

補遺3 (Q) SAR を行政的に用いるのに必要な情報

1) 明確なエンドポイント	a defined endpoint
2) 曖昧さのない計算法(アルゴリズム)	an unambiguous algorithm
3) 適用可能な領域の明確化	a defined domain of applicability
4) 適合性, 強靱性, 予測性の適切な指標	appropriate measures of goodness-of-fit, robustness and predictivity
5) 可能であれば, メカニズム的な解釈	a mechanistic interpretation, if possible

補遺 4 A/C 比

不確実係数 (UF) の設定において、各生物の急性/慢性毒性比 (ACR; Acute Chronic Ratio) を考慮することがある (化審法の UF は ACR を考慮している)。

ACR については、以下のような報告がある。¹⁾

田端²⁾は、魚類に対する化学物質や金属類等の 48~96 時間 LC50 と長期影響限界濃度から、32 の物質の 80% 以上の AFR は 100 以下であった。しかし、メチル水銀やキーポンでは 1000 以上と ACR は高い値を示した。

Kenega³⁾は 84 の化学物質について、9 種の魚類と 2 種の甲殻類に対する 135 の化学物質の ACR を求め、ACR が 5 以下の物質が約 30%、10 以下のものが約 40%、25 以下のものが約 67%、125 以下のものが約 90% と報告している。

Hegar⁴⁾はドイツで新規、既存化学物質や農薬について、魚類とミジンコに対する ACR を求めた。その結果、新規化学物質についての魚類での ACR は、10 以下が 60%、10~100 が 20% であり、ミジンコでは 10 以下が 44%、10~100 が 36% であり、ともに ACR は 100 以下が 80% を占めたとしている。また、既存化学物質では、ミジンコについて、10 以下が 29%、10~100 が 53% で、100 以下で全体の 90 以上であったと報告している。

松崎ら⁵⁾は OECD の魚類、ミジンコ及び藻類試験での ACR を主に環境省のデータを基に比較した。魚類については、米国 EPA のデータベース AQUIRE を基に検討を行い、ACR10 以下が約 60%、10~100 が 30% で、100 を超えた物質の割合は約 10% であった。ミジンコの ACR は 10 以下が約 43%、10~100 が 47% と、100 以下が全体の約 90% を占めた。ACR が 100 倍以上の物質は 14 あり、脂肪族及び芳香族アミン類が多かった。藻類では、72 時間の生長阻害試験の EC50 と NOEC と比較して ACR を算出している。ACR が 10 以下であるものが、全体の約 92% を占め、全てが 100 以内に含まれた。

Webb ら⁶⁾は、1998 年までの医薬品を対象としたミジンコ試験の ACR をまとめている。それによると、ACR の範囲は 1 から 1428 まで分布し、中央値は 43 であった。彼は、この値は通常の工業製品に甲殻類に関する ACR と余り違わないと述べている。更に最近までの 28 の無脊椎動物に関するデータを表 4-3 にまとめたが、ACR の範囲が 1 から 29800 で中央値は 19.3 である。

以上のように、ACR は試験生物種 (試験法) や化学物質によって異なる。このような状況で UF2 を設定する場合、平均的な ACR を用いて UF2 とするか、大多数の ACR を含むように (例えば、95%) UF2 を設定するかは、考え方による。OECD は平均的な ACR を用い、化審法は 90% 程度を目安としている。

表 補遺 4 医薬品の甲殻類に関する ACR

薬効クラス	薬品名	試験生物種	ACR
Anti-depressant	Citalopram	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	4.9
	Fluoxetine	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	5.7
	Fluvoxamine	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	2.3
	Paroxetine	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	2.8
	Seryraline	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	13.3
Anti-epileptic	Carbamazepine	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	3108
Anti-hyperlipoproteinemic	Clofibrilic acid	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	>312
		<i>Daphnia magna</i>	1428
Bone resorption inhibitor	Etidronic acid	<i>Daphnia magna</i>	43.9
Cholinergic agonist	Nicotine	<i>Daphnia pulex</i>	42.9
Non-steroid anti-inflammatory drug	Diclofenac	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	22.7
		<i>Planorbis carinatus</i>	1.68
	Gentisic acid	<i>Daphnia longispina</i>	1070
		<i>Daphnia magna</i>	1258
	o-hydroxyhippuric acid	<i>Daphnia longispina</i>	>21
		<i>Daphnia magna</i>	>9.7
	Salicylic acid	<i>Daphnia longispina</i>	205
<i>Daphnia magna</i>		<195	
Oestrogen	Diethylstilbestrol	<i>Nitocra spinepes</i>	97
		<i>Tisbe battagliai</i>	<10
		<i>Daphnia magna</i>	17.6
	Ethinylestradiol	<i>Nitocra spinepes</i>	10.2
		<i>Daphnia magna</i>	570
	Oestradiol	<i>Nitocra spinepes</i>	10
Topical keratolytic	Salicylic acid	<i>Daphnia magna</i>	5.9
X-ray contrast medium	Iopromide	<i>Daphnia magna</i>	1
β -adrenergic receptor blocker	Propranolol	<i>Hyalella azteca</i>	29800
		<i>Ceriodaphnia dubia</i>	6.8

文献

- 1) 若林明子：化学物質と生態毒性(改訂版)、丸善、2003
- 2) 田端健二，東海水研報，98, 1-9, 1979
- 3) Kenega EE., Environ. Toxicol. Chem., 1, 347-358, 1982
- 4) Heger W., et al., Chemosphere, 31, 2707-2726, 1995
- 5) 松崎ら(非公開)
- 6) Webb ら,

補遺 5 統計的な取り扱いによる外挿法

複数生物種を用いた試験データ数が少ないときは、安全を考慮して試験結果の中の最小値を用いることが多い。しかし、多くのデータが利用できるときは、最小値から 5 パーセントイルに相当する値を採用することがよく行われる。5%を無視するのは、絶滅危惧種である場合や経済的あるいは社会的価値の高い種以外については、その個体群が果たす役割を他の種が引き継ぐことができる限り、個々の個体群に対する影響は必ずしも問題ではないという考えによる。特に、温帯の水系生態系は機能的冗長性 (functional redundancy) を示すという。すなわち、重要な機能を示す複数の種が存在するという。

多くの生物種の試験結果がある場合は、統計的な取り扱いによって、上記 5 パーセントイルに相当する値を求めることができる。

1) 危険濃度 (Hazardous concentration: HC₅)

NOEC が対数-ロジスティック分布あるいは対数-正規分布すると仮定し、P%の生物に対する危険濃度 (HC_p) を推定する。通常 P=5%が用いられる。5種以上の生物による NOEC が得られている場合に用いることができる。データが想定した分布からの抽出であるかどうかを統計検定によって確認した後、HC_p を次式から計算する。

$$HC_p = \frac{\overline{NOEC}}{T} \quad T = e^{Sm \cdot k}$$

但し、 \overline{NOEC} は試験生物種の NOEC 値の幾何平均、m：試験生物種数、Sm：m種の ln(NOEC) 値の標本標準偏差、p：保護されない生物種の割合、K：ロジスティック分布あるいは正規分布での片側検定限界係数である。

HC_p は試験生物種の感受性の分散の度合いに大きく依存するため、分散が大きいと不確実性係数が大きくなり、非現実的な低い値を示すこともある。

2) 最終慢性値 (Final chronic value; FCV)

最終慢性値 (FCV) は、試験が行われた属 (genera) の慢性毒性で P=0.05 の累積の可能性に関する濃度の推定値である。FCV は少なくとも 8 種の (動物) 属からなる NOEC から計算される。それらには、次の属・科が必ず含まれること。

①硬骨魚類綱のサケ科、②硬骨魚類綱のその他の科 (望ましくは商業的あるいはレクリエーションに重要な温水魚)、③脊索動物門、④プランクトン性の甲殻類、⑤底生の甲殻類、⑥昆虫類、⑦節足動物または脊索動物門以外の門 (例えば、輪虫類、環形動物、軟体動物など)、⑧他の昆虫または上記以外の動物門

一分類属内での複数の慢性毒性値はその種の幾何平均慢性毒性値 (GMCV) に集約する。GMCV の累積分布から、最も低い 4 種の GMCV を用いて小さい方からの 5% タイル値を導く。FCV は次式によって算する。

$$FCV = e^{S \cdot \sqrt{0.05} + L} \quad L = \frac{\sum (\ln GMCV) - S \cdot \sum \sqrt{P}}{4} \quad S = \sqrt{\frac{\sum (\ln GMCV)^2 - \frac{(\sum \ln GMCV)^2}{4}}{\sum P - \frac{(\sum \sqrt{P})^2}{4}}}$$

但し、GMCV：属の平均慢性毒性値、S：属の数に対する lnGMCV の標本標準偏差、N：GMCV の総数、P：各 GMCV 値の累積可能性で、最も低い GMCV の最小値から順に R=1～4(または N) と置き、P=R/(N+1)として算出する。

HCp や FCV は、PNEC と同等に扱いうる。また、これらを求めるコンピュータープログラムも作製されている。

補遺 6 同一作用機序医薬品の取り扱い

医薬品においては、人体に対する生理作用の作用機序が判明しており、同種同効薬が多く、それらによる総合的な環境影響を考えると、個々の医薬品で環境影響を評価することは十分な環境保全の予防施策になるとは限らない。

複数物質による複合作用や相互作用には、相加作用、相乗作用、拮抗作用があるが、基本的に、同じ作用機序の医薬品の作用は相加的に働くとするのが適当である。薬物代謝やトランスポータの阻害剤の場合は相乗毒性が現れる可能性もあるが、阻害剤の K_i 値は一般に環境中濃度と比べ高いことから、蓄積性があるような場合をのぞき、そのような状況はきわめて稀であると考えられる。作用部位での相互作用による相乗毒性も同様に考えられる。一般的には、薬物や環境生物の特性に基づく、専門的考察により相乗作用が疑われる場合に詳細なデータを収集し、検討することが望ましい。

環境中への医薬品排出量をその作用機序毎にまとめて集計し、個々の薬物の活性と排出量とを掛け合わせ、その総和としての影響を考える手法がある。この手法は、ダイオキシン類の評価の際に用いられた。同一の作用機序の薬物の毒性を、データが最も蓄積している代表物質と比較し、個々の薬物に相対活性 (TEF; toxicity equivalent factor) を当てはめ、その総和を TEQ (toxicity equivalent quantity) の概念を用いて評価する。

医薬品について具体的に考慮すると、

- 1) 同一の作用機序の医薬品を 1 カテゴリーとする。
- 2) TEF は、問題としている生物への作用と環境中動態に関する比較データを基に計算する。
そのようなデータが欠損しているときは *in vitro* 臓器、組織、細胞、細胞下レベルでの比較データを参考にする。
- 3) WHO の ATC/DDD の分類と用量基準が参考になる。
- 4) 薬物代謝やトランスポータの阻害作用を有する薬物の場合は、その *in vitro* での K_i 値と排出濃度、環境中濃度、および対象生物中での推定蓄積濃度と比較し、それを下回るか、あるいはそれに近い場合には考慮する。

上記の取り扱いには、下記の留意点がある。

- 1) 毒性発現は時として大きな種差を伴うことがあり、ヒトや実験動物での薬効比が必ずしも問題としている環境生物と同じでは無い。
- 2) 医薬品の作用点の一つとは限らず、複数の作用点を持つことが多い。このような場合は、中心となる作用（最も低濃度で作用の現れるもの）を中心的に考察するが、重篤な影響につながる可能性のある作用の場合は、それを優先して考慮の対象とすることも必要である。
- 3) 同一の受容体に作用するものの内には、単独では agonist として働くが、他のものとの一

緒になると antagonist として働く場合がある。しかし、この場合は作用をうち消し合うので、安全サイドにたった評価においては問題とはならない。

- 4) 相乗毒性が現れることがある。
- 5) 代謝物についての検討も必要であるが、当面は活性本体（プロドラッグの場合の活性本体を含む）のみを取り扱い、自然環境中に残留するものを優先して検討し、次いで、体外への排泄量に応じて対象を広げていくのが良い。
- 6) TEF を用いた TEQ は、施策全体の有効性の指標として用いることができる。TEQ の結果を個々の医薬品の評価に反映させることは将来の課題である。

以上のように、人体における作用機序がそのまま環境生物にも当てはまり、毒性発現の作用機序も生理作用によるとの仮定に立てば、同一作用機序医薬品については総量的に生態毒性を評価することができる。しかし、仮定の有効性については不明である。

補遺 7 複合影響の取り扱い

通常、水環境は複数の物質によって汚染されている。複数の物質が共存する場合、相互作用によって毒性が減少する、あるいは相加的・相乗的に増大する場合がある¹⁾。なお、相互作用に係わる試験の多くは、等価濃度（試験する物質の全濃度において、単独使用と同じ影響をもたらすであろう濃度； $\sum C_i/LC_{50i}$ など）で行われる。

海産カイアシ類への金属イオン（Cu, Cd, Pb, Ni の 2 種混合）の影響は、組み合わせによって毒性が増大したり、減少する場合があった。淡水性カイアシ類においても、6 種の金属で影響の増大作用が認められる組み合わせがあった。マスノスケ稚魚に対する Cu, Zn, Cd の 2 種組み合わせにおいて、毒性の増強・減少が観察された。Cd, Hg, Zn のミジンコに対する 2 種混合液は相加的であった。

作用機序が異なる 3 種の有機物を基準物質とした魚類 96h 試験での相加性は、濃度依存性を示した。基準物質と同様の作用機序を持つ物質は、濃度加算傾向を示し、異なる物質は小さい相互作用を示した。また、同じ QSAR で予測可能な物質は、比較的長期の試験結果でも濃度加算性が成立した。多数が同時に存在する場合は、相互作用が複雑となるため、解析が困難である。いずれの物質も疎水性に基づく基本毒性を有しており、非特異的な毒性は集積して現れやすい。しかし、多くの物質を混合する場合は、各物質の濃度は薄くなり、特異的な毒性作用が現れにくくなると考えられている。

上記のように、化学物質の組み合わせによる影響の有無が報告されているが、一般論として複合影響を取り扱えるまでには至っていない。

1) 若林明子, 化学物質と生態毒性, H15, 丸善 より要約

補遺 8 環境リスク管理の現状

1 発生の抑制

化学物質リスク管理の基本は、人や生物への化学物質の曝露を防ぐことにある。意図的に製造され、あるいは非意図的に生成した化学物質は、製造、使用や廃棄などの過程から環境中に侵入する可能性がある。環境に侵入した化学物質の多くは比較的短い間に分解されるが、一部は長期間にわたり環境中にとどまり、多様な媒体に汚染が広がることになる。短い間に分解されるものも、大量に排出され続けると、常に環境中に一定の濃度で存在することになる。人や生物は呼吸、飲み水や食べ物、餌を通じてこれら環境中の化学物質に曝露されることになる。化学物質の曝露を防ぐには、いずれかの段階でこの化学物質の流れを断つことが必要となる。化学物質の流れを上流で断つことができれば、下流まで流れた化学物質のリスクを全て防ぐことができる。

最上流でのリスク管理は、化学物質の製造・使用や非意図的な生成の抑制になる。非意図的生成物については、その発生源となる人間活動を見直すなどして発生抑制を進めることになる。ダイオキシン類は、不純物としてダイオキシン類を含む農薬の製造・使用が停止され、主要な発生源である廃棄物の焼却についても、焼却そのものや排ガス処理法を見直すことなどにより発生・排出抑制が図られ、環境への排出量が大幅に削減された。

2 利用の制限

意図的に製造・使用される化学物質については、リスク評価を行い、高いリスクを有する化学物質の製造・使用の禁止や制限によってリスクを回避することが必要である。

わが国で環境リスクの抑制の観点から化学物質の製造・使用の抑制を行う法制度は、一般化学品を対象とした「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）」、農薬を対象とした「農薬取締法」、オゾン層破壊物質を対象とした「特定物質の規制等によるオゾン層の保護に関する法律（オゾン層保護法）」が主なものである。

化審法では、新規化学物質について上市前に環境中での残留性、生物への蓄積性と毒性の3つの観点から審査を行い、高いリスクを有するものの製造・使用を禁止・制限している。従来、毒性については人の健康リスクのみを対象に評価してきたが、2003年の改正から生態リスクの評価も行われるようになった。法制定前に製造・使用されていた既存化学物質について従来は国が試験を行って審査してきたが、数多い化学物質が未審査のまま製造・使用される状況を改善するため、事業者にも協力を求めて審査に必要なデータの整備を急ぐこととなった。

農薬取締法では、登録のない農薬の販売・使用を禁止しており、新規農薬だけでなく、既存のものも3年ごとに農薬の登録を義務付けている。登録時には、化審法の審査よりも多様な観点からリスク評価を行い、高いリスクを有するものの登録を保留し、使用を禁止している。農薬取締法では従来から登録審査において水産動植物への影響が評価されてきたが、2004年

に登録保留基準が改訂され、生態リスク評価が強化された。オゾン層保護法は国際条約での取り決めに従い、オゾン破壊能の大きい化学物質の製造・使用を段階的に禁止している。

リスクを有する化学物質でも有用なものは使わざるを得ない。農薬はその使用目的から考えて生物に対して毒性を有することは明らかであるが、農業生産に大きな影響を与えるため全面的に製造・使用を禁止することはできない。しかし、リスクを有する化学物質は製造・使用にあたっては、環境中への侵入をできるだけ抑制する必要がある。不適切な取扱いに伴う侵入を防ぐとともに、排ガス、排水や廃棄物の排出に伴う環境への侵入を防ぐ必要がある。排出段階で環境への侵入を制御できない農薬については、作物残留による健康リスクや環境汚染に伴う健康および生態リスクを低減するため、使用方法を細かく規定している。

3 排出の制限

大気汚染防止法、水質汚濁防止法、廃棄物処理法などによって、排ガスと排水については排出濃度や排出量の規制、廃棄物については処分方法の規制を行っている。目標となる環境基準を設定し、その達成に向けて濃度や総量などの排出規制を行ってリスク低減を図っている。しかし、事業者には負担を強制する規制を行うには、基準値等の設定にあたって根拠となる情報を十分に整備する必要がある。このため、規制の対象となっている化学物質は数十に止まっており、意図的に製造・使用される化学物質のごく一部に過ぎない。そのため、リスクの懸念される化学物質の環境への侵入をできるだけ抑制することを目的として、事業者の自主管理を促す仕組みが作られている。

化学物質排出把握・管理促進法は、事業者自ら環境に排出あるいは事業場外に移動させている化学物質の量を把握し、報告することを義務づけて、事業者による化学物質の自主管理を進め、環境への排出削減を促進しようとするものである。354 物質を対象に排出把握と報告を義務づけており、2001 年度に開始して以来、全体としての排出・移動量は減少している。また、大気汚染防止法においては、12 種類の有害大気汚染物質について、事業者による自主管理計画に基づく排出削減を促したところ、大気への排出量が大幅に削減された。

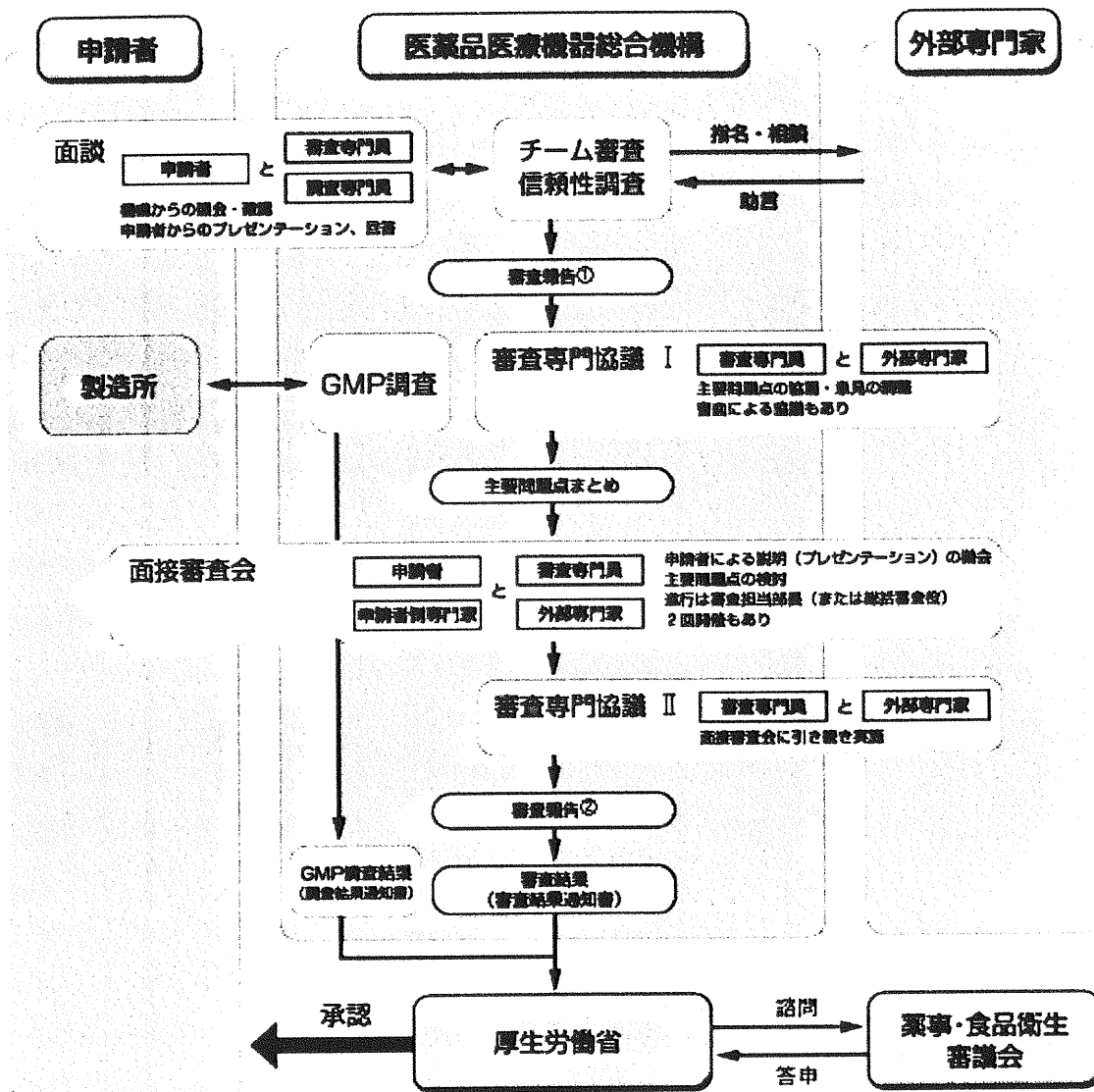
4 リスクの低減

これまでに利用された環境残留性汚染物質は、環境への新たな侵入を止めるのみでは汚染状況が改善されず、人の手によって浄化する対策が必要となる。深刻な健康被害を引き起こした農用地土壌汚染については早い段階からリスクを回避するため、農用地土壌汚染対策法が整備され、汚染原因者に費用負担を求めながら、行政的に対策が講じられてきた。一方、汚染状況の把握が難しいことから対応が遅れていた市街地土壌についても、土地所有者等に調査の実施とリスクが存在した場合の低減措置の実施を求めた土壌汚染対策法が 2002 年に制定され、土壌汚染の実態把握は進んでいる。一方、土壌とともに化学物質が残留しやすい底質については、水銀と PCB による汚染について早くから全国的な実態把握が行われ、対策

が進められてきたが、ダイオキシン類については底質環境基準が設定され、各地で対策が行われつつある。土壤汚染対策法では基準に適合しない土地についてリスク低減措置を命ずることになっているが、一律に浄化を求めるのではなく、原則として用いる措置を曝露防止としている。

一方、飲み水や食品の摂取がもたらすリスクについては、汚染された飲料水や食品の供給を規制することで曝露防止が図られている。水道水については水道法で、食品については食品衛生法で基準が定められており、基準を超えるものの供給を規制している。しかし、呼吸を通じての人への曝露や生物への曝露はこのような方法で防ぐことは難しく、環境汚染の発生を未然に防止することが必要となる。

補遺9 医薬品・医療機器の審査プロセス



医薬品医療機器総合機構 home page 2005.10.8

補遺 10 医薬品の排出規制

医薬品は人の健康を保護する上で重要な役割を有しており、高い効果を有するものは多少の生態リスクを有していても使われることになるが、環境への排出をできるだけ抑制する必要がある。

化学物質の排出規制は、目標となる環境基準を設定し、それを達成するために排出濃度・量や処分方法を規制する。化学物質の生態リスクについては現在のところ亜鉛の水質環境基準が設定されており、排水の排出規制と排水基準が設定されたところである。医薬品の環境への侵入経路を考えると、体内から排泄されたものは下水道等を経て水域に排出され、また不要となった医薬品が廃棄される場合も埋立処分等を通じて水域に排出されることになり、排出規制は当面は水環境への排出が対象となるものと考えられる。他の化学物質と同様に、水質環境基準の設定とそれに向けての排出抑制という排出抑制の枠組みの中で、1つの対象項目として医薬品あるいはその代謝物が必要に応じて取り上げられるのが適当と考えられる。人の健康に係る水質環境基準は要調査項目と要監視項目を組み合わせた体系的な見直しの体制が整えられている。まず、個々には水環境への要調査項目として水域での存在の有無を調査し、要監視項目として水域での存在状況を継続的に監視し、必要に応じて環境基準項目にして排出規制を行うことにしている。生態リスクについても基本的には同じ手順を踏んで、環境基準の設定を行っていくのが望ましいと考えられる。

生態リスク管理の観点から医薬品関連の化学物質の排出規制を考える場合にも、まず要調査項目として水環境での存在状況の有無から始め、必要に応じて段階的な手続きを踏んで水質環境基準を設定し、排水規制を行っていくことになると考えられる。規制対象となる排水排出抑制の対象となる発生源としては、医薬品を製造・使用している事業所とこれらの事業所からの排水が流入する下水処理場が考えられる。また、下水処理場には、家庭排水中にも家庭用医薬品を服用した人の排泄物に含まれて医薬品およびその代謝物が含まれると考えられる。

医薬品の環境へのもう1つの源としては廃医薬品が考えられる。これらが廃棄物として排出されると、埋立処分場が環境排出源となる可能性があり、必要に応じて最終処分場から排出される排水も同様な排出規制を行うことが必要と考えられる。現在は生態リスクの観点から廃棄物の処分規制はなされていないが、今後この観点からの規制が行われるようになれば、廃医薬品もそれにしたがって管理されていくものと考えられる。また、廃医薬品を回収し、適切に処理・処分を行う仕組みを検討する必要があるものと考えられる。更に、家庭における未使用の医薬品の取扱いを適切にして、できるだけ排出を抑制する必要もある。このためには、使用者に返却・廃棄等、適切な取り扱い方法を自治体との連携も視野に入れて周知する必要がある。

資 料

NATIONAL WATER QUALITY MANAGEMENT STRATEGY

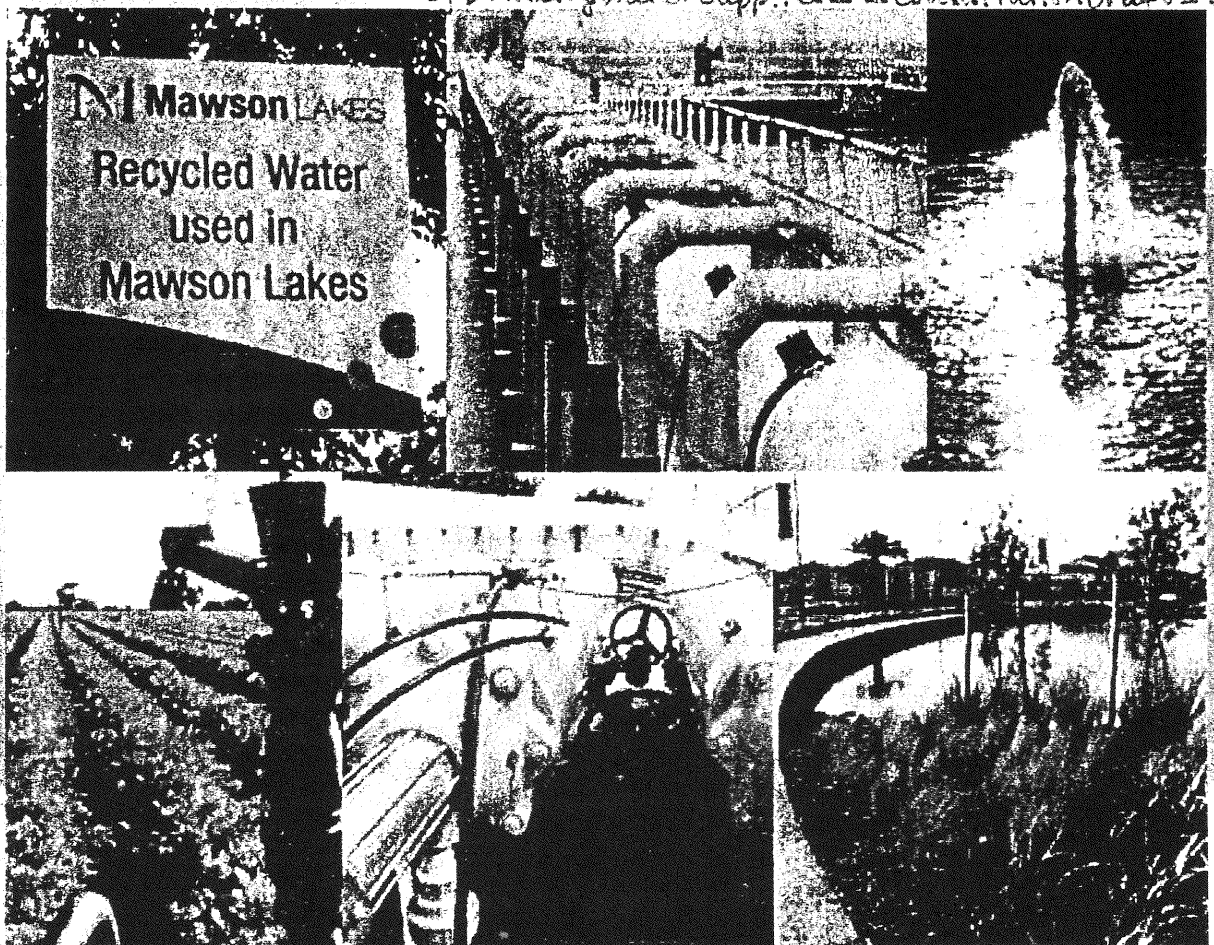
AUSTRALIAN GUIDELINES 21 FOR WATER RECYCLING: MANAGING HEALTH AND ENVIRONMENTAL RISKS (PHASE 2)

AUGMENTATION OF DRINKING WATER SUPPLIES

DRAFT FOR PUBLIC COMMENT JULY 2007

[http://www.ephc.gov.au/pdf/water/Augmentation
of Drinking Water Supplies - Consultation Draft - July](http://www.ephc.gov.au/pdf/water/Augmentation%20of%20Drinking%20Water%20Supplies%20-%20Consultation%20Draft%20-%20July%2007.pdf)

07.
pdf



Natural Resource Management Ministerial Council
Environment Protection and Heritage Council
Australian Health Ministers' Conference

Table 4.3 Microorganisms of concern in sewage

Pathogen type	Examples	Illness
Bacteria	<i>Salmonella</i>	Gastroenteritis, reactive arthritis
	<i>Campylobacter</i>	Gastroenteritis, Guillain–Barré syndrome
	Pathogenic <i>Escherichia coli</i>	Gastroenteritis, haemolytic uremic syndrome
	<i>Shigella</i>	Dysentery
	<i>Yersinia</i>	Gastroenteritis, septicemia
	<i>Vibrio cholerae</i>	Cholera
	Atypical <i>Mycobacteria</i>	Respiratory illness (hypersensitivity pneumonitis)
	<i>Legionella</i> spp	Respiratory illness (pneumonia, Pontiac fever)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Skin, eye, ear infections, septicaemia
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Skin, eye, ear infections	
<i>Helicobacter pylori</i>	Peptic ulcers, stomach cancer	
Viruses	Enterovirus	Gastroenteritis, respiratory illness, nervous disorders, myocarditis
	Adenovirus	Gastroenteritis, respiratory illness, eye infections
	Rotavirus	Gastroenteritis
	Norovirus	Gastroenteritis
	Hepatitis A	Infectious hepatitis
	Calicivirus	Gastroenteritis
	Astrovirus	Gastroenteritis
Coronavirus	Gastroenteritis	
Protozoa	<i>Cryptosporidium</i>	Gastroenteritis
	<i>Giardia</i>	Gastroenteritis
	<i>Entamoeba histolytica</i>	Amoebic dysentery
Helminths	<i>Taenia (T. saginata)</i>	Tapeworm (beef measles)
	<i>Ascaris</i>	Roundworm
	<i>Trichuris</i>	Whipworm

Source: Adapted from Feacham et al (1983), Geldreich (1990), Bitton (1999), NRC (1996)

In sewage, enteric microorganisms can be found in high concentrations. Numbers of individual pathogens will vary, depending on rates of illness in humans and animals contributing faecal waste. System-specific data is preferable for drinking water augmentation schemes. However, as discussed in Phase 1 of the recycled water guidelines (NRMMC–EPHC 2006), analyses of Australian sewage have detected 2000 *Cryptosporidium*, 8000 rotavirus and 7000 *Campylobacter* per litre (as 95th percentiles).

In stormwater, concentrations of enteric microorganisms will be far more variable, influenced by levels of human and animal activity in catchments, and by seasonal and rainfall patterns. Rain events occurring after extended dry spells can lead to highly contaminated stormwater. Generally, system-specific testing will be required to determine concentrations of pathogens present in stormwater. Such testing will need to take into account potential seasonal influences, and impacts of rain or storm events.

Chemical hazards

Although microbiological quality remains paramount, much community concern has been expressed about chemical quality of recycled water used for drinking. This concern is increased by the level of uncertainty about the range of chemicals that may be present. Chemicals could include:

- inorganic chemicals
- nutrients (which could support or promote the development of cyanobacterial blooms in receiving waters)
- pesticides
- water treatment chemicals, disinfection byproducts and advanced oxidation byproducts
- industrial chemicals
- household and garden chemicals
- surfactants
- flame retardants
- human and veterinary pharmaceutical products
- personal-care products (eg fragrances, antiperspirants, whitening agents, dyes and shampoos)
- natural hormones
- general organic chemicals, such as aliphatics, chlorobenzenes, monocyclic hydrocarbons, nitrosamines, organotins, phenols, phthalates, plasticizers, polychlorinated biphenyl (PCBs), polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), sterols and stanols.

Table 4.4 lists chemicals that have been detected in secondary treated sewage. The table was compiled from a range of Australian and international data sets, but should not be regarded as exhaustive. Detailed assessment of individual systems — including surveys of industrial, agricultural, domestic and urban inputs — needs to be undertaken to identify potential chemical hazards that could affect source water quality. In most cases, this assessment will need to be supported by extensive monitoring of source water quality.

The list of chemicals provided in Table 4.4 is reasonably extensive; however, more than two-thirds of the chemicals for which tests were performed were reported in the available data sets as being below limits of detection. These included a large range of pharmaceuticals, pesticides, fragrances, fire retardants, surfactants, dioxins, phthalates and organotins.

Table 4.4 includes health-related guideline values. As described in Appendix A these values have been:

- derived from published guidelines and standards, giving preference to guideline values published in the ADWG (NHMRC–NRMCC 2004); or
- developed from available health, toxicological and structural information using the approach described in Appendix A.

The focus of the approach given in Appendix A is based on the methodology for determining thresholds of toxicological concern (TTCs), which are then used to determine guideline values in a similar way to acceptable or tolerable daily intakes (ADIs or TDIs), using the formula described in the ADWG (NRMCC–NHMRC 2004). The use of TTCs is well established internationally and has been applied by the United States Food and Drug Authority (FDA) and the World Health Organization (WHO) for setting guidelines for minor chemical contaminants (FDA 2006, WHO 1987). The approach relies on a large toxicological database and advanced knowledge of structure–activity relationships that can be confidently applied to chemicals for which there is little toxicological data.

For carcinogens, the TTC approach is based on a concentration that would give rise to less than one cancer per one million people following lifetime consumption. In using TTCs to derive drinking water guidelines, a conservative approach is employed, reflecting safety factors, as in the ADWG (NHMRC–NRMMC 2004). The ADWG applies a safety factor of 1500 to chemicals (as a 95th percentile) (see Appendix A). An additional safety factor of 15 has thus been applied in converting TTCs to drinking water guideline values (TTCs already include a safety factor of 100, so that adding a factor of 15 results in a safety factor of 1500).

For dioxins, the TTC approach does not apply. Instead, guidelines for these compounds have been calculated using the recommended tolerable intakes developed by the National Health and Medical Research Council (NHMRC), taking into account toxicity equivalency factors (TEFs), which provide adjustments based on variability toxicity (NHMRC 2002). The dioxin-like compounds included in Table 4.4 — PCB 77, 105, 118, 156, 167, octachlorodibenzodioxins (OCDD) and dichlorodibenzo-p-dioxin (DCDD) — all have TEFs of 0.0001 or lower, which signifies very low toxicity relative to other compounds in this group.

Hormones, pharmaceuticals and endocrine disruptors

Raw sewage can contain a variety of pharmaceuticals and natural hormones such as estradiol that are excreted by humans on a daily basis. It may also contain industrial and agricultural chemicals with the potential to cause effects through an endocrine disruption mechanism if concentrations are high enough. The hormonal activities of these compounds are significantly lower than those of the steroid hormones themselves. Reviews of endocrine disrupting chemicals have found effects on organisms in aquatic environments, but there is no credible evidence for human-health effects at low exposure levels found in water (WHO 2005).

The TTC approach has not been applied to pharmaceuticals. Active compounds of pharmaceutical products are arguably the most extensively examined chemicals, with clear definitions of toxicity and appropriate pharmacological doses. Because the biological activity (ie the therapeutic effect) of pharmaceuticals is so well defined, it is unusual for TDIs based on toxicity to be established for these chemicals. The exception is for pharmaceuticals used for agricultural and veterinary purposes where TDIs have been established by bodies such as the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) the Australian Therapeutics Goods Administration (TGA) and the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). These TDIs have been used to determine guideline values.

Therapeutic doses have been used to determine guideline values for the remaining pharmaceuticals. These doses are well established and the general intent when pharmaceuticals are used medicinally is for the ratio of doses giving a beneficial effect to those causing toxicity (the therapeutic index) to be large.⁴ Hence, to establish drinking water guidelines the approach adopted is to divide the lowest daily therapeutic dose by a safety factor of 100 (10 for intraspecies variation and 10 for the lowest therapeutic dose not being a no effect level). This is consistent with the approach taken in applying safety factors in the ADWG (NHMRC-NRMMC, 2004)). An additional safety factor of 10 has been applied to

- cytotoxic pharmaceuticals because the ratio of beneficial outcomes to toxic impacts is lower for these compounds
- hormonally active steroids as the potential effects on hormonal function and fertility are unwanted in those not being treated.

⁴ Many of the pharmaceutical compounds in Table 4.4 are nonsteroidal anti-inflammatory agents, antibiotics, or beta-blockers. These agents would be expected to have a therapeutic index of much more than 10 fold.

Table 4.4 Chemicals detected in secondary treated sewage

Chemical	Maximum conc ^{aj}	Guideline value ^a	Chemical	Maximum conc ^{aj}	Guideline value ^{ab}
Inorganic chemicals					
Aluminium	2.2	0.2 (aesth)	Iodide	0.048	0.1 ^b
Ammonia	39	0.5 (aesth)	Iron	1.3	0.3 ^b (aesth)
Antimony	0.006	0.003 ^b	Lead	0.06	0.01 ^b
Arsenic	0.015	0.007 ^b	Manganese	0.47	0.5 ^b
Barium	0.1	0.7 ^b	Mercury	0.007	0.001 ^b
Boron	0.9	4 ^b	Molybdenum	0.03	0.05 ^b
Bromide	0.28	7 ^f	Nickel	0.6	0.02 ^b
Bromine	0.57	7 ^f	Nitrate (NO3)	19.7	50 ^b
Cadmium	0.004	0.002 ^b	Nitrite (NO2)	0.04	3 ^b
Chromium	0.11	0.05 ^b	Selenium	0.003	0.01 ^b
Copper	0.4	2 ^b	Silver	0.0028	0.1 ^b
Cyanide		0.08 ^b	Sulfate (SO4)	1870	500 ^b
Fluoride	1.4	1.5 ^b	Zinc	0.25	3 ^b
Disinfection byproducts					
1,1-Dichloroethene	0.03	0.03 ^b	Chloroform	0.107	0.25 ^b
2,4,6-Trichlorophenol (2,4,6-T)	0.00005	0.02 ^b	Dibromochloromethane	0.120	0.25 ^b
2,4-Dichlorophenol	0.0003	0.2 ^b	Dichloroacetic Acid	0.0005	0.1 ^b
2,6-Dichlorophenol	0.000026	0.01 ^e	Dichloroacetonitrile	0.00072	0.02 ^e
Bromoacetic acid	0.0004	0.0004 ^e	Methylene chloride (Dichloromethane)	0.011	0.004 ^b
Bromochloroacetonitrile	0.00025	0.0007 ^e	N-Nitrosodiethylamine (NDEA)	3 ng/L	10 ng/L ^e
Bromodichloromethane	0.12	0.25 ^b	N-Nitrosodimethylamine (NDMA)	550 ng/L	10 ng/L ^e
Bromoform	0.081	0.25 ^b	Trichloroacetic Acid	0.004	0.1 ^b
Pesticides					
<i>Acetylcholinesterase inhibitors</i>					
Azinphos-methyl	0.0021	0.003 ^b	Dimethoate	0.0019	0.06 ^b
Bromophos-ethyl	0.0001	0.01 ^b	Ethion	0.0018	0.003 ^b
Carbendazim	0.0003	0.1 ^b	Ethoprophos (Mocap)	0.002	0.001 ^b
Chlorpyrifos	0.0007	0.01 ^b	Fenthion (fenthion-methyl)	0.0024	0.0005 ^e
Chlorpyrifos-methyl	0.0017	0.01 ^e	Fyrol FR 2 (tri(dichlorisopropyl) phosphate) ¹	0.0002	0.001 ^e
Demeton-S	0.003	0.00015 ^f	Malathion	0.0021	0.05 ^b
Diazinon	0.0032	0.003 ^b	Parathion (ethyl parathion)	0.0022	0.01 ^b
Dichlorvos	0.0024	0.001 ^b	Parathion-methyl (Methyl parathion)	0.0028	0.1 ^b
<i>Organochlorines</i>					
4,4'-DDT (44DDT; p,p'-DDT)	0.02	0.02 ^b	Endosulfan sulfate	0.00025	0.03 ^b
4,4'-DDE (44DDE; p,p'-DDE)	0.00015	0.001 ^e	Lindane	0.0001	0.02 ^b
Chlordane (gamma-Chlordane)	0.001	0.001 ^b	Pentachlorophenol (PCP)	0.0002	0.05 ^b
<i>General pesticides</i>					
2,4-D (2,4-Dichlorophenoxyacetic acid)	0.0046	0.03 ^b	4-Nitrophenol	0.0023	0.03 ^f
Alachlor (Lasso)	0.0002	0.02 ^e	2-Phenylphenol	0.0026	1 ^e
Atrazine	0.00088	0.02 ^b	Simazine	0.001	0.02 ^b
[(Carboxymethyl)imino bis(ethylenenitrilo)] tetra acetic acid	0.0085	0.005 ^e	Thiophanate	0.0012	0.005 ^b
Cypermethrin	0.00008	0.1 ^b	Trifluralin	0.0006	0.05 ^b
N,N-diethyltoluamide (NN-diethyl-3-methylbenzamide (DEET))	0.00078	2.5 ^e	α-BHC (alpha-BHC)	0.00008	0.02 ^e
Diuron	0.00029	0.03 ^b	β-BHC (beta-BHC)	0.00033	0.02 ^e
Metolachlor	0.00037	0.3 ^b			
Fragrances					
2,4,6-Trinitro-1,3-dimethyl-5-tert-butylbenzene (musk xylene)	36 ng/L	350 ug/L ^f	Musk ketone	410 ng/L	350 ug/L ^f
4-Acetyl-6-t-butyl-1,1-dimethylindan	8 ng/L	7 ug/L ^e	Musk tibetene	0.04 ng/L	0.35 ug/L ^e
6-Acetyl-1,1,2,4,4,7-hexamethyltetraline	25 ng/L	2 ug/L ^e	Pentamethyl-4,6-dinitroindane	8.3 ng/L	0.35 ug/L ^e

Chemical	Maximum conc ^{ai}	Guideline value ^a	Chemical	Maximum conc ^{ai}	Guideline value ^{ab}
Galaxolide	150 ng/L	1.8 ^f			
Pharmaceuticals and metabolites					
<i>Antibiotics</i>					
Amoxicillin	5 ug/L	7 ^h	Naladixic acid	0.22 ug/L	10 ^h
Anhydroerythromycin A	0.92 ug/L	350 ug/L ^h	Norflaxin	7 ug/L	4 ^h
Azithromycin	0.072 ug/L	40 ug/L ^h	Penicillin G	0.03 ug/L	15 ug/L ^h
Chloroamphenicol	23 ug/L	17.5 ^h	Penicillin V	0.21 ug/L	15 ug/L ^h
Chlorotetracycline	160 ug/L	105 ug/L ^h	Roxithromycin	464 ug/L	1.5 ^h
Ciproflaxin	0.03 ug/L	2.5 ^h	Sulfamethoxazole	94 ug/L	350 ug/L ^h
Clarithromycin	0.24 ug/L	2.5 ^h	Sulfamethoxine	0.06 ug/L	350 ug/L ^h
Clindamycin	0.120 ug/L	3 ^h	Sulfamethazine	0.22 ug/L	350 ug/L ^h
Demeclocycline	1.1 ug/L	3 ^h	Sulfamethizole	0.13 ug/L	350 ug/L ^h
Doxycycline	0.03 ug/L	105 ug/L ^h	Terramycin (oxytetracycline)	0.34 ug/L	105 ug/L ^h
Enrofloxacin (vet)	2 ug/L	220 ug/L ^h	Tetracycline (TCLN)	0.11 ug/L	105 ug/L ^h
Erythromycin	1.7 ug/L	175 ug/L ^h	Trimethoprim	0.35 ug/L	700 ug/L ^h
Lincomycin	0.73 ug/L	35 ^h	Tylosin	5 ug/L	10.5 ^h
Monensin (vet)	80 ug/L	350 ug/L ^h			
<i>Non-steroidal anti-inflammatories</i>					
Aspirin (Acetylsalicylic acid)	2.1 ug/L	290 ug/L ^h	Indomethacin	0.6 ug/L	250 ug/L ^h
Diclofenac	0.81 ug/L	18 ug/L ^h	Ketoprofen	0.38 ug/L	35 ug/L ^h
Dipyron (vet)	7.5 ug/L	5.3 ^h	Naproxen	0.57 ug/L	2.2 ^h
Fenoprofen	0.76 ug/L	4.5 ^h	Tolfenamic acid (vet)	1.6 ug/L	175 ug/L ^h
Ibuprofen	28 ug/L	4.0 ^h			
<i>β-adrenergic blockers</i>					
Betaxolol	0.19 ug/L	100 ug/L ^h	Nadolol	0.06 ug/L	200 ug/L ^h
Bisoprolol	0.37 ug/L	6.3 ug/L ^h	Propranolol	0.29 ug/L	400 ug/L ^h
Carazolol (vet)	0.12 ug/L	3.5 ug/L ^h	Timolol	0.07 ug/L	100 ug/L ^h
Metoprolol	2.2 ug/L	250 ug/L ^h			
<i>Estrogenic Hormones</i>					
17α-estradiol	74 ng/L	175ng/L ^h	Estriol (vet)	51 ng/L	500 ng/L ^h
17α-ethinyl estradiol	62 ng/L	15 ng/L ^h	Estrone	700 ng/L	300 ng/L ^h
17β-estradiol	27 ng/L	175ng/L ^h	Mestranol	410 ng/L	25 ng/L ^h
Equilenin	280 ng/L	300 ng/L ^h	Norethindrone	870 ng/L	2500 ng/L ^h
Equilin	150 ng/L	300 ng/L ^h	Progesterone	200 ng/L	105 ug/L ^h
<i>Androgens</i>					
Androsterone	0.21 ug/L	14 ug/L ^h	Testosterone	0.21 ug/L	7 ug/L ^h
<i>General pharmaceuticals</i>					
Acetaminophen (paracetamol)	4.3 ug/L	1.75 ^h	Enalaprilat	0.046 ug/L	13 ug/L ^h
Alprazolam	0.62 ug/L	2.5 ug/L ^h	Fluoxetine	0.012 ug/L	100 ug/L ^h
Antipyrine (phenazone)	0.41 ug/L	10 ^h	Gemfibrozil	1.5 ug/L	6 ^h
Atorvastin	0.04 ug/L	50 ug/L ^h	Iohexol	1.6 ug/L	7.2 ^h
Bezafibrate	4.6 ug/L	3 ^h	Iopamidol	15 ug/L	4 ^h
Carbamazepine	27 ug/L	1 ^h	Iopromide	11 ug/L	7.5 ^h
Cefaclor	1.2 ug/L	2.5 ^h	Isophosphamide	2.9 ug/L	35 ug/L ^h
Cephalexin	0.09 ug/L	350ug/L ^h	Metformin (1,1-Dimethylbiguanide)	0.15 ug/L	2.5 ^h
Cimetidine	0.58 ug/L	2 ^h	Methotrexate	1 ug/L	0.05 ug/L ^h
Clenbuterol (vet)	0.05 ug/L	150ug/L ^h	Salbutamol	0.035 ug/L	30 ug/L ^h
Clofibric acid	1.6 ug/L	7.5 ^h	Salicylic acid	0.14 ug/L	100 ug/L ^h
Codeine	9.1 ug/L	0.5 ^h	Sulfasalazine	0.12 ug/L	5 ^h
Cotinine	0.9 ug/L	0.1 ^h	Temazepam	1.6 ug/L	50 ug/L ^h
Cyclophosphamide	0.02 ug/L	35 ug/L ^h	Terbutaline	0.12 ug/L	45 ug/L ^h
Dehydromifedipine	0.03 ug/L	200 ug/L ^h	Valium (Diazepam)	2.92 ug/L	25 ug/L ^h
Diltiazem	0.049 ug/L	0.6 ^h			
Miscellaneous organic chemicals (PCBs, PAHs, phthalates, organotins etc)					
1,7-Dimethylxanthine (Paraxanthine)	50 ug/L	0.7 ug/L ^g	Coprastanol	9.8 ug/L	0.7 ug/L ^g
2,5-Dihydroxybenzoic acid	0.59 ug/L	7 ug/L ^g	Coumarin	1.3 ug/L	0.5 ug/L ^g
2,3,3',4,4',5-Hexachlorobiphenyl	0.008 ng/L	0.016	Diatrizoate Sodium	230 ng/L	350 ng/L ^g