

# GC/MS 測定値の不確かさの推定とその応用に関する研究

2014年9月

中島 晋也

## 目次

第1章	緒言	
1.1	背景	6
1.2	化学物質について	7
1.3	構成	8
第2章	GC/MS データベース法での不確かさの推定	
2.1	はじめに	9
2.2	FUMI 理論概要	11
2.3	実験方法	13
2.3.1	装置および試薬	14
2.3.2	測定条件	14
2.3.3	標準溶液および作物試料	15
2.4	結果および考察	19
2.5	まとめ	26
第3章	標準溶液調製時の不確かさの検証	
3.1	はじめに	28
3.2	装置および調査方法等	28
3.2.1	標準品および試薬	28
3.2.2	試料調製に用いた器具および機器	28
3.2.3	試料調製および不確かさの評価	29
3.2.4	機器分析条件	29
3.3	結果および考察	30

3.3.1	標準溶液調製における不確かさ要因の抽出	30
3.3.2	定量値に付随する一連の不確かさ	33
3.4	まとめ	37
第4章	データベースを使用した GC/MS 定量法の概要	38
第5章	GC/MS データベース法の高感度化への取り組み	
5.1	はじめに	44
5.2	実験方法	47
5.2.1	装置および試薬	47
5.2.2	測定条件	47
5.2.3	実験手順	48
5.3	結果および考察	50
5.4	まとめ	55
第6章	容器包装添加剤用データベースの開発	
6.1	はじめに	66
6.2	実験方法	67
6.2.1	AFP 標準品	67
6.2.2	AIQS-DB 用内標準物質	67
6.2.3	装置状態の確認用試薬(クライテリアサンプル)	67
6.2.4	溶媒および試薬	70
6.2.5	GC/MS 装置およびソフトウェア	70
6.2.6	データベース構築および適用性の検討	72

6.3	結果および考察	73
6.3.1	データベース構築	73
6.3.2	検出および定量性能の評価	80
6.4	まとめ	84
第7章	総括	85
謝辞		88
参考文献		89
Appendix		

## 略語表

GC/MS	ガスクロマトグラフ質量分析計 gas chromatograph/mass spectrometer
LC/MS	液体クロマトグラフ質量分析計 liquid chromatograph mass spectrometer
AIQS-DB	Automatic identification and quantification system with database
DFTPP	decafluoro triphenyl phosphine
SD	標準偏差 standard deviation
RSD	相対標準偏差 relative standard deviation
RTL	Retention Time Locking
ADI	一日摂取許容量 Acceptable Daily Intake
TDI	耐容一日摂取量 Tolerable Daily Intake
EPA	US Environmental Protection Agency
AFP	食品用容器包装材用添加剤 additives in food packaging materials
SBSE	Stir bar sorptive extraction
TDS	加熱脱着装置 Thermal desorption system
PFTBA	perfluoro tributyl amine
HED	High Energy Dynode

## 第1章 緒言

### 1.1 背景

化学技術の進歩により、多種多様な化学物質が新たに合成されている。現在 CSA (Chemical Abstract Service) には約 7000 万種類に上る化学物質が登録されており、我々の身の回りには 6 万を超える化学物質が流通しているといわれている。

これらの化学物質が、私たちの生活を豊かで快適にしている。一方、化学物質による人や生体への影響も懸念されている。2007 年には、中国製冷凍餃子中毒事件ではメタミドホスやジクロロボスなど有機リン系殺虫剤が高濃度で混入され、大きな健康被害が発生した。また、環境に目を向けると、フライパンや鍋、防水加工や汚れ落ちの良い布地などに使われている、PFOS(パーフルオロオクタンスルホン酸)や PFOA (パーフルオロオクタン酸)は製造段階や使用段階で環境中に排出され、これらの化合物は難分解性で人の血液にも容易に取り込まれ蓄積されることから、その毒性が懸念されている。食品中の各種化学物質や環境からの人への暴露による被害を考えた場合、なるべく多くの化学物質について存在の有無とその濃度を正しく把握する必要がある。

一方定量分析では、様々な誤差要因により、得られる値にある程度のばらつきが生じる。この測定量のばらつきを数値として具体的に表した「不確かさ」は、計測の分野で急速に広まってきた考えであり、「測定の結果に付記される、合理的に測定量に結び付けられ得る値のばらつきを特徴づけるパラメータ」と国際的に定義されている [1, 2]。分析法の開発過程では、一般に併行精度を立証するバリデーションが行われるが、得られた分析値の真度と確度を評価するものではないため、一連の操作および測定の不確かさの評価が別途重要視され始めている。

従来の1~数種類の化合物を対象とする GC/MS 分析において、不確かさの推定は、測定対象化合物の既知濃度溶液を調製したうえで、これを使用する装置で複数回測定し、得られた測定値を統計的に処理することで求めた RSD%を、不確かさとしている。例えば、日本薬局方 [3-5]では「試験を 6 回繰り返すとき、ピーク面積の相対標準偏差は 1.0%以下である」と記されている。一方、多成分一斉分析 GC/MS 法では、多数の化合物に対し、定量を行うため、全ての対象化合物の標準物質および既知濃度試料を使用して、繰り返し測定を行うことは現実的に非常に困難である。仮に、この繰り返し測定を行えば、本法の最大の利点である、短時間かつ効率的な測定が損なわれる。これらのことから、より多くの化学物質を効率的に測定しつつ得られた濃度を正しく把握する技術開発が求められている。

## 1.2 化学物質について

多くの化学物質が食品や環境中に移行し、その結果として人体への暴露の可能性が指摘されている。以下では、これら化学物質について取り上げる。

### (1) 容器包装添加剤

食品用容器包装添加剤にはプラスチックを始めとして様々な材料が使用されており、これらの機能を向上するために様々な添加剤が使用されている。容器包装材は食品に直接接触するため、これらの添加剤が食品へ移行する可能性がある。特に EU では、2011 年に発行した Commission Regulation で 917 種類にもおよぶ添加剤が対象となっている。

・酸化防止剤 製造加工時にポリマー鎖の酸化による切断によって、強度の低下や着色などを生じるのを防止する。BHA、Ionox100、Irganox など。

・紫外線吸収剤：紫外線による材料の劣化を防止や、包装された中身の食品の劣化を防ぐ。TinuvinP、Seesorb202、UvitexOB など。

・滑剤・離型剤：加工時の樹脂の流動性の改善や、金型からの離型をよくする。Lauric Acid、Palmitic Acid、Lauryl Alcohol など。

・可塑剤：製品に柔軟性を与える化学物質。DOP、DAA、TOTM など。

### (2) 農薬

農業の効率化や農作物の保存に使用される化学物質で、殺菌剤、殺虫剤、除草剤などの途がある。国内では、2003 年に制定された食品衛生法により、500 種類以上の農薬が規制の対象となっている。また、メタミドホスなどに代表される有機リン系は、LD<sub>50</sub> がラットの場合に 7.5mg/kg と低く大きな健康被害を及ぼす危険性がある。

## 1.3 構成

医薬品の分析などに用いられる HPLC において繰り返し測定によらない不確かさ推定の方法としては、Function of Mutual Information (FUMI) 理論 [6-9] (ISO 11843-7 [10]) がある。FUMI 理論とは、クロマトグラムでの上下のゆらぎ(ベースラインノイズ)と測定値のばらつき(面積測定値)が、両者ともに本来備わっているクロマトグラムの性質の側面であり、両者に相互関係があることを利用して、HPLC 分析のベースラインの揺らぎ(ノイズ)とシグナル(ピーク)の確率論的性質から、測定値の不確かさを予測する理論である。そこで、本研究は多成分一斉分析 GC/MS 法において、効率的に測定値の不確かさを推定するために、多成分一斉分析 GC/MS 法への FUMI 理論の適用性を検討し、食の安全と安心ならびに環境中における化学物質の実態解明に役立つ技術開発を目的とする。

第2章では、食品や環境中化学物質について GC/MS 法により得られた測定値の不確かさを推定するために、FUMI 理論の適用可能性を検討した。HPLC と GC/MS の不確かさの比較研究として、林らが Bisphenol-A を対象として検討した報告 [11]がある。それによると GC/MS の場合には HPLC と異なり不確かさの主要因は注入誤差であるという。これは、HPLC は液体のまま6方バルブを用いて導入するのに比べて [12, 13]、GC/MS のスプリット注入法では注入部で試料を気化したのちその一部を導入することに起因すると考えられる [14, 15]。そこで、内標準法 GC/MS [16]では注入誤差の影響を受けにくい [17]ことから、多成分一斉分析 GC/MS 法での不確かさの推定に FUMI 理論の適用を検討する。

また、第3章では、GC/MS測定値に含まれる不確かさの内、調整(希釈操作)に起因する不確かさ評価するために、ブタミホスを測定対象としてモデル実験を行う。

第4章では、多数の化学物質を迅速に検出するために、検出と定量に必要な情報、つまり保持時間および検量線をデータベース化し、測定対象の化学物質標準品や溶液調製および分析装置でのデータ更新を行うことなく、迅速に化学物質の検出と定量を行う、一斉分析用ガスクロマトグラフィ/質量分析法データベース (Automatic identification and quantification system with database: AIQS-DB)法[18-20]が開発され、2社[21-23]より市販されており、農薬用と環境用で1,000物質以上の、保持時間・検量線データが登録されている。この AIQS-DB 法の概要を示す。

第5章では、GC/MS 質量分析部の校正方法として、オートチューニング法と deca fluoro triphenyl phosphine (DFTPP)チューニング法があり、AIQS-DB 法で採用している、DFTPP チューニング法はオートチューニング法に比べ、高質量数側で1/10程度の感度しか得られないことから、新たに DFTPP-オートチューニング変換式を開発し、農薬を試料として適用しその実用性を検討する。

第6章では、缶詰など食品用容器包装材に用いられている添加剤は年々種類が増加し、その迅速な測定方法が必要とされており、これらの課題を解決するための容器包装添加剤用の新規データベース開発とその適用性を検討する。