

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

Analytical Methods for Pharmaceuticals in River Water

Toshinari SUZUKI, Kumiko YAGUCHI, Masayuki KURITA, Tetsuji NISHIMURA and Akio OGATA

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み, 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ュ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, キャリアーガス: 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

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 (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°C, デソルベーション温度: 250°C, キャピラリー電圧: 3 kV, コーン電圧: 30 - 50 V, 測定モード: ESI⁺, 検出法 (イオン): SIM (表1参照)

結果及び考察

1. BSTFA処理した医薬品のGC/MS分析

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, ピークの有無およ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, クロマトグラム上に認められたピークのマススペクトルを解析したところ, アンチピリン, イソプロピルアンチピリンおよびメピリゾールはBSTFAと反応しなかった。これら3医薬品はGC/MSおよびLC/MS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, フェナセチンおよ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た。これらは分子内にアミノ基とフェノール性水酸基を有しており, 2本のピークはマススペクトルから, TMS基が1個ついたものと2個ついたものと推定された。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, スリンドクおよ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, 抗パーキンソン薬 (表1, No.29~50) について, フェニトインの場合には2つのピークが認められ, それらはマススペクトルよりTMS基が1つ入ったものと2つ入ったものと推定され, 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認められない場合があり, 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医薬品については, 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, トラニラストおよびテルフェナジンは本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, 試験溶液の場合に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。

高血圧治療薬および糖尿病治療薬 (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。リスペリドンおよ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, プロチゾラムおよ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。

2. 医薬品のLC/MS分析

GC/MSでは分析不可能, 測定感度が劣る, または単一のピークではないなどの医薬品について, LC/MS/ESIによる分析条件を検討した。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, 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。

高血圧治療薬および糖尿病治療薬 (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。

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。

3. 河川水中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。この河川水に占める下水処理場の下水処理水の割合は約50%で, 過マンガン酸カリウム消費量 (COD) は5 mg/L前後であった。医薬品の添加濃度は100 ng/Lに設定した。

解熱鎮痛消炎剤 (表1, No.1~28) について, GC/MSおよびLC/MS法ともに検量線の直線性は良好であった。定量下限値は1000倍濃縮時の水試料換算値で1-10 ng/Lで, これまでに報告されている河川水中医薬品の分析法の定量下限値と同程度であった。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

Table 1. Analytical conditions and recovery of 105 pharmaceuticals by LC/MS and GC/MS.

No	pharmaceuticals	CAS No.	group ^a	LC/MS (ESI) ^b						GC/MS (EI) ^c			method	LOQ ^d (ng/L)	recovery ^e		
				M.W.	peak ^f	tR (min)	mode (+, -)	com volt. (V)	monitor ion	peak ^f	tR (min)	monitor ion			1:LC/MS 2:GC/MS	Ave. \pm S.D. (%)	CV (%)
1	salicylic acid	69-72-7	A	138	Δ	14.1	-	30	137	\circ	13.6	267	209	2	2	78 \pm 3	4
2	aspirin	50-78-2	A	180	Δ	14.2	-	30	137	\circ	14.1	195	210	2	2	83 \pm 2	3
3	ibuprofen	15687-27-1	A	206	Δ	15.3	-	20	205	\circ	15.2	160	263	2	2	83 \pm 2	3
4	mepirizole	18694-40-1	A	234	\circ	18.5	+	40	235	\circ	18.4	124	234	2	10	76 \pm 3	4
5	antipyrine	60-80-0	A	188	\circ	18.5	+	30	189	\circ	18.4	188	96	2	8	85 \pm 12	14
6	isopropylantipyrine	479-92-5	A	230	\circ	19.5	+	30	231	\circ	19.4	215	230	2	2	87 \pm 2	2
7	fenoprofen	53746-45-5	A	242	\circ	20.1	-	20	241	\circ	19.6	270	314	2	2	85 \pm 2	3
8	flufenamic acid	530-78-9	A	281	\circ	20.1	-	30	280	\circ	19.6	263	353	2	1	83 \pm 3	3
9	flurbiprofen	5104-49-4	A	244	\circ	20.2	-	20	199	\circ	20.1	180	316	2	1	117 \pm 6	5
10	nabumetone	42924-53-8	A	228	Δ	21.2	+	30	171	\circ	21.1	171	228	2	2	107 \pm 7	7
11	naproxen	22204-53-1	A	230	Δ	21.3	-	20	229	\circ	21.1	185	302	2	1	100 \pm 2	2
12	diflunisal	22494-42-4	A	250	\circ	21.5	-	40	249	\circ	21.4	379	247	2	2	84 \pm 3	4
13	mefenamic acid	61-68-7	A	241	\circ	23.1	+	20	242	\circ	22.5	223	313	2	2	95 \pm 5	5
14	ketoprofen	22071-15-4	A	254	\circ	23.1	+	30	255	\circ	22.6	282	311	2	2	98 \pm 2	2
15	dichlofenac	15307-79-6	A	295	\circ	24.3	+	20	296	\circ	24.1	214	242	2	1	96 \pm 6	6
16	etodolac	41340-25-4	A	287	Δ	25.1	+	20	172	\circ	24.5	228	359	2	1	89 \pm 3	3
17	tolmetin	26171-23-3	A	257	\circ	25.3	+	30	258	\circ	25.2	212	329	2	3	91 \pm 6	6
18	fenbufen	36330-85-5	A	254	\circ	26.5	+	30	237	\circ	26.4	181	152	2	3	85 \pm 7	9
19	sulpyrine	68-89-3	A	333	\circ	3.1	+	20	218	\times	****	****	****	1	1	<4	-
20	acetaminophen	103-90-2	A	151	\circ	3.9	+	30	152	Δ	15.2, 16.5	206, 181	295, 223	1	2	50 \pm 5	10
21	salicylamide	65-45-2	A	137	\circ	10.2	+	30	138	Δ	15.1, 16.2	194, 266	176, 250	1	5	110 \pm 16	15
22	tiaramide	32527-55-2	A	357	\circ	12.9	+	30	356	\times	****	****	****	1	1	103 \pm 6	6
23	phenacetin	62-44-2	A	179	\circ	18.2	+	30	180	Δ	15.0, 16.2	236, 108	251, 179	1	1	89 \pm 9	10
24	tenoxicam	59804-37-4	A	337	\circ	18.2	+	20	338	\times	****	****	****	1	2	91 \pm 3	3
25	piroxicam	36322-90-4	A	331	\circ	23.1	+	20	332	\times	****	****	****	1	1	76 \pm 7	9
26	sulindac	38194-50-2	A	356	\circ	25.2	+	40	398	\times	****	****	****	1	5	91 \pm 9	10
27	indomethacin	53-86-1	A	358	\circ	30.9	+	30	358	\circ	32.3	139	312	1	10	69 \pm 10	14
28	acemetacin	53164-05-9	A	416	\circ	31.7	+	20	416	\times	****	****	****	1	5	73 \pm 3	4
29	clofibrate	637-07-0	B	242	\times	****	****	****	****	\circ	14.2	128	169	2	2	65 \pm 10	15
30	clofibrac acid	882-09-7	B	214	\circ	26.1	-	30	213	\circ	14.4	143	128	2	2	88 \pm 3	4
31	bezafibrate	41859-67-0	B	361	\circ	27.5	+	30	362	\circ	32.1	120	278	1	3	110 \pm 20	18
32	fenofibrate	49562-28-9	B	360	\circ	38.1	+	30	361	\circ	27.3	121	273	2	2	108 \pm 8	7
33	epinastine	108929-04-0	C	249	\circ	17.0	+	50	250	\times	****	****	****	1	2	146 \pm 5	3
34	ebastine	90729-43-4	C	470	\circ	28.8	+	50	470	\times	****	****	****	1	3	64 \pm 9	14
35	oxatomide	60607-34-3	C	427	\circ	22.7	+	30	427	\times	****	****	****	1	1	48 \pm 5	11
36	azelastine	58581-89-8	C	382	\circ	21.8	+	30	382	\times	****	****	****	1	3	90 \pm 5	6
37	ketotifen	34580-14-8	C	309	\circ	17.7	+	40	310	\circ	28.4	309	96	1	1	82 \pm 6	7
38	tranilast	53902-12-8	C	327	\circ	27.5	+	50	191	\times	****	****	****	1	4	78 \pm 9	12
39	diphenhydramine	147-24-0	C	255	\circ	19.3	+	50	167	\circ	18.3	58	165	2	2	129 \pm 15	12
40	diphenylpyraline	132-18-3	C	281	\circ	20.6	+	30	282	\circ	21.3	99	167	1	2	99 \pm 4	4
41	clemastine	14976-57-9	C	344	\circ	24.4	+	30	344	\circ	26.1	84	128	2	2	100 \pm 5	5
42	chlorphenyramine	113-92-8	C	275	\circ	14.8	+	30	275	\circ	20.1	203	167	1	5	84 \pm 12	14
43	promethazine	58-33-3	C	284	\circ	20.5	+	30	285	\circ	24.2	72	180	2	2	80 \pm 5	6
44	cyproheptadine	129-03-3	C	287	\circ	21.6	+	30	288	\circ	25.2	287	215	2	1	114 \pm 7	6
45	terfenadine	50679-08-8	C	472	\circ	26.0	+	50	472	\times	****	****	****	1	1	58 \pm 13	22
46	phenytoin	57-41-0	D	252	\circ	22.7	+	30	294	Δ	23.2, 23.6	176, 180	281, 209	1	2	81 \pm 11	13
47	carbamazepine	298-46-4	D	236	\circ	22.9	+	30	237	\circ	23.4	193	165	2	2	105 \pm 2	2
48	valproic acid	99-66-1	D	144	\times	****	****	****	****	\circ	8.4	201	174	2	2	96 \pm 5	5
49	amantadine	665-66-7	E	151	\circ	5.8	+	30	152	Δ	9.4, 11.5	94, 135	151, 177	1	2	79 \pm 5	6
50	trihexphenidyl	58947-95-8	E	301	\circ	21.2	+	30	302	\circ	23.3	98	218	1	2	135 \pm 11	8
51	enalapril	75847-73-3	F	376	\circ	18.0	+	30	377	\times	****	****	****	1	2	112 \pm 7	6
52	alacepril	74258-86-9	F	407	\circ	22.5	+	30	407	\times	****	****	****	1	2	109 \pm 7	6
53	lisinopril	76547-98-3	F	405	\circ	4.1	+	30	406	\times	****	****	****	1	4	202 \pm 9	4
54	perindopril	107133-36-8	F	368	\circ	18.6	+	30	369	\times	****	****	****	1	2	144 \pm 7	5
55	nifedipine	21829-25-4	F	346	\circ	26.3	+	30	315	\circ	27.5	284	329	1	3	150 \pm 13	9

Table 1. Analytical conditions and recovery of 105 pharmaceuticals by LC/MS and GC/MS (continued)

No	pharmaceuticals	CAS No.	group ^a	LC/MS (ESI) ^b						GC/MS (EI) ^c			method	LOQ ^d (ng/L)	recovery ^e		
				M.W.	peak ^f	tR (min)	mode (+, -)	corn volt. (V)	monitor ion	peak ^f	tR (min)	monitor ion			1:LC/MS 2:GC/MS	Ave. \pm S.D. (%)	CV (%)
56	verapamil	52-53-9	F	454	○	21.3	+	30	455	×	****	****	****	1	2	93 \pm 18	19
57	diltiazem	42399-41-7	F	414	○	19.6	+	30	415	○	32.3	121	150	1	2	123 \pm 9	7
58	nifedipine	55985-32-5	F	479	○	21.0	+	30	480	×	****	****	****	1	2	82 \pm 17	21
59	amlodipine	88150-42-9	F	409	○	20.9	+	30	409	×	****	****	****	1	2	104 \pm 14	13
60	benidipine	105979-17-7	F	505	○	22.0	+	30	506	×	****	****	****	1	1	69 \pm 11	16
61	nilvadipine	75530-68-6	F	385	○	30.7	-	50	384	×	****	****	****	1	2	175 \pm 20	11
62	losartan	114798-26-4	F	461	○	24.2	+	30	423	×	****	****	****	1	4	62 \pm 9	15
63	candesartan	139481-59-7	F	611	○	25.0	+	30	441	×	****	****	****	1	3	70 \pm 13	19
64	hydralazine	86-54-4	F	160	○	3.9	+	30	201	○	17.6	185	200	1	4	<4	-
65	hydrochlorothiazide	58-93-5	F	298	○	5.0	-	30	296	×	****	****	****	1	4	101 \pm 10	10
66	prazosin	19216-56-9	F	383	○	16.2	+	30	384	×	****	****	****	1	1	77 \pm 9	12
67	doxazosin	74191-85-8	F	452	○	19.6	+	30	452	×	****	****	****	1	2	61 \pm 9	15
68	propranolol	525-66-6	F	259	○	17.6	+	30	260	○	22.3	72	215	1	1	121 \pm 11	9
69	metoprolol	37350-58-6	F	267	○	9.9	+	30	268	△	15.4, 21.1	147, 72	73, 215	1	2	152 \pm 9	6
70	alprenolol	13655-52-2	F	249	○	17.6	+	30	250	○	17.6	72	205	1	1	135 \pm 8	6
71	pindolol	13523-86-9	F	248	○	4.4	+	30	249	△	23.3, 24.5	133, 205	72, 73	1	2	8 \pm 2	25
72	atenolol	29122-68-7	F	266	○	2.5	+	30	267	○	25.4	72	204	1	3	37 \pm 16	43
73	carvedilol	72956-09-3	F	406	○	20.7	+	30	407	×	****	****	****	1	2	46 \pm 10	22
74	betaxolol	63659-18-7	F	307	○	18.3	+	30	308	○	24.4	72	263	1	3	141 \pm 8	6
75	methyl dopa	555-30-6	F	211	○	2.4	+	30	212	×	****	****	****	1	5	<6	-
76	reserpine	50-55-5	F	609	○	22.8	+	30	610	×	****	****	****	1	2	71 \pm 14	20
77	rescinnamine	24815-24-5	F	635	○	23.6	+	30	636	×	****	****	****	1	3	67 \pm 14	21
78	pioglitazone	111025-46-8	G	356	○	17.3	+	50	357	×	****	****	****	1	2	110 \pm 6	5
79	chlorpropamide	94-20-2	G	277	○	23.1	+	30	277	○	17.1	248	75	1	4	114 \pm 10	9
80	acetohexamide	968-81-0	G	324	○	24.8	+	30	325	○	19.5	256	75	1	2	120 \pm 7	6
81	tolbutamide	64-77-7	G	270	○	24.9	+	30	271	○	17.0	228	149	1	2	124 \pm 9	7
82	tolazamide	1156-19-0	G	311	○	25.2	+	30	312	○	17.0	228	149	1	2	185 \pm 10	5
83	gliclazide	21187-98-4	G	323	○	27.0	+	30	324	○	17.0	228	149	1	2	188 \pm 10	5
84	glibenclamide	10238-21-8	G	494	○	30.6	+	30	494	×	****	****	****	1	3	143 \pm 23	16
85	nateglinide	105816-04-4	G	317	○	30.9	+	30	318	○	28.0	120	205	1	1	163 \pm 8	5
86	sulpiride	15676-16-1	H	341	○	3.1	+	50	342	△	36.1	98	398	1	2	110 \pm 18	17
87	olanzapine	132539-06-1	H	312	○	3.3	+	50	313	○	30.3	242	213	1	3	68 \pm 6	9
88	risperidone	106266-06-2	H	410	○	16.6	+	50	411	×	****	****	****	1	3	73 \pm 4	5
89	zolpidem	82626-48-0	H	382	○	16.6	+	50	308	○	31.3	235	307	1	3	117 \pm 5	4
90	quetiapine	111974-69-7	H	383	○	18.5	+	30	384	×	****	****	****	1	3	87 \pm 3	4
91	medazepam	2898-12-6	H	271	○	19.4	+	50	271	○	24.0	207	242	1	3	92 \pm 3	4
92	midazolam	59467-70-8	H	326	○	19.3	+	50	326	○	28.5	310	326	1	5	87 \pm 3	4
93	haloperidol	52-86-8	H	376	○	20.6	+	50	376	△	33.2	224	237	1	2	83 \pm 4	4
94	paroxetine	61869-08-7	H	329	○	21.5	+	50	330	△	28.3	192	329	1	2	96 \pm 4	4
95	fluvoxamine	54739-18-3	H	318	○	22.1	+	30	319	○	21.1	212	106	1	4	103 \pm 4	4
96	nitrazepam	146-22-5	H	281	○	23.7	+	50	282	○	27.5	352	306	1	3	109 \pm 1	1
97	tofisopam	22345-47-7	H	382	○	23.5	+	50	383	△	34.3	382	326	1	1	100 \pm 3	3
98	lorazepam	846-49-1	H	321	○	24.9	+	30	321	○	27.2	429	347	1	3	96 \pm 4	4
99	triazolam	28911-01-5	H	343	○	25.6	+	50	343	△	34.4	313	342	1	2	103 \pm 6	5
100	flunitrazepam	1622-62-4	H	313	○	26.1	+	50	314	○	29.1	285	312	1	4	112 \pm 3	3
101	brotizolam	57801-81-7	H	394	○	26.2	+	50	395	△	35.1	394	245	1	3	87 \pm 2	2
102	etizolam	40054-69-1	H	343	○	26.2	+	50	343	△	34.4	342	313	1	3	116 \pm 4	4
103	clotiazepam	33671-46-4	H	319	○	26.2	+	50	319	○	27.5	289	318	1	2	97 \pm 5	5
104	diazepam	439-14-5	H	285	○	27.6	+	50	285	○	26.5	256	283	1	3	100 \pm 2	2
105	ethyl loflazepate	29177-84-2	H	361	○	29.5	+	50	361	○	27.4	359	432	1	2	110 \pm 4	3

a A:analgesic, B:hyperlipemic, C:antiallergic, D:antiepilepsy, E:antiparkinsonism, F:high blood pressure, G:diabetic, H:psychotropic.

b injection volume: 10 μ L

c after treatment with BSTFA, injection volume: 2 μ L

d S/N=10

e sample: Tamagawa River water 500mL, spiked concentration: 100 ng/L (n=5)

f ○: one peak and high sensitivity, △: more than one peak and/or low sensitivity, ×: no peak

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, 抗パーキンソン薬 (表1, No.29~50) について, GC/MSおよびLC/MS法ともに検量線の直線性は良好であり, 定量下限値は1000倍濃縮時の水試料換算値で1-4 ng/Lで, これまでに報告されている河川水中医薬品の分析法の定量下限値と同程度であった。本分析法での対象医薬品の添加回収率について, オキサトミド48%, テルフェナジン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, トリヘキシフェニジル等については, 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。

高血圧治療薬および糖尿病治療薬 (表1, No.51~85) について, GC/MSおよびLC/MS法ともに検量線の直線性は良好であり, 定量下限値は1000倍濃縮時の水試料換算値で1-4 ng/Lで, これまでに報告されている河川水中医薬品の分析法の定量下限値と同程度であった。回収率については, ヒドララジン, ピンドロール, メチルドーパは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, グリベンクラミド, ナテグリニド等については, 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, LC/MS法の検量線は良好であり, 定量下限値は1000倍濃縮時の水試料換算値で1-5 ng/Lで, これまでに報告されている河川水中医薬品の分析法の定量下限値と同程度であった。回収率について, オランザピンの68%を除き, 良好な回収率が得られた。

ま と め

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で定量する分析法について検討した。スルピリン, ヒドララジン, ピンドロール, メチルドーパを除き, 101成分のスクリーニングに適用可能な方法が開発できた。ただし, 回収率が120%を超えるもの, または80%に満たないものについては, 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。

謝 辞

本研究の一部は環境省地球環境保全等試験研究費 (公害防止等に係るもの) 「水道水源等における生理活性物質の測定と制御に関する研究」, 平成16年度~平成18年度, の助成を受けて実施された。

文 献

- 1) Ternes, T.: Assessment of technologies for the removal of pharmaceuticals and personal care products in sewage and drinking water facilities to improve the indirect potable water reuse (Poseidon), contact No. EVK1-CT-2000-00047, 2004.
- 2) Environmental Risk Assessment of Pharmaceuticals (ERAPharm), Project no. SSPI-CT-2003-511135, 2007.
- 3) Daughton, C. G. and Ternes, A. T.: *Environ. Health Perspect.*, **107**, 907-938, 1999.
- 4) Kolpin, D.W., Furlong, E. T., Meyer, M. T., Thurman, E. M., Zaugg, S. D., Barber, L. B. and Buxton, H. T.: *Environ. Sci. Technol.*, **36**, 1202-1211, 2002.
- 5) 清野敦子, 益永茂樹, 古荘早苗: 日本水環境学会誌, **27**, 685-691, 2004.
- 6) Nakada, N., Komori, K. and Suzuki, Y.: *Environ. Sci.*, **12**, 359-369, 2005.
- 7) 国包 章一: 水道水源等における生理活性物質の測定と制御に関する研究 (環境省地球環境保全等試験研究), 平成16年度~18年度.
- 8) 杉下寛樹, 長尾亮治, 山下尚之, 他: 環境衛生工学研究, **21**, 23-24, 2007.
- 9) Nakada, N., Kiri, K., Shinohara, H.: *Environ. Sci. Technol.*, **42**, 6347-6353, 2008.

Analytical Methods for Pharmaceuticals in River Water

Toshinari SUZUKI*, Kumiko YAGUCHI*, Masayuki KURITA*, Tetsuji NISHIMURA** and Akio OGATA*

Analytical methods for pharmaceuticals in river water using GC/MS and LC/MS after solid-phase extraction were investigated. One hundred and five pharmaceuticals (analgesics, hyperlipemics, antiallergics, antiepilepsy drugs, antiparkinsonism drugs, high blood pressure drugs, diabetic drug, and psychotropic drugs) were examined. Sulpyrine, hydralazine, pindolol, and methyldopa could not be investigation using the analytical methods because the recoveries of these compounds from river water were lower than 8% at the fortified concentration of 100 ng/L. The others compounds could be assessed using these methods; however, the pharmaceuticals for which the recoveries are higher than 120% or lower than 80% should be determined by a standard addition method.

Keywords: pharmaceutical, river water, analysis, GC/MS, LC/MS

* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073 Japan

** National Institute of Health Science
1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501 Japan