

表1. LC/MSおよびGC/MSにおける医薬品の分析条件および添加回収率

No	医薬品名	LC/MS (ESI) ^a					GC/MS (EI) ^b					定量方法 LOQ ^c		添加回収率 ^d	
		M.W.	peak ^e	tR (min)	mode (+, -)	com volt. (V)	monitor ion	peak ^e	tR (min)	monitor ion	1:LC/MS 2:GC/MS	(ng/L)	Ave. ± S.D. (%)	CV (%)	
1	サリチル酸	138	△	14.1	-	30	137	○	13.6	267	209	2	2	78 ± 3	4
2	アスピリン	180	△	15.5	-	30	137	○	14.1	195	210	2	2	83 ± 2	3
3	イブプロフェン	206	△	31.5	-	20	205	○	15.2	160	263	2	2	83 ± 2	3
4	メピリゾール	234	○	18.5	+	40	235	○	18.4	124	234	2	10	76 ± 3	4
5	アンチピリン	188	○	10.8	+	30	189	○	18.4	188	96	2	8	85 ± 12	14
6	イソプロピルアンチピリン	230	○	23.8	+	30	231	○	19.4	215	230	2	2	87 ± 2	2
7	フェノプロフェン	242	○	28.8	-	20	241	○	19.6	270	314	2	2	85 ± 2	3
8	フルフェナム酸	281	○	33.3	-	30	280	○	19.6	263	353	2	1	83 ± 3	3
9	フルルビプロフェン	244	○	30.2	-	20	199	○	20.1	180	316	2	1	117 ± 6	5
10	ナブメトン	228	△	30.0	+	30	171	○	21.1	171	228	2	2	107 ± 7	7
11	ナプロキセン	230	△	27.0	-	20	229	○	21.1	185	302	2	1	100 ± 2	2
12	ジフルニサル	250	○	30.3	-	40	249	○	21.4	379	247	2	2	84 ± 3	4
13	メフェナム酸	241	○	33.2	+	20	242	○	22.5	223	313	2	2	95 ± 5	5
14	ケトプロフェン	254	○	26.8	+	30	255	○	22.6	282	311	2	2	98 ± 2	2
15	シクロフェナク	295	○	30.5	+	20	296	○	24.1	214	242	2	1	96 ± 6	6
16	エトドラク	287	△	30.0	+	20	172	○	24.5	228	359	2	1	89 ± 3	3
17	トルメチン	257	○	25.3	+	30	258	○	25.2	212	329	2	3	91 ± 6	6
18	フェンブフェン	254	○	27.9	+	30	237	○	26.4	181	152	2	3	85 ± 7	9
19	スルピリン	333	○	3.1	+	20	218	·	****	****	****	1	1	<4	-
20	アセトアミノフェン	151	○	3.9	+	30	152	△	15.2(16.5)	206(181)	295(223)	1	2	50 ± 5	10
21	サリシルアミド	137	○	8.9	+	30	138	△	15.1(16.2)	194(266)	176(250)	1	5	110 ± 16	15
22	チアラミド	357	○	10.0	+	30	356	×	****	****	****	1	1	103 ± 6	6
23	フェナセチン	179	○	18.2	+	30	180	△	15.0(16.2)	236(108)	251(179)	1	1	89 ± 9	10
24	テノキシカム	337	○	18.2	+	20	338	×	****	****	****	1	2	91 ± 3	3
25	ピロキシカム	331	○	23.1	+	20	332	×	****	****	****	1	1	76 ± 7	9
26	スリンダク	356	○	25.2	+	40	398	×	****	****	****	1	5	91 ± 9	10
27	インドメタシン	358	○	30.9	+	30	358	○	32.3	139	312	1	10	69 ± 10	14
28	アセメタシン	416	○	31.7	+	20	416	×	****	****	****	1	5	73 ± 3	4
29	クロフィブラート	242	×	****	****	****	****	○	14.2	128	169	2	2	65 ± 10	15
30	クロフィブリン酸	214	○	26.1	-	30	213	○	14.4	143	128	2	2	88 ± 3	4
31	ベザフィブラート	361	○	27.5	+	30	362	○	32.1	120	278	1	3	110 ± 20	18
32	フェノフィブラート	360	○	38.1	+	30	361	○	27.3	121	273	2	2	108 ± 8	7
33	エピナスチン	249	○	17.0	+	50	250	×	****	****	****	1	2	146 ± 5	3
34	エバスタチン	470	○	28.8	+	50	470	×	****	****	****	1	3	64 ± 9	14
35	オキサトミド	427	○	22.7	+	30	427	×	****	****	****	1	1	48 ± 5	11
36	アゼラスチン	382	○	21.8	+	30	382	×	****	****	****	1	3	90 ± 5	6
37	ケトチフェン	309	○	17.7	+	40	310	○	28.4	309	96	1	1	82 ± 6	7
38	トラニラスト	327	○	27.5	+	50	191	×	****	****	****	1	4	78 ± 9	12
39	ジフェンヒドラミン	255	○	19.3	+	50	167	○	18.3	58	165	2	2	129 ± 15	12
40	ジフェニルピラリン	281	○	20.6	+	30	282	○	21.3	99	167	1	2	99 ± 4	4
41	クレマスチン	344	○	24.4	+	30	344	○	26.1	84	128	2	2	100 ± 5	5
42	クロルフェニラミン	275	○	14.8	+	30	275	○	20.1	203	167	1	5	84 ± 12	14
43	プロメタジン	284	○	20.5	+	30	285	○	24.2	72	180	2	2	80 ± 5	6
44	シプロヘプタジン	287	○	21.6	+	30	288	○	25.2	287	215	2	1	114 ± 7	6
45	テルフェナジン	472	○	26.0	+	50	472	×	****	****	****	1	1	58 ± 13	22
46	フェニトイン	252	○	22.7	+	30	294	△	23.2(23.6)	176(180)	281(209)	1	2	81 ± 11	13
47	カルバマゼピン	236	○	22.9	+	30	237	○	23.4	193	165	2	2	105 ± 2	2
48	バルプロ酸	144	×	****	****	****	****	○	8.4	201	174	2	2	96 ± 5	5
49	アマンタジン	151	○	5.8	+	30	152	△	9.4(11.5)	94(135)	151(177)	1	2	79 ± 5	6
50	トリヘキシフェニジル	301	○	21.2	+	30	302	○	23.3	98	218	1	2	135 ± 11	8
51	エナラプリル	376	○	18.0	+	30	377	×	****	****	****	1	2	112 ± 7	6
52	アラセプリル	407	○	22.5	+	30	407	×	****	****	****	1	2	109 ± 7	6
53	リシナプリル	405	○	4.1	+	30	406	×	****	****	****	1	4	202 ± 9	4
54	ペリンドプリル	368	○	18.6	+	30	369	×	****	****	****	1	2	144 ± 7	5
55	ニフェジピン	346	○	26.3	+	30	315	○	27.5	284	329	1	3	150 ± 13	9
56	ベラパミル	454	○	21.3	+	30	455	×	****	****	****	1	2	93 ± 18	19
57	ジルチアゼム	414	○	19.6	+	30	415	○	32.3	121	150	1	2	123 ± 9	7
58	ニカルジピン	479	○	21.0	+	30	480	×	****	****	****	1	2	82 ± 17	21
59	アムロジピン	409	○	20.9	+	30	409	×	****	****	****	1	2	104 ± 14	13
60	ベニジピン	505	○	22.0	+	30	506	×	****	****	****	1	1	69 ± 11	16

表1. LC/MSおよびGC/MSにおける医薬品の分析条件および添加回収率(続き)

医薬品名	LC/MS (ESI) ^a					GC/MS (EI) ^b					定量方法 LOQ ^c		添加回収率 ^d	
	MW	peak ^e	tR (min)	mode (+, -)	com volt. (V)	monitor ion	peak ^e	tR (min)	monitor ion	1:LC/MS	2:GC/MS	(ng/L)	Ave ± S.D. (%)	CV (%)
61 ニルミシピン	385	○	30.7	-	50	384	×	****	****	****	1	2	175 ± 20	11
62 ロサルタン	461	○	24.2	+	30	423	×	****	****	****	1	4	62 ± 9	15
63 カンデサルタン	611	○	25.0	+	30	441	×	****	****	****	1	3	70 ± 13	19
64 ヒドララジン	160	○	3.9	+	30	201	○	17.6	185	200	1	4	<4	-
65 ヒドロクロロチアジド	298	○	5.0	-	30	296	×	****	****	****	1	4	101 ± 10	10
66 プラザシン	383	○	16.2	+	30	384	×	****	****	****	1	1	77 ± 9	12
67 トキサゾシン	452	○	19.6	+	30	452	×	****	****	****	1	2	61 ± 9	15
68 プロプラノロール	259	○	17.6	+	30	260	○	22.3	72	215	1	1	121 ± 11	9
69 メプロロール	267	○	9.9	+	30	268	△	15.4(21.1)	147(72)	73(215)	1	2	152 ± 9	6
70 アルプレノロール	249	○	17.6	+	30	250	○	17.6	72	205	1	1	135 ± 8	6
71 ヒンドロール	248	○	4.4	-	30	249	△	23.3(24.5)	133(205)	72(73)	1	2	8 ± 2	25
72 アテノロール	266	○	2.5	+	30	267	○	25.4	72	204	1	3	37 ± 16	43
73 カルベシロール	406	○	20.7	+	30	407	×	****	****	****	1	2	46 ± 10	22
74 ベタキノロール	307	○	18.3	+	30	308	○	24.4	72	263	1	3	141 ± 8	6
75 メチルドーパ	211	○	2.4	+	30	212	×	****	****	****	1	5	<6	-
76 レセルピン	609	○	22.8	+	30	610	×	****	****	****	1	2	71 ± 14	20
77 レシナミン	635	○	23.6	+	30	636	×	****	****	****	1	3	67 ± 14	21
78 ピオグリタモン	356	○	17.3	+	50	357	×	****	****	****	1	2	110 ± 6	5
79 クロルプロピミド	277	○	23.1	+	30	277	○	17.1	248	75	1	4	114 ± 10	9
80 アセトヘキサミド	324	○	24.8	+	30	325	○	19.5	256	75	1	2	120 ± 7	6
81 トルブタミド	270	○	24.9	+	30	271	○	17.0	228	149	1	2	124 ± 9	7
82 トラザミド	311	○	25.2	+	30	312	○	17.0	228	149	1	2	185 ± 10	5
83 グリクラン	323	○	27.0	+	30	324	○	17.0	228	149	1	2	188 ± 10	5
84 グリベシクラン	494	○	30.6	+	30	494	×	****	****	****	1	3	143 ± 23	16
85 ナテグリニド	317	○	30.9	+	30	318	○	28.0	120	205	1	1	163 ± 8	5
86 スルピリド	341	○	3.1	+	50	342	△	36.1	98	398	1	2	110 ± 18	17
87 オランザピン	312	○	3.3	+	50	313	○	30.3	242	213	1	3	68 ± 6	9
88 リスベリドン	410	○	16.6	+	50	411	×	****	****	****	1	3	73 ± 4	5
89 ゾルピデム	382	○	16.6	+	50	308	○	31.3	235	307	1	3	117 ± 5	4
90 クエチアピン	383	○	18.5	+	30	384	×	****	****	****	1	3	87 ± 3	4
91 メダゼパム	271	○	19.4	+	50	271	○	24.0	207	242	1	3	92 ± 3	4
92 ミダゾラム	326	○	19.3	+	50	326	○	28.5	310	326	1	5	87 ± 3	4
93 ハロペリドール	376	○	20.6	+	50	376	△	33.2	224	237	1	2	83 ± 4	4
94 ハロキセチン	329	○	21.5	+	50	330	△	28.3	192	329	1	4	96 ± 4	4
95 フルボキサミン	318	○	22.1	+	30	319	○	21.1	212	106	1	4	103 ± 4	4
96 ニトラゼパム	281	○	23.7	+	50	282	○	27.5	352	306	1	3	109 ± 1	1
97 トフィンパム	382	○	23.5	+	50	383	△	34.3	382	326	1	1	100 ± 3	3
98 ロラゼパム	321	○	24.9	+	30	321	○	27.2	429	347	1	3	96 ± 4	4
99 トリアゾラム	343	○	25.6	+	50	343	△	34.4	313	342	1	2	103 ± 6	5
100 フルニトラゼパム	313	○	26.1	+	50	314	○	29.1	285	312	1	4	112 ± 3	3
101 プロチノラム	394	○	26.2	+	50	395	△	35.1	394	245	1	3	87 ± 2	2
102 エチノラム	343	○	26.2	+	50	343	△	34.4	342	313	1	3	116 ± 4	4
103 クロチアゼパム	319	○	26.2	+	50	319	○	27.5	289	318	1	2	97 ± 5	5
104 ジアゼパム	285	○	27.6	+	50	285	○	26.5	256	283	1	3	100 ± 2	2
105 ロフラゼパム酸エチル	361	○	29.5	+	50	361	○	27.4	359	432	1	2	110 ± 4	3

a 注入量: 10μL

b BSTFA処理したもの, 注入量: 2μL

c 定量下限値, SN=10

d 水試料: 多摩川(多摩川原橋付近) 河川水 500mL, 添加濃度: 0.1μg/L (n=5)

e ○: 単一ピークかつ高感度, △: 複数ピークかつ(または)低感度, ×: ピーク無し

B. 研究方法

調査対象の医薬品はOTCとして汎用されている解熱鎮痛消炎剤や抗アレルギー薬、高血圧治療薬や糖尿病治療薬等の生活習慣病の治療薬、精神科用の医薬品、既に海外等で検出事例がある医薬品等合わせて105成分とした(表1)。

1. 試験溶液の調製

水試料はアセトンで洗浄した褐色共栓ガラスビンに採取した。2つの固相カートリッジPS-2及びHLBを直列に接続し、始めにアセトニトリル10mLで、つぎに精製水5mLでコンディショニングした。水試料500mLにギ酸0.5mLを加えて約pH3にした後、PS-2側から流速20mL/minで通し、医薬品成分を吸着させた。固相カートリッジに活性炭カートリッジAC-2を連結し、30分間空気を通気させることにより乾燥させた。固相カートリッジからの医薬品の溶出はアセトニトリル5mLを通水方向とは逆にHLB側から流しながら約1分間かけて行った。アセトニトリル溶液を2等分し、それぞれを窒素気流下40°Cで乾固した。一方には、ジクロロメタン250 μ Lを加え攪拌後、BSTFA 50 μ L、10mg/Lフルオランテン- d_{10} 3 μ Lを内部標準として加え、これをGC/MS用試験溶液とした。他方には

内部標準として加え、これをLC/MS用試験0.1%ギ酸含有10%アセトニトリル水溶液250 μ L、カルバマゼピン- d_{10} 3 μ Lを溶液とした。

2. 分析条件

①LC/MSの分析条件

HPLC: 2690 (日本ウォーターズ製), 注入量: 10 μ L, カラム: XTerra MSC18 (2.1 x 150 mm, 5 μ m, 日本ウォーターズ), カラム温度: 40°C, 移動相: 0.1%ギ酸含有10%CH₃CN (5min間保持) --- (リニアグラジエント) --- 0.1%ギ酸含有90%CH₃CN (45min), 流速: 0.2 mL/min.

MS: ZMD (日本ウォーターズ製), ソースブロック温度: 120°C, デソルベーション温度: 250°C, キャピラリー電圧: 3kV, コーン電圧: 30 - 50V, 測定モード: ESI, 検出法 (イオン): SIM (表1参照)

②GC/MSの分析条件

GC: HP5890 II (アジレントテクノロジー製), 注入口: ガラスインサート, 不活性化処理, 石英ウール無し, 注入口温度: 220°C, キャリアーガス: He, カラムヘッド圧: 80kPa, 定圧モード, 注入法 (量): スプリットレス (2 μ L), パージ開始時 m I. D., 0.25 μ m), オープン温度: 50°C (1min間保持) - (20°C/min) - 180°C (1min

表2. 多摩川流域の下水処理場の概況

下水処理場	全体人口	普及人口	普及率 (%)	水量		
				(t/day)	(L/人/day)	(L/人/day)
A	455,665	453,232	99	177,307	0.391	391
B	331,658	279,028	84	80,395	0.288	288
C	138,024	138,024	100	52,838	0.383	383
D	249,817	224,516	90	69,790	0.311	311
E	472,419	471,527	100	188,647	0.400	400
F	346,132	339,400	98	103,380	0.305	305
計	1,993,715	1,905,727	—	672,357	2	2,078
平均	332,286	317,621	95	112,059	0	346
標準偏差	126,167	130,357	7	57,436	0	50
変動係数 (%)	38	41	7	51	15	15

間保持)-(20℃/min)-180℃-(6℃/min)-300℃(5min), インターフェイス温度: 250℃.

MS: Automas II (日本電子製), イオン源温度: 250℃, モード: EI⁺, イオン化電流: 300 μA, イオン化エネルギー: 70 eV, 検出法 (イオン): SIM (表1参照)

3. ガイドラインにおける各パラメーターの想定要素の値の妥当性の検討

3.1 調査対象の下水処理場

調査対象: 東京都多摩川流域の6下水処理場(表2), 調査対象の地域における排水量は1日1人あたり311~400L(平均346L)であった。

調査試料: 流入下水(24時間コンポジット試料)

調査期間: 2004年10月から2005年3月, 毎月1回調査

調査対象医薬品: 表1に示す105医薬品のうち, 回収率が極端に低かったスルピリン, ヒドララジン, ピンドロール及びメチルドーパを除く101医薬品とした。

分析方法: 上述の固相抽出-LC/MS法またはGC/MS法

3.2 環境影響評価ガイドライン

現在, 検討しているガイドラインにおける第I相の医薬品の表流水中の予測環境濃度(PEC_{表層水})は次式より算出される。

$$PEC_{\text{表層水}} = \frac{DOSE_{\text{ai}} * F_{\text{pen}}}{WASTE_{\text{Winhab}} * DILUTION}$$

ここで, 各パラメーターの初期値はつぎのとおりである。

DOSE_{ai}: 住人1人が1日に摂取する有効成分の最大量 (mg/人/日)

F_{pen}: 市場浸透率, 0.01

WASTE_{Winhab}: 住人1人の1日あたりの排水量, 200L

DILUTION: 希釈係数, 10

また, PEC_{表層水}の算出に際して, つぎのような前提条件がある。

- ・予測年間使用量は, 年間を通じ, かつ全国に均等に配分される。
- ・水環境中に流入する医薬品成分の主要経路は, 下水排水から表層水への流入である。
- ・下水処理場(STP)において原薬の生分解または滞留はない。
- ・患者における代謝を考慮しない。

ただし, 流入下水中の医薬品濃度の予測値の算出に際しては, 表流水による希釈がないことから, DILUTION(希釈係数)=1とした。

4. 水中の医薬品の疎水性(logPow), 河川水中生分解性, 残留塩素との反応性及び水中光分解性

4.1 疎水性(logPow)

一般的に河川水のpHは中性付近であることからpH7で, また医薬品の中には分子内にカルボキシル基等を持っているものもあることから, 酸性(pH2.5)の条件下でも行うこととした。医薬品のlogPowはOECD Method 107に準じて測定した。

4.2 環境水中での分解性

河川水を用いた医薬品の容器内分解試験はOECD Method 309に準じて行った。すなわち, 医薬品のアセトン溶液の一定量(医薬品2 μg)をコニカルビーカーにとり, 窒素ガスを吹き付けて, アセトンを除去した後, 未処理または加熱処理(121℃, 20分)した多摩川河川水200mLを加え十分に攪拌し, 暗所, 18±1℃でイ

ンキュベーションした。経時的に水試料を分取し、医薬品の残存量を LC/MS または GC/MS により測定した。

4. 3 残留塩素との反応性

医薬品と次亜塩素酸ナトリウムとの反応性の実験は医薬品の混合溶液（最終濃度：各 10 μ g/L）に次亜塩素酸ナトリウム（最終遊離塩素濃度：約 2 mg/L）を加えて試験溶液（10 mL）を調製し、遮光下、20°C で放置し、一定時間後にアスコルビン酸ナトリウムを添加し残留塩素を除去した後に、ギ酸で酸性にし、一部（100 μ L）を LC/MS に注入して残存量を測定することにより行った。

4. 4 光分解性

自然太陽光を照射させて水中の医薬品の分解を調べている報告もあるが、ここでは実験条件を揃えるために人工太陽光を用いることとした。

医薬品水溶液（濃度 100 μ g/L）を石英製ビーカー（直径 8.5 cm, 高さ 11.5 cm）にとり、約 1 m の上部から人工太陽光（UV-A：ビーカーの底で 30 W/m², solax XC-100BS, セリック株製）を照射し、電子冷却ユニット（SL-20W, SAMOL コントローラー SL-CP2406, 日本プロア株製）で 17±1°C に保ちながら、一定時間ごとに試料を採取し、LC/MS で医薬品を測定した。なお、本実験で用いた光源は 300 nm 以下の光はほとんど発せず、UV-B を持つ自然太陽光のスペクトルパターンとは若干異なる。

C. 結果及び考察

1. 水環境中医薬品の分析法の検討

1. 1 医薬品の GC/MS 分析条件

分析対象の医薬品の中にはカルボキシル基、フェノール性水酸基またはアミノ基などの極性基を有しているものがある

ことから GC/MS による一斉分析に際し、誘導体化が必要である。そこで、BSTFA によりトリメチルシリル (TMS) 化する方法について検討した。各医薬品を BSTFA で処理し GC/MS に注入し、ピークの有無及びマススペクトルを調べた。

解熱鎮痛消炎剤（表 1, No. 1～28）については、アンチピリン、イソプロピルアンチピリン及びメピリゾールは BSTFA と反応しなかった。これら 3 医薬品は GC/MS 及び LC/MS とともに感度は良かったが、理論段数は GC/MS の方が LC/MS よりも高いことから、GC/MS で定量することとした。また、ナブメトンも BSTFA と反応しなかったが、LC/MS では十分な感度が得られなかったことから、GC/MS 法で定量することとした。アセトアミノフェン、フェナセチン及びサリチルアミドは BSTFA と反応し、それぞれ 2 本のピークが認められ、それらの生成比は一定ではなく定量性に欠けることから LC/MS で分析することとした。スルピリン、チアラミド、テノキシカム、ピロキシカム、スリンダク及びアセメタシンは本 GC/MS 条件下ではクロマトグラム上にピークが認められず、GC/MS では分析不可能であった。

高脂血症薬、抗アレルギー薬、抗てんかん薬及び抗パーキンソン薬（表 1, No. 29～50）については、フェニトインの場合には 2 つのピークが認められ、両者の生成比は一定でなかった。アマンタジンはピークが検出されない場合があり、再現性が良好ではなかった。ベザフィブラートはピークのテーリングが認められ、かつ他の医薬品に比べ感度も低かった。したがって、これら 3 医薬品は GC/MS では定量性または感度に欠けることから、LC/MS で分析することとした。また、エ

ピナスチン, エバスチン, オキサトミド, アゼラスチン, トラニラスト及びテルフェナジンは上記の GC/MS 条件下ではクロマトグラム上にピークが認められなかったことから, LC/MS で分析することとした。ケトチフェンについては標準溶液の場合には GC/MS 上にピークが認められるが, ケトチフェンを添加した試験溶液ではピークが認められないことから, LC/MS で分析することとした。

高血圧治療薬及び糖尿病治療薬(表 1, No. 51~85) については, GC/MS ではニフェジピンのように感度が悪いものや, トルブタミド, トラザミド, グリクラジドのように熱分解により分離同定が困難なもの, メトプロロールやピンドロールのように単一のピークが得られないもの等があることから全て LC/MS で分析することとした。

精神科用薬(表 1, No. 86~105) については, いずれも BSTFA とは反応しなかった。リスペリドン及びクエチアピンは本 GC/MS 条件下ではピークが認められなかった。一方, スルピリド, ハロペリドール, パロキセチン, トフィソパム, トリアゾラム, ブロチゾラム及びエチゾラムはいずれも単一のピークであったが, 感度が悪かった。したがって, 精神科用薬は全て LC/MS で分析することとした。

以上の標準溶液を用いた検討より, 分析対象の各医薬品は表 1 に示す方法で分離定量することとした。また, 各医薬品の定量下限値は 1000 倍濃縮時の水試料換算値で 1-10 ng/L であり, 本ガイドラインの評価基準値 PEC_{表流水} 0.01 µg/L を測定することが可能である。

1. 2 医薬品の LC/MS 分析

上述の LC/MS 条件でグラジエント分析することにより, 比較的短時間で対象化

合物の良好な分離が可能であった。また, 保持時間の再現性を良くするためには連続分析に際して 15 分程度の安定化時間が必要であった。

解熱鎮痛消炎剤(表 1, No. 19~28) については, いずれの医薬品も ESI⁻より ESI⁺の方が感度が高く, [M-H]⁺ の強度はコーン電圧が 20-40 V の時に最大であった。

高脂血症薬, 抗アレルギー薬, 抗てんかん薬及び抗パーキンソン薬(表 1, No. 29~50) については, クロフィブラートとバルプロ酸を除き ESI⁻または ESI⁺で分析可能であった。

高血圧治療薬及び糖尿病治療薬(表 1, No. 51~85) については, 全て LC/MS で分析可能であった。イオン化法としてニルバジピンとヒドロクロチアジドは ESI⁻で, その他は ESI⁺が適していた。

精神科用薬(表 1, No. 86~105) については, 全て LC/MS で分析が可能であった。イオン化法は ESI⁺が適していた。

1. 3 医薬品の添加回収率

多摩川の多摩川原橋付近の河川水を用いて医薬品の添加回収試験を行った。この付近の河川水に占める下水処理場の処理下水の割合は約 50% で, 過マンガン酸カリウム消費量(COD) は 5mg/L 前後であった。

解熱鎮痛消炎剤(表 1, No. 1~28) については, 添加回収率はスルピリンの 4% 未満, アセトアミノフェンの 50% を除き, その他は 69% 以上で, 変動係数は 15% 以下であった。スルピリンがほとんど回収されなかったのは水溶性が非常に高く, 本抽出条件下では固相に保持されないことが原因であった。

高脂血症薬, 抗アレルギー薬, 抗てんかん薬及び抗パーキンソン薬(表 1,

No. 29～50) については、オキサトミド及びテルフェナジンの回収率はそれぞれ48%及び58%と他の医薬品に比べ低い結果であったが、その他の回収率は64%以上であった。オキサトミドとテルフェナジンの回収率は他に比べ低かったが、その変動は比較的少なかったため、本法で測定し、検出された場合には標準添加法により定量することとした。また、回収率が120%を超えるエピナスチン、ジフェンヒドラミン及びトリヘキシフェニジルについては、検出された場合には標準添加法により定量することとした。

高血圧治療薬及び糖尿病治療薬(表1, No. 51～85) については、ヒドラルジン、

ピンドロール、メチルドーパの回収率は8%未満であったことから、河川水や下水処理場における実態調査では測定対象外とすることとした。一方、回収率が120%を超えるリシノプリル、ジルチアゼム、ペリンドプリル、ニフェジピン、ニルバジピン、メトプロロール、アルプレノロール、ベタキソール、トラザミド、グリクラジド、グリベクランミド及びナテグリニドについては、検出された場合には、標準添加法により定量することとした。

精神科用薬(表1, No. 86～105) については、回収率はオランザピンの68%を除き、良好な結果が得られた。

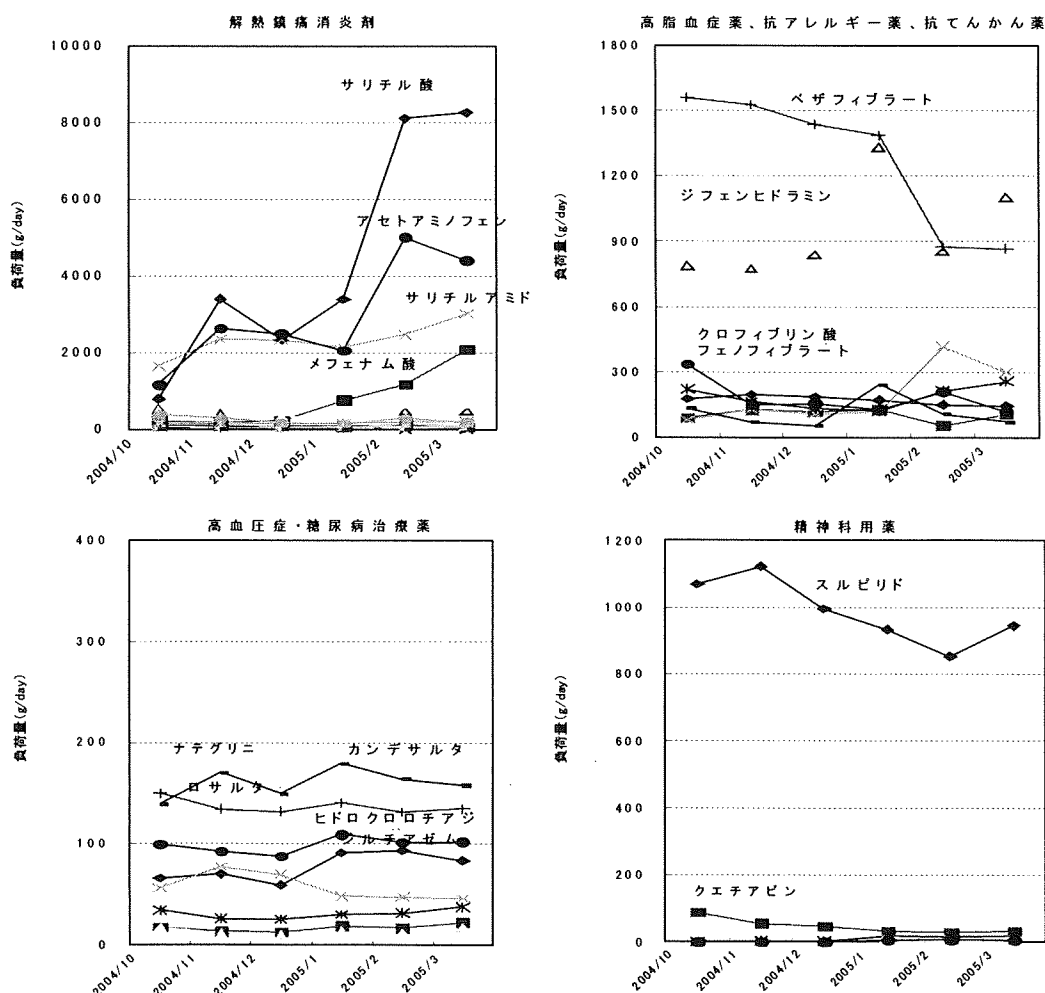


図1. 多摩川流域の6下水処理場における医薬品の負荷量の季節変動

用いた場合には、濃縮率を 100 倍にすることにより、比較的良好な回収率が得られた。

2. 1 下水処理場における医薬品の負荷量の季節変動

解熱鎮痛消炎剤のサリチル酸、アセトアミノフェン、サリチルアミド及びメフェナム酸は冬季に負荷量が著しく増加した(図1)。これは、インフルエンザや感冒など上気道感染症の流行により、服用量が増加したことによるものと思われる。季節的に流行する疾病の治療薬については、ガイドラインの市場浸透率(Fpen)の想定要素の値の妥当性の検証が著しく変化することを考慮する必要がある。一方、高血圧・糖尿病治療薬、高脂血症薬及び神経科用薬等の負荷量の変動は解熱消炎鎮痛剤に比較すると小さかった。これら生活習慣病の治療薬は、年間を通じて、一定量を服用することに起因するものと考えられる。第I相の医薬品の表流水中の予測環境濃度(PEC_{表層水})の算出に際し、医薬品によってはFpenの変動を考慮する必要性があることが示唆された。

2. 2 下水処理場における医薬品の濃度の地域格差

多摩川流域の6下水処理場における流入下水中の医薬品の最高濃度の変動について調べた(表3)。

調査対象の各下水処理場では普及人口が違っても係わらず、最高濃度の平均値が数 $\mu\text{g/L}$ の医薬品(サリチル酸、メフェナム酸、ケトプロフェン、アセトアミノフェン、サリチルアミド、ベザフィブラート、ジフェンヒドラミン及びスルピリド)について、各下水処理場における濃度の変動は10~30%程度と比較的に少なかった。このことは濃度が高い、即

ち、汎用性の高い医薬品の市場浸透率(Fpen)はほぼ同じであることを示唆している。しかし、最高濃度の平均値が数十 ng/L の医薬品(スリダク、ハロペリドール、フルボキサミン及びロラゼパム)については、各下水処理場における濃度の変動は比較的に高く、使用量の少ない医薬品を服用している患者は均等に分布していないことが示唆された。

現在検討中のガイドラインでは第I相のPEC_{表層水}の算出に際して、予測年間使用量は、年間を通じ、かつ全国に均等に配分されると仮定している。今回の調査結果から、使用量(生産量)の多い医薬品については地域格差がほとんど認められなかった。今後、居住人口が異なる他府県の下水処理場や河川流域での調査をする必要があると考えられる。

2. 3 下水処理場の流入下水中の医薬品濃度の予測値と実測値の比較

流入下水中の医薬品濃度の予測値と実測値の比較結果を表4に示す。検討中のガイドラインの第I相のPEC_{表層水}の算出法では希釈係数(DILUTION)を10に設定してあるが、下水処理場の流入下水は希釈を受ける前なので、ここではDILUTION=1に設定した。最大容量は治療薬マニュアル2001(医学書院)を参照して求めた。

流入下水中の医薬品濃度の予測値は0.10~225 $\mu\text{g/L}$ であった。調査対象の医薬品の最大用量はいずれも2 mg/人/日 以上であることから、ガイドラインの判断基準と比較した場合、全て検出されることになる。しかし、流入下水中の医薬品について、101成分中検出されたのは38成分で、検出最高濃度は0.04~16.9 $\mu\text{g/L}$ であり、実測値は予測値の0~43%で

表3. 多摩川流域の6下水処理場(A-F)における流入下水中の医薬品の最高濃度

No ^a	医薬品	平均値 ^b ($\mu\text{g/L}$)	平均値に対する各下水処理場流入下水中医薬品の最高濃度の割合(%)						標準偏差
			A	B	C	D	E	F	
1	サリチル酸	14.37	117	109	98	82	116	77	17
2	アスピリン	0.25	128	97	79	94	94	107	16
3	イブプロフェン	0.97	102	83	90	136	85	105	20
5	アンピピリン	0.07	119	85	94	110	81	111	15
8	フルフェナム酸	0.07	172	66	164	128	46	23	63
10	ナブメシ	0.04	88	114	109	101	88	100	11
11	ナプロキセン	0.16	268	31	60	117	84	41	88
13	メフェナム酸	3.32	214	69	124	42	52	99	63
14	ケトプロフェン	1.23	135	97	132	73	79	85	27
15	ジクロフェナク	0.24	92	136	102	113	78	79	22
16	エトドラク	0.34	87	95	103	131	77	107	19
20	アセトアミノフェン	8.88	64	71	92	110	125	137	29
21	サリチルアミド	5.75	85	94	131	66	113	111	23
22	チアゾリド	0.10	127	123	68	79	64	138	33
23	フェナセチン	0.17	102	98	105	92	55	148	30
26	スリダク	0.01	146	0	221	0	153	80	90
27	インドメタシン	0.51	161	98	82	98	90	72	31
30	クロフィブリン酸	0.49	70	119	120	102	96	92	19
31	ベザフィブラート	2.56	85	123	96	125	80	91	19
32	フェノイブライト	0.41	331	36	32	87	71	43	115
33	エピナスチン	0.22	83	112	86	104	95	121	15
39	ジフェンヒドラミン	2.32	102	107	95	104	87	105	8
46	フェニトイン	0.76	103	94	100	110	84	109	10
47	カルバマゼピン	0.44	86	108	94	111	97	104	9
49	アマンタジン	0.33	93	137	68	122	76	104	27
57	ジルチアゼム	0.12	99	103	99	95	91	112	7
59	アムロジピン	0.07	78	114	95	100	106	107	13
62	ロサルタン	0.19	93	102	106	90	113	95	9
63	カンデサルタン	0.25	103	103	105	98	101	91	5
65	ヒドロクロチアジド	0.17	117	103	81	124	90	84	18
68	プロプラノロール	0.03	112	77	94	116	80	121	19
69	オプロロール	0.04	111	99	100	61	127	103	22
85	ナテグリニド	0.33	97	136	84	102	84	96	19
86	スルピリド	1.67	91	117	106	100	86	100	11
90	ケチアピン	0.10	171	82	137	49	91	70	45
93	ハロペリドール	0.01	262	338	0	0	0	0	157
94	パロキセチン	0.00	-	-	-	-	-	-	-
95	フルボキサミン	0.02	0	255	0	345	0	0	158
98	ロラゼパム	0.02	0	0	0	320	0	280	155

a 表1を参照のこと

b 調査期間:2004年10月から2005年3月、調査回数:毎月1回、平均値:最高濃度の平均値
パロキセチンは流入水からは検出されなかった。

表4. 多摩川流域の下水処理場における流入下水中の医薬品濃度の予測値と実測値

No	医薬品	最大用量 ^a	予測値(流入下水) ^b		実測値(流入下水) ^c				実測値(最大値) /予測値 ^d (%)
		DOSE _{Eai} (mg/人/日)	(mg/L)	(μg/L)	最小値 (μg/L)	中央値 (μg/L)	最大値 (μg/L)	最大値 /最小値	
1	サリチル酸	4500	0.225	225.00	0.1	5.52	16.90	169	7.5
2	アスピリン	4500	0.225	225.00	0.03	0.15	0.32	11	0.1
3	イブプロフェン	600	0.03	30.00	0.3	0.56	1.32	4	4.4
4	メピリゾール	600	0.03	30.00	ND	-	-	-	-
5	アンチピリン	900	0.045	45.00	0.02	0.04	0.09	5	0.2
6	イソプロピルアンチピリン	600	0.03	30.00	ND	-	-	-	-
7	フェノプロフェン	1800	0.09	90.00	ND	-	-	-	-
8	フルフェナム酸	600	0.03	30.00	0.01	0.03	0.11	11	0.4
9	フルルビプロフェン	120	0.006	6.00	ND	-	-	-	-
10	ナブメトン	800	0.04	40.00	0.02	0.04	0.05	3	0.1
11	ナプロキセン	600	0.03	30.00	0.03	0.08	0.43	14	1.4
12	ジフルニサル	1000	0.05	50.00	ND	-	-	-	-
13	メフェナム酸	1500	0.075	75.00	0.09	0.62	7.09	79	9.5
14	ケトプロフェン	150	0.0075	7.50	0.32	0.60	1.66	5	22.1
15	ジクロフェナク	100	0.005	5.00	0.05	0.15	0.32	6	6.4
16	エトドラク	400	0.02	20.00	0.08	0.26	0.44	6	2.2
17	トルメチン	600	0.03	30.00	ND	-	-	-	-
18	フェンブフェン	1000	0.05	50.00	ND	-	-	-	-
19	スルピリン	900	0.045	45.00	-	-	-	-	-
20	アセトアミノフェン	1500	0.075	75.00	0.94	3.98	12.17	13	16.2
21	サリチルアミド	6000	0.3	300.00	1.51	3.37	7.55	5	2.5
22	チアラミド	300	0.015	15.00	0.03	0.08	0.14	5	0.9
23	フェナセチン	1500	0.075	75.00	0.01	0.12	0.25	25	0.3
24	テノキシカム	20	0.001	1.00	ND	-	-	-	-
25	ピロキシカム	30	0.0015	1.50	ND	-	-	-	-
26	スリンダク	300	0.015	15.00	0.01	0.01	0.02	2	0.1
27	インドメタシン	75	0.00375	3.75	0.18	0.32	0.82	5	21.9
28	アセメタシン	180	0.009	9.00	ND	-	-	-	-
29	クロフィブラート	1500	0.075	75.00	ND	-	-	-	-
30	クロフィブリン酸	1500	0.075	75.00	0.05	0.23	0.60	12	0.8
31	ベザフィブラート	400	0.02	20.00	0.99	1.97	3.19	3	16.0
32	フェノフィブラート	300	0.015	15.00	0.01	0.11	1.38	138	9.2
33	エピナスチン	20	0.001	1.00	0.07	0.16	0.27	4	27.0
34	エバスタチン	10	0.0005	0.50	ND	-	-	-	-
35	オキサトミド	60	0.003	3.00	ND	-	-	-	-
36	アゼラスチン	2	0.0001	0.10	ND	-	-	-	-
37	ケトチフェン	2	0.0001	0.10	ND	-	-	-	-
38	トラニラスト	300	0.015	15.00	ND	-	-	-	-
39	ジフェンヒドラミン	160	0.008	8.00	0.4	1.53	2.49	6	31.1
40	ジフェニルピラリン	10	0.0005	0.50	ND	-	-	-	-
41	クレマスチン	2	0.0001	0.10	ND	-	-	-	-
42	クロルフェニラミン	16	0.0008	0.80	ND	-	-	-	-
43	プロメタジン	200	0.01	10.00	ND	-	-	-	-
44	シプロヘプタジン	12	0.0006	0.60	ND	-	-	-	-
45	テルフェナジン	120	0.006	6.00	ND	-	-	-	-
46	フェニトイン	300	0.015	15.00	0.06	0.20	0.83	14	5.5
47	カルバマゼピン	1200	0.06	60.00	0.11	0.26	0.49	4	0.8
48	バルプロ酸	1200	0.06	60.00	ND	-	-	-	-
49	アマンタジン	300	0.015	15.00	0.12	0.26	0.45	4	3.0
50	トリヘキシフェニジル	10	0.0005	0.50	ND	-	-	-	-
51	エナラプリル	10	0.0005	0.50	ND	-	-	-	-
52	アラセプリル	100	0.005	5.00	ND	-	-	-	-
53	リシノプリル	10	0.0005	0.50	ND	-	-	-	-
54	ペリンドプリル	8	0.0004	0.40	ND	-	-	-	-
55	ニフェジピン	60	0.003	3.00	ND	-	-	-	-
56	ベラパミル	240	0.012	12.00	ND	-	-	-	-
57	ジルチアゼム	200	0.01	10.00	0.04	0.09	0.13	3	1.3
58	ニカルジピン	80	0.004	4.00	ND	-	-	-	-
59	アムロジピン	5	0.00025	0.25	0.02	0.05	0.08	4	32.0
60	ベニジピン	8	0.0004	0.40	ND	-	-	-	-

表4. 多摩川流域の下水処理場における流入下水中の医薬品濃度の予測値と実測値(続き)

No	医薬品	最大用量 ^a		予測値(流入下水) ^b		実測値(流入下水) ^c				実測値(最大値) /予測値 ^d (%)
		DOSE _{Eai} (mg/人/日)	(mg/L)	(µg/L)	最小値 (µg/L)	中央値 (µg/L)	最大値 (µg/L)	最大値 /最小値		
61	ニルバジピン	4	0.0002	0.20	ND	-	-	-	-	-
62	ロサルタン	100	0.005	5.00	0.1	0.15	0.21	2	4.2	
63	カンデサルタン	12	0.0006	0.60	0.14	0.21	0.26	2	43.3	
64	ヒドララジン	200	0.01	10.00	-	-	-	-	-	-
65	ヒドロクロロチアジド	200	0.01	10.00	0.05	0.12	0.21	4	2.1	
66	プラゾシン	6	0.0003	0.30	ND	-	-	-	-	-
67	ドキサゾシン	16	0.0008	0.80	ND	-	-	-	-	-
68	プロプラノロール	120	0.006	6.00	0.01	0.02	0.04	4	0.7	
69	メトプロロール	240	0.012	12.00	0.01	0.02	0.05	5	0.4	
70	アルプレノロール	150	0.0075	7.50	ND	-	-	-	-	-
71	ピンドロール	30	0.0015	1.50	ND	-	-	-	-	-
72	アテノロール	100	0.005	5.00	ND	-	-	-	-	-
73	カルベジロール	20	0.001	1.00	ND	-	-	-	-	-
74	ベタキソロール	20	0.001	1.00	ND	-	-	-	-	-
75	メチルドーパ	2000	0.1	100.00	ND	-	-	-	-	-
76	レセルピン	5	0.00025	0.25	ND	-	-	-	-	-
77	レシナミン	0.5	0.000025	0.03	ND	-	-	-	-	-
78	ピオグリタゾン	45	0.00225	2.25	ND	-	-	-	-	-
79	クロルプロバミド	500	0.025	25.00	ND	-	-	-	-	-
80	アセトヘキサミド	1000	0.05	50.00	ND	-	-	-	-	-
81	トルブタミド	2000	0.1	100.00	ND	-	-	-	-	-
82	トラザミド	500	0.025	25.00	ND	-	-	-	-	-
83	グリクラジド	160	0.008	8.00	ND	-	-	-	-	-
84	グリベンクラミド	10	0.0005	0.50	ND	-	-	-	-	-
85	ナテグリニド	360	0.018	18.00	0.12	0.26	0.44	4	2.4	
86	スルピリド	600	0.03	30.00	0.9	1.39	1.96	2	6.5	
87	オランザピン	20	0.001	1.00	ND	-	-	-	-	-
88	リスペリドン	12	0.0006	0.60	ND	-	-	-	-	-
89	ゾルピデム	10	0.0005	0.50	ND	-	-	-	-	-
90	クエチアピン	600	0.03	30.00	0.03	0.07	0.18	6	0.6	
91	メダゼパム	30	0.0015	1.50	ND	-	-	-	-	-
92	ミダゾラム	6	0.0003	0.30	ND	-	-	-	-	-
93	ハロペリドール	6	0.0003	0.30	0.02	0.03	0.04	2	13.3	
94	パロキセチン	30	0.0015	1.50	ND	-	-	-	-	-
95	フルボキサミン	150	0.0075	7.50	0.03	0.04	0.06	2	0.8	
96	ニトラゼパム	15	0.00075	0.75	ND	-	-	-	-	-
97	トフィンパム	150	0.0075	7.50	ND	-	-	-	-	-
98	ロラゼパム	3	0.00015	0.15	0.03	0.04	0.05	2	33.3	
99	トリアゾラム	0.5	0.000025	0.03	ND	-	-	-	-	-
100	フルニトラゼパム	2	0.0001	0.10	ND	-	-	-	-	-
101	プロチゾラム	0.5	0.000025	0.03	ND	-	-	-	-	-
102	エチゾラム	3	0.00015	0.15	ND	-	-	-	-	-
103	クロチアゼパム	15	0.00075	0.75	ND	-	-	-	-	-
104	ジアゼパム	10	0.0005	0.50	ND	-	-	-	-	-
105	ロフラゼパム酸エチル	2	0.0001	0.10	ND	-	-	-	-	-

a 最大用量: 治療薬マニュアル2001(医学書院)より求めた

b 予測値(第1相, 流入下水, PEC stpin) = (DOSE_{Eai} x Fpen) / WASTE_{Inhab} x DILUTION

Fpen: 0.01

WASTE_{Inhab}: 200L/人/日

DILUTION: 1

c 調査期間: 2004年10月から2005年3月、6下水処理場における濃度

d 実測値/予測値 x 100

あった。したがって、流入下水から検出されない医薬品の F_{pen} は初期値 0.01 の 1/100 以下であることが予想されるが、より安全側にたった場合、 $F_{pen}=0.01$ は妥当な値であると考えられる。

3. 水中の医薬品の疎水性 ($\log P_{ow}$)、河川水中生分解性、残留塩素との反応性及び水中光分解性

3. 1 $\log P_{ow}$

対象の 105 医薬品について調べた結果、酸性及び中性の両条件下において、 $\log P_{ow}$ が 4.5 を超えるものは存在しなかった (表 5)。現在検討中のガイドラインでは $\log P_{ow}$ が 4.5 を超えるものは別途に残留性、生物蓄積性及び毒性をスクリーニングすることとしている。したがって、今回対象とした医薬品は全て当ガイドラインの評価対象となる。また、解熱鎮痛消炎剤のプロフェン類の $\log P_{ow}$ は中性よりも酸性の方が高かった。一方、精神科用薬の中には $\log P_{ow}$ が中性の方が酸性よりも高い値を示すものが存在した。これらのことから、 $\log P_{ow}$ の測定に際しては、医薬品の解離定数を考慮することが必要である。

3. 2 環境水中での分解性

予めリファレンス化合物として安息香酸を用い、分解性を調べたところ、分解容器内の河川水中における微生物の増殖の指標となる濁度は、非加熱系の場合には、濁度が 7 日後に最大となり、その後急速に減少し、21 日以後はほとんど変化がなかった。一方、加熱をした系の場合には、インキュベーション期間中に濁度の変化は認められず、微生物の増殖は認められなかった。また、安息香酸は非加熱の系でインキュベーション 7 日後には検出されなくなったが、加熱した系では

インキュベーション 28 日後でも、ほとんど分解されずに残っていた。したがって、加熱処理した河川水を用いた分解試験系では、加水分解や酸化等の化学的な分解を調べることができる。一方、非加熱処理の河川水を用いた分解試験系では、化学的な分解に加え、微生物等による生分解を観察することができる。

対象とした 104 医薬品のうち、インキュベーション 7 日後に分解が認められたのは 25 医薬品、14 日後に分解が認められたのは 23 医薬品、28 日後に分解が認められたのは 7 医薬品で、残り 49 医薬品の残存率は 28 日後でも 80% 以上であった (表 5)。

非加熱の河川水の系で減少が認められたサリチル酸、アセトアミノフェン、サリシルアミド、フェンブフェン、トラニラスト、ベザフィブラート、フェノフィブラート、バルプロ酸、ハロペリドール、フェナセチン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、アマンタジン、シプロヘプタジン、オキサトミド、エナラプリル、グリクラジド、チアラミド、ジェフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、ベタキソール及びクエチアピンについて、加熱処理した河川水の系では、それらの残存率はほぼ 100% であったことから、生分解が主であると考えられた。一方、プロメタジン、ピンドロール、ジルチアゼム、トログリタゾン、ロフラゼプ酸エチル、アセメタシン、ヒドロクロロチアジド、オランザピン、ニルバジピン及びニトラゼパムの場合には、加熱処理した河川水でも非加熱の河川水と同様な残存率を示したことから、河川水中では主に加水分解や酸化等の化学的な分解を受けると推察された。

表 5. 医薬品の疎水性及び水中における分解性

No	医薬品名	薬効分類 ^a	CAS No.	検出事例 ^b	logPow		水中における医薬品の分解性			
					pH7	pH2.5	容器内分解試験 ^c		残留塩素 ^d t _{1/2} (hr)	人工太陽光 ^d t _{1/2} (hr)
							分解性	分解様式		
1	サリチル酸	A	69-72-7	○	-0.46	2.29	A	-	-	-
2	アスピリン	A	50-78-2	○	-0.29	0.41	A	3	2	25
3	イブプロフェン	A	15687-27-1	○	1.66	3.26	B	3	24	32
4	メピリゾール	A	18694-40-1	-	0.44	0.33	D	-	1	16
5	アンチピリン	A	60-80-0	○	-1.49	-1.47	D	-	0.3 *	45
6	イソプロピルアンチピリン	A	479-92-5	-	1.00	0.95	D	-	0.3 *	8
7	フェノプロフェン	A	53746-45-5	-	1.42	2.8	B	1	89	14
8	フルフェナム酸	A	530-78-9	○	2.83	3.49	D	-	1	3
9	フルルビプロフェン	A	5104-49-4	○	1.62	3.56	B	1	300	21
10	ナブメトン	A	42924-53-8	○	2.41	2.42	D	-	0	20
11	ナプロキセン	A	22204-53-1	○	0.91	2.76	D	-	0	3
12	ジフルニサル	A	22494-42-4	-	1.79	2.81	D	-	27	3
13	メフェナム酸	A	61-68-7	○	2.38	3.22	D	-	1	21
14	ケトプロフェン	A	22071-15-4	○	0.76	3.07	B	1	53	0.7 *
15	ジクロフェナック	A	15307-79-6	○	1.91	2.80	D	-	1	0.7 *
16	エトドラク	A	41340-25-4	●	1.44	2.81	D	-	0.3 *	12
17	トルメチン	A	26171-23-3	-	0.75	1.34	D	-	0.4	5
18	フェンブフェン	A	36330-85-5	-	1.54	3.01	A	1	83	21
19	スルピリン	A	68-89-3	-	-0.48	-0.55	A	3	1	160
20	アセトアミノフェン	A	103-90-2	○	-1.19	-0.51	A	1	1	1400
21	サリシルアミド	A	65-45-2	●	0.45	0.48	A	1	0.3 *	26
22	チアラミド	A	32527-55-2	○	-0.95	-1.17	C	1	1	4
23	フェナセチン	A	62-44-2	○	0.08	0.13	B	1	39	65
24	テノキシカム	A	59804-37-4	-	-0.86	-0.75	D	-	0.3 *	5
25	ピロキシカム	A	36322-90-4	-	-0.09	0.06	D	-	0.3 *	10
26	スリンダク	A	38194-50-2	○	0.49	2.01	D	-	1	8
27	インドメタシン	A	53-86-1	●	1.46	2.76	B	3	1	4
28	アセメタシン	A	53164-05-9	-	0.40	3.35	B	2	1	17
29	クロフィブラート	B	637-07-0	-	2.21	2.44	-	-	-	-
30	クロフィブリン酸	B	882-09-7	○	-1.79	2.05	D	-	38	5
31	ベザフィブラート	B	41859-67-0	●	-0.01	2.12	A	1	130	34
32	フェノフィブラート	B	49562-28-9	○	1.97	1.95	A	1	9	0.7 *
33	エピナスチン	C	108929-04-0	●	-1.17	-1.95	D	-	28	49
34	エバスチン	C	90729-43-4	-	2.40	1.83	A	3	0.3 *	7
35	オキサトミド	C	60607-34-3	-	1.68	-0.14	B	1	0.3 *	13
36	アゼラスチン	C	58581-89-8	-	-0.17	-0.83	D	-	0.3 *	24
37	ケトチフェン	C	34580-14-8	-	-0.47	-2.25	B	3	0.3 *	50
38	トラニラスト	C	53902-12-8	-	0.59	1.32	A	1	0.3 *	26
39	ジフェンヒドラミン	C	147-24-0	●	-0.74	-2.37	C	1	0.3 *	77
40	ジフェニルピラリン	C	132-18-3	-	-0.58	-2.14	C	1	1	77
41	クレマスチン	C	14976-57-9	-	0.45	-0.43	D	-	0.3	130
42	クロルフェニラミン	C	113-92-8	○	-0.51	-1.70	D	-	0.3 *	1100
43	プロメタジン	C	58-33-3	-	0.24	-0.60	A	2	0.3 *	0.7 *
44	シプロヘプタジン	C	129-03-3	-	0.52	-0.79	B	1	0.4 *	48
45	テルフェナジン	C	50679-08-8	-	1.51	0.91	A	3	1	36
46	フェントイン	D	57-41-0	●	0.34	0.38	D	-	38	78
47	カルバマゼピン	D	298-46-4	●	0.40	0.41	D	-	44	100
48	バルプロ酸	D	99-66-1	-	0.86	2.05	A	1	-	-
49	アマンタジン	E	665-66-7	●	-1.19	-1.13	B	1	9	110
50	トリヘキシフェニジル	E	58947-95-8	-	0.22	-0.87	D	-	1	220
51	エナラプリル	F	75847-73-3	-	-2.60	-2.60	B	3	7	210
52	アラセプリル	F	74258-86-9	-	-3.00	0.07	D	-	6	410
53	リシノプリル	F	76547-98-3	-	-0.07	0.07	D	-	0.3 *	25
54	ペリンドプリル	F	107133-36-8	-	-2.30	-3.00	D	-	12	270
55	ニフェジピン	F	21829-25-4	-	1.03	1.03	A	3	0.3 *	18
56	ベラパミル	F	52-53-9	-	-0.23	-2.30	D	-	0.3 *	10
57	ジルチアゼム	F	42399-41-7	○	-0.44	-2.60	A	2	0.3 *	41
58	ニカルジピン	F	55985-32-5	-	2.22	-2.55	B	3	0.3 *	3
59	アムロジピン	F	88150-42-9	○	1.07	-0.73	B	3	0.3 *	4
60	ベニジピン	F	105979-17-7	-	3.48	-0.28	A	3	0.3 *	3

表5. 医薬品の疎水性及び水中における分解性(続き)

No	医薬品名	薬効分類 ^a	CAS No.	検出事例 ^b	LogPow		水中における医薬品の分解性			
					pH7	pH2.5	容器内分解試験 ^c		残留塩素 ^d t _{1/2} (hr)	人工太陽光 ^d t _{1/2} (hr)
							分解性	分解様式		
61	ニルバジピン	F	75530-68-6	-	1.84	1.84	C	2	0.3 *	13
62	ロサルタン	F	114798-26-4	○	0.91	1.25	D	-	1	16
63	カンデサルタン	F	139481-59-7	○	-2.82	1.81	D	-	28	25
64	ヒドララジン	F	86-54-4	-	0.18	-1.26	A	3	2	41
65	ヒドロクロロチアジド	F	58-93-5	○	-2.30	-2.30	B	2	11	0.5 *
66	プラゾシン	F	19216-56-9	-	-0.59	-2.60	D	-	0.3 *	4
67	ドキサゾシン	F	74191-85-8	-	0.80	-3.00	D	-	0.3 *	4
68	プロプラノロール	F	525-66-6	○	-1.04	-2.60	D	-	1	9
69	メトプロロール	F	37350-58-6	○	-2.30	-1.51	D	-	5500	66
70	アルプレノロール	F	13655-52-2	-	-2.30	-3.00	D	-	5	48
71	ピンドロール	F	13523-86-9	-	-2.30	-2.30	A	2	0.3 *	16
72	アテノロール	F	29122-68-7	-	-2.30	0.03	B	3	17	27
73	カルベジロール	F	72956-09-3	-	0.68	-0.67	B	3	0.3 *	4
74	ベタキソール	F	63659-18-7	-	-1.57	-2.82	C	1	410	180
75	メチルドパ	F	555-30-6	-	-0.99	-0.71	A	3	1	44
76	レセルピン	F	50-55-5	-	1.66	-3.00	A	3	0.3 *	4
77	レシナミン	F	24815-24-5	-	1.94	-2.60	A	3	0.3 *	5
78	ピオグリタゾン	G	111025-46-8	-	2.14	-1.67	B	3	0.3 *	1400
79	クロルプロナム	G	94-20-2	-	-0.08	1.02	D	-	14	150
80	アセトヘキサミド	G	968-81-0	○	-0.43	1.17	D	-	14	23
81	トルブタミド	G	64-77-7	○	0.58	1.19	D	-	3	120
82	トラザミド	G	1156-19-0	-	0.07	0.22	A	3	0.3 *	15
83	グリクラジドン	G	21187-98-4	-	0.33	0.70	B	1	0.3 *	38
84	グリベンクラミド	G	10238-21-8	-	1.96	1.96	D	-	2	0.7 *
85	ナテグリニド	G	105816-04-4	-	0.33	1.37	A	3	47	370
86	スルピリド	H	15676-16-1	●	-2.30	-0.79	B	3	3	1000
87	オランザピン	H	132539-06-1	-	0.01	-0.17	B	2	0.3 *	4
88	リスベリドン	H	106266-06-2	-	-2.30	-2.30	D	-	1	7
89	ゾルピデム	H	82626-48-0	-	0.44	-2.30	D	-	0.3 *	1
90	クエチアピン	H	111974-69-7	○	0.77	-2.30	C	1	0.3 *	18
91	メダゼパム	H	2898-12-6	-	2.12	-1.35	D	-	0.3 *	63
92	ミダゾラム	H	59467-70-8	-	1.67	-2.30	D	-	2	32
93	ハロペリドール	H	52-86-8	○	0.23	-0.68	A	1	1	68
94	パロキセチン	H	61869-08-7	○	0.26	-0.61	D	-	0.3 *	2
95	フルボキサミン	H	54739-18-3	○	-0.07	-2.30	B	3	16	11
96	ニトラゼパム	H	146-22-5	-	-0.05	-2.30	C	2	89	4
97	トフィンパム	H	22345-47-7	-	1.29	-0.24	D	-	0	36
98	ロラゼパム	H	846-49-1	-	1.20	1.16	D	-	10	18
99	トリアゾラム	H	28911-01-5	-	0.90	0.89	D	-	34	5
100	フルニトラゼパム	H	1622-62-4	-	0.62	0.44	B	3	220	4
101	プロチゾラム	H	57801-81-7	-	1.28	0.95	D	-	26	14
102	エチゾラム	H	40054-69-1	-	1.05	0.54	D	-	450	5
103	クロチアゼパム	H	33671-46-4	-	1.90	0.02	D	-	7	20
104	ジアゼパム	H	439-14-5	-	1.25	0.09	D	-	220	64
105	ロフラゼパム酸エチル	H	29177-84-2	○	1.32	1.28	A	2	0.3 *	50

a A: 解熱鎮痛消炎薬、B: 高脂血症薬、C: 抗アレルギー薬、D: 抗てんかん薬、E: パーキンソン症治療薬、

F: 高血圧症治療薬、G: 糖尿病治療薬、H: 精神科用薬

b 多摩川中流域での検出医薬品(調査期間: 2004年1月-2005年3月)、-: 不検出、○: 0.1 μg/L未満、●: 0.1 μg/L以上、LOQ: 表1参照

c 分解性(残存率80%未満になるのに要した日数)、A: 7日以内、B: 14日以内、C: 28日以内、D: 28日以上

分解様式、1: 主に生分解、2: 主に化学的分解、3: 生分解+化学的分解

d 1次反応式から求めた値、ただし*は0次反応式により求めた値。

本法では医薬品の容器内への吸着も分解として観察されてしまうことから、インキュベーション 28 日後に、河川水を取り除き、コニカルビーカー内をアセトンで洗浄し、LC/MS 等を用いて医薬品を測定することとした。初期添加量に対する医薬品の容器への吸着率はテルフェナジン、エバスチン及びフェノフィブラートのそれぞれ 2, 7 及び 2% を除き、その他の医薬品は 1% 未満であった。したがって、今回対象とした医薬品については、容器内への吸着による減少はほとんど認められなかった。

以上の河川水を用いた容器内分解試験の結果から、フィルールドにおける医薬品の分解について考察する。多摩川を例にとると、羽村堰から東京湾河口までの距離は約 50km、河川水の平均流速は 0.3~0.5m/秒であることから、東京湾までの流下時間は長くても 2 日と推定される。したがって、多摩川中流域の下水処理場などから混入した医薬品は多摩川流下中には生分解や加水分解等をほとんど受けないものと考えられる。

3. 3 残留塩素との反応性

医薬品 102 成分を解熱鎮痛消炎剤 (27 成分)、抗アレルギー・高脂血症薬 (19 成分)、高血圧・糖尿病治療薬 (36 成分)、向精神薬等 (20 成分) の 4 グループに分けて、それぞれを同一容器内に入れて次亜塩素酸ナトリウムと反応させた。遊離塩素の濃度は 18hr 後に 1.4~1.6mg/L であり、反応中に遊離塩素がなくなることはなかった。

102 医薬品のうち、38 医薬品の半減期は 1hr 以内であった。多摩川水系の河川水から検出される医薬品と次亜塩素酸ナトリウムとの反応性について、アセトアミノフェン、サリチルアミド、アンチピ

リン、エトドラク、ナブメトン、インドメタシン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジフェンヒドラミン、ジルチアゼム、アムロジピン、ロサルタン、クエチアピン及びパロキセチンは塩素との反応性が高いことがわかった。これに対して、フェナセチン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、アマンタジン、エピナスチン、フェニトイン、カルバマゼピン、クロフィブリン酸、ベザフィブラート、アセトフェキサミド、ヒドロクロロチアジド、メトプロロール、カンデサルタ及びフルボキサミドの半減期は長く、塩素との反応性が低いことがわかった。したがって、処理下水を塩素処理した場合、次亜塩素酸ナトリウムとの反応性が低い医薬品は除去されにくく、河川水中からも検出されることが示唆された。

次亜塩素酸ナトリウムとの反応性が高い医薬品について、反応生成物を調べるために、紫外検出器 (検出波長 260nm) を用いて 18 時間後の試料を測定した。クロマトグラム上に複数のピークが認められたが、個々のピークの同定までには至らず、検出方法の検討も含め今後の課題と考えられる。

3. 4 光分解性

人工太陽光の照射時間 1 時間以内に残存率が 10% 未満になるものについては 0 次反応で、それよりも長いものについては 1 次反応に従うものとして、半減期を求めた。

対象医薬品の中で半減期が特に短かったものはケトプロフェン、ジクロフェナク、プロメタジン、フェノフィブラート、ヒドロクロロチアジド及びナテグリニドであった。今回対象とした化合物についての水中光分解性に関する報告は少ない

が、ケトプロフェンやジクロフェナクについては、過去の文献でも光分解による半減期が短いことが報告されている。

国立環境研究所が2004～2005年に実施したUV-Aの調査では、日積算量の年平均は約0.7MJ/m² (700000J/m²)であった。本実験の30W/cm²は108000J/m²/hrであることから、6.5時間照射すると1日あたりのUV-A照射量に相当する。室内実験において水中医薬品の生分解は日単位で観察されたが、光分解の場合には時間単位であった。したがって、医薬品の環境水中挙動を予測する上で、光分解も考慮する必要があることが示唆された。

D. 結論

水中の医薬品 101 成分についてスクリーニングに適用可能な方法を開発した。本分析法で回収率が低かったスルピリン、ヒドララジン、ピンドルール及びメチルドーパについては、さらに濃縮方法を検討することにより、ng/L レベルの分析が可能となると考えられる。また、水溶性の高い抗生物質や安定性の低い抗がん剤等についても本法では分析困難であると思われる、検討が必要である。

下水処理場における医薬品負荷量の変動は小さいことが明らかとなった。しかし、季節的に流行する疾病の治療薬の市場浸透率の設定に際しては、季節変動を考慮する必要があることも示唆された。また、流域人口が異なる下水処理場間の濃度変動は少ないことが明らかとなり、汎用性の高い医薬品の市場浸透率の地域格差は小さいことが示唆された。流入下水中の 38 医薬品の実測値は検討中のガイドラインより求めた予測濃度を上回ることはなく、検討中のガイドラインの第 I 相の想定要素の値は妥当であることが

明らかになった。

医薬品の水環境動態を予測するために必要と思われる、疎水性、環境水中での分解性及び残留塩素との反応性等のパラメーターを測定した。医薬品の河川流下中での減少について、生分解よりも、むしろ光分解の方が寄与が高いことが示唆された。

E. 健康危機情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 鈴木俊也, 矢口久美子, 栗田雅行, 西村哲治, 小縣昭夫, 河川水中の医薬品の分析法, 東京都健康安全研究センター年報, 2009, 60, 253-258.

2. 学会発表

1) 鈴木俊也, 小杉有希, 矢口久美子, 栗田雅行, 中江 大, 小縣昭夫, 河川水中の抗インフルエンザウイルス剤の分析, 全国衛生化学技術協議会年会, 2009, 盛岡

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
鈴木俊也, 矢口久美子, 栗田雅行, 西村哲治, 小縣昭夫	河川水中の医薬品の分析法	東京都健康 安全研究セ ンター年報	60	253- 258	2009

IV. 研究成果の刊行物・別刷

河川水中の医薬品の分析法

鈴木俊也*, 矢口久美子*, 栗田雅行*, 西村哲治**, 小縣昭夫*

河川水中の医薬品を固相抽出法により抽出・濃縮後, GC/MSまたはLC/MSで分離定量する分析法について検討した. 分析対象は解熱鎮痛消炎剤, 高脂血症薬, 抗アレルギー薬, 抗てんかん薬, 高血圧症治療薬, 糖尿病治療薬および精神科用薬の105医薬品であった. 本分析法ではスルピリン, ヒドララジン, ピンドルールおよびメチルドーパの回収率はいずれも8%以下と低く, これらの分析は不可能であった. 一方, その他の101医薬品については, 回収率が37~200%と広範囲に及んだが, 変動係数は23%以下と比較的良好であり, 実態調査に適用可能であった. しかし, 定量に際して回収率が120%を超えるものや80%に満たないものは標準添加法により定量する必要があることが示唆された.

キーワード: 医薬品, 河川水, 分析, GC/MS, LC/MS

はじめに

近年, ヒトや家畜等に使用されている医薬品による河川水や地下水などの環境水汚染が水生生物やヒトへの影響の懸念から問題視されるようになった. 欧米では10年程前よりこの問題に取り組み, 都市河川水, 海水, 湖水, 地下水などの環境水や下水処理場での存在実態や挙動が明らかにされてきた¹⁻⁴⁾. 日本でも, 5年程前よりこの問題に取り組んでおり, 水を取り巻く各分野における存在実態や挙動, 処理・除去法についての検討がなされている⁵⁻⁸⁾.

当センターでは, 平成16年度から主に河川水を対象とした医薬品の存在実態と挙動についての調査を実施している. この調査で対象とする医薬品は, 医師の処方せんがなくても薬局等で購入できる一般用医薬品(OTC), ほぼ毎日あるいは定期的に服用される生活習慣病治療薬, 海外での検出事例がある医薬品で, かつ標準品が入手可能なものである(表1). 分析法としては, 固相抽出法による抽出・濃縮後, GC/MSおよびLC/MSにより一斉分析する方法を採用した. ここでは, これまでに行ってきた分析法の検討結果を紹介する.

実験方法

1. 試薬および器具

医薬品の標準品: 表1, BSTFA: トリメチルシリル誘導体化剤, 水質試験用, ギ酸: 特級, アセトニトリル: HPLC用は和光純薬工業より購入した. 固相カートリッジはセップパック PS-2 plusおよびAC-2 Plus, オアシス HLB Plus: 日本ウォーターズ製を用いた. 精製水はPURIC-MX: オルガノ製により用時調製した. 固相抽出はセップパックコンセントレーターを用いて行った. 固相カートリッジからの溶出液の濃縮はジーエルサイエンスのソルドライSD905を用い, 窒素気流下40°Cで行った.

2. 試験溶液の調製

水試料はアセトンで洗浄した褐色共栓ガラスビンに採取した. 2つの固相カートリッジPS-2およびHLBを直列に接続し, 始めにアセトニトリル10 mLで, つぎに精製水5 mLでコンディショニングした. 水試料500 mLにギ酸0.5 mLを加えて約pH3にした後, PS-2側から流速20 mL/minで通過させた. カートリッジに活性炭カートリッジAC-2を連結し, 30分間空気を通気させることによりカートリッジを乾燥させた. カートリッジからの医薬品の溶出はアセトニトリル5 mLを通水方向とは逆にHLB側から流しながら約1分間かけて行った. アセトニトリル溶液を2等分し, それぞれを窒素気流下40°Cで乾固した. 一方にはジクロロメタン250 μ Lを加え攪拌後, BSTFA 50 μ L, 10 mg/Lフルオランテン-*d*₁₀ 3 μ Lを内部標準として加え, これをGC/MS用試験溶液とした. 他方には0.1%ギ酸含有10%アセトニトリル水溶液250 μ L, カルバマゼピン-*d*₁₀ 3 μ Lを内部標準として加え, これをLC/MS用試験溶液とした.

3. 分析条件

1) GC/MSの分析条件

GC: HP5890 II, アジレントテクノロジー製, 注入口: ガラスインサート, 不活性化処理, 石英ウール無し, 注入口温度: 220°C, キャリヤーガス: He, カラムヘッド圧: 80 kPa, 定圧モード, 注入法(量): スプリットレス(2 μ L), パージ開始時間: 1 min, カラム: HP-5MS (30 m x 0.25 mm I.D., 0.25 μ m), オープン温度: 50°C(1 min間保持)---(20°C/min)---180°C---(6°C/min)---300°C (5 min), インターフェイス温度: 250°C

MS: Automas II, 日本電子製, イオン源温度: 250°C, モード: EI⁺, イオン化電流: 300 μ A, イオン化エネルギー: 70 eV, 測定モード: EI⁺, 検出法(イオン): SIM(表1参照)

2) LC/MSの分析条件

HPLC: 2690, 日本ウォーターズ製, 注入量: 10 μ L, カラ

* 東京都健康安全研究センター環境保健部環境衛生研究科 169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

** 国立医薬品食品衛生研究所環境衛生化学部 158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1