

THE CHEMICAL TIMES

2024 No.1 (通巻271号)
ISSN 0285-2446

02 新年を迎えて 代表取締役社長 野澤 学

特集 | 標準物質

03 標準物質の整備と利用促進に関する取組

国立研究開発法人産業技術総合研究所
計量標準総合センター 計量標準普及センター 計量標準調査室 総括主幹 宮下 振一
国立研究開発法人産業技術総合研究所
計量標準総合センター 計量標準普及センター 標準物質認証管理室 室長 朝海 敏昭

10 IAJapanが運営する 標準物質に関する認定プログラムの詳細と動向

独立行政法人製品評価技術基盤機構 認定センター 秋山 璃乃

16 JCSS標準物質の概要とその開発について

一般財団法人化学物質評価研究機構 東京事業所 化学標準部次長 上野 博子

トピックス

22 LC-MS/MSによる食物アレルギー検査用標準物質の紹介

一般財団法人雑賀技術研究所 研究開発室 主査 稲垣 江梨



KANTO CHEMICAL CO., INC.



新年を迎えて

代表取締役社長 野澤 学

あけましておめでとうございます。

「THE CHEMICAL TIMES」の読者の皆様におかれましては、つがなく良い新年を迎えられたことと心よりお慶び申し上げます。

昨年5月、世界を揺るがせた新型コロナウイルス感染症の国内感染症法分類が、季節性インフルエンザウイルスと同じ5類に移行され、現在はwithコロナの出口戦略を取りつつ、旅行や飲食などの需要は旺盛となりました。これら感染症の発生は我々の日常生活に密接に関係しており、試薬業界においてもその検査薬や検査機器などの開発・生産・流通への積極的な取り組みにより国民生活の安全に貢献することができました。今後、コロナの教訓を生かし常日頃より衛生管理を意識した行動が、新興感染症や再興感染症への感染対策につながるものと考えております。

さて、2023年のノーベル生理学・医学賞は、「新型コロナウイルスのmRNAワクチン開発」によりカタリン・カリコ教授、ドリユー・ワイスマン教授が受賞しました。新たなウイルス感染症に対するワクチンの実用化には通常10年程度必要とされておりましたが、このワクチンが1年程度の開発期間でこれほど早く実用化となった背景にはカリコ教授らの長年にわたる基礎的なmRNA技術の蓄積があったゆえであります。また、ノーベル化学賞は「量子ドットの発見と開発」により、ムンジ・パウエンディ教授、ルイス・ブルース教授、アレクセイ・エキモフ氏の3名が受賞しました。量子ドットとは、1ミリの100万分の1という「ナノサイズ」の微細な結晶の呼称であり、その粒子サイズに応じての光学特性が変わることからテレビ画面やLED照明に利用されているほか、半導体分野や医療分野など幅広い分野へ

の応用がさらに期待されています。いずれの研究も忍耐強く集中して継続する大切さを教えていただきました。受賞の皆様にお慶び申し上げますとともに、ますますのご活躍を祈念しております。

当社は本年11月13日に創立80周年を迎えます。1944年の創業以来、総合試薬メーカーとして、医療・食品・環境・半導体・バイオサイエンス分野など幅広い領域に、基礎研究用試薬から最先端の研究に必要な高機能性薬品、高純度試薬、素材・材料の研究開発に積極的に取り組んでまいりました。これからも当社独自の技術のみならず、企業やアカデミア・公的機関との共同研究も積極的に取り入れて、将来を見据え社会の変化に応じた研究開発で、最高品質の製品・サービスを提供し、科学の発展と生活の安心を支えることを目標に歩んでまいります。また、セミナーや学会展示、本誌さらにはメールマガジンなどのWebツールも積極的に活用して製品、技術情報を提供していく所存です。

本誌は1950年の創刊以来、今号で271号となりました。本号では、分析の根幹となる標準物質をテーマに著名な先生方にご寄稿いただきました。昨今、化学物質や各種原材料の品質や安定性は多くの問題を抱え、対象物質の分析には標準品は欠かせません。一方で、公的認定プログラムを確保するためその開発には多くの時間を要しますが、近々の開発動向についても述べられています。今後も読者の皆様に対して興味深いテーマを挙げ、関連する論文を紹介してより判りやすく提供するよう取り組んでまいります。

2024年「辰年」が、天高く昇る竜のごとく活気にあふれた幸多い年でありますよう心よりお祈り申し上げます。

標準物質の整備と 利用促進に関する取組

Efforts for development and utilization promotion of reference materials

宮下 振一
Shin-ichi Miyashita

国立研究開発法人産業技術総合研究所 計量標準総合センター 計量標準普及センター 計量標準調査室 総括主幹
Associate Manager, NMIJ Public Relations Office, Center for Quality Management of Metrology,
National Metrology Institute of Japan (NMIJ), National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

朝海 敏昭
Toshiaki Asakai

国立研究開発法人産業技術総合研究所 計量標準総合センター 計量標準普及センター 標準物質認証管理室 室長
Manager, Reference Materials Office, Center for Quality Management of Metrology,
National Metrology Institute of Japan (NMIJ), National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

KEYWORD ▶

標準物質

整備計画

利用促進

はじめに

01

交通インフラの発展、情報技術の進歩、貿易の自由化が益々加速する現代のグローバルな経済社会において、人と物の移動は加速化している。企業活動の国際化は、企業が特に海外の新たな市場や顧客にアクセスし、国際競争力を常に向上させ続ける必要性に迫られている。また、地球温暖化や高齢化問題も含め、国内外における国民生活の安全・安心を維持するための仕組みも非常に重要な要素になってきている。そして現在もなお、毎年膨大な量の新しい化学物質が生み出され、それに伴って新しい化学計測が行われている。得られた計測結果が、今も未来も、国内でも海外でも、時と場所を選ばずに誰もが信頼することができるという、当たり前前のことを当たり前にする仕組みは、これらの活動の基盤となるものである。本稿では、化学計測が普遍的に受け入れられる仕組みである国際同等性について説明した後、近年の我が国の標準物質の整備状況と普及啓発・利用促進の活動について紹介する。

国家計量標準と国際同等性

02

1. 計量トレーサビリティ

化学分析をするために、JIS K 8150:2022に基づく塩化ナトリウムの特級試薬を購入したとしよう。おそらくラベルには、99.5%以上の純度と書かれているに違いない。はたして、この純度の分析はどのような方法で行われているであろうか。そして、この純度を用いて分析した結果は、はるか未来でも、海外でも受け入

れ可能であろうか。本項では、時と場所が変わっても分析結果が受け入れられる仕組みについて解説する。

まずは計量トレーサビリティについて簡単に説明する。計量トレーサビリティとは、「個々の校正が不確かさに寄与する、切れ目なく連鎖した、文書化された校正を通して、測定結果を参照基準に関係付けることができる測定結果の性質」(JIS Z 8103:2019)である。文章だけでは意味が分からないと思うが、塩化ナトリウムの純度はどこから来るのかということを考えてイメージしやすいはずである。JIS K 8150では、塩化ナトリウムの純度は、JIS K 8001に規定する0.1 mol/L硝酸銀溶液を基準に沈殿反応を用いた電位差滴定により決定すると書かれている。JIS K 8001では、この硝酸銀溶液は、認証標準物質の塩化ナトリウム又は容量分析用標準物質(JIS K 8005)の塩化ナトリウムを基準に電位差滴定により決定すると書かれている。この体系を例にすると、特級の塩化ナトリウムの純度は、硝酸銀溶液の濃度にトレーサブルであり(塩化ナトリウムの純度は硝酸銀溶液の濃度に元をたどることができる)、硝酸銀溶液の濃度は、認証標準物質の塩化ナトリウムの純度にトレーサブルである。計量学的な観点で、ある量が連鎖していく様がまさに計量トレーサビリティである。

時と場所が異なっても、未来人も世界中の分析者も、認証標準物質の塩化ナトリウムの純度を基準に測定が連鎖されて実施されれば、それらの結果は比較可能である。しかし、過去から未来に渡って世界にただ一つの塩化ナトリウムは存在せず、分析を行うと消費されて無くなってしまふ。認証標準物質の塩化ナトリウムの純度はどのように決定されるのだろうか。また、JIS K 8005の塩化ナトリウムの基準として利用可能な認証標準物質の塩化ナトリウムの供給者として、産業技術総合研究所等の機関があるとJIS K 8005に書かれている。産業技術総合研究所は、どのよう

な方法によって塩化ナトリウムの純度を決定し、その信頼性はどのように担保されているのだろうか。

2. メートル条約の組織と運営

メートル条約が1875年5月20日にパリで17か国の代表により締結され、我が国もその10年後に加盟している。メートル条約の下では図1に示す組織と運営体制がある。政府レベルのCGPM、国際機関レベルのCIPM、事務局機能や国際計量標準としての機能を担うBIPM、そして各国の国家計量標準機関レベルでの取決めや科学技術の進展に伴って活動する技術専門集団のCCがある。化学に関係するCCは、物質質量諮問委員会(CCQM)であり、その傘下に複数のワーキンググループがある(例えばEAWGは、電気化学分析ワーキンググループである)。CCのミッションの1つとして、国際比較の実施がある。国際比較とは、いわば、国家計量標準機関(日本の場合は産業技術総合研究所)に対する全世界規模の技能試験である。国際比較の実施方法は例えば次のような方法をとる。幹事機関が複数のボトルに塩化ナトリウムを小分けし、それを参加機関に配付する。参加機関は、その塩化ナトリウムの純度が分からない状態で、純度測定結果を幹事機関に提出する。世界中の国家計量標準機関から提出された結果から、もっともらしい塩化ナトリウムの純度を計算し、その結果と各機関の結果の一致度合いを評価する。塩化ナトリウムの純度に参照値のような確実な結果は存在せず、各機関から提出された結果をもとに妥当な結果を算出することは、一般的な技能試験とは異なるかもしれないが、この方法によって、各機関の測定能力を評価し、ある範囲で一致していた場合、その範囲でその機関が世界中で受け入れ可能な結果を生み出すことができることを確認している。このような結果は、BIPMのウェブサイトで公表されている。直近の塩化ナトリウムの純度に関する国際比較は、CCQM-K48.2014という識別番号で公表されている(当該国際比較は塩化ナトリウムではなく塩化カリウムである)。そのときの産業技術総合研究所 計量標準総合センター(NMIJ)の塩化カリウムの純度の報告値は、13.41333 mol/

kg±0.0009 mol/kg(拡張不確かさ $k = 2$)であり、この不確かさの範囲内でもっともらしい純度に一致する良好な結果を得ている。mol/kgの単位系が分かりづらいかと思うが、分子量を掛ければ、およそ99.996 %±0.007 %となる。このような方法で、世界中の国家計量標準機関の技能が妥当かどうかを確認している。

3. 国際相互承認の仕組み

図2は国際相互承認の仕組みを表したものである。日本の例であれば、あくまでも一例であるが、産業技術総合研究所が認証標準物質である塩化ナトリウムを供給する。校正事業者は塩化ナトリウムを製造し、製造した塩化ナトリウムの純度を認証標準物質を基準に決定し、計測器や分析機器のユーザに供給する。ユーザは、この塩化ナトリウムの純度を基に測定結果を得る。得られた結果は、この計量トレーサビリティや測定手順等が適切であれば、産業技術総合研究所の塩化ナトリウムの純度にトレーサブルである。産業技術総合研究所の塩化ナトリウムの純度は、国際比較によって国際同等性が確認されている。世界中のユーザが産業技術総合研究所の塩化ナトリウムを基準に分析していれば仕組みはシンプルであるが、実際には、海外にも同じような仕組みが存在し、相互に能力を確認している。具体的例を挙げると、産業技術総合研究所の塩化ナトリウムの認証標準物質はNMIJ CRM 3008-aという識別番号で供給されており、この認証標準物質を基準に、例えば関東化学株式会社(第三者認定のある標準物質生産者である)が自社の塩化ナトリウムの純度を決定し、容量分析用標準物質としてユーザに供給している。

この仕組みは、連鎖する結果が測定手順や技能を含めて適切であることが条件である。国家計量標準機関の適切さを担保するのがメートル条約に基づく相互承認取決め(CIPM MRA)という仕組みであり、校正事業者(標準物質生産者)の適切さはILAC MRAという仕組みで担保されている。

ところで、産業技術総合研究所の塩化ナトリウムの純度のトレーサビリティ源は何であろうか。この例における実際のトレー



図1 メートル条約下の組織及び運営体制

サビリティ源は、国際単位系(SI)である。具体的には、主に電気素量とキログラムにトレーサブルである。電気素量とキログラムは世界中で同じであるから、そこから決定される塩化ナトリウムの純度も、普遍的に世界中ではるか未来でも同じ値になることが期待できる。

我が国の標準物質の整備状況

03

知的基盤の整備は、産業の発展及び国民生活のためにますます重要性を増してきている。知的基盤は、研究開発等の知的活動によって生み出された成果であり、これを国の公共財として体系立てて整備することにより、国際競争力の維持・強化、イノベーション促進、企業活動の信頼性向上に寄与し、中堅・中小企業のものづくり基盤、国民生活の安全・安心の確保等を目指すものである。具体的な知的基盤の例としては、計量標準、微生物遺伝資源、地質情報があり、計量標準のうち化学の標準となるものが標準物質である。

産業技術総合研究所のNMIJでは、ISO 17034:2016 (General requirements for the competence of reference material producers)及びISO/IEC 17025:2017 (General requirements for the competence of testing and calibration laboratories)に適合するマネジメントシステムに基づき、国家計量標準機関として国際的に受け入れられる認証標準物質を開発・供給している。NMIJは、独立行政法人製品評価技術基盤機構の認定センター (IAJapan)の製品評価技術基盤機構認定制度 (ASNITE)による標準物質生産者の認定を受けている。NMIJによる標準物質の開発活動は、原則として、経済産業省から公表される知的基盤整備計画に沿って策定された計量標準 (物理標準及び標準物質)に関する整備計画に基づい

て行われている。そこで本項では、標準物質に関する整備計画策定とその現状について紹介する。

i) 知的基盤整備特別小委員会

経済産業省に、産業標準化法に基づく審議会である日本産業標準調査会 (JISC)が設置されている。ここに日本における知的基盤整備計画を議論する委員会として、産業構造審議会産業技術環境分科会知的基盤整備特別小委員会・日本産業標準調査会基本政策部会知的基盤整備専門委員会 合同会議 (以下、知的基盤整備特別小委員会と呼ぶ)がある。直近では2023年1月31日に第16回の知的基盤整備特別小委員会が開催され、後述する第3期知的基盤整備計画 (2021年度から2030年度)のPDCAによる実施状況の評価と計画の見直しが実施された。

ii) 計量標準整備計画

1996年7月、科学技術の発展に関する総合的な計画として、第1期科学技術基本計画が閣議決定された。本計画では、企業活動の充実や研究活動の推進のために知的基盤を整備していくことが重要であることが指摘された。これを受けて1998年6月に「我が国の知的基盤の充実に向けて」と題する報告書が取りまとめられた。その後、2001年3月に閣議決定された第2期科学技術基本計画では、知的基盤の整備についてさらに踏み込んだ言及がなされ、同年に第1期知的基盤整備計画 (2000年度～2010年度)がスタートした。本計画では、2010年を目途に、欧米に匹敵する世界最高水準の知的基盤 (計量標準、化学物質安全管理、人間生活・福祉、生物資源情報、材料、地質情報)を整備することが計画された。特に計量標準では、物理標準、標準物質それぞれを250種類整備することが掲げられ、この目標は計画どおりに達成された。また、これに伴い、計量標準供給制度及び校正事業者登録制度から成る校正事業者登録制度である「計量法に基づく計量法トレーサビリティ制度 (JCSS)」の登録事業者数及

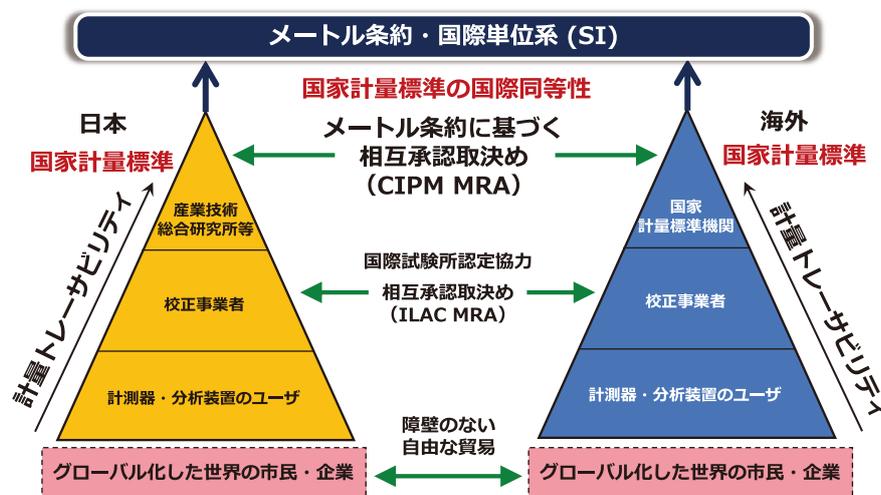


図2 国際相互承認の仕組み

びJCSS校正証明書の発行件数も着実に増加した。

その後、第4期科学技術基本計画の要請を受けてまとめられた第2期知的基盤整備計画(2013年度～2020年度)では、新たなものづくりやサービスを創出・普及していくための基盤となる「計量標準・計測技術」、持続可能社会における課題解決の鍵として全産業の基礎技術となりつつある「バイオ技術(微生物遺伝資源)」、資源の乏しい我が国においてエネルギーや鉱物等の資源探査・活用の可能性を探るとともに、防災・減災の観点からも重要な基盤となっている「地質情報」の3分野に特化した知的基盤整備が計画され、実施された。

第2期知的基盤整備計画の終了年度が当初予定の2022年度から2020年度に前倒しされたことを受けて第3期知的基盤整備計画¹⁾がまとめられた。本計画では、第2期から引き続き、イノベーションにより健康や食文化、環境、資源・エネルギー、防災・セキュリティといった人類が直面している社会課題を解決する観点から、課題解決のポテンシャルが高いこと等を勘案し、「計量標

準・計測」、「微生物遺伝資源」及び「地質情報」の3分野の知的基盤整備の重点化・加速化が計画され、現在進行中である。なお、2023年11月末時点でJCSS登録事業者数は281であり、2023年度に報告された2022年度のJCSS校正証明書の発行件数は655 257件であった。

第3期は、多様化するニーズに迅速かつ適切に対応し、基幹標準の維持・供給及び国際整合性確保に向けた「オールジャパンでの効果的かつ効率的な整備・供給の推進」及び社会課題解決への寄与、国際情勢変化への対応、産業競争力の強化や安全・安心な社会の実現に向けた「計量標準・計測の活用シーンの拡大」を軸に、長期的視座に基づき、2050年度の達成目標・課題を設定し、そこからバックキャストすることによって整備計画が検討された。また、横断的課題についても個別課題を設定することで、同様に整備計画が検討された。計量標準・計測分野で解決すべき社会課題・共通基盤と2050年度の達成目標を表1に示す。整備計画の策定は、図3に示す基本フローに沿って実施された。初め

表1 計量標準・計測分野で解決すべき社会課題・共通基盤と2050年度の達成目標

項目	2050年度の達成目標
健康・長寿	・健康・医療を支える計測基盤の確立 ・バイオ・メディカル産業における計測の信頼性評価技術の確立
食・文化	・食の安全確保を支える計測基盤の確立 ・食品・アグリ産業における計測の信頼性評価技術の確立
環境	・地球環境保全、気候変動問題解決に必要な計測基盤の確立 ・環境計測の信頼性評価技術の確立
資源・エネルギー	・資源・エネルギーの有効利用、省エネ化を支える計測基盤の確立 ・資源・エネルギー・材料に関わる計測の信頼性評価技術の確立
防災・セキュリティ	・防災・セキュリティを支える計測基盤の確立 ・インフラの健全性診断に必要な計測の信頼性評価技術の確立
共通基盤	・革新的量子計測・先端計測・計量技術の確立とSIへの継続的貢献 ・計量トレーサビリティの確保に必要な基盤の確立

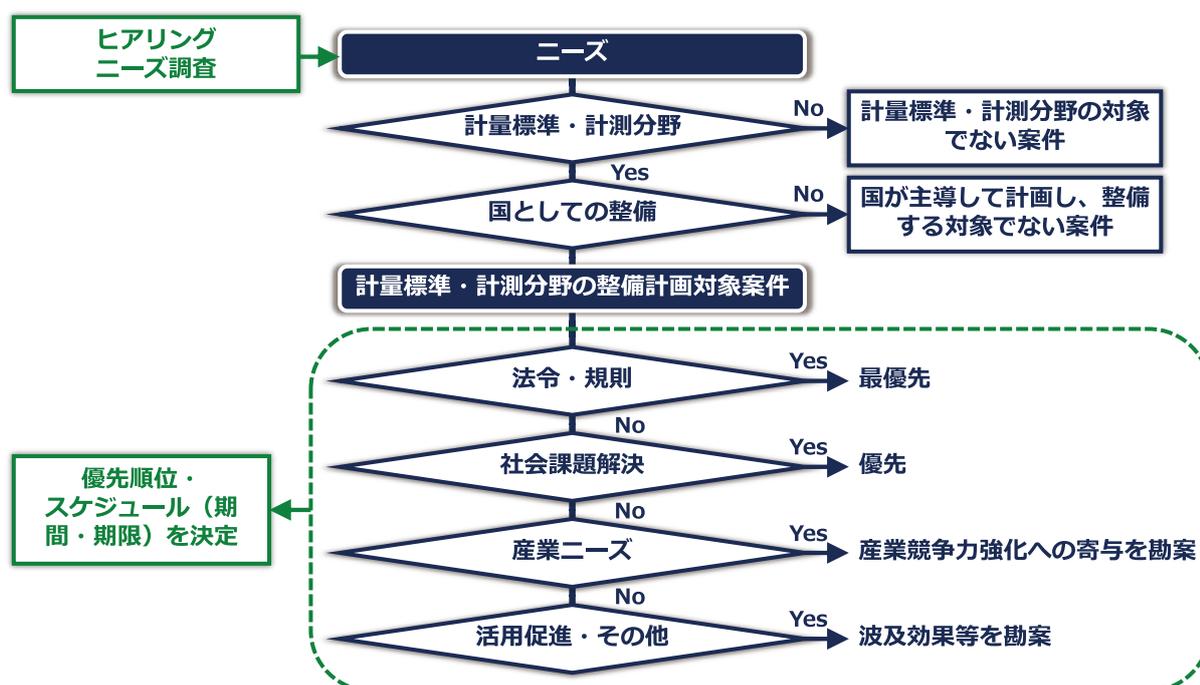


図3 整備計画策定の基本フロー

に計量関係機関・団体等(30機関)との意見交換等やニーズ調査が実施され、吸い上げ・整理されたニーズ(計量標準53件、計測技術7件及びその他30件の計90件)が計量標準・計測分野の対象であるかどうか、さらには国としての整備の対象であるかどうか精査された。その後、計量標準・計測分野の整備計画対象案件として選定されたニーズについては、それぞれの優先順位が法令・規則(最優先)>社会課題解決(優先)>産業ニーズ(産業競争力強化への寄与を勘案)>活用促進・その他(波及効果等を勘案)の順番で整理され、整備計画への反映が検討された。このようにして、表1に示す2050年度の達成目標を達成できるよう、第3期知的基盤整備計画が策定された。なお、本計画は、毎年度のPDCAによる実施状況の評価と計画の見直し、及び5年目時点でのフォローアップ(必要に応じた計画の大幅見直し)が実施される予定である。

iii) 標準物質に関する整備計画

ここでは、計量標準・計測分野の整備計画の中で標準物質に関する整備計画を紹介する。本計画の主要項目は、①JCSS(水道法関連の整備)、②JCSSを補完する供給ルートの整備(校正サービスや認証標準物質/標準物質等によるスキームの活用と維持)、③元素標準液(希土類、貴金属元素のうち需要が多い元素を更に追加した拡充と整備)、④電気伝導率標準供給の効率化、⑤有機標準液(一対多型校正技術等の基盤整備と業務の移管)、⑥複雑なバイオ分子や生体試料への対応、⑦様々な特性をもつ材料の評価への対応(粒子サイズ、長さ、形状等のナノ計測と熱物性などの材料物性測定)に分類される。また、技術項目ごとの具体的な整備内容を表2に示す。以下、2023年1月31日に開催された第16回の知的基盤整備特別小委員会の資料²³⁾に基づき、2022年度までの主な整備実績について、表1に示した解決すべき社会課題・共通基盤及び2050年度の達成目標ごとに紹介する。

「健康・長寿」の社会課題への対応として、2050年度の達成目標である「健康・医療を支える計測基盤の確立」を達成するため、①健康評価に資する糖タンパク/バイオマーカー標準物質の開発、②生体試料標準物質開発関連技術の開発、③医薬品の元素不純物分析用標準物質の開発に取り組んでいる。例えば①については、アミロイドβ標準物質の均質性・安定性評価及び値付けのための定量分析を実施し、標準物質を開発した。本標準物質をNMIJ CRMとして頒布することで、アルツハイマー病の早期発見が可能な検査方法の開発に貢献する。

「食・文化」の社会課題への対応として、2050年度の達成目標である「食の安全確保を支える計測基盤の確立」及び「食品・アグリ産業における計測の信頼性評価技術の確立」を達成するため、①水道法に対応した規制対象物測定のための計測基盤の開発、②食品の安全性を担保するための有機汚染物質の濃度値付与技術、③農業関連の依頼試験の効率化、④食品の国際基準に対応した標準液供給の効率化に取り組んでいる。例えば①については、水道法の水質検査に用いる陰イオン界面活性剤混合標準液をJCSSによって供給するための技術開発を加速するため、一般財団法人化学物質評価研究機構と連携し、供給スキームを決定した。また、2022年度中に依頼試験を立ち上げた。陰イオン界面活性剤混合標準液のJCSSによる供給に不可欠な依頼試験の立ち上げにより、水道水検査の信頼性向上と安全な水道水の安定的かつ継続的な供給に貢献する。

「環境」の社会課題への対応として、2050年度の達成目標である「地球環境保全、気候変動問題解決に必要な計測基盤の確立」を達成するため、①気候変動問題解決に資する標準ガスの開発、②REACH規制・高懸念物質の測定に有用な標準物質の開発に取り組んでいる。例えば②については、国際的な規制である、REACH規制やRoHS指令における対象物質の分析の精度管理等に有用な標準物質として、低濃度フタル酸エステル類分析用のポリ塩化ビニル標準物質を開発した。これにより、輸出入に関

表2 技術項目ごとの整備内容

技術項目	整備内容
無機標準	・計量計測の基盤となるJCSS無機標準液の開発・供給 ・医薬品中元素不純物評価に資する貴金属元素標準液の開発・供給 ・資源評価に必要となる希土類元素標準液の開発・供給 ・国際動向に対応した薬局方等へも対応したSiトレーサブルな電気伝導率標準供給の効率化 ・CODEX規制に対応するひ素化合物標準液の民間企業からの供給体制構築
有機標準	・水道法に対応して利用できる有機標準液の基盤となる依頼試験の立ち上げとJCSS有機標準液の供給 ・一対多型校正技術である定量NMRにおいて基準となる標準物質等の基盤整備と依頼試験への展開 ・食の安全・安心確保のための効率的な有機汚染物質の濃度付与技術の開発と農業関連物質の依頼試験の効率化・技術移転 ・REACH規制、RoHS規制等の国際的規制に対応するための標準物質等の開発
バイオ標準	・臨床検査の信頼性向上に資するバイオマーカー標準物質の開発 ・バイオ・医療・医薬品分野における測定対象の計測技術の開発と依頼試験(又は技術コンサルティング)又は標準物質の供給
標準ガス	・地球環境保全、気候変動問題に関連した大気組成型ガスの開発・供給 ・人体から発生するガス中被検成分の定量に係る計測技術の構築等の生体ガス分析の精度向上
材料・物性標準	・製品の省エネルギー性能やエネルギー効率を向上させ、エネルギーの有効利用に資する熱膨張率や熱伝導率、熱拡散率等の熱物性に関する標準物質の開発 ・産業技術分野で利用されるナノ粒子の粒径や粒子数濃度、比表面積、ゼータ電位に関する標準物質や、電子顕微鏡の分解能評価用標準物質の開発・供給

わる有害物質を含んだプラスチック製品の迅速かつ適正な管理の実現に貢献する。

「資源・エネルギー」の社会課題への対応として、2050年度の達成目標である「資源・エネルギーの有効利用、省エネ化を支える計測基盤の確立」を達成するため、①エネルギーの利活用に資する熱物性標準物質の開発、②製造業を支える粒子標準物質の開発、③資源評価に資する標準液標準物質の開発、④材料評価に資する電子顕微鏡用標準物質の開発に取り組んでいる。例えば③については、希土類元素標準液として、ネオジム標準液の調製方法、不純物の評価や不確かさの評価など認証値の算出方法、安定性の評価手法を確立した。現在、校正事業者への供給を可能とするための体制構築に向けた準備を進めている。産業における希土類元素の重要性は非常に高いため、SIトレーサビリティが確保されたネオジム標準液を供給することで、現場での信頼性の高い分析結果に基づいた、希土類元素のより正確な品質管理等の実現に貢献する。

「共通基盤」への対応として、2050年度の達成目標である「革新的量子計測・先端計測・計量技術の確立とSIへの継続的貢献」及び「計量トレーサビリティの確保に必要な基盤の確立」を達成するため、①電気伝導率標準供給の効率化、②定量NMR技術の計測基盤の開発、③基幹計量標準の安定的供給に取り組んでいる。例えば②については、³¹P NMR用標準物質の開発を加速するため、試薬メーカーと共同研究を開始し、候補となる原料物質を選定し、予備的な純度評価を実施するとともに、定量NMR用の標準物質としての有用性に対する基礎検討を実施した。³¹P NMR用標準物質は、りん脂質などの元素としてりんを含む生体分子の定量分析の精度管理への活用が見込まれており、「共通基盤」への貢献だけでなく、「健康・医療を支える計測基盤の確立」及び「食品・アグリ産業における計測の信頼性評価技術の確立」にも貢献する。

標準物質の普及啓発・利用促進の活動

04

知的基盤整備特別小委員会では、計量標準の利用促進に関する方策についても議論されている。標準物質の利用者が適切な物質を選択し、適切に利用することができるよう情報を提供することが重要である。本項ではNMIJが関係する活動について紹介する。

i) 産業技術連携推進会議

産業技術連携推進会議(産技連)は、公設の試験研究機関等(公設試)相互及び公設試と産業技術総合研究所との連携を通して、我が国の産業の発展に貢献することを目的とする組織である。産技連の組織及び運営体制を図4に示す。

産技連の中で標準物質に関係が深いのは、知的基盤部会分析分科会である。2022年度及び2023年度は、当該年度の会長機関である石川県工業試験場を含む79の公設試が参画し、開催機関(2022年度は鹿児島県工業技術センター、2023年度は鳥取県産業技術センター)が中心となって分析分科会年会を開催した。年会では、例年どおり分析技術共同研究検討会及び分析技術討論会を実施した。分析技術共同研究検討会では、毎年異なる試料を対象とした共同研究を実施しており、分析における技能向上に役立てている。

ii) NMIJ計測クラブ

NMIJでは、研究開発において蓄積された技術を我が国の産業や学術研究から日常生活に至るまで役立てていただくために、技術を共有する場としてNMIJ計測クラブ(表3)を運営している。特に標準物質に関係するものとして、pHクラブ、標準物質クラブ、標準ガスクラブ、定量NMRクラブ、不確かさクラブ等がある。

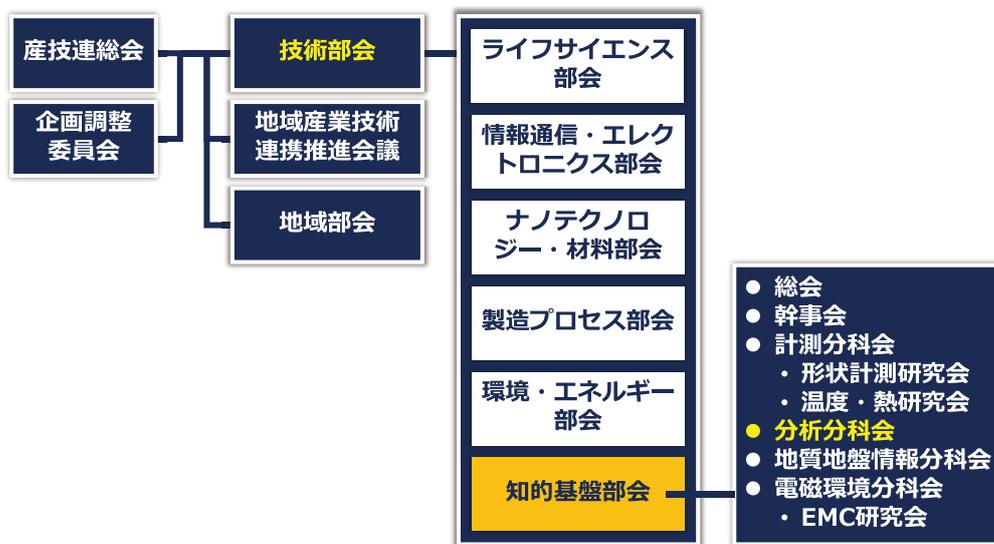


図4 産業技術連携推進会議の組織及び運営体制

表3 NMIJ計測クラブ一覧

長さ・幾何学量分野	長さクラブ CMMユーザーズクラブ
力・圧力・真空分野	カ・トルク計測クラブ 圧力真空クラブ
音響・振動分野	超音波音場計測クラブ 振動計測クラブ
流量分野	流量計測クラブ
物性・材料分野	固体熱物性クラブ 流体物性クラブ ナノ・微粒子計測クラブ
物理計測分野	物理計測クラブ
放射線・放射能分野	放射線・放射能・中性子計測クラブ 量子ビーム計測クラブ
無機分析・有機分析分野	pHクラブ 標準物質クラブ 標準ガスクラブ 定量NMRクラブ
不確かさ分野	不確かさクラブ
法定計量分野	法定計量クラブ
ソフトウェア分野	計量器ソフトウェアクラブ

iii) 国際計量研究連絡委員会及び国際活動

国際計量研究連絡委員会(国計連)では、計量標準、標準物質及び法定計量に関する我が国全体の意向が国際取り決め等において反映するような活動を行っている。事務局はNMIJの国際計量室であり、メートル条約関係の国際度量衡局(BIPM)、国際法定計量機関を設立する条約(OIML)関係の国際法定計量事務局(BIML)との橋渡しを行っている。国計連には13の分科会があり、標準物質に関係が深いのは物質標準分科会である。物質標準分科会では、BIPM物質標準諮問委員会(CCQM)、アジア太平洋計量計画(APMP)、アジア標準物質ネットワーク(ACRM)、標準物質専門委員会(ISO/TC 334)等の状況の情報共有を行っている。

また、NMIJは、計量標準や法定計量の同等性確保や、研究協力・技術移転の推進を目的として、他国の国家計量標準機関との間でMOU(覚書)等を締結している。

iv) イベント・講演会

表4に一例を示すとおり、NMIJでは多くのイベント・講演会を開催している。例えばNMIJ標準物質セミナー2022では、最先端科学・分析システム&ソリューション展(JASIS)主催者がWeb上

で開催するバーチャル展示会(JASIS WebExpo)を活用し、標準物質をより効果的に使ってもらうための基礎講座や活用方法などについて解説するセミナーをオンデマンド配信した。今後も同様のイベント・講演会を実施予定であるので、興味があればNMIJウェブサイト(<https://unit.aist.go.jp/nmij/>)を通じて情報を入手されたい。



図5 NMIJウェブサイト

おわりに

05

本稿では、近年の我が国の標準物質の整備状況と普及啓発・利用促進の活動を紹介した。前述のとおり、計量標準を含む知的基盤の整備は、2000年度～2020年度の20年間で質・量ともに強化され、一応の節目を迎えた。一方、その間の知的基盤を取り巻く社会経済環境の大きな変革への対応は不十分であったため、2021年度以降は社会課題解決の観点から選定された重点分野の整備が加速化している。計量標準・計測分野はこの重点分野の一つであり、2050年度の達成目標の達成に向けた標準物質等の開発・供給が進行中である。開発・供給された標準物質等が読者の皆様を含むユーザーに実際に利用されることで、社会課題解決が加速していくことを切に願う。

参考文献

1. 知的基盤整備特別小委員会。“知的基盤整備計画”。経済産業省。2021。 https://www.meti.go.jp/policy/economy/hyojun/techno_infra/chitekikibanseibikeikaku.pdf, (参照 2021)。
2. 知的基盤整備特別小委員会。“第16回 知的基盤整備特別小委員会 資料3 第3期知的基盤整備計画の進捗状況及び今後の取組について”。経済産業省。2023。 https://www.meti.go.jp/shingikai/sankoshin/sangyo_gijutsu/chiteki_kiban/pdf/016_03_00.pdf, (参照 2023)。
3. 知的基盤整備特別小委員会。“第16回 知的基盤整備特別小委員会 資料4 計量標準・計測分野の進捗状況及び今後の取組について(案)”。経済産業省。2023。 https://www.meti.go.jp/shingikai/sankoshin/sangyo_gijutsu/chiteki_kiban/pdf/016_04_00.pdf, (参照 2023)。

表4 2019年度～2022年度に実施した主なイベント・講演会

NMIJ国際計量標準シンポジウム	計量標準の最新動向に関して、海外の専門家を招いて情報共有を行っている。直近では2020年2月21日に、計測標準フォーラム第17回講演会との共催による第15回シンポジウムを東京神保町で開催した。2019年5月20日に行われたSI定義改定に関し、国内外の専門家、産業技術総合研究所及び国内企業からの講演が行われた。
計量標準総合センター成果発表会	2020年度～2022年度のコロナ禍におけるオンライン開催を除き、産業技術総合研究所つくばセンターで毎年開催している。直近の2022年度は、2023年1月30日～2月3日に特設ページにてオンライン開催し、ライブイベント(研究トピックスの紹介及びバーチャル空間を使ったポスターセッション)とオンデマンド配信(研究室見学及びポスター発表)を行った。標準物質に関する物質計測標準研究部門から64件のポスター発表が行われた。
最先端科学・分析システム&ソリューション展(JASIS)でのブース出展及びセミナー等の開催	JASISは、一般社団法人日本分析機器工業会及び一般社団法人日本科学機器協会の主催による展示会である。産業技術総合研究所は、標準物質に焦点を当てたNMIJブース等を毎年出展するとともに、NMIJ標準物質セミナー等を開催している。直近のNMIJ標準物質セミナー2022では、測定の不確かさと単位の書き方に関する基礎講座、並びに、標準物質及び関連技術に関するセミナーが行われた。

IAJapanが運営する標準物質に関する 認定プログラムの詳細と動向

Details and Recent Trends of Reference Material Producer
Accreditation Programs operated by IAJapan

秋山 璃乃

Rino Akiyama

独立行政法人製品評価技術基盤機構 認定センター
IAJapan, National Institute of Technology and Evaluation

KEYWORD ▶

標準物質生産者認定

トレーサビリティ

フレキシブルな認定範囲

はじめに

01

「はかる」ことは、様々なものづくりなどの現場で必要とされる。例えば、長さを「はかる」にはものさしが、重さを「はかる」にははかりが用いられる。特に、精密な製造工程や厳格な環境条件の確保などの場面では、「はかる」ことの信頼性が求められる。「はかる」ことの信頼性を確保するためには、信頼のおける基準が必要である。機器分析や測定において、濃度・純度・密度などの特性を「はかる」際の信頼のおける基準となる物質が標準物質である。

標準物質を使用するユーザーは、対象となる測定の種類(定量的測定又は定性的測定)、測定機器の管理(校正、性能チェック)、測定方法の妥当性確認など、目的とする用途に相応しい品質を有する標準物質を選択する必要があるが、ユーザー側は、市場に供給されている標準物質がどのような仕組みで生産され、どれくらいの信頼性をもつものなのかを直接評価することはできない。

独立行政法人製品評価技術基盤機構(NITE)認定センター(IAJapan)は、国際規格に基づき、標準物質の値付け・生産を行う事業者(標準物質生産者)の技術的能力を審査し、要求事項を満たす事業者を認定している。認定された事業者は、計量トレーサビリティが確保された適切な品質の標準物質を生産する能力が確認された証として、認定シンボルの付された標準物質認証書を発行することができる。ユーザーは、標準物質認証書に付された認定シンボルにより、その標準物質の生産工程や認証値の適切性、計量トレーサビリティの確保が客観的に評価されていることを一目で理解できる。認定は、第三者による客観的な評価により標準物質の信頼性を高める、重要な役割を担っているのである。

IAJapanが運営している認定制度のうち、標準物質生産者認定に関するものは2つある。計量法に基づく登録・認定プログラムであるJCSS(Japan Calibration Service System)と、国内法に基づく登録・認定プログラムでは対応できない分野を補完

する認定プログラムであるASNITE(Accreditation System of National Institute of Technology and Evaluation)である。

本稿では、上記の標準物質生産者に関する二つの認定プログラムと最近の標準物質生産者認定の動向について紹介する。

JCSSについて

02

02-1 制度の概要

JCSSは計量法に基づく「計量標準供給制度」と「校正事業者登録制度」の2本柱から成り、後者がIAJapanにより運営されている。JCSSの「登録」は計量法施行規則に規定される「濃度」など25の登録区分毎に行われ、登録情報には「中性りん酸塩pH標準液」などの“計量器等の種類”、値付け範囲、拡張不確かさまで詳述される。JCSS登録審査は計量法関連法規及びISO/IEC 17025¹⁾を審査基準として用いており、品質システム、値付け方法、不確かさの評価、設備、要員の能力などが要求事項に適合しているかどうかを確認する。JCSS登録審査を経て登録が認められた事業者(登録事業者)は、国家計量標準へのトレーサビリティが確保され、校正事業者としての技術能力があることの証明である、JCSS標章(図1)付きの校正証明書(標準物質においては、値付け証明書)を発行することができる。

図1 JCSS標章

JCSSプログラムの下で、事業者を標準物質生産者として「認定」する場合、計量法関係法規及びISO/IEC 17025に加えて、ISO 17034²⁾を審査基準として用い、通常のJCSS登録審査で確認する値付けに係る技術的事項や品質システムなどに併せ

て、標準物質の調製からユーザーの手元に届くまでに実施される生産計画、加工、安定性評価、配付サービスといった項目についても審査の対象としている。

JCSS標準物質生産者認定を取得した事業者は、値付けに加え、標準物質の調製から配付までの品質管理が保証されていることの証として、認定シンボルの入った認証書を標準物質に添付して頒布することが可能で、この標準物質(JCSS標準物質)は、認証値の計量計測トレーサビリティや不確かさなど、認証標準物質(※)に要求される全ての要求事項を満たす。

※認証標準物質は、「一つ以上の規定特性について、計量学的に妥当な手順によって値付けされ、規定特性の値及びそれに付随する不確かさ、並びに計量トレーサビリティを記載した標準物質認証書が付いている標準物質」と定義され³⁾、標準物質の中でも高い信頼性をもつ。

ここまでで「登録」と「認定」の2つの用語を用いているが、これらの違いに深く関与する国際相互承認取決(MRA)について説明したい。

IAJapanは、APAC (アジア太平洋認定協力機構)(旧:APLAC (アジア太平洋試験所認定協力機構))及びILAC(国際試験所認定協力機構)のMRAに署名している。MRAへの署名のためには、海外の署名認定機関のメンバーからなる国際評価チームによる厳格な審査(相互評価)を受け、当該認定機関の運営する認定プログラムが国際規格・基準に適合していることが実証され、認定業務を的確に実施していると評価される必要があり、それを受けているIAJapanの運営する認定プログラムは国際的にも高い信頼性を得ているとみなされる。MRAに対応する認定は、登録の要求事項に加えて、計画的な技能の外部比較や、より頻繁な審査の受審等が要求され、JCSS登録事業者のうち、これら要求事項を満たして認定された事業者をJCSS認定事業者と呼ぶ。JCSS認定事業者は、ILAC MRAマーク付き認定シンボル(図2)の入った証明書を発行することが可能で、図2のシンボル付きの証明書は国内のみならず海外でも広く受け入れられ、不要な二重検査の排除、企業の負担軽減、円滑な貿易促進に繋がっている。



図2 ILAC MRAマーク付きJCSS認定シンボル

JCSS登録・認定事業者に関する情報を、下記のとおりIAJapanホームページ(<https://www.nite.go.jp/iajapan/jcss/labsearch/index.html>)にて公開している。ここには、事業者の登録・認定範囲(標準物質の種類、値付け方法等の情報を含む)や連絡先などが記載されており、各事業者がISO/IEC 17025のみに基づく登録・認定事業者であるのか、またはISO 17034によっても認定されているのかが明記されているので、参照されたい。

本稿執筆時(2023年8月現在)において、下記の事業者がJCSS標準物質生産者として認定されている。(表1)

表1 JCSS標準物質生産者認定事業者一覧

登録番号	事業所名	登録区分	校正手法の区分
0013	高千穂化学工業株式会社 町田事業所 計測ガス工場	濃度	標準ガス
0014	関東化学株式会社 草加工場	濃度	pH標準液以外の標準液
0015	関東化学株式会社 伊勢原工場	濃度	pH標準液
0016	富士フィルム和光純薬株式会社 東京工場	濃度	pH標準液 pH標準液以外の標準液
0115	京都電子工業株式会社 生産本部	密度・ 屈折率	屈折率標準液等 密度標準液等
0297	日本グリース株式会社 標準室	粘度	粘度標準液
0327	エア・リキード工業ガス株式会社 関西工場 スベックガスグループ	濃度	標準ガス

※校正手法の区分は標準物質生産者認定の対象となっているもののみを記載。

02-2 計量トレーサビリティ

トレーサビリティと聞くと、多くの読者がまず思い浮かべるのは「商品の生産から消費までの過程の追跡」という概念であろうと思われる。これは食品業界で主に用いられる概念である。しかしながら、計量計測分野における共通概念である計量トレーサビリティとは少々意味合いが異なる。

計量トレーサビリティの考え方は、東西冷戦時代の宇宙開発競争で米国内の軍事・航空物資に関する部品等の調達管理に端を発する。それ以前の各国で製品開発をしていた時代では、国内だけの統一的な基準に基づく計測管理ができていれば、一貫した品質の結果が保証できる仕組みになっていた。しかし、産業や取引のグローバル化に伴い、例えばある製品を製造する際に海外から部品を調達するようになると、各国間の統一基準がないため、最終製品に不具合を起こす可能性が生じる。製品製造において異なる出所の基材を一定の品質で調達するために導入された考え方が「計量トレーサビリティ」である。

計量トレーサビリティはISO/IEC Guide 99:2007(VIM)⁴⁾によれば、「個々の校正が測定不確かさに寄与する、文書化された切れ目のない校正の連鎖を通じて、測定結果を計量参照に関連付けることができる測定結果の性質。」と定義される。これらは、具体的には「切れ目のない校正(値付け)の連鎖」「測定の不確かさ」「文書化(校正・値付けに係る記録、証明書等を示す)」「技術的能力」「適切な計量参照(可能な場合、国際単位系)への参照」の5つの構成要素で実現される¹⁾。計量トレーサビリティの確保は、認証標準物質に必須の要求事項となっている。

ここで、JCSS濃度区分の標準液におけるトレーサビリティ体系について説明する。図3のとおり、市場に供給されるJCSS標準物質は、JCSS登録・認定事業者が保有する特定二次標準物質→計量法における指定校正機関である一般財団法人化学物質評価研究機構(CERI)が製造する特定標準物質→国立研究開発法人産業技術総合研究所 計量標準総合センター(NMIJ)が保有する基準物質、と切れ目のない値の比較(校正)の連鎖により国際単位系へのトレーサビリティが確保されている。

JCSS登録・認定審査の際に、受審事業者がトレーサビリティも含め適切な品質システムと技術能力を有していることをIAJapanが確認している。そのため、登録・認定事業者が発行する値付け証明書は、その計量トレーサビリティが確保されている。計量トレーサビリティの証明として、証明書等にトレーサビリティ体系図の添付が求められる事例が多いが、JCSS値付け証明書については、トレーサビリティ体系図がなくとも、それに付されたJCSS標準章/認定シンボルによって、計量トレーサビリティが確保されていることが一目瞭然なのである。

02-3 JCSS標準物質の活用事例

高い信頼性が確保されたJCSS標準物質は、機器分析における定量的測定の基準として用いることができる。例えば、測定機器の使用条件・特性・操作者の違い等から生じるかたよりの補正、検量線作成に用いることによる測定機器の校正、測定方法の妥当性確認(例えば、前処理の各工程で添加し測定時の出力を確認する)など、多岐にわたる用途で使用できる。

産業や取引のグローバル化に伴い、国内・国際的に標準化の動きが進み、規格(日本産業規格(JIS)、国の定めた分析法マニュアル等)や規制において国際単位系へのトレーサビリティが確保されたJCSS標準物質の使用の要求や推奨がみられるようになった。例えば、「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(平成15年厚生労働省告示第261号)」⁵⁾には、下記の通り記載されている。

「一 総則的事項 2 (1) 試薬における標準原液、標準液又は混合標準液は、計量法(平成四年法律第五十一号)第三百三十六条若しくは第百四十四条の規定に基づく証明書又はこれらに相当する証明書(以下この2において「値付け証明書等」という。)が添付され、かつ、次号から第五十二号までの各号の別表に定める標準原液と同濃度のもの又は同表に定める標準液若しくは混合標準液と同濃度のもの(以下この(1)において「同濃度標準液」という。)を用いることができること。」

この文中の「計量法(平成四年法律第五十一号)第三百三十六条若しくは第百四十四条の規定に基づく証明書」はJCSSの値付け証明書を指している。

国内法に限らず、各国の認定・認証制度や世界的な統一基準においても、国際単位系へのトレーサビリティの確保が導入されつつあり、JCSS標準物質の活用は広がりを見せている。JCSS標準物質を含むJCSSの利用・活用事例について、IAJapanがまとめた資料をIAJapanホームページ(<https://www.nite.go.jp/data/000072088.pdf>)に公開しているので参考にされたい。

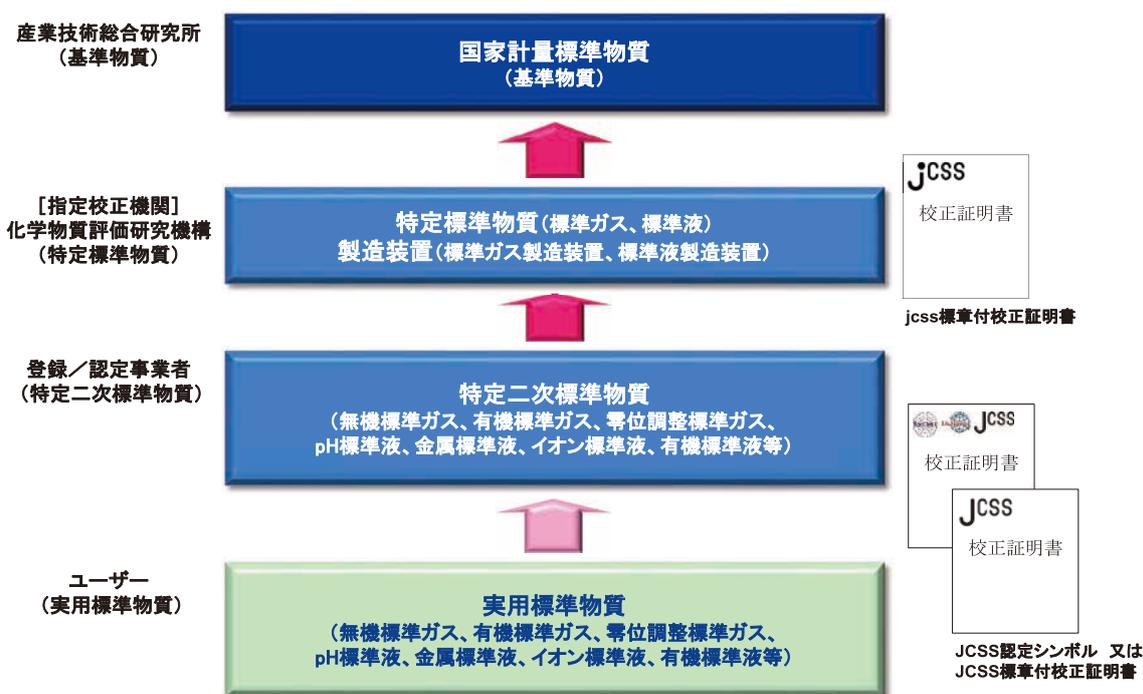


図3 JCSSトレーサビリティ体系: 濃度(標準物質)の例

ASNITEについて

03

ASNITEはIAJapanが開発・運営する認定プログラムで、国民の安全と安心の確保、国内外の取引の円滑化などに関する政策的・社会的ニーズを踏まえ、JCSSなど法令に基づく登録・認定プログラムでは対応できない分野に対し、柔軟に対応するべく創設された。具体的には、以下のような適合性評価機関を対象としており、標準物質生産者認定はそのうちのひとつである。(表2)

表2 ASNITEの認定対象

認定対象の適合性評価機関	国際相互承認協定への参加	認定基準
校正事業者	ILAC/APAC MRA	ISO/IEC 17025
試験事業者 (試験事業者(IT)を含む)	ILAC/APAC MRA	ISO/IEC 17025
標準物質生産者(RMP)	ILAC/APAC MRA	ISO 17034
製品認証機関	IAF/APAC MLA	ISO/IEC 17065

JCSS標準物質は、日本の国家計量標準への計量トレーサビリティが確保されているが、供給できる対象は計量法関連法規に規定された物質種に限られる。関係者のニーズ調査を基に開発された計量標準のうち、必要な審議を経て承認されたものがJCSS対象物質に指定されており、その開発～指定には概ね3年～5年を要している。なお現在、JCSS濃度区分においては100種類以上の標準液が対象となっている。一方、ASNITE標準物質生産者が供給する標準物質(ASNITE標準物質)は、JCSS対象として規定されていない標準物質について、政策的・社会的ニーズを踏まえた迅速な供給体制の整備(認定の基盤整備)が可能である。計量トレーサビリティについても、日本の国家計量標準機関であるNMIJが供給する標準物質のみならず、海外の国家計量標準機関が供給する標準物質を計量参照とすることも認められている。ASNITE標準物質生産者の認定を受けた事業者は、ILAC MRAマーク付き認定シンボル(図4)の入った認証書を発行することができる。



図4 ILAC MRAマーク付きASNITE標準物質生産者認定シンボル

ASNITE標準物質も、JCSS標準物質と同様にISO 17034に基づく標準物質生産者認定を受けた事業者が生産する認証標準物質であり、適切な計量参照への計量トレーサビリティが確保されている点に違いはない。ASNITE標準物質は、その生産工程の品質システムや技術能力の適切性がIAJapanにより評価されており、測定値の信頼性確保や、規格などで要求される計量トレー

サビリティの証明に活用できる。

本稿執筆時(2023年8月現在)において、下記の事業者がASNITE標準物質生産者として認定されている。(表3)

表3 ASNITE標準物質生産者認定事業者一覧

認認識別	事業所名
ASNITE 0001 RMP	国立研究開発法人産業技術総合研究所 計量標準総合センター
ASNITE 0005 RMP	一般財団法人化学物質評価研究機構 東京事業所
ASNITE 0006 RMP	一般社団法人検査医学標準物質機構
ASNITE 0020 RMP	国立研究開発法人産業技術総合研究所 地質調査総合センター 地質情報研究部門
ASNITE 0035 RMP	関東化学株式会社 草加工場
ASNITE 0044 RMP	富士フイルム和光純薬株式会社 東京工場
ASNITE 0052 RMP	株式会社KANSOテクノス 計測分析所
ASNITE 0082 RMP	富士フイルム和光純薬株式会社 大阪工場

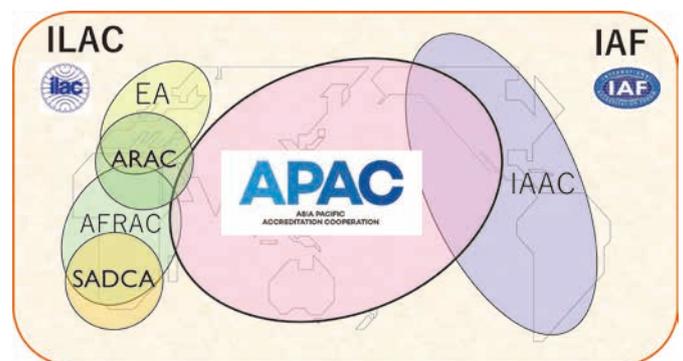
ASNITE認定事業者に関する情報を、IAJapanホームページ(https://www.nite.go.jp/iajapan/asnite/lab/index_ASNITE_RMP.html)にて公開しているので参照されたい。

最近の標準物質生産者認定の動向

04

04-1 標準物質生産者認定プログラムがILAC MRAの対象に

IAJapanがAPAC及びILACのMRAに署名しており、ILAC MRAマーク付き認定シンボルは国際取引において有用なため、不要な二重検査の排除等、企業の負担軽減、円滑な貿易促進の一助となっている点は02項で触れた。ILAC、APAC共に、試験所、校正機関、標準物質生産者等に対する認定サービスを提供する認定機関及びその関係機関により構成された認定組織である



ILAC: 国際試験所認定協力機構 IAF: 国際認定フォーラム
APAC: アジア太平洋認定協力機構 EA: 欧州認定協力機構
IAAC: 米州認定協力機構 ARAC: アラブ認定協力機構
AFRAC: アフリカ認定協力機構 SADCA: 南アフリカ認定開発協力機構

図5 国際的な認定機関関連のネットワーク

が、APACはアジア太平洋地域を対象にした地域認定協力機構であるのに対し、ILACは各地域協力機構をも包含する全世界的な組織となっている。国際的な認定機関関連のネットワークを図5に示す。

JCSSは1999年にAPACの相互承認、2000年にILACの相互承認への参加の署名を行っており、IAJapanの認定プログラムでは、試験所、校正機関に対するプログラムが既にMRAの対象となっていたが、標準物質生産者に対するプログラムはILAC MRAの対象とされていなかった。2020年、標準物質生産者認定プログラムが新たにILAC MRAの対象となり、IAJapanから標準物質生産者認定を受けた事業者はILAC MRAマーク付き認定シンボルの入った認証書を発行することができるようになった。即ち、標準物質の分野においても、他の認定分野と同様に、製品・サービスの世界市場への展開がより円滑に実施されることが期待できるようになったのである。

本稿執筆時(2023年8月現在)において、ILAC MRAの署名認定機関は110機関、うち標準物質生産者認定プログラムをMRA対象としている機関は30機関であり、2022年におけるILAC統計情報⁶⁾によれば、全世界で260を超える標準物質生産者認定事業者がILAC MRA署名認定機関により認定されている。校正・試験分野に比べ機関数は少ないものの、新しい認定の形が積極的に導入されている分野であり、国際的な動向には注視する必要がある。

04-2 “フレキシブルな認定範囲”による認定について

標準物質生産者認定の新たな方法である[“フレキシブルな認定範囲”による認定](以下、“フレキシブル認定”と称する)について紹介したい。

前述の通り、標準物質は、測定器や分析機器の示す値の信頼性の確保に大きく貢献するため、精確な測定方法の確立・実施のために、測定を行う試験所は個々の測定に適した標準物質を入手する必要がある。法規制や水質等の緊急調査・食品汚染事故等への対応として、測定に使用する認証標準物質が突発的に必要になることがある。また、例えば試験所が多成分同時分析を行う際には、各成分が測定に適した濃度で含まれる混合標準液が必要になる。

これらのニーズへの対応のため、標準物質生産者はユーザーの目的とする化学分析・測定内容に合致した信頼性の高い標準物質を迅速に供給する必要がある。しかしながら、従来の標準物質生産者認定においては、個々の標準物質に対して種類・濃度・不確かさ等が特定された形(以下、“固定された認定範囲”と称する)で認定を授与するケースが一般的であった。“固定された認定範囲”では、例えば表4のように、カドミウム、水銀、鉛の単一成分標準液を認定範囲に記述された濃度で生産できるが、それと異なる濃度の単一成分標準液(例えば、カドミウム標準液 500 mg/L)や任意成分の任意濃度での混合標準液(例えば、カドミウム標準液 100 mg/L+水銀標準液 500 mg/L+鉛標準液 1000 mg/Lの3種混合標準液)は生産できない。“固定された認定範囲”において新しい種類の標準物質を生産するためには、新たな認定範囲で審査を受け、認定を取得する必要があるが、認定申請から認定取得までに長期間(6ヶ月以上)を要するため、上述のような突発的な測定ニーズに対する標準物質の迅速な供給ができない。

現在、標準物質生産者に対して、個々の標準物質に対してではなく、特定の要素(測定方法等)を基準にした広範囲な認定範囲による認定(“フレキシブル認定”)の授与が行われつつある。JIS Q 17011:2018によれば、フレキシブルな認定範囲(flexible scopes of accreditation)は「認定機関が確認した適合性評価機関の能力の範囲内で、適合性評価機関がその方法論及びその他のパラメータに変更を加えることができるように表現された認定範囲。」と定義されている。フレキシブルな認定を授与された標準物質生産者は、“フレキシブル認定”の範囲内で新規標準物質の生産を自主的に計画、管理し、自身の責任の下で生産、供給することが認められている。

表4の例で言えば、■●測定法を用いる3種金属成分の任意混合標準液(100 mg/L~1000 mg/L)、例えば、カドミウム 100 mg/L+水銀 100 mg/L+鉛 100 mg/Lの3種混合標準液や、■●測定法で値付けするマグネシウム 100 mg/L、カルシウム 100 mg/Lの単一成分標準液等を新規に生産する場合、事業者は認定機関の認定を取得する必要なく、任意で生産することができるのである。“フレキシブル認定”の適用は、市場のニーズに迅速に対応できるほか、申請事業者の追加的な認定審査に伴う負担を削減できるといったメリットがある。“フレキシブル認定”を受けた標準物質生産者は、認定下で新規標準物質を生産する際には、その生産プロセスが的確に実施されるよう、自身を管理しながら生産業務を行っていくことになる。

2020年3月、IAJapanは、ASNITE標準物質生産者の“フレキシブル認定”の体制を整備し、申請受付を開始した。“フレキシブル認定”の導入により、市場ニーズへの対応力が向上し、欧米に劣らない競争力を確保することが期待される。

表4 従来の固定された認定範囲とフレキシブルな認定範囲の例

【固定された認定範囲】

特性名	特性値の範囲	拡張不確かさ	値付け技術
カドミウム	100 mg/L	0.5 %	●●測定法
水銀	500 mg/L	0.2 %	▲▲測定法
鉛	1000 mg/L	0.3 %	××測定法

【フレキシブルな認定範囲】

特性名	特性値の範囲	値付け技術
3種金属成分 任意混合標準液 (単一標準液、混合標準液)	各成分について 100 mg/L~1000 mg/L	■●測定法

以上、標準物質の分野に関して、IAJapanが運営するJCSS・ASNITEの登録・認定制度や最近の動向について紹介した。IAJapanは、公的認定機関として2002年に設立され、標準物質生産者の他、試験所、校正機関、製品認証機関など現在では600を超える適合性評価機関を認定している。2022年にはIAJapan創立20周年、また2023年にはJCSS創設30周年を迎え、これを記念して、IAJapanホームページに特設サイトを公開した(<https://www.accreditation30.jp/>)。当サイトには、国内認定制度の「これまで」と「これから」が分かる各種情報が掲載されており、参考にさせていただければ幸いである(図6)。

IAJapanは今後も、経済社会の変化に機敏に対応し、産業界や政策当局等における認定ニーズの把握に努め、より広いニーズに応えられるよう活動するとともに、認定制度の普及啓発による公的制度や経済社会での活用を促進するべく活動していく。本稿が、標準物質生産者認定の理解の一助となれば幸いである。



図6 特設サイト二次元バーコード

参考文献

1. ISO/IEC 17025:2017 (JIS Q 17025:2018) 試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項
2. ISO 17034: 2016 (JIS Q 17034:2018) 標準物質生産者の能力に関する一般要求事項
3. ISO Guide 30 :2015 (JIS Q 0030:2019) 標準物質－選択された用語及び定義
4. ISO/IEC Guide 99: 2007 (VIM) 国際計量計測用語－基本及び一般概念並びに関連用語
5. 厚生労働省告示第261号, 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, 平成15年、改正令和5年厚生労働省告示第85号
6. ILAC, FACTS&FIGURES, <https://ilac.org/about-ilac/facts-and-figures/> (参照 2023/8/31)
7. ISO/IEC 17011:2017 (JIS Q 17011: 2018) 適合性評価－適合性評価機関の認定を行う機関に対する要求事項

JCSS標準物質の概要と その開発について

Summary of JCSS and development of JCSS reference material

上野 博子
Hiroko UENO

一般財団法人化学物質評価研究機構 東京事業所 化学標準部次長
Deputy Manager, Chemical Standards Department, CERI Tokyo, Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan

KEYWORD ▶ JCSS 標準物質 トレーサビリティ

はじめに

01

平成5年11月に施行された新計量法のもと、国家計量標準を経済産業大臣が特定標準器又は特定標準物質として指定し、国家計量標準にトレーサブルな計量標準を供給する計量法トレーサビリティ制度(JCSS)が創設された。この制度の導入により計量器の校正に用いられる計量標準が計量法上で明確に位置付けられ、また国家標準とのつながりによってその信頼性を確保する体制が整備された。化学物質評価研究機構(CERI)は、平成5年の制度施行当初からJCSSに基づく濃度(標準物質)の指定校正機関として経済産業大臣により指定され、標準物質の安定的な供給維持に努めてきた。JCSS施行から30周年を迎えたこの機会に、JCSSにより供給される標準物質について、改めてその概要やその開発状況などの関連する内容について紹介する。

価研究機構:CERI)を中心とした標準供給体系である。この検査制度により、昭和50年頃から国の基準にトレーサブルな標準ガスの供給が始まった。

一方、標準液については、昭和59年8月、計量行政審議会化学標準臨時専門部会において、『標準液のトレーサビリティ体系及び検査制度』が承認され、標準ガスと同様の体系が確立された。この結果を踏まえ、標準液は国立研究機関である化学技術研究所(東京工業試験所より改称 現 AIST)及び通商産業検査所(現 独立行政法人製品評価技術基盤機構:NITE)の指導のもと、財団法人化学品検査協会が標準ガスと同様に濃度検査を実施することとなり、国の基準にトレーサブルな標準液の供給が始まった。

そのトレーサビリティ体系図について、銅やカドミウムなどの金属標準液及びpH標準液に関するものを示す(図1)¹⁾。この体系図は通商産業検査所が二次標準液の濃度確定に関わっていたことを除けば、後述する現在のJCSSにおける体系と大きな違いはない。

- ①一次標準液:化学技術研究所が調製したもの
- ②二次標準液:化学品検査協会が国の定めた調製方法に従って調製し、国が一次標準液を用いてその値を確定したもの
- ③標準液:標準液認定製造事業者が調製した標準液について化学品検査協会が二次標準液を用いて表示濃度を確認し、検査基準に合格したもの

この検査基準に合格した標準液は合格証票が貼付され、ユーザーへと供給されていた。

一次標準液の濃度の確定については、基準金属亜鉛を用いて調製された亜鉛基準標準液によるEDTA滴定法や、精製よう素を用いて調製されたよう素基準標準液による電位差滴定法などが用いられた。

検査制度による検査対象品目は次のとおりである。

- 1) 金属標準液:鉄・ひ素・鉛・銅・クロム・マンガン・アンチモン・ビスマス・亜鉛・カドミウム・コバルト・ニッケル
- 2) pH標準液:しゅう酸塩・フタル酸塩・中性りん酸塩・りん酸塩・

JCSS開始以前の標準物質供給¹⁾²⁾

02

昭和40年代、大気汚染、水質汚濁等の公害問題が深刻さを増し、昭和42年に公害基本法が制定された。環境問題への関心の高まりを受け、公害などに関する環境計測の適正化を図るため、昭和48年8月、計量行政審議会において『公害計測用化学標準物質の標準のあり方について』の建議がなされた。その中で、『公害計測の信頼性を確保するため、化学物質の国家標準を早急に確立して、その標準供給体制の整備及び検査制度の確立を図ることが必要である』とされた。これを踏まえ、計量標準の供給体系についての検討が行政機関、国立研究機関、実務機関等で行われた結果、標準ガスにおける検査制度が発足した。これは、国立研究機関である東京工業試験所(現 国立研究開発法人産業技術総合研究所:AIST)及び計量研究所(現 AIST)の指導のもと、財団法人化学品検査協会(現 一般財団法人化学物質評

ほう酸塩・炭酸塩

この検査制度は、新計量法の施行、すなわちJCSSが運用されるまで継続し、標準物質においてはJCSSの前身のシステムとされるものである。また、この検査制度から移行された形でJCSSが開始されたため、標準物質においては他の計量標準と比較して早くからJCSSのシステムを立ち上げることができたといえる。

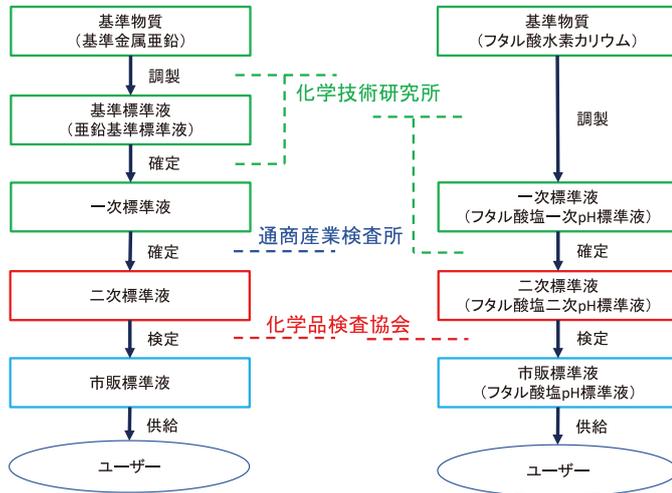


図1 検査制度におけるトレーサビリティ体系図
左: 銅、鉛などの金属標準液の場合
右: pH標準液(フタル酸塩pH標準液)の場合

3.1標準物質の供給体系

JCSSでは、長さや質量、時間など25の分野の計量標準が供給されており、その一つに濃度(標準物質)がある。標準物質は計量器の校正に用いる他の計量標準(例えば、長さや質量などの物理標準)と同じシステムで運用されることとなるが、物理標準とは異なり、標準物質特有の性質のため、前述の3.(1)にあるように「特定標準器」とは別に「特定標準物質」を定義している。

「特定標準器」とは「経済産業大臣が指定する、計量器の標準となる特定の『物象の状態の量』を現示する計量器」(例えば、質量では標準分銅群)であり、「特定標準物質」とは「計量器の標準となる特定の『物象の状態の量』を現示する標準物質を製造するための器具、機械又は装置であって、経済産業大臣が指定するものを用いて製造される標準物質」である。質量の標準である分銅などは、一度作製されるとそれをそのまま使い続けることが可能である。すなわち、同じ分銅を繰返し校正して使用できる。一方、標準物質は消耗品であり、また濃度が経時変化を起こすなどの性質があるため、同じ標準物質を校正しながら繰返し使用することはできない。そのため、ある標準物質そのものを指定することができないことから、「標準物質を製造するための器具、機械又は装置(標準物質製造装置)」を指定し、それを用いて製造されたものを「特定標準物質」としている。標準物質製造装置の一例としては、天びんや純水製造装置などがある。

このように標準物質は物理標準と比較して

- ①品質(濃度)が経時変化を起こしやすい
- ②消耗品であり、使用するとなくなる
- ③標準物質の特性値の校正(値付け)結果を再確認することができない

等の特性があり、他の計量標準と同じシステムで運用することは、国家計量標準供給の信頼性等の観点から問題を生じかねない。そのため、通商産業省機械情報産業局通達(5機局第763号平成5年12月1日)において、認定事業者(現在は登録事業者)の「計量器の校正等の事業を適確かつ円滑に行う技術的能力を有していることを定期的に確認する方法」の一つとして「標準物質にあっては、国の機関又は指定校正機関が行う標準物質ごとの濃度信頼性試験」を受けることが定められた。

現在、JCSSにより供給される標準物質は濃度信頼性試験が実施され、規格値(判定基準)に適合したもののみが市場に供給されている。標準液の場合、登録事業者が特定二次標準液で濃度の校正(値付け)を行った実用標準液について、一定の割合で抜き取り、指定校正機関が測定して、登録事業者の値付け結果を再確認している。この試験により、JCSSにより供給される標準物質の質はより確実に維持されている。

標準物質の供給体系(図2)は、次のとおりである。

- (1) 指定校正機関は、自らが保管する標準物質製造装置を用いて特定標準物質を製造し、維持・管理を行う。
- (2) 指定校正機関は、特定標準物質をもとに特定二次標準物質の濃度の校正(値付け)を行う。この際、指定校正機関はjcassの標章付き証明書を発行する。
- (3) NITEの認定を受けて登録された登録事業者は、特定二次

計量法トレーサビリティ制度²⁾³⁾⁴⁾

03

平成4年5月に公布、平成5年11月に施行された新計量法では、抜本的な改正が行われ、第8章「計量器の校正等」において国家計量標準を頂点とする計量器及び標準物質のトレーサビリティ制度(JCSS)が創設された。JCSSは次の3つの柱から成り立っている。

- (1) 国家計量標準(一次標準)を経済産業大臣が特定標準器等又は特定標準物質として指定する。
- (2) 経済産業大臣、日本電気計器検定所及び経済産業大臣が指定した指定校正機関は、指定された特定標準器等又は特定標準物質を用い、登録事業者に対し計量標準の供給(校正等)を行う。
- (3) 産業界等への計量標準の供給機関として、登録事業者をNITEが認定(登録)し、登録事業者は、広く一般ユーザーに対して計量器の校正又は標準物質の値付けを行うとともに、本制度のロゴマーク(標章)としてJCSSのマークを付した証明書を発行することができる。

これにより、登録事業者が計量器の校正等を行い、その供給した計量標準が国家計量標準と繋がりを対外的に証明できることとなった。

標準物質をもとに実用標準物質の濃度を校正(値付け)する。

- (4) 指定校正機関は登録事業者が校正(値付け)した標準物質について濃度信頼性試験を実施し、定められた規格値(判定基準)以内であれば「適合」とし、登録事業者に通知する。
- (5) 登録事業者は、濃度信頼性試験に「適合」した標準物質を販売する。この際、登録事業者はJCSSの標準付き証明書を1製品につき1枚発行することができる。

JCSSにおける基本的なトレーサビリティ体系は、図1に示した検査制度におけるトレーサビリティ体系と比較して関係機関や標準物質供給の流れにおける大きな違いはないが、供給される標準物質の国際単位系(SI)への繋がりがより明確になっている。ベンゼンなどの有機標準液の原料物質はAISTの計量標準総合センター(NMIJ)が純度を決定した高純度物質を原料としている。また、亜鉛などの無機標準液は高純度金属などを用いてNMIJにより調製された標準液を用いて濃度を決定している。いずれの特定標準物質もNMIJが供給する認証標準物質(NMIJ CRM)を介してSIへのトレーサビリティが確保されており、JCSS標準物質の信頼性の根拠の一つとなっている。

2023年10月時点において、標準ガス35種類、標準液105種類の合計140種類が特定標準物質として指定されている(表)。

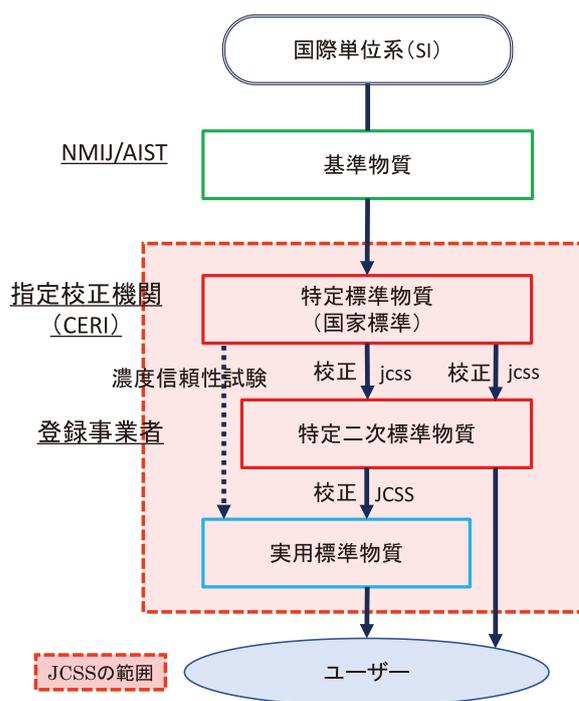


図2 JCSSにおける標準物質の供給体系図
 NMIJ / AIST: 国立研究開発法人産業技術総合研究所計量標準総合センター
 CERI: 一般財団法人化学物質評価研究機構
 jcss: 特定標準物質を用いて校正を行った場合に証明書に付すロゴマーク
 JCSS: 特定標準物質で校正された標準物質(特定二次標準)を用いて校正を行った場合に証明書に付すロゴマーク

表 特定標準物質の種類

2023年10月現在

標準物質の種類	実用標準物質の供給の状態
標準ガス	登録事業者が実用標準ガス供給
標準ガス	登録事業者なし
pH標準液	登録事業者が実用標準液供給
無機標準液	登録事業者が実用標準液供給
無機標準液	登録事業者なし
有機標準液	登録事業者が実用標準液供給
有機標準液	登録事業者なし

3.2 国際的な対応

JCSSは、前述のとおり、国家計量標準にトレーサブルな計量標準の供給を目的とした計量器等(計量器、標準物質)の校正に関する制度であり、国内法に基づくものである。

一方、経済活動がグローバル化し、化学分析における国際的整合性も要求されるようになり、計量標準の国際相互承認協定が締結されたことから、JCSSにおける標準物質においても国際的な規格に対応した供給が行われている。

JCSSにおいて、登録事業者はISO/IEC 17025(試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項)に適合していることが要件となっており、NITEによって審査されている。さらに定期的な審査や技能試験への参加などの要件が国際基準に対応した事業者は国際MRA対応事業者として認定され、国際的に承認される証明書を発行することができる。これに加え、ISO17034(標準物質生産者の能力に関する一般要求事項)に適合する事業者もある。

また前述のとおり、NMIJから提供されるNMIJ CRMは、計量法上の国家標準である特定標準物質の特性値の基となる基準物質である。さらにNMIJでは、国家計量機関として、国際度量衡委員会(CIPM)下の物質質量諮問委員会(CCQM)が行う国際比較試験(基幹比較:Key Comparison)へ参加し、標準物質の国際的な同等性を確認している。その基幹比較における結果は国際度量衡局(BIPM)ホームページに国家計量機関や指名計量標準機関(DI)の校正・測定能力(CMC:Calibration and Measurement Capability)において公開されており、各国の計量標準の信頼性の根拠となっている。

我が国においてはNMIJが国家標準に責任を持っており、JCSSにより供給される標準液は、NMIJ CRMにトレーサブルであることから、NMIJのCMC登録をとおして、JCSS標準液の信頼性を確保していることとなる。なお、CERIIはJCSSの標準ガスの分野において、国際度量衡委員会国際相互承認協定(CIPM/MRA)によりNMIJからDIとして指名されている。

標準物質の開発

04

CERIIは、指定校正機関として国の標準物質整備計画にのっとり、新規標準物質の開発を行い、JCSS標準物質の種類拡大に努めてきた。第1期では標準物質の数を欧米並みに整備するために量的整備を目標に、第2期では法規制に関わる標準物質(例えば水道水質基準の検査に使用されるものなど)を優先的に開発してきた。現在は第3期となるが、第2期の方針を踏まえつつ、これまで以上に産業・社会ニーズへの迅速かつ適切な対応を目標に開発を続けている。

4.1 有機標準液の開発

JCSS発足時の標準物質は標準ガス10種類、pH標準液6種類、pH標準液以外の標準液(金属や陰イオンなどの無機標準液)

24種類であった。その後、平成7年にアンモニア標準ガス及び水銀標準液が追加されたが、種類の大きな拡大はなかった。平成9年当時、日本においてJCSSにより供給される標準物質は42種類であり、トレーサビリティ体系の確立された標準物質の供給においては欧米諸国と比較して不十分な状況であった。また、その42種類の標準物質は、無機系の標準物質であり、特に有機系標準物質については、国家標準にトレーサブルな標準物質は供給されていなかった。一般の分析機関では民間企業が製造している有機系標準物質(例えば揮発性有機化合物(VOC)標準液)を用いて測定が行われていたが、この市販標準液は各社規格のものであり、統一された規格がなく絶対的な評価が不可能であり、産業界から基準となる標準物質の供給が強く望まれていた。

そこで、通商産業省(現 経済産業省)は、産業技術審議会・日本工業標準調査会合同会議知的基盤整備特別委員会を設け、計量標準、標準物質、化学物質総合管理基盤、人間生活・福祉関連基盤、生物資源情報基盤及び材料関連基盤の各分野について、その推進方策を検討し、平成10年6月に「我が国の知的基盤の充実に向けて」と題する報告書を取りまとめた。

その中で標準物質については、『無機系標準物質を中心に42物質にとどまっている計量法に基づく国家標準物質の供給については、今後加速的、集中的に整備、拡充していくことが必要である。』とし、特に有機系標準物質(標準液及び標準ガス)を中心に平成13年度末までに当時の42物質の3倍の約120物質までに整備拡充するとした。

そこで、物質工学工業技術研究所(現 AIST)、NITE及びCERIが協力して標準物質の開発を行うこととなり、特に有機系標準物質としてJIS K 0125『用水・排水中の揮発性有機化合物の試験方法』に対応することを念頭に開発すべき標準液を選定した。開発の結果、平成12年に有機系標準物質としてジクロロメタン標準液やクロロホルム標準液などが初めてJCSSとして指定された。その後もすず標準液やシアン化物イオン標準液などの無機系の標準物質とともに、ベンゼン標準液などのVOCを中心に有機系標準物質の開発が続けられた。

4.2 混合標準液の開発

4.1に述べたように、標準物質(特に有機系標準物質)の供給拡大に向けて開発を続けていたが、JCSSによる供給開始当初は市場規模が小さく採算性が確保できない等の理由から登録事業者がなく、供給が実現できない状況にあった。

そこで、JIS K 0125『用水・排水中の揮発性有機化合物の試験方法』対応のVOC23種混合標準液の開発が計画された。特にVOCは一般的にガスクロマトグラフなどによる一斉分析による測定が行われているため、ユーザーからは混合標準物質の供給を望まれていたが、JCSSにおいては複数の標準物質から調製した場合の「保存安定性」や濃度の校正(値付け)における「精確さ」に関する試験データ等が十分ではなかったこと等から、混合標準物質の供給がなされていなかった。

しかし、NMIJの指導のもと、CERIIにおいてこれらのデータ取得・解析が行われ、その結果、技術的・品質的に混合標準物質の

供給に際し問題がないことが確認できたことから、産業構造審議会産業技術分科会・日本工業標準調査会合同会議知的基盤整備特別委員会標準物質の供給体制のあり方に関するワーキンググループにおいて、平成16年10月に「今後の標準物質の供給体制について～新たな体制の構築に向けて～(中間とりまとめ)」により、ユーザーニーズに対応した供給としてJCSSによる混合標準物質を認められる報告がなされた。これを受け、平成16年には混合標準物質としては初めてVOC23種混合標準液やVOC 9種混合標準ガスなどがJCSSに指定された。

さらに同ワーキンググループでは新しい標準物質の供給体系についても審議され、認定事業者がない標準物質については指定校正機関からユーザーへ直接供給するルートが認められるようになった。

4.3 一対多型校正を用いるトレーサビリティソースの異なる標準物質の開発

図2に示すJCSSにおける標準物質の供給体系では、上位の標準を遡るとSIへと繋がることを示している。JCSS発足当初より供給していた銅や亜鉛などの金属標準液やその後開発されたVOC混合標準液については、実用標準液と同じ成分の上位標準を介してSIへのトレーサビリティを確保している。例えば、亜鉛実用標準液は亜鉛特定二次標準液により校正(値付け)され、その亜鉛特定二次標準液は亜鉛特定標準液に、さらにその亜鉛特定標準液はNMIJ CRMの亜鉛標準液につながっている。また、ベンゼン等の特定標準液はNMIJで純度決定された同成分(ベンゼン)の高純度物質(NMIJ CRM)を原料物質として用いることによりSIへのトレーサビリティを確保している。このように、亜鉛の濃度は亜鉛で、ベンゼンの濃度はベンゼンでトレーサビリティを確保するという一対一型の校正を行ってきた。

一方、すべての化学物質において高純度で安定な品質のものを入手できるわけではない。

例えば、ホルムアルデヒドは物質としては純粋な形で得ることができず、ホルムアルデヒド液として溶液の状態で使用されている。そのため、高純度物質として入手できず、これまでの一対一型校正ではホルムアルデヒドそのものをSIにトレーサブルな方法で直接純度決定することはできなかった。そのため、これまでと異なる方法でホルムアルデヒド標準液のトレーサビリティを確保する必要があった。

また、一般的なホルムアルデヒドの濃度の測定方法として、よう素を用いた滴定方法がある。そこで、このよう素溶液の濃度をひ素特定標準液で決定することとした。

ひ素特定標準液はNMIJ CRMのひ素標準液により校正(値付け)される。さらに、NMIJ CRMのひ素標準液はNMIJが純度決定した三酸化二ひ素を原料物質として用いている。この三酸化二ひ素は高純度物質を得やすく、NMIJにおいて電量滴定法により純度決定されており、SIにトレーサブルなものである。そのため、ホルムアルデヒド液の濃度決定において、よう素溶液を介してひ素特定標準液に繋げることで、ホルムアルデヒド原料物質のSIへのトレーサビリティを確立した(図3)。このように実用標準液

と異なる成分の上位標準を介する一対多型校正によるSIへのトレーサビリティを確保する方法も採用されることとなった。

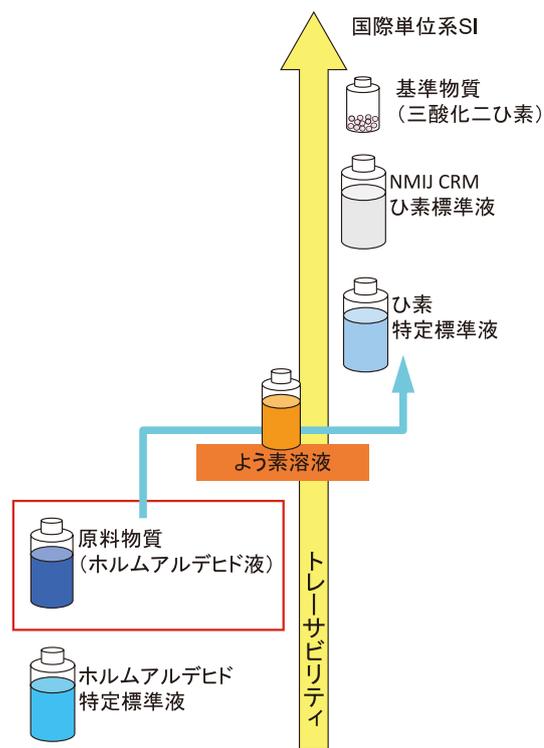


図3 ホルムアルデヒド特定標準液のトレーサビリティ体系図

このような考えのもと、亜塩素酸イオン標準液においてもNMIJ CRMの臭素酸イオン標準液を用いた一対多型校正によるトレーサビリティの確保がなされ、JCSSによる標準液の供給が実現している。

さらに近年では、ハロ酢酸4種混合標準液、フェノール類6種混合標準液及びヘプタオキシエチレンドデシルエーテル標準液において一対多型校正によりトレーサビリティが確保されている。その方法は、定量核磁気共鳴分光法(定量NMR)と高速液体クロマトグラフ法(HPLC)又はガスクロマトグラフ法(GC)を組み合わせた内標準法である⁵⁾。具体的な方法としては、測定対象成分と内標準物質が含まれる溶液を調製し、NMRにより成分と内標準物質の物質質量(モル)比を、また同じ溶液についてHPLC又はGCによる成分と内標準物質の面積比を求める。この物質質量比と面積比の関係から、内標準物質に対するHPLC又はGCの相対感度が得られるため、特定標準液にSIにトレーサブルな値を持つ内標準物質(基準物質)を一定量加えた試料溶液をHPLC又はGCにより測定し、各成分と基準物質のピーク面積比と事前に求めた相対感度から、標準液中の成分濃度を決定するものである。このように、標準液の成分以外の別の物質を基準として特定標準液の成分の濃度を精確に決定することができ、また、濃度決定の際に使用する内標準物質としてSIにトレーサブルな基準物質を用いることにより、求めた各成分の濃度についてSIへのトレーサビリティを確保することが可能となった。

JCSSによる標準物質の供給体系やこれまでの開発状況について、標準液の内容を中心に紹介した。JCSS発足当初に比べて、JCSS標準物質は確実に種類の拡大が進められている。

これまでもユーザーニーズに合わせた種類の拡大やシステムの見直しなどが行われてきたが、化学物質の多種多様さから、標準物質の開発についての要望は続いており、現時点では、陰イオン界面活性剤標準液の開発を終えるとともに、あらたに希土類元素の標準液の開発に着手したところである。今後も、NMIJ、登録事業者と協力しながら、より信頼性の高い標準物質の供給維持と新たな標準物質の開発を進めていく予定である。

参考文献

1. 久保田正明, 我が国における標準物質の開発と関連活動の歴史－国立研究機関及び標準物質協議会を中心に－, 標準物質協議会会報, 2019, 84, 1-18
2. 飯島弘淳, (財)化学品検査協会, 計量管理, 1994, 42, 5, 44-51
3. 四角目和広, 標準物質 (標準ガス, 標準液 (pH, pH 以外)), 計測技術, 2003, 31, 2, 82-85
4. 久保田正明編著, 化学分析・試験に役立つ 標準物質活用ガイド, 丸善, 2009
5. 井原俊英, 定量核磁気共鳴分光法によるSIトレーサブルな標準物質の拡充, 計測と制御, 2021, 60, 8, 548-553

LC-MS/MSによる 食物アレルギー検査用標準物質の紹介

Introduction of Food Allergen Analytical Standards by LC-MS/MS

稲垣 江梨 ERI INAGAKI

一般財団法人雑質技術研究所 研究開発室 主査
Assistant Section Chief,
Research & Development, SAIKA Technological Institute Foundation.

キーワード ● ● ● 食物アレルギー、LC-MS/MS、標準物質

01 はじめに

雑質技術研究所では、残留農薬検査をはじめとする食品の品質と安全性に関する研究を行ってきた。その中で、多成分の農薬を効率的に検査できる残留農薬一斉検査法を開発し、国内で初めて受託検査サービスを提供した。また、中国産冷凍ギョーザ有機リン系農薬中毒事件では、迅速な対応が求められる中で、短期間で結果を提供できる「わんでい」検査サービスを実施した。このように、時代の要求に対応できる新たな検査技術の開発を積極的に進めている。

近年、食物アレルギー疾患を持つ患者が増加傾向にあることから、食物アレルギー分野に着目している。食物アレルギーは、アナフィラキシー等の緊急性の高い症状を引き起こすことがあり、社会的な取り組みとして食品表示の義務化や推奨が行われている。正確な食品情報の提供は、アレルギー患者の健康と生活の質向上において重要である。しかし、現在スクリーニング検査に広く用いられているELISA法では、複数アレルギーを同時に検査できない、偽陽性を示す食品がある等の課題があり、複数アレルギーを同時に高い選択性で検査できる新しい検査方法の開発が求められている。

我々はこの課題に対処するため、LC-MS/MS(液体クロマトグラフ質量分析計)を用いた食品中の食物アレルギー検査方法(以下、LC-MS/MS法)の開発に取り組んでいる。LC-MS/MS法は、複数の食物アレルギーを同時に高感度で検出でき、高い選択性を持つ手法である。しかしながら、LC-MS/MS法に適した標準物質が市販されておらず、検査手法の確立が進んでいない。そこで「総タンパク質を含有しながらLC-MS/MSの質量分析部で使用可能な標準物質」を開発し、広く一般に提供することとした。本稿では、「LC-MS/MSによる食物アレルギー検査用標準物質」について詳しく説明する。

02 食物アレルギーと食品表示

食物アレルギーとは、食物を摂取した際に、身体が食物に含まれる特定のタンパク質を異物として認識し、過剰に免疫反応を引き起こす症状である。これらの食物アレルギーを引き起こすタンパク質はアレルギーと呼ばれ、一般的に複数のタンパク質で構成されている。

日本では、食物アレルギー患者の健康を守るために、アレルギーを含む食品の表示が定められている。発症数や重篤度から勘案して「えび・かに・くるみ・小麦・そば・卵・乳・落花生」の8品目を特定原材料として表示を義務付けるとともに、特定原材料に準ずるものとして「アーモンド・あわび・いか・いくら・オレンジ等」の20品目の表示が推奨されている(図1)。

■特定原材料 8品目 表示義務 (症例が多いもの、重篤なもの)



■特定原材料に準ずるもの 20品目 表示推奨 (一定の頻度で健康被害がみられたもの)



図1 食物アレルギー表示について
(出展 公益財団法人ニッポンハム食の未来財団ホームページ
<https://www.miraizaidan.or.jp/allergy/illustrations.html>)

03 食品中のアレルゲン検査方法

3-1 従来の検査方法

アレルゲンを含む食品の検査方法は、消費者庁次長通知として発出されている¹⁾。検査技術の進歩に対応し、順次見直される方針となっている。検査方法は、特定原材料については、まずELISA法によるスクリーニング検査が行われ、陽性反応がある場合、確認検査が実施されることが多い。確認検査では、「卵、乳」についてはウエスタンブロット法が、「えび・かに、くるみ、小麦、そば、落花生」についてはPCR法が一般的に用いられる。これらの方法は、対象とするアレルゲン毎にそれぞれ個別に検査を行う必要がある。ELISA法では偽陽性を示す食品が存在し、キットメーカーによる反応性データが公開されている。また、特定原材料に準ずるものについては、具体的な検査方法は定義されていない。

上記の検査方法以外にも、迅速で簡便なアレルゲン検査法が存在する。イムノクロマト法による拭き取り検査等は、食品製造現場で広く採用され、自主検査に活用されている。

3-2 LC-MS/MSによる検査方法

LC-MS/MS法は、複数のアレルゲンを同時に検査でき、高い選択性を持つ新たな検査方法である。LC-MS/MSは、一つのアレルゲンに対して複数のイオンを設定できるため、特異性の高いイオンを選択することで、対象アレルゲンを類似したタンパク質と区別して検出できる。この特性により、ELISA法で問題となる偽陽性反応のリスクが低減する。また、検査を妨害する食品成分(以下、夾雑物)を除去する精製工程を導入することで、様々な加工食品に適用できる。消費者庁通知の検査方法では、「ELISA法以外の定量検査法を用いることは妨げないが、この場合には、この検査法と同等又は同等以上の性能をもっていること」とされている。LC-MS/MS法は、消費者庁通知の検査方法ではないが、自主検査に活用できると考えている。

図2は、大麦入りパックご飯の小麦アレルゲン検査の例を示している。ELISA法では、小麦アレルゲンは大麦にも反応性があるため、大麦入りの食品は偽陽性を示す。一方、LC-MS/MS法で

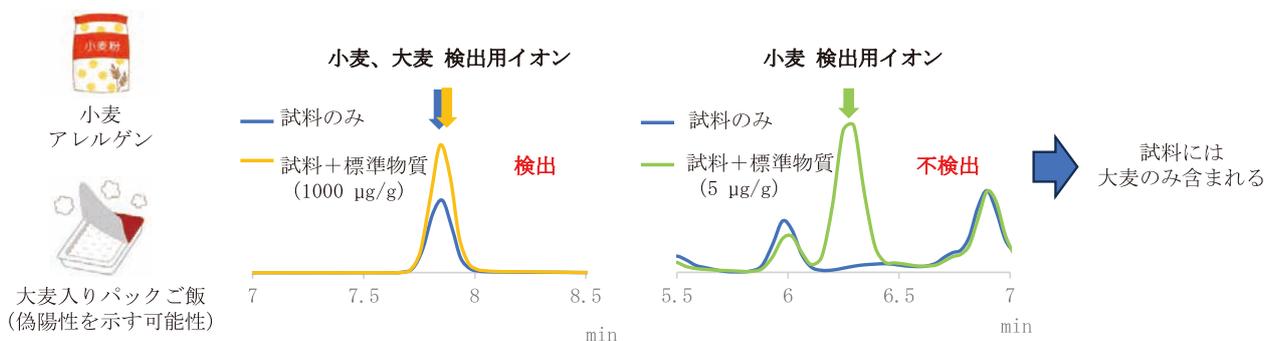


図2 大麦入りパックご飯の小麦アレルゲン検査例

は、小麦と大麦の両方の穀物を検出するイオンでは検出されたが、小麦のみを検出するイオンでは検出されなかった。この結果から、LC-MS/MS法で複数のイオンを用いることが偽陽性低減に有効であることがわかる。

04 LC-MS/MS法のための標準物質

4-1 標準物質の特長

今回紹介する標準物質の特長は、①総タンパク質を含有すること、②LC-MS/MSの質量分析部に悪影響を及ぼさないこと、の2点である。

①総タンパク質を含有する

食物アレルギー症状は、総タンパク質量と密接な関連性がある。mg/mL (g) 濃度レベルで確実に誘発され、µg/mL (g) 濃度レベルでは個人差があり、ng/mL (g) 濃度レベルでは誘発されないと考えられている。健康危害回避の観点から、食物アレルゲン量の検査では、特定のタンパク質量ではなく総タンパク質量として考慮する必要がある。消費者庁通知の検査方法では、「標準タンパク質は特定のタンパク質や抗原性を持つタンパク質ではなく、なるべく全てのタンパク質を含んでいることが望ましい」とされている。

また、LC-MS/MSは、複数のタンパク質を同時測定でき、複数のタンパク質を含有する標準物質を用いることで、高い定性能力を活用できる。

市販されている標準物質は、アルブミンやカゼイン等の特定のタンパク質を含有しており、現時点では総タンパク質を含む標準物質は市販されていない。

②LC-MS/MSの質量分析部に悪影響を及ぼさない

ELISA法用標準物質のタンパク質抽出時に使用される界面活性剤は、LC-MS/MSの質量分析部に悪影響を及ぼす恐れがある。そこで、本標準物質では後工程で除去可能なPTS²⁾(相間移動溶解剤)を用いている。

4-2 標準物質の品質管理

標準物質は以下の①～④の工程により、調製及び品質管理されている(図3参照)。

①標準粉末の調製

材料となる標準粉末は、別添3標準品規格¹⁾を参考に調製する。例えば、乳の場合、ホルスタイン種(乳用牛)の新鮮乳を冷却遠心し、乳脂肪が凝固して生じる乳脂塊を脱脂綿で濾過する。この操作を3回繰り返して脂肪を除去した後、濾液を凍結乾燥し、乾燥物を微粉碎して乳の標準粉末とする。

なお、市場で入手できない材料は必要性が低いと判断し、使用しない方針である。また、季節による材料のタンパク質量変動が懸念されたが、現時点では顕著な差異は観察されていない。

②タンパク質抽出

タンパク質抽出には、PTSを使用する。PTSはタンパク質の抽出効率に優れており、疎水性の高いタンパク質であっても親水性

タンパク質と同等に抽出できる。また、PTSは界面活性剤の一種であるが、トリフルオロ酢酸等の使用により酸性環境で調製されると疎水性が高まり、酢酸エチル側へ移行する。この性質を利用して、PTSを液液分配法により酢酸エチルと共に除去できる(図4)。PTSを除去後LC-MS/MSで測定すると、質量分析部に導入されないために悪影響を及ぼさない。

③濃度決定

標準物質の濃度は、BCA法を用いて測定することにより決定する。

④品質管理

標準物質は、所内基準に従って品質管理を行う。再現性、均質性及び安定性を確保し、SDS-PAGEによる電気泳動を実施する。例えば、乳の電気泳動像には、別添3標準品規格に基づき、40～25 kDaの範囲に3本、16 kDa付近に1本の明瞭なバンドが観察されることを確認している(図5)。

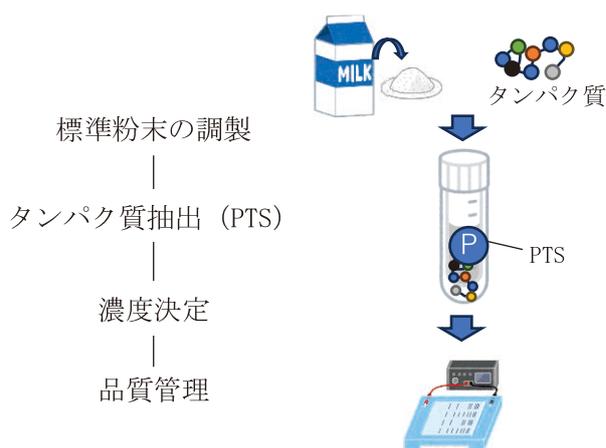


図3 標準物質の作製方法

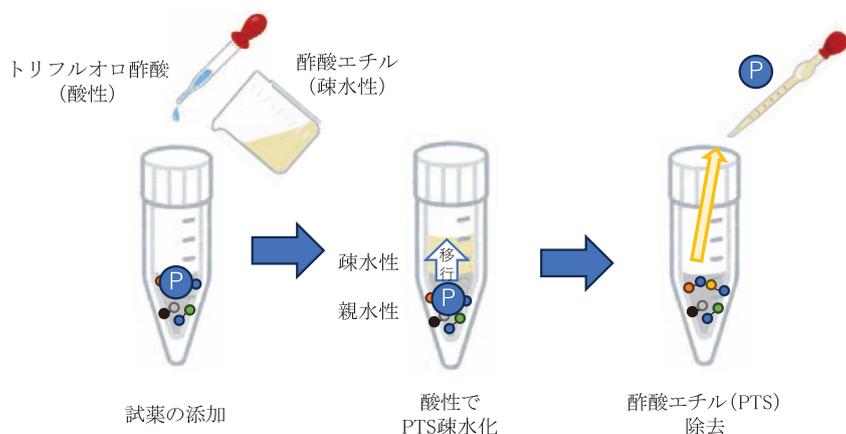


図4 PTSの除去

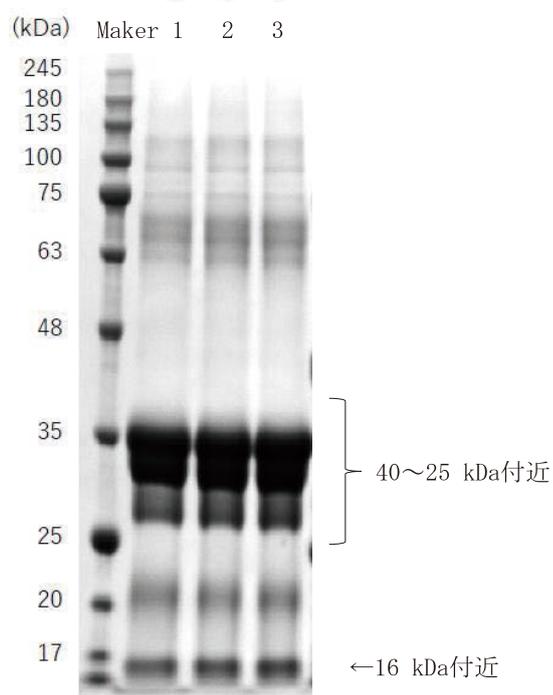


図5 標準物質の電気泳動像(乳)

4-3 標準物質の種類

以下のアレルギー品目に対応する標準物質が、関東化学株式会社を通じて販売されている(図6)。

①くるみを除く特定原材料7品目

(甲殻類:えび・かに、小麦、そば、卵、乳、落花生)

②大豆(特定原材料に準ずるもの)

さらに、くるみについても販売予定であり、大豆以外の特定原材料に準ずるものやマイナーアレルギーについても、今後の応用を検討している。

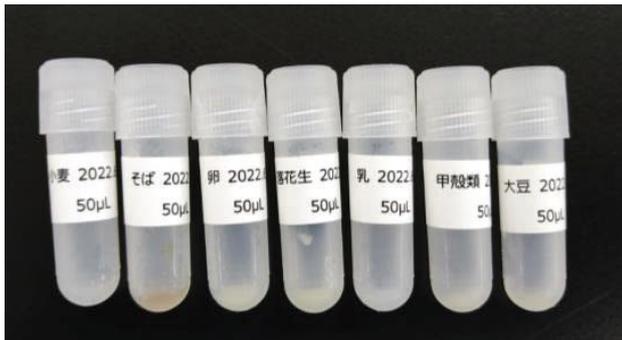


図6 標準物質
「食物由来アレルギー抽出物™」

ためには、③標準添加法が最適な選択である。

LC-MS/MS法は様々な種類の食品が対象であるが、各食品によるマトリックス効果の度合いは異なっている。マトリックス効果とは、夾雑物が目的成分のイオン化効率に影響を及ぼし、感度に変動をもたらす現象のことである。標準添加法の使用により、各食品のマトリックス効果に適応し、正確な定量結果が得られる。

一方で内部標準法は、マトリックス効果を補正できるが、適切な内部標準物質を選定する難しさがある。アレルギー検査では、複数のアレルギータンパク質が存在し、それぞれの特性や挙動が異なることから、適切な内部標準物質を見つけるのは困難である。標準添加法であれば、内部標準物質は使用しない。

標準添加法は、マトリックス効果や内部標準物質に関連する問題に対処できるため、アレルギー検査に有用である。

主な定量方法

①絶対検量線法:既知濃度の標準試料を用いて検量線を作成し、未知試料中の目的成分を定量する方法である。一般的に広く利用され、残留農薬検査等で主要な定量法として採用されている。

②内部標準法:目的成分と内部標準物質のピーク面積比と濃度比の関係を元に、目的成分の濃度を定量する方法である。全ての未知試料に内部標準物質を添加する必要がある。また、内部標準物質の選定が難しく、条件として、試料中の全ての成分との分離が必要であり、目的成分と類似した性質を持ち(同じマトリックス効果を受ける)、化学的な安定性が求められる。

③標準添加法:既知濃度の標準試料を未知試料に添加し、添加していない未知試料を同様に測定し、得られたピーク強度の差を利用して定量する方法である。

05 標準物質の使用方法

5-1 標準物質を用いた定量方法

LC-MS/MSで化学物質を定量するには、一般的に①絶対検量線法、②内部標準法、③標準添加法の3つの定量方法が使用されている(図7)。アレルギー検査において、正確な定量を実現する

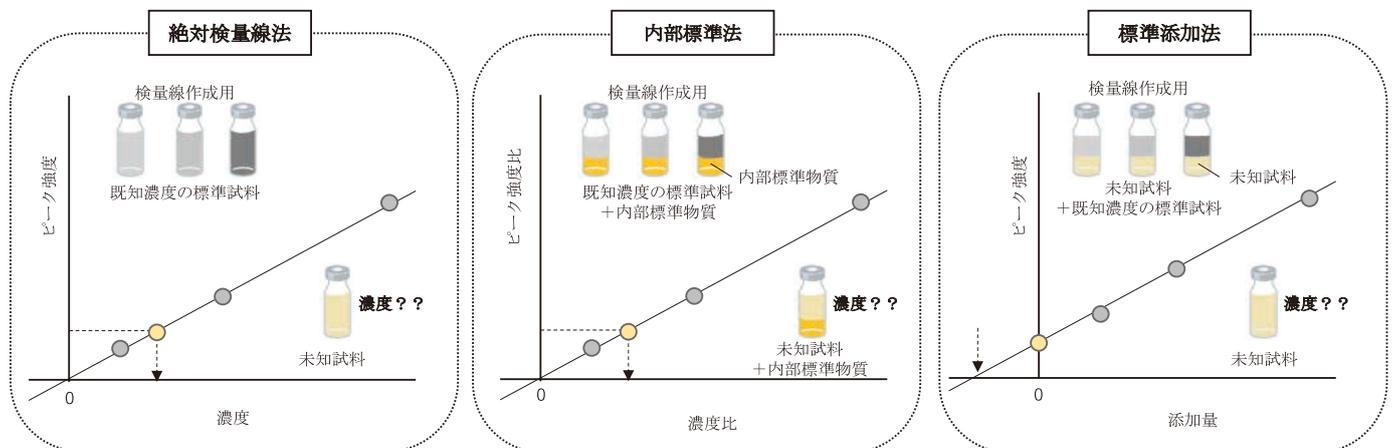


図7 主な定量方法

5-2 標準物質を用いた検査フロー

標準物質の使用例を、食品中のアレルゲン検査フローシート(図8)に従って紹介する。

①食品を粉砕・混合

食品を粉砕・混合する。標準添加法を用いて定量するため、各試料に必要な応じて標準物質を添加する(図9)。

②タンパク質抽出

PTSを用いて、タンパク質を抽出する。PTSは高いタンパク質抽出能力を持ち、標準物質の作製にも使用されている。

③酵素切断

タンパク質を還元・アルキル化した後、酵素を用いてタンパク質をペプチドに切断する。

④PTS除去

LC-MS/MSでの測定の前に、PTSを除去する(図4)。

⑤精製、LC-MS/MSへ

最後に、固相カラム等を用いて夾雑物を除去し、LC-MS/MSで測定する。アレルゲン量を標準添加法にて定量する(図10)。

06 | おわりに

本稿では、「LC-MS/MSによる食物アレルゲン検査用標準物質」について紹介した。LC-MS/MS法は、複数のアレルゲンを同時に検査でき、高い選択性を持っている。特にELISA法で偽陽性の問題が生じる場合に、LC-MS/MS法を用いた検査を実施すると偽陽性を回避でき、アレルギー患者に正確な情報を提供できる。

標準物質の普及により、LC-MS/MS法を用いた食品中のアレルゲン検査が一般的になり、食品業界全体の品質管理技術が向上することを期待している。今後も検査方法の開発をはじめとする様々な取り組みを通じて、食物アレルギー患者が安心して食を楽しむ社会の実現に向けて努力を続けていく。

参考文献

1. 消費者庁. 平成 27 年 3 月 30 日消費表第 139 号. 食品表示基準について (別添) アレルゲンを含む食品の検査方法.
2. T. Masuda, M. Tomita, Y. Ishihama. Phase transfer surfactant-aided trypsin digestion for membrane proteome analysis. J Proteome Res. 2008. 7, 731-740.



図8 食品中のアレルゲン検査フローシート

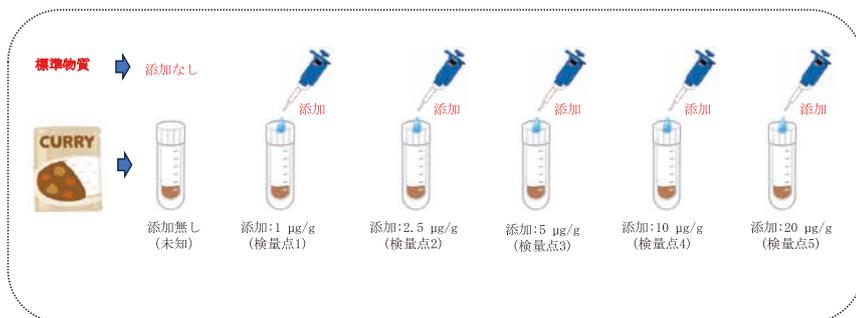


図9 標準物質の添加例

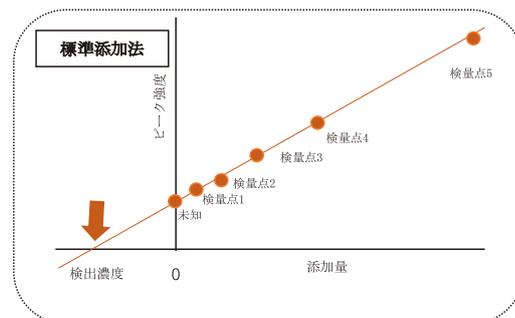


図10 標準添加法での定量例

キーワード解説

■ 認証標準物質

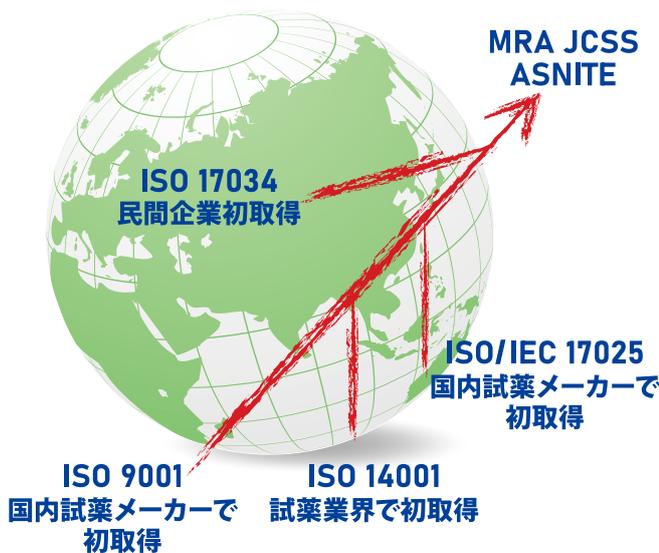
一つ以上の規定特性について、計量的に妥当な手順によって値付けされ、規定特性の値及びその不確かさ、並びに計量的トレーサビリティを記載した認証書が付いている標準物質。(JIS Q0035: 2008)

■ 誤差と不確かさ

「誤差」は測定値と真値との差である。「不確かさ」とは真値は誰にも分からない、という前提のもとに、計量的なばらつき、かたよりを総合的に評価し、真値が含まれると考えられる区間を数値で表したものである。

認証標準物質 (CRM)

～グローバルレベルの分析技術～



[認定概要] MRA JCSS

種別	製品数	認定業者
pH標準液 (第1種)	2	伊勢原工場 (認定番号: 0015)
pH標準液 (第2種)	12	
金属標準液	65	草加工場 (認定番号: 0014)
金属混合標準液	1	
非金属イオン標準液	16	
有機化合物標準液	3	
有機化合物混合標準液	5	

ASNITE認定 認証標準物質	認定概要	容量分析用標準物質 : 10品目 定量NMR用標準物質 : 2品目 電気伝導率測定用標準液 : 1品目
	認証書 (COA)	ILAC MRAマーク・IA Japan認定シンボル 入りの認証書
ISO/IEC 17025対応 容量分析用滴定液	適用品目	20品目
	試験報告書 (COA)	ILAC MRAマーク・JAB認定シンボル入りの 試験報告書 ※試験報告書は有料でご提供しております。

当社HPでは、ケミカルタイムス最新号、バックナンバーを公開しております。

ケミカルタイムス URL
<https://www.kanto.co.jp/times.html>

関東化学 URL
<https://www.kanto.co.jp/>

2次元バーコードはこちらです ▶▶▶



※無断転載および複製を禁じます。

 関東化学株式会社

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
室町東三井ビルディング

電話(03)6214-1090 FAX(03)3241-1047

E-mail: chemiti-info@kanto.co.jp 編集責任者: 菅 孝剛

2024年1月発行