

**公益財団法人琵琶湖・淀川水質保全機構 成果報告会**  
 ー平成25年度 水質保全研究助成ー

**淀川下流域における抗インフルエンザ薬成分の存在実態と挙動把握に関する研究**

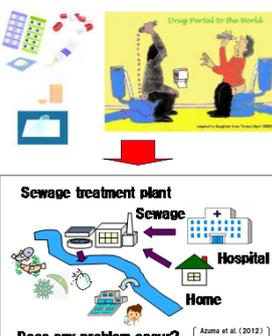


大阪薬科大学  
 東 剛志 (Ph.D.)  
 March 20, 2014 1/20

**医薬品類による環境汚染問題**

・医薬品および日常生活関連化学物質 (Pharmaceutical and Personal Care Products: PPCPs) の使用に伴い、河川環境中から ng/L~μg/L (ppt~ppb) レベルでこれらの成分が検出される。

・生態系への影響は??  
 ・飲料水を通じたヒトへの影響は??  
 ・薬剤耐性菌/耐性ウイルス発生の危険性を助長する!?  
 ・その他思いがけない潜在的な悪影響が起こる/起きているのかもしれない?!



Does any problem occur? (Azuma et al. (2012) Environ. Sci. Technol.)

**様々なことが明らかになりつつ一方で、一部の医薬品成分が新たな課題を提起する問題も発生!!**

・水環境中から**薬剤耐性ウイルス**が発生・蔓延した場合の**環境リスク**が懸念さる。  
 ・**国の政策との関連性**もあり、問題の難しさが浮き彫りになる。

日本の備蓄(2014年現在)  
 ・タミフル(5,400万人分)  
 ・リレンザ(900万人分)

2010.2.14 朝日(1面) 3/20



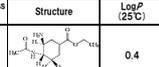
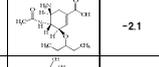
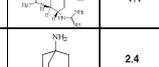
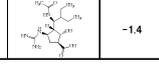
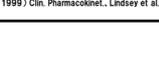
**目的**

- ・2010年から、日本ではタミフル・リレンザに加えて、**新薬の抗インフルエンザ薬成分**の臨床現場での使用が始まり、**社会状況が年々変化**。
- ・新薬成分については、**分析法の検討例が皆無の状態**。河川環境中の**存在実態や挙動**についても不明なことが多い。
- ・調査対象流域が未だ全国的に非常に限られている。

①: 下水・河川水を対象に、抗インフルエンザ薬成分を対象とした**高感度な同時分析法を開発**する。  
 ②: **河川環境中の存在実態と挙動**について**解明を試みる**。



**対象物質**

	Molecular formula	Molecular mass (M <sup>+</sup> , m/z)	Structure	LogP (25°C)
Oseltamivir (OS)	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	312.4		0.4
Oseltamivir carboxylate (OC)	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	284.4		-2.1
Zanamivir (ZAN)	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	332.3		-7.1
Amantadine (AMN)	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N	151.2		2.4
Peramivir (PER)	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	328.4		-1.4

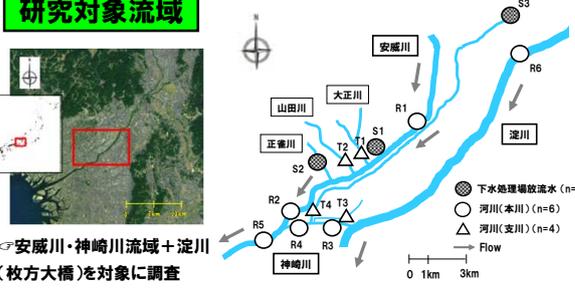
(F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2008), Widmer et al. (2009) Clin. Pharmacokin. GlaxoSmithKline (2006), Henkel et al. (1992) J. Med. Chem., Bieldner et al. (1965) J. Pharmacol. Exp. Ther., George et al. (1999) Clin. Pharmacokin., Lindsay et al. (1999) Clin. Pharmacokin.) 5/20



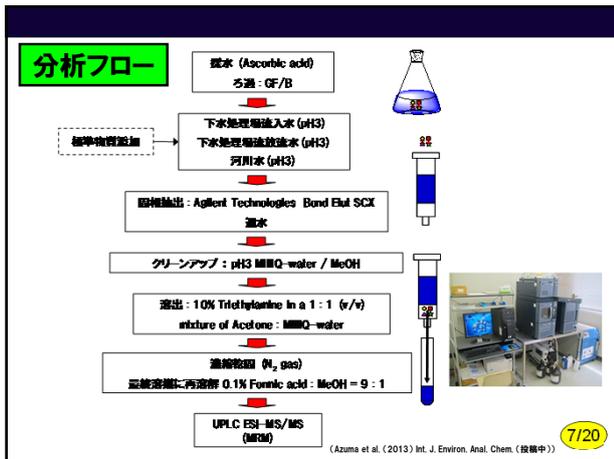
**研究対象流域**

安威川・神崎川流域+淀川 (枚方大橋)を対象に調査

・淀川: 流域面積8,240km<sup>2</sup>、流域人口1,100万人  
 ・安威川・神崎川: 流域面積208km<sup>2</sup>、流域人口200万人



(BYO水環境レポート(2009), 淀川水系神崎川アロック河川整備計画(2009)) 6/20



### 分析法の開発

表 各会社から販売されているSCXカートリッジのまとめ

販売会社	商品名	固相
Agilent Technologies	Bond Elut SCX	シリカ系
	Bond Elut Plexa PCX	ポリマー系
SUPELCO	Discovery DSC SCX	シリカ系
	Supelclean LC SCX	シリカ系
	Supel Slect SCX	ポリマー系
島津	STRATA SCX	シリカ系
	STRATA X-C	ポリマー系
Biotage	ISOLUTE SCX	シリカ系
	EVOLUTE CX	ポリマー系
GLサイエンス	InertSep SCX	シリカ系
	InertSep LSC SCX2	シリカ系
Thermo	HyperSep SCX	シリカ系
	HyperSep Retain CX	ポリマー系

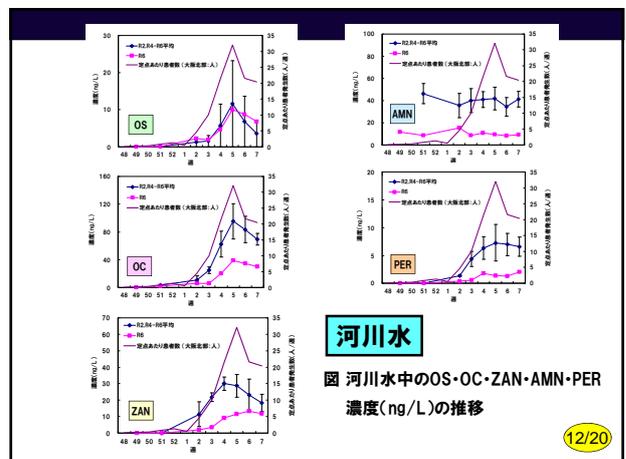
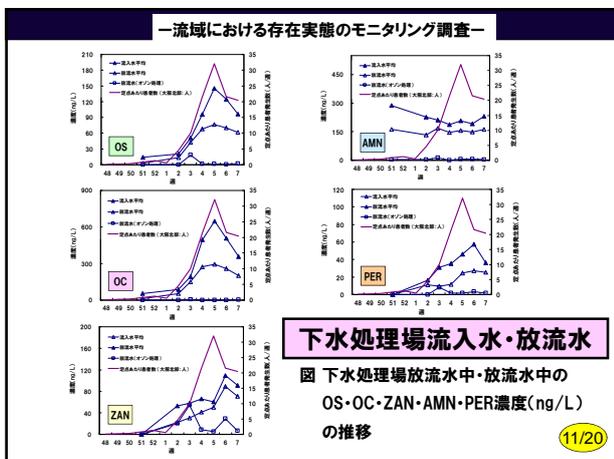
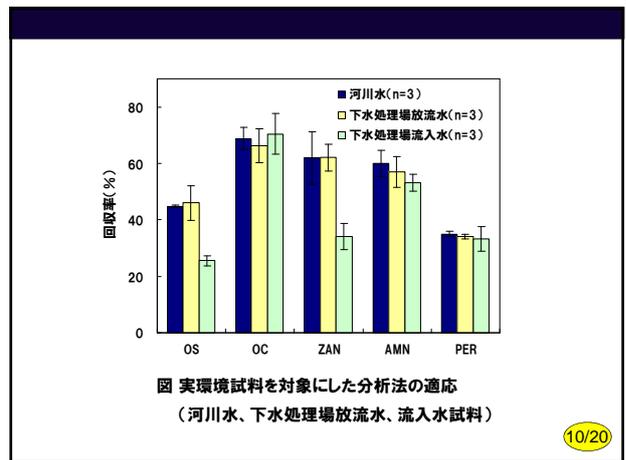
図 各会社から販売されているSCXカートリッジを用いた分析条件の検討

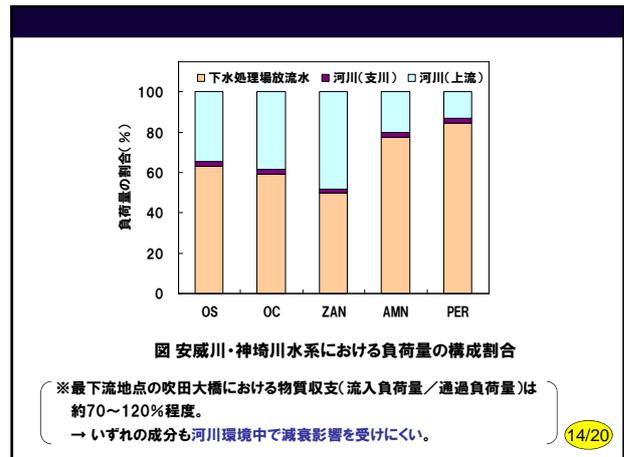
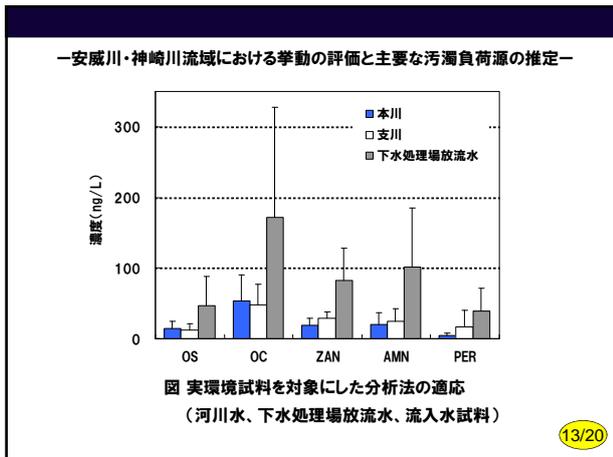
### 結果

一河川水・下水試料を対象にした、固相抽出とUPLC-MS/MSを用いた多成分同時分析法の開発—  
表 固相抽出カートリッジの検討

固相抽出カートリッジ	Recovery rate (%)				
	OS	OC	ZAN	AMN	PER
Bond Elut SCX	69	77	60	68	70
Bond Elut Plexa PCX	68	125	68	1	163
Discovery DSC SCX	29	47	29	15	71
Supelclean LC SCX	13	29	13	2	31
Supel Slect SCX	66	167	66	23	218
STRATA SCX	37	47	37	41	81
STRATA X-C	31	93	31	4	166
ISOLUTE SCX	19	41	19	11	78
EVOLUTE CX	32	121	32	29	169
InertSep SCX	27	123	27	5	150
InertSep LSC SCX2	25	59	25	0	65
HyperSep SCX	54	92	54	23	125
HyperSep Retain CX	17	80	17	17	82

各社ごとに結果が異なり、最適な固相抽出カートリッジの選択は重要  
(Azuma et al. (2013) Int. J. Environ. Anal. Chem. (投稿中))





—環境リスクに関する考察—

水環境中に抗インフルエンザ薬(OS・OC・ZAN・AMN・PER)が存在することより、

- ①: ミジンコ・藻類・魚類などへの毒性影響
- ②: 飲料水を通じたヒトへの健康影響
- ③: 薬剤耐性菌/ウイルス出現を助長する影響

抗インフルエンザ薬の場合には影響は極めて小さい。

特に、全てのインフルエンザの型を体内に常時有する、野生の水鳥(カモ類)について、文献を基に環境リスクについて考察する。

15/20

**極端な高濃度でタミフルを含む水を飲料水として連続摂取した場合には、水鳥内でタミフル耐性インフルエンザウイルスが実際に発生する！！**

表 タミフル(OCとして)を含む水を飲料水としてマガモに投与した場合の、糞中からのタミフル耐性をコードする変異遺伝子(H274Y)の検出

対象: マガモ ※5日間1m<sup>2</sup>のプール(OC添加)付きの部屋で飼育

マガモ糞中のインフルエンザウイルス	OC濃度(μg/L)	飲み水として摂取	
0.08	1	80	
変化なし(羽)	134	127	0
耐性ウイルス発生(羽)	0	2	21
合計(羽)	134	129	21
耐性ウイルス発生割合	0%	2%	100%

16/20

新薬成分についても、タミフルの様に薬剤耐性ウイルス出現リスクがある??

⇨ 実際の高等生物を用いた実験を行うことは、実験の系上倫理的にも非常に難しく、リレンザやラビアクタについては未だ報告例は無い。

便宜的に*in vitro*系でのインフルエンザ増殖半数阻害濃度IC<sub>50</sub>で評価をした場合、

OC・ZAN: 100~300 ng/L 程度  
PER: 30~200 ng/L 程度

本研究での河川水からの最高検出濃度は、  
OC:105, ZAN: 35, PER: 11 ng/L

今後長期的な視野でさらなる研究を進めていく必要性！！

図 冬期インフルエンザ流行ピーク時に安威川・神崎川流域に生息する水鳥(カモ類)

17/20

**まとめ**

- ①: これまでに対象とされてきた抗インフルエンザ薬成分に加えて、**新薬成分のペラミビル**についても、河川水及び下水試料を対象とした**高感度な多成分同時分析法を開発**した。
- ②: 琵琶湖・淀川下流域に位置し、人口密集地を流れる都市河川である、**安威川・神崎川流域**を中心として、**存在実態と挙動を初めて明らかに**した。また、**オゾン処理**による除去の有効性を明らかにした。
- ③: PPCPsの問題に加えて、大腸菌等の水質指標や、**ウイルス等による環境汚染問題**とも合わせて、**琵琶湖・淀川流域全体としての流域水質管理**について、**今後長期的な視点で研究を継続**していくことの重要性が考えられる。

18/20

**謝辞**



本研究は、平成25年度 公益財団法人 琵琶湖・淀川水質保全機構の水質保全研究助成による援助を受けて実施しました。また、本研究を遂行するにあたり、採水にご協力下さいました河川及び下水道処理場の関係者の方々、国土交通省 近畿地方整備局 淀川河事務所様、ペラムビル  
の標準物質をご提供頂きました塩野  
義製薬様、そして大阪薬科大学 薬品  
分析化学研究室の石打くん、井ノ山  
さん、寺西くん、山岡さんの各位に  
ご協力を受けました。ここに記して厚く  
御礼申し上げます。



**Thank you very much for your kind attention !**



Contact address  
Takashi Azuma (Ph.D. in Engineering) : [tazuma@gly.oups.ac.jp](mailto:tazuma@gly.oups.ac.jp)