

151 - 280	0.65 2.5 6.5	---- ----	5 / 1.88 7 / 1.45 9 / 1.07	8 / 2.13 10 / 1.70 13 / 1.34
281 - 500	0.65 2.5 6.5	2 / 1.42 3 / 1.01 4 / 0.641	7 / 1.95 9 / 1.49 12 / 1.11	10 / 2.16 14 / 1.75 18 / 1.38
501 - 1200	0.65 2.5 6.5	3 / 1.69 4 / 1.11 5 / 0.728	8 / 1.96 11 / 1.51 15 / 1.13	14 / 2.21 19 / 1.79 25 / 1.42
1201 - 3200	0.65 2.5 6.5	4 / 1.69 5 / 1.20 7 / 0.797	11 / 2.01 15 / 1.56 20 / 1.17	21 / 2.27 28 / 1.84 36 / 1.46
1320 - 10000	0.65 2.5 6.5	6 / 1.78 8 / 1.28 11 / 0.877	16 / 2.07 22 / 1.61 29 / 1.21	27 / 2.29 36 / 1.86 48 / 1.48
10001 - 35000	0.65 2.5 6.5	7 / 1.80 10 / 1.31 14 / 0.906	23 / 2.12 32 / 1.65 42 / 1.24	40 / 2.33 54 / 1.89 70 / 1.51
35001 - 150000	0.65 2.5 6.5	9 / 1.83 13 / 1.34 17 / 0.924	30 / 2.14 42 / 1.67 55 / 1.26	54 / 2.34 71 / 1.89 93 / 1.51
150001 - 500000	0.65 2.5 6.5	12 / 1.88 18 / 1.38 24 / 0.964	44 / 2.17 61 / 1.69 82 / 1.29	54 / 2.34 71 / 1.89 93 / 1.51
500001 and over	0.65 2.5 6.5	17 / 1.93 25 / 1.42 33 / 0.995	59 / 2.18 81 / 1.70 109 / 1.29	54 / 2.34 71 / 1.89 93 / 1.51

4.3.3.2 AQL=0.65%の計量規準型抜取検査方式（ σ -方式、表 18 と図 13 及び 14 参照）

表 18: AQL=0.65%の計量規準型抜取検査（ σ -方式）によるロットの合格確率

ロットの欠陥率	なみ検査でのロットの合格確率			
	サンプル文字 E, AQL = 0.65%, n=3, K=1.69 P ₉₅ = 0.32% P ₅₀ = 4.55% P ₁₀ = 18.6%	サンプル文字 F, AQL = 0.65%, n=4, K=1.80 P ₉₅ = 0.36% P ₅₀ = 3.6% P ₁₀ = 13.2%	サンプル文字 G, AQL = 0.65%, n=5, K=1.88 P ₉₅ = 0.45% P ₅₀ = 3% P ₁₀ = 9.41%	サンプル文字 H, AQL = 0.65%, n=7, K=1.95 P ₉₅ = 0.49% P ₅₀ = 2.56% P ₁₀ = 7.46%
0%	100%	100%	100%	100%
0.65%	91.5%	91.4%	91.2%	92.1%
1%	86.5%	85.4%	84%	84.1%
2%	73.5%	69.4%	65.1%	60.8%
3%	62.9%	56.4%	50%	42.7%
4%	54.2%	46.1%	38.6%	29.9%
5%	46.9%	37.8%	29.9%	20.9%
6%	40.7%	31.2%	23.3%	14.7%
7%	35.5%	25.8%	18.3%	10.4%
8%	31.1%	21.5%	14.4%	7.4%

9%	27.3%	17.9%	11.4%	5.3%
10%	24%	15%	9%	3.8%
15%	12.9%	15%	2.9%	0.8%
17%	10%	4.5%	1.9%	0.4%
20%	7.1%	2.8%	1%	0%
25%	3.9%	1.2%	0.3%	0%
30%	2.2%	0.5%	0%	0%
35%	1.2%	0.2%	0%	0%
40%	0.6%	0.1%	0%	0%
45%	0.3%	0%	0%	0%
50%	0.2%	0%	0%	0%
60%	0%	0%	0%	0%

表 18 (続き)

ロットの欠陥率	なみ検査でのロットの合格確率				
	サンプル文字 J, AQL = 0.65%, n=11, K=2.01 P ₉₅ = 0.36% P ₅₀ = 2.22% P ₁₀ = 5.1%	サンプル文字 K, AQL = 0.65%, n=16, K=2.07 P ₉₅ = 0.64% P ₅₀ = 1.92% P ₁₀ = 4.03%	サンプル文字 L, AQL = 0.65%, n=23, K=2.12 P ₉₅ = 0.7% P ₅₀ = 1.7% P ₁₀ = 3.24%	サンプル文字 M, AQL = 0.65%, n=30, K=2.14 P ₉₅ = 0.74% P ₅₀ = 1.6% P ₁₀ = 2.88%	サンプル文字 N, AQL = 0.65%, n=44, K=2.17 P ₉₅ = 0.77% P ₅₀ = 1.5% P ₁₀ = 2.36%
0%	100%	100%	100%	100%	100%
0.65%	94.2%	95.1%	95.6%	97%	98.1%
1%	85.3%	84.7%	83.4%	84.6%	85%
2%	55.8%	47.4%	37.8%	31.8%	22%
3%	33.4%	22.5%	13%	7.8%	2.8%
4%	19.5%	10%	4.1%	1.6%	0.3%
5%	11.3%	4.5%	1.3%	0.3%	0%
6%	6.5%	2%	0.4%	0.1%	0%
7%	3.8%	0.9%	0.1%	0%	0%
8%	2.2%	0.4%	0%	0%	0%
9%	1.3%	0.2%	0%	0%	0%
10%	0.8%	0.1%	0%	0%	0%
15%	0.1%	0%	0%	0%	0%
16%	0%	0%	0%	0%	0%

図 13: AQL=0.65%、 $n=3\sim 11$ の σ -方式計量規準型抜取検査の OC 曲線

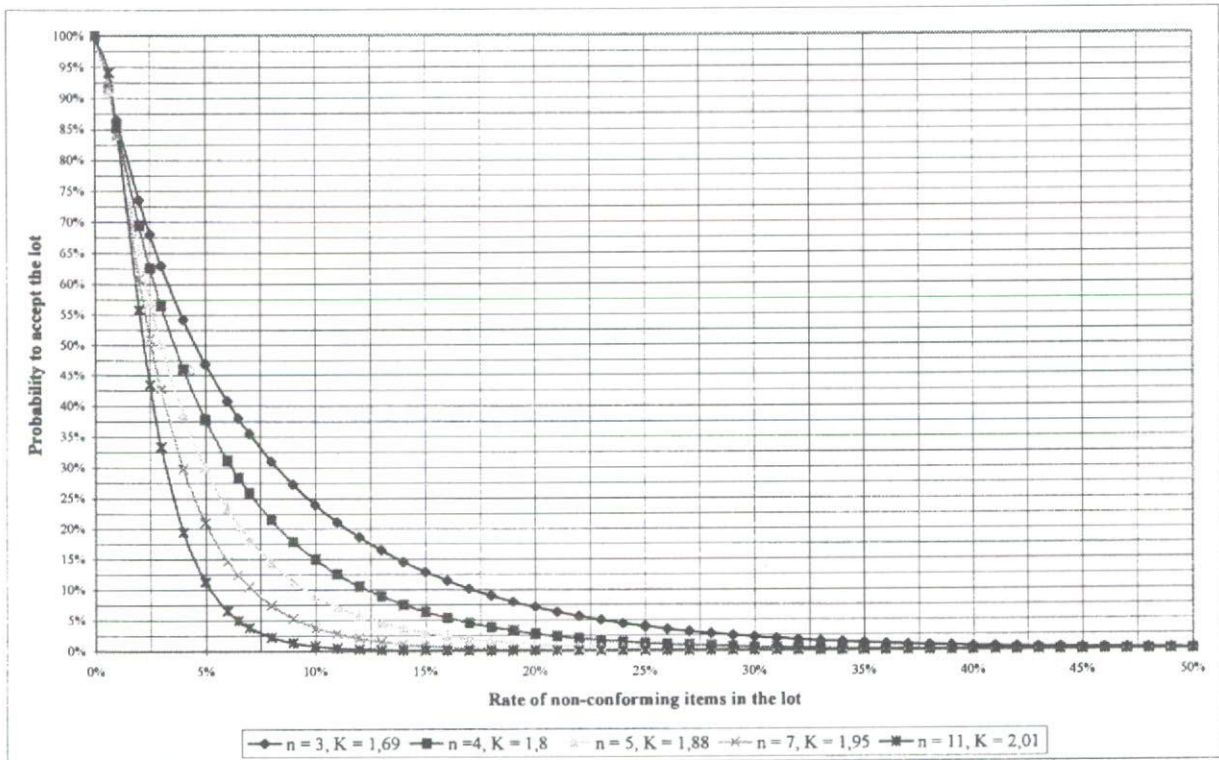
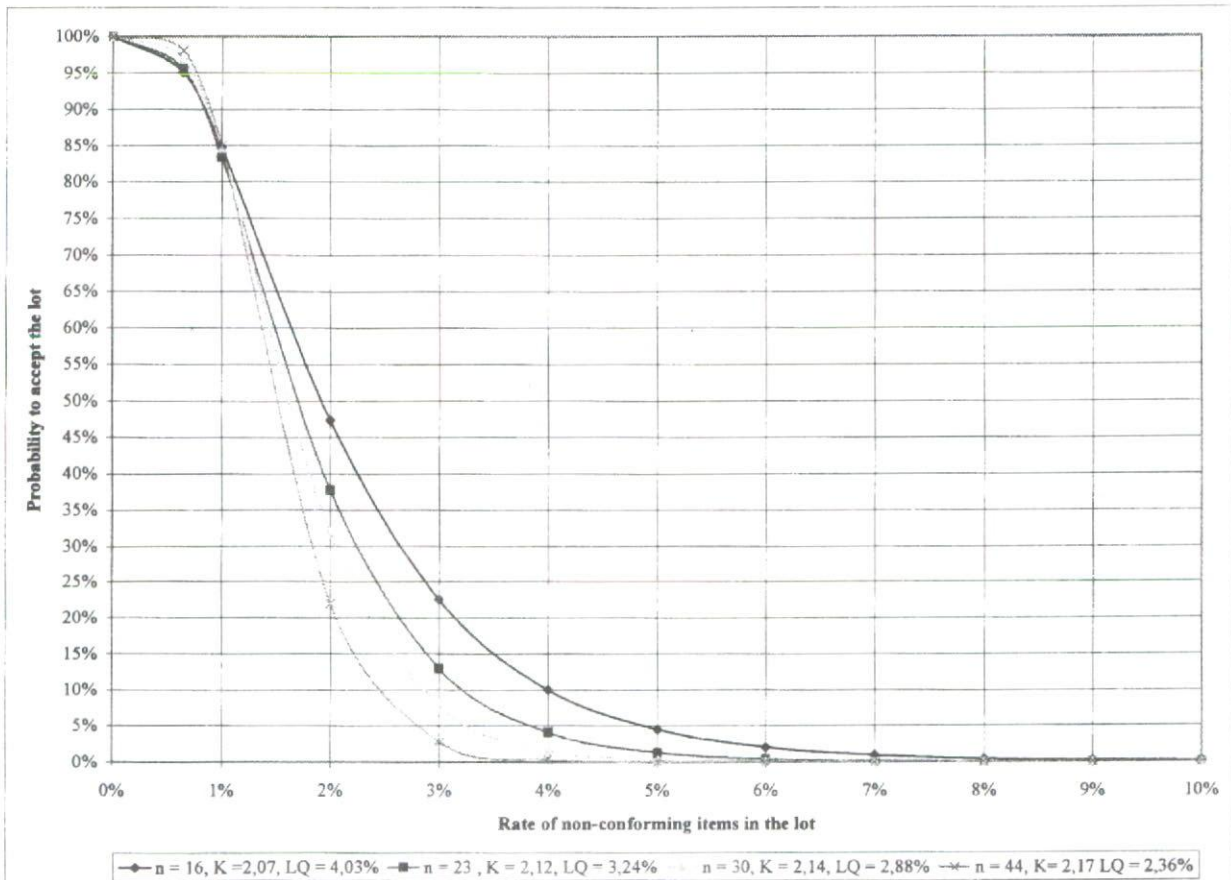


図 14: AQL=0.65%、 $n=16\sim 44$ の σ -方式計量規準型抜取検査の OC 曲線



4.3.3.3 AQL=2.5%の計量規準型抜取検査方式（ σ -方式、表 19 と図 15 及び 16 参照）

表 19: AQL=2.5%の計量規準型抜取検査（ σ -方式）によるロットの合格確率

ロットの欠陥率	なみ検査でのロットの合格確率				
	サンプル文字 D, AQL = 2.5%, n=3, K=1.17 P ₉₅ = 1.38% P ₅₀ = 12.1% P ₁₀ = 35%	サンプル文字 E, AQL = 2.5%, n=4, K=1.28 P ₉₅ = 1.5% P ₅₀ = 10% P ₁₀ = 27.4%	サンプル文字 F, AQL = 2.5%, n=5, K=1.39 P ₉₅ = 1.65% P ₅₀ = 8.23% P ₁₀ = 21.4%	サンプル文字 G, AQL = 2.5%, n=7, K=1.45 P ₉₅ = 1.91% P ₅₀ = 7.35% P ₁₀ = 16.8%	サンプル文字 H, AQL = 2.5%, n=9, K=1.49 P ₉₅ = 2.07% P ₅₀ = 6.81% P ₁₀ = 14.2%
0%	100%	100%	100%	100%	100%
1%	97.7%	98.2%	98.2%	99%	99.4%
2%	93.7%	93.9%	93.1%	94.5%	95.5%
3%	73.5%	88.5%	86.4%	87.3%	87.9%
4%	84.3%	82.7%	79%	78.7%	78.3%
5%	79.5%	76.7%	71.6%	69.7%	67.9%
6%	74.7%	70.9%	64.4%	60.9%	57.7%
7%	70.2%	65.2%	57.6%	52.7%	48.3%
8%	65.8%	59.9%	51.3%	45.3%	39.9%
10%	57.7%	50%	40.4%	32.8%	26.6%
15%	40.9%	31.3%	21.5%	13.7%	8.7%
20%	28.5%	19%	10%	5.4%	2.6%
25%	19.5%	11.3%	5.5%	2%	0.7%
30%	13.2%	6.5%	2.6%	0.7%	0.2%
35%	8.7%	3.7%	1.2%	0.2%	0%
40%	5.6%	2%	0.6%	0.1%	0%
45%	3.5%	1%	0.2%	0%	0%
50%	2.1%	0.5%	0.1%	0%	0%
60%	0.7%	0.1%	0%	0%	0%
65%	0.4%	0%	0%	0%	0%
70%	0.2%	0%	0%	0%	0%
75%	0.1%	0%	0%	0%	0%
80%	0%	0%	0%	0%	0%

表 19 （続き）

ロットの欠陥率	なみ検査でのロットの合格確率
---------	----------------

	サンプル文字 I, AQL = 2.5%, n=11, K=1.51 P ₉₅ = 2.23% P ₅₀ = 6.55% P ₁₀ = 12.8%	サンプル文字 J, AQL = 2.5%, n=15, K=1.56 P ₉₅ = 2.38% P ₅₀ = 5.94% P ₁₀ = 10.8%	サンプル文字 K, AQL = 2.5%, n=22, K=1.61 P ₉₅ = 2.51% P ₅₀ = 5.37% P ₁₀ = 9.23%	サンプル文字 L, AQL = 2.5%, n=32, K=1.65 P ₉₅ = 2.62% P ₅₀ = 5% P ₁₀ = 7.82%	サンプル文字 M, AQL = 2.5%, n=42, K=1.67 P ₉₅ = 2.73% P ₅₀ = 4.75% P ₁₀ = 7.11%
0%	100%	100%	100%	100%	100%
1%	99.7%	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%
2%	96.4%	97.2%	98.1%	98.3%	99.4%
3%	89.1%	89.3%	89.8%	90.4%	91.4%
4%	78.8%	77%	74.5%	71.6%	69.9%
5%	67.3%	62.9%	56.5%	50%	43.5%
6%	55.9%	49.2%	39.8%	29.5%	22.8%
7%	45%	37.2%	26.5%	16.2%	10%
8%	36.4%	27.4%	16.8%	8.3%	4.3%
9%	28.7%	19.8%	10.3%	4%	1.6%
10%	22.4%	14%	6.2%	1.9%	0.6%
11%	17.4%	10%	3.6%	0.8%	0.2%
13%	10%	4.7%	1.2%	0.2%	0%
15%	5.8%	2.1%	0.4%	0%	0%
20%	1.3%	0.3%	0%	0%	0%
25%	0.3%	0%	0%	0%	0%
30%	0.1%	0%	0%	0%	0%
31%	0%	0%	0%	0%	0%

図 15: AQL=2.5%、n=3~9 の σ -方式計量規準型抜取検査の OC 曲線

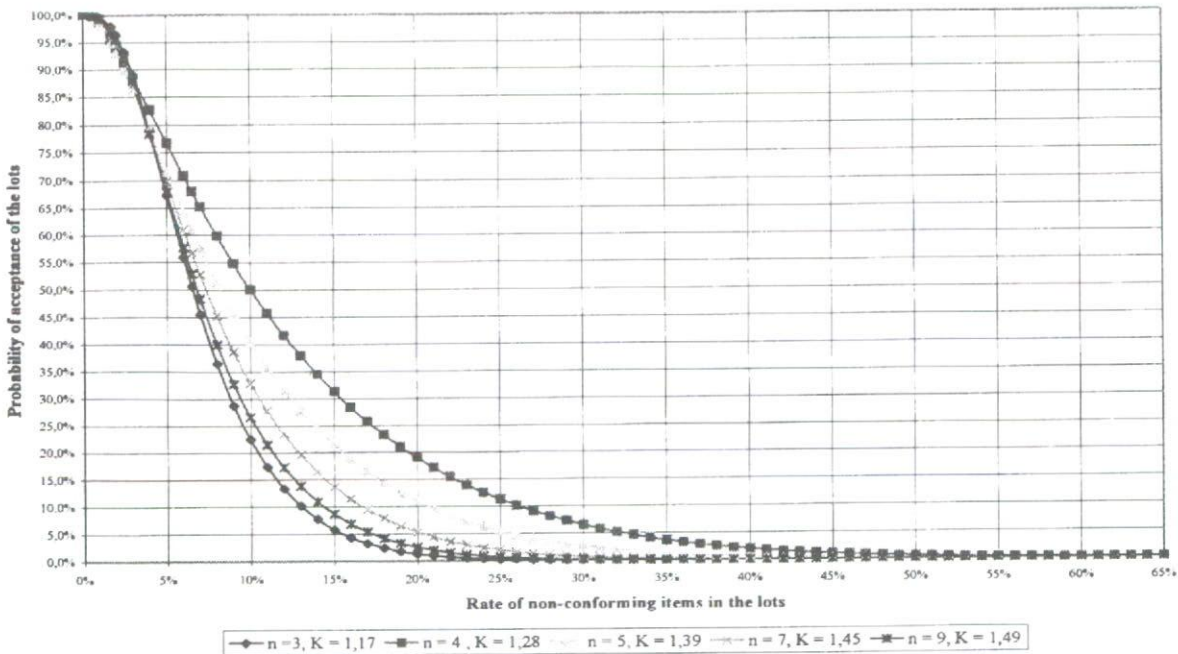
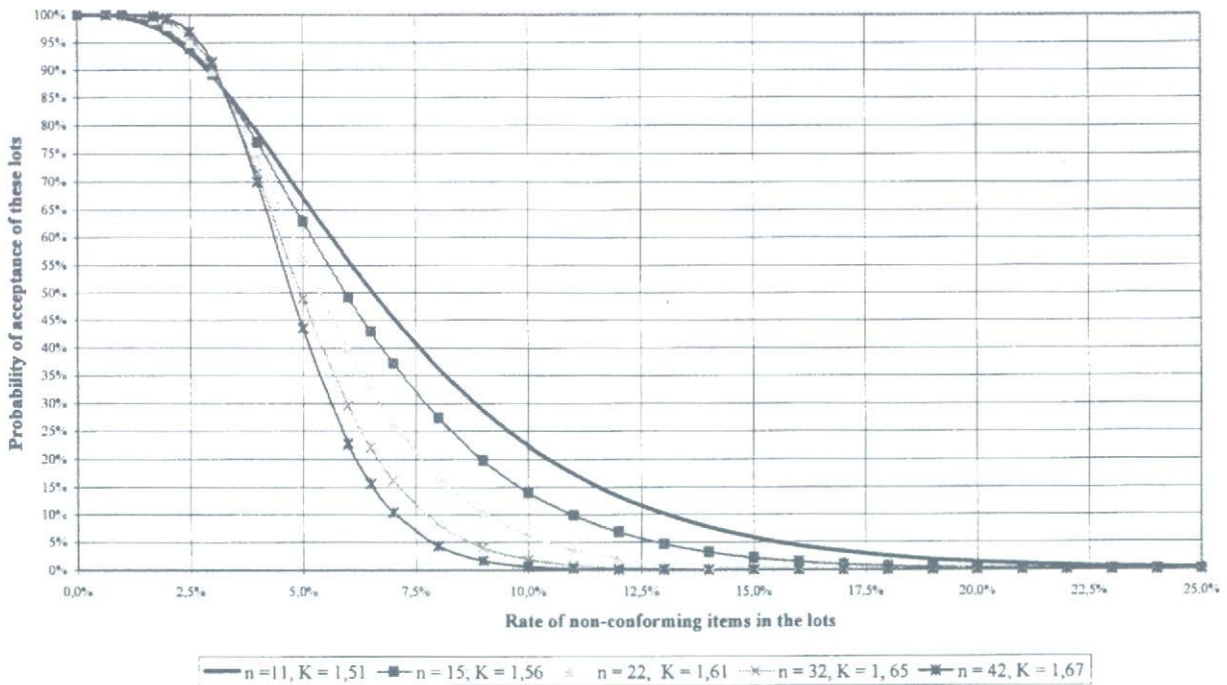


図 16: AQL=2.5%、n=11~42 の σ -方式計量規準型抜取検査の OC 曲線



4.3.4 検査水準切替ルールと手順 (ISO 3951、19 項参照)

必要な場合には、管理されたロットが不合格になる可能性のある、きつい検査への切替が強制的に実施される。一方、より低い AQL で工程の平均品質が安定している場合には、責任者の裁量により、ゆるい検査への切替を実施してもよい。検査表から、変動性が統計的基準に適合しているという十分な証拠がある場合、s 値の代わりに σ 値を使用して、s-方式から σ -方式への切り替えをすることもできる。(詳細は ISO3951 の 2.2 及び附属書 A 参照)

検査水準の切替は、当然、抜取検査方式 (サンプルサイズ、合格判定個数) の変更を意味する。

検査の初期段階では、(別段の規定がない限り) なみ検査が適用され、きつい検査が必要となるまで、あるいはその反対にゆるい検査が正当と判定されるまで、適用され続ける。

なみ検査された連続する 5 ロットのうち、2 ロットが 1 回目の検査で不合格になった場合は、きつい検査を実施するものとする。きつい検査において、連続 5 ロットが 1 回目の検査で合格した場合は、きつい検査は取り止められる；その後、なみ検査が再開される。

なみ検査で連続する 10 ロットが合格した場合は、次の条件でゆるい検査を導入することができる。

- a) 抜取検査方式で規定された AQL よりも 1 段階低い AQL であっても、これらの 10 ロットが合格した (ISO 3951:1989 の表 2 及び 3 参照)。

- b) 生産が統計的管理状態にある。
- c) その抜取検査方式の使用者がゆるい検査が望ましいと考えている。

ロットの1回目の検査で、以下に示す条件のいずれか一つが該当する場合には、ゆるい検査が強制的に停止され、なみ検査を再導入しなければならない。

- a) 1ロットが不合格になる。
- b) 生産が停滞、もしくは不規則になる。
- c) 他の諸条件（納入業者、作業員、機械の変更など）がなみ検査に戻る必要性を示している。

4.4 平均値の管理のための一回抜取検査方式

4.4.1 標準偏差が未知の場合

このような管理は、管理される特性の内容が、平均的には、製品のラベルに記載された量、あるいは規制又は法令で定められた量（正味重量、正味量など）、のいずれかに等しいことを保証する目的の検査により実施される。

検査の概要

n は試験に使用されるアイテムの数で表したサンプルサイズである

$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$ はサンプル中の n アイテムのサンプル平均である。

$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$ はサンプル中のアイテムの値の標準偏差である。

α は試験の有意水準であり、管理特性の平均量が実際には表示値以上であるときに、表示値未満であると誤って結論する確率である²⁹。

t_α は有意水準 α に対応する、自由度 $n-1$ のスチューデント t 分布の値である。

M はロットの平均値の表示値である。

表 20：スチューデントの分布から選択した t 値

サンプル数	t 値 ($\alpha=5\%$)	t 値 ($\alpha=0.5\%$)
5	2.13	4.60
10	1.83	3.25
15	1.76	2.98
20	1.73	2.86
25	1.71	2.80

²⁹ 一般的には、 α は 5% か 0.5% である。

30	1.70	2.76
35	1.69	2.73
40	1.68	2.71
45	1.68	2.69
50	1.68	2.68

判定規則

M がコーデックス規格で平均値の最小値として考慮されている

例：全乳中の脂肪含量

下記に当てはまればロットは合格となる

$$\bar{x} \geq M - \frac{t_{\alpha} \times s}{\sqrt{n}}$$

他の場合は不合格となる。

表 20 は選択したサンプルサイズと 5%および 0.5%の α に対するスチューデント分布の t 値を示す。

M がコーデックス規格で平均値の最大値として考慮されている

例：ダイエットラスクのナトリウム含有量

下記に当てはまればロットは合格となる

$$\bar{x} \leq M + \frac{t_{\alpha} \times s}{\sqrt{n}}$$

他の場合は不合格となる。

M がコーデックス規格で平均値の最小値及び最大値のいずれでもないとして考慮されている

例：乳児用食品中のビタミン C

下記に当てはまればロットは合格となる

$$M - \frac{t_{\alpha/2} \times s}{\sqrt{n}} \leq \bar{x} \leq M + \frac{t_{\alpha/2} \times s}{\sqrt{n}}$$

他の場合は不合格となる。

4.4.2 標準偏差が既知の場合

このような管理は、管理される特性の内容が、平均的には、製品のラベルに記載された量、あるいは規制又は法令で定められた量（正味重量、正味量など）、のいずれかに等しいことを保証する目的の検査により実施される。

検査の概要

n は試験に使用されるアイテムの数で表したサンプルサイズである

$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$ はサンプル中の n アイテムのサンプル平均である。

σ は既知の標準偏差である。

α は試験の有意水準であり、管理特性の平均量が実際には表示値以上であるときに、表示値未満であると誤って結論する確率である。

u_α は有意水準 α ³⁰ に対応する、標準正規分布の値である ($u_{0.05}=1.645$ 、 $u_{0.005}=2.576$)。

M はロットの平均値の表示値である。

判定規則

M がコーデックス規格で平均値の最小値として考慮されている

例：全乳中の脂肪含量

下記に当てはまればロットは合格となる

$$\bar{x} \geq M - \frac{u_\alpha \times \sigma}{\sqrt{n}}$$

他の場合は不合格となる。

M がコーデックス規格で平均値の最大値として考慮されている

例：ダイエットラスクのナトリウム含有量

下記に当てはまればロットは合格となる

$$\bar{x} \leq M + \frac{u_\alpha \times \sigma}{\sqrt{n}}$$

他の場合は不合格となる。

M がコーデックス規格で平均値の最小値及び最大値のいずれでもないとして考慮されている

例：乳児用食品中のビタミン C

下記に当てはまればロットは合格となる

$$M - \frac{u_{\alpha/2} \times \sigma}{\sqrt{n}} \leq \bar{x} \leq M + \frac{u_{\alpha/2} \times \sigma}{\sqrt{n}}$$

他の場合は不合格となる。

第 5 項 バルク原料の計量規準型検査のための抜取検査方式の選択：標準偏差既知 (ISO/FDIS 10725 ならびに ISO 11 648-1 参照)

³⁰ 一般的には、 α は 5%か 0.5%である。

5.1 一般

通常、5.1 で述べる抜取検査方式は、同一工程からの連続したシリーズであるロットにのみ適用されるべきである。しかしながら、以下に述べる抜取検査方式は（切替ルールを含めて）、同一の工程から製造された孤立ロットについて、長期間にわたって品質データが採取された場合に利用可能である。

本規格は、単一の品質特性のロット平均の推定値が、ロットの合否を決定する主要要因である状況での、計量規準型抜取検査方式の要件を扱う。本規格中で示す抜取検査方式は、品質特性が正規分布している状況を扱う。しかし、サンプルの総平均の分布は、サンプルサイズが非常に小さくない限り、通常は正規分布に非常に近いので、使用者は正規性からの逸脱についてあまり深く考える必要はない。

規格は以下の状況に適用される。

- ・連続したシリーズのロット
- ・孤立したロット（品質特性の各標準偏差値が既知であり、安定していると考えられる場合。例えば、購入者にとってはロットは孤立しているが、供給者が製造した連続したシリーズの一部であると考えられるとき）。
- ・規定された品質特性 x が連続量として測定できる場合
- ・品質特性が安定し、標準偏差が既知である場合
- ・液体、固形物（顆粒及び粉末）、乳剤、懸濁物を含む種々のバルク材料。
- ・1 個の限度値が規定されている場合（しかし、特別な状況下では、本規格は 2 つの限度値が規定されている場合にも適用できる。）

5.2 個々のロットの検査のための標準抜取検査手順

手順に含まれる手順をまとめて以下に示す：

- ・抜取検査方式の選択

特にバルク原料の検査では、抜取検査方式の選択に以下の段階が含まれる：

－標準偏差、コスト、生産者リスク品質、消費者リスク品質、識別距離の確立（2.2.12 の定義参照） 訳注 2.2.12 は正しくは 2.2.13

コンポジットサンプルの標準偏差 (S_c) とテストサンプルの標準偏差 (S_r) の管理図の両方に、管理外の点が無く、標準偏差の安定性を疑う証拠が他になければ、標準偏差はすべて安定していると考えられる。標準偏差の確認と再計算の方法は、管理図の活用を含んで、ISO/CD 10725-2.3 の第 12 項に示されている。

許容値の規定

許容値

最小基準が規定されている場合、下側許容値は次式で与えられる：

$$x_{L.} = m_A - 0.562D$$

最大基準が規定されている場合、上側許容値は次式で与えられる：

$$\bar{x}_U = m_A + 0.562D$$

m_A は生産者リスクである

D は識別距離である

- ・ロットからのインクリメントの抜取

代表的サンプリング方法とともに、適切なサンプリング器具を用いて、 n_i 個のインクリメントを採取すべきである（ i は、 i 番目のインクリメントである）。

- ・一つ以上のコンポジットサンプルの調製

n 個のインクリメントを合わせて n_c 個のコンポジットサンプルを作成する。（奇数インクリメント全てから1つのコンポジットサンプルを、偶数インクリメント全てから2つ目を作り、2重サンプルとするのが推奨される経済的手法である）。

- ・テストサンプルの調製

それぞれのコンポジットサンプルから、適切な粉碎／磨砕、分割、及び混合処理によって、指定された量と粒子サイズの n_t 個のテストサンプルを作成する。

- ・測定用テストポーションの抜取

テストサンプルから、指定された量の n_m 個のテストポーションを抜き取る。

- ・テストポーションの規定された品質特性の測定

それぞれのテストポーションを1回測定し、ロットあたり $n_c \cdot n_t \cdot n_m$ 個の測定値を得る。

- ・合否判定

n_c 個のコンポジットサンプル平均（ n_m 個の測定結果から計算したサンプル平均 n_t 個から計算される）の総平均（ \bar{x} ）を計算する。

- 1個の最小基準が規定されている場合

$\bar{x} \geq \bar{x}_L$ の場合、ロットは合格

$\bar{x} < \bar{x}_L$ の場合、ロットは不合格

- 1個の最大基準が規定されている場合

$\bar{x} \leq \bar{x}_U$ の場合、ロットは合格

$\bar{x} > \bar{x}_U$ の場合、ロットは不合格

- 2個の限界基準が規定されている場合

$\bar{x}_L \leq \bar{x} \leq \bar{x}_U$ の場合、ロットは合格

$\bar{x} < \bar{x}_L$ か $\bar{x} > \bar{x}_U$ の場合、ロットは不合格

第6項

参考文献

1. Micro-organisms in Foods. 2. Sampling for microbiological analysis : Principles and specific applications ; International Commission on Micrological Specifications for Foods, ICMSF, 1986, ISBN, 1986, 0-632-015-67-5.
2. Cochran, WG : Sampling Techniques, 3rd Edition, Wiley, New York, 1977
3. Duncan, AJ : Quality Control and Industrial Statistics, 5th Edition, Irwin, Homewood, IL, 1986
4. Montgomery, DC : Introduction to Statistical Quality Control, 4th Edition, Wiley, NewYork, 2000
5. NMKL Procedure N°12 : Guide on Sampling for Analysis of Foods, 2002

測定の不確かさに関するガイドライン

緒言

個々の分析結果に付随する不確かさについて注意を払い、またそれを推定することは、分析者にとって重要なことであり、このことは、ISO/IEC 17025:1999 の要求事項となっている。測定値の不確かさは多数の手順から生じる。Codex の目的のために、食品の分析機関は、管理状態にあること¹、可能であれば共同試験に諮られた、あるいはバリデートされた分析法を使用すること、分析法を日常試験に使用する前に、その適用性を確認する必要がある。従って、そのような分析機関は、分析値の不確かさを推定するために、種類の範囲の分析データを利用することができる。

本ガイドラインは定量分析についてのみ適用可能である。

大部分の定量分析結果は、 $a \pm 2u$ もしくは $a \pm U$ として得られる。ここで、 a は分析対象物質濃度の真値の最適な推定値(つまりは分析結果)であり、 u は標準不確かさ、 $U(2u$ に等しい)は拡張不確かさである。範囲 $a \pm 2u$ は、95%の信頼水準で真値が見いだされる幅である。 U あるいは、 $2u$ として表記される値は、通常分析者によって使用され、報告される値であるため、これ以降、これらの値を「測定値の不確かさ」と呼ぶ。測定値の不確かさは、いくつかの異なる方法により推定される。

用語の定義

測定値の不確かさの国際的な定義は以下の通り。

「分析の結果に付随し、また、合理的に測定量²に結びつけることが可能な値のばらつきを特徴づけるパラメーター」

注記

1. パラメーターとしては、例えば、標準偏差(あるいは、その複数倍として与えられる値)または、宣言された信頼区間の幅の半分がありうる。
2. 一般に、測定値の不確かさは、多くの構成成分を含んでいる。これらの成分のあるものは、一連の分析により得られた結果の統計分布から評価され、実験的に求めた標準偏差により特徴づけられる。同様に標準偏差で特徴づけ得る他の成分は、実験もしくはその他の情報に基づいて仮定した、確率分布から評価される。
3. 分析値は分析対象量の値の最良推定値であり、不確かさの全ての成分が、補正や参照標準に伴う成分のような系統的効果から発生される不確かさを含めて、そのばらつきに寄与していると理解されている。

提言

1. 全ての分析結果に付随する、測定値の不確かさが推定される。

¹ Codex GL27-1997 「食品輸出入に関わる試験室の能力評価ガイドライン」に概略が示されている。

² 計測における基本的な一般用語集(IVM), ISO 1993, 2nd Edition

2. 測定値の不確かさは、ISO(1)や EURACHEM(2)により記述されたように、多数の方法によって推定可能であろう。これらの文書では、構成成分ごとに不確かさを推定し合算する方法 (component-by-component approach)、分析法のバリデーションデータ、内部精度管理データ、技能試験データに基づく手法が推奨されている。ISO によって推奨されている component-by-component approach の他に、データが利用可能であり、不確かさ推定に使用できるならば、ISO の方法を使って不確かさを推定することは必須ではない。多くの場合において、IUPAC/ISO/AOAC INTERNATIONAL(3)もしくは ISO 5725(4)のプロトコールに規定された、試験室数及びマトリクス数で実施された試験室間試験(collaborative study)により、全不確かさが決定されるだろう。
3. 測定値の不確かさ及びその信頼水準は、要求に応じて、分析結果の使用者(顧客)が利用できるようにしておかなければならない。

参考文献

1. “Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement”, ISO, Geneva, 1993.
2. EURACHEM/CITAC Guide Quantifying Uncertainty In Analytical Measurement (Second Edition), EURACHEM Secretariat, BAM, Berlin, 2000. This is available as a free download from <http://www.eurachem.ul.pt/>
3. “Protocol for the Design, Conduct and Interpretation of Method Performance Studies”, ed. W.Horwitz, *Pure Appl. Chem.*, 1995, 67, 331-343.
4. “Precision of Test Methods”, Geneva, 1994, ISO 5725, Previous editions were issued in 1981 and 1986.

国際純生応用化学連合

分析試験室を対象とする品質保証システム調和のための
分析、応用、臨床、物理化学部局間調査委員会*

単一試験室による分析法バリデーションのための
調和ガイドライン

『IUPAC：国際純正応用化学連合技術報告書』

1999年11月4日-5日、ハンガリー、ブダペストにて IUPAC、ISO、AOAC International
の後援により開催された、分析試験室のための品質保証システムのハーモナイゼーション
に関する国際シンポジウムの結果から作成

発行作成者：マイケル・トムプソン¹、スティーブン L.R.エリソン²、ロジャー・ウッド³
†

- 1 ロンドン大学パーベック・カレッジ、化学科。英国、ロンドン、WCIH OPP
- 2 英国政府化学者試験室。英国、ミドルセックス TW11 OLY、テディントン、
クイーンズロード
- 3 食品基準庁。英国、ノリッジ、コロニー、ノリッジ・リサーチ・パーク、
食品調査研究所気付、NR4 7U

*1997年～2000年実行委員会のメンバーは、以下の通りである。

議長：A. ファジゲルジ、1997年～、(国際原子力機関、オーストラリア)；
メンバー：K.ベクナット (ノルウェー)；カルメン・カマラ (スペイン)；K.カマン (ドイツ)；ジ
ュエッテ・モリン・クリステンセン (デンマーク)；S・コーツ (AOAC インターナショナル、米国)；
P.ド・ピエーブル (ベルギー)；S. L. R.エリソン (英国)；T.ギルス (米国)；J.フラビー (ハンガ
リー)；D.G.ホウルコム (英国)；P.T.ホーランド (ニュージーランド)；W.ホリッジ (米国)；A.
カナー (スウェーデン)；H.クリッチ (ドイツ)；E.A.メアー (ベルギー)；C.ニエト・ド・カスト
ロ (ポルトガル)；M.パーカニー (スイス)；J.パウヴルス (ベルギー)；M.トムプソン (英国)；
M.J.ヴァーネンゴ (アルゼンチン)；R. ウッド (英国)

* IUPAC の正式な許可なしに電子手段による本書の再版、復刻、あるいはその保管ならびに宣伝、またはそのどちら
もが許される条件は、著作権記号©、IUPAC の名前、発行年度に加えて、出典の根拠が十分伴う謝辞がはっきりと目
に見えるものであること。別の言語に翻訳したものの出版は、IUPAC 関連の全国加盟組織から事前承認という特別の条
件を受けなければいけない。

単一試験室による分析法バリデーションのための調和ガイドライン

IUPAC 技術報告書

要約：分析法バリデーションは、分析化学における品質保証の包括的なシステムに必要な要素として一般に認められた手段の一つである。これまで、ISO、IUPAC、AOAC インターナショナルは共同して、「分析方法の性能研究の設計、実行、解釈」[1]、「(化学) 分析試験室の技能試験」[2]、「分析化学試験室の内部品質管理」[3]、「分析測定における回収率情報の使用」[4]に関して合意を得たプロトコル（実施手順）、もしくはガイドラインを作成した。これらのプロトコル／ガイドラインを作成した作業部会は、単一試験室による分析法バリデーションについてのガイドラインの準備を IUPAC により委託された。これらのガイドラインは、分析法の十分なバリデーションを保証するために用いるべき手順の最低限度の要件を提供する。

本ガイドラインの草案は、化学試験室の品質保証システムの調和に関する国際シンポジウムで論議された。シンポジウムの議事録は英国王立化学協会によって出版された。

目次

- 1 序論
 - 1.1 背景
 - 1.2 既存プロトコル、規格、指針
 - 2 定義及び用語
 - 2.1 一般
 - 2.2 本ガイドラインのみに用いられる定義
 - 3 分析法バリデーション、不確かさ、品質保証
 - 4 分析法バリデーションの基本原則
 - 4.1 分析法バリデーションの仕様と範囲
 - 4.2 仮定の検定
 - 4.3 分析における誤差原因
 - 4.4 分析方法及び試験室の効果
 - 5 バリデーションの実施
 - 6 バリデーションの範囲
 - 7 推奨事項
- 付録 A：分析性能特性検討のための必要条件に関する注
- A1 適用性
 - A2 選択性
 - A3 検量線及び直線性
 - A3.1 直線性及び切片
 - A3.2 一般的マトリックス効果試験
 - A3.3 最終検量操作
 - A4 真度
 - A4.1 真度の推定
 - A4.2 真度実験の条件
 - A4.3 真度実験のための参照値
 - A4.3.1 認証標準試料(CRMs)
 - A4.3.2 標準試料
 - A4.3.3 標準分析法の使用

A4.3.4 添加／回収率の使用

A5 精度

A6 回収率

A7 範囲

A8 検出限界

A9 定量限界

A10 感度

A11 頑健性

A12 目的への適合性

A13 マトリックスによる変動

A14 測定の不確かさ

付録 B バリデーション試験における不確かさ推定に関する追加的考察

B1 検出感度分析

B2 判定

参考文献

1. 序論

1. 1 背景

あらゆる分析分野において、国内及び国際規制を遵守していくためには、信頼性のある分析法が必要である。従って、試験室が必要とされる品質のデータを提供できる能力があること、あるいは現在提供していることを保証するためには、そのための適切な手段を採用しなければならないことが国際的に認められている。そのような保証の手段には、以下に挙げるような内容が含まれる。

- バリデートされた分析法の使用；
- 内部品質管理手順の使用；
- 技能試験への参加；
- 国際規格、通常 ISO/IEC 17025 による認定。

ISO/IEC 17025 の認定を得るためには、上記の事項の他に技術的及びマネジメントの要件に従う必要があり、特に測定の特異性の確立が求められていることに留意すべきである。

このような理由から、試験室が信頼性の高い分析データを作り出すためには、分析法のバリデーションを実施することは必須である。上のリスト中の、バリデーション以外の事項については、これまでに IUPAC の分析試験室品質保証計画のための分野間作業部会が、分析法の性能研究 [1]、技能試験[2]、内部品質管理[3]に関するプロトコル／ガイドラインを作成しており、その中で詳細に扱われている。

さまざまな分野、特に食品分析の分野では、「完全にバリデートされた」分析法を使用しなくてはならないと法律で規定されている [5, 6]。分析法の「完全な」バリデーションは、一般に試験室間分析法性能試験（コラボ調査、あるいはコラボ試験としても知られている）によって行われる。コラボ試験による分析法の完全バリデーションのために、国際的に認められたプロトコルが確立されている。代表的な手順として、国際調和プロトコル [1]及び ISO の手順[7]がある。このようなプロトコル／規格では、分析法を完全にバリデートするためのコラボ試験で必要とされる、最小限の試験室の数と試料の数を規定している。しかし、分析法を完全にバリデートすることが、常に現実的あるいは必要とは限らない。そのような状況では、「単一試験室による分析法バリデーション」が適切であろう。

以下のような状況では、単一試験室による分析法バリデーションが適切と考えられる。

- 費用のかかる正式なコラボ試験の前に、分析法の実行可能性を確認するため
- コラボ試験データが入手できない場合、あるいは正式なコラボ試験の実施が現実的でない場合に、分析法の信頼性に関する証拠を提供するため
- 既存のバリデートされた分析法が正確に使用されていることを保証するため

試験室内で分析法の特性を評価する場合には、どの特性を評価するかを正確に決定し、顧客と合意しておくことが重要である。また、評価すべき特性が法律によって規定されていることも良くある（たとえば、食品での動物用医薬品及び残留農薬）。このような場合には、試験室が行う評価の範囲は、法律の要件に適合していなくてはならない。

多数の試験室が同じ分析法を使用して、一定のマトリックス中の安定化合物を定量している分野もある。多くの試験室がコラボ試験された適切な分析法を利用できるようになるなら、分析法をバリデートするためのコラボ試験費用は正当と認められるだろう。コラボ試験された分析法を使えば、それぞれの試験室が分析法を日常検査に採用する前にバリデーションする必要がなくなり、バリデーション作業に費やす労力は大幅に軽減されるだろう。コラボ試験された分析法を、その方法が意図している目的にふさわしく使用するときには、試験室は、その分析法が明言している性能特性に到達していることを示ささえすればよい。このような分析法を正しく使用していることを検証するためのコストは、単一試験室による分析法バリデーションのコストと比べるとかなり低い。ある特定の分析法をコラボ試験でバリデートした後に、その方法を採用する試験室が分析性能を検証するための総費用は、同じ分析法を多数の試験室がバラバラにバリデーションして評価するための費用よりも小さいことが多い。

1.2 既存プロトコル、規格、指針

分析法バリデーションと不確かさに関する多数のプロトコル及びガイドライン[8-19]が作成されており、特に AOAC インターナショナル、ハーモナイゼーションに関する国際会議 (ICH)、Eurachem の文書が有名である：

- AOAC の統計マニュアル[13]。コラボ試験に先立つ単一試験室での評価のためのガイドランスを含む。
- ICH テキスト[15]及び方法論[16]。これは、医薬品承認申請のために使用する試験に必要な最小限のバリデーションを規定している。
- 分析法の目的への適合性：分析法バリデーション及び関連項目についての試験室ガイド (1998) [12]
- 分析測定の不確かさの定量化 (2000) [9]

1997 年 12 月の食糧管理のための分析法のバリデーションに関する FAO (国連食糧農業機関) と IAEA (国際原子力機関) の合同専門家会議において、分析法バリデーションが広範囲に議論され、その報告書が入手可能である[19]。

本ガイドラインは、上記の文書の科学的原則の必須な要素を統合し、国際的な承認を受けるための情報を与え、さらに単一試験室の分析法バリデーションを最良に実施するための方法を示す。

2 定義及び用語

2.1 一般

本文書で使用する用語は、可能な限り ISO 及び IUPAC の定義を尊重する。以下の文献には、関連する定義が含まれている。

- IUPAC: 『化学専門用語解説』第 2 版 (『ゴールド・ブック』)
A.D・マックノウトならびに A・ウィルキンソン、1997 年。
- ISO: 『度量衡学における基本的一般的な国際専門用語集』1993 年。

2.2 本ガイドラインのみに用いられる定義

相対不確かさ：相対標準偏差として表された不確かさ。

バリデートされた範囲：分析法がバリデートされた濃度範囲。

3 分析法バリデーション、不確かさ、品質保証

分析法バリデーションでは、まず分析法の基礎となる仮定を検定するための試験を行う。次に、試験で確立された分析法の性能特性を文書とし、その分析法が特定の分析目的に適合しているかどうかを示す。分析法の代表的な分析性能特性は、適用性、選択性、検量、真度、精度、回収率、操作範囲、定量限界、検出限界、検出感度、頑健性である。測定の不確かさと目的への適合性を、これらの特性に加えることができる。

厳密に言えば、分析法バリデーションは、「分析法」と言うよりむしろ「分析システム」に適用されるべきである。分析システムの構成要素は、定義された分析法のプロトコル、分析対象物質の規定の濃度範囲、及び検体の特定されたタイプの組み合わせである。本文書では、「分析法バリデーション」は全体として分析システムに適用されるとしている。特に分析手順について述べる場合には、「プロトコル」と呼ぶ。

本文書では、分析法バリデーションを、内部品質管理（IQC）あるいは技能試験のような継続する活動とは別個とみなしている。分析法バリデーションは1回だけ実施されるか、その分析法が使用される期間中少ない回数に実施される作業で、これからその分析法が提供する性能を示す。IQCは、長期間にわたって実施され、実施時点で分析法がどのように機能しているかを示す。従って、IUPAC ハーモナイゼーションプログラム[3]では、IQCを別個の活動として扱っている。

分析法バリデーションに興味の対象としている定量的特性は、分析結果から得られる精確さに関連している。この意味で、分析法バリデーションは測定の不確かさの推定と同じであるというのは、一般的に正しい。長年にわたり、バリデーションの目的のため、上に挙げた個々の項目によって、分析性能特性のさまざまな面を示すことが慣例となっているので、ガイドライン中でもそのパターンを反映している部分が多い。しかし、測定の不確かさは目的への適合性と試験結果の信頼性の両者の基本的な指標である。今後、不確かさへの信頼が増せば、不確かさ推定の手段としてバリデーションを行う分析化学者が増加するだろうし、現場ではすぐに実行したいと望む人もいるだろう。この理由から、付録Aでは測定の不確かさを分析法の1つの性能特性として簡潔に取り上げ、付録Bでは他で扱わないいくつかの手順についてのガイダンスを追加した。

4 分析法バリデーションの基本原則

4.1 分析法バリデーションの仕様と範囲

バリデーションが適用される分析法とは、特定されたタイプの試料中の、特定された濃度範囲の、特定された分析対象物質の定量のための、明確に記述されたプロトコルである。さらにそのプロトコルの使用目的も特定されている。バリデーションでは、その分析法が適用される試料及び分析対象物質濃度の全範囲で、分析法が使用目的から判断して充分機能していることを確認しなくてはならない。従って、バリデーションを実施する前に、目的への適合性を評価する規準を明確にすると共に、評価すべき特性がどれかを完全に特定しておかなければならない。

4.2 仮定の検定

バリデーションは、分析法の目的への適合性を示し、性能を表す数字を提供する。これらの数字は、バリデーションデータの実用的利用の主要部分である。これに加えて、分析法の基礎となっている仮定を客観的に検定する機能も持っている。たとえば、ある試験結果が単純な直線で表される検量関数により計算されるなら、その分析には重大なバイアス

がなく、得られる応答は分析対象物質濃度に比例していて、対象とする濃度範囲全体にわたって偶然誤差のばらつきが一定であるということが、暗黙のうちに仮定されている。ほとんどの状況では、分析法を開発している期間中と、その後の長期間の使用中に蓄積された経験に基づいて、このような仮定がされているので、この仮定は合理的で信頼に足ることが多い。そうではあっても、適切な測定科学は検定された仮説に基づくべきである。この理由から、多くのバリデーションは統計的な仮説検定に基づいている。分析法の原則についてなされた合理的仮定には、重要な欠点がないことを確認するのが、検定の目的である。

この文章は一見難解であるが、この実践は重要である。ある仮定が正しいことを「証明する」よりも、信頼できる仮定条件からの大きな乖離を確認するほうが容易である。そのため、(ガスクロマトグラフィー分析、あるいは酸分解法のような)特定の技術が、長年にわたり広い範囲の分析対象物質及びマトリクスについて、うまく使用されてきたならば、比較的簡単な試験により、念のために確認するようなバリデーションが正当とみなされる。反対に、使用経験があまりない技術では、その基づいている仮説が、ある事例に適切に適用されることの確固たる根拠を、バリデーションにより提供しなくてはならない。このため、バリデーションでは適用範囲全体の詳細な調査が必要となる。このように、事例によって、必要とされるバリデーションの範囲は変化し、その分析法で使用している分析技術の経験の蓄積に依存する部分がある。

以下の議論では、試験室が対象となる分析技術に十分習熟していることが前提とされており、その上で、有意差検定によって、特定のプロトコルが根拠としている仮定を否定する強い証拠がないことを確認することが当然とされている。不慣れな測定技術あるいは確立されていない技術については、より厳密な確認が必要になることに留意すべきである。

4.3 分析における誤差原因

分析測定の誤差は、異なる原因¹及び組織の、異なったレベルから発生する。(分析対象物質の特定濃度における)これらの原因を記述する有用な方法は、以下の通りである²[24]:

- 測定の偶然誤差 (併行精度)
- ラン効果 (一回のランではバイアスとして、複数のランにわたっては偶然の変動と見なされる)
- 試験室効果 (一試験室ではバイアスとみなされる)
- 分析法のバイアス
- マトリクス変動効果

ここに挙げた原因は必ずしも独立とは言えないが、このリストにより、バリデーションが誤差原因のどの範囲を扱っているかを確認することができる。

併行精度 (ラン内) の項は分析のラン内での変動の寄与を含む。併行精度には、良く知られた重量及び容量の誤差、試料の不均一さ、分析中の化学的な処理の変動が含まれる。併行精度は、併行してくり返した分析結果のバラツキとして容易に理解される。ラン効果は併行分析のバラツキ以外の、分析システムの日毎の変動を説明する。これには、分析者の違い、試薬のロットの違い、試験装置の再検量、試験室環境 (たとえば温度変化) の違

¹バルク試料からの試験室用サンプル調製に伴う、厳密な意味でのサンプリングの不確かさは、本文書における考察には含めない。試験室用サンプルから分析試料を抜き取ることに伴う不確かさは、測定の不確かさと分離できないので、その後の分析の各段階に自動的に含まれる。

²他の多くの分類方法あるいは「誤差の分割」も使用でき、特定の誤差の原因を詳細に研究する、あるいは異なる状況範囲にわたって調べるためには、役に立つ可能性がある。例えば、ISO 5725 の統計モデルは、一般に試験室とラン効果を結合しているが、ISO GUM における不確かさの推定手順は分割され測定可能なそれぞれの影響の評価に適している。