

パンデミック発生に伴う流域水質管理に関する研究

研究代表者名：田中宏明¹

¹京都大学大学院工学研究科・教授 (〒520-0811滋賀県大津市由美浜1-2) .

新型インフルエンザによるパンデミック発生時に、集中的かつ大量な使用が予想される抗ウイルス剤のタミフル (Oseltamivir phosphate : OP) , タミフルの薬効成分オセルタミビルカルボキシレート (Oseltamivir carboxylate : OC) , リレンザ (Zanamivir : ZAN) 及びアマンタジン (Amantadine : AMN) を対象として、環境水を対象とした高感度な分析法を開発し、近畿圏の下水処理場及び河川において抗ウイルス剤等の存在実態とその環境動態を調査し、パンデミック発生時に想定される予想環境中濃度の推定と、環境リスク評価、環境影響緩和技術の開発を行うことで、これからの流域水質管理についての提案を試みた。

キーワード 流域水質管理, 下水道, 抗ウイルス薬, パンデミック, 環境影響緩和技術

1. 研究の目的

本研究では、近い将来に発生が懸念されている新型インフルエンザによるパンデミック発生時に、集中的かつ大量に使用が計画されている抗ウイルス剤について、分析法を開発すると共にその存在実態・動態を把握し、環境濃度を予測するモデルを開発し、抗ウイルス剤等が水生生態系へ与えるリスクと抗ウイルス剤耐性インフルエンザウイルスの発生可能性を評価し、そのリスクを低減するための社会基盤としての対策技術を開発することを目的とした。以下、その内容と得られた成果について述べる。

2. 水中の抗ウイルス剤の分析手法の開発と下水道、水環境での汚染実態の把握

(1) 分析手法の開発

抗ウイルス剤のうち、タミフル (Oseltamivir phosphate : OP) 及びそれが体内で代謝された薬理活性成分のオセルタミビルカルボキシレート (Oseltamivir carboxylate : OC) , リレンザ (Zanamivir : ZAN) , アマンタジン (Amantadine : AMN) について、環境水試料中の濃度を把握出来る分析法の開発を行った。分析法の詳細は以下の通りである。

① : Oasis HLBカートリッジ (Waters製) を用いた固相抽出とLC-MS/MSによる、OC・AMNの分析法¹⁾

本分析法の検出下限値は、AMNが4.3ng/L、OCが5.1ng/L、回収率はAMNが109%、OCが128%であった。また、本分析法は抗ウイルス剤以外の医薬品成分 (93成分) との同時分析が可能であり、多成分同時分析を行った場合の検出下限値は83成分が20ng/L以下、下水二次処理水における回収率は85成分が70~130%以内であった。

② : Oasis MCXカートリッジ (Waters製) を用いたOC分析に特化した高感度分析法²⁾

本分析法の検出下限値は0.081ng/L、変動係数 (CV) は12%、回収率は117%であった。

③ : Bond Elut SCXカートリッジ (Agilent Technologies製) を用いたOP・ZANの分析法³⁾

本分析法の検出下限値は、OPが0.1ng/L、ZANが0.4ng/L、変動係数 (CV) は2.9%、0.6%、回収率は46%、39%であった。また、この分析法ではOC、AMNを合わせた4成分を同時に分析を行うことも可能であった。

以上のことより、水環境試料中から抗ウイルス剤成分を高感度に、又は同時に検出できる分析方法を開発することに成功し、これらの分析法を用いて水環境中の存在実態について把握調査を行った。

(2) インフルエンザ流行時の抗ウイルス剤等の下水流入と下水処理での実態解明

下水道での抗ウイルス剤の存在を把握するため、インフルエンザが流行を始めた2008年12月、インフルエンザ流行期の2009年2月上旬及び収束期の2月下旬の3回に分けて、京都周辺の4下水処理場 (S1~S4) を対象に、塩素処理後の放流水中の抗ウイルス剤の残留濃度の調査を行った。その結果、サンプリングを開始した12月に15ng/L程度の濃度で放流水中からOCが検出され、2月のインフルエンザ流行期には293ng/Lと急激に濃度が上昇し、2月下旬には75ng/Lと減少する傾向がみられた。この結果が世界で初めての下水中からのOC検出報告例となった⁴⁾。

2009年においては、H1N1型インフルエンザが流行し、5月又は10月から3下水処理場 (A~C) において、晴天時に放流水に加えて流入水についても定期的に採水分析し、インフルエンザ患者の増加と下水に含まれるOCの

関係をモニターした。この結果、インフルエンザの流行に伴い初秋から下水流入水と放流水のOC濃度の上昇がみられ、11月上旬～12月初旬に流入水で580～1000ng/L程度、放流水で380～570ng/L程度で各々の下水処理場でピークとなった⁵⁾。

この調査より、下水処理場に流入する抗ウイルス剤の中でも、OC濃度はインフルエンザの流行に伴い上昇する傾向にあり、インフルエンザ流行シーズン外の時期には流入下水中からは検出されないことが明らかになった。これに対し、AMNの濃度は調査シーズンを通じてある濃度が検出され、インフルエンザの流行時期以外にも水環境中から検出される傾向がみられた。この理由として、AMNがインフルエンザの治療薬としてよりも、パーキンソン病等の治療薬として恒常的に用いられていることが原因していると考えられた。

しかしながら、インフルエンザ患者の発生状況と試料中から検出されたOC濃度の増減傾向とが十分には一致しておらず、インフルエンザのピークを正確に捉えた調査を行う必要があること、これまでに分析を行ったAMN、OCに加えて、OP及びZANについても、水環境中の存在濃度を把握することが重要であることが示唆された。

そこで、2010年にはOC、AMNに加え、新たに分析法を開発したOP、ZANの合計4成分について対象物質を拡大するとともに、調査の規模を広げ、6下水処理場（A～C、E～F：生物処理＋塩素消毒後放流、D：生物処理＋オゾン処理を併用）を対象に詳細な調査を行った。

この結果、下水中のOC、OP、ZANの存在濃度はインフルエンザ患者数の増減傾向と類似した濃度の増減推移を示し、2011年1月末～2月初旬の流行ピーク時には最高濃度で流入水からそれぞれ1140、225、50ng/L、放流水で850、160、30ng/L程度の濃度で検出された⁶⁾。下水中からZANを検出したのは本研究が世界で初めてである。

次に、調査を行った6つの下水処理場におけるOCの除去率についてまとめたものを図-1に示す⁷⁾。

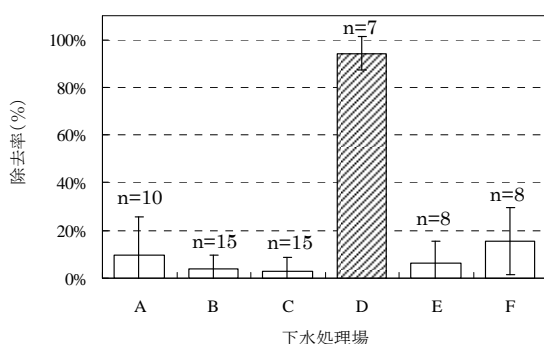


図-1 下水処理場ごとのOCの除去率 (%)

(棒グラフの値は平均値、エラーバーは標準偏差を示す)

得られた結果より、OP、OC、AMNについて生物処理後に塩素消毒を行っている下水処理場（A～C、E～F）の除去率は、平均値で3～17%と、抗ウイルス剤成分の除去率はかなり低いことが分かった。

しかし、生物処理後オゾン処理を行っているD下水処理場では除去率が平均でOPが90%、OCが94%、AMNが60%と、オゾン処理の併用が抗ウイルス剤成分の除去に対して非常に有効であることが明らかになった⁷⁾。また、A～C、E～F下水処理場間の除去率でも統計的に有意な差はみられない ($P>0.1$) ことも明らかになった。ZANについては、流入水、放流水中の濃度が数ng/L程度と低く、検出されたサンプルもインフルエンザ流行シーズン中で数サンプルと少なかったため、除去率の評価を行うことは出来なかった。

以上の結果から、抗ウイルス剤成分のOP、OC、AMNは生物処理によっては大きな除去率が見込めないが、オゾン処理を併用することにより除去率を大きく向上できることが示され、下水処理場での有効な除去手段として、オゾン処理を行うことの有効性を示すことができた。

(3) 抗ウイルス剤等の河川環境での汚染実態の解明

(2)で述べた下水処理場での存在実態調査と合わせて、インフルエンザ流行シーズン期の2009年2月下旬に、桂川流域の7地点（K1～K7）で抗ウイルス剤の存在実態調査を行い、河川から最高20ng/L、下水処理場の放流水が大部分を占める支川では最高172ng/Lの濃度でOCを検出した⁴⁾。

2009年には、淀川水系中流部（桂川、宇治川、木津川、淀川本川）の6地点において10月から晴天時に月に1回定期的にサンプリングを行い、水環境中のAMN及びOC濃度を測定した。この結果、桂川では2010年1月初めに90ng/L、宇治川では11月下旬に40ng/L、木津川では11月初めに100ng/L、淀川中流域では11月下旬に62ng/Lでピークを形成した⁵⁾。一方、AMNの濃度は下水試料と同様に、調査シーズンを通じて濃度の変動は10～30ng/L程度と大きく変動せず、インフルエンザの流行時期以外にもこれらの濃度で水環境中から検出される傾向がみられた。

この結果を踏まえ、2010年はAMN、OCに加えてOP及びZANを対象に淀川水系中流域の7地点において、インフルエンザ非流行期には月に1回、インフルエンザ流行期には週に1回集中的に調査し、抗ウイルス剤の濃度変化を詳細に把握した。

この結果、下水処理場での調査結果と同様に、OC、OP、ZANの存在濃度はインフルエンザ流行の増減傾向と類似した増減で推移し、2月初旬のインフルエンザ流行ピーク時には最高濃度で、それぞれ河川中から288、60、15ng/Lの濃度で検出された⁶⁾。

河川中からZANを検出した例は、水試料からの検出同様に本研究が世界で初めてとなった。さらに、流域規模での河川水中のOC、OP、ZAN濃度の関係を長期に渡って観測でき、水環境中に存在する抗ウイルス剤成分の概要について詳細に把握することができた。

(4) 抗ウイルス剤等河川動態の解明

OP, OC, ZAN, AMNの全ての成分が検出可能になった2010年に、淀川水系全体での濃度分布を把握するとともに、河川環境中での流達性及び減衰性などの河川動態について解明を試みる目的で、インフルエンザ流行ピークとなった時期に合わせて、淀川水系広域における抗ウイルス剤の存在実態の一斉調査を行った。サンプリング日は、近畿圏でインフルエンザ流行がピークとなった時期にあわせて2011年2月に設定した。サンプリングを行った地点について、本川と、本川に流入する支川、下水処理場放流水中のOP, OC, ZAN, AMNの濃度を測定した。

その結果、本川よりOP, OC, ZAN, AMNが平均値でそれぞれ11, 46, N.D., 15ng/L、下水処理場放流水からは101, 487, 4, 108ng/Lの濃度で検出された。また、支川については、下水処理水が主たる支川では平均値で76, 411, N.D., 82ng/L、淀川右岸流域など下水道整備が完了している地域の支川では2, 8, N.D., 3ng/L、淀川左岸流域等下水道整備が不十分で家庭排水の影響を受けている地域の支川では14, 79, 1, 14ng/Lの濃度でそれぞれ検出された⁸⁾。検出濃度の分布を図-2に示す。

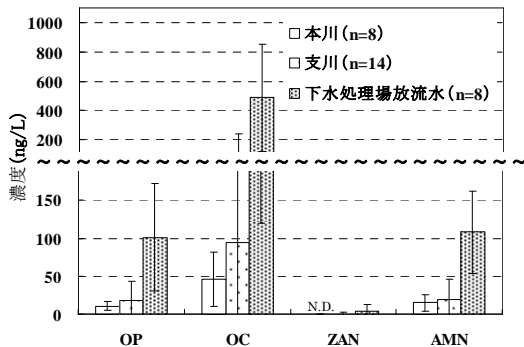


図-2 インフルエンザ流行ピーク時(2011年2月)の淀川流域における水環境中の抗ウイルス剤成分濃度の分布

次に、流量を用いて採水地点ごとの抗ウイルス剤の負過量を算出し、淀川流域での抗ウイルス剤の物質収支についてまとめたものを図-3に示す。得られた結果より、上流からの累計流入負過量淀川中流/枚方大橋での通過負過量の値が90~109%となり、河川環境中での抗ウイルス剤成分の減衰は極めて小さいと考えられた⁸⁾。

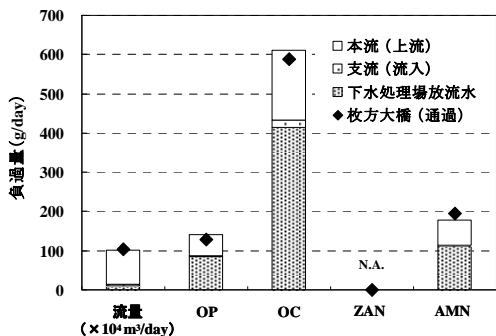


図-3 上流域からの累積流入負過量と淀川中流域(枚方大橋)での通過負過量の比較

OPやOCに対しては、バッチ実験を用いて太陽光や生分解による減衰影響は殆ど受けない(半減期20~100日程度)

度)ことが報告されている⁹⁾。しかし、実際の水環境中での難分解性を実測したのは本研究が世界でも初めてである。また、上流域から枚方大橋地点に流入するOP, OC, ZAN, AMNの負荷量の割合は、下水処理場放流水が占める負過量の割合が約7~9割を占めていることが明らかとなり、対象流域での対策のためには、下水処理場での削減が重要であることが明らかとなり、今後下水処理場において除去率向上の技術開発を行う必要性が考えられた。

3. パンデミック時の環境影響緩和技術の開発

(1) 回分式反応装置による抗ウイルス剤等の削減技術の開発

標準物質の入手困難な抗ウイルス剤の処理条件を検討するために、1.5L規模の容量の処理実験装置を使った基礎検討と、所有していた22Lの(半)回分式及び連続式反応装置を用いて、インフルエンザ流行時に下水二次処理水中に含まれる抗ウイルス剤に対する処理実験を行った。

インフルエンザ流行時に下水二次処理水を対象とし、回分式実験装置を用いて、UV照射量、過酸化水素注入量を変化させ、OP, OC, AMNの除去特性を把握した。得られた結果より、OP, OC, AMNの分解はUV照射量に対して一次反応に従い進行することが確認された。しかし、5~10分のUV($\lambda=254\text{nm}$)やVUV($\lambda=185+254\text{nm}$)単独の照射では、OP, OC, AMNについて90%以上の除去率を得ることは困難であることが分かった。一方、UVと過酸化水素(6mg/L)を組み合わせた系では、OP, OC, AMNの分解率は大きく向上した¹⁰⁾。これは、UVの照射により過酸化水素から生成する酸化力の非常に強いOHラジカルの発生がUV照射に加えて、分解速度を向上したため¹¹⁾と考えられた。

次に、オゾン単独、オゾンとUV、オゾンと過酸化水素(オゾン注入速度:0.6mg/L/min)によりOP, OC, AMNの分解実験を行った場合には、いずれの処理系においても処理時間に応じてOCの分解が進行し、反応時間10minにおいてOCの大部分が除去できることが明らかになった。特に、オゾン単独処理(オゾン消費量1.25mg O₃/mgDOC)で下水二次処理水中のOP, OC, AMNの除去率は各々>99%, >95%及び>90%となり、オゾン注入量が増すに従って除去率が上昇する傾向がみられた¹⁰⁾。

(2) 連続処理反応装置による除去技術の開発

連続反応装置を用いた除去実験では、オゾン注入率4mg/Lにおけるオゾン単独処理、オゾン/UV処理、及びオゾン/過酸化水素処理実験及びUV処理、UV/過酸化水素処理による除去実験を行った。

その結果、オゾンを用いたプロセスにおいて下水処理水中のOCは反応塔1出口において83~99%、反応塔2出口では98~99%分解されており、十分な分解効果が得られることが確認された。特にオゾン単独処理の場合は反

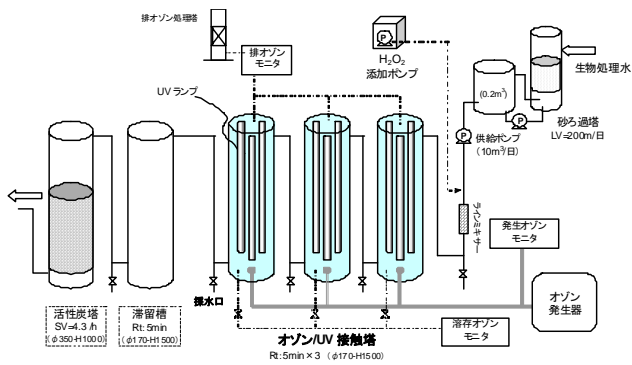


図4 オゾン/UV/AOP 処理を行う連続処理装置の概要

応塔1出口で99%の除去率を示しており、現状下水処理で用いられているオゾン注入率(4~6mg/L)¹²⁾で高い分解効果が得られることが明らかとなった。一方、UV処理単独では接触塔1槽目(照射量140mj/cm²)においては約25%であったが、過酸化水素添加を併用することで除去率は87%まで向上した。この結果より、UV照射のみではOCの分解性は低いものの、OHラジカルを生成させることで分解効率を高められたと示唆された¹⁰⁾(図-5(ab))。

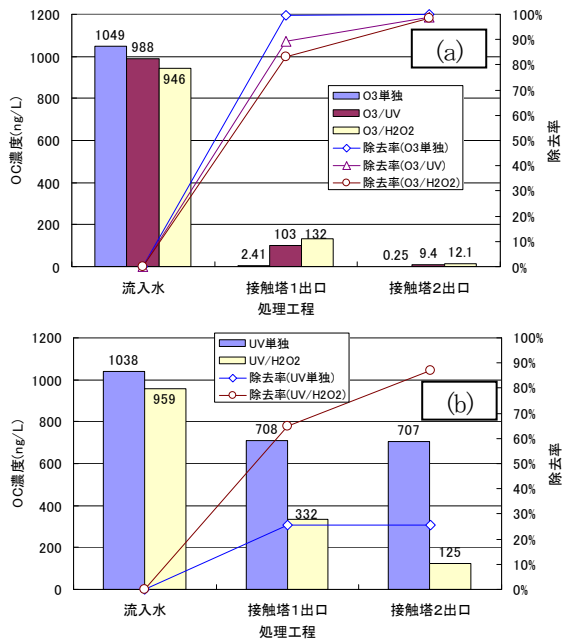


図-5 オゾンと UV または AOP 処理を用いた OC の除去実験結果 (a)オゾンベース: (b)UV ベース)

以上の結果から、オゾン注入量1.25mg/DOCで下水二次処理水中のOCを99%以上、OPを95%以上除去できることが明らかになった。更に、このオゾン注入量で抗生物質を含めた医薬品成分についても十分な除去率が得られる¹³⁾ことから、下水処理場の高度処理でオゾン処理を併用することにより、河川へと放出される、あるいは再生水として再利用される水中の抗ウイルス剤の削減を行えることが明らかになった。

4. 医薬品挙動モデルの開発によるパンデミック発生時の生態影響評価

(1) 抗ウイルス剤の生態影響評価

インフルエンザ流行時に日常的に広範囲で使用され、水環境中に流出すると考えられる抗ウイルス剤について、水生生物への影響を評価するために、OC及びAMNについて藻類(生長阻害試験)、ミジンコ(急性遊泳阻害試験)、細菌(Microtox®試験)に対する毒性評価試験を行ったところ、AMNによる藻類生長阻害試験でのみEC₅₀とNOECが検出されたが、それ以外の試験では全てEC₅₀及びNOECともにN.D.となり、OC及びAMNはともに水生生物に対する毒性が小さいことが分かった。また、毒性影響の比較のため抗菌剤など他の医薬品類の毒性試験結果も行ったが、毒性等は他の医薬品類等と比較しても毒性は低かった¹⁴⁾。

(2) 抗ウイルス剤等の水域濃度の予測推定モデルの開発

インフルエンザ患者数や、抗ウイルス薬の使用状況を基に、下水での希釈率を考慮して下水中の抗ウイルス剤濃度が予測可能なモデルを作成した。このモデルによる推計濃度と実測値を比較したところ、下水処理場に流入するOC、OP推定濃度と実測濃度とがよく一致(誤差20~40%程度)することが分かった。さらに、下水処理場での除去率、放流先水域での希釈率及び河川環境での減衰率を考慮して、淀川中流域の枚方大橋を対象として、河川中のOC、OP濃度を推定し、実測値と比較した場合においても、推定濃度と実測濃度とは概ね一致(誤差30~50%程度)させることが出来た⁹⁾。従って開発した濃度予測モデルで水環境中に存在するOC、OP濃度を推定出来ることが分かった。

(3) パンデミック発生時の抗ウイルス剤の水域濃度の予測推定と削減に向けた有効対策シナリオの立案

まず、過去のインフルエンザの流行状況を元に、インフルエンザの感染力に応じたインフルエンザ患者数の推移を表現することが出来る感染症伝播モデルを作成した。次に、このインフルエンザの伝播モデルを基に、過去の代表的なインフルエンザパンデミック(人口の約30~40%が罹患)を基にして、将来の新型インフルエンザパンデミック及び現在我が国が想定¹⁵⁾している新型インフルエンザパンデミック(人口の約25%が罹患)について、京都周辺の患者数の予測推移をシミュレートし、予想されるインフルエンザ患者発生数を基に(2)で開発したモデルを用いて、抗ウイルス剤の水域濃度の予測を試みた¹⁶⁾。

その結果、下水処理場において生物処理に塩素消毒を行う通常の水処理場の条件では、人口の25%が罹患する場合で淀川中流域の枚方大橋でインフルエンザ流行ピーク時に最大300~800ng/L、過去最大のインフルエンザパンデミック規模(人口の約40%が罹患)では最大1000~1600ng/L程度の濃度でOCが存在すると見積もられた。

OCがインフルエンザウイルスに効果を発揮する濃度についての報告は、インフルエンザウイルスの感染阻害力

の強さの指標として用いられているノイラミニダーゼ阻害作用濃度 (IC_{50} : *in vitro*) は最小値で28ng/L, 中間値300~400ng/L程度, 最大値では数 μ g/L~20 μ g/Lと薬効効果が現れる濃度レベル範囲は非常に幅広い¹⁷⁾. これらの濃度を*in vivo*での効果濃度としてそのまま用いるには, 種々の条件を考慮した検討を行う必要があるが, 野生動物に対する医薬品の効果についての報告は現在なされていない. そのため, 便宜的に*in vitro*系でのノイラミニダーゼ阻害作用濃度 (IC_{50}) の中間値300ng/L程度を基準に考えた場合, 新型インフルエンザ流行ピーク時にはこの濃度を数倍程度超える恐れがあり, 潜在的な耐性ウイルスの発生が危惧されると考えられた. ここで, 下水処理場放流点付近等ではこの地点よりも濃度が高くなる河川区間が存在することに注意が必要である.

これらの水環境中抗ウイルス剤成分の予測濃度に基づき, 削減に向けた有効な対策シナリオ立案について, 下水処理場 (処理工程にオゾン処理を併用する場合 (実態調査を行ったD下水処理場の処理条件 (平均オゾン注入率4mg/L, 接触時間20分¹⁸⁾) を想定: この条件でOP・OCの約90% (1Log) が分解) と河川管理者側での対策 (河川流量の制御として, 水源を用いて流量を一時的に2倍に増加) の検討と, その効果について試算を試みた. その結果より, 過去最大規模のインフルエンザパンデミックが発生した場合でも, 流域内の全ての下水処理場で処理水の全量に90%除去できる程度のオゾン処理を併用することで, 枚方大橋での河川水のOC濃度は季節性インフルエンザ流行時程度の濃度まで低減できることが示唆された. 一方で, 枚方大橋以外の地点, 特に下水処理場の放流水が主となる河川や支川については, 河川中の抗ウイルス剤濃度は枚方大橋の約10倍程度高くなる恐れがあるため, 2Log (99%) 程度の除去を行うことが耐性ウイルスの発生のリスクを回避するために必要であると考えられた. また, 河川流量を増加させることで, OC濃度の低減には半減効果があるが, パンデミックのピークに一時的にオゾン処理の対策と組み合わせた補助的に実施するのが現実的と考えられる.

5. 結論

本研究は, 世界で初めてタミフル, リレンザ等の抗インフルエンザウイルス薬の下水道, 河川での汚染実態をモニタリングし, その動態を明らかにした. また得られた情報からインフルエンザ患者数の推移から環境水の抗ウイルス剤濃度を予測方法を提案し, 我が国で想定されるパンデミックでの環境予測濃度を推定した. 水環境中に存在する抗ウイルス剤で最も懸念されるのは, 環境での耐性ウイルス発生であり, オゾン処理や促進酸化処理を現状の下水処理場に導入することでこのリスクを削減することが示唆された.

最後に, 研究を行うにあたり, 採水にご協力下さいま

した河川及び下水処理場の関係者の方々に厚く御礼申し上げます. また本研究は, 京都大学とムラタ計測器サービス株式会社, メタウォーター株式会社, 岩崎電気株式会社とで共同研究を行ったものである.

参考文献

- 1) 小西 千絵, et al. (2007): LC-MS/MSによる下水試料中の医薬品 90成分の一斉分析法の検討. 第16回環境化学討論会講演要旨集, 16, 784-785.
- 2) 宝輪 勲, et al. (2010): LC-MS/MSによる水環境中 Osetamivir Carboxylate 分析法の検討. 第19回環境化学討論会, 532-533.
- 3) Azuma, T., et al. (2010): Development of multiresidue analytical method for anti-influenza drugs by LC-MS/MS. 環境衛生工学研究会, 24, 82-89.
- 4) Ghosh, G.C., et al. (2010): Osetamivir carboxylate, the active metabolite of Osetamivir phosphate (Tamiflu), detected in sewage discharge and river water in Japan. *Environ. Health Perspect.*, 118(1), 103-107.
- 5) Azuma, T., et al. (2010): Distribution of antiviral drugs in the water environment during the outbreak of a novel influenza A virus-Swine flu. 第47回下水道研究発表会, 296-298.
- 6) 東 剛志, et al. (2011): 淀川水系における抗インフルエンザ薬タミフル及びその活性代謝物, リレンザ, アマンタジンの存在実態と環境動態の解明. 第14回日本水環境学会シンポジウム.
- 7) 東 剛志, et al. (2011): 下水処理場における抗インフルエンザ薬タミフル及びその活性代謝物のオセルタミビルカルボキシレート, ザナミビル及びアマンタジンのオゾン分解. 日本オゾン協会 第20回年次研究講演会, 63-66.
- 8) 東 剛志, et al. (2011): インフルエンザ流行期での淀川水系における抗インフルエンザ薬タミフル及びその活性代謝物, リレンザ, アマンタジンの存在実態. 環境衛生工学研究会, 25, 112-115.
- 9) Bartels, P., von Tümpling Jr., W. (2008): The environmental fate of the antiviral drug osetamivir carboxylate in different waters. *Sci. Total Environ.*, 405(1-3), 215-225.
- 10) Ghosh, G.C., et al. Degradation of anti-influenza pharmaceuticals by UV, UV/H₂O₂, UV/VUV and O₃ in secondary effluent: implications for epidemic or pandemic medical response (submitted). *J. Hazard. Mater.*
- 11) 金一 臭, et al. (2007): UV及びUV/H₂O₂を用いた連続処理実験での下水2次処理水中のPPCRsの除去特性. 環境工学研究論文集, 44, 283-290.
- 12) 村上 孝雄, 橋本 敏一 (2004): 安全性確保のための下水処理技術開発に関する調査. 日本下水道事業団技術開発部報.
- 13) 加藤 康弘, et al. (2007): オゾン及び促進参加処理による下水処理場中医薬品の分解特性. 環境衛生工学研究, 21(3), 31-32.
- 14) 川上 都香彩, et al. (2010): 栄養段階が異なる水生生物を用いた医薬品及び日用品由来化学物質の生態毒性評価. 環境衛生工学研究会, 24(3), 132-135.
- 15) (2008): 「新型インフルエンザ対策行動計画」 (改定案), Available from <<http://www.cas.go.jp/jp/influenza/keikaku.pdf>>.
- 16) 東剛志, et al. (2011): 感染症流行モデルを用いた水環境中の抗インフルエンザ薬成分の濃度予測. 日本薬学会 第131回年会, 131(3), 225.
- 17) 中外製薬株式会社, (2008): 医薬品インタビューフォーム タミフル, Available from <<http://www.tamiflu-j.com/tamiflu-j/02/0201.html>>.
- 18) 日本下水道協会(2009) 平成20年度下水道統計.