

1 日本薬局方における秤量の考え方〈G1-6-182〉

2 日本薬局方一般試験法「計量器・用器〈9.62〉」のはかり(天
3 秤)及び分銅の項において、日本薬局方におけるはかり(天秤)
4 及び分銅は、国際単位系(SI)へのトレーサビリティが確保され
5 た校正を実施しておくことが要求されている。

6 計量計測におけるトレーサビリティとは、「個々の校正が、
7 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
8 鎖を通して、測定結果を計量参照に関連付けることができる測
9 定結果の性質」¹⁾と定義されている。計量計測トレーサビリ
10 ティの源として最も上位のものは、メートル(長さ)、キログラム
11 (質量)、秒(時間)、アンペア(電流)、ケルビン(熱力学的温度)、
12 カンデラ(光度)、モル(物質質量)の国際単位系(SI)基本単位であ
13 るが、はかり(天秤)の場合、質量に関してトレーサビリティが
14 保証される校正が実施されていることが基本となる。トレーサ
15 ビリティの要素には、a)切れ目のない比較の連鎖、b)測定不確
16 かさ、c)文書化、d)技術能力、e)国際単位系(SI)への参照、f)校
17 正があるが、本項では、このf)を要求している。また、日本薬
18 局方で使用されるはかり(天秤)には、繰返し性(併行精度)の要
19 件、正確さ(真度)の要件とともに、国際単位系(SI)へのトレー
20 サビリティが確保された校正の実施が規定されており、これら
21 を満たすことで、秤量結果が、国際単位系(SI)トレーサブルな
22 結果になり得る。

23 一方、日本薬局方における計量では、常に国際単位系(SI)ト
24 レーサブルな結果を求めているわけではない。これは、日本薬
25 局方に使用する標準品、標準物質のほとんどが、国際単位系
26 (SI)トレーサブルでないマスバランス法による計量により値付
27 けされていることから明らかである。日本薬局方における分析
28 は、決められた規則に従って実行し、規格(値)を満たすかどう
29 か判断するために実施するものである。

30 すなわち、医薬品各条での定量規格が99.0%以上とされてい
31 れば、医薬品各条に定められた定量法に従って分析するとき、
32 有効数字を考慮して、その分析値が98.95%以上であれば、日
33 本薬局方に適合となることから、有効数字4桁目まで正確に秤
34 量可能であることが重要となる。通常、10 µgの桁まで表示さ
35 れるセミマイクロ化学はかり(セミマイクロ化学天秤)では、上記の
36 規則に従って校正されていたとしても、読取限度桁では、
37 130%以上の誤差(±13 µg以上の誤差)があることが知られてい
38 る²⁾。したがって、そのセミマイクロ化学はかり(セミマイクロ化学
39 天秤)が、例えば定量法の実施時に、試料や標準品などを約0.1
40 g秤量する際、風袋も合わせて50.65432 gと表示したとすると、
41 100 µgの桁である3は、ほぼ正確であると考えられることから、
42 十分に定量法に使用する試料や標準品などの秤量に使用可能と
43 なる。日本薬局方における多くの定量法では、必要とする有効
44 数字は最大4桁であるが、例えば0.10%の水分含量や4.0%の乾
45 燥減量であれば、算出に必要な有効数字は3桁、0.1%の強
46 熱残分であれば2桁となる。そのため、分析を実施する際に使
47 用するはかり(天秤)は、これらの有効数字を満たすものを使用
48 することが必要となる。言い換えれば、日本薬局方においては、
49 目的に応じた考え方(fit for purpose)に沿って計量を実施する
50 ことが重要となる。したがって、確認試験や純度試験としての
51 呈色反応に使用する0.2 gの医薬品を秤量する際には、使用す
52 るはかり(天秤)の有効数字は2桁あれば十分である。一方で、

53 ウルトラマイクロ化学はかり(ウルトラマイクロ化学天秤)を使用し
54 て定量NMRで純度規定を行う試薬について5 mg程度秤量する
55 場合、風袋も合わせて例えば25.2345 mgと表示したとすると、
56 1 µgの桁である4は、ほぼ正確であると考えられる。純度の算
57 出に使用する有効数字は3桁であることから、風袋の重さが20
58 mg程度であったとしても、試薬の秤量値としては4桁目がほぼ
59 正確となり、十分使用可能となる。また、もし、マイクロ化学は
60 かり(マイクロ化学天秤)しか保有していない場合でも、試薬を10
61 mg以上秤量すれば、有効数字4桁目までほぼ正確であると考え
62 られる。

63 他方、秤量する際には、どのような誤差が生じているかの理
64 解が重要となる。適切に校正されたはかり(天秤)では、秤量時
65 の誤差を生じる要因として、感度変化、繰返し性、直線性、偏
66 置などがある。感度変化は、その場所に加わる重力加速度の変
67 化や温度ドリフトなどにより生じる。はかり(天秤)を移設した
68 場合には、その場所に加わる重力加速度が異なるため、感度調
69 整が必要な場合がある。特に、電子式はかり(天秤)は、電磁力
70 と自由落下の加速度(重力)との釣り合いで補正され、質量が表
71 示されるため、移設する前の場所で感度調整されたはかり(天
72 秤)は、移設先の環境が違うと、実際とは異なった質量を表示
73 する。また、環境の変化によっても表示値は変化するため、は
74 かり(天秤)の内部分銅や、外部分銅を用いて感度調整を行う必
75 要がある。

76 繰返し性は、同一試料をはかり(天秤)の計量皿へ複数回はか
77 り取った際の表示値のまとまり度合いで、10 µg以下の桁まで
78 読み取れる高い表示分解能を有するはかり(天秤)の性能評価に
79 必須な特性である。

80 日本薬局方一般試験法「計量器・用器〈9.62〉」のはかり(天
81 秤)及び分銅の項に示された繰返し性(併行精度)の要件により得
82 られる結果から、そのはかり(天秤)のそのときの最小計量値が
83 推定される。国際単位系(SI)トレーサブルな秤量とするために
84 は、そのはかり(天秤)において、最小計量値より大きな質量の
85 はかり取りを行うことが目安となる。

86 最小計量値は、そのはかり(天秤)の設置環境(設置場所の振動
87 の有無など)、秤量時の温度変化などの影響を受けるため、経
88 常的に最小計量値を記録しておくことは、正確な秤量にとって
89 重要となる。なお、最小計量値とは、風袋を含めない、はかり
90 (天秤)の正確さを確保するための秤量の下限を示す推定値であ
91 り、繰返し性(併行精度)の要件によって得られた標準偏差を用
92 いて、最小はかり取り量の精密さを確保するために繰返し性
93 (併行精度)が0.10%以下であることを要求している。すなわち、
94 国際単位系(SI)トレーサブルな秤量を行う場合、最小計量値以
95 上のはかり取りを行う必要がある。はかり(天秤)における繰返
96 し性(併行精度)に影響を与える可能性のある要因は次のとおり
97 である。

- 98 1) 最小計量値は、はかり(天秤)の性能であり、この値は環境
99 の変化や時間の経過とともに変化する可能性がある。
- 100 2) 測定者が異なれば、はかり取りの方法も異なる場合があ
101 る。つまり、測定者ごとに決定される最小計量値が異なる
102 場合がある。
- 103 3) 有限回数の繰返しの標準偏差は、真の標準偏差の推定値
104 であり、現実には特定できないことに留意する。
- 105 4) 最小計量値の決定は、既定の試験法に完全には合致しな
106 い場合がある。

107 5) 使用する風袋容器が環境によって質量に影響を与える場
108 合には、最小計量値に影響を与える可能性がある。

109 これらの要因から、多くの場合、最小計量値よりも大きな
110 値ではかり取りを行う必要がある。つまり、はかり(天秤)を
111 使用した現実的な最小はかり取り量は、最小計量値よりもあ
112 る程度大きく設定すべきである。

113 直線性誤差は、ゼロ点から最大秤量点までをほぼ等しく分
114 割した各点における理想直線からの偏りの程度である。感度
115 誤差は、直線性誤差を含んだゼロ点からの直線の傾きの度合
116 いであり、一般にゼロ点から最大秤量点に近づくほど誤差は
117 相対的に大きくなり、環境変化に連動して顕著である。した
118 がって、正確さ(真度)の要件では、許容される感度誤差を確
119 認するため、はかり取りを行う範囲の上限付近、あるいはは
120 かり(天秤)の最大秤量値を若干下回る程度の質量の分銅を用
121 いる。偏置誤差は、はかり(天秤)の中心から、離れた場所に
122 荷重を加えた際の表示値の変化の程度であり、試料や採取容
123 器が特殊な形状でなければ、配慮する必要性は低い。通常の
124 環境における正確さ(真度)の評価には、感度、直線性及び偏
125 置の三つの誤差が含まれるが、誤差の伝播則(二乗和の平方
126 根)により合否基準0.10%は、次の式²⁾を満たすことになる。

$$127 \quad 0.10\% \approx \sqrt{\text{感度誤差}0.05\%^2 + \text{直線性誤差}0.05\%^2 + \text{偏置誤差}0.05\%^2}$$

129 したがって、正確さ(真度)の要件では、1回の分銅ののせ降
130 ろしにより得られたはかり(天秤)の表示値と分銅の質量値の
131 差として0.05%以下を要求している。言い換えれば、感度誤
132 差に0.05%、直線性誤差に0.05%を配分しているといえる。

133 上記の誤差を考慮すると、はかり(天秤)の点検としては、
134 少なくとも、はかり(天秤)の最大秤量値の5%付近に対する精
135 密さと、最大秤量値付近(又は使用範囲の最大値付近)に対す
136 る正確さ(真度)を確認する目的で、繰返し性(併行精度)の要件
137 と、感度誤差(正確さ(真度))の要件を実施することが求められ
138 ている。なお、繰返し性(併行精度)の確認には、質量変化の
139 ない分銅を使用し、正確さ(真度)の確認には国際単位系(SI)ト
140 レーサブルな校正証明書付きの分銅を使用する。正確さ(真
141 度)の要件を満たさない場合には、そのはかり(天秤)について
142 不確かさ³⁾の値が得られるトレーサビリティが確保された校正
143 を行う必要性が生じる。

144

145 参考資料

- 146 1) ISO/IEC Guide 99: 2007, 国際計量計測用語－基本及び
147 一般概念並びに関連用語(VIM).
- 148 2) Reichmuth. A and Fritsch. K, Pharmaceutical
149 Engineering 29(6), 46-58 (2009).
- 150 3) ISO/IEC Guide 98-3: 2008, 測定の不確かさ－第3部:測定
151 における不確かさの表現の手引(GUM:1995).