

では定量下限値未滿となることが明らかとなった。また、関西地区の実態調査では、水源池の流入河川でそれぞれ6物質から8物質が、原水で3物質が検出されていたが、いずれもその濃度は徐々に低くなっており、浄水で2物質が検出されているだけであった。浄水で検出された医薬品類は、いずれもヨウ素系の尿路・血管用 X 線造影剤であった。この物質は、淀川では μg オーダーで検出されることがあり、浄水処理(高度浄水処理)であまり除去されないことが報告されている¹⁾。今回の調査結果は、淀川を水源とする浄水場の原水・浄水と比較すると、1オーダー以上低い値であった。

多摩川流域でタミフル(OP)とその活性代謝物であるOCは、インフルエンザの流行に伴って下水処理場放流水と河川水で検出された。地下水の調査では、OPが一部の井戸で検出され、OCはすべての井戸で検出された。地下水のOCは涵養源である多摩川より遅れて検出され、この遅れは地下での移動時間に由来すると考えられた。浄水場での調査では、OPは一部の浄水場で検出され、OCはすべての浄水場で検出された。OPとOCはともに浄水でも検出されていることから、浄水処理では除去しきれないと考えられた。浄水処理性を検討した結果、塩素処理ではOPとOCともに速やかには処理されなかった。一方、活性炭処理では、20mg/LでOPとOCともに1割以下まで除去された。

河川中もしくは下水処理放流水中の最大実測検出濃度を用いて、一生涯飲料水を介して医薬品類を摂取し続けたと仮定した場合のリスクを考察した。摂取した医薬品類が、代謝・排泄されずに体内に蓄積したと想定した場合の推定生涯最大摂取量の、一日最大有効投与量に対する割合は、最大の割合であったエピナスチンにおいても、一日最大有効投与量に対して、一生涯で2倍以下、一日摂取量については 6.8×10^{-5} であった。また、対象とした106種の医薬品に使用されている化学物質の中で、今後の一般公共水域の濃度の推移や、浄水工程における挙動に注意を払うことの優先度が高い物質は、エピナスチン、カンデサルタン、ロラゼパム、スルピリド及びジフェンヒドラジンの5物質であることが示された。

A. 研究目的

厚生労働省健康局水道課長通知「水道水質管理計画の策定に当たっての留意事項について」(平成24年3月5日付け健水発0305第4~6号)の一部改正についてにおいて、平成24年4月より、要検討項目にアニリン、キノリン、1,2,3-トリクロロベンゼン、ニトリロ三酢酸(以下NTA)の4物質が新たに追加された。これら4物質は、環境省による化学物質環境実態調査及び要調査項目存在状況調査において、淡水中(河川、湖沼、地下水)で検出された最大値の目標値に対する割合が10%を超えていることから、選定されたものである。例えば、平成17年度の「化学物質環境実態調査」で1,2,3-トリクロロベンゼンが河川等の淡水の調査地点89のうち6地点で検出され、検出された最大濃度(3mg/L)が基準値等の15%に相当し、水道水からの検出の可能性が挙げられる²⁾。そこで、本研究では、水道原水及び浄水における実態について把握するために、分析方法の検討を行い、浄水及び原水等の環境水における存在実態を調

査した。

近年、水環境中からさまざまな医薬品が $\text{ng/L} \sim \mu\text{g/L}$ レベルで検出されていることが報告され、大きな関心を集めている。報告されている検出濃度は極めて低い状況にあるが、医薬品が水道水源に流出した場合、通常の浄水処理では除去されずに水道水中に残留する可能性がある。さらに、これらの化学物質は生理活性を有することから人への影響が懸念されている。そのため、本研究では、水道水源域の存在実態を調査した。

B. 研究方法

1. 新規追加要検討項目の分析方法及び実態調査

1. 1 アニリン

1) 試薬

アニリン(特級、純度99.0%以上)、アニリンの安定同位体標識体(純度98%)及び1,4-ジオキサン- d_8 (1000mg/L)は関東化学製、ヘキサン、酢酸メチル、メタノール(残留農薬試験用)は和光純薬製を用いた。

2) 器具

固相抽出 (SPE) 用の固相カートリッジは、ウォーターズ製 Sep-Pak PS-2 plus (225 mg) を用いた。採水ビン及びその他の器具は全てガラス製で、使用時にメタノールで洗浄後、風乾して用いた。

3) 装置

SPE 装置は加圧式のセップパックコンセントレーター (ウォーターズ製) を用い、水試料を加圧法 (流速 20 mL/min) により固相カートリッジに通した。

ガスクロマトグラフ (GC) /質量分析計 (MS) は、GC 部 450GC 及び MS 部 320MS (ブルカードルトニクス製) の構成であった。GC 部の分析条件は、カラム: HP-20M (0.2mmID x 25m, 0.1 μ m)、カラム温度: 60 $^{\circ}$ C (1min) -5 $^{\circ}$ C/min -220 $^{\circ}$ C (20min)、注入口温度: 250 $^{\circ}$ C、注入法: スプリットレス法 (ページ開始時間 1min)、キャリアーガス: ヘリウム、カラムヘッド圧: 7.5psi。MS 部の分析条件は、イオン化法: EI、イオン化エネルギー: 70eV、イオン化温度: 250 $^{\circ}$ C、イオン化電流: 50 μ A、分析モード: SIM、モニターイオン: アニリン: m/z 93、66、アニリン-d₅: m/z 98、ナフタレン-d₈: m/z 136。

4) 標準原液の調製

アニリン標準溶液 (10mg/mL): アニリンを 100mg 採り、メタノールで全量 10 mL とした。

サロゲート溶液 (1mg/mL): アニリン-d₅ を 10mg 採り、酢酸メチルで全量を 10 mL とした。

内部標準物質は、ナフタレン-d₈ を 10mg 採り、n-ヘキサンで全量を 100 mL とした。もしくは、1,4-ジオキサン-d₈ (関東化学社製、1000mg/L) をメタノールで 10mg/L に調製した。

アニリン標準溶液及び内部標準物質溶液は -20 $^{\circ}$ C で保存し、使用時に適宜希釈した。

5) 水試料

東京都多摩地域地下水として、専用水道の水道原水 (26 ヶ所) 及び飲用井戸水 (90 ヶ所) を平成 24 年 5 月から 12 月に採水した。採水後 1 週間以内に試験溶液の調製に供した。

6) 試験溶液の調製

固相抽出-GC/MS 法では、環境省の要調査項目等調査マニュアル (平成 12 年 12 月) に準じて行った³⁾。市販の固相カートリッジ (Sep-Pak PS-2、250mg) を酢酸メチル 5mL、メタノール 5 mL、精製水 10 mL でコンディショニングした。水試料 500mL に NaOH 1g を加え室温で 30 分間放置した。サロゲート溶液

(1mg/mL) を 5 μ L 添加し、固相抽出 (流速 20mL/min) した。固相内の間隙水を除去後、酢酸メチル 4mL で溶出した。得られた抽出液を窒素気流下 1mL に濃縮し、内部標準溶液 1mL を加え 30 秒激しく振り混ぜた後、無水硫酸ナトリウム 3g で脱水した。得られた試験溶液を -20 $^{\circ}$ C で保存した。

HS-GC/MS 法では、残留塩素を含む試料は、バイアルにあらかじめアスコルビン酸ナトリウムを少量添加し、脱塩素処理した後、塩化ナトリウムを 3g 入れた測定用のバイアルに 10mL 採取した。バイアル密栓後、表 2 に示した HS-GC/MS の測定条件で測定を行った。

7) 定量

サロゲート法により定量計算を行った。すなわち、アニリンのピーク面積をサロゲート (アニリン-d₅) のピーク面積で除して求めた比とアニリンの濃度との関係より検量線を作成した。試験溶液中のアニリンの濃度はアニリンのピーク面積をサロゲートのピーク面積で除して比を求め、アニリンの検量線に基づき算出した。本法でのアニリンの定量下限値は 10ng/L とした。

1. 2 1,2,3-トリクロロベンゼン

1.2.1 ページ・トラップ (PT) - GC/MS 法

1) 試薬等

1,2,3-トリクロロベンゼンとの同時分析に用いた揮発性有機化合物 (VOCs) は、水質基準項目等に設定された 23 成分 (1,1-ジクロロエチレン、ジクロロメタン、*trans*-1,2-ジクロロエチレン、*cis*-1,2-ジクロロエチレン、クロロホルム、1,1,1-トリクロロエタン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、ベンゼン、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロプロパン、ブromジクロロメタン、*cis*-1,3-ジクロロプロペン、トルエン、*trans*-1,3-ジクロロプロペン、1,1,2-トリクロロエタン、テトラクロロエチレン、ジブromクロロメタン、*m*-キシレン、*p*-キシレン、*o*-キシレン、ブromホルム、*p*-ジクロロベンゼン) とした。内部標準物質は、1,2,3-トリクロロベンゼンに対しては 1,2,3-トリクロロベンゼン-d₃ を、VOC23 成分に対してはフルオロベンゼン及び *p*-ブromフルオロベンゼンを用いた⁴⁾。

別途、1,2,3-トリクロロベンゼンの異性体の 1,3,5-トリクロロベンゼン、1,2,4-トリクロロベンゼンとの分離についても併せて検討を行った。

2) 試験水の調製

1, 2, 3-トリクロロベンゼン 2.0mg/ml メタノール溶液（和光純薬製）および揮発性有機化合物混合標準原液（各 1mg/L、メタノール溶液）（関東化学製）をそれぞれメタノールで段階的に希釈して標準液を調製し、マイクロシリンジで精製水に添加し、0.1 μ g/L~2 μ g/L の標準液を調製した。内部標準物質として 4-ブromofluorobenzene を使用し、4-ブromofluorobenzene 標準原液（1mg/ml メタノール溶液、関東化学製）をメタノールで希釈し、10 μ g/ml メタノール溶液を調製し、オートサンプラーで検水 5ml 当たり 1 μ l 添加した。

3) 分析条件

PT-GC/MS 法の条件は、通常の VOCs と同様としたが、PT 条件において、デソープ温度を 220 $^{\circ}$ C から 240 $^{\circ}$ C、デソープ時間を 4 分から 6 分に変更した（表 5）。

GC/MS は、Saturn2200 (Varian 社製) を使用し、分析部はイオントラップ、イオン化モードは EI とした。1, 2, 3-トリクロロベンゼンの定量イオンは $m/z=180$ 、4-ブromofluorobenzene は $m/z=176$ とした。PT 装置は、3100 Sample Concentrator (TEKMAR DOHRMANN 社製) を使用し、トラップ管は AQUATRAP I、試料量は 5ml とした。

4) 添加回収試験

精製水、原水及び浄水に対して、1, 2, 3-トリクロロベンゼンを 0.2 μ g/L および 1 μ g/L となるように添加し、5 回繰り返し試験を行った。原水は前処理せずに使用し、浄水は、L(+)-アスコルビン酸ナトリウムで脱塩素処理したものをを用いた。

5) 実態調査

仙台市内の主要な 4 浄水場の原水 4 か所及び浄水（配水）4 か所、合計 8 か所を対象とし、平成 24 年 12 月の 1 回実施した。この際の定量下限値は 0.1 μ g/L であった。

また、関西地区の水道水質監視地点の水道原水（河川水、湖沼水、地下水）34 地点から採水した試料水について、平成 24 年 6 月及び 10 月の 2 回実施した。

1. 2. 2 HS-GC/MS 法

1) 分析方法

1, 2, 3-トリクロロベンゼン（スペルコ社製、200 μ g/L）は揮発性を有していることから、HS-GC/MS を用いて⁵⁾、VOCs 一斉分析法と同様の測定条件によって検討を行った。GC/MS の測定条件は表 11 に示し、得られた

SIM クロマトグラムは図 10 のとおりである。

2) 異性体の同定

トリクロロベンゼン類には 1, 2, 3-トリクロロベンゼンの他に 1, 2, 4-トリクロロベンゼン、1, 3, 5-トリクロロベンゼンの異性体が存在し、それぞれのマススペクトルはほとんど同様であることから、クロマトグラム上での分離が必要である。この測定条件下では図 10 のようにトリクロロベンゼン類が分離されていることを確認した。

3) 実態調査

大阪市庭窪浄水場の原水及び浄水において 3 回測定を行った。また、水源における検出実態把握として、淀川水系の主要河川の 8 地点で 1 回測定を行った。さらに淀川水系に存在する主要な下水処理場や工場の放流水についても 11 地点で 1 回測定を行った。

1. 3 ニトリロ三酢酸

1) 分析方法

ニトリロ三酢酸（以下 NTA と省略）は要検討項目の EDTA と物性、構造式が似ていることから、久保田らの分析方法⁶⁾を参考にして、固相抽出-誘導体化-GC/MS 法⁷⁾による分析方法の検討を行った。

NTA（関東化学社製、純度 100%）標準原液は 1M 水酸化ナトリウム溶液で 1000mg/L に調製し、さらに精製水で 10mg/L に希釈した。内部標準物質の 1, 2-シクロヘキサジアミン四酢酸（CyDTA）（同仁化学社製、純度 90%）については 1M 水酸化ナトリウム溶液で 100mg/L に調製し、これを内部標準原液として用いた。

メタノール 3mL、精製水 3mL でコンディショニングした固相カラム（Sep-Pak QMA）に 16M ギ酸で pH3 に調整した試料 100 μ l を通水速度 10mL/min で通水した。その後、固相カラムを精製水 3mL で洗浄し、通気乾燥後に 16M ギ酸 3mL で溶出を行い、その溶出液を遠沈管に採取し、その溶出液に CyDTA を 50 μ l 添加した。次にその遠沈管を 80 $^{\circ}$ C のウォーターバスで加温しながら、窒素吹きつけによって完全に乾固させ、三フッ化ホウ素メタノール錯体溶液（和光純薬社製、14%）を 1mL 添加し、密栓後、再び 80 $^{\circ}$ C のウォーターバスで 1 時間の誘導体化を行った。

放冷後、リン酸緩衝液 3mL 及びジクロロメタン 1.5mL を順次加え、抽出を行った後、

3000rpm で 5 分間遠心分離を行った。次にジクロロメタン層を分取し、無水硫酸ナトリウムで脱水したものを検液とし、GC/MS で測定した。GC/MS の測定条件は表 12 に示し、得られた NTA の SIM クロマトグラムは図 11 のとおりである。

2) 実態調査

大阪市庭窪浄水場の原水及び浄水において 3 回測定を行った。

2. 水道原水に係る医薬品の存在実態

2. 1 関西地域の医薬品の存在実態

1) 測定対象物質

表 13 に示す 14 種類の医薬品類について固相抽出-LC/MS/MS 法による測定を行った。

2) 前処理条件

供試試料(残留塩素を有する試料は L-アスコルビン酸で還元)を塩酸(10+1)で pH3.0 に調整した後に、固相カラム (Slim RP-2(GL Science) と Sep-Pak Plus AC-2(Waters)の連結)に固相抽出装置(アクアトレース SPE699)を用いて前処理した。

前処理工程における固相溶出から定容までのフローを図 12 に示す。

①インドメタシン、ケトプロフェン、アマンタジン、フェニトイン、ベザフィブラート、クロフィブリック酸(クロフブラート代謝物)、カルバマゼピン、エピナスチン、カンデサルタン、スルピリド、クロタミトン、ディート(忌避剤)の 12 種類の医薬品類と代謝物(グループ A)は、上段の固相カラム(RP-2)で溶出後、メタノールで 5mL にメスアップし、0.5mL を別のスピッツ管に分取し、精製水で 1mL にメスアップした試料を LC/MS/MS で測定した。

②イオパミドール、イオヘキソールの 2 種類の医薬品類(グループ B)は、①で分取した残りの溶出液と下段の固相カラム(AC-2)の溶出液を混合して最終的に 0.1mL まで濃縮し、精製水で 1mL にメスアップした試料を LC/MS/MS で測定した。

3) 供試試料への添加

原水の回収率と精製水の回収率との差が比較的大きい物質が存在し、原水中の共存マトリックスが回収率に影響を与えていることから、小西らの報告⁸⁾を参考にして、簡便にマトリックスの影響を補正するために一点標準添加法を用いて濃度を算出した。

この方法は、各供試試料に標準物質 100ng/L を添加した試料(定量値: X2)と添加していない試料(定量値: X1)の定量値より簡易補正する回収率 R(%) を求め、

$$R(\%) = (X2 - X1) / (100\text{ng/L}) \times 100(\%)$$

この回収率 R(%) より、供試試料中の濃度 X(ng/L) を算出する方法である。

$$X(\text{ng/L}) = X1 \times 100 / r$$

4) 分析装置及び測定条件

医薬品類の定量には日本ウォーターズ(株)製の Aquity UPLC TQD を使い、カラムは Waters(株)製 ACQUITY BEH C18 (1.7 μ m 2.1 \times 100mm) を用いて表 13 および表 14 に示す分析方法で行った。

2. 2 河川水等における医薬品類の存在実態調査

1) 測定対象とした医薬品類

医薬品類 20 物質: アセトアミノフェン、スルピリド、アマンタジン、エピナスチン、ジフェンヒドラミン、カルバマゼピン、フェニトイン、クラリスロマイシン、ロラゼパム、カンデサルタン、ロサルタン、ケトプロフェン、クロフィブリン酸、ベザフィブラート、クロタミトン、ジクロフェナク、ナテグリニド、メフェナム酸、トリクロカルバン、フェノフィブラート

内部標準物質: カルバマゼピン-d₁₀

2) 試験溶液の調製

試験溶液は鈴木らの方法⁹⁾に従って調製を行った。2 種類の固相カートリッジ PS-2 と HLB (いずれも日本ウォーターズ社製) をアセトニトリル 10mL、精製水 5mL でコンディ

ショニングを行い、PS-2 と HLB を直列に接続した。試料水 100mL にギ酸(LC/MS 用) 0.1mL を添加して pH を 3 に調整した後、PS-2 側から流速 20mL/min で通水を行った。通水後、それぞれの固相カートリッジに活性炭カートリッジ AC-2 (日本ウォーターズ社製) を連結して、通気により 30 分間乾燥を行った。乾燥後の PS-2、HLB それぞれについてアセトニトリル 5mL でバックフラッシュを行い、溶出液を合わせ、窒素気流下で約 1mL まで濃縮を行った。濃縮液をフィルター (Millex FH 13mm) でろ過し、洗液を合わせて、濃縮管内で窒素気流下、再度約 0.1mL まで濃縮を行った。次に、この試料を 0.1%ギ酸含有 10%アセトニトリル溶液で 0.2mL にメスアップを行った。このうち、

0.1mL をバイアル (250 μ L 不活性化ガラスインサート使用) に移し、内部標準物質 (カルバマゼピン-d₁₀、2mg/L アセトン溶液) 5 μ L を添加して LC-MS/MS による測定用検液とした。

3) LC-MS/MS の分析条件

LC-MS/MS 装置の分析条件を表 16 に、各化合物の測定条件を表 17 に示した。

4) 試料

都市部の河川水を試料とし、採水時期は平成 24 年 6 月及び 8 月とした。調査を行った。A 高度浄水処理施設の処理プロセスを図 13 に示した。原水 (①) から浄水 (⑤) に至る工程水 [凝集沈殿処理水 (②)、オゾン処理水 (③)、活性炭処理水 (④)] を採水し、測定用試料とし、浄水処理過程における挙動を検討した。

2. 3 多摩川流域におけるタミフルの実態調査

1) 調査地点および期間

多摩川流域の下水処理場放流水と河川水について、それぞれ 6 ヶ所で調査した (図 16)。平成 24 年 1 月 30 日と 31 日の 2 日間に全 12 ヶ所の流域調査をし、平成 23 年 11 月から平成 24 年 8 月に上河原堰と下水処理場 F でモニターした。また、水道水源である川崎市多摩区の井戸について、7 ヶ所で調査した (図 17)。調査した井戸はすべて深さ 10m から 15m 程度の浅井戸で、平成 23 年 11 月から平成 24 年 10 月にモニターした。さらに、川崎市内の三つの浄水場において、原水と浄水を平成 24 年 2 月に調査した。

2) 分析方法

試料は 500mL とし、内部標準液 (OP-d5 (2mg/L)) を 10 μ L 添加した後にギ酸で pH3 程度に調整した。メタノールと MilliQ 水でコンディショニングした固相カラム (日本ウォーターズ製、Oasis MCX plus) に、pH 調整した試料を 20mL/min で通水した。通水後、窒素ガスで通気乾燥させ、5%濃アンモニア水含有メタノール溶液 5mL で溶出させた。これに窒素ガス吹き付けて 1mL とし、LC/MS により分析した (表 18)。

LC/MS の 5 回繰り返し分析精度を確認した結果、1 μ g/L におけるタミフル (OP) とその活性体代謝産物 (OC) の変動係数 (CV) はそれぞれ 7%と 8%であった。また、MilliQ 水、河川水、下水処理場放流水に 0.2 μ g/L

になるように標準溶液を添加して回収試験を行った結果、回収率はいずれも 85%から 100%の範囲で良好な結果であった。分析全体における定量下限値は、LC/MS の定量下限値と濃縮倍率 (500 倍) から 0.002 μ g/L とした。

3) 塩素処理及び活性炭処理

MilliQ 水に OP と OC がそれぞれ 0.2 μ g/L になるように標準溶液を添加し、処理性を検討した。塩素処理は残留塩素が 1mg/L になるように次亜塩素酸ナトリウムを添加し、一定時間経過後、チオ硫酸ナトリウムで残留塩素を除去した後に分析した。活性炭処理は、粉末活性炭が 5mg/L から 30mg/L になるように添加してジャーテストを行い、ガラス繊維ろ紙 (東洋濾紙製、ADVANTEC GB-140) でろ過した後に分析した。

2. 4 医薬品類の健康に及ぼすリスクに関する検討

医薬品に有効成分として使用されている化学物質の河川水中濃度の実測値については、わが国で全国的に広範囲に一般的に使用されている医薬品から、抗炎症鎮痛解熱薬 28 種、抗アレルギー薬 13 種、糖尿病治療薬 8 種、高脂血症治療薬 4 種、高血圧治療薬 27 種、抗精神病薬 20 種¹⁰⁾、抗てんかん薬 3 種、パーキンソン病治療薬 2 種、合成抗菌剤 1 種、合計 106 種を選択し、関東地区の代表河川として多摩川、関西地区の兵庫県を流れる 2 河川の実態測定を行った結果を利用した¹¹⁾。多摩川では、2004 年 10 月～2005 年 3 月まで毎月 1 回、及び 2010 年 2 月、5 月、8 月、11 月の 4 回、11 地点で採水し、濃度を測定した。兵庫県では M 川と K 川の 2 河川で、各々 16 地点において 2010 年 5 月、8 月、11 月の 3 回採水し、濃度を測定した。採水した河川は、水道用原水の取水を行っている河川である。採水地点については、上流から下流にかけて分散し、また、下水処理場からの放流水の混入率が高い地点も含まれており、水道用原水の取水地点と試料水採水地点とは必ずしも一致していない。

医薬品に有効成分として使用されている化学物質の検出値は、それぞれの測定方法による定量下限値未満の値は「未検出」として評価した。評価に使用した検出最大濃度は、採水期間、採水地点に関わらず、実測値の中で最もリスクが高い場合を評価

の対象とするために、最も高い濃度を用いた。

C. 研究結果及び考察

1. 新規追加要検討項目の分析方法及び実態調査

1. 1 アニリン

1) GC/MS 法による分析方法の妥当性確認と実態調査結果

ここに示した分析条件において、アニリンの検量線は 0.005~0.1mg/L (水試料換算値 0.01~0.2 μ g/L) の範囲で良好な直線性 ($r^2=0.9998$) が得られた (図 1)。アニリンの装置定量下限値は 0.006 μ g/L (水試料換算値) であり、水道水の目標値 20 μ g/L と比較し十分に低い値であった (表 1)。GC/MS/SIM クロマトグラムを図 2 に示す。クロマトグラム上に妨害物質は認められず、アニリン及びアニリン- d_5 は、良好な分離が行えることがわかった。本分析法におけるアニリン- d_5 の回収率は、約 50%であったことから、定量は、内部標準法ではなく、サロゲート法で行う必要があった。アニリンの添加回収率は精製水及び水道水で、それぞれ 114 \pm 5%及び 112 \pm 6%で、変動係数は 5%未満であった。以上のことから、今回検討したアニリンの分析法は、検査法として妥当であることがわかった。

本法を用いて、多摩地域の井戸水中のアニリンの存在実態調査を実施した。専用水道の水道原水 26 件からはアニリンは検出されなかった。一方、飲用井戸 90 件中 1 件から、アニリン 0.02 μ g/L が検出された。水道水のアニリンの目標値 20 μ g/L と比較すると、検出濃度は非常に低かった。

2) HS-GC/MS 法による分析方法の妥当性確認と実態調査結果

アニリン及び 1,4-ジオキサン- d_8 の SIM クロマトグラムを図 3 に示した。検量線の相関係数、定量下限値、真度及び併行精度を求めた結果は表 3 に示した。

検量線については標準液を表 3 に示した各濃度レベルについて 5 回測定を行い、その平均値から作成した。その結果、全ての化合物について相関係数が 0.998 以上となり、良好な結果が得られた。

定量下限値は各濃度レベルにおける変動係数 (以下、CV (%)) を求め、べき乗の回帰式から CV%が 20%となる濃度を算出し

た。さらに、浄水及び原水に各化合物を定量下限値濃度となるよう添加し、真値及び併行精度を求めた結果、それぞれ 70~120%及び 20%以下であったことから、これらの濃度を定量下限値として確定した。

今回、開発した新分析法は従来法である環境省の要調査項目等調査マニュアルに比べ、溶媒を必要としない HS-GC/MS 法を採用することによって、作業の簡便化と分析時間の大幅な短縮を可能とした。

大阪市庭窪浄水場の原水及び浄水において 3 回測定を行った。また、水源における検出実態把握として、淀川水系の主要河川の 8 地点で 1 回測定を行った。さらに淀川水系に存在する主要な事業所 (下水処理場・工場) の放流水についても 11 地点で 1 回測定を行った。事業所排水 1 か所において、定量下限値の 0.2 μ g/L で検出されたのみであった¹⁾²⁾。

1. 2 1,2,3-トリクロロベンゼン

1.2.1 分析方法の検討

1) PT-GC/MS 法による分析条件の詳細検討

PT-GC/MS の原理は、水試料中に不活性ガス (ヘリウム) を通気して水中に存在する揮発成分を強制的に気相中に移動させ、それらの成分を吸着剤に一旦保持し、その後加熱脱離させて GC/MS へ導き測定する方法である。このような原理から、測定条件として、揮発成分を水試料 (液相) から気体 (気相) として追い出すためのパージ時間、トラップ管に捕集された揮発成分の脱着のためのデソープ時間、トラップ管のエージング (空焼き) のためのベーク時間が感度に影響を与えることから、パージ時間を 2~16 分間、デソープ時間を 3~10 分間、ベーク時間を 5~25 分間の範囲で変化させて、1,2,3-トリクロロベンゼンと VOCs23 成分の同時分析に最適な測定条件を検討した。

分析における迅速性と効率性の観点から、1,2,3-トリクロロベンゼンと VOC23 成分の同時分析法を検討した。パージ時間を 2~16 分の間で変化させたところ、殆どの有機化合物の強度値は 8~10 分で最大 (図 6) となり、一部の低沸点有機化合物の検出強度は 8 分以降に経時的に減少したことから、最適なパージ時間を 8 分とした。同様の検討を行い、デソープ時間は 3~10 分の間で変化させた結果として 6 分、ベーク時間は 5~25 分の間で変化させた結果として

15分が最適と判断された。これらの結果を含めてPT部の条件を表9に、GC/MSの条件を表10に示した。これらの条件を用いて測定を行った結果、図7のトータルイオンクロマトグラムに示すように、トリクロロベンゼン類（1,2,3-トリクロロベンゼン、1,3,5-トリクロロベンゼン、1,2,4-トリクロロベンゼン）はVOC23成分が全て検出された後に鋭敏なピークとして認められた。これらの3種類は異性体であり、同一のマススペクトルを有するが、本分析条件では検出時間が異なるため分離定量が可能であった。また、図8には1,2,3-トリクロロベンゼンのマススペクトル（1,3,5-トリクロロベンゼン、1,2,4-トリクロロベンゼンも同様）を示した。m/z 109、145、180、182の4つの質量数が確認されたが、それらの強度からm/z 180を定量イオン、m/z 182を確認イオンとして選択した。同様に、内部標準物質である1,2,3-トリクロロベンゼン-d₃は、m/z 148を定量イオン、m/z 185を確認イオンとして採用した。さらに、1,2,3-トリクロロベンゼンとVOC23成分のマスクロマトグラムを検討した結果、各物質のピーク形状、分離性は共に良好であり、1,2,3-トリクロロベンゼンはVOC23成分と同時分析が可能であることが明らかとなった（図8）。1,2,3-トリクロロベンゼン（濃度範囲：0、0.00001~0.010mg/L）の直線性は良好で、相関係数 $r=0.999$ と高い相関関係が認められた。河川水への添加回収率（0.0001mg/L、 $n=5$ ）は101%、変動係数は3.4%と良好であった。また、全ての測定対象物質の分析時間は42分と短時間で、1,2,3-トリクロロベンゼンの定量下限値は0.00003mg/Lと高感度分析が可能であり、適用可能であることが示された。

HS-GC/MS法は簡便で迅速な分析が可能であるが、感度面ではPT-GC/MS法が約7倍高感度であった。

2) PT-GC/MS法による同時分析の検討

すでに設定されたPT-GC/MS法によるVOCsの分析方法を用いて、同時分析ができるかどうかを確認した。

1,2,3-トリクロロベンゼンの検量線は、0から2 μ g/Lの濃度範囲で、決定係数(R^2)0.9988となり、良好な直線性が得られた（図4）。また、0.1 μ g/Lにおいて良好なクロマト（S/N300以上）が得られたため、

0.1 μ g/Lを定量下限値とした。

同時に測定したVOCs23成分は、濃度範囲0から2 μ g/Lの濃度範囲で、決定係数(R^2)0.9915~0.9999の検量線が得られ、良好な直線性を示していた（表6）。

添加回収試験の結果、1,2,3-トリクロロベンゼンの回収率は、0.2 μ g/L添加した場合は、精製水101.5%、原水100.1%、浄水101.5%、1 μ g/L添加した場合は、精製水101.6%、原水93.4%、浄水92.9%と良好であった（表7）。

1,2,3-トリクロロベンゼンの変動係数は、0.2 μ g/L添加した場合は、精製水2.9%、原水3.2%、浄水7.4%、1 μ g/L添加した場合は、精製水5.0%、原水3.2%、浄水10.9%と良好であり、適用可能であることが示された。

3) HS-GC/MS法による同時分析の検討

すでに設定されたHS-GC/MS法によるVOCsの分析方法を用いて、同時分析ができるかどうかを確認した。

検量線の相関係数、定量下限値、真度及び併行精度を求めた結果を表3に示した。

検量線については標準液を表3に示した各濃度レベルについて5回測定を行い、その平均値から作成した。その結果、全ての化合物について相関係数が0.998以上となり、良好な結果が得られ、適用可能であることが示された。

定量下限値は各濃度レベルにおける変動係数（以下、CV(%)）を求め、べき乗の回帰式からCV%が20%となる濃度を算出した。さらに、浄水及び原水に各化合物を定量下限値濃度となるよう添加し、真度及び併行精度を求めた結果、それぞれ70~120%及び20%以下であったことから、これらの濃度を定量下限値として確定した。

1.2.2 実態調査結果

実態調査を行った関西地区の水道水質監視17地点（34検体）の原水中の1,2,3-トリクロロベンゼンの濃度はN.D.

（0.03 μ g/L未満）~0.07 μ g/Lの範囲であった（図9）。また、検出値は目標値0.02mg/Lと比較して低濃度レベル（0.35%）にあり、その検出頻度は34検体中2検体（検出率：5.9%）であった。今回の水道原水の実態調査結果から、1,2,3-トリクロロベンゼンが検出される頻度は低く、検出濃度も極微量であった。また、1,2,3-トリクロロベンゼン

ンは、浄水からは全く検出されず、安全性が確保されていることが確認できた。

仙台市内の主要な4浄水場の原水4か所及び浄水（配水）4か所、合計8か所を対象とし、平成24年12月の1回実施した。定量下限値は0.1 μ g/Lにおいて、すべての箇所検出されなかった（0/8）（表8）。

大阪市庭窪浄水場の原水及び浄水において3回測定を行った。また、水源における検出実態把握として、淀川水系の主要河川の8地点で1回測定を行った結果、全ての調査において、未検出であった¹⁾²⁾。

1. 3 ニトリロ三酢酸

1) 分析方法の検討

検量線の相関係数、定量下限値、真度及び併行精度を求めた結果を表3に示した。

検量線については標準液を表3に示した各濃度レベルについて5回測定を行い、その平均値から作成した。その結果、全ての化合物について相関係数が0.998以上となり、良好な結果が得られた。

定量下限値は各濃度レベルにおける変動係数（以下、CV（%））を求め、べき乗の回帰式からCV%が20%となる濃度を算出した。さらに、浄水及び原水に各化合物を定量下限値濃度となるよう添加し、真値及び併行精度を求めた結果、それぞれ70~120%及び20%以下であったことから、これらの濃度を定量下限値として確定した。

今回、開発した新分析方法は従来法である環境省の要調査項目等調査マニュアルに比べ、NTAでは固相抽出法の採用により、濃縮時間が短縮され、作業の簡便化と分析時間の大幅な短縮を可能とした。

2) 実態調査の結果

NTAは原水中に0.7~1.2 μ g/L存在し、浄水については全て未検出であった¹⁾²⁾。

2. 水道原水に係る医薬品の存在実態

2. 1 関西地域の医薬品の存在実態

実態調査を行った結果を表15に示す。

医薬品類については、水源池の流入河川でそれぞれ6物質から8物質が、原水で3物質が検出されていたが、いずれもその濃度は徐々に低くなっており、浄水で2物質が検出されているだけであった。

また、浄水で検出された医薬品類は、いずれもヨウ素系の尿路・血管用X線造影剤であった。この物質は、淀川では μ gオーダーで検出されることがあり、浄水処理（高

度浄水処理）であまり除去されないことから¹⁾、淀川を水源とする浄水場の原水・浄水と比較すると1オーダー以上低い値となっていた。

2. 2 河川水等における医薬品類の存在実態調査

1) 原水中の医薬品類の濃度レベル

本研究では、河川等で比較的検出事例が報告されている医薬品類を対象として、すでに確立された分析法を用いて、関西地区の都市部を流れる河川の水道原水中の医薬品類の濃度レベルと高度浄水処理過程（オゾン処理、活性炭処理）における除去挙動について調査を行った。

実態調査の結果（6月、8月）から、原水から比較的高い濃度で検出された医薬品類は、クロタミトン（38ng/L、113ng/L）、カンデサルタン（25ng/L、80ng/L）、カルバマゼピン（18ng/L、38ng/L）、スルピリド（6.4ng/L、16ng/L）、アマンタジン（3.1ng/L、67ng/L）であった（図14）。

検出された各医薬品類の用途は、クロタミトンは外用の疥癬治療薬及び鎮痒薬（痒み止め）、カンデサルタンは高血圧治療薬、カルバマゼピンは抗てんかん薬、向精神薬、スルピリドは統合失調症・うつ病及び胃潰瘍・十二指腸潰瘍の治療薬、アマンタジンはパーキンソン病治療薬、抗インフルエンザウィルス薬であった。その他の医薬品類については、不検出~4.6ng/Lの濃度レベルにあった。

2) 浄水処理過程における医薬品類の挙動

対象とした20医薬品類の浄水処理過程における挙動について、6月採水試料の結果を図14に、8月採水試料の結果を図15に示した。なお、アセトアミノフェン、エピナスチン、ナテグリニド、フェノフィブラートの4種類の医薬品については、いずれの試料からも検出されなかった。また、6月採水試料（図14）ではロサルタン、ジクロフェナク、メフェナム酸、クロフィブリン酸は検出されなかった。

原水から検出された殆どの医薬品は、凝集沈殿処理で僅かに除去され、オゾン処理で完全に分解・除去され、オゾン処理以降の工程では全く検出されなかった。具体的な例として、クロタミトン、スルピリドは、凝集沈殿処理とオゾン処理で100%除去され、浄水では不検出であった。また、一部

の医薬品において、原水の検出濃度よりも凝集沈殿処理後の濃度値が高くなる結果が認められたが、浄水処理施設の濾材の逆洗水の影響と考えられた。本研究結果から、河川水等から検出された本研究対象医薬品類は、高度浄水処理過程における凝集沈殿処理、オゾン処理、活性炭処理により除去され、浄水では不検出となっている実態が明らかとなった。

2. 3 多摩川流域におけるタミフルの実態調査

1) 河川水と下水処理場放流水

流域調査の結果を図 18 に示す。河川水については、上流 2ヶ所では不検出だったが、下流 4ヶ所では OP と OC がともに検出された。検出された 4ヶ所の平均濃度は OP 0.062 $\mu\text{g/L}$ 、OC 0.18 $\mu\text{g/L}$ であった。一方で下水処理場については、調査対象とした全ての処理場で OP と OC が検出され、平均濃度はそれぞれ 0.21 $\mu\text{g/L}$ と 0.53 $\mu\text{g/L}$ であった。流域の主な下水処理場は河口から 44km より下流に位置し、河川水の OP と OC は 40km 付近から下流で検出されていることから、下水処理場が主な排出源であると考えられた。

次に、インフルエンザの患者報告数¹³⁾と、下水処理場 F と上河原堰のモニター結果を図 19 に示す。1月末から急速にインフルエンザが流行し、3月から4月にかけて患者報告数が減少した。下水処理場 F の OP と OC も患者報告数の変化に伴い変動したが、少し遅れて変動していた。この遅れは服用の継続期間などによるものと考えられた。一方、上河原堰も同様に1月末から2月にかけて濃度が上昇したが、2月末から3月にかけての濃度の低下が顕著であった。これは、降水量が増えて河川流量が増加したためと考えられた。

2) 地下水

地下水のモニター結果を図 19 に示す。OP は、今回の調査ではあまり検出されず、定量下限値以上で検出されたのは井戸 B、C、D、E のみで、最高で 0.014 $\mu\text{g/L}$ (井戸 D)であった。一方、OC については全ての井戸で検出され、最高で 0.25 $\mu\text{g/L}$ (井戸 D(2月8日))であった。さらに、井戸ごとに濃度変動が観察され、井戸 D が最も早くピークを迎え、続いて井戸 C と E、井戸 F、井戸 A、井戸 G と続いた。井戸 B は3月と4月に二

回ピークがあり、井戸 A と井戸 C を混合したような変動を示した。過去の報告¹⁴⁻¹⁶⁾から主な汚染源は多摩川の地下浸透によるものと考えられ、河川から井戸までの移動時間が長いほどピークが遅れたと考えられた。今回の調査で、OC はインフルエンザ流行期よりもかなり長期間にわたって水環境中に存在していることが確認された。

OP は、地下水は上河原堰より非常に濃度が低いことから、地下浸透中に除去されやすいと考えられた。OC は、井戸 D では上河原堰の 87% (平均濃度) であり、除去されにくいと考えられたが、OP の分解により OC が生成している可能性もある。また、移動時間が長いと考えられる井戸ほど低濃度になる傾向があり、一部は除去されると考えられた。

3) 浄水場の原水と浄水

浄水場での調査結果を表 19 に示す。OP は一部の浄水場で検出され、OC はすべての浄水場で検出された。OP と OC はともに浄水でも検出されていることから、浄水処理では除去しきれないと考えられた。

4. 塩素処理性および活性炭処理性

はじめに塩素処理性について図 20(a) に示す。OP と OC はともに塩素で処理されたが、速やかには処理されなかった。24 時間後でも半分以上残存し、5 日後でも 1 割程度残存していた。このため浄水が汚染された場合、一部は給水栓まで到達すると考えられた。

次に活性炭処理性について図 20(b) に示す。OP と OC はともに活性炭で処理され、OP の方がより除去されやすかった。OP と OC はともに活性炭 20mg/L で 1 割以下まで除去された。

4. 医薬品類の健康に及ぼすリスクに関する検討

浄水処理した水道水中に医薬品の有効成分としての化学物質が検出される可能性を基に、水道水を介して摂取するリスクについて評価した。

採水は、水道用原水の取水を行っている河川として、関東地区では多摩川、関西地区では兵庫県を流れる 2 河川を選び、上流から下流にかけて、存在実態濃度が高いと推測される下水処理場からの放流水の混入率が高い地点も含め行った。これは、水道原水の取水を考えると過剰な負荷を見込む

こととなるが、都市河川でスポット的な高濃度の状況が起こりうる恐れを棄却できないため、最悪の状況を推定するためには必要であると考えた。多摩川では、2004年10月～2005年3月まで毎月1回、及び2010年2月、5月、8月、11月の4回、11地点で得られた濃度、兵庫県ではM川とK川の2河川で、各々16地点において2010年5月、8月、11月の3回で得られた濃度から、最高検出濃度を求めた¹²⁾。

106種の医薬品に使用されている化学物質の中で、定量下限値以上で有意に検出されたのは、43種であった。検出された化学物質成分の中で最も高い濃度検出されたのは、抗精神病薬として使用されているスルピリドの3.232 µg/Lであった。1 µg/L以上で検出実態のあったのは、スルピリドの他に合成抗菌剤のクラリスロマイシンの1.760 µg/Lの1種のみであった。また、生態系への環境影響が懸念される濃度レベルとして想定されている0.5 µg/L以上の検出実態のあったのは、抗アレルギー薬ジフェンヒドラミンの0.826 µg/L、糖尿病治療薬ベザフィブラートの0.750 µg/L、抗アレルギー薬エピナスチンの0.683 µg/L、抗炎症鎮痛解熱薬アセトアミノフェンの0.671 µg/L、パーキンソン病治療薬アマントジンの0.564 µg/L、抗てんかん薬フェニトインの0.561 µg/Lの6種であった。0.5 µg/Lの濃度レベル¹¹⁾は、現在と同程度の排出量が継続的に長期間あり、下水処理及び環境中で分解消失することが少ないと仮定すると、0.5 µg/L以上の濃度で検出されている有効成分の化学物質は、1 µg/Lの濃度まで、限りなく近づいていく恐れがあるとみることができることによる。

評価結果に用いた最高検出濃度には、下水処理放流水の結果を一部含んでいる。冬季の渇水期等の最悪の条件を考慮すると、下水処理放流水の一般公共用水域における希釈倍率は2～10倍以上と推定されている。したがって、最悪の条件で下水処理放流水が一般公共用水域においてほとんど希釈されないとして、河川水中濃度と同一になる恐れがあるものとして、暫定的に評価に用いた。

推定一日摂取最大量は、河川水から取水された水道用原水に含まれる医薬品由来の化学物質が、浄水処理工程で除去処理でき

なかった場合を想定して、毎日、飲料水として2L飲料した際に摂取される量として求めた（「検出最高濃度」×2(L)）。

推定一年間最大摂取量は、推定一日摂取最大量を365日毎日摂取した際に摂取される量を想定して求めた（「推定一日摂取最大量」×365（日））。

推定生涯最大摂取量は、推定一年間最大摂取量を70年間、毎日摂取した際に摂取される量を想定して求めた（「推定一年間最大摂取量」×70（年））。

代謝・排泄されずに体内に蓄積したと想定した場合の推定生涯最大摂取量の、一日最大有効投与量¹⁷⁾に対する割合を求めた結果、エピナスチンが175%、カンデサルタンが142%、ロラゼパムが34%、スルピリドが28%及びジフェンヒドラジンが26%であった。これらの医薬品由来の化学物質以外は、10%以下であった。

エピナスチンは、ヒスタミンH1拮抗薬として抗アレルギー薬（抗ヒスタミン薬）として用いられている。エピナスチンの半減期は9.1時間とされており、吸収一日後には1/4程度となると推算されることから、70年間の蓄積量は計算され35mg（175%）となることはなく、一日最大有効投与量を超えることはないとは推定される。

カンデサルタンは、アンジオテンシンII受容体の競争的阻害剤として高血圧の治療に用いられている。カンデサルタンの半減期は5.1～10.5時間とされており、吸収一日後には1/4程度となると推算されることから、70年間の蓄積量は計算された17mg（142%）となることはなく、一日最大有効投与量を超えることはないとは推定される。

見方を変えて、一日最大有効投与量に対して、推定一日摂取最大量 10^{-5} 以下であるとリスクは限りなく低いと想定すると、推定生涯最大摂取量の一日最大有効投与量に対する割合が51%以上の医薬品由来の化学物質に注意を払う必要があるといえる。該当するのは、エピナスチンが175%、カンデサルタンとロラゼパムの2物質となる。

以上の考察から、対象とした106種の医薬品に使用されている化学物質の中で、今後の一般公共水域の濃度の推移や、浄水工程における挙動に注意を払うことの優先度が高い物質は、エピナスチン、カンデサルタン、ロラゼパム、スルピリド及びジフェ

ンヒドラジンの5種があげられる。

5. 塩素有機溶剤とその代謝産物の発がん性について

2012年10月18日、国際がん機関(IARC)において7カ国の専門家により、数種の塩素有機溶剤とその代謝産物の発がん性について再評価された^{1,8)}。その結果は、IARCモノグラフ106巻として発行される予定となっている。その資料から、新しい分類を紹介する。

トリクロロエチレン：グループ1，テトラクロロエチレン：グループ2A，1,1,1,2-テトラクロロエタン：グループ2B，1,1,1,2,2-ペルクロロエタン：グループ2B，ジクロロ酢酸：グループ2B，トリクロロ酢酸：グループ2B，クロラール及び抱水クロラール：グループ2A(格上げ)とされている。

D. 結論

アニリンはサロゲート(アニリン-d₅)を用いて固相抽出-GC/MS法もしくはHS-GC/MS法により、1,2,3-トリクロロベンゼンはトリハロメタン類やVOCsとの一斉分析が可能なHS-GC/MS法により、NTAは固相抽出-誘導体化-GC/MS法により、定量下限値は目標値の1/400~1/100が求められる分析法を設定することができた。

大阪市庭窪浄水場の浄水、原水、淀川流域河川水及び事業所放流水のアニリンの実態調査を実施した結果では、事業所排水1か所において、定量下限値の0.2µg/Lで検出されたのみであった。また、多摩地区の井戸水中のアニリンの検出率は1%未満(1ヶ所/116ヶ所)と低く、検出濃度は0.02µg/Lと水道水の目標値20µg/Lと比べ非常に低かった。

1,2,3-トリクロロベンゼンの実態調査の結果では、関西地区の水道水質監視地点の原水からの検出頻度は34検体中2検体(検出率：5.9%)であり、検出値は目標値0.02mg/Lと比較して十分に低濃度レベルにあり、浄水では不検出であった。また、大阪市庭窪浄水場の浄水、原水、淀川流域河川水及び事業所放流水では、冬季に実態調査を行ったすべての箇所目標値の1/200である0.1µg/L未満であり、検出されなかった。

大阪市庭窪浄水場の浄水、原水、淀川流

域河川水及び事業所放流水の実態調査を実施した結果では、NTAは原水で0.7~1.2µg/L検出されたものの、目標値の1/100以下の低濃度であり、また浄水では未検出であった。

20種類の医薬品類を対象に、LC-MS/MS法を用いて、原水の存在実態及び浄水処理過程における除去挙動についても調査した結果、原水から医薬品類が数ng/L~百数十ng/Lの濃度レベルで検出された。対象とした医薬品類は、凝集沈殿処理、オゾン処理、活性炭処理工程で分解・除去され、浄水では不検出(定量下限値未満)となることが明らかとなった。

また、関西地区の実態調査では、水源池の流入河川でそれぞれ6物質から8物質が、原水で3物質が検出されていたが、いずれもその濃度は徐々に低くなっており、浄水で2物質が検出されているだけであった。浄水で検出された医薬品類は、いずれもヨウ素系の尿路・血管用X線造影剤であった。この物質は、淀川ではµgオーダーで検出されることがある。浄水処理(高度浄水処理)であまり除去されないことが報告されている。今回の調査結果は、淀川を水源とする浄水場の原水・浄水と比較すると、1オーダー以上低い値であった。

多摩川流域でOPとその活性代謝物であるOCの実態調査を行ったところ、インフルエンザの流行に伴って下水処理場放流水と河川水でOPとOCが検出された。地下水の調査では、OPが一部の井戸で検出され、OCはすべての井戸で検出された。地下水のOCは涵養源である多摩川より遅れて検出され、この遅れは地下での移動時間に由来すると考えられた。浄水場での調査では、OPは一部の浄水場で検出され、OCはすべての浄水場で検出された。OPとOCはともに浄水でも検出されていることから、浄水処理では除去しきれないと考えられた。浄水処理性を検討した結果、塩素処理ではOPとOCともに速やかには処理されなかった。一方、活性炭処理では、20mg/LでOPとOCともに1割以下まで除去された。

河川中もしくは下水処理放流水中の最大実測検出濃度を用いて、一生涯飲料水を介して医薬品類を摂取し続けたと仮定した場合のリスクを評価した。摂取した医薬品類が、代謝・排泄されずに体内に蓄積した

と想定した場合の推定生涯最大摂取量が、一日最大有効投与量に対する割合は、エピナスチンが 175%、カンデサルタンが 142%、ロラゼパムが 34%、スルピリドが 28%及びジフェンヒドラジンが 26%であった。これらの医薬品由来の化学物質以外は、10%以下であった。最大の割合であったエピナスチンにおいても、一日最大有効投与量に対して、一生涯で 2 倍以下、一日摂取量については 6.8×10^{-5} であった。この評価において、対象とした 106 種の医薬品に使用されている化学物質の中で、今後の一般公共水域の濃度の推移や、浄水工程における挙動に注意を払うことの優先度が高い物質は、エピナスチン、カンデサルタン、ロラゼパム、スルピリド及びジフェンヒドラジンの 5 物質であることが示された。

〔謝辞〕本研究を実施するに当たり、兵庫県生活衛生課及び水道事業体の協力を得ましたので、ここに記して深謝いたします。

E. 参考文献

- 1) 鶴田朋子、宮田雅典、林広宣、2006、固相抽出-LC-MS/MS による医薬品類の分析法の開発及び高度浄水処理過程での挙動、水道協会雑誌、81(1)、13-31、2012-01-01.
- 2) 環境省水・大気環境局水環境課(2007)：平成 17 年度要調査項目測定結果.
- 3) 環境省の要調査項目等調査マニュアル(平成 12 年 12 月).
- 4) 厚生労働省健康局水道課：平成 23 年度第 1 回水質基準逐次改正検討会 資料 3 (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000024pyr-att/2r98520000024q3y.pdf>)
- 5) 環境省水質保全局水質管理課、要調査項目等調査マニュアル水質、底質、水生生物(揮発性有機化合物ヘッドスペース法)平成 12 年 2 月、4) 環境省水質保全局水質管理課、要調査項目等調査マニュアル水質、底質、水生生物(アニリンの分析方法)平成 12 年 2 月.
- 6) 久保田ら：固相抽出-誘導体化-GC/MS 法による EDTA の測定法の検討、第 61 回全国水道研究発表会講演集(平成 22 年 5 月).
- 7) 環境省水環境部企画課、要調査項目等調査マニュアル水質、底質、水生生物(NTA の分析方法)平成 14 年 3 月.
- 8) 小西千絵、宝輪勲、中田典秀、小森行也、鈴木穂、田中宏明、2006、水環境中医薬品類の LC/MS/MS による一斉分析法の検討、環境工学研究論文集、43、73-82.
- 9) 鈴木俊也、矢口久美、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.
- 10) 今日の治療薬(2012 年版)編集：浦部晶夫、島田和幸、川合眞一、南江堂.
- 11) 厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「医薬品の環境影響評価ガイドラインに関する研究」平成 22 年度総括・分担研究報告書.
- 12) 當山裕一、今村康夫、深瀬勝巳、原郁夫、松井克肇：第 56 回日本水道協会関西支部水道研究発表会講演要旨集 pp36-39 (2012).
- 13) 定点報告疾病集計表週報告分(東京都) (<http://survey.tokyo-eiken.go.jp/epidinfo/weeklygender.do>)
- 14) 山中勝、第 45 回全国水道研究発表会講演集、528-529 (1994).
- 15) 阿部晃文ら、水環境学会誌、33、151-157(2010) .
- 16) Abe, A., The 9th International Symposium on Water Supply Technology Proceedings & Abstracts, 187-188 (2012).
- 17) 治療マニュアル 2012；監修：高久史麿、矢崎義雄(医学書院)
- 18) Carcinogenicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene, some other chlorinated solvents, and their metabolites. www.thelancet.com/oncology. Vol.13, December 2012.

F. 健康危機情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

- 1) 阿部晃文：多摩川流域におけるタミフルの実態調査, 平成 24 年度日本水道協会 関東地方支部水質研究発表会 (2012. 11).
- 2) Akifumi A. : Monitoring of Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) and Phosphorous Fire Retardants in the Tama River Basin in Japan. The 9th International Symposium on Water Supply Technology (2012. 11).

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案特許
なし。
3. その他
なし。

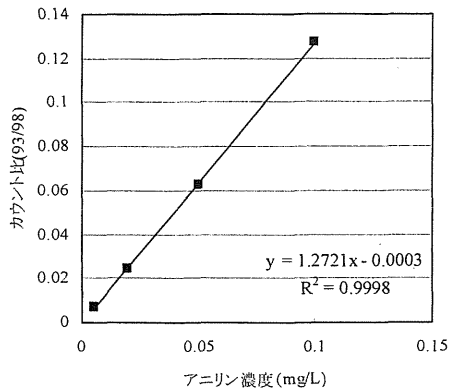


図1 アニリンの検量線

表1 アニリンの装置定量下限値

| サンプル | アニリン濃度 (μg/L) |
|--------------|---------------|
| 1 | 0.021 |
| 2 | 0.021 |
| 3 | 0.021 |
| 4 | 0.021 |
| 5 | 0.020 |
| 6 | 0.021 |
| 7 | 0.021 |
| 8 | 0.021 |
| 9 | 0.021 |
| 10 | 0.021 |
| 平均 | 0.0209 |
| 標準偏差 | 0.000316 |
| 変動係数 (%) | 1.5 |
| 検出下限値 (μg/L) | 0.00095 |
| 水試料換算値 | 0.002 |
| 定量下限値 (μg/L) | 0.00316 |
| 水試料換算値 | 0.006 |

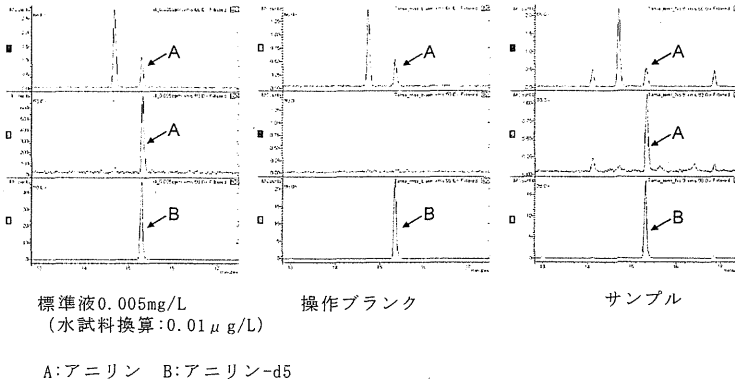


図2 アニリンのGC/MS
クロマトグラム

表2 アニリンのGC/MS測定条件

| GC/MS部 | | GC/MS-QP2010Plus(島津製作所製) | | | |
|--|-----------|--------------------------------|--------|--------------|-------|
| カラム: VOCOL(60m,0.25mm,1.5 μm) | | | | | |
| 昇温条件: 60°C(1min)→20°C/min→200°C(20min) | | | | | |
| キャリアガス圧力 | 213kpa | イオン源温度 | 200°C | 定量イオン(m/z) | 93 |
| キャリアガス流量 | 2.1mL/min | インターフェース温度 | 230°C | 確認イオン1 (m/z) | 66 |
| HS部 | | TurboMatrix110(Perkin Elmer社製) | | | |
| 注入時間 | 0.25分 | 保温時間 | 30分 | トランスファーライン温度 | 200°C |
| オープン温度 | 100°C | ニードル温度 | 120°C | | |
| 加圧時間 | 1分 | キャリアガス圧力 | 275kpa | | |

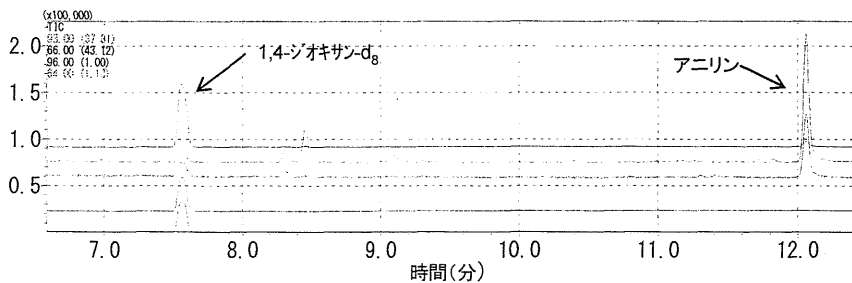


図3 アニリン、1,4-ジオキサン-d₈のSIMクロマトグラム

表3 各物質における測定結果の評価一覧

| | | アニリン | | 1,2,3-トリクロロベンゼン | | NTA | |
|-----------------------------|-----|---------|-----|-----------------|-----|--------|-----|
| 目標値(mg/L) | | 0.02 | | 0.02 | | 0.2 | |
| 検量線の濃度範囲($\mu\text{g/L}$) | | 0.2~5.0 | | 0.2~5.0 | | 0.5~20 | |
| 相関係数(R) | | 0.9998 | | 1.000 | | 0.9981 | |
| 定量下限値($\mu\text{g/L}$) | | 0.2 | | 0.2 | | 0.5 | |
| 添加濃度($\mu\text{g/L}$) | | 0.2 | 2.0 | 0.2 | 2.0 | 0.5 | 2.0 |
| 真度(%) | 精製水 | 107 | 94 | 104 | 100 | 108 | 102 |
| | 原水 | 95 | 99 | 97 | 100 | 104 | 100 |
| | 浄水 | 91 | 100 | 93 | 109 | 83 | 93 |
| 併行精度(%) | 精製水 | 16 | 11 | 4 | 2 | 5 | 6 |
| | 原水 | 15 | 3 | 7 | 8 | 11 | 5 |
| | 浄水 | 6 | 6 | 4 | 11 | 13 | 12 |

表4 各物質における実態調査結果

| | | ($\mu\text{g/L}$) | | |
|-------|-------------|----------------------|-----------------|------------------|
| | 調査地点数及び測定回数 | アニリン | 1,2,3-トリクロロベンゼン | NTA |
| 事業所排水 | 11地点・1回 | ND-0.2 (<0.2) | ND | 未測定 |
| 河川水 | 8地点・1回 | ND | ND | 未測定 |
| 原水 | 1地点・3回 | ND | ND | 0.7-1.2 (0.9) |
| 浄水 | 1地点・3回 | ND | ND | ND |

- ・ 最低値-最高値(平均値) 定量下限値未满是0として扱った。
- ・ ND: 定量下限値未滿

表5 1,2,3-トリクロロベンゼンとVOCs(23成分)の同時分析条件

| | |
|--------------|--|
| GC/MS条件 | |
| GC/MS | Saturn200(Varian社製) |
| カラム | AQUATIC(60m,0.25 μm ,1.40 μm) |
| 昇温条件 | 40°C(5min)→8°C/min→160°C(0min)→20°C/min→200°C(10.5min) |
| 分析部 | イオントラップ |
| イオン化モード | EI |
| インターフェース温度 | 180°C |
| トラップ温度 | 180°C |
| エミッションカレント | 20 μA |
| 定量イオン(m/z) | 180 (1,2,3-トリクロロベンゼン) |
| 定量イオン(m/z) | 176 (1,2,4-トリクロロベンゼン) |
| P&T条件 | |
| P&T | 3100 Sample Concentrator(TEKMAR DOHRMANN社製) |
| トラップ管 | AQUATRAP I |
| 試料量 | 5ml |
| トランスファーライン温度 | 180°C |
| バース時間 | 10min |
| ドライバース時間 | 4min |
| デノーブ温度 | 240°C |
| デノーブ時間 | 6min |

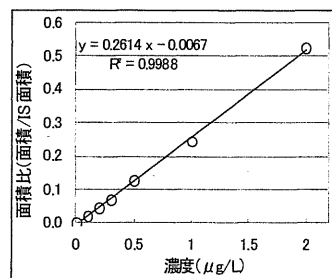


図4 1,2,3-トリクロロベンゼンの検量線

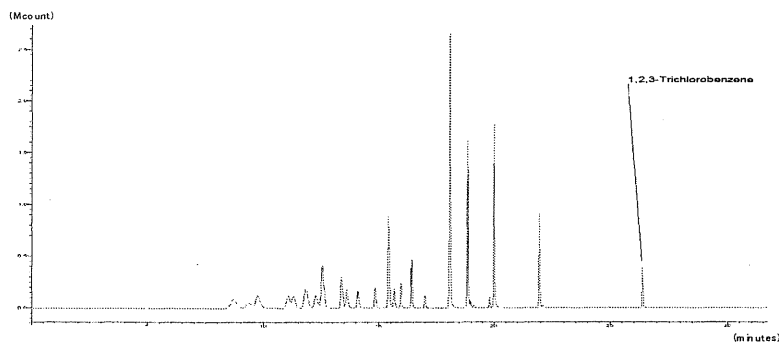


図5 1,2,3-トリクロロベンゼン及びVOCs23成分混合標準液のクロマトグラム(1 $\mu\text{g/L}$)

表6 検量線範囲0~2 μg/LにおけるVOCs23成分の決定係数

| 物質名 | 決定係数(R ²) | 物質名 | 決定係数(R ²) |
|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|
| 1,1-ジクロロエチレン | 0.9963 | プロモジクロロメタン | 0.9999 |
| ジクロロメタン | 0.9988 | シス-1,3-ジクロロプロペン | 0.9953 |
| トランス-1,2-ジクロロエチレン | 0.9995 | トルエン | 0.9999 |
| シス-1,2-ジクロロエチレン | 0.9959 | トランス-1,3-ジクロロプロペン | 0.9996 |
| クロロホルム | 0.9934 | 1,1,2-トリクロロエタン | 0.9993 |
| 1,1,1-トリクロロエタン | 0.9957 | テトラクロロエチレン | 0.9915 |
| 四塩化炭素 | 0.9976 | ジプロモクロロメタン | 0.9962 |
| 1,2-ジクロロエタン | 0.9996 | m,p-キシレン | 0.9995 |
| ベンゼン | 0.9998 | o-キシレン | 0.9995 |
| トリクロロエチレン | 0.9993 | プロモホルム | 0.9997 |
| 1,2-ジクロロプロパン | 0.9975 | p-ジクロロベンゼン | 0.9984 |

(保持時間順)

表7 精製水、原水、浄水における1,2,3-トリクロロベンゼンの添加回収試験

| 添加濃度 | 0.2 μg/L | | | 1 μg/L | | | |
|-----------|----------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
| | 精製水 | 原水 | 浄水 | 精製水 | 原水 | 浄水 | |
| 回収率(%) | 試料1 | 104.8 | 97.4 | 90.6 | 103.6 | 96.2 | 109.9 |
| | 試料2 | 103.1 | 103.1 | 109.2 | 99.9 | 88.4 | 88.0 |
| | 試料3 | 102.7 | 96.1 | 107.8 | 107.5 | 93.9 | 86.7 |
| | 試料4 | 99.1 | 101.8 | 101.3 | 96.7 | 94.1 | 85.4 |
| | 試料5 | 97.8 | 102.3 | 98.8 | 95.4 | 94.4 | 94.6 |
| 平均値(%) | 101.5 | 100.1 | 101.5 | 100.6 | 93.4 | 92.9 | |
| 標準偏差(n-1) | 2.92 | 3.16 | 7.52 | 4.99 | 2.95 | 10.13 | |
| 変動係数(CV%) | 2.9 | 3.2 | 7.4 | 5.0 | 3.2 | 10.9 | |

表8 仙台市水道局における実態調査

| 浄水場名 | 原水 | 浄水(配水) |
|-------------|--------|--------|
| A浄水場 | ND | ND |
| B浄水場 | ND | ND |
| C浄水場 | ND | ND |
| D浄水場 | ND | ND |
| 定量下限値(mg/L) | 0.0001 | |
| 目標値(mg/L) | 0.02 | |

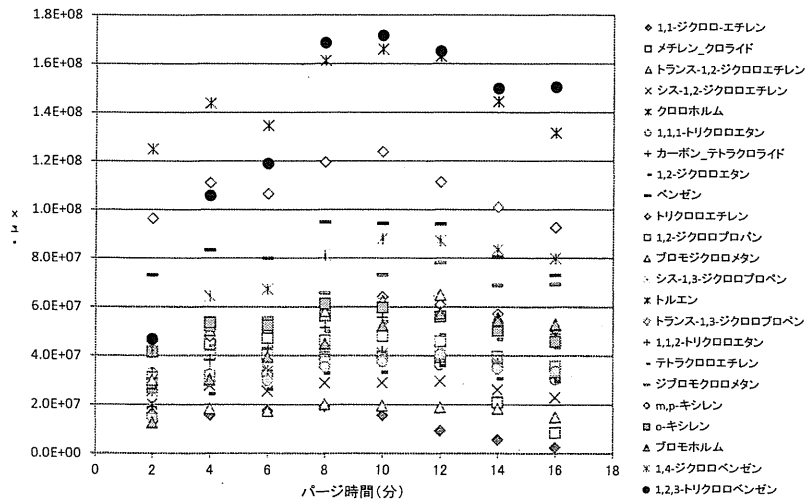


図6 パージ時間に伴う1,2,3-トリクロロベンゼン及びVOC 23成分の検出強度の変化

表9 パージトラップ部の条件

| | | |
|----------|-------------|-----------------------|
| パージトラップ | GLサイエンス社製 | TEKMAR DOHRMANN 4000J |
| トラップ管 | AQUA TRAP 1 | |
| 試料量 | 20 mL | クライオフォーカス: 有 |
| マウント温度 | 60 °C | バルブ&トランスファー温度: 150 °C |
| ドライパージ時間 | 3 min | パージ時間: 8 min |
| デソープ時間 | 6 min | デソープ温度: 220 °C |
| ベーク時間 | 15 min | ベーク温度: 230 °C |

表 10 ガスクロマトグラフ/質量分析部の条件

| | | | |
|----------------|---|------------|--------|
| ガスクロマトグラフ質量分析計 | Thermo社製 TRACE GC ULTRA&TRACE DSQ | | |
| 使用カラム | AQUATIC-2 (内径0.25mm,長さ60m,膜厚1.4μm) | | |
| キャリアガス制御 | He 600 kPa (定圧制御) | | |
| 昇温条件 | 40°C (1min) → 4°C/min → 100°C (0min) → 10°C/min → 200°C (5min) → 10°C/min → 250°C (7min) | | |
| 測定モード | SCANとSIM (同時測定) | | |
| イオン化エネルギー | 70 eV | イオン化電流 | 150 μA |
| イオン源温度 | 200 °C | インターフェース温度 | 250 °C |

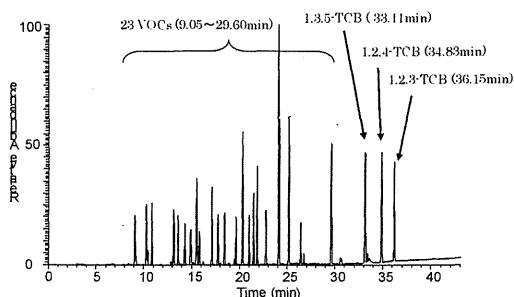


図 7 トリクロロベンゼン (TCB) 類 (1, 2, 3-, 1, 3, 5-, 1, 2, 4-TCB) と VOC23 成分のトータルイオンクロマトグラム (各 0.01mg/L)

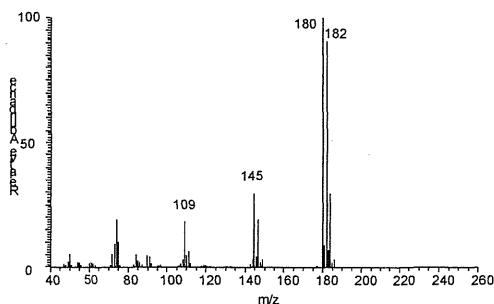


図 8 トリクロロベンゼン類のマススペクトル

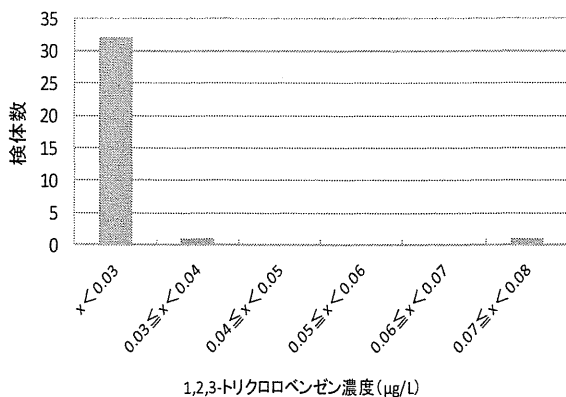


図 9 水道原水中の 1, 2, 3-トリクロロベンゼンの検出濃度分

表 11 1,2,3-トリクロロベンゼンの HS-GC/MS 測定条件

| | | | | | |
|----------|---|------------|--------|---------------------------------|-------|
| GC/MS部 | GC/MS-QP2010Plus(島津製作所製) | | | | |
| カラム | VOCOL(60m,0.25mm,1.5 μm) | | | | |
| 昇温条件 | 45°C(3min)→5°C/min→65°C→10°C/min→200°C(20min) | | | 1,2,3-TCB, 1,3,5-TCB, 1,2,4-TCB | |
| キャリアガス圧力 | 233kpa | イオン源温度 | 200°C | 定量イオン(m/z) | 180 |
| キャリアガス流量 | 2.3mL/min | インターフェース温度 | 230°C | 確認イオン1 (m/z) | 182 |
| HS部 | TurboMatrix110(Perkin Elmer社製) | | | | |
| 注入時間 | 0.25分 | 保温時間 | 30分 | トランスファーライン温度 | 150°C |
| オープン温度 | 70°C | ニードル温度 | 100°C | | |
| 加圧時間 | 1分 | キャリアガス圧力 | 275kpa | | |

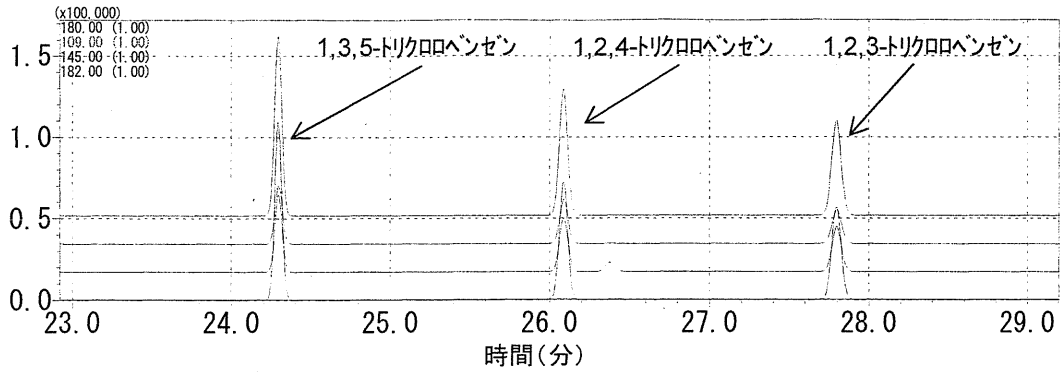


図 10 1,2,3-トリクロロベンゼン等の SIM クロマトグラム

表 12 NTA, CyDTA の GC/MS 測定条件

| GC/MS部 | GC/MS-QP2010Plus(島津製作所製) | | | | | |
|------------|---------------------------------|------------|---------|--------------|-------|-----|
| カラム | DB5-MS (0.25mm × 30m, 0.25 μm) | | | | | |
| 昇温条件 | 70°C(2min)→15°C/min→300°C(3min) | | | | | |
| インジェクション温度 | 250°C | ページ流量 | 3mL/min | NTA | CyDTA | |
| キャリアガス圧力 | 76.9kpa | 注入量 | 1 μL | 定量イオン(m/z) | 233 | 402 |
| キャリアガス流量 | 1.2mL/min | イオン源温度 | 250°C | 確認イオン1 (m/z) | 146 | 168 |
| 注入方法 | スプリットレス | インターフェース温度 | 270°C | 確認イオン2 (m/z) | 174 | 343 |

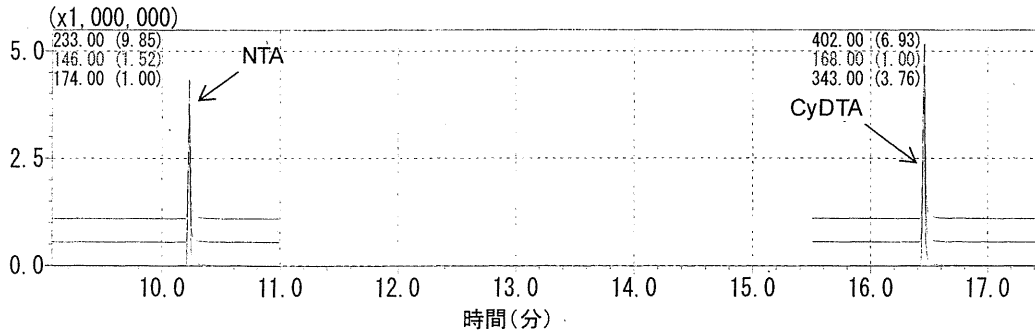


図 11 NTA, CyDTA の SIM クロマトグラム

表 13 タンデム型質量分析装置の分析条件

| 医薬品類 | 分子量 | 親イオン (m/z) | 娘イオン (m/z) | モニタリング | トリプルモニタリング | 使用用途 |
|-----------|-------|------------|------------|--------|------------|-----------------------------|
| イブuprofen | 357.8 | 358.00 | 138.87 | 30 | 20 | 経皮鎮痛消炎剤 |
| ケトプロフェン | 254.3 | 254.99 | 104.92 | 30 | 20 | 抗炎症・鎮痛・解熱剤 |
| アマダバン | 187.1 | 151.98 | 134.99 | 30 | 20 | パーキンソン症候群治療剤と抗型インフルエンザウイルス剤 |
| フェトイン | 252.3 | 253.04 | 182.00 | 35 | 20 | 抗てんかん剤 |
| ペガフィブレート | 361.8 | 362.06 | 138.90 | 27 | 30 | 高脂血症治療剤 |
| クロフィブリン酸 | 214.0 | 212.90 | 126.78 | 20 | 25 | クロフィブレート (高脂血症治療剤) の代謝物 |
| カルバマゼピン | 236.3 | 237.02 | 194.02 | 27 | 20 | 神経系及び感覚器専用医薬品 |
| エピナスチン | 249 | 250.03 | 208.02 | 50 | 27 | アレルギー性疾患治療剤 |
| カゲカルケ | 611 | 441.15 | 352.03 | 27 | 25 | 降圧剤、抗動脈硬化剤、血圧降下剤 |
| スレピリド | 341.4 | 342.10 | 112.00 | 42 | 27 | 定型抗精神病薬 |
| クロタミン | 203.3 | 204.04 | 68.88 | 36 | 20 | 外用の疥癬治療薬および鎮痒薬 |
| ディート | 191.3 | 192.00 | 118.94 | 30 | 18 | 昆虫などの忌避剤 (虫よけ剤) |
| 依キナル | 821.1 | 821.85 | 803.76 | 35 | 20 | 尿路・血管用造影剤 |
| 依パトール | 777.1 | 777.78 | 558.76 | 40 | 22 | 尿路・血管用造影剤 |

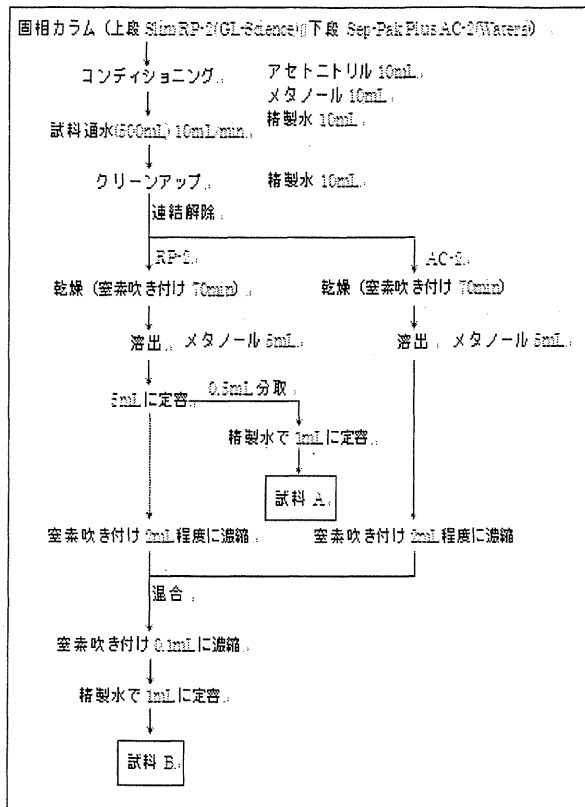


図 12 前処理フロー

表 14 液体クロマトグラフの分析条件

| | | |
|-----|---------|------------------------|
| LC部 | カラム | Waters ACQUITY BEH C18 |
| | カラム温度 | 40°C |
| | 注入量 | 15 μL |
| | 移動相 | 0.05%ギ酸/アセトニトリル |
| | 流速 | 0.2mL/min |
| MS部 | イオン化法 | ESI (+) (-) |
| | 脱溶媒温度 | 450°C |
| | 脱溶媒ガス流量 | 800L/hr |
| | コーンガス流量 | 50L/hr |
| | イオン源温度 | 120°C |

| 時間 (min) | 0.05%ギ酸 (%) | アセトニトリル (%) |
|----------|-------------|-------------|
| 0 | 98 | 2 |
| 0.5 | 98 | 2 |
| 0.7 | 27.5 | 72.5 |
| 7 | 5 | 95 |
| 9 | 98 | 2 |

表 15 水源の上流河川と浄水場での測定結果

| | 水源の上流河川 A | 水源の上流河川 B | 原水 | 浄水 |
|-----------|-----------|-----------|----|----|
| イントメタシン | 5 | <2 | <2 | <2 |
| ケトプロフェン | <2 | <2 | <2 | <2 |
| アマダジン | <3 | <3 | <3 | <3 |
| フェニトイン | <3 | <3 | <3 | <3 |
| ベキサフィブラート | 15 | <5 | <5 | <5 |
| クロフィブリン酢酸 | <5 | <5 | <5 | <5 |
| カルバマゼピン | <4 | <4 | <4 | <4 |
| エビナスチン | 3 | 2 | <2 | <2 |
| カンテサルタン | 13 | 11 | <5 | <5 |
| スルピリト | 19 | 10 | <4 | <4 |
| クロタミトン | 42 | 21 | 11 | <3 |
| テニート | <3 | <3 | <3 | <3 |
| イオヘキソール | 50 | 5 | 8 | 6 |
| イオハミトール | 1,500 | 43 | 46 | 21 |

表 16 LC-MS/MS の分析条件

【LC】
 カラム Waters ACQUITY BEH C18 2.1mm X 100mm, 1.7 μm
 カラム温度 40°C
 注入量 10 μL
 移動相 0.1%ギ酸/アセトニトリルによるグラジエント法
 0.1%ギ酸含有5%アセトニトリル水溶液→
 0.1%ギ酸含有95%アセトニトリル水溶液(ランタイム15分間)
 流速 0.4mL/min

【MS】
 イオン化法 ESI (+) (-)
 キャピラリー電圧 +2.0kV/~2.5kV
 脱溶媒温度 400°C
 脱溶媒ガス流量 800L/hr
 コーンガス流量 50L/hr
 イオン源温度 150°C

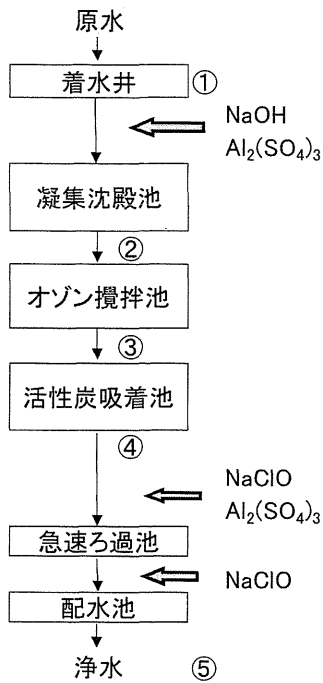


図 13 A 高度浄水処理施設の各工程及び採水場所

表 17 測定対象物質と MS/MS 測定条件

| No. | 医薬品類名 | モード (+, -) | プリカー Сайオン > プロダクトイオン (m/z) | コーン電圧 (V) | コリジョンエネルギー (eV) | 保持時間 (分) |
|------|-------------------------|------------|-----------------------------|-----------|-----------------|----------|
| 1 | アセトアミノフェン | - | 150.0 > 107.0 | 30 | 15 | 2.001 |
| 2 | スルピリド | + | 342.1 > 112.1 | 45 | 25 | 2.136 |
| 3 | アマタジン | + | 152.1 > 135.2 | 40 | 15 | 2.380 |
| 4 | エピナステン | + | 250.1 > 91.1 | 30 | 40 | 3.134 |
| 5 | ジフェンヒドラミン | + | 256.2 > 167.1 | 15 | 10 | 3.558 |
| 6 | カルバマゼピン | + | 237.1 > 194.1 | 35 | 20 | 4.112 |
| 7 | フェニトイン | - | 251.1 > 102.1 | 35 | 20 | 4.149 |
| 8 | クラリスロマイシン | + | 748.5 > 158.2 | 35 | 30 | 4.510 |
| 9 | ロラゼパム | + | 321.0 > 275.1 | 35 | 20 | 4.635 |
| 10 | カンデサルタン | + | 441.2 > 263.2 | 20 | 10 | 4.711 |
| 11 | ロサルタン | + | 423.2 > 207.2 | 25 | 30 | 4.688 |
| 12 | ケトプロフェン | + | 255.1 > 105.1 | 30 | 25 | 5.340 |
| 13 | クロフィリン酸 | - | 213.0 > 127.0 | 20 | 15 | 5.322 |
| 14 | ベザフィプラート | + | 362.1 > 139.0 | 30 | 25 | 5.519 |
| 15 | クロタミン | + | 204.1 > 69.1 | 35 | 20 | 5.554 |
| 16 | ジクロフェナック | - | 294.0 > 250.1 | 20 | 10 | 6.819 |
| 17 | ナテグリニド | + | 318.2 > 69.0 | 25 | 30 | 7.057 |
| 18 | メフェナム酸 | + | 242.1 > 224.1 | 20 | 20 | 7.685 |
| 19 | トリクロカルバン | + | 315.0 > 93.0 | 40 | 35 | 8.292 |
| 20 | フェニフィプラート | + | 361.1 > 233.1 | 30 | 15 | 9.628 |
| I.S. | カルバマゼピン-d ₁₀ | + | 247.2 > 204.2 | 35 | 20 | 4.060 |

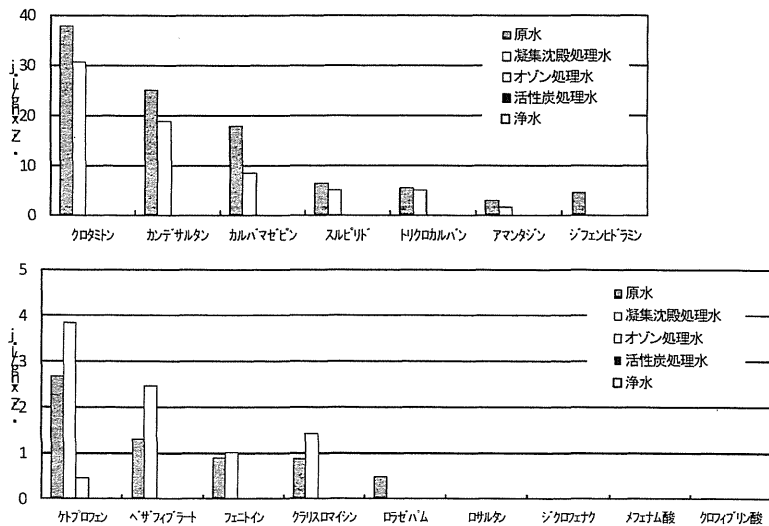


図 14 水道原水で検出された医薬品類の高度浄水処理過程における挙動 (6月採水)