

LC/MS/MS를 이용한 하천수 중 항바이러스제 타미플루 잔류 특성

신선경 · 강영렬[★] · 박진수 · 구소현 · 황승률 · 김우일 · 송기봉 · 김영희 · 김태승¹ · 한진석

국립환경과학원 환경건강위해성연구부 화학물질거동연구과, ¹물환경연구부 먹는물연구과

(2010. 2. 19. 접수, 2010. 3. 31. 승인)

Characteristics of tamiflu occurrence in surface water using LC/MS/MS

Sun Kyoung Shin, Young Yeul Kang, Jin Soo Park, So Hyun Koo, Seung Ryul Hwang, Woo Il Kim,
Ki Bong Song, Young Hee Kim, Tae Seung Kim and Jin Suk Han

National Institute of Environmental Research of Environmental Research, Incheon 404-170, Korea,
Chemical Behavior Research Division,

¹Drinking Water Research Division

(Received February 19, 2010; Accepted March 31, 2010)

요 약: 본 연구에서는 최근 신종플루가 유행하여 수용성이 큰 항바이러스제인 타미플루(Oseltamivir ethylester phosphate, OEP)가 다량 사용됨에 따라 환경 중 잔류농도를 파악하고, 수생태 영향을 평가하고자 하천수를 채취하여 분석하였다. 타미플루의 주성분인 오셀테미비르 에틸에스터(Oseltamivir ethylester, OE) 및 활성대사체 오셀테미비르산(Oseltamivir carboxylate, OA)이 모든 지점에서 각각 0.008~0.087 µg/L, 0.029~0.287 µg/L의 범위로 검출되었으며, OE보다 활성대사체(OA)가 상대적으로 높게 검출되었다. 이는 신종플루 대유행 이전인 일본 수질조사 결과에 비해 OA는 2배 높게 나타났으나, 시료채취 시기가 달라 직접적인 비교는 어려운 것으로 판단되었다.

Abstract: Oseltamivir carboxylate (OC) and Oseltamivir ethylester (OE) were analyzed to evaluate the environmental distribution in pandemic season in Korea. The detected concentration of OE was the range of 0.008~0.087 µg/L, and OC was the range of 0.029~0.287 µg/L. The detected concentration of OC in this study was two times higher than reported concentration of OC in river water in Japan. But, these analytical results cannot be directly compared to the previous reported concentration, because of the different sampling period.

Key words: tamiflu, oseltamivir ethylester phosphate, oseltamivir ethylester, oseltamivir carboxylate, LC/MS/MS

1. 서 론

최근 환경에 잔류하는 의약품(PPCP, Pharmaceuticals and personal care products, PPCPs)이 새로운 환경오

염물질(Emerging Pollutants)로 대두되면서 의약품의 사용과 폐기에 따라 지속적으로 하천 및 토양오염을 가중시킨다는 연구 결과가 국내·외에서 발표되고 있다.¹⁻¹⁰ 유럽, 미국 등의 국가들은 이들 의약품의 체계

★ Corresponding author

Phone : +82-(0)32-560-7181 Fax : +82-(0)32-562-7330

E-mail : kangyr@korea.kr

적 관리를 위해 포세이돈 프로젝트,¹¹ 의약품질 연구프로그램 등을 범국가적 차원에서 추진하고 있으며,^{12,13} 각국의 오·폐수 처리수에서 항생제, 진통제, 호르몬제 등 많은 종류의 잔류의약품질들이 검출되었다고 보고되고 있다.¹⁴⁻¹⁷

국내에서는 2005년부터 하천수, 하수처리장 방류수 등 환경 중 의약품질에 대한 문제가 제기되었으며 외국의 선행 연구자료를 기초로 환경 매질에 대한 일부 연구결과가 발표되었다.^{5,6} 환경시료의 의약품질 분석을 위한 환경오염공정시험방법의 제정을 통한 환경 중 의약품질 조사결과의 일원화를 위하여 환경부 국립환경과학원을 중심으로 2006년부터 환경 중 의약품질에 대한 분석방법 연구가 시작되어 액체 및 고체시료에 대한 분석방법이 제시되었다.¹⁴

인간이 필요에 의해 복용한 의약품질이나 개인용품들은 가정 오폐수로 하수처리장으로 보내지고, 처리시설별로 이들 의약품질을 완벽하게 제거하지 못함으로써 의약품질들은 하천수로 흘러가게 되어 생태계에 영향을 미치게 된다. 환경에 잔류하는 의약품질은 미량이라도 생식과 발육에 영향을 줄 수도 있으며, 지속적으로 일어나는 경우 생태계에서 치명적인 위해성이 나타날 수도 있다. 따라서, 미국의 경우 환경에서의 의약품질 오염 정도를 지속적으로 평가하고 있으며, 유

럽연합에서도 인체와 동물에 사용되는 의약품질의 환경 위해성 평가를 위한 지침이 제시되고 있다. 그러나 구체적인 규제기준은 아직 설정되어 있지 않은 실정이므로 앞으로 이와 관련된 국제적 관심이 점점 증대될 것으로 예상된다.^{11,12,17-20}

따라서, 본 연구에서는 다양한 의약품질 중 최근 신종플루가 유행하여 수용성이 큰 항바이러스제인 타미플루(Osetamivir ethylester phosphate, OEP)가 다량 사용됨에 따라 이 의약품질의 수계유입 가능성이 매우 클 것으로 판단되어, 타미플루의 주성분인 오셀타미비드 에틸에스터(Osetamivir ethylester, OE) 및 활성대사체인 오셀타미비르 카르복실산(Osetamivir carboxylate, OC)의 하천수 중 잔류농도를 파악하고 이를 토대로 수생태계 영향을 평가하고자 수행하였다.

2. 연구내용 및 실험방법

2.1. 하천수 시료채취

한강, 금강, 낙동강, 영산강의 4개강 수질모니터링 지점 중 13개 지점의 하천수를 신종플루 대유행기인 2009년 12월 채취하였다. 채취시료는 타미플루의 주성분 및 활성대사체 동시분석방법을 확립하고 국내

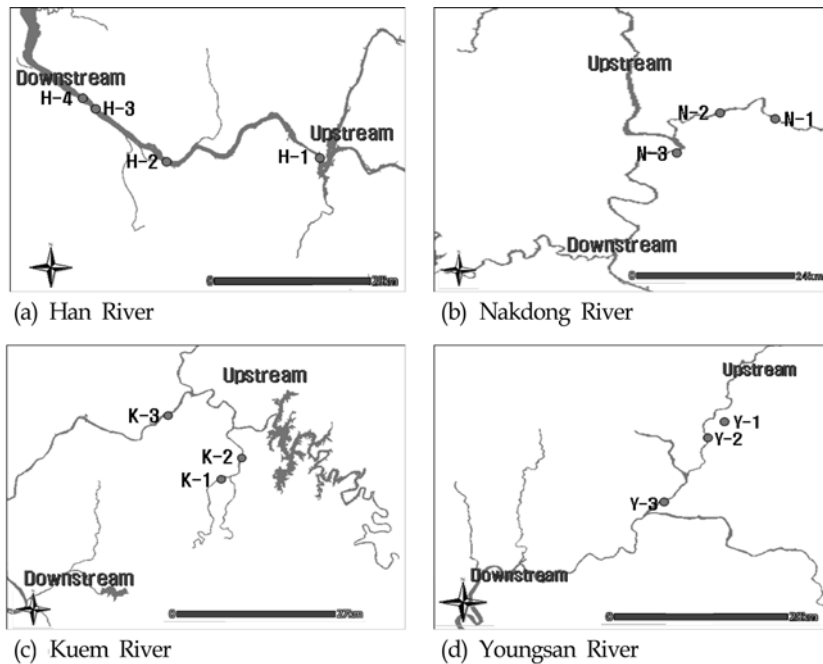


Fig. 1. Sampling points of four main rivers.

환경 중 잔류농도를 파악하기위해 분석되었으며, 다음의 Fig. 1에 시료채취지점을 나타내었다.

2.2. 시약 및 기구

추출에 사용한 Oasis MCX (150 mg, 6 cc)는 Waters 사(Milford, Massachusetts, USA)에서 구입하여 사용하였고, 진공장치는 Supelco사(Bellefonte, PA, USA)의 제품을 사용하였다.

분석대상물질의 표준물질은 Roche사(Basel, Switzerland)로부터 타미플루와 활성대사체를 각 500 mg을 확보하여 사용하였고, 내부표준물질로 사용한 tetbutylazine-2-hydroxy는 Riedel-de Haën사(Seelze, Germany)의 고순도 시약을 사용하였다. 메탄올, 아세트니트릴, 증류수, 황산은 J.T. Baker 사(NJ, USA)의 HPLC 등급 시약을 사용하였으며, 개미산(formic acid)과 암모니아수(25%)는 Sigma-Aldrich사(St Louis, MO, USA) 제품을 사용하였다. 표준물질과 내부표준물질은 메탄올을 이용하여 1000 µg/mL의 농도로 만든 후 4 °C 냉장고에 저장하였고, 0.1% 개미산 수용액으로 묽혀 사용하였다.

2.3. 분석기기

LC/MS/MS는 Thermo 사(San Jose, CA, USA)의 Thermo Finnigan Surveyor HPLC와 결합된 TSQ Quantum Ultra 텐덤 질량분석기(Thermo, San Jose, CA, USA)를 사용하였다. 스캔 모드(scan mode)에서 각 분석대상 물질의 질량 스펙트럼을 확인하여 전구 이온

(precursor ion)을 선택하고, 최적의 생성이온(product ion) 조건을 잡은 후 SRM (selected reation monotoring) 방법을 사용하여 분석하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 타미플루의 개요

3.1.1. 타미플루의 거동

오셀테미비르 에틸에스터 포스페이트(타미플루)는 스위스 제약회사 로슈가 개발한 항바이러스 효과를 나타내는 의약품으로 1999년 미국 식품의약품안전청 (US FDA)의 승인을 획득하여 상품화되었으며, 다음 Fig. 2과 같이 주요 성분은 OEP이며 간에서 OE의 80%가 활성대사체인 OA로 변환되어 항바이러스 작용을 나타낸다. 또한, OEP는 백색의 결정상 분말로 성인 1일 150 mg씩 5일간 복용하며 노를 통하여 OE와 OA (1:4)의 혼합물로 배설된다.²¹ 일반적으로 하수 처리장의 일반적인 처리과정에서는 제거되지 않고 환경으로 배출되는 것으로 보고되고 있으며, 경구 투여 시 심각한 부작용은 없으나 안구 및 피부 접촉시 자극성이 있는 것으로 알려져 있다.¹⁶

의약품질은 용해도, 해리상수(pK_a), 옥탄올/물 분배 계수(K_{ow}) 등 물리화학적 특성에 따라 친지질성(높은 K_{ow}), 중성(비이온성), 산성(친수성, 이온성)으로 구분할 수 있으며, 각각의 물리화학적 특성은 환경 중 유출, 분해, 이동 등 거동특성, 하수 및 폐수 처리시설에서 제거 효율, 환경시료의 분석방법 등에 영향을 미친

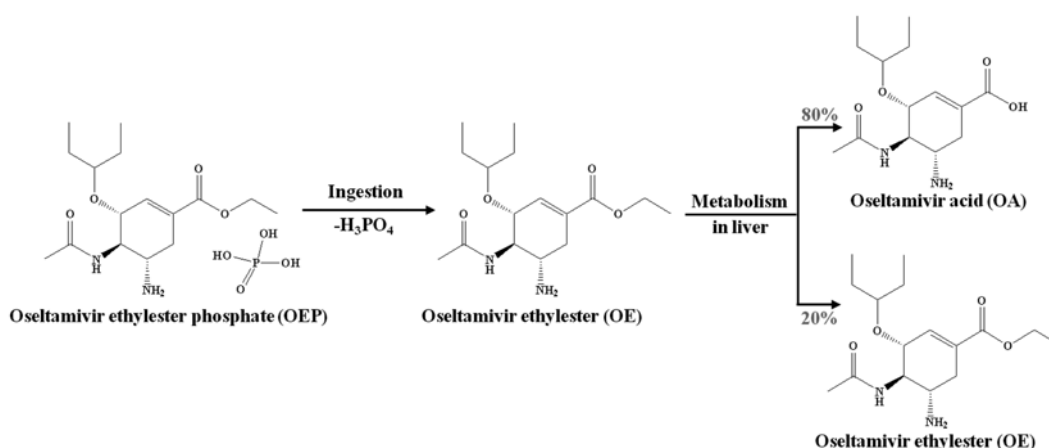


Fig. 2. The Metabolism of Tamiflu (Osetamivir ethylester phosphate).

Table 1. Physical and chemical properties of Tamiflu and its metabolite

Property	Oseltamivir ethylester phosphate (OEP)	Oseltamivir ethylester (OE)	Oseltamivir carboxylate (OC)
CAS Number	204255-11-8	196618-13-0	187227-45-8
Chemical formula	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₄ ·H ₃ PO ₄	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₄	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₄
Molecular mass (g/mol)	410.41	312.41	284.35
Melting point (°C)	~194 ²¹	-	-
Water solubility (mg/L)	> 200 ²¹	>200 ²¹	>500 ²¹
Dissociation constants	-	pK _a =8.2 ^{21,24} pK _a =7.60 ²⁵	pK _a =3.6, 8.9 ^{21,24} pK _a =3.78, 7.81 ²⁵
n-Octanol/water partitioning	-	log K _{ow} =1.21±0.42 ^{21,25} log K _{ow} =0.36 ²⁴	log K _{ow} =0.006±0.7 ^{21,25} log K _{ow} =-2.1 ²⁴

Table 2. Review of the Tamiflu and its metabolite analytical method in environmental samples

Sample	Sample volume (mL)	Solid phase extraction	Instrumental analysis	LOQ (ng/L)
Raw sewage water, tap water ¹⁶	200	Strata-X-C cartridge	LC/MS/MS	15
Surface water ²⁶	500	Strata-X-C cartridge	LC/MS/MS	1
STP discharge, river water ²⁷	300	HLB and NH2 cartridge	LC/MS/MS	12
Surface water (this study)	500	MCX cartridge	LC/MS/MS	1

다.²² 옥탄올/물 분배계수(K_{ow})는 친지질성의 척도로 K_{ow} 값은 친지질성에 비례하며 분자구조에서 산소의 비율이 높을수록 K_{ow} 값은 낮아지며 친지질성도 감소한다.²³ 국내에서 사용되는 일부 의약품의 K_{ow} 값은 디클로페낙 0.7, 설파메톡사졸 0.86, 아세틸살리실릭산 1.19, 시플로플록사신 1.32, 트리메소프림 1.43, 카바마제핀 2.93, 이부프로펜 3.14 으로 친지질성의 경향을 확인할 수 있다. 다음의 Table 1에 타미플루의 물리화학적 성질을 정리하였다.

3.1.2. 타미플루 분석방법

최근들어 하천수 중 의약품의 관심이 증대됨에 따라 이들 물질의 분석방법에 대한 연구도 활발히 진행되고 있는 실정이다.^{11,12} 다음의 Table 2에 하천수 등 환경시료 중 타미플루 주성분 및 활성대사체 분석방법을 정리하였다. Table 1에 나타난 바와 같이 타미플루는 물에 대한 용해도가 200 mg/L 이상 큰 물질로 전처리방법으로 주로 HLB (hydrophilic lipophilic balance), Strata-X-C (cation exchange)와 MCX (mixed mode cation exchange) 등의 카트리지를 적용한 고체상 추출법 (SPE)을 이용하며, LC/MS/MS로 하천수에 잔류하는 매우 낮은 농도의 주성분과 활성대사체를 분석하고 있다.^{16,26,27}

본 연구에서는 다음의 Fig. 3과 같이 채취한 시료를 전처리하였다.²⁶ 시료 500 mL을 1.2 µm GF/C 여과지와

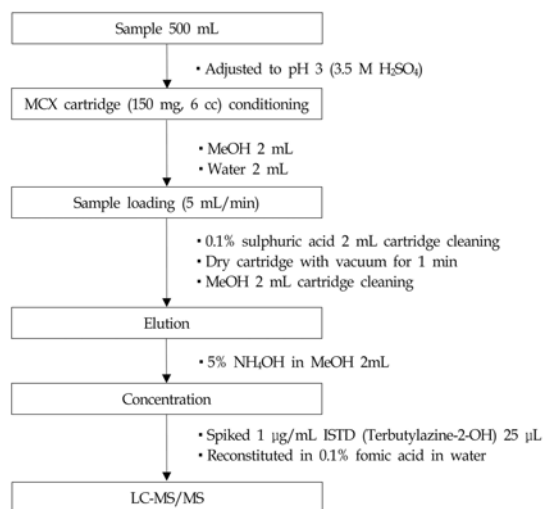


Fig. 3. Analytical flowchart of Tamiflu and its metabolite.

와 0.45 µm 막여과지에 통과시켜 부유물을 제거하고, 3.5 M 황산을 사용하여 pH를 3으로 조절하였다. MCX 카트리지를 진공감압장치에 장착한 후 메탄올 2 mL와 증류수 2 mL를 통과시켜 컨디셔닝 하였다. 그리고 MCX 카트리지에 시료를 5 mL/min의 속도로 통과시킨 후 0.1% 황산 수용액 2 mL로 카트리지를 세척하고 진공 (10 Hg)하에서 1분간 건조시켰다. 다시 카트리지를 메탄올 2 mL로 세척한 후 5% 암모니아수-메탄올

Table 3. Analytical conditions using LC/MS/MS

Parameters	Conditions
Column	Eclipse C18, 2.1 mm I.D., 100 mm length 3.5 μ m particle size
Mobile phase	A : 0.1% Formic acid in water B : Acetonitrile
Gradient	Time (min) 0 1 10 12 13 20 Solvent B(%) 10 10 90 90 10 10
Column flow rate	0.3 mL/min
Injection volume	10 μ L
Column temperature	Room temperature
Ionization mode	Positive ion electrospray
Spray voltage	4000 V
Tube lens	80
Sheath gas pressure	45 arb
Aux gas pressure	20 arb
Capillary temperature	350 °C
Collision pressure	1.2 m Torr (Ar)

용액 2 mL로 분석물질을 카트리지에서 용리하였다. 이 용리액을 질소농축기를 사용하여 약 20 μ L까지 농축시킨 후 내부표준물질(terbutylazine-2-OH) 1 mg/L를 25 μ L 첨가하고, 0.1% 개미산 수용액을 사용하여 최종 1 mL가 되도록 하여 Table 3의 조건에서 분석하였다.²¹ 또한, 분석에 사용된 전구 이온, 생성 이온, 정량이온 및 충돌에너지를 Table 4에 나타내었다. 본 연구에서는 기존의 논문에서 제시된 타미플루 주성분과 활성대사체의 개별 분석방법과 달리 타미플루 주성분과 활성대사체의 동시분석방법을 제시하였다. 타미플루 주성분과 활성대사체의 방법검출한계(Method Detection Limit, MDL)는 1 ng/L로 측정되었으며, 방법검출한계 산정을 위하여 OE와 OA의 기기검출한계(Instrumental Detection Limit, IDL)를 측정 후 기기검출한계의 10 배에 해당하는 농도인 5.0 ng/L가 되도록 OE와 OA 표준물질을 증류수에 첨가하여 본 연구에서 제시된

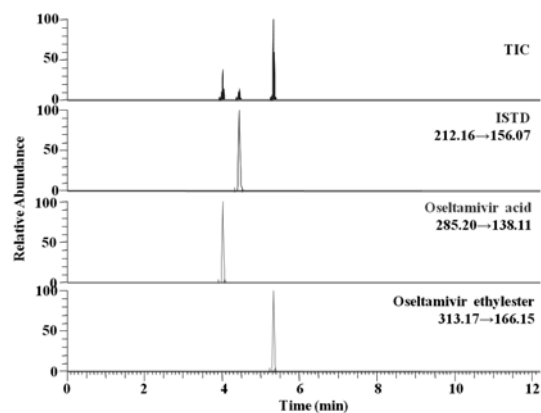


Fig. 4. Total ion chromatogram and extracted ion chromatograms of a blank water spiked at 100 ng/L.

전처리방법으로 7회 반복 실험하였다. 각각의 측정값에 대한 표준편차에 3.14(99% 신뢰수준, 자유도 6에 해당하는 Student-t value)를 곱하여 방법검출한계를 산정(EPA, 40CFR Part 136 Appendix B)하였다. 다음의 Fig. 4에 표준물질 크로마토그램을 나타내었다.

3.2. 타미플루 분석결과

3.2.1. 하천수 중 타미플루 잔류 농도

한강 · 낙동강 · 금강 · 영산강의 4대강 총 13지점에 대한 타미플루 잔류농도 조사결과, 타미플루 주성분인 오셀테미비르 에틸에스터(OE) 및 활성대사체 오셀테미비르산(OA)이 모든 지점에서 검출되었으며, 다음의 Table 5에 본 연구의 분석결과와 기존에 발표된 외국의 분석결과를 요약하였다.²⁷ Table 5에 나타난 바와 같이 하천수 중 타미플루 활성대사체의 검출농도는 29.4~287.0 ng/L, 타미플루 주성분인 OE는 8.0~87.1 ng/L로 조사되었으며, OE보다 활성대사체 OA가 상대적으로 높게 검출되었다. 이는 신종플루 대유행 이전인

Table 4. Retention time, precursor ion, product ions, and collision energies for Tamiflu and its metabolite analysis

Compound	R.T. (min)	Precursor ion (m/z)	Product ion (m/z)	Collision Energy (eV)
Osetamivir ethylester	5.2	313.17	94.08	37
			120.07	30
			166.15	21
Osetamivir acid	3.9	285.20	94.11	35
			120.10	25
			138.11	20
ISTD (Terbutylazine-2-hydroxy)	4.3	212.16	156.07	15

*The gray mark indicate quantitation ion.

Table 5. Concentration of Tamiflu in four main rivers

River	Site	OE Conc. (ng/L)	OC Conc. (ng/L)	OE:OC ratio
Han river	H-1	8.0	29.4	1:3.7
	H-2	33.2	115.6	1:3.5
	H-3	71.2	243.5	1:3.4
	H-4	83.2	287.0	1:3.4
Nakdong river	N-1	52.9	184.9	1:3.5
	N-2	45.2	167.2	1:3.7
	N-3	87.1	239.2	1:2.7
Geum river	G-1	24.9	83.5	1:3.3
	G-2	34.7	108.5	1:3.1
	G-3	32.9	98.4	1:3.0
Yongsan river	Y-1	81.4	228.8	1:2.8
	Y-2	77.5	238.2	1:3.1
	Y-3	66.5	193.8	1:2.9
Katsura, Nishitakase and Kamo river in Japan ²⁷	point 7	-	6.6 - 190.2	-

2008년 11월에서 2009년 2월에 시료를 채취하여 분석한 일본 수질조사 자료에 비해 OA는 2배정도 높게 나타났으나, 대유행 이전에 분석한 결과(6.6~190.2 ng/L) 이므로 직접적인 비교는 어려운 것으로 판단된다. 또한, 본 조사에서 타미플루 주성분과 활성대사체의 검출 농도비는 약 1:3~4로 나타나, 기존 신약승인시 제시한 독성평가시 적용된 두 물질의 농도비 1:4와 유사함을 확인 할 수 있었다.²¹

한강의 경우에는 상류에서 하류로 4개의 하천수 시료가 채취되었으며, 상류에서 하류로 갈수록 검출된 타미플루의 농도가 증가하는 경향을 나타내고 있는데

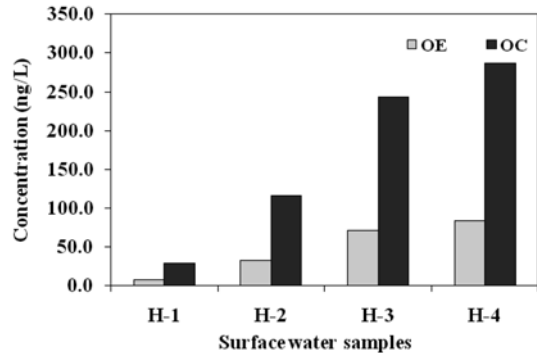


Fig. 5. Distribution concentration of OE and OA in Han River site.

(Fig. 5), 이는 기존의 연구결과에 타미플루 활성대사체가 난분해성으로 기존의 일반적인 하수처리공정에서는 제거되지 않는 물질이기 때문인 것으로 판단된다. 그러나, 일부 논문에서는 오존처리 공정을 도입한 고도 정수처리공정에서만 일부 제거가 가능한 것으로 보고되고 있다.²⁷ 하천수에 존재하는 타미플루의 주요 배출원은 다른 의약품질과 동일하게 하수처리장으로 추정되며, 일본의 경우 하수처리장 처리공정에서 활성대사체 OA의 회수율은 원수 107%, 물리화학적 처리 126%, 생물학적 처리 125%으로 보고되었다.¹⁶ 또한, 낙동강, 금강 및 영산강의 경우에는 지점선정이 지류 위주로 선정되어 이러한 경향성을 파악할 수는 없었다. 다음 Fig. 6에 하천수 중 한강의 상류(H-1) 및 하류(H-4) 지점의 분석크로마토그램을 나타내었다.

3.2.2. 하천수 중 타미플루의 환경 영향

의약품질로 사용되는 모든 성분의 환경 노출량을

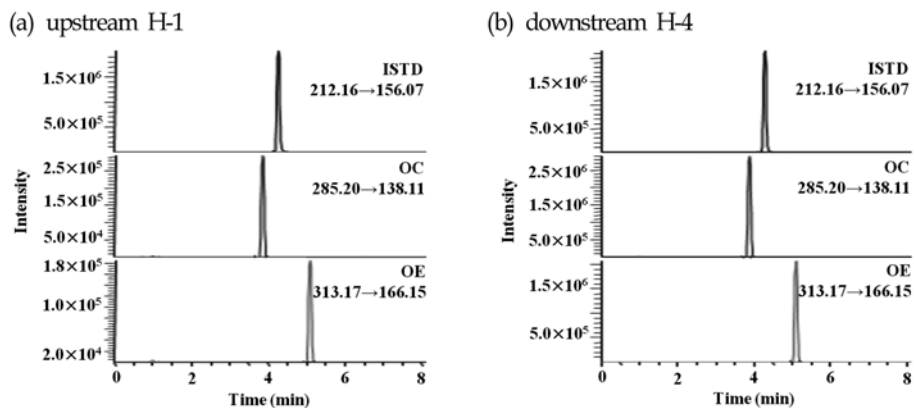


Fig. 6. Chromatograms of surface water samples (a) upstream H-1, (b) downstream H-4.

조사하고 환경위해성 평가를 하는 것은 매우 어려운 일이다. 그러므로 각 국에서는 이들 새로운 환경오염물질로 대두되고 있는 의약품물질의 효율적 관리를 위해 환경중 잔류실태조사, 거동 등의 연구를 통해 우선적으로 관리가 필요한 의약품물질을 선정하여 관리하고 있다. 따라서, 유럽의 의약품청(EMEA)와 미국의 식품의약품안전청(FDA)의 가이드라인은 신규 의약품 승인시 의약품물질의 사용에 따른 하수처리시설의 최소 수생태 독성 농도를 1 µg/L로 설정하고 이 농도를 초과할 것으로 예측되는 경우에 한하여 물벼룩 등 수생태계 독성평가에 근거한 예측무영향 농도(PNEC) 등 환경성평가 자료를 추가로 요청하고 있다.^{19,20} 미국의 최소 수생태 독성 농도 1 µg/L는 미국 FDA가 1985~1995년 동안 신약 승인을 위해 제출된 278종의 의약품 생태독성자료(1 µg/L~1 mg/L) 중 가장 낮은 농도의 생태독성을 나타내는 농도를 설정하였다.²⁸

한편, 본 조사에서 검출된 타미플루 주성분(OE) 및 활성대사체(OA)의 농도는 8.0~87.1 ng/L 및 29.4~287.0 ng/L로 미국 FDA(식품의약품안전청)가 의약품물질의 환경성평가 여부를 판정에 사용하는 최소 수생태독성 농도 1 µg/L 보다 모두 낮았으며, 유럽의약품청이 제시한 타미플루의 예측무영향농도 100 µg/L에 비해 훨씬 낮은 수준이었다.²⁰ 또한, 본 조사의 하천수의 위해 비율(risk ratio; PEC/PNEC)은 1보다 매우 작은 것으로 나타났다. 유럽, 미국 등에서는 인플루엔자 대유행으로 인한 타미플루 활성대사체의 하천수 농도범위를 0.3~98 µg/L로 예측하고 있으며,²¹ 현재 국제적으로는 아직 의약품물질에 대한 환경규제기준은 설정되어 있지 않다.^{27,29}

본 조사의 현재 검출농도는 우려할 수준이 아닌 것으로 판단되나, 타미플루 활성대사체 OA가 하천으로 유입되면 내성을 가진 변종 바이러스가 발생되며 조류와 인간에 상호전파 가능성이 보고되고 있다.^{26,30} 따라서, 타미플루 등 의약품물질의 사용량의 증가에 따른 잠재적 위해를 방지하기 위하여 의약품물질의 환경 중 잔류실태, 배출원 배출특성, 환경 중 거동, 적정처리방법 조사 등을 마련하고자 지속적인 연구를 수행할 필요가 있는 것으로 판단된다.

4. 결 론

본 연구에서는 최근 신종플루가 유행하여 수용성이 큰 항바이러스제인 타미플루(Oseltamivir ethylester phosphate, OEP)가 다량 사용됨에 따라 환경 중 잔류

농도를 파악하고 수생태영향을 평가하고자 하천수를 채취·분석하였다.

1. 타미플루 분석방법은 타미플루 주성분과 활성대사체를 동시에 분석하는 방법으로, MCX (Mixed mode Cation eXchange) 카트리지를 적용한 고체상 추출법 (SPE)으로 LC/MS/MS로 분석하였으며, 방법검출한계는 1 ng/L이었다.

2. 한강·낙동강·금강·영산강의 4대강 총 13지점에 대한 타미플루 잔류농도 조사결과, 타미플루의 주성분인 오셀타미비르 에틸에스터(Oseltamivir ethylester, OE) 및 활성대사체 오셀타미비르산(Oseltamivir carboxylate OA)이 모든 지점에서 각각 0.008~0.087 µg/L, 0.029~0.287 µg/L의 범위로 검출되었으며, OE보다 활성대사체(OA)가 상대적으로 높게 검출되었다.

3. 또한, 본 조사에서 검출된 타미플루의 농도는 미국 FDA(식품의약품안전청)가 의약품물질의 환경성평가 여부를 판정에 사용하는 최소 수생태독성 농도 1 µg/L 보다 모두 낮았으며, 유럽의약품청이 제시한 타미플루의 예측무영향농도(PNEC) 100 µg/L에 비해 훨씬 낮은 수준이었다.

4. 아울러, 현재 검출농도는 우려할 수준이 아닌 것으로 판단되나, 타미플루 활성대사체 OA가 하천으로 유입되면 내성을 가진 변종 바이러스가 발생되며 조류와 인간에 상호전파 가능성이 보고되고 있어, 타미플루 등 의약품물질의 사용량의 증가에 따른 잠재적 위해를 방지하기 위하여 지속적인 연구가 필요한 것으로 판단된다.

참고문헌

1. 국립환경과학원, “환경 중 의약품물질 분석방법 연구 및 노출실태조사(I)”, 2006.
2. 국립환경과학원, “환경 중 의약품물질 분석방법 연구 및 노출실태조사(II)”, 2007.
3. 국립환경과학원, “잔류의약품물질 분석방법 연구 및 실태조사(I)”, 2008.
4. 국립환경과학원, “잔류의약품물질 분석방법 연구 및 실태조사(II)”, 2009.
5. S. D. Kim, J. Cho, I. S. Kim, B. J. Vanderford and S. A. Snyder, *Water Res.*, **41**, 1013-1021(2007).
6. K. Choi, Y. Kim, J. Park, C. K. Park, M. Y. Kim, H. S. Kim and P. Kim, *Sci. Total Environ.*, **405**, 120-128(2008).
7. Y. Kim, J. Jung, M. Kim, J. Park, A. B. A. Boxall and K. Choi, *Environ. Toxicol. Phar.*, **26**, 167-176(2008).

8. D. Fatta, A. Nikolaou, A. Achilleos and S. Meriç, *Trends iAnn alytical Chemistry*, **26**(6), 515-533(2007).
9. K. Kümmerer, *J. Environ. Manage.*, **90**, 2354-2366(2009).
10. N. Kemper, *Ecological Indicators*, **8**, 1-13(2008).
11. E.U., <http://www.poseidon.geo.uni-mainz.de/publications.htm>
12. US EPA, Method 1694: "Pharmaceuticals and Personal Care Products in Water, Soil, Sediment and Biosolids by HPLC/MS/MS", 2007.
13. U.S. EPA, <http://www.epa.gov/ppcp/>
14. M. Gros, M. Petrović, A. Ginebreda and Damià Barceló, *Environ. Int.*, **36**, 15-26(2010).
15. N. Nakada, H. Shinohara, A. Murata, K. Kiri, S. Managaki, N. Sato and H. Takada, *Water Res.*, **41**, 4373-4382(2007).
16. J. Fick, R. H. Lindberg, M. Tysklind, P. D. Haemig, J. Waldenström, A. Wallensten, and Björn Olsen, *PLoS One*, **2**(10), e968(2007).
17. N. Vieno, T. Tuhkanen and L. Kronberg, *Water Res.*, **41**, 1001-1021(2007).
18. C. G. Daughton, "In Pharmaceuticals in the Environment", *2nd Ed.*, 463-495, K. Kümmerer, Ed., Springer, U.S.A., 2004.
19. EMEA, "Note for Guidance on Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use." CPMO/SWP/4447/00 draft corr. Available from <<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/swp/444700en.pdf>>, 2003.
20. U. S. FDA, Guidance for Industry: Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications, 1998.
21. J. O. Straub, *Ecotox. Environ. Safe.*, **72**, 1625-1634(2009).
22. M. Carballa, F. Omil and J. Lema, *Water Res.*, **39**, 4790-4796(2005).
23. P. K. Jjemba, *Ecotox. Environ. Safe.*, **63**, 113-130(2006).
24. C. Prasse, M. Schlüsener, R. Schulz and T.A. Ternes, *Environ Sci Technol.*, doi: 10.1021/es903216p [Accepted 11 January 2010]
25. B. I. Escher, N. Bramaz, J. Lienert, J. Neuwoehner and J. O. Straub, *Aquatic Toxicology*, **96**, 194-202(2010).
26. H. Söderström, J. D. Järhult, B. Olsen, R. H. Lindberg, H. Tanaka and J. Fick, *PLoS One*, **4**(6), e6064(2009).
27. G. C. Ghosh, N. Nakada, N. Yamashita and H. Tanaka, *Environmental Health Perspectives*, **118**(1), 103-107(2010).
28. U.S FDA, "Endocrine Disruptors and Pharmaceuticla Active Compounds in Drinking Water Workshop", 2000.
29. A. C. Singer, M. A. Nunn, E. A. Gould and A. C. Johnson, *Environmental Health Perspectives*, **115**(1), 102-106(2007).
30. O. A. H. Jones, N. Voulvoulis and J. N. Lester, *Bulletin of the World Health Organization*, **81**(10), 768-769(2003).