

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

鈴木 俊也^a

多摩川流域を対象としたヒト用医薬品の河川水中の存在実態と下水処理場における挙動について紹介する。また、医薬品の環境中挙動を予測するための室内実験と欧州医薬品局 (EMA) 及び米国医薬品食品局 (USFDA) の環境リスクアセスメント (ERA) 用ガイドラインの多摩川流域への適用についての検討結果も報告する。多摩川流域の河川水の調査では、調査対象101医薬品のうち41医薬品が処理下水の負荷を受けている河川水から検出されたが、それらの濃度は最高で数 $\mu\text{g/L}$ であった。下水処理場の調査では、医薬品の検出数及び最高検出濃度は、それぞれ流入下水で38及び17 $\mu\text{g/L}$ 、処理下水で35及び2 $\mu\text{g/L}$ であった。流入下水中の上気道感染症の治療薬の濃度は冬季に著しく増加するが、処理下水中のそれらの濃度は1 $\mu\text{g/L}$ 未満で、それらの排出量は年間を通じてほぼ一定であることが示唆された。下水処理場におけるカンデサルタン、ロラゼパム、エピナスチン、アマンタジン及びスルピリドの除去率は30%未満で、他の医薬品の除去率に比べて低かった。医薬品の環境中挙動を予測するための室内実験 (疎水性、河川水中分解性、塩素反応性及び光分解性) から、多摩川流域の河川水中における医薬品の分解・消失に関し、水中における光分解性が重要な要因であると推察された。EMA及びFDAのERA用ガイドラインを多摩川流域に適用するためには、それらの初期値をそのまま用いた場合、数種の医薬品の環境中濃度が過少評価され、初期値をフィールドの条件に合わせて設定する必要がある。

キーワード: 医薬品, パーソナルケア製品, 水環境, 存在実態, 予測環境中濃度

背景

欧米では1990年代に入り、医薬品やパーソナルケア製品 (Pharmaceuticals and Personal Care Products: PPCPs) による水環境汚染が問題視されるようになった^{1,2)}。PPCPsとは、私たちが病気や怪我等の治療に用いる医薬品 (処方箋薬, 非処方箋薬) に加え、医薬部外品, 化粧品, 消毒薬等が含まれ、畜産や水産養殖等に使用される動物用医薬品もこの範疇に入る (図1)。PPCPsの活性成分だけでも3000種類以上に及ぶとも言われており、それらの水環境中運命はつぎのとおりである。ヒトが使用したPPCPsの一部は未変化体、あるいは代謝物として体外に排泄される。一方、医薬部外品, 化粧品, 消毒薬等は手洗いや入浴により洗い落とされる。これらは下水を通じて下水処理場に行き、処理過程で除去されなかったものが主として河川水や湖沼水等の表流水や海水中に放出される。また、下水処理場の処理過程で廃棄物として排出される汚泥の再利用や埋め立て、処理下水を灌漑用水として再利用することにより地下水中に混入する可能性もある。畜産や水産養殖業で使用される動物用の医薬品の場合も、ヒトの場合と同じような経路で環境中に放出され、水産養殖で使用された場合にはほとんど処理されることなく、直接に水環境へ流れ出ていく。そして、処理下水が一部混入している河川水を水道原水として利用している場合には、ヒトが浄水工程で除去されなかったPPCPsを非意図的に摂取する可能性がある。また、ヒトに限らず、河川水中に生息する水生生物に対してもPPCPsが何らかの影響を及ぼすことも懸念される。

以上のことから、水環境中のPPCPsの問題は、水に関連した様々な分野に及び (表1)、欧米を初め世界各国でこの問題に取り組んでいる³⁻⁸⁾。近年、WHOも飲料水中のPPCPsに関する調査を行い、報告書を取りまとめている⁹⁾。本稿では、これまでに当センターが実施した多摩川流域における河川水中医薬品の存在実態調査、下水処理場における医薬品の挙動、環境中挙動を予測するための容器内試験及び水環境中濃度の予測手法の検討結果について紹介するとともに、諸外国における現状や研究結果についても紹介する。

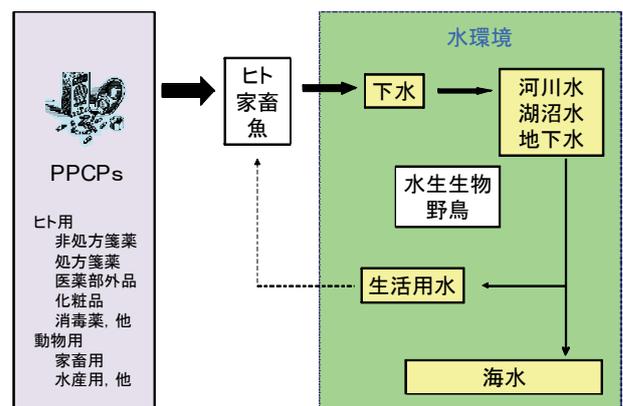


図1. PPCPsの水環境中の運命
 → PPCPs濃度

^a 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
 169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

表1. 水環境分野におけるPPCPsの取組課題

分野	課題
1. 分析	分析法開発
2. 環境	存在実態, 挙動, 運命, 環境影響評価
3. 下水道	存在実態, 挙動, 下水処理技術
4. 水道	存在実態, 浄水処理技術, 健康影響
5. 農林水産	存在実態, 廃水処理, 生産物への残留性

1. 河川水中医薬品の存在実態調査

我が国では、これまでに環境省、経済産業省、厚生労働省、大学、地方自治体等の研究機関等が存在実態調査を行っている。当センターでは、2004年から主に多摩川水系を対象とした医薬品の存在実態の調査を実施している。既存の分析法¹⁰⁻¹⁵⁾等を参考とし、解熱鎮痛消炎剤、抗アレルギー剤、生活習慣病薬、精神科用薬、海外で検出事例のある医薬品105成分(表2)を対象に固相抽出-GC/MS及びLC/MS法による分析法の検討を行い¹⁶⁾、スルピリン、ヒドラルラジン、ピンドルール、メチルドパを除く、分析精度の比較的良好な101成分について存在実態調査を実施した。それによると、下水処理場で処理された下水が流入している地点の河川水から41医薬品が検出された(図2)。検出濃度が最も高かったのは潰瘍治療薬スルピリドで数 $\mu\text{g/L}$ であったが、その他に高脂血症薬ベザフィブラート、抗てんか

ん薬フェニトイン、抗ヒスタミン薬ジフェンヒドラミン、パーキンソン病治療薬アマンタジンが比較的高濃度で検出されたが、それらの検出濃度は最高でも数百 ng/L であった。多摩川以外の都市河川水については、PPCPsの検出濃度のレベルは多摩川の場合よりも低く、 $1\ \mu\text{g/L}$ を越える濃度で検出されるものはほとんどなかった(図3)。また、処理下水の割合が低い地点の河川水中の医薬品の濃度は低い傾向にあった。スルピリドは、多摩川に限らず都市部を流れる河川水中から数十 ng/L ~数 $\mu\text{g/L}$ の濃度で検出されており、処理下水が流入し、その希釈率が低い地点の河川水からは、比較的高濃度で検出されている。検出医薬品の季節変動については、多摩川水系では降雨量の多い季節には濃度が減少する傾向にあった。これは、後述するように、下水処理場におけるPPCPsの除去率が年間を通じてほぼ一定であり、処理下水中PPCPs濃度がほとんど変わらず、表流水による希釈が原因と推察される。

当センターで対象としていない他の医薬品の存在実態については、X線造影剤のイオパミドール、イオプロミド、抗生物質のスルファメトキサゾール(サルファ剤)、オキシ及びクロルテトラサイクリン(テトラサイクリン系)、レボフロキサシン(キノロン系)、クラリスロマイシン(マクロライド系)¹⁷⁻²¹⁾等が都市河川水から検出されているが、濃度は高くても数 $\mu\text{g/L}$ である。抗がん剤²²⁻²⁴⁾については、河川水を対象とした報告例は少ないが、病院排水等からシクロフォスファミド、シスプラチン、5-フルオロウラシル、

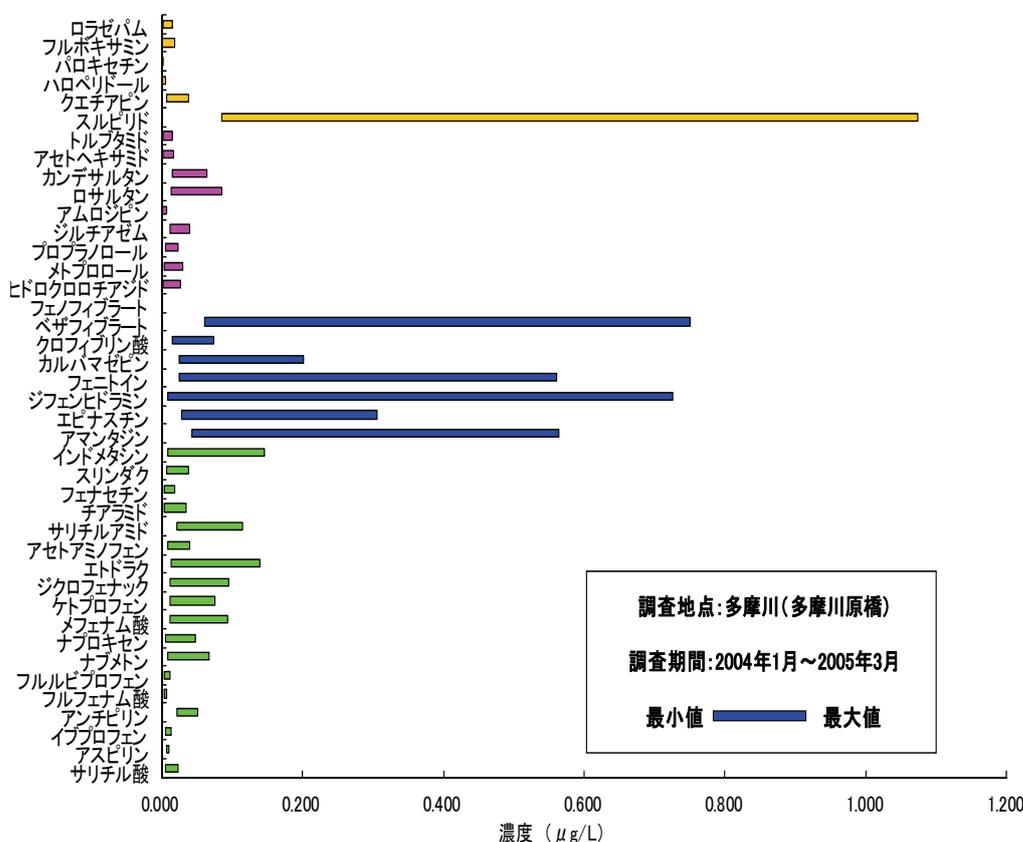


図2. 河川水中医薬品の検出濃度の比較

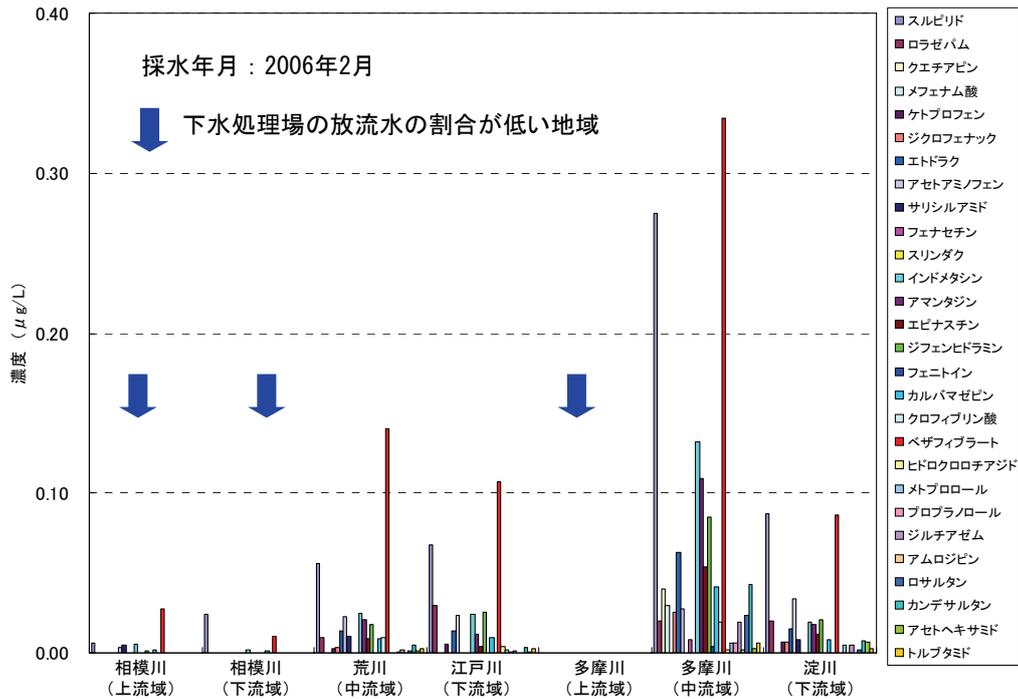


図3. 都市河川水中の医薬品の検出濃度

メトトレキセート、ピンクリスチン、エトボサイド等が数～数十ng/Lで検出されている。また、WHOの報告書⁹⁾によれば、表流水中の医薬品の濃度はそのほとんどが0.1 μg/Lであったとしている。しかし、近年、小森ら²⁵⁾は下水処理場で処理を受けていない下水が流れ込む河川水では比較的高濃度でPPCPsが検出されることを報告しており、今後は、下水道普及率の低い地域を流れる河川水を対象とした調査が必要と思われる。

近年、水環境中の抗インフルエンザウイルス剤オセルタミビルとその活性体オセルタミビルカルボキシレートが数μg/Lのレベルで検出され^{26,27)}、その濃度がノイラミニダーゼ活性50%阻害濃度に近いことから、薬剤耐性ウイルスの発現が懸念されており²⁸⁾、今後、抗インフルエンザウイルス剤に加え、インフルエンザや感冒の流行時に同時に服用される抗生物質等の医薬品についても存在実態調査が必要と思われる。

2. 下水処理場における医薬品の挙動

大都市域を流れる河川水では、PPCPsの負荷源は主に下水処理場であることから、当センターでは2004年10月から2005年3月にかけて多摩川流域の下水処理場における調査を実施した。下水処理場の流入下水中のPPCPsの濃度は河川水に比較して高く、数ng/L～数十μg/Lで検出された(図4)。また、解熱鎮痛消炎剤のメフェナム酸、アセトアミノフェン、サリチルアミド、サリチル酸の検出濃度は季節的に著しく変動すること、生活習慣病の治療薬であるナテグリニド、カンデサルタン、ジルチアゼム、ベザフィブラートや精神科用薬スルピリドは比較的に変動が少ないこと等、医薬品の服用の実態に即した結果が得られた。また、流入

下水中の負荷量については、多摩川流域の下水処理場の月別合計量として、解熱鎮痛消炎剤のメフェナム酸0.1～2.0 kg/day、アセトアミノフェン1.2～5.0 kg/day、サリシルアミド1.6～3.0 kg/day、サリチル酸0.7～8.2 kg/dayであった²⁹⁾。

一方、処理下水の場合は、医薬品の濃度は流入下水よりも低く、最高でも数μg/Lであり、また変動も小さく、河川水への負荷量は年間を通じてほぼ一定であることが示唆された。したがって、多摩川の河川水中の医薬品の濃度は降雨による河川水量に影響されると考えられる。多摩川流域の下水処理場における医薬品の除去率を図5に示す。除去率は100－(処理下水中の医薬品濃度/処理下水中の医薬品濃度)×100により求めた。スリンダク、メトプロロール、プロプラノロールの処理下水中の濃度は流入下水中濃度よりも高く、除去率はマイナスとなった。この点については、エストロゲン等の抱合体は下水処理過程で加水分解され、その濃度が増加することが知られており³⁰⁾、上記の医薬品の場合もこれと同じことが原因と考えられる。また、ヒトにおける未変化体の排泄率が高いロラゼパム、エピナスチン、カンデサルタン等も下水処理場での除去率が比較的低かった(図6)。これらの医薬品は活性汚泥を用いた容器内分解実験や吸着性試験の結果から、微生物による分解性が低いことが原因と考えられる²⁹⁾。他府県の下水処理場における医薬品の除去率については、多摩川流域の下水処理場の場合と同じような結果が得られている³¹⁻³³⁾。

また、下水処理場の各処理過程(流入水、最初沈殿池、最終沈殿池、生汚泥、余剰汚泥)での医薬品の挙動についての調査結果によれば、医薬品の物理化学的性質や生物学的・化学的分解性の違いにより分布の状態がことなることが示されている^{33,34)}が、体系的に分類されるまでには至って

いない。

牛や豚等の大型の家畜への投与量はヒトに比べて多いことから、排泄量も多いことが予測されることから、畜産系の排水での動物用医薬品の存在実態の調査も行われている。

畜産場では独自に排水処理施設を設けているが、テトラサイクリン系やサルファ剤等の抗生物質等が数 $\mu\text{g/L}$ の濃度で検出されている³⁵⁾。

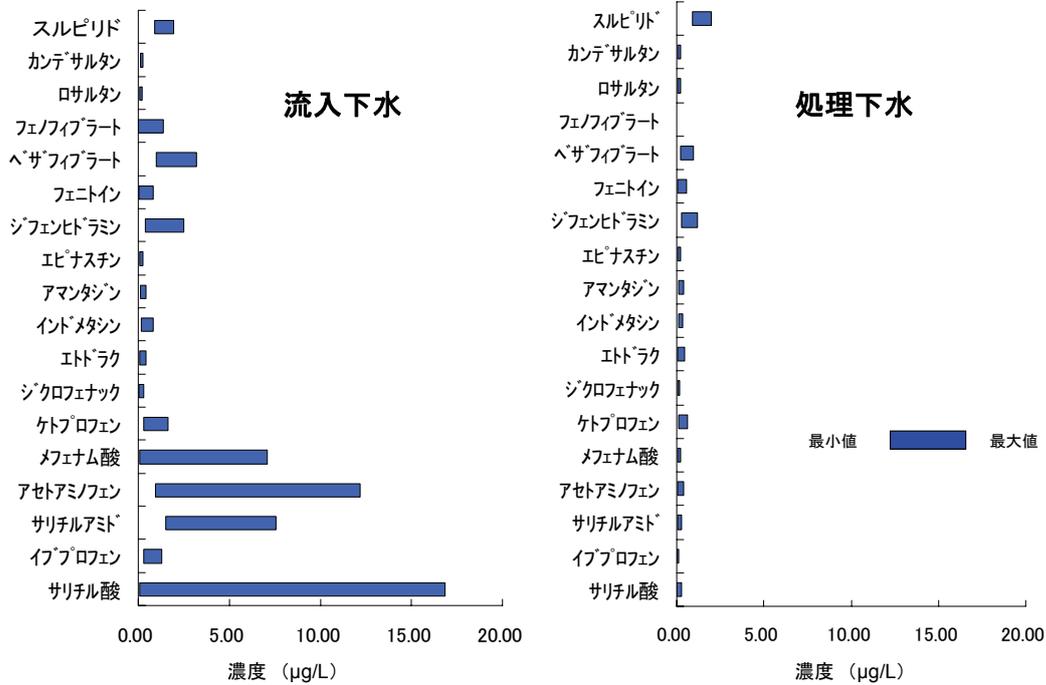


図4. 多摩川流域の下水処理場における医薬品の濃度

調査対象:多摩川流域の6カ所の水再生センター、調査期間:2004年10月~2005年3月、調査回数:月1回
水試料:コンポジット試料

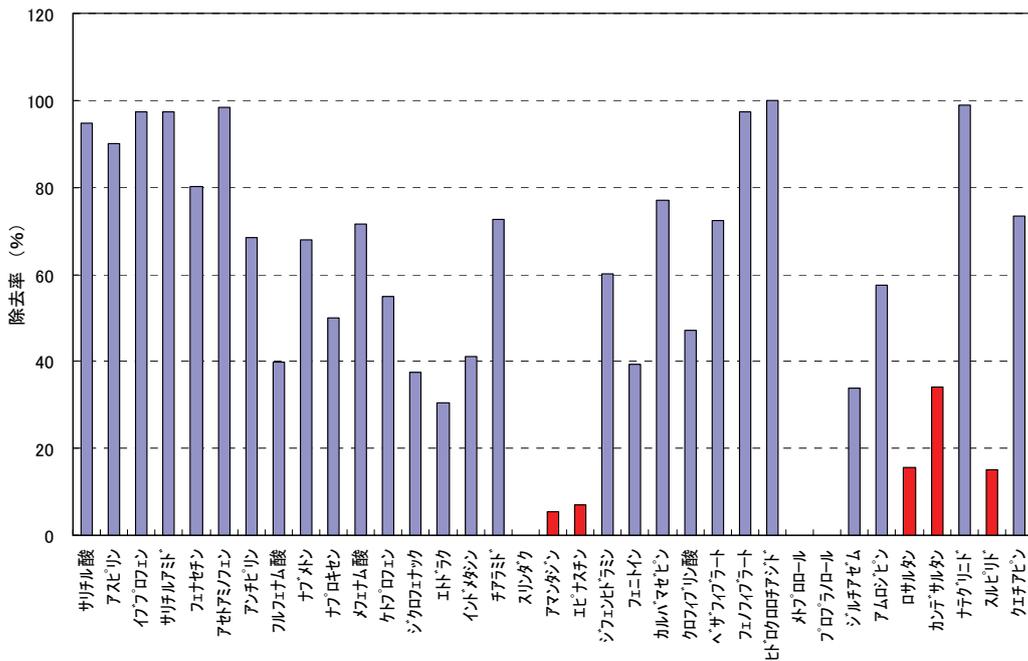


図5. 多摩川流域の下水処理場における医薬品の除去率

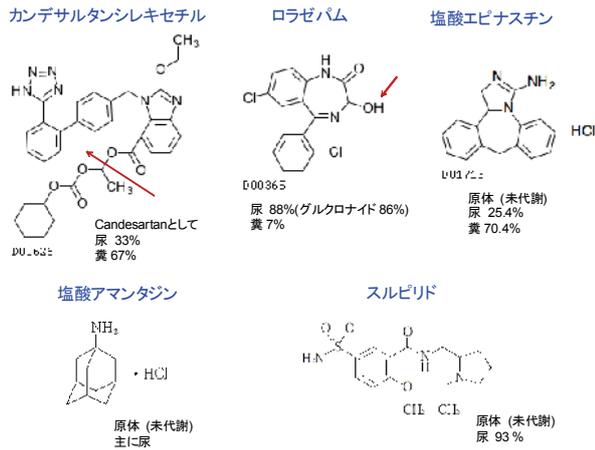


図6. 下水処理場での除去率が低い医薬品

3. 水道水中PPCPsの存在実態

水道水に関しては、厚生労働省の研究班の調査によると、凝集沈殿・ろ過・塩素処理による一般的な浄水処理を実施している浄水場の水道水からng/Lのオーダーでジクロロフェナック、カルバマゼピン、フェノフィブラート等の医薬品が検出された³⁶⁾。東京都が水道原水として取水している多摩川の羽村堰付近の河川水中から医薬品はほとんど検出されなかった。大阪市³⁷⁾や川崎市²¹⁾の水道局の調査では、水道原水から数十種類のPPCPsが検出されており、それらの濃度はほとんどが0.1 µg/L未満であった。しかし、厚生労働省は、水道水中の医薬品のヒトへの健康影響について、現時点の濃度レベルではヒトが一生涯飲み続けたとしても、その摂取量は1日の服用量にも満たないことから、直ちに対策が必要なものではないと考えている。欧米では水道原水からメプロバメート、フェニトイン、アテノロール、カルバマゼピン等の医薬品やアトラジン、ノニルフェノール等の環境ホルモン、虫忌避剤DEETが水道水から数十ng/L検出され、ヒト健康影響が懸念されている³⁸⁻⁴¹⁾。WHOはこれまでの医薬品に関する文献を調査し、報告書をまとめ⁹⁾、処理下水が流入している河川水や地下水中の医薬品の濃度は、通常0.1 µg/L、浄水中の濃度は通常0.05 µg/Lであり、各検出医薬品の治療最低用量の1/1000未満であったことから、飲料水中の極微量医薬品の摂取による健康リスクは極めて低いとしている。ただし、その報告の中で、飲料水中の医薬品に関する包括的、体系的な存在実態調査は少なく、飲料水摂取による潜在的なヒトの健康リスクを評価する上での課題であること、また、医薬品のサンプリングや分析定量に関する標準化されたプロトコルもないことから、今後、体系的な研究が望まれるとしている。

水道水中の医薬品の低減化についての研究によれば、X線造影剤は他の医薬品に比べ除去されにくいようであるが、それ以外はオゾン・活性炭処理、いわゆる高度浄水処理により効率的に濃度が低減化されるようである³⁷⁾。また、既存の逆浸透膜、促進酸化、紫外線等の処理技術を組み合わせた除去技術の検討が行われている⁴²⁾。

4. 環境中挙動を予測するための容器内試験

1) 疎水性 (logPow)

疎水性の指標であるlogPowは、その値が大きいほど生体内や環境中に蓄積されやすい傾向があることを意味する。経済協力開発機構 (OECD) Method 107に準じて105医薬品のlogPowを調べた結果、酸性及び中性の両条件下において、logPowが4.5を超えるものは存在せず (表2)、対象医薬品の疎水性はそれほど高くはなかった。また、解熱鎮痛消炎剤のプロフェン類のlogPowは中性よりも酸性の方が高かった。

一方、精神科用薬の中にはlogPowが中性の方が酸性よりも高い値を示すものが存在した。これらのことから、logPowの測定に際しては、医薬品の解離定数を考慮する必要があると思われる。

2) 環境水中での分解性

河川水を用いた医薬品の容器内分解試験はOECD Method 309に準じて行った。本法において、加熱処理した河川水を用いた分解試験系では、加水分解や酸化等の化学的な分解を調べることができる。一方、非加熱処理の河川水を用いた分解試験系では、化学的な分解に加え、微生物等による生分解を観察することができる。対象の104医薬品のうち、インキュベーション7日後に分解が認められたのは25医薬品、14日後に分解が認められたのは23医薬品、28日後に分解が認められたのは7医薬品で、残り49医薬品の残存率は28日後でも80%以上であった (表2)。非加熱の河川水の系で減少が認められたサリチル酸、アセトアミノフェン、サリシルアミド、フェンブフェン、トラニラスト、ベザフィブラート、フェノフィブラート、バルプロ酸、ハロペリドール、フェナセチン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フルピプロフェン、アマンタジン、シプロヘブタジン、オキサトミド、エナラプリル、グリクラジド、チアラミド、ジェフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、ベタキソール及びクエチアピンについて、加熱処理した河川水の系では、それらの残存率はほぼ100%であったことから、生分解が主であると考えられた。一方、プロメタジン、ピンドロール、ジルチアゼム、トログリタゾン、ロフラゼブ酸エチル、アセメタシン、ヒドロクロロチアジド、オランザピン、ニルバジピン及びニトラゼパムの場合には、加熱処理した河川水でも非加熱の河川水と同様な残存率を示したことから、河川水中では主に加水分解や酸化等の化学的な分解を受けると推察された。

3) 残留塩素との反応性

医薬品102成分について、遮光下、室温で次亜塩素酸ナトリウム水溶液と反応させ、経時的に残存量を測定し、残留塩素との反応性を調べた (表2)。102医薬品のうち、アンチピリン、イソプロピルアンチピリン等38医薬品の半減期は1hr以内であった。多摩川水系の河川水から検出される医薬品と次亜塩素酸ナトリウムとの反応性について、アセトアミノフェン、サリチルアミド、アンチピリン、エトドラク、ナブメトン、インドメタシン、メフェナム酸、フ

ルフェナム酸, ジフェンヒドรามミン, ジルチアゼム, アムロジピン, ロサルタン, クエチアピン及びパロキセチンは塩素との反応性が高いことがわかった. これに対して, フェナセチン, ケトプロフェン, フルルビプロフェン, イブ

プロフェン, アマンタジン, エピナスチン, フェニトイン, カルバマゼピン, クロフィブリン酸, ベザフィブラート, アセトヘキサミド, ヒドロクロロチアジド, メトプロロール, カンデサルタ及びフルボキサミドの半減期は長く, 塩

表2. 医薬品の疎水性及び水中における分解性

No	医薬品	薬効分類 ^a	CAS No.	logPow		水中における医薬品の分解性			
				pH7	pH2.5	容器内分解試験 ^b		残留塩素 ^c t _{1/2} (hr)	人工太陽光 ^c t _{1/2} (hr)
						分解性	分解様式		
1	サリチル酸	A	69-72-7	0.54	3.29	A	-	-	-
2	アスピリン	A	50-78-2	0.71	2.94	A	3	2	25
3	イブプロフェン	A	15687-27-1	2.66	4.26	B	3	24	32
4	メピリゾール	A	18694-40-1	1.44	1.18	D	-	1	16
5	アンチピリン	A	60-80-0	-0.49	-0.47	D	-	0.3 *	45
6	インプロビルアンチピリン	A	479-92-5	2.00	1.98	D	-	0.3 *	8
7	フェノプロフェン	A	53746-45-5	2.42	3.79	B	1	89	14
8	フルフェナム酸	A	530-78-9	3.83	4.38	D	-	1	3
9	フルルビプロフェン	A	5104-49-4	2.62	4.45	B	1	300	21
10	ナブメトン	A	42924-53-8	3.41	3.42	D	-	0	20
11	ナプロキセン	A	22204-53-1	1.91	3.76	D	-	0	3
12	ジフルニサル	A	22494-42-4	2.79	3.81	D	-	27	3
13	メフェナム酸	A	61-68-7	3.38	4.22	D	-	1	21
14	ケトプロフェン	A	22071-15-4	1.76	4.07	B	1	53	0.7 *
15	ジクロフェナク	A	15307-79-6	2.91	3.80	D	-	1	0.7 *
16	エトドラク	A	41340-25-4	2.44	3.81	D	-	0.3 *	12
17	トルメチン	A	26171-23-3	1.75	2.26	D	-	0.4	5
18	フェンブフェン	A	36330-85-5	2.54	4.01	A	1	83	21
19	スルピリン	A	68-89-3	0.52	0.52	A	3	1	160
20	アセトアミノフェン	A	103-90-2	-0.19	0.49	A	1	1	1400
21	サリチルアミド	A	65-45-2	1.45	1.48	A	1	0.3 *	26
22	チアラミド	A	32527-55-2	0.05	-0.17	C	1	1	4
23	フェナセチン	A	62-44-2	1.08	1.13	B	1	39	65
24	テナキシカム	A	59804-37-4	0.14	0.25	D	-	0.3 *	5
25	ピロキシカム	A	36322-90-4	0.91	1.06	D	-	0.3 *	10
26	スリンダク	A	38194-50-2	1.49	3.01	D	-	1	8
27	インドメタシン	A	53-86-1	2.46	3.76	B	3	1	4
28	アセメタシン	A	53164-05-9	1.40	4.35	B	2	1	17
29	クロフィブラート	B	637-07-0	3.21	3.44	-	-	-	-
30	クロフィブリン酸	B	882-09-7	-0.79	3.05	D	-	38	5
31	ベザフィブラート	B	41859-67-0	0.99	3.12	A	1	130	34
32	フェノフィブラート	B	49562-28-9	2.97	2.95	A	1	9	0.7 *
33	エピナスチン	C	108929-04-0	-0.17	-0.95	D	-	28	49
34	エバスチン	C	90729-43-4	3.40	2.83	A	3	0.3 *	7
35	オキサトミド	C	60607-34-3	2.68	0.86	B	1	0.3 *	13
36	アゼラスチン	C	58581-89-8	0.83	0.17	D	-	0.3 *	24
37	ケトチフェン	C	34580-14-8	0.53	-1.25	B	3	0.3 *	50
38	トラニラスト	C	53902-12-8	1.59	2.32	A	1	0.3 *	26
39	ジフェンヒドรามミン	C	147-24-0	0.26	-1.37	C	1	0.3 *	77
40	ジフェニルピラリン	C	132-18-3	0.42	-1.14	C	1	1	77
41	クレマスチン	C	14976-57-9	1.45	0.57	D	-	0.3	130
42	クロルフェニラミン	C	113-92-8	0.49	-0.70	D	-	0.3 *	1100
43	プロメタジン	C	58-33-3	1.24	0.40	A	2	0.3 *	0.7 *
44	シプロヘプタジン	C	129-03-3	1.52	0.21	B	1	0.4 *	48
45	テルフェナジン	C	50679-08-8	2.51	1.91	A	3	1	36
46	フェニトイン	D	57-41-0	1.34	1.38	D	-	38	78
47	カルバマゼピン	D	298-46-4	1.40	1.41	D	-	44	100
48	バルプロ酸	D	99-66-1	1.86	3.05	A	1	-	-
49	アマンタジン	E	665-66-7	-0.19	-0.13	B	1	9	110
50	トリヘキシフェニジル	E	58947-95-8	1.22	0.13	D	-	1	220
51	エナラプリル	F	75847-73-3	-1.60	-1.60	B	3	7	210
52	アラセプリル	F	74258-86-9	-2.00	1.07	D	-	6	410
53	リシノプリル	F	76547-98-3	0.93	1.07	D	-	0.3 *	25
54	ペリンドプリル	F	107133-36-8	-1.30	-2.00	D	-	12	270
55	ニフェジピン	F	21829-25-4	2.03	2.03	A	3	0.3 *	18
56	ベラパミル	F	52-53-9	0.77	-1.30	D	-	0.3 *	10

素との反応性が低いことがわかった。下水処理場では処理下水を塩素処理後に河川水に放流しているが、次亜塩素酸ナトリウムとの反応性が低い医薬品は、河川水に混入する可能性があることが示唆された。

4) 光分解性

医薬品の水溶液に一定の温度下で人工太陽光 (30 W/cm²) を照射し残存量を測定した場合、対象102医薬品の中で半減期が特に短かったものはケトプロフェン、ジク

ロフェナク、プロメタジン、フェノフィブラート、ヒドロクロロチアジド及びナテグリニドであった (表2)。今回対象とした化合物についての水中光分解性に関する報告は少ないが、ケトプロフェンやジクロフェナクについては、過去の文献でも光分解による半減期が短いことが報告されている^{43,44)}。

国立環境研究所が2004~2005年に実施したUV-Aの調査では、日積算量の年平均は約0.7 MJ/m² (700000 J/m²) で

表2. 医薬品の疎水性及び水中における分解性(つづき)

No	医薬品	薬効分類 ^a	CAS No.	logPow		水中における医薬品の分解性			
				pH7	pH2.5	容器内分解試験 ^b		残留塩素 ^c t _{1/2} (hr)	人工太陽光 ^c t _{1/2} (hr)
						分解性	分解様式		
57	ジルチアゼム	F	42399-41-7	0.56	-1.60	A	2	0.3 *	41
58	ニカルジピン	F	55985-32-5	3.22	-1.55	B	3	0.3 *	3
59	アムロジピン	F	88150-42-9	2.07	0.27	B	3	0.3 *	4
60	ベニジピン	F	105979-17-7	4.48	0.72	A	3	0.3 *	3
61	ニルバジピン	F	75530-68-6	2.84	2.84	C	2	0.3 *	13
62	ロサルタン	F	114798-26-4	1.91	2.25	D	-	1	16
63	カンデサルタン	F	139481-59-7	-1.82	2.81	D	-	28	25
64	ヒドララジン	F	86-54-4	1.18	-0.26	A	3	2	41
65	ヒドロクロロチアジド	F	58-93-5	-1.30	-1.30	B	2	11	0.5 *
66	ブラゾシン	F	19216-56-9	0.41	-1.60	D	-	0.3 *	4
67	ドキサゾシン	F	74191-85-8	1.80	-2.00	D	-	0.3 *	4
68	プロプラノロール	F	525-66-6	-0.04	-1.60	D	-	1	9
69	メトプロロール	F	37350-58-6	-1.30	-0.51	D	-	5500	66
70	アルプレノロール	F	13655-52-2	-1.30	-2.00	D	-	5	48
71	ビンドロール	F	13523-86-9	-1.30	-1.30	A	2	0.3 *	16
72	アテノロール	F	29122-68-7	-1.30	1.03	B	3	17	27
73	カルベジロール	F	72956-09-3	1.68	0.33	B	3	0.3 *	4
74	ベタキソール	F	63659-18-7	-0.57	-1.82	C	1	410	180
75	メチルドパ	F	555-30-6	0.01	0.29	A	3	1	44
76	レセルピン	F	50-55-5	2.66	-2.00	A	3	0.3 *	4
77	レシナミン	F	24815-24-5	2.94	-1.60	A	3	0.3 *	5
78	ピオグリタゾン	G	111025-46-8	3.14	-0.67	B	3	0.3 *	1400
79	クロルプロバミド	G	94-20-2	0.92	2.02	D	-	14	150
80	アセトヘキサミド	G	968-81-0	0.57	2.17	D	-	14	23
81	トルブタミド	G	64-77-7	1.58	2.19	D	-	3	120
82	トラザミド	G	1156-19-0	1.07	1.22	A	3	0.3 *	15
83	グリクラジド	G	21187-98-4	1.33	1.70	B	1	0.3 *	38
84	グリベンクラミド	G	10238-21-8	2.96	2.96	D	-	2	0.7 *
85	ナテグリニド	G	105816-04-4	1.33	2.37	A	3	47	370
86	スルピリド	H	15676-16-1	-1.30	0.21	B	3	3	1000
87	オランザピン	H	132539-06-1	1.01	0.83	B	2	0.3 *	4
88	リスベリドン	H	106266-06-2	-1.30	-1.30	D	-	1	7
89	ゾルピデム	H	82626-48-0	1.44	-1.30	D	-	0.3 *	1
90	クエチアピン	H	111974-69-7	1.77	-1.30	C	1	0.3 *	18
91	メダゼパム	H	2898-12-6	3.12	-0.35	D	-	0.3 *	63
92	ミダゾラム	H	59467-70-8	2.67	-1.30	D	-	2	32
93	ハロペリドール	H	52-86-8	1.23	0.32	A	1	1	68
94	パロキセチン	H	61869-08-7	1.26	0.39	D	-	0.3 *	2
95	フルボキサミン	H	54739-18-3	0.93	-1.30	B	3	16	11
96	ニトラゼパム	H	146-22-5	0.95	-1.30	C	2	89	4
97	トフィソパム	H	22345-47-7	2.29	0.76	D	-	0	36
98	ロラゼパム	H	846-49-1	2.20	2.16	D	-	10	18
99	トリアゾラム	H	28911-01-5	1.90	1.89	D	-	34	5
100	フルニトラゼパム	H	1622-62-4	1.62	1.44	B	3	220	4
101	プロチゾラム	H	57801-81-7	2.28	1.95	D	-	26	14
102	エチゾラム	H	40054-69-1	2.05	1.54	D	-	450	5
103	クロチアゼパム	H	33671-46-4	2.90	1.02	D	-	7	20
104	ジアゼパム	H	439-14-5	2.25	1.09	D	-	220	64
105	ロフラゼパムエチル	H	29177-84-2	2.32	2.28	A	2	0.3 *	50

a A: 解熱鎮痛消炎薬、B: 高脂血症薬、C: 抗アレルギー薬、D: 抗てんかん薬、E: パーキンソン症治療薬、F: 高血圧症治療薬、G: 糖尿病治療薬、H: 精神科用薬

b 分解性 (残存率80%未満になるのに要した日数)、A: 7日以内、B: 14日以内、C: 28日以内、D: 28日以上
分解様式、1: 主に生分解、2: 主に化学的分解、3: 生分解+化学的分解

c 1次反応式から求めた値、ただし* は0次反応式により求めた値。

あった。本実験の 30 W/cm^2 は $108000 \text{ J/m}^2/\text{hr}$ であることから、6.5時間照射すると1日あたりのUV-A照射量に相当する。室内実験において水中医薬品の生分解は日単位で観察されたが、光分解の場合には時間単位であった。したがって、医薬品の環境水中挙動を予測する上で、光分解は重要なファクターとなり得ることが示唆された。

以上の容器内分解試験の結果から、当センターで対象とした医薬品のフィールドにおける挙動について多摩川を例にとって考察する(図7)。医薬品の疎水性は残留性が推察される程に高い値を示すものではなく、底質等への吸着は少ないと考えられる。また、河川水中での分解については、羽村堰から東京湾河口までの距離は約50 km、河川水の平均流速は $0.3 \sim 0.5 \text{ m/秒}$ であることから、東京湾までの流下時間は最長で2日程度と推定される。したがって、多摩川中流域の下水処理場等から混入した医薬品は、光分解性の高いものを除き、生分解や加水分解等をほとんど受けずに流下し、東京湾へ流入するものと推察される。

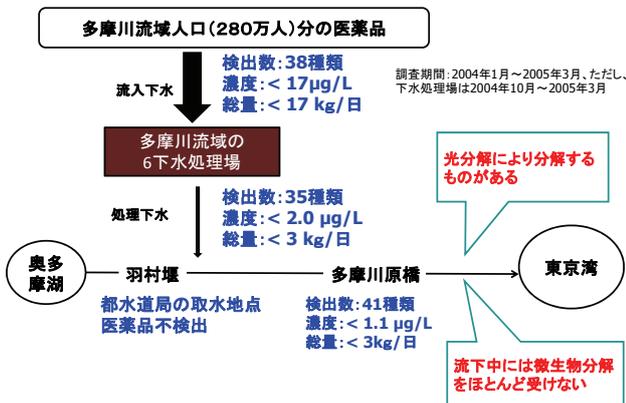


図7. 東京都多摩川流域における医薬品の存在実態及び挙動

5. 医薬品の水環境中濃度の予測

環境水中に混入した医薬品は、その有効成分の持つ生理活性に加え、化学物質としての物理化学的、生物学的性状に由来して、水生生物に影響を及ぼす可能性がある。そこで、欧州医薬品局European Medicines Agency (EMA)⁴⁵⁾や米国食品医薬品局U. S. Food and Drug Administration (USFDA)⁴⁶⁾では、医薬品の環境影響評価のためのガイドラインを示している。

EMAのガイドラインにおける第I相の医薬品の河川水中の予測環境中濃度(PEC)は、次式より算出され、PECが $0.01 \mu\text{g/L}$ 以上では環境影響評価を実施する。

$$\text{PEC} = (\text{DOSE}_{\text{ai}} \times \text{Fpen}) / (\text{WASTEWinhab} \times \text{DF})$$

ここで、各パラメーターの初期値はつぎのとおりである。

DOSE_{ai} = 住人1人が1日に摂取する有効成分の最大量 (mg/day)

Fpen = 市場浸透率, 0.01

WASTEWinhab = 住人1人の1日あたりの排水量, 200 L/day

DF = 希釈係数, 10

また、PECの算出に際して、つぎのような前提条件がある。

- ・予測年間使用量は、年間を通じ、かつ全国に均等に配分される。
- ・水環境中に流入する医薬品成分の主要経路は、下水排水から表層水への流入である。
- ・下水処理場(STP)において原薬の生分解または滞留はない。
- ・患者における代謝を考慮しない。

米国における初期水環境濃度(Environmental Introduction Concentration, EIC-Aquatic)の算出は、次式にしたがって求め、予測環境濃度(Estimated Environmental Concentration, EEC)が $0.1 \mu\text{g/L}$ 以上では環境影響評価実施することとなっている。

$$\text{EIC-Aquatic (mg/L)} = A \times B \times C \times D$$

ここで、各パラメーターの初期値はつぎのとおりである。

A = 年間生産量, kg/year

B = 下水排水総量, $1/1.22 \times 10^{11} \text{ L/day}$

C = 年日換算, year/365 days

D = 濃度換算係数, 10^6 mg/kg

また、EIC-Aquaticの算出に際して、つぎのような前提条件がある。

- ・使用した医薬品は全て下水処理場に流入する。
- ・医薬品の使用量と排水量は地域的な偏りがなく、人口に比例する。
- ・代謝、消失はない。

EMAのガイドラインでは、医薬品が水環境中に流入する主要な経路を下水処理場の処理下水から表層水への流入を前提としていることから、下水処理場での除去率が異なる医薬品を対象とし、多摩川流域の河川水中の医薬品の実測値(MEC)を測定しPECと比較検討することにより、都内河川水への当該ガイドラインが適用可能かどうかについて調べた。なお、この調査では、鈴木ら⁴⁷⁾が行った下水道普及率が低い地点における生態リスク初期評価において、詳細な評価を行う必要があると考えられる物質と評価されたトリクロサンやクラリスロマイシン等も対象とした。

本流について、いずれの採水月においても、処理下水が流入していない羽村堰付近の河川水から医薬品はほとんど検出されず、3か所の下水処理場の処理下水が流入した日野橋付近の河川水から医薬品の検出数と濃度が増加し、7か所の下水処理場の処理下水が流入した多摩川原橋付近の河川水で濃度は最も高くなり、それより下流域(調布取水堰上)の河川水では、医薬品の濃度は若干減少する傾向に

あった。

一方、支流については、上流域や中流域の支流の河川水から医薬品はほとんど検出されないか、または検出されても濃度は低い値であった。しかし、下流域の支流である仙川では医薬品が本流の場合と同程度の濃度で検出された。仙川の場合、下水処理場の処理下水がその中流域で流れ込んでおり、下流域では処理下水の河川水に占める割合が約40%と高いことが原因と考えられる。

医薬品の検出最高濃度 (MECmax) とPECを比較した結果を表3に示す。医薬品に限らず化学物質のリスク評価におけるPECの算出に際し、DF=10が一般的に用いられている。スルピリド、エピナスチン、ロラゼパム及びカンデサルタンのMECmax/PEC比は初期値DF=10では100%を越え、PECよりもMECmaxの方が高い結果になった。DF=2ではそれら医薬品のMECmax/PEC比は100%未満となった。医薬品が比較的高濃度に検出された多摩川原橋、調布取水堰

上及び仙川におけるMEC/PEC比を表4に示す。これらの地点では冬期にはMEC/PEC比が高い傾向にあった。上述したように、多摩川流域の下水処理場からの医薬品の負荷量の変動は年間を通じてほぼ一定であったことから、処理下水の表流水による希釈が影響しているためと考えられた。そこで、日野橋、関戸橋及び多摩川原橋付近における処理下水の比とその割合を調べた。その結果、多摩川水系では下水処理場の処理下水の割合は下流に行くに従い増加し、7か所の下水処理場の処理水が全て流入した多摩川原橋付近の河川水では、処理下水の割合が冬季から春季にかけて40%から50%に達すること、夏季には降雨等により表流水の割合が増加するため、処理下水の割合が40%を下回ることがわかった。そこで、日野橋、関戸橋及び多摩川原橋付近における各採水月のDFを用いて算出したPECとMECmaxを比較した場合には、MECmax/PEC比が100%を超えることがなかった。これらのことから、採水地点の

表3.多摩川河川水におけるPECとMECmaxの比較(2010年)

No	医薬品	最高投与量 (mg/day)	PEC ($\mu\text{g/L}$)			MECmax ($\mu\text{g/L}$)	MECmax/PEC*100 (%)		
			DF:1	DF:2	DF:10		DF=1	DF=2	DF=10
1	スルピリド	600	30	15	3	3.075	10.2	20.5	102.5
2	アセトアミノフェン	1500	75	37.5	7.5	0.671	0.9	1.8	8.9
3	アマンタジン	300	15	7.5	1.5	0.179	1.2	2.4	11.9
4	エピナスチン	20	1	0.5	0.1	0.415	41.5	83.1	415.4
5	ジフェンヒドラミン	160	8	4	0.8	0.390	4.9	9.8	48.8
6	クラリスロマイシン	800	40	20	4	1.291	3.2	6.5	32.3
7	カルバマゼピン	1200	60	30	6	0.078	0.1	0.3	1.3
8	ロサルタン	100	5	2.5	0.5	0.191	3.8	7.6	38.1
9	ロラゼパム	3	0.15	0.075	0.015	0.019	12.4	24.9	124.4
10	カンデサルタン	12	0.6	0.3	0.06	0.227	37.8	75.7	378.4
11	ジクロフェナク	100	5	2.5	0.5	0.039	0.8	1.5	7.7
12	ナテグリニド	360	18	9	1.8	0.002	0.0	0.0	0.1
13	メフェナム酸	1500	75	37.5	7.5	0.032	0.0	0.1	0.4
14	フェノフィブラート	300	15	7.5	1.5	0.002	0.0	0.0	0.1
15	イブプロフェン	600	30	15	3	0.004	0.0	0.0	0.1

MEC: 採水年月 2010年2, 5, 8及び11月

PEC: EMEA, Phase I

表4.多摩川流域におけるMEC/PECの季節変動(2010年)

No	医薬品	MEC/PEC*100 (%)											
		多摩川原橋				調布取水堰上				砧南中学校脇			
		2月	5月	8月	11月	2月	5月	8月	11月	2月	5月	8月	11月
1	スルピリド	21	13	12	64	6	8	12	42	20	18	25	29
2	アセトアミノフェン	0	0	0	6	0	0	0	4	0	0	0	9
3	アマンタジン	0	1	0	8	0	0	0	4	0	0	0	12
4	エピナスチン	171	118	72	415	102	79	62	235	139	111	102	349
5	ジフェンヒドラミン	14	12	7	37	6	3	4	13	17	12	18	49
6	クラリスロマイシン	12	9	4	23	0	0	0	13	15	11	6	32
7	カルバマゼピン	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1
8	ロサルタン	16	11	7	21	5	3	6	8	18	19	18	38
9	ロラゼパム	124	3	3	83	46	1	18	38	1	2	58	83
10	カンデサルタン	340	275	200	378	218	185	197	245	308	273	286	346
11	ジクロフェナク	4	3	5	3	2	1	4	1	7	2	8	2
12	ナテグリニド	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	メフェナム酸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	フェノフィブラート	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	イブプロフェン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

PEC: EMEA, Phase I DF = 10

DFに合わせた値を用いれば、MECがPECを超えるようなことは生じない、すなわち、過小評価の可能性を回避できることが示唆された。

2004年から2005年にかけて当センターが実施した多摩川原橋付近での存在実態の調査結果を用いて同様に評価した場合も、エピナスチン、カンデサルタン及びロラゼパムはDF = 10の場合には、MEC/PEC比が100%を越え、DF = 2では100%を未満となる結果が得られた。

クラリスロマイシンについて、MEC/PEC比が100%を越えることなかったが、検出最高濃度1.29 µg/Lは鈴木ら⁴⁷⁾が報告した藻類成長阻害試験より求めた予測無影響濃度PNEC (0.052 µg/L) の25倍であった。その他、DEET及びクロタミトンの検出濃度は数百ng/L、トリクロカルバン及びトリクロサンの検出濃度は最高でも数ng/Lであった。

以上の検討結果より、EMAのガイドラインの第I相の初期値DF = 10では、スルピリド、エピナスチン、ロラゼパム及びカンデサルタンのMEC/PEC比は100%を越える場合があることが明らかとなった。エピナスチンやカンデサルタンはヒトが服用したほとんどが未変化体の形で体外に排泄され、下水処理場においてもほとんど除去されない。これら医薬品と用量が同程度で、ヒトにおける代謝・排泄率、下水処理場での除去率が類似している医薬品は、EMAのガイドライン第I相のPEC算出に際し、DF = 10では過小評価する可能性があることが示唆された。しかし、実際の河川水の状況に応じたDFを設定することにより対象医薬品のMEC < PECになることが明らかになったことから、EMAのガイドラインは、都内河川水中のPPCPsの濃度を予測するのに利用可能であると考えられる。

USFDAのガイドラインの場合には、下水処理場の流入下水中の医薬品濃度 (EIC-Aquatic) を予測している。多

摩川流域の6下水処理場の流入下水中の医薬品のMECと医薬品の年間生産量から算出したEIC-Aquaticを比較した結果を表5に示す。対象とした医薬品の中で、ジフェンヒドラミンはMECがEIC-Aquaticを上回り、過小評価する結果となったが、その他の医薬品のMECはEIC-Aquaticを超えることはなく、USFDAのガイドラインも、都内河川水中のPPCPsの濃度を予測するのに利用可能であると思われる。ただし、現状では医薬品の年間生産量に関する情報は限られており、今後はその充実と公開が望まれる。

ま と め

現在、水環境中のPPCPsの存在実態は明らかにされつつあるが、現状の濃度レベルでヒトや水環境中の生物に対して影響があるのか否かは明らかになっていない。化学物質の管理に関して、我が国では2009年5月に化学物質審査規制法が改正 (2010年4月施行) され、工業用の化学物質によるヒトや環境中の生物に対する悪影響の防止対策が強化されている。PPCPsについても、工業用の化学物質と同じようなヒトや環境中の生物に対するリスクアセスメントやリスクマネジメントを導入すべきであろう。ただし、医薬品の場合には、工業用の化学物質とは異なり、ヒトの疾病の治療、苦痛の緩和、健康の保持増進等を目的に使用される化学物質であり、生態系への潜在的なリスクよりもヒトベネフィットの方が優先されるべき性質のものであることを考慮する必要がある。この点を踏まえながら、欧米では既に製薬メーカーに対し、医薬品の承認時に環境影響評価を義務付けている。我が国では、動物用医薬品については、2012年1月に環境影響評価ガイドラインが策定された⁴⁸⁾。一方、ヒト用医薬品については、厚生労働省が環境影響評価ガイドラインの策定に向けた調査研究⁴⁹⁾を進めており、

表5.EIC-Aquaticと下水処理場流入下水中MECの比較

医薬品	使用量 (kg/year)		多摩川流域の下水処理場の流入下水				MEC/EIC-Aquatic x 100 (%)		
	全国	多摩川流域 全国使用量×流域人口/総人口	EIC-Aquatic (µg/L)	MEC (µg/L)			最小値	最大値	中央値
				最小値	最大値	中央値			
インドメタシン	116,139	1,580	6.44	0.18	0.82	0.32	3	13	5
バルプロ酸	68,520	932	3.80	0.00	0.00	0.00	0	0	0
カルバマゼピン	-	-	-	0.11	0.49	0.26	-	-	-
メフェナム酸	-	-	-	0.09	7.09	0.62	-	-	-
ケトプロフェン	73,727	1,003	4.09	0.32	1.66	0.60	8	41	15
アセトアミノフェン	1,005,054	13,669	55.70	0.94	12.17	3.98	2	22	7
イブプロフェン	81,943	1,114	4.54	0.30	1.32	0.56	7	29	12
ジクロフェナク	25,679	349	1.42	0.05	0.32	0.15	4	23	10
アスピリン	464,886	6,323	25.76	0.03	0.32	0.15	0	1	1
アマンタジン	10,061	137	0.56	0.12	0.45	0.26	22	80	47
チアラミド	-	-	-	0.08	0.08	0.08	-	-	-
フェナセチン	22,800	310	1.26	0.01	0.25	0.12	1	20	9
ナプロキセン	-	-	-	0.08	0.08	0.08	-	-	-
サリチル酸	464,886	6,323	25.76	0.10	16.85	5.52	0	65	21
クロフィブラート	-	-	-	0.05	0.60	0.23	-	-	-
フルフェナム酸	-	-	-	0.01	0.11	0.03	-	-	-
ジフェンヒドラミン	13,628	185	0.76	0.40	2.49	1.53	53	329	202
フェニトイン	16,171	220	0.90	0.06	0.83	0.20	7	93	23
サリチルアミド	240,564	3,272	13.33	1.51	7.55	3.37	11	57	25

使用量の調査:平成13年 薬事工業生産動態統計年報、第27表(成分出荷量)

下水処理場における調査:6下水処理場、平成16年10月から平成17年3月、6下水処理場の総流入下水量:672356666 L/day

将来的には医薬品の承認時には環境影響評価が導入されると思われる。

謝 辞

本稿の調査において、下水処理場の試料採取及び情報提供にご協力下さいました東京都下水道局流域下水道本部の方々に感謝いたします。本研究の一部は平成21から23年度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、「医薬品の環境影響評価ガイドラインに関する研究」の助成を受けて実施された。

文 献

- 1) Halling-Sorensen, B., Nors Nielsen, S., Lanzky P. F. et al.: *Chemosphere*, **36**(2), 357-393, 1998
- 2) Daughton, C. G., Ternes, T.A.: *Environ. Health Perspect.*, **107**(6), 907-938, 2010.
- 3) Jones, O. A. H., Voulvoulis, N., and Lester, J. N.: *Environ. Technol.*, **22**, 1383-1394, 2001.
- 4) Sacher, F., Stoks, P.G.: *Pharmaceutical residues in waters in Netherlands, Assoc. riv. Waterworks*, 2003
- 5) Ternes, T.A., Janex-Habibi, M.-L., Knacker, T., et al.: POSEIDON Contact No.EVK1-CT-2000-00047, 2004
- 6) Knacker, T., Duis, K., Ternes, T., et al.: *ESPR-Environ. Sci. & Pollut. Res.*, **12**(2), 62-65, 2005
- 7) Kolpin, D.W., Furlong, E.T., and Meyer, M.T., et al.: *Environ. Sci. Technol.*, **36**(6), 1202-1211, 2002.
- 8) 田中宏明：水環境学会誌, **29**(4), 185-204, 2006.
- 9) WHO: *Pharmaceuticals in Drinking-water*, 2011
- 10) Furtek, C.I., and Lo, M.-W.: *J. Chromatogr.*, **573**, 295-301, 1992
- 11) Ternes, T.A., Hirsch, R., Mueller, J., et al.: *Fresenius J. Anal. Chem.*, **362**, 329-340, 1998.
- 12) Hirsch, R., Ternes, T.A., and Haberer, K.: *J Chromatogr A*, **815**, 213-223, 1998.
- 13) Lindsey, M.E., Meyer, M., and Thurman E.M.: *Anal. Chem.*, **73**, 4640-4646, 2001.
- 14) Halden, R.U., and Paull, D.H.: *Environ. Sci. Technol.*, **38**, 4849-4855, 2004.
- 15) EPA: *Method 1694: Pharmaceuticals and Personal Care Products in Water, Soil, Sediment, and Biosolids by HPLC/MS/MS*, 2007
- 16) 鈴木俊也, 小杉有希, 保坂三継ら：東京健安研七 年 報, **60**, 253-258, 2009.
- 17) Hirsch, R., Ternes, T.A., and Haberer, K., et al.: *Sci. Total Environ.*, **225**, 109-118, 1999.
- 18) Ternes, T. A. and Hirsch, R.: *Environ. Sci. Technol.*, **34**, 2741-2748, 2000.
- 19) Heber, T.: *Toxicol. Letters*, **131**, 5-17, 2002.
- 20) Mia, X.-S., Bishay, F., Chem, M., et al.: *Environ. Sci. Technol.*, **38**, 3533-3541, 2004.
- 21) 眞鍋 晋: 水環境学会誌, **81**(3), 11-20, 2012
- 22) Yin, J., Yang, Y., Li, K., et al: *J. Chromatogr. Sci.*, **48**, 781-789, 2010.
- 23) Besse, J.-P., Latour, J.-F., and Garric, J.: *Environ. Int.*, **39**(1), 73-86, 2012.
- 24) Xie, H.: *J. Environ. Anal. Toxicol.*, **S2:002**, 2012.
- 25) 小森行也, 鈴木 穰：水環境学会誌, **32**, 133-138, 2009.
- 26) Fick, J., Lindberg, R. H., and Tysklind, M., et al: *PLoS ONE*, **10**, e986, 2007.
- 27) Gopal. C. Ghosh, Nakada, N., Yamashita, N., et al.: *Environ. Health Perspect.*, **118**(1), 103-107, 2010.
- 28) Singer, A.C., Nunn, M.A., Gould, E.A., et al.: *Environ. Health Perspect.*, **115**(1), 2007, 102-106.
- 29) 鈴木俊也, 小杉有希, 保坂三継ら：東京健安研七 年 報, **61**, 333-339, 2010.
- 30) Matsui, S., Takigami, H., Matsuda, T. et al.: *Water Sci. Technol.*, **42**, 173-179, 2000.
- 31) 益永茂樹：医薬品の河川と下水道における存在実態とその水生生物に関する研究（河川整備基金助成事業），平成17年度。
- 32) Takada, N., Komori, K., and Suzuki, Y.: *Environ. Sci.*, **12**, 359-369, 2005.
- 33) 鈴木 穰：下水道における生理活性物質の実態把握と制御に関する調査（河川整備基金助成事業），H19年度から21年度。
- 34) Carson, O.L.: *State of knowledge of pharmaceutical, personal care product, and endocrine disrupting compound removal during municipal waste water treatment*, 2009.
- 35) 山本裕子：北海学園大学学園論集, **144**, 107-113, 2010.
- 36) 国包章一：水道水源などにおける生理活性物質の測定と制御に関する研究（環境省地球環境保全など試験研究），平成16年度～18年度。
- 37) 鶴田朋子, 林広宣：大阪市水道局水質試験所調査研究ならびに試験成績, **62**, 48-53, 2011.
- 38) Herber, Th., Reddersen, K., and Mechlinski, A.: *Water Sci. Technol.*, **46**(3), 81-88, 2002.
- 39) Gregory, A. L., Mark E. P.: *Environ. Sci. Technol.*, **40**(3), 687-695, 2006.
- 40) Rabiet, M., Togola, A., and Brissaud, F., et al.: *Environ. Sci. Technol.*, **40**(17), 5282-5288, 2006.
- 41) Mark, J.B., Rebecca, A.T., Brett, J.V. et al.: *Environ. Sci. Technol.*, **43**(3), 597-603, 2009.
- 42) City of San Diego, *Advanced Water Treatment Research studies, final report*, 2007.
- 44) Lin, A. Y.L., Reinhard, M.: *Environ. Toxicol. Chem.*, **24**(6), 1303-1309, 2005.
- 45) European Medicines Agency (EMA): *Guideline on risk management systems for medicinal products for human use*, 2005.

- 46) U.S. Food and Drug Administration (U.S. FDA): Guidance for industry, Environmental assessment of human drug and biologics applications, 1998.
- 47) 鈴木 穰：生理活性物質の水環境中での挙動と生態系影響の評価方法に関する研究（河川整備基金助成事業），H19年度から21年度.
- 48) 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.
- 49) 西村哲治：医薬品の環境影響評価ガイドラインに関する研究（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），平成21年度から23年度.

Occurrence of Selected Human Pharmaceuticals and Prediction of Their Environmental Concentrations in the Aquatic Environment

Toshinari SUZUKI^a

This manuscript describes the occurrence of selected human pharmaceuticals in the Tama River basin and their behavior at sewage treatment plants (STPs). We also investigated laboratory experiments for predicting the environmental fate of the pharmaceuticals and application of the guidelines for environmental risk assessment (ERA) of the European Medicines Agency (EMA) and US Food and Drug Administration (FDA) to the Tama River basin. The monitoring results in the Tama River basin detected 41 pharmaceuticals whose maximum concentration was a few $\mu\text{g/L}$ at the STPs effluent discharge sites. The detectable frequencies and concentrations of the pharmaceuticals at the STPs were 38 and $< 17 \mu\text{g/L}$ in influent, and 35 and $< 2 \mu\text{g/L}$ in effluent, respectively. The concentrations of pharmaceuticals for therapy of upper respiratory tract infection in influent increased in the winter, but that in effluent decreased to $< 1 \mu\text{g/L}$ and were almost constant in any season. Removal rates of candesartan, lorazepam, epinastine, amantadine, and sulpiride were lower than 30%. The laboratory experiments for predicting environmental fate of the pharmaceutical, such as $\log K_{ow}$, river die-away, chlorination, and photolysis, suggested that photolysis might be an important factor for degradation in downstream of Tama River. The EMA and FDA guidelines for ERA underestimated the concentrations of a few pharmaceuticals. Some modification of the default parameters of the guidelines are necessary to be applied as guidelines to the Tama River basin.

Keywords: pharmaceutical, personal care product, water environment, occurrence, predicted environmental concentration

^a Tokyo Metropolitan Institute of Public Health,
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan