

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 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

補助事業課題名： (日本語) 構造活性相関手法に基づいたヒト用医薬品の環境影響評価手法の開発に関する研究
(英語) Development of evaluation methods for environmental risk assessment of human pharmaceuticals using quantitative structure activity relationship

補助事業担当者 (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) Akihiko Hirose, Ph.D.
Director, Division of Risk Assessment
National Institute of Health Sciences

実施期間： 平成28年 6月15日 ～ 平成29年 3月31日

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 部長 五十嵐良明
所属 役職 氏名： (英語) Yoshiaki Ikarashi, Ph.D.
Director, Division of Environmental Chemistry
National Institute of Health Sciences

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 室長 山田隆志
所属 役職 氏名： (英語) Takashi Yamada, Ph.D.
Section Chief, Division of Risk Assessment
National Institute of Health Sciences

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長 小林憲弘
所属 役職 氏名： (英語) Norihiro Kobayashi, Ph.D.
Section Chief, Division of Environmental Chemistry
National Institute of Health Sciences

II. 成果の概要（総括研究報告）

本事業は、ヒト用医薬品の環境毒性、水環境中動態、検出実態等に関する情報を網羅的に収集し、データベースを構築するとともに、構造活性相関等のモデルを利用した環境影響予測手法を開発することを目的としている。

ヒト用医薬品の環境毒性データベースを構築するために、医薬品の環境影響毒性データを収集し、統合化した。医薬品の初期環境リスク評価スキームで求められる藻類生長阻害試験（OECD TG201）、オオミジンコ繁殖毒性試験（OECD TG211）、魚類初期生活段階毒性試験（OECD TG210）の試験データを採用した。信頼性評価が高い試験データを、医薬品の環境毒性を予測するために既存 QSAR システム上で解析を可能とするフォーマットでデータベース化した。

ヒト用医薬品の毒性予測支援システムを開発するために、既存の生態毒性 QSAR モデルの予測性を検証した。ヒト用医薬品を薬効並びに作用メカニズムに基づいてグループ化し、ミジンコと魚類の慢性毒性について ECOSAR による推計値と実測の NOEC 値とを比較検証した。その結果、QSAR モデルが過小予測しない医薬品グループと、過小予測する頻度が高い医薬品グループに区別された。ECOSAR による推計値が過小に見積もられたヒト用医薬品の構造から、環境毒性に関わるヒト用医薬品特有の部分構造の候補を抽出した。

環境水中におけるヒト用医薬品の検出を予測するために、ヒト用医薬品 275 物質の物性値（水溶解度、オクタノール水分配係数（LogKow）、土壌吸着係数（Log Koc）および水中光分解半減期）に関する文献情報を収集し、データベースを構築した。また、ヒト用医薬品の環境水中での動態を予測するためのモデルを構築し、解熱鎮痛消炎薬 3 物質（アセトアミノフェン、メフェナム酸およびジクロフェナック）について試算を行った。その結果、既報の検出実態データと一致する傾向が得られたことから、本モデルは水環境中でのヒト用医薬品の動態予測に適用可能と考えられた。

環境水中におけるヒト用医薬品のモニタリング調査を行うため、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）およびガスクロマトグラフィー質量分析（GC/MS）による一斉分析が可能な物質を選定し、それらの分析情報を収集した。その結果、108 種の医薬品を分析対象物質として選定した。これらのうち、106 種の医薬品の LC/MS/MS 一斉分析条件を確立し、LC/MS/MS による定量下限について調査したところ、106 物質全てについて 10 ng/L 以下の十分に低い定量下限を確認することができた。

This project aims at developing methods to predict environmental impact of human pharmaceuticals using quantitative structure activity relationship models, which are built based on newly developed comprehensive databases of environmental toxicity, environmental dynamics and the actual state of detection of human pharmaceuticals in the water environment.

In order to construct an environmental toxicity database of human pharmaceuticals, the toxicity data on pharmaceuticals was collected and integrated. Test data of alga growth inhibition test (OECD TG 201), *Daphnia magna* reproduction test (OECD TG 211), fish early-life stage toxicity test (OECD TG 210), which are required in the initial environmental risk assessment scheme of human pharmaceuticals, was utilized. Test data with high reliability was compiled into a database in a format that enables analysis on the existing QSAR system for predicting environmental toxicity.

In order to develop a toxicity prediction support system for human pharmaceuticals, the predictive performance of an existing QSAR model for ecotoxicity was evaluated. Human pharmaceuticals were categorized based on medicinal efficacy and mechanism of action. Then, estimated values by ECOSAR were compared with measured NOEC values for chronic toxicity of *Daphnia* and fish. As a result, pharmaceuticals were distinguished between a group that is not overestimated and a group that is underestimated with higher frequency by the QSAR model. Based on the structural analysis of the human pharmaceuticals whose calculated values by the ECOSAR models were underestimated, possible toxicophores unique to human pharmaceuticals were identified in relation to environmental toxicity.

In order to predict detections of pharmaceuticals in Japanese water environment, we have developed a database of physico-chemical properties (water solubility, logKow, log Koc, and half-life in water) of approximately 275 pharmaceuticals used in Japan. Further, we have developed a chemical fate prediction model and applied the model to 3 antipyretic analgesics and anti-inflammatory agents (acetaminophen, mefenamic acid, and diclofenac). The results obtained from this model can be also applied to human health and ecological risk assessments of pharmaceuticals. The improvement of the model's predictive capability shall be the focus of our next study.

In order to conduct a monitoring survey of pharmaceuticals in Japanese water environment, we have selected target compounds for the survey, which can be analyzed by gas chromatography - mass spectrometry (GC/MS) and liquid chromatography - tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). As a result, we selected 108 pharmaceuticals as target compounds. Further, we have developed a simultaneous analysis method of 106 pharmaceuticals in water LC/MS/MS. The detection limits of these 106 pharmaceuticals by the LC/MS/MS simultaneous analysis were lower than 10 ng/L, which is satisfactory low values for the environmental monitoring.

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 0件）

該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし