

線と同じ傾向を示しており、実際の混合溶液の影響もクラリスロマイシンによっ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 (p_i/ECx_i) を見てみると、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。混合液中の濃度でジフェンヒドラミンが単独に作用したときの濃度反応曲線を図 C-10(b) に描くと、低濃度区はクラリスロマイシン等の寄与の分、予測曲線を下回ったが、中-高濃度区ではほぼ同じであった。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支配的であると予測された。

これと実際の試験結果を比較してみると、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。結果が異なった理由として、①医薬品間の相乗作用があった、②成分比が濃度区間で一定ではなかったことの誤差、③生物試験の変動の範囲内、の3つが挙げられる。高濃度区では予測値と一致していることから①の可能性は低いと考えられる。②を補正するため成分比を再計算したが (2.5 参照)、補正が十分ではなかった可能性がある。また、予測曲線には 95%信頼区間を示していないが、実際には 10 種の医薬品分の誤差が重なっているため、信頼区間の幅は大きいはずで、実測値はその範囲内であった可能性がある。いずれにしても今回の結果のみで、相乗作用の可能性を議論

するのは時期尚早であり、成分比の再検討等が必要だろう。

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 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かった)。

混合液中の濃度でジフェンヒドラミンおよびケトプロフェンが単独に作用したときの濃度反応曲線を図 C-10(c) に描いてみると、IA 法による予測曲線のやや右側になった。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いことが分かる。他の医薬品も含め影響が加算 (実際には余事象の掛け算の総積) された場合には IA 法による予測と一致する。

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を示された。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る。

各試験における CA 法および IA 法による ECx (藻類は 5%、ミジンコは 25%、魚類は 10%) と $EC50$ の予測値を実測値と比較すると (表 C-6)、藻類および魚類における実測値は予測値の 1~2 倍の範囲内であった。ミジンコにおける実測値は予測値の 1/2~1/3 であり、藻類や魚類と異なり、実測値が予測値よりやや大きい影響を示したが、こちらも 10 倍以

上異なることはなかった。したがって、すべての生物試験において、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った。ミジンコ試験では低濃度区において、実測値がやや予測値を上回ったが、生物や濃度の変動の範囲内である可能性が高く、さらなる検討が必要である。

今後も様々な組み合わせや成分比による検証が必要であるが、今回検証した複数の医薬品の影響は、特定の医薬品が支配的に影響している可能性が高く、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可能性が示された。

E. 結論

環境中検出濃度に基づいて10種の医薬品を混合して、藻類・甲殻類・魚類を用いた短期慢性毒性試験を実施したところ、藻類はクラリスロマイシン、ミジンコはジフェンヒドラミンによる影響が支配的であったことが、CA法およびIA法による予測からも明らかとなった。魚類試験では、IA法よりCA法による予測値が大きくなったが、実測値は両者の間となった。このとき、ジフェンヒドラミンおよびケトプロフェンが主に影響していたと考えられた。したがって、すべての生物試験において、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ったことが分かった。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Tatarazako N., Watanabe H., Abe R., Nakamura A., Takano H., Suzuki T., Hirose A., Nishimura T. (2013) Mixture toxicity of pharmaceuticals detected in treated municipal wastewater to three aquatic organisms (algae, daphnids and fish). SETAC EUROPE 23rd Annual Meeting, Abstracts, 153
- 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 (2013) 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

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

[参考データ]

参考 1 混合試験における試験開始時または換水時（溶液調整時）の各医薬品の実測値および設定値に対する実測値(%) (a) 藻類, (b) ミジンコ, (c) 魚類

(a) Alga

Pharmaceuticals	Concentrations measured at the start of the test (ppm)					Measured concentration/Nominal concentration ^a (%)				
	Concentration ratio					Concentration ratio				
	6.25x	12.5x	25x	50x	100x	6.25x	12.5x	25x	50x	100x
(±)Sulpiride	0.010	0.024	0.062	0.101	0.215	83%	98%	127%	103%	110%
Clarithromycin	0.004	0.011	0.032	0.066	0.139	46%	67%	98%	102%	108%
Diphenhydramine	0.008	0.015	0.030	0.060	0.112	103%	98%	98%	100%	92%
Bezafibrate	0.003	0.008	0.022	0.052	0.109	51%	63%	89%	106%	112%
Acetaminophen	0.005	0.008	0.017	0.034	0.074	115%	99%	103%	102%	110%
Ketoprofen	0.003	0.007	0.018	0.031	0.079	84%	92%	113%	98%	125%
Phenytoin	0.004	0.008	0.018	0.034	0.075	106%	109%	128%	122%	134%
Etodolac	0.003	0.006	0.013	0.023	0.043	119%	111%	117%	97%	94%
Crotamiton	0.004	0.007	0.014	0.023	0.047	132%	118%	128%	104%	105%
Epinastine	0.002	0.004	0.011	0.022	0.044	77%	84%	102%	105%	106%

(b) Daphnid

Pharmaceuticals	Concentrations measured at the start of renewal period (ppm)					Measured concentration/Nominal concentration ^a (%)				
	Concentration ratio					Concentration ratio				
	100x	200x	400x	800x	1600x	100x	200x	400x	800x	1600x
(±)Sulpiride	0.046	0.119	0.278	0.694	1.946	24%	30%	36%	44%	62%
Clarithromycin	0.060	0.163	0.456	1.172	3.077	47%	63%	88%	113%	149%
Diphenhydramine	0.152	0.316	0.633	1.127	1.830	126%	131%	131%	116%	95%
Bezafibrate	0.055	0.125	0.292	0.668	1.602	57%	64%	75%	86%	103%
Acetaminophen	0.111	0.199	0.387	0.663	0.968	165%	148%	144%	124%	90%
Ketoprofen	0.063	0.146	0.285	0.533	1.021	100%	116%	113%	106%	101%
Phenytoin	0.068	0.163	0.272	0.597	0.951	122%	145%	121%	133%	106%
Etodolac	0.042	0.091	0.173	0.330	0.540	90%	98%	93%	89%	73%
Crotamiton	0.062	0.138	0.258	0.463	0.781	138%	154%	144%	129%	109%
Epinastine	0.041	0.103	0.178	0.400	0.760	100%	124%	107%	120%	114%

(c) Fish

Pharmaceuticals	Concentrations measured at the start of renewal period (ppm)					Measured concentration/Nominal concentration ^a (%)				
	Concentration ratio					Concentration ratio				
	1875x	3750x	7500x	15000x	30000x	1875x	3750x	7500x	15000x	30000x
(±)Sulpiride	0.941	1.886	3.953	8.738	23.377	26%	26%	27%	30%	40%
Clarithromycin	0.628	1.842	5.206	14.538	39.050	26%	38%	54%	75%	101%
Diphenhydramine	1.147	2.354	4.694	8.592	16.460	51%	52%	52%	47%	45%
Bezafibrate	0.731	1.587	3.555	8.101	21.189	40%	43%	49%	55%	72%
Acetaminophen	2.218	4.256	7.475	12.182	22.329	176%	169%	149%	121%	111%
Ketoprofen	1.596	2.698	5.250	9.477	20.050	135%	114%	111%	100%	106%
Phenytoin	1.290	2.517	4.091	9.375	15.673	123%	120%	97%	111%	93%
Etodolac	1.068	2.273	4.076	7.578	14.658	123%	131%	117%	109%	106%
Crotamiton	1.495	2.966	5.492	10.285	19.150	178%	177%	164%	153%	143%
Epinastine	0.277	0.514	1.005	1.919	3.581	36%	33%	32%	31%	29%

a: Nominal 1x concentration×Concentration ratio

参考2 混合試験における試験終了時または換水後（ばく露後）の各医薬品の実測値
および設定値に対する実測値(%) (a) 藻類, (b) ミジンコ, (c) 魚類

(a) Alga

Pharmaceuticals	Concentrations measured at the end of the test (ppm)					Measured concentration/Nominal concentration ^a (%)				
	Concentration ratio					Concentration ratio				
	6.25x	12.5x	25x	50x	100x	6.25x	12.5x	25x	50x	100x
(±)Sulpiride	0.017	0.029	0.092	0.189	0.333	135%	118%	188%	193%	170%
Clarithromycin	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	1%	0%	0%	0%	0%
Diphenhydramine	0.007	0.017	0.029	0.054	0.086	90%	111%	96%	90%	71%
Bezafibrate	0.009	0.013	0.032	0.078	0.154	156%	103%	130%	159%	158%
Acetaminophen	0.003	0.006	0.011	0.034	0.062	73%	74%	63%	101%	92%
Ketoprofen	0.003	0.007	0.015	0.033	0.072	81%	89%	97%	104%	114%
Phenytoin	0.005	0.009	0.018	0.041	0.097	136%	132%	127%	146%	172%
Etodolac	0.001	0.003	0.005	0.011	0.022	46%	46%	46%	46%	48%
Crotamiton	0.004	0.008	0.015	0.028	0.044	133%	140%	130%	124%	99%
Epinastine	0.002	0.004	0.010	0.023	0.047	74%	83%	97%	112%	113%

(b) Daphnid

Pharmaceuticals	Concentrations measured at the end of renewal period (ppm)					Measured concentration/Nominal concentration ^a (%)				
	Concentration ratio					Concentration ratio				
	100x	200x	400x	800x	1600x	100x	200x	400x	800x	1600x
(±)Sulpiride	0.054	0.112	0.255	0.735	2.215	28%	29%	33%	47%	71%
Clarithromycin	0.050	0.114	0.308	1.002	3.457	39%	44%	60%	97%	167%
Diphenhydramine	0.152	0.315	0.593	1.144	2.193	126%	130%	123%	118%	113%
Bezafibrate	0.052	0.125	0.276	0.774	1.974	53%	64%	71%	99%	127%
Acetaminophen	0.172	0.278	0.426	0.697	1.297	256%	208%	159%	130%	121%
Ketoprofen	0.059	0.132	0.250	0.575	1.213	93%	105%	99%	114%	120%
Phenytoin	0.079	0.149	0.321	0.585	1.217	140%	133%	143%	130%	135%
Etodolac	0.047	0.085	0.152	0.332	0.659	102%	92%	82%	90%	89%
Crotamiton	0.062	0.125	0.236	0.481	0.943	139%	140%	132%	134%	132%
Epinastine	0.050	0.099	0.209	0.434	0.978	121%	119%	126%	131%	147%

(c) Fish

Pharmaceuticals	Concentrations measured at the end of renewal period (ppm)					Measured concentration/Nominal concentration ^a (%)				
	Concentration ratio					Concentration ratio				
	1875x	3750x	7500x	15000x	30000x	1875x	3750x	7500x	15000x	30000x
(±)Sulpiride	0.945	1.893	3.883	10.031	24.672	26%	26%	26%	34%	42%
Clarithromycin	0.723	1.639	5.231	16.390	44.216	30%	34%	54%	85%	114%
Diphenhydramine	1.172	2.252	4.532	9.990	17.694	52%	50%	50%	55%	49%
Bezafibrate	0.684	1.557	3.703	9.418	24.468	37%	43%	51%	64%	84%
Acetaminophen	2.595	4.460	7.822	13.964	23.739	206%	177%	156%	139%	118%
Ketoprofen	1.098	1.918	4.045	9.212	18.805	93%	81%	86%	97%	99%
Phenytoin	1.230	2.537	4.716	9.924	17.994	117%	121%	112%	118%	107%
Etodolac	1.082	2.147	3.992	8.751	15.859	125%	124%	115%	126%	114%
Crotamiton	1.517	2.821	5.239	11.378	20.458	181%	168%	156%	170%	152%
Epinastine	0.261	0.490	0.985	2.118	4.373	34%	31%	32%	34%	35%

a: Nominal 1x concentration×Concentration ratio

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
	な し				

