

厚生労働科学研究費補助金(食品の安全確保推進研究事業)
「新型コロナウイルス感染症対策に取り組む食品事業者における食品防御の推進のための研究」
分担研究報告書(令和3-5年度)

血液・尿等人体試料中毒物及び食品中の毒物・異物の検査手法の開発と標準化

研究分担者 田口貴章(国立医薬品食品衛生研究所)

協力研究者 穂山 浩(星薬科大学薬学部)

研究要旨

食品テロ等、意図的毒物混入事件時に健康被害が発生した場合、原因物質究明のため、保健所等自治体において食品のみならず曝露された人に対する検査も迅速に行うことが必要であり、血液・尿等人体試料中の毒物の検査方法の開発及び標準化が必要である。本研究課題において、LC-MS/MSによる血液・尿等人体試料中の高極性農薬の分析法、ICP-MSによる人体試料中のカドミウムの分析法、蛍光検出ポストカラム HPLC 法による加工食品中シアン化物の簡易分析法、及び蛍光検出ポストカラム HPLC 法による人体試料中シアン化物イオン及びチオシアン酸イオンの迅速同時分析法を確立した。また、新型コロナウイルス感染症の流行により、配達代行により調理業態・調理済み食品の販路が多様化した中で、調理者・宅配業者に悪意がある可能性に備え、食品への毒物・異物混入事例の調査と、混入した毒物・異物と分析法についての整理を行い、加工食品中の界面活性剤の分析法を検討した。これらの分析法は、食品テロ等、意図的毒物混入事件発生時に有用であると期待できる。

A. 研究目的

食品テロ等の毒物等混入事件が発生した場合、地方衛生研究所(地衛研)は保健所等の関係部局との緊密な連携の下、原因解明のため食品のみならず被害者の血液・尿等人体試料の検査も迅速に行うことが必要である。しかし、人体試料中の毒物の検査方法の開発、並びに標準化はまだ十分ではない。

毒物等混入事件発生の際には、より迅速かつ簡便な試料調製が重要である。また、通常の実験業務を中断して人体試料分析を開始する必要があると想定されるが、農薬、重金属等、使用された毒物によって適切な分析法を開発することが必要である。我々はこれまでに、LC-MS/MSによる人体試料中の有機リン系農薬(47種類)

及びカーバメート系農薬(17種類)の分析法を開発した他、LC-MS/MSによるシアン配糖体の分析法及び誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)を用いたヒ素等重金属の分析法について検討してきた。本分担研究課題においては、入手が容易な高極性農薬、顔料に含まれるカドミウム等重金属及びシアン化合物について簡易分析法の開発と標準化を目的とした。

又、新型コロナウイルス感染症の流行により、ゴーストレストラン等の調理のみ行う店舗が増加し配達代行により販路が多様化した中で、調理者・宅配業者に悪意がある場合、調理または宅配中の意図的な毒物・異物混入は比較的容易であると想定される。このことから、調理済

み食品中の毒物・異物の既存の分析法の調査・体系化と、より簡易な分析法の新規開発と標準化を併せて進める。

(1) LC-MS/MS による人体試料中の高極性農薬の分析法の検討

B. 研究方法

●人体試料

血液はコスモ・バイオ株式会社が販売するヒト全血 A 型（個体別、品番 12081445、450 mL [1 バッグ]）。適切な手続きを得て匿名化された試料で、過去に国立医薬品食品衛生研究所の研究倫理審査委員会の了承取得済み。）を購入した。購入後、約 50 mL ずつバイアルに分注し 4 °C で保管したものを、使用直前に、冷蔵保管のものから必要量を取り、40 °C の水浴で加温してから実験に用いた。

尿は、「JIS T 3214:2011 ぼうこう留置用カテーテル」に記載の組成（表 1）の人工尿を調製し使用した。

●分析対象化合物

高極性農薬として、アセフェートやメタミドホス等、55 種化合物を対象とした（表 2）。標準溶液は、STQ 法用 農薬混合標準溶液（極性 53 種類混合）（林純薬工業製）、グリホサート及びグルホシネートの標準溶液を、適宜混合、希釈して調製した。

●試験溶液の調製（前処理法）

水、血液試料又は尿試料は、使用直前に 40 °C の水浴で 10 分間加温してから用いた。水、血液試料又は尿試料 250 µL をマイクロチューブにとり、2 倍量（500 µL）のメタノールを加えヴォルテックスミキサーで 20 秒間攪拌した後、冷蔵庫（4 °C）で 10 分間静置した。12,000 ×g, 4 °C で 10 分間遠心分離した後、上澄液の一部を採り 0.1 vol% ギ酸水溶液で 10 倍希釈し、コスモスピンフィルター H（ナカライテスク社製）にて限外ろ過して得られたろ液を試料溶液と

して LC-MS/MS 分析に供した。

●LC-MS/MS 装置条件

LC 条件

装置: : Acquity UPLC H-Class (Waters 製)

カラム: Scherzo SM-C18 MF (3 µm),
2.1 x 100 mm (Imtakt 製)

温度: 40 °C

移動相: A) 0.1 vol% ギ酸水溶液

B) 0.1 vol% ギ酸メタノール溶液

グラジエント: 0 min: 10%B, 9 min: 100%B,
12 min: 100%B, 13 min: 10%B,
18 min: 10%B

流速: 0.3 mL/min

注入量: 3.0 µL

MS/MS 条件

装置: Xevo TQ-S micro (Waters 製)

イオン化: ESI (+)

Acquisition: MRM モード

Capillary voltage: 0.25 kV

Source temperature: 150 °C

Desolvation temperature: 500 °C

Cone gas flow: 50 L/hr

Desolvation gas flow: 1,000 L/hr

Cone voltage (CV) and Collision energy (CE):

マニュアル操作で最適化した。定量イオンは表 2 に示した。

●添加回収試験

農薬無添加の水、血液試料又は尿試料を前処理して得た試料溶液をブランク試料とし、ブランク試料に農薬各 16.7 ng/mL となるよう添加したものをマトリックス添加標準溶液とした。水、血液試料又は尿試料に農薬各 50 ng/mL となるよう添加したものを前処理し、得た溶液を添加回収試験溶液とした。各試料中の農薬濃度は、絶対検量線法により求めた。

C. 研究結果

予備検討において、以前に開発した有機リン系

農薬及びカーバメート農薬等の分析法と同様、人体試料に2倍量のメタノールを加え抽出する方法を検討したが、いずれの農薬においても繰り返し注入で安定した面積値を得ることが出来なかった。血液試料及び尿試料には多くのイオンが含まれているため、2倍量のメタノールを添加しただけではイオンの効果を除去できていない可能性があると考え、人体試料に2倍量のメタノールを加え抽出した後、さらに0.1 vol%ギ酸水溶液で10倍希釈したところ、安定した面積値を得ることができた。

水試料、血液試料、尿試料に各農薬 50 ng/mL となるように混合標準溶液を添加し、添加回収試験を行った。回収率 50%, 100%, 及び 150%相当濃度の検量線用標準溶液を作成し、絶対検量線法により回収率を算出した。各試料につき $n = 5$ で試験を実施し、得られた回収率の平均値を真度 (%) とし、並行精度 (RSD%) を求めた。また、回収率 100%相当濃度のマトリックス添加標準溶液も調製し、溶媒標準溶液中のピーク面積値との比を算出し、この値で真度を除して補正真度を算出した (表 3)。食品中に残留する農薬等に関する妥当性評価ガイドラインを参考に、目標値を「真度 70~120%、並行精度 10 RSD%未満」とすると、水試料は 47 種類、血液試料は 45 種類、尿試料は 39 種類の農薬が目標を満たした。

D. 考察

人体試料中の高極性農薬分析法を開発した。検討した化合物 55 種類のうち、水試料は 47 種類、血液試料は 45 種類、尿試料は 39 種類が妥当性評価ガイドラインの目標を達成した。これらは、人体試料中濃度が 50 ng/mL 程度であれば、定量可能であり、事件発生時、摂取した農薬の量も推定可能である。また、本検討で目標を達成できなかった化合物でも、ピークの検出は可能であり、暴露した農薬の同定は可能と期待される。ただし、血液試料中の TCMTB、尿試料中の dichloran は、本検討において検出できなかったもので注意が必要である。

(2) 誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) による人体試料中のカドミウムの分析法の検討

B. 研究方法

●人体試料

(1) LC-MS/MS による人体試料中の高極性農薬の分析法の検討と同じ血液または人工尿を用いた。

●分析対象化合物

カドミウムは、ICP-MS 用標準品 (富士フイルム和光純薬工業製) を用い、陽性対照としてヒ素 (As、三酸化二ヒ素として) も合わせて分析した。

●試験溶液の調製 (前処理法)

水、血液試料又は尿試料は、使用直前に 40℃ の水浴で 10 分間加温してから用いた。水、血液試料又は人工尿 200 μ L を石英製分解容器に量りとり、硝酸 (1.42) 5 mL、過酸化水素水 2 mL を加えた。試料を含む石英製分解容器を TFM 製分解容器にいれ、マイクロ波分解装置で分解した。放冷後、試料溶液をポリプロピレン製容器に移し、内部標準溶液を加え、水で 50 mL に定容し試料溶液として ICP-MS 分析に供した。

●ICP-MS 条件

装置 : iCAP RQ (Thermo Fish-er Scientific 製)

測定モード : KED (Kinetic Energy Discrimination) モード

コリジョンガス : He

測定質量数 : 75 (As), 89 (Y), 111 (Cd), 115 (In)

積分条件 : 積分時間 (s): 0.1、チャンネル: 1、スペース (u): 0.1、掃引数: 10

●添加回収試験

カドミウム (Cd) 及び陽性対照としてヒ素 (As) を対象とした。金属無添加の水、血液試料、又は尿試料を前処理して得た試料溶液をブランク試料とした。ブランク試料の調製途中でカド

ミウム及びヒ素混合標準溶液を添加し、試料溶液中濃度各 0.4 ng/mL となるよう調製したものをマトリックス添加標準溶液とした。

水、血液試料、又は尿試料に金属混合標準溶液を各 100 ng/mL となるよう添加したものを前処理し、得た溶液を添加回収試験溶液とした（水は空試験）。各試料溶液中の金属濃度は、内部標準法により求めた。内部標準物質はカドミウムにはインジウム(In)、ヒ素にはイットリウム(Y)を用いた。

C. 研究結果

ヒ素、カドミウム共に良好な検量線が得られた（図 1）。マトリックス添加標準溶液、及び添加回収試験溶液の濃度からブランク試料の濃度を減算し、マトリックス効果及び回収率を算出した（表 4）。添加回収試験を 3 回実施し（ $n = 3$ ）、陽性対照とした As の回収率平均及びマトリックス効果を算出したところ、いずれの試料においても R2 年度に実施したものと概ね同等の結果が得られた。カドミウムの平均回収率は、水試料 113.0%、血液試料 100.5%、尿試料 108.5%であり、並行精度と合わせて良好な値が得られた。

D. 考察

本研究の方法は、飲料水中の微量金属を検出するものであり、人体試料への適用が可能か否か検討した。陽性対照としたヒ素は、平均回収率、並行精度共に、前年度と概ね同程度の結果となったが、水試料および尿試料の差（日間差）が大きく、実験操作に注意が必要であると示唆された。カドミウムについて、平均回収率をマトリックス効果で除して補正真度を算出すると、水試料 100.8%、血液試料 86.4%、尿試料 91.2%となり、補正真度も良好であった。ヒ素、カドミウム共に、本研究の方法ではマトリックス効果が 1.11 から 1.19 であり、試料中濃度が少し高めに検出される傾向が示唆されたが、本研究の目的は毒物混入事件時の原因物質究明

であることから、本試験法は半定量的試験法として十分利用できることが示唆された。

(3) 蛍光検出ポストカラム HPLC 法による加工館中シアン化物の簡易分析法

B. 研究方法

●分析試料

予備検討として、シアン含有豆（白いんげん豆）を用いて分析法を検討した。白いんげん豆を原料とする生餡の製造工程フロー（図 2）の①から⑤までの各段階で採材したものを検体とした。

なお、シアン含有豆（白いんげん豆）を原料とする生餡等検体は、国立医薬品食品衛生研究所 食品衛生管理部 朝倉宏部長（R3—R4 当時）より供与いただいたものを用いた。

●試験溶液の調製（前処理法）

コンウェイ皿を用いた拡散法として、外室に餡子抽出液と酸等の試薬、内室にアルカリを加え、38℃でインキュベーションし、内室に捕集したシアン化水素を HPLC で測定する方法を開発した。

検体 1 g に 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を 7 mL 添加し、攪拌、混和した後、遠心分離して上澄み液を得た。沈殿物に 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を 3 mL 添加し、攪拌、混和した後、遠心分離して上澄み液を得た。先の上澄み液と合わせて 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で 10 mL に定容し、抽出液とした。

①遊離シアンの分析

抽出液 1 mL をコンウェイ皿の外室に移し、内室には水酸化ナトリウム水溶液を 1 mL 添加した。外室に 1 M 硫酸を 1 mL 加えて 38℃で 16 時間静置した（図 3）。内室溶液 10 μ L を以下の条件の HPLC に注入した。

②シアノ配糖体の分析

抽出液 100 μ L をコンウェイ皿の外室に移し、内室には水酸化ナトリウム水溶液を 1 mL 添加した。外室に酵素液（リナマラーゼ含有）1 mL

を添加し 38℃で 4 時間反応させた後、更に 1 M 硫酸を 1 mL 加えて 38℃で 2 時間静置した (図 3)。内室溶液 10 µL を以下の条件の HPLC に注入した。

● 蛍光検出ポストカラム HPLC 法

カラム : Scherzo SS-C18 (3 µm),
4.6 i.d. x 250 mm (Imtakt 社)

温度 : 40 °C

移動相 : 12.5 mM 過塩素酸ナトリウム含有
0.1M 酢酸緩衝液及びメタノール混液

流速 : 0.5 mL/min

反応液 1 : 0.1% クロラミン T 水溶液
(流速 0.1 mL/min)

反応液 2 : ピリジン-バルビツール酸混液
(流速 0.1 mL/min)

検出 : 蛍光検出器 (583 nm、Em 607 nm)

注入量: 10 µL

● 妥当性評価試験

開発した方法について、妥当性評価試験を実施した。実施者 3 名がそれぞれ、同一の添加試料からの添加回収試験を 1 日に 2 併行、2 日間実施し、真度 (試料数 = 12)、併行精度 (自由度 = 6 x 1 = 6) 及び室内精度 (自由度 = 6 - 1 = 5) の評価を行った。

C. 研究結果

妥当性評価試験を実施したところ、遊離シアン の回収率は真度 73.9%、並行精度 3.33%並びに室内精度 3.33%、シアノ配糖体の回収率は真度 82.2%、並行精度 1.95%、室内精度 3.42%であり、どちらも残留農薬等の妥当性評価ガイドラインの目標値を達成した (図 4)。

D. 考察

シアノ配糖体由来のシアン化物イオン分析と遊離のシアン化物イオン分析を 2 回分析する必要はあるが、生餡中シアノ配糖体由来のシアン化物イオン分析と遊離のシアン化物イオンの合計値を測定することにより、水蒸気蒸留を用いない簡

易な方法で生餡中のシアン化合物を分析が可能となった。

(4) 蛍光検出ポストカラム HPLC 法による人体試料中シアン化物イオン及びチオシアン酸イオンの迅速同時分析法

B. 研究方法

● 人体試料

血液は、(1) LC-MS/MS による人体試料中の高極性農薬の分析法の検討と同じものを用いた。

ヒト尿は Lee Biosolutions 社が販売するもの (個体別、品番 991 - 03 - S、50 mL。適切な手続きを得て匿名化された試料で、研究倫理審査委員会の手承認済み。) を購入し、実験に用いた。

● 試験溶液の調製 (前処理法)

血液 : 血液 50 µL に EDTA 緩衝液 (pH 8.0) 50 µL を添加し、10 分間静置した。次いでメタノール 400 µL を添加し、冷所で 10 分間保存した後、8,000 ×g、室温で 10 分間遠心分離した。上澄液を WCX 固相抽出カラムに注入し、溶出液 10 µL を以下の条件の HPLC に注入した。

尿 100 µL に精製水 900 µL を添加しよく混合した。遠心分離 (8,000 ×g, 25°C, 10 分間) して得た上澄み液を、孔径 0.45 µm フィルター (ADVANTEC 製) に負荷し、流出液 10 µL を次項の条件の HPLC に注入した。

● 蛍光検出ポストカラム HPLC 法

カラム : Scherzo SS-C18 (3 µm),
4.6 i.d. x 250 mm (Imtakt 製)

温度 : 40 °C

移動相 : 12.5 mM 過塩素酸ナトリウム含有
0.1M 酢酸緩衝液とメタノール混液

流速 : 0.5 mL/min

反応液 1 : 0.1% クロラミン T 水溶液
(流速 0.1 mL/min)

反応液 2：ピリジン-バルビツール酸混液

(流速 0.1 mL/min)

検出：蛍光検出器 (583 nm、Em 607 nm)

注入量：10 μ L

●妥当性評価試験

シアン化物イオン (CN^-) 及びチオシアン酸イオン (SCN^-) をそれぞれ 1 ppm 添加した血液試料を調製した。尿に関しては尿 100 μ L にシアン化物イオン溶液 (2 ppm または 20 ppm) 50 μ L、チオシアン酸イオン溶液 (2 ppm または 20 ppm) 50 μ L、及び精製水 800 μ L を添加しよく混合した後、同様に遠心分離、ろ過した。

実施者 1 名が、同一の添加試料を用い 1 日 2 併行、5 日間試験を実施した。得られた結果から、真度 (回収率) (試料数 = 2)、併行精度 (自由度 = $5 \times 1 = 5$)、室内精度 (自由度 = $5 - 1 = 4$) を評価した。

C. 研究結果

人体にはシアンイオン代謝経路が存在し、シアン化物イオンは酵素 rhodanese によってチオシアン酸イオンに代謝され尿中排泄される (図 5)。そこで、シアン化物イオン及びチオシアン酸イオンを同時に検出できるよう、人体試料 (血液) に EDTA 緩衝液及びメタノールを加え、WCX 固相抽出カラムで精製する方法を検討したところ、クロマトグラムにおいて、血液にシアンを添加したサンプルからシアン化物イオン及びチオシアン酸イオンを検出でき、ピークの形状及び分離は良好であった (図 6)。

続いて添加回収試験を実施したところ、シアン化物イオンの回収率は真度 99.9%、並行精度 5.70%、チオシアン酸イオンは真度 89.1%、並行精度 3.84% であり、残留農薬等の妥当性評価ガイドラインの目標値を達成した (図 7)。

一方、シアン化物イオン (CN^-) 及びチオシアン酸イオン (SCN^-) をそれぞれ 0.1 ppm 添加した尿試料を、「B 研究方法」の項に記載した方法で前処理して得た試験溶液を蛍光検出ポストカラ

ム HPLC 法で分析したところ、10.5 分に CN^- 、11.9 分に SCN^- のピークを検出できた (図 8_A)。一方、尿ブランク試料から CN^- のピークは検出されなかったが、 SCN^- のピークは検出され、面積値と検量線から 0.13 ppm と算出された (図 8_B)。健常者の尿には内在性の SCN^- が含まれること、添加試料の SCN^- のピーク面積値はブランク試料のピークより十分大きいことから、開発した分析法に問題は無いと判断した。

続いて、開発した分析法の妥当性を評価するため、添加回収試験を実施したところ、真度 (回収率) は CN^- が 80%、 SCN^- が 94% であり、併行精度は CN^- が 2.8%、 SCN^- が 9.0%、室内精度は CN^- が 0.49%、 SCN^- が 1.22% と算出された。妥当性評価ガイドラインの目標は、真度回収率 70 ~ 120%、併行精度 10% 未満、室内精度 15% 未満であるので、本研究で開発した分析法は、ガイドラインの目標を十分に満たしていることを確認した (図 9)。

D. 考察

血液中のシアン化物イオンとチオシアン酸イオンの迅速同時分析を可能にした。本法を用いることで、シアン化ナトリウム暴露の際の血液中シアン化物イオンだけでなく、生体内代謝産物であるチオシアン酸イオンも迅速に分析可能と期待される。

また、尿試料についても迅速同時分析法を開発した。本研究で用いた尿試料からチオシアン酸イオンが検出されたが、正常な血漿中には濃度 0 ~ 14 $\mu\text{g}/100\text{g}$ 程度のシアン化物が存在し、それらはチオシアン酸塩に代謝され尿中に排泄されることが知られている (平成 22 年 10 月 19 日、府食第 815 号、清涼飲料水評価書 シアン)。

開発した尿中シアン化物イオン (CN^-) 及びチオシアン酸イオン (SCN^-) の迅速同時分析法は、妥当性評価試験においてガイドラインの目標を満たしたことから、食品テロ等、意図的毒物混入事件発生時に有用であるだけでなく、シアン暴露におけるチオシアン酸イオン代謝量の関係性の解明にも有用であると期待される。

(5) 食品への毒物・異物混入事例及び分析法の調査

B. 研究方法

異物に関する書籍、論文、公的機関のホームページ、ニュースサイト等から情報を収集した。調査目的の性質上、食品に対する意図的な異物混入事例を調査の主な対象としたが、混入される異物の種類の比較対照として非意図的な異物混入事例についても調査した。

C. 研究結果

a. 書籍の調査

「食品の異物混入防止対策：あなたの会社の危機管理は？」（日本食品衛生協会、2000年11月出版）を参考に、記載されている異物混入事例を抽出、整理した（表5）。すべて製造過程での非意図的な異物混入事例であり、製造時の対策不足によるハエの混入や、製造工場内設備の修繕によって出た電線カバーの混入などであった。

b. Google Scholar での調査

Google Scholar で「異物」「混入」「事例」の3語をキーワードとして検索すると約 2,920 件がヒットした。そのうち総説論文は 22 報、タイトル又は本文中に食品への異物混入についての記載があるものは 6 報であり、意図的な異物混入事例について記載されているのは 1 報のみであった。また、検索結果の約 2,920 件を公表年で分類すると表 6 及び図 10 の通りとなり、2008 年以降は 100 件を超えていた。

内容は、保健所や衛生研究所に寄せられた消費者からの苦情に対応して試料を検査した論文、過去に起きた毒物・異物混入事件について考察した論文、もしくは食中毒が発生した際の症例報告等、非意図的な混入と意図的な混入の両方が混在していた。非意図的な混入事例は、虫、繊維、毛髪等の混入が圧倒的多数で、意図しない混入を防ぐための対策や、混入した場合の分析方法についての内容が多かった。その他、飲食店で料理に添えられていた装飾用のアジサイの葉を喫食した 1 名

が嘔吐・顔面紅潮などの症状を呈した中毒事例があった。

一方、意図的な混入事例について言及している論文は数が少なかったが、1998 年に発生した「和歌山ひ素カレー事件」について考察している論文が数報あった。また、この事件のすぐ後に発生した、会社のポットの湯にアジ化ナトリウムが混入され集団中毒を起こした事例、スーパーマーケットに陳列されたウーロン茶にシアンが混入されて購入者が死亡した事例など、連鎖的に起こった毒物混入についてもともに記載している論文があった。

続いて、入手しやすく、摂取した場合に重篤な健康被害を起こすと考えられる農薬について、「農薬」「混入」「事例」の3語をキーワードとして再検索したところ、約 6,590 件がヒットした。多くは農薬の分析手法や中毒診断・治療方法についての論文で、混入事例に関する論文は少なかったが、2007 年～2008 年に発生した中国産冷凍ギョウザへのメタミドホスの意図的な混入や、2013 年に発生したアクリフーズ群馬工場での冷凍食品へのマラチオンの意図的な混入といった事件について考察している論文が複数あった。

また、「農薬」「混入」「症例」の3語をキーワードとして検索したところ、パラコート剤による中毒事例が多数ヒットした。そのほとんどは自殺企図での飲用事例であったが、1985 年に国内各地で飲料にパラコート剤が混入され、「パラコート連続殺人事件」として多くの死者がでた。そこで「パラコート」「混入」の2語で再検索したところ、当該事件の1症例と思われる報告があった。さらに、農薬と同様、入手が容易な洗剤（界面活性剤）の混入事例についても調査した。「食品」「界面活性剤」「混入」の3語をキーワードとして検索したところ、食品への界面活性剤の混入を想定した分析方法についての論文や界面活性剤の性質等の論文が多く見られた。実際の混入事例として、清涼飲料水への界面活性剤の混入事例を2例発見した。

c. Microsoft Bing での調査

検索エンジンを Microsoft Bing に変更し、「異物混入事例」をキーワードに検索すると約 185,000 件がヒットした。このうち、三重県の公式ホームページで異物混入事例が複数、詳しく紹介されていた。それらは意図的な混入ではなく、原料由来もしくは製造過程での非意図的な混入であり、ゆでうどんに、同一の製造機で製造していた蕎麦の麺が付着してこげ茶色の異物が混入した事例、調理パンに、製造工程で使ったザルが破損し、針金状の金属異物が混入した事例などが紹介されていた。

また、上記の検索結果に給食への異物混入事例に言及するものが多かったため、「給食」「異物」「混入」の 3 語をキーワードとして再検索し、ニュース記事から一部の事例を集めた。給食への異物混入事例は非常に多く、ほとんどが製造過程や輸送過程での非意図的な混入であったが、漂白剤や下剤を意図的に混入させた事例もあった。

d. 小括

上記 a, b, c の調査結果を、異物の分類と異物の種類を、非意図的な混入事例と意図的な混入事例に分けて整理した（表 7, 8）。

e. 分析法

Google scholar で「食品」「異物」「分析」の 3 語をキーワードとして日本語のページを検索すると、約 3,510 件がヒットした。意図的・非意図的な混入の区別に関わらず、異物混入時の分析法として、タンパク質測定、デンプン質測定、木化組織判定、植物繊維判定、骨組織判定、カタラーゼ活性反応試験、微生物検査、遺伝子解析等が挙げられた。また、用いられる分析装置はフーリエ変換赤外分光光度計、蛍光 X 線分析装置、ガスクロマトグラフ（および質量分析計（GC または GC-MS））、高速液体クロマトグラフ（および質量分析計（LC または LC-MS））、アミノ酸分析装置、分光光度計、原子吸光光度計、ICP 発光分析装置等であった。

意図的な異物混入によって重大な健康被害が発生した場合、農薬及び界面活性剤が使われた事例が多かった。そこで、Google scholar で「食品」「農薬」「混入」の 3 語をキーワードとして検索した。そのうち、特に加工食品や市販飲料を対象試料として分析している論文を数点抽出し整理した（表 9）。分析装置は GC-MS や LC-MS が頻用されていた。飲料を対象とした分析法は、試料を希釈してフィルター濾過したものを測定に供するものなど、比較的前処理が簡便であった。一方、加工食品は脂質など夾雑物が多いため、飲料に比べて前処理が煩雑であった。

なお、厚生労働省 医薬食品局 食品安全部基準審査課から、平成 25 年 3 月 26 日付けで「加工食品中に高濃度に含まれる農薬等の迅速検出法について」という事務連絡が発出されている。この中で、インスタントラーメン（油揚げめん（具、スープは除く））、白菜キムチ、コンビーフ、ウナギ蒲焼き（たれを含む）、乾燥エビ、冷凍餃子、レトルトカレー、赤ワイン、バター及びチーズの 10 食品を用いて、コリンエステラーゼ活性阻害作用のある農薬等（有機リン系農薬、カルバメート系農薬）172 種類の LC-MS/MS による分析法が検討されている。

次に、被害者の尿や血液といった生体試料から原因物質を検出する場合も想定されるため、「生体試料」「農薬」の 2 語をキーワードとして検索した。また、睡眠薬の分析方法として毛髪が使用されると記載されている論文が散見されたため、「毛髪」「睡眠薬」の 2 語をキーワードとして再検索した。そのうち、ヒト生体試料を対象試料として分析している論文を数点抽出し整理した（表 10）。

D. 考察

Google scholar に限っても、「異物」「混入」「事例」に関連する論文等は 2009 年以降 100 件を超えており、異物混入に関連する研究が増加していることが示唆された。意図的な混入事例について

の報告等は少なかった。企業等による針等の目視で確認できる異物の対応、また、医療現場や警察等による薬品・薬剤等の混入への対応については、必ずしも論文等で公表されていないと推測される。

表7に示した通り、意図的に混入される異物には薬品・薬剤等に分類される異物、中でも農薬や界面活性剤の混入事例が多かった。いずれも小売店等で容易に入手が可能であり、毒性も高いことから悪用されていると思われる。一方で、アジ化ナトリウムやヒ素といった毒物は、表8に示した事例以降、毒劇物取締法の改正により容易に入手することができなくなっており、事例数が少ないものと推定される。

東京都福祉保健局が公表している東京都、特別区、八王子市及び町田市に寄せられた、過去25年間の食品等による苦情件数（図11）から、「雪印乳業食中毒事件」が発生した平成12年度（2000年度）に苦情件数が前年度の倍近くに増加したこと、その後は約4000件で推移し、「中国産冷凍ギョウザへ農薬混入事件」が発生した平成19年度（2007年度）に再び増加したこと、以降、苦情件数は2000年以前よりも高い水準を保っており、国民の食品の安全に対する関心が高まっていることが伺える。一方、平成10年度（1998年度）には「和歌山ヒ素カレー事件」が発生し、当時ニュースでも大きく取り上げられ多くの国民が認知したと推測されるものの、苦情件数の増加は見られない。この背景には、「和歌山ヒ素カレー事件」は一部地域で調理・提供された食品が原因であったのに対し、以降の事件は国内でよく知られている食品企業から全国に流通する食品が原因であったことが理由と考えられる。密封されたパッケージに包装され、全国に流通している食品は安全であることが大前提であったが、上述の事件によって、その安全性に対する消費者の不信感が高まったために食品への見方が厳しくなったものと推測される。意図的、非意図的に関わらず異物混入事件は企業の信頼を大きく失墜させる。これら事件が、食品防御に対する意識を高めたのは

間違いない。

しかしながら、近年増加しているフードデリバリーサービスの分野では、食品を製造している企業（事業者）側による異物混入対策が万全であっても、配達中や配達後（いわゆる置き配等）の混入に対しては未だ対策が不十分である。特に、明確な意思を持って異物（毒物等）を混入させる場合には、防ぐことが非常に難しい。現在までのところ、フードデリバリーサービスを利用して得た食品による国内での重大な健康被害等のニュース等は確認できないが、今後、標的とされる可能性は高いと思われる。そうした事件が発生した場合に、混入経路や混入した異物の種類、毒物であった場合にはその詳細な情報等の解明が迅速に求められる。

表9、10に示した通り、冷凍ギョウザへの農薬混入事件の影響から、加工食品や飲料に農薬・界面活性剤等が混入した場合を想定した論文が多く公表されており、また、健康障害が生じた場合を想定し、生体試料を分析対象とする論文も数報確認できたが、使用される毒物は予想ができず、今後発生し得る全ての事例に対応するのは困難である。これからさらにフードデリバリーサービスが普及するにつれ、異物混入のリスクは益々高まる。まずそうした事例が発生しないための対策をするのは勿論であるが、発生してしまった場合に迅速な対応ができるよう、今回収集した情報を活用し、関連機関と連携してさらなる議論が為されることを期待する。

(6) 加工食品中の界面活性剤の分析

B. 研究方法

●分析対象化合物

陰イオン界面活性剤の標準品には、直鎖アルキルベンゼンスルホン酸（Linear alkyl benzene sulfonate, LAS）の塩であるデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム（C10-LAS）、ウンデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム（C11-LAS）、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム（C12-LAS）、トリデシルベンゼンスルホン酸ナトリ

ウム (C13-LAS)、及びテトラデシルベンゼン
スルホン酸ナトリウム (C14-LAS) を各 1 mg/mL
含む陰イオン界面活性剤混合標準溶液 (富士フ
イルム和光純薬製)、並びにラウリル硫酸ナト
リウム (SDS) を用いた。

非イオン性界面活性剤の標準品には、*n*-オク
チル-β-D-グルコピラノシド (OG)、及び *N,N*-
ジメチルドデシルアミン=N-オキシド
(DMDAO)、並びにポリオキシエチレンアル
キルエーテル (POE) の一つであるポリオキシ
エチレン (20) ステアリルエーテルを用いた。

また、実試料として、成分表示に「界面活性
剤(18%、直鎖アルキルベンゼンスルホン酸ナト
リウム)、安定化剤」と記載されている A 社台
所洗剤と、「界面活性剤 (34%アルキルエーテ
ル硫酸エステルナトリウム、ポリオキシエチレ
ンアルキルエーテル、アルキルグリコシド)」
と記載されている B 社台所洗剤を用いた。

●分析対象食品

平成 25 年 3 月 26 日付け厚生労働省 医薬食
品局 食品安全部基準審査課 事務連絡「加工食
品中に高濃度に含まれる農薬等の迅速検出法
について」を参考に、インスタントラーメン (油
揚げ麺 (具、スープは除く))、乾燥エビ、及
びコンビーフの 3 食品を用いて検討した。

●前処理法

インスタントラーメンの揚げ麺及び乾燥え
びは、ミルサーで粉砕して均一化した。コンビ
ーフはフードプロセッサーで細切均一化した。

試料 1.0 g を量り取り、アセトニトリル・水
(4 : 1) 混液 10 mL を加え 5 分間振とうした
後、遠心分離 (1,930 ×g, 室温, 5 分間) し、上
澄液を採った。残留物にアセトニトリル・水 (4:
1) 混液 5 mL を加え 5 分間振とうした後、同様
に遠心分離し上澄液を採り、先の上澄み液と合
わせた。

この溶液を 40℃以下で減圧濃縮し、残留物に
水・メタノール (4 : 1) 混液 5 mL、コンビーフ

の場合は水 5 mL を加えて溶かしたものを、あ
らかじめ水・メタノール (4 : 1) 混液 5 mL で
コンディショニングした Oasis HLB ミニカラム
(500 mg/6 cc, Waters 製) に注入し、流出液は
捨てた。水・メタノール (4 : 1) 混液 5 mL で g
減圧濃縮に用いた容器を洗い込んだ後、カラム
に注入し、流出液は捨てた。さらに水・メタノ
ール (4 : 1) 混液 5 mL を注入して流出液を捨て
た後、メタノール 10 mL を注入し、溶出液を
全て採り、メタノールで 10 mL に定容した。こ
の溶液から精確に 2.5 mL を分取し、水を加え
て 5 mL に定容したものを、孔径 0.45 μL フィ
ルター (コスモスピンフィルターH、ナカライ
テスク製) で限外ろ過し、得られたろ液を試料
溶液として LC-MS/MS 分析に供した。

●LC-MS/MS 装置条件

LC 条件

装置: : Acquity UPLC H-Class (Waters 製)

カラム: Inertsil C8-4 (5 μm),

2.1 x 150 mm (GL Sciences 製)

温度: 40 °C

移動相: A) 10 mmol/L 酢酸アンモニウム溶
液、B) メタノール

グラジエント: 0 min: 50%B, 2 min: 50%B,
10 min: 99%B, 15 min: 99%B,
15.1 min: 50%B, 20 min: 50%B

流速: 0.3 mL/min

注入量: 5.0 μL

MS/MS 条件

装置: Xevo TQ-S cronos (Waters 製)

イオン化: ESI (+, -)

Acquisition: SRM or SIM モード

Capillary voltage: 0.25 kV

Source temperature: 150 °C

Desolvation temperature: 500 °C

Cone gas flow: 50 L/hr

Desolvation gas flow: 1,000 L/hr

Cone voltage (CV) and Collision energy (CE):
マニュアル操作で最適化した。定量イオン

は表 12 に示した。

●添加回収試験

A 社台所洗剤及び B 社台所洗剤をそれぞれ水に溶かして 1.0 g/mL の水溶液を調製し、洗剤原液とした。両原液を等量ずつ混合し、水で希釈して A, B 混合溶液とした。食品試料への添加には 20 mg/mL の A, B 混合溶液を用いた。マトリックス添加標準溶液（終濃度 0.1 mg/mL）は、ブランク試料調製過程のミニカラム溶出液に 1.0 mg/mL A, B 混合溶液を加え、水で定容して調製した。

定量は、1.0 mg/mL の A, B 混合溶液 1 mL に 50% メタノール水溶液を加えて希釈し 0.2 mg/mL としたものを回収率 200% 相当の検量線用標準溶液として扱い、これをさらに 50% メタノール水溶液で希釈して 25%, 50%, 100%, 125%, 及び 150% 相当濃度の検量線用標準溶液を調製し、対象化合物のピークの面積値から検量線を作成し絶対検量線法により実施した。

C. 研究結果

試薬メーカーから販売されている界面活性剤の標準品各種を用いて、LC-MS(/MS)の分析法を検討した。まず、MS 条件を検討し、表 1 にまとめたイオンで測定することとした。

続いて LC 条件を検討した。LAS は直鎖アルカンとベンゼンスルホン酸が結合したものであるが、直鎖アルカンへのベンゼンスルホン酸の結合位置によって異性体が存在するため、分析カラムにオクタデシルシリル化シリカゲル (C18) カラムを用いると、分離能が高すぎてピークが割れる。そのため、オクチルシリル化シリカゲル (C8) カラムを用いた。移動相及びグラジエントについて検討し、「B 研究方法」の項に記載の条件で分析したところ、LAS はどの鎖長のものも 1 本のピークとして検出され、他の界面活性剤も確認できた (図 4)。

A 社及び B 社の界面活性剤を水に溶かし、検討した LC-MS/MS 条件で確認したところ、表示

に記載の界面活性剤が確認できたことに加え、MS スペクトルから、標準品が販売されていない界面活性剤と思われるピークも検出された。実試料に近いものでの評価を考慮し、A 社及び B 社の洗剤を等量ずつ混合し適宜希釈した A, B 混合溶液を用い、標準品が販売されている界面活性剤を分析対象化合物とした。ただし、B 社混合溶液に含まれる POE は保持時間、MS スペクトルがポリオキシエチレン (20) ステアリルエーテル標準品と一致しないものが 4 種検出されたが、このうち MS スペクトルからポリオキシエチレン (9) ウンデシルエーテル (POE (C11))、またはポリオキシエチレン (9) トリデシルエーテル (POE (C13)) と推定されたピークを検討対象とした (図 13)。

インスタントラーメンを用いて抽出溶媒の種類と液量等について検討した。A, B 混合溶液を添加した試料と無添加の試料から同様に抽出し、無添加の試料から調製したマトリックス標準溶液に対する回収率を評価した。抽出溶媒の組成等を比較検討した結果、アセトニトリル・水 (4 : 1) 混液 10 mL 及び 5 mL で 1 回ずつ抽出し、遠心分離で不溶物を除去する方法を採用した。精製は、既報を参考にジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体ミニカラム (Oasis HLB, Waters 製) で精製する方法を検討し最適化を図った。

検討した分析法の妥当性を評価するため、実施者 1 名が、同一の添加試料を用いて 1 回 5 併行、1 日の添加回収試験を実施した (表 12)。「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」を参考に、目標は真度 (回収率) 70~120%、併行精度 10 RSD% 未満とした。陰イオン界面活性剤のうち C10~C12-LAS は、インスタントラーメン及びコンビーフで良好な真度・精度であったが、乾燥えびからは十分に回収されなかった。アルキル鎖長が伸びた C13-LAS 及び C14-LAS は、いずれの加工食品からも回収率が低下した。SDS は、コンビーフからの回収のみ良好であった。非イオン性界面活性剤は、OG のインスタ

ントラーメンからの回収と POE (C11)のコンビーフからの回収は目標値を満たしたが、それ以外は本法による回収不良、あるいは回収不能であることが判明した。

D. 考察

陰イオン界面活性剤は、石けんをはじめ古くから多くの種類が開発され、合成洗剤やシャンプーなど、その使用量は全界面活性剤の約 1/3 を占めている。特に直鎖アルキルベンゼンスルホン酸塩 (LAS) は洗浄力、浸透性に優れ、適度な泡安定性を有し価格も低いことから、家庭用合成洗剤の主力として大量に使われる。そのため、水生生物の保全に係る環境基準にて基準値が設定されている。また、非イオン性界面活性剤は、水に溶けてもイオン化しないため水の硬度や電解質の影響を受けにくく、他の界面活性剤と併用できるうえ、浸透性や洗浄力も十分であり、近年、陰イオン界面活性剤と並ぶ量が使用されている。

陰イオン界面活性剤を主成分とする A 社台所洗剤と、非イオン性界面活性剤を主成分とする B 社台所洗剤を、インスタントラーメンから抽出・精製して定量する分析法を検討したところ、C10～C12-LAS 及び OG の回収率は良好で妥当性評価の目標値を満たしたが、アルキル鎖長の長い LAS や SDS、OG 以外の非イオン性界面活性剤への適用は難しいと考えられる。POE 以外、M. std./S. std. の値が 1.00 に近いことから、十分に抽出できていないと考察した。また、本法は、コンビーフ中に混入する陰イオン界面活性剤の定量には適用可能だが、コンビーフ中の非イオン性界面活性剤の分析、並びに乾燥えびに混入する界面活性剤の分析には、抽出溶媒や精製方法の改良検討が必要と考察した。

E. 結論

LC-MS/MS による血液・尿等人体試料中の高極性農薬の分析法、ICP-MS による人体試料中のカドミウムの分析法、蛍光検出ポストカラム HPLC 法による加工館中シアン化物の簡易分析法、及び

蛍光検出ポストカラム HPLC 法による人体試料中シアン化物イオン及びチオシアン酸イオンの迅速同時分析法を開発した。また、食品への毒物・異物混入事例の調査と、混入した毒物・異物と分析法についての整理を行い、加工食品中の界面活性剤の分析法を検討した。これらの分析法は、食品テロ等、意図的毒物混入事件発生時に有用であり、また、人体試料中の毒物等分析法は、有害物質の代謝等に関する基礎研究にも応用可能と期待できる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 田口貴章、難波樹音、山下涼香、岸美紀、赤星千絵、岡部信彦、穂山浩. 食品テロ対策のための LC-MS/MS による血液・尿等人体試料中のカーバメート系農薬の一斉分析法の検討. *日本食品化学学会誌*, **29(2)**, 77-84 (2022).
2. Akiyama H, Ishibashi A, Kai T, Kikuchi A, Taguchi T, Fukiwake T, Tsutsumi T, Asakura H, Ito R. Determination of Cyanide and Cyanoglycosides in Sweetened Bean Paste by HPLC with Fluorescence Detection. *Biol. Pharm. Bull.*, **46**, 1024–1026 (2023).
3. 古澤魁世, 菊島優奈, 葛西伶乃凜, 岩崎雄介, 伊藤里恵, 穂山浩, 蛍光検出 HPLC を用いた杏仁を含む食品中のシアン化物イオン及びシアノ配糖体の定量, *分析化学*, 2024 in press.
4. Ito R, Kikuchi A, Ishibashi A, Kai T, Terashima A, Iwasaki Y, Taguchi T, Fukiwake T, Tsutsumi T, Imamura T, Akiyama H, Monitoring of cyanogenic compounds behavior during the manufacturing process of sweetened bean paste. *Heliyon (in submission)*.

2. 学会発表

1. 穂山浩. 残留農薬等の基準値設定の動向、こ

れにかかわる作残試験及び試験法の今後．残留農薬分析国際交流会 2021 ウェブセミナー（Web 開催）2021 年 5 月 24 日．

2. 田口貴章、難波樹音、穠山浩．食品テロ対策のための血液・尿等人体試料中のヒ素等重金属の分析法検討．日本食品衛生学会 第 117 回食品衛生学会学術講演会（Web 開催）2021 年 10 月 26 日．
3. 穠山浩．残留農薬等のレギュラトリーサイエンス．日本食品衛生学会ブロックイベント食品に関するリスクコミュニケーション公開セミナー（Web 開催）2021 年 12 月 10 日．
4. 石橋愛理、甲斐剛志、菊地彩香、伊藤里恵、田口貴章、堤智昭、朝倉宏、穠山浩．加糖餡中のシアン化合物の分析法の開発．日本食品化学学会第 28 回総会・学術大会（東京）2022 年 5 月 19 日．
5. 菊地彩香、石橋愛理、甲斐剛志、伊藤理恵、田口貴章、堤智昭、朝倉宏、穠山浩．HACCP における製造工程を通じた加糖餡中シアン化合物の動態．日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会 第 8 回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム（東京）2022 年 8 月 26 日．
6. 田口貴章、山下涼香、穠山浩、堤智昭．食品テロ対策のための LC-MS/MS による血液・尿等人体試料中の高極性農薬の分析法検討．日本食品衛生学会第 118 回学術講演会（長崎）2022 年 11 月 11 日．
7. 古澤魁世、菊島優奈、甲斐剛志、伊藤里恵、

田口貴章、堤智昭、穠山浩．食品テロ対策のためのヒト血液中のシアン化物イオン及びチオシアン酸イオンの同時分析法の確立．日本食品化学学会第 29 回総会・学術大会（富山）2023 年 6 月 8 日．

8. 菊島優奈、古澤魁世、伊藤里恵、穠山浩．いわゆる健康食品中のシアン化合物の分析法の分析．日本食品化学学会第 29 回総会・学術大会（富山）2023 年 6 月 8 日．
9. 田口貴章、難波樹音、穠山浩、堤智昭．食品テロ対策のための血液・尿等人体試料中のヒ素等重金属の分析法検討（第 2 報）．日本食品衛生学会第 119 回学術講演会（東京）2023 年 10 月 12 日．
10. 葛西伶乃凜、古澤魁世、菊島優奈、甲斐剛志、伊藤理恵、岩崎雄介、田口貴章、堤智昭、今村知明、穠山浩．蛍光検出ポストカラム HPLC 法を用いたヒト血液及び尿試料におけるシアン化物イオン及びチオシアン酸イオンの分析法の確立．日本薬学会 第 144 年会（横浜）2024 年 3 月 30 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

表 1. 人工尿の組成

尿素	25.0 g
塩化ナトリウム	9.0 g
りん酸水素二ナトリウム（無水）	2.5 g
塩化アンモニウム	3.0 g
りん酸二水素カリウム	2.5 g
クレアチニン	2.0 g
亜硫酸ナトリウム（無水）	1.5 g
蒸留水	1.0 L

表 2. 定量イオン条件

No.	農薬	Precursor ion (m/z)	Product ion (m/z)	No.	農薬	Precursor ion (m/z)	Product ion (m/z)
1	Carbofuran-3-hydroxy	238.0	181.0	29	Isoprocarb	194.1	95.1
2	Acephate	183.9	142.8	30	IsoxathionOxon	298.2	242.2
3	Acetamiprid	223.0	126.0	31	Lenacil	235.2	153.1
4	Atrazine	216.1	174.1	32	Metamidophos	141.9	93.9
5	Bitertanol	338.1	70.1	33	Methomyl	162.9	105.9
6	Bromacil	261.0	204.9	34	Mevinphos_Cys	225.1	127.1
7	Carboxin	236.0	143.0	35	Mevinphos_Trans	225.1	127.1
8	Cyanazine	241.0	214.0	36	Monocrotophos	224.1	193.1
9	Cyproconazole	292.1	70.1	37	Myclobutanil	289.1	70.2
10	Dichlorvos	221.0	109.0	38	Norflurazon	304.1	284.1
11	Demeton-S-methyl	231.1	89.1	39	Omethoate	214.0	124.8
12	Dichloran	205.1	175.0	40	Oxadixyl	279.1	219.0
13	Dicrotophos	238.0	112.0	41	Oxamyl	237.0	72.0
14	Difenoconazole	406.1	250.9	42	Phosphamidon	300.1	174.1
15	Dimethoate	230.0	198.8	43	Propoxur	210.1	110.9
16	Fenamiphos	304.1	217.1	44	Pyroquilon	174.0	132.0
17	Fenbuconazole	337.0	70.1	45	Quinoclamine	208.0	89.0
18	Fensulfothion	309.0	157.1	46	Simazine	202.0	124.0
19	Flusilazole	316.0	247.0	47	Simetryn	214.0	124.0
20	Flutriafol	302.1	70.1	48	Spiroxamine	298.4	144.2
21	Fosthiazate	284.0	104.0	49	TCMTB	239.1	180.1
22	Glufosinate	182.2	136.2	50	Tetraconazole	372.0	70.1
23	Glyphosate	170.1	88.1	51	Thiifluzamide	524.9	125.1
24	Hexaconazole	314.1	70.1	52	Tolfenpyrade	384.2	197.2
25	Hexazinone	253.1	171.1	53	Triadimenol	296.1	70.0
26	Imazamethabenz methyl	289.2	86.2	54	Tricyclazole	190.0	136.0
27	Imibenconazole	411.0	125.0	55	XMC	180.3	123.2
28	Iprodione	330.0	245.0				

表 3. 人体試料中高極性農薬の補正真度（回収率）

No.	農薬	水試料		血液試料		人工尿試料	
		補正真度 (%)	並行精度 (RSD%)	補正真度 (%)	並行精度 (RSD%)	補正真度 (%)	並行精度 (RSD%)
1	Carbofuran-3-hydroxy	94.5	3.8	97.6	2.8	86.8	5.8
2	Acephate	94.3	3.2	73.7	5.2	76.0	9.1
3	Acetamiprid	92.3	2.8	123.0	2.1	89.7	4.9
4	Atrazine	90.0	3.3	117.6	2.5	113.6	3.6
5	Bitertanol	51.2	12.0	107.3	9.4	51.0	26.1
6	Bromacil	95.0	3.6	82.8	4.6	88.7	9.0
7	Carboxin	89.0	2.9	91.5	4.7	128.1	5.9
8	Cyanazine	92.8	6.0	104.2	2.4	95.3	6.1
9	Cyproconazole	85.8	3.3	105.0	1.3	108.7	3.3
10	Dichlorvos	91.6	2.2	73.7	3.8	92.2	5.3
11	Demeton-S-methyl	85.9	4.1	109.4	3.0	100.2	5.9
12	Dichloran	78.2	102.3	62.5	0.0	-	-
13	Dicrotophos	93.2	2.0	111.7	1.5	100.5	4.6
14	Difenoconazole	55.2	15.0	99.3	16.9	82.3	15.0
15	Dimethoate	92.2	3.4	110.4	4.3	94.9	5.2
16	Fenamiphos	78.2	3.0	109.4	1.8	116.6	3.4
17	Fenbuconazole	68.0	6.3	66.9	4.8	53.2	5.5
18	Fensulfothion	89.4	1.8	107.7	2.9	97.4	4.3
19	Flusilazole	77.6	3.5	103.7	4.4	89.3	5.1
20	Flutriafol	88.6	2.5	100.4	2.0	104.7	2.6
21	Fosthiazate	91.4	1.7	105.8	2.1	174.5	5.6
22	Glufosinate	59.8	3.0	41.6	28.9	29.6	12.6
23	Glyphosate	80.0	13.3	84.5	7.4	118.8	10.5
24	Hexaconazole	77.5	4.4	120.0	8.0	95.1	8.3
25	Hexazinone	94.2	4.0	109.2	2.0	99.5	6.0
26	Imazamethabenz methyl	91.1	2.3	112.0	2.3	100.3	4.7
27	Imibenconazole	21.8	8.7	286.1	2.4	122.0	7.8
28	Iprodione	84.9	16.8	62.4	19.4	65.0	17.1
29	Isoprocarb	90.7	2.7	101.9	1.7	119.9	4.8
30	IsoxathionOxon	82.1	4.7	3.2	5.1	138.5	5.3
31	Lenacil	93.9	1.8	99.8	2.1	128.5	3.0
32	Metamidophos	93.3	1.3	80.1	2.7	56.7	11.7
33	Methomyl	91.4	3.4	141.1	3.7	148.8	4.6
34	Mevinphos_Cis	90.8	3.3	112.2	2.0	99.2	5.2
35	Mevinphos_Trans	94.5	4.2	102.5	2.1	92.0	3.6
36	Monocrotophos	93.9	2.9	113.8	2.0	104.7	5.4
37	Myclobutanil	82.7	2.6	72.6	1.5	59.0	2.3
38	Norflurazon	90.5	6.4	97.3	3.2	128.1	4.7
39	Omethoate	91.1	0.7	102.1	7.7	80.3	5.9
40	Oxadixyl	90.3	3.7	105.7	4.1	103.4	4.9

表 3. 人体試料中高極性農薬の補正真度（回収率）（つづき）

No.	農薬	水試料		血液試料		尿試料	
		補正真度 (%)	並行精度 (RSD%)	補正真度 (%)	並行精度 (RSD%)	補正真度 (%)	並行精度 (RSD%)
41	Oxamyl	93.8	2.1	99.8	2.0	80.9	5.0
42	Phosphamidon	93.3	4.1	109.8	2.1	100.4	6.0
43	Propoxur	90.9	2.8	101.2	1.9	100.7	4.2
44	Pyroquilon	91.1	2.3	98.8	3.1	95.9	6.2
45	Quinoclamine	100.2	8.2	76.2	7.2	90.5	9.2
46	Simazine	92.9	4.4	108.2	2.6	108.8	9.2
47	Simetryn	88.1	3.7	108.7	2.7	101.8	5.7
48	Spiroamine	71.1	12.0	101.5	1.7	83.0	5.4
49	TCMTB	82.8	4.0	-	-	77.2	4.1
50	Tetraconazole	77.7	4.0	97.4	2.6	89.0	3.6
51	Thiifluzamide	74.9	4.0	36.7	9.4	38.1	9.2
52	Tolfenpyrade	20.9	8.3	88.3	4.3	26.5	9.0
53	Triadimenol	87.3	2.6	100.2	2.9	94.8	2.2
54	Tricyclazole	89.9	3.8	104.7	2.7	100.7	6.9
55	XMC	93.7	2.4	99.0	1.7	128.8	4.1

注 1) - : Not detected.

注 2) 黄色または橙色は目標値を逸脱したもの。

表 4. ヒ素及びカドミウムの添加回収試験結果

試験 実施 年度	対象 金属	水試料				血液試料				尿試料			
		回収率 真度 (%)	並行 精度 (RSD%)	マトリックス 効果	補正 真度 (%)	回収率 真度 (%)	並行 精度 (RSD%)	マトリックス 効果	補正 真度 (%)	回収率 真度 (%)	並行 精度 (RSD%)	マトリックス 効果	補正 真度 (%)
R02	As	99.7	3.5	1.14	87.5	102.7	3.1	1.20	85.6	102.2	2.9	1.21	84.5
R03	As	104.8	9.7	1.13	92.4	104.4	6.4	1.18	88.4	113.3	2.9	1.11	101.9
	Cd	113.0	4.4	1.12	100.8	100.5	7.7	1.16	86.4	108.5	2.9	1.19	91.2

表 5. 書籍中の非意図的な異物混入事例（一部抜粋）

分類	異物の種類
虫	クロキンバエ
鉱物性	金属片
動物性	ネズミの糞
原料由来	黒い異物
その他	電線カバー（ビニール）
その他	ゴム手袋の破片

表 6. 「異物」、「混入」及び「事例」の3語検索によるヒット数の経年変化

年	ヒット数 (件)	年	ヒット数 (件)	年	ヒット数 (件)
2000	58	2008	106	2016	129
2001	74	2009	109	2017	159
2002	67	2010	122	2018	128
2003	95	2011	158	2019	119
2004	84	2012	115	2020	101
2005	86	2013	105	2021	113
2006	92	2014	138	2022	61
2007	82	2015	129		

表 7. 非意図的な異物混入事例の異物の分類

分類	異物	食品	分類	異物	食品
虫	ハエ	トマトジュース	繊維	布の切れ端	スナック菓子
虫	ゴキブリ	豆腐	繊維	糸状異物	焼洋菓子
虫	詳細不明	洋菓子	繊維	糸状異物	ケーキ
虫	ハエ	惣菜	繊維	糸状異物	スナック菓子
鉱物性	金属片	サケ缶詰	繊維	糸状異物	惣菜
鉱物性	金属片	豆大福	繊維	糸状異物	牛乳（瓶入り）
鉱物性	針金状金属	和菓子	繊維	糸状異物	ココナッツクラッカー
鉱物性	針金状金属	和菓子	原料由来	黒い異物	ポテトチップス
鉱物性	針金状金属	調理パン	原料由来	こげ茶色異物	ゆでうどん
鉱物性	針金状金属	給食	原料由来	竹様異物	中華まんじゅう
鉱物性	石	豆菓子	原料由来	茶色異物	ウイスキー
鉱物性	釘	洋風きんとん	原料由来	黒色粒状異物	粉ミルク
動物性	ネズミの糞	輸入冷凍枝豆	その他	プラスチック片	氷菓
動物性	毛髪	惣菜	その他	紙片	お好み焼き
動物性	魚の骨	たこ焼き（冷凍）	その他	電線カバー（ビニール）	菓子パン
薬剤・薬品等	農薬	豆腐	その他	ゴム手袋の破片	惣菜
薬剤・薬品等	界面活性剤	揚げパン	その他	ポリエチレン製手袋	惣菜
薬剤・薬品等	界面活性剤	給食（牛乳）	その他	絆創膏	飲食店のスパゲティ
			その他	ビニール	中華まんじゅう

表 8. 意図的な毒物・異物混入事例

分類	異物	食品	分類	異物	食品
鉱物性	針	カップ麺	薬剤・薬品等	農薬	もち菓子
鉱物性	針	レトルト食品・惣菜	薬剤・薬品等	農薬	冷凍ギョウザ
動物性	排泄物	給食	薬剤・薬品等	農薬	冷凍食品
薬剤・薬品等	アジ化ナトリウム	ポットの湯	薬剤・薬品等	下剤	給食
薬剤・薬品等	亜ヒ酸	カレー	薬剤・薬品等	界面活性剤	緑茶
薬剤・薬品等	青酸	ウーロン茶	薬剤・薬品等	界面活性剤	飲料製品
薬剤・薬品等	農薬	コーヒー	薬剤・薬品等	漂白剤	給食
薬剤・薬品等	農薬	清涼飲料水	その他	タバコ	漬物
薬剤・薬品等	農薬	清涼飲料水	その他	包装紙	給食

表 9. 食品中の混入異物（農薬・界面活性剤・その他）の分析法

測定機器	対象試料	分析対象物質	分析法概要	出典
GC-FPD GC-MS	加工食品 （インスタントラーメン、白菜キムチ、ワイン（赤）、コンビーフ、ウナギ蒲焼き、チーズ、バター、乾燥エビ、冷凍ギョウザ、レトルトカレー）	有機リン系農薬 カルバメート系農薬 ピレスロイド系農薬 有機窒素系農薬	酢酸エチルで抽出し、DSC-C18、ENVI-Carb 及び InertSep PSA ミニカラムまたは K-Solute、InertSep C18、InertSep GC 及び PSA ミニカラムで精製し、GC-MS 及び GC-FPD で測定する。	小林麻紀ら、 食衛誌(2011), 52 (4), 226-236.
GC-MS	加工食品 （冷凍えびドリア、冷凍餃子、冷凍あじ竜田揚げ、白菜キムチ、レトルトカレー） 未加工の鶏砂肝	有機リン系農薬	酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾固後、n ヘキサン飽和アセトニトリル及びアセトニトリル飽和 n-ヘキサンを加え、分散固相 (PSA) を加えて振とうした後アセトニトリル層を分取し、GC-MS で測定する。	福光徹ら、 神奈川県衛生研究所研究報告 (2017), 47, 14- 19.
LC-QTOF-MS	ビール	農薬	ガス抜きしたビールを 0.20 µm PTFE フィルターで濾過し、LC-QTOF-MS で測定する。	鷺田和人ら、 日本醸造協会 (2019), 114(5), 287-293.
LC-MS	加工食品 （豚汁、カレー、きんぴらごぼう）、 和風ドレッシング	界面活性剤 （LAS 標準品および市販洗剤各種を標準品として使用）	アセトニトリルまたはアセトニトリル及びヘキサンで抽出し、水に転溶後、Oasis PRiME HLB で精製し、LC-MS で測定する。	柿本葉ら、 大阪健康安全基盤研究所研究年報 (2020), 2020 (4), 37-42.
LC-MS/MS	加工食品 （白菜キムチ、オレンジマーマレード、レーズン、梅干し、ウスターソース）	農薬	試料に水を加えて浸潤させ、アセトニトリルで抽出し、塩析・脱水後、グラフアイトカーボン/PSA ミニカラムで精製し、LC-MS/MS で測定する。	福井直樹ら、 食衛誌(2013), 54 (6), 426-433.
LC-QTOF-MS	飲料	界面活性剤 （35% ラウリルジメチルアミノ酢酸、N,N-ジエタノールラウリン酸アミド、ラウリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム表運品および市販洗剤）	分析試料を 0.02 µm PTFE フィルターで濾過し、LC-QTOF-MS で測定する。 シャンプーなどの混濁したものは水で希釈して遠心分離した上清を、上記同様フィルター濾過して LC-QTOF-MS で測定する。	宮本靖久ら、 食衛誌(2014), 55 (6), 261-268.
GC-MS GC-PFPD	冷凍餃子 米	農薬	酢酸エチルで抽出し、濃縮してアセトニトリルを加えた後、C18 及び ENVI-Carb/NH2 ミニカラムで精製し、ヘキサンに転溶して GC-MS 及び GC-PEPD で測定する。	宮本伊織ら、 生活衛生 (2010), 54 (1), 41-48.

表 9. 食品中の混入異物（農薬・界面活性剤・その他）の分析法（つづき）

測定機器	対象試料	分析対象物質	分析法概要	出典
LC-MS/MS	飲料 （茶類、ジュース類、炭酸飲料、コーヒー、栄養ドリンク、牛乳、アルコール飲料等 3 5 種類）	農薬	アセトニトリルで抽出し、塩析・脱水して遠心分離後、GCB/PSA ミニカラムで精製し、LC-MS/MS で測定する。	福井直樹ら，食 衛 誌 (2012), 53(4), 183-193.
LC-MS	飲料 （麦茶、烏龍茶、20%アップルジュース、コーラ、乳酸菌飲料、豆乳、牛乳）	界面活性剤 （LAS 標準品および市販洗剤各種を標準品として使用）	アセトニトリルで徐タンパク後、水に転溶して Oasis PRiME HLB で精製し、LC-MS で測定する。	柿本葉ら，大阪健康安全基盤研究所研究年報(2019), 2019(3), 48-56.
PESI-MS	飲料 （麦茶、コーラ、スポーツドリンク、ミルクティー）	界面活性剤 農薬製剤 睡眠薬錠剤	2-プロパノールを等量添加して希釈し、PESI-MS で測定する。	和田美暁ら，日本法科学技術学会誌 (2021), 26(1), 1-15.
GC-MS	加工食品 （冷凍ピザ）	農薬	【GC-MS 測定試料】 超臨界流体抽出後、抽出液を乾固し、ヘキサン及びアセトニトリルで液液分配する。アセトニトリル層をアセトン/ヘキサン混液に転溶後、GC/PSA で精製し、アセトンに転溶して GC-MS で測定する。 【LC-MS/MS 測定】 アセトニトリル/水混液を加えて超音波抽出し、抽出液に水及びメタノールを加えて 0.2 μm 非水系マイクロフィルターで濾過した後、LC-MS/MS で測定する。	山本理世ら，熊本県保健環境科学研究所報 (2013), 43, 30-40.

表 10. ヒト生体試料中の混入異物（農薬・界面活性剤・その他）の分析法

測定機器	対象試料	分析対象物質	分析法概要	出典
LC-MS	ヒト尿 ヒト血液	農薬 （パラコート、ジクワット）	【尿試料】 遠心分離後上清に水と OasisWCX 分散固相を加えて分散固相抽出する。 【血液試料】 スルホサリチル酸水溶液を加えて徐タンパクする。 【上記操作後の尿試料または血液試料】 酸化反応後、OasisHLB で精製し、移動相に転溶して LC-MS で測定する。	鈴木雄亮ら，法科学技術 (2016), 21(1), 57-65

表 10. ヒト生体試料中の混入異物（農薬・界面活性剤・その他）の分析法（つづき）

測定機器	対象試料	分析対象物質	分析法概要	出典
MAL-DI-TOF-MS LC-MS	ヒト尿 ヒト血液	農薬 (パラコート、ジクワット)	【尿試料】 遠心分離後上清に水と OasisWCX の固相懸濁液を加えて抽出・洗浄し、MALDI-TOF-MS 及び LC-MS で測定する。 【血液試料】 アセトニトリルで徐タンパクし、OasisWCX 固相懸濁液を加えて抽出・洗浄した後、MALDI-TOF-MS 及び LC-MS で測定する。	鈴木雄亮ら，法科学技術(2019), 24(1), 49-61
LC-MS/MS	人工尿 ヒト血液	農薬 (有機リン系農薬)	試料に 2 倍量メタノールを加えて攪拌し、4℃で静置後、遠心分離後上清を限外ろ過して LC-MS/MS で測定する。	田口貴章ら，日本食品化学学会誌 (2020), 27(1), 33-39
LC-MS/MS	人工尿 ヒト血液	農薬 (カーバメート系農薬)	試料に 2 倍量メタノールを加えて攪拌し、4℃で静置後、遠心分離後上清を限外ろ過して LC-MS/MS で測定する。	田口貴章ら，日本食品化学学会学会誌(2022), 29(2), 77-84
LC-MS	ヒト血清	農薬 (有機リン系農薬、カーバメート系農薬)	Oasis HLB 及び InertSep Active Carbon Jr.で精製し、メタノールに転溶して LC-MS で測定する。	宮澤孝仁ら，医学検査 (2014), 63(4), 399-406
GC-MS/MS LC-MS/MS	毛髪	睡眠薬	リン酸塩緩衝液中で 1 夜放置し、ジエチルエーテル/ジクロルメタンで液液抽出して GC-MS/MS 及び LC-MS/MS で測定する。	中島憲一郎，分析化学 (2008), 57(10), 783-799 (総説論文)

表 11. 界面活性剤標準品の定量イオン

化合物	イオン化	モード*	定量	定性	保持時間 (分)
C10-LAS	ESI (-)	SRM	297.2 > 183.2	297.2 > 119.2	8.7
C11-LAS			311.3 > 183.2	311.3 > 119.2	9.1
C12-LAS			325.3 > 183.2	325.3 > 119.2	9.4
C13-LAS			339.3 > 183.2	339.3 > 119.2	9.8
C14-LAS			353.3 > 183.2	353.3 > 119.2	10.1
SDS			265.2 > 97.0	265.2 > 119.2	8.4
OG	ESI (+)	SIM	310.4 > 163.1	310.4 > 119.2	6.1
DMDAO			230.3 > 58.1	230.3 > 119.2	9.3
POE (C11)			587	-	10.0
POE (C13)			615	-	10.6

*: SRM : 選択反応モニタリング、SIM : 選択イオンモニタリング。

表 12. 添加回収試験における回収率

化合物	インスタントラーメン			乾燥えび			コンビーフ		
	真度 (%)	併行精度 (RSD%)	M. std./ S. std.	真度 (%)	併行精度 (RSD%)	M. std./ S. std.	真度 (%)	併行精度 (RSD%)	M. std./ S. std.
C10-LAS	88.2	4.0	0.98	23.5	71.5	1.05	94.4	1.7	0.99
C11-LAS	82.2	4.5	1.01	28.1	69.8	0.85	100.1	3.0	1.00
C12-LAS	80.6	7.2	1.00	52.7	42.0	0.98	93.8	3.8	1.02
C13-LAS	56.4	8.5	0.97	47.9	14.7	0.68	71.8	2.9	0.87
C14-LAS	35.7	22.6	1.00	38.3	17.1	0.23	62.9	17.0	0.62
SDS	64.3	2.2	1.01	28.6	72.6	1.27	102.4	1.4	1.02
OG	85.7	7.8	0.91	11.3	23.1	1.09	73.0	42.7	1.01
DMDAO	12.4	50.1	0.98	-	-	0.92	48.6	6.3	0.92
POE (C11)	2.7	70.4	0.98	64.8	14.5	0.74	93.6	2.0	0.96
POE (C13)	-	-	0.56	-	-	0.66	-	-	1.01

*1: M. std./S. std.は溶媒標準溶液に対するマトリックス添加標準溶液のピーク面積比.

*2: グレーの欄は目標を満たさなかったもの.

*3: 欄の-表記は算出不能の意.

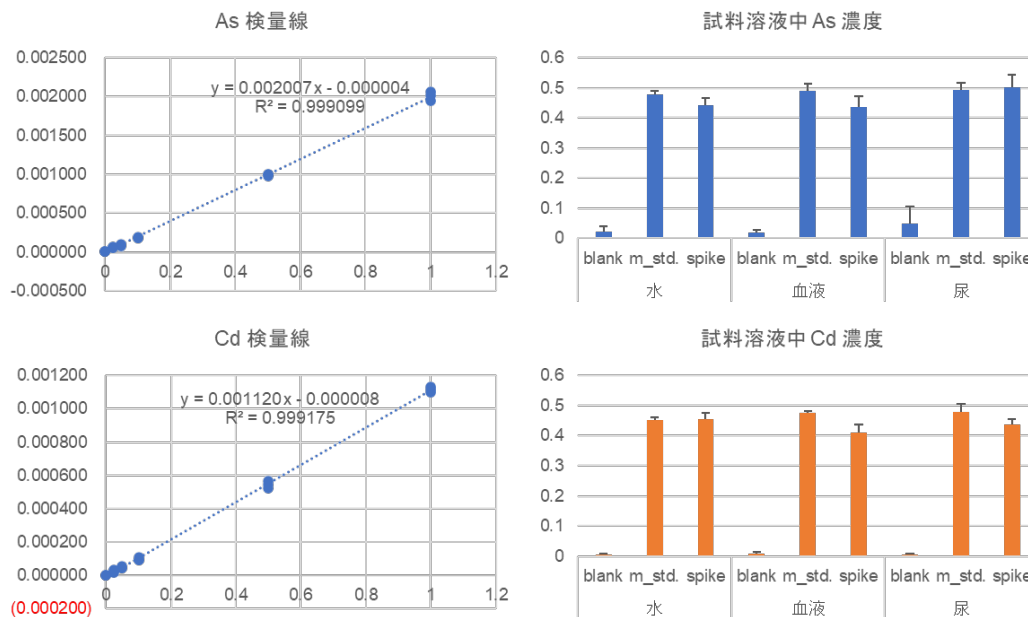


図 1. ヒ素及びカドミウムの検量線と試料溶液中濃度 (ng/mL) .

シアン含有豆を用いた生餡の製造工程フローにおける採材

- ①原料豆 (白いんげん豆⇒3検体)
- ②浸漬後の豆 (60°Cまたは常温水で4 h浸漬後⇒計6検体)
- ③洗切の回数 (0回、1回⇒計6検体)
- ④保温後の翌日の温度 (3検体)
- ⑤包装後製品 (生餡製品⇒3検体)

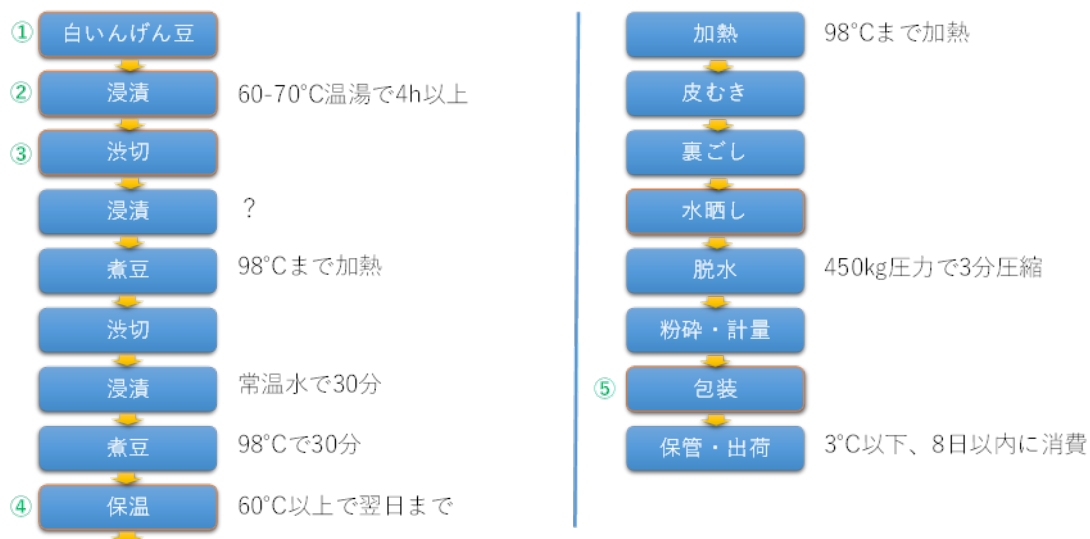


図 2. 生餡の製造工程フローと採材

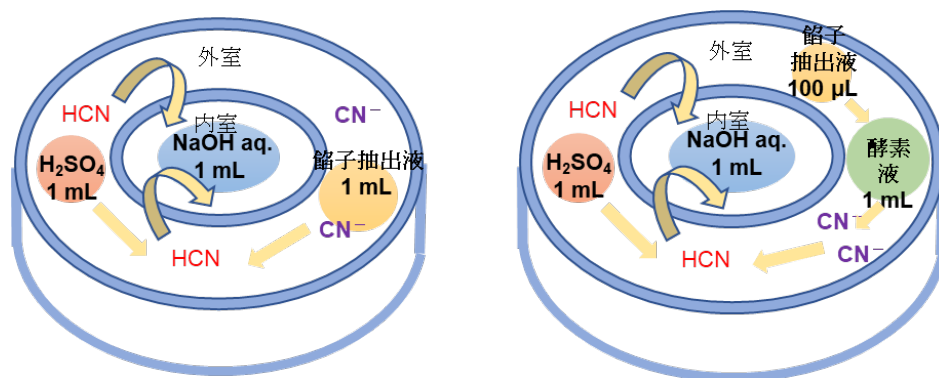


図 3. コンウェイ皿を用いた拡散法の概略図. 左) 遊離シアンの分析、右) シアノ配糖体の分析.

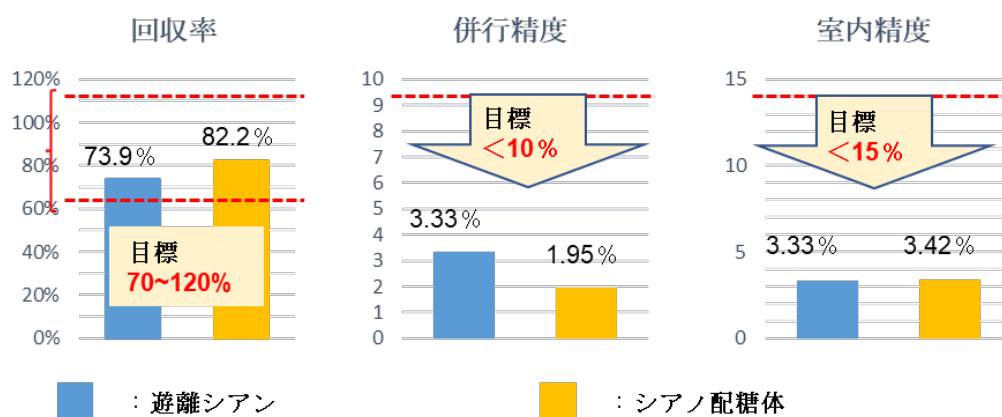


図 4. 生餡中のシアニ化物イオンの分析法の妥当性評価試験結果.

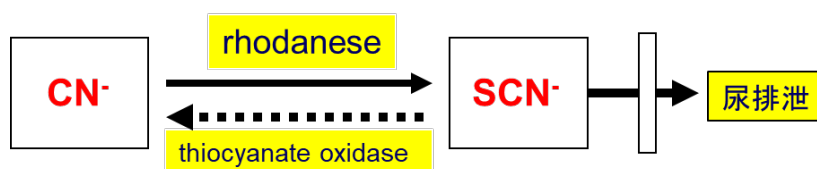
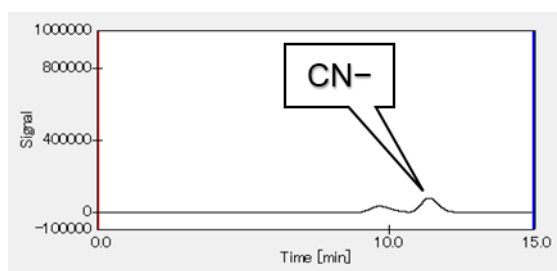
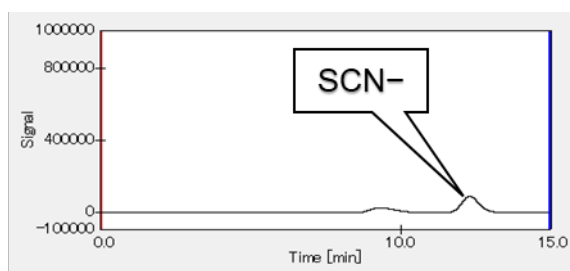


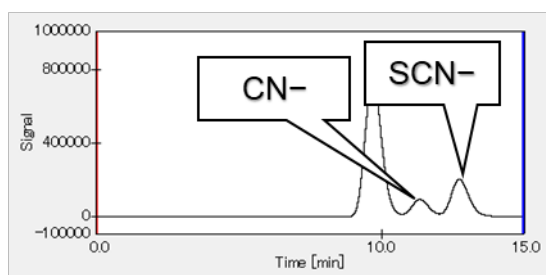
図 5. 生体内シアニイオン代謝経路.



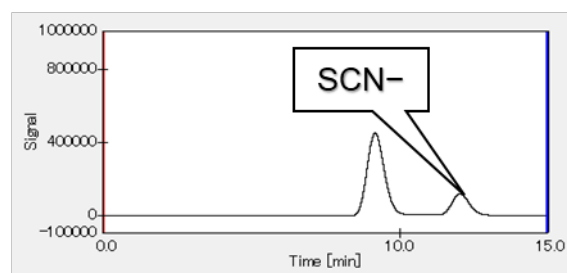
0.1 ppmシアン 標準液



0.1 ppmチオシアン 標準液



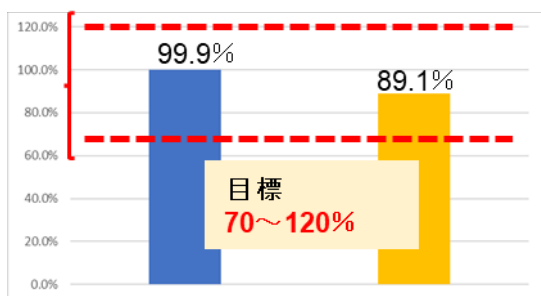
血液sample



ブランク

図 6. シアン化物イオン及びチオシアン酸イオンのクロマトグラム例.

回収率



併行精度

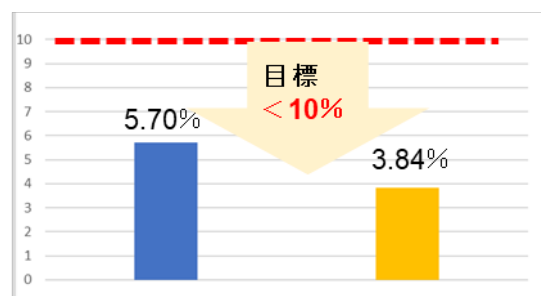
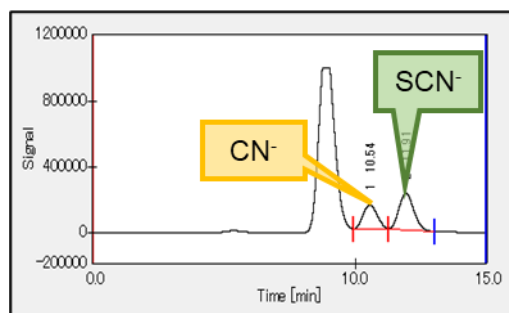


図 7. 血液中シアン化物イオン及びチオシアン酸イオンの分析法の添加回収試験結果.

A) 添加試料



B) ブランク試料

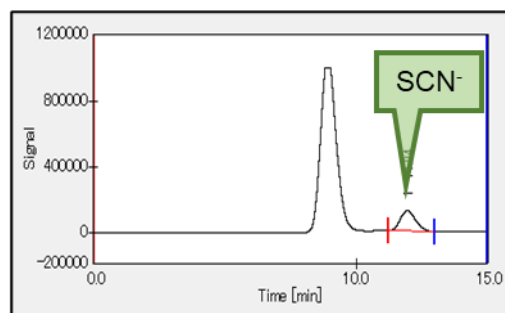


図 8. 尿試料のクロマトグラム. A) シアン化物イオン (CN-) 及びチオシアン酸イオン (SCN-) を添加した試料 (添加濃度 0.1 ppm)、B) 尿ブランク試料.

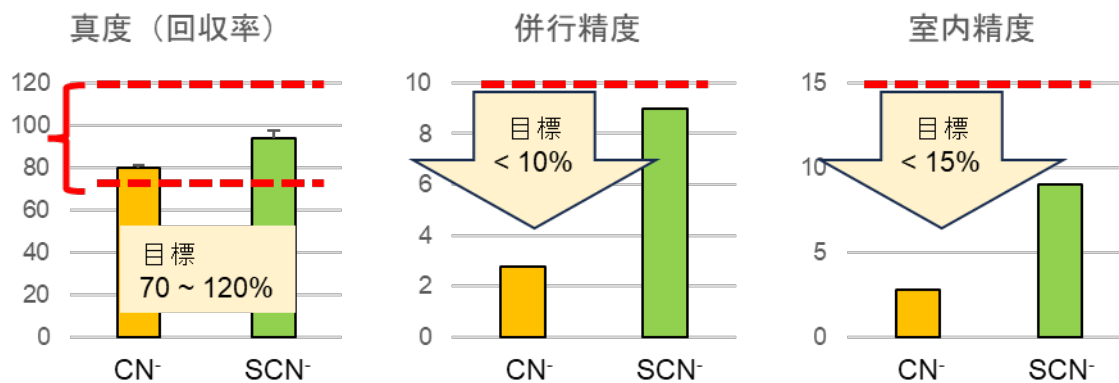


図 9. 尿中シアン化物イオン (CN^-) 及びチオシアン酸イオン (SCN^-) 分析法の妥当性評価試験結果

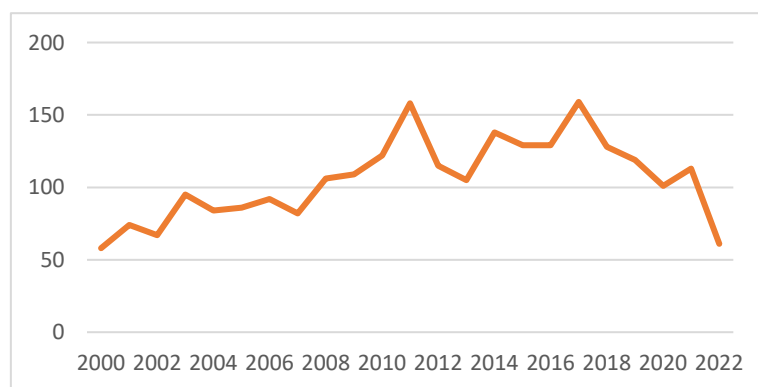
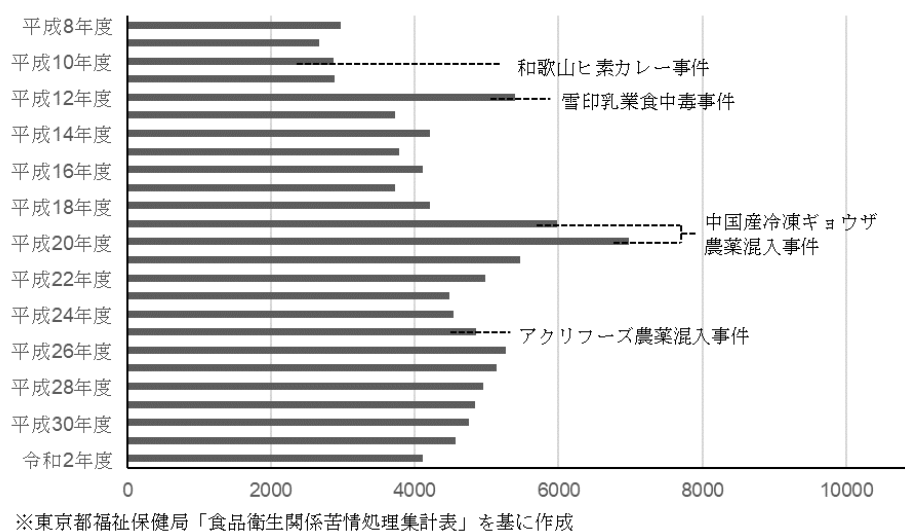


図 10. 「異物」、「混入」及び「事例」の 3 語検索によるヒット数の経年変化



※東京都福祉保健局「食品衛生関係苦情処理集計表」を基に作成

図 11. 東京都の食品衛生関係苦情件数

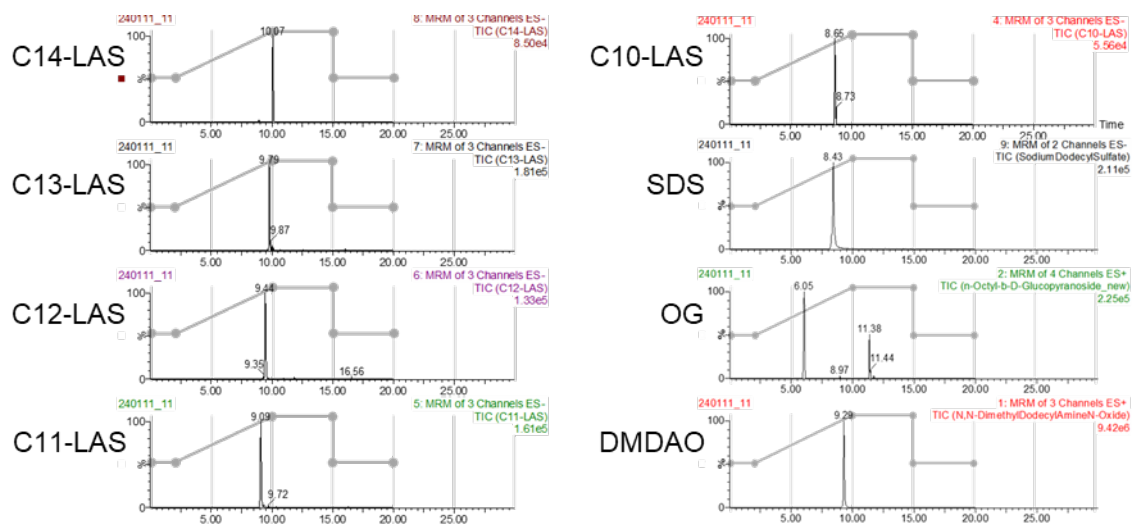


図 12. 界面活性剤の標準品の SRM モードでのクロマトグラム例とグラジエント条件.

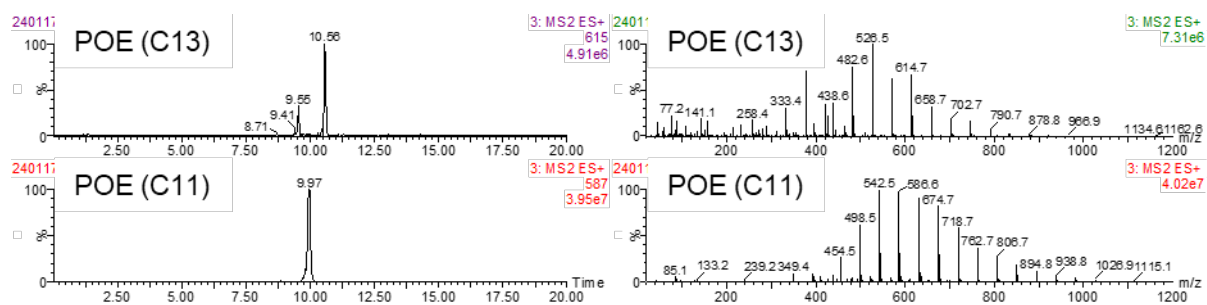


図 13. B 社台所洗剤に含まれる POE のうち 2 種のクロマトグラム (左) と MS スペクトル (右) . 本分析条件では、POE は $[M + NH_4]^+$ として検出される。また、保持時間はアルキル鎖長に相関し、オキシエチレンの重合度の異なる分子は同じ保持時間に検出される。