

(8) 藻類生長阻害試験を用いた 医薬品の毒性評価

福永 彩^{1*}・山下 尚之¹・田中 宏明¹

¹京都大学大学院工学研究科附属流域圏総合環境質研究センター(〒520-0811滋賀県大津市由美浜1-2)

* E-mail: aya-fk@biwa.eqc.kyoto-u.ac.jp

近年医薬品が水環境中で検出されているが、その生態影響に関する知見は未だ少ない。そこで本研究では、医薬品55物質についてマイクロプレートを用いて藻類生長阻害試験を行い、毒性を推定した。そして、医薬品が藻類に及ぼす毒性を医薬品の物理化学的性質及び用途から比較分類し、藻類に及ぼす医薬品の毒性の作用機序に関して考察を行った。各医薬品の毒性を比較検討したところ、毒性はオクタノール水分配係数や分子量などの医薬品の物理化学的性質よりも、医薬品がターゲットとする標的部位もしくは類似した部位が藻類に存在するか否かが、毒性の強さに反映されていると考察された。特に抗菌剤においてその傾向が明確であり、その他の医薬品に比べ全体的に毒性が強い傾向にあった。

Key Words : pharmaceuticals, toxicity evaluation, algal growth inhibition test, microplate, *Pseudokirchneriella subcapitata*

1. はじめに

近年、医薬品が水環境中に存在することが明らかになり注目を集めている。国内では、環境水中からND.~数百ng/Lのオーダーで検出されたとの報告がある¹⁾²⁾。使用後の医薬品は水環境中に排出されるまでに下水処理場や浄化槽で処理されるものもある。しかし、多くの医薬品は比較的生分解性が低く、親水性が高い為、十分に処理されないまま環境中に放出されているものも多い³⁾。また、医薬品は人用に限らず畜産や水産にも大量に使用されており、この場合は処理を介さず直接環境中に放出されている場合もある。さらに、医薬品は生物の体内に変化を生じさせることを前提に作られているため、環境中に放出された後に、水生生物に何らかの影響を与えている可能性が懸念される。

医薬品による環境汚染の研究は進みつつあるが、医薬品の環境中や下水処理場での挙動、分析方法に関する報告が多く、生態影響に関する報告は未だ少ない。生態系にどの医薬品がどのような影響を与えているかは、ほとんど解明されていないのが現状である。その為、どれほどの対策を講じるべきかが明確ではなく、化学物質の審査・規制に生態系保全の観点が導入されつつある現在でも、日本では医薬品の環境汚染への対策は遅れている。

現在日本では、人用だけでも約18000種類の医薬品が

発売されているが⁴⁾、医療の高度化や高齢化社会の問題から今後も種類や使用量の増加が予想される。全ての医薬品の生態影響を調べることは現実的に不可能であるが、生態系に影響を与える医薬品を効率的にスクリーニングし適切な対策を講じるためには、医薬品のどのような性質が毒性に影響を与える支配的な因子であるかを知る必要がある。

化学物質の水生生物への毒性影響を調査する方法として生態毒性試験があるが、生態毒性試験は一物質の試験を行うにも大量の溶液や場所、労力が必要なことが多く、一斉に多数の物質の試験を行うには困難を伴う。そこで本研究では既存の研究²⁾⁵⁾を参考に、一般に三角フラスコを用いて行われる藻類生長阻害試験をマイクロプレートを用いて行い、試験を簡便化した。そして同一条件で多数の医薬品の藻類生長阻害試験を行い、半数影響濃度 (median effective concentration : EC50)、無影響濃度 (No Observed Effect Concentration : NOEC)、最小影響濃度 (Lowest Observed Effect Concentration : LOEC) を算出し、毒性を比較検討して毒性に大きな影響を与える因子の解明を試みた。

2. 試験方法

(1) 対象医薬品の選定

対象医薬品は、①日本における使用量の多いもの、②生物試験を行うために必要な、純度の高い標準物質が手に入るもの、の2点を基準に選定することとし、文献調査を行った。使用量に関して文献調査を行ったところ、特に人用医薬品については、売り上げで報告されている資料⁷⁾が多い一方で、出荷量で報告されている資料⁸⁾はほとんど存在しなかった。そこで、複数の資料で重複して上位に掲載されているものを中心に選定した。動物用医薬品は、家畜の残留医薬品量把握の必要性から使用量で報告されている資料¹⁰⁾が存在した。①、②の選定理由から総合的に判断し、55種の医薬品を選定した。

(2) マイクロプレートの作成

本研究では、被験生物種として毒性試験に一般的に用いられている *Pseudokirchneriella subcapitata* (NIES-35) を用いた。一物質の医薬品に対し一枚のマイクロプレート (IWAKI社製 96 well 細胞培養用マイクロプレート) を使用し、医薬品濃度は等比級数的に2倍希釈10濃度区6連、藻類細胞濃度は 1.0×10^4 cells/mL となるように、各ウェルに医薬品溶液200 μ L、藻類細胞液20 μ L、AAP培地¹¹⁾20 μ Lを投入した。試験区の配置を図-1に示す。各医薬品の試験濃度は事前に予備試験を行って決定した。水に溶けない医薬品は溶解助剤としてジメチルスルホキシド (DMSO) を用いて調整したが、予備試験の結果DMSOのNOECは1 vol%であったことから、試験区はDMSO濃度が1 vol%以下になるように設定した。また、藻類は前培養を行って対数増殖期にあるものを用い、試験に用いる前に培地成分を除去した。藻類細胞濃度は光学顕微鏡 (OLYMPUS社製 BH-2) と Fuchs-Rosenthal 血球計算盤 (Erma社製) を用いて調整した。なお、ピペットやチップなど試験に用いる実験器具は滅菌したものを用い、作業はクリーンベンチ内で行った。

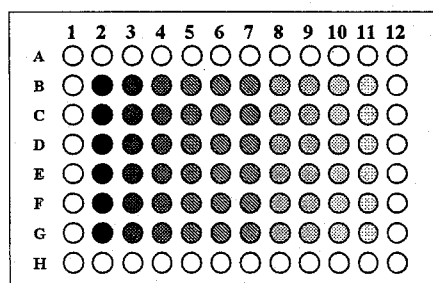


図-1 マイクロプレート 試験区配置図
(濃い色ほど高濃度)

(3) 吸光度測定、培養

ウェルへの添加が終わったマイクロプレートは、マイクロプレートリーダー (BIO-RAD社製 Model 550) により、波長450 nmで吸光度を測定した。測定後は、培養中の液体蒸発を防止するため側面をパラフィンフィルム (PARAFILM American National Can) で覆い、その後培養庫の中で培養温度24 $^{\circ}$ C、120 rpmで振とう培養し、光条件は照度4000 lux、24時間明周期とした。培養開始後24 h毎に培養庫からマイクロプレートを取り出し、96 hまで吸光度を測定した。特に藻類の増殖が顕著にみられる頃には、ウェルの底に藻類が付着し吸光度測定値に影響を及ぼす可能性があった。そこで、吸光度を測定する前にシェーカー (IWAKI社製 CST-100) にかけてマイクロプレートを振とうさせ、それでも藻類の付着が見られる場合はピペットを用いてウェル内の溶液を出し入れし直接攪拌した。以後24 h毎に吸光度を測定する前に同様の操作を行った。また、培養中にマイクロプレートのカバーに水滴がついた場合は、クリーンベンチ内で水滴を除去した。

(4) エンドポイント算出方法

測定した吸光度は検量線を用いて細胞濃度に換算した。検量線を図-2に、対照区の増殖曲線を図-3に示す。そして、0-96 h面積法により生長阻害率を算出し用量反応曲

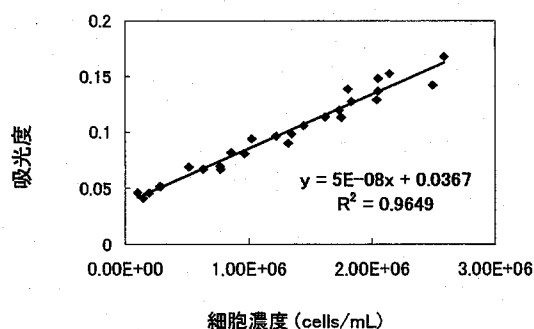


図-2 検量線

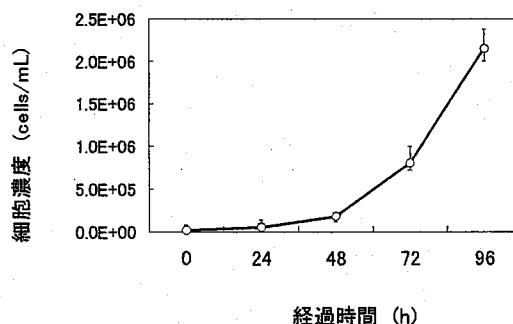


図-3 対照区 増殖曲線

線を描いた。ただし、着色のある医薬品は吸光度にその影響が見られたため、医薬品による着色分である0 h目の吸光度を、全ての時間の測定値から差し引いた。その結果から増殖曲線を描き直し、用量反応曲線を描いた。

EC50は、用量反応曲線で50%阻害の上下の濃度区を直線で結び、50%阻害における濃度を計算した。LOECおよびNOECの検定には、パラメトリックDunnett型の多重比較検定手法($p=0.05$)を用いた。NOEC, LOECの算出には、統計用プログラムソフトECOTOX(日本環境毒性学会)を利用した。

3. 試験結果

図-4、図-5に代表的な2物質の用量反応曲線の例を、表-1に全55物質のEC50, NOEC, LOECの算出結果を示す。

4. 毒性の比較検討

人や動物が医薬品を服用すると、生体と医薬品の間で何らかの反応が生じる。少数の医薬品は、直接物理化学的に作用し薬理効果を発現する。その作用の強さは、オクタノール水分配係数などの物理化学的性質と相関する¹²⁾。しかし多くの医薬品は、酵素学的または受容体にお

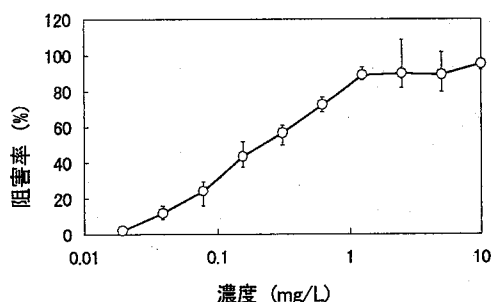


図-4 塩酸ドキシサイクリン(8)用量反応曲線

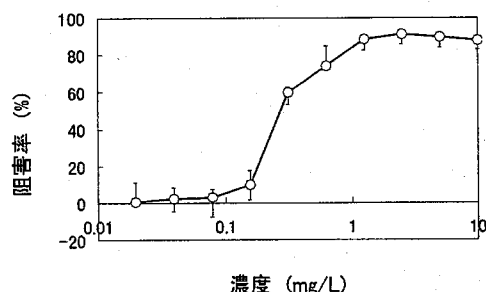


図-5 スルファメトキサゾール(11)用量反応曲線

ける作用機序によるもので、特定の部位(標的部位)に対し選択的に反応し薬理効果をもたらす¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。この標的部位は医薬品の用途種別による。しかし、人や動物など高次動物の生体に作用することを想定して作られた医薬品が、構造や代謝機構等が異なる藻類にどのように作用するかは予測困難である。そこで、毒性に影響を与える因子として、医薬品の物理化学的性質と標的部位への作用に着目し検討した。

毒性の比較は、NOECやLOECに比べ実験誤差が少なく、試験を行った際の設定濃度に影響されにくいという理由から、EC50を基にして行った。この際、1分子単位の影響を検討するため、EC50の単位としてmol/Lを採用した。また各グラフのEC50の値は、毒性が強いほど値が大きくなるよう $1/EC50$ (mol/L)⁻¹で表現した。

(1) EC50に与える医薬品の物理化学的性質の影響

物理化学的性質の影響を検討するにあたっては、オクタノール水分配係数(K_{OW})¹⁵⁾および分子量を指標として、EC50との関係性を考察した。

a) K_{OW}

EC50と K_{OW} の相関を図-6に示す。Log($1/EC50$) (mol/L)⁻¹とLog K_{OW} の間に相関はみられなかった(線形近似 $R^2=0.0027$)。麻酔薬のように物理化学的性質に依存し作用発現する医薬品の中には、その活性が K_{OW} に大きく依存するものもある¹³⁾¹⁶⁾。しかし図-6には K_{OW} は高いが毒性は弱い医薬品が含まれていることから、 K_{OW} に依存した作用が藻類への毒性に支配的であったとは考えにくい。

b) 分子量

EC50と分子量の相関を図-7に示す。分子量が大きいほど $1/EC50$ (mol/L)⁻¹も大きくなる傾向が見られたが、ばらつきは極めて大きかった(線形近似 $R^2=0.469$)。一般的に人や動物の体内において、医薬品の分子量と作用発現との関係性は薄いといわれているが、作用機序は分かっていないものの分子量と体内動態に相関がみられる医薬品も報告されている¹⁷⁾。藻類においても、一連の医薬品については分子量の大きさがEC50に影響を与えている可能性は否定できないが、本研究からは明確な相関関係は見られなかった。

(2) EC50と医薬品の標的部位との関係

EC50と標的部位との関係性を見るため医薬品を用途や種類別に分類し、図-8に示した。図中の医薬品番号は表-1に対応する。抗菌剤、解熱鎮痛剤などの医薬品の分類は、人間や動物の使用目的から決定されたものであるため、同じ分類であっても同じ標的部位を持つとは限らない。図-8においても医薬品の分類によらずEC50の値は

表-1 EC50, NOEC, LOEC 算出結果

医薬品 番号	種類	作用機序	系統名	医薬品名	Endpoint		
					EC50(mg/l)	NOEC(mg/l)	LOEC(mg/L)
1	抗菌剤	たんぱく質合成阻害	マクロライド系	クリスロマイシン	0.032	0.016	0.031
2				エリスロマイシン	0.097	0.031	0.063
3				アジスロマイシン	0.041	0.016	0.031
4				タイロシ	0.23	0.063	0.13
5			テトラサイクリン系	テトラサイクリン塩酸塩	0.61	0.078	0.16
6				オキシテトラサイクリン塩酸塩	0.69	0.16	0.31
7				クロラムテトラサイクリン塩酸塩	0.18	0.0020	0.0039
8				ドキシサイクリン塩酸塩	0.23	0.020	0.039
9			リンコマイシン系	リンコマイシン塩酸塩	0.015	0.0078	0.016
10			クロラムフェニコール系	チアムフェニコール	3.3	0.20	0.39
11	薬酸合成阻害	サルファ剤		スルファホキサゾール	0.28	0.16	0.31
12				スルファモノキサシン	0.57	0.16	0.31
13				スルファジメキシ	0.93	0.63	1.3
14				スルファジミジン	1.7	0.63	1.3
15				スルファクロロビリダジジン	1.1	0.078	0.16
16				スルファチアゾール	2.2	0.78	1.6
17				スルファメチゾール	1.8	1.3	2.5
18				スルファメナジ	0.12	0.078	0.16
19				トリメプリム	33	6.3	13
20	核酸合成阻害	キノロン系		レボフロキサシン	1.1	0.63	1.3
21				エロフロキサシン	0.19	0.016	0.031
22				シプロフロキサシン塩酸塩	3.3	2.5	5.0
23				フルロキサシン	20	3.1	6.3
24	細胞壁合成阻害	βラクタム系		ベンジルペニシリンカリウム	>100	25	50
25				アモキシシリン	>100	>100	>100
26				無水アモキシリン	84	3.1	6.3
27				セフトオフル	36	13	25
28				セフトラリンナトリウム	>100	50	100
29			グリコペプチド系	バンコマイシン塩酸塩	>100	0.78	1.6
30	細胞膜合成阻害	殺菌消毒剤		2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル(トリクロサン)	0.0076	0.0063	0.013
31	その他			カルバドックス	1.6	0.63	1.3
32				2-キノキサリンカルボン酸	32	13	25
33				ナイカルバジン	9.8	0.16	0.31
34	解熱鎮痛剤	COX阻害		イブプロフェン	37	13	25
35				インドメタシン	>100	50	100
36				ナプロキセン	35	6.3	13
37				ジクロロオキサリウム	17	6.3	13
38				ケトプロフェン	0.33	0.016	0.031
39				メナム酸	9.4	5.0	10
40				アンピリル	>100	>100	>100
41				エテンザミド	80	50	100
42				フェブプロフェン	47	6.3	13
43				イブプロフェンアンピリル	5.2	1.6	3.1
44				クロタドン	51	6.3	13
45				アセアミノフェン	>100	>100	>100
46	不整脈用剤	Naチャンネル抑制・遮断作用		ジブテラミド	40	6.3	13
47		β受容体拮抗阻害		メプロロール	2.8	0.31	0.63
48		β受容体拮抗阻害		プロプラノロール塩酸塩	0.32	0.25	0.50
49	気管支拡張剤	ホスホジエステラーゼ活性阻害		テオフィリン	>100	50	100
50		β受容体拮抗阻害		クシブテロール	7.2	0.16	0.31
51	抗てんかん剤	Naチャンネル遮断作用		カルバマゼピン	>100	6.3	13
52	鎮痛剤	NMD受容体拮抗阻害		酒石酸フェンブゾル	0.25	0.039	0.078
53	高脂血症用剤	血漿アルブミン結合		クロイリル酸	32	25	50
54	アルキル化剤	DNA合成阻害		シクロオキサミド	>100	50	100
55	防虫剤	不明		N,N-ジエチル-m-トルアミド	78	50	100

COX=シクロオキシゲナーゼ

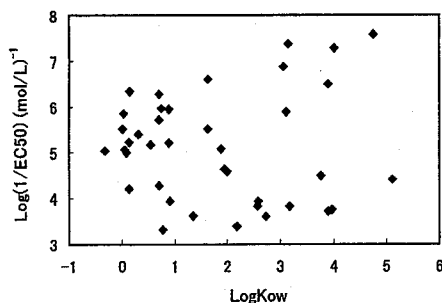


図-6 EC50 と Kow の相関

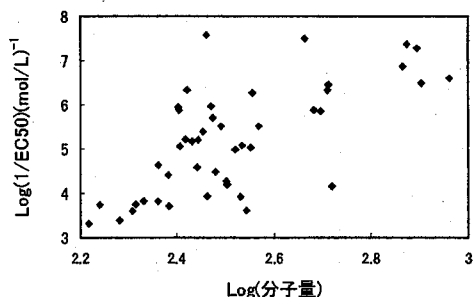


図-7 EC50 と分子量の相関

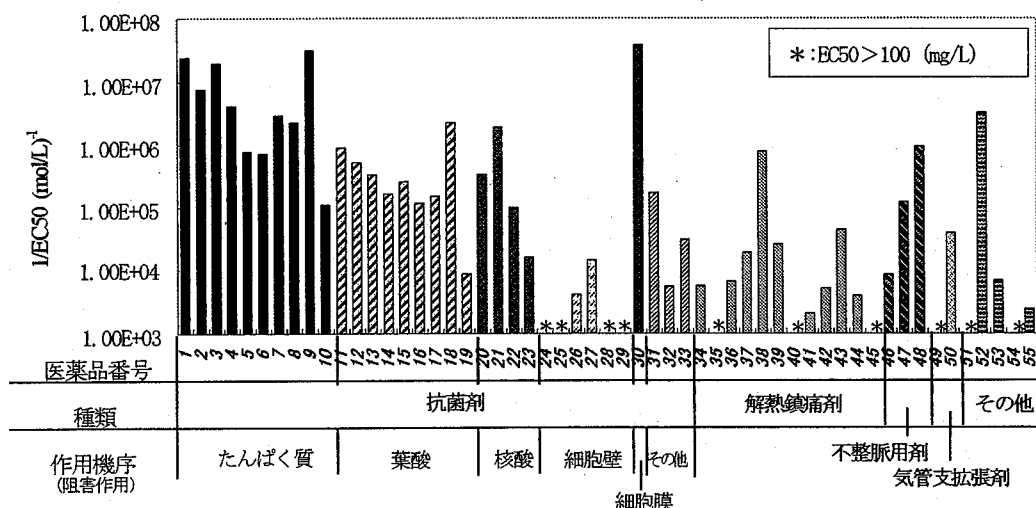


図-8 EC50 と医薬品の分類との関係

大きくばらついた。しかしながら、抗菌剤の毒性はその他の医薬品の毒性に比べ全体的に強い傾向がみられた。ここで、抗菌剤とその他の医薬品には大きな違いがある。抗菌剤は人や動物の体内に侵入した病原細菌に作用するように作られているが、その他の医薬品は人や動物自身に作用することが意図されている。この違いが毒性の差に結びついていると推察されたため、抗菌剤とその他の医薬品に分けて、さらに詳しく検討した。

a) 抗菌剤

抗菌剤は病原細菌の持つ標的部位に作用し、細菌の増殖を阻害または殺菌するもので、宿主である人や動物に対してほとんど障害を与えない。これは動物細胞(真核細胞)と細菌細胞(原核細胞)の構造、成分及び代謝機構の差を利用したものである¹⁹⁾。本研究で試験を行った32種の抗菌剤は、表-1のように作用機序、さらに化学構造の違いからいくつかのグループに分類される。その他に分類した医薬品の作用機序は、未解明または不明のものである。

図-8から、抗菌剤の作用機序によって藻類に対する毒性の強さに明らかな傾向が見られた。各作用機序別に

EC50 (mol/L)の平均を算出したところ、細胞膜合成阻害、たんぱく質合成阻害を起こす抗菌剤の毒性は、他の抗菌剤と比べて10倍以上毒性が強かった。次に葉酸合成阻害、核酸合成阻害が続き、細胞壁合成阻害を起こす抗菌剤は他の抗菌剤と比較して毒性はかなり弱かった。

以下に、標的部位とEC50の関係をさらに詳しく検討した。

たんぱく質合成阻害

たんぱく質合成阻害を起こす抗菌剤の標的部位は、原核細胞である病原細菌の70Sリボソームである。本研究で用いた藻類は真核細胞で80Sリボソームを持つが、葉緑体は70Sリボソームを持つ¹⁹⁾。よってたんぱく質合成阻害の抗菌剤が葉緑体の70Sリボソームに作用し、葉緑体の生成が阻害され、強い毒性が発現した可能性がある。

葉酸合成阻害

医薬品番号11~18のサルファ剤は葉酸の合成を阻害し、トリメトプリム(19)は葉酸の活性化を阻害する。藻類は葉酸合成系を持つので²⁰⁾、サルファ剤によって葉酸合成が阻害され、その結果核酸合成阻害が起こり生長が

阻害された可能性がある。また、トリメトプリムとその他のサルファ剤の毒性に若干の違いが生じのは、活性阻害と合成阻害の違いによると考えられる。

核酸合成阻害

キノロン系の抗菌剤は、DNA ジャイレースを標的部位としてその活性を阻害する²⁰⁾。DNA ジャイレースは真核細胞である藻類には存在しないと考えられるが、真核細胞には DNA ジャイレースと類似した機能を持つ酵素として DNA トポイソメラーゼ II があり、DNA トポイソメラーゼ II に抗菌剤が作用し何らかの影響を及ぼしている可能性が考えられる。直接的に受容体に作用していると考えられるたんぱく質合成阻害の抗菌剤より毒性は弱いものの、抗菌剤以外の医薬品に比べるとその影響は大きかった。

細胞壁合成阻害

β ラクタム系の抗菌剤は原核細胞の細胞壁構成成分であるペプチドグリカンの架橋酵素を、グリコペプチド系の抗菌剤はペプチドグリカンの前駆体を標的部位とし、細胞壁合成を阻害する²¹⁾。しかし、真核細胞である藻類の細胞壁の構成要素はペプチドグリカンではなく主にセルロースであることから、これらの抗菌剤は藻類の細胞壁合成をほとんど阻害しなかったと考えられる。

細胞膜合成阻害

トリクロサンは、細菌の *enoyl-acyl carrier protein reductase*(FabI)を標的部位とし、脂肪酸の合成を阻害する²³⁾²⁴⁾。植物は脂肪酸を合成するのに FabI を必要とすることから、FabI は藻類にも存在すると考えられる。よってトリクロサンにより細胞膜合成が阻害され、毒性が強く発現したと考えられる。

以上より、抗菌剤が藻類の生長に及ぼす影響は、抗菌剤の標的部位が藻類に存在するか否かに依存する可能性が示唆された。藻類が抗菌剤の標的部位そのものを持つ場合は毒性がかなり強く発現し、藻類に抗菌剤の標的部位の類似物質が存在する場合も毒性が強く、抗菌剤の標的部位もその類似物質も存在しない場合は毒性がほとんど発現しないことが予測される。

b) 抗菌剤以外の医薬品

抗菌剤以外の医薬品の作用機序は表-1 のようである。これらの医薬品は人や動物自身の持つ標的部位に効くことを想定して作られており、その標的部位のほとんどは藻類には存在しないか、あるいは存在するか否かが不明のものである。図-8 から、これらの医薬品の毒性は抗菌剤に比べて全体的に弱い傾向が見られた。しかし数物質の毒性は、標的部位が藻類に存在しないにもかかわらず、抗菌剤と同程度であった。また、シクロフォスファミド(54)は DNA のらせん構造に架橋構造を作り細胞分裂を妨げるものであり、藻類の DNA にも同様の作用を起こす

と予想されたが、EC50 は ND(>100 mg/L) であった。そして、同じ標的部位を持つ医薬品でも藻類に対する毒性が異なるものもあった。以上のことから、抗菌剤以外の医薬品に関しては、標的部位の有無の他にも毒性に大きな影響を及ぼす因子がある可能性が大きい。また、アドレナリン β 受容体拮抗作用を持つ医薬品(メトプロロール(47)、プロプロパノール(48)、クレンブテノール(50))については共通して毒性が強かった。これらの医薬品の標的部位である β 受容体は藻類に存在しないと考えられるが、これに類似する標的部位が藻類に存在し生長が阻害されている可能性がある。本研究では、これらの医薬品のサンプル数が少なかった為その因子を推定することはできなかった。今後は対象医薬品を増やし、考える因子について更なる検討を行う必要がある。

以上の結果から、医薬品が藻類に作用を及ぼす際にも、医薬品が本来持つ作用機序が支配的であり、医薬品の種類によって毒性をある程度整理できることが示唆された。同じ標的部位を持つ医薬品の中には毒性に差がみられたものもあり、医薬品と標的部位との相互作用に加えて他の要因も影響を与えていると考えられる。しかし本試験結果は、水環境中の藻類を始めとした生物に対する医薬品の毒性について、その作用機序や対象生物の標的部位の有無が、毒性影響を推定する因子となり得る可能性を示唆している。

5. 結論

本研究では、人用及び動物用医薬品 55 物質について藻類生長阻害試験を行った。そして、医薬品が藻類に及ぼす毒性を医薬品の物理化学的性質及び用途から比較分類し、藻類に及ぼす医薬品の毒性の作用機序に関して考察した。得られた知見を以下に示す。

- 1) 日本で使用されている 55 個の医薬品について *Pseudokirchneriella subcapitata* を用いて藻類生長阻害試験を行い、EC50, NOEC, LOEC の毒性情報を得た。この結果、毒性は EC50 で 0.0076 (mg/L) ~ N.D. (試験最高濃度 100 mg/L における N.D.) まで広範囲にわたった。
- 2) 抗菌剤は、他の医薬品よりも毒性が強い傾向にあり、最も低い EC50 を持つ医薬品は、2,4,4'-トリクロロ-2-ヒドロキシジフェニルエーテル(トリクロサン)で、EC50 = 0.0076 (mg/L) であった。
- 3) 医薬品の藻類に対する毒性は、医薬品の物理化学的性質よりも、作用する標的部位が藻類に存在するか否かに依存する可能性があることが分かった。K_m や分子量と EC50 の間には明確な相関関係が見られなかった。むしろ、医薬品がターゲットとする標的部位そのものか、も

しくは類似したものが藻類に存在するか否かが毒性の強さに反映されていると考察され、特に抗菌剤においてその傾向が明確であった。

謝辞：本研究の実施に当たり、ご協力を頂いた(独)土木研究所に深く感謝いたします。なお本研究は、環境省環境技術開発等推進費および文部科学省科学研究費補助金の助成を受けました。ここに謝意を表します。

参考文献

- 1) 清野敦子, 古荘早苗, 益永茂樹：わが国の水環境中における人用・動物用医薬品の存在 Vol.27, No.11, pp.685-691, 2004.
- 2) 八十島誠, 山下尚之, 中田典秀, 小森行也, 鈴木穰, 田中宏明：下水処理水中に含まれるレボフロキサシン, クラリスロマイシンの分析と藻類生長への影響, 水環境学会誌, Vol.27, No.11, pp.707-714, 2004.
- 3) 石井義昭, 王寧, 尹順子：液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法による環境水中医薬品の分析, 環境化学, No.14, 127-134, 2004.
- 4) 田中宏明, 中田典秀, 岡安祐司, 八十島誠：新たに登場してきた下水道の微量汚染物質問題, 下水道協会誌, Vol.41, No.499, pp.27-30, 2004.
- 5) 中原保裕著：やさしい薬理のメカニズム, pp.2, 2005.
- 6) Environment Canada: Biological Test Method: Growth Inhibition Test Using the Freshwater Alga *Selenastrum capricornutum* Report EPS 1/RM/25 November 1992
- 7) 医薬品・医療衛生用品-価格表 2005(平成17年度), 薬事日報社, 643p., 2005.
- 8) 医薬ランキング-2005年版, エルゼビア・ジャパン, 97p., 2005.
- 9) 薬事工業生産動態統計年報, 厚生労働省医政局編集, pp. 348-359, 2004.
- 10) 動物用医薬品, 医薬部外品及び医療用具生産(輸入)販売高年報-平成15年 日本動物用医薬品協会, 2003.
- 11) 日本下水道協会：AGP試験, 下水試験方法上巻(1997版), pp.554-562, 1997.
- 12) 栗山欣也, 遠藤政夫, 笹征史, 大熊誠太郎著：医科薬理学, 南山堂, p.9, 1986.
- 13) 中原保裕著：やさしい薬理のメカニズム, pp.6-8, 2005.
- 14) 北川春雄, 越浦良三, 山田澄著：最新薬理学第2改稿版, 廣川書店, pp. 1-19, 1984.
- 15) SRCホームページ <http://www.syres.com/esc/kowdemo.htm>
- 16) 山川浩司, 金岡祐一, 岩澤善郎, 森崎益雄著：メディシナルケミストリー第3版, 講談社サイエンティフィック, pp.9, 1993.
- 17) 辻彰著：新薬剤学, 南山堂, pp.130, 2002.
- 18) 田中信男, 中村昭二郎著：抗生物質大要[第4版]化学と生物活性, 東京大学出版, 第一章序説, 1995.
- 19) 愛媛大学無細胞生命科学工学研究センターホームページ http://www.ehime-u.ac.jp/~cellfree/biomolecular/biomolecular_eng_rsc2.html
- 20) Baianova IuI, Trubachev IN. : Comparative evaluation of the vitamin composition of unicellular algae and higher plants grown under artificial conditions, Marine & Freshwater Research, No.53, pp.1245-1252, 1981.
- 21) 前田謙二, 八木澤守正著：医薬品の開発第5巻, 抗生物質・抗菌薬, 廣川書店, pp.39-41, 1996.
- 22) 栗山欣也, 遠藤政夫, 笹征史, 大熊誠太郎著：医科薬理学, 南山堂, p.529-531, 1986.
- 23) L.M. McMurry, et al. : Triclosan targets lipid synthesis, Nature, 394, pp.531-532, 1998.
- 24) 国立感染研究所 感染情報センターホームページ <http://idsc.nih.go.jp/drug/bdw232/dw2722.html>

(2006.5.26 受付)

Evaluation of Toxicity of Pharmaceuticals Based on Algal Growth Inhibition Test

Aya FUKUNAGA¹, Naoyuki YAMASHITA¹ and Hiroaki TANAKA¹

¹Research Center for Environmental Quality Management, Kyoto University

In recent years, many studies have revealed the presence of many pharmaceuticals in the water environment. Little information, however, is available about the influence of such pharmaceuticals on aquatic organisms. In this research, we conducted algal growth inhibition test of 55 pharmaceuticals using microplates as a substitute for conical flasks and investigated characteristics of the toxicities of 55 pharmaceuticals. Fifty-five pharmaceuticals had wide-ranging ecotoxicity values (EC50, NOEC, LOEC). The most toxic pharmaceutical of them was triclosan (EC50 = 0.00760 mg · l⁻¹). Comparing with the 55 EC50 values can not demonstrate the relationship between toxicity and physicochemical characteristics of the individual pharmaceuticals but indicate that the toxicities tends to be determined by whether target sites of the individual pharmaceuticals exists in the algae. The tendency was especially found pronounced in antibiotics.