

注 これらの要因は必ずしも独立しているとは限らない。

7. ステップ 3 不確かさの定量化

7.1 序論

7.1.1 ステップ 2 (第 6 章) で説明した不確かさ原因の同定後のステップは、これらの原因に起因する不確かさの定量化である。これは、以下の方法で行われる

- ・ 個々の原因それぞれに起因する不確かさを評価し、第 8 章に述べる方法により結合する。例 A1-A3 はこの手順の使用を示している。

あるいは

- ・ 分析法性能データを用いて、これらの原因の全てあるいは一部に起因する、不確かさへの結合した寄与を直接求める。例 A4-A6 は、この手順の応用を示す。

実際には、二つの組み合わせが必要であり、便利でもある。

7.1.2 どちらの方式を用いるにしろ、不確かさ評価に必要な情報の大部分は、バリデーション結果、QA/QC データ、分析法の性能チェックのために行われたその他の実験から、すでに得られていることが多い。しかし、不確かさ評価のためのデータがどこからも得られない場合には、**7.10-7.14** に示す操作を行う必要がある。

7.2 不確かさ評価手順

7.2.1 全体の不確かさを推定する手順は、どのような分析法性能データが利用できるかに依存する。この手順には以下のような段階が含まれる。

- ・ 利用可能なデータと必要な情報を一致させる

先ず、不確かさ原因のリストを調べて、それぞれの不確かさの原因が、利用できるデータで説明できるかを考える。データは、特定の寄与を明示的に調べた場合も、分析法全体の実験の変動の中で間接的に得られる場合もある。ステップ 2 で作成したリストに基づいて、原因をチェックし、残った原因のリストを作成して、不確かさにどの寄与が含まれたかを検査できる記録とする。

- ・ さらに必要なデータを得るための計画

既存のデータでは充分定量できない不確かさ原因については、文献や確立されたデータ (証明書、機器の仕様書等) から追加データを探索するか、必要データを得るための実験を計画する。追加実験は、不確かさの単一原因の寄与に特化するか、重要な因子の代表的な変動を確認するための通常の分析法性能試験となる。

7.2.2 全ての要因が結合不確かさに意味のある寄与を持つわけではないことを認識するのは重要である。実際には、ほんの少数の要因のみが寄与することが多い。多数の寄与がないならば、最大のものの 3 分の 1 以下の成分は詳細に評価する必要はない。それぞれの成分または結合した成分の不確かさの寄与の予備的評価は、意味のないものを消去するために行うべきである。

7.2.3 以下のセクションでは、入手可能なデータ及び必要な追加データにより、手順を採用する指針を述べる。**7.3** では、バリデーションデータを含めた、事前実験データを使用するときの要求事項を示す。**7.4** では個々の不確かさ原因のみからの不確かさ評価について、簡単に解説する。この議論は、入手可能なデータにより、全ての要因、あるいは非常に数の少ない要因が同定される場合に必要であるし、その結果、後のセクションでも必要となる。**7.5~7.9** では、種類の状況での不確かさ評価を紹介する。**7.5** は非常に類似した標準試料を用いる方法。**7.6** は共同試験データの利用、**7.7** はインハウスバリデーションデータの利用を扱う。**7.8** は経験法における特別な考察、**7.9** は臨時法を扱う。実験、文書等のデータ、モデル化、専門家の判定を含めた、不確かさの個々の要因の定量化は、**7.10~7.14** で詳細に議論する。**7.15** は不確かさ推定における、既知のかたよりの扱いを取り扱う。

7.3 事前研究の妥当性

7.3.1 不確かさ推定値の少なくとも一部が、事前の分析法性能実験に基づいている場合は、事前実験

の結果適用の正当性を示すことが必要である。典型的には以下に示す事項が必要となる

- ・以前に得られた精度と同様の精度であることを示す
- ・適切な標準試料、適切な添加実験、適切な技能試験スキームによる性能評価、他の試験室との相互比較に基づいてかたよりを決定した場合（ISO Guide 33 を参照）は特に、以前のかたよりデータの使用が正当とされることを示す。
- ・定期的な QC 試料の結果及び効果的な信頼性保証の実施により、性能が持続的に統計的管理下にあることを示す。

7.3.2 上記の条件が満たされていて、分析法がその適用範囲内で使用されているならば、（バリデーションデータを含めた）事前実験のデータを、当該試験室の不確かさ評価に、直接適用することが認められる。

7.4 個々の成分の定量化による不確かさ評価

7.4.1 分析法性能データが、全くあるいはわずかしか得られない場合、それぞれの不確かさ成分の別々の評価が、最も適した手順であろう。

7.4.2 個々の成分の結合に使われる最も一般的な手順は、実験手順の詳細な定量モデルの作成（セクション 5 及び 6、特に 6.4 を参照）、入力パラメータそれぞれに伴う標準不確かさの評価、セクション 8 に示す不確かさの伝播法則を用いた結合である。

7.4.3 議論を明確にするために、実験または他の方法による個々の寄与の評価についての詳細なガイドは、7.10～7.14 まで延期する。Appendix A の例 A1～A3 は、この手順を詳細に記述している。この方法の適用についての広範囲のガイドは ISO Guide[H2]にもある。

7.5 非常に類似した認証標準試料

7.5.1 通常、認証標準試料の測定は、分析法バリデーションまたは再バリデーションの一部であり、トレーサブルな標準に対する、全分析手順の校正という役割を果たす。この手順によれば、多くの重要な不確かさ原因を結合した効果に関する情報が得られるため、不確かさ評価の非常に良いデータとなる。詳細は 7.7.4 で述べる。

注 ISO Guide3 [H8]は、分析法性能チェックにおける標準試料の使用について、有用な説明を与える。

7.6 それまでに行われた共同試験及びバリデーション試験を用いた不確かさの推定

7.6.1 AOAC/IUPAC又はISO5725規格に従って、公表された分析法をバリデートするために行われた共同試験からは、不確かさ推定の基礎となる貴重なデータが得られる。このようなデータには、一般的に種類の応答レベルでの室間精度の標準得偏差 s_R 、及び s_R の応答レベルへの依存性の線型推定が含まれており、CRMに基づいたかたよりのデータが含まれていることもある。これらのデータを利用する方法は、共同試験実施時に考慮された因子に依存する。7.2の情報の一致の過程で、共同試験で検討されていない不確かさの原因を特定する必要がある。特に考慮が必要な原因を次に挙げる。

- ・サンプリング 共同試験にサンプリング段階が含まれることはほとんどない。試験室内で使用される分析法にサブサンプリングが含まれていたり、少量の試料からバルクの特性の推定が測定量である場合には、サンプリングの効果を調査し含めるべきである。
- ・前処理 多くのばあい、試料は均一化され、配布前に安定化処理が加えられる可能性がある。特別な前処理の影響を検討し追加する必要があるかもしれない。
- ・分析法のかたより 分析法のかたよりは、試験室間試験に先立って、あるいは試験中に検討される。試験室間試験では、標準法又は標準試料との比較によりかたよりが求められる。かたよりそれ自身、使用した参照値に伴う不確かさ、かたよりを求めるときの精度が、 s_R に比較して小さいならば、かたよりの不確かさについてそれ以上考える必要はない。そうでない場合は、検討を追加する必要がある。
- ・条件の変動 試験に参加する試験室が、実験条件の許容範囲の平均を使う傾向を持つことがある。この場合、分析法の定義により可能性のある変動範囲を過小評価することになる。しかし、そのような効果について検討し、許容範囲全体に比較して有意ではないことが示されれば、それ

以上の考慮は必要ない。

- ・ 試料マトリクスの変化 マトリクスの組成，試験に含まれた妨害物質濃度を越えた場合の不確かさについて，考慮する必要がある。

7.6.2 共同試験データに含まれない，重要な不確かさ原因は，標準不確かさの形式で評価し，通常の方法(セクション8)により，室間精度 s_R と結合すべきである。

7.6.3 分析法が規定された範囲内で使用されており，情報の一致の過程で同定された原因がバリデーションに含まれていることが示されるか，7.6.1で議論した他の原因からの寄与が無視できるならば，必要に応じて濃度を調整した室間精度 s_R を，結合標準不確かさとして使用できる。

7.6.4 この手順の使用は，例6 (Appendix A) に示す。

7.7 試験室内の開発及びバリデーションを用いた不確かさの推定

7.7.1 試験室内での開発及びバリデーションでは，3.1.3に挙げた分析法性能パラメータの決定が主となる。これらのパラメータからの不確かさの推定は以下の項目を利用する

- ・ 全体精度の最良推定値
- ・ 全体のかたよりの最良推定値とその不確かさ
- ・ 上記の全体パラメータ推定で十分に説明されない効果に伴う不確かさの定量化

精度

7.7.2 精度の推定は，可能な限り長い時間範囲で，結果に影響する全ての要因が通常変動するような方法で行う。これは，以下のような方法で実現される

- ・ ある期間にわたって同一試料を，可能ならば異なる分析者が異なる機器を使って，数回分析した結果の標準偏差（精度管理試料の測定結果からこの情報が得られる）
- ・ 数種類の試料それぞれをくり返し分析した結果から得られた標準偏差
注 中間精度（室内再現精度）の推定値を得るためには，実質的に違う試料でくり返し測定を行うべきである。同一ロットのくり返しからは，併行精度の推定値のみが得られる。
- ・ 正式の多因子実験計画を用い，ANOVAで解析すれば，それぞれの因子の分散推定値が得られる。

7.7.3 精度は応答のレベルにより，極度に変化することに注意する。例えば，分析対象成分の濃度により，観測される精度が大きくかつ系統的に増加する。このような場合は，特定の結果に適用可能な精度であることを考慮して，不確かさの推定値を調整すべきである。濃度に依存する不確かさの寄与の取り扱いのこれ以上の指針は，Appendix A4に示されている。

かたより

7.7.4 測定手順全体を用いて適切なCRMをくり返し分析すれば，全体のかたよりの最良推定値が得られる。この方法を用い，かつかたよりが有意でないならば，かたよりに伴う不確かさは，CRMの値に伴う標準不確かさと，かたよりの標準偏差を結合したものになる。

注 このようにして推定したかたよりは，実験室のかたよりと，分析法に本質的に伴っているかたよりを結合したものである。分析法が経験法の場合には，特別な考え方が適用される。7.8.1を参照。

- ・ 標準試料が試料物質とおおよそ一致しているだけならば，他の要因を考慮すべきである。このような要因として次のような事項が挙げられる。組成の差と不均一さ；標準試料は実際の試料よりも均一である。このような不確かさを当てはめるときには，必要ならば，専門家の判断に基づいた推定値を使用すべきである（7.14参照）。
- ・ 分析対象成分の濃度に依存する効果；分析対象成分濃度が高い時と低いときでは，抽出による損失が違うことはよくある。

7.7.5 分析法のかたよりは，標準法の結果との比較からも決定できる。結果から，かたよりが統計的に有意でないことが示されれば，標準法の標準不確かさ（適用可能ならば，7.8.1参照）と方法間の差の測定に伴う標準不確かさを結合して，標準不確かさが得られる。不確かさの后者は，下に説明する差の統計的有意差検定で使われる標準偏差として与えられる。

例

セレン濃度測定法（方法1）を標準法（方法2）と比較した。それぞれの方法の結果(mg/Kg)を下に示す。

	\bar{x}	s	n
Method 1	5.40	1.47	5
Method 2	4.76	2.75	5

標準偏差を集めて、プールした標準偏差を求める。

$$s_c = \sqrt{\frac{1.47^2 \times (5-1) + 2.75^2 \times (5-1)}{5+5-2}} = 2.205$$

および対応する t の値を計算する

$$t = \frac{(5.40 - 4.76)}{2.205 \sqrt{\left(\frac{1}{5} + \frac{1}{5}\right)}} = \frac{0.64}{1.4} = 0.46$$

自由度8に対応する t_{crit} は2.3なので、両方法の結果の平均に有意の差はない。しかしながら、差(0.64)は上記の標準偏差項1.4と同程度の大きさである。この1.4という値は、差にともなう標準偏差であり、従ってかたよりの測定値に伴う不確かさへの寄与を表している。

7.7.6 事前に調べた試料に分析対象成分を添加して、全体のかたよりを推定できる。標準試料（前項）の場合と同じ考え方を適用する。さらに、添加したものと、自然に試料中に存在しているものの挙動の違いを検討し、適切に考慮に入れるべきである。以下に述べる事項を基本とする。

- 種類の範囲のマトリクス及び添加した分析対象成分濃度において、観測されるかたよりの分布の研究
- 標準試料で観測された結果と、同じ標準試料に添加した分析対象成分の回収率の比較
- 極端な挙動を示すことが分かっている材料を基礎にした判断。例えば、通常海生生物組織の標準である牡蠣組織は、分解の過程である種の元素をカルシウム塩として共沈させる傾向があることがよく知られており、「最悪」の回収率推定値を与えるだろう。不確かさの推定はこの値に基づいて行える。（例えば、矩形または三角形分布の端点として最悪値を扱う）
- これまでの経験に基づいた判断

7.7.7 標準添加法で求めた結果と、特定の方法を比較しても、かたよりを評価できる。標準添加法では、既知量の分析対象成分を試料に添加し、外挿により正しい分析対象成分濃度を推測する。かたよりに伴う不確かさは、外挿に伴う不確かさと、（適当ならば）溶液の調製と添加に伴う寄与を結合したものが大部分を占める。

注 抽出液ではなく、元の試料に添加すべきである。

7.7.8 重要と認められた系統誤差全てを補正することは、ISO ガイドの一般要求事項である。有意な系統のかたよりを補正した場合には、かたよりに伴う不確かさを、7.7.5 に記述した有意でないかたよりの場合の方法で推定する。

7.7.9 かたよりが大きいにも関わらず、実際上の目的から無視されている場合には、別の作業が必要となる（7.15 参照）

追加要因

7.7.10 その他の要因の効果を、実験的な変動や確立した理論により、個々に推定すべきである。それらの要因に伴う不確かさは、通常の方法を用いて、推定、記録、結合する。

7.7.11 これらの残余要因の影響が、精度に比較して無視しうる（統計的に有意でない）と示された時には、適切な有意差検定に使う標準偏差と同じ不確かさを、その要因に伴う不確かさとするのが勧められる。

例

1時間の抽出時間の変動の影響を、同一試料を用い、通常の抽出時間と1時間短い時間のそれぞれ5回行った結果のt検定により調査した。平均と標準偏差（mg/l）は、標準の時間では1.8及び0.21、変更した時間では1.7及び0.17であった。t検定では、プールした分散

$$\frac{(5-1) \times 0.21^2 + (5-1) \times 0.17^2}{(5-1) + (5-1)} = 0.037$$

を用いて、

$$t = \frac{(1.8 - 1.7)}{\sqrt{0.037 \times \left(\frac{1}{5} + \frac{1}{5}\right)}} = 0.82$$

が得られる。この値は、 $t_{crit} = 2.3$ に比べて有意ではない。しかし、差(0.1)は標準偏差の計算値

$$\sqrt{0.037 \times (1/5 + 1/5)} = 0.12$$

と比較して同程度であることに注目すべきである。この値は、抽出時間の変動に伴う不確かさの寄与である。

7.7.12 影響が検出され統計的に有意であっても、実際的には無視できるほど小さいならば、**7.15**の既定が適用される。

7.8 経験法の不確かさ評価

7.8.1 「経験法」とは、特定の領域で測定量を比較するために同意された方法で、測定量ที่ใช้された方法に依存することが特徴である。従って、方法そのものが測定量を規定する。セラミックから溶出する金属や食品中の食物繊維がこの例である（**5.2**及び例**A5**参照）。

7.8.2 このような方法が、規定された応用範囲で使用されるなら、方法に伴うかたよりはゼロと定義される。この状況では、かたよりの推定値は試験室の能力のみに関連し、分析法に本質的に伴うかたよりをそれ以上に考慮する必要はない。これには以下のようなことを意味している。

7.8.3 かたよりが無視できることを示す、あるいはかたよりを測定するための、標準試料による研究では、その方法を使って認証された標準試料か、その方法での結果が比較のために利用できるような標準試料を使って実施すべきである。

7.8.4 そのような認証値のある標準試料が入手できないときには、かたよりの管理に、結果に影響する分析法パラメータの管理が伴う。典型的なパラメータは、時間、温度、質量、容積などである。これらの入力に伴う不確かさを評価し、無視しうることを示すか定量化すべきである。（例**A6**参照）

7.8.5 通常、経験法は共同試験の対象であり、その場合には、**7.6**で説明した方法で不確かさが評価できる。

7.9 臨時法の不確かさ評価

7.9.1 臨時法とは、短期間の探索的研究を行うために確立された方法であるか、小数の試料のために作成された分析法である。概して臨時法は、標準的方法又は試験室内で確立された方法に基づいた方法であって、実質上（例えば別の分析対象成分研究の目的で）採用されているが、問題となっている特定の物質については、正式のバリデーション研究が行われない。

7.9.2 適切な不確かさを確立するための労力が限られているため、関連した系、あるいは系の中のブロックの既知の性能に、多くを頼る必要がある。従って、不確かさ評価も、関連した系の既知の性能を基本とする。このような性能に関する情報は、その情報の適切さを確立する研究により指示されることが必要である。以下の提言は、そのような適切な系が利用可能であり、十分に調査されていて信頼できる不確かさ推定値が得られる、あるいは他の分析法のブロックを組み合わせた方法であって、

ブロックの不確かさがすでに確立されているという仮定に立っている。

7.9.3 最低限、分析法の全体のかたよりの推定値と、精度の指標が存在することが必須である。標準物質によりかたよりが測定されていることが理想的であるが、実際には添加回収から評価されていることがずっと多い。問題としている臨時法に対して、既存の方法の適切さを確立するために、臨時法と既存法の添加回収が比較されている場合を除き、7.7.4 を適用する。試験対象に臨時法を用いたときの全体のかたよりは、研究の要求事項の範囲内で、関連した系で得られたかたよりと同等であるべきである。

7.9.4 最低限の精度実験は、二回分析である。しかし、實際上可能な限り多いくり返しを行うことが望ましい。精度を関連した系と比較する。臨時法の標準偏差は同等でなければならない。

注 データを精査して比較する事が勧められる。統計的有意差検定 (F 検定) は、少数のくり返しでは信頼性が低く、単に検定の検出力が小さいという理由から、「有意差なし」と言う結論に達する傾向がある。

7.9.5 上記の条件が適合しないことが明らかな場合には、濃度依存性や他の既知の要因を適切に調節した上で、関連した系の不確かさ推定値が、臨時法で得られた結果に直接適用されることがある。

7.10 個々の成分の定量化

7.10.1 不確かさの原因を個別に考えることは、ほとんどいつも必要である。ある場合には、少数の原因だけを考えればよい。他の場合、特に分析法性能パラメータがほとんど利用できないときには、全ての原因を個別に検討する必要があるだろう。(Appendix A の例 1, 2, 3 の図を参照) 個々の不確かさの原因を確立する方法はいくつかある。

- ・入力変数の実験的変動
- ・測定や校正証明書のような既存のデータ
- ・理論原理に基づくモデル作成
- ・経験や仮定のモデル化における情報に基づいた判断

これらの方法を、以下に簡単に解説する。

7.11 個々の不確かさの寄与の実験的評価

7.11.1 個々のパラメータに特化した実験からの不確かさ推定は、可能であり実用的であることがよくある。

7.11.2 ランダムな効果に起因する標準不確かさは、併行精度実験から求められ、測定値の標準偏差として定量化される。高精度が必要でなければ、実際的には、15 回以下のくり返しが考慮される。

7.11.3 他の典型的な実験

・単一パラメータの変動の結果に対する影響の研究。時間や温度のように、連続量で制御可能なパラメータで、他の影響と独立ならば、この方法が適切である。パラメータの変化に対する結果の変化の割合も、実験データから得られる。対応する不確かさの寄与を得るために、他のパラメータの不確かさと直接結合することもできる。

注 研究での精度に比較して、結果の変化が大きくなるように、パラメータの変化を十分に大きくすべきである。(例えば、くり返し測定の標準偏差が5倍になるようにする)

・頑健性の研究では、パラメータの中程度の変化の有意さを系統的に調査する。有意な効果を素早く同定するのに特に適しており、分析法の最適化で広く使われる。結果に予測できない影響を与える、マトリクスの変化、装置の小規模な構成変更のような個別の効果にも、この方法が適用できる。ある要因が重要と分かったら、さらに検討する必要がある。有意でない場合は、それに伴う不確かさ(少なくとも最初の推定値)は頑健性研究の不確かさとなる。

・要因の効果と相互作用の推定を意図した、系統的多要因実験計画 カテゴリー変数が含まれているときには、この方法が特に有用である。カテゴリー変数とは、その値が効果の値と無関係であるような変数である。カテゴリー変数の例として、試験室の番号、分析者の名前、試料の種類等がある。例えば、マトリクスの種類が(規定された範囲の中で)変わった効果は、複数のマトリクスでくり返し行われた回収率の結果から推定される。分散分析により、分析回収率の観測値の分散の、マトリクス

内及びマトリクス間成分が推定される。分散のマトリクス間成分が、マトリクスの変化に伴う標準不確かさの推定値を与える。

7.12 他の結果あるいはデータに基づく推定

7.12.1 検討している量に関連して入手できる適切な情報を用いて、不確かさを推定できることがよくある。以下に情報源をいくつか挙げる。

7.12.2 **技能試験計画** 試験室が多数の技能試験ラウンドに参加して得た結果の範囲は、不確かさと一致しているので、技能試験への参加結果を、推定した不確かさのチェックに使用できる。さらに、以下に示す特別な場合には、それぞれのラウンドでの報告値と指定値の差の分布は、試験範囲である測定手順に起因する不確かさの良い推定値の基礎となる。

- ・技能試験で使われた試料の組成が、日常分析の全範囲に及んでいる
- ・それぞれのラウンドの指定値が、適切な標準値にトレーサブルである
- ・観測された結果の範囲に比較して指定値の不確かさが小さい

例えば、類似した試料と濃度の試験においての、差の標準偏差は標準不確かさを与える。トレーサブルな指定値からの系統的なずれや、他の不確かさ要因を考慮することは当然である。

7.12.3 **信頼性保証(QA)データ** 先に述べたように、標準作業手順に規定された信頼性基準が達成されており、QA 試料の測定から基準が連続して適合していることが保証される必要がある。QA で標準試料が使用されているならば、7.5 に従い、データから不確かさが推定できる。他の安定な試料を使っている場合は、QA データから中間精度(7.7.2)の推定値が得られる。QA データは、不確かさに引用される値の、連続したチェックともなる。ランダムな効果に起因する結合不確かさが、QA 測定値の標準偏差よりも小さいことはあり得ないのは明らかである。

7.12.4 **供給者からの情報** 不確かさの多くの原因について、校正証明書やカタログから情報が得られる。例えば、ガラス容量器の許容差は、供給者のカタログか、使用に先立って行われた校正証明書から得られる。

7.13 理論的原理からのモデル化

7.13.1 多くの場合、確立された自然法則から、結果にあたる効果のモデルが得られる。例えば、容積と密度への温度の効果は良く知られている。このような場合には、関係式とセクション 8 で説明する不確かさの伝播法を使って、不確かさを推定あるいは計算できる。

7.13.2 他の状況では、近似的な理論モデルと実験値を組み合わせる必要がある。例えば、分析の測定量が、時間を決めた誘導化反応に依存しているならば、タイミングに伴う不確かさを評価する必要がある。単純に時間を変動させても出来るだろう。しかし、対象濃度付近の誘導体化速度論の簡単な実験を行って、近似的な速度モデルを作り、ある時間での速度を予測して不確かさを評価する方が望ましい。

7.14 判断に基づく推定

7.14.1 不確かさの推定は、日常業務でも純粋に数学的な作業でもない。測定量、測定方法、測定手順の性質に関する詳細な知識に依存している。従って、測定結果に示された不確かさの品質及び有用さは、その値を求めた人の、理解力、解析、完全さに依存している。

7.14.2 分布の中央付近のデータよりも端のデータの方が観測されにくいという考え方で、ほとんどのデータの分布は解釈できる。分布とその標準偏差の定量化は、くり返し測定によって行われる。

7.14.3 しかし、くり返し測定が出来ない場合や、特定の不確かさ成分についての測定が出来ない場合には、他の評価法が必要である。

7.14.4 分析化学においては、後の場合が当てはまり、判断が必要となる例が無数にある。例を挙げる。

- ・個々の試料全てについて、回収率とそれに伴う不確かさを推定できない。その代わりに、試料の組(例えば、マトリクスの種類でグループとする)について評価し、類似試料全てにその結果を適用する。類似の程度自体も分かっていないので、この推定(ある種のマトリクスを特定の試料に当てはめる)にも不確かさが伴う。

・分析手順の特定により定義される測定モデルが、測定値を測定量（分析結果）に変換する際に使われる。このモデルは、科学における全てのモデルと同様に不確かさを伴っている。自然はあるモデルに従った振る舞いをするだけと仮定しているだけで、究極の確かさで知ることは不可能である。

・標準試料の使用は奨励されているが、真値に関わる不確かさだけでなく、ある試料にある標準試料を適用することに関する不確かさが存在している。特定の状況での試料の性質と、示された標準試料がどの程度似ているかは、判断が必要である。

・分析手順による測定量の定義が不十分な場合には、他の不確かさ原因が現れる。「過マンガン酸により酸化される物質」の測定を考えてみよう。地下水と都市排水では異なることが明らかである。酸化温度のような要因だけでなく、マトリクス組成や妨害物のような化学的効果も影響する。

・分析化学で普通に行われている添加実験では、構造的によく似た類似化合物や構造異性体の一物質を加えて、その結果から、個々の自然に存在する物質や、化合物のグループ全体の回収率が判定される。分析者が全ての濃度レベルと測定量の比率で、全ての関連するマトリクス添加するならば、これに伴う不確かさを実験的に評価できる。しかし、多くの場合のこのような実験は行われず、以下の点に関して判断が下される。

- ・測定量の回収率の濃度依存
- ・添加物の回収率の濃度依存
- ・マトリクスの種類への回収率依存
- ・天然及び添加した物質の結合モードの性質

7.14.5 このような種類の判断は、直接的な実験の結果よりも、主観的（個人的）な確率、「信用度」、「直感的確率」、「信憑性」[H.4]と同義に使えるような表現に基づいて行われる。信頼性の程度はとっさの判断ではなく、よく考慮され成熟した確率の判断に基づいているということも、仮定されている。

7.14.6 主観的な判断は、人によって、あるいは一人の人でも時によって変わることが知られているけれども、常識、専門的知識、それまでの経験や観察に基づいており、恣意的に変化するわけではない。

7.14.7 このことは欠点に見えるかもしれないが、実際には、くり返し測定からの推定値よりも悪い値となるとは限らない。実験条件の真実の実際的な変動がシミュレートできず、結果として得られたデータの変動が現実にそぐわないときには、特にそうである。

7.14.8 共同試験のデータが利用できないのに、長期間の変動を評価する必要があるときに、このような性質の典型的な問題が生じる。科学者が、実際に測定する代わりに主観的な確率を使うという代用法をしりぞけるならば、結合した不確かさ中の重要な成分を無視することになり、結局は主観的確率に頼るよりも、遙かに客観性に乏しくなりがちである。

7.14.9 結合不確かさ推定の目的にとって、信頼度推定の2種類の性質が必須となる。

- ・信頼度は、古典的な確率分布が与えるのと似た上限と下限で表される区間と見なされる
- ・他の方法で誘導された標準偏差を結合して不確かさにするときと同じ規則が、不確かさへの信頼度の寄与を結合するときにも適用される。

7.15 かたよりの有意さ

7.15.1 有意と認められる全ての系統的効果を補正することは、ISO ガイドの要求事項である。

7.15.2 既知のかたよりが合理的に無視しうるかどうかの判断に際しては、以下の考え方が推奨される。

- i) 関連するかたよりを考慮しないときの結合不確かさを推定する。
- ii) かたよりと結合不確かさを比較する。
- iii) 結合不確かさに比較して、かたよりが有意でないならばかたよりは無視しても良い。
- iv) 結合不確かさに比較して、かたよりが有意ならば、さらに作業が必要となる。適切な作業は
 - ・補正の不確かさを適切に考慮して、かたよりを消去あるいは補正する
 - ・結果に追加して、観測されたかたよりとその不確かさを報告する

注 伝統的に既知のかたよりを補正しない場合は、その方法は経験法と考えるべきである。

8. ステップ4 結合不確かさの計算

8.1. 標準不確かさ

8.1.1. 結合する前に、全ての不確かさの寄与を標準不確かさ、つまり標準偏差で表す。他のバラツキの尺度からの変換も含む。不確かさ成分を標準偏差に変換する際には、以下の規則が手引きとなるだろう。

8.1.2. くり返し測定バラツキから、実験的に不確かさ成分を評価した場合は、そのまま標準偏差として表現できる。1回の測定の標準不確かさの寄与は観測された標準偏差である。平均した結果については、平均値の標準偏差[B.25]を使用する。

8.1.3. 以前の結果及びデータから不確かさの推定値を求める場合には、既に標準偏差で示されていることがある。しかし、信頼レベル付きの信頼区間が与えられている場合（ $\pm a$, p%の形式）には、信頼レベルに対応する正規分布の%点の値で a を除して、標準偏差を計算する。

例

天秤の読みが95%の信頼率で $\pm 2\%$ とされている。正規分布表より95%の信頼率は 1.96σ である。この数より、標準不確かさは $(0.2/1.96) \approx 0.1$ となる。

8.1.4. 信頼レベルなしに $\pm a$ が与えられている場合で、限界値であると期待する理由があるときは、矩形分布していると仮定し、標準偏差は $a/\sqrt{3}$ とするのが適切である(Appendix E 参照)。

例

グレードAの10 mLフラスコは ± 2 mLが保証されている。標準不確かさは $0.2/\sqrt{3} \approx 0.11$ mLである。

8.1.5. 信頼レベルなしに $\pm a$ が与えられているが、限界値であると信ずる理由がない場合は、三角形分布を仮定し、標準偏差は $a/\sqrt{6}$ とするのが適切である(Appendix E 参照)。

例

グレードAの10 mLフラスコは ± 2 mLが保証されているが、試験室内の定期検査で両極の値が希なことが分かっている。標準不確かさは $0.2/\sqrt{6} \approx 0.08$ mLである。

8.1.6. 判断により推定する場合は、成分を直接標準偏差として推定できる。これが不可能ならば、実際に合理的に起こりうる最大の偏差（単純な間違いを含む）を推定すべきである。より小さい値が、実質的には可能性が高いならば、この推定値が三角形分布を記述しているとして扱う。小さな値が大きな誤差よりも確からしいと信ずる根拠が無いならば、推定値は矩形分布の特性値として扱う。

8.1.7. 一般的に使用される分布関数の変換係数をAppendix E.1.に示した。

8.2. 標準不確かさの結合

8.2.1. 個々あるいはグループの不確かさ成分を推定し、標準偏差として表した後に続くステップは、下記に示す手順の1つを使った標準不確かさの計算である。

8.2.2. 値 y の不確かさ $u(y)$ と、 y を求めるための独立なパラメータ x_1, x_2, \dots, x_n の一般的な関係は

$$u(y(x_1, x_2, \dots)) = \sqrt{\sum_{i=1, n} c_i^2 u(x_i)^2} = \sqrt{\sum_{i=1, n} u(y, x_i)^2}$$

である。 $y(x_1, x_2, \dots)$ はパラメータ x_1, x_2, \dots の関数であり、 c_i は x_i による y の偏微分 $c_i = \partial y / \partial x_i$ で表される感度係数である。それぞれの変数の寄与 $u(y, x_i)$ は標準偏差の2乗にそれぞれの感度係数の2乗を乗じたものである。感度係数は、パラメータ x_1, x_2, \dots の変化により y が変化する程度を表している。

注 感度係数が実験により直接評価されることがある。関係の数学的記述が信頼できないときには、この方法は特に有用である。

8.2.3. 変数が独立でない場合には、関係はより複雑になる。

$$u(y(x_i, x_j, \dots)) = \sqrt{\sum_{i=1, n} c_i^2 u(x_i)^2 + \sum_{\substack{i, k=1, n \\ i \neq k}} c_i c_k \cdot s(x_i, x_k)}$$

$s(x_i, x_k)$ は x_i と x_j の共分散であり、 c_i と c_k は 8.2.2. で評価した感度係数である。共分散は相関係数 r_{ik} と次のような関係がある。

$$s(x_i, x_k) = u(x_i) \cdot u(x_k) \cdot r_{ik}$$

$-1 < r_{ik} < 1$ である。

8.2.4. これらの一般的手順は、不確かさが1個のパラメータに関連していても、パラメータのグループに関連していても、分析法全体でも適用される。しかし、手順全体に伴う不確かさの寄与は、通例は最終結果への影響として表される。そのような場合、あるいはパラメータの不確かさが y への影響として直接表現される場合は、感度係数 $\partial y / \partial x_i$ は 1.0 となる。

例

22 mg/L という結果の標準偏差が 4.1 mg/L と測定された。この状況下で精度に伴う標準不確かさ $u(y)$ は 4.1 mg/L である。簡潔にするために他の要因を無視すれば、この測定の暗黙のモデルは

$$y = (\text{計算結果}) + \varepsilon$$

である。 ε は測定条件におけるランダムな変動の効果を現す。従って、 $\partial y / \partial \varepsilon$ は 1.0 である。

8.2.5. 感度係数が 1 である上記の場合、及び下記のルール 1 とルール 2 の特殊な場合を除き、一般手順では偏微分または同等な数値が必要となる。Appendix E には Kragten [H.11] により提唱された数値的方法の詳細が示されている。この方法では、標準的なスプレッドシートソフトウェアを効果的に使用しており、既知の測定モデルと標準不確かさを入力すれば、結合不確かさが得られる。非常に単純な場合以外は、この手法あるいは他の適切なコンピュータによる方法を用いることが推奨される。

8.2.6. 結合不確かさの表現が非常に単純な形式となる場合がある。標準不確かさを結合する単純なルールを示す。

ルール 1

モデルに和あるいは差だけが含まれている、つまり、 $y = (p + q + r + \Lambda)$ のときには、結合不確かさ $u(y)$ は

$$u(y(p, q, \dots)) = \sqrt{u(p)^2 + u(q)^2 + \Lambda}$$

で与えられる。

ルール 2

モデルに積あるいは商だけが含まれている、つまり、 $y = (p \times q \times r \times \Lambda)$ あるいは $y = p / (q \times r \times \Lambda)$ のときには、結合不確かさ $u(y)$ は

$$u_c(y) = y \sqrt{\left(\frac{u(p)}{p}\right)^2 + \left(\frac{u(q)}{q}\right)^2 + \Lambda}$$

で与えられる。 $(u(p)/p)$ その他は相対標準偏差の形で表したパラメータの不確かさである。

注 減算は加算と同じに、除算は乗算と同じに扱われる。

8.2.7. 不確かさ成分を結合する目的のためには、元の数学モデルを分割して、上のルールの1つだけが適用できるようにするのが、もっとも便利である。例えば

$$\frac{(o+p)}{(q+r)}$$

は $(o+p)$ と $(q+r)$ の2つの要素に分解すべきである。それぞれの仮の不確かさをルール1を使って計算し、ルール2を使って結合すれば、結合標準不確かさが得られる。

8.2.8. 以下の例により上記のルールの使い方を示す。

例1

$$y = m \cdot (p + q + r) \quad m = 1, \quad p = 5.02, \quad q = 6.45, \quad r = 9.04, \quad u(p) = 0.13, \quad u(q) = 0.05, \quad u(r) = 0.22$$
$$y = 5.02 - 6.45 + 9.04 = 7.61$$

$$u(y) = 1 \times \sqrt{0.13^2 + 0.05^2 + 0.22^2} = 0.26$$

例2

$$y = (op/qr). \quad o = 2.46, \quad p = 4.32, \quad q = 6.38, \quad r = 2.99, \quad u(o) = 0.02, \quad u(p) = 0.13, \quad u(q) = 0.11, \quad u(r) = 0.07$$
$$y = (2.46 \times 4.32) / (6.38 \times 2.99) = 0.56$$

$$u(y) = 0.56 \times \sqrt{\left(\frac{0.02}{2.46}\right)^2 + \left(\frac{0.13}{4.32}\right)^2 + \left(\frac{0.11}{6.38}\right)^2 + \left(\frac{0.07}{2.99}\right)^2}$$

$$\Rightarrow u(y) = 0.56 \times 0.43 = 0.024$$

8.2.9. 分析対象物のレベルに伴って不確かさ成分の大きさが変化する事例は沢山ある。例えば、回収率の不確かさは高濃度では小さく、分光学的な信号の強度に概ね比例した大きさに従ってランダムな変動を示す(変動係数が一定)。このような場合には、分析対象物レベルに伴う結合標準不確かさの変動を考慮に入れておくことが重要である。以下のようなアプローチがある。

- ・手順あるいは不確かさの推定値を、分析対象物濃度の狭い範囲に限定する
- ・相対標準偏差の形式で不確かさ推定値を示す
- ・依存性を明示的に計算し、ある結果に伴う不確かさを再計算する。

これらのアプローチに関する情報をAppendix E4に示した。

8.2. 拡張不確かさ

8.3.1. 最終段階では、結合標準不確かさに選択した包含係数を乗じて、拡張不確かさを計算する。拡張不確かさは、測定量に合理的に帰属する値の分布の、大部分を含むと期待される範囲を与える必要がある。

8.3.2. 包含係数 k の選択に際しては、いくつかの事項を考慮すべきである。以下のような事項が含まれる。

- ・必要な信頼レベル
- ・基礎となっている分布についての知識
- ・ランダム効果を推定するために用いた値の数に関する知識 (8.3.3.参照)

8.3.3. 大部分の k を2とすることが推奨される。しかし、比較的少ない自由度(6未満)の統計量に基づいて結合不確かさを求めた場合は、この値は不十分であるかもしれない。 k の選択は自由度に依存する。

8.3.4. 自由度が6未満の単一の寄与が、結合標準不確かさの主たる成分であるときには、その自由度と必要な信頼レベル（通常95%）の両側のStudentの*t*の値を、*k*の値とすることが推奨される。

Table 1に*t*値の短いリストを示した。

例

秤量操作の結合標準不確かさは、校正の不確かさによる $u_{cal} = 0.01mg$ と5回のくり返し測定に基づく $s_{obs} = 0.08mg$ から構成されている。結合標準不確かさ u_c は $\sqrt{0.01^2 + 0.08^2} = 0.081mg$ となる。5回の測定、つまり5-1=4の自由度に基づいた併行精度 s_{obs} が支配的であることは明らかである。自由度4、信頼レベル95%の両側*t*値は、表より2.8である。従って、結合拡張不確かさは $U_c = 2.8 \times 0.081 = 0.23mg$ となる。

8.3.5. 大きなランダム効果を推定するために少数の測定が行われている場合の、他の指針がガイド [H.2]で与えられている。複数の寄与が有意である場合の自由度推定についても、ガイドを参照すべきである。

8.3.6. 考慮している分布が正規で、包含係数が2である（あるいは95%の信頼レベルで8.3.3.-8.3.5.に従って選択された）ならば、分布の約95%が区間に含まれる。分布の知識がないのに、この区間を暗黙的に95%信頼区間とすることは、推奨されていない。

Table 1: Student's *t* for 95% confidence (2-tailed)

Degrees of freedom

<i>v</i>	<i>t</i>
1	12.7
2	4.3
3	3.2
4	2.8
5	2.6
6	2.5

9. 不確かさの報告

9.1. 概要

9.1.1. 測定結果の報告に必要な情報はその使用意図に依存する。原則は

- ・新たなデータまたは情報が得られたときに、結果を再評価するのに十分な情報を示す
- ・少なすぎるよりも多すぎる情報を与える側に間違う方が好ましい

9.1.2. 不確かさの決定を含めた測定の詳細が公開された文書に拠っている場合は、その文書が最新であり、使用した方法と一致していることが、不可欠である。

9.2. 必要な情報

9.2.1. 測定結果の完全な報告には以下の事項を含めるか、その事項を含んでいる文書を参照すべきである。

- ・実験による結果から測定結果とその不確かさを計算するために使用した方法と、入力したデータ
- ・計算と不確かさ解析の両者において使用した全ての補正及び定数の値とその出典
- ・不確かさの全ての成分のリストと、それぞれの評価方法を完全に記載した文書

9.2.2. 重要なステップを容易にたどることができ、必要であれば結果の計算がくり返せるように、データと解析を示すべきである。

9.2.3. 中間的な値を含めた詳細な報告が必要な場合は、

- ・入力値の数値，その標準不確かさ，それぞれを求めた方法
 - ・結果と入力値の関係と偏微分，相関する効果の説明に使用した共分散あるいは相関係数
 - ・それぞれの入力値の標準不確かさの自由度の推定（自由度の推定法はISOガイド[H.2]にある）。
- を報告に含める。

9.2.4. ルーチン分析結果を報告する際には，拡張不確かさと k の値を報告すれば十分である。

9.3. 標準不確かさの報告

9.3.1. 不確かさが結合標準不確かさ u_c （つまり，単一の標準偏差）として表されるときには，次の形式が推奨される：

結果： x （単位） 標準不確かさ u_c 。[標準不確かさは，国際計量基本用語第2版，ISO,1993に定義されているとおりであり，1標準偏差に対応する]

注 記号±は通常より高い信頼レベルに伴って使用されるので，この場合は推奨されない。

例 総窒素：3.52 %w/w

標準不確かさ：0.07 %w/w*

* 標準不確かさは1標準偏差に対応する

[]内は省略あるいは適切に短縮して良い。

9.4. 拡張不確かさの報告

9.4.1. 他の要求がなければ，結果 x と共に，包含係数 $k=2$ （あるいは8.3.3.に示した数）により計算した拡張不確かさ U を報告する。次のような形式が推奨される。

結果 $x \pm U$ 単位

報告した不確かさは[国際計量基本用語第2版，ISO,1993に定義されている拡張不確かさであり]包含係数2を用いて計算した。[信頼レベルは概ね95%である]

[]内は省略あるいは適切に短縮して良い。包含係数は実際に使った値を記載するのは当然である。

例 総窒素：(3.52±0.14) %w/w*

*報告した不確かさは国際計量基本用語第2版，ISO,1993に定義されている拡張不確かさであり包含係数2を用いて計算した。信頼レベルは概ね95%である。

9.5. 結果の数値の表し方

9.5.1. 結果とその不確かさの数値を，過剰な桁数で表してはいけな。拡張不確かさ U あるいは標準不確かさ u のいずれでも，不確かさに3桁以上を与える必要があることはほとんどない。不確かさと一致するように，結果の数値を丸める。

9.6. 限度値への適合

9.6.1. 行政的な検査では，毒性のある物質の濃度のような測定値が，特定の限度内にあることを要求する。このような状況での分析結果の解釈に，不確かさが関連することは明らかである。特に

- ・適合を評価する際に，分析結果の不確かさを考慮する必要があるかもしれない。
- ・測定の不確かさを幾分考慮して，限度値が設定されているかもしれない。

どのような評価であっても，この2つの点を考慮すべきである。以下のパラグラフに慣例的な方法の例を示す。

9.6.2. 不確かさを考慮せずに，限度値が設定されたとすれば，上限値について適合しているかについて，4つの場合がある（Figure 2参照）。

- 結果は，限度値プラス拡張不確かさよりも大きい。
- 結果は，限度値よりも大きいが，限度値プラス拡張不確かさより小さい。
- 結果は，限度値より小さいが，限度値マイナス拡張不確かさより大きい。
- 結果は，限度値限度値マイナス拡張不確かさより小さい。

場合i)は明らかに不適合と解釈できる。場合iv)は適合と解釈される。場合ii)とiii)は，データの使用者との合意に基づいた，個別の解釈が必要である。下限値への適合についても，同様の議論が適用される。

9.6.3. 限度値が不確かさを考慮していることが分かっている、あるいはそう考えられるときには、その考慮に関する知見により、適合が判定される。規定された環境で行われる特定の方法により適合が設定されるときは、例外である。規定された方法の不確かさ、あるいは室間精度は実際の目的に照らして無視できる程度に小さいと仮定されていることは、明らかである。このような場合には、適切な品質管理が行われていれば、結果だけに基づいて適合が報告される。このアプローチを採る規格には、このことが表明されるのが通常となるだろう。

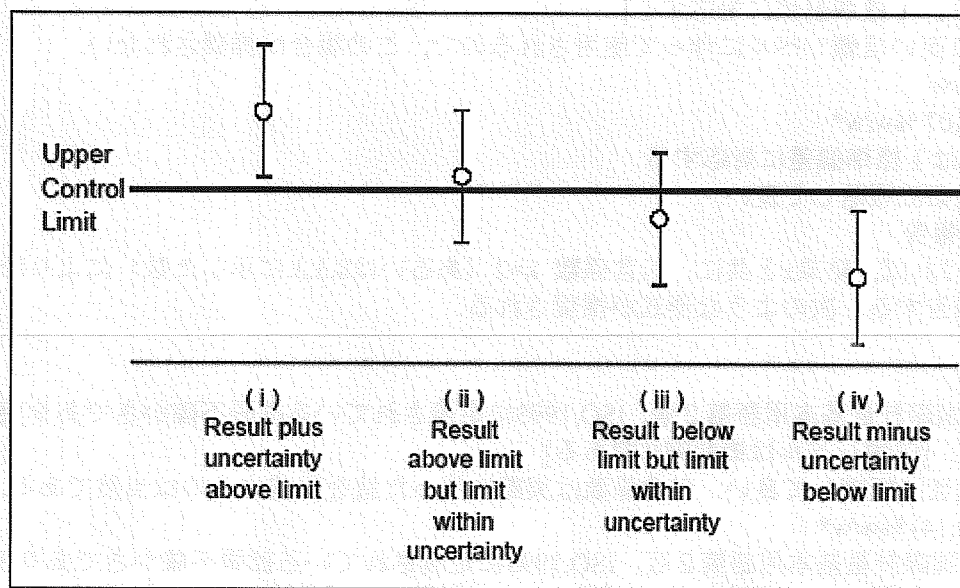


Figure 2 不確かさと適合の限界

JOINT FAO/WHO FOOD STANDARDS PROGRAMME CODEX COMMITTEE ON PESTICIDE RESIDUES

Thirty-sixth Session New Delhi, India, 19 - 24 April 2004

Estimation of Uncertainty of Measurements and Confirmation of Results,

Vienna 22-26 March 2004

測定の不確かさ推定及び結果の確認

1. 序論

CCPR は‘結果の不確かさ推定ガイドライン草案’及び‘残留物の同定、確認、及び定量における質量分析(MS)の利用’の作成を、FAO/IAEA Training and Reference Centre for Food and Pesticide Control 及び草案作成協力者のオーストラリア、ベルギー、デンマーク、オランダ、英国に依頼した。

FAO/IAEA 農業バイオテクノロジー研究室の農業化学部門は、作業分書を作成し協力に関心を示した分析者に回付した。オーストラリア、デンマーク、ドイツ、ハンガリー、オランダ、英国及び米国からコメントが得られた。

FAO/IAEA 合同部会は下記の項目について専門家会議を招集し助言を求めた

- ・ 農業化学部門が作成した草案と協力分析者からのコメントの批評
- ・ 懸案事項の議論と相反する意見の解決策の発見
- ・ CCPR 作業文書及び提言の作成

会議には5名の専門家と農業化学部門のスタッフが参加した。

会議における文書の目的についての意見を示す。加盟国の分析者、認定団体、決定権を持つリスク管理者に、国際的要請と開発の最も遅れた国と最も進んだ国の両者での技術可能性を考慮した、測定の不確かさの推定と解釈に関する指針を与えることを目的とする。特に以下の点を重視する。

- ・ 分析手順をよりよい管理下におけるように、分析者が不確かさの原因を同定する際の補助
- ・ ISO17025, 輸出入認証システム, WTO の要件を満たすことの促進
- ・ 分析結果に基づいた正しい判断の促進
- ・ 残留農薬分析試験室の評価における現実的に期待できる能力に関する情報の、顧客及び認定団体への提供

会議は作業文書及び提言は次の様であることに合意した。

- ・ 適切な ISO 文書及び関連する EURACHEM ガイダンス文書を基本とする；
- ・ CODEX 規格, 国家のガイドライン, CCMAS 及び CCFIC の作成した提言と矛盾しない；
- ・ 実際的であり、過度に規定的ではないが明確な行動の指針を与える（分析者が、分析の目的、利用できる手段 etc を考慮して、適切な行動を決定できることが望ましい）；
- ・ どこでどのような手段で得られたかに拘わらず、結果は最低限の品質規格に適合していなくてはならないので、信頼できる分析を行うために必要な最低限の機器しか持っていない、最も開発の進んでいない国にも適用できる。

3. 作業の成果

会議では、農業化学部門が作成した草案を、受理したコメント共に検討し、複雑な事項が科学的な健全さを持って、系統的に、分かりやすく扱われているとした。これらの文書は、問題の特定の項目を

詳細に研究しようとする分析者にとって、背景となる情報を得るためのよい情報源となる。

文書の目的及び加盟国の分析者からのコメントを考慮して、会議では2つの短い要約文書（Appendix 2 及び3）を作成した。これらの文書は、CCPR のG L P 文書及びFAO/IAEA 及びCCPR に対する提言に組み入れることができる。

4. 提言

会議はFAO/IAEA 合同部会に以下の提言を行った。

- (i) CCPR の次回会合で検討するために、報告書をCodex セクレタリアートに提出する
- (ii) 参照されている作業文書(Appendix 4)を科学雑誌に発表するかTRC のウェブサイトに掲載し、手順の詳細に興味を持つものが容易に利用できるようにする。

会議はCCPR に以下の提言を行う。

- I. 残留分析のGLP に関する改訂ガイドラインに、農薬のスクリーニングと確認という2段階手順の考え方を取り入れる；
- ii. 結果報告に関する現行のガイドラインを見直し、確認とスクリーニング実験のデータとそれに伴う不確かさの組み合わせを含める；
- iii. 仮に確認された残留物の考え方、及び暴露評価研究におけるその使用について検討する；
- iv. 測定の不確かさ推定には、要素毎の解析[ボトムアップ]と分析法の精度[トップダウン]の2つの基本的方法論があることを認識し、実際的な理由から、残留農薬分析にはトップダウンアプローチを推奨する。
- v. 提案した、結果の不確かさ推定ガイドライン草案及び残留物の同定、確認、及び定量における質量分析の利用を、現行の残留分析のGLP に関する改訂ガイドラインに組み入れ、加盟国の残留農薬試験室が測定の不確かさを決定し文書化することを支持する
- vi. 国際貿易における決定過程において、測定の不確かさを矛盾無く適用するためのガイドライン作成を、今後の作業として開始する。

測定の不確かさ推定と結果の確認についてのFAO/IAEA 協議会報告書

結果の不確かさ推定のガイドライン案

1. 序論

測定の不確かさについてのCCMAS ガイドライン（案）によれば、試験室がそれぞれの分析法と結果に伴う不確かさを決定し、利用できるようにすることは、ISO/IEC 17025 の要求事項である。この目標のために、Codex ガイドラインの元にある食品試験室は、分析法バリデーション/ベリフィケーション、試験室内のバリデーション、室内の品質管理活動から得られる、試験室でルーチンとして行われる分析法の不確かさ推定に適用可能な、多くのデータを利用すべきである。

現時点では、Codex 加盟国間で分析結果の共通の解釈が存在しないために、同一の分析結果による異なった決定があり得る。WTO TBO 合意に従って同等とされるためには、結果の解釈とそれに基づく行動は同じであることが不可欠である。分析結果に伴う不確かさを考慮することにより、これが可能となる。

1. 1 不確かさの考え方と要素

測定の不確かさとは、測定過程で生み出され、データに伴っている‘不確かさ’を指している。分析化学では、試験室での過程に伴う不確かさが一般的定義であるが、サンプリング及び定性的な確認に伴う不確かさ成分も含まれるかもしれない。

不確かさ‘推定値’は、報告あるいは実験結果の回りで、定義された確率のレベルで真の値が存在する範囲を表している。個々の結果と真値との差と定義されている測定誤差とは、異なる概念である。不確かさの報告は、報告結果の正当性により高い信頼レベルを付与することを意図している。

データの不確かさへの寄与は多数有り、Table 1-3 に詳細に記述されている。理想的な不確かさ評価では、測定過程に含まれるそれぞれの操作の不確かさの寄与の、理解と推定が必要である。

2. 不確かさ原因の同定

一般に、測定の不確かさは、サンプルに行われる多くの操作に起因する多くの成分からなっている。分析結果の不確かさは、定量の3つの主要部分から影響を受ける。

- ・外部操作：試料のサンプリング(S_S)、包装、輸送、保管
- ・試験用サンプルの調製：サンプルの調製と加工 (S_{xp})
- ・分析(S_A)：抽出、精製、留去、誘導体化、機器分析

包装、輸送、保管、試験室のサンプル調製は、検出される残留物に重要な影響を与えるだろう。しかし、その不確かさへの寄与は、現在の情報を元にして定量化することはできない。

結合した標準不確かさ(S_{Res})及び相対不確かさ(CV_L)は、誤差の伝播則に従って計算できる。

$$S_{Res} = \sqrt{S_S^2 + S_{Sp}^2 + S_A^2} ; S_{Res} = \sqrt{S_S^2 + S_L^2} \quad (1)$$

サンプル全体が分析されれば、平均残留量は同じのままなので、

$$CV_{Res} = \sqrt{CV_S^2 + CV_L^2} \text{ and } CV_L = \sqrt{CV_{Sp}^2 + CV_A^2} \quad (2)$$

のように書ける。

2. 1 分析測定の誤差

測定のほとんど全てにおいて、3つのタイプの誤差を区別できる：グロス、ランダム、系統誤差である。

グロス誤差は、分析結果の作成中に現れる、意図しない予測不能の誤差である。このタイプの誤差は測定の正当性を損なう。試験室の品質保証手順により、グロス誤差を最小にすべきである。グロス誤差を統計的に評価し不確かさ推定に含めることは不可能であり、望ましいことでもない。本文書ではこれ以上の議論は必要ない。

ランダム誤差は全ての測定に現れて、くり返しの結果が平均値のどちらかの側に現れる原因となる。測定のランダム誤差は補正できないが、観測の数を増やしたり、分析者を訓練することにより、その影響を小さくすることができる。

系統誤差はほとんど全ての実験に現れるが、その影響にはかなり差がある。実験における全ての系統誤差の総和がバイアスとなる。多数の測定を行っても、その和はゼロとならないので、くり返し分析から個々の系統誤差を直接検出できない。系統誤差の問題点は、適切な注意を払わないと、検出されないまま終わることである。実際上は、その分析法を標準試料に適用するか、他の分析者あるいは望むらくは他の試験室で同じ試料を分析してもらう、あるいは別の方法で再分析した場合のみ、分析の系統誤差が同定される。分析法のバイアスは、回収率の検討によっても分かる。しかし、回収率の検討では分析の効果(S_A)のみが評価されるのであって、自然汚染試料及び分析段階以前に入り込んだバイアス成分には適用できない。農薬分析では、通常は結果を回収率補正しないが、平均回収率が100%と有意に差がある場合には補正すべきである。回収率補正した結果では、回収率に伴う不確かさを、測定の不確かさ推定に組み入れるべきである。

誤差の原因の例を、Table 1-3 に示した。不確かさ推定において、ここに挙げた全ての原因を評価する必要はないことに、注意すべきである。既に全体の不確かさに組み込まれている原因もあるし、非常に小さいので無視できるものもあるだろう。しかし、消去する前に全ての重要な原因を認識し評価することは重要である。参照文献から、これ以上の情報を得られる。

Table 1 外部操作中の誤差原因

	系統誤差の原因	ランダム誤差の原因
サンプリング(S_s)	サンプリングの場所、時期の選択	対象中の残留物濃度の大きな変動。一次試料の数(サンプルサイズ)
	不正確な表示	
包装, 輸送, 保存	分析対象物の分解, 試料のコンタミネーション	

Table 2 試験試料調製中の誤差原因

	系統誤差の原因	ランダム誤差の原因
サンプリング調製	試料中の分析する部分(分析用試料)が不正確に選択される。	分析用試料が試料中の他の部分と接触し汚染する
		洗浄や埃をはらう操作の程度の違い, 茎や種の除去の違い
サンプルの処理(S_{sp})	サンプル処理中の分析対象物の分解, サンプルの相互汚染	分析サンプル中の分析対象物の不均一性
		分析サンプルを粉碎, 細切する際の分析対象物の不均一性
		ホモジナイズ過程での温度の変動
		ホモジナイズ過程の効率に影響する, 植物試料の性質(成熟度)

Table 3 分析中の誤差原因(SA)

	系統誤差の原因	ランダム誤差の原因
抽出／精製	分析対象物の不完全な回収	元の試料から採られたサンプルの成分（水分、脂肪、糖の含量等）の変動
	同時に抽出される成分の影響	サンプルと溶媒の温度と組成
定量	同時に抽出される成分の影響	許容範囲にある装置の容量の変動
	分析用標準品の純度が分からない	天秤の精度と直線性
	重量／容量測定のパイアス	種類の誘導体化反応の不完全さ
	アナログ機器・装置の読みとりにおける操作者のバイアス	分析中の試験室環境条件の変化
	サンプル由来でない物質の定量（包装材料からの汚染）	注入、クロマトグラフ、検出条件の変化（マトリクス効果、システムの不活性、検出器の応答、シグナルとノイズの変動他）
	残留物の定義とは異なる物質の定量	操作者の効果（注意欠如）
	検量のパイアス	検量

3. 測定の不確かさ推定手順

試験室が測定の不確かさを推定する方法には多くのオプションがあるが、“ボトムアップ”アプローチと“トップダウン”アプローチと通称される2つが広く使われている。

ボトムアップ法

ボトムアップあるいは成分毎のアプローチでは、全分析操作を一次的操作に分解するという、操作に基本をおいた過程をとる。これらは共通の操作としてグループ化され、測定過程の結合不確かさへの、操作の寄与を推定する。ボトムアップアプローチは労力がかかり、分析全体の詳細な知識を必要とする。分析者にとっての利益は、このアプローチにより測定の不確かさに大きく寄与する分析操作を明確に理解できることと、これらの操作を重要管理ポイントに位置づけて、将来の分析法適用の測定の不確かさを低減あるいは管理できる可能性である。

トップダウン法

トップダウンアプローチは、分析法バリデーション、試験室の管理試料から得られた長期間にわたる精度、公表された文献データ、室間共同試験等に基礎をおく。試験室間試験に基づく不確かさの推定値は、データの試験室間の変動も考慮しているので、分析法の性能とその適用に伴う不確かさの最も信頼できる推定値である。しかし、共同試験は、特定の分析法の性能と参加試験室の性能評価を目指して計画されていることを認識するのは、重要である。一般的に試料は高度に均一化されているので、試料の調製あるいは処理による不精密さは評価しない。

残留農薬分析試験室は、膨大な数の作物中の 200 以上の残留を探し求めているので、組み合わせの数

は實際上無限となる。そのため、多残留分析に伴う不確かさの推定では、個々の分析法／分析対象物／マトリックスの組み合わせ毎に不確かさを確立する代わりに、GLP 改訂ガイドラインの対応する部分に従って、物理化学的性質および成分に基づき、分析する残留物と作物を代表するように、適切に選択した範囲の分析対象物とマトリックスを用いることが推奨される。

要約すると、不確かさデータを確立し改良するためには、試験室自身の長期に渡る精度のデータか、操作に基づく手順（成分毎の計算）を用いるべきである。

ある種の状況では、試料の変動による不確かさの寄与の推定が必要である。このためには、試料ロット中の分析対象物の変動を理解する必要があるが、試験室あるいは分析者には容易ではない。8500 以上の残留データの統計解析から得られたデータ (Table 5) が、現時点で最良の推定である。これらの推定値を、結合不確かさの値に組み込むことができる。

3. 1 他成分の分析を含む結果の不確かさ推定値

構造異性体及び光学異性体、代謝物及び他の分解生成物を含む混合物の他成分残留の不確かさ推定、特に MRL がこれらの全てあるいは一部の和に設定されている場合には、別のアプローチが必要となる。多数のピークの測定に基づく結果のランダム誤差及び系統誤差の評価の詳細な拡張が、最近発表されたので、必要な場合は参照すべきである。

4. 受け入れられる不確かさの値へのガイダンス

標準不確かさの尺度としての、標準偏差の推定には多数の試験結果が必要であるが、いつも入手できるとは限らない。

観測の数(n)による、真の標準偏差 (σ)、標準偏差の計算値(S)、及び平均値(\bar{x})の 95%の期待範囲の関係を、Table 4 に示した。係数fは、測定の数に関数であり、推定値と真の値の関係を与える。

Table 4 標準偏差と平均値の期待範囲を計算するためのfの値

n	$S_{\min}=f_1\sigma$	$S_{\max}=f_2\sigma$	$\bar{x} = \pm f_3 S$
	f_1	f_2	f_3
5	0.35	1.67	1.24
7	0.45	1.55	0.92
15	0.63	1.37	0.55
31	0.75	1.25	0.37
61	0.82	1.18	0.26
121	0.87	1.13	0.18

Table 5 にある標準不確かさのガイダンス値は多数のデータに基づいており、試験室で推定した不確かさの現実性を評価し、不合理に高いあるいは低い値を避けるために使用できる。