

# 医薬品類一斉分析法の検討

和田理誠・三田村啓太

Study of Simultaneous Analysis Method for Pharmaceuticals and Personal Care Products

Risei WADA, Keita MITAMURA

## 1. はじめに

近年、ヒトや動物に使用された医薬品類が環境水中に流出し、低濃度であっても水生生物に悪影響を及ぼす可能性が懸念されている。使用された医薬品類は生活排水として、下水処理場等を通じて公共用水域に排出されるが、一部の医薬品類は下水処理で除去されにくいことが報告されている<sup>1)</sup>。

医薬品類については、環境省の化学物質環境実態調査（エコ調査）をはじめ、都市部の主要河川などで行われた調査研究事例は見られる<sup>2,7)</sup>が、福井県内の水環境中における実態把握は乏しい。このため、本県においても生態系への影響が懸念される医薬品類について環境リスクの低減等の観点から、水環境中の汚染実態の把握が必要である。

今回、本県の河川水中に含まれる医薬品類の実態調査を行うため、全国で検出例の多い医薬品類 19 種類について、高速液体クロマトグラフタンデム質量分析計（LC/MS/MS）による一斉分析法の検討を行ったので、その結果を報告する。

## 2. 分析方法

### 2. 1 対象とする医薬品類の選定

対象とする医薬品類は、水環境において検出例の多いものを選定した<sup>2,7)</sup>。また、本県は畜産業も盛んであることから、家畜用医薬品も選定した。その結果、表 1 に示す 19 種類の医薬品類に関して、LC/MS/MS 法による一斉分析法の検討を試みた。

### 2. 2 装置および測定条件

LC/MS/MS の測定条件を表 2 に示した。MRM 条件は、表 3 のとおり設定し、標準溶液を LC/MS/MS に注入し、得られたクロマトグラムのピーク面積から絶対検量線法により定量した。

### 2. 3 前処理方法

試料の前処理は「平成 27 年度版 化学物質と環境」で示された試験法<sup>7)</sup>を参考とし、図 1 のとおりとした。

## 3. 結果と考察

### 3. 1 移動相の検討

LC/MS/MS 分析における移動相 B 液について、一般的に使用されているメタノールとアセトニトリルを比較した。メタノールを用いて標準溶液を測定したところ、図 2

(a)のとおり、カフェインのクロマトグラムの形状はブロード状となった。続いて、アセトニトリルを用いた結果を図 2 (b)に示した。メタノール使用時と比較して、形状がシャープとなり改善された。他の医薬品類についても、形状に問題はなかったため、アセトニトリルを使用することが有効と判明した。

表 1 対象医薬品類

医薬品類	用途	使用対象
アジスロマイシン	抗菌薬	人用
アジルサルタン	降圧薬	人用
インドメタシン	鎮痛剤	人用
エリスロマイシン	抗菌薬	両用
カフェイン	眠気防止剤等	人用
カルバマゼピン	抗てんかん薬	人用
クラリスロマイシン	抗菌薬	人用
クロタミトン	鎮痒薬	人用
ケトプロフェン	解熱鎮痛剤	両用
ジクロフェナク	解熱鎮痛剤	人用
スルファメトキサゾール	抗菌薬	両用
スルファメラジン	抗菌薬	動物用
スルファモノメトキシ	抗菌薬	動物用
デキストロメトルファン	鎮咳薬	人用
テルミサルタン	降圧薬	人用
プロプラノロール	降圧薬等	人用
ベザフィブラート	脂質異常症治療薬	人用
リンコマイシン	抗菌薬	動物用
レボフロキサシン	抗菌薬	人用

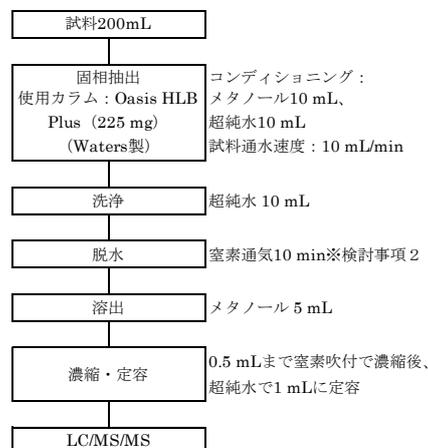


図 1 前処理フロー

### 3. 2 前処理フローの検討

次に、図1で示した前処理フローにより、超純水を用いて調製した標準液（濃度 0.5 µg/L）の添加回収試験（n=3）を行った結果を表4に示した。極性の低いアジスロマイシン、エリスロマイシンおよびクラリスロマイシンの添加回収率が低い結果となった。この原因として、脱水時の固相カラムの乾燥が不十分であることが推察された。

そのため、脱水時に、固相カラムを固相抽出前と同等の重量になるまで窒素通気（2時間程度）し、添加回収試験（n=4）を行った。その結果を表5に示す。全ての医薬品類において、回収率が70-120%の範囲となり良好な結果が得られた。以上から、安定した回収率を確保するためには固相カラムの十分な脱水操作が重要であることが分かった。

### 3. 3 定量下限値および検量線の範囲・直線性の評価

3. 1および3. 2で改善した方法を用い、濃度 0.5 µg/L

表2 LC/MS/MSの測定条件

使用機器	LC : Nexera (島津製作所)、 MS : LCMS-8050 (島津製作所)
使用カラム	L-column2 ODS 粒子径3µm 2.1×150 mm (化学物質評価研究機構)
移動相	A : 0.1%ギ酸/10 mM ギ酸アンモニウム B : ※検討事項1
グラジエント条件 (B相)	10%(0 min)→70%(20 min)→ 95%(20 min)→95%(25 min)→ 10%(25 min)→10%(30 min)
カラム温度	40℃
カラム流量	0.2 mL/min
試料注入量	10 µL
CIDガス圧力	270 MPa
インターフェース温度	300℃
DL温度	250℃
ヒートブロック温度	400℃
ネブライザーガス流量	3 L/min
ヒーティングガス流量	10 L/min
ドライイングガス流量	10 L/min
検出器電圧	1.7 kV

表3 MRM条件

医薬品類	イオン化法	定量イオン	確認イオン
アジスロマイシン	ESI(+)	750>591	750>158
アジルサルタン	ESI(+)	457>233	457>279
インドメタシン	ESI(+)	358>139	358>111
エリスロマイシン	ESI(+)	734>158	734>576
カフェイン	ESI(+)	195>138	195>110
カルバマゼピン	ESI(+)	237>194	237>193
クラリスロマイシン	ESI(+)	749>158	749>590
クロタミトン	ESI(+)	204>69	204>136
ケトプロフェン	ESI(+)	255>209	255>105
ジクロフェナク	ESI(+)	296>214	296>215
スルファメトキサゾール	ESI(+)	254>156	254>92
スルファメラジン	ESI(+)	265>156	265>108
スルファモノメトキシ	ESI(+)	281>156	281>108
デキストロメトルフアン	ESI(+)	272>215	272>171
テルミサルタン	ESI(+)	515>276	515>497
プロプラノロール	ESI(+)	260>116	260>183
ベザフィブラート	ESI(+)	362>316	362>139
リンコマイシン	ESI(+)	407>126	407>359
レボフロキサシン	ESI(+)	362>318	362>261

の試料について、併行測定(n=8)を行った。得られたピーク面積から標準偏差 (σ) を算出し、その値に10を乗じた値から定量下限値 (MQL) を算出し、表6に示した。その結果、全ての医薬品類について、予測無影響濃度 (PNEC) よりも低濃度であることが確認された。

次に0.5、1、2、5、10、20、50 µg/Lの標準溶液を調製し、検量線の範囲および直線性を確認した。その結果、0.5~50 µg/Lの範囲で、全ての医薬品類が相関係数0.994以上の良好な検量線が得られた。

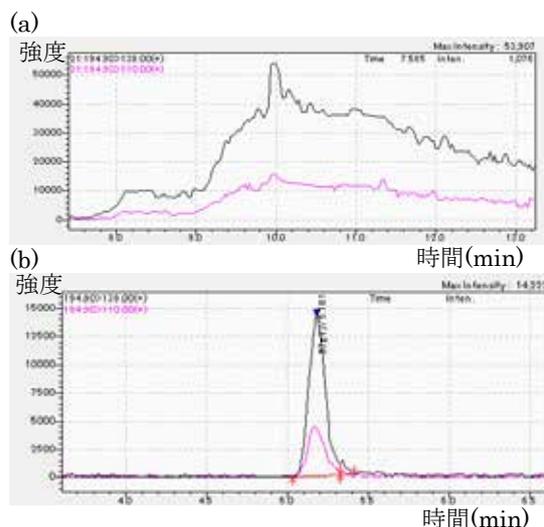


図2 カフェインのクロマトグラム  
(移動相B液 : (a)メタノール、(b)アセトニトリル)

表4 改善前の添加回収率

医薬品類	平均(%)	CV(%)
アジスロマイシン	64	5.4
アジルサルタン	106	4.4
インドメタシン	87	2.2
エリスロマイシン	71	2.5
カフェイン	88	2.6
カルバマゼピン	97	1.3
クラリスロマイシン	62	5.7
クロタミトン	79	2.8
ケトプロフェン	84	4.0
ジクロフェナク	93	4.1
スルファメトキサゾール	91	1.0
スルファメラジン	80	1.2
スルファモノメトキシ	83	1.4
デキストロメトルフアン	91	1.7
テルミサルタン	81	2.9
プロプラノロール	92	0.5
ベザフィブラート	87	0.5
リンコマイシン	106	1.9
レボフロキサシン	108	3.7

## 4. まとめ

表 5 改善後の添加回収率

医薬品類	平均(%)	CV(%)
アジスロマイシン	76	3.7
アジルサルタン	114	4.2
インドメタシン	97	2.6
エリスロマイシン	77	4.7
カフェイン	85	4.7
カルバマゼピン	85	4.2
クラリスロマイシン	80	2.5
クロタミトン	84	2.5
ケトプロフェン	88	3.2
ジクロフェナク	99	2.3
スルファメトキサゾール	82	1.9
スルファメラジン	77	2.8
スルファモノメトキシ	74	2.4
デキストロメトर्फアン	90	1.5
テルミサルタン	78	2.7
プロプラノロール	84	1.7
ベザフィブラート	90	4.0
リンコマイシン	87	1.9
レボフロキサシン	85	9.4

LC/MS/MS を用いた医薬品類 19 種の一斉分析法の検討を行った。

移動相 B 液にアセトニトリルを用い、前処理時の固相カラムの脱水状態を改善することで、全ての医薬品類において添加回収率が 70-120% の範囲となった。

確立した分析法の定量下限値 (MQL) を求めたところ、予測無影響濃度 (PNEC) よりも低濃度まで定量可能であることを確認した。

また、全ての医薬品類について、0.5~50 µg/L の範囲で良好な検量線が確認できた。

今後は、本報で確立した分析方法を用い、県内の河川についての汚染実態調査を実施する予定である。

## 参考文献

- 1) 成宮正倫, 奥田 隆, 中田典秀, 山下尚之, 田中宏明, 佐藤和 志, 末岡峯数, 大岩俊雄: 下水処理過程における医薬品類の存在実態と挙動, 環境工学研究論文集, **46**, 175 - 186 (2009)
- 2) 小森行也, 鈴木穰: 生活排水の処理状況が異なる都市域小河川における医薬品の存在実態と生態リスク初期評価, 水環境学会誌, **32**, 133-138(2009)
- 3) 西野貴裕, 加藤みか, 宮沢佳隆, 東條俊樹, 市原真紀子, 浅川大地, 松村千里, 羽賀雄紀, 吉識亮介, 長谷川 瞳, 宮脇 崇, 高橋浩司, 片宗千春, 下間志正: 国内都市域の水環境中における生活由来化学物質の環境実態解明及び生態リスク評価, 環境化学, **30**, 37-56 (2020)
- 4) 大川勝実, 森口知彦, 大島慎也, 石井里枝: 荒川水系河川水中のヒト用及び動物用医薬品の検出状況, 埼玉衛生研究所報, **50**, 67-74 (2016)
- 5) 真野浩行, 岡本誠一郎: 都市河川における医薬品類の挙動と水生生態系への影響, **57-2**, 20-23(2015)
- 6) 環境省: 「令和元年度版 化学物質と環境」(2020)
- 7) 環境省: 「平成 27 年度版 化学物質と環境」(2016)

表 6 各医薬品類の定量下限値

医薬品類	MQL(ng/L)	PNEC(ng/L)
アジスロマイシン	2	19
アジルサルタン	7	880000
インドメタシン	6	83000
エリスロマイシン	1	20
カフェイン	<1	5200
カルバマゼピン	<1	30
クラリスロマイシン	<1	20
クロタミトン	18	3500
ケトプロフェン	4	160
ジクロフェナク	6	66
スルファメトキサゾール	<1	100
スルファメラジン	1	780
スルファモノメトキシ	3	570
デキストロメトर्फアン	4	160
テルミサルタン	<1	1600
プロプラノロール	3	10
ベザフィブラート	2	10000
リンコマイシン	<1	78
レボフロキサシン	2	79