

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）
「ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドラインとリスク管理等に関する研究」
平成25年度研究報告書

都市河川水および地下水中のヒト用医薬品の存在実態調査

研究分担者 鈴木俊也 東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部
研究協力者 小杉有希 東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部

研究要旨

これまでの研究で、下水処理場の処理水が流入する都市部の河川水では、1日あたりの最大服用量が少なく、ヒトからの排泄率が高く、かつ下水処理場における除去率が低い医薬品成分（エピナスチン、ロラゼパムおよびカンデサルタン）は、EMEAのガイドラインより求めた希釈係数（DF）10における予測環境中濃度（PEC）よりも実測濃度（MEC）の方が高くなる場合があることを明らかにした。

今年度は、日本国内において売上高が高く、継続的に用いられ、服用量が比較的少ない高血圧症、高脂血症およびうつ病等の治療薬9成分を対象とし、これまでの研究で開発した分析法によるバリデーションを行った後に、この方法を用いて、下水処理放流水の混合率の高い（フレッシュ度が低い）多摩川流域の河川水におけるPEC値とMEC値の関係を明確にすることを目的とした。また、東京都多摩地域の地下水中の医薬品類の存在実態を明らかにするために、飲用井戸水を対象とした調査を実施した。

多摩川流域の河川水の調査により、今年度新たに対象とした9成分のうち、メマンチン、アリピプラゾール、オルメサルタン、イルベサルタ、バルサルタンおよびアトルバスタチンが数十～数百ng/Lの濃度で検出された。高血圧症の治療薬（ARB）オルメサルタンおよびバルサルタンのMECの最高値は、それぞれ603および871ng/Lで、それぞれのPEC値160および800ng/Lよりも大きくなる場合があることがわかった。EMEAの環境影響評価ガイドラインに基づいて、ヒト用医薬品の河川水中のPEC値を算出する場合には、実際の河川水の状況に合わせてDFを設定する必要があることが示唆された。例えば、多摩川水系の場合には、希釈係数は下水処理場の処理水の場合はDF=1、下水処理水が流入する中流域から下流域ではDF=2、上流域ではDF=10が妥当であると考えられる。

地下水中の医薬品類の調査では、対象の19種類の医薬品類のうち、スルピリド、アセトアミノフェン、アマンタジン、カルバマゼピン、カンデサルタンおよびクロタミトンが数～十ng/Lの濃度で検出される地下水が存在することが明らかとなった。今後、検出原因を調査する必要があると思われる。

A. 研究目的

これまでの研究で、下水処理場の処理水が流入する都市部の河川水では、1日あたりの最大服用量が少なく、ヒトからの排泄率が高く、かつ下水処理場における除去率が低い医薬品成分（エピナスチン、ロラゼパムおよびカンデサルタン）は、EMAのガイドラインより求めた予測環境中濃度（PEC）よりも実測濃度（MEC）が高くなる場合があることを明らかにした。

今年度は、日本国内において売上高が高く、継続的に用いられ、服用量が比較的少ない高血圧症、高脂血症及びうつ病等の治療薬9成分を対象とし、これまでの研究で開発した分析法を用いて、フレッシュ度の低い多摩川流域の河川水におけるPEC値とMEC値の関係を明確にすることを目的とした。また、東京都多摩地域の地下水中の医薬品類の存在実態を明らかにするために、飲用井戸水を対象とした調査を実施した。

B. 研究方法

1. 都市河川水および地下水中のヒト用医薬品の存在実態調査

1. 1 対象医薬品

都市河川水の場合は、これまでに調査しておらず、継続的に使用され、1日当たりの服用量が比較的少なく、売上高が比較的高い医薬品を対象とした（Table 1）。オルメサルタンについては、標準品を入手できなかったことから、オルメサルタンメドキシミルを加水分解（0.5N水酸化ナトリウム-メタノール溶液、50℃、1時間）して調製したものを標準品とした（Figure 1）。その他に、これまでの存在実態調査で、MEC>PECになった医薬品スルピリド、エピナスチン、ロラゼパムおよびカンデサルタンも調査対象とした。

一方、地下水の場合は、調査対象の医薬品は、OTC医薬品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、抗生物質および既に海外等で検出事例がある医薬品等合わせて19成分とした（Table 5）。

1. 2 調査対象の都市河川水、下水処理場処理水および地下水

調査対象の河川水は、東京都内を流れる多摩川流域の河川水とした（Figure 2）。河川水試料の採水は、本流の多摩川原橋付近の川の中央部分で、2008年2月から2012年9月にかけて、アセトンで洗浄した褐色共栓ガラスビンに直接採水した。多摩川支流の仙川については、2010年2月から2012年9月にかけて、本流との合流直前の地点で、アセトンで洗浄した褐色共栓ガラスビンに直接採水した。これまでの調査によれば、多摩川原橋および仙川の採水場所の水試料は、河川水に占める下水処理場処理水の割合が約50%であり、EMAのERAのDF=2に相当する。

多摩川流域の広域下水処理場6ヶ所（A-F）の処理水については、2012年10月に多摩川へ流入する直前で、アセトンで洗浄したガラスビンに直接採水した（Figure 2）。これらの下水処理場の処理水試料は、EMAのERAのDF=1に相当する。

調査対象の地下水は、東京都多摩地域の飲用井戸水とし、調査期間は2010年5月から2011年1月であった。採水は、アセトンで洗浄した褐色共栓ガラスビンに採水した。

上記のいずれの水試料も、採水後に冷暗所に保存し、2日以内には1. 3試験溶液の調製で示す方法により試験溶液を調製し、測定まで冷凍庫内に保管した。

1. 3 試験溶液の調製

河川水および下水処理場の処理水試料の場合は、固相カートリッジに、PS-2 plusおよびHLB plus（日本ウォーターズ）の2種類を直列に接続し、アセトニトリル10 mL、精製水5 mLの順でコンディショニングしたものを使用した。水試料500 mLにギ酸0.5 mLを加え

て約pH3にした後、PS-2 plus側から流速20 mL/minで通水し、医薬品成分を吸着させた。連結した固相カートリッジのPS-2 plus側に活性炭カートリッジAC-2を連結し、30分間、活性炭カートリッジAC-2を通した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5 mLを通水方向と逆方向にHLB plus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窒素気流下40℃で約0.2mLに濃縮し、0.1%ギ酸含有10%アセトニトリル水溶液で0.5mLとした後、カルバマゼピン- d_{10} 溶液5 μ Lを内部標準として加え、これをLC/MSまたはLC/MS/MS用の試験溶液とした。

地下水試料の場合は、固相カートリッジに、アセトニトリル10mL、精製水5 mL順でコンデューションしたHLB plus（日本ウォーターズ）を使用した。水試料500 mLを流速20 mL/minでHLP Plusに通水し、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、活性炭カートリッジAC-2を通した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、活性炭カートリッジAC-2をはずし、メタノール5 mLを通水方向と逆方向から流しながら約1分間かけて行った。メタノール溶液を窒素気流下40℃で0.5mLに濃縮し、カルバマゼピン- d_{10} 溶液5 μ Lを内部標準として加え、これをLC/MS用の試験溶液とした。

1. 4 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℃、移動相：0.1% ギ酸含有 10% CH₃CN（5 min 間保持）—（リニアグラジエント）— 0.1% ギ酸含有 90% CH₃CN（45 min）、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℃、デソルベーション温

度：250℃、キャピラリー電圧：3 kV、その他の条件はTable 1を参照。

1. 5 LC/MS/MSの分析条件

HPLC：2695（日本ウォーターズ製）、注入量：10 μ L、カラム：XBridge C18（2.1 x 150 mm、3.5 μ m、日本ウォーターズ）、カラム温度：40℃、移動相：0.1% ギ酸含有 10% CH₃CN（5 min 間保持）—（リニアグラジエント）— 0.1% ギ酸含有 90% CH₃CN（45 min）、流速：0.2 mL/min.

MS/MS：Quattro Ultima PT（日本ウォーターズ製）、ソースブロック温度：120℃、デソルベーション温度：400℃、キャピラリー電圧：2 kV、その他の条件はTable 1を参照。

1. 6 環境水中の医薬品の予測環境濃度 (PEC) の算出

医薬品の表流水中の PEC 値は、EMEA のガイドラインの第 I 相の式に準じて算出した。

$$PEC = \frac{DOSE_{ai} * F_{pen}}{WASTE_{inhab} * DILUTION}$$

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_{inhab}：住人 1 人の 1 日あたりの排水量、200L

DILUTION (DF)：希釈係数、10

また、PEC 値の算出に際して、つぎのような前提条件をおいた。

- ・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、活性本体のエステルについては、加水分解物を対象とする。

C. 研究結果

1. 対象医薬品の分析法のバリデーション

今年度に対象とした医薬品について、これまでの研究で確立した分析法が適用可能かを調べた。

MSおよびMS/MSの分析条件について検討したところ、対象の医薬品は、ESI ポジティブモードで測定可能であった。各医薬品はTable 1 に示すモニターイオンを使用することより、数 ng/L まで測定できることがわかった (Figure 3, 4)。また、LCの分析条件については、ODS系のカラムに、カラムを用い、ギ酸-アセトニトリル系の移動相を用いて、グラジエント分析することにより、いずれの医薬品 (エソメプラゾールを除く) も良好な分離が可能であることがわかった。定量下限値については、水試料を1000倍濃縮した場合、ロスバスタチンおよびアトルバスタチンが0.01 µg/L、デュロキセチンが0.005 µg/L、その他は0.001 µg/Lであった。

精製水500 mLを用い、添加濃度100 ng/Lで、固相抽出により1000倍濃縮して得られた試験溶液を、LC/MS/MSで測定した時の添加回収率をTable 1に示す。エソメプラゾールおよびアトルバスタチンの回収率は10%以下であったが、それ以外の医薬品については、概ね良好な結果であった。アトルバスタチンについては、回収率は低いものの、標準偏差が小さかったことから、調査対象にすることとした。

2. 都市河川水中のヒト用医薬品の存在実態調査

多摩川本流の多摩川原橋付近で採水した水試料の調査結果をTable 2に示す。医薬品の検出濃度は、スルピリド0.078~1.300 µg/L、メマンチン<0.001~0.005 µg/L、エピナスチン

0.012~0.270 µg/L、アリピプラゾール<0.001~0.005 µg/L、オルメサルタンメドキシミル<0.001~0.001 µg/L、イルベサルタン<0.001~0.037 µg/L、ロラゼパム0.002~0.043 µg/L、カンデサルタン0.009~0.156 µg/L、バルサルタン<0.001~0.404 µg/L、アトルバスタチン<0.01~0.021 µg/Lであった。

多摩川支流である仙川の多摩川合流直前で採水した水試料における調査結果をTable 3に、河川水の試験溶液のLC/MSクロマトグラムをFigure 5に示す。スルピリド0.169~1.068 µg/L、メマンチン<0.001~0.005 µg/L、エピナスチン0.041~0.156 µg/L、アリピプラゾール<0.001~0.004 µg/L、オルメサルタンメドキシミル<0.001~0.001 µg/L、オルメサルタン0.226~0.603 µg/L、イルベサルタン0.015~0.044 µg/L、ロラゼパム0.007~0.030 µg/L、カンデサルタン0.034~0.143 µg/Lおよびバルサルタン0.136~0.781 µg/Lであった。

多摩川流域の6下水処理場の処理水における調査をTable 4に示す。スルピリド0.223~0.807 µg/L、メマンチン0.014~0.028 µg/L、エピナスチン0.068~0.166 µg/L、アリピプラゾール<0.001~0.005 µg/L、オルメサルタン0.450~0.706 µg/L、イルベサルタン0.094~0.175 µg/L、ロラゼパム0.009~0.035 µg/L、カンデサルタン0.150~0.433 µg/Lおよびバルサルタン0.053~0.469 µg/Lであった。

今年度の調査では、日本国内において売上高が高く、継続的に用いられ、1日当たりの服用量が比較的少ない、高血圧症、高脂血症およびうつ病等の治療薬9成分を対象とした。高血圧症の治療薬でARBの一つであるオルメサルタンメドキシミルは、河川水や下水処理場の処理水からほとんど検出されなかった。オルメサルタンメドキシミルは、ヒトの生体内で活性本体のオルメサルタンに代謝された後、体外に排泄されることが報告されている。オルメサルタンは、河川水試料や下水処理場の処理水試料から比較的高濃度で検出

された。また、その他の ARB についても、イルベサルタン、カンデサルタンおよびバルサルタンは、オルメサルタンと同程度の濃度で検出され、サルタン系の医薬品は、下水処理場の処理過程で除去されにくいことが示唆された。

一方、スタチン系の高脂血症治療薬のロスバスタチン、アトルバスタチンおよびシンバスタチンは検出されなかった。ヒトの体内で代謝されるか、または、下水処理場の処理過程で除去されている可能性がある。

EMEA の環境影響評価ガイドラインより求めた第 1 相の PEC 値よりも高い MEC 値を示した医薬品は、エピナスチン、オルメサルタン、ロラゼパム、カンデサルタンおよびバルサルタンであった。MEC 値が PEC 値を超える結果が得られたのは、下水処理場の処理水の希釈係数が 2~3 の地点であることが再確認された。下水処理場の処理下水中の医薬品の PEC を EMEA の環境影響評価ガイドラインに基づき希釈係数 1 として算出した場合には、MEC > PEC となる医薬品は存在しなかった。多摩川河川水中のエピナスチン、オルメサルタン、ロラゼパム、カンデサルタンおよびバルサルタンが MEC > PEC となったのは、希釈係数として設定した「10」が河川水の採水地点の実態を反映していなかったためと考えられる。

以上のことから、河川水中の PEC 値の算出に際しては、少なくともエンドパイプ地点（下水処理場の処理水放流地点）として DF=1、処理水の希釈が不十分な地点（多摩川の中流域）として DF=2、処理水が十分に希釈される地点（多摩川の上流域）として DF=10 の 3 段階について、それぞれの PEC 値を算出し、環境影響を評価する必要があると考えられる。

3. 多摩地域地下水中のヒト用医薬品の存在実態調査

近年、ヒト用の医薬品や化粧品等 (PPCPs)

について、米国等の諸外国や東京都 23 区内の地下水中から数~数十 ng/L の濃度で検出される事例が報告されている。それら地下水中からの PPCPs の検出原因として、米国等の場合には、下水処理水の灌漑用水や余剰汚泥の肥料等としての再利用が、また、東京都 23 区内の場合には、下水道管からの下水漏洩が示唆されている。

東京都多摩地域では、下水道普及率がほぼ 100% と高いことから、区部と同様の原因により、地下水中から PPCPs が検出される可能性がある。そこで、今回、東京都多摩地域における地下水中の PPCPs 存在実態を把握するために、多摩地域の下水処理場の流入水中から検出される PPCPs を調査対象とし、調査を実施した。

多摩地域地下水中の PPCPs の調査結果を Table 5 に、地下水の試験溶液の LC/MS クロマトグラムの一例を Figure 6 に示す。本調査対象の 19 種類の PPCPs のうち、検出されたのはスルピリド、アセトアミノフェン、アマンタジン、カルバマゼピン、カンデサルタンおよびクロタミトンであった。検出頻度が最も高かったのはクロタミトンであり、次いで高かったのはアマンタジンであった。検出最高濃度は、クロタミトンの 119 ng/L で、各 PPCPs の検出濃度の平均値は、2-14 ng/L であった。それら検出された PPCPs の検出濃度の最高値は、多摩地域の下水処理場の流入水中 PPCPs の検出濃度の平均値の 1/3~1/500 であった。

検出頻度および最高濃度が高かったクロタミトンについて、下水道管からの下水漏洩の指標となり得る、大腸菌 (*E. Coli*)、地下水深さおよびパーフルオロオクタン酸 (PFOS) 濃度との関係を調べた (Figure 7)。大腸菌が検出された地下水数は 5 カ所で、そのうちクロタミトンが検出されたのは 1 カ所のみであり、頻度相関は認められなかった。クロタミトンが検出された地下水の深さは

30m未満であり、浅層地下水の汚染が示唆された。クロタミトンと PFOS との間に、濃度相関は認められなかった。本調査では、PPCPs の検出原因を明らかにできなかった。近年、スクラロースやアセスルファムカリウム等の人工甘味料が下水漏洩のインジケータになり得ることが報告されており、医薬品が検出される地下水中のそれら人工甘味料を調査が有望であると思われる。

E. 結論

今年度に新たに調査対象とした9医薬品のうち、ARB が河川水や下水処理場の処理水試料から比較的高濃度で検出されることが明らかとなった。ARB の中でも、オルメサルタンカンデサルタンおよびバルサルタンは、MEC > PEC のなる地点が存在した。EMEA の環境影響評価ガイドラインに基づいて、ヒト用医薬品の河川水中の PEC の算出する場合には、実際の河川水の状況に合わせて DF を設定する必要があることが示唆された。多摩川水系の場合には、希釈係数は下水処理場の処理水の場合は DF=1、下水処理水が流入する中流域から下流域では DF=2、上流域では DF=10 が妥当であると考えられる。

地下水中の医薬品の存在実態に関しては、数種の医薬品が ng/L のオーダーで検出され

ることが明らかとなった。今後、検出の原因調査が必要であると思われる。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

- 1) Suzuki. T., Kosugi. Y., Hosaka. M., Nakae. D., Nishimura. T. : Bio-degradability of human pharmaceuticals by activated sludge from sewage treatment plants in Tokyo, SETAC North America, 34rd Annual Meeting, Nashville (2013. 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

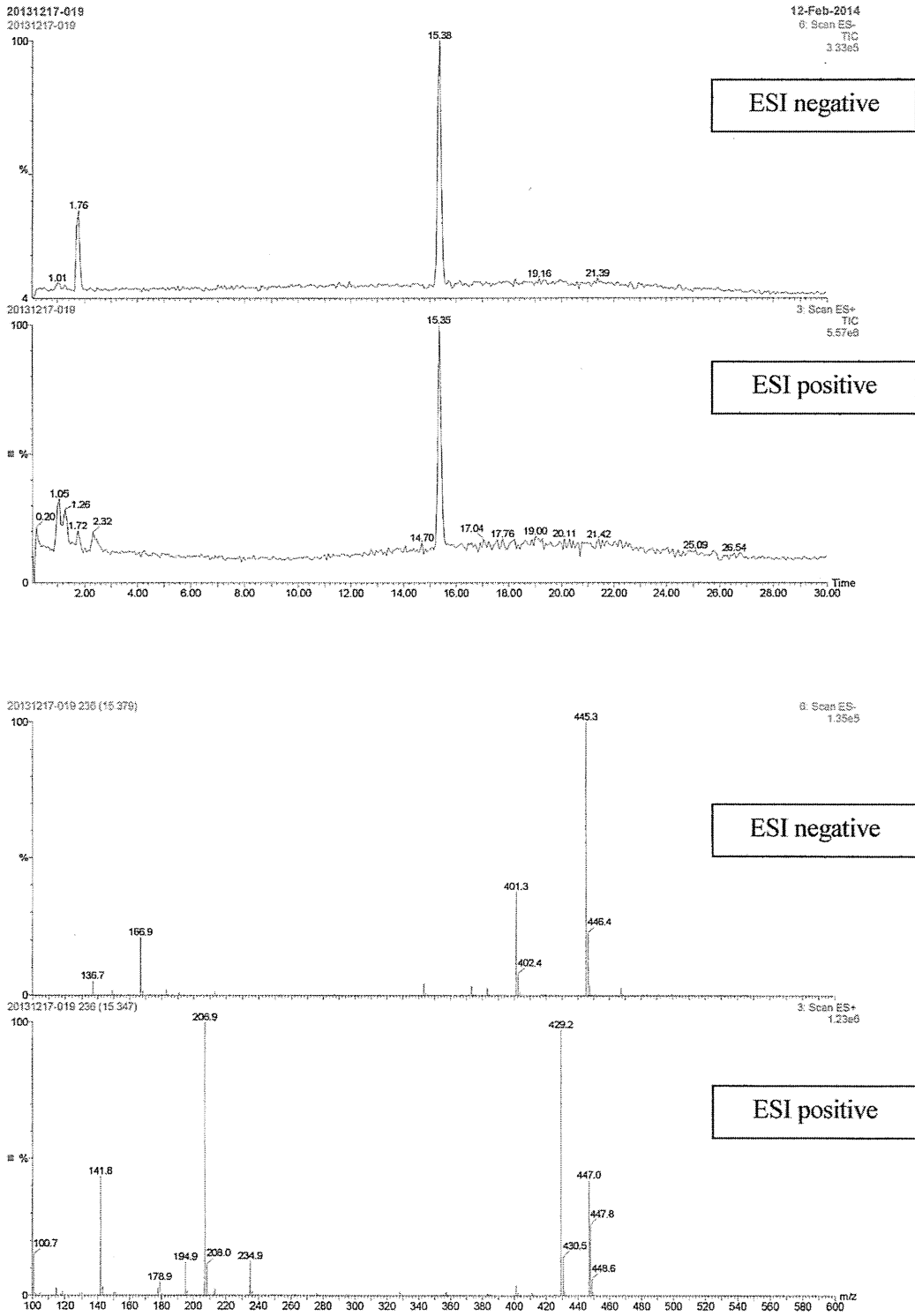


Figure 1. LC/MS chromatogram and mass spectra of hydrolyte of olmesartan medoxomyl.

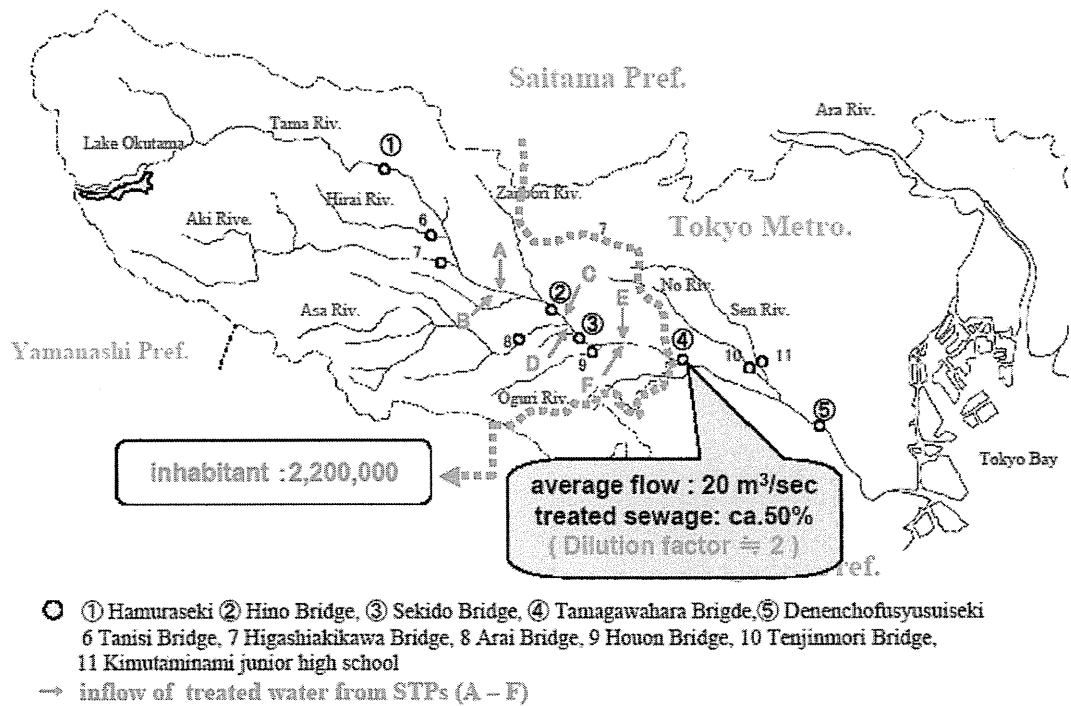


Figure 2. Location of sampling site of Tamagawa River basin.

20131217-001

17-Dec-2013

20131217-001

SIR of 13 Channels ES+

100

342

2.54

2.54e5

%

sulpyride

0

20131217-001

SIR of 13 Channels ES+

100

321

0.05

7.89e4

%

lorazepam

1

20131217-001

SIR of 13 Channels ES+

100

298

0.05

6.20e3

%

duloxetine

6

20131217-001

SIR of 13 Channels ES+

100

250

0

4.17e6

%

epinastine

0

20131217-001

SIR of 13 Channels ES+

100

247

0.07

6.04e4

%

Carbamazepine-d6

1

20131217-001

SIR of 13 Channels ES+

100

180

0

4.31e6

%

memantine

0

20131217-001

SIR of 13 Channels ES+

100

TIC

0

4.32e6

%

TIC

0

2.54

5.00

10.00

15.00

20.00

25.00

30.00

Time

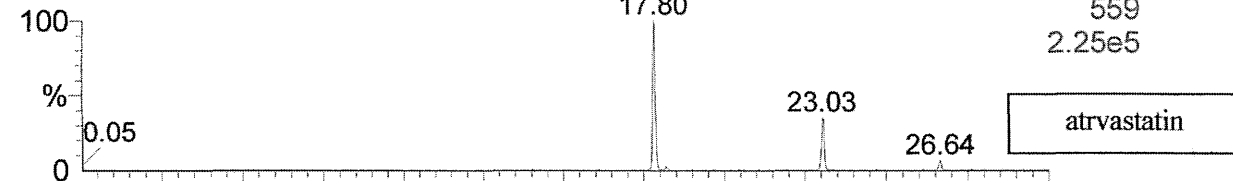
Figure 3. LC/MS chromatogram of standard mixture of pharmaceuticals.

20131217-001

17-Dec-2013

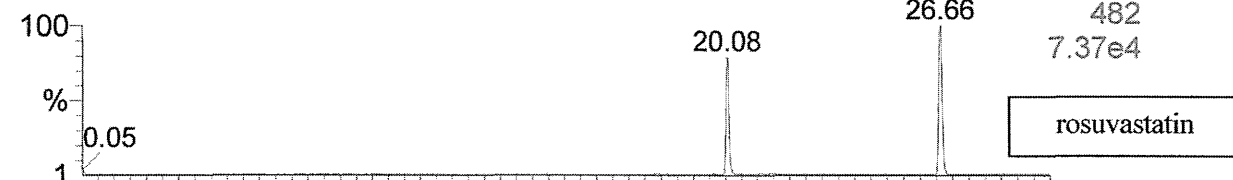
20131217-001

SIR of 13 Channels ES+
559
2.25e5



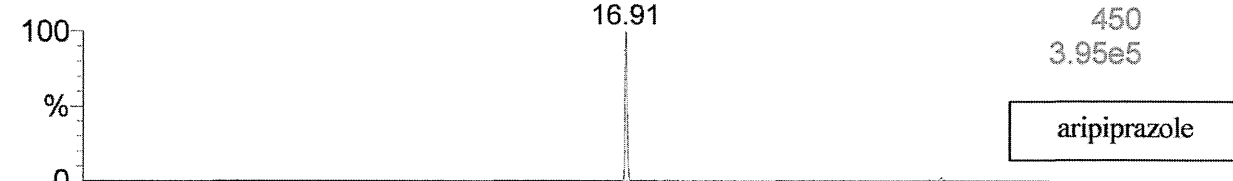
20131217-001

SIR of 13 Channels ES+
482
7.37e4



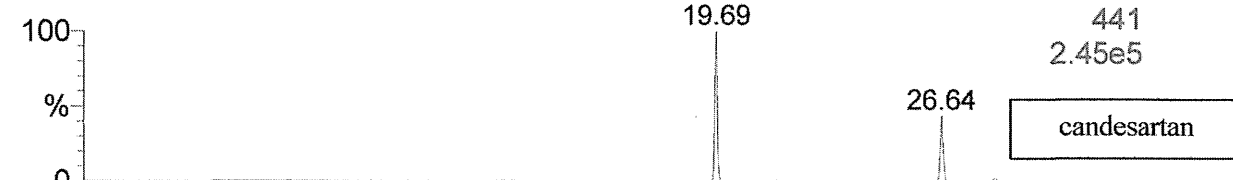
20131217-001

SIR of 13 Channels ES+
450
3.95e5



20131217-001

SIR of 13 Channels ES+
441
2.45e5



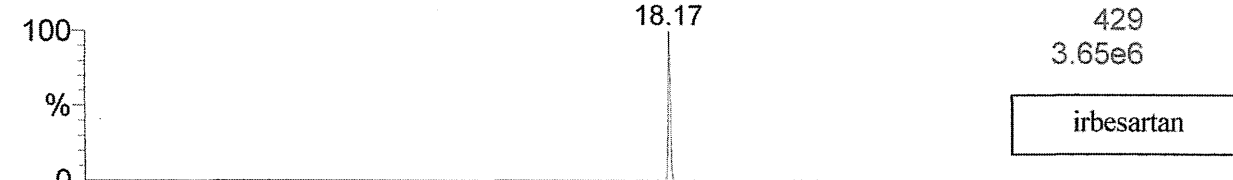
20131217-001

SIR of 13 Channels ES+
436
1.51e5



20131217-001

SIR of 13 Channels ES+
429
3.65e6



20131217-001

SIR of 13 Channels ES+
419
2.62e5

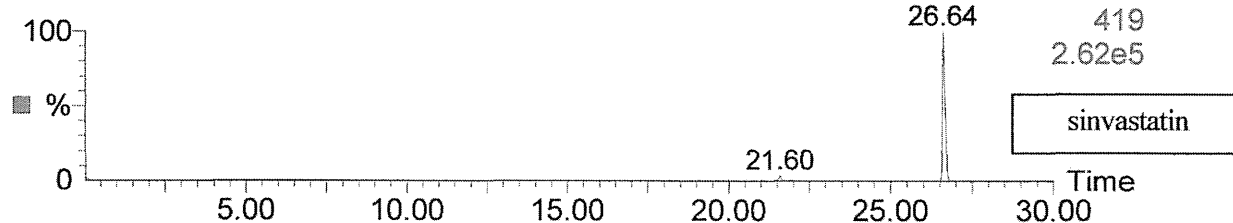


Figure 3. LC/MS chromatogram of standard mixture of pharmaceuticals (continued).

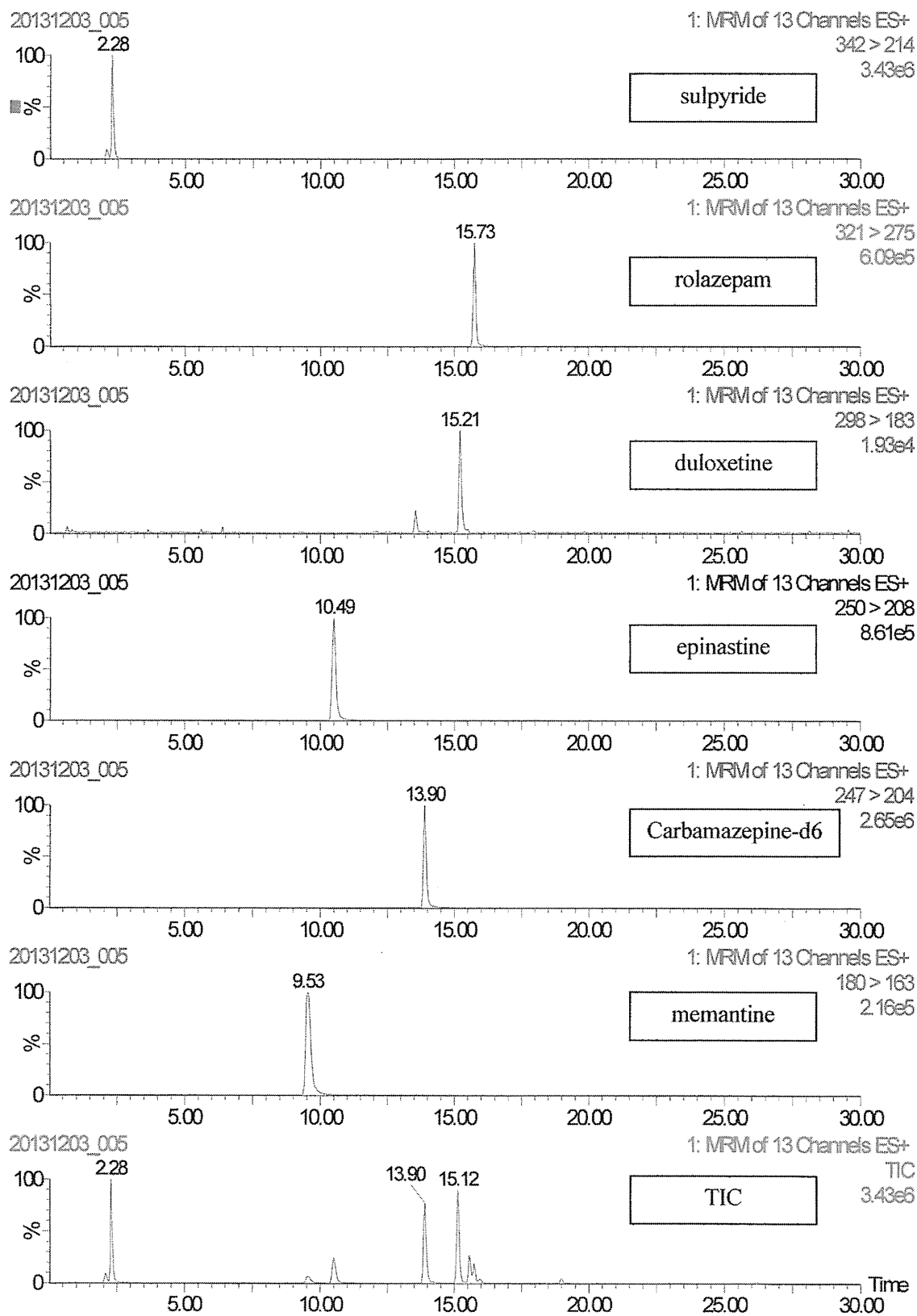


Figure 4. LC/MS/MS chromatogram of standard mixture of pharmaceuticals.

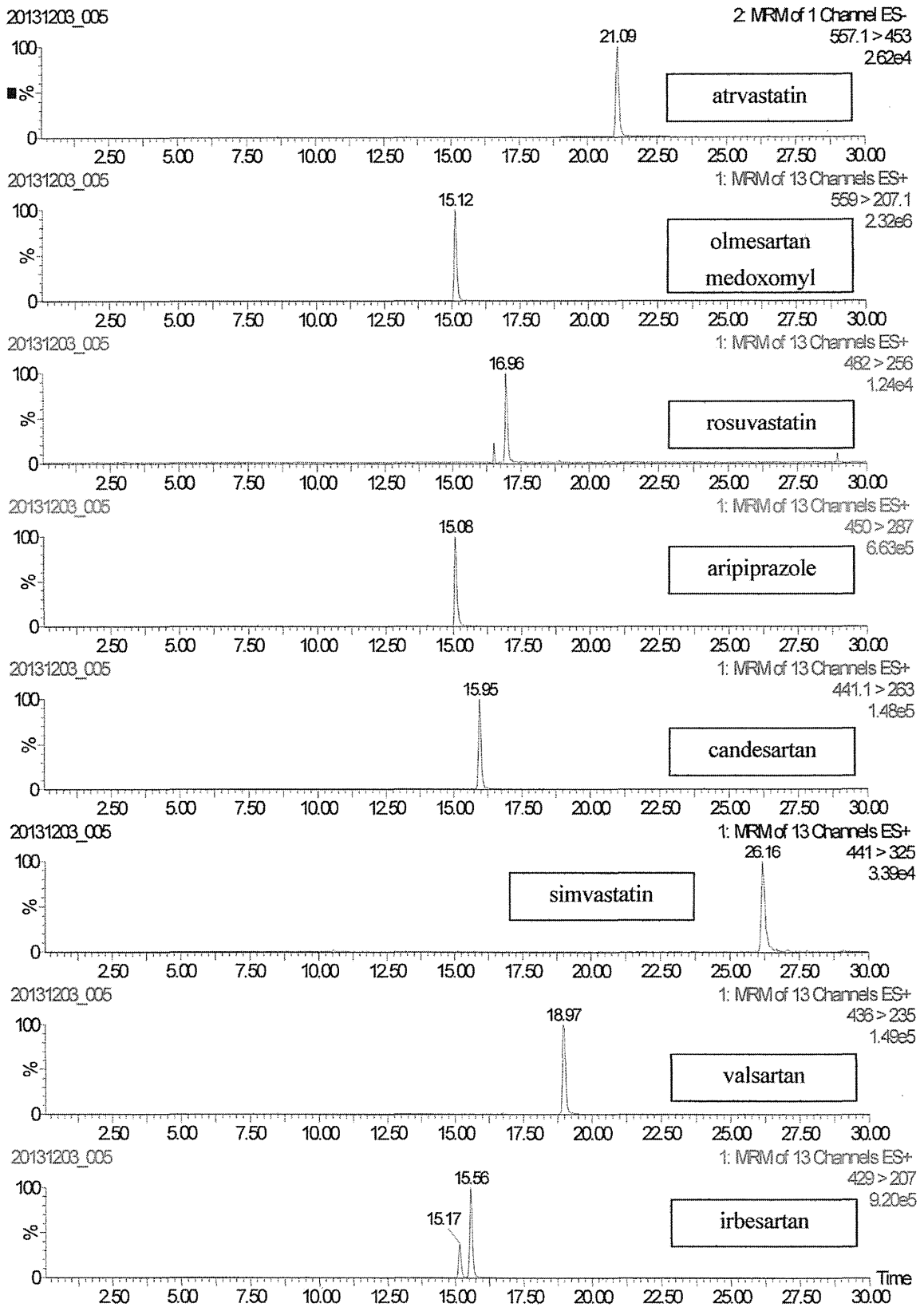
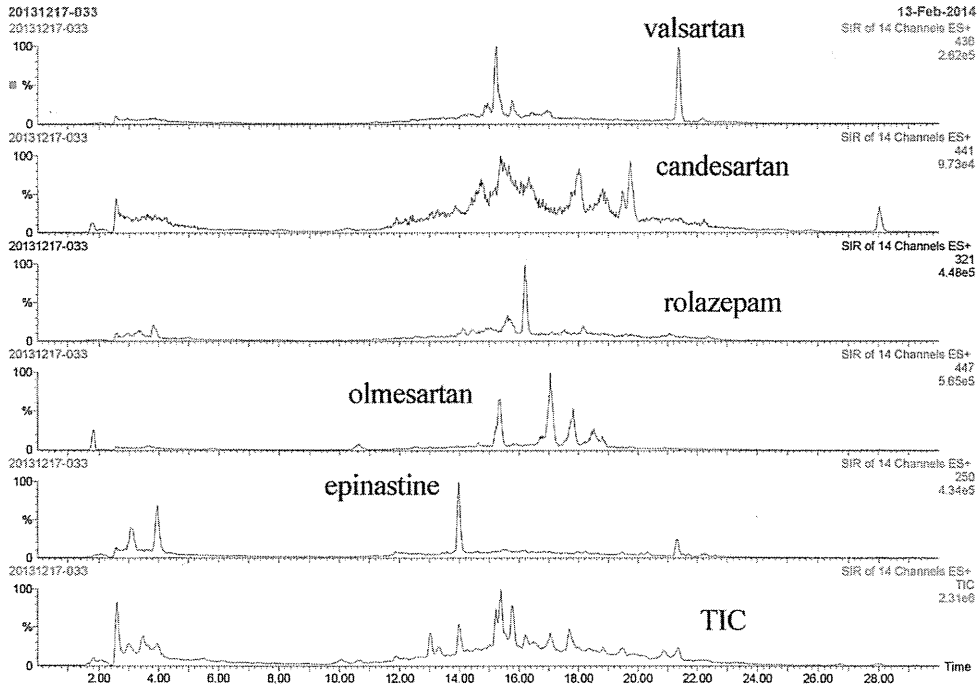


Figure 4. LC/MS/MS chromatogram of standard mixture of pharmaceuticals (continued).

Senkawa River



Outflow of STP

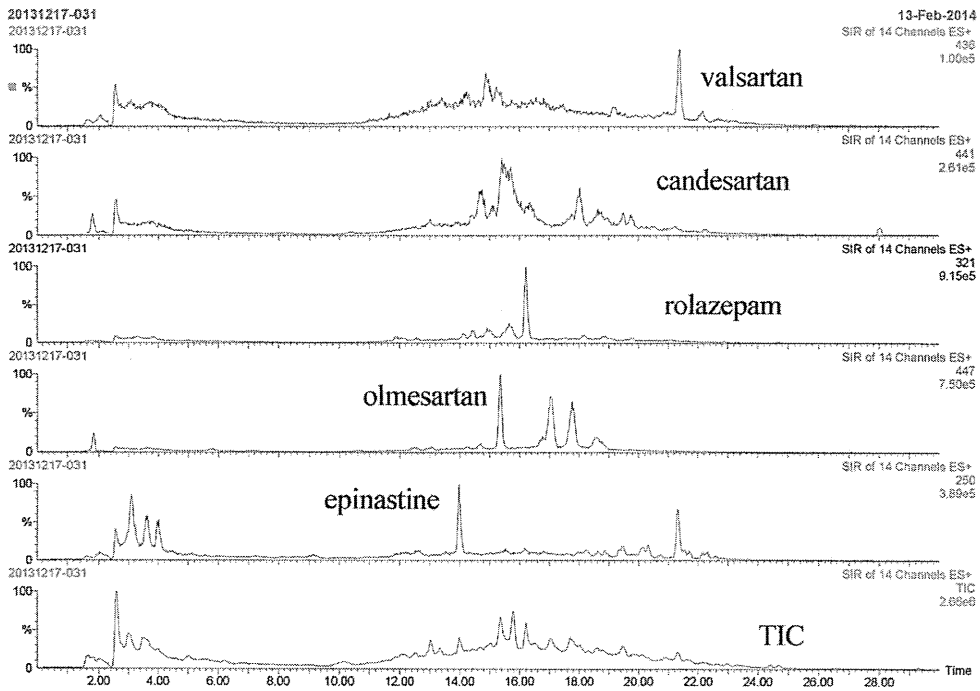


Figure 5. LC/MS chromatogram of Senkawa River and outflow of STP samples.

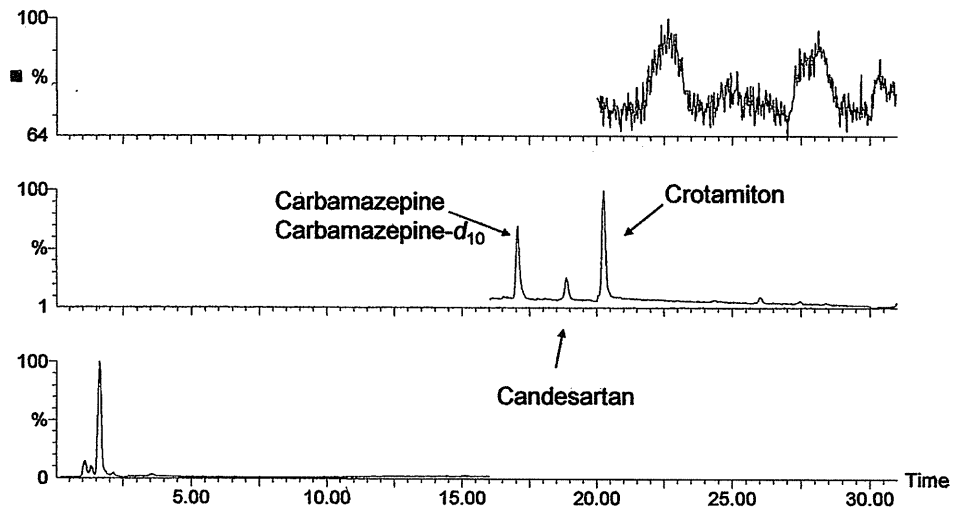


Figure 6. LC/MS chromatogram of groundwater sample.

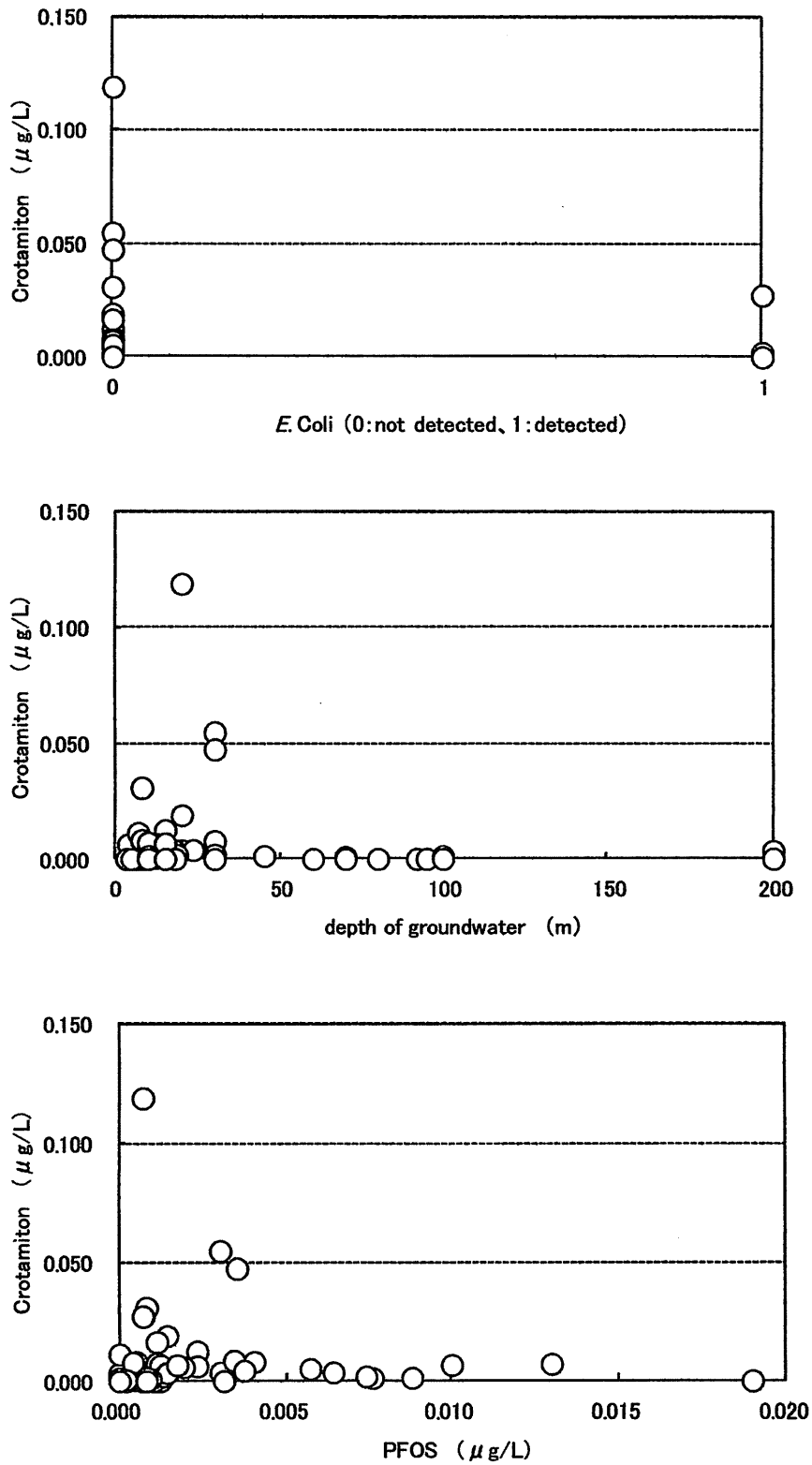


Figure 7. relationship between crotamiton and pollutant of groundwater in Tama District, Tokyo.

Table 1. Analytical conditions of 14 pharmaceuticals by LC/MS and LC/MS/MS and recovery by LC/MS/MS.

No.	PPCPs	M.W.	LC/MS				LC/MS/MS							recovery (%)
			tR (min)	ESI mode	monitor ion (m/z)	Cone (V)	LOQ (µg/L)	tR (min)	ESI mode	recoursor ion (m/z)	product ion (m/z)	Cone (V)	Collision (eV)	
1	sulpyride	341.4	2.6	+	342	30	0.001	2.3	+	342	214	100	20	110 ± 18
2	memantine	215.8	13.8	+	180	30	0.001	9.5	+	180	163	75	20	77 ± 21
3	epinastine	285.8	14.4	+	250	30	0.001	10.5	+	250	208	100	20	146 ± 5
4	aripiprazole	448.4	17.1	+	450	30	0.001	15.1	+	450	287	100	20	57 ± 5
5	olmesartan medoxomil	558.6	17.9	+	559	30	0.001	15.1	+	559	207	75	20	83 ± 8
6	olmesartan	446.5	15.4	+	447	30	0.001	****	****	****	****	****	****	114 ± 6*
7	duloxetine	333.9	17.0	+	298	30	0.005	15.2	+	298	183	50	20	76 ± 18
8	irbesartan	428.5	18.2	+	429	30	0.001	15.5	+	429	207	125	20	55 ± 5
9	lorazepam	321.2	18.9	+	321	30	0.001	15.7	+	321	275	100	20	96 ± 4
10	candesartan	440.5	19.6	+	441	30	0.001	16.0	+	441	263	100	10	70 ± 13
11	rosuvastatin	1001.1	20.0	+	482	30	0.01	17.0	+	482	256	125	40	91 ± 7
12	valsartan	435.5	21.5	+	436	30	0.001	19.0	+	436	235	50	20	76 ± 9
13	atrvastatin	1209.4	23.0	+	559	30	0.01	21.2	-	557	453	100	20	10 ± 3
14	simvastatin	418.6	26.6	+	419	30	0.001	26.2	+	419	285	75	20	52 ± 7
15	esomeprazole potassium	345.4	9.8	+	346	30	0.1	9.8	+	346	198	50	20	<10
IS	carbamazepine-d ₁₀	246.0	17.9	+	247	30	-	13.9	+	247	204	50	20	-

LC/MS: Alliance2690/ZMD (Waters), LC/MS/MS: Alliance2695/Quatro Ultima PT (Waters).

tR: typical retention time.

LOQ: values are corresponding to 1000 of sample concentration factor.

recovery: mean ± SD (n=5) by LC/MS/MS. *: data by LC/MS. Spiked concentration: 100 ng/L in 500 mL of purified water.

Table 2. PEC and MEC of pharmaceuticals in river water at Tamagawa Bridge of Tamagawa River.

No. PPCPs	Dose max. (mg/day)	PEC (DF=10) (ug/L)	Concentration in river water (µg/L)										
			2008- Feb	2008- Mar	2008- Apr	2008- May	2008- Jun	2008- Jul	2008- Aug	2008- Sep	2008- Oct	2008- Nov	
1	sulpyride	600	3.000	0.498	0.621	0.249	0.078	0.101	0.211	0.079	0.304	0.368	0.759
2	memantine	20	0.100	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3	epinastine	20	0.100	0.091	0.142	0.063	0.020	0.017	0.044	0.012	0.037	0.065	0.097
4	aripiprazole	24	0.120	0.004	0.004	0.004	0.004	0.001	0.005	0.003	0.003	0.004	ND
5	olmesartan medoxomil	40	0.200	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6	olmesartan	32	0.160	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	duloxetine	30	0.150	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
8	irbesartan	200	1.000	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.003	ND
9	lorazepam	3	0.015	0.012	0.017	0.005	0.002	0.002	0.010	0.002	0.004	0.009	0.013
10	candesartan	9.6	0.048	0.064	0.055	0.024	0.014	0.017	0.045	0.009	0.015	0.097	0.032
11	rosuvastatin	5	0.025	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
12	valsartan	160	0.800	0.004	0.005	0.005	ND	0.001	0.002	0.001	0.006	0.046	0.215
13	atrvastatin	10	0.050	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
14	simvastatin	20	0.100	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

: Pharmaceuticals of MEC > PEC.

No. PPCPs	dose max. (mg/day)	PEC (DF=10) (ug/L)	Concentration in river water (µg/L)										MEC Max. (µg/L)	MEC Max. /PEC x 100 (%)
			2008- Dec	2009- Jan	2010- Feb	2010- May	2010- Aug	2010- Nov	2011- Feb	2012- Jun	2012- Sep			
1	sulpyride	600	3.000	0.363	0.612	0.808	0.425	0.941	1.300	0.296	0.126	0.182	1.300	43
2	memantine	20	0.100	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.004	0.005	0.005	5
3	epinastine	20	0.100	0.051	0.115	0.211	0.099	0.119	0.270	0.101	0.091	0.068	0.270	270
4	aripiprazole	24	0.120	ND	ND	ND	0.002	ND	ND	0.003	0.003	0.003	0.005	4
5	olmesartan medoxomil	40	0.200	ND	ND	ND	0.001	ND	ND	ND	ND	ND	0.001	0.4
6	olmesartan	32	0.160	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	duloxetine	30	0.150	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-
8	irbesartan	200	1.000	ND	0.003	ND	0.020	0.022	0.037	0.017	0.032	0.032	0.037	4
9	lorazepam	3	0.015	0.010	0.019	0.017	0.013	0.015	0.043	0.014	0.009	0.011	0.043	287
10	candesartan	9.6	0.048	0.043	0.156	0.088	0.060	0.036	0.088	0.047	0.011	0.118	0.156	325
11	rosuvastatin	5	0.025	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-
12	valsartan	160	0.800	0.150	0.351	0.159	0.052	0.059	0.404	0.185	0.024	0.053	0.404	51
13	atrvastatin	10	0.050	ND	ND	0.021	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.021	41
14	simvastatin	20	0.100	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-

: Pharmaceuticals of MEC > PEC.

Table 3. PEC and MEC of pharmaceuticals of Senkawa River.

No.	PPCPs	Dose max. (mg/day)	PEC (DF=10) (ug/L)	Concentration in river water (µg/L)						MEC Max. (ug/L)	MEC Max. /PEC x 100 (%)	
				2010- Feb	2010- May	2010- Aug	2010- Nov	2011- Feb	2012- Jun			2012- Sep
1	sulpyride	600	3.000	1.068	0.739	0.839	0.578	0.443	0.169	0.268	1.068	36
2	memantine	20	0.100	ND	ND	ND	ND	ND	0.005	0.004	0.005	5
3	epinastine	20	0.100	0.156	0.116	0.113	0.080	0.077	0.064	0.041	0.156	156
4	aripiprazole	24	0.120	ND	ND	0.004	0.004	0.003	0.002	0.003	0.004	3
5	olmesartan medoxomil	40	0.200	ND	ND	ND	0.001	ND	ND	ND	0.001	1
6	olmesartan	32	0.160	0.378	0.249	0.603	0.313	0.318	0.226	0.280	0.603	377
7	duloxetine	30	0.150	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-
8	irbesartan	200	1.000	0.038	0.022	0.044	0.034	0.015	0.030	0.026	0.044	4
9	lorazepam	3	0.015	0.027	0.022	0.030	0.028	0.015	0.007	0.013	0.030	203
10	candesartan	9.6	0.048	0.141	0.100	0.143	0.088	0.036	0.034	0.088	0.143	297
11	rosuvastatin	5	0.025	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-
12	valsartan	160	0.800	0.871	0.136	0.182	0.313	0.707	0.136	0.300	0.871	109
13	atrvastatin	10	0.050	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-
14	simvastatin	20	0.100	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-

: Pharmaceuticals of MEC > PEC.

Table 4. PEC and MEC of pharmaceuticals of outflow from STPs around Tamagawa River.

No.	PPCPs	Dose max. (mg/day)	PEC (DF=10) (ug/L)	Concentration in outflow from STPs (µg/L)						MEC Max. (µg/L)	MEC Max. /PEC x 100 (%)
				A	B	C	D	E	F		
1	sulpyride	600	3.000	0.514	0.230	0.720	0.807	0.720	0.740	0.807	27
2	memantine	20	0.100	0.014	0.026	0.017	0.028	0.020	0.019	0.028	28
3	epinastine	20	0.100	0.068	0.133	0.085	0.116	0.103	0.166	0.166	166
4	aripiprazole	24	0.120	0.002	0.004	0.005	ND	ND	ND	0.005	4
5	olmesartan medoxomil	40	0.200	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-
6	olmesartan	32	0.160	0.535	0.706	0.450	0.526	0.586	0.649	0.706	442
7	duloxetine	30	0.150	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-
8	irbesartan	200	1.000	0.094	0.140	0.099	0.175	0.146	0.135	0.175	17
9	lorazepam	3	0.015	0.009	0.016	0.022	0.035	0.026	0.031	0.035	231
10	candesartan	9.6	0.048	0.150	0.376	0.374	0.391	0.415	0.433	0.433	901
11	rosuvastatin	5	0.025	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-
12	valsartan	160	0.800	0.053	0.303	0.057	0.279	0.469	0.159	0.469	59
13	atrvastatin	10	0.050	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-
14	simvastatin	20	0.100	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-

: Pharmaceuticals of MEC > PEC.

Table 5. LC/MS conditions, method detection limits (MDL), and monitoring results in groundwater at the Tama district in Tokyo.

No. PPCPs	MS			MDL (ng/L)	Frequency of detection (n=92)	Groundwater *			Inflow of STP **
	ESI mode	Cone (V)	Monitor ion (m/z)			Concentration (ng/L)			Concentration (ng/L)
						Min.	Max.	Average	
1	+	50	342	1	3	1	3	2	1390
2	+	30	152	5	14	5	32	14	3980
3	+	30	152	1	47	1	33	3	260
4	+	50	250	1	0	ND	ND	-	160
5	+	50	167	1	0	ND	ND	-	1530
6	+	50	748	5	0	ND	ND	-	-
7	+	30	237	1	24	1	58	7	260
8	+	30	423	3	0	ND	ND	-	150
9	+	30	321	5	0	ND	ND	-	40
10	+	30	441	1	34	1	84	9	210
11	+	30	192	1	0	ND	ND	-	-
12	+	30	204	1	49	1	119	10	-
13	+	30	296	10	0	ND	ND	-	150
14	+	30	318	5	0	ND	ND	-	260
15	+	20	224	3	0	ND	ND	-	620
16	+	30	361	5	0	ND	ND	-	110
17	-	20	205	10	0	ND	ND	-	560
18	-	10	313	10	0	ND	ND	-	-
19	-	10	287	10	0	ND	ND	-	-
20	+	30	247	-	-	-	-	-	-

* Sampling period from May 2010 to Jan. 2011.

** Sampling period from Apr. 2004 to Mar. 2005; inflow of STPs: n=36.