

THE CHEMICAL TIMES

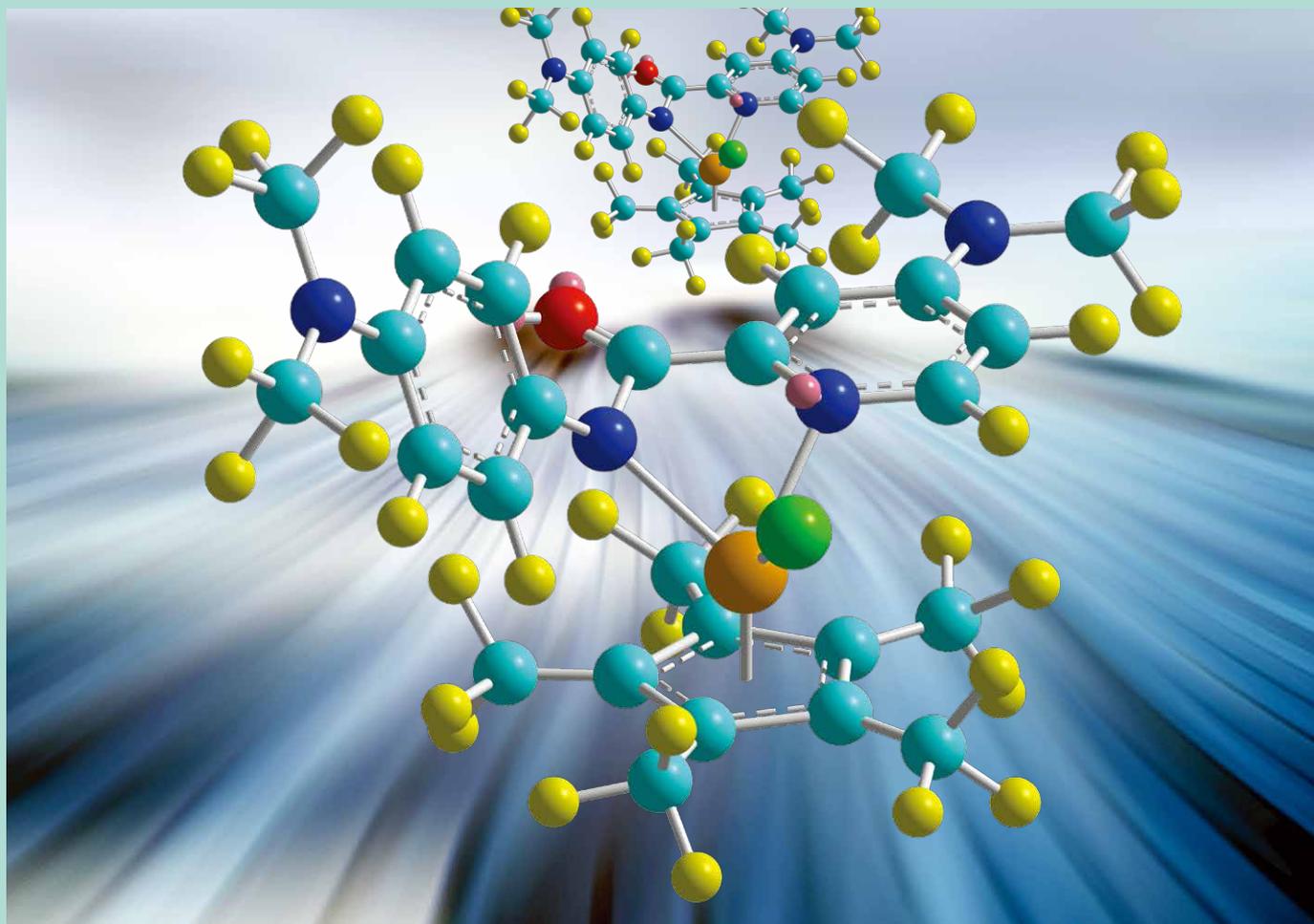
2016 No.4 (通巻242号)

ISSN 0285-2446

特集

標準物質

- 新たな標準物質の整備と利用促進に関する取組みについて ————— 朝海 敏昭 **02**
- IAJapanが運営する標準物質に関する認定制度について ————— 堀田 麻子 **08**
高澤 解人
- JCSS標準物質とCERIの取組み ————— 上野 博子 **13**
四角目 和広
- **トピックス** 定量NMR法の測定精度と共同測定の結果に対する考察 ————— 山崎 太一 **18**



新たな標準物質の整備と 利用促進に関する取組みについて

Development and utilization of reference materials

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 研究戦略部 計量標準調査室 総括主幹 **朝海 敏昭**

Toshiaki Asakai (Associate Manager)
NMIJ Public Relations Office, Research Promotion Division of NMIJ, National Metrology Institute of Japan (NMIJ),
Advanced Industrial Science and Technology (AIST)



キーワード

標準物質、整備計画、利用促進

01 | はじめに

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、これを体系だって整備することによって、企業活動の基盤を支え、国際競争力の強化に寄与し、国民生活の安全・安心と質の向上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、化学物質安全情報、地質情報、生物資源関連情報、人間特性情報があり、それぞれの分野で基盤情報を提供している。本稿では、計量標準のうち化学物質の標準である標準物質に関して、標準物質整備計画と標準物質の利用促進に関する取組み、さらには標準物質に関連するさまざまな情報の入手方法について紹介する。

02 | 標準物質の整備

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:National Metrology Institute of Japan)では、ISO Guide 34: 2009(General requirements for the competence of reference material producers)及びISO/IEC 17025: 2005(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(NMI:National Metrology Institute)として国際的に受け入れられる認証標準物質(CRM:Certified Reference Material)を開発・供給している。このNMIJのマネジメントシステムは、独立行政法人製品評価技術基盤機構の認定センター(IAJapan:International Accreditation Japan)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、原則として標準物質の整備計画に基づいて行われている。そこで本項では、標準物質の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

経済産業省に日本工業標準調査会(JISC:Japanese Industrial Standards Committee)が設置されている。ここに日本における知的基盤整備の方向性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・日本工業標準調査会合同会議 知的基盤整備特別小委員会・知的基盤整備専門委員会(名称の変更が過去にあるが、本委員会に相当する委員会を以下、知的特委と略す)がある。2015年11月12日には第7回の知的特委¹⁾が開催され、第2期知的基盤整備計画の見直し協議された。計量標準、微生物遺伝資源、地質情報に関する新たな整備計画・利用促進方策の実施状況及び見直しについて議論している。過去の会議の資料はウェブサイトから入手することが可能である。

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²⁾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、2001年に2010年度までに整備する第1期計量標準整備計画がスタートした³⁾。

本計画では、2010年度を目標に、欧米に匹敵する世界最高水準の知的基盤(計量標準、地質、化学物質、人間特性、生物遺伝資源、材料)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約250開発することが掲げられ、この目標は計画どおりに達成されている。現在は、第4期科学技術基本計画を踏まえた第2期整備計画(2013年度から2022年度)に取り組んでいる状況であり、ユーザーニーズに即した計量標準の整備計画が進行中である。

iii) 標準物質整備計画

2015年11月に行われた第7回の知的特委¹⁾の資料から、具体的な標準物質整備計画の策定について紹介する。ここでは

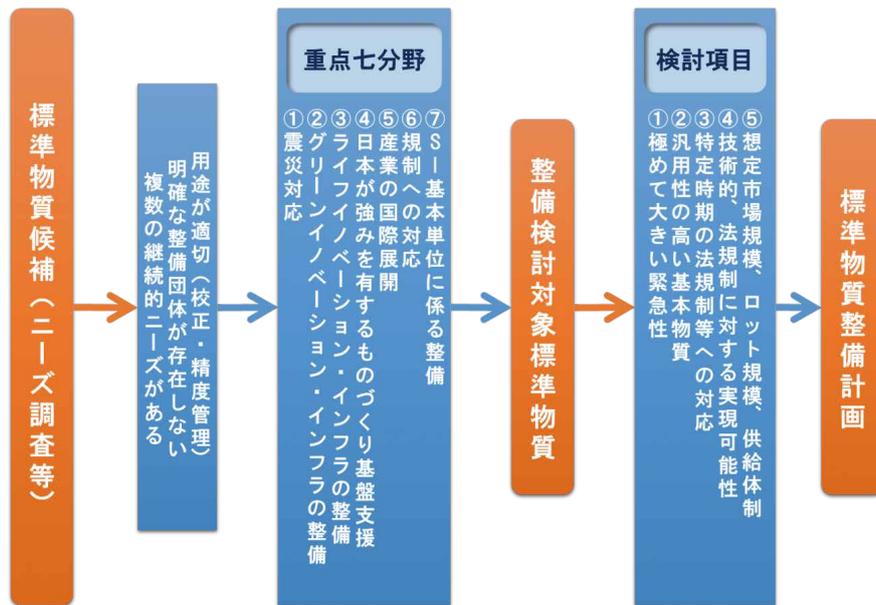


図1 標準物質整備計画策定フロー

2013年度から2022年度にかけての標準物質整備計画が策定されており、詳細な資料はウェブサイトから入手可能である。

本整備計画では、115件、282物質の整備計画と進捗状況が記載されている。282物質という数は、第7回知的特委によって整備計画が更新された値である。件数と物質数が異なるのは、混合標準液のように複数の標準物質を開発することにより1件の標準物質となる場合や、同類の標準物質が複数まとめられているためである。現状では、計画されている282物質のうち、2013年度から2014年度までの間で計72物質が開発済みとなっている。

この整備計画では、知的特委によりPDCAサイクルが実施される。すなわち、標準物質整備計画策定フロー（図1、知的特委資料を元に筆者が再構成）によって見直しが行われる。

標準物質候補は、関連団体や研究ネットワーク等からのニーズ調査によって抽出され、複数のソースから継続的なニーズがあることが調べられる。ニーズが継続的でない、範囲が限定的である場合には、候補として扱わない。標準物質をすでに整備する明確な団体が存在する場合も除かれる。候補物質の選定には、標準物質として利用される校正や分析方法の妥当性確認、精度管理に用いられる等、適切な用途の存在することが前提となる。

続いて知的基盤整備の重点七分野に該当するかが精査される。重点七分野は、図1に示す7つの項目であり、緊急対応が必要となる震災対応や環境、健康、国際競争力の強化等、標準物質の整備にあたって集中的に資源を投入すべきとされている分野である。

検討対象となった標準物質は、これら複数の検討内容による評価と、関係者へのヒアリング等が行われる。最終的に標準物質整備計画に追加される標準物質は、1) 極めて大きい緊急性がある、2) 広く利用可能な汎用性のある化学物質であること、3) 緊急性にも関わらず、特定時期への国内外の法規制等の対応に必須であること、4) 技術的に実現可能で一般法規制に抵触しない、といった視点で結論づけられる。必ずしも市場規模は小さくなくても構わないが、ロットの規模については供給体制に係わる基礎情報となるため、選定の上で重要なポイントと

なる。

以上の議論を踏まえPDCAサイクルが実施され、国として整備すべき標準物質が策定される。

iv) 整備計画策定から供給に至るまで

策定された「標準物質に関する整備実績及び改定案」には、標準物質の供給形態が記載されている。ここで想定される供給形態としては、1) CRM(認証標準物質)、2) RM(標準物質)、3) 依頼試験、4) JCSS(Japan Calibration Service System:計量法に基づく計量法トレーサビリティ制度)、5) 技術支援、があり、現状では1)から4)による供給が想定されている。

1)と2)は、原則としてCRMの形での供給を想定している。CRMの厳密な意味は、後述(ISO Guide 30シリーズの項)するが、簡単にまとめると、計量学的トレーサビリティを有する妥当な手順によって値付けされ、不確かさが記載された認証書を有する標準物質である。NMIJの場合、標準物質生産者のマネジメントシステムを基礎として開発され、内部の技術委員会による議論、外部有識者によって構成される認証委員会の意見を伺った上で、組織内部で承認される。承認後、代理店を通じて一般供給される。

3)の依頼試験もほぼ同様の過程を経る。承認後の供給形態がCRMのように直接供給される形ではなく、依頼試験による校正サービスとなる。CRMの場合には、特性値が決定された物質が供給されるのに対し、依頼試験では、持ち込まれた物質に対してNMIJによる値付けが行われる。

4) JCSSによる供給は、供給量が非常に大きく大量生産が可能で、物質の値や特性、輸送等に問題が生じず、標準物質の校正が現実的に可能で、計量法として受入可能な形態などに適している。JCSSの場合、1)から3)とは手続きの流れが異なる。経済産業省の計量行政審議会計量標準部会で、新しく実施される標準物質の値付けについて議論・審議され、値付けの実施を承認する標準物質を告示する形をとる。なお、JCSSの登録・認定機関や、指定校正機関の活動など、JCSSの供給形態に関する内容については、本誌掲載の他稿を参照されたい。

表1 第6回知的特委により追加・修正された標準物質(14件)

標準物質	用途等
ICP-MS用金属混合標準液	水道水質基準対応の混合標準液
陰イオン混合標準液	
フェノール類混合標準液	
ハロ酢酸混合標準液	
非イオン界面活性剤混合標準液	
陰イオン界面活性剤混合標準液	
かび臭混合標準液	
揮発性有機化合物25種混合標準液	水道水質基準対応の標準液
塩素酸イオン標準液	
臭素酸イオン標準液	生化学検査用
アルドステロン	
タングステン	JIS対応
有機体炭素標準液 (フタル酸水素カリウム水溶液)	水道水質基準対応、JIS対応
容量分析用標準物質 炭酸カルシウム標準物質	容量分析用標準物質、JIS対応

標準物質の供給には、各々の用途や目的に見合う形態がある。JCSSは大量生産品の流通に適した供給形態である。しかし、標準物質の特性等の観点からJCSSによる供給に不都合がある場合や、非常に小さい不確かさが必要となる場合、確実な需要があるものの供給量の極端に小さい標準物質については、JCSSによる供給よりもCRMIによる供給がより適切となる。また、依頼試験による供給形態としては、主に食品や農業関係が中心であり、ここには定量NMRによる校正が含まれる。

このように標準物質の供給には、市場性があり継続的に安定供給が求められる場合と、市場規模はある程度限定されながらも即応性の求められる場合がある。このような多様なユーザーニーズに対応して、複数の形態によって供給が進められている。

v) 近年の標準物質整備の動向

第6回知的特委(2014年12月2日)及び第7回知的特委(2015年11月12日)で取り上げられている具体的な標準物質について紹介したい¹⁾。

第6回知的特委では、標準物質ニーズを踏まえ、影響度、重要度、ロット規模等について評価し、ニーズとして提出された88件中から13件、継続検討となっていたものの中から1件の計14件を整備計画に追加・修正した。追加・修正された物質は表1のとおりである。

追加された物質から分かるとおり、水道法の規制対応が大きなトレンドであった。水道法における水質検査の方法は逐次

改正が行われているが、その中で、厚生労働省告示第五十六号(2015年3月)⁴⁾に記載された市販の標準原液に関する使用要件は特に重要である。すなわち、「試薬における標準原液は、計量法第136条若しくは第144条の規定に基づく証明書又はこれに相当する証明書が添付され、かつ各号の別表に定める標準原液と同濃度のものを用いることができる」とある。この証明書は、JCSSに相当する証明書を示しており、JCSSの標準液が水道法の検査で利用可能となった経緯を受けて、標準物質の整備計画が修正されたことになる。

第7回知的特委では、35件の案件が提出されたが、水道水質検査関連の2件が計画変更に反映されている。また、過去のニーズの再検討から、1件を整備計画に追加している。追加された標準物質は貝毒標準液であり、下痢性貝毒のオカダ酸及びジノフィシストキシン-1(DTX-1)である。貝毒検査における機器分析法の普及により追加された。2014年度の主な標準物質整備実績としては、JIS対応の「電気伝導率測定用標準液」、JIS対応の「容量分析用標準物質炭酸カルシウム標準物質」、EU規制対応の「粒径・粒径分布標準物質」がある。2015年度の整備見込みとして、水道法対応の「臭素酸イオン標準液」及び「塩素酸イオン標準液」、質量分析計に利用可能な「同位体標準物質(鉛)」等が挙げられている。

03 | 標準物質の普及と利用促進

知的特委では、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、公設試験研究機関等(公設試)と産業技術総合研究所(産総研)との協働体制により、我が国の産業の発展に寄与するための活動を進める組織である。



図2 産業技術連携推進会議 技術部会

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。2014年から2015年度は、滋賀県東北部工業技術センターを会長機関とし、50以上の公設試が参画している。2015年度には京都府中小企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。この分析分科会では、技術講演や招待講演を実施する分析技術討論会が累計で計47回

表2 NMIJ計測クラブ一覧

物理計測クラブ*
※ 旧 光コム、周波数、位相雑音、波長計、温度湿度、直流低周波電気標準、高周波、電磁界、光放射計測
長さクラブ
CMMユーザーズクラブ
カトルク計測クラブ
圧力真空クラブ
超音波音場計測クラブ
振動計測クラブ
流量計測クラブ
固体熱物性クラブ
流体物性クラブ
ナノ材料クラブ
高分子計測クラブ
微粒子計測クラブ
放射線・放射能・中性子クラブ
pHクラブ
無機分析クラブ
標準ガスクラブ
定量NMRクラブ
不確かさクラブ
計量規格文書クラブ
法定計量クラブ
計量器ソフトウェアクラブ

表3 2014年から2015年に実施したおもなイベント・講習会

国際計量標準シンポジウム	おおよそ2年に1度の頻度で開催している。2016年2月17日に計測標準フォーラムとの共催による第13回シンポジウムを東京大手町で開催した。近年のSI再定義に伴い、国外の専門家からの講演と、物理標準に関し産総研・国内企業から複数の講演があった。
計量標準総合センター成果発表会	産総研つくばセンターで例年実施している。2015年度は2016年2月9日から10日に開催し、NMIJの近年の研究について、講演会、ポスター発表を行った。標準物質に関係する物質計測標準研究部門から66件のポスター発表を行い、直接の意見交換が進められた。
JASISカンファレンスとブース出展	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分析機器・科学機器専門展示会であり、産総研から標準物質を含む2つのブースを出展するとともに、複数のカンファレンスを開催している。2014年度のNMIJ標準物質セミナーでは、「きつと使える分析ノウハウと標準物質」と題する食品・臨床分析に関する講演を、2015年度は「健康を支える水の分析と標準物質」と題し、産総研内外からの講演を行った。なお、2016年度も同様のカンファレンスとブース出展を行っている。
NMIJ分析技能向上支援プログラム	標準物質を利用するうえでの重要な技術支援として、複数の技能試験、試験所間比較試験を実施している。例えば、農薬残留分析、玄米中無機元素分析、頭足類(イカ)中無機元素分析、ホタテガイ中腸線中のオカガ酸群分析に関する試験所間比較試験等を企画・実施している。

を数えている。また、今回で第58回目となる分析技術共同研究討論会では、毎年共同分析を実施しており、分析における技能向上に役立てている。2015年度の共同分析試料は銅合金及びナノ粒子であり、2016年度には花崗岩(庵治石)及びナノ粒子の共同分析を実施している。ナノ粒子の共同分析は2016年度が5回目で継続的に実施しており、過去の共同分析における結果を踏まえた挑戦的な分析対象を例年設定している。

ii) NMIJ計測クラブ

日常生活や企業活動に計測を役立てていただくために、研究会や講演会の開催、定期的な意見交換や情報共有を行うことを目的として、NMIJでは計測クラブを開催している。登録制のクラブであり、表2に計測クラブ一覧を掲載したので参照されたい。特に標準物質に関係するものとして、pHクラブ、無機分析クラブ、標準ガスクラブ、定量NMRクラブ、不確かさクラブ等がある。

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、計量標準や法定計量に関係する政府機関・関係団体との連携、調査や意見提言を行っている。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、国際法定計量機関を設立する条約関係の国際法定計量事務局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質量標準分科会である。物質質量標準分科会では、国際度量衡局物質質量諮問委員会会議、アジア太平洋計量計画(APMP:Asia Pacific Metrology Program)、日中韓標準物質ネットワーク、ISO/REMCO(後述)等の状況の情報共有を行っている。

また、産総研はタイやドイツの研究所とLoI(Letter of Intent)、米国等とMoU(Memorandum of Understanding)を結び、国際的な協力活動を実施している。

iv) 環境計量及び研修

NMIJの計量研修センターでは、計量制度の信頼性を支える人材として環境計量士をはじめ、計量に関わる人材育成のための教習・研修を行っている。計量専門家のための不確かさの研修や、途上国計量機関への技術協力等を実施している。

v) イベント・講演会

研究部門からは多くの講演会が開催されている。ここでは、2014年度から2015年度に実施したイベント・講演会のうち、一般性の高いものを表-3にまとめた。今後も同様の催しを行う予定であるので、興味があればウェブサイトを通じて情報入手されたい。

04 | 標準物質情報の入手

最後に標準物質関連の情報を入手する方法について紹介したい。公開されている情報としては、報告書や規格書のような冊子体、データベース、ウェブサイトからフリーでダウンロード可能な情報もある。本項では標準物質を利用するにあたり有用な情報の入手先について紹介する。

i) ISO Guide 30シリーズ

国際標準化機構(ISO:International Organization

for Standardization)傘下に標準物質委員会(REMCO: Committee on Reference Materials)がある。表4にISO/REMCOが作成している文書をまとめた。標準物質を生産する者、標準物質を利用する者に有用な文書が発行されており、一部はJISに翻訳されている。特にISO Guide 33は標準物質の使い方に関して価値ある情報を提供しているため、是非、参照されたい。なお、表4には、ISO及びJISの最新版を記載した。複数のISO Guideが2015年に発行されており、最新版のISO Guideに対応するJISは現在のところ発行されていない点は注意を要する。

表4 ISO/REMCOに関連する文書一覧

ISO Guide 30	ISO Guide 30: 2015 "Reference materials - Selected terms and definitions" JIS Q 0030: 1997 (ISO Guide 30: 1992)「標準物質に関連して用いられる用語及び定義」
ISO Guide 31	ISO Guide 31: 2015 "Reference materials - Contents of certificates, labels and accompanying documentation" JIS Q 0031: 2002 (ISO Guide 31: 2000)「標準物質-認証書及びラベルの内容」
ISO Guide 32	ISO Guideとして廃止しISO Guide 33に併合 JIS Q 0032: 1998 (ISO Guide 32: 1997)「化学分析における校正及び認証標準物質の使い方」
ISO Guide 33	ISO Guide 33: 2015 "Reference materials - Good practice in using reference materials" (ISO Guide 32: 1997を引き継ぎ) JIS Q 0033: 2002 (ISO Guide 33: 2000)「認証標準物質の使い方」
ISO Guide 34	ISO Guide 34: 2009 "General requirements for the competence of reference material producers" (ISO 17034として改定中) JIS Q 0034: 2012 (ISO Guide 34: 2009)「標準物質生産者の能力に関する一般要求事項」
ISO Guide 35	ISO Guide 35: 2006 "Reference materials - General and statistical principles for certification" (改定中) JIS Q 0035: 2008 (ISO Guide 35: 2006)「標準物質-認証のための一般的及び統計的な原則」
ISO Guide 80	ISO Guide 80: 2014 "Guidance for the in-house preparation of quality control materials (QCMs)"
ISO/TR 79	ISO/TR 79: 2015 "Reference materials - Examples of reference materials for qualitative properties"
ISO/TR 10989	ISO/TR 10989: 2009 "Reference materials - Guidance on, and keywords used for, RM categorization"
ISO/TR 11773	ISO/TR 11773: 2013 "Global distribution of reference materials"

ii) 標準物質総合情報システム(RMinfo)及び国際標準物質データベース(COMAR)

分析結果の信頼性向上のためには、分析に係わる技術的な背景を含め、必要な標準物質を適切に選択・利用することが重要である。組織のマネジメントシステムを構築する上でも、分析の目的を明確化し、求められる標準物質について情報を得ておく必要がある。

標準物質総合情報システム(RMinfo:Reference Materials

total information services of Japan)は、国内で入手可能な標準物質の情報を提供するデータベースである。1996年の「科学技術基本計画」、1997年の「経済構造の変革と創造のための計画」及び1998年の「我が国の知的基盤の充実に向けて」を受けて、通商産業省(現、経済産業省)工業技術院の委託事業により当時の通商産業省製品評価技術センター(現、独立行政法人製品評価技術基盤機構、NITE:National Institute of Technology and Evaluation)が構築、現在はNMIJが運用している。

2016年2月現在、RMinfoには標準物質が約8,500、うち認証標準物質が約1,600登録されており、名称、用途、品質に関する情報、価格、形状、認証書等の情報を得ることができる。特に品質に関する情報は、マネジメントシステム構築の一助となりるので、必要な情報を収集する上で参考になる。

国際標準物質データベース(COMAR:COde d'indexation des MAteriaux de Reference, the international database for certified reference materials)は、国際的な認証標準物質に関するデータベースで、主に世界各国の国家計量標準機関NMIによって供給される認証標準物質を調べることができる。中央事務局(ドイツのNMIであるBAM: Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung, Federal Institute for Materials Research and Testing)と各国コーディングセンターによって運営されている。現在の日本のコーディングセンターはNMIJであり、同様のコーディングセンターは世界20か国に設置されている。

2016年2月現在、COMARには日本から約1,600(RMinfoに登録された認証標準物質と同等)、世界全体で1万物質以上が登録されている。海外からの標準物質の購入には価格や納期面での問題が大きい、国内に無い特別な標準物質や、特異的な用途に見合う標準物質が供給されている可能性もあって閲覧・検索に値する。

iii) その他の技術情報、データベース

国内外の標準物質供給機関、標準物質全般に関しては久保田らの著書⁹⁾が詳しい。この中から、特に海外の公的機関が供給する特徴的な標準物質(カッコ内)を列挙する。BGS(環境、土壌)、BAM(鉄鋼、非鉄、セラミックス等)、IRMM(環境、食品、同位体等)、IAEA(同位体、食品等)、LGC Standards(純物質、医薬品等)、NIST(全般)、NRC(環境)、NWRI(河川水)、ORNL(同位体)、USGS(土壌等)、WHO(医薬品)、ERM(全般)等がある。このなかでERMは、European Reference Materialsであり、ヨーロッパ地域のNMIによるブランドである。米国のNIST、USGSとともに念頭に置いておきたい機関である。

海外の標準物質関係団体として、分析化学における国際トレーサビリティ協力機構(CITAC)、検査医学におけるトレーサビリティに関する合同委員会(JCTLM)、欧州分析化学会(EURACHEM)のウェブサイトは技術情報が豊富である。

国内の情報源として、経済産業省、NMIJ及びNITEのウェブサイトを紹介しておく。まず経済産業省には、計量標準ポータルサイトがある。本サイトは今後、随時更新されていく予定であるが、協力機関とのリンクや各種関連資料を入手することができる。NMIJのウェブサイトには、技術戦略マップ、計量標準報告、SI Brochureをはじめとする各種パンフレット、NMIJの供給する標準物質や依頼試験に関する情報が提供されている。

また、有機化合物のスペクトルデータベース(SDBS)、分散型熱物性データベース(TPDS)、固体NMRスペクトルデータベース(SSNMR_SD)、RMinfo等のデータベースも利用可能である。NITEの認定センターIAJapanのサイトからは、日本における認定機関のひとつとして適合性認定に有用な技術文書が入手可能である。特に、JCSSやASNITEIに関する公表・公開文書は、国内外の規格を読み解き、技術向上を目指す上でも大変参考になる。

参考文献

- 1) 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小委員会 資料、http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003843/007_haifu.html
- 2) 科学技術基本計画 http://www.mext.go.jp/a_menu/kagaku/kihon/main5_a4.htm
- 3) 計量標準に関する新たな整備計画・利用促進方策、経済産業省、(2013)。
- 4) 厚生労働省告示第五十六号。
- 5) 化学分析・試験に役立つ標準物質活用ガイド、久保田正明編。(丸善、東京、2009)

05 | おわりに

標準物質の整備に係る立案過程から供給に至るまでの各種の活動、さらには標準物質を利用するにあたり有用な情報源を広く紹介した。第1期計量標準整備計画から10年以上が経過し、日本も標準物質先進国となったといえる。これからの標準物質には、より質が要求されるとともに、現場で標準物質を利用するための適切な情報提供など、より包括的で全体的なサポート活動が必要になってきている。原稿としてまとまりのない部分もあるが、気になるキーワードを見つけ、それを元に各種情報にぜひアクセスして見ていただきたい。また不足する情報があれば、筆者を含め、NMIJのウェブサイトから気軽にお問い合わせいただきたい。本稿が信頼性ある分析を進めるための一助となれば幸いである。

表5 関連ウェブサイト一覧(五十音順)

キーワード	URL等
ISO	国際標準化機構 : www.iso.org 日本規格協会 : www.jsa.or.jp
JIS	日本工業標準調査会 : www.jisc.go.jp 日本規格協会 : www.jsa.or.jp
経済産業省	www.meti.go.jp
経済産業省 日本工業標準調査会	www.jisc.go.jp
計測クラブ	www.nmij.jp/~nmijclub NMIJの計測クラブ
計量研修センター	www.nmij.jp/~metroltrain NMIJの計量研修センター
計量標準ポータルサイト	www.meti.go.jp 経済産業省の政策一覧・経済産業・計量行政・計量標準
国際計量研究連絡委員会	www.nmij.jp/~imco NMIJの国際計量室
国際標準物質データベース(COMAR)	www.comar.bam.de/en
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)	www.nmij.jp
産業技術連携推進会議	産総研イノベーション推進本部 地域連携推進部 : unit.aist.go.jp/rcpd/sgr 知的基盤部会 分析分科会 : www.nmij.jp/~collab/bb_kai
独立行政法人 製品評価技術基盤機構	www.nite.go.jp 適合性認定が認定センター IAJapan に該当
知的基盤整備特別小委員会	www.meti.go.jp 経済産業省の審議会・研究会等、日本工業標準調査会内に掲載
標準物質総合情報システム (RMinfo)	www.rminfo.nmij.jp NMIJのRMinfo

IAJapanが運営する標準物質に関する 認定制度について

Accreditation programs
for Reference Material operated at IAJapan

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

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



キーワード

標準物質、トレーサビリティ、JCSS、ASNITE

01 | はじめに

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、ISO/IEC 17025^{注1)}等の国際規格に基づき、試験所・校正機関等の認定を行っている。IAJapanは複数の認定制度を運営しており、その中で標準物質生産者に関する認定制度には、計量法に基づく登録・認定プログラムである「JCSS」と、国内法に基づく他の認定プログラムでは対応できない分野を補完するためにIAJapanが運営する認定プログラムである「ASNITE」がある。JCSS及びASNITEプログラムで認定された標準物質生産者が市場に供給する標準物質は、国家計量標準への計量計測トレーサビリティが確保されており、JCSSあるいはASNITE認定シンボルの付された証明書が添付される。この標準物質は、分析現場における分析値の信頼性確保や、規格等で要求される計量計測トレーサビリティの証明に有用である。

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を紹介する。

注1) 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

02 | JCSSについて

1) 制度の概要

JCSS(Japan Calibration Service System)は、「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」により計量法及び国際規格に基づく登録・認定制度として運営されている。JCSSの登録対象は、計量法施行規則において「濃度」などの登録に係る区分が規定され、IAJapanが作成・公開する規定において「中性りん酸塩pH標準液」などの計量器等の種類が規定されている。JCSS登録審査は計量法

及びISO/IEC 17025を審査基準として用い、それらの要求事項への適合状況の確認が行われる。審査において適合が認められた校正事業者は、JCSS登録事業者として登録され、国家計量標準へトレーサブルであることの証明である、JCSS標章(図1)付きの値付け証明書を発行できるようになる。

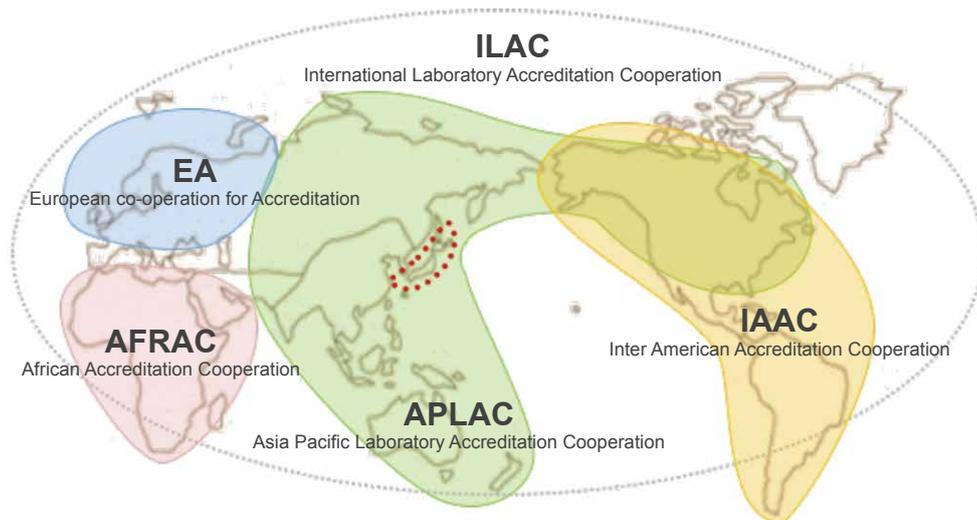
さらに、IAJapanはAPLAC(アジア太平洋試験所認定協力機構)及びILAC(国際試験所認定協力機構)の相互承認(MRA)取り決めへの参加の署名を行っており、この国際MRAに対応した認定がなされたJCSS認定事業者は、ILAC-MRAマーク付きJCSS認定シンボル(図2)の入った値付け証明書を発行できる。図2のシンボルの入った値付け証明書は、国内のみならず国外でも国家計量標準へトレーサブルであることの証明として有効である。(国際的な認定機関関連のネットワークは図3を参照いただきたい。)



図1 JCSS標章



図2 ILAC-MRA付きJCSS認定シンボル



ILAC:
国際試験所認定協力機構
APLAC:
アジア太平洋試験所認定協力機構
EA:
欧州認定協力機構
IAAC:
米州認定協力機構
AFRAC:
アフリカ認定協力機構

図3 国際的な認定機関のネットワーク

2) JCSS登録・認定事業者が供給する標準物質

JCSSのもとで登録・認定事業者が供給する標準物質(以下JCSS標準物質という)は、濃度(標準液)区分の中では「pH標準液」、「pH標準液以外の標準液」があり、物質の種類にして90以上の標準液がJCSSの対象となっている。このJCSS標準液は、経済産業省の策定した標準物質整備計画に基づく標準物質の供給形態の一つとして設定されており、この計画の下で新たなJCSS標準液を追加している。平成27年度には塩素酸イオン標準液・臭素酸イオン標準液・揮発性有機化合物25種混合標準液の3種が追加された。

JCSSで供給される具体的な標準物質の情報については、一般財団法人化学物質評価研究機構(以下CERIという)のホームページを参照いただきたい。

これらJCSS標準物質は、計量法のもと、指定校正機関であ

るCERIが製造した、日本の国家計量標準である特定標準物質へのトレーサビリティが確保されており、JCSS登録事業者によって、JCSS標準付き証明書が添付された標準物質(RM: Reference Material)としてユーザーへ供給される。

なお、供給するJCSS登録事業者のいない標準液については、CERIより直接入手することが可能である。JCSS標準物質のトレーサビリティ体系を図4に示すので、参照いただきたい。

また、濃度区分における国際MRA対応JCSS認定事業者は、計量法及びISO/IEC 17025の他、ISO Guide 34^{注2)}の要求事項への適合状況も確認され、認められている。そのため、国際MRA対応JCSS認定事業者の発行するILAC-MRAマーク付きJCSS認定シンボルの入った証明書の添付されたJCSS標準物質は、その調製・値付けにおいて認証標準物質(CRM: Certified Reference Material)に要求される事項を全て満た

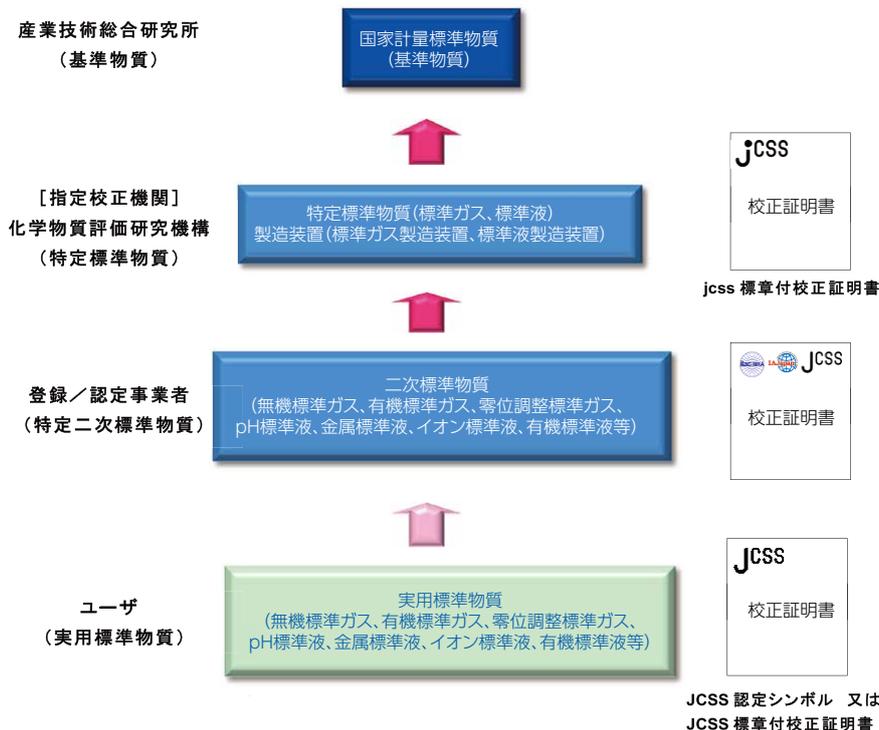


図4 JCSS標準物質のトレーサビリティ体系図

すものである。

JCSSの濃度(標準液区分)で登録されている事業者は表1のとおり7事業所であり、うち3事業所が国際MRA対応JCSS認定事業者となっている。

表1 JCSS濃度(標準液)区分登録事業者一覧

登録番号	事業所名	校正手法の区分の呼称	MRA対応
0014	関東化学株式会社 草加工場	pH標準液以外の標準液	○
0015	関東化学株式会社 伊勢原工場	pH標準液	○
0016	和光純薬工業株式会社 東京工場	pH標準液 pH標準液以外の標準液	○
0017	ナカライテスク株式会社 京都工場	pH標準液	—
0042	キシダ化学株式会社 三田事業所	pH標準液	—
0043	片山化学工業株式会社 尼崎工場	pH標準液	—
0159	純正化学株式会社 埼玉工場	pH標準液	—

JCSS登録事業者・国際MRA対応JCSS認定事業者の情報については、下記のとおりIAJapanホームページにて公開しているので、詳細はこちらで確認いただきたい。

登録事業者の検索ページ:

<http://www.nite.go.jp/iajapan/jcss/labsearch/index.html>

注2) ISO Guide 34:標準物質生産者の能力に関する一般要求事項

3) JCSS標準物質の動向と活用

JCSS標準物質は質の高い標準物質として、分析・試験プロセスの品質管理に用いることにより、報告される分析値の信頼性確保に貢献できるものである。例えば、分析機器が仕様適合していることの確認(妥当性確認)や、JCSS標準液を検量線作成に用いることによる分析装置の校正といった設備管理が可能であり、また、複数の分析・試験方法によって信頼性の高い値と不確かさが付与されたJCSS標準物質を測定し、その結果を比較検討することで、分析・試験方法の妥当性確認も行うことができる。このようなJCSS標準物質を用いた品質管理は、GMP(Good Manufacturing Practice)やGLP(Good Laboratory Practice)等の制度に適合した品質管理を行っている証明として有効であり、分析値の信頼性、ひいては製品等の信頼性確保に貢献できるものである。

また、国際標準化が進み、規格や規制においてトレーサビリティを要求される機会が増える中、JCSS標準物質は添付されたJCSS証明書によって、日本の国家計量標準にトレーサブルであることが証明できるものである。最近のJCSS標準物質の動向としては、平成28年3月に「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」が改正されている。以下はその一部抜粋である。

「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

百三十六条若しくは第四百四十四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。」¹⁾

文中の「計量法(平成四年法律第五十一号)第百三十六条若しくは第四百四十四条の規定に基づく証明書」とはJCSS標準物質に添付されたJCSS証明書のことであり、水道法水質検査において、一定条件の下、市販のJCSS標準液やJCSS混合標準液を使用することができるようになっている。その他、日本工業規格(JIS)や国の定めた分析法マニュアル等でも国家計量標準へのトレーサビリティを確保された標準液の使用要求や推奨がみられ、JCSS活用の場は広がりをみせている。

JCSS標準物質の活用事例については、IAJapanのまとめたJCSS利用・活用事例集がIAJapanホームページ(<http://www.nite.go.jp/iajapan/jcss/index.html>)から閲覧可能である。

IAJapanは、このようなJCSS活用の場の広がりに伴う様々な計量計測トレーサビリティ要求に対応するため、関係機関と連携し、標準供給体制の整備を行っている。近年では、JCSS登録事業者に対する指針として、単成分の標準液を組み合わせたJCSS混合標準液や、高濃度JCSS標準物質の供給体制を整備しており、これからもより広いユーザーニーズに対応できるよう努めていく。

03 | ASNITEについて

1) 制度の概要

ASNITE(Accreditation System of National Institute of Technology and Evaluation)は、IAJapanが開発・運営する認定プログラムである。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た、国内法に基づく他の認定プログラム(MLAP、JCSS、JNLA)では対応できない分野が主な認定対象である。具体的には、以下のような適合性評価機関を認定対象としており、標準物質に関係する標準物質生産者(RMP)の認定はそのうちの一つである。

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/APLAC MRA	ISO/IEC 17025
試験事業者 (試験事業者(IT)を含む)	ILAC/APLAC MRA	ISO/IEC 17025
標準物質生産者(RMP)	APLAC MRA	ISO Guide 34
製品認証機関	IAF/PAC MLA	ISO/IEC 17065

2) ASNITE標準物質生産者が供給する標準物質

JCSS標準物質の種類は前述したように計量法に規定されて

おり、その特徴は、計量法に基づく指定校正機関であるCERIの製造する国家計量標準である特定標準物質への計量計測トレーサビリティが確保されているということである。一方、2015年度末現在、ASNITE認定標準物質生産者が供給する標準物質(以下、ASNITE標準物質)には以下の2つの特徴がある。

- ・ 日本の国家計量標準研究所(又は機関)である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)や海外の国家計量標準研究所(又は機関)が供給する標準物質にトレーサビリティを確保した標準物質
- ・ 計量法に規定されていない(JCSS標準物質として供給されていない)標準物質について、政策的・社会的ニーズを踏まえて供給できる

JCSS標準物質とASNITE標準物質の両方に言える重要な点は、以下の4点である。

- ・ どちらも計量参照(JCSS標準物質は日本の国家標準、ASNITE標準物質は日本や日本以外の国の国家標準等)への計量計測トレーサビリティが確保されている。
- ・ ISO Guide 34に基づき標準物質生産者として認定を受けた事業者が標準物質を生産し値付けを行っている(値付けについては、ISO/IEC 17025に適合している)^{注3)}。
- ・ どちらも認証標準物質である。^{注4)}
- ・ ISO Guide 34に基づき標準物質生産者として認定を受けた事業者が発行する認証書はISO Guide 31^{注5)}に基づき作成されている。この認証書にはASNITE標準物質生産者認定シンボルが付されており、ISO Guide 34で認証標準物質に要求される事項を全て満たすものであるということがユーザーは一目で理解できる。



図5 ASNITE標準物質生産者認定シンボル

注3) JCSS標準物質については、ISO Guide 34ではなくISO/IEC 17025にのみ基づく標準物質の値付け事業者により製造・値付けされた標準物質を一部含む。

注4) ISO Guide 34ではなくISO/IEC 17025にのみ基づく標準物質の値付け事業者が製造・値付けしたJCSS標準物質は認証標準物質ではなく標準物質である。認証書ではなく、値付け証明書が添付される。

注5) ISO Guide 31:標準物質—認証書及びラベルの内容

標準物質生産者としてASNITEで認定されている事業者は表3に示すとおり9事業所である。

認定事業者の詳細情報については、以下のIAJapanホームページにて公開している。

認定事業者の公開ページ:

http://www.nite.go.jp/iajapan/asnite/lab/index_ASNITE_RMP.html

表3 ASNITE標準物質生産者認定事業者一覧

認定番号	事業所名
ASNITE0001	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
ASNITE0005	一般財団法人化学物質評価研究機構 東京事業所
ASNITE0006	一般社団法人検査医学標準物質機構 生化学基準測定施設、新江田基準測定施設、製品センター
ASNITE0020	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
ASNITE0035	関東化学株式会社 草加工場
ASNITE0044	和光純薬工業株式会社 東京工場
ASNITE0052	株式会社環境総合テクノス 計測分析所
ASNITE0082	和光純薬工業株式会社 大阪工場
ASNITE0126	一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 大阪事業所 標準品事業部

3) 標準物質と標準物質生産者の認定について

標準物質や認証標準物質を生産するのが標準物質生産者であり、標準物質生産者にも適切な管理体制と技術能力(生産、値付け、要員の能力、計量計測トレーサビリティの確保)を有することが第三者に認められていることが求められるようになっていく。各国の標準物質生産者の能力を評価する方法を統一化するために、標準物質生産者の認定においてISO Guide 34の要求事項を認定基準として採用することはAPLAC(アジア太平洋試験所認定協力機構)で決められている。^{注6)} IAJapanではAPLAC(アジア太平洋試験所認定協力機構)の相互承認(MRA)取り決めへの署名を行っており、標準物質生産者に対してISO Guide 34に基づく認定を実施している。ASNITE標準物質生産者が発行する認証書は国内のみならず国外でも国家計量標準等へトレーサブルであることの証明として有効である。

標準物質生産者が適切な標準物質を提供することにより、様々な化学分析を実施するメーカー・事業者は化学計測等に不可欠である適正な標準物質を利用することができ、分析の客観性の確保や分析値の相互比較、取引、規制、安全対策等の基盤整備に役立つ。また、標準物質生産者の認定は能力ある標準物質生産者の第三者による客観的な証明となることから、特定の種類の標準物質を生産する標準物質生産者の技術能力を評価する手段となり、顧客ニーズを満足する信頼性のある標準物質の選定に役立つ。

標準物質生産者の認定機関は、標準物質生産の能力に関する情報を含めた認定範囲と標準物質生産者の詳しい連絡先を認定標準物質生産者リストに公表しているので、標準物質を使用する際にはぜひ参考にいただきたい。

注6) なお、標準物質の生産に関わる値付けに関してはISO/IEC 17025の要求事項に適合することがISO Guide 34に要求されている。また、医療分野において用いられる試験ではISO/IEC 17025をISO 15189(臨床検査室-品質と能力に関する要求事項)に置き換えてもよい。

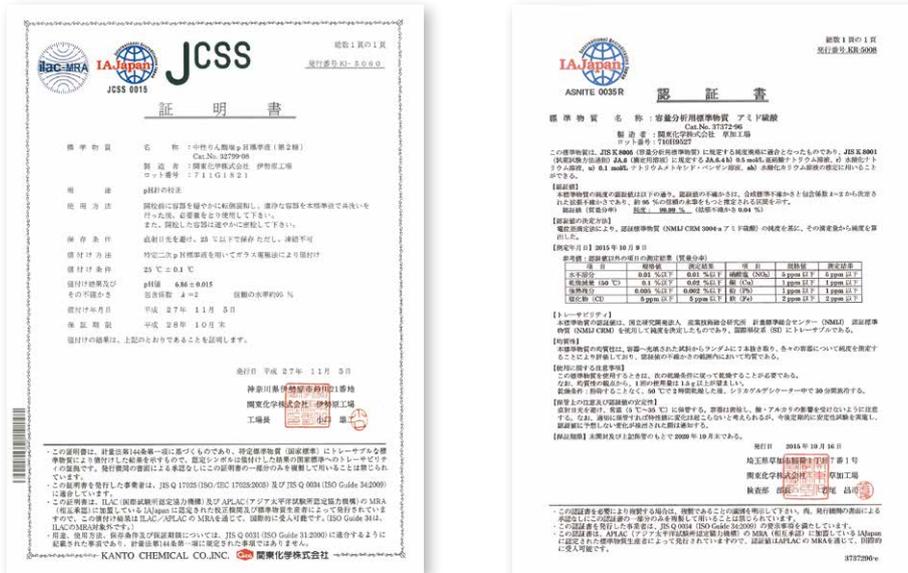


図6 JCSS登録事業者及びASNITE認定事業者の発行する証明書・認証書の一例

4) ASNITE標準物質の活用

IAJapanでは環境(大気、水質、土壌など)におけるダイオキシン類、農薬、放射能などの試験や化学製品(無機/有機薬品、プラスチック、重金属、玩具、RoHS指令関係など)の試験を行う事業者に対して、ISO/IEC 17025に基づく認定(ASNITE試験事業者認定プログラム)を行っている。これらの認定事業者において、計量計測トレーサビリティの確保のために信頼できる認証標準物質を使用することは認定の維持に不可欠であり、JCSS標準物質やASNITE標準物質が有効に活用されている事例も多い。また、日本工業規格(JIS)や国の定めた分析法マニュアル等では国内または海外の国家計量標準研究所(又は機関)への計量計測トレーサビリティを確保した標準液の使用要求や推奨が増えてきており、JCSS標準物質やASNITE標準物質として供給されている標準液はその要求を十分に満たし、とても有用である。

参考文献

- 1) 厚生労働省告示第261号(平成15年、改正平成28年厚生労働省告示第115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。(2016)

04 | まとめ

以上、標準物質生産者に関して、IAJapanが運営する認定制度を紹介させて頂いた。JCSS標準物質及びASNITE標準物質が分析値の信頼性確保や計量計測トレーサビリティ要求への対応ツールとして、非常に有用であることを理解いただけたなら幸いです。

JCSS標準物質とCERIの取り組み

JCSS reference material and activity of CERI for JCSS

一般財団法人化学物質評価研究機構 東京事業所 化学標準部技術第二課長 **上野 博子**

Hiroko Ueno (Section chief)

Section2, Solution Standards area, Chemical Standards Department, CERI Tokyo, Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan (CERI)

一般財団法人化学物質評価研究機構 東京事業所 理事 化学標準部長 **四角目 和広**

Kazuhiro Shikakume (Director, Manager)

Chemical Standards Department, CERI Tokyo, Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan (CERI)



キーワード

JCSS、標準物質、トレーサビリティ

01 | はじめに

近年、社会や経済のグローバル化に伴い、地球環境問題、製品の質や安全に関する問題、各種化学物質の安全性の問題などが一つの国だけでは解決できないほど大きな問題として注目を集め、これらに対する対策が非常に重要となっている。このため産業界のみならず環境をはじめとする様々な分野で、認証、マネジメントシステム、トレーサビリティなどをキーワードとして様々な活動が行われている。

このような中で化学分析は、これらの問題に対する現状把握や解決のためには欠かせない手法となっている。近年の社会基盤としての技術の発達、化学分析における対象物質の低濃度化や多種多様な化学物質測定に対する要望が強まったことで、最近の化学分析とは何らかの測定機器による分析、いわゆる機器分析法を指すと言っても過言ではないほど機器分析法が多く用いられている。ところがこれらの機器分析の結果として得られる値は電流値や電圧値であるため、測定対象物の濃度などの定量値として換算するためには電流値や電圧値と測定対象物の濃度との関係が明らかとならなければならない。このために必要となるのが標準物質である。一般的な機器分析では前処理操作等を除けば、分析者の技能に左右される部分は少なく、機器分析法には必要不可欠な標準物質の質がそのまま分析値の質につながっている。このような意味から標準物質の信頼性がそのまま機器分析法による測定結果の信頼性を反映することとなる。標準物質の重要性はこの点にある。特にトレーサビリティを形成する手順によってその特性値が決定された認証標準物質は、国際社会の中でその重要性が一層増大してきている。

ここでは、主に標準液を中心に計量法トレーサビリティ制度(JCSS: Japan Calibration Service System)の標準物質について、その概要及び関連する内容を紹介する。

02 | 標準物質とは

標準物質(RM:Reference Material)の正確な定義としては、国際標準化機構の標準物質委員会(ISO/REMCO)がISO Guide 35(標準物質の認証-一般的及び統計学的原則:2006)¹⁾の中で次のように定めている。それによると、「一つ以上の規定特性について、十分均質、かつ、安定であり、測定プロセスでの使用目的に適するように作製された物質。」と定義されている。

また、標準物質の中でも信頼性の高い認証標準物質(CRM:Certified Reference Material)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の不確かさ、並びに計量計測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。」としている。

つまりトレーサビリティが確立されたものが、認証標準物質であり、その重要性がますます大きくなっている。この認証標準物質には、その信頼の程度を数値で示した不確かさが付与されており、後述する計量法トレーサビリティ制度(JCSS)によって供給される標準ガスや標準液、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/AIST)から供給されるNMIJ CRM、一般社団法人日本鉄鋼連盟の日本鉄鋼認証標準物質などがCRMに相当する。

標準物質と認証標準物質には信頼性の観点から大きな違いがあり、特に何にトレーサブルであるかが重要となる。前述のNMIJ CRMは、国際単位系SI²⁾へのトレーサビリティを確保している。また、JCSSによって供給される標準ガスや標準液はNMIJ CRMをトレーサビリティの根拠としていることから、これらJCSSにおける標準物質もSIにトレーサブルということになる。

一方、標準物質の分類は様々であり、化学分析に用いる場合

の一つの分類方法として、純物質系標準物質と組成標準物質に大きく分けることができる。各々は使用方法や使用目的が異なり、純物質系標準物質は、標準液や標準ガスなどのように主に機器の校正、つまり化学分析における検量線の作成に用いられる。一方、組成標準物質は、機器の校正より試験操作の信頼性確認(バリデーション)に用いられる場合が多い。一般的に純物質系標準物質は、高純度の原料物質を水(純水)や酸などの溶液に溶解して調製するため、その濃度は、溶質と溶液の量から計算で求めることができる。一方、組成標準物質は、土壌などのマトリックス中の微量成分や組成が明らかなものである。このため、微量成分などの濃度は、何らかの化学的手法によって決定することになり、そのためには標準液や標準ガスなどの純物質系標準物質が必要となる。ある意味、純物質系標準物質がなければ組成標準物質の微量成分の濃度決定はできないことになる。このことは、純物質系標準物質と組成標準物質の大きな違いの一つと言える。しかし、最近の測定値の信頼性に対する要求の高まりから純物質系標準物質、組成標準物質のいずれもトレーサビリティの確立が求められている。現在、組成標準物質と呼ばれるものの中には、メーカーが独自に供給しているもの、後述する計量法トレーサビリティ制度のように国家標準へのトレーサビリティが明確なもの、更には認証標準物質として供給されているものがある。

03 | 計量法トレーサビリティ制度と標準物質

1993年(平成5年)11月施行の計量法のもと、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トレーサビリティ制度(JCSS)が始められた。JCSSの開始とともに、標準物質については標準ガス(11種類)、pH標準液及びpH標準液以外の標準液(金属標準液、陰イオン標準液等30種類)が特定標準物質として指定されたが、その後、標準ガス、標準液ごとに特定標準物質が順次追加指定されている。2016年4月現在の特定標準液の種類及び実用標準液の供給の現状を表に示した。

計量法上「標準物質」とは「政令で定める物象の状態の量の特定の値が付された物質であって、当該物象の状態の量の計量をするための計量器の誤差の測定に用いるもの。」と定められている。

JCSSにおいて、標準物質は計量器の校正に用いる他の計量標準(例えば、質量)と同じシステムで運用されることとなるが、標準物質は計量器の標準(例えば質量における分銅)と異なり、①品質が経時変化を起こしやすい、②消耗品であり、使用すると無くなってしまふ、③標準物質の値付けの結果を再確認できない等の特性があり、他の計量標準と同じ体制で運用することは、国家計量標準供給の信頼性等の観点から問題が生ずる恐れがある。このため、登録事業者から供給される濃度に係る標準物質については指定校正機関による濃度信頼性試験^{注(2)}を実施

表 特定標準液の種類

標準液の種類	実用標準液の供給の状態	
pH標準液	登録事業者が実用標準液供給	
無機標準液	アルミニウム標準液、ヒ素標準液、ビスマス標準液、カルシウム標準液、カドミウム標準液、コバルト標準液、クロム標準液、銅標準液、鉄標準液、水銀標準液、カリウム標準液、マグネシウム標準液、マンガン標準液、ナトリウム標準液、ニッケル標準液、鉛標準液、アンチモン標準液、亜鉛標準液、塩化物イオン標準液、ふっ化物イオン標準液、亜硝酸イオン標準液、硝酸イオン標準液、りん酸イオン標準液、硫酸イオン標準液、アンモニウムイオン標準液、リチウム標準液、バリウム標準液、モリブデン標準液、ストロンチウム標準液、すず標準液、タリウム標準液、セレン標準液、ルビジウム標準液、臭化物イオン標準液、シアン化物イオン標準液、陰イオン7種混合標準液、ほう素標準液、臭素酸イオン標準液、塩素酸イオン標準液	登録事業者が実用標準液供給
	金属15種混合標準液	2016年10月現在登録事業者なし
有機標準液	揮発性有機化合物23種混合標準液 ホルムアルデヒド標準液、揮発性有機化合物25種混合標準液	登録事業者が実用標準液供給
	ジクロロメタン標準液、クロロホルム標準液、1,2-ジクロロエタン標準液、四塩化炭素標準液、トリクロロエチレン標準液、テトラクロロエチレン標準液、トルエン標準液、ベンゼン標準液、o-キシレン標準液、m-キシレン標準液、p-キシレン標準液、1,1-ジクロロエチレン標準液、cis-1,3-ジクロロプロペン標準液、cis-1,2-ジクロロエチレン標準液、1,1,1-トリクロロエタン標準液、1,1,2-トリクロロエタン標準液、trans-1,3-ジクロロプロペン標準液、トリプロモメタン標準液、プロモジクロロメタン標準液、ジプロモクロロメタン標準液、trans-1,2-ジクロロエチレン標準液、1,2-ジクロロプロパン標準液、1,4-ジクロロベンゼン標準液、フタル酸ジエチル標準液、フタル酸ジ-n-ブチル標準液、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル標準液、フタル酸ブチルベンジル標準液、4-t-オクチルフェノール標準液、4-t-ブチルフェノール標準液、4-n-ヘプチルフェノール標準液、ビスフェノールA標準液、4-n-ノニルフェノール標準液、2,4-ジクロロフェノール標準液、フタル酸ジ-n-ヘキシル、フタル酸ジシクロヘキシル、フタル酸ジ-n-ペンチル、フタル酸ジ-n-プロピル、フタル酸エステル8種混合標準液、アルキルフェノール6種混合標準液、アルキルフェノール5種混合標準液	2016年10月現在登録事業者なし

下線付きの標準液:2015年11月に特定標準液として追加指定された標準液で、2016年6月以降に登録事業者から実用標準液を供給予定

施している。これは、認定後の校正能力維持の確認方法として、申請書に添付する「計量器の校正等の実施の方法を定めた書面」の中の「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に関する事項」として「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」を受けることを一つの方法とするということに基づいて始められたものである。

標準物質の供給体系(図1参照)は、次のとおりである。

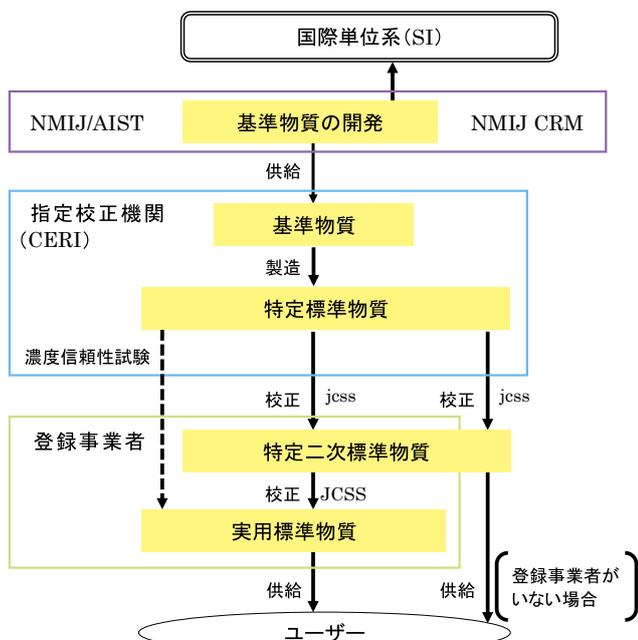


図1 標準物質の供給体系

- 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
NMIJ CRM NMIJが供給する認証標準物質
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

- 1) 経済産業大臣の指定を受けた指定校正機関(「標準物質」については一般財団法人化学物質評価研究機構(CERI))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jcssの標章付き証明書を発行する。
- 3) 独立行政法人製品評価技術基盤機構の認定を受けた登録事業者は、特定二次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」した標準物質を市販する。この際、登録事業者はJCSSの標章付き証明書を1製品につき1枚発行することができる。

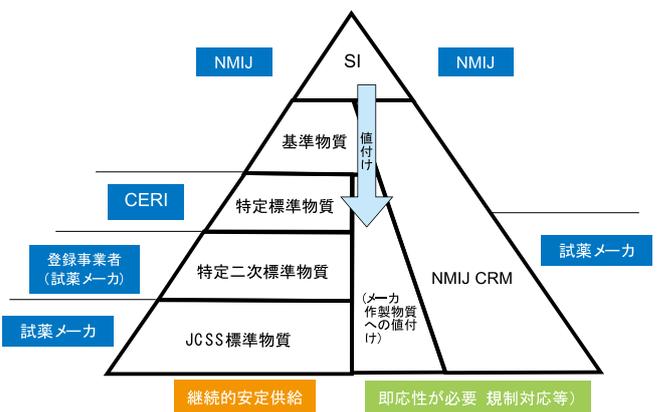
なお、指定校正機関は、経済産業大臣より校正を行う機関として指定されることになるが、計量法第135条第1項による指

定の審査、同法第142条の準用による更新(3年ごと)の審査を受け、計量法で要求される内容を満足しながら校正の業務を行っている。

04 | 標準物質の開発

「計量標準の整備及び利用促進に関する検討会」²⁾が開催(平成24年12月から平成25年4月までに計5回開催)され、「計量標準に関する新たな整備計画及び利用促進方策」³⁾が取りまとめられた。これは、第4期科学技術基本計画(平成23年8月19日閣議決定)を背景とする“新たな知的基盤整備計画の策定”を踏まえ、知的基盤整備特別委員会(平成24年4月から8月開催)の中間報告で示された方針・方策に沿って、具体的な整備計画と利用促進方策について検討されたものである。

この「新たな整備計画」とは、平成13年頃から開始した第1期整備計画(平成22年度までに標準物質250種類程度整備)に続く、第2期整備計画(平成34年度までに標準物質260種類程度整備)である。この中で整備する標準物質について緊急性、重要性、継続性などのニーズを勘案して優先順位づけをすることとなっている。その内容としては、RoHS指令等の緊急対応が必要なもの、周期表の基本的な元素や種々の分析に利用される有機物質などの基本的物質、法令による規制物質、公定法に規定される物質、準規制物質、組成標準物質が挙げられている。その中での供給形態としては、図2に示すとおり、1) JCSSによる供給、2) NMIJ CRMとしての供給及び3) NMIJの依頼試験による供給を大きな流れとしている。特に、法令による規制物質や公定法に規定される物質のうち、ユーザーのニーズが高く供給量が比較的多いとされるものについて、JCSSとして供給する方針となった。



	大規模マーケット (適当規模のマーケットの存在)	小ロット (技術力のあるメーカーの存在)	多品種・小ロット (特性値の高い信頼性やNMIJによる認証が必要な場合)
最適な市場	大規模マーケット (適当規模のマーケットの存在)	小ロット (技術力のあるメーカーの存在)	多品種・小ロット (特性値の高い信頼性やNMIJによる認証が必要な場合)
主たる用途	✓ 分析・計測機器の校正 ✓ 物質・材料への値付け	—	✓ 分析・計測方法の妥当性評価 ✓ 分析・試験機関あるいは分析者・測定者の技術確認

図2 今後の日本の標準物質供給方針
(計量標準の整備及び利用促進に関する検討会資料を基に作成)

また、前述の「計量標準の整備及び利用促進に関する検討会」の中で「計量標準の利用促進に向けた環境整備」として、「規制・規格への国家計量標準に基づく校正の反映」として、JCSS

を日本工業規格(JIS)などの規格や公定法への採用を推進することとした。そのため、JCSSをJISに収載する動きがある。さらに、水道法水質基準では、測定結果の信頼性確保の観点から測定で用いる標準液のトレーサビリティを確保する必要があるとし、計量法に基づく証明書が添付された標準液(JCSS標準液)を測定に用いることが可能となった⁴⁾。そこで、水道法水質基準の測定項目であるがJCSSでの供給がない標準液を優先的に開発することとなった。このような状況の中、平成27年度には、臭素酸イオン標準液などがJCSSで供給できる体制となった。さらに、平成28年度には、有機体炭素標準液、これ以降には、陰イオン界面活性剤、ハロ酢酸、フェノール類、非イオン界面活性剤などの水道法関連標準液の整備を目標にし、優先的に開発を行うこととしている。また、その後には、銀、けい素などの無機標準液の開発も計画されている。なお、この整備計画は、緊急性を考慮しながら毎年の見直しを行い、開発を行うものであり、現時点の計画は次のURLで確認できる。

http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003843/pdf/007_03_03.pdf

平成5年のJCSS制度開始時には、わずか標準ガス11種類、標準液30種類が特定標準物質として指定されていたが、2016年4月時点で、標準ガス34種類、標準液94種類の合計128種類となり、当初の3倍超となっている。今後も継続して必要な開発を行い、信頼性の高い標準物質を供給していく予定である。

05 | トレーサビリティと国際的な対応

JCSS制度は、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、「計量標準供給制度」と「校正事業者登録制度」から成っている。

この登録制度は、国際標準化機構及び国際電気標準会議が定めた校正機関に関する基準(ISO/IEC 17025)の要求事項に適合しているかどうかの審査を行い、校正事業者を登録する制度となっている⁵⁾。登録に当たっては、ISO/IEC17025によるマネジメントシステム、校正方法、不確かさの見積もり、設備など、校正が適切に実施されるかどうかについて、組織的、技術的な観点から審査される。登録された事業者は、そのトレーサビリティとマネジメントシステムを証明するものとして、JCSSのロゴマーク入りの証明書を発行することができる。JCSSロゴマーク付き証明書は、そのロゴにより国家計量標準へのトレーサビリティと校正事業者の技術能力を証明するとともに、事業者から供給される標準物質の信頼性が高いものであることを示すものとなる。

一方、JCSS制度は、計量法による計量標準供給制度とも表現され、上位の標準で下位の標準を校正することによる標準供給システムである。また、計量法第3条から計量法は国際単位系(SI)へのトレーサビリティを要求している。このため、JCSS標準物質は、国際単位系(SI)へのトレーサビリティを確保するため、NMIJ CRMを用いている。具体的には、計量法上の国家標準である特定標準物質を製造するための基準物質はNMIJ/AISTから提供される。さらにNMIJ/AISTでは、国家計量機

関として、国際度量衡委員会(CIPM)下の物質諮問委員会(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、結果的にJCSS標準物質の信頼性を担保している。

具体的にはCCQM内に無機分析、ガス分析、有機分析、電気化学分析などのワーキンググループ(WG)が設けられ、その各WG内で各国の計量標準の同等性や技術能力を比較する“基幹比較”が実施されている。CCQMに直接参加しない場合、各地域や経済圏ごとの地域計量機関内での同様の国際比較に参加することとなる。我が国はCCQMでの活動を行うとともにアジア太平洋計量計画(APMP)でも活動しており、CCQMやAPMP内での国際比較試験に参加している。

なお、JCSS標準ガスについては、CERILは、国際度量衡委員会国際相互承認協定(CIPM/MRA)においてNMIJ/AISTから指名計量標準機関として指名され、NMIJ/AISTに代わって国家標準に責任をもつこととなっている。

国家計量機関や指名計量標準機関は、その校正・測定能力(CMC:Calibration Measurement Capability)を国際度量衡局(BIPM)ホームページに公開して標準物質をはじめとする計量標準の信頼性の根拠とすることとなるが、その登録はAPMPなどの地域計量機関を通して実施する必要がある。そのため、CERILは指名計量標準機関として2005年にAPMPに加盟した。前述のとおり、JCSS標準ガス以外のJCSS標準物質はNMIJ/AISTが国家標準に責任を持っており、JCSS標準液は、NMIJ CRMにトレーサブルであることから、NMIJ/AIST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。

さらに、このCIPM/MRAでは、ISO/IEC 17025(又はそれと同等の品質システム)を基準とする技術及び管理上の要求事項を満足する必要があり、技術的には海外の専門家による定期的な審査(peer review)を受けることとなる。

06 | おわりに

計量法における化学標準物質(主に標準液)の供給の現状と指定校正機関としてのCERILの活動について紹介してきた。

計量法は国内法であるが、JCSS標準物質に対しても、国際的な観点での対応が必要となってきた。標準物質は、ある特定の範囲内で通用すればよいという時代から、国際的に認知された方法に基づいて製造、値付けされ、その素性が明確なものでなければ、世界には通用しない時代へと変化している。このためにも使用者、供給者、関係機関の国際的観点での対応が今後一層重要となる。

また、最近のトピック的な動きとして、国際単位系(SI)の7つの基本単位のうち、4つについてその定義の変更が検討されている。標準物質にとって非常に重要な基本単位である、質量及びモル、更には電流、温度の定義の変更が行われる予定との情報がある。定義の変更は、2018年に開催予定の国際度量衡総会での決議を経て実施される。変更による影響がどの程度になるかは分野ごとに異なると思われるが、JCSS標準物質への実質的な影響は少ないのではと予想している。

さらに、標準物質にとって重要な国際文書として、ISO Guide30シリーズの中にISO Guide34があり、標準物質生産

者認定では重要な文書となっているが、このISO Guide34をガイドからISO 規格へ格上げする動きがある。ガイドからISO 規格への変更は、ある意味重要な変更となり、今後の動きに注目したい。

注(1): SIは、「国際単位系」という意味のフランス語(Le Système international d'unités)の頭文字。

注(2): 現在、計量法による標準物質の供給体系で供給されている標準ガス・液については、濃度信頼性試験が行われ、規格値(判定基準)に適合した実用標準ガス・液のみが市場に供給されている。このうち、標準液の濃度信頼性試験については、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、一定割合で実用標準液を抜き取り、指定校正機関が特定標準液を用いてその濃度を確認するものである。

注(3): 国際MRA対応事業者については、ISO Guide34(標準物質生産者の能力に関する一般要求事項)の要求事項も適用される。国際MRA対応事業者とは、APLAC(アジア太平洋試験所認定協力機構)の相互承認協定、ILAC(国際試験所認定協力機構)の相互承認協定の要求事項に対応できている事業者のことである。国際MRA対応事業者は、指定された認定マークを用いることができる。なお、MRA(Mutual Recognition Arrangement)とは多国間の相互承認のことであり、JCSS(NITE)は1999年にILAC/APLACの相互承認に署名している。

参考文献

- 1) ISO Guide35, "Reference materials-General and statistical principles for certification", (2006); JIS Q 0035, "標準物質 - 認証のための一般的及び統計的な原則", (2008)
- 2) 計量標準の整備及び利用促進に関する検討会(平成24年12月~平成25年4月)
- 3) 計量標準に関する新たな整備計画及び利用促進策(平成25年8月)
- 4) 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)

定量NMR法の測定精度と 共同測定の結果に対する考察

The measurement accuracy of quantitative NMR and consideration
for the result of collaborative study

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 研究員 **山崎 太一**

Taichi Yamazaki (Research Scientist)

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology AIST), Research Institute for Material and Chemical Measurement



キーワード

定量NMR(qNMR)、SIトレーサビリティ、共同測定、正確さ

1

はじめに

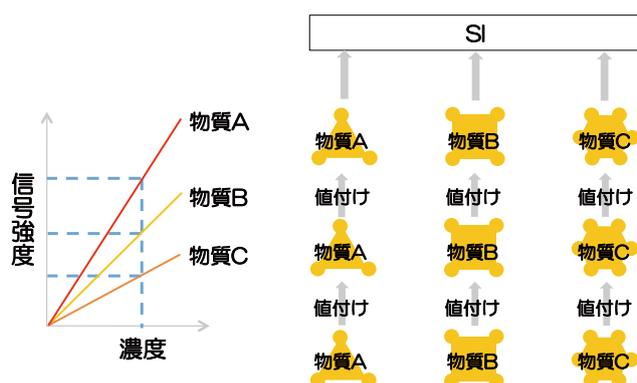


図1 従来の分析化学におけるトレーサビリティ

分析化学における定量分析では、SIトレーサビリティを確保するためには、図1に示すように測定対象と同一の標準物質が必要とされている。このため、凝固点降下法、滴定法や差数法のように一次標準測定法¹⁾またはそれに準ずる測定法によって値と不確かさが付与された標準物質が求められ、これらの評価には時間とコストがかかることが多く、幅広い分析対象に対してSIトレーサビリティを確保するには限界がある。日本国内では、計量法におけるJCSS²⁾で定められている数10種類の分析対象成分については標準物質の整備が進み、SIトレーサビリティが確保されている。このことにより、信頼性の高い分析が実現でき、様々な分野での安心・安全が確保されている。一方で、これらの整備には10数年の期間を要しており、この他全ての規制対象成分について従来通りにSIトレーサブルな標準物質を整備することは現実的ではないことは明らかである。

これらの課題を解決するために、近年では核磁気共鳴(NMR)スペクトルを用いた、定量分析が注目され始めて

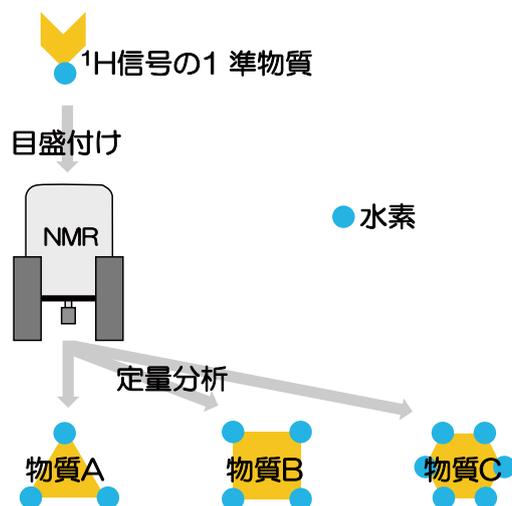


図2 qNMR法によるトレーサビリティ

いる。NMRを用いた定量分析(以下、qNMR)法はプロトン(¹H)核を基準に定量するために、図2のように異なる分子間での定量が可能とされている。qNMR法では、下記に示す式に従って、定量することができ、基準物質と測定対象成分の分子量、プロトン数や試料の計量値を用いて目的対象成分の含量を知ることができる^{3, 4)}。

$$P_A = \frac{H_R}{H_A} \frac{I_A}{I_R} \frac{M_A}{M_R} \frac{W_{RM}}{W_{AS}} P_R$$

ここで、 P_A は分析試料中の分析対象成分の純度、 P_R は定量用基準物質の純度、 H_A は分析対象成分のプロトン数、 H_R は定量用基準物質のプロトン数、 I_A は分析対象成分の信号面積、 I_R は定量用基準物質の信号面積、 M_A は分析対象成分のモル質量、 M_R は定量用基準物質のモル質量、 W_{AS} は分析試料の質量、 W_{RM} は標準物質の質量をそれぞれ示す。この

式は純度を想定したものであるが、濃度等にも応用可能である。

qNMR法は、「試料調製」、「NMR測定」、「データ解析」の各操作において最適化することで、純度評価や濃度評価を始め、様々な定量分析に利用されている⁵⁻¹⁰⁾。当研究所においても、¹H核を基準に迅速な値付けが実現できることから、qNMR法を用いた純度校正サービスを実施している^{11, 12)}。また、認証標準物質(CRM)開発においても、迅速な供給のために有用な分析法となってきた¹³⁾。さらには、qNMR法は日本薬局方¹⁴⁾やフルジオキシニルなどの食品添加物の定量法¹⁵⁾等にも掲載され、公定法への適用も進み始めている。このように、qNMR法を用いた純度測定や濃度測定に関する分析事例は数多く報告されているが、測定の繰り返し再現性や他の分析法との測定結果の比較についてのみ議論され、qNMR法の持つ精確さについてはあまり検討されてこなかった。そこで、qNMR法におけるNMR測定やデータ解析によるばらつきやバイアス要因の検討を進めるために産業技術総合研究所計量標準普及センター(NMIJ)内の”定量NMRクラブ¹⁶⁾”の主催でqNMR法の共同測定を実施したので、その詳細について紹介する。

2 共同測定

今回紹介する共同測定は、qNMR法におけるNMR測定およびデータ解析に着目して2014年に実施したものである。共同測定における参加者は、定量NMRクラブ会員限定として実施した。実施内容としては、内標準法におけるqNMR法の比較試験とし、当研究所で調製した試料をNMR試料管に小分けした試料を参加者へ提供し、NMR測定パラメータおよびデータ解析パラメータについては各機関で最適化し、その測定結果を報告するものとした。以下、共同測定における詳細について記載する。

2-1. 測定試料

測定対象物質にはジメチルスルホン(以下DMSO₂)を用い、内標準物質(IS)には3,5-ビストリフルオロメチル安息香酸(以下3,5-BTFMBA、NMIJ CRM 4601-a、認証値:(0.9996±0.0006) kg/kg)を用い、試料調製溶媒には、メタノール-*d*₄を用いた。また、値の付与されていない市販品のDMSO₂を用いたため、不純物分析を行い、差数法による純度を(0.9997±0.0002) kg/kgと算出した。差数法における不純物分析の結果を表1に示す。

表1 差数法によるDMSO₂の純度測定の結果

	定量値 (kg/kg)	標準不確かさ (kg/kg)	分析法
類似有機化合物 (GC-FID)	0.00004	0.00003	検量線法 (GC-FID)
揮発性有機化合物			
不揮発性成分	0.00008	0.00017	重量法(TG)
水分	0.00015	0.00003	電量滴定法(KF)
DMSO ₂ の純度	0.9997	0.0002	

共同測定実施用の試料調製では、試料の計量にはマイクロ天秤(XP56、メトラートレド社製)を用い、溶媒の計量にはセミマイクロ天秤(XS205、メトラートレド社製)を用いた。約115 mgのDMSO₂と約900 mgの3,5-BTFMBAを計量し、100 mLのスクリーバイアルに加えた後、メタノール-*d*₄を90 mL加えて、完全に溶解させた。十分に均質化後に0.8 mLの試料溶液をNMR試料管に移して封管し、81本の測定試料を調製した。

測定試料の均質性試験および安定性試験は、qNMR法で実施し、それぞれ参照値の不確かさに加味した。本測定試料における典型的な¹H NMRスペクトルを図3に示す。

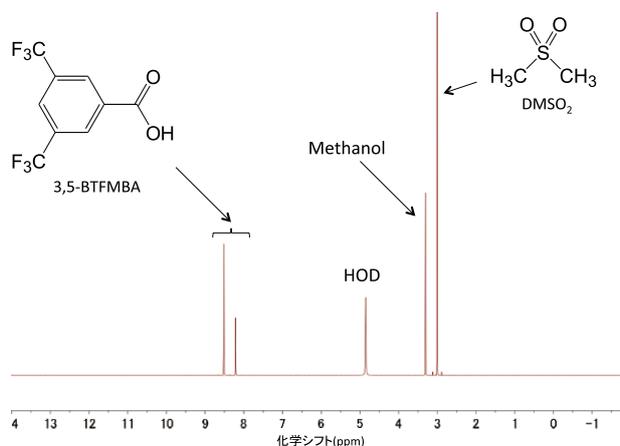


図3 共同測定試料における¹H NMRスペクトル

均質性試験では全数検査し、小分けした81本の試料について各3回の測定を行った。その測定値をそれぞれ規格化面積値(DMSO₂の面積値/6)/(3,5-BTFMBAの面積値/3)で算出した。その結果を図4に示す。

図4からは、NMR測定における測定ばらつきの範囲で全ての測定結果が一致し、均質であるという結果が得られた。これは、小分け作業や封管時に調製値に影響を与える要因がなかったと考えられ、共同測定の試料として十分な品質であることが確認された。次に、この結果を分散分析し、均質性の不確かさを算出した。分散分析の結果を表2に示す。

表2 均質性試験における分散分析の結果

要因	平方和	自由度	平均平方	F値	有意確率	5%F境界値
NMR 試料管間 変動	3.71×10 ⁻⁵	79	4.7×10 ⁻⁷	1.000	0.49	1.36
測定間変動	7.52×10 ⁻⁵	160	4.7×10 ⁻⁷			
総変動	1.12×10 ⁻⁴	239	4.7×10 ⁻⁷			

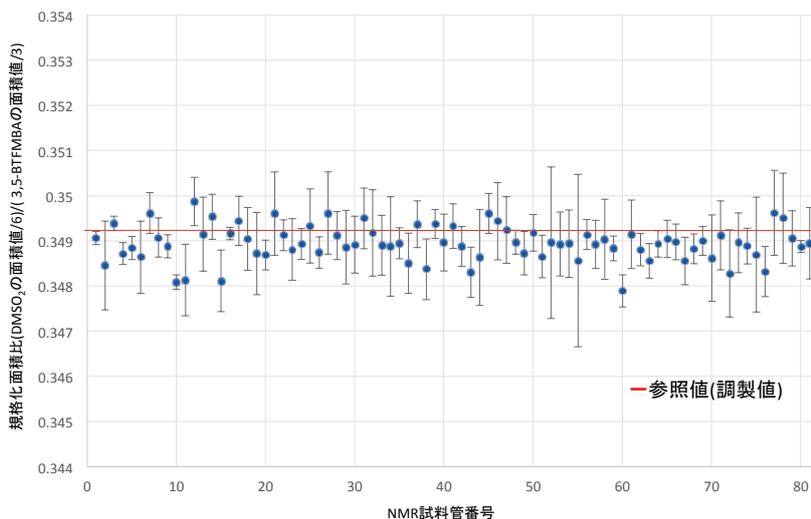


図4 共同測定試料におけるqNMRを用いた均質性試験の結果

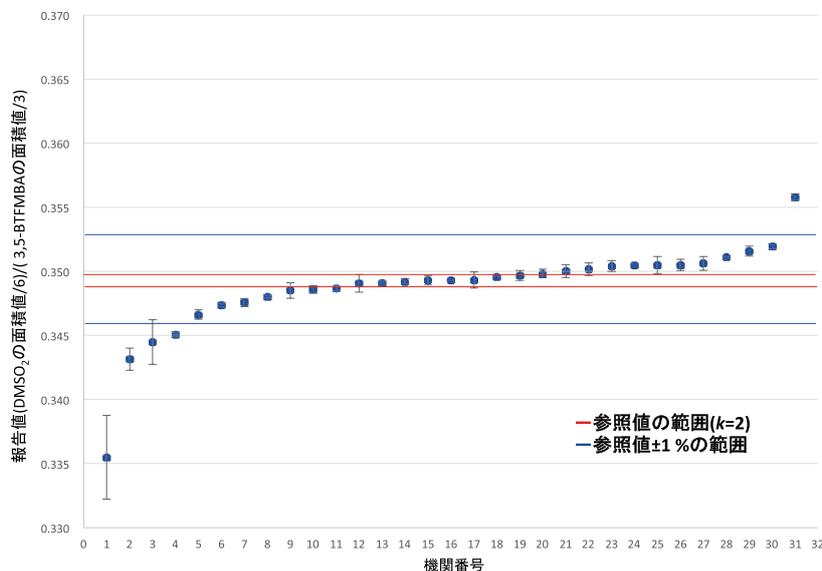


図5 共同測定の結果

表2からNMR試料管間差における有意差はなく、統計的にも十分に均質であることが確認された。このため、ISO Guide 35¹⁷⁾に基づき、均質性の不確かさとして s_{bb} を0.002%, u_{bb} を0.037%と算出し、より大きな値である u_{bb} を均質性由来の不確かさとした。この結果は、本共同測定における参照値の不確かさにも加味した。

次に安定性試験として、均質性試験と同様の方法で共同測定試料の安定性を共同測定の実施期間を含む期間を網羅し、評価した。なお、初回の結果には均質性試験の結果を用いている。安定性試験の結果は、すべて測定ばらつきの範囲で一致し、安定性に有意な差は確認できなかったため、本共同測定における安定性の不確かさは、無視できると考えた。

2-2. プロトコル

共同測定試料は参加機関に2本送付し、受け取り後は常温保管とした。NMR測定条件については特に指定条件はなく、参加機関で測定条件を最適化し、各試料につき3回測定した。データ解析についても特に指定条件はなく、化学シフトについてのみ溶媒中のHODのシグナルを4.87 ppmに補正することとした。報告値は、均質性試験や安定性試験と同様に規格化面積値(DMSO₂の面積値/6)/(3,5-BTFMBAの面積値/3)とした。なお、測定対象のシグナルにおける積分範囲に不純物等が含まれる場合には、スペクトル上積分値を差し引いた値を報告することとした。

2-3. 参照値

参照値には調製値を用い、DMSO₂および3,5-BTFMBAの純度の不確かさ、DMSO₂および3,5-BTFMBAの計量値に対する天秤の校正証明書の不確かさ、均質性の不確かさおよび安定性の不確かさを加味した。本共同測定における測定値は(DMSO₂の面積値/6)/(3,5-BTFMBAの面積値/3)で評価しているため、実質的には物質質量比を示している。調製値から算出される規格化面積比は0.3492と計算でき、この値を参照値における中心値とした。また、参照値の拡張不確かさは、上記に示した要因を合成し、0.0004(相対標準不確かさとして0.06%)と算出した。これらの結果から、共同測定における参照値は0.3492±

0.0004($k=2$)とした。

この値は、「2-1.測定試料」における均質性試験の結果である 0.3489 ± 0.0008 ($k=2$)と比較してもよく一致しており、NMR測定によっても調製値の妥当性確認ができ、測定条件や解析条件を最適化することで共同測定において良好な結果が得られることが期待できる。

2-4. 結果

共同測定の結果を図5に示す。また、各参加機関の装置情報、主な測定パラメータおよび解析パラメータをそれぞれ

表3、表4および表5に示す。

まず、共同測定の結果に注目すると報告値の多くは $0.343 \sim 0.353$ の範囲内であり、参照値である 0.3492 ± 0.0004 ($k=2$)に対しては、ばらついているものの相対値として約1%の範囲に含まれる結果がほとんどであった。qNMRの測定精度としては十分であるという見方もできるが、試料調製をしていないことや不純物が含まれていない単純なスペクトルが得られる系での比較であることを考慮すると、1%もばらついたら結論付けることもできる。また、測定ばらつきの範囲内に参照値を含んでいる結果を報告

表3 共同測定における参加機関の装置情報

機関番号	装置メーカー	型番	プローブ	1H 共鳴周波数
1	Jeol	ECA-600	60TH5AT/FG2D	600
2	Jeol	ECS-400	ROYAL PROBE	400
3	Jeol	JNM-ECA600	-	600
4	Jeol	ECS400	NM-03510TH5	400
5	Jeol	ECA500	NM-50TH5AT/EG2	500
6	Jeol	ECA600	TH5	600
7	Jeol	ECS400	TH5ATFG2D	400
8	Jeol	JNM-ECA700	TH5AT/FG2	700.1
9	Jeol	JNM-ECA600	NM-03180HCN	600
10	Bruker	Avance III HD	5mm BBFO Plus Smart	500
11	Varian	VNS 600A	Dual broadband	600
12	Jeol	JNM-ECX-500	TH5ATFG2	500
13	Jeol	ECS400	TH5-ATFG2D	400
14	Bruker	AVANCEIIIHD	5 mm PABBO	500
15	Jeol	JNM-ECA600	NM-03180HCN	600
16	Bruker	M10804 ECL00	5mm CPTCI 1H/19F-13C/15N/D Z-GRD Z126147/0001	800
17	Jeol	JNM-ECA400	ROYAL Probe	400
18	Agilent	VNMRS500	5mmID	500
19	Jeol	JNM-ECA600	NM-03180HCN	600
20	Bruker	AVANCEIII	5mm CPDCH	500
21	Jeol	ECS-400	TH5ATFG2D	399.8
22	Jeol	JNM-ECA600	-	600
23	Jeol	JNM-ECS400	TH5-ATFG2D	399.8
24	Bruker	AVANCEIII	5 mm TCI	600
25	Jeol	ECA-500	TH5/FG2	500.2
26	Agilent	VNMRS600	600MHz 1H (13C/15N) 5 mmφ PFG Triple Resonance 13CEnhanced Cold Probe	600
27	Jeol	ECX-400P	TUNABLE	400
28	Bruker	AVANCE III 600	BBO	600.2
29	JEOL	ECA	ROYAL	395.9
30	Agilent	MR400	OneNMRProbe	400
31	Jeol	ECX-400	TH probe	400

表4 共同測定における参加機関の主な測定パラメータ

機関番号	観測幅	測定中心	13C デカップル	パルス角	パルス幅	待ち時間	データポイント数	取り込み時間
1	20	5	off	90	12.05	60	32768	2.18
2	20	5	off	90	10.6	60	32768	3.3
3	15	5	off	45	6.025	5	16384	6.45
4	15	5	on	90	10	60	32768	4.36732
5	15	6	off	90	12.8	35	32000	4.36767
6	20	5	on	90	10.89	60	48014	4
7	15	5	on	90	9.8	60	32768	5.46431
8	20	8	off	90	12	60	65536	3.12
9	11	6	off	90	6.4	40	32768	5
10	20	6.175	on	90	12	100	65536	3.28
11	100	5.7	off	90	13	60	512000	4
12	25	5	on	90	13.5	60	32768	2.64721
13	400	6	on	90	10	60	638052	4
14	16	6.2	on	90	12	60	65536	4
15	11	6	off	90	6.4	40	32768	5
16	20	6	off	90	8.95	30	98682	3
17	20	5	on	90	6.75	60	32768	3
18	20	6	on	90	10.4	60	100000	5
19	11	6	off	90	6.4	40	32768	5
20	20	5.5	off	30	3.33	21.723	32768	3.276
21	20	5	off	90	10.45	64	32768	5
22	20	5	on	90	14.5	64	32768	2.7
23	20	5	on	90	9.607	60	39979	4
24	20	6	on	90	9.45	60	96152	4
25	20	5.74	on	90	12.6	60	50024	4
26	16	6	off	90	7.25	60	76924	4
27	20	5	on	90	12.1	60	32768	4
28	22.04	6.175	off	90	14.1	55	145500	5.5
29	20	5	on	90	7.1	64	32768	3.3
30	16	6	off	90	10.1	60	22436	3.5
31	20	5	on	90	11	60	39979	

表5 共同測定における参加機関の主な測定パラメータ

機関番号	ソフトウェア	窓関数	スペクトルサイズ	線形予測	ゼロフィル	位相補正	ベースライン補正
1	Delta5.0	Exponential	952384	No	Yes	マニュアル	なし
2	Delta5.1	Exponential	238096	No	Yes	自動	なし
3	ALICE2	exp	524288	No	Yes	自動	なし
4	Delta Ver.4	single exponential, trapezoid3	-	No	No	マニュアル	なし
5	Alice v6	Exponential	-	No	No	マニュアル	なし
6	qNMR-Alice v2	-	524000	No	Yes	マニュアル	あり
7	Delta v5.0.4	sexp(0.2[Hz],0.0[s]),trapezoid(0[%],0[%],80[%],100[%])	-	No	Yes	マニュアル	なし
8	delta ver.5.0.2 (JEOL)	single exponential	-	No	Yes	マニュアル	なし
9	ALICE2	Trapezoidal	59523	-	-	マニュアル	あり
10	TopSpin 3.2 pi0	Single Exponential (0.3 Hz)	262144	No	Yes	マニュアル	なし
11	MestReNova ver.7.0.2	-	524288	No	No	マニュアル	あり
12	Delta Ver4.3.2	sexp:0.2 Hz :0.0 s	32678	No	No	マニュアル	なし
13	Mnova	-	524288	No	No	マニュアル	あり
14	ACD/Spec Manager V12.00	Exponential	-	No	No	自動	あり
15	DELTA5.04	Single Exponential	-	No	No	マニュアル	なし
16	Topspin 3.0	exponential (line brodening 0.3Hz)	262144	No	Yes	マニュアル	あり
17	delta v5.0.4	0.2Hz	-	No	No	マニュアル	なし
18	VNMRJ2.2C	-	262144	No	No	マニュアル	あり
19	ALICE2 V6	Exponential	262144	No	No	マニュアル	あり
20	Alice2	exponential(BF=0.12Hz) &trapezoidal	262144	No	No	マニュアル	あり
21	Delta ver. 5.0.3	Trapezoid	238096	No	Yes (4 times)	自動	あり
22	Jeol delta v5.0.4.3	sexp, trapezoid	32768	Yes	Yes	自動	なし
23	Alice2 for qNMR Ver.1.1	-	-	No	Yes	マニュアル	あり
24	Vnmrj 3.2 SW	-	524288	Yes	Yes	マニュアル	あり
25	alice2	single exponential	-	No	No	マニュアル	あり
26	VNMRJ2.2C	-	262144	No	No	マニュアル	あり
27	Topspin 3.0	exponential (line brodening 0.3Hz)	262144	No	Yes	マニュアル	あり
28	MestReNova 9.0.1	Exponential	16000	No	Yes	マニュアル	あり
29	Delta	Trapezoid	-	No	Yes	マニュアル	なし
30	Vnmrj ver.3.2	-	524288	Yes	No	マニュアル	あり
31	Delta V5.043	-	-	No	Yes	マニュアル	なし

した機関は半数以下であり、中心値に対して小さなバイアスがあることも示唆された。これは、NMR測定またはデータ解析で小さなバイアス要因があることが懸念される結果であった。

表3から各機関で使用した装置について比較すると装置の分解能は、全ての参加機関において¹H周波数を基準に400 MHz以上の装置を用いていた。これは、通常、qNMR法を実施している参加機関では、薬局方等の公定法⁹⁾¹⁰⁾で規定されている規格に準じたNMR装置を使用していると考えられた。表4に示す測定パラメータについても、機関3を除いて装置と同様に公定法に準じた測定パラメータを設定した機関が多くなっていった。機関3については定性的なNMR条件で測定しているため、報告値には1%以上のバイアスがあったと想定される。表5に示す解析パラメータについては、公定法等に条件の記載がないため、参加機関によって様々なバリエーションの解析方法が見られた。

本共同測定では、「NMR測定」と「データ解析」を同時に比較していたため、各機関におけるバイアス要因やばらつき要因について厳密な評価はできていないが、「試料調製」、「NMR測定」³⁾⁴⁾、「データ解析」¹⁶⁾の各手順を最適化することで、正確な定量値が得られることが期待できる¹⁹⁾。

3 qNMR法の正確さと信頼性

本共同測定では、qNMR法における「NMR測定」および「データ解析」を併せた試験を実施し、約1%の範囲内で測定できた機関がほとんどであった。一方で、不純物を含まない非常に単純な測定系で実施したにも関わらず、約1%以上の機関間差があったことも事実として挙げられる。また、本共同測定においては、「試料調製」のばらつきは評価できていないために、実際のqNMR測定では、数%の機関間差が表れると予想される。各機関における測定再現性は小さいため、一定条件下でqNMRを実施すると良好な結果が得られることも想定される。しかし、測定パラメータや解析パラメータのみでは説明できないバイアスのあった機関も多く確認された。想定されるこれらのバイアス要因としては、スペクトルの質、解析ソフト間差やオペレータ間差等が挙げられる。スペクトルの質では、主にNMR装置の磁場の調整(シム調整)が重要であり、シム調整が不十分な場合には、非対称なシグナルやブロードで裾の広がったシグナルが観測され、正確なデータ解析が行えない場合がある。ほとんどの装置で測定ごとに自動でシム調整は可能となっているが、実際に得られるスペクトルの質は、個々に確認する以外ないため、定量分析の際には特に注意が必要と考えられる。また、解析ソフトやオペレータ間におけるデータ解

析による影響については、これまでに報告例はないため、純度や濃度既知の物質間で、データ解析方法の最適化を事前に行うことが重要である。

これらのことを考慮し、qNMR法において信頼性の高い測定結果を得るためには、測定試料毎に測定条件や解析条件を最適化し、値の変動要因について評価する必要がある。冒頭で紹介した日本薬局方や食品添加物公定書¹⁵⁾においては、測定対象物質、測定パラメータ条件や確認試験方法が設定されているため、十分な定量性が見込まれるが、未知の試料について、これらの試験法に準じた条件で測定するだけでは、信頼性の高い定量結果は得られないことが危惧される。そのため、測定条件だけではなく、定量シグナルの選択や不純物の影響等も十分に考慮し、バイアスやばらつきの要因を評価することがqNMR法を用いた正確な分析結果を得ることに重要であると言える。また、qNMR法だけでは、評価できない要因も懸念されるため、より信頼性の高い結果を得るためには、他の分析法等による妥当性確認が有用であると考えられる。

4 おわりに

近年、qNMR法は、同一の標準物質を必要としない定量分析法として急速に発展してきたが、共同測定の結果からは、ばらつきまたはバイアスとして数%程度の変動要因が内在していることが懸念された。このため、qNMR法を用いて正確な定量分析を行う場合には、十分な検証と評価を行う必要があることが共同測定から確認された。簡便で迅速な定量分析法としての注目が高いqNMR法であるが、正確な結果を得るためにも個々の最適化が重要であることを理解し、利用することが重要となると考えられる。

謝辞

本稿の執筆に当たり、測定データ取得に協力して頂いた、定量NMRクラブ員(2014年度)の皆様にご心から感謝いたします。

参考文献

- 1) T. J. Quinn, *Metrologia* 34, 1, 61-66 (1997).
- 2) JCSS (Japan calibration service system), <http://www.nite.go.jp/iajapan/jcss/outline/index.html> (参照2016-5-31)
- 3) T. Saito, S. Nakaie, M. Kinoshita, T. Ihara, S. Kinugasa, A. Nomura, T. Maeda: *Metrologia* 41, 213-218 (2004).
- 4) F. Malz, H. Jancke, *J. Pharmaceut: Biomed.* 38, 813-823 (2005).
- 5) Saito T, Ihara T, Koike M, Kinugasa S, Fujimine Y, Nose K, Hirai T, *Accred Qual Assur* 14, 79-86 (2009).
- 6) T. Yamazaki, A. Takatsu, *Accred Qual Assur* 19, 275-282 (2014).
- 7) T. Ohtsuki, K. Sato, N. Sugimoto, H. Akiyama, Y. Kawamura, *Anal. Chem. Acta*, 734, 54-61 (2012).
- 8) T. Ohtsuki, K. Sato, Y. Abe, N. Sugimoto, H. Akiyama, *Talanta*, 131, 712-718 (2015).
- 9) 山崎太一, 大槻崇, 三浦亨, 末松孝子, 堀之内高暁, 村上雅代, 齋藤剛, 井原俊英, 多田敦子, 田原麻衣子, 合田幸広, 穠山浩, 中尾慎治, 山田裕子, 小池亮, 杉本直樹, *分析化学*, 63(4), 323-329 (2014).
- 10) 小池亮, 城昭一, 東美喜子, 脇阪達司, *分析化学* 54(8), 715-722 (2005).
- 11) Saito T, Ihara T, Miura T, Yamada Y, Chiba K, *Accred Qual Assur* 16:421-428 (2011).
- 12) 齋藤直樹, 齋藤剛, 山崎太一, 加藤尚志, 井原俊英, *分析化学* 63(11), 909-913 (2014).
- 13) Michael W, Christine H, Alex R, Robert S, Jurg W, *Accred Qual Assur.* 18(2): 91-98 (2013).
- 14) 厚生労働省, 第16改正日本薬局方第二追補 (平成26年2月28日)
- 15) 食品, 添加物等の規格基準の一部を改正する件 (告示: 厚生労働307号) (官報, 号外第191号, 平成23年8月31日).
- 16) 定量NMRクラブ, <https://www.nmij.jp/~nmijclub/qNMR/qNMR.html> (参照2016-5-31)
- 17) International Organization for Standardization, "Reference materials-General and statistical principles for certification," ISO Guide 35, 3rd ed., ISO, Geneva (2006).
- 18) 山崎太一, 齋藤剛, 三浦亨, 井原俊英: *分析化学* 61, 963-967 (2012).
- 19) 「qNMRプライマリーガイド」ワーキンググループ, qNMRプライマリーガイド: 基礎から実践まで (共立出版, 東京, 2015).



キーワード解説

標準物質

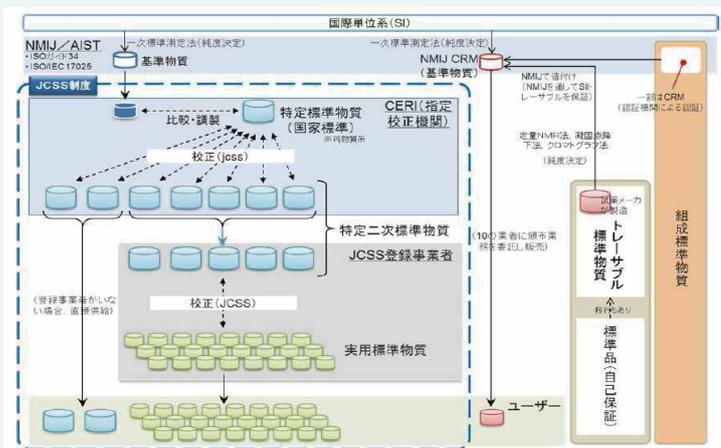
標準物質(RM,reference material)とは、「一つ以上の規定特性について、十分均質、かつ、安定であり、測定プロセスの使用目的に適するように作製された物質」をいう。認証標準物質(CRM,certified reference material)は、「一つ以上の規定特性について、計量学的に妥当な手順によって値づけされ、規定特性の値およびその不確かさ、ならびに計量学的トレーサビリティを記載した認証書の添付されている標準物質」と定義されている。このような標準物質を用いる目的や用途としては、次のような4つが想定される。

1)測定装置の校正, 2)物質や材料への値付け, 3)分析・測定方法の評価, 4)測定機関や測定者の技能の確認

1),2)の用途では、おもに純物質系の標準物質が利用され、3),4)の目的には組成標準物質を用いることが多い。なお標準物質に関連した用語を定義するものとしてISO ガイド 30「標準物質に関連して用いられる用語及び定義」(JIS Q 0030:1997)がある。

トレーサビリティとJCSS

トレーサビリティとは、「不確かさがすべて表記された、切れ目のない比較の連鎖を通じて、通常は国家標準又は国際標準である決められた標準に関連づけられ得る測定結果又は標準の値の性質」と定義されている。JCSS (Japan Calibration Service System)は、我が国における代表的なトレーサビリティ体系のひとつであり、平成5年11月に施行された改正計量法により創設された制度である。



参考図 我が国における標準物質の整備・供給の現状

計量標準に関する新たな整備計画及び利用促進方策(平成25年4月)より



新しいJCSS標準液

臭素酸イオン標準液

塩素酸イオン標準液

揮発性有機化合物25種混合標準液

※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

HP <http://www.kanto.co.jp/times/>

E-mail : chemiti-info@gms.kanto.co.jp 編集責任者: 猪瀬真人

平成 28 年 10 月発行