

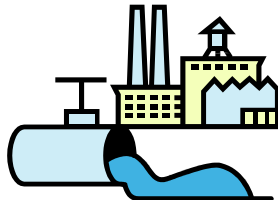
国際単位系にトレーサブルな有機混合標準物質を 迅速に供給する新規校正システムの開発

国立研究開発法人 産業技術総合研究所
物質計測標準研究部門 ガス・湿度標準研究グループ

渡邊 卓朗

分析値の信頼性は・・・？

医学・臨床・薬学

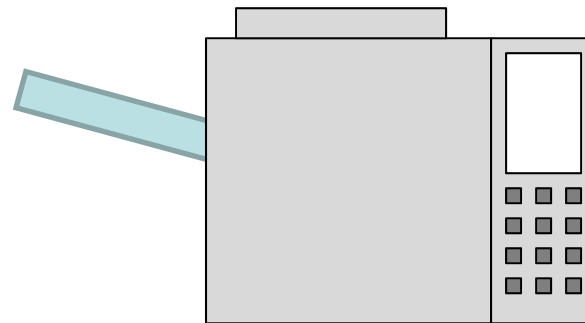


環境 食品・農薬



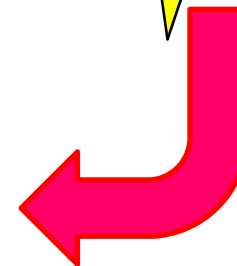
標準物質を用いた分析機器の校正や分析操作の確認を実施
⇒ 標準物質の信頼性が重要

= 国際単位系(SI)へのトレーサビリティ

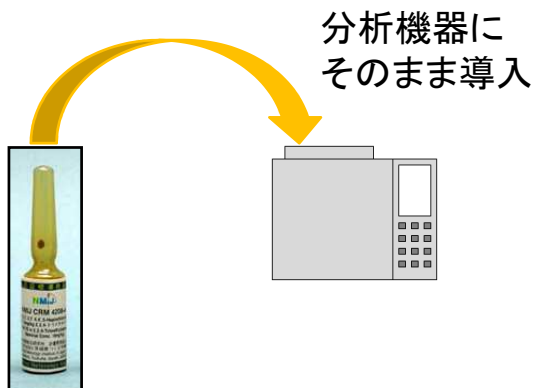


分析値の信頼性を客観的に証明する必要がある

ISO/IEC 17025試験所認定に必要な技術的要件
5. 6項(トレーサビリティの確保)



標準物質の使用目的



- ・分析機器に**めもりづけ**を行う
[分析機器の校正(calibration)]
- ・測定対象化合物毎に行う

有機標準物質の例

- ✓ 一斉分析法が主流であり、必要な標準物質は多成分混合の濃度標準物質
- ✓ 一斉分析法に対応した多成分混合標準物質(JCSS(=SIにトレーサブル)で整備されているもの)
 - ・VOC23種混合標準液
(JCSSで市販されているものはこれだけ)
 - ・VOC9種混合標準ガス
 - ・ベンゼン等5種(BTEX)混合標準ガス
 - ・VOC12種混合標準ガス
 - ・フタル酸エステル類8種混合標準液
 - ・アルキルフェノール類等6種混合標準液

- ・上記の有機標準物質などが計量法で指定されている
⇒ 必ずしも一般のユーザーが簡易に利用できる状態ではない
- ・NMIJで供給しているCRMはほとんどのものが純物質で濃度標準は限られている

標準物質調製における従来法の問題点と新規校正方法の必要性

純物質:モル=SI

入手時の問題

- ・価格(高純度物質は高価)
- ・物性(不安定、低純度等)
- ・法的制限・製造禁止物質の存在

純度決定時の問題

- ・複数の測定法の組み合わせで特性値を決定
- ・不純物の数だけ標準物質が必要

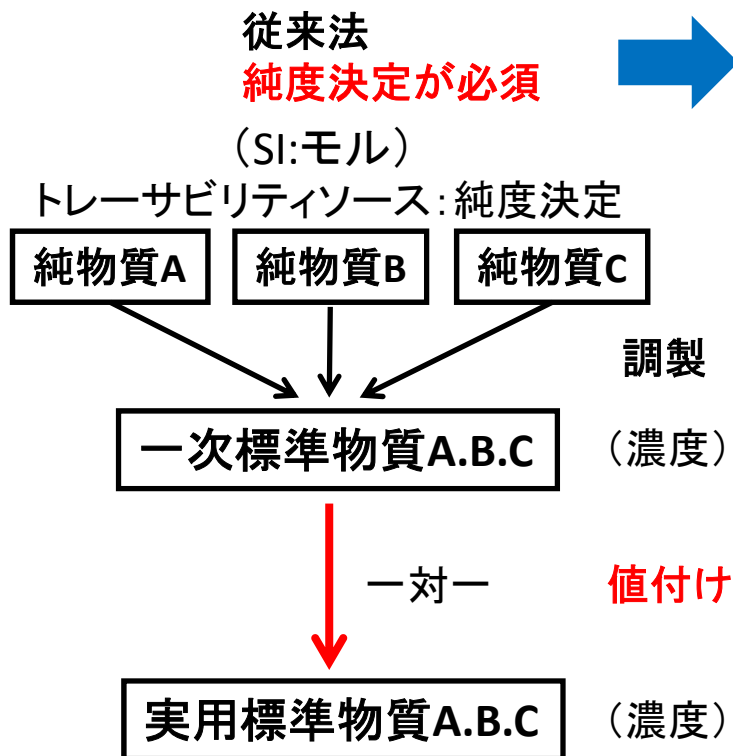
調製:質量=SI

質量比混合法の問題

- ・物性(揮発性、吸湿性、反応性等)により質量変化
- ・秤量時に浮力補正(温度、湿度、大気圧変化)が必要
- ・秤量できないものは標準物質にならない

保存安定性(特性値の変化)の問題

- ・不安定なものは標準物質にならない



- ・ SIトレーサブルな実用標準物質の整備にも手間と時間とコストが必要
- ・ 値付け(校正)は一對一の関係にあるもののみ可能

従来法では有機化合物のような種類の多さには対応できない

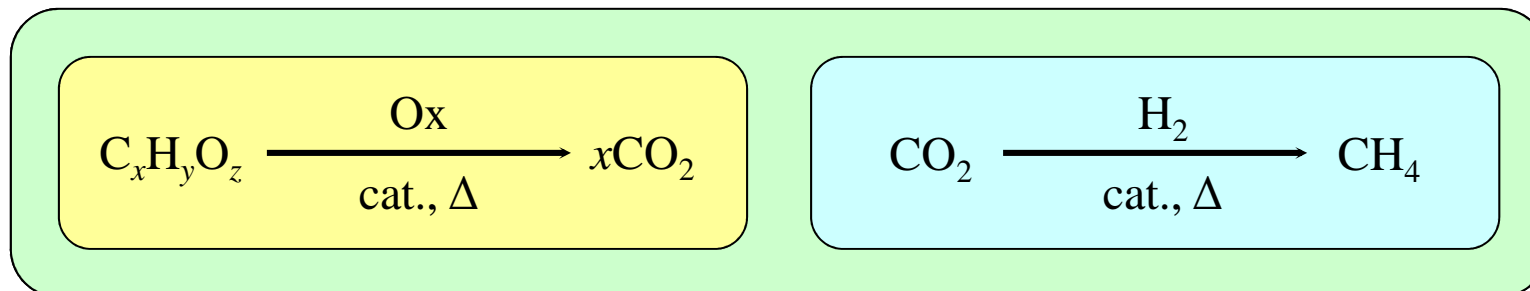
簡易かつ迅速に多種多様な有機標準物質に対して値付けを実施、供給する手法が必要

- ・ 市販されている多くの標準物質は質量にのみトレーサブル
- ・ 純度は標準物質生産者が決定している

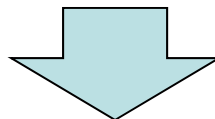
新規校正方法のアイデア

(ポストカラム反応ガスクロマトグラフィーの開発)

ガスクロマトグラフィーと化学反応の組み合わせを検討

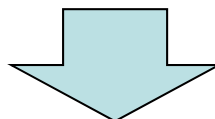


分離、酸化反応、還元反応を組み合わせる



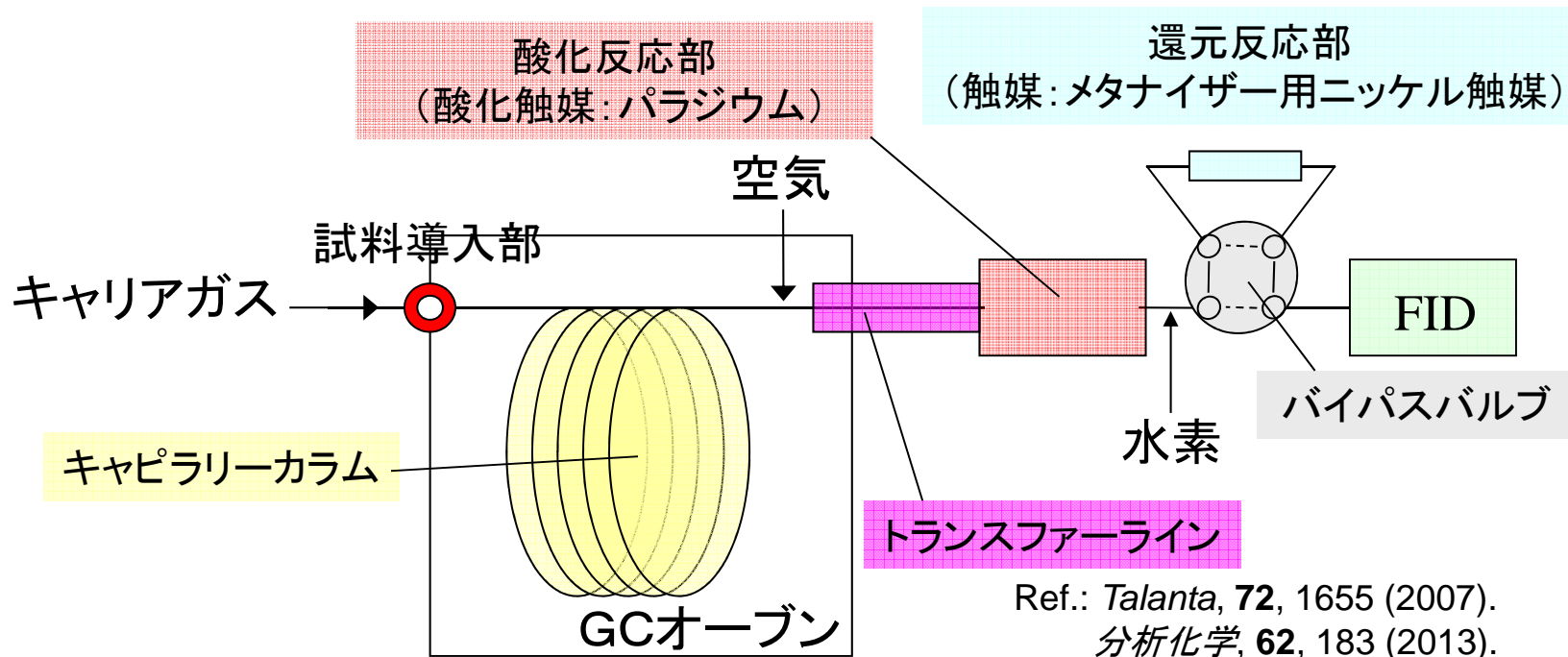
試料および校正に用いる標準物質の炭素骨格や官能基に左右されず、検出器上ではすべてメタンとして検出する

同じ物質同士の比較 → 炭素の数の比較

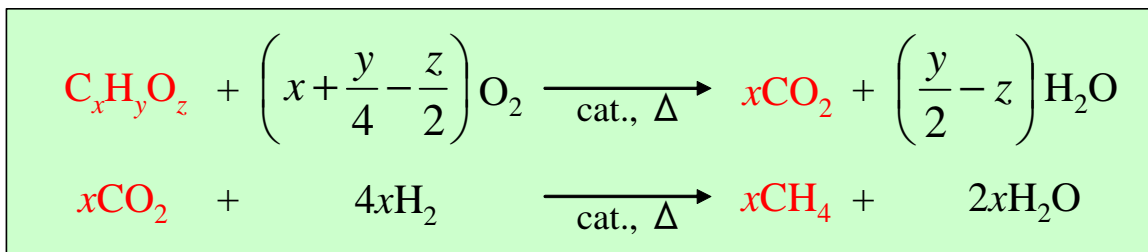


必要な標準物質の数を1つ(メタン)にする

新規校正方法のアイデア (新規校正システムの概要)

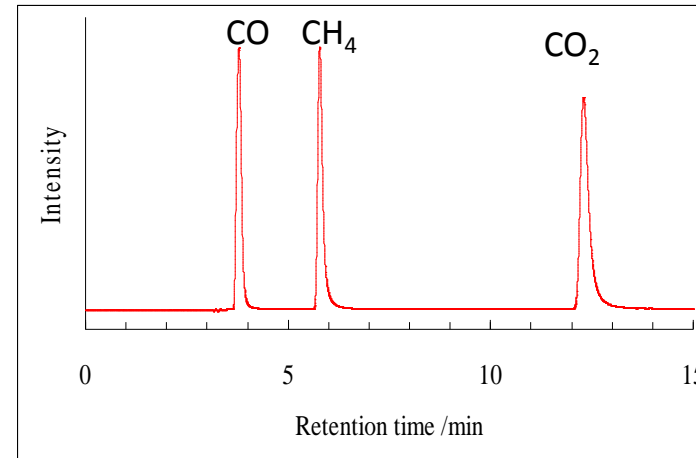
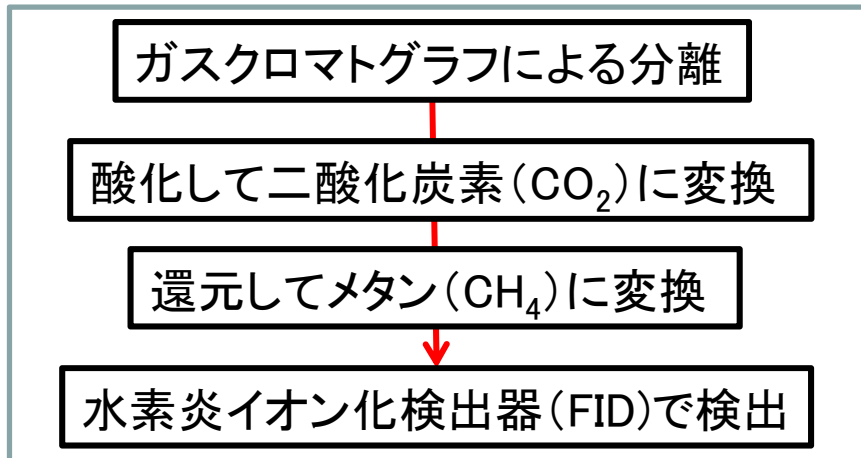


目的化合物をカラムで分離、メタンに変換し、その後メタンとして検出



成分によらない、炭素の数の比較による校正

新規校正方法の証明



ガスクロマトグラム

一酸化炭素、メタン、二酸化炭素の例 (FIDの相対感度は全て同じになる)
 [試料はNMIJで全ての成分をSIにトレーサブルな一次標準物質として調製]

水素炎イオン化検出器(FID)で検出	CH ₄	CO	CO ₂
相対感度 (対CH ₄)	1.000	1.005 ± 0.008	0.999 ± 0.007

Ref.: *Chromatography*, 27, 49 (2006).

- 酸化反応の効率は還元炉をバイパスしてFIDの応答が無い事で確認可能
- 炭化水素の中でメタンの酸化が一番困難 ⇒ メタンで確認

課題: 触媒は選定できたが実際の分析で反応効率を確保するにはどうしたらよいか

FIDの相対感度を用いたシステムの評価

すべての試料はNMIJで質量比混合法を用いて調製.

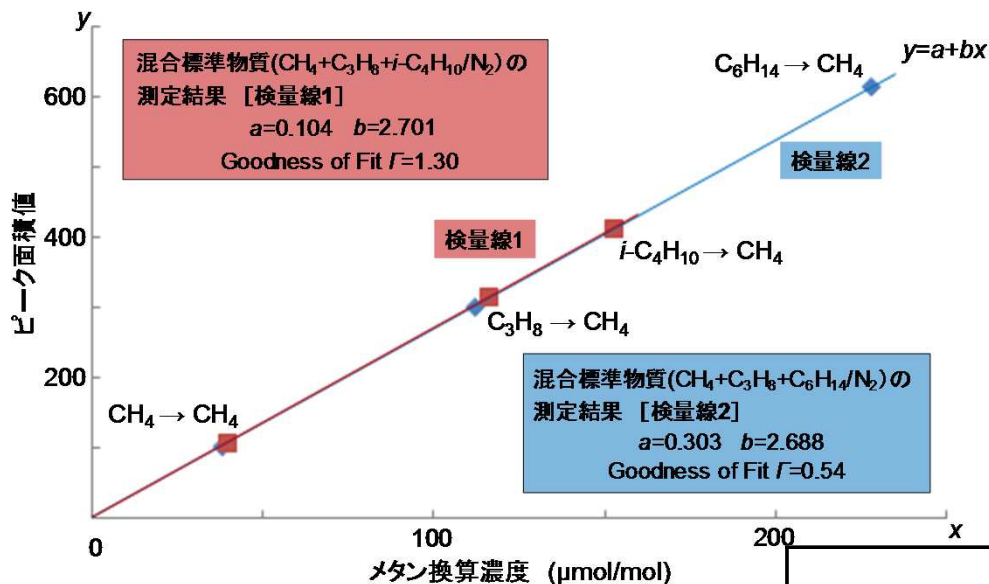
		FIDの相対感度 (炭素1原子あたり)	
目的物質	参照物質	ポストカラム反応無	ポストカラム反応有
メタン (>99.999%)	プロパン (>99.99%)	1.050 ± 0.002	0.999 ± 0.003
エチルベンゼン (99.57%)	ドデカン (99.83%)	0.982 ± 0.001	1.000 ± 0.001
ヘキサデカン (99.08%)	ドデカン	1.005 ± 0.002	0.994 ± 0.001
イコサン (99.75%)	ドデカン	1.008 ± 0.003	1.002 ± 0.001
安息香酸メチル(99.86%)	ドデカン	0.848 ± 0.007	1.002 ± 0.006
1-オクタノール (99.81%)	ドデカン	0.929 ± 0.002	1.002 ± 0.003
エチルフェニルエーテル(99.26%)	ドデカン	0.892 ± 0.002	1.002 ± 0.002
2-オクタノン (98.55%)	ドデカン	0.894 ± 0.002	0.993 ± 0.003

※ 測定結果の不確かさは拡張不確かさ(k=2)

・ヘキサデカンや2-オクタノンの結果は、純度評価や試料調製時に何らかのミスがあったことを示唆

Ref.: *Chromatography*, **27**, 49 (2006).
Talanta, **72**, 1655 (2007).

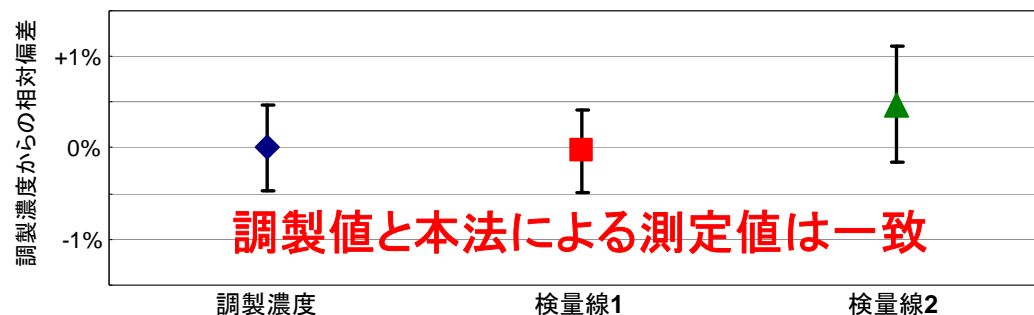
反応効率検証時に作成した回帰直線と それを用いた定量結果の例



- ✓ 検量線が直線且つ切片がゼロ近傍を通る ⇒ 反応効率確認と検量線作成を同時に実施
- ✓ x軸はSITレーサブルな基準物質であり、純度(濃度)の評価が精確であるか、すぐわかる

- 2013年南アフリカ及び2014年日本(つくば)で開催された国際会議にて、本校正方法を海外の計量機関へ紹介。
- 国際的に認められるよう活動を実施。

	調製濃度 (μmol/mol) ◆	定量値 (μmol/mol) 測定回数:5回	
		検量線1を用いた結果 ■	検量線2を用いた結果 ▲
濃度値	41.30	41.29	41.50
拡張不確かさ(k=2)	0.19	0.19	0.26
E _r 数による評価		0.06<1	0.60<1



内標準法の実例：溶液試料・含酸素化合物を用いた確認

試料: jcssフタル酸エステル類8種混合標準液に既知量のイコサン溶液を添加

ZB-WAX 30 m x 0.32 mm x 0.15 μm

On-column injection

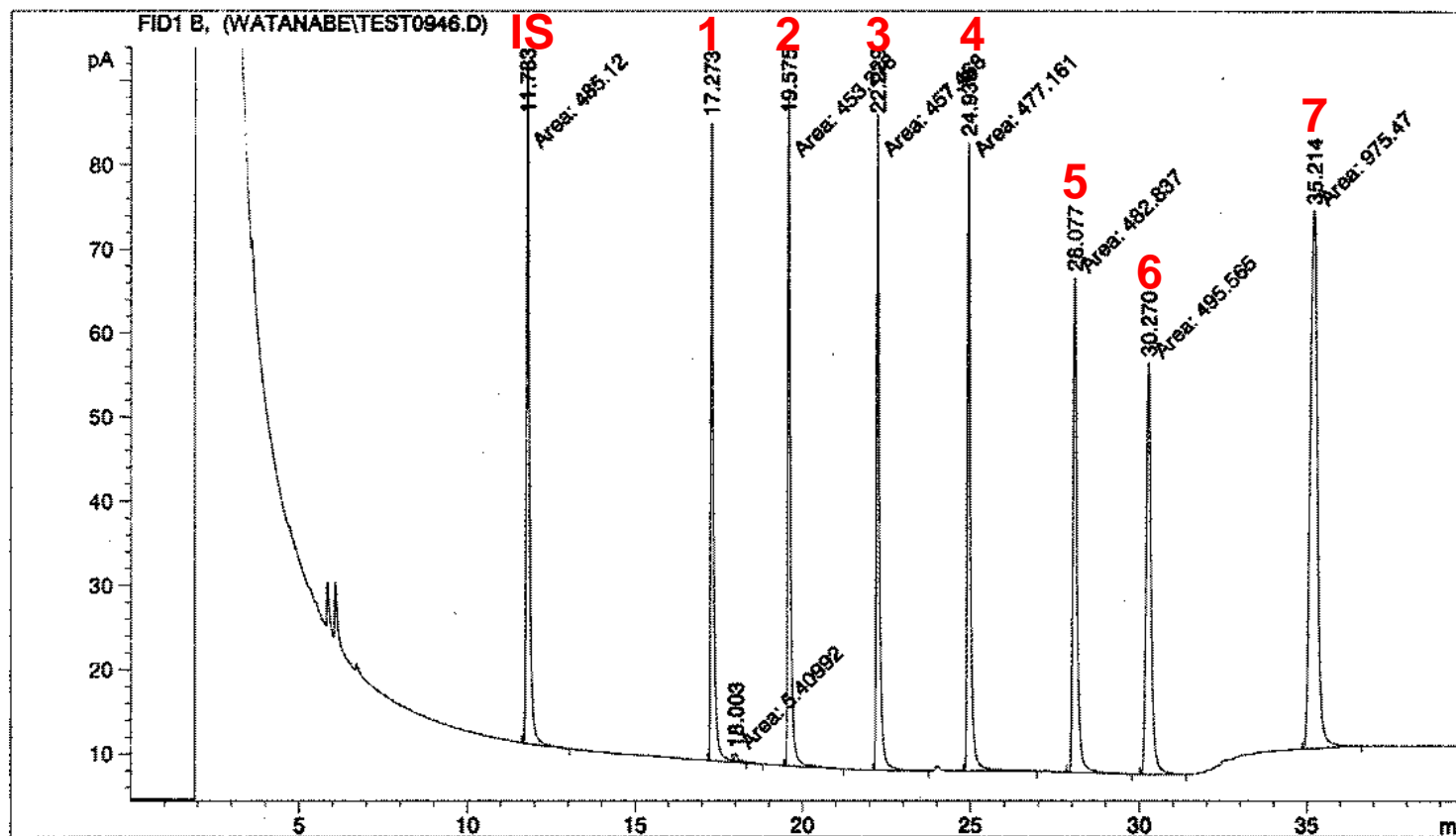
He: 2.5 mL/min (40 cm/sec @ 50°C)

50 °C (1 min hold) / 30 °C /min

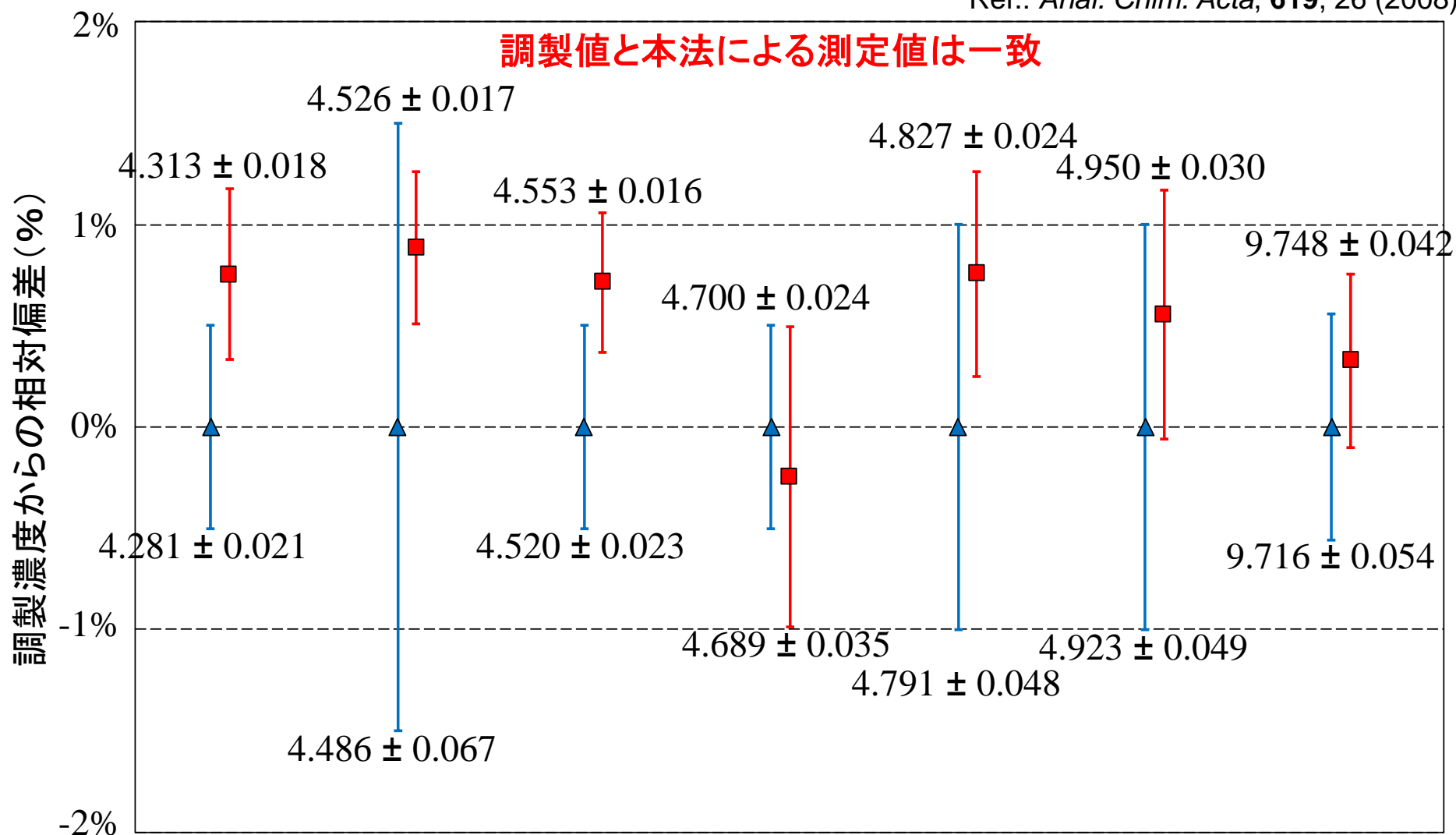
110 °C / 5 °C /min

220 °C (6 min hold) / 20 °C /min

240 °C (8 min hold)



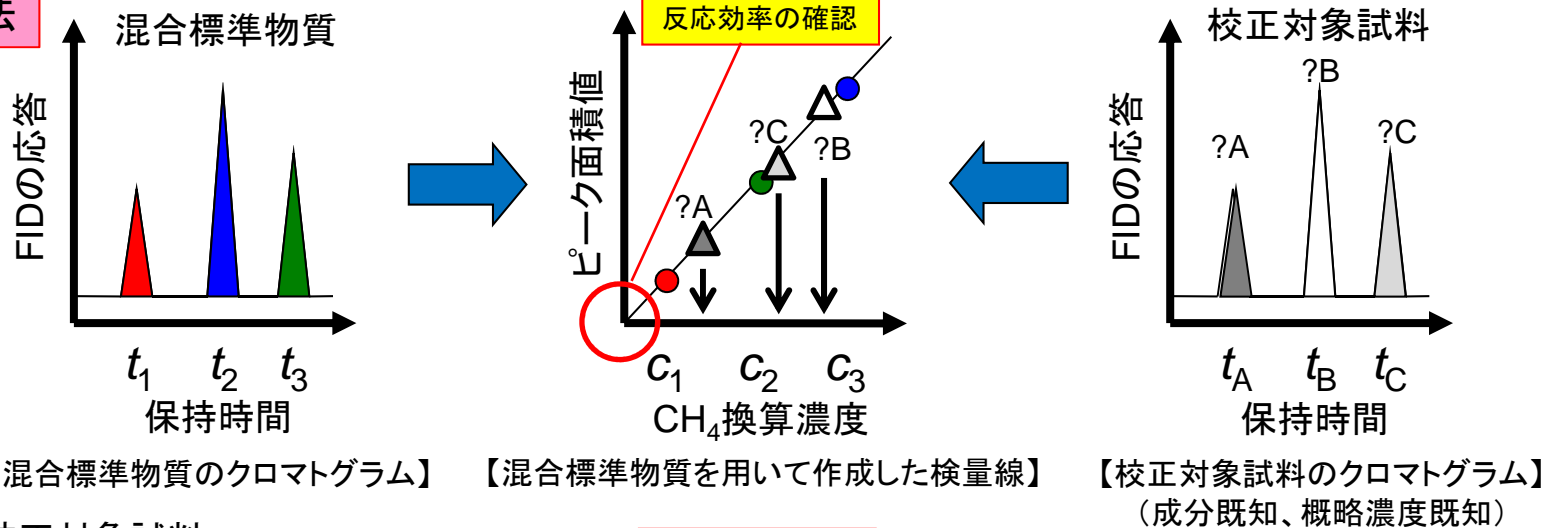
- IS: イコサン (C₂₀H₄₂)
- 1: フタル酸ジエチル (DEtP)
 - 2: フタル酸ジプロピル (DPrP)
 - 3: フタル酸ジブチル (DBuP)
 - 4: フタル酸ジペンチル (DPeP)
 - 5: フタル酸ジヘキシル (DHxP)
 - 6: フタル酸ビス-2-エチルヘキシル (BEtHxP)
 - 7: フタル酸ブチルベンジル+フタル酸ジシクロヘキシル (BnBuP+DcHxP)



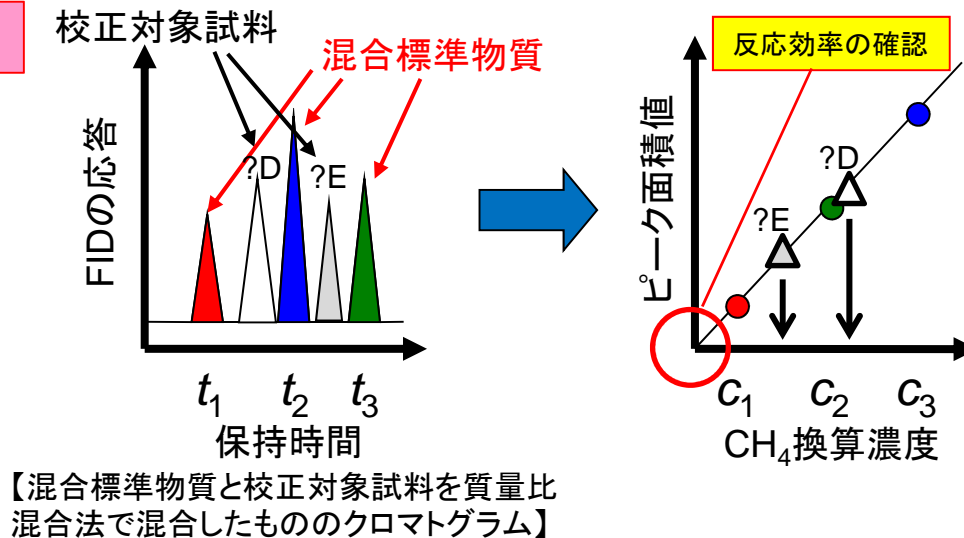
▲: 調製値, ■: 測定値, 単位: mmol as C atom/kg, 不確かさは拡張不確かさ(k=2)

新しい校正システムによる SIIトレーサブルな校正方法

絶対検量線法



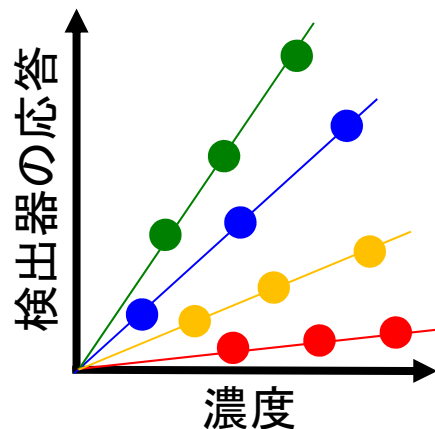
内標準法



- ・ 「絶対検量線法」、「内標準法」、いずれも適用が可能。
- ・ 反応効率の確認と検量線の作成を同時に実施。
- ・ GCでの分離は必須。
- ・ SIIにトレーサブルな標準物質を用いて検量線を作成するので、この検量線を用いて値付けした結果はSIIにトレーサブル。

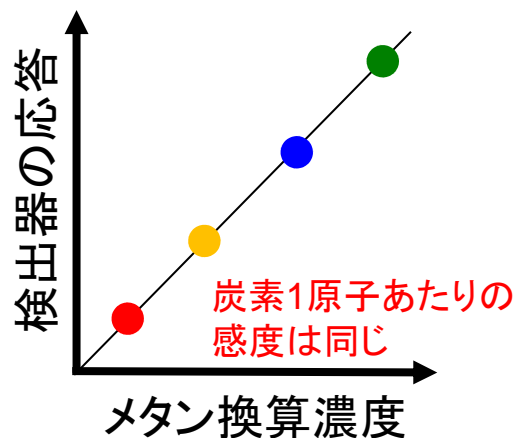
検量線作成等分析コストの効率化

従来法



- ✓ 測定対象化合物毎の標準物質が必要
- ✓ 測定対象化合物毎の検量線作成が必要
- 検量線作成時に必要な測定の回数
 $= (\text{測定対象化合物の数}, l)$
 $\times (\text{検量線作成時に使用する濃度レベルの数}, m)$
 $\times (\text{繰り返し測定の回数 } n \text{ 回})$
 $= l \times m \times n$

新しい校正システムによる方法



- ✓ 測定対象化合物毎の標準物質を必要としない
 - この手法に最適な1種類以上の標準物質であればよい
- ✓ 測定対象化合物毎の検量線作成を必要としない
- 検量線作成時に必要な測定の回数(混合標準物質使用時)
 $= (\text{混合標準物質の数} = 1)$
 $\times (\text{繰り返し測定の回数 } n \text{ 回})$
 $= 1 \times n$

検量線作成に必要なコスト(時間、手間、費用)は、大幅に小さくなる

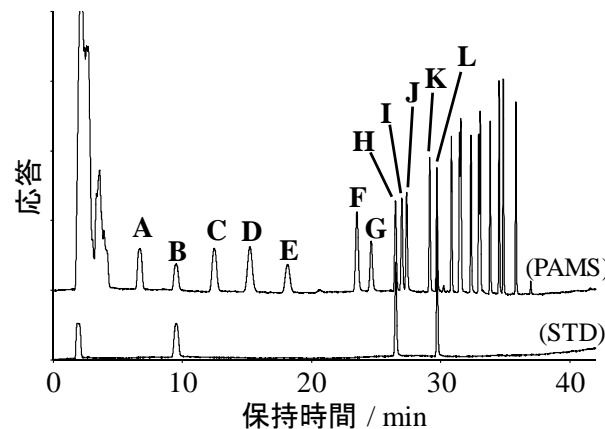
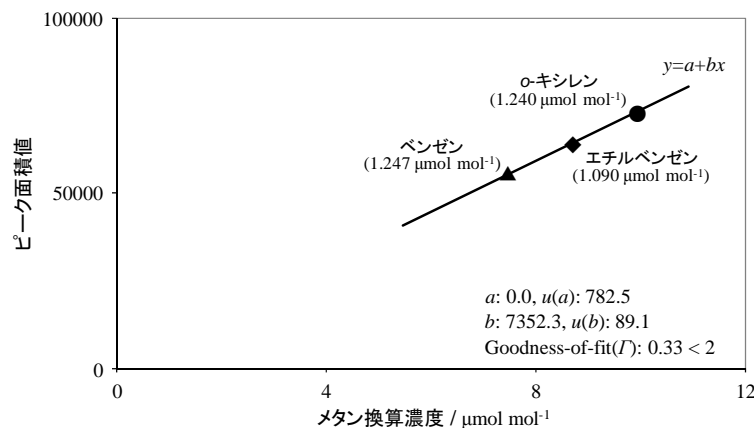
複雑な混合物への直接値付け (PAMS58種混合標準ガスへの値付けの場合)

従来法

- GCの分離条件: 3条件は必要。
- 検量線の作成: 測定対象成分(58成分)毎に標準物質を用意し、各々3水準以上の異なった濃度で検量線を作成し、各々の成分を値付け(定量)する。少なくとも58本の検量線の作成が必要である。

新しい校正システムによる方法

- GCの分離条件: 3条件は必要。**それぞれの条件で値づけた成分と特性値を表で示す**
- 検量線の作成: **3種類以上の標準物質の組み合わせ**で検量線を作成し、値付けする。1条件当たりの1本の検量線、合計3本の検量線で値付けできる。



- A ノナン
- B ベンゼン
- C デカン
- D α -ピネン?
- E トルエン
- F ウンデカン
- G β -ピネン?
- H エチルベンゼン
- I *p*-キシレン
- J *m*-キシレン
- K イソプロピルベンゼン
- L *o*-キシレン

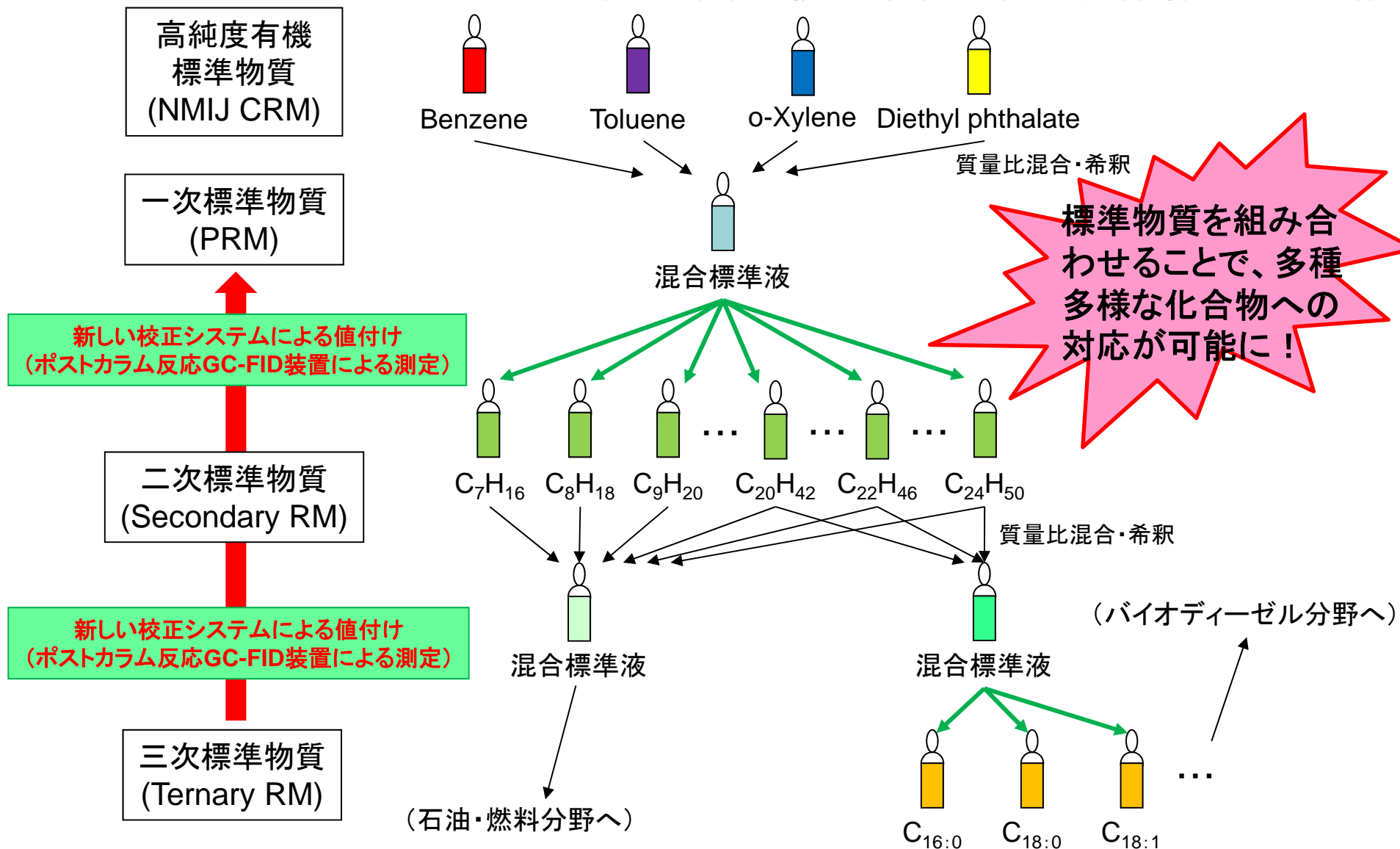
PAMs58種混合標準ガスへの値付け結果例

化合物名	測定結果 (単位: $\mu\text{mol/mol}$)			分離条件間による 相対標準不確かさ
	無極性カラム で分離	アルミナカラム で分離	極性カラムで 分離	
ベンゼン	0.952 ± 0.004	0.975 ± 0.010	0.943 ± 0.010	0.99%
2,2,4-トリメチルペンタン	1.019 ± 0.003	1.007 ± 0.004	—	0.60%
ヘプタン	1.006 ± 0.004	0.995 ± 0.005	—	0.57%
メチルシクロヘキサン	1.005 ± 0.002	0.966 ± 0.002	—	1.94%
2,3,4-トリメチルペンタン	1.007 ± 0.005	0.980 ± 0.003	—	1.36%
トルエン	1.003 ± 0.003	1.009 ± 0.005	0.984 ± 0.010	0.75%
オクタン	1.028 ± 0.004	1.009 ± 0.005	—	0.90%
エチルベンゼン	1.007 ± 0.005	—	1.013 ± 0.004	0.31%
o-キシレン	1.003 ± 0.004	—	1.021 ± 0.004	0.56%
ノナン	1.043 ± 0.004	1.012 ± 0.005	1.008 ± 0.006	0.94%
イソプロピルベンゼン	1.029 ± 0.004	—	1.041 ± 0.003	0.57%
デカン	1.048 ± 0.005	—	1.005 ± 0.004	2.10%
ウンデカン	1.048 ± 0.007	—	1.020 ± 0.004	1.34%

※測定結果の不確かさは標準不確かさ($k=1$)

新しい校正システムを用いたトレーサビリティの確保

ISO/IEC 17025試験所認定の技術的要件5.6項を満足、国際整合性を確保



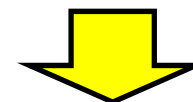
適用可能範囲の例

- 炭化水素類
 - 標準ガス: 光化学スモッグ監視用(PAMS)、非メタン炭化水素類測定用(NMOG)など(国際共同研究(SATREPS)で有効性を実証済)
 - 飽和炭化水素類標準液: ASTM D5307、D5442など
- アルコール類
 - イソブタノール: 環境庁告示第9号など
- ケトン類
 - メチルイソブチルケトン: 環境庁告示第9号など
- エーテル類
 - 燃料用ジメチルエーテル: JIS K 2180-2、ISO/DIS 17198など
- エステル類
 - フタル酸エステル類8種混合標準液
 - 脂肪酸メチルエステル: AOCS Ce1h-05、AOAC 996.06など

**Meet the requirement of ISO 17025 accreditation****Expand** the number of **SI-traceable** standard mixture by yourself**Free** from expensive standard materials**Quick and Easy**

新規校正システムを 実用化するための装置開発

- (株)堀場エステック様と共同で、新規校正システムを実用化するための装置(TE-1000シリーズ)を開発
- 昨年度より当該装置の販売を開始(実用化)
 - ユーザー自身が部品を組み上げて装置製作しなくてもよい

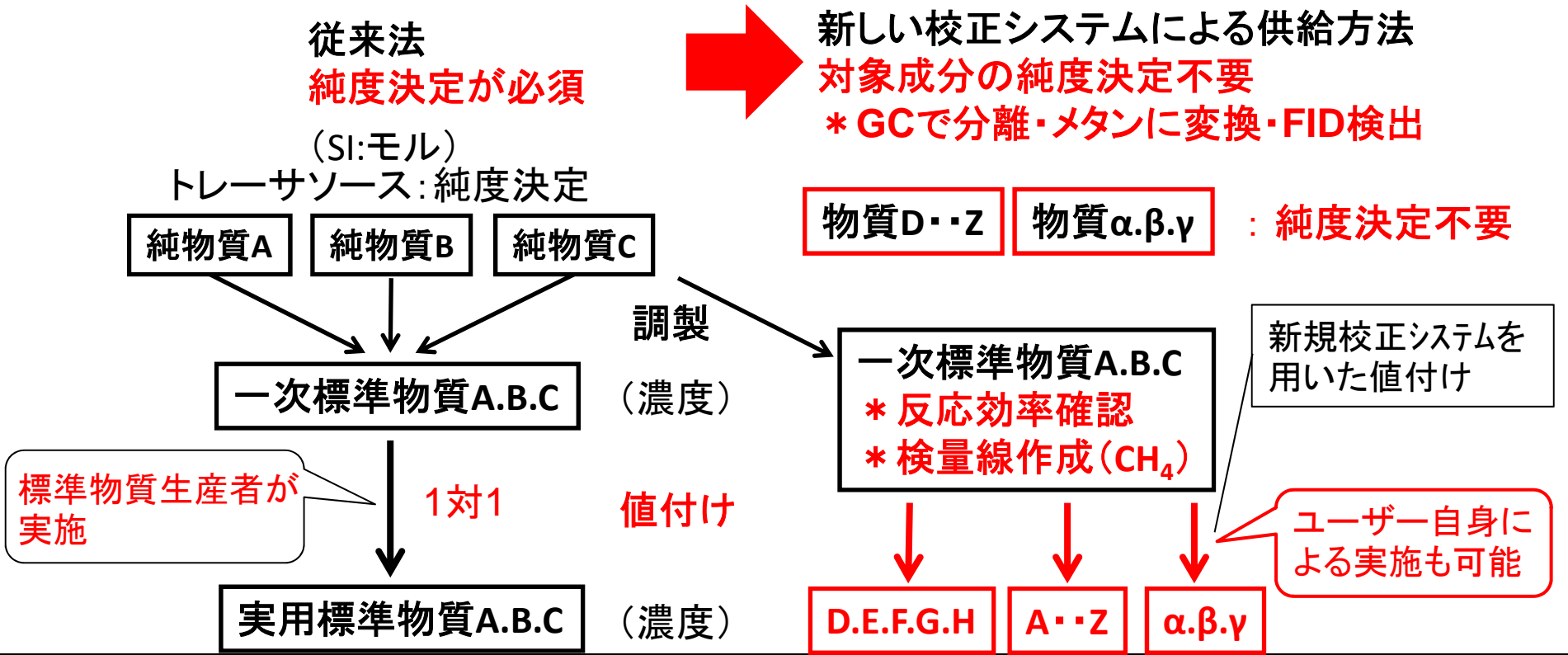


- 新規校正システムを用いた値付けを、ユーザー自身で実施することが可能

※(株)堀場エステック様ご提供の資料

標準物質調製における従来法の問題点と新規校正方法による問題解決

<p>純物質:モル=SI</p> <p>入手時の問題</p> <ul style="list-style-type: none"> ・価格(高純度物質は高価) ・物性(不安定、低純度等) ・法的制限・製造禁止物質の存在 <p>純度決定時の問題</p> <ul style="list-style-type: none"> ・複数の測定法の組み合わせで特性値を決定 ・不純物の数だけ標準物質が必要 	<p>調製:質量=SI</p> <p>質量比混合法の問題</p> <ul style="list-style-type: none"> ・物性(揮発性、吸湿性、反応性等)により質量変化 ・秤量時に浮力補正(温度、湿度、大気圧変化)が必要 ・秤量できないものは標準物質にならない <p>保存安定性(特性値の変化)の問題</p> <ul style="list-style-type: none"> ・不安定なものは標準物質にならない
---	--



まとめ

SITレーサビリティを確保する新規校正システムを確立
(ポストカラム反応GC-FID装置を用いた標準物質校正・供給システム)



**多種多様な有機混合標準物質を簡易かつ迅速に
供給可能であることを確認**
(SITレーサビリティの普及、従来法における純度決定の問題を解決)



校正システムを実現する機器の開発・販売開始(実用化)
(一般ユーザーに新規校正システムを普及)



ユーザー自身がトレーサビリティを確保・成分拡張
(迅速に需要に応じた有機混合標準物質を供給)



**分析値の信頼性確保に貢献、ISO/IEC 17025認定要件を満足
国際整合性を確保**