

表 7 Subacute Reference Dose (saRfD)と TDI/VSD の比較

項目	TDI or VSD	saRfD	変化率
1 シアン化物イオン及び塩化シアン	TDI: 4.5 µg/kg/day	-	
2 四塩化炭素	TDI: 0.71 µg/kg/day	7.1 µg/kg/day	10
3 シス-1,2-ジクロロエチレン及び トランス-1,2-ジクロロエチレン	TDI: 17 µg/kg/day	170 µg/kg/day	10
4 ジクロロメタン	TDI: 6 µg/kg/day	60 µg/kg/day	10
5 クロロ酢酸	TDI: 3.5 µg/kg/day	40 µg/kg/day	11
6 クロロホルム	TDI: 12.9 µg/kg/day	71 µg/kg/day	5.5
7 プロモジクロロメタン	TDI: 6.1 µg/kg/day	41 µg/kg/day	6.7
8 ジプロモクロロメタン	TDI: 21 µg/kg/day	170 µg/kg/day	8
9 トリクロロ酢酸	TDI: 6 µg/kg/day	6 µg/kg/day	1
10 ブロモホルム	TDI: 17.9 µg/kg/day	179 µg/kg/day	10
11 ホルムアルデヒド	TDI: 15 µg/kg/day	500 µg/kg/day	33
12 ホウ素及びその化合物	TDI: 96 µg/kg/day	96 µg/kg/day	1
13 トリクロロエチレン	TDI: 1.46 µg/kg/day	1.46 µg/kg/day	1
14 塩素酸	TDI: 30 µg/kg/day	300 µg/kg/day	10
15 ベンゼン	VSD: 0.4 µg/kg/day	1.2 µg/kg/day	3
16 ジクロロ酢酸	VSD: 1.3 µg/kg/day	3.9 µg/kg/day	3
17 臭素酸	VSD: 0.357 µg/kg/day	1.1 µg/kg/day	3
18 1,4-ジオキサン	VSD: 0.054 mg/L (=2.16 µg/kg/day)	6.48 µg/kg/day	3
19 亜硝酸態窒素	TDI: 15 µg/kg/day	15 µg/kg/day	1

*: saRfD を TDI もしくは VSD で割った値

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金

(健康安全・危機管理対策総合研究事業) 分担研究報告書

水道における水質リスク評価および管理に関する総合研究

－水質分析法に関する研究－

研究分担者	小林憲弘 鈴木俊也 川元達彦 門上希和夫	国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部 兵庫県立健康生活科学研究所 健康科学部 北九州市立大学 国際環境工学部
研究協力者	五十嵐良明 久保田領志 小杉有希 木下輝昭 矢野美穂 阿部晃文 柏木勉 境泰史 大窪かおり 高木総吉 吉田仁 安達史恵	国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部 東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部 兵庫県立健康生活科学研究所 健康科学部 川崎市上下水道局 水管理センター 水道水質課 川崎市上下水道局 水管理センター 水道水質課 公財) 北九州生活科学センター 佐賀県衛生薬業センター 大阪府立公衆衛生研究所 衛生化学部 大阪府立公衆衛生研究所 衛生化学部 大阪府立公衆衛生研究所 衛生化学部

研究要旨

水質分析法に関する研究では、水質分析に有用かつ必要性の高い新規分析法を開発するとともに、平常時および異常発生時の簡便かつ網羅的な水質スクリーニング手法についての検討を継続している。また、これらの分析法の妥当性評価を行うとともに、水道事業体および地方衛生・環境研究所、保健所に普及させることで、水質検査に関わる機関の分析技術の向上と水質監視体制の強化を図ることを目的としている。

平成 26 年度は、有機物および無機物を対象とした新規分析法をそれぞれ 1 つずつ開発するとともに、昨年度に開発した分析法の妥当性評価を実施した。また、液体クロマトグラフ-飛行時間型質量分析計(LC-TOF-MS)を用いた網羅的分析法に関する検討も併せて行った。

分析方法の妥当性評価として、昨年度、東京都健康安全研究センターによって開発された DNPH 誘導体化-LC/MS/MS によるホルムアルデヒドの分析法を、国立医薬品食品衛生研究所において妥当性評価を行った。その結果、DNPH 誘導体化-LC/MS/MS

法は妥当性評価ガイドラインの真度・併行精度の目標を満たし、既存の告示における精度の目標（有機物：20%）を満たすことから、別表第 19 の代替法となり得ることが示唆された。また、本法は、誘導体化および分析時間が短いことから、緊急時に必要とされる迅速性の観点からみた場合、別表第 19 よりも優れている。さらに、ヘリウムガスを使用しない方法であるため、ヘリウムガスの枯渇時にも分析が可能である。ただし、本法を告示法の代替法とするためには、今後、室内精度や室間精度等を評価するために国立衛研だけでなく複数機関によるバリデーション試験を実施し、妥当性や汎用性について評価する必要がある。

有機物の新規分析法としては、非イオン界面活性剤等の物質が水道原水や水道水に混入した場合に、迅速にその汚染物質の同定を行うために質量分析計を用いたフローインジェクション分析（FIA/MS）法を用いた分析手法を開発した。FIA/MS は、分離カラムを使用せずに試験溶液中の化学物質を定性・定量することが可能であることから、迅速かつ簡便な分析手法と言える。また、東京都内の専用水道（病院）において、今回検討した分析法を適用し、汚染原因物質の特定を試みた。その結果、FIA/MS 法は、原因物質を迅速に特定可能な各種界面活性剤の系統的な分析が可能であった。

無機物の新規分析法としては、水道法水質基準項目、水質管理目標設定項目、要検討項目として設定された金属類 18 項目及び全国の河川等で検出例のある未規制の金属類 4 項目の測定方法として、水質事故等による緊急時の分析対応を想定し、迅速性と効率性を目的として、誘導結合プラズマ質量分析装置（ICP-MS）による多成分一斉分析法の開発を実施した。金属類の測定を妨害（干渉）する多原子イオンを抑制するためにメタン反応ガスを適用した。併せて、開発機関において ICP/MS 法の妥当性評価を行った結果、真度、併行精度、室内精度ともに良好な評価結果が得られた。これらにより、標準検査法が未設定の要検討項目の金属類は、告示法で定められた水質基準項目と通知法で定められた水質管理目標設定項目の金属類、未規制金属類との多成分一斉分析が可能であることが明らかとなった。

網羅的分析法としては、液体クロマトグラフ-飛行時間型質量分析計（LC-TOF-MS）を用いて、標準品を用いることなく多数の極性物質をスクリーニングする手法の開発を行った。この手法では、高感度・高分解能で化学物質の一斉分析が可能である LC-TOF-MS で標準品を測定し、得られた RT とマススペクトルの m/z をデータベース化し、試料中の成分とデータベースに登録した値を比較することで化学物質を同定する。その結果、複数のフラグメンター電圧(FV)で測定することで、約 94%の検討物質から 1 つ以上のフラグメントイオン (FI) の生成が確認された。また、生成する FI の機種依存性について調査した結果、生成する FI に機種依存性が無いことが示唆された。RT 予測手法を検討した結果、同一メーカーの全てのカラムで約 9 割の物質の予測 RT 範囲が 5 分未満であり、その範囲内にピークが出現した。また、この予測手法を他メーカーのカラムに適用した結果、4 種類のカラムでは 8 割以上の物質の RT を 5 分未満で予測することができた。本スクリーニング法を下水処理場の流入水及び放流水に適用した結果、21 種の医薬品と 5 種の農薬が検出された。以上から、FI と予測 RT を用いることで標準品を使用することなく、また機種依存無く汎用的にデータベース登録物質のスクリーニングが可能であることが確認された。

A. 研究目的

水質分析法に関する研究では、水質分析に有用かつ必要性の高い新規分析法を開発するとともに、平常時および異常発生時の簡便かつ網羅的な水質スクリーニング手法についての検討を継続している。また、これらの分析法の妥当性評価を行うとともに、水道事業体および地方衛生・環境研究所、保健所に普及させることで、水質検査に関わる機関の分析技術の向上と水質監視体制の強化を図ることを目的としている。

平成 26 年度は、有機物および無機物を対象とした新規分析法をそれぞれ 1 つずつ開発するとともに、昨年度に開発した分析法の妥当性評価を実施した。また、液体クロマトグラフ-飛行時間型質量分析計(LC-TOF-MS)を用いた網羅的分析法に関する検討も併せて行った。

以下に、研究課題毎の具体的な研究の背景と目的を記す。

1. LC/MS/MS を用いたホルムアルデヒドの新規分析法の妥当性評価

水道水中ホルムアルデヒドは、検査方法告示の別表第 19「溶媒抽出-誘導体化-ガスクロマトグラフ-質量分析法」により測定が行われている(図 1-1)。しかし、この方法は、前処理における誘導体化の反応時間が 2 時間と長く、検査結果を得るまでに長時間を要することから、平成 24 年に利根川水系で発生したホルムアルデヒド水質汚染事故のような突発的な水質汚染事故発生時に迅速な対応を取ることが困難である。

また、この方法は GC/MS による測定であるため、キャリアーガスとしてヘリウムが必須となるが、過去にヘリウムガスの供給が不足した際に検査に支障をきたしたことがあり、今後も同様の問題が発生する可能性がある。

以上のことから、ホルムアルデヒドについては、ヘリウムガスを使用せず、かつより迅速に測定できる代替法が開発できれば、非常に有用であると考えられる。

ホルムアルデヒドの分析法としては、ペンタフルオロベンジルヒドロキシルアミン(PFBOA)、2,4-ジニトロフェニルヒドラジン(DNPH)および O-(4-シアノ-2-エトキシベンジル)ヒドロキシルアミン(CNET または CEBHA)等の試薬によりホルムアルデヒドを誘導体化後、ガスクロマトグラフまたは液体クロマトグラフで分離定量する方法が知られている。また、水中のホルムアルデヒドの分析においては、クロモトロボ酸や 4-アミノ-3-ヒドラジノ-5-メルカプト-1,2,4-トリアゾール(AHMT)による比色法や、DNPH 誘導体化後に液体クロマトグラフ(LC)で分析する方法が複数報告されている。

そこで、昨年、東京都健康安全研究センターによって、ホルムアルデヒドを DNPH 誘導体化後に逆相系 LC カラムを用いて分離し、質量分析計で定量する方法について検討した。本分析法は、告示法と比べて迅速かつ簡便な操作で済み、また、ホルムアルデヒドの他に要検討項目のアセトアルデヒドも同時に分析することが可能であるなど、非常に有用かつ利用価値の高い方法である。そのため、将来的に告示法の代替法として更に検討をしていくことが重要であり、そのためには、開発機関である東京都健康安全研究センターだけでなく、多機関においても本分析法を適用可能かどうか、評価する必要がある。

そこで今年度は、国立医薬品食品衛生研究所において、本分析法の分析条件の最適化を行い、東京都健康安全研究センターの分析条件と比較するとともに、「水道水質検査方法の妥当性評価ガイドライン」に基づいて、検査方法の妥当性評価を行った。

2. 質量分析計を用いたフローインジェクション分析法による水試料中の非イオン界面活性剤の同定手法の検討

水道法における水質基準の非イオン界面活性剤の分析法については、水質基準に関する

省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法の別表第二十八（以下、PAR 法）により測定することと定められている。PAR 法では、水試料中の非イオン界面活性剤を固相抽出により抽出後トルエンで溶出し、トルエン層でコバルトイオンと非イオン界面活性剤の錯体を形成させ、PAR 試薬でコバルトイオンを水層に抽出し、水層のコバルト-PAR 錯体を比色法により定量することを原理としている。そのため、PAR 法ではコバルトイオンと錯体を形成する化学物質を網羅的に捕えることが可能であるが、原因物質を同定することは不可能である。

質量分析計を用いたフローインジェクション分析 (FIA/MS) は、分離カラムを使用せずに、試験溶液中の化学物質を定性・定量することが可能であることから、迅速かつ簡便な分析手法と言える。また、FIA/MS は、LC/MS(MS)のキャリブレーションや分析対象物質のイオン化の最適化時に用いられる一般的な手法である。そこで、非イオン界面活性剤等の PAR 法陽性物質が水道原水や水道水に混入した場合に、迅速にその汚染物質の同定を行うために FIA/MS 法を用いた分析手法を開発することを目的とした。

また、東京都内の専用水道（病院）において、地下水を飲用水等の生活用水に利用する目的で、井戸を掘削し、水道法に基づく水質検査を実施したところ、PAR 法による非イオン界面活性剤が基準値を超えて検出された事例について、今回検討した分析法を適用し、汚染原因物質の特定を試みた。

3. 水道法規制・未規制金属類の多成分一斉分析法の開発

水道水中の金属類の標準検査方法として、水質基準項目に対しては、「水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法」（以降、告示法と略す）（厚生労働省、2003a）、水質管理目標設定項目に対しては、「水質基準

に関する省令の制定及び水道法施行規則の一部改正等並びに水道水質管理における留意事項について」（厚生労働省、2003b）で定められている。

一方、要検討項目は、毒性評価が定まらない、浄水中の存在量が不明等の理由で、水質基準項目、水質管理目標設定項目のいずれにも分類されていない項目である。従って、必要な情報・知見の収集に努めることを目的として設定されているが、厚生労働省から未だ標準検査方法は通知されていない。

このような背景から、水質事故等の緊急時では、多成分の金属類を迅速かつ効率的に分析する必要がある。具体的には、水質基準項目、水質管理目標設定項目及び要検討項目のすべての金属類を同時に分析する方法の確立が極めて重要な課題と考えられる。

水道水中の金属類の分析に関しては、フレイムレス原子吸光光度計、フレイム原子吸光光度計、誘導結合プラズマ発光分光分析装置及び誘導結合プラズマ質量分析装置 (ICP-MS) が汎用されている。この中でも ICP-MS 法は、金属類の多成分一斉分析が可能で、他の分析装置と比較して低濃度まで測定可能な方法として利用されてきている。しかし、ICP/MS 法ではアルゴンプラズマや試料中の共存元素に起因して、目的元素の質量数（例： ^{52}Cr ）と同じ多原子イオンが生成（例： $^{36}\text{Ar}^{16}\text{O}$ 、 $^{36}\text{Ar}^{12}\text{C}$ 、 $^{35}\text{Cl}^{16}\text{OH}$ ）されるため、正確な測定条件の確立が重要となっている。

そこで、著者らは、これまでにプラズマ干渉や共存元素による干渉を抑えて水道水中の金属濃度を精度よく測定することを目的に、メタンガスを反応ガスとして使用する ICP-MS 装置を用いて、多原子イオンの影響を低減化する条件を検討（矢野&川元, 2011）してきた。

本研究では、既報（矢野&川元, 2011）で示した方法を用いて、水道法等で規制された金属類と未規制の金属類の効率的な検査法の

確立を目的として、規制項目等の18項目(水質基準項目11項目(カドミウム、セレン、鉛、ヒ素、六価クロム、ホウ素、亜鉛、アルミニウム、鉄、銅、マンガン)、水質管理目標設定項目3項目(アンチモン、ウラン、ニッケル)、要検討項目4項目(銀、バリウム、ビスマス、モリブデン))と全国の河川等で検出例のある未規制項目の4項目(リチウム、スロトンチウム、イットリウム、コバルト)の計22金属を対象として、ICP-MSによる多成分一斉分析法の検討を実施した。

併せて、「水道水質検査方法の妥当性評価ガイドラインについて」(厚生労働省, 2012)に基づき、妥当性評価を実施した。

4. LC-高分解能MSを用いたターゲットスクリーニング手法の検討

化学物質は現代社会に不可欠であり、様々な分野で使用されている。また、化学物質の種類及び使用量は急激に増加している(Swedish Chemical Agency)。その為、環境や食品の安全性を評価するためには、できるだけ多数の化学物質を分析することが望まれる。通常のLC/MS分析では、試料と共に標準品を測定し、標準品と同一の保持時間(RT)とマススペクトルがサンプルから検出された場合に検出とみなされる。従って、対象物質が多い場合には測定毎に多数の標準品の測定が必要となり、多くの費用と時間を要する。

この問題を解決するため、我々は液体クロマトグラフ-飛行時間型質量分析計(LC-TOF-MS)を用いて、標準品を用いることなく多数の極性物質をスクリーニングする手法の開発を行った(門上ら, 2013)。この手法では、高感度・高分解能で化学物質の一斉分析が可能であるLC-TOF-MSで標準品を測定し、得られたRTとマススペクトルのm/zをデータベース化する。そして試料中の成分とデータベースに登録した値を比較することで化学物質を同定する。本手法では、一度標準

品を測定しデータベースへ登録すれば、測定毎の標準品の測定は不要である。しかし、RTは移動相の微妙な違いやカラムの状態によって変化する。また、ESIマススペクトルは通常の測定条件では主に分子量関連イオンの単一ピークしか出現しないため、精密質量測定ができるTOF-MSでも誤同定を起す可能性がある。

化学物質を確実に同定する手法として、インソースフラグメントイオン(FI)の使用がある。これは、生成した分子量関連イオンを質量分離部に運ぶために加えるフラグメンター電圧を高くすることで分子量関連イオンと気体分子との衝突から生成するイオンである(森脇)。生成するFIは物質により異なるため、分子量関連イオンに加えてFIを確認することで、同定精度が大きく向上する。LC-TOF-MSやLC-QTOF-MSによるFIを使用したスクリーニング手法は既にいくつか報告されている(森脇ら; Mezcua et al., 2009; Gómez et al., 2010; Ferrer et al., 2007; Ferrer et al., 2010; García-Reyes et al., 2008; 齊藤ら, 2012; 秋山ら, 2009)。しかし、これらの手法では、特定のカラムにおけるRTを使用しているため、汎用性があるとは言えない。一方で、基準物質と対象物質のRTの比から得られる、相対保持時間(RRT)は、RTに比べて測定毎の変化が少ない。そこでRRTを用いれば複数のカラムで対象物質のRTを予測できる可能性がある。

本研究では、FIと予測RTを用いたLC-TOF-MSによるターゲットスクリーニング手法の検討を行った。予測RT範囲内で分子量関連イオン及びFIが確認できれば、標準品を使用すること無く、また機種依存なく信頼性の高い同定が期待できる。

B. 研究方法

1. LC/MS/MSを用いたホルムアルデヒドの新規分析法の妥当性評価

1.1 前処理条件の最適化

水試料 10 mL を採り、20%リン酸 0.2 mL および 0.2%DNPH 溶液 0.5 mL を加えて混合する。室温で 20 分間静置後、一定量採り、試験溶液とした。上記で添加するリン酸および 0.2%DNPH 溶液は、0.1~0.5 mL および 0.25~1.25 mL の範囲でそれぞれ変動させ、クロマトグラムに変化がみられるかどうかについて検討した。また、0.2%DNPH 溶液の保存期限についても確認試験を行った。

前処理操作のフローチャートを図 1-2 に示す。

1.2 LC/MS/MS 分析条件の最適化

東京都健康安全研究センターによって得られた LC/MS/MS 分析条件を参考に、ホルムアルデヒド-DNPH 誘導体およびアセトアルデヒド-DNPH 誘導体のモニターイオンや移動相等の LC/MS/MS 分析条件の最適化を行った。

最適化した分析条件を用いて、試験溶液の一定量を LC/MS/MS に注入し、ホルムアルデヒドおよびアセトアルデヒドの DNPH 誘導体のピーク面積を求め、作成した検量線から検水中の対象物質の濃度を算定した。

1.3 妥当性評価

最適化した分析条件において、本分析法の妥当性評価を行った。水道水試料を、精製水およびアセトニトリルで洗浄したガラス瓶に採取し、1%塩化アンモニウム溶液を水試料 100 mL あたり 0.5 mL 加えて残留塩素を除去した。

上記の水道水に、ホルムアルデヒドおよびアセトアルデヒドをホルムアルデヒドの基準値 (0.08 mg/L) および基準値の 1/10 (0.008 mg/L) となるように各物質の標準溶液を添加した試料を 5 つずつ調製し、本分析法により測定を行った。添加濃度に対する定量値の割合を回収率として算出し、繰り返し試験にお

ける併行精度を求めた。

2. 質量分析計を用いたフローインジェクション分析法による水試料中の非イオン界面活性剤の同定手法の検討

2.1 試薬・器具

非イオン界面活性剤として、ノニルフェノールエトキシレート (NPE, EO=1-15)、オクチルフェノールエトキシレート (OPE, EO=1-10)、ドデシルアルコールエトキシレート (AE1-20, EO=1-20) は林純薬工業製、ドデシルアルコールエトキシレート (AE7, EO=7)、水溶性ポリマーとして、ポリエチレングリコール (PEG) -300、PEG-700、PEG-1000、ポリプロピレングリコール (PPG) -400、PPG-600 および PPG-1000 は和光純薬工業製を用いた。固相抽出装置はセップパックコンセントレーター (日本ウォーターズ製) を用いた。

2.1 試験溶液の調製

PAR 法に準じて、FIA/MS および LC/MS 用の試験溶液を調製した。すなわち、予めメタノール 5 mL、ついで精製水 5 mL でコンディショニングしたエムポアディスク EZ カートリッジ RP-1 (住友スリーエム製) に、水試料 1 L を流速 50 mL/min で通水した。窒素ガスで固相を乾燥後、トルエン 5 mL で溶出し、溶出液を窒素気流下で乾固した後、メタノール 1 mL に溶解し、これを試験溶液とした。

2.3 FIA/MS および LC/MS

PAR 法陽性物質の定性では、FIA/MS を使用し、その分析条件は、つぎのとおりであった。

【FIA】HARVARD Apparatus PumpII:50 μ L/min

【MS】イオン化法:ESI⁺、キャピラリー:3 kV、コーン電圧:50 V、イオン源温度:120°C、脱溶媒温度:350°C

また、PAR 法陽性物質の成分組成を調べるた

めに LC/MS を使用し、装置は 2690 セパレーションモジュールおよび ZMD (ウォーターズ) で構成した。分析条件は、つぎのとおりであった。

【LC】 カラム : Inertsil PH (2.1x 250 mm, 5 μ m, ジーエルサイエンス製)、カラムオープン温度 : 40°C、移動相 : メタノール-水 (60 : 40) - リニアグラジエント, 20 min - メタノール-水 (100 : 0) - 15 min 保持、流速 : 0.2 mL/min

【MS】 イオン化法 : ESI+、キャピラリー : 3 kV、コーン電圧 : 50 V、イオン源温度 : 120°C、脱溶媒温度 : 350°C

3. 水道法規制・未規制金属類の多成分一斉分析法の開発

3.1 多成分一斉分析の対象とした金属類

金属類の測定対象項目として、ナトリウム、硬度 (カルシウム、マグネシウム)、水銀を除く水質基準項目 11 項目、水質管理目標設定項目 3 項目、要検討項目 4 項目の計 18 項目と、全国の河川等で検出例のある未規制項目 4 項目の計 22 金属を対象とした。

表 3-1 に対象金属と、水道水における基準値及び目標値等を記載した。

3.2 試薬等

(1) 内部標準物質

ベリリウム (Be) : ベリリウム標準原液 1000mg/L 原子吸光分析用 (関東化学(株)社製)

ガリウム (Ga) : ガリウム標準原液 1000mg/L 原子吸光分析用 (関東化学(株)社製)

インジウム (In) : インジウム標準原液 1000mg/L 化学分析用 (関東化学(株)社製)

タリウム (Tl) : タリウム標準原液 1000mg/L 原子吸光分析用 (関東化学(株)社製)

(2) 硝酸

Ultrapur 硝酸 1.38 (関東化学(株)社製)

(3) 標準液

・水質基準項目、水質管理目標設定項目、要検討項目 (15 項目) :

ICP 汎用混合液 XSTC-760C (SPEX 社製)

鉄 (Fe) : 30mg/L

アルミニウム (Al)、ホウ素 (B)、銅 (Cu)、

亜鉛 (Zn) : 10mg/L

モリブデン (Mo) : 7mg/L

クロム (Cr)、マンガン (Mn) : 5mg/L

ヒ素 (As)、ニッケル (Ni)、鉛 (Pb)、セレン (Se) : 1mg/L

カドミウム (Cd) : 0.3mg/L

アンチモン (Sb)、ウラン (U) : 0.2mg/L

・その他の金属 (7 項目)

銀 (Ag) : 銀標準原液 1000mg/L 化学分析用 (関東化学(株)社製)

ビスマス (Bi) : ビスマス標準原液 1000mg/L 原子吸光分析用 (関東化学(株)社製)

バリウム (Ba) : バリウム標準原液 1000mg/L 化学分析用 (関東化学(株)社製)

リチウム (Li) : リチウム標準原液 1000mg/L 化学分析用 (関東化学(株)社製)

ストロンチウム (Sr) : ストロンチウム標準原液 1000mg/L 化学分析用 (関東化学(株)社製)

コバルト (Co) : コバルト標準原液 1000mg/L 原子吸光分析用 (関東化学(株)社製)

イットリウム (Y) : イットリウム標準原液 1000mg/L 化学分析用 (関東化学(株)社製)

(4) 添加回収試験に用いた水道水

添加試料の調製に用いた水について、妥当性評価ガイドライン及びそれに関する質疑応答集 (厚生労働省, 2014) には、「原則として『検査対象物を含まない水道水』を用いることとするが、検査対象物が常在成分として含まれる場合には、水道水を用いて得られた試験結果から空試験の結果を差し引いて評価を行う」との記載を参考に実施した。

対象とした 22 金属類のうち、いくつかの金属は水道水中に常在成分として微量濃度含まれていることから、水道水に金属類を添加した試料を測定し、添加前の水道水に含まれていた金属類の濃度（空試験）を差し引くことにより妥当性評価を行った。

3.3 分析方法

告示法に従って、試料の前処理、ICP-MS による分析を実施した。分析機器及び測定条件を表 3-2 に、各金属に対する多原子イオン低減化用メタンガスの流量と、内部標準物質を表 3-3 に示した。内部標準物質の添加濃度は、告示法どおり $5 \mu\text{g/L}$ とした。

妥当性評価を行う添加濃度は、水質基準値及び目標値の概ね 1/10 の濃度レベルとした。また、本研究で用いた金属類の検量線の濃度を表 3-4 に示した。検量線の濃度範囲は、Mn 以外の金属については告示法 1) で示された範囲内で設定したが、Mn については、添加濃度（基準値の 1/10 の $5 \mu\text{g/L}$ ）が濃度範囲の上限値となるため、定量が可能な範囲であることを確認した上で、 $10 \mu\text{g/L}$ の検量線濃度を追加した。

4. LC-高分解能 MS を用いたターゲットスクリーニング手法の検討

4.1 試薬

分析用農薬は関東化学株式会社の農薬混合標準液 45, 53, 54, 55, 58, 60 及び、林純薬工業株式会社の農薬 LC/MS Mix I, II, III, 農薬 78 種混合標準溶液を用いた。分析用医薬品は、関東化学株式会社、東京化成工業株式会社、和光純薬工業株式会社、フナコシ株式会社、Dr. Ehrenstorfer GmbH, Fluka, LKT laboratories, Sigma-Aldrich, Santa Cruz Biotechnology から購入した。各医薬品をメタノール又はアセトニトリルに溶解して標準原液 ($1000 \mu\text{g/mL}$) を調製し、 -20°C で保存した。標準原液をメタノールで希釈し、実験用

の混合標準液を調製した。LC/MS 用メタノールとアセトニトリル、及び残留農薬試験・PCB 試験用ジクロロメタンは、関東化学株式会社製を用いた。HPLC 用 1mol/l 酢酸アンモニウム溶液は、和光純薬工業株式会社製を用いた。固相は Waters Sep-Pak PS-2 及び Waters Sep-Pak AC2 を使用した。HPLC 用精製水は、水道水を Milli-Q-Plus 超純水システム (Millipore) で精製して使用した。

4.2 装置と測定条件

LC-TOF-MS は、アジレント・テクノロジー製 LC 1200 に同社製 6220 TOF-MS を連結して使用した。LC-TOF-MS 測定条件を表 4-1 に示す。

4.3 インソースフラグメントイオンの検討

検討物質は農薬ポジティブリストに含まれる農薬(197 種)と環境からの検出頻度が高い（永洞；小西ら，2006；小森ら，2007；久保田ら，2008；島崎ら，2008；Kim et al., 2009；成宮ら，2009；小森ら，2009）医薬品(96 種)とした。検討物質の 0.2 ppm 混合標準液を 100, 150, 200, 250V のフラグメンター電圧(FV)で測定し、各物質の FI の m/z を確認した。生成した FI の機種依存性について調査するため、検討物質の内、厚生労働省の残留農薬分析法（厚生労働省，2005）に記載されている農薬 135 物質について、実験で得られた FI と分析法に記載されている LC/MS/MS 法のプロダクトイオンの m/z を比較した。また、39 物質の FI について、サーモフィッシャーサイエンティフィック社製のオービトラップ型質量分析計で観測された FI と比較した。

4.4 保持時間予測手法の検討

異なる性能を持つジーエルサイエンス製の 7 種類の ODS カラム(表 4-2)で、検討物質と RT 基準物質の Simazine-d10 を測定した。各カラムから得られた検討物質の RT を

Simazine-d10 の RT で除することにより RRT を算出した。次に得られた 7 種の RRT から平均 RRT を区間推定した(99%信頼区間)。最小 RRT と最大 RRT に Simazine-d10 の RT を乗じて各カラムでの検討物質毎の RT 範囲を求め、この RT 範囲±0.5 分を予測 RT 範囲とした。本 RT 予測手法では、市販の多くの ODS カラムに適用可能な予測手法の開発を目的としている。そこで他の 4 メーカー(Agilent, Waters, SUPELCO, 野村化学)の 8 カラム(表 4-3)で検討物質と Simazine-d10 を測定し、上記の手法でカラム毎に検討物質の予測 RT 範囲を求めた。

4.5 実サンプルへの適用

本スクリーニング手法の性能を評価するため、下水処理場の流入水及び放流水を分析した。分析前処理は、我々が開発した固相抽出法(SPE 法)に従った(門上ら, 2014)。試料水 200mL を Waters Sep-Pak PS-2 の下に Waters Sep-Pak AC2 を連結した固相に通水し、固相を洗浄・乾燥させた後、AC-2 を上部にしてメタノール 5mL 及びジクロロメタン 3mL で抽出した。窒素ガス吹付けで抽出液を 200 μ L に濃縮した後、Simazine-d10 を加え、0.20 μ m メンブランフィルターでろ過した。最後に LC-TOF-MS で測定し、FI と予測 RT を用いて化合物を同定した。

C. 結果と考察

1. LC/MS/MS を用いたホルムアルデヒドの新規分析法の妥当性評価

1.1 前処理条件の最適化

20%リン酸の添加量については、100, 200, 500 μ L 添加時のクロマトグラムを比較したが、いずれも違いはみられなかったため、東京都健康安全研究センターの検討と同じ 200 μ L 添加を選択した。

0.2%DNPH 溶液の添加量については、250, 500, 1000, 1250 μ L 添加時のクロマトグラムを

比較したところ、250 μ L と 500 μ L 添加のクロマトグラムに違いはみられなかったが、1000 μ L 以上添加でベースライン上昇とピーク形状が悪化し、DNPH 溶液を大量に添加すると、クロマトグラムに影響がみられることがわかった。そのため、最終的に 0.2%DNPH の添加量は、500 μ L 添加を選択した。

なお、0.2%DNPH 溶液の調製後 1 ヶ月経過後と調製直後の溶液を用いた試験結果を比較したところ、ブランク値に違いはみられなかったことから、保存状態が良ければ 1 ヶ月程度は使用可能と判断した。

1.2 LC/MS/MS 分析条件の最適化

最適化したホルムアルデヒドおよびアセトアルデヒド-DNPH 誘導体の LC/MS/MS 分析条件を表 1-1 に示す。また、この分析条件におけるホルムアルデヒドおよびアセトアルデヒド DNPH 誘導体の LC/MS/MS クロマトグラムを図 1-3 に示す。

東京都健康安全研究センターと国立医薬品食品衛生研究所で、使用している装置のメーカー(および機種)および分離カラムに違いがあったものの、概ね同じ最適分析条件が得られた。

移動相組成については、精製水：アセトニトリルの比率を 30~70%で検討したところ、精製水：ACN = 50:50 の時、ピーク強度が最大となったため、この組成を採用した。

1.3 妥当性評価

妥当性評価試験において作成したホルムアルデヒドおよびアセトアルデヒドの検量線(0, 0.005, 0.01, 0.02, 0.05, 0.1 mg/L)をそれぞれ図 1-4 および 1-5 に示す。0.005~0.1 mg/L の範囲で良好な直線性および再現性が得られており、測定上の問題はみられなかった。

また、添加回収試験の結果を表 1-2 にまとめた。ホルムアルデヒド、アセトアルデヒドともに、いずれの添加濃度においても良好な

回収率と併行精度が得られており、本分析法はホルムアルデヒドの基準値の 1/10 の濃度まで、高精度に分析可能であることが示された。

2. 質量分析計を用いたフローインジェクション分析法による水試料中の非イオン界面活性剤の同定手法の検討

PAR 法で陽性となり得る物質である PEG、PPG、OPE、NPE および NPEC 等 9 種を用いて、PAR 法による発色の程度を調べた (図 2-1)。非イオン界面活性剤および水溶性ポリマーともに、一成分が 10 μ g になるように添加した。AE (C12,EO=7) と比較した場合、発色の程度は、NPE、OPE、PPG、PEG の順で強く、PAR 法では、AE1-20 だけでなく、PPG、OPE、NPE も陽性になった。真柄ら (1999~2001) の報告では、OPE や NPE も PAR 法で陽性になるが、LAS や PEG は環境中の濃度レベルではほとんど影響を及ぼさないとしている。本研究で、PAR 法により PPG も AE1-20 と同程度の強さで陽性を示すことが明らかになった。

FIA/MS 法により、非イオン界面活性剤等を測定した (図 2-2)。非イオン界面活性剤および水溶性ポリマーの濃度は 10 mg/L メタノール溶液を用いた。本 FIA/MS の条件下では、各化合物のスペクトルは Na⁺ 負荷体として検出された (表 2-1)。AE1-20 の FIA/MS スペクトルは m/z 341-1090 の範囲で認められ、各ピーク間の差は m/z 44 であった。これは、ポリオキシエチレン基に由来するものと考えられる。PEG 等の FIA/MS スペクトルは、PEG-300、PEG-700 および PEG-1000 で、それぞれ m/z 217-525、m/z 349-833 および m/z 261-1142 の範囲で認められた。アルキルフェノール等の FIA/MS スペクトルについては、OPE および NPE が、それぞれ m/z 317-670 および m/z 375-904 の範囲で認められた。これら化合物は、AE1-20 と同様に、いずれの化合物も分子

内にポリオキシエチレン基を有していることから、各スペクトルの差は m/z 44 であった (表 2-1)。これに対して、PPG 等の FIA/MS スペクトルについては、PPG-400、PPG-600 および PPG-1000 で、それぞれ m/z 273-680、m/z 380-1028 および m/z 409-1144 の範囲で認められた。各ピーク間の差は m/z 58 で、これはポリオキシプロピレ基に起因するものと考えられる (表 2-1)。以上の結果から、FIA/MS スペクトルの各ピークの m/z を比較することにより、AE1-20 と他の化合物とを区別することが可能であることが分かった。

水試料を濃縮操作なしで FIA/MS で測定した場合、対象化合物の FIA/MS スペクトルを検出するためには 0.5 - 1 mg/L の濃度が必要である。これは非イオン界面活性剤の発泡の最低濃度 0.02 - 0.05 mg/L よりも高いことから、実際の発泡事故の場合には濃縮操作が必要である。そこで、PAR 法に採用されている固相カラムによる濃縮を行って得られた試験溶液を FIA/MS 法でスペクトルを測定する方法について検討した。操作法のフローチャートを図 2-3 に示す。東京都の多摩川羽村堰付近の河川水に各非イオン界面活性剤を最終濃度が 0.02 mg/L になるように添加し、固相抽出後の濃縮液を FIA/MS で分析した (図 2-4)。非イオン界面活性剤等を添加していない羽村堰の河川水からは m/z 497, 363 および 242 が検出されたが、その他に m/z 200 以上では特に大きなピークは認められなかった。非イオン界面活性剤等を添加した場合、PPG-1000 は回収率は 10% 程度であったが、その他のものについては、十分な感度で測定可能で、固相抽出を行わない場合と同じような FIA/MS スペクトルが得られた。

東京都内の専用水道 (病院) において、地下水を飲用水等の生活用水に利用する目的で、井戸を掘削し、水道法に基づく水質検査を実施したところ、PAR 法による非イオン界面活性剤が基準値を超えて検出されたことから、

本方法を用いてその汚染物質を同定することとした。

当該施設の原水および浄水を PAR 法の比色法により分析した時の値は、それぞれ 0.052 および 0.055 mg/L であった。本施設では浄水処理として塩素処理を行っているが、汚染物質は、残留塩素では分解されないものであると推察された。

当該施設の原水から調製した試験溶液を FIA/MS 法によりマススペクトルを測定した(図 2-5)。そのピークは m/z 331~969 に認められ、各ピークの差は 58 であった。非イオン界面活性剤の PAR 法による分析では、コバルトイオンと錯体を形成する物質は陽性となり得る。そこで、ポリオキシエチレン基を分子内に有している非イオン界面活性剤 (NPE、OPE)、水溶性ポリマー (PEG、PPG) の水溶液を調製し、FIA/MS 法によりマススペクトルを測定した。当該施設の原水および浄水から調製したマススペクトルは、最大ピークは m/z 622 で、スペクトルパターンは PPG と良く一致した。一方、OPE、NPE および AE1-20 のスペクトルパターンと異なっており、PAR 法に陽性となった汚染物質は、PPG であると同定された。

PPG の組成比を調べるために、当該施設の原水および浄水から調製した試験溶液を LC/MS に注入し、成分分析を行った(図 2-6)。原水および浄水ともに、PPG と同じ保持時間にピークが認められ、各ピークのマススペクトルもほとんど同じであった。一方、その他の界面活性剤については、保持時間とマススペクトルが一致するピークは認められなかった(図 2-7)。

以上の結果から、当該施設の原水や浄水中に混入したものは、PPG (平均分子量 600) であると考えられる。

これまでに、水道水源である河川水の PPG による汚染事例が報告されている。また、PEG や PPG のような水溶性ポリマーは、井戸の掘

削時に発泡剤としてされる場合がある(佐野, 1997)。そのため、新設井戸の場合には、PAR 法により非イオン界面活性剤が検出されることがあることから、掘削時に使用したポリマーが検出されなくなるまで捨水等を行い、その後使用を開始する必要があると言える。

3. 水道法規制・未規制金属類の多成分一斉分析法の開発

3.1 妥当性評価結果

水道水に基準値の 1/10 濃度レベルの金属類を添加して実施した妥当性評価結果は表 3-5 に示すとおりで、すべての金属類で良好な評価結果であった。

真度は、すべての金属類で 96.8~103.4% (100±10%以下) と良好であった。併行精度は、すべての金属類で 0.4~6.1 RSD% (10RSD%以下) と良好であった。また、室内精度もすべての金属で良好で、未規制物質の Sr のみが 11.7 RSD% と僅かに 10 RSD% を超えたものの、その他の金属類は、いずれも 10 RSD% 以下 (1.5~7.2 RSD%) であった。

3.2 定量下限値

各金属の定量下限値を表 5 に併記したが、その求め方については、「水道水質に関する基準の制定について」の別紙では変動係数から求める考え方を採用している。すなわち、変動係数 (CV) が無機物では 10% であるときの濃度 (厚生労働省, 2003c) としており、定量下限値未満の CV は 10% を超える値としている。

一方で、ICP-MS の測定結果 (強度値) では、ブランクの強度値の CV が既に 10% 以下の値を示す金属が複数認められたことから、CV から求める方法ではなく、 10σ (σ : バックグラウンドの繰り返し測定のカウント数の変動) に相当する測定信号の大きさを与える濃度から求める考え方 (原口, 1986) を採用した。

その結果、表5には 10σ で算出した定量下限値を記載している。各定量下限値は、基準値あるいは目標値の1/10濃度に対して、最も高いSeで基準値の1/10 ($1\mu\text{g/L}$)の1/9、最も低いCuで基準値の1/10 ($100\mu\text{g/L}$)の1/2800であり、本法は十分に低濃度レベルまでの分析が可能な方法であることが明確となった。

4. LC-高分解能MSを用いたターゲットスクリーニング手法の検討

4.1 インソースフラグメントイオンの検討

複数のFVで検討物質を測定した結果、94%の物質から1つ以上のFIの生成が確認された。例としてFV 100及び250VにおけるFenofibrateのマススペクトルを図4-1に示す。100Vでは分子量関連イオン(m/z 361)のみが生成するのに対し、250Vでは2つのFI (m/z 233, 138)の生成が確認された。1, 2, 3および4つ以上のFIが確認された物質数は、それぞれ63, 89, 98, 26物質であり、17物質についてはFIが確認されなかった。確認されたFIの理論精密質量をデータベースに登録した(表4-4)。

検討物質の内、11組23物質は異性体である。図4-2に同一の分子式($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$)を持つFenobucarbとPromecarbのクロマトグラムとFV 250Vにおけるマススペクトルを示す。この2物質は異性体であるため、分子量関連イオンの m/z は同一であり、RTも非常に近く(Fenobucarb 24.81 min, Promecarb 25.80 min)、通常の測定モード(FV 100V)では、同定のための標準品測定不可欠である。しかし、複数のFVで測定した結果、Fenobucarbからは2つのFI (m/z 152, 95)が生成し、Promecarbは3つのFIを持つことが明らかになった(m/z 151, 109, 91)。従って、FIを確認することで、標準品を使用することなく両者を区別することが可能であった。

生成したFIの機種依存性(汎用性)を調査

するため、135農薬について残留農薬分析法(厚生労働省, 2005)に記載されている農薬のプロダクトイオンと本実験で確認されたFIを比較した。その結果、全てのFIがプロダクトイオンと一致した。例として、残留農薬分析法にはCloquintocet-mexyl (MW 335)の測定イオンとして、プリカーサーイオン(m/z 336)、定量イオン(m/z 238)、及び2つの定性イオン(m/z 192, 179)が記載されている。本実験で得られたCloquintocet-mexylのFV 250Vにおけるマススペクトルを図4-3に示すが、生成したFIの全てが残留農薬分析法に掲載されたイオンと同じであった。

もう一つの機種依存性調査として、本実験で得られた農薬26物質、医薬品12物質のFIをオービトラップ型質量分析計(サーモサイエンティフィック社)で生成したFIと比較した結果、本実験で確認されたFIはすべてオービトラップ型質量分析計においても生成していた。

以上の結果から、生成するFIに機種依存性は無く、この情報を汎用的に使用できると考えられた。

4.2 RT予測手法の検討

同一メーカーの7種のODSカラムにおける検討物質とSimazine-d10のRTから、カラム毎のSimazine-d10を基準としたRRTを算出した。なお、RTにはホールドアップタイムが含まれているため、RTからこの値を減算したものをを用いてRRTを算出した。得られた7つのRRTとその平均値から、式(1)を用いて不偏分散を算出した。

$$U^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2 \cdots (1)$$

U^2 : 不偏分散 n : 標本数 \bar{X} : 標本平均

算出した不偏分散を用いて平均値の区間推定を行い、99%の信頼区間における最小及び最大 RRT を求めた(式(2), (3))。

$$\text{最小 RRT} = \bar{X} - t_{n-1}(0.005) \frac{U}{\sqrt{n}} \cdots (2)$$

$$\text{最大 RRT} = \bar{X} + t_{n-1}(0.005) \frac{U}{\sqrt{n}} \cdots (3)$$

式(2)と(3)から求めた値に、測定カラムの Simazine-d10 の RT を乗じることで、検討物質の最小及び最大 RT を求めた。LC/MS 分析における RT は、測定時の溶離液やカラムの影響を受けて毎回僅かなずれが生じる。従って、最小 RT-0.5 分~最大 RT+0.5 分を最終的な予測 RT 範囲とした。また、予測 RT 範囲は最大 5 分を目標とした。

全検討物質の各カラムにおける予測 RT 範囲を算出した結果、同一メーカーの全てのカラムで約 9 割の物質の予測 RT 範囲が 5 分未満であり、その範囲内にピークが出現した(表 4-5)。しかし、塩基性医薬品の Propranolol (pKa=9.45) や Amitriptyline (pKa=9.4) の予測 RT 範囲は全てのカラムで 7~8 分程度であり、目標とする予測 RT 範囲を超えた。本実験では中性移動相 (pH=6.8) を使用しており、この pH より高い pKa を持つ塩基性化合物は移動相中でイオンとして存在していると考えられる。イオン性化合物は ODS カラムでは保持されにくいいため、RRT のバラツキが大きくなり、予測 RT 範囲が 5 分以上となったと考えられる。予測 RT 範囲が 5 分以上の物質数は、InertSustainSwift C18 で最も少なく(26 物質)、Inertsil ODS4 で最も多かった(40 物質)。これらの物質の多くは塩酸塩などの中性ではイオン化する化合物であった。

次に、この RT 予測手法を他 4 メーカーの 8 種のカラムに適用した。7 種のカラムから得られた最小及び最大 RRT に 8 種のカラムで得られた Simazine-d10 の RT を乗じ、その RT 範囲±0.5 分を各カラムでの予測 RT 範囲とした。その結果、ZORBAX Eclipse Plus C18,

XDB-C18 (50mm), Xbridge C18 および Develosil C30-UG-3 において、8 割以上の物質の予測範囲が 5 分未満となり、さらにその範囲内に出現した(表 4-5)。以上から、本 RT 予測手法は、平均 RRT の算出に使用したメーカー以外のカラムにも適用できることが確認された。

4.3 実サンプルへの適用結果

FI と予測 RT を用いて下水処理場の流入水及び放流水中の検討物質を同定した。高脂血症治療薬として使用されている Bezafibrate (MW 361) の同定例を示す。前述した RT 予測法に基づき、試料測定時の Simazine-d10 の RT から Bezafibrate の予測 RT 範囲は 20.20-24.02 分であった。また、この物質は FI の検討において 3 つの FI(m/z 316, 276, 138) が生成することが確認されている。予測 RT 範囲における分子量関連イオンと 3 つの FI の抽出イオンクロマトグラムを図 4-4 に示す。予測 RT 範囲内で分子量関連イオンと 3 つの FI のピークが検出されており、標準品を使用することなく同定できた。なお、確認のために標準品を測定したところ、同一の結果が得られた。

全検出物質を表 4-6 に示すが、21 種の医薬品と 5 種の農薬が同定され、約 80% の物質が医薬品であった。内訳としては、医薬品では抗生物質と抗高血圧薬が最も多く、農薬では殺菌剤が多く検出された。Acetaminophen, Carbamazepine, Sulfamethoxazole 及び Theophylline は、Tahrim らによるクアラルンプールの下水処理場の調査でも検出されていた(21)。以上の結果から、FI と予測 RT に基づく本スクリーニング法を用いることで、標準品を使用することなく、検討物質のスクリーニングが可能であることが確認された (Nurfaizah et al., 2013)。

D. 結論

1. LC/MS/MS を用いたホルムアルデヒドの新

規分析法の妥当性評価

DNPH 誘導体化-LC/MS/MS は妥当性評価ガイドラインの真度・併行精度の目標を満たし、既存の告示における精度の目標（有機物：20%）を満たすことから、別表第19の代替法となり得ることが示唆された。また、本法は、誘導体化および分析時間が短いことから、緊急時に必要とされる迅速性の観点からみた場合、別表第19よりも優れている。さらに、ヘリウムガスを使用しない方法であるため、ヘリウムガスの枯渇時にも分析が可能である。

ただし、本法を告示法の代替法とするためには、今後、室内精度や室間精度等を評価するために国立衛研だけでなく複数機関によるバリデーション試験を実施し、妥当性や汎用性について評価する必要がある。

2. 質量分析計を用いたフローインジェクション分析法による水試料中の非イオン界面活性剤の同定手法の検討

水道水質基準項目の非イオン界面活性剤は、比色法により測定していることから、汚染物質の特定はできない。基準値を超えるような健康危機管理に係る事故の場合には、汚染源の特定や除去処理方法等の対策を講じる上で、迅速に原因物質を特定する必要がある。今回検討した FIA/MS 法は、原因物質を迅速に特定可能な各種界面活性剤の系統的な分析が可能であった（図 2-8）。

3. 水道法規制・未規制金属類の多成分一斉分析法の開発

水質基準項目 11 項目、水質管理目標設定項目 3 項目、要検討項目 4 項目、未規制項目 4 項目の計 22 金属を対象として、ICP-MS による多成分一斉分析法を開発した。また、本方法を用いて妥当性評価を行った結果、真度、併行精度、室内精度ともに良好な評価結果が得られた。

これにより、水質管理目標設定項目、要検

討項目及び未規制項目について、測定方法が告示法で定められた水質基準項目 11 項目との多成分一斉分析が可能であることを明らかとした。

4. LC-高分解能 MS を用いたターゲットスクリーニング手法の検討

複数の FV で測定することで、約 94% の検討物質から 1 つ以上の FI の生成が確認された。また、生成する FI の機種依存性について調査した結果、生成する FI に機種依存性が無いことが示唆された。RT 予測手法を検討した結果、同一メーカーの全てのカラムで約 9 割の物質の予測 RT 範囲が 5 分未満であり、その範囲内にピークが出現した。また、この予測手法を他メーカーのカラムに適用した結果、4 種類のカラムでは 8 割以上の物質の RT を 5 分未満で予測することができた。本スクリーニング法を下水処理場の流入水及び放流水に適用した結果、21 種の医薬品と 5 種の農薬が検出された。以上から、FI と予測 RT を用いることで標準品を使用することなく、また機種依存無く汎用的にデータベース登録物質のスクリーニングが可能であることが確認された。

E. 健康危機情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 網羅分析法を用いた中国長江の化学物質調査, 松浦直紀, 川瀬敬三, 片山慎介, 杜旭, 李雪花, 陳景文, 門上希和夫, 環境化学, 24 (3), pp83-92, 2014.
- 2) GC-MS 向け汎用ターゲットスクリーニングシステムの検討, 川瀬敬三, 門上希和夫, 分析化学, 64 (1), pp43-50, 2015.
- 3) Monitoring of 1300 organic micro-pollutants

- in surface waters from Tianjin, North China, Lingxiao Kong, Kiwao Kadokami, Shaopo Wang, Hanh Thi Duong, Hong Thi Cam Chau, Chemosphere, 122, pp125-130, 2015.
- 4) 化学物質網羅分析法の開発と途上国の環境調査, 門上希和夫, 地球環境, 印刷中
2. 学会発表
- 1) 小林憲弘, 久保田領志, 五十嵐良明: 水道水中のイミノクタジン・ジクワット・パラコートの一斉分析法開発. 日本水道協会 平成 26 年度全国会議 (2014.10. 31 愛知県名古屋市).
 - 2) 鈴木俊也, 小杉有希, 保坂三継, 中江 大, 専用水道における非イオン界面活性剤の検出事例について, 第 51 回全国衛生化学技術高議会年会 (2014.11 別府市).
 - 3) Hanh Thi Duong, Kiwao Kadokami, Naoki Matsuura, Shinsuke Katayama, Hong Thi Cam Chau and Trung Quang Nguyen: Occurrence of 940 organic micro-pollutants in environment waters in Hanoi, Vietnam. SETAC Europe 24th Annual Meeting (2014.5.11-15, スイス バーゼル).
 - 4) Hong TC Chau, Hanako Shirasaka, Yusuke Yoshida, Tomomi Ifuku, Hanh T Duong, Trung Q Nguyen, Thao T Nguyen and Kiwao Kadokami: Occurrence and Risk Assessment of 278 Water-soluble Chemicals in Vietnamese River Water. SETAC Asia/Pacific 2014 Conference (2014.9.14-17 オーストラリア アデレード).
 - 5) Lingxiao Kong, Kiwao Kadokami, Duong Thi Hanh, Chau Thi Cam Hong: Monitoring of semi-volatile organic contaminants in surface waters from Tianjin, North China. SETAC Asia/Pacific 2014 Conference (2014.9.14-17 オーストラリア アデレード).
 - 6) Kiwao KADOKAMI, Hanh Thi DUONG, Hong Thi Cam CHAU, Thao Thanh NGUYEN and Trung Quang NGUYEN: SCREENING ANALYSIS OF 1200 MICRO-POLLUTANTS IN RIVER WATER IN VIETNAM, ICAEC 2014 (2014.11.24-26 タイ バンコク).
 - 7) 柳田真志, 藤家将吾, 門上希和夫: 北九州市内浄化センターにおける医薬品および高極性農薬の存在実態, 日本水環境学会九州支部研究発表会 (2015.2.28 鹿児島県霧島市).
 - 8) 藤家将吾, 柳田真志, 門上希和夫, Prof.Dr.Biljana: 網羅分析法を用いたセルビア北部河川の半揮発性化合物の汚染実態, 日本水環境学会九州支部研究発表会 (2015.2.28 鹿児島県霧島市).
 - 9) 持永啓汰, 門上希和夫: GC/MS を用いた下水中の半揮発性化学物質の網羅分析. 日本水環境学会九州支部研究発表会 (2015.2.28 鹿児島県霧島市).
 - 10) 吉田悠祐, 藤家将吾, 柳田真志, 門上希和夫: LC-高分解能 MS を用いたターゲットスクリーニング手法の検討. 第 49 回日本水環境学会年会 (2013.3.16-18 金沢市).
 - 11) 片山慎介, 門上希和夫, 境泰史, 木村淳子, 中原世志樹: GC/MS 向け汎用全自動同定・定量データベースシステムの検討. 第 49 回日本水環境学会年会 (2013.3.16-18 金沢市).
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案特許
なし

3. その他

なし

H. 参考文献

厚生労働省：水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法. 厚生労働省告示第261号. 平成15年7月22日.

(最終改正 平成26年3月31日) (2003a).

厚生労働省：水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法. 厚生労働省健康局水道課長通知. 平成15年10月10日付健水発第1010001号 (最終改正 平成26年3月31日) (2003b).

厚生労働省：水質基準に関する省令の制定及び水道法施行規則の一部改正等並びに水道水質管理における留意事項について (別添5 水質基準項目の測定精度). 厚生労働省健康局水道課長通知. 平成15年10月10日付健水発第1010001号 (2003c).

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/kabetten5.pdf>

厚生労働省：水道水質検査方法の妥当性評価ガイドラインについて. 厚生労働省健康局水道課長通知. 平成24年9月6日付健水発0906第1号 (2012).

厚生労働省：水道水質検査方法の妥当性評価ガイドラインに関する質疑応答集 (Q&A) について. 厚生労働省健康局水道課通知. 平成26年1月15日付 水道課事務連絡 (2014).

佐野守宏：ポリプロピレングリコールの掘削泥水添加剤への応用、石油化学、1997、40(6)、534-538.

真柄泰基ら：、平成10～12年度、界面活性剤の水道水源水域及び利水過程における挙動と適正管理に関する研究 (1999～2001).

原口紘丞：ICP 発光分光の基礎と応用、p167-168, 講談社 (東京) (1986).

矢野美穂, 川元達彦:分析化学, 60(5), p433-440

(2011).

Swedish Chemical Agency: "Chemicals in the everyday environment", available from <<http://www.kemi.se/en/Start/Chemicals-in-the-everyday-environment/>>

門上ら：第47回日本水環境学会年会講演集, p336 (2013)

森脇洋：LC/MS データベースの構築について：大阪市立環境科学研究所

Milagros Mezcuca, Octavio Malato, Juan F. Garcí'a-Reyes, Antonio Molina-Dí'az, Amadeo R. Ferná'ndez-Alba, Accurate-Mass Databases for Comprehensive Screening of Pesticide Residues in Food by Fast Liquid Chromatography Time-of-Flight Mass Spectrometry, Anal Chem. 81 (2009) 913–929

M.J. Gómeza, M.M. Gómez-Ramosb, O. Malatob, M. Mezcuab, A.R. Fernández-Alba, Rapid automated screening, identification and quantification of organic micro-contaminants and their main transformation products in wastewater and river waters using liquid chromatography–quadrupole-time-of-flight mass spectrometry with an accurate-mass database, Journal of Chromatography A, 1217 (2010) 7038–7054

Imma Ferrer, E. Michael Thurman, Multi-residue method for the analysis of 101 pesticides and their degradates in food and water samples by liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry, Journal of Chromatography A, 1175 (2007) 24–37

Imma Ferrer, E. Michael Thurman, Analysis of 100 pharmaceuticals and their degradates in water samples by liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry, Journal of Chromatography A, 1259 (2012) 148–157

Juan F. Garcí'a-Reyes, Bienvenida Gilbert-Lo'

- pez, Antonio Molina-Dí'az, Determination of Pesticide Residues in Fruit-Based Soft Drinks, *Anal. Chem.* 80 (2008) 8966–8974
- 齊藤静夏, 根本 了, 松田りえ子, Multi-Residue Analysis of Pesticides in Agricultural Products by Liquid Chromatography Time-of-Flight Mass Spectrometry, *食品衛生学雑誌*, 53 (2012) No. 6 p. 255-263
- 秋山由美, 松岡智郁, 三橋隆夫, Multi-residue screening method of acidic pesticides in agricultural products by liquid chromatography/time of flight mass spectrometry, *日本農薬学会誌*, 34 (4) (2009) 265-272
- 永洞真一郎, LC/MS 法による医薬品類の一斉分析法の開発に関する検討, *北海道環境科学研究センター所報*, 第 32 号
- 小西千絵, 宝輪勲, 中田典秀, 小森行也, 鈴木穰, 田中宏明, 水環境中医薬品の LC-MS/MS による一斉分析法の検討, *環境工学研究論文集*, Vol. 43 (2006) P 73-82
- 小森行也, 岡安祐司, 鈴木穰, 下水道未整備地域の小河川における医薬品の実態調査, *学会誌「EICA」*, (2007) 12 (2/3), 37-44
- 久保田領志, 田原麻衣子, 清水久美子, 西村哲治, 高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法による環境水中 PPCPs の分析と水環境中の存在実態, *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, 126, (2008) 98-103
- 島崎大, 久保田領志, 鈴木俊也, 西村哲治, 国包章一, 浄水場における医薬品の存在状況と浄水処理による除去性, *用水と廃水*, 50(7) (2008) 59-64,
- Ilho Kim, Hiroaki Tanaka, Photodegradation characteristics of PPCPs in water with UV treatment, *Environment International*, 35 (2009) 793–802
- 成宮正倫, 奥田隆, 中田典秀, 山下尚之, 田中宏明, 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 (2009) 175-185
- 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, 32(3) (2009) 133-138
- 厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知: 食品に残留する農薬, 飼料添加物又は動物用医薬品の成分である物質の試験法について, 食安発第 0124001 号, 平成 17 年 1 月 24 日, 2005
- 門上ら, 第 48 回日本水環境学会年会講演集, p334 (2014)
- Tahrim Nurfaizah Abu, Abdullah Md. Pauzi, Aziz Yang Farina Abdul, Determination of human pharmaceuticals in pre- and post-sewage treatment, *AIP Conference Proceedings*, 1571 (2013) 760

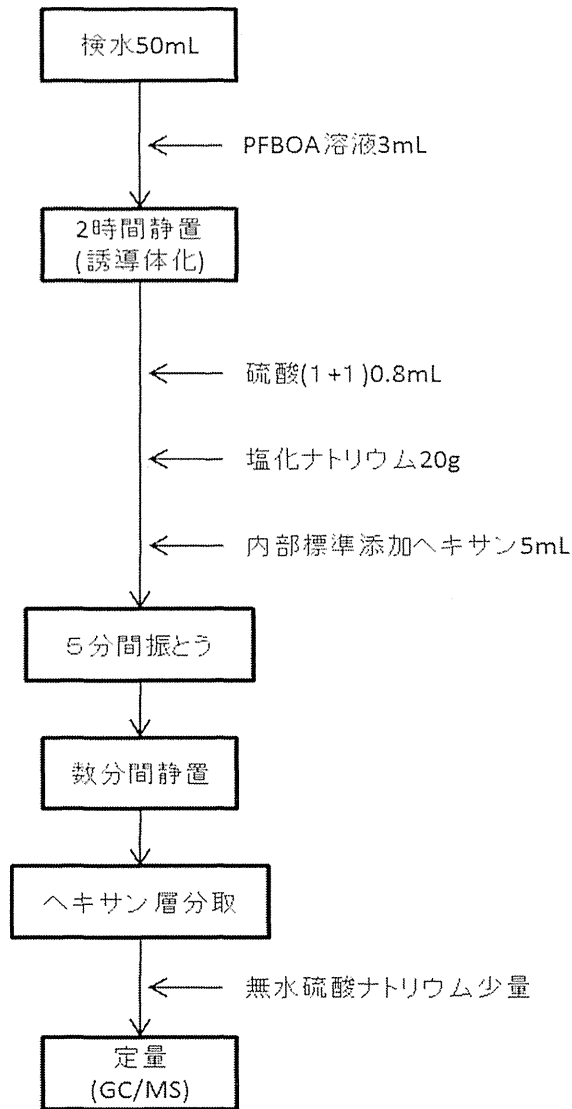


図 1-1. 告示法（別表 19）によるホルムアルデヒドの分析方法

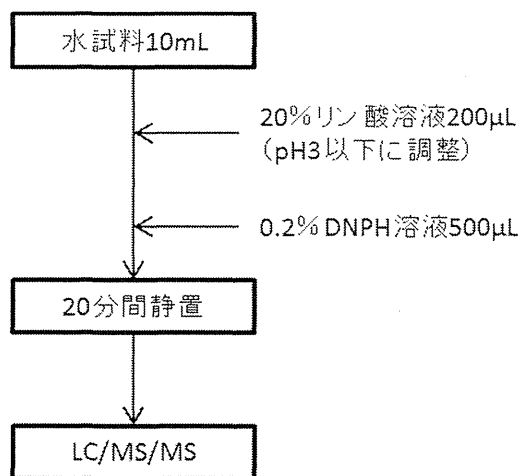


図 1-2. 前処理操作のフローチャート

表 1-1. ホルムアルデヒドおよびアセトアルデヒド-DNPH 誘導体の
LC/MS/MS 分析条件

	東京都健康安全研セ	国立衛研
装置	2695 Separation Module-Ultima PT (日本ウォーターズ)	LCMS-8030 Plus (島津製作所)
分離カラム	TSK-Gel ODS 80T or 120T (4.6×250 mm, 5 μm, 東ソー)	Shim-Pak FC-ODS (2.0 mm×150 mm, 3 μm, 島津製作所)
カラム温度	40℃	40℃
移動相	精製水 : ACN = 45:55	精製水 : ACN = 50:50
移動相流速	0.2 mL/min	0.2 mL/min
イオン化法	ESI-	ESI-
モニターイオン (ホルムアルデヒド)	209 > 163, 151	209 > 151
モニターイオン (アセトアルデヒド)	223 > 163, 151	209 > 163
注入量	20 μL	10 μL

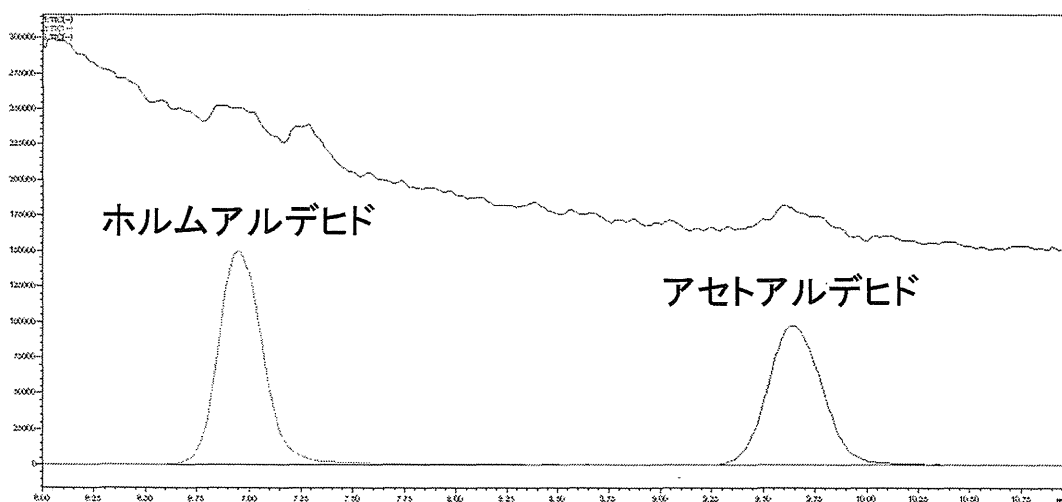


図 1-3. ホルムアルデヒドおよびアセトアルデヒド DNPH 誘導体の
LC/MS/MS クロマトグラム