

短報

相模川水系河川水中の医薬品類の分布

上村 仁

Distribution of pharmaceuticals in water of Sagami River

Hitoshi UEMURA

はじめに

近年、新たな水環境汚染物質として医薬品や身体ケア用品(Pharmaceuticals and Personal Care Products; PPCPs)が注目されている<sup>1,2)</sup>。PPCPsを含む河川水を水道原水として利用した場合、PPCPsそのものや浄水過程で生じる塩素処理生成物を飲料水と共に摂取してしまうことが考えられる。PPCPsは生理活性を持ち、微量でも生体に作用することから、水環境中の含有量が微量であっても、摂取した場合に健康影響を及ぼしたり、薬剤耐性菌が発生することなどが懸念される<sup>3)</sup>。そこで、神奈川県内に供給される水道水の主要な水源となっている相模川水系について、PPCPsの濃度分布を調査した。

方法

1. 対象としたPPCPs

ヒト用および動物用として使用量が多い医薬品、わが国の水環境における検出報告のある<sup>2)</sup>化合物、一般家庭でよく用いられる製品に含まれる化合物として表1に示した30化合物を調査対象とした。

表1 測定対象化合物とその用途

化合物	用途	化合物	用途	
テトラサイクリン	抗生物質	マレイン酸クロルフェニラミン	抗ヒスタミン剤	
オキシテトラサイクリン		ジフェンヒドラミン		
クロルテトラサイクリン		フマル酸ケトチフェン		
ドキシサイクリン		ロラタジン		
クロフィブリック酸	高脂血症用剤代謝物	塩酸フェキソフェナジン		抗ヒスタミン剤
カルバマゼピン	抗てんかん薬	二塩酸セチリジン		
プロプラノロール	抗不整脈薬	ニフマル酸エメダスチン		抗ヒスタミン剤
アセトアミノフェン	解熱鎮痛消炎剤	塩酸アゼラスチン		
アセチルサリチル酸		オキサトミド		
イブプロフェン		クロタモシ		鎮痛剤
インドメタシン		デキサメタゾン	副腎皮質ホルモン(鎮痛剤)	
ケトプロフェン		グルコン酸クロルヘキシジン	消毒剤	
フェノプロフェン	塩化ベンザルコニウム			
ナプロキセン	忌避剤	トリクロサン	合成抗菌剤	
ジエチルトルアミド(DEET)		スルファトキサゾール		

網掛けした化合物はわが国の水環境における検出報告があるもの

2. 試料の採取方法

河川水試料は2007年1月23日および24日に表2および図1に示した16地点で採取した。また、寒川浄水場の浄水が供給されている寒川町内の蛇口水も併せて採取した。採取した試料は冷蔵保存し、速やかに分析に供した。

表2 試料採取地点

	採水地点	河川
1	弁天橋	相模川本川
2	青山	道志川
3	高田橋	相模川本川
4	さくら橋	鳩川
5	日向橋	中津川
6	才戸橋	中津川
7	鮎津橋	中津川
8	清川村役場下	小鮎川
9	片原橋	小鮎川
10	第二鮎津橋	小鮎川
11	旭町スポーツ広場	相模川本川
12	八木間橋	玉川
13	酒井橋	玉川
14	新八木間橋	恩曾川
15	平泉橋	永池川
16	寒川取水堰直上	相模川本川
17	寒川町内蛇口	(寒川系浄水)

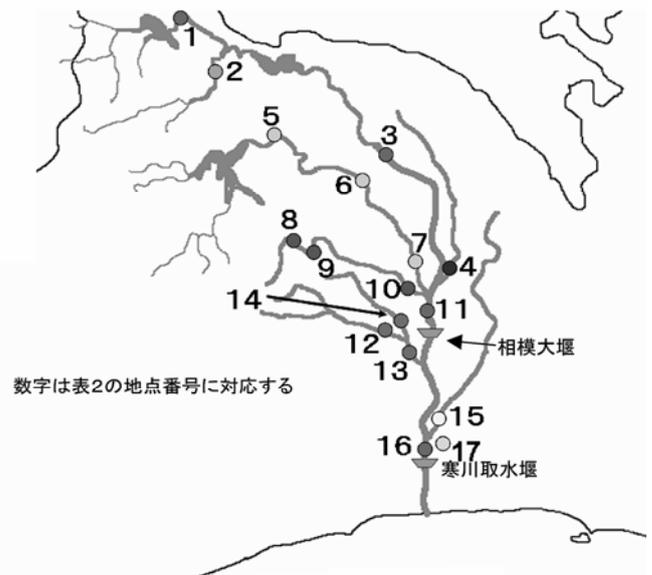


図1 試料採取地点

## 3. 試 薬

各化合物の標準物質には和光純薬(株)の高速液体クロマトグラフ用, 生化学用試薬等を使用した。固相カラムからの溶出溶媒には和光純薬(株)の残留農薬試験用(5000倍)試薬を, HPLCの溶離液には和光純薬(株)のLC/MS用またはHPLC用試薬を使用した。アセナフテン-*d*<sub>10</sub>はCDI Isotope製試薬を, BSTFA(N,O-ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド)はスペルコ製試薬を用いた。

固相抽出にはウォーターズのHLBプラスカートリッジ, MCXプラスカートリッジを使用した。

## 4. 装置および測定条件

## (1) LC/MS/MS

HPLC条件:

装置: アライアンス 2695 (ウォーターズ製)

カラム: RSpak DE-213 (2.0mmi.d.×150mm, 4 $\mu$ m, 昭和電工製) または SunFire C18 (2.1mmi.d.×150mm, 3.5 $\mu$ m, ウォーターズ製) または Atlantis HILIC Silica (2.1mmi.d.×100mm, 3 $\mu$ m, ウォーターズ製)

カラム温度: 40℃

流速: 0.2ml/分

移動相: 溶離液条件は表3に示した。

注入量: 10 $\mu$ l

MS/MS条件:

装置: Quattro Ultima Pt (マイクロマス製)

イオン化法: エレクトロスプレー

イオン源温度: 130℃

キャピラリー電圧: 3kV

化合物ごとのその他の条件は表3に示した。

## (2) GC/MS

装置: POLARIS Q (サーモフィッシャーサイエントフィック製)

カラム: HP-5TA (0.25mmi.d.×30m, 0.25 $\mu$ m, アジレント製)

カラム温度: 50℃(2分)–(35℃/分)–120℃–(6℃/分)–300℃(2分)

注入口温度: 250℃

キャリアガス: 1ml/分 (ヘリウム)

注入量: 2 $\mu$ l (スプリットレス)

表3 各化合物の抽出用固相カートリッジとLC/MS/MS測定条件

化合物	使用固相	極性	MRM Trace (m/z)	Cone電圧 (V)	コリジョンエネルギー (eV)	使用カラム	溶離液条件
テトラサイクリン	HLB	+	445→410	65	20	DE-213	A:0.5%ギ酸/アセトニトリル(7:3) B:アセトニトリル A(100%)→20分→A(10%)
オキシテトラサイクリン	HLB	+	461→426	65	20		
クロルテトラサイクリン	HLB	+	479→444	65	20		
ドキシサイクリン	HLB	+	445→428	65	20		
カルバマゼピン	HLB	+	237→193	70	15	SunFire C18	A:10mMヘプタフルオロ酪酸 B:アセトニトリル A(90%)→15分→A(60%)(10分保持)
プロプラノロール	HLB	+	260→116	65	20		
アセトアミノフェン	HLB	+	152→110	35	15		
ジフェンヒドラミン	HLB	+	256→167	40	10	DE-213	A:0.1%ギ酸/メタノール(4:6) B:メタノール A(100%)→15分→A(50%)(5分保持)
クロタミトン	HLB	+	204→136	80	15		
デキサメタゾン	HLB	+	393→373	40	10		
DEET	HLB	+	192→119	65	15		
クロフィブリック酸	HLB	-	213→127	35	10	DE-213	A:0.1%ギ酸/メタノール(4:6) B:エタノール A(70%)→15分→A(10%)(5分保持)
イブプロフェン	HLB	+	224→161	40	15		
インドメタシン	HLB	+	358→139	60	15		
ケトプロフェン	HLB	+	255→209	70	15		
ナプロキセン	HLB	+	231→185	60	15		
二塩酸セチリジン	HLB	+	390→201	50	15		
オキサトミド	HLB	+	428→167	80	15		
グルコン酸クロルヘキシジン	HLB	+	253→170	35	15	HILIC	A:1%ギ酸/アセトニトリル(4:1) B:アセトニトリル A(30%)(2分保持)→13分→A(100%)(5分保持)
ニフマル酸エメダスチン	MCX	+	304→245	80	20	SunFire C18	A:10mMヘプタフルオロ酪酸 B:アセトニトリル A(90%)→15分→A(60%)(10分保持)
マレイン酸クロルフェニラミン	MCX	+	275→230	50	15	DE-213	A:0.1%ギ酸/メタノール(4:6) B:メタノール A(100%)→15分→A(50%)(5分保持)
フマル酸ケトチフェン	MCX	+	310→96	80	20		
塩酸アゼラスチン	MCX	+	382→112	80	25		
ロラタジン	MCX	+	384→337	85	25	DE-213	A:0.1%ギ酸/メタノール(4:6) B:エタノール A(70%)→15分→A(10%)(5分保持)
塩酸フェキシソフェナジン	MCX	+	503→466	80	25		
塩化ベンザルコニウム	MCX	+	333→240	60	20		
スルファメトキサゾール	MCX	+	254→156	55	15		

※グラジエントはいずれも直線グラジエント

測定モード：スキャンモード

定量用質量数(m/z)：195 (アセチルサリチル酸),  
270 (フェノプロフェン), 200 (トリクロサン),  
162 (アセナフテン-*d*<sub>10</sub>)

### 5. 試験溶液の調製

試料水はガラス繊維ろ紙(Whatman GF/F, 粒子保持能0.7 $\mu$ m, あらかじめ電気炉中で加熱して(450 $^{\circ}$ C, 約5時間)有機物を除去したものを)を用いて懸濁物をろ別し, 抽出に用いた。

#### (1) LC/MS/MS試験溶液-HLBによる抽出-

テトラサイクリン, オキシテトラサイクリン, クロルテトラサイクリン, ドキシサイクリン, カルバマゼピン, プロプラノロール, アセトアミノフェン, ジフェンヒドラミン, クロタミトン, デキサメタゾン, ジエチルトルアミド(DEET), クロフィブリック酸, イブプロフェン, インドメタシン, ケトプロフェン, ナプロキセン, 二塩酸セチリジン, オキサトミド, グルコン酸クロルヘキシジンの19項目を対象とした。これらの項目は以下のように試験溶液の調製を行った。

メタノール, 精製水各5mlで洗浄, コンディショニングしたHLBカートリッジに, ろ過試料1000ml(DEETのみ100ml)を通水(20ml/分)した。カートリッジに窒素ガスを40分程度通気して乾燥した後, 通水とは逆方向にメタノール5mlを穏やかに流して捕獲成分を溶出した。溶出液は10ml遠沈管に受け, 遠心エバポレーターを用いて1ml以下まで濃縮した後, メタノールで1mlにメスアップして試験溶液とした。

#### (2) LC/MS/MS試験溶液-MCXによる抽出-

ニフマル酸エメダスチン, マレイン酸クロルフェニラミン, フマル酸ケトチフェン, 塩酸アゼラスチン, ロラタジン, 塩酸フェキソフェナジン, 塩化ベンザルコニウム, スルファメトキサゾールの8項目を対象とした。これらの項目は以下のように試験溶液の調製を行った。

メタノール, 精製水各5mlで洗浄, コンディショニングしたMCXカートリッジに, ろ過試料1000ml(塩酸でpH2程度に調整したもの)を通水(20ml/分)した。カートリッジに窒素ガスを40分程度通気して乾燥した後, 通水とは逆方向に5%アンモニア水含有メタノール5mlを穏やかに流して捕獲成分を溶出した。溶出液は10ml遠沈管に受け, 遠心エバポレーターを用いて1ml以下まで濃縮した後, メタノールで1mlにメスアップして試験溶液とした。

#### (3) GC/MS試験溶液

アセチルサリチル酸, フェノプロフェン, トリクロサンの3項目を対象とした。これらの項目は以下のように試験溶液の調製を行った。

ジクロロメタン, メタノール, 精製水各5mlで洗浄,

コンディショニングしたHLBカートリッジに, ろ過試料1000ml(塩酸でpH2程度に調整したもの)を通水(20ml/分)した。カートリッジに窒素ガスを60分程度通気して乾燥した後, 通水とは逆方向にジクロロメタン5mlを穏やかに流して捕獲成分を溶出した。溶出液は10ml遠沈管に受け, 内部標準溶液(アセナフテン-*d*<sub>10</sub> 10mg/lアセトン溶液) 0.1mlを添加後, 遠心エバポレーターを用いて1ml以下まで濃縮した。ジクロロメタンで1mlにメスアップし, BSTFA 0.2mlを添加して振り混ぜた後, 1時間程度室温で放置して試験溶液とした。

### 6. 検量線

標準物質をメタノールまたはアセトンまたは精製水に溶解して標準溶液を調製した。精製水1lに標準溶液を添加して0.01, 0.05, 0.1 $\mu$ g/lとなるように調製したものを試料と同様に処理して検量線を作成した。

試料の定量値が検量線範囲を超えた場合は検量線範囲内に収まるように適宜希釈して再度測定して定量を行った。

### 結果と考察

上記分析法にて測定した結果を表4に示した。

オキシテトラサイクリン, アセトアミノフェン, イブプロフェン, インドメタシン, ナプロキセン, DEET, 塩酸フェキソフェナジン, クロタミトン, グルコン酸クロルヘキシジン, トリクロサンが検出された(定量下限値はいずれの化合物も0.01 $\mu$ g/lとした)。このうち, オキシテトラサイクリンとアセトアミノフェンについては0.1 $\mu$ g/lを超える濃度で検出される地点があった。オキシテトラサイクリン, アセトアミノフェン, クロタミトン, トリクロサンの濃度分布を図2に示した。オキシテ

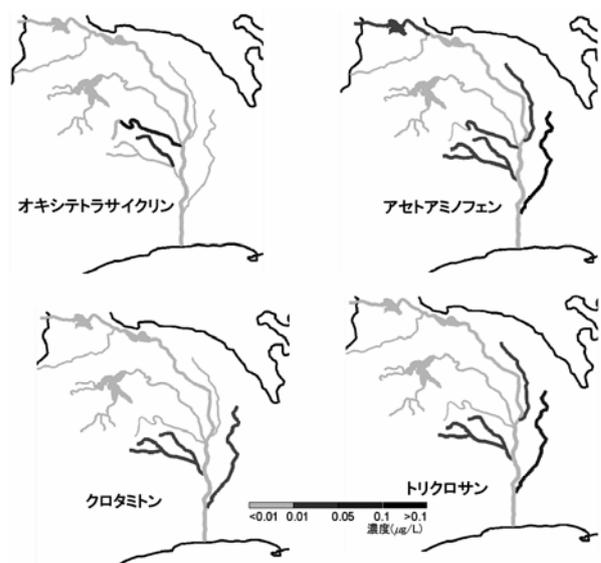


図2 オキシテトラサイクリン, アセトアミノフェン, クロタミトン, トリクロサンの濃度分布

表4 各採水地点におけるPPCPs濃度

採水地点(河川)	抗生物質				高脂血症用 剤代謝物	抗てんかん薬	抗不整脈薬	解熱鎮痛消炎剤							忌避剤
	テトラサイクリン	オキシテトラサイクリン	クロルテトラサイクリン	ドキシサイクリン	クロフィブリック酸	カルバマゼピン	プロプラロール	アセトアミノフェン	アセチルサリチル酸	イブプロフェン	インドメタシン	ケトプロフェン	フェノプロフェン	ナプロキセン	DEET
1 弁天橋	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.02	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2 青山(道志川)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3 高田橋	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.01	N.D.
4 さくら橋(鳩川)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.02	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5 日向橋(中津川)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6 才戸橋(中津川)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
7 鮎津橋(中津川)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
8 清川村役場下(小鮎川)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
9 片原橋(小鮎川)	N.D.	0.15	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
10 第二鮎津橋(小鮎川)	N.D.	0.06	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.02	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
11 旭町スポーツ広場	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
12 八木間橋(玉川)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.02	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
13 酒井橋(玉川)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.03	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
14 新八木間橋(恩曾川)	N.D.	0.01	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.03	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
15 平泉橋(永池川)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.10	N.D.	0.03	0.02	N.D.	N.D.	0.03	0.03
16 寒川取水堰直上	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
17 寒川系浄水	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

採水地点(河川)	抗ヒスタミン剤									鎮痛剤	副腎皮質ホルモン(鎮痛剤)	消毒剤		合成抗菌剤	
	マレイン酸クロルフェニラミン	ジフェンヒドラミン	フマル酸ケチフェン	ロラタジン	塩酸フェキソフェナジン	二塩酸セチリジン	ニフマル酸エメタスチン	塩酸アゼラスチン	オキサトミド	クロタミトン	デキサメタゾン	グルコン酸クロルヘキシジン	塩化ベンザルコニウム	トリクロサン	スルファメトキサゾール
1 弁天橋	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2 青山(道志川)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.01	N.D.	N.D.
3 高田橋	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4 さくら橋(鳩川)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.01	N.D.
5 日向橋(中津川)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6 才戸橋(中津川)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
7 鮎津橋(中津川)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
8 清川村役場下(小鮎川)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
9 片原橋(小鮎川)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
10 第二鮎津橋(小鮎川)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
11 旭町スポーツ広場	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
12 八木間橋(玉川)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.01	N.D.	N.D.	N.D.	0.01	N.D.
13 酒井橋(玉川)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.02	N.D.	N.D.	N.D.	0.02	N.D.
14 新八木間橋(恩曾川)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.02	N.D.	0.01	N.D.	0.02	N.D.
15 平泉橋(永池川)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.01	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.03	N.D.	N.D.	N.D.	0.06	N.D.
16 寒川取水堰直上	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
17 寒川系浄水	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

N.D.:定量下限値(0.01 $\mu\text{g/l}$ )未満

トラサイクリンとそれ以外の化合物では分布パターンが異なり、違った汚染源を持つことが示唆された。

ヒト用および動物用医薬品のオキシテトラサイクリンは、清川村役場下の採水地点とその下流の片原橋の採水地点間の距離が1km程度しか離れていないにもかかわらず、濃度が急激に上昇していた。この区間で養豚設備からの排水が小鮎川に流れ込んでおり、畜産排水による汚染であることが考えられた。神奈川県保健福祉部によるクリプトスポリジウム調査<sup>4)</sup>において片原橋でクリプトスポリジウムの検出数が急激に増加していることから畜産排水が汚染源である可能性が高いと思われた。

一方、アセトアミノフェン、クロタミトンはヒト用の医薬品であり、トリクロサンは医薬部外品や化粧品等に

用いられる殺菌剤である。解熱鎮痛剤として多用されているアセトアミノフェンについては、服用後に代謝や吸収されなかったものが排泄されたり、余った医薬品を流し等に廃棄したりすることにより河川に流入した可能性が考えられた。クロタミトンは虫さされ等のかゆみ止めとして、トリクロサンは薬用石鹸やデオドラント製品、化粧品等に殺菌、防腐剤として用いられることから、手洗いや入浴時等の排水に混入して河川に流入した可能性が考えられた。この地域の下水道は相模川流域下水道に接続し、処理水は今回の調査対象区域外(寒川取水堰よりも下流の相模川あるいは相模湾)に放流されている。したがって、下水道に接続されていない施設、家屋から河川へ排出されたPPCPsが検出されたものと考えられ

た。

今回の測定の結果、水道原水となる相模大堰近傍（旭町スポーツ広場）および寒川取水堰直上、寒川系浄水においてはいずれのPPCPsについても不検出であった。しかし、化合物によってはある時期に集中的に使用され、河川水中の濃度が大きく変動する可能性もあり（杉花粉の季節における抗ヒスタミン剤や夏季における忌避剤および鎮痒剤等）、1年を通したモニタリングが必要であると思われる。また、浄水過程における塩素処理分解物が毒性を持つ可能性もある。例えば、アセトアミノフェンは塩素処理によって1,4-ベンゾキノンや*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノンイミンとなり、毒性(LD<sub>50</sub>)が58倍あるいは25倍になることが報告されている<sup>5)</sup>。検出される可能性があるPPCPsについては、その塩素処理分解物についての存在や毒性を明らかにすることが今後必要となると考えられる。

また、今後は医薬品類の環境への放出を抑制するための社会的なシステムの構築が急務であると考えられる。すでに一部の地域では不要になった医薬品を薬局で回収する取り組みが行われている。このような先進的な取り組みが全国に広がることで、より安全な生活環境を維持

するために重要であると考えられる。

（平成19年7月20日受理）

## 文 献

- 1) 高田秀重, 谷島利勝: 医薬品による環境汚染, 医学のあゆみ, **205**, 159-160 (2003)
- 2) 清野敦子, 古荘早苗, 益永茂樹: わが国の水環境中における人用・動物用医薬品の存在, 水環境学会誌, **27**(11), 685-691 (2004)
- 3) 清野敦子, 長谷川泰子, 益永茂樹: 金目川, 鶴見川, 多摩川における薬剤耐性大腸菌の分布, 水環境学会誌, **27**(11), 693-698 (2004)
- 4) 神奈川県: クリプトスポリジウム等実態調査  
〈<http://www.pref.kanagawa.jp/osirase/seikatueisei/kanajin/suidou/kuriputo.html>〉
- 5) Bedner, M. and Maccrehan, W. A. : Transformation of acetaminophen by chlorination produces the toxicants 1,4-benzoquinone and *N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine, Environ. Sci. Technol., **40**, 516-522 (2006)