

氏名	こばやし とよひで 小林 豊英
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	論博第68号
学位授与の日付	平成26年3月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	電気分解法を用いた医薬品廃液の分解処理に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 三野 芳紀 (副査) 教授 天野 富美夫 (副査) 教授 辻坊 裕

## 論文内容の要旨

近年の医薬品の使用量の増大と測定技術の向上に伴って、医薬品が河川や湖沼水などの表層水、および下水処理場から検出された研究報告が数多く見られる。検出される医薬品は、使用されずに廃棄された医薬品、排泄物に含まれた医薬品、および農水畜産等で使用された医薬品が主なものである。一方、検出される医薬品の多くは ng/L の濃度であり、この濃度範囲においてヒトの健康や生態系に影響を及ぼすか否かについては、現在十分な知見が得られていない。このため、新技術による医薬品の分解と除去が現実的なリスク軽減策であると考えられている。また、新技術では、医薬品濃度を低下させて環境リスクの低減に寄与すること、代替リスクが生じないこと、費用対効果で社会に受容されるかどうかを課題となると考えられている。筆者らはこれまでに白金イリジウム複合体電極を使用した電気分解法により、抗がん抗生物質が分解されて細胞毒性および遺伝毒性が減弱されることを報告した。

本論文では、種々の医薬品廃液の分解処理に電気分解法が適用できるかどうかについて検討した。まず、電気分解の原理を応用した医療廃液処理装置を作製して、病院内で廃液処理が可能かどうかを検証した。その評価には 12 種類の抗がん剤から構成されるモデル廃液、および大阪医科大学附属病院の外来化学療法センターから回収された抗がん剤廃液を使用した。この装置は、Molt-4 細胞に対する細胞毒性をモデル廃液、

および院内で回収した廃液をそれぞれ 98% 以上、約 95% 不活性化した。装置から発生するガスについては、塩素ガスと二酸化塩素ガスが基準値を超えたが、室外排気で対応可能であった。また、この装置は希釈法と比較して、CO<sub>2</sub>の産生量が 1/70、コストは 1/170 であった。したがって、筆者らが作製した医療廃液処理装置は環境負荷が少なく、低コストで廃液処理が可能であると考えられた。さらに、排泄物に含まれる抗がん剤を分解できるかどうかを検討する目的で、超純水で希釈した尿にメソトレキセートを混和した試験液を作製して電気分解を行った。電気分解法は尿に含まれる 230~300 nm に極大吸収を持つ物質とメソトレキセートを同時に分解して、メソトレキセートの細胞毒性を 96%~99% 以上不活性化させた。

次に、表層水および下水処理場に混入することで水生生物への影響や薬剤耐性細菌の出現が懸念されている抗菌剤注射剤の電気分解を行った。アミカシン硫酸塩の電気分解では、HPLC 分析により 99% 以上のアミカシンが分解されること、および *Staphylococcus aureus* FDA209P、*Escherichia coli* NIHJ JC-2 に対して抗菌活性が 99% 以上消失することを確認した。

環境中で検出される医薬品濃度は ng/L の濃度範囲であり、この濃度範囲で医薬品を分解できるかどうかを検討する必要がある。そこで、ng/L~μg/L の濃度範囲で表層水、および下水処理場から検出されているインフルエンザ治療薬であるオセルタミビルカルボン酸塩の電気分解を行った。mg/L の濃度範囲でのオセルタミビルカルボン酸塩は、50 分以内に HPLC-UV 系で測定限界以下になり、ノイラミニダーゼ阻害活性も測定限界以下になった。μg/L の濃度範囲でのオセルタミビルカルボン酸塩は、60 分でノイラミニダーゼ阻害活性が測定限界以下になった。一方、電気分解による代替リスクを評価したが、オセルタミビルカルボン酸塩からは、新規の毒性物質は出現しなかった。電気分解法では薬剤濃度の低下と共に薬理活性の不活性化が検証されていることから、医薬品が表層水に混入することで懸念されている生物の成長、分化、生殖への影響等の環境リスクを電気分解法は低減することができるものと考えられた。電気分解法は有効塩素を生成させて、230~300 nm に極大吸収を有する尿成分も分解した。吸収波長の特徴から推定して、適用可能な医薬品の範囲は広いと考えられる。

以上の結果から、電気分解法は、高濃度の医薬品の廃液が発生する病院および医薬品が低濃度に希釈された下水処理場においても適用できることが示された。

## 論文審査の結果の要旨

論文博士申請者の 小林 豊英 君は、近年大きな社会問題となっている医薬品による環境水の汚染に関して興味を持ち、その原因の一つである医療施設に由来する医薬品廃液をターゲットとし、その中に含まれる医薬品の分解処理法として電気分解法の応用を試みた。その結果、以下のような有益な知見を得た。

本研究では、種々の医薬品廃液の分解処理に電気分解法が適用できるかどうかを検討した。まず、電気分解の原理を応用した医療廃液処理装置を作製し、病院内で廃液処理が可能であるか検証した。その評価には、12種類の抗がん剤から構成されるモデル廃液および大阪医科大学付属病院の外来化学療法センターから回収された抗ガン剤廃液を使用した。これらの廃液に対してこの装置を用いて処理したところ、Molt-4細胞に対する細胞毒性がモデル廃液では98%以上、抗がん剤廃液では約95%、不活性化された。また、この処理法は、従来の希釈法と比較して、CO<sub>2</sub>の産生量が1/70、コストは1/170であり、環境負荷が少なく、低コストで廃液処理が可能であった。さらに、排泄物中の抗がん剤の分解に対する効果を検討する目的で、水で希釈した尿にメソトレキセートを混和した試験液を調製して電気分解を行った。その結果、この処理法は尿中のメソトレキセートを分解し、メソトレキセートに起因する細胞毒性の96~99%を不活性化した。

また、水生生物への影響や薬剤耐性細菌の出現が懸念されている抗菌剤注射剤の電気分解を行ったところ、今回取上げたアミカシン硫酸塩の電気分解では、その99%以上が分解され、*Staphylococcus aureus* FDA209P、*Escherichia coli* NIHJ JC-2に対する抗菌活性が99%以上消失することを確認した。

環境中で検出される医薬品濃度はng/Lの濃度範囲であり、この濃度範囲で医薬品を分解できるかどうかを検討する必要がある。そこで、ng/L~μg/Lの低濃度で環境水および下水処理場から検出されているインフルエンザ治療薬であるオセルタミビルカルボン酸塩の電気分解を行った。その結果、比較的低濃度(μg/L)のオセルタミビルカルボン酸塩は50分以内にほぼ完全に分解され、ノイラミニダーゼ阻害活性も測定限界以下になった。

一般に、医薬品の分解によって生成される分解中間体の毒性評価が重要である。そこで、電気分解による代替リスクを評価したが、オセルタミビルカルボン酸塩から、新規の毒性物質は出現しないことを確認した。電気分解法では薬剤濃度の低下とともに

に薬理活性の不活性化が検証されたことから、医薬品が表層水に混入することで懸念されている生物の成長、分化、生殖への影響等の環境リスクを電気分解法で低減することができるものと考えられた。この電気分解法では、有効塩素が生成し、その酸化作用によって医薬品が分解されることが考えられる。したがって、広範囲の医薬品の分解処理に、この方法の適用が有効であると推測される。

以上のように、申請者は、電気分解法が高濃度の医薬品の廃液が発生する病院および医薬品が低濃度に希釈された下水処理場においても充分適用できることを明らかにした。これらの内容は、医薬品による環境水の汚染問題の解決に大いに貢献するものと考えられ、学位論文として十分評価できるものである。よって、

上記の論文は、博士（薬学）論文として適当と判断する。