環境中の香料及び紫外線吸収剤の多成分同時分析手法の確立と 環境中濃度の把握

亀田 豊^{*, **} 山下 洋正^{*} 尾崎 正明^{*}

Multiresidue Analytical Method for Measuring Synthetic Fragrances and Organic UV Filters and their Concentrations in Environment

Yutaka KAMEDA^{*, **}, Hiromasa YAMASHITA^{*} and Masaaki OZAKI^{*}

^{*} Public Works Research Institute, 1-6 Minamihara, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken 305-8516, Japan

^{**} Center for Environmental Science in Saitama, 941 Kamitanadare, Kisai, Saitama-ken 347-0115, Japan

Abstract

Analytical methods have been developed that allow for the determination of 16 synthetic fragrance materials (SFM) and 9 organic UV filters in wastewater treatment plant influent, influent solid, effluent, activated sludge, surface water, and sediment in rivers. The procedures mainly consist of solid phase extraction using two types of solid phase extraction cartridges followed by GC/MS in the SIM mode. Ultrasonic solvent extraction using dichloromethane/acetone was also performed for solid samples. SFMs and organic UV filters concentrations were determined for wastewater treatment plant influent and effluent samples collected at 47 plants and were also analyzed for 43 surface water samples and sediment samples in the Tone, Ara, Tama, and Turumi river. Twenty-three materials other than 3-(4'-methyl-benzylidene) bornan-2-one (4-MBC) and 1-(1,1-dimethylethyl)-3,5-dimethyl-2,4,6-trinitrobenzene (musk xylene, MX) were detected in wastewater treatment plant influent and effluent. Twelve materials including organic UV filters were detected in all the influent samples. Three fragrance materials and two organic UV filters were detected in all the river samples. One fragrance material and two organic UV filters were also detected in all sediment samples.

This is the first detailed report on fragrance materials and organic UV filters, in particular homosalate and octyl dimethyl *p*-amino benzoic acid, in wastewater treatment plant influent and effluent, surface water and sediment in rivers.

Key words: multiresidue analytical method, synthetic fragrance materials, organic UV filters, sewage, rivers

1. はじめに

香料や紫外線吸収剤は現在の我々の生活に大きく浸透した重要な化学物質の一つであり、ヒトを含んだ生態系全体へのリスクを検討した上で使用していく必要があるものと考えられる。しかし、医薬品と同じ Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) に分類されているにも関わらず、環境中濃度やその生態毒性に関する研究事例は世界的にも限られている。しかし、近年になり、その毒性について報告例が増加している。例えば、Vazら¹⁾は紫外線吸収剤の一つである benzophenone (BP) にエストロゲン生成に関与するアロマターゼチクロム P450 との拮抗阻害があることを報告しており、内分泌機能を攪乱する可能性が考えられている。また、Kawamuraら²⁾の報告では、yeast two-hybrid assay の結果、食品保存容器プラスチックに使用されている BP 誘導体にエストロゲン作用

用が確認されている。

さらに、化粧品に使用されている ethylhexyl methoxy cinnamate (EHMC) や 4-methylbenzylidene camphor (4-MBC) といった紫外線吸収剤にも、MCF-7 細胞を用いた細胞増殖作用、ER 拮抗剤の ICI82780 共存下での増殖活性の抑制、pS2 protein の誘導などの *in vitro* での影響やエサや皮膚を介した投与による子宮重量の上昇といった毒性が確認されている^{3,4)}。香料についても、1,3,4,6,7,8-Hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexamethyl-cyclopenta-[g]-2-benzo-pyrane (略記: HHCB) や 7-Acetyl-1,1,3,4,4,6-hexamethyl-tetrahydronaphthalene (略記: AHTN) に抗エストロゲン作用が確認されている⁵⁻⁷⁾。

一方で、香料や紫外線吸収剤の環境中濃度に関する研究事例は現在でも限られている。その原因の一つは、これら物質の環境中濃度の分析方法が確立されていないこ

* (独) 土木研究所 〒305-8516 つくば市南原一番地6

** 現: 埼玉県環境科学国際センター 〒347-0115 騎西町上種足914

とにある。香料は物質特性が非常に幅広い物質群であるため、同時分析手法が難しいと考えられ、現在報告されている香料における多成分同時分析方法としてはSimonichら^{8,9)}による方法が最も網羅的に分析できる。しかし、この方法は市販されていない特殊な物質をサロゲートとして使用するため、汎用的ではない欠点がある。一方、紫外線吸収剤の多成分同時分析手法としてはBalmerら¹⁰⁾、Buserら¹¹⁾及びPoigerら¹²⁾によるEHMC、4-MBC、octocrylene (OC)、benzophenone-3 (BP-3)等数種の分析方法がある。しかし、これら以外にも紫外線吸収剤は数多く使用されており、より多くの物質の分析が必要であるものと考えられる。例えば、亀田ら¹³⁾は国内における香料や紫外線吸収剤の使用用途や種類、消費量を整理及び推定しており、物質特性や用途が幅広く複雑であることや、物質ごとの消費量データがないため、使用量の推定のためには不確実性の高いメーカーの自主的な報告結果に頼らざるをえない現状を報告している。

そこで本研究では主にパーソナルケア商品に使用される香料、紫外線吸収剤について、すでに分析事例のある物質のほか、国内使用が予想されるが世界的にも分析事例のない物質を含めた、香料及び紫外線吸収剤の多成分同時分析手法を確立するとともに、それを利用して下水処理場流入水、下水処理場処理水、河川水及び底質中の濃度を測定し、国内環境中濃度分布を世界で初めて網羅的に把握した。

2. 方法

2.1 対象物質の抽出

本研究の対象物質とその特性の概要をTable 1に示す。これらの対象物質は、海外において環境中濃度の報告例があるものと、報告例はないが国内での使用の可能性が考えられる代表的な物質である。なお、詳細な情報は既往の報告¹³⁾を参照してもらいたい。

Table 1に示すように対象物質は蒸気圧や疎水性の強さから判断して多種多様な物質で構成された。特に、香料に関しては揮発性で親水性の高いbenzyl acetateから

HHCBやAHTNといった半揮発性で疎水性の高い物質までを対象とした。一方、紫外線吸収剤は主に化粧品に使用される物質を対象とし、いずれも疎水性の高い物質であった。この中で、特にoctyl salicylate, homosalate, octyl dimethyl PABA (OD-PABA)は世界的に環境中濃度について報告事例のない物質であった。一方、これら以外の紫外線吸収剤は国内外を含め、いくつかの河川水中濃度の測定及び評価事例がある^{10-12, 14)}。

2.2 多成分同時分析手法

多成分同時分析手法はSimonichiら^{8,9)}やTernes¹⁵⁾の方法を参考に、固相カートリッジを用いたGC/MSによる分析方法をベースとして確立した。以下に分析方法の詳細を記す。

2.2.1 試料の前処理と保存

採水された水試料はアセトン洗浄済みのガラスフィルター(孔径0.5 µm)によりろ過され、懸濁物質と溶存態に分離され、各々別に濃度を測定した。

下水処理場流入水、下水処理場処理水、河川水中の懸濁物質はろ紙ごと、河川底質は孔径2mmのふるいで粒径を均一化したのち、凍結乾燥を行い、抽出作業を行うまで-80℃で保存した。

溶存態試料の保存に関しては、Simonichら^{8,9)}は採水から抽出作業までの間に香料が生物分解される恐れがあるとして採水後、ホルマリンを添加している。しかし添加によって対象物質の測定時に市販のホルマリン中のマトリックス成分の干渉作用が生じることも指摘している。本研究では採水したサンプルの一部を他の研究に使用するため、ホルマリン等の添加は不可能であった。そのため、採水後、ろ過された溶存態試料はそのまま遮光されて冷蔵保存された。そのため、生物分解が生じた可能性は否めず、生物分解されやすい物質に関しては本研究の濃度結果は過小評価している可能性がある。

2.2.2 溶存態試料

溶存態試料(下水処理場流入水、下水処理場処理水: 100ml, 河川水: 500ml)はTable 2に示すサロゲートを50 ng (河川水及び下水処理場処理水)あるいは100ng (下水処理

Table 1 Analyzed synthetic fragrance materials, UV filters and their chemical properties

Fragrance materials trade name or abbreviation	Chemical name	CAS	log Kow	Vapor pressure (Pa)	Water solubility (mg·l ⁻¹)
benzyl acetate	phenylmethyl ester acetic acid	140-11-4	2.1 ⁽⁶⁾	21.9 ⁽⁶⁾	1265 ⁽⁶⁾
methyl salicylate	2-hydroxy-methyl ester benzoic acid	119-36-8	2.6 ⁽⁶⁾	0.75 ⁽⁶⁾	1687 ⁽⁶⁾
methyl dihydrojasmonate (MDJ)	3-oxo-2-pentyl-methyl ester cyclopentaneacetic acid	24851-98-7	3.0 ⁽⁶⁾	0.0549 ⁽⁶⁾	91.72 ⁽⁶⁾
terpinol	4-trimethyl-3-cyclohexene-1-methanol	98-55-5	3.3 ⁽⁶⁾	4.09 ⁽⁶⁾	335.7 ⁽⁶⁾
isobornyl acetate	1,7,7-trimethyl-acetate bicyclo[2,2,1]heptan-2-ol	125-12-2	4.3 ⁽⁷⁾	10.0 ⁽⁶⁾	23.23 ⁽⁶⁾
benzyl salicylate	2-hydroxy-phenylmethyl ester benzoic acid	118-58-1	4.3 ⁽⁶⁾	0.000449 ⁽⁶⁾	24.59 ⁽⁶⁾
musk ketone (MK)	1-[4-(1,1-dimethyl-ethyl)-2,6-dimethyl-3,5-dinitrophenyl]-ethanone	81-14-1	4.3 ⁽⁸⁾	0.00004 ⁽⁸⁾	1.9 ⁽⁸⁾
iso methyl ionone	3-methyl-4-(2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)	127-51-5	4.6 ⁽⁷⁾	1.3 ⁽⁶⁾	9.0 ⁽⁷⁾
DPMI (cashmeran)	6,7-dihydro-1,1,2,3,3-pentamethyl-4(5H)-indanone	13171-00-1	4.9 ⁽²⁰⁾	5.2 ⁽²¹⁾	0.17 ⁽²¹⁾
hexyl cinnamaldehyde	2-(phenylmethylene)octanol	101-86-0	4.9 ⁽⁷⁾	0.027 ⁽¹⁷⁾	2.75 ⁽⁶⁾
musk xylene (MX)	1-(1,1-dimethylethyl)-3,5-dimethyl-2,4,6-trinitrobenzene	81-15-2	4.9 ⁽⁸⁾	0.00003 ⁽⁸⁾	0.49 ⁽⁸⁾
AHTN (tonalide)	7-acetyl-1,1,3,4,4,6-hexamethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene	1506-02-1	5.7 ⁽⁹⁾	0.0608 ⁽⁹⁾	1.25 ⁽⁹⁾
HHCB (galaxolide)	1,3,4,6,7,8-hexahydro-4,6,6,7,8-hexamethylcyclopenta-γ-2-benzopyran	1222-05-5	5.9 ⁽⁹⁾	0.0727 ⁽⁹⁾	1.75 ⁽⁹⁾
ADBI (celestolide)	4-acetyl-1,1-dimethyl-6-tert-butylindan	33704-61-9	6.6 ⁽²⁰⁾	0.02 ⁽²¹⁾	0.015 ⁽²¹⁾
AHMI (phantalide)	6-acetyl-1,1,2,3,3,5-hexamethylindan	15323-35-0	6.7 ⁽²⁰⁾	0.024 ⁽²¹⁾	0.027 ⁽²¹⁾
ATH (trascolide)	5-acetyl-1,1,2,6-tetramethyl-3-isopropylindan	68140-48-7	8.1 ⁽²⁰⁾	8.1 ⁽²¹⁾	85.1 ⁽²¹⁾
UV filters trade name or abbreviation	Chemical name	CAS	log Kow	Vapor pressure (Pa)	Water solubility (mg·l ⁻¹)
benzophenone (BP)	benzophenone	119-61-9	3.2 ⁽²²⁾	130 ⁽²³⁾	137 ⁽²¹⁾
benzophenone-3 (BP-3)	2-hydroxy-4-methoxybenzophenone	131-57-7	3.8 ⁽²⁰⁾	unknown	poor *
isoamyl p-methoxycinnamate	isoamyl p-methoxycinnamate	71617-10-2	4.3**	unknown	poor *
octyldimethyl PABA (OD-PABA)	octyldimethyl p-aminobenzoic acid	21245-02-3	5.7 ⁽²⁴⁾	unknown	5.3 × 10 ⁻³ ⁽²⁵⁾
EHMC	3-(4-methoxyphenyl)-2-propenoic acid 2-ethylhexyl ester	5466-77-3	6.0 ⁽²⁰⁾	unknown	poor *
4-MBC	3-(4-methyl-benzylidene)broman-2-one	38102-62-4	5.1 ⁽²⁰⁾	unknown	poor *
octyl salicylate (OS)	2-ethylhexyl 2-hydroxybenzoate	118-60-5	6.0**	unknown	poor *
homosalate	3,3,5-trimethylcyclohexyl salicylate	118-56-9	6.2**	unknown	poor *
octocrylene (OC)	2-cyano-3,3-diphenyl-2-propenoic acid 2-ethylhexyl ester	6197-30-4	6.9 ⁽²⁰⁾	unknown	poor *

* not measured in detail

** estimated using KowWin

場流入水)添加した後、 $10\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ で固相カートリッジに通水された。固相カートリッジは親水性物質の選択吸着に優れたPolarPlus®C18 (J.T. Bakerbond社製:充填剤1mg)と疎水性物質の選択吸着性に優れたOctadecyl (C18) (J.T. Bakerbond社製:充填剤1 mg)を直列に連結したものを使用した。なお、いずれの固相カートリッジもジクロロメタン、メタノール、ミリQ水の順にコンディショニングを行った。

通水後、遠心分離及びシリンジで固相カートリッジを脱水した後、SPE10-P(Chratec社製)を用いて、ジクロロメタン15mlを用いて $1\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ の流速で吸着物質を溶出させた。なお、紫外線吸収剤の一部が固相カートリッジ通水時に用いたサンプル瓶に吸着することが添加回収試験時に確認されたため、通水後のサンプル瓶のジクロロメタン洗浄液(2ml)を溶出液に混合した。

溶出液は35℃で加温しながら窒素で乾固しないように濃縮され、最終的にジクロロメタン500 μl に定容され、GC/MSで分析された。なお、窒素の吹き付けを緩やかに行うと、揮発性の対象物質の回収率が大きく減少することが確認されたため、揮発性の対象物質の回収率が十分高くなるような吹き付け速度で窒素による濃縮を行った。

2.2.3 懸濁態及び河川底質試料

凍結乾燥された固体試料(底質500mg)は、Table 2に示すサロゲートを添加した後(河川水中懸濁態及び下水処理場処理水中懸濁態: 50ng添加, 下水処理場流入水中懸濁態及び河川底質: 100ng添加), ジクロロメタン及びアセトンで各々10分ずつ計2回, 合計で4回超音波抽出により抽出された。抽出液は一つにまとめられ、35℃の加温下

で窒素により乾固しないように濃縮され、アセトンで定容された後、200mlのミリQ水に再溶解された。その後、このミリQ水を液体試料と全く同様に処理してGC/MSで分析した。

2.2.4 GC/MSによる定量

抽出された試料はGC/MS (Agilent 6890 series GC system/ Agilent 5973 Network)のSIMモードで分析した。試料はスプリットレスでHP-5MS GCカラム(30m, 0.25mm i.d.)に注入された。昇温プログラムは35℃で開始し、 $5^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ で200℃まで昇温後、200℃で10分保持した。続いて $20^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ で220℃まで昇温し、さらに $2^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ で230℃まで昇温し最後に2分間保持した。なお、Table 2に物質ごとに対応する確認イオン、定量イオン、サロゲート及び保持時間を示す。さらにFig. 1に標準試料及び下水処理場流入水の代表的なクロマトグラム例を示す。

2.3 試料の採水方法

2.3.1 下水処理場流入水及び下水処理水

日本国内における秋季の下水処理場流入水及び下水処理場処理水中の香料、紫外線吸収剤濃度を把握することを目的とした。そこで、採水する対象下水処理場の抽出方法として、日本全国の処理場を対象区域処理人口別に7つに分類し、それぞれの母集団から5処理場ずつ無作為抽出する方法を採用した。さらに、後述の対象河川に処理水を放流している処理場も対象とし、合計47処理場で採水を行った。採水は10月～12月に行い、下水処理場流入水は沈砂池流入水もしくは沈砂地流出水とし、下水処理場処理水は塩素消毒後の処理水とした。いずれも降雨の影響のない日に24時間コンポジットサンプルとして採水

Table 2 Selected ion monitoring program and used surrogates for each fragrance materials and UV filters

compounds	retention time (min)	quantification		confirmation ion m/z	surrogate		
		ion m/z	ion m/z		influent solid, activated sludge, SPM & sediment	influent	surface water & effluent
benzyl acetate	11.22	108	150		terpineol-d3	terpineol-d3	terpineol-d3
terpineol d3	11.78	62	139		-	-	-
terpineol	11.83	59	136		terpineol-d3	terpineol-d3	terpineol-d3
methyl salicylate	12.00	120	152		terpineol-d3	terpineol-d3	terpineol-d3
isobornyl acetate	14.34	95	136		BP-d10	BP-d10	BP-d10
iso methyl ionone	19.15	150	206		BP-d10	BP-d10	BP-d10
DPMI	19.56	191	206		BP-d10	BP-d10	BP-d10
BP-d10	22.54	110	192		-	-	-
BP	22.62	105	182		BP-d10	BP-d10	BP-d10
MDJ	23.22	83	156		BP-d10	BP-d10	BP-d10
ADBI	24.57	229	244		BP-d10	BP-d10	BP-d10
hexyl cinnamaldehyde	25.17	129	115		BP-d10	BP-d10	BP-d10
AHMI	25.43	229	244		BP-d10	BP-d10	BP-d10
OS	26.34	120	138		musk xylene-d15	musk xylene-d15	musk xylene-d15
musk xylene-d15	27.21	294			-	-	-
ATII	27.25	215			BP-d10	BP-d10	BP-d10
HHCB	27.28	243	258		BP-d10	BP-d10	BP-d10
MX	27.48	282	297		musk xylene-d15	musk xylene-d15	musk xylene-d15
AHTN	27.51	243	258		BP-d10	BP-d10	BP-d10
benzyl salicylate	27.64	91	228		benzyl cinnamate	benzyl cinnamate	benzyl cinnamate
homosalate	27.84	138	69		metalo chlor-d6	metalo chlor-d6	musk xylene-d15
metalo chlor-d6	29.7	168			-	-	-
MK	29.82	279	294		benzyl cinnamate	benzyl cinnamate	benzyl cinnamate
4-MBC	30.46, 31.09	254	239		fluoranthene-d10	fluoranthene-d10	musk xylene-d15
BP-3	30.68	227	228		metalo chlor-d6	metalo chlor-d6	metalo chlor-d6
isoamyl p-methoxycinnamate	30.83	178	161		benzyl cinnamate	benzyl cinnamate	benzyl cinnamate
fluoranthene-d10	30.97	212			-	-	-
benzyl cinnamate	31.8	91	131		-	-	-
EHMC	33.10, 36.32	178	290		fluoranthene-d10	benzyl cinnamate	musk xylene-d15
OD-PABA	35.08	165	277		fluoranthene-d10	benzyl cinnamate	musk xylene-d15
OC	47.08	249	361		fluoranthene-d10	benzyl cinnamate	musk xylene-d15

した。

2.3.2 河川水及び底質

日本国内における環境中の香料、紫外線吸収剤の濃度を把握するため、流量等の河川情報が整備されている代表的な河川を対象河川とした。具体的には利根川、荒川、鶴見川、多摩川の4河川を対象とし、国土交通省が流量データ等を整備している地点を河川水及び底質の調査地点とした。具体的には利根川12カ所、荒川18カ所、多摩川7カ所及び鶴見川6カ所の計43カ所である(Fig. 2)。なお、いずれの採水の場合にも、採水時のコンタミネーション防止に注意して行った。

3. 結果と考察

3.1 多成分同時分析手法の精度

香料や紫外線吸収剤は身の回りに数多く存在するため、分析時のコンタミネーションの問題が考えられた。しかし、本分析ではブランク操作によるコンタミネーションの影響は物質ごとに異なったものの0~5ng・l⁻¹と非常に小さかった。また測定ごとにブランクのコンタミネーションの影響を測定し、その影響を差し引いた。

Table 3に下水処理場流入水、下水処理場処理水、河川水(表流水)、下水処理場流入水中の懸濁態、活性汚泥、河川底質からの添加回収試験結果と検出下限値を示す。なお、添加回収試験は各々の試料に1μgの標準物質を添加

Fig. 2 Sampling sites for surface water samples and sediment samples in Tone river system, Ara river system, Tama river system, and Turumi river system

Fig. 1 TIC and SIM chromatograms showing elution of fragrance materials and UV filters in a standard mixture and a dissolved influent sample in a wastewater treatment plant

し、添加したサンプルの濃度と標準物質未添加のサンプルの濃度と比較することで回収率を求めた。また、検出下限値はS/Nが3のときの濃度とした。

添加回収試験結果では、底質からのBP-3からの回収率が5%と低い結果以外は、いずれの物質についても環境媒体の種類に大きな影響を受けず、回収率はおおむね良好であることが明らかとなった。

検出下限値については、他の物質に比べ、homosalateの定量下限値が高かった。また、下水処理場流入水と下水処理場処理水は試料水容量が100mlと少なかったため、検出下限値は、0.5~63ng・l⁻¹と高めであった。しかし、河川水については、homosalate以外は数ng・l⁻¹レベルと低かった。医薬品類の定量下限値もやはり数ng・l⁻¹レベルの研究が多く、また、同じPPCPsの医薬品類に関して、ヨーロッパにおける生態リスクガイドライン値²⁶⁾が10ng・l⁻¹であることや、Simonichら^{8,9)}、Balmerら¹⁰⁾、Buserら¹¹⁾及びPoigerら¹²⁾の既往の分析方法の精度と大きく変わらないことを考えると、今回の河川水における検出下限値は決して高い値ではなかった。なお、ミリQ水を用いた添加回収試験においても、サロゲートで補正しない絶対的な回収率はすべての対象物質において、77~200%、サロゲートで補正した回収率では、61~110%と良好であった。

以上のことから環境中の香料及び紫外線吸収剤の濃度把握について、本分析手法の十分な有用性が確認された。

3.2 香料及び紫外線吸収剤の下水処理場流入水・下水処理場処理水中濃度・河川水及び底質中濃度

3.2.1 下水処理場流入水

Table 4に本研究で分析した、下水処理場流入水、下水処理場処理水、河川水及び底質中の香料及び紫外線吸収剤の濃度分布及び検出数を示す。なお、下水処理場流入水、下水処理場処理水及び河川水濃度は懸濁態濃度と溶解態濃度の合計値としている。

下水処理場流入水では、対象物質25物質中、MX及び4-MBCを除く23物質が検出された。MXはすでに国内における使用が禁止されているため、検出されなかったもの

と考えられた。一方、4-MBCはスイスの化粧品としての紫外線吸収剤市場で2番目に多い物質¹²⁾と推定されている。しかし、我が国では化粧品類のポジティブリスト²⁷⁾に含まれておらず、化粧品類として使用されていない可能性が高く、使用量も少ないため、検出されなかったと考えられた。

さらに、検出された23物質のうち、benzyl acetate, terpineol, benzyl salicylate, isoamyl *p*-methoxycinnamate以外は95%の以上の調査対象下水処理場で検出されていた。このことから今回の対象物質の多くは地域的偏りがなく国内で幅広く日常的に使用され、排出されていることが推定された。また、濃度が最も高かったものは香料ではMDJ, HHCB及びAHTNでμg・l⁻¹レベルの濃度であった。Simonichら⁹⁾はアメリカとヨーロッパにおける下水中の香料の組成を比較しており、両者において有意な相違が無かったことを報告している。本結果と彼らの報告を比較した場合、彼らの報告では揮発性の高いterpineolやmethyl salicylate, benzyl salicylateの濃度が数十μg・l⁻¹と高かった。この違いはサンプルの保存方法の違いのほか、風習の違いによる使用量の違いが推定された。今後、商品中濃度の測定等による下水中の香料の濃度の推定、あるいは、下水処理対象区域人口一人当たりの排出量の評価を行うことで、下水処理水中の香料濃度の把握や国別の評価がより正確にできるものと考えられる。一方、生態リスクアセスメントの事例のある疎水性の高いHHCBやAHTN及びMKについては彼らの報告と同じ濃度レベルであった。

下水処理場流入水中の紫外線吸収剤については本研究では、BP, EHMC及びhomosalateが最も高くμg・l⁻¹レベルであった。下水中の紫外線吸収剤の報告事例は世界的にも少なく、下水処理対象区域人口を加味した比較は難しい。しかし、濃度という観点のみでBalmerら¹⁰⁾の報告と比較すれば、本研究のEHMCの平均値は彼らとほぼ同じ濃度レベルであったが、BP-3やoctocryleneは1/10程度であった。一方で本研究ではOD-PABAとhomosalateを世界で

Table 3 Fragrance materials and UV filters average recoveries and limit of quantitation from wastewater treatment influent, influent solid, and effluent, surface water, activated sludge, and sediment in rivers

compounds	influent (dissolved)		effluent (dissolved)		surface water (dissolved)		influent solid		activated sludge		sediment	
	% recovery (±rsd)	LOD (ng・l ⁻¹)	% recovery (±rsd)	LOD (ng・l ⁻¹)	% recovery (±rsd)	LOD (ng・l ⁻¹)	% recovery (±rsd)	LOD* (ng・g ⁻¹)	% recovery (±rsd)	LOD* (ng・g ⁻¹)	% recovery (±rsd)	LOD (ng・g ⁻¹)
benzyl acetate	88.7 ± 2.9	8	107 ± 3.7	8	93.7 ± 8.2	2	72.7 ± 10.6	-	84.3 ± 4.7	-	75.1 ± 10.9	2
terpineol	95.2 ± 8.7	7	100 ± 0.5	7	105 ± 7.5	1	99.3 ± 1.2	-	108 ± 3.1	-	98.4 ± 4.4	1
methyl salicylate	171 ± 10.2	10	114 ± 6.4	10	95 ± 9.2	2	61.6 ± 13.0	-	93.2 ± 7.0	-	47.5 ± 22.4	2
isobornyl acetate	91.2 ± 2.7	4	72.2 ± 6.2	4	61.9 ± 5.8	1	50.6 ± 20.6	-	73.1 ± 5.5	-	52.7 ± 8.1	1
iso methyl ionone	88.3 ± 1.9	5	80.6 ± 1.0	5	80.6 ± 4.5	1	85.9 ± 5.5	-	96.3 ± 3.1	-	83.2 ± 4.2	1
DPMI	89.5 ± 1.5	5	80.4 ± 0.8	5	84.4 ± 4.8	1	83.2 ± 4.2	-	89.8 ± 1.7	-	83.7 ± 3.2	1
BP	87.2 ± 0.2	9	94.4 ± 2.1	9	103 ± 3.7	2	103 ± 5.0	-	103 ± 1.2	-	94.3 ± 3.6	2
MDJ	127 ± 7.6	11	121 ± 4.2	11	114 ± 4.5	2	121 ± 1.5	-	126 ± 0.7	-	115 ± 2.4	2
ADBI	88.6 ± 1.2	1	80.1 ± 2.2	1	75.7 ± 5.0	0.2	93.4 ± 2.0	-	99.3 ± 3.9	-	79.8 ± 10.1	0.2
hexyl cinnamaldehyde	109 ± 2.0	28	96.7 ± 4.6	28	128 ± 11.6	6	178 ± 1.8	-	134 ± 6.5	-	139 ± 12.0	6
AHMI	81.4 ± 1.4	3	78.1 ± 2.2	3	77.1 ± 4.7	1	98.8 ± 1.9	-	98.2 ± 4.0	-	87.3 ± 12.4	1
OS	169 ± 10.8	10	98.4 ± 5.1	10	95.8 ± 8.0	2	87.5 ± 7.3	-	75.7 ± 3.6	-	83.3 ± 19.0	2
ATH	82.1 ± 3.6	0.5	71.3 ± 3.1	0.5	81.8 ± 7.3	0.1	101 ± 3.2	-	95.8 ± 5.0	-	82.4 ± 6.5	0.1
HHCB	98.3 ± 4.3	2	84 ± 6.7	2	73 ± 6.1	0.3	130 ± 3.5	-	105 ± 6.6	-	113 ± 9.1	0.3
AHTN	71.2 ± 4.5	1	82.6 ± 4.1	1	78.7 ± 6.3	0.2	102 ± 2.8	-	115 ± 9.2	-	85.7 ± 8.7	0.2
MX	106 ± 2.4	7	110 ± 4.0	7	104 ± 4.2	1	96.7 ± 0.4	-	88.4 ± 0.3	-	95.2 ± 3.2	1
homosalate	76.9 ± 16.8	63	95.6 ± 2.1	63	82.2 ± 7.5	13	74.4 ± 14.3	-	83.1 ± 12.4	-	64.2 ± 9.4	13
benzyl salicylate	121 ± 12.2	14	102 ± 2.2	14	118 ± 8.0	3	109 ± 4.4	-	172 ± 0.9	-	113 ± 4.8	3
MK	103 ± 2.0	5	91.5 ± 1.2	5	103 ± 6.4	1	87.7 ± 4.3	-	118 ± 1.3	-	99.1 ± 4.9	1
4-MBC	137 ± 4.7	6	103 ± 2.6	6	106 ± 6.5	1	133 ± 1.2	-	124 ± 1.2	-	124 ± 3.0	1
BP-3	106 ± 14.5	8	158 ± 6.2	8	132 ± 3.7	2	104 ± 12.7	-	172 ± 4.0	-	51.3 ± 35.6	2
isoamyl <i>p</i> -methoxycinnamate	81.4 ± 2.4	5	76.2 ± 3.2	5	89.8 ± 6.5	1	83.9 ± 5.1	-	91.3 ± 1.7	-	91.7 ± 5.5	1
EHMC	88.2 ± 5.4	2	100 ± 2.1	2	98.9 ± 10.3	0.3	118 ± 8.9	-	108 ± 3.5	-	104 ± 17.5	0.3
OD-PABA	78.9 ± 4.3	1	82.9 ± 3.1	1	87.9 ± 10.3	0.3	121 ± 5.3	-	103 ± 3.7	-	105 ± 8.4	0.3
OC	105 ± 5.2	5	79.7 ± 2.4	5	87.4 ± 9.9	1	91.2 ± 13.4	-	77 ± 7.1	-	85.6 ± 32.9	1

* depend on solid weight

初めて測定したが、どちらの物質も検出されており、特にhomosalateはEHMCと同じかそれ以上の濃度であった。

3.2.2 下水処理場処理水

下水処理場処理水でも、下水処理場流入水と同様に対象物質25物質中、MX及び4-MBCを除く23物質が検出された。ただし、95%以上の下水処理場で検出された物質は下水処理場流入水よりも少なく、BP, ATII, HHCB, AHTN, MK, EHMC, OD-PABAであった。

下水処理場処理水中の香料濃度についてSimonichら⁹⁾の報告と比較すると、HHCB及びAHTN以外の物質は同じ濃度レベルであったが、これら二つの物質については、アメリカではいずれも平均が約 $1 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ レベルであったのに対し、本研究はそれぞれ $393\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$, $178\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$ と低い値であった。

一方、下水処理場処理水中にも紫外線吸収剤のBP, EHMCが $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ レベルの高濃度で検出されたほか、OD-PABAやBP-3も数十 $\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$ レベルで検出された。特に、本研究ではEHMCの平均濃度がBalmerら¹⁰⁾の報告値(スイスの下水処理場)よりも50倍も濃度が高く、約 $1 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ であった。この原因として、一つは下水処理場における処理条件の違いが考えられる。Balmerらの報告は処理区域人口が1万から3万の小規模の下水処理場8箇所の調査結果となっている。しかもこれらの処理場は日本の一般的な処理場とは異なり、放流直前に砂ろ過処理を行っている。一方で本研究で対象とした下水処理場の多くは規模が大きく、砂ろ過プロセスのある処理場もなかった。このような処理条件の違いが、下水処理場処理水中のEHMC濃度の大きな違いの原因の一つとして考えられる。二つ目の原因は本研究と彼らの研究における分析方法の違いが考えられた。Balmerら¹⁰⁾は下水及び下水処理水ともに溶解態に注目し、下水については遠心分離後の液体試料のみを測定している。また、下水処理水については、本研究のように懸濁態について別途分析をせず、固相に直接サンプルを通水している。本研究でEHMCは疎水性が高く懸濁態中に高濃度に含まれていることが明らかとなっ

ている。これらの点を考慮すると、彼らの濃度報告値は過小評価されている可能性があると思われる。

以上のように、下水処理場処理水中にも数多くの香料や紫外線吸収剤が含まれており、これらが環境中へ排出されていることが明らかとなった。また、香料や紫外線吸収剤の中には疎水性が高い物質があり、本研究でも下水処理場流入水中や下水処理場処理水中の溶解態と懸濁態の濃度割合は物質によって大きく異なっていた。香料や紫外線吸収剤の下水中の存在形態や下水処理プロセスにおける挙動に関しては世界的にもデータが不足しており、特定のケースのデータがいくつかあるのみである。本研究で初めて下水中に含まれていることが明らかとなったOD-PABAとhomosalateを含め、水中での分配や下水処理場等による水処理プロセスにおける除去率について今後検討していく必要がある。また、本研究では化粧品に使用される有機性紫外線吸収剤を測定したが、今後プラスチック製品や塗料等のほかの製品に使用されている有機性紫外線吸収剤についても測定方法の開発や環境中の濃度の把握の必要性があるものと考えられる。

3.2.3 河川水

河川水では、対象物質25物質中、16物質が検出された。この中で95%以上の地点で検出されたのはisobornyl acetate, BP, hexyl cinnamaldehyde, HHCB, AHTN及びEHMCであった。また、OD-PABAも30地点で検出された。これらの物質のうち、HHCBやAHTNは海外の報告例があり、1994年から1996年のライン川における調査結果¹⁹⁾では、それぞれ $10\sim 220\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$, $10\sim 130\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$ と報告されている。本研究結果はこの報告よりも低く、 $1.7\sim 54\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$, $2.2\sim 40.7\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$ の範囲で検出された。一方、本研究ではBPやEHMCが数百 $\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$ レベルで検出されており、既往の研究で香料の中で環境中の濃度が最も高い濃度で検出されているHHCBやAHTNよりも濃度が著しく高かった。さらに、今回調査した地点の中には人口密度が低い荒川の上流部も含まれていたが、これらの地点を含めた全地点で検出されたことは注目すべき結果であり、下水処理場を経由

Table 4 Fragrance materials and UV filters concentrations in wastewater treatment influent and effluent, surface water, and sediment in rivers

compounds	influent (N=47)		effluent (N=47)		surface water (N=43)		sediment (N=43)	
	(av±SD) ng·l ⁻¹ *	number of detection	(av±SD) ng·l ⁻¹ *	number of detection	(av±SD) ng·l ⁻¹ *	number of detection	(av±SD) µg·kgOC ⁻¹ *	number of detection
benzyl acetate	5 ± 18	6	0.3 ± 1.8	1	-	0	-	0
terpineol	332 ± 1176	37	10 ± 15	28	2.0 ± 3.3	21	594 ± 3616	2
methyl salicylate	104 ± 136	47	17 ± 37	30	5.3 ± 14.5	30	905 ± 1147	29
isobornyl acetate	81 ± 101	47	19 ± 19	30	12.2 ± 10.9	43	1649 ± 2370	42
iso methyl ionone	228 ± 322	47	22 ± 29	38	0.6 ± 1.7	9	36 ± 156	4
DPMI	34 ± 25	46	14 ± 10	38	-	0	-	0
BP	3215 ± 4006	47	671 ± 1168	45	277.7 ± 172.4	43	64573 ± 75609	43
MDJ	3307 ± 4230	46	41 ± 43	36	2.2 ± 4.0	16	-	0
ADBI	28 ± 29	47	4 ± 7	40	0.02 ± 0.1	3	-	0
hexyl cinnamaldehyde	534 ± 409	47	48 ± 36	41	17.4 ± 13.5	41	2390 ± 5199	21
AHMI	14 ± 14	45	3 ± 14	16	-	0	-	0
OS	92 ± 236	45	3 ± 6	11	-	0	-	0
ATII	109 ± 114	47	10 ± 6	46	0.05 ± 0.2	2	63 ± 149	11
HHCB	4784 ± 5235	47	393 ± 270	47	9.4 ± 9.4	43	2414 ± 4506	38
AHTN	2530 ± 2835	47	178 ± 123	47	9.8 ± 9.3	43	2227 ± 4136	43
MX	-	0	-	0	-	0	-	0
homosalate	14802 ± 58898	46	6 ± 16	7	-	0	-	0
benzyl salicylate	183 ± 410	39	5 ± 18	5	0.4 ± 1.9	2	-	0
MK	567 ± 1325	47	105 ± 83	45	3.7 ± 8.0	12	534 ± 1835	11
4-MBC	-	0	-	0	-	0	-	0
BP-3	169 ± 174	46	11 ± 18	24	2.6 ± 4.5	19	147 ± 400	7
isoamyl p-methoxycinnamate	6 ± 25	5	0.4 ± 2	2	-	0	13 ± 67	2
EHMC	3246 ± 7578	47	1182 ± 1004	47	380.6 ± 479.5	43	37863 ± 125954	43
OD-PABA	93 ± 179	47	27 ± 35	47	1.8 ± 1.7	30	314 ± 526	25
OC	235 ± 489	46	2 ± 4	14	-	0	-	0

* Concentrations below limit of detections were regarded as zero.

しない環境中への排出経路を含めた発生源の解析の必要性を示唆しているものと思われる。

3.2.4 底質中濃度

底質では、対象物質25物質中、14物質が検出された。この中ですべての地点で検出されたのはBP、AHTN及びEHMCであった。そのほか数箇所を除くすべての地点で検出されたのが、methyl salicylate, isobornyl acetate及びHHCBであった。HHCB, AHTNはそれぞれN.D.~23313 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}\text{OC}$, 88~19648 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}\text{OC}$ (N.D.~84 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}\text{D.W.}$, 0.5~71 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}\text{D.W.}$) の範囲で検出された。既往の報告では有機炭素含有量当たりのデータは見受けられなかったため、厳密な比較は不可能であったが、乾燥重量当たりの濃度で比較した場合、今回の濃度値はライン川の報告値²⁸⁾, 5~110 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}\text{D.W.}$, 5~180 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}\text{D.W.}$ よりも低かった。一方で、BPやEHMCの濃度はHHCBやAHTNよりも著しく高く、3376~307549 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}\text{OC}$, 221~803535 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}\text{OC}$ であった。従来の環境中の紫外線吸収剤濃度の報告ではこのような底質中濃度の報告事例はなく、貴重なデータであると評価できる。また、一方で底質中の紫外線吸収剤が高濃度であった原因としてEHMCとBPの疎水性や生物分解性といった化学特性が推測され、今後、物理化学的特性からこれら物質の環境中挙動を検討していく必要がある。特に、紫外線吸収剤に関しては、ヒトに対する内分泌攪乱作用の研究事例があるものの、生態毒性や生態リスクアセスメントの報告事例がほとんどなく、今後の研究が期待される。さらに、Balmerら¹⁰⁾の報告では紫外線吸収剤の水生生物への生物蓄積が確認されており、生物蓄積性を加味した生物毒性及びリスクアセスメントの必要性もあるものと思われる。

4. まとめ

本研究ではPPCPsに分類される香料及び紫外線吸収剤の環境中濃度の把握のため、固相カートリッジを使用した多成分同時分析手法の確立を試みるとともに環境中の濃度を網羅的に把握した。その結果、

- 1) 香料及び紫外線吸収剤25物質の多成分同時分析手法を環境中挙動が十分把握できる精度で確立した。
- 2) 下水処理場流入水では、対象物質25物質中、MX及び4-MBCを除く23物質が検出された。さらに、19物質は95%以上の下水処理場で検出され、地域的偏りがなく国内で幅広く日常的に使用されていることが推定された。
- 3) 下水処理場流入水中の濃度が最も高かった香料はMDJ, HHCB及びAHTNであり、紫外線吸収剤では、BP, EHMC及びhomosalateでいずれも $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ レベルであった。
- 4) 紫外線吸収剤であるOD-PABAとhomosalateを世界で初めて下水処理場流入水中から検出した。さらにhomosalateはEHMCと同じかそれ以上の濃度であった。
- 5) 下水処理場処理水からも、下水処理場流入水と同様に対象物質25物質中、MX及び4-MBCを除く23物質が検出された。ただし、95%以上の下水処理場で検出された物質は下水処理場流入水よりも少なく、7物質であった。
- 6) 下水処理場処理水中で最も濃度が高かった物質は紫外線吸収剤のBP, EHMCで $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ レベルであり、スイスの既往の報告とは異なる結果となった。
- 7) 河川水中からは、対象物質25物質中16物質が検出

された。95%以上の地点で検出されたのは6物質であった。特に、BPやEHMCは数百 $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ レベルで検出された。

8) 底質からは、対象物質25物質中14物質が検出され、すべての地点で検出されたのはBP, AHTN及びEHMCであった。特に紫外線吸収剤のBPやEHMCは香料よりも著しく高い濃度で検出された。

謝辞

本研究の一部は地球環境保全等試験研究費「河川流域におけるPPCPs（医薬品及び日用品等由来化学物質）の挙動の解明に関する研究」により実施した。ここに記して感謝の意を表す。

(原稿受付 2007年4月10日)

(原稿受理 2007年11月6日)

参考文献

- 1) Vaz A.D., Coon M.J., Peegel H. and Menon K. (1992) Substituted pyridines: nonsteroidal inhibitors of human placental aromatase cytochrome P-450, *Drug Metab. Dispos.*, **20**, 108-112.
- 2) Kawamura Y., Ogawa Y., Nishimura T., Kikuchi Y., Nishikawa J., Nishihara T. and Tamamoto K. (2003) Estrogenic activities of UV stabilizers used in food contact plastics and benzophenone derivatives tested by the yeast two-hybrid assay, *J. Health Sci.*, **49**, 205-212.
- 3) Schlumpf M., Cotton B., Conscience M., Haller V., Steinmann B. and Lichtensteiger W. (2001) *In vitro* and *in vivo* estrogenicity of UV screens, *Environ. Health Perspect.*, **109**, 239-244.
- 4) Tinwell H., Lefevre P.A., Moffat G.J., Burns A., Odum J., Spurway T.D., Orphanides G. and Ashby J. (2002) Confirmation of uterotrophic activity of 3-(4-methylbenzylidene)camphor in the immature rat, *Environ. Health Perspect.*, **110**, 533-536.
- 5) Schreurs, R.H.M.M., Legler, J., Artola-Garciano, E., Sinngge, T.L., Lanser, P.H., Seinen, W. and Van der Burg, B. (2004) *In vitro* and *in vivo* antiestrogenic effects of polycyclic musks in zebrafish, *Environ. Sci. Technol.*, **38**, 997-1002.
- 6) Schreurs, R.H.M.M., Quaedackers, M.E., Seinen, W. and Van der Burg, B. (2002) Transcriptional activation of estrogen receptor ER α and ER β by polycyclic musks is cell type dependent, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **183**, 1-19.
- 7) Seinen, W., Lemmen, J.G., Pieters, R.H., Verbuggen, E.M. and Van der Burg, B. (1999) AHTN and HHCB show weak estrogenic-but no uterotrophic activity, *Toxicol. Lett.*, **111**, 161-168.
- 8) Simonich, S.L., Begley, W.M., Debaere, G. and Eckhoff, W.S. (2000) Trace analysis of fragrance materials in wastewater and treated wastewater, *Environ. Sci. Technol.*, **34**, 959-965.
- 9) Simonich, S.L., Federle, T.M., Eckhoff, W.S., Rottiers, A., Webb, S., Sabaliunas, D. and De Wolf, D. (2002) Removal of fragrance materials during U.S. and European wastewater treatment, *Environ. Sci. Technol.*, **36**, 2839-2847.
- 10) Balmer, M.E., Buser, H., Müller, M.D. and Poiger, T. (2005) Occurrence of some organic UV filters in wastewater, in surface waters, and in fish from Swiss lakes, *Environ. Sci. Technol.*, **39**, 953-962.
- 11) Buser, H., Balmer, M.E., Schmid, P. and Kohler, M. (2006) Occurrence of UV filters 4-methylbenzylidene camphor and octocrylene in fish from various Swiss rivers with inputs from wastewater treatment plants, *Environ. Sci. Technol.*, **40**, 1427-1431.
- 12) Poiger, T., Buser, H., Balmer, M.E., Bergqvist, P. and Müller, M.D.

- (2004) Occurrence of UV filter compounds from sunscreens in surface waters: regional mass balance in two Swiss lakes, *Chemosphere*, **55**, 951-963.
- 13) 亀田豊, 山下洋正, 尾崎正明 (2007) PPCPsとしての香料及び紫外線吸収剤の研究の現況と今後の展開, 水環境学会誌, 印刷中.
- 14) 建設省河川局 (1999) 平成11年度水環境における内分泌攪乱化学物質に関する実態調査結果.
- 15) Ternes, T.A., Bonerz, M., Herrmann, N., Löffler, D., Keller, E., Lacida, B.B. and Alder, A.C. (2005) Determination of pharmaceuticals, iodinated contrast media and musk fragrances in sludge by LC/tandem MS and GC/MS, *J. Chromatog. A*, **1067**, 213-223.
- 16) Meylan, W.M. and Howard, P.H. (1993) Computer estimation of the atmospheric gas-phase reaction rate of organic compounds with hydroxyl radicals and ozone, *Chemosphere*, **26**, 2293-2299.
- 17) Research Institute for Fragrance materials (RIFM), NJ, U.S.A: unpublished data.
- 18) Tas, J.W., Balk, F., Ford, R.A. and van de Plassche, E.J. (1997) Environmental risk assessment of musk ketone and musk xylene in the Netherlands in accordance with the EU-TGD, *Chemosphere*, **35**, 2973-3002.
- 19) Plassche, E.J. van de and Balk, F. (1997) Environmental risk assessment of the polycyclic musks AHTN and HHCb according to the EU-TGD, National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Report 601503008, Bilthoven.
- 20) Paasivirta, J., Sinkkonen, S., Rantalainen, A., Borman, D. and Zebuhr, Y. (2002) Temperature dependent properties of environmentally important synthetic musks, *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, **9**, 345-355.
- 21) Peck, A.M. and Hornbuckle, K.C. (2004) Synthetic musk fragrances in Lake Michigan, *Environ. Sci. Technol.*, **38**, 367-372.
- 22) NTP (2000) NTP technical report on the toxicity studies of benzophenone (CAS No. 119-61-9) administered in feed to F344/N rats and B6C3F1 mice, NTP Toxicity Report Series 61.
- 23) PHYSPROP(2000) Syracuse Research Corporation Physical Properties Database, (on the website at <http://esc.syrres.com/interkow/physProp.htm>)
- 24) Lambropoulou, D.A., Giokas, D.L., Sakkas, V.A., Albanis, T.A. and Karayannis, M.I. (2002) Gas chromatographic determination of 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone and octyldimethyl-p-aminobenzoic acid sunscreen agents in swimming pool and bathing waters by solid-phase microextraction, *J. Chromatog. A*, **967**, 243-253.
- 25) NTP: ChemIDplus/HSDB 21245-02-3 Chemical (on the web site at <http://ntp.niehs.nih.gov>)
- 26) European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (2001) Draft CPMP discussion paper on environmental risk assessment of non-genetically modified organism (non-GMO) containing medicinal products for human use, CHMP/SWP/4447/00, Draft report, London, UK.
- 27) 厚生省 (2000) 化粧品基準(厚生省告示第三百三十一号).
- 28) Landsanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg (2001) Untersuchungen zum Vorkommen von Xenobiotika mit toxikologischer oder endokriner Wirkung in Schwebstoffen und Sedimenten, Abschlußbericht Luni 2000, Karlsruhe, Germany.