

マクロライド系抗生物質の複合曝露による生態リスクの検討 (ケーススタディ)

令和 8 年 7 月

0. はじめに

環境省環境保健部では、環境中に存在する医薬品等 (Pharmaceuticals and Personal Care Products: PPCPs) に関する情報を収集し、その生態リスクについての検討を進めてきた。ここでは、個別物質ごとの生態リスクに着目するだけでなく、生物学的作用や化学的構造が類似する物質群を合わせたリスク評価の試行も開始している。

本稿では、クラリスロマイシン等のマクロライド系抗生物質のうち数物質を対象とし、当省が実施している「化学物質の環境リスク初期評価」に相当するスクリーニングレベルのリスク評価を想定して、複数物質の複合曝露による生態リスクの評価をケーススタディとして試行した結果をとりまとめた。本稿とりまとめ作業は当省請負業務「令和 7 年度環境中医薬品等 (PPCPs) に係る生態影響把握等検討業務」(実施機関: 日本エヌ・ユー・エス株式会社) において実施され、同業務のもとで設置された「PPCPs による生態系への影響把握研究班」(座長: 井口泰泉横浜市立大学特任教授) より指導、助言等をいただいた。

本ケーススタディにおいては、評価に用いる影響等に係る知見の信頼性について、通常のリスク評価で行われるような詳細な確認は行っていない。また、検討対象とする物質群の範囲は、容易に得られた知見に基づいてあらかじめ設定したものであり、その必要十分性についての詳細な検討は行っていない。本稿はリスク管理に向けて結果を参照すべきリスク評価書ではなく、複数医薬品の複合曝露によるリスク評価のケーススタディとしての試行結果をまとめたものである。

環境省環境保健部では、複数物質の複合曝露に伴うリスクの評価を、既存の環境リスク評価体系のもとで合理的、効果的に検討を行うための考え方の提示を試みるものとして、「複数化学物質の環境リスク評価に係るガイダンス (令和 8 年 4 月版)」を公開している。本稿はその活用に向けたケーススタディとしても位置付けられる。

1. 概要

化学物質環境実態調査により、日本の環境水中において、複数のマクロライド系抗生物質とその一部の主要代謝物が検出され、複合的な曝露が生じていることが明らかとなったため、化学物質の環境リスク初期評価の個別の物質の生態リスク評価手法と WHO/IPCS の化学物質の複合曝露影響評価のためのフレームワーク¹ (以下、「WHO/IPCS フレームワーク」という) の考え方を参考に、日本の環境水中におけるマクロライド系抗生物質とその代謝物の複合曝露による生態リスク評価を試行した。

¹ Meek ME, Boobis AR, Crofton KM, Heinemeyer G, Raaij MV and Vickers C (2011) Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 60 (2, Supplement), S1-S14.

WHO/IPCSフレームワークは、目的や情報量に応じて曝露評価と有害性評価を段階的に行うアプローチを提唱しており、段階を進むごとに評価の精緻化を行う。このWHO/IPCSフレームワークを参考に以下の方法でマクロライド系抗生物質の複合曝露による生態リスクを評価した：

- 1) 対象物質の用途、医薬品としての作用等の関連情報を整理した。
- 2) 対象物質の複合曝露によるリスクを評価する上での問題の明確化を行った。
- 3) 対象物質の環境水中濃度、生態毒性値を整理し、2段階のケーススタディを実施した。

ケーススタディ①：限られた情報をもとに複合曝露のリスクを推定することを目的とし、曝露評価は国内環境水中からの最大検出濃度を用い、有害性評価は化学物質の環境リスク初期評価の方法を参考にPNECを設定し、リスク評価を行った。

ケーススタディ②：得られた情報をもとにより現実に近い、より詳細な複合曝露のリスクを推定することを目的とし、曝露評価ではより現実に近い曝露シナリオとして同一地点からの検出濃度を用い、有害性評価は物質群の生態毒性の傾向を踏まえたアセスメント係数を検討した上でPNECを設定し、リスク評価を行った。

2. 評価対象とする物質とその用途、作用機序、副作用

化学物質環境実態調査における測定実績があるマクロライド系抗生物質を表1に示す。これらのうち、本ケーススタディでは、検出下限値以上で検出され、かつ、横浜市、鶴見川亀の子橋などの同一地点において検出されており実際に複合的な曝露が生じていると考えられた、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン及びその主要代謝物である14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンを対象とした。これらの物質の医薬品としての用途と化学物質の環境リスク初期評価の実施状況を表2に示す。

表 1 化学物質環境実態調査におけるマクロライド系抗生物質の調査結果概要 (μg/L) ²

調査年度	調査対象物質	濃度範囲(*)	検出頻度	検出下限値
平成 26 年	エリスロマイシン	nd~0.030	6/17	0.0049
	クラリスロマイシン	nd~0.490	13/17	0.0008
	オレアンドマイシン	nd	0/17	0.036
	ジョサマイシン	nd (0.0012)	0/17	0.0055
	タイロシン	nd (0.00033)	0/17	0.0056
	1,2-デオキシエリスロマイシン (別名: エリスロマイシン B)	nd	0/17	0.0069
	ロイコマイシン A5	nd	0/17	0.0058
	ロキシスロマイシン	nd~0.047	6/17	0.0065
令和元年	アジスロマイシン	nd~0.130	9/25	0.0017
	クラリスロマイシン	nd~0.240	19/30	0.0014
	14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシン	nd~0.230	26/30	0.00062

*各地点ごとの調査精度に依存する「報告時検出下限値」とは別に、各年度の調査全体で対象物質ごとに統一して設定した「検出下限値」未満で検出された値の最大値

表 2 複合曝露による生態リスク評価の対象とするマクロライド系抗生物質と
その代謝物の用途及び化学物質の環境リスク初期評価の実施状況

物質名	用途等 ³	化学物質の環境リスク初期評価 ⁴ 評価書巻数 (評価結果)
エリスロマイシン	人用医薬品 動物用医薬品 (水産)	18 巻 (更なる関連情報の収集が必要)
ロキシスロマイシン	人用医薬品	17 巻 (更なる関連情報の収集が必要)
アジスロマイシン	人用医薬品	—
クラリスロマイシン	人用医薬品	16 巻 (詳細な評価を行う候補)
14-(R)-ヒドロキシ クラリスロマイシン	クラリスロマイシン代謝物	23 巻 (詳細な評価を行う候補)

² <https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>

³ 医療用医薬品添付文書の有無 (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)、動物用医薬品等販売高年報 (<https://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>) における掲載の有無から判別

⁴ https://www.env.go.jp/chemi/risk/chemi_list/index.html

3. 用途、作用機序、副作用、代謝物の整理

これらの物質について、医療用医薬品添付文書⁵の有無及び動物用医薬品等販売高年報⁶における掲載の有無から、日本国内における人用医薬品と動物用医薬品としての利用状況を確認した。また、医薬品としての作用機序及び副作用について、人用医薬品として使用されている物質については人用医薬品の添付文書を参照し確認した。

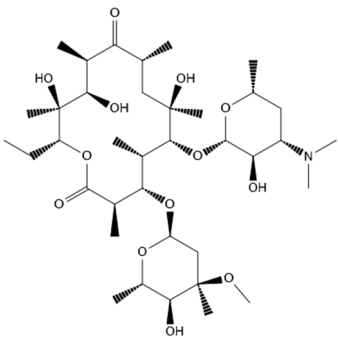
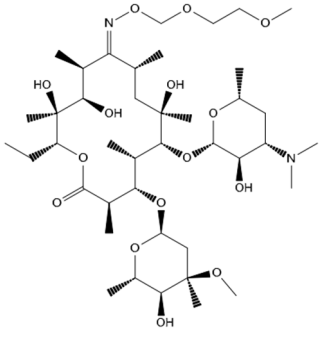
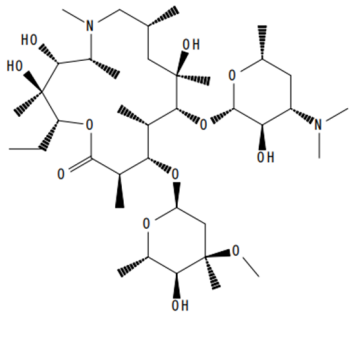
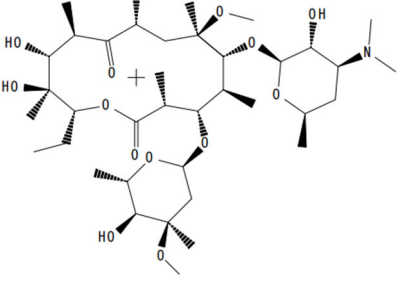
対象とした5物質のうち、2024年時点で、日本国内で人用医薬品として使用されている物質は、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシンの4物質、動物用医薬品として使用されている物質はエリスロマイシン（水産用）である。14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンはクラリスロマイシンの代謝物である（3.1.参照）。

医薬品としてのマクロライド系抗生物質は、細菌のリボソームの50Sサブユニットに結合しタンパク質の合成を阻害することで静菌的・殺菌的に働くもので、人への副作用としては、ショック、アナフィラキシー、心臓機能障害、肝機能障害、腎機能障害、血球の減少などが報告されている（表3）。

⁵ <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

⁶ <https://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>

表 3 マクロライド系抗生物質の用途、作用機序、副作用

物質名、CAS 番号、構造式、用途	作用機序	副作用
<p>エリスロマイシン (CAS 番号 114-07-8)</p>  <p>人用医薬品・動物用医薬品 (水産用)</p>	<p>グラム陽性菌、グラム陰性球菌、マイコプラズマ、梅毒トレポネーマ、クラミジアに強い作用を示す。基本的には静菌的に作用するが、高濃度では殺菌的に作用する場合がある。細菌の 70S リボソームの 50S サブユニットに結合し、タンパク質合成を阻害する。</p>	<p>QT 延長*、心室性頻脈、ショック、アナフィラキシー、偽膜性大腸炎、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性腎障害、肝機能障害、黄疸、など</p>
<p>ロキシシロマイシン (CAS 番号 80214-83-1)</p>  <p>人用医薬品</p>	<p>エリスロマイシンの誘導体。ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎マイコプラズマ、モラクセラなどに有効。他のマクロライド系抗生物質と同様、細菌リボソームにおけるタンパク質合成を阻害し、静菌的に作用する。食食細胞への移行性に優れ、食菌・殺菌作用を促進する。</p>	<p>QT 延長、心室性頻脈、ショック、アナフィラキシー、偽膜性大腸炎、出血性大腸炎、皮膚粘膜眼症候群、間質性肺炎、肝機能障害、血小板減少、黄疸、など</p>
<p>アジスロマイシン (CAS 番号 83905-01-5)</p>  <p>人用医薬品</p>	<p>細菌の 70S リボソームの 50S サブユニットに結合し、タンパク質合成を阻害する。マクロライド系抗生物質は一般に静菌的だが、アジスロマイシンは最小発育阻止濃度 (MIC) で殺菌的作用を示す。エリスロマイシン耐性菌に対して他の 14 員環マクロライド系抗生物質と同様に耐性傾向を示す。</p>	<p>QT 延長、心室性頻脈、ショック、アナフィラキシー、偽膜性大腸炎、出血性大腸炎、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、皮膚障害、急性腎障害、肝炎、肝機能障害、肝不全、血小板減少、白血球減少、横紋筋融解症、過敏症、間質性肺炎、黄疸、など</p>
<p>クラリスロマイシン (CAS 番号 81103-11-9)</p>  <p>人用医薬品</p>	<p>細菌の 70S リボソームの 50S サブユニットに結合し、タンパク質合成を阻害することで抗菌作用を発揮する。</p>	<p>QT 延長、心室性頻脈、不整脈、ショック、アナフィラキシー、偽膜性大腸炎、出血性大腸炎、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、皮膚障害、急性腎障害、肝炎、肝機能障害、肝不全、血小板減少、白血球減少、血球減少、貧血、横紋筋融解症、神経障害、過敏症、間質性肺炎、黄疸、など</p>

* QT 延長：心電図上の QT 時間延長と T 波の形態変化を特徴とし失神や心臓突然死の原因となる⁷⁾。

⁷⁾ 国立研究開発法人 国立循環器病研究センター <https://www.ncvc.go.jp/hospital/section/cvm/arrhythmia/qt/>

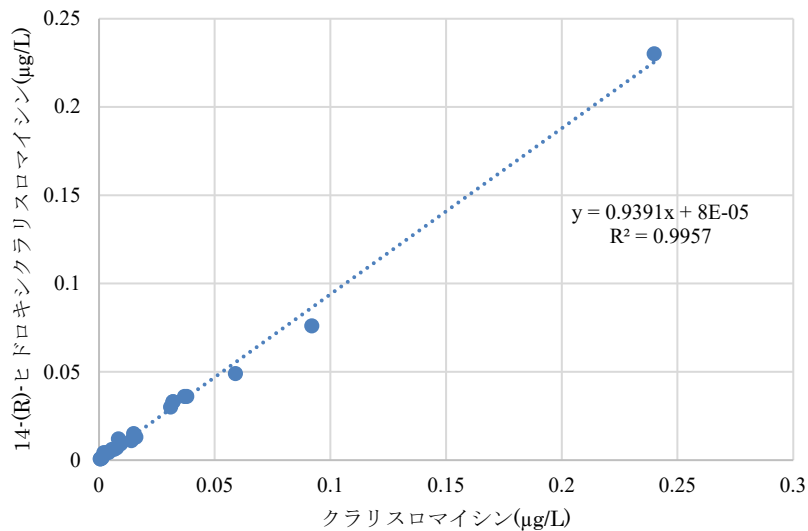


図 2 令和元年度詳細環境調査における
14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンとクラリスロマイシンの検出濃度の関係

4. 問題の明確化

WHO/IPCS フレームワークの質問を参考に、対象とした物質の複合曝露リスクを評価する上で問題の明確化を行った。

Q. 曝露の特性は何か？主成分は知られているか？（各成分からの外挿ではない）混合物としての有害性に関する利用可能なデータはあるか？

A. 本評価で対象とするマクロライド系抗生物質（タンパク質合成阻害剤）の用途は主に人用医薬品であり、薬として経口摂取されたタンパク質合成阻害剤は尿又は糞中に排泄され、主に下水（下水処理場放流水）を通じて環境水中に放出される。医薬品としての特性上、同一患者において複数種のマクロライド系抗生物質が同時に処方・服用される可能性は低いと考えられるものの、下水処理場等に汚水が集約され、除去が不十分な場合に下水処理場放流水等を通じて環境水中で複合曝露が生じる可能性はあり、実際に環境水中において同時検出がなされている。一方で、各物質単体の生態毒性データはあるが、混合物としてのデータはない。

Q. 背景事情を鑑みた上で、対象とした各物質について、想定期間内に複合曝露の可能性はあるか？

A. エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシンは、いずれも日本国内で使用されている人用医薬品であり¹⁰、類似した経路（投与後の排泄を介した下水系など）を介して環境中に流出することが想定される。実際に、化学物質環境実態調査における測定では鶴見川亀の子橋（横浜市）、堀川港新橋（名古屋市）などの地点においてこれらの物質がいずれも検出されている（表 4）。なお、アジスロマイシン及び 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンは令和元年度、クラリスロマイシンは平成 26 年度及び令和元年度、エリスロ

¹⁰ロキシスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシンについては令和 5 年薬事工業生産動態統計「第 8 表 特掲医薬品出荷金額数量」において国内出荷実績あり。エリスロマイシンについては掲載なし。

マイシン、ロキシスロマイシンは平成 26 年度における調査の測定値である。また、木下ら (2020)においては、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシンが多摩川（支川を含む）の同一の地点、同一時点において検出されている。

Q. 評価グループ中で複合物を検討する論拠は何か？

A. 上述のとおりその用途から共通する曝露経路が想定され、実際に複合曝露が生じている。また、今回対象としたマクロライド系抗生物質は化学物質としての構造（共通した大環状ラクトン骨格）が類似しており、医薬品としても同様の作用機序（細菌のリボソーム 50S サブユニットに結合しタンパク質合成を阻害）を有していることから、複合的な影響が生じている可能性があると考えられる。

5. 環境水中濃度の整理

日本国内における環境水中濃度の整理として、①化学物質環境実態調査における各物質の地点ごとの検出濃度の整理、②化学物質環境実態調査及び文献検索により得られた濃度情報から各物質の最大検出濃度の整理を行った。

化学物質環境実態調査の測定結果及び文献検索により得られた国内環境水中濃度は別添 1 に整理した。

5.1. 化学物質環境実態調査における地点ごとの検出濃度の整理

化学物質環境実態調査では、平成 26 年又は令和元年にエリスロマイシン、ロキシスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの 5 物質を調査している。これら全 5 物質が測定された 12 地点における検出濃度を表 4 に示した。

表 4 平成 26 年と令和元年の化学物質環境実態調査において全 5 物質を測定した地点の測定値
(各物質の検出濃度の合計値が大きい順に掲載、 $\mu\text{g/L}$)

地方 公共 団体	調査地点	物質名 (測定年度)					
		エリスロマイシン(H26)	ロキシスロマイシン(H26)	アジスロマイシン(R1)	クラリスロマイシン(H26)	クラリスロマイシン(R1)	14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシン(R1)
横浜市	鶴見川亀の子橋 (横浜市)	0.030	0.047	0.130	0.490	0.240	0.230
名古屋市	堀川港新橋 (名古屋市)	0.016	0.029	0.100	0.280	0.092	0.076
東京都	荒川河口 (江東区)	0.015	0.016	0.006	0.180	0.032	0.033
大阪市	大阪港	0.0055	0.0073	0.0045	0.059	0.059	0.049
東京都	隅田川河口 (港区)	0.0092	0.011	0.0084	0.088	0.032	0.033
大阪府	大和川河口 (堺市)	nd	nd	0.0035	nd	0.031	0.030
大阪市	大川毛馬橋 (大阪市)	0.0021*	0.0018*	nd	0.011	0.015	0.015
岡山県	笹ヶ瀬川笹ヶ瀬橋 (岡山市)	nd	nd	nd	0.016	0.0094	0.0092
北海道	十勝川すずらん大橋 (帯広市)	nd	nd	nd	0.013	0.0077	0.0069
北海道	石狩川河口石狩河口橋 (石狩市)	nd	nd	nd	0.0024	0.0021	0.0042
福岡市	博多湾	nd	nd	nd	0.00093	0.0032	0.0041
千葉県	養老川浅井橋 (市原市)	nd	nd	nd	0.0019	0.00083*	0.00093

nd : 不検出

* : 調査対象物質ごとに統一して設定した「検出下限値」未満ではあるが、各地点ごとの調査精度に依存する「報告時検出下限値」以上として定量的に検出された値

5.2. 化学物質環境実態調査及び文献検索により得られた濃度情報から各物質の最大検出濃度の整理

5 物質の環境水中濃度について、①で整理した化学物質環境実態調査の結果の他、文献調査により収集した国内における河川水の測定結果も含め、各物質の最大検出濃度を整理した。

文献調査については 2024 年 12 月 10 日までの期間について JDREAMIII (JSTPlus、JMEDPlus) を使用した検索を行い収集した文献から得られた情報に加え、専門家から提供を受けた文献等の情報を追加して整理した。

化学物質環境実態調査において、最も濃度が高かったのはクラリスロマイシン (平成 26 年 : $0.490 \mu\text{g/L}$ 、令和元年 : $0.240 \mu\text{g/L}$) であり、次いで 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシン (令和元年 : $0.230 \mu\text{g/L}$)、アジスロマイシン (令和元年 : $0.130 \mu\text{g/L}$)、ロキシスロマイシン (平成 26 年 : $0.047 \mu\text{g/L}$) の順であった (表 5)。

文献値では、最も濃度が高かったのはクラリスロマイシン及び14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシン(0.910 µg/L)であり、次いでエリスロマイシン(0.370 µg/L)、アジスロマイシン(0.329 µg/L)の順であった(表6)。

表5 化学物質環境実態調査の測定結果概要と最大濃度を検出した地点と採取時の情報

物質名	調査年度	検出頻度(地点) ^a	検出範囲(µg/L)	検出下限値 ^b (µg/L)	最大濃度を検出した地点と採取時の情報		
					調査地点	試料採取時期	天候
エリスロマイシン	H26	6/17	nd~0.030	0.0049	鶴見川亀の子橋(横浜市)	11月	晴
ロキシスロマイシン	H26	6/17	nd~0.047	0.0065	鶴見川亀の子橋(横浜市)	11月	晴
アジスロマイシン	R1	9/25	nd~0.130	0.0017	鶴見川亀の子橋(横浜市)	12月	曇
クラリスロマイシン	H26	13/17	nd~0.490	0.0008	鶴見川亀の子橋(横浜市)	11月	晴
	R1	19/30	nd~0.240	0.0014	鶴見川亀の子橋(横浜市)	12月	曇
14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシン	R1	26/30	nd~0.230	0.00062	鶴見川亀の子橋(横浜市)	12月	曇

a: 調査対象物質ごとに統一して設定した「検出下限値」以上の検出地点

b: 調査対象物質ごとに統一して設定した「検出下限値」

表6 文献値の最大検出濃度一覧(河川水)

物質名	最大検出濃度(µg/L)	文献番号
エリスロマイシン	0.370	1
ロキシスロマイシン	0.160	2
アジスロマイシン	0.329	3
クラリスロマイシン	0.910	4
14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシン	0.910	1

6. 生態毒性値の整理

6.1. 整理対象とした生物群と毒性値

通常の生態リスク評価における「藻類」は藍藻類を含めた生物群であるが、本章では藍藻類とそれ以外の藻類（本章では「藻類*」で示す。）を分けて検討した。藍藻類、藻類*（藍藻以外の藻類を指す）、甲殻類、魚類について、表 7 に示す影響及び評価指標を対象として、生態毒性値を整理した。

文献調査については 2023 年 10 月 10 日までの期間について PubMed、ECOTOX を使用した検索を行い収集した文献から得られた情報に加え、専門家から提供を受けた文献等の情報を追加して整理した。化学物質の環境リスク初期評価において評価済みの物質に関しては、その評価結果を確認し、試験の信頼性評価の結果が A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できると判定されていた毒性値を整理した。

今回評価の対象としたマクロライド系抗生物質は、いずれも細菌のリボソームに結合しタンパク質の合成を阻害することから、特に藍藻類において影響が生じることが考えられたため、藍藻類と藻類*を分けて毒性値を整理し、その傾向を確認した。

同一の試験において NOEC、LOEC、EC₁₀ 等の複数の評価指標が報告されている場合には、原則として NOEC を優先的に採用した。最低曝露濃度でも影響がみられた場合には、EC₁₀ または LOEC のいずれかを採用した。

表 7 整理対象とした生物群と毒性値

生物群	区分	影響	評価指標
藍藻類/ 藻類*	急性	生長阻害	EC ₅₀ 、LC ₅₀ 、IC ₅₀
	慢性	生長阻害	NOEC、LOEC、EC ₁₀
甲殻類	急性	遊泳阻害、死亡	EC ₅₀ 、LC ₅₀ 、IC ₅₀
	慢性	繁殖阻害、死亡、成長阻害	NOEC、LOEC、EC ₁₀
魚類	急性	死亡	EC ₅₀ 、LC ₅₀ 、IC ₅₀
	慢性	死亡、ふ化・胚死亡、成長阻害	NOEC、LOEC、EC ₁₀

6.2. 物質ごとの毒性値の傾向

藍藻類、藻類*、甲殻類、魚類に対する毒性値の分布を物質ごとに図 3～図 7 に示した。また、各物質について報告されている環境水中濃度（別添 1）のうち、最大検出濃度を参考として示した。

物質ごとの毒性値の分布の傾向としては、いずれの物質においても藍藻類又は藻類*への毒性値が最も小さく、次いで甲殻類、魚類の順に毒性値が大きくなる傾向が見られた。

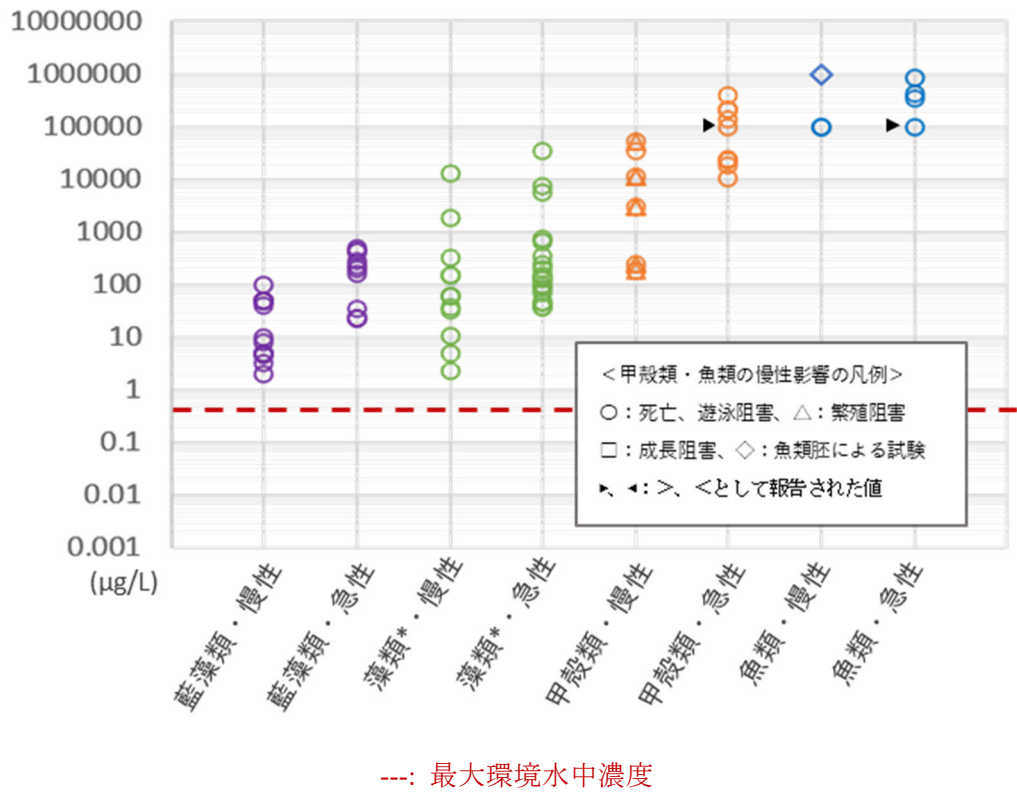


図 3 エリスロマイシンの生態毒性値の分布

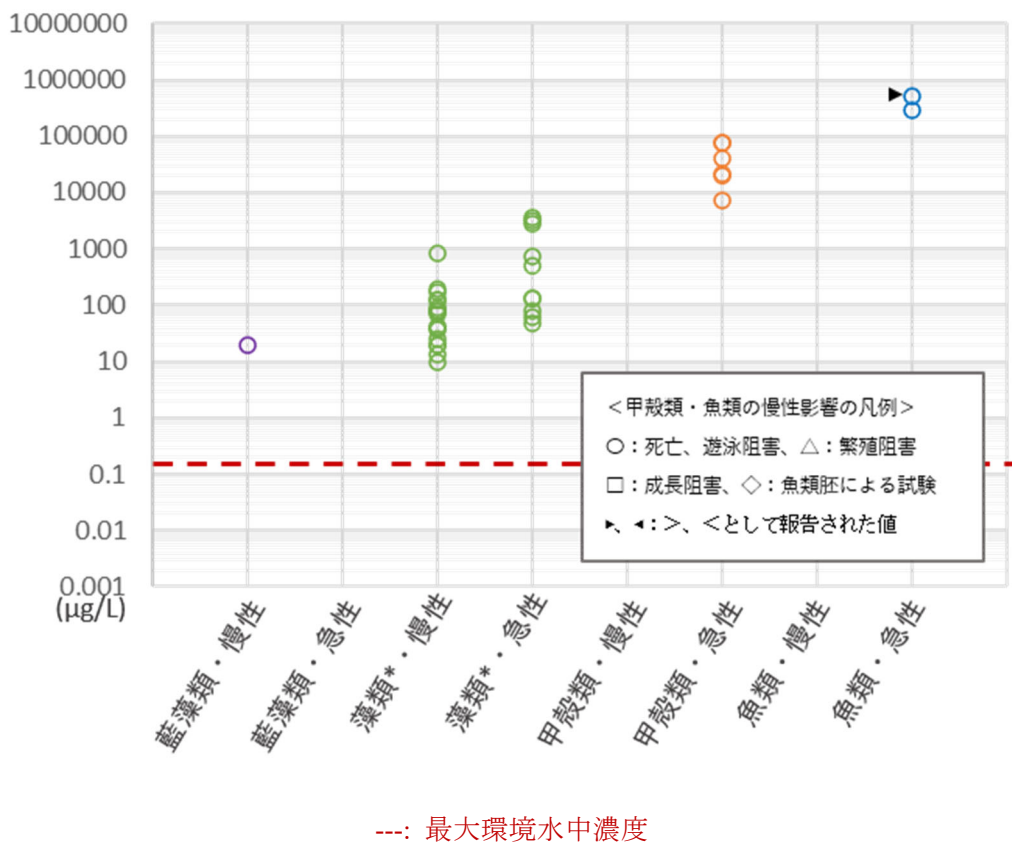
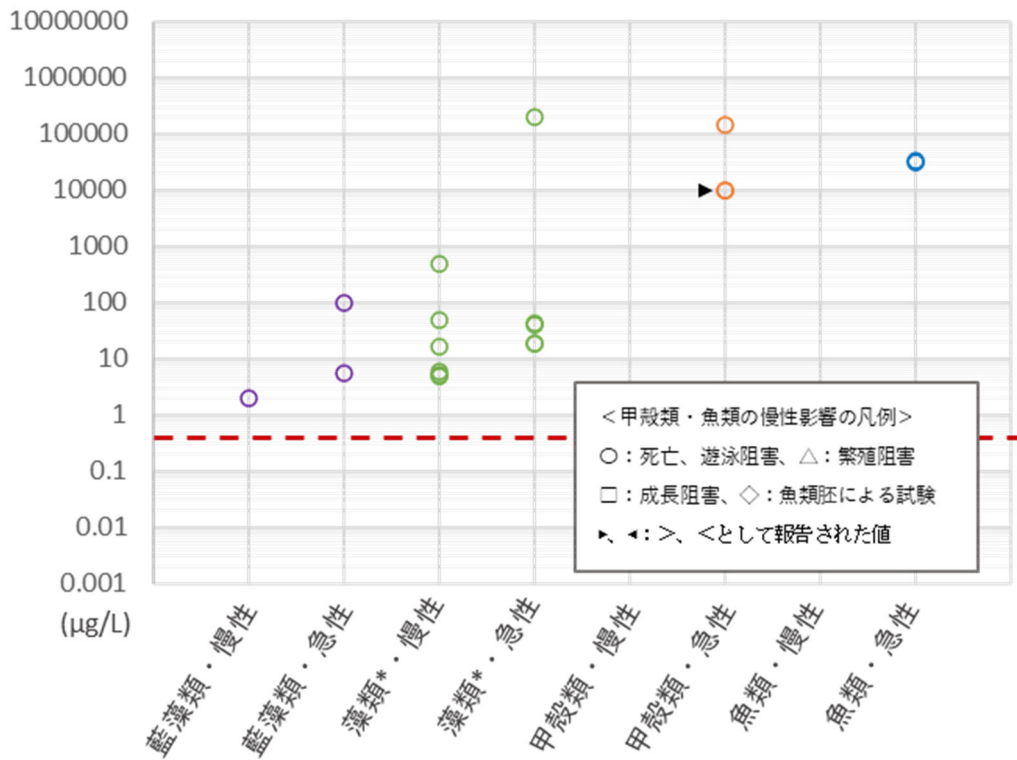
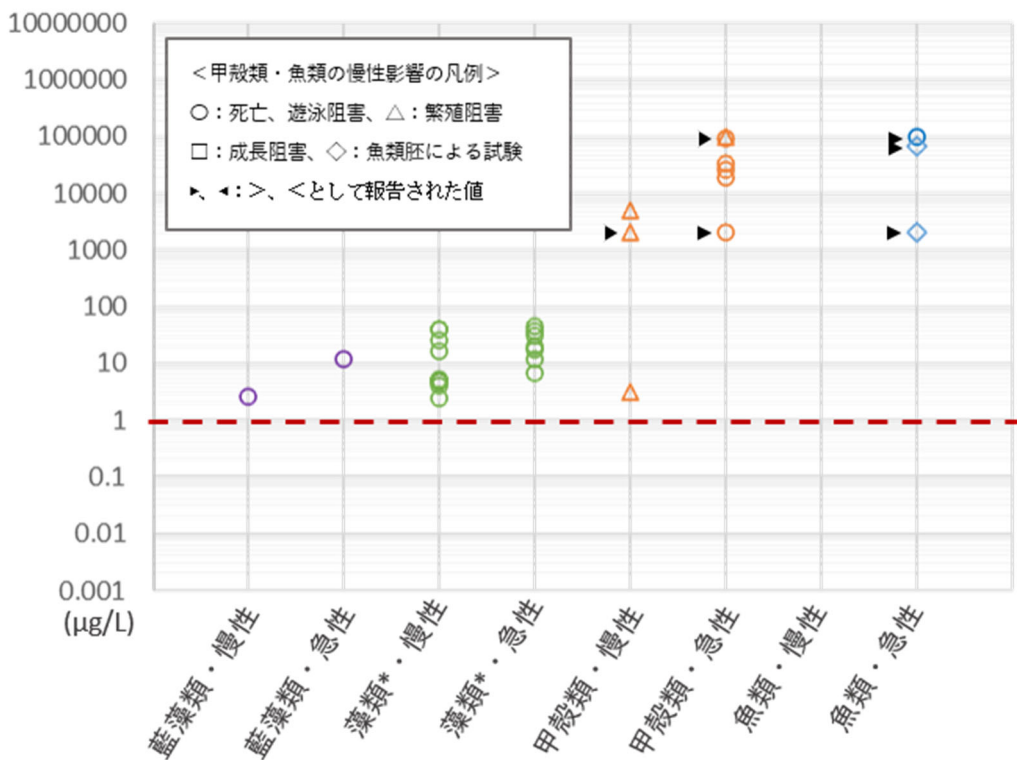


図 4 ロキシスロマイシンの生態毒性値の分布



---: 最大環境水中濃度

図 5 アジスロマイシンの生態毒性値の分布



---: 最大環境水中濃度

図 6 クラリスロマイシンの生態毒性値の分布

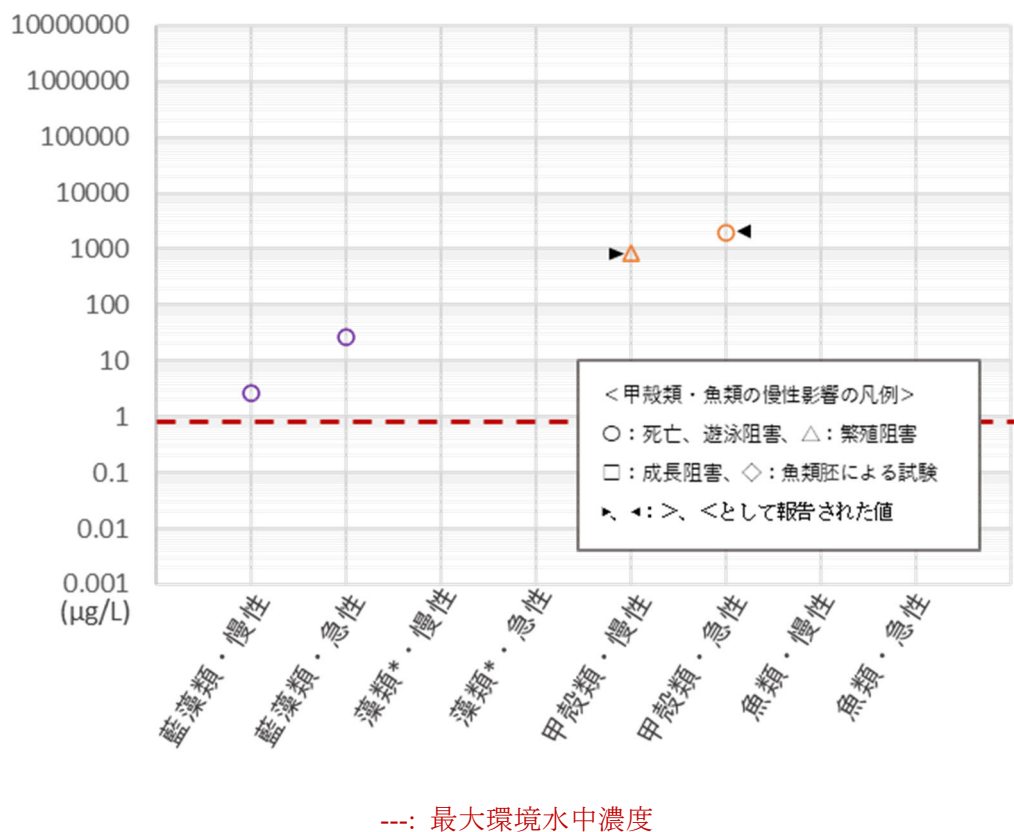


図 7 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの生態毒性値の分布

6.3. 各物質の生物群ごとの最小毒性値

各物質の生物群ごとの最小の急性毒性値と慢性毒性値を表 8、表 9 にそれぞれ整理した。最小毒性値を含むすべての毒性値は別添 2 に整理した。

表 8 物質ごと及び生物群ごとの急性毒性値の最小値

物質名	慢性/急性	生物群	毒性値[µg/L]	生物種	和名・属名	評価指標	影響内容	曝露時間	化学物質の環境リスク初期評価での評価結果 ^a	文献番号
エリスロマイシン	急性	藍藻類	22	<i>Anabaena</i> sp.	アナベナ属	EC ₅₀	生長阻害	72 時間	—	5
	急性	藻類*	36.6	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	ムレミカヅキモ	EC ₅₀	生長阻害	72 時間	B	4
	急性	甲殻類	10,230	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	EC ₅₀	遊泳阻害	48 時間	B	7
	急性	魚類	>100,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀	死亡	96 時間	B	9
ロキシスロマイシン	急性	藻類*	47	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	ムレミカヅキモ	IC ₅₀	生長阻害	72 時間	B	17
	急性	甲殻類	7,100	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀	遊泳阻害	96 時間	—	3
	急性	魚類	288,300	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀	死亡	96 時間	B	3
アジスロマイシン	急性	藍藻類	5.6	<i>Synechococcus elongatus</i>	シネココックス属	EC ₅₀	生長阻害	72 時間	—	11
	急性	藻類*	19	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	ムレミカヅキモ	EC ₅₀	生長阻害	96 時間	—	6
	急性	甲殻類	>10,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀	遊泳阻害	48 時間	—	6
	急性	甲殻類	>10,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀	遊泳阻害	48 時間	—	19
	急性	魚類	30,880	<i>Dicentrarchus labrax</i>	ヨーロッパシレーバス	LC ₅₀	死亡	96 時間	—	13
クラリスロマイシン	急性	藍藻類	12.1	<i>Anabaena flos-aquae</i>	アナベナ属	EC ₅₀	生長阻害	72 時間	A	2
	急性	藻類*	6.9	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	ムレミカヅキモ	IC ₅₀	生長阻害	72 時間	A	15
	急性	甲殻類	>2,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀	遊泳阻害	48 時間	B	2
	急性	魚類	>2,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ胚	EC ₅₀	胚死亡	48 時間	—	2
14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシン	急性	藍藻類	27.2	<i>Anabaena flos-aquae</i>	アナベナ属	EC ₅₀	生長阻害	72 時間	B	2
	急性	甲殻類	>2,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀	遊泳阻害	48 時間	B	2

*藍藻類以外の藻類

a : 化学物質の環境リスク初期評価における試験の信頼性評価の結果 A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、— : 未実施

表 9 物質ごと及び生物群ごとの慢性毒性値の最小値

物質名	慢性/急性	生物群	毒性値[μg/L]	生物種	和名・属名	評価指標	影響内容	曝露時間	化学物質の環境リスク初期評価での評価結果 ^a	文献番号
エリスロマイシン	慢性	藍藻類	2.0	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	シネココックス属	NOEC	生長阻害	6 日間	—	1
	慢性	藻類*	5	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	ムレミカツキモ	NOEC	生長阻害	72 時間	—	10
	慢性	甲殻類	166	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC	死亡/ 繁殖阻害	21 日間	—	12
	慢性	魚類	100,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ稚魚	NOEC	死亡	40 日間	B	8
	慢性	魚類	100,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	NOEC	死亡	100 日間	B	8
ロキシスロマイシン	慢性	藍藻類	20	<i>Synechocystis</i> sp.	シネコシステイス属	NOEC	生長阻害	96 時間	—	18
	慢性	藻類*	10	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	ムレミカツキモ	NOEC	生長阻害	72 時間	B	17
アジスロマイシン	慢性	藍藻類	2	<i>Synechococcus elongatus</i>	シネココックス属	LOEC	生長阻害	72 時間	—	11
	慢性	藻類*	4.8	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	ムレミカツキモ	NOEC	生長阻害	72 時間	—	14
クラリスロマイシン	慢性	藍藻類	2.6	<i>Anabaena flos-aquae</i>	アナベナ属 (ネンジュモ科)	EC ₁₀	生長阻害	72 時間	A	2
	慢性	藻類*	2.45	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	ムレミカツキモ	NOEC	生長阻害	72 時間	A	15
	慢性	甲殻類	3.1	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC	繁殖阻害	21 日間	B	16
14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシン	慢性	藍藻類	2.7	<i>Anabaena flos-aquae</i>	アナベナ属	NOEC	生長阻害	72 時間	B	2
	慢性	甲殻類	>850	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC	繁殖阻害	21 日間	B	2

*藍藻類以外の藻類

a 化学物質の環境リスク初期評価における試験の信頼性評価の結果 A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、—：未実施

7. 複合曝露による生態リスクの検討

7.1. リスク評価の方法

5. 及び6.において整理した環境水中濃度と生態毒性値から、各物質の生態リスクを評価するとともに複合曝露による生態リスク評価を試行した。なお、6.では藍藻類と藻類*を分けて検討したが、本章では通常の生態リスク評価と同様に、これらを「藻類」としてまとめた。

リスク評価の方法については、化学物質の環境リスク初期評価による個別の物質の生態リスク評価手法と WHO/IPCS の化学物質の複合曝露影響評価のためのフレームワークの考え方を参考に、表 10 に示す方法で2つのケーススタディを実施した。

ケーススタディ①は、限られた情報をもとに複合曝露のリスクを推定することを目的とし、曝露評価は国内環境水中からの最大検出濃度を環境中実測濃度 (MEC) として設定し評価に用いた。有害性評価は化学物質の環境リスク初期評価の手法を参考にアセスメント係数を適用し、各物質で最小の値を予測無影響濃度 (PNEC) として設定した。そして、物質ごとに計算した MEC/PNEC 比から、ハザードインデックス (HI= Σ MEC/PNEC) を算出し、HI が 1 を超える場合に複合曝露によるリスクが懸念されると判断した。

ケーススタディ②は、得られた情報をもとにより現実に近い、より詳細な複合曝露のリスクを推定することを目的とし、曝露評価ではより現実に近い曝露シナリオとして同一地点からの環境中実測濃度 (MEC) を評価に用いた。有害性評価は物質群の生態毒性の傾向を踏まえたアセスメント係数を検討した上で PNEC を設定した。そして、物質ごとに計算した MEC/PNEC 比から、HI を算出し複合曝露リスクを判定した。

表 10 複合曝露による生態リスク評価の方法

評価	ケーススタディ① (限られた情報をもとにした複合曝露の リスク評価)	ケーススタディ② (得られた情報をもとにより現実に近い より詳細な複合曝露のリスク評価)
A.有害性評価	藻類、甲殻類、魚類の急性及び慢性毒性値に基づき、化学物質の環境リスク初期評価の手法を参考にアセスメント係数を適用し、各物質で最小の値を予測無影響濃度 (PNEC) として設定する。 生物群、エンドポイントの選定については化学物質の環境リスク初期評価の手法を参考とした。	物質群の生態毒性の傾向を踏まえ、異なる生物群間での感受性の差を考慮するための係数を除いたアセスメント係数を用い、各物質で最小の予測無影響濃度 (PNEC) を設定する。
B.曝露評価	化学物質環境実態調査及び文献検索により得られた環境水中濃度の測定結果のうち、各物質の最大濃度を環境中実測濃度 (MEC) として設定しリスク評価に使用する。	同一地点での検出濃度をその地点の環境中実測濃度 (MEC) としてリスク評価に使用する。
C.物質ごとの リスク評価	化学物質の環境リスク初期評価を参考として、MEC/PNEC 比を計算し、1 を超える場合にリスクが懸念されると判断する。	

D.複合曝露によるリスク評価	WHO/IPCS の化学物質の複合曝露影響評価のためのフレームワークを参考として、物質ごとに計算した MEC/PNEC 比から、ハザードインデックス ($HI = \sum MEC/PNEC$) により複合曝露リスクを判定する。HI が 1 を超える場合に複合曝露によるリスクが懸念されると判断する。
----------------	--

7.2. ケーススタディ①限られた情報をもとにした複合曝露のリスク評価

i. 有害性評価

6.において整理した藻類、甲殻類、魚類の急性及び慢性の最小毒性値に基づき、化学物質の環境リスク初期評価の手法を参考としたアセスメント係数（表 11）を適用したうえで、急性毒性値に基づく PNEC（PNEC_{急性}）及び慢性毒性値に基づく PNEC（PNEC_{慢性}）を物質ごとに算出した（表 12～表 16）。

また、本評価はスクリーニング手法の検討のためのケーススタディであるため各生態毒性値の信頼性について個別の評価は行わなかったが、化学物質の環境リスク初期評価において同文献の信頼性評価を実施していた場合にはその結果を参考として掲載し、同評価で信頼性が低いと判定された毒性値は除外した。

上記を踏まえ算出した PNEC_{急性}と PNEC_{慢性}を比較し、より小さい値をその物質の PNEC とした。

表 11 化学物質の環境リスク初期評価ガイドラインにおける
予測無影響濃度（PNEC）の推定に使用されるアセスメント係数とその考え方

分類	アセスメント係数
藻類、甲殻類及び魚類のうち、1～2の生物群について信頼性のある急性毒性値がある。	1000
藻類、甲殻類及び魚類の3つの生物群全てについて信頼性のある急性毒性値がある。	100
藻類、甲殻類及び魚類のうち、1～2の生物群について信頼性のある慢性毒性値がある	100
藻類、甲殻類及び魚類の3つの生物群全てについて信頼性のある慢性毒性値がある。	10

これは、次の各段階を外挿するという考え方で設定されている。

- ・急性毒性値（EC₅₀、LC₅₀等）から慢性毒性値（NOEC）への外挿：アセスメント係数10
- ・感受性の種間差（藻類、甲殻類及び魚類の3生物群のうち、知見の得られたものが1または2生物群のみの場合から、3生物群全てについて知見が得られた場合への外挿）：アセスメント係数10
- ・最も低い慢性毒性値（3生物群の知見が揃った場合）から野外の状況への外挿：アセスメント係数10

表 12 ケーススタディ①：エリスロマイシンの PNEC の算出結果

物質名	慢性/急性	生物群	毒性値 [µg/L]	和名・属名	評価 指標	影響内容	曝露 時間	化学物質の 環境リスク 初期評価で の評価結果*	文献 番号	アセスメン ト係数	PNEC 慢性又は PNEC 急性 [µg/L]
エリスロマイシン	慢性	藻類	2.0	シネココックス属	NOEC	生長阻害	6日間	－	1	10	0.20
	慢性	甲殻類	166	オオミジンコ	NOEC	繁殖阻害	21日間	－	12		
	慢性	甲殻類	166	オオミジンコ	NOEC	死亡	21日間	－	12		
	慢性	魚類	100,000	メダカ稚魚	NOEC	死亡	40日間	B	8		
	慢性	魚類	100,000	メダカ	NOEC	死亡	100日間	B	8		
	急性	藻類	22	アナベナ属	EC ₅₀	生長阻害	72時間	－	5	100	0.22
	急性	甲殻類	10,230	ニセネコゼミジンコ	EC ₅₀	遊泳阻害	48時間	B	7		
	急性	魚類	>100,000	メダカ	LC ₅₀	死亡	96時間	B	9		

*化学物質の環境リスク初期評価における試験の信頼性評価の結果 A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、－：未実施

太字：急性、慢性それぞれにおいて最小の毒性値

赤字：PNEC として採用したデータ

表 13 ケーススタディ①：ロキシスロマイシンの PNEC の算出結果

物質名	慢性/急性	生物群	毒性値 [μg/L]	和名・属名	評価 指標	影響内容	曝露 時間	化学物質の 環境リスク 初期評価で の評価結果*	文献 番号	アセスメン ト係数	PNEC 慢性又は PNEC 急性 [μg/L]
ロキシスロ マイシン	慢性	藻類	10	ムレミカヅキモ	NOEC	生長阻害	72 時間	B	17	100	0.10
	急性	藻類	47	ムレミカヅキモ	IC ₅₀	生長阻害	72 時間	B	17	100	0.47
	急性	甲殻類	7,100	オオミジンコ	EC ₅₀	遊泳阻害	96 時間	—	3		
	急性	魚類	288,300	メダカ	LC ₅₀	死亡	96 時間	B	3		

*化学物質の環境リスク初期評価における試験の信頼性評価の結果 A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、—：未実施

太字：急性、慢性それぞれにおいて最小の毒性値

赤字：PNEC として採用したデータ

表 14 ケーススタディ①：アジスロマイシンの PNEC の算出結果

物質名	慢性/急性	生物群	毒性値 [µg/L]	和名・属名	評価 指標	影響内容	曝露 時間	化学物質の 環境リスク 初期評価で の評価結果*	文献 番号	アセスメント 係数	PNEC 慢性又 は PNEC 急性 [µg/L]
アジスロマイ シン	慢性	藻類	2	シネココックス属	LOEC	生長阻害	72 時間	－	11	100	0.02
	急性	藻類	5.6	シネココックス属	EC ₅₀	生長阻害	72 時間	－	11		100
	急性	甲殻類	>10,000	オオミジンコ	EC ₅₀	遊泳阻害	48 時間	－	6		
	急性	甲殻類	>10,000	オオミジンコ	EC ₅₀	遊泳阻害	48 時間	－	19		
	急性	魚類	30,880	ヨーロッパアンシーバス	LC ₅₀	死亡	96 時間	－	13		

*化学物質の環境リスク初期評価における試験の信頼性評価の結果 A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、－：未実施

太字：急性、慢性それぞれにおいて最小の毒性値

赤字：PNEC として採用したデータ

表 15 ケーススタディ①：クラリスロマイシンの PNEC の算出結果

物質名	慢性/急性	生物群	毒性値 [μg/L]	和名・属名	評価 指標	影響内容	曝露 時間	化学物質の 環境リスク 初期評価で の評価結果*	文献 番号	アセスメント 係数	PNEC 慢性又 は PNEC 急性 [μg/L]
クラリスロマイシン	慢性	藻類	2.45	ムレミカヅキモ	NOEC	生長阻害	72 時間	A	15	100	0.0245
	慢性	甲殻類	3.1	オオミジンコ	NOEC	繁殖阻害	21 日間	B	16		
	急性	藻類	6.9	ムレミカヅキモ	IC ₅₀	生長阻害	72 時間	A	15	100	0.069
	急性	甲殻類	>2,000	オオミジンコ	EC ₅₀	遊泳阻害	48 時間	B	2		
	急性	魚類	>2,000	ゼブラフィッシュ胚	EC ₅₀	死亡(胚)	48 時間	-	2		

*化学物質の環境リスク初期評価における試験の信頼性評価の結果 A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、-：未実施

太字：急性、慢性それぞれにおいて最小の毒性値

赤字：PNEC として採用したデータ

表 16 ケーススタディ①：14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの PNEC の算出結果

物質名	慢性/急性	生物群	毒性値 [µg/L]	和名・属名	評価 指標	影響内容	曝露 時間	化学物質の 環境リスク 初期評価で の評価結果*	文献 番号	アセスメン ト係数	PNEC 慢性又 は PNEC 急性 [µg/L]
14-(R)-ヒドロ キシクラリ スロマイシ ン	慢性	藻類	2.7	アナベナ属	NOEC	生長阻害	72 時間	B	2	100	0.027
	慢性	甲殻類	>850	オオミジンコ	NOEC	繁殖阻害	21 日間	B	2		
	急性	藻類	27.2	アナベナ属	EC ₅₀	生長阻害	72 時間	B	2	1000	0.0272
	急性	甲殻類	>2,000	オオミジンコ	EC ₅₀	遊泳阻害	48 時間	B	2		

*化学物質の環境リスク初期評価における試験の信頼性評価の結果 A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、－：未実施

太字：急性、慢性それぞれにおいて最小の毒性値

赤字：PNEC として採用したデータ

ii. 曝露評価

環境水中の最大検出濃度を各物質の環境中実測濃度（MEC）として設定することとした。また化学物質環境実態調査は全国を対象とした調査であるのに対し、文献値は特定の地域での調査である等、調査の性格が異なるため、化学物質環境実態調査の最大検出濃度から設定した MEC と文献値の最大検出濃度から設定した MEC の 2 種類を整理した（表 17）。いずれの物質についても、文献値から設定した MEC は化学物質環境実態調査の測定値から設定した MEC よりも大きかった。

表 17 各物質の環境水中の最大検出濃度から設定した環境中実測濃度（MEC）

物質名	化学物質環境実態調査の最大検出濃度から設定した MEC (µg/L)	文献値の最大検出濃度から設定した MEC (µg/L)	文献番号
エリスロマイシン	0.030	0.370	1
ロキシスロマイシン	0.047	0.160	2
アジスロマイシン	0.130	0.329	3
クラリスロマイシン	0.490	0.910	4
14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシン	0.230	0.910	1

iii. 複合曝露リスクの評価

各物質について MEC を PNEC で除して MEC/PNEC 比を計算した。そのうえで、対象としたマクロライド系抗生物質全体としてのハザードインデックス ($HI = \sum MEC/PNEC$) を算出した。

物質ごとのリスク評価の結果としては、化学物質環境実態調査の測定値から設定した MEC を用いた場合では、評価の対象とした 5 物質のうちアジスロマイシン、クラリスロマイシン、14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンで MEC/PNEC が 1 を超えており、単一の物質での曝露においてもリスクが懸念された。MEC/PNEC が最も大きかったのはクラリスロマイシンの 20 であり、次いで 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの 8.5 であった。また、5 物質の MEC/PNEC を合計した対象としたマクロライド系抗生物質全体としての HI は 36 となり、1 を大幅に超過した（表 18）。

文献値から設定した MEC を用いた場合では、評価の対象とした 5 物質すべてで MEC/PNEC が 1 を超えており、単一の物質での曝露においてもリスクが懸念された。MEC/PNEC が最も大きかったのはクラリスロマイシンの 37 であり、次いで 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの 34 であった。また、5 物質の MEC/PNEC を合計した対象としたマクロライド系抗生物質全体としての HI は 91 となり、1 を大幅に超過した（表 19）。

表 18 化学物質環境実態調査の測定値から設定した MEC による各物質の MEC/PNEC 及びマクロライド系抗生物質の HI

物質名	慢性/ 急性	生物群	毒性値 [µg/L]	和名・属名	評価 指標	影響 内容	曝露 時間	評価 結果 ^a	文献 番号	アセス メント係数	PNEC [µg/L]	MEC ^b [µg/L]	MEC/ PNEC ^c	HI ^d
エリスロマイシン	慢性	藻類	2.0	シネココックス属	NOEC	生長阻害	6 日間	—	1	10	0.20	0.030	0.15	36
ロキシシロマイシン	慢性	藻類	10	ムレミカヅキモ	NOEC	生長阻害	72 時間	B	17	100	0.10	0.047	0.47	
アジスロマイシン	慢性	藻類	2	シネココックス属	LOEC	生長阻害	72 時間	—	11	100	0.02	0.130	6.5	
クラリスロマイシン	慢性	藻類	2.45	ムレミカヅキモ	NOEC	生長阻害	72 時間	A	15	100	0.0245	0.490	20	
14-(R)-ヒドロキシク ラリスロマイシン	慢性	藻類	2.7	アナベナ属	NOEC	生長阻害	72 時間	B	2	100	0.027	0.230	8.5	

a : 化学物質の環境リスク初期評価における試験の信頼性評価の結果

b : 化学物質環境実態調査の最大検出濃度から設定した MEC

c : 毒性値の有効数字が 1 桁のものを含め比較可能性を確保するため有効数字は 2 桁で統一した

d : $HI = \sum MEC/PNEC$ 、有効数字は 2 桁とした

赤字 : 1 を超えた MEC/PNEC 又は HI

表 19 文献値から設定した MEC による各物質の MEC/PNEC 及びマクロライド系抗生物質の HI

物質名	慢性/ 急性	生物群	毒性値 [µg/L]	和名・属名	評価 指標	影響 内容	曝露 時間	評価 結果 ^a	毒性値 の文献 番号	アセス メント 係数	PNEC [µg/L]	MEC ^b [µg/L]	MEC の文献 番号	MEC/ PNEC ^c	HI ^d
エリスロマイシン	慢性	藻類	2.0	シネココックス属	NOEC	生長阻害	6 日間	—	1	10	0.20	0.370	1	1.9	91
ロキシシロマイシン	慢性	藻類	10	ムレミカヅキモ	NOEC	生長阻害	72 時間	B	17	100	0.10	0.160	2	1.6	
アジスロマイシン	慢性	藻類	2	シネココックス属	LOEC	生長阻害	72 時間	—	11	100	0.02	0.329	3	16	
クラリスロマイシン	慢性	藻類	2.45	ムレミカヅキモ	NOEC	生長阻害	72 時間	A	15	100	0.0245	0.910	4	37	
14-(R)-ヒドロキシク ラリスロマイシン	慢性	藻類	2.7	アナベナ属	NOEC	生長阻害	72 時間	B	2	100	0.027	0.910	1	34	

a : 化学物質の環境リスク初期評価における試験の信頼性評価の結果

b : 文献値の最大検出濃度から設定した MEC

c : 毒性値の有効数字が 1 桁のものを含め比較可能性を確保するため有効数字は 2 桁で統一した

d : $HI = \sum MEC/PNEC$ 、有効数字は 2 桁とした

赤字 : 1 を超えた MEC/PNEC 又は HI

7.3. ケーススタディ②得られた情報をもとにより現実に近い、より詳細な複合曝露のリスク評価

A) 化学物質環境実態調査の同一地点における測定値を用いた評価

i. 有害性評価

PNEC については、6.において整理した藻類、甲殻類、魚類の急性及び慢性の最小毒性値に基づき、化学物質の環境リスク初期評価の手法を参考としたアセスメント係数を適用したうえで、急性毒性値に基づく PNEC (PNEC_{急性}) 及び慢性毒性値に基づく PNEC (PNEC_{慢性}) を物質ごとに算出した (表 21～表 25)。なお本評価はスクリーニング手法の検討のためのケーススタディであるため各生態毒性値の信頼性について個別の評価は行わなかったが、化学物質の環境リスク初期評価において同文献の信頼性評価を実施していた場合にはその結果を参考として掲載し、それらの評価で信頼性が低いと判定された毒性値は除外した。

アセスメント係数の設定は、表 20 に示す化学物質の環境リスク初期評価ガイドラインの考え方を参考としたが、今回評価の対象としたマクロライド系抗生物質については、その作用機序及び毒性値の分布から、藻類の感受性が最も高いことが推測されるため、異なる生物群間での感受性の差を考慮するためのアセスメント係数 (感受性の種間差に基づくアセスメント係数) 10 は採用しないこととした。すなわち、藻類、甲殻類及び魚類のうち、甲殻類や魚類の急性又は慢性毒性値がない場合に、表 20 の考え方に従えばアセスメント係数が 1000 又は 100 となるところを 100 又は 10 とした。

上記を踏まえ算出した PNEC_{急性} と PNEC_{慢性} を比較し、より小さい値をその物質の PNEC とした。

表 20 化学物質の環境リスク初期評価ガイドラインにおける
予測無影響濃度 (PNEC) の推定に使用されるアセスメント係数とその考え方

分類	アセスメント係数
藻類、甲殻類及び魚類のうち、1～2の生物群について信頼性のある急性毒性値がある。	1000
藻類、甲殻類及び魚類の3つの生物群全てについて信頼性のある急性毒性値がある。	100
藻類、甲殻類及び魚類のうち、1～2の生物群について信頼性のある慢性毒性値がある	100
藻類、甲殻類及び魚類の3つの生物群全てについて信頼性のある慢性毒性値がある。	10

これは、次の各段階を外挿するという考え方で設定されている。

- ・急性毒性値 (EC₅₀、LC₅₀等) から慢性毒性値 (NOEC) への外挿：アセスメント係数10
- ・感受性の種間差 (藻類、甲殻類及び魚類の3生物群のうち、知見の得られたものが1または2生物群のみの場合から、3生物群全てについて知見が得られた場合への外挿)：アセスメント係数10
- ・最も低い慢性毒性値 (3生物群の知見が揃った場合) から野外の状況への外挿：アセスメント係数10

表 21 ケーススタディ②：エリスロマイシンの PNEC の算出結果
 (異なる生物群間での感受性の差を考慮するための係数を除いたアセスメント係数)

物質名	慢性/急性	生物群	毒性値 [μg/L]	和名・属名	評価 指標	影響内容	曝露 時間	化学物質の 環境リスク 初期評価で の評価結果 ^a	文献 番号	アセスメン ト係数 ^b	PNEC 慢性又 は PNEC 急性 [μg/L]
エリスロマイシン	慢性	藻類	2.0	シネココックス属	NOEC	生長阻害	6 日間	-	1	10	0.20
	慢性	甲殻類	166	オオミジンコ	NOEC	繁殖阻害	21 日間	-	12		
	慢性	甲殻類	166	オオミジンコ	NOEC	死亡	21 日間	-	12		
	慢性	魚類	100,000	メダカ稚魚	NOEC	死亡	40 日間	B	8		
	慢性	魚類	100,000	メダカ	NOEC	死亡	100 日間	B	8		
	急性	藻類	22	アナベナ属	EC ₅₀	生長阻害	72 時間	-	5	100	0.22
	急性	甲殻類	10,230	ニセネコゼミジンコ	EC ₅₀	遊泳阻害	48 時間	B	7		
	急性	魚類	>100,000	メダカ	LC ₅₀	死亡	96 時間	B	9		

a：化学物質の環境リスク初期評価における試験の信頼性評価の結果 A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、-：未実施

b：化学物質の環境リスク初期評価の手法を参考としたアセスメント係数のうち「感受性の種間差に基づくアセスメント係数 10」は除外し、慢性影響のアセスメント係数は 10、急性影響のアセスメント係数は 100 とした。

取り消し線：化学物質の環境リスク初期評価の手法を参考としたアセスメント係数のうち「感受性の種間差に基づくアセスメント係数 10」は除外しなかった場合のアセスメント係数及び PNEC

太字：急性、慢性それぞれにおいて最小の毒性値

赤字：PNEC として採用したデータ

表 22 ケーススタディ②：ロキシスロマイシンの PNEC の算出結果
 (異なる生物群間での感受性の差を考慮するための係数を除いたアセスメント係数)

物質名	慢性/急性	生物群	毒性値 [μg/L]	和名・属名	評価 指標	影響内容	曝露 時間	化学物質の 環境リスク 初期評価で の評価結果 ^a	文献 番号	アセスメン ト係数 ^b	PNEC 慢性又は PNEC 急性 [μg/L]
ロキシスロ マイシン	慢性	藻類	10	ムレミカヅキモ	NOEC	生長阻害	72 時間	B	17	100 →10	0.10 →1.0
	急性	藻類	47	ムレミカヅキモ	IC ₅₀	生長阻害	72 時間	B	17	100	0.47
	急性	甲殻類	7,100	オオミジンコ	EC ₅₀	遊泳阻害	96 時間	-	3		
	急性	魚類	288,300	メダカ	LC ₅₀	死亡	96 時間	B	3		

a：化学物質の環境リスク初期評価における試験の信頼性評価の結果 A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、-：未実施

b：化学物質の環境リスク初期評価の手法を参考としたアセスメント係数のうち「感受性の種間差に基づくアセスメント係数 10」は除外し、慢性影響のアセスメント係数は 10、急性影響のアセスメント係数は 100 とした。

取り消し線：化学物質の環境リスク初期評価の手法を参考としたアセスメント係数のうち「感受性の種間差に基づくアセスメント係数 10」は除外しなかった場合のアセスメント係数及び PNEC

太字：急性、慢性それぞれにおいて最小の毒性値

赤字：PNEC として採用したデータ

表 23 ケーススタディ②：アジスロマイシンの PNEC の算出結果
 (異なる生物群間での感受性の差を考慮するための係数を除いたアセスメント係数)

物質名	慢性/急性	生物群	毒性値 [µg/L]	和名・属名	評価 指標	影響内容	曝露 時間	化学物質の 環境リスク 初期評価で の評価結果 ^a	文献 番号	アセスメン ト係数 ^b	PNEC 慢性又 は PNEC 急性 [µg/L]
アジスロマイ シン	慢性	藻類	2	シネココックス属	LOEC	生長阻害	72 時間	—	11	100 →10	0.02→0.2
	急性	藻類	5.6	シネココックス属	EC ₅₀	生長阻害	72 時間	—	11	100	0.056
	急性	甲殻類	>10,000	オオミジンコ	EC ₅₀	遊泳阻害	48 時間	—	6		
	急性	甲殻類	>10,000	オオミジンコ	EC ₅₀	遊泳阻害	48 時間	—	19		
	急性	魚類	30,880	ヨーロッパアンシーバス	LC ₅₀	死亡	96 時間	—	13		

a：化学物質の環境リスク初期評価における試験の信頼性評価の結果 A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、—：未実施

b：化学物質の環境リスク初期評価の手法を参考としたアセスメント係数のうち「感受性の種間差に基づくアセスメント係数 10」は除外し、慢性影響のアセスメント係数は 10、急性影響のアセスメント係数は 100 とした。

取り消し線：化学物質の環境リスク初期評価の手法を参考としたアセスメント係数のうち「感受性の種間差に基づくアセスメント係数 10」は除外しなかった場合のアセスメント係数及び PNEC

太字：急性、慢性それぞれにおいて最小の毒性値

赤字：PNEC として採用したデータ

表 24 ケーススタディ②：クラリスロマイシンの PNEC の算出結果
 (異なる生物群間での感受性の差を考慮するための係数を除いたアセスメント係数)

物質名	慢性/急性	生物群	毒性値 [µg/L]	和名・属名	評価 指標	影響内容	曝露 時間	化学物質の 環境リスク 初期評価で の評価結果 ^a	文献 番号	アセスメン ト係数 ^b	PNEC 慢性又 は PNEC 急性 [µg/L]
クラリスロ マイシン	慢性	藻類	2.45	ムレミカヅキモ	NOEC	生長阻害	72 時間	A	15	400→10	0.0245→0.245
	慢性	甲殻類	3.1	オオミジンコ	NOEC	繁殖阻害	21 日間	B	16		
	急性	藻類	6.9	ムレミカヅキモ	IC ₅₀	生長阻害	72 時間	A	15	100	0.069
	急性	甲殻類	>2,000	オオミジンコ	EC ₅₀	遊泳阻害	48 時間	B	2		
	急性	魚類	>2,000	ゼブラフィッシュ胚	EC ₅₀	死亡(胚)	48 時間	-	2		

a：化学物質の環境リスク初期評価における試験の信頼性評価の結果 A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、-：未実施

b：化学物質の環境リスク初期評価の手法を参考としたアセスメント係数のうち「感受性の種間差に基づくアセスメント係数 10」は除外し、慢性影響のアセスメント係数は 10、急性影響のアセスメント係数は 100 とした。

取り消し線：化学物質の環境リスク初期評価の手法を参考としたアセスメント係数のうち「感受性の種間差に基づくアセスメント係数 10」は除外しなかった場合のアセスメント係数及び PNEC

太字：急性、慢性それぞれにおいて最小の毒性値

赤字：PNEC として採用したデータ

表 25 ケーススタディ②：14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの PNEC の算出結果
 (異なる生物群間での感受性の差を考慮するための係数を除いたアセスメント係数)

物質名	慢性/急性	生物群	毒性値 [μg/L]	和名・属名	評価 指標	影響内容	曝露 時間	化学物質の 環境リスク 初期評価で の評価結果 ^a	文献 番号	アセスメント 係数 ^b	PNEC 慢性又は PNEC 急性 [μg/L]
14-(R)-ヒドロ キシクラリス ロマイシン	慢性	藻類	2.7	アナベナ属	NOEC	生長阻害	72 時間	B	2	400→10	0.027 →0.27
	慢性	甲殻類	>850	オオミジンコ	NOEC	繁殖阻害	21 日間	B	2		
	急性	藻類	27.2	アナベナ属	EC ₅₀	生長阻害	72 時間	B	2	4000→100	0.0272→0.272
	急性	甲殻類	>2,000	オオミジンコ	EC ₅₀	遊泳阻害	48 時間	B	2		

a：化学物質の環境リスク初期評価における試験の信頼性評価の結果 A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、－：未実施

b：化学物質の環境リスク初期評価の手法を参考としたアセスメント係数のうち「感受性の種間差に基づくアセスメント係数 10」は除外し、慢性影響のアセスメント係数は 10、急性影響のアセスメント係数は 100 とした。

取り消し線：化学物質の環境リスク初期評価の手法を参考としたアセスメント係数のうち「感受性の種間差に基づくアセスメント係数 10」は除外しなかった場合のアセスメント係数及び PNEC

太字：急性、慢性それぞれにおいて最小の毒性値

赤字：PNEC として採用したデータ

ii. 曝露評価

化学物質環境実態調査では平成26年と令和元年に本整理で対象としたマクロライド系抗生物質を調査している。エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの全5物質の測定値がある12地点における各物質の検出濃度を表26（表4の再掲）に示した。

表26 平成26年と令和元年の化学物質環境実態調査において全5物質を測定した地点の測定値
（各物質の検出濃度の合計値が大きい順に掲載、μg/L）

地方 公共 団体	調査地点	物質名（測定年度）					
		エリスロマイシン(H26)	ロキシスロマイシン(H26)	アジスロマイシン(R1)	クラリスロマイシン(H26)	クラリスロマイシン(R1)	14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシン(R1)
横浜市	鶴見川亀の子橋（横浜市）	0.030	0.047	0.130	0.490	0.240	0.230
名古屋市	堀川港新橋（名古屋市）	0.016	0.029	0.100	0.280	0.092	0.076
東京都	荒川河口（江東区）	0.015	0.016	0.006	0.180	0.032	0.033
大阪市	大阪港	0.0055	0.0073	0.0045	0.059	0.059	0.049
東京都	隅田川河口（港区）	0.0092	0.011	0.0084	0.088	0.032	0.033
大阪府	大和川河口（堺市）	nd	nd	0.0035	nd	0.031	0.030
大阪市	大川毛馬橋（大阪市）	0.0021*	0.0018*	nd	0.011	0.015	0.015
岡山県	笹ヶ瀬川笹ヶ瀬橋（岡山市）	nd	nd	nd	0.016	0.0094	0.0092
北海道	十勝川すずらん大橋（帯広市）	nd	nd	nd	0.013	0.0077	0.0069
福岡市	博多湾	nd	nd	nd	0.00093	0.0032	0.0041
北海道	石狩川河口石狩河口橋（石狩市）	nd	nd	nd	0.0024	0.0021	0.0042
千葉県	養老川浅井橋（市原市）	nd	nd	nd	0.0019	0.00083*	0.00093
検出下限値		0.0049	0.0065	0.0017	0.0008	0.0014	0.00062

nd：不検出

*：調査対象物質ごとに統一して設定した「検出下限値」未満ではあるが、各地点の調査精度に依存する「報告時検出下限値」以上として定量的に検出された値

iii. 複合曝露リスクの評価

表 26 に示した濃度を各物質の各地点の環境中実測濃度 (MEC) とし、i で整理した物質ごとの PNEC で除し、各物質の地点ごとの MEC/PNEC を算出した。nd (不検出) 及び調査対象物質ごとに統一して設定した「検出下限値」未満の測定値については MEC を 0 とした。そのうえで、各物質の MEC/PNEC を地点ごとに合計し、地点ごとのハザードインデックス ($HI = \sum MEC/PNEC$) を算出した (表 27)。なお、平成 26 年度及び令和元年度に測定が行われているクラリスロマイシンについては、測定時期が新しい令和元年度の測定値を使用した。

物質ごとのリスク評価の結果としては、クラリスロマイシン及びアジスロマイシンについては 12 地点中 2 地点 (鶴見川亀の子橋 (横浜市)、堀川港新橋 (名古屋市)) で MEC/PNEC が 1 を超えており単一の物質での評価においてもリスクが懸念された。MEC/PNEC が最も大きかった地点と物質は鶴見川亀の子橋 (横浜市) におけるクラリスロマイシンの 3.5 であった。エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンについては MEC/PNEC が 0.1 以上、1 未満の地点があった。

複合曝露によるリスク評価の結果としては、鶴見川亀の子橋 (横浜市)、堀川港新橋 (名古屋市)、大阪港の計 3 地点において HI が 1 を超えており HI に基づく評価では複合曝露によるリスクが懸念された。鶴見川亀の子橋 (横浜市)、堀川港新橋 (名古屋市) は、前述のとおりクラリスロマイシン、アジスロマイシンの MEC/PNEC が 1 を超えており単一の物質での評価においてもリスクが懸念される地点であったが、大阪港は MEC/PNEC が 1 を超える物質はなく、複合曝露によるリスク評価において HI が 1.2 となり 1 を超えるため、リスクが懸念される地点と評価された。大阪港では HI が 1.2 に対してクラリスロマイシンの MEC/PNEC が 0.86 と大半を占めた。HI が最も大きかった地点は鶴見川亀の子橋 (横浜市) の 6.9 であった。また、HI が 0.1 以上、1 未満の地点は 6 地点あったが、これらの地点はいずれも MEC/PNEC が 0.1 以上、1 未満の物質のある地点であった。

表 27 では nd (不検出) 及び調査対象物質ごとに統一して設定した「検出下限値」未満の測定値については MEC を 0 とし、各物質の地点ごとに MEC/PNEC と HI を算出したが、これらを 0 とみなすことはリスクを過小評価する可能性が考えられたことから、検出下限値未満の値については各物質の検出下限値の 1/2 値を MEC とした場合の MEC/PNEC 値及び HI を算出した (表 28)。結果として、HI が 1 を超える地点数及び 0.1 を超える地点数は同じであり、MEC を 0 とした場合と全体の傾向に大きな違いはなかった。

表 27 化学物質環境実態調査の各地点における物質ごとの MEC/PNEC と各地点の HI
(検出下限値未満であった地点については MEC を 0 とした結果)

地方公共 団体	調査地点	MEC/PNEC ^a					HI ^b
		ヒ リス ロ マ イ シ ン (H26)	ロ キ ス ロ マ イ シ ン (H26)	ア ジ ス ロ マ イ シ ン (R1)	ク ラ リ ス ロ マ イ シ ン (R1)	14-(R)-ヒ ドロ キ シ ク ラ リ ス ロ マ イ シ ン (R1)	
横浜市	鶴見川亀の子橋 (横浜市)	0.15	0.10	2.3	3.5	0.85	6.9
名古屋市	堀川港新橋 (名古屋市)	0.080	0.062	1.8	1.3	0.28	3.5
東京都	荒川河口 (江東区)	0.075	0.034	0.11	0.46	0.12	0.80
東京都	隅田川河口 (港区)	0.046	0.023	0.15	0.46	0.12	0.80
大阪市	大阪港	0.028	0.016	0.080	0.86	0.18	1.2
大阪府	大和川河口 (堺市)	0.0	0.0	0.063	0.45	0.11	0.62
大阪市	大川毛馬橋 (大阪市)	0.0	0.0	0.0	0.22	0.056	0.28
岡山県	笹ヶ瀬川笹ヶ瀬橋 (岡山市)	0.0	0.0	0.0	0.14	0.034	0.17
北海道	十勝川すずらん大橋 (帯広市)	0.0	0.0	0.0	0.11	0.026	0.14
北海道	石狩川河口石狩河口橋 (石狩市)	0.0	0.0	0.0	0.030	0.016	0.046
福岡市	博多湾	0.0	0.0	0.0	0.046	0.015	0.061
千葉県	養老川浅井橋 (市原市)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0034	0.0034
PNEC		0.20	0.47	0.056	0.069	0.27	
PNEC の毒性値の生物群		藻類	藻類	藻類	藻類	藻類	
PNEC の毒性値の急性/慢性の分類		慢性	急性	急性	急性	慢性	
PNEC のアセスメント係数		10	100	100	100	10	

a : 毒性値の有効数字が 1 桁のものを含め比較可能性を確保するため有効数字は 2 桁で統一した

b : $HI = \sum MEC/PNEC$ 、有効数字は 2 桁とした

赤色 : MEC/PNEC または HI が 1 を超えるもの、黄色 : MEC/PNEC または HI が 0.1 以上 1 未満のもの

灰色 : 測定結果が不検出であったもの及び調査対象物質ごとに統一して設定した「検出下限値」未満の測定値であったもの

表 28 化学物質環境実態調査の各地点における物質ごとの MEC/PNEC と各地点の HI
 (検出下限値未満であった地点については各物質の検出下限値の 1/2 値を MEC とした結果)

地方公共 団体	調査地点	MEC/PNEC ^a					HI ^b
		ヒ リス ロ マ イ シ ン (H26)	ロ キ シ ロ マ イ シ ン (H26)	ア ジ ス ロ マ イ シ ン (R1)	ク ラ リ ス ロ マ イ シ ン (R1)	14-(R)-ヒ ドロ キ シ ク ラ リ ス ロ マ イ シ ン (R1)	
横浜市	鶴見川亀の子橋 (横浜市)	0.15	0.10	2.3	3.5	0.85	6.9
名古屋市	堀川港新橋 (名古屋市)	0.080	0.062	1.8	1.3	0.28	3.5
東京都	荒川河口 (江東区)	0.075	0.034	0.11	0.46	0.12	0.80
東京都	隅田川河口 (港区)	0.046	0.023	0.15	0.46	0.12	0.80
大阪市	大阪港	0.028	0.016	0.080	0.86	0.18	1.2
大阪府	大和川河口 (堺市)	0.012	0.0069	0.063	0.45	0.11	0.64
大阪市	大川毛馬橋 (大阪市)	0.012	0.0069	0.015	0.22	0.056	0.31
岡山県	笹ヶ瀬川笹ヶ瀬橋 (岡山市)	0.012	0.0069	0.015	0.14	0.034	0.21
北海道	十勝川すずらん大橋 (帯広市)	0.012	0.0069	0.015	0.11	0.026	0.17
北海道	石狩川河口石狩河口橋 (石狩市)	0.012	0.0069	0.015	0.030	0.016	0.080
福岡市	博多湾	0.012	0.0069	0.015	0.046	0.015	0.095
千葉県	養老川浅井橋 (市原市)	0.012	0.0069	0.015	0.010	0.0034	0.047
PNEC		0.20	0.47	0.056	0.069	0.27	
PNEC の毒性値の生物群		藻類	藻類	藻類	藻類	藻類	
PNEC の毒性値の急性/慢性の分類		慢性	急性	急性	急性	慢性	
PNEC のアセスメント係数		10	100	100	100	10	

a : 毒性値の有効数字が 1 桁のものを含め比較可能性を確保するため有効数字は 2 桁で統一した

b : $HI = \sum MEC/PNEC$ 、有効数字は 2 桁とした

赤色 : MEC/PNEC または HI が 1 を超えるもの、黄色 : MEC/PNEC または HI が 0.1 以上 1 未満のもの

灰色 : 測定結果が不検出であったもの及び調査対象物質ごとに統一して設定した「検出下限値」未満の測定値であったもの

B) 文献調査により得られた同一地点における測定値を用いた評価

i. 有害性評価

「A.化学物質環境実態調査の同一地点における測定値を用いた評価」で設定した PNEC を使用した。

ii. 曝露評価

14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンを除く 4 物質について同一地点で 4 回の測定を行っている木下ら(2020)の結果を用い、同一地点における測定値を用いた評価を行うこととした。木下ら(2020)による多摩川本流及び支川の調査地点を図 8 に、11 地点の時期ごと（令和元年 5 月、8 月、11 月、令和 2 年 2 月）の測定値を表 29 に示す。

測定濃度が最も高かったのは、令和 2 年 2 月のクラリスロマイシン及びアジスロマイシン (0.22 µg/L) であり、次いで令和元年 11 月のクラリスロマイシン及びアジスロマイシン (0.21 µg/L) であった。測定月ごとの比較では、令和元年 5、8 月ではエリスロマイシン (0.11 µg/L、0.084 µg/L) の濃度が最も高く、令和元年 11 月及び令和 2 年 2 月ではクラリスロマイシン及びアジスロマイシンの濃度が最も高かった。地点ごとの比較では、下流に行くほど高い濃度が検出される傾向がみられたが、最も高い濃度がみられた地点は支川である仙川の田中の森橋であった。

なお、測定結果の傾向について木下ら(2020)は、以下のように考察している。

- 11 月、2 月に検出濃度が高かった理由として、秋頃から流行し始める肺炎等の呼吸器感染症への薬剤投与として、マクロライド系薬剤の使用頻度が高くなったためと推測される。
- 多摩川河川水における抗微生物薬の存在状況では、上流域に比べて中下流域で検出成分数が大幅に多かった。これは、多摩川中流域の周辺には水再生センターが存在し、河川水中の下水処理水の割合が 45%を占めているため、下水処理水の混入によるものと考えられる。
- また、仙川の上流にも水再生センターが存在しているため、野川と比べて検出成分数が大幅に多くなったと思われる。これらの結果、河川水における抗微生物薬の存在状況においては、水再生センターの放流水による影響の可能性が考えられる。



図 8 多摩川及び支川における調査地点（木下ら(2020)）

表 29 多摩川水系におけるマクロライド系抗生物質の測定結果 (µg/L)

物質名	測定月*	羽村堰	多西橋	東秋川橋	日野橋 (立日橋)	新井橋	関戸橋	報恩橋	多摩川原	なかの はし	田中の 森橋	二子橋
		多摩川	平井川	秋川	多摩川	浅川	多摩川	大栗川	多摩川	野川	仙川	多摩川
クラリスロマイシン	5月	nd	nd	nd	0.072	0.0043	0.035	nd	0.053	0.0012	0.061	0.015
ロキシスロマイシン	5月	nd	nd	0.002	0.027	nd	0.012	nd	0.021	nd	0.021	0.005
アジスロマイシン	5月	nd	nd	nd	0.072	0.004	0.036	nd	0.054	nd	0.060	0.013
エリスロマイシン	5月	nd	nd	nd	0.083	nd	0.036	nd	0.064	nd	0.11	0.018
クラリスロマイシン	8月	nd	nd	nd	0.044	0.0051	0.022	nd	0.038	0.0016	0.079	0.025
ロキシスロマイシン	8月	nd	nd	nd	0.007	nd	0.004	nd	0.008	nd	0.018	0.005
アジスロマイシン	8月	nd	nd	nd	0.044	0.005	0.024	nd	0.036	nd	0.082	0.026
エリスロマイシン	8月	nd	nd	nd	nd	nd	0.016	nd	0.038	nd	0.084	0.023
クラリスロマイシン	11月	nd	nd	nd	nd	0.010	0.072	0.0017	0.11	0.0010	0.21	0.093
ロキシスロマイシン	11月	nd	nd	nd	nd	nd	0.009	nd	0.016	nd	0.024	0.013
アジスロマイシン	11月	nd	nd	nd	nd	0.011	0.072	nd	0.11	nd	0.21	0.092
エリスロマイシン	11月	nd	nd	nd	nd	nd	0.029	nd	0.027	nd	0.070	0.031
クラリスロマイシン	2月	0.0009	0.010	0.0044	0.15	0.020	0.11	0.0060	0.15	0.0084	0.22	0.10
ロキシスロマイシン	2月	nd	nd	nd	0.023	0.004	0.020	nd	0.035	0.010	0.039	0.022
アジスロマイシン	2月	nd	nd	0.004	0.16	0.021	0.11	0.005	0.15	0.008	0.22	0.11
エリスロマイシン	2月	nd	nd	nd	0.061	nd	0.044	nd	0.058	nd	0.074	0.046

*測定は令和元年5、8、11月、令和2年2月に実施

nd：定量下限値未満（定量下限値：クラリスロマイシン 0.0008 µg/L、ロキシスロマイシン 0.002 µg/L、アジスロマイシン 0.003 µg/L、エリスロマイシン 0.009 µg/L）

※濃い赤色：>0.1 µg/L、薄い赤色：0.01~0.1 µg/L

太字下線：同一測定月の中で最大の検出濃度

iii. 複合曝露リスクの評価

次に、表 29 に示した濃度を各物質の各地点の環境中実測濃度(MEC)とし、A)iにおいて設定した PNEC で除し、各物質の地点ごとの MEC/PNEC を算出した。nd (定量下限値未満)については MEC を 0 とした。そして、各物質の MEC/PNEC を地点ごとに合計し、地点ごとのハザードインデックス (HI = Σ MEC/PNEC) を算出した (表 30~表 33)。

物質ごとのリスク評価の結果としては、MEC/PNEC が 1 を超えたのはいずれの測定月においてもクラリスロマイシンとアジスロマイシンの 2 物質であり、11 地点中最大 5 地点 (令和 2 年 2 月) では単一の物質での評価においてもリスクが懸念された。MEC/PNEC が最も大きかったのはいずれの測定月、地点においてもアジスロマイシンであり、最大値は令和 2 年 2 月の田中の森橋 (仙川) における 3.9 であった。

複合曝露によるリスク評価の結果としては、HI が 1 を超えたのは、令和元年 5 月、8 月、11 月、令和 2 年 2 月でそれぞれ 4 地点、3 地点、4 地点、5 地点であり、多摩川原 (多摩川本流)、田中の森橋 (仙川) の 2 地点はいずれの測定月においても HI が 1 を超えた。HI が 1 を超えた地点のうち、5 月の 4 地点中 2 地点、8 月の 3 地点中 1 地点、11 月の全 4 地点、2 月の全 5 地点は、いずれも MEC/PNEC が 1 を超えた物質 (クラリスロマイシン、アジスロマイシン) があり単一の物質での評価でもリスクが懸念された地点であった。しかし、5 月の 4 地点中 2 地点 (関戸橋 (多摩川)、多摩川原 (多摩川))、8 月の 3 地点中 2 地点 (日野橋 (立日橋) (多摩川)、多摩川原 (多摩川)) は、MEC/PNEC が 1 を超える物質はなく、単一の物質での評価ではリスクは懸念されないが、複合曝露によるリスク評価において HI が 1 を超えており、リスクが懸念される地点と評価された。これらの地点についてもクラリスロマイシン及びアジスロマイシンの寄与が大きかった。

また、HI が 0.1 以上、1 未満の地点は 5 月、8 月、11 月、2 月でそれぞれ 2 地点、3 地点、1 地点、5 地点あった。これらの地点には MEC/PNEC が 0.1 以上、1 未満の物質のある地点が大半であったが、5 月と 8 月の 1 地点 (新井橋 (浅川))、2 月の 2 地点 (東秋川橋 (秋川)、報恩橋 (大栗川)) は、いずれの物質の MEC/PNEC も 0.1 未満であり、複合曝露によるリスク評価において HI が 0.1 以上、1 未満となった。

各測定月で HI が最も大きかった地点は、令和元年 5 月は日野橋 (多摩川) であったが、それ以外の測定月は田中の森橋 (仙川) であった。全体で HI が最も大きかった測定月と地点は、令和 2 年 2 月の田中の森橋 (仙川) における 7.6 であり、1 を大幅に超過した。

表 30 各地点における物質ごとの MEC/PNEC と各地点の HI (令和元年 5 月)

物質名	測定月	羽村堰	多西橋	東秋川橋	日野橋 (立日橋)	新井橋	関戸橋	報恩橋	多摩川原	なかのはし	田中の森橋	二子橋
		多摩川	平井川	秋川	多摩川	浅川	多摩川	大栗川	多摩川	野川	仙川	多摩川
クラリスロマイシン	5 月	—	—	—	1.0	0.062	0.51	—	0.77	0.017	0.88	0.22
ロキシスロマイシン	5 月	—	—	0.0043	0.057	—	0.026	—	0.045	—	0.045	0.011
アジスロマイシン	5 月	—	—	—	<u>1.3</u>	0.071	0.64	—	0.96	—	1.1	0.23
エリスロマイシン	5 月	—	—	—	0.42	—	0.18	—	0.32	—	0.55	0.090
	HI	—	—	0.0043	<u>2.8</u>	0.13	1.4	—	2.1	0.017	2.6	0.55

注：MEC/PNEC 及び HI は毒性値の有効数字が 1 桁のものを含め比較可能性を確保するため有効数字 2 桁で統一した

太字下線：MEC/PNEC 及び HI で最大の値 赤色：MEC/PNEC 及び HI が 1 以上 黄色：MEC/PNEC 及び HI が 0.1 以上 1 未満

—：検出濃度が nd であった地点及びすべての物質が nd であったために HI が算出できなかった地点

表 31 各地点における物質ごとの MEC/PNEC と各地点の HI (令和元年 8 月)

物質名	測定月	羽村堰	多西橋	東秋川橋	日野橋 (立日橋)	新井橋	関戸橋	報恩橋	多摩川原	なかのはし	田中の森橋	二子橋
		多摩川	平井川	秋川	多摩川	浅川	多摩川	大栗川	多摩川	野川	仙川	多摩川
クラリスロマイシン	8 月	—	—	—	0.64	0.074	0.32	—	0.55	0.023	1.1	0.36
ロキシスロマイシン	8 月	—	—	—	0.015	—	0.0085	—	0.017	—	0.038	0.011
アジスロマイシン	8 月	—	—	—	0.79	0.089	0.43	—	0.64	—	<u>1.5</u>	0.46
エリスロマイシン	8 月	—	—	—	—	—	0.080	—	0.19	—	0.42	0.12
	HI	—	—	—	1.4	0.16	0.84	—	1.4	0.023	<u>3.1</u>	0.95

注：MEC/PNEC 及び HI は毒性値の有効数字が 1 桁のものを含め比較可能性を確保するため有効数字 2 桁で統一した

太字下線：MEC/PNEC 及び HI で最大の値 赤色：MEC/PNEC 及び HI が 1 以上 黄色：MEC/PNEC 及び HI が 0.1 以上 1 未満

—：検出濃度が nd であった地点及びすべての物質が nd であったために HI が算出できなかった地点

表 32 各地点における物質ごとの MEC/PNEC と各地点の HI (令和元年 11 月)

物質名	測定月	羽村堰	多西橋	東秋川橋	日野橋 (立日橋)	新井橋	関戸橋	報恩橋	多摩川原	なかのはし	田中の森橋	二子橋
		多摩川	平井川	秋川	多摩川	浅川	多摩川	大栗川	多摩川	野川	仙川	多摩川
クラリスロマイシン	11 月	—	—	—	—	0.14	1.0	0.025	1.6	0.014	3.0	1.3
ロキシスロマイシン	11 月	—	—	—	—	—	0.019	—	0.034	—	0.051	0.028
アジスロマイシン	11 月	—	—	—	—	0.20	1.3	—	2.0	—	3.8	1.6
エリスロマイシン	11 月	—	—	—	—	—	0.15	—	0.14	—	0.35	0.16
	HI	—	—	—	—	0.34	2.5	0.025	3.8	0.014	7.2	3.1

注：MEC/PNEC 及び HI は毒性値の有効数字が 1 桁のものを含め比較可能性を確保するため有効数字 2 桁で統一した

太字下線：MEC/PNEC 及び HI で最大の値 赤色：MEC/PNEC 及び HI が 1 以上 黄色：MEC/PNEC 及び HI が 0.1 以上 1 未満

—：検出濃度が nd であった地点及びすべての物質が nd であったために HI が算出できなかった地点

表 33 各地点における物質ごとの MEC/PNEC と各地点の HI (令和 2 年 2 月)

物質名	測定月	羽村堰	多西橋	東秋川橋	日野橋 (立日橋)	新井橋	関戸橋	報恩橋	多摩川原	なかのはし	田中の森橋	二子橋
		多摩川	平井川	秋川	多摩川	浅川	多摩川	大栗川	多摩川	野川	仙川	多摩川
クラリスロマイシン	2 月	0.013	0.14	0.064	2.2	0.29	1.6	0.087	2.2	0.12	3.2	1.4
ロキシスロマイシン	2 月	—	—	—	0.049	0.0085	0.043	—	0.074	0.021	0.083	0.047
アジスロマイシン	2 月	—	—	0.071	2.9	0.38	2.0	0.089	2.7	0.14	3.9	2.0
エリスロマイシン	2 月	—	—	—	0.31	—	0.22	—	0.29	—	0.37	0.23
	HI	0.013	0.14	0.14	5.5	0.68	3.9	0.18	5.3	0.28	7.6	3.7

注：MEC/PNEC 及び HI は毒性値の有効数字が 1 桁のものを含め比較可能性を確保するため有効数字 2 桁で統一した

太字下線：MEC/PNEC 及び HI で最大の値 赤色：MEC/PNEC 及び HI が 1 以上 黄色：MEC/PNEC 及び HI が 0.1 以上 1 未満

—：検出濃度が nd であった地点及びすべての物質が nd であったために HI が算出できなかった地点

季節的な傾向としては、多くの地点で春（5月）、夏（8月）よりも、秋（11月）、冬（2月）のHIが大きくなる傾向がみられ、各地点のHIが最も大きくなった季節は冬（2月）であった。HIが1を超えた地点が最も多かった季節も冬（2月）の5地点であり、最も少なかった季節は夏（8月）の3地点であった。季節によってHIが1を超えた地点に変化がみられるか検討したところ、2地点（多摩川原、田中の森橋）は全季節でHIが1を超えたが、日野橋（立日橋）は5月、8月、2月、関戸橋は5月、11月、2月、二子橋は11月と2月のみであった。

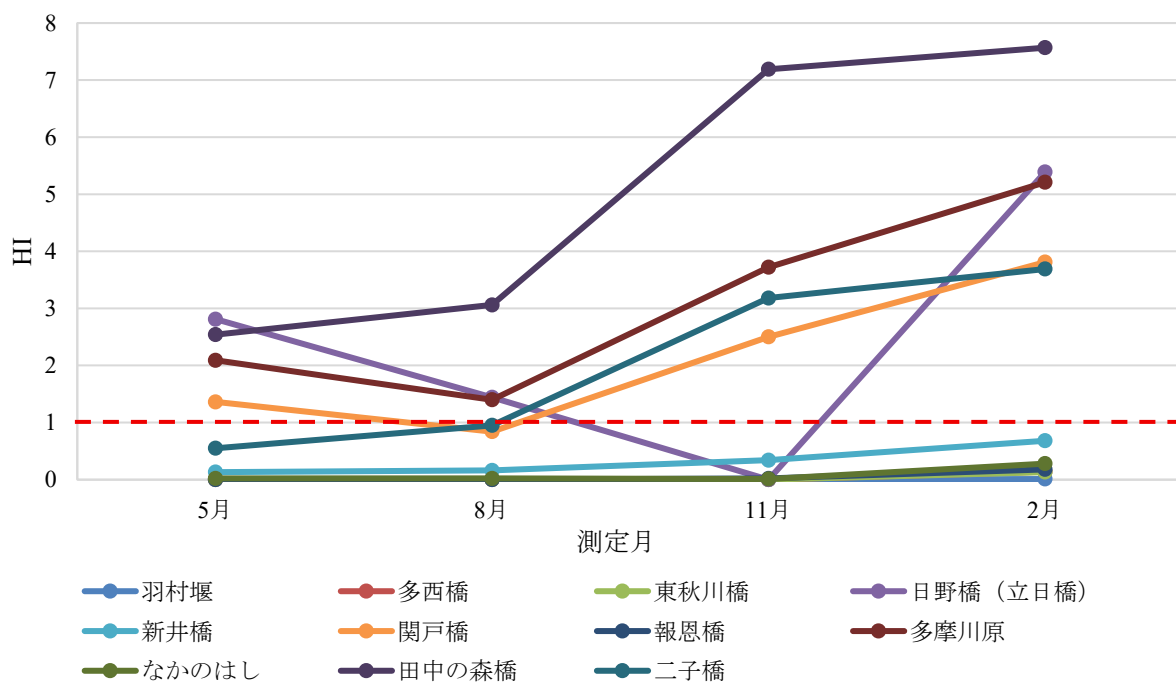


図 9 多摩川及び支川の各地点における HI の季節的な推移

8. まとめと考察

本検討では、化学物質の環境リスク初期評価の個別の物質の生態リスク評価手法とWHO/IPCSフレームワークの考え方を参考に、マクロライド系抗生物質の複合曝露による生態リスクの評価として以下の2つのケーススタディを行った。

ケーススタディ①: 限られた情報をもとに複合曝露のリスクを推定することを目的とし、曝露評価は国内環境水中からの最大検出濃度を用い、有害性評価は化学物質の環境リスク初期評価の方法を参考にPNECを設定し、リスク評価を行った。

ケーススタディ②: 得られた情報をもとにより現実に近い、より詳細な複合曝露のリスクを推定することを目的とし、曝露評価ではより現実に近い曝露シナリオとして同一地点からの検出濃度を用い、有害性評価は物質群の生態毒性の傾向を踏まえたアセスメント係数を検討した上でPNECを設定し、リスク評価を行った。

8.1. ケーススタディ①限られた情報をもとにした複合曝露のリスク評価

物質ごとのリスク評価の結果としては、化学物質環境実態調査の最大検出濃度から設定したMECを用いた場合には、評価の対象とした5物質のうちアジスロマイシン、クラリスロマイシン、14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンでMEC/PNECが1を超えており、単一の物質での曝露においてもリスクが懸念された。MEC/PNECが最も大きかったのはクラリスロマイシンの20であり、次いで14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの8.5であった。5物質のMEC/PNECを合計した対象としたマクロライド系抗生物質全体としてのHIは36となり、1を大幅に超過したが、クラリスロマイシンのMEC/PNECが単独で20であることから、クラリスロマイシンの寄与が特に大きかった。

文献値の最大検出濃度から設定したMECを用いた場合には、いずれの物質においてもMEC/PNECが1を超えており、単一の物質での曝露においてもリスクが懸念された。特に、クラリスロマイシンと14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンについてはMEC/PNECが37及び34と1を大幅に超過した。5物質のMEC/PNECを合計した対象としたマクロライド系抗生物質全体としてのHIについては91となり、1を大幅に超過したが、クラリスロマイシンと14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの寄与が特に大きかった。

8.2. ケーススタディ②得られた情報をもとにより現実に近い、より詳細な複合曝露リスクの評価

化学物質環境実態調査の同一地点での測定値を用いた物質ごとのリスク評価の結果としては、クラリスロマイシン及びアジスロマイシンについては12地点中2地点でMEC/PNECが1を超えており、単一の物質での評価においてもリスクが懸念された。また、複合曝露によるリスク評価の結果としては、計3地点においてHIが1を超えており、各物質個別の評価ではMEC/PNECが1を超えなかった大阪港においてもHIに基づく評価では複合曝露によるリスクが懸念された。

この結果について、地点ごとのHIが1を超えた3地点中2地点では、いずれもクラリスロマイシン又はアジスロマイシンのMEC/PNECが1を超えており、個別の物質ではMEC/PNECが1を超えていないもののHIが1を超えた大阪港についても、HIが1.2に対してクラリスロマイシンのMEC/PNECが0.86と大半を占めることから、今回対象としたマクロライド系の5物質の複合曝露のリスクは、クラリスロマイシン及びアジスロマイシンの影響が特に大きいことが確認された。

前述のHIは、nd（不検出）及び調査対象物質ごとに統一して設定した「検出下限値」未満の測定値についてはMECを0とし、各物質の地点ごとにMEC/PNECとHIを算出したが、これらを0とみなすことはリスクを過小評価する可能性が考えられたことから、検出下限値未満の値については各物質の検出下限値の1/2値をMECとした場合のMEC/PNEC値及びHIを算出した。結果として、HIが1を超える地点数及び0.1を超える地点数は同じであり、MECを0とした場合と全体の傾向に大きな違いはなかった。

木下ら(2020)の多摩川流域における14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンを除く4物質の測定値を用いた評価においても、物質ごとのリスク評価の結果、いずれの測定月においてもクラリスロマイシン及びアジスロマイシンのMEC/PNECが1を超えている地点が見られ、単一の物質での評価においてもリスクが懸念された。また、複合曝露によるリスク評価の結果としては、計11地点中、各測定月で3～5地点においてHIが1を超えており、複合曝露によるリスクが懸念された。

この結果について、HIが1を超えた地点の多くではクラリスロマイシン、アジスロマイシンのMEC/PNECが1を超えていた。単一の物質のMEC/PNECが1を超えていないもののHIが1を超えた地点についても、クラリスロマイシン及びアジスロマイシンの寄与が大きかった。

季節的な傾向としては、多くの地点で春（5月）、夏（8月）よりも、秋（11月）、冬（2月）のHIが大きくなる傾向がみられ、各地点のHIが最も大きくなった季節は冬（2月）であった。HIが1を超えた地点が最も多かった季節も冬（2月）の5地点であり、最も少なかった季節は夏（8月）の3地点であった。季節によってHIが1を超えた地点に変化がみられるか検討したところ、2地点（多摩川原、田中の森橋）は全季節でHIが1を超えたが、日野橋（立日橋）は5月、8月、2月、関戸橋は5月、11月、2月、二子橋は11月と2月のみであった。

このように河川中の抗生物質には季節変動が生じることが予想されるため、曝露評価に実測値を用いる場合には、その測定時期にも留意が必要と考えられた。

8.3. HI への寄与が大きい物質について

ケーススタディ①では、化学物質環境実態調査の最大検出濃度をMECとした場合では、クラリスロマイシン、14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシン、アジスロマイシンの順でMEC/PNECが大きく、1を超えており、また、文献値の最大検出濃度をMECとした場合においてもこれらの物質はHIへの寄与が大きかった。

その理由として、特にリスクの大きかったクラリスロマイシンの最小毒性値については、2.45 µg/Lと他の物質の最小毒性値（2～10 µg/L）と比較して必ずしも小さくはなかったが、アセスメント係数が100であったこと、MECが化学物質環境実態調査で0.490 µg/L、文献値で0.910 µg/Lと他の物質のMEC（化学物質環境実態調査：0.030～0.230 µg/L、文献値：0.160～0.910 µg/L）と比較して最も大きかったことから、他の物質よりもMEC/PNECが大きくなっていった（ただし、文献値については14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンと同値）。

ケーススタディ②では、化学物質環境実態調査から設定したMECを用いた場合、文献値から設定したMECを用いた場合、いずれにおいても、クラリスロマイシン及びアジスロマイシンについて単一の物質での評価においてもリスクが懸念され、またHIへの寄与も大きかった。

ケーススタディ②では、対象としたマクロライド系抗生物質の作用機序及び毒性値の分布から、藻類の感受性が最も高いことが推測されるため、感受性の種間差に基づくアセスメント係数10は適用しないこととした。その結果、急性影響、慢性影響の両方について3生物群（藻類、甲殻類、魚類）の生態毒性値が得られていたエリスロマイシン以外の4物質については、ケーススタディ①よりもPNECが大きい値となった（表 34、表 35）。

具体的には、14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンについては、使用した毒性値は同じ藻類の慢性毒性値だが、毒性値に適用されるアセスメント係数が100から10へと変更となったことでPNECが一桁大きくなった。ロキスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシンについては慢性毒性値に適用されるアセスメント係数が100から10へと変更となったことでPNEC_{慢性} > PNEC_{急性}となり、PNEC_{慢性}ではなくPNEC_{急性}がPNECとして採用された（急性毒性値のアセスメント係数は変更なし）。

アジスロマイシンとクラリスロマイシンのPNECはそれぞれ0.056 µg/L、0.069 µg/Lと他の物質よりも一桁小さく、化学物質環境実態調査においてはクラリスロマイシンが、木下ら(2020)においてはクラリスロマイシンとアジスロマイシンが、環境水中濃度が高い傾向があったことから、PNECの小ささ及び環境水中濃度の大きさの両方により他の物質よりもMEC/PNECが大きくなっていた。

表 34 ケーススタディ①における各物質の PNEC

物質名	慢性/ 急性	生物群	毒性値 [µg/L]	和名・属名	評価 指標	影響 内容	曝露 日数	化学物質の環 境リスク初期 評価での評価 結果*	文献 番号	アセスメント 係数	PNEC [µg/L]
エリスロマイシン	慢性	藻類	2.0	シネココックス属	NOEC	生長阻害	6日間	－	1	10	0.20
ロキシスロマイシン	慢性	藻類	10	ムレミカヅキモ	NOEC	生長阻害	72時間	B	17	100	0.10
アジスロマイシン	慢性	藻類	2	シネココックス属	LOEC	生長阻害	72時間	－	11	100	0.02
クラリスロマイシン	慢性	藻類	2.45	ムレミカヅキモ	NOEC	生長阻害	72時間	A	15	100	0.0245
14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシン	慢性	藻類	2.7	アナベナ属 (ネンジュモ科)	NOEC	生長阻害	72時間	B	2	100	0.027

*化学物質の環境リスク初期評価における試験の信頼性評価の結果 A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、－：未実施

表 35 ケーススタディ②における各物質の PNEC

物質名	慢性/ 急性	生物群	毒性値 [µg/L]	和名・属名	評価 指標	影響 内容	曝露 時間	化学物質の環 境リスク 初期評価で の評価結果*	文献 番号	アセスメント 係数	PNEC [µg/L]
エリスロマイシン	慢性	藻類	2.0	シネココックス属	NOEC	生長阻害	6日間	－	1	10	0.20
ロキシスロマイシン	急性	藻類	47	ムレミカヅキモ	IC ₅₀	生長阻害	72時間	B	17	100	0.47
アジスロマイシン	急性	藻類	5.6	シネココックス属	EC ₅₀	生長阻害	72時間	－	11	100	0.056
クラリスロマイシン	急性	藻類	6.9	ムレミカヅキモ	IC ₅₀	生長阻害	72時間	A	15	100	0.069
14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシン	慢性	藻類	2.7	アナベナ属 (ネンジュモ科)	NOEC	生長阻害	72時間	B	2	10	0.27

*化学物質の環境リスク初期評価における試験の信頼性評価の結果 A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、－：未実施

8.4. 検出下限値以上での検出がされなかった物質の扱い

本ケーススタディでは、化学物質環境実態調査において同一地点から複数のマクロライド系抗生物質とその代謝物が検出されたことから、複合的な曝露が生じている可能性があると考えられ、医薬品として類似の構造及び作用機序を持つエリスロマイシン、ロキシスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシンとクラリスロマイシンの主要代謝物である 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの 5 物質を対象とした複合曝露による生態リスクの検討を行った。化学物質環境実態調査では今回対象とした 5 物質以外にもマクロライド系抗生物質を測定していたが、これら物質は対象物質ごとに統一して設定された「検出下限値」以上での検出がなされなかったため、本ケーススタディでは検討対象から除外した。しかし、これらの物質については「検出下限値」の 1/2 の値を MEC として仮定して MEC/PNEC を算出し、HI に加算することで評価に加える方法も考えられる。

8.5. 本ケーススタディの結果と課題

本ケーススタディでは、化学物質環境実態調査で測定されたマクロライド系抗生物質 4 物質及びその代謝物 1 物質について、得られた情報の範囲で、複合曝露による生態リスク評価を WHO/IPCS フレームワーク及び化学物質の環境リスク初期評価手法を踏まえて試行した。スクリーニングレベルの評価において HI が 1 を超えたことから、現実の生態リスク評価であれば複合曝露によるリスクが懸念されると判断され、より詳細な評価に進む候補になるものと見込まれる。

本ケーススタディの課題として以下が挙げられる。

- 各文献の個別の評価

生態毒性値について、本評価では化学物質の環境リスク初期評価において同文献の信頼性評価を実施していた場合にはその結果を参考として掲載し、それらの評価で信頼性が低いと判定された毒性値は除外した。しかし、本評価はスクリーニング手法の検討のためのケーススタディであるため、化学物質の環境リスク初期評価にて評価が行われていない物質や文献については、各生態毒性値の信頼性について個別の評価は行っていない点に留意が必要である。

- 評価対象物質の範囲

本ケーススタディでは、化学物質環境実態調査で検出されたマクロライド系抗生物質 4 物質及びクラリスロマイシンの代謝物である 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンを対象に評価を行ったが、実環境中には今回対象とした種類以外のマクロライド系抗生物質やその代謝物が存在している可能性がある。これらの未評価物質は今回の複合曝露による生態リスク評価には含まれていないことから、HI が 1 未満であった地点についても、今回未評価であった物質を含めれば HI が 1 を超過する可能性はあることに留意が必要である。

- 抗生物質の使用傾向の変化

抗生物質の使用量や種類等の使用傾向は感染症の流行状況や耐性菌の出現等により年々変化していると考えられる。本ケーススタディで用いた化学物質環境実態調査の測定値は平成 26 年度及び令和元年度の測定値であるため、現在の河川における複合曝露の状況について評価を行うのであれば、可能な限り近年の環境中濃度データを用いることが望ましい。

- 対象物質の環境動態
今回評価対象とした物質群については、環境中の実測濃度を曝露評価に用いたが、環境中での動態や分布について詳細な確認は行わなかった。医薬品の中には、抱合体として生体内から排泄されるものもあり、これらの一部は下水処理場で分解されることで親化合物に戻り、環境中に放出されることが知られている。より詳細な評価を行う場合には、このような対象物質の環境動態についても考慮が必要と考えられる。
- リスク評価における PNEC の設定
本ケーススタディでは、化学物質の環境リスク初期評価ガイドラインの考え方にに基づき、急性毒性値及び慢性毒性値の最小毒性値に基づきアセスメント係数を適用した上で、急性毒性値に基づく PNEC (PNEC_{急性}) 及び慢性毒性値に基づく PNEC (PNEC_{慢性}) を算出しより小さい値をその物質の PNEC とした。一方で、今回対象としたマクロライド系抗生物質等の医薬品に関しては長期曝露による慢性影響の評価を行うことがより適切とも考えられる。より詳細な評価を行う場合には、抗生物質の急性毒性、慢性毒性のメカニズムや整理した毒性値の傾向なども踏まえ PNEC を設定することも考えられる。
- 耐性株の存在とリスク評価への影響
本ケーススタディで整理した範囲では、マクロライド系抗生物質は藻類に対し毒性を示した。しかし、近年では抗生物質に対する薬剤耐性の獲得が懸念されており、藻類の毒性試験において使用された試験生物に耐性株が含まれていた場合、報告されている毒性値が本来よりも高くなる可能性がある点に注意が必要である。

9. 引用文献

9.1. 環境水中濃度に関する文献

文献番号	書誌情報
1	西野貴裕, 加藤みか, 東條俊樹, 浅川大地, 大方正倫, 先山孝則 (2020) 国内水環境における生活由来化学物質の環境実態・排出源の解明、生態リスクの評価. 環境研究総合推進費終了研究成果報告書 5-1954, 19-35.
2	宮田朋子, 高田啓子, 徳田貴裕, 安田能生弘 (2021) 石川県内の公共用水域における PPCPs(Pharmaceuticals and Personal Care Products)の実態調査 (第1報). 石川県保健環境センター研究報告書, 21-27.
3	Murata A, Takada H, Mutoh K, Hosoda H, Harada A and Nakada N (2011) Nationwide monitoring of selected antibiotics: Distribution and sources of sulfonamides, trimethoprim, and macrolides in Japanese rivers. <i>Science of The Total Environment</i> , 409 (24), 5305-5312.
4	西野貴裕, 加藤みか, 宮沢佳隆, 東條俊樹, 市原真紀子, 浅川大地, 松村千里, 羽賀雄紀, 吉識亮介, 長谷川瞳, 宮脇崇, 高橋浩司, 片宗千春, 下間志正 (2020) 国内都市域の水環境中における生活由来化学物質の環境実態解明及び生態リスク評価. <i>環境化学</i> , 30, 37-56.
5	木下輝昭, 小田智子, 渡邊喜美代, 山崎貴子, 飯田春香, 角田徳子, 小杉有希, 村上昂, 井田美樹, 斎藤育江, 猪又明子, 守安貴子 (2020) 東京都における環境水中抗微生物薬の存在実態及び河川水中カルバペネム耐性菌の検出状況 東京都健康安全研究センター研究年報, (71), 225-232.

9.2. 生態毒性値に関する文献

文献番号	書誌情報
1	Ando T, Nagase H, Eguchi K, Hirooka T, Nakamura T, Miyamoto K and Hirata K (2007) A novel method using cyanobacteria for ecotoxicity test of veterinary antimicrobial agents. <i>Environmental Toxicology and Chemistry</i> , 26(4), 601-606.
2	Baumann M, Weiss K, Maletzki D, Schussler W, Schudoma D, Kopf W and Kuhnen U (2015) Aquatic toxicity of the macrolide antibiotic clarithromycin and its metabolites. <i>Chemosphere</i> , 120, 192-198.
3	Choi K, Kim Y, Jung J, Kim MH, Kim CS, Kim NH and Park J (2008) Occurrences and ecological risks of roxithromycin, trimethoprim and chloramphenicol in the Han River, Korea. <i>Environmental Toxicology and Chemistry</i> , 27 (3), 711-719.
4	Eguchi K, Nagase H, Ozawa M, Endoh YS, Goto K, Hirata K, Miyamoto K and Yoshimura H (2004) Evaluation of antimicrobial agents for veterinary use in the ecotoxicity test using microalgae. <i>Chemosphere</i> , 57 (11), 1733-1738.
5	Gonzalez-Pleiter M, Gonzalo S, Rodea-Palomares I, Leganes F, Rosal R, Boltes K, Marco E and Fernandez-Pinas F (2013) Toxicity of five antibiotics and their mixtures towards photosynthetic aquatic organisms: implications for environmental risk assessment. <i>Water Research</i> , 47(6), 2050-2064.
6	Harada A, Komori K, Nakada N, Kitamura K and Suzuki Y (2008) Biological effects of PPCPs on aquatic lives and evaluation of river waters affected by different wastewater treatment levels. <i>Water Science and Technology</i> , 58 (8), 1541-1546.
7	Isidori M, Lavorgna M, Nardelli A, Pascarella L and Parrella A (2005) Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. <i>Science of the Total Environment</i> , 346 (1-3), 87-98.
8	Ji K, Kim S, Han S, Seo J, Lee S, Park Y, Choi K, Kho YL, Kim PG and Park J (2012) Risk assessment of chlortetracycline, oxytetracycline, sulfamethazine, sulfathiazole and erythromycin in aquatic environment: are the current environmental concentrations safe?. <i>Ecotoxicology</i> , 21 (7), 2031-2050.
9	Kim JW, Ishibashi H, Yamauchi R, Ichikawa N, Takao Y, Hirano M, Koga M and Arizono K (2009) Acute toxicity of pharmaceutical and personal care products on freshwater crustacean (<i>Thamnocephalus platyurus</i>) and fish (<i>Oryzias latipes</i>). <i>Journal of Toxicological Sciences</i> , 34 (2), 227-232.
10	Machado MD and Soares EV (2019) Impact of erythromycin on a non-target organism: Cellular effects on the freshwater microalga <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> . <i>Aquatic Toxicology</i> , 208, 179-186.
11	Marques RZ, Kochi LY, Guzman-Tordecilla M, Malage L, Juneau P and Gomes MP (2023) COVID-19 pharmaceuticals in aquatic matrices: The threatening effects over cyanobacteria and microalgae. <i>Science of the total Environment</i> , 892, 164309.
12	Meinertz JR, Schreier TM and Bernardy JA (2011) Chronic toxicity of erythromycin thiocyanate to <i>Daphnia magna</i> in a flow-through, continuous exposure test system. <i>Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology</i> , 87 (6), 621-625.
13	Mhadhbi L, El Ayari T, Tir M and Kadri D (2022) Azithromycin effects on the European sea bass (<i>Dicentrarchus labrax</i>) early life stages following acute and chronic exposure: Laboratory bioassays. <i>Drug and Chemical Toxicology</i> , 45(3), 1295-1301.
14	Tamura I, Yasuda Y, Kagota KI, Yoneda S, Nakada N, Kumar V, Kameda Y, Kimura K, Tatarazako N and Yamamoto H (2017) Contribution of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) to whole toxicity of water samples collected in effluent-dominated urban streams. <i>Ecotoxicology and Environmental Safety</i> , 144, 338-350.
15	Watanabe H, Tamura I, Abe R, Takanobu H, Nakamura A, Suzuki T, Hirose A, Nishimura T and Tatarazako N (2016) Chronic toxicity of an environmentally relevant mixture of pharmaceuticals to three aquatic organisms (alga, daphnid and fish). <i>Environmental Toxicology and Chemistry</i> , 35 (4),

文献 番号	書誌情報
	996-1006.
16	Yamashita N, Yasojima M, Nakada N, Miyajima K, Komori K, Suzuki Y and Tanaka H (2006) Effects of antibacterial agents, levofloxacin and clarithromycin, on aquatic organisms. <i>Water Science and Technology</i> , 53 (11), 65-72.
17	Yang LH, Ying GG, Su HC, Stauber JL, Adams MS and Binet MT (2008) Growth-inhibiting effects of 12 antibacterial agents and their mixtures on the freshwater microalga <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> . <i>Environmental Toxicology and Chemistry</i> , 27 (5), 1201-1208.
18	You M, You X, Yang X, Hu J, Lyu Y and Sun W (2023) Black carbon and humic acid alleviate the toxicity of antibiotics to a cyanobacterium <i>Synechocystis</i> sp. <i>Environmental Pollution</i> , 316(Pt 2), 120646.
19	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. 平成 20 年度下水道関係調査研究年次報告書集, 131-143.