

適切な標準物質の選択方法とは？

品質グレード、分析証明書、計量トレーサビリティは何を意味するか

適切な標準物質を選択できていますか？

標準物質は分析システムのキャリブレーションやメソッドのバリデーション、品質管理プログラムなどを通じて、試験の精度を確保します。そのため、標準物質は分析のワークフローのなかで重要な要素であり、特に試験所の試験用途に適した標準物質を適切に選択することが重要です。

しかし、認証標準物質 (CRM) をはじめとする標準物質の品質グレードから、分析証明書、計量トレーサビリティ、その他の概念まで、標準物質の世界は広大なため、時には混乱を招くこともあります。

この冊子では、標準物質の重要なトピックである、計量トレーサビリティや標準物質のグレード、分析証明書、標準物質のフォーマットと用途など、目的に合った標準物質を選択する際に考慮する事項をまとめています。

計量トレーサビリティとSI単位

標準物質の世界において計量トレーサビリティは重要な概念で、その基本となるのは、SI単位です。

国際単位系 (SI) では、7つの測定単位を、他のすべてのSI単位から派生することができる基本単位として定義しています。その中で標準物質のトレーサビリティにおいて最も一般的なSI単位は、キログラムとモルの2つがあります。

計量トレーサビリティは”異なる場所で、異なる時間に、異なる人が、異なる機器を使用して、測定値を有意義に比較できること”を意味します。

測定結果は、SI測定単位までさかのぼり、文書化された切れ目のない校正の連鎖を通じて、関連付けられていなければなりません。

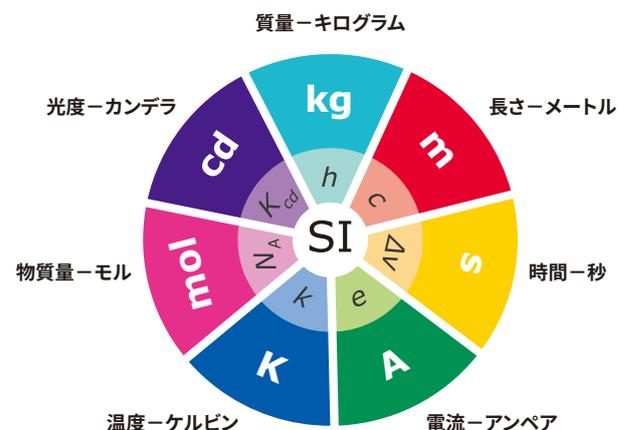
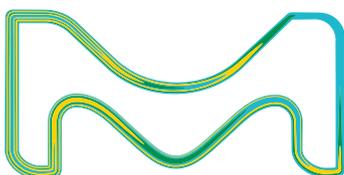
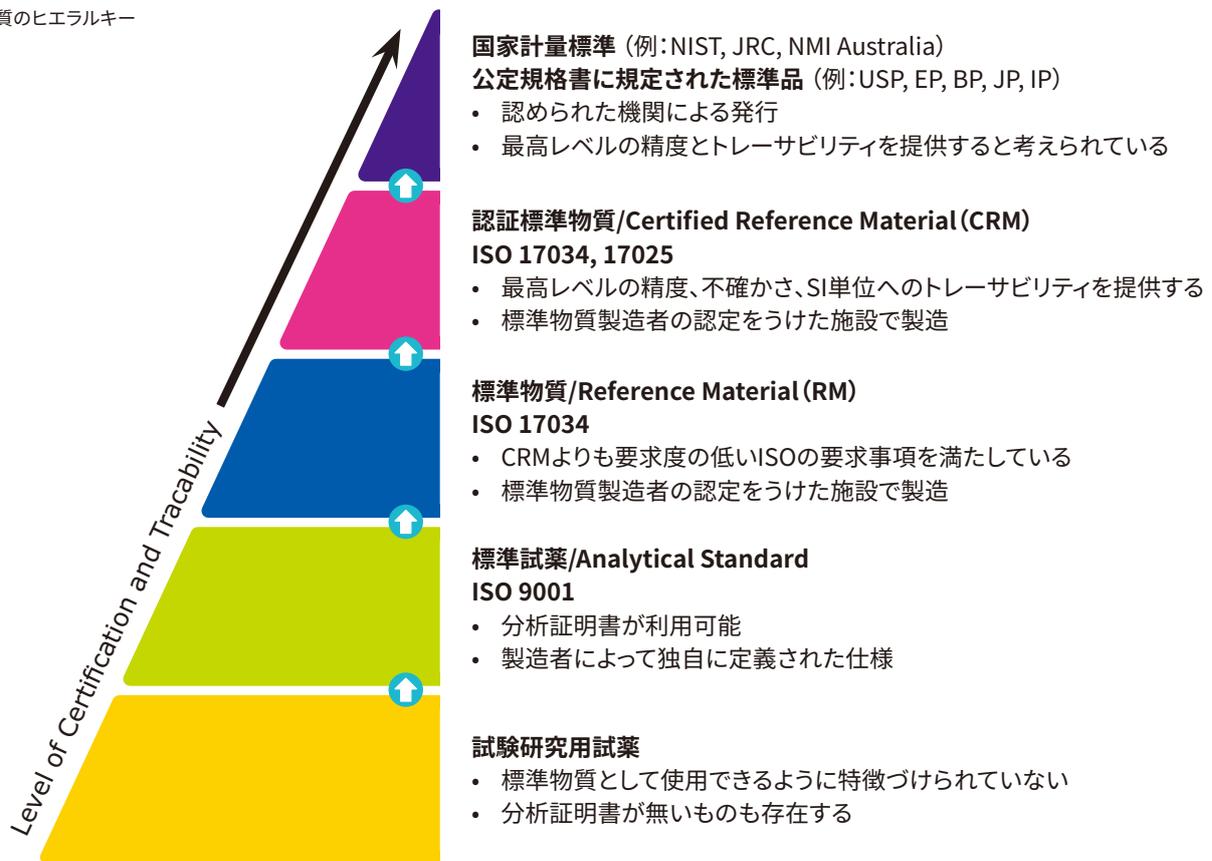


図 1. 計量トレーサビリティ - SI Unit of Measurement



ISO 17034と品質グレード 認証標準物質 (CRM)、標準物質 (RM)、標準試薬 (Analytical standard)

図 2. 標準物質のヒエラルキー



標準物質のヒエラルキーには、国家計量標準やその他の一次標準から、認証標準物質 (CRM)、標準物質 (RM)、標準試薬、試験研究用試薬まで、主に5つの品質グレードがあり、認証とトレーサビリティの要求事項のレベルは、レベルが上がるごとに高くなります。

ISO 17034、ISO/IEC 17025、ISOガイド31において、標準物質の標準化について提供しています。

標準物質製造者は、認証標準物質 (CRM) または標準物質 (RM) を製造するために、これらのISOの要求事項を満たさなければなりません。また、CRMとRMの品質グレードではいずれも分析証明書を提供する必要があり、その中に含まれる情報もISOガイドラインで定義されています。

ヒエラルキーの下位にある2つのレベルの品質の仕様は、国やISOの認定ではなく、個々の製造者によって独自に定義されています。

標準物質の各グレードでは何を測定しているの？

標準物質の品質グレードごとに行われている一般的な各パラメーターの違いについて表1にまとめました。

純度やアイデンティティは基本的に5つの品質グレードすべてに含まれます。しかし、含有量と安定性については、標準試薬と試験研究用試薬のグレードでは、これらを確認するかどうかは製造者によって異なり、含まれている場合と含まれていない場合があるため確認が必要です。

なお、標準試薬はISO Guide 80に従った品質管理用物質の場合があります。

一次標準、CRM、RMには均質性が要求されますが、低品質のグレードではこのパラメータは見られません。不確かさとトレーサビリティの情報は、一次標準とCRMだけに限定されます。

なお、医薬品の世界では、二次標準はCRMやRMになりますが、ここではISOで定義されたCRMのSI単位へのトレーサビリティと、医薬品の二次標準特有の要求事項である一次コンペンディアルスタンダード（薬局方標準品）へのトレーサビリティの2種類があります。

パラメーター	NMI Standard/ 国家計量標準	公定規格書に 規定された標準品	認証標準物質/CRM	標準物質/RM	標準試薬/ Analytical Standard	試験研究用試薬/ Research Chemical
純度	✓	✓	✓	✓	✓	✓
アイデンティティ	✓	✓	✓	✓	✓	✓
含有量	✓	✓	✓	✓	maybe	
安定性	✓	✓	✓	✓	✓	
均質性	✓	✓	✓	✓		
不確かさ	✓		✓			
トレーサビリティ	✓		✓	✓		
Type	Primary Measurement Standard or Primary Standard (Pharma)		Primary or Secondary Standard (Pharma)	Secondary Standard (Pharma)		

表1. 標準物質のヒエラルキー

分析証明書で標準物質の内容を理解する

入手した標準物質について濃度、効力、含有量のいずれであっても、認証された特性値を理解し、何が認証されているのかを確認することは非常に重要です。

認定標準物質 (CRM) や標準物質 (RM) のグレードには分析証明書 (CoA) が付属しています。その中にはAccuracy/精度、Consistency/一貫性、Homogeneity/均質性、Purity/純度、Stability/安定性など、その標準物質を理解する上で重要な品質パラメータが記載されています。

また、標準物質生産者の品質システム、標準物質の認証プロセス、CRMのトレーサビリティに関する情報もCoAで確認することができます。

CoAは、その標準物質の認証が試験方法やアプリケーションの中で目的に合っていることを確認するために必要な情報を試験所に提供します。

The image shows a Certificate of Analysis (CoA) for a Gold standard for ICP. The document is from Supelco, a division of Sigma-Aldrich. It includes the following information:

- Product no.:** 38168
- Lot no.:** Sample
- Description of CRM:** Gold metal (high-purity quality) in 5% HCl (prepared with HCl suitable for trace analysis and high-purity water, 18.2 MΩ.cm, 0.22 μm filtered).
- Expiry date:** NOV 2020
- Storage:** 5-30°C
- Density (certified) at 20°C:** 1024.2 kg m⁻³ ± 0.5 kg m⁻³

The certified values are as follows:

Constituent	Certified values at 20°C and expanded uncertainties, U = k · u (k = 2) ^{[1][2]}
Gold	976 mg kg ⁻¹ ± 2 mg kg ⁻¹ 1'000 mg L ⁻¹ ± 2 mg L ⁻¹

The document also includes sections for Metrological traceability, Measurement method, Intended use, Instructions for handling and correct use, Health and safety information, Accreditation, Certificate issue date, and Packaging.

At the bottom, there are logos for ISO 17034 SRMS 0001, ISO/IEC 17025 STS 0490, and ISO 9001 005356 QM08. The document is signed by S. Matt (CRM Operations) and Dr. P. Zell (Approving Officer).

ISO 17034 SRMS 0001 ISO/IEC 17025 STS 0490 ISO 9001 005356 QM08

Sigma-Aldrich Production GmbH, Industriestrasse 25, 9471 Buchs, Switzerland;
Tel +41-81-755-2511; Fax +41-81-756-5449; www.sigmaaldrich.com
Sigma-Aldrich Production GmbH is a subsidiary of Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

Certificate Page 1 of 4 Certificate version 01

Accuracy/精度

プライマリソースまたは認証されたセカンダリソースとの比較 - 曲線/校正標準
複数の独立して調整したものとの比較

Consistency/一貫性

前ロットと比較してロット間の整合性を検証

Stability/安定性

リアルタイムでの安定性試験により有効期限を設定

Homogeneity/均質性

アンブル/バイアルのバッチ間の確認

Purity/純度

未希釈の原料との整合性
コンタミネーションや分解がない

標準物質のフォーマット

あなたが必要なのは未希釈？溶液品？それとも組成型/マトリックス標準物質？

標準物質は、メソッドの要件と製品の入手可能性に応じて、さまざまなフォーマット（形状）で使用することができます。標準物質で提供される形状は、未希釈または粉末、溶液に溶解されているもの、

そして組成型、マトリックス標準物質の3つです。Supelco®の標準物質は、試験所の必要性和試験アプリケーションに応じて、各形状のCRM、RM、または標準試薬を提供しています。

	未希釈 Neat Analyte	溶液 In Solution	組成型/マトリックス In Matrix
形状	バイアル	アンプル/バイアル/ボトル	アンプル/バイアル/ボトル
用途	ストック溶液やワーキング溶液の作成の為に毎日または毎週重量を秤量し調整する	調整済み、認証済みですぐに使える、または希釈して使用する	調整済み、選択したマトリックスの作業レベルで認証
メリット	広く利用可能 様々な用途に柔軟に対応 大容量のサイズが利用可能	便利 - 時間の節約 濃度は認証され、トレーサビリティも確保 安定 - 蒸発、蒸散、O ₂ から守る	便利 - 時間の節約 選択したマトリックスからさらに希釈する必要性を取り除く 濃度と安定性はトレーサブルで認証されている
デメリット	物質の特性（吸湿性、粘性、不安定性等）により取り扱いが難しい場合がある 調整による時間や手間がかかる 結果の変動が大きくなる可能性がある	分析対象物を正しい濃度と量で正確に混合する必要がある 希釈溶媒とメソッドの適合性	マトリックスと希釈液での分析物の長期安定性 生物学的マトリックスの特別な取り扱いと保管について考慮が必要

表 2. フォーマットの違い - 試験所での標準物質の使い方

試験の目的に合わせて正しい標準物質を選ぶ

選択した標準物質は、試験の目的を達成するのに役立つものでなければなりません。

たとえば、装置のクオリフィケーション（適格性評価）やキャリブレーションでは、トレーサビリティの確立と維持が非常に重要です。日常的に行われるシステム適合性のアプリケーションでは、実用的で使いやすく、かつ信頼性が高く、日常的な使用に適する費用対効果の高いものを必要とします。

メソッドバリデーションでは、試験所のメソッドが正確であることを示すために、高精度で正確な材料を使用することが非常に重要です。アイデンティティとスクリーニングの目的で使用する場合は、証明された真正性とアイデンティティが含まれます。定量、アッセイ、安定性評価のためには、安定で正確な標準物質が必要です。

試験の種類	標準物質の使用	例	標準物質の必要条件
装置のクオリフィケーション（適格性評価）/ キャリブレーション	システム性能の確立 測定精度	年次の適格性再評価 定期的な天秤の校正	トレーサブル
定期的なキャリブレーション/ システム適合性	毎日/毎週 システム/メソッド固有 ルーチンパフォーマンスの確立	使用前のつびん校正 システムパフォーマンスの確認 (LC-UV/MS; GC-FIDなど)	使用に適していることと認められていること
メソッドバリデーション	正確さ 精度 特異性と干渉 LOD/LOQと直線性	医薬品QC；環境試験 分析対象物の標準、干渉物、不純物	正確さ トレーサブル
アイデンティティ	未知のものと既知のものとの比較	医薬品、食品等の受入原料 スクリーニング	信頼性
含有量またはアッセイ	分析対象物の定量	農業/毒物のリミット Pharma QC - API	認証された含有量 トレーサブル
安定性評価	製品の安定性をモニター	医薬品QC	安定かつ均質
内部品質管理	メソッドの精度	定期的な分析対象物の定量 - 医薬品/農業/診断薬	認証された含有量 トレーサブル

表 3. 標準物質の使用-試験の種類

目的に合った品質のグレードは？

目的に適した標準物質の選択の決定には、規制等の要求事項、入手可能性、試験アプリケーションの種類、精度レベル、サンプルマトリックスなど、いくつかの要因に依存することがあります。

試験の種類	NMI Standard	Compendial Standard	CRM	RM	Analytical Standard	Reagent Chemical	特性
装置のクオリフィケーション (適格性評価) / キャリブレーション	✓	✓	✓				トレーサビリティと精度
定期的なキャリブレーション / システム適合性	✓	✓	✓	✓	maybe		品質の確保された標準物質 (プライマリまたはセカンダリー)
メソッドバリデーション	✓	✓	✓	✓			正確さ、高精度、バイアス
アイデンティティ	✓	✓	✓	✓	✓	✓	物質が正しく確認できること
含有量またはアッセイ	✓	✓	✓	✓	maybe		品質が確保されていること
安定性評価	✓	✓	✓	✓	maybe		品質が確保されていること
内部品質管理	✓	✓	✓	✓	maybe		品質が確保されていること
規制/認定	✓	✓	✓	✓			品質が確保されていること

表 4. 標準物質選択における目的別適合性のガイダンス

詳細はこちら: bit.ly/merck-crm



本紙記載の製品は試験・研究用です。ヒト、動物への治療、もしくは診断目的として使用しないようご注意ください。掲載価格は希望販売価格(税別)です。実際の価格は弊社製品取扱販売店へご確認ください。なお、品目、製品情報、価格等は予告なく変更される場合がございます。予めご了承ください。記載内容は2021年3月時点の情報です。Merck, the vibrant M, and Supelco are trademarks of Merck KGaA, Darmstadt, Germany or its affiliates. All other trademarks are the property of their respective owners. Detailed information on trademarks is available via publicly accessible resources. ©2021 Merck KGaA, Darmstadt, Germany. All rights reserved. Original Lit. No. is MK_FL5855EN.

シグマ アルドリッチ ジャパン リサーチ事業部

〒153-8927 東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー 5F

製品の最新情報はこちら www.sigmaaldrich.com/japan

製品に関するお問い合わせは、テクニカルサービスへ

E-mail: jpts@merckgroup.com Tel: 03-6756-8245

在庫照会・ご注文に関するお問い合わせは、カスタマーサービスへ

E-mail: sialjpcs@merckgroup.com Tel: 03-6756-8275 Fax: 03-6756-8301

シグマ アルドリッチ ジャパン合同会社はメルクのグループ会社です。

AAM095-2103-10K-E