

201427024B

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

(医薬品等規制調和・評価研究事業)

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24年度～平成26年度 総合研究報告書

研究代表者

西村哲治

(帝京平成大学)

平成27(2015)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

(医薬品等規制調和・評価研究事業)

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24年度～26年度 総合研究報告書

研究代表者
西村 哲治

平成27(2015)年3月

目 次

I. 総合研究報告書

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. 資料

1. 医薬品の環境影響評価ガイドライン(案)に資する考え方・・・・19

2. 生物試験に係るマニュアル(案)・・・・・・・・・・・・35

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・51

IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・53

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)
(医薬品等規制調和・評価研究事業)

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

新医薬品開発に資するために環境影響評価に関するガイダンス（案）を作成した。このガイダンスは、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ともに、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、直接及び間接的に生態系に対する影響を及ぼす恐れがある。そのために影響を推定し、人の健康と生態系へのリスク低減を勘案した新医薬品の開発に資することを目的とするものである。これは、医薬品の開発に当たって、その医薬品の成分が環境中に放出されることにより生じるおそれのある環境リスクの可能性を開発企業があらかじめ一定程度把握しておくことが重要であることによる。わが国においてもこれまで様々な観点から検討を進めてきているが、SAICMで掲げられた2020年までのマイルストーンも踏まえ、産官学が連携し、本研究の成果を基盤にして、引き続き課題について検討を行うことが望ましいとの結論に達した。

環境中実態の把握と分析法の開発に関する調査・研究において、河川水中及び下水処理場放流水から、各種の医薬品成分が検出された。下水処理場の処理水が流入する都市部の河川水では、1日あたりの最大服用量が少なく、ヒトからの排泄率が高く、かつ下水処理場における除去率が低い医薬品成分であるエピナスチン、ロラゼパムおよびカンデサルタンは、欧州医薬品審査庁のガイドラインで示されている希釈係数（DF）10を用いて求められる予測環境中濃度（PEC）よりも実測濃度（MEC）方が高くなる場合があることを、これまでの研究においても明らかにしてきた。フレッシュ度の低い多摩川流域の河川水におけるPECとMECの関係を調べた結果、高血圧症の治療薬オルメサルタンおよびバルサルタンのMECの最高値は、それぞれ0.603および871ng/Lで、それぞれのPEC値である160および800ng/Lよりも大きくなる場合があることが明らかとなった。これらの結果は、ヒト用医薬品の河川水中のPECを算出する場合には、実際の河川水の状況に合わせてDFを設定する必要があることが示唆された。例えば、多摩川水系の場合には、希釈係数は、下水処理水が流入する中流域から下流域ではDF=2、上流域ではDF=10が妥当であると考えられた。

活性汚泥により生分解される医薬品成分がある。下水処理場から一般公共用水域への負荷を検討する際は、活性汚泥による分解効率を求める方法を用いて、下水処理場における除去率を勘案することが可能であり、PECの精緻化にとってキーパラメーターとな

り得ることが示唆された。しかし、OECD の分解性試験の一つである TG314B に準じた分解試験より求めたカルバマゼピン、カンデサルタンおよびプロプラノロールの分解性と下水処理場における除去率との間には相違が認められ、分解性試験の導入には、活性汚泥の性状の相違を含め、南北に長い地理的構造、都市部における産業構造、四季により気候の変化に富むなど、日本の特徴を踏まえてさらに条件等の検討が必要であることが明らかとなった。

ヒト用の医薬品成分等 19 種類を対象に東京都多摩地域の地下水中存在実態を調査した。地下水 187 か所から、クロタミトン (43%)、DEET (35%)、カンデサルタン (33%)、カルバマゼピン (33%)、アマンタジン (27%)、スルピリド (12%) およびアセトアミノフェン (9%) が検出された。検出最高濃度は、クロタミトンの 119 ng/L であった。下水処理排水の混在を示す指標として有効な人工甘味料のスクラロースを測定結果から、地下水中の医薬品成分は、下水処理水が漏洩して地下水を汚染している恐れが示唆された。農薬用に開発され欧米で既に活用されているシミュレーションモデルである Gustafson、Jury および Cohen の 3 種のモデルは、ヒト用の医薬品成分等の地下水汚染の可能性を評価する上で、有用なモデルであることが明らかとなった。

生物試験評価法の開発と生物影響評価に関する研究において、ヒト用の医薬品成分等の生態毒性に関する情報を収集した。本ガイドラインが判断基準の要件として求める予測無影響濃度が示されている文献は限られていた。得られた情報から、抗生物質に対して藻類の感受性が高い傾向がみられた。

下水処理水を短期慢性毒性試験した結果と、既存データのあるヒト用の医薬品成分等 7 種の MEC から MEC/NOEC を求めると、総和は 0.0001~0.0002 であり、ヒト用の医薬品成分等河川水中の有害性への寄与は極めて小さいと推測された。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、魚類を用いた短期慢性影響試験を実施した結果から、環境中に存在する複数の医薬品成分の生物に及ぼす影響は、それぞれの生物種に対して特定の医薬品成分による割合が主要となる可能性が高いことが明らかとなった。したがって、個別の医薬品の影響から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、あるいは独立的に作用すると仮定した Independent action (IA) 法により有害影響を予測できる可能性が示された。

モードオブアクションが異なる複数の医薬品として、ケトコナゾールとロバスタチンを混合して、ミジンコにばく露した結果、それぞれの個別ばく露よりも産仔数の増加が確認された。また Isoblogram curve のグラフから相殺作用の影響があることが示された。また、ある濃度でばく露した生物を無薬剤の系に移し、影響の回復の有無を調べる試験を、医薬品 6 物質について実施した結果、ばく露をやめることによって対照区と同程度に回復する濃度区としない濃度区が確認された。これらの結果は、複合暴露により有害性が低下する場合があること、また、断続的にばく露された場合は、連続ばく露で得られた NOEC、LOEC を用いると影響を過大に評価している可能性が示された。

研究分担者

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、

鎌迫 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、

広瀬 明彦

国立医薬品食品衛生研究所
総合評価研究室、

川元 達彦

兵庫県立健康生活科学研究所
健康科学部

研究協力者

吉田 智彦

一般財団法人 化学物質評価研究機構
久留米事業所

関 雅範

一般財団法人 化学物質評価研究機構
久留米事業所

小杉 有希

東京都健康安全研究センター
薬事環境科学部

渡邊 喜美代

東京都健康安全研究センター
薬事環境科学部

磯田 勝広

帝京平成大学薬学部

矢野 美穂

兵庫県立健康生活科学研究所
健康科学部

前田 絵里

兵庫県立健康生活科学研究所
健康科学部

A. 研究目的

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、有効成分原体又はプロドラッグの活性代謝物が、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、直接及び間接的に環境に対する影響が生じる恐れがある。この影響を推定し、人の健康と生態系へのリスク低減を勘案した新医

薬品の開発に資することを目的とする。その指針となる環境影響評価ガイドライン案及びガイダンス案の作成に資する情報を収集した。

B. 研究方法

1. 新医薬品開発における環境影響評価に関するガイダンス案及びガイドライン案作成

医薬品の環境影響評価について、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や、動物用医薬品に関して、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情報を収集した。

2. 環境中実態の把握と分析法の開発

2. 1 都市域の河川水および地下水中のヒト用医薬品の存在実態調査

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ソミルを加水分解(0.5N 水酸化ナトリウム-メタノール溶液、50℃、1時間)して調製したものを標準品とした。

調査対象の河川水は、東京都内の多摩川流域の河川水とした。水試料の採水は、本流の羽村堰、日野橋、関戸橋、多摩川原橋、田園調布堰上の5地点、支流の平井川、秋川、浅川、大栗川、野川、仙川の本流との合流直前の地点で行った。本流の多摩川原橋付近で、平成20年2月から平成24年9月にかけて採水した。多摩川支流の仙川については、平成22年2月から平成24年9

月にかけて、本流との合流直前の地点で採水した。これまでの調査によれば、多摩川原橋および仙川の採水場所の水試料は、河川水に占める下水処理場処理水の割合が約50%である。

多摩川流域の広域下水処理場6ヶ所の処理水については、平成24年10月に多摩川へ流入する直前で採水した。

調査対象の地下水は、東京都多摩地域の飲用井戸水および専用水道原水（地下水）とし、調査期間（件数）は平成22年5月から平成23年1月（95件）および平成25年9月から12月（92件）であった。

河川水および下水処理場の処理水試料は、固相カートリッジ、PS-2 plusおよびHLB plus（日本ウォーターズ）を直列に接続し、水試料500 mLにギ酸0.5 mLを加えて約pH3にした後、PS-2 plus側から流速20 mL/minで通水した。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5 mLを通水方向と逆方向にHLB plus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℃で約0.2 mLに濃縮し、0.1%ギ酸含有10%アセトニトリル水溶液で0.5 mLとした後、カルバマゼピン-d₁₀ 5 μLを内部標準として加え、これをLC/MSまたはLC/MS/MS用の試験溶液とした。

地下水の場合は、HLB plus（日本ウォーターズ）を使用した。水試料500 mLを流速20 mL/minでHLP Plus通水した。固相カートリッジからの医薬品の溶出はメタノール5 mLを通水方向と逆方向から流しながら約1分間かけて行った。メタノール溶液を窒素気流下40℃で0.5 mLに濃縮し、カルバマゼピン-d₁₀ 5 μLを内部標準として加え、これをLC/MS用の試験溶液とした。

また、都市域の地下水からヒト用医薬品

が検出される原因について、下水漏洩の指標としてスクラロース等の人口甘味料を測定した。

2. 2 活性汚泥を用いた医薬品の分解性

活性汚泥は（一財）化学物質評価研究機構から購入した。OECDの分解性試験の一つであるTG314Bに準じ、活性汚泥を用いてヒト用医薬品の分解性を調べた。本ガイドラインに従い調製した人工下水を用い、分解試験系内の活性汚泥の濃度は1 g/L、医薬品の濃度は5 μMとした。好氣的分解試験で分解性が良好とされる1-ナフトールを基準物質とした。医薬品の残存量は、経時的に、遠心分離により浮遊物質を除いた上清をLC/MSで測定して求めた。1-ナフトールの残存量は、上清をジクロロメタンで抽出し、濃縮後BSTFAでシリル化後、GC/MSで測定して求めた。

2. 3 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は、EMEAのガイドラインの第I相の式に準じて算出した。

$$PEC = \frac{DOSE_{Ei} * F_{pen}}{WASTE_{Winhab} * DILUTION}$$

各パラメーターの初期値はつぎのとおりである。

DOSE_{Ei}：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

WASTE_{Winhab}：住人1人の1日あたりの排水量，200 L

DILUTION（DF）：希釈係数，10

2. 4 ヒト用医薬品の地下水汚染の可能性評価

土壌吸着平衡定数はOECDのTG106、容器内分解試験はOECDのTG307に準じて行い、

医薬品成分の半減期及び有機炭素補正土壌吸着平衡定数を求めた。その結果を用いて農薬の地下水汚染の可能性を予測するためのシミュレーションモデルのGustafson's criteria、Jury's criteria及びCohen's criteriaの3手法について、医薬品成分による地下水汚染を評価できる可能性を検討した。

3. 生物試験評価法の開発と生物影響評価

OECDのテストガイドラインに準拠して、藻類、甲殻類、魚類を用いた短期慢性毒性試験を実施した。

また、カナダ環境省によるミジンコ慢性毒性試験“Test of Reproduction and Survival Using the Cladoceran *Ceriodaphnia dubia*”に準拠して、ニセネコゼミジンコ (*Ceriodaphnia dubia*) を用い、繁殖試験を実施し、複合影響及び回復性を評価した。

C. 結果および考察

1. ガイドラインの策定の検討

河川水中の医薬品成分の存在は、下水道処理放流水が大きく寄与していることが示唆された。また、下水処理場から一般公共用水域への負荷を検討する際は、下水処理場における除去率の勘案が可能であることが示唆された。除去率を求める方法として、活性汚泥による分解効率を求める方法が利用できることが明らかとなった¹⁾。

2. 新医薬品開発における環境影響評価に関するガイダンス (案)

ヒト用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、物理的及び生物学

的な性状に由来して、生態系に影響を及ぼす可能性がある。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。新規に承認される新有効成分含有医薬品の上市にともない、化学物質としての性状に由来する直接的及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、ヒトの健康と生態系へのリスク低減に資することを目的として、国際的な背景、わが国における現状を記載したガイダンス (案) を作成した。医薬品の開発に当たって、その医薬品の成分が環境中に放出されることにより生じるおそれのある環境リスクの可能性を開発企業があらかじめ一定程度把握しておくことが重要であることによる。わが国においても、SAICMで掲げられた2020年までのマイルストーンも踏まえ、産官学が連携し、引き続き検討を行うことが望ましいことが示唆された。

ヒト用医薬品の環境影響評価の実施に向けて、以下のような課題を認識し、産官学の連携を図りつつ総合的かつ計画的に検討を行う必要があることが明らかとなった。

(1) 評価の対象範囲

環境影響評価から除外すべき医薬品について検討する必要がある。例えば、医薬品として使用されるビタミン、電解質、アミノ酸、ペプチド、タンパク質、炭水化物及び脂質等の栄養成分は、食品等からの排出に比して少なく、環境に対して著しいリスクをもたらす可能性が低いと考えられる。さらに、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から除くこととする。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、対象としないこととする。

また、評価対象は、医薬品の有効成分（未変化体）を基本とするが、主要代謝物の中で何を評価対象とするべきかについては、医薬品毎に個別に判断すべきと考える。

（２）環境影響評価フロー

i) 評価の手法

VICH ガイドラインや欧米のヒト用医薬品の環境影響評価に関するガイドラインで共通する環境影響評価法としては、まず環境中予測濃度（市販される以前に、設定された一日最大有効投与量もしくは年間推定生産量をもとに、算出される濃度。）を机上の計算で求め、その濃度がアクションリミット（生物毒性試験を実施するか否かを判断する数値。例えば、ヨーロッパ諸国では0.01 mg/Lの値が採用されている。）を超えた場合に代表的生物種（藻類、甲殻類、魚類等）に対する毒性試験や環境動態試験を実施し、予測無影響濃度（藻類、甲殻類及び魚類の適切な種を用い、一定の基準に基づき実施された生物毒性試験において得られた無影響濃度に、評価係数を適用することにより求められた濃度。）を求めて、環境中予測濃度と比較するという段階的評価方法が採用されている。

この方法の利点としては網羅的に環境影響評価が出来るという点が挙げられるが、欠点としてはすべての試験メニューを実施するには費用や時間がかかる点が挙げられる。そのために、国内外の規制との調和や産業振興への影響も考慮した評価方法についての検討が必要である。また、アクションリミットの設定次第で実際の試験を実施すべき化合物数が大きく変わるにも関わらず、アクションリミットに科学的妥当性を与えることがしばしば困難であり、結果としてほとんどすべての化合物が対象となっ

てしまうような極端に保守的な低い規制値、あるいは逆に、セーフティネットの役割を果たさないような高い規制値が設定されてしまう危険性が挙げられるため、アクションリミットの設定に際しては慎重な科学的議論が必要である。

その他の環境影響評価の方法に生物毒性試験の結果を利用するアプローチとしては、環境省が推進している生物応答を利用した水環境管理手法（排水中には低濃度であっても多種多様な化学物質が含まれている可能性があり、これまでの個別の化学物質を対象とした毒性評価では、良好な水環境に対して確実に迅速な対応が難しい場合がある。そこで、生物応答を利用して、複合影響を含めた毒性評価を実施する水環境管理手法が検討されている。）、あるいは、米国や韓国で既に実用化されている Whole Effluent Toxicity(WET)といった手法（生物応答（バイオアッセイ）を利用した廃水管理手法。）がある。元来、これらは複数の化学物質が含まれる工場等からの排水の環境影響を代表的生物種の毒性試験によって総体的に把握し、排水による環境影響の低減を図るための規制手法であるが、ここで提唱されている「化学物質による影響を把握するためにまず代表的生物種に対する毒性試験をスクリーニング的に実施する」という考え方については単一化学物質の環境影響評価にも、藻類、甲殻類及び魚類の適切な種の選定に参考とすることができる。

ii) 評価フロー

上記の事項を参考に検討した結果、我が国における環境影響評価の実施は、国内において新有効成分含有医薬品の開発を行う中で、承認申請のための添付資料とは別に、各社において、代表的生物種3種類のスクリーニング毒性試験を実施して予測無影響濃度を求め、そのデータを将来の環境影響評価のために保有しておくこととし、承認

後、国内流通量に応じて、定期的に計算した環境中予測濃度又は国内の代表的河川で測定された実測値が予測無影響濃度を近い将来に超えることが予想された時点で、より網羅的な試験メニューを追加実施するといった段階的なアプローチも可能と考える。

この方法の利点としては、承認申請までに、各社において取得しておくべき環境影響評価試験データが最小限に抑えられることや、承認後、国内流通量が多くなった場合、すなわち新医薬品の販売による利益の一部を追加試験実施費用に還元すれば良いので、比較的小規模な企業にとっても経済的付加が少ないという点が挙げられる。一方、欠点としては、河川で実測する場合にはその手間や費用を考慮する必要があるということが挙げられるが、申請前に網羅的な試験メニューをあらかじめ実施しておくことで、市販後の対応を省略できる選択肢を用意しておくことも想定でき、海外申請のヒト用医薬品の環境影響評価を実施済の企業にとっては有力なオプションとなり得る。

(3) 評価結果の取扱い

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販売・使用されるものであるため、ヒトの健康リスクは医薬品としての承認審査時に十分に評価されており、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、環境を介した健康影響リスクは考慮しない。

ヒト用医薬品のベネフィットを重視することを前提に、環境影響評価の結果については、企業活動の中で環境への配慮について検討するための材料として用いることとする。また、企業の環境影響評価への取り組みの透明性の確保や環境への影響の最小化に向けた取り組みに反映することが望まれる。

3. ヒト用医薬品の環境影響評価に関する諸外国の取り組み

国際化学物質管理会議（ICCM）に関する公開作業部会（OEWG）第2回会議において、2002年のヨハネスブルグサミットで採択された「2020年までに化学物質が健康や環境への影響を最小とする方法で生産・使用されるようにする」という目標を達成する「国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ」（SAICM）のために、環境残留性のある医薬汚染物質が新規政策として、2015年に開催される第4回 ICCM に提案されることになった。OEWG 第2回会議の提案には、①医薬品の環境存在実態は、世界規模の課題であり、環境に悪影響を及ぼすこと、また、人の健康にも悪影響を及ぼす恐れがあることの啓発が必要であること、②医薬品由来の化学物質の費用対効果が大きく有効な、環境への流出を低減する流出防止措置の実施、③環境に及ぼすリスクの理解あげるとともに、ステークホルダー間の協力体制の構築・促進などの内容が盛り込まれている。

国際薬剤師会・薬学会においても、これらの動きに対応して、医薬品を含む生活関連健康製品及び医薬品の容器・梱包資材、使用済み医療機器等の環境放出の低減に関する提言を行っている（西村私信）。

欧州議会及び欧州理事会は、2013年8月に水枠組み指令²⁾において、マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン）に加え、ジクロフェナックが欧州全域でモニタリングし、データを集積することになった³⁾。また、医薬品による環境汚染に関して、水枠組み指令の優先物質の改定の指令において、2013年9月13日から2年以内に戦略的アプローチを示し、2017年9月14日までに加盟国での対応策（公共保健の必要性と手法の経済的な観点からの検討を行った

上で、環境水域への放出の低減を含む対応)を提案するとされている。

4. 動物用医薬品の環境影響評価

「動物用医薬品の環境影響評価ガイドライン」については、VICH（動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議）において、動物用医薬品が環境に及ぼす影響の評価方法を日本、米国、EU間において調和を図るために検討され、2000年に第I相ガイダンス、2004年に第II相ガイドラインが作成されている。日本では、農林水産省動物医薬品検査所において、「動物用医薬品の環境影響評価ガイドライン解説書」⁴⁾が作成され、動物用医薬品の環境中の運命、環境生物に対する影響の推定、影響の評価方法に加え、家畜及び水産養殖動物の飼育方法やそれらの糞尿処理及び環境影響試験方法等に関して、日本の実情を踏まえたガイドラインの適用方法について示されている。

「ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドライン」(案)で示している内容と異なっている点は以下の事項である。①環境に対する影響については、ヒト用医薬品では、環境中における残留性と生物濃縮性を考慮していないが、環境中における残留性と生物濃縮性を考慮するとされている。②n-オクタノール/水分配係数から求められるlogKowの値が4以上の動物用医薬品成分では、代謝、排泄、生分解性試験を行い、生物で蓄積する可能性がある場合には、リスク比の値が1未満であっても、魚類生物濃縮試験を実施しすることとなっている。試験の結果から、生物濃縮係数を求め、1000未満になる場合に評価を終了することができる。③動物用医薬品のガイドラインでは、プロドラッグ等の例外を除き、代謝産物及び分解物は対象とせず、原則として動物用医薬品の有効成分を対象としてい

る。ヒト用医薬品では、代謝産物が10%を超える場合には、評価の対象とする案が示されている。

5. 都市河川水中および地下水中のヒト用医薬品の存在実態調査

平成24年6および9月に多摩川流域の河川水中の医薬品濃度を調査した。医薬品の検出濃度は、スルピリド<0.005~0.484 $\mu\text{g/L}$ 、アマンタジン<0.001~0.022 $\mu\text{g/L}$ 、エピナスチン<0.001~0.063 $\mu\text{g/L}$ 、クラリスロマシイン<0.005~0.463 $\mu\text{g/L}$ 、ロラゼパム<0.01~0.03 $\mu\text{g/L}$ 、カンデサルタン<0.01~0.18 $\mu\text{g/L}$ 、クロタミトン<0.001~0.281 $\mu\text{g/L}$ であった。EMAの環境影響評価ガイドラインより求めた第1相の予測環境濃度よりも高いMEC値を示した医薬品は、ロラゼパムとカンデサルタンであった。前回の調査ではエピナスチンのMECはPECよりも大きくなる地点が存在したが、今回の調査ではこの現象はみられなかった。過去の調査によれば、エピナスチンの濃度は、冬期から春期にかけて高くなり、夏期から秋期にかけて減少傾向にあった。エピナスチンの濃度が高くなる時期に調査を実施していれば、MEC>PECになった可能性がある。

都市河川水における医薬品の主負荷源は下水処理場であること考えられることから、多摩川流域の下水処理場6カ所の処理下水中の医薬品濃度を2012年10月に調査した。医薬品の濃度は、スルピリド0.230~0.740 $\mu\text{g/L}$ 、アマンタジン0.019~0.050 $\mu\text{g/L}$ 、エピナスチン0.068~0.166 $\mu\text{g/L}$ 、クラリスロマシイン0.808~1.395 $\mu\text{g/L}$ 、カンデサルタン0.15~0.43 $\mu\text{g/L}$ 、クロタミトン0.247~0.525 $\mu\text{g/L}$ であった。ロラゼパムは本調査では検出されなかった。下水処理場の処理下水中の医薬品のPEC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、MEC > PECとなる

医薬品は存在しなかった。

平成 25 年度に実施した多摩川本流の多摩川原橋付近で採水した水試料中の医薬品の検出濃度は、スルピリド 0.078~1.300 µg/L、メマンチン<0.001~0.05 µg/L、エピナスチン 0.012~0.270 µg/L、アリピプラゾール<0.001~0.005 µg/L、オルメサルタンメドキシミル<0.001~0.001 µg/L、イルベサルタン<0.001~0.037 µg/L、ロラゼパム 0.002~0.043 µg/L、カンデサルタン 0.009~0.156µg/L、バルサルタン<0.001~0.404 µg/L、アトルバスタチン<0.01~0.021 µg/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における調査結果は、スルピリド 0.169~1.068 µg/L、メマンチン<0.001~0.005 µg/L、エピナスチン 0.041~0.156 µg/L、アリピプラゾール<0.001~0.004 µg/L、オルメサルタンメドキシミル<0.001~0.001 µg/L、オルメサルタン 0.226~0.603 µg/L、イルベサルタン 0.015~0.044 µg/L、ロラゼパム 0.007~0.030 µg/L、カンデサルタン 0.034~0.143 µg/L およびバルサルタン 0.136~0.781 µg/L であった。

多摩川流域の 6 下水処理場の処理水における調査結果は、スルピリド 0.663~1.963 µg/L、メマンチン 0.014~0.028 µg/L、エピナスチン 0.166~0.389 µg/L、アリピプラゾール<0.001~0.004 µg/L、オルメサルタン 0.450~0.706 µg/L、イルベサルタン 0.094~0.175 µg/L、ロラゼパム 0.009~0.035 µg/L、カンデサルタン 0.056~0.200 µg/L およびバルサルタン 0.053~0.469 µg/L であった。

平成 25 年度の調査では、日本国内において売上高が高く、継続的に用いられ、1 日当たりの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 成分を対象とした。高血圧症の治療薬で ARB の一つであるオルメサルタンメドキシミルは、

ヒトの生体内で活性本体のオルメサルタンに代謝された後、体外に排泄されることが報告されている。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。ヒトの体内で代謝されるか、または、下水処理場の処理過程で除去されている可能性がある。

都市河川水の代表としてフレッシュ度の低い多摩川流域の河川水における PEC と MEC の関係を検討した。欧州医薬品審査庁 (EMA) の環境影響評価ガイドラインより求めた第 1 相の PEC よりも高い MEC 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。下水処理場の処理下水中の医薬品の PEC 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。以上のことから、河川水中の PEC の算出に際しては、少なくともエンドパイプ（下水処理場の処理水）地点として DF=1、処理水の希釈が不十分な地点（多摩川の中流域）として DF=2、処理水が十分に希釈される地点（多摩川の上流域）として DF=10 の 3 段階について、それぞれの PEC を算出し、環境影響を評価する必要があると考えられる。

東京都多摩地域における地下水中の医薬品成分存在実態を把握するために、多摩地域の下水処理場の流入水中から検出される医薬品成分を調査対象とし調査を実施した。19種類の医薬品成分のうち、地下水187か所から検出された医薬品成分(検出率)は、クロタミトン(43%)、DEET(35%)、カンデサルタン(33%)、カルバマゼピン(33%)、アマンタジン(27%)、スルピリド(12%)、アセトアミノフェン(9%)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DEETであった。検出最高濃度は、クロタミトンの119 ng/Lであった。各医薬品成分の検出濃度の平均値は、3 - 14 ng/Lであった。それら検出された医薬品成分の検出濃度の最高値は、多摩地域の下水処理場の流入水中医薬品成分の検出濃度の平均値の2.367~1/250であった。下水漏洩の指標である人工甘味料のスクラロースを測定した結果、多摩地域の地下水から医薬品成分がng/Lレベルで検出された主原因は、下水漏洩であることが示唆された。今後、医薬品成分の環境影響評価をする上で、都市域においては広域の下水道の普及率が高いことから、下水道管からの下水漏洩による地下水へ影響についても考慮する必要があると考えられる。

6. 地下水汚染状態の推定モデル

期限切れや飲み残しの医薬品が一般環境中に投棄された場合、河川水等の表流水への混入に加え、土壌や浸透水から地下水汚染を引き起こす可能性がある。地下水汚染を引き起こす可能性を予測することは、環境影響評価をする上で有用である。

欧米で既に利用されている農薬の地下水汚染の可能性を予測するためのシミュレーションモデルを、医薬品の地下水汚染推定に提供できるかどうかを検討した。

Gustafson's criteria ($GUS = \log T_{1/2} \cdot (4 - \log Koc)$)の式により評価する; $T_{1/2}$: 半減期、 Koc : 有機炭素補正土壌吸着平衡定数)、Jury's criteria ($Koc < 5.8 T_{1/2} - 27$ の式により評価する)、Cohen's criteria ($Koc < 500 \text{ cm}^3/\text{g}$ かつ $T_{1/2} > 14 \text{ days}$ の式により評価する)のモデルは、対象とした医薬品成分の地下水汚染性の判定結果は、カンデサルタンを除き、地下水中の存在実態調査結果と良く一致したことから、医薬品成分の地下水汚染の可能性を評価する上で、有用なモデルであることが示された。下水処理水が原因と考えられる東京都多摩地区の汚染の結果と、表流水もしくは土壌からの汚染が考えられる農薬のシミュレーションモデルの有効性との関係は、今後の検討課題である。

7. 活性汚泥を用いた医薬品の分解性

下水処理場におけるヒト用医薬品の分解性を室内実験から予測・評価するために、活性汚泥による分解性試験はOECD TG314Bに準じて分解試験を行った。

インキュベーション5日後の対象医薬品の分解率については、プロプラノロールが25%およびカンデサルタンが7%であった。その他の医薬品については、インキュベーション5日後では減少が認められず、ほとんど分解されなかった。

2004年に調査した下水処理場における医薬品の除去率(処理下水中濃度/流入水濃度 $\times 100$)は、スルピリド15%、アマンタジン6%、エピナスチン7%、カルバマゼピン77%、ロラゼパム0%、カンデサルタン34%、プロプラノロール0%であった。

本分解試験系における医薬品の分解率と下水処理場における医薬品の除去率を比較すると、カルバマゼピン、カンデサルタンおよびプロプラノロールに大きな違いが認められた。これは、分解試験系内の活性汚

泥の状態や下水組成の相違等に起因しているものと考えられる。

8. 生物試験による毒性影響への寄与

多摩川流域の医薬品の主な排出源である6か所の下水処理場の処理水を河川流入直下で採取し、処理水中の医薬品分析と、藻類、甲殻類、魚類を用いた短期慢性毒性試験を実施した。処理水中の医薬品濃度と各医薬品の慢性影響データから、上記の短期慢性毒性試験から得られた処理水の総体毒性に対する、各医薬品の毒性影響の寄与を推定することを試みた。

短期慢性毒性試験の結果、採取した6箇所の下水処理水のうち1箇所でミジンコにのみ生態影響が検出された。7種の医薬品の下水処理水中濃度(MEC)を最大無影響濃度(NOEC)で除した値を算出したところ、すべての地点の試料、各生物種に対して 10^{-4} ~ 10^{-6} と極めて低かった。7種の医薬品のMEC/NOECの総和をとっても、0.0001~0.0002と極めて低いため、ミジンコに対して観測された影響は、未検出の化学物質(医薬品以外も含む)に因ると推定された。あるいは医薬品類の相乗作用が考えられた。

このように環境中において個別の医薬品が生態リスクを及ぼす可能性は低いと考えられたが、複合影響についてはまだ明らかになっていない部分が多い。慢性毒性試験を用いることで、下水処理水などの複数化学物質を含む試料の総体的な影響を直接評価することができるが、その影響に対する各化学物質群の寄与を定量的に推測する方法として使用した Σ MEC/NOECは物質間の相互作用がなく、相加的に作用することを仮定している。相乗作用などの複合影響における相互作用を考慮に入れるためにはMEC/NOECに代わる新たなアプローチが必要であることが示された。

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、魚類を用いた短期慢性影響試験を実施した。この時、ばく露濃度について把握するため分析をおこなった。同時に、10種の医薬品のうち、個別のデータを保有していない医薬品についても個別に試験を実施した。そして、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と、実際の混合溶液の影響値を比較し、環境中にありうる複数の医薬品の影響が、個別の医薬品の影響から予測可能かどうか考察を行った。

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、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 らの示す計算手順によって算出した。

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。CA 法の予測値における各医薬品の寄与 (p_i/ECx_i) をみると、クロリスロマイシンが 90%以上寄与していた。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。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。

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

エン、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は IA 法による予測曲線と重ならず、やや右側になり、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った。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中間に示された。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 EC_x（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、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。

9. 水生生物に対する複数の医薬品の相互作用

実環境における医薬品成分の生物影響では、複数成分による影響を考えなくてはならない。水生生物に対する複数の医薬品の相互作用（相乗作用、相殺作用）を検証した。ヒトに対するモードオブアクション（MOA）が異なり、相乗影響を及ぼすと考えられているアゾール系抗真菌薬ケトコナゾールと HMG-CoA 還元酵素阻害薬ロバスタチンを複合ばく露し、ミジンコにどのような

影響を与えるのか検討を行った。その結果、ケトコナゾールとロバスタチンの複合ばく露で相殺作用が示された。ヒトに対する作用とは異なる MOA でミジンコに対して相殺作用を示したと考えられる。

また、医薬品が環境中に排出される場合、連続的に一定濃度で排出される場合と、特定の季節に使用され濃度の変動するものがある。生物へ断続的にばく露される場合は、一定濃度のばく露を念頭に置いた従来の NOEC、LOEC では評価に適さない可能性がある。そこで、ミジンコ繁殖阻害試験を改良し、ある濃度でばく露した後、無薬剤の系に移し、回復の有無を調べる試験（回復試験）を実施し、回復可能な最大濃度（Returnable Point, RP）と回復不可能な最小濃度（No Returnable Point, NRP）が、従来の NOEC、LOEC に変わる指標として使用できるかどうか検討を行った。

ジフェンヒドラミン塩酸塩、アセトアミノフェン、ケトプロフェン、フェニトイン、エトドラク、エピナスチン塩酸塩の医薬品 6 物質の回復試験の結果、回復期間に移行して 1-3 日目で回復する物質が多いことが分かった。フェニトインだけ回復しない濃度があった。これらの結果は、断続的にばく露された場合は、連続ばく露で得られた無作用影響濃度や最少作用濃度を用いると過大に評価している可能性が示された。

D. 結論

新医薬品開発をすすめるに当たり、環境影響評価に関するガイダンス（案）を作成した。本ガイダンスは、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、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、化学物質としての性状に由来する直接的及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、ヒトの健康と生態系へのリスク低減を勘案した新医薬品開発に資することを目的とするものである。これは、医薬品の開発に当たって、その医薬品の成分が環境中に放出されることにより生じるおそれのある環境リスクの可能性を開発企業があらかじめ一定程度把握しておくことが重要であることによる。米国においては、1998年に、欧州では2006年にヒト用医薬品の環境影響評価に関するガイドラインが発効されている。わが国においても、SAICMで掲げられた2020年までのマイルストーンも踏まえ、産官学が連携し、引き続き課題について検討を行うことが望ましいとの結論に達した。

国際化学物質管理会議（ICCM）に関する公開作業部会（OEWG）第2回会議の方針や、水枠組み指令における取組みの現状について、情報を収集した。直ちに、新たな動きがあるわけではないが、近い将来にはこれらの取組みの結論に基づいた動きがあると考えられる。環境影響評価に関するガイドダンス（案）にも述べたように、わが国においても、これらの動きを勘案しながら、広い視野に立った対応を考えていかななくてはならないであろう。

動物用医薬品については、「動物用医薬品の環境影響評価ガイドライン」がVICHにおいて、環境に及ぼす影響の評価方法を、日本、米国、EU間において調和を図るために検討されて作成されている。日本では、農林水産省動物医薬品検査所において、「動物用医薬品の環境影響評価ガイドライン解説書」が作成されており、日本の実情を踏まえたガイドラインの適用方法について示されている。このガイドラインとその解説書

に示された評価手法及び考え方等は、「ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドライン」の作成に資することができた。

環境中実態の把握に関する調査・研究において、河川水中及び下種処理場放流水から、医薬品成分が検出された。多摩川河川水に含まれた精神科用薬成分物質の存在実態を調べた結果では、河川水中の医薬品成分の存在は、下水道処理放流水が大きく寄与していることが推測された。

下水処理場の処理水が流入する都市部の河川水では、1日あたりの最大服用量が少なく、ヒトからの排泄率が高く、かつ下水処理場における除去率が低い医薬品成分であるエピナスチン、ロラゼパムおよびカンデサルタンは、EMAのガイドラインで示されている希釈係数（DF）10を用いて求められるPECよりもMECの方が高くなる場合があることを明らかにしてきた。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、フレッシュ度の低い多摩川流域の河川水におけるPECとMECの関係を調べた結果、高血圧症の治療薬オルメサルタンおよびバルサルタンのMECの最高値は、それぞれ0.603および871ng/Lで、それぞれのPEC値である160および800ng/Lよりも大きくなる地点があることが明らかとなった。これらの結果は、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、実際の河川水の状態に合わせてDFを設定する必要があることが示唆された。例えば、多摩川水系の場合には、希釈係数は、下水処理水が流入する中流域から下流域ではDF=2、上流域ではDF=10が妥当であると考えられた。

活性汚泥により生分解される医薬品成分があり、下水処理場から一般公共用水域への負荷を検討する際は、活性汚泥による分

解効率を求める方法を用いて、下水処理場における除去率を勘案することが可能であり、PECの精緻化にとってキーパラメーターとなり得ることが示唆された。しかし、OECDの分解性試験の一つであるTG314Bに準じた分解試験より求めたカルバマゼピン、カンデサルタンおよびプロプラノロールの分解性と下水処理場における除去率との間には相違が認められ、分解性試験の導入には、微生物相や馴化状態、下水組成の相違など、活性汚泥の性状の相違を含め、南北に長い地理的構造、都市部における産業構造、四季により気候の変化に富むなど、日本の特徴を踏まえてさらに条件等の検討が必要であることが明らかとなった。

多摩地域の地下水を対象とした医薬品成分の存在実態調査により、19種類の医薬品成分のうち、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、DEETおよびクロタミトンが検出され、検出率は9 - 43%、検出平均濃度は3 - 13 ng/Lであった。検出最高濃度は、クロタミトンの119 ng/Lであった。下水処理排水の混在を示す指標として有効な人工甘味料のスクラロースを測定結果から、地下水中の医薬品成分は、下水処理水が漏洩して地下水を汚染している恐れが示唆された。

医薬品成分の地下水汚染性の評価について、農薬用に開発され欧米で既に活用されている3シミュレーションモデルであるGustafson、JuryおよびCohenのモデルは、地下水汚染の可能性を評価する上で、有用なモデルであることが明らかとなった。

生物試験評価法の開発と生物影響評価に関する研究において、ヒト用の医薬品成分等の生態毒性に関する情報を収集した。本ガイドラインが判断基準の要件として求める予測無影響濃度が示されている文献は限られていた。得られた情報が

ら、抗生物質に対して藻類の感受性が高い傾向がみられた。

ヒト用医薬品の環境に対する負荷の推定と影響の評価を行った。短期慢性毒性試験した結果、下水処理水の毒性に対する7種の医薬品の寄与を推定した。 Σ MEC/NOECは、0.0001~0.0002と極めて低く、7種の医薬品の影響に対する寄与は限定的であると考えられた。ただし、 Σ MEC/NOECは医薬品の複合影響が相加的であると仮定したもとの寄与推定であるため、相乗作用などの複合影響における相互作用を考慮に入れるためには Σ MEC/NOECに代わる新たなアプローチが必要であることが示された。

そこで、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、魚類を用いた短期慢性影響試験を実施した結果から、環境中に存在する複数の医薬品成分の生物に及ぼす影響は、それぞれの生物種に対して特定の医薬品成分による割合が主要となる可能性が高いことが明らかとなった。

個別物質の影響が相互作用なく、相加的に作用すると仮定したConcentration addition (CA)法、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。この予測値と3種の水生生物による実際の混合溶液の影響値を比較したところ、10種の医薬品の混合物の影響は、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。

水生生物に対する複数の医薬品の相互作用(相乗作用、相殺作用)を検証した。その結果、メカニズムは不明であるが、モードオブアクションが異なるケトコナゾールとロバスタチンを複合ばく露すると、それぞれの個別ばく露よりも産仔数の増加がミジンコで確認された。またIsoblogram curveのグラフから相殺作用の影響がある

ことが示された。また、ある濃度でばく露した生物を無薬剤の系に移し、影響の回復の有無を調べる試験を、医薬品6物質について実施した結果、ばく露をやめることによって対照区と同程度に回復する濃度区としない濃度区が確認された。これらの結果は、複合暴露により有害性が低下する可能性があること、また、断続的にばく露された場合は、連続ばく露で得られたNOEC、LOECを用いると影響を過大に評価している可能性が示された。さらに、季節によって使用量が変動する医薬品を考慮した回復試験法を検討し、回復が見られる医薬品と見られないものがあることがわかった。

水生生物に対する医薬品の複合ばく露における相互作用は、研究例が少なく、今回見出された例以外にもさまざまな組み合わせを検証し、データを蓄積していく必要がある。また、実際の環境中濃度レベルにおいて相互作用を考慮することの必要性についても検討を行う必要がある。回復試験については何を回復と定義するかなど試験法のさらなる検討が必要である。

E. 参考文献

- 1) 厚生労働化学研究費補助金「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年度総合・分担研究報告書
- 2) Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council establishing a framework for the Community action in the field of water policy.
- 3) <http://www.europarl.europa.eu/getDoc.do?pubRef=-%2f%2fEP%2f%2fTEX%2b1M-PRESS%2b201211261PR56466%2b0%2bDOC%2bXML%2bV0%2fEN&language=EN>
- 4) 農林水産省動物医薬品検査所：動物用医薬品の環境影響評価ガイドライン

解説書」, 2012年1月.

F. 健康危機情報

なし。

G. 成果発表

1. 論文発表

- 1) 鈴木俊也：水環境中のヒト用医薬品の存在実態及び環境中濃度の予測 (2012) 東京都健康安全研究センター研究年報, 63, 1-13.

- 2) Tamura, I., Kagota, K. I., Yasuda, Y., Yoneda, S., Morita, J., Nakada, N., Kameda, Y., Kimura, K., Tatarazako, N., Yamamoto, H.: Ecotoxicity and screening level ecotoxicological risk assessment of five antimicrobial agents: triclosan, triclocarban, resorcinol, phenoxyethanol and p-thymol. *J Appl Toxicol.* 2012 Jul 13, doi: 10.1002/jat.2771. [Epub ahead of print].

- 3) Suzuki, T., Kosugi, Y., Hosaka, M., Nakae, D., Nishimura, T; Occurrence and behavior of the chiral anti-inflammatory drug naproxen in an aquatic environment. (2014) *Environ. Toxicol. Chem.*, 33(12), 2671-2678.

2. 著書

- 1) 西村哲治：医薬品および生活衛生製品に含まれる化学物質の生物影響評価；生物応答を用いた排水評価・管理手法の国内外最新動向, pp263-269, 株式会社エヌ・ティー・エス (2014.10.27)

3. 学会発表

- 1) Suzuki T., Kosugi Y., Hosaka M., Nakae D., Nishimura T.: Prediction of leachability of pharmaceuticals

- to groundwater by simulation models for groundwater contamination, SETAC North America, 33rd Annual Meeting, Long Beach(2012.11).
- 2) 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).
- 3) 西村哲治：日本でのヒト用医薬品の環境リスク評価について，第40回日本毒性学会年会，(2013.6)
- 4) 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)
- 5) 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).
- 6) Tatarazako, N., Watanabe, H., Abe, R., Nakamura, A., Takanobu, 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
- 7) 鈴木俊也，小杉有希，保坂三継，中江大，西村哲治；地下水汚染のシミュレーションモデルによる医薬品成分の地下水への浸透性の評価，第23回環境化学討論会、京都(2014.5)
- 8) Nishimura, T. : The view of the guideline on environmental risk assessment of medicinal chemicals for human in Japan. SETAC Asia/Pacific 2014 Conference, Adelaide (2014.9).
- 9) Suzuki, T., Kosugi, Y., Hosaka, M., Nakae, D., Nishimura, T. : Environmental risk assessment of selected human pharmaceuticals in urban river water in Tokyo, SETAC North America, 35th Annual Meeting, Vancouver (2014.11).
- 10) Watanabe, H., Tamura, I., Abe, R., Takanobu, H., Nakamura, A., Suzuki, T., Nishimura, T., Tatarazako, N. (2014) Predictability of mixture toxicity of pharmaceuticals at environmental relevant concentration to three aquatic organisms, SETAC North America 35th Annual Meeting, Abstracts, 285
- 11) 西村哲治：医薬品の環境影響評価と取り組み，日本薬学会第135年会，神戸(2015.3).
- 12) 鈴木俊也、小杉有希、川元達彦、西村哲治：ヒト用医薬品の水環境中の存在実態、日本薬学会第135年会、神戸(2015.3)

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