

標準研究連絡委員会報告

バイオ医薬品及び人の健康に関する標準物質の整備

次世代のニーズ及び中長期技術開発を目指した方針

平成15年7月15日

日本学術会議

標準研究連絡委員会

この報告書は、第18期日本学術会議標準研究連絡委員会標準物質小委員会で検討した結果を標準研究連絡委員会にて審議し、取りまとめた結果を報告するものである。

第18期日本学術会議 標準研究連絡委員会

委員長 藤村 貞夫 (帝京平成大学 情報学部 教授)
幹事 小野 晃 (産業技術総合研究所 計測標準研究部門 部門長)
委員 古田 勝久 (日本学術会議第5部会員、東京電気大学 理工学部 教授)
河田 燕 (日本アイソトープ協会 常務理事)
清水 富士夫 (電気通信大学レーザー極限技術研究センター 教授)
盛永 篤郎 (東京理科大学 理工学部 教授)
森川 容雄 (通信総合研究所 標準計測部長)
中川 脩一 (横河電機株式会社 技術開発本部)
池田 昌彦 ((株)堀場製作所 分析センター マネージャー)
鹿熊 英明 ((株)アカシ 取締役技術部長)

標準研究連絡委員会 標準物質小委員会

委員長 岡本 研作 (産業技術総合研究所 計測標準研究部門 副部門長)
幹事
池田 昌彦 (堀場製作所 分析センター シニアマネージャー)
高津 章子 (産業技術総合研究所 計測標準研究部門
無機分析科環境標準研究室 室長)
服部 充雄 (日立サイエンスシステムズテクノリサーチセンタ主幹技師)
委員
村山 真理子 (製品評価技術基盤機構 適合性評価センター標準物質課長)
大塚 理絵 (製品評価技術基盤機構 バイオロジーセンター計画課)
松本 保輔 ((財)化学物質評価研究機構 環境技術部 次長)
柿田 和俊 (日鉄テクノリサーチ 管理部担当部長)
齋藤 壽 (島津製作所 分析機器事業部マーケティング部 専門部長)
赤間 功 (太陽東洋酸素 厚木工場 厚木事業所所長)
青柳 邁 ((財)日本適合性認定協会 試験所認定部担当部長)
小熊 幸一 (千葉大学 工学部 教授)
中村 森彦 (物質・材料研究機構 材料基盤研究センター主幹研究員)

安井 明美 (食品総合研究所 分析科学部 部長)
小島 茂雄 (国立医薬品食品研究所 薬品部 部長)
岡田 敏史 (国立医薬品食品研究所 大阪支所長)
小島 勇夫 (産業技術総合研究所 計測標準研究部門先端材料科 科長)
平井 昭司 (武蔵工業大学 工学部 教授)
柴田 康行 (国立環境研究所 化学環境部)
桑 克彦 (筑波大学 臨床医学系 助教授)
高田 芳矩 (内閣府 原子力安全委員会 事務局)
大石 晴樹 (和光純薬 ME システム部 部長)
永田 忠博 (食品総合研究所 流通安全部 部長)
中村 洋 (東京理科大学 薬学部 教授)
篠原 厚子 (順天堂大学 医学部 講師)
河田 聡 (大阪大学 大学院工学研究科 教授)
吉永 淳 (東京大学 新領域創成科学研究科 助教授)
千葉 光一 (産業技術総合研究所 計測標準研究部門無機分析科 科長)
前田 恒昭 (産業技術総合研究所 計測標準研究部門有機分析科)

: 研連委メンバー

要 旨

(1) 作成の背景

日本学術会議第5部標準研究連絡委員会はわが国における標準研究のあり方について、1997年に「標準の研究体制強化についての提言」、2000年に「標準の研究体制強化についての再提言」をまとめた。第18期日本学術会議において標準研究連絡委員会に標準物質小委員会を設置して、緊急かつ重点的な研究・開発が必要な分野としてバイオ医薬品及び人の健康に関する標準物質を取り上げ、検討結果を提言としてまとめた。

(2) 現状及び問題点

近年の計量標準の国際相互承認活動の中で、従来の物理標準・化学標準に加えて、バイオ医薬品及び人の健康に関する標準物質の国際的な整合性やトレーサビリティを確保するために、2001年に国際度量衡委員会・物質諮問委員会にバイオアナリシス作業部会を設置し、2002年には国際度量衡委員会と国際臨床化学連合との間で「医薬品のトレーサビリティに関する合同委員会」を設置して活発な活動をしている。バイオ医薬品及び人の健康に関する標準物質については、SI（国際単位系）へのトレーサビリティ確保が困難なものが多いことから、一次標準物質や二次標準物質から常用標準物質に至るトレーサビリティを確保した供給体制を構築することがまず必要である。特に、わが国が欧米に後れをとっているタンパク質やホルモン類の標準物質、及び遺伝子組み換えなどのバイオテクノロジーを用いた標準物質の研究・開発に、早急に着手する必要がある。

(3) 改善策・提言の内容

バイオ医薬品及び人の健康に関する標準物質は、従来の工学・理学を中心とした計量標準の範囲から、医学、薬学、農学、環境学などの分野へと急速に拡大しつつある。この分野の標準物質は計量学的な要求事項と応用分野での要求事項との両者を満足させることが必要なことから、今後の研究・開発は計量標準分野と関連応用分野との密接かつ有機的な連携のもとに推進すべきである。

目 次

(1) 日本学術会議におけるこれまでの経緯	1
(2) 標準物質をとりまく環境	1
(3) バイオ医薬品の標準をめぐる国際動向	2
(4) 日本の課題	3
(5) 標準物質の高度化と新分野の開拓に向けて	4
(6) バイオ医薬品及び人の健康に関する標準物質開発への提言	5
資料「主な臨床検査項目と対応標準物質の現状」	6

要 旨（事務局補助資料）

1．報告書の名称

バイオ・人の健康に関する標準物質の整備

次世代のニーズおよび中長期技術開発を目指した方針

2．報告書等の内容

報告書に記載

3．報告書等の対象者または機関

例：国民一般、行政機関（経済産業省、厚生労働省、農林水産省、環境省、文部科学省）、大学等の研究者（医学部、薬学部、農学部、水産学部、環境関係）、産業界（製薬、食品、臨床検査、分析機器関係）

学協会（日本化学会、日本薬学会、日本農芸化学会、日本分析化学会、計測自動制御学会、日本応用物理学会、日本機械学会、日本臨床化学会、日本微量元素学会、日本規格協会、日本適合性認定協会、日本計量機器連合会、日本計量振興協会、日本鉄鋼連盟、日本分析機器工業会、日本電気計測器工業会

4．記者への説明の意向

（ア）説明を要する

（イ）資料配付で可

本件問い合わせ先

標準研究連絡委員会委員長 藤村 貞夫

（連絡先）

帝京平成大学 情報学部 情報工学科

TEL：0436-74-5119

標準研究連絡委員会幹事 小野 晃

（連絡先）

(独)産業技術総合研究所 計測標準研究部門

TEL：029-861-4111

(1) 日本学術会議におけるこれまでの経緯

日本学術会議は、1949年の設立と同時に、わが国における標準研究のあり方を議論する委員会として国際度量衡研究連絡委員会を設立した。当該委員会は1972年に計測標準連絡委員会に、1985年に標準研究連絡委員会へと名称を改め現在に至っている。1989年に第14期日本学術会議において、第13期基本問題小委員会からの提言を受け、標準物質の研究・開発、認証、供給に関する問題点を調査し解決策を検討するために、標準物質小委員会を標準研究連絡委員会の下に設置した。標準物質小委員会はその検討結果を1997年に日本学術会議第五部から提出された「標準の研究体制強化についての提言」の中に集約して、第一期の活動を終了した。

2001年4月に、わが国の標準研究の中核をなす国立研究所が独立行政法人に移行するにあたり、標準研究連絡委員会は2000年3月に「標準の研究体制強化についての再提言」をまとめた。その後の標準物質をめぐる国内外の状況の急速な展開に対応するため、2001年11月に第18期日本学術会議において、再び標準物質小委員会が召集され、次世代ニーズおよび中長期的な重点技術開発を考慮した標準物質の研究・開発の方針を取りまとめることとした。

(2) 標準物質をとりまく環境

近年、地球環境保全、人の健康・安全に係わる分野などから標準の確立に対する要望が急速に高まっている。標準物質はこうした分野で診断や判定に用いられる分析値の信頼性確保に不可欠なものであり、データの互換性の観点からも重要性を増している。特に欧州では、WEEE指令(Directive of the European Parliament and of the Council on (以後省略) Waste Electrical and Electronic Equipment)やRohS指令(Restriction of the use of certain Hazardous Substances in electrical and electronics equipment)およびI V D指令(In-Vitro Diagnostic device)等の規制施行が間近に迫り、電気製品に用いられる有害化学物質の使用規制や製品の廃棄規制、あるいは臨床化学に用いられる測定装置や測定用試薬の使用基準が強化されることになった。それに伴い、使用される化学薬品や試薬を正しくかつ合理的に評価することが、地球環境保全や人の健康・安全の課題としてだけでなく、産業(製造、販売、再生利用、サービスなど)活動を行う上でも極めて重要な課題として浮上してきた。これらの課題を解決するための一つの手段として標準物質の活用があり、標準物質の整備が国際的なレベルで強く求められている。

国際度量衡委員会 / 物質質量諮問委員会 (CIPM/CCQM) では、計量標準の国際相互承認のネットワーク整備に向けた最近の活動の中で、従来からの物理およ

び化学標準に加えて、将来的なニーズを先取りする形で、バイオ標準等に関する作業部会（バイオアナリシス WG）を設置し、国際的な整合性やトレーサビリティを確保するための活動を積極的に展開している。

一方、わが国においても国際規格 ISO 17025（「試験所および校正機関の能力に関する一般的要求事項」；JIS Q 17025）の普及により、広範囲な産業分野で標準物質の重要性が認識されるようになった。日本学術会議はこれまで二度にわたり、化学および物理特性分析用の標準物質の整備に向けた提言を行い、現在この分野の標準物質の整備が鋭意進められている。しかし、地球環境保全、バイオ関連産業、臨床化学、健康診断などの分野では、その測定結果を客観的かつ定量的に評価するための標準物質が整備されているとは言いがたいのが現状である。そのため、特にバイオ医薬品及び人の健康、地球環境などに係わる分野において、国際的な整合性・同等性が保証された認証標準物質の整備に対する要望が急速に高まってきている。

（ 3 ） バイオ医薬品の標準をめぐる国際動向

バイオ医薬品及び人の健康にかかわる計測分野では、例えば臨床分析における電解質や低分子化合物の測定にみられるように、測定項目に応じた実際的な標準試料や標準品を基準にした比較測定（相対測定）が一般的に行われ、その測定結果が臨床診断に用いられている。しかし、これらの相対測定法は計量学的に最も優れた SI（国際単位系）にトレーサブルな一次標準測定方法（重量法、滴定法、同位体希釈質量分析法など）と比較して、測定方法や装置の間での相異が大きいのが現状である。特に、今日着目を集めている腫瘍マーカーや抗体対抗原のように高い生体特異性を利用する測定では、試料自身が時間的に急速に変化するうえ、その測定は共存する主成分（マトリックス）の影響を受けやすいなどの問題がある。したがって、バイオ・健康にかかわる研究分野の更なる発展のためには、臨床検査データや生体反応測定を利用した診断データの正確さを高めることにより、データの互換性を向上させることがまず重要である。分析データや診断データの信頼性を確保するための基盤となる計量学的なトレーサビリティ（求源性）を確立するために、バイオ・ヒト試料に関して国際的な標準物質の開発・供給が急務となっている。

また、人の健康や安全に関する産業・研究分野では測定方法の確立や標準計測装置の開発と同時に、装置の目盛り付けに用いる校正用標準物質の開発が極めて重要な課題である。既に、欧州を中心とする CE (Conforme aux Exigences: 規格適合) マーキングにおいては、過去に電気機器製品等に対して厳しい安全性規制が導入されたように、医療 (ME : Medical Engineering) 機器に関しては計測機器の妥当性だけにとどまらず、使用する計測方法や得られる計測結果の

妥当性（トレーサビリティの確保）を保証することまで求められている。こうした理由から、臨床機器の妥当性の評価に必要な標準物質の開発・供給が世界の産業界から強く望まれている。このような背景から 2002 年 6 月に、CIPM(国際度量衡委員会)と IFCC(国際臨床化学連合)は共同で JCTLM(Joint committee on traceability in laboratory medicine)を設立し、医薬品関係の標準物質とレファランスラボのデータベース化を鋭意行っている。さらに、食品分析におけるトレーサビリティ確保のために、CIPM と Codex Alimentarius Commission(国際食品規格委員会)との間で Joint Committee on Traceability in Food Analysis の設立が 2003 年秋に予定されている。

(4) 日本の課題

資料「主な臨床検査項目と対応標準物質の現状」はバイオ医薬品及び人の健康に関する標準物質の供給状況を、米国標準技術研究所(NIST)、欧州連合標準研究所(IRMM)とわが国の現状を比較したものである。わが国の関連標準物質は、福祉・医療技術振興会(HECTEF)または日本臨床検査標準協議会(JCCLS)から供給されている。血液(血清)中の電解質、代謝物・基質、酵素については標準物質が供給されているが、一部のタンパク質(前立腺特異抗原など)、糖タンパク質(腫瘍抗原等)やホルモン類については標準物質の開発・供給体制がわが国では確立されていない。また、すでに供給されているものについても、上位の標準へのトレーサビリティの明示が十分でないものも多く、国際的な観点からは問題がある。したがって、わが国としてはタンパク質、ホルモンを含めてトレーサビリティの明確な標準物質の供給体制を早期に確立するとともに、JCTLM リスト上で日米欧からまだ十分なものが供給できていない糖タンパク質などの標準物質について、プライオリティの高いものから順次、世界に先がけて開発を進めていくことが重要である。

一方、世界の産業技術や先端研究を牽引する重要な戦略分野であるバイオインダストリーにおいても、バイオ関連標準物質の供給が急務となっている。中でも、遺伝子組換え(recombinant)による治療薬や有効物質の工業的生産は、日本が世界をリードする優位技術分野である。遺伝子組み換えを利用する生産では、生体由来の極めて特異的な治療薬や有用物質を高純度に安価かつ安定的に生産することができる。遺伝子組み換えによる工業的生産では、組み換えを可能にするための最先端技術とともに、伝統的な日本の微生物発酵技術が量産化にとって不可欠な技術であり、それらの融合的適用が日本の国際的優位性を支えている。また、糖鎖工学技術は日本が世界をリードする分野であり、この技術との融合で糖タンパク質などの標準物質の生産が可能になるであろう。特に、この分野では、大量に生産される新規機能物質の安定性、均一性、特異性、

活性などを評価するために標準物質の整備が不可欠である。工業的生産においてイニシアチブを握る「遺伝子組換えによる治療薬や有用物質」の製造にかかわる分野において、世界に先駆けて標準化を推進し、標準物質を供給していくことは、世界的に本分野の発展に大きく寄与するとともに、日本の産業基盤の構築と強化に向けた重要な事業である。

(5) 標準物質の高度化と新分野の開拓に向けて

わが国で開発・供給される標準物質をさらに高度化していくために、最初に標準物質のトレーサビリティソースを一元化する必要がある。特にバイオ医薬品及び人の健康に関する標準物質の特性値はSI（国際単位系）へのトレーサビリティの確保が困難なものが多いが、最終的にはSI単位系あるいはそれに代わりうる合理的な標準にまで遡ることができることが分析データの信頼性確保のために必要である。このためには、現在、市場で流通している様々な標準物質のトレーサビリティに基づく階層構造を明確化して整備する必要がある。具体的には、国家標準としてより高次元の標準物質(Higher Order Reference Materials)、すなわち、一次標準物質(Primary Reference Materials)および二次標準物質(Secondary Reference Materials)を整備することが不可欠である。これを実現するためには、わが国の計量標準を所掌する研究所、関係の独立法人研究所、大学、学協会、民間の標準物質供給機関が一体となって、トレーサビリティ体系を現示する標準物質供給体制、すなわち一次標準物質や二次標準物質から常用標準物質までのトレーサビリティを確保した標準物質供給体制を構築することが、バイオ・人の健康に関する標準物質の分野では特に重要である。

次世代産業の担い手となるバイオ産業・人の健康にかかわる研究・開発・製品化を発展させるためには、各段階で必要とされる標準物質を遅滞なく供給することが重要である。このためには、計量学的な要求事項を考慮しつつ次世代標準物質であるバイオ医薬品及び人の健康にかかわる標準物質を研究・開発するための研究グループを、早急に確保する必要がある。さらに、ここで研究・開発される標準物質を基準（一次標準物質）として、物理・化学・生物学を応用する工業分野のみにとどまらず、臨床化学、医学、薬学、農学、環境学といった多くの分野で広く利用される価値の高い標準物質を生み出していくためには、こうした学問・産業分野を横断する実質的な標準物質の開発・供給体制を構築する必要がある。今後、計量標準の急速なグローバル化が予想されることから、国際的な先駆性と独創性をもって研究・開発をリードしてゆくことが重要であり、わが国における産業の発展・強化と知的基盤分野での国際的な貢献を勘案し、それに必要な人的・資金的資源を確保することが強く望まれる。

(6) バイオ医薬品及び人の健康に関する標準物質開発への

提言

バイオ医薬品及び人の健康に関する標準物質は、我々の健康・安全を維持、向上し、さらに新しい産業基盤を支えるために益々重要になりつつある。バイオ医薬品及び人の健康に関する標準物質は、物理標準や高純度標準物質などと異なり SI へのトレーサビリティ確保が困難であり、標準物質自体の安定性や均質性が乏しいことから、既存の標準物質とはこの観点からは明確に区別すべきである。

バイオ医薬品及び人の健康に関する標準物質は、従来の工学・理学を中心とした計量標準の範囲から、医学、臨床化学、薬学、農学、環境学などの分野へと大幅に拡大しつつある。この分野の標準物質の研究・開発は、計量学的な要求事項と応用分野での要求事項との両者を満足させることが必要である。従って、今後のバイオ医薬品及び人の健康に関する標準物質の研究・開発・供給は、計量標準分野と関連応用分野との密接かつ有機的な連携のもとに推進すべきである。既に、この分野におけるトレーサビリティ確立のための国際活動は活発となっており、我が国として積極的かつ先進的に取り組む必要がある。

資料

主な臨床検査項目と対応標準物質の現状

臨床分野の標準物質としては、世界的には米国 NIST (National Institute of Standards and Technology)、欧州連合(EU)の IRMM (Institute of Reference Materials and Measurements)を中心に、認証標準物質 (CRM)の供給が行われている。NIST では、検量線作成用の高純度物質及び血清などのマトリックス標準物質を供給している。また、IRMM では、国際臨床化学連合(IFCC; International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)で研究調査された標準物質も供給している。

ここでは、臨床化学分析の主な項目について、各分類ごとにまとめると共に、2002年12月時点で供給されている NIST および IRMM 標準物質についてまとめた。また、日本国内でも、福祉・医療技術振興会(HECTEF)や日本臨床検査標準協議会(JCCLS)などにおいて、標準物質への取り組みがなされている。そうした項目については、備考欄にその旨を記した。

表 主な臨床検査項目と対応標準物質

(1/3)

項目		現在供給されている標準物質				備考	
名称	測定量	NIST		IRMM		国内状況 ^{*2}	JCT LM List
		純物質	Matrix ^{*1} (血清など)	Matrix (血清など)	標品		
電解質：Electrolytes:							
Calcium (Ca)	物質質量		SRM 909b, 956a	BCR-304		HECTEF	
Calcium イオン (Ca)	形態 + 量		(SRM 956a)			HECTEF	
Chloride (Cl)	物質質量	SRM918a(KCl), 919a (NaCl)	SRM 909b, (956a)			HECTEF	
Lithium (Li)	物質質量		SRM 909b, 956a	BCR-304			
Magnesium (Mg)	物質質量	SRM929 (magnesium gluconate dihydrate)	SRM 909b, 956a	BCR-304		HECTEF	
Potassium (K)	物質質量	SRM918a (KCl)	SRM 909b, 956a			HECTEF	
Sodium (Na)	物質質量	SRM919a (NaCl)	SRM 909b, 956a			HECTEF	
ガス、pH							
PH	pH		(SRM 909b)			HECTEF	
pCO ₂	物質質量					HECTEF	
pO ₂	物質質量					HECTEF	
代謝物、基質：Metabolites and Substrates:							
ビリルビン Bilirubine	物質質量	SRM916a	(SRM 909b)				
コレステロール Cholesterol	物質質量	SRM911b	SRM 909b, 968c, 1951a			HECTEF	
クレアチニン Creatinine	物質質量	SRM914a	SRM 909b	BCR-573, 574,575		HECTEF	
グルコース Glucose	物質質量	SRM917b	SRM 965			HECTEF	
乳酸 Lactic Acid	物質質量						
総グリセロール (トリグリセリド) Total Glycerol (Triglycerides)	(形態 +) 量	SRM1595 (Tripalmitin)	SRM 909b, 1951a			HECTEF	
尿酸 Uric Acid	物質質量	SRM913a	SRM 909b			HECTEF	
尿素 Urea	物質質量	SRM912a	SRM 909b			HECTEF	

表 主な臨床検査項目と対応標準物質（続き）

（2/3）

項目		現在供給されている標準物質				備考	
名称	測定量	NIST		IRMM		国内状況 ^{*2}	JCT LM List
		純物質	Matrix ^{*1} (血清など)	Matrix (血清など)	標品		
代謝物、基質：Metabolites and Substrates(続き)							
	ミオイノシトール myo-inositol	物質質量					
	HDL cholesterol	形態 + 量				HECTEF	
	LDL cholesterol	形態 + 量					
酵素：Enzymes:							
	ALT (L-alanine: 2-oxyglutarate aminotransferase) (GPT)	活性		(SRM 909b)		JCCLS 標 準品	
	AST (L-aspartate: 2-oxyglutarate aminotransferase) (GOT)	活性		(SRM 909b)		JCCLS 標 準品	
	AMY (Amylase)	活性			IRMM/IFCC- 456	JCCLS 標 準品	
	CK (creatinekinase)	活性		(SRM 909b)	BCR-299, IRMM/IFCC- 455, CRM608	JCCLS 標 準品	
	GGT (γ -GT, γ -glutamyl transpeptidase)	活性				JCCLS 標 準品	
	LDH (lactate dehydrogenase)	活性		(SRM 909b)		JCCLS 標 準品	
	ALP (ortho phosphoric -monoester phosphohydrolase)	活性		(SRM 909b)		JCCLS 標 準品	
凝固因子:Coagulation Factors							
グリコヘモグロビン							
	HbA1c (Hemoglobin A1c)				(BCR-405 (RM))		
タンパク質：Proteins							
	アルブミン Albumin		SRM 297c (bovine, 溶液)		BCR-470 serum proteins	BCR-470 を JCCLS で供給	
	Troponin-I (心筋 梗塞マーカー)						

表 主な臨床検査項目と対応標準物質（続き）

（3/3）

項目		現在供給されている標準物質				備考	
名称	測定量	NIST		IRMM		国内状況 ^{*2}	JCT LM List
		純物質	Matrix ^{*1} (血清など)	Matrix (血清など)	標品		
タンパク質：Proteins（続き）							
PSA(prostate specific antigen ; 前立腺特異抗原)				BCR-613			
グリコアルブミン							
ホルモン：Hormones							
Aldosterone	物質質量						
Cortisol	物質質量	SRM921		BCR-192, 193, IRMM/IFCC-451			
Estradiol-17β	物質質量			BCR-576, 577,588			
Estriol	物質質量						
Progesterone	物質質量			BCR-347			
17-Hydroxy-progesterone	物質質量						
Testosterone	物質質量						
Thyroxine	物質質量						
微量元素							
Elements (bovine serum)	物質質量		SRM1598				
Pb, Cd (bovine blood)	物質質量		SRM955b, 966	BCR-194, 195,196			

*1) () は認証値ではない

*2) HECTEF:福祉・医療技術振興会、JCCLS:日本臨床検査標準協議会