

[4] ベザフィブラート

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：ベザフィブラート

(別の呼称：2-(4-{2-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-2-メチルプロパン酸)

CAS 番号：41859-67-0

化審法官報公示整理番号：

化管法政令番号：

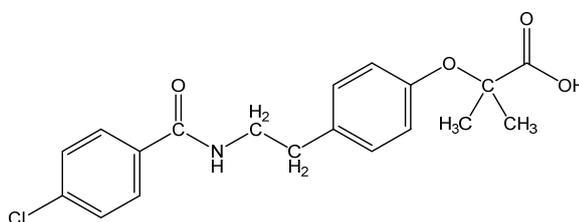
RTECS 番号：UE8755000

分子式：C₁₉H₂₀ClNO₄

分子量：361.82

換算係数：1 ppm = 14.80 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は白色の結晶性の粉末である¹⁾。

融点	186°C ²⁾
沸点	538.10°C (MPBVPWIN ³⁾ により計算)
密度	
蒸気圧	8.2 × 10 ⁻⁹ Pa (25°C) (MPBVPWIN ³⁾ により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	4.3 (KOWWIN ⁴⁾ により計算)
解離定数 (pKa)	3.40 (25°C) ⁵⁾
水溶性 (水溶解度)	34.3 mg/L (37°C) ⁵⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

生分解性の情報は得られなかった。

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数：40 × 10⁻¹² cm³/(分子・sec) (AOPWIN⁶⁾により計算)

半減期：1.6 ~ 16 時間 (OH ラジカル濃度を 3 × 10⁶ ~ 3 × 10⁵ 分子/cm³⁷⁾ と仮定し計算)

加水分解性

分解性スクリーニング試験の結果、7日後の残存率は101%（初期濃度：0.050 µg/L、pH = 7）⁸⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)： 3.2 (BCFBFAF⁹⁾により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)： 410 (KOCWIN¹⁰⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質のヒト用医薬品としての生産数量の推移を表 1.1 に示す¹¹⁾。

表 1.1 生産数量の推移^{a), b), c)}

年	2011	2012	2013	2014	2015
生産数量(t)	75.9	92.5	84.5	88.4	84.6
年	2016	2017	2018	2019	2020
生産数量(t)	83.2	82.6	71.4	79.3	76.7

注：a) 日本国内において医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の許可を受けた製造販売所又は製造所を、2019年からは製造販売業者を集計対象としており、海外で現地生産し海外展開している製品は、集計の対象外となっている。

b) 医薬品のうち、特掲医薬品（年間生産（輸入）金額が1億円以上かつ複数業者から報告のある品目又は頻用されているもの）を集計した値。

c) 特掲医薬品の生産数量と、医薬品規格情報が得られた徐放錠（200mg錠、100mg錠）¹¹⁾の生産数量を用いて事務局が算定した値。

② 用途

本物質の主な用途は、ヒト用医薬品（高脂血症治療剤）であり、効能・効果は、高脂血症（家族性を含む）である¹²⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

特になし。

2. 曝露評価

生態リスクの初期評価のため、水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には水生生物の息が可能な環境を保持すべき公共用水域における化学物質の曝露を評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大 気	水 域	土 壤	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大 気	0.0	0.0	0.0	0.0
水 域	2.7	97.1	2.4	3.8
土 壤	97.2	0.0	97.5	96.1
底 質	0.1	2.9	0.1	0.1

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2.1、表 2.2.2 に示す。

表 2.2.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

媒 体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 μg/L	0.0065	0.019	<0.00099	0.096	0.00099	10/14	全国	2018	2)
公共用水域・海水 μg/L	0.0012	0.0041	<0.00099	0.015	0.00099	1/4	全国	2018	2)
底質(公共用水域・淡水) μg/g									
底質(公共用水域・海水) μg/g									
魚類(公共用水域・淡水) μg/g									

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
魚類(公共用水域・海水) µg/g									
貝類(公共用水域・淡水) µg/g									
貝類(公共用水域・海水) µg/g									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

表 2.2.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 µg/L	— ^{b)}	— ^{b)}	<0.0002	0.021	0.0002～ 0.0053	2/3	秋田市	2016	3)
	0.0048	0.025	<0.0010	<u>0.26</u>	0.0010	23/31	福岡市	2013	4) ^{c)}
	<u>0.0051</u>	0.027	<0.0010	0.22	0.0010	24/31	福岡市	2012	4) ^{c)}
	0.14	0.14	0.14	0.14	— ^{b)}	1/1	京都市	2009～ 2011	5) ^{d)}
公共用水域・海水 µg/L	<u>0.0058</u>	0.011	<0.0010	<u>0.016</u>	0.0010	2/3	福岡市	2013	4) ^{c)}
底質(公共用水域・淡水) µg/g									
底質(公共用水域・海水) µg/g									
魚類(公共用水域・淡水) µg/g									
魚類(公共用水域・海水) µg/g									
貝類(公共用水域・淡水) µg/g									
貝類(公共用水域・海水) µg/g									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

b) 報告されていない。

c) 著者から検体値を入手して事務局で算出した地点別の平均値に基づき集計した結果。

d) 下水処理場放流口の地点を除く。

(4) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.3 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.096 µg/L 程度、同海水域では概ね 0.015 µg/L となった。

なお、限られた地域を対象とした公共用水域・淡水において、最大で 0.26 µg/L 程度、同海水域において最大で概ね 0.016 µg/L の報告がある。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0065 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2018) [限られた地域で 0.0051 $\mu\text{g/L}$ 程度の報告がある (2012)]	0.096 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2018) [限られた地域で 0.26 $\mu\text{g/L}$ 程度の報告がある (2013)]
海 水	概ね 0.0012 $\mu\text{g/L}$ (2018) [限られた地域で概ね 0.0058 $\mu\text{g/L}$ の報告がある (2013)]	概ね 0.015 $\mu\text{g/L}$ (2018) [限られた地域で概ね 0.016 $\mu\text{g/L}$ の報告がある (2013)]

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 3.1 のとおりとなった。

表 3.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	1,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO	4	D	C	2)- 2010307
	○		>10,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	4	D	C	2)- 2010307
		○	60,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (AUG)	3	D	C	1)- 156160
	○		>60,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	3	D	C	1)- 156160
		○	100,000 *1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	2)- 2016156
	○		>100,000 *1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	IC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	2)- 2016156
甲殻類 等		○	23	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼ ミジンコ	NOEC REP	7	B	B	1)- 156160
	○		>10,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	D	C	2)- 2010307
		○	22,500	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼ ミジンコ	NOEC REP	6~8	A	A	2)- 2016156
	○		30,300	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	C	C	1)- 155862
	○		39,690	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	ハウネンエビ 目	LC ₅₀ MOR	1	B	B	1)- 156160
	○		75,790*1	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼ ミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)- 156160
	○		100,080*1	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	B	B	1)- 156160
	○		>200,000*1	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	2)- 2022010
魚類			< 20,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッ シュ (胚)	NOEC MOR	6	B	—	2)- 2022023

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
魚 類			100,000*1	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	NOEC HAT / MOR	9	B	—	2)- 2016156
			101,560	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノ	NOEC MOR / GRO	14	B	—	1)-157710
その他		○	156	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボワムシ	NOEC POP	2	B	B	1)- 156160
		○	10,000	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ 属	NOEC POP	3	D	C	2)- 2010307
	○		>10,000	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ 属	EC ₅₀ POP	3	D	C	2)- 2010307
	○		>10,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメ ガエル (胚)	LC ₅₀ MOR	4	D	C	2)- 2010307
		○	50,000	<i>Hydra attenuata</i>	ヒドラ属	NOEC POP	4	C	C	1)- 102314
	○		60,910	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボワムシ	LC ₅₀ MOR	1	C	C	1)- 156160
	○		70,710	<i>Hydra attenuata</i>	ヒドラ属	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)- 102314

毒性値 (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

- A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可
E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

- A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値は条件付きで採用できる、C : 毒性値は採用できない
— : 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

- EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、IC₅₀ (Median Inhibitory Concentration) : 半数阻害濃度、
LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

- GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、HAT (Hatch) : 孵化、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、
MOR (Mortality) : 死亡、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産、POP (Population Change) : 個体群の変化 (増殖)

毒性値の算出方法

- AUG (Area Under Growth Curve) : 生長曲線下の面積により求める方法 (面積法)
RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 設定濃度に基づく値のため、毒性を低く見積もっている可能性もあるが、pH により溶解性が大きく変化すること、試験溶液中の溶解度が必ずしも水溶解度と同程度とは限らないことから、毒性値を採用した。

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類等

Watanabe ら ²⁾⁻²⁰¹⁶¹⁵⁶ は、OECD テストガイドライン No. 201 (2006) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験を実施した。設定

試験濃度区は、対照区及び5濃度区 (6.25~100 mg/L) であった。試験最高濃度においても生長阻害影響は見られず、速度法による72時間半数阻害濃度 (IC₅₀) は、設定濃度に基づき 100,000 µg/L 超、72時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 100,000 µg/L とされた。

2) 甲殻類等

Ishidori ら¹⁾⁻¹⁵⁶¹⁶⁰は、第2~3齢のホウネンエビ目 *Thamnocephalus platyurus* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われた。設定試験濃度区は対照区及び5濃度区であった。試験培地には、米国 EPA の試験方法 (EPA-600/4-85-013, 1985) に従った中硬度 EPA 培地が用いられた。24時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 39,690 µg/L であった。

また、Ishidori ら¹⁾⁻¹⁵⁶¹⁶⁰は、ISO の試験方法 (ISO/CD 20665, 2001) に準拠して、ニセネコゼミジンコ *Ceriodaphnia dubia* の繁殖試験を実施した。試験は半止水式 (毎日換水) で行われた。設定試験濃度区は対照区及び7濃度区であった。試験用水には、曝気した硬質 ISO 培地が用いられた。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する7日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 23 µg/L であった。

3) その他の生物

Ishidori ら¹⁾⁻¹⁵⁶¹⁶⁰は、ツボワムシ *Brachionus calyciflorus* の増殖阻害試験を実施した。試験溶液の調製には、助剤としてジメチルスルホキシド (DMSO) が 0.01% (v/v) 未満の濃度で用いられた。増殖阻害に関する48時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 156 µg/L であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72時間 IC ₅₀ (生長阻害)	100,000 µg/L 超
甲殻類等	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	24時間 LC ₅₀	39,690 µg/L

アセスメント係数：1,000 [2生物群 (藻類等及び甲殻類等) の信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、小さい方の値 (甲殻類等の 39,690 µg/L) をアセスメント係数 1,000 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 39 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72時間 NOEC (生長阻害)	100,000 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	7日間 NOEC (繁殖阻害)	23 µg/L
その他	<i>Brachionus calyciflorus</i>	48時間 NOEC (増殖阻害)	156 µg/L

アセスメント係数：100 [2生物群 (藻類等、甲殻類等) 及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた小さい方の値 (甲殻類等の 23 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.23 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類等の慢性毒性値から得られた $0.23 \mu\text{g/L}$ を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

【PEC/PNEC 比による生態リスクの判定】

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域で $0.0065 \mu\text{g/L}$ 程度、海水域では概ね $0.0012 \mu\text{g/L}$ であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で $0.096 \mu\text{g/L}$ 程度、海水域では概ね $0.015 \mu\text{g/L}$ であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.4、海水域では 0.07 であった。

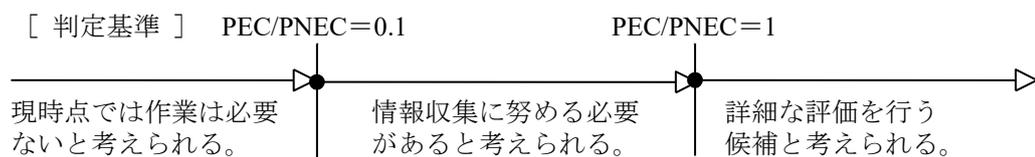
生態リスクの判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

表 3.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	$0.0065 \mu\text{g/L}$ 程度 (2018) [限られた地域で $0.0051 \mu\text{g/L}$ 程度の報告がある (2012)]	$0.096 \mu\text{g/L}$ 程度 (2018) [限られた地域で $0.26 \mu\text{g/L}$ 程度の報告がある (2013)]	$0.23 \mu\text{g/L}$	0.4
公共用水域・海水	概ね $0.0012 \mu\text{g/L}$ (2018) [限られた地域で概ね $0.0058 \mu\text{g/L}$ の報告がある (2013)]	概ね $0.015 \mu\text{g/L}$ (2018) [限られた地域で概ね $0.016 \mu\text{g/L}$ の報告がある (2013)]		0.07

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



【総合的な判定】

限られた地域を対象とした淡水及び海水の調査において、それぞれ最大値が $0.26 \mu\text{g/L}$ 程度及び概ね $0.016 \mu\text{g/L}$ という報告があり、この値と PNEC の比はそれぞれ 1.1 及び 0.07 となった。

したがって、総合的な判定としても情報収集に努める必要があると考えられる。

本物質については、製造輸入量や環境中濃度の推移の把握、魚類に対する有害性情報の充実に努める必要がある。

4. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 厚生労働省:第十八改正日本薬局方(<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/JP17.pdf>, 2020.06.02 現在).
- 2) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry.210.
- 3) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.68.
- 5) 沢井製薬株式会社(2020) : 医薬品インタビューフォーム. ベザフィブラート SR 錠 100mg 「サワイ」 ・ベザフィブラート SR 錠 200mg 「サワイ」.(第9版).
- 6) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 7) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 8) 環境省環境保健部環境安全課(2018) : 化学物質分析法開発調査報告書(平成 29 年度)【修正追記版】.化学物質データベース(Webkis-Plus).
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 11) 厚生労働省医政局 : 薬事工業生産動態統計年報(<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/105-1.html>, 2022.05.27 現在).
- 12) 日本医薬情報センター(2022) : 日本の医薬品 構造式集 2022.

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2020) : 令和元年度版化学物質と環境 (2018 年度 (平成 30 年度) 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
- 3) 木口倫, 倉田理美, 石井朋枝, 今野祿朗, 小林貴司 (2017) : 河川・排水中の生活関連化学物質 (PPCPs) の流出挙動. 秋田県立大学ウェブジャーナル B. 4:170-174.
- 4) 宇野映介, 豊福星洋, 戸渡寛法, 平野真悟, 小原浩史, 松尾友香 (2014) : 福岡市における水環境中の PPCPs の存在実態と季節変動および生態リスク初期評価. 福岡市保健環境研究所報. 39:51-57.
- 5) Seiya Hanamoto, Tsukasa Kawakami, Norihide Nakada, Naoyuki Yamashita, Hiroaki Tanaka (2014) : Evaluation of the photolysis of pharmaceuticals within a river by 2 year field observations and toxicity changes by sunlight. Environmental Science: Processes & Impacts. 16:2796-2803.

(3) 生態リスクの初期評価

1) US EPA 「ECOTOX」

102314 : Quinn, B., F. Gagne, and C. Blaise (2008): An Investigation into the Acute and Chronic Toxicity of Eleven Pharmaceuticals (and Their Solvents) Found in Wastewater Effluent on the Cnidarian, *Hydra attenuata*. *Sci.Total Environ.* 389(2/3):306-314.

155862 : Han,G.H., H.G. Hur, and S.D. Kim (2006): Ecotoxicological Risk of Pharmaceuticals from Wastewater Treatment Plants in Korea: Occurrence and Toxicity to *Daphnia magna*. *Environ. Toxicol. Chem.*25(1): 265-271.

156160 : Isidori,M., A. Nardelli, L. Pascarella, M. Rubino, and A. Parrella (2007): Toxic and Genotoxic Impact of Fibrates and Their Photoproducts on Non-Target Organisms. *Environ. Int.*33(5): 635-641.

157710 : Weston,A., D. Caminada, H. Galicia, and K. Fent (2009): Effects of Lipid-Lowering Pharmaceuticals Bezafibrate and Clofibrac Acid on Lipid Metabolism in Fathead Minnow (*Pimephales promelas*). *Environ. Toxicol. Chem.*28(12): 2648-2655.

2) US EPA 「ECOTOX」 以外

2010307 : 鈴木穰、小森行也、北村清明、北村友一 (2009): 生理活性物質の水環境中での挙動と生態系影響の評価方法に関する研究. 下水道関係調査研究年次報告書集 2008:131-143.

2016156 : Watanabe, H., I. Tamura, R. Abe, H. Takanobu, A. Nakamura, T. Suzuki, A. Hirose, T. Nishimura, and N.Tatarazako (2016): Chronic Toxicity of an Environmentally Relevant Mixture of Pharmaceuticals to Three Aquatic Organisms (Alga, Daphnid, and Fish). *Environmental Toxicology and Chemistry* 35(4): 996-1006.

2022010 : Hernando, M.D., M. Petrovic, A.R. Fernandez-Alba, D. Barcelo (2004) : Analysis by Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry and Acute Toxicity Evaluation for β -blockers and Lipid-Regulating Agents in Wastewater Samples. *J. Chromatography A.* 1046: 133-140.

2022023 : Lui, Y., M. Junaid, Y. Wang, Y.M. Tang, W.P. Bian, W.X. Xiong, H.Y. Huang, C.D. Chen, and D.S. Pei (2018): New Toxicogenetic Insights and Ranking of the Selected Pharmaceuticals Belong to the Three Different Classes: A Toxicity Estimation to Confirmation Approach. *Aquatic Toxicology* 201: 151-161.