

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：環境影響及び生態系リスクに配慮したヒト用医薬品の開発と環境影響評価手法確立に関する研究
2. 研究開発代表者：西村 哲治（帝京平成大学薬学部）
3. 研究開発の成果

本研究の成果に基づき、平成28年3月30日厚生労働省から、「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」が通知された（厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課, 薬生審査発0330第1号平成28年3月30日）。

新医薬品開発における環境影響評価手法の精緻化に関しては、医薬品成分の生産量を用い、平成24年度からの研究成果として作成したヒト用医薬品の環境影響評価ガイドライン試案に示した式により求めた予測環境濃度は、実測環境値に近い数値が算出できると示唆され、新医薬品開発における環境影響評価手法で提案しているPEC算出手法の妥当性が補完された結果が得られた。

医薬品の存在実態調査として、東京都・多摩川、札幌市・豊平川、仙台市・広瀬川、横浜市・鶴見川、名古屋市・庄内川、京都市・桂川、久留米市・筑後川の7都市河川を対象とし、平成27年10月から平成28年1月の期間、それぞれ秋から春にかけて、各季節に1回、河川水中の解熱鎮痛消炎薬、抗アレルギー薬、抗てんかん薬、高脂血症薬、高血圧治療薬、糖尿病治療薬、認知症治療薬等の医薬品成分及び下水混入の指標として人工甘味料スクラロースの31成分を測定対象物質として、固相抽出-LC/MS/MS法で測定した。その結果、高血圧治療薬であるオルメサルタン及びカンデサルタンが数十から数百ng/L、高脂血症治療薬であるロスバスタチンが数十ng/Lで検出され、MEC/PEC>1となる河川水が存在することがわかった。今回の調査では、先行研究でMEC/PEC>1となった抗アレルギー薬エピナスチン及び精神科用薬ロラゼパムのMEC/PECの最大値は、それぞれ0.563及び0.602で、1を超える河川水はなかった。上記以外にMEC/PECが比較的高かった医薬品は、高血圧治療薬バルサルタン（0.506）及び認知症治療薬メマンチン（0.474）であった。MEC/PEC>1となる原因として、多摩川や鶴見川では河川水に占める処理下水の割合が高いことに起因するものと考えられる。

生物に対する影響評価として、2種類の医薬品の混合曝露によりミジンコ繁殖毒性試験を行った結果、フェニトインとアセトアミノフェンでは相殺効果を示した。ペニシリンとオキシテトラサイクリンを混在させるとやや強めに影響が発現することが確認された。エリスロマイシンとアセトアミノフェンでは相殺効果を示した。等効果曲線を描くことによって、ミジンコの繁殖に対する2種類の薬剤の相乗、相加および相殺効果を明らかにすることができた。ミジンコ繁殖毒性試験の回復試験では、クロタミトンは10mg/Lで回復せず、20mg/Lで試験開始から12-13日目で回復した。ベザフィブレートは50mg/Lで9-10日目に回復したが100mg/Lでは回復しなかった。クロラムフェニコールは12.5mg/Lで8-9日目に回復し、25mg/Lでは11-12日目に回復した。50mg/Lでは回復しなかった。100mg/Lは11-12日目に全個体が死亡した。医薬品はその曝露時間と曝露濃度によって、回復する場合としない場合があることが分かった。環境中に放出された医薬品のリスクは回復試験の結果も含めて評価が行われる方がより現実的ではないかと思われる。

ガイドライン試案の環境リスク評価の結果、リスクが一定以上と推定されるヒト用医薬品の有効成分について、環境負荷の低減を含めた使用管理手法について検討するために、医薬品の環境影響リスクの議論が進んでいる欧州のフレームワークプログラムのレポートや欧州製薬団体連合会（EFPIA）の活動に関する公表資料をもとに、議論の整理を行った。それらの論点を基に、対策に必要なコストや我が国での実効性を考慮して、環境影響を低減するための管理手法や今後のリスク評価、管理に必要な研究課題の提案を行った。