

201328031A

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

# ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドライン とリスク管理等に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

西 村 哲 治

(帝京平成大学)

平成26(2014)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

# ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドライン とリスク管理等に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

帝京平成大学 薬学部

西村 哲治

研究分担者

東京都健康安全研究センター 薬事環科学部

鈴木 俊也

兵庫県立健康生活科学研究所 健康科学部

川元 達彦

(独) 国立環境研究所 環境リスク研究センター

鑪 迫典久

国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室

広瀬 明彦

平成26(2014)年3月

# 目 次

## I. 総括研究報告書

ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドラインとリスク管理等に 関する研究 . . . . .	1
西村 哲治	

## II. 分担研究報告書

1. 医薬品の環境影響評価ガイドラインに関する研究 . . . . .	13
西村 哲治、広瀬 明彦	
2. 都市河川および地下水中のヒト用医薬品の存在実態調査 . . . . .	37
鈴木 俊也	
3. 都市部の河川水中ヒト用医薬品の実測濃度と予測濃度との関係に 関する研究 . . . . .	57
川元 達彦	
4. 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 . . . . .	63
鑓迫 典久	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . .	81
-------------------------------	----

# I . 総括研究報告書

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)  
ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドラインとリスク管理等に関する研究  
総合研究報告書

研究代表者 西村 哲治 帝京平成大学 薬学部 教授

#### 研究要旨

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に関して、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、直接もしくは間接的に生じる環境に対する影響を推定し、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、昨年度に引き続き行った。

ヒト用医薬品の成分として用いられる化学物質は、一般化学物質に対して生産量や流通量が少ないことにより環境負荷が比較的低いと考えられること、さらにヒトに対する治療が目的であることを重視する観点から、管理の対象とする化学物質のカテゴリーの中では優先順位は必ずしも高いとはいえない。しかし、ヒト用の医薬品の成分は、一定量以上ではヒトに対して生理活性をもち、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から、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、環境生物に対するリスク評価は十分であるとはいえない状況である。したがって、新規に承認されるヒト用新有効成分含有医薬品について、評価の対象範囲を明示し、推奨される評価法の手法を提示することにより、環境影響リスクの評価を実施することが重要であることを明確にした。

環境影響評価の判断基準となる生態毒性に関する文献情報を収集し、整理を行った。本ガイドライン案が判断基準の要件とする予測無影響濃度に関して、被験生物種や暴露手法等、普遍性のある信頼性の高い値が示されている文献は限られていた。既に市販されている医薬品成分の共存による影響に関する研究も見られたが、一部の医薬品間の相互作用の評価にとどまっていた。

OECD の新規テストガイドライン等の情報収集を図り、易分解性試験の推奨試験方法として、新しく提案されている TG310 を加え TG301E の方法を除いた。

河川水の実態調査の結果、メマンチン、アリピプラゾール、オルメサルタン、イルベサルタ、バルサルタンおよびアトルバスタチンが数十～数百 ng/L の濃度で検出された。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) が、河川水や下水処理場の処理水試料から比較的高濃度で検出されることが明らかとなった。ARB の中でも、オルメサルタンおよびバルサルタンの環境実測濃度の最高値は、603 ng/L および 871 ng/L で、それぞれの環境予想濃度 (PEC) である 160 ng/L および 800 ng/L よりも大きくなる場合があることがわかった。ヒト用医薬品の河川水中の PEC 値を算出する場合には、実際の河川水の状態を考慮した希釈係数を設定する必要があることが示唆された。地下水中から、対象とした 19 種類の医薬品類のうち、スルピリド、アセトアミノフェン、アマンタジン、カルバマゼピン、カンデサルタンおよびクロタミトンが数～十 ng/L の濃度で検出される事例があることが明らかとなった。

水生生物に対する医薬品の複合影響を評価するため、多摩川河川中において検出濃度の高い医薬品 10 種を検出濃度比に基づいて混合し、藻類、ミジンコおよび魚類を用いた短期慢性影響試験

を実施した。藻類とミジンコでは、相加作用を仮定した Concentration addition (CA) 法と独立作用を仮定した Independent action (IA) 法による用量反応曲線がほぼ重なり、藻類ではクロリスロマイシン、ミジンコではジフェンヒドラミンの作用が大きく寄与していることが予測された。実際の混合溶液試験の結果は、藻類では予測値と一致したが、ミジンコでは濃度反応曲線の傾きが予測より緩やかであった。一方、魚類では、IA 法より CA 法による予測値の方が大きな影響を示し、実際の混合溶液試験の濃度反応曲線は IA 法と CA 法による予測曲線の間に表示され、ジフェンヒドラミンとケトプロフェンによる寄与が大きかったと推定された。これらの結果から、今回検証した 10 種の医薬品による複数の医薬品の複合影響は、すべての生物試験において、個別の医薬品の影響から CA 法あるいは IA 法によって予測できる範囲内であったことが分かった。

#### 研究分担者

川元 達彦

兵庫県立健康生活科学研究所、  
健康科学部、研究主幹

鈴木 俊也

東京都健康安全研究センター  
薬事環境科学部、環境衛生研究科、  
副参事研究員

鑓迫 典久

国立環境研究所環境リスクセンター、  
環境曝露計測研究室、主任研究員

広瀬 明彦

国立医薬品食品衛生研究所  
総合評価研究室、室長

#### 研究協力者

磯田 勝広

帝京平成大学 薬学部 講師

小杉 有希

東京都健康安全研究センター  
薬事環境科学部 主査

#### 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る使用や、未使用の医薬品として廃棄されることともない、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有効成分原体又はプロドラッグの活性代謝物（以下、単に

「有効成分等」という。）が、新規に承認されるヒト用新有効成分含有医薬品の上市にともない、直接及び間接的に生じる環境に対する負荷と影響を推定し、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。

本年度は、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案の作成に供することのできる情報の収集を行った。さらに、情報に基づいて、推奨できる環境リスク評価法の段階的手順を整理した。

日本国内において、売上高が高く、継続的に用いられ、服用量が比較的少ない、高血圧症、高脂血症およびうつ病等の治療薬 9 成分を対象とし、下水処理施設からの放流水の混入率が高い多摩川流域の河川水および関西地域の河川水の環境予想濃度 (PEC) と環境実測濃度 (MEC) の関係を明確にするため、実態調査を実施した。また、東京都多摩地域の地下水中の医薬品類の存在実態を明らかにするために、飲用井戸水を対象として実態調査を実施した。

環境中に存在する複数の医薬品の影響が、個別の医薬品の影響が相加的、あるいは独立的に作用すると仮定したときの予測影響値から予測可能かどうかを検証するため、多摩川河川中において検出濃度の高い医薬

品 10 種を検出濃度比に基づいて混合し、医薬品の生物に対する影響を評価する環境影響試験として、藻類、ミジンコ、魚類を用いた短期慢性影響試験を実施した。

## B. 研究方法

### 1. 情報収集

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して、我が国で作成する環境影響評価ガイドライン作成に参考となりうる基礎的情報を収集し、整理した。

### 2. 都市河川水および地下水中のヒト用医薬品の存在実態

#### 2. 1 採水

東京都内を流れる多摩川流域、もしくは関西地域を流れる河川について、河川水中の存在実態を調査した。河川試料水は、多摩川本流の多摩川原橋付近の川の中央部分で、2008年2月から2012年9月にかけて採水した。多摩川支流の仙川については、2010年2月から2012年9月にかけて、本流との合流直前の地点で採水した。多摩川流域の広域下水処理場6ヶ所の処理水は、2012年10月に多摩川へ流入する直前で採水した。地下水は、東京都多摩地域の飲用井戸水を、2010年5月から2011年1月に採水した。また、兵庫県内のA河川流域およびB河川のそれぞれ2地点から、2012年6月から12月までの間の計4回、採水した。

水試料は、採水後に冷暗所に保存し、2日以内に試験溶液を調製して測定まで冷凍庫内に保管した。

#### 2. 2 試験溶液の調製

河川水および下水処理場の処理水の場合は、水試料500mLにギ酸0.5 mLを加えて約pH3にした後、PS-2 plusおよびHLB plus（日本ウォーターズ）の2種類の固相カートリッジを用いて抽出し、カルバマゼピン- $d_{10}$

を内部標準物質として、LC/MSまたはLC/MS/MS用の試験溶液を調製した。

地下水試料の場合は、水試料500 mLを、固相カートリッジHLB plusを用いて抽出し、カルバマゼピン- $d_{10}$  を内部標準物質として、LC/MS用の試験溶液を調製した。

### 2. 3 分析

対象としたヒト用医薬品は、液体クロマトグラフィー質量分析法（LC/MS もしくはLC/MS/MS）を用い、最適条件下で測定した。

### 2. 4 環境水中の医薬品の予測環境濃度（PEC）の算出

医薬品の表流水中のPEC値は、EMAのガイドラインの第I相の式に準じて算出した。

### 3. 生物に対する影響評価

#### 3. 1 試験溶液の調製

ヒト用医薬品は、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、試験用水として使用した調温・活性炭濾過水道水に溶解して調製した。個別試験においては最高濃度を100 mg/Lとし、適宜公比2で段階希釈して試験に供した。混合溶液試験における試験濃度は、事前に予備検討を行った結果、藻類は検出濃度の100倍から、ミジンコは1600倍から、魚類は30,000倍から5濃度に公比2で段階希釈して調製した。

#### 3. 2 短期慢性毒性試験

藻類試験では、浮遊性単細胞の緑藻類のムレミカヅキモ（*Pseudokirchneriella subcapitata*）を用い、OECDテストガイドライン201および化審法の藻類生長阻害試験法に従い、生長速度の阻害を指標として評価した。

甲殻類試験では、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、繁殖に及ぼす影響を指標として評価した。

魚類試験では、ゼブラフィッシュ (*Danio rerio*) を用い、魚類の胚・仔魚期短期毒性試験 (OECD TG212) に準じ、孵化率と孵化後生存率の積を生存指標として評価した。

### 3. 3 複合影響の予測

個別物質の影響が相加的に作用すると仮定した Concentration addition (CA) 法と、独立的に作用すると仮定した Independent action (IA) 法により、混合溶液の影響を予測した。予測値は Backhaus ら (Backhaus *et al.* (2000) *Aquatic toxicology*, 49, 49-61.) の示す計算手順によって算出した。

## C. 結果および考察

### 1. 医薬品の環境影響評価の実施に関する考え方

わが国においては、一般化学物質は「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」(化審法)により、農薬は「農薬取締法」により、ヒトの健康と環境生物の両者に対する影響評価が規定されている。一方、ヒト用医薬品は、薬事法においてヒト健康への影響評価について詳細に規定され、医薬品のヒトへの安全性は十分に評価されているが、環境生物に対する影響評価は対象外となっている。

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ヒトの体内を通して環境中に排出されることとなる。また、一部の医薬品は、未使用の状態でも配慮されずに廃棄されることにもない、環境中に排出されることがある。環境中に排出されたヒト用の医薬品の成分は、それを必要としないヒトを含む生態系の生物にとっては、他の化学物質と同様、化学物質がもつ化学的、物理的、生物学的な性状に由来して、影響がおよぶ可能性がある。ヒト用医薬品の成分として用いられる化学物質は、一般化学物質に対して生産量や流通量が少ないことにより環

境負荷が比較的低いと考えられること、さらにヒトに対する治療が目的であることを重視する観点から、管理の対象とする化学物質のカテゴリの中では優先順位は必ずしも高いとはいえない。しかし、ヒト用の医薬品の成分は、一定量以上ではヒトに対して生理活性をもち、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から、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、環境生物に対するリスク評価は十分であるとはいえない状況である。

このような観点から、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ともに、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を主として一部の代謝産物について、化学物質としての化学的、物理的、生物学的な性状に由来する直接および間接的に生じる環境に対する負荷を推定し、その影響を評価して、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の実施を検討する時期に至ったと考えられる。ただし、現在、販売・使用されているヒト用医薬品の有効成分原体又はプロドラッグの活性代謝物に対する評価は、今後の検討課題とする。

検討すべき環境リスクの評価に関しては、評価の対象範囲を明示し、推奨される評価法の段階的手順を提示する。

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は考慮しなくともよい。

さらに、申請新薬の使用がさけられなく、環境リスク評価を実施した結果、リスクの



排除ができない場合には、予防・安全のために可能な対策を取ることとし、その際に考慮すべき事項を検討する。これは、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くものである。

## 2. 生態毒性に関する文献調査

医薬品に関する生態毒性に関する情報を、昨年に引き続き収集し、整理を行った。

本年度収集した情報から、医薬品の有効成分等の最大無影響濃度 (NOEC) もしくは最小影響濃度 (LOEC) について、ジクロフェナク (フェニル酢酸系鎮痛解熱剤) の NOEC がゼブラフィッシュの生存率を指標として  $0.368\text{mg/L}^1$ 、イブプロフェン (フェニルプロピオン系解熱消炎鎮痛剤) の LOEC がメダカの産卵数の増加や産卵日数の減少を指標として  $0.1\text{mg/L}^2$ 、クロフィブリック酸 (高脂質血症用剤) の NOEC がワムシの 48 時間暴露による生殖毒性を指標として  $0.246\text{mg/L}^3$ 、クロフィブラート (高脂質血症用剤) の NOEC がカダヤシ類の致死毒性を指標として  $0.938\text{mg/L}^4$ 、ジアゼパム (高脂質血症用剤) の NOEC がカダヤシ類の致死毒性を指標として  $5.21\text{mg/L}^4$ 、フェノフィブラート (高脂質血症用剤) の NOEC がファットヘッドミノーの胚に対する 28 日間暴露による致死毒性を指標として  $0.169\text{mg/L}^5$ 、カルバマゼピン (向精神作用性てんかん・そううつ態治療薬) の NOEC がニセネコミジンコに対する 7 日間暴露による生殖毒性及び致死毒性を指標として  $0.025\text{mg/L}^3$ 、プロプラノロール (降圧薬, 抗不整脈薬) の NOEC がヨコエビの新生仔体数を指標として  $0.001\text{mg/L}^6$ 、アミオダロン (抗不整脈薬) の NOEC がファットヘッドミノーの胚に対する 28 日間暴露による致死毒性と体長や体重の成長を指標として

$0.623\text{mg/L}^5$ 、ベラパミル (抗不整脈薬, 狭心症治療薬) の NOEC がファットヘッドミノーの胚に対する 28 日間暴露による体長や体重の成長を指標として  $0.3\text{mg/L}^5$ 、オフロキサシン (ニューキノロン系抗生物質) の NOEC が藍藻 (*Synechococcus leopolensis*) の 96 時間間暴露による増殖を指標として  $0.005\text{mg/L}^3$ 、スルファメトキサゾール (抗菌薬) の NOEC が藍藻 (*Synechococcus leopolensis*) の 96 時間間暴露による増殖を指標として  $0.0059\text{mg/L}^3$ 、デキサメサゾン (副腎皮質ステロイド) の NOEC がファットヘッドミノーの胚に対する 28 日間暴露による致死毒性を指標として  $0.254\text{mg/L}^5$  が抽出できた。

## 3. OECD の新規テストガイドライン

OECD の新規テストガイドライン等の情報収集を図り、易分解性試験として新しく提案されている TG310 の結果が出始めていることや、易分解性試験でこれまで使用されてきた TG301E の方法での実施が少なくなってきたことから、TG301E を除き、TG310 を追加した。この他、最新の情報を収集し、環境影響リスク評価法の操作手順に反映した。さらに、ガイドライン案の精査を引き続き進めた。

## 4. 水環境中のヒト用医薬品の存在実態

### 4. 1 対象医薬品の分析法

都市河川水の場合は、日本国内において売上高が高く、継続的に使用され、1 日当たりの服用量が比較的少なく、売上高が比較的高い医薬品を対象とした。オルメサルタンについては、標準品を入手できなかったことから、オルメサルタンメドキシミルを  $0.5\text{N}$  水酸化ナトリウム-メタノール溶液に溶解し、 $50^\circ\text{C}$ 、1 時間加水分解して調製した。その他に、これまでの存在実態調査で、MEC 値が PEC 値を超えた医薬品である、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を合わせて調査した。

今年度、対象とした医薬品は、LC-MS もしくは LC-MS/MS により、ODS 系のカラムを用い、ギ酸-アセトニトリル系の移動相でグラジエント分析することにより、エソメプラゾールを除き、良好な分離が可能であった。定量下限値は、水試料を 1000 倍濃縮した場合、ロスバスタチンおよびアトルバスタチンが 0.01 $\mu$ g/L、デュロキセチンが 0.005 $\mu$ g/L、その他は 0.001 $\mu$ g/L であった。

#### 4. 2 多摩川河川水中のヒト用医薬品の存在実態

多摩川本流の多摩川原橋付近で採水した水試料中のヒト用医薬品の検出濃度は、スルピリド 0.078~1.300 $\mu$ g/L、メマンチン <0.001~0.005 $\mu$ g/L、エピナスチン 0.012~0.270 $\mu$ g/L、アリピプラゾール <0.001~0.005 $\mu$ g/L、オルメサルタンメドキシミル <0.001~0.001 $\mu$ g/L、イルベサルタン <0.001~0.037 $\mu$ g/L、ロラゼパム 0.002~0.043 $\mu$ g/L、カンデサルタン 0.009~0.156 $\mu$ g/L、バルサルタン <0.001~0.404 $\mu$ g/L、アトルバスタチン <0.01~0.021 $\mu$ g/L であった。

多摩川支流である仙川の多摩川合流直前で採水した水試料中のヒト用医薬品の検出濃度は、スルピリド 0.169~1.068 $\mu$ g/L、メマンチン <0.001~0.005 $\mu$ g/L、エピナスチン 0.041~0.156 $\mu$ g/L、アリピプラゾール <0.001~0.004 $\mu$ g/L、オルメサルタンメドキシミル <0.001~0.001 $\mu$ g/L、オルメサルタン 0.226~0.603 $\mu$ g/L、イルベサルタン 0.015~0.044 $\mu$ g/L、ロラゼパム 0.007~0.030 $\mu$ g/L、カンデサルタン 0.034~0.143 $\mu$ g/L およびバルサルタン 0.136~0.781 $\mu$ g/L であった。

多摩川流域の 6 下水処理場の処理水中のヒト用医薬品の検出濃度は、スルピリド 0.223~0.807 $\mu$ g/L、メマンチン 0.014~0.028 $\mu$ g/L、エピナスチン 0.068~0.166 $\mu$ g/L、アリピプラゾール <0.001~0.005 $\mu$ g/L、オルメサルタン 0.450~0.706 $\mu$ g/L、

イルベサルタン 0.094~0.175 $\mu$ g/L、ロラゼパム 0.009~0.035 $\mu$ g/L、カンデサルタン 0.150~0.433 $\mu$ g/L およびバルサルタン 0.0530.469  $\mu$ g/L であった。

高血圧症の治療薬でアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) の一つであるオルメサルタンメドキシミルは、河川水や下水処理場の処理水からほとんど検出されなかった。しかし、オルメサルタンメドキシミルがヒトの体内で代謝されて体外に排泄される活性本体のオルメサルタンは、河川水試料や下水処理場の処理水試料から比較的高濃度で検出された。また、その他の ARB についても、イルベサルタン、カンデサルタンおよびバルサルタンは、オルメサルタンと同程度の濃度で検出され、サルタン系の医薬品は、下水処理場の処理過程で除去されにくいことが示唆された。一方、スタチン系の高脂血症治療薬のロスバスタチン、アトルバスタチンおよびシンバスタチンは検出されなかった。

EMA の環境影響評価ガイドラインより求めた第 1 相の PEC 値よりも高い MEC 値を示した医薬品は、エピナスチン、オルメサルタン、ロラゼパム、カンデサルタンおよびバルサルタンであった。MEC 値が PEC 値を超える結果が得られたのは、下水処理場の処理水の希釈係数が 2~3 の地点であることが再確認された。下水処理場の処理下水中の医薬品の PEC 値を EMA の環境影響評価ガイドラインに基づき希釈係数 1 として算出した場合には、MEC > PEC となる医薬品は存在しなかった。多摩川河川水中のエピナスチン、オルメサルタン、ロラゼパム、カンデサルタンおよびバルサルタンが MEC > PEC となったのは、希釈係数として設定した「10」が河川水の採水地点の実態を反映していなかったためと考えられる。

#### 4. 3 多摩地域地下水中のヒト用医薬品の存在実態

近年、ヒト用医薬品や化粧品等の成分として使用されている化学物質が、米国等の諸外国や東京都 23 区内の地下水中から数～数十 ng/L の濃度で検出される事例が報告されている。それら地下水中からの検出原因として、米国等の場合には、下水処理水の灌漑用水や余剰汚泥の肥料等としての再利用が、また、東京都 23 区内の場合には、下水道管からの下水漏洩が示唆されている。

東京都多摩地域では、下水道普及率がほぼ 100% と高いことから、区部と同様の原因により、地下水中から検出される可能性がある。

調査対象のヒト用医薬品は、OTC 医薬品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。

検出されたのはスルピリド、アセトアミノフェン、アマンタジン、カルバマゼピン、カンデサルタンおよびクロタミトンであった。検出頻度が最も高かったのはクロタミトンであり、次いで高かったのはアマンタジンであった。検出最高濃度は、クロタミトンの 119ng/L で、各ヒト用医薬品の検出濃度の平均値は 2-14ng/L であった。それら検出されたヒト用医薬品の検出最高濃度値は、多摩地域の下水処理場の流入水中の検出濃度の平均値の 1/3～1/500 であった。

検出頻度および最高濃度が高かったクロタミトンについて、下水道管からの下水漏洩の指標となり得る、大腸菌、地下水深さおよびパーフルオロオクタン酸 (PFOS) 濃度との関係を調べた。大腸菌が検出された地下水数は 5 カ所で、そのうちクロタミトンが検出されたのは 1 カ所のみであり、頻度相関は認められなかった。クロタミトンが検出された地下水の深さは 30m 未満であり、浅層地下水の汚染が示唆された。ク

ロタミトンと PFOS との間に、濃度相関は認められなかった。

#### 4. 4 関西地域河川水中のヒト用医薬品の存在実態

調査対象は、ベザフィブラート、クロフィブリン酸、インドメタシン、ケトプロフェン、フェニトインの 5 種類とした。

A 河川流域の 2 地点で、2012 年に 4 回採水した河川水中の濃度は、ベザフィブラート：0.003～0.203 $\mu\text{g/L}$ 、クロフィブリン酸：<0.002～0.061 $\mu\text{g/L}$ 、インドメタシン：<0.010～0.196 $\mu\text{g/L}$ 、ケトプロフェン：<0.002～0.121 $\mu\text{g/L}$ 、フェニトイン：<0.002～0.014 $\mu\text{g/L}$  であった。

B 河川流域の 2 地点で、2012 年に 4 回採水した河川水中の濃度は、ベザフィブラート：<0.003～0.020 $\mu\text{g/L}$ 、クロフィブリン酸：<0.002～0.002 $\mu\text{g/L}$ 、インドメタシン：<0.010～0.055 $\mu\text{g/L}$ 、ケトプロフェン：<0.002～0.005 $\mu\text{g/L}$ 、フェニトイン：<0.002～0.010 $\mu\text{g/L}$  であった。

EMEA の環境影響評価ガイドラインより求めた第 I 相の PEC 値よりも高い MEC 値を示した医薬品は認められなかった。

#### 5. 生物に対する影響評価

##### 5. 1 個別ヒト用医薬品試験

##### 5. 1. 1 藻類生長阻害試験

クラリスロマイシン(東京化成工業(株))、ジフェンヒドラミン(塩酸塩、東京化成工業(株))、アセトアミノフェン(和光純薬工業(株))、エトドラク(和光純薬工業(株))の試験における 72 時間生長速度を調べた。

クラリスロマイシンは、最小暴露濃度 1mg/L においても対照区に対して有意な差が見られたため、最大無影響濃度 NOEC は 1 $\mu\text{g/L}$  未満であった。この濃度は、環境中検出最高濃度より高いおそれがあり、環境中においてクラリスロマイシンが藻類に影響を及ぼし得る濃度で存在する可能性が示された。プロビット法により算出した 5%影

響濃度 EC5 (対照区に対して生長速度が 5% 減少)は 1 $\mu$ g/L、50%影響濃度 EC50 は 99 $\mu$ g/L であった。ジフェンヒドラミンは NOEC が 0.34mg/L、EC50 は 1.3mg/L であった。アセトアミノフェンは設定最高濃度 100mg/L においても生長阻害影響を示さなかった。エトドラクの NOEC は 36mg/L であった。EC50 は 147mg/L と推定されたが、これは外挿値となり水溶解度以上であると考えられる。

10 種の医薬品のうち、最も影響が大きい (NOEC 値等が小さい) のは、クラリスロマイシンであり、次いでケトプロフェン、ジフェンヒドラミンであった。その他はすべて mg/L レベルであった。

#### 5. 1. 2 ミジンコ繁殖試験

ミジンコの産仔数に及ぼす影響により評価した。

クラリスロマイシンは最低暴露濃度の 0.57mg/L で有意差がついたが、0.57mg/L 以上の 2 濃度区において有意差がつかなかったため、NOEC は 4.6mg/L とした。NOEC における繁殖阻害率 (対照区の産仔数に対する産仔減少率) は 12% であった。EC25 のプロビット法による推定値は、水溶解度以上の 84 mg/L であった。

ジフェンヒドラミンは最高暴露濃度 3.2 mg/L において供試個体がすべて死亡した。NOEC は 0.85mg/L、EC25 は 1.4mg/L、EC50 は 1.7mg/L であった。

アセトアミノフェンの NOEC は 3.4mg/L、EC25 は 7.2mg/L、EC50 は 10mg/L であった。

エトドラクはジフェンヒドラミンと異なり、最高濃度区においても供試個体の死亡率は 10% 以下であったが、産仔が観察されなかった。NOEC および EC25 は 5mg/L、EC50 は 26mg/L と推定された。

10 種のヒト用医薬品の中で最も影響が大きいのは、ジフェンヒドラミンであり、ついでエピナスチン、フェニトイン、アセトアミノフェンの順であった。

#### 5. 1. 3 魚類短期毒性試験

クラリスロマイシン、アセトアミノフェン、エトドラクは、ふ化率、ふ化後生存率、生存率および生存指標のすべてのエンドポイントにおいて、最高暴露濃度でも影響を示さなかった。一方、ジフェンヒドラミンは、ふ化率には影響しなかったが、ふ化後の生存に影響があり、ふ化後生存率、生存率および生存指標の NOEC は 9.4mg/L であった。生存率の EC10 は 10.3mg/L、EC50 は 16.3mg/L であった。

10 種の医薬品の最高暴露濃度を 100mg/L または水溶解度としたとき、魚類に対して影響を示したのはジフェンヒドラミン、ケトプロフェン、クロタミトン、エピナスチンの 4 種のみであった。このうち、ふ化率に影響したのはケトプロフェンとクロタミトンのみであった。

#### 5. 1. 4 プロビット法による濃度反応モデルの推定

各医薬品および各生物試験において、x% の影響を及ぼす濃度 EC<sub>x</sub>、あるいは濃度 C<sub>i</sub> における影響 E(C<sub>i</sub>) を推定するため、プロビット法によって濃度反応モデル式を推定した。式中の回帰式  $z = \alpha x + \beta$  における係数  $\alpha$  および  $\beta$  を表にまとめた。魚類についてはふ化に影響しなかった医薬品の方が多かったため、生存率に関してのみ算出した。最高濃度においても影響の見られなかった医薬品・生物については、両者を 0 とした。複合影響の推定において、これらの回帰式に従い、EC<sub>x</sub> や E(c<sub>i</sub>) を算出した。

表 医薬品 10 種の各生物試験におけるプロビットモデルの回帰係数  $\alpha$ 、 $\beta$

	Algae		Daphnid		Fish (survive)
	a	B	a	B	a
(±)Sulpiride	7.786	-15.55	0	0	0
Clarithromycin	2.64	6.665	0.393	-1.43	0
Diphenhydramine	4.623	-0.45	7.546	-1.799	6.414
Bezafibrate	0	0	5.86	-10.1	0
Acetaminophen	0	0	4.136	-4.213	0
Ketoprofen	1.623	1.487	6.768	-10.16	3.925
Phenytoin	1.14	-1.633	8.798	-7.979	0
Etodolac	3.799	-8.243	5.614	-7.97	0
Crotamiton	2.118	-3.877	9.15	-8.202	5.441
Epinastine	7.777	-4.539	9.031	-6.049	2.653

$$p = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^z e^{-\frac{1}{2}x^2} dx$$

p: 確率 (阻害率または死亡率),  
 x: log 濃度  
 z: p の標準正規分布の値 ( $z = \alpha x + \beta$ )

## 5. 2 医薬品混合溶液の試験

### 5. 2. 1 藻類生長阻害試験

10種の医薬品を環境中検出濃度比で混合し、環境中検出濃度の6.25倍から100倍の5濃度区で72時間暴露した生長速度は、最小濃度の6.25倍においても阻害率9%で有意差がついたため、最小影響濃度 LOEC は6.25倍であった。このとき、阻害率が10%未満であるので、NOECはLOECの半値の3.13倍であると推定された。EC5はプロビット法により4.7倍、EC50は14.7倍と算出された。

### 5. 2. 2 ミジンコ繁殖試験

環境中検出濃度の100倍から1600倍で暴露した結果、最低暴露濃度区の100倍においても繁殖阻害率19%を示し、対照区との有意差がついた。したがって LOEC は100倍、NOECは100倍未満となった。EC25は195倍、EC50は446倍であった。

### 5. 2. 3 魚類短期毒性試験

環境中検出濃度の1875倍から30000倍の5濃度区で暴露した結果、30000倍でふ化およびふ化後の生存に影響があり、15000倍でふ化後の生存においてのみ、影響が見られた。したがって、ふ化率のNOECは15000倍、ふ化後生存率、生存率および生存指標のNOECは7500倍となった。生存率のEC10は9510倍、EC50は14450倍であった。

### 5. 2. 4 各医薬品の実測暴露濃度

混合溶液中の各医薬品の濃度を試験開始時と終了時、または換水の前後で測定した。

藻類試験においては、クラリスロマイシンを除いて、設定値の約7割以上を示した

が、クラリスロマイシンは試験終了時の実測値が設定値の10~20%となった。個別試験中でも、藻類試験においてのみ著しい減衰が観測された。したがって、光分解あるいは藻類に吸着したためと考えられる。平均1倍濃度を基準として各濃度区の設定値を補正して実測値と比較すると、各濃度区および各医薬品の実測値は補正した設定値の70%~130%以内であったため、成分比は一定と仮定してよいとみなした。

ミジンコ試験においては、スルピリドおよび低濃度区のクラリスロマイシンを除いて、再設定値の7割以上の測定値が得られた。平均1倍濃度を計算し、設定値を再計算すると、スルピリドとクラリスロマイシンは低濃度区と高濃度区において再設定値の70%未満および130%以上であったが、その他は70%~130%以内の測定値が得られた。スルピリド単独のEC25は100 mg/L以上、クラリスロマイシン単独のEC25は水溶解度以上であり、今回の混合液中の最高濃度より十分低いことから、この程度の変動幅は複合影響の推定において成分比が一定と仮定しても、大きく影響しないと考えた。

魚類試験において、スルピリド、クラリスロマイシン、ジフェンヒドラミン、ベザフィブラート、エピナスチンの実測平均値は設定値の5割以下を示す濃度区があった。各濃度区の実測値から算出した1倍濃度の平均から、設定値を再計算すると、クラリスロマイシンの低濃度区と高濃度区を除いて、設定値の70%~130%以内であった。ミジンコ試験と同様、魚類試験においてもクラリスロマイシンは100mg/Lで影響がなかったため、再計算値で成分比が一定と仮定しても影響しないとみなした。

## D. 結論

ヒト用医薬品の成分として用いられる化学物質は、一般化学物質に対して生産量や

流通量が少ないことにより環境負荷が比較的低いと考えられること、さらにヒトに対する治療が目的であることを重視する観点から、管理の対象とする化学物質のカテゴリーの中では優先順位は必ずしも高いとはいえない。しかし、ヒト用の医薬品の成分は、一定量以上ではヒトに対して生理活性をもち、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から、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、環境生物に対するリスク評価は十分であるとはいえない状況である。したがって、検討すべき環境リスクの評価について、評価の対象範囲を明示し、推奨される評価法の手法を提示することが重要であることを明確にした。

環境影響評価の重要な判断基準となる生態毒性に関する文献情報を収集し、整理を行った。本ガイドライン案が判断基準の要件とする予測無影響濃度に関して、被験生物種や暴露手法を含め、普遍性のある信頼性の高い値が示されている文献は限られていた。限られた情報からではあるが、抗生物質に対して藻類の感受性が高い傾向がみられた。既に市販されている医薬品成分の共存による影響に関する研究も見られたが、一部の医薬品間の相互作用の評価にとどまっていた。

OECD のテストガイドライン等の情報収集を図り、易分解性試験として新しく提案された TG310 の結果が出始めていることや、易分解性試験でこれまで使用されてきた TG301E の方法での実施が少なくなってきたことから、TG301E を除き、TG310 を追加した。この他、最新の情報を収集し、環境影響リスク評価法の操作手順に反映した。また、ガイドライン案の精査を引き続き進めた。

今年度新たに調査対象とした 9 医薬品

と比較的使用量の多いベザフィブラート、クロフィブリン酸、インドメタシン、ケトプロフェン、フェニトインの 5 種類のうち、ARB が河川水や下水処理場の処理水試料から比較的高濃度で検出されることが明らかとなった。ARB の中でも、オルメサルタンカンデサルタンおよびバルサルタンは、MEC > PEC となる地点が存在した。EMA の環境影響評価ガイドラインに基づいて、ヒト用医薬品の河川水中の PEC の算出する場合には、実際の河川水の状況に合わせて希釈係数を考慮する必要があることが示唆された。地下水中の医薬品の存在実態に関しては、数種の医薬品が ng/L のオーダーで検出されることが明らかとなった。

藻類では、相加作用を仮定した CA 法と独立作用を仮定した IA 法による濃度反応曲線がほぼ重なった。実測値と CA 法の予測曲線が同じ傾向を示し、クラリスロマイシンが 90%以上と影響に大きく寄与していた。したがって、実際の混合溶液の影響は、クラリスロマイシンの影響として説明できることが分かった。これは他の医薬品による複合影響がない、ということ意味するのではなく、環境中検出濃度比で混合すると、他の医薬品と比べてクラリスロマイシンの影響が著しく大きかったことを意味する。

ミジンコでも藻類と同様に CA 法と IA 法による濃度反応曲線がほぼ重なった。CA 法の予測値における各医薬品の寄与は、濃度比 200 倍まではクラリスロマイシンの寄与が大きかったが、以降はジフェンヒドラミンの寄与が 60-70%、次いでフェニトイン、エピナスチンの寄与が 8-9%であった。ジフェンヒドラミンが単独に作用した時の濃度反応曲線を描くと、低濃度区ではクラリスロマイシン等の寄与をうけて予測曲線を下回ったが、中-高濃度区ではほぼ同じとなった。つまり、混合溶液の影響は、特に IA 法においては、ジフェンヒドラミンによる

影響が大きいと推測された。実際の試験結果と比較してみると、存在比 1000 倍付近では、ほぼ予測値と同じであったが、400 倍以下ではデータのばらつきが大きい、影響の傾きが緩やかになり、やや予測値より上回る結果を示した。

魚類では、藻類やミジンコとは異なり、IA 法による予測値より、CA 法による予測値の方が大きな影響を示した。CA 法では各医薬品の濃度が  $p_i/ECx_i$  (5. 1. 4 参照) に換算した上で加算されるが、IA 法では独立事象として取り扱う。したがって、複数の医薬品の寄与が大きいほど、CA 法による予測値は IA 法より大きくなる。CA 法における  $p_i/ECx_i$  の寄与率は濃度レベルによって変化するが、ジフェンヒドラミンが 30-50%、ケトプロフェンが 30-60%、クロタミトンが 10-15%であった。低濃度区ではケトプロフェン、高濃度区ではジフェンヒドラミンの寄与が大きく、藻類やミジンコと比べて、1 つの医薬品による影響が支配的ではなかった。他の医薬品も含め影響が加算された場合には IA 法による予測と一致した。一方、実際の混合溶液の濃度反応曲線は、IA 法と CA 法による予測曲線の間に表示された。CA 法も IA 法も影響の加算の仕方が異なるだけで、どちらも物質間の相互作用がないと仮定している。よって、今回の医薬品の組み合わせでは、相互作用（相乗作用や相殺作用）は起きていないと考えられ、個別の医薬品から影響が予測できる範囲内であると考えられた。

各試験における CA 法および IA 法による予測値と実測値を比較すると、藻類および魚類における実測値は予測値の 1~2 倍の範囲内、ミジンコは予測値の 1/2~1/3 であり、10 種の医薬品による影響は、個別の医薬品の影響から CA 法あるいは IA 法によって予測できる範囲内であることがわかった。

## E. 参考文献

- 1) Memmert, U., Peither, A. P., Burri, R., Weber, K., Schmidt, T., Sumpter, J. P., Hartmann, A. : Diclofenac: New data on chronic toxicity and bioconcentration in fish. (2013) Environ. Toxicol. Chem., 32(2), 442-452.
- 2) Flippin, J. L., Huggett, D., Foran, C. M. : Changes in the timing of reproduction following chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka, *Oryzias latipes*. (2007) Aquatic Toxicol., 81, 73-78.
- 3) Flippin, J. L., Huggett, D., Foran, C. M. : Changes in the timing of reproduction following chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka, *Oryzias latipes*. (2007) Aquatic Toxicol., 81, 73-78.
- 4) Nunes, B., Carvalho, F., Guilhermino, L. : Acute toxicity of widely used pharmaceuticals in aquatic species: *Gambusia holbrooki*, *Artemia parthenogenetica*, *Tetraselmis chuii*.
- 5) Overturf, M. D., Overturf, C. L., Baxter, D., Hala, D. N., Constantine, L., Venables, B., Huggett, D. B. : Early life-stage toxicity of eight pharmaceuticals to the Fathead Minnow, *Pimephales promelas*. (2012) Arch. Environ. Contam. Toxicol., 62, 455-464.
- 6) Huggett, D. B., Brooks, B. W., Peterson, B., Foran, C. M., Schlenk, D. : Toxicity of select beta adrenergic receptor-blocking pharmaceuticals ( $\beta$ -blocker) on aquatic organisms. (2002) Arch.

Environ. Toxicol., 43, 229-235.

#### F. 健康危機情報

なし。

#### G. 成果発表

##### 1. 論文発表

なし。

##### 2. 学会発表

- 1) Tatarazako N., Watanabe H., Abe R., Nakamura A., Takanobu H., Suzuki T., Hirose A., Nishimura T. : Mixture toxicity of pharmaceuticals detected in treated municipal wastewater to three aquatic organisms (algae, daphnids and fish). SETAC EUROPE 23rd Annual Meeting, (2013.5).
- 2) 渡部春奈, 阿部良子, 高信ひとみ, 中村中, 荻野仁子, 西村哲治, 鎌迫典久 :

環境中医薬品の生物に対する影響評価手法の検討. 第 22 回環境化学討論会, 同講演要旨集, 310-311, (2013. 8)

- 3) Suzuki. T., Kosugi. Y., Hosaka. M., Nakae. D., Nishimura. T. : Biodegradability of human pharmaceuticals by activated sludge from sewage treatment plants in Tokyo, SETAC North America, 34rd Annual Meeting, Nashville (2013.11).

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

##### 1. 特許取得

該当なし。

##### 2. 実用新案登録

該当なし。

##### 3. その他

該当なし。



## Ⅱ. 分担研究報告書

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)  
ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドラインとリスク管理等に関する研究  
分担研究報告書

医薬品の環境影響評価ガイドラインに関する研究

研究分担者 西村 哲治 帝京平成大学 薬学部  
研究分担者 広瀬 明彦 国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室  
研究協力者 磯田 勝広 帝京平成大学 薬学部

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る使用や、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ともない、直接もしくは間接的に生じる環境に対する影響を推定し、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、昨年度に引き続き行った。

医薬品の環境影響評価の実施に関する考え方として、ヒト用医薬品の成分として用いられる化学物質は、一般化学物質に対して生産量や流通量が比較的少ないことにより環境負荷が比較的低いと考えられること、さらにヒトに対する治療が目的であることを重視する観点から、管理の対象とする化学物質のカテゴリの中では優先順位は必ずしも高いとはいえなかった。しかし、ヒト用の医薬品の成分は、一定量以上ではヒトに対して生理活性をもち、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から、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、環境生物に対するリスク評価は十分であるとはいえない状況である。したがって、新規に承認されるヒト用新有効成分含有医薬品について、評価の対象範囲を明示し、推奨される評価法の手法を提示することにより、環境影響リスクの評価を実施することが重要であると提言した。

環境影響評価の重要な判断基準となる生態毒性に関する文献情報を収集し、整理を行った。本ガイドライン案が判断基準の要件とする予測無影響濃度に関して、被験生物種や暴露手法を含め、普遍性のある信頼性の高い値が示されている文献は限られていた。本年度は、非ステロイド系抗炎症薬として、鎮痛・解熱剤として広く使用されているジクロフェナクについて検討を加えた。既に市販されている医薬品成分の共存による影響に関する研究も見られたが、一部の医薬品の間の相互作用の評価にとどまっていた。

OECD の新規テストガイドライン等の情報収集を図り、易分解性試験として新しく提案されている TG310 の結果が報告されていることや、易分解性試験でこれまで使用されてきた TG301E の方法での実施が少なくなってきた情報を入手し、試験法の提案に反映させた。この他、最新の情報を収集し、環境影響リスク評価法の操作手順に反映した。また、ガイドライン案の精査を引き続き進めた。

## 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る使用や、未使用の医薬品として廃棄されることとともない、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とともない、直接及び間接的に生じる環境に対する影響を推定し、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案の作成に供することのできる情報の収集を行った。さらに、情報に基づいて、推奨できる環境リスク評価法の段階的手順を整理した。

## B. 研究方法

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、予測無影響濃度（PNEC）の推定、環境予想濃度（PEC）表層水等、我が国で作成する環境影響評価ガイドラインに参考となりうる基礎的情報を収集し、整理した。

## C. 結果および考察

### 1. 医薬品の環境影響評価の実施に関する考え方

1992年の国際連合環境開発会議（地球サミット）で採択された「アジェンダ21」に

おいて、化学物質管理の国際的な取組が示された。さらに、2002年に開催されたヨハネスブルグ・サミットでは、①人と環境の保護を目的とすること、②透明性の科学的根拠に基づくリスク評価・管理の手法を用いること、③予防的取り組み方法に留意することを基本理念とした実施指針が提唱され、化学物質がヒトの健康や環境に及ぼす影響を最小にすることを目標として定め、様々な取り組みが進められている。

わが国においては、一般化学物質は「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」（化審法）により、農薬は「農薬取締法」により、ヒトの健康と環境生物の両者に対する影響評価が規定されている。一方、ヒト用医薬品は、薬事法においてヒト健康への影響評価について詳細に規定され、医薬品のヒトへの安全性は十分に評価されているが、環境生物に対する影響評価は対象外となっている。

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ヒトの体内を通して環境中に排出されることとなる。また、一部の医薬品は、未使用の状態では配慮されずに廃棄されることとともない、環境中に排出されることがある。環境中に排出されたヒト用の医薬品の成分は、それを必要としないヒトを含む生態系の生物にとっては、他の化学物質と同様、化学物質がもつ化学的、物理的、生物学的な性状に由来して、影響がおよぶ可能性がある。ヒト用医薬品の成分として用いられる化学物質は、一般化学物質に対して生産量や流通量が比較的少ないことにより環境負荷が比較的低いと考えられること、さらにヒトに対する治療が目的であることを重視する観点から、管理の対象とする化学物質のカテゴリーの中では優先順位は必ずしも高いとはいえなかった。しかし、ヒト用の医薬品の成分は、一定量以上では

ヒトに対して生理活性をもち、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から、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、環境生物に対するリスク評価は十分であるとはいえない状況である。

このような観点から、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ともに、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を主として一部の代謝産物について、化学物質としての化学的、物理的、生物学的な性状に由来する直接および間接的に生じる環境に対する負荷を推定し、その影響を評価して、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の実施を検討する時期に至ったと考えられる。ただし、現在、販売・使用されているヒト用医薬品の有効成分原体又はプロドラッグの活性代謝物に対する評価は、今後の検討課題とする。

検討すべき環境リスクの評価に関しては、評価の対象範囲を明示し、推奨される評価法の段階的手順を提示する。

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は考慮しない。

さらに、申請新薬の使用がさけられなく、環境リスク評価を実施した結果、リスクの排除ができない場合には、予防・安全のために可能な対策を取ることとし、その際に考慮すべき事項を検討する。これは、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くものである。

## 2. 生態毒性に関する文献調査

医薬品に関する生態毒性に関する情報を、昨年に引き続き、収集し、整理を行った。文献1：Chen, Y-H., Chang, C-Y., Wang, Y-H., Wen, C-C., Chen, Y-C., Hu, S-C., Yu, D-S., Chen, Y-H. : Embryonic exposure to diclofenac disturbs action organization and leads to myofibril misalignment. (2011) Birth defects Res., 92, 139-147.

【被験生物】ゼブラフィッシュの孵化 12 時間後の胚

【対象医薬品】ジクロフェナク ; 1 - 2000mg/L の濃度範囲

【評価毒性作用】胚の生存率と成長の要素

【情報】ジクロフェナクは、非ステロイド系抗炎症薬として、鎮痛・解熱剤として広く使用されている。まれに副作用として、肝臓や腎臓に障害が発症するとともに、うっ血性心不全、心筋梗塞、消化管潰瘍等が発症することがある。また、米国 FDA で妊婦に対するリスクカテゴリー C に指定されているように、胚から胎児への発生・発育過程で、悪影響を及ぼす恐れが示されており、妊婦への適用が禁忌となっている。したがって、生態系の生物の発生過程で循環系や消化器系に影響が及ぶことが想定される薬剤である。

【結果】ゼブラフィッシュの孵化 12 時間後の胚に対して、1 群 35 個の胚について、24 ウェルの培養用プレートで、24 時間後まで (12 時間)、36 時間まで (24 時間)、48 時間まで (36 時間)、60 時間まで (48 時間)、72 時間 (60 時間) まで継続的に暴露し、影響を評価した。暴露後の生存率の LC50 値は、12 時間暴露群では 227.21mg/L、24 時間暴露群 96.03mg/L、36 時間暴露群では 27.11mg/L、48 時間暴