

露群では 21.75mg/L、60 時間暴露群では 1.42mg/L であった。5 回の独立した試行において、対照群、100mg/L 以下の 24 時間暴露群については、有意な生存率の減少は認められなかった。500mg/L 以上の暴露群では、全ての群で、全個体が死に至った。1mg/L 及び 3mg/L の 12 時間暴露群では、表現型の有意な異常は認められなかった。5mg/L 以上の暴露群では、体節接合部の異常、体軸の湾曲、短体長、絨毛膜の縮小などの影響が観察された。24 時間暴露群も同様の異常が認められた。これらの異常は、筋原線維におけるアクチンの重合に対する悪影響が影響した結果であった。

【結論】検討を行った暴露濃度において、暴露時間が 36 時間以上になると、全ての胚について致死作用が認められ、NOEC 値の算定はできなかった。LOEC 値は、孵化 12 時間後の胚に対して、36 時間の暴露で致死作用が認められる 1mg/L であった。加えて、孵化 12 時間後の胚に対して、36 時間以上の暴露で、体節接合部の異常、体軸の湾曲、短体長、絨毛膜の縮小に影響があり、同時に発生初期の筋原線維におけるアクチン重合に対する影響が認められたことから、アクチン重合がエンドポイントとして示唆される。

文献 2 : Hallare, A. V., Kohler, H-R., Triebkorn, R. : development toxicity and stress protein responses in zebrafish embryos after exposure to diclofenac and its solvent, DMSO. (2004) Chemosphere, 56, 659-666.

【被験生物】ゼブラフィッシュの受精卵

【対象医薬品】DMSO に溶解した 1、20、100、500、1000、2000µg/L ジクロフェナク

【評価毒性作用】致死率、原腸胚形成、分節形成、運動性、尾の分離、色素沈着、拍動、血液循環、孵化率、奇形の発生

【結果】各群 3 回、ガラス容器に 10 個の受精卵を入れ、合計 120 個の受精卵を暴露した。産卵後、2~4 時間目の受精卵に対して暴露し、産卵後 12、24、36、48、60、72、84、96 時間後と、孵化まで観察した。エンドポイントとして観察した要件については、対照群と暴露群で有意な差は認められなかった。1000 µg/L 及び 2000 µg/L 暴露群では、有意に孵化までの時間の遅延が認められた。しかし、孵化後の胚は、対照群の個体との間に差は認められず、その他のエンドポイントにおいても差はなかった。

【結論】ゼブラフィッシュの受精卵については、NOEC 値は 2000 µg/L 以上であった。

文献 3 : Nunes, B., Carvalho, F., Guilhermino, L. : Acute toxicity of widely used pharmaceuticals in aquatic species: *Gambusia holbrooki*, *Artemia parthenogenetica*, *Tetraselmis chuii*.

【被験生物】魚類 (カダヤシ類 : *Gambusia holbrooki*)、甲殻類 (アルテミア : *Artemia parthenogenetica*)、海洋藻類 (*Tetraselmis chuii*)

【対象医薬品】ジアゼパム、クロフィブラート、クロフィブリック酸

【評価毒性作用】魚類と甲殻類は EC50 値、海洋藻類は IC50 値。

【結果】海洋藻類は、OECD テストガイドライン 201 に準拠し、96 時間暴露による成長阻害をエンドポイントにした。甲殻類は、OECD テストガイドライン 202 に準拠し、48 時間暴露による致死毒性をエンドポイントにし、魚類は、OECD テストガイドライン 203 に準拠し、96 時間暴露による致死毒性をエンドポイントにして評価した。ジアゼパムについては、甲殻類の LC50 値が 12.2mg/L、魚類の LC50 値が 12.7mg/L、海洋藻類の IC50 値が 16.5mg/L の順に強く作用した。クロフィブラート

については、魚類の LC50 値が 7.7mg/L、甲殻類の LC50 値が 36.6mg/L、海洋藻類の IC50 値が 39.7mg/L の順に強く作用した。クロフィブリック酸については、甲殻類の LC50 値が 87.22mg/L、海洋藻類の IC50 値が 318.2mg/L、魚類の LC50 値が 526.5mg/L の順に強く作用した。海洋藻類では、ジアゼパム、クロフィブラート、クロフィブリック酸について、各々 40mg/L、300mg/L、500mg/L の試験最高濃度でほぼ 100%の成長阻害作用が認められた。甲殻類では、ジアゼパム、クロフィブラート、クロフィブリック酸について、各々 50mg/L、160mg/L、612.22mg/L の濃度でほぼ 100%の致死作用が認められた。魚類では、ジアゼパム、クロフィブラート、クロフィブリック酸について、各々 14.28mg/L、7.5mg/L、750mg/L の濃度でほぼ 100%の致死作用が認められた。

ジアゼパムについて、海洋藻類に対する NOEC 値は 7.9mg/L、甲殻類に対する LOEC 値は 6.25mg/L、魚類に対する NOEC 値は 5.21mg/L であった。

クロフィブラート、海洋藻類に対する LOEC 値は 18.75mg/L、甲殻類に対する LOEC 値は 10mg/L、魚類に対する NOEC 値は 0.938mg/L であった。

クロフィブリック酸について、海洋藻類に対する LOEC 値は 200.9mg/L、甲殻類に対する LOEC 値は 10mg/L、魚類に対する NOEC 値は 362mg/L であった。

【結論】本研究の 3 生物種を用いて得られた影響結果から導かれる、ジアゼパムの NOEC は魚類に対する値として 5.21mg/L、クロフィブラートの NOEC は甲殻類に対する値として 0.938mg/L、クロフィブリック酸の LOEC は甲殻類に対する値として 10mg/L と算出できた。

文献 4 : Ferrarri, B., Mons, R., Vollat, B., Frayssé, B., Paxeus, N., Lo Giudice, R.,

Pollio, A., Garric, J.: Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: Are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? (2004) 23(5), 1344-1354.

【被験生物】発光細菌 (*Vivrio fisheri*)、緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)、珪藻 (*Cyclotella meneghiniana*)、藍藻 (*Synechococcus leopolensis*)、甲殻類 (オオミジンコ: *Daphnia magna*, ニセネコゼミジンコ: *Ceriodaphnia dubia*)

【対象医薬品】カルバマゼピン、クロフィブリック酸、ジクロフェナク、オフロキシシン、プロプラノロール、スルファモトキサゾール

【評価毒性作用】海洋細菌の発光減少、緑藻、珪藻及び藍藻の成長、甲殻類の致死作用における 50%影響濃度 (EC50 値)。

【結果】海洋細菌の発光減少は、30 分間におけるマイクロトックス試験を AFNOR T90-320-3 で示されている方法に従って行った。海洋細菌に対する、カルバマゼピンについての EC50 値は 81mg/L 以上、クロフィブリック酸についての EC50 値は 91.827mg/L、ジクロフェナクについての EC50 値は 11.454mg/L、オフロキシシンについての EC50 値は 90mg/L 以上、プロプラノロールについての EC50 値は 61mg/L、スルファモトキサゾールについての EC50 値は 84mg/L 以上であった。緑藻、珪藻及び藍藻に対する成長阻害試験は、それぞれ最適な培養液を用い、緑藻については 23±1℃、珪藻及び藍藻については 28±1℃、8,300lux の光源下で 16 時間照射と 8 時間非照射 (暗所) の条件で培養し、96 時間後の成長の程度を、独立した 3 回の試験により評価した。緑藻

に対する、カルバマゼピンについての EC50 値は 100mg/L 以上、クロフィブリック酸についての EC50 値は 94mg/L、ジクロフェナクについての EC50 値は 16.3mg/L、オフロキシシンについての EC50 値は 4.74mg/L、プロプラノロールについての EC50 値は 7.4mg/L、スルファモトキサゾールについての EC50 値は 0.146mg/L であった。珪藻に対する、カルバマゼピンについての EC50 値は 31.6mg/L、クロフィブリック酸についての EC50 値は 100mg/L 以上、ジクロフェナクについての EC50 値は 19.24mg/L、オフロキシシンについての EC50 値は 0.0906mg/L、プロプラノロールについての EC50 値は 0.244mg/L、スルファモトキサゾールについての EC50 値は 2.4mg/L であった。藍藻に対する、カルバマゼピンについての EC50 値は 33.6mg/L、クロフィブリック酸についての EC50 値は 40.2mg/L、ジクロフェナクについての EC50 値は 14.5mg/L、オフロキシシンについての EC50 値は 0.016mg/L、プロプラノロールについての EC50 値は 0.668mg/L、スルファモトキサゾールについての EC50 値は 0.0268mg/L であった。甲殻類に対する急性毒性としてのエンドポイントとして、48 時間暴露における致死作用について、AFNOR T90-301 及び EPA 600/4_90/027 で示されている方法に従って行った。オオミジンコに対して、カルバマゼピンについての EC50 値は 13.8mg/L 以上、クロフィブリック酸についての EC50 値は 200mg/L 以上、ジクロフェナクについての EC50 値は 22.43mg/L、オフロキシシンについての EC50 値は 76.58mg/L、プロプラノロールについての EC50 値は 2.75mg/L、スルファモトキサゾールについての EC50 値は 100mg/L 以上であった。ニセネコゼミジ

ンコに対して、カルバマゼピンについての EC50 値は 77.7mg/L、クロフィブリック酸についての EC50 値は 200mg/L 以上、ジクロフェナクについての EC50 値は 22.704mg/L、オフロキシシンについての EC50 値は 26.7mg/L、プロプラノロールについての EC50 値は 1.51mg/L、スルファモトキサゾールについての EC50 値は 100mg/L 以上であった。

緑藻に対する慢性毒性については、 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ 、8,300lux の光源下で 16 時間照射と 8 時間非照射（暗所）の条件下で 96 時間培養し、増殖の程度を、独立した 3 回の試験により評価した。カルバマゼピンについての NOEC 値は 100mg/L 以上、クロフィブリック酸についての NOEC 値は 75mg/L、ジクロフェナクについての NOEC 値は 10mg/L、オフロキシシンについての NOEC 値は 2.5mg/L、プロプラノロールについての NOEC 値は 5mg/L、スルファモトキサゾールについての NOEC 値は 0.09mg/L であった。珪藻に対する慢性毒性については、 $28 \pm 1^\circ\text{C}$ 、8,300lux の光源下で 16 時間照射と 8 時間非照射（暗所）の条件下で 96 時間培養し、増殖の程度を、独立した 3 回の試験により評価した。カルバマゼピンについての NOEC 値は 10mg/L、クロフィブリック酸についての NOEC 値は 100mg/L 以上、ジクロフェナクについての NOEC 値は 10mg/L、オフロキシシンについての NOEC 値は 0.0312mg/L、プロプラノロールについての NOEC 値は 0.094mg/L、スルファモトキサゾールについての NOEC 値は 1.25mg/L であった。藍藻に対する慢性毒性については、 $28 \pm 1^\circ\text{C}$ 、8,300lux の光源下で 16 時間照射と 8 時間非照射（暗所）の条件下で 96 時間培養し、増殖の程度を、独立した 3 回の試験により評価した。カルバマゼピンについての NOEC 値は 17.5mg/L、クロフィブリ

ック酸についての NOEC 値は 23.5mg/L、ジクロフェナクについての NOEC 値は 10mg/L、オフロキシンの NOEC 値は 0.005mg/L、プロプラノロールについての NOEC 値は 0.35mg/L、スルファモトキサゾールについての NOEC 値は 0.0059mg/L であった。ワムシに対する慢性毒性は、AFNOR T90-377 の標準法に従い、48 時間の生殖毒性について評価した。カルバマゼピンについての NOEC 値は 0.377mg/L、クロフィブリック酸についての NOEC 値は 0.246mg/L、ジクロフェナクについての NOEC 値は 12.5mg/L、オフロキシンの NOEC 値は 12.5mg/L、プロプラノロールについての NOEC 値は 0.18mg/L、スルファモトキサゾールについての NOEC 値は 25mg/L であった。甲殻類（ニセネコゼミジンコ）に対する慢性毒性は、AFNOR T90-367 の標準法に従い、7 日間の生殖毒性と致死毒性について評価した。カルバマゼピンについての NOEC 値は 0.025mg/L、クロフィブリック酸についての NOEC 値は 0.64mg/L、ジクロフェナクについての NOEC 値は 1mg/L、オフロキシンの NOEC 値は 10mg/L、プロプラノロールについての NOEC 値は 0.009mg/L、スルファモトキサゾールについての NOEC 値は 0.25mg/L であった。魚類胚（ゼブラフィッシュ）に対する慢性毒性は、ISO12890 の方法に従い、10 日間の初期発生致死毒性について評価した。カルバマゼピンについての NOEC 値は 25mg/L、クロフィブリック酸についての NOEC 値は 70mg/L 以上、ジクロフェナクについての NOEC 値は 4mg/L、オフロキシンの NOEC 値は 16mg/L 以上、プロプラノロールについての NOEC 値は 2mg/L、スルファモトキサゾールについての NOEC 値は 8mg/L 以上であった。

【結論】カルバマゼピンの NOEC 値はニセ

ネコゼミジンコに対する 7 日間の生殖毒性と致死毒性における 0.025mg/L、クロフィブリック酸の NOEC 値はワムシに対する 48 時間の生殖毒性における 0.246mg/L、ジクロフェナクの NOEC 値はニセネコゼミジンコに対する 7 日間の生殖毒性と致死毒性における 1mg/L、オフロキシンの NOEC 値は藍藻に対する 96 時間の増殖阻害における 0.005mg/L、プロプラノロールの NOEC 値はニセネコゼミジンコに対する 7 日間の生殖毒性と致死毒性における 0.009mg/L、スルファモトキサゾールの NOEC 値は藍藻に対する 96 時間の増殖阻害における 0.0059mg/L であった。慢性毒性の評価から得られた NOEC 値について、安全係数 (AF) に「50」を用いて予想無作用濃度を求めると、カルバマゼピン、クロフィブリック酸、ジクロフェナク、オフロキシンのそれぞれの値は、0.5 μ g/L、4.92 μ g/L、20 μ g/L、0.1 μ g/L、0.01 μ g/L、0.118 μ g/L となった。急性毒性の評価から得られた EC50 値について、安全係数 (AF) に「1000」を用いて予想無作用濃度を求めると、カルバマゼピン (EC50 値に関して最小値が得られた珪藻に対する値)、クロフィブリック酸 (EC50 値に関して最小値が得られた藍藻に対する値)、ジクロフェナク (EC50 値に関して最小値が得られた藍藻に対する値)、オフロキシンの (EC50 値に関して最小値が得られた藍藻に対する値)、プロプラノロール (EC50 値に関して最小値が得られた珪藻に対する値)、スルファモトキサゾール (EC50 値に関して最小値が得られた藍藻に対する値) のそれぞれの値は、31.6 μ g/L、40.2 μ g/L、14.5 μ g/L、0.016 μ g/L、0.244 μ g/L、0.027 μ g/L であった。これらの結果から、対象とした医薬品については、本報告で

検討された方法で、急性毒性の毒性を発現する濃度の最小値が得られたのは藻類に対するものであった。また、ジクロフェナク、オフロキシシ、及びスルファモトキサゾールについては、慢性毒性試験から算出した予想無作用濃度に比べ、急性毒性値から得られた予想無作用濃度が低く、オフロキシシ、及びスルファモトキサゾールの2物質についてはともに藍藻に対する毒性評価から得られた結果であった。

文献5 : Overturf, M. D., Overturf, C. L., Baxter, D., Hala, D. N., Constantine, L., Venables, B., Huggett, D. B. : Early life-stage toxicity of eight pharmaceuticals to the Fathead Minnow, *Pimephales promelas*. (2012) Arch. Environ. Contam. Toxicol., 62, 455-464.

【被験生物】 ファットヘッドミノー

【対象医薬品】 アミオダロン、カルバマゼピン、クロザピン、デキサメサゾン、フェノフィブラート、イブプロフェン、ベラパミル

【評価毒性作用】 孵化後 28 日間の致死毒性と体長及び体重

【結果】 OECD テストガイドライン 210 の初期発生毒性試験に従い、ファットヘッドミノー孵化後の胚に対して、28 日間暴露した後の致死毒性、体長及び体重をエンドポイントとして評価した。アミオダロンの、致死毒性における NOEC 値は 0.623mg/L、致死毒性における LOEC 値は 1.02mg/L、LC50 値は 0.526mg/L、成長における NOEC 値は 0.623mg/L、成長における LOEC 値は 1.02mg/L であった。カルバマゼピンの、致死毒性における NOEC 値は 0.862mg/L、致死毒性における LOEC 値は 0.862mg/L 以上、LC50 値は 0.862mg/L 以上、成長における NOEC 値は 0.862mg/L、成長における LOEC 値は 0.862mg/L 以上で

あった。デキサメサゾンの、致死毒性における NOEC 値は 0.254mg/L、致死毒性における LOEC 値は 0.577mg/L、LC50 値は 0.254mg/L、成長における NOEC 値は 1.16mg/L、成長における LOEC 値は 1.16mg/L 以上であった。フェノフィブラートの、致死毒性における NOEC 値は 0.169mg/L、致死毒性における LOEC 値は 0.169mg/L 以上、LC50 値は 0.169mg/L 以上、成長における NOEC 値は 0.169mg/L、成長における LOEC 値は 0.169mg/L 以上であった。イブプロフェンの、致死毒性における NOEC 値は 0.68mg/L、致死毒性における LOEC 値は 0.68mg/L 以上、LC50 値は 0.68mg/L 以上、成長における NOEC 値は 0.68mg/L、成長における LOEC 値は 0.68mg/L 以上であった。ベラパミルの、致死毒性における NOEC 値は 0.6mg/L、致死毒性における LOEC 値は 0.6mg/L 以上、LC50 値は 0.6mg/L 以上、成長における NOEC 値は 0.3mg/L、成長における LOEC 値は 0.6mg/L であった。

【結論】 アミオダロンの、致死毒性における NOEC 値は 0.623mg/L、カルバマゼピンの、致死毒性における NOEC 値は 0.862mg/L、デキサメサゾンの、致死毒性における NOEC 値は 0.254mg/L、フェノフィブラートの、致死毒性における NOEC 値は 0.169mg/L、イブプロフェンの、致死毒性における NOEC 値は 0.68mg/L、ベラパミルの成長における NOEC 値は 0.3mg/L であった。

文献6 : Dussault, E. B., Balakrishnan, V. K., Sverko, E., Solomon, K. R., Sibley, P. K. : Toxicity of human pharmaceuticals and personal care products to benthic invertebrates. (2008) Environ. Toxicol. Chem., 27(2), 425-432.

【被験生物】 ユスリカ (*Chironomus tentans*)、ヨコエビ (*Hyalella azteca*)

【対象医薬品】アトルバスタチン、カルバマゼピン

【評価毒性作用】致死作用と成長（乾燥重量）

【結果】米国 EPA ガイドラインの方法に従い、48 時間ごとに供試水を交換し、10 日間の暴露を行った。アトルバスタチンの、ユスリカに対する LC50 値は 14.3mg/L、ヨコエビに対する LC50 値は 1.5mg/L、成長に関して、ユスリカに対する EC50 値は 10.2mg/L、ヨコエビに対する LC50 値は 2.4mg/L であった。カルバマゼピンの、ユスリカに対する LC50 値は 47.3mg/L、ヨコエビに対する LC50 値は 9.9mg/L、成長に関して、ユスリカに対する EC50 値は 9.5mg/L、ヨコエビに対する EC50 値は 15.0mg/L であった。

【結論】アトルバスタチンのヨコエビに対する LC50 値として 1.5mg/L、カルバマゼピンの、ユスリカに対する EC50 値は 9.5mg/L であった。アトルバスタチンとカルバマゼピンについては、ユスリカよりもヨコエビの方が感受性が高い傾向がみられた。

文献 7 : Flippin, J. L., Huggett, D., Foran, C. M. : Changes in the timing of reproduction following chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka, *Oryzias latipes*. (2007) *Aquatic Toxicol.*, 81, 73-78.

【被験生物】メダカ

【対象医薬品】イブプロフェン

【評価毒性作用】産卵数、産卵回数、卵の大きさ、受精率

【結果】生後 2 か月の成魚について、2 週間毎に供試水を交換して 6 か月間の産卵数、産卵回数、卵の大きさ、受精率について調べた。暴露濃度の増加に従い、1 週間当たりの産卵日数は減少し、1 回の産卵数は増加し、100 μ g/L の暴露濃度群

で有意差が認められた。総産卵数に差はみられなかった。受精率と卵の大きさについては、対照群と暴露群に差はみられなかった。1、10、100 μ g/L の暴露群で、雌の肝臓重量が対照群と比べ増加した。シクロオキシゲナーゼ活性は、雌において単位肝重量当たりの活性の低下がみられたが、雄では認められなかった。えら、頭部、腎臓、肝臓の形態学的な影響はみられなかった。

【結論】100 μ g/L の暴露濃度群で、1 週間当たりの産卵日数は減少し、1 回の産卵数は増加したが、総産卵数に差はなく、孵化した胚に異常は認められなかった。したがって、本報告における NOEC 値は 100 μ g/L 以上と算定される。

文献 8 : Huggett, D. B., Brooks, B. W., Peterson, B., Foran, C. M., Schlenk, D. : Toxicity of select beta adrenergic receptor-blocking pharmaceuticals (β -blocker) on aquatic organisms. (2002) *Arch. Environ. Toxicol.*, 43, 229-235.

【被験生物】ヨコエビ、オオミジンコ、ニセネコゼミジンコ、メダカ

【対象医薬品】メトプロロール、ナドロール、プロパラノロール

【評価毒性作用】半数致死濃度、新生個体数、産卵数、生存卵数、成長（乾燥重量、体長）

【結果】急性毒性として、ヨコエビの半数致死濃度は、米国 EPA で示されている方法に準拠し、14-15 日成熟個体について毎日供試水を交換する条件で、2 回の実験結果をもとに、48 時間の静止暴露後の生存数を求めた。メトプロロールについては 100mg/L 以上、ナドロールについては 100mg/L 以上、プロパラノロールについては 29.8mg/L であった。オオミジンコとニセネコゼミジンコの半数致死濃度は、米国 EPA で示されている方法に準拠し、

24時間新生個体を用い、2回の実験結果をもとに、48時間暴露後の生存数を求めた。ニセネコゼミジンコに対するメトプロロールは8.8mg/L、ナドロールについては100mg/L以上、プロパラノロールについては0.8mg/Lであった。オオミジンコに対するメトプロロールは63.9mg/L、ナドロールについては100mg/L以上、プロパラノロールについては1.6mg/Lであった。メダカの半数致死濃度は、3-4日成熟個体について、2回の実験結果をもとに、48時間暴露後の生存数を求めた。メトプロロールについては100mg/L以上、ナドロールについては100mg/L以上、プロパラノロールについては24.3mg/Lであった。プロパラノロールの慢性毒性として、ヨコエビの新生個体数を調べた結果、NOEC値は0.001mg/L、LOEC値は0.1mg/Lであった。また、ニセネコゼミジンコの新生個体数を調べた結果、NOEC値は0.125mg/L、LOEC値は0.25mg/Lであった。ヨコエビの成長に対する影響として、暴露27日後の体長を調べた結果、最高暴露濃度である0.5mg/Lの暴露では影響がみられなかった。プロパラノロールのメダカの成長に対する影響として、暴露14日後の乾燥重量を調べた結果、0.5mg/Lの暴露で有意に阻害が認められた。最高暴露濃度である0.5mg/Lの暴露で、産卵数及び孵化率には影響がみられなかった。しかし、雄メダカの血清中のテストステロン濃度は0.001mg/Lの暴露で有意に減少し、エストロゲン濃度は増加していた。雌メダカでは、0.01mg/L及び0.5mg/Lの暴露群においてエストロゲン濃度は増加していた。雌メダカの血清中ビテロジェニン濃度は、エストロゲン濃度に対する影響と同じ傾向で、濃度依存的に増加していた。しかし、雄メダカでは、血清中ビテロジェニンは検出さ

れなかった。0.001mg/L及び0.0005mg/L暴露群では、有意な産卵数の減少が認められたが、0.05mg/L以上の暴露群では対照群と同程度であった。また、孵化率は、0.05mg/Lの暴露群のみで阻害活性がみられた。

【結論】ヨコエビの新生個体数に対する影響として、プロパラノロールのNOEC値は0.001mg/L、LOEC値は0.1mg/Lであった。メトプロロールについては、慢性毒性試験を実施していないが、LC50値をもとに、NOEC値は8.8mg/L以下と推定できた。ナドロールについては、本報告の最高暴露濃度である100mg/Lでは急性毒性に対する影響がみられず、慢性毒性試験を実施していないが、LOEC値は100mg/L以上と推定できた。

文献9：Lee, J., Ji, K., Kho, Y. L., Kim, P., Choi, K. : Chronic exposure to diclofenac on two freshwater cladocerans and Japanese medaka. (2011) *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 74, 1216-1225.

【被験生物】オオミジンコ、タマミジンコ、メダカ

【対象医薬品】ジクロフェナク

【評価毒性作用】急性毒性、慢性毒性試験における生存率、次世代への増殖開始日、個体あたりの新生数、総新生個体数、孵化率の減少、孵化までの時間、受精卵率、生存率、体長、体重、生理的要素、生殖腺に関する指標、肝臓に関する指標

【結果】オオミジンコ及びタマミジンコの48時間暴露の急性毒性試験は、米国EPAの方法に従って行った。オオミジンコに対するEC50値は60.7mg/L、タマミジンコに対するEC50値は142.6mg/Lであった。オオミジンコに対する21日間暴露試験は、OECDテストガイドライン202に従って行った。75mg/L暴露でほぼ死滅し、生存率のNOEC値は25mg/Lであった。次

世代への増殖開始日は、最高暴露濃度 25mg/L までで影響はみられなかった。しかし、個体あたりの新生数と総新生個体数は 25mg/L 暴露により減少し、NOEC 値は 8.3 mg/L であった。増殖速度は暴露濃度に依存して、減少した。タマミジンコに対する 7 日間暴露試験は、OECD テストガイドライン 202 に従って行った。150 mg/L 暴露でほぼ死滅し、生存率の NOEC 値は 50 mg/L であった。次世代への増殖開始日、個体あたりの新生数と総新生個体数は、50mg/L 暴露により有意に影響を受け、遅延もしくは減少した。次世代の増殖開始、個体あたりの新生数と総新生個体数に関する NOEC 値は 16.7mg/L であった。増殖速度は暴露濃度に依存して、減少した。メダカの一世代毒性試験は、日本環境省が示した方法に従って行った。濃度依存的に孵化率の減少、孵化までの時間の延長がみられた。7 日幼生、30 日幼魚及び 77 日目成熟個体の生存率は、有意差は認められないが濃度依存的に減少し、NOEC 値は 10mg/L 以上であった。7 日幼生、30 日幼魚及び 77 日目成熟個体の、体長、体重、生理的要素の項目においては、77 日目成熟個体の体長の減少に統計的有意差が認められたのみで、その他の項目では、わずかに阻害の影響を受けたが、統計的有意差は認められなかった。第一世代の総産卵数に対する受精卵率は、10mg/L 暴露群で認められ、NOEC 値は 1mg/L であった。また、孵化率及び孵化までの時間については、1mg/L 以下では影響はみられなかった。第二世代では、1mg/L 以下では影響はみられなかった。生殖腺に関する指標及び肝臓に関する指標については、雌の 10mg/L 暴露群で統計的有意差が認められたが、その他の暴露群における雌雄個体に有意差は認められなかった。また、雄個体のビテロジ

ェニン誘導も、10mg/L 以下の暴露において見られなかった。

【結論】第二世代の総産卵数に対する受精卵率に対する NOEC 値は 1mg/L であった。

文献 10 : Memmert, U., Peither, A. P., Burri, R., Weber, K., Schmidt, T., Sumpter, J. P., Hartmann, A. : Diclofenac: New data on chronic toxicity and bio-concentration in fish. (2013) Environ. Toxicol. Chem., 32(2), 442-452.

【被験生物】ニジマス、ゼブラフィッシュ

【対象医薬品】ジクロフェナク

【評価毒性作用】二世世代初期発生毒性における、孵化、体長、体重、乾燥重量、生存率、組織病理学的観察、生物濃縮係数

【結果】OECD テストガイドライン 210 に従い、二世世代初期発生毒性試験を行った。

ニジマスでは、孵化前 33 日間の暴露を加えて、95 日間の暴露を行った。ゼブラフィッシュでは、孵化前 4 日間の暴露を加えて、34 日間の暴露を行った。ニジマスでは、暴露最高濃度 1mg/L において、孵化率、生存率及び体長に有意差は認められなかった。したがって、NOEC 値は、測定実測値の 1.084mg/L 以上であった。組織病理学的観察において、ガラス質の包有物、腎臓の単細胞ネフローシス、炎症細胞病巣に対しては、ほとんど影響を及ぼしてはいなかった。1mg/L 暴露群において、肥大した層間尖端と単核細胞塊が鰓に認められたことから、NOEC 値は 0.368mg/L (0.32mg/L 暴露群の実測暴露濃度) であった。ゼブラフィッシュでは、1mg/L 以下の暴露群においては 4 日目に正常に孵化したが、3.2mg/L 暴露群では 5 日目に孵化する個体もみられた。孵化率は対照群に対して 37% と統計学的有意に減少した。孵化率における NOEC 値は、1.131mg/L (1mg/L 暴露群の実測暴露濃度) であった。孵化後の正常な初期発生

は、3.2mg/L 暴露群で 89%に統計学的有意に減少した。孵化後の正常な初期発生における NOEC 値は、1.131mg/L (1mg/L 暴露群の実測暴露濃度)であった。生存率は、1mg/L 暴露群で対照群の 78%に減少したが、統計学的有意差は認められなかった。3.2mg/L 暴露群では、25%に統計学的有意に減少した。統計学的には、生存率における NOEC 値は 1mg/L となるが、1mg/L 暴露群においても有意に生存率が低下したことを考慮して、NOEC 値は 0.368mg/L (0.32mg/L 暴露群の実測暴露濃度)と報告している。3.2mg/L 暴露群では対照群と比べ、体長が 68%、体重が 39%減少していた。乾燥重量については、生存個体数が減少していたため計測ができなかった。体重は、濃度依存性は認められないが、0.032、0.1、1mg/L 暴露群において平均 29%減少していた。しかし、0.32mg/L 暴露群では減少はなかった。乾燥重量は、全ての暴露群で、平均として 25%統計学的有意に減少していた。体長は、0.032mg/L 以上の暴露群で減少がみられたが、0.032 及び 0.32mg/L 暴露群では統計学的有意差があり、0.1 及び 1mg/L 暴露群では統計学的有意差がなかった。3種のエンドポイントに関して、最高値となる値は認められず、中央値は全ての暴露群で同程度の値であった。これらの結果から、ニジマスにおいては、成長に悪影響を示さず、ゼブラフィッシュにおいては 0.32mg/L と 1mg/L の間に NOEC が存在する可能性が否定できないと結論した。ニジマスの生物濃縮係数を、OECD テストガイドライン 305 に従って算出した結果、10 以下となった。

【結論】ニジマスの組織病理学的観察において、NOEC 値は 0.368mg/L (0.32mg/L 暴露群の実測暴露濃度)であった。ゼブラフィッシュの成長において、結果から導

かれる NOEC 値は甚だ明確ではないが、0.01mg/L と報告している。著者は、おそらく 0.32mg/L 以上になるであろうと付記している。

【参考】組織病理学的観察で得られた NOEC 値は、肝臓での障害から 0.5mg/L 以上 (Schwaiger et al.)、0.0005mg/L (Hoeger et al.)、0.025mg/L 以上 (Mehinto et al.)、腎臓での障害から 0.001mg/L (Schwaiger et al.)、0.005mg/L (Hoeger et al.)、0.001mg/L (Mehinto et al.)、えらの障害から 0.001mg/L (Schwaiger et al.)、0.0005mg/L (Hoeger et al.)、胃-腸管器官系の障害から 0.5mg/L 以上 (Schwaiger et al.)、0.001-0.005mg/L 以上 (Mehinto et al.)、脾臓の障害から 0.005mg/L 以上 (Schwaiger et al.)等の報告例がある。なお、Schwaiger らはニジマスを用いて 28 日間の暴露、Hoeger らはブラウントラウトを用いて 21 日間暴露、Mehinto らはニジマスを用いて 21 日間暴露を行っている。

参考文献：

Schwaiger, J., et al. (2004) *Aquat. Toxicicol.*, 68, 141-150.

Hoeger et al. (2005) *Aquat. Toxicicol.*, 75, 53-64.

Mehinto et al. (2010) *Environ. Sci. Technol.*, 44, 2176-2182.

文献 11 : Farre, M., Ferrer, I., Ginebreda, A., Figueras, M., Olivella, L., Tirapu, L., Vilanova, M., Barcelo, D. :derermination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatography-mass spectrometry: methods and preliminary results including toxicity studies with *Vibrio fischeri*. (2001) *J. Chromatgr. A*, 938, 187-197.

【被験生物】発光バクテリア

【対象医薬品】 イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ジクロフェナク
【評価毒性作用】 Microtox と ToxAlert100 を用いた発光

【結果】 ToxAlert100 を用いた発光に対する 50%作用濃度 (EC50) は、イブプロフェンが 12.1mg/L、ケトプロフェンが 15.6 mg/L、ナプロキセンが 21.2 mg/L、ジクロフェナクが 13.5 mg/L であった。Microtox 用いた発光に対する 50%作用濃度 (EC50) は、イブプロフェンが 19.1mg/L、ケトプロフェンが 19.3 mg/L、ナプロキセンが 35.6 mg/L、ジクロフェナクが 13.7 mg/L であった。

【結論】 4 河川と 2 水処理施設放流水の実態濃度を測定し、検出濃度による毒性負荷を算出したところ、15 試料水中 7 試料水に毒性がある (20%以上の阻害率がある) と評価できた。

文献 1 2 : Triebkorn, R., Casper, H., Heyd, A., Eikemper, R., Kohler, H-R., Schwaiger, J.: Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac Part. II. Cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). (2004) *Aquatic Toxicol.*, 68, 151-166.

【被験生物】 ニジマス

【対象医薬品】 ジクロフェナク

【評価毒性作用】 細胞病理的所見

【結果】 ジクロフェナクを流水式暴露水槽で、28 日間暴露し、各暴露群 6 匹について、細胞病理的に影響の有無を調べた。肝臓では、細胞内器官の局在性の崩壊と崩壊に伴う碎片、グリコーゲンの減少が 1µg/L (最少暴露濃度) 以上の暴露群において、統計学的な有意差をもって顕著にみられた。ER の顆粒状形態の出現や膨張等の形態的な変化が 1µg/L 以上の暴露において、大きな電子密度をもつライソ

ゾームの出現が 20µg/L 以上の暴露において、それぞれ統計学的な有意差をもって顕著にみられた。腎臓では、全体像及び近位尿細管の前部については、1µg/L 以上の暴露群において、統計学的な有意差で細胞病理的な変化がみられた。近位尿細管の後部、遠位尿細管及び腎小体については、5µg/L 以上の暴露群において、統計学的な有意差で細胞病理的な変化がみられた。えらでは、えら全体像及び Chloride 細胞と鰓葉については、1µg/L 以上の暴露群において、統計学的な有意差で細胞病理的な変化がみられた。Primary filament については、100µg/L 以上の暴露群において、統計学的な有意差で細胞病理的な変化がみられた。腸管部では、全体像については 1µg/L 以上の暴露群において、乏樹枝膠細胞については 500µg/L 以上の暴露群において、統計学的な有意差で細胞病理的な変化がみられた。上皮細胞と頂端細胞については、有意差のある細胞病理的な変化はみられなかった。

【結論】ジクロフェナクを 28 日間暴露した後の、ニジマスにおける細胞病理的な観察において、1µg/L (最少暴露濃度) 以上の暴露群で、肝臓の細胞内器官の局在性の崩壊と崩壊に伴う碎片及びグリコーゲンの減少、ER の顆粒状形態の出現や膨張等の形態的な変化、腎臓の全体像及び近位尿細管の前部の変化、えら全体像及び Chloride 細胞と鰓葉の変化、腸管部全体像の変化に、対照群との間に統計学的な有意差のある変化が認められた。これらの結果から、LOEC は 1µg/L (最少暴露濃度) と算出された。

本年度収集した情報から、医薬品の有効成分等の NOEC もしくは LOEC について、ジクロフェナク (フェニル酢酸系鎮痛解熱剤) の NOEC がゼブラフィッシュの生存率を

指標として得られた 0.368mg/L、イブプロフェン（フェニルプロピオン系解熱消炎鎮痛剤）の LOEC がメダカの産卵数の増加や産卵日数の減少を指標として得られた 0.1mg/L、クロフィブリック酸（高脂質血症用剤）の NOEC がワムシの 48 時間暴露による生殖毒性を指標として得られた 0.246mg/L、クロフィブラート（高脂質血症用剤）の NOEC がカダヤシ類の致死毒性を指標として得られた 0.938mg/L、ジアゼパム（高脂質血症用剤）の NOEC がカダヤシ類の致死毒性を指標として得られた 5.21mg/L、フェノフィブラート（高脂質血症用剤）の NOEC がファットヘッドミノーの胚に対する 28 日間暴露による致死毒性を指標として得られた 0.169mg/L、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）の NOEC がニセネコミジンコに対する 7 日間暴露による生殖毒性及び致死毒性を指標として得られた 0.025mg/L、プロプラノロール（降圧薬、抗不整脈薬）の NOEC がヨコエビの新生仔体数を指標として得られた 0.001mg/L、アミオダロン（抗不整脈薬）の NOEC がファットヘッドミノーの胚に対する 28 日間暴露による致死毒性と体長や体重の成長を指標として得られた 0.623mg/L、ベラパミル（抗不整脈薬、狭心症治療薬）の NOEC がファットヘッドミノーの胚に対する 28 日間暴露による体長や体重の成長を指標として得られた 0.3mg/L、オフロキサシン（ニューキノロン系抗生物質）の NOEC が藍藻（*Synechococcus leopolensis*）の 96 時間間暴露による増殖を指標として得られた 0.005mg/L、スルファメトキサゾール（抗菌薬）の NOEC が藍藻（*Synechococcus leopolensis*）の 96 時間間暴露による増殖を指標として得られた 0.0059mg/L、デキサメサゾン（副腎皮質ステロイド）の NOEC がファットヘッドミノーの胚に対する 28 日間暴露による致死毒性

を指標として得られた 0.254mg/L などが抽出できた。

3. OECD の新規テストガイドライン

OECD の新規テストガイドライン等の情報収集を図り、易分解性試験として新しく提案されている TG310 の結果が出始めていることや、易分解性試験でこれまで使用されてきた TG301E の方法での実施が少なくなってきたことから、TG301E を除き、TG310 を追加した。この他、最新の情報を収集し、環境影響リスク評価法の操作手順に反映した。また、ガイドライン案の精査を引き続き進めた。

D. 結論

医薬品の環境影響評価の実施に関する考え方として、ヒト用医薬品の成分として用いられる化学物質は、一般化学物質に対して生産量や流通量が比較的少ないことにより環境負荷が比較的低いと考えられること、さらにヒトに対する治療が目的であることを重視する観点から、管理の対象とする化学物質のカテゴリーの中では優先順位は必ずしも高いとはいえなかった。しかし、ヒト用の医薬品の成分は、一定量以上ではヒトに対して生理活性をもち、環境生物の多様性を考慮すると、環境生物の中にはヒトよりも感受性が高い生物種が存在する可能性から、ヒトの健康リスクを対象とした現行の医薬品の審査法では、環境生物に対するリスク評価は十分であるとはいえない状況である。したがって、検討すべき環境リスクの評価について、評価の対象範囲を明示し、推奨される評価法の手法を提示することが重要であると提言した。

環境影響評価の重要な判断基準となる生態毒性に関する文献情報を収集し、整理を行った。本ガイドライン案が判断基準の要件とする予測無影響濃度に関して、被験生物種や暴露手法を含め、普遍性のある信頼

性の高い値が示されている文献は限られていた。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。既に市販されている医薬品成分の共存による影響に関する研究も見られたが、一部の医薬品の間での相互作用の評価にとどまっていた。

OECD の新規テストガイドライン等の情報収集を図り、易分解性試験として新しく提案されている TG310 の結果が出始めていることや、易分解性試験でこれまで使用されてきた TG301E の方法での実施が少なくなってきたことから、TG301E を除き、TG310 を追加した。この他、最新の情報を収集し、環境影響リスク評価法の操作手順に反映した。また、ガイドライン案の精査を引き続き進めた。

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) Tatarazako N., Watanabe H., Abe R., Nakamura A., Takanobu H., Suzuki T.,

Hirose A., Nishimura T. : Mixture toxicity of pharmaceuticals detected in treated municipal wastewater to three aquatic organisms (algae, daphnids and fish). SETAC EUROPE 23rd Annual Meeting, (2013.5).

- 2) 渡部春奈, 阿部良子, 高信ひとみ, 中村中, 荻野仁子, 西村哲治, 鎌迫典久: 環境中医薬品の生物に対する影響評価手法の検討. 第 22 回環境化学討論会, 同講演要旨集, 310-311, (2013. 8)

- 3) Suzuki. T., Kosugi. Y., Hosaka. M., Nakae. D., Nishimura. T. : Biodegradability of human pharmaceuticals by activated sludge from sewage treatment plants in Tokyo, SETAC North America, 34rd Annual Meeting, Nashville (2013.11).

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。

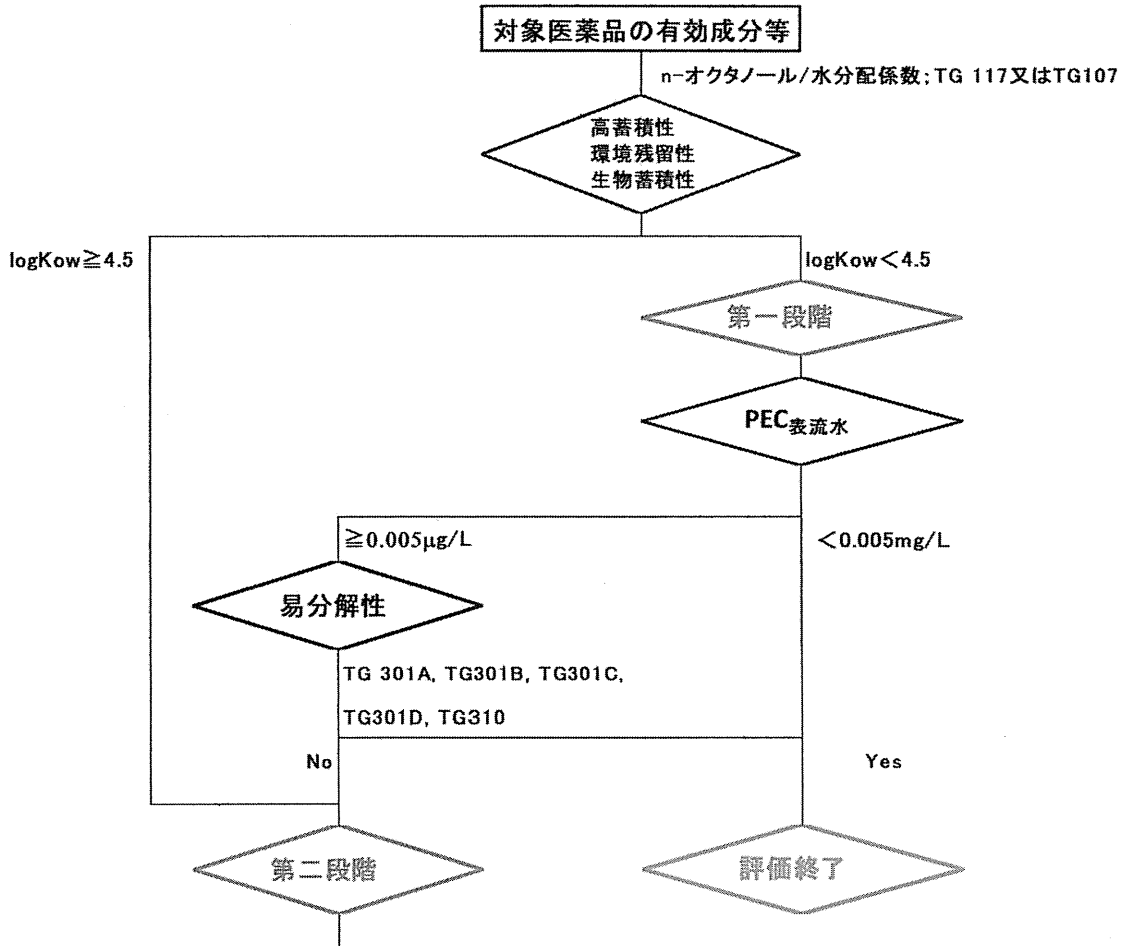


図 段階的評価における第一段階の判断フロー

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
ジクロフェナクナトリウム	フェニル酢酸系鎮痛解熱剤	100	ゼブラフィッシュ, 孵化後12時間の胚	致死、体節接合部の異常、体軸の湾曲、短体長、絨毛膜の縮小、筋原線維におけるアクチン重合に対する影響	LOEC (36hr)	1mg/L	1
			ゼブラフィッシュ, 受精卵	孵化、致死率、原腸胚形成、分節形成、運動性、尾の分離、色素沈着、拍動、血液循環、孵化率、奇形の発生	NOEC	>2mg/L	2
			緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	EC50	16.3mg/L	4
			珪藻 (<i>Cyclotella meneghiniana</i>)	増殖	EC50	19.24mg/L	4
			藍藻 (<i>Synechococcus leopolensis</i>)	増殖	EC50	14.5mg/L	4
			発光細菌 (<i>Vivrio fisheri</i>)	発光減少	EC50	11.454mg/L	4
			オオミジンコ	致死(48hr)	EC50	22.43mg/L	4
			ニセネコゼミジンコ	致死(48hr)	EC50	22.74mg/L	4
			緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖(96hr)	NOEC	10mg/L	4
			珪藻 (<i>Cyclotella meneghiniana</i>)	増殖(96hr)	NOEC	10mg/L	4
			藍藻 (<i>Synechococcus leopolensis</i>)	増殖(96hr)	NOEC	10mg/L	4
			ワムシ	生殖毒性(48hr)	NOEC	12.5mg/L	4
			ニセネコゼミジンコ	7日間の生殖毒性及び致死毒性	NOEC	1mg/L	4
			ゼブラフィッシュ	10日間の職発生致死毒性	NOEC	4mg/L	4
			オオミジンコ	急性毒性	EC50	60.7mg/L	9
			タマミジンコ	急性毒性	EC50	142.6mg/L	9
			オオミジンコ	21日間暴露：生存率	NOEC	25mg/L	9
			オオミジンコ	21日間暴露：次世代への増殖開始日数	NOEC	>25mg/L	9

			オオミジンコ	21日間暴露：個体あたりの新仔数と総仔体数	NOEC	8.3mg/L	9
			タマミジンコ	7日間暴露：生存率	NOEC	50mg/L	9
			タマミジンコ	7日間暴露：次世代への増殖開始日数，個体あたりの新仔数と総仔体数	NOEC	16.7mg/L	9
			メダカ	孵化率，孵化までの時間，77日目までの生存率	NOEC	>10mg/L	9
			メダカ	体重，体長，生理的観察項目	NOEC	>10mg/L	9
			メダカ	受精率	NOEC ; LOEC	1mg/L ; 10mg/L	9
			ニジマス	孵化率，生存率，体長，ガラス質の包有物，腎臓の単細胞ネフローシス，炎症細胞病巣	NOEC	>1.084mg/L	10
			ニジマス	えら：肥大した層間尖端と単核細胞塊	NOEC	0.368mg/L	10
			ゼブラフィッシュ	孵化率，孵化率の正常な発生	NOEC	1.131mg/L	10
			ゼブラフィッシュ	生存率	NOEC	0.368mg/L	10
			発光バクテリア (ToxAlert100 ; Microtox :)	発光の減少	EC50	13.5mg/L ; 13.7mg/L	11
			ニジマス	細胞病理的所見（肝臓の細胞内器官の局在性の崩壊と崩壊に伴う碎片及びグリコーゲンの減少、ERの顆粒状形態の出現や膨張等の形態的な変化、腎臓の全体像および近位尿管の前部の変化、えら全体像及びChloride細胞と鰓葉の変化、腸管部全体像の変化）	LOEC	0.001mg/L	12
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	ファットヘッドミノーの胚	28日間暴露における致死	NOEC ; LOEC ; LC50	0.68mg/L ; > 0.68mg/L ; > 0.68mg/L	5
			ファットヘッドミノーの胚	28日間暴露における体長，体重	NOEC ; LOEC	0.68mg/L ; > 0.68mg/L	5
			メダカ	産卵数の増加，産卵日数の減少	LOEC	0.1mg/L	7
			発光バクテリア (ToxAlert100 ; Microtox :)	発光の減少	EC50	12.1mg/L ; 19.1mg/L	11

ケトプロフェン	非ステロイド 抗炎症薬、鎮 痛・解熱薬、 総合感冒薬	100	発光バクテリア (ToxAlert100 ; Microtox :)	発光の減少	EC50	15.6mg/L ; 19.3mg/L	11
ナプロキセン	非ステロイド 抗炎症薬、鎮 痛・解熱薬、 総合感冒薬	600	発光バクテリア (ToxAlert100 ; Microtox :)	発光の減少	EC50	21.2mg/L ; 35.6mg/L	11
クロフィブリック酸	高脂質血症用 剤	1500	海洋藻類 (<i>Tetraselmis chuii</i>)	増殖	96-h EC50 ; LOEC	318.2mg/L ; 200.9mg/L	3
			カダヤシ類 (<i>Gambusia holbrooki</i>)	致死	96-h EC50 ; LOEC	526.5mg/L ; 362mg/L	3
			アルテミア (<i>Artemia parthenogenetica</i>)	致死	96-h EC50 ; LOEC	87.22mg/L ; 10mg/L	3
			発光細菌 (<i>Vivrio fisheri</i>)	発光減少	EC50	91.827mg/L	4
			緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	EC50	94mg/L	4
			珪藻 (<i>Cyclotella meneghiniana</i>)	増殖	EC50	>100mg/L	4
			藍藻 (<i>Synechococcus leopolensis</i>)	増殖	EC50	40.2mg/L	4
			オオミジンコ	致死 (48hr)	EC50	>200mg/L	4
			ニセネコゼミジンコ	致死 (48hr)	EC50	>200mg/L	4
			緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖 (96hr)	NOEC	75mg/L	4
			珪藻 (<i>Cyclotella meneghiniana</i>)	増殖 (96hr)	NOEC	>100mg/L	4
			藍藻 (<i>Synechococcus leopolensis</i>)	増殖 (96hr)	NOEC	23.5mg/L	4
			ワムシ	生殖毒性 (48hr)	NOEC	0.246mg/L	4
			ニセネコゼミジンコ	7日間の生殖毒性及び致死毒性	NOEC	0.64mg/L	4
			ゼブラフィッシュ	10日間の職発生致死毒性	NOEC	>70mg/L	4
クロフィブラート	高脂質血症用 剤	1500	海洋藻類 (<i>Tetraselmis chuii</i>)	増殖	96-h EC50 ; LOEC	39.7mg/L ; 18.75mg/L	3
			カダヤシ類 (<i>Gambusia holbrooki</i>)	致死	96-h EC50 ; NOEC	7.7mg/L ; 0.938mg/L	3

			アルテミア (<i>Artemia parthenogenetica</i>)	致死	96-h EC50 ; LOEC	36.6mg/L ; 10mg/L	3
ジアゼパム	高脂質血症用剤	1500	海洋藻類 (<i>Tetraselmis chuii</i>)	増殖	96-h EC50 ; NOEC	16.5mg/L ; 7.9mg/L	3
			カダヤシ類 (<i>Gambusia holbrooki</i>)	致死	96-h EC50 ; NOEC	12.7mg/L ; 5.21mg/L	3
			アルテミア (<i>Artemia parthenogenetica</i>)	致死	96-h EC50 ; LOEC	12.2mg/L ; 6.25mg/L	3
フェノフィブラート	高脂質血症用剤	160	ファットヘッドミノーの胚	28日間暴露における致死	NOEC ; LOEC ; LC50	0.169mg/L ; > 0.169mg/L ; > 0.169mg/L	5
			ファットヘッドミノーの胚	28日間暴露における体長, 体重	NOEC ; LOEC	0.169mg/L ; > 0.169mg/L	5
アトルバスタチン	高脂質血症用剤	20	ユスリカ	致死 ; 成長	LC50;EC50	14.3mg/L ; 10.2mg/L	6
			ヨコエビ	致死 ; 成長	LC50;EC50	1.5mg/L ; 2.4mg/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	発光細菌 (<i>Vivrio fisheri</i>)	発光減少	EC50	>81mg/L	4
			緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	EC50	>100mg/L	4
			珪藻 (<i>Cyclotella meneghiniana</i>)	増殖	EC50	31.6mg/L	4
			藍藻 (<i>Synechococcus leopolensis</i>)	増殖	EC50	33.6mg/L	4
			オオミジンコ	致死 (48hr)	EC50	>13.8mg/L	4
			ニセネコゼミジンコ	致死 (48hr)	EC50	77.7mg/L	4
			緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖 (96hr)	NOEC	>100mg/L	4
			珪藻 (<i>Cyclotella meneghiniana</i>)	増殖 (96hr)	NOEC	10mg/L	4
			藍藻 (<i>Synechococcus leopolensis</i>)	増殖 (96hr)	NOEC	17.5mg/L	4
			ワムシ	生殖毒性 (48hr)	NOEC	0.377mg/L	4
			ニセネコゼミジンコ	7日間の生殖毒性及び致死毒性	NOEC	0.025mg/L	4
			ゼブラフィッシュ	10日間の初期発生致死毒性	NOEC	25mg/L	4

			ファットヘッドミノーの胚	28日間暴露における致死	NOEC ; LOEC ; LC50	0.862mg/L ; >0.826mg/L ; >0.826mg/L	5
			ファットヘッドミノーの胚	28日間暴露における体長, 体重	NOEC ; LOEC	0.862mg/L ; >0.826mg/L	5
			ユスリカ	致死 ; 成長	LC50;EC50	47.3mg/L ; 9.5mg/L	6
			ヨコエビ	致死 ; 成長	LC50;EC50	9.9mg/L ; 15.0mg/L	6
プロプラノロール	降圧薬, 抗不整脈薬	120	発光細菌 (<i>Vivrio fisheri</i>)	発光減少	EC50	61mg/L	4
			緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	EC50	7.4mg/L	4
			珪藻 (<i>Cyclotella meneghiniana</i>)	増殖	EC50	0.244mg/L	4
			藍藻 (<i>Synechococcus leopolensis</i>)	増殖	EC50	0.668mg/L	4
			オオミジンコ	致死 (48hr)	EC50	2.75mg/L	4
			ニセネコゼミジンコ	致死 (48hr)	EC50	1.51mg/L	4
			緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖 (96hr)	NOEC	5mg/L	4
			珪藻 (<i>Cyclotella meneghiniana</i>)	増殖 (96hr)	NOEC	0.094mg/L	4
			藍藻 (<i>Synechococcus leopolensis</i>)	増殖 (96hr)	NOEC	0.35mg/L	4
			ワムシ	生殖毒性 (48hr)	NOEC	0.18mg/L	4
			ニセネコゼミジンコ	7日間の生殖毒性及び致死毒性	NOEC	10mg/L	4
			ゼブラフィッシュ	10日間の職発生致死毒性	NOEC	>16mg/L	4
			ヨコエビ	致死 (48hr)	LC50;EC50	29.8mg/L	8
			オオミジンコ	致死 (48hr)	LC50;EC50	1.6mg/L	8
			ニセネコミジンコ	致死 (48hr)	LC50;EC50	0.8mg/L	8
			メダカ	致死 (48hr)	LC50;EC50	24.3mg/L	8
			ヨコエビ	新生個体数	NOEC ; LOEC	0.001mg/L ; 0.1mg/L	8
			ニセネコミジンコ	新生個体数	NOEC ; LOEC	0.125mg/L ; 0.25mg/L	8
			ヨコエビ	体長	LOEC	>0.5mg/L	8
			メダカ	体重 (乾燥重量)	NOEC ; LOEC	0.1mg/L ; 0.5mg/L	8

			メダカ	産卵数, 孵化率	LOEC	>0.5mg/L	8
			メダカ	雄: 血中テストステロン濃度の減少, エストロゲン濃度の増加	LOEC	0.001mg/L	8
			メダカ	雌: 血中エストロゲン濃度及びビテロジェニン濃度の増加	NOEC ; LOEC	0.001mg/L ; 0.01mg/L	8
メトプロロール	降圧薬, 抗不整脈薬, 狭心症治療薬	120	ヨコエビ	致死(48hr)	LC50;EC50	>100mg/L	8
			オオミジンコ	致死(48hr)	LC50;EC50	63.9mg/L	8
			ニセネコミジンコ	致死(48hr)	LC50;EC50	8.8mg/L	8
			メダカ	致死(48hr)	LC50;EC50	>100mg/L	8
ナドロール	降圧薬, 抗不整脈薬, 狭心症治療薬	60	ヨコエビ	致死(48hr)	LC50;EC50	>100mg/L	8
			オオミジンコ	致死(48hr)	LC50;EC50	>100mg/L	8
			ニセネコミジンコ	致死(48hr)	LC50;EC50	>100mg/L	8
			メダカ	致死(48hr)	LC50;EC50	>100mg/L	8
アミオダロン	抗不整脈薬	400	ファットヘッドミノーの胚	28日間暴露における致死	NOEC ; LOEC ; LC50	0.623mg/L ; 1.02mg/L ; 0.526mg/L	5
			ファットヘッドミノーの胚	28日間暴露における体長, 体重	NOEC ; LOEC	0.623mg/L ; 1.02mg/L	5
ベラパミル	抗不整脈薬, 狭心症治療薬	240	ファットヘッドミノーの胚	28日間暴露における致死	NOEC ; LOEC ; LC50	0.6mg/L ; > 0.6mg/L ; >0.6mg/L	5
			ファットヘッドミノーの胚	28日間暴露における体長, 体重	NOEC ; LOEC	0.3mg/L ; 0.6mg/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>Vivrio fisheri</i>)	発光減少	EC50	>90mg/L	4
			緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	EC50	4.74mg/L	4
			珪藻 (<i>Cyclotella meneghiniana</i>)	増殖	EC50	0.0906mg/L	4
			藍藻 (<i>Synechococcus leopoldensis</i>)	増殖	EC50	0.016mg/L	4

			オオミジンコ	致死(48hr)	EC50	76.58mg/L	4
			ニセネコゼミジンコ	致死(48hr)	EC50	26.7mg/L	4
			緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖(96hr)	NOEC	2.5mg/L	4
			珪藻 (<i>Cyclotella meneghiniana</i>)	増殖(96hr)	NOEC	0.0312mg/L	4
			藍藻 (<i>Synechococcus leopolensis</i>)	増殖(96hr)	NOEC	0.005mg/L	4
			ワムシ	生殖毒性(48hr)	NOEC	12.5mg/L	4
			ニセネコゼミジンコ	7日間の生殖毒性及び致死毒性	NOEC	0.009mg/L	4
			ゼブラフィッシュ	10日間の職発生致死毒性	NOEC	2mg/L	4
スルファメトキサゾール	抗菌薬	1600	発光細菌 (<i>Vivrio fisheri</i>)	発光減少	EC50	>84mg/L	4
			緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖(96hr)	EC50	0.146mg/L	4
			珪藻 (<i>Cyclotella meneghiniana</i>)	増殖(96hr)	EC50	2.4mg/L	4
			藍藻 (<i>Synechococcus leopolensis</i>)	増殖(96hr)	EC50	0.0268mg/L	4
			オオミジンコ	致死(48hr)	EC50	>100mg/L	4
			ニセネコゼミジンコ	致死(48hr)	EC50	>100mg/L	4
			緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	増殖	NOEC	0.09mg/L	4
			珪藻 (<i>Cyclotella meneghiniana</i>)	増殖	NOEC	1.25mg/L	4
			藍藻 (<i>Synechococcus leopolensis</i>)	増殖	NOEC	0.0059mg/L	4
			ワムシ	生殖毒性(48hr)	NOEC	25mg/L	4
			ニセネコゼミジンコ	7日間の生殖毒性及び致死毒性	NOEC	0.25mg/L	4
			ゼブラフィッシュ	10日間の職発生致死毒性	NOEC	>8mg/L	4
デキサメサゾン	副腎皮質ステロイド		ファットヘッドミノーの胚	28日間暴露における致死	NOEC ; LOEC ; LC50	0.254mg/L ; 0.577mg/L ; 0.254mg/L	5
			ファットヘッドミノーの胚	28日間暴露における体長, 体重	NOEC ; LOEC	1.16mg/L ; >1.16mg/L	5