

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Study on development of medicines for human use that considers environmental impact and study on establishment of the method of environmental risk assessment.

研究開発担当者 (日本語) 帝京平成大学薬学部 教授 西村哲治
所属 役職 氏名： (英語) Teikyo Heisei University, Professor, Tetsuji Nishimura

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 新医薬品開発におけるヒト用医薬品の環境影響評価に関するガイドラインに関する研究
開発課題名： (英語) Study on guideline on environmental risk assessment of medicines for human use in new medicine development.

研究開発分担者 (日本語) 帝京平成大学薬学部 教授 西村哲治
所属 役職 氏名： (英語) Teikyo Heisei University, Professor, Tetsuji Nishimura

分担研究 (日本語) 環境存在実態による環境影響評価手法の精緻化
開発課題名： (英語) Refining the environmental risk assessment method based on actual existence of environment

研究開発分担者 (日本語) 東京都健康安全健康センター 研究科長 鈴木俊也
所属 役職 氏名： (英語) Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, Department Head, Tosinari Suzuki

分担研究 (日本語) 環境中医薬品の生態影響調査
開発課題名: (英語) Investigation of environmental impact of medicines detected in the Environment.

研究開発分担者 (日本語) 国立環境研究所 室長 鑓迫典久
所属 役職 氏名: (英語) National Institute for Environmental Studies, Center for Health and Environmental Risk Research Principal Researcher, Norihisa Tatarazako

分担研究 (日本語) ヒト用医薬品成分のリスク管理に関する研究
開発課題名: (英語) Study on environmental risk management of medicines for human use.

研究開発分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 部長 広瀬明彦
所属 役職 氏名: (英語) National Institute of Health Sciences, Division of Risk Assessment, Director, Akihiko Hirose, Ph.D.

II. 成果の概要（総括研究報告）

平成 28 年 3 月 30 日に厚生労働省から通知された医薬品の環境影響評価に関するガイダンスの内容と環境影響評価手法が、国内実施についても、国際的な協調のうえでも課題はないことを示した。本ガイドラインの導入に対する関心は高く、実施に向けた積極的な取り組みが必要であることを明確に示した。

ガイダンスの追加検討項目として、医薬品成分の環境への影響を管理し、必要な場合の削減を策定し実施するために、環境実態把握のための環境分析法の確立に取り組む体制の構築が必要であるとの結論に達した。また、潜在的に高いリスクを持つ医薬品成分として、抗菌薬、抗ウイルス薬と抗ウイルス治療薬、環境中で検出される医薬品成分で同一疾患に適用されている複数の医薬品成分等が、それぞれ共存することにより影響発現のリスクが高くなることを明らかとし、さらに精緻に検討する必要性を示した。

代表的な都市河川として、新川（札幌市）、広瀬川（仙台市）、多摩川（東京都）、鶴見川（横浜市）、庄内川（名古屋市）、桂川（京都市）、筑後川（久留米市）の 7 河川を選択し、住居地区からの排水を処理する割合が高いと推測される下水処理場の放流水の影響を強く受けると考えられる地点から、平成 27 年 10 月から平成 28 年 11 月にかけて四季毎 1 回、採水を行い、実態濃度測定、また一部は生物試験の試料水とした。解熱鎮痛消炎薬、抗アレルギー薬、抗てんかん薬、高脂血症治療薬、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合計 31 成分の実態濃度を、固相抽出—液体クロマトグラフ—タンデム質量分析（LC/MS/MS）法で測定した。その結果、比較的高い濃度で検出された医薬品成分は、冬季及び春季に濃度が高い傾向にあった。検出された医薬品成分濃度は、河川ごとで大きく異なった。また、検出された医薬品成分は、スクラロースの濃度に依存していることから、主に下水処理水由来であることが推察された。各河川の河川水中医薬品成分濃度の最大検出濃度が予想環境濃度を上回った医薬品成分は、カンデサルタン、オルメサルタン、ロラゼパム、ロスバスタチンおよびエピナスチンの 5 成分であった。この結果から、予想環境濃度の算出において、現在設定値としている河川水域の自然希釈率では希釈されていない可能性が示された。予想環境濃度の算出には適当な希釈係数を考慮しなくてはならないことが明らかとなった。

Deng熱対策で使用されているピリプロキシフェンは、公衆衛生用薬であり、環境水中に生息する甲殻類への影響が懸念される昆虫成長阻害剤の一つである。そこで、本薬剤を使用している東京都内の公園の雨水ます中の存在実態を調査した結果、ほとんどが数 $\mu\text{g/L}$ 以下であることがわかった。

抗生物質 25 成分の LC/MS/MS 分析法を検討した結果、我々が開発した医薬品成分の前処理法により比較的良好な回収率が得られ、ほとんどの抗生物質は ESI ポジティブモードで感度よい分析が可能であることが明らかとし、実態調査に適用できることがわかった。本研究で最適化した分析条件下では、実態調査で必要な濃度レベルを分析するために、河川水試料の 1000 倍濃縮が必要であることがわかった。

2016 年 11 月下旬、鶴見川で河川水を採水し、化審法の生態毒性試験法に用いられている 3 種類の生物甲殻類（ミジンコ：ニセネコゼミジンコの繁殖試験）、魚類（ゼブラフィッシュの孵化仔魚期亜慢性毒性試験）、藻類（緑藻：ムレミカヅキモ増殖阻害試験）に対して、河川水（80%）に飼育水または飼育培地を 20% 添加した被験水を河川水の最高暴露試料水として暴露した結果、3 種の生物種に対する生物試験のすべてにおいて、コントロール区（飼育水または飼育培地）との間に統計的な有意差が認められなかった。生態毒性試験の結果が、そのまま生態系への影響を反映しているわけではないが、医薬品間および医薬品と一般化学物質間の相互作用を考慮しても環境中で重大な生態影響が発生する可能性を示唆する証拠は認められず、医薬品の実態濃度では影響が表れる状況にないと推測された。

医薬品成分の環境への影響を管理する上で、塩素処理生成物の評価も必要と考えられるため、細胞を用いて致死作用に対する影響評価を行い、親化合物と比較して強い作用を示す可能性がみられた。

We have actively introduced the contents of the guidance on the environmental risk assessment of pharmaceutical ingredients notified by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare on 30th March, 2016. These guidance and environmental risk assessment method is not subject to domestic implementation and international cooperation.

We have concluded that it is necessary to establish a system for the environmental analysis method of pharmaceutical ingredients in order to manage the influence of pharmaceutical ingredients on the environment. It became clear the possibility of the occurrence of the influence is increased by antibiotics, antiviral drugs, various kinds of drug components applied to the same disease coexist in the environment as a potentially high-risk pharmaceutical ingredient.

Japanese typical seven urban rivers water was sampled once every four seasons, from October in 2015 to November in 2016. The thirty one human pharmaceutical ingredients were measured actual environmental concentrations using solid phase extraction-LC/MS/MS method. As results, the concentrations of the pharmaceutical ingredients detected were higher in winter and spring. Detected concentrations of pharmaceutical ingredients greatly varied from river to river. In addition, since the detected concentrations of pharmaceutical ingredient depend on the concentration of sucralose, it was speculated that it is mainly derived from sewage treatment water. Comparing the maximum value of the concentrations in river water with the predicted environmental concentration, the maximum value of the concentrations in river water of the pharmaceutical ingredients exceeded the predicted environmental concentration were five components of candesartan, olmesartan, lorazepam, rosuvastatin and epinastine. From these results, it was suggested that some pharmaceutical ingredients were not diluted with the natural river water at the dilution rate using the default dilution value for calculating the predicted environmental concentration. It was shown that an appropriate dilution factor must be taken into account in calculating the predicted environmental concentration.

As a result of investigating the LC/MS/MS analysis method of the antibiotic 25 component, it become clear that relatively good recovery rate was obtained by pharmaceutical ingredients pretreatment method developed by us and most antibiotics can be analyzed sensitively with ESI positive mode. Under the optimized analysis conditions, it was found that it is necessary to concentrate 1000 times of river water sample in order to analyze the concentration level required.

Three kinds of biological tests, using algae, daphnia and fish, were done with the river water sampled in the Tsurumi River. As a result of exposing sample water containing 80% of the river water as the maximum, it was found that in three biological tests, there was no statistically significant difference compared with control. The results of the biological test do not directly reflect the influence on the ecosystem, but evidence was suggesting the possibility of serious ecological effects in the environment was not observed, if considering the interaction between pharmaceutical ingredients and general chemical substances. It was speculated that there is no situation where the influence appears in actual concentrations of pharmaceutical ingredients.

For controlling the environmental impact of pharmaceutical ingredients, it is considered

necessary to evaluate chlorine-treated products. Some chlorinated compounds show higher comparing with original compounds cell lethal effect.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌0件、国際誌1件）

1. Watanabe H, Tamura I, Abe R, Takanobu H, Nakamura A, Suzuki T, Hirose A, Nishimura T, Tatarazako N. Chronic toxicity of an environmentally relevant mixture of pharmaceuticals to three aquatic organisms (*alga*, daphnid and fish). Environ. Toxicol. Chem. 2016, 35, 996-1006.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 公園雨水ます中の昆虫成長抑制剤ピリプロキシフェンの分析法およびモニタリング, ポスター, 渡邊喜美代, 小杉有希, 高橋久美子, 井口智義, 鈴木俊也, 保坂三継, 西村哲治, 第25回環境化学討論会, 2016/6/8, 国内.
2. 都市河川水におけるヒト用医薬品の環境影響評価---環境中の実測濃度と予測濃度との比較---, ポスター, 小杉有希, 渡邊喜美代, 鈴木俊也, 保坂三継, 西村哲治, 第25回環境化学討論会, 2016/6/9, 国内.
3. The procedure of the environmental risk assessment of medicinal chemicals for human in Japan and the validity of its default values, ポスター, Nishimura T, Kosugi Y, Watanabe K, Suzuki T. 52nd European Congress of the European Societies of Toxicology, 2016/9/5, 国外.
4. 東京都多摩地域における水環境中のヒト用医薬品の存在実態調査, 口頭, 鈴木俊也, 渡邊喜美代, 小杉有希, 保坂三継, 西村哲治, フォーラム2016 (衛生薬学・環境トキシコロジー), 2016/9/11, 国内.
5. 公園雨水ますの水および底泥中の昆虫成長抑制剤の LC/MS/MS 分析法, ポスター, 渡邊喜美代, 小杉有希, 播田實千恵子, 五十嵐剛, 大久保智子, 高橋久美子, 井口智義, 小西浩之, 鈴木俊也, 保坂三継, 西村哲治, 第53回全国衛生化学技術協議会年会, 2016/11/18, 国内.
6. The Environmental Concentration of Medicinal Chemicals for Human Use in Urban Rivers in Japan and the Risk Assessment, ポスター, Nishimura T, Kosugi Y, Watanabe K, Hirose A, Suzuki T. 56th Annual meeting and ToxExpo, 2017/3/15, 国外.
7. 都内公園雨水ます中の昆虫成長抑制剤ピリプロキシフェンの存在実態, ポスター, 鈴木俊也, 渡邊喜美代, 小杉有希, 播田實千恵子, 五十嵐剛, 大久保智子, 高橋久美子, 井口智義, 小西浩之, 保坂三継, 西村哲治, 日本薬学会第137年会, 2017/3/27, 国内.
8. 都市河川水におけるヒト用医薬品の実態調査, ポスター, 小杉有希, 渡邊喜美代, 鈴木俊也, 保坂三継, 西村哲治, 日本薬学会第137年会, 2017/3/27, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. バイオアッセイ再考：ヒト健康・生体影響の観点から, 西村哲治, 第19回日本水環境学会シンポジウム, 2016/9/13, 国内.

(4) 特許出願

なし