

발간등록번호
11-1480523-002865-01

NIER-SP2016-221

위해우려 의약품질의 생태위해성평가 연구

Risk Assessment of Pharmaceuticals with Potential Ecological Risks

서울대학교



국립환경과학원
NATIONAL INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL RESEARCH

제 출 문

국립환경과학원장 귀하

본 보고서를 ‘위해우려 의약품질의 생태위해성평가 연구’ 용역 결과
보고서로 제출합니다.

2016. 12.

연구기관명 서울대학교 보건대학원

연구책임자 최 경 호

연 구 원 고 영 림

지 경 희

요 약 문

I. 연구개요

연구과제명	국문	위해우려 의약품질의 생태위해성평가 연구			
	영문	Risk Assessment of Pharmaceuticals with Potential Ecological Risks			
연구기관	서울대학교	연구책임자	소속	보건대학원	
			성명	최 경 호	
연구기간	2016. 4. 12 ~ 2016. 12. 11		(8 개월)		
연구개발비	117,600 천원				
참여연구원수	총 14 명		내부 : 14 명, 외부 : 0 명		

II. 연구목적 및 필요성

- 환경 중 의약품이 초래하는 생태계 영향이 보고되고 있으며, 국내 물환경 중에서도 다양한 의약품이 검출되고 있음
- 환경 중 의약품의 위해성 관리를 위한 과학적 근거 마련 필요
- 잠재적인 위해우려 잔류 의약품(의약품 포함)에 대한 관리 전략 마련이 필요

III. 연구개발의 내용 및 범위

- 인체용·동물용 의약(외)품의 국내외 관리제도 현황 조사
- 평가대상물질 선정 및 모니터링
- 최신 독성시험을 바탕으로 한 생태위해성평가
- 주요 위해우려 의약품의 관리기준(안) 제시

IV. 연구 결과

환경 중 잠재적 위해우려 의약물질을 대상으로, 이 물질들의 위해성에 대한 정보의 결손을 확인하고 이를 보완하여, 위해우려 의약품의 위해성관리를 위한 과학적 자료를 축적하고 위해성 관리방안을 제시하였다. 본 연구의 주요 결과는 다음과 같이 요약된다.

1. 인체용·동물용 의약(외)품의 국외 관리제도 현황

○ 인체용·동물용 의약(외)품의 국외 관리제도 현황을 검토한 결과, 유럽과 미국 등 선진국은 신규 인체용 의약품의 시장판매신청 과정에서 환경위해성 또는 환경영향평가를 수행하고 있음(그림 S1). 동물용 의약품에 대해서도 유럽과 미국, 일본 등의 나라에서 국제회의(Veterinary International Conference on Harmonization, VICH)의 지침에 근거하여 수행함.

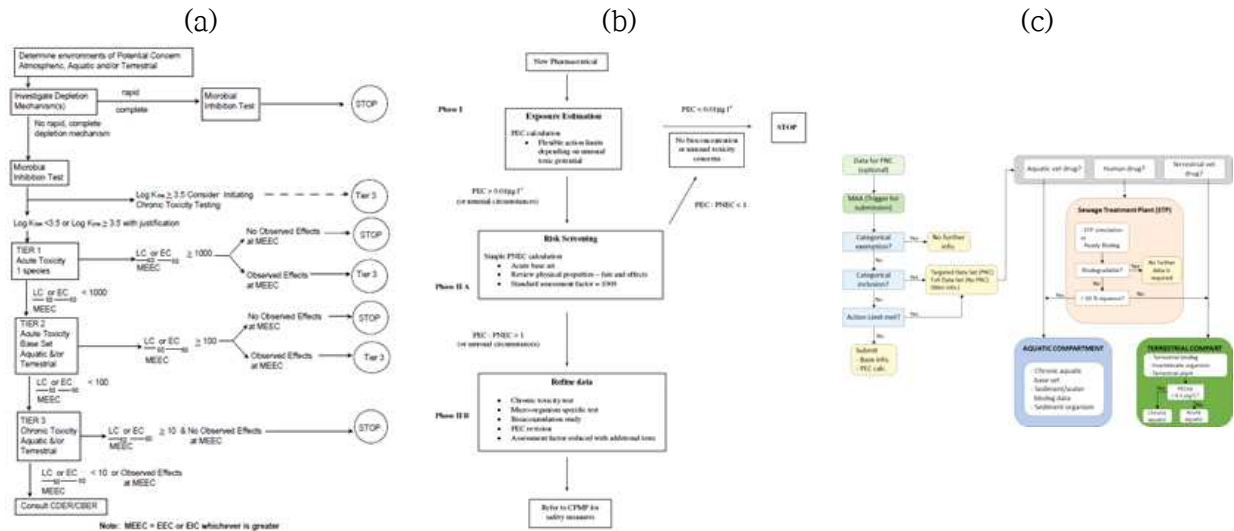


그림 S1. 국외의 인체용 의약품 사전 환경위해성평가 방법. (a) 미국, (b) 유럽, (c) 캐나다.

○ 유럽을 중심으로 의약품물질의 물환경 기준을 설정하기 위한 대규모 조사연구가 수행 중임. 2013년 유럽연합은 diclofenac, 17 alpha-ethinylestradiol (EE2), 17 beta-estradiol (E2) 등 의약품물질 3종을 수질 감시항목(Watch list)으로 정하였고 2015년에는 마크로라이드계 항생물질 3종 (erythromycin, clarithromycin, azithromycin)을 이에 추가하였음. 유럽연합은 수질 감시항목 의약품질을 대상으로 향후 물환경 중 위해가능성을 조사하여 기준설정 필요성을 파악할 계획임.

○ 우리나라에서 의약품의 위해성 관리, 주로 의약품의 처치 및 적용대상인 사람과 동물을 대상으로 이루어지고 있음. 의약품 및 의약품물질의 환경위해성을 관리하는 제도는 마련되어 있지 않음.

2. 평가대상물질 선정 및 생태위해성평가

○ 국립환경과학원의 기존 연구 결과와 인체용 의약품물질의 우선순위 선정기법을 토대로 우선순위 물질을 목록화하고(표 S1), 유해지수와 생산량, 독성정보의 결론 등을 종합적으로 평가하여 평가대상물질을 선정함. 그 결과 clarithromycin(클라리스로마이신)과 metformin(메트포민)을 평가대상 의약품물질로 최종 선정하였음.

○ 의약품 성분 중 일부는 식약처에서 사용범위를 고시하였거나 추가 입법이 예고된 물질 20종 중에서 위해가능성에 근거하여 선정하였음. 즉, 국내외 물환경에서 검출된 바 있으나 생태독성정보의 불확실성이 큰 살균보존제 성분 5종을 후보 대상물질(우선순위물질)로 선정하였음(그림 S2). 우선순위 물질 5종을 대상으로 세포주를 이용한 *in vitro* 내분비계 장애 스크리닝을 수행하여 독성 가능성을 비교한 결과 benzalkonium chloride(염화벤잘코늄)를 최종 평가대상물질로 선정하였음.

표 S1. 2016년 연구대상 의약품 질 우선순위 목록

No	Active pharmaceutical ingredients	LogK _{ow}	Production volume (kg/yr)	Environ Conc		PNEC (μg/L)	HQ	
				PEC corrected (μg/L)	MEC mean (μg/L)		based on PEC	based on MEC
1	Acetaminophen	0.269	1,097,363	0.35121	0.138	0.0100	35.121	13.80
2	Clarithromycin	3.178	25,583	0.11266	0.081	0.0400	2.8165	2.025
3	Ciprofloxacin	-0.001	17,402	0.19507	0.093	0.5000	0.3902	0.1860
4	Ofloxacin	-0.200	1,895	0.16042	-	0.1000	1.6042	-
5	Metformin	-2.640	580,130	0.85637	-	0.4000	2.1409	-
6	Norethisterone	2.989	4.4	0.00002	-	0.0000	1.4756	-
7	Fenbendazole (2012)	3.930	4,928		0.0098	0.0037	-	2.649
8	Neomycin (2011)	-9.411	14,516	0.00095	0.94	0.6000	<0.001	1.564
9	Florfenicol (2013)	-0.120	76,495		0.003	2.6000	-	0.0011
10	Bacitracin (2013)	-3.260	1,663		-	30.4800	-	-
11	Diphenhydramine (2014)	3.106	4,454	0.03793	-	0.0024	31.61	-
12	Roxithromycin	2.751	9,770	0.12355	<LOD	0.2000	0.6177	-

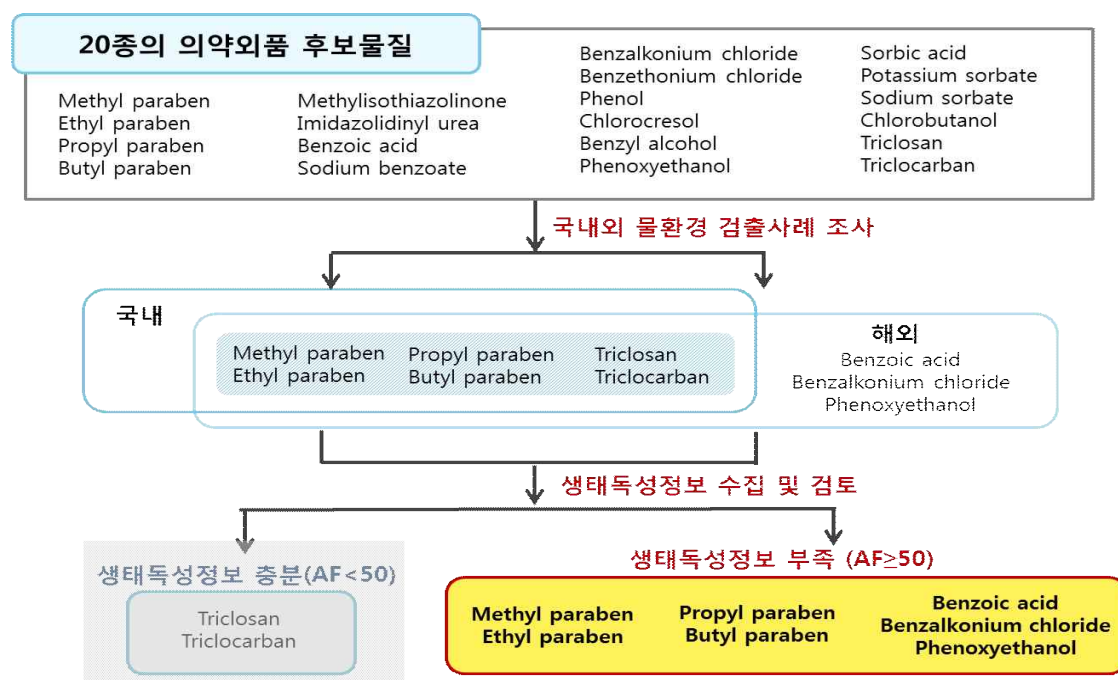


그림 S2. 의약외품 성분 20종 중 *in vitro* 내분비계장애 스크리닝 대상물질 선정 과정 요약.

○ 평가대상물질에 대하여 물벼룩을 이용한 급만성 생태독성시험을 수행하였음. *D. magna* 만성독성시험 결과 clarithromycin은 노출농도 0.04 mg/L 이상에서 농도의존적인 번식능력의 감소를 보였음(표 S2). Metformin은 80 mg/L에서 유의한 생존 영향이 나타났으나, 성장이나 번식과 관련된 종말점에서 유의한 차이가 나타나지 않음. Benzalkonium chloride는 0.0108 mg/L까지 생존 및 번식과 관련된 종말점에서 유의한 차이를 보이지 않음.

○ 평가대상물질에 대하여 어류를 이용한 급만성 생태독성시험을 수행함. 어류 초기성장단계 독성시험 결과, clarithromycin과 benzalkonium chloride는 각각 36.46 mg/L, 0.1134 mg/L까지 생존, 성장 및 발달에서 유의한 영향을 보이지 않았음(표 S3). Metformin은 300 mg/L에 노출되었을 때 치어의 생존능력에 유의한 영향이 관찰되었음.

○ 본 연구 결과를 기반으로 clarithromycin과 benzalkonium chloride 생태위해성평가의 불확실성을 줄일 수 있었음. Metformin의 생태독성은 미미한 것으로 판단되었음. 그러나 어류(송사리) 성체 아만성 노출시험(21일 노출)에 따르면 metformin은 송사리의 성호르몬에 변화를 유발하였음(그림 S3).

표 S2. 평가대상물질의 물벼룩(*D. magna*) 만성독성시험 결과

시험종	대상물질	NOEC and LOEC (mg/L)	
		종말점	독성값 ^a
<i>D. magna</i> (21 d 노출)	Clarithromycin	Survival	NOEC: ≥ 2.49
		Reproduction	NOEC: 0.02 LOEC: 0.04
	Metformin	Survival	NOEC: 40 LOEC: 80
	Benzalkonium chloride	Reproduction, survival	NOEC: ≥ 0.0108

^a실측농도

표 S3. 평가대상물질의 어류(*O. latipes*) 초기성장단계 독성시험 결과

시험종	대상물질	NOEC and LOEC (mg/L)	
		종말점	독성값 ^a
<i>O. latipes</i> (~30 dph 노출)	Clarithromycin	Survival, growth, hatchability	NOEC: ≥ 36.46
	Metformin	Survival	NOEC: 100 LOEC: 300
	Benzalkonium chloride	Survival, growth, hatchability	NOEC: ≥ 0.1134

^a실측농도

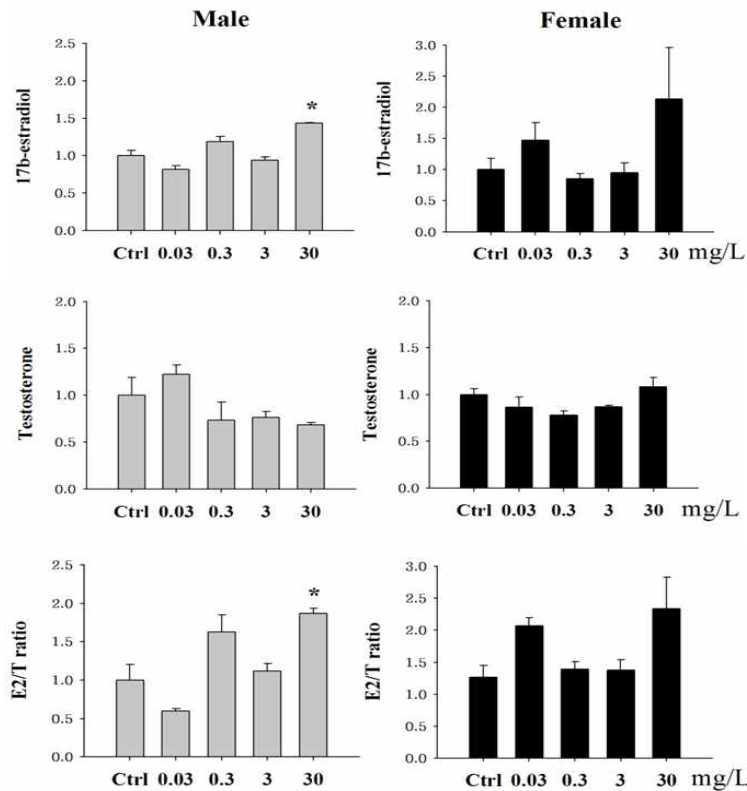


그림 S3. 성체 *O. latipes*에서 metformin 노출이 성호르몬에 미치는 영향. (A) 17β -estradiol (E2), (B) testosterone (T), (C) E2/T ratio. *대조군과 비교하여 통계적인 유의한 차이($p < 0.05$).

○ 물환경 검출 농도(MEC)와 예측환경농도(PEC)를 토대로 평가대상물질 3종의 유해지수를 산정하였음(표 S4). 국내 물환경 최대 검출 농도 기준으로 유해지수를 산출하였을 때, clarithromycin은 유해지수가 1 이상으로 일부 지역에서 위해가능성이 제시되었음. Metformin의 경우 국내 환경에서 검출 사례는 보고된 바가 없으나, 국내 생산량 자료에 근거한 예측환경농도를 이용하여 유해지수를 추정한 결과 0.1 미만으로 산정되어, 국내 환경에서 위해가능성은 미미한 것으로 보임. 그러나 담수어류에서 내분비계장애 가능성을 확인하였음.

○ 국내 물환경 중에서 측정된 사례가 없는 물질의 경우, 국외에서 보고된 최대 노출자료를 토대로 보수적인 유해지수를 추정하였음(표 S5). 미국 지표수에서 보고된 최대 검출 수준에 근거하여도 metformin의 유해지수는 0.1 미만임. Benzalkonium chloride는 국외 물환경 검출 농도(미국)와 예측환경농도(터키) 기준으로 유해지수를 산출한 결과, 두 경우 모두 1 이상으로 산정되었음. 그러나 benzalkonium chloride는 여러 알킬기를 갖는 다양한 물질군을 통칭하는 물질명으로 위해성평가에는 불확실성이 존재함. 또한 국내 환경의 실측자료가 없어 국외 자료에 근거하여 산정한 값임을 유의하여야 함.

향후 이 물질의 생태위해성에 대한 상세한 조사가 필요함.

표 S4. 국내 노출자료에 근거한 평가대상 의약(외)품 성분의 유해지수 산정

의약(외)품성분	국내 환경 중 실측농도 ^a ($\mu\text{g/L}$)		예측환경농도($\mu\text{g/L}$)		PNEC ($\mu\text{g/L}$)	유해지수(HQ) based on			
	MEC _{상위95%}	MEC _{max}	PEC _{corr}	PEC _{P_hATEmax}		MEC _{상위95%}	MEC _{max}	PEC _{corr}	PEC _{P_hATEmax}
Clarithromycin	0.0907	0.714	0.1014	0.0011	0.2450	0.4	2.9	0.4	0.0
Metformin	-	-	0.086	0.0011	1000.0000	NA	NA	0.0	0.0
Benzalkonium chloride	-	-	-	-	0.0014	NA	NA	NA	NA

NA, not available. ^a우리나라 지표수 실측 수준(NIER, 2011a; 2012a; 2013a).

표 S5. 국외 노출자료에 근거한 평가대상 의약(외)품 성분의 유해지수 산정(국내 물환경 중 측정사례가 없는 경우)

의약(외)품 성분	국가	국외 환경 중 최대 실측농도 MEC _{max} ($\mu\text{g/L}$)	PEC _{corr} ($\mu\text{g/L}$)	PNEC ($\mu\text{g/L}$)	유해지수(HQ) based on	
					MEC _{max}	PEC _{corr}
Metformin	미국	9.2 ^a	-	1,000.0000	0.0	NA
Benzalkonium chloride	미국	3.72 ^b	-	0.0014	2657.1	-
	터키	-	0.62 ^c		-	442.9

NA, not available.

^a미국 지표수 실측 수준(Blair et al., 2013a)

^b미국 지표수 실측 수준(Ferrer and Furlong, 2001)

^c터키의 물환경 중 예측환경농도(Oguz and Mihciokur, 2014)

3. 오염우심지역의 환경모니터링과 생태위해성평가

○ 주변에 동물용 의약품 제조업체와 일부 위생약품 제조업체, 학교, 목장 등이 위치한 A 지역을 평가대상 오염우심지역으로 선정하였음. A 지역 인근 하천을 따라 총 12개 지점에서 지표수 시료를 채취하여(그림 S4), 이를 대상으로 총 25종 의약품물질의 농도를 측정하였음(표 S6).



그림 S4. A 지역 물환경의 시료 채취 지점 요약.

표 S6. A 지역 물환경의 분석대상 의약품물질 25종

의약품 성분(24종) ^a	acetaminophen, bacitracin, cephradine, chlortetracycline, clarithromycin, diclofenac, diphenhydramine, 17 β -estradiol, estrone, 17 α -ethynylestradiol, fenbendazole, florfenicol, ibuprofen, mefenamic acid, metformin, oxytetracycline, roxithromycin, sulfachlorpyridazine, sulfadimethoxine, sulfamerazine, sulfamethazine, sulfamethoxazole, sulfathiazole, vancomycin
의약외품 성분(1종)	benzalkonium chloride

^a후보물질 중 neomycin의 경우 LC-MS/MS에서 감도가 떨어져 분석대상물질에서 제외하였음

○ 분석대상 물질 가운데 acetaminophen, clarithromycin, diclofenac, diphenhydramine, fenbendazole, florfenicol, ibuprofen, mefenamic acid, metformin, roxithromycin, sulfadimethoxine, sulfamerazine, sulfamethazine, sulfamethoxazole, sulfathiazole 등 총 15종의 의약품물질이 A 지역의 수질시료에서 검출되었음. 검출 농도는 acetaminophen (0.020-341.000 μ g/L), ibuprofen (1.065-86.000 μ g/L), metformin (0.250-45.500 μ g/L), mefenamic acid (0.124-44.200 μ g/L), diclofenac (0.023-34.500 μ g/L), clarithromycin (0.011-4.970 μ g/L), florfenicol (0.002-1.110 μ g/L) 순으로 높았음.

○ A 지역에서 채취한 수질시료에서 BKC-C₁₂와 BKC-C₁₄ 등 두 종류의 benzalkonium chloride의 농도를 합한 총 농도는 0.0120-57.380 μ g/L 수준이었음. 국내 물환경에서 benzalkonium chloride의 오염 수준을 처음으로 확인함.

○ 평가대상 의약품물질 일부가 인근 물환경에서 고농도로 검출되었음. 그러나 시료 채취 시점에 약한 경우가 있었고, 단 한차례의 조사만 이루어진 점을 고려할 필요가 있음. 향후 조사 시기와 정점을 확대하여 정밀 조사를 수행하고, 이를 통해 오염 수준과 위해성을 확인할 필요가 있음.

○ A 지역 물환경에서 실측농도 최댓값을 적용하여 계산한 정량적 생태위해성평가 결과(표 S7), 의약품물질 7종(acetaminophen, clarithromycin, diclofenac, diphenhydramine, florfenicol, ibuprofen, mefenamic acid)과 의약외품 성분인 benzalkonium chloride의 유해지수가 1 이상으로 산정되어, 이 지역에서 이들 의약품물질 및 의약외품의 오염에 의한 생태위해 가능성을 제시함.

○ 그러나 본 연구에서 사용한 환경 중 실측 농도는 1회 채취한 시료에 대한 분석 결과이며, 추정 오염원(제약공장)의 특성상 시점별로 방류되는 의약품물질의 종류가 크게 달라질 수 있으므로, 본 연구 결과 해석에는 상당한 주의가 요구됨.

표 S7. A 지역 물환경에서 검출된 의약품질 15종과 의약외품 1종의 정량적 생태위해도 결정

의약(외)품 성분	MEC (μg/L)		PNEC (μg/L)	HQ	
	A 지역			A 지역	
	중위수	최댓값		중위수	최댓값
Acetaminophen	0.613	341.000	0.0100	61.3	34100.0
Clarithromycin	0.525	4.970	0.2450	2.1	20.3
Diclofenac	9.045	34.500	33.6000	0.3	1.0
Diphenhydramine	0.262	0.685	0.0024	109.0	285.4
Fenbendazole	0.000	0.005	0.0630	0.0	0.1
Florfenicol	0.193	1.110	0.8000	0.2	1.4
Ibuprofen	16.750	86.000	0.2000	83.8	430.0
Mefenamic acid	4.552	44.200	0.1000	45.5	442.0
Metformin	7.255	45.500	1000.0000	0.0	0.0
Roxithromycin	0.198	0.740	1.0000	0.2	0.7
Sulfadimethoxine	0.005	0.020	0.5290	0.0	0.0
Sulfamerazine	0.011	0.053	11.9000	0.0	0.0
Sulfamethazine	0.002	0.006	0.0870	0.0	0.1
Sulfamethoxazole	0.002	0.035	0.0590	0.0	0.6
Sulfathiazole	0.005	0.040	22.2000	0.0	0.0
Benzalkonium chloride	21.6	57.380	0.0014	489.1	40985.7

○ 국립환경과학원에서 제시한 우선순위 의약품질 7종(bacitracin, clarithromycin, diphenhydramine, fenbendazole, florfenicol, neomycin, roxtirhomycin)에 대하여, 최신 독성자료와 우리나라 지표수 모니터링 자료를 이용하여 수생태계 유해지수를 재산정하였음(표 S8).

표 S8. 우선순위 의약품질 7종의 기존 연구와 당해 연도 연구에서 재산정한 유해지수 비교

물질명	기존 사업 ^a 에서 보고한 유해지수(HQ)			재산정한 유해지수(HQ) ^b based on	
	수행연도	MEC _{mean}	MEC _{95%UCL}	MEC _{mean}	MEC _{95%UCL}
		에 근거	에 근거	에 근거	에 근거
Bacitracin	2013	NA	NA	NA	NA
Clarithromycin	2014	0.5	1.0	0.1	0.2
Diphenhydramine	2014	NA	NA	NA	NA
Fenbendazole	2012	0.5	0.6	0.1	0.1
Florfenicol	2013	0.0	0.0	0.0	0.0
Neomycin	2011	0.3	0.3	0.3	0.3
Roxithromycin	2014	NA	NA	NA	NA

NA, not available.

^a2008-2014 잔류 의약품질의 환경위해성평가 사업(NIER, 2008b; 2009b; 2010b; 2011b; 2012b; 2013b; 2014).

^b2006-2013년 우리나라 지표수 실측수준(NIER, 2006; 2007; 2008a; 2009a; 2010a; 2011a; 2012a; 2013a)과 2016년까지 국내의 문헌에서 보고된 독성자료 및 European Communities (2011) 지침의 평가계수를 이용하여 도출한 값.

4. 주요 위해우려 의약품질의 관리기준(안) 제시

○ 관리기준(안) 제시 대상물질로, 위해가능성에 근거하여 acetaminophen과 sulfamethoxazole을 선정함. European Communities의 지침 (2011)에 따라 환경관리기준(안)을 도출한 결과, acetaminophen의 만성독성 근거 환경기준(‘만성기준’, AA-EQS)은 0.032 mg/L, 급성독성 근거 환경 기준(‘급성기준’, MAC-EQS_{SSD})은 0.878 mg/L로 산정됨. Sulfamethoxazole의 만성기준(AA-EQS)와 급성기준(MAC-EQS_{SSD})은 각각 0.00059 mg/L, 0.0026 mg/L으로 도출됨. Sulfamethoxazole은 국내 일부 지표수에서 만성기준을 초과하는 수준으로 검출된 바 있어(NIER, 2010a) 이 물질에 대한 조사와 관리의 필요성을 확인함.

V. 연구결과 활용에 대한 건의

○ 잠재적 오염우심지역에 대한 의약품질 및 의약품 주요 성분의 환경 노출수준 파악과, 위해성 평가를 통해 생태위해성 관리 방안 마련의 필요성이 검토되어야 함.

○ 살균소독제 성분으로 사용되는 의약품 주요 성분에 대한 환경오염과 이로 인한 생태위해성 조사 연구가 필요함. 이를 바탕으로 의약품 주요 성분에 대한 환경오염 및 위해성관리 방안이 마련되어야 함.

목 차

목차	i
표 목차	v
그림 목차	viii
I장. 서론	1
1절. 연구 배경 및 필요성	1
1. 환경 중 의약품물질의 중요성	1
2. 우리나라의 의약품물질 생태위해성 연구 현황	3
3. 의약품물질의 지속적 위해성평가 필요성	5
2절. 연구 목적	7
II장. 연구내용 및 방법	9
1절. 연구 추진 체계 및 연구진 구성	9
1. 연구 구성 및 역할분담 체계	9
2. 연구진 구성	10
3. 자문 체계	10
2절. 연구 내용	11
3절. 연구 방법	13
1. 인체용·동물용 의약(외)품의 국내·외 관리제도 현황 조사	13
가. 의약(외)품의 정의 및 국내·외 관리제도	13
나. 국내·외의 환경위해성평가 활용 사례 조사	16
다. 평가·관리 제도의 세부 요구사항 및 최신 개정 내용 조사	16
(1) 의약품물질의 사전 관리 정책	16
(2) 사후 관리: 생태 위해성평가 절차 및 방법	17
2. 인체용·동물용 의약(외)품 중 평가대상물질 선정 및 추가 자료 생산	18
가. 평가 대상물질의 유통·생산량 및 최근 추가된 유해성·노출자료 조사	18
(1) 후보 대상물질 우선순위 선정방법	18
(2) 유통량·생산량 조사	25
(3) 유해성·노출자료 조사	26
(4) 최종 평가대상물질 선정	27

나. 유해성 자료 생산	28
(1) 시험생물종	28
(2) 시험방법	30
다. 환경 모니터링 및 노출 자료 생산	46
(1) 평가대상 오염우심지역	46
(2) 분석대상 의약품질 선정	46
(3) 환경 시료 수집	47
(4) 환경시료 중 의약품질 분석	50
3. 최신 독성시험자료를 바탕으로 생태위해성평가 수행	53
가. 정량적 생태위해도 결정	53
(1) 예측무영향농도 산출	53
(2) 평가대상 의약품질의 환경 농도 계산	54
(3) 위해도 정량화	56
4. 기존 위해성평가 결과와 종합 비교	57
5. 주요 위해우려 의약품질의 관리기준(안) 제시	58
가. 우리나라 주요 위해우려 의약품질 선정	58
나. 물질 보고서(dossier) 작성 및 관리기준(안) 도출	58
(1) 국내외 의약품질 보고서 조사	58
(2) 관리기준(안) 도출을 위한 보고서 작성	58

III장. 연구결과 61

1절. 인체용·동물용 의약(외)품의 국내·외 관리제도 현황 조사	61
1. 국·내외의 환경위해성평가 활용 사례 조사	61
2. 평가·관리 제도의 세부 요구사항 및 최신 개정 내용 조사	61
가. 해외의 의약품 사전 관리제도	61
(1) 미국	62
(2) 유럽연합(EU)	65
(3) 캐나다	70
(4) 동물용 의약품	73
나. 해외의 사후 환경매체 위해성 관리제도	76
(1) 유럽의 지표수 관리: 환경질 기준 지침	76
(2) 스위스의 하수처리장 방류수 관리	79
(3) 네덜란드 먹는 물 관리	80
다. 국내 의약품질의 사전 관리제도	81
라. 국내의 매체 관리 또는 화학물질 위해성 관리제도	82

2절. 평가대상물질 선정, 자료 조사 및 추가 자료 생산	87
1. 평가 대상물질의 유통·생산량 및 최근 추가된 유해성·노출자료 조사	87
가. 인체용·동물용 의약품의 평가대상물질 선정	87
(1) 후보물질의 잠정적 유해지수 산출	87
(2) 유통량·생산량 조사	87
(3) 유해성·노출자료 조사	89
(4) 평가대상 의약품 2종 선정	100
나. 의약외품의 평가대상물질 선정	101
(1) 후보물질의 잠정적 유해지수 산출	101
(2) 유통량·생산량 조사	103
(3) 유해성·노출자료 조사	103
(4) 국외의 노출자료 추가 조사	114
(5) <i>In vitro</i> 스크리닝을 위한 후보 의약외품 성분물질 5종 선정	117
2. 유해성 자료 생산 및 생태위해도 결정	118
가. 의약품의 생태독성평가	118
(1) 의약품의 물리화학적 특성 및 노출수준 실측	118
(2) 물벼룩 급성독성시험 및 생식능시험	123
(3) 송사리 자어 급성독성시험 및 초기생장단계독성시험	126
(4) 추가 유해성자료 생산: metformin의 성체 내분비계 장애 영향 평가	130
나. 의약외품 살균보존제 성분의 독성평가	133
(1) 세포주를 이용한 내분비계 장애 스크리닝	133
(2) 추가 유해성자료 생산: benzalkonium chloride의 생태독성 시험	137
다. 생태독성시험종의 민감도 유지관리	145
라. 최신 독성시험자료를 바탕으로 생태위해성평가 수행	146
(1) 예측무영향농도 산출	146
(2) 평가대상 의약품의 환경 중 실측농도 또는 예측환경농도	153
(3) 위해도 정량화 및 기존 위해성평가 결과와 종합 비교	157
3. 환경 노출 자료 생산 및 생태위해도 결정	160
가. A 지역 물환경의 의약품 검출 수준	160
나. 정량적 생태위해도 결정	167
(1) 예측무영향농도 산출	167
(2) 평가대상 의약품의 환경 중 실측농도	169
(3) 위해도 정량화 및 기존 위해성평가 결과와 종합 비교	169
4. 기존 사업결과 검토 및 최신 독성시험자료를 바탕으로 한 생태위해성평가	171
3절. 주요 위해우려 의약품의 관리기준(안) 제시	175
1. 우리나라 주요 위해우려 의약품 선정	175

2. 물질 보고서(dossier) 작성 및 관리기준(안) 도출	175
가. 국내외 의약품물질 보고서 조사	175
나. 관리기준(안) 도출을 위한 보고서 작성	180
(1) Acetaminophen의 환경 관리기준(안)	180
(2) Sulfamethoxazole의 환경 관리기준(안)	181
 IV장. 결론	 183
 V장. 기대성과(활용방안) 또는 향후계획	 187
 VI장. 참고문헌	 189
 VII장. 부록	 209
부록 1. 환경 시료의 전처리과정과 분석 대상 의약품물질의 표준물질별 검량선	210
부록 2. Clarithromycin과 metformin의 $PEC_{P/A\&TE}$ 도출 결과	220
부록 3. 기존 용역사업의 평가대상 의약품물질 30종의 독성자료와 환경 중 실측 농도	221
부록 4. Acetaminophen의 물질 보고서(dossier)	282
부록 5. Sulfamethoxazole의 물질 보고서(dossier)	295

표 목 차

표 1. 우리 나라우리나라 법률상 의약품 및 의약외품의 정의	14
표 2. 의약외품 범위 지정[식품의약품안전처고시 제2015-56호, 2015.8.26., 일부개정]	15
표 3. 인체용 의약물질의 우선순위 선정기법에 근거한 최종후보목록	19
표 4. 2008-2014년에 수행한 잔류 의약물질의 환경위해성평가 사업 결과 요약	21
표 5. 평가대상 의약물질 후보 12종	22
표 6. 의약외품용 보존제 및 그 사용범위(제9조 제5항 제3호 관련)	24
표 7. 의약물질의 추가독성시험 필요시 시험 방법	28
표 8. 물벼룩류 급만성 수서 생태독성시험 조건	31
표 9. 어류 생태독성시험의 조건	33
표 10. <i>O. latipes</i> 비텔로제닌 등의 유전자 발현 분석을 위한 역전사 및 real-time qPCR의 반응액 조성 및 반응 조건 예시	34
표 11. 유전자 발현 분석을 위한 real-time PCR primer (<i>O. latipes</i>)	35
표 12. Clarithromycin 분석을 위한 MS/MS 조건	38
표 13. Clarithromycin 분석을 위한 LC 및 MS/MS의 파라미터	38
표 14. Metformin 분석을 위한 HPLC-DAD 파라미터	39
표 15. Benzalkonium chloride (BKC) 분석을 위한 MS/MS 조건	41
표 16. Benzalkonium chloride 분석을 위한 LC 및 MS/MS의 파라미터	41
표 17. A 지역 물환경에서 수집한 수질시료의 현장측정 결과	49
표 18. 환경 시료의 분석대상 의약물질의 분석법에 따른 분류	50
표 19. Group I 분석을 위한 LC 조건	51
표 20. Group II 분석을 위한 LC 조건	51
표 21. Group III 분석을 위한 LC 조건	51
표 22. 이용 가능한 독성자료에 따른 평가계수의 결정(European Communities, 2011)	53
표 23. 유럽 의약품청 환경위해성평가의 단계별 접근(EMA, 2005)	67
표 24. Phase I에서 PECsurfacewater를 계산하기 위한 기본값(default values)	67
표 25. Phase II Tier A에서 요구하는 물리화학적 특성, 거동 및 독성 영향 자료	68
표 26. Phase II Tier B에서 요구하는 육상 위해성평가 자료	68
표 27. 각국의 동물용 의약물질 환경위해성평가제도 현황	75
표 28. 2015년 최종 확정된 첫 번째 감시항목 물질(Watch list of substances for Union-wide monitoring as set out in Article 8b of Directive 2008/105/EC)	78
표 29. 생태 위해성평가의 단계(지침 제11조 제1항 관련)	83
표 30. 생태 위해성평가의 단계별 필요자료(지침 제12조 제1항 관련)	84
표 31. 농약의 환경 및 동.식물에 대한 영향 시험성적서의 단계별 검토기준	85

표 32. 환경생물독성과 환경 중 농도를 고려한 위해성평가기준	86
표 33. 2016년 연구대상 의약품질 우선순위 목록	88
표 34. 후보 대상 의약품질 12종의 생태독성 자료	90
표 35. 국내 하수처리장 및 지표수 중 의약품질 검출농도	99
표 36. 20종 의약품질 후보물질의 유해지수 산출	102
표 37. 20종 의약품질 후보물질의 생태독성 자료	104
표 38. 국내 하수처리장 및 지표수 중 20종 의약품질 후보물질의 검출농도	112
표 39. 해외 하수처리장 및 지표수 중 의약품질 후보물질의 검출농도	115
표 40. Clarithromycin의 물리화학적 특성	118
표 41. Metformin hydrochloride의 물리화학적 특성	119
표 42. Clarithromycin (CTM)의 생태독성평가 설정농도 및 실측농도(n=3)	121
표 43. Metformin (MFM)의 생태독성평가 설정농도 및 실측농도(n=3)	122
표 44. <i>D. magna</i> 의 48시간 급성독성시험 결과 요약	123
표 45. <i>O. latipes</i> 의 96시간 급성독성시험 결과 요약	126
표 46. <i>O. latipes</i> 초기생장단계 독성시험의 생존 및 발달 변화	128
표 47. 세 종류 benzalkonium chloride의 기본 정보	137
표 48. Benzalkonium chloride (BKC)의 생태독성평가 설정농도 및 실측농도(n=3)	139
표 49. Benzalkonium chloride의 <i>D. magna</i> 48시간 급성독성시험 결과	140
표 50. Benzalkonium chloride의 <i>O. latipes</i> 96시간 급성독성시험 결과	142
표 51. Benzalkonium chloride에 노출된 <i>O. latipes</i> 초기생장단계 독성시험의 생존 및 발달 변화	143
표 52. Klimisch 등(1997)의 기준에 따른 평가대상 의약(외)품 성분의 생태독성 자료 요약	147
표 53. 평가대상 의약(외)품 성분의 예측무영향농도(PNEC) 산정	152
표 54. 국내 지표수 중 clarithromycin의 검출농도	153
표 55. 국내외 지표수 및 하수처리장 배출수 중 의약(외)품 성분 3종의 검출농도 자료	154
표 56. 평가대상 의약품질의 물환경 오염수준의 보수적 추정	155
표 57. PhATE™ 모형을 이용한 평가대상 의약품질의 우리나라 주요 하천 중 오염수준 추정값의 최대치(2014년 기준)	155
표 58. 국내 노출자료에 근거한 평가대상 의약(외)품 성분의 유해지수 산정	158
표 59. 국외 노출자료에 근거한 평가대상 의약(외)품 성분의 유해지수 산정(국내 환경 중 측정 농도가 없는 경우)	159
표 60. A 지역 물환경 중 의약품질 농도($\mu\text{g/L}$)	161
표 61. A 지역 물환경 중 의약품질 benzalkonium chloride 농도($\mu\text{g/L}$)	165
표 62. A 지역 물환경에서 검출된 의약품질 15종의 예측무영향농도(PNEC) 산정	168
표 63. A 지역 물환경을 대상으로 한 평가대상 의약품질 15종의 정량적 생태위해도 결정	169
표 64. A 지역 물환경을 대상으로 한 benzalkonium chloride의 정량적 생태위해도 결정	170

표 65. 2008-2014년에 수행한 평가대상 의약품질 30종의 최신 독성자료를 이용한 PNEC 도출	172
표 66. 우선순위 의약품질 7종의 수생태계 유해지수 재산정 결과	174
표 67. 우선순위 의약품질 7종의 기존 연구와 당해연도 연구에서 재산정한 유해지수 비교	174
표 68. 스위스 Ecotox Centre Eawag-EPFL이 제안하는 급성 및 만성 수질 기준	177

그림 목 차

그림 1. 의약품 등의 환경 유입 경로	1
그림 2. 전 세계 물환경(지표수, 지하수, 수돗물/식수) 중 검출 의약품물질 분포 요약	2
그림 3. 물환경 EE2 노출로 인한 fathead minnow의 종감소	3
그림 4. 국립환경과학원의 잔류 의약품물질의 환경위해성평가 사업의 구성과 단계	4
그림 5. 위해우려 의약품물질의 생태위해성평가를 위한 연구 추진 체계	9
그림 6. 인체용 의약품물질 우선순위 선정방법	18
그림 7. 우리나라 인체용 의약품물질 성분별 생산량 추산 과정(예시)	25
그림 8. 물벼룩, 어류 독성시험에 이용한 시험생물종	28
그림 9. 물벼룩(<i>Daphnia magna</i>) 배양	29
그림 10. 송사리(<i>Oryzias latipes</i>) 배양과 어류의 먹이	29
그림 11. 어류 초기성장단계(ELS) 독성시험	33
그림 12. 유전자 발현 분석을 위한 RT 및 real-time qPCR	35
그림 13. Clarithromycin의 검량선	39
그림 14. Metformin의 검량선	40
그림 15. Benzalkonium chloride-C ₁₂ 의 검량선	42
그림 16. Benzalkonium chloride-C ₁₄ 의 검량선	42
그림 17. 표준 지표독성시험을 통한 시험생물종의 민감도 유지 확인 예시	44
그림 18. A 지역 물환경의 시료 채취 지점 요약	48
그림 19. 누적검출빈도를 이용한 대상 의약품물질의 유해지수 초과 지점의 산출 예시	57
그림 20. Ibuprofen의 종민감도 분포(SSD) 곡선 예시	59
그림 21. 종민감도 분포에 근거한 예측무영향환경농도(PNEC)의 결정	60
그림 22. 미국 식약국(US FDA)의 환경평가를 위한 단계적 접근	63
그림 23. 유럽 의약품청(EMA)의 의약품물질 환경위해성평가 단계와 절차	66
그림 24. 캐나다의 인체용 및 동물용 의약품물질 환경위해성평가 단계	70
그림 25. VICH Phase I의 평가 절차 및 단계	74
그림 26. 의약외품 성분 중 <i>in vitro</i> 내분비계 장애 스크리닝 대상물질 선정 과정 요약	117
그림 27. Clarithromycin의 물벼룩 생식능시험 결과	124
그림 28. Metformin의 물벼룩 생식능시험 결과	125
그림 29. Clarithromycin에 노출된 송사리 치어의 <i>vgt1</i> , <i>vgt2</i> 유전자 전사 수준 변화	129
그림 30. Metformin에 노출된 송사리 치어의 <i>vgt1</i> , <i>vgt2</i> 유전자 전사 수준 변화	129
그림 31. 성체 <i>O. latipes</i> 에서 metformin 노출이 성호르몬에 미치는 영향. (A) 17 β -estradiol (E2), (B) testosterone (T), (C) E2/T ratio	130
그림 32. 성체 <i>O. latipes</i> 에서 metformin 노출이 간의 유전자 전사 수준에 미치는 영향. (A)	

<i>vtg1</i> , (B) <i>vtg2</i>	131
그림 33. 성체 <i>O. latipes</i> 에서 metformin 노출이 생식소의 유전자 전사 수준에 미치는 영향. (A) <i>fshr</i> , (B) <i>star</i> , (C) <i>cyp11a</i> , (D) <i>cyp17</i> , (E) <i>hsd3b</i> , (F) <i>hsd17b3</i> , (G) <i>cyp19a</i> , (H) <i>hsd11b2</i>	132
그림 34. 의약외품 보존제 성분이 GH3 세포 증식에 미치는 영향	134
그림 35. 의약외품 보존제 성분에 노출된 H295R 세포의 성 호르몬 수준 변화	135
그림 36. Benzalkonium chloride (BKC)에 노출된 H295R 세포의 성호르몬 합성 관여 유전자 전사 수준 변화	136
그림 37. Benzalkonium chloride의 물벼룩 생식능시험 결과	141
그림 38. Benzalkonium chloride에 노출된 송사리 치어의 <i>vtg1</i> , <i>vtg2</i> 유전자 전사 수준 변화	144
그림 39. 시험생물종의 민감도 유지(<i>D. magna</i> 48 시간 독성 시험)	145
그림 40. 시험생물종의 민감도 유지(<i>O. latipes</i> 96 시간 독성 시험)	145
그림 41. A 지역 물환경에서 높게 검출된 의약물질 6종의 지점별 농도 변화	163
그림 42. A 지역 물환경에서 의약외품 보존제 benzalkonium chloride의 지점별 농도 변화	166
그림 43. 주요 하천과 오염우심지역에서 유해지수가 1 이상으로 산출된 물질	175
그림 44. Ciprofloxacin의 보고서 표지(왼쪽)와 수집된 영향 농도 정보 요약(오른쪽)	176
그림 45. 스위스의 의약물질 환경질 기준(안) 도출을 위한 절차	177
그림 46. Acetaminophen 급성독성자료를 이용한 종민감도 분포 그래프	180
그림 47. Sulfamethoxazole 급성독성자료를 이용한 종민감도 분포 그래프	181

I장. 서론

1절. 연구 배경 및 필요성

1. 환경 중 의약품질의 중요성

의약품과 개인위생용품(Pharmaceuticals and Personal Care Products, PPCPs)에는 무수히 많은 화학물질이 포함되어 있다. 의약품질은 의약품에 사용되는 유효성분(active ingredient)으로 사람과 동물의 질병 치료 또는 축산의 생산성 향상을 위해 개발된 물질이다. 의약품질은 고유의 물리화학적 특성을 지니며 특유의 약리학적 작용 및 생리학적 활성이 크다(Boxall et al., 2012). 의약품질은 여러 경로를 통해 물환경에 지속적으로 유입될 수 있다(그림 1).

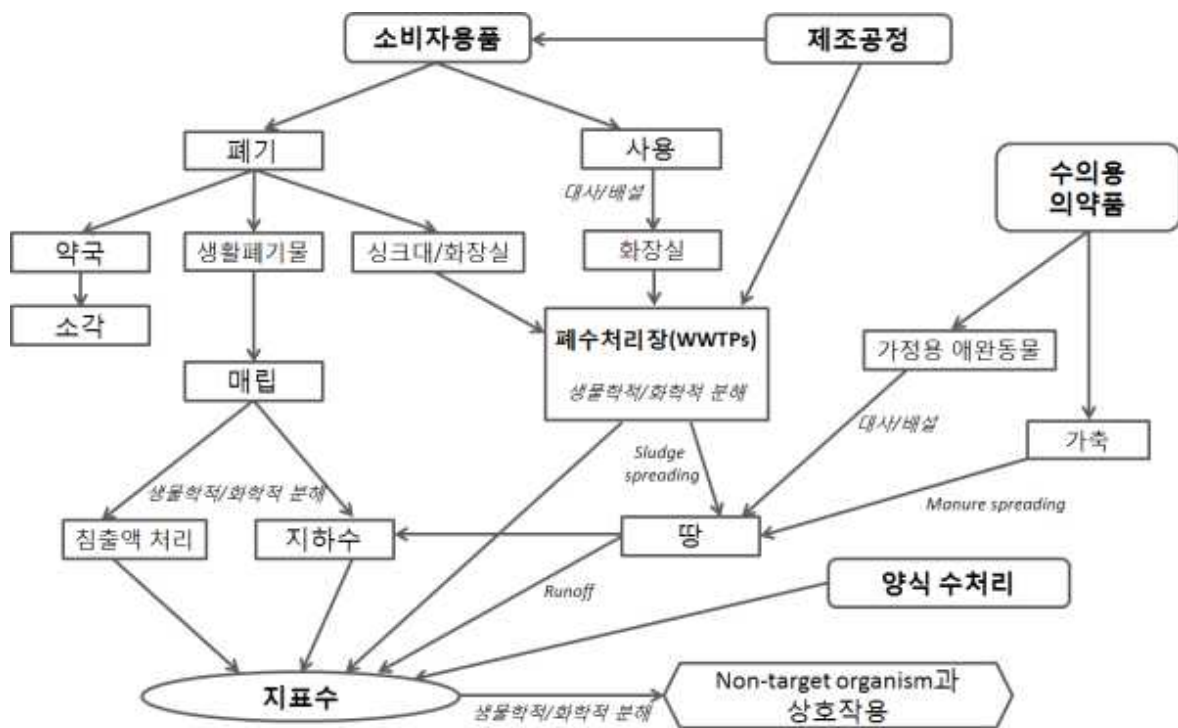


그림 2. 의약품 등의 환경 유입 경로(Overturf et al., 2015).

대부분의 의약품질은 하수처리 공정을 통해 환경으로 배출된다. 환자가 먹은 약물은 주로 소변을 통해 배출되어 하수처리시설로 이동하며, 제약공장의 생산 공정에서 사용된 의약품질이 방류수를 통해 유출되기도 한다. 그러나 하수처리시설이 의약품질의 처리를 위해 최적화된 것이 아니기 때문에 의약품질에 대한 처리가 완벽하게 이루어지는 것은 아니다. 예를 들어 carbamazepine, atenolol, metoprolol, trimethoprim 또는 diclofenac과 같은 물질들은 40% 이하만이 하수처리공정을 통해 제거되고 나머지는 방류수를 통해 물환경으로 배출된다.

한편, 어떤 의약품질들은 체내에서 활성을 띤 형태로 대사되어 소변을 통해 수중생태계로 유입된다(Jjemba, 2006).

의약품질은 환경으로 직접 유입될 수도 있다. 사용하지 않은 약, 즉 불용의약품을 병원 또는 가정에서 부적절하게 폐기한 경우, 활성의약성분이 처리되지 않고 그대로 환경을 오염시킬 수도 있다. 동물용 의약품이 배설물을 통해 동물 몸 밖으로 나온 다음 퇴비 등으로 사용되는 경우도 그러한 예이다.

의약품질은 물환경에서 ng/L부터 $\mu\text{g/L}$ 농도 수준까지 빈번히 검출되고 있으며, 전 세계적으로 600개 이상의 의약품질이 지표수, 지하수, 정수에서 검출한계 이상으로 검출되었다(Beek et al., 2016)(그림 2). 우리나라도 국립환경과학원에서 추진한 국내 주요 수계의 하수처리장 방류수 또는 지표수 모니터링 결과 약 50종의 의약품질을 확인하였다(NIER, 2011a).

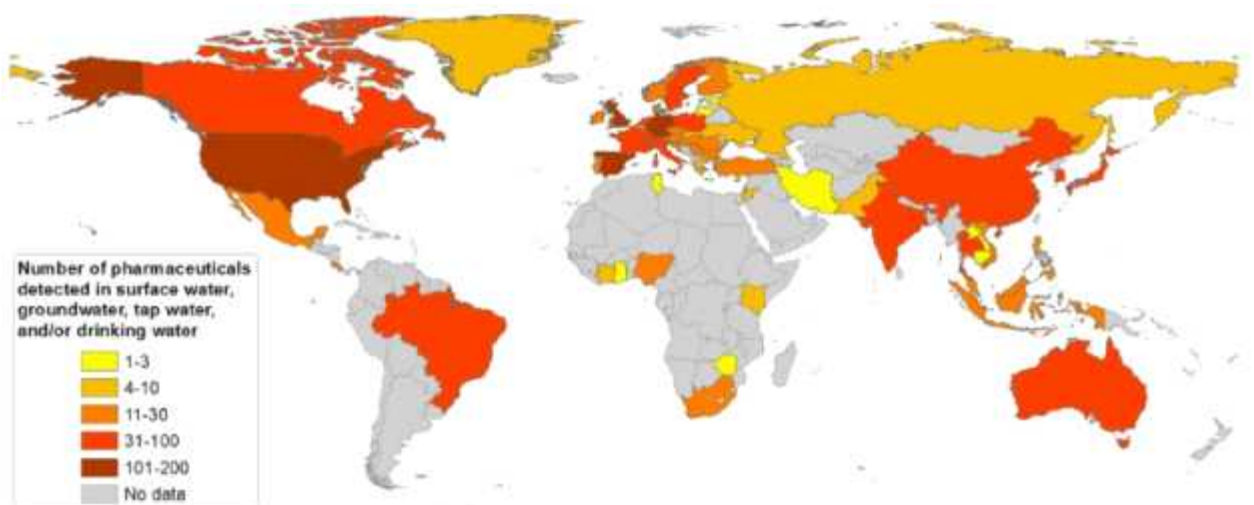


그림 3. 전 세계 물환경(지표수, 지하수, 수돗물/식수) 중 검출 의약품질 분포 요약 (Beek et al., 2016).

물환경 중으로 유입된 의약품질은 비표적생물인 수생태계 수용체에 부정적 영향을 초래할 수 있다. 캐나다 실험 호수에 피임약 성분인 합성 에스트로젠 17α -ethynylestradiol (EE2)를 3년 동안 저농도로 방류하여 그 영향을 관찰한 결과, 호수에 서식하는 수컷 fathead minnow가 암컷화되었으며, 정상적인 발달과 번식이 일어나지 않아 결과적으로 물고기가 호수에서 거의 멸종되는 결과를 관찰하였다(Kidd et al., 2007)(그림 3). 한편 소염제 diclofenac이 먹이사슬로 노출되어 서남아시아 지역 보호종인 독수리 개체수의 급격한 감소를 초래하였다(Oaks et al., 2004). 불안장애 처방약인 oxazepam이 도시 하천 오염수준으로 노출되었을 때는 어류의 행동에 변화를

보여 번식 영향 등을 초래함으로써 생태계의 지속가능성에 부작용을 끼칠 가능성이 제기된 바 있다(Brodin et al., 2013). 이는 환경에 잔류하는 저농도 의약품질이 생태계에 미칠 수 있는 부정적인 영향을 보여주는 대표적인 연구 결과이다. 이러한 우려는 실험 연구를 통해서도 꾸준히 제시되어 왔다(Ji et al., 2013). 한편, 환경으로 유입된 항생제 성분은 물환경에서 항생제 내성균 증식을 일으킬 수 있다(Cabello, 2006).

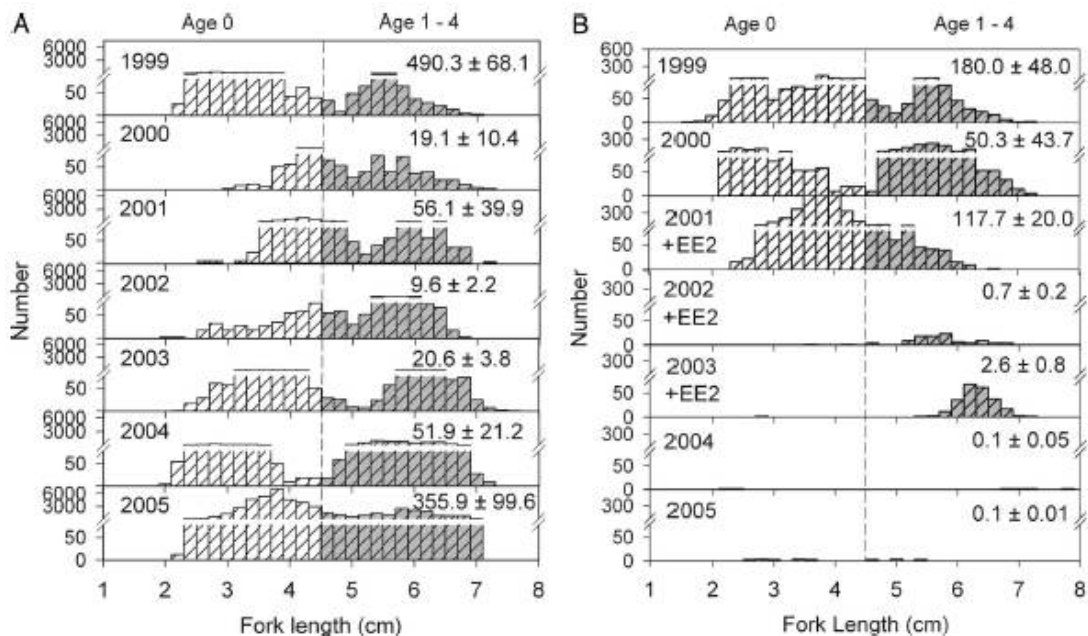


그림 4. 물환경 EE2 노출로 인한 fathead minnow의 종감소(Kidd et al., 2007).

2. 우리나라의 의약품질 생태위해성 연구 현황

2000년대 들어 환경부를 중심으로 환경 중 잔류 의약품질을 환경오염물질로 인식하고 이에 대한 연구를 수행해왔다. 환경부에서는 항생제내성 안전관리 사업의 하나로, 의약품질의 노출실태에 대한 연구(NIER, 2006; 2007; 2008a; 2009a; 2010a; 2011a)와 잔류 의약품질의 생태독성 자료를 생산하고 환경(생태)위해성을 평가하는 연구(NIER 2008b; 2009b; 2010b; 2011b; 2012b; 2013b; 2014)를 진행하여 왔다.

국립환경과학원은 2008년부터 2014년까지 ‘잔류 의약품질의 환경위해성평가 사업’을 통하여 ‘잔류 의약품질 환경위해성평가(2008-2011)’, ‘잔류 의약품질 환경위해성평가 및 중장기 연구전략 마련(2012)’ 및 ‘환경 중 의약품질의 신규 관리전략 마련을 위한 위해성평가 연구(2013-2014)’ 사업을 체계적으로 수행하였다(그림 4). 이 사업에서는 우선 평가대상 의약품질을 선정하고, 해당 물질에 대한 생태독성연구 및 환경위해성평가를 수행하였다. 또한

인체용·동물용 의약품질에 대한 해외 환경위해성평가 체계를 검토하여, 우리나라에 적용할 수 있는 위해성평가 프레임워크를 제안했다.

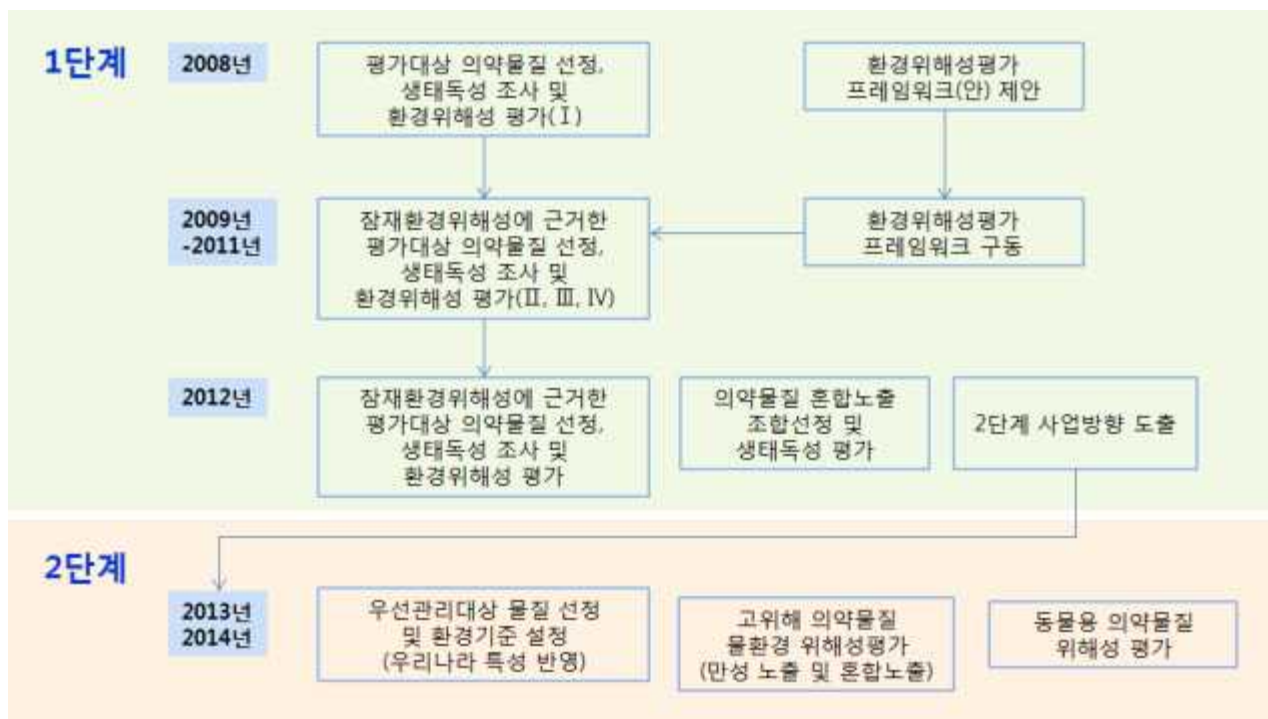


그림 5. 국립환경과학원의 잔류 의약품질의 환경위해성평가 사업의 구성과 단계.

2008년부터 2012년까지 진행된 1단계 사업을 통하여, 인체용과 동물용 의약품질의 환경위해성평가를 위한 프레임워크가 도출되었고, 2007년을 기준으로 인체용 의약품질 생산량 데이터베이스가 구축되었다. 이 자료를 바탕으로 PhATE™ 등 모형을 이용한 예측환경농도가 추정되었으며, 우선조사대상 물질을 선정하는 데 활용되었다. 또한 우선순위 선정기법에 따라 매년 3~10종의 대상 의약품질을 선정하여 생태독성 시험을 수행하였으며, 문헌 검토 결과와 비교하여 각 물질의 유해지수(Hazard Quotient, HQ)를 산출하였다.

2013년, 2014년에 진행된 2단계 사업에서는 1단계 사업에서 제시된 제한점들을 일부 보완하여 위해우려 의약품질 우선순위 도출기법을 제안하였다. 나아가 고위해우려 의약품질에 대하여 만성 또는 먹이사슬을 고려한 독성시험 및 혼합노출 독성평가를 수행함으로써 환경 관리를 위한 과학적 기초자료를 생산하였다. 대형축산단지(Concentrated Animal Feeding Operation, CAFO) 등을 대상으로 한 오염우심지역(hotspot) 동물용 의약품질 위해성평가를 수행하였으며, 인체 및 동물용 의약품질의 환경위해성평가를 통해 해당물질들의 관리방향을 제시한 바 있다.

3. 의약품질의 지속적 위해성평가 필요성

다년도 환경부 사업을 통해 주요 환경 중 의약품질을 대상으로 환경위해성을 평가하고, 환경 관리를 위한 과학적 기초자료가 마련되었다. 그러나 아래와 같은 이유로 환경 중 위해우려 의약품질에 대한 생태위해성평가 연구가 지속적으로 수행될 필요가 있다.

(1) 사회 변화에 따른 환경 배출 의약품질의 양 증가 및 종류의 다변화

인구 고령화와 질병 양상의 변화로 인해 환경으로 유입되는 의약품질의 양과 종류는 꾸준히 증가하고 있다. 이에 따라 환경위해요인의 사전 감시 수단으로서 지속적인 위해성평가가 수행될 필요가 있다. 우리나라는 다른 국가에 비해 상대적으로 의약품질의 사용량이 많고 인구밀도가 높으며, 고령인구의 비중이 늘어나 환경 중 잔류 의약품질의 농도 또한 높을 것으로 예상된다. 2011년 의약품 등 생산실적(제약협회)을 통해 보고된 완제의약품을 대상으로 조사하였을 때, 우리나라에서 생산되는 의약품 중 한약재, 무기염류를 제외한 유효성분은 총 1,260종으로 집계되었다(NIER, 2014).

의약품질의 환경 유입은 유통 및 사용량의 변화나 관련 정책의 변화로부터 직접적인 영향을 받는다. 예를 들어 2011년 7월 사료첨가용 항생제 사용이 전면 금지되고, 2012년 1월 이후 가축분뇨의 해양투기가 금지되면서 동물용 의약품질의 오염특성이 변화했다. 이러한 이유로 의약품질 환경 중 오염수준은 시점과 장소에 따라 영향을 받는다. 즉 시간과 장소의 변화에 따라 위해우려 의약품질의 종류와 정량적 위해성도 달라질 수 있다. 환경 중 의약품질 노출에 영향을 미치는 여러 요인의 변화를 반영한 위해우려 의약품질에 대한 조사와 평가의 수행이 필요하다.

(2) 생태독성 자료의 부족

환경 중 다양한 의약품질이 검출되고, 항생제 내성, 내분비계 장애현상 등 다수의 부작용 사례가 보고되고 있다. 잔류 의약품질에 대한 우려가 커지면서 이들 물질이 생태계에 미치는 영향에 대한 연구도 활발해지고 있다. 그러나 생산되어 유통되는 의약품질의 종류가 매우 많은데 비하여, 현재 활용 가능한 독성자료는 부족하다. 따라서 주요 의약품질 중 유해성 자료에 결손이 있는 경우, 적절한 시험 생물종과 시험 방법을 이용하여 생태독성 자료를 추가 생산하고, 위해성평가의 불확실성을 줄여야 한다.

저농도 만성노출에 대한 생태독성 영향 정보는 더욱 부족하다. Fent et al. (2006)은 인체용 의약품질의 생태독성에 대한 연구를 검토한 결과, 여러 나라의 하수처리장 방류수, 지표수, 해수, 지하수, 그리고 일부 먹는 물에서 다양한 종류의 인체용 의약품질이 검출되었음에도, 밝혀진 생태독성 정보는 매우 제한적임을 보고하였다. Boxall et al. (2012)도 의약품질의 저농도 만성노출에

따른 생태독성 영향 연구의 중요성을 강조하였다.

(3) 오염우심지역과 생태영향 관리의 필요성

하수처리장, 제약공장, 대형축산단지 등 의약품질 또는 잔류 의약품질의 환경배출량이 많을 것으로 예상되는 지역은 환경 중 잔류 의약품질의 농도가 상대적으로 높으며, 이 때문에 생태영향이 초래될 가능성이 크다. 국립환경과학원(2014) 조사결과에 의하면 대형축산단지 인근 소하천에서 진통제성분과 항생제 성분이 일반적인 하천 농도보다 큰 차이를 보이며 높게 검출되었고, 이 지점의 잠재적인 생태위해도 또한 높을 것으로 예측하였다. 이러한 지점에 대한 적절한 관리를 위해서는 오염우심지역에 대한 의약품질의 생태위해성평가와 이에 근거한 관리 방안 모색이 필요하다.

2절. 연구 목적

이 연구의 목적은 환경 중 잠재적 위해우려 의약물질을 찾고, 이 물질들의 위해성에 대한 정보의 결손을 확인하고 이를 보완하여, 위해우려 의약물질의 위해성관리를 위한 과학적 자료를 축적하고 위해성 관리방안을 제시하는 것이다.

II장. 연구내용 및 방법

1절. 연구 추진 체계 및 연구진 구성

1. 연구 구성 및 역할분담 체계

이 연구는 생태독성 시험 및 위해성평가 분야 연구의 전문성을 확보한 서울대학교, 용인대학교 연구진과 환경 중 오염물질 분석의 경험과 역량이 풍부한 을지대학교 연구진이 공동으로 수행하였다. 연구 목표를 성과적으로 달성하기 위하여, 다음과 같은 유기적인 역할 분담과 자문체계를 구성하였다(그림 5).

연구 추진 체계

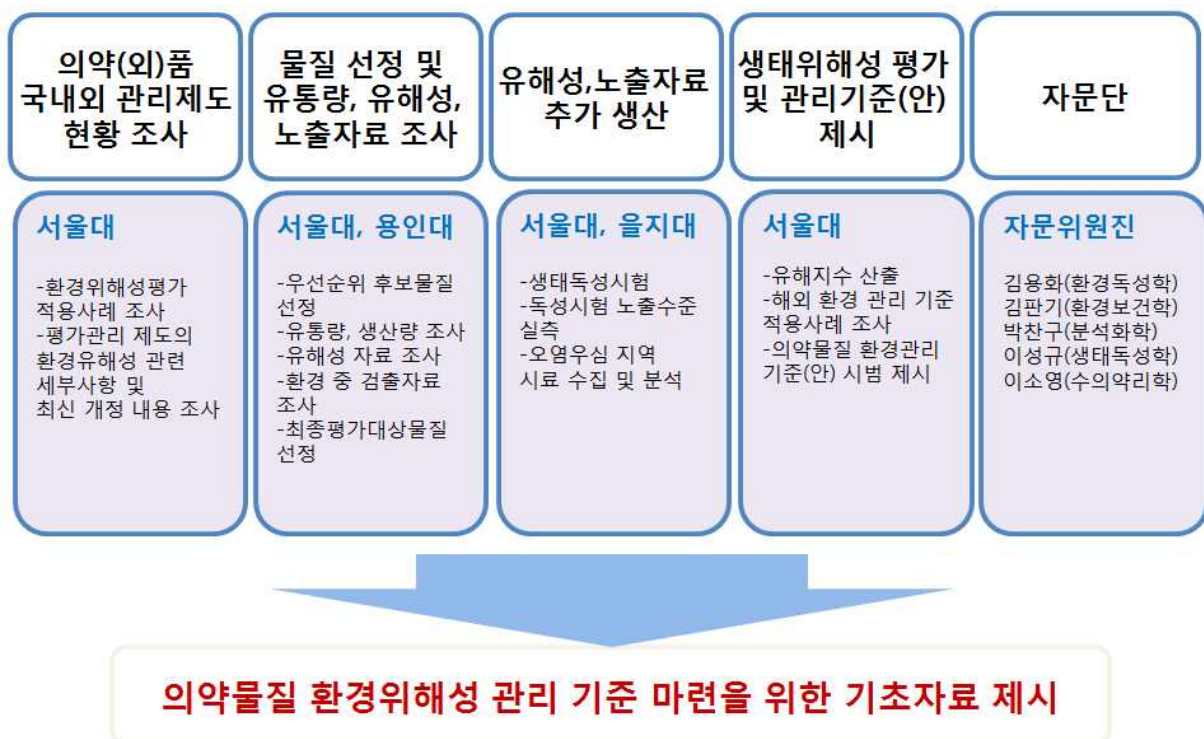


그림 6. 위해 우려 의약품질의 생태위해성평가를 위한 연구 추진 체계.

2. 연구진 구성

구 분	소 속	직 위	성 명	전 공	담당분야	참여율
책임연구원	서울대학교	교수	최경호	환경보건학	과제총괄	10
연구원급	을지대학교	교수	고영림	환경보건학	시료 분석 총괄	8
연구원급	용인대학교	조교수	지경희	환경보건학	문헌 조사 총괄	10
연구보조원급	서울대학교	박사과정	김수진	환경보건학	위해성평가	15.7
연구보조원급	서울대학교	박사과정	강하병	환경보건학	관리기준 제시	15.7
연구보조원급	서울대학교	석사과정	이지은	환경보건학	독성 시험 및 자료 수집	15.7
연구보조원급	서울대학교	석사과정	이선영	환경보건학	독성 시험 및 자료 수집	15.7
연구보조원급	서울대학교	석사과정	이정은	환경보건학	문헌조사 및 시료 수집	15.7
연구보조원급	서울대학교	석사과정	박수현	환경보건학	문헌조사 및 시료 수집	15.7
연구보조원급	을지대학교	석사과정	박나연	보건환경안전학	시료 전처리 및 의약품질 분석	5
연구보조원급	을지대학교	석사과정	방선아	식품산업외식학	시료 전처리 및 의약품질 분석	5
연구보조원급	을지대학교	석사과정	박효중	보건환경안전학	시료 전처리 및 의약품질 분석	5
연구보조원급	을지대학교	석사과정	김보영	보건환경안전학	시료 전처리 및 의약품질 분석	5
연구보조원급	용인대학교	석사과정	이지윤	환경보건학	관리제도 · 유통량 조사	5.5

3. 자문 체계

자문단은 다음과 같이 생태독성학, 환경독성학, 분석화학, 및 약리학 분야의 학계, 연구소의 전문가들로 구성하였다.

김용화 교수 (성균관대학교, 환경독성학)

김판기 교수 (용인대학교, 환경독성학)

박찬구 박사 (서울시 보건환경연구원, 분석화학)

이성규 교수 (과학기술연합대학원대학교, 생태독성학)

이소영 교수 (서울대학교 수의대, 수의약리학)

2절. 연구 내용

본 연구는 (1) 인체용·동물용 의약(외)품의 국내외 관리제도 현황 조사, (2) 평가대상물질 선정 및 모니터링 (3) 최신 독성시험을 바탕으로 한 생태위해성평가, (4) 주요 위해우려 의약물질의 관리기준(안) 제시의 내용으로 구성되었다.

3절. 연구 방법

1. 인체용·동물용 의약(외)품의 국내·외 관리제도 현황 조사

가. 의약(외)품의 정의 및 국내·외 관리제도

우리나라에서 의약(외)품은 크게 사람과 동물을 대상으로 한 제품으로 구분되며, 관련 법률에 의해 관리되고 있다. 약사법에서 지정하는 의약품 및 의약외품은 사람이나 동물을 대상으로 하는 반면, 동물용으로만 사용되는 의약품과 의약외품은 농림축산식품부의 동물용 의약품 등 취급규칙에 따라 관리된다(표 1).

의약(외)품은 약사법으로 관리되는 물품으로 대한민국약전에 명시되어 있다. 의약품은 사람이나 동물의 구조와 기능에 약리학적 영향을 줄 목적으로 사용하는 물품이다. 동일한 목적으로 사용되는 생리대, 마스크 등의 섬유 고무 제품은 의약외품에 해당된다. 의약외품은 우리나라와 일본에만 있는 품목 분류로써, 우리나라에서는 2000년에 개정된 약사법에서 처음으로 사용하기 시작한 용어이다. 의약외품은 위생상의 용도에 사용하거나 인체에 대한 작용이 경미한 제품으로서 치약, 구강청결용 물휴지, 치아미백제, 탈모방지제, 제모제, 살충제 등이 해당된다. 국내 규정 상 의약외품의 범위는 표 2의 의약외품 범위 지정에 따르며 개인위생용품(Personal Care Products, PCPs) 가운데 많은 제품이 의약외품에 포함된다.

표 2. 우리나라 법률상 의약품 및 의약외품의 정의

용어	정의	관련 법령
의약품	다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 물품을 말한다. 가. 대한민국약전(大韓民國藥典)에 실린 물품 중 의약외품이 아닌 것 나. 사람이나 동물의 질병을 진단·치료·경감·처치 또는 예방할 목적으로 사용하는 물품 중 기구·기계 또는 장치가 아닌 것 다. 사람이나 동물의 구조와 기능에 약리학적(藥理學的) 영향을 줄 목적으로 사용하는 물품 중 기구·기계 또는 장치가 아닌 것	약사법 [법률 제13655호, 2015.12.29., 일부개정]
의약외품	다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 물품(제4호나목 또는 다목에 따른 목적으로 사용되는 물품은 제외한다)으로서 식품의약품안전처장이 지정하는 것을 말한다. 가. 사람이나 동물의 질병을 치료·경감(輕減)·처치 또는 예방할 목적으로 사용되는 섬유·고무제품 또는 이와 유사한 것 나. 인체에 대한 작용이 약하거나 인체에 직접 작용하지 아니하며, 기구 또는 기계가 아닌 것과 이와 유사한 것 다. 감염병 예방을 위하여 살균·살충 및 이와 유사한 용도로 사용되는 제제	
동물용 의약품	동물용으로만 사용함을 목적으로 하는 의약품을 말하며, 양봉용 양잠용 수산용 및 애완용 의약품을 포함한다.	
동물용 의약외품	다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 물품으로서 농림축산검역본부장 또는 국립수산물학원장이 정하여 고시하는 것을 말한다. 가. 구충청량제·욕용제(浴用劑)·세척제·탈취제 등 애완용제제, 축사소독제, 해충의 구제제 및 영양보조제로서의 비타민제 등 동물에 대한 작용이 경미하거나 직접 작용하지 아니하는 것으로서 기구 또는 기계가 아닌 것과 이와 유사한 것 나. 동물질환의 치료·경감·처치 또는 예방의 목적으로 사용되는 섬유·고무제품 또는 이와 유사한 것	동물용 의약품등 취급규칙 [농림축산식품부령 제192호, 2016.1.19., 타법개정]
사료첨가제	비타민제·푸로비타민제·항생물질·항균제·항산화제·항곰팡이제·효소제·생균제·아미노산제 및 미량광물질 등 사료에 첨가하여 질병의 예방, 결핍물의 보충, 사료효율의 증진 및 성장촉진 등을 목적으로 사용하는 동물용 의약품 또는 동물용 의약외품을 말한다.	

표 3. 의약외품 범위 지정[식품의약품안전처고시 제2015-56호, 2015.8.26., 일부개정]

구분 의약외품의 범위	
1군	1. 약사법 제2조제7호 가목에 따른 의약외품으로서 위생상의 용도에 제공되는 섬유·고무 또는 지면류의 종류는 다음 각목으로 한다.
	가. 생리대
	나. 마스크
	다. 환부의 보존, 보호, 처치 등의 목적으로 사용하는 위생용품
	라. 구강청결용 물휴지
2군	마. 기타 이와 유사한 물품
	2. 약사법 제2조제7호 나목에 따른 의약외품은 다음 각목으로 한다.
	가. 구취 등의 방지제
	1) 구중청량제 : 입냄새 기타 불쾌감의 방지를 목적으로 하는 내용제 및 양치제. 다만, 과산화수소로서 0.75%를 초과하여 함유하는 제제(과산화수소를 방출하는 화합물 또는 혼합물 포함)는 제외한다.
	2) 액취방지제 : 땀 발생 억제를 통한 액취의 방지를 목적으로 사용하는 외용제
	3) 땀띠·긁무름용제 : 땀띠, 긁무름의 완화 및 개선을 목적으로 하는 외용살포제, 산화아연 연고제, 칼라민·산화아연 로션제
	4) 치약제 : 이를 희게 유지하고 튼튼하게 하며 구중청결, 치아, 잇몸 및 구강내의 질환예방 등을 목적으로 하는 제제로서, 불소 1,500ppm 이하 또는 과산화수소 0.75% 이하를 함유하는 제제(과산화수소를 방출하는 화합물 또는 혼합물 포함)
	5) 욕용제 : 여드름 등 경미한 피부질환의 증상을 완화시키는데 도움을 주는 비누조성의 제제 또는 욕조중에 투입하여 사용하는 외용제
	나. 탈모의 방지, 모발의 염색(탈색·탈염 포함), 제모 등을 위한 제제
	다. 사람 또는 동물의 보건을 위해 사용되는 파리, 모기 등의 구제제, 방지제, 기피제 및 유인살충제
	라. 콘택트렌즈관리용품
	마. 니코틴이 함유되지 않은 것으로서 아래에 해당하는 제품(연초[잎담배] 함유 제품 제외)
	바. 인체에 직접 사용하는 과산화수소수, 이소프로필 알코올, 염화벤잘코늄, 크레졸 또는 에탄올을 주성분으로 하는 외용 소독제
	사. 식품의약품안전처장이 고시하는 의약외품 표준제조기준에서 정하는 연고제, 카타폴라스마제 및 스프레이파스
	아. 내복용 제제
	자. 구강위생 등에 사용하는 제제
3군	3. 약사법 제2조제7호 다목에 따른 의약외품은 다음 각목과 같다.
	가. 병원균을 매개하여 인간에게 질병을 전염시켜 보건·위생상의 위해를 일으키거나 일으킬 수 있는 곤충이나 동물을 구제 또는 방지하여 공중의 보건과 위생을 목적으로 사용하는 제제(희석하여 사용하는 제제를 포함한다)
	1) 살충제
	2) 살서제
	나. 공중의 보건과 위생을 목적으로 사용하는 인체에 직접 적용되지 않는 살균·소독제제(희석하여 사용하는 제제를 포함한다)
	1) 알코올류, 알데히드, 크레졸, 비누제제 형태의 살균소독제
	2) 기타 방역의 목적으로 사용하는 제제

국내를 비롯하여 일본, 미국, 유럽 등 선진국의 의약품 및 의약외품의 현행 관리 제도를 조사하였다.

나. 국내·외의 환경위해성평가 활용 사례 조사

환경위해성평가를 수행하여 사용 또는 생산 규제가 적용된 국내·외 사례를 조사하기 위하여, 의약품질의 환경오염에 대한 연구자료와 성과가 비교적 많이 축적된 미국(US FDA), 유럽(EMA), 캐나다(Health Canada)를 중심으로 검토하였다. 구글 및 국가별 환경, 보건, 축산 관련 부처의 공식 홈페이지에서 pharmaceutical, drug, environmental risk, ecotoxicity, banned, withdrawn을 키워드로 넣고 검색하였다.

다. 평가·관리 제도의 세부 요구사항 및 최신 개정 내용 조사

관련 부처에서 시행하고 있는 의약품질의 위해성평가·관리 제도를 사전 관리와 사후 관리로 구분하여 각각 조사하였다. 구체적으로 환경위해성평가에 필요한 환경유해성 자료의 종류, 평가방법 등 요구사항 및 최신 개정 내용 등을 검토하였다.

(1) 의약품질의 사전 관리 정책

미국, 유럽연합(EU), 캐나다 등 해외의 국가에서는 의약품의 시장판매 승인 심사과정에서 의약품질에 대한 환경위해성평가를 검토하도록 규정하고 있다. 인체용 의약품과 동물용 의약품을 구분하여 공식 홈페이지나 보고서 검토를 통해 해외의 의약품질 사전관리정책에 대해 조사하였다.

우리나라의 경우 식품의약품안전처가 의약품 허가(심사) 제도 및 기준과 규격에 대한 관리를 담당하고 있으며, 잔류동물용 의약품의 잔류허용기준 설정을 통하여 안전관리를 하고 있다. 농림축산식품부와 농림축산검역본부에서는 「동물용 의약품등의 안전성·유효성 심사에 관한 규정(국립수의과학검역원고시 제2000-11호)」을 제정하여 동물용 의약품 등의 제조 또는 수입품목 허가시 요구되는 심사자료에 대한 세부사항을 명시하고 있다.

한편, 2015년 1월 1일부터 ‘화학물질의 등록 및 평가 등에 관한 법률’(이하 ‘화평법’)을 제정하여 시행하고 있다. 화평법의 주요 내용 중 하나는 등록된 물질에 대해서 정부가 유해성 심사 및 위해성평가를 실시하고, 결과에 따라 유독물질, 허가물질, 제한금지물질을 지정하는 것이다. 이를 통해 국민건강과 환경에 위해를 일으킬 수 있는 화학물질들을 사전에 파악하고 피해를 미연에 방지하는데 있다. 그러나 화평법 제3조(적용범위) 제2호에 의해 약사법에 따른

의약품 및 의약외품에 해당하는 화학물질은 적용대상에서 제외된다¹⁾. 의약품과 의약외품의 원료가 되는 의약품의 등록과 유해성 자료 생산 등을 사전에 체계적으로 관리하는 제도 및 법령이 부족한 실정이다.

국내에서 인체용 또는 동물용 의약품의 판매허가를 관리하는 주요 부서인 보건복지부, 농림축산식품부, 식품의약품안전처 및 환경부의 관련 법령 및 제도를 조사하였다.

(2) 사후 관리: 생태 위해성평가 절차 및 방법

「환경유해인자의 위해성평가를 위한 절차와 방법 등에 관한 지침[환경부예규 제585호, 2016.7.25., 일부개정] ([이하 ‘지침’])은 환경보건법 시행령 제11조 제1항 및 제17조에 따라 사람의 건강이나 생태계에 영향을 주거나, 어린이용품에 함유되어 어린이의 건강에 영향을 끼칠 수 있는 환경유해인자의 위해성평가를 위한 절차와 방법 등에 필요한 사항을 정함을 목적으로 한다. 이 지침의 세부 내용 및 최신 개정 내용을 검토하고, 국내외 관련 법령 및 제도를 조사하였다.

1) <http://www.moneews.co.kr/news/articleView.html?idxno=80125>

2. 인체용·동물용 의약(외)품 중 평가대상물질 선정 및 추가 자료 생산

가. 평가 대상물질의 유통·생산량 및 최근 추가된 유해성·노출자료 조사

(1) 후보 대상물질 우선순위 선정방법

(가) 인체용·동물용 의약품

의약품 중 후보 평가대상물질은 다음과 같은 두 가지 접근 방법을 통해 선정하였다.

먼저 국립환경과학원의 2013년 “환경 중 의약품의 신규 관리전략 마련을 위한 위해성평가연구” 사업에서 제안된 인체용 의약품의 우선순위 선정 기법(그림 6)에 따라 후보 대상물질을 선정하였다.

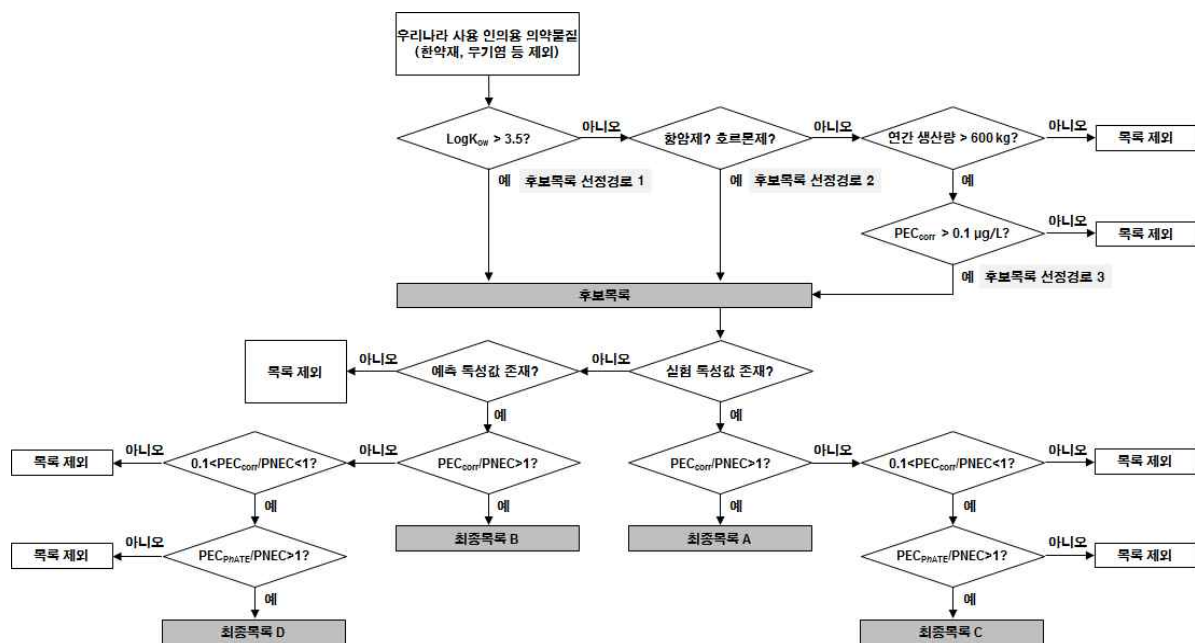


그림 7. 인체용 의약품의 우선순위 선정방법(국립환경과학원, 2013).

선정기법은 다음과 같이 요약할 수 있다. 먼저 1) FDA의 기준을 따라 $\log K_{ow}$ 값이 3.5를 초과하거나, 2) 호르몬제 또는 항암제에 해당되는 경우, 3) 연간 생산량이 600 kg을 넘으면서 PEC_{corr} (PEC 를 산정할 때 대사율과 하수처리율을 모두 고려한 값)이 $0.1 \mu g/L$ 를 초과하는 경우를 후보목록으로 선정한다. 후보목록으로 선정된 물질에 대해서는 실험 독성값과 예측 독성값을 바탕으로 $PNEC$ 를 산정하고, $PEC/PNEC$ 을 바탕으로 최종

후보물질을 선정한다. 실험 독성값에서 유래한 PNEC를 사용하여 $PEC_{corr}/PNEC > 1$ 인 경우는 최종목록 A, 실험 독성값에서 유래한 PNEC를 사용하여 $0.1 < PEC_{corr}/PNEC < 1$ 이고 최고 $PEC_{P/A TE}/PNEC > 1$ 인 경우는 최종목록 C, 예측 독성값에서 유래한 PNEC를 사용하여 $PEC_{corr}/PNEC > 1$ 인 경우는 최종목록 B, 예측 독성값에서 유래한 PNEC를 사용하여 $0.1 < PEC_{corr}/PNEC < 1$ 이고 최고 $PEC_{P/A TE}/PNEC > 1$ 인 경우 최종목록 D로 구분한다.

최신 생산량 및 독성 자료, 개정된 평가계수 적용 기준 등을 반영한 우선순위 선정 결과는 표 3과 같다. 최종목록 선정경로 A에 의하여 acetaminophen, clarithromycin, ciprofloxacin, ofloxacin, metformin, norethisterone의 총 6개 물질이 선정되었다. 선정경로 C를 통하여 선정된 물질은 roxithromycin, ibuprofen, levofloxacin, sulfamethoxazole, fluoxetine, ranitidine, sertraline의 총 7개 물질이었다.

표 4. 인체용 의약품의 우선순위 선정기법에 근거한 최종후보목록(Ji et al., 2016)

최종목록 선정경로	물질명	LogK _{ow} ^a	PEC _{corr} /PNEC	최고 PEC _{P/A TE} /PNEC
선정경로 A	Acetaminophen	0.269	35.1212	-
	Clarithromycin	3.178	5.6332	-
	Ciprofloxacin	-0.001	3.9015	-
	Ofloxacin	-0.200	3.2083	-
	Metformin	-2.640	2.1409	-
	Norethisterone	2.989	1.4756	-
선정경로 C	Roxithromycin	2.751	0.6177	4.47950
	Ibuprofen	3.793	0.4509	3.26985
	Levofloxacin	-0.200	0.3332	1.38873
	Sulfamethoxazole	0.484	0.2456	1.78119
	Fluoxetine	4.648	0.2432	1.76304
	Ranitidine	0.294	0.1970	5.97874
	Sertraline	5.286	0.1392	1.00938

^aOctanol-water partition coefficient (log K_{ow}) was estimated by EPI Suite software of the US Environmental Protection Agency.

그러나 이 우선순위 선정기법은 사용가능한 생산량 자료가 확보되어 있는 인체용 의약품만을 대상으로 하기 때문에, 동물용으로 사용되거나 수입 의약물질을 포함하기 어렵다는 제한점이 있다.

후보대상물질을 선정하기 위한 또 다른 접근방법은 기존의 잔류 의약품 물질 용역사업을 통해 도출된 결과를 활용하는 것이다.

‘잔류 의약품 물질의 환경위해성평가’ 사업에서는 2008년부터 2014년까지 매년 3~10종의 인체용 또는 동물용 의약품 물질을 선정하여, 총 30개 물질에 대한 생태위해성평가를 실시하였다. 당해연도 사업을 통해 생산된 생태독성자료를 국내외 연구를 통해 보고된 문헌 값과 비교한 뒤, 적절한 평가계수를 적용하여 예측무영향농도(Predicted No Effect Concentration, PNEC)를 추정하였다. 이 예측무영향농도(PNEC)를 우리나라 지표수의 실측환경농도(Measured Environmental Concentration, MEC) 또는 예측환경농도(Predicted Environmental Concentration, PEC)와 비교하여, 유해지수(Hazard Quotient, HQ)를 산출하였다. 이 사업에서 평가된 의약품 물질과 위해성평가 결과가 표 4에 요약되어 있다.

당해연도 연구에서는 표 4에서 사용량이 많거나, 독성자료가 부족하여 위해성평가 수행 시 불확실성이 높은 물질, 환경 중 실측값 정보가 부족한 물질, 유해지수가 높게 계산되었거나(>0.3) 또는 유해지수 산출시점이 오래된 물질을 중점적으로 검토하였다.

예를 들어 neomycin과 fenbendazole의 경우 2011년과 2012년에 유해지수가 0.3 이상으로 계산되어, 이 물질에 대한 지속적인 위해성평가 필요성을 시사하였다. 한편, 2014년에 연구된 diphenhydramine, roxithromycin, clarythromycin은 과제 수행 당시 유해성 자료가 부족하여 평가계수가 다른 평가대상물질보다 높게 산정되었다. 따라서 현재 시점에서 독성자료의 결손을 파악하고 필요할 경우 위해도를 재산정할 필요가 있다.

표 5. 2008-2014년에 수행한 잔류 의약품물질의 환경위해성평가 사업 결과 요약

수행 연도	물질명	LogK _{ow}	생산량 (kg/yr) ^a	HQ	
				MEC _{mean} ^b 에 근거	MEC _{95%UCL} ^c 에 근거
2008	Acetaminophen	0.46	991,758	0.00050	0.0044
	Ibuprofen	3.97	106,963	0.030	0.21
	Lincomycin	-	5,241	0.024	0.38
2009	Oxytetracycline	0.48	210,396	<0.001	<0.001
	Sulfamethazine	-	-	<0.001	0.0011
	Diclofenac	4.02	7,401	<0.001	<0.001
	Chlortetracycline	1.32	-	0.013	0.025
	Erythromycin	3.06	-	0.011	0.013
	Sulfathiazole	-	-	0.0023	0.0049
2010	Acetylsalicylic acid	1.13	-	<0.001	<0.001
	Cimetidine	0.57	124,717	0.0020	0.00321
	Ciprofloxacin	-	18,373	0.00053	0.00082
	Mefenamic acid	5.28	38,026	0.18	0.22
	Tylosin	-	-	<0.001	<0.001
2011	Amoxicillin	0.87	197,096	<0.001	<0.001
	Enrofloxacin	0.7	-	<0.001	<0.001
	Gemfibrozil	4.77	1,255	<0.001	0.0012
	Naproxen	3.18	40,808	0.0081	0.010
	Neomycin	-9.41	-	0.31	0.31
2012	Fenbendazole	3.93	-	0.53	0.59
	Metoprolol	1.8	2,017	<0.001	<0.001
	Propranolol	3.48	2,986	0.0032	0.0052
2013	Ibuprofen	3.97	106,963	0.0066	0.0090
	Oxytetracycline	0.48	210,396	0.0018	0.0021
	Chlortetracycline	1.32	102,734	0.0057	0.0087
	Amoxicillin	0.87	197,096	<0.001	NA
	Bacitracin	-	41,728	NA	NA
	Florfenicol	1.17	36,651	<0.001	<0.001
2014	Diphenhydramine	3.27	53,247	NA	NA
	Roxithromycin	2.98	7,743	NA	NA
	Clarithromycin	3.16	18,271	0.51	0.95
	Acetaminophen	0.46	991,758	0.76	2.32
	Cephadrine	0.48	29,642	0.024	0.042
	Vancomycin	-1.41	828	0.042	0.15
	Ibuprofen	3.97	106,963	0.0066	0.0090
	Mefenamic acid	5.28	38,026	0.060	0.22
	Tylosin	0.63	40,884	0.0019	0.084
	Cefadroxil	-2.45	16,638	0.000308	0.000669

NA: Not Available

^a2011년 생산실적을 이용하여 도출된 생산량(NIER, 2013)

^b우리나라 지표수 검출수준(NIER, 2006a-2011a)

^c상위 95%값(95th percentile)

두 가지 접근 방법을 종합하여 평가대상 의약품 후보는 acetaminophen, bacitracin, ciprofloxacin, clarithromycin, diphenhydramin, fenbendazole, florfenicol, metformin, neomycin, norethisterone, ofloxacin, roxithromycin 등 총 12종으로 선정하였다(표 5). Clarithromycin은 두 접근 방법 모두에서 후보물질로 선정하였다.

이러한 방법을 이용하여 평가대상 후보물질을 탐색하고, 국립환경과학원과의 협의를 거쳐, 평가대상 의약품 2종을 최종 확정하였다.

표 6. 평가대상 의약품 후보 12종

물질명		선정 근거
1	Acetaminophen	인체용 의약품의 우선순위 선정기법(Ji et al., 2016)
2	Clarithromycin	
3	Ciprofloxacin	
4	Ofloxacin	
5	Metformin	
6	Norethisterone	
7	Fenbendazole	2008-2014 잔류 의약품의 환경위해성평가 사업 검토 결과
-	Clarithromycin	
8	Neomycin	
9	Florfenicol	
10	Bacitracin	
11	Diphenhydramine	
12	Roxithromycin	

(나) 인체용·동물용 의약외품

인체용 의약외품 중 유해 또는 위해우려가 제기된 바 있는 보존제, 살충제, 자외선 차단제 성분을 중심으로 후보 대상 유효성분을 검토하였다.

(1) 살균보존제 성분

의약외품에서 사용이 허가되는 보존제의 종류 및 함량은 식품의약품안전처고시 “의약외품 품목허가, 신고, 심사 규정(제9조제5항제3호)” [별표 1]의 “의약외품용 보존제 및 그 사용범위”를 따른다(표 6).

(2) 살충제 성분

피레스로이드(pyrethroid) 화합물은 의약외품 살충제로 흔히 쓰이는 물질이다. 식품의약품안전처는 2014년 시중에 유통 중인 살충제에 함유되어 있는 phthalthrin(프탈트린), permethrin(퍼메트린), cypermethrin(사이퍼메트린), resmethrin(레스메트린) 등의 위해평가를 수행하고 일부 품목에 대하여 안전성 조치를 내린 바 있다²⁾.

(3) 자외선 차단제 성분

화장품은 화장품법으로 관리되나, 탈모나 여드름 등과 같이 경미한 피부질환의 보조요법으로 사용되는 화장품은 의약외품으로 관리된다. 즉, 탈모 방지 기능 샴푸, 여드름 관리용 폼 클렌저 등은 국내 법규상 의약외품에 해당한다.

이러한 의약외품 유효성분 물질들의 생태독성 및 국내외 물환경 검출 수준을 문헌검색을 통해 파악한 뒤, 생태위해성평가의 수행이 필요하다고 판단되는 성분 1종을 주관부서와 협의하여 평가대상물질로 선정하였다.

2) 식품의약품안전처 보도자료. ‘식약처, 가정용 살충제 4개 성분 234개 제품에 대한 안전성 조치 시행’ (배포일: 2014.5.15)

표 7. 의약외품용 보존제 및 그 사용범위(제9조 제5항 제3호 관련)

성분명	내용고형제·내용액제 및 구강청결용 물휴지		외용제류	치약제
	허용범위 (%)	1일 허용총량	허용범위(%)	허용범위 (%)
벤조산 벤조산나트륨	0.06 이하 0.06 이하	5 mg/kg 이하 5 mg/kg 이하	0.5(산으로서), 다만 사용 후 씻어내는 제품은 2.5(산으로서)	0.3 이하
파라옥시벤조산메틸	0.01 이하	10 mg/kg 이하	단일성분일 경우 0.4	0.2 이하
파라옥시벤조산에틸	0.01 이하	10 mg/kg 이하	이하(산으로써)	
파라옥시벤조산프로필	0.01 이하	10 mg/kg 이하	혼합사용의 경우 0.8	0.2 이하
파라옥시벤조산부틸	0.01 이하	10 mg/kg 이하	이하(산으로써)	
소르빈산	0.2 이하	25 mg/kg 이하	0.6 이하(산으로써)	-
소르빈산칼륨	0.2 이하	25 mg/kg 이하		
소르빈산나트륨	0.2 이하	25 mg/kg 이하		
클로로부탄올	-	-	0.5 이하	-
염화벤잘코늄	-	-	0.05 이하(사용 후 세척되는 제품의 경우 0.1 이하)	-
염화벤제토늄	-	-	0.1 이하	-
페놀	-	-	0.1 이하	-
클로로크레솔	-	-	0.2 이하	-
벤질알코올	-	-	1.0 이하(다만, 염모용 제품류는 용제로서 10 이하)	-
페녹시에탄올	-	-	1.0 이하	-
메틸클로로이소티아졸리논과 메틸이소티아졸리논 혼합물(염화마그네슘과 질산마그네슘 포함)	-	-	0.0015 이하(메틸클로로이소 티아졸리논:메틸이소 티아졸리논 = (3:1) 혼합물로서)	-
이미다졸리디닐우레아	-	-	0.6 이하	-

(2) 유통량 · 생산량 조사

국내에서 생산되는 의약품질의 성분별 유통량, 생산량은 별도의 통계자료가 없는 실정이다. 유통량 정보의 확보가 불가능할 경우, 이를 생산량 정보로 대체하여 후보 대상물질의 우선순위 선정에 활용할 수 있다.

그동안 잔류 의약품질 용역사업에서는 다음과 같은 접근을 통해 의약품질의 생산량 정보를 확보하였다. 인체용 의약품질의 경우 한국제약협회(Korea Pharmaceutical Manufacturers Association; KPMA)에서 제공하는 약효별 실적분류 데이터베이스를 활용하였다. 생산량 산정에 필요한 제품별 유효 성분과 함량(mg), 유효 성분의 ATC code (Anatomical Therapeutic Chemical classification system), 식품의약품안전처에서 제공하는 분류코드 등의 정보는 KIMS online (<http://kimsonline.co.kr/>) 의약품정보센터에서 제공하는 데이터베이스에서 확보하였다. 용역사업에서는 2003년, 2007년, 2011년 생산실적 자료를 그림 7과 같은 방법으로 가용하여 국내 인체용 의약품질 생산량 데이터베이스를 구축하였다(NIER, 2008b, 2009b, 2013).

본 연구에서는 2014년 생산실적 자료를 기존 용역사업과 동일한 방식으로 가용하여 후보대상 의약품질의 생산량을 정리하였다.

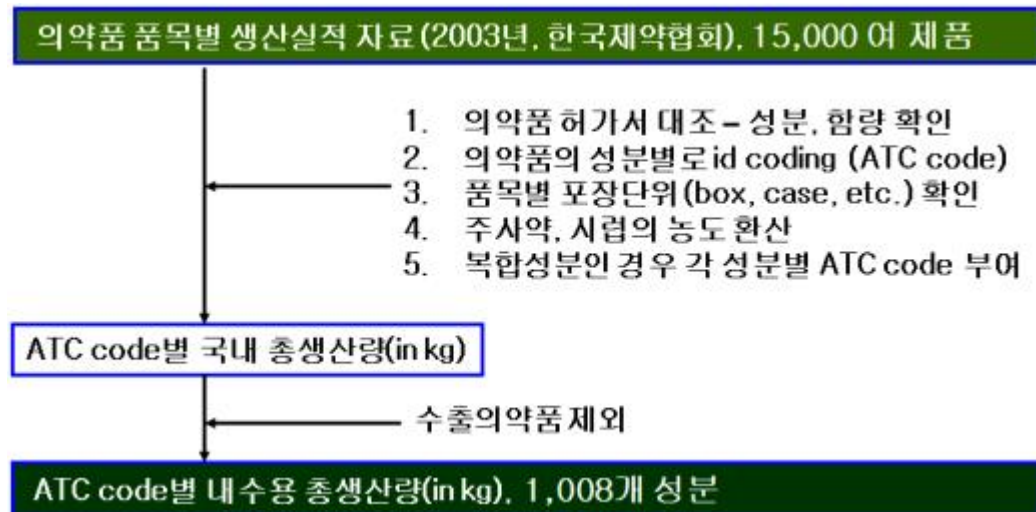


그림 8. 우리나라 인체용 의약품질 성분별 생산량 추산 과정(예시).

(3) 유해성·노출자료 조사

(가) 대상 의약품의 유해성 자료 파악

후보 대상물질의 가용한 생태독성 정보를 문헌 검색을 통하여 수집한 뒤 정리·검토하였다. ‘toxicity’, ‘water’, ‘ecotoxicity’, ‘algae’, ‘daphnia’, ‘fish’ 등을 검색어로 사용하여 외국의 학술데이터베이스(PubMed, 구글스칼라, ISI Web of Science, Scopus)와 국내 학술자료(DBpia, 한국학술정보)를 광범위하게 검색하였으며, 국립환경과학원의 ‘잔류 의약품 물질 용역사업’ 결과도 함께 포함하였다.

(나) 대상 의약품의 환경 중 검출 자료 파악

후보 대상물질에 대한 국내 환경 검출 자료를 문헌 검색을 통하여 조사하였다. 문헌 검색 역시 외국의 학술데이터베이스(PubMed, 구글스칼라, ISI Web of Science, Scopus)와 국내 학술자료(DBpia, 한국학술정보)를 이용하여 광범위하게 검색하였다. 조사를 위해서 ‘Korea’, ‘water’, ‘surface water’, ‘effluent’, ‘occurrence’, ‘pharmaceutical’, ‘environment’ 등을 검색어로 사용하였으며, 국립환경과학원의 실태 조사 결과도 함께 포함하였다.

(4) 최종 평가대상물질 선정

(가) 의약품(의약품 유효성분) 2종 선정

문헌을 통해 후보 대상 의약품의 독성정보와 환경 중 검출 자료를 확보한 다음, 유해성 및 환경 노출자료의 결손을 분석하고, 최신 문헌 자료를 이용하여 잠정적 유해지수를 계산하였다. 유해지수 및 유해성 또는 노출자료의 결손 정도를 파악하여, 최종 평가대상 의약품 2종을 제시하였다.

(나) 의약품 성분 1종 선정

상대적으로 문헌자료가 부족한 의약품의 경우, 생태독성 정보 및 국내외 검출사례에 근거하여 후보물질을 제시하였다. 가용한 자료 수준을 파악한 뒤 *in vitro* 내분비계장애 스크리닝을 통해 최종 평가대상 의약품 성분물질 1종을 선정하였다.

나. 유해성 자료 생산

평가대상 의약품물질에 대하여 신뢰할 만한 기존의 수생태계 유해성 자료가 부족한 경우, 필요에 따라 추가적으로 생태독성시험을 진행하였다. 생태독성시험은 각 영양단계 별로 경제협력개발기구(Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) TG(Test Guideline, TG) 또는 국립환경과학원 고시 등을 참고하여 진행하였다(표 7).

표 8. 의약품물질의 추가독성시험 필요시 시험 방법

영양단계	시험 종류(노출 기간)	시험기준	국립환경과학원 고시
물벼룩	급성독성(48 h)	OECD TG 202 (2004)	제2015-8호
	만성독성(21 d)	OECD TG 211 (2012)	
어류	자어 급성독성(96 h)	OECD TG 203 (1992) US EPA (2002)	
	ELS(부화 후 30 d)	OECD TG 210 (2013)	

(1) 시험생물종

본 연구에서 물벼룩류 시험생물종은 국제 표준 시험 종인 물벼룩(*Daphnia magna*)을 이용하였다(그림 8(a)). 어류는 국제표준 시험종이며 국내 생태환경을 반영하기에 적합한 일본산 송사리(*Oryzias latipes*)를 이용하였다(그림 8(b)).

물벼룩(*D. magna*)과 어류(*O. latipes*)는 한국화학연구원 부설 안전성평가연구소와 국립환경과학원에서 분양받은 것으로, 서울대학교 보건대학원 환경독성학연구실은 2003년부터 이 생물종들을 배양하고 있다.



(a) *Daphnia magna*



(b) *Oryzias latipes*

그림 9. 물벼룩, 어류 독성시험에 이용한 시험생물종.

① 물벼룩(*D. magna*)은 $21\pm1^{\circ}\text{C}$ 조건에서 2 L 또는 3 L 유리용기에 OECD TG 202에 따라 제조된 배양수(M4)에서 배양하였다. 배양수는 이틀에 한 번씩 교체하였으며, 물벼룩 먹이는 하루에 한번 클로렐라(*Chlorella*)를 공급하였다(그림 9).

② 송사리(*O. latipes*)는 탈염소 수돗물을 정수처리한 후 충분히 폭기시킨 물을 사용하여 배양하였다. 어류는 $26\pm1^{\circ}\text{C}$ 조건에서 배양하며 하루에 두 번 당일 부화한 *Artemia nauplii*를 먹이로 공급하였다. 배양수는 정기적으로 온도, 경도, 수소이온농도, 전기전도도, 용존산소 등을 측정하였다(그림 10).



그림 10. 물벼룩(*Daphnia magna*) 배양.



(a) 어류의 배양



(b) 어류 먹이로 배양하는
Artemia nauplii

그림 11. 송사리(*Oryzias latipes*) 배양과 어류의 먹이.

(2) 시험방법

(가) 물벼룩류 급성독성시험 및 생식능시험

물벼룩류 급성독성시험은 *D. magna*를 이용하여 OECD TG 202(OECD, 2004)과 국립환경과학원 고시(제 2015-8호)에 따라 수행하였다. 생후 24시간 이내의 물벼룩 최소 20마리를 대조군을 포함한 6개 농도군에 각각 배치하고, 48시간 동안 유영저해(immobilization)를 관찰하였다. 24 시간 마다 물벼룩의 유영저해를 관찰하여 기록하고, 48 시간 후의 반수영향농도(EC₅₀)를 IBM SPSS (Ver. 23) 프로그램으로 산출하였다. 유영저해는 시험용기를 용기 내 용액이 교반 되도록 가볍게 흔든 후, 15초 이내에 물벼룩 촉각(antennae)의 움직임에 상관없이 물벼룩이 유영하지 못하는 것으로 정의한다.

물벼룩류 생식능시험은 *D. magna*를 이용하여 OECD TG 211(OECD, 2012)과 국립환경과학원 고시(제 2015-8호)에 따라 수행하였다. 각 시험 비커에 생후 24시간 이내의 물벼룩을 1마리씩 넣고, 대조군을 포함한 6개 농도군에 각각 10개의 반복군을 두었다. 21일 동안 생존, 생식 및 성장 능력을 관찰하였다. 생존능력(survival), first day of reproduction, number of young per female, number of young per brood, 전장, 종중식율은 Microsoft Excel 2013을 이용하여 산출하였으며 IBM SPSS (Ver. 23) 프로그램으로 통계분석을 수행하였다.

종중식율은 다음의 Euler-Lotka 공식(식 1)(Newman and Unger, 2003)을 이용하여 구하였다. 값이 대조군에 비하여 낮게 나오는 경우 종중식율이 감소하는 것으로, 음수인 경우에는 종 개체수가 감소하는 것으로 평가하였다.

$$\sum_{x=\alpha}^w l_x e^{-r_m x} m_x = 1.0$$

유기용매는 가급적 사용하지 않는 것을 원칙으로 하나, 대상 의약품질의 용해도에 따라 반드시 필요할 경우에는 최대 0.1 mL/L (0.01% v/v) 범위에서 사용할 수 있다. 유기용매의 종류는 국립환경과학원 고시(제 2015-8호)에 따라 acetone, ethanol, methanol, triethylene-glycol, dimethylformamide, DMSO 중에서 선택할 수 있다. 대조군을 제외한 용매 대조군과 노출군에서 용매의 농도는 모두 동일하게 적용하였다.

물벼룩류 독성시험을 위한 시험조건은 표 8과 같다.

표 9. 물벼룩류 급만성 수서 생태독성시험 조건

급성독성시험		만성독성시험
시험동물	<i>D. magna</i> (<24 hr old)	
광주기	16 hr light : 8 hr dark	
온도	21±1 °C	
배양수	M4	
시험수 교체	없음(지수식) ^a	반지수식 또는 유수식 ^b
시험 기간	48 시간	21일
먹이	없음	클로렐라
종말점	유영저해 반수영향농도	생존능력 생식능력 전장 중증식율
산출 프로그램	IBM SPSS	Microsoft Excel

^a일반적으로 지수식 방법을 사용하나 시험물질의 안정도가 낮은 경우, 반지수식 또는 유수식 시험방법을 사용할 수 있음(국립환경과학원 고시 제2015-8호).

^b시험수 교체 빈도는 최소 일주일에 3회 이상이며(OECD TG 211). 시험물질이 불안정하다고 판단 되는 경우 시험용액내의 농도를 일정 간격을 두고 측정함(국립환경과학원 고시 제2015-8호). 이때 시험기간 동안 시험물질의 농도는 초기농도의 80% 이상을 유지하도록 함(국립환경과학원 고시 제2015-8호). 본 연구에서는 측정시의 수치가 설정 수치와 다를 경우 시험농도는 측정수치를 적용하였음.

(나) 어류 자어 급성독성시험 및 초기생장단계 독성시험

① 어류 자어 급성독성시험

송사리 자어 급성독성시험은 *O. latipes*를 이용하여 OECD의 TG 203(OECD, 1992)과 국립 환경과학원 화학물질의 시험 방법에 관한 규정(고시 제 2015-8호)을 따르되, US EPA의 급성독성시험법(US EPA, 2002)을 참고하여 연구 목적에 맞게 일부 변형한 방법으로 수행하였다.

대조군을 포함한 농도군은 6개 이상으로 한다. 각 농도군에 최소 60마리의 자어(larvae)를 4개의 반복군에 배치시킨 뒤 96시간 반수치사농도(LC₅₀)를 IBM SPSS (version 23) 프로그램 으로 산출하였다. OECD TG에서는 *O. latipes*의 경우 전장(total length)이 2.0±1.0 cm인 치어(juvenile fish) 또는 성체 사용을 권장하고 있다. 그러나 일반적으로 치어 또는 성체보다 자어가 의약물질의 독성에 민감하게 반응하며, 성체는 개체간 전장의 차이가 크기 때문에 실험 조건을 일정하게 유지하는 데 어려움이 있다. 따라서 본 연구에서는 담수어류로 독성 시험에 많이 사용되는 fathead minnow (*Pimephales promelas*)의 예를 따라, 부화 후 14일

이내의 자어를 사용하여 송사리 자어 급성독성시험을 수행하였다(US EPA, 2002). 치사의 판정은 시험개체를 살짝 건드렸을 때 15초 이상 움직이지 않거나, 아가미 호흡이 중단된 경우로 정의한다.

② 어류 초기생장단계 독성시험(Early life stage (ELS) test)

어류의 수정란 및 치어는 생태계에서의 종 개체 수 및 생태구조 유지에 매우 중요한 요소인 동시에, 화학물질 노출에 민감하게 영향을 받는다. 수정란의 화학물질 노출에 의한 부화율 감소는 장기적인 개체수 감소로 이어지며, 성체에 미치는 급성 및 만성 영향보다 오히려 생태계에 미치는 영향이 클 수 있다.

어류 초기생장단계 독성시험은 *O. latipes*를 이용하여 OECD의 TG 210(OECD, 2013)과 국립환경과학원 화학물질의 시험 방법에 관한 규정(고시 제 2015-8호)에 따라 수행하였다. 대조군을 포함한 6개 이상의 농도군에 각각 4개의 반복군을 두고, 1개의 농도군에는 최소 60개의 수정란을 배치시킨 뒤 부화 후 30일까지 생존 및 성장 능력을 관찰하였다. Microsoft Excel 프로그램을 이용하여 생존능력, 부화능력, 부화하는 데 걸리는 시간, 전장 및 건중량을 산출하였다. 일반적으로 *O. latipes*의 수정란은 부화하기까지 약 10일이 소요되므로, 부화 후 30일까지 약 40일 정도 노출을 수행한다(그림 11).

실험용 희석수는 탈염소 수돗물을 이용하였다. 유기용매는 가급적 사용하지 않는 것을 원칙으로 하나, 대상 의약물질의 용해도에 따라 반드시 필요한 경우에는 최대 0.1 mL/L (0.01% v/v) 범위에서 사용할 수 있다. 유기용매의 종류는 국립환경과학원 고시(제 2015-8호)에 따라 acetone, ethanol, methanol, triethylene glycol, dimethylformamide, DMSO 중에서 선택할 수 있다. 대조군을 제외한 용매 대조군과 노출군에서 용매의 농도는 모두 동일하게 적용하였다. 어류 독성시험을 위한 시험조건은 표 9와 같다.

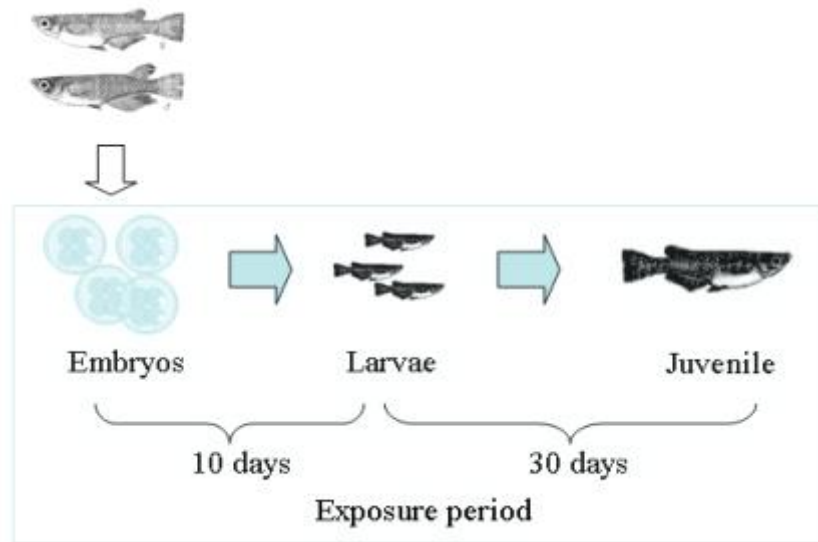


그림 12. 어류 초기성장단계(ELS) 독성시험.

표 10. 어류 생태독성시험 조건

자어 급성독성시험		초기성장단계 독성시험
시험동물	<i>O. latipes</i>	
광주기	16 hr light : 8 hr dark	
온도	26±1 ℃	
배양수	탈염소 수돗물	
시험수 교체	없음(지수식) ^a	반지수식 또는 유수식 ^b
시험 기간	96시간	부화 후 30일
먹이	없음	<i>Artemia nauplii</i>
종말점	반수치사농도	생존능력
		부화능력
		부화소요시간
		전장 및 건중량
산출 프로그램	IBM SPSS version 23	Microsoft Excel 2013

^a시험기간 중 시험조건 및 시험농도를 일정하게 유지시키도록 하며, 필요시 반지수식 또는 유수식 시험을 수행함(국립환경과학원 고시 제2015-8호).

^b시험기간 중 시험물질 농도는 주기적으로 측정하여야 하는데 적어도 주 1회의 분석치가 있어야 하고, 시험기간 동안 시험농도가 설정농도의 ±20% 이내로 유지되도록 함. 측정시의 수치가 설정 수치와 다를 경우 시험농도는 측정수치를 적용함(국립환경과학원 고시 제2015-8호).

㉔ 내분비계 교란 영향 평가

본 연구에서는 어류의 초기생장단계 독성시험을 수행하면서 내분비계장애 영향을 함께 평가하였다. 많은 의약물질과 개인위생 화학물질이 내분비계 교란을 초래하기 때문이다.

이를 위하여 몸체(whole body)에서 비텔로제닌 등을 비롯한 내분비계 교란 관련 유전자의 발현 수준을 정량하였다(NIER, 2009b). 반복군별로 4마리의 개체를 균질화(homogenized)한 뒤 RNeasy mini-kit (QIAGEN Inc., Valencia, CA, USA)를 이용하여 total RNA를 추출하고, 정제된 RNA 시료를 역전사(reverse transcription, RT)하여 cDNA로 합성하였다(표 10). cDNA 시료를 이용하여 real-time qPCR을 수행하고, 이를 통해 내분비계 교란 관련 유전자의 발현정도를 정량적으로 평가한다.

내분비계 교란 영향의 지표로 사용할 유전자 중 하나인 *vitellogenin1, 2* 그리고 reference 유전자로 사용할 β -actin의 primer 정보는 표 11과 같다. Real-time qPCR을 위해서 Light Cycler 480 (Roche Applied Science, Indianapolis, IN, USA)을 사용하였으며(그림 12), PCR 산물의 양은 threshold cycle (Ct) 값을 이용한 상대정량법($-2^{\Delta\Delta Ct}$)으로 정량하였다.

표 11. *O. latipes* 비텔로제닌 등의 유전자 발현 분석을 위한 역전사 및 real-time qPCR의 반응액 조성 및 반응 조건 예시

구분	PCR 반응액 조성	반응 조건		
역전사	RNA (100 ng/ μ L) 5 μ L	25 $^{\circ}$ C	5분	1 cycle
	iScript reverse transcriptase (5 U/ μ L) 1 μ L	42 $^{\circ}$ C	30분	1 cycle
	iScript reaction mix 4 μ L	85 $^{\circ}$ C	5분	1 cycle
	Nuclease-free water 10 μ L	4 $^{\circ}$ C	5분	1 cycle
	Total 20 μ L			
Real-time qPCR	SYBR Green master mix 10 μ L	95 $^{\circ}$ C	10분	1 cycle
	Forward primer 1.8 μ L	95 $^{\circ}$ C	10초	40 cycle
	Reverse primer 1.8 μ L	60 $^{\circ}$ C	20초	
	Nuclease-free water 4.5 μ L	72 $^{\circ}$ C	20초	
	cDNA template 2.0 μ L			
	Total 20 μ L			

표 12. 유전자 발현 분석을 위한 real-time PCR primer (*O. latipes*)

Gene	Accession No.	Description	Primer Sequence (5'-3')
<i>rpl7</i>	DQ118296	Forward	CGCCAGATCTTCAACGGTGTAT
		Reverse	AGGCTCAGCAATCCTCAGCAT
<i>vtg1</i>	AB064320	Forward	CTCCAGCTTTGAGGCCATTTAC
		Reverse	ACAGCACGGACAGTGACAACA
<i>vtg2</i>	NM_001104840	Forward	CTATACAAACTTGGATTGGGTCTTCCA
		Reverse	CTTTCAGGATAGGCCTCCAAC



(a) cDNA 합성을 위한 RT



(b) real-time PCR

그림 13. 유전자 발현 분석을 위한 RT 및 real-time qPCR.

㉞ 조직학적 변화 관찰

간, 신장 또는 생식소 등의 조직학적 관찰을 위해 대조군과 노출군에서 3-4마리의 어류를 무작위로 선택하여 고정시켰다. 어류를 Bouin's solution(75% saturate picric acid solution, 20 % formalin, 5% glacial acetic acid)에 24시간 동안 고정하고, 에탄올과 xylene baths를 연속적으로 수행하여 탈수시킨 다음 파라핀(paraffin) 블록으로 절편 준비하였다. 생식소가 위치한 부위를 중점적으로 보이도록 유의하여 종(longitudinal) 절편을 제작하였다. 이 때 rotary microtome(HM 315; Microm, Heidelberg, Germany)을 사용하였다. 만들어진 절편을 슬라이드에 올려 hematoxylin과 eosin으로 염색하고 광학현미경을 이용하여 어류 생식소, 간, 신장 등의 조직학적 변화를 관찰하였다.

(다) 의약품질 노출 수준 실측

독성평가를 위한 노출시험이 진행되는 동안 처리군의 물질 농도 변화와 실제 노출농도를 파악하기 위해 시험수 중 의약품질의 농도를 실측하였다. OECD TG 202, 210, 211을 참고하고, 물벼룩, 어류 시험에서 각각 연구대상 의약품질 별 모든 농도군의 노출 전·후 시료를 채취하여 노출실험에 사용한 의약품질의 농도를 측정하였다.

본 노출시험 이전에 문헌조사를 통해 노출기간 동안 물질의 안정성을 검토하고 최대용해도 확인시험을 수행하였다. 실측농도의 변화가 설정농도(nominal concentration)의 $\pm 20\%$ 범위를 초과하는 경우, 본 노출시험 시 측정한 실측농도로 독성시험의 결과를 나타내도록 하였다.

기구와 시약 및 분석방법은 국립환경과학원의 ‘잔류 의약품질 분석방법 연구 및 실태조사(I)’ (국립환경과학원, 2008a)에 따라, 의약품질 시료를 분석에 적당한 농도가 되도록 이동상 용매로 희석한 후, 실린지 필터로 여과하여 LC MS/MS (Agilent 1100 series HPLC, Agilent Technology, USA; API4000 Triple Quadrupole Mass Spectrometer, Applied Biosystems, USA)를 이용하여 분석하였다.

표준물질의 피크면적을 내부표준물질의 피크 면적으로 나눈 값을 y값으로, 표준물질의 농도를 x값으로 하여 검량선을 작성하고 분석대상 물질 검량선의 직선성을 확인하였다.

① Clarithromycin 분석법

㉠ LC-MS/MS

Clarithromycin은 ESI(electron spray ionization) positive mode에서 이루어지며 Harvard apparatus를 이용한 유량 $10\ \mu\text{L}/\text{min}$ 로 주입하는 방식에 의한 정량적 최적화(quantitative optimization)를 실시하여 정량분석을 위한 질량분석기 조건을 확립한다. Manual tuning mode에서 분석대상물질의 m/z [M-H]에 해당하는 피크(peak)를 확인한 후, 정량분석을 위한 최적화(quantitative optimization) 과정을 수행하여 모분자 이온(parent ion) 및 딸분자 이온(daughter ion)을 확인하고 분석대상 물질별 DP (declustering potential, V), EP (entrance potential, V), CE (collision energy, V), CXP (collision cell exit potential) 등을 확정한다. 분석은 MRM (multiple reaction monitoring) 방식에서 진행되었으며, 본 연구에서 확립된 질량분석 조건은 다음 표 12와 같다.

피크(peak)의 분리를 위한 컬럼은 Cadenza CD-C18 (2x75 mm, $3\ \mu\text{m}$)을 사용하였다. LC의 이동상은 A는 5 mM ammonium acetate와 0.02% formic acid를 포함한 물이고, B는 met

hanol이다. 질량분석기의 parameter는 분석의 감도를 최상으로 유지하기 위하여 curtain gas 15 Mpsi, GS1 40 Mpsi, GS2 60 Mpsi, detector temperature 400℃를 이용하였으며, 모든 분석대상물질의 EP (entrance potential)는 10.0 V로 유지하였다. Ion source energy는 5500 V를 유지하고, ion source의 충돌 에너지(collision energy)를 표현하는 CAD (collisionally activated dissociation)는 6 eV 로 고정하였다(표 13).

표 13. Clarithromycin 분석을 위한 MS/MS 조건

Compounds	Q1	Q3	DP	CE	CXP
Clarithromycin	748.845	590.5	106	25	24
	748.845	558.4	106	31	18
Acetaminophen	152.131	110.3	61	27	10
	152.131	92.9	61	35	6

내부표준물질로 acetaminophen 사용

표 14. Clarithromycin 분석을 위한 LC 및 MS/MS의 파라미터

Parameters	Conditions
Instrument	LC-MS/MS (Agilent LC), Applied Biosystems (API 4000)
Column	Cadenza CD-C18, 75x2 mm, 3 μ m
Column oven	40 $^{\circ}$ C
Mobile Phase	10 % A : 5 mM ammonium acetate, 0.02% formic acid in water 90 % B : Methanol
Flow rate	200 μ L/min
Injection volume	5 μ L
Ionization mode	ESI positive
Curtain Gas	15 psi
Source temperature	400 $^{\circ}$ C
Ion Spray Voltage	5500 V
Ion Source Gas 1	40 psi
Ion Source Gas 2	60 psi
Collision Gas (CAD)	6 eV

㉠ 검량선과 표준물질

Clarithromycin의 검량선은 그림 13과 같다. 분석 중 내부표준물질은 acetaminophen을 사용하였다.

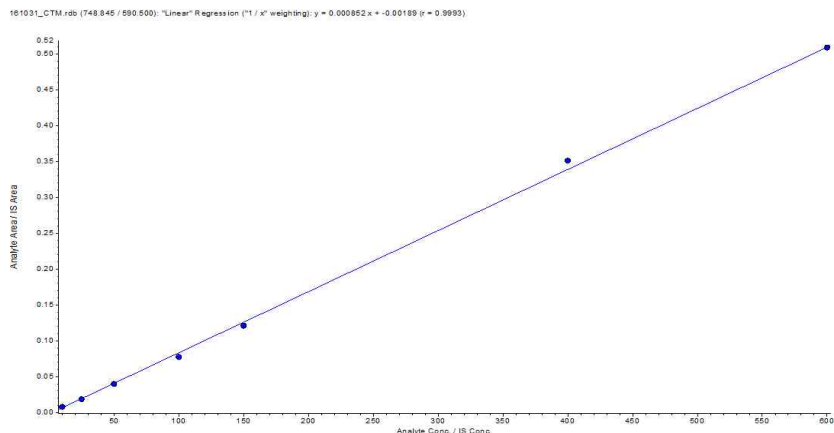


그림 14. Clarithromycin의 검량선.
($y = 0.000852x + 0.00189$, $r = 0.9993$)

② Metformin 분석법

㉔ HPLC-DAD

Metformin은 HPLC-DAD로 분석하였으며, 피크(peak)의 분리를 위한 컬럼은 Zorbax ODS (4.6 x 150 mm, 5 μ m)을 사용하였다. HPLC의 이동상은 A는 10 mM ammonium acetate를 포함한 물이고, B는 acetonitrile이다. 용매조건은 등용리로 A용매 25%, B용매 75%로 분석을 진행하였다. 컬럼 오븐의 온도는 30 $^{\circ}$ C, 시료주입량은 20 μ l, 유속은 1.2 mL/min, 검출파장은 255 nm로 측정하였다(표 14).

표 15. Metformin 분석을 위한 HPLC-DAD 파라미터

Parameters	Conditions
Instrument	HPLC-DAD (Agilent LC)
Column	Zorbax ODS 4.6 x 150 mm, 5 μ m
Column oven	30 $^{\circ}$ C
Mobile Phase	25% A : 10 mM ammonium acetate in water 75% B : Acetonitrile
Flow rate	1.2 mL/min
Injection volume	20 μ L
Wavelength	255 nm

Metformin의 검량선은 그림 14와 같다.

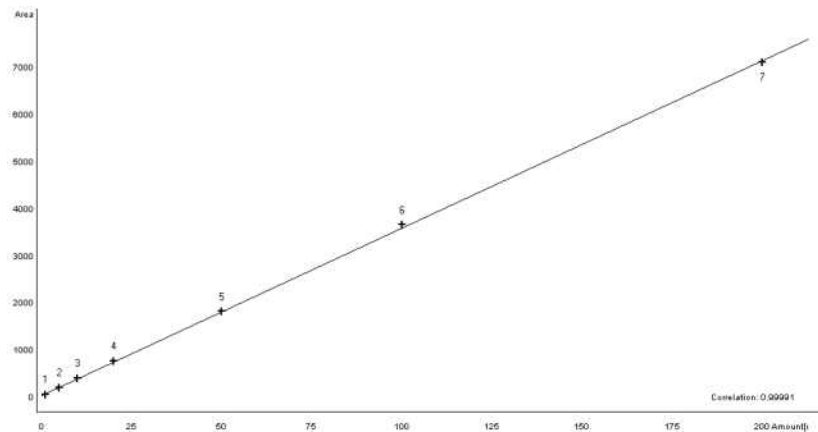


그림 15. Metformin의 검량선.
 $(y = 35.5749x + 35.5421, r = 0.9991)$

③ Benzalkonium chloride 분석법

㉔ LC-MS/MS

Benzalkonium chloride은 ESI (electron spray ionization) positive mode에서 이루어지며, Harvard apparatus를 이용한 유량 10 μ L/min로 주입하는 방식에 의한 정량적 최적화 (quantitative optimization)를 실시하여, 정량분석을 위한 질량분석기 조건을 확립하였다. Manual tuning mode에서 분석대상물질의 m/z [M-H]에 해당하는 피크(peak)를 확인한 후, 정량분석을 위한 최적화(quantitative optimization) 과정을 수행하여 모분자(parent ion) 및 딸분자(daughter ion)를 확인하였고, 분석대상 물질별 DP (declustering potential, V), EP (entrance potential, V), CE (collision energy, V), CXP (collision cell exit potential) 등을 확정하였다. 분석은 MRM(multiple reaction monitoring) 방식에서 진행되었으며, 본 연구에서 확립된 질량분석 조건은 다음 표 15와 같다.

피크(peak)의 분리를 위한 컬럼은 Cadenza CD-C18 (75x2 mm, 3 μ m)을 사용하였다. LC의 이동상은 A는 10 mM ammonium formate와 0.3% formic acid를 포함한 물이고, B는 methanol이다. 질량분석기의 parameter는 분석의 감도를 최상으로 유지하기 위하여 curtain gas 25 Mpsi, GS1 40 Mpsi, GS2 60 Mpsi, detector temperature 350 $^{\circ}$ C를 이용하였으며, 모든 분석대상물질의 EP(entrance potential)는 10.0 V로 유지하였다. Ion source energy는 5500 V를 유지하고, ion source의 충돌 에너지(collision energy)를 표현하는 CAD (collisionally activated dissociation)는 8 eV 로 고정하였다(표 16).

표 16. Benzalkonium chloride (BKC) 분석을 위한 MS/MS 조건

Compounds	Q1	Q3	DP	CE	CXP
BKC-C ₁₂	303.683	91	96	59	10
	303.683	212.2	96	29	8
BKC-C ₁₄	332.121	91	141	57	10
	332.121	240.2	141	31	8
Acetaminophen	152.131	110.3	61	27	10
	152.131	92.9	61	35	6

표 17. Benzalkonium chloride 분석을 위한 LC 및 MS/MS의 파라미터

Parameters	Conditions
Instrument	LC-MS/MS (SHISEIDO LC), Applied Biosystems (API 4500)
Column	Cadenza CD-C18, 75x2 mm, 3 μ m
Column oven	40 $^{\circ}$ C
Mobile Phase	20 % A : 10 mM ammonium formate, 0.3% formic acid in Water 80 % B : Methanol
Flow rate	250 μ L/min
Injection volume	2 μ L
Ionization mode	ESI positive
Curtain Gas	25 psi
Source temperature	350 $^{\circ}$ C
Ion Spray Voltage	5500 V
Ion Source Gas 1	40 psi
Ion Source Gas 2	60 psi
Collision Gas (CAD)	8 eV

㉠ 표준물질

Benzalkonium chloride-C₁₂와 Benzalkonium chloride-C₁₄의 검량선은 각각 그림 15, 그림 16과 같다. 분석과정에서 내부표준물질로는 acetaminophen을 사용하였다.

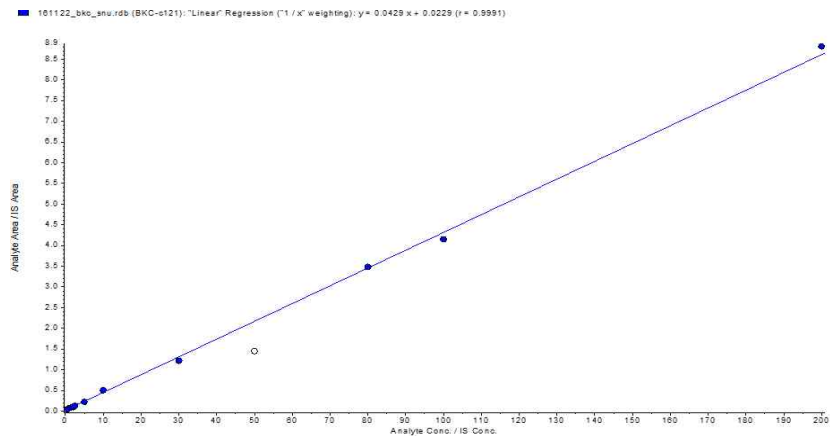


그림 16. Benzalkonium chloride-C₁₂의 검량선.
 $(y = 0.0429x + 0.0229, r = 0.9991)$

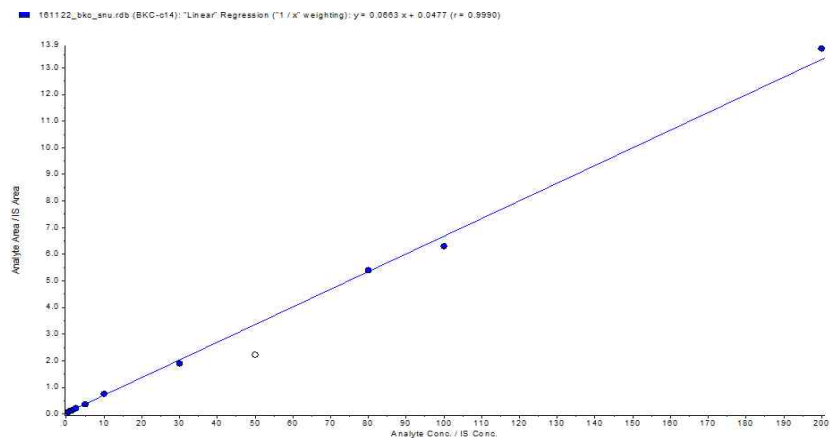


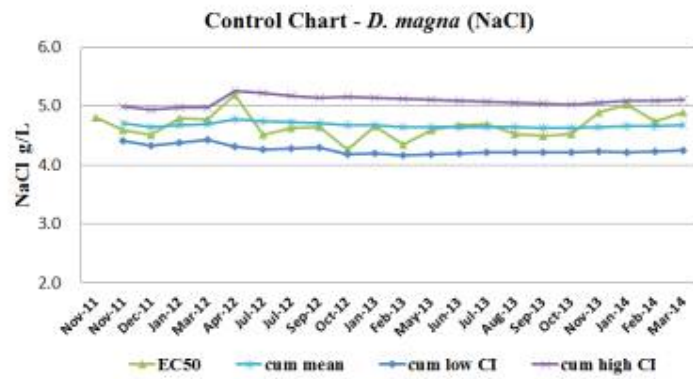
그림 17. Benzalkonium chloride-C₁₄의 검량선.
 $(y = 0.0663x + 0.0477, r = 0.9990)$

(라) 생태독성시험종의 민감도 유지관리

시험물질에 대한 시험생물종의 상대적인 민감도가 일정하게 유지되는지를 확인하기 위해 표준 지표독성시험(reference toxicant test)을 수행하였다. 시험생물종(*D. magna*와 *O. latipes*)을 지표독성물질에 급성 노출시켜 일정 수준의 영향농도(effective concentrations, ECx) 또는 치사농도(lethal concentration, LCx)를 구하고, 이 값을 이전에 얻은 값들과 비교하는 control chart를 작성하여 시험동물의 민감도의 변화를 확인하였다. US EPA (2002)에 따르면 구리, 염화나트륨, 아연 등이 지표독성물질(reference toxicant)로 사용될 수 있다. 본 연구에서는 지표독성물질로 물벼룩(*D. magna*)의 경우 염화나트륨(sodium chloride), 어류(*O. latipes*)의 경우 염화아연(zinc chloride)을 사용하였다. 물벼룩과 어류의 표준 지표독성시험은 기본적으로 OECD TG 202 (OECD, 2004), TG 203 (OECD, 1992)을 따라 수행하되, 어류 표준 지표독성시험의 경우 시험종의 자어를 사용하는 방법으로 변형하여 수행하였다.

그림 17과 같이 표준 지표독성시험의 결과 나타난 EC₅₀ 값(또는 LC₅₀ 값)이 95% 신뢰구간 하한값과 상한값의 범위 사이에 지속적으로 유지되는 경우, 시험생물종의 민감도가 연구 기간 동안 일정하게 유지되는 것으로 판단할 수 있다(US EPA, 2002, 19쪽).

(a)



(b)

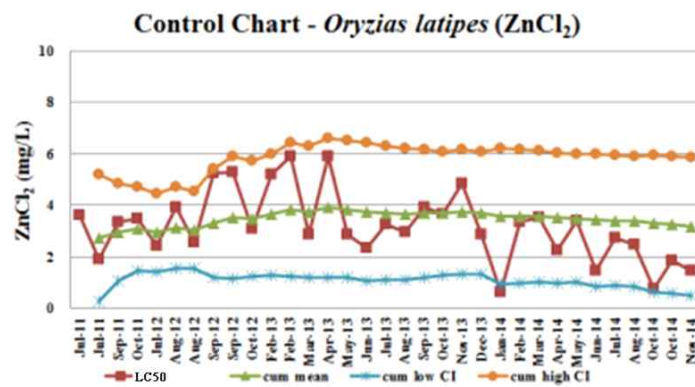


그림 18. 표준 지표독성시험을 통한 시험생물종의 민감도 유지 확인 예시.

(a) *D. magna*, (b) *O. latipes*.

(마) 독성시험 결과의 통계 분석

본 연구에서 수행된 독성시험결과는 IBM SPSS(Ver. 23) 프로그램을 이용하여 통계 처리하였다. 자료의 정규성은 Shapiro-Wilk test로 확인하였다. 대조군과 각 노출군 간의 차이는 정규성이 확보된 경우 One-way ANOVA 및 Dunnett-t 검정으로, 그렇지 않은 경우에는 Kruskal-Wallis test 및 Mann-Whitney test를 통해 유의성을 확인하였다(유의수준 p -value<0.05). 반복군 수가 5 미만일 경우 정규성을 가정한 뒤 통계 분석을 수행하였다. 물벼룩류와 어류 급성독성시험에서 EC₅₀ 또는 LC₅₀값은 모두 Probit analysis로 산출하였다. 물벼룩류 생식능시험에서 대조군과 노출군의 생존율은 Fisher's Exact test를 사용하여 비교하였다.

다. 환경 모니터링 및 노출 자료 생산

현재까지 의약물질을 대상으로 한 위해성평가는 주요 하천 등 일반 지표수 환경의 모니터링 결과에 근거한 것이 대부분이었다. 2008년부터 2014년까지 수행된 잔류 의약물질 생태위해성 평가 용역연구 결과, 우리나라 지표수 측정값에 근거한 생태위해성평가에서 평가대상 의약물질 (총 30종) 대부분 수생태계 위해 가능성이 낮게 나타났다.

그러나 주요 하천의 실측 결과를 바탕으로 의약물질의 생태위해성평가를 수행하는 것은, 소하천 등 의약물질의 배출량 또는 오염수준이 높을 것으로 예상되는 오염우심지역 물환경의 생태위해성을 과소평가할 수 있다.

본 연구에서는 의약물질의 오염이 예상되는 지역의 하천수를 수집하여, 이 지역 수생태계의 위해성을 평가하고자 하였다.

(1) 평가대상 오염우심지역

평가대상 오염우심지역으로 제약공장이 위치한 A 지역을 선정하였다. 이 지역에는 의약품 제조업체 등이 위치해 있으며, 이외에도 아파트, 복지회관 등 각종 시설이 자리하고 있다. 뿐만 아니라 학교와 목장 등이 지천을 따라 분포하고 있어, 인체용 또는 동물용 의약물질이 인근 하천으로 유입될 가능성이 있다.

본 연구에서는 A 지역에 위치한 폐수처리장 주변 하천에서 의약물질을 분석하였다. 이 폐수처리장 용량은 3,600 톤/일이며 물리적, 생물학적, 화학적, 고도처리 공법을 이용하여 폐수를 처리한다.

(2) 분석대상 의약물질 선정

분석대상 의약물질은 이전 용역사업 결과를 고려하여 국립환경과학원과 협의를 통해 결정하였다. 후보 분석대상 물질은 2014년 과제에서 조사하였던 14종 물질과 국립환경과학원에서 제시한 우선순위 A 그룹물질 7종으로 제안하였다. 이 중에서 neomycin은 LC-MS/MS에서 분석 감도가 떨어져 분석이 어려우므로 분석대상에서 제외하였으며, 여기에 diclofenac과 에스트로겐류 2종, 위해성평가대상물질로 선정된 metformin, benzalkonium chloride를 추가하여 총 25종의 의약물질을 최종 분석대상 물질로 선정하였다.

- 2014년 과제 분석대상물질: acetaminophen, vancomycin, ibuprofen, mefenamic acid, cephadrine, 17 β -estradiol, sulfamethazine, sulfamethoxazole, sulfathiazole, sulfachlorpyridazine, sulfadimethoxine, sulfamerazine, chlortetracycline, oxytetracycline.
- 2008-14년 용역사업 우선순위그룹 A: fenbendazole, clarithromycin, neomycin³⁾, florfenicol, bacitracin, diphenhydramine, roxithromycin
- 추가 분석 물질: 17 α -ethynylestradiol, diclofenac, estrone
- 유해성평가 대상물질: metformin, benzalkonium chloride

(3) 환경 시료 수집

2016년 9월 27일 A 지역의 환경 중 수질시료를 수집하였다(1회 채수). 시료 수집일에는 하루 종일 약한 비가 내렸다. 기상청 홈페이지⁴⁾에 따르면 시료 수집 당일 A 지역의 평균기온은 21.1℃(19.0-23.5℃), 일강수량은 11.3 mm였다. 공동폐수처리장의 방류수(점오염원)와 연결되는 소하천과 이 소하천과 합류하는 하천을 포함하여 총 12개의 시료 수집 지점을 선정하였다(그림 18).

수질시료를 수집하면서 현장측정항목으로 각 지점의 시료 수집 시간, 온도, pH, 전기전도도, DO, ORP, TDS 등을 기록하였다(표 17). 온도, pH, 전기전도도, DO, ORP, TDS는 iSTEK사의 Neomet 기기로 측정하였다.

각 지점별로 2 L 이상의 수질시료를 수집하였으며, 채수한 시료는 아이스팩을 적재한 아이스박스를 이용하여 실험실까지 운반하였으며 하룻밤 냉동 보관한 뒤 분석기관으로 운송하였다.

3) Neomycin의 경우 LC-MS/MS에서 감도가 떨어져 분석대상물질에서 제외하였음

4) <http://www.kma.go.kr/>



그림 19. A 지역 물환경의 시료 채취 지점 요약.

표 18. A 지역 물환경에서 수집한 수질시료의 현장측정 결과

지점 코드	지점 설명	샘플링 일시	온도 (°C)	pH	전기전도도 (μS/cm)	DO (mg/L)	ORP (mV)	TDS (mg/L)	측정수심 (cm)
A01	점오염원 인근 지천 시작 지점	2016.09.27 14:20	26.3	7.70	338	5.04	113.6	236.3	<15
A02	점오염원 인근 지천 끝 지점	2016.09.27 12:00	25.4	7.51	726	4.29	1637	507.9	15-20
A03*	우수관거	2016.09.27 12:10	24.1	7.44	347	5.97	177.0	243.0	<15
A04	1차 합류부: 점오염원 인근 지천과 우수관 합류 직후	2016.09.27 14:04	25.0	7.34	597	3.29	161.4	418.2	80
A05	점오염원 인근 지천과 소하천 합류 직전	2016.09.27 14:50	25.0	7.44	712	3.81	205.4	498.3	20
A06	2차 합류부: 점오염원 인근 지천과 소하천 합류 직후	2016.09.27 15:30	22.8	7.27	540	2.71	196.3	377.8	20
A07*	점오염원의 영향을 받기 전 소하천 상류	2016.09.27 15:59	20.7	7.22	371	4.52	272.4	260.6	15
A08	2차 합류부로부터 약 200 m 하류 지점	2016.09.27 15:20	23.6	7.35	648	2.80	221.9	453.9	25
A09	2차 합류부로부터 약 1.4 km 하류 지점	2016.09.27 16:20	22.8	7.41	622	2.42	202.9	435.4	25
A10	소하천과 지방2급하천 합류 직전	2016.09.27 16:50	23.3	7.21	2095	4.16	248.0	1466.7	40
A11	3차 합류부: 소하천과 지방2급하천 합류 직후	2016.09.27 17:05	24.1	7.41	1271	3.27	253.2	889.6	100
A12*	점오염원의 영향을 받기 전 지방2급하천 상류	2016.09.27 17:20	24.1	7.50	1279	3.69	250.2	895.1	100

*점오염원의 영향을 직접적으로 받지 않는 지점.

(4) 환경시료 중 의약품질 분석

본 연구에서는 25종 의약품질의 물리화학적 성질이나 구조 등에 따라 크게 3개 그룹으로 구분하여, LC-MS/MS의 분석방법을 확립하였다. 25종의 분석대상물질의 전처리 방법을 통일하였고, 물질의 특성에 따라 LC-MS/MS의 분석을 Group I, Group II, Group III으로 구분하여 분석방법을 확립하였다(표 18).

Group I 은 acetaminophen, chlortetracycline, sulfamethoxazole, roxithromycin, sulfamethazine, chlortetracycline, oxytetracycline, sulfachlorpyridazine, sulfadimethoxine, sulfamethoxazole, sulfathiazole, clarithromycin, diphenhydramine, bacitracin, cephradine, vancomycin, metformin, benzalkonium chloride 이다. Group II 는 florfenicol, ibuprofen, mefenamic acid, diclofenac 이고, Group III 는 estrone, 17 β -estradiol, 17 α -ethynylestradiol 으로 분류하여 분석을 수행하였다.

표 19. 환경 시료의 분석대상 의약품질의 분석법에 따른 분류

번호	Group I	Group II	Group III
1	acetaminophen	florfenicol	estrone
2	clarithromycin	ibuprofen	17 β -estradiol
3	sulfamethoxazole	mefenamic acid	17 α -ethynylestradiol
4	roxithromycin	diclofenac	
5	sulfamethazine		
6	chlortetracycline		
7	oxytetracycline		
8	sulfachlorpyridazine		
9	sulfadimethoxine		
10	sulfamerazine		
11	sulfathiazole		
12	diphenhydramine		
13	bacitracin		
14	cephradine		
15	fenbendazole		
16	vancomycin		
17	metformin		
18	benzalkonium chloride		
Internal standard (IS)	sulfamethazine-phenyl- ¹³ C ₆	butyl paraben-d ₄	17 β -estradiol-d ₂
Internal standard (IS)	sulfamethoxazole-phenyl- ¹³ C ₆		2-methoxyestradiol

시료 전처리를 통해 얻은 용액은 의약품질과 내부표준물질을 각 물질의 질량스펙트럼을 확인한 다음, 각 물질별 전구 이온(precursor ion)을 선택하여 생성이온(product ion)을 생성시킨 후, 특성이온을 선택한 후에 MRM (multiple reaction monitoring) 방법을 사용하여 분석하였다. 각 Group 별 분석을 위한 LC 조건은 표 19-21과 같다.

표 20. Group I 분석을 위한 LC 조건

Parameters	Group I	
Column	SP (C18), 2.0 mm ID x 150 mm, 3 μ m	
Mobile phase	A: Water/ 10 mM Ammonium formate + 0.3% formic acid	
	B: Methanol	
Column flow rate	0.2 mL/min	
Injection volume	5 μ L	
Column temperature	40 $^{\circ}$ C	
Ionization mode	ESI positive	
Gradient	Time	%B
	0	10
	5	80
	10	95
	13	95
	13.1	10
	25	10
Run time	25 min	

표 21. Group II 분석을 위한 LC 조건

Parameters	Group II	
Column	Cadenza C18 (75x2 mm)	
Mobile phase	A: Water/ 10 mM Ammonium formate + 0.3% formic acid	
	B: Methanol	
Column flow rate	0.2 mL/min	
Injection volume	5 μ L	
Column temperature	40 $^{\circ}$ C	
Ionization mode	ESI negative	
Isocratic	B: 80%	
Run time	8 min	

표 22. Group III 분석을 위한 LC 조건

Parameters	Group III	
Column	YMC C18, 2.1 x 150 mm, 3.5 μ m	
Mobile phase	A: Water	
	B: Methanol	
	C: 2.5% NH ₃ in water	
Column flow rate	0.2 mL/min	
Injection volume	5 μ L	
Column temperature	40 $^{\circ}$ C	
Ionization mode	ESI negative	

Gradient 1	Time	%B
	0	10
	12	100
	16	100
	16.1	10
	24	10
Gradient 2	Time	%B
	0	4
	4	0
	4.1	10
	14	10
	14.1	0
	24	0
Switching Valve	Time	Position
	0	A
	9.5	B
	14.5	A
Run time	24 min	

수질시료의 전처리과정과 의약품질 25종의 LC-MS에 의한 표준물질별 검량선은 부록 1에 제시하였다.

측정을 통해 확보한 A 지역의 환경 중 농도는 이 지역의 정량적 위해도 추정 과정에 활용하였다.

3. 최신 독성시험자료를 바탕으로 생태위해성평가 수행

가. 정량적 생태위해도 결정

(1) 예측무영향농도 산출

본 연구에서 수행하게 될 생태독성시험의 결과와 기존의 문헌 검색을 통해서 가장 민감한 생물종의 독성값(주로 NOEC)을 구한 후, 적절한 평가계수(assessment factor; AF)를 적용하여 예측무영향농도(PNEC)를 산출하였다. 평가계수는 European Communities(2011)에 따라 결정하였으며(표 22) 평가계수를 적용한 예측무영향농도 산출식은 아래와 같다.

$$PNEC = (\text{Lowest } EC_{50} \text{ or NOEC}) / AF$$

주어진 생태계에 존재하는 모든 생물종에 대한 모든 독성 정보를 파악하기는 어려우므로, 예측무영향농도를 산출하기 위해서는 해당 생태계의 민감성을 대표할 수 있는 일부 생물종의 독성정보를 이용하여 통계적으로 추정할 필요가 있다. 이러한 경우 가용 생태독성자료 중 가장 민감한 값에 적절한 평가계수를 적용하여, 독성데이터를 알지 못하는 개체까지 보호할 수 있는 수준으로 끌어올리는 결정론적 방법을 사용할 수 있다(US EPA, 1984; European Chemicals Bureau, 2003; 국립환경과학원고시 제 2014-48호).

표 23. 이용 가능한 독성자료에 따른 평가계수의 결정(European Communities, 2011)

Available data	Assessment factor
세 영양단계(어류, 무척추동물 (<i>Daphnia</i> 선호), 조류)에서 각각 최소 하나의 급성노출 L(E)C ₅₀	1000
하나의 만성노출 EC ₁₀ 또는 NOEC (어류 또는 <i>Daphnia</i>)	100
두 영양단계(어류, <i>Daphnia</i> , 조류)를 대표하는 두 개의 만성노출 결과 (예: EC ₁₀ 또는 NOECs)	50
세 영양단계를 대표하는 적어도 세 종(보통 어류, <i>Daphnia</i> , 조류)만성노출 결과 (예: EC ₁₀ 또는 NOECs)	10
중민감도분포 (SSD) 방법	5~1 ^a 10 ^b
현장 데이터 또는 모델 생태계	경우에 따라 검토

^a가용한 독성정보의 양과 수준에 따라 다르게 적용됨. 만성독성 근거 환경기준(AA-EQS)의 평가계수 기본값은 5.

^b급성독성 근거 환경기준(MAC-EQS)의 평가계수 기본값은 10.

평가계수 추론 과정에서 고려해야 하는 불확실성로는 1) 실험실간·실험실내에서의 독성 자료의 차이, 2) 종 간·종 내에서의 생물학적 차이, 3) 단기노출을 장기간 노출로 외삽할 때

이에 따른 차이, 4) 실험실 내에서 생산된 자료를 실제 환경 중으로 적용할 때 발생할 수 있는 차이 등이다.

(2) 평가대상 의약품질의 환경 농도 계산

국립환경과학원에서 수행한 환경 중 의약품질 잔류실태 조사결과 및 국내외 문헌 자료를 바탕으로, 위해성평가 대상 의약품질의 실측환경농도(Measured Environmental Concentration, MEC)를 제시하였다.

그러나 이 실측환경농도는 전국의 모든 수체를 대표할 수 없고, 또한 환경 중 의약품질의 검출수준은 주요 질병의 발생 양상 및 계절적 변이 등에 크게 영향을 받기 때문에, 조금 더 보수적인 예측환경농도(Predicted Environmental Concentration; PEC)를 산정하는 것이 필요하다.

인체용 의약품질의 경우 생산량 정보를 이용하여 예측환경농도(PEC)을 도출하는 것이 가능하다. 국내 물환경 중 인체용 의약품질의 예측환경농도를 추정하기 위하여 유럽 의약품청(EMA)에서 제안하는 다음 식을 사용하여 보정예측환경농도(PEC_{corr})를 도출하였다.

$$PEC_{corr} = (A \times ER) \times (100 - R) / 365 \times P \times V \times D \times 100$$

A: amount of substance used per year (kg/year)

R: removal rate in sewage treatment (set to 0)

P: population under consideration

V: volume of waste water produced per capita per day

D: dilution factor in the environment (default of 10)

ER: excretion rate (0~1)

위에서 사용한 모형은 환경 중 농도에 영향을 미칠 수 있는 변수들을 매우 보수적으로 가정하여 계산하므로, 예측값이 매우 불확실하기 때문에 좀 더 실제에 가까운 예측이 가능한 모형이 필요하다. 따라서 의약품질 농도에 영향을 미치는 환경적, 공간적 및 시간적 변수와 의약품질의 환경 중 거동을 반영할 수 있는 정교한 모형이 개발되고 있다. 특히 인체의약품질의 경우 수계별 접근에 기반한 모형, 즉 지리정보시스템(Geographic Information System, GIS)에 기반한 모형은 수계정보와 수리학적 정보를 다루는 데에 유용하다.

본 연구에서는 모형 자체의 접근성과 입력변수의 확보가 용이한가를 고려하여 미국제약협회(Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, *PhRMA*)가 개발하여, 이미 미국의 11개 수역에 적용한 바 있는 지리정보시스템에 기반한 *PhATE*TM (Pharmaceutical Assessment and Transport Evaluation) 모형을 활용하였다. *PhATE*TM 모형을 우리나라 4대강에 적용할 수

있도록 구축한 뒤, 의약품질의 사용인구수, 사용량, 체외배출율, 하수처리 제거 효율을 모형에 적용하여 각 수계별로 인체의약품질의 예측환경농도(PEC)를 추정하였다.

(3) 위해도 정량화

물환경 생태위해성평가는 실측 또는 예측환경농도(MEC 또는 PEC)와 생태계에 아무런 영향을 주지 않을 것으로 추정되는 오염물질의 농도(예측무영향농도, PNEC)를 비교하여 얼마나 높은지를 정량적으로 산출하여 유해지수(HQ)를 구하는 방식으로 진행된다. 앞서 기술된 대로, 이번 연구에서는 평가 대상 의약품물질에 대하여 가용 독성정보와 독성정보생산에 따라 적합한 예측무영향농도를 산출하고, 실측환경농도 또는 검출자료 및 추정모형을 활용한 예측환경농도를 이용하여 개별 물질의 위해성을 정량화하였다. 유해지수는 아래의 식을 이용하여 산출하였다.

$$HQ = PEC/PNEC$$

HQ = 유해지수

PEC = 예측환경농도

PNEC = 예측무영향농도

만약 유해지수가 1 이상이 된다면 환경 중 유해물질의 오염수준이 생태계에 부정적 영향을 미칠 가능성이 존재한다는 것을 의미한다. 그림 19는 연구를 통해 추정된 예측무영향농도와 예측환경농도를 이용하여 유해지수를 그림으로 표현한 것이다. 이 그림에서는 추정된 예측무영향농도와 예측환경농도가 만나는 점의 x축에 해당하는 값(그림의 예에서는 25)보다 오른쪽에 나타난 경우 유해지수가 1보다 높은 것으로, 그보다 낮은 경우는 유해지수가 1보다 낮은 것으로 생각할 수 있다. 또한 추정된 예측무영향농도와 예측환경농도가 만나는 점의 y축에 해당하는 값보다 위쪽에 나타난 경우 유해지수가 1보다 높게 검출된 지점임을 알 수 있다.

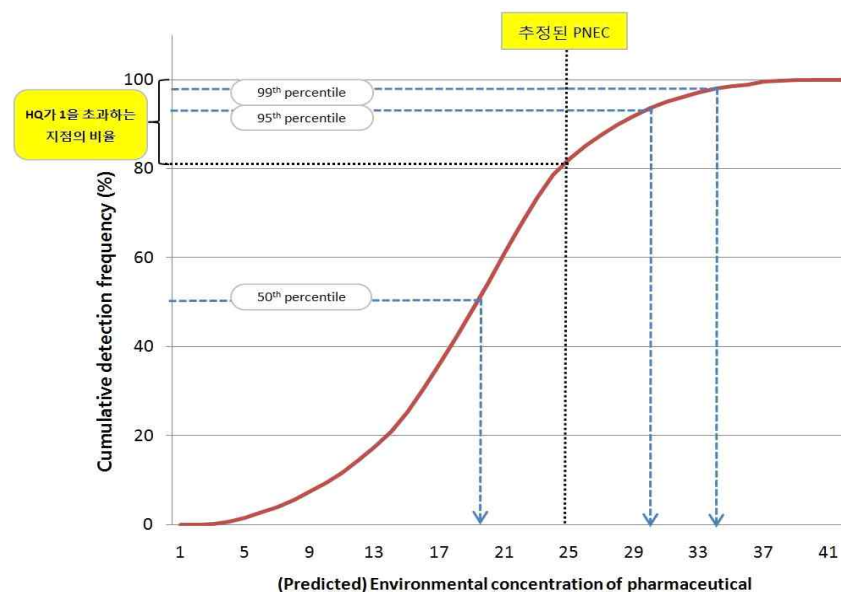


그림 19. 누적검출빈도를 이용한 대상 의약품물질의 유해지수 초과 지점의 산출 예시.

4. 기존 위해성평가 결과와 종합 비교

본 연구를 통해 구한 평가 대상물질들의 위해성평가 결과를 기존 ‘잔류 의약품물질의 환경 위해성평가’ 사업 결과와 비교하였다. 기존 사업에서 평가대상 의약품물질에 대한 자료가 없을 경우 국내외의 기타 위해성평가 결과 자료를 활용하여 비교하였다.

나아가 기존 사업에서 수행한 30종의 의약품물질에 대하여 최신 독성자료를 이용하여 PNEC값을 재산정하고, 과학원에서 제시한 우선순위 의약품물질 7종에 대하여 유해지수를 재산출하였다.

5. 주요 위해우려 의약품물질의 관리기준(안) 제시

가. 우리나라 주요 위해우려 의약품물질 선정

본 연구를 통해 수집되거나 추가로 생산된 최신 독성 및 노출 자료를 이용하여 우리나라의 주요 위해우려 의약품물질을 새롭게 선정하였다. 이때 위해우려 의약품물질은 국내의 주요 하천과 오염우심지역에서 공통적으로 높은 생태위해성을 나타낼 수 있는 물질을 우선적으로 선정하였다. 생태위해성은 기존 문헌에서 보고된 유해지수를 기준으로 평가하였다.

나. 물질 보고서(dossier) 작성 및 관리기준(안) 도출

본 연구에서 위해우려 의약품물질로 선정된 물질 1종에 대해 유럽의 사례를 참고하여 평가대상 물질별 보고서(dossier)를 작성하고 환경관리기준(안)을 시범적으로 제시하였다.

(1) 국내외 의약품물질 보고서 조사

스위스의 연방물과과학기술위원회(Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology, EAWAG)는 물질별 보고서(dossier)를 작성하여 제시하고 있다. 우리나라 수계에 적용가능한 의약품물질의 관리기준(안) 제시를 위해 스위스 등 유럽에서 의약품물질의 환경 기준 도출 배경 및 방법을 조사하였다.

(2) 관리기준(안) 도출을 위한 보고서 작성

국내외 문헌을 검토하여 해당 물질에 대해 보고된 생태독성자료를 확보한 뒤 종민감도 분포(Species Sensitivity Distribution, SSD) 또는 결정론적 방법을 이용하여 전체 종의 95%를 보호할 수 있는 수준의 예측무영향농도(PNEC)를 추정한다. 종민감도분포란 특정 화학물질에 대한 독성반응 및 스트레스에 대한 생물종간 민감도, 다양성을 나타내는 누적분포를 말한다.

일반적으로 예측무영향농도 산출에는 가용한 생태 독성자료들의 정도에 따라 확률론적 방법(probabilistic approach)과 결정론적 방법(deterministic approach)의 두 가지 방법이 사용된다. 만약 특정 생물종이 평가대상 의약품물질에 매우 민감하여 두 번째로 민감한 생물종과 민감도 차이가 매우 큰 경우에는, 평가계수를 사용한 예측무영향농도 도출(결정론적 방법)은 실제의 상황을 제대로 반영하지 못하고 지나치게 보수적인 위해도 추정값을 제시할 수도 있다. 이 경우에는 해당 물질에 대한 생태독성 자료를 충실히 확보해서 종민감도 분포기법을 이용하여 예측무영향농도를 도출하는 것이 바람직하다(그림 20).

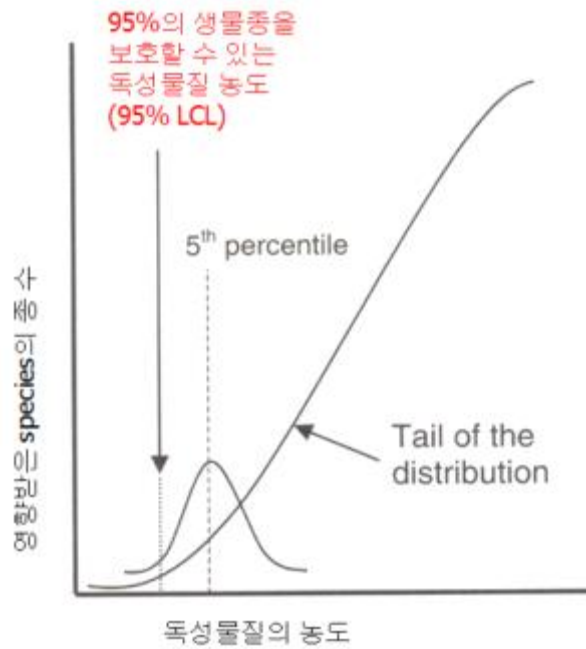


그림 21. 종민감도 분포에 근거한 예측무영향환경농도(PNEC)의 결정.

이와 같은 확률론적 방법은 현재 활용하고 있는 방법 중 가장 신뢰할 만한 것이지만, 이 방법의 적용을 위해 필요한 독성자료가 충분히 있는 경우가 많지 않고 특히 보호하고자 하는 생태계에 특이적으로 적용할 수 있는 독성자료를 구하기 어려운 경우가 많다.

본 연구에서는 앞서 조사한 국내외의 물질별 독성 보고서를 참고하여 자료요건을 충족시키는 물질에 대하여 면밀하게 자료를 검토하였다. 조사 대상 물질의 위해성에 대한 문헌 조사를 통해 신뢰성을 고찰하였다. 환경 관리기준의 도출은 European Communities (2011)을 따랐다. 나아가 도출된 관리기준을 우리나라 물환경 중 실측 농도와 비교하여 향후 대상 의약품물질의 관리 방향을 제시하였다.

III장. 연구결과

1절. 인체용·동물용 의약(외)품의 국내·외 관리제도 현황 조사

1. 국·내외의 환경위해성평가 활용 사례 조사

조사 결과 환경위해성평가를 수행하여 사용 또는 생산 규제가 적용된 국내·외 사례는 확인되지 않았다. 시장에서 판매가 철회(withdrawn)된 의약품질 대부분은 사람에서의 부작용이나 상업적인 이유(benefit/risk)를 근거로 시장 판매가 중지되었다.

유럽 의약품청(EMA)의 2014-2016년 withdrawn medicinal products 목록에서 나타난 의약품 철회 조치 및 사유는 다음과 같이 요약할 수 있다.

이행 조치(Action taken)

- 시장판매승인의 연기 또는 철회(Marketing authorisation suspended/revoked)
- 시장에서 제품 회수(Product withdrawn from the market)
- 금지된 의약품의 제공(Supply of medicinal product prohibited)

이행 조치 사유(Reason for the action taken)

- 정성적 또는 정량적인 구성 정보가 불명확함(Quantitative and qualitative composition is not as declared)
- 위해-편익 균형이 맞지 않음(The risk-benefit balance is not favourable)
- 유해한 의약품(The medicinal product is harmful)

2. 평가·관리 제도의 세부 요구사항 및 최신 개정 내용 조사

가. 해외의 의약품 사전 관리제도

(1) 미국

미국 식품의약국(이하 ‘식약국’, US Food and Drug Administration, US FDA)은 1969년 제정된 국가환경정책법(National Environmental Policy Act, NEPA)에 근거하여 1977년부터 환경 중 의약품물질을 규제하기 시작하였으며, 이러한 규제는 1995년 이후 점차 강화되었다.

미국 식약국은 Regulation 21 CFR Part 25에 따라 신약 승인신청, 간이 신청, 추가 신청, 생물학적 제제의 판매 승인 신청, 연구단계의 신약신청 등의 과정에서 환경평가(environmental assessment, EA) 결과를 보고하거나 면제 대상임을 입증하도록 요구하고 있다(US FDA, 1997). 면제 대상이 될 수 없는 경우는 해당 의약품의 승인에 따라 (1) 유효성분의 사용량이 증가할 것으로 예상되고, (2) 배출지점에서의 예측유입농도(EIC)가 $1 \mu\text{g/L}$ 이상인 경우, 즉 환경 중 일반적으로 적용되는 희석배수인 10을 고려했을 때 지표수 예측환경농도($\text{PEC}_{\text{surface water}}$)가 $0.1 \mu\text{g/L}$ 이상인 물질일 경우이다.

미국 환경위원회(Council on Environmental Quality, CEQ)에 따르면 환경평가는 미국 식약국이 어떤 의약품물질이 환경에 영향을 줄 것인지(Environmental impact statement, EIS) 아닌지(Finding of no significant impact, FONSI) 여부를 판단하는 데 필요한 충분한 증거를 제시해야 한다.

미국 식약국의 환경평가는 그림 22와 같이 Tier 1, Tier 2, Tier 3의 3단계로 이루어진다.

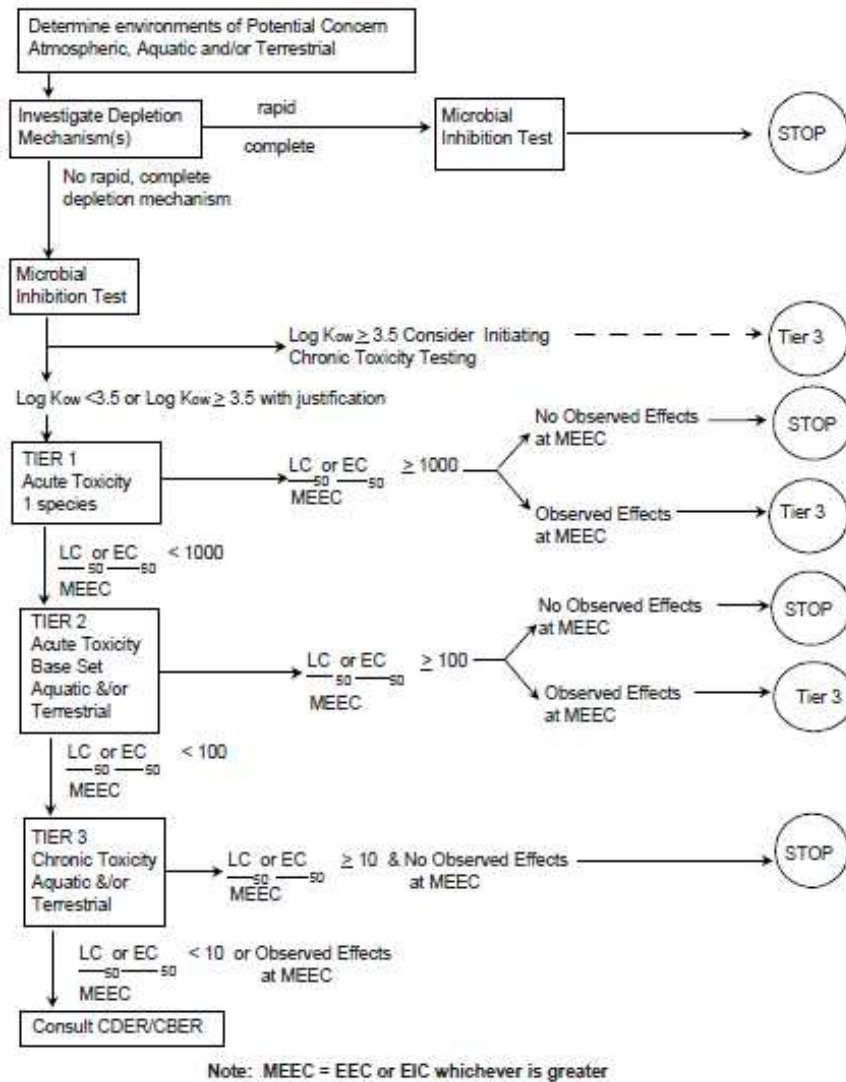


그림 22. 미국 식약국(US FDA)의 환경평가를 위한 단계적 접근.

위해성평가 과정에서 예측유입농도(EIC)와 예측환경농도(Expected Environmental Concentration, EEC) 중 높은 값을 독성평가 결과와 비교하여 단계별 기준치를 통과하는지 여부를 확인한다.

예측유입농도는 공공하수처리시설(publicly owned treatment works system)을 통하여 하천으로 유입되는 양을 기준으로 아래 식과 같이 계산하고 있다(US FDA, 1998).

$$EIC_{\text{aquatic}} (\text{ppb}) = A \times B \times C \times D$$

A: kg/year produced for direct use (quantity intended for use in humans during a given year)

B: 1/liters per day entering water treatment system (default: 1.214×10^{11} liters per day)

C: year/365 day

D: 10^9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (conversion factor)

위 계산식은 다음의 세 가지 가정을 전제로 한다. 1) 당해년도에 생산된 의약품은 모두 사용되며, 공공하수처리시설로 들어간다. 2) 미국 전역의 의약품 생산과 사용은 지역 인구와 폐수발생량에 비례한다. 3) 의약품물질의 대사는 일어나지 않는다(단, 대사체의 약리학적 작용에 대한 정보가 있을 경우 이를 계산식에서 고려할 수 있다).

대부분의 물질은 Tier 1부터 단계적으로 진행하지만, 환경 예측유입농도가 $1 \mu\text{g/L}$ 이상인 물질 중 $\log K_{OW}$ 값이 3.5 이상으로 지용성이 큰 물질에 대해서는 Tier 3으로 곧바로 진행한다.

환경위해성평가는 3 단계로 이루어진다. Tier 1은 1개 생물종에 대하여 급성독성시험 실시, Tier 2는 급성독성시험의 기본세트, Tier 3은 만성독성시험을 주요 내용으로 한다. Tier 1에서 실시하는 급성독성시험은 Tier 2의 수생생물 독성시험과 육상생물 독성시험 중 하나로 수행된다. 수생생물 독성시험은 1) 어류 급성독성시험, 2) 수서무척추동물 급성독성시험, 3) 조류 독성시험으로 구성되며, 육상생물 독성시험은 1) 식물 초기성장 시험, 2) 지렁이 독성시험, 3) 토양미생물 독성시험으로 구성된다.

- Tier 1: 적합한 실험 생물 중 최소한 하나를 이용한 급성 생태독성시험이 수행되어야 한다. 만약 EC_{50} (Effect Concentration 50) 이나 LC_{50} (Lethal Concentration 50)를 환경 중 최대 기대값 (Maximum Expected Environmental Concentration, 이하 ‘MEEC’ ; EIC, EEC 중 큰 값)로 나눈 값이 1000 보다 작다면, Tier 2가 진행되어야 한다. MEEC에서의 치사에 가까운 영향이 관찰되면 만성 독성 시험(Tier 3)이 수행되어야 한다. 한 가지 실험 생물이 base set 실험 생물들 중 가장 민감하다는 것을 지지할 증거가 있다면, Tier 1에서 평가계수로 100을 사용할 수 있다. 물환경에서와 육상환경에서 모두 해당되는 물질의 경우, 일반적으로 육상생물과 비교했을 때 수생생물이 더 민감한 독성 결과를 보여왔기 때문에 보통 수생생물의 시험만으로도 충분하다.

- Tier 2: 급성 생태독성시험은 수생생물 혹은 육상생물(또는 둘 다)의 최소 기본 시험세트로 수행되어야만 한다. 수생물 기본 시험세트는 보통 (1) 어류 급성 독성 시험, (2) 수서무척추동물 급성 독성 시험, (3) 조류 중 bioassay로 구성된다. 육상생물 기본 시험세트는 (1) 식물 초기 성장 시험, (2) 지렁이 독성 시험, (3) 토양 미생물 독성 시험으로 구성된다. 일반적으로 물질이 토양과 강하게 결합하는 경우에는 지렁이 독성 시험만이 제시된다. 일반적으로 생물학적 산물이나 의약품의 안전성을 입증하기 위하여 포유동물(생쥐, 쥐, 개, 원숭이, 사람) 독성 시험은 상당 부분 이미 수행되기 때문에 설치류 급성 독성 시험은 육상 기본 세트에 포함되지 않는다.

만약 기본 세트에서 가장 민감한 생물의 EC_{50} 나 LC_{50} 을 MEEC로 나눈 값이 100 보다 크거나 같다면, 치사에 가까운 영향이 MEEC에서 관찰되지 않는 한 다음 연구를 진행할 필요가 없다. 만약 EC_{50} 나 LC_{50} 를 MEEC로 나눈 값이 100보다 작다면, Tier 3 시험이 수행되어야 한다.

MEEC에서의 치사에 가까운 영향은 만성 독성 시험(Tier 3)이 진행되어야 한다는 것을 말한다.

- Tier 3: 어떠한 물질이 생물농축 또는 생물축적 가능성이 있을 때, Tier 1 그리고/또는 Tier 2 결과에 의해서, 혹은 해당 물질이 생체 내에서 더 독성이 있는 물질로 전환한다는 것이 알려져 있다면 만성 독성 시험을 수행해야 한다.

한편 신약이 승인된다고 하더라도 유효성분의 사용량이 증가하지 않거나, 물환경 예측유입 농도가 1 $\mu\text{g/L}$ 를 초과하지 않는 경우, 또는 해당 의약품(또는 대사, 분해물질)의 환경 중 농도와 분포가 유의하게 변화하지 않음을 보일 수 있는 경우 등은 환경위해성평가를 면제받을 수 있다.

(2) 유럽연합(EU)

유럽연합(EU)에서는 1993년 이후 의약품에 대한 환경위해성평가 기법을 개발하기 시작하였으며 Directive 2001/83/EC를 통해 인체용 의약품에 관한 사항을 규정하고 있다. 이 Directive의 궁극적인 목표는 의약품의 생산, 분배, 사용을 감독하여 공중보건을 수호하는 데 있다. Directive 2001/83/EC chapter 1은 시장 판매(marketing authorisation)에 관한 내용을 다루고 있으며, Article 6에 따르면 당국의 허가를 받지 못한 의약품은 EU 회원국 내 시장에 판매할 수 없다. Article 8에서는 시장판매허가를 받기 위해 제출해야 하는 서류 및 정보들을 제시하고 있는데, 의약품의 안전한 저장, 사용, 폐기를 위해 취해야 할 조치의 이유와 더불어 의약품이 환경에 끼칠 수 있는 잠재적인 위험에 관한 사항을 제출하도록 규정하고 있다(Directive Article 8(3)(g)). 그 외 시장판매 신청에 필요한 구체적인 서류 종류 및 정보는 Annex I에 제시되어 있다.

2006년부터는 인체용과 동물용 의약품의 개발과정에서 제약업체가 의약품의 환경위해성평가(Environmental risk assessment, ERA)를 수행한 뒤 그 결과를 유럽 의약품청(European Medicine Agency, EMA)에 제출하도록 하였다. 유럽 의약품청은 환경위해성평가 결과와 함께 제출된 과학적 자료의 질과 안전성, 효능을 참고하여 해당 의약품이 시장 판매에 적합한 지 여부를 단계별로 평가한다.

이러한 의약품의 사전환경위해성평가를 통해 (1) 환경으로 방출되는 의약품의 양을 적절한 방법으로 최소화하고, (2) 사용자가 취할 수 있는 구체적인 위해 저감방안(risk-minimization activities)을 제시하며, (3) 적절한 방법으로 의약품을 폐기할 수 있도록 라벨링을 할 수 있을 것으로 기대하고 있다.

유럽 의약품청은 미국의 접근방법과 달리 위해성평가의 단계(Phase I, Phase II Tier A, B)에 따라 독성평가 뿐 아니라 노출농도 추정을 정교화 하는 과정을 거친다. 유럽 의약품청의 인체용

의약품의 환경위해성평가 단계 및 절차는 그림 23, 표 23과 같다(EMA, 2005).

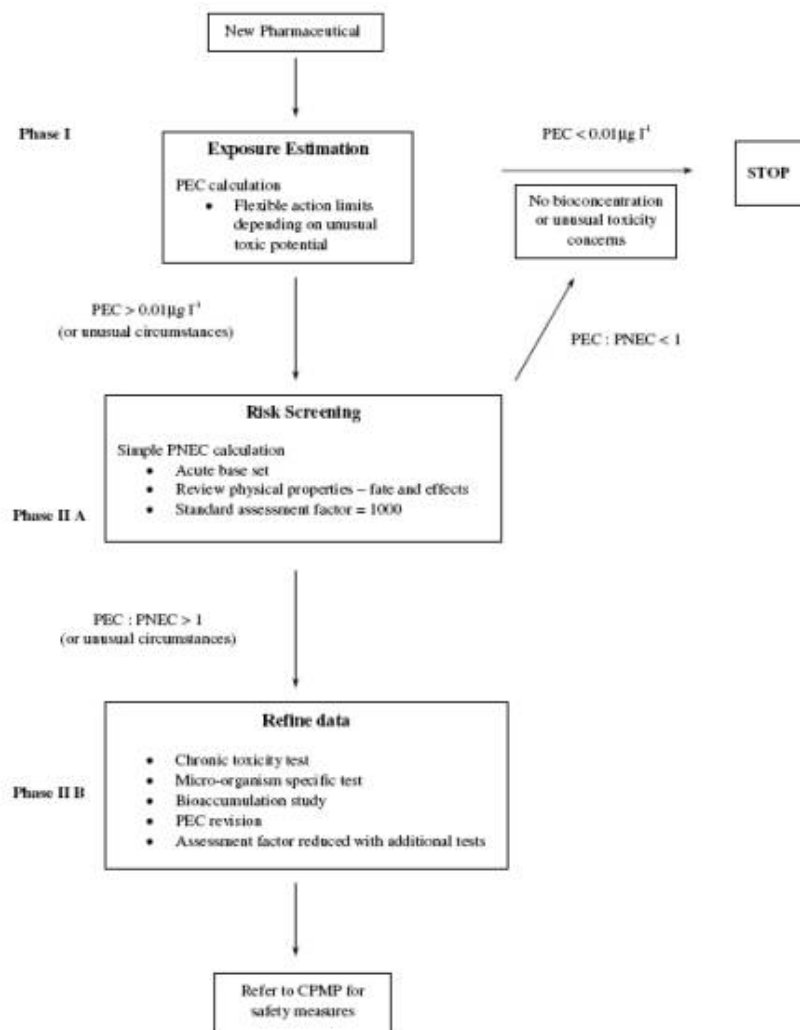


그림 23. 유럽 의약품청(EMA)의 의약품 물질 환경위해성평가 단계와 절차.

가용한 정보를 이용하여 환경위해성이 없는 것으로 나타났을 때에는 추가적인 실험을 수행할 필요가 없으나, 해당 의약품의 사용이 환경에 잠재적인 위해영향을 나타내는 것으로 예측되었을 경우 시장판매 신청자는 적절한 사전예방적 안전조치를 취해야 한다. 이러한 조치는 Summary of Products Characteristics (SPC)에 포함되어야 한다.

표 24. 유럽 의약품청 환경위해성평가의 단계별 접근(EMA, 2005)

규제평가 단계 (Stage in regulatory evaluation)	위해성평가 단계	목적	방법	필요 자료/시험
Phase I	Pre-screening	노출 추정	Action limit ($PEC > 0.01 \mu g/L$)	No test requirement
Phase II Tier A	Screening	위해도의 초기 추정	Risk assessment	Base set aquatic toxicology and fate
Phase II Tier B	Primary	일관성 있는 의사결정을 위한 일반적인 접근(Standard approach to ensure consistent decision making)	Risk assessment	Extended data set on emission, fate and effects
	Secondary	물질 및 장소 특이적 위해성평가(Substance and site-specific refinement)		Case-by-case; alternative approaches, TGD approach

환경위해성평가는 크게 두 단계로 구성된다. Phase I (Calculation of the Predicted Environmental Concentration, PEC) 단계에서는 의약품의 유효성분 그리고/또는 그 대사체의 환경 중 노출정도를 추정한다. 예측환경농도(PEC)가 $0.01 \mu g/L$ 이상인 모든 유효성분에 대해서는 Phase II 위해성평가를 수행해야 한다. 따라서 유럽에서 1일 용량이 유효성분 기준으로 2 mg 이상인 경우는 모두 위해성평가 대상이다. Phase I에서 예측환경농도(PEC)를 추정하는 식은 다음 식과 같으며(EMA, 2005), $PEC_{\text{surfacewater}}$ (지표수 중 농도)를 계산하는 데 사용하는 기본값(default values)은 표 24에 제시하였다.

$$PEC_{\text{surfacewater}} = DOSE_{ai} \times F_{pen} / WASTE_{Winhab} \times DILUTION \times 100$$

표 25. Phase I에서 $PEC_{\text{surfacewater}}$ 를 계산하기 위한 기본값(default values)

Parameter	Symbol	Value	Unit	Origin	Remarks
Input					
Maximum daily dose of active substance consumed per inhabitant	$DOSE_{ai}$	-	$[mg.inh^{-1}.d^{-1}]$	A	The highest recommended dose should be used
Percentage of market penetration	F_{pen}	1	%	D	Default
Amount of wastewater per inhabitant per day	$WASTE_{Winhab}$	200	$[L.inh^{-1}.d^{-1}]$	D	From TGD
Dilution factor	DILUTION	10	-	D	From TGD
Output					
Local surface water concentration	$PEC_{\text{surfacewater}}$	-	$[mg.L^{-1}]$	O	

A=based on information from applicant, D=default, O=Output

PEC_{surfacewater}의 도출은 미국 식약국의 예측유입농도와 비슷한 접근이기는 하나 하수처리시설에서 하천으로 유입되는 지점에서 농도에 10배를 희석하여 추정한다는 점이 다르다. 만약, PEC_{surfacewater} 값이 0.01 $\mu\text{g/L}$ (=action limit)로 추정되면 더 이상 위해성평가를 수행할 필요가 없다. 그러나 내분비 교란영향 등과 같이 특정한 유해영향이 의심되는 물질일 경우에는 전문가들의 종합 평가에 따라 action limit이 다르게 적용될 수 있다.

Phase II (Environmental fate and effects analysis)에서는 대상물질의 물리적/화학적, 약리학적, 독성학적 특성에 대한 정보를 구하고 평가한다. 이때 시험자는 특정 생태계에서 의약품의 거동과 영향을 조사할 필요가 있는지 고려해야 한다. Phase II는 유해지수 접근법으로 예측환경 농도와 예측무영향농도(Predicted no effect concentration, PNEC)를 비교하는 단계이다.

Phase II 위해성평가는 Tier A, B로 다시 구분된다. Tier A의 위해성평가에서 보다 구체적인 과학적 자료가 필요하다고 판단될 경우 Tier B 단계가 진행된다. Phase II에서는 Tier A 위해성평가 수행 결과 유해지수(HQ)가 1 이상인 경우나, 미생물의 영향을 기준으로 산정된 HQ가 0.1 이상인 경우에는 Tier B 평가를 수행한다. Phase II의 Tier A, B에서 요구하는 자료는 각각 표 25, 26과 같다.

표 26. Phase II Tier A에서 요구하는 물리화학적 특성, 거동 및 독성 영향 자료

필요 자료/시험	시험 지침
n-Octanol/Water Partition Coefficient (Kow)	OECD 107 or 117
Adsorption - Desorption Using a Batch Equilibrium Method	OECD 106/ OECD 121/ OPPTS 835.1110*
Aerobic and Anaerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems	OECD 308
Algae, Growth Inhibition Test	OECD 201
Daphnia sp. Reproduction test	OECD 211
Fish, Early Life Stage Test	OECD 210
Activated Sludge, Respiration Inhibition Test	OECD 209

*All three methods are possible. However, the method used should be justified.

표 27. Phase II Tier B에서 요구하는 육상 위해성평가 자료

필요 자료/시험	시험 지침
Aerobic and anaerobic transformation in soil	OECD 307
Soil Microorganisms: Nitrogen Transformation Test	OECD 216
Terrestrial Plants, Growth Test	OECD 208
Earthworm, Acute Toxicity Tests	OECD 207
Collembola reproduction	ISO 11267

미국의 경우와 비슷하게 유럽연합에서 환경위해성평가의 대상은 사람에서의 배출 특성(excretion profile)에 근거하여 결정되어야 하며, 대부분의 경우 활성 성분(active substance) 그리고/또 그 대사체로 충분한 것으로 설명하고 있다(EMA, 2005). 한편, 비타민, 전해질, 아미노산, 펩타이드, 단백질은 환경에서 오염 수준이 높지 않을 것으로 예상되며 결과적으로 환경위해성이 크지 않을 것으로 예상되기 때문에 환경위해성평가의 면제 대상이 된다. 그러나 내분비 장애물질과 같은 일부 물질들의 경우 환경 중으로 배출되는 양과 무관하게 위해성을 평가할 필요가 있다.

(3) 캐나다

캐나다 환경보호법(Canadian Environmental Protection Act, CEPA 1999)에 근거하여 식의약법(Food and Drugs Act or F&DA)에서 관리하는 제품에 함유된 모든 물질의 인체 및 환경 위해성을 평가한다⁵⁾. 캐나다 환경보호법은 캐나다 환경부와 보건부가 공동으로 집행하는 법이다(Environment Canada 1999). 이 법은 3P 원칙(proactive, preventive, precautionary)에 기반하여 만들어졌다. 이 법에 근거하여 유해물질에 의한 환경위해성은 환경부가 인체위해성은 보건부가 평가한다. 3P 원칙에 따른 접근은 가능한 한 많은(to the greatest extent possible) 유해물질이나 오염인자의 노출로부터 환경과 공중보건을 보호하는 것을 목표로 한다.

캐나다의 신규물질고지규정(New Substances Notification Regulations or NSNR)에 근거하여 신규화학물질의 인체 및 환경 위해성평가를 수행한다. 그러나 NSNR은 원칙적으로 산업용 물질을 대상으로 계획된 규정이기 때문에 캐나다 보건부에서는 의약품을 포함하여 식의약법 관리 물질에 적합한 새로운 규정을 발표하였다.

캐나다는 인체용 및 동물용 의약품질에 동일한 위해성평가 방법을 적용하고 있다. CEPA는 환경 위해성에 대한 잠재성을 고려하여 의약품의 유효성분을 Class 1 Substances로 구분하고 이에 대한 환경 위해성평가 절차를 다음 그림 24와 같이 제시하고 있다.

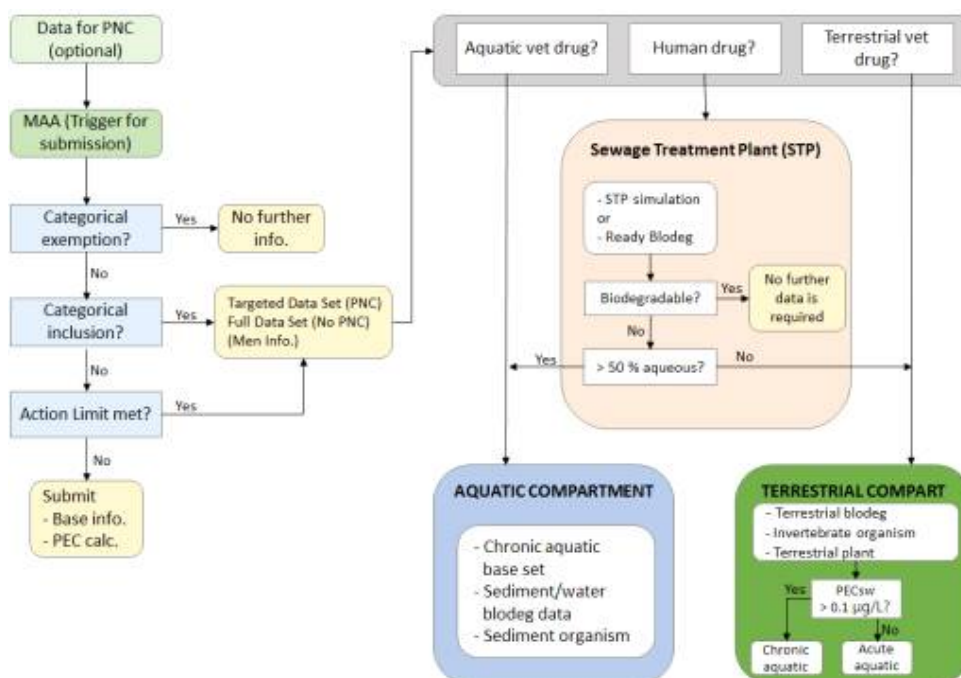


그림 24. 캐나다의 인체용 및 동물용 의약품질 환경위해성평가 단계.

5) <https://www.ec.gc.ca/lcpe-cepa/default.asp?lang=En&n=7F2D32CB-1>

캐나다 환경보호법에 따르면 새로운 의약 성분에 대한 action limit은 예측환경농도(PEC)를 기준으로 한다. 인체 의약품 유효성분의 배출지점에서의 예측유입농도(*End of pipe* PEC)가 0.1 $\mu\text{g/L}$ (=action limit) 이상인 신규 의약품은 환경위해성평가를 위한 자료를 생산해야 한다. 이때 지표수에서의 희석은 고려하지 않으며 PEC 도출 방법은 아래 식과 같다.

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) \text{ in surface water} = A \times B \times C \times D$$

A: kilograms of API/year (Kilograms of API per year imported or used in Canada)

B: 1 year/365 days

C: wastewater liters/day/capita (Water use data available online from Environment Canada)

D: population (Population data available online from Statistics Canada)

최근까지 축적된 자료에 근거해 보았을 때 환경배출농도 0.1 $\mu\text{g/L}$ 수준은 부정적 환경영향이 나타나지 않는 수준이다.

동물용 의약품의 경우 연간 400 kg 이상 생산되는 물질에 대해 위해성평가를 수행하도록 요구된다. 이 수준은 환경 중 농도를 고려해보았을 때 인체용 의약품에 대한 기준값(action limit)에 상응하는 것이기도 하여 인체용 및 동물용 의약품 사이의 일관성도 확보된다. 동물용 의약품의 경우 가축에 이용된 의약성분이 그 배설물을 통해 사육지의 토양 환경으로 유입되는 것이 주된 환경 유입 경로이기 때문에 거름 예측환경농도($\text{PEC}_{\text{manure}}$)로부터 토양 예측환경농도(PEC_{soil})를 얻게 된다. PEC_{soil} 도출의 기본 식은 아래와 같다.

$$\text{PEC}_{\text{soil}} = \text{Manure concentration} \times \text{Application Rate to Soil} \times \text{Usage/Treatment factors}$$

제시된 평가체계에서는 action limit과 함께 inclusion, special categories 및 exclusion 기준 역시 함께 고려하도록 되어 있다. Action limit의 만족 여부와 관계없이 호르몬, aquaculture, 구충제는 평가대상에 포함(inclusion)되며, 항균제, EDC, PBT (Persistent, Bioaccumulative, and Toxic)는 추가 자료가 요구된다(special categories).

Action limit이 만족되더라도 평가 대상에서 제외되는 물질 항목(exemption)은 아래와 같다.

- 의약품에 포함된 새로운 의약성분이면서
 - 비식용 동물에만 이용되는 경우
 - Special Access Program을 통과한 경우
 - Emergency Drug Release 허가를 얻은 경우
 - 위급 사항에서 이용되는 신규 의약품인 경우

- 다른 관할권에 의해 다음과 같은 성분으로 구성된 경우: 자연적으로 발생하는 비타민, 전해질, 아미노산, 펩타이드, 단백질, 탄수화물 및 지질 성분
- 시장 허가를 받기 전에 임상 시험, 조사 및 실험에서 이용되는 경우

(4) 동물용 의약품

국외의 동물용 의약품질에 대한 환경위해성평가는 국제 동물용 의약품 기술조정위원회 (Veterinary International Conference on Harmonization, VICH)의 지침을 중심으로 이루어지고 있다(<http://www.vichsec.org/>). VICH란 유럽연합(EU), 미국, 일본이 동물용 의약품 등록에 필요한 자료 수준 및 요구사항을 조화롭게 맞추기 위해 마련한 프로그램이지만, 호주/뉴질랜드, 캐나다, 남아프리카공화국도 동물용 의약품 관리 측면에서 참고하고 있다.

동물용 의약품질의 환경위해성평가 지침인 VICH는 크게 2단계로 이루어져 있다(그림 25). VICH Phase I은 해당 의약품질이 Phase II 평가가 필요한지 여부를 결정할 수 있을 때까지 단계별로 확인해 나가는 접근방법을 취한다. VICH Phase I 지침은 수생동물용과 육상동물용으로 나누어 평가한다(CVMP/VICH, 2000). 수생동물용 의약품질의 경우 양어장 배출수의 농도가 $1 \mu\text{g/L}$ 이상일 것으로 추정되는 경우 Phase II로 넘어간다. 육상동물용 의약품질인 경우 토양 중 예측농도(PEC_{soil})가 $100 \mu\text{g/kg}$ 이 초과하는 경우 Phase II를 진행해야 한다. 단, 동물의 체내·외에 적용되는 구충제의 경우에는 자동으로 Phase II로 넘어간다. 구충제의 경우 표적생물과 생물학적 연관성이 있는 비표적 생물에 부정적인 건강영향을 초래할 수 있기 때문이다.

한편 VICH에서 동물용 의약품질의 환경위해성평가 면제 대상은 다음과 같다.

- 자연에 존재하는 물질로, 사용한다고 하더라도 환경 중 분포나 농도에 영향을 미치지 않을 것으로 예측되는 경우(비타민, 전해질, 단백질, 펩타이드 등)
- 비식용 동물에 적용되는 경우(비식용 동물의 정의는 나라마다 상이)
- 주요 종에 이미 비슷한 방법의 사용 승인이 난 동물용 의약품질을 소수 종에 사용하는 경우
- 목축동물 중 소수에만 사용되는 경우
- 동물에 사용했을 때 대부분 대사되는(원물질 5 % 이하만 배출되는) 경우

VICH Phase II 지침은 1) 수생동물용, 2) 공장형 축산동물용, 3) 방목동물용 등 세 가지로 구분하여 각각에 대한 결정 방법을 제시하고 있으며, 각 방법은 목적에 따라 적절한 결정 기준을 가지고 있다(CVMP/VICH, 2005). Phase II 지침은 위해지수(Risk Quotient; RQ)에 따라 Tier A와 Tier B로 나뉘어 구성되어 있다. 각각에 대하여 물리화학적 성질, 환경 중 거동, 환경에 미치는 영향 등을 OECD 및 국제표준화 기구(International Organization for Standardization, ISO) 방법에 따라 자료를 제공하도록 하고 있다. Phase II에서 사용하는 위해지수는 일반적으로 통용되는 위해지수(HQ)와 동일한 개념이다.

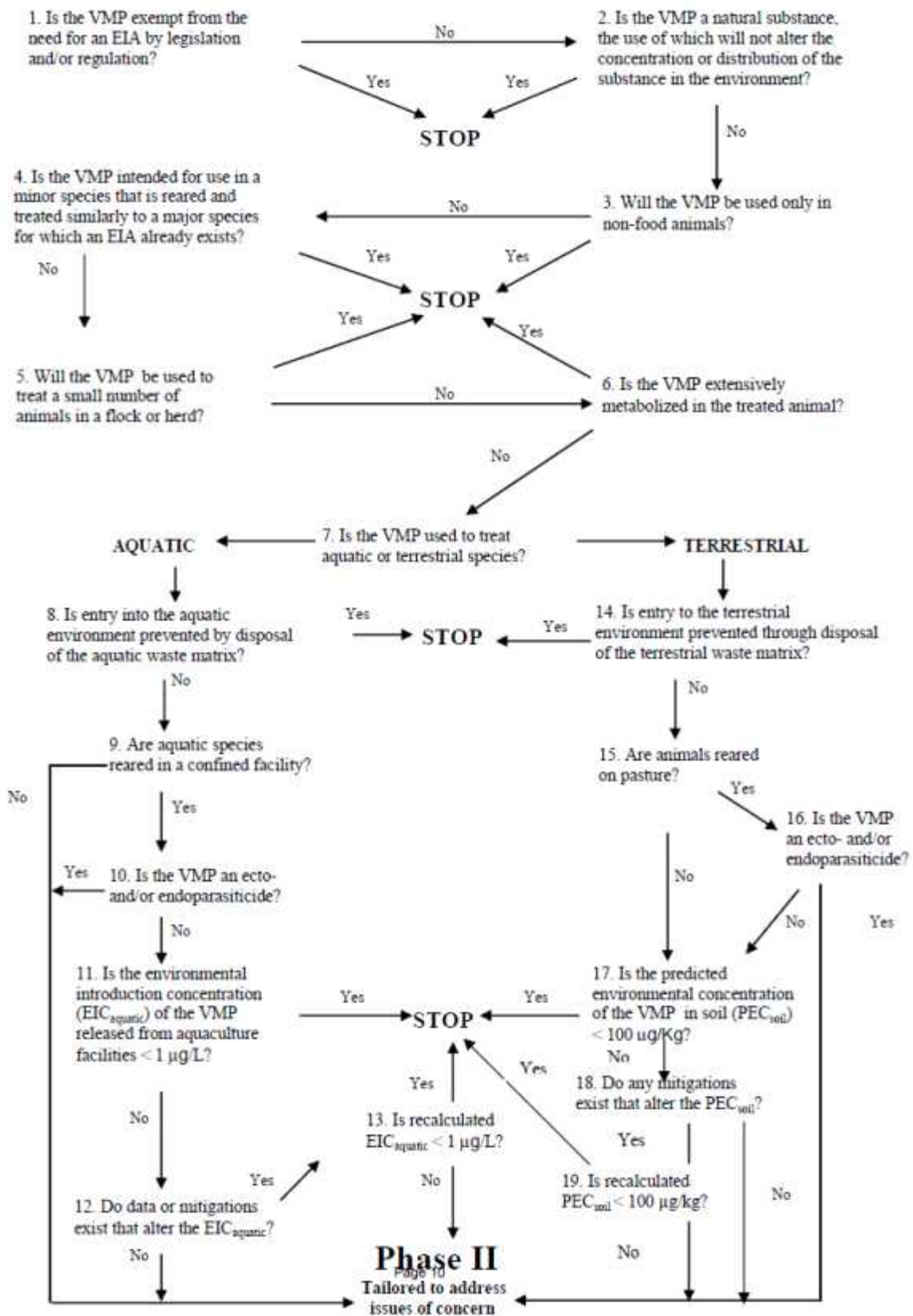


그림 25. VICH Phase I의 평가 절차 및 단계(CVMP/VICH, 2000).

국가별 동물용 의약품질 환경위해성평가 관련 규제 제도를 표 27에 요약하였다.

표 28. 각국의 동물용 의약품질 환경위해성평가제도 현황

국가	부처	법적 근거 (Statutory authorities)	규제 책임 (Regulatory responsibilities)	위해성평가 지침
미국	Food and Drug Administration, Center for Veterinary Medicine (CVM)	- Federal Food, Drug, & Cosmetic Act (1938) - Public Health Service Act (1944) - National Environmental Policy Act (1969)	- Title 21 Code of Federal Regulations	VICH Phase I (1999) VICH Phase II (2006)
EU	European Medicines Agency, member state specific	- Directive 2004/28/EC - Regulation EC/726/2004		VICH Phase I (2000) VICH Phase II (2005)
호주	Pesticides and Veterinary Medicines Authority Department of Environment	- Agricultural and Veterinary Chemicals Code Act (1994)		VICH Phase I (2001) Veterinary Manual of Data Requirements and Guidelines (MORAG, 1997)
캐나다	Environmental Assessment Unit of Health Canada	- New Substances Notification Regulations of the Canadian Environmental Protection Act		ERA related to chemicals

나. 해외의 사후 환경매체 위해성 관리제도

환경 중 의약품물질의 잠재적인 환경영향에 대한 우려가 존재하고 관련 지식이 축적되어감에 따라 의약품물질을 물환경 오염물질로 규정하여 규제할 필요성을 검토하는 국가가 늘고 있다. 그 가운데는 일부 의약품물질을 감시항목(watch list)으로 지정하여 환경농도 규제를 예고한 국가도 있으며 하수처리장 시설 개선을 위해 활용하는 국가도 있다.

(1) 유럽의 지표수 관리: 환경질 기준 지침

(가) 세 개 의약품물질을 포함한 감시항목 설정 제안

유럽연합(Council of the European Union)에서는 유럽의회(European Parliament)와 유럽 위원회(European Commission)가 함께 2013년 4월 diclofenac, 17 alpha-ethinylestradiol (EE2), 17 beta-estradiol (E2) 등 3개 의약품물질을 포함한 12종의 오염물질의 환경질기준 (Environmental Quality Standards, EQS)을 새롭게 제시하고 2023년까지 회원국이 준수할 것을 요구하는 제안서를 채택한 바 있다.⁶⁾ Directive 2013/39/EU는 directive 2000/60/EC와 directive 2008/105/EC의 개정안이다. 이 지침(directive)들은 각각 물환경에서 심각한 위해영향을 나타낼 수 있는 우선순위 물질을 밝힘으로써 수질 오염을 방지하고 환경질기준(EQS)을 설정할 것을 정하고 있다. 여기에서 EQS는 물환경에 초래되는 위해성에 대한 최신의 과학적 기술적 지식을 반영하여 설정된 것이다.⁷⁾ EQS는 환경질기준 도출을 위한 기술지침 (Technical Guidance for deriving Environmental Quality Standards: TGD-EQS: European Communities, 2011)에 의해 설정되며, 건강 및 환경위해성에 대한 과학위원회(Scientific Committee on Health and Environmental Risks: SCHER) 등의 검토를 거친다.⁸⁾

그러나 2013년 7월 이 세 가지 의약품물질을 즉각적으로 관리기준에 포함시키는 것보다는 감시항목(watch list)에 두고 관리하기로 결정하였다⁹⁾. 이러한 결정의 배경에는 (1) 특히 EE2와 같은 물질의 경우 영향농도가 매우 낮아 그 수준을 신뢰성 있게 분석할 수 있는 분석 기법의 개발이 우선 필요하였고 (2) 제안된 극미량 수준으로 관리하는데 소요되는 막대한 사회적 비용에 대한 우려도 있었다. 막대한 비용이 소요되는 물환경 의약품물질 관리를 바로 착수하는 것보다 현실적인 타당성을 먼저 판단할 필요가 있다는 것이다. 이러한 감시항목의 설정은 Directive 2008/105/EC의 Article 8b(1)을 근거로 한다. 감시항목에 포함되는 물질은 유럽연합 차원에서 물환경에 유의한 위해를 초래할 수 있으나 모니터링 자료가 불충분한 물질이 대상이

6) http://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/en/envir/136826.pdf

7) 유럽연합의 Water Framework Directive(WFD, 2000/60/EC)의 Article 16은 유럽위원회가 물환경에 유의한 위해를 초래하는 유해물질을 파악하고 물, 침적토, 또는 생체 중 환경질기준을 설정하도록 요구한다.

8) http://ec.europa.eu/environment/water/water-dangersub/lib_pri_substances.htm

9) www.endseurope.com/docs/140320a.doc

된다. 첫 번째 감시항목은 10개 물질을 포함하며 2년에 한 번 씩 업데이트되어 최대 14개까지 포함할 수 있다. 감시항목의 대상물질에 대해서는 유럽연합 차원에서 모니터링을 수행하여 이를 토대로 Water Framework Directive (WFD)의 Article 16(2)에 따라 우선순위 설정을 할 수 있도록 지원하는 노력을 해야 한다.

(나) 감시항목 개발을 위한 추가 후보물질 제안

2014년 JRC (Joint Research Centre) 보고서(Development of the 1st Watch List under the Environmental Quality Standards Directive)에 따라 diclofenac, E2, EE2와 더불어 감시 항목에 추가할 만한 7개 후보 물질을 제안하였다(Carvalho et al., 2014). 이 보고서에서 trichlorfon, cyclodecane, aminotriazole, methiocarb, 2-ethylhexyl 4-methoxycinnamate는 높은 위해가능성을 보였으며(a Risk Quotient>4000), erythromycin은 우선순위 항생제로서 후보 목록에 포함되었다. Cyanide-free는 위해우려 불확실성을 고려하여 최종 감시항목 후보 물질로 포함되었다. Estrone (E1)의 경우 E2의 변형 산물으로써 에스트로겐성 활성을 나타낼 수 있기 때문에 E2와 함께 분석하는 것을 장려하고 있다.

각 물질에 대해서는 최소 1년에 1번, 최대 4년 동안 모니터링이 이루어진다. 유럽연합 회원 국가는 정해진 수의 모니터링 장소(인구 1백만 명 이하는 1개, 1백만 명 이상은 2개 + 면적 60,000 km² 당 1 개소 + 인구 5백만 명 당 1개)에서 이들 물질에 대한 모니터링 데이터를 확보해야 한다. 만일 대표성을 가진 최신 모니터링 데이터를 회원국에서 충분히 제공한다면 추가적인 모니터링을 하지 않아도 된다.

(다) 첫 번째 감시항목(1st Watch list) 확정

2015년 3월 Commission Implementing Decision (EU) 2015/495에 따라 첫 번째 감시항목(1st Watch list)의 10개 그룹의 물질이 최종 확정되었다¹⁰⁾(표 28).

회원국의 최신 자료를 수집하여, 2014년 JRC 보고서에서 제안한 7개 후보 물질 중 이미 충분한 모니터링 자료가 있는 것으로 여겨지는 물질들(aminotriazole, cyclodecane, trichlorfon, cyanide-free)은 목록에서 제외하였다. 이를 대신하여 oxadiazon, methiocarb, 2,6-ditert-butyl-4-methylphenol, tri-allate, 4종의 neonicotinoid pesticides, 마크로라이드계 항생물질인 erythromycin, 그리고 2-ethylhexyl 4-methoxycinnamate를 추가하였다. 또 다른 neonicotinoid pesticide와 2종의 마크로라이드계 항생물질(clarithromycin, azithromycin) 역시 심각한 위해 영향을 나타낼 수 있으며 동일한 mode of action으로 상가작용을 나타낼 수 있기 때문에 감시항목에 포함되었다. 감시항목 10개 물질 중 최초 감시항목 물질로 제안된 EE2, E2, diclofenac, 2014년 보고서를 통해 E2와 함께 모니터링 할 필요가 제기된 E1, 그리고

10) <http://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/a90868de-d1f9-11e4-9de8-01aa75ed71a1/language-en>

2015년에 마지막으로 추가된 마크로라이드계 항생물질 3종(erythromycin, clarithromycin, azithromycin)은 의약품질에 해당한다. 최종 감시항목 물질 선정근거 및 세부자료는 2015년 JRC 보고서(Analytical methods for possible WFD 1st watch list substances)를 참고한다 (Loos, 2015).

표 29. 2015년 최종 확정된 첫 번째 감시항목 물질(Watch list of substances for Union-wide monitoring as set out in Article 8b of Directive 2008/105/EC)

물질	CAS number	사용처
17-Alpha-ethinylestradiol (EE2)	57-63-6	피임약
17-Beta-estradiol (E2), Estrone (E1)	50-28-2, 53-16-7	천연 호르몬 또는 에스트로겐 제제 의약품질
Diclofenac	15307-86-5	해열, 진통, 소염제
2,6-Ditert-butyl-4-methylphenol (BHT=butylated hydroxytoluene)	128-37-0	항산화제(음식포장, 왁스 종이 등)
2-Ethylhexyl 4-methoxycinnamate (EHMC)	5466-77-3	자외선차단제
Macrolide antibiotics		항생물질
- Erythromycin	114-07-8	
- Clarithromycin	81103-11-9	
- Azithromycin	83905-01-5	
Methiocarb	2032-65-7	살충제
Neonicotinoids		살충제
- Imidacloprid	105827-78-9/138261-41-3	
- Thiacloprid	111988-49-9	
- Thiamethoxam	153719-23-4	
- Clothianidin	210880-92-5	
- Acetamiprid	135410-20-7/160430-64-8	
Oxadiazon	19666-30-9	제초제
Tri-allate	2303-17-5	제초제

(2) 스위스의 하수처리장 방류수 관리

스위스의 연방물과과학기술위원회(Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology, EAWAG)에서는 도시하수처리장에서 배출될 수 있는 수질미량오염물질(22종의 의약품 포함)에 대한 급만성 수질기준(criteria)을 제시하였다. 수질 기준설정 대상물질은 다음과 같은 기준을 충족하는 것으로 선정되었다. 마지막 기준의 경우 3가지 중 하나만 충족되어도 선정하였다 (Kase et al., 2011).

- 도시하수를 통해 지표수로 유입
- 현재 법령상 스위스에서 사용될 수 있는 물질(또는 금지되지 않은 물질)
- 물질의 특성상 지표수에 존재할 가능성이 평균 이상
- 아래 3가지 기준 중 최소한 하나를 충족
 - 지표수에 광범위하게 분포(20 % 이상에서 검출한계 이상 검출)
 - 지표수에서 고농도로 측정(>100 ng/L)되고 도시하수처리장 방류수에서 흔하게 검출(>20 % 이상)되는 것
 - 독성(돌연변이원성, 발암원성, 호르몬활성 또는 면역독성 작용)이 있음

위의 조건을 충족시키는 수질미량오염물질 47종이 선정되었으며 그 중 다음의 22종이 의약품 물질에 해당된다: atenolol, azithromycin, bezafibrate, carbamazepine, carbamazepin-10,11-dihydro-10,11-dihydroxy, clarithromycin, diatrizoate, diclofenac, erythromycin, ethinylestradiol, ibuprofen, iomeprol, iopamidol, iopromid, mefenamic acids, metformin, metoprolol, naproxen, sotalol, sulfamethoxazole, N4-acetylsulfamethoxazol, trimethoprim. 이들 물질에 대한 수질기준(criteria)은 유럽연합의 환경질기준 도출을 위한 기술지침(TGD-EQS: European Communities, 2011)에 근거하여 설정되었다. 스위스에서 제시한 물환경기준인 AA-EQS (annual average-environmental quality standard)와 MAC-EQ (maximum allowable concentration-environmental quality standard)는 각각 유럽연합의 만성질기준(chronic quality criteria)와 급성질기준(acute quality criteria)과 같은 방식으로 도출되었다. 이 물질들의 수질기준은 스위스 환경독성센터(Ecotox Centre) 웹사이트¹¹⁾에서 확인 할 수 있다.

현재는 법적 구속력이 없으나, 이 권고 기준을 토대로 스위스의 700개 이상의 하수처리장 중 100개의 시설 개선을 추진한다면 이를 통해 전체 미량오염물질의 50 %를 제어할 수 있을 것으로 추정하고 있다(FOEN, 2012). 의약품물질에 대해 설정한 물환경 관리기준(criteria)은 궁극적으로 스위스의 지표수와 폐수관리를 위해서 사용된다.

11) <http://www.oekotoxzentrum.ch/qualitaetskriterien>

(3) 네덜란드 먹는 물 관리

네덜란드에서는 관리가 필요한 의약물질을 용도, 배출, 모니터링 자료, 인체 및 생태 독성에 근거하여 약 30종의 물질을 도출하여 다섯 가지 분류로 나누었다. 다섯 가지 분류는 다음과 같으며 위해성이 가능하지 않은 마지막 분류를 제외한 나머지 분류에 해당하는 물질은 감시목록에 포함된다(Smit and Wuijts, 2012).

- 법적 수질기준 설정이 고려될 수 있는 물질
- 먹는물과 생태계 측면의 위해성이 가능한 물질
- 먹는물을 통한 위해성이 가능한 물질
- 생태계와 사람에게 위해성이 초래될 가능성이 있는 물질
- 위해성이 가능하지 않은 물질

그 가운데 법적 수질기준 설정이 고려될 수 있는 물질로 carbamazepine, metformin, metoprolol, amidotrizoic acid의 4종의 의약물질을 지정하고 먹는물을 통해 위해가 나타날 수 있는 물질로 lincomycin, pentoxifylline, phenazone, sotalol, sulfamethoxazole의 5가지 의약물질을 제시했다(Smit and Wuijts, 2012). 수질기준 설정이 고려되는 물질에 대해서는 전국 수준에서 모니터링을 수행하며, ERL (Environmental risk limit)을 정확하게 도출하기 위해 독성영향 자료를 확보한다.

다. 국내 의약품질의 사전 관리제도

의약품을 관리하는 주요 부서인 식품의약품안전처(식약처), 농림축산식품부 등의 관련 법령 및 제도를 조사하였다.

의약품 등에 관한 기본적인 사항들은 보건복지부와 식약처 소관 「약사법」에 따라 관리되고 있다. 의약품의 등록 및 안전성과 관련해서는 인체용 의약품의 경우 「약사법」 시행규칙의 형태로 제정·시행되고 있는 식약처 소관 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」¹²⁾에 의해서, 동물용 의약품의 경우 역시 「약사법」 시행규칙의 형태로 제정·시행되고 있는 농림축산식품부·해양수산부의 공동소관 「동물용 의약품등 취급규칙」¹³⁾에 따라 각각 관리되고 있다.

「약사법」 시행규칙 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조(제조판매·수입 품목의 허가 신청) 및 제9조(안전성·유효성에 관한 자료)에 의하여 의약품등의 제조판매·수입 품목허가 또는 품목변경허가를 받거나 제조판매·수입 품목신고 또는 품목변경신고를 하려는 자는 해당 품목의 안전성·유효성에 관한 자료를 제공해야 한다. 이때 제출하여야 하는 자료는 안정성, 독성에 관한 자료와 외국의 사용현황 등을 포함한다.

의약품, 의약외품, 한약(생약)제제의 제조판매품목허가 또는 신고, 의약품의 수입품목허가 또는 신고, 의약품의 안전성·유효성과 기준 및 시험방법의 심사에 있어 대상품목, 자료의 종류 및 작성 요령·요건·면제범위, 기준 및 관리 등에 관한 세부사항은 각각 아래의 규정을 따른다.

- 의약품의 품목허가·신고·심사 규정
- 의약외품 품목허가·신고·심사 규정
- 한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정

「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제9조 제4호의 규정에 따라 제출되는 의약품등 화학물질의 독성시험에 관한 표준적인 시험방법은 「의약품등의 독성시험기준」을 따른다. 독성시험에는 단회투여독성시험, 반복투여독성시험, 생식·발생독성시험, 유전독성시험, 항원성시험, 면역독성시험, 발암성시험, 국소독성시험, 국소내성시험, 단회투여흡입독성시험, 반복투여흡입독성시험 등이 있다.

농림축산검역본부에서는 「동물용 의약품등의 안전성·유효성 심사에 관한 규정」(국립수위과학검역원고시 제2014-2호)을 제정하여 동물용 의약품 등의 제조 또는 수입품목허가 시 요구되는 심사자료에 대한 세부사항을 명시하고 있다. 이 규정의 제3조(심사대상)에 따라 이미

12) 총리령 제1298호.

13) 농림축산식품부령 제192호.

허가되어 있는 품목과 유효성분의 종류, 규격, 분량(농도)이 같은 품목은 심사대상에서 제외한다. 동물용 의약품등의 안전성·유효성 심사에 필요한 자료는 품목별로 작성하고 규정에 의한 자료를 첨부하여야 한다. 독성에 관한 자료는 급성독성시험자료, 아급성독성시험자료, 만성독성시험자료, 생식독성시험자료, 변이원성시험자료, 암원성시험자료, 미생물학적독성시험자료, 국소독성시험자료, 면역계이상시험자료, 그 밖의 특수독성시험자료를 포함한다.

한편 의약품질과 달리 농약의 경우, 제조업자가 농약을 국내에서 제조하여 판매하기 위해서 품목별로 농약의 환경생물독성 시험성적서 등을 제출하여 농촌진흥청장에게 등록하여야 한다. 농촌진흥청에서 수행하는 등록심사 조항 중 안전성평가에 인체영향과 생태환경에 대한 영향평가가 포함되어 있다. 농약의 생태위해성평가는 유효성분을 대상으로 단계적으로 수행된다. 각 생물군별 급성/단기적 영향과 장기/번식에 미치는 영향을 평가한 뒤 정해진 수준 이상의 안전성이 확보됨을 확인한다.

라. 국내의 매체 관리 또는 화학물질 위해성 관리제도

국내에서 의약품질의 생태위해성평가 방법은 별도로 정해져 있지 않다. 대신 위해를 일으킬 수 있는 요소에 대하여 인체 또는 생태(환경)위해성평가를 수행하도록 되어 있다. 위해요소의 환경위해성평가와 관련 있는 국내 법 및 관리제도는 화학물질의 등록 및 평가 등에 관한 법률, 환경정책기본법, 수질 및 수생태계 보전에 관한 법률, 토양환경보전법 등 환경위해성평가 등이 있다.

「수질 및 수생태계 보전에 관한 법률」[시행 2017.1.28.] [법률 제13879호, 2016.1.27., 일부개정]에 따르면 환경부 장관은 하천·호소 등의 수질오염으로 사람이나 생태계에 피해가 우려되는 경우에 그 위해성에 대한 평가를 수행하여 그 결과를 공개하여야 한다.

우리나라의 먹는물 수질기준은 환경부의 「먹는물 수질기준 및 검사 등에 관한 규칙」[시행 2017.1.1.] [환경부령 제684호, 2016.12.30., 타법개정]을 따른다. 이 규칙에서 수질기준항목은 미생물에 관한 기준, 건강상 유해영향 무기물질에 관한 기준, 건강상 유해영향 유기물질에 관한 기준, 소독제 및 소독부산물질에 관한 기준, 심미적 영향물질에 관한 기준, 방사능에 관한 기준 등이 있으며 의약품질은 포함되어 있지 않다.

한편 국내법에서 구체적인 생태위해성평가 방법이나 지침은 환경보건법 시행령에 따른 「환경유해인자의 위해성평가를 위한 절차와 방법 등에 관한 지침」[시행 2016.7.25][환경부예규 제585호, 2016.7.25., 일부개정] (이하 ‘지침’) 등 에서 제시하고 있다. 여기서 “환경유해인자”란 「환경정책기본법」 제3조제4호에 따른 환경오염과 「화학물질 관리법」 제2조 제7호에

다른 유해화학물질 등을 말한다. 환경정책기본법[법률 제13603호, 2015.12.22., 타법개정] 제3조 제4호 “환경오염”이란 사업활동 및 그 밖의 사람의 활동에 의하여 발생하는 대기오염, 수질 오염, 토양오염, 해양오염, 방사능오염, 소음·진동, 악취, 일조 방해, 인공조명에 의한 빛공해 등으로서 사람의 건강이나 환경에 피해를 주는 상태를 말한다. 화학물질관리법(중전의 유해화학물질 관리법)[법률 제13534호, 2015.12.1., 타법개정] 제2조 제7호에서 “유해화학물질”이란 유독물질, 허가물질, 제한물질 또는 금지물질, 사고대비물질, 그 밖에 유해성 또는 위해성이 있거나 그러할 우려가 있는 화학물질을 말한다.

「환경유해인자의 위해성평가를 위한 절차와 방법 등에 관한 지침」에서는 (1) 환경유해인자, (2) 국제적 규제 및 관심물질, (3) 모니터링 또는 위해성평가 결과 등에 따라 인체 및 생태 위해가 우려되는 물질 등을 인체 및 생태의 초기위해성평가 대상으로 우선적으로 고려하고 있다. 이 지침에 따르면 생태위해성평가는 표 29에 따라 단계별로 수행하여야 한다.

표 30. 생태 위해성평가의 단계(지침 제11조 제1항 관련)

구분	생태위해성평가 단계	
	초기위해성평가	매체통합 위해성평가
목적	우선평가대상물질 선정	우선관리대상 물질, 매체, 지역, 수용체(수서, 저서, 토양 생태계) 확인
생태독성영향평가	생태영향 분류(일반생태독성, 이차독성), 평가계수 적용	생태영향 분류별 국내외 생태독성DB 종민감도분포 활용
노출평가	기존 자료 이용(배출량, 환경거동모형예측결과, 모니터링 자료)	기존자료 + 추가자료 (환경거동모형 예측 또는 환경모니터링 실시)
위해도결정	극단적 상위노출농도 추정값을 이용한 유해지수 분석(생물이용도 미반영)	현실적 상위노출농도 또는 노출농도분포의 PNEC 초과 확률 추정(생물 이용도 반영)

생태위해성평가를 위한 자료는 표 30에 따라 단계별 목적에 맞게 구분하여 활용해야 하며, 국제적으로 통용되는 각종 데이터베이스와 기존의 위해성평가 보고서를 통해 자료를 확보할 수 있다. 단계별 필요 자료가 충분하지 않은 경우 국제적으로 공인된 표준 시험법 또는 그에 준하는 방법에 따라 추가적으로 자료를 생산하여 활용할 수 있다.

표 31. 생태 위해성평가의 단계별 필요자료(지침 제12조 제1항 관련)

구분		초기 위해성평가	매체통합위해성평가
노출 특성 자료	배출특성	배출원, 이용형태, 배출주기와 빈도	
	환경거동 특성	환경거동, 노출경로, 매체특성, 환경잔류성 및 생물축적성	
	노출수준 자료		배출량, 모니터링 자료, 자연적 배경농도
생태 영향 자료	생태독성자료 출처	주요 분류군에 대한 수생태 독성 DB	매체별 국내외 서식종 생태독성 DB
	매체별 생태독성 자료	수생태독성	물/토양/퇴적물 생태독성(화학평형모형), 먹이생물(이차독성)
	생태영향 분류	생태독성 분류	생태독성작용방식
		이차독성 유무 확인	이차독성 (물, 토양)
	생물이용도 평가		생물이용도 보정(수온, pH, 경도, 기저값 또는 유기물 함량 보정 등)

「화학물질의 등록 및 평가 등에 관한 법률」[시행 2017.1.28.] [법률 제13891호, 2016.1.27., 일부개정](이하 ‘화평법’)에서도 제24조, 동법 시행규칙 제32조 4항에 따라 “화학물질 위해성평가의 구체적 방법 등에 관한 규정”으로 위해성평가의 구체적인 방법을 고시하고 있다. 그러나 화평법 제3조(적용범위)에 의해 의약품 및 의약외품은 적용대상에서 제외된다.

화평법에 따라 환경부장관은 유해성심사 및 위해성평가 결과 위해성이 있다고 우려되는 화학물질 등에 대해서는 관계 중앙행정기관의 장과의 협의와 평가위원회의 심의를 거쳐 제조·수입·사용 전에 환경부장관의 허가를 받아야 하는 허가물질로 지정·고시할 수 있으며(동법 제25조), 유해성심사 및 위해성평가 결과 위해성이 있다고 인정되는 경우 등은 중앙행정기관의 장과의 협의와 평가위원회의 심의를 거쳐 대통령령으로 정하는 바에 따라 해당 화학물질을 제한물질 또는 금지물질로 지정·고시하여야 한다(동법 제27조). 이 밖에, 유해화학물질이 함유된 제품을 생산하거나 수입하는 자는 제품에 함유된 화학물질별 총량이 연간 1톤을 초과하는 경우에는 환경부령으로 정하는 바에 따라 해당 제품에 함유된 화학물질의 명칭, 함량 및 유해성정보, 제품 내 유해화학물질의 용도에 대하여 생산 또는 수입 전에 환경부장관에게 신고하여야 하며(제32조), 환경부장관은 제품 내 함유된 유해화학물질로 인하여 발생할 수 있는 사람의 건강이나 환경에 대한 위해를 예방하기 위하여 위해우려제품과 국내외에서 유해화학물질이 포함되어 있는 것으로 알려지는 등 국민의 건강이나 환경에 대한 위해우려가 제기되는 위해우려제품에의 경우에는 각각 환경부령으로 정하는 바에 따라 제품의 품목별 위해성평가 및 긴급한 위해성평가를 실시하여야 한다(동법 제33조).

농약의 경우 제조업자가 농약을 국내에서 제조하여 판매하기 위해서 「농약관리법」[시행

2015.7.20.] [법률 제13403호, 2015.7.20., 일부개정] 제8조에 따라 품목별로 농약의 환경생물독성 시험성적서 등을 제출하여 농촌진흥청장에게 등록하여야 한다. 이때 농약의 환경생물독성 시험성적서 검토기준 등에서 구체적인 생태위해성평가의 단계와 기준을 제시하고 있다.

화학농약의 환경 생물에 미치는 영향 검토 시 단계별 시험내용은 표 31과 같다. 농약의 환경 생물독성은 단계별 검토방법으로 검토하되 제 1단계에서 제출한 성적을 검토하여 안전성이 인정될 경우에는 검토를 종료한다. 제 1단계에서 안전성이 인정되지 않으면 제 2단계, 제 3단계 검토를 수행하되 검토에 필요한 자료는 등록신청자에게 추가로 요구하여 검토한다.

표 32. 농약의 환경 및 동.식물에 대한 영향 시험성적서의 단계별 검토기준

환경생물종		검토단계별 시험내용			
		제1단계	제2단계	제3단계	기 타
수생생물 중	어 류	급성독성시험	어류생육초기독성 미꾸리 야외포장	어류생활사독성	-
		생물농축성시험 ¹⁾	모의생태계시험		-
	물벼룩	급성유영저해시험	번식독성시험	모의생태계시험	-
	조류(藻類)	생장저해시험	-	-	-
육생생물 중	조류(鳥類)	급성경구독성시험 급성식이독성시험	번식독성시험 ²⁾	야외시험 ³⁾	농축성시험
	지렁이	급성독성시험	번식독성시험	야외시험 ³⁾	농축성시험
	꿀 벌	급성접촉, 섭식독성시험	엽상잔류독성시험 ⁴⁾	야외시험 ³⁾	-
	누 에	실내독성시험	-	殘毒시험 ³⁾	-
	천 적	실내시험	반야외시험 ³⁾	야외시험 ³⁾	-

주: 1) n-옥탄올/물 분배계수(log P_{ow}) 값이 3.0이상인 경우

2) 생물축적성을 고려할 필요가 있는 경우

3) 농약품목으로 실시

4) 위해지수값(HQ)이 50이상인 경우. 다만, 급성독성 100 µg/bee 이상인 경우 제외(2종 이상의 유효성분으로 된 농약의 경우에는 위해지수값을 유효성분별로 평가한다)

농약의 위해성평가기준은 다음 표 32와 같다. 환경생물독성과 환경 중 농도를 함께 고려하였을 때 위해성이 있는 것으로 추정되는 농약은 사용을 제한하거나 금지할 수 있다. 다만, 사용시기 등의 제한을 통하여 해당 환경생물에 대한 안전성이 확보된 경우에는 그러지 아니할 수 있다.

표 33. 환경생물독성과 환경 중 농도를 고려한 위해성평가기준

구 분		위해성 없음	위해성이 있는 것으로 추정	
			제한 사용	사용금지 (단계별로 평가하는 경우에는 다음 단계 평가결과에 따름)
급성 독성	수생 생물	환경 중 추정농도(PEC)가 반수치사농도(LC ₅₀)의 10% 미만인 경우	환경중 추정농도가 반수치사농도의 10% 이상이고 50% 미만인 경우	환경중 추정농도가 반수치사농도(LC ₅₀)의 50% 초과되는 경우. 다만, 미꾸리는 비고란의 평가기준을 적용.
	조류 (鳥類)	환경중 추정농도가 반수치사농도의 20% 미만인 경우. 다만, 입제 농약은 반수치사량(LD ₅₀)이 50 mg/kg 초과되는 경우	환경중 추정농도가 반수치사농도의 20% 이상이고 100% 미만인 경우. 다만, 입제 농약은 반수치사량(LD ₅₀)이 50 mg/kg 이하인 경우	환경중 추정농도가 반수치사농도의 100% 이상인 경우
만성 독성	환경 생물	환경중 추정농도가 만성적 무영향수준 미만인 경우	-	환경중 추정농도가 만성적 무영향수준 이상인 경우
비고: 가. 환경중 추정농도(PEC): Predicted Environmental Concentration. 나. 미꾸리에 대한 야외포장시험 결과 누적치사율 평가기준				
시험성적			평가기준	
야외 포장시험 누적치사율이 10% 이상이고 30% 미만인 경우			위해성 경고문구 표기 “미꾸리 독성이 강함”	
야외 포장시험 누적치사율이 30% 이상인 경우			사용금지	

농약의 취급제한기준과 관련하여 농약의 독성 및 잔류성 정도별 구분은 같은 법 시행규칙 별표 3의 5를 따른다. 별표 3의 5에 따르면, 농약 등은 급성독성정도에 따라 I급(맹독성), II급(고독성), III급(보통독성), IV급(저독성)으로 구분하며, 제품농약 등이 어류의 반수를 죽일 수 있는 농도(유효성분)를 기준으로 하여 I급, II급, III급으로 구분한다. 시행규칙 제24조의 2 제2항과 관련하여 원제의 독성 정도에 따른 구분은 별표의 3의 6에 따른다. 원제의 수서생물에 대한 독성은 “급성 환경유해성 물질” 또는 “만성 환경유해성 물질”로 분류한다. 사람과 동물에 대한 독성은 “급성독성 물질”, “피부 부식성 또는 자극성 물질”, “심한 눈 손상 또는 눈 자극성 물질”, “호흡기 또는 피부 과민성 물질”, “생식세포 변이원성물질”, “발암성 물질”, “생식독성 물질”, “특정 표적장기 독성 물질(1회 노출)”, “특정 표적장기 독성 물질(반복 노출)”, “흡인 유해성 물질”로 구분하며 그 밖의 세부사항은 농촌진흥청장이 정하여 고시한다.

2절. 평가대상물질 선정, 자료 조사 및 추가 자료 생산

1. 평가 대상물질의 유통·생산량 및 최근 추가된 유해성·노출자료 조사

가. 인체용·동물용 의약품의 평가대상물질 선정

(1) 후보물질의 잠정적 유해지수 산출

후보 대상물질 우선순위 선정방법으로 다음의 두 가지를 제안하였다.

(1) 국립환경과학원의 2013년 “환경 중 의약품물질의 신규 관리전략 마련을 위한 위해성평가 연구” 사업에서 제안된 인체용 의약품물질의 우선순위 선정 기법(Ji et al., 2016)에 근거한 인체용 의약품물질 제안

(2) 2008-2014년까지 수행한 잔류 의약품물질 용역사업을 통해 도출된 결과 중 재평가가 필요한 물질 선정

위 두 가지 접근을 통해 제안된 후보물질 12종의 잠정적인 유해지수 산출 결과는 표 33과 같다.

문헌에서 12종 후보물질의 생태독성 자료를 조사하였고, 가장 민감한 생물종의 독성값에 적절한 평가계수(10~1,000)를 고려하여 예측무영향농도(Predicted No Effective Concentration, PNEC)를 추정하였다. 예측무영향농도(PNEC)는 실측환경농도(Measured Environmental Concentration, MEC)와 비교하여 최종적으로 유해지수(Hazard Quotient, HQ)를 산출하였다. 산출한 유해지수가 1 이상이면 환경 중 유해물질의 오염수준이 생태계에 부정적 영향을 미칠 가능성이 존재한다는 것을 의미하는 것이다.

(2) 유통량·생산량 조사

후보대상 의약품물질의 생산량(2014년 기준)은 표 33에 함께 정리되어 있다.

표 34. 2016년 연구대상 의약품질 우선순위 목록

No	Active pharmaceutical ingredients	LogK _{ow}	Antineoplastic drugs or hormones	Production volume (kg/yr)	PEC _{corrected} (μg/L) ^a	MEC _{mean} (μg/L)	AF	The lowest NOEC (μg/L)	Reference	PNEC (μg/L)	HQ (based on PEC)	HQ (based on MEC)	Priority List
1	Acetaminophen	0.269	-	1,097,363	0.35121	0.138	50	0.5	Galus et al., 2013	0.0100	35.121 ^d	13.800	List A
2	Clarithromycin	3.178	-	25,583	0.11266	0.081	50	2	Isidori et al., 2005	0.0400	2.8165	2.0250	List A
3	Ciprofloxacin	-0.001	-	17,402	0.19507	0.093	10	5	Halling-Sørensen et al., 2000	0.5000	0.3902	0.1860	List A
4	Ofloxacin	-0.200	-	1,895	0.16042	-	50	5	Ferrari et al., 2004	0.1000	1.6042	-	List A
5	Metformin	-2.640	-	580,130	0.85637	-	100	40	Niemuth et al., 2015	0.4000	2.1409	-	List A
6	Norethisterone	2.989	hormones	4.4	0.00002	-	100	0.0012	Paulos et al., 2010	0.0000	1.4756	-	List A
7	Fenbendazole (2012)	3.930 ^c	-	4,928		0.0098	50	0.185	NIER, 2012	0.0037	-	2.6486	-
8	Neomycin (2011)	-9.411	-	14,516	0.00095	0.94	50	30	Park and Choi, 2008	0.6000	<0.001	1.5667	-
9	Florfenicol (2013)	-0.120		76,495		0.003	1,000	2,600	Christensen et al., 2007	2.6000	-	0.0011	-
10	Bacitracin (2013)	-3.260		1,663		-	1,000	30,500	Delupis et al., 1992	30.4800	-	-	-
11	Diphenhydramine (2014)	3.106	-	4,454	0.03793	-	50	0.12	Meinertz et al., 2010	0.0024	31.608	-	-
12	Roxithromycin	2.751	-	9,770	0.12355	<LOD	50	10	Yang et al., 2008	0.2000	0.6177	-	

LogK_{ow} was estimated by EPISuite software of U.S. EPA. Production volume was estimated from using publicly available resources from Korea Pharmaceutical Manufacturers Association, and Korea Index of Medical Specialties online (KIMS; <http://kimsonline.co.kr>).

^a When excretion rate is provided in range, the highest rate in the range was applied to estimation of PEC_{corrected}.

^b P indicates selected ('pass') compound that is of greater concern for priority listing and F indicates not-selected ('fail') compound that is of lesser concern for priority listing. Among the 695 APIs, 263 candidate APIs were selected ('P') as Candidate List.

^c Bold-faced value indicates LogK_{ow} greater than 3.5, antineoplastic drugs or hormones, production volume greater than 600 kg/yr, PEC greater than 0.1 μg/L, and HQ value greater than 1. Yellow highlight indicates the Priority List A of human pharmaceuticals in Korea.

^d Red colored value indicates HQ value greater than 2.

-: not available, HQ: hazard quotient, NA: not applicable, PEC: predicted environmental concentration, PNEC: predicted no effect concentration.

(3) 유해성·노출자료 조사

후보대상 의약품 12종에 대한 최신 생태독성자료를 표 34, 국내 지표수 및 하수처리장에서 검출 자료를 표 35에 나타내었다.

표 35. 후보 대상 의약품질 12종의 생태독성 자료

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/endpoint	Test type	Conc. (μ g/L)	Reference
Acetaminophen	해수 미생물	<i>Vibrio fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	급성	650,000	Henschel et al., 1997
	해수 미생물	<i>V. fischeri</i>	5 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	급성	549,700	Kim et al., 2007
	해수 미생물	<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	급성	567,500	Kim et al., 2007
	담수 조류	<i>Cylindrospermopsis raciborskii</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	192,900	Nunes et al., 2014
	담수 조류	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	134,000	Henschel et al., 1997
	담수 조류	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	317,400	Nunes et al., 2014
	담수 식물	<i>Lemna gibba</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	급성	>1,000,000	Nunes et al., 2014
	담수 식물	<i>L. gibba</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	>1,000	Brain et al., 2004
	담수 무척추	<i>Daphnia magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	급성	13,000	Kuhn et al., 1989
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	급성	293,000	Henschel et al., 1997
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	급성	38,600	Kim et al., 2010
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	급성	2,040	Dave and Herger, 2012
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	9,200	Kuhn et al., 1989
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	50,000	Henschel et al., 1997
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	16,900	Kim, 2006
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	30,100	Kim et al., 2007
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	8,300	Kim et al., 2010
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	11,850	Kim et al., 2012
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	2,831	de Oliveira et al., 2016
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	20,100	Han et al., 2006
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	96 h/ immobilization EC ₅₀	급성	26,600	Kim et al., 2007
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	만성	5,720	Kim et al., 2012
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (no. of young/female) NOEC	만성	5,720	Kim et al., 2012
	담수 무척추	<i>Dugesia japonica</i>	24 h/ LC ₅₀	급성	858,600	Li, 2013
	담수 무척추	<i>D. japonica</i>	48 h/ LC ₅₀	급성	371,500	Li, 2013
	담수 무척추	<i>D. japonica</i>	72 h/ LC ₅₀	급성	316,200	Li, 2013
	담수 무척추	<i>D. japonica</i>	96 h/ LC ₅₀	급성	150,800	Li, 2013
	담수 무척추	<i>Moina macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	56,340	Kim et al., 2012
	담수 무척추	<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival NOEC	만성	8,580	Kim et al., 2012
	담수 무척추	<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction (no. of young/brood) NOEC	만성	320	Kim et al., 2012

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	담수 무척추	<i>Neocaridina denticulata</i>	96 h/ LC ₅₀	급성	6,070	Sung et al., 2014
	담수 척추	<i>Brachydanio rerio</i> (embryo)	48 h/ LC ₅₀	급성	378,000	Henschel et al., 1997
	담수 척추	<i>Danio rerio</i> (embryo)	24 hpf/ LC ₅₀	급성	1,529,739 (=10.12 mM)	Selderslaghs et al., 2012
	담수 척추	<i>D. rerio</i> (embryo)	48 hpf/ LC ₅₀	급성	1,499,507 (=9.92 mM)	Selderslaghs et al., 2012
	담수 척추	<i>D. rerio</i> (embryo)	72 hpf/ LC ₅₀	급성	1,189,629 (=7.87 mM)	Selderslaghs et al., 2012
	담수 척추	<i>D. rerio</i> (embryo)	144 hpf/ LC ₅₀	급성	560,804 (=3.71 mM)	Selderslaghs et al., 2012
	담수 척추	<i>D. rerio</i>	96 hpf/ survival LOEC	급성	0.5	Galus et al., 2013
	담수 척추	<i>D. rerio</i>	96 hpf/ development LOEC	급성	0.5	Galus et al., 2013
	담수 척추	<i>D. rerio</i> (embryo)	7 dpf/ survival NOEC	아만성	1	David and Pancharatna, 2009
	담수 척추	<i>D. rerio</i> (embryo)	7 dpf/ survival LOEC	아만성	5	David and Pancharatna, 2009
	담수 척추	<i>D. rerio</i> (embryo)	7 dpf/ growth (length) LOEC	아만성	1	David and Pancharatna, 2009
	담수 척추	<i>D. rerio</i>	42 d/ reproduction (cummulative egg production) NOEC	만성	0.5	Galus et al., 2013
	담수 척추	<i>Oryzias latipes</i>	48 h/ LC ₅₀	급성	>160,000	Kim et al., 2007
	담수 척추	<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	급성	>160,000	Kim et al., 2007
	담수 척추	<i>O. latipes</i>	33 dpf/ survival NOEC	아만성	9,500	Kim et al., 2012
	담수 척추	<i>O. latipes</i>	90 dpf/ growth (length, weight) NOEC	만성	9,500	Kim et al., 2012
	담수 척추	<i>Pimephales promelas</i> (juvenile)	96 h/ LC ₅₀	급성	814,000	Broderius et al., 1995
Bacitracin	담수 무척추	<i>A. salina</i>	24 h/ EC ₅₀	급성	34,060	Migliore et al., 1997
	담수 무척추	<i>A. salina</i>	48 h/ EC ₅₀	급성	21,820	Migliore et al., 1997
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	급성	126,360	di Delupis et al., 1992
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	급성	126,000	Brambilla et al., 1994
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	30,500	di Delupis et al., 1992
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	30,000	Brambilla et al., 1994
Ciprofloxacin	담수 미생물	<i>P. putida</i>	16 h/ growth inhibition EC ₅₀	만성	80	Golet et al., 2002
	해수 미생물	<i>V. fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	급성	>5,900	Hernando et al., 2007
	해수 미생물	<i>V. fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	급성	11,500	Martins et al., 2012
	담수 남조류	<i>Anabaena flos-aquae</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	10,200	Ebert et al., 2011
	담수 남조류	<i>A. flos-aquae</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	만성	5,650	Ebert et al., 2011

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/endpoint	Test type	Conc. (μ g/L)	Reference
	담수 남조류	<i>Microcystis aeruginosa</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	5	Halling-Sørensen et al., 2000
	담수 남조류	<i>M. aeruginosa</i>	5 d/ growth inhibition EC ₅₀	급성	17	Robinson et al., 2005
	담수 조류	<i>C. mexicana</i>	96 h/ growth EC ₅₀	급성	65,000	Xiong et al., 2016
	담수 조류	<i>D. subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	만성	8,042,000	Ebert et al., 2011
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	3,000	Golet et al., 2002
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	2,970	Halling-Sørensen et al., 2000
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	18,700	Robinson et al., 2005
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	4,830	Martins et al., 2012
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	11,300	Magdaleno et al., 2015
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition NOEC	만성	1,000	Liu et al., 2011
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition NOEC	만성	1,090	Martins et al., 2012
	담수 식물	<i>Lemna minor</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	만성	62,500	Ebert et al., 2011
	담수 식물	<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	만성	203	Robinson et al., 2005
	담수 식물	<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition (no. of fronds) EC ₅₀	만성	3,750	Martins et al., 2012
	담수 식물	<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition NOEC	만성	10,000	Ebert et al., 2011
	담수 식물	<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition (no. of fronds) LOEC	만성	50	Martins et al., 2012
	담수 식물	<i>Myriophyllum spicatum</i>	14 d/ growth NOEC	만성	980,000	Ebert et al., 2011
	담수 무척추	<i>D. curvirostris</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	14,450	Dalla Bona et al., 2014
	담수 무척추	<i>D. japonica</i>	24 h/ LC ₅₀	급성	>1,000,000	Li, 2013
	담수 무척추	<i>D. japonica</i>	48 h/ LC ₅₀	급성	>1,000,000	Li, 2013
	담수 무척추	<i>D. japonica</i>	72 h/ LC ₅₀	급성	>1,000,000	Li, 2013
	담수 무척추	<i>D. japonica</i>	96 h/ LC ₅₀	급성	>1,000,000	Li, 2013
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	급성	>192,200	Dave and Herger, 2012
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	65,300	Martins et al., 2012
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	108,490	NIER, 2010
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	87,140	Dalla Bona et al., 2014
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ survival NOEC	급성	10,000	Robinson et al., 2005
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ survival NOEC	급성	60,000	Halling-Sørensen et al., 2000
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	만성	10,000	NIER, 2010b
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (no. of broods/female) NOEC	만성	8,820	Martins et al., 2012
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (no. of young/female) NOEC	만성	630	NIER, 2010b
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ growth (length) NOEC	만성	10,000	NIER, 2010b
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction EC ₅₀ F ₀ generation	만성	24,000	Dalla Bona et al., 2015
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction EC ₅₀ F ₁ generation	만성	36,000	Dalla Bona et al., 2015
	담수 무척추	<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	95,580	NIER, 2010b
	담수 무척추	<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival NOEC	만성	10,000	NIER, 2010b
	담수 무척추	<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction (no. of young/female) NOEC	만성	10,000	NIER, 2010b

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	담수 척추	<i>B. rerio</i>	72 h/ survival NOEC	급성	100,000	Halling-Sørensen et al., 2000
	담수 척추	<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 dpf/ survival NOEC	아만성	50,000	NIER, 2010b
	담수 척추	<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 dpf/ growth (length, weight) NOEC	아만성	5,000	NIER, 2010b
	담수 척추	<i>Gambusia holbrooki</i>	96 h/ LC ₅₀	급성	>60,000	Martins et al., 2012
	담수 척추	<i>P. promelas</i> (ELS test)	7 d/ survival NOEC	아만성	10,000	Robinson et al., 2005
Clarithromycin	해수 미생물	<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition NOEC	급성	10,000	Harada et al., 2008
	해수 미생물	<i>V. fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition NOEC	급성	100,000	Isidori et al., 2005
	해수 미생물	<i>V. fischeri</i>	5 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	급성	12,650	Ortiz de Garcia et al., 2014
	해수 미생물	<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	급성	12,080	Ortiz de Garcia et al., 2014
	담수 남조류	<i>A. flos-aquae</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	12.1	Baumann et al., 2015
	담수 남조류	<i>A. flos-aquae</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	2.6	Baumann et al., 2014
	담수 조류	<i>D. subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	37.1	Baumann et al., 2015
	담수 조류	<i>D. subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	만성	25	Baumann et al., 2015
	담수 조류	<i>D. subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	만성	2.45	Watanabe et al., 2015
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	230	Villain et al., 2016
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	46	Yang et al., 2008
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	2	Isidori et al., 2005
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	12	Harada et al., 2008
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ survival NOEC	만성	<40	Yang et al., 2008
	담수 무척추	<i>B. calyciflorus</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	급성	35,460	Isidori et al., 2005
	담수 무척추	<i>B. calyciflorus</i>	48 h/ population growth inhibition EC ₅₀	만성	12,210	Isidori et al., 2005
	담수 무척추	<i>C. dubia</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	18,660	Isidori et al., 2005
	담수 무척추	<i>C. dubia</i>	7 d/ population growth inhibition EC ₅₀	만성	8,160	Isidori et al., 2005
	담수 무척추	<i>C. dubia</i>	6-8 d/ reproduction NOEC	만성	4,620	Watanabe et al., 2015
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	급성	25,720	Isidori et al., 2005
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization NOEC	급성	625	Harada et al., 2008
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	>2,000	Baumann et al., 2015
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	35,210	NIER, 2014
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ immobilization NOEC	만성	8,000	NIER, 2014
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	만성	<230	NIER, 2014
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ growth inhibition NOEC	만성	770	NIER, 2014
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	만성	>2,100	Baumann et al., 2015
	담수 무척추	<i>T. platyurus</i>	24 h/ LC ₅₀	급성	33,640	Isidori et al., 2005
	담수 무척추	<i>T. platyurus</i>	24 h/ LC ₅₀	급성	94,230	Kim et al., 2009
	담수 척추	<i>D. rerio</i> (embryo)	48 h/ LC ₅₀	급성	>2,000	Baumann et al., 2015
	담수 척추	<i>D. rerio</i>	96 h/ survival NOEC	급성	>1,000,000	Isidori et al., 2005

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
Diphenhydramine	담수 척추	<i>D. rerio</i>	9 d/ survival NOEC	아만성	>68,000	Watanabe et al., 2015
	담수 척추	<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	급성	>100,000	Kim et al., 2009
	담수 척추	<i>Xenopus laevis</i>	96 h/ survival NOEC	급성	10,000	Harada et al., 2008
	담수 척추	<i>X. laevis</i>	96 h/ malformation NOEC	급성	10,000	Harada et al., 2008
	담수 식물	<i>L. gibba</i>	7 d/ growth inhibition (frond no. wet weight) NOEC	만성	>10,750	Berninger et al., 2011
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ LC ₅₀	급성	374	Berninger et al., 2011
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	10 d/ survival NOEC	아만성	27.8	Berninger et al., 2011
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	10 d/ reproduction (no. of young/female) NOEC	아만성	0.8	Berninger et al., 2011
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	10 d/ fecundity NOEC	아만성	2.94	Kristofco et al., 2014
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	10 d/ fecundity LOEC	아만성	5.94	Kristofco et al., 2014
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	만성	0.12	Meinertz et al., 2010
	담수 척추	<i>D. rerio</i> (embryo)	72 hpf/ LC ₅₀	급성	51,070 (=0.20 mM)	Selderslaghs et al., 2012
	담수 척추	<i>D. rerio</i> (embryo)	144 hpf/ LC ₅₀	급성	28,089 (=0.11 mM)	Selderslaghs et al., 2012
	담수 척추	<i>D. rerio</i> (0-3dpf)	72 h/ LC ₅₀	급성	692,000	Kristofco et al., 2014
	담수 척추	<i>D. rerio</i> (3-6dpf)	72 h/ LC ₅₀	급성	262,000	Kristofco et al., 2014
	담수 척추	<i>D. rerio</i> (7-10dpf)	72 h/ LC ₅₀	급성	45,500	Kristofco et al., 2014
	담수 척추	<i>P. promelas</i>	48 h/ LC ₅₀ (pH6.5)	급성	59,280	Berninger et al., 2011
	담수 척추	<i>P. promelas</i>	48 h/ LC ₅₀ (pH8.5)	급성	2,090	Berninger et al., 2011
	담수 척추	<i>P. promelas</i>	7 d/ survival NOEC	아만성	388.3	Berninger et al., 2011
	담수 척추	<i>P. promelas</i>	7 d/ growth (weight) NOEC	아만성	24.5	Berninger et al., 2011
Fenbendazole	해수 미생물	<i>V. fischeri</i>	5 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	급성	1,571	Oh et al., 2006
	해수 미생물	<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	급성	798.4	Oh et al., 2006
	해수 미생물	<i>V. fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	급성	>300	Wagil et al., 2015
	담수 식물	<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	만성	>1,000	Wagil et al., 2015
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ immobilization EC ₅₀	급성	0.185	NIER, 2012
	담수 조류	<i>S. vacuolatus</i>	72 h/ reproduction EC ₅₀	급성	>1,000	Wagil et al., 2015
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	12	Boxall et al., 2002
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	16.5	Oh et al., 2006
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	8.3	NIER, 2012
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	19	Wagil et al., 2015
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	16.7	Bundschuh et al., 2016
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	72 h/ immobilization EC ₅₀	급성	13.9	Oh et al., 2006
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	96 h/ immobilization EC ₅₀	급성	9.8	Oh et al., 2006

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	96 h/ survival NOEC	급성	6.25	Oh et al., 2006
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	96 h/ survival LOEC	급성	12.5	Oh et al., 2006
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	96 h/ reproduction NOEC	급성	6.25	Oh et al., 2006
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	96 h/ reproduction LOEC	급성	12.5	Oh et al., 2006
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	96 h/ growth NOEC	급성	>12.5	Oh et al., 2006
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	만성	1.38	NIER, 2012
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	만성	1.38	NIER, 2012
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ LC ₅₀	만성	4.1	Oh et al., 2006
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	만성	1.25	Oh et al., 2006
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction LOEC	만성	2.5	Oh et al., 2006
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ growth NOEC	만성	0.63	Oh et al., 2006
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ growth LOEC	만성	1.25	Oh et al., 2006
	담수 무척추	<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	65.9	NIER, 2012
	담수 무척추	<i>M. macrocopa</i>	3 brood/ survival NOEC	만성	100	NIER, 2012
	담수 무척추	<i>M. macrocopa</i>	3 brood/ reproduction NOEC	만성	11.1	NIER, 2012
	담수 무척추	<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival and reproduction NOEC	만성	>12.5	NIER, 2012
	담수 척추	<i>O. latipes</i>	30 dph/ hatchability NOEC	만성	1.51	NIER, 2012
	담수 척추	<i>O. latipes</i>	30 dph/ time to hatch NOEC	만성	1.51	NIER, 2012
	담수 척추	<i>O. latipes</i>	30 dph/ juvenile survival NOEC	만성	1.51	NIER, 2012
	담수 척추	<i>O. latipes</i>	30 dph/ growth NOEC	만성	1.51	NIER, 2012
	담수 척추	<i>D. rerio</i> (embryo)	24 h/ survival NOEC	급성	20	Carlsson et al., 2013
	담수 척추	<i>D. rerio</i> (embryo)	48 h/ survival NOEC	급성	20	Carlsson et al., 2013
	담수 척추	<i>D. rerio</i> (embryo)	144 h/ survival NOEC	급성	20	Carlsson et al., 2013
	담수 척추	<i>D. rerio</i> (embryo)	144 h/ LC ₅₀	급성	24	Carlsson et al., 2013
Florfenicol	해수 미생물	<i>V. fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	급성	29,400	Kolodziejska et al., 2013
	해수 미생물	<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	급성	>65,000	Christensen et al., 2006
	담수 식물	<i>L. minor</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	3,000	Kolodziejska et al., 2013
	담수 조류	<i>C. pyrenoidosa</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	215,000	Lai et al., 2009
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	48 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	2,300	Christensen et al., 2006
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	48 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	2,600	Christensen et al., 2006
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	48 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	3,700	Christensen et al., 2006
	담수 조류	<i>S. vacuolatus</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	18,000	Kolodziejska et al., 2013
	해수 조류	<i>I. galbana</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	8,000	Lai et al., 2009
	해수 조류	<i>T. chui</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	1,300	Lai et al., 2009
	해수 조류	<i>T. chui</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	11,300	Ferreira et al., 2007
	해수 조류	<i>T. chui</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	6,100	Ferreira et al., 2007

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	담수 무척추	<i>A. parthenogenetica</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	급성	>889,000	Ferreira et al., 2007
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	337,000	Kolodziejska et al., 2013
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d (20 °C)/ growth NOEC	만성	800	Martins et al., 2013
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d (25 °C)/ growth NOEC	만성	800	Martins et al., 2013
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d (20 °C)/ reproduction (aborted eggs) NOEC	만성	6,300	Martins et al., 2013
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d (20 °C)/ population growth rate NOEC	만성	6,300	Martins et al., 2013
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d (25 °C)/ reproduction (aborted eggs) NOEC	만성	800	Martins et al., 2013
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d (25 °C)/ population growth rate NOEC	만성	1,600	Martins et al., 2013
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d (20 °C)/ reproduction (total no. of living juveniles, female) EC ₅₀	만성	7,600	Martins et al., 2013
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d (25 °C)/ reproduction (total no. of living juveniles, female) EC ₅₀	만성	1,900	Martins et al., 2013
Metformin	담수 조류	<i>D. subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	>320,000	Cleuvers, 2003
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition NOEC	만성	>=78,000	EMA, 2011
	담수 식물	<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	급성	110,000	Cleuvers, 2003
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	급성	>160,000	ECHA
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	64,000	Cleuvers, 2003
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	>130,000	ECHA
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization NOEC	급성	78,000	ECHA
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization NOEC	급성	>=110,000	FDA, 2012
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction, mortality NOEC	만성	>=32,000	ECHA
	담수 척추	<i>D. rerio</i>	96 h/ NOEC	급성	>=110,000	FDA, 2012
	담수 척추	<i>D. rerio</i>	34 d/ time to hatch, hatchability, larval development, length, weight, survival NOEC	만성	>=12,000	ECHA
	담수 척추	<i>Lepomis macrochirus</i>	96 h/ LC ₅₀	급성	>1,000,000	ECHA
	담수 척추	<i>P. promelas</i>	28 d/ reproduction NOEC	만성	>=40	Nimuth et al., 2015
	담수 척추	<i>P. promelas</i>	360 d/ reproduction LOEC	만성	40	Niemuth and Klaper, 2015
Neomycin	해수 미생물	<i>V. fischeri</i>	5 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	급성	>1,000,000	Park and Choi, 2008
	담수 식물	<i>L. gibba</i>	7 d/ growth inhibition EC ₁₀	만성	>1,000	Brain et al., 2004a
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	4,600	NIER, 2011
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₁₀	만성	4,280	NIER, 2011
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	42,100	Park and Choi, 2008
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	56,030	NIER, 2011

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/endpoint	Test type	Conc. (μ g/L)	Reference
Pharmaceuticals	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	만성	1,670	NIER, 2011b
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ growth NOEC	만성	560	NIER, 2011b
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	만성	190	NIER, 2011b
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	만성	30	Park and Choi, 2008
	담수 무척추	<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	22,850	NIER, 2011
	담수 무척추	<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	34,100	Park and Choi, 2008
	담수 무척추	<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival NOEC	만성	500	NIER, 2011b
	담수 무척추	<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction NOEC	만성	500	NIER, 2011b
	담수 무척추	<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction NOEC	만성	500	Park and Choi, 2008
	담수 척추	<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	급성	80,800	Park and Choi, 2008
	담수 척추	<i>O. latipes</i>	30 dph/ hatchability NOEC	만성	10,000	NIER, 2011b
	담수 척추	<i>O. latipes</i>	30 dph/ time to hatch NOEC	만성	100,000	NIER, 2011b
	담수 척추	<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile survival NOEC	만성	100	NIER, 2011b
	담수 척추	<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile length NOEC	만성	10,000	NIER, 2011b
	담수 척추	<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile dry weight NOEC	만성	10,000	NIER, 2011b
Norethisterone	담수 무척추	<i>D. magna</i>	25 d/ reproduction (no. of young) NOEC	만성	100	Goto and Hiromi, 2003
	담수 척추	<i>O. latipes</i>	28 d/ reproduction (no. of egg) NOEC	아만성	0.005	Paulos et al., 2010
	담수 척추	<i>P. promelas</i> (ELS test)	28 dph/ survival NOEC	아만성	1.5	Overturf et al., 2012
	담수 척추	<i>P. promelas</i> (ELS test)	28 dph/ growth (weight) NOEC	아만성	0.37	Overturf et al., 2012
	담수 척추	<i>P. promelas</i>	21 d/ reproduction (no. of egg) LOEC	아만성	0.0012	Paulos et al., 2010
Ofloxacin	담수 미생물	<i>P. putida</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	10	Kümmerer et al., 2000
	해수 미생물	<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	급성	223,000	Tobajas et al., 2015
	해수 미생물	<i>V. fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	급성	>90,000	Ferrari et al., 2004
	해수 미생물	<i>V. fischeri</i>	24 h/ luminescence inhibition EC ₅₀	만성	13.5	Backhaus and Grimme, 1999
	해수 미생물	<i>V. fischeri</i>	24 h/ luminescence inhibition EC ₅₀	만성	1.13	Backhaus et al., 2000
	담수 플랑크톤	<i>B. calyciflorus</i>	24 h/ LC ₅₀	급성	29,880	Isidori et al., 2005
	담수 플랑크톤	<i>B. calyciflorus</i>	48 h/ reproduction NOEC	만성	12,500	Ferrari et al., 2004
	담수 플랑크톤	<i>B. calyciflorus</i>	48 h/ population growth inhibition EC ₅₀	만성	530	Isidori et al., 2005
	담수 남조류	<i>M. aeruginosa</i>	5 d/ growth inhibition EC ₅₀	만성	21	Robinson et al., 2005
	담수 조류	<i>C. meneghiniana</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	90.6	Ferrari et al., 2004
	담수 조류	<i>C. meneghiniana</i>	96 h/ growth inhibition NOEC	만성	31.2	Ferrari et al., 2004
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	1,440	Isidori et al., 2005
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	12,100	Robinson et al., 2005
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	4,740	Ferrari et al., 2004
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition NOEC	만성	2,500	Ferrari et al., 2004

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	담수 조류	<i>S. leopolensis</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	16	Ferrari et al., 2004
	담수 조류	<i>S. leopolensis</i>	96 h/ growth inhibition NOEC	만성	5	Ferrari et al., 2004
	담수 식물	<i>L. gibba</i>	7 d/ growth inhibition (wet weight) EC ₅₀	만성	532	Brain et al., 2004a
	담수 식물	<i>L. gibba</i>	7 d/ growth inhibition (frond no.) EC ₅₀	만성	653	Brain et al., 2004a
	담수 식물	<i>L. gibba</i>	7 d/ growth inhibition (chlorophyll a) EC ₅₀	만성	989	Brain et al., 2004a
	담수 식물	<i>L. gibba</i>	7 d/ growth inhibition (chlorophyll b) EC ₅₀	만성	840	Brain et al., 2004a
	담수 식물	<i>L. gibba</i>	7 d/ growth inhibition (carotenoids) EC ₅₀	만성	1,374	Brain et al., 2004a
	담수 식물	<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	만성	126	Robinson et al., 2005
	담수 무척추	<i>C. dubia</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	26,700	Ferrari et al., 2004
	담수 무척추	<i>C. dubia</i>	7 d/ reproduction (no. of young) NOEC	만성	10,000	Ferrari et al., 2004
	담수 무척추	<i>C. dubia</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	17,410	Isidori et al., 2005
	담수 무척추	<i>C. dubia</i>	7 d/ population growth inhibition EC ₅₀	만성	3,130	Isidori et al., 2005
	담수 무척추	<i>D. japonica</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	급성	447,200	Li, 2013
	담수 무척추	<i>D. japonica</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	195,200	Li, 2013
	담수 무척추	<i>D. japonica</i>	72 h/ immobilization EC ₅₀	급성	98,500	Li, 2013
	담수 무척추	<i>D. japonica</i>	96 h/ immobilization EC ₅₀	급성	32,500	Li, 2013
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	급성	31,750	Isidori et al., 2005
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	76,580	Ferrari et al., 2004
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ survival NOEC	급성	10,000	Robinson et al., 2005
	담수 무척추	<i>T. platyurus</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	급성	33,980	Isidori et al., 2005
Roxithromycin	담수 척추	<i>D. rerio</i> (embryo)	10 d/ survival NOEC	아만성	>16,000	Ferrari et al., 2004
	담수 척추	<i>P. promelas</i> (ELS test)	7 d/ survival NOEC	아만성	10,000	Robinson et al., 2005
	해수 미생물	<i>V. fischeri</i>	5 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	급성	>1,000,000	Choi et al., 2008
	해수 미생물	<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	급성	>1,000,000	Choi et al., 2008
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	급성	47	Yang et al., 2008
	담수 조류	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ survival NOEC	만성	10	Yang et al., 2008
	담수 식물	<i>L. gibba</i>	7 d/ growth inhibition (wet weight, frond no., chlorophyll a, chlorophyll b, carotenoids) EC ₅₀	급성	>1,000	Brain et al., 2004a
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	74,300	Choi et al., 2008
	담수 무척추	<i>D. magna</i>	96 h/ immobilization EC ₅₀	급성	7,100	Choi et al., 2008
	담수 무척추	<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	급성	75,600	Choi et al., 2008
	담수 무척추	<i>M. macrocopa</i>	96 h/ immobilization EC ₅₀	급성	39,300	Choi et al., 2008
	담수 척추	<i>O. latipes</i>	48 h/ LC ₅₀	급성	>500,000	Choi et al., 2008
	담수 척추	<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	급성	288,300	Choi et al., 2008

표 36. 국내 하수처리장 및 지표수 중 의약품질 검출농도

(단위: $\mu\text{g/L}$)

의약품질	하수처리장 방류수				지표수				참고문헌
	빈도	평균 ^a	최소 ^b	최대	빈도	평균 ^a	최소 ^b	최대	
Acetaminophen	12/16	0.060	-	0.160	-	-	-	-	Han et al., 2006
	-	-	-	-	13/40	0.138	0.108	0.195	NIER, 2006
	3/7	0.010	0.002	0.019	6/8	0.033	0.004	0.073	Kim et al., 2007
	-	-	-	-	2/40	0.132	0.126	0.137	NIER, 2007
	2/12	0.008	0.006	0.009	9/12	0.043	0.005	0.127	Choi et al., 2008
	-	-	-	-	40/80	0.024	0.005	0.097	NIER, 2008a
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2009a
	1/14	0.006	-	0.137	-	-	-	-	Koo et al., 2010
	1/16	0.008	-	0.126	-	-	-	-	Koo et al., 2010
	-	-	-	-	29/80	0.037	0.003	0.594	NIER, 2010a
	4/5	0.010	-	0.027	-	-	-	-	Behera et al., 2011
	-	-	-	-	30/80	0.076	0.002	0.965	NIER, 2011a
	1/34	0.652	-	-	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	0/16	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	1/8	0.431	-	-	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	-	-	-	-	38/80	0.043	0.002	1.04	NIER, 2012a
	-	-	-	-	0/6	<LOD	<LOD	<LOD	Kang et al., 2013
	1/11	0.0024	0.0024	0.0024	-	-	-	-	Lim et al., 2013
	0/11	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Lim et al., 2013
	2/15	0.0028	0.0032	0.0383	-	-	-	-	Nam et al., 2014
	7/10	0.005	0.0031	0.0063	-	-	-	-	Nam et al., 2014
	14/15	0.0903	-	-	-	-	-	-	Subedi et al., 2014
	8/9	0.0685	-	-	-	-	-	-	Subedi et al., 2014
	14/16	0.0566	-	-	-	-	-	-	Subedi et al., 2014
	-	3.27	0.03	6.51	-	-	-	-	Matongo et al., 2015
Bacitracin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ciprofloxacin	-	-	-	-	0/40	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2007
	-	-	-	-	0/40	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2007
	-	-	-	-	2/80	0.024	0.012	0.035	NIER, 2008a
	-	-	-	-	1/80	0.048	-	-	NIER, 2009a
	2/16	0.001	-	0.011	-	-	-	-	Koo et al., 2010
	1/24	0.0001	-	-	-	-	-	-	Koo et al., 2010
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2010a
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2011a
	3/34	0.728	0.061	2.050	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	1/8	0.142	-	-	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	1/8	3.080	-	-	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	2/8	1.860	0.773	2.950	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	-	-	-	-	0/80	0.002	0.002	0.002	NIER, 2012a
	-	-	-	-	0/6	<LOD	<LOD	<LOD	Kang et al., 2013
	-	-	-	-	0/17	0.002	0.002	0.002	NIER, 2013a
Clarithromycin	-	-	-	-	16/80	0.081	0.011	0.714	NIER, 2011a
	-	-	-	-	3/5	<LOD	0.0492	0.443	Kim et al., 2009
	-	-	-	-	61/80	0.019	0.001	0.207	NIER, 2012a
	-	-	-	-	8/17	0.039	0.003	0.140	NIER, 2013a
Diphenhydramine	10/15	0.00442	<LOD	0.0152	-	-	-	-	Subedi et al., 2013
	9/9	0.0989	0.037	0.217	-	-	-	-	Subedi et al., 2013
	16/16	0.224	0.0872	0.46	-	-	-	-	Subedi et al., 2013
Fenbendazole	-	-	-	-	2/80	0.072	0.058	0.086	NIER, 2009a
	-	-	-	-	3/80	0.023	0.022	0.024	NIER, 2010a
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2011a
	-	-	-	-	1/80	0.010	0.010	0.020	NIER, 2012a

의약품질	하수처리장 방류수				지표수				참고문헌
	빈도	평균 ^a	최소 ^b	최대	빈도	평균 ^a	최소 ^b	최대	
	-	-	-	-	4/6	0.0058	0.0014	0.0168	Kang et al., 2013
	1/3	0.003	-	-	18/38	0.009	0.001	0.063	Sim et al., 2013
	4/13	0.013	0.001	0.021	-	-	-	-	Sim et al., 2013
	1/3	0.014	-	-	-	-	-	-	Sim et al., 2013
	4/4	0.666	0.029	1.490	-	-	-	-	Sim et al., 2013
Florfenicol	-	-	-	-	64/80	0.007	0.005	0.028	NIER, 2008a
	-	-	-	-	1/80	0.03	-	-	NIER, 2009a
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2010a
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2011a
	0/42	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	1/8	18.800	-	-	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	4/8	1.330	0.033	4.610	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	-	-	-	-	0/80	0.010	0.005	0.015	NIER, 2012a
	-	-	-	-	0/17	0.003	0.003	0.003	NIER, 2013a
Metformin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neomycin	-	-	-	-	1/40	0.940	-	-	NIER, 2007
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2008a
Norethisterone	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ofloxacin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Roxithromycin	-	-	-	-	0/40	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2006
	-	-	-	-	0/7	<LOD	<LOD	<LOD	Kang et al., 2013

LOD: Limit of detection, -: Not applicable. a) Average concentration of detected values. b) Lowest concentration of detected values.

(4) 평가대상 의약품질 2종 선정

후보물질 12종 중에서 유해지수가 2 이상인 물질은 acetaminophen, clarithromycin, metformin, fenbendazole, diphenhydramine이었다(표 33).

잠정적 유해지수가 2 이상으로 산출된 물질들의 2014년 기준 의약품질 생산량은 acetaminophen (1,097,363 kg/yr), metformin (580,130 kg/yr), clarithromycin (25,583 kg/yr), fenbendazole (4,928 kg/yr), diphenhydramine (4,454 kg/yr) 순이었다.

Acetaminophen의 경우 2008년 연구용역과제의 평가대상물질이면서 독성 정보가 상대적으로 충분하므로 다음으로 생산량이 많은 두 물질, 인체용 당뇨병 치료제인 metformin과 항생제인 clarithromycin을 당해년도 연구의 평가대상 의약품질로 선정하였다.

나. 의약외품의 평가대상물질 선정

인체용 의약외품 중 유해 또는 위해우려가 제기된 바 있는 보존제, 살충제, 자외선 차단제 성분을 중심으로 후보 대상 유효성분을 검토하였다. 동물용 의약외품의 경우 착수보고회를 통해 현재까지 정의가 명확하게 정립되지 않고 있다는 점을 근거로 평가대상물질에서 제외하였다. 살충제 역시 생태독성연구가 이미 충분히 수행되어 있으므로 자문회의를 통해 평가대상물질에서 제외하였다.

(1) 후보물질의 잠정적 유해지수 산출

본 연구에서는 식품의약품안전처 고시 제2015-69호(2015. 9.25, 개정) [별표 1] 의약외품용 보존제 및 그 사용범위(제 9조 5항 3호 관련)에 속하는 18종(benzoic acid, sodium benzoate, methyl paraben, ethyl paraben, propyl paraben, buthyl paraben, sorbic acid, potassium sorbate, sodium sorbate, chlorobutanol, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, phenol, chlorocresol (2-chloro-m-cresol/p-chlorocresol), benzyl alcohol, phenoxyethanol, methylisothiazolinone, imidazolidinyl Urea)과 추가 입법이 예고된 2종(triclosan, triclocarban)을 포함해 총 20종의 후보물질을 대상으로 하였다. 문헌에서 20종 후보물질의 생태독성 자료를 조사하였고, 가장 민감한 생물종의 독성값에 적절한 평가계수(10~1,000)를 고려하여 예측무영향농도(Predicted No Effective Concentration, PNEC)를 추정하였다(표 36). 예측무영향농도(PNEC)는 실측환경농도(Measured Environmental Concentration, MEC)와 비교하여 최종적으로 유해지수(Hazard Quotient, HQ)를 산출하였다. 산출한 유해지수가 1 이상이면 환경 중 유해물질의 오염수준이 생태계에 부정적 영향을 미칠 가능성이 존재한다는 것을 의미하는 것이다.

20종의 후보물질 중 10종의 물질(benzoic acid, methyl paraben, ethyl paraben, propyl paraben, butyl paraben, potassium sorbate, benzalkonium chloride, phenoxyethanol, triclosan, triclocarban)에 대해 생태독성 자료가 존재하였고, 이 중 6종의 물질(methyl paraben, ethyl paraben, propyl paraben, butyl paraben, triclosan, triclocarban)에 대해 실측환경농도가 존재하였다. 14종의 후보물질에 대해서는 자료부족으로 위해도를 정량화할 수 없었으며, 환경위해성을 평가한 6종의 물질 중 triclosan의 유해지수는 1 이상으로 산출되었다. 4종의 물질(methyl paraben, ethyl paraben, propyl paraben, butyl paraben)은 유해지수가 1 이하로 위해우려가 낮게 나타났으나, 이용 가능한 독성자료가 부족하여 높은 평가계수가 적용되었다.

표 37. 20종 의약외품 후보물질의 유해지수 산출

No	PCP ingredients and preservatives	LogK _{ow}	MEC _{mean} (μg/L)	AF	The lowest NOEC (μg/L)	Reference	PNEC (μg/L)	HQ (based on MEC)
1	Benzoic acid	1.87	-	1,000	140,000	Sepič et al., 2003	140	-
2	Sodium benzoate	-	-	-	-	-	-	-
3	Methyl paraben	1.96	0.0369	1,000	1,500	Dobbins et al., 2009	1.5	0.0246
4	Ethyl paraben	2.47	0.0013	1,000	2,300	Dobbins et al., 2009	2.3	0.0005
5	Propyl paraben	3.04	0.0110	1,000	400	Dobbins et al., 2009	0.4	0.0275
6	Butyl paraben	3.57	0.0024	1,000	200	Dobbins et al., 2009	0.2	0.0120
7	Sorbic acid	1.33	-	-	-	-	-	-
8	Potassium sorbate	-	-	1,000	2,867,200	Engel et al., 2015	2867.2	-
9	Sodium sorbate	-	-	-	-	-	-	-
10	Chlorobutanol	2.03	-	-	-	-	-	-
11	Benzalkonium chloride	-	-	1,000	0.07	Lavorgna et al., 2016	0.00007	-
12	Benzethonium chloride	-	-	-	-	-	-	-
13	Phenol	1.46						
14	Chlorocresol	3.10	-	-	-	-	-	-
15	Benzyl alcohol	1.10	-	-	-	-	-	-
16	Phenoxyethanol	1.16		100	5,800	Tamura et al., 2012	58	
17	Methylisothiazolinone	-0.83	-	-	-	-	-	-
18	Imidazolidinyl urea	-	-	-	-	-	-	-
19	Triclosan	4.76	0.0424	10	0.2	Yang et al., 2008	0.02	2.1200
20	Triclocarban	4.90	0.0028	10	1.9	Tamura et al., 2012	0.19	0.0147

LogK_{ow} was collected from Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

-: not available, HQ: hazard quotient, NA: not applicable, MEC: measured environmental concentration, PNEC: predicted no effect concentration.

(2) 유통량 · 생산량 조사

국내에서 생산되는 인체용, 동물용 의약(외)품의 성분별 유통량, 생산량은 별도의 통계 자료가 없는 실정이다.

(3) 유해성 · 노출자료 조사

20종의 후보물질에 대한 생태독성 자료는 외국의 학술데이터베이스(PubMed)를 이용하여 문헌을 검색하였다. 문헌 검색 시, ‘물질명, algae / Daphnia / fish, toxicity’ 등을 검색어로 사용하였으며, 총 223 편의 문헌을 검토하여 정리하였다. 물환경 중 검출자료는 ‘물질명, surface water’ 등을 검색어로 사용하였고, 총 4,421 편의 문헌 자료 중 우리나라 지표수의 검출자료를 검토 정리하였다. 위 접근을 통해 제안된 유해성 · 노출자료는 표 37, 38과 같다.

표 38. 20종 의약외품 후보물질의 생태독성 자료

Chemicals	Taxonomic group	Species	Test duration/endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
Benzoic acid (65-85-0)	Algae	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	156,313 (=1.28 mmol/L)	Kamaya et al., 2006
		<i>Scenedesmus subspicatus</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	333,000	Šepič et al., 2003
	Invertebrate	<i>Daphnia magna</i>	24 h/ immobilization EC₅₀	Acute	140,000	Šepič et al., 2003
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	860,000	Kamaya et al., 2005
		<i>Thamnocephalus platyurus</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	177,000	Šepič et al., 2003
Sodium benzoate (532-32-1)	-	-	-	-	-	-
Methyl paraben (99-76-3)	Algae	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	91,000	Madsen, 2001; Carlsson et al., 2006
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	80,000	Yamamoto et al., 2011
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	21,000	Yamamoto et al., 2011
	Bacteria	<i>Photobacterium leiognathi</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	31,000	Bazin et al., 2010
		<i>Photobacterium leiognathi</i>	30 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	35,000	Bazin et al., 2010
		<i>Photobacterium leiognathi</i>	30 min/ luminescence inhibition LOEC	Acute	8,500	Bazin et al., 2010
		<i>Vibrio fischeri</i>	15 min/ bioluminescence inhibition EC ₅₀	Acute	9,600	Bazin et al., 2010
		<i>Vibrio fischeri</i>	30 min/ bioluminescence inhibition EC ₅₀	Acute	10,000	Bazin et al., 2010
		<i>Vibrio fischeri</i>	30 min/ bioluminescence inhibition EC ₅₀	Acute	2,900	Bazin et al., 2010
		<i>Vibrio fischeri</i>	5 min/ bioluminescence inhibition EC ₅₀	Acute	6,850	Ortiz de Garcia et al., 2014
		<i>Vibrio fischeri</i>	15 min/ bioluminescence inhibition EC ₅₀	Acute	7,360	Ortiz de Garcia et al., 2014
	Protozoa	<i>Tetrahymena thermophila</i>	24 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	54,000	Bazin et al., 2010
		<i>Tetrahymena thermophila</i>	28 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	58,000	Bazin et al., 2010
		<i>Tetrahymena thermophila</i>	28 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	11,500	Bazin et al., 2010
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	11,200	Madsen, 2001; Carlsson et al., 2006
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	41,100	Kamaya et al., 2005
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	62,000	Terasaki et al., 2009
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	24,600	Dobbins et al., 2009
		<i>D. magna</i>	10 d/ growth (weight) LOEC	Acute ^a	6,000	Dobbins et al., 2009
		<i>D. magna</i>	10 d/ reproduction LOEC	Acute^a	1,500	Dobbins et al., 2009
		<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	32,000	Bazin et al., 2010

	Vertebrate	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	21,000	Bazin et al., 2010
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization LOEC	Acute	15,000	Bazin et al., 2010
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	34,000	Yamamoto et al., 2011
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	2,400	Yamamoto et al., 2011
		<i>Oryzia latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	63,000	Yamamoto et al., 2011
		<i>Oryzia latipes</i>	14 d/ VTG NOEC (plasma)	Chronic	160	Yamamoto et al., 2011
		<i>Pimephales promelas</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	>160,000	Dobbins et al., 2009
		<i>P. promelas</i>	7 d/ growth LOEC	Acute ^a	25,000	Dobbins et al., 2009
Ethyl paraben (120-47-8)	Algae	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	18,000	Madsen, 2001
		Invertebrate	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	20,000-50,000
	<i>D. magna</i>		48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	32,000	Terasaki et al., 2009
	<i>D. magna</i>		48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	18,700	Dobbins et al., 2009
	<i>D. magna</i>		10 d/ growth (weight) LOEC	Acute ^a	9,000	Dobbins et al., 2009
	<i>D. magna</i>		10 d/ reproduction LOEC	Acute^a	2,300	Dobbins et al., 2009
	<i>P. promelas</i>		48 h/ LC ₅₀	Acute	34,300	Dobbins et al., 2009
	Vertebrate	<i>P. promelas</i>	7 d/ growth (weight) LOEC	Acute ^a	17,000	Dobbins et al., 2009
Propyl paraben (94-13-3)		Algae	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	15,000
	Invertebrate		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	15,400
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	23,000	Terasaki et al., 2009
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	12,300	Dobbins et al., 2009
		<i>D. magna</i>	10 d/ growth (weight) LOEC	Acute^a	400	Dobbins et al., 2009
		<i>D. magna</i>	10 d/ reproduction LOEC	Acute ^a	6,000	Dobbins et al., 2009
		<i>P. promelas</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	9,700	Dobbins et al., 2009
	Vertebrate	<i>P. promelas</i>	7 d/ growth (weight) LOEC	Acute ^a	2,500	Dobbins et al., 2009
Butyl paraben (94-26-8)		Algae	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	9,500
	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>		72h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	9,500	Yamamoto et al., 2011
	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>		96 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	800	Yamamoto et al., 2007
	Bacteria	<i>Photobacterium leiognathi</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	3,700	Bazin et al., 2010
		<i>Photobacterium leiognathi</i>	30 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	4,300	Bazin et al., 2010
		<i>Photobacterium leiognathi</i>	30 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	1,120	Bazin et al., 2010
		<i>Vibrio fischeri</i>	15 min/ bioluminescence inhibition EC ₅₀	Acute	2,500	Bazin et al., 2010
		<i>Vibrio fischeri</i>	30 min/ bioluminescence inhibition EC ₅₀	Acute	2,800	Bazin et al., 2010
		<i>Vibrio fischeri</i>	30 min/ bioluminescence inhibition EC ₅₀	Acute	700	Bazin et al., 2010
		Fish	<i>Oryzia latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	2,900
<i>Oryzia latipes</i>	96 h/ LC ₅₀		Acute	3,100	Yamamoto et al., 2011	
<i>Oryzia latipes</i>	14 d/ VTG NOEC (plasma)		Chronic	40	Yamamoto et al., 2007	
<i>Pimephales promelas</i>	48 h/ LC ₅₀		Acute	4,200	Dobbins et al., 2009	

		<i>Pimephales promelas</i>	7 d/ growth LOEC	Chronic	1,000	Dobbins et al., 2009
		<i>Salmo trutta</i>	10 d/ VTG EC ₅₀ (liver)	Chronic	58	Bjerregaard et al., 2008
		<i>Salmo trutta</i>	10 d/ VTG EC ₅₀ (plasma)	Chronic	68	Bjerregaard et al., 2008
		<i>Salmo trutta</i>	10 d/ VTG LOEC (liver)	Chronic	134	Bjerregaard et al., 2008
		<i>Salmo trutta</i>	10 d/ VTG LOEC (plasma)	Chronic	134	Bjerregaard et al., 2008
		<i>Salmo trutta</i>	10 d/ VTG NOEC (liver)	Chronic	76	Bjerregaard et al., 2008
		<i>Salmo trutta</i>	10 d/ VTG NOEC (plasma)	Chronic	76	Bjerregaard et al., 2008
Invertebrate		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	9,200	Terasaki et al., 2009
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	5,300	Dobbins et al., 2009
		<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	6,200	Bazin et al., 2010
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	6,000	Bazin et al., 2010
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization LOEC	Acute	3,200	Bazin et al., 2010
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	1,900	Yamamoto et al., 2007
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	1,900	Yamamoto et al., 2011
		<i>D. magna</i>	10 d/ growth (weight) LOEC	Acute^a	200	Dobbins et al., 2009
		<i>D. magna</i>	10 d/ reproduction LOEC	Acute ^a	2,600	Dobbins et al., 2009
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	800	Yamamoto et al., 2007
Protozoa		<i>Tetrahymena thermophia</i>	24 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	5,300	Bazin et al., 2010
		<i>Tetrahymena thermophia</i>	28 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	7,300	Bazin et al., 2010
		<i>Tetrahymena thermophia</i>	28 h/ growth inhibition LOEC	Acute	2,500	Bazin et al., 2010
Vertebrate		<i>Oryzia latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	2,900	Yamamoto et al., 2007
		<i>Oryzia latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	3,100	Yamamoto et al., 2011
		<i>Oryzia latipes</i>	14 d/ VTG NOEC (plasma)	Chronic	40	Yamamoto et al., 2007
		<i>Pimephales promelas</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	4,200	Dobbins et al., 2009
		<i>P. promelas</i>	7 d/ growth (weight) LOEC	Acute ^a	1,000	Dobbins et al., 2009
Sorbic acid (110-44-1)	-	-	-	-	-	-
Potassium sorbate (24634-61-5)	Algae	<i>Euglena gracilis</i>	24 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	2,867,200	Engel et al., 2015
Sodium sorbate (7757-81-5)	-	-	-	-	-	-
Chlorobutanol (57-15-8)	-	-	-	-	-	-
Benzalkonium chloride (8001-54-5)	Algae	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	41	Kreuzinger et al., 2007
	Bacteria	<i>Pseudomonas putida</i>	16 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	6,000	Sütterlin et al., 2008
		<i>Pseudomonas putida</i>	16 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	8,400	Carbajo et al., 2015
		<i>Vibrio fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	500	Sütterlin et al., 2008
		<i>Vibrio fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	259	Carbajo et al., 2015
	Protozoa	<i>Tetrahymena thermophia</i>	24 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	4,280	Carbajo et al., 2015
		<i>Tetrahymena thermophia</i>	24 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	2,941	Kreuzinger et al., 2007

	Rotifier	<i>Brachionus calyciflorus</i>	48 h/ reproduction inhibition EC ₅₀	Acute	125	Kreuzinger et al., 2007
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	41	Kreuzinger et al., 2007
		<i>Dugesia japonica</i>	5 min/ immobilization EC ₅₀	Acute	1,770	Li et al., 2012
		<i>Dugesia japonica</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	4,020	Li et al., 2012
		<i>Dugesia japonica</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	2,270	Li et al., 2012
		<i>Dugesia japonica</i>	72 h/ LC ₅₀	Acute	430	Li et al., 2012
		<i>Dugesia japonica</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	210	Li et al., 2012
		<i>Nitocra spinipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	900	Linden et al., 1979
	Fish	<i>Lepomis macrochirus</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	320	Mayer and Ellersieck et al., 1986
		<i>Oncorhynchus mykiss</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	1,150	Mayer and Ellersieck et al., 1986
Benzalkonium chloride (C ₁₂) (139-07-1)	Algae	<i>Chlorella vulgaris</i>	48 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	5,800	Chen et al., 2014
		<i>Chlorella vulgaris</i>	22 h/ photosystem II efficiency EC ₅₀	Acute	5,800	Chen et al., 2014
	Bacteria	<i>Vibrio fischeri</i>	5 min/ bioluminescence inhibition EC ₅₀	Acute	190	Tezel, 2009
		<i>Vibrio fischeri</i>	15 min/ bioluminescence inhibition EC ₅₀	Acute	140	Tezel, 2009
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	16	Chen et al., 2014
		<i>Limbriculus variegatus</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	1,620	Chen et al., 2014
Benzalkonium chloride (C ₁₄) (139-08-2)	Bacteria	<i>Vibrio fischeri</i>	5 min/ bioluminescence inhibition EC ₅₀	Acute	380	Tezel, 2009
		<i>Vibrio fischeri</i>	15 min/ bioluminescence inhibition EC ₅₀	Acute	270	Tezel, 2009
Benzalkonium chloride (C ₁₆) (122-18-19)	Bacteria	<i>Vibrio fischeri</i>	5 min/ bioluminescence inhibition EC ₅₀	Acute	920	Tezel, 2009
		<i>Vibrio fischeri</i>	15 min/ bioluminescence inhibition EC ₅₀	Acute	660	Tezel, 2009
Benzalkonium chloride (C ₁₂ +C ₁₄) (63449-41-2)	Invertebrate	<i>C. dubia</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	403.7	Lavorgna et al., 2016
		<i>C. dubia</i>	21 d/ reproduction LOEC	Chronic	10	Lavorgna et al., 2016
		<i>C. dubia</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	3.3	Lavorgna et al., 2016
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	38.2	Lavorgna et al., 2016
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction LOEC	Chronic	0.22	Lavorgna et al., 2016
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	0.07	Lavorgna et al., 2016
Benzethonium chloride (121-54-0)	-	-	-	-	-	-
Phenol (108-95-2)	Algae	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	197,000	Aruoja et al., 2011
		<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	3,416	Lee et al., 2006

				(=log 1.56 μ M)		
Invertebrate	<i>C. dubia</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	20,000	Cowgill and Milazzo, 1991	
	<i>C. dubia</i>	7-10 d/ reproduction NOEC	Chronic	6,500	Cowgill and Milazzo, 1991	
	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	8,035 (=85.38 μ M)	Kang et al., 2012	
	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	11,577 (=log 2.09 μ M)	Lee et al., 2006	
	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	11,640	Kim et al., 2006	
	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	13,000	Cowgill and Milazzo, 1991	
	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	35,900 (=381.49 μ M)	Genoni, 1997	
	<i>D. magna</i>	9-11 d/ reproduction NOEC	Chronic	800	Cowgill and Milazzo, 1991	
Vertebrate	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	7 d/ LC ₅₀	Acute	6,400~14,300	Lazorchak and Smith, 2007	
	<i>O. mykiss</i>	7 d/ survival NOEC	Acute	5,000~10,000	Lazorchak and Smith, 2007	
	<i>O. mykiss</i>	7 d/ growth NOEC	Acute	2,500~10,000	Lazorchak and Smith, 2007	
	<i>O. mykiss</i>	56 d/ growth (condition factor) NOEC	Chronic	<600	Monfared and Salati, 2012	
	<i>Oreochromis mossambicus</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	30 ,000	Daiwile et al., 2015	
	<i>Oryzias latipes</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	>44,200	Rice et al., 1997	
	<i>O. latipes</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	24,100	Rice et al., 1997	
	<i>O. latipes</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	40,000	Tsuji et al., 1986	
	<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	29,300	Shigeoka et al., 1988	
	<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	38,300	Holcombe et al., 1995	
	<i>O. latipes</i>	28 d/ survival NOEC	Chronic	12,100	Holcombe et al., 1995	
	<i>O. latipes</i>	28 d/ growth (weight) NOEC	Chronic	2,630	Holcombe et al., 1995	
	<i>P. promelas</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	34,067 (=362.00 μ M)	Genoni, 1997	
	<i>Salvelinus fontinalis</i>	7 d/ survival and growth NOEC	Acute	5,000~10,000	Lazorchak and Smith, 2007	
Chlorocresol (59-50-7)	-	-	-	-	-	-
Benzyl alcohol (100-51-6)	-	-	-	-	-	-
Phenoxyethanol (122-99-6)	Algae	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	> 130,000	Tamura et al., 2012
		<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	> 130,000	Tamura et al., 2012
	Invertebrate	<i>Daphnia magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	> 96,000	Tamura et al., 2012
		<i>Ceriodaphnia dubia</i>	8 d/ reproduction NOEC	Chronic	5,800	Tamura et al., 2012
	Vertebrate	<i>Danio rerio</i>	8-10 d/ survival NOEC	Acute*	> 52,000	Tamura et al., 2012
		<i>Oryzias latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	> 123,000	Tamura et al., 2012
Methylisothiazolino ne (2682-20-4)	-	-	-	-	-	-
Imidazolidinyl urea_ (39236-46-9)	-	-	-	-	-	-
Triclosan (3380-34-5)	Algae	<i>Anabaena flos-aquae</i>	96 h/ growth inhibition (biomass) EC ₅₀	Acute	1.6	Orvos et al., 2002
		<i>Bidens frondosa</i> (wetland macrophyte)	28 d/ growth inhibition (root length) NOEC	Chronic	<0.4	Stevens et al., 2009

Invertebrate	<i>Chlamydomonas sp.</i>	13 d/ growth inhibition (biomass) NOEC	Chronic	0.012	Wilson, 2003
	<i>Eclipta prostrata</i> (wetland macrophyte)	28 d/ growth inhibition (root length) NOEC	Chronic	0.4	Stevens et al., 2009
	<i>Lemna gibba</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	>62.5	Orvos et al., 2002
	<i>Lemna minor</i>	24 h/ inhibition of photosynthesis EC ₅₀	Acute	1,690	Kuster et al., 2007
	<i>Nitzschia palea</i>	24 h/ growth inhibition (suspension) EC ₅₀	Acute	390	Franz et al., 2008
	<i>N. palea</i>	24 h/ growth inhibition (biofilm) EC ₅₀	Acute	430	Franz et al., 2008
	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	5.1	Tamura et al., 2012
	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	37	Rosal et al., 2010
	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	0.53	Yang et al., 2008
	<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	4.46	Orvos et al., 2002
	<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	1.2	Harada et al., 2008 (cited in Bedoux et al., 2012)
	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	0.53	Tamura et al., 2012
	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	0.2	Yang et al., 2008
	<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	2.6	Ferrari et al., 2002 (cited in Capdevielle et al., 2007)
	<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition EC ₂₅	Chronic	3.4	Tatarazako et al., 2004 (cited in Capdevielle et al., 2007)
	<i>S. subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition (biomass) EC ₅₀	Acute	0.7	Orvos et al., 2002
	<i>S. subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition (growth rate) EC ₅₀	Acute	2.8	Orvos et al., 2002
	<i>S. subspicatus</i>	96 h/ growth inhibition (biomass) EC ₅₀	Acute	1.4	Orvos et al., 2002
	<i>S. subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition (biomass and growth rate) NOEC	Chronic	0.5	Orvos et al., 2002
	<i>S. subspicatus</i>	96 h/ growth inhibition (biomass) NOEC	Chronic	0.69	Orvos et al., 2002
	<i>Scenedesmus vacuolatus</i>	24 h/ reproduction inhibition EC ₅₀	Acute	1.9	Franz et al., 2008
	<i>S. vacuolatus</i>	24 h/ growth inhibition (photosynthesis) EC ₅₀	Acute	3.7	Franz et al., 2008
	<i>Smilax herbacea</i> (wetland macrophyte)	28 d/ growth inhibition (root length) NOEC	Chronic	<0.4	Stevens et al., 2009
	<i>C. dubia</i>	8 d/ reproduction NOEC	Chronic	30	Tamura et al., 2012
	<i>C. dubia</i>	7 d/ reproduction NOEC (pH 7.0)	Chronic	6	Orvos et al., 2002
	<i>C. dubia</i>	7 d/ reproduction NOEC (pH 8.5)	Chronic	182	Orvos et al., 2002
	<i>C. dubia</i>	7 d/ survival and reproduction EC ₂₅	Chronic	170	Tatarazako et al., 2004 (cited in Capdevielle et al., 2007)
	<i>C. dubia</i>	7 d/ survival and reproduction NOEC	Chronic	4	Ferrari et al., 2002 (cited in Capdevielle et al., 2007)
	<i>Chironomus riparius</i>	28 d/ survival NOEC	Chronic	440	Memmert, 2006 (cited in Brausch and Rand, 2011)
	<i>Chironomus tentans</i>	10 d/ immobilization EC ₅₀	Acute	400	Dussault et al., 2008
	<i>C. tentans</i>	10 d/ growth EC ₅₀	Acute	280	Dussault et al., 2008

Triclocarban (101-20-2)	Vertebrate	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	190	Rozas et al., 2016
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	300	Sanchis et al., 2015
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	856.8	Silva et al., 2015
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	338	Wang et al., 2013
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	180	Tamura et al., 2012
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	390	Orvos et al., 2002
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	241	Sengupta et al., 2015
				(=0.835 μ M)		
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	200	Orvos et al., 2002
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	40	Orvos et al., 2002
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	29	Wang et al., 2013
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	120	Silva et al., 2015
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction and growth NOEC	Chronic	1	Peng et al., 2013
		<i>Hyalella azteca</i>	10 d/ survival EC ₅₀	Acute	200	Dussault et al., 2008
		<i>H. azteca</i>	10 d/ growth EC ₅₀	Acute	250	Dussault et al., 2008
		<i>Thamnocephalus platyurus</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	470	Kim et al., 2009
		<i>Carassius auratus</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	1,839	Wang et al., 2013
		<i>Danio rerio</i>	8-10 d/ survival NOEC	Acute*	26	Tamura et al., 2012
		<i>D. rerio</i>	96 h/ LC ₅₀ (embryos)	Acute	420	Oliveira et al., 2009
		<i>D. rerio</i>	96 h/ LC ₅₀ (adults)	Acute	340	Oliveira et al., 2009
		<i>D. rerio</i>	10 dph/ survival NOEC	Acute*	200	Ferrari et al., 2002 (cited in Capdevielle et al., 2007)
		<i>D. rerio</i>	14 dph/ hatchability and larvae survival EC ₂₅	Acute*	160	Tatarazako et al., 2004 (cited in Capdevielle et al., 2007)
		<i>Lepomis macrochirus</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	370	Orvos et al., 2002
		<i>Misgurnus anguillicaudatus</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	45	Wang et al., 2013
		<i>M. anguillicaudatus</i>	30 d/ growth EC ₁₀	Chronic	9	Wang et al., 2013
		<i>Oncorhynchus mykiss</i>	61 d/ survival and growth NOEC (ELS test)	Chronic	34.1	Orvos et al., 2002
		<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	210	Tamura et al., 2012
		<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	600	Kim et al., 2009
		<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀ (embryo)	Acute	399	Ishibashi et al., 2004
		<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀ (larvae)	Acute	602	Ishibashi et al., 2004
		<i>O. latipes</i>	21 d/ reproduction (fertility) NOEC	Acute*	200	Ishibashi et al., 2004
		<i>O. latipes</i>	21 d/ growth (length) NOEC	Acute*	100	Ishibashi et al., 2004
		<i>O. latipes</i>	48 h/ LC ₅₀ (larvae)	Acute	352	Foran et al., 2000
		<i>O. latipes</i>	9 dph/ hatchability and larvae survival EC ₂₅	Acute*	290	Tatarazako et al., 2004 (cited in Capdevielle et al., 2007)
		<i>P. promelas</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	260	Orvos et al., 2002
		<i>Pseudorasbora parva</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	71	Wang et al., 2013
		<i>Tanichthys albonubes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	889	Wang et al., 2013
		<i>T. albonubes</i>	30 d/ growth EC ₁₀	Chronic	87	Wang et al., 2013
Triclocarban (101-20-2)	Algae	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	29	Tamura et al., 2012
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	17	Yang et al., 2008
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	5.7	Tamura et al., 2012
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	<10	Yang et al., 2008

	<i>P. subcapita</i>	14 d/ growth inhibition LOEC	Chronic	10,000	TCC Consortium, 2002 (Cited in Brausch and Rand, 2011)
	<i>S. subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	20	TCC Consortium, 2002 (Cited in Brausch and Rand, 2011)
Invertebrate	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	3.1	TCC Consortium, 2002 (Cited in Brausch and Rand, 2011)
	<i>C. dubia</i>	8 d/ reproduction NOEC	Chronic	1.9	Tamura et al., 2012
	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	10	Tamura et al., 2012
	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	10	TCC Consortium, 2002 (Cited in Brausch and Rand, 2011)
	<i>D. magna</i>	21 d/ growth NOEC	Chronic	2.9	TCC Consortium, 2002 (Cited in Brausch and Rand, 2011)
Vertebrate	<i>D. rerio</i>	9 d/ survival NOEC	Acute*	24	Tamura et al., 2012
	<i>Lepomis macrochirus</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	97	TCC Consortium, 2002 (Cited in Brausch and Rand, 2011) (Cited in Chalew and Halden, 2009)
	<i>O. mykiss</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	120	TCC Consortium, 2002 (Cited in Brausch and Rand, 2011)
	<i>O. mykiss</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	180	TCC Consortium, 2002 (cited in Chalew and Halden, 2009)
	<i>O. mykiss</i>	35 d/ survival and growth NOEC	Chronic	5	TCC Consortium, 2002 (cited in Chalew and Halden, 2009)
	<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	85	Tamura et al., 2012
	<i>P. promelas</i>	35 d/ survival and growth NOEC	Chronic	5	TCC Consortium, 2002 (cited in Chalew and Halden, 2009)

Bold-faced font indicates the lowest toxicity value used to derive PNEC value. Cyanobacteria belong to the trophic level of primary producers, therefore data from (both acute and chronic) tests with cyanobacteria are considered as additional algal data and are treated in the same way (i.e., if they represented the lowest endpoint, the AF were based on cyanobacteria).

Organisms living in Brackish, estuarine, and marine environment were not included.

Selenastrum capricornutum = *Pseudokirchneriella subcapitata*

Salmo gairdneri = *Oncorhynchus mykiss*

ELS: early life stage, dph: day post hatch

* indicates toxicity test that was not performed according to guideline reported in European Union (2011).

^a The test is regarded as chronic, if test duration is more than 48 hours in invertebrate toxicity test and more than 30 days in fish toxicity test.

표 39. 국내 하수처리장 및 지표수 중 20종 의약외품 후보물질의 검출농도

PCP ingredients and preservatives	Water types	Detection frequency (%)	Mean (μ g/L)	Median (μ g/L)	Min (μ g/L)	Max (μ g/L)	LOQ (μ g/L)	References
Benzoic acid	-	-	-	-	-	-	-	-
Sodium benzoate	-	-	-	-	-	-	-	-
Methyl paraben	River water	97	0.0369	-	<LOQ	0.108	0.0055	Lee et al., 2015
Ethyl paraben	River water	27	0.0013	-	<LOQ	0.007	0.0032	Lee et al., 2015
Propyl paraben	Surface water	-	-	-	-	0.130	-	Ryu et al., 2014
	Surface water	-	-	-	-	0.078	-	Ryu et al., 2014
	WWTP influent	-	-	-	-	0.520	-	Ryu et al., 2014
	WWTP effluent	-	-	-	-	0.007	-	Ryu et al., 2014
	WWTP effluent	-	-	-	-	0.033	-	Ryu et al., 2014
	River water	77	0.0110	-	<LOQ	0.068	0.0044	Lee et al., 2015
Butylparaben	River water	13	0.0024	-	<LOQ	0.033	0.0110	Lee et al., 2015
Sorbic acid	-	-	-	-	-	-	-	-
Potassium sorbate	-	-	-	-	-	-	-	-
Sodium sorbate	-	-	-	-	-	-	-	-
Chlorobutanol	-	-	-	-	-	-	-	-
Benzalkonium chloride	-	-	-	-	-	-	-	-
Benzethonium chloride	-	-	-	-	-	-	-	-
Phenol	-	-	-	-	-	-	-	-
Chlorocresol	-	-	-	-	-	-	-	-
Benzyl alcohol	-	-	-	-	-	-	-	-
Phenoxyethanol	-	-	-	-	-	-	-	-
Methylisothiazolinone	-	-	-	-	-	-	-	-
Imidazolidinyl urea	-	-	-	-	-	-	-	-
Triclosan	River water	83	0.017	-	0.010	0.029	-	Yoon et al., 2010
	Effluent-dominated creek waters	100	0.055	-	0.016	0.082	-	Yoon et al., 2010
	Surface water	38.8	0.009	-	<LOQ	0.092	0.0060	NIER, 2011
	Underground water	13/20	0.114	-	<LOQ	0.979	0.0060	NIER, 2011
	WWTP influent	100	-	2.64	2.33	3.10	0.1380	Lee et al., 2010
	WWTP effluent	5	-	2.43	2.43	2.43	0.1380	Lee et al., 2010
	River water	0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0037	Lee et al., 2015

Triclocarban	Surface water	-	-	-	-	0.061	-	Ryu et al., 2014
	Surface water	-	-	-	-	0.086	-	Ryu et al., 2014
	WWTP influent	-	-	-	-	0.190	-	Ryu et al., 2014
	WWTP effluent	-	-	-	-	0.063	-	Ryu et al., 2014
	WWTP effluent	-	-	-	-	0.084	-	Ryu et al., 2014
	River water	0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0028	Lee et al., 2015
	Surface water	-	-	-	-	0.058	-	Ryu et al., 2014
	Surface water	-	-	-	-	0.076	-	Ryu et al., 2014
	WWTP influent	-	-	-	-	0.198	-	Ryu et al., 2014
	WWTP effluent	-	-	-	-	0.033	-	Ryu et al., 2014
	WWTP effluent	-	-	-	-	0.050	-	Ryu et al., 2014

(4) 국외의 노출자료 추가 조사

후보 의약외품 성분들의 경우 국내 노출량 자료가 매우 제한적이므로 국내 노출량에 기반한 잠정적 유해지수만을 토대로 평가대상물질을 선정하는 것은 합리적이지 않다. 따라서 본 연구에서는 후보물질들의 잠재적인 환경위해성을 고려하기 위하여 후보물질들의 국외의 환경 중 노출자료를 추가로 조사하였다(표 39).

표 40. 해외 하수처리장 및 지표수 중 의약품 후보물질의 검출농도

Preservatives	Country	Water types	DF ^a (%)	Max ($\mu\text{g/L}$)	References
Benzoic acid	USA	WWTP influent	-	0.071	Wang and Kannan, 2016
	USA	WWTP effluent	-	0.133	Wang and Kannan, 2016
Sodium benzoate	-	-	-	-	-
Methyl paraben	Japan	River water	100	0.0657	Zhang et al., 2016
	China	River water	100	0.0688	Sun et al., 2016
	China	River and lake	-	0.92	Li et al., 2016
	China	WWTP influent	-	1.002	Li et al., 2015
	China	WWTP influent	100	10	González-Marín et al. 2011
	China	WWTP effluent	100	0.050	González-Marín et al. 2011
	USA	WWTP influent	100	0.320	Wang and Kannan, 2016
	USA	WWTP effluent	-	0.00173	Wang and Kannan, 2016
	Spain	WWTP influent	37	2.466	Molins-Delgado et al. 2016
	Spain	WWTP effluent	5	0.137	Molins-Delgado et al. 2016
Ethyl paraben	Japan	River water	91	0.00507	Zhang et al., 2016
	China	River and lake	74.4	0.294	Li et al., 2016
	China	WWTP influent	-	0.220	Li et al., 2015
	China	WWTP influent	100	1.6	González-Marín et al. 2011
	China	WWTP effluent	73	0.0098	González-Marín et al. 2011
	USA	WWTP influent	-	0.0668	Wang and Kannan, 2016
	USA	WWTP effluent	-	0.00147	Wang and Kannan, 2016
Propyl paraben	Japan	River water	60	0.00765	Zhang et al., 2016
	China	River water	100	0.0699	Sun et al., 2016
	China	River and lake	70.8	0.565	Li et al., 2016
	China	WWTP influent	-	0.605	Li et al., 2015
	China	WWTP influent	100	2.8	González-Marín et al. 2011
	China	WWTP effluent	36	0.021	González-Marín et al. 2011
	USA	WWTP influent	-	0.113	Wang et al., 2016
	USA	WWTP effluent	-	0.00490	Wang et al., 2016
	Spain	WWTP influent	100	5.7	Molins-Delgado et al. 2016
	Spain	WWTP effluent	16	0.0836	Molins-Delgado et al. 2016
Butyl paraben	China	River and lake	35	0.0415	Li et al., 2016
	China	WWTP influent	-	0.0355	Li et al., 2015
	China	WWTP influent	100	0.270	González-Marín et al. 2011
	China	WWTP effluent	0	ND ^b	González-Marín et al. 2011
	USA	WWTP influent	-	0.112	Wang and Kannan, 2016
	USA	WWTP effluent	-	0.00355	Wang and Kannan, 2016
	Spain	WWTP influent	53	0.360	Molins-Delgado et al. 2016
	Spain	WWTP effluent	0	ND ^b	Molins-Delgado et al. 2016
Sorbic acid	-	-	-	-	-
Potassium sorbate	-	-	-	-	-

Sodium sorbate	-	-	-	-	-
Chlorobutanol	-	-	-	-	-
Benzalkonium chloride (C ₁₂)	Austria	Surface water	-	1.9	Martínez-Carballo et al., 2007
	Austria	WWTP effluent	100	2.1	Martínez-Carballo et al., 2007
	Austria	WWTP effluent	-	0.500	Clara et al., 2007
	USA	Surface water	-	1.34	Ferrer and Furlong, 2001
	USA	WWTP effluent	-	5.82	Ferrer and Furlong, 2001
	Poland	Reservoir water	100	99.6	Olkowska et al. 2013
Benzalkonium chloride (C ₁₄)	Austria	WWTP effluent	100	0.86	Martínez-Carballo et al., 2007
	Austria	WWTP effluent	-	0.630	Clara et al., 2007
	USA	Surface water	-	2.38	Ferrer and Furlong, 2001
	USA	WWTP effluent	-	36.6	Ferrer and Furlong, 2001
	Poland	Reservoir water	60	157	Olkowska et al. 2013
Benzethonium chloride	-	-	-	-	-
Phenol	-	-	-	-	-
Chlorocresol	-	-	-	-	-
Benzyl alcohol	-	-	-	-	-
Phenoxyethanol	Japan	River water	88	14	Kimura et al. 2014
	Japan	River water	-	14	Kimura et al. 2011
Methylisothiazolinone	-	-	-	-	-
Imidazolidinyl urea	-	-	-	-	-
Triclosan	China	River water	100	0.478	Zhao et al., 2010
	China	WWTP effluent	100	0.241	Zhao et al., 2010
	USA	Stream water	58	2.3	Kolpin et al., 2002
	Australia	WWTP effluent	-	0.434	Kookana et al., 2011
	German	Surface water	-	0.09	Wind et al., 2004
	UK	Surface water	-	0.08	Sabaliunas et al., 2003
	Romania	River water	-	0.0567	Moldovan, 2006
Triclocarbon	China	River water	100	0.338	Zhao et al., 2010
	China	WWTP effluent	100	0.342	Zhao et al., 2010
	USA	Surface water	100	5.6	Halden and Paull, 2004

^aDetection frequency

^bNot detected; lower than the detection limit

(5) *In vitro* 스크리닝을 위한 후보 의약외품 성분물질 5종 선정

의약외품의 보존제 성분의 경우 의약물질에 비해 상대적으로 국내 환경 중 검출 농도 또는 생태독성 자료가 부족하기 때문에 잠정적 유해지수를 산출할 수 있는 물질의 종류가 매우 제한적이며, 이들 대부분이 상대적으로 이미 유해성 정보가 충분한 물질들이다.

따라서 환경 중 검출농도의 조사 범위를 해외로 확대하여 생태 위해영향 가능성이 있는 물질을 우선 선발한 뒤, *in vitro* 내분비계 장애스크리닝을 통해 최종 평가대상 의약외품 성분 1종을 선정하기로 하였다(그림 26).

국내외에서 환경 중 검출 사례가 보고된 바 있는 물질은 benzoic acid (BZA), benzalkonium chloride (BKC), 2-phenoxyethanol (2PE)와 4종 파라벤류 (methyl paraben, ethyl paraben, propyl paraben, butyl paraben), triclosan, triclocarban이다. Triclosan과 triclocarban의 경우 평가계수가 10으로 생태독성정보가 상대적으로 충분하므로 후보대상 물질에서 제외하였다. 또한 paraben의 경우 상대적으로 독성 연구가 많이 진행되어 있으므로 보존제 성분으로 가장 많이 사용되는 methyl paraben (MeP)과 독성이 가장 큰 것으로 알려져 있는 butyl paraben (BuP)만을 스크리닝 대상물질에 포함하였다.

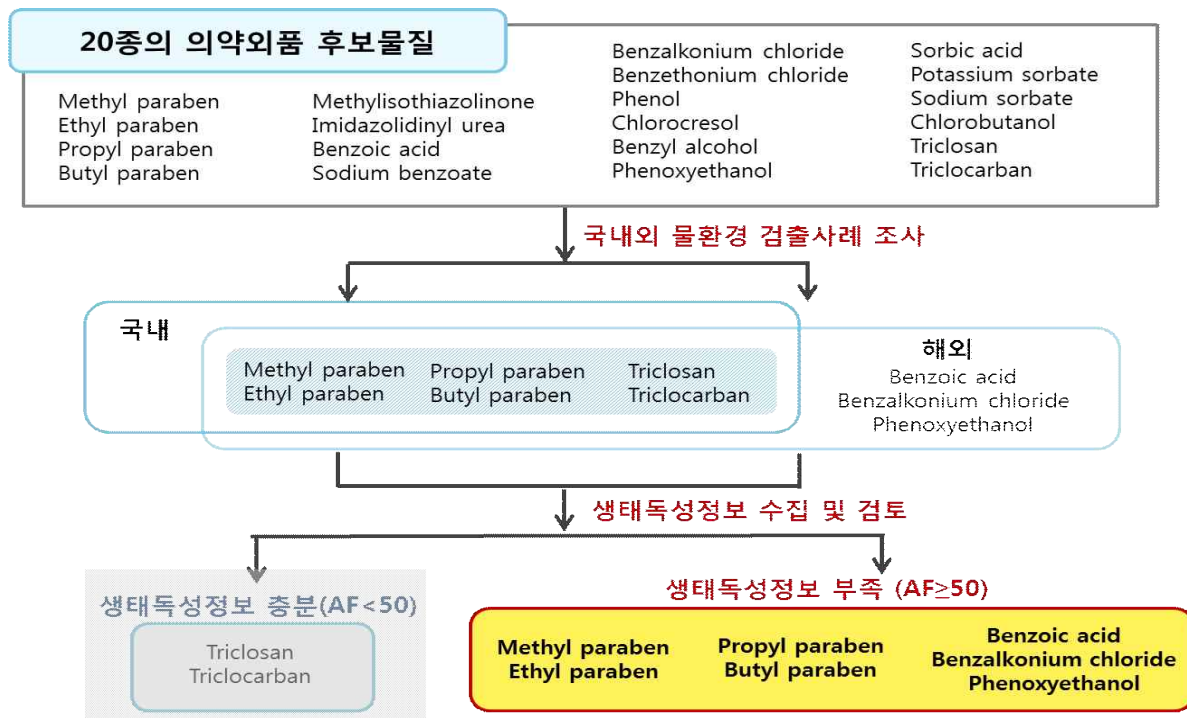


그림 26. 의약외품 성분 중 *in vitro* 내분비계 장애 스크리닝 대상물질 선정 과정 요약.

2. 유해성 자료 생산 및 생태위해도 결정

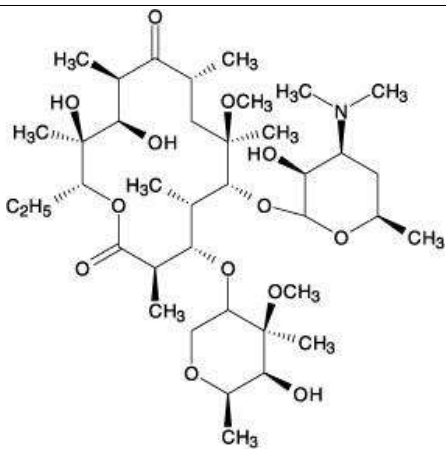
가. 의약품질의 생태독성평가

(1) 의약품질의 물리화학적 특성 및 노출수준 실측

노출시험 이전에 시험수의 안전성을 확인하기 위하여 평가대상의약품질의 물리화학적 특성과 물에서의 안전성을 보고한 문헌 등을 조사하였다.

Clarithromycin(클라리스로마이신, CTM)의 물리화학적 특성을 표 40에 나타내었다. Clarithromycin은 항생제의 일종으로 다양한 감염성 질병의 치료에 사용된다.

표 41. Clarithromycin의 물리화학적 특성

Chemical name	Clarithromycin
CAS No.	81103-11-9
Structure	
Molecular weight	747.95
Melting point	217-220 °C
Vapor pressure	2.32×10^{-25} mm Hg at 25 °C
Henry's law constant	1.73×10^{-29} atm·m ³ /mole at 25 °C
pKa	8.99
Koc	150
LogK _{ow}	3.16
Water solubility	Soluble in water (1.693 mg/L at 25 °C) Soluble in acetone (50 mg/mL at 25 °C)
BCF	6.42 at pH 7.0, 25 °C

선행연구에서 clarithromycin은 물벼룩 전생애평가의 설정 농도가 31.6 mg/L일 때 노출 전 실측 농도는 24.8 mg/L (설정농도 대비 78.3%), 48시간 노출 후 실측 농도는 27.2 mg/L (86.0%)로 노출시간 동안 안정하게 유지되는 것을 확인하였다(NIER, 2014).

Metformin hydrochloride(메트포르민염산염)은 metformin의 성분명이다. Metformin의 물리화학적 특성을 표 41에 나타내었다. 이 물질은 제2형 당뇨병 환자나 다낭성난소증후군의 치료제로 사용된다.

표 42. Metformin hydrochloride의 물리화학적 특성

IUPAC name	3-(diaminomethylidene)-1,1-dimethylguanidine;hydrochloride
Other names	Metformin hydrochloride
CAS No.	1115-70-4 (Metformin: 657-24-9)
Structure	
Molecular weight	165.62
Melting point	232 °C
Vapor pressure	0.0929 mmHg at 25 °C
Henry's law constant	7.6×10^{-16} atm-m ³ /mole ^a
pKa	2.8 and 11.5 ^a
Koc	110 ^a
LogK _{ow}	-1.43 ^a
Water solubility	Soluble in water; 50 mg/mL
BCF	3.2

^aMetformin

Metformin은 30-70 °C 수용액 상태에서 안정하며, 더 높은 온도에서도 8일 동안 약 10% 정도만 분해된다(Sharma et al., 2010). 또한 물에 잘 녹으며 logK_{ow}가 -1.43으로 매우 낮기 때문에 3-4일 간격의 배지 교환 기간 동안 분해나 흡착의 영향은 거의 없을 것으로 예상된다(Niemuth and Klaper, 2015). 수컷 fathead minnows를 metformin hydrochloride에 노출한 실험에서 설정농도가 40 µg/L이었을 때 Day 0에서 실측 농도는 38 ± 4 µg/L (N=4), 3일 후인 Day 3에서 실측 농도는 40 ± 6 µg/L (N=3)으로 3일 동안 metformin의 농도가 안정하게 유지되는 것을 확인하였다(Niemuth and Klaper, 2015).

본 연구에서는 metformin hydrochloride를 사용하여 생태독성시험을 수행하였으며, 편의를 위해 metformin 또는 MFM으로 표기하였다.

생태독성시험에 사용할 의약품물질의 설정농도를 정하기 전에 최대용해도 확인 실험을 수행하였다. 수용해도가 상대적으로 낮은 clarithromycin의 경우(1.693 mg/L at 25 °C) 유기용매를 사용하여 독성시험에 사용할 시료를 제조하였다. 유기용매는 국립환경과학원 고시(제2015-8호)에 제시된 acetone, ethanol, methanol, triethylene glycol, dimethylformamide, DMSO 가운데 선정하였다. 예비실험을 통해 비교적 독성이 낮고 clarithromycin의 용해도(50 mg/mL at 25 °C)가 높은 것으로 파악된 acetone을 최종 용매로

사용하였다. 유기 용매의 농도는 OECD TG 210(2013)과 TG 211(2012)에 따라 0.1 mL/L (0.01% v/v)로 제한하였다. Metformin hydrochloride는 물에서 쉽게 용해되었으므로(300 mg/L 용해) 유기용매를 사용하지 않고 배양수만을 이용하여 노출수를 제조하였다.

생태독성시험에서 사용한 의약품질의 설정농도가 실제 노출수준을 잘 반영하는지 확인하기 위하여 시험수 중 의약품질의 실제 농도를 측정하였다(표 42, 43). 노출수의 노출 전후 평균 농도를 산정할 때 검출한계 이하(ND)가 있는 경우 이는 계산에서 제외하였다.

분석 결과, clarithromycin의 설정농도가 50 mg/L일 경우에는 설정농도 대비 실측농도 평균의 비율이 72.9-85.6%로 비교적 높게 나타났으나 그 이하의 농도에서는 설정농도 대비 실측농도의 비율이 점차적으로 감소하는 경우도 관찰되었다(표 42). 특히 설정농도가 가장 낮은 *D. magna* 21일 생식능시험에서 가장 낮은 두 개 농도(0.032 mg/L, 0.1 mg/L)에서는 실측값이 검출 한계 미만으로 나타났다. 그러나 3회에 걸친 반복 실측시험에서 비교적 일관성 있게 clarithromycin의 실측농도가 관찰되었으며, 선행 연구에서 수행한 clarithromycin의 물벼룩 만성노출 독성시험에서 설정농도가 31.6 mg/L일 때 설정농도 대비 실측농도 평균의 비율은 78.3-86.0%로 본 연구와 비슷한 수준이었다(NIER, 2014).

이러한 노출수의 실측결과는, 사용한 유기용매의 종류와 농도 차이에 따른 용해도 특성의 차이에 기인한 것으로 추정된다. 2014년의 국립환경과학원 선행연구에서는 DMSO 0.1% (v/v)를 유기용매로 사용한 반면, 본 연구에서는 acetone을 사용하였으며 용매의 최대 농도를 OECD 지침에 따라 0.01% (v/v)로 제한하였다. 이 때문에 검출한계가 상대적으로 높아져서, 2014년 국립환경과학원 연구의 검출한계 0.002 mg/L보다 10배 가량 높은 0.026 mg/L으로 검출한계가 정해진 것으로 판단된다.

Clarithromycin의 경우 설정농도 대비 실측농도 평균의 비율 차가 20% 이상이었으므로 실측값의 산술평균을 실험농도로 제시하였다(표 42). 검출한계 이하로 관찰된 설정농도에서 독성 영향이 나타나지 않은 경우가 대부분이었으므로, 검출한계 이하로 관찰된 설정농도 값은 독성시험의 결과 해석에 사용하지 않았다. 그러나 *D. magna* 21일 생식능시험의 경우, 검출한계 이하로 관찰된 설정농도에서 유의한 영향이 나타났으므로 고농도 실측농도 값에 근거하여 해당 농도의 실제 농도를 추정하였다.

표 43. Clarithromycin (CTM)의 생태독성평가 설정농도 및 실측농도(n=3)

물질	독성 시험	검출 한계 (mg/L)	설정 농도 (mg/L)	실측 농도(mg/L)		평균값 (mg/L)	설정 농도 대비 %
				노출 전	노출 후 ^a		
CTM	<i>D. magna</i> 48 h acute	0.026	Water control	ND	ND	ND	NA
			Solvent control ^b	ND	ND	ND	NA
			3.125	1.44±0.77	1.46±0.91	1.45	46.3
			6.25	3.48±1.24	4.33±1.86	3.90	62.5
			12.5	7.85±1.41	8.78±1.39	8.32	66.5
			25	16.15±6.18	18.63±7.43	17.39	69.6
			50	38.73±14.64	41.63±15.66	40.18	80.4
	<i>D. magna</i> 21 d chronic	0.026	Water control	ND	ND	ND	NA
			Solvent control ^b	ND	ND	ND	NA
			0.032	ND	ND	0.02 ^c	NA
			0.1	ND	0.02±0.01	0.04 ^c	NA
			0.32	0.05±0.01	0.13±0.04	0.09	28.2
			1	0.19±0.08	0.16±0.05	0.18	17.7
			3.2	0.99±0.19	1.03±0.27	1.01	31.6
			10	1.28±0.88	3.69±2.74	2.49	24.9
	<i>O. latipes</i> 96 h acute	0.026	Water control	ND	ND	ND	NA
			Solvent control ^b	ND	ND	ND	NA
			3.125	1.21±1.11	0.84±0.59	1.03	32.9
			6.25	2.77±2.85	3.11±1.94	2.94	47.1
			12.5	6.53±3.01	5.50±3.37	6.02	48.1
			25	17.66±12.37	17.25±12.02	17.46	69.8
			50	39.60±16.67	45.93±34.02	42.77	85.5
	<i>O. latipes</i> ELS	0.026	Water control	ND	ND	ND	NA
			Solvent control ^b	ND	ND	ND	NA
			3.125	1.23±1.25	0.74±0.75	0.98	31.5
			6.25	2.32±2.70	1.54±1.63	1.93	30.9
			12.5	5.79±5.30	3.70±3.25	4.74	37.9
			25	16.06±13.58	10.62±9.16	13.34	53.4
			50	40.67±32.98	32.25±32.41	36.46	72.9

ND, below limit of detection; NA, not available.

^a48 h. ^b0.01% acetone. ^c회귀식($y = 0.2524x + 0.0153$, $R^2 = 0.9892$)으로 실제 농도를 추정하여 독성시험 결과를 해석한 농도.

Clarithromycin과 달리 metformin은 설정농도 대비 실측농도의 평균 비율이 74.4%~112.7%으로 *O. latipes* 96시간 급성독성시험의 320 mg/L (78.9%)와 ELS 시험의 100 mg/L (74.4%)를 제외한 모든 농도에서 설정농도 대비 실측농도 평균이 ±20% 수준을 유지하였다(표 43). 따라서 metformin의 독성시험에서는 설정농도를 시험값으로 제시하였다.

표 44. Metformin (MFM)의 생태독성평가 설정농도 및 실측농도(n=3)

물질	독성 시험	검출 한계 (mg/L)	설정 농도 (mg/L)	실측 농도(mg/L)		평균값 (mg/L)	설정 농도 대비 %
				노출 전	노출 후 ^a		
MFM	<i>D. magna</i> 48 h acute	13	Water control	ND	ND	ND	NA
			20	20.3±2.9	13.6±5.4	17.0	84.9
			40	38.8±4.3	36.8±11.4	37.8	94.4
			80	78.4±9.4	59.7±22.9	69.1	86.3
			160	133.3±31.5	141.6±48.5	137.4	85.9
			320	311.0±40.7	293.2±111.1	302.1	94.4
	<i>D. magna</i> 21 d chronic	0.74	Water control	ND	ND	ND	NA
			2.5	2.7±0.3	2.9±0.5	2.8	112.7
			5	4.8±0.4	5.1±0.5	5.0	99.2
			10	8.5±2.2	9.6±0.4	9.1	90.9
			20	15.7±4.5	18.3±0.4	17.0	84.8
			40	30.0±11.5	37.4±3.4	33.7	84.2
	<i>O. latipes</i> 96 h acute	13	Water control	ND	ND	ND	NA
			20	16.5±3.2	18.8±1.9	17.6	88.2
			40	36.9±5.1	36.5±3.1	36.7	91.7
			80	68.2±10.0	74.0±4.4	71.1	88.8
			160	152.3±19.4	129.0±43.5	140.6	87.9
			320	228.7±96.9	276.1±51.4	252.4	78.9
	<i>O. latipes</i> ELS	0.76	Water control	ND	ND	ND	NA
			3	3.3±0.4	3.3±0.8	3.3	109.3
			10	9.5±0.9	9.9±2.3	9.7	97.0
			30	24.4±6.1	24.7±13.0	24.5	81.8
			100	81.1±13.2	67.7±37.5	74.4	74.4
			300	243.7±28.2	242.5±116.2	243.1	81.0

ND, below limit of detection; NA, not available.

^a48 h; 72 h for *O. latipes* ELS test

(2) 물벼룩 급성독성시험 및 생식능시험

(가) *D. magna*의 48시간 급성독성시험 결과

*D. magna*의 48시간 급성독성시험 결과는 표 44와 같다.

표 45. *D. magna*의 48시간 급성독성시험 결과 요약

시험종	의약품질명	EC ₅₀ (mg/L)		
		This study	Literature	
			독성값	Reference
<i>D. magna</i> (48 h 노출)	Clarithromycin	51.5 ^a	18.7 ^b (<i>C. dubia</i> , 48 h)	Isidori et al., 2005
			25.7 ^b (<i>D. magna</i> , 24 h)	Isidori et al., 2005
			>10 ^b (<i>D. magna</i> , 48 h)	Harada et al., 2008
			35.2 ^b (<i>D. magna</i> , 48 h)	NIER, 2014
			>2 ^a (<i>D. magna</i> , 48 h)	Baumann et al., 2015
	Metformin	81.4 ^a	64 ^a (<i>D. magna</i> , 48 h)	Cleuvers, 2003
			>130 ^a (<i>D. magna</i> , 48 h)	ECHA, 1994
			110 ^b (<i>D. magna</i> , 48 h, NOEC)	FDA, 2012

^a실측농도. 또는 실측농도와 설정농도가 유사함을 확인한 뒤 설정농도로 표기

^b유효한 실측농도가 부재하여 설정농도로 표기

Clarithromycin의 EC₅₀값은 51.5 mg/L로 추정되었으며 문헌값에 비해 비교적 낮은 급성독성이 나타났다.

Metformin의 EC₅₀값은 81.4 mg/L로 계산되었다. Metformin은 기존 문헌에서 보고된 것과 유사한 물벼룩 급성독성을 나타냈다.

(나) *D. magna*의 21일 생식능시험 결과

Clarithromycin 또는 metformin에 21일 동안 노출된 *D. magna*의 생식능 시험 결과는 각각 그림 27, 28과 같다.

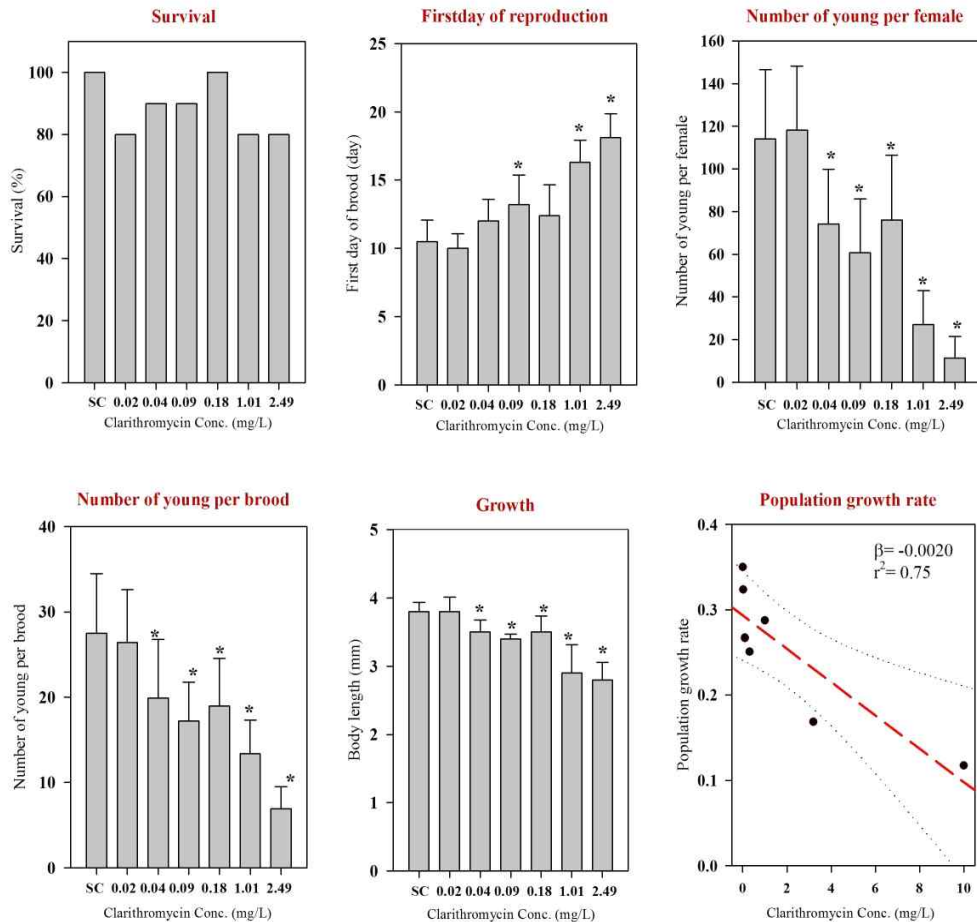


그림 27. Clarithromycin의 물벼룩 생식능시험 결과. *: 용매대조군과 유의한 차이($p < 0.05$).

Clarithromycin의 경우 최고 노출 농도인 2.49 mg/L까지 생존 능력에 유의한 영향이 없었으나, 농도 의존적인 생식능 저해 영향이 관찰되었다(그림 29). 물벼룩 생식능시험에서 clarithromycin의 reproduction LOEC, NOEC은 각각 0.04 mg/L, 0.02 mg/L이었다.

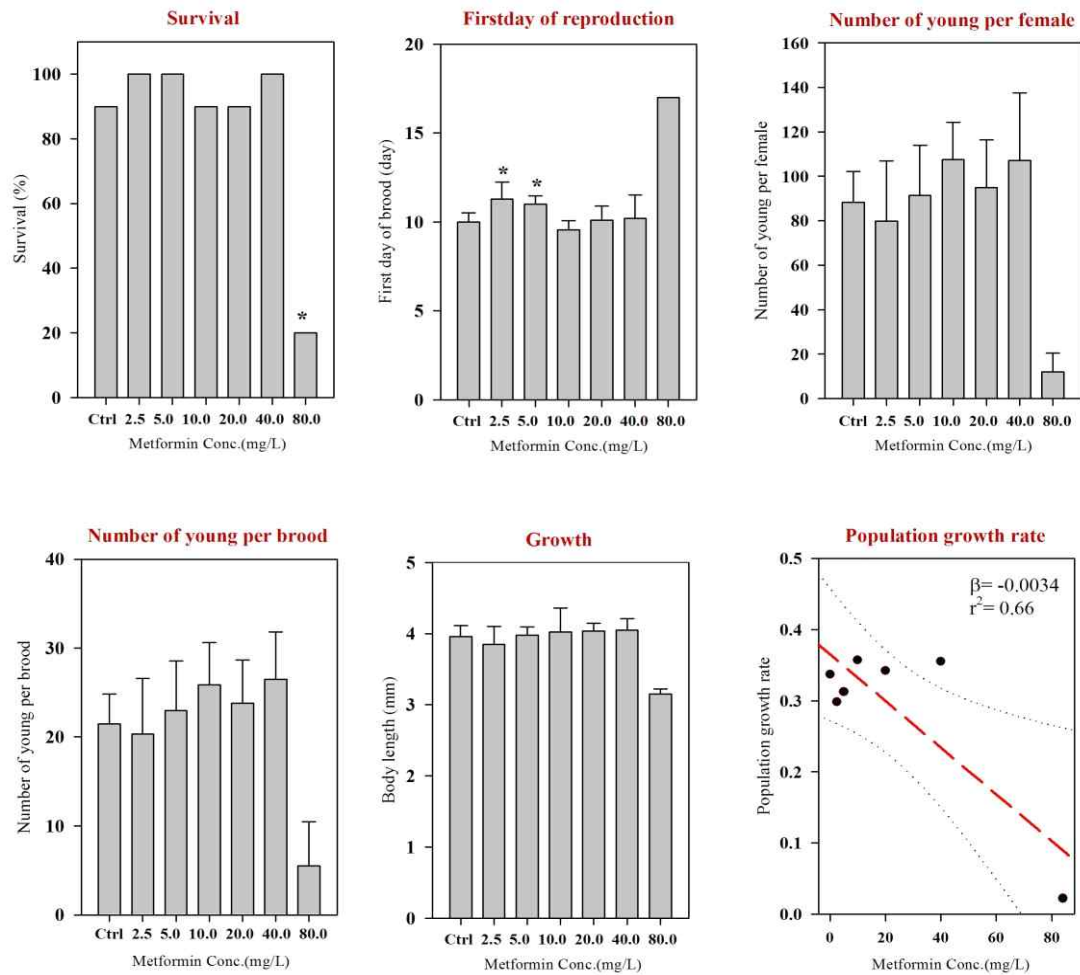


그림 28. Metformin의 물벼룩 생식능시험 결과. *: 대조군과 유의한 차이($p < 0.05$).

Metformin의 경우 최고 노출 농도인 80 mg/L에서 20%의 생존율을 보였으나 그보다 낮은 농도에서 뚜렷한 생식능 변화는 관찰되지 않았다(그림 28). 물벼룩 생식능시험에서 metformin의 survival LOEC, NOEC은 각각 80 mg/L, 40 mg/L이었다.

(3) 송사리 자어 급성독성시험 및 초기생장단계 독성시험

(가) *O. latipes*의 96시간 급성독성시험 결과

송사리 자어 급성독성시험은 *O. latipes*를 이용하여 OECD의 TG 203(OECD, 1992)과 국립환경과학원 화학물질의 시험 방법에 관한 규정(고시 제 2015-8호)을 따르되, US EPA의 급성독성시험법(US EPA, 2002)을 참고하여 연구 목적에 맞게 일부 변형한 방법으로 수행하였다. 일반적으로 치어 또는 성체보다 자어가 의약물질의 독성에 민감하게 반응하며, 성체는 개체간 전장의 차이가 크기 때문에 실험 조건을 일정하게 유지하는 데 어려움이 있다. 따라서 본 연구에서는 담수어류로 독성시험에 많이 사용되는 fathead minnow (*Pimephales promelas*)의 예를 따라 부화 후 14일 이내의 자어를 사용하여 송사리 자어 급성독성시험을 수행하였다(US EPA, 2002).

*O. latipes*의 96시간 자어 급성독성시험 결과는 표 45와 같다.

표 46. *O. latipes*의 96시간 급성독성시험 결과 요약

시험종	의약물질명	LC ₅₀ (mg/L)		
		This study	Literature	
			독성값	Reference
<i>O. latipes</i> (96 h 자어 노출)	Clarithromycin	101.56 ^a	>1,000 ^b (<i>D. rerio</i> , 96 h)	Isidori et al., 2005
			>100 ^b (<i>O. latipes</i> , 96 h)	Kim et al., 2009
			>30 ^b (<i>O. latipes</i> , 48 h)	NIER, 2014
	Metformin	383 ^a	110 ^b (<i>D. rerio</i> , 96 h NOEC)	FDA, 2012
			>1,000 ^a (<i>L. macrochirus</i> , 96 h)	ECHA, 1994

^a실측농도. 또는 실측농도와 설정농도가 유사함을 확인한 뒤 설정농도로 표기

^b유효한 실측농도가 부재하여 설정농도로 표기

Clarithromycin은 최대 노출농도인 42.77 mg/L까지 유의한 치사영향을 나타내지 않아 LC₅₀가 101.56 mg/L로 산출되었다.

Metformin의 경우, 최대 노출시험농도인 640 mg/L에서 생존율이 5%로 매우 낮게 나타났으나, 그 다음 농도인 320 mg/L에서는 생존율이 65%로 크게 증가하여 최종적으로 metformin의 LC₅₀는 383 mg/L으로 높게 산출되었다.

본 연구에서 관찰된 clarithromycin과 metformin의 송사리 자어 급성독성시험 결과는 기존 문헌에서 보고된 결과와 일치한다.

(나) *O. latipes*의 초기생장단계 독성시험 결과

*O. latipes*의 초기생장단계 독성시험의 생존 및 발달능력 변화 결과는 표 46과 같다.

Clarithromycin의 경우 36.46 mg/L까지 부화능력, 부화하는 데 걸리는 시간, 치어 생존능력에 유의한 영향이 나타나지 않았다($\text{NOEC} \geq 36.46 \text{ mg/L}$). Metformin의 경우 300 mg/L에 노출된 치어에서 유의한 생존율 감소가 관찰되었으나, 부화 및 발달능력의 변화는 나타나지 않았다($\text{LOEC}=300 \text{ mg/L}$, $\text{NOEC}=100 \text{ mg/L}$).

부화한 지 30일 된 송사리 치어에서 의약품질 노출에 따른 *vtg1*, *vtg2* 유전자 전사 수준 변화를 관찰하였다(그림 29, 30).

Clarithromycin에 노출된 어류에서는 대조군에 비해 *vtg1*, *vtg2* 유전자 전사가 감소하는 경향이 나타났다(그림 29). Metformin의 경우, 30 mg/L에서 *vtg1*, *vtg2* 유전자가 12-fold 이상, 100 mg/L에서 3-fold 이상씩 각각 증가하였다(그림 30). 치사 영향이 나타난 300 mg/L는 유전자 분석 대상에서 제외하였다. 위 결과는 통계적으로 유의하지 않았다.

조직학적 분석결과 clarithromycin 또는 metformin에 노출된 송사리 치어에서 주요 조직의 조직병리학적인 변화는 관찰되지 않았다.

표 47. *O. latipes* 초기생장단계 독성시험의 생존 및 발달 변화^{a)}

의약품질명	농도 (mg/L)	부화능력(%)	부화하는 데 걸리는 시간(일)	치어 생존능력(%) ^{b)}	치어 전장 (mm)	치어 건중량 ^{c)} (mg)
Clarithromycin	Control	95.0±6.4	6.98±1.7	92.8±5.9	14.4±0.5	15.6±2.0
	SC ^{d)}	95.0±3.3	6.42±1.0	87.9±10.3	14.3±0.5	15.7±1.6
	0.98	95.0±6.4	6.88±1.5	86.1±7.9	14.4±0.7	17.2±2.1
	1.93	93.3±7.7	7.23±1.5	91.4±6.3	14.3±0.7	17.4±2.6
	4.74	95.0±6.4	7.00±1.3	82.0±14.1	14.6±0.8	18.2±3.8
	13.34	98.3±3.3	6.78±1.5	86.6±9.3	14.9±0.6	18.8±3.4
	36.46	98.3±3.3	6.64±1.1	86.4±5.5	14.8±0.7	18.0±2.9
Metformin	Control	93.3±5.4	8.71±1.4	89.6±11.4	12.6±0.7	9.3±2.2
	3	86.7±9.4	8.88±1.9	85.9±9.4	12.2±0.3	8.8±1.7
	10	95.0±3.3	8.57±1.5	91.2±3.7	12.2±0.7	7.6±1.3
	30	98.3±3.3	9.66±2.2	81.3±11.5	12.0±0.7	8.2±1.7
	100	90.0±3.9	9.11±1.8	85.3±70.0	11.8±1.4	9.2±2.1
	300	96.7±3.9	9.36±1.7	46.8±16.6 *	11.7±1.0	5.1±0.8 *

a) Values represent mean±standard deviation of each measured concentration.

b) Survival rates in 30 day post hatch. Data on survival at juvenile stages were calculated by dividing survival fish by hatched fish.

c) Dry body weight (mg) of 3 juvenile fish was measured per replicate.

d) Solvent control. Data were compared to the solvent control (0.01% acetone).

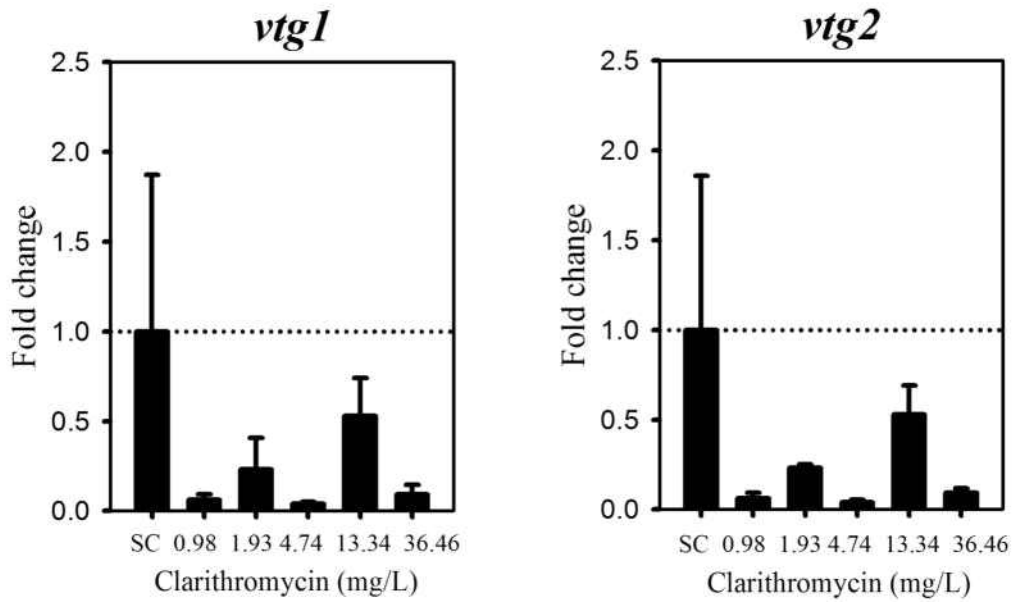


그림 29. Clarithromycin에 노출된 송사리 치어의 *vtg1*, *vtg2* 유전자 전사 수준 변화. 막대그래프는 4개의 반복군의 평균이며, Error bar는 표준오차를 나타냄. 각 반복군은 2마리의 어류를 포함함.

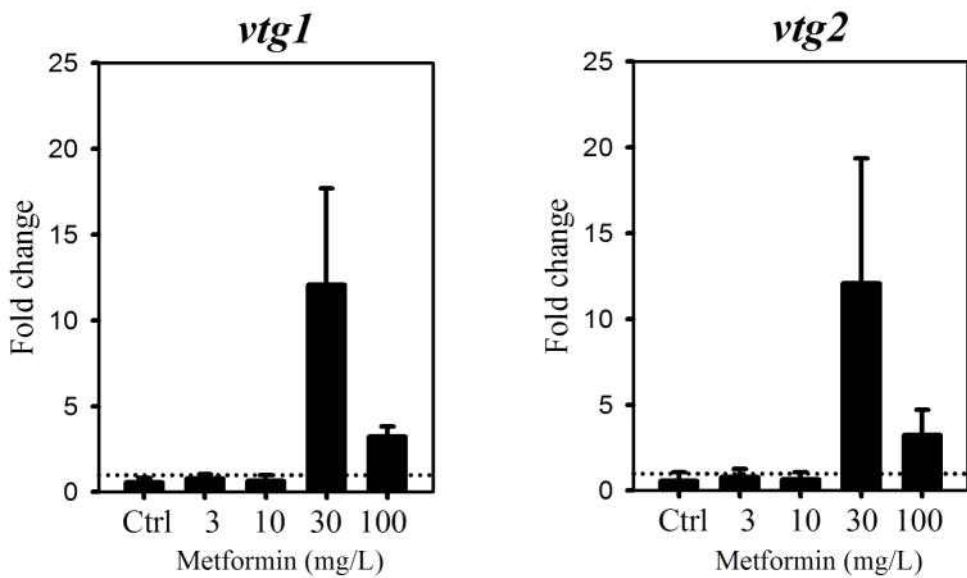


그림 30. Metformin에 노출된 송사리 치어의 *vtg1*, *vtg2* 유전자 전사 수준 변화. 막대그래프는 4개의 반복군의 평균이며, Error bar는 표준오차를 나타냄. 각 반복군은 4-6마리의 어류를 포함함.

(4) 추가 유해성자료 생산: metformin의 성체 내분비계 장애 영향 평가

어류 초기생장단계 독성시험에서 30 mg/L metformin에 노출된 일본산 송사리(*O. latipes*) 치어에서 *vtg1*, *vtg2*의 유전자 전사 수준이 10-fold 이상 증가하였다. 이러한 metformin의 내분비계 장애 영향을 평가하고 관련 기전을 파악하기 위하여 추가 성체노출 시험을 수행하였다.

6개월 된 일본산 송사리 성체를 암수 분리하여 각각 0, 0.03, 0.3, 30 mg/L metformin에 21일 동안 노출시켰다. 혈장의 성호르몬 분석 결과, 30 mg/L metformin에 노출된 수컷에서 17β -estradiol (E2)이 유의하게 증가하였으며, 결과적으로 testosterone (T) 대비 E2의 농도(E2/T ratio)도 유의하게 증가하였다(그림 31).

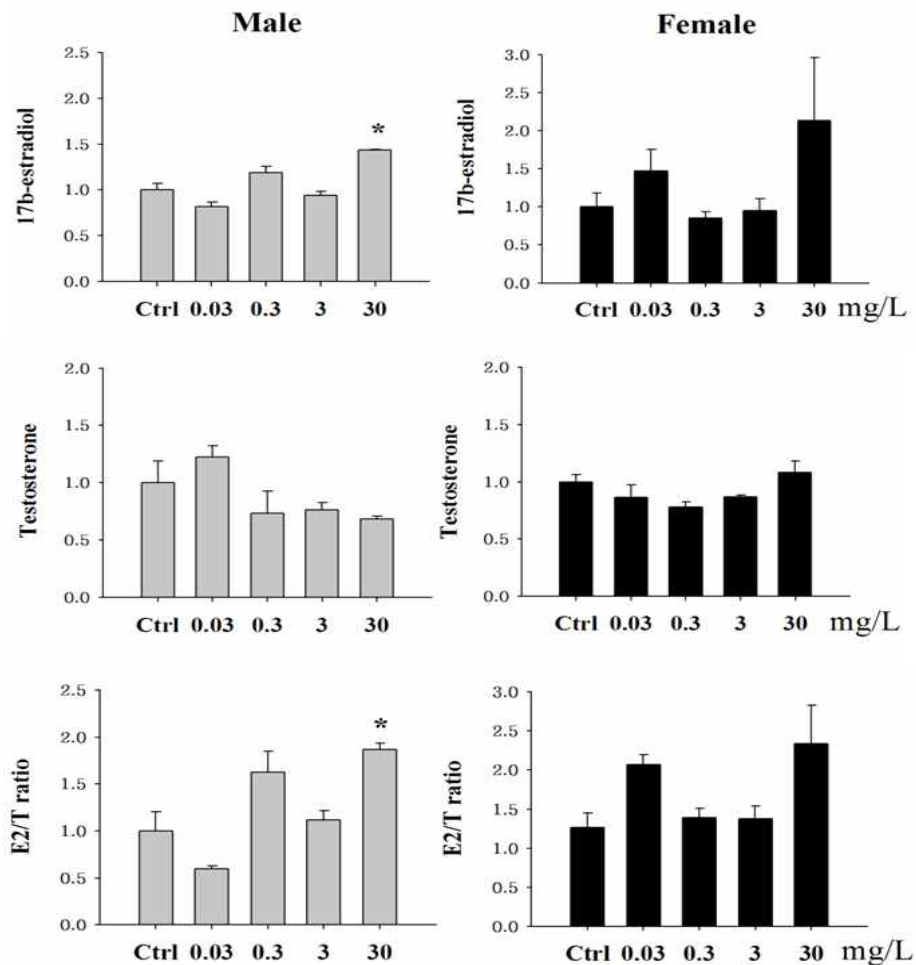


그림 31. 성체 *O. latipes*에서 metformin 노출이 성호르몬에 미치는 영향. (A) 17β -estradiol (E2), (B) testosterone (T), (C) E2/T ratio. 막대그래프는 3-4개 반복군의 평균이며, Error bar는 표준오차를 나타냄. * 대조군 대비 유의한 차이($p < 0.05$).

간과 생식소에서 성호르몬 조절에 관여하는 유전자의 전사 수준을 각각 분석하였다. Metformin에 노출된 수컷 간에서 *vtg1*과 *vtg2* 유전자 전사가 증가하는 경향을 나타냈으나 농도의존적인 추세로 보이지는 않았다(그림 32). 암컷의 간에서 뚜렷한 *vtg* 유전자 전사 변화는 관찰되지 않았다.

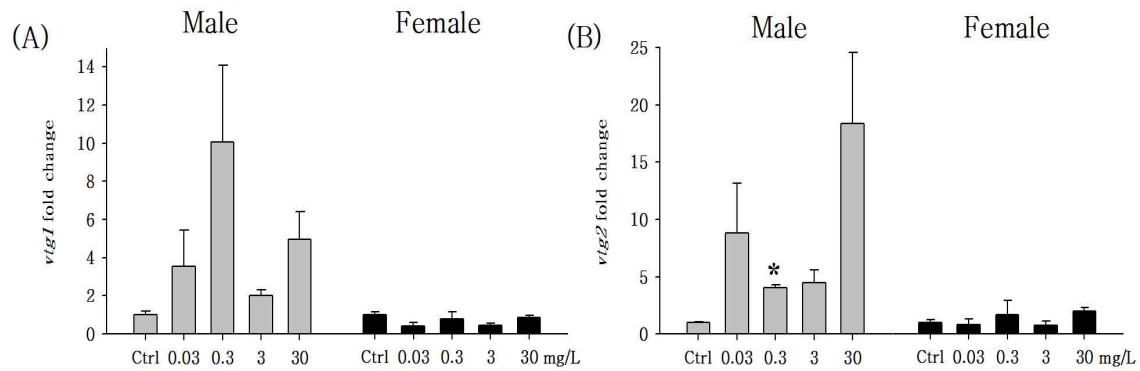


그림 32. 성체 *O. latipes* 에서 metformin 노출이 간의 유전자 전사 수준에 미치는 영향. (A) *vtg1*, (B) *vtg2*. 막대그래프는 3-4개 반복군의 평균이며, Error bar는 표준오차를 나타냄. * 대조군 대비 유의한 차이($p < 0.05$).

성체의 생식소에서 측정된 성호르몬 합성에 관여하는 유전자들의 전사수준에는 변화가 관찰되었다(그림 33). 고농도의 metformin에 노출된 수컷 성체에서 *star*, *cyp11a*, *hsd3b*, *cyp19a* 유전자의 전사가 유의하게 증가하였다. 암컷의 경우 *hsd11b2* 유전자만이 metformin 노출에 의해 유의하게 감소하였다.

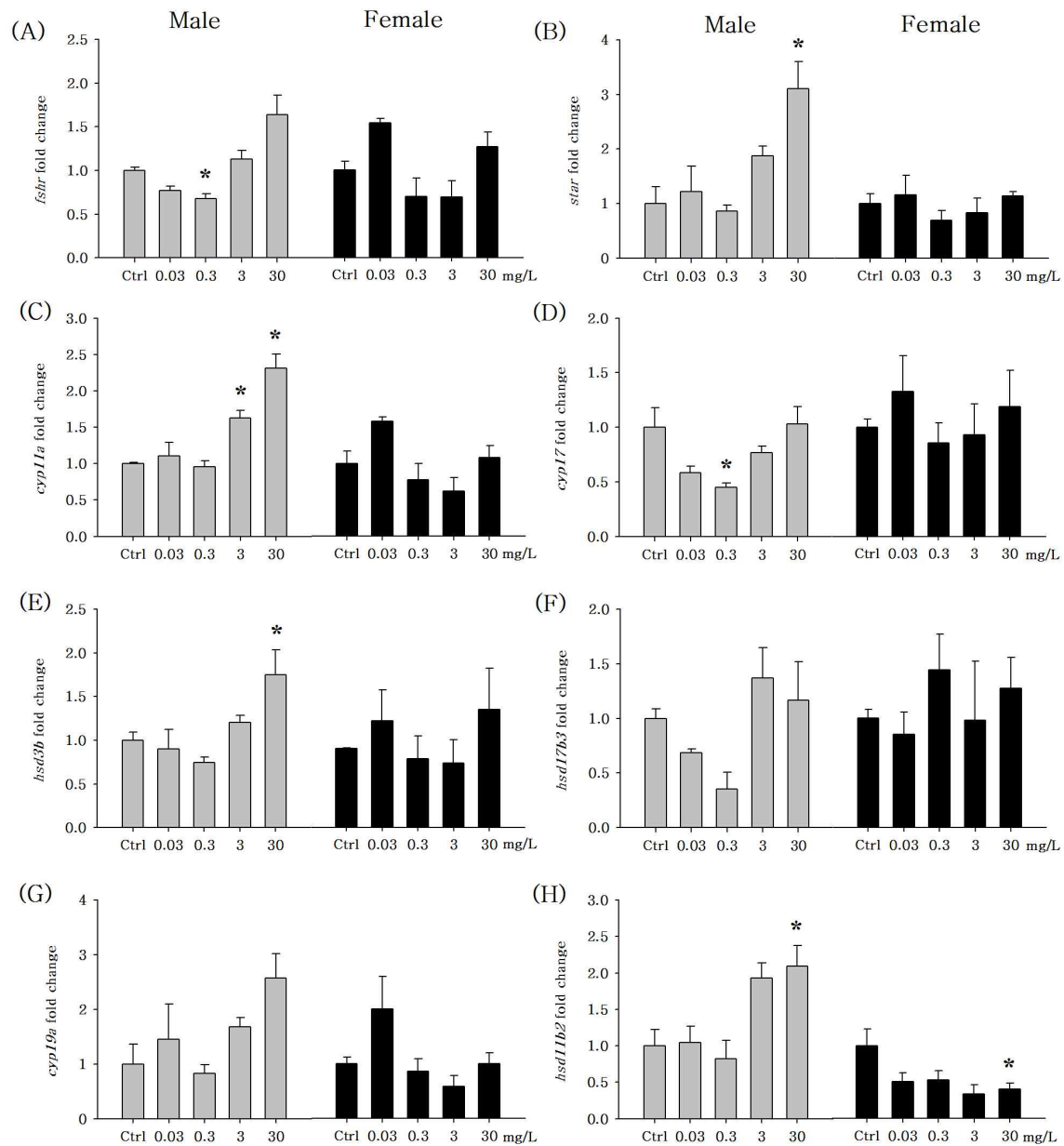


그림 33. 성체 *O. latipes* 에서 metformin 노출이 생식소의 유전자 전사 수준에 미치는 영향. (A) *fshr*, (B) *star*, (C) *cyp11a*, (D) *cyp17*, (E) *hsd3b*, (F) *hsd17b3*, (G) *cyp19a*, (H) *hsd11b2*. 막대그래프는 3-4개 반복군의 평균이며, Error bar는 표준오차를 나타냄. * 대조군 대비 유의한 차이($p < 0.05$).

나. 의약외품 살균보존제 성분의 독성평가

(1) 세포주를 이용한 내분비계 장애 스크리닝

(가) GH3세포를 이용한 내분비계 장애 평가

5종 의약외품 보존제 성분의 내분비계 장애 영향을 GH3 세포를 이용하여 스크리닝한(T-screen) 결과는 그림 34와 같다. GH3는 갑상선 호르몬 T_3 에 노출되면 증식율이 증가하는 특성을 가지는 세포이다. 따라서 어떤 물질의 노출이 GH3 세포의 증식율을 증가시키면 갑상선 교란 가능성이 있는 것으로 판단한다. 5종의 후보물질 중 부틸파라벤(BuP)만이 유의한 세포 증식 증가를 일으켰다. 부틸파라벤 노출에 따른 GH3 세포 증식율 증가는 기존 문헌 결과와 일치한다(Taxvig et al., 2008; Taxvig et al., 2011).

(나) H295R세포를 이용한 내분비계 장애 평가

H295R 세포를 이용하여 5종 의약외품 보존제 성분이 스테로이드 호르몬 생합성에 미치는 영향을 평가한 결과를 그림 35에 나타내었다. 염화벤잘코늄(BKC)과 메틸파라벤(MeP), 부틸파라벤(BuP)은 17β -estradiol (E2)의 생성을 유의하게 증가시켰으며 같은 노출 농도($10\ \mu\text{M}$)에서 부틸파라벤의 영향이 가장 크게 나타났다. 염화벤잘코늄은 testosterone (T)의 생성을 농도의존적으로 감소시키면서, 대조군과 비교하였을 때 최고 노출농도에서 E2/T ratio가 통계적으로 유의하게 증가하였다. 한편, 부틸파라벤은 E2와 함께 T의 농도도 증가시켰으며, 최고 노출농도에서 E2/T ratio가 대조군의 3배 이상으로 크게 증가하였다.

부틸파라벤의 경우 현재까지 세포 및 동물 실험에서 독성연구가 활발하게 진행된 반면, 염화벤잘코늄의 내분비계 교란 영향에 대해서는 보고된 바 없다. 그림 36과 같이 염화벤잘코늄에 노출된 H295R 세포에서 *star*, *cyp17*, *cyp19* 등 성호르몬 합성에 관여하는 여러 유전자의 전사 수준이 변화하였다.

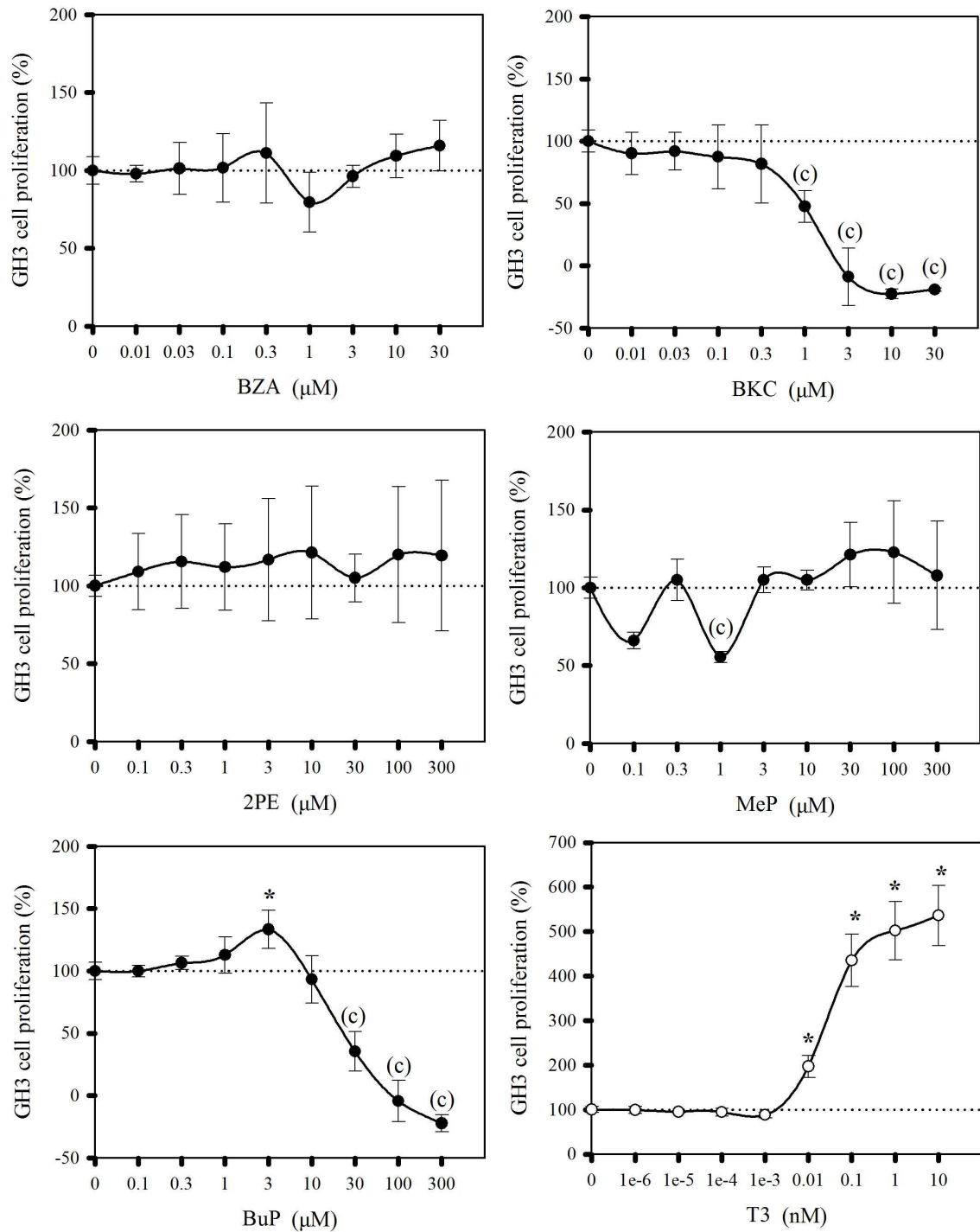


그림 34. 의약품 보존제 성분이 GH3 세포 증식에 미치는 영향. 3개의 반복군 평균과 표준편차가 제시됨. *용매대조군 대비 유의한 차이($p < 0.05$). (C)=cytotoxic.

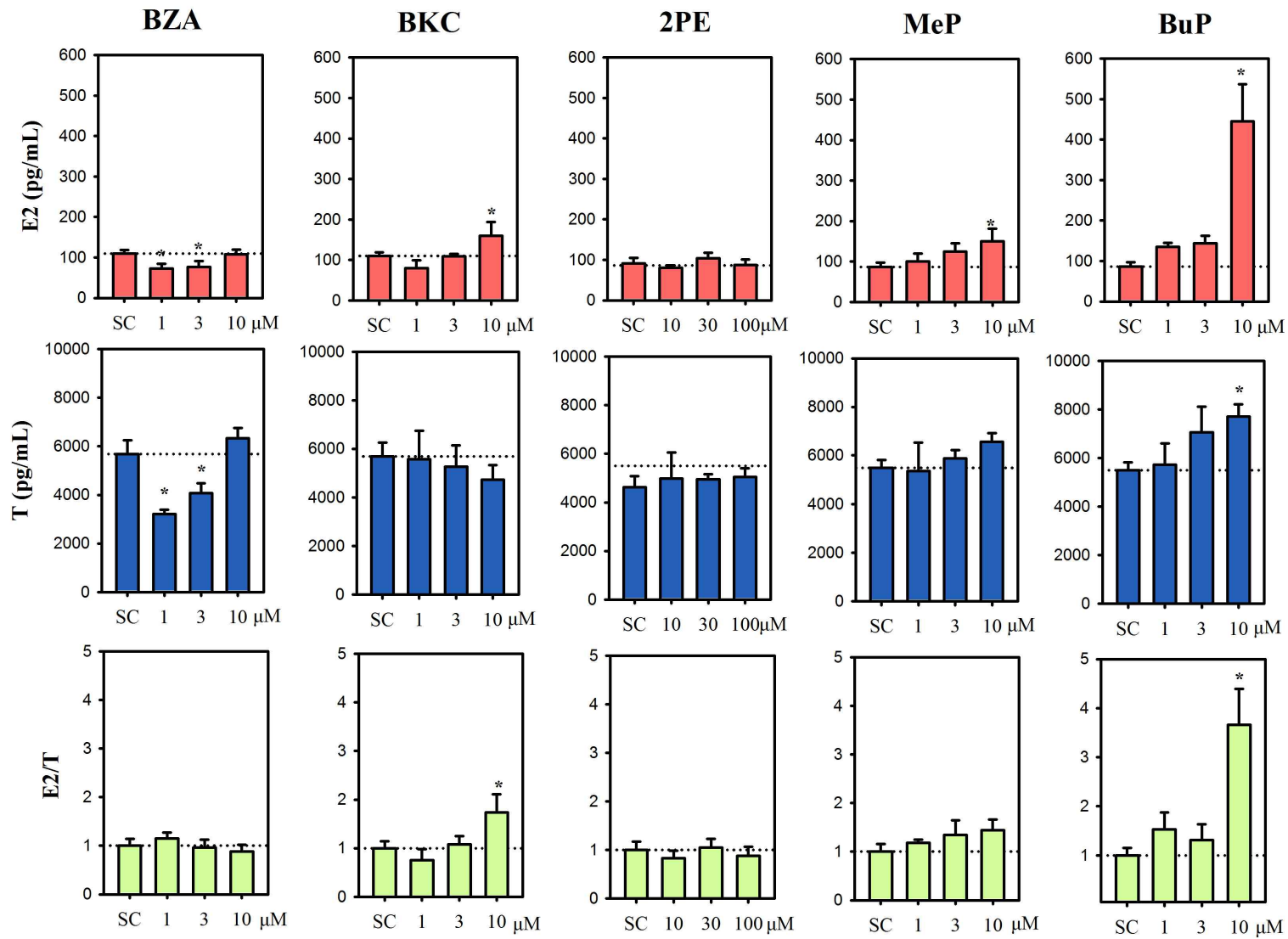


그림 35. 의약품 보존제 성분에 노출된 H295R 세포의 성 호르몬 수준 변화. *용매대조군 대비 유의한 차이($p < 0.05$).

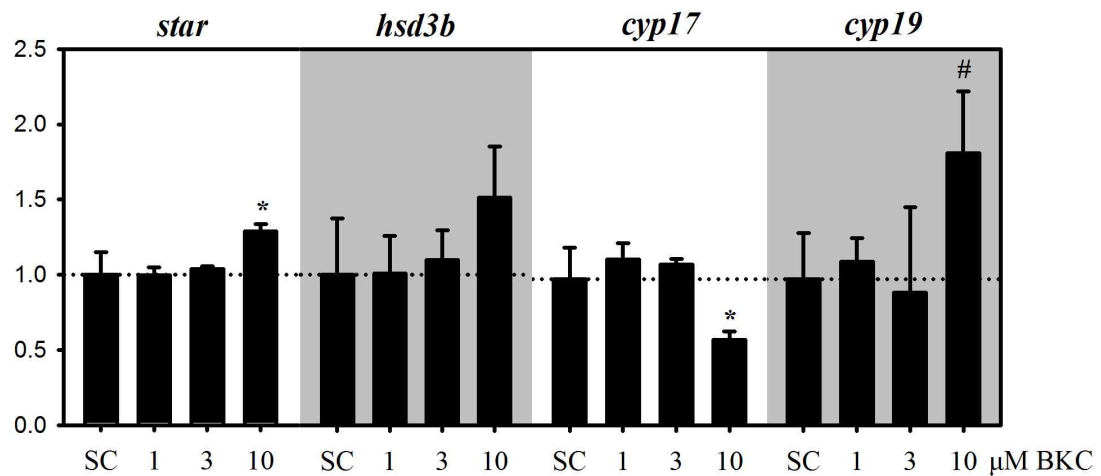


그림 36. Benzalkonium chloride (BKC)에 노출된 H295R 세포의 성호르몬 합성 관여 유전자 전사 수준 변화. * $p < 0.05$, # $p < 0.10$

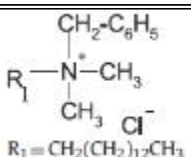
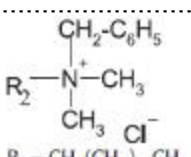
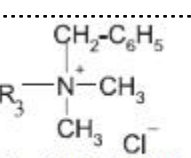
따라서 본 연구에서는 의약품의 살균보존제 성분 중 염화벤잘코늄(benzalkonium chloride, BKC)를 최종 평가대상물질로 선정하였다.

(2) 추가 유해성자료 생산: benzalkonium chloride의 생태독성 시험

(가) Benzalkonium chloride의 특성 및 노출수준 실측

Benzalkonium chloride(염화벤잘코늄)은 피부소독제, 보존제, 손세정제, 점안제, 물티슈 등에 사용되는 질소양이온 계면활성제이다. 알킬기의 형태에 따라 여러 종류가 있으며, 퇴적물에 잘 흡착하고 미생물 분해로부터 안정하다. 일반적으로 보존제에 많이 사용되는 benzalkonium chloride 세 종류의 기본 정보를 표 47에 요약하였다.

표 48. 세 종류 benzalkonium chloride의 기본 정보(Olkowska et al., 2013)

Chemical	Molecular formula and weight (g/mol)	Structure	Potential health effects on humans	Toxic effects on animals
Dodecyl benzyl dimethyl ammonium chloride (BKC-C ₁₂)	C ₂₁ H ₃₈ NCl 339		Causes burns to: • eyes • skin • respiratory tract	Rats: LD ₅₀ =400 mg/kg (oral) Very toxic to aquatic organisms
Tetradecyl benzyl dimethyl ammonium chloride (BKC-C ₁₄)	C ₂₃ H ₄₂ NCl 368			Mouse: LD ₅₀ =18 mg/kg
Hexadecyl benzyl dimethyl ammonium chloride (BKC-C ₁₆)	C ₂₅ H ₄₆ NCl 396			Algae: EC ₅₀ =0.07 mg/L (72 h) <i>Daphnia magna</i> : EC ₅₀ =0.02 mg/L (48 h) Fish: LC ₅₀ =0.31 mg/L (96 h) Rabbit: LD ₅₀ =150 mg/kg

본 연구에서는 BKC-C₁₂ (~70%)와 BKC-C₁₄ (~30%)로 구성된 제품을 물벼룩 및 어류 생태독성시험에 사용하였다(CAS No. 63449-41-2; Sigma Aldrich product No. 12060).

생태독성시험에서 사용한 염화벤잘코늄의 설정농도가 실제 노출수준을 잘 반영하는지 확인하기 위하여 독성시험 설정농도의 실제 농도를 측정하였다. 이때 염화벤잘코늄의 실측농도는 BKC-C₁₂의 농도와 BKC-C₁₄의 농도, 그리고 두 물질의

합($\Sigma C_{12}+C_{14}$)으로 구분하여 보였다. 노출 시험 기간 동안 3차례 시료를 수집하여 평가대상물질의 실제 농도를 측정하였다(표 48). 검출한계의 문제 때문에 노출군에서 검출한계 이하(ND)로 나타난 경우는 평균 계산에서 제외하였다.

전반적으로 설정농도 대비 실측농도 비율이 낮게 나타났다. 이는 분석기기와 분석방법의 검출감도가 낮고, 본 연구에서 사용한 독성시험 설정농도가 매우 낮았기(최저 0.0013 mg/L) 때문인 것으로 판단된다. 향후 보다 신뢰성 있는 분석방법 개발이 요구된다.

모든 독성시험에서 benzalkonium chloride의 설정농도 대비 실측농도 평균의 비율차가 20% 이상이었으므로 실측값의 산술평균을 실험농도로 제시하였다. 검출한계 이하로 관찰된 설정농도에서 독성 영향이 나타나지 않은 경우가 대부분이었으므로, 검출한계 이하로 관찰된 설정농도 값은 독성시험의 결과 해석에 사용하지 않았다.

표 49. Benzalkonium chloride (BKC)의 생태독성평가 설정농도 및 실측농도(n=3)

물질	독성 시험	검출 한계 (mg/L)	설정 농도 (mg/L)	실측 농도(mg/L)						평균 값 (mg/L)	설정 농도 대비 %	
				노출 전			노출 후 ^a					
				BKC-C ₁₂	BKC-C ₁₄	Σ C ₁₂ +C ₁₄	BKC-C ₁₂	BKC-C ₁₄	Σ C ₁₂ +C ₁₄	Σ C ₁₂ +C ₁₄	Σ C ₁₂ +C ₁₄	
BKC	<i>D. magna</i>	BKC-C ₁₂ :	Water control	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA	
		48 h acute	0.00086	Solvent control ^b	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA	
		21 d chronic	BKC-C ₁₄ :	0.0013	ND	0.0012	0.0012	ND	ND	ND	0.0012	94.4
			0.00084	0.0025	0.0009	0.0016±0.0008	0.0019±0.0013	0.0016	0.0013±0.0003	0.0021±0.0014	0.0020	79.9
			0.005	0.0012±0.0003	0.0012	0.0018±0.0011	0.0017±0.0001	0.0012±0.0003	0.0031±0.0004	0.0021	41.6	
			0.010	0.0024±0.0008	0.0014±0.0002	0.0039±0.0006	0.0070±0.0005	0.0033±0.0013	0.0095±0.0008	0.0067	66.7	
	0.020	0.0062±0.0025	0.0025±0.0045	0.0087±0.0027	0.0088±0.0026	0.0021±0.0004	0.0130±0.0022	0.0108	54.1			
	<i>O. latipes</i>	BKC-C ₁₂ :	Water control	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA	
		96 h acute	0.00055	Solvent control ^b	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA	
		BKC-C ₁₄ :	0.3125	0.0288±0.0184	0.0114±0.0020	0.0364±0.0226	0.0228±0.0156	ND	0.0228±0.0156	0.0296	9.5	
			0.00276	0.625	0.1249±0.0702	0.0338±0.0225	0.1587±0.0901	0.0665±0.0231	0.0109	0.0701±0.0294	0.1144	18.3
			1.25	0.3200±0.0946	0.0919±0.0270	0.4119±0.1162	0.3897±0.1590	0.2027±0.2239	0.5924±0.3079	0.5022	40.2	
			2.5	0.5845±0.2436	0.5482±0.6417	1.1327±0.8446	0.5438±0.2634	0.2700±0.0948	0.8138±0.3581	0.9732	38.9	
	5.0	3.4283±1.2035	3.815±2.5207	7.2433±3.7180	1.9417±0.6309	0.5338±0.2433	2.4755±0.8414	4.8594	97.2			
	<i>O. latipes</i>	BKC-C ₁₂ :	Water control	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA	
		ELS	0.00086	Solvent control ^b	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA	
		BKC-C ₁₄ :	0.001	ND	0.0014±0.0001	0.0014±0.0001	ND	0.0017±0.0008	0.0017±0.0008	0.0016	156.0	
			0.003	0.0018	0.0020±0.0002	0.0029±0.0015	ND	0.0012±0.0002	0.0012±0.0002	0.0021	68.6	
			0.01	0.0017±0.0006	0.0021±0.0013	0.0038±0.0018	ND	0.0022±0.0002	0.0022±0.0002	0.0030	29.8	
0.03			0.0110±0.0023	0.0040±0.0010	0.0150±0.0032	0.0029±0.0010	0.0037±0.0001	0.0066±0.0012	0.0108	35.9		
0.1	0.1018±0.0115	0.0173±0.0036	0.1191±0.0150	0.0750±0.0324	0.0326±0.0124	0.1076±0.0448	0.1134	113.4				

ND, below limit of detection; NA, not available.

^a48 h ^b0.01% DMSO.

(나) 물벼룩 급성독성시험 및 생식능시험

염화벤잘코늄(benzalkonium chloride, BKC)의 물벼룩 급성독성시험, 만성독성시험 결과는 각각 표 49, 그림 37과 같다.

표 50. Benzalkonium chloride의 *D. magna* 48시간 급성독성시험 결과

시험종	의약품질명	EC ₅₀ (mg/L)		
		This study	Literature	
			독성값	Reference
<i>D. magna</i> (48 h 노출)	Benzalkonium chloride	0.0411 ^a	0.038 ^b (<i>D. magna</i> , 48 h)	Lavorgna et al., 2016
			0.041 ^b (<i>D. magna</i> , 48 h)	Kreuzinger et al., 2007

^aProbit analysis 수행 시 급성노출 설정농도 0.040 mg/L의 경우 만성독성시험의 실측 결과에 근거하여 외삽한 값을 활용하였음.

^b실측농도. 또는 실측농도와 설정농도가 유사함을 확인한 뒤 설정농도로 표기

*D. magna*를 이용한 48시간 급성독성시험 결과 benzalkonium chloride의 EC₅₀값은 0.0411 mg/L이었다(표 49). 이 결과는 동일한 물질을 사용한 기존의 독성시험 결과와 일치한다.

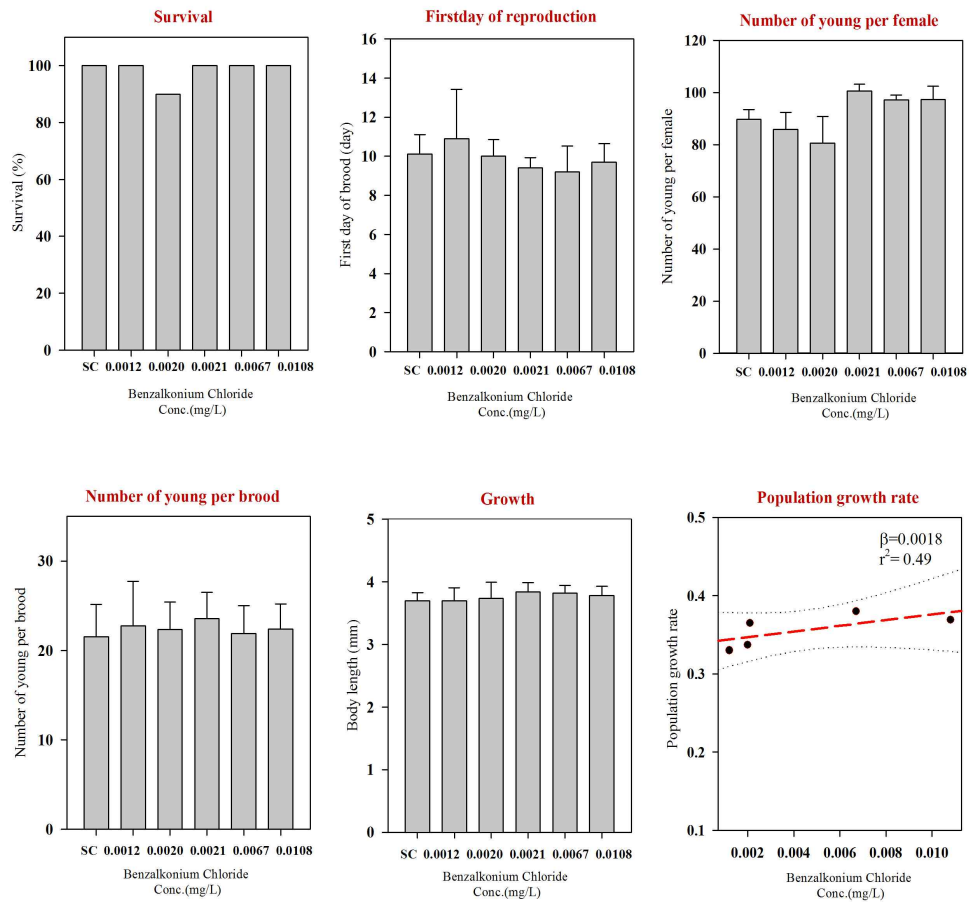


그림 37. Benzalkonium chloride의 물벼룩 생식능시험 결과.

21일 *D. magna*의 생식능시험에서 benzalkonium chloride은 최고 노출 농도인 0.020 mg/L 까지 유의한 생존률 또는 생식능 변화를 나타내지 않았다(그림 37). 따라서 물벼룩 생식능 시험에서 benzalkonium chloride의 NOEC은 ≥ 0.020 mg/L로 도출되었다.

(다) 송사리 자어 급성독성시험 및 초기생장단계 독성시험

*O. latipes*의 96시간 자어 급성독성시험에서 benzalkonium chloride의 LC₅₀는 0.250 mg/L로 나타났다(표 50).

표 51. Benzalkonium chloride의 *O. latipes* 96시간 급성독성시험 결과

시험종	의약품질명	LC ₅₀ (mg/L)	
		This study	Literature
			독성값 Reference
<i>O. latipes</i> (96 h 자어 노출)	Benzalkonium chloride	0.250 ^a	5.5-6.5 ^a (<i>A. albumus</i> , 96 h) Linden et al., 1979
			0.32 ^b (<i>L. macrochirus</i> , 96 h) Mayer and Ellersieck et al., 1986
			1.15 ^b (<i>O. mykiss</i> , 96 h) Mayer and Ellersieck et al., 1986

^a실측농도. 또는 실측농도와 설정농도가 유사함을 확인한 뒤 설정농도로 표기

^b유효한 실측농도가 부재하여 설정농도로 표기

기존 문헌 검토 결과 본 연구의 조사대상물질을 대상으로 *O. latipes*에 노출시킨 후 관찰한 급성독성 보고는 확인되지 않았다. 다른 조성의 benzalkonium chloride나 다른 종류의 어류 시험종을 사용한 급성독성시험에서 보고된 benzalkonium chloride의 LC₅₀는 0.32-6.5 mg/L 수준으로 본 연구 결과와 유사하였다.

*O. latipes*의 초기생장단계 독성시험의 생존 및 발달능력 변화 결과는 표 51과 같다.

Benzalkonium chloride은 최대 노출 농도인 0.1134 mg/L까지 부화능력, 부화하는 데 걸리는 시간, 치어 생존능력에 유의한 영향을 미치지 않았다. 따라서 송사리 초기생장단계 독성시험에서 benzalkonium chloride의 NOEC는 ≥0.1134 mg/L로 도출되었다.

부화한 지 30일 된 송사리 치어에서 benzalkonium chloride 노출에 따른 *vtg1*, *vtg2* 유전자 전사 수준 변화를 관찰하였다. 0.0030 mg/L과 0.1134 mg/L benzalkonium chloride에 노출된 어류에서 *vtg1*과 *vtg2* 유전자 전사 수준이 각각 6배와 2배 가량 증가하였으나 이 결과는 통계적으로 유의하지 않았다(그림 38).

조직학적 분석결과 benzalkonium chloride에 노출된 송사리 치어에서 주요 조직의 조직병리학적 변화는 관찰되지 않았다.

표 52. Benzalkonium chloride에 노출된 *O. latipes* 초기생장단계 독성시험의 생존 및 발달 변화^{a)}

의약품질명	농도 (mg/L)	부화능력(%)	부화하는 데 걸리는 시간(일)	치어 생존능력(%) ^{b)}	치어 전장 (mm)	치어 건중량 ^{c)} (mg)
Benzalkonium chloride	Control	98.3±3.3	8.4±1.0	94.9±3.4	9.8±1.0	29.9±6.2
	SC ^{d)}	93.3±5.4	8.1±1.0	96.3±4.3	10.1±0.2	30.7±2.5
	0.0016	90.0±3.9	8.3±1.4	100.0±0.0	9.9±0.7	27.4±7.7
	0.0021	98.3±3.3	8.3±1.1	93.2±5.5	9.3±0.8	27.0±7.8
	0.0030	98.3±3.3	8.6±1.6	96.7±3.9	10.4±0.4	28.1±3.2
	0.0108	95.0±6.4	8.6±1.8	87.1±13.3	10.4±0.5	33.6±4.3
	0.1134	98.3±3.3	8.6±1.1	95.0±6.4	10.6±0.8	32.5±5.9

a) Values represent mean±standard deviation of each measured concentration.

b) Survival rates in 30 day post hatch. Data on survival at juvenile stages were calculated by dividing survival fish by hatched fish.

c) Dry body weight (mg) of 3 juvenile fish was measured per replicate.

d) Solvent control. Data were compared to the solvent control (0.01% DMSO).

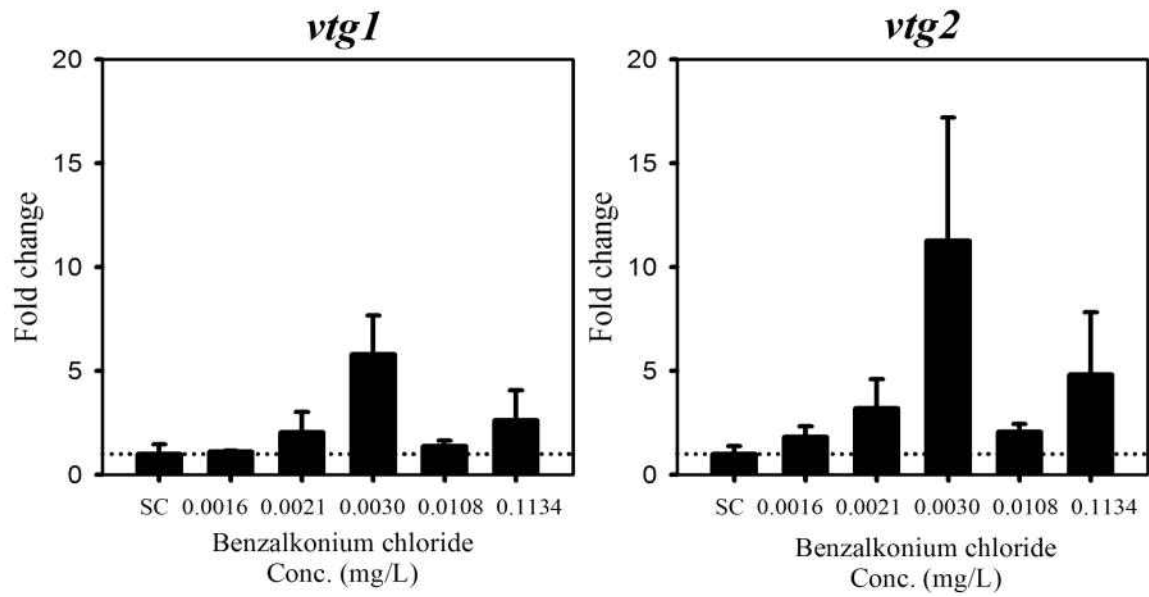


그림 38. Benzalkonium chloride에 노출된 송사리 치어의 *vtg1*, *vtg2* 유전자 전사 수준 변화. SC indicates solvent control (0.01% DMSO). 막대그래프는 4개 반복군의 평균이며, Error bar는 표준오차를 나타냄. 각 반복군은 5-6마리의 어류를 포함함.

다. 생태독성시험종의 민감도 유지관리

시험 물질에 대한 시험생물종의 상대적인 민감도가 일정하게 유지되는지를 확인하기 위해 표준시험물질 독성시험(reference toxicity test)을 수행하였다. 표준 지표독성시험의 결과 나타난 EC₅₀값 또는 LC₅₀값이 누적 95% 신뢰구간 사이에 지속적으로 유지되는 경우, 시험생물종의 민감도가 연구 기간 동안 일정하게 유지되는 것으로 판단할 수 있다(US EPA, 2002, 19쪽).

본 연구의 표준 지표독성시험의 결과는 그림 39, 40과 같다. 연구 기간 동안 *D. magna*와 *O. latipes*의 민감도는 허용 가능한 수준 내에서 일정하게 유지되었다.

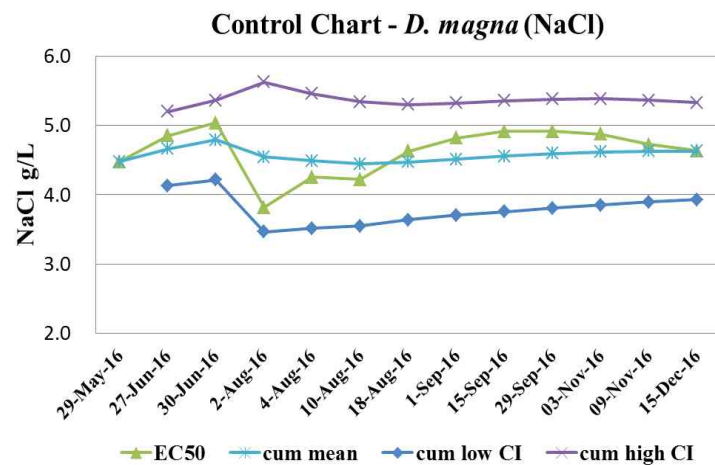


그림 39. 시험생물종의 민감도 유지(*D. magna* 48 시간 독성 시험).

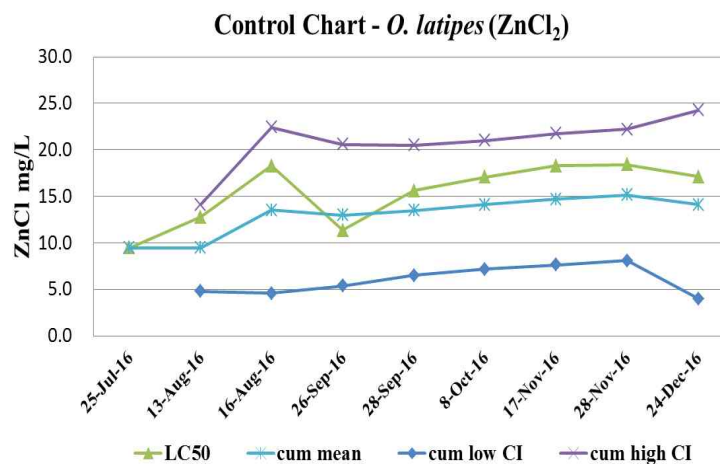


그림 40. 시험생물종의 민감도 유지(*O. latipes* 96 시간 독성 시험).

라. 최신 독성시험자료를 바탕으로 생태위해성평가 수행

(1) 예측무영향농도 산출

본 연구에서는 의약품질 clarithromycin (CTM)과 metformin (MFM), 의약외품에 사용되는 살균보존제 성분인 염화벤잘코늄(benzalkonium chloride, BKC)의 물벼룩, 어류 생태독성시험을 수행하였다. 이 세 물질의 예측무영향농도를 산출하기 위하여 물환경 생태위해성평가에서 요구하는 기본 세트(fish, *Daphnia*, algae) 생태독성자료를 수집하고 Klimisch 등(1997)의 기준에 따라 신뢰성을 확인한 결과를 표 52에 요약 정리하였다.

BKC는 여러 가지 알킬기를 갖는 물질의 통칭이고 알킬기가 달라짐에 따라 독성이 달라질 수 있기 때문에 본 연구에서 독성시험에 이용한 BKC-C₁₂+BKC-C₁₄ (CAS No. 63449-41-2) 혼합물 또는 각각의 단일물질, 즉, BKC-C₁₂ (CAS No. 139-07-1) 또는 BKC-C₁₄ (CAS No. 139-08-2)의 독성 결과로 나누어 정리하였다. 가용한 BKC-C₁₄의 생태독성자료 중 Klimisch 등(1997)의 기준에 따라 신뢰할 수 있는 수준의 자료는 없었다.

표 53. Klimisch 등(1997)의 기준에 따른 평가대상 의약(외)품 성분의 생태독성 자료 요약

Chemical (CAS NO.)	Taxonomic group	Species	Test duration/endpoint	Parameter	Operator	Effect Conc. (mg/L)	Test type	Reference
CTM (81103-11-9)	Algae	<i>Anabaena flos-aquae</i>	72 h/growth inhibition	EC ₅₀	=	0.0121	Acute	Baumann et al., 2015
		<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72 h/growth inhibition	EC ₅₀	=	0.0371	Acute	Baumann et al., 2015
		<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 h/growth inhibition	EC ₅₀	=	0.23	Acute	Villain et al., 2016
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/growth inhibition	EC ₅₀	=	0.046	Acute	Yang et al., 2008
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/growth inhibition	EC ₅₀	=	0.002	Acute	Isidori et al., 2005
		<i>A. flos-aquae</i>	72 h/growth inhibition	EC ₁₀	=	0.0026	Chronic	Baumann et al., 2015
		<i>D. subspicatus</i>	72 h/growth inhibition	NOEC	=	0.025	Chronic	Baumann et al., 2015
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/growth inhibition	NOEC	<	0.04	Chronic	Yang et al., 2008
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/growth inhibition	NOEC	=	0.00245	Chronic	Watanabe et al., 2016
	Crustaceans	<i>Daphnia magna</i>	48 h/immobilization	EC ₅₀	=	51.5	Acute	This study
		<i>D. magna</i>	48 h/mortality	EC ₅₀	=	35.2	Acute	NIER, 2014
		<i>D. magna</i>	24 h/immobilization	EC ₅₀	=	25.7	Acute	Isidori et al., 2005
		<i>D. magna</i>	48 h/immobilization	NOEC	≥	10	Acute	Harada et al., 2008
		<i>D. magna</i>	21 d/immobilization	NOEC	=	8	Chronic	NIER, 2014
		<i>D. magna</i>	21 d/reproduction	NOEC	>	2.1	Chronic	Baumann et al., 2015
		<i>D. magna</i>	21 d/reproduction	LOEC	<	0.23	Chronic	NIER, 2014
		<i>D. magna</i>	21 d/reproduction	LOEC	=	0.04	Chronic	This study

Chemical (CAS NO.)	Taxonomic group	Species	Test duration/endpoint	Parameter	Operator	Effect Conc. (mg/L)	Test type	Reference
MFM (1115-70-4)	Fish	<i>D. magna</i>	21 d/reproduction	NOEC	=	0.02	Chronic	This study
		<i>Danio rerio</i>	96 h/mortality	NOEC	≥	1000	Acute	Isidori et al., 2005
		<i>D. rerio</i>	9 d/survival	NOEC	≥	68	Acute	Watanabe et al., 2016
		<i>Oryzias latipes</i>	96 h/mortality	LC ₅₀	=	101.56	Acute	This study
		<i>O. latipes</i>	48 h/mortality	LC ₅₀	>	30	Acute	NIER, 2014
		<i>O. latipes</i>	30 d/hatchability	NOEC	≥	34.46	Chronic	This study
		<i>Lemna minor</i>	7 d/growth inhibition	EC ₅₀	=	110	Acute	Cleuvers, 2003
	Algae	<i>D. subspicatus</i>	72 h/growth inhibition	EC ₅₀	>	320	Acute	ECHA, 2002; Cleuvers, 2003
		<i>Anabaenaflos-aquae</i>	6 d/growth inhibition	NOEC	=	800	Chronic	ECHA, 1994
		n.a (green algae)	96 h/growth inhibition	NOEC	=	100	Chronic	EMA, 2013
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/growth inhibition	NOEC	=	99	Chronic	FDA, 2012 (Kirkwood A)
		<i>P. subcapitata</i>	96 h/growth inhibition	NOEC	≥	78	Chronic	EMA, 2011
		<i>D. magna</i>	48 h/immobilization	EC ₅₀	>	130	Acute	ECHA, 1994
		<i>D. magna</i>	48 h/immobilization	NOEC	=	110	Acute	FDA, 2012 (Sayers L)
		<i>D. magna</i>	48 h/immobilization	EC ₅₀	=	81	Acute	This study
		<i>D. magna</i>	48 h/immobilization	NOEC	=	78	Acute	ECHA, 1994
		<i>D. magna</i>	48 h/immobilization	EC ₅₀	=	64	Acute	Cleuvers, 2003
		<i>D. magna</i>	21 d/reproduction	NOEC	=	67	Chronic	EMA, 2013
		<i>D. magna</i>	21 d/mortality	LC ₁₀₀	=	55	Chronic	EMA, 2011
		<i>D. magna</i>	21 d/mortality	LOEC	=	80	Chronic	This study
		<i>D. magna</i>	21 d/mortality	NOEC	=	40	Chronic	This study
		<i>D. magna</i>	21 d/reproduction	NOEC	≥	80	Chronic	This study
		<i>D. magna</i>	21 d/mortality	EC ₅₀	=	38	Chronic	EMA, 2011
		<i>D. magna</i>	21 d/mortality, reproduction	NOEC	≥	32	Chronic	ECHA, 2007
		<i>D. magna</i>	21 d/mortality, reproduction	NOEC	=	17	Chronic	EMA, 2011
	Fish	<i>Lepomis macrochirus</i>	96 h/mortality	NOEC	≥	982	Acute	ECHA, 1994
		<i>D. rerio</i>	96 h/mortality	NOEC	=	110	Acute	FDA, 2012 (Sayers L)

Chemical (CAS NO.)	Taxonomic group	Species	Test duration/endpoint	Parameter	Operator	Effect Conc. (mg/L)	Test type	Reference
		<i>O. latipes</i>	96 h/ mortality	LC ₅₀	=	383	Acute	This study
		<i>D. rerio</i>	34 d (30 dph)/time to hatch, hatchability, larval development, length, weight, survival	NOEC	≥	12	Chronic	ECHA, 2008
		<i>D. rerio</i>	30 dph/time to hatch, hatchability, length, weight, survival	NOEC	≥	10	Chronic	EMA, 2011
		<i>O. latipes</i>	30 dph/time to hatch, hatchability, length, weight	NOEC	≥	100	Chronic	This study
		<i>O. latipes</i>	30 dph/mortality	LOEC	=	300	Chronic	This study
		<i>O. latipes</i>	30 dph/mortality	NOEC	=	100	Chronic	This study
		<i>Pimephales promelas</i>	30 dph/time to hatch, hatchability, length, weight, survival	NOEC	=	10	Chronic	EMA, 2013
BKC-C ₁₂ ⁺	Algae	<i>P. subcapitata</i>	72 h/population growth	EC ₅₀	=	0.041	Acute	Kreuzinger et al., 2007
BKC-C ₁₄ (63449-41-2)	Crustaceans	<i>D. magna</i>	48 h/mortality	EC ₅₀	=	0.0411	Acute	This study
		<i>D. magna</i>	48 h/mortality	EC ₅₀	=	0.041	Acute	Kreuzinger et al., 2007
		<i>D. magna</i>	48 h/immobilization	EC ₅₀	=	0.038	Acute	Lavorgna et al., 2016
		<i>D. magna</i>	21 d/reproduction inhibition	NOEC	≥	0.0108	Chronic	This study
		<i>D. magna</i>	21 d/reproduction inhibition	LOEC	=	0.00022	Chronic	Lavorgna et al., 2016
		<i>D. magna</i>	21 d/reproduction inhibition	NOEC	=	0.00007	Chronic	Lavorgna et al., 2016
	Fish	<i>O. latipes</i>	96 h/mortality	LC ₅₀	=	0.250	Acute	This study
		<i>O. latipes</i>	30 d/growth inhibition	NOEC	≥	0.1134	Chronic	This study
BKC-C ₁₂ (139-07-1)	Algae	<i>Chlorella vulgaris</i>	22 h/photosystem inhibition	EC ₅₀	=	5.8	Acute	Chen et al., 2014

Chemical (CAS NO.)	Taxonomic group	Species	Test duration/endpoint	Parameter	Operator	Effect Conc. (mg/L)	Test type	Reference
	Crustaceans	<i>D. magna</i>	48 h/immobilization	EC ₅₀	=	0.016	Acute	Chen et al., 2014

Bold-faced font indicates the lowest toxicity value used to derive PNEC value. N.a: not available, ELS: early life stage, dph: day post hatch.

각 물질의 신뢰할 만한 독성자료를 이용하여 가장 민감한 NOEC값을 결정한 뒤 이에 적절한 평가계수를 적용하여 예측무영향농도(PNEC)값을 도출하였다(표 53). 평가계수(Assessment factor; AF)는 European Communities (2011)에 따라 결정되었다.

Clarithromycin의 경우 기본 세트(base set)의 세 영양단계에 해당하는 급성 독성자료와 일부 만성독성자료가 존재한다. 본 연구를 통해 clarithromycin에 대한 어류의 만성독성값이 생산되어, 세 영양단계에서의 가용한 만성독성값을 확보하였다. 국립환경과학원의 2014년 연구보고서에서는, Isidori et al. (2005)의 조류의 72 시간 성장저해 EC_{50} 값인 0.002 mg/L에 평가계수 50을 적용하여, clarithromycin의 PNEC값을 0.00004 mg/L로 도출하였다. 그러나 본 연구를 통해 어류에서 만성독성값이 생산되면서 base set (fish, *Daphnia*, algae)의 급만성 독성값이 모두 확보되었다. 또 최근 Watanabe et al. (2016)이 보고한 연구에서 *P. subcapitata*에서 조류의 72시간 NOEC값이 0.00245 mg/L로 제안하면서 조류의 급성독성값이 아닌 만성독성값을 이용한 PNEC 도출이 가능하게 되었다. 따라서 가장 낮은 만성 NOEC 0.00245 mg/L에 평가계수 10을 적용하여 clarithromycin의 PNEC값을 0.000245 mg/L, 즉 0.245 μ g/L로 새롭게 산정하였다.

Metformin의 경우 기존 스위스 EAWAG의 dossier (2013)에서 각각 평가계수 10을 사용하여 AA-EQS는 1 mg/L, MAC-EQS는 9.1 mg/L로 제시한 바 있다. 스위스 dossier에서는 AA-EQS를 도출할 때 EMA 2011년 보고서에서 제안한 *D. rario*의 만성 NOEC값인 ≥ 10 mg/L를 사용하였으나, 시험 최대 농도에서까지 영향이 나타나지 않았기 때문에 이 값은 정확하지 않다고 기술하였다. 본 연구에서는 *O. latipes*를 이용한 초기생장단계독성성시험에서 최고 시험농도인 300 mg/L에서만 치사 영향이 나타나 metformin의 NOEC값을 그 다음 농도인 100 mg/L로 결정하였다. 그러나 이 값은 2013년 EMA 보고서에서 제안한 *P. promelas*의 만성 NOEC 10 mg/L보다 높은 수치이다. 따라서 본 연구에서는 가장 민감한 NOEC값인 10 mg/L (EMA, 2013)에 평가계수 10을 사용하여 metformin의 PNEC을 1 mg/L, 즉 1,000 μ g/L로 최종 제안하였다.

여러 benzalkonium chloride 중 본 연구에서 독성시험을 수행한 BKC- C_{12} +BKC- C_{14} (CAS No. 63449-41-2; 이하 BKC로 표기)의 가용한 생태독성자료를 이용하여 PNEC값을 도출하였다. *Daphnia*와 어류에서 만성독성값이 존재하므로 BKC의 평가계수를 50로 결정하였으며 이 값을 Lavorgna et al. (2016)의 *D. magna*의 21일 생식저해 NOEC 0.00007 mg/L (=0.070 μ g/L)에 적용하여 benzalkonium chloride의 최종 PNEC값을 0.0014 μ g/L로 도출하였다.

표 54. 평가대상 의약(외)품 성분의 예측무영향농도(PNEC) 산정

Chemical	Species	Test duration/endpoint	Parameter	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference	AF ^a	PNEC ($\mu\text{g/L}$)
CTM	<i>P. subcapitata</i>	72 h/Growth inhibition	NOEC	2.45	Watanabe et al., 2016	10	0.245
MFM	<i>P. promelas</i>	30 dph/time to hatch, hatchability, length, weight, survival	NOEC	10,000	EMA, 2013	10	1,000
BKC	<i>D. magna</i>	21 d/reproduction inhibition	NOEC	0.07	Lavorgna et al., 2016	50	0.0014

^a평가계수는 European Communities(2011)에 따라 결정됨.

(2) 평가대상 의약품의 환경 중 실측농도 또는 예측환경농도

(가) 국내외 물환경 실측환경농도(MEC)

평가대상 의약품에 대한 국내 물환경 실측환경농도 정보를 표 54에 나타내었다. 두 평가대상 의약품 clarithromycin과 metformin 중 국내 모니터링 정보가 존재하는 물질은 clarithromycin 뿐이었다(Kim et al., 2009b; NIER, 2011a; NIER, 2012a; NIER, 2013a).

표 55. 국내 지표수 중 clarithromycin의 검출농도

의약품질	지표수 실측농도($\mu\text{g/L}$)			
	MEC _{mean}	MEC _{mean95%UCL}	MEC _{상위95%}	MEC _{max}
CTM	0.0215	0.0327	0.0907	0.7140

MEC: Measured environmental concentration, UCL: Upper confidence limit.

포괄적인 생태위해성평가를 위하여 검출 농도의 평균(MEC_{mean}) 및 평균의 95% 신뢰구간 상한치(MEC_{mean95%UCL}), 전체 누적 빈도의 상위 95% 값(MEC_{상위95%}), 최대값(MEC_{max})을 노출수준의 다양한 보수적인 추정치로 활용하였다. 각 대상 의약품질이 조사된 환경 중 잔류 의약품질 실태조사에서 검출한계 이하로 나타나는 경우, 검출한계 이하의 값을 무시하면 평균을 과대평가하고, 0으로 취급하여 산정할 경우에는 오염도를 과소평가하는 결과가 된다. 이러한 부정확성을 줄이기 위해 Nehls and Akland (1973)에 의해 제기된 방법을 적용하여 각 물질의 검출한계를 2로 나눈 값을 검출한계 이하인 자료에 대입하여 각 추정치 산정에 사용하였다.

Clarithromycin의 경우, 국립환경과학원에서 보고한 우리나라 지표수 검출 수준을 종합한 결과 실측환경농도의 평균값은 0.0215 $\mu\text{g/L}$, 평균의 95% 신뢰구간 상한치는 0.0327 $\mu\text{g/L}$, 전체 누적 빈도의 상위 95% 값은 0.0907 $\mu\text{g/L}$, 최대 검출수준은 0.714 $\mu\text{g/L}$ 였다(NIER, 2011a; 2012a; 2013a).

당뇨병 치료제인 metformin이나 의약품 성분인 benzalkonium chloride의 경우 국내 물환경에서 검출수준이 보고되지 않았다.

평가대상물질들의 국내 물환경 실측환경농도가 clarithromycin의 정보로 제한되어 있기 때문에 나머지 물질들의 정량적 위해성평가가 불가능하다. 따라서 국내 뿐 아니라 해외 문헌에서 보고된 clarithromycin, metformin, benzalkonium chloride의 물환경 중 검출농도를 조사하여 아래 표 55에 요약 정리하였다.

표 56. 국내외 지표수 및 하수처리장 배출수 중 의약(외)품 성분 3종의 검출농도 자료

Chemical	Source	Country	Type	MEC (µg/L)	Reference
Clarithromycin	Surface water	Korea	Mean	0.0215	NIER, 2011a; 2012a; 2013a
		Korea	Mean	0.443	Kim et al., 2009b
		Korea	Maximum	0.714	NIER, 2011
		Spain	Median	0.235	Valcárcel et al., 2011
		Spain	Maximum	1.73	Valcárcel et al., 2011
	Effluent	Korea	Mean	0.361	Kim et al., 2012
		Canada	Median	0.949	Kleywegt et al., 2016
		Canada	Maximum	10.4	Kleywegt et al., 2016
Metformin	Surface water	Malaysia	Median	0.0584	Al-Odaini et al., 2011
		Malaysia	Max	0.19	Al-Odaini et al., 2011
		German	Median	0.42	Scheurer et al., 2009
		German	Max	1.7	Scheurer et al., 2009
		USA	Median	0.115	Blair et al., 2013a
		USA	Max	9.2	Blair et al., 2013a
		USA	Median	0.11	Kolpin et al., 2002
		USA	Max	0.15	Kolpin et al., 2002
	Effluent	Malaysia	Median	2.548	Al-Odaini et al., 2011
		Malaysia	Max	7.527	Al-Odaini et al., 2011
		USA	Median	26	Blair et al., 2013b
		USA	Max	47	Blair et al., 2013b
		German	Median	11	Scheurer et al., 2009
		German	Max	21	Scheurer et al., 2009
Benzalkonium chloride (C ₁₂)	Surface water	Austria	Maximum	1.9	Martínez-Carballo et al., 2007
		USA	Maximum	1.34	Ferrer and Furlong, 2001
	Effluent	Austria	Mean	0.175	Clara et al., 2007
		Austria	Maximum	0.500	Clara et al., 2007
		Austria	Median	0.415	Martínez-Carballo et al., 2007
		Austria	Maximum	2.1	Martínez-Carballo et al., 2007
		USA	Maximum	5.82	Ferrer and Furlong, 2001
Benzalkonium chloride (C ₁₄)	Surface water	USA	Maximum	2.38	Ferrer and Furlong, 2001
	Effluent	Austria	Mean	0.177	Clara et al., 2007
		Austria	Maximum	0.630	Clara et al., 2007
		Austria	Median	0.195	Martínez-Carballo et al., 2007
		Austria	Maximum	0.86	Martínez-Carballo et al., 2007
		USA	Maximum	36.6	Ferrer and Furlong, 2001

(나) 인체용 의약품의 예측환경농도(PEC)

Clarithromycin과 metformin의 예측환경농도(PEC_{corr} , 2014년도 기준)를 계산하기 위하여 의약품의 국내유통량은 한국제약협회에서 제공받은 2014년 의약품의 생산실적 자료를 활용하여 추산하였다. 2014년 12월 기준 행정자치부 주민등록 인구통계는 총 51,327,916명이며 KOSIS 국가통계포털에 따르면 2014년 전국 하수발생량은 16,256,450.47 m^3 /일이다. 체외배출율과 하수처리장 제거효율은 문헌값을 이용하였다(Ferrero et al., 1990; Lin et al., 2009; Oosterhuis et al., 2013; Tucker et al., 1981). Clarithromycin과 metformin의 예측환경농도(PEC_{corr} , 2014년도 기준)는 각각 0.1014 $\mu g/L$, 0.0860 $\mu g/L$ 로 도출되었다(표 56).

표 57. 평가대상 의약품의 물환경 오염수준의 보수적 추정

물질	국내유통량 ^a (kg/yr)	LogK _{ow}	체외배출율(%)	하수처리장 제거효율(%)	PEC_{corr} ($\mu g/L$)
CTM	25,800	3.18	42	44.5	0.1014
MFM	580,130	-1.43	77	98	0.0860

^a국내유통량은 2014년 의약품질 성분별 생산량 자료를 사용

한편, 2014년 국립환경과학원 연구에서는 2011년의 의약품질 생산량 정보와 EPIsuite 소프트웨어로 추정한 체외배출율(대사율 고려) 등을 사용하여 clarithromycin의 PEC_{corr} 를 0.1098 $\mu g/L$ 로 제시한 바 있다(NIER, 2014). 이는 2014년 정보를 기준으로 새로 도출한 예측환경농도인 0.1014 $\mu g/L$ 와 비슷한 수준이다.

표 57은 우리나라 주요 하천의 유량 자료 등을 고려하여 농도추정모형 P_hATE™를 이용하여 산정한 예측환경농도를 보여주고 있다. 해당 하천별로 구역(segment)을 나누어 각 구역별로 예측환경농도를 추정한 결과는 부록 2에 제시되어 있다. 아래의 표 57은 연평균 유량을 적용할 경우 가장 높은 예측농도를 보인 구역의 값($PEC_{P/hATEmax}$)을 요약한 것이다.

표 58. P_hATE™ 모형을 이용한 평가대상 의약품질의 우리나라 주요 하천 중 오염수준 추정값의 최대치(2014년 기준)

(단위: $\mu g/L$)					
물질	한강	금강	영산강	낙동강	$PEC_{P/hATEmax}$
CTM	0.00107	0.000461	0.00114	0.000772	0.00114
MFM	0.00102	0.000440	0.00109	0.000737	0.0011

부록 2와 표 57의 결과에서 나타난 것처럼 clarithromycin과 metformin 모두 영산강의 유입 지점에서 $PEC_{P/hATEmax}$ 가 확인되었다. 이 지점 이후로 두 물질의 농도는 자연적인 희석과정을 통하여 다음 유입이 있을 때까지 감소하는 경향을 보인다. 즉, 최고 농도는

환경 중 희석된 농도라기보다 하수 처리장 배출의 영향을 크게 받은 지표수의 예측 농도 수준을 반영한다.

국내에서 benzalkonium chloride의 사용량 또는 유통량 정보는 구할 수 없었다. 따라서 기존 문헌에서 보고된 터키의 연간 사용량인 31,000 kg/yr을 동일 식에 적용하여 터키에서의 benzalkonium chloride의 예측환경농도(PEC)를 $0.62 \mu\text{g/L}$ 로 추정하였다(Oğuz and Mihçioğur, 2014).

(3) 위해도 정량화 및 기존 위해성평가 결과와 종합 비교

국내 물환경 검출 농도와 예측환경농도를 토대로 평가대상물질 3종의 유해지수를 산정한 결과는 표 58과 같다.

Clarithromycin은 국내 물환경 실측 농도 최댓값(MEC_{max})를 기준으로 한 위해성평가에서 유해지수가 1 이상으로 산출되어 국내 지표수에서 생태위해우려가 있는 것으로 나타났다.

Metformin의 경우 국내 환경에서 검출 사례는 보고된 바가 없으나 국내 생산량 자료에 근거한 예측환경농도를 이용하여 유해지수를 산정하였다. 예측환경농도에 기반한 metformin의 유해지수는 0.1 미만으로 국내 환경에서 위해가능성은 미미한 것으로 예측되었다. 그러나 본 연구의 어류 초기생장단계 독성시험과 성체노출 시험에서 metformin의 내분비계 장애 가능성이 제시되었으므로, 이 물질의 저농도 장기노출에 따른 생태계 영향에 대한 추가 연구가 필요하다.

Benzalkonium chloride이 경우 문헌 검토를 통해 국내의 오염 수준을 자료를 확보할 수 없었다.

표 59. 국내 노출자료에 근거한 평가대상 의약(외)품 성분의 유해지수 산정

의약(외)품 성분	국내 환경 중 실측농도 ^a ($\mu\text{g/L}$)				예측환경농도($\mu\text{g/L}$)		PNEC($\mu\text{g/L}$)	유해지수(HQ)					
	MEC _{mean}	MEC _{mean95%UCL}	MEC _{상위95%}	MEC _{max}	PEC _{corr}	PEC _{P/A/Bmax}		MEC _{mean} 에 근거	MEC _{mean95%UCL} 에 근거	MEC _{상위95%} 에 근거	MEC _{max} 에 근거	PEC _{corr} 에 근거	PEC _{P/A/Bmax} 에 근거
Clarithromycin	0.0215	0.0327	0.0907	0.714	0.1014	0.0011	0.2450	0.1	0.1	0.4	2.9	0.4	0.0
Metformin	-	-	-	-	0.086	0.0011	1000.0000	NA	NA	NA	NA	0.0	0.0
Benzalkonium chloride	-	-	-	-	-	-	0.0014	NA	NA	NA	NA	NA	NA

NA, not available.

^a우리나라 지표수 실측 수준(NIER, 2011a; 2012a; 2013a).

한편, metformin과 benzalkonium chloride의 경우 국내 환경 중 가용한 측정농도가 없었으므로, 국외에서 보고된 최대 노출자료를 토대로 보수적인 유해지수를 산정하였다(표 59).

표 60. 국외 노출자료에 근거한 평가대상 의약(외)품 성분의 유해지수 산정(국내 환경 중 측정농도가 없는 경우)

의약(외)품 성분	국가	국외 환경 중 최대 실측농도 MEC _{max} (μg/L)	PEC _{corr} (μg/L)	PNEC (μg/L)	유해지수(HQ)	
					MEC _{max} 에 근거	PEC _{corr} 에 근거
Metformin	미국	9.2 ^a	-	1,000.0000	0.0	NA
Benzalkonium chloride	미국	3.72 ^b	-	0.0014	2657.1	-
	터키	-	0.62 ^c		-	442.9

NA, not available.

^a미국 지표수 실측 수준(Blair et al., 2013a)

^b미국 지표수 실측 수준(Ferrer and Furlong, 2001)

^c터키에서의 예측환경농도(Oğuz and Mihçioğur, 2014)

미국 지표수에서 최대 검출 수준에 근거한 metformin의 유해지수는 국내 환경에서와 마찬가지로 0.1 미만이었다.

Benzalkonium chloride의 유해지수는 국외 물환경 검출 농도와 예측환경농도 기준으로 산출한 결과 모두 100 이상으로 매우 높게 산정되었다. 이 물질은 여러 알킬기를 갖는 다양한 물질을 통칭하는 것으로 본 연구에서는 사용량이 많다고 알려진 BKC-C₁₂와 BKC-C₁₄만을 대상으로 위해성평가를 수행하였다. Benzalkonium chloride의 경우 앞선 두 의약품물질에 비해 생태독성자료가 현저히 부족하고, 국내 환경에서 오염수준에 대한 정보가 부재하므로 이 물질의 정량적인 생태위해성평가를 위해서는 추가적인 독성 연구와 모니터링이 필요하다.

3. 환경 노출 자료 생산 및 생태위해도 결정

가. A 지역 물환경의 의약품질 검출 수준

2016년 9월 27일 최종 평가대상지역인 A 지역의 물환경 12개 지점에서 각 지점별로 2 L 이상의 수질시료를 수집한 뒤, 24종의 인체용·동물용 의약품질과 1종의 의약외품 보존제 성분의 검출수준을 분석하였다.

표 60과 같이 acetaminophen, clarithromycin, diclofenac, diphenhydramine, fenbendazole, florfenicol, ibuprofen, mefenamic acid, metformin, roxithromycin, sulfadimethoxine, sulfamerazine, sulfamethazine, sulfamethoxazole, sulfathiazole 등 총 15종의 의약품질이 A 지역의 물환경에서 검출되었다. 나머지 9종의 물질들은 모든 시료 수집 지점에서 검출한계 이하로 나타났다.

표 61. A 지역 물환경 중 의약품 농도($\mu\text{g/L}$)

지점 코드	의약품	Acetaminophen	Clarithromycin	Diclofenac	Diphenhydramine	Fenbendazole	Florfenicol	Ibuprofen	Mefenamic acid
	LOD ($\mu\text{g/L}$)	0.003	0.003	0.003	0.004	0.001	0.005	0.052	0.011
A01	점오염원 인근 지천 시작 지점	0.098	0.115	0.479	0.665	ND	1.110	44.600	0.743
A02	점오염원 인근 지천 끝 지점	341.000	4.970	34.500	0.301	ND	0.079	86.000	44.200
A03*	우수관거	0.061	0.088	0.348	0.017	ND	ND	6.310	0.642
A04	1차 합류부: 점오염원 인근 지천과 우수관 합류 직후	24.100	4.110	14.000	0.338	ND	0.411	23.200	20.300
A05	점오염원 인근 지천과 소하천 합류 직전	29.200	3.420	16.000	0.398	ND	0.379	42.600	25.500
A06	2차 합류부: 점오염원 인근 지천과 소하천 합류 직후	6.230	1.340	8.280	0.482	ND	0.233	17.200	9.420
A07*	점오염원의 영향을 받기 전 소하천 상류	0.166	0.011	0.023	0.001	ND	0.002	1.639	0.124
A08	2차 합류부로부터 약 200 m 하류 지점	127.000	1.660	11.300	0.175	ND	0.211	26.200	15.000
A09	2차 합류부로부터 약 1.4 km 하류 지점	1.060	0.548	9.810	0.685	ND	0.176	16.300	8.360
A10	소하천과 지방2급하천 합류 직전	0.020	0.501	13.000	0.222	0.005	0.302	1.065	0.275
A11	3차 합류부: 소하천과 지방2급하천 합류 직후	0.029	0.193	0.731	0.043	ND	0.027	1.360	0.245
A12*	점오염원의 영향을 받기 전 지방2급하천 상류	0.056	0.187	0.390	0.024	ND	0.017	1.255	0.297

LOD, limit of detection; ND, below limit of detection. *점오염원의 영향을 직접적으로 받지 않는 지점.

표 60. A 지역 물환경 중 의약품질 농도($\mu\text{g/L}$) (계속)

지점 코드	의약품질	Metformin	Roxithromycin	Sulfadimethoxine	Sulfamerazine	Sulfamethazine	Sulfamethoxazole	Sulfathiazole
	LOD ($\mu\text{g/L}$)	0.019	0.005	0.001	0.002	0.003	0.002	0.011
A01	점오염원 인근 지천 시작 지점	26.400	0.303	ND	ND	ND	ND	ND
A02	점오염원 인근 지천 끝 지점	45.500	0.077	ND	ND	ND	0.003	ND
A03*	우수관거	4.540	0.740	0.014	0.007	ND	0.004	ND
A04	1차 합류부: 점오염원 인근 지천과 우수관 합류 직후	28.000	0.205	0.003	0.053	ND	0.002	ND
A05	점오염원 인근 지천과 소하천 합류 직전	28.600	0.244	0.008	0.021	ND	0.002	ND
A06	2차 합류부: 점오염원 인근 지천과 소하천 합류 직후	9.970	0.172	0.008	0.014	0.005	ND	ND
A07*	점오염원의 영향을 받기 전 소하천 상류	0.940	ND	ND	ND	ND	ND	ND
A08	2차 합류부로부터 약 200 m 하류 지점	17.900	0.191	0.008	0.027	ND	0.003	ND
A09	2차 합류부로부터 약 1.4 km 하류 지점	4.340	0.206	0.015	0.053	ND	ND	ND
A10	소하천과 지방2급하천 합류 직전	0.250	0.346	0.020	0.036	0.006	0.034	0.021
A11	3차 합류부: 소하천과 지방2급하천 합류 직후	1.830	ND	0.003	0.004	ND	0.035	0.022
A12*	점오염원의 영향을 받기 전 지방2급하천 상류	2.270	ND	0.002	ND	ND	0.028	0.040

LOD, limit of detection; ND, below limit of detection. *점오염원의 영향을 직접적으로 받지 않는 지점.

A 지역 물환경에서 검출된 의약품 중에서도 특히 높은 농도로 검출된 물질은 acetaminophen (0.020-341.000 $\mu\text{g/L}$), ibuprofen (1.065-86.000 $\mu\text{g/L}$), metformin (0.250-45.500 $\mu\text{g/L}$), mefenamic acid (0.124-44.200 $\mu\text{g/L}$), diclofenac (0.023-34.500 $\mu\text{g/L}$), clarithromycin(0.011-4.970 $\mu\text{g/L}$), florfenicol (0.002-1.110 $\mu\text{g/L}$)이었다. 나머지 물질들의 최대 검출 수준은 1 $\mu\text{g/L}$ 이하였다. A 지역 물환경에서 1 $\mu\text{g/L}$ 이상 검출된 의약품 7종에 대하여 시료 수집 지점별 오염 수준을 그림 41에 나타냈다.

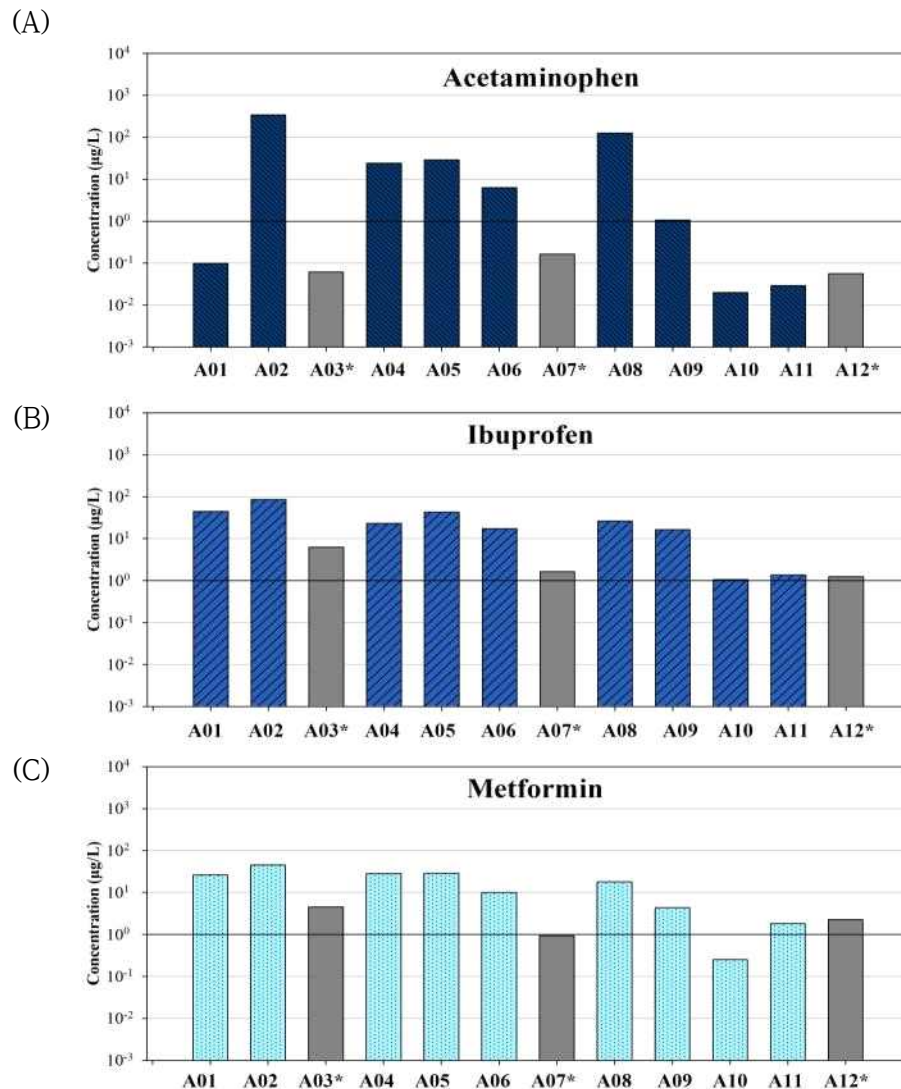


그림 41. A 지역 물환경에서 높게 검출된 의약품 7종의 지점별 농도 변화(계속).

*점오염원의 영향을 직접적으로 받지 않는 지점.

(A) acetaminophen, (B) ibuprofen, (C) metformin.

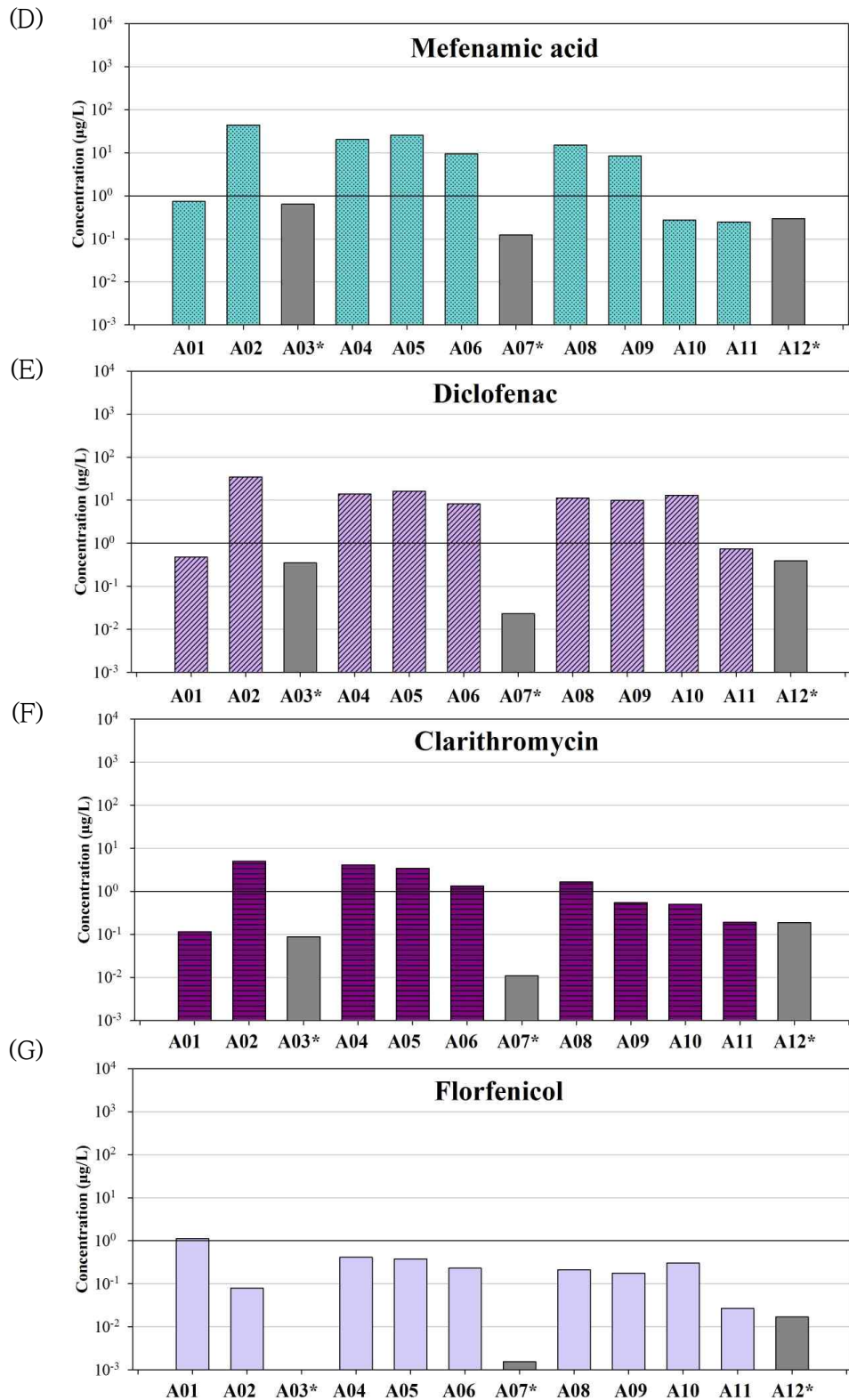


그림 41. A 지역 물환경에서 높게 검출된 의약품 7종의 지점별 농도 변화(계속).

*점오염원의 영향을 직접적으로 받지 않는 지점.

(D) mefenamic acid, (E) diclofenac, (F) clarithromycin, (G) florfenicol.

그림 41에서 나타난 것처럼 A 지역 물환경에서 1 $\mu\text{g/L}$ 이상 검출된 의약품물질 7종 중 florfenicol을 제외한 나머지 6종 의약품물질의 경우 점오염원 인근 지천 시작 지점(A01)에 비해 끝 지점(A02)에서 오히려 검출 농도가 높아졌다. 전반적으로 의약품물질들의 오염 수준은 A04부터 A09 지점까지 비교적 높게 유지되다가 하류로 갈수록 희석되어(A10, A11) 점점 농도가 낮아지는 경향을 보였다.

의약외품 살균보존제로 사용되는 benzalkonium chloride (BKC)의 A 지역 물환경에서 검출 수준을 확인하였다(표 61). A 지역 물환경에서 BKC- C_{12} 와 BKC- C_{14} 두 종류의 benzalkonium chloride의 농도를 합한 총 농도는 0.0120-57.380 $\mu\text{g/L}$ 수준으로 나타났다. Benzalkonium chloride의 농도는 점오염원 인근 지천 끝 지점(A02)에서 크게 높아졌다가 우수관거(A03)이나 점오염원의 영향을 받기 전 소하천 상류(A07)과 합류하면서 희석되는 경향을 보였다(그림 42).

표 62. A 지역 물환경 중 의약외품 benzalkonium chloride 농도($\mu\text{g/L}$)

지점 코드	의약품물질	Benzalkonium chloride (C_{12})	Benzalkonium chloride (C_{14})	$\Sigma \text{C}_{12}+\text{C}_{14}$
	LOD ($\mu\text{g/L}$)	0.003	0.00645	-
A01	점오염원 인근 지천 시작 지점	0.438	0.100	0.538
A02	점오염원 인근 지천 끝 지점	35.780	21.600	57.380
A03*	우수관거	ND	0.012	0.012
A04	1차 합류부: 점오염원 인근 지천과 우수관 합류 직후	1.142	0.405	1.547
A05	점오염원 인근 지천과 소하천 합류 직전	4.507	1.010	5.517
A06	2차 합류부: 점오염원 인근 지천과 소하천 합류 직후	6.580	0.170	6.750
A07*	점오염원의 영향을 받기 전 소하천 상류	0.111	0.016	0.128
A08	2차 합류부로부터 약 200 m 하류 지점	0.987	13.500	14.487
A09	2차 합류부로부터 약 1.4 km 하류 지점	0.793	0.039	0.832
A10	소하천과 지방2급하천 합류 직전	0.360	0.030	0.390
A11	3차 합류부: 소하천과 지방2급하천 합류 직후	0.183	0.008	0.191
A12*	점오염원의 영향을 받기 전 지방2급하천 상류	0.042	0.004	0.046

LOD, limit of detection; ND, below limit of detection. *점오염원의 영향을 직접적으로 받지 않는 지점.

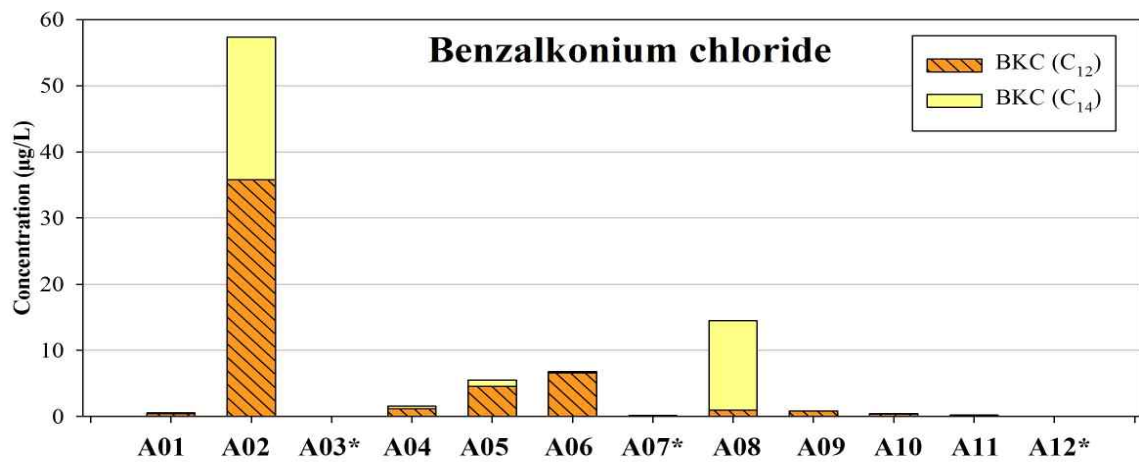


그림 42. A 지역 물환경에서 의약품 보존제 benzalkonium chloride의 지점별 농도 변화. *점오염원의 영향을 직접적으로 받지 않는 지점.

시료 수집 당시 하루 종일 약한 비가 내렸기 때문에 배출수의 지표면 유출(surface runoff)이 일어났을 가능성이 있다. 일반적으로 제약공장의 약품 생산이 배치식으로 이루어지는 점을 고려할 때, 폐수처리장에서 처리 후 배출되는 잔류 의약품물질의 종류는 시점에 따라 크게 영향을 받을 것으로 추정된다. 본 연구에서 시료를 수집한 A 지역의 물환경 인근에는 제약공장 뿐 아니라 인근에 초등학교와 목장 등이 위치해 있어 이들 오염원으로부터 배출된 의약품물질의 영향을 받았을 가능성이 있다.

A 지역 물환경의 위해도를 정밀하게 파악하기 위해서는 시기를 고려한 일련의 추가적인 환경 모니터링을 여러 정점을 대상으로 수행하는 것이 필요하다.

나. 정량적 생태위해도 결정

2016년 9월 27일에 수집한 수질시료 중 1개 이상 지점에서 검출한계 이상으로 검출된 15종의 의약품질(acetaminophen, clarithromycin, diclofenac, diphenhydramine, fenbendazole, florfenicol, ibuprofen, mefenamic acid, metformin, roxithromycin, sulfadimethoxine, sulfamerazine, sulfamethazine, sulfamethoxazole, sulfathiazole 등)에 대하여 A 지역 물환경에서의 정량적 생태위해성평가를 수행하였다.

(1) 예측무영향농도 산출

A 지역 물환경에서 검출된 15종 의약품질의 예측무영향농도를 산출하기 위하여 문헌에 보고된 생태독성 정보를 수집하고 European Communities (2011)의 지침에 따라 적절한 평가계수를 결정하였다. 15종 의약품질의 예측무영향농도 정보는 다음 표 62에 나타내었다.

표 63. A 지역 물환경에서 검출된 의약품질 15종의 예측무영향농도(PNEC) 산정

Chemical	Species	Test duration/endpoint	Parameter	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference	AF ^D	PNEC ($\mu\text{g/L}$)
Acetaminophen	<i>D. rerio</i>	42 d/reproduction	NOEC	0.5	Galus et al., 2013	50	0.0100
Clarithromycin	<i>P. subcapitata</i>	72 h/growth inhibition	NOEC	2.45	Watanabe et al., 2016	10	0.2450
Diclofenac	<i>D. rerio</i>	34 d/survival	NOEC	336	Memmert et al., 2013	10	33.6000
Diphenhydramine	<i>D. magna</i>	21 d/reproduction	NOEC	0.12	Meinertz et al., 2010	50	0.0024
Fenbendazole	<i>D. magna</i>	24 h/growth	NOEC	0.63	Oh et al., 2006	10	0.0630
Florfenicol	<i>D. magna</i>	21 d/growth	NOEC	800	Martins et al., 2013	1,000	0.8000
Ibuprofen	<i>P. subcapitata</i>	72 h/growth inhibition	NOEC	10	Brun et al., 2006	50	0.2000
Mefenamic acid	<i>D. rerio</i>	32 dpf/growth	NOEC	10	Jung Collard et al., 2013	100	0.1000
Metformin	<i>P. promelas</i>	30 dph/time to hatch, hatchability, length, weight, survival	NOEC	10,000	EMA, 2013	10	1,000.0000
Roxithromycin	<i>P. subcapitata</i>	72 h/survival	NOEC	10	Yang et al., 2008	10	0.1000
Sulfadimethoxine	<i>S. capricornutum</i>	72 h/growth inhibition	NOEC	529	Eguchi et al., 2004	1000	0.5290
Sulfamerazine	<i>S. vacuolatus</i>	24 h/growth inhibition	EC ₅₀	11,900	Białk-Bielinśka et al., 2011	1000	11.9000
Sulfamethazine	<i>P. subcapitata</i>	72 h/growth inhibition	EC ₅₀	8.7	Yang et al., 2008	100	0.0870
Sulfamethoxazole	<i>S. leopolensis</i>	96 h/growth inhibition	NOEC	5.9	Ferrari et al., 2004	100	0.0590
Sulfathiazole	<i>D. magna</i>	21 d/reproduction	NOEC	2220	Ji et al., 2012	100	22.2000

^DAssessment factor derived according to European Communities (2011)

(2) 평가대상 의약품의 환경 중 실측농도

A 지역 물환경 중 의약(외)품 성분의 농도를 이용하여(표 60, 61) 평가대상 의약품의 A 지역 물환경에서 환경 중 실측농도의 중위수와 최댓값을 각각 계산하였다. MEC의 중위수를 계산할 때, 검출한계 이하의 값을 무시하면 평균을 과대평가할 수 있고, 0으로 계산할 경우 과소평가할 수 있다. 이러한 부정확성을 줄이기 위하여 ND인 지점 Nelhs and Akland (1973)에 따라 각 의약품의 검출한계를 2로 나눈 값을 추정치 산정에 사용하였다.

(3) 위해도 정량화 및 기존 위해성평가 결과와 종합 비교

A 지역에서 평가대상 의약품의 정량적 생태위해도 산출 결과는 다음 표 63과 같다. 잠재 오염원의 방류수가 흘러가는 지류에서 오염우심지점의 수준을 보이기 위하여 중위수와 측정된 최댓값을 위해도 산출에 사용하였다.

표 64. A 지역 물환경을 대상으로 한 평가대상 의약품 15종의 정량적 생태위해도 결정

의약품	MEC (µg/L)		PNEC (µg/L)	HQ	
	중위수	최댓값		중위수 에 근거	최댓값 에 근거
Acetaminophen	0.613	341.000	0.0100	61.3	34100.0
Clarithromycin	0.525	4.970	0.2450	2.1	20.3
Diclofenac	9.045	34.500	33.6000	0.3	1.0
Diphenhydramine	0.262	0.685	0.0024	109.0	285.4
Fenbendazole	0.000	0.005	0.0630	0.0	0.1
Florfenicol	0.193	1.110	0.8000	0.2	1.4
Ibuprofen	16.750	86.000	0.2000	83.8	430.0
Mefenamic acid	4.552	44.200	0.1000	45.5	442.0
Metformin	7.255	45.500	1000.0000	0.0	0.0
Roxithromycin	0.198	0.740	1.0000	0.2	0.7
Sulfadimethoxine	0.005	0.020	0.5290	0.0	0.0
Sulfamerazine	0.011	0.053	11.9000	0.0	0.0
Sulfamethazine	0.002	0.006	0.0870	0.0	0.1
Sulfamethoxazole	0.002	0.035	0.0590	0.0	0.6
Sulfathiazole	0.005	0.040	22.2000	0.0	0.0

환경 중 실측 농도 최댓값을 이용하여 산정한 결과에 따르면 A 지역 오염원의 방류수가 흘러가는 지류에서는 일부 의약품 7종(acetaminophen, clarithromycin, diclofenac, diphenhydramine, florfenicol, ibuprofen, mefenamic acid)의 경우 유해지수(HQ)가 1 이상으로 나타났다. 환경 중 실측 농도 최댓값에 근거한 유해지수가 0.1 이상 1 미만인 물질도 fenbendazole, roxithromycin, sulfamethazine, sulfamethoxazole의 4종이었다. 특히 환경

중 실측 농도의 중위값에 근거한 유해지수가 1 이상로 산정된 의약품질도 acetaminophen, clarithromycin, diphenhydramine, ibuprofen, 및 mefenamic acid으로 파악되었다. 따라서 A 지역에서 일부 의약품질에 의한 생태위해 가능성이 있는 것으로 판단된다. 한편 metformin, sulfadimethoxine, sulfamerazine, Sulfathiazole의 경우 유해지수가 0.1 미만으로 위해성이 낮게 예측되었다.

의약외품에 사용되는 살균보존제 성분 benzalkonium chloride의 A 지역 물환경의 생태 위해성평가를 수행하였다(표 64). 평가대상 지역에서 benzalkonium chloride의 환경 중 실측 농도의 중위수와 최댓값에 근거한 위해성평가에서 모두 유해지수가 1보다 훨씬 높게 산정되어 이 물질의 환경노출에 대한 추가적인 확인조사와 이에 따른 생태위해성 관리가 필요함을 시사하였다.

표 65. A 지역 물환경을 대상으로 한 benzalkonium chloride의 정량적 생태위해도 결정

물질	MEC (µg/L)		PNEC (µg/L)	HQ	
	중위수	최댓값		중위수에 근거	최댓값에 근거
Benzalkonium chloride	21.6	57.38	0.0014	489.1	40985.7

본 연구에서 도출한 A 지역의 위해성평가 결과의 해석에는 다음과 같은 사항이 고려하여야 한다. 본 연구에서 사용한 환경 중 실측 농도는 단 1회(2016년 9월 27일) 채취한 시료에 대한 분석 결과다. 제약공장의약품 생산 공정은 일반적으로 배치식으로 이루어지므로, 시기별로 방류되는 의약품질의 종류와 양은 크게 달라질 수 있다. 오염도의 대표성을 확보하기 위해서는 이 지역에서 추가적인 시료 수집과 분석이 반드시 수행되어야 한다. 따라서 A 지역의 의약품질 오염 현황을 실질적으로 파악하고, 관리대책을 마련하기 위해서는 시기에 따른 추가적인 환경 모니터링이 필요하다.

4. 기존 사업결과 검토 및 최신 독성시험자료를 바탕으로 한 생태위해성평가

기존 용역사업에서 평가한 30종의 의약품질에 대해 최신 독성자료를 활용하여 예측무영향농도(PNEC)를 재산출하였다(표 65). 평가계수는 2011년 European Communities에서 발간한 지침에 따라 산정하였으며 의약품질의 생산량 정보 역시 2014년 생산실적 자료를 활용하여 업데이트하였다.

최신 독성자료와 위해성평가 지침을 활용하였을 때 대부분의 의약품질의 PNEC값이 수정되었다. PNEC값이 업데이트된 의약품질은 acetaminophen, ibuprofen, lincomycin, oxytetracycline, sulfamethazine, diclofenac, chlortetracycline, sulfathiazole, ciprofloxacin, mefenamic acid, tylosin, enrofloxacin, naproxen, neomycin, fenbendazole, propranolol, clarithromycin, vancomycin 18종이었다.

이 중에서 2008-2014 잔류 의약품질의 환경위해성평가 사업 검토 결과(NIER, 2008b; 2009b; 2010b; 2011b; 2012b; 2013b; 2014) 우선순위로 선정된 7종 의약품질(bacitracin, clarithromycin, diphenhydramine, fenbendazole, florfenicol, neomycin, roxithromycin)에 대하여 과학원 용역 사업에서 보고된 우리나라 지표수 실측수준(NIER, 2006; 2007; 2008a; 2009a; 2010a; 2011a; 2012a; 2013a)을 이용하여 수생태계 유해지수를 재산출하였다(표 66).

7종의 우선순위 의약품질 중 국내 지표수에서 보고된 환경 농도를 기준으로 수생태계 유해지수가 1 이상으로 평가된 물질은 없었다. Clarithromycin, fenbendazole, florfenicol, neomycin의 유해지수는 1보다 낮게 평가되었다. Bacitracin, diphenhydramine, roxithromycin의 경우 가용한 국내 환경 중 실측 농도가 부재하여 유해지수를 산정할 수 없었다.

30종의 의약품질에 대한 최신 독성자료와 환경 중 실측농도는 부록 3에 정리하였다.

표 66. 2008-2014년에 수행한 평가대상 의약품질 30종의 최신 독성자료를 이용한 PNEC 도출

수행 연도	물질명	Log Kow	생산량 (kg/yr) ^a	PNEC 산정 종명	관측지표	독성값 ($\mu\text{g/L}$)	참고문헌	평가계수 ^b	PNEC ($\mu\text{g/L}$)
2008	Acetaminophen	0.46	1,097,363	<i>D. rerio</i>	42 d, reproduction NOEC	0.5	Galus et al., 2013	10	0.05
	Ibuprofen	3.97	83,869	<i>O. latipes</i>	120 dph, survival NOEC	0.1	Han et al., 2010	10	0.01
	Lincomycin	-	18,302	<i>P. subcapitata</i>	72 h, growth inhibition EC ₅₀	70	Isidori et al., 2005	100	0.70
2009	Oxytetracycline	0.48	153,951	<i>P. subcapitata</i>	72 h, growth inhibition EC ₅₀	170	Isidori et al., 2005	100	1.7
	Sulfamethazine	-	12,987	<i>P. subcapitata</i>	72 h, growth inhibition EC ₅₀	8.7	Yang et al., 2008	100	0.087
	Diclofenac	4.02	6,002	<i>D. rerio</i>	34 d, survival NOEC	336	Memmert et al., 2013	10	33.6
	Chlortetracycline	1.32	74,390	<i>S. capricornutum</i>	7 d, growth inhibition EC ₅₀	3100	Halling-Sorensen, 2000	100	31
	Erythromycin	3.06	8,524	<i>S. capricornutum</i>	72 h, growth inhibition NOEC	10.3	Eguchi et al., 2004	10	1.03
	Sulfathiazole	-	22,035	<i>D. magna</i>	21 d, reproduction NOEC	2220	Ji et al., 2012	100	22.2
	Acetylsalicylic acid	1.13	121,288	<i>D. magna</i>	21 d, reproduction NOEC	1,000	Marques et al., 2004a	10	100
	Cimetidine	0.57	128,720	<i>M. macrocopa</i>	7 d, reproduction NOEC	1,100	Lee et al., 2015	10	110
2010	Ciprofloxacin	-	17,402	<i>D. magna</i>	21 d, survival NOEC	630	NIER, 2010b	10	63
	Mefenamic acid	5.28	34,018	<i>D. rerio</i>	32 d, juvenile growth NOEC	10	Jung Collard et al., 2013	100	0.1
	Tylosin	-	38,278	<i>M. aeruginosa</i>	7 d, growth inhibition EC ₅₀	34	Halling-Sørensen, 2000	100	0.3400
	Amoxicillin	0.87	410,938	<i>O. latipes</i>	40 d, juvenile survival NOEC	1,110	NIER, 2011b	10	111
	Enrofloxacin	0.7	32,813	<i>D. magna</i>	21 d, growth inhibition NOEC	110	NIER, 2011b	10	11
2011	Gemfibrozil	4.77	616	<i>C. dubia</i>	7 d, reproduction NOEC	78	Isidori et al., 2007	10	7.8
	Naproxen	3.18	70,337	<i>M. macrocopa</i>	7 d, reproduction NOEC	370	NIER, 2011b	10	37
	Neomycin	-9.41	14,516	<i>D. magna</i>	21 d, reproduction NOEC	30	Park and Choi, 2008	10	3
	Fenbendazole	3.93	4,928	<i>D. magna</i>	21 d, growth NOEC	0.63	Oh et al., 2006	10	0.063
	Metoprolol	1.8	176	<i>O. latipes</i>	30 dph, growth NOEC	33	NIER, 2012	10	3.30
2012	Propranolol	3.48	3,192	<i>H. azteca</i>	27 d, reproduction NOEC	1.0	Huggett et al., 2002	50	0.02
	Ibuprofen	3.97	83,869	<i>O. latipes</i>	120 dph, survival NOEC	0.1	Han et al., 2010	10	0.01
	Oxytetracycline	0.48	153,951	<i>P. subcapitata</i>	72 h, growth inhibition EC ₅₀	170	Isidori et al., 2005	100	1.7
2013	Chlortetracycline	1.32	74,390	<i>S. capricornutum</i>	7 d, growth inhibition EC ₅₀	3100	Halling-Sorensen, 2000	100	31
	Amoxicillin	0.87	410,938	<i>O. latipes</i>	40 d, survival NOEC	1,110	NIER, 2011b	10	111
	Bacitracin	-	1,663	<i>D. magna</i>	48 h, LC ₅₀	30,000	Brambilla et al., 1994	1000	30
	Florfenicol	1.17	76,495	<i>S. vacuolatus</i>	72 h, growth inhibition EC ₅₀	18,000	Kołodziejska et al., 2013	1000	18.0
	Diphenhydramine	3.27	4,454	<i>D. magna</i>	21 d, survival NOEC	0.12	Meinertz et al., 2010	10	0.012
	Roxithromycin	2.98	9,770	<i>P. subcapitata</i>	72 h, survival NOEC	10	Yang et al., 2008	50	0.2
	Clarithromycin	3.16	25,583	<i>P. subcapitata</i>	72 h, growth inhibition NOEC	2.45	Watanabe et al., 2016	10	0.245
2014	Acetaminophen	0.46	1,097,363	<i>D. rerio</i>	42 d, reproduction NOEC	0.5	Galus et al., 2013	10	0.05

Cephadrine	0.48	0	<i>D. rerio</i>	30 dph, Juvenile survival NOEC	9	NIER, 2014	10	0.9
Vancomycin	-1.41	1,507	<i>P. subcapitata</i>	72 h, growth inhibition EC ₁₀	0.34	Magdaleno et al., 2015	1000	0.00034
Ibuprofen	3.97	83,869	<i>O. latipes</i>	120 dph, survival NOEC	0.1	Han et al., 2010	10	0.01
Mefenamic acid	5.28	34,018	<i>D. rerio</i>	32 dpf, juvenile growth NOEC	10	Jung Collard et al., 2013	100	0.1
Tylosin	0.63	38,278	<i>M. aeruginosa</i>	7 d, growth inhibition EC ₅₀	34	Halling-Sørensen, 2000	100	0.3400
Cefadroxil	-2.45	10,316	<i>D. rerio</i>	30 dph, Juvenile survival NOEC	1,300	NIER., 2014	50	26

NA: Not Available

^a2014년 인체용 의약품과 동물용 항생제 생산실적을 이용하여 도출한 생산량. ^bEuropean Communities (2011)

표 67. 우선순위 의약품 7종의 수생태계 유해지수 재산정 결과

물질명	환경 중 실측 농도 ^a (µg/L)		PNEC ^b (µg/L)	재산정한 유해지수(HQ)	
	MEC _{mean}	MEC _{95%UCL}		MEC _{mean}	MEC _{95%UCL}
	에 근거	에 근거		에 근거	에 근거
Bacitracin	NA	NA	30	NA	NA
Clarithromycin	0.021	0.038	0.245	0.1	0.2
Diphenhydramine	NA	NA	0.012	NA	NA
Fenbendazole	0.009	0.009	0.063	0.1	0.1
Florfenicol	0.007	0.007	18	0.0	0.0
Neomycin	0.940	0.940	3	0.3	0.3
Roxithromycin	<LOD	<LOD	0.2	NA	NA

NA, not available; <LOD, below limit of detection.

^a2006-2013년 우리나라 지표수 실측수준(NIER, 2006; 2007; 2008a; 2009a; 2010a; 2011a; 2012a; 2013a). ^b2016년까지 국내외 문헌에서 보고된 독성자료와 European Communities (2011) 지침의 평가계수를 이용하여 도출한 값.

기존 연구용역사업에서 도출한 유해지수와 당해연도 연구에서 재산정한 유해지수를 비교하여 표 67에 나타냈다.

표 68. 우선순위 의약품 7종의 기존 연구와 당해연도 연구에서 재산정한 유해지수 비교

물질명	기존 사업 ^a 에서 보고한 유해지수(HQ)			재산정한 유해지수(HQ) ^b	
	수행연도	MEC _{mean}	MEC _{95%UCL}	MEC _{mean}	MEC _{95%UCL}
		에 근거	에 근거	에 근거	에 근거
Bacitracin	2013	NA	NA	NA	NA
Clarithromycin	2014	0.5	1.0	0.1	0.2
Diphenhydramine	2014	NA	NA	NA	NA
Fenbendazole	2012	0.5	0.6	0.1	0.1
Florfenicol	2013	0.0	0.0	0.0	0.0
Neomycin	2011	0.3	0.3	0.3	0.3
Roxithromycin	2014	NA	NA	NA	NA

NA, not available.

^a2008-2014 잔류 의약품의 환경위해성평가 사업(NIER, 2008b; 2009b; 2010b; 2011b; 2012b; 2013b; 2014).

^b2006-2013년 우리나라 지표수 실측수준(NIER, 2006; 2007; 2008a; 2009a; 2010a; 2011a; 2012a; 2013a)과 2016년까지 국내외 문헌에서 보고된 독성자료 및 European Communities (2011) 지침의 평가계수를 이용하여 도출한 값.

재산정 결과 유해지수가 수정된 의약품은 clarithromycin과 fenbendazole이었다. Clarithromycin과 fenbendazole은 유해지수가 0.5 이상에서 0.1-0.2 수준으로 감소하였다.

3절. 주요 위해우려 의약품의 관리기준(안) 제시

1. 우리나라 주요 위해우려 의약품 선정

주요 위해우려 의약품의 관리기준(안) 제시를 위하여 가용한 독성자료 및 노출자료가 충분히 존재하면서, 생태계 위해영향이 높은 물질을 다음과 같은 방법으로 선정하였다. 먼저 주요 하천에서 위해우려가 높은 의약물질을 포함하기 위하여 지경희 등(2016)의 연구에서 국내 우선순위관리물질로 제안한 13종을 정리하였다. 한편, 오염우심지역에서의 위해우려를 반영하기 위하여 연구용역사업 2014년 보고서(NIER, 2014)에서 1개 이상의 오염우심지역에서 최대 실측농도를 기준으로 산출한 유해지수(HQ)가 1 이상인 물질 8종을 정리하였다. 이때 두 연구에서 공통적으로 위해우려물질로 제안된 물질은 acetaminophen과 sulfamethoxazole이었다(그림 43).

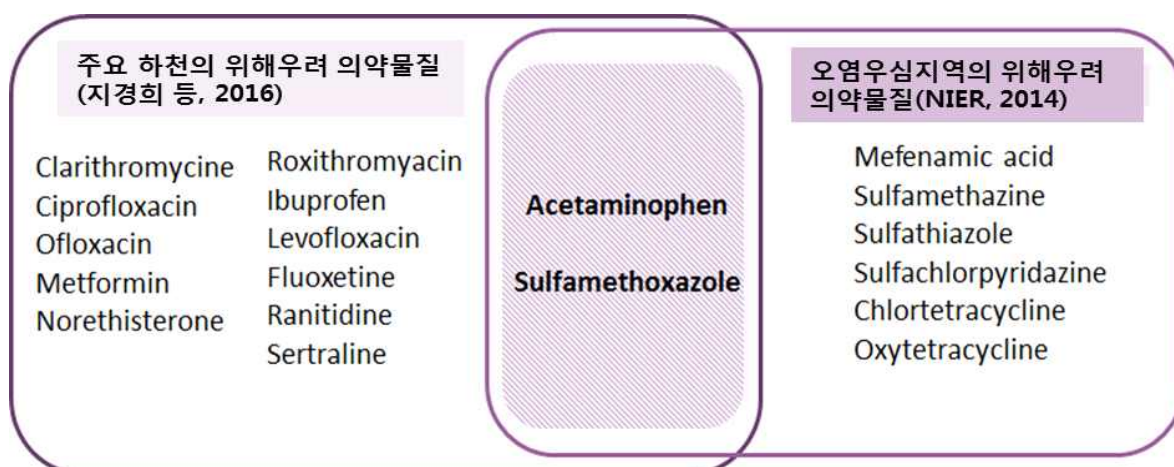


그림 43. 주요 하천과 오염우심지역에서 유해지수가 1 이상으로 산출된 물질.

두 의약품 acetaminophen과 sulfamethoxazole을 대상으로 물질 보고서(dossier)를 작성하고 수계 관리기준을 제안하였다.

2. 물질 보고서(dossier) 작성 및 관리기준(안) 도출

가. 국내외 의약품 보고서 조사

스위스의 연방물과과학기술위원회(Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology, EAWAG)는 그림 44와 같이 물질별 보고서(dossier)를 작성하여 제시하고 있다. 이 보고서는 대상물질의 이화화학적 특성과 기본적인 배경 정보, 유해성 자료 요약, 수질 기준의 도출 등으로 구성되어 있다.

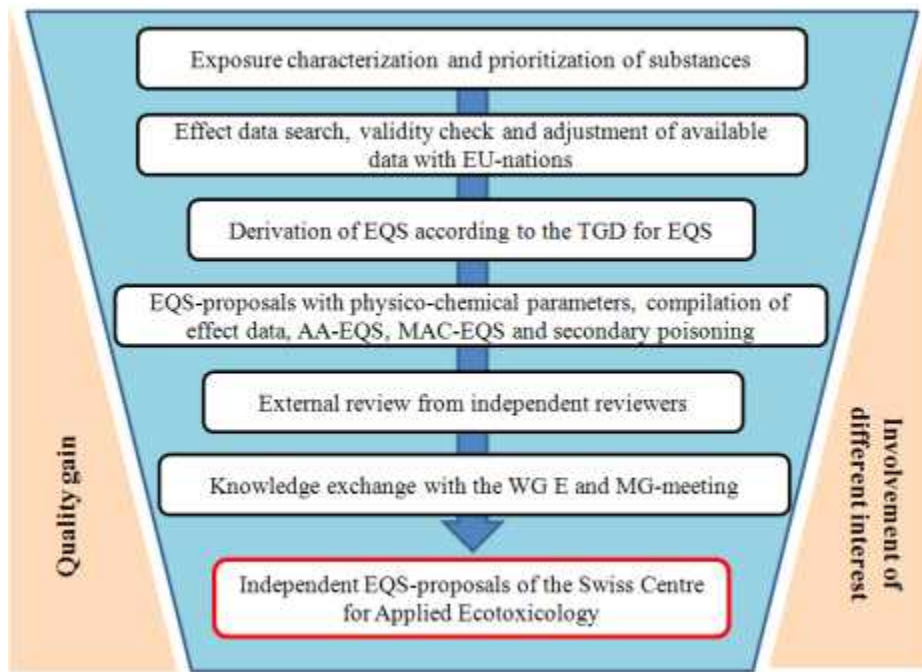


그림 45. 스위스의 의약품 환경질 기준(안) 도출을 위한 절차.

EQS: Environmental quality standard, TGD: Technical guidance document,

WG E: Working group E, MG-meeting: Multilateral group-meeting.

스위스 EAWAG은 28종의 의약품과 합성 에스트로젠을 비롯하여 살충제, 공업용 화학물질 등 여러 환경 오염물질에 대한 수질 기준(Quality Standards)을 제안하였다(표 68). 어떤 물질의 환경 농도가 제안된 수질 기준을 초과한다면 이 물질은 담수생물에서 위해 영향을 나타낼 가능성이 있는 것이다.

표 69. 스위스 Ecotox Centre EAWAG-EPFL이 제안하는 급성 및 만성 수질 기준

Substance	급성 수질기준(MAC-EQS) 단위 µg/L	만성 수질기준(AA-EQS) 단위 µg/L
<i>Pharmaceuticals and steroidal estrogens</i>		
17-alpha-Ethinylestradiol	not proposed	3.7×10^{-5}
17-beta-Estradiol	not proposed	4.0×10^{-4}
Atenolol	330	150
Azithromycin	0.09	0.09(*)
Bezafibrate	76	0.46(*)
Carbamazepine	2550	0.5
10,11-Dihydro-10,11-Dihydroxy-Carbamazepine	at present not possible	at present not possible
Ciprofloxacin	0.363	0.089
Clarithromycin	0.11	0.06(*)
Diatrizoate	at present not possible	at present not possible
(3,5-diacetamido-2,4,6-triiodobenzoic acid)		
Diclofenac	not proposed	0.05(*)
Erythromycin	2.3	0.04
Estron	not proposed	3.6×10^{-3}
Ibuprofen	23	0.3(*)
Iomeprol	at present not possible	at present not possible

Substance	급성 수질기준(MAC-EQS) 단위 µg/L	만성 수질기준(AA-EQS) 단위 µg/L
Iopamidol	at present not possible	at present not possible
Iopromide	at present not possible	at present not possible
Irbesartan	19100	704
Mefenamic acid	40	4(*)
Metformin	9100	1000
Metoprolol	76	64
Naproxen	370	1.7(*)
Propranolol	12	0.16
Sotalol	at present not possible	at present not possible
Sulfamethazine	30#	30#
Sulfamethoxazole	2.7	0.6
Trimethoprim	1100	60
Valsartan	9000	560
<i>Pesticides</i>		
AMPA (degradation product)	1500#	1500#
Azoxystrobin	0.55	0.2
Bentazon	260	28
Bentazon-N-Methyl	860	23
Boscalid	11.6#	11.6#
Carbendazim	0.57	0.34
Chloridazon	190	10
Chloridazon-desphenyl (degradation product)	at present not possible	250
Chloridazon-methyl-desphenyl (degradation product)	3700	37
Chlortoluron	0.85	0.6
Cypermethrin	6x10 ⁻⁴	8x10 ⁻⁵
Cyproconazol	1.25#	1.25#
Cyprodinil	0.43#	0.43#
2,4-D	1.3	0.2
Diethyltoluamid (DEET)	410	41
Diazinon	0.015#	0.015#
Dicamba	230	11
Dimethoate	0.977	0.07
Diuron	0.06	0.02
Epoxiconazol	0.24	
Ethofumesate	26	22
Glyphosate	300	108
Imidacloprid	0.1	0.013
Iprovalicarb	190#	190#
Irgarol (Cybutryn)	0.013	0.0023
Isoproturon	1.2	0.32
Linuron	1.37	0.26
MCPA	15.2	1.34
Mecoprop-P	187	3.6
Metalaxyl-M	98#	98#
Metamitron	39	4
Metazachlor	0.28	0.02
Methoxyfenozide	3.7	0.36
Metribuzin	1.78	0.058
Napropamid	6.8	5.12
Nicosulfuron	0.17	0.035
Pirimicarb	1.6	0.09
Propamocarb	1030#	1030#
Pyrimethanil	32	6
S-Metolachlor	2.3	0.69

Substance	급성 수질기준(MAC-EQS) 단위 $\mu\text{g/L}$	만성 수질기준(AA-EQS) 단위 $\mu\text{g/L}$
Tebuconazole	1.4	1.2
Terbutylazine	1.28	0.22
Terbutryn	0.34	0.065
Thiacloprid	0.08	0.01
Thiametoxam	1.4	1
Triclosan	0.02#	0.02#
<i>Industrial chemicals</i>		
Benzothiazol	246	238
Benzotriazol	120	30
Bisphenol A (BPA)	not proposed	1.5
Bromate	50	50
Methylbenzotriazol	200	75
Nonylphenol	3.27	0.013
Perfluorooctanesulfonate (PFOS)	36	0.23(*) (based on direct aquatic long-term toxicity)biota EQS = 9.1 $\mu\text{g/kg}$
<i>Complexing agents</i>		
EDTA	12100	2200
NTA	9800	190

*잠재적으로 2차독성이 발생할 수 있으나 현재까지 정량적으로 고려되지 않은 물질

#일부 물질의 경우 만성환경기준(AA-EQS)과 급성환경기준(MAC-EQS)이 동일할 수 있다. 급성독성과 만성독성 간의 차이가 크지 않을 때 이런 사례가 발생한다. 급성독성 결과에 근거하여 평가계수를 적용하면, 만성독성 결과에 근거하여 PNEC값을 추정한 것에 비해 더 낮은 PNEC값이 도출되게 된다. 이런 경우에 대해, 지침은 급성환경기준을 만성환경기준 수준으로 조정하도록 정하였다.

나. 관리기준(안) 도출을 위한 보고서 작성

본 연구에서 위해우려 의약품물질로 선정된 acetaminophen과 sulfamethoxazole에 대해 유럽의 사례를 참고하여 보고서(dossier)를 작성하고, 환경 관리 기준(안)을 시범적으로 제시하였다. Acetaminophen과 sulfamethoxazole의 상세한 dossier는 각각 부록 4, 5에 제시하였다. 환경 관리 기준 산정 시 평가계수는 European Communities (2011)에 따라 결정하였다(표 22).

(1) Acetaminophen의 환경 관리기준(안)

연구 결과, acetaminophen의 만성독성 근거 환경기준(AA-EQS)은 결정론적 방법을 사용하여 가장 민감한 물벼룩의 만성독성값인 0.32 mg/L에 평가계수 10을 적용하여 0.032 mg/L로 도출하였다.

한편, 급성독성 근거 환경기준(MAC-EQS)의 경우 충분한 급성독성자료를 활용한 종민감도 분포(SSD) 방법의 적용이 가능하였다(그림 46). 그림 46에서 전체 종의 5%에 대하여 50%의 (치사)영향을 나타내는 acetaminophen의 농도(HC5)는 8.784 mg/L로 도출되었다. SSD를 이용한 MAC-EQS 도출에는 기본적으로 평가계수 10을 사용한다(European Communities, 2011, 51 쪽). Acetaminophen의 HC5 8.784 mg/L에 평가계수 10을 적용하여 MAC-EQS_{SSD}를 0.878 mg/L로 산출하였다.

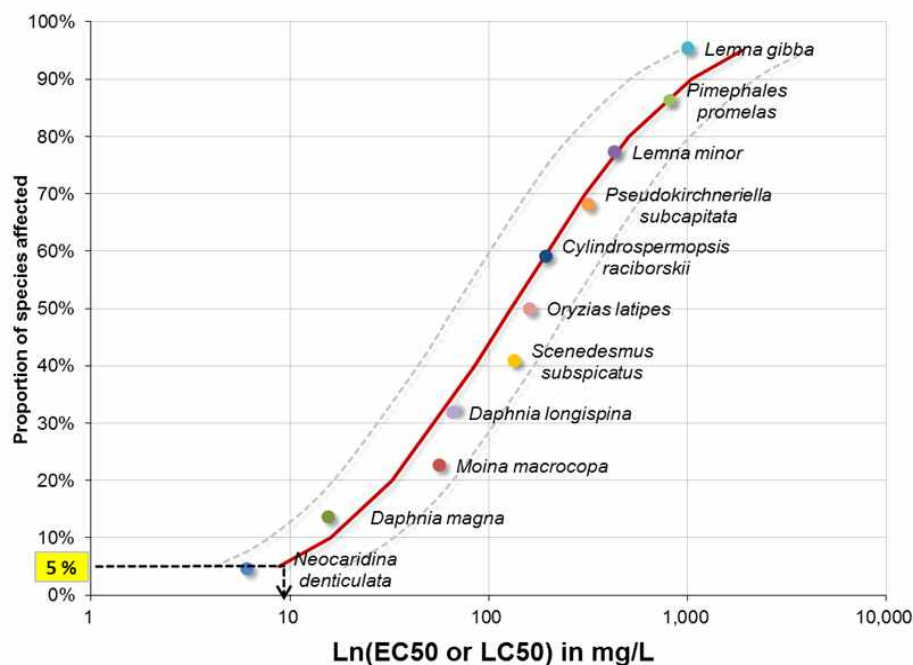


그림 46. Acetaminophen 급성독성자료를 이용한 종민감도 분포 그래프.

- Acetaminophen의 만성독성 근거 환경기준
AA-EQS: 0.032 mg/L

- Acetaminophen의 급성독성 근거 환경 기준
MAC-EQS_{SSD}: 0.878 mg/L

이는 국내 물환경에서 검출된 환경중 농도 범위와 비교하였을 때 현저히 높은 수준이다. 국내 지표수에서 검출된 acetaminophen이 최대농도는 1.04 $\mu\text{g/L}$ (NIER, 2012a), 하수처리장 방류수 중 최대농도는 0.16 $\mu\text{g/L}$ (Han et al., 2006)이었다.

(2) Sulfamethoxazole의 환경 관리기준(안)

Sulfamethoxazole의 만성독성 근거 환경기준(AA-EQS)은 결정론적 방법을 사용하여, 가장 민감한 조류의 만성독성값인 0.0059 mg/L에(Ferrari et al., 2004) 평가계수 10을 적용하여 0.00059 mg/L, 즉 0.59 $\mu\text{g/L}$ 로 도출하였다.

한편, 급성독성 근거 환경기준(MAC-EQS)의 경우 충분한 급성독성자료를 활용한 종민감도 분포(SSD) 방법의 적용이 가능하였다(그림 47). 전체 종의 5%에 대하여 50%의 (치사)영향을 나타내는 sulfamethoxazole의 농도(HC5)는 0.026 mg/L로 도출되었다. SSD를 이용한 MAC-EQS 도출에는 기본적으로 평가계수 10을 사용한다(European Communities, 2011, 51 쪽). Sulfamethoxazole의 HC5 0.026 mg/L에 평가계수 10을 적용하여 MAC-EQS_{SSD}를 0.0026 mg/L로 산출하였다.

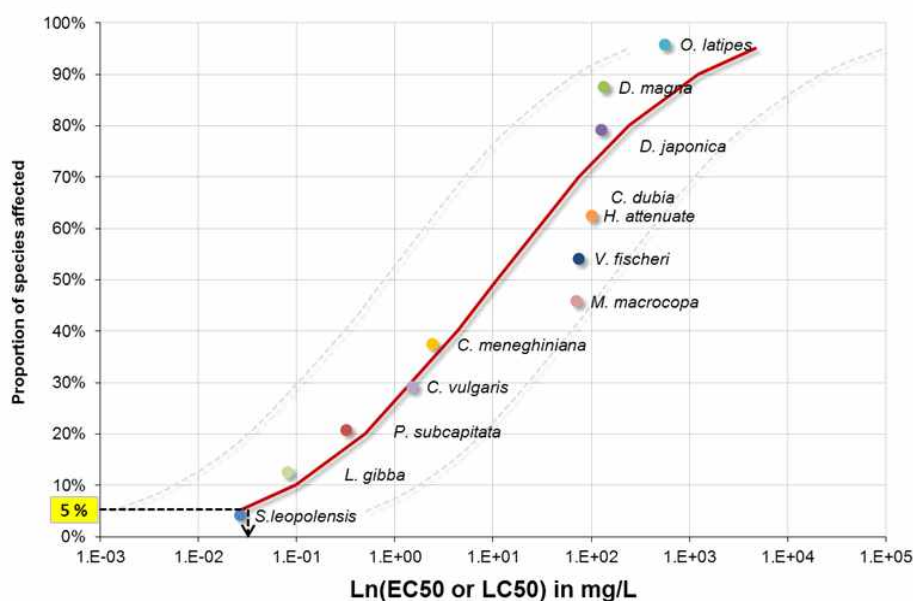


그림 47. Sulfamethoxazole 급성독성자료를 이용한 종민감도 분포 그래프.

- Sulfamethoxazole의 만성독성 근거 환경기준
AA-EQS: 0.00059 mg/L
- Sulfamethoxazole의 급성독성 근거 환경 기준
MAC-EQS_{SSD}: 0.0026 mg/L

이는 스위스 dossier에서 2013년에 제시한 환경기준과 비슷한 수준이다(AA-EQS, 0.6 $\mu\text{g/L}$; MAC-EQS: 2.6 $\mu\text{g/L}$). 이 결과는 국내 물환경에서 검출된 수준과 비교하였을 때 일부 지역에서 sulfamethoxazole 오염에 따른 만성독성 가능성을 시사한다. 국내 지표수에서 검출된 sulfamethoxazole이 최대농도는 0.606 $\mu\text{g/L}$ (NIER, 2010a), 하수처리장 방류수 중 최대농도는 24.8 $\mu\text{g/L}$ (Sim et al., 2011)이었다.

IV장. 결론

본 연구는 우리나라 환경 중 잠재적 위해우려 의약품물질을 선정하고, 적절한 생태위해성관리를 위한 과학적 자료를 축적하고, 위해성 관리방안을 제시하기 위한 목적으로 수행되었다. 본 연구의 주요 결과는 다음과 같다.

(1) 인체용·동물용 의약(외)품의 국내외 관리제도 현황

유럽과 미국 등 선진국은 신규 인체용 의약품의 시장판매 신청(marketing authorization application)을 위해, 환경위해성평가 결과보고서를 제출해야 한다. 유럽을 비롯한 대부분의 나라에서 동물용 의약품에 대한 환경위해성평가는 VICH의 지침에 근거하여 자발적으로 수행한다. 유럽연합은 유럽의 물환경을 보호하기 위하여 2013년 주요 의약품물질(diclofenac, 17 alpha-ethinylestradiol (EE2), 17 beta-estradiol (E2))을 포함한 감시항목 설정을 제안하였다. 2015년 3월 마크로라이드계 항생물질 3종(erythromycin, clarithromycin, azithromycin)이 추가로 포함되었다. 감시항목으로 설정된 물질에 대해서는 주기적인 환경 모니터링을 수행하여야 한다. 현재까지 우리나라에서 환경위해성에 근거한 의약품의 사전 또는 사후 매체관리 제도는 마련되어 있지 않다.

(2) 평가대상물질 선정 및 위해성 자료 생산과 생태위해성평가

의약품의 유효성분, 즉 의약품물질 2종과 의약외품 성분 1종을 평가대상물질로 선정하여 위해성 자료를 생산하고 정량적인 생태위해성평가를 수행하였다.

먼저 2013년 연구에서 제안된 인체용 의약품물질의 우선순위 선정기법과 2008년부터 2014년까지 수행한 잔류 의약품물질 용역사업의 결과를 종합적으로 고려하여, 항생제인 clarithromycin과 당뇨병 치료제인 metformin을 평가대상 의약품물질로 선정하였다.

의약외품 성분 중 평가대상 물질 1종을 제안하기 위하여, 살균보존제 성분 5종을 대상으로 *in vitro* 내분비계 장애평가 스크리닝을 수행하였다. GH3 세포에서 butyl paraben (부틸파라벤)의 갑상선 호르몬 수용체와 결합능을 보였으며, H295R 세포에서 butyl paraben과 benzalkonium chloride(염화벤잘코늄)이 성호르몬 합성에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 그러나 부틸파라벤의 독성 연구는 충분히 확보되어 있으므로, 독성 정보의 결손을 고려하여 benzalkonium chloride(염화벤잘코늄)이 의약외품 성분 중 평가대상물질로 최종 선정하였다.

평가대상물질 clarithromycin, metformin, benzalkonium chloride의 물벼룩과 어류 급만성 독성시험을 수행하였다. 세 물질 모두 기존에 보고된 독성시험과 유사한 수준의 급성독성을 보였다. Clarithromycin과 benzalkonium chloride의 경우 본 연구를 통해 어류 초기생장단계

독성시험 NOEC값을 새로 제시함으로써 결정론적 위해성평가의 불확실성(평가계수)을 줄이는 데 기여하였다. Metformin의 경우 물벼룩과 어류의 생태독성을 비교적 낮게 평가되었으나, 21일 성체 노출시험에서 성호르몬 변화가 관찰되었다. 이 결과는 metformin의 내분비계 장애 가능성을 시사한다.

3종의 평가대상물질에 대하여 국내외에서 보고된 환경농도를 바탕으로 정량적인 위해도(HQ)를 평가하였을 때, clarithromycin는 국내에서 최대 농도로 검출된 지역에서 유해지수가 1 이상으로 나타났다. Metformin의 경우 생태독성값에 근거한 유해지수는 비록 0.1 미만으로 낮게 나타났으나, 이 물질의 내분비계 장애 가능성을 고려한 저농도 장기노출 연구가 필요한 것으로 판단된다. 한편 국내 지표수 노출자료가 없는 benzalkonium chloride는 국외 환경 중 최대 실측 농도와 예측환경농도에 근거하여 위해성평가를 수행하였을 때 유해지수가 1 이상으로 나타났다. 국내에서 이 물질의 관리와 환경 모니터링이 필요하다.

(3) 오염우심지역의 환경모니터링과 생태위해성평가

제약공장 등이 위치한 A 지역을 의약품물질의 환경모니터링이 필요한 오염우심지역으로 선정하였다. 2016년 9월 27일 하루 동안 A 지역 점오염원 주변의 하천을 따라 총 12개 지점에서 수질시료를 수집하였다.

Acetaminophen, clarithromycin, diclofenac, diphenhydramine, fenbendazole, florfenicol, ibuprofen, mefenamic acid, metformin, roxithromycin, sulfadimethoxine, sulfamerazine, sulfamethazine, sulfamethoxazole, sulfathiazole 등 총 15종의 의약품물질이 A 지역의 물환경에서 검출되었다. 가장 높은 농도로 검출된 물질은 acetaminophen ($0.020\text{--}341.000\ \mu\text{g/L}$), ibuprofen ($1.065\text{--}86.000\ \mu\text{g/L}$), metformin ($0.250\text{--}45.500\ \mu\text{g/L}$), mefenamic acid ($0.124\text{--}44.200\ \mu\text{g/L}$), diclofenac ($0.023\text{--}34.500\ \mu\text{g/L}$)이었다.

의약품 성분 중 유해성 평가 대상물질이었던 benzalkonium chloride도 함께 분석한 결과 benzalkonium chloride의 농도는 $0.0120\text{--}57.380\ \mu\text{g/L}$ 수준으로 높게 나타났다. 본 연구는 국내 물환경에서 benzalkonium chloride의 오염 수준을 보고한 첫 연구이다.

정량적 생태위해성평가 결과 A 지역 물환경에서 의약품물질 7종(acetaminophen, clarithromycin, diclofenac, diphenhydramine, florfenicol, ibuprofen, mefenamic acid)과 benzalkonium chloride의 유해지수가 1 이상으로 나타났다.

그러나 본 연구에서 사용한 경 중 실측 농도는 1회 채취한 시료에 대한 분석 결과이며, 제약공장의 폐수처리과정 특성 상 시기별로 방류되는 의약품물질의 종류가 크게 달라질 수 있으므로 본 연구 결과 해석에는 주의가 필요하다.

(4) 주요 위해우려 의약품질의 관리기준(안) 제시

이전 연구에서 주요 하천과 오염우심지역에서 모두 유해지수가 1 이상으로 평가된 acetaminophen과 sulfamethoxazole을 대상으로 European communities (2011)에 따라 환경관리 기준(안)을 제시하였다. Acetaminophen의 만성독성 근거 환경기준(AA-EQS)는 0.032 mg/L, 급성독성 근거 환경 기준(MAC-EQS_{SSD})은 0.878 mg/L로 도출되었으며, 이는 국내 물환경에서 검출된 수준보다는 매우 높은 수준이었다. 한편, sulfamethoxazole의 만성독성 근거 환경기준(AA-EQS)와 급성독성 근거 환경 기준(MAC-EQS_{SSD})은 각각 0.00059 mg/L, 0.0026 mg/L로 도출되었다. 국내 일부 지표수에서 검출된 수준이 이를 초과하는 경우도 보고되고 있어, 오염우심지역에서 이 물질의 오염에 의한 생태위해성 관리가 필요하다.

V장. 기대성과(활용방안) 또는 향후계획

환경 중 위해우려 가능 의약품질의 관리방안 수립에 필요한 과학적 기초자료 제시

- 국내외 의약품질 환경위해성 관리제도 현황 및 사례 파악
- 위해우려 의약품질의 생태위해성 관리 위한 과학적 유용자료 축적
- 위해우려 지역의 잔류 의약품질 관리 방안 마련 위한 기초 자료 제공
- 선진국 수준의 잔류 의약품질 관리기준(안) 제시와 우리나라 적용 검토

VI장. 참고문헌

- 국립환경과학원(NIER), 2006. 환경 중 의약품질 분석방법 연구 및 노출실태조사. 경기대학교, 한국과학기술연구원, (주)인터페이스 정보기술.
- 국립환경과학원(NIER), 2007. 환경 중 의약품질 분석방법 연구 및 노출실태조사(II). 경기대학교, 한국과학기술연구원.
- 국립환경과학원(NIER), 2008a. 잔류 의약품질 분석방법 연구 및 실태조사(I). 용인대학교, 수자원공사, 서울시보건환경연구원 등.
- 국립환경과학원(NIER), 2008b. 잔류 의약품질 환경위해성평가(I). 서울대학교, 순천향대학교, 용인대학교.
- 국립환경과학원(NIER), 2009a. 잔류 의약품질 분석방법 연구 및 실태조사(II). 경기대학교.
- 국립환경과학원(NIER), 2009b. 잔류 의약품질 환경위해성평가(II). 서울대학교, 순천향대학교, 을지대학교, 충북대학교.
- 국립환경과학원(NIER), 2010a. 잔류 의약품질 분석방법 연구 및 실태조사(III). 공주대학교.
- 국립환경과학원(NIER), 2010b. 잔류 의약품질 환경위해성평가(III). 서울대학교, 을지대학교, 충북대학교.
- 국립환경과학원(NIER), 2011a. 잔류 의약품질 분석방법 연구 및 실태조사 (IV). 공주대학교.
- 국립환경과학원(NIER), 2011b. 잔류 의약품질 환경위해성평가(IV). 서울대학교, 을지대학교, 충북대학교.
- 국립환경과학원(NIER), 2012a. 잔류 의약품질 분석방법 연구 및 실태조사 (IV). 공주대학교.
- 국립환경과학원(NIER), 2012b. 잔류 의약품질 환경위해성평가 및 중장기 연구전략 마련. 서울대학교, 순천향대학교, 을지대학교, 충북대학교.
- 국립환경과학원(NIER), 2013a. 환경 중 항생제 대사 및 분해조사 (I). 공주대학교.
- 국립환경과학원(NIER), 2013b. 환경 중 의약품질의 신규 관리전략 마련을 위한 위해성평가 연구 (I). 서울대학교, 을지대학교, 서울과학기술대학교, 순천향대학교, 용인대학교.
- 국립환경과학원(NIER), 2014. 환경 중 의약품질의 신규 관리전략 마련을 위한 위해성평가 연구 (II). 서울과학기술대학교, 서울대학교, 을지대학교, 용인대학교.
- 환경부, 2010. 익산왕궁지역 가축분뇨관리 및 수질개선방안, 서울대학교.
- Al-Odaini, N.A., Zakaria, M.P., Zali, M.A., Juahir, H., Yaziz, M.I., Surif, S., 2012. Application of chemometrics in understanding the spatial distribution of human pharmaceuticals in surface water. *Environmental Monitoring and Assessment* 184: 6735-6748.
- Ando, T., Nagase, H., Eguchi, K., Hirooka, T., Nakamura, T., Miyamoto, K., Hirata, K. 2007. A novel method using cyanobacteria for ecotoxicity test of veterinary antimicrobial agents. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 26(4): 601-606.
- Aruoja V, Sihtmäe M, Dubourguier HC, Kahru A. 2011. Toxicity of 58 substituted anilines and phenols to algae *Pseudokirchneriella subcapitata* and bacteria *Vibrio fischeri*.

- Comparison with published data and QSARs. *Chemosphere* 84: 1310-1320.
- Awad, Y.M., Kim, S.C., El-Azeem, S. A.A.; Kim, K.-H., Kim, K.R., Kim, K., Jeon, C., Lee, S.S., Ok, Y.S., 2014. Veterinary antibiotics contamination in water, sediment, and soil near a swine manure composting facility. *Environmental Earth Sciences* 71(3): 1433-1440.
- Backhaus, T., Grimme, L.H., 1999. The toxicity of antibiotic agents to the luminescent bacterium *Vibrio fischeri*. *Chemosphere* 38: 3291-3301.
- Backhaus, T., Scholze, M., Grimme, L.H., 2000. The single substance and mixture toxicity of quinolones to the bioluminescent bacterium *Vibrio fischeri*. *Aquatic Toxicology* 49: 49-61.
- Baumann, M., Weiss, K., Maletzki, D., Schüssler, W., Schudoma, D., Kopf, W., Kühnen, U., 2015. Aquatic toxicity of the macrolide antibiotic clarithromycin and its metabolites. *Chemosphere* 120: 192-198.
- Bazin, I., Gadad, A., Touraud, E., Roig, B., 2010. Hydroxy benzoate preservatives (parabens) in the environment: data for environmental toxicity assessment, *Xenobiotics in the urban water cycle*. Springer, pp. 245-257.
- Bedoux G, Roig B, Thomas O, Dupont V, Le Bot B. 2012. Occurrence and toxicity of antimicrobial triclosan and by-products in the environment. *Environmental Science and Pollution Research* 19: 1044-1065.
- Beek, T., Webe, F.A., Bergmann, A., Hickmann, S., Ebert, I., Hein, A., Küster, A., 2015. Pharmaceuticals in the environment - global occurrences and perspectives. *Environmental Toxicology and Chemistry* (doi: 10.1002/etc.3339.)
- Behera, S.K., Kim, H.W., Oh, J.E., Park, H.S., 2011. Occurrence and removal of antibiotics, hormones and several other pharmaceuticals in wastewater treatment plants of the largest industrial city of Korea. *Science of The Total Environment* 15: 4351-4360.
- Berninger, J.P., Du, B., Connors, K.A., Eytcheson, S.A., Kolkmeier, M.A., Prosser, K.N., Valenti Jr, T.W., Chambliss, C.K., Brooks, B.W., 2011. Effects of the antihistamine diphenhydramine on selected aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry* 30: 2065-2072.
- Blair, B.D., Crago, J.P., Hedman, C.J., Klaper, R.D., 2013a. Pharmaceuticals and personal care products found in the Great Lakes above concentrations of environmental concern. *Chemosphere* 93: 2116-2123.
- Blair, B.D., Crago, J.P., Hedman, C.J., Treguer, R.J.F., Magruder, C., Royer, L.S., Klaper, R.D., 2013b. Evaluation of a model for the removal of pharmaceuticals, personal care products, and hormones from wastewater. *Science of the Total Environment* 444: 515-521.

- Boxall A.B., Rudd M.A., Brooks B.W., Caldwell D.J., Choi K., Hickmann S., Innes E., Ostapyk K., Staveley J.P., Verslycke T., Ankley G.T., Beazley K.F., Belanger S.E., Berninger J.P., Carriquiriborde P., Coors A., Deleo P.C., Dyer S.D., Ericson J.F., Gagné F., Giesy J.P., Guin T., Hallstrom L., Karlsson M.V., Larsson D.G., Lazorchak J.M., Mastrocco F., McLaughlin A., McMaster M.E., Meyerhoff R.D., Moore R., Parrott J.L., Snape J.R., Murray-Smith R., Servos M.R., Sibley P.K., Straub J.O., Szabo N.D., Topp E., Tetreault G.R., Trudeau V.L., Van Der Kraak G., 2012. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: What are the Big Questions? *Environmental Health Perspective* 120: 1221-1229.
- Brain, R.A., Johnson, D.J., Richards, S.M., Sanderson, H., Sibley, P.K., Solomon, K.R., 2004a. Effects of 25 pharmaceutical compounds to *Lemna gibba* using a seven-day static-renewal test. *Environmental Toxicology and Chemistry* 23: 371-382.
- Brain, R.A., Johnson, D.J., Richards, S.M., Hanson, M.L., Sanderson, H., Lam, M.W., Young, C., Mabury, S.A., Sibley, P.K., Solomon, K.R., 2004b. Microcosm evaluation of the effects of an eight pharmaceutical mixture to the aquatic macrophytes *Lemna gibba* and *Myriophyllum sibiricum*. *Aquatic Toxicology* 70: 23-40.
- Brambilla, G., Civitareale, C., Migliore, L., 1994. Experimental toxicity and analysis of bacitracin, flumequine and sulphadimethoxine in terrestrial and aquatic organisms as a predictive model for ecosystems damage. *QUIMICA ANALITICA-BELLATERRA*- 13: S114-S.
- Brausch JM, Rand GM. 2011. A review of personal care products in the aquatic environment: environmental concentrations and toxicity. *Chemosphere* 85: 1518-1532.
- Brodin, T., Fick, J., Jonsson, M., Klaminder, J., 2013. Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. *Science* 339: 814-815.
- Broderius, S.J., Kahl, M.D., Hoglund, M.D., 1995. Use of joint toxic response to define the primary mode of toxic action for diverse industrial organic chemicals. *Environmental Toxicology and Chemistry* 14: 1591-1605.
- Bundschuh, M., Hahn, T., Ehrlich, B., Hölte, S., Kreuzig, R., Schulz, R.. 2016. Acute Toxicity and Environmental Risks of Five Veterinary Pharmaceuticals for Aquatic Macroinvertebrates. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 96: 139-143.
- Cabello, F. C., 2006. Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environmental Microbiology* 8(7): 1137-1144.
- Capdevielle, M., Van Egmond, R., Whelan, M., Versteeg, D., Hofmann-Kamensky, M., Inauen, J., Cunningham, V., Woltering, D., 2008. Consideration of exposure and species sensitivity of triclosan in the freshwater environment. *Integrated*

- Environmental Assessment and Management 4(1): 15-23.
- Carbajo, J.B., Perdigón-Melón, J.A., Petre, A.L., Rosal, R., Letón, P., García-Calvo, E. 2015. Personal care product preservatives: Risk assessment and mixture toxicities with an industrial wastewater. *Water Research* 72:174-185.
- Carlsson, C., Johansson, A.K., Alvan, G., Bergman, K., Kühler, T., 2006. Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part I: environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients. *Science of Total Environment* 364: 67-87.
- Carlsson, G., Patring, J., Kreuger, J., Norrgren, L., Oskarsson, A., 2013. Toxicity of 15 veterinary pharmaceuticals in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Aquatic Toxicology* 126: 30-41.
- Carvalho, R., Ceriani, L., Ippolito, A., Lettieri, T., 2014. Development of the 1st watch list under the environmental quality standards directive. JRC Science and policy reports.
- Chalew, T.E., Halden, R.U., 2009. Environmental exposure of aquatic and terrestrial biota to triclosan and triclocarban. *JAWRA Journal of the American Water Resources Association* 45: 4-13.
- Chen, Y., Geurts, M., Sjollem, S.B., Kramer, N.I., Hermens, J.L., Droge, S.T. 2014. Acute toxicity of the cationic surfactant C12-benzalkonium in different bioassays: How test design affects bioavailability and effect concentrations. *Environmental Toxicology and Chemistry* 33(3): 606-615.
- Choi, K., Kim, Y., Jung, J., Kim, M.H., Kim, C.S., Kim, N.H., Park, J., 2008. Occurrences and ecological risks of roxithromycin, trimethoprim, and chloramphenicol in the Han River, Korea. *Environmental Toxicology and Chemistry* 27: 711-719.
- Christensen, A.M., Faaborg-Andersen, S., Ingerslev, F., Baun, A., 2007. Mixture and single-substance toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors toward algae and crustaceans. *Environmental Toxicology and Chemistry* 26: 85-91.
- Clara, M., Scharf, S., Scheffknecht, C., Gans, O., 2007. Occurrence of selected surfactants in untreated and treated sewage. *Water research* 41: 4339-4348.
- Cleuvers, M., 2003. Acute ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicology Letters* 142: 185-194.
- Cowgill, U., Milazzo, D., 1991. The Sensitivity of *Ceriodaphnia dubia* and *Daphnia magna* to seven chemicals utilizing the three-brood test. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 20: 211-217.
- Daiwile, A.P., Naoghare, P.K., Giripunje, M.D., Rao, P.P., Ghosh, T.K., Krishnamurthi, K., Alimba, C.G., Sivanesan, S., 2015. Correlation of melanophore index with a battery of functional genomic stress indicators for measurement of environmental stress in

- aquatic ecosystem. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 39: 489-495.
- Dalla Bona, M., Zounková, R., Merlanti, R., Blaha, L., De Liguoro, M., 2015. Effects of enrofloxacin, ciprofloxacin, and trimethoprim on two generations of *Daphnia magna*. *Ecotoxicology and environmental safety* 113: 152-158.
- Dave, G., Herger, G., 2012. Determination of detoxification to *Daphnia magna* of four pharmaceuticals and seven surfactants by activated sludge. *Chemosphere* 88: 459-466.
- David, A., Pancharatna, K., 2009. Effects of acetaminophen (paracetamol) in the embryonic development of zebrafish, *Danio rerio*. *Journal of Applied Toxicology* 29: 597-602.
- de Oliveira, L.L.D., Antunes, S.C., Gonçalves, F., Rocha, O., Nunes, B., 2016. Acute and chronic ecotoxicological effects of four pharmaceuticals drugs on cladoceran *Daphnia magna*. *Drug and Chemical Toxicology* 39(1): 1-9.
- di Delupis, G.D., Macrí, A., Civitareale, C., Migliore, L., 1992. Antibiotics of zootechnical use: effects of acute high and low dose contamination on *Daphnia magna* Straus. *Aquatic Toxicology* 22(1): 53-59.
- Dobbins, L.L., Usenko, S., Brain, R.A., Brooks, B.W., 2009. Probabilistic ecological hazard assessment of parabens using *Daphnia magna* and *Pimephales promelas*. *Environmental Toxicology and Chemistry* 28: 2744-2753.
- Dussault, E.B., Balakrishnan, V.K., Sverko, E., Solomon, K.R., Sibley, P.K., 2008. Toxicity of human pharmaceuticals and personal care products to benthic invertebrates. *Environmental Toxicology and Chemistry* 27: 425-432.
- Galus, M., Kirischian, N., Higgins, S., Purdy, J., Chow, J., Rangaranjan, S., Li, H., Metcalfe, C., Wilson, J.Y., 2013. Chronic, low concentration exposure to pharmaceuticals impacts multiple organ systems in zebrafish. *Aquatic Toxicology* 132-133: 200-211.
- Ebert, I., Bachmann, J., Kühnen, U., Küster, A., Kussatz, C., Maletzki, D., Schlüter, C., 2011. Toxicity of the fluoroquinolone antibiotics enrofloxacin and ciprofloxacin to photoautotrophic aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry* 30: 2786-2792.
- Eguchi, K., Nagase, H., Ozawa, M., Endoh, Y.S., Goto, K., Hirata, K., Miyamoto, K., Yoshimura, H., 2004. Evaluation of antimicrobial agents for veterinary use in the ecotoxicity test using microalgae. *Chemosphere* 57: 1733-1738.
- Engel, F., Pinto, L.H., Del Ciampo, L.F., Lorenzi, L., Heyder, C.D.T., Häder, D.P., Erzinger, G.S., 2015. Comparative toxicity of physiological and biochemical parameters in *Euglena gracilis* to short-term exposure to potassium sorbate. *Ecotoxicology* 24: 153-162.
- European Chemicals Bureau, 2003. Technical Guidance Document on Risk Assessment in

- support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for new notified substances, Commission Regulation (EC) No 1488/94 on Risk Assessment for existing substances and Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market.
- European Communities, 2011. Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC) Guidance Document No. 27. Technical Guidance for Deriving Environmental Quality Standards.
- European Medicine Agency (EMA), 2005. Guideline on the ERA of medicinal products for human use. EMEA/CHMP/SWP/4447/00.
- European Medicines Agency, 2011. Assessment report. Jentaduet. linagliptin / metformin hydrochloride. Procedure No. EMEA/H/C/002279.
- European Medicines Agency, 2013. Assessment report. Xigduo. dapagliflozin / metformin. Procedure No. EMEA/H/C/002672/0000.
- Federal Office for the Environment (FOEN). 2012. Micropollutants in municipal wastewater (Summary): Process for advanced removal in wastewater treatment plants. Available from : <http://www.bafu.admin.ch/publikationen/publikation/01661/index.html?lang=en> (Accessed Dec. 23, 2016)
- Fent, K., Weston, A.A., Caminada, D., 2006. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology* 76: 122-159.
- Ferrari, B., Mons, R., Vollat, B., Fraysse, B., Paxeus, N., Lo Giudice, R., Pollio, A., Garric, J., 2004. Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? *Environmental Toxicology and Chemistry* 23: 1344-1354.
- Ferrari B, Paxeus N, Pinto G, Pollio A, Andreozzi R, Marotta R, Vogna D, Lyberatos G, Garric J. 2002. Fate and effect of triclosan in the aquatic ecosystems: data for a risk assessment [poster]. In: Society of Environmental Toxicology and Chemistry Annual Meeting in Europe; 2002 May 12-16; Vienna, Austria. Brussels (BE): SETAC Europe. Poster 73-04.
- Ferreira, C.S.G., Nunes, B.A., de Melo Henriques-Almeida, J.M., Guilhermino, L., 2007. Acute toxicity of oxytetracycline and florfenicol to the microalgae *Tetraselmis chuii* and to the crustacean *Artemia parthenogenetica*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 67: 452-458.
- Ferrer, I., Furlong, E.T., 2001. Identification of alkyl dimethylbenzylammonium surfactants in water samples by solid-phase extraction followed by ion trap LC/MS and LC/MS/MS. *Environmental Science & Technology* 35: 2583-2588.
- Ferrero, J., Bopp, B., Marsh, K., Quigley, S., Johnson, M., Anderson, D., Lamm, J.,

- Tolman, K., Sanders, S., Cavanaugh, J., 1990. Metabolism and disposition of clarithromycin in man. *Drug Metabolism and Disposition* 18: 441-446.
- Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, 2012. NDA environmental assessment for canagliflozin and metformin fixed dose combination. Document NO. EDMS-ERI-42522740.
- Foran, C., Bennett, E., Benson, W., 2000. Developmental evaluation of a potential non-steroidal estrogen: triclosan. *Marine Environmental research* 50: 153-156.
- Franz, S., Altenburger, R., Heilmeier, H., Schmitt-Jansen, M., 2008. What contributes to the sensitivity of microalgae to triclosan? *Aquatic toxicology* 90: 102-108.
- Galus, M., Jeyaranjaan, J., Smith, E., Li, H., Metcalfe, C., & Wilson, J. Y. 2013. Chronic effects of exposure to a pharmaceutical mixture and municipal wastewater in zebrafish. *Aquatic Toxicology* 132: 212-222.
- Genoni, G.P., 1997. Influence of the Energy Relationships of Organic Compounds on Toxicity to the Cladoceran *Daphnia magna* and the Fish *Pimephales promelas*. *Ecotoxicology and environmental safety* 36: 27-37.
- Goto, T., Hiromi, J., 2003. Toxicity of 17alpha-ethynylestradiol and norethindrone, constituents of an oral contraceptive pill to the swimming and reproduction of cladoceran *Daphnia magna*, with special reference to their synergetic effect. *Marine Pollution Bulletin* 47: 139-142.
- Halden, R.U., Paull, D.H., 2004. Analysis of triclocarban in aquatic samples by liquid chromatography electrospray ionization mass spectrometry. *Environmental Science & Technology* 38: 4849-4855.
- Halling-Sørensen, B. 2000a. Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. *Chemosphere*, 40, 731-739.
- Halling-Sørensen, B., Holten Lützhøft, H.C., Andersen, H.R., Ingerslev, F., 2000b. Environmental risk assessment of antibiotics: comparison of mecillinam, trimethoprim, and ciprofloxacin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 46: 53-58.
- Han, G.H., Hur, H.G., Kim, S.D., 2006. Ecotoxicological risk of pharmaceuticals from wastewater treatment plants in Korea: occurrence and toxicity to *Daphnia magna*. *Environmental Toxicology and Chemistry* 25: 265-271.
- Han, S., Choi, K., Kim, J., Ji, K., Kim, S., Ahn, B., ... & Giesy, J. P. 2010. Endocrine disruption and consequences of chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) and freshwater cladocerans *Daphnia magna* and *Moina macrocopa*. *Aquatic Toxicology*, 98, 256-264.
- Harada, A., Komori, K., Nakada, N., Kitamura, K., Suzuki, Y., 2008. Biological effects of PPCPs on aquatic lives and evaluation of river waters affected by different wastewater treatment levels. *Water Science and Technology* 58: 1541-1546.

- Henschel, K.P., Wenzel, A., Diedrich, M., Fliedner, A., 1997. Environmental hazard assessment of pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25: 220-225.
- Hernando, M.D., Mezcuca, M., Fernández-Alba, A.R., Barceló, D., 2006. Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. *Talanta* 69(2): 334-342.
- Holcombe, G., Benoit, D., Hammermeister, D., Leonard, E., Johnson, R., 1995. Acute and long-term effects of nine chemicals on the Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 28: 287-297.
- Huggett, D., Brooks, B., Peterson, B., Foran, C., Schlenk, D. 2002. Toxicity of select beta adrenergic receptor-blocking pharmaceuticals (B-blockers) on aquatic organisms. *Environmental Contamination Toxicology* 43: 229-235.
- Ishibashi, H., Matsumura, N., Hirano, M., Matsuoka, M., Shiratsuchi, H., Ishibashi, Y., Takao, Y., Arizono, K., 2004. Effects of triclosan on the early life stages and reproduction of medaka *Oryzias latipes* and induction of hepatic vitellogenin. *Aquatic Toxicology* 67: 167-179.
- Isidori, M., Lavorgna, M., Nardelli, A., Pascarella, L., Parrella, A., 2005. Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. *Science of the Total Environment* 346: 87-98.
- Ji, K., Kim, S., Han, S., Seo, J., Lee, S., Park, Y., Choi, K., Kho, Y.L., Kim, P.G., Park, J., Choi, K. 2012. Risk assessment of chlortetracycline, oxytetracycline, sulfamethazine, sulfathiazole, and erythromycin in aquatic environment: are the current environmental concentrations safe? *Ecotoxicology* 21: 2031-2050.
- Ji, K., Liu, X., Lee, S., Kang, S., Kho, Y., Giesy, J.P., Choi, K., 2013. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on hormones and genes of the hypothalamic-pituitary-gonad axis, and reproduction of zebrafish. *Journal of Hazardous Materials* 254-255: 242-251.
- Ji, K., Han, E.J., Back, S., Park, J., Ryu, J., Choi, K., 2016. Prioritizing human pharmaceuticals for ecological risks in the freshwater environment of Korea. *Environmental Toxicology and Chemistry* (in press).
- Jjemba, P., 2006. Excretion and ecotoxicity of pharmaceutical and personal care products in the environment. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 63: 113-130.
- Johnson, W.W., Finley, M.T. 1980. Handbook of acute toxicity of chemicals to fish and aquatic invertebrates: Summaries of toxicity tests conducted at Columbia National Fisheries Research Laboratory, 1965-78 (No. 137). US Fish and Wildlife Service.
- Jung Collard, H.R., Ji, K., Lee, S., Liu, X., Kang, S., Kho, Y., Ahn, B., Ryu, J., Lee, J., Choi, K., 2013. Toxicity and endocrine disruption in zebrafish (*Danio rerio*) and two freshwater invertebrates (*Daphnia magna* and *Moina macrocopa*) after chronic

- exposure to mefenamic acid. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 94, 80–86.
- Kamaya, Y., Fukaya, Y., Suzuki, K., 2005. Acute toxicity of benzoic acids to the crustacean *Daphnia magna*. *Chemosphere* 59: 255–261.
- Kamaya, Y., Tsuboi, S., Takada, T., Suzuki, K., 2006. Growth stimulation and inhibition effects of 4-hydroxybenzoic acid and some related compounds on the freshwater green alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 51: 537–541.
- Kang, H.B., Koh, S.R., Choi Y., Lee S., Kho Y., Oh D., Choi K., 2013. Contamination Levels of Pharmaceuticals and Pesticides in the Gotjawal Regions of Jeju Island and Associated Ecotoxicities. *Journal of Environmental Health Science* 39: 426–437.
- Kang, S.-W., Shim, S.-B., Yoo, J., Jung, J., 2012. Effect of Titanium Dioxide Nanoparticles on Gamma-Ray Treatment of Phenol in Different Matrices: Implications in Toxicity Toward *Daphnia magna*. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 89: 893–897.
- Kidd, K.A., Blanchfield, P.J., Mills, K.H., Palace, V.P., Evans, R.E., Lazorchak, J.M., and Flick, R.W., 2007. Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 104: 8897–8901.
- Kim, D., Han, J., Choi, Y., 2013. On-line solid-phase microextraction of triclosan, bisphenol A, chlorophenols, and selected pharmaceuticals in environmental water samples by high-performance liquid chromatography–ultraviolet detection. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 405: 377–387.
- Kim, J., Park, J., Kim, P.G., Lee, C., Choi, K., Choi, K., 2010. Implication of global environmental changes on chemical toxicity–effect of water temperature, pH, and ultraviolet B irradiation on acute toxicity of several pharmaceuticals in *Daphnia magna*. *Ecotoxicology* 19: 662–669.
- Kim, J.W., Ishibashi, H., Yamauchi, R., Ichikawa, N., Takao, Y., Hirano, M., Koga, M., Arizono, K., 2009. Acute toxicity of pharmaceutical and personal care products on freshwater crustacean (*Thamnocephalus platyurus*) and fish (*Oryzias latipes*). *Journal of Toxicological Sciences* 34: 227–232.
- Kim J.W., Jang H.S., Kim J.G., Ishibashi H, Hirano M, Nasu K, Ichikawa N, Takao Y, Shinohara R, Arizono K., 2009b. Occurrence of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in surface water from Mankyung River, South Korea. *Journal of Health Science* 55: 249–258.
- Kim, K.T., Lee, Y.G., Kim, S.D., 2006. Combined toxicity of copper and phenol derivatives to *Daphnia magna*: effect of complexation reaction. *Environment International* 32: 487–492.

- Kim, P.G., 2006. Ecotoxicological Risk Assessment for Acetaminophen in Kyongahn River. Korean Journal of Environmental Health 32: 440-445.
- Kim, P., Park, Y., Ji, K., Seo, J., Lee, S., Choi, K., Kho, Y., Park, J., Choi, K., 2012. Effect of chronic exposure to acetaminophen and lincomycin on Japanese medaka (*Oryzias latipes*) and freshwater cladocerans *Daphnia magna* and *Moina macrocopa*, and potential mechanisms of endocrine disruption. Chemosphere 89: 10-18.
- Kim, Y., Choi, K., Jung, J., Park, S., Kim, P.G., Park, J., 2007. Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides, and their potential ecological risks in Korea. Environment International 33: 370-375.
- Kim, Y., Jung, J., Park, J., Kim, M., Boxall, A., Choi, K., 2008. Prioritizing veterinary pharmaceuticals for aquatic environment in Korea. Environmental Toxicology and Pharmacology, 26: 167-176.
- Kleywegt, S., Pileggi, V., Lam, Y.M., Elises, A., Puddicomb, A., Purba, G., Di Caro, J., Fletcher, T., 2016. The contribution of pharmaceutically active compounds from healthcare facilities to a receiving sewage treatment plant in Canada. Environmental Toxicology and Chemistry 35(4): 850-862.
- Klimisch, H.-J., Andreae, M., Tillmann, U., 1997. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25: 1-5.
- Kolpin, D.W., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Thurman, E.M., Zaugg, S.D., Barber, L.B., Buxton, H.T., 2002. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999-2000: A national reconnaissance. Environmental Science & Technology 36: 1202-1211.
- Ko ł odziejska, M., Maszkowska, J., Bia ł k-Bielińska, A., Steudte, S., Kumirska, J., Stepnowski, P., Stolte, S., 2013. Aquatic toxicity of four veterinary drugs commonly applied in fish farming and animal husbandry. Chemosphere 92(9): 1253-1259.
- Koo, S., Jo, H., Shin, S., Myung, S., 2010. Simultaneous determination and occurrences of pharmaceuticals by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) in environmental aqueous samples. Bulletin of Korean Chemical Society 31: 1192-1198.
- Kookana, R., Ying, G.-G., Waller, N., 2011. Triclosan: its occurrence, fate and effects in the Australian environment. Water Science and Technology 63, 598-604.
- Kristofco, L. A., Du, B., Chambliss, C.K., Berninger, J.P., Brooks, B.W., 2015. Comparative pharmacology and toxicology of pharmaceuticals in the environment: diphenhydramine protection of diazinon toxicity in *Danio rerio* but not *daphnia magna*. The AAPS journal 17(1): 175-183.
- Kreuzinger, N., Fuerhacker, M., Scharf, S., Uhl, M., Gans, O., Grillitsch, B. 2007.

- Methodological approach towards the environmental significance of uncharacterized substances—quaternary ammonium compounds as an example. *Desalination* 215(1): 209–222.
- Kuhn, R., Pattard, M., Pernak, K.-D., Winter, A., 1989. Results of the harmful effects of selected water pollutants (anilines, phenols, aliphatic compounds) to *Daphnia magna*. *Water Research* 23: 495–499.
- Kümmerer, K., Al-Ahmad, A., Mersch-Sundermann, V., 2000. Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in simple test. *Chemosphere* 40: 701–710.
- Küster, A., Pohl, K., Altenburger, R., 2007. A fluorescence-based bioassay for aquatic macrophytes and its suitability for effect analysis of non-photosystem II inhibitors. *Environmental Science and Pollution Research-International* 14: 377–383.
- Lai, H.T.; Hou, J.H.; Su, C.I.; Chen, C.L., 2009. Effects of chloramphenicol, florfenicol, and thiamphenicol on growth of algae *Chlorella pyrenoidosa*, *Isochrysis galbana*, and *Tetraselmis chui*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 72(2): 329–334.
- Lazorchak, J.M., Smith, M.E., 2007. Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and brook trout (*Salvelinus fontinalis*) 7-day survival and growth test method. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 53: 397–405.
- Lavorgna, M., Russo, C., D'Abrosca, B., Parrella, A., Isidori, M. 2016. Toxicity and genotoxicity of the quaternary ammonium compound benzalkonium chloride (BAC) using *Daphnia magna* and *Ceriodaphnia dubia* as model systems. *Environmental Pollution* 210: 34–39.
- Li, M.H. 2012. Survival, mobility, and membrane-bound enzyme activities of freshwater planarian, *Dugesia japonica*, exposed to synthetic and natural surfactants. *Environmental Toxicology and Chemistry* 31(4): 843–850.
- Lee, I.J., Lee, C.-G., Heo, S.-N., Lee, J.-G., 2010. Determination of personal care products in aquatic environmental samples by GC/MS. *Analytical Science and Technology* 23: 477–484.
- Lee JH, Kim JW, Ra JS, Jeon J. 2015. Determination of emerging organic pollutants in Geum river using SPE coupled with UHPLC-MS/MS. *J. of the Korean Society for Environmental Analysis*. 18(3): 173–181.
- Lee, S., Jung, D., Kho, Y., Ji, K., Kim, P., Ahn, B., Choi, K., 2015. Ecotoxicological assessment of cimetidine and determination of its potential for endocrine disruption using three test organisms: *Daphnia magna*, *Moina macrocopa*, and *Danio rerio*. *Chemosphere* 135: 208–216.
- Lee, S.H., Kim, H.R., Han, R.X., Ogani, R.K., Jin, D.I., 2013. Cardiovascular risk assessment of atypical antipsychotic drugs in a zebrafish model. *Journal of Applied*

- Toxicology 33: 466-470.
- Lee, Y.G., Hwang, S.H., Kim, S.D., 2006. Predicting the toxicity of substituted phenols to aquatic species and its changes in the stream and effluent waters. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 50: 213-219.
- Li, M.H., 2012. Survival, mobility, and membrane-bound enzyme activities of freshwater planarian, *Dugesia japonica*, exposed to synthetic and natural surfactants. *Environmental Toxicology and Chemistry* 31: 843-850.
- Li, M.H., 2013. Chronic toxicity of 30 pharmaceutically active compounds to freshwater planarians, *Dugesia japonica*. *Toxicology and Environmental Chemistry* 95: 1157-1170.
- Liu, B., Liu, W., Nie, X., Guan, C., Yang, Y., Wang, Z., Liao, W., 2011. Growth response and toxic effects of three antibiotics on *Selenastrum capricornutum* evaluated by photosynthetic rate and chlorophyll biosynthesis. *Journal of Environmental Sciences* 23: 1558-1563.
- Lim, S.J., Seo, C.K., Kim, T.H., Myung, S.W., 2013. Occurrence and ecological hazard assessment of selected veterinary medicines in livestock wastewater treatment plants. *Journal of Environmental Science and Health, Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes* 48: 658-670.
- Lin, A.Y.-C., Yu, T.-H., Lateef, S.K., 2009. Removal of pharmaceuticals in secondary wastewater treatment processes in Taiwan. *Journal of Hazardous Materials* 167: 1163-1169.
- Linden, E., Bengtsson, B.E., Svanberg, O., Sundström, G., Board, N. S. E.P. 1979. The acute toxicity of 78 chemicals and pesticide formulations against two brackish water organisms, the bleak (*Alburnus alburnus*) and the harpacticoid *Nitocra spinipes*. *Chemosphere* 8(11-12): 843-851.
- Loos, R., 2015. Analytical methods for possible WFD 1st Watch List substances. JRC Science and policy reports.
- louei Monfared, A., Salati, A.P., 2013. Histomorphometric and biochemical studies on the liver of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) after exposure to sublethal concentrations of phenol. *Toxicology and Industrial Health* 29: 856-861.
- Madsen, T., Boyd, H.B., Nylén, D., Pedersen, A.R., Petersen, G.I., Simonsen, F., 2001. Environmental and health assessment of substances in household detergents and cosmetic detergent products. *Environmental Project* 615, 221.
- Magdaleno, A., Saenz, M., Juárez, A., Moretton, J., 2015. Effects of six antibiotics and their binary mixtures on growth of *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 113: 72-78.
- Martínez-Carballo, E., Sitka, A., González-Barreiro, C., Kreuzinger, N., Fürhacker, M., Scharf, S., Gans, O., 2007. Determination of selected quaternary ammonium

- compounds by liquid chromatography with mass spectrometry. Part I. Application to surface, waste and indirect discharge water samples in Austria. *Environmental pollution* 145: 489-496.
- Marques, C.R., Abrantes, N., Goncalves, F., 2004. Life-history traits of standard and autochthonous cladocerans: I. Acute and chronic effects of acetylsalicylic acid. *Environmental Toxicology* 19: 518-526.
- Marques, C.R., Abrantes, N., Goncalves, F., 2004b. Life-history traits of standard and autochthonous cladocerans: II. Acute and chronic effects of acetylsalicylic acid metabolites. *Environmental Toxicology* 19: 527-540.
- Martins, N., Pereira, R., Abrantes, N., Pereira, J., Gonçalves, F., Marques, C.R., 2012. Ecotoxicological effects of ciprofloxacin on freshwater species: data integration and derivation of toxicity thresholds for risk assessment. *Ecotoxicology* 21: 1167-1176.
- Meinertz, J.R., Schreier, T.M., Bernardy, J.A., Franz, J.L., 2010. Chronic toxicity of diphenhydramine hydrochloride and erythromycin thiocyanate to daphnia, *Daphnia magna*, in a continuous exposure test system. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 85: 447-451.
- Memmert, U., 2006. Triclosan: Effects on the Development of Sediment-dwelling Larvae of *Chironomus riparius* in a water-sediment System with Spiked Sediment. RCC Ltd., Itingen, Switzerland.
- Memmert, U., Peither, A., Burri, R., Weber, K., Schmidt, T., Sumpter, J.P., Hartmann, A., 2013. Diclofenac: new data on chronic toxicity and bioconcentration in fish. *Environmental Toxicology and Chemistry* 32: 442-452.
- Migliore, L., Civitareale, C., Brambilla, G., Di Delupis, G.D., 1997. Toxicity of several important agricultural antibiotics to *Artemia*. *Water Research* 31(7): 1801-1806.
- Moldovan, Z., 2006. Occurrences of pharmaceutical and personal care products as micropollutants in rivers from Romania. *Chemosphere* 64: 1808-1817.
- Nam, S.-W., Jo, B.-I., Yonn, Y., Zoh, K.-D., 2014. Occurrence and removal of selected micropollutants in a water treatment plant. *Chemosphere* 95: 156-165.
- Nehlsa G.J, Aklanda G.G, 1973. Procedures for handling aerometric data. *Journal of the air pollution control association*. 23(3): 180-184.
- Newman, M., Unger, M., 2003. *Fundamentals of ecotoxicology* Lewis Publishers. Boca Raton, Florida 458.
- Niemuth, N.J., Jordan, R., Crago, J., Blanksma, C., Johnson, R., Klaper, R.D., 2015. Metformin exposure at environmentally relevant concentrations causes potential endocrine disruption in adult male fish. *Environmental Toxicology and Chemistry* 34: 291-296.
- Niemuth, N.J., Klaper, R.D., 2015. Emerging wastewater contaminant metformin causes

- intersex and reduced fecundity in fish. *Chemosphere* 135: 38–45.
- Nunes, B., Antunes, S.C., Santos, J., Martins, L., Castro, B.B., 2014. Toxic potential of paracetamol to freshwater organisms: a headache to environmental regulators? *Ecotoxicology and environmental safety* 107: 178–185.
- Oaks, J.L., Gilbert, M., Virani, M.Z., Watson, R.T., Meteyer, C.U., Rideout, B.A., 2004. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* 427: 630–633.
- Oğuz, M., Mihçioğur, H., 2014. Environmental risk assessment of selected pharmaceuticals in Turkey. *Environmental toxicology and pharmacology* 38: 79–83.
- Oh, S., Park, J., Lee, M., Park, S., Lee, J., Choi, K., 2006. Ecological hazard assessment of major veterinary benzimidazoles: Acute and chronic toxicities to aquatic microbes and invertebrates. *Environmental Toxicology and Chemistry* 25: 2221–2226.
- Oliveira, R., Domingues, I., Grisolia, C.K., Soares, A.M., 2009. Effects of triclosan on zebrafish early-life stages and adults. *Environmental Science and Pollution Research* 16: 679–688.
- Olkowska, E., Polkowska, Z., Namiesnik, J., 2013. A solid phase extraction-ion chromatography with conductivity detection procedure for determining cationic surfactants in surface water samples. *Talanta* 116: 210–216.
- Organization for Economic Co-operation and Development, 2013. OECD guidelines for testing of chemicals (Fish, Early Life Stage Toxicity Test) guideline 210.
- Organization for Economic Co-operation and Development, 1992. OECD guidelines for testing of chemicals (Fish, Acute Toxicity Test) guideline 203.
- Organization for Economic Co-operation and Development, 2004. OECD guidelines for testing of chemicals (*Daphnia* sp., Acute Immobilisation Test) guideline 202.
- Organization for Economic Co-operation and Development, 2012. OECD guidelines for testing of chemicals (*Daphnia magna* reproduction test) guideline 211.
- Orvos, D.R., Versteeg, D.J., Inauen, J., Capdevielle, M., Rothenstein, A., Cunningham, V., 2002. Aquatic toxicity of triclosan. *Environmental Toxicology and Chemistry* 21: 1338–1349.
- Oosterhuis, M., Sacher, F., ter Laak, T.L., 2013. Prediction of concentration levels of metformin and other high consumption pharmaceuticals in wastewater and regional surface water based on sales data. *Science of the Total Environment* 442: 380–388.
- Overturf, M.D., Overturf, C.L., Baxter, D., Hala, D.N., Constantine, L., Venables, B., Huggett, D.B., 2012. Early life-stage toxicity of eight pharmaceuticals to the fathead minnow, *Pimephales promelas*. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 62: 455–464.
- Overturf MD, Anderson JC, Pandelides Z, Beyger L, Holdway DA. 2015. Pharmaceuticals

- and personal care products: A critical review of the impacts on fish reproduction. *Critical Reviews in Toxicology* 45: 469-491.
- Park, S., Choi, K., 2008. Hazard assessment of commonly used agricultural antibiotics on aquatic ecosystems. *Ecotoxicology* 17: 526-538.
- Paulos, P., Runnalls, T.J., Nallani, G., La Point, T., Scott, A.P., Sumpter, J.P., Huggett, D.B., 2010. Reproductive responses in fathead minnow and Japanese medaka following exposure to a synthetic progestin, Northindrone. *Aquatic Toxicology* 99: 256-262.
- Peng, Y., Luo, Y., Nie, X.-P., Liao, W., Yang, Y.-F., Ying, G.-G., 2013. Toxic effects of Triclosan on the detoxification system and breeding of *Daphnia magna*. *Ecotoxicology* 22: 1384-1394.
- Rice, P.J., Drewes, C.D., Klubertanz, T.M., Bradbury, S.P., Coats, J.R., 1997. Acute toxicity and behavioral effects of chlorpyrifos, permethrin, phenol, strychnine, and 2, 4-dinitrophenol to 30-day-old Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry* 16: 696-704.
- Robinson, A. A.; Belden, J. B.; Lydy, M. J., 2005. Toxicity of fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry* 24(2): 423-430.
- Rosal, R., Rodea-Palomares, I., Boltes, K., Fernández-Piñas, F., Leganés, F., Petre, A., 2010. Ecotoxicological assessment of surfactants in the aquatic environment: combined toxicity of docusate sodium with chlorinated pollutants. *Chemosphere* 81: 288-293.
- Rozas, O., Vidal, C., Baeza, C., Jardim, W.F., Rossner, A., Mansilla, H.D., 2016. Organic micropollutants (OMPs) in natural waters: Oxidation by UV/H₂O₂ treatment and toxicity assessment. *Water Research* 98: 109-118.
- Ryu, J., Yoon, Y., Oh, J., 2011. Occurrence of endocrine disrupting compounds and pharmaceuticals in 11 WWTPs in Seoul, Korea. *Journal of Civil Engineering* 15: 57-64.
- Ryu, J., Oh, J., Snyder, S.A., Yoon, Y., 2014. Determination of micropollutants in combined sewer overflows and their removal in a wastewater treatment plant (Seoul, South Korea). *Environmental Monitoring and Assessment* 186: 3239-3251.
- Sabaliunas, D., Webb, S.F., Hauk, A., Jacob, M., Eckhoff, W.S., 2003. Environmental fate of triclosan in the River Aire Basin, UK. *Water research* 37: 3145-3154.
- Sanchís, J., Olmos, M., Vincent, P., Farré, M., Barceló, D., 2015. New Insights on the Influence of Organic Co-Contaminants on the Aquatic Toxicology of Carbon Nanomaterials. *Environmental Science & Technology* 50: 961-969.
- Scheurer, M., Sacher, F., Brauch, H.-J., 2009. Occurrence of the antidiabetic drug metformin in sewage and surface waters in Germany. *Journal of Environmental Monitoring* 11: 1608-1613.
- Selderslaghs, I.W., Blust, R., Witters, H.E., 2012. Feasibility study of the zebrafish assay as an alternative method to screen for developmental toxicity and embryotoxicity

- using a training set of 27 compounds. *Reproductive Toxicology* 33: 142-154.
- Sengupta, N., Litoff, E.J., Baldwin, W.S., 2015. The HR96 activator, atrazine, reduces sensitivity of *D. magna* to triclosan and DHA. *Chemosphere* 128: 299-306.
- Šepič, E., Bricelj, M., Leskovšek, H., 2003. Toxicity of fluoranthene and its biodegradation metabolites to aquatic organisms. *Chemosphere* 52, 1125-1133.
- Sharma, V.K., Nautiyal, V., Goel, K.K., Sharma, A., 2010. Assessment of thermal stability of metformin hydrochloride. *Asian Journal of Chemistry* 22: 3561.
- Shigeoka T, Yamagata T, Minoda T, Yamauchi F. 1988. Acute toxicity and hatching inhibition of chlorophenols to Japanese medaka, *Oryzias latipes* and structure-activity relationships. *Eisei Kagaku* 34: 343-349. (in Japanese with English abstract).
- Silva, A.R.R., Cardoso, D.N., Cruz, A., Lourenço, J., Mendo, S., Soares, A.M., Loureiro, S., 2015. Ecotoxicity and genotoxicity of a binary combination of triclosan and carbendazim to *Daphnia magna*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 115: 279-290.
- Sim, W.J., Lee, J.W., Lee, E.S., Shin, E.S., Hwang, S.R., Oh, J.E., 2011. Occurrence and distribution of pharmaceuticals in wastewater from households, livestock farms, hospitals and pharmaceutical manufactures. *Chemosphere* 82: 179-186.
- Sim, W.J., Kim, H.Y., Choi, S.D., Kwon, J.H., Oh, J.E., 2013. Evaluation of pharmaceuticals and personal care products with emphasis on anthelmintics in human sanitary waste, sewage, hospital wastewater, livestock wastewater and receiving water. *Journal of Hazardous Materials* 248-249: 219-227.
- Smit, C.E., Wuijts, S. 2012. Specifieke verontreinigende en drinkwater relevante stoffen onder de Kaderrichtlijn water : Selectie van potentieel relevante stoffen voor Nederland (Specific pollutants and drinking water relevant substances in the context of the Water Framework Directive : Selection of potentially relevant substances for the Netherlands).
- Stevens, K.J., Kim, S.Y., Adhikari, S., Vadapalli, V., Venables, B.J., 2009. Effects of triclosan on seed germination and seedling development of three wetland plants: *Sesbania herbacea*, *Eclipta prostrata*, and *Bidens frondosa*. *Environmental Toxicology and Chemistry* 28: 2598-2609.
- Subedi, B., Lee, S., Moon, H.-B., Kannan, K., 2013. Psychoactive pharmaceuticals in sludge and their emission from wastewater treatment facilities in Korea. *Environmental Science & Technology* 47(23): 13321-13329.
- Subedi, B., Lee, S., Moon, H.-B., Kannan, K., 2014. Emission of artificial sweeteners, select pharmaceuticals, and personal care products through sewage sludge from wastewater treatment plants in Korea. *Environment International* 68: 33-40.
- Sung, H.-H., Chiu, Y.-W., Wang, S.-Y., Chen, C.-M., Huang, D.-J., 2014. Acute toxicity of mixture of acetaminophen and ibuprofen to Green Neon Shrimp, *Neocaridina*

- denticulate. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 38(1): 8-13.
- Sütterlin, H., Alexy, R., Kümmerer, K. 2008. The toxicity of the quaternary ammonium compound benzalkonium chloride alone and in mixtures with other anionic compounds to bacteria in test systems with *Vibrio fischeri* and *Pseudomonas putida*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 71(2): 498-505.
- Tamura, I., Kagota, K.i., Yasuda, Y., Yoneda, S., Morita, J., Nakada, N., Kameda, Y., Kimura, K., Tatarazako, N., Yamamoto, H., 2013. Ecotoxicity and screening level ecotoxicological risk assessment of five antimicrobial agents: triclosan, triclocarban, resorcinol, phenoxyethanol and p-thymol. *Journal of Applied toxicology* 33, 1222-1229.
- Tatarazako, N., Ishibashi, H., Teshima, K., Kishi, K., Arizono, K., 2003. Effects of triclosan on various aquatic organisms. *Environmental Sciences: an International Journal of Environmental Physiology and Toxicology* 11: 133-140.
- Taxvig, C., Olesen, P.T., Nellemann, C., 2011. Use of external metabolizing systems when testing for endocrine disruption in the T-screen assay. *Toxicology and Applied Pharmacology* 250: 263-269.
- Taxvig, C., Vinggaard, A.M., Hass, U., Axelstad, M., Boberg, J., Hansen, P.R., Frederiksen, H., Nellemann, C., 2008. Do parabens have the ability to interfere with steroidogenesis? *Toxicological Sciences* 106: 206-213.
- TCC Consortium. High Production Volume (HPV) Chemical Challenge Program Data Availability and Screening Level Assessment for Triclosan CAS# 101-20-2. 2002. Report No. 201-14186A. Available from: <http://www.epa.gov/chemrtk/pubs/summaries/tricloc/c14186tc.htm> (Accessed June 21, 2016).
- Terasaki, M., Makino, M., Tatarazako, N., 2009. Acute toxicity of parabens and their chlorinated by-products with *Daphnia magna* and *Vibrio fischeri* bioassays. *Journal of Applied Toxicology* 29: 242-247.
- Tezel, U., Pierson, J.A., Pavlostathis, S.G. 2006. Fate and effect of quaternary ammonium compounds on a mixed methanogenic culture. *Water Research* 40(19):3660-3668.
- Tobajas, M., Verdugo, V., Polo, A.M., Rodriguez, J.J., Mohedano, A.F., 2015. Assessment of toxicity and biodegradability on activated sludge of priority and emerging pollutants. *Environmental Technology*: 1-9.
- Tsuji S, Tonogai Y, Ito Y, Kanoh S. 1986. The influence of rearing temperatures on the toxicity of various environmental pollutants for killifish (*Oryzias latipes*). *Eisei Kagaku* 32: 46-53. (in Japanese with English abstract).
- Tucker, G., Casey, C., Phillips, P., Connor, H., Ward, J., Woods, H., 1981. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *British journal of clinical pharmacology* 12: 235-246.

- US Environmental Protection Agency, 2002. Methods for measuring the acute toxicity of effluents and receiving waters to freshwater and marine organisms. 5th ed. Washington, DC: Office of Research and Development 2002. EPA/600/4-90/027F.
- US Environmental Protection Agency, 1984. Estimating concern levels for concentrations of chemical substances in the environment. Washington, EPA.
- Valcárcel, Y., Alonso, S.G., Rodríguez-Gil, J., Gil, A., Catalá, M., 2011. Detection of pharmaceutically active compounds in the rivers and tap water of the Madrid Region (Spain) and potential ecotoxicological risk. *Chemosphere* 84: 1336–1348.
- Villain, J., Minguez, L., Halm-Lemeille, M.-P., Durrieu, G., Bureau, R., 2016. Acute toxicities of pharmaceuticals toward green algae. mode of action, biopharmaceutical drug disposition classification system and quantile regression models. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 124: 337–343.
- Wagil, M., Bia ł k-Bielińska, A., Puckowski, A., Wychodnik, K., Maszkowska, J., Mulkiewicz, E., Kumirska, J., Stepnowski, P., Stolte, S., 2015. Toxicity of anthelmintic drugs (fenbendazole and flubendazole) to aquatic organisms. *Environmental Science and Pollution Research* 22(4): 2566–2573.
- Wang, X.-N., Liu, Z.-T., Yan, Z.-G., Zhang, C., Wang, W.-L., Zhou, J.-L., Pei, S.-W., 2013. Development of aquatic life criteria for triclosan and comparison of the sensitivity between native and non-native species. *Journal of Hazardous Materials* 260: 1017–1022.
- Wang, W., Kannan, K., 2016. Fate of parabens and their metabolites in two wastewater treatment plants in New York State, United States. *Environmental Science & Technology* 50: 1174–1181.
- Watanabe, H., Tamura, I., Abe, R., Takanobu, H., Nakamura, A., Suzuki, T., Hirose, A., Nishimura, T., Tatarazako, N., 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.
- Wilson, B.A., Smith, V.H., deNoyelles, F., Larive, C.K., 2003. Effects of three pharmaceutical and personal care products on natural freshwater algal assemblages. *Environmental Science & Technology* 37: 1713–1719.
- Wind, T., Werner, U., Jacob, M., Hauk, A., 2004. Environmental concentrations of boron, LAS, EDTA, NTA and Triclosan simulated with GREAT-ER in the river Itter. *Chemosphere* 54: 1145–1154.
- Xiong J-Q, Kurade MB, Kim JR, Roh H-S, Jeon B-H., 2016. Ciprofloxacin toxicity and its co-metabolic removal by a freshwater microalga *Chlamydomonas mexicana*. *Journal of hazardous materials* (in press).
- Yang, L.H., Ying, G.G., Su, H.C., Stauber, J.L., Adams, M.S., Binet, M.T., 2008.

Growth-inhibiting effects of 12 antibacterial agents and their mixtures on the freshwater microalga *Pseudokirchneriella subcapitata*. Environmental Toxicology and Chemistry 27: 1201-1208.

Yoon, Y., Ruy, J., Oh, J., Choi, B.G., Snyder, S.A., 2010. Occurrence of endocrine disrupting compounds, pharmaceuticals, and personal care products in the Han River (Seoul, South Korea). Science of the Total Environment 408: 636-643.

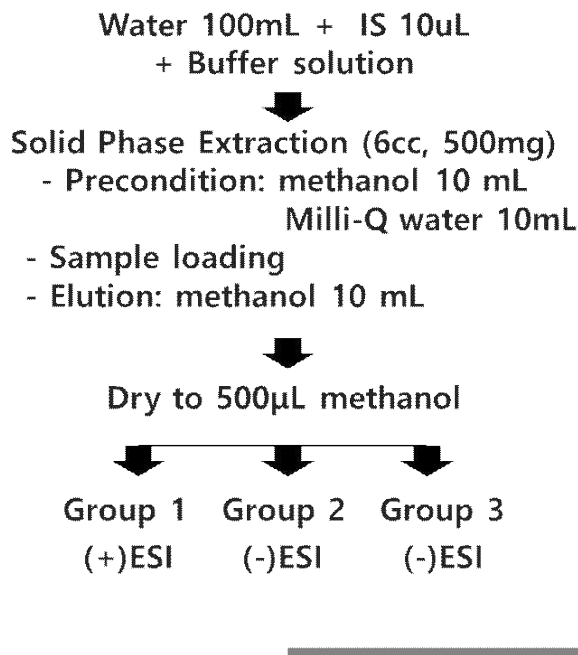
Zhao, J.-L., Ying, G.-G., Liu, Y.-S., Chen, F., Yang, J.-F., Wang, L., 2010. Occurrence and risks of triclosan and triclocarban in the Pearl River system, South China: from source to the receiving environment. Journal of Hazardous Materials 179: 215-222.

VII장. 부록

- 부록 1. 환경 시료의 전처리과정과 분석 대상 의약품물질의 표준물질별 검량선
- 부록 2. Clarithromycin과 metformin의 PEC_{PhATE} 도출 결과
- 부록 3. 기존 용역사업의 평가대상 의약품물질 30종의 독성자료와 환경 중 실측 농도
- 부록 4. Acetaminophen의 물질 보고서(dossier)
- 부록 5. Sulfamethoxazole의 물질 보고서(dossier)

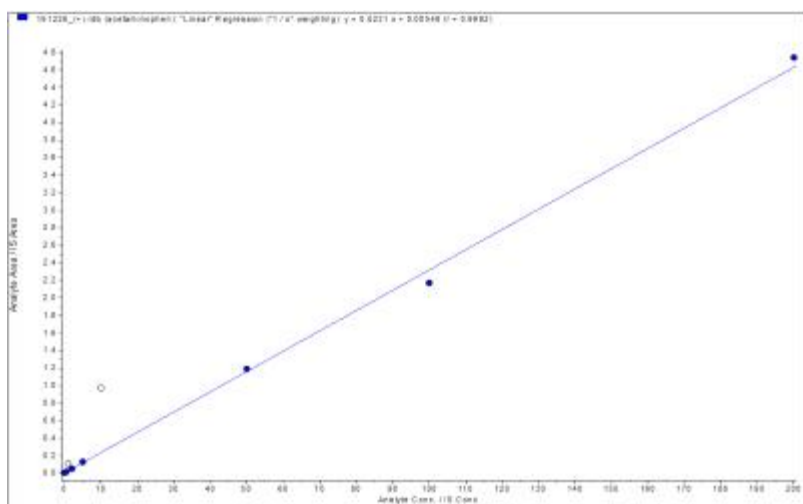
부록 1. 환경 시료의 전처리과정과 분석 대상 의약품물질의 표준물질별 검량선

수질시료는 고체상 추출법(Solid Phase Extraction, SPE)을 이용하여 분석물질을 추출하였다. 입자상 물질이 많은 수질시료는 시료 100 mL를 GF/C 필터(Whatman, England)로 감압여과방법으로 전처리하여 분석용 시료로 사용하였다. 시료 중 간섭 물질인 중금속 및 방해물질을 없애주기 위해 5 % EDTA 0.5 mL 용액과 내부표준물질(Internal Standard, IS)을 첨가한 뒤, 고체상 추출을 진행하였다. Strata X (500 mg, 6 cc) 카트리지를 vacuum manifold에 장착하여 메탄올 10 mL와 pH 3.0 초순수 10 mL로 카트리지를 활성화 시킨 뒤 시료를 흘려보내고, 건조하였다. 메탄올 10 mL 로 용리시켰다. 이 용리액을 질소농축기로 농축하였고 메탄올 0.5 mL로 재조성하였다. 시료는 갈색 바이알에 옮겨 LC/ESI-MS/MS로 분석하였다. 시료 전처리 과정은 아래의 부록 그림 1-1로 요약하였다.

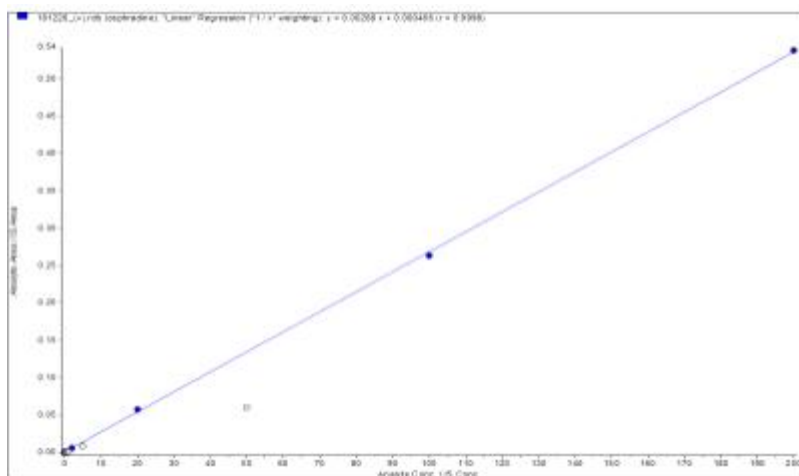


부록 그림 1-1. 시료의 전처리 과정.

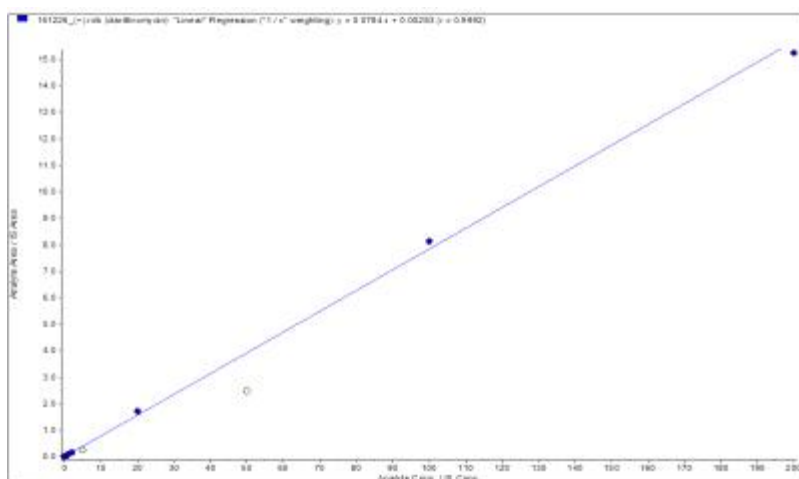
의약품물질 25종의 LC-MS에 의한 표준물질별 검량선은 부록 그림 1-2에 제시하였다.



(a) $y=0.0231x + 0.00549$, $r = 0.9992$

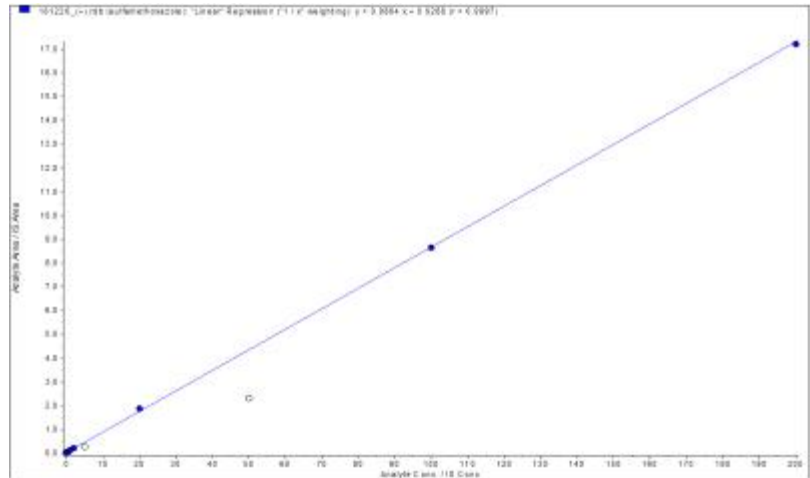


(b) $y=0.00268x + 0.000466$, $r = 0.9998$

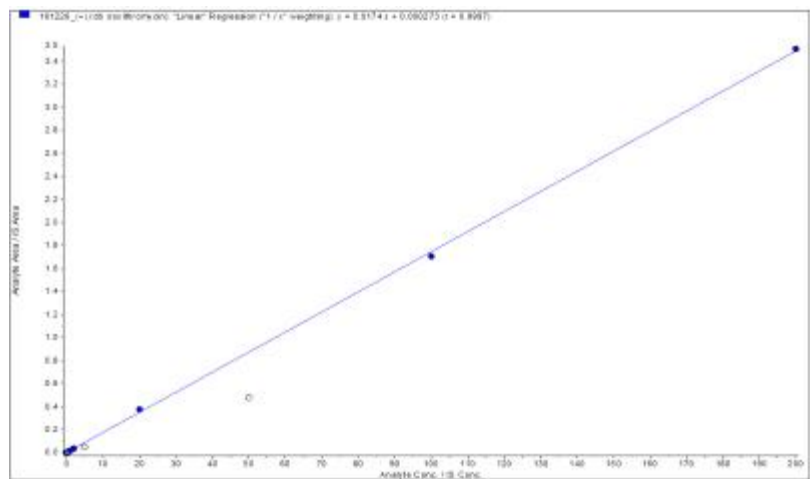


(c) $y=0.0784x + 0.00283$, $r = 0.9992$

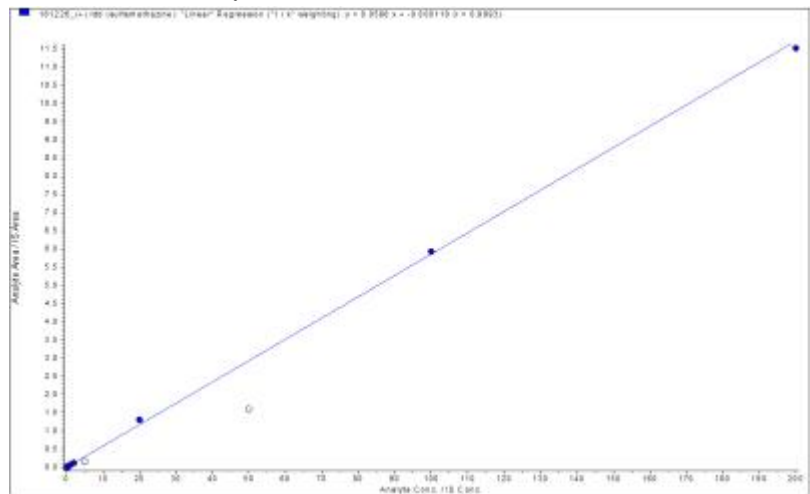
부록 그림 1-2. 평가 대상 의약품질의 검량선 (계속)
 (a) acetaminophen, (b) cephradine, (c) clarithromycin.



(d) $y=0.0864x + 0.0268$, $r = 0.9997$



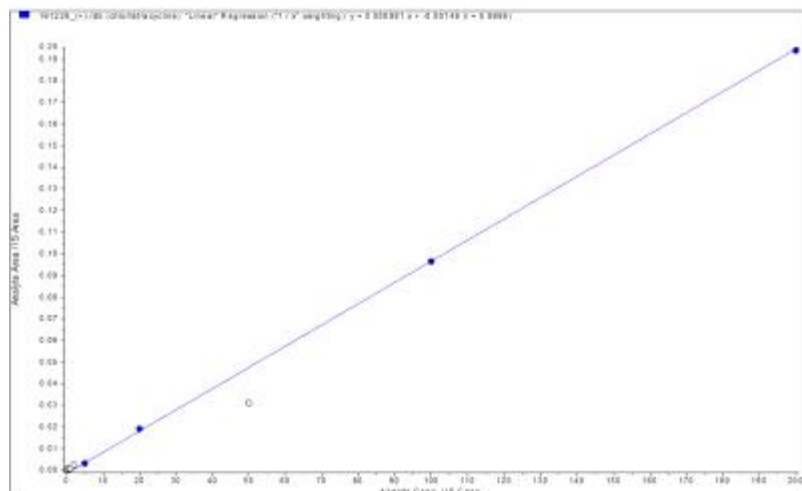
(e) $y=0.0174x + 0.000273$, $r = 0.9997$



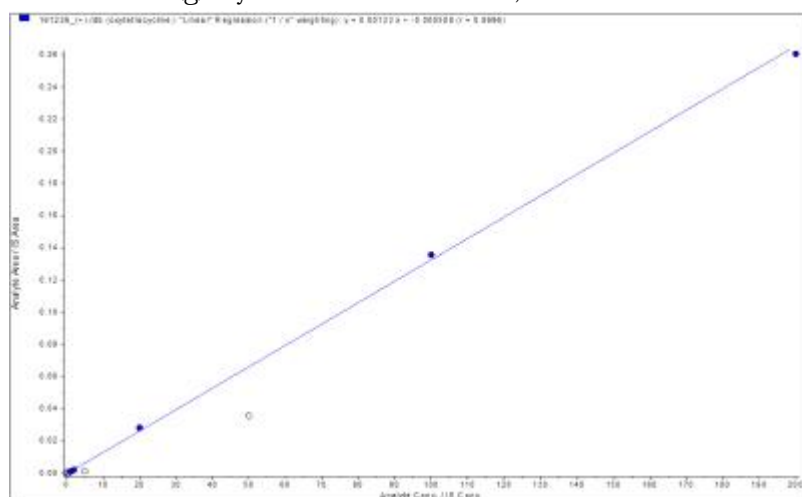
(f) $y=0.0586x - 0.000119$, $r = 0.9993$

부록 그림 1-2. 평가 대상 의약품의 검량선 (계속)

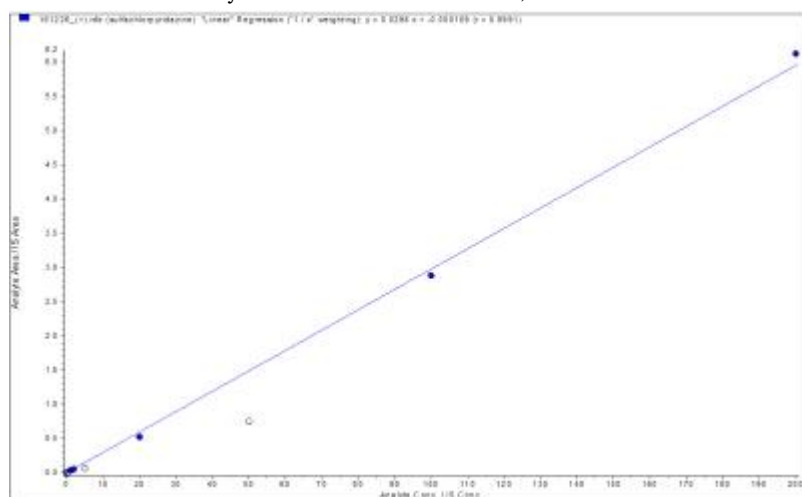
(d) sulfamethoxazole, (e) roxrhthomycin, (f) sulfamethazine.



(g) $y=0.000981x - 0.00149$, $r = 0.9999$



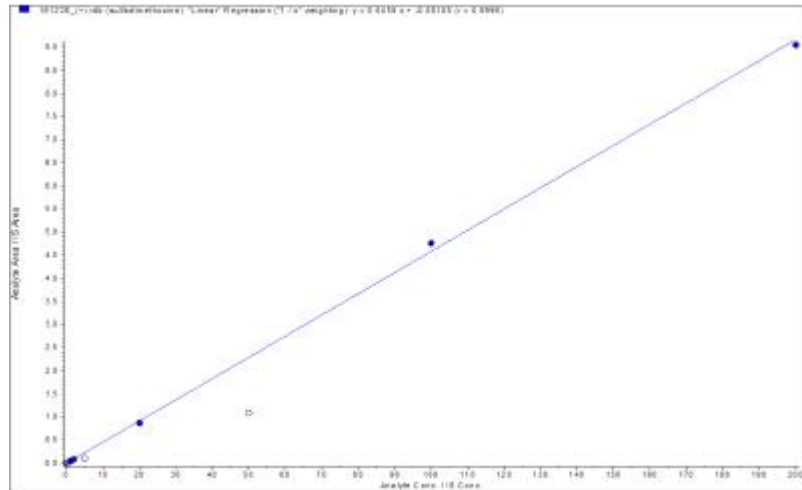
(h) $y=0.00133x - 0.000508$, $r = 0.9996$



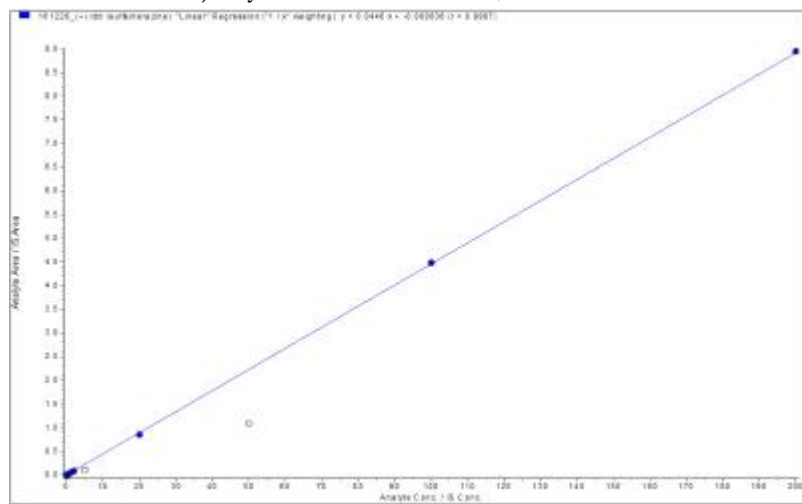
(i) $y=0.0298x - 0.000109$, $r = 0.9991$

부록 그림 1-2. 평가 대상 의약품질의 검량선 (계속)

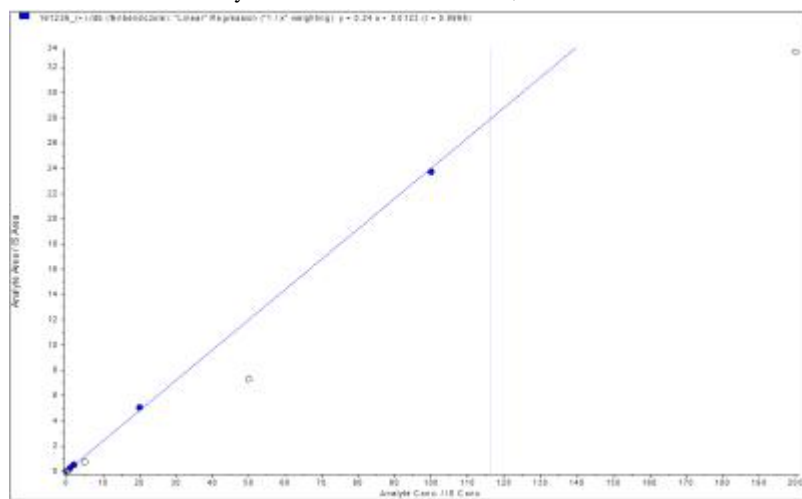
(g) chlortetracycline, (h) oxytetracycline, (i) sulfachlorpyridazine.



(j) $y = 0.0459x - 0.00105$, $r = 0.9996$

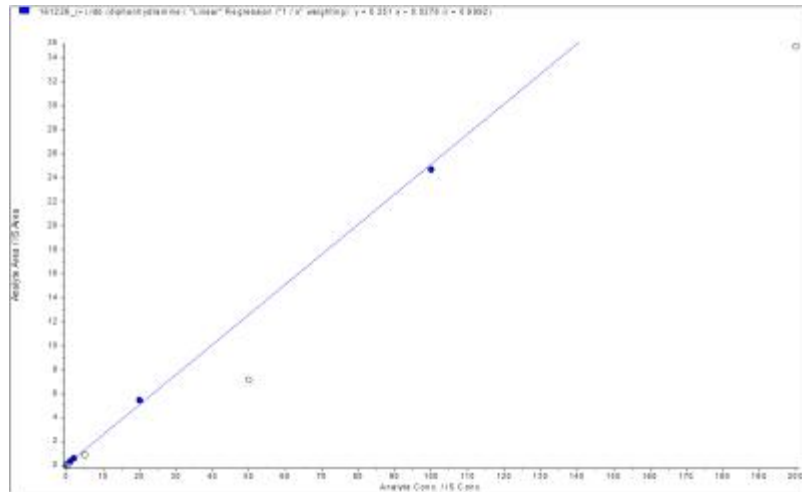


(k) $y = 0.0446x - 0.000836$, $r = 0.9997$

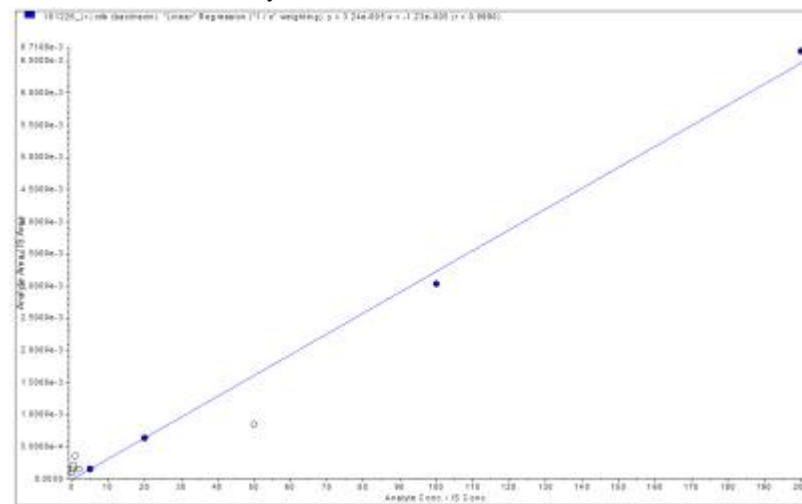


(l) $y = 0.24x + 0.0123$, $r = 0.9996$

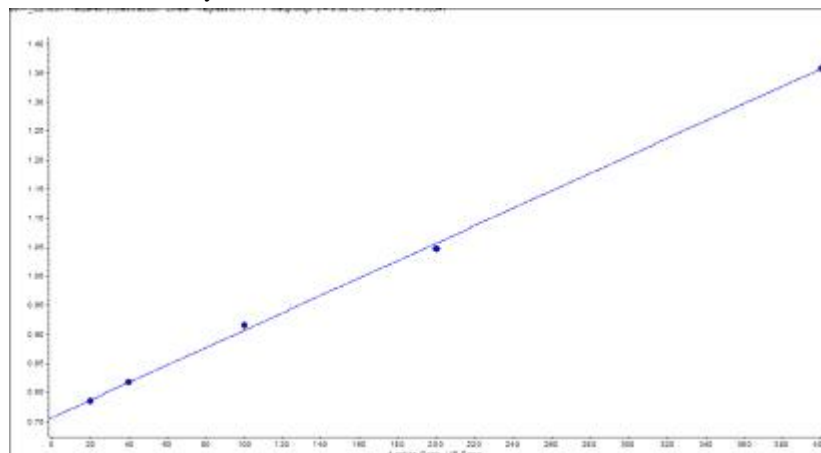
부록 그림 1-2. 평가 대상 의약품질의 검량선 (계속)
 (j) sulfadimethoxine, (k) sulfamerazine, (l) fenbenazole.



(m) $y=0.251x + 0.0278$, $r = 0.9992$

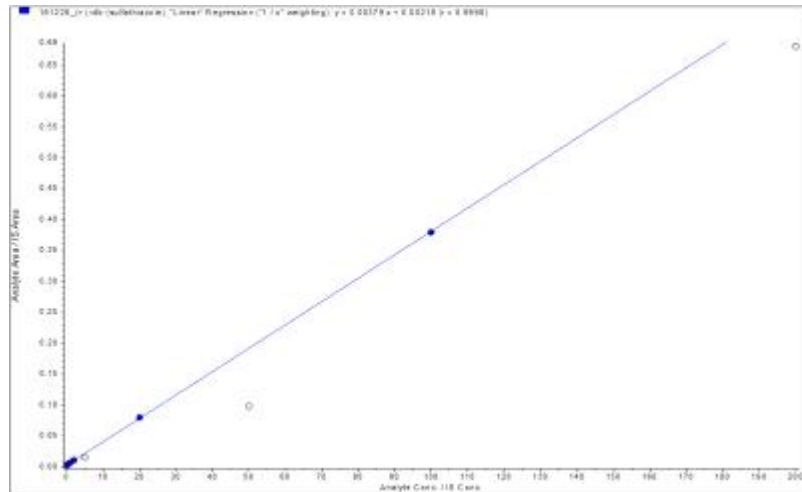


(n) $y=0.0000324x - 0.0000123$, $r = 0.9990$

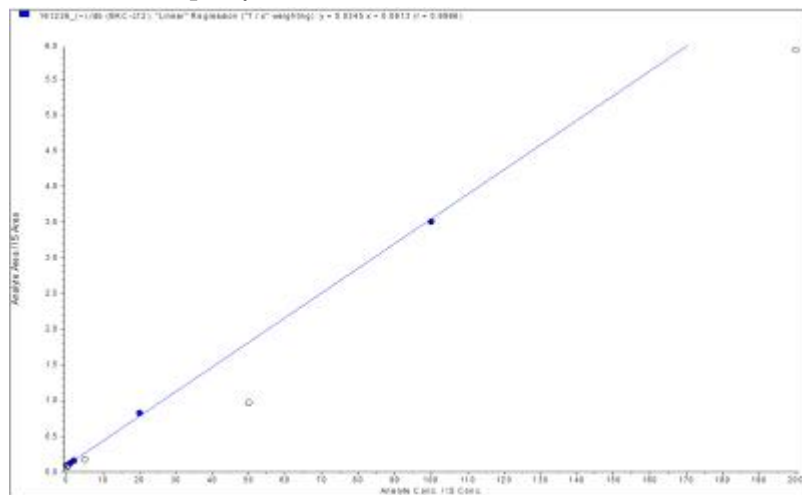


(o) $y=0.0000468x - 0.0000507$, $r = 0.9998$

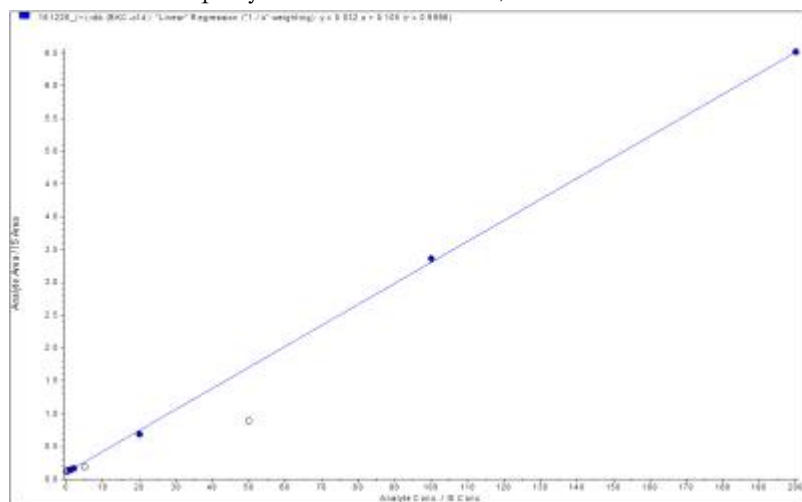
부록 그림 1-2. 평가 대상 의약품의 검량선 (계속)
 (m) diphenhydramine, (n) bacitracin, (o) vancomycin.



(p) $y=0.00379x + 0.00218$, $r = 0.9998$



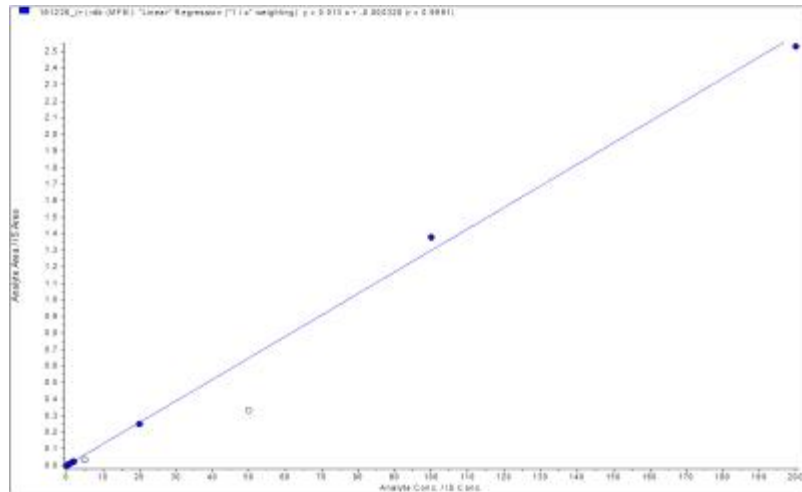
(q) $y=0.0345x + 0.0913$, $r = 0.9996$



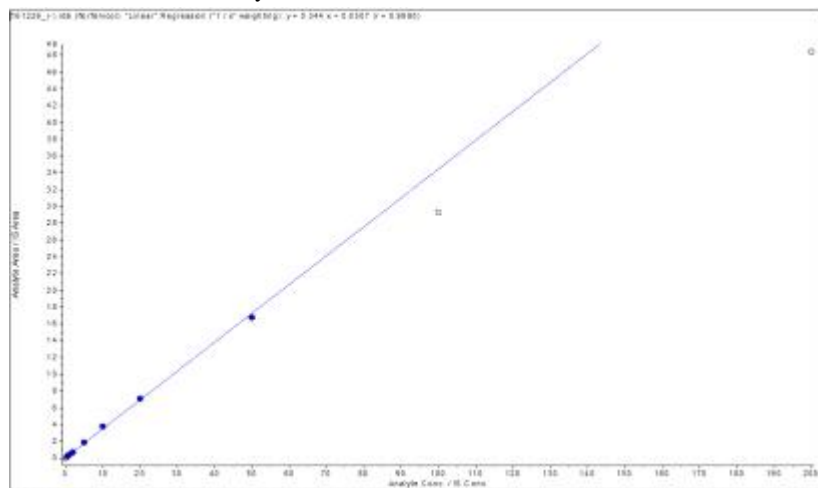
(r) $y=0.032x + 0.105$, $r = 0.9996$

부록 그림 1-2. 평가 대상 의약품질의 검량선 (계속)

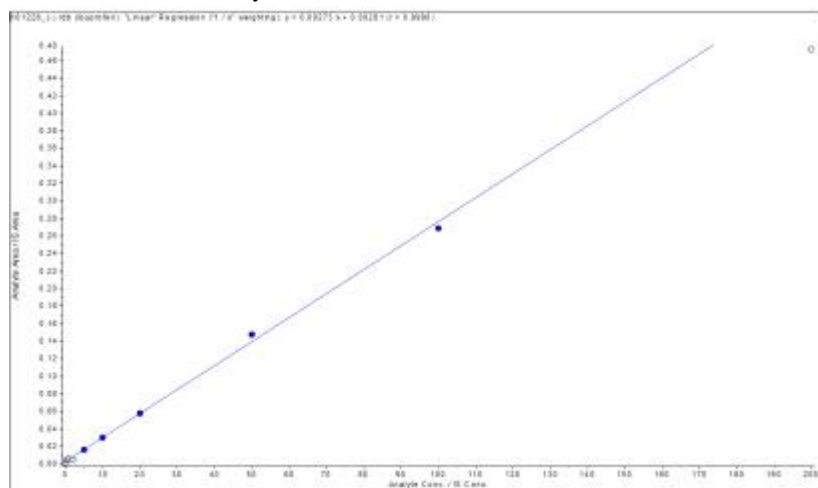
(p) sulfathiazole, (q) benzalkonium chloride-c12, (r) benzalkonium chloride-c14.



(s) $y = 0.013x - 0.000328$, $r = 0.9991$

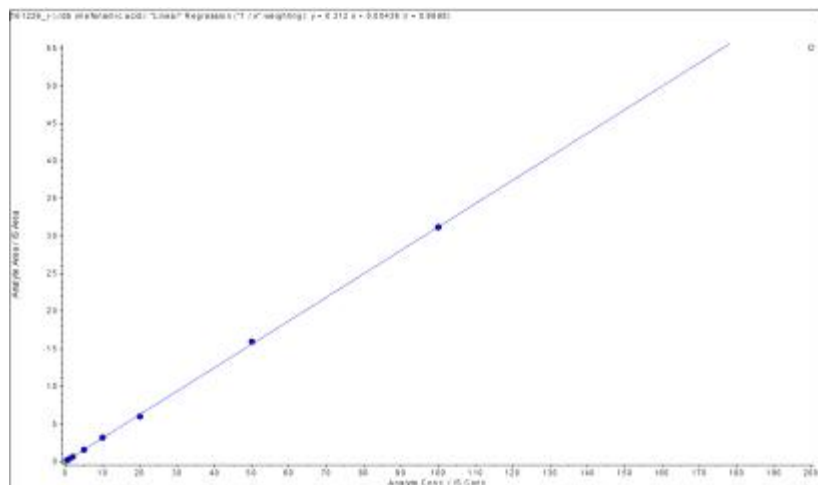


(t) $y = 0.344x + 0.0507$, $r = 0.9990$

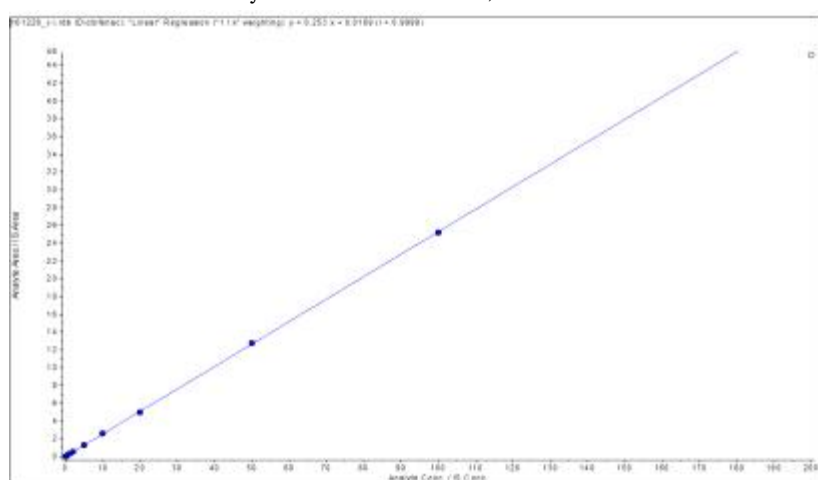


(u) $y = 0.00273x + 0.00281$, $r = 0.9990$

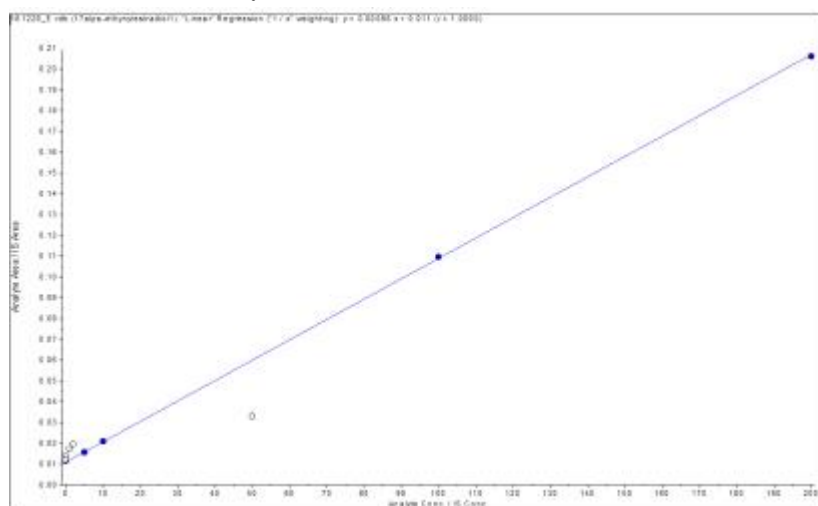
부록 그림 1-2. 평가 대상 의약품의 검량선
(s) metformin, (t) florfenicol, (u) ibuprofen.



(v) $y = 0.312x + 0.00439$, $r = 0.9998$

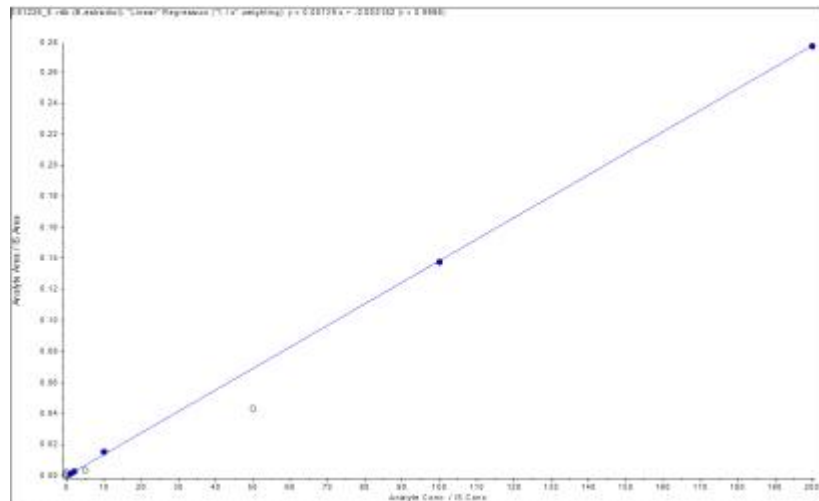


(w) $y = 0.235x + 0.0169$, $r = 0.9999$

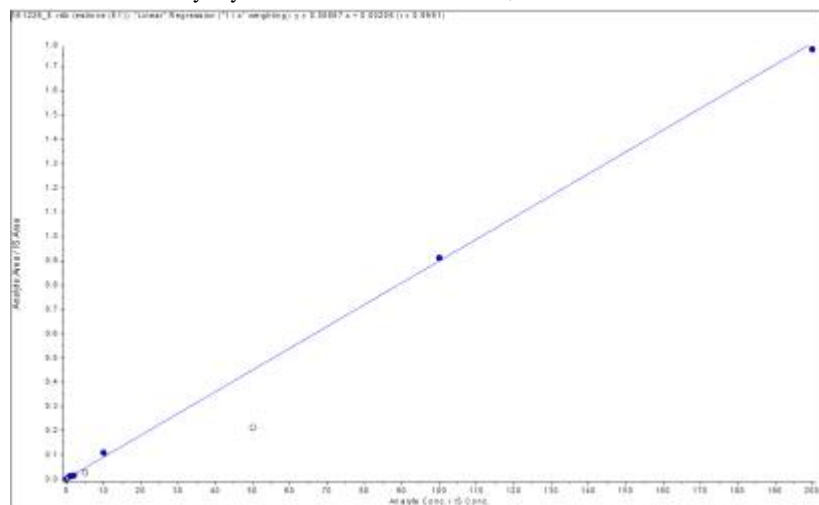


(x) $y = 0.00098x + 0.011$, $r = 0.9999$

부록 그림 1-2. 평가 대상 의약품질의 검량선(계속)
 (v) mefenamic acid, (w) diclofenac, (x) 17 α -Ethinylestradiol.



(y) $y = 0.00139x - 0.000182$, $r = 0.9998$



(z) $y = 0.00897x + 0.00206$, $r = 0.9991$

부록 그림 1-2. 평가 대상 의약품의 검량선

(y) 17 β -estradiol, (z) estrone.

부록 2. Clarithromycin과 metformin의 PEC_{PhATE} 도출 결과

부록 표 2-1. Segmental PECs using PhATE™ and Production volume based PECs of the selected pharmaceuticals for Han River

Pharmaceuticals	Year	PhATE™ estimated PECs ($\mu\text{g}/\ell$)										
		Segment1	Segment2	Segment3	Segment4	Segment5	Segment6	Segment7	Segment8	Segment9	Segment10	Segment11
Clarithromycin	2014	5.55E-08	1.73E-04	2.05E-06	4.87E-04	1.15E-05	6.74E-04	2.64E-05	1.07E-03	3.17E-05	3.02E-05	5.78E-05
Metformin	2014	5.30E-08	1.66E-04	1.96E-06	4.65E-04	1.10E-05	6.43E-04	2.52E-05	1.02E-03	3.03E-05	2.89E-05	5.52E-05

부록 표 2-2. Segmental PECs using PhATE™ and Production volume based PECs of the selected pharmaceuticals for Keum River

Pharmaceuticals	Year	PhATE™ estimated PECs ($\mu\text{g}/\ell$)								
		Segment1	Segment2	Segment3	Segment4	Segment5	Segment6	Segment7	Segment8	Segment9
Clarithromycin	2014	7.68E-07	4.61E-04	8.87E-05	9.67E-05	8.80E-05	7.94E-05	7.77E-05	4.88E-05	7.10E-05
Metformin	2014	7.34E-07	4.40E-04	8.47E-05	9.23E-05	8.40E-05	7.58E-05	7.42E-05	4.66E-05	6.78E-05

부록 표 2-3. Segmental PECs using PhATE™ and Production volume based PECs of the selected pharmaceuticals for Yeongsan River

Pharmaceuticals	Year	PhATE™ estimated PECs ($\mu\text{g}/\ell$)				
		Segment1	Segment2	Segment3	Segment4	Segment5
Clarithromycin	2014	1.14E-03	6.15E-05	2.77E-04	1.29E-04	1.11E-03
Metformin	2014	1.09E-03	5.88E-05	2.65E-04	1.23E-04	1.06E-03

부록 표 2-4. Segmental PECs using PhATE™ and Production volume based PECs of the selected pharmaceuticals for Nakdong River

Pharmaceuticals	Year	PhATE™ estimated PECs ($\mu\text{g}/\ell$)													
		Segment1	Segment2	Segment3	Segment4	Segment5	Segment6	Segment7	Segment8	Segment9	Segment10	Segment11	Segment12	Segment13	Segment14
Clarithromycin	2014	3.23E-04	2.44E-05	4.39E-05	1.07E-04	4.72E-05	7.38E-04	1.91E-04	7.95E-06	9.11E-05	1.01E-04	8.20E-05	7.01E-05	6.82E-05	7.72E-04
Metformin	2014	3.08E-04	2.33E-05	4.19E-05	1.02E-04	4.51E-05	7.05E-04	1.82E-04	7.59E-06	8.70E-05	9.63E-05	7.83E-05	6.69E-05	6.51E-05	7.37E-04

부록 3. 기존 용역사업의 평가대상 의약품질 30종의 독성자료와 환경 중 실측 농도

국립환경과학원은 ‘잔류 의약품질의 환경위해성평가’ 사업을 통해, 2008년부터 2014년까지, 매년 3-10종의 인체용 또는 동물용 의약품질을 선정하여, 총 30개 물질에 대한 생태위해성 평가를 실시하였다. 최신 자료를 이용하여 이들 30개 평가대상 의약품질에 대한 유해지수를 재산정하기 위하여, 기존에 정리된 독성 자료 및 환경 중 실측 농도를 검토하고, 문헌 검색을 통해 새롭게 보고된 자료를 추가 정리하였다. 30개 평가대상 의약품질의 최신 독성자료와 환경 중 실측 농도를 각각 부록 표 3-1, 3-2에 요약하였다.

부록 표 3-1. 기존 용역사업의 평가대상 의약품질 30종의 생태독성 실험자료

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
Acetaminophen	Bacteria (sea)	<i>Vibrio. fischeri</i>	5 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	549,700	Kim et al., 2007
		<i>V. fischeri</i>	5 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	310,700	Ortiz de García et al., 2014
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	567,500	Kim et al., 2007
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	363,300	Ortiz de García et al., 2014
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	7,020	Gheorghe et al., 2016
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	>437	Brun et al., 2006
		<i>V. fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	650,000	Henschel et al., 1997
	Algae	<i>Cylindrospermopsis raciborskii</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	192,900	Nunes et al., 2014
		<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	317,400	Nunes et al., 2014
		<i>Scenedesmus subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	134,000	Henschel et al., 1997
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	88,700	Watanabe et al., 2015
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₂₅	Chronic	>32	Brun et al., 2006
	Macrophyte	<i>Lemna gibba</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	>1,000,000	Nunes et al., 2014
		<i>L. gibba</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	$\geq 1,000$	Brain et al., 2004
	Invertebrate	<i>Dugesia japonica</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	858,600	Li, 2013
		<i>D. japonica</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	371,500	Li, 2013
		<i>D. japonica</i>	72 h/ LC ₅₀	Acute	316,200	Li, 2013
		<i>D. japonica</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	150,800	Li, 2013
		<i>Daphnia magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	293,000	Henschel et al., 1997
		<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	38,600	Kim et al., 2010
		<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	13,000	Kuhn et al., 1989
		<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	2,040	Dave and Herger, 2012
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	50,000	Henschel et al., 1997

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	40,000	Du et al., 2016
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	30,100	Kim et al., 2007
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	20,100	Han et al., 2006
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	16,900	Kim, 2006
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	11,850	Kim et al., 2012
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	11,020	Gheorghe et al., 2016
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	9,200	Kuhn et al., 1989
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	8,300	Kim et al., 2010
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	8,280	NIER., 2014
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	2,831	de Oliveira et al., 2016
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	>32	Brun et al., 2006
		<i>D. magna</i>	96 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	26,600	Kim et al., 2007
		<i>Moina macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	56,340	Kim et al., 2012
		<i>Neocaridina denticulata</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	6,070	Sung et al., 2014
		<i>Ceriodaphnia dubia</i>	8 d (3 brood)/ reproduction NOEC	Chronic	3,410	Watanabe et al., 2015
		<i>C. dubia</i>	7 d/ reproduction EC ₂₅	Chronic	>32	Brun et al., 2006
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	5,720	Kim et al., 2012
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (no. of young/ female) NOEC	Chronic	5,720	Kim et al., 2012
		<i>D. magna</i>	21 d/ LC ₁₀	Chronic	3,020	Du et al., 2016
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction EC ₁₀	Chronic	640	Du et al., 2016
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival NOEC	Chronic	8,580	Kim et al., 2012
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction (no. of young/ brood) NOEC	Chronic	320	Kim et al., 2012
	Fish	<i>Brachydanio rerio</i> (embryo)	48 h/ LC ₅₀	Acute	378,000	Henschel et al., 1997
		<i>Cyprinus carpio</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	245,470	Gheorghe et al., 2016
		<i>Danio rerio</i> (embryo)	24 hpf/ LC ₅₀	Acute	1,529,739	Selderslaghs et al., 2012
		<i>D. rerio</i> (embryo)	48 hpf/ LC ₅₀	Acute	1,499,507	Selderslaghs et al., 2012
		<i>D. rerio</i> (embryo)	72 hpf/ LC ₅₀	Acute	1,189,629	Selderslaghs et al., 2012
		<i>D. rerio</i>	96 hpf/ survival LOEC	Acute	≤0.5	Galus et al., 2013
		<i>D. rerio</i>	96 hpf/ development LOEC	Acute	≤0.5	Galus et al., 2013
		<i>D. rerio</i> (embryo)	144 hpf/ LC ₅₀	Acute	560,804	Selderslaghs et al., 2012

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	Fish	<i>Oryzias latipes</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	2,563,000	NIER., 2014
		<i>O. latipes</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	>160,000	Kim et al., 2007
		<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	>160,000	Kim et al., 2007
		<i>Pimephales promelas</i> (juvenile)	96 h/ LC ₅₀	Acute	814,000	Broderius et al., 1995
		<i>D. rerio</i> (embryo)	9 d/ survival NOEC	Chronic	98,000	Watanabe et al., 2015
		<i>D. rerio</i> (embryo)	7 dpf/ survival LOEC	Chronic	5	David and Pancharatna, 2009
		<i>D. rerio</i> (embryo)	7 dpf/ survival NOEC	Chronic	1	David and Pancharatna, 2009
		<i>D. rerio</i> (embryo)	7 dpf/ growth (length) LOEC	Chronic	1	David and Pancharatna, 2009
		<i>O. latipes</i>	33 dpf/ survival NOEC	Chronic	9,500	Kim et al., 2012
		<i>O. latipes</i>	90 dpf/ growth (length, weight) NOEC	Chronic	9,500	Kim et al., 2012
		<i>D. rerio</i>	42 d/ reproduction (cum. egg production) NOEC	Chronic	0.5	Galus et al., 2013
Acetylsalicylic acid	Algae	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	106,700	Cleuvers, 2004
		<i>D. subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition EC ₁₀	Chronic	90,600	Cleuvers, 2004
	Invertebrate	<i>Brachionus calyciflorus</i>	48 h/ EC ₅₀	Acute	3,748,800	Calleja et al., 1993
		<i>B. calyciflorus</i>	48 h/ EC ₅₀	Acute	5,306,000	Calleja et al., 1994
		<i>D. lognispina</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	647,300	Marques et al., 2004a
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	20,100	Han et al., 2006
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	30,100	Kim et al., 2007
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	88,100	Cleuvers, 2004
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	146,250	NIER, 2010b
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	1,293,000	Marques et al., 2004a
		<i>D. pulex</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	136,000	Lilius et al., 1995
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	124,730	NIER, 2010b
		<i>D. lognispina</i>	21 d/ reproduction (no. of offspring) NOEC	Chronic	1,000	Marques et al., 2004a
		<i>D. lognispina</i>	21 d/ reproduction (size of first brood) NOEC	Chronic	>10,000	Marques et al., 2004a
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (no. of offspring) NOEC	Chronic	1,000	Marques et al., 2004a
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (size of first brood)	Chronic	1,000	Marques et al., 2004a

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	Invertebrate		NOEC			
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (time to first brood) NOEC	Chronic	3,300	NIER, 2010b
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (total no. of young) NOEC	Chronic	10,000	NIER, 2010b
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (young per brood) NOEC	Chronic	10,000	NIER, 2010b
		<i>D. magna</i>	21 d/ growth NOEC	Chronic	10,000	NIER, 2010b
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	>10,000	Marques et al., 2004a
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival NOEC	Chronic	90,000	NIER, 2010b
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction (time to first brood) NOEC	Chronic	90,000	NIER, 2010b
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction (total no. of young) NOEC	Chronic	90,000	NIER, 2010b
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction (young per brood) NOEC	Chronic	90,000	NIER, 2010b
	Fish	<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 d/ hatchability NOEC	Chronic	100,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 d/ time to hatch NOEC	Chronic	100,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	17 d/ larvae survival NOEC	Chronic	10,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	17 d/ larvae length NOEC	Chronic	10,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	17 d/ larvae dry weight NOEC	Chronic	10,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	17 d/ larvae condition factor NOEC	Chronic	100,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 d/ juvenile survival NOEC	Chronic	10,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 d/ juvenile length NOEC	Chronic	10,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 d/ juvenile dry weight NOEC	Chronic	10,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 d/ juvenile condition factor NOEC	Chronic	100,000	NIER, 2010b
Amoxicillin	Bacteria (sea)	<i>A. fischeri</i>	15 min/ bioluminescence inhibition EC_{50}	Acute	>1,702,000	Nica et al., 2016
		<i>A. fischeri</i>	15 min/ bioluminescence inhibition EC_{50}	Acute	717,600	Nica et al., 2016
		<i>S. leopoliensis</i>	96 h/ growth inhibition LOEC	Acute	1,560	Andreozzi et al., 2004
		<i>S. leopoliensis</i>	96 h/ growth inhibition EC_{50}	Acute	2,220	Andreozzi et al., 2004
		<i>S. leopoliensis</i>	96 h/ growth inhibition NOEC	Acute	780	Andreozzi et al., 2004
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ bioluminescence inhibition EC_{50}	Acute	4,000,000	Ji et al., 2013

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. (μ g/ L)	Reference
	Bacteria (sea)	<i>R. salina</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	3,108,000	Holten Lutzhoft, 1999
	Cyanobacteria	<i>M. aeruginosa</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	4	Holten Lutzhoft, 1999
		<i>M. aeruginosa</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	8	Liu et al., 2012
	Algae	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	>2,000,000	Magdaleno et al., 2015
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	>1,500,000	Gonzalez-Pleiter et al., 2013
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	214,140	NIER, 2011b
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₁₀	Chronic	4,750	NIER, 2011b
		<i>S. capricornutum</i>	7 d/ growth inhibition NOEC	Chronic	250,000	Holten Lutzhoft, 1999
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	>1,000,000	Park and Choi, 2008
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	>1,000,000	NIER, 2011b
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	>1,000,000	Park and Choi, 2008
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	>1,000,000	NIER, 2011b
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	33,300	NIER, 2011b
		<i>D. magna</i>	21 d/ growth NOEC	Chronic	33,300	NIER, 2011b
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	300,000	NIER, 2011b
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction NOEC	Chronic	300,000	NIER, 2011b
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival NOEC	Chronic	300,000	NIER, 2011b
	Fish	<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	>1,000,000	Park and Choi, 2008
		<i>O. latipes</i>	40 d/ hatchability NOEC	Chronic	100,000	NIER, 2011b
		<i>O. latipes</i>	40 d/ time to hatch NOEC	Chronic	100,000	NIER, 2011b
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile dry weight NOEC	Chronic	100,000	NIER, 2011b
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile length NOEC	Chronic	33,300	NIER, 2011b
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile survival NOEC	Chronic	1,110	NIER, 2011b
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile survival NOEC	Chronic	1,110	NIER, 2011b
Bacitracin	Invertebrate (sea)	<i>A. salina</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	34,060	Migliore et al., 1997
		<i>A. salina</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	21,820	Migliore et al., 1997

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	126,360	Delupis et al., 1992
		<i>D. magna</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	126,000	Brambilla et al., 1994
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	30,500	Delupis et al., 1992
		<i>D. magna</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	30,000	Brambilla et al., 1994
Cefadroxil	Invertebrate	<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (young per female) NOEC	Chronic	74,200	NIER., 2014
	Fish	<i>D. rerio</i> (ELS test)	30 dph/ survival NOEC	Chronic	1,300	NIER., 2014
Cephadrine	Algae	<i>Microcystis aeruginosa</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	1,380	Chen and Guo, 2012
		<i>Scenedesmus obliquus</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	1,770	Chen and Guo, 2012
		<i>M. aeruginosa</i>	6 d/ growth inhibition NOEC	Chronic	1,000	Chen and Guo, 2012
		<i>S. obliquus</i>	12 d/ growth inhibition NOEC	Chronic	10,000	Chen and Guo, 2012
		<i>S. obliquus</i>	6 d/ rate of population increase NOEC	Chronic	10,000	Chen and Guo, 2012
		<i>S. obliquus</i>	6 d/ growth (rate of chlorophyll-a content increase) NOEC	Chronic	10,000	Chen and Guo, 2012
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	>100,000	NIER, 2014
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival and reproduction NOEC	Chronic	100,000	NIER., 2014
		<i>D. magna</i>	21 d/ growth NOEC	Chronic	35,700	NIER, 2014
	Fish	<i>D. rerio</i>	30 dph/ survival NOEC	Chronic	9.0	NIER, 2014
Chlortetracycline	Bacteria (sea)	<i>A. fischeri</i>	15 min/ bioluminescence inhibition EC ₅₀	Acute	12,100	Nica et al., 2016
		<i>A. fischeri</i>	15 min/ bioluminescence inhibition EC ₅₀	Acute	2,000	Nica et al., 2016
		<i>V. fischeri</i>	5 min/ bioluminescence inhibition EC ₅₀	Acute	>20,000	Park and Choi, 2008
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ bioluminescence inhibition EC ₅₀	Acute	13,000 (10,000–17,200)	Park and Choi, 2008
		<i>M. aeruginosa</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	50	Halling-Sorensen, 2000
	Macrophyte	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	1,800,000	Yang, et al. 2008
		<i>L. gibba</i>	7 d/ growth inhibition NOEC	Chronic	100	Brain et al., 2004
		<i>L. gibba</i>	7 d/ growth inhibition EC ₁₀	Chronic	36	Brain et al., 2004
	Algae	<i>S. capricornutum</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	3,100	Halling-Sorensen, 2000
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	380,100	Park and Choi, 2008

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/ L}$)	Reference
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	(318,000–422,200)	Park and Choi, 2008
					225,000 (192,000–258,000)	
		<i>M. macrocopa</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	515,000 (398,800–631,100)	Park and Choi, 2008
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	272,000 (224,000–320,000)	Park and Choi, 2008
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	3,700	Ji et al., 2012
		<i>D. magna</i>	21 d/ growth NOEC	Chronic	3,700	Ji et al., 2012
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	33,300	Ji et al., 2012
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival NOEC	Chronic	16,700	Ji et al., 2012
	Fish	<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction NOEC	Chronic	16,700	Ji et al., 2012
		<i>O. latipes</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	88,400 (60,000–100,000)	Park and Choi, 2008
		<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	78,900 (64,200–93,600)	Park and Choi, 2008
		<i>O. latipes</i>	40 d/ survival NOEC	Chronic	>40,000	Ji et al., 2012
		<i>O. latipes</i>	100 d/ survival NOEC	Chronic	>40,000	Ji et al., 2012
		<i>V. fischeri</i>	5 min/ immobilization EC ₅₀	Acute	375,900	Kim et al., 2007
Cimetidine	Bacteria (sea)	<i>V. fischeri</i>	15 min/ immobilization EC ₅₀	Acute	458,900	Kim et al., 2007
	Algae	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ NOEC	Chronic	105,000	GSK, 2006
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	379,700	Kim et al., 2007
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	394,900	Lee et al., 2015
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	740,000	US FDA-CDER, 1996
		<i>D. magna</i>	96 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	271,300	Kim et al., 2007
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	175,820	Lee et al., 2015
		<i>G. fasciatus</i>	83 d/ growth inhibition LOEC	Chronic	70	Hoppe et al., 2012

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	Invertebrate	<i>G. fasciatus</i>	83 d/ biomass NOEC	Chronic	70	Hoppe et al., 2012
		<i>G. fasciatus</i>	83 d/ density LOEC	Chronic	≤ 0.7	Hoppe et al., 2012
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	30,000	NIER, 2010
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (time to first brood) NOEC	Chronic	30,000	Lee et al., 2015
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (total no. of young) NOEC	Chronic	30,000	Lee et al., 2015
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (young per brood) NOEC	Chronic	30,000	Lee et al., 2015
		<i>D. magna</i>	21 d/ growth NOEC	Chronic	30,000	NIER, 2010b
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction (total no. of young) NOEC	Chronic	1,100	Lee et al., 2015
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction (time to first brood) NOEC	Chronic	3,300	NIER, 2010b
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction (young per brood) NOEC	Chronic	1,100	Lee et al., 2015
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival NOEC	Chronic	3,300	NIER, 2010b
		<i>P. herricki</i>	83 d/ growth inhibition NOEC	Chronic	70	Hoppe et al., 2012
		<i>P. herricki</i>	83 d/ survival NOEC	Chronic	7	Hoppe et al., 2012
	Fish	<i>O. latipes</i>	96 h/ survival NOEC	Acute	100,000	Kim et al., 2007
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 d/ hatchability NOEC	Chronic	30,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 d/ time to hatch NOEC	Chronic	30,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	17 d/ larvae survival NOEC	Chronic	30,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	17 d/ larvae length NOEC	Chronic	30,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	17 d/ larvae dry weight NOEC	Chronic	30,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	17 d/ larvae condition factor NOEC	Chronic	30,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 d/ juvenile survival NOEC	Chronic	30,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 d/ juvenile length NOEC	Chronic	30,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 d/ juvenile dry weight NOEC	Chronic	30,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 d/ juvenile condition factor NOEC	Chronic	30,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	40 dpf/ juvenile survival NOEC	Chronic	100,000	Lee et al., 2015
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	40 dpf/ juvenile length NOEC	Chronic	100,000	Lee et al., 2015
Ciprofloxacin	Bacteria (sea)	<i>V. fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition EC_{50}	Acute	$> 5,900$	Hernando et al., 2007
		<i>V. fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition EC_{50}	Acute	11,500	Martins et al., 2012
	Bacteria	<i>P. putida</i>	16 h/ growth inhibition EC_{50}	Chronic	80	Golet et al., 2002
		<i>A. flosaquae</i>	72 h/ growth inhibition EC_{50}	Acute	10,200	Ebert et al., 2011

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	Bacteria	<i>M. aeruginosa</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	5	Halling-Sørensen et al., 2000
		<i>M. aeruginosa</i>	120 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	17	Robinson et al., 2005
	Algae	<i>C. mexicana</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	65,000	Xiong et al., 2016
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	2,970	Halling-Sørensen et al., 2000
		<i>S. capricornutum</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	3,000	Golet et al., 2002
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	18,700	Robinson et al., 2005
		<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	4,830	Martins et al., 2012
		<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	11,300	Magdaleno et al., 2015
		<i>C. vulgaris</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	20,600	Nie et al., 2008
		<i>A. flosaquae</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	5,650	Ebert et al., 2011
		<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	1,090	Martins et al., 2012
		<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	1,000	Liu et al., 2011
	Macrophyte	<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	50	Martins et al., 2012
		<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	203	Robinson et al., 2005
		<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition (no. of fronds) EC ₅₀	Acute	3,750	Martins et al., 2012
		<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition NOEC	Chronic	10,000	Ebert et al., 2011
		<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition (no. of fronds) LOEC	Chronic	62,500	Ebert et al., 2011
		<i>M. spicatum</i>	14 d/ growth inhibition NOEC	Chronic	980,000	Ebert et al., 2011
	Invertebrate	<i>D. curvirostris</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	14,450	Dalla Bona et al., 2014
		<i>D. japonica</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	>1,000,000	Li, 2013
		<i>D. japonica</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	>1,000,000	Li, 2013
		<i>D. japonica</i>	72 h/ LC ₅₀	Acute	>1,000,000	Li, 2013
		<i>D. japonica</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	>1,000,000	Li, 2013
		<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	>192,200	Dave and Herger, 2012
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	10,000	Robinson et al., 2005
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	60,000	Halling-Sørensen et al., 2000
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	65,300	Martins et al., 2012
		<i>D. magna</i>	48 h/ survival NOEC	Acute	87,140	Dalla Bona et al., 2014

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	48 h/ survival NOEC	Acute	108,490	NIER, 2010b
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	95,580	NIER, 2010b
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (no. of broods/ female) NOEC	Chronic	8,820	Martins et al., 2012
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction EC ₅₀ F ₀ generation	Chronic	24,000	Dalla Bona et al., 2015
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (no. of young/ female) NOEC	Chronic	10,000	NIER, 2010b
		<i>D. magna</i>	21 d/ growth (length) NOEC	Chronic	10,000	NIER, 2010b
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	630	NIER, 2010b
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction EC ₅₀ F ₁ generation	Chronic	36,000	Dalla Bona et al., 2015
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival NOEC	Chronic	10,000	NIER, 2010b
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction (no. of young/ female) NOEC	Chronic	10,000	NIER, 2010b
	Fish	<i>B. rerio</i>	72 h/ survival NOEC	Acute	100,000	Halling-Sørensen et al., 2000
		<i>G. holbrooki</i>	96 h/ survival EC ₅₀	Acute	>60,000	Martins et al., 2012
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 dpf/ survival NOEC	Chronic	5,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 dpf/ growth (length, weight) NOEC	Chronic	50,000	NIER, 2010b
		<i>P. promelas</i> (ELS test)	7 d/ survival NOEC	Chronic	10,000	Robinson et al., 2005
Clarithromycin	Bacteria (sea)	<i>Vibrio fischeri</i>	5 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	12,650	Ortiz de Garcia et al, 2014
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	12,080	Ortiz de Garcia et al, 2014
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition NOEC	Acute	≥100,000	Harada et al., 2008
		<i>V. fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition NOEC	Acute	≥100,000	Isidori et al., 2005
	Algae	<i>Anabaena flos-aquae</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	12	Baumann et al., 2015
		<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	37	Baumann et al., 2015
		<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	230	Villain et al., 2016
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	46	Yang et al., 2008

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	Algae	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	2	Isidori et al., 2005
		<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	12	Harada et al., 2008
		<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	25	Baumann et al., 2015
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	≤ 40	Yang et al., 2008
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	2	Watanabe et al., 2016
	Macrophyte	<i>Lemna minor</i>	7 d/ growth inhibition (dry weight) NOEC	Acute	800,000	Baumann et al., 2015
	Invertebrate	<i>Brachionus calyciflorus</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	35,460	Isidori et al., 2005
		<i>Ceriodaphnia dubia</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	18,660	Isidori et al., 2005
		<i>Daphnia magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	25,720	Isidori et al., 2005
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	$>45,000$	This study
		<i>D. magna</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	24,760	NIER, 2014
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization NOEC	Acute	$\geq 100,000$	Harada et al., 2008
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	$>2,000$	Baumann et al., 2015
		<i>Thamnocephalus platyurus</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	94,230	Kim et al., 2009
		<i>T. platyurus</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	33,640	Isidori et al., 2005
		<i>Brachionus calyciflorus</i>	48 h/ population growth inhibition EC ₅₀	Chronic	12,210	Isidori et al., 2005
		<i>Ceriodaphnia dubia</i>	7 d/ population growth inhibition EC ₅₀	Chronic	8,160	Isidori et al., 2005
		<i>C. dubia</i>	6–8 d/ reproduction NOEC	Chronic	4,620	Watanabe et al., 2016
		<i>D. magna</i>	21 d/ immobilization NOEC	Chronic	8,000	NIER, 2014
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	$\geq 2,000$	Baumann et al., 2015
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction LOEC	Chronic	≤ 230	NIER, 2014
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	32	This study
	Fish	<i>Danio rerio</i>	96 h/ survival NOEC	Acute	$\geq 1,000,000$	Isidori et al., 2005
		<i>D. rerio</i>	9 d/ survival NOEC	Acute	$\geq 68,000$	Watanabe et al., 2016

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/ L}$)	Reference
	Fish	<i>D. rerio</i> (embryo)	48 h/ LC ₅₀	Acute	>2,000	Baumann et al., 2015
		<i>Oryzias latipes</i> (Larvae)	96 h/ LC ₅₀	Acute	>100,000	Kim et al., 2009
		<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	>43,100	This study
		<i>O. latipes</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	>30,000	NIER, 2014
		<i>Xenopus laevis</i>	96 h/ survival NOEC	Acute	$\geq 10,000$	Harada et al., 2008
		<i>O. latipes</i>	30 d/ hatchability NOEC	Chronic	$\geq 73,000$	This study
		<i>X. laevis</i> (embryo)	96 h/ malformation NOEC	Chronic	$\geq 10,000$	Harada et al., 2008
Diclofenac	Bacteria (sea)	<i>V. fischeri</i>	10 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	13,500	Ferrari et al., 2004
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	13,700	Farré et al., 2001
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	9,700	Martín et al., 2012
		<i>V. fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	11,454	Ferrari et al., 2003; 2004
	Macrophyte	<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	148,000	Kaza et al., 2007
		<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	47,600	Quinn et al., 2011
		<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	7,500	Cleuvers, 2003
	Algae	<i>S. vacuolatus</i>	24 h/ reproduction EC ₅₀	Acute	48,100	Schulze et al., 2010
		<i>C. meneghiniana</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	19,240	Ferrari et al., 2004
		<i>D. subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	72,000	Cleuvers, 2003; 2004
		<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	64,800	Quinn et al., 2011
		<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	16,300	Ferrari et al., 2004
		<i>S. leopolensis</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	14,500	Ferrari et al., 2004
		<i>C. meneghiniana</i>	96 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	10,000	Ferrari et al., 2004
		<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	10,000	Ferrari et al., 2004
		<i>S. leopolensis</i>	96 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	10,000	Ferrari et al., 2004
	Invertebrate	<i>B. calyciflorus</i>	48 h/ population growth inhibition NOEC	Acute	12,500	Ferrari et al., 2003; 2004
		<i>C. dubia</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	22,704	Ferrari et al., 2003; 2004
		<i>D. japonica</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	6,800	Li, 2013

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	Invertebrate	<i>D. japonica</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	5,300	Li, 2013
		<i>D. japonica</i>	72 h/ LC ₅₀	Acute	4,700	Li, 2013
		<i>D. japonica</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	4,200	Li, 2013
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	96,600	Gómez-Oliván et al., 2014
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	80,100	Han et al., 2006
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	68,000	Cleuvers, 2003; 2004
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	67,000	Quinn et al., 2011
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	60,700	Lee et al., 2011
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	44,700	Haap et al., 2008
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	39,900	Haap et al., 2008
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	22,430	Ferrari et al., 2003; 2004
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	142,600	Lee et al., 2011
		<i>T. platyurus</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	41,000	Nalecz-Jawecki and Persoone, 2006
		<i>C. dubia</i>	7 d/ reproduction (no. of young) NOEC	Chronic	1,000	Ferrari et al., 2003; 2004
		<i>D. magna</i>	21 d/ immobilization EC ₅₀	Chronic	56,600	Quinn et al., 2008
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	25,000	Lee et al., 2011
		<i>D. magna</i>	21 d/ chronic EC ₅₀	Chronic	23,800	Cleuvers and Heinrichs, 2008 cited in Lee et al. (2011)
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (no. of young) NOEC	Chronic	10,000	Han et al., 2006
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (no. of young) NOEC	Chronic	10,000	Quinn et al., 2011
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (no. of young/ female) NOEC	Chronic	8,300	Lee et al., 2011
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival NOEC	Chronic	50,000	Lee et al., 2011
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction (no. of young/ female) NOEC	Chronic	16,700	Lee et al., 2011
	Fish	<i>D. rerio</i> (embryo)	72 h/ LC ₅₀	Acute	7,800	Van den Brandhof and Montforts, 2010
		<i>D. rerio</i> (embryo)	72 h/ malformation EC ₅₀	Acute	5,300	Van den Brandhof and Montforts, 2010
		<i>D. rerio</i> (embryo)	72 h/ malformation NOEC	Acute	1,500	Van den Brandhof and Montforts, 2010
		<i>D. rerio</i> (embryo)	96 h/ hatching time NOEC	Acute	500	Hallare et al., 2004

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	Fish	<i>D. rerio</i> (juvenile)	96 h/ LC ₅₀	Acute	166,600	Praskova et al., 2011
		<i>D. rerio</i> (embryo)	144 h/ LC ₅₀	Acute	6,110	Praskova et al., 2011
		<i>O. latipes</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	12,100	Nassef et al., 2009
		<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	10,100	Nassef et al., 2009
		<i>O. latipes</i> (juvenile)	96 h/ LC ₁₀	Acute	8,000	Hong et al., 2007
		<i>C. carpio</i> (ELS test)	30 dpf/ survival NOEC	Chronic	1,000	Stepanova et al., 2013
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	4 dpf/ hatching rate NOEC	Chronic	1,131	Memmert et al., 2013
		<i>D. rerio</i> (embryo)	10 d/ survival NOEC	Chronic	4,000	Ferrari et al., 2003; 2004
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	30 dpf/ development rate NOEC	Chronic	1,131	Memmert et al., 2013
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	34 dpf/ survival NOEC	Chronic	336	Memmert et al., 2013
		<i>O. latipes</i> (ELS test)	30 dph/ survival NOEC	Chronic	10,000	Lee et al., 2011
		<i>O. latipes</i> (ELS test)	30 dph/ growth NOEC	Chronic	10,000	Lee et al., 2011
		<i>O. latipes</i>	77 dph/ survival NOEC	Chronic	10,000	Lee et al., 2011
		<i>O. latipes</i>	77 dph/ growth (length, weight) NOEC	Chronic	10,000	Lee et al., 2011
		<i>O. mykiss</i>	33 dpf/ hatching rate NOEC	Chronic	$\geq 1,084$	Memmert et al., 2013
		<i>O. mykiss</i>	29 dpf/ development rate NOEC	Chronic	$\geq 1,084$	Memmert et al., 2013
		<i>O. mykiss</i>	95 d/ survival NOEC	Chronic	$\geq 1,084$	Memmert et al., 2013
Diphenhydramine	Algae	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	1,240	Watanabe et al., 2015
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	340	Watanabe et al., 2015
	Macrophyte	<i>L. gibba</i>	7 d/ growth inhibition (frond no., wet weight) NOEC	Chronic	$\geq 10,750$	Berninger et al., 2011
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	1,440	NIER, 2014
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	374	Berninger et al., 2011
		<i>D. magna</i>	10 d/ survival NOEC	Subchronic	28	Berninger et al., 2011
		<i>D. magna</i>	10 d/ fecundity LOEC	Subchronic	5.9	Kristofco et al., 2014
		<i>D. magna</i>	10 d/ fecundity NOEC	Subchronic	2.9	Kristofco et al., 2014
		<i>D. magna</i>	10 d/ reproduction (no. of young/ female) NOEC	Subchronic	0.8	Berninger et al., 2011
		<i>C. dubia</i>	8 d (3 brood)/ reproduction NOEC	Chronic	850	Watanabe et al., 2015
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	3,200	NIER, 2014
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	1,000	NIER, 2014
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	0.1	Meinertz et al., 2010

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/ L}$)	Reference
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	0.1	Meinertz et al., 2010
	Fish	<i>D. rerio</i> (0–3 dpf)	72 h/ LC ₅₀	Acute	692,000	Kristofco et al., 2014
		<i>D. rerio</i> (3–6 dpf)	72 h/ LC ₅₀	Acute	262,000	Kristofco et al., 2014
		<i>D. rerio</i> (embryo)	72 hpf/ LC ₅₀	Acute	51,070	Selderslaghs et al., 2012
		<i>D. rerio</i> (7–10 dpf)	72 h/ LC ₅₀	Acute	45,500	Kristofco et al., 2014
		<i>D. rerio</i> (embryo)	144 hpf/ LC ₅₀	Acute	28,089	Selderslaghs et al., 2012
		<i>O. latipes</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	7,643	NIER, 2014
		<i>P. promelas</i>	48 h/ LC ₅₀ (pH 6.5)	Acute	59,280	Berninger et al., 2011
		<i>P. promelas</i>	48 h/ LC ₅₀ (pH 8.5)	Acute	2,090	Berninger et al., 2011
		<i>P. promelas</i>	7 d/ survival NOEC	Subchronic	388	Berninger et al., 2011
		<i>P. promelas</i>	7 d/ growth (weight) NOEC	Subchronic	25	Berninger et al., 2011
		<i>P. promelas</i>	7 d/ behavior (feeding rate) NOEC	Subchronic	3	Berninger et al., 2011
		<i>D. rerio</i> (embryo)	9 d/ survival NOEC	Chronic	9,400	Watanabe et al., 2015
	Enrofloxacin	<i>V. fischeri</i>	5 min/ immobilization EC ₅₀	Acute	425,000	Park and Choi, 2008
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ immobilization EC ₅₀	Acute	326,800	Park and Choi, 2008
	Bacteria	<i>A. flosaquae</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	173	Ebert et al., 2011
		<i>M. aeruginosa</i>	120 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	49	Robinson et al., 2005
	Macrophyte	<i>M. spicatum</i>	14 d/ growth inhibition EC ₅₀	Chronic	>44,300	Ebert et al., 2011
		<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Chronic	107	Ebert et al., 2011
		<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Chronic	114	Robinson et al., 2005
	Algae	<i>Chlorella sp.</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	111,000	Andrieu et al., 2015
		<i>D. subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	5,568	Ebert et al., 2011
		<i>S. obliquus</i>	24 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	88,390	Qin et al., 2012
		<i>S. obliquus</i>	48 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	63,860	Qin et al., 2012
		<i>S. obliquus</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	59,160	Qin et al., 2012
		<i>S. obliquus</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	45,100	Qin et al., 2012
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	3,330	NIER, 2011
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	3,100	Robinson et al., 2005
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₁₀	Chronic	830	NIER, 2011

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	56,700	Park and Choi, 2008
		<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	34,030	Wu et al., 2005
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	20,140	NIER, 2011
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	19,370	Wu et al., 2005
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	85,210	NIER, 2011
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	69,000	Andrieu et al., 2015
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	5,000	Park and Choi, 2008
		<i>D. magna</i>	21 d/ F1 reproduction EC ₅₀	Chronic	3,800	Dalla Bona et al., 2015
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	3,330	NIER, 2011
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	3,330	NIER, 2011
		<i>D. magna</i>	21 d/ growth NOEC	Chronic	110	NIER, 2011
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival NOEC	Chronic	6,670	NIER, 2011
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction NOEC	Chronic	6,670	NIER, 2011
	Fish	<i>D. rerio</i>	6 d/ larvae survival NOEC	Acute	1,000	Carlsson et al., 2013
		<i>O. latipes</i>	4 d/ larvae survival EC ₅₀	Acute	>100,000	Park and Choi, 2008
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile survival	Chronic	500	NIER, 2011
		<i>O. latipes</i>	40 d/ hatchability NOEC	Chronic	50,000	NIER, 2011
		<i>O. latipes</i>	40 d/ time to hatch NOEC	Chronic	50,000	NIER, 2011
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile length NOEC	Chronic	50,000	NIER, 2011
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile dry weight NOEC	Chronic	50,000	NIER, 2011
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile dry weight NOEC	Chronic	50,000	NIER, 2011
Erythromycin	Bacteria (sea)	<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	560,000	Christensen et al., 2006
		<i>V. fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition NOEC	Acute	100,000	Isidori et al., 2005
	Bacteria	<i>A. variabilis</i>	144 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	430	Ando et al., 2007
		<i>A. flos-aquae</i>	144 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	270	Ando et al., 2007
		<i>Synechococcus sp.</i>	144 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	230	Ando et al., 2007
		<i>Nostoc sp.</i>	144 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	200	Ando et al., 2007
		<i>S. leopoldensis</i>	144 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	160	Ando et al., 2007
		<i>A. cylindrica</i>	144 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	35	Ando et al., 2007
		<i>M. aeruginosa</i>	144 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	23	Ando et al., 2007
		<i>M. wesenbergii</i>	144 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	23	Ando et al., 2007
		<i>Nostoc sp.</i>	144 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	100	Ando et al., 2007
		<i>A. flos-aquae</i>	144 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	47	Ando et al., 2007
		<i>A. variabilis</i>	144 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	47	Ando et al., 2007
		<i>M. aeruginosa</i>	144 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	10	Ando et al., 2007

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/ L}$)	Reference
	Bacteria	<i>Synechococcus sp.</i>	144 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	8	Ando et al., 2007
		<i>M. wessenbergii</i>	144 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	5	Ando et al., 2007
		<i>A. cylindrica</i>	144 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	3	Ando et al., 2007
		<i>S. leopoldensis</i>	144 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	2	Ando et al., 2007
	Macrophyte	<i>L. gibba</i>	7 d/ wet weight EC ₅₀	Chronic	>1,000	Brain et al., 2004
		<i>L. gibba</i>	7 d/ frond number EC ₅₀	Chronic	>1,000	Brain et al., 2004
		<i>L. gibba</i>	7 d/ chlorophylla EC ₅₀	Chronic	>1,000	Brain et al., 2004
		<i>L. gibba</i>	7 d/ chlorophyllb EC ₅₀	Chronic	>1,000	Brain et al., 2004
		<i>L. gibba</i>	7 d/ carotenoids EC ₅₀	Chronic	>1,000	Brain et al., 2004
		<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Chronic	5,620	Pomati et al., 2004
	Algae	<i>P. subcapitata</i>	48 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	240	Christensen et al., 2006
		<i>P. subcapitata</i>	48 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	190	Christensen et al., 2006
		<i>P. subcapitata</i>	48 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	150	Christensen et al., 2006
		<i>P. subcapitata</i>	48 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	130	Christensen et al., 2006
		<i>C. vulgaris</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	33,800	Eguchi et al., 2004
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ chlorophyll b EC ₅₀	Acute	350	González-Pleiter et al., 2013
		<i>S. capricornutum</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	37	Eguchi et al., 2004
		<i>C. vulgaris</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	12,500	Eguchi et al., 2004
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ chlorophyll a EC ₁₀	Chronic	36	González-Pleiter et al., 2013
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Chronic	20	Isidori et al., 2005
		<i>S. capricornutum</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	10	Eguchi et al., 2004
	Invertebrate	<i>B. calyciflorus</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	27,500	Isidori et al., 2005
		<i>C. dubia</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	10,230	Isidori et al., 2005
		<i>D. japonica</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	>100,000	Li, 2013
		<i>D. japonica</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	>100,000	Li, 2013
		<i>D. japonica</i>	72 h/ LC ₅₀	Acute	>100,000	Li, 2013
		<i>D. japonica</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	>100,000	Li, 2013
		<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	388,000	Di Delupis et al., 1992
		<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	22,450	Isidori et al., 2005
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	211,000	Di Delupis et al., 1992
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	207,830	Ji et al., 2012
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	135,520	Ji et al., 2012
		<i>T. platyurus</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	>100,000	Kim et al., 2009
		<i>T. platyurus</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	17,680	Isidori et al., 2005

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	Invertebrate	<i>B. calyciflorus</i>	48 h/ population growth inhibition EC ₅₀	Chronic	940	Isidori et al., 2005
		<i>C. dubia</i>	7 d/ population growth inhibition EC ₅₀	Chronic	220	Isidori et al., 2005
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	33,300	Ji et al., 2012
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	11,100	Ji et al., 2012
		<i>D. magna</i>	21 d/ growth NOEC	Chronic	11,100	Ji et al., 2012
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	300	Meinertz et al., 2010
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	300	Meinertz et al., 2010
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	200	Meinertz et al., 2011
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	200	Meinertz et al., 2011
		<i>D. magna</i>	21 d/ growth NOEC	Chronic	200	Meinertz et al., 2011
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival NOEC	Chronic	50,000	Ji et al., 2012
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction NOEC	Chronic	50,000	Ji et al., 2012
	Fish	<i>D. rerio</i>	96 h/ survival NOEC	Acute	1,000,000	Isidori et al., 2005
		<i>S. namaycush</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	818,000	Marking et al., 1988
		<i>S. namaycush</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	410,000	Marking et al., 1988
		<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	>100,000	Kim et al., 2009
		<i>I. punctatus</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	>80,000	Wellborn, 1969
		<i>L. macrochirus</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	>80,000	Wellborn, 1969
		<i>O. mykiss</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	>80,000	Wellborn, 1969
		<i>S. trutta</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	>80,000	Wellborn, 1969
		<i>S. fontinalis</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	>80,000	Wellborn, 1969
		<i>S. namaycush</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	>80,000	Wellborn, 1969
		<i>O. latipes</i>	10 d/ hatchability NOEC	Chronic	1,000,000	Ji et al., 2012
		<i>O. latipes</i>	10 d/ time to hatch NOEC	Chronic	1,000,000	Ji et al., 2012
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile growth NOEC	Chronic	1,000,000	Ji et al., 2012
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile survival NOEC	Chronic	100,000	Ji et al., 2012
		<i>O. latipes</i>	100 d/ adult survival NOEC	Chronic	100,000	Ji et al., 2012
		<i>O. latipes</i>	100 d/ adult growth NOEC	Chronic	100,000	Ji et al., 2012
Fenbendazole	Bacteria (sea)	<i>V. fischeri</i>	5 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	1,571	Oh et al., 2006
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	798	Oh et al., 2006
		<i>V. fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	>300	Wagil et al., 2015
	Macrophyte	<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	>1,000	Wagil et al., 2015
	Algae	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	610	NIER, 2012b

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/ L}$)	Reference
	Algae	<i>S. vacuolatus</i>	72 h/ reprodcution (population growth) EC ₅₀	Acute	>1,000	Wagil et al., 2015
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₁₀	Chronic	185	NIER, 2012b
	Invertebrate	<i>A. aquaticus</i>	96 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	>1,000	Bundschuh et al., 2016
		<i>B. calyciflorus</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	>8,000	Bundschuh et al., 2016
		<i>D. gonocephala</i>	96 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	44	Bundschuh et al., 2016
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	19	Wagil et al., 2015
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	17	Bundschuh et al., 2016
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	17	Oh et al., 2006
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	12	Hoechst-Roussel Agri-Vet Company, 1995
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	12	Boxall et al., 2002
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	8	NIER, 2012b
		<i>D. magna</i>	72 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	14	Oh et al., 2006
		<i>D. magna</i>	96 h/ growth NOEC	Acute	>12.5	Oh et al., 2006
		<i>D. magna</i>	96 h/ growth LOEC	Acute	>12.5	Oh et al., 2006
		<i>D. magna</i>	96 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	10	Oh et al., 2006
		<i>D. magna</i>	96 h/ survival NOEC	Acute	6	Oh et al., 2006
		<i>D. magna</i>	96 h/ reproduction NOEC	Acute	6	Oh et al., 2006
		<i>G. pulex</i>	96 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	146	Bundschuh et al., 2016
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ EC50	Acute	66	NIER. 2012b
		<i>D. magna</i>	21 d/ immobilization EC ₅₀	Chronic	4	Oh et al., 2006
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	1.38	NIER, 2012b
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	1.38	NIER, 2012b
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	1.25	Oh et al., 2006
		<i>D. magna</i>	21 d/ growth NOEC	Chronic	0.63	Oh et al., 2006
		<i>M. macrocopa</i>	3 brood/ survival NOEC	Chronic	100	NIER, 2012b
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival and reproduction NOEC	Chronic	>12.5	NIER, 2012b
		<i>M. macrocopa</i>	3 brood/ reproduction NOEC	Chronic	11	NIER, 2012b
	Fish	<i>D. rerio</i> (embryo)	144 h/ LC ₅₀	Acute	24	Carlsson et al., 2013
		<i>D. rerio</i> (embryo)	144 h/ survival NOEC	Acute	20	Carlsson et al., 2013
		<i>O. mykiss</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	40	Hoechst-Roussel Agri-Vet Company, 1995
		<i>L. macrochirus</i>	21 d/ LC ₅₀	Subchronic	>19	Hoechst-Roussel Agri-Vet Company, 1995
		<i>O. latipes</i> (ELS test)	30 dph/ hatchability NOEC	Chronic	2	NIER, 2012b

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
Florfenicol	Fish	<i>O. latipes</i> (ELS test)	30 dph/ time to hatch NOEC	Chronic	2	NIER, 2012b
		<i>O. latipes</i> (ELS test)	30 dph/ juvenile survival NOEC	Chronic	2	NIER, 2012b
		<i>O. latipes</i> (ELS test)	30 dph/ growth NOEC	Chronic	2	NIER, 2012b
	Bacteria(sea)	<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	>65,000	Christensen et al., 2006
		<i>V. fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	29,400	Ko ł odziejska et al., 2013
	Algae	<i>C. pyrenoidosa</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	215,000	Lai et al., 2009
		<i>P. subcapitata</i>	48 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	3,700	Christensen et al., 2006
		<i>P. subcapitata</i>	48 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	2,600	Christensen et al., 2006
		<i>P. subcapitata</i>	48 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	2,300	Christensen et al., 2006
		<i>S. vacuolatus</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	18,000	Ko ł odziejska et al., 2013
	Algae (sea)	<i>Isochrysis galbana</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	8,000	Lai et al., 2009
		<i>Tetraselmis chui</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	11,300	Ferreira et al., 2007
		<i>T. chui</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	1,300	Lai et al., 2009
		<i>T. chui</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	6,060	Ferreira et al., 2007
	Macrophyte	<i>L. minor</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	2,960	Ko ł odziejska et al., 2013
	Invertebrate	<i>Artemia parthenogenetica</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	>889,000	Ferreira et al., 2007
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	337,000	Ko ł odziejska et al., 2013
		<i>D. magna</i>	21 d (20 °C)/ reproduction NOEC	Chronic	6,300	Martins et al., 2013
		<i>D. magna</i>	21 d (20 °C)/ growth NOEC	Chronic	800	Martins et al., 2013
		<i>D. magna</i>	21 d (25 °C)/ growth NOEC	Chronic	800	Martins et al., 2013
		<i>D. magna</i>	21 d (25 °C)/ reproduction NOEC	Chronic	800	Martins et al., 2013
Gemfibrozil	Bacteria (sea)	<i>V. fischeri</i>	5 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	64,586	Zurita et al., 2007
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	45,060	Zurita et al., 2007
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	35,340	Rosal et al., 2010
		<i>V. fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	85,740	Isidori et al., 2007
		<i>V. fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	29,070	Rosal et al., 2010
	Algae	<i>A. falcatus</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	56,000	El-Bassat et al., 2012

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/ L}$)	Reference
	Algae	<i>C. vulgaris</i>	24 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	194,759	Zurita et al., 2007
		<i>C. vulgaris</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	60,000	El-Bassat et al., 2012
		<i>C. vulgaris</i>	48 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	160,964	Zurita et al., 2007
		<i>C. vulgaris</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	150,200	Zurita et al., 2007
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	29,700	Quinn et al., 2011
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	5,270	NIER, 2011b
		<i>C. vulgaris</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	12,517	Zurita et al., 2007
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₁₀	Chronic	4,070	NIER, 2011b
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	3,125	Isidori et al., 2007
	Macrophyte	<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	43,400	Quinn et al., 2011
	Invertebrate	<i>B. calyciflorus</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	78,000	El-Bassat et al., 2012
		<i>D. longispina</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	74,000	El-Bassat et al., 2012
		<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	148,750	Salesa et al., 2016
		<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	57,076	Zurita et al., 2007
		<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	10,400	Han et al., 2006
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	100,000	Hernando et al., 2004
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	56,500	Quinn et al., 2011
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	42,557	Zurita et al., 2007
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	23,350	NIER, 2011b
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	22,580	Rosal et al., 2010
		<i>D. magna</i>	72 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	30,040	Zurita et al., 2007
		<i>D. magna</i>	72 h/ immobilization NOEC	Acute	7,510	Zurita et al., 2007
		<i>H. attenuata</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	22,360	Quinn et al., 2008
		<i>H. attenuata</i>	96 h/ morphological change EC ₅₀	Acute	1,180	Quinn et al., 2008
		<i>H. attenuata</i>	96 h/ morphological change LOEC	Acute	1,000	Quinn et al., 2008
		<i>H. attenuata</i>	96 h/ morphological change NOEC	Acute	100	Quinn et al., 2008
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	>50,000	NIER, 2011b
		<i>P. caudatum</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	66,000	El-Bassat et al., 2012
		<i>C. dubia</i>	7 d/ reproduction NOEC	Chronic	78	Isidori et al., 2007
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction LOEC	Chronic	100,000	Quinn et al., 2011
		<i>D. magna</i>	21 d/ LC ₅₀	Chronic	56,600	Quinn et al., 2011
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction EC ₅₀	Chronic	51,200	Quinn et al., 2011
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	32,000	Quinn et al., 2011
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	1,670	NIER, 2011b
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	1,670	NIER, 2011b
		<i>D. magna</i>	21 d/ growth NOEC	Chronic	1,670	NIER, 2011b

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/ L}$)	Reference
Ibuprofen	Invertebrate	<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction LOEC	Chronic	≤ 100	Salesa et al., 2016
		<i>H. attenuata</i>	96 h/ growth (hydranth number) LOEC	Chronic	$>100,000$	Quinn et al., 2008
		<i>H. attenuata</i>	96 h/ reduction in feeding behavior EC_{50}	Chronic	1,760	Quinn et al., 2008
		<i>H. attenuata</i>	96 h/ reduction in feeding behavior NOEC	Chronic	1,000	Quinn et al., 2008
		<i>H. attenuata</i>	96 h/ attachment NOEC	Chronic	100	Quinn et al., 2008
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival NOEC	Chronic	50,000	NIER, 2011b
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction NOEC	Chronic	50,000	NIER, 2011b
	Fish	<i>O. latipes</i>	40 d/ hatchability NOEC	Chronic	30,000	NIER, 2011b
		<i>O. latipes</i>	40 d/ time to hatch NOEC	Chronic	30,000	NIER, 2011b
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile dry weight NOEC	Chronic	3,000	NIER, 2011b
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile survival NOEC	Chronic	3,000	NIER, 2011b
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile length NOEC	Chronic	300	NIER, 2011b
	Bacteria (sea)	<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC_{50}	Acute	39,890	Gheorghe et al., 2016
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC_{50}	Acute	19,100	Farré et al., 2001
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC_{50}	Acute	11,300	Harada et al., 2008
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC_{50}	Acute	>500	Brun et al., 2006
	Algae	<i>D. subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition EC_{50}	Acute	342,200	Cleuvers, 2004
		<i>D. subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition EC_{50}	Acute	315,000	Cleuvers, 2003
		<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition EC_{50}	Acute	2,300	Harada et al., 2008
		<i>Skeletonema costatum</i>	96 h/ growth inhibition EC_{50}	Acute	39,900	European Chemical Agency, 2016 (study report in 1993)
		<i>Chlorella vulgaris</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	35,000	Geiger et al., 2016
		<i>D. subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition EC_{10}	Chronic	102,700	Cleuvers, 2004
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	10	Brun et al., 2006
		<i>Skeletonema costatum</i>	96 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	20,500	European Chemical Agency, 2016 (study report in 1993)
	Macrophyte	<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition EC_{50}	Acute	22,000	Cleuvers, 2003
		<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition EC_{50}	Acute	4,010	Pomati et al., 2004
		<i>L. gibba</i>	7 d/ growth inhibition EC_{50}	Acute	$>1,000$	Brain et al., 2004
		<i>L. gibba</i>	7 d/ growth inhibition EC_{10}	Chronic	$>1,000$	Brain et al., 2004

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	Invertebrate	<i>D. japonica</i>	96 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	11,100	Li, 2013
		<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	5,700	Dave and Herger, 2012
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	132,600	Han et al., 2006
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	108,000	Cleuvers, 2003
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	104,710	Gheorghe et al., 2016
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	101,200	Cleuvers, 2004
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	55,600	European Chemical Agency, 2016 (study report in 2002)
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	51,400	Han et al., 2010
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀ (pH 8.3, 9.2)	Acute	>45,000	Kim et al., 2010
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	36,600	European Chemical Agency, 2016 (study report in 2009)
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀ (pH 7.4)	Acute	34,100	Kim et al., 2010
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	24,900	Gómez-Oliván et al., 2014
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	23,500	Du et al., 2006
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	11,500	European Chemical Agency, 2016 (study report in 1992)
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	10,035	European Chemical Agency, 2016 (study report in 1993)
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	>32	Brun et al., 2006
		<i>H. attenuate</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	22,360	Quinn et al., 2008
		<i>H. attenuate</i>	96 h/ feeding response EC ₅₀	Acute	3,850	Quinn et al., 2008
		<i>H. attenuate</i>	96 h/ morphology EC ₅₀	Acute	1,650	Quinn et al., 2008
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	72,600	Han et al., 2010
		<i>Planorbis carinatus</i>	72 h/ LC ₅₀	Acute	17,080	Pounds et al., 2008
		<i>T. platyurus</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	19,590	Kim et al., 2009
		<i>D. magna</i>	14 d/ survival NOEC	Subchronic	40,000	Heckmann et al., 2007
		<i>D. magna</i>	10 d/ reproduction (no. of young) LOEC	Subchronic	20,000	Hayashi et al., 2008
		<i>D. magna</i>	14 d/ reproduction (no. of young/ female) LOEC	Subchronic	20,000	Heckmann et al., 2007
		<i>C. dubia</i>	7 d/ reproduction EC ₂₅	Chronic	>32	Brun et al., 2006

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/ L}$)	Reference
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	33,300	Han et al., 2010
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (no. of young) NOEC	Chronic	20,000	Han et al., 2006
		<i>D. magna</i>	21 d/ LC ₁₀	Chronic	2,020	Du et al., 2016
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (no. of young/ female) LOEC	Chronic	1,230	Han et al., 2010
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction EC ₁₀	Chronic	360	Du et al., 2016
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction (no. of young/ female) NOEC	Chronic	25,000	Han et al., 2010
		<i>P. carinatus</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	5,360	Pounds et al., 2008
		<i>P. carinatus</i>	21 d/ reproduction (no. of eggs) NOEC	Chronic	2,430	Pounds et al., 2008
		<i>P. carinatus</i>	21 d/ growth (weight) NOEC	Chronic	1,020	Pounds et al., 2008
	Fish	<i>Cirrhinus mrigala</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	142,000	Saravanan et al., 2012
		<i>Cyprinus carpio</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	158,480	Gheorghe et al., 2016
		<i>Lepomis macrochirus</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	173,000	European Chemical Agency, 2016 (study report in 1992)
		<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	>100,000	Kim et al., 2009
		<i>P. promelas</i> (ELS test)	28 dph/ survival and growth NOEC	Chronic	680	Overturf et al., 2012
		<i>O. latipes</i>	30 dph/ survival NOEC	Chronic	100	Han et al., 2010
		<i>O. latipes</i>	42 d/ reproduction (no. of eggs) NOEC	Chronic	100	Flippin et al., 2007
		<i>O. latipes</i>	180 dph/ F0 survival, reproduction, growth NOEC	Chronic	10	NIER, 2013
		<i>O. latipes</i>	90 dph/ survival NOEC	Chronic	1.0	Han et al., 2010
		<i>O. latipes</i>	120 dph/ reproduction (no. of eggs) NOEC	Chronic	1.0	Han et al., 2010
		<i>O. latipes</i>	120 dph/ survival NOEC	Chronic	0.1	Han et al., 2010
Lincomycin	Bacteria (sea)	<i>V. fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition NOEC	Acute	≥ 100	Isidori et al., 2005
	Algae	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	70	Isidori et al., 2005
	Macrophyte	<i>L. gibba</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	>1,000	Brain et al., 2004a
		<i>L. gibba</i>	7 d/ growth inhibition EC ₁₀	Chronic	>1,000	Brain et al., 2004a
	Invertebrate (sea)	<i>A. salina</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	1,866,000	Brambilla et al., 1994
		<i>A. salina</i>	72 h/ LC ₅₀	Acute	283,100	Migliore et al., 1997
	Invertebrate	<i>B. calyciflorus</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	24,940	Isidori et al., 2005

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	Invertebrate	<i>B. calyciflorus</i>	48 h/ population growth inhibition EC ₅₀	Acute	680	Isidori et al., 2005
		<i>C. dubia</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	13,980	Isidori et al., 2005
		<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	>382,500	Kim et al., 2012
		<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	23,180	Isidori et al., 2005
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	>382,500	Kim et al., 2012
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization NOEC	Acute	$\geq 382,500$	Kim et al., 2012
		<i>D. magna</i>	72 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	379,390	di Delupis et al., 1992
		<i>M. macrocopa</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	>765,000	Kim et al., 2012
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization NOEC	Acute	$\geq 765,000$	Kim et al., 2012
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	731,000	Kim et al., 2012
		<i>T. platyurus</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	30,000	Isidori et al., 2005
		<i>C. dubia</i>	7 d/ population growth inhibition EC ₅₀	Chronic	7,200	Isidori et al., 2005
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival, reproduction NOEC	Chronic	$\geq 153,000$	Kim et al., 2012
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival LOEC	Chronic	>200	NIER, 2008b
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	200	NIER, 2008b
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction LOEC	Chronic	>200	NIER, 2008b
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	200	NIER, 2008b
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival, reproduction NOEC	Chronic	$\geq 76,500$	Kim et al., 2012
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival LOEC	Chronic	>200	NIER, 2008b
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival NOEC	Chronic	200	NIER, 2008b
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction LOEC	Chronic	>200	NIER, 2008b
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction NOEC	Chronic	200	NIER, 2008b
	Fish	<i>D. rerio</i>	96 h/ survival NOEC	Acute	$\geq 1,000$	Isidori et al., 2005
		<i>O. latipes</i>	30 dph/ survival, growth, hatchability NOEC	Chronic	10,000	NIER, 2008b
		<i>O. latipes</i>	30 dph/ survival, growth, hatchability LOEC	Chronic	>10,000	NIER, 2008b
		<i>O. latipes</i>	90 dpf/ survival, growth NOEC	Chronic	$\geq 4,200$	Kim et al., 2012
Mefenamic acid	Bacteria (sea)	<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	10,200	Harada et al., 2008
	Algae	<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	5,400	Harada et al., 2008
	Invertebrate	<i>D. japonica</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	2,800	Li, 2013
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	17,160	Jung Collard et al., 2013
		<i>T. platyurus</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	3,950	Kim et al., 2009
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	2,930	Jung Collard et al., 2013
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival and growth NOEC	Chronic	1,000	Jung Collard et al., 2013

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/ L}$)	Reference	
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (no. of young/ female) NOEC	Chronic	100	Jung Collard et al., 2013	
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival NOEC	Chronic	1,000	Jung Collard et al., 2013	
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction (no. of young/ female) NOEC	Chronic	63	Jung Collard et al., 2013	
	Fish	<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	8,040	Kim et al., 2009	
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 dpf/ survival NOEC	Chronic	100	Jung Collard et al., 2013	
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 dpf/ growth (length, weight) NOEC	Chronic	10	Jung Collard et al., 2013	
	Metoprolol	Protozoa	<i>T. pyriformis</i>	24 h/ exponential growth inhibition EC ₅₀	Acute	121,000	Láng and Köhidai, 2012
			<i>T. pyriformis</i>	24 h/ exponential growth inhibition NOEC	Chronic	267	Láng and Köhidai, 2012
		Algae	<i>D. subspicatus</i>	48 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	3,100	Cleuvers, 2005
<i>D. subspicatus</i>			72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	7,300	Cleuvers, 2003	
<i>D. subspicatus</i>			72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	7,900	Cleuvers, 2005	
<i>P. subcapitata</i>			72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	74,300	Minguez et al., 2016	
<i>P. subcapitata</i>			72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	5,970	NIER, 2012b	
<i>P. subcapitata</i>			72 h/ growth inhibition EC10	Chronic	33	NIER, 2012b	
Macrophyte			<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	>320,000	Cleuvers, 2003
Invertebrate		<i>C. dubia</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	45,300	Fraysse and Garric, 2005	
		<i>C. dubia</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	8,800	Huggett et al., 2002	
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	438,000	Cleuvers, 2005	
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	171,100	Cleuvers, 2005	
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	129,400	NIER, 2012b	
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	>10,000	Minguez et al., 2016	
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	>100,000	Cleuvers, 2003	
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	63,900	Huggett et al., 2002	
		<i>H. azteca</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	>100,000	Huggett et al., 2002	
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	125,200	NIER, 2012b	
		<i>D. magna</i>	9 d/ growth F1 generation NOEC	Subchronic	6,200	Dzialowski et al., 2006	
<i>D. magna</i>	9 d/ growth F2 generation LOEC	Subchronic	3,100	Dzialowski et al., 2006			
<i>D. magna</i>	9 d/ growth F2 generation NOEC	Subchronic	<3,100	Dzialowski et al., 2006			
<i>D. magna</i>	9 d/ reproduction NOEC	Subchronic	3,100	Dzialowski et al., 2006			

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	9,660	NIER, 2012b
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	2,600	NIER, 2012b
		<i>M. macrocopa</i>	3 brood/ survival NOEC	Chronic	23,700	NIER, 2012b
		<i>M. macrocopa</i>	3 brood/ reproduction NOEC	Chronic	23,700	NIER, 2012b
	Fish	<i>D. reiro</i>	96 h/ hatching rate NOEC	Acute	8,000	Sun et al., 2014
		<i>D. reiro</i>	96 h/ survival NOEC	Acute	8,000	Sun et al., 2014
		<i>D. reiro</i> (larvae)	96 h/ LC ₅₀	Acute	2,480	Sun et al., 2014
		<i>O. latipes</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	>100,000	Huggett et al., 2002
		<i>D. reiro</i> (embryo)	72 h/ growth and development NOEC	Chronic	12,600	van den Brandhof and Montforts, 2010
		<i>O. latipes</i>	30 dph/ hatchability NOEC	Chronic	>35,000	NIER, 2012b
		<i>O. latipes</i>	30 dph/ time to hatch NOEC	Chronic	>35,000	NIER, 2012b
		<i>O. latipes</i>	30 dph/ juvenile survival NOEC	Chronic	>35,000	NIER, 2012b
		<i>O. latipes</i>	30 dph/ growth (length) NOEC	Chronic	292	NIER, 2012b
		<i>O. latipes</i>	30 dph/ growth (dry weight) NOEC	Chronic	33	NIER, 2012b
Naproxen	Bacteria (sea)	<i>V. fischeri</i>	5 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	14,200	de Garcia et al., 2014
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	17,920	de Garcia et al., 2014
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	35,600	Farrer et al., 2001
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	21,200	Farrer et al., 2001
	Algae	<i>A. falcatus</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	40,000	El-Bassat et al., 2012
		<i>C. vulgaris</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	42,000	El-Bassat et al., 2012
		<i>D. subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	625,500	Cleuvers et al., 2004
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	36,120	NIER, 2011b
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	31,820	Isidori et al., 2005
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC10	Chronic	22,040	NIER, 2011b
	Invertebrate	<i>B. calyciflorus</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	60,000	El-Bassat et al., 2012
		<i>C. dubia</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	66,370	Isidori et al., 2005
		<i>D. longispina</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	82,000	El-Bassat et al., 2012
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	166,300	Cleuvers et al., 2004
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	23,350	NIER, 2011b
		<i>H. attenuata</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	22,360	Quinn et al., 2008
		<i>H. attenuata</i>	96 h/ morphological change LOEC	Acute	5,000	Quinn et al., 2008

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	Invertebrate	<i>H. attenuata</i>	96 h/ morphological change EC ₅₀	Acute	2,620	Quinn et al., 2008
		<i>H. attenuata</i>	96 h/ morphological change NOEC	Acute	1,000	Quinn et al., 2008
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	>50,000	NIER, 2011b
		<i>P. caudatum</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	36,000	El-Bassat et al., 2012
		<i>C. dubia</i>	7 d/ LC ₅₀	Chronic	330	Isidori et al., 2005
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	30,000	NIER, 2011b
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	10,000	NIER, 2011b
		<i>D. magna</i>	21 d/ growth NOEC	Chronic	10,000	NIER, 2011b
		<i>H. attenuata</i>	96 h/ reduction in feeding behavior NOEC	Chronic	5,000	Quinn et al., 2008
		<i>H. attenuata</i>	96 h/ reduction in feeding behavior EC ₅₀	Chronic	2,680	Quinn et al., 2008
		<i>H. attenuata</i>	96 h/ attachment NOEC	Chronic	1,000	Quinn et al., 2008
		<i>H. attenuata</i>	96 h/ growth (hydranth number) NOEC	Chronic	1,000	Quinn et al., 2008
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival NOEC	Chronic	30,000	NIER, 2011b
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction NOEC	Chronic	370	NIER, 2011b
	Fish	<i>O. latipes</i>	40 d/ hatchability NOEC	Chronic	50,000	NIER, 2011b
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile length NOEC	Chronic	50,000	NIER, 2011b
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile dry weight NOEC	Chronic	50,000	NIER, 2011b
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile length NOEC	Chronic	50,000	NIER, 2011b
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile survival NOEC	Chronic	5,000	NIER, 2011b
Naproxen sodium	Algae	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	44,400	Minguez et al., 2016
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	>100,000	Minguez et al., 2016
Neomycin	Bacteria (sea)	<i>V. fischeri</i>	5 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	>1,000,000	Park and Choi, 2008
	Algae	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	4,600	NIER, 2011b
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC10	Chronic	4,280	NIER, 2011b
	Macrophyte	<i>L. gibba</i>	7 d/ growth inhibition EC10	Chronic	>1,000	Brain et al., 2004a
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	56,030	NIER, 2011b
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	42,100	Park and Choi, 2008
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	34,100	Park and Choi, 2008
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	22,850	NIER, 2011b
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	1,670	NIER, 2011b
		<i>D. magna</i>	21 d/ growth NOEC	Chronic	560	NIER, 2011b
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	190	NIER, 2011b
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	30	Park and Choi, 2008
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival NOEC	Chronic	5,000	NIER, 2011b

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	Invertebrate	<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction NOEC	Chronic	5,000	NIER, 2011b
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction NOEC	Chronic	500	Park and Choi, 2008
	Fish	<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	80,800	Park and Choi, 2008
		<i>O. latipes</i>	40 d/ time to hatch NOEC	Chronic	100,000	NIER, 2011b
		<i>O. latipes</i>	40 d/ hatchability NOEC	Chronic	10,000	NIER, 2011b
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile length	Chronic	10,000	NIER, 2011b
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile dry weight	Chronic	10,000	NIER, 2011b
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile survival	Chronic	100	NIER, 2011b
	Bacteria	<i>P. putida</i>	16 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	220	Zounková et al., 2011
	Bacteria (sea)	<i>V. fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	21,000	Zounková et al., 2011
	Algae	<i>A. cylindrica</i>	144 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	32	Ando et al., 2007
		<i>A. flos-aquae</i>	144 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	390	Ando et al., 2007
		<i>Anabaena variabilis</i>	144 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	360	Ando et al., 2007
		<i>M. aeruginosa</i>	144 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	230	Ando et al., 2007
		<i>Microcystis wesenbergii</i>	144 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	350	Ando et al., 2007
		<i>Nostoc sp.</i>	144 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	7,000	Ando et al., 2007
		<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	3,100	Ando et al., 2007
		<i>P. subcapitata</i>	144 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	342	Ando et al., 2007
		<i>Synechococcus leopoldensis</i>	144 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	1,100	Ando et al., 2007
		<i>Synechococcus sp.</i>	144 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	2,000	Ando et al., 2007
		<i>Tetraselmis chuii</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	11,180	Ferreira et al., 2007
		<i>A. cylindrica</i>	144 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	3.1	Ando et al., 2007
		<i>A. flos-aquae</i>	144 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	25	Ando et al., 2007
		<i>A. variabilis</i>	144 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	100	Ando et al., 2007
		<i>M. aeruginosa</i>	144 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	31	Ando et al., 2007
		<i>M. wesenbergii</i>	144 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	250	Ando et al., 2007
		<i>Nostoc sp.</i>	144 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	780	Ando et al., 2007
		<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	780	Zounková et al., 2011
		<i>P. subcapitata</i>	144 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	183	Ando et al., 2007
		<i>S. leopoldensis</i>	144 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	250	Ando et al., 2007
		<i>Synechococcus sp.</i>	144 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	250	Ando et al., 2007
	Duckweed	<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	42,100	Zounková et al., 2011

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
Propranolol	Invertebrate	<i>A. parthenogenetica</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	871,000	Ferreira et al., 2007
		<i>A. parthenogenetica</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	806,000	Ferreira et al., 2007
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	>250,000	Ji et al., 2012
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization NOEC	Acute	400,000	Zounková et al., 2011
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	>250,000	Ji et al., 2012
		<i>Palaemonetes pugio</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	683,300	Uyaguari et al., 2009
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	<20,000	Zounková et al., 2011
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival and growth NOEC	Chronic	9,230	Ji et al., 2012
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	3,080	Ji et al., 2012
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival and reproduction NOEC	Chronic	27,700	Ji et al., 2012
	Fish	<i>Salvelinus namaycush</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	<200,000	Marking et al., 1988
		<i>O. latipes</i>	100 d/ survival and growth NOEC	Chronic	50,000	Ji et al., 2012
		<i>V. fischeri</i>	30 min/ bioluminescence inhibition EC ₅₀	Acute	61,000	Ferrari et al., 2004
	Algae (sea)	<i>V. fischeri</i>	30 min/ bioluminescence inhibition EC ₅₀	Acute	>100,000	Maszkowska et al., 2014
		<i>S. pseudocostatum</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	208	Petersen et al., 2014
		<i>C. meneghiniana</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	244	Ferrari et al., 2004
		<i>D. subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	5,800	Cleuvers, 2003
		<i>D. subspicatus</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	700	Cleuvers, 2005
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	770	Liu et al., 2009
		<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	7,400	Ferrari et al., 2004
		<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	660	Yamamoto et al., 2007
		<i>S. leopolensis</i>	96 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	668	Ferrari et al., 2004
		<i>S. vacuolatus</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	24,000	Maszkowska et al., 2014
		<i>T. pyriformis</i>	24 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	4,820	Lang et al., 2012
		<i>C. meneghiniana</i>	96 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	94	Ferrari et al., 2004
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC10	Chronic	571	NIER, 2012b
		<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	5,000	Ferrari et al., 2004
		<i>P. subcapitata</i>	96 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	100	Yamamoto et al., 2007
		<i>S. leopolensis</i>	96 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	350	Ferrari et al., 2004
Propranolol	Macrophyte	<i>L. gibba</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	114,000	Cleuvers, 2003
	Invertebrate	<i>C. dubia</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	1,510	Ferrari et al., 2004
		<i>C. dubia</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	1,400	Fraysse and Garric, 2009

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/ L}$)	Reference
	Invertebrate	<i>C. dubia</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	800	Huggett et al., 2002
		<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	15,800	Calleja et al., 1994
		<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	2,700	Lilius et al., 1995
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	7,700	Cleuvers, 2005
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	7,500	Cleuvers, 2003
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	5,531	de Oliveira et al., 2015
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	3,500	NIER, 2012b
		<i>D. magna</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	2,750	Ferrari et al., 2004
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	1,670	Stanley et al., 2006
		<i>D. magna</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	1,600	Huggett et al., 2002
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	1,570	Stanley et al., 2006
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	1,400	Stanley et al., 2006
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	460	Yamamoto et al., 2007
		<i>D. pulex</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	3,833	Lilius et al., 1995
		<i>H. azteca</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	29,800	Huggett et al., 2002
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	2,270	NIER, 2012b
		<i>S. proboscideus</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	1,870	Calleja et al., 1994
		<i>T. platyrus</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	10,310	Kim et al., 2009
		<i>C. dubia</i>	7 d/ reproduction NOEC	Chronic	125	Huggett et al., 2002
		<i>C. dubia</i>	7 d/ reproduction NOEC	Chronic	9	Ferrari et al., 2004
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	1,270	NIER, 2012b
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction EC ₅₀	Chronic	132	de Oliveira et al., 2015
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	66	de Oliveira et al., 2015
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	12	NIER, 2012b
		<i>H.azteca</i>	27 d/ Reproduction NOEC	Chronic	1.0	Huggett et al., 2002
		<i>M. macrocopa</i>	3 brood chronic/ survival NOEC	Chronic	56	NIER, 2012b
		<i>M. macrocopa</i>	3 brood chronic/ reproduction NOEC	Chronic	56	NIER, 2012b
	Invertebrate (sea)	<i>A. salina</i>	24 h/ LC ₅₀	Acute	407,000	Calleja et al., 1994
	Fish	<i>O. latipes</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	24,300	Huggett et al., 2002
		<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	9,000	Yamamoto et al., 2007
		<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	11,400	Kim et al., 2009
		<i>O. latipes</i>	14 d/ growth NOEC	Acute	100	Huggett et al., 2002
		<i>P. promelas</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	1,210	Stanley et al., 2006
		<i>P. promelas</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	1,420	Stanley et al., 2006
		<i>P. promelas</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	1,690	Stanley et al., 2006

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	Fish	<i>D. rerio</i> (embryo)	10 d/ survival NOEC	Chronic	2,000	Ferrari et al., 2004
		<i>O. latipes</i>	30 dph/ juvenile survival NOEC	Chronic	920	NIER, 2012b
		<i>O. latipes</i>	30 dph/ growth NOEC	Chronic	923	NIER, 2012b
		<i>O. latipes</i>	30 dph/ hatchability NOEC	Chronic	>10,400	NIER, 2012b
		<i>O. latipes</i>	30 dph/ time to hatch NOEC	Chronic	>10,400	NIER, 2012b
		<i>O. latipes</i>	28 d/ reproduction NOEC	Chronic	<0.5	Huggett et al., 2002
Roxithromycin	Bacteria (sea)	<i>V. fischeri</i>	5 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	>1,000,000	Choi et al., 2008
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	>1,000,000	Choi et al., 2008
	Algae	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	47	Yang et al., 2008
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ survival NOEC	Chronic	10	Yang et al., 2008
	Macrophyte	<i>L. gibba</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	>1,000	Brain et al., 2004a
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	119,800	NIER, 2014
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	74,300	Choi et al., 2008
		<i>D. magna</i>	96 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	7,100	Choi et al., 2008
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	75,600	Choi et al., 2008
		<i>M. macrocopa</i>	96 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	39,300	Choi et al., 2008
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	10,000	NIER, 2014
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	3,200	NIER, 2014
	Fish	<i>O. latipes</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	>500,000	Choi et al., 2008
		<i>O. latipes</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	>200,000	NIER, 2014
		<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	288,300	Choi et al., 2008
Sulfamethazine	Bacteria (sea)	<i>V. fischeri</i>	5 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	303,000	Kim et al., 2007
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	344,700	Kim et al., 2007
	Macrophyte	<i>L. gibba</i>	7 d/ wet weight EC ₅₀	Acute	1,000	Brain et al., 2004
		<i>L. gibba</i>	7 d/ frond number EC ₅₀	Acute	>1000	Brain et al., 2004
		<i>L. gibba</i>	7 d/ chlorophylla EC ₅₀	Acute	>1000	Brain et al., 2004
		<i>L. gibba</i>	7 d/ chlorophyllb EC ₅₀	Acute	>1000	Brain et al., 2004
		<i>L. gibba</i>	7 d/ carotenoids EC ₅₀	Acute	>1000	Brain et al., 2004
		<i>L. gibba</i>	7 d/ wet weight EC10	Chronic	381	Brain et al., 2004
	Algae	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth EC ₅₀	Acute	9	Yang et al., 2008
	Invertebrate	<i>D. curvirostris</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	157,400	Dalla Bona et al., 2014

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/ L}$)	Reference
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	506,300	Park and Choi, 2008
		<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	133,000	Gallina et al., 2008
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	215,900	Park and Choi, 2008
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	202,000	De Liguoro et al., 2009
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	201,100	Dalla Bona et al., 2014
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	185,300	Jung et al., 2008
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	174,400	Kim et al., 2007
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	113,000	Ji et al., 2012
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	105,000	Gallinaetal., 2008
		<i>D. magna</i>	96 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	158,800	Kim et al., 2007
		<i>D. magna</i>	96 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	147,500	Jung et al., 2008
		<i>M. macrocopa</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	310,900	Park and Choi, 2008
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	110,700	Park and Choi, 2008
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	122,700	Ji et al., 2012
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	30,000	Park and Choi, 2008
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	30,000	Park and Choi, 2008
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	30,000	Ji et al., 2012
		<i>D. magna</i>	21 d/ growth NOEC	Chronic	30,000	Ji et al., 2012
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	3,300	Ji et al., 2012
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction LOEC	Chronic	3,125	De Liguoro et al., 2009
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	1,563	De Liguoro et al., 2009
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival NOEC	Chronic	30,000	Park and Choi, 2008
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction NOEC	Chronic	30,000	Park and Choi, 2008
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival NOEC	Chronic	16,700	Ji et al., 2012
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction NOEC	Chronic	16,700	Ji et al., 2012
	Fish	<i>O. latipes</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	>500,000	Park and Choi, 2008
		<i>O. latipes</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	>100,000	Kim et al., 2007
		<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	>500,000	Park and Choi, 2008
		<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	>100,000	Kim et al., 2007
		<i>O. latipes</i>	10 d/ hatchability NOEC	Chronic	200,000	Ji et al., 2012
		<i>O. latipes</i>	10 d/ time to hatch NOEC	Chronic	200,000	Ji et al., 2012
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile survival NOEC	Chronic	200,000	Ji et al., 2012
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile growth NOEC	Chronic	20,000	Ji et al., 2012
Sulfathiazole	Bacteria (sea)	<i>V. fischeri</i>	5 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	>1,000,000	Kim et al., 2007
		<i>V. fischeri</i>	15 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	>1,000,000	Kim et al., 2007

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	Bacteria (sea)	<i>V. fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	>50,000	Bia ł k-Bielińska et al., 2011
	Macrophyte	<i>L. minor</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	4,890	Bia ł k-Bielińska et al., 2011
	Algae	<i>C. vulgaris</i>	48 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	163,200	Baran et al., 2006
		<i>S. vacuolatus</i>	24 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	13,100	Bia ł k-Bielińska et al., 2011
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	616,700	Park and Choi, 2008
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	253,100	Kim et al., 2009a
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	160,800	Kim et al., 2009b
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	149,300	Kim et al., 2007
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	142,200	Kim et al., 2010
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	141,000	Ji et al., 2012
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	135,700	Jung et al., 2008
		<i>D. magna</i>	96 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	85,400	Kim et al., 2007
		<i>D. magna</i>	96 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	78,900	Jung et al., 2008
		<i>M. macrocopa</i>	24 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	430,100	Park and Choi, 2008
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	391,100	Park and Choi, 2008
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	293,000	Ji et al., 2012
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	11,000	Park and Choi, 2008
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	11,000	Park and Choi, 2008
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	6,700	Ji et al., 2012
		<i>D. magna</i>	21 d/ growth NOEC	Chronic	6,700	Ji et al., 2012
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	2,200	Ji et al., 2012
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival NOEC	Chronic	35,000	Park and Choi, 2008
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction NOEC	Chronic	35,000	Park and Choi, 2008
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival NOEC	Chronic	11,100	Ji et al., 2012
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction NOEC	Chronic	3,700	Ji et al., 2012
	Fish	<i>O. latipes</i>	48 h/ LC ₅₀	Acute	>500,000	Kim et al., 2007
		<i>O. latipes</i>	96 h/ LC ₅₀	Acute	>500,000	Kim et al., 2007
		<i>O. latipes</i>	10 d/ hatchability NOEC	Chronic	500,000	Ji et al., 2012
		<i>O. latipes</i>	10 d/ time to hatch NOEC	Chronic	50,000	Ji et al., 2012
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile survival NOEC	Chronic	500,000	Ji et al., 2012
		<i>O. latipes</i>	40 d/ juvenile growth NOEC	Chronic	500,000	Ji et al., 2012
		<i>O. latipes</i>	100 d/ adult survival NOEC	Chronic	500,000	Ji et al., 2012
		<i>O. latipes</i>	100 d/ adult growth NOEC	Chronic	500,000	Ji et al., 2012

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/ L}$)	Reference
Tylosin	Bacteria (sea)	<i>V. fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	>1,800	van der Grinten et al., 2010
		<i>V. fischeri</i>	30 min/ luminescence inhibition EC ₅₀	Acute	>1,800	van der Grinten et al., 2010
	Algae	<i>Cyanobacteria</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	5280	Yasser and Adili, 2015
		<i>Cyanobacteria</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	5280	Yasser and Adili, 2015
		<i>M. aeruginosa</i>	7 d/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	34	Halling-Sørensen, 2000
		<i>M. aeruginosa</i>	24 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	290	van der Grinten et al., 2010
		<i>P. subcapitata</i>	24 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	8.9	van der Grinten et al., 2010
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	210	Yang et al., 2008
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	411	Eguchi et al., 2004
		<i>Selenastrum capricornutum</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	950	De Liguoro et al., 2003
		<i>S. capricornutum</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	1,380	Halling-Sørensen, 2000
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition NOEC	Chronic	206	Eguchi et al., 2004
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition LOEC	Chronic	≤ 64	Yang et al., 2008
	Algae (sea)	<i>C. closterium</i>	1 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	270	Hagenbuch and pinckney, 2012
		<i>C. closterium</i>	1 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	270	Hagenbuch and pinckney, 2012
		<i>N. ramosissima</i>	1 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	960	Hagenbuch and pinckney, 2012
		<i>N. ramosissima</i>	1 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	960	Hagenbuch and pinckney, 2012
	Macrophyte	<i>L. gibba</i>	14 d/ frond no. EC ₅₀	Chronic	1,110	Brain et al., 2005
		<i>L. gibba</i>	14 d/ frond no. EC ₅₀	Chronic	1,110	Brain et al., 2005
		<i>M. spicatum</i>	28 d/ dry mass EC ₅₀	Chronic	1,088	Brain et al., 2005
		<i>M. spicatum</i>	28 d/ dry mass EC ₅₀	Chronic	1,090	Brain et al., 2005
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC10	Acute	483,000	Wollenberger et al., 2000
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	638,850	NIER, 2010b
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	680,000	Wollenberger et al., 2000
		<i>D. magna</i>	24 h/ immobilization LOEC	Acute	700,000	Wollenberger et al., 2000
		<i>D. magna</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	932,000	Gallina et al., 2008
		<i>M. macrocopa</i>	48 h/ immobilization EC ₅₀	Acute	554,220	NIER, 2010b

Pharmaceuticals	Taxonomic group	Species	Test duration/ endpoint	Test type	Conc. ($\mu\text{g/L}$)	Reference
	Invertebrate	<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (total no. of young) NOEC	Chronic	500	NIER, 2010b
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (young per brood) NOEC	Chronic	10,000	NIER, 2010b
		<i>D. magna</i>	21 d/ survival NOEC	Chronic	20,000	NIER, 2010b
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction (time to first brood) NOEC	Chronic	20,000	NIER, 2010b
		<i>D. magna</i>	21 d/ growth NOEC	Chronic	20,000	NIER, 2010b
		<i>D. magna</i>	21 d/ reproduction NOEC	Chronic	45,000	Wollenberger et al., 2000
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ survival NOEC	Chronic	100,000	NIER, 2010b
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction (time to first brood) NOEC	Chronic	100,000	NIER, 2010b
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction (total no. of young) NOEC	Chronic	100,000	NIER, 2010b
		<i>M. macrocopa</i>	7 d/ reproduction (young per brood) NOEC	Chronic	100,000	NIER, 2010b
	Fish	<i>D. rerio</i>	96 h/ larvae survival NOEC	Acute	100,000	Hu et al., 2010
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 d/ hatchability NOEC	Chronic	100,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 d/ time to hatch NOEC	Chronic	100,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	17 d/ larvae survival NOEC	Chronic	100,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	17 d/ larvae length NOEC	Chronic	100,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	17 d/ larvae dry weight NOEC	Chronic	100,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 d/ juvenile survival NOEC	Chronic	100,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 d/ juvenile length NOEC	Chronic	100,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 d/ juvenile dry weight NOEC	Chronic	100,000	NIER, 2010b
		<i>D. rerio</i> (ELS test)	32 d/ juvenile condition factor NOEC	Chronic	100,000	NIER, 2010b
Vancomycin	Algae	<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	1.32	Lofrano et al., 2014
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC ₅₀	Acute	0.724	Magdaleno et al., 2015
		<i>P. subcapitata</i>	72 h/ growth inhibition EC10	Chronic	0.34	Magdaleno et al., 2015

부록 표 3-2. 기존 용역사업의 평가대상 의약품질 30종의 환경 중 실측 농도

(단위: μ g/L)

의약품질	하수처리장 방류수				지표수				참고문헌
	빈도	평균	최소	최대	빈도	평균	최소	최대	
Acetaminophen	NA	0.002	0.001	0.009	NA	0.05	0.001	0.439	Kim et al., 2006
	NA	0.046	0.002	0.11	NA	0.042	0.002	0.21	Park, 2006
	12/16	0.06	-	0.16	-	-	-	-	Han et al., 2006
	-	-	-	-	13/40	0.138	0.108	0.195	NIER, 2006
	3/7	0.01	0.002	0.019	6/8	0.033	0.004	0.073	Kim et al., 2007
	0/10	ND	ND	ND	1/24	0.137	ND	-	NIER, 2007
	0/10	ND	ND	ND	1/16	0.126	ND	-	NIER, 2007
	2/12	0.008	0.006	0.009	9/12	0.043	0.005	0.127	Choi et al., 2008b
	-	-	-	-	40/80	0.024	0.005	0.097	NIER, 2008a
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2009a
	1/14	0.006	-	0.137	-	-	-	-	Koo et al., 2010
	1/16	0.008	-	0.126	-	-	-	-	Koo et al., 2010
	-	-	-	-	29/80	0.037	0.003	0.594	NIER, 2010a
	4/5	0.01	-	0.027	-	-	-	-	Behera et al., 2011
	-	-	-	-	30/80	0.076	0.002	0.965	NIER, 2011a
	1/34	0.652	-	-	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	0/16	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	1/8	0.431	-	-	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	-	-	-	-	38/80	0.043	0.002	1.04	NIER, 2012a
	-	-	-	-	0/6	<LOD	<LOD	<LOD	Kang et al., 2013
	1/11	0.0024	0.0024	0.0024	-	-	-	-	Lim et al., 2013
	0/11	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Lim et al., 2013
	2/15	0.0028	0.0032	0.0383	-	-	-	-	Nam et al., 2014
	7/10	0.005	0.0031	0.0063	-	-	-	-	Nam et al., 2014
	14/15	0.0903	-	-	-	-	-	-	Subedi et al., 2014
	8/9	0.0685	-	-	-	-	-	-	Subedi et al., 2014
	14/16	0.0566	-	-	-	-	-	-	Subedi et al., 2014
	-	3.27	0.03	6.51	-	-	-	-	Matongo et al., 2015
Acetylsalicylic acid	-	-	-	-	-	0.0000 514	<LOD	0.0002 69	NIER, 2007
	-	-	-	-	-	0.0000 318	<LOD	0.0000 64	NIER, 2008
	7/10	0.116	0.035	0.22	21/24	0.079	0.029	0.269	NIER, 2007
	-	-	-	-	9/40	0.107	<LOD	0.083	NIER, 2009a
	-	-	-	-	-	34.6	<LOD	0.0001 66	NIER, 2009b
	-	6.29	-	-	-	-	-	-	Sim et al., 2010
	-	-	-	-	4/80	0.012	0.010	0.060	NIER, 2012a
	-	-	-	-	6/6	2.54	1.24	3.07	Kang et al., 2013
Amoxicillin	-	-	-	-	0/40	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2007
Bacitracin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefadroxil	-	-	-	-	6/80	0.019	0.011	0.047	NIER., 2008a
	-	-	-	-	1/80	0.005	<LOD	0.011	NIER., 2010a
	-	-	-	-	1/80	0.006	<LOD	0.053	NIER., 2011
	0/58	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	-	-	-	-	0/80	0.004	0.004	0.004	NIER, 2012a
	-	-	-	-	0/17	0.004	0.004	0.004	NIER, 2013
	-	-	-	-	43/80	0.015	0.005	0.079	NIER., 2008a
	-	-	-	-	2/40	0.003	0.005	0.009	NIER., 2010a
	-	-	-	-	10/40	0.111	0.01	1.957	NIER., 2010a
	-	-	-	-	13/40	0.032	0.006	0.448	NIER., 2011a
	-	-	-	-	4/40	0.009	0.008	0.176	NIER., 2011a
	-	-	-	-	3/80	0.006	0.004	0.106	NIER., 2012a
	-	-	-	-	1/17	0.004	0.003	0.025	NIER., 2013
Chlortetracycline	-	-	-	-	9/40	1.093	0.051	5.404	NIER, 2007
	-	-	-	-	2/80	0.075	0.07	0.08	NIER, 2008a

	-	-	-	-	4/80	0.128	0.096	0.167	NIER, 2009a
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2010a
	-	-	-	-	1/80	0.008	0.008	0.008	NIER, 2011a
	9/16	0.168	-	2.237	-	-	-	-	Koo et al., 2010
	9/14	0.308	-	5.404	-	-	-	-	Koo et al., 2010
	3/34	0.568	0.112	1.34	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	2/8	1.05	0.067	2.03	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	1/8	0.222	-	-	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	2/8	0.682	0.605	0.758	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	-	-	-	-	40/80	0.010	0.005	0.015	NIER, 2013
	5/11	0.517	<LOD	4.52	-	-	-	-	Lim et al., 2013
	10/11	0.267	<LOD	2.22	-	-	-	-	Lim et al., 2013
	-	-	-	-	1/17	0.025	0.002	0.384	NIER, 2013
	3/34	0.568	0.112	1.34	-	-	-	-	Ekpeghere et al., 2016
	2/8	1.05	0.067	2.03	-	-	-	-	Ekpeghere et al., 2016
Cimetidine	-	4.93	0.01	7.76	-	0.15	0.003	1.338	Kim et al., 2005
	4/4	5.84	3.1	7.76	3/4	0.54	<0.02	1.34	Choi et al., 2008b
	4/4	5.67	5.18	6.14	3/4	0.26	<0.02	0.46	Choi et al., 2008b
	3/4	3.28	<0.02	5.32	1/4	0.02	<0.02	0.08	Choi et al., 2008b
	-	-	-	-	10/40	0.894	<LOD	1.716	NIER, 2009a
	-	-	-	-	-	0.2165	<LOD	3.028	NIER, 2009b
	-	-	-	-	42/80	0.106	0.010	1.47	NIER, 2012a
Ciprofloxacin	-	0.012	0.000001	0.05	-	0.019	<LOD	0.324	NIER, 2006
	0/5	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	NIER, 2007
	-	-	-	-	-	0.024	0.012	0.035	NIER, 2008
	-	-	-	-	1/40	0.0012	<LOD	0.048	NIER, 2009a
	-	-	-	-	-	0.048	-	-	NIER, 2009b
	2/16	0.001	-	0.011	-	-	-	-	Koo et al., 2010
	1/24	0.0001	-	-	-	-	-	-	Koo et al., 2010
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2010a
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2011a
	3/34	0.728	0.061	2.05	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	1/8	0.142	-	-	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	1/8	3.08	-	-	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	2/8	1.86	0.773	2.95	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	-	-	-	-	0/80	0.002	0.002	0.002	NIER, 2012a
	-	-	-	-	0/6	<LOD	<LOD	<LOD	Kang et al., 2013
	1/10	0.013	-	-	-	-	-	-	Kim et al., 2013
	3/10	0.085	0.001	0.24	-	-	-	-	Kim et al., 2013
	1/24	0.001	-	-	-	-	-	-	Kim et al., 2013
	-	-	-	-	0/17	0.002	0.002	0.002	NIER, 2013
	-	-	-	-	3/5	<LOD	0.0492	0.443	Kim et al., 2009
	-	-	-	-	16/80	0.036	0.011	0.714	NIER, 2011a
	-	-	-	-	61/80	0.019	0.001	0.207	NIER, 2012a
	-	-	-	-	8/17	0.039	0.003	0.140	NIER, 2013
Diclofenac	-	-	-	-	4/40	0.091	0.045	0.175	NIER, 2006
	12/17	1.97	-	10.96	-	-	-	-	Han et al., 2006
	7/7	0.04	0.009	0.127	3/8	0.003	0.001	0.007	Kim et al., 2007
	-	-	-	-	0/40	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2007
	-	-	-	-	41/80	0.028	0.005	0.318	NIER, 2008a
	-	-	-	-	2/80	0.069	0.06	0.077	NIER, 2009a
	-	-	-	-	7/80	0.342	0.086	0.793	NIER, 2010a
	11/11	0.014	0.0078	0.026	-	-	-	-	Ryu et al., 2010
	4/4	0.015	0.00087	0.03	6/6	0.067	0.021	0.098	Yoon et al., 2010
	4/5	0.024	0.013	0.049	-	-	-	-	Behera et al., 2011
	-	-	-	-	19/80	0.113	0.021	0.383	NIER, 2011a
	22/34	0.191	0.052	1.76	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	1/8	0.186	-	-	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	3/8	0.161	0.046	0.221	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	3/8	7.56	0.457	19.2	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	-	-	-	-	16/80	0.010	0.003	0.139	NIER, 2012a
	-	-	-	-	6/6	0.003	0.0008	0.0087	Kang et al., 2013

	0/15	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Nam et al., 2014
	0/10	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Nam et al., 2014
	-	-	-	0.359	-	-	-	-	Ryu et al., 2014
	4/4	-	<LOD	0.203	7/11	-	<LOD	0.051	Lee et al., 2013
	22/34	0.191	0.052	1.76	-	-	-	-	Ekpeghere et al., 2016
	1/8	0.186	-	-	-	-	-	-	Ekpeghere et al., 2016
Diphenhydramine	10/15	0.00442	<LOD	0.0152	-	-	-	-	Subedi et al., 2013
	9/9	0.0989	0.037	0.217	-	-	-	-	Subedi et al., 2013
	16/16	0.224	0.0872	0.46	-	-	-	-	Subedi et al., 2013
Enrofloxacin	-	-	-	-	5/40	0.0608	-	-	NIER, 2006
	2/5	0.055	<LOD	0.529	-	-	-	-	NIER, 2007
	3/24	0.048	0.03	0.08	-	-	-	-	NIER, 2007
	-	-	-	-	8/80	0.0156	-	-	NIER, 2008
	-	-	-	-	0/40	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2009a
	-	-	-	-	0/80	<LOD	-	-	NIER, 2009b
	-	-	-	-	0/80	<LOD	-	-	NIER, 2010
	-	-	-	-	0/80	0.002	0.002	0.002	NIER, 2012a
	0/10	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Kim et al., 2013
	0/10	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Kim et al., 2013
	3/24	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Kim et al., 2013
	-	-	-	-	0/17	0.002	0.002	0.002	NIER, 2013
Erythromycin	-	-	-	-	1/40	0.08	-	-	NIER, 2006
	-	-	-	-	7/40	0.029	0.027	0.033	NIER, 2007
	-	-	-	-	32/80	0.006	0.003	0.028	NIER, 2008a
	-	-	-	-	2/80	0.078	0.065	0.09	NIER, 2009a
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2010a
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2011a
	1/34	0.146	0.146	0.146	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	2/8	0.101	0.029	0.172	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	1/8	0.47	-	-	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	1/8	2.35	-	-	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	-	-	-	-	0/80	0.010	0.010	0.010	NIER, 2012a
	-	-	-	-	0/6	<LOD	<LOD	<LOD	Kang et al., 2013
	-	-	-	-	0/17	0.003	0.003	0.003	NIER, 2013
	1/34	0.146	-	-	-	-	-	-	Ekpeghere et al., 2016
	2/8	0.101	0.029	0.172	-	-	-	-	Ekpeghere et al., 2016
Fenbendazole	-	-	-	-	2/80	0.072	0.058	0.086	NIER, 2009a
	-	-	-	-	3/80	0.023	0.022	0.024	NIER, 2010a
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2011a
	-	-	-	-	1/80	0.010	0.010	0.020	NIER, 2012a
	-	-	-	-	4/6	0.0058	0.0014	0.0168	Kang et al., 2013
	1/3	0.003	-	-	18/38	0.009	0.001	0.063	Sim et al., 2013
	4/13	0.013	0.001	0.021	-	-	-	-	Sim et al., 2013
	1/3	0.014	-	-	-	-	-	-	Sim et al., 2013
Florfenicol	4/4	0.666	0.029	1.49	-	-	-	-	Sim et al., 2013
	-	-	-	-	64/80	0.007	0.005	0.028	NIER, 2008a
	-	-	-	-	1/80	0.03	-	-	NIER, 2009a
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2010a
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2011a
	0/42	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	1/8	18.8	-	-	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	4/8	1.33	0.033	4.61	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	-	-	-	-	0/80	0.010	0.005	0.015	NIER, 2012a
	-	-	-	-	0/17	0.003	0.003	0.003	NIER, 2013
	0/34	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Ekpeghere et al., 2016
	1/8	18.8	-	-	-	-	-	-	Ekpeghere et al., 2016
Gemfibrozil	0/16	ND	ND	ND	-	-	-	-	Han et al., 2006
	3/7	0.0112	0.0039	0.017	3/8	0.0066	0.0018	0.0091	Kim et al., 2007
	3/3	0.035	0.026	0.052	24/38	0.007	0.002	0.022	Sim et al., 2013
	13/13	0.022	0.004	0.064	-	-	-	-	Sim et al., 2013
	3/3	0.009	0.004	0.015	-	-	-	-	Sim et al., 2013
	1/4	0.002	-	-	-	-	-	-	Sim et al., 2013

	1/1	0.033	-	-	3/3	0.0233	0.016	0.036	Ryu et al., 2014
	1/1	0.027	-	-	2/3	0.0150	<0.005	0.018	Ryu et al., 2014
	4/4	0.027	0.012	0.046	5/6	0.007	0.00025	0.013	Yoon et al., 2010
	5/5	0.017	0.009	0.026	-	-	-	-	Behera et al., 2011
Ibuprofen	-	-	-	-	15/40	0.869	0.022	3.528	NIER, 2006
	12/17	0.07	-	0.31	-	-	-	-	Han et al., 2006
	5/7	0.065	0.01	0.137	6/8	0.028	0.011	0.038	Kim et al, 2007
	-	-	-	-	1/40	0.108	-	-	NIER, 2007
	-	-	-	-	38/80	0.039	0.009	0.304	NIER, 2008a
	-	-	-	-	2/80	0.131	0.07	0.19	NIER, 2009a
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2010a
	4/4	100,000	35,000	270,000	6/6	23,000	1,200	51,000	Yoon et al., 2010
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2011a
	7/11	3,400	<1,000	11,000	-	-	-	-	Ryu et al., 2011
	0/58	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	-	-	-	-	10/80	0.022	0.005	0.330	NIER, 2012a
	-	-	-	-	6/6	3500	1,500	8,400	Kang et al., 2013
Lincomycin	8/15	3,800	2,100	20,600	-	-	-	-	Nam et al., 2014
	4/10	6,200	2,900	9,400	-	-	-	-	Nam et al., 2014
	NA	0.305	0.00003	1.175	NA	0.167	0.0003	2.657	NIER, 2006
	7/10	7.589	0.11	25.86	7/16	0.146	0.01	0.34	NIER, 2007
	9/10	0.214	0.01	0.51	8/24	0.061	0.002	0.25	NIER, 2007
	3/3	21	2.12	52.9	29/38	0.295	0.001	2.62	Sim et al., 2013
	13/13	14.2	0.561	95	-	-	-	-	Sim et al., 2013
	3/3	12.8	1.5	33.3	-	-	-	-	Sim et al., 2013
	4/4	150	0.628	575	-	-	-	-	Sim et al., 2013
	5/5	9.089	1.437	21.278	-	-	-	-	Behera et al., 2011
	-	-	-	-	42/80	0.015	0.003	0.079	NIER, 2012a
	4/4	-	0.253	1.84	10/11	ND	NA	0.074	Lee et al., 2013
	2/2	-	-	477	-	-	-	-	Lee et al., 2013
Mefenamic acid	-	-	-	-	14/17	0.130	0.002	0.758	NIER, 2013
	9/10	0.264	0.05	0.64	8/24	0.009	0.008	0.07	NIER, 2007
	-	-	-	-	55/80	0.044	<LOD	0.315	NIER, 2008a
	-	-	-	-	18/80	0.126	0.06	0.278	NIER, 2009a
	-	-	-	-	28/80	0.088	0.005	1.39	NIER, 2010a
	-	-	-	-	16/80	0.0905	0.08	1.92	NIER, 2011a
	8/34	0.385	0.068	1.36	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	0/16	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	1/8	0.167	-	-	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	-	-	-	-	21/80	0.042	0.015	0.660	NIER, 2012a
	-	-	-	-	2/6	0.004	0.0028	0.0051	Kang et al., 2013
Metoprolol	-	-	-	-	4/80	0.005	0.003	0.006	NIER, 2011a
	-	-	-	-	12/80	0.001	0.001	0.005	NIER, 2012a
	2/3	0.01	0.002	0.019	19/38	0.008	0.000	0.065	Sim et al., 2013
	12/13	0.01	0.002	0.016					Sim et al., 2013
	2/3	0.032	0.026	0.037					Sim et al., 2013
	0/4	ND	-	-					Sim et al., 2013
	15/15	0.0239	0.0045	0.0543	-	-	-	-	Nam et al., 2014
	10/10	0.052	0.0208	0.0835	-	-	-	-	Nam et al., 2014
Naproxen	NA	0.111	0.0004	0.41	NA	0.035	0.0004	0.326	NIER, 2006
	5/10	0.114	0.01	0.39	6/24	0.03	0.01	0.07	NIER, 2007
	2/10	0.038	0.035	0.041	3/16	0.026	0.004	0.06	NIER, 2007
	7/7	0.128	0.020	0.483	6/8	0.011	0.0018	0.018	Kim et al., 2007
	-	-	-	-	54/80	0.023	0.006	0.157	NIER, 2008a
	-	-	-	-	20/80	0.055	0.026	0.224	NIER, 2009a
	-	-	-	-	1/80	0.082	-	-	NIER, 2010a
	9/34	0.25	0.021	0.74	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	0/8	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	2/8	0.309	0.248	0.37	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	3/8	13.3	0.361	39.3	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	-	-	-	-	4/80	0.046	0.040	0.220	NIER, 2012a
	3/3	0.035	0.026	0.052	31/38	0.033	0.005	0.191	Sim et al., 2013

	13/13	0.158	0.019	0.627	-	-	-	-	Sim et al., 2013
	3/3	0.209	0.126	0.282	-	-	-	-	Sim et al., 2013
	3/4	0.026	0.017	0.039	-	-	-	-	Sim et al., 2013
	4/15	0.0027	0.002	0.0266	-	-	-	-	Nam et al., 2014
	1/10	0.0028	0.0028	0.0028	-	-	-	-	Nam et al., 2014
	1/1	0.482			3/3	0.3	0.074	0.619	Ryu et al., 2014
	1/1	0.419			3/3	0.4	0.184	0.652	Ryu et al., 2014
	4/4	0.183	0.081	0.36	6/6	0.057	0.0053	0.1	Yoon et al., 2010
	4/5	0.111	0.037	0.166	-	-	-	-	Behera et al., 2011
	1/10	7.83	ND	-	1/24	0.94	ND	-	NIER, 2007
Neomycin	2/10	1.005	0.97	1.04	0/16	ND	ND	-	NIER, 2007
Oxytetracycline	-	-	-	-	1/40	0.239	-	-	NIER, 2006
	-	-	-	-	0/40	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2007
	-	-	-	-	2/80	0.044	0.027	0.06	NIER, 2008a
	-	-	-	-	1/80	0.206	-	-	NIER, 2009a
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2010a
	0/24	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Koo et al., 2010
	0/16	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Koo et al., 2010
	-	-	-	-	1/80	0.007	0.007	0.007	NIER, 2011a
	0/50	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	1/8	3.38	-	-	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	-	-	-	-	40/80	0.008	0.005	0.010	NIER, 2012a
	0/11	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Lim et al., 2013
	0/11	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Lim et al., 2013
	-	-	-	-	0/17	0.003	0.003	0.003	NIER, 2013
	0/34	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Ekpeghere et al., 2016
	1/8	3.38	-	-	-	-	-	-	Ekpeghere et al., 2016
Propranolol	-	-	-	-	18/80	0.011	0.002	0.060	NIER, 2011a
	-	-	-	-	20/80	0.003	0.002	0.013	NIER, 2012a
	-	-	<LOD	0.0479	-	-	<LOD	0.0038	Lee et al., 2013
Roxithromycin	NA	0.097	0.032	0.195	NA	0.005	0.00005	0.36	Park, 2006
	-	-	-	-	0/40	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2006
	-	-	-	-	0/7	<LOD	<LOD	<LOD	Kang et al., 2013
	-	-	-	-	5/33	0.010	0.012	0.040	KFDA, 2007
	-	-	-	-	0/39	<LOD	<LOD	<LOD	KFDA, 2007
	6/7	0.0503	-	0.066	19/34	0.0046	-	0.0153	Choi et al., 2008a
	6/7	0.1445	-	0.195	24/33	0.0099	-	0.0355	Choi et al., 2008a
Sulfamethazine	-	-	-	-	4/40	0.615	0.144	1.546	NIER, 2006
	-	-	-	-	3/40	0.23	0.091	0.304	NIER, 2007
	-	-	-	-	68/80	0.03	0.005	0.805	NIER, 2008a
	-	-	-	-	11/80	0.027	0.018	0.055	NIER, 2009a
	1/24	0.012	-	0.296	-	-	-	-	Koo et al., 2010
	2/16	0.025	-	0.304	-	-	-	-	Koo et al., 2010
	-	-	-	-	20/80	0.079	0.011	0.882	NIER, 2010a
	3/5	0.114	-	0.408	-	-	-	-	Behera et al., 2011
	-	-	-	-	16/80	0.04	0.004	0.309	NIER, 2011a
	4/34	0.333	0.028	0.748	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	4/8	11.6	0.011	25.4	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	0/8	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	3/8	0.62	0.287	1.22	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	-	-	-	-	9/80	0.005	0.003	0.052	NIER, 2012a
	-	-	-	-	2/6	0.0082	0.003	0.0134	Kang et al., 2013
	2/11	0.0361	0.0001	0.0721	-	-	-	-	Lim et al., 2013
	1/11	0.0053	0.0053	0.0053	-	-	-	-	Lim et al., 2013
	-	-	-	-	5/17	0.010	0.002	0.076	NIER, 2013
	0/15	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Nam et al., 2014
	10/10	0.0043	0.0041	0.0047	-	-	-	-	Nam et al., 2014
	25/25	-	<LOD	533.1	-	-	-	-	Chung et al., 2016
	-	-	-	-	3/27	-	10	67	Kim et al., 2016
	-	-	-	-	0/15	<LOD	<LOD	<LOD	Kim et al., 2016
	-	-	-	-	1/17	-	-	10	Kim et al., 2016
	-	-	-	-	18/37	-	10	123	Kim et al., 2016

	4/34	0.333	0.028	0.748	-	-	-	-	Ekpeghere et al., 2016
	4/8	11.6	0.011	25.4	-	-	-	-	Ekpeghere et al., 2016
Sulfathiazole	0/12	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Choi et al., 2008
	-	-	-	-	13/40	0.267	0.117	0.944	NIER, 2006
	-	-	-	-	11/40	0.347	0.01	1.882	NIER, 2007
	-	-	-	-	62/80	0.276	0.005	11.627	NIER, 2008a
	-	-	-	-	6/80	0.029	0.012	0.084	NIER, 2009a
	4/24	0.082	-	1.882	-	-	-	-	Koo et al., 2010
	7/16	0.115	-	1.377	-	-	-	-	Koo et al., 2010
	-	-	-	-	14/80	0.831	0.017	11.03	NIER, 2010a
	-	-	-	-	4/80	0.259	0.012	0.961	NIER, 2011a
	5/34	1.03	0.124	2.77	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	5/8	72.2	0.028	170	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	0/8	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	4/8	1.34	0.028	3.96	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	-	-	-	-	9/80	0.003	0.002	0.058	NIER, 2012a
	1/11	0.0105	0.0105	0.0105	-	-	-	-	Lim et al., 2013
	4/11	0.0019	0.0002	0.0055	-	-	-	-	Lim et al., 2013
	-	-	-	-	4/17	0.013	0.0019	0.106	NIER, 2013
	0/15	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Nam et al., 2014
	10/10	0.0041	0.0037	0.0071	-	-	-	-	Nam et al., 2014
	16/25	-	<LOD	307.4	-	-	-	-	Chung et al., 2016
	-	-	-	-	1/27	-	-	40	Kim et al., 2016
	-	-	-	-	1/15	-	-	10	Kim et al., 2016
	-	-	-	-	2/17	-	17	56	Kim et al., 2016
	-	-	-	-	9/37	-	10	123	Kim et al., 2016
	5/34	1.03	0.124	2.77	-	-	-	-	Ekpeghere et al., 2016
	5/8	72.2	0.028	170	-	-	-	-	Ekpeghere et al., 2016
Tylosin	-	-	-	-	0/40	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2006
	-	-	-	-	0/40	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2007
	-	-	-	-	7/80	0.011	0.004	0.061	NIER, 2008a
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2009a
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2010a
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2011a
	0/58	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	-	-	-	-	2/6	0.0065	0.004	0.0089	Kang et al., 2013
	1/11	0.0006	0.0006	0.0006	-	-	-	-	Lim et al., 2013
	3/11	0.0011	0.0002	0.0025	-	-	-	-	Lim et al., 2013
	-	-	-	-	-	<LOD	-	-	NIER, 2006
	-	-	-	-	-	<LOD	-	-	NIER, 2007
	-	-	-	-	-	0.0000 02	<LOD	0.0000 61	NIER, 2008
	-	-	-	-	0/40	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2009a
	-	-	-	-	-	<LOD	-	-	NIER, 2009b
	-	-	-	-	-	0.0115	-	-	NIER, 2010
	5/5	3.13	0.23	2.19	-	-	-	-	Ok et al., 2011
	-	-	-	-	0/80	0.005	0.005	0.005	NIER, 2012a
	0/10	<LOD	-	-	-	-	-	-	Kim et al., 2013
	0/10	<LOD	-	-	-	-	-	-	Kim et al., 2013
	0/24	<LOD	-	-	-	-	-	-	Kim et al., 2013
	-	-	-	-	2/6	0.0065	<LOD	0.0089	Kang et al., 2013
	-	-	-	-	0/17	0.005	0.005	0.005	NIER, 2013
Vancomycin	-	-	-	-	4/80	0.001	<LOD	0.053	NIER, 2008a
	-	-	-	-	0/80	<LOD	<LOD	<LOD	NIER, 2009a
	-	-	-	-	13/80	0.006	0.01	0.029	NIER, 2010a
	-	-	-	-	4/80	0.012	0.006	0.017	NIER, 2011a
	0/42	<LOD	<LOD	<LOD	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	1/8	33.3	-	-	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	2/8	27.5	11.1	43.8	-	-	-	-	Sim et al., 2011
	-	-	-	-	3/80	0.006	0.005	0.040	NIER, 2012a
	-	-	-	-	0/17	0.003	0.003	0.003	NIER, 2013

참고 문헌

- 국립환경과학원(NIER), 2006. 환경 중 의약품물질 분석방법 연구 및 노출실태조사. 경기대학교, 한국과학기술연구원, (주)인터페이스 정보기술
- 국립환경과학원(NIER), 2007. 환경 중 의약품물질 분석방법 연구 및 노출실태조사(II). 경기대학교, 한국과학기술연구원
- 국립환경과학원(NIER). 2008a. 잔류 의약품물질 분석방법 연구 및 실태조사(I). 용인대학교, 수자원공사, 서울시보건환경연구원
- 국립환경과학원(NIER), 2008b. 잔류 의약품물질 환경위해성평가(I). 서울대학교, 순천향대학교, 용인대학교
- 국립환경과학원(NIER), 2009a. 잔류 의약품물질 분석방법 연구 및 실태조사(II). 경기대학교
- 국립환경과학원(NIER), 2009b. 잔류 의약품물질 환경위해성평가(II). 서울대학교, 순천향대학교, 을지대학교, 충북대학교
- 국립환경과학원(NIER). 2010a. 잔류 의약품물질 분석방법 연구 및 실태조사(III). 공주대학교.
- 국립환경과학원(NIER), 2010b. 잔류 의약품물질 환경위해성평가(III). 서울대학교, 을지대학교, 충북대학교
- 국립환경과학원(NIER), 2011a. 잔류 의약품물질 분석방법 연구 및 실태조사 (IV). 공주대학교
- 국립환경과학원(NIER), 2011b. 잔류 의약품물질 환경위해성평가(IV). 서울대학교, 을지대학교, 충북대학교
- 국립환경과학원(NIER), 2012a. 잔류 의약품물질 분석방법 연구 및 실태조사 (IV). 공주대학교
- 국립환경과학원(NIER), 2012b. 잔류 의약품물질 환경위해성평가 및 중장기 연구전략 마련. 서울대학교, 순천향대학교, 을지대학교, 충북대학교
- 국립환경과학원(NIER), 2013. 환경 중 항생제 대사 및 분해조사 (I). 공주대학교
- 국립환경과학원(NIER), 2014. 환경 중 의약품물질의 신규 관리전략 마련을 위한 위해성평가 연구(II). 서울과학기술대학교
- 식품의약품안전청(KFDA). 2007. 항생제의 환경오염에 대한 인체노출평가 연구. 서울대학교
- Ando, T., Nagase, H., Eguchi, K., Hirooka, T., Nakamura, T., Miyamoto, K., Hirata, K. 2007. A novel method using cyanobacteria for ecotoxicity test of veterinary antimicrobial agents. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 26(4), 601-606.
- Andreozzi, R., Caprio, V., Ciniglia, C., de Champdoré, M., Lo Giudice, R., Marotta, R., Zuccato, E., 2004. Antibiotics in the environment: occurrence in Italian STPs, fate, and preliminary assessment on algal toxicity of amoxicillin, *Environmental Science and Technology* 38: 6832-6838
- Andrieu, M., Rico, A., Phu, T.M., Phuong, N.T., Van den Brink, P.J., 2015. Ecological risk assessment of the antibiotic enrofloxacin applied to *Pangasius catfish* farms in the Mekong Delta, Vietnam. *Chemosphere*, 119: 407-414.

- Baran, W., Sochacka, J., Wardas, W. 2006. Toxicity and biodegradability of sulfonamides and products of their photocatalytic degradation in aqueous solutions. *Chemosphere* 65: 1295-1299.
- Baumann, M., Weiss, K., Maletzki, D., Schüssler, W., Schudoma, D., Kopf, W., & Kühnen, U. 2015. Aquatic toxicity of the macrolide antibiotic clarithromycin and its metabolites. *Chemosphere*, 120, 192-198.
- Behera, S.K., Kim, H.W., Oh, J.E., Park, H.S. 2011. Occurrence and removal of antibiotics, hormones and several other pharmaceuticals in wastewater treatment plants of the largest industrial city of Korea. *Science of the Total Environment* 40: 4351-4360.
- Berninger, J.P., Du, B., Connors, K.A., Eytcheson, S.A., Kolkmeier, M.A., Prosser, K.N., Valenti Jr, T.W., Chambliss, C.K., Brooks, B.W., 2011. Effects of the antihistamine diphenhydramine on selected aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry* 30: 2065-2072.
- Białk-Bielińska, A., Stolte, S., Arning, J., Uebers, U., Bösch, A., Stepnowski, P., Matzke, M. 2011. Ecotoxicity evaluation of selected sulfonamides. *Chemosphere* 85: 928-933.
- Brain, R.A., Bestari, K.J., Sanderson, H., Hanson, M.L., Wilson, C.J., Johnson, D.J., Sibley, P.K., Solomon, K.R., 2005. Aquatic microcosm assessment of the effects of tylosin on *Lemna gibba* and *Myriophyllum spicatum*. *Environmental Pollution* 133: 389-401.
- Brain, R.A., Johnson, D.J., Richards, S.M., Sanderson, H., Sibley, P.K., Solomon, K.R., 2004. Effects of 25 pharmaceutical compounds to *Lemna gibba* using a seven-day static-renewal test. *Environmental Toxicology and Chemistry* 23: 371-382
- Brambilla, G., Civitareale, C., Migliore, L., 1994. Experimental toxicity and analysis of bacitracin, flumequine and sulphadimethoxine in terrestrial and aquatic organisms as a predictive model for ecosystems damage. *QUIMICA ANALITICA-BELLATERRA*- 13: S114-S.
- Broderius, S.J., Kahl, M.D., Hoglund, M.D., 1995. Use of joint toxic response to define the primary mode of toxic action for diverse industrial organic chemicals. *Environmental Toxicology and Chemistry* 14: 1591-1605.
- Brun, G. L., Bernier, M., Losier, R., Doe, K., Jackman, P., & Lee, H. B. 2006. Pharmaceutically active compounds in Atlantic Canadian sewage treatment plant effluents and receiving waters, and potential for environmental effects as measured by acute and chronic aquatic toxicity. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25, 2163-2176.
- Boxall A.B., Rudd M.A., Brooks B.W., Caldwell D.J., Choi K., Hickmann S., Innes E., Ostapyk K., Staveley J.P., Verslycke T., Ankley G.T., Beazley K.F., Belanger S.E.,

- Berninger J.P., Carriquiriborde P., Coors A., Deleo P.C., Dyer S.D., Ericson J.F., Gagné F., Giesy J.P., Gouin T., Hallstrom L., Karlsson M.V., Larsson D.G., Lazorchak J.M., Mastrocco F., McLaughlin A., McMaster M.E., Meyerhoff R.D., Moore R., Parrott J.L., Snape J.R., Murray-Smith R., Servos M.R., Sibley P.K., Straub J.O., Szabo N.D., Topp E., Tetreault G.R., Trudeau V.L., Van Der Kraak G., 2012. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: What are the Big Questions? *Environmental Health Perspective* 120: 1221-1229.
- Bundschuh, M., Hahn, T., Ehrlich, B., Hölte, S., Kreuzig, R., Schulz, R.. 2016. Acute Toxicity and Environmental Risks of Five Veterinary Pharmaceuticals for Aquatic Macroinvertebrates. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 96: 139-143.
- Calleja, M.C., Persoone, G., Geladi, P., 1993. The predictive potential of a battery of ecotoxicological tests for human acute toxicity, as evaluated with the first 50 MEIC chemicals. *ATLA-Altern. Laboratory Animal* 21: 330-349.
- Calleja, M.C., Persoone, G., Geladi, P., 1994. Human acute toxicity prediction of the first 50 MEIC chemicals by a battery of ecotoxicological tests and physicochemical properties. *Food and Chemical Toxicology* 32: 173-187.
- Carlsson, G., Patring, J., Kreuger, J., Norrgren, L., Oskarsson, A., 2013. Toxicity of 15 veterinary pharmaceuticals in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Aquatic Toxicology* 126: 30-41.
- Chen, J. Q., & Guo, R. X. 2012. Assess the toxic effect of the antibiotic cefradine and its UV light degradation products on two freshwater algae. *Journal of hazardous materials*, 209, 520-523.
- Choi, K., Kim, Y., Jung, J., Kim, M.H., Kim, C.S., Kim, N.H., Park, J., 2008a. Occurrences and ecological risks of roxithromycin, trimethoprim, and chloramphenicol in the Han River, Korea. *Environmental Toxicology and Chemistry* 27: 711-719.
- Choi, K., Kim, Y., Park, J., Park, C.K., Kim, M., Kim, H.S., Kim, P., 2008b. Seasonal variations of several pharmaceutical residues in surface water and sewage treatment plants of Han River, Korea. *Science of the total Environment* 405: 120-128.
- Christensen, A.M., Ingerslev, F., Baun, A. 2006. Ecotoxicity of mixtures of antibiotics used in aquacultures. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25: 2208-2215.
- Chung, H.S., Choi, J.H., Abd El-Aty, A.M., Lee, Y.J., Lee, H.S., Kim, S., Shim, J.H. 2016. Simultaneous determination of seven multiclass veterinary antibiotics in surface water samples in the Republic of Korea using liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Journal of Separation Science*.
- Cleuvers, M. 2003. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicology letters*, 142: 185-194.

- Cleuvers, M., 2004. Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 59: 309–315.
- Cleuvers, M., 2005. Initial risk assessment for three β -blockers found in the aquatic environment. *Chemosphere* 59: 199–205.
- Dalla Bona, M., Di Leva, V., De Liguoro, M., 2014. The sensitivity of *Daphnia magna* and *Daphnia curvirostris* to 10 veterinary antibacterials and to some of their binary mixtures. *Chemosphere* 115: 67–74.
- Dalla Bona, M., Zouneková, R., Merlanti, R., Blaha, L., De Liguoro, M., 2015. Effects of enrofloxacin, ciprofloxacin, and trimethoprim on two generations of *Daphnia magna*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 113:152–158.
- Dave, G., Herger, G., 2012. Determination of detoxification to *Daphnia magna* of four pharmaceuticals and seven surfactants by activated sludge. *Chemosphere* 88: 459–466.
- David, A., Pancharatna, K., 2009. Effects of acetaminophen (paracetamol) in the embryonic development of zebrafish, *Danio rerio*. *Journal of Applied Toxicology*. 29: 597–602.
- De García, S.A.O., Pinto, G.P., García-Encina, P.A., Irusta-Mata, R., 2014. Ecotoxicity and environmental risk assessment of pharmaceuticals and personal care products in aquatic environments and wastewater treatment plants. *Ecotoxicology* 23: 1517–1533.
- de Oliveira, L.L.D., Antunes, S.C., Gonçalves, F., Rocha, O., Nunes, B., 2016. Acute and chronic ecotoxicological effects of four pharmaceuticals drugs on cladoceran *Daphnia magna*. *Drug and chemical toxicology* 39(1): 1–9.
- De Liguoro, M., Cibi, V., Capolongo, F., Halling-Sørensen, B., & Montesissa, C. 2003. Use of oxytetracycline and tylosin in intensive calf farming: evaluation of transfer to manure and soil. *Chemosphere*, 52, 203–212.
- di Delupis, G.D., Macrí, A., Civitareale, C., Migliore, L., 1992. Antibiotics of zootechnical use: effects of acute high and low dose contamination on *Daphnia magna* Straus. *Aquatic Toxicology* 22(1): 53–59.
- Di Nica, V., Villa, S., & Finizio, A., 2016. Toxicity of individual pharmaceuticals and their mixtures to *Aliivibrio fischeri*: Experimental results for single compounds and considerations of their mechanisms of action and potential acute effects on aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry*.
- Du, K., Ramachandran, A., Weemhoff, J. L., Chavan, H., Xie, Y., Krishnamurthy, P., & Jaeschke, H. 2016. Metformin protects against acetaminophen hepatotoxicity by attenuation of mitochondrial oxidant stress and dysfunction. *Toxicological Sciences*, kfw158.
- Dzialowski, E.M., Turner, P.K., Brooks, B.W., 2006. Physiological and reproductive effects of beta adrenergic receptor antagonists in *Daphnia magna*. *Archives of environmental*

- contamination and toxicology 50: 503-510.
- Ebert, I., Bachmann, J., Kühnen, U., Küster, A., Kussatz, C., Maletzki, D., Schlüter, C., 2011. Toxicity of the fluoroquinolone antibiotics enrofloxacin and ciprofloxacin to photoautotrophic aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry* 30: 2786-2792.
- Eguchi, K., Nagase, H., Ozawa, M., Endoh, Y.S., Goto, K., Hirata, K., Miyamoto, K., Yoshimura, H., 2004. Evaluation of antimicrobial agents for veterinary use in the ecotoxicity test using microalgae. *Chemosphere* 57: 1733-1738.
- Ekpeghere, K.I., Lee, J.W., Kim, H.Y., Shin, S.K., Oh, J.E., 2016. Determination and characterization of pharmaceuticals in sludge from municipal and livestock wastewater treatment plants. *Chemosphere*.
- El-Bassat, R.A., Touliabah, H.E., Harisa, G.I., 2012. Toxicity of four pharmaceuticals from different classes to isolated plankton species. *African Journal of Aquatic Science* 37: 71-80.
- European Chemicals Agency (ECHA), 1992. Database. Ibuprofen-aquatic toxicity. Short-term to aquatic invertebrates (ecotoxicological information) experimental study. Available from URL: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/1270/6/2/4> (Accessed Dec. 23, 2016)
- Ferrari, B., Paxeus, N., Giudice, R. L., Pollio, A., Garric, J. 2003. Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 55: 359-370.
- Ferrari, B., Mons, R., Vollat, B., Fraysse, B., Paxeus, N., Lo Giudice, R., Pollio, A., Garric, J. 2004. Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? *Environmental Toxicology and Chemistry* 23: 1344-1354.
- Ferreira, C.S.G., Nunes, B.A., de Melo Henriques-Almeida, J.M., Guilhermino, L., 2007. Acute toxicity of oxytetracycline and florfenicol to the microalgae *Tetraselmis chuii* and to the crustacean *Artemia parthenogenetica*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 67: 452-458.
- Ferrer, I., Ginebreda, A., Figueras, M., Olivella, L., Tirapu, L., Vilanova, M., Barceló, D. 2001. Determination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatography-mass spectrometry: methods and preliminary results including toxicity studies with *Vibrio fischeri*. *Journal of Chromatography A* 938: 187-197.
- Flippin, J.L., Huggett, D., Foran, C.M., 2007. Changes in the timing of reproduction following chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka, *Oryzias latipes*. *Aquatic*

- Toxicology 81, 73-78.
- Frayse, B., Garric, J., 2005. Prediction and experimental validation of acute toxicity of b-blockers in *Ceriodaphnia dubia*. Environmental Toxicology and Chemistry 24:2470-2476.
- Gallina, G., Poltronieri, C., Merlanti, R., de Liguoro, M., 2008. Acute toxicity evaluation of four antibacterials with *Daphnia magna*. Veterinary Research Communications 32: S287-S290.
- Galus, M., Jeyaranjaan, J., Smith, E., Li, H., Metcalfe, C., & Wilson, J. Y. 2013. Chronic effects of exposure to a pharmaceutical mixture and municipal wastewater in zebrafish. Aquatic toxicology, 132, 212-222.
- Geiger, E., Hornek-Gausterer, R., & Saçan, M. T. 2016. Single and mixture toxicity of pharmaceuticals and chlorophenols to freshwater algae *Chlorella vulgaris*. Ecotoxicology and environmental safety, 129, 189-198.
- Gheorghe, S., Petre, J., Lucaciu, I., Stoica, C., & Nita-Lazar, M. 2016. Risk screening of pharmaceutical compounds in Romanian aquatic environment. Environmental monitoring and assessment, 188, 1-16.
- Golet, E.M., Alder, A.C., Giger, W., 2002. Environmental exposure and risk assessment of fluoroquinolone antibacterial agents in wastewater and river water of the Glatt Valley Watershed, Switzerland. Environmental Science & Technology 36: 3645-3651.
- Gómez-Oliván, L.M., Galar-Martínez, M., García-Medina, S., Valdés-Alanís, A., Islas-Flores, H., Neri-Cruz, N. 2014. Genotoxic response and oxidative stress induced by diclofenac, ibuprofen and naproxen in *Daphnia magna*. Drug and Chemical Toxicology 37: 391-399.
- González-Pleiter, M., Gonzalo, S., Rodea-Palomares, I., Leganés, F., Rosal, R., Boltes, K., Marco, E., Fernández-Piñas, F. 2013. Toxicity of five antibiotics and their mixtures towards photosynthetic aquatic organisms: Implications for environmental risk assessment, Water Research 47: 2050-2064
- Haap, T., Triebkorn, R., Köhler, H.R. 2008. Acute effects of diclofenac and DMSO to *Daphnia magna*: immobilisation and hsp70-induction. Chemosphere 73: 353-359.
- Hagenbuch, I.M., Pinckney, J.L., 2012. Toxic effect of the combined antibiotics ciprofloxacin, lincomycin, and tylosin on two species of marine diatoms. Water Research 46: 5028-5036.
- Hallare, A.V., Köhler, H.R., Triebkorn, R. 2004. Developmental toxicity and stress protein responses in zebrafish embryos after exposure to diclofenac and its solvent, DMSO. Chemosphere 56: 659-666.
- Halling-Sørensen, B. 2000. Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. Chemosphere, 40, 731-739.

- Halling-Sørensen, B., Holten Lützhøft, H.C., Andersen, H.R., Ingerslev, F., 2000. Environmental risk assessment of antibiotics: comparison of mecillinam, trimethoprim, and ciprofloxacin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 46: 53-58.
- Han, G.H., Hur, H.G., Kim, S.D., 2006. Ecotoxicological risk of pharmaceuticals from wastewater treatment plants in Korea: occurrence and toxicity to *Daphnia magna*. *Environmental Toxicology and Chemistry* 25: 265-271.
- Han, S., Choi, K., Kim, J., Ji, K., Kim, S., Ahn, B., ... & Giesy, J. P. 2010. Endocrine disruption and consequences of chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) and freshwater cladocerans *Daphnia magna* and *Moina macrocopa*. *Aquatic Toxicology*, 98, 256-264.
- Harada, A., Komori, K., Nakada, N., Kitamura, K., Suzuki, Y., 2008. Biological effects of PPCPs on aquatic lives and evaluation of river waters affected by different wastewater treatment levels. *Water Science and Technology* 58: 1541-1546.
- Hayashi, Y., Heckmann, L. H., Callaghan, A., & Sibly, R. M. 2008. Reproduction recovery of the crustacean *Daphnia magna* after chronic exposure to ibuprofen. *Ecotoxicology*, 17, 246-251.
- Heckmann, L. H., Callaghan, A., Hooper, H. L., Connon, R., Hutchinson, T. H., Maund, S. J., & Sibly, R. M. 2007. Chronic toxicity of ibuprofen to *Daphnia magna*: effects on life history traits and population dynamics. *Toxicology letters*, 172, 137-145.
- Henschel, K.P., Wenzel, A., Diedrich, M., Flieger, A., 1997. Environmental hazard assessment of pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25: 220-225.
- Hernando, M.D., Petrovic, M., Fernández-Alba, A.R., Barceló, D., 2004. Analysis by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry and acute toxicity evaluation for β -blockers and lipid-regulating agents in wastewater samples. *Journal of Chromatography A* 1046: 133-140.
- Hernando, M.D., De Vettori, S., Bueno, M.M., Fernández-Alba, A.R., 2007. Toxicity evaluation with *Vibrio fischeri* test of organic chemicals used in aquaculture. *Chemosphere* 68: 724-730.
- Holten-Lützhøft, H.C., Halling-Sørensen, B., Jørgensen, S.E. 1999. Algal toxicity of antibacterial agents applied in Danish fish farming. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 36: 1-6.
- Hoppe, P.D., Rosi-Marshall, E.J., Bechtold, H.A., 2012. The antihistamine cimetidine alters invertebrate growth and population dynamics in artificial streams. *The society for Freshwater Science* 31: 379-388.
- Hong, H.N., Kim, H.N., Park, K.S., Lee, S.K., Gu, M.B. 2007. Analysis of the effects diclofenac has on Japanese medaka (*Oryzias latipes*) using real-time PCR. *Chemosphere* 67: 2115-2121.

- Hu, J., Liang, Y., Chen, M., Wang, X., 2010. Assessing contamination levels of amprolium and tylosin using the embryo toxicity assay and three biomarkers. *Aquatic Ecosystem Health & Management* 13: 335-341.
- Huggett, D., Brooks, B., Peterson, B., Foran, C., Schlenk, D. 2002. Toxicity of select beta adrenergic receptor-blocking pharmaceuticals (B-blockers) on aquatic organisms. *Environmental Contamination Toxicology* 43: 229-235.
- Isidori, M., Lavorgna, M., Nardelli, A., Pascarella, L., Parrella, A., 2005. Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. *Science of the Total Environment* 346: 87-98.
- Isidori, M., Nardelli, A., Pascarella, L., Rubino, M., Parrella, A., 2007. Toxic and genotoxic impact of fibrates and their photoproducts on non-target organisms. *Environment International* 33: 635-641.
- Ji, K., Kim, S., Han, S., Seo, J., Lee, S., Park, Y., Choi, K., Kho, Y.L., Kim, P.G., Park, J., Choi, K. 2012. Risk assessment of chlortetracycline, oxytetracycline, sulfamethazine, sulfathiazole, and erythromycin in aquatic environment: are the current environmental concentrations safe? *Ecotoxicology* 21: 2031-2050.
- Ji, K., Liu, X.S., Lee, S., Kang, S., Kho, Y.L., Giesy, J.P., Choi, K. 2013. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on hormones and genes of the hypothalamic-pituitary-gonad axis, and reproduction of zebrafish. *Journal of Hazardous Materials* 254-255: 242-251.
- Jung, J., Kim, Y., Kim, J., Jeong, D. H., Choi, K. 2008. Environmental levels of ultraviolet light potentiate the toxicity of sulfonamide antibiotics in *Daphnia magna*. *Ecotoxicology* 17: 37-45.
- Jung Collard, H.R., Ji, K., Lee, S., Liu, X., Kang, S., Kho, Y., Ahn, B., Ryu, J., Lee, J., Choi, K., 2013. Toxicity and endocrine disruption in zebrafish (*Danio rerio*) and two freshwater invertebrates (*Daphnia magna* and *Moina macrocopa*) after chronic exposure to mefenamic acid. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 94, 80-86.
- Kang, H.B., Koh, S.R., Choi, Y., Lee, S., Kho, Y., Oh, D., Choi, K., 2013. Contamination Levels of Pharmaceuticals and Pesticides in the Gotjawal Regions of Jeju Island and Associated Ecotoxicities. *Korean Journal of Environmental Health Sciences* 39: 426-437.
- Kaza, M., Nalecz-Jawecki, G., Sawicki, J. 2007. The toxicity of selected pharmaceuticals to the aquatic plant *Lemna minor*. *Fresenius Environmental Bulletin* 16: 524-531.
- Kim, H., Hong, Y., Ahn, J.H., 2013. A Study on the Management of Micropollutants in Water System Considering Climate Change and other Potential Effects. *Korean Chemical Engineering Research* 51: 645-654.
- Kim, J.W., Ishibashi, H., Yamauchi, R., Ichikawa, N., Takao, Y., Hirano, M., Koga, M., Arizono, K., 2009. Acute toxicity of pharmaceutical and personal care products on

- freshwater crustacean (*Thamnocephalus platyurus*) and fish (*Oryzias latipes*). The Journal of Toxicological Sciences 34:227-232.
- Kim, J., Park, Y., Choi, K. 2009a. Phototoxicity and oxidative stress responses in *Daphnia magna* under exposure to sulfathiazole and environmental level ultraviolet B irradiation. Aquatic Toxicology 91: 87-94.
- Kim, J., Lee, M., Oh, S., Ku, J. L., Kim, K. H., Choi, K. 2009b. Acclimation to ultraviolet irradiation affects UV-B sensitivity of *Daphnia magna* to several environmental toxicants. Chemosphere 77: 1600-1608.
- Kim, P.G., 2006. Ecotoxicological Risk Assessment for Acetaminophen in Kyongahn River. Korean Journal of Environmental Health 32: 440-445.
- Kim, P., Park, Y., Ji, K., Seo, J., Lee, S., Choi, K., Kho, Y., Park, J., Choi, K., 2012. Effect of chronic exposure to acetaminophen and lincomycin on Japanese medaka (*Oryzias latipes*) and freshwater cladocerans *Daphnia magna* and *Moina macrocopa*, and potential mechanisms of endocrine disruption. Chemosphere 89: 10-18.
- Kim, Y., Choi, K., Jung, J., Park, S., Kim, P-G., Park, J., 2007. Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides, and their potential ecological risks in Korea. Environment International 33: 370-375.
- Kim, S.D., Cho, J., Kim, I.S., Vanderford, B.J., Snyder, S.A. 2007. Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine disruptors In South Korean surface, drinking, and waste waters. Water Research 41: 1013-1021.
- Kim, J. W., Jang, H. S., Kim, J. G., Ishibashi, H., Hirano, M., Nasu, K., ... & Arizono, K. 2009. Occurrence of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in surface water from Mankyung River, South Korea. Journal of Health Science, 55, 249-258.
- Kim, J., Park, J., Kim, P.G., Lee, C., Choi, K., Choi, K., 2010. Implication of global environmental changes on chemical toxicity-effect of water temperature, pH, and ultraviolet B irradiation on acute toxicity of several pharmaceuticals in *Daphnia magna*. Ecotoxicology 19: 662-669.
- Kim, Y., Lee, K.B., Choi, K. 2016. Effect of runoff discharge on the environmental levels of 13 veterinary antibiotics: A case study of Han River and Kyungahn Stream, South Korea. Marine Pollution Bulletin 107(1), 347-354.
- Koo, S.H., Jo, C.H., Shin, S.K., Myung, S.W., 2010. Simultaneous Determination and Occurrences of Pharmaceuticals by Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) in Environmental Aqueous Samples. Bulletin of the Korean Chemical Society 31: 1192-1198.
- Kolar, B., Arnuš, L., Jeretin, B., Gutmaher, A., Drobne, D., & Durjava, M. K. 2014. The toxic effect of oxytetracycline and trimethoprim in the aquatic environment. Chemosphere, 115, 75-80.

- Kristofco, L. A., Du, B., Chambliss, C.K., Berninger, J.P., Brooks, B.W., 2015. Comparative pharmacology and toxicology of pharmaceuticals in the environment: diphenhydramine protection of diazinon toxicity in *Danio rerio* but not *daphnia magna*. The AAPS journal 17: 175-183.
- Kuhn, R., Pattard, M., Pernak, K.-D., Winter, A., 1989. Results of the harmful effects of selected water pollutants (anilines, phenols, aliphatic compounds) to *Daphnia magna*. Water Research 23: 495-499.
- Kołodziejska, M., Maszkowska, J., Białyk-Bielińska, A., Steudte, S., Kumirska, J., Stepnowski, P., & Stolte, S. 2013. Aquatic toxicity of four veterinary drugs commonly applied in fish farming and animal husbandry. Chemosphere, 92, 1253-1259.
- Lai, H.T.; Hou, J.H.; Su, C.I.; Chen, C.L., 2009. Effects of chloramphenicol, florfenicol, and thiamphenicol on growth of algae *Chlorella pyrenoidosa*, *Isochrysis galbana*, and *Tetraselmis chui*. Ecotoxicology and Environmental Safety 72(2): 329-334.
- Láng, J., & Kőhidai, L., 2012. Effects of the aquatic contaminant human pharmaceuticals and their mixtures on the proliferation and migratory responses of the bioindicator freshwater ciliate *Tetrahymena*. Chemosphere, 89: 592-601.
- Lalumera, G. M., Calamari, D., Galli, P., Castiglioni, S., Crosa, G., & Fanelli, R. 2004. Preliminary investigation on the environmental occurrence and effects of antibiotics used in aquaculture in Italy. Chemosphere, 54, 661-668.
- Lee, J., Ji, K., Kho, Y. L., Kim, P., Choi, K. 2011. Chronic exposure to diclofenac on two freshwater cladocerans and Japanese medaka. Ecotoxicology and Environmental Safety 74: 1216-1225.
- Lee, S., Jung, D., Kho, Y., Ji, K., Kim, P., Ahn, B., Choi, K., 2015. Ecotoxicological assessment of cimetidine and determination of its potential for endocrine disruption using three test organisms: *Daphnia magna*, *Moina macrocopa*, and *Danio rerio*. Chemosphere 135: 208-216.
- Lee, S.H., Jung, H.W., Jung, J.Y., Min, H.J., Kim, B.R., Park, C.G., Oh, J.E., Onoda, Y., Satou, N., 2013. Characteristics of Occurrence of Pharmaceuticals in the Nakdong River. Journal of Korean Society of Environmental Engineers, 35: 45-56.
- Li, M.H., 2013. Chronic toxicity of 30 pharmaceutically active compounds to freshwater planarians, *Dugesia japonica*. Toxicology and Environmental Chemistry 95: 1157-1170.
- Lilius, H., Hastbacka, T., Isoma, B., 1995. A comparison of the toxicity of 30 reference chemicals to *Daphnia magna* and *Daphnia pulex*. Environmental Toxicology and Chemistry 14: 2085-2088.
- Lim, S.J., Seo, C.K., Kim, T.H., Myung, S.W., 2013. Occurrence and ecological hazard assessment of selected veterinary medicines in livestock wastewater treatment plants. Journal of Environmental Science and Health, Part B: Pesticides, Food Contaminants,

- and Agricultural Wastes 48: 658-670.
- Liu, B., Liu, W., Nie, X., Guan, C., Yang, Y., Wang, Z., Liao, W., 2011. Growth response and toxic effects of three antibiotics on *Selenastrum capricornutum* evaluated by photosynthetic rate and chlorophyll biosynthesis. Journal of Environmental Sciences 23: 1558-1563.
- Liu, Q.T., Williams, T.D., Cumming, R.I., Holm, G., Hetheridge, M.J., Murray-Smith, R., 2009. Comparative aquatic toxicity of propranolol and its photodegraded mixtures: algae and rotifer screening. Environmental Toxicology and Chemistry 28:2622-2631.
- Lofrano, G., Carotenuto, M., Uyguner-Demirel, C. S., Vitagliano, A., Siciliano, A., & Guida, M. 2014. An integrated chemical and ecotoxicological assessment for the photocatalytic degradation of vancomycin. Environmental technology, 35, 1234-1242.
- Magdaleno, A., Saenz, M., Juárez, A., Moretton, J., 2015. Effects of six antibiotics and their binary mixtures on growth of *Pseudokirchneriella subcapitata*. Ecotoxicology and Environmental Safety 113: 72-78.
- Marking, L.L., Howe, G.E., Crowther, J.R. 1988. Toxicity of erythromycin, oxytetracycline, and tetracycline administered to lake trout in water baths, by injection, or by feeding. The Progressive Fish-Culturist 50: 197-201.
- Marques, C.R., Abrantes, N., Goncalves, F., 2004a. Life-history traits of standard and autochthonous cladocerans: I. Acute and chronic effects of acetylsalicylic acid. Environmental Toxicology 19: 518-526.
- Marques, C.R., Abrantes, N., Goncalves, F., 2004b. Life-history traits of standard and autochthonous cladocerans: II. Acute and chronic effects of acetylsalicylic acid metabolites. Environmental Toxicology 19: 527-540.
- Martín, J., Camacho-Muñoz, D., Santos, J. L., Aparicio, I., Alonso, E. 2012. Occurrence of pharmaceutical compounds in wastewater and sludge from wastewater treatment plants: removal and ecotoxicological impact of wastewater discharges and sludge disposal. Journal of hazardous materials 239: 40-47.
- Martins, N., Pereira, R., Abrantes, N., Pereira, J., Gonçalves, F., Marques, C.R., 2012. Ecotoxicological effects of ciprofloxacin on freshwater species: data integration and derivation of toxicity thresholds for risk assessment. Ecotoxicology 21: 1167-1176.
- Martins, A., Guimarães, L., & Guilhermino, L. 2013. Chronic toxicity of the veterinary antibiotic florfenicol to *Daphnia magna* assessed at two temperatures. Environmental toxicology and pharmacology, 36, 1022-1032.
- Maszkowska, J., Stolte, S., Kumirska, J., Łukaszewicz, P., Mioduszevska, K., Puckowski, A., ... & Bia ł k-Bielińska, A., 2014. Beta-blockers in the environment: Part II. Ecotoxicity study. Science of the Total Environment, 493:1122-1126.
- Meinertz, J. R., Schreier, T. M., Bernardy, J. A., & Franz, J. L. (2010). Chronic toxicity

- of diphenhydramine hydrochloride and erythromycin thiocyanate to daphnia, *Daphnia magna*, in a continuous exposure test system. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 85(5), 447-451.
- Memmert, U., Peither, A., Burri, R., Weber, K., Schmidt, T., Sumpter, J.P., Hartmann, A., 2013. Diclofenac: new data on chronic toxicity and bioconcentration in fish. *Environmental Toxicology and Chemistry* 32: 442-452.
- Migliore, L., Civitareale, C., Brambilla, G., Di Delupis, G.D., 1997. Toxicity of several important agricultural antibiotics to *Artemia*. *Water Research* 31: 1801-1806.
- Minguez, L., Pedelucq, J., Farcy, E., Ballandonne, C., Budzinski, H., Halm-Lemeille, M.P., 2016. Toxicities of 48 pharmaceuticals and their freshwater and marine environmental assessment in northwestern France. *Environmental Science and Pollution Research* 23: 4992-5001.
- Nalecz-Jawecki, G., Persoone, G. 2006. Toxicity of Selected Pharmaceuticals to the Anostracan Crustacean *Thamnocephalus platyurus*-Comparison of Sublethal and Lethal Effect Levels with the 1h Rapidtoxkit and the 24h Thamnotoxkit Microbiotests. *Environmental Science and Pollution Research* 13: 22-27.
- Nam, S.W., Jo, B.I., Yonn, Y., Zoh, K.D., 2014. Occurrence and removal of selected micropollutants in a water treatment plant. *Chemosphere* 95: 156-165.
- Nie, X., Wang, X., Chen, J., Zitko, V., An, T., 2008. Response of the freshwater alga *Chlorella vulgaris* to trichloroisocyanuric acid and ciprofloxacin. *Environmental Toxicology and Chemistry* 27: 168-173.
- Nunes, B., Antunes, S.C., Santos, J., Martins, L., Castro, B.B., 2014. Toxic potential of paracetamol to freshwater organisms: a headache to environmental regulators? *Ecotoxicology and environmental safety* 107: 178-185.
- Oh, S., Park, J., Lee, M., Park, S., Lee, J., Choi, K., 2006. Ecological hazard assessment of major veterinary benzimidazoles: Acute and chronic toxicities to aquatic microbes and invertebrates. *Environmental Toxicology and Chemistry* 25: 2221-2226.
- Ok, Y.S., Kim, S.C., Kim, K.R., Lee, S.S., Moon, D.H., Lim, K.J., *et al.*, 2011. Monitoring of selected veterinary antibiotics in environmental compartments near a composting facility in Gangwon Province, Korea. *Environmental Monitoring and Assessment* 174: 693-701.
- Overturf, M.D., Overturf, C.L., Baxter, D., Hala, D.N., Constantine, L., Venables, B., Huggett, D.B. 2012. Early life-stage toxicity of eight pharmaceuticals to the fathead minnow, *Pimephales promelas*. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 62, 455-464.
- Park, J. 2006. An Approach for Developing Aquatic Environmental Risk Assessment Framework for Pharmaceuticals in Korea. Korea Environment Institute. KEI 2006 RE-05.

- Park, S., Choi, K., 2008. Hazard assessment of commonly used agricultural antibiotics on aquatic ecosystems. *Ecotoxicology* 17: 526–538.
- Petersen, K., Heiaas, H. H., & Tollefsen, K. E., 2014. Combined effects of pharmaceuticals, personal care products, biocides and organic contaminants on the growth of *Skeletonema pseudocostatum*. *Aquatic Toxicology*, 150:45–54.
- Pomati, F., Netting, A. G., Calamari, D., & Neilan, B. A. 2004. Effects of erythromycin, tetracycline and ibuprofen on the growth of *Synechocystis* sp. and *Lemna minor*. *Aquatic Toxicology*, 67, 387–396.
- Pounds, N., Maclean, S., Webley, M., Pascoe, D., & Hutchinson, T. 2008. Acute and chronic effects of ibuprofen in the mollusc *Planorbis carinatus* (Gastropoda: Planorbidae). *Ecotoxicology and environmental Safety*, 70, 47–52.
- Praskova, E., Voslarova, E., Siroka, Z., Plhalova, L., Macova, S., Marsalek, P., Svobodova, Z. 2011. Assessment of diclofenac LC50 reference values in juvenile and embryonic stages of the zebrafish (*Danio rerio*). *Polish Journal of Veterinary Sciences* 14: 545–549.
- Pro, J., Ortiz, J. A., Boleas, S., Fernández, C., Carbonell, G., & Tarazona, J. V. (2003). Effect assessment of antimicrobial pharmaceuticals on the aquatic plant *Lemna minor*. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 70(2), 0290–0295.
- Qin, H., Chen, L., Lu, N., Zhao, Y., Yuan, X., 2012. Toxic effects of enrofloxacin on *Scenedesmus obliquus*. *Frontiers of Environmental Science & Engineering* 6: 107–116.
- Quinn, B., Gagné, F., Blaise, C., 2008. An investigation into the acute and chronic toxicity of eleven pharmaceuticals (and their solvents) found in wastewater effluent on the cnidarian, *Hydra attenuata*. *Science of the total environment* 389: 306–314.
- Quinn, B., Schmidt, W., O’ Rourke, K., Hernan, R., 2011. Effects of the pharmaceuticals gemfibrozil and diclofenac on biomarker expression in the zebra mussel (*Dreissena polymorpha*) and their comparison with standardised toxicity tests. *Chemosphere* 84: 657–663.
- Robinson, A.A., Belden, J.B., Lydy, M.J., 2005. Toxicity of fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry* 24: 423–430.
- Rosal, R., Rodea-Palomares, I., Boltes, K., Fernández-Piñas, F., Leganés, F., Gonzalo, S., Petre, A., 2010. Ecotoxicity assessment of lipid regulators in water and biologically treated wastewater using three aquatic organisms. *Environmental Science and Pollution Research* 17: 135–144.
- Ryu, J., Oh, J., Snyder, S.A., Yoon, Y., 2014. Determination of micropollutants in combined sewer overflows and their removal in a wastewater treatment plant (Seoul, South Korea). *Environmental monitoring and assessment* 186: 3239–3251.
- Ryu, J., Yoon, Y., Oh, J. 2011. Occurrence of endocrine disrupting compounds and

- pharmaceuticals in 11 WWTPs in Seoul, Korea. *KSCE Journal of Civil Engineering*, 15, 57-64.
- Salesa, B., Ferrando, M.D., Villarroel, M.J., Sancho, E., 2016. Effect of the lipid regulator Gemfibrozil in the Cladocera *Daphnia magna* at different temperatures. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*: 1-7.
- Saravanan, M., Devi, K.U., Malarvizhi, A., Ramesh, M., 2012. Effects of ibuprofen on hematological, biochemical and enzymological parameters of blood in an Indian major carp, *Cirrhinus mrigala*. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 34, 14-22.
- Selderslaghs, I.W., Blust, R., Witters, H.E., 2012. Feasibility study of the zebrafish assay as an alternative method to screen for developmental toxicity and embryotoxicity using a training set of 27 compounds. *Reproductive Toxicology* 33: 142-154.
- Schulze, T., Weiss, S., Schymanski, E., von der Ohe, P. C., Schmitt-Jansen, M., Altenburger, R., ... & Brack, W. (2010). Identification of a phytotoxic photo-transformation product of diclofenac using effect-directed analysis. *Environmental Pollution*, 158(5), 1461-1466.
- Sim, W.J., Kim, H.Y., Choi, S.D., Kwon, J.H., Oh, J.E., 2013. Evaluation of pharmaceuticals and personal care products with emphasis on anthelmintics in human sanitary waste, sewage, hospital wastewater, livestock wastewater and receiving water. *Journal of Hazardous Materials* 248-249: 219-227.
- Sim, W.J., Lee, J.W., Lee, E.S., Shin, S.K., Hwang, S.R., Oh, J.E., 2011. Occurrence and distribution of pharmaceuticals in wastewater from households, livestock farms, hospitals and pharmaceutical manufactures. *Chemosphere* 82: 179-186.
- Sim, W.J., Lee, J.W., Oh, J.E., 2010. Occurrence and fate of pharmaceuticals in wastewater treatment plants and rivers in Korea. *Environmental Pollution* 158: 1938-1947.
- Stanley, J.K., Ramirez, A.J., Mottaleb, M., Chambliss, C.K., Brooks, B.W., 2006. Enantiospecific toxicity of the β -blocker propranolol to *Daphnia magna* and *Pimephales promelas*. *Environmental Toxicology and Chemistry* 25:1780-1786.
- Stepanova, S., Praskova, E., Chromcova, L., Plhalova, L., Prokes, M., Blahova, J., Svobodova, Z. 2013. The effects of diclofenac on early life stages of common carp (*Cyprinus carpio*). *Environmental Toxicology and Pharmacology* 35: 454-460.
- Subedi, B., Lee, S., Moon, H.B., Kannan, K., 2014. Emission of artificial sweeteners, select pharmaceuticals, and personal care products through sewage sludge from wastewater treatment plants in Korea. *Environment International* 68: 33-40.
- Sun, L., Xin, L., Peng, Z., Jin, R., Jin, Y., Qian, H., Fu, Z., 2014. Toxicity and enantiospecific differences of two β -blockers, propranolol and metoprolol, in the embryos and larvae of zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental toxicology* 29:

1367-1378.

- Sung, H.-H., Chiu, Y.-W., Wang, S.-Y., Chen, C.-M., Huang, D.-J., 2014. Acute toxicity of mixture of acetaminophen and ibuprofen to Green Neon Shrimp, *Neocaridina denticulate*. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 38(1): 8-13.
- US EPA., 2001. ECOTOX Database System. Prepared for USEPA, Office of Research and Development, National Health and Environmental Effects Research Laboratory, Mid-Continent Ecology Division (MED), Duluth, MN, by OAO Corporation, Duluth, MN.
- Uyaguari, M., Key, P., Moore, J., Jackson, K., & Scott, G. 2009. Acute effects of the antibiotic oxytetracycline on the bacterial community of the grass shrimp, *Palaemonetes pugio*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(12), 2715-2724.
- van den Brandhof, E. J., Montforts, M., 2010. Fish embryo toxicity of carbamazepine, diclofenac and metoprolol. *Ecotoxicology and environmental safety* 73: 1862-1866.
- Van der Grinten, E., Pikkemaat, M.G., van den Brandhof, E.-J., Stroomberg, G.J., Kraak, M.H.S., 2010. Comparing the sensitivity of algal, cyanobacterial and bacterial bioassays to different groups of antibiotics. *Chemosphere* 80: 1-6.
- Villain, J., Minguez, L., Halm-Lemeille, M.-P., Durrieu, G., Bureau, R., 2016. Acute toxicities of pharmaceuticals toward green algae. mode of action, biopharmaceutical drug disposition classification system and quantile regression models. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 124: 337-343.
- Wagil, M., Bia ł k-Bielińska, A., Puckowski, A., Wychodnik, K., Maszkowska, J., Mulkiewicz, E., Kumirska, J., Stepnowski, P., Stolte, S., 2015. Toxicity of anthelmintic drugs (fenbendazole and flubendazole) to aquatic organisms. *Environmental Science and Pollution Research* 22: 2566-2573.
- Watanabe, H., Tamura, I., Abe, R., Takanobu, H., Nakamura, A., Suzuki, T., Hirose, A., Nishimura, T., Tatarazako, N., 2015. Chronic toxicity of an environmentally relevant mixture of pharmaceuticals to three aquatic organisms (alga, daphnid, and fish). *Environmental Toxicology and Chemistry*.
- Wellborn Jr, T.L. 1969. The toxicity of nine therapeutic and herbicidal compounds to striped bass. *The Progressive Fish-Culturist* 31: 27-32.
- Wollenberger, L., Halling-Sørensen, B., Kusk, K.O., 2000. Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*. *Chemosphere* 40: 723-730.
- Yamamoto, H., Nakamura, Y., Nakamura, Y., Kitani, C., Imari, T., Sekizawa, J., Takao, Y., Yamashita, N., Hirai, N., Oda, S., Tatarazako, N., 2007. Initial ecological risk assessment of eight selected human pharmaceuticals in Japan. *Environmental Sciences* 14: 177-193.
- Yang, L.H., Ying, G.G., Su, H.C., Stauber, J.L., Adams, M.S., Binet, M.T., 2008. Growth-inhibiting effects of 12 antibacterial agents and their mixtures on the

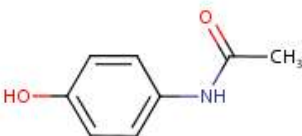
- freshwater microalga *Pseudokirchneriella subcapitata*. Environmental Toxicology and Chemistry 27: 1201-1208.
- Yasser, E. N., Adli, A., 2015. Toxicity of single and mixtures of antibiotics to cyanobacteria. Journal of Environmental & Analytical Toxicology 5: 1-8.
- Yoon, Y., Ruy, J., Oh, J., Choi, B.G., Snyder, S.A., 2010. Occurrence of endocrine disrupting compounds, pharmaceuticals, and personal care products in the Han River (Seoul, South Korea). Science of the Total Environment 408: 636-643.
- Xiong J-Q, Kurade MB, Kim JR, Roh H-S, Jeon B-H., 2016. Ciprofloxacin toxicity and its co-metabolic removal by a freshwater microalga *Chlamydomonas mexicana*. Journal of hazardous materials (in press).
- Zounková, R., Klimešová, Z., Nepejchalová, L., Hilscherová, K., & Bláha, L. 2011. Complex evaluation of ecotoxicity and genotoxicity of antimicrobials oxytetracycline and flumequine used in aquaculture. Environmental Toxicology and Chemistry, 30, 1184-1189.
- Zurita, J.L., Repetto, G., Jos, Á., Salguero, M., López-Artíguez, M., Cameán, A.M., 2007. Toxicological effects of the lipid regulator gemfibrozil in four aquatic systems. Aquatic Toxicology 81: 106-115.

부록 4. Acetaminophen의 물질보고서(dossier)

European Commission (2011)의 지침에 따라 acetaminophen의 dossier를 작성하고 환경질 기준(Environmental Quality Standards)을 도출하였다.

1. 물리화학적 특성

부록 표 4-1. Acetaminophen의 물리화학적 특성. exp=experimental values.; est=estimated values.

Properties	Name/value	Reference
IUPAC Name	N-(4-hydroxyphenyl)ethanamide, N-(4-hydroxyphenyl)acetamide Acetaminophen, Paracetamol, P=acetylaminophenol, N-acetyl-p-aminophenol	-
Structural formula		TOXNET
Sum formula	C ₈ H ₉ NO ₂	TOXNET
CAS-Number	103-90-2	TOXNET
EINECS-Number	203-157-5	-
SMILES-code	CC(NC1=CC=C(O)C=C1)=O	-
Molecular weight (g · mol ⁻¹)	151.163	TOXNET
Melting point (° C)	169 (exp)	NIOSH
Boiling point (° C)	500 (exp)	NIOSH
Vapor pressure (mm Hg)	6.29X10 ⁻⁵ at 25 deg C	TOXNET
Henry's Law constant (atm-cu m/mol)	8.93X10 ⁻¹⁰ at 25 deg C (est)	TOXNET
Solubility in water (g · L ⁻¹)	14 at 25 deg C	TOXNET
Dissociation constant (pKa)	9.38	TOXNET
n-Octanol/Water- distribution coefficient (log K _{ow})	0.46	TOXNET
Sediment/Water Partition coefficient (log K _{oc})	0.475 at 25 deg C (est)	ACD/Labs

TOXNET=US NIH Toxicology Data Network (<https://toxnet.nlm.nih.gov/>)

NIOSH=The National Institute for Occupational Safety and Health

ACD/Labs=Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V11.02

2. 일반적인 정보

- 용도: 아세트아미노펜(또는 파라세타몰)은 해열과 진통 효과를 지니는 진통제의 유효 성분이다. 두통, 치통, 관절이나 인대, 근육과 허리 통증, 관절염 통증, 생리통, 부상 후 통증, 감기에 따른 발열 또는 통증의 치료에 사용된다(PhramaWiki, 2016).

- 작용: 해열과 진통에 효과가 있지만 비스테로이드성 소염제와는 다르게 작용한다. 반감기는 2-3시간이다. 아세트아미노펜의 작용 기작에 대해서는 여러 가설이 있지만 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았다. 부작용은 거의 없으나 과다 복용 시 간독성을 일으킬 수 있다(PhramaWiki, 2016)

3. 독성 자료 수집

부록 표 4-2에 민물에서 acetaminophen의 생태 독성 영향 자료를 요약하여 제시하였다. 데이터의 신뢰성(validity)은 Klimisch의 기준에 따라 평가하였다(Klimisch et al., 1997)

부록 표 4-2. 민물에서 acetaminophen의 생태 독성 영향

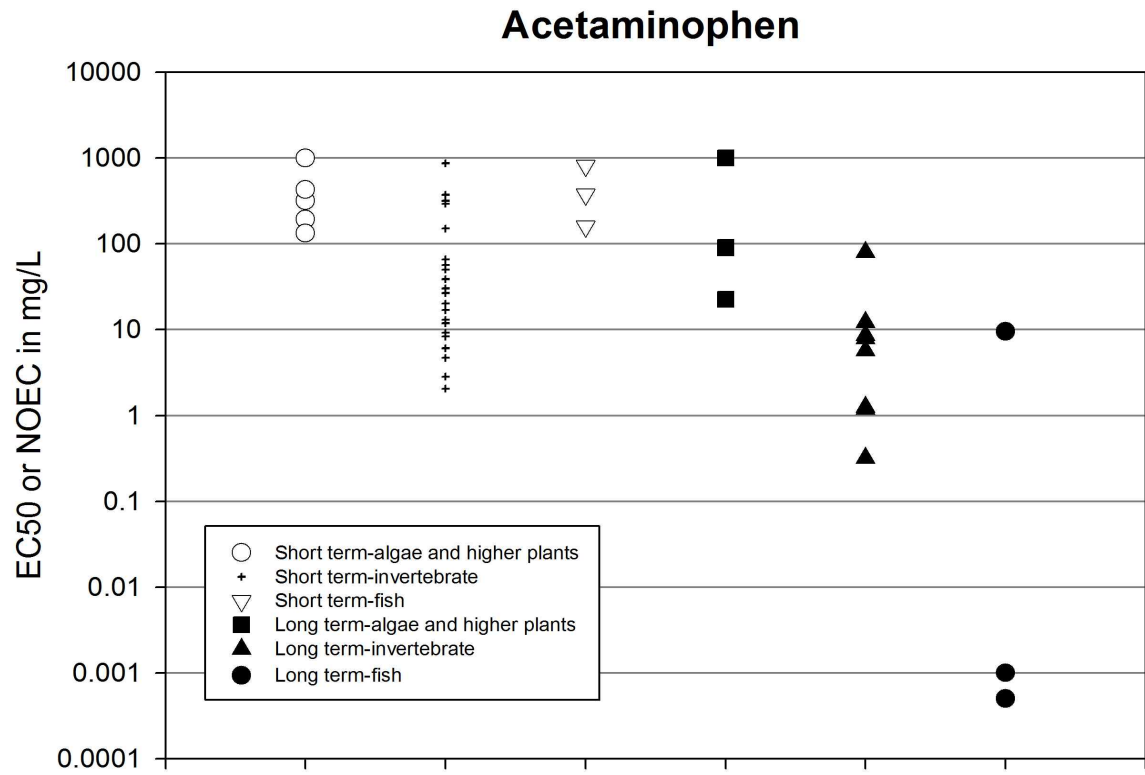
Collecting designation	Organism	Duration	Endpoint	Parameter	Operator	Effect Concentration (mg/L)	Chemical analysis	Reference	Validity	Comments
acute data										
Algae	<i>Cylindrospermopsis raciborskii</i>	72 h	Growth inhibition	EC ₅₀	=	192.9	n.a.	Nunes et al., 2014b	2	OECD TG 준수
	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 h	Growth inhibition	EC ₅₀	=	317.4	n.a.	Nunes et al., 2014b	2	OECD TG 준수
	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	72 h	Growth inhibition	EC ₅₀	=	134	n.a.	Henschel et al., 1997	2	OECD TG 준수
Macrophyte	<i>Lemna gibba</i>	7 d	Growth inhibition	EC ₅₀	>	1,000	n.a.	Nunes et al., 2014b	2	OECD TG 준수
	<i>Lemna minor</i>	7 d	Growth inhibition	EC ₅₀	=	429.9	n.a.	Nunes et al., 2014b	2	OECD TG 준수
Crustaceans	<i>Daphnia longispina</i>	48 h	Immobilization	EC ₅₀	=	65.9	n.a.	Nunes et al., 2014b	2	ASTM 가이드라인 준수
	<i>Daphnia magna</i>	24 h	Immobilization	EC ₅₀	=	293	n.a.	Henschel et al., 1997	2	OECD TG 준수
	<i>Daphnia magna</i>	24 h	Immobilization	EC ₅₀	=	38.6	n.c.	Kim et al., 2010	2	US EPA 가이드라인 준수
	<i>Daphnia magna</i>	24 h	Immobilization	EC ₅₀	=	13	n.a.	Kühn et al., 1989	2	GermanInstitute of Standardization의가이드라인준수
	<i>Daphnia magna</i>	24 h	Immobilization	EC ₅₀	=	2.04	n.a.	Dave and Herger, 2012	2	ISO 가이드라인 준수
	<i>Daphnia magna</i>	48 h	Immobilization	EC ₅₀	=	50	n.a.	Henschel et al., 1997	2	OECD TG 준수
	<i>Daphnia magna</i>	48 h	Immobilization	EC ₅₀	=	30.1	n.a.	Kim et al., 2007	2	US EPA 가이드라인 준수
	<i>Daphnia magna</i>	48 h	Mortality	LC ₅₀	=	20.1	n.a.	Han et al., 2006	2	가이드라인에 따른 실험 디자인
	<i>Daphnia magna</i>	48 h	Immobilization	EC ₅₀	=	16.9	n.a.	Kim, 2006	2	US EPA 가이드라인 준수
	<i>Daphnia magna</i>	48 h	Immobilization	EC ₅₀	=	11.85	m.c.	Kim et al., 2012	2	OECD TG 준수
	<i>Daphnia magna</i>	48 h	Immobilization	EC ₅₀	=	9.2	n.a.	Kühn et al., 1989		GermanInstitute of Standardization의가이드라인준수
	<i>Daphnia magna</i>	48 h	Immobilization	EC ₅₀	=	8.3	n.c.	Kim et al., 2010	2	US EPA 가이드라인 준수
	<i>Daphnia magna</i>	48 h	Immobilization	EC ₅₀	=	4.7	n.a.	Nunes et al., 2014b	2	ASTM, ISO, OECD 가이드라인 준수
	<i>Daphnia magna</i>	48 h	Immobilization	EC ₅₀	=	2.83	n.c.	de Oliveira et al., 2016	2	ASTM, ISO, OECD 가이드라인 준수
	<i>Daphnia magna</i>	96 h	Immobilization	EC ₅₀	=	26.6	n.a.	Kim et al., 2007	2	US EPA 가이드라인 준수
	<i>Dugesia japonica</i>	24 h	Mortality	LC ₅₀	=	868.6	n.c.	Li, 2013	3	농도실측 등에 대한 정보

Collecting designation	Organism	Duration	Endpoint	Parameter	Operator	Effect Concentration (mg/L)	Chemical analysis	Reference	Validity	Comments
	[Planarians]									부족
	<i>Dugesia japonica</i>	48 h	Mortality	LC ₅₀	=	371.5	n.c.	Li, 2013	3	농도실측 등에 대한 정보 부족
	[Planarians]									부족
	<i>Dugesia japonica</i>	72h	Mortality	LC ₅₀	=	316.2	n.c.	Li, 2013	3	농도실측 등에 대한 정보 부족
	[Planarians]									부족
	<i>Dugesia japonica</i>	96 h	Mortality	LC ₅₀	=	150.8	n.c.	Li, 2013	3	농도실측 등에 대한 정보 부족
	[Planarians]									부족
	<i>Moina macrocopa</i>	48 h	Immobilization	EC ₅₀	=	56.34	m.c.	Kim et al., 2012	2	OECD TG 준수
	<i>Neocaridina denticulata</i>	96 h	Mortality	LC ₅₀	=	6.07	n.a.	Sung et al., 2014	2	OECD TG 준수
	[Shrimp]									
Fish	<i>Brachydanio rerio</i> (embryo)	48 h	Mortality	LC ₅₀	=	378	n.a.	Henschel et al., 1997	4	embryo test; 농도군 설명 없음
	<i>Oryzias latipes</i>	96 h	Mortality	LC ₅₀	>	160	n.a.	Kim et al., 2007	2	OECD TG 준수
	<i>Pimephales promelas</i> (26-34 d old juvenile)	96 h	Mortality	LC ₅₀	=	814	n.a.	Broderius et al., 1995	2	ASTM 가이드라인 준수
(sub) chronic data										
Macrophyte	<i>Lemna gibba</i>	7 d	Growth inhibition	NOEC	≥	90	n.a.	Nunes et al., 2014a	2	OECD TG 준수
	<i>Lemna gibba</i>	7 d	Growth inhibition	NOEC	≥	1	n.a.	Brain et al., 2004b	2	ASTM 가이드라인 준수
	<i>Lemna minor</i>	7 d	Growth inhibition (No. of fronds)	NOEC	=	22.5	n.a.	Nunes et al., 2014a	2	OECD TG 준수
Crustaceans	<i>Daphnia longispina</i>	21 d	Reproduction	EC ₅₀	=	12.2	n.a.	Nunes et al., 2014b	2	ASTM, ISO, OECD 가이드라인 준수
	<i>Daphnia longispina</i>	21 d	Reproduction	NOEC	=	7.9	n.a.	Nunes et al., 2014b	2	ASTM, ISO, OECD 가이드라인 준수
	<i>Daphnia magna</i>	21 d	Reproduction	NOEC	≥	80	n.a.	Han et al., 2006	2	US EPA 가이드라인 준수
	<i>Daphnia magna</i>	21 d	Survival, Reproduction	NOEC	=	5.72	m.c.	Kim et al., 2012	2	OECD TG 준수
	<i>Daphnia magna</i>	21 d	Reproduction	NOEC	≥	1.25	n.c.	de Oliveira et al., 2016	2	ASTM, ISO, OECD 가이드라인 준수
	<i>Daphnia magna</i>	21 d	Mortality	NOEC	=	1.2	n.a.	Nunes et al., 2014b	2	ASTM, ISO, OECD 가이드라인 준수

Collecting designation	Organism	Duration	Endpoint	Parameter	Operator	Effect Concentration (mg/L)	Chemical analysis	Reference	Validity	Comments
	<i>Moina macrocopa</i>	7 d	Mortality	NOEC	=	8.58	m.c.	Kim et al., 2012	2	OECD TG 준수
	<i>Moina macrocopa</i>	7 d	Reproduction	NOEC	=	0.32	m.c.	Kim et al., 2012	2	OECD TG 준수
Fish	<i>Danio rerio</i> (embryo)	7 dpf	Mortality, hatchability, growth (weight)	NOEC	=	0.001	n.a.	David and Pancharatna, 2009	2	embryo test
	<i>Danio rerio</i>	42 d	Reproduction (cum. egg production)	NOEC	=	0.0005	n.c.	Galus et al., 2013	3	TG 준수하지 않음
	<i>Oryzias latipes</i>	33 dpf	Mortality	NOEC	=	9.5	m.c.	Kim et al., 2012	2	TG 수준으로 평가가능
	<i>Oryzias latipes</i>	90 dpf	Growth, hatchability	NOEC	≥	9.5	m.c.	Kim et al., 2012	2	TG 수준으로 평가가능

N.a: not available; n.c.: nominal concentration; m.c. measured concentration.

4. 독성 자료의 도식화



부록 그림 4-1. 부록 표 4-2의 가용한 모든 자료를 이용하여 도식화한 acetaminophen의 독성.

5. 관리기준(EQS) 도출

만성과 급성 관리 기준을 마련하기 위하여 안전계수(또는 평가계수)를 적용하는 결정론적 방법을 사용할 수 있다. 여기에서는 만성 독성 데이터를 이용한 AA-EQS (Annual-Average-Environmental-Quality Standard)와 급성독성 데이터를 이용한 MAC-EQS (Maximum-Acceptable-Concentration-Environmental-Quality Standard)를 도출한다. 만약 충분한 데이터가 있으면 종민감도 분포(Species Sensitivity Distribution, SSD)를 이용한 관리기준을 추가로 제안할 수 있다.

6. 만성 독성

6.1. 평가계수를 이용한 AA-EQS 도출

부록 표 4-3. Acetaminophen에 노출된 수서생물들의 임계 만성독성값 요약

Group	Type	Value	Conc. in mg/L	Reference
Algae and higher aquatic plants	<i>Lemna minor</i>	NOEC	22.5	Nunes et al., 2014a
Crustaceans	<i>Moina macrocopa</i>	NOEC	0.32	Kim et al., 2012
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	NOEC	9.5	Kim et al., 2012

세 영양단계에 대한 만성독성값이 존재하므로 가장 민감한 분류군의 독성값인 0.32 mg/L에 평가계수 10을 적용하여 AA-EQS를 도출할 수 있다.

$$\text{AA-EQS (AF)} = 0.32 \text{ mg/L} / 10 = 0.032 \text{ mg/L}$$

6.2. 종민감도 분포(SSD) 방법을 이용한 AA-EQS 도출

충분한 만성독성 자료가 확보되지 않았으므로 SSD를 이용한 AA-EQS를 도출할 수 없다.

7. 급성 독성

7.1. 평가계수를 이용한 MAC-EQS 도출

부록 표 4-4. Acetaminophen에 노출된 수서생물들의 임계 급성독성값 요약

Group	Type	Value	Conc. in mg/L	Reference
Algae and higher aquatic plants	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	EC ₅₀	134	Henschel et al., 1997
Crustaceans	<i>Daphnia magna</i>	EC ₅₀	기하평균=15.6	Dave and Herger, 2012; de Oliveira et al., 2016; Han et al., 2006; Henschel et al., 1997; Kim et al., 2007; Kim et al., 2012; Kim, 2006; Kühn et al., 1989; Nunes et al., 2014b
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	LC ₅₀	>160	Kim et al., 2007

Acetaminophen의 가장 낮은 급성독성값은 *Daphnia*에서 나타난 2.04 mg/L이었으며 (Dave and Herger, 2012), *Daphnia magna*에서 보고된 급성독성값의 기하평균은 15.6 mg/L이었다. 로그 변환한 E(L)C₅₀의 표준편차가 0.5 이상(=0.687)이므로 평가계수 100을 적용한다.

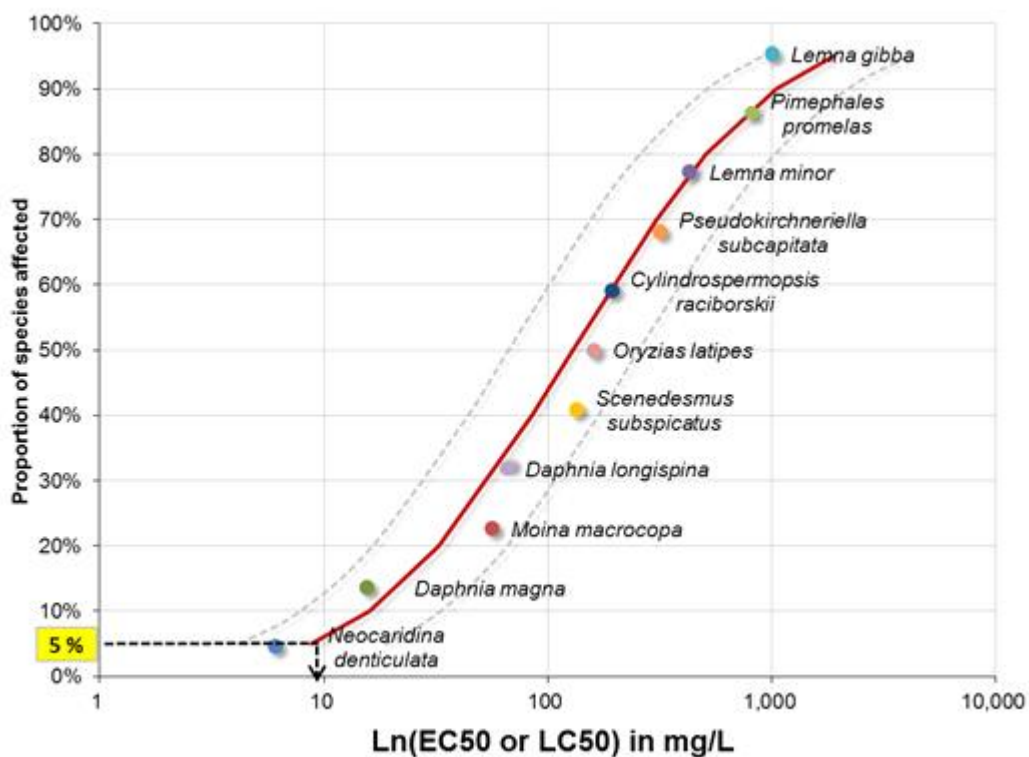
$$\text{MAC-EQS (AF)} = 15.6 \text{ mg/L} / 100 = 0.156 \text{ mg/L}$$

7.2. 종민감도 분포(SSD) 방법을 이용한 MAC-EQS 도출

부록 표 4-5. Acetaminophen의 MAC-EQS_{SSD} 도출을 위해 사용된 급성독성자료

No.	Collecting designation	Organism	Parameter	Effect Concentration (mg/L)	Reference
1	Algae	<i>Cylindrospermopsis raciborskii</i>	EC ₅₀	192.9	Nunes et al., 2014b
2	Algae	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	EC ₅₀	317.4	Nunes et al., 2014b
3	Algae	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	EC ₅₀	134	Henschel et al., 1997
4	Macrophyte	<i>Lemna gibba</i>	EC ₅₀	>1,000	Nunes et al., 2014b
5	Macrophyte	<i>Lemna minor</i>	EC ₅₀	429.9	Nunes et al., 2014b
6	Crustaceans	<i>Daphnia longispina</i>	EC ₅₀	65.9	Nunes et al., 2014b
7	Crustaceans	<i>Daphnia magna</i>	EC ₅₀	15.6 ^a	Dave and Herger, 2012; de Oliveira et al., 2016; Han et al., 2006; Henschel et al., 1997; Kim et al., 2007; Kim et al., 2012; Kim, 2006; Kühn et al., 1989; Nunes et al., 2014b
8	Crustaceans	<i>Moina macrocopa</i>	EC ₅₀	56.34	Kim et al., 2012
9	Crustaceans	<i>Neocaridina denticulata</i>	LC ₅₀	6.07	Sung et al., 2014
10	Fish	<i>Oryzias latipes</i>	LC ₅₀	>160	Kim et al., 2007
11	Fish	<i>Pimephales promelas</i>	LC ₅₀	814	Broderius et al., 1995

^a14개의 개별 연구에서 얻은 독성값의 기하평균



부록 그림 4-2. Acetaminophen 급성독성자료를 이용한 종민감도 분포 그래프.

HC₅의 중앙값은 8.784 mg/L, 신뢰구간은 4.138-18.645 mg/L이었다. 일부 예외적인 경우를 제외하고 일반적으로 급성독성값의 종민감도 분포에서 평가계수는 10을 사용한다.

$$\text{MAC-EQS}_{\text{SSD}} = \text{HC}_{5-50} / \text{AF} = 8.784 \text{ mg/L} / 10 = 0.878 \text{ mg/L}$$

8. 2차 독성 평가를 위한 생물축적성 평가

Acetaminophen은 logK_{ow}가 0.46으로 유럽의약품청(EMA)에서 생물축적성이 있을 것으로 분류하는 기준값인 3에 비해 현저히 낮기 때문에 생물축적성이나 이에 따른 2차독성은 거의 없을 것으로 판단할 수 있다.

9. 결론

- Acetaminophen의 만성독성 근거 환경기준
AA-EQS: 0.032 mg/L
- Acetaminophen의 급성독성 근거 환경 기준
MAC-EQS_{SSD}: 0.878 mg/L

10. 참고문헌

- Brain, R.A., Johnson, D.J., Richards, S.M., Hanson, M.L., Sanderson, H., Lam, M.W., Young, C., Mabury, S.A., Sibley, P.K., Solomon, K.R., 2004b. Microcosm evaluation of the effects of an eight pharmaceutical mixture to the aquatic macrophytes *Lemna gibba* and *Myriophyllum sibiricum*. *Aquatic Toxicology* 70: 23-40.
- Broderius, S.J., Kahl, M.D., Hoglund, M.D., 1995. Use of joint toxic response to define the primary mode of toxic action for diverse industrial organic chemicals. *Environmental Toxicology and Chemistry* 14: 1591-1605.
- Dave, G., Herger, G., 2012. Determination of detoxification to *Daphnia magna* of four pharmaceuticals and seven surfactants by activated sludge. *Chemosphere* 88: 459-466.
- David, A., Pancharatna, K., 2009. Effects of acetaminophen (paracetamol) in the embryonic development of zebrafish, *Danio rerio*. *Journal of Applied Toxicology*. 29: 597-602.
- de Oliveira, L.L.D., Antunes, S.C., Gonçalves, F., Rocha, O., Nunes, B., 2016. Acute and chronic ecotoxicological effects of four pharmaceuticals drugs on cladoceran *Daphnia magna*. *Drug and chemical toxicology* 39: 1-9.

- European Council. 2011. Common implementation strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC). Guidance document no. 27. Technical guidance for deriving environmental quality standards. Brussels, Belgium.
- Galus, M., Kirischian, N., Higgins, S., Purdy, J., Chow, J., Rangaranjan, S., Li, H., Metcalfe, C., Wilson, J.Y., 2013. Chronic, low concentration exposure to pharmaceuticals impacts multiple organ systems in zebrafish. *Aquatic Toxicology* 132-133: 200-211.
- Han, G.H., Hur, H.G., Kim, S.D., 2006. Ecotoxicological risk of pharmaceuticals from wastewater treatment plants in Korea: occurrence and toxicity to *Daphnia magna*. *Environmental Toxicology and Chemistry* 25: 265-271.
- Henschel, K.P., Wenzel, A., Diedrich, M., Fliedner, A., 1997. Environmental hazard assessment of pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25: 220-225.
- Kim, J., Park, J., Kim, P.G., Lee, C., Choi, K., Choi, K., 2010. Implication of global environmental changes on chemical toxicity-effect of water temperature, pH, and ultraviolet B irradiation on acute toxicity of several pharmaceuticals in *Daphnia magna*. *Ecotoxicology* 19: 662-669.
- Kim, P.G., 2006. Ecotoxicological Risk Assessment for Acetaminophen in Kyongahn River. *Korean Journal of Environmental Health* 32: 440-445.
- Kim, P., Park, Y., Ji, K., Seo, J., Lee, S., Choi, K., Kho, Y., Park, J., Choi, K., 2012. Effect of chronic exposure to acetaminophen and lincomycin on Japanese medaka (*Oryzias latipes*) and freshwater cladocerans *Daphnia magna* and *Moina macrocopa*, and potential mechanisms of endocrine disruption. *Chemosphere* 89: 10-18.
- Kim, Y., Choi, K., Jung, J., Park, S., Kim, P.G., Park, J., 2007. Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides, and their potential ecological risks in Korea. *Environment International* 33: 370-375.
- Klimisch, H.-J., Andreae, M., Tillmann, U., 1997. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regulatory toxicology and pharmacology* 25: 1-5.
- Kuhn, R., Pattard, M., Pernak, K.D., Winter, A., 1989. Results of the harmful effects of selected water pollutants (anilines, phenols, aliphatic compounds) to *Daphnia magna*. *Water Research* 23: 495-499.
- Nunes, B., Pinto, G., Martins, L., Gonçalves, F., Antunes, S. C., 2014a. Biochemical and standard toxic effects of acetaminophen on the macrophyte species *Lemna minor* and *Lemna gibba*. *Environmental Science and Pollution Research* 21: 10815-10822.
- Nunes, B., Antunes, S.C., Santos, J., Martins, L., Castro, B.B., 2014b. Toxic potential of paracetamol to freshwater organisms: a headache to environmental regulators? *Ecotoxicology and environmental safety* 107: 178-185.

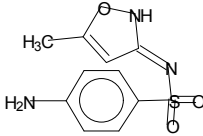
Sung, H.-H., Chiu, Y.-W., Wang, S.-Y., Chen, C.-M., Huang, D.J., 2014. Acute toxicity of mixture of acetaminophen and ibuprofen to Green Neon Shrimp, *Neocaridina denticulate*. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 38: 8-13.

부록 5. Sulfamethoxazole의 물질보고서(dossier)

European Commission (2011)의 지침에 따라 sulfamethoxazole의 dossier를 작성하고 환경질 기준(Environmental Quality Standards)을 도출하였다.

1. 물리화학적 특성

부록 표 5-1. Sulfamethoxazole의 물리화학적 특성. exp=experimental values.; est=estimated values.

Properties	Name/value	Reference
IUPAC Name	Benzenesulfonamide, 4-amino-N-(5-methyl-3-isoxazolyl)-	EPI-Suite 4.0
Structural formula		
CAS-Number	723-46-6	EPI-Suite 4.0
EINECS-Number	211-963-3	http://ecb.jrc.ec.europa.eu
Chemical formula	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S ₁	EPI-Suite 4.0
SMILES-code	Cc1cc(NS(=O)(=O)c2ccc(N)cc2)no1	EPI-Suite 4.0
Molecular weight (g · mol ⁻¹)	253.28	EPI-Suite 4.0
Melting point (° C)	167 (exp)	EPI-Suite 4.0
Boiling point (° C)	414 (est)	EPI-Suite 4.0
Vapor pressure (Pa)	1.74E-05 (est)	EPI-Suite 4.0
Henry's Law constant (Pa · m ³ /mol)	1.114E-06 (est)	EPI-Suite 4.0
Solubility in water (mg · L ⁻¹)	610 bei 37 ° C (exp)	EPI-Suite 4.0
Dissociation constant (pKa)	10.51(est)	http://sparc.chem.uga.edu/sparc/
n-Octanol/Water partition coefficient (log K _{ow})	0.48 (est); 0.89 (exp)	EPI-Suite 4.0
Sediment/Water sorption coefficient (log K _{oc})	log Koc=1.536(est) bis 2.412 (est)	EPI-Suite 4.0

2. 일반적인 정보

- 용도: Sulfamethoxazole은 항생제로 사용된다(BLAC 2003; Forth et al., 1983).

- 작용기전: 그람 양성세균 및 그람 음성세균의 세균의 발육을 억제한다. 핵산 합성의 중요한 전구물질인 엽산의 합성을 억제한다. Sulfamethoxazole은 엽산의 일부분을 형성하는 파라-아미노안식향산(p-aminobenzoic acid)과 구조가 비슷하여 세포의 효소부위에

경쟁적 길항작용을 하며, 세균은 성장에 필요한 엽산을 충분히 만들지 못하게 한다(Forth et al., 1983; ARGE Elbe 2003).

- 화학분석: LC/MS-MS, GC/MS, GC-PND를 이용한 sulfamethoxazole의 검출한계값은 0.001 $\mu\text{g/L}$ 이다(BLAC 2003). SPE-HPLC-MS/MS 방법은 지표수 내 5 ng/L, 폐수 내 10 ng/L까지 sulfamethoxazole을 정량할 수 있다(Hollender et al., 2009).

3. 독성 자료 수집

부록 표 5-2에 민물에서 sulfamethoxazole의 생태 독성 영향 자료를 요약하여 제시하였다. 데이터의 신뢰성(validity)은 Klimisch의 기준에 따라 평가하였다(Klimisch et al., 1997)

부록 표 5-2. 민물에서 sulfamethoxazole의 생태 독성 영향

Collecting designation	Organism	Duration	Endpoint	Parameter	Operator	Effect Concentration (mg/L)	Chemical analysis	Reference	Validity	Comments
acute data										
Microorganism	<i>Pseudomonas putida</i>	N.A.	Growth inhibition	EC ₅₀	=	256	n.a.	Al Ahmad et al., 1999	3	농도실험 등에 대한 정보 부족
	<i>Vibrio fischeri</i>	30 min	Luminescence inhibition	EC ₅₀	=	23.3	n.a.	Isidori et al., 2005	2	Microtox® Toxicity Analyzer 이용
	<i>Vibrio fischeri</i>	5 min	Luminescence inhibition	EC ₅₀	=	74.2	n.c.	Kim et al., 2007	2	Microtox® Toxicity Analyzer 이용
	<i>Vibrio fischeri</i>	15 min	Luminescence inhibition	EC ₅₀	=	78.1	n.c.	Kim et al., 2007	2	Microtox® Toxicity Analyzer 이용
	<i>Vibrio fischeri</i>	30 min	Luminescence inhibition	EC ₅₀	>	84	n.c.	Ferrari et al., 2004	2	프랑스 가이드라인 준수
Algae	<i>Chlorella vulgaris</i>	72 h	Growth inhibition	EC ₅₀	=	1.51	n.c.	Borecka et al., 2016	2	OECD TG 준수
	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	96 h	Growth inhibition	EC ₅₀	=	0.0268	n.c.	Ferrari et al., 2004	2	프랑스 가이드라인 준수
	<i>Cyclotella meneghiniana</i>	96 h	Growth inhibition	EC ₅₀	=	2.4	n.c.	Ferrari et al., 2004	2	프랑스 가이드라인 준수
	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	96 h	Growth inhibition	EC ₅₀	=	4.96	n.c.	Liebig, 2005	2	프랑스 가이드라인 준수
	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	96 h	Growth inhibition	EC ₅₀	=	0.146	n.c.	Ferrari et al., 2004	2	프랑스 가이드라인 준수
	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	96 h	Growth inhibition	EC ₅₀	=	0.520	n.a.	Isidori et al., 2005	2	ISO 가이드라인 준수
	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 h	Growth inhibition	EC ₅₀	=	1.53	n.a.	Eguchi et al., 2004	2	OECD TG 준수
	<i>Pseudokirchneriella</i>	72 h	Growth	EC ₅₀	=	7.5(μM)	n.c.	Yang et al., 2008	2	OECD TG 준수

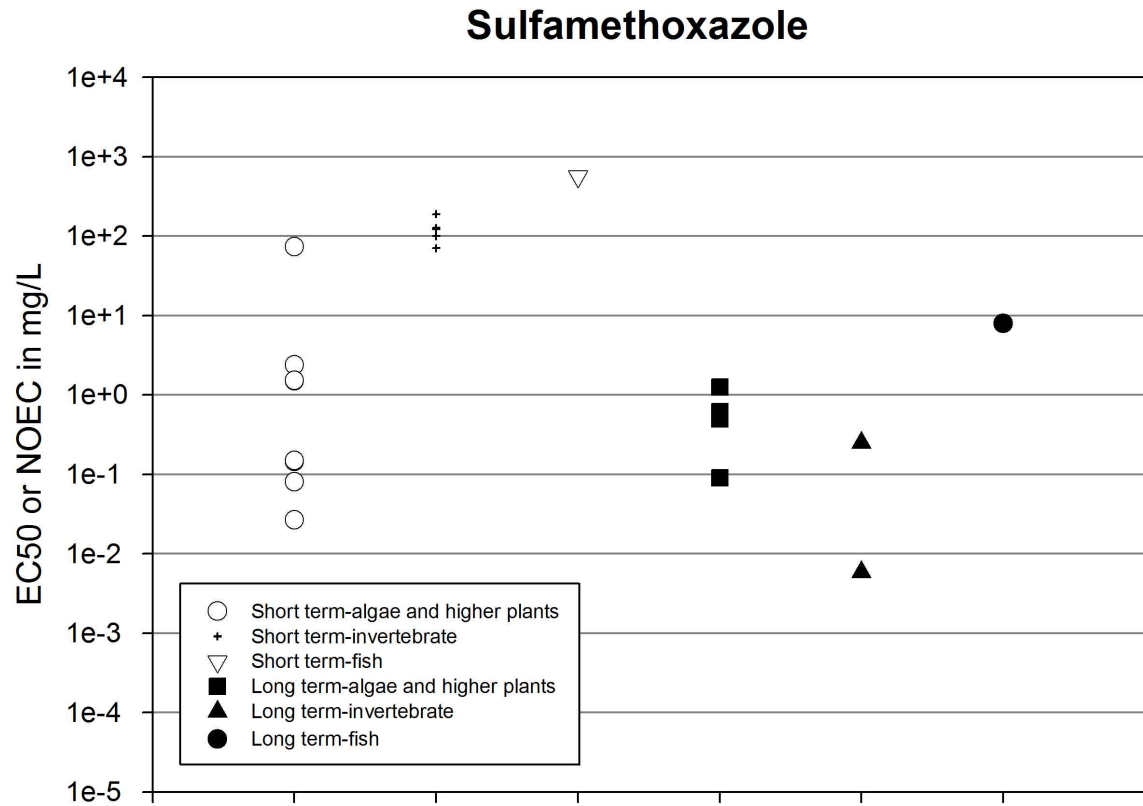
Collecting designation	Organism	Duration	Endpoint	Parameter	Operator	Effect Concentration (mg/L)	Chemical analysis	Reference	Validity	Comments
	<i>subcapitata</i>		inhibition							
Macrophyte	<i>Lemna gibba</i>	7 d	Growth inhibition (No. of fronds)	EC ₂₅	=	0.051	n.c.	Brain et al., 2004a	2	ASTM 가이드라인 준수
	<i>Lemna gibba</i>	7 d	Growth inhibition (No. of fronds)	EC ₅₀	=	0.249	n.c.	Brain et al., 2004a,b	2	ASTM 가이드라인 준수
	<i>Lemna gibba</i>	7 d	Wet weight	EC ₂₅	=	0.037	n.c.	Brain et al., 2004a	2	ASTM 가이드라인 준수
	<i>Lemna gibba</i>	7 d	Wet weight	EC ₅₀	=	0.081	n.c.	Brain et al., 2004a	2	ASTM 가이드라인 준수
Fresh water polyp	<i>Hydra attenuata</i>	96 h	Mortality	EC ₅₀	>	100	n.c.	Quinn et al., 2008	3	-
Rotifer	<i>Brachionus calyciflorus</i>	24 h	Mortality	LC ₅₀	=	26.27	n.a.	Isidori et al., 2005	2	ASTM 가이드라인 준수
Planarian	<i>Dugesia japonica</i>	96 h	Mortality	LC ₅₀	=	126.7	n.c.	Li, 2013	3	농도실험 등에 대한 정보 부족
Crustaceans	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	48 h	Immobilization	EC ₅₀	=	15.51	n.a.	Isidori et al., 2005	2	US EPA 가이드라인 준수
	<i>Daphnia magna</i>	48 h	Immobilization	EC ₅₀	=	125	n.c.	Liebig et al., 2005	2	OECD TG 준수
	<i>Daphnia magna</i>	24 h	Immobilization	EC ₅₀	=	25.2	n.a.	Isidori et al., 2005	2	ISO 가이드라인 준수
	<i>Daphnia magna</i>	24 h	Immobilization	EC ₅₀	>	200	n.a.	Park and Choi., 2008	2	US EPA 가이드라인 준수
	<i>Daphnia magna</i>	48 h	Immobilization	EC ₅₀	=	123.1	n.a.	Park and Choi, 2008	2	US EPA 가이드라인 준수
	<i>Daphnia magna</i>	48 h	Immobilization	EC ₅₀	=	205.2	n.c.	Jung et al., 2008	3	US EPA 가이드라인

Collecting designation	Organism	Duration	Endpoint	Parameter	Operator	Effect Concentration (mg/L)	Chemical analysis	Reference	Validity	Comments
Amphibians	<i>Daphnia magna</i>	48 h	Immobilization	EC ₅₀	=	189.2	n.c.	Kim et al., 2007	2	순수 US EPA 가이드라인
	<i>Daphnia magna</i>	96 h	Immobilization	EC ₅₀	=	177.3	n.c.	Kim et al., 2007	2	순수 US EPA 가이드라인
	<i>Moina Macropoda</i>	24 h	Immobilization	EC ₅₀	=	84.9	n.a.	Park and Choi, 2008	2	순수 US EPA 가이드라인
	<i>Moina Macropoda</i>	48 h	Immobilization	EC ₅₀	=	70.4	n.a.	Park and Choi, 2008	2	순수 US EPA 가이드라인
	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	24 h	Mortality	LC ₅₀	=	35.36	n.a.	Isidori et al., 2005	2	순수 ISO 가이드라인
	<i>Xenopus laevis</i>	96 h	Embryo mortality	NOEC	>	100	n.c.	Richards et al., 2006	2	순수 ASTM 가이드라인
	<i>Xenopus laevis</i>	96 h	Malformation	NOEC	>	100	n.c.	Richards et al., 2006	2	순수 ASTM 가이드라인
Fish	<i>Xenopus laevis</i>	96 h	Malormation	EC ₅₀	>	100	n.c.	Richards et al., 2006	2	순수 ASTM 가이드라인
	<i>Danio rerio</i>	96 h	<i>Acute fish toxicity</i>	LC ₅₀	>	100	n.c.	Liebig, 2005	2	OECD TG 준수
	<i>Danio rerio</i>	48 h	Embryo mortality	LC ₅₀	>	100	n.c.	Liebig, 2005	2	OECD TG 준수
	<i>Danio rerio</i>	48 h	Embryo mortality	EC ₅₀	>	100	n.c.	Liebig, 2005	2	OECD TG 준수
	<i>Oryzias latipes</i>	48 h	Mortality	LC ₅₀	>	750	n.c.	Kim et al., 2007	2	OECD TG 준수
	<i>Oryzias latipes</i>	96 h	Mortality	LC ₅₀	=	562.5	n.c.	Kim et al., 2007	2	OECD TG 준수

Collecting designation	Organism	Duration	Endpoint	Parameter	Operator	Effect Concentration (mg/L)	Chemical analysis	Reference	Validity	Comments
(sub) chronic data										
Algae	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	96 h	Growth inhibition	NOEC	=	0.0059	n.c.	Ferrari et al., 2004	2	-
	<i>Cyclotella meneghiniana</i>	96 h	Growth inhibition	NOEC	=	1.25	n.c.	Ferrari et al., 2004	2	-
	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	96 h	Growth inhibition	LOEC	=	2.5	n.c.	Liebig, 2005	2	OECD TG 준수
	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	96 h	Growth inhibition	NOEC	<	2.5	n.c.	Liebig, 2005	2	OECD TG 준수
	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	96 h	Growth inhibition	NOEC	=	0.090	n.c.	Ferrari et al., 2004	2	-
	<i>Selenastrum capricornutum</i>	96 h	Growth inhibition	NOEC	=	0.5	n.c.	Liu et al., 2011	2	ISO 가이드라인 준수
	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 h	Growth inhibition	NOEC	=	0.614	n.a.	Eguchi et al., 2004	2	OECD TG 준수
	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 h	Growth inhibition	NOEC	<	0.5(µg/L)	n.c.	Yang et al., 2008	2	OECD TG 준수
	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 h	Growth inhibition	LOEC	=	0.8(µg/L)	n.c.	Yang et al., 2008	2	OECD TG 준수
Macrophyte	<i>Lemna gibba</i>	7 d	Growth inhibition (No. of fronds)	LOEC	=	0.03	n.c.	Brain et al., 2004b	2	ASTM 가이드라인 준수
	<i>Lemna gibba</i>	7 d	Growth inhibition (No. of fronds)	EC ₁₀	=	0.011	n.c.	Brain et al., 2004a,b	2	ASTM 가이드라인 준수
	<i>Lemna gibba</i>	7 d	Wet weight	EC ₁₀	=	0.017	n.c.	Brain et al., 2004a	2	ASTM 가이드라인 준수
Fresh water polyp	<i>Hydra attenuata</i>	96 h	Morphological changes	LOEC	=	10	n.c.	Quinn et al., 2008	2	-
	<i>Hydra attenuata</i>	96 h	Morphological changes	NOEC	=	5	n.c.	Quinn et al., 2008	2	-

Collecting designation	Organism	Duration	Endpoint	Parameter	Operator	Effect Concentration (mg/L)	Chemical analysis	Reference	Validity	Comments
Rotifer	<i>Brachionius calyciflorus</i>	48 h	Gender ratio, Growth inhibition	EC ₅₀	=	9.63	n.a.	Isidori et al., 2005	2	ISO 가이드라인 준수
	<i>Brachionus calyciflorus</i>	48 h	Reproduction	NOEC	=	25	n.c.	Ferrari et al., 2004	2	프랑스 가이드라인 준수
Crustaceans	<i>Ceriodaphna dubia</i>	7 d	Reproduction	NOEC	=	0.250	n.c.	Ferrari et al., 2004	2	프랑스 가이드라인 준수
	<i>Ceriodaphna dubia</i>	7 d	Reproduction	EC ₅₀	=	0.210	n.a.	Isidori et al., 2005	2	ISO 가이드라인 준수
Fish	<i>Danio rerio</i>	10 d	Growth inhibition	NOEC	>	8	n.c.	Ferrari et al., 2004	2	ISO 가이드라인 준수

4. 독성 자료의 도식화



부록 그림 5-1. 부록 표 5-2의 가용한 모든 자료를 이용하여 도식화한 sulfamethoxazole의 독성.

5. 관리기준(EQS) 도출

만성과 급성 관리 기준을 마련하기 위하여 안전계수(또는 평가계수)를 적용하는 결정론적 방법을 사용할 수 있다. 여기에서는 만성 독성 데이터를 이용한 AA-EQS (Annual-Average-Environmental-Quality Standard)와 급성독성 데이터를 이용한 MAC-EQS (Maximum-Acceptable-Concentration-Environmental-Quality Standard)를 도출한다. 만약 충분한 데이터가 있으면 종민감도 분포(Species Sensitivity Distribution, SSD)를 이용한 관리기준을 추가로 제안할 수 있다.

6. 만성 독성

6.1. 평가계수를 이용한 AA-EQS 도출

부록 표 5-3. Sulfamethoxazole에 노출된 수서생물들의 임계 만성독성값 요약

Group	Type	Value	Conc. in mg/L	Reference
Algae and higher aquatic plants	<i>S. leopolensis</i>	NOEC	0.0059	Ferrari et al., 2004
Crustaceans	<i>C. dubia</i>	NOEC	0.25	Ferrari et al., 2004
Fish	<i>D. rerio</i>	NOEC	>8	Ferrari et al., 2004

세 영양단계에 대한 만성독성값이 존재하므로 가장 민감한 분류군의 독성값인 0.0059 mg/L에 평가계수 10을 적용하여 AA-EQS를 도출할 수 있다.

$$\text{AA-EQS (AF)} = 0.0059 \text{ mg/L} / 10 = 0.00059 \text{ mg/L} = 0.59 \text{ } \mu\text{g/L}$$

6.2. 종민감도 분포(SSD) 방법을 이용한 AA-EQS 도출

충분한 만성독성 자료가 확보되지 않았으므로 SSD를 이용한 AA-EQS를 도출할 수 없다.

7. 급성 독성

7.1. 평가계수를 이용한 MAC-EQS 도출

부록 표 5-4. Sulfamethoxazole에 노출된 수서생물들의 임계 급성독성값 요약

Group	Type	Value	Conc. in mg/L	Reference
Algae and higher aquatic plants	<i>S. leopolensis</i>	EC ₅₀	0.0268	Ferrari et al., 2004
Crustaceans	<i>M. macrocopa</i>	EC ₅₀	70.4	Park and Choi, 2008
Fish	<i>O. latipes</i>	EC ₅₀	562.5	Park and Choi, 2008

Sulfamethoxazole의 가장 낮은 급성독성값은 *S. leopolensis*에서 나타난 0.0268 mg/L이었다. 로그 변환한 E(L)C₅₀의 표준편차가 0.5 이상(=1.46)이므로 평가계수 100을 적용한다.

$$\text{MAC-EQS (AF)} = 0.0268 \text{ mg/L} / 100 = 0.000268 \text{ mg/L} = 0.268 \text{ } \mu\text{g/L}$$

7.2. 종민감도 분포(SSD) 방법을 이용한 MAC-EQS 도출

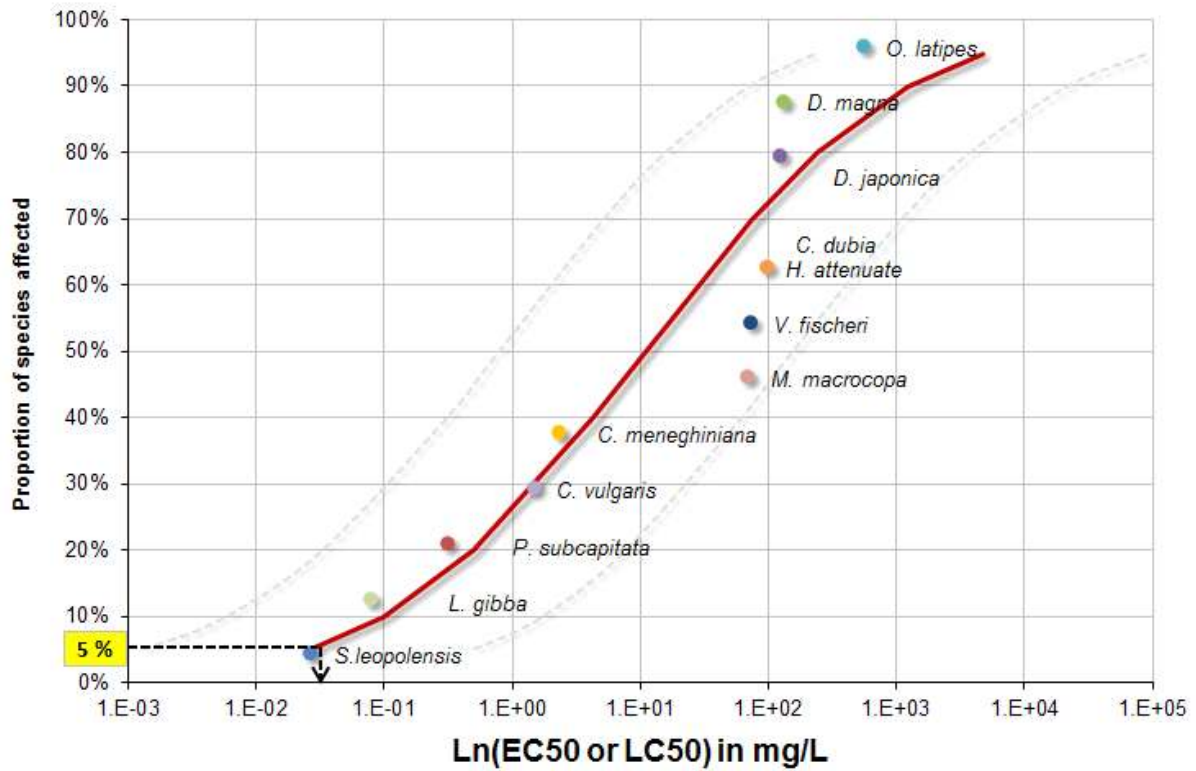
부록 표 5-5. Sulfamethoxazole의 MAC-EQS_{SSD} 도출을 위해 사용된 급성독성자료

No.	Collecting designation	Organism	Parameter	Effect Concentration (mg/L)	Reference
1	Microorganism	<i>V. fischeri</i>	EC ₅₀	74.2	Park and Choi, 2008
2	Algae	<i>C. meneghiniana</i>	EC ₅₀	2.4	Ferrari et al., 2004
3	Algae	<i>C. vulgaris</i>	EC ₅₀	1.51	Borecka et al., 2016
4	Algae	<i>P. subcapitata</i>	EC ₅₀	0.322 ^a	Eguchi et al., 2004; Ferrari et al., 2004; Martín et al., 2012
5	Algae	<i>S. leopolensis</i>	EC ₅₀	0.0268	Ferrari et al., 2004
6	Macrophyte	<i>L. gibba</i>	EC ₅₀	0.081	Brain et al., 2004
7	Crustaceans	<i>C. dubia</i>	EC ₅₀	>100	Ferrari et al., 2004
8	Crustaceans	<i>D. magna</i>	EC ₅₀	133 ^a	Ferrari et al., 2004; Kim et al., 2007; Park and Choi, 2008
9	Crustaceans	<i>D. japonica</i>	EC ₅₀	126.7	Li, 2013
10	Crustaceans	<i>H. attenuate</i>	EC ₅₀	>100	Quinn et al., 2008
11	Crustaceans	<i>M. macrocopa</i>	EC ₅₀	70.4	Park and Choi, 2008
12	Fish	<i>O. latipes</i>	EC ₅₀	562.5	Park and Choi, 2008

^a3개의 개별 연구에서 얻은 독성값의 기하평균

HC₅의 중앙값은 0.026 mg/L, 신뢰구간은 0.001-0.509 mg/L이었다. 일부 예외적인 경우를 제외하고 일반적으로 급성독성값의 종민감도 분포에서 평가계수는 10을 사용한다.

$$\text{MAC-EQS}_{\text{SSD}} = \text{HC}_{5-50} / \text{AF} = 0.026 \text{ mg/L} / 10 = 0.0026 \text{ mg/L}$$



부록 그림 5-2. Sulfamethoxazole 급성독성자료를 이용한 종민감도 분포 그래프.

8. 2차 독성 평가를 위한 생물축적성 평가

Sulfamethoxazole은 $\log K_{ow}$ 가 0.48-0.89로 유럽의약품청(EMA)에서 생물축적성이 있을 것으로 분류하는 기준값인 3에 비해 현저히 낮기 때문에 생물축적성이나 이에 따른 2차 독성은 거의 없을 것으로 판단할 수 있다.

9. 결론

- Sulfamethoxazole의 만성독성 근거 환경기준
AA-EQS: 0.00059 mg/L = 0.59 μ g/L
- Sulfamethoxazole의 급성독성 근거 환경 기준
MAC-EQS_{SSD}: 0.0026 mg/L = 2.6 μ g/L

10. 참고문헌

- Al-Ahmad, A., Daschner, F.D., Kümmerer, K. 1999. Biodegradability of cefotiam, ciprofloxacin, meropenem, penicillin G and sulfamethoxazole and inhibition of wastewater bacteria. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 37: 158-163.
- BLAC. 2003. Federation and federal state committee of Germany for the safety of chemical products. Arzneimittel in der Umwelt, Auswertung der Untersuchungsergebnisse, BLAC-AG, Hamburg. In: <http://blak-uis.server.de/servlet/is/2146/P-2c.pdf>.
- Borecka, M., Bia ł k-Bielińska, A., Haliński, Ł. P., Pazdro, K., Stepnowski, P., Stolte, S. 2016. The influence of salinity on the toxicity of selected sulfonamides and trimethoprim towards the green algae *Chlorella vulgaris*. *Journal of hazardous materials* 308: 179-186.
- Brain, R.A., Johnson, D.J., Richards, S.M., Sanderson, H., Sibley, P.K., Solomon, K.R., 2004a. Effects of 25 pharmaceutical compounds to *Lemna gibba* using a seven-day static-renewal test. *Environmental Toxicology and Chemistry* 23(2): 371-382.
- Brain, R.A., Johnson, D.J., Richards, S.M., Hanson, M.L., Sanderson, H., Lam, M.W., Young, C., Mabury, S.A., Sibley, P.K., Solomon, K.R., 2004b. Microcosm evaluation of the effects of an eight pharmaceutical mixture to the aquatic macrophytes *Lemna gibba* and *Myriophyllum sibiricum*. *Aquatic Toxicology* 70(1): 23-40.
- Eguchi, K., Nagase, H., Ozawa, M., Endoh, Y.S., Goto, K., Hirata, K., Yoshimura, H. 2004. Evaluation of antimicrobial agents for veterinary use in the ecotoxicity test using microalgae. *Chemosphere* 57(11): 1733-1738.
- Ferrari, B., Mons, R., Vollat, B., Fraysse, B., Paxéaus, N., Giudice, R. L., Garric, J. 2004. Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment?. *Environmental toxicology and chemistry*, 23(5): 1344-1354.
- Forth, W., Henschler, D., Rummel, W. (Hrsg.) 1983. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 4. Aufl. Wissenschaftsverlag, Bibliographisches Institut, Mannheim.
- Hollender, J., Zimmermann, S.G., Koepke, S., Krauss, M., McArdel, C.S., Ort, C., Singer, H., Gunten, U., Siegrist, H. 2009. Elimination of Organic Micropollutants in Municipal Wastewater Treatment Plant Upgraded with a Full-Scale Post-Ozonation Followed by Sand Filtration. *Environment Science and Technology* 43(20): 7862-7869.
- Isidori, M., Lavorgna, M., Nardelli, A., Pascarella, L., Parrella, A. 2005. Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. *Science of the total environment* 346(1): 87-98.
- Jung, J., Kim, Y., Kim, J., Jeong, D.H., Choi, K. 2008. Environmental levels of ultraviolet

- light potentiate the toxicity of sulfonamide antibiotics in *Daphnia magna*. *Ecotoxicology* 17(1): 37-45.
- Kim, Y., Choi, K., Jung, J., Park, S., Kim, P.G., Park, J. 2007. Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides, and their potential ecological risks in Korea. *Environment International* 33(3): 370-375.
- Li, M.H.. 2013. Acute toxicity of 30 pharmaceutically active compounds to freshwater planarians, *Dugesia japonica*. *Toxicological & Environmental Chemistry* 95(7): 1157-1170.
- Liebig, M. 2005. Untersuchungen zu Umweltrisikobewertungen von Humanpharmaka und Inhaltsstoffen von Körperpflegeprodukten vor dem Hintergrund europäischer Bewertungskonzepte (Doctoral dissertation, Doctoral thesis, University Frankfurt am Main).
- Liu, B., Liu, W., Nie, X., Guan, C., Yang, Y., Wang, Z., Liao, W. 2011. Growth response and toxic effects of three antibiotics on *Selenastrum capricornutum* evaluated by photosynthetic rate and chlorophyll biosynthesis. *Journal of Environmental Sciences* 23(9): 1558-1563.
- Quinn, B., Gagné, F., Blaise, C. 2008. An investigation into the acute and chronic toxicity of eleven pharmaceuticals (and their solvents) found in wastewater effluent on the cnidarian, *Hydra attenuata*. *Science of the total environment* 389(2): 306-314.
- Park, S. Choi, K. 2008. Hazard assessment of commonly used agricultural antibiotics on aquatic ecosystems. *Ecotoxicology* 17(6): 526-538.
- Richards S.M., Cole, S.E. 2006. A toxicity and hazard assessment of fourteen pharmaceuticals to *Xenopus laevis* larvae. *Ecotoxicology* 15(8): 647-656.
- Yang, L.H., Ying, G.G., Su, H.C., Stauber, J.L., Adams, M.S., Binet, M.T. 2008. Growth-inhibiting effects of 12 antibacterial agents and their mixtures on the freshwater microalga *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Environmental Toxicology and Chemistry* 27(5): 1201-1208.

주 의

1. 이 보고서는 국립환경과학원에서 시행한 연구용역과제 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 국립환경과학원에서 시행한 연구용역과제의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 아니 됩니다.
4. 이 보고서와 관련된 문의사항은 국립환경과학원 위해성평가연구과 (전화 032-560-7185)로 하시면 됩니다.