

医薬品の環境リスク評価に関する研究：環境中への排泄形態

平田睦子[#]，齋藤充生，三宅真二，長谷川隆一

Study on Environmental Risk Assessment of Drugs: Excretion Forms to Environment

Mutsuko Hirata-Koizumi, Mitsuo Saito, Shinji Miyake and Ryuichi Hasegawa

Environmental risk assessment of human pharmaceuticals is needed to protect aquatic life from the toxic exposure because unaltered drugs and/or the metabolites are released to environment after human use. Application for new drugs shall be accompanied by an evaluation report of environmental risk assessment on basis of predicted use volume, already in US and near future in EU. In Japan, the specialists are reviewing methodology of environmental risk assessment of drugs now. To provide the basic information, we investigated excretion forms of drugs after human use for two groups of Japanese drugs; high sale products top 20 in the 2004 fiscal year and new molecular entities approved in 2004 and 2005. The assessment targets are materials produced for direct use in US, but those are active substances or active metabolites, excluding orphan drugs, vitamins, amino acids, peptides and proteins, in EU. According to EU condition, almost two thirds of 20 high sale products and one third of recently approved new molecular entities were identified to be the targets for environmental risk assessment.

Keywords: environmental risk assessment of human drugs, excretion forms of drugs to environment

はじめに

近年，ヒトの体内から排泄された医薬品の生態系への影響が懸念されるようになり，すでに米国では新薬申請時に環境生物への影響を評価した資料の提出が義務づけられている¹⁾．同様に，EUにおいても新薬申請時に提出する生態影響評価資料に関するガイドラインが作成されつつあり²⁾，日本においても，現在，環境影響評価法ガイドラインの検討が進められている段階である．医薬品は，投与されたそのままの形（未変化体）で体外へ排泄される場合もあるが，体内で代謝を受けた後に環境中に放出される場合もあり，環境影響評価はヒトからの排泄形態に対して行うことが必要である．そこで，本稿では環境影響評価法ガイドライン作成のための基礎資料として，日本で実際に使用されている医薬品がどの程度未変化体で排泄され，また，どの程度代謝物として排泄されるかを調査・解析した．

方 法

本調査は，使用量の高い医薬品を対象に実施するのが

理想的であるが，日本では使用量そのものの情報を入手することは困難である．従って，2005年3月期決算時において売上高の高かった医療用医薬品20種（2004年度売上高トップ20）を薬事ハンドブック2005年版³⁾を用いて調べ，それらの添付文書⁴⁾またはインタビューフォーム（各社ホームページ）の主に薬物動態の項から代謝経路，吸収，排泄等の情報を入手し，ヒトからの排泄形態を調べた．さらに，2004年および2005年の2年間に承認された新有効成分医薬品について，それらの承認審査報告書⁴⁾を同様に解析・整理した．なお，本研究は，上記の添付文書，インタビューフォームおよび審査報告書から得られたデータを基に，対象医薬品の未変化体および代謝物排泄率の概略値を求めたものである．

結 果

1．売上高トップ20の医療用医薬品

対象とした20種の医薬品について，投与量に対する未変化体および代謝物の推定排泄率を表1に示す．投与量の75%以上が未変化体として排泄される医薬品は6種であった．このうち，ファモチジン，ボグリボース，イオヘキソールおよびメコバラミンは，ほとんどすべてが未変化体として排泄されることが考えられる．未変化体排泄率が50～75%または25～50%の医薬品はそれぞれ2種であった．一方，投与量の75%以上が代謝物として排泄

[#]To whom correspondence should be addressed: Mutsuko Hirata-Koizumi; 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.561; Fax: 03-3700-9788; E-mail: mkoizumi@nihs.go.jp

表1. 2004年度売上高トップ20の医療用医薬品のヒトにおける未変化体および代謝物の推定排泄率

成 分 名	ヒ ト で の 推 定 排 泄 率	
	未変化体	代 謝 物
カンデサルタン シレキセチル	約 60%	約 30% (カンデサルタン; 加水分解活性体) 約 10% (カンデサルタンの代謝物)
アトルバスタチンカルシウム水和物	約 10%	約 10% (水酸化体-1) 約 20% (水酸化体-2) 約 60% (水酸化体-2 のグルクロン酸抱合体など)
プラバスタチンナトリウム	約 40%	約 10% (3 α -iso-異性体) 約 50% (6-epi-異性体など)
ファモチジン	≒100%	少量 (S-oxide 体)
ボグリボース	≒100%	≒0%
酢酸リユープロレリン	少量	≒100% (アミノ酸あるいは二酸化炭素まで分解)
ベシル酸アムロジピン	約 10%	約 90% (ジヒドロピリジン環酸化体とその脱アミノ体など)
塩酸タムスロシン	約 30%	約 70% (O-脱エチル化体, 脱アミノ化体など)
ランソプラゾール	約 80%	約 20% (構造不明)
レボフロキサシン	約 90%	少量 (脱メチル体, N-オキサイド)
塩酸ドネペジル	約 10%	20~30% (N-脱アルキル化体, O-脱メチル化体のグルクロン酸抱合体など)
イオヘキソール	≒100%	≒ 0%
塩酸セフカペン ピボキシル	約 50%	約 50% (セフカペン; 加水分解活性体)
メコバロミン	≒100%	≒0%
エダラボン	≒0%	約 90% (グルクロン酸抱合体) 少量 (硫酸抱合体)
イコサペント酸エチル	データなし	データなし (ほとんどが低分子に代謝分解されると推定)
イトラコナゾール	少量	≒100% (ヒドロキシイトラコナゾールなど)
ロキソプロフェンナトリウム	少量	90%以上 (グルクロン酸抱合体, trans-OH 体 (活性体) のグルクロン酸抱合体など)
塩酸チクロピジン	少量	90%以上 (o-クロル馬尿酸など)
リマプロスト アルファデクス	データなし	データなし

されるものは7種, 50~75%または20~50%が代謝物として排泄される医薬品はそれぞれ3種あった。これらのうち, カンデサルタン シレキセチル, 塩酸セフカペン ピボキシルおよびロキソプロフェンナトリウムは, 代謝後に薬理活性を示す, いわゆるプロドラッグである。また, アトルバスタチンカルシウム水和物の水酸化代謝物・1および・2とイトラコナゾールの主要代謝物であるヒドロキシイトラコナゾールについては, 未変化体の1/2~同程度の薬理活性を示すとの記載が見られた。イコサペント酸エチルおよびリマプロスト アルファデクスについては, ヒトでのデータの記載はなかった。このうち, イコサペント酸エチルは生体成分であるイコサペント酸のエチルエステル体であることから, ヒトにおいても多くが低分子にまで代謝されてから排泄されると推定される。

2. 2004年および2005年に承認された新有効成分医薬品 2004年承認分(16成分)

2004年に承認された新有効成分医薬品16種には, 4種の希少疾病用医薬品が含まれていた(表2)。このうち, アガルシダーゼ ベータについては, 代謝や排泄に関するデータは提出されていないが, ヒト生体成分である酵素製剤であることから, 多くがアミノ酸等の低分子まで代謝された後に排泄されると推測された。このアガルシ

ダーゼ ベータを含め, 75%以上が代謝物として排泄されるものは16成分中13種あった。このうち, オルメサルタン メドキシミル, フマル酸テノホビル ジソプロキシル, アデホビルピボキシル, バルガンシクロビル塩酸塩, ホスアンプレナビルカルシウム水和物はプロドラッグである。ホスアンプレナビルカルシウム水和物はほとんどすべてが活性代謝物であるアンプレナビルの代謝物として排泄されるが, それ以外の4種のプロドラッグは活性代謝物がそのまま尿中もしくは糞中に排泄されると考えられる。一方, 投与量の50%以上が未変化体として排出されるものは3種, 約20%が未変化体として排出されるものが1種あったが, その他の12種については未変化体の排泄は殆ど認められないものと考えられる。

3. 2005年承認分(17成分)

2005年に承認された新有効成分医薬品17種(希少疾病用医薬品5種を含む)については, 70%以上が未変化体として排泄されるものが7種, 約40%が未変化体として排泄されるものが1種あった。一方, 未変化体および代謝物排泄率についての明確なデータがないものが5種あったが, このうち, エタネルセプトとトシリズムブは糖タンパク製剤であり, フォリトロピンベータはタンパク性ホルモン製剤であることから, これら3種についてはほとんどが低分子まで代謝された後に排泄されると推

表2．2004年に承認された新有効成分医薬品のヒトにおける未変化体および代謝物の推定排泄率

承認月	成分名	ヒトでの推定排泄率	
		未変化体	代謝物
1月	塩酸デクスメデトミジン	≒0%	約35%（グルクロン酸抱合体） 約15%（ <i>N</i> -メチル体のグルクロン酸抱合体） 約50%（構造不明）
1月	塩酸ラロキシフェン	50～80%	20～50%（グルクロン酸抱合体など）
1月	塩酸インジセトロン	約20%	約80%（水酸化体、脱メチル体など）
1月	オルメサルタン メドキシミル	≒0%	≒100%（オルメサルタン；加水分解活性体）
1月	アガルシダーゼ ベータ*	データなし	データなし（ほとんどが低分子に代謝分解されると推定）
1月	ミチグリニドカルシウム水和物	≒0%	≒100%（グルクロン酸抱合体）
3月	フマル酸テノホビル ジソプロキシル*	≒0%	≒100%（テノホビル；加水分解活性体）
4月	塩酸バルデナフィル水和物	≒0%	≒100%（ <i>N</i> -脱エチル体、 <i>N,N'</i> -脱エチレン体など）
4月	イオマゼニル (¹²³ I)	≒0%	≒100%（脱エステル体とそのグルクロン酸抱合体）
10月	ゾレドロン酸水和物	≒100%	少量
10月	塩酸プラルモレリン	少量	≒100%（短鎖ペプチドと推定）
10月	臭化チオトロピウム水和物	約75%	少量（ <i>N</i> -メチルスコピン、ジチニールグリコール酸）
10月	アデホビルピボキシル	≒0%	≒100%（アデホビル；加水分解活性体）
10月	ペグインターフェロン アルファ-2b	≒0%	≒100%（ペプチド、アミノ酸など）
11月	バルガンシクロビル塩酸塩*	少量	≒100%（ガンシクロビル；加水分解活性体）
12月	ホスアンプレナビルカルシウム水和物*	≒0%	≒100%（アンプレナビル（加水分解活性体）の代謝物）

*：希少疾病用医薬品

測される．これらを含めると75%以上が代謝物として排泄されるものは7種であり，他に約50%が代謝物として排泄される医薬品が1種あった．

考 察

米国のガイダンスでは環境リスク評価の対象物質はヒトに直接投与される形態とされている¹⁾が，EUのガイドライン案ではヒトでの代謝プロファイルを考慮して，次のように記載されている²⁾：対象物質は排泄率が10%以上の活性物質または活性代謝物とする，希少疾

病用医薬品は対象としない，ビタミン，電解質，アミノ酸，ペプチドおよびタンパク質も対象から外す．このEUの基準で，本研究で対象とした医薬品53成分を解析すると，環境リスク評価の対象となる医薬品は表4のようになる．つまり，売上高トップ20の医薬品については，13種が対象となる．そのうち，カンデサルタン シレキセチル，塩酸セフカペン ピボキシルおよびイトラコナゾールは活性代謝物が対象となり，アトルバスタチンカルシウム水和物については投与医薬品本体と水酸化

表3．2005年に承認された新有効成分医薬品のヒトにおける未変化体および代謝物の推定排泄率

承認月	成分名	ヒトでの推定排泄率	
		未変化体	代謝物
1月	エタネルセプト	データなし	データなし（ほとんどが低分子に代謝分解されると推定）
1月	ロスバスタチンカルシウム	約80%	約20%（ <i>N</i> -脱メチル体，5 <i>S</i> -ラクトン体など）
3月	オキサリプラチン	データなし	データなし（白金含有体；構造不明）
3月	エムトリシタビン*	70～90%	約10%（3'-スルホキシジアステレオマー） 少量（2'- <i>O</i> -グルクロン酸抱合体など）
4月	ボセンタン水和物*	約10%	約90%（脱メチル化体，水酸化体など）
4月	ルリコナゾール	80%以上	20%未満（構造不明）
4月	タミバロテン*	データなし	データなし
4月	ボリコナゾール	少量	≒100%（ <i>N</i> -酸化体，水酸化体など）
4月	フォリトロピンベータ	データなし	データなし（ほとんどが低分子に代謝分解されると推定）
4月	トシリズマブ*	データなし	データなし（ほとんどが低分子に代謝分解されると推定）
7月	ドリベネム水和物	75%以上	15%以上（ジカルボン酸体）
7月	フルデオキシグルコース (¹⁸ F)	90%以上	少量（ ¹⁸ F-フルオロデオキシマンノースなど）
7月	ゲムツズマブオゾガマイシン*	≒0%	≒100%（オゾガマイシンの代謝物）
10月	イヌリン	≒100%	≒0%
10月	フィナステリド	≒0%	≒100%（ ω -ヒドロキシ体， ω -カルボン酸体など）
10月	ミグリトール	≒100%	≒0%
10月	塩酸モキシフロキサシン	約40%	約40%（硫酸抱合体） 約15%（グルクロン酸抱合体）

*：希少疾病用医薬品

表4. EUガイドライン案に準拠した場合の環境影響評価対象医薬品

2004 年度売上高トップ 20 (20 成分中 13 種)	2004 年新有効成分医薬品 (16 成分中 6 種)	2005 年新有効成分医薬品 (17 成分中 7 種)
カンデサルタン シレキセチル*	塩酸ラロキシフェン	ロスバスタチンカルシウム
アトルバスタチンカルシウム水和物**	塩酸インジセトロン	ルリコナゾール
プラバスタチンナトリウム	オルメサルタン メドキシミル*	ドリベネム水和物
ファモチジン	ゾレドロン酸水和物	フルデオキシグルコース (¹⁸ F)
ボグリボース	臭化チオトロピウム水和物	イヌリン
ベシル酸アムロジピン	アダホビルピボキシル*	ミグリトール
塩酸タムロシン		塩酸モキシフロキサシン
ランソプラゾール		
レボフロキサシン		
塩酸ドネベジル		
イオヘキソール		
塩酸セフカペン ピボキシル*		
イトラコナゾール*		

* : 代謝物が評価対象, ** : 未変化体および代謝物両方が評価対象

代謝物両方が評価対象となる。2004年新有効成分医薬品については、16成分中6種が対象となり、そのうち2成分については活性代謝物が対象となる。2005年新有効成分医薬品については17成分中7種が対象で、全て投与形態が対象となる。一方、仮に活性物質または活性代謝物の抱合体も生態系では加水分解を受けて元の活性物質になるとすれば、それも対象にすべきかもしれない。そこで、再調査を行い、抱合体の前駆物質がすでに対象となっているものを除くと、エダラボン、ロキソプロフェンナトリウム、塩酸デクスメトミジン、ミチグリニドカルシウム水和物のグルクロン酸抱合体4種が追加対象となる。

最後に、本研究で求めた未変化体および代謝物排泄率の多くは、添付文書、インタビューフォームおよび審査報告書を基に推測した概略値であり、実測値ではないことを留意されたい。

謝 辞

本研究は平成17年度厚生労働科学研究（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）の「医薬品の環境影響評価法に関する研究」の一環として実施したものである。

引 用 文 献

- 1) US FDA: Guidance for industry. Environmental assessment of human drug and biologics applications. US FDA, CDER and CBER, July 1998.
- 2) EMEA: Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use (Draft). By Committee for medicinal products for human use. CHMP/SWP/4447/00 draft. London, 20 January 2005.
- 3) じほう：“薬事ハンドブック2005”，じほう（2005）.
- 4) 医薬品医療機器総合機構：医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）