

公益財団法人 琵琶湖・淀川水質保全機構 成果報告会
—平成26年度 水質保全研究助成—

代謝物を含めた河川環境中に残留する 医薬品成分の包括的な汚染実態評価

Evaluation of Occurrence of Pharmaceuticals including
their Metabolites in the River Water Environment

大阪薬科大学
東 剛志 (Ph.D.)
March 5, 2015 1/15

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) が、水環境中から
ng/L~μg/L (ppt~ppb)レベルの
濃度で検出される。

・生態系への影響??
・飲料水を通じたヒトへの影響??
・薬剤耐性菌/耐性ウイルス発生の
危険性を助長!?
・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?!

Does any problem occur?

(田中ら (2008) 環境省 環境技術開発等推進費 研究報告書、
田中ら (2011) 国土交通省 建設技術開発費補助金 総合研究報告書)

2/15

研究の目的

- ・河川環境中に存在する医薬品成分について、**薬理活性代謝物**を含めて
代謝物に関する研究事例は**未だ少なく**、不明なことが多い。
- ・河川流下に伴う減衰の過程で、**薬理活性代謝物が生成**する可能性。
- ・分析手法の開発が必須であり、時間と労力・費用も掛かるため、着手が
難しい領域にもなっていることも現実問題としてある。

①: 下水・河川水を対象に、医薬品成分とその関連代謝物
を対象とした**高感度な同時分析法を開発**する。

②: 琵琶湖・淀川水系内の人口密集地域を流れる都市
河川において、**存在実態と挙動の把握**を試みる。

4/15

研究対象成分

～医薬品成分とその代謝物を
合わせた合計16成分を対象～

Acetaminophen
Acetaminophen Glucuronide
Acetaminophen Sulfate
Loroprofen
Loroprofen Alcohol
Tamoxifen
4-OH Tamoxifen
N-Desmethyl Tamoxifen

Carbamazepine
2-OH Carbamazepine
3-OH Carbamazepine
10-OH Carbamazepine
10,11-DiOH Carbamazepine
Carbamazepine 10,11-Epoxy
Acridine
Acridone

4/15

実験フロー

～固相抽出とUPLC-MS/MSを
組み合わせた多成分同時分析法～

標準物質
添加/無添加

採水 (Ascorbic acid)
ろ過: GF/B

河川水 (pH3)
下水処理場放流水 (pH3)

固相抽出: 各種固相抽出カートリッジを用いた
分析条件の検討

固相の洗浄: pH3 MilliQ

溶出: 各種溶出液を用いた分析条件の検討

濃縮乾燥 (N₂ gas)
最終溶媒に再溶解 0.1% Formic acid: MeOH = 9:1

UPLC ESI-MS/MS
(MRM)

5/15

分析法の開発

固相抽出条件の検討に用いた各種
固相抽出カートリッジ

- > Sep-Pak tC₂*
- > Sep-Pak C₈
- > Sep-Pak C₁₈
- > Sep-Pak tC₁₈*
- > Sep-Pak PS2
- > OASIS HLB

シリカ系
ポリマー系

※ トリファンクショナル結合型

図 各種固相抽出カートリッジを用いた
分析条件の検討の様子

・目的成分の捕集に適した固相の検討
・固相に捕集された目的成分の溶出に
適した溶出液の検討

6/15

結果

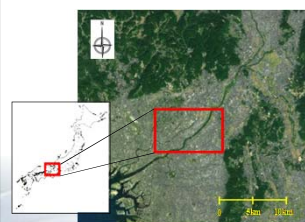
一河川水・下水試料を対象にした、固相抽出と
UPLC-MS/MSを用いた多成分同時分析法の開発－
表 固相抽出カートリッジの検討(河川水)

	Recovery rate (%)					
	SepPak IC ₂	SepPak C ₁₈	SepPak IC ₁₈	SepPak PS2	OASIS HLB	
Acetaminophen	1	4	24	5	80	109
Acetaminophen Glucuronide	0	0	8	1	26	77
Acetaminophen Sulfate	1	17	29	4	28	54
Carbamazepine	88	120	114	114	57	85
2-OH Carbamazepine	54	82	51	73	84	67
3-OH Carbamazepine	50	84	88	64	105	60
10-OH Carbamazepine	326	313	963	385	255	121
10,11-DiOH Carbamazepine	149	249	266	233	189	86
Carbamazepine 10,11-Epoxy	72	102	41	106	24	75
Acridine	16	26	26	29	45	106
Acridone	66	136	89	136	420	93
Loxoprofen	54	146	107	157	135	89
Loxoprofen Alcohol	43	90	65	109	81	70
Tamoxifen	0	0	0	0	0	42
4-OH Tamoxifen	0	0	0	0	0	138
N-Desmethyl Tamoxifen	0	0	0	0	0	79

最速な固相抽出カートリッジの選択と溶出に連した溶出液の組み合わせが重要

7/15

一淀川流域の人口密集地域を流れる都市河川を
対象とした存在実態の把握調査－



安威川・神崎川流域＋淀川

- 対象河川のうち代表的な地点を
対象にサンプリング
- 下水処理場の放流水も合わせて
対象(生物処理＋塩素消毒、生物
処理＋オゾン処理)



- 淀川:流域面積8,240km²、流域人口1,100万人
- 安威川・神崎川:流域面積208km²、流域人口200万人

(BYO水環境レポート(2009)、淀川水系神崎川・安威川河川整備計画(2009))

8/15

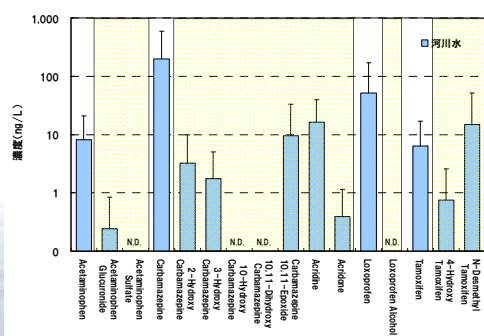


図 河川水中の医薬品成分及びその代謝物の検出濃度(ng/L)の分布

9/15

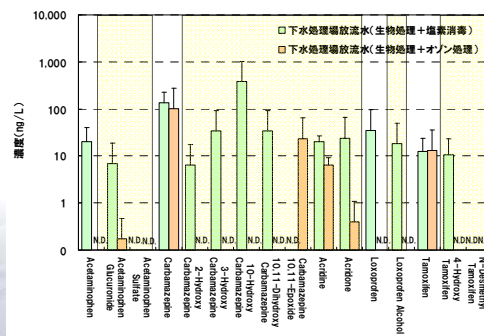


図 下水処理場放流水中の医薬品成分及びその代謝物の検出濃度
(ng/L)の分布

10/15

－UV照射に伴う減衰と生成物評価試験－

表 UV照射による医薬品成分の減衰と、関連する代謝物の生成

	関連代謝物	減衰に伴う関連代謝物の生成
Acetaminophen Glucuronide	Acetaminophen	減衰影響みられず
Acetaminophen Sulfate	Acetaminophen	減衰影響みられず
Carbamazepine	2-Hydroxy Carbamazepine	減衰影響みられず
	3-Hydroxy Carbamazepine	減衰影響みられず
	10-Hydroxy Carbamazepine	減衰影響みられず
	10,11-Dihydroxy Carbamazepine	減衰影響みられず
	Carbamazepine 10,11-Epoxy	減衰影響みられず
Acridine	Acridone	減衰影響みられず
	Acridone	減衰影響みられず
Loxoprofen	Loxoprofen Alcohol	減衰影響みられず
Tamoxifen	Tamoxifen	生成せず
	4-Hydroxy Tamoxifen	生成せず
	N-Desmethyl Tamoxifen	生成せず

- Acetaminophen Glucuronide、Acetaminophen Sulfate、Carbamazepine、Loxoprofen
については減衰影響は極めて小さい。
- Tamoxifenについては反応開始後1日で消失するが、関連代謝物は生成しない。

11/15

－生分解に伴う減衰と生成物評価試験－

表 生分解による医薬品成分の減衰と、関連する代謝物の生成

	関連代謝物	減衰に伴う関連代謝物の生成
Acetaminophen Glucuronide	Acetaminophen	減衰影響みられず
Acetaminophen Sulfate	Acetaminophen	生成せず
Carbamazepine	2-Hydroxy Carbamazepine	減衰影響みられず
	3-Hydroxy Carbamazepine	減衰影響みられず
	10-Hydroxy Carbamazepine	減衰影響みられず
	10,11-Dihydroxy Carbamazepine	減衰影響みられず
	Carbamazepine 10,11-Epoxy	減衰影響みられず
Acridine	Acridone	減衰影響みられず
	Acridone	減衰影響みられず
Loxoprofen	Loxoprofen Alcohol	減衰影響みられず
Tamoxifen	Tamoxifen	減衰影響みられず
	4-Hydroxy Tamoxifen	減衰影響みられず
	N-Desmethyl Tamoxifen	N-Desmethyl Tamoxifen

- Carbamazepine、Loxoprofenについては減衰影響は極めて小さい。
- Tamoxifenについては反応開始後1日で全量が消失。反応開始後12日～20日に
掛けてN-Desmethyl Tamoxifenが生成したが、30日後には消失。

12/15

まとめ

- ①: 未だ不明なことが多い医薬品の代謝物について、**医薬品成分と薬理活性代謝物**を含む代謝物を含めて、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・淀川水系の中下流域に位置する、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、**存在実態の把握調査**を行った。また、下水処理場の水処理工程における**オゾン処理**の有効性を明らかにした。
- ③: ラボスケールでの室内バッチ実験を行い、**河川環境中での脱抱合反応**に伴い、流下過程で薬効を有する医薬品成分が新たに生成するものが存在していることを明らかにした。



13/15

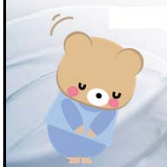
謝辞



本研究は、平成26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処理場の関係者の方々、そして大阪薬科大学 薬品分析化学研究室の有馬夏美さん、塚田愛さん、平見悟さん、森分亮五さん、松岡里枝さんの各位に調査、分析、データ整理等の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) : t.azuma@gly.oups.ac.jp