

酒石酸イフェンプロジル	鎮うん剤	60	藻類 ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	増殖	PNEC (96-h)	39mg/L	6
シクロホスファミド	ナイトロジェンマスタード系抗悪性腫瘍剤	200	藻類 ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	増殖	PNEC (96-h)	50mg/L	6
N,N-ジエチル-m-トルアミド			藻類 ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	増殖	PNEC (96-h)	50mg/L	6
ジェムフィプロジル			刺胞動物 ( <i>Hydra attenuate</i> )	形態形成, 摂食	96-hEC50	1.18mg/L, 1.76mg/L	1
ベザフィブラート			刺胞動物 ( <i>Hydra attenuate</i> )	形態形成, 摂食	96-hEC50	25.85mg/L, 8.59mg/L	1
コチニン			水生生物 ( <i>Lemna Gibba</i> )	増殖	LOEC	1000µg/L	5
フルオキセチン			水生生物 ( <i>Lemna Gibba</i> )	増殖	LOEC	1000µg/L	5

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）  
「ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドラインとリスク管理等に関する研究」  
平成24年度研究報告書

都市河川水中のヒト用医薬品の存在実態調査および活性汚泥を用いた医薬品の分解性

研究分担者 鈴木 俊也 東京都健康安全研究センター 薬事環境化学部  
研究協力者 小杉 有希 東京都健康安全研究センター 薬事環境化学部

研究要旨

過去の都市河川水中のヒト用医薬品の存在実態調査において、多摩川流域の河川水では、抗アレルギー薬エピナスチン、高血圧症治療薬カンデサルタンおよび精神科用薬スルピリド、ロラゼパムの実測環境濃度（MEC）が、欧州医薬品審査庁（EMA）の環境影響評価ガイドラインより求めた第1相の予測環境濃度（PEC）よりも高い値を示す地点が存在することが明らかとなっている。今年度はその再現性について調査を行い、ロラゼパムやカンデサルタンは MEC>PEC になる地点が存在し、前回の調査と同様な結果が得られた。また、下水処理場の処理下水中の医薬品の MEC は、EMA のガイドラインで希釈がないと仮定して求めた場合の PEC を超えることはなかった。したがって、ヒト用医薬品の都市河川水中の PEC の算出に際しては、実際の処理下水の希釈を考慮する必要があることが確認された。

活性汚泥を用いた医薬品の分解性に関しては、OECD の分解性試験の一つである TG314B に準じた分解試験系より求めたカルバマゼピン、カンデサルタンおよびプロプラノロールの分解性と下水処理場における除去率との間に相違が認められた。これは活性汚泥の微生物相や馴化状態、下水組成の相違等に起因しているものと考えられる。河川水中の医薬品の PEC の精緻化の段階において、室内実験の結果から下水処理場における分解性を予測する必要があることから、今後、その違いが生じた原因を究明すると共

A. 研究目的

先行研究において、多摩川水系の河川水中のヒト用医薬品の存在実態を調査し、欧州医薬品審査庁（EMA）の環境影響評価ガイドラインの適用について、予測環境濃度（PEC）と実測環境濃度（MEC）を比較することにより検討した。調査対象の医薬品の中には、環境影響評価ガイドラインの希釈係数が10では過小評価（MEC > PEC）の可能性があると示唆された。今年度は、その再現性を調べることにした。また、都

市河川においては、ヒト用医薬品の負荷源は、主に下水処理場であると考えられることから、下水処理場の処理下水を対象とし、ヒト用医薬品の存在実態を調査した。

都市河川水において、下水処理場が医薬品の主負荷源と考えられることから、ヒト用医薬品の環境影響評価をする上で、PECの精緻化の段階において、下水処理場におけるヒト用医薬品の分解性を室内実験から予測・評価する必要があると考えられる。そこで、今年度は OECD の分解性試験の一つ

である TG314B に準じ、活性汚泥を用いてヒト用医薬品の分解性を調べた。

## B. 研究方法

### 1. 都市河川水中のヒト用医薬品の存在実態調査

#### 1. 1 対象医薬品

調査対象の医薬品は OTC として汎用されている解熱鎮痛消炎剤や抗アレルギー薬、高血圧治療薬や糖尿病治療薬等の生活習慣病の治療薬、精神科用の医薬品、抗生物質および既に海外等で検出事例がある医薬品等合わせて 19 成分とした (表 1)。

#### 1. 2 調査対象の都市河川水

調査対象の河川水は、東京都内の多摩川流域の河川水とした (図 1)。河川水の調査は、2012 年 6 および 9 月に、下水処理場の処理下水の調査は 2012 年 10 月に行った。

水試料の採水は、本流の羽村堰、日野橋、関戸橋、多摩川原橋、田園調布堰上の 5 地点、支流の平井川、秋川、浅川、大栗川、野川、仙川の本流との合流直前の地点で行った。各河川の水量は川幅、水深および表面流速の実測値より算出した。

#### 1. 3 試験溶液の調製

河川水試料はアセトンで洗浄した褐色共栓ガラスビンに採取した。2つの固相カートリッジ PS-2 および HLB を直列に接続し、始めにアセトニトリル 10 mL で、つぎに精製水 5 mL でコンディショニングした。水試料 500 mL にギ酸 0.5 mL を加えて約 pH3 にした後、PS-2 側から流速 20 mL/min で通し、医薬品成分を吸着させた。固相カートリッジに活性炭カートリッジ AC-2 を連結し、30 分間空気を通気させることにより乾燥させた。固相カートリッジからの医薬品の溶出はアセトニトリル 5 mL を通水方向とは逆に HLB 側から流しながら約 1 分間かけて行った。アセトニトリル溶液を窒素気流下 40°C で約 0.2 mL に濃縮し、0.1% ギ酸含有 10% アセトニトリ

ル水溶液で 0.5 mL とした後、カルバマゼピン- $d_{10}$  5  $\mu$ L を内部標準として加え、これを LC/MS 用試験溶液とした。

#### 1. 4 LC/MS の分析条件

液体クロマトグラフィー：2690 (日本ウオーターズ製)、注入量：10  $\mu$ L、カラム：XTerra MSC18 (2.1 x 150 mm、5  $\mu$ m、日本ウオーターズ)、カラム温度：40°C、移動相：0.1% ギ酸含有 10% CH<sub>3</sub>CN (5 min 間保持) → (リニアグラジエント) → 0.1% ギ酸含有 90% CH<sub>3</sub>CN (45 min)、流速：0.2 mL/min.

質量分析計：ZMD (日本ウオーターズ製)、ソースブロック温度：120°C、デソルベーション温度：250°C、キャピラリー電圧：3 kV、コーン電圧：30 - 50 V、測定モード：ESI、検出法 (イオン)：SIM

### 2. 活性汚泥を用いた医薬品の分解性

#### 2. 1 対象医薬品

スルピリド、アマンタジン、エピナスチン、カンデサルタン、ロラゼパム、カンデサルタンおよびプロプラノロールとした。また、好氣的分解試験で分解性が良好とされる 1-ナフトールを基準物質とした。

#### 2. 2 活性汚泥による分解性試験

OECD TG314B に準じて分解試験を行った。活性汚泥は (一財) 化学物質評価研究機構から購入した。本ガイドラインに従い調製した人工下水を用い、分解試験系内の活性汚泥の濃度は 1g/L、医薬品の濃度は 5  $\mu$ M とした。医薬品の残存量は、経時的に、遠心分離により浮遊物質を除いた上清を LC/MS で測定して求めた。1-ナフトールの残存量は、上清をジクロロメタンで抽出し、濃縮後 BSTFA でシリル化後、GC/MS で測定して求めた。

## C. 研究結果

### 1. 都市河川水中のヒト用医薬品の存在実態調査

多摩川流域の河川水中の医薬品濃度を

2012年6月および9月に調査した。医薬品の検出濃度は、スルピリド<0.005~0.484  $\mu\text{g/L}$ 、アマンタジン<0.001~0.022  $\mu\text{g/L}$ 、エピナスチン<0.001~0.063  $\mu\text{g/L}$ 、クラリスロマシイン<0.005~0.463  $\mu\text{g/L}$ 、ロラゼパム<0.01~0.03  $\mu\text{g/L}$ 、カンデサルタン<0.01~0.18  $\mu\text{g/L}$ 、クロタミトン<0.001~0.281  $\mu\text{g/L}$ であった(別表1、2)。EMEAの環境影響評価ガイドラインより求めた第1相の予測環境濃度(PEC)よりも高いMEC値を示した医薬品は、ロラゼパムとカンデサルタンであった(表1)。下水処理場の処理下水の希釈係数が2~3の地点で生じていることが再確認できた。前回の調査ではエピナスチンのMECはPECよりも大きくなる地点が存在したが、今回の調査ではこの現象はみられなかった。過去の調査によれば、エピナスチンの濃度は、冬期から春期にかけて高くなり、夏期から秋期にかけて減少傾向にあった。今年度もエピナスチンの濃度が高くなる時期に調査を実施していれば、MEC>PECになった可能性がある。

都市河川水における医薬品の主負荷源は下水処理場であると考えられることから、多摩川流域の下水処理場6カ所の処理下水中の医薬品濃度を2012年10月に調査した(表2)。医薬品の濃度は、スルピリド0.230~0.740  $\mu\text{g/L}$ 、アマンタジン0.019~0.050  $\mu\text{g/L}$ 、エピナスチン0.068~0.166  $\mu\text{g/L}$ 、クラリスロマシイン0.808~1.395  $\mu\text{g/L}$ 、カンデサルタン0.15~0.43  $\mu\text{g/L}$ 、クロタミトン0.247~0.525  $\mu\text{g/L}$ であった。ロラゼパムは本調査では検出されなかった。下水処理場の処理下水中の医薬品のPECをEMEAの環境影響評価ガイドラインに基づき希釈係数1として算出した場合、MEC>PECとなる医薬品は存在しなかった。

したがって、多摩川河川水中のロラゼパムやカンデサルタンがMEC>PECとなったのは、希釈係数が河川水の採水地点の実態

を反映していなかったためと考えられる。

## 2. 活性汚泥を用いた医薬品の分解性

本分解試験系における基準物質1-ナフトールは、インキュベーション5日後に分解率が87%となり、一次式より求めた半減期は2日であった。したがって、本分解試験系は良好な状態であったあることがわかった。この条件下における、インキュベーション5日後の対象医薬品の分解率については、プロプラノロールが25%およびカンデサルタンが7%であった。その他の医薬品については、インキュベーション5日後では減少が認められず、ほとんど分解されなかった。

2004年に調査した下水処理場における医薬品の除去率(処理下水中濃度/流入水濃度 $\times 100$ )は、スルピリド15%、アマンタジン6%、エピナスチン7%、カルバマゼピン77%、ロラゼパム0%、カンデサルタン34%、プロプラノロール0%であった。

本分解試験系における医薬品の分解率と下水処理場における医薬品の除去率を比較すると、カルバマゼピン、カンデサルタンおよびプロプラノロールに大きな違いが認められた。これは、分解試験系内の活性汚泥の状態や下水組成の相違等に起因しているものと考えられる。

## E. 結論

今回の調査で、前回の調査の再現性が認められた。EMEAの環境影響評価ガイドラインに基づいて、ヒト用医薬品の河川水中のPECの算出に際し、実際の河川水の状況に合わせて設定する必要があることが示唆された。多摩川水系の場合には、希釈係数は2~3が妥当であると考えられる。

活性汚泥を用いた医薬品の分解性に関しては、TG314Bに準じた分解試験系と下水処理場における結果の間に、相違が認められた医薬品が存在した。これは活性汚泥の微

生物相や馴化状態、下水組成の相違等に起因しているものと考えられる。

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 鈴木俊也：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、東京都健康安全研究センター研究年報、63、1-13、2012.

##### 2. 学会発表

1) 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).

#### H. 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。

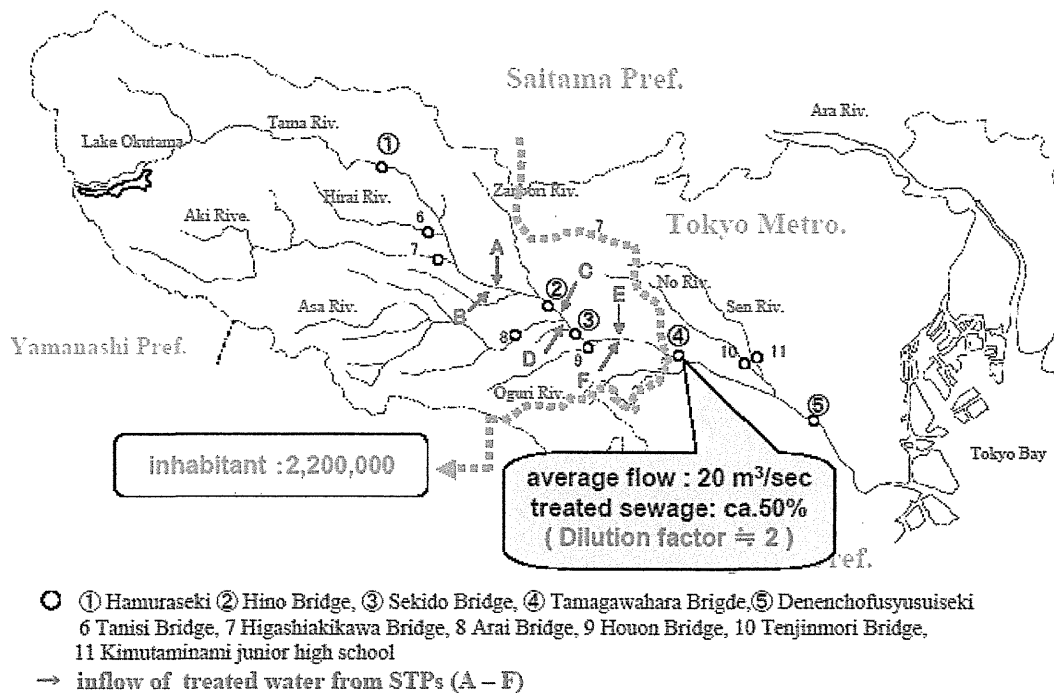


図1. 多摩川水系のサンプリング地点のロケーション

表1. 多摩川水系河川水中の医薬品のMEC及びPEC

No	pharmaceuticals	Dose max (mg/day)	PEC <sup>a</sup> (μg/L)			MEC max <sup>b</sup> (μg/L)	MEC/PEC*100 (%)		
			DF:1	DF:2	DF:10		DF=1	DF=2	DF=10
1	sulpiride	600	30.000	15.000	3.000	0.484	2	3	16
2	acetoaminophen	1500	75.000	37.500	7.500	0.000	0	0	0
3	amantadine	300	15.000	7.500	1.500	0.022	0	0	1
4	epinastine	20	1.000	0.500	0.100	0.063	6	13	63
5	diphenhydramine	160	8.000	4.000	0.800	0.056	1	1	7
6	clarithromycin	800	40.000	20.000	4.000	0.463	1	2	12
7	carbamazepine	1200	60.000	30.000	6.000	0.039	0	0	1
8	losartan	100	5.000	2.500	0.500	0.072	1	3	14
9	rolazepam	3	0.150	0.075	0.015	0.03	21	42	210
10	candesartan	12	0.600	0.300	0.060	0.18	30	60	301
11	DEET	-	-	-	-	0.122	-	-	-
12	crotamiton	-	-	-	-	0.281	-	-	-
13	diclofenac	100	5.000	2.500	0.500	0.04	1	2	9
14	nateglinide	360	18.000	9.000	1.800	0.000	0	0	0
15	mefenamic acid	1500	75.000	37.500	7.500	0.000	0	0	0
16	fenofibrate	300	15.000	7.500	1.500	0.001	0	0	0
17	ibuprophen	600	30.000	15.000	3.000	0.00	0	0	0
18	triclocarban	-	-	-	-	2.4	-	-	-
19	triclosan	-	-	-	-	0.00	-	-	-

a PEC: EMEA, Phase I

b MEC: June and September, 2012

表2. 多摩川流域の下水処理場の処理下水中の医薬品

pharmaceuticals	LOQ (ug/L)	Concentration in effluent from STPs at Tama River Basin <sup>a</sup> ( $\mu\text{g/L}$ )						Dose (mg/day)	Max PEC <sup>b</sup> ( $\mu\text{g/L}$ ) DF:1
		A	B	C	D	E	F		
sulpiride	0.005	0.514	0.230	0.720	0.807	0.720	0.740	600	30.000
acetoaminophen	0.002	ND	0.003	ND	ND	ND	0.003	1500	75.000
amantadine	0.001	0.019	0.038	0.020	0.046	0.024	0.050	300	15.000
epinastine	0.001	0.068	0.133	0.085	0.116	0.103	0.166	20	1.000
diphenhydramine	0.001	0.025	0.048	0.026	0.044	0.077	0.060	160	8.000
clarithromicine	0.005	0.808	1.388	0.960	1.118	0.914	1.395	800	40.000
carbamazepine	0.002	0.051	0.144	0.065	0.093	0.082	0.090	1200	60.000
losartan	0.005	0.086	0.202	0.144	0.212	0.228	0.182	100	5.000
rolazepam	0.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3	0.15
candesartan	0.01	0.15	0.38	0.37	0.39	0.42	0.43	12	0.60
DEET	0.001	0.013	0.014	0.018	0.037	0.035	0.040	-	-
crotamiton	0.001	0.247	0.525	0.348	0.394	0.313	0.443	-	-
diclofenac	0.01	0.13	0.18	0.17	0.25	0.14	0.23	100	5.00
nateglinide	0.005	ND	ND	ND	ND	ND	ND	360	18.000
mefenamic acid	0.001	0.002	0.002	0.017	0.005	0.007	0.008	1500	75.000
fenofibrate	0.005	ND	ND	ND	ND	ND	ND	300	15.000

a October, 2012

b EMEA guideline, Phase I

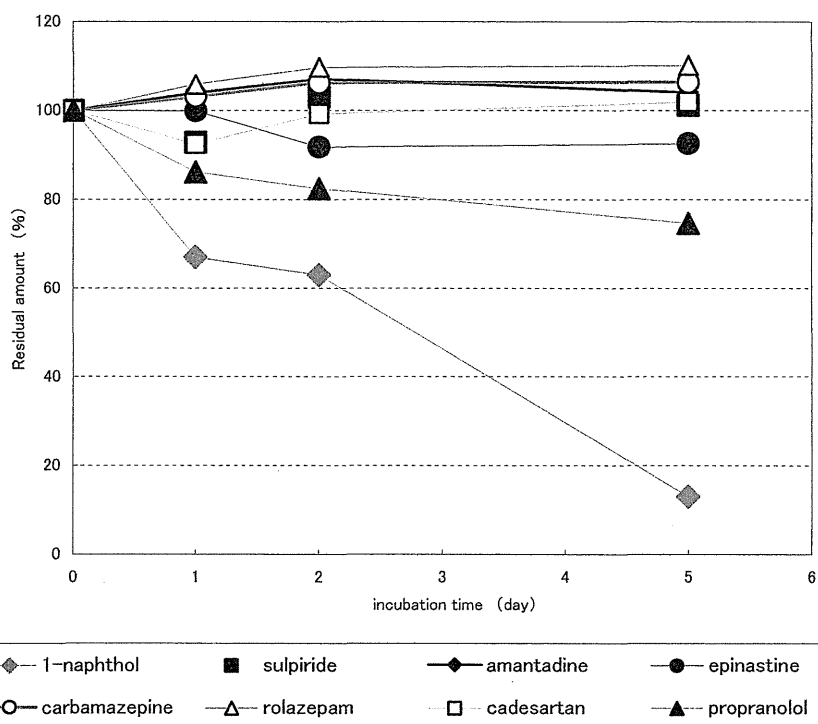


図2. OECD TG314Bによる医薬品の分解試験

追加資料

別表1. 多摩川流域における医薬品類の濃度

pharmaceuticals	LOQ ( $\mu\text{g/L}$ )	Concentration of pharmaceuticals in river water ( $\mu\text{g/L}$ )										
		Hamuraseki	Hino Bridge	Sekido Bridge	Tamagawara Bridge	Denenchof useki	Tanishi Bridge	Higashiakik awa Bridge	Arai Bridge	Houon Bridge	Tenjinmori Bridge	Kinutaminami junior high school
sulpiride	0.005	0.003	0.293	0.317	0.396	0.233	0.013	0.006	0.094	0.014	0.020	0.361
acetoaminphen	0.005	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
amantadine	0.001	ND	0.001	0.013	0.019	0.013	ND	ND	ND	ND	ND	0.013
epinastine	0.001	ND	0.042	0.045	0.063	0.043	ND	ND	0.016	ND	0.003	0.054
diphenhydramine	0.001	ND	0.002	0.023	0.039	0.003	ND	ND	ND	ND	ND	0.053
clarythromycin	0.005	ND	0.229	0.264	0.346	0.224	0.047	ND	0.094	0.049	0.050	0.463
carbamazepine	0.001	ND	0.018	0.026	0.039	0.032	ND	ND	0.009	ND	ND	0.024
losartan	0.005	ND	0.011	0.017	0.029	0.017	ND	ND	ND	ND	ND	0.044
lorazepam	0.01	ND	0.01	0.03	0.03	0.01	ND	ND	ND	ND	ND	0.01
candesartan	0.01	ND	0.01	0.01	0.01	0.02	ND	ND	0.01	ND	ND	0.05
DEET	0.001	ND	0.015	0.051	0.075	0.027	ND	ND	0.006	0.009	0.045	0.122
crotamiton	0.001	ND	0.080	0.098	0.224	0.122	ND	ND	0.011	ND	ND	0.240
diclofenac	0.01	ND	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
nateglinide	0.005	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
mefenamic acid	0.001	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
fenofibrate	0.005	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.001
ibuprofen	0.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
triclocarban	0.1	ND	1.1	0.6	1.0	0.8	ND	ND	ND	ND	ND	1.4
triclosan	0.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Sampling Date : June, 2012



別表2. 多摩川流域における医薬品類の濃度

pharmaceuticals	LOQ ( $\mu$ g/L)	Concentration of pharmaceuticals in river water ( $\mu$ g/L)										
		Hamuraseki	Hino Bridge	Sekido Bridge	Tamagawara Bridge	Denenchof useki	Tanishi Bridge	Higashiakik awa Bridge	Arai Bridge	Houon Bridge	Tenjinmori Bridge	Kinutaminami junior high school
sulpiride	0.005	0.005	0.361	0.333	0.385	0.227	0.018	0.006	0.093	0.018	0.061	0.484
acetoaminphen	0.005	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
amantadine	0.001	ND	0.001	0.006	0.022	0.006	ND	ND	ND	ND	ND	0.004
epinastine	0.001	ND	0.051	0.045	0.063	0.033	ND	ND	0.017	ND	0.010	0.039
diphenhydramine	0.001	ND	0.036	0.022	0.056	0.005	ND	ND	ND	ND	ND	0.042
clarythromycin	0.005	0.047	0.253	0.220	0.305	0.157	0.048	0.047	0.081	0.050	0.064	0.372
carbamazepine	0.001	ND	0.022	0.031	0.036	0.025	ND	ND	0.012	ND	ND	0.013
losartan	0.005	ND	0.045	0.036	0.047	0.023	ND	ND	0.008	ND	0.010	0.072
lorazepam	0.01	ND	0.02	0.01	0.02	0.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND
candesartan	0.01	ND	0.16	0.15	0.18	0.12	0.01	ND	0.06	0.01	0.02	0.18
DEET	0.001	ND	0.005	0.011	0.032	0.048	ND	ND	ND	0.017	0.075	0.086
crotamiton	0.001	ND	0.239	0.202	0.281	0.192	ND	ND	0.069	ND	0.003	0.237
diclofenac	0.01	0.02	0.04	0.03	0.04	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03
nateglinide	0.005	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
mefenamic acid	0.001	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
fenofibrate	0.005	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ibuprofen	0.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
triclocarban	0.1	ND	1.6	0.8	2.4	0.7	ND	ND	ND	ND	ND	0.2
triclosan	0.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Sampling Date : September, 2012

都市部の河川水中ヒト用医薬品の実測濃度と予測濃度との関係に関する研究

研究分担者 川元 達彦 兵庫県立健康生活科学研究所 健康科学部  
研究協力者 矢野 美穂 兵庫県立健康生活科学研究所 健康科学部  
研究協力者 山崎 富夫 兵庫県立健康生活科学研究所 健康科学部

研究要旨

今までの研究結果として、都市部河川流域の河川水を対象とし、河川水中医薬品濃度の測定を行い、欧州医薬品審査庁（EMA）の環境影響評価ガイドライン第I相のヒト用医薬品の予測濃度（PEC）と実測濃度（MEC）を比較検討した結果、大部分の医薬品でPEC>MECの関係にあったが、一部の医薬品〔エピナスチン（抗アレルギー薬）、カンデサルタン（高血圧症治療薬）、スルピリド、ロラゼパム（精神科用薬）〕でMECがPEC（希釈係数DF=10）を超える結果が得られている。本研究では、16種類の医薬品等を対象とし、異なる二つの都市部河川水中のMECを年4回測定してPECと比較検討を行った結果、ロラゼパムやカンデサルタンはMEC>PECになる地点が存在し、前回の調査結果と同様の結果が得られた。しかし、これらの地点で、PECの希釈係数（DF）を1～4に設定した場合には、MECがPECを超えないことが明らかとなった。ヒト用医薬品の都市河川水中のPECの算出方法として、河川の実態に即した希釈係数（DF）を考慮する必要性が示唆された。

A. 研究目的

今までの研究結果として、都市部河川流域の河川水を対象とし、河川水中医薬品濃度の測定を行い、欧州医薬品審査庁（EMA）の環境影響評価ガイドライン第I相のヒト用医薬品の予測濃度（PEC）と実測濃度（MEC）を比較検討した結果、大部分の医薬品でPEC>MECの関係にあったが、一部の医薬品でMECがPEC（希釈係数DF=10）を超える結果となる事例について報告している。本研究では、16種類の医薬品等を対象とし、都市河川水中濃度を測定してPECとの関係を解析し、今までの研究で得られた知見の再現性を調査し、医薬品の環境影響評価ガイドラインの精緻化を図ることを目的とした。

B. 研究方法

1. 都市河川水中医薬品の存在実態調査

1. 1 対象医薬品等

調査対象とした医薬品等は、先行研究と同様の下記の16種類とした。

スルピリド、アセトアミノフェン、アマニタジン、エピナスチン、ジフェンヒドラミン、クラリスロマイシン、カルバマゼピン、ロサルタン、ロラゼパム、カンデサルタン、DEET、クロタミトン、ジクロフェナク、ナテグリニド、メフェナム酸、フェノフィブラート

1. 2 調査対象の河川水

調査対象の河川水は、兵庫県内のA河川流域の河川水及びB河川流域の河川水とした。河川水の調査は2012年6月から12月までの

間の計4回とし、水試料の採水は各河川で2地点とした。

### 1. 3 試験溶液の調製

河川水試料は褐色ガラス瓶に採取し、氷冷下で持ち帰り、分析に供した。2種類の固相カートリッジPS-2とHLB(いずれも日本ウォーターズ社製)をアセトニトリル10mL、精製水5mLでコンディショニングし、PS-2とHLBを直列に接続した。試料水500mLにギ酸(LC/MS用)0.5mLを添加してpHを約3に調整した後、PS-2側から流速20mL/minで通水した。通水後、それぞれの固相カートリッジに活性炭カートリッジAC-2(日本ウォーターズ社製)を連結して、通気により30分間乾燥を行った。乾燥後のPS-2、HLBをアセトニトリル5mLでバックフラッシュし、溶出液を合わせ、窒素気流下で約1mLまで濃縮を行った。濃縮液をフィルター(Millex FH 13mm)でろ過し、洗液を合わせて、精密な目盛り付き濃縮管内で窒素気流下、0.5mL以下まで濃縮を行った。この試料を0.1%ギ酸含有10%アセトニトリルで1.0mLまで正確にメスアップを行った。このうちの0.5mLをバイアル(不活性化ガラスインサート使用)に移し、内部標準物質(カルバマゼピン-d<sub>10</sub> 10mg/L)5μLを添加して測定試料とした。これをLC/MS用試験溶液とした。

### 1. 4 LC/MSの分析条件

HPLC: 2690(日本ウォーターズ製)、注入量: 10μL、カラム: XTerra MSC18(2.1×150mm、5μm、日本ウォーターズ)、カラム温度: 40°C、移動相: 0.1%ギ酸含有10%CH<sub>3</sub>CN(5min間保持)---(リニアグラジエント)---0.1%ギ酸含有90%CH<sub>3</sub>CN(45min)、流速: 0.2mL/min。

MS: ZMD(日本ウォーターズ製)、ソースブロック温度: 120°C、デソルベーション温度: 250°C、キャピラリー電圧: 3kV、コーン電圧: 30-50V、測定モード: ESI、検出法: SIM

## C. 研究結果及び考察

### 1. 都市河川水中のヒト用医薬品等の存在実態調査

#### 1. 1 A河川流域における実態調査

A河川流域の2地点(A1、A2)について、河川水中の医薬品等の濃度を2012年に4回調査を行った。

医薬品等の濃度は、スルピリド: <0.010~0.373μg/L、エピナスチン: <0.005~0.064μg/L、ジフェンヒドラミン: <0.002~0.029μg/L、クラリスロマイシン: <0.010~0.387μg/L、カルバマゼピン: <0.005~0.057μg/L、ロサルタン: <0.020~0.020μg/L、カンデサルタン: <0.010~0.218μg/L、DEET: <0.002~0.031μg/L、クロタミトン: <0.002~0.310μg/L、ジクロフェナク: 0.010<~0.153μg/L、アセトアミノフェン、アマンタジン、ロラゼパム、ナテグリニド、メフェナム酸、フェノフィブラートは不検出であった(図1左図)。

また、EMAの環境影響評価ガイドラインより求めた第I相のPEC値よりも高いMEC値を示した医薬品はカンデサルタンであり(表1、2)、希釈係数(DF)を2~3の値とすることが適切と考えられた。

#### 1. 2 B河川流域における実態調査

B河川流域の河川水についてもA河川と同様、2地点(B1、B2)について2012年に4回調査を行った。

医薬品等の濃度は、スルピリド: <0.010~0.154μg/L、アマンタジン: <0.005~0.022μg/L、エピナスチン: <0.005~0.053μg/L、クラリスロマイシン: <0.010~0.097μg/L、カルバマゼピン: <0.005~0.409μg/L、ロラゼパム: <0.010~0.107μg/L、カンデサルタン: <0.010~0.121μg/L、DEET: <0.002~0.010、クロタミトン: <0.002~0.249μg/L、ジクロフェナク: <0.010~0.057μg/L、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、ロサルタン、ナテグリニド、メフェナム酸、フェノフィブラートは不検出であった(図1右図)。

EMA の環境影響評価ガイドラインより求めた第 I 相の PEC 値よりも高い MEC 値を示した医薬品は、ロラゼパムとカンデサルタンであり (表 3、4)、希釈係数 (DF) がロラゼパムでは 1~2 の値、カンデサルタンでは 3~4 の値とすることが適切と考えられた。

#### D. 結論

本研究では、16 種類の医薬品等を対象とし、異なる二つの都市河川水中の MEC (年 4 回) と PEC との比較検討を行った結果、ロラゼパムやカンデサルタンは MEC>PEC になる地点が存在し、前回の調査結果と同様の結果が得られた。また、これらの地点では、希釈係数 (DF) を 1~4 に設定した場合、MEC が PEC を超えないことが明らかとなった。本結果から、ヒト用医薬品の都市河川水中の PEC の算出方法として、河川の実態に即した希釈係数 (DF) を考慮する必要性が示唆された。

#### E. 健康危機情報

なし。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) なし

##### 2. 学会発表

1) 川元達彦、矢野美穂、前田絵里、三橋隆夫：水道原水及び水道水中の抗ウイルス薬タミフルの高感度迅速分析法、第 60 回日本分析化学会 (2011.9) .

2) 川元達彦、矢野美穂、前田絵里、三橋隆夫：河川水で検出された抗ウイルス薬タミフルの浄水処理過程における除去挙動、第 60 回日本分析化学会 (2011.9) .

3) 前田絵理、矢野美穂、川元達彦、三橋隆夫：河川水における抗ウイルス薬タミフルの検出、第 48 回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11) .

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案特許

なし。

##### 3. その他

なし。

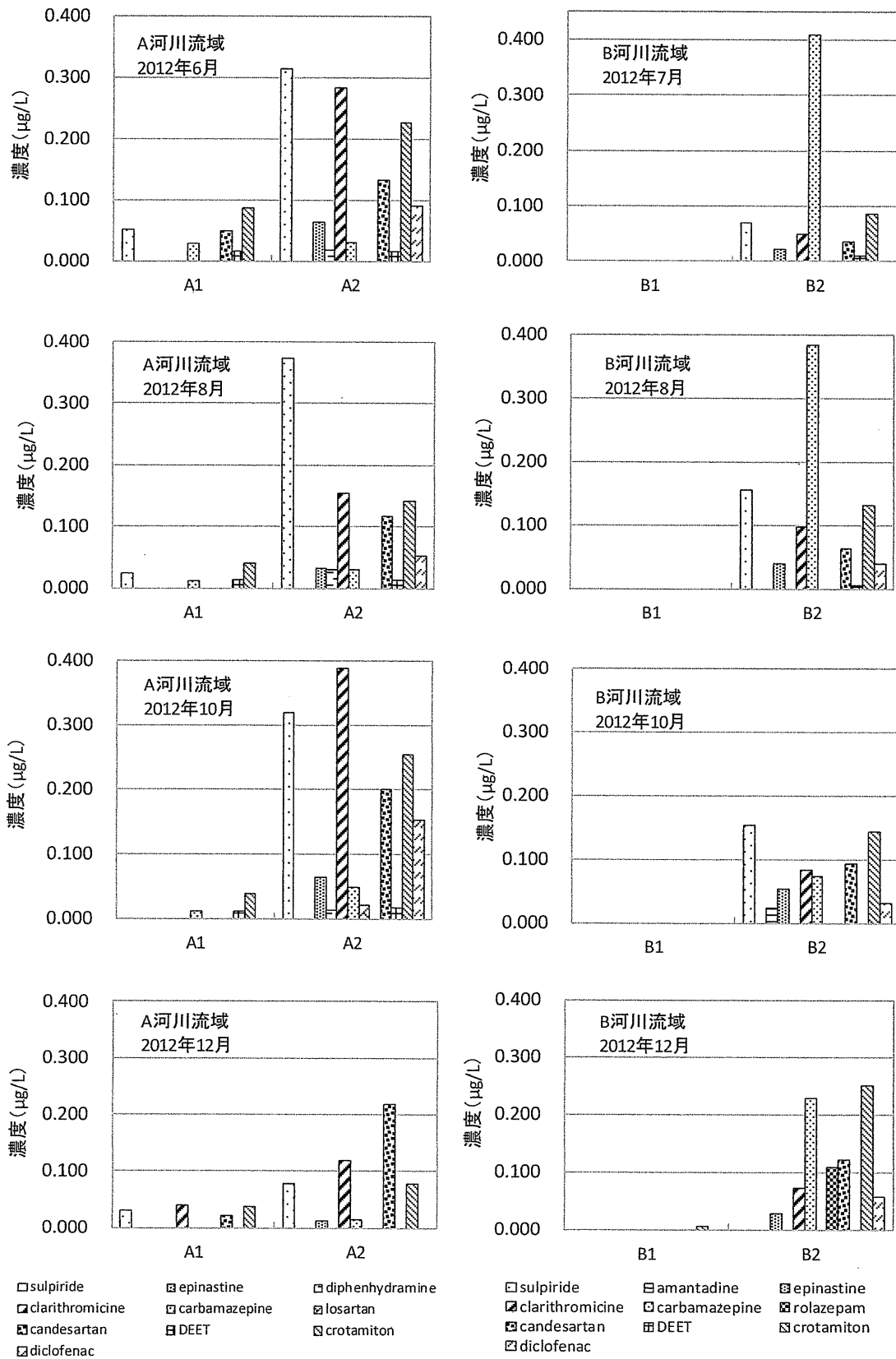


図1 A河川流域（左図）及びB河川流域（右図）の河川水中の医薬品等の存在実態

表1 A河川流域の河川水中の医薬品等のMEC及びPEC

PPCPs	LOQ ( $\mu\text{g/L}$ )	Dose max (mg/day)	PEC ( $\mu\text{g/L}$ )			MECmax* ( $\mu\text{g/L}$ )	MEC/PEC*100 (%)		
			DF:1	DF:2	DF:10		DF=1	DF=2	DF=10
sulpiride	0.010	600	30	15	3	0.373	1.2	2.5	12.4
acetoaminophen	0.030	1500	75	37.5	7.5	N.D.	0.0	0.0	0.0
amantadine	0.005	300	15	7.5	1.5	N.D.	0.0	0.0	0.0
epinastine	0.005	20	1	0.5	0.1	0.064	6.4	12.8	64.1
diphenhydramine	0.002	160	8	4	0.8	0.029	0.4	0.7	3.7
clarithromicine	0.010	800	40	20	4	0.387	1.0	1.9	9.7
carbamazepine	0.005	1200	60	30	6	0.057	0.1	0.2	0.9
losartan	0.020	100	5	2.5	0.5	0.020	0.4	0.8	4.1
rolazepam	0.010	3	0.15	0.075	0.015	N.D.	0.0	0.0	0.0
candesartan	0.010	12	0.6	0.3	0.06	0.218	36.3	72.6	363.1
DEET	0.002	-	-	-	-	0.031	-	-	-
crotamiton	0.002	-	-	-	-	0.310	-	-	-
diclofenac	0.010	100	5	2.5	0.5	0.153	3.1	6.1	30.7
nateglinide	0.005	360	18	9	1.8	N.D.	0.0	0.0	0.0
mefenamic acid	0.005	1500	75	37.5	7.5	N.D.	0.0	0.0	0.0
fenofibrate	0.010	300	15	7.5	1.5	N.D.	0.0	0.0	0.0

MEC:2012年6、8、10、12月

PEC: EMEA, Phase I, N.D.: Less than LOQ

表2 A河川流域の河川水中の医薬品等のMEC/PECの変動

PPCPs	MEC/PEC*100 (%)							
	A1				A2			
	6月	8月	10月	12月	6月	8月	10月	12月
sulpiride	1.7	0.7	0.0	1.0	10.5	12.4	10.6	2.6
acetoaminophen	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
amantadine	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
epinastine	0.0	0.0	0.0	0.0	63.1	31.5	64.1	11.5
diphenhydramine	0.0	0.0	0.0	0.0	2.1	3.7	1.6	0.0
clarithromicine	0.0	0.0	0.0	1.0	7.0	3.8	9.7	3.0
carbamazepine	0.4	0.2	0.2	0.0	0.5	0.5	0.8	0.3
losartan	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.1	0.0
rolazepam	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
candesartan	79.3	0.0	0.0	34.3	220.4	192.2	333.0	363.1
DEET	-	-	-	-	-	-	-	-
crotamiton	-	-	-	-	-	-	-	-
diclofenac	0.0	0.0	0.0	0.0	17.9	10.3	30.7	0.0
nateglinide	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
mefenamic acid	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
fenofibrate	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

PEC: EMEA, Phase I, Dilution factor: 10

表3 B河川流域の河川水中の医薬品等のMEC及びPEC

PPCPs	LOQ ( $\mu\text{g/L}$ )	Dose max (mg/day)	PEC ( $\mu\text{g/L}$ )			MECmax* ( $\mu\text{g/L}$ )	MEC/PEC*100(%)		
			DF:1	DF:2	DF:10		DF=1	DF=2	DF=10
sulpiride	0.010	600	30	15	3	0.154	0.5	1.0	5.1
acetoaminophen	0.030	1500	75	37.5	7.5	N.D.	0.0	0.0	0.0
amantadine	0.005	300	15	7.5	1.5	0.022	0.1	0.3	1.5
epinastine	0.005	20	1	0.5	0.1	0.053	5.3	10.6	53.1
diphenhydramine	0.002	160	8	4	0.8	N.D.	0.0	0.0	0.0
clarithromicine	0.010	800	40	20	4	0.097	0.2	0.5	2.4
carbamazepine	0.005	1200	60	30	6	0.409	0.7	1.4	6.8
losartan	0.020	100	5	2.5	0.5	N.D.	0.0	0.0	0.0
rolazepam	0.010	3	0.15	0.075	0.015	0.107	71.3	142.6	712.9
candesartan	0.010	12	0.6	0.3	0.06	0.121	20.2	40.4	202.0
DEET	0.002	-	-	-	-	0.010	-	-	-
crotamiton	0.002	-	-	-	-	0.249	-	-	-
diclofenac	0.010	100	5	2.5	0.5	0.057	1.1	2.3	11.5
nateglinide	0.005	360	18	9	1.8	N.D.	0.0	0.0	0.0
mefenamic acid	0.005	1500	75	37.5	7.5	N.D.	0.0	0.0	0.0
fenofibrate	0.010	300	15	7.5	1.5	N.D.	0.0	0.0	0.0

MEC:2012年7、8、10、12月

PEC: EMEA, Phase I, N.D.: Less than LOQ

表4 B河川流域の河川水中の医薬品等のMEC/PECの変動

PPCPs	MEC/PEC*100 (%)							
	B1				B2			
	7月	8月	10月	12月	7月	8月	10月	12月
sulpiride	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	5.1	5.1	0.0
acetoaminophen	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
amantadine	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.5	0.0
epinastine	0.0	0.0	0.0	0.0	23.0	37.5	53.1	28.2
diphenhydramine	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
clarithromicine	0.0	0.0	0.0	0.0	1.3	2.4	2.1	1.8
carbamazepine	0.0	0.0	0.2	0.0	6.8	6.4	1.2	3.8
losartan	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
rolazepam	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	712.9
candesartan	0.0	0.0	0.0	0.0	61.0	103.0	152.7	202.0
DEET	-	-	-	-	-	-	-	-
crotamiton	-	-	-	-	-	-	-	-
diclofenac	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	7.7	6.0	11.5
nateglinide	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
mefenamic acid	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
fenofibrate	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

PEC: EMEA, Phase I, Dilution factor: 10

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）  
「ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドラインとリスク管理等に関する研究」  
平成24年度研究報告書

医薬品の環境影響評価における生物影響試験法の開発と確立

研究分担者 （独）国立環境研究所 環境リスク研究センター 鏑迫 典久  
研究協力者 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部 鈴木俊也

研究要旨

ヒト用医薬品の生態系に対するリスク低減を目的とした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。医薬品の生物に対する影響を評価する環境影響試験として、藻類・甲殻類・魚類を用いた短期慢性毒性試験を用いる。今年度は、昨年度に引き続き、多摩川流域から検出された医薬品2種（ベザフィブレート、ケトプロフェン）について、環境影響試験を実施し、慢性影響相当のデータの追加蓄積を行った。さらに、多摩川流域の下水処理場の処理水を河川流入直下で採取し、環境影響試験及び医薬品分析に供することで、各医薬品濃度とその慢性影響データから、処理水の慢性影響に対する、各医薬品類による影響の寄与推定を試みた。6か所の流域下水処理場の放流口から採取した6試料のうち、1試料のみミジンコに対する致死および産仔阻害影響が見られたが、残り5試料はすべての生物種に対して影響は見られなかった。試料中に検出された医薬品のうち、既に慢性影響データのある医薬品類について、各測定濃度（MEC）を最大無影響濃度（NOEC）で除した値の総和を算出したところ、すべての試料、生物種に対して0.0001~0.0002と極めて低いため、ミジンコに対して観測された影響は、未検出の化学物質（医薬品以外も含む）に因ると推定された。

A. 研究目的

ヒト用医薬品の環境に対する負荷の推定と影響の評価を行い、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。今年度は、昨年度に引き続き、多摩川流域から検出された医薬品2種について、藻類・甲殻類・魚類を用いた短期慢性毒性試験を実施し、医薬品の環境影響評価における慢性試験相当のデータの追加蓄積を行った。

さらに、多摩川流域を対象とし、医薬品の主な排出源である6か所の下水処理場の処理水を河川流入直下で採取し、処理水中

の医薬品分析と、藻類・甲殻類・魚類を用いた短期慢性毒性試験を実施した。そして、処理水中の医薬品濃度と各医薬品の慢性影響データから、上記の短期慢性毒性試験から得られた処理水の総体毒性に対する、各医薬品の毒性影響の寄与を推定することを試みた。

B. 研究方法

1. 慢性試験相当のデータの追加蓄積

1. 1. 対象物質の選定

検討対象とした医薬品は、多摩川流域の6か所の流域下水処理場の処理水中に0.1 µg/L以上の濃度で検出された医薬品の中



から「ベザフィブラート」および「ケトプロフェン」を選定した。それぞれの構造式などの情報を図 B-1、図 B-2 に示す。

#### ベザフィブラート (Bezafibrate)

IUPAC:

2-(4-{2-[(4-chlorobenzoyl)amino]ethyl}phenoxy)-2-methylpropanoic acid

CAS: 41859-67-0

Formula: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub>

MW: 361.819

高脂血症治療薬 (中性脂肪・コレステロール低下作用)

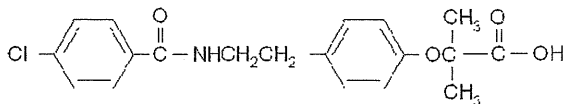


図 B-1 ベザフィブラート

#### ケトプロフェン (Ketoprofen)

IUPAC: (RS)-2-(3-benzoylphenyl)propanoic acid

CAS: 22071-15-4

Formula: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>

MW: 254.281

経皮鎮痛消炎剤

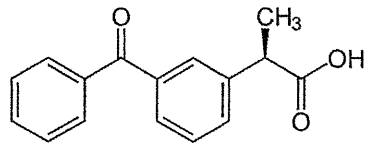


図 B-2 ケトプロフェン

### 1. 2. 試験溶液の調製

選定した医薬品を生物試験に供する際には、藻類試験では OECD にて推奨されている標準培地 (OECD 培地)、甲殻類と魚類試験では調温・活性炭濾過水道水 (飼育に使用) に直接溶解して調製した。最高濃度は 100 mg/L とし、適宜公比 2 で希釈して試験に供した。

### 1. 3. 短期慢性毒性試験

#### (a) 藻類

試験生物として浮遊性単細胞の緑藻類のムレミカツキモ (*Pseudokirchneriella subcapitata*) を用いた。試験方法は、OECD テストガイドライン 201 および化審法の藻類生長阻害試験法に従った。医薬品を溶解

させた標準培地に藻類をばく露し、細胞濃度の経時変化を測定することで生長速度を算出し、対照区と比べて生長速度がどのくらい阻害されるかを影響の指標として評価した。試験条件の概要は表 B-1 に示す。

#### (b) 甲殻類

短期間 (8日間) で試験を実施することのできるニセネコゼミジンコ (*Ceriodaphnia dubia*) を試験生物として用い、繁殖試験を実施した。試験方法は、カナダ環境省によるミジンコ亜急性毒性試験 “Test of Reproduction and Survival Using the Cladoceran *Ceriodaphnia dubia*” に準じ、一定期間 (7~8日) に供試個体が産む仔虫の数が、被験物質の存在下で変化 (減少) することを影響の指標として評価した。試験条件の概要は表 B-1 に示す。

#### (c) 魚類

試験生物としてゼブラフィッシュ (*Danio rerio*) を用い、受精卵から卵黄が吸収されるまでの胚仔魚の発生、成長、生残に及ぼす影響を把握する魚類の胚・仔魚期短期毒性試験 (OECD TG212) を実施した。試験方法は OECD TG212 に準じ、試験期間は平均ふ化日数約 4 日に 5 日を加えた 9 日間とした。評価指標として、受精卵のふ化をみる「ふ化率」、ふ化後の仔魚の生残をみる「ふ化後生存率」、受精卵からの試験期間中の生存個体数をみる「生存率」を用い、これらを総合する指標として、「ふ化率」と「ふ化後生存率」の積を生存指標として示した。試験条件の詳細は表 B-1 に示した通り。

### 1. 4. 藻類の回復試験

藻類に対する医薬品の影響が回復可能かどうかを調べるため、ケトプロフェンを用いて回復試験を実施した。1.3 に示した通常の生長阻害試験の終了時に、対照区および

表 B-1 短期慢性毒性試験概要

	藻類生長阻害試験	ミジンコ繁殖阻害試験	ゼブラフィッシュ胚・仔魚期短期毒性試験
供試生物	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	<i>Danio rerio</i>
試験タイプ	止水式	半止水式	半止水式
試験期間	72 時間	対照区における個体の 60% 以上が 3 回産仔するまでの期間 (最長 8 日)	9 日間
水温 (°C)	23±2°C	25±1°C	26±1°C
光質	白色蛍光	白色蛍光	白色蛍光
光強度	86±8.6 μE/m <sup>2</sup> /s (400±40 ft-c 或いは 4306lux)。通常用いているレベル	通常用いているレベル	通常用いているレベル
明暗周期	連続照射	16 時間明 : 8 時間暗	16 時間明 : 8 時間暗
試験容器の大きさ	500mL	50mL	80 mL
試験容量	100mL	15mL	50 mL
試験溶液の換水頻度	無し	隔日	隔日
供試生物の齢	4-7 日	24 時間齢未満の幼体で、全ての個体が 8 時間以内に産まれていること	受精後 4 時間以内の受精卵
供試生物数/試験容器	5000 cells/mL	1 個体	20 個体
連数/濃度区	3 連/濃度区 6 連/対照区	10 連	4 連
供試生物数/濃度区	-	10 個体	80 個体
餌料源	-	クロレラ, ムレミカヅキモ, YCT	-
給餌法	-	一頭当たり YCT 50 μL と懸濁したクロレラ 30 μL および ムレミカヅキモ 20 μL を毎日給餌	-
振盪速度	連続振盪 100 rpm	なし	なし
曝気	曝気しない	曝気しない	曝気しない
希釈水および対照区	OECD 培地	活性炭濾過上水	活性炭濾過上水
試験濃度区	2 濃度区(80%、40%)+対照区		
希釈系列	最高濃度のストック溶液を希釈水により公比 2 (適宜) で希釈		
エンドポイント	生長 (細胞数, 増殖速度)	生残と産仔数	孵化率、孵化後生存率、生存率、生存指標

ばく露区（2濃度区）からそれぞれ藻類を採取し、標準培地に接種して再び72時間培養を行った。初期生物量などの試験条件はすべて通常試験と同じとして、生長速度等を算出した。

## 2. 多摩川河川水（下水処理水）の慢性影響に対する医薬品の寄与評価

### 2. 1. 調査地点

平成22年度の環境実態調査と同様に、多摩川に下水処理水を流入している東京都下水道局所管の流域下水道（水再生センター）6か所（八王子、多摩川上流、浅川、北多摩二号、南多摩、北多摩一号）を対象とする。採水地点は、残留塩素による影響を除外するために、河川流入直下とする。対照地点として、最上流の八王子水再生センターより上流の羽村堰からも採水を行った。

### 2. 2. 採水方法及び前処理

2012年10月16日に、上流地点（St.0, 羽村堰）から各下水処理場放流口（St.1~6）において採水を行った。ガラス製瓶に約6L採水し、冷蔵輸送にて研究所へ郵送した（一部直接常温にて運搬）。試料は到着後、ただちにガラス繊維ろ紙（Whatman, GF/F, 孔径0.7 μm）で微細な夾雑物を除去して各短期慢性影響試験に供した。藻類試験の場合はさらに滅菌濾過のため、メンブレンフィルター（Millipore, Stericup Filter unit, 孔径0.22 μm）でろ過してから試験に供した。

試料は試験用水で段階希釈したものを試験した。はじめに、元の試料濃度を100%として、80%、40%で試験し、40%濃度区においても影響が見られた場合はさらに濃度区を増やして再試験を行った。

### 2. 3. 短期慢性影響試験

1. 3. に同じ。

## C. 研究結果

### 1. 慢性試験相当のデータの追加蓄積

#### 1. 1. 藻類生長阻害試験

図C-1にベザフィブラートおよびケトプロフェンばく露時の生長速度を示した。ベザフィブラートは最高濃度の100 mg/Lにおいても生長阻害を示さなかった。ケトプロフェンは75 μg/Lにおいて生長阻害率29%と対照区に比べて有意な差を示し、最大無影響濃度（NOEC）は37.5 μg/L、半数影響濃度（EC50）は150 μg/L（95%信頼区間: 137-165 μg/L）となった。

生長阻害影響を示したケトプロフェンに対し、最小影響濃度（LOEC）の75 μg/Lと150 μg/Lおよび対照区の藻類をそれぞれ標準培地に植継して回復試験を実施した。結果を植継に用いた藻類の試験結果とともに、図C-2に細胞密度の生長曲線で示した。

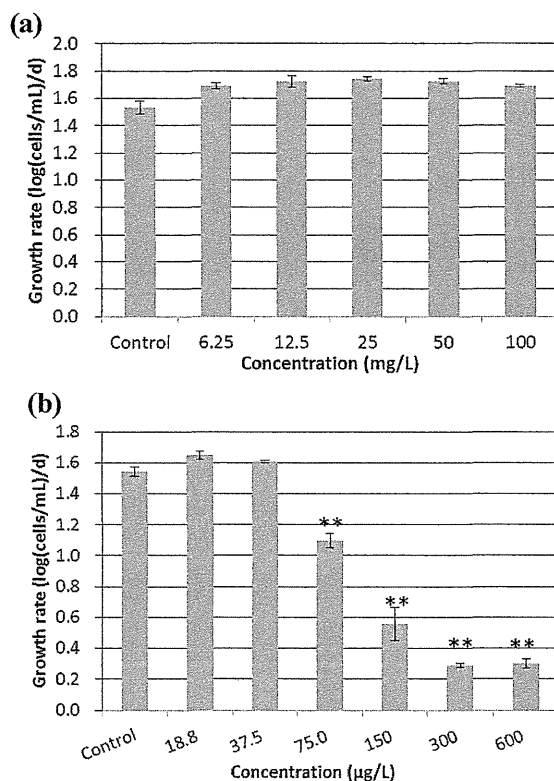


図-1 藻類の72時間生長速度 (a) ベザフィブラート, (b) ケトプロフェン (Mean ± SD, \*\*:  $p < 0.01$ で対照区との有意差あり)

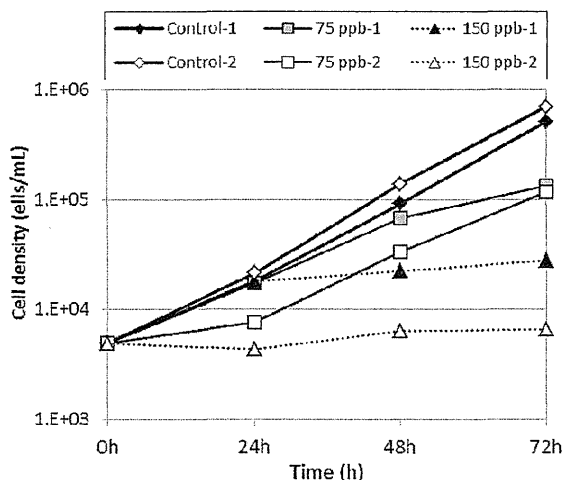


図-2 藻類の回復試験における細胞密度の生長曲線 (-1: 通常ばく露試験、-2: 回復試験)

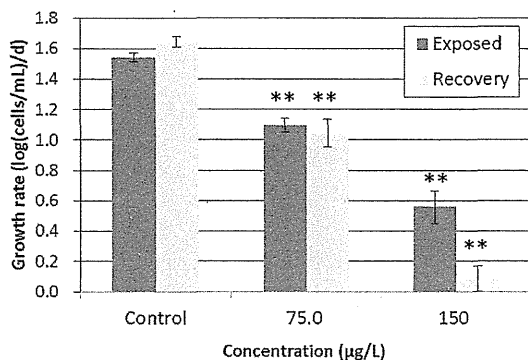


図-3 藻類の72h生長速度(ケトプロフェン、Exposed: 通常ばく露試験、Recovery: 回復試験)

75 µg/L においては 24h までの生長速度は最初の試験時より小さかったが、24-48h ではほぼ同等となり、48-72h では逆転した。0-72h でみると生長速度はほぼ同じであり(図 C-3)、増殖の回復傾向はみられるが、ばく露の影響は残存していることが分かった。150 µg/L の回復試験時ではほとんど増殖が見られず、さらに回復が見られなかった。

### 1. 2. 甲殻類繁殖試験

図 C-4 にベザフィブラートおよびケトプロフェンばく露時のミジンコの産仔数を示した。ベザフィブラートは最高濃度区の

100 mg/L において供試個体は生存していたが産仔が観察されなかった。NOEC は 25 mg/L、EC50 は 49 mg/L (95%信頼区間 40-64 mg/L) であった。ケトプロフェンでも同様に 100 mg/L では産仔が観察されず、さらに 50 mg/L でもほとんど見られなかった。NOEC は 25 mg/L、EC50 はベザフィブラートより小さく、32 mg/L (95%信頼区間 28-36 mg/L) であった。

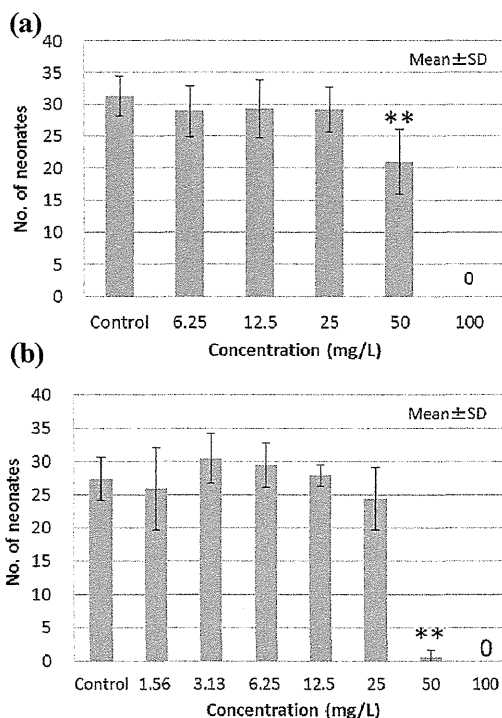


図-4 甲殻類の産仔数 (a) ベザフィブラート, (b) ケトプロフェン (Mean ± SD, \*\*:  $p < 0.01$  で対照区との有意差あり)

### 1. 3. 魚類胚・仔魚短期毒性試験

図 C-5 にベザフィブラート。図 C-6 にケトプロフェンの各エンドポイントの結果を示した。ベザフィブラートはすべてのエンドポイントにおいて、NOEC は最高濃度区の 100 mg/L であった。しかし、すべてのばく露区において、対照区では認められない顕著な体幹の湾曲が観察された。外見異常発生の割合は、6.25mg/L で約 1/5、12.5~100mg/L で約 1/2 であった。ただし、体躯