 種類を混合し、下水処理場の排水に含まれる医薬品の複合影響を求めるために、混合液を用いて複合的な作用に関する検討を行った。

B. 研究方法

1. 環境影響評価ガイドラインについて

医薬品の環境影響評価法の課題について、試行的な例を含め、現在実施されている諸外国の

ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドラインに関する規制の原則、対象となる物質、評価手法の検討、予測無影響濃度 (PNEC) の推定、環境予想濃度 (PEC) _{表層水}、評価並びに対応等の情報を収集し、我が国で作成する環境影響評価ガイドライン案の基礎的情報を整理した。

2. 医薬品の水環境中の実態

2. 1 下水処理場の流入下水及び河川水

東京都多摩川流域の6下水処理場の流入下水 (24時間コンポジット試料) を2004年10月から2005年3月の期間毎月1回、もしくは東京都内の多摩川水系は2004年1月から2005年3月の期間、毎月1回、および2010年2、5、8、11月、兵庫県内のK河川は2010年5、7、12月、兵庫県内のM河川は2010年5、8、11月に採水し、医薬品101成分を固相抽出-LC/MS法により測定し、MECと環境影響評価ガイドラインで設定した各項目想定値より求めたPEC _{表層水} 値とを比較した。

2. 2 LC/MS の分析条件

HPLC: 2690 (ウォーターズ製)、注入量: 10 μL、カラム: XTerra MSC18 (2.1 × 150 mm、5 μm、ウォーターズ製)、カラム温度: 40°C、移動相: 0.1% ギ酸含有 20% CH₃CN (3分間保持) -- (リニアグラジエント) -- 0.1% ギ酸含有 90% CH₃CN (25分) -- 0.1% ギ酸含有 90% CH₃CN (3分間保持)、流速: 0.2 mL/min の条件で用いた。

MS: ZMD (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: SIM の条件で用いた。

3. 医薬品の地下水汚染の可能性評価

3. 1 土壌吸着平衡定数

OECDのTG106に準じて測定した。105°Cで12時間乾燥させた風乾細土約1gに、医薬品の0.01 mol/L塩化カルシウム溶液25mLを加え、室温で24時間振とうした後、3000rpmで10分間遠心分離した。上清1mLにギ酸10 μL、内部標準としてカルバマゼピン-d10体100mg/Lアセトン溶液10 μLを加え、LC/MS で測定した。土壌吸着平衡定数(Kd、cm³/g) は次式により求めた。

$$K_d = \frac{\text{土壌吸着量 (\%)}}{100 - \text{土壌吸着量 (\%)}} \times \frac{25\text{mL}}{\text{土壌乾燥重量 (g)}}$$

有機炭素補正土壌吸着平衡定数 (K_{oc}、cm³/g) は、次式により求めた。土壌有機炭素量は、風乾細土をCNコーダー MT-700 (ヤナコ分析工業製) で測定した。

$$K_{oc} = K_d \times \frac{100}{\text{土壌有機炭素量 (\%)}}$$

3. 2 容器内分解試験

OECDのTG307に準じて行った。土壌試料 (約10g) をプラスチック製の容器にとり、水分含量が最大容水量の50%になるように滅菌精製水を加え、暗所、18°Cで1週間保温後、医薬品を添加し (最終濃度: 10mg/kg乾燥土)、暗所、18°Cで保温し、経時的に医薬品の残存量を測定した。また、2週間ごとに滅菌精製水を加えて土壌水分含量を調整した。土壌からの医薬品の抽出は、アセトニトリル10mLを加え、超音波装置で30分間処理後、振とう器で30分間抽出した。3000rpm、10分、遠心分離後、アセトニトリル層の一部を採り、窒素ガス気流下で乾固後、0.1%ギ酸-アセトニトリル (10:90、v/v) に溶解し、内部標準としてカルバマゼピン-d10体100mg/Lアセトン溶液10 μLを加えたものを試験溶液とした。試験溶液中の医薬品の分析はLC/MSで行った。容器内分解試験における土壌中の医薬品の半減期は1次反応式より求めた。

$$C = C_0 \times e^{-\lambda t}$$

$$T_{1/2} = 0.693/\lambda$$

C: t時間後の土壌中医薬品の濃度

C₀: 土壌中医薬品の初期濃度

λ: 定数

T_{1/2}: 半減期 (日)

3. 3 地下水汚染のシミュレーションモデル

地下水から検出される農薬を汚染の可能性を判定する3種のシミュレーションモデルを使用した。

1) Gustafson' s model Ground water ubiquity score (GUS score)

$$GUS = \log T_{1/2} \times (4 - \log Koc)$$

- GUS < 1.8 : 地下水汚染性無し
GUS 1.8 - 2.8 : 地下水汚染性疑われる
GUS 2.8 > : 地下水汚染性有り

2) Jury' s model

つぎの不等式を満たすものは地下水汚染の可能性ありと判定される。

$$Koc < 5.8 T_{1/2} - 27$$

3) Cohen' s model

つぎの条件を満たすものは地下水汚染の可能性ありと判定される。

$$Koc < 500 \text{ cm}^3/\text{g} \text{ かつ } T_{1/2} > 14 \text{ dyas}$$

4. 生物試験

4. 1 対象物質の選定

代表的な医薬品、もしく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フェニトイン及びスルピドを選択した。

4. 2 試験溶液の調製

藻類試験では OECD にて推奨されている標準培地 (OECD 培地)、甲殻類と魚類試験では飼育水 (調温清浄濾過水) に直接溶解して使用した。医薬品の混合液を調製する際には、各物質をアセトンに溶解し、乾燥後、標準培地、または飼育水に溶解して使用した。

4. 3 短期慢性毒性試験法

1) 藻類

浮遊性単細胞の緑藻類のムレミカヅキモ (*Pseudokirchneriella subcapitata*) を用いた。標準培地 (OECD 培地) 中での藻類細胞増殖を指標とした藻類生長阻害試験 (OECD テストガイドライン TG201 及び化審法の藻類試験法) に従い、増殖した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した。

2) 甲殻類

短期間 (8日間) で試験を実施することのできるニセネコゼミジンコ (*Ceriodaphnia dubia*) を用い、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、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て評価した。

3) 魚類

受精卵から卵黄が吸収されるまでの胚の段階である9日間を対象として、胚仔魚の発生、成長、生残に及ぼす影響を把握する魚類の胚・仔魚期短期毒性試験 (OECD TG212 ; Fish, Short-term Toxicity Test on Embryo and Sac-fry Stages [TG212]) を適用して、慢性影響に相当する毒性値を得ることとした。また、使用する魚種としては、受精卵から胚仔魚への孵化に8~10日を要するヒメダカに対して、4日前後で孵化し試験期間が9日間で実施可能なゼブラフィッシュ (*Danio rerio*) を用いた。評価指標としては、受精卵の孵化をみる「孵化率」、孵化後の仔魚の生残をみる「孵化後生存率」、受精卵からの試験期間中の生存個体数をみる「生存率」を扱うこととした。また、「孵化率」×「孵化後生存率」を生存指標として示した。

4) ユスリカを用いた底質毒性試験

試験には、セスジユスリカ (*Chironomus yoshimatsui*) を用いた。試験手法としては、OECD のテストガイドラインである、「底質添加によ

るユスリカ底質毒性試験 “Sediment-Water Chironomid Toxicity Test Using Spiked Sediment (TG218)” に準じた。1 齢幼虫を試験に用い、対照区の最後の羽化から 5 日以上、或いは 28 日間を試験期間とし、「感受性に対する雌雄差」、「羽化率」及び「羽化速度」を指標として評価した。なお、今回の試験では、設定濃度において評価した。

5) 活性汚泥呼吸阻害試験

河川から検出された医薬品（ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸、フェノフィブラート、カルバマゼピン）について、EMA フェーズ IIA で推奨されている、活性汚泥呼吸阻害試験（OECD TG209）を実施した。なお、本試験法は、最近、試験法が変更になり、条件検討が必要であることから、旧試験法ガイドラインに準じて実施した。100 mg/L を上限として限度試験を行い、対照区及び試験区において、活性汚泥を用い 3 時間接触後の酸素消費量を測定した。阻害率は、酸素消費量から呼吸率を算出した。

6) 陸生植物生長試験

ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸、フェノフィブラート、カルバマゼピン、フマギリン、クロタミトン、エピナスチン塩酸塩について、EMA フェーズ IIB で推奨されている、陸生植物生長試験を実施した。陸生植物生長試験については、OECD テストガイドライン TG208 が推奨されているが、今年度は、試験の実施に向けた検討を行うため、多物質を一度にスクリーニングできる、“PHYTOTOXKIT RAPID AND USER-FRIENDLY MICROBIOTEST WITH HIGHER PLANTS Kit number : PH014” (MicroBioTests Inc.) を用いて試験を実施した。藻類生長阻害試験で行った有効成分等結果データをもとに、対象となる有効成分等の曝露濃度を設定した。供試植物には、キットに付属している①the dicotyl garden cress (*Lepidium sativum* (LES010409))、②the dicotyl mustard (*Sinapis alba*(SIA161007))、③the monocotyl sorgho (*Sorghum saccharat* (SOS1010080)) の 3 種類

の種子を用いた。

<試験条件>

温度：22-24℃；光強度：45-60Lux；明暗周期：連続照射；試験期間：5 日間；設定濃度：任意（藻類生長阻害試験の結果等から濃度を設定）；試験区：対照区及び 1 濃度区；試験方法：被験物質を設定濃度となるように土壤に添加し混合。超純水を少量ずつ適量加え test plate 上に均す。均した土壤上に Filter paper を載せ、1 濃度区あたり 5 種子以上播種する。；試験の有効性：対照の幼苗に毒性症状等が認められないこと。試験期間中の対照区の発芽率が 70%以上、また幼苗の生存率が 90%以上であること。試験期間中、試験条件（環境条件）が同一であること。；観察：試験開始 3~5 日間の幼苗の芽部及び根部の高さについて記録する。

4. 4 混合試験液を用いたバイオアッセイ

4. 4. 1 混合試験液の調製

多摩川流域の 6 か所の下水処理場排水から検出された医薬品の中から、0.1µg/L 以上の濃度で検出される 14 種類を混合し、実環境中濃度の 1 から 10000 倍の試験液を調製した。

4. 4. 2 生物試験

調製した混合試験液を用い、藻類生長阻害試験、ニセネコゼミジンコ繁殖試験、ゼブラフィッシュ胚・仔魚期短期毒性試験の 3 種の生態毒性試験を実施した。

5. 倫理面への配慮

本研究は、個別の症例や試料を用いた研究ではなく、主として評価手法に係わる制度的な研究を行うものであることから、特に、倫理面に配慮すべき事項はないと考えられる。

C. 研究結果と考察

1. 環境影響評価ガイドラインの基本概念

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。また、環境生物の多様性を考慮すると、環境生物の中にはヒトよりも感受性が高い生物種が存在する可能性がある。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、環境影響評価に関するガイドラインについて検討する。さらに、その環境リスクを評価することは、安全で安心した生活を送れる環境を維持し、担保していたいという意識に、科学的な情報と手法により判断を示すことであり、また、その手法自体を明確に提示した上で実施することである。

2. 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、保管及び廃棄に関連した ERA に焦点を置く。

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。

ここで示す環境影響評価ガイドラインの内容は、現在、販売・使用されている医薬品と承認申請新薬は分けて考え、承認申請新薬について適用することを想定し、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した。また、有効成分等に起因する環境リスクとは、医薬品の使用及び廃棄から生じる環境へのリスクに関する事項を全て含んでいる。

「使用もしくは未使用の状態」とは、医薬品の使用及び未使用の医薬品の廃棄から生じる環境へのリスクに関する事項全てを含んでいる。

しかし、本研究では、環境リスクの主たる原因が医薬品の使用によるものであると推定されていることから、医薬品の使用に関連した要素に焦点を置いた。

したがって、本研究で目標とするガイドラインは、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及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。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を含め、いかなる場合も、ERA 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はしない。申請新薬として使用が許されない医薬品については、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おいても、予防・安全のために、環境への影響を最小限に抑えるように、実施可能な対策を取ることが求められ、明確な管理のもとで使用することをもって承認の判断をする。環境リスクの軽減に対する方策の例として、以下のことが考えられる。(1) 医薬品が環境におよぼす可能性があるリスクの提示。(2) 患者が保管及び廃棄する際に守る注意事項を添付文書に表示する。(3) 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を目的とする。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。(4) 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承認申請医薬品の使用を考慮して実際の及び現実的なものとする。(5) 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。承認申請の却下基準とはしない理由は、

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。

環境リスク評価（ERA）の結果は、ヒト用医薬品の販売承認を受ける際に、販売承認のための申請書に添付することが求められるべきである。したがって、環境リスク評価書を欠く販売承認申請の場合には、販売承認申請の中で、環境リスク評価書を欠くことの正当な理由を示さなければならない。

また、複数社で共同開発している場合には、代表企業が排出総数を勘案した ERA 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。既に承認され、市場に上市されている医薬品もしくは医薬品の成分が、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、ERA を再度行う必要がある。しかし、販売承認時の更新については、ERA は必要としない。

3. 対象医薬品の範囲及び根拠

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、炭水化物及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、食品等の使用による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成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、自然環境中にも存在し、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及びその生体高分子（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、遺伝子組換え生物により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及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及び取扱規則」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・検査機関等の局所的な医療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分が難しい。したがって、ホルモン作用の影響を指標とした本環境影響評価は、当面、対象としない。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、使用に関する管理が十分実施されているため、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、生体高分子及び栄養成分を除き、有効成分等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。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。また、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。

4. 環境への排出モデル

本 ERA では、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、基本的に前提とする。したがって、投薬された医薬品や流通経路にある医薬品及び医薬品の有効成分等が、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、体内に吸収された薬剤は、代謝されて排泄される。また、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。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。代謝産物等の種類や、原体と代謝産物等の排出割合は、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。投与後の医薬品の環境影響を詳細に評価するためには、全ての物質に対して実施することが理想である。したがって、ヒトから排泄される代謝産物と原体について、環境影響評価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、さらに、薬剤の原体及び代謝産物の中には下水処理や環境中で代謝・分解をうける場合もあり、全ての代謝産物に対して環境影響評価を実施することは、対象としなければならない物質数が膨大となることが予想され、實際上、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評価する、②原体、活性化体及び主要な生体内代謝産物について評価する、③代謝産物を含む混合物の状態の評価する、④生態毒性が高いと想定される物質を評価する、等が考えられる。しかし、③の方法は、全てを網羅した代謝産物の合成が必要となること、④では適切な方法で生態毒性を想定する必要があることが課題である。本 ERA のガイドラインとしては、②の「原体、活性化体及び主要な生体内代謝産物」についてのみ環境影響評価することで、環境への影響を十分に評価できると考えられる。現行の化学物質の審査及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。しかし、個人差が生じる排泄代謝産物では、数%程度の代謝産物の割合を明確に数値化することが難しい。一方、日本の下水処理設備の全国平均普及率 74.9%（日本下水道協会 HP；平成 23 年 3 月 31 日現在）を考慮すると、環境影響評価を行うことが必要なのは下水処理場で代謝・分解を受けた後の放流水中の化学物質が主要であること、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、環境中で物理化学的な作用

により減少する可能性があることを勘案すると、EMEAでも採用されている、原体換算で10%以上となる生体内代謝産物に適用されることが望ましいと考える。よって、本研究では、原体、活性化体及びヒトが排泄する代謝産物の中で原体換算して10%以上となる生体内代謝産物について、環境影響評価することを提案する。ただし、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、10%未満の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、明確なERAを実施することが求められる。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。

外用薬については、入浴を通じて100%下水道に流入するものと想定し、ERAを実施する。

5. 環境リスク評価の段階的アプローチ：

一般原則

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、米国内年間生産量が50トンを超える場合について、初期環境濃度（飲料水への流入時の濃度：Environmental Introduction Condition;EIC）が $1 \cdot \text{g/L}$ 以上、予測環境濃度（Estimated Environmental Concentration;ECC）が $0.1 \mu\text{g/L}$ 以上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、患者一人一日当たりの最大投与量が 2mg 以上の場合について、地表水の予測環境濃度（Predicted Environmental Concentration；PEC）が $0.01 \mu\text{g/L}$ 以上では環境影響評価を実施することとされている。

カナダでは、下水処理場などの公共用水域への放流水の濃度が $0.1 \mu\text{g/L}$ 以上となる場合に環境影響評価を実施する案が示されている。

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、環境残留性及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、当該有効成分等が環境に対してリスクをおよぼす可能性を特別に考慮することは必要ないと考えられる。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。 $0.01 \mu\text{g/L}$ の数値は、例えば、日本の水道水一日平均給水量がおおよそ $40 \times 10^9 \text{L}$ （平成19年4月1日～平成20年3月31日）であることから、年間生産量（使用量）が1トン以上使用される有効成分等は、都市雑排水濃度を約 $0.025 \mu\text{g/L}$ 以上と推算できる。したがって、PEC_{表層水}においては、この濃度から低い $0.01 \mu\text{g/L}$ の濃度が環境に対する影響が許容できる数値であると結論した。

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 $0.01 \mu\text{g/L}$ 以上の場合は、環境リスクを無視できないと推測でき、有効成分等は、次の第二段階において、環境における運命及び影響に関する情報を考慮して評価する。第二段階は、段階AとBの2つの段階に分かれる。

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、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有効成分等は、それぞれが生理作用を示さない濃度であっても、複数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、複合作用に対する考慮は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（第Ⅰ相）においては、投与された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Ⅰ相の評価は、投与経路、剤型、及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Ⅰ相の環境影響評価を実施の評価基準値

第Ⅰ相の環境影響評価を実施する際の表層水の評価基準値は、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 残留性及び生物蓄積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ERAを実施する前に、疎水性、環境残留性及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以下($\log Kow > 4.5$)であるか否かにより群別化する（オスパール条約参照）。高疎水性、環境残留性及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、環境残留性及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。 $\log Kow < 4.5$ の場合は、評価を終了することができる。 $\log Kow > 4.5$ の場合は、疎水性、環境残留性及び生物蓄積性の性状の可能性により、環境へのリスクが懸念されるため、第Ⅰ相のERAを省略し、第二段階（第Ⅱ相）のERAに進む。

高疎水性、環境残留性及び生物蓄積性の性状を有する有効成分等についても、第二段階に進む前に易分解性の評価を実施し、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、有効成分等が無機化や別の化学構造に変化するか否かを試験する。有効成分等が、環境に放出される前に無機化や化学構造の変化があれば、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。

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 $\log Kow < 3.5$ 、REACHでは $\log Kow$ 以下4.5、EMAのPhase Iでは $\log Kow < 4.5$ 、Phase IIでは $\log Kow < 3$ 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 $\log Kow$ の関係式を用いて、分配係数が未知

の物質のLog kよりLog Kowを求める方法である。測定範囲は、Log Kow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、-2~4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。

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

6.3 物理化学的影響についてのスクリーニング

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、無機化や別の化学構造に変化することがある。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。有効成分等が、環境に放出される前に無機化や化学構造の変化があれば、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く、以降の評価を省略することができる。

6.4 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。

6.5 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。

6.6 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) 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。

浸透係数は、特定の有効成分等で日常的に治療を受けている集団の割合である。浸透係数初期値としては、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」というデータベースを維持している。EMEA

では F_{pen} の値を算出するに当たり、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て消費量を求め、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。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、 F_{pen} の値を算出した。その結果、EMEA では F_{pen} の値として 0.01 (1%) の数値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。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。高血圧症に処方される医薬品の有効成分等の種類を考えると、使用される一種類の医薬品の有効成分等の市場浸透率を「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。

$$F_{pen} [\%] = \frac{\text{消費量 [mg/年]} \times 100}{\text{DDD [mg/日・人]} \times \text{住民 [人]} \times 365 \text{日/年}}$$

2) 予測年間製造量 (使用量) 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、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。

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

成人のヒトが飲用する水量は 2L とされている。また、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。これは、飲用した水分の一部は汗として蒸発していることによる。したがって、吸収された有効成分等が代謝されずに排泄されると仮定すると、尿中濃度は (Dmg) /L の濃度となると算出できる。また、吸収されない有効成分等 (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、最高体外排出濃度は一人が一日に摂取する有効成分等の投与量/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。また、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した。

7. 医薬品の水環境中の実態

7. 1 多摩川流域の医薬品の存在実態

安全性の立場から、の環境中濃度の過小評価を避けるために、環境評価ガイドライン第 I 相で設定した項目の想定値より求めた PEC_{表層水} の値は河川水中の MEC よりも高い必要がある。多摩川水系の MEC は他の都市河川に比べて高い。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、環境評価ガイドライン第 I 相
で設定した項目の想定値より求めた PEC_{表層水}の
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。

多摩川本流において、いずれの採水月におい
ても、有効成分等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なり、それより下流域
では濃度は若干減少した。

支流では、上流域や中流域の支流の河川水
中の有効成分等の濃度は本流に比べ、ほとん
ど検出されないか、または検出されても低い
濃度であった。しかし、下流域の支流では有
効成分等が本流の場合と同程度の濃度で検
出された。これは、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_{表層水}
を比較した結果、スルピリド、エピナスチ
ン、ロラゼパム及びカンデサルタンの
MEC/PEC_{表層水}比は希釈係数 10 では 100%
を越え、PEC_{表層水}よりも MEC の方が高い
結果になった。希釈係数 2 ではそれら有
効成分等の MEC/PEC_{表層水}比は 100%未
満となった。有効成分等が比較的高濃度
に検出された地点における MEC/PEC<sub>表
層水</sub>比では、冬期には高い傾向にあっ
た。多摩川流域の下水処理場からの有効
成分等の負荷量の変動は年間を通じてほ
ぼ一定であることから、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。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
地点では、下水処理水の割合が冬季から
春季にかけて 40%から 50%に達する
こと、夏季には降雨等により表流水の割
合が増加するため、下水処理の割合が
40%を下回ることがわかった。

そこで、各採水月の希釈係数を算出して
求めた PEC_{表層水}と MEC を比較した場
合には、MEC/PEC_{表層水}比が 100%を
超えることがなかった。これらのことか
ら、採水地点の希釈係数に合わせた値を
用いれば、MEC が PEC_{表層水}を超え
るようなことは生じない、すなわち、過
小評価の可能性を回避できることが示唆
された。

2004 年から 2005 年の調査でも、エ
ピナスチン、カンデサルタン及びロラ
ゼパムは希釈係数 10 の場合には、
MEC/PEC_{表層水}比が 100%を越え、
希釈係数 2 では 100%を未満となる
結果が得られている。希釈係数 10 の
場合には、スルピリドが PEC_{表層水}
を超えて検出される地点があることも
わかった。クラリスロマイシンについ
て、MEC/PEC_{表層水}比が 100%を越
えることがなかったが、検出最高濃度
1.29 µg/L は藻類成長阻害試験より
求めた PNEC 0.052 µg/L の 25 倍
であった。その他、DEET 及びクロ
タミトンの検出濃度は数百 ng/L、
トリクロカルバンおよびトリクロ
サンの検出濃度は最高でも数 ng/L
であった。

7. 2 兵庫県内の都市河川水における有効成分等の存在実態 (2010 年調査)

7. 2. 1 K 川水系

兵庫県内の K 川における検出された各
有効成分等の MECmax と PEC_{表層水}を
比較した結果、エピナスチン及びカ
ンデサルタンの MEC/PEC_{表層水}比は
希釈係数 10 では 100%を越え、
PEC_{表層水}よりも MEC の方が高い結
果になった。下水処理場の処理水直下
の希釈を受けていなかった表流水等
では、有効成分等が比較的高濃度に
検出され、いずれの採水月でも MEC/
PEC_{表層水}比は 100%を越えていた。
クラリスロマイシンについては、
MEC/PEC_{表層水}比が 100%を越える
ことはなかったが、検出最高濃度
1.760 µg/L は藻類成長阻害試験
より求めた PNEC 0.052 µg/L の
34 倍であった。

7. 2. 2 M 川水系

有効成分等の検出最高濃度 (MECmax)
と PEC_{表層水}を比較した結果、スル
ピリド、エピナスチン、ロラゼパム
及びカンデサルタンの MEC/PEC

表層水比は希釈係数 10 では 100%を越えた。有効成分等が比較的高濃度に検出された地点では、冬季の下水処理場の処理水直下の希釈を受けていなかった表流水では、MEC/PEC 表層水比が高い傾向にあった。

ある地点では処理水の希釈は十数倍であったが、希釈係数 10 で MEC が PEC 表層水よりも高い結果になった。この地点よりも下流に位置する地点では希釈倍率は同程度であるにも係わらず、MEC が PEC 表層水を超えることはなかったことから、処理水の希釈に偏りがあると推定された。クラリスロマイシンについては、MEC/PEC 表層水比が 100%を越えることはなかったが、検出最高濃度 0.560 $\mu\text{g/L}$ は藻類成長阻害試験より求めた PNEC 0.052 $\mu\text{g/L}$ の 10 倍であった。

7. 3 測定環境濃度と予測環境濃度の比較

1) 下水処理場における医薬品の負荷量の季節変動

解熱鎮痛消炎剤のサリチル酸、アセトアミノフェン、サリチルアミド及びメフェナム酸は冬季に負荷量が著しく増加した。これは、インフルエンザや感冒など上気道感染症の流行により、服用量が増加したことによるものと思われる。季節的に流行する疾病の治療薬については、ガイドラインの市場浸透率 (Fpen) の設定値を考慮する必要があることが示唆された。一方、高血圧・糖尿病治療薬、高脂血症薬及び神経科用薬等の負荷量の変動は解熱消炎鎮痛剤に比較すると小さかった。これら生活習慣病の治療薬は、年間を通じて、一定量を服用することに起因するものと考えられる。

2) 下水処理場における有効成分等の濃度の地域格差

多摩川流域の 6 下水処理場における流入下水中の有効成分等の最高濃度の変動について調べた。調査対象の各下水処理場では普及人口が違うにも係わらず、最高濃度の平均値が数 $\mu\text{g/L}$ の医薬品 (サリチル酸、メフェナム酸、ケトプロフェン、アセトアミノフェン、サリチルアミド、ベザフィブラート、ジフェンヒドラミン及

びスルピリド) について、各下水処理場における濃度の変動は 10~30%程度と比較的に少なかった。このことは濃度が高い、即ち、汎用性の高い医薬品の市場浸透率 (Fpen) はほぼ同じであることを示唆している。しかし、最高濃度の平均値が数十 ng/L の医薬品 (スリンダク、ハロペリドール、フルボキサミン及びロラゼパム) については、各下水処理場における濃度の変動は比較的に高く、使用量の少ない医薬品を服用している患者は均等に分布していないことが示唆された。今回の調査結果から、使用量 (生産量) の多い医薬品については地域格差がほとんど認められなかった。

3) 下水処理場の流入下水中の有効成分等濃度の予測値と実測値の比較

流入下水中の有効成分等濃度の予測値は 0.10~225 $\mu\text{g/L}$ であった。調査対象の医薬品の最大用量はいずれも 2mg/人/日以上であることから、ガイドラインの判断基準と比較した場合、全て検出されることになる。しかし、流入下水中の有効成分等について、101 成分中検出されたのは 38 成分で、検出最高濃度は 0.04~16.9 $\mu\text{g/L}$ であり、実測値は予測値の 0~43%であった。したがって、流入下水から検出されない有効成分等の Fpen は初期値 0.01 の 1/100 以下であることが予想されるが、より安全側にたった場合、Fpen=0.01 は妥当な値であると考えられる。

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、評価試験及び予測される環境濃度 (A 段階の算定値) に基づく PEC 表層水/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