

A. 研究目的

ヒト用の医薬品の成分として用いられる化学物質は、医薬品が本来の目的による使用や、未使用の医薬品として廃棄されることにともない、環境中に排出された際には、医薬品成分としてもつ生理作用に加えて、化学物質としての化学的、物理的、生物学的な性状に由来して、生態系に影響をおよぼす可能性がある。新規に承認されるヒト用新有効成分含有医薬品の有効成分原体又はプロドラッグの活性代謝物（以下、単に「有効成分等」という。）が、新規に承認されるヒト用新有効成分含有医薬品の上市にともない、化学物質としての化学的、物理的、生物学的な性状に由来する直接及び間接的に生じる環境に対する負荷を推定し、影響を評価して、人の健康と生態系へのリスク軽減を図ることを目的とする環境影響評価ガイドラインの作成に必要な情報の収集と整理を行う。

本研究では、環境リスクを評価するための環境影響評価ガイドライン案の作成に供することのできる情報の収集を行った。さらに、情報に基づいて、推奨できる環境リスク評価法の段階的手順を整理した。

B. 研究方法

医薬品の環境影響評価法の課題について、試行的な例を含め、現在実施されている諸外国のヒト用医薬品の環境影響評価ガイドラインに関する規制の原則、対象となる物質、評価手法の検討、予測無影響濃度(PNEC)の推定、環境予想濃度(PEC)_{表層水}、評価並びに対応等の情報を収集し、我が国で作成する環境影響評価ガイドライン案の基礎的情報を整理した。

C. 結果および考察

1. 判断基準の提案

本研究で検討を進めている日本における

環境影響評価ガイドラインの案として、現在、EMEA及びカナダで採用されている考え方と同様、段階的な評価方法を採用している。EMEAで採用されている環境影響評価ガイドラインでは、第一段階で、設定一日最大有効投与量を基礎に、予想環境濃度(PEC)を求め、公共用水域濃度が $0.01\mu\text{g/L}$ 以上になるか否かを判断基準のとしている。一方、カナダでは、想定生産量(国内推定使用量)に基づき、公共用水域への放出濃度が $0.1\mu\text{g/L}$ 以上になるか否かを第一段階の判断基準としている。

日本における医薬品の環境影響評価ガイドラインの案として、下記の考え方を新たに提案する。

1. 1 有効成分等の環境実態の把握

現在示している評価方法では、第一段階でPEC_{表層水}を求め判断するとなっている。この段階で、リスクを考慮しなくてはならないレベルと判断された場合には、第二段階の生物評価を実施し、予想無作用濃度(PNEC)を求め、PEC_{表層水}との割合を算出してリスクを判断する方法を提案している。この方法では、新薬承認時に設定された設定一日最大有効投与量もしくは想定生産量(国内推定使用量)が承認後に想定された量に変更が生じると、承認前に得られた算出結果が異なることが推測される。すなわち、現在提案されている案では、当初の想定設定値を判定根拠として、リスク評価が過小評価されて一応終了することが生じる。

そのため、第一段階の想定が妥当であることを示す目的から、上市承認一定期間後に、例えば一年以内に、分析方法を提示し、その後数年間、使用量の多い代表的な地域を流れる河川もしくは使用量の多い区域に対応する下水処理場の放流水の実測環境濃度を求める体制の構築・実施を提案する。ただし、承認時、また承認後の必須条件ではなく、強い、自主的な取り組みに位置付

けた要望事項として付記することとする。この提案の主旨は、分析方法の開発・確立、実態調査に産官学が協力して、最善を尽くしてリスクの程度を明確にすることである。したがって、環境水中の対象有効成分等の分析方法の確立が難しい等、実態調査が困難な説明理由が示される限り、実測値を示すことを求めるものではない。また、この提案には、分析方法を設定する第三者機関の構築に努めることを理想とすることが含まれる。これらの提案の具体化により、上市後のヒト用医薬品の生体系に対する安全性を直接しめすことになり、医薬品自体の安全性の信頼性が確保されると考える。

1. 2 毒性試験の実施段階

現在示している評価方法では、第一段階で想定された数値を使用して判断基準とする PEC_{表層水} 値を算出することになっている。この値の妥当性は、本研究で示しているが、予測による揺らぎの可能性を見積もることができず、課題として残っていると指摘がある。諸外国の情報では、多くの新規承認医薬品において、第一段階の判断ではリスクの評価を終了するに足る十分な判断根拠が得ることが難しく、実際には、第二段階の生物評価に進む例が多いとされている。したがって、現在提案されているガイドラインの案での第一段階の評価は必須として実施するが、第二段階の評価に進むか否かの判断材料とせず、第二段階で実施することになっている生物評価の結果も、第一段階の判断の有無にかかわらず、承認時に添付する資料とすることを推奨する。

2 生態毒性に関する文献情報

医薬品に関する生態毒性に関する情報は十分とはいえ、これまでまとまった収集報告は少ないことから、本研究においても収集し整理を行った。

2. 1 文献調査

文献 1 : Quinn, B., Gagne, F., Blaise, C.:

Evaluation of the acute, chronic and teratogenic effects of a mixture of eleven pharmaceuticals on the cnidarians, *Hydra attenuate*. Sci. Total Environ., 407, 1072-1079 (2009).

【被験生物】刺胞動物 *Hydra attenuate*

【対象医薬品】実測値の 0.1, 1, 10, 100, 1000, 10000 倍の濃度で、イブプロフェン、ナプロキセン、gemfibrozil、ベザフィブラート、カルマゼピン、sulfapyridine、オキシテトラサイクリン、novobiocin、トリメトプリム、スルファメトキサゾール、カフェインの 11 種を含む混合溶液。

【評価毒性作用】摂食量、形態、致死作用、再性能、催奇形性

【結果】36 個体に対する 96 時間の暴露後の変化を評価した。1000 倍以上の濃度の暴露で、摂食に対する有意な影響が現われたが、再現性が認められたのは 10000 倍以上の暴露群のみであった。本論文では、EC50 を 65 倍と算出している。形態に対する変化は、100 倍以上で影響が現われ始めたが、1000 倍以下では可逆的に正常な状態に戻ることができた。EC50 は 425 倍濃度と計算している。LOEC は 10 倍濃度、NOEC は 1 倍濃度と評価している。致死的な作用は、10 倍濃度の暴露群から観察されたが 10000 倍濃度の暴露群においても少ない個体数のみであり、有意な影響とは評価できなかった。10000 倍濃度を含む全ての濃度で、50%以上の個体が致死することは観察されなかった。再性能に関しては、全ての暴露濃度で影響が観察されているが、10000 倍暴露群の身で有意な現象影響が認められた。IC50 は、781 倍濃度と計算されている。接着に関する有意な影響は、1000 倍濃度以上の暴露群で観察された。催奇形性は、全ての濃度で観察されなかった。

【結論】公共用水域で検出される濃度の数倍から影響を及ぼす可能性が示された。ま

た、混合状況では、相加的な作用が認められた。

【参考】 Quinn, B., Gagne, F., Blaise, C.: An investigation into the acute and chronic toxicity of eleven pharmaceuticals found in wastewater effluent on the cnidarians, *Hydra attenuate*. Sci. Total Environ., 389, 306-314 (2008).

【被験生物】 刺胞動物 *Hydra attenuate*

【結果】 イブプロフェン (放流水中の実測濃度 ; 0.00119mg/L, 単独の形態影響 96hEC50 ; 1.65mg/L, 単独の摂食影響 96hEC50 ; 3.85mg/L), ナプロキセン (放流水中の実測濃度 ; 0.00022mg/L, 単独の形態影響 96hEC50 ; 2.62mg/L, 単独の摂食影響 96hEC50 ; 2.68mg/L), gemfibrozil (放流水中の実測濃度 ; 0.00006mg/L, 単独の形態影響 96hEC50 ; 1.18mg/L, 単独の摂食影響 96hEC50 ; 1.76mg/L), ベザフィブラート (放流水中の実測濃度 ; 0.00007mg/L, 単独の形態影響 96hEC50 ; 25.85mg/L, 単独の摂食影響 96hEC50 ; 8.59mg/L), カルママゼピン (放流水中の実測濃度 ; 0.00003mg/L, 単独の形態影響 96hEC50 ; 15.52mg/L, 単独の摂食影響 96hEC50 ; 3.76mg/L), sulfapyridine (放流水中の実測濃度 ; 0.00005mg/L, 単独の形態影響 96hEC50 ; 21.61mg/L, 単独の摂食影響 96hEC50 ; NC), オキシテトラサイクリン (放流水中の実測濃度 ; 0.00044mg/L, 単独の形態影響 96hEC50 ; 40.13mg/L, 単独の摂食影響 96hEC50 ; NC), novobiocin (放流水中の実測濃度 ; 0.00033mg/L, 単独の形態影響 96hEC50 ; NC, 単独の摂食影響 96hEC50 ; 13.53mg/L), トリメトプリム (放流水中の実測濃度 ; 0.00006mg/L, 単独の形態影響 96hEC50 ; NC, 単独の摂食影響 96hEC50 ; NC), スルファメトキサ

ゾール (放流水中の実測濃度 ; 0.00010mg/L, 単独の形態影響 96hEC50 ; NC, 単独の摂食影響 96hEC50 ; NC), カフェイン (放流水中の実測濃度 ; 0.02219mg/L, 単独の形態影響 96hEC50 ; NC, 単独の摂食影響 96hEC50 ; NC)。NC;算出不能。

文献 2 : Ishidori, M., Lavorgna, M., Nardelli, A., Pascarella, L., Parrella, A.: Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. Sci. Total Environ., 346, 87-98 (2005).

【被験生物】 *Vibrio fischeri* (発光バクテリア), *Brachionus calyciflorus* (輪形動物), *Thamnocephalus platyurus* (甲殻類), *Daphinea magna* (甲殻類), *Ceriodaphnia dubio* (甲殻類), *Danio rerio* (真骨類)

【対象医薬品】 エリスロマイシン, オキシテトラサイクリン, スルファメトキサゾール, オフロキサシン, リンコマイシン, クラリスロマイシン。

【評価毒性作用】 急性毒性 : *Vibrio fischeri* (発光バクテリア) については、マニュアルに従った方法において、30 分後までの影響を評価した。*Brachionus calyciflorus* (輪形動物) については、American Society for Testing and Materials (ASTM) E1440-91 (Standard guide for acute toxicity with the rotifer *Brachionus*. E1440-91. Philadelphia PA USA, 1991) に示された方法に従い、公比 2 による 5 濃度群, 各群 5 個体ずつの 6 検体数において、暴露後 24 時間の 50% 致死濃度を求めた。

Thamnocephalus platyurus (甲殻類) については、マニュアル (MicroBio Test, Nazareth, Belgium) に従い、5 濃度群, 1 ウエル当たり 10 個体, 各群 3 検体数において、暴露後 24 時間の 50% 致死濃度を求めた。*Daphinea magna* (甲殻類) については、ISO6341 (ISO. Water quality-Determination of the inhibition of the

mobility of *Daphnia magna* Straus (Cladocera, Crustacea)-acute toxicity test. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 1996. ISO/6341) に従い, 5 濃度群, 1 ウエル当たり 5 個体, 各群 4 検体数において, 暴露後 24 時間に動かなくなった数を求めた。

Ceriodaphnia dubio (甲殻類) については, 5 濃度群 (U.S.EPA. Methods for measuring the acute toxicity of effluents and receiving waters to freshwater and marine organisms. 4th ed. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency; 1993. EPA-600-4-90-027F.), 1 ウエル当たり 10 個体, 各群 3 検体数において, 暴露後 48 時間に動かなくなった数を求めた。*Danio rerio* (真骨類)については, ISO7346 の方法に従い, 5 濃度群, 各群 3 個体について 96 時間暴露後の 50%致死濃度を求めた。

慢性毒性: 藻類 (*P. subcapitata*) の増殖阻害試験は, ISO8692 (ISO. Water quality-Algal growth inhibition test. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 1989. ISO/DIS 8692) に従い, 5 濃度群, 各濃度群当たり 3 検体について 72 時間暴露後の細胞密度 (数) を計測し, EC50 値を求めた。輪形動物 (*Brachionus calyciflorus*) の増殖阻害試験は, ISO/CD 20666 (ISO. Water quality-Determination of chronic toxicity to *Brachionus calyciflorus* in 48 h-population growth inhibition test. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2001. ISO/CD 20666) に従い, 5 濃度群, 各濃度群当たり 4 検体について 48 時間暴露後の雌個体数を計測し, EC50 値を求めた。甲殻類 (*Ceriodaphnia dubio*) の増殖阻害試験は, ISO/CD 20665 (ISO. Water

quality-Determination of chronic toxicity to *Ceriodaphnia dubio* in 7 days-population growth inhibition test. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2001. ISO/CD 20665) に従い, 7 濃度群, 各濃度群当たり 10 検体について 7 日間暴露後の生死母個体から生まれた仔体数を計測し, EC50 値を求めた。

変異原性: エームス試験 (TA100 株及び TA98 株) は, 常法に従い, 0.3125mg/L から 100mg/L の濃度範囲で, 各濃度当たり 3 枚, 独立 2 回の試行で結果を求めた (Maron, D. M. and Ames, B. N.: Revised methods for the Salmonella mutagenicity test. Mutat. Res., 113, 173-215 (1983))。SOS 染色体試験は, 大腸菌 PQ37 株を用いて, Quillardet and Hofnung の方法 (Quillardet, P. and Hofnung, M.: The SOS chromotest, a colorimetric bacterial assay for genotoxins: procedures. Mutat. Res. 147, 65-78 (1985)) に従い, 各濃度 2 検体について, 10 分間の暴露により結果を求めた。

【結果】 *Vibrio fischeri* (発光バクテリア) に対して, オキシテトラサイクリンは 64.50mg/L, スルファメトキサゾールは 23.3mg/L として EC50 値が算出された。また, オフロキサシンは 100mg/L (最高暴露濃度) の濃度で 25% の阻害が生じた。エリスロマイシン, リンコマイシン及びクラリスロマイシンについては, 100mg/L の濃度で作用が認められなかった。*Brachionus calyciflorus* (輪形動物) に対して, エリスロマイシンは 27.53mg/L, オキシテトラサイクリンは 34.21mg/L, スルファメトキサゾールは 26.27mg/L, オフロキサシンは 29.88mg/L, リンコマイシンは 24.94mg/L, クラリスロマイシンは 35.46mg/L として LC50 値が算出された。*Thamnocephalus*

platyurus (甲殻類) に対して、エリスロマイシンは 17.68mg/L, オキシテトラサイクリンは 25.00mg/L, スルファメトキサゾールは 35.36mg/L, オフロキサシンは 33.98mg/L, リンコマイシンは 30.00mg/L, クラリスロマイシンは 33.64mg/L として LC50 値が算出された。*Daphnia magna* (甲殻類) に対して、エリスロマイシンは 22.45mg/L, オキシテトラサイクリンは 22.64mg/L, スルファメトキサゾールは 25.20mg/L, オフロキサシンは 31.75mg/L, リンコマイシンは 23.18mg/L, クラリスロマイシンは 25.72mg/L として EC50 値が算出された。*Ceriodaphnia dubio* (甲殻類) に対して、エリスロマイシンは 10.23mg/L, オキシテトラサイクリンは 18.65mg/L, スルファメトキサゾールは 15.51mg/L, オフロキサシンは 17.41mg/L, リンコマイシンは 13.98mg/L, クラリスロマイシンは 18.66mg/L として EC50 値が算出された。*Danio rerio* (真骨類) に対して、オフロキサシンは 1000mg/L 濃度 (最高暴露濃度) の暴露群において 33.5% の致死作用を示した。エリスロマイシン, オキシテトラサイクリン, スルファメトキサゾール, リンコマイシン及びクラリスロマイシンに対して、最高暴露濃度の 1000mg/L において影響は認められなかった。慢性毒性は増殖能に対する影響により評価した。藻類 (*P. subcapitata*) に対しては、エリスロマイシンは 0.020mg/L, オキシテトラサイクリンは 0.17mg/L, スルファメトキサゾールは 0.52mg/L, オフロキサシンは 1.44mg/L, リンコマイシンは 0.07mg/L, クラリスロマイシンは 0.0020mg/L として EC50 値が算出された。輪形動物 (*Brachionus calyciflorus*) に対しては、エリスロマイシンは 0.94mg/L, オキシテトラサイクリンは 1.87mg/L, スルファメトキサゾールは 9.63mg/L, オフ

ロキサシンは 0.53mg/L, リンコマイシンは 0.68mg/L, クラリスロマイシンは 12.21mg/L として EC50 値が算出された。甲殻類 (*Ceriodaphnia dubio*) に対しては、エリスロマイシンは 0.22mg/L, オキシテトラサイクリンは 0.18mg/L, スルファメトキサゾールは 0.21mg/L, オフロキサシンは 3.13mg/L, リンコマイシンは 7.20mg/L, クラリスロマイシンは 8.16mg/L として EC50 値が算出された。変異原性に関して、エームス試験における TA98 株において、スルファメトキサゾールが 2.7 復帰突然変異体数 (Rev.と省略) / μg (変異検出範囲; 6.25~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$), オフロキサシン 130.8Rev./ μg (変異検出範囲; 0.3125~2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 及びリンコマイシン 2.9Rev./ μg (変異検出範囲; 6.25~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) が陽性に検出され、エリスロマイシン, オキシテトラサイクリン及びクラリスロマイシンについては陰性であった。TA100 株においては、スルファメトキサゾールが 0.2Rev./ μg (変異検出範囲; 50~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 及びリンコマイシン 0.3Rev./ μg (変異検出範囲; 25~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) が陽性に検出され、エリスロマイシン, オキシテトラサイクリン, オフロキサシン, 及びクラリスロマイシンについては陰性であった。SOS 染色体試験は、オフロキサシンが 6.25~25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲において陽性を示し、エリスロマイシン, オキシテトラサイクリン, スルファメトキサゾール, リンコマイシン及びクラリスロマイシンについては陰性であった。EC50 値に不確定係数 1000 を適用した PNEC に対する MEC (Halling-Sorensen, B., Nor Nielsen, S., Lanzky, P. F., Ingerslev, F., Holten Lutzhoft, H. C., Jorgensen, S. E.: Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment-a review. Chemosphere,

36, 357-393 (1998); Heberer, T.: Occurrence, fate and effects of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of research data. *Toxicol., Lett.*, 131, 5-17 (2002)) を用いてリスク評価を行った結果、リンコマイシン及びクラリスロマイシンについて MEC/PNEC の値が 1 を超えた。

【結論】急性毒性試の作用濃度レベルは、mg/L であった。一方、慢性毒性は、主として藻類に対して、 $\mu\text{g/L}$ の濃度で作用する可能性が示された。輪形動物や甲殻類に対しては、藻類と比べて一桁もしくは二桁高い濃度で作用した。オフロキサシンのみを変異原性を示し、スルファメトキサゾール、オフロキサシン及びリンコマイシンの 3 抗生物質が発がん性を示した。マクロライド系抗生物質は、水環境へのリスクを考慮しなければならないと考えられる。

文献 3 : Wilson, B. A., Smith, V. H., Denoyelles, Jr. F., Larive, C. K.: Effects of three pharmaceutical and personal care products on natural freshwater algal assemblages. *Environ. Sci. Technol.*, 37, 1713-1719 (2003).

【被験生物】Olathe(KS, USA)の実際の河川に生息する藻類

【対象医薬品】シプロフロキサシン、トリクロサン、Tergitol R (界面活性剤)

【評価方法】シプロフロキサシンは 0.012, 0.12, 1.2 $\mu\text{g/L}$ の 3 濃度、トリクロサンは 0.015, 0.15, 1.5 $\mu\text{g/L}$ の 3 濃度、Tergitol R は 0.005, 0.05, 0.5 $\mu\text{g/L}$ の 3 濃度について、18 $^{\circ}\text{C}$ 、12 時間/12 時間の明/暗条件下 (500 $\mu\text{E}/\text{m}^2/\text{sec}$)、1 日間から 13 日間の培養における藻体総容積量及びクロロフィル a 含量を指標として影響を評価した。シプロフロキサシンの 0.12 $\mu\text{g/L}$ 、トリクロサンの 0.15 $\mu\text{g/L}$ の濃度は、ヨーロッパにおける河川実測値の最大濃度を採用した

(Kolpin, D. W., et al. *Environ. Sci. Technol.* 36, 1202-1211, 2002)。

【評価毒性作用】総容積量、クロロフィル a

【結果】試験した全ての濃度において、濃度増殖速度と総生体総容積量には影響は見られなかったが、クロロフィル a 含量や藻類の種により生体総容積量の増減が認められた。

【結論】シプロフロキサシン 0.012 $\mu\text{g/L}$ 、トリクロサン 0.015 $\mu\text{g/L}$ 及び Tergitol R 0.005 $\mu\text{g/L}$ の濃度において、クロロフィル a 含量や天然に生息する藻類の種の割合に影響を及ぼすことが認められた。しかし、本論文では、対照に対して影響を及ぼすことを示しているが、無影響濃度については評価できるデータは示されていない。さらに、特定の藻類種により有害影響を示すが、別の藻類種に増殖に作用するのか、影響を及ぼさないことにより間接的に増殖がみられたかの判断ができない。

文献 4 : Emblidge, J. P., DeLorenzo, M. E.: Preliminary risk assessment of the lipid-regulating pharmaceutical clofibrate acid, for the three estuarine species. *Environ. Res.*, 100, 216-226 (2006).

【被験生物】藻類 (*Dunaliella tertiolecta*)、甲殻類 (*Palaemonetes pugio*)、魚類 (*Fundulus heteroclitus*)

【対象医薬品】クロフィブリック酸 (クロフィブラート、エトフィブラート、エトフィリクロフィブラート)

【評価毒性作用】致死作用、生理的応答 (タンパク質、脂質、コレステロール、シトクロム P450 のレベル)

【評価方法】藻類への暴露は、96-h 藻類標準試験法 (American Society for Testing and Materials (ASTM) Standard guide for conducting static 96-h toxicity tests

with microalgae. In: Annual book of ASTM standards. Designation: E 1218-90. Vol. 14.02. ASTM. West Conshohocken. PA. pp.575-586, 1996)) に従って実施した。

甲殻類への毒性評価は、96-h 静止水暴露により、25°C、明:暗 16:8h の条件で、各濃度 2 試験、6 濃度で、試験毎 10 匹で行った。被験水は、24、48、72 時間ごとに交換した。餌は、試験期間中与えなかった。

魚類への急性毒性評価は、0、0.1、1、10、100、1000µg/L で、各群 5 匹、各濃度 2 試験で実施した。餌は、試験期間中与えなかった。

魚類への慢性毒性評価は、対照水もしくは 10µg/L 濃度の被験水を毎日交換し、各群 5 匹で、3 試験で実施した。

【結果】クロフィブラート、エトフィブラート及びエトフィリンクロフィブラートの代謝産物としてクロフィブリック酸が生成することから、クロフィブリック酸の評価を行った。

クロフィブリック酸は、1mg/L 以下では藻類の藻体密度と増殖に影響を及ぼさなかった。甲殻類と魚類の生存率には、1mg/L 以下では影響は見られなかった。生理的要素についても、1mg/L 以下では有意な影響は認められなかった。10µg/L の濃度で魚類に 17 日間暴露した結果、生存率と生理的要素、シトクロム P4504A レベルに影響は見られなかった。環境中の実測濃度は、10µg/L を超える結果はこれまでの報告ではなかった。

【結論】1mg/L 以下のクロフィブリック酸では、試験した藻類、甲殻類及び魚類に有意な影響を及ぼさないことが示された。慢性毒性評価においては、環境中の実測濃度として観察されていない 10µg/L の濃度で有意な影響は認められなかった。

文献 5 : Brain, R. A., Johnson, D. J., Richards, S. M., Sanderson, H., Sibley, P.

K., Solomon, K. R. Effects of 25 pharmaceutical compounds to *Lemna Gibba* using a seven-day static-renewal test. : Environ. Toxicol., 23, 371-382 (2004).

【被験生物】*Lemna Gibba* (水生植物)

【対象医薬品】ロメフロキサチン、レボフロキサシン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、スルファメトキサゾール、スルファジメトキシシン、スルファメタジン (Sulfamethazine)、リンコマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、タイロシン (Tylosin)、ストレプトマイシン、ネオマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、ドキシサイクリン、セファレキシン、モネンシン (Monensin)、アモキシシリン、イブプロフェン、コチニン (Cotinine)、フルオキセチン (Fluoxetine)

【評価毒性作用】増殖、湿重量、葉数、クロロフィル a 量、クロロフィル b 量、カロチノイド量

【評価方法】藻類への暴露は、7 日間の静水式で、藻類標準試験法 (American Society for Testing and Materials (ASTM) Standard guide for conducting static toxicity tests with *Lemna Gibba* G-3. E 1415-1491. In: Annual book of ASTM standards. Vol. 11.05. Philadelphia, PA, pp.784-793, 1998)) に従って実施した。各被験物質を、0、10、30、100、300、1000µg/L の濃度で、各濃度 3 試験ずつ実施した。25°C、6,800lux、7 日間暴露した。EC10、EC25 及び EC50 を求め、LOEC を算出した。

【結果】増殖に対する影響の LOEC は、ロメフロキサチンが 30µg/L (葉数)、レボフロキサシンが 30µg/L (湿重量)、シプロフロキサシンが 300µg/L (湿重量、葉数)、オ

フロキサシンが 300 $\mu\text{g/L}$ (湿重量), ノルフロキサシンが 1000 $\mu\text{g/L}$ (湿重量, 葉数, クロロフィル a 量, クロロフィル b 量, カロチノイド量), スルファメトキサゾールが 30 $\mu\text{g/L}$ (葉数), スルファジメトキシシンが 300 $\mu\text{g/L}$ (湿重量, 葉数), スルファメタジンは 1000 $\mu\text{g/L}$ (湿重量), リンコマイシンが 100 $\mu\text{g/L}$ (クロロフィル a 量, クロロフィル b 量, カロチノイド量), エリスロマイシンが 1000 $\mu\text{g/L}$ (葉数), タイロシンが 300 $\mu\text{g/L}$ (湿重量), テトラサイクリンが 100 $\mu\text{g/L}$ (クロロフィル b 量), オキシテトラサイクリンが 100 $\mu\text{g/L}$ (カロチノイド量), クロルテトラサイクリンが 100 $\mu\text{g/L}$ (葉数) 及びドキシサイクリンが 300 $\mu\text{g/L}$ (湿重量, 葉数, クロロフィル b 量) であった。ロキシスロマイシン, ストレプトマイシン, ネオマイシン, セファレキシン, モネンシン, アモキシシリン, イブプロフェン, コチニン及びフルオキセチンは, 本試験で実施した 1000 $\mu\text{g/L}$ の濃度で影響がみられず, LOEC を算出できなかった。

【結論】抗生物質のキノロン系, スルフォニアミド系, テトラサイクリン系及びマクロライド系等は, 構造が類似の物質群において, 植物の増殖に同様の作用機構で影響を及ぼすことが示された。これらの結果は, 特徴を発現する共通の構造を有する抗生物質は, 相互作用を及ぼすことが推測された。また, 本研究では, 湿重量が増殖に関する適切な指標となりうること、クロロフィル b がクロロフィル a やカロチノイドよりも感受性が高いが、指標としてあまり感度が高いとは言えないことが認められた。

文献 6 : 福永彩, 山下尚之, 田中宏明 藻類成長阻害試験を用いた医薬品の毒性評価, 環境工学研究論文集, 43, 57-63 (2006)。

【被験生物】藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata*

【対象医薬品】クラリスロマイシン, エリ

スロマイシン; アジスロマイシン, タイロシン, テトラサイクリン塩酸塩, オキシテトラサイクリン塩酸塩, クロルテトラサイクリン塩酸塩, ドキシサイクリン塩酸塩, リンコマイシン塩酸塩, チアンフェニコール, スルファメトキサゾール, スルファモノメトキシシン, スルファジメトキシシン, スルファジミジン, スルファクロルピリダジン, スルファチアゾール, スルファメチゾール, スルファメラジン, トリメトプリム, レボフロキサシン, エンロフロキサシン, シプロフロキサシン塩酸塩, ノルフロキサシン, ベンジルペニシリンカリウム, アモキシシリン, 無水アンピシリン, セフトオフル, セファゾリンナトリウム, バンコマイシン塩酸塩, 2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル (トリクロサン), カルバドックス, 2-キノキサリンカルボン酸, ナイカルバジン, イブプロフェン, インドメタシン, ナプロキセン, ジクロフェナックナトリウム, ケトプロフェン, メフェナム酸, アンチピリン, エテンザミド, フェノプロフェン, イソプロピルアンチピリン, クロタミトン, アセトアミノフェン, ジソピラミド, メトプロロール, プロプラノロール塩酸塩, テオフィリン, クレンブテロール, カルバマゼピン, 酒石酸イフェンプロジル, クロフィブリン酸, シクロホスファミド及び N,N-ジエチル-m-トルアミド

【評価毒性作用】増殖

【評価方法】公比 2 倍希釈系列で 10 濃度, 各 6 試験, 24 $^{\circ}\text{C}$, 4000lux, 24 時間明周期により 96 時間後の細胞密度を測定した。

【結果】藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* の増殖を指標とした NOEC は, クラリスロマイシンが 16 $\mu\text{g/L}$, エリスロマイシンが 31 $\mu\text{g/L}$, アジスロマイシンが 16 $\mu\text{g/L}$, タイロシンが 63 $\mu\text{g/L}$, テトラサイクリン塩酸塩が 78 $\mu\text{g/L}$, オキシテトラサ

イクリン塩酸塩が 160 $\mu\text{g/L}$, クロルテトラサイクリン塩酸塩が 2 $\mu\text{g/L}$, ドキシサイクリン塩酸塩が 20 $\mu\text{g/L}$, リンコマイシン塩酸塩が 7.8 $\mu\text{g/L}$, チアンフェニコールが 200 $\mu\text{g/L}$, スルファメトキサゾールが 160 $\mu\text{g/L}$, スルファモノメトキシシンが 160 $\mu\text{g/L}$, スルファジメトキシシンが 630 $\mu\text{g/L}$, スルファジミジンが 630 $\mu\text{g/L}$, スルファクロルピリダジンが 78 $\mu\text{g/L}$, スルファチアゾールが 780 $\mu\text{g/L}$, スルファメチゾールが 1300 $\mu\text{g/L}$, スルファメラジンが 78 $\mu\text{g/L}$, トリメトプリムが 6300 $\mu\text{g/L}$, レポプロキサシンが 630 $\mu\text{g/L}$, エンフロキサシンが 16 $\mu\text{g/L}$, シプロフロキサシン塩酸塩が 2500 $\mu\text{g/L}$, ノルフロキサシンが 3100 $\mu\text{g/L}$, ベンジルペニシリンカリウムが 25 mg/L , アモキシシリンが 100 mg/L 以上, 無水アンピシリンが 3100 $\mu\text{g/L}$, セフトオフルが 13 mg/L , セファゾリンナトリウムが 50 mg/L , パンコマイシン塩酸塩が 780 $\mu\text{g/L}$, トリクロサンが 6.3 $\mu\text{g/L}$, カルバドックスが 630 $\mu\text{g/L}$, 2-キノキサリンカルボン酸が 13 mg/L , ナイカルバジンが 160 $\mu\text{g/L}$, イブプロフェンが 13 mg/L , インドメタシンが 50 mg/L , ナプロキセンが 6.3 mg/L , ジクロフェナックナトリウムが 6.3 mg/L , ケトプロフェンが 16 $\mu\text{g/L}$, メフェナム酸が 5 mg/L , アンチピリンが 100 mg/L 以上, エテンザミドが 50 mg/L , フェノプロフェンが 6.3 mg/L , イソプロピルアンチピリンが 1.6 mg/L , クロタミトンが 6.3 mg/L , アセトアミノフェンが 100 mg/L 以上, ジソピラミドが 6.3 mg/L , メトプロロールが 310 $\mu\text{g/L}$, プロプラノロール塩酸塩が 250 $\mu\text{g/L}$, テオフィリンが 50 mg/L , クレンプテロールが 160 $\mu\text{g/L}$, カルバマゼピンが 6.3 mg/L , 酒石酸イフェンプロジルが 39 $\mu\text{g/L}$, クロフィブリン酸が 25 mg/L , シクロホスファミドが 50 mg/L 及び N,N-ジエチル-m-トルアミドが 50 mg/L

と算出された。

【結論】抗菌剤が強い作用を示した。

2. 2 まとめ

医薬品に関する生態毒性に関する情報は十分とはいえず、これまでまとまった収集報告は少ないことから、本研究においても収集し整理を行った。本ガイドラインが判断基準の要素として求める予測無影響濃度が示されている文献は非常に限られており、半数作用濃度 (EC50) もしくは半数致死濃度 (LC50) を示している文献が多い。これは、これまでの毒性評価には、EC50 や LC50 を指標としていたためと考えられる。

限られた情報からではあるが、抗生物質に対して藻類の感受性が高い傾向がみられた。この結論はあくまでも、ここに収載した文献情報から考察したものであり、さらに文献情報を収集して結論を導かなくてはならないことを付記しておく。これらのことから、引き続き、承認・上市されている医薬品の生態影響に関する文献の収集・整理を進めていく。

2. 3 参考文献

その他、参考とした文献リスト

- 7) Henschel, K. P., Wenzel, A., Diedrich, M., Flidner, A. Environmental hazard assessment of pharmaceuticals. Reg. Toxicol. Pharm., 25, 220-225, 1997.
- 8) Kalbfus, W., Kopf, K. First attempts for the ecotoxicological assessment of drugs in surface waters. Proceedings of the 51th Meeting of the Bavarian Ministry of Water Economy. 1997.
- 9) Daughton, C. G., Ternes, T. A. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? Environ. Health Perspect., 106, (Suppl.6), 907-938, 1999.
- 10) Lautier, J., Chanal, J. L., Delhon,

- A., Comparative hypolipidemic effects of clofibrilic acid and itanoxone on the metabolism and distribution of lipids in the crab *Puchygraspus maroratus* (Decopoda, Brachyura). *Comp. Biochem. Physiol. C* 85 (2) 269-274, 1986.
- 11) Haasch, M. Induction of anti-trout lauric acid hydroxylase immune-reactive proteins by peroxisome proliferators in bluebill and catfish. *Mar. Environ. Res.*, 42, 287-291, 1996.
- 12) Perkins, E., Schlenk, D. Immunochemical characterization on hepatic cytochrome P450 isozymes in the channel catfish: assessment of sexual, development and treatment-related effects. *Comp. Biochem. Physiol. C*, 121, 305-310, 1998.
- 13) Ferrai, B., Paxeus, N., Lo Giudice, R., Pollio, A., Garric, J., Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of cabamazepine, clofibrilic acid, and diclofenac. *Ecotoxicol. Environ. Safe*, 55, 359-370, 2003.
- 14) Backhausus, T., Schoze, M., Grimme, H. L., The single substance and nixture toxicity of quiolones to the bioluminescent bacterium *Vibrio fischeri*. *Aquatic Toxicol.*, 49, 49-61, 2000.
- 15) Halling-Sorensen, B. Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive harming. *Chemosphere*, 40, 731-739, 2000
- 16) Holten Lutzhoft, H. C., Halling-Sorensen, B., Jorgensen, S. E. Algal toxicity of antibacterial agents applied in Danish fish farming. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 36, 1-6, 1999.
- 17) Eguchi, K., Nagase, H., Ozawa, M., Endho, Y. S., Goto, K., Hirata, K., Miyamori, K., Yoshimura, H. Evaluation of antimicrobial agents for veterinary use in the ecotoxicity test using microalgae. *Chemosphere*, 57, 1733-1738, 2004.
- 18) Jones, O. A. H., Voulvoulis, N., Lester, J. N. Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. *Water Res.*, 36, 5013-5022, 2003.

D. 結論

EMEA 及びカナダで採用されている評価方法と同じ考え方に基づいて構築した、日本における環境影響評価ガイドラインの案について、新たに考え方を提案した。

有効成分等の環境実態の把握：第一段階の PEC_{表流水} 値の想定が妥当であることを示す目的から、上市承認一定期間後に、分析方法を提示し、その後数年間、使用量の多い代表的な地域を流れる河川もしくは使用量の多い区域に対応する下水処理場の放流水の実測環境濃度を求める体制の構築・実施する。ただし、承認時、また承認後の必須条件ではなく、自主的な取り組みに位置付けた要望事項として付記することとする。この提案の主旨は、分析方法の開発・確立、実態調査に産官学が協力して、最善を尽くしてリスクの程度を明確にすることである。したがって、環境水中の対象有効成分等の分析方法の確立が難しい等、実態調査が困難な説明理由が示される限り、実測値を示すことを求めるものではない。

毒性試験の実施段階：現在提案されているガイドライン案での第一段階の評価

は必須として実施するが、第二段階の評価に進むか否かの判断材料とせず、第二段階で実施することになっている生物評価の結果も、第一段階の判断の有無にかかわらず、承認時に添付する資料とする。

医薬品に関する生態毒性に関する情報は十分とはいえ、これまでまとまった収集報告は少ないことから、本研究においても収集し整理を行った。本ガイドラインが判断基準の要素として求める予測無影響濃度が示されている文献は非常に限られていた。限られた情報からではあるが、抗生物質に対して藻類の感受性が高い傾向がみられた。引き続き、承認・上市されている医薬品の生態影響に関する文献の収集・整理を進めていく。

E. 健康危機情報

なし。

F. 成果発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

- 1) Nishimura, T. : Environmental Risk Assessment of pharmaceuticals in Japan. Human Pharmaceuticals-Global Environmental Risk Assessment Meeting,

(2012.5).

- 2) Nishimura, T., Kosugi, Y., Hirose, A., Suzuki, T. : Environmental Risk Assessment of Pharmaceuticals in Japan, SETAC Asia/Pacific Meeting 2012

(2012.9)

- 3) Suzuki T., Kosugi Y., Nishimura T. : Strategy of Environmental Risk Assessment of Pharmaceuticals in Japan. FIP Centennial Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2012

(2012.10)

- 4) Suzuki T., Kosugi Y., Hosaka M., Nakae D., Nishimura T. : Prediction of leachability of pharmaceuticals to groundwater by simulation models for groundwater contamination, SETAC North America, 33rd Annual Meeting (2012.11).

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

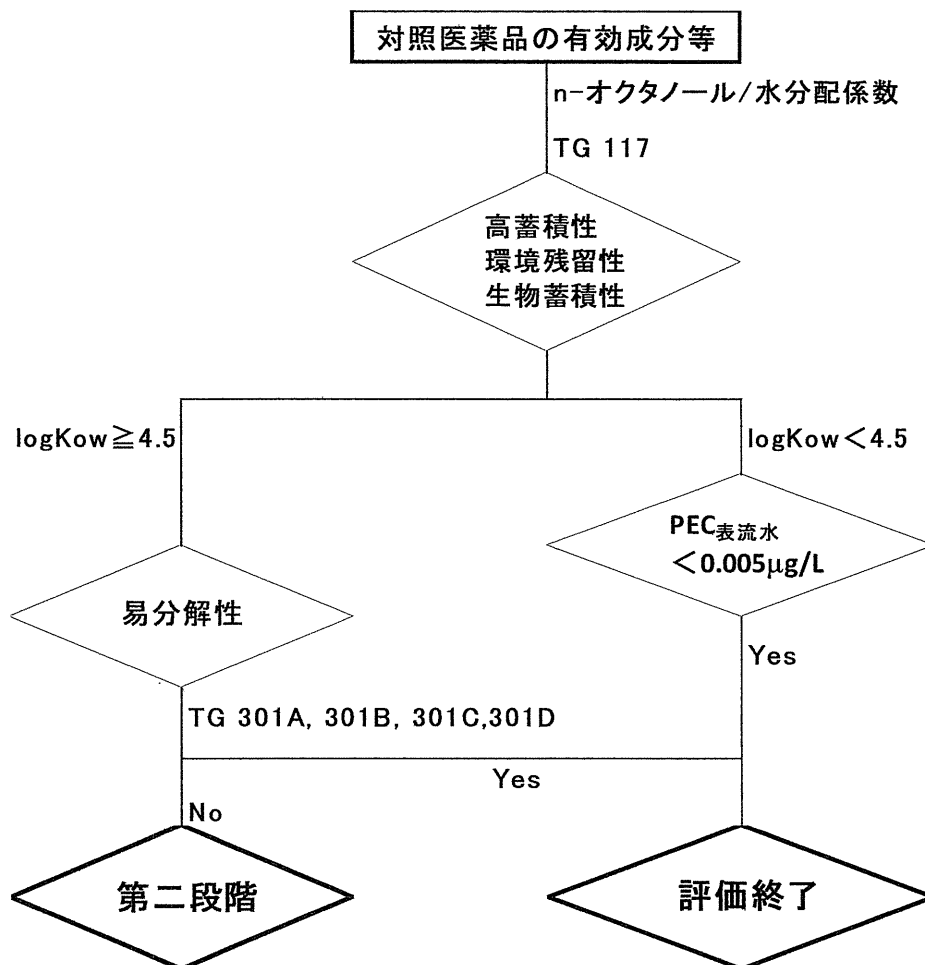


図 段階的評価における第一段階の判断フロー

表 医薬品の生態系への有害影響

医薬品名	効用	一日最大有効投与量 (mg)	生物種	エンドポイント	評価結果		文献番号
クロフィブリック酸	高脂質血症用剤	1500	緑藻 (<i>Scenedesnus subspicatus</i>)	増殖	96-h EC50	89mg/L	7
			海洋性微生物 (<i>Photobacter phosphoreum</i>)	個体有害影響に伴う発光	NOEC	5-40mg/L	8
			オオミジンコ	動き	24-h EC50	106mg/L	9
			カニ (<i>Pachygraspsus marmoratus</i>)	総脂質, リン脂質, トリグリセリド, コレステロール	50mgの注入	コレステロール, トリグリセリドの減少に伴い, 雌で18%, 雄で28%の総脂質が18%減少.	10
			ブルーギル (<i>Lepomis macrochirus</i>), ナマズ (<i>Ictahurus punctatus</i>)	パーオキシゾーム数, 免疫関連タンパク質		パーオキシゾームの増加, 免疫関連タンパク質の誘導	11
			ナマズ (<i>Ictahurus punctatus</i>)	CYP450, 肝臓指標	10mg/L, 50mg/L	CYP450の増加, 肝臓指標の増加	12
			藻類	増殖	EC50	Ca. 80mg/L	13
			藻類	藻体密度, 増殖	PNEC	1mg/L	4
			甲殻類	生存率	PNEC	1mg/L	4
			魚類	生存率, 生理的応答	PNEC	1mg/L, 10mg/L	4
						藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖
ベザフィブラート	高脂質血症用剤	400	刺胞動物 (<i>Hydra attenuate</i>)	形態形成, 摂食	96-hEC50	25. 85mg/L, 8. 59mg/L	1
プロプラノロール塩酸塩	高脂質血症治療薬	1000	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	250mg/L	6
レポプロキサシン	ニューキノロン系抗生物質	600	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	630mg/L	6
			水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	1000µg/L	5
オフロキサシン	ニューキノロン系抗生物質	600	発光細菌 (<i>Vibrio. fischeri</i>)	個体有害影響に伴う発光	NOEC	1. 13mg/L	14
			水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	300µg/L	5

ノルフロキサシン	ニューキノロン系 抗生物質	800	発光バクテリア (<i>Vibrio. fischeri</i>)	個体有害影響に伴う発光	NOEC	10.38mg/L	14
			水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	1000µg/L	5
			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	3100mg/L	6
シプロフロキサシン	ニューキノロン系 抗生物質	600	<i>M. aeruginosa</i>	増殖	EC50	5mg/L	15
			河川に生息する藻類	総容積量, クロロフィルa	PNEC	0.012mg/L	3
			水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	300µg/L	5
シプロフロキサシン塩酸塩	ニューキノロン系 抗生物質	600	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	2500mg/L	6
ロメフロキサチン	ニューキノロン系 抗生物質	600	水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	1000µg/L	5
レボフロキサシン	ニューキノロン系 抗生物質	500	水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	1000µg/L	5
トリメトプリム			<i>R. salina</i>	増殖	EC50	16mg/L	16
アモキシシリン	合成ペニシリン	1500	<i>S. leopoliensis</i>	増殖, 96時間暴露	NOEC	0.78mg/L	18
			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	100mg/L	6
アンピシリン	合成ペニシリン	4000	緑藻 (<i>Selenastrum capricornutum</i>), 緑藻 (<i>C. vulgaris</i>)	増殖	EC50	1000mg/L以上	17
			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	3100mg/L	6
ベンジルペニシリンカリウム	ペニシリン系抗生物質	240万単位	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	25mg/L	6
スルファジメトキシシン	持続性サルファ剤	2000	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	630mg/L	6
			水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	300µg/L	5
アジスロマイシン	15員環マクロライド系抗生物質	1500	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	16mg/L	6

エリスロマイシン	マクロライド系抗生物質	1200	緑藻 (<i>Selenastrum capicornutum</i>)	増殖	NOEC	10.38mg/L	17
			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	72-h EC50	0.02mg/L	2
			発光細菌 (<i>Vibrio fischeri</i>)	個体有害影響に伴う発光	PNEC	100mg/L	2
			輪形動物 (<i>Brachionus calyciflorus</i>)	半数致死, 雌雄個体数	LC50, 48hEC50	27.53mg/L, 0.94mg/L	2
			甲殻類 (<i>Thamnocephalus platyurus</i>)	半数致死,	LC50	17.68mg/L	2
			オオミジンコ	運動能力	24-hEC50	22.45mg/L	2
			甲殻類 (<i>Ceriodaphnia dubio</i>)	運動能力, 仔体数	LC50,	10.23mg/L, 0.22mg/L	2
			真骨類 (<i>Danio rerio</i>)	致死	PNEC	1000mg/L	2
			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	31mg/L	6
			水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	1000µg/L	5
クラリスロマイシン	マクロライド系抗生物質	800	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	72-h EC50	0.002mg/L	2
			発光細菌 (<i>Vibrio fischeri</i>)	個体有害影響に伴う発光	PNEC	100mg/L	2
			輪形動物 (<i>Brachionus calyciflorus</i>)	半数致死, 雌雄個体数	LC50, 48hEC50	34.46mg/L, 12.21mg/L	2
			甲殻類 (<i>Thamnocephalus platyurus</i>)	半数致死,	LC50	33.64mg/L	2
			オオミジンコ	運動能力	24-hEC50	25.72mg/L	2
			甲殻類 (<i>Ceriodaphnia dubio</i>)	運動能力, 仔体数	LC50,	18.66mg/L, 8.16mg/L	2
			真骨類 (<i>Danio rerio</i>)	致死	PNEC	1000mg/L	2
			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	16mg/L	6
ロキシスロマイシン	酸安定性マクロライド系抗生物質	300	水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	1000µg/L	5

セファゾリンナトリウム	セファロスポリン系抗生物質	5000	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	50mg/L	6
バンコマイシン塩酸塩	グリコペプチド系抗生物質	3000	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	780mg/L	6
ストレプトマイシン	アミノグリコシド系抗生物質	1000	水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	1000µg/L	5
オキシテトラサイクリン	テトラサイクリン系抗生物質	5×○	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	72-h EC50	0.17mg/L	2
			発光バクテリア (<i>Vibrio fischeri</i>)	個体有害影響に伴う発光	EC50	64.5mg/L	2
			輪形動物 (<i>Brachionus calyciflorus</i>)	半数致死, 雌雄個体数	LC50, 48hEC50	34.21mg/L, 1.87mg/L	2
			甲殻類 (<i>Thamnocephalus platyurus</i>)	半数致死,	LC50	25mg/L	2
			オオミジンコ	運動能力	24-hEC50	22.64mg/L	2
			甲殻類 (<i>Ceriodaphnia dubio</i>)	運動能力, 仔体数	LC50,	18.65mg/L, 0.18mg/L	2
			真骨類 (<i>Danio rerio</i>)	致死	PNEC	1000mg/L	2
テトラサイクリン塩酸塩	テトラサイクリン系抗生物質	1000	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	78mg/L	6
			水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	100µg/L	5
オキシテトラサイクリン塩酸塩	テトラサイクリン系抗生物質		藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	160mg/L	6
			刺胞動物 (<i>Hydra attenuate</i>)	形態形成	96-hEC50	40.13mg/L	1
			水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	100µg/L	5
クロルテトラサイクリン塩酸塩	テトラサイクリン系抗生物質		藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	2mg/L	6
			水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	300µg/L	5
ドキシサイクリン塩酸塩	テトラサイクリン系抗生物質	200	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	20mg/L	6
			水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	300µg/L	5
ノボビオシン			刺胞動物 (<i>Hydra attenuate</i>)	摂食	96-hEC50	13.53mg/L	1

ストレプトマイシン	アミノグリコシド系抗生物質	1000	水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	1000µg/L	5
ネオマイシン			水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	1000µg/L	5
セファレキシン	セファロスポリン系抗生物質	5000	水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	1000µg/L	5
モネンシン			水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	1000µg/L	5
アモキシシリン	β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質	1500	水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	1000µg/L	5
スルファメトキサゾール	合成抗菌剤	1920	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	72-h EC50	0.52mg/L	2
			発光細菌 (<i>Vibrio fischeri</i>)	個体有害影響に伴う発光	EC50	23.3mg/L	2
			輪形動物 (<i>Brachionus calyciflorus</i>)	半数致死, 雌雄個体数	LC50, 48hEC50	26.27mg/L, 9.63mg/L	2
			甲殻類 (<i>Thamnocephalus platyurus</i>)	半数致死,	LC50	35.36mg/L	2
			オオミジンコ	運動能力	24-hEC50	25.2mg/L	2
			甲殻類 (<i>Ceriodaphnia dubio</i>)	運動能力, 仔体数	LC50,	15.51mg/L, 0.21mg/L	2
			真骨類 (<i>Danio rerio</i>)	致死	PNEC	1000mg/L	2
			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	160mg/L	6
水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	300µg/L	5			
スルファモノメトキシ			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	160mg/L	6
スルファジミジン			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	630mg/L	6
スルファクロルピリダジン			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	78mg/L	6
スルファチアゾール			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	780mg/L	6
スルファメチゾール			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	1300mg/L	6

スルファメラジン			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	78mg/L	6
スルファピリジン			刺胞動物 (<i>Hydra attenuate</i>)	形態形成	96-hEC50	21.61mg/L	1
スルファメタジン			水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	1000µg/L	5
リンコマイシン	リンコマイシン系 抗生物質		藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	72-h EC50	0.07mg/L	2
			発光バクテリア (<i>Vibrio fischeri</i>)	個体有害影響に伴う発光	PNEC	100mg/L	2
			輪形動物 (<i>Brachionus calyciflorus</i>)	半数致死, 雌雄個体数	LC50, 48hEC50	24.94mg/L, 0.68mg/L	2
			甲殻類 (<i>Thamnocephalus platyurus</i>)	半数致死,	LC50	30mg/L	2
			オオミジンコ	運動能力	24-hEC50	23.18mg/L	2
			甲殻類 (<i>Ceriodaphnia dubio</i>)	運動能力, 仔体数	LC50,	13.98mg/L, 7.2mg/L	2
			真骨類 (<i>Danio rerio</i>)	致死	PNEC	1000mg/L	2
			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	16mg/L	6
			水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	100µg/L	5
オフロキサシン			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	72-h EC50	1.44mg/L	2
タイロシン			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	63mg/L	6
			水生生物 (<i>Lemna Gibba</i>)	増殖	LOEC	300µg/L	5
チアンフェニコール			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	200mg/L	6
トリメトプリム			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	6300mg/L	6
エンロフロキサシン			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	16mg/L	6
セフチオフル			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	13mg/L	6

オフロキサシン			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	72-h EC50	1.44mg/L	2
			発光細菌 (<i>Vibrio fischeri</i>)	個体有害影響に伴う発光	EC25	100mg/L	2
			輪形動物 (<i>Brachionus calyciflorus</i>)	半数致死, 雌雄個体数	LC50, 48hEC50	29.88mg/L, 0.53mg/L	2
			甲殻類 (<i>Thamnocephalus platyurus</i>)	半数致死,	LC50	33.98mg/L	2
			オオミジンコ	運動能力	24-hEC50	31.75mg/L	2
			甲殻類 (<i>Ceriodaphnia dubio</i>)	運動能力, 仔体数	LC50,	17.41mg/L, 3.13mg/L	2
			真骨類 (<i>Danio rerio</i>)	致死	LC33	1000mg/L	2
2,4,4-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	6.3mg/L	6
カルバドックス			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	630mg/L	6
2-キノキサリンカルボン酸			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	13mg/L	6
ナイカルバジン			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	160mg/L	6
メトロニダゾール	抗トリコモナス剤	500	緑藻 (<i>Selenastrum capicornutum</i>)	増殖	EC50	39.1mg/L	15
イブプロフェン	フェニルプロピオン系解熱消炎鎮痛剤	600	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	13mg/L	6
			刺胞動物 (<i>Hydra attenuate</i>)	形態形成, 摂食	96-hEC50	1.65mg/L, 3.85mg/L	1
インドメタシン	インドール酢酸系解熱鎮痛剤・未熟児動脈管開存症治療薬	75	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	50mg/L	6
ナプロキセン	プロピオン系鎮痛解熱剤	600	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	6.3mg/L	6
			刺胞動物 (<i>Hydra attenuate</i>)	形態形成, 摂食	96-hEC50	2.62mg/L, 2.68mg/L	1

ジクロフェナックナトリウム	フェニル酢酸系鎮痛解熱剤	100	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	6.3mg/L	6
ケトプロフェン	プロピオン系鎮痛解熱剤	100	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	16mg/L	6
メフェナム酸	アニトラニル系鎮痛解熱剤	1500	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	5mg/L	6
アンチピリン			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	100mg/L	6
エテンザミド	サリチル酸系鎮痛解熱剤		藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	50mg/L	6
フェノプロフェン			藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	6.3mg/L	6
イソプロピルアンチピリン	解熱鎮痛剤		藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	1.6mg/L	6
クロタミトン	鎮痒剤		藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	6.3mg/L	6
アセトアミノフェン	アミノフェノール系解熱鎮痛剤	4000	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	100mg/L	6
ジソピラミド	不整脈治療薬	300	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	6.3mg/L	6
メトプロロール	β 1-遮断薬	240	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	310mg/L	6
プロプラノロール塩酸塩	高脂質血症治療薬	1000	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	250mg/L	6
テオフィリン	キサンチン系気管支拡張剤	400	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	50mg/L	6
クレンブテロール	気管支拡張 β 2 刺激・腹圧性尿失禁治療薬	0.04	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	160mg/L	6
カルバマゼピン	向精神作用性てんかん・そううつ態治療薬	1200	藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	PNEC (96-h)	6.3mg/L	6
			刺胞動物 (<i>Hydra attenuate</i>)	形態形成, 摂食	96-hEC50	15.52mg/L, 3.76mg/L	1