

食品分析値の品質保証

松田りえ子

Quality assurance of the measurements of foods

Rieko Matsuda

This document outlined the quality assurance of measurements in the chemical analysis practiced in the food testing in Japan. The quality required for a measurement is the confidence, but necessary degree of confidence is dependent on the intended use of the measurement. The recognition of the purpose of measurement is important in quality assurance of measurements. Once the required quality is decided, the quality of the measurement is assured by various quality assurance means. The international documents about quality assurance of measurement are introduced in this document, as well as the domestic notifications enforced in Japan. Means such as the validation of analytical method and the internal quality control are explained. The concept of the measurement uncertainty is also introduced.

Keywords: food analysis, quality assurance, method validation, internal quality control, measurement uncertainty

分析の目的と分析値の品質

分析値の品質保証の最初の段階は、その分析は何のために行われるか、つまり分析値の使用目的を明確にすることである。分析対象である化合物（あるいは特性値）と、それを含むマトリクス（食品、生体試料、環境試料）を示しただけでは、分析の目的が明示されたとはいえない。分析値がどのように使われるかを明らかにしなければ、その分析値にどの程度の品質が必要か決めることはできない。

分析値が使用される場面は多く存在する。研究の中で行われる分析の結果は、その研究の結論を左右する。医薬品開発における分析値は有効性・安全性を示す手段であり、その結果によってその薬物が承認され世の中に出ていくかどうかを決定する。食品あるいはその他の商品の品質を決める分析では、その対象の価格が決まる。食

品衛生法における検査であれば、分析値次第ではその食品が回収され、輸出国に戻されるといった結果に結びつく。分析の目的は、得られた分析値に基づいて判断を下すことであることが多い。

この判断が及ぼす結果のインパクトによって、分析値が有すべき品質が規定される。分析値の品質は即ち信頼性である。高品質の分析値は真実の値からかけ離れることがなく、それに基づいた判断は誤る確率が低い。低品質の分析値に基づいて下される判断は、誤っている確率が高いことになる。しかしながら、多くの場合には分析値のみが示され、その品質が論じられることはない。分析がされれば、その結果はどれも正しい、つまりどんな分析値も品質は同じと考えられているように思われる。逆に分析値を提供する立場の分析者も、常にその品質を明示している訳ではない。

分析の目的を明確に示す責任は、分析の依頼者にある。研究のための分析では研究者本人が依頼者でもあるので、分析の目的は自明である。分析機関では依頼者に対して、分析値の使用目的を質問し、それを満足できる品質を持つ分析値を提供しなくてはならない。そのような分析値を得られる分析法を選択し、その際に時間やコ

To whom correspondence should be addressed:

Rieko Matsuda; Division of Foods, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-2158; Fax: +81-3-3700-9348; E-mail:matsuda@nihs.go.jp

ストも依頼者と合意する必要がある。使用目的に適切な品質の分析値を得るための時間あるいはコストが非常に大きい場合は、依頼者に説明し、それでもその分析を行うか、使用目的と品質を現実的なレベルに変更するかを合意しなくてはならない。この段階なしに分析が行われ、分析値の品質の説明が適切になされなければ、分析値の不適切な使用につながる。

食品中の有害化学物質分析において最も影響が大きい目的は、食品衛生法等で決められた規格基準への適合判定を目的とする「検査」であろう。食品の規格基準は、特定の化学物質によるヒトの健康危害を防止することを目的としている。そのため、食品衛生法では規格に適合しない食品の流通を禁止しているため、そのロットの流通は禁止されるのは当然であるが、輸入時の検査では、検査の結果により検査頻度の増加あるいは包括的輸入禁止にもつながっていく。昨年3月の原子力発電所事故後は、食品中の放射性物質検査結果によって、1つの県あるいは市町村のような行政単位で、出荷が制限されるような事態も起こった。根拠となる分析値の品質つまり信頼性がよく分からない状態では、このような処分に対して生産者は納得することはできない。健康危害の防止という目的と、分析値の影響が及ぶ範囲を考慮すれば、分析値に大きな信頼性が求められることは当然である。

食品中の有害化学物質の規格設定の必要性を判断する、あるいは規格設定等の施策の効果を判断する目的で、食品中の濃度実態調査あるいは摂取量の推定のための分析が行われる。このような分析の目的は施策の決定であり、前述の規格適合判定の検査よりも及ぶ範囲は大きいと言えるが、施策は多くの種類あるいは産地の食品分析値から総合的に判断されるため、信頼性と共に簡便でコストが低いことも重要になる。また、摂取量推定では検査の場合よりも低い濃度まで分析することも重要である。信頼性、分析法の適用範囲（対象となる食品の種類あるいは濃度）内で得られていること、操作の簡便さ、コストを総合して、使用目的によく適合した分析値が高い品質を有していることになる。このように、分析値に必要とされる品質は、その使用目的に適合していることが必須である。このような考え方に基づいた分析値の品質を表す概念がfitness for purpose（目的への適合）である。使用目的に適合した分析値は品質が高く、適合していない分析値は品質が低いことになる。

本特論では分析値の品質（信頼性）を評価する方法を概説するとともに、個々の分析値の品質を示す指標となる不確かさについても簡単に述べる。また、食品に関わる分析値として、食品中の有害物質に関する分析を題材とする。

分析値の品質保証手段

分析値の使用目的が明らかにされたとき、その目的に適合する品質を客観的に表す方法が必要になる。分析値の品質として、真の値からの乖離が小さく、誤った判断に繋がらないことが最も重要である。分析値のこのような品質を表すために、分析法の真度、精度、選択性、検出限界等が考えられる。これらは分析法に伴うパラメータであり、これらのパラメータから判断して、目的に適合した分析値が得られる分析法を採用するときの基準となる。

実際には、分析の目的に適合していることと、分析法のパラメータの数値を直接結び付ける規則はなく、分析者が判断することになる。分析法の選択は、公定法・文献等を参考にすることが一般的であるが、そのような方法が見つからない場合には自ら作成する。

選択した分析法により、目的に適合した分析値が得られることの検証あるいは確認のために行われる作業が、**分析法バリデーション（妥当性確認）**である。すでに妥当性が確認されたことが報告されている分析法を採用する場合には、自らの試験室で同じように性能が得られることを確認する。この作業はヴェリフィケーションと呼ばれることもある。分析法バリデーションで分析法の妥当性が確認されたら、その分析法に基づいた標準作業手順書（SOP）を作成し、実際の分析を開始する。

分析値の使用目的が、ある特定の対象中のある物質濃度を知ることであれば、その対象の分析が終われば、それ以上の分析値の品質保証は必要ない。しかし、検査機関における検査のように、その分析を継続的に実施する場合には、バリデートした分析法の性能パラメータが一定に保たれていることを定期的に確認する必要がある。この目的で行われるのが、**内部品質管理**である。

分析法バリデーションも内部品質管理も、試験室内で実施されるため、客観性に欠けることがある。多くの試験室が共通の試料を分析しその結果を比較する、**技能試験**に参加することにより、その試験室の分析値の品質に客観的な保証を得ることができる。複数の機関が同一の試料を分析して、分析法の性能パラメータを求めるための試験室間試験は、実施形態は技能試験に似ているが目的は全く異なっている。

分析法バリデーション、内部品質管理、技能試験は、分析値の品質保証における、重要な3つの手段である。これは、分析値ではない通常の製品の製造と同じである。ある食品を製造することを考えてみると、

1. 必要な品質（味、香り、重量等）を定め、それを満足する製造方法を設定し、試作品を作ってその品質を確認する。
2. 製造を開始したら定期的に製造物を抜き取り、定め

た品質に適合していることを確認する。

3. 製造部外のモニターに依頼して品質を客観的に確認する。

という作業が、それぞれ分析法バリデーション、内部品質管理、技能試験に当たる。

分析値の品質保証で最も重要な段階は、必要な品質を定めることである。食品の味や重量と違って、分析値に必要な「使用目的への適合」という品質は抽象的であり、数値として表しにくい。このため、数値で表すことができる分析法の性能である真度と精度が用いられる。分析法の性能を表すパラメータは他にも多くあるが、分析値の品質の基礎である正しさを示すためには、この2つが最も重要である。

分析法の真度とは、その分析法で同一の試料をくりかえし分析した時に、得られる分析値の平均値が真の値と一致している程度を表す。一方、精度は個々の分析値のバラツキの程度を表す。真度の英語はtruenessであり、精度の英語はprecisionである。この定義は、化学計測分野のJIS 8402:1999あるいはISO 5725:1994で与えられているが、精度という用語をこの定義とは異なる概念で使用することが見受けられる。最も多いのは、「精度管理」という用法で、上記の定義に当てはめれば、分析値のバラツキを管理することになる。極端に言えば真度は考えない、つまり平均値が真値に近いかどうかは管理しないという意味になってしまう。分析値が真値からかけ離れないように管理することが、精度管理という用語で表されているならば、この意味で使用されている品質管理 (quality control)、品質保証 (quality assurance) あるいは信頼性保証のような用語に変更し、さらなる誤解を生まないようにする必要がある。

前述のように、真度と精度は、分析値の分布の平均と標準偏差を表している。分析値だけではなく、一般の製造物でも、その品質が一定の分布内に入るように管理され、この分布の広がりとその製品の仕様となる。例えば、仕様が重量ならば、9.5-10.5 gのように保証される。この幅が小さければより精密に製造されていると考えられる。このように性質を一定の範囲に保つためには、製品の性質が変動する範囲を一定に保つ製造法が必要となる。製造法が一定に保たれていれば、製品の性質の分布も一定になり、この状態が統計的管理状態と言われている。一般に、統計的管理状態にある製品の性質は、正規分布に従っていると仮定されており、この前提に基づいて抜き取り検査等の品質管理が行われている。つまり、品質管理の目的は品質を一定に保つのではなく、品質の分布を一定に保つことである。一定の分布に従う品質の製品が製造されている状態が、製造系が統計的管理下にあると表現される。分析値の品質保証も同様に、同一試

料を分析して得られる分析値は、一定の正規分布に従うことが前提とされている。この一定の正規分布の期待値と、試料中の分析対象の量との違いの程度が真度であり、分布の標準偏差が精度となる。分析値が統計的管理下にある分布に従う前提から、分析法バリデーション、内部品質管理、技能試験では、結果を統計的に取り扱う。このため、分析値の品質保証を理解するためには、最低限の統計的知識が必要となる。

内部品質管理の実施は、継続的に分析を行うことを前提としている。このような場合には、同一試料を同時に分析して得られる分析値の変動を表す併行精度だけでなく、試験室内で日、人が変わって得られる分析値の変動を表す室内精度が必要となる。一方、試験室間試験で得られる、異なる試験室が同一試料を分析して得られる分析値の変動を表す室間精度は、個々の試験室における分析値の品質保証には必ずしも必要ではない。

分析値の品質保証に関する国際文書

分析値の品質保証に関する文書はいくつかあるが、ISO/IEC 17025:2005 “General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories”¹⁾ (JIS Q 17025 「試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項」) が最も重要である。ISO/IEC 17025:1999 は、ISO/IEC Guide 25 “General Criteria for the Operation of Testing Laboratories” に置き換わるものとして発行された規格である。この規格は、試験所及び校正機関を対象としており、「マネジメントシステムを運営し、技術的に適格であり、かつ、技術的に妥当な結果を出す能力があることを実証しようとする場合、試験所及び校正機関が満たさなければならない全ての要求事項」を示している。規格は2つの部分、管理上の要求事項と技術的要求事項に分けられる。後者の技術的要求事項において、分析機関が分析値の品質を示すための事項が示されており、人間の要因、施設及び環境条件、試験・校正の方法及び方法の妥当性確認、設備、測定トレーサビリティ、サンプリング、試験・校正品目の取り扱いが含まれている。一般に分析値の品質保証と同義のように受け取られている分析法バリデーションは、試験の方法と妥当性確認に相当するが、7つある項目の1つに過ぎず、分析法以外の多くの要因の管理が分析値の品質保証に必要なことが分かる。さらに、試験・校正の方法及び方法の妥当性確認の項目に、試験・校正を行うべき品目のサンプリング、取り扱い、輸送、保管及び準備、測定の不確かさの推定、試験・校正データのための統計的手法も含まれており、分析値の品質を保証することが非常に広範囲の考察と作業を含むことが示されている。

ISO/IEC 17025:2005は分析値全般の品質保証に係る規

格である。本特論のテーマである食品分析値の品質保証に係る文書としては、CAC/GL 27-1997「Guidelines for the Assessment of the Competence of Testing Laboratories Involved in the Import and Export Control of Foods；食品の輸出入管理に携わる試験所の能力評価のためのガイドライン」²⁾ (以下CAC/GL27) がある。これはコーデックス委員会が加盟国政府に向けて作成したガイドラインである。コーデックス委員会は、WHO (国際保健機構) とFAO (国際連合食糧農業機関) によって組織され、消費者の健康保護と流通に係る公平な取引を推進することを目的として、食品に関わる規格、分析法、製造規範、試験所の信頼性保証等の諸文書を作成している。WTO (世界貿易機関) においては、コーデックス規格への適合が尊重されることから、国際的な食品流通にあたりコーデックス規格あるいはガイドラインの影響力は大きい。

CAC/GL27の目的は、スコープに記載されているように、食品の輸出入に携わる試験所の能力を確実なものにするための、品質保証手段の実行方法を示すことである。スコープに続いて、この目的を果たすための4つの要求事項が示されている。

第1の要求事項は、ISO/IEC 17025:1999「試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項」にあげられた、試験所に関する一般基準を遵守することであり、上述の試験所の基本的品質保証枠組みに示された内容を実施することが求められている。ISO/IEC 17025に示された一般的要求事項は、食品分析にもそのまま適用されるという宣言である。

第2の要求事項は、The International Harmonized Protocol for the Proficiency Testing of (Chemical) Analytical Laboratories³⁾ に挙げられた要求事項を満たしている、食品分析のための適切な技能試験スキームに参加していることである。3番目は、コーデックス総会により示されている原則に従い、妥当性確認された分析法を使用すること、4番目は Harmonized Guidelines for Internal Quality Control in Analytical Chemistry Laboratories⁴⁾ に示される、内部品質管理手順を実施していることが挙げられており、前項で示した基本的な分析値の品質保証のための手順が全て要求されている。

妥当性確認 (バリデーション) された分析法を使用することは、CAC/GL27にも求められている。コーデックスが分析法妥当性確認に係るガイドラインとして採用した文書には、CAC/GL 64-1995 “Protocol for the Design, Conduct and Interpretation of Methods Performance Studies”⁵⁾ と CAC/GL49-2003 “Harmonized IUPAC Guidelines for Single-Laboratory Validation of Methods of Analysis”⁶⁾ の2つがある。いずれもIUPACが作成した文書であり、前者は複数の試験室による分析法の性能評価方法、後者は単

一試験室における分析法の妥当性確認方法を示している。内部品質管理に関する文書としては、CAC/GL27中にも挙げられている Harmonized Guidelines for Internal Quality Control in Analytical Chemistry Laboratories³⁾ がある。

我が国における食品分析値の品質保証の枠組み

我が国における食品分析値の品質保証は、1995年 (平成7年) の食品衛生法の一部改正により、厚生大臣による検査機関指定要件として、「製品検査の業務の管理に関する事項が厚生省令で定める条件に適合すること」が追加されたことに始まる。この厚生省令で定める条件として、「指定検査機関における製品検査の業務管理について」⁷⁾ が発出された。この通知は、平成16年の指定検査機関が登録検査機関となる制度変更に伴って「登録検査機関における製品検査の業務管理要領」に改訂され、さらに平成19年、平成20年⁸⁾ に改訂されて現在に至っている。以上の通知の内容の大部分は同一であるので、今後はまとめて業務管理要領とする。業務管理要領を含めた、食品分析値の品質に係るガイドライン等の作成には食品部が深く関わってきた。

1995年の最初の業務管理要領は、当時の分析値品質に係る標準的国際文書であった、ISO/IEC Guide25「校正機関及び試験所の能力に関する一般要求事項」を基礎として作成された。前述の通り、このガイドはISO/IEC 17025¹⁾ の前身となった文書である。ISO/IEC Guide25あるいはISO/IEC 17025と業務管理要領とが最も異なる点は、前者は試験所がその製造物である分析値の品質 (信頼性) を証明するために自発的に取り組む際に従う指針であり、強制されることはないのに対して、後者は指定要件となっている点である。つまり、業務管理要領に記載された事項は、必ず実施する義務が課せられている。

業務管理要領ではISO/IEC Guide25の内容に倣って、分析法あるいは分析に係る事項の他だけではなく、分析値を提供する試験所の組織中に「信頼性確保部門」を設置することを要求している。さらに、信頼性確保部門責任者は試験実施部門の長である製品検査部門責任者と同格とされ、試験を行う部門と信頼性確保に係る部門が独立すると共に、必要に応じて信頼性に関わる提案を行うことが可能とされている。

分析に関する個々の管理事項として、検査室等・機器器具等・試薬等・動物・有毒な又は有害な物質及び危険物・試験品・検査の操作等が挙げられ、それぞれの管理において、標準作業書及び記録の作成と、標準作業書の遵守の確認、記録が義務とされた。分析値の品質に係る内容は、精度管理と外部精度管理調査が挙げられている。精度管理は内部品質管理、外部精度管理調査は技能

試験を指している。また、平成16年の改正時には、「不確かさの評価の検討に努めること」が加えられた。

CAC/GL27²⁾にあるように、分析値の品質保証においては、ISO/IEC 17025¹⁾に示される一般的な管理事項の遵守、内部品質管理の実施、技能試験への参加に加えて、妥当性確認された試験法の使用が重要であるが、業務管理要領にはこれが含まれていない。これに対応する内容は、9製品検査の操作等の管理中に、「(1) 製品検査の方法は、当該検査項目に関する省令、告示、関係通知等で定められた方法とすること。」と記されており、告示等の法律で定められた方法を妥当性確認することなく使用するとされていた。分析法の妥当性確認が業務管理要領に盛り込まれたのは、後述する「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」⁹⁾が通知されてからになる。平成20年の業務管理要領の改正により、9製品検査の操作等の管理に「(2) 関係通知で定められた方法以外の試験法によって検査を行う場合には、当該試験法の妥当性を評価し、内容について詳細に記録し、検査実施標準作業書とともに保存すること。」が追加され、少なくとも通知法以外の方法を使う場合は妥当性評価が必要であることが明記された。

一方、内部品質管理の実施は業務管理要領内で要件とされたため、1997年に「食品衛生検査施設等における検査等の業務の管理の実施について」¹⁰⁾(衛食第117号)が通知され、その別添として「精度管理の一般ガイドライン」が示された。「精度管理の一般ガイドライン」は、国際ガイドラインである *Harmonized Guidelines for Internal Quality Control in Analytical Chemistry Laboratories*⁴⁾を参考にして、我が国の食品衛生法で規定された規格に関わる分析法に適用できるように作成された。また、国際ガイドラインでは明示されていない判定方法も、具体的に示されている。

前述のように、業務管理要領では分析法の妥当性を確認することは求められていなかったが、2007年に「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」⁹⁾が通知され、続いて2008年に「食品中の金属に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」¹¹⁾が通知された。さらに、2010年に「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」が改訂された¹²⁾。これらのガイドラインは、分析対象物によりやや内容が異なっているが、目的と考え方は同一である。

2010年の「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」(妥当性評価ガイドラインと省略)を中心に、作成の基本となった考え方を示す。妥当性評価ガイドラインは、食品分析値の品質管理に関する他の通知と異なり、基になった国際文書は存在しない。同様の目的の国際文書として、コーデックスの手續

きマニュアルに示された、分析法選択の際に考慮すべき性能がある。性能として選択性、精確さ、精度、検出限界、感度、適用性が挙げられている。一方、我が国の妥当性評価ガイドラインで要求している項目は、選択性、真度、精度、検出限界のみであり、検出限界が必要とされるのは「検出されてはならない(不検出)」が規格となっている場合のみである。また、妥当性評価ガイドラインで示した妥当性確認方法は、一試験室内で実施される。国際的には、試験室間試験で評価された分析法がバリデートされた分析法であるという考え方もあり、これには従っていない。総じて、妥当性ガイドラインに示された妥当性確認方法は、国際的な文書に比較して少なく、分析法の妥当性に最低限の保証を与えるだけである。

妥当性評価ガイドラインの対象は、食品の規格への適合判定に使用される分析法である。従って、分析値が使用される目的は規格への適合判定のみである。本論の最初に述べたように、分析値の品質保証に当たっては、その使用目的に適合する品質を決める必要がある。規格への適合を判定する場合には、規格値として示された濃度において正しい分析値が得られ、判定を誤らないことが最も重要である。例えば、検出下限が規格値の1000分の1である分析法は、分析法一般として性能は高いが、目的である規格判定のための性能とはならない。正しい結果を与える性能である真度と精度、さらに他の物質からの信号と区別する性能である選択性が最も重要である。適合判定は長期にわたって実施されると想定されるため、併行精度ではなく室内精度を推定することが規定されている。

2010年の「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」改訂の大きな変更点は、評価の対象となる試験法の拡大である。旧ガイドラインの対象は通知に定める試験法以外の方法であったが、2010年の改訂では食品衛生法に定められた規格への適合判定に使用される全ての分析法が対象となった。つまり、通知された試験法であっても、個々の機関がその試験法を用いて得られる分析値の品質を評価することが必要となった。いわば公定法として通知されている方法にも妥当性確認を求めることには、多くの異論があったが、あえてこのようにしたのは以下のような理由である。

1. 試験法として通知されている方法は、妥当性評価ガイドラインで示された方法に従った妥当性評価が行われていない。

通知されている試験法には古いものもあり、作成当時のデータもなくその性能を確認できない方法もある。最近の分析法のデータはあるが、妥当性評価ガイドラインで求めている室内精度を求めた方法はない。

2. 農薬分析の対象となる食品はその範囲が広い。一方、通知法作成時に対象とした食品は限られており、全ての食品において通知法が正しい結果を与える保証はない。
3. 最近の分析法は機器分析が多く、使用する機器の性能が分析法の性能に大きく影響する。また分析者の技能の影響も大きい。従って、たとえ妥当性評価が行われた方法であっても、特定の試験室において十分な性能を発揮できるとは限らない。

これらから明らかなように、妥当性評価ガイドラインは分析法の妥当性のみを確認するのではなく、試験室環境（機器、分析者の技術）と分析法の組み合わせである分析系が、妥当な品質の分析値を作成する能力があることを確認する手段となっている。

我が国における食品分析値の品質保証の実態

前項で述べた、食品分析値の品質保証の枠組みに従って実践する手順を述べる。新たな農薬の分析を開始する場合を例とする。

1. 試験方法の設定

通知法、文献等から、実行可能性の高い方法を選択する。予備実験により、設定可能と考えられた場合に、妥当性確認を実施する。「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」に従って、選択性、真度、精度を確認する。添加を行う食品の種類及び添加濃度に示された原則に従い、玄米、大豆、落花生、ハウレンソウ、キャベツ、バレイショ、オレンジ、リンゴ、茶、ホップを試料食品とする。玄米とバレイショに基準値があり、他は一律基準であるとする。

選択性の確認 試料とする食品に分析対象である農薬が含まれていないことを確認した後、妥当性確認しようとする試験法に従って操作し、ブランク試料溶液を作成する。ブランク試料溶液を測定し、定量を妨害するピーク（妨害ピーク）がないことを確認する。妨害ピークを認める場合は、妨害ピークの面積（又は高さ）を基準値あるいは定量限界に対応する濃度の標準液から得られるピーク的面積（又は高さ）と比較し、既定された条件を満足していることを確認する。

真度及び精度の確認 それぞれの試料食品を用いて添加試料を作成する。試料とする食品に分析対象である農薬が含まれていないことを確認した後、添加する。添加濃度は、基準値のある玄米とバレイショは基準値相当の濃度、他の試料食品は一律基準である0.01 ppmとする。添加試料の1日2併行分析を、5日間実施する。分析する日は連続している必要はなく、5日以上実施しても構わない。得られた2×5個のデータを一元配置分散分析で解析し、総平均値と添加濃度の比を求めて真度とする。グ

ループ内標準偏差及びグループ間標準偏差から、併行精度と室内精度を計算する。得られた真度、併行精度、室内精度を、妥当性評価ガイドラインに示された目標値（表1参照）と比較し、妥当性を確認する。

選択性、真度、精度が表1に示す目標値を満足した場合に、妥当性が確認され、その試験室がその分析法を用いて検査を実施できる根拠となる。

表1 食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインに示された真度および精度の目標値

濃度 (ppm)	真度 (%)	併行精度 (RSD%)	室内精度 (RSD%)
≦ 0.001	70 ~ 120	30>	35>
0.001< ~ ≦ 0.01	70 ~ 120	25>	30>
0.01< ~ ≦ 0.1	70 ~ 120	15>	20>
0.1<	70 ~ 120	10>	15>

食品中の金属に関する試験法の妥当性評価ガイドライン¹¹⁾が設定された時期に対象とされた、ホウ素、鉛、カドミウム等の金属の基準値は農薬よりも高いレベルにあるために、これらの目標値は表1とはやや異なっている（表2参照）。しかし、ミネラルウォーターを含む清涼飲料規格が改正されると対象となる化学物質が、金属以外にも多数加わることで、それらの基準値が広い範囲にわたっていることから、本ガイドラインの対象を拡大することを含めて、改正する必要がある。

表2 食品中の金属に関する試験法の妥当性評価ガイドラインに示された真度および精度の目標値

濃度 (ppm)	真度 (%)	併行精度 (RSD%)	室内精度 (RSD%)
0.01< ~ ≦ 0.1	80 ~ 120	15>	20>
0.1< ~ ≦ 1	80 ~ 110	10>	15>
1< ~ ≦ 10	80 ~ 110	10>	15>
10< ~ ≦ 100	90 ~ 110	10>	15>
100<	90 ~ 110	10>	15>

2. SOPの作成

妥当性を確認した試験法の手順を正確に記載したSOPを作成する。通知法を採用した場合も、通知文をそのまま書くのではなく、試験室で行う実際の手順を正確に記載する。

3. 内部品質管理の実施

妥当性が確認された試験法の性能が、一定の統計的管理下にあることを確認するために内部品質管理を行う。実施方法は「精度管理の一般ガイドライン」に従う。

「精度管理の一般ガイドライン」では、目標値の設定に先立って、分析法の回収率の確認が求められており、70-120%の回収率であることが必要である。しかし、

「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」の真度の目標値も70-120%であるので、妥当性が確認された方法であればさらに回収率を確認する必要はない。続いて、平均値と標準偏差の目標値の設定が必要であるが、これも妥当性確認の際の真度および室内精度を使用することができる。従って、妥当性確認を行った試験法であれば、直ちに内部品質管理を開始できる。

内部品質管理を行う頻度は「精度管理の一般ガイドライン」に示されており、試験の実施頻度に依存して、試料数20個毎に、または1週間に1回行われる。また、5試料以上の分析による併行精度の確認は、検査4回毎にあるいは月1回行なわれる。

添加試料の分析では、zスコアを用いた評価を行なう。zスコアは、目標値として設定した平均値と標準偏差sから次式によって計算される。

$$z = \frac{x_i - \bar{x}}{s}$$

分析値が一定の正規分布に従っているならば、zスコアは平均0、標準偏差1の標準正規分布に従う。分析系が統計的管理状態にあつて、 \bar{x} とsが適切に定められていれば、標準正規分布の性質からzスコアが2以上又は-2以下になる確率は5%、3以上又は-3以下になる確率は0.3%である。従って、このようなzスコアが得られた場合には、分析系のどこかに異常がある可能性を考えて、原因究明を行なう必要がある。精度管理の一般ガイドラインでは、zスコアの絶対値が2を超えたら、検査を中止して原因解明するとしている。このようなことが起きる確率は5%であり、20回に1回は絶対値が2以上のzスコアが得られるので、この規定はやや厳しい。設定当時には、分析値の品質保証手段が十分ではなく、内部品質管理が唯一の品質保証手段であったためである。

以上の手順を実施することにより、その機関が行う検査結果の品質が保証される。

分析値の不確かさ

分析値の不確かさは、分析値の品質保証の分野において比較的最近に導入された用語である。分析値の不確かさはmeasurement uncertaintyの訳である。uncertaintyは科学用語ではない普通の名詞であり、確信が持てない状態を表す。従って、正確には英語ではmeasurement uncertainty、日本語ならば「分析（測定）値の不確かさ」を用いるべきであるが、単にuncertaintyあるいは不確かさと言われることも多い。

2個の分析値があつて、それらの品質（信頼性）を比較したい場合、共通した表記を用いなければ、どちらが

より信頼できるのかの比較が困難である。分析値の信頼性を表記する共通尺度として、不確かさの概念が作られた。1977年、国際度量衡委員会（CIPM）が、計測における信頼性の共通の尺度についての国際的な合意の勧告を作るよう、国際度量衡局（BIPM）に要請したのが、不確かさの歴史の始まりである。BIPMは国際標準化機構（ISO）及び多くの国際機関と共同して検計作業を行い、1993年にBIPM、国際電気標準会議（IEC）、国際臨床化学連合（IFCC）、ISO、国際純正及び応用化学連合（IUPAC）、国際純粋応用物理学連合（IUPAP）、及び国際法定計量機関（OIML）の共同編集による国際文書である、計測における不確かさの表現のガイド（Guide to the expression of Uncertainty in Measurement, GUMと略称される）¹³⁾が発行された。

1999年にISOの規格である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」が発行され、技術的要求事項中の5.4.6項に測定値の不確かさの推定が加えられた。ここでは、試験所が測定の不確かさを推定する手順を持ち、適用することが求められている。

GUMでは、不確かさを「測定の結果に付随した、合理的に測定量に結び付けられる得る値のばらつきを特徴付けるパラメータ」と定義している。また、2007年の「国際計量用語」（International Vocabulary of Metrology, VIM）¹⁴⁾では、「使用された情報に基づいて、測定量に帰属される定量的結果のばらつきを特徴付ける非負のパラメータ」としている。一方、1984年のVIM第一版では、「ある測定量の真の値が存在する範囲を示す推定値」と定義されていた。以前の定義と現在の定義の大きな違いは、「真の値」の削除である。「真の値」は概念としては分かりやすいが、知ることのできない量である。現在の定義は、「真の値」を除くことによって、正確ではあるが、かなり分かりにくいものとなっている。

不確かさの定義中に、「ばらつき」を示す言葉があることから、不確かさと精度は同じものである、と考えられる場合がある。精度は分析法の性能の一つを示すパラメータであるが、不確かさは、定義に明記されているように、ある分析値に伴うパラメータである。しかし、分析値がどのような性能の分析法が用いられたかによって、分析値の信頼性が異なるのは当然で、精度と不確かさは全く無関係ではない。

また、分析をくり返して得られる複数の分析値の標準偏差が、不確かさと混同されることがある。この標準偏差はある一定条件下での分析値の変動範囲を示している。複数の試料を集めて分析した結果の分布が平均値±標準偏差で表されている場合の標準偏差は、不確かさとは関係ない値である。

分析値には必ず誤差が伴っており、その結果、分析値

は真値の周囲に分布する。使用した分析法の精度が分析値の分布に影響するのはもちろんであるが、その他の要因（標準品の純度の変動、天秤による秤量の変動、試験室環境の変動、分析者の技量等）も分析値の分布に影響する。これらの要因を全て含めて、分析値の分布の範囲、ひいては真値の存在する範囲として、分析値の信頼性を示すパラメータが不確かさである。「ある測定量の真の値が存在する範囲を示す推定値」という定義から、真値が分布する範囲が不確かさであるという誤解が生じることがある。真値は分布しない唯一の値であるが、その値を知ることはできない。分析値は分布を持つ値であり、真値の推定値である。分析値の分布が分かれば、真値がどの範囲に存在するかが分かる。不確かさが小さければ、狭い範囲に真値が存在することになるので、それに基づく判断が正しい確率が向上する。

不確かさは全ての分析値において共通の尺度として使用されるため、その表現法が明確に規定されている。分析値に伴う不確かさは、標準不確かさ u 、あるいは u に包含係数 k をかけた拡張不確かさ U で表される。標準不確かさは、先に述べた真値の存在確率を示す正規分布の標準偏差であり、一般的には分析値の分布の標準偏差と同じとみなせる。分析値 a は拡張不確かさを伴って、 $a \pm U$ と表現される。拡張不確かさ $U=k \cdot u$ を計算するための包含係数 k は、 $a \pm U$ の範囲に真値が含まれる確率が高くなるように選ばれる。一般に包含係数として $k=2$ が使用され、この時の $a \pm U$ が真値を含んでいる確率は95%となる。測定結果に不確かさをつけて $a \pm U$ と表記するときは、包含係数を明らかにしておくことが必要である。

不確かさの推定方法としては、分析値を得るプロセスを細分し、それぞれの段階からの不確かさを足し合わせる方法（Bottom up法）と、可能性のある変動が全て含まれるような計画に従って、分析の全プロセスを繰り返した結果から、全不確かさを推定する方法（Top down法）がある。

GUMにはBottom up法が示されている。測定プロセスが二つのステップAとBに分かれており、それぞれの不確かさ u_A 、 u_B が独立であるときの結合不確かさの二乗は

$$u_{AB}^2 = \left(\frac{\partial f}{\partial a}\right)^2 u_A^2 + \left(\frac{\partial f}{\partial b}\right)^2 u_B^2$$

で求められる。この式を用いるためには、個々のステップの不確かさ u_A 及び u_B を推定する必要がある。GUMでは個々の不確かさ推定法として二つの方法が示されている。Aタイプの不確かさ評価方法は、観測をくり返しその結果の標準偏差をそのステップの標準不確かさ u とす

る。一方Bタイプの評価では、評価の対象となっているステップについて与えられる情報に基づいて、科学的判断により評価を行う。GUMでは、Bタイプの評価で使用される情報として、以下に示すようなものを挙げている。

- ・以前の測定データ
- ・一般的知識あるいは経験
- ・製造者の仕様
- ・校正その他の成績書に記載されたデータ
- ・ハンドブックから引用した参考データに割り当てられた不確かさ

GUMではAタイプとBタイプの評価方法は同等として扱われており、2つのタイプの評価で推定した u を混在させることも可能である。特にAタイプの評価が少数の観測値に基づく場合、Bタイプの評価で得られる値は、Aタイプと同じように信頼できるとされている。それぞれのステップで、どのような不確かさ成分を採用するかには、規則があるわけではなく、評価者の科学的判断に任されている。

各ステップの不確かさを求めたら、偏微分係数を求める。あるステップの不確かさが大きいとしても、この偏微分係数が小さければ全体に及ぼす影響は小さくなる。反応のための試薬量は、最適条件に設定されていることが多く、その付近で数%の変動があっても結果にはほとんど影響しない。つまり偏微分係数は0である。このようなステップの不確かさを算出し、偏微分係数を考慮せずに不確かさ算定に含めると、過大評価になってしまう。

食品分析には多くのステップを含む場合もあり、Bottom up法による不確かさの推定は簡単ではない。それぞれのステップの不確かさ、独立性、偏微分係数が分からないため、推定ができないこともある。このような場合に適しているのが、Top down方式による推定方法である。Top down法では、可能性のある変動が全て含まれるような実験計画に従って、全分析過程を繰り返して得た結果の変動から、不確かさを推定する。室内妥当性評価結果は、この条件を満たした繰り返し分析のデータを提供する。室内精度はその試験室がその分析を行って得られる結果の変動範囲を示しており、つまり標準不確かさの推定値になりうる。内部品質管理を行ってれば、長期間にわたって同一とみなせる試料を分析した結果が蓄積される。このような分析値の集合には、可能性のある変動が全て含まれると考えられるので、不確かさ推定の良い根拠となる。

不確かさは、試験室が根拠に基づいて分析値の信頼性を表す指標である。不確かさを示すことにより、分析値の信頼性を客観的に示すことが、不確かさの一義的な使

用方法である。分析値に不確かさを付与するために必要な前提の一つは、分析値が不確かさ推定と同じ条件で得られていることである。ある分析方法で得られた分析値の不確かさが、他の試験室で推定され、文献に掲載されていたとしても、それらの値を無条件に採用することはできない。もう一つの前提は、分析系の適切な管理が行われていることである。内部点検、内部品質管理の記録により、不確かさを推定した時と現在の試験室の条件が変化していないことが客観的に示される。

コーデックス委員会は、2004年に「測定値の不確かさに関するガイドライン」¹⁵⁾を作成した。この中の提言には、全ての分析値に伴う不確かさを推定すべきである、と述べられている。このように、国際的に、特にヨーロッパを中心として、分析値の信頼性あるいは品質が不確かさで示されるようになり、規格への適合判定にも不確かさが取り入れられている。我が国では、業務管理要領の19項「その他」に「測定の不確かさの評価に努めること。」という記載があるのみであり、不確かさの推定方法および使用については定められていない。今後、不確かさの推定と使用についての検討を深めていく必要がある。

分析値の品質保証の今後の課題

我が国の食品分析における品質保証は、1996年の「指定検査機関における製品検査の業務管理について」⁷⁾の通知に始まり、2010年の「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」¹²⁾に至っている。未整備の部分もあるが、制度的には、食品分析における品質保証が確立された状態となっている。しかしながら、分析値の品質保証の本質が理解されているかには疑問がある。

本来、分析値の品質保証は、分析者が自身の正当性を自ら示すことである。農薬分析の例に従えば、「我々は食品中の農薬Xの試験を受託する業務を開始するに当たり、分析方法を通知法から選択し、試験室内で妥当性を評価した結果、10種の食品において、真度は85-92%、併行精度は3.2-7.6%、室内精度は3.5-8.6%であることを確認し、基準値判定が可能と考えました。業務として試験の受託を開始した後は内部品質管理を実施し、zスコアが2を超えた場合にはただちに原因究明等の措置を行っています。」と、分析者が表明するものである。しかしながら、現状は「我々は食品中の農薬Xの試験を受託する業務を開始するに当たり、通知法を選択しました。妥当性確認が必要なので実施しました。結果はガイドラインに示されている目標値を満足していました。試験受託を開始してからは内部品質管理が必要なので実施しています。」のような、決められたことだから実施してい

る状態と感じられる。分析値の品質保証のフレームは作られたが、分析者はフレームに当てはめることを品質保証とする傾向が強い。分析者自身が分析値の品質の重要性を自覚することが今後の課題である。

分析依頼者（顧客）の分析の品質への理解の低さは、もう一つの問題点である。顧客が分析値のみを見て、その品質を考えなければ、品質向上は望めない。食品検査の分野では、分析値の依頼者に国、自治体の占める割合も高い。これらの依頼者が、分析値の品質に対する理解が低く、コストのみを重視したり、妥当性を考えることなく公定法による検査を依頼することは、検査結果の信頼性を大きく損なう基となる。

国際的な動向からは、不確かさへの対応が考慮すべき課題となる。すでにヨーロッパでは、分析値の品質あるいは分析法の性能を不確かさで評価し、不確かさを考慮した規格への適合判定も始まっている。今後、コーデックスにおいて不確かさの扱いが決まれば、我が国も対応を迫られる。食品分析値の不確かさの推定方法、判定における取扱いの議論を開始し、統一した考え方を確立することは、今後の大きな課題である。

ここまでは、分析値の品質保証ということで、分析に係る内容を論じてきたが、食品あるいはその他の分野において、「検査」を考えたときには、分析値を得るための材料を抜き取るサンプリングが重要である。分析値と同じくサンプリングで得られたサンプルにも品質が存在する。サンプリングに関する品質保証は、定性的な検査において二項分布を基本にした統計に基づいた手法があるが、正規分布する分析値あるいはロット内の分布を考慮した規格あるいは正規分布しないロット内分布を前提としたサンプリング計画は、国際的な規格も存在せず、国内的にも整備が進んでいない。今後はサンプリングの品質についても議論する必要がある。

引用文献

- 1) ISO/IEC 17025:2005 “General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories”
- 2) CAC/GL 27-1997 “Guidelines for the Assessment of the Competence of Testing Laboratories Involved in the Import and Export Control of Foods”
- 3) The International Harmonized Protocol for the Proficiency Testing of (Chemical) Analytical Laboratories, *Pure and Appl. Chem.*, **65**, 2132-2144 (1993)
- 4) Harmonized Guidelines for Internal Quality Control in Analytical Chemistry Laboratories, *Pure and Appl. Chem.*, **67**, 649-666 (1995)
- 5) CAC/GL 64-1995 “Protocol for the Design, Conduct and Interpretation of Methods Performance Studies”, *Pure &*

Appl. Chem., **67** 331-343 (1995)

- 6) CAC/GL 49-2003 “Harmonized IUPAC Guidelines for Single-Laboratory Validation of Methods of Analysis”, M. Thompson, S.L.R. Ellison and R. Wood. “Harmonized Guidelines For Single-Laboratory Validation Of Methods Of Analysis”, *Pure Appl. Chem.*, **74** (5), 835 – 855 (2002)
- 7) 平成8年5月23日衛食第138号厚生省生活衛生局食品保健課長通知：指定検査機関における製品検査の業務管理について
- 8) 平成20年7月9日食安監発第0709001号：登録検査機関における製品検査の業務管理について別紙
- 9) 平成19年11月15日食安発第1115001号：食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン
- 10) 平成9年4月1日付け衛食第117号別添：精度管理の一般ガイドライン
- 11) 平成20年9月26日食安発第0926001号：食品中の金属に関する試験法の妥当性評価ガイドライン
- 12) 平成22年12月24日食安発1224第1号：食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインの一部改正について別添，食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン
- 13) ISO国際文書Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (1977)
- 14) ISO/IEC Guide 99:2007 International Vocabulary of Metrology
- 15) CAC/GL 54-2004 “Guidelines on Measurement Uncertainty”