

## 제약단지 인접 지역 지표수의 잔류 의약품물질 생태위해성평가

박수현\*\*\* · 강하병\*\* · 신혜수\*\*\*<sup>a</sup> · 유일한\*\*\*<sup>b</sup> · 최경호\*\* · 고영림\*\*\*\* ·  
박경화\*\*\*\*\* · 김경태\*\*\*\*\* · 지경희\*\*\*\*†

\*용인대학교 자연과학연구소, \*\*서울대학교 보건대학원, \*\*\*용인대학교 산업환경보건학과,  
\*\*\*\*을지대학교 보건환경안전학과, \*\*\*\*\*국립환경과학원

### Ecological Risk Assessment of Pharmaceuticals in the Surface Water Near a Pharmaceutical Manufacturing Complex in Korea

Suhyun Park\*\*\*, Habyeong Kang\*\*, Hyesoo Shin\*\*\*<sup>a</sup>, Ilhan Ryoo\*\*\*\*, Kyungho Choi\*\*,  
Younglim Kho\*\*\*\*\*, Kyunghwa Park\*\*\*\*\*, Kyungtae Kim\*\*\*\*\*, and Kyunghye Ji\*\*\*\*†

*\*Institute of Natural Science, Yongin University*

*\*\*School of Public Health, Seoul National University*

*\*\*\*Department of Occupational and Environmental Health, Yongin University*

*\*\*\*\*Department of Health, Environment & Safety, Eulji University*

*\*\*\*\*\*National Institute of Environmental Research*

#### ABSTRACT

**Objectives:** Limited information is available on the presence and associated ecological risks of pharmaceutical residues in aquatic environments near pharmaceutical manufacturing areas in Korea. In this study, we investigated the current state of pharmaceutical contamination and its associated ecological risks in streams near a pharmaceutical manufacturing complex.

**Methods:** Seven pharmaceuticals (acetaminophen, clarithromycin, diclofenac, diphenhydramine, ibuprofen, mefenamic acid and roxithromycin) were measured in water samples collected from the streams near a pharmaceutical manufacturing complex. A predicted no-effect concentration (PNEC) was derived using either the assessment factor method or species sensitivity distribution method. In addition, a hazard quotient for each pharmaceutical was calculated by dividing its measured environmental concentration by its PNEC.

**Results:** Samples collected downstream from the wastewater treatment plant (WWTP) had higher concentrations of pharmaceuticals than those collected from the reference site (upstream). Moreover, pharmaceutical concentrations were greater in ambient water than in the final effluent from the WWTP, which suggested that non-point sources were contributing to the contamination of the ambient water environment. Some of the target pharmaceuticals exhibited a hazard quotient >1, indicating that their potential ecological effects on the aquatic environment near the pharmaceutical industrial area should not be ignored.

**Conclusion:** This study demonstrated that the pharmaceutical manufacturing area was contaminated with residual drugs, and that there was a possible non-point source near the WWTP effluent discharge area. The results of this study will aid in the development of management plans for pharmaceuticals, particularly in hot-spots such as pharmaceutical industrial sites and their vicinities.

**Key words:** Environmental risk assessment, manufacturing site, occurrence, pharmaceutical, water environment

---

Current affiliation

<sup>a</sup>TO21

<sup>b</sup>Graduate School of Environmental Studies, Seoul National University

---

†Corresponding author: Department of Occupational and Environmental Health, Yongin University, Yongin, 17092, Republic of Korea, Tel: +82-31-8020-2747, Fax: +82-31-8020-2886, E-mail: kyunghyeji@yongin.ac.kr

Received: 9 December 2019, Revised: 23 January 2020, Accepted: 23 January 2020

## I. 서 론

의약품질은 사람과 동물의 질병을 예방, 치료하거나 축산의 생산성 향상을 위해 개발된 화학물질로, 생리학적 활성이 커 생태계에 부정적 영향을 초래할 수 있는 잠재적인 환경오염물질이다.<sup>1)</sup> 이러한 의약품질은 제조 공장, 병원, 농경지, 축산시설, 가정 등 다양한 오염원을 통해 환경 중으로 배출될 수 있다.<sup>2)</sup> 일반적으로 의약품질 제조 공장에서는 활성의약품 성분을 회수하기 위해 노력하므로 환경으로 배출되는 양은 무시할 정도로 낮다고 간주한다.<sup>3)</sup> 그러나 하폐수 처리시설에서의 처리율이 낮거나 생분해 정도가 낮은 물질들은 환경 중에 잔류할 가능성이 있다.<sup>4)</sup> 예를 들어, 방글라데시, 중국, 인도, 파키스탄 등의 제약단지에서는 적절한 처리 없이 폐수를 배출하여 물 환경 중 잔류의약품질이 문제화되기도 했다.<sup>5)</sup>

우리나라의 물환경 중 잔류의약품질에 대한 연구는 2006년부터 시작되어 약 50여종의 의약품질에 대한 검출농도와 검출빈도가 보고되었다.<sup>6)</sup> 그러나 하천 모니터링 프로그램에 국한되어 제약회사, 축산단지 인근과 같이 의약품질의 도달 가능성이 높은 잠재적 오염우심지역의 환경 중 모니터링 자료는 부족하다. 우리나라 병원, 축산시설, 폐수처리장에서 24개 의약품질의 농도를 분석한 연구에서는 폐수처리장 유입수에서 비스테로이드성 소염제, 카페인(caffeine), 카바마제핀(carbamazepine)이 다빈도로 검출되었으며, 아세트아미노펜(acetaminophen)이 평균 29.1 µg/L, 디클로페낙(diclofenac)이 181 µg/L, 메페남산(mefenamic acid)이 14.2 µg/L로 검출되었다.<sup>7)</sup> 밀집형 가축사육시설(CAFO) 인근의 하천수에서는 상류 지점보다 고농도로 의약품질이 검출되었으며, 아세트아미노펜이 최고 38.8 µg/L, 설파메타진(sulfamethazine)이 21.3 µg/L, 설파티아졸(sulfathiazole)이 17.4 µg/L, 옥시테트라사이클린(oxytetracycline)이 16.9 µg/L로 검출된 바 있다.<sup>8)</sup> 영산강 수계에 산업단지가 모여 있는 오염우심지역에서 하천수 내 의약품질 농도를 분석한 연구에서는 방류수 수로와 연결된 하천에서 18종의 의약품질이 검출되었다.<sup>9)</sup>

제약단지 인근 물환경 중에 의약품질이 다빈도, 고농도로 검출되어 수생태계에 잠재적인 독성을 미칠 가능성도 꾸준히 제기되었다. 프랑스의 한 제약단지 인근 하천에서 수집한 모샘치(*Gobio gobio*)에서는

수컷 물고기에서의 비텔로제닌 유발, 성교란이 관찰되었다.<sup>10)</sup> 또한 제약단지의 유출수에 노출된 박테리아, 물벼룩, 양서류에서도 항생제 내성, 유영저해, 발달장애가 나타났다.<sup>11)</sup> 환경 중에서 검출이 가능한 낮은 농도(ng/L)에서도 독성영향이 관찰되었다. 예를 들어, 항우울제 성분인 플루옥세틴(fluoxetine) 25 ng/L에 12일간 노출된 팻헤드 미노우(fathead minnow) 치어는 포식자를 만났을 때 위기 탈출 반응이 늦어졌다.<sup>12)</sup> 비스테로이드성 소염제 성분인 나프록센(naproxen),<sup>13)</sup> 메페남산<sup>14)</sup>에 노출된 어류에서 내분비계 교란 독성이 관찰되었다.

일반 물환경 중 잔류의약품질에 대한 검출보고와 독성에 대한 우려가 증가하고 있으나, 잠재적 오염우심지역의 환경위해성을 평가한 연구는 부족하다. 우리나라 축산단지 인근의 하천수에서는 아세트아미노펜, 옥시테트라사이클린의 유해지수(hazard quotient)가 각각 53.2~3,880, 54.5로 산출되었으며,<sup>8)</sup> 이는 일반 하천수의 환경 위해도보다 훨씬 높았다.<sup>15)</sup> 이탈리아의 병원에서 배출되는 유출수에서 의약품질의 농도를 분석한 연구에서는 9종 의약품질의 환경위해성이 우려되며, 인근 폐수처리장으로 유입된 항생제는 대부분 도시하수보다 병원 유출수에서 기인했다고 보고하였다.<sup>16)</sup> 프랑스의 병원 폐수에서는 15종 의약품질의 유해지수가 1,000을 초과하였으며, 트리메토프림(trimethoprim), 디클로페낙이 다빈도, 고농도로 검출되었다.<sup>17)</sup>

본 연구에서는 국내 제약분야 전문산업단지 근처의 하천에서 우리나라에서 다량, 다빈도로 사용되는 7종 의약품질의 농도를 분석하였으며, 두 가지 방법(결정론적 방법, 확률론적 방법)으로 예측무영향농도를 산출한 후 생태 위해성을 평가하였다. 본 연구의 결과는 잠재적 오염우심지역의 환경 중 의약품질 관리 방향을 제시하는 데 활용될 수 있다.

## II. 연구 방법

### 1. 연구지역 선정

A 지역은 총면적 64만 8,214 m<sup>2</sup>의 국내 최대 규모의 제약분야 전문산업단지, 국내 의약품 생산의 60%를 차지한다. 2014년 기준으로 입주업체 수는 36개이며, 종업원 수 3,000여 명에 총생산액은 2조 2,746억 원에 달한다. 다수의 의약품 제조업체와 일

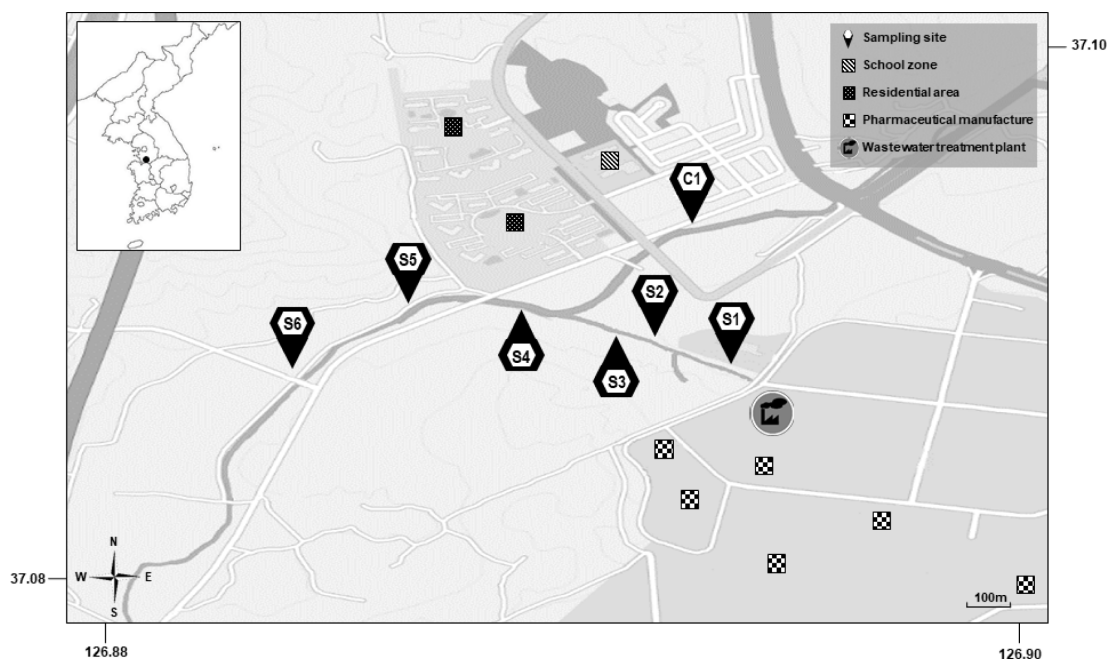


Fig. 1. Sampling location near the pharmaceutical manufacturing site in the present study

부 식품, 위생용품 제조업체가 있으며, 이외에 아파트, 복지회관, 학교 등의 시설이 함께 자리하고 있다. A 지역은 북쪽의 제약산단과 남쪽의 일반산단으로 구성되어 있다. 제약산단의 폐수처리장 용량은 3,600톤/일이며, 물리적, 생물학적, 화학적, 고도처리 공법을 이용한다. 일반산단의 폐수처리장 용량은 3,000톤/일이며 물리적, 생물학적, 화학적 처리를 한다.

시료 채취 지점은 제약산단의 폐수처리장 인근 하천으로, 하천의 흐름에 따라 7곳을 선정하였다(Fig. 1). S1 지점은 폐수처리장 방류관과 직접적으로 맞닿아 유출수가 배출되는 지점이고, S2~S6는 배출수의 하류 지점이다. 일반적으로 대조군은 점오염원의 상류 또는 인근의 다른 지류에서 유입되는 지점으로 선정하는데, 본 연구에서는 S1 지점의 상류에서 채수하기 어려워 점오염원과 다른 지류에서 유입되는 지점을 대조군(C1)으로 선정하였다. C1 지점의 상류 부에는 주거지역과 농경지, 하류부에는 아파트 단지가 있으며, S4 지점은 C1 지점의 지류와 S1 지점의 지류가 만나는 합류 지점이다.

2. 물시료 수집 및 전처리

물시료는 2016년 9월에 단일시료 채취(grab

sampling) 방법으로 한 차례 수집하였으며, 지점별로 2 L 갈색 채수병에 2개의 반복군으로 채수하였다. 샘플링 시점의 A 지역 평균기온은 21.1°C (19.0-23.5°C), 일강수량은 11.3 mm이었다.<sup>18)</sup> 채수 현장에서 각 지점의 시료 수집 시간, 온도, pH, 전기전도도, 용존산소량(dissolved oxygen), 산화환원전위(oxidation reduction potential), 총 용존고형물(total dissolved solids) 등의 현장측정항목을 기록하였다. 채수한 시료는 아이스팩과 함께 보관하여 실험실까지 운반하였고, 하루 동안 냉동 보관한 뒤 분석기관으로 운송하였다. 입자상 물질이 많이 포함된 시료는 GF/C 필터(1.2 µm pore size, Whatman, UK)로 여과하였다. 여과된 물 시료(100 mL)는 메탄올과 물로 전처리된 고체상추출(solid phase extraction) 카트리지(OASIS HLB, 2000 mg/6cc, Waters, Torrance, CA, USA) 상에 로딩하였다. pH 3으로 맞춘 증류수(10 mL)와 메탄올(10 mL)을 흘려 카트리지를 활성화시키고, 대상 의약품질은 메탄올 10 mL에 용출하였다. 용출된 용액은 건조시킨 후 다시 메탄올 5 mL에 녹여 갈색 바이알에 보관하였다.

### 3. 의약품질의 분석

연구대상 의약품질은 우리나라에서 다량, 다빈도로 사용되는 아세트아미노펜, 클라리스로마이신 (clarithromycin), 디클로페낙, 디펜하이드라민(diphenhydramine), 이부프로펜 (ibuprofen), 메페남산, 록시스로마이신(roxythromycin)으로 선정하였으며, 분석물질은 모두 ACS grade로 시그마알드리치 코리아에서 구입하였다.

대상 의약품질은 물질의 특성에 따라 1그룹(ESI positive; 아세트아미노펜, 클라리스로마이신, 디펜하이드라민, 록시스로마이신)과 2그룹(ESI negative; 디클로페낙, 이부프로펜, 메페남산)으로 구분하여 분석방법을 확립하였으며,<sup>19)</sup> 탠덤 질량 분석기와 결합된 고성능 액체크로마토그래피(HPLC-MS/MS; Series 1100, Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA)

를 사용하여 분석하였다. 시료에 내부표준물질(1그룹: 설파메타진-<sup>13</sup>C<sub>6</sub>, 2그룹: 부틸파라벤-d<sub>4</sub>)을 주입한 후, 다중 반응 모니터링(MRM) 모드에서 ESI와 함께 API 4000 triple MS/MS 시스템(AB Sciex, Foster City, CA, USA)을 사용하여 분석물질을 확인하고 정량화하였다.<sup>19)</sup> 의약품질의 분석을 위한 액체크로마토그래피(LC) 조건은 Table 1에 제시하였다. 검출한계(LOD)와 정량한계(LOQ)는 신호 대 잡음비 3과 10으로 결정하였으며, 아세트아미노펜, 클라리스로마이신, 디클로페낙은 검출한계 0.003 ng/mL, 정량한계 0.01 ng/mL, 디펜하이드라민은 검출한계 0.004 ng/mL, 정량한계 0.0013 ng/mL, 이부프로펜은 검출한계 0.052 ng/mL, 정량한계 0.170 ng/mL, 메페남산은 검출한계 0.011 ng/mL, 정량한계 0.036 ng/mL, 록시스로마이신은 검출한계 0.005 ng/mL, 정량한계

**Table 1.** HPLC condition and parameters of positive and negative ion mode pharmaceuticals

| Ion mode | Parameter          | Condition  |            |       |    |
|----------|--------------------|--|------------|-------|----|
| Positive | Instrument         | Agilent 1100 series  |            |       |    |
|          | Column             | Cadenza C18 column (75×2.0 mm)                                   |            |       |    |
|          |                    | (A) 5 mM ammonium acetate with 0.02% formic acid<br>(B) Methanol |            |       |    |
|          |                    | Min  | A (%)      | B (%) |    |
|          | Mobile phase       |  | 0          | 90    | 10 |
|          |                    |  | 10         | 20    | 80 |
|          |                    |  | 12         | 20    | 80 |
|          |                    |  | 12.1       | 90    | 10 |
|          |                    |  | 25         | 90    | 10 |
|          |                    | Flow rate  | 0.2 mL/min |       |    |
|          | Run time           | 25 min   |            |       |    |
|          | Injection volume   | 5 µL   |            |       |    |
|          | Column temperature | 35°C   |            |       |    |
| Negative | Instrument         | Agilent 1100 series  |            |       |    |
|          | Column             | Cadenza C18 column (75×2.0 mm)                                   |            |       |    |
|          |                    | (A) 5 mM ammonium acetate with 0.02% formic acid<br>(B) Methanol |            |       |    |
|          |                    | Min  | A (%)      | B (%) |    |
|          | Mobile phase       |  | 0          | 10    | 90 |
|          |                    |  | 4          | 10    | 90 |
|          |                    | Flow rate  | 0.2 mL/min |       |    |
|          |                    | Run time   | 4 min      |       |    |
|          |                    | Injection volume   | 5 µL       |       |    |
|          |                    | Column temperature   | 35°C       |       |    |

0.016 ng/mL이었다. 분석대상 물질의 검출성을 작성한 후 직선성을 확인하였으며, 대상 의약품질의 회수율은 82%~99%이었다.

#### 4. 의약품질의 예측무영향농도 산출

본 연구에서는 가용한 생태 독성자료들의 정도에 따라 결정론적 방법(deterministic approach)과 확률론적 방법(probabilistic approach)의 두 가지 방법으로 예측무영향농도를 산출하였다. 생태독성 데이터베이스인 미국 환경보호청(US EPA)의 ECOTOX Knowledgebase에 의약품질명 또는 CAS number를 입력하여 대상 의약품질의 담수 생태독성시험 결과를 수집하였다. 독성영향은 조류, 무척추동물, 어류 등의 영양단계별로 개체 수준에서 관찰할 수 있는 생존(survival), 성장(growth), 번식(reproduction)에 관련된 종말점으로 한정하였으며, 상위의 Klimisch 신뢰도 기준(reliability 1, 2)<sup>20</sup>을 만족하는 생태독성자료를 선정하여 예측무영향농도 산출에 활용하였다. 결정론적 방법에서는 가장 민감한 생물종의 독성값(NOEC 또는 EC<sub>50</sub>)을 적절한 평가계수(assessment factor; AF)로 나누어 예측무영향농도(predicted no effect concentration; PNEC<sub>AF</sub>)를 산출하였다(식 (1)). 평가계수(AF)는 European Communities (2011)<sup>21</sup>에 제시된 지침에 따라 10~1,000을 적용하였다.

$$PNEC_{AF} = (\text{Lowest NOEC or EC}_{50}) / AF \quad (1)$$

대상 의약품질의 생태독성시험 결과가 ‘화학물질 위해성평가의 구체적 방법 등에 관한 규정 [별표 4]<sup>22</sup>’에서 제시한 기준에 따른 최소요구조건(적어도 4개의 분류군(taxonomic groups), 5개의 생물종(species))을 만족한 경우 종민감도 분포(species sensitivity distribution; SSD)로 확률론적 예측무영향농도(PNEC<sub>SSD</sub>)를 산출하였다. 즉, 수집된 5종 평가대상물질(아세트아미노펜, 클라리스로마이신, 디클로페낙, 디펜하이드라민, 이부프로펜)의 생태독성정보를 미국 환경보호청(U.S. EPA)에서 제공하는 SSD generator 프로그램에 입력하여 종민감도 분포곡선(확률밀도함수; SSD curve)을 구하였고, 생태계 내 95% 이상의 생물종을 보호할 수 있는 농도(hazardous concentration 5%; HC<sub>5</sub>)를 산출하였다. 동일한 생물종에 대해 다양한 독성자료가 있으면 기하 평균을 사용하였으며, Anderson-Darling 적합도 검정과

Kolmogorov-Smirnov 시험으로 종민감도 분포곡선의 정규성을 확인했다(p<0.05). 확률론적 방법에서는 HC<sub>5</sub>를 평가계수(AF)로 나누어 예측무영향농도(PNEC<sub>SSD</sub>)를 산출하였다(식 (2)). 평가계수(AF)는 독성자료의 양과 질(질 높은 만성독성시험 자료 유무, 3개 이상의 영양단계에서 3종 이상의 다른 생물종에 대한 독성자료 유무, 물질의 작용기전 유무, 확률분포의 통계적 적합성 여부, 현장 연구 유무)에 따라 1~5를 적용하였다.<sup>21)</sup>

$$PNEC_{SSD} = HC_5 / AF \quad (2)$$

#### 5. 의약품질의 생태위해성 평가

분석한 환경농도(measured environmental concentration; MEC)를 대상물질의 예측무영향농도(아세트아미노펜, 클라리스로마이신, 디클로페낙, 디펜하이드라민, 이부프로펜은 PNEC<sub>SSD</sub>, 메페남산, 록시스로마이신은 PNEC<sub>AF</sub> 사용)로 나누어 유해지수(HQ)를 산출하였다(식 (3)). 유해지수는 1 이상인 경우 해당물질에 대해 생태위해 가능성이 있다고 판정하였다.

$$HQ = MEC / PNEC_{SSD} \text{ or } PNEC_{AF} \quad (3)$$

### III. 연구 결과 및 고찰

#### 1. 의약품질의 검출

대상의약품질은 대조군(C1) 지점에서 가장 낮은 농도로 검출되었으며(Fig. 2), 이 검출수준은 우리나라 지표수에서 검출된 수준보다 낮거나 유사하였다.<sup>23-25</sup> 폐수처리장 방류관과 직접적으로 맞닿아 유출수가 배출되는 S1 지점에서는 대상 의약품질의 농도가 다른 하수처리장 유출수에서 검출된 수준과 비슷하였으나,<sup>7,25,26-30</sup> 메페남산의 평균 농도(1.66 µg/L)는 타문헌에서 보고된 검출농도(0.011~1.36 µg/L)<sup>7,26,28</sup>에 비해 조금 높은 편이었다. 메페남산은 비교적 하수처리장 처리효율(>90%)이 높은 편이기에<sup>31)</sup> 대상 지역의 폐수처리 공정이 일부 의약품질의 분해에 효과적이지 않음을 나타낸다. S2 지점에서는 가장 많은 물질이 고농도로 검출(아세트아미노펜 341 µg/L, 클라리스로마이신 4.97 µg/L, 디클로페낙 34.5 µg/L, 이부프로펜 86 µg/L, 메페남산 44.2 µg/L)되었으며, 폐수처리장 유출수 배출 지점인 S1 지점보다 높게 나타났다. 대상의약품질은 대부분 상류지점에서 하

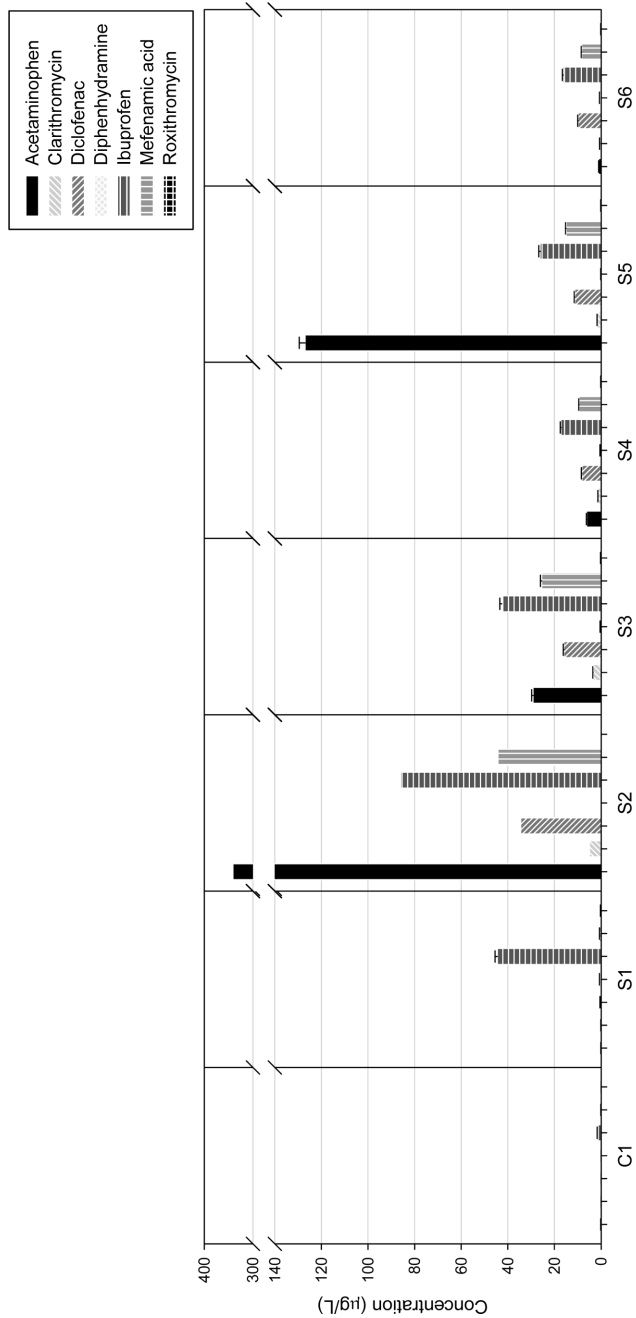


Fig. 2. Concentration of acetaminophen, clarithromycin, diclofenac, diphenhydramine, ibuprofen, mefenamic acid, and roxythromycin in water samples collected from the pharmaceutical manufacturing complex (n=2)

류지점(S4)으로 하천이 흐르면서 검출 농도가 낮아지다가 S5 지점에서 다시 높게 검출되었다. 이는 S2와 S5지점 주변에 알려지지 않은 의약품질 배출지점이 존재함을 나타낸다. 디펜하이드라민과 록시스로마이신은 S1 지점에서 다른 지점보다 높게 검출(각각 0.665, 0.303 µg/L)되었으며, 하류 지점으로 이동하면서 농도가 낮아지다가 S6 지점에서 다시 높은 농도로 검출되었다.

본 연구의 S2, S5 지점에서 검출된 의약품질의 농도는 우리나라 지표수 또는 폐수처리장 배출수보다 ~350배 높았으며, 오염우심지역에서 보고된 검출수준보다 높은 경우도 있었다. 예를 들어, 아세트아미노펜의 검출 농도(341 µg/L)는 우리나라 지표수에서 검출된 최대 농도(0.965 µg/L)<sup>23)</sup> 또는 사람용/동물용 의약품 생산 제약회사(n=2)와 제약단지(n=2) 폐수처리장(WWTP)의 유입수 최대농도(104 µg/L)<sup>7)</sup>에 비해 3~350배 가량 높았다. 마크로라이드(macrolide)계 항균제인 클라리스로마이신과 록시스로마이신은 우리나라 지표수에서 최대 0.714 µg/L<sup>23)</sup>, 생활하수처리장(STP) 유출수에서 최대 0.195 µg/L<sup>25)</sup> 농도로 검출된 바가 있으며, 본 연구에서 검출된 농도는 이보다 1.6~6.9배 가량 높다. 비스테로이드성 소염제인 디클로페낙, 이부프로펜, 메페남산은 의약품 생산 제약회사(n=2)와 제약단지(n=2) 폐수처리장(WWTP)의 유입수 최대농도(디클로페낙 203 µg/L, 메페남산 36.4 µg/L)<sup>7)</sup>와 유사하거나 낮았으나, 우리나라 지표수(디클로페낙 0.793 µg/L<sup>32)</sup>, 이부프로펜 3.528 µg/L<sup>24)</sup>, 메페남산 1.92 µg/L<sup>23)</sup>)보다는 7~43배 높았다.

의약품질의 잠재적 오염우심지역에 대한 국외 물환경 중 모니터링 자료와 비교해 보면, 본 연구에서 검출된 수준은 이전 연구와 비슷하거나 낮은 수준이었다. 예를 들어, 디클로페낙은 대만의 의약품질 생산공장 배출수(n=3)에서 20.73 µg/L<sup>33)</sup>, 대만의 일부 병원 및 의약품질 생산공장 배출수(n=4)에서 최대 228.5 µg/L<sup>34)</sup>로 검출되었으며, 본 연구에서 검출된 수준과 비슷하거나 6.6배 가량 높은 수준이었다. 미국 내브래스카주의 폐수처리장 배출수에서는 디펜하이드라민이 최대 1.41 µg/L<sup>35)</sup>, 캐나다 보건의료센터의 하수처리장 배출수에서는 클라리스로마이신이 최대 1.18 µg/L<sup>36)</sup>, 대만의 일부 의약품질 생산공장 배출수에서는 아세트아미노펜과 이부프로펜이 각각 최대 417.5, 1500 µg/L<sup>34)</sup>로 검출되었으며, 본 연구에

서 검출된 농도보다 높은 수준이었다. 파키스탄 제약단지 인근 하천수에서는 클라리스로마이신 0.36 µg/L, 록시스로마이신 0.27 µg/L가 검출되었으며<sup>37)</sup>, 본 연구에서 검출된 농도보다 낮거나 비슷한 수준이었다. 제약회사 공장에서 발생하는 폐수는 주로 회분식(batch)으로 처리하기 때문에, 시료 수집 시점에 따라 오염물질의 종류와 배출량이 다를 수 있다. 추후 이러한 배출 시스템을 고려하여 다양한 시점에 여러 시료를 수집하여 꾸준히 모니터링할 필요가 있다.

## 2. 의약품질의 예측무영향농도 산출

문헌에서 수집한 아세트아미노펜<sup>15,29,38-57)</sup>, 클라리스로마이신<sup>15,19,58-65)</sup>, 디클로페낙<sup>29,42,43,47,54,66-81)</sup>, 디펜하이드라민<sup>15,40,55,82-84)</sup>, 이부프로펜<sup>29,41-44,47,49,51,62,65,67,68,72,85-94)</sup>, 메페남산<sup>42,62,65,95)</sup>, 록시스로마이신<sup>15,25,41,96-98)</sup>의 급·만성 독성자료를 Table 2에 정리하였다.

결정론적 방법으로 PNEC<sub>AF</sub>를 산출하기 위해 아세트아미노펜에 노출된 *Danio rerio*의 NOEC 1 µg/L,<sup>57)</sup> 클라리스로마이신에 노출된 *Pseudokirchneriella subcapitata*의 NOEC 2.45 µg/L,<sup>63)</sup> 디클로페낙에 노출된 *Daphnia magna*의 NOEC 120 µg/L,<sup>43)</sup> 디펜하이드라민에 노출된 *D. magna*의 NOEC 0.12 µg/L,<sup>83)</sup> 이부프로펜에 노출된 *Oryzias latipes*의 NOEC 10 µg/L,<sup>94)</sup> 메페남산에 노출된 *D. rerio*의 NOEC 10 µg/L,<sup>95)</sup> 록시스로마이신에 노출된 *P. subcapitata*의 NOEC 10 µg/L<sup>96)</sup>를 가장 보수적인 독성값으로 선정하였다 (Table 3). 아세트아미노펜, 클라리스로마이신, 디클로페낙, 디펜하이드라민, 이부프로펜은 3개 영양단계에서 모두 급·만성 독성자료가 존재하여 평가계수 10을 적용하였으며, 메페남산과 록시스로마이신은 2개 영양단계에서 만성 독성자료가 존재하여 평가계수 50을 적용하였다(Table 3). 결정론적 방법의 예측무영향농도(PNEC<sub>AF</sub>)는 아세트아미노펜 0.1 µg/L, 클라리스로마이신 0.245 µg/L, 디클로페낙 12 µg/L, 디펜하이드라민 0.012 µg/L, 이부프로펜 1 µg/L로 추정되었다(Table 3).

중민감도분포(SSD; Fig. 3)를 토대로 산출된 HC<sub>5</sub>는 아세트아미노펜 37.2 µg/L, 클라리스로마이신 0.99 µg/L, 디클로페낙 295.37 µg/L, 디펜하이드라민 0.163 µg/L, 이부프로펜 9.94 µg/L이었다(Table 3). 평가계수(AF)는 독성자료의 양과 질에 따라 디펜하이드라민은 3을 적용하였고, 나머지 4종의 의약품질은 2를

**Table 2.** Acute and chronic effects of the pharmaceutical compounds on aquatic organisms<sup>a</sup>

| Chemicals                   | Taxonomic group     | Species                                      | Test duration/endpoint                  | Test type                | Conc. (μg/L)              |
|-----------------------------|---------------------|--|---|--------------------------|---------------------------|
| Acetaminophen               | Algae               | <i>Cylindrospermopsis raciborskii</i>        | 72 h/growth inhibition EC <sub>50</sub> | Acute                    | 192,900 <sup>38)</sup>    |
|                             |                     | <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>       | 72 h/growth inhibition EC <sub>50</sub> | Acute                    | 317,400 <sup>38)</sup>    |
|                             |                     | <i>Scenedesmus subspicatus</i>               | 72 h/growth inhibition EC <sub>50</sub> | Acute                    | 134,000 <sup>39)</sup>    |
|                             |                     | <i>P. subcapitata</i>                        | 72 h/growth inhibition NOEC             | Chronic                  | 88,700 <sup>40)</sup>     |
|                             | Macrophyte          | <i>Lemna gibba</i>                           | 7 d/growth inhibition EC <sub>50</sub>  | Acute                    | >1,000,000 <sup>38)</sup> |
|                             |                     | <i>Lemna minor</i>                           | 7 d/growth inhibition EC <sub>50</sub>  | Acute                    | 429,900 <sup>38)</sup>    |
|                             |                     | <i>L. gibba</i>                              | 72 h/growth inhibition NOEC             | Chronic                  | ≥1,000 <sup>41)</sup>     |
|                             | Invertebrate        | <i>Dugesia japonica</i>                      | 96 h/LC <sub>50</sub>                   | Acute                    | 150,800 <sup>42)</sup>    |
|                             |                     | <i>Daphnia magna</i>                         | 48 h/LC <sub>50</sub>                   | Acute                    | 40,000 <sup>43)</sup>     |
|                             |                     | <i>D. magna</i>                              | 24 h/immobilization EC <sub>50</sub>    | Acute                    | 2,040 <sup>44)</sup>      |
|                             |                     | <i>D. magna</i>                              | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>    | Acute                    | 50,000 <sup>39)</sup>     |
|                             |                     | <i>D. magna</i>                              | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>    | Acute                    | 20,100 <sup>29)</sup>     |
|                             |                     | <i>D. magna</i>                              | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>    | Acute                    | 16,900 <sup>45)</sup>     |
|                             |                     | <i>D. magna</i>                              | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>    | Acute                    | 11,850 <sup>46)</sup>     |
|                             |                     | <i>D. magna</i>                              | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>    | Acute                    | 11,020 <sup>47)</sup>     |
|                             |                     | <i>D. magna</i>                              | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>    | Acute                    | 9,200 <sup>48)</sup>      |
|                             |                     | <i>D. magna</i>                              | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>    | Acute                    | 8,300 <sup>49)</sup>      |
|                             |                     | <i>D. magna</i>                              | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>    | Acute                    | 8,280 <sup>15)</sup>      |
|                             |                     | <i>D. magna</i>                              | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>    | Acute                    | 2,831 <sup>50)</sup>      |
|                             |                     | <i>D. magna</i>                              | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>    | Acute                    | >32 <sup>51)</sup>        |
|                             |                     | <i>D. magna</i>                              | 96 h/immobilization EC <sub>50</sub>    | Acute                    | 26,600 <sup>52)</sup>     |
|                             |                     | <i>D. magna</i>                              | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>    | Acute                    | 4,700 <sup>38)</sup>      |
|                             |                     | <i>D. longispina</i>                         | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>    | Acute                    | 65,900 <sup>38)</sup>     |
|                             |                     | <i>Moina macrocopa</i>                       | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>    | Acute                    | 56,340 <sup>46)</sup>     |
|                             |                     | <i>Neocaridina denticulata</i>               | 96 h/LC <sub>50</sub>                   | Acute                    | 6,070 <sup>53)</sup>      |
|                             |                     | <i>Ceriodaphnia dubia</i>                    | 8 d (3 brood)/reproduction NOEC         | Chronic                  | 3,410 <sup>40)</sup>      |
|                             |                     | <i>C. dubia</i>                              | 7 d/reproduction EC <sub>25</sub>       | Chronic                  | >32 <sup>51)</sup>        |
|                             | <i>D. magna</i>     | 21 d/reproduction (no. of young/female) NOEC | Chronic                                 | 5,720 <sup>46)</sup>     |                           |
|                             | <i>D. magna</i>     | 21 d/reproduction EC <sub>10</sub>           | Chronic                                 | 640 <sup>43)</sup>       |                           |
|                             | <i>M. macrocopa</i> | 7 d/reproduction (no. of young/brood) NOEC   | Chronic                                 | 320 <sup>46)</sup>       |                           |
|                             | Vertebrate          | <i>Brachydanio rerio</i> (embryo)            | 48 h/LC <sub>50</sub>                   | Acute                    | 378,000 <sup>39)</sup>    |
|                             |                     | <i>Clarias gariepinus</i>                    | 96 h/LC <sub>50</sub>                   | Acute                    | 1,283,600 <sup>54)</sup>  |
|                             |                     | <i>Cyprinus carpio</i>                       | 96 h/LC <sub>50</sub>                   | Acute                    | 245,470 <sup>47)</sup>    |
| <i>Danio rerio</i> (embryo) |                     | 144 hpf/LC <sub>50</sub>                     | Acute                                   | 560,804 <sup>55)</sup>   |                           |
| <i>Oryzias latipes</i>      |                     | 48 h/LC <sub>50</sub>                        | Acute                                   | 2,563,000 <sup>15)</sup> |                           |



Table 2. Continued

| Chemicals       | Taxonomic group                | Species                                 | Test duration/endpoint                                | Test type              | Conc. (µg/L)               |
|-----------------|--------------------------------|---|---|------------------------|----------------------------|
| Acetaminophen   |                                | <i>O. latipes</i>                       | 96 h/LC <sub>50</sub>                                 | Acute                  | >160,000 <sup>52)</sup>    |
|                 |                                | <i>Pimephales promelas</i> (juvenile)   | 96 h/LC <sub>50</sub>                                 | Acute                  | 814,000 <sup>56)</sup>     |
|                 |                                | <i>D. rerio</i> (embryo)                | 9 d/survival NOEC                                     | Chronic                | 98,000 <sup>40)</sup>      |
|                 |                                | <b><i>D. rerio</i> (embryo)</b>         | <b>7 dpf/survival NOEC</b>                            | <b>Chronic</b>         | <b>1</b> <sup>57)</sup>    |
|                 |                                | <i>O. latipes</i>                       | 90 dpf/growth (length, weight) NOEC                   | Chronic                | 9,500 <sup>46)</sup>       |
| Clarithromycin  | Algae                          | <i>Anabaena flos-aquae</i>              | 72 h/growth inhibition E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> | Acute                  | 12.1 <sup>58)</sup>        |
|                 |                                | <i>Desmodesmus subspicatus</i>          | 72 h/growth inhibition E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> | Acute                  | 37.1 <sup>58)</sup>        |
|                 |                                | <i>P. subcapitata</i>                   | 72 h/growth inhibition EC <sub>50</sub>               | Acute                  | 230 <sup>59)</sup>         |
|                 |                                | <i>P. subcapitata</i>                   | 72 h/growth inhibition EC <sub>50</sub>               | Acute                  | 46 <sup>60)</sup>          |
|                 |                                | <i>P. subcapitata</i>                   | 72 h/growth inhibition EC <sub>50</sub>               | Acute                  | 2 <sup>61)</sup>           |
|                 |                                | <i>P. subcapitata</i>                   | 96 h/growth inhibition EC <sub>50</sub>               | Acute                  | 12 <sup>62)</sup>          |
|                 |                                | <i>D. subspicatus</i>                   | 72 h/growth inhibition NOEC                           | Chronic                | 25 <sup>58)</sup>          |
|                 |                                | <i>P. subcapitata</i>                   | 72 h/mortality NOEC                                   | Chronic                | <40 <sup>60)</sup>         |
|                 |                                | <b><i>P. subcapitata</i></b>            | <b>72 h/growth inhibition NOEC</b>                    | <b>Chronic</b>         | <b>2.45</b> <sup>63)</sup> |
|                 | Macrophyte                     | <i>L. minor</i>                         | 7 d/growth inhibition EC <sub>50</sub>                | Acute                  | 15,290 <sup>64)</sup>      |
|                 | Invertebrate                   | <i>B. calyciflorus</i>                  | 24 h/LC <sub>50</sub>                                 | Acute                  | 35,460 <sup>61)</sup>      |
|                 |                                | <i>C. dubia</i>                         | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>                  | Acute                  | 18,660 <sup>61)</sup>      |
|                 |                                | <i>D. magna</i>                         | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>                  | Acute                  | 51,500 <sup>19)</sup>      |
|                 |                                | <i>D. magna</i>                         | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>                  | Acute                  | 35,210 <sup>15)</sup>      |
|                 |                                | <i>D. magna</i>                         | 24 h/immobilization EC <sub>50</sub>                  | Acute                  | 25,720 <sup>61)</sup>      |
|                 |                                | <i>D. magna</i>                         | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>                  | Acute                  | >2,000 <sup>58)</sup>      |
|                 |                                | <i>Thamnocephalus platyurus</i>         | 24 h/mortality LC <sub>50</sub>                       | Acute                  | 94,230 <sup>65)</sup>      |
|                 |                                | <i>T. platyurus</i>                     | 24 h/mortality LC <sub>50</sub>                       | Acute                  | 33,640 <sup>61)</sup>      |
|                 |                                | <i>C. dubia</i>                         | 8 d (3 brood)/reproduction NOEC                       | Chronic                | 4,620 <sup>63)</sup>       |
|                 |                                | <i>D. magna</i>                         | 21 d/reproduction NOEC                                | Chronic                | 230 <sup>15)</sup>         |
| <i>D. magna</i> |                                | 21 d/reproduction NOEC                  | Chronic   | >2,100 <sup>58)</sup>  |                            |
| <i>D. magna</i> |                                | 21 d/reproduction NOEC                  | Chronic   | 20 <sup>19)</sup>      |                            |
| Vertebrate      | <i>D. rerio</i> (embryo)       | 48 h/mortality LC <sub>50</sub>         | Acute   | >2,000 <sup>58)</sup>  |                            |
|                 | <i>O. latipes</i> (larvae)     | 96 h/mortality LC <sub>50</sub>         | Acute   | 100,000 <sup>65)</sup> |                            |
|                 | <i>O. latipes</i>              | 48 h/mortality LC <sub>50</sub>         | Acute   | 30,000 <sup>15)</sup>  |                            |
|                 | <i>O. latipes</i>              | 96 h/mortality LC <sub>50</sub>         | Acute   | 101,560 <sup>19)</sup> |                            |
|                 | <i>O. latipes</i>              | 30 d/hatchability NOEC                  | Chronic   | 36,460 <sup>19)</sup>  |                            |
| Diclofenac      | Macrophyte                     | <i>L. minor</i>                         | 7 d/growth inhibition EC <sub>50</sub>                | Acute                  | 148,000 <sup>66)</sup>     |
|                 |                                | <i>L. minor</i>                         | 7 d/growth inhibition EC <sub>50</sub>                | Acute                  | 47,600 <sup>67)</sup>      |
|                 |                                | <i>L. minor</i>                         | 7 d/growth inhibition EC <sub>50</sub>                | Acute                  | 7,500 <sup>68)</sup>       |
| Algae           | <i>Scenedesmus. vacuolatus</i> | 24 h/growth inhibition EC <sub>50</sub> | Acute   | 48,100 <sup>69)</sup>  |                            |
|                 | <i>Cyclotella meneghiniana</i> | 96 h/growth inhibition EC <sub>50</sub> | Acute   | 19,240 <sup>70)</sup>  |                            |

Table 2. Continued

| Chemicals  | Taxonomic group | Species                          | Test duration/endpoint                  | Test type                                    | Conc. ( $\mu\text{g/L}$ )   |                          |
|------------|-----------------|----------------------------------|---|--|-----------------------------|--------------------------|
| Diclofenac |                 | <i>D. subspicatus</i>            | 72 h/growth inhibition EC <sub>50</sub> | Acute  | 72,000 <sup>68)</sup>       |                          |
|            |                 | <i>P. subcapitata</i>            | 96 h/growth inhibition EC <sub>50</sub> | Acute  | 64,800 <sup>67)</sup>       |                          |
|            |                 | <i>P. subcapitata</i>            | 96 h/growth inhibition EC <sub>50</sub> | Acute  | 16,300 <sup>70)</sup>       |                          |
|            |                 | <i>Synechococcus leopolensis</i> | 96 h/growth inhibition EC <sub>50</sub> | Acute  | 14,500 <sup>70)</sup>       |                          |
|            |                 | <i>C. meneghiniana</i>           | 96 h/growth inhibition NOEC             | Chronic                                      | 10,000 <sup>70)</sup>       |                          |
|            |                 | <i>P. subcapitata</i>            | 96 h/growth inhibition NOEC             | Chronic                                      | 10,000 <sup>70)</sup>       |                          |
|            |                 | <i>S. leopolensis</i>            | 96 h/growth inhibition NOEC             | Chronic                                      | 10,000 <sup>70)</sup>       |                          |
|            | Invertebrate    |                                  | <i>B. calyciflorus</i>                  | 48 h/population growth inhibition NOEC       | Acute                       | 12,500 <sup>70)</sup>    |
|            |                 |                                  | <i>C. dubia</i>                         | 48 h/LC <sub>50</sub>                        | Acute                       | 22,704 <sup>70)</sup>    |
|            |                 |                                  | <i>D. japonica</i>                      | 96 h/LC <sub>50</sub>                        | Acute                       | 4,200 <sup>42)</sup>     |
|            |                 |                                  | <i>D. magna</i>                         | 48 h/LC <sub>50</sub>                        | Acute                       | 96,600 <sup>71)</sup>    |
|            |                 |                                  | <i>D. magna</i>                         | 48 h/LC <sub>50</sub>                        | Acute                       | 80,100 <sup>29)</sup>    |
|            |                 |                                  | <i>D. magna</i>                         | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>         | Acute                       | 68,000 <sup>68,72)</sup> |
|            |                 |                                  | <i>D. magna</i>                         | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>         | Acute                       | 67,000 <sup>67)</sup>    |
|            |                 |                                  | <i>D. magna</i>                         | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>         | Acute                       | 60,700 <sup>73)</sup>    |
|            |                 |                                  | <i>D. magna</i>                         | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>         | Acute                       | 39,900 <sup>74)</sup>    |
|            |                 |                                  | <i>D. magna</i>                         | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>         | Acute                       | 22,430 <sup>70)</sup>    |
|            |                 |                                  | <i>D. magna</i>                         | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>         | Acute                       | 18,100 <sup>43)</sup>    |
|            |                 |                                  | <i>D. magna</i>                         | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>         | Acute                       | 53,700 <sup>47)</sup>    |
|            |                 |                                  | <i>D. magna</i>                         | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>         | Acute                       | 111,300 <sup>75)</sup>   |
|            |                 |                                  | <i>Diacyclops crassicaudis</i>          | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>         | Acute                       | 63,000 <sup>75)</sup>    |
|            |                 |                                  | <i>M. macrocopa</i>                     | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>         | Acute                       | 142,600 <sup>73)</sup>   |
|            |                 |                                  | <i>T. platyurus</i>                     | 24 h/immobilization EC <sub>50</sub>         | Acute                       | 41,000 <sup>76)</sup>    |
|            |                 |                                  | <i>C. dubia</i>                         | 7 d/reproduction (no. of young) NOEC         | Chronic                     | 1,000 <sup>70)</sup>     |
|            |                 |                                  | <i>D. magna</i>                         | 21 d/reproduction (no. of young) NOEC        | Chronic                     | 10,000 <sup>29)</sup>    |
|            |                 |                                  | <i>D. magna</i>                         | 21 d/reproduction (no. of young) NOEC        | Chronic                     | 10,000 <sup>67)</sup>    |
|            |                 |                                  | <i>D. magna</i>                         | 21 d/reproduction (no. of young/female) NOEC | Chronic                     | 8,300 <sup>73)</sup>     |
|            |                 |                                  | <b><i>D. magna</i></b>                  | <b>21 d/reproduction EC<sub>10</sub></b>     | <b>Chronic</b>              | <b>120<sup>43)</sup></b> |
|            |                 |                                  | <i>M. macrocopa</i>                     | 7 d/reproduction (no. of young/female) NOEC  | Chronic                     | 16,700 <sup>73)</sup>    |
| Vertebrate |                 | <i>Clarias gariepinus</i>        | 96 h/LC <sub>50</sub>                   | Acute  | 2,600 <sup>54)</sup>        |                          |
|            |                 | <i>C. carpio</i>                 | 96 h/LC <sub>50</sub>                   | Acute  | 109,640 <sup>47)</sup>      |                          |
|            |                 | <i>D. rerio</i> (embryo)         | 72 h/malformation EC <sub>50</sub>      | Acute  | 5,300 <sup>77)</sup>        |                          |
|            |                 | <i>D. rerio</i> (embryo)         | 144 h/LC <sub>50</sub>                  | Acute  | 6,110 <sup>78)</sup>        |                          |
|            |                 | <i>O. latipes</i>                | 96 h/LC <sub>50</sub>                   | Acute  | 10,100 <sup>79)</sup>       |                          |
|            |                 | <i>C. carpio</i> (ELS test)      | 30 dpf/survival NOEC                    | Chronic                                      | 1,000 <sup>80)</sup>        |                          |
|            |                 | <i>D. rerio</i> (ELS test)       | 34 dpf/survival NOEC                    | Chronic                                      | 336 <sup>81)</sup>          |                          |
|            |                 | <i>O. latipes</i>                | 77 dph/growth (length, weight) NOEC     | Chronic                                      | 10,000 <sup>73)</sup>       |                          |
|            |                 | <i>O. mykiss</i>                 | 95 d/survival NOEC                      | Chronic                                      | $\geq 1,084$ <sup>81)</sup> |                          |

Table 2. Continued

| Chemicals                 | Taxonomic group            | Species                                       | Test duration/endpoint                             | Test type                               | Conc. (µg/L)               |                         |
|---------------------------|----------------------------|---|--|---|----------------------------|-------------------------|
| Diphenhydramine           | Algae                      | <i>P. subcapitata</i>                         | 72 h/growth inhibition EC <sub>50</sub>            | Acute                                   | 1,240 <sup>(40)</sup>      |                         |
|                           |                            | <i>P. subcapitata</i>                         | 72 h/growth inhibition NOEC                        | Chronic                                 | 340 <sup>(40)</sup>        |                         |
|                           | Macrophyte                 | <i>L. gibba</i>                               | 7 d/growth inhibition (frond no., wet weight) NOEC | Chronic                                 | ≥10,750 <sup>(82)</sup>    |                         |
|                           | Invertebrate               | <i>D. magna</i>                               | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>               | Acute                                   | 1,440 <sup>(15)</sup>      |                         |
|                           |                            | <i>D. magna</i>                               | 48 h/LC <sub>50</sub>                              | Acute                                   | 374 <sup>(82)</sup>        |                         |
|                           |                            | <i>C. dubia</i>                               | 8 d (3 brood)/reproduction NOEC                    | Chronic                                 | 850 <sup>(40)</sup>        |                         |
|                           |                            | <i>D. magna</i>                               | 21 d/reproduction NOEC                             | Chronic                                 | 1 <sup>(15)</sup>          |                         |
|                           |                            | <b><i>D. magna</i></b>                        | <b>21 d/reproduction NOEC</b>                      | <b>Chronic</b>                          | <b>0.12<sup>(83)</sup></b> |                         |
|                           | Vertebrate                 | <i>D. rerio</i> (7-10 dpf)                    | 72 h/LC <sub>50</sub>                              | Acute                                   | 45,500 <sup>(84)</sup>     |                         |
|                           |                            | <i>D. rerio</i> (embryo)                      | 144 hpf/LC <sub>50</sub>                           | Acute                                   | 28,089 <sup>(55)</sup>     |                         |
|                           |                            | <i>O. latipes</i>                             | 48 h/LC <sub>50</sub>                              | Acute                                   | 7,643 <sup>(15)</sup>      |                         |
|                           |                            | <i>P. promelas</i>                            | 48 h/LC <sub>50</sub> (pH 8.5)                     | Acute                                   | 2,090 <sup>(82)</sup>      |                         |
|                           |                            | <i>D. rerio</i> (embryo)                      | 9 d/survival NOEC                                  | Chronic                                 | 9,400 <sup>(40)</sup>      |                         |
|                           | Ibuprofen                  | Algae   | <i>D. subspicatus</i>                              | 72 h/growth inhibition EC <sub>50</sub> | Acute                      | 315,000 <sup>(68)</sup> |
|                           |                            |   | <i>P. subcapitata</i>                              | 72 h/growth inhibition EC <sub>50</sub> | Acute                      | 91,280 <sup>(85)</sup>  |
|                           |                            |   | <i>P. subcapitata</i>                              | 96 h/growth inhibition EC <sub>50</sub> | Acute                      | 2,300 <sup>(62)</sup>   |
| <i>Chlorella vulgaris</i> |                            |   | 72 h/growth inhibition NOEC                        | Chronic                                 | 35,000 <sup>(86)</sup>     |                         |
| <i>D. subspicatus</i>     |                            |   | 72 h/growth inhibition EC <sub>10</sub>            | Chronic                                 | 102,700 <sup>(72)</sup>    |                         |
| <i>P. subcapitata</i>     |                            |   | 72 h/growth inhibition NOEC                        | Chronic                                 | 10 <sup>(51)</sup>         |                         |
| <i>P. subcapitata</i>     |                            |   | 72 h/growth inhibition NOEC                        | Chronic                                 | 50,000 <sup>(85)</sup>     |                         |
| Macrophyte                |                            | <i>L. minor</i>                               | 7 d/growth inhibition EC <sub>50</sub>             | Acute                                   | 22,000 <sup>(68)</sup>     |                         |
|                           |                            | <i>L. minor</i>                               | 7 d/growth inhibition EC <sub>50</sub>             | Acute                                   | 4,010 <sup>(87)</sup>      |                         |
|                           |                            | <i>L. gibba</i>                               | 7 d/growth inhibition EC <sub>50</sub>             | Acute                                   | >1,000 <sup>(41)</sup>     |                         |
|                           |                            | <i>L. gibba</i>                               | 7 d/growth inhibition EC <sub>10</sub>             | Chronic                                 | >1,000 <sup>(41)</sup>     |                         |
| Invertebrate              |                            | <i>D. japonica</i>                            | 96 h/LC <sub>50</sub>                              | Acute                                   | 11,100 <sup>(42)</sup>     |                         |
|                           |                            | <i>D. magna</i>                               | 24 h/immobilization EC <sub>50</sub>               | Acute                                   | 5,700 <sup>(44)</sup>      |                         |
|                           |                            | <i>D. magna</i>                               | 48 h/LC <sub>50</sub>                              | Acute                                   | 132,600 <sup>(29)</sup>    |                         |
|                           |                            | <i>D. magna</i>                               | 48 h/LC <sub>50</sub>                              | Acute                                   | 24,900 <sup>(71)</sup>     |                         |
|                           |                            | <i>D. magna</i>                               | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>               | Acute                                   | 108,000 <sup>(68)</sup>    |                         |
|                           | <i>D. magna</i>            | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>          | Acute  | 104,710 <sup>(47)</sup>                 |                            |                         |
|                           | <i>D. magna</i>            | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>          | Acute  | 101,200 <sup>(72)</sup>                 |                            |                         |
|                           | <i>D. magna</i>            | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>          | Acute  | 51,400 <sup>(88)</sup>                  |                            |                         |
|                           | <i>D. magna</i>            | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub> (pH 7.4) | Acute  | 34,100 <sup>(49)</sup>                  |                            |                         |
|                           | <i>D. magna</i>            | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>          | Acute  | 23,500 <sup>(43)</sup>                  |                            |                         |
|                           | <i>D. magna</i>            | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>          | Acute  | >32 <sup>(51)</sup>                     |                            |                         |
|                           | <i>H. attenuate</i>        | 96 h/morphology EC <sub>50</sub>              | Acute  | 1,650 <sup>(67)</sup>                   |                            |                         |
|                           | <i>M. macrocopa</i>        | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>          | Acute  | 72,600 <sup>(88)</sup>                  |                            |                         |
|                           | <i>Planorbis carinatus</i> | 72 h/LC <sub>50</sub>                         | Acute  | 17,080 <sup>(89)</sup>                  |                            |                         |
|                           | <i>T. platyurus</i>        | 24 h/LC <sub>50</sub>                         | Acute  | 19,590 <sup>(65)</sup>                  |                            |                         |

Table 2. Continued

| Chemicals                      | Taxonomic group               | Species                              | Test duration/endpoint                                | Test type                               | Conc. ( $\mu\text{g/L}$ ) |
|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|---|---|---------------------------|
| Ibuprofen                      |                               | <i>B. calyciflorus</i>               | 20 d/average life span NOEC                           | Chronic                                 | 6,250 <sup>90)</sup>      |
|                                |                               | <i>C. dubia</i>                      | 7 d/reproduction EC <sub>25</sub>                     | Chronic                                 | >32 <sup>51)</sup>        |
|                                |                               | <i>D. magna</i>                      | 21 d/survival NOEC                                    | Chronic                                 | 33,300 <sup>88)</sup>     |
|                                |                               | <i>D. magna</i>                      | 21 d/reproduction (no. of young) NOEC                 | Chronic                                 | 20,000 <sup>29)</sup>     |
|                                |                               | <i>D. magna</i>                      | 21 d/reproduction EC <sub>10</sub>                    | Chronic                                 | 360 <sup>43)</sup>        |
|                                |                               | <i>M. macrocopa</i>                  | 7 d/reproduction (no. of young/female) NOEC           | Chronic                                 | 25,000 <sup>88)</sup>     |
|                                |                               | <i>P. carinatus</i>                  | 21 d/growth (weight) NOEC                             | Chronic                                 | 1,020 <sup>89)</sup>      |
|                                | Vertebrate                    | <i>Cirrhinus mrigala</i>             | 24 h/LC <sub>50</sub>                                 | Acute                                   | 142,000 <sup>91)</sup>    |
|                                |                               | <i>Cyprinus carpio</i>               | 96 h/LC <sub>50</sub>                                 | Acute                                   | 158,480 <sup>47)</sup>    |
|                                |                               | <i>O. latipes</i>                    | 96 h/LC <sub>50</sub>                                 | Acute                                   | >100,000 <sup>65)</sup>   |
|                                |                               | <i>O. latipes</i>                    | 42 d/reproduction (no. of eggs) NOEC                  | Chronic                                 | 100 <sup>93)</sup>        |
|                                |                               | <b><i>O. latipes</i></b>             | <b>180 dph/F0 survival, reproduction, growth NOEC</b> | <b>Chronic</b>                          | <b>10<sup>94)</sup></b>   |
|                                |                               | <i>O. latipes</i>                    | 120 dph/survival NOEC                                 | Chronic                                 | 0.1 <sup>88b)</sup>       |
|                                | <i>P. promelas</i> (ELS test) | 28 dph/survival and growth NOEC      | Chronic   | 680 <sup>92)</sup>                      |                           |
| Mefenamic acid                 | Algae                         | <i>P. subcapitata</i>                | 96 h/growth inhibition EC <sub>50</sub>               | Acute                                   | 5,400 <sup>62)</sup>      |
|                                | Invertebrate                  | <i>D. japonica</i>                   | 96 h/LC <sub>50</sub>                                 | Acute                                   | 2,800 <sup>42)</sup>      |
|                                |                               | <i>D. magna</i>                      | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>                  | Acute                                   | 17,160 <sup>95)</sup>     |
|                                |                               | <i>T. platyurus</i>                  | 24 h/LC <sub>50</sub>                                 | Acute                                   | 3,950 <sup>65)</sup>      |
|                                |                               | <i>M. macrocopa</i>                  | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>                  | Acute                                   | 2,930 <sup>95)</sup>      |
|                                |                               | <i>D. magna</i>                      | 21 d/reproduction (no. of young/female) NOEC          | Chronic                                 | 100 <sup>95)</sup>        |
|                                |                               | <i>M. macrocopa</i>                  | 7 d/reproduction (no. of young/female) NOEC           | Chronic                                 | 63 <sup>95)</sup>         |
|                                | Vertebrate                    | <i>O. latipes</i>                    | 96 h/LC <sub>50</sub>                                 | Acute                                   | 8,040 <sup>65)</sup>      |
|                                |                               | <b><i>D. rerio</i> (ELS test)</b>    | <b>32 dpf/growth (length, weight) NOEC</b>            | <b>Chronic</b>                          | <b>10<sup>95)</sup></b>   |
|                                | Roxithromycin                 | Algae                                | <i>P. subcapitata</i>                                 | 72 h/growth inhibition EC <sub>50</sub> | Acute                     |
| <i>P. subcapitata</i>          |                               |                                      | 96 h/growth inhibition EC <sub>50</sub>               | Acute                                   | 733 <sup>97)</sup>        |
| <i>Scenedesmus quadricauda</i> |                               |                                      | 96 h/growth inhibition EC <sub>50</sub>               | Acute                                   | 129 <sup>97)</sup>        |
| <i>Scenedesmus obliquus</i>    |                               |                                      | 96 h/growth inhibition EC <sub>50</sub>               | Acute                                   | 77 <sup>97)</sup>         |
| <i>Scenedesmus acuminatus</i>  |                               |                                      | 96 h/growth inhibition EC <sub>50</sub>               | Acute                                   | 2876 <sup>97)</sup>       |
| <b><i>P. subcapitata</i></b>   |                               |                                      | <b>72 h/growth inhibition NOEC</b>                    | <b>Chronic</b>                          | <b>10<sup>96)</sup></b>   |
| Macrophyte                     |                               |                                      | <i>L. gibba</i>                                       | 7 d/growth inhibition EC <sub>50</sub>  | Acute                     |
| Invertebrate                   |                               | <i>D. magna</i>                      | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>                  | Acute                                   | 119,800 <sup>15)</sup>    |
|                                |                               | <i>D. magna</i>                      | 96 h/immobilization EC <sub>50</sub>                  | Acute                                   | 7,100 <sup>25)</sup>      |
|                                |                               | <i>D. magna</i>                      | 48 h/immobilization EC <sub>50</sub>                  | Acute                                   | 20,280 <sup>98)</sup>     |
|                                | <i>M. macrocopa</i>           | 96 h/immobilization EC <sub>50</sub> | Acute   | 39,300 <sup>25)</sup>                   |                           |
|                                | <i>D. magna</i>               | 21 d/reproduction NOEC               | Chronic   | 3,200 <sup>15)</sup>                    |                           |

Table 2. Continued

| Chemicals     | Taxonomic group | Species           | Test duration/endpoint | Test type | Conc. (μg/L)            |
|---------------|-----------------|-------------------|------------------------|-----------|-------------------------|
| Roxithromycin | Vertebrate      | <i>O. latipes</i> | 48 h/LC <sub>50</sub>  | Acute     | >500,000 <sup>25)</sup> |
|               |                 | <i>O. latipes</i> | 48 h/LC <sub>50</sub>  | Acute     | >200,000 <sup>15)</sup> |
|               |                 | <i>O. latipes</i> | 96 h/LC <sub>50</sub>  | Acute     | 288,300 <sup>25)</sup>  |

<sup>a</sup>Bold letter indicates the lowest toxicity value used to derive PNEC value.

<sup>b</sup>This data was not used to derive PNEC because of its low reliability.

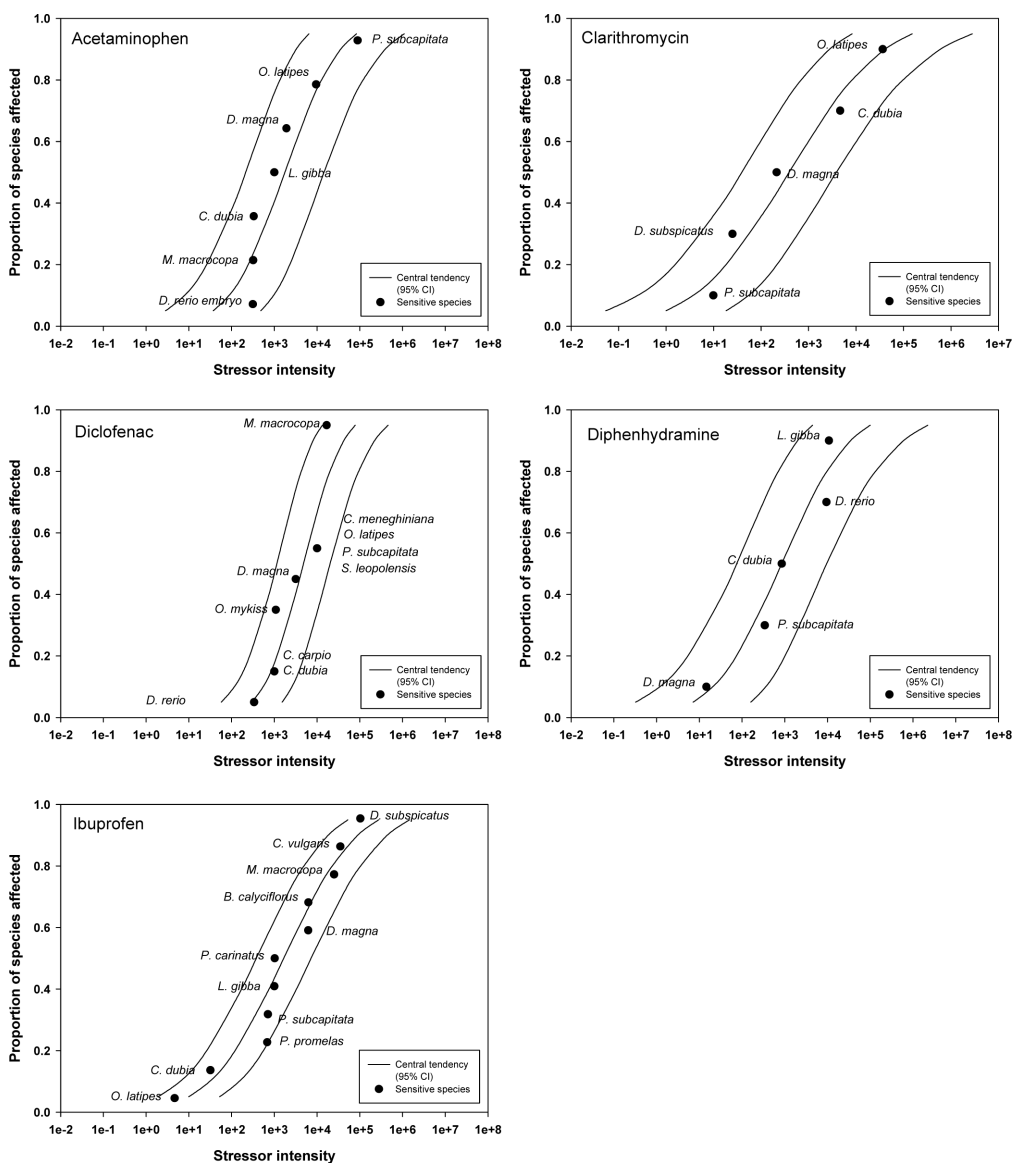


Fig. 3. The species sensitivity distribution of acetaminophen, clarithromycin, diclofenac, diphenhydramine, and ibuprofen based on chronic toxicity data

**Table 3.** Derivation of predicted no effect concentration (PNEC) of pharmaceuticals using AF method and SSD method

| Chemicals       | Species                                | AF method                  |                                       |    | SSD method                  |  |    |                             |
|-----------------|--|----------------------------|---------------------------------------|----|-----------------------------|--|----|-----------------------------|
|                 |  | Test duration/<br>endpoint | Lowest<br>NOEC<br>( $\mu\text{g/L}$ ) | AF | PNEC<br>( $\mu\text{g/L}$ ) | HC <sub>5</sub><br>( $\mu\text{g/L}$ ) | AF | PNEC<br>( $\mu\text{g/L}$ ) |
| Acetaminophen   | <i>Danio rerio</i>                     | 7 d/survival               | 1 <sup>57)</sup>                      | 10 | 0.1                         | 37.2                                   | 2  | 18.6                        |
| Clarithromycin  | <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> | 72 h/growth inhibition     | 2.45 <sup>63)</sup>                   | 10 | 0.245                       | 0.99                                   | 2  | 0.49                        |
| Diclofenac      | <i>Daphnia magna</i>                   | 21 d/reproduction          | 120 <sup>43)</sup>                    | 10 | 12                          | 295.37                                 | 2  | 147.69                      |
| Diphenhydramine | <i>Daphnia magna</i>                   | 21 d/reproduction          | 0.12 <sup>83)</sup>                   | 10 | 0.012                       | 0.163                                  | 3  | 0.054                       |
| Ibuprofen       | <i>Oryzias latipes</i>                 | 180 d/reproduction         | 10 <sup>94)</sup>                     | 10 | 1                           | 9.94                                   | 2  | 4.97                        |
| Mefenamic acid  | <i>Danio rerio</i>                     | 32 d/growth                | 10 <sup>95)</sup>                     | 50 | 0.2                         | -                                      | -  | -                           |
| Roxithromycin   | <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> | 72 h/survival              | 10 <sup>96)</sup>                     | 50 | 0.2                         | -                                      | -  | -                           |

-: Not available.

적용하였다. 확률론적 방법의 예측무영향농도 (PNEC<sub>SSD</sub>)는 아세트아미노펜 18.6  $\mu\text{g/L}$ , 클라리스로마이신 0.49  $\mu\text{g/L}$ , 디클로페낙 147.69  $\mu\text{g/L}$ , 디펜하이드라민 0.054  $\mu\text{g/L}$ , 이부프로펜 4.97  $\mu\text{g/L}$ 로 추정되었으며(Table 3), 결정론적 방법(PNEC<sub>AF</sub>)보다 2~186배 정도 높게 산출되었다.

생태위해성평가를 위한 예측무영향농도 산출에 있어서 중민감도 분포를 이용하는 확률론적 방법이 기존의 안전계수를 이용하는 결정론적 방법보다 실제 생태계에 대해 종합적으로 접근할 수 있다.<sup>99)</sup> 그러나 중민감도 분포를 추정하는 데에 필요한 최소한의 생태독성자료 요구조건이 기관마다 다양하며,<sup>21,100-101)</sup> 생태독성 자료의 양과 질이 HC<sub>5</sub> 산출에 큰 영향을 미칠 수 있다. 본 연구에서 메페남산과 록시스로마이신은 최소요구조건에 필요한 만성독성자료가 부족하여 중민감도분포를 활용한 예측무영향농도를 산출할 수 없었다. 추후 우리나라 물환경 보호에 필요한 중요한 의약품질에 대해 현실성에 가까운 HC<sub>5</sub>를 산출할 수 있도록 다양한 생물종에 대한 만성시험자료를 확보하는 것이 필요하다.

### 3. 의약품질의 생태위해성평가

산출된 PNEC 값과 MEC 값을 비교하여 대상 의약품질에 대한 유해지수(HQ)를 도출하였다(Table 4). 대조군(C1) 지점에서는 대상 의약품질에 대한 유해지수가 모두 1 미만이었으나, S1~S6 지점은 아세트아미노펜(S2, S3, S5), 클라리스로마이신(S2~S6), 디

펜하이드라민(S1~S6), 이부프로펜(S1~S6), 메페남산(S1~S6), 록시스로마이신(S1, S3, S6)의 유해지수가 1 이상이었다. 특히 S2 지점에서는 메페남산의 유해지수가 221, 아세트아미노펜의 유해지수가 18, 이부프로펜의 유해지수가 17로 산출되었는데, 이는 우리나라 지표수에서 산출된 유해지수(메페남산 0.01~0.224, 아세트아미노펜 2.32~7.04, 이부프로펜 0.009~0.08)<sup>15)</sup>에 비해 상당히 높은 수준이다. 폐수처리장에서 방류수가 배출된 이후 다른 노출경로가 존재하는지, 잠재적인 생태계 영향은 어떠한지에 대해 추후 조사가 필요하다. 본 연구에서 유해지수 산출 과정에 활용한 제약산업 인근 하천수 시료는 단일시료(grab)로 수집된 것이기 때문에 채수 시점의 방류수 배출상황, 기상 상황, 비점오염원 방류 등의 변수까지 고려하여 해당 지점의 대푯값으로 활용하기는 어려운 제한점이 있다. 그러나 현재 국내 제약산업단지 인근의 수환경을 모니터링한 문헌이 부족하기에 추후 오염우심지역의 연구를 위한 자료로 활용될 수 있다.

본 연구의 결과는 배출수의 점오염원관리 방식 뿐만 아니라 의약품 등록 과정에서부터 환경 위해성을 고려하는 제도를 도입하는 배경 자료로 활용할 수 있다. 제약산업이 발달한 미국과 유럽에서는 의약품 등록 과정에서 환경위해성을 평가하는 단계를 요구하고 있다. 미국 식품의약품안전청(FDA)에서는 사용용도가 확장되거나 배출지점에서의 예측유입농도가 1 ppb 이상인 경우(즉, 지표수 예측환경농도

**Table 4.** Derivation of hazard quotients of the test pharmaceuticals

| Pharmaceuticals | Site |              |               |               |              |              |              |
|-----------------|------|--------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
|                 | C1   | S1           | S2            | S3            | S4           | S5           | S6           |
| Acetaminophen   | 0.01 | 0.01         | <b>18.33</b>  | <b>1.57</b>   | 0.33         | <b>6.83</b>  | 0.06         |
| Clarithromycin  | 0.02 | 0.23         | <b>10.14</b>  | <b>6.98</b>   | <b>2.73</b>  | <b>3.39</b>  | <b>1.12</b>  |
| Diclofenac      | 0.00 | 0.00         | 0.23          | 0.11          | 0.06         | 0.08         | 0.07         |
| Diphenhydramine | 0.02 | <b>12.31</b> | <b>5.57</b>   | <b>7.37</b>   | <b>8.93</b>  | <b>3.24</b>  | <b>12.69</b> |
| Ibuprofen       | 0.33 | <b>8.97</b>  | <b>17.30</b>  | <b>8.57</b>   | <b>3.46</b>  | <b>5.27</b>  | <b>3.28</b>  |
| Mefenamic acid  | 0.62 | <b>3.72</b>  | <b>221.00</b> | <b>127.50</b> | <b>47.10</b> | <b>75.00</b> | <b>41.80</b> |
| Roxithromycin   | 0.01 | <b>1.52</b>  | 0.39          | <b>1.22</b>   | 0.86         | 0.96         | <b>1.03</b>  |

Bold letters indicate the values whose hazard quotients were calculated to be greater than one.

(PEC<sub>surfacewater</sub>)가 0.1 ppb 이상인 경우)에 환경평가의 결과를 보고하도록 요구하고 있다.<sup>102)</sup> 또한 유럽연합에서는 European Medicines Agency의 사람용 의약품질의 환경위해성 평가에 관한 지침에 따라 잠재적인 환경위해성을 평가하도록 요구하고 있다.<sup>103)</sup> 환경안전성과 제약회사 간의 형평성을 고려했을 때 우리나라에서도 미국이나 유럽과 같은 수준의 의약품질의 환경위해성 평가를 의약품의 등록을 위한 조건으로 포함시킬 필요성이 있다.

또한 본 연구의 결과는 우리나라의 중요한 의약품질에 대한 환경질 기준을 마련하는 데에도 활용될 수 있다. 유럽집행위원회(European Commission)는 2012년 1월 31일 환경질기준지침(Environmental Quality Standard Directive)에 15개 항목을 추가하기로 제안했으며, 3종 의약품질(17 알파-에티닐에스트라디올(17 alpha-ethinylestradiol), 17 베타-에스트라디올(17 beta-estradiol), 디클로페낙)이 이 항목에 포함되었다.<sup>104)</sup> 추가된 물질은 물환경에 유의한 위해성을 초래하는 물질로 물관리지침(Water Framework Directive)의 article 16에 포함된다. 경구피임약으로 사용되는 17 알파-에티닐에스트라디올의 연평균 환경질기준(AA-EQS)은 0.000035 µg/L, 폐경 증상 치료를 위해 사용되는 17 베타-에스트라디올의 연평균 환경질기준은 0.0004 µg/L, 비스테로이드성 소염제로 사용되는 디클로페낙의 연평균 환경질기준은 0.1 µg/L로 설정되었다.<sup>105)</sup> 이 조치는 의약품질의 효과는 상관이 없는 것이며 물환경에 초래하는 해로운 영향에 대처하기 위한 노력이다. 추후 우리나라에서도 제약산업단지 등 의약품질 오염우심지역에 대한 물환경 관리를 위해 환경질 기준을 마련할 필요성이 있다.

#### IV. 결 론

우리나라 제약산업이 경제성장, 고령화 등으로 지속적으로 성장하고 있으나, 의약품질이 제약회사 지역 근처의 수생 환경에 미치는 잠재적인 생태계 위해성에 대한 정보는 제한적이다. 본 연구에서는 국내 제약분야 전문산업단지 근처의 하천에서 대조군 지점을 포함한 7개 지점(C1, S1-S6)의 하천수를 수집하여 7종의 의약품질 농도를 분석하였다. 특정 지역(S2)에서는 아세트아미노펜, 메페남산의 검출농도가 우리나라 지표수 또는 폐수처리장 방류수에서 검출되는 농도보다 ~350배 높았다. 중민감도 분포를 이용하는 확률론적 방법이 결정론적 방법보다 실제 생태계에 가까운 예측무영향농도를 산출할 수 있으나, 일부 의약품질(메페남산과 록시스로마이신)은 최소요구조건을 만족시킬 만한 독성자료가 부족하여 추후 다양한 생물종에 대한 만성시험자료를 확보하는 것이 필요하다. 대조군(C1) 지점에서는 대상 의약품질 모두 유해지수가 1 미만이었으나, 폐수처리장 방류수와 연결되는 하천에서 아세트아미노펜, 클라리스로마이신, 디펜하이드라민, 이부프로펜, 메페남산, 록시스로마이신의 유해지수가 0.01~221.0로 산출되어 인근 생태계의 위해성이 크게 우려된다. 본 연구는 일회성 시료 채취 후 분석하였기에 확실한 결론을 도출하기 위해 더 많은 시료 채취와 분석이 이루어져야 할 것이며, 추후 제약산업이 집중된 의약품질 오염우심지역에 대해 선진형 물환경 관리를 위한 세분화된 지침 마련이 필요하다.

## 감사의 글

본 연구는 국립환경과학원(과제번호: 2016001350001)의 지원을 받아 수행되었습니다.

## References

1. Carlsson C, Johansson AK, Alvan G, Bergman K, Kühler T. Are pharmaceuticals potent environmental pollutants?: Part I: environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients. *Sci Total Environ*. 2006; 364(1-3): 67-87.
2. Daughton CG. Chapter 2-Pharmaceuticals in the environment: sources and their management. *Compr Anal Chem*. 2013; 62: 37-69.
3. Kümmerer K. The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use-present knowledge and future challenges. *J Environ Manage*. 2009; 90(8): 2354-2366.
4. Ebele AJ, Abdallah MAE, Harrad S. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. *Emerging Contaminants*. 2017; 3(1): 1-16.
5. Rehman MS, Rashid N, Ashfaq M, Saif A, Ahmad N, Han JI. Global risk of pharmaceutical contamination from highly populated developing countries. *Chemosphere*. 2015; 138: 1045-1055.
6. National Institute of Environmental Research. Risk Assessment of Major Pharmaceutical Residues in the Environment, and Future Research Directions. NIER-SP2012-169. Seoul National University, Eulji University, Soonchunhyang University, Chungbuk National University. 2012.
7. Sim WJ, Lee JW, Lee ES, Shin SK, Hwang SR, Oh JE. Occurrence and distribution of pharmaceuticals in wastewater from households, livestock farms, hospitals and pharmaceutical manufactures. *Chemosphere*. 2011; 82(2): 179-186.
8. Kim B, Ji K, Kim C, Kang H, Lee S, Kwon B, et al. Pharmaceutical residues in streams near concentrated animal feeding operations of Korea-occurrences and associated ecological risks. *Sci Total Environ*. 2019; 655: 408-413.
9. National Institute of Environmental Research. Monitoring of Hazardous Substances in Environmental Media for Exposure Assessment. NIER-SP2017-307. Changwon University. 2017.
10. Sanchez W, Sremski W, Piccini B, Palluel O, Maillet-Marechal E, Betoulle S, et al. Adverse effects in wild fish living downstream from pharmaceutical manufacture discharges. *Environ Int*. 2011; 37(8): 1342-1348.
11. Larsson DGJ. Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014; 369(1656): 20130571.
12. Painter MM, Buerkley MA, Julius ML, Vajda AM, Norris DO, Barber LB, et al. Antidepressants at environmentally relevant concentrations affect predator avoidance behavior of larval fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Environ Toxicol Chem*. 2009; 28(12): 2677-2684.
13. Kwak K, Ji K, Kho Y, Kim P, Lee J, Ryu J, et al. Chronic toxicity and endocrine disruption of naproxen in freshwater waterfleas and fish, and steroidogenic alteration using H295R cell assay. *Chemosphere*. 2018; 204: 156-162.
14. Jung Collard HR, Ji K, Lee S, Liu X, Kang S, Kho Y, et al. Toxicity and endocrine disruption in zebrafish (*Danio rerio*) and two freshwater invertebrates (*Daphnia magna* and *Moina macrocopa*) after chronic exposure to mefenamic acid. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2013; 94: 80-86.
15. National Institute of Environmental Research. Research on Risk Assessment of Pharmaceutical in the Environment for Preparing the Future Management Strategies (II). NIER-SP2014-228. Seoul National University of Science & Technology. 2014.
16. Verlicchi P, Aukidy MA, Galletti A, Petrovic M, Barceló D. Hospital effluent: investigation of the concentrations and distribution of pharmaceuticals and environmental risk assessment. *Sci Total Environ*. 2012; 430: 109-118.
17. Frédéric O, Yves P. Pharmaceuticals in hospital wastewater: their ecotoxicity and contribution to the environmental hazard of the effluent. *Chemosphere*. 2014; 115: 31-39.
18. Korea Meteorological Administration. 2019. Weather Information. [Available at: <https://www.weather.go.kr/w/index.do>].
19. National Institute of Environmental Research. Risk Assessment of Pharmaceuticals with Potential Ecological Risks. NIER-SP2016-221. Seoul National University. 2016.
20. Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regul. Toxicol. Pharmacol*. 1997; 25: 1-5.
21. European Communities. Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC) Guidance Document No. 27: Technical Guidance for Deriving Environmental Quality Stan-



- dards. Technical Report-2011-055. 2011.
22. National Institute of Environmental Research. Notice No. 2014-48. Annex 4. Regulations on Specific Methods of Chemical Risk Assessment. 2014.
  23. National Institute of Environmental Research. Research on Analytic Method of Residual Pharmaceutical and Investigation on Actual Condition (IV). Kongju University. 2011.
  24. National Institute of Environmental Research. Development of Analytical Method and Study of Exposure of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Environment. Kyonggi University, Korea Institute of Science and Technology, Interface Info Tech. 2006.
  25. Choi K, Kim Y, Jung J, Kim MH, Kim CS, Kim NH, et al. Occurrences and ecological risks of roxithromycin, trimethoprim, and chloramphenicol in the Han river, Korea. *Environ Toxicol Chem.* 2008; 27(3): 711-719.
  26. National Institute of Environmental Research. Development of Analytical Method and Study of Exposure of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Environment (II). Kyonggi University, Korea Institute of Science and Technology, 2007.
  27. Kim JW, Yoon SM, Lee SJ, Narumiya M, Nakada N, Han IS, et al. Occurrence and fate of PPCPs wastewater treatment plants in Korea. 2012 2<sup>nd</sup> International Conference on Environment and Industrial Innovation. 35: 57-61.
  28. Lee SH, Jung HW, Jung JY, Min HJ, Kim BR, Park CG, et al. Characteristics of occurrence of pharmaceuticals in the Nakdong river. *J Kor Soc Environ Eng.* 2013; 35(1): 45-56.
  29. Han GH, Hur HG, Kim SD. Ecotoxicological risk of pharmaceuticals from wastewater treatment plants in Korea: occurrence and toxicity to *Daphnia magna*. *Environ Toxicol Chem.* 2006; 25: 265-271.
  30. Ryu J, Yoon Y, Oh J. Occurrence of endocrine disrupting compounds and pharmaceuticals in 11 WWTPs in Seoul, Korea. *J Civil Eng.* 2011; 15(1): 57-64.
  31. Uhm JH, Chang TS, Hong YM, Park JE, Kim H. Removal of pharmaceutical compounds in conventional wastewater treatment plant. *J Korea Soc Environ Anal.* 2012; 15(2): 98-106.
  32. National Institute of Environmental Research. Investigation on Residual Drug Analysis Methodology (III). Kongju University. 2010.
  33. Lin AYC, Yu TH, Lin CF. Pharmaceutical contamination in residential, industrial, and agricultural waste streams: risk to aqueous environments in Taiwan. *Chemosphere* 2008; 74: 131-141.
  34. Lin AYC, Tsai YT. Occurrence of pharmaceuticals in Taiwan's surface waters: impact of waste streams from hospitals and pharmaceutical production facilities. *Sci Total Environ.* 2009; 407: 3793-3802.
  35. Bartelt-hunt SL, Snow DD, Damon T, Shockley J, Hoagland K. The occurrence of illicit and therapeutic pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters in Nebraska. *Environ Pollut.* 2009; 157: 786-791.
  36. Kleywegt S, Pileggi V, Lam YM, Elises A, Puddicombe A, Purba G, et al., The contribution of pharmaceutically active compounds from healthcare facilities to a receiving sewage treatment plant in Canada. *Environ Toxicol Chem.* 2016; 35(4): 850-862.
  37. Khan GA, Berglund B, Khan KM, Lindgren PE, Fick J. Occurrence and abundance of antibiotics and resistance genes in rivers, canal and near drug formulation facilities-a study in Pakistan. *PloS one.* 2013; 8(6): e62712.
  38. Nunes B, Antunes SC, Santos J, Martins L, Castro BB. Toxic potential of paracetamol to freshwater organisms: a headache to environmental regulators? *Ecotoxicol Environ Saf.* 2014; 107: 178-185.
  39. Henschel KP, Wenzel A, Diedrich M, Fliedner A. Environmental hazard assessment of pharmaceuticals. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1997; 25: 220-225.
  40. Watanabe H, Tamura I, Abe R, Takanobu H, Nakamura A, Suzuki T, et al. Chronic toxicity of an environmentally relevant mixture of pharmaceuticals to three aquatic organisms (alga, daphnid, and fish). *Environ Toxicol Chem.* 2016; 35(4): 996-1006.
  41. Brain RA, Johnson DJ, Richards SM, Sanderson H, Sibley PK, Solomon KR. Effects of 25 pharmaceutical compounds to *Lemna gibba* using a seven-day static-renewal test. *Environ Toxicol Chem.* 2004; 23: 371-382.
  42. Li MH. Chronic toxicity of 30 pharmaceutically active compounds to freshwater planarians, *Dugesia japonica*. *Toxicol Environ Chem.* 2013; 95: 1157-1170.
  43. Du J, Mei CF, Ying GG, Xu MY. Toxicity thresholds for diclofenac, acetaminophen and ibuprofen in the water flea *Daphnia magna*. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2016; 97: 84-90.
  44. Dave G, Herger G. Determination of detoxification to *Daphnia magna* of four pharmaceuticals and seven surfactants by activated sludge. *Chemosphere*

- 2012; 88: 459-466.
45. Kim PG. Ecotoxicological risk assessment for acetaminophen in Kyongahn river. *Korean J Environ Health*. 2006; 32: 440-445.
  46. Kim P, Park Y, Ji K, Seo J, Lee S, Choi K, et al. 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* 2012; 89: 10-18.
  47. Gheorghe S, Petre J, Lucaciu I, Stoica C, Nita-Lazar M. Risk screening of pharmaceutical compounds in Romanian aquatic environment. *Environ Monit Assess*. 2016; 188: 1-16.
  48. Kuhn R, Pattard M, Pernak KD, Winter A. Results of the harmful effects of selected water pollutants (anilines, phenols, aliphatic compounds) to *Daphnia magna*. *Water Res*. 1989; 23: 495-499.
  49. Kim J, Park J, Kim PG, Lee C, Choi K, Choi K. 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*. 2010; 19: 662-669.
  50. de Oliveira LLD, Antunes SC, Gonçalves F, Rocha O, Nunes B. Acute and chronic ecotoxicological effects of four pharmaceuticals drugs on cladoceran *Daphnia magna*. *Drug Chem Toxicol*. 2016; 39(1): 1-9.
  51. Brun GL, Bernier M, Losier R, Doe K, Jackman P, Lee HB. 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. *Environ Toxicol Chem*. 2006; 25: 2163-2176.
  52. Kim Y, Choi K, Jung J, Park S, Kim PG, Park J. Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides, and their potential ecological risks in Korea. *Environ Int*. 2007; 33: 370-375.
  53. Sung HH, Chiu YW, Wang SY, Chen CM, Huang DJ. Acute toxicity of mixture of acetaminophen and ibuprofen to Green Neon Shrimp, *Neocaridina dentata*. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014; 38(1): 8-13.
  54. Folarin OS, Otitolaju AA, Amaeze NH. Comparative Ecotoxicological Assessment of Acetaminophen and Diclofenac using Freshwater African Catfish *Clarias gariepinus* (Burchell 1822). *J Appl Sci Environ Manage*. 2018; 22(9): 1519-1525.
  55. Selderslaghs IW, Blust R, Witters HE. Feasibility study of the zebrafish assay as an alternative method to screen for developmental toxicity and embryotoxicity using a training set of 27 compounds. *Reprod Toxicol*. 2012; 33: 142-154.
  56. Broderius SJ, Kahl MD, Hoglund MD. Use of joint toxic response to define the primary mode of toxic action for diverse industrial organic chemicals. *Environ Toxicol Chem*. 1995; 14: 1591-1605.
  57. David A, Pancharatna K. Effects of acetaminophen (paracetamol) in the embryonic development of zebrafish, *Danio rerio*. *J Appl Toxicol*. 2009; 29(7): 597-602.
  58. Baumann M, Weiss K, Maletzki D, Schüssler W, Schudoma D, Kopf W, et al. Aquatic toxicity of the macrolide antibiotic clarithromycin and its metabolites. *Chemosphere*. 2015; 120: 192-198.
  59. Villain J, Mínguez L, Halm-Lemeille MP, Durrieu G, Bureau R. Acute toxicities of pharmaceuticals toward green algae. mode of action, biopharmaceutical drug disposition classification system and quantile regression models. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2016; 124: 337-343.
  60. Yang LH, Ying GG, Su HC, Stauber JL, Adams MS, Binet MT. Growth-inhibiting effects of 12 antibacterial agents and their mixtures on the freshwater microalga *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Environ Toxicol Chem*. 2008; 27(5): 1201-1208.
  61. Isidori M, Lavorgna M, Nardelli A, Pascarella L, Parrella A. Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. *Sci Total Environ*. 2005; 346: 87-98.
  62. Harada A, Komori K, Nakada N, Kitamura K, Suzuki Y. Biological effects of PPCPs on aquatic lives and evaluation of river waters affected by different wastewater treatment levels. *Water Sci Technol*. 2008; 58: 1541-1546.
  63. Watanabe H, Tamura I, Abe R, Takanobu H, Nakamura A, Suzuki T, et al. Chronic toxicity of an environmentally relevant mixture of pharmaceuticals to three aquatic organisms (alga, daphnid, and fish). *Environ Toxicol Chem*. 2016; 35(4): 996-1006.
  64. Aubakirova BN, Boxall ABA, Beisenova RR. Toxicity study of antibiotics to the common duckweed (*Lemna minor*). 2017.
  65. Kim JW, Ishibashi H, Yamauchi R, Ichikawa N, Takao Y, Hirano M. Acute toxicity of pharmaceutical and personal care products on freshwater crustacean (*Thamnocephalus platyurus*) and fish (*Oryzias latipes*). *J Toxicol Sci*. 2009; 34: 227-232.

66. Kaza M, Nalecz-Jawecki G, Sawicki J. The toxicity of selected pharmaceuticals to the aquatic plant *Lemna minor*. *Fresen Environ Bull.* 2007; 16: 524-531.
67. Quinn B, Schmidt W, O'Rourke K, Hernan R. Effects of the pharmaceuticals gemfibrozil and diclofenac on biomarker expression in the zebra mussel (*Dreissena polymorpha*) and their comparison with standardised toxicity tests. *Chemosphere.* 2011; 84(5): 657-663.
68. Cleuvers M. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicol lett.* 2003; 142: 185-194.
69. Schulze T, Weiss S, Schymanski E, von der Ohe PC, Schmitt-Jansen M, Altenburger R, et al. Identification of a phytotoxic photo-transformation product of diclofenac using effect-directed analysis. *Environ Pollut.* 2010; 158(5): 1461-1466.
70. Ferrari B, Mons R, Vollat B, Fraysse B, Paxeus N, Lo Giudice R, et al. Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? *Environ Toxicol Chem.* 2004; 23: 1344-1354.
71. Gómez-Oliván LM, Galar-Martínez M, García-Medina S, Valdés-Alanís A, Islas-Flores H, Neri-Cruz N. Genotoxic response and oxidative stress induced by diclofenac, ibuprofen and naproxen in *Daphnia magna*. *Drug Chem Toxicol.* 2014; 37: 391-399.
72. Cleuvers M. Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2004; 59: 309-315.
73. Lee J, Ji K, Kho YL, Kim P, Choi K. Chronic exposure to diclofenac on two freshwater cladocerans and Japanese medaka. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2011; 74: 1216-1225.
74. Haap T, Triebkorn R, Köhler HR. Acute effects of diclofenac and DMSO to *Daphnia magna*: immobilisation and hsp70-induction. *Chemosphere.* 2008; 73: 353-359.
75. Sánchez AC, Pereira J, Gonçalves F, Reboleira AS. Comparative acute toxicity of the pharmaceutical compound Diclofenac on groundwater and surface water crustaceans. In *ARPHA Conference Abstracts. Pensoft Publishers.* 2018; 1: e29822.
76. Nalecz-Jawecki G, Persoone G. 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. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2006; 13: 22-27.
77. van den Brandhof EJ, Montforts M. Fish embryo toxicity of carbamazepine, diclofenac and metoprolol. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2010; 73(8): 1862-1866.
78. Praskova E, Voslarova E, Siroka Z, Plhalova L, Macova S, Marsalek P. Assessment of diclofenac LC50 reference values in juvenile and embryonic stages of the zebrafish (*Danio rerio*). *Polish J Vet Sci.* 2011; 14(4): 545-549.
79. Nassef M, Matsumoto S, Seki M, Kang IJ, Moroi-shi J, Shimasaki Y, et al. Pharmaceuticals and personal care products toxicity to Japanese medaka fish (*Oryzias latipes*). *J Fac Agric Kyushu Univ.* 2009; 54(2): 407-411.
80. Stepanova S, Praskova E, Chromcova L, Plhalova L, Prokes M, Blahova J, et al. The effects of diclofenac on early life stages of common carp (*Cyprinus carpio*). *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013; 35(3): 454-460.
81. Memmert U, Peither A, Burri R, Weber K, Schmidt T, Sumpter JP, et al. Diclofenac: new data on chronic toxicity and bioconcentration in fish. *Environ Toxicol Chem.* 2013; 32: 442-452.
82. Berninger JP, Du B, Connors KA, Eytcheson SA, Kolkmeier MA, Prosser KN, et al. Effects of the antihistamine diphenhydramine on selected aquatic organisms. *Environ Toxicol Chem.* 2011; 30: 2065-2072.
83. Meinertz JR, Schreier TM, Bernardy JA, Franz JL. Chronic toxicity of diphenhydramine hydrochloride and erythromycin thiocyanate to daphnia, *Daphnia magna*, in a continuous exposure test system. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2010; 85(5): 447-451.
84. Kristofco LA, Du B, Chambliss CK, Berninger JP, Brooks BW. Comparative pharmacology and toxicology of pharmaceuticals in the environment: diphenhydramine protection of diazinon toxicity in *Danio rerio* but not *Daphnia magna*. *AAPS J.* 2015; 17: 175-183.
85. Berrebaan I, Montassir L, Said B, Mustapha E, Bessi H. Evaluation of Ecotoxicity of Ibuprofen and Paracetamol on the Freshwater Green Microalgae "*Pseudokirchneriella subcapitata*", *Engin Technol J.* 2017; 2(11): 303-309.
86. Geiger E, Hornek-Gausterer R, Saçan MT. Single and mixture toxicity of pharmaceuticals and chlorophenols to freshwater algae *Chlorella vulgaris*. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2016; 129: 189-198.
87. Pomati F, Netting AG, Calamari D, Neilan BA.

- Effects of erythromycin, tetracycline and ibuprofen on the growth of *Synechocystis* sp. and *Lemma minor*. *Aquat Toxicol.* 2004; 67(4): 387-396.
88. Han S, Choi K, Kim J, Ji K, Kim S, Ahn B, et al. Endocrine disruption and consequences of chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) and freshwater cladocerans *Daphnia magna* and *Moina macrocopa*. *Aquat Toxicol.* 2010; 98: 256-264.
89. Pounds N, Maclean S, Webley M, Pascoe D, Hutchinson T. Acute and chronic effects of ibuprofen in the mollusc *Planorbis carinatus* (*Gastropoda: Planorbidae*). *Ecotoxicol Environ Saf.* 2008; 70(1): 47-52.
90. González-Pérez BK, Sarma SSS, Nandini S. Effects of selected pharmaceuticals (ibuprofen and amoxicillin) on the demography of *Brachionus calyciflorus* and *Brachionus havanaensis* (Rotifera). *Egyptian J Aquat Res.* 2016; 42(3): 341-347.
91. Saravanan M, Devi KU, Malarvizhi A, Ramesh M. Effects of Ibuprofen on hematological, biochemical and enzymological parameters of blood in an Indian major carp, *Cirrhinus mrigala*. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2012; 34(1): 14-22.
92. Overturf MD, Overturf CL, Baxter D, Hala DN, Constantine L, Venables B, et al. Early life-stage toxicity of eight pharmaceuticals to the fathead minnow, *Pimephales promelas*. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2012; 62: 455-464.
93. Flippin JL, Huggett D, Foran CM. Changes in the timing of reproduction following chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka, *Oryzias latipes*. *Aquat Toxicol.* 2007; 81: 73-78.
94. National Institute of Environmental Research. Research on Risk Assessment of Pharmaceutical in the Environment for Preparing the Future Management Strategies. NIER-SP2013-146. Seoul National University. 2013.
95. Jung Collard HR, Ji K, Lee S, Liu X, Kang S, Kho Y, et al. Toxicity and endocrine disruption in zebrafish (*Danio rerio*) and two freshwater invertebrates (*Daphnia magna* and *Moina macrocopa*) after chronic exposure to mefenamic acid. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2013; 94: 80-86.
96. Yang LH, Ying GG, Su HC, Stauber JL, Adams MS, Binet MT. Growth-inhibiting effects of 12 antibacterial agents and their mixtures on the freshwater microalga *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Environ Toxicol Chem.* 2008; 27(5): 1201-1208.
97. Xiong Q, Hu LX, Liu YS, Wang TT, Ying GG. New insight into the toxic effects of chloramphenicol and roxithromycin to algae using FTIR spectroscopy. *Aquat Toxicol.* 2019; 207: 197-207.
98. Zhang P, Yan Z, Lu G, Ji, Y. Single and combined effects of microplastics and roxithromycin on *Daphnia magna*. *Environ Sci Pollut Res.* 2019; 26(17): 17010-17020.
99. Posthuma L, van Gils J, Zijp MC, van de Meent D, de Zwart D. Species sensitivity distributions for use in environmental protection, assessment, and management of aquatic ecosystems for 12386 chemicals. *Environ Toxicol Chem.* 2018; 38(4): 905-917.
100. RIVM. Guidance Document on Deriving Environmental Risk Limits. (RIVM Report 601501 012). National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, Netherlands. 2001.
101. Australian and New Zealand Environment and Conservation Council (ANZECC). Australian and New Zealand Guidelines for Fresh and Marine Water Quality. I. 2000; The Guidelines, vol. 1: Department of the Environment, pp. 1-103.
102. US Food and Drug Administration (US FDA). 21 CFR Part 25-National Environmental Policy Act: Proposed Revision of Policies and Procedures; Proposed Rule. 1996; Federal Register 61(65): pp. 14922-14942.
103. European Medicines Agency (EMA)/Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guidance on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use. Doc. Ref. EMA/CHMP/SWP/4447/00. 2006.
104. European Commission. Development of the First Watch List under the Environmental Quality Standards Directive. Report EUR 27142 EN. 2015.
105. Scientific Committee on Health and Environmental Risks. Opinion on Draft Environmental Quality Standards under the Water Framework Directive-diclofenac. 2011.

#### <저자정보>

박수현(연구원), 강하병(대학원생), 신혜수(사원), 유일한(석사과정), 최경호(교수), 고영림(교수), 박경화(연구원), 김경태(연구사), 지경희(교수)