

<i>Commodity</i>	<i>Provision</i>	<i>Method</i>	<i>Principle</i>	<i>Type</i>	<i>CODEX STAN</i>
Margarine	Fat	IUPAC 2.801	Gravimetry	I	32 (revoked)
	Milkfat	CAC/RM 15-1969	Titrimetry	I	
	Sodium chloride	AOAC 971.27 (Codex general method)	Potentiometry	II	
	Vitamin A	AOAC 960.45	Spectrophotometry	II	
	Vitamin D	AOAC 936.14	Bioassay	II	
	Vitamin E	IUPAC 2.411	TLC followed by spectrophotometry or GLC	II	
	Water	CAC/RM 17-1969 (described in the Standard)	Gravimetry	I	
Minarine	Fat	IUPAC 2.801	Gravimetry	I	135 (revoked)
	Milkfat	CAC/RM 15-1969 (described in the Standard)	Titrimetry	I	
	Sodium chloride	AOAC 971.27 (Codex general method)	Potentiometry	II	
	Vitamin A	AOAC 960.45	Spectrophotometry	II	
	Vitamin D	AOAC 936.14	Bioassay	II	
	Vitamin E	IUPAC 2.411	TLC followed by spectrophotometry or GLC	II	
	Water	CAC/RM 17-1969	Gravimetry	I	

(c)-4 Methods of analysis that are no longer available/accessible (e.g. ex-RM methods) (CX/MAS 16/37/7, para 30 item 1)

29. The CCMAS decided to revoke all RM numbers and replace them with the reference or the text of the methods (ALINORM 97/23, para 52, 22nd CAC report, para 145). Most of the ex-RM methods were replaced accordingly. However, some of them are still retained in CODEX STAN 234 while their references were no longer accessible (e.g. CAC/RM 52 for mineral oil, CAC/RM55-1976 for fat).

30. The CCMAS is invited to consider how to deal with these methods.

<i>Commodity</i>	<i>Provision</i>	<i>Method</i>	<i>Principle</i>	<i>Type</i>	<i>CODEX STAN</i>
Raisins	Mineral oil	CAC/RM 52	Extraction and separation on alumina	II	67
Soy protein products	Fat	CAC/RM 55-1976 - Method 1	Gravimetry (extraction)	I	175
Vegetable protein products	Fat	CAC/RM 55-1976 - Method 1	Gravimetry (extraction)	I	174
Special foods	Fat	CAC/RM 55-1976	Gravimetry (extraction)	I	181, 203

CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION



Food and Agriculture
Organization of the
United Nations



World Health
Organization

Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Rome, Italy - Tel: (+39) 06 57051 - E-mail: codex@fao.org - www.codexalimentarius.org

Agenda Item 9
CX/MAS 16/37/9
December 2015

測定結果の不確かさの求め方
(Procedure for determining uncertainty of measurement results)

1. 緒言

35回の会合において、Codex 分析・サンプリング法部会は、サブサンプリング、試料調製、そして分析を含む測定結果の不確かさ(uncertainty of measurement results)の求め方について(情報提供文書を)整備することに合意した。

ISO/IEC 17025によれば、試験所は測定の不確かさ(uncertainty of measurement)を推定する手順を持ち適用しなければならない。この情報提供文書は、規定にすることなく、測定の不確かさ推定の手順を提供する。この文書に示された手順は、日々の様々な状況下で適用可能な、実践的な例として取り扱われるべきである。不確かさ推定について網羅的な手順を定めるようなことはできず、特殊な状況下では、他の合理的な手順が適用される場合もあるだろう。さらに、法的な要件によって測定の不確かさの推定に関する特別の規則が設けられている場合には、適用されない(例えば、経験的な Horwitz 式による不確かさ推定が法的な要件となっているような場合)。たくさんある分析の状況でできるだけ考慮するために、分析法の異なる分類ごとに手順は準備される。ANOVA(一元配置分散分析)によって解析される多因子の実験計画やモンテカルロシミュレーションによる分散の伝播をこの文書では取り扱わないが、参考文献を提供する。

測定の不確かさ推定に加え、この文書では測定の不確かさに依存する幾つかの実際的な問題点の解決策を示した。

- ・推定した精度データの安定性と妥当性の確認
- ・測定の不確かさを考慮した、新旧分析法の同等性あるいは、校正のための新旧標準物質の確認

2. 基本方針

ISO/IEC 17025 は、試験において、測定の不確かさ推定に関する多様なアプローチを認めている。

- ・試験所は測定の不確かさ推定の手順を持ち適用しなければならない
- ・試験方法の特性が厳密であり、度量衡的にまた統計学的に妥当な測定値の不確かさの算出の妨げになるような場合には、試験所は少なくとも不確かさの全成分の特定と合理的な推定を試みなければならない。
- ・測定の不確かさの合理的な推定は、分析法の性能に関する知見や測定のスコープに基づいて行わなければならない、例えば過去の経験や妥当性確認のデータを用いなければならない。
- ・測定の不確かさを推定する際、与えられた状況下で重要な全ての不確かさの成分を適切な方法を用いて考慮しなければならない(測定の不確かさに寄与するソースには、必ずしも限定されるわけではないが、参照標準や参照物質、方法や機器、試験環境、試

験あるいは校正される対象の特性と状態、分析者が含まれる)。

・さらに詳しい情報は、ISO 5725 や測定における不確かさの表現ガイド(GUM)を参照のこと。

本文書は、ISO/IEC 17025 のアプローチを考慮している。測定の不確かさ推定のコンセプトは、国際的に推奨されているガイド(Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM) , the EURACHEM / CITAC Guide CG 4: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement and the JCGM 200:2008: International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms (VIM))に基づいている。これらの国際ガイドは相互に関係し合っている。

3. 測定の不確かさの評価 (Evaluation of measurement uncertainty)

測定の不確かさは試験結果のパラメータである。測定の不確かさは、分析の工程を考慮した分析法の精度データに基づいている。分析の工程には、サブサンプリング、試料調製、そして機器分析が含まれるだろう。不確かさの成分は誤差の伝播法則に従って合成される。基本的に、精度データのソースは、測定の不確かさの評価において、計算に含める分析の工程を決める。そして、type A 評価と呼ばれる標準不確かさ s_1, \dots, s_N (あるいは相対標準偏差) と type B 評価と呼ばれる標準不確かさとが総標準不確かさ u を求めるために合成される。(type A 評価：分析工程に含まれる 1 つ以上の成分に対する一連の実験的な観察の統計学的な解析。Type B 評価：信頼できる情報をプールして行われる。)

$$u = \sqrt{(s_1^2 + s_2^2 + \dots + s_N^2)} \quad \text{or} \quad u_{rel} = \sqrt{(cv_1^2 + cv_2^2 + \dots + cv_N^2)}^*)$$

この式は、パラメータの和あるいは差によって与えられる測定量、もしくは積あるいは比率によって与えられる測定量を因数にしている。実際には、分析の測定量の多くがパラメータの積あるいは比率によって与えられるため、以下の文章中では、第二の式を使用する。単純に表現するために、因子の相関はないものとして取り扱っている。

単一試験室内での妥当性確認あるいは、試験室間共同実験による妥当性確認により得られた特定の精度データを組合せて使用できることには、実際的な利点がある(試験室間共同実験による妥当性確認により得られた特定の精度データが利用できるようになるのは、特定の試験所の目的への一致度が精度データの検証によって確認された後。) 分析法の特定の区分に従って、以下の手順は整理してある。

3.1 規格分析法

精度データを含む適切な妥当性確認がされていることに、規格分析法の利点はある。一般に規格分析法の妥当性確認データは、多くの場合 ISO 5725 1-6 に従って実施された試験室間共同実験の結果に基づいている。ISO 5725 の背景にある基本的な想定は、規格分析法については、標準手順に従う全ての試験所における併行精度は少なくともほぼ同じであり、そのため、全ての試験所に適用される共通の 1 つの平均併行精度の標準偏差を設定することが認められる。しかし、試験所は、併行条件下での一連の測定を実施することにより、自らが置かれた条件下においても、平均併行精度の標準偏差 S_r が適用可能であることを検証しなければならない(ISO 5725-6)。規格分析法の再現精度の標準偏差 S_R は、 S_r と試験室間の標準偏差 S_L を合成して得られる。(ISO 5725-2)

3.1.1 経験的に決められている規格分析法

経験的な分析法は、存在する分析対象の真の量を絶対的に測定しようという意図を持

たずに、同一の試料を分析する試験所間の比較をもたらす。分析法バイアスあるいはマトリクス効果の補正は、通例によって無視される。ある経験的な分析法について、利用可能な共同実験のデータがある場合、少なくとも単一試験室内の併行精度が評価され、試験室間共同実験の結果から予測されるまたは分析法中に記述されている S_r と比較可能であることが証明されなければならない。すなわち、ある特定の試験所における併行精度の標準偏差は、 S_r より小さいあるいは等しく無ければならない(EURACHEM Example A6)。先見的にバイアスの寄与が無いことを考慮しなければならず、またそのことによって、試験室間共同実験あるいは分析法の記載から得られる相対的な再現精度の標準偏差(すなわち変動係数) CV_R を、分析対象の適切な濃度範囲における相対標準不確かさ U_{rel} として使用することが適切となる(EURACHEM 7.6.3)。

多くの場合、均質化済みの試料を提供する試験室間共同実験は、試料調製の過程(例えば、混合や乾燥といった)を含んでいない。そのため、分析部分の不確かさへの寄与には、寄与分が重大な(すなわち、寄与分が CV_R の 1/3 を超えるような)要素について、追加して考慮しなければならない(EURACHEM 7.2.2)。

試料調製の不確かさへの寄与：特定バッチの 1 つのサブサンプルは、現実的に可能なより多数のパーツ(十分な統計的検出力を得るためには最低でも 10 パーツ)に分けるべきである。各パーツは、別々に調製すべきであり、別々に調製された試料は、試料調製の相対標準偏差 CV_p を得るために、同一の分析条件下(すなわち、同じ校正に従った短い期間)で分析されるべきである。相対的な標準不確かさは、次の式で与えられる。

$$U_{rel} = \sqrt{CV_R^2 + CV_p^2}$$

試験室間共同実験では均質試料が提供されるが、試験室試料の不均質性が重大である場合には、サブサンプリングによる不確かさへの寄与を考慮しなければならない。試験室試料の不均質性が重大であるかは、ISO 13528 Annex B にある均質性のチェックや、相対的なサブサンプル間の標準偏差 CV_{S_s} と規格分析法の技能試験における評価値 CV_o (σ は Z-スコアの推定に使用される)に対する相対標準偏差の比較によって評価することができるだろう。もし、 $CV_{S_s} \leq 0.3 CV_o$ であれば、試験室試料は均質であると考えて良いだろう。

サブサンプル間の標準偏差 S_s は、ISO13528 Annex B1 に与えられている手順や、ISO 13528 Annex B3 に与えられている式によって推定することができるだろう。

試験室試料からランダムに抜き取られるサブサンプルの数 (g) は、10 以上である。

- ・分析試料間の差を最小限にするための試験対象(test material)にとって適切な技術を使用し、各サブサンプルから 2 つの分析試料を準備する。

- ・2 g の分析試料 2 つをランダムにとり、一連全ての操作が併行条件下で行われるように分析して結果を得る。

- ・全平均 \bar{x} 、サブサンプル内の標準偏差 S_w 、そしてサブサンプル間の標準偏差 S_s を計算し、試料の不均質性の相対標準偏差を与える。 $CV_{S_s} = S_s / \bar{x}$

相対標準不確かさ U_{rel} は下式により表現される。

$$U_{rel} = \sqrt{CV_R^2 + CV_{S_s}^2}$$

分析結果の計算式において、不均質性や試料調製の変動によるサブサンプリングの差への影響は、1 を中心とする係数として加味することができる。

3.1.2 経験的でない規格分析法

経験的でない規格分析法では、測定の不確かさ推定において考慮しなければならない真度が、課題の1つとなる。現在の手順は、バイアスが無いことを考慮した状況に適用される。しかしこの想定は、適切な回収実験によって証明されなければならない。経験的な規格分析法に対して、経験的でない規格分析法の多くには、認証標準試料が提供されている。認証標準試料の代替えとして既知濃度の分析対象を添加した試料が考えられるが、分析対象がスパイクした場合と元々試料に含まれていた場合とで挙動が異なるかも知れないことには留意すべきである。

最初に、標準不確かさ u を手順 3.1.1.1 に従い推定する (U_{rel} に分析対象の濃度を掛け合わせて求める)。

回収実験によって得られたバイアス b を標準不確かさと比較し、 $b \ll u$ であれば無視する。そうでなければ、バイアスは重大である (EURACHEM 7.15)

試験室間共同実験において、異なるマトリクスによる影響が考慮されておらず、マトリクスが分析結果にインパクトを与える可能性がある場合、相当する不確かさの寄与分を追加的に考慮しなければならない。原則、マトリクスによる不確かさへの寄与は、ISO 13528 B3 に相当する試験室試料の不均質性による不確かさへの寄与の評価と同一の手順によって推定されるべきである。

この場合、異なるマトリクスから調製した試料(例えば、添加試料)を用いた回収実験が行われるべきである。(分析対象を含まないマトリクスも同時に実験に用いる)

実行可能なより多数のマトリクスの数(g)を 10 以上の数から選ぶ。

- ・分析試料間の差を最小限にするための試験対象にとって適切な技術を使用し、 g 個のマトリクスのそれぞれについて 2 つの分析試料を準備する。

- ・一連全ての操作が併行条件下で行われるようにして分析し、結果を得る。

- ・全平均 \bar{x} 、マトリクス内の標準偏差 S_w 、そしてマトリクス間の標準偏差 S_M を計算し、異なるマトリクス効果の相対標準偏差を与える。 $CV_M = S_M / \bar{x}$

相対標準不確かさ U_{rel} は下式により表現される。

$$U_{rel} = \sqrt{(CV_R^2 + CV_M^2)}$$

CV_P 、 CV_S 、そして CV_M の全ての寄与が重大な場合(すなわち、最大 CV の 1/3 以上である場合)、もし必要であれば、相対標準不確かさ U_{rel} は、4 つの因子の寄与を合成して求める。

$$U_{rel} = \sqrt{(CV_R^2 + CV_P^2 + CV_S^2 + CV_M^2)}$$

バイアスが合成不確かさに比べて重大な場合には、補正の不確かさを正当に斟酌するために、分析結果はバイアスに対して補正されるかも知れないし、観察されたバイアスやその不確かさが分析結果に付随して報告されるかも知れない。補正される場合、バイアスの相対不確かさは、回収実験によって推定されなければならないし、もし必要であればその他の不確かさへの寄与と合成しなければならない。

$$U_{rel} = \sqrt{(CV_R^2 + CV_P^2 + CV_S^2 + CV_M^2 + CV_B^2)}$$

注釈：バイアスの補正の代わりに、分析結果に付随させる不確かさを拡大することでバイアス(これは、バイアスの不確かさではない)の効果を考慮しようとすることは避けなければならない。測定結果の不確かさの評価と、ある量に対してセーフティーリミット

トを付随させることとを混同してはいけない。

3.2 インハウス分析法

規格分析法に対し、インハウス分析法では、公知となった標準的な精度データを利用できない。そのため、広範な妥当性確認のための手順が課題となる。一過的な場合かによらず、妥当性確認は精度データを提供する。インハウス分析法が、相当する規格分析法を変更した方法であっても、精度の推定は、変更による不確かさへの寄与に焦点を合わせるべきである。そのような不確かさの寄与は、試験室間共同実験あるいは規格分析法の文書から得られる相対的な再現精度の標準偏差(すなわち変動係数) CV_R の値と比較すべきである。もし、変更による不確かさの寄与が無視できるならば、 CV_R を標準不確かさ U_{rel} とすることが適切であり、Procedures 3.1 に従って先に進む。

再現精度を推定するための2つの一般的なアプローチ(Type A と Type B)がある。

・Type A: 全ての単一の分析工程(例えば、秤量、乾燥、抽出、希釈、そして計測)の併行精度と関連する校正及びその他の不確かさ要因(参照標準の純度、分析者の経験)の組合せ。

・Type B: 影響を与える全ての因子の自然な変動を許容した比較的長期間にわたる、可能な限りの再現精度の推定。

実際には、これら2つの type の組みあわせが通常必要で使いやすい。

3.2.1 確立されたインハウス分析法

3.2.1.1 Type A 推定

合成標準不確かさを得るために、可能性のある不確かさのソースに付随した不確かさの成分を特定し、標準偏差として定量し、そして適切な規則に従って合成する。不確かさのソースの一例：

- ・標準物質(認証不確かさ/純度)
- ・物理的/化学的な変動 (抽出、誘導体化、化学量論)
- ・分析試料を調製するための測定機器の使用 (天秤、ピペット、温度計など)
- ・分析機器の使用 (安定性、校正、コンタミ)
- ・分析者の経験の違い

手順は、測定量の数式への厳密な当てはめ、すなわち結果と入力量との関係から始める。全てのパラメータの不確かさの妥当性をチェックする。そのため、例えば、試料調製の不確かさは、秤量、均質化、乾燥、抽出、希釈等の個別のステップに分割され、さらに合成される。

$$CV_P = \sqrt{CV_{weigh}^2 + CV_{hom}^2 + CV_{dry}^2 + CV_{extr}^2 + CV_{dil}^2}$$

例えば、秤量そのものの不確かさは、校正とトレーサビリティ(重量の認証不確かさを含む)、それから読み取り(アナログ/デジタル表示)とに分けられた寄与から推定される。

$$S_{weigh} = \sqrt{S_{cal}^2 + S_{read}^2}$$

この文書で十分に記述するためには、Type A 推定の課題は明らかに複雑すぎる。そのため、さらに詳しい情報は、以下を参照のこと。JCGM 100:2008: Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM) and the

3.2.1.2 Type B 推定

このタイプの推定は、影響を与える全ての因子の自然な変動を許容した再現条件下で、可能な限り長期間にわたり実施すべきである。基本的に、このタイプの推定には確定的ではない全ての要素(サブサンプリング、マトリクス、調製と分析)を含まなければならない、十分な統計学的な検出力を得るためには、非常に数多くの実験を要する。そのため、試験室間共同実験と同様の状況(混合し乾燥させた、特定のマトリクスの試料)から開始し、付加的な要素を加えていくことが推奨される。

最終的には、再現精度 CV_R の単一試験室内での推定では、分析の全てのパートが考慮されることとなり、基本的に、相当する規格分析法の妥当性確認を目的とした試験室間共同実験への参加と同じ意味合いになる。単一試験室内での再現精度の推定には、少なくとも、抽出/誘導体化/分解の手順(回収の変動)や校正やトレーサビリティを含む完全な測定の過程が含まれる。

適切な量の分析対象を含む典型的な試料(例えば、均質化され安定性のために乾燥された試料)が、ある一定期間にわたって、可能な限り異なる分析者と装置によって複数回分析されるかも知れない(例えば、品質管理用試料の分析結果)。そのようにして再現条件が検証される(EURACHEM 7.7.2)。

以下の手順を使って推定された相対的な再現精度の標準偏差は、試料調製や異なるマトリクスまたサブサンプリングの効果をカバーしていない、相当する試験室間共同実験により得られた相対的な再現精度の標準偏差と比較することができる。これらの不確かさ成分を考慮するためには、Procedure 3.1 に示されているとおり、それらの不確かさ成分を CV_R と合成すべきである。

バイアスを特定し、バイアスの不確かさを推定するためには、Procedure 3.1.2 に記載のアプローチを適用すべきである。

不確かさが分析対象のレベル(量あるいは濃度)に依存するかも知れない場合には、とにかく ISO/IEC 17025 に従い、適合性判定にとって適切なレベルを含む異なるレベルでの精度実験を実行すべきである。影響の大きさは、異なるレベルにおける分散の一致の程度をみるための F 検定あるいはコクラン検定によって確認できるだろう。

これらの不確かさへの寄与は多くの場合に無視できるが、最終的には、校正標準あるいは参照物質(トレーサビリティ)の不確かさを考慮すべきである。

3.2.1.2.1 ISO 5725-3 アプローチ

適切な norm-consistent アプローチは、ISO 5725-2 に示されている可能な限り実践的な手順と考えられる。このアプローチでは、試験室間共同実験による妥当性確認の相対的な再現精度の標準偏差 S_R は、全参加機関の平均の併行精度の標準偏差 S_r と試験室間の標準偏差 S_L とを合成して得られる。試験室間共同実験のアプローチは、微生物分析法の妥当性確認を扱った ISO 1614 においても適用されている。

ISO 5725-3 によれば、単一試験所において推定された精度は、中間精度と呼ばれ、試験室間共同実験による妥当性確認において推定される再現精度の標準偏差よりは小さく、その一方でその試験所にとってはより実践的である。

典型的な試験試料(均質化され乾燥された試料)が、ある一定の期間、 n 日の異なる日に、異なる分析者によって分析される(新たに抽出し、分解し、校正もし直して)。異なる分析条件をもつ異なる日は、異なる試験所の状況をシミュレートしている。各日、特定の抽出・分解物の k 個の複製が、併行条件下(短期間に同一の機器と構成を使用し同一の測定者によって測定される)で測定され、 $x_{j,\dots,k}$ の結果が得られる。得られた結果が

ら以下のパラメータが計算される。

・各日 i : 複製の結果 $x_{j=1\dots k}$ から平均値 $x_i \text{ bar}$ と併行精度の標準偏差(stddev) s_{r_i} が推定される。

$$\bar{x}_i = 1/k \sum x_{j=1\dots k}$$

$$s_{r_i} = \text{stddev}(x_{j=1\dots k})$$

・異なる日の併行精度の標準偏差 $s_{r_i=1\dots n}$ から、平均の併行精度の標準偏差 $S_{r \text{ mean}}$ が計算される

$$S_{r \text{ mean}} = \sqrt{1/n \sum s_{r_i=1\dots n}^2}$$

・異なる日の平均値 $\bar{x}_{i=1\dots n}$ から、試験所間の標準偏差 S_L が計算される。

$$S_L = \text{stddev}(\bar{x}_{i=1\dots n})$$

最終的に、ISO 5725-2 によれば、再現精度の標準偏差は以下により与えられる。

$$S_R = \sqrt{S_{r \text{ mean}}^2 + S_L^2}$$

相対的な再現精度の標準偏差(変動係数)は以下により与えられる。

$$CV_R = S_R/X$$

ここで X は、全ての日において得られた平均値 $\bar{x}_{i=1\dots n}$ の総平均である。

$$X = 1/n \sum \bar{x}_{i=1\dots n}$$

3.2.1.2.2 duplicate アプローチ

上記の ISO 5725-3 アプローチの代替えとして、分析の全体を通じた変動(再現精度の標準偏差)を n 個の duplicate 試験(均質な試料をそれぞれ 2 つの分析試料に分割し、それぞれの分析試料を完全に分析；抽出/分解そして再校正を含む測定の手順に供する)によって実施することができる。(EURACHEM 7.7.2 and A4.4)

・それぞれの duplicate 試験 i に対し、2 つの特定の分析結果 x_{1i} と x_{2i} との相対的な差 $\delta_{rel i}$ (差 δ_i を平均 $x_i \text{ bar}$ で割ったもの)と相対的な差 $s_{\delta_{rel}}$ の標準偏差を計算する。

$$\delta_i = x_{1i} - x_{2i}$$

$$\delta_{rel i} = \delta_i / \bar{x}_i \quad \text{where } \bar{x}_i = (x_{1i} + x_{2i})/2$$

$$s_{\delta_{rel}} = \text{stddev}(\delta_{rel i=1\dots n})$$

・対になる差に対する標準偏差から単一の値に対する標準不確かさに補正するために、この標準偏差を $\sqrt{2}$ で割り、相対的な標準不確かさを与える

$$CV_R = S_{\delta_{rel}} \sqrt{0.05} / \sqrt{2}$$

3.2.2 Ad-hoc 分析法

多くの場合、Ad-hoc 分析法は、規格分析法もしくは十分に確立されたインハウス分析法を元に行っている。インハウス分析法は、実質的に規格分析法等を拡張したものであり(例えば、その他の分析対象やマトリクスに)、一般に、完全な妥当性確認を再度求められはしない。しかし、Procedure 3.2 の最初の段落に書かれた手順の実行は強く推奨される。受け入れ可能な統計学的な検出力を得るためには、実際に可能な限りの数の試験(分析法の適切な工程の全てを含む)を繰り返す。その結果として得られた相対標準偏差を元にした分析法の相対的な標準不確かさと比較することにより、ad-hoc 分析法の精度に関する同等性の情報が得られる。適切な場合には、元とした分析法の不確かさも報告すべきである。

全く新規に開発された ad-hoc 分析法については、この文書で引用している基礎的なガイドラインによりカバーされていない。

4. 測定の拡張不確かさの推定

上記した手順のうち 1 つを適用することで得られた合成した相対的な標準不確かさ U_{rel} が、拡張不確かさ U の元になる。拡張不確かさは、標準不確かさと包含係数 k とを掛け合わせて得られる。 $X \pm U$ により与えられる幅には、測定量に合理的に帰属させることのできる値の分布の大部分が含まれる。

要求される信頼水準(通常は 95%)として、多くの目的において包含係数を 2 とすることが推奨される。しかし、合成不確かさが極めて小数(7 未満、すなわち自由度として 6 未満)の観測値に基づき推定されている場合には、包含係数は Student's t 値の両側の値(95%片側信頼限界は、90%両側信頼限界に等しい)に等しい値として設定すべきである。これは、統計学的に低い検出力の寄与に付随し、効果的な自由度を保つための措置である。詳細は Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM), Annex G.4.1. に書かれている。

5. 不確かさに関連づけ、試験結果が満足できるものであるかを日々確認するための方法

本稿に記載している確認方法は、95%の確率レベルに基づくものであり、 S_R と S_r が既知である場合にのみ適用すべきである。逆に、推定した精度データの安定性/妥当性を確認するために適切な手段でもある。実際的である限り、複数のアプローチを複合すべきである(ISO 5725-6)。

- 併行条件下での duplicate の試験: 2 つの試験結果の差の絶対値は、併行精度限界 $r = 2.8 S_r$ 以下であるべき。

- 再現条件下での duplicate の試験: 2 つの試験結果の差の絶対値は、再現精度限界 $R = 2.8 S_R$ 以下であるべき。

- 品質管理用試料(適切な量の分析対象を含み均質化され、安定性のために乾燥された試験試料。あるいは認証標準試料)の使用: 分析結果は平均値 $\pm 2S_R$ を満たすべき。傾向を把握するために、管理図の使用が強く推奨される。

95%の確率レベルを考慮(統計学的に、20 回に 1 回の実験では、期待値に合致した結果が得られないかも知れない)して、不適合な試験結果にその疑いがあると考慮すべきでもあるし、さらには異常値の原因について調査すべきである。

6. 測定の不確かさを考慮して、新旧の分析法あるいは校正のための新旧の標準物質の同等性を確認する方法

片側 t 検定(one-side t-test: TOST)と呼ばれる統計学的検定は以下を対立帰無仮説としている；2つの方法によりそれぞれ得られた2つの平均値は同等でない。そのため有意差検定では、特定の信頼水準において、2つのデータセットが同等であることを示すことになる(新旧の標準液の調製濃度あるいは同一の標準溶液を新旧の方法で測定して得られた結果に有意差はない)。TOST には、許容値 θ と呼ばれるパラメータの設定(例えば 10%)が必要になるが、2つの分析法によって得られる平均値にとって実際的に重要と考えられる最小の差を意味している。

特定の信頼水準(通常 95%)における平均値の差に対する信頼幅(CI)は、以下の様に計算される。

$$CI = X_{new} - X_{old} \pm t_{90, (n_1+n_2-2)} \sqrt{(s_p^2(1/n_1 + 1/n_2))}$$

ここで、 X_{new} と X_{old} は、新旧の標準液の調製濃度あるいは同一の標準溶液を新旧の方法で測定して得られた結果の平均値、 $t_{90, (n_1+n_2-2)}$ は自由度が n_1+n_2-2 の時の 90%信頼水準(95%片側信頼限界は、90%両側信頼限界に等しい)における t 値、 S_p は併行条件下(同一の校正を使った溶液の比較)あるいは再現条件下(全分析工程を含む方法の比較)における標準偏差の推定値、そして n_1 と n_2 は、新旧実験の数である。

もし CI が $\pm\theta$ によって決まる範囲に完全に含まれているのであれば、新旧標準溶液の調製濃度または新旧の分析法は同等と見なされる。

7. 参考文献

- (1) ISO/IEC 17025:2005 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
- (2) M H Ramsey and S L R Ellison (eds.) Eurachem/EUROLAB/ CITAC/Nordtest/AMC Guide: Measurement uncertainty arising from sampling: a guide to methods and approaches Eurachem (2007)
- (3) Evaluation of measurement data — Supplement 1 to the “Guide to the expression of uncertainty in measurement” — Propagation of distributions using a Monte Carlo method, JCGM 101:2008
- (4) Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM), JCGM 100:2008
- (5) S L R Ellison and A Williams (Eds). Eurachem/CITAC guide: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement, Third edition, (2012)
- (6) International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms (VIM), JCGM 200:2008
- (7) ISO 5725-6:1994 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results -- Part 6: Use in practice of accuracy values
- (8) ISO 5725-1:1994 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results -- Part 1: General principles and definitions
- (9) ISO 5725-2:1994 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results -- Part 2: Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method
- (10) ISO STANDARD 13528:2005 Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparisons
- (11) ISO 16140:2003 Microbiology of food and animal feeding stuffs -- Protocol for the validation of alternative methods

- (12) ISO 5725-3:1994 Accuracy (trueness and precision) of measurement
- (13) Working Document of the Hungarian CCMAS committee

食品安全行政の国際化戦略会議 2015/12/16

国際対応に必要な 分析の基礎知識

国立医薬品食品衛生研究所
渡邊敬浩

国立医薬品食品衛生研究所

はじめに

食品安全行政を国際的な視点で捉えれば、ある国の課題はその国だけにとどまらず、他国との関係によっても変化します。また、他国の協力を引き出すことが、自国の課題を解決するための戦略になっています。

課題はその特徴によって、大きく2つに分けることができるでしょう。
1. その国が置かれている状況(社会科学的(あるいは経済学的)な要素)
2. 純粋に食品の品質、ハザードあるいはリスク(自然科学的な要素)

ある国の社会科学的な要素を背景とする主張が、他国にとっては受け入れにくい場合もあります。
その国がどのような戦略で協力を引き出そうとするのかを解析して対策を練るといった、迅速な対応が他国には求められます。

はじめに

ある国の社会科学的(経済学的な要素を背景とする主張が、他国にとっては受け入れにくい場合への対応を含め、国際社会における食品安全行政の課題に取り組むための軸足は、どこに置くべきなのでしょう？

国際社会では、食品安全行政は「科学的根拠に基づくこと」が原則とされています。

受け入れることのできない、社会科学的(経済学的な要素を背景とする主張への対応で陥りがちな感情的なやりとりを避けるためにも、客観性のある科学的根拠を武器に戦うのが最善だと思います。そうすることが、国際的な食品安全行政の原則に基づく対応であり、防御となり攻めともなるでしょう。

はじめに

国際社会では、食品安全行政は「科学的根拠に基づくこと」が原則とされています。

では、何が「科学的根拠」とされるのでしょうか？

自然科学的な要素である食品の品質、ハザードやリスクは、それらの十分な記述がすなわち科学的根拠となります。
食品(あるいはハザード)の摂取に関連した疫学や食行動の記述が科学的根拠となる場合もあるでしょう。

その他にも、次に述べるデータの取得方法や解析方法の記述が問われることもあります。

はじめに

「自然科学的な要素である食品の品質、ハザードやリスクは、それらの十分な記述がすなわち科学的根拠となります。」と表現しましたが、この「十分な記述」に必要なものが、データです。

データそのものは、科学的根拠ではありません。
目的に合った十分な量のデータが正しく解析されて初めて十分な記述が可能となり、その記述こそが科学的根拠となります。

データ量が少ないから、(その記述は)科学的根拠として不十分。データの解析が不適切だから、(その記述は)科学的根拠として不適切。

データを得るための手段が分析とサンプリングです。

はじめに

科学的根拠に基づくことが食品安全行政の原則です。
科学的根拠とは、目的に叶ったデータを適切に解析することで初めて可能となる、十分な記述です。
データを得るための手段が分析とサンプリングです。

このように整理してみると、「データが食品安全行政を支える屋台骨であり、分析とサンプリングは、屋台骨を作るのに不可欠な行為」であることが分かります。

しっかりとした屋台骨であるためには、データの量とともに質が重要です。
目的に叶ったデータを得るためには、まず、適切な方法(分析法とサンプリング法)を選択(開発)しなければなりません。

分析の基本

分析とは？

「あるもの」がもつ、たくさんの特性の中から、「知りたい特性」だけを選び出して知るための行為が分析だと言って良いでしょう。

ここでは、「食品分析」に限定します。
「あるもの」は「食品」になります。
「知りたい特性」には、
①食品そのものの特性(色、形、重さ等)
②食品を構成する成分の特性(水分、タンパク質、脂質の量など)
③食品を構成する成分以外で、食品を食べるまでに付属する可能性のある特性(農薬等、微生物、汚染物質)等を考えるのが基本になるでしょう。

ある特定の1つの食品の特性を知りたいのではなく、同じ見なす食品で構成された1つの集団の特性を知りたい時には、サンプリングが必要になります。

分析法とは？

食品が持つたくさんの特性の中から、「知りたい特性」だけを選び出して知るために必要な方法が分析法だと言って良いでしょう。

どのような方法が分析法になり得るのかは、「知りたい特性」が何かによって大きく異なります。
また、知りたい特性が同じであっても、どのような食品が対象なのかによって、分析法の内容は大きく異なります。

「知りたい特性」と「対象食品」の組合せが決まれば、どのような方法を分析法にすべきかが概ね見えてきます。

分析法選択あるいは開発の要素

「知りたい特性」と「対象食品」の組合せが決まれば、どのような方法を分析法にすべきかが概ね見えてきます。
(分析法の選択あるいは開発のためのスタートラインが決まります)

その上で

- ・性能
- ・分析者等の健康への配慮
- ・汎用性
- ・経済性
- ・簡便さ
- ・迅速性

が考慮され、分析法は選択あるいは開発されます。

への要求も高いですが、これら要素を考慮するのは、まず、上記の要素が考慮された後でしょう。

分析の目的

分析法の選択や開発において、分析の目的を明確にすることが極めて重要です。考慮する要素の全てを、必ず満たすことができるとは限らないので、考慮すべき要素に、(分析の目的を踏まえて)優先順位をつけることが必要になる場合もあります。

例えば、検査のために、はくさいに残留するクロルピリホスメチルを、分析したい(適合判定基準:0.1 mg/kg)。可能な限り、分析者の健康への悪影響が無く、どのような試験機関でも迅速に実施可能で、かつ、簡便であることが望ましい。といった分析ニーズがあるかもしれません。

分析の目的

検査のために、はくさいに残留するクロルピリホスメチルを、分析したい(適合判定基準:0.1 mg/kg)。

これが、分析の主目的です。

分析の目的:検査

→科学的に可能な限り合理的に適合判定をする。
→合理的な適合判定を可能にする質的分析結果が必要。

分析する食品:はくさい*
分析対象化合物:クロルピリホスメチル**
分析対象濃度:0.1 mg/kg***

*生鮮だけですくね?
**代作物は分析対象としてなくて良いですか?
***0.1 mg/kgよりも低濃度あるいは高濃度の分析は、基本的に不要ですか?
(もし必要ならば、どのくらいの濃度範囲を対象にしますか?)

分析法の基本的な要素

- ①食品そのものを
 - ・見る。
 - ・数える。
- ②食品そのものの重さや大きさを測る。
- ③食品に付着・混入するもの(菌、カビ、不純物)の数や重さを測る。
- ④食品に含まれる分析対象が持つ特性を物理、化学的に測る。
食品から分析対象を取り出さなければならぬ場合には
 - ・抽出
 - ・精製
 - ・(誘導体化)
 - ・測定
 - ・(同定)定量

が、分析法の要素になる。

分析法の一例(Codex STNA234から抜粋)

Commodity Standard	Provision	Principle	Type
Canned green peas	Types of peas, distinguishing	Visual inspection	I
Cocoa (Cocoa) Mass or Cocoa Chocolate, Liquor, and Cocoa	Cocoa shell	Spiral vessel count, Stone cell count	I
Degermed maize (corn) meal and maize (corn) grits	Particle size (granularity)	Sieving	I
Processed fruits and vegetables	Fill of containers	Weighting	I
Named Vegetable Oils	Clarity value	Turbidity	I
Named Animal Fats	Relative density	Pycnometry	II
Yoghurt	Streptococcus thermophilus & Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus >= 10 ⁷ cfu/g	Colony count at 37°C	I
Vegetable protein products	Fibre, crude	Ceramic fibre filtration	I
Processed tomato concentrates	Mineral impurities (sand)	Gravimetry	IV

- ①食品そのものを
 - ・見る。
 - ・数える。
- ②食品そのものの重さや大きさを測る。
- ③食品に付着・混入するもの(菌、カビ、不純物)の数や重さを測る。

分析法の一例(Codex STNA234から抜粋)

Commodity Standard	Provision	Principle	Type
Degermed maize (corn) meal and maize (corn) grits	Ash	Gravimetry	I
Fats and Oils (oil)	Matter volatile at 105°C	Gravimetry (open-drying)	I
Instant Noodles	Acid Value	Titrimetry	I
Wheat protein products including wheat gluten	Protein	Kjeldahl	I
Processed tomato concentrates	Sodium chloride	Potentiometry	II
Peanuts (raw)	Aflatoxins, total	Thin layer chromatography	III
Sorghum flour	Tartrates	Spectrophotometry	I
Fats and Oils (oil)	Arsenic	Cobaltimetry (diethylthiocarbamate)	II
Fats and Oils (oil)	Arsenic	Atomic absorption spectrophotometry	III
All foods	Aminoacids K, Arginine	High performance liquid chromatography	II
Fish and fishery products	Histamine	Fluorimetry	II
Named Vegetable Oils	Stead content	Gas chromatography	II
Manganese	Vitamin D	Gas Massspec	II
Special foods	Folic acid	Microbioassay	II

④食品に含まれる分析対象が持つ特性を物理、化学的に測る。

分析法の基本的な要素

- ・抽出
 - 食品に含まれている分析対象の全量を、測定のために操作できるように、食品から取り出すことが目的。
 - 取り出した全量が測定に不要な場合には、決めた量に減らして操作することもあり得る。
 - 全量が取り出せないことを補正する目的で、分析対象と挙動の一致する物質を内標として使用する場合もあるが、できれば選けた方が良い。
- ・精製
 - 分析対象の全量を食品から取り出す際、測定に影響を及ぼす不要な化学物質もまた、たくさん取り出されてしまう。それらを取り除くことが目的。

- ・(誘導体化)
- ・測定
- ・(同定)定量

分析法の基本的な要素

- ・抽出
- ・精製
- ・誘導体化
 - 分析対象をそのまま測定することができない場合に、官能基等を修飾することにより測定できる物質にすることが目的。例えば、メチル水銀のフェニル誘導体化など。
- ・測定
 - 分析対象の物理化学的特性を捉えて検出したり、量に応じて変化する信号を計測することが目的。分析対象の物理化学的特性の違いに応じて、それを捉えることが可能な検出器は多様(吸光度計、質量分析計など)。
 - ・(同定)定量
 - 量の明かな標準品と分析対象との測定結果を比較し、分析対象であることを確認し、量を求めることが目的。
 - 基本的に、標準品が無ければ分析できない。

分析値の特徴

検査では、「科学的に可能な限り合理的に適合判定をする」ことが基本ですが、どのくらいの水準で合理的な判定ができるかは、分析結果の質に依存します。

分析値のもつ、選べることのできない、原理的な特徴として、「同一の食品(試料)であっても、分析を繰り返すと、分析値はばらつきを持ちます。多数の分析値の平均値(最良推定値)であっても、真の値と必ずしも一致しません。」

例えば、真の値が0.1 mg/kgのはくさいがあり、このはくさいから5つの試料を調製して、ある方法で分析したとします。その結果は、0.12、0.092、0.085、0.11、0.098 mg/kgといったようにはばらつきますし、その平均値は0.091 mg/kgとなり、真の値とは一致しません。

分析値が持つ特徴に伴う判定の誤り

検査では、分析値を基準値に照らして、その食品の成分規格への適合を判定します。しかし、知りたい値(真の値:真値)に、必ず一致する分析値を得ることはできません。分析値はあくまで、真値の推定値でしかありません。

そのため、判定を誤る確率(誤判定率)が必ずあります。ただし、誤判定率があまりに高いと、検査の実効性が損なわれます。

分析した時に、どのくらい分析値がばらつくてもいいのか、また、真値とどのくらい一致しなくてもいいのかを、許容できる誤判定率を元に考慮して、分析法を選択あるいは開発することになります。

分析値が持つ特徴に伴う判定の誤り

誤判定率:
・真値は基準値を超えていないのに、超えていると誤って判定してしまう確率。
・真値は基準値を超えているのに、超えていないと誤って判定してしまう確率。

真値:120%
併行精度:15%(RSD%)
分析試料の5併行分析

1 mg/kg
⇒ 1.0, 1.0, 1.2, 1.3, 1.4 (1.2) mg/kg
⇒ 1.0, 1.3, 1.2, 1.3, 1.4 (1.3) mg/kg
⇒ 1.1 (1.0), 1.2, 1.3, 1.4 (1.3) mg/kg

基準値:1 mg/kg
判定方法:
分析値の小数点第一位を四捨五入して、1 mg/kgを超えた場合に不適合

この分析値が真にも標準値に近いながらも、この分析値のみで判定すれば、誤判定となる。(真値と基準値に近い値である場合は特に、誤判定の確率をなくすることはできない。)

性能による分析法のふるいわけ

現実には、誤判定率ではなく、分析値に許容するばらつきや真値との一致度を与える分析法の性能を、「性能規準」として規定し、考慮することになります。

分析法の性能は、検査の実効に関わる本質的な要素です。

- ・必要な性能を超えて、高性能である必要はありません。
- ・目新しさは分析法の要素ではありません。
- (汎用機器で分析できるように方法を開発するのが難しいです。)
- ・性能の証明がなければ(性能が評価されなければ)、検査の目的において使える分析法のかが分かりません。

ダメな分析法は事前に見抜く

分析法の本質的な要素は、分析の目的を達成するための「性能」です。

この本質的な要素に加えて、

可能な限り、分析者の健康への悪影響が無く、どのような試験機関でも迅速に実施可能で、かつ、簡便であること。

を考慮することになります。

分析者の健康への悪影響が無く、どのような試験機関でも実施可能であることは重要です。場合によっては、性能以前に、優先して考慮すべき場合もあるでしょう。

一方、迅速に実施可能であることや、簡便であることは、本質を満たした上で考慮すべき要素であり、最優先にはできません。

ダメな方法は事前に見抜く

多様な食品の分析ニーズがあるために、「ある1つの分析法で全ての食品が分析できること」は、分析法の理想かもしれませんが、しかし、そのような理想の分析法はないというのが現実です。迅速にして簡便に分析するために、より簡易な手順で済ませたいと願うのは自然です。しかし、その願いが強いあまりに盲目になり、そもそもその分析の成立が疑われるようなことがあってはいけません。

「早かろう、安かろう」の分析で得られた「悪かろう」の分析値では、誤判定率が許容できない大きさになって、赤うのは、明かです。しかし、誤判定率が想定から変化していることを知ることは非常に困難です。その変化が観察されるようになってからでは、遅いのです。(観察されたならば、分析法の見直しは必ずですが)

分析法の性能の一例

Codexにより提示されている分析法の性能パラメータ

分析法を選択するために必要な一般性能特性

- (a) 国際機関により導入に付随され、ある食品あるいは一群の食品の分析に使用されている分析法が望ましい。
- (b) 以下から選択された性能特性について、その信頼性が立証されている分析法が優先される。
 - (i) 測誤性 (inaccuracy)
 - (ii) 精密度 (accuracy)
- (c) 精度、試験室内での発行精度、試験室間および試験室間での再現精度 (precision, repeatability intra-laboratory (within laboratory), reproducibility inter-laboratory (within laboratory and between laboratories))
- (d) 検出限界 (limit of detection)
- (e) 感度 (sensitivity)
- (f) 通常の試験室条件下での実用性と適用性 (practicality and applicability under normal laboratory conditions)
- (g) 必要に応じて選択される有効性のある他の性能特性 (other criteria which may be relevant as required)
- (h) 分析法は実用性に基づき選ばなければならない。ネーミング分析への適用性のある方法が優先されるべきである。
- (i) 提案された分析法は、それより管理されるコープス規格への厳格な適合性を維持しなければならない。
- (j) 様々な種類の食品に同一に適用可能な分析法は、個別の食品にのみ適用可能な方法以上に優先されるべきである。

Codex Procedural manual から抜粋。

検出下限や定量下限を明らかにする必要がある？

學術的には求められる場合が多いので、分析法の開発者の中には、検出下限や定量下限を明らかにしなければならないという強い思いがあるように感じます。しかし、分析すべき濃度が明らかな検査が目的の場合、検出下限や定量下限を明らかにすることが必須でしょうか？

検査においては、基準値に相当する濃度(基準値濃度)をどのくらいの性能で分析できるかが重要な点であって、どのくらい低濃度まで分析できるかを知ることは、必ずしも必要では無いと考えます。

ただし、基準値濃度を中心として考え、一定範囲の濃度あるいは、基準値濃度の1/5や2/5といった濃度を分析可能な性能を持つことを証明することは有効です。突感調査が分析の目的である場合(決められた濃度がなく、より低濃度までを見落とさずに明らかにすることが目的の場合)には、考え方が全く異なります。

補足: 定量下限の区分に関する理解

- 1) 計測の定量下限: 測定機器の管理状況を主に保証する。
- 2) 分析の定量下限: 使用する分析機器、試薬、測定機器及び試験環境の管理状況を主に保証する。
- 3) 分析系の定量下限: 実際に試料を分析して得られる分析値の定量性の下限を保証する。
- 4) 得られる分析値のばらつきを確保すべき濃度としての定量下限: 本来、定量下限とは呼ばない。分析法の精度と真度を担保することにより、許容されるばらつきや誤差の範囲で分析値が得られる濃度であり、その濃度自体が分析法への要求事項の一部となる。

上記1)~3)までの関係は、1)が保証されなければ2)も保証されず、2)が保証されなければ3)も保証されないという逐層当然の関係である。

4)において設定される濃度は、1)~3)によって設定される定量下限に比べ格段に大きい。4)に示した設定されるばらつきや誤差の範囲への寄与は無視することができる。

性能評価と妥当性確認の関係

性能評価: 分析法の性能を決める複数のパラメータ(性能パラメータ)のうち、特定のパラメータの値(等)をデータに基づき評価する(明らかにすること)。

妥当性確認: 評価した性能パラメータの値を性能規準に照らし、そこに示された値(等)を満たしていれば「妥当」、満たしていなければ「妥当でない」と確認すること。

分析法の性能評価と妥当性確認とは、行為として明確に区別した方が良いでしょう。妥当性が確認できなくても、性能評価結果を詳細に検証することで、分析法の問題点や改良の道筋が見えてきます。たとえ検査の目的に照らして妥当でなくても、他の目的に沿って使用することが妥当と判断できる場合もあるでしょう。

妥当性確認とは

JIS Q17025
ISO/IEC 17025 (2005)

5.4.5 方法の妥当性確認

5.4.5.1 妥当性確認とは、意図する特定の用途に対して個々の要求事項が満たされていることを調査によって確認し、客観的な証拠を用意することである。

5.4.5.3 妥当性が確認された方法によって得られる値の範囲及び正確さ(たとえば、結果の不確かさ、検出限界、方法の選択性、直線性、繰り返し性及び又は再現性の限界、外部影響に対する頑健性又は試料・試験対象のマトリクスからの干渉に対する共相関度(cross-sensitivity))は、意図する用途に対する評価において顧客のニーズに適すること。

分析法が「妥当である」とはどういうことか

分析結果の用途(intended use)に応じて、どのような性能であった場合に、その分析法が妥当といえるか、その内容や水準は変わり得ます。

その分析法が検査で用いられるならば、(分析の目的が検査の場合には)「許容される誤りの確率を超えない判定を可能にする質の分析結果を得る性能を持っている」ということが妥当であるための要件となります。

分析法には、「妥当な分析法」と「妥当でない分析法」しかありません。

どのように分析法の妥当性を確認するのか

- 1) 分析法の性能に関するデータを得る。
- 2) 得られたデータを適切に解析する。
- 3) 分析法の性能を明らかにする。
- 4) 明らかにした性能を性能規準(Methods performance criteria)に照らして評価する。
- 5) 評価の結果として、妥当か否かを確認する。

クライテリアアプローチ

誰が性能規準や性能の評価法を決めるのか

分析の目的(分析結果の用途とそれに付随する分析結果の質への要求水準)、分析機器の整備状況、コスト、共同試験の実現可能性等を鑑み、当局といった基準の設定者あるいは、分析依頼者が基本的には設定します。

性能規準の値は、まさに分析法の基準値。

どのような分析法を採用できるか(開発・運用すべきか)は、この性能規準の値によって決まります。

分析法* 一般に要求される性能の規準

項目	Per No.	2.0.1mg/kg	10.0mg/kg	100.0mg/kg
5.0.1.1	209	1	10%	10%
	210	1	10%	10%
	211	1	10%	10%
	212	1	10%	10%
	213	1	10%	10%
	214	1	10%	10%
	215	1	10%	10%
	216	1	10%	10%
	217	1	10%	10%
	218	1	10%	10%

*一般的な理化分析法

Codex Procedural manual
Guidelines for
establishing numeric
values for the criteria

我が国の妥当性確認ガイドライン

「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」は、平成20年9月26日付けで医薬食品局食品安全部長通知として発出された(食安発第0926001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」は、平成19年11月15日付けで医薬食品局食品安全部長通知として発出された(食安発第1115001号)。(平成22年12月24日付け、医薬食品局食品安全部長通知にて改正(食安発1224第1号)。)

「食品中の有害物質等に関する分析法の妥当性確認ガイドライン」は、平成26年12月22日付けで医薬食品局食品安全部長通知として発出された(食安発1222第7号)。

食品中の有害物質等に関する分析法の妥当性確認ガイドライン(有害物質ガイドライン)の基本方針

・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(農薬等ガイドライン:1222年12月24日版)との整合性を尊重する。また、いくつかの問題点(誤解)を解消する。

・「食品規格への適合判定のために用いる分析法の妥当性確認」という目的に、より即した内容とする。

・性能規準の値は、国際的なガイドラインを参照し、かつ分析の実行可能性をデータによって確認しながら設定する。

性能規準の数値設定の根拠

・分析法一般に設定すべき性能規準の数値の国際的な水準: Codex Procedural manual 21st eds. Pp 661に示された「性能規準に対する数値設定のためのガイドライン」及びPp 68~71に示された「分析法の性能規準及び規制に使用される分析法の評価に関する数値設定のためのガイドライン」を根拠としています。

・分析の実行可能性の根拠: 通知により例示される分析法の性能を実際のデータから推定し、これを根拠としています。

妥当性確認の機能

妥当性確認の機能
・(性能規準は)分析法開発時の目標になります。

・妥当な分析法が選別されます。
・分析法の適用範囲を知ることができます。
・分析法の改良や新たな分析法開発のきっかけになります。

・性能評価結果(データ)に基づく記述が、妥当な分析法であることの科学的根拠となります。
・データを示す事で透明性を確保しつつ、自らが採用した分析法が妥当であることを第三者に対して合理的に説明することができるようになります。

妥当性確認の限界

妥当性確認の限界

・データに限られるため、妥当性確認の判断を誤る可能性は否定できません。(分析結果の質を保証するための他の手段の実施が不可欠です。)

・1つ1つの試料(食品)ごとに、妥当性を確認できません。
・妥当と判断できる性能でどのような食品を分析することができるかの判断は、多くの場合不足するデータを、経験や情報で補っているのが現実でしょう。
・経験や情報に基づいた判断が、新たなデータの取得によって振り返り分かったら、その時点で分析法の改良や適用範囲の変更をするしかないのではないでしょう。

妥当性確認の手法が確立していない分析法

Codex分類によるType I分析法(定義分析法)は、現時点では基本的に変更できず、また妥当性確認(クライテリアアプローチ)の対象にはなりません(対象にはできません)。これは、分析法に含まれている温度や時間といった条件が、分析結果を決定することが明らかのためです。

こういった特性を持つ分析法により得られる分析結果の質を保証するためには、分析法を規定する以外に方法がありません。(自らがうまく分析法を使っているかを確認するためには、認証標準試料の分析や技能試験への参加が効果的に機能すると思います)

「Development of procedures/guidelines for determining equivalency to Type I methods」の議論が2015年(36回会合)から開始されています。

共同実験? 単一試験所内実験?

Codex法の承認では、多機関による共同実験により性能が評価され、妥当性確認された方法(Methods_{multi})であることが要件になります。しかし全ての分析分野、分析法で要件になるわけではありません。

例えば、残留農薬等の分析法には、単一試験所内の実験により性能が評価され妥当性確認された方法(Methods_{single})であることが要求されています。また、性能規準だけが決められることもあります(exm.) Standard for live and raw bivalve molluscs CODEX STAN 292-2008(改訂)

さらに、Procedural manualでは、性能規準設定のためのガイダンスが部会を対象に示されています。

共同実験? 単一試験所内実験?

Methods_{multi}の特徴

・正しく運用された場合に達成される性能が推定されている。

Methods_{multi}の利点

・ISO/IEC 17025の遵守(あるいは認定取得)により能力を証明している試験所は、推定された性能で分析法を運用できる可能性が高い。自らの試験所での検証、ペリフィケーションは必須。(Methods_{multi}に付随する性能を自ら達成できるかを検証する)

Methods_{multi}の特徴(限界)

・共同実験に時間・労力・経費がかかる。
・原理が同じ測定機器であっても、固有パラメータの設定によっては分析結果が大きく変わる場合がある。
・個々の試験所の分析結果の質の証拠(根拠)になるものではない。

共同実験？ 単一試験所内実験？

Methods_{single}の特徴 (限界)
 ・性能評価実験を実施した試験所内で達成できる性能しか保証していない。
 Methods_{single}の利点
 ・共同実験に比べれば、短時間に少ない労力と経費で妥当性確認ができる。
 ・自らの試験所で得る分析結果の質に直結している。
 Methods_{multi}とMethods_{single}に共通して必要なこと
 運用開始後、分析結果の品質保証スキームを通じて、分析結果の質の変化を観察することが必要です。異常と判断される結果が確認された場合には、改良や改善を判断することになります。

検査における分析法のパラダイムシフト (国内)

過渡期の問題と混乱
 過渡期: 旧いものから新しいものへと移っていく途中の時代。
 用例: 過渡期の混乱 (広辞苑)
 旧い概念 : 公定法を使いなさい。逸脱してはなりません。
 新しい概念 : 妥当性確認された分析法を使いましょう。
 分析結果の質を管理し、保証しましょう。
 現在は、この旧い概念と新しい概念が混在しており、その混在の程度が分析分野によって違うでしょう。そのために、かみ合わない議論がいろいろな意見をもとにされ混乱するでしょう。

検査における分析法のパラダイムシフト (Codex)

第一期(過去)
 : 同じ分析法を使用しましょう。(公定法の時代)
 第二期(現在)
 : 同じ性能の分析法を使用しましょう。(性能規準: クライテリアの時代)
 第三期(現在~未来)
 : 同質の分析結果であることを保証しましょう。(不確かさの時代)
 少なくともCodexは既に第二、第三期に移っています。
 係争時には同じ分析法を用いることが要求されますが、その分析法もクライテリアアプローチにより性能が評価され、承認されたものです。
 すでに、分析結果の品質保証は当然のこととして理解・実践されています。

公定法とは？

原理・原則や妥当性確認の状況が異なる多くの分析法が公的に(告示や通知として)示されています。これらの全てを公定法と呼ぶでしょう。
 新たな概念の元では、公的に分析法が示されずとも性能規準が示されれば、分析者は自主的に、自らが置かれた環境も考慮してより柔軟に分析法を選択することもできます。そのことが、多様な食品を幅広くまた迅速に分析し、要求される質の分析結果を得ることにつながるでしょう。
 しかし、自ら分析法の開発あるいは選択ができる試験所ばかりとは限りませんから、国の責任として一例を示すことは不可欠です。(あくまで私見です)

分析法に違いはない

公定法であろうと、公定法の改良法であろうと、自ら開発した方法であろうと、分析法には変わりありません。
 自らの試験所内で性能が評価され、妥当性が確認された分析法だけが、自らの試験所で得られる分析結果の質を保証するための根拠として機能します。
 端的に言えば、妥当性確認された分析法だけが、検査を目的として使用可能な分析法(試験法)になります。
 公定法だから妥当性確認をしなくて良いということにはなりません。

自ら分析法を改良、開発するときの注意

現在の妥当性確認の方法の多くは、濃度の明らかな添加試料の分析を基本としています。
 本来ならば、検証すべき濃度で汚染(残留)のある実際の試料を分析すべきですが、その入手が極めて困難なためです。
 分析法の開発、改良時には抽出率等を知るために、認証標準試料など、明らかな濃度で実際の汚染(残留)がある試料の利用が望まれます。そのような試料が分析できないことで、全ての要因を網羅した性能が評価できない現実をよく理解して、分析法を開発、改良する思慮深さも必要です。
 添加試料は十分な性能で分析できるが、実際の試料は分析できないといったことになっていないか、注意が必要です。

分析結果の質が量的に明らかになるということ

ある質問(と相談?)
 「私の試験所では、装置Aを使っています。装置Aを用いた分析法の妥当性は確認されているのですが、技能試験に参加すると、他の試験所に比べてばらつきが常に大きくなり、そのことを上司にしかられます。他の試験所では装置Bを使っていることが分かっており、技能試験の結果は装置の性能の違いが原因だと疑っています。」
 「装置Aを使う事を禁止してもらえないでしょうか？」

分析結果の質が量的に明らかになるということ

私の意見
 「装置Aを用いた分析法は検査で使用することができます。分析結果の質が量的に明らかになり、それが比較されれば、質が高いこと、あるいは低いことは誰にでも分かるようになります。より高い質の分析結果を得たいと望むなら、またその原因が装置にあると考えるなら、装置を買い換えるかどうかはあなた(あなたの組織)の問題です。」
 分析結果の質への理解、質について説明する能力の向上が必要でしょう。分析依頼者がより高い質の分析結果を望むのであれば、その質を達成するためまた管理するために必要なコストを提示し、議論できなくてはいけないでしょう。
 また、日常的に実施できない方法で、技能試験の結果の質だけを高くするのは無意味です。

分析法の精度と真度について考えてみましょう

0.1 mg/kgの濃度でクロルピリホスメチルが残留するはくさいを1日2併行で分析し、これを5日間繰り返して得た分析値から精度と真度を推定。
 性能評価結果

	分析法A	分析法B	分析法C	分析法D
併行精度(RSD%)	3.6	5.4	2.6	1.8
室内精度(RSD%)	6.5	8.7	6.6	19.7
真度(%)	79.7	119.6	91.2	119.6

性能規準の値
 真度: 70~120%
 併行精度(RSD%)<15% それぞれの分析法の特徴が分かりますか？
 室内精度(RSD%)<20% あなたなら、どの分析法を選びますか？

分析法の精度と真度について考えてみましょう

性能評価データとそのプロット

	分析法A	分析法B	分析法C	分析法D
1a	0.091	0.110	0.096	0.100
1a	0.097	0.110	0.096	0.110
1a	0.091	0.111	0.096	0.110
1a	0.070	0.111	0.096	0.096
1a	0.070	0.110	0.091	0.110
1a	0.070	0.110	0.096	0.110
1a	0.091	0.111	0.096	0.100
1a	0.070	0.110	0.096	0.110

分析法A~Dを使って得られる、分析値のばらつきや真度の一致の程度がよく見えるのではないのでしょうか。

分析法の品質 分析結果の質

分析法の性能は、まさに「分析法の品質」。

しかし、いくら高性能(高品質)な分析法を使ったとしても、
1)使用場所(試験室環境)が適切に保全されていなければ、
2)使用者(分析者)の技術的訓練が十分でなければ、
(分析技能だけでなく結果の解析も)
分析結果の質は、期待するほど高いものにはなり得ない。
要求される質さえ満たせないこともあるでしょう。

分析結果を報告する過程にある事務的取り扱いも大事な要素

分析依頼者は分析結果の質が要求する水準にあると信じて(確認して)、判断をします。要求水準に満たないことが事後に分かれれば誤った判断が下された後ということになり、致命的です。

分析法の妥当性確認は 分析結果の品質保証のスタートライン

いくら高性能(高品質)な分析法を使ったとしても、使用場所(試験室環境)が適切に保全されていなければ、使用者(分析者)の技術的訓練が十分でなければ、分析結果の質は、期待するほど高いものにはなり得ません。

だからこそ、ISO/IEC 17025の遵守や、技能試験スキームへの参加、内部品質管理の実施といった、一連の取り組みが分析結果の品質保証には求められます。

とはいえ、妥当性確認された分析法がなければ、上記の取り組みのしようもありません。

分析のまとめ

- 分析の目的を明確にする。
- 目的を達成可能な分析結果の質を知る。

分析を依頼する際には、目的を達成可能な質の分析結果を提供する能力がある機関かを見抜く。(分析法の妥当性確認、その他QAへの取り組み状況)
→適切なデータの提出を要求でき、そのデータを評価できる能力が依頼者には必要でしょう。

分析法開発の依頼時には、分析の目的を理解し、その達成に必要な性能、汎用性等の要素をバランス良く適切に考慮できる相手であるかを見抜く。
→技術的に細かい内容はさておき、目的にあった分析法へのビジョンを具体化し要求できる能力が依頼者には必要でしょう。

分析のまとめ

分析者

- 分析する人(組織)
- 分析の技能が高い人(組織)
- 分析結果の質を管理する人(組織)
- 分析結果の質を適切に管理する人(組織)
- 分析法を開発する人(組織)
- 行政に役立つ(必要な)分析法を開発できる人(組織)

分析依頼者

- 品質を指定して分析を依頼できる人(組織)
- 分析結果の質を見抜ける人(組織)
- 分析結果の質に応じてとれる措置が異なることを理解できる人(組織)
- 分析結果の質に応じた適切な措置をとり、不要なトラブルを回避し、国民の健康に寄与できる人(組織)
- 行政に役立つ(必要な)分析法開発を依頼できる人

サンプリングの基本

サンプリングとは

ある食品が一群となり集団を形成している場合に、その集団から、集団を形成する食品のいくつかを抜き出すことがサンプリングです。

抜き出したいくつかの食品について明らかにした特性から、集団の特性を知ること(推定すること)が目的になります。

集団の特性を知るといふ目的を達成可能な方法(サンプリング計画と手順)を選択しなければなりません。

サンプリングとは

特性を知ろうとする集団がなければ、サンプリングはあり得ません。

集団のどのような特性を知ろうとするかによって、サンプリング計画と手順が変わります。

集団の中で、特性が分布を持つ場合には、どのような分布なのかによって、知ろうとする特性を同程度に知るためのサンプリング計画と手順が変わります。

サンプリングとは

- 集団をイメージできること。
- 知ろうとする特性の性質を明確に理解できること。
- 集団の(集団が持つ)分布をイメージできること。
- その集団の特性値を知ることが目的であると理解できること。
が、サンプリングを理解するうえでの基礎になるでしょう。

サンプリングの統計を理解するうえで

- 集団に一定の割合で含まれる特定の性質をもった要素が抜き取られる確率は数理的に記述可能であること。
- 集団が持つ特性の分布は数理的に記述可能であること。
- 分布をもつ集団から抜き取ったサンプルの特性は、抜き取りを無限試行をすることで、サンプル平均の分布として数理的に記述可能であること。
が基礎になるでしょう。

サンプリングとは

検査においてサンプリングは、「多くの場合、分析よりも判定への影響が大きな行為」であると理解することも大事でしょう。

分布を持たない集団であれば、その集団を構成するどの食品であっても、その食品の特性が集団の特性に一致しています。

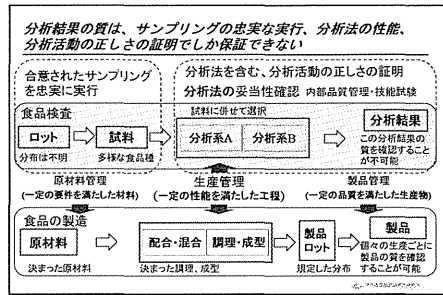
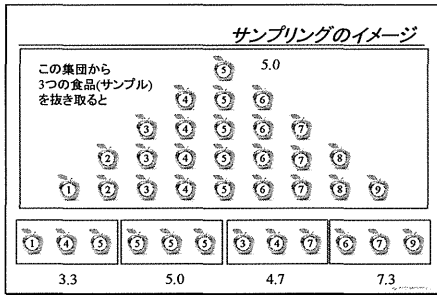
分布を持つ集団であれば、集団を構成する食品はその分布に従っています。しかしそのことは同時に、個々の食品の特性は、必ずしも集団の特性とは一致しないことを意味します。「集団の特性を知るためには、それを知るために十分な数の個々の食品の特性を知らなければならない」というのが、サンプリングの基本的な理論です。

サンプリングのイメージ

この集団から

5つの食品(サンプル)を抜き取ると

2つの食品(サンプル)を抜き取ると



正確に分かりやすく説明することの大切さ

最近改めて、「正確にかつ、分かり易く説明すること」の大切さを感じています。特に、分析者を含む特定の分野であり外部との接点なく仕事をしている方からは、説明が下手な印象を受けることが多いです。

説明がうまくできずに損をする(誤解されたり不要な労力がかかる)ことはないでしょうか。

説明(質問)では

- ・相手が多くを知らない事を前提にした方が良いでしょう。
- ・相手に理解できる「言葉」を選ぶ必要があるでしょう。
- ・「話しの流れ」を考える必要があるでしょう。
- ・「どうすれば分かり易い説明になるか」を相手の立場に立って考えられるように、訓練する必要があるでしょう。

厚生労働科学研究費補助金（食の安全確保推進研究事業）
「国際食品規格策定プロセスを踏まえた食品衛生規制の国際化戦略に関する研究」
分担研究報告書

食品汚染物質部会における国際規格策定の検討過程に関する研究

研究分担者 登田美桜 国立医薬品食品衛生研究所
研究協力者 森川 想 東京大学法学政治学研究科
研究協力者 畝山智香子 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨：Codex 食品汚染物質部会（CCCF）は、食品に関わる消費者の健康保護と国際貿易における公正な取引の保証を目的として、食品及び飼料中の汚染物質及び天然由来の毒素について、科学的根拠をもとに国際基準（最大基準値、ガイドライン値）、分析・サンプリング法、実施規範（COP）等の検討や勧告を行っている。Codex 規格は WTO 設立以来、その重要度が増している。何故なら、WTO/SPS 協定では、貿易される食品の安全に関する WTO 加盟国の措置は、Codex 規格が存在する場合にはそれらに基づくべきとしており、我が国の規制も、より厳しくすることの科学的根拠を示すことが出来なければ Codex 規格に合わせることを求められる。しかしながら、我が国の関連規制には Codex 規格と整合性がとれていないものが複数あり、解決しなければならない課題となっている。従って、本研究では、我が国の食品安全行政の国際対応の改善に役立てるため、CCCF での議論の動向をまとめ、我が国の国際貿易への影響と課題についてまとめた。今年度は第 10 回 CCCF 会合で検討される予定の最大基準値（ML）設定に関する議題に着目した。また、我が国の食品安全行政の国際対応力の向上を目的としたリスク管理者向け研修の効果的な実施方法について、分野別に研修の試行を行った上で、より効果的な研修にするための今後の課題について検討した。

A. 研究目的

A-1. 食品安全行政の国際化戦略のための研修の検討

食品を含む国際貿易に関する二国間・多国間協定締結に向けての議論が進み、厚生労働省の食品安全行政は、科学的根拠に基づくべきという原則のもと、これまで以上に国際的に整合させることが求められている。この現状を受けて、本研究班は担当部署からの依頼により、我が国の食品安全行政の国際対応力の向上を目的としたリスク管理者向け研修の効果的な実施方法を検討することを目的とした。

A-2. Codex 食品汚染物質部会（CCCF）

CCCF は、食品に関わる消費者の健康保護と国際貿易における公正な取引の保証を目的

として、食品及び飼料中の汚染物質及び天然由来の毒素について、科学的根拠をもとに国際基準（最大基準値、ガイドライン値）、分析・サンプリング法、実施規範（COP）等の検討や勧告を行っている。これらは、Codex 総会で最終採択されると Codex 規格となる。Codex 規格は WTO 設立以来、その重要度が増している。何故なら、WTO/SPS 協定では、貿易される食品の安全に関する WTO 加盟国の措置は、Codex 規格が存在する場合にはそれらに基づくべきとしており、我が国の規制も、より厳しくすることの科学的根拠を示すことが出来なければ Codex 規格に合わせることを求められる。しかしながら、我が国の関連規制には Codex 規格と整合性がとれていないものが複数あり、解決しなければならない課題となって

いる。従って、本研究では、我が国の食品安全行政の国際対応の改善に役立てるため、CCCFでの議論の動向をまとめ、我が国の国際貿易への影響と課題についてまとめることを目的とした。特に、今年度は第10回CCCF会合（平成28年4月開催予定）で検討される予定の最大基準値（ML）やガイドライン値（GL）の設定に関する議題に着目した。

B. 研究方法

B-1. 食品安全行政の国際化戦略のための研修の検討

リスク管理者向け研修の方向性と内容について本研究班及び担当部署の合議により決定し、効果的な実施方法について分野別に研修の試行を行った上で、より効果的な研修にするための今後の課題について検討した。

B-2. Codex 食品汚染物質部会（CCCF）

CCCF 及びコーデックス食品添加物汚染物質部会（CCFAC：現CCCF及びCCFA）報告書、JECFA 報告書、コーデックス連絡協議会会議資料及び以下の参考資料を、一部抜粋又は参考にした。

- ・コーデックス連絡協議会

<http://www.mhlw.go.jp/topics/identshi/codex/07.html>

<http://www.maff.go.jp/j/study/codex/>

- ・西嶋康浩(2008), 「FAO/WHO 合同食品規格計画第2回食品汚染物質部会」, 『食品衛生研究 Vol.58, No.7』, pp.31-39
- ・西嶋康浩(2009), 「FAO/WHO 合同食品規格計画第3回食品汚染物質部会」, 『食品衛生研究 Vol.59, No.7』, pp.35-41
- ・入江芙美(2010), 「FAO/WHO 合同食品規格計画第4回汚染物質部会」, 『食品衛生研究 Vol.60, No.8』, pp.33-41
- ・内海宏之(2011), 「FAO/WHO 合同食品規格計画第5回汚染物質部会」, 『食品衛生研究 Vol.61, No.7』, pp.35-45
- ・仲川玲(2012), 「FAO/WHO 合同食品規格計

画第6回食品汚染物質部会」, 『食品衛生研究 Vol.62, No.8』, pp.39-51

- ・登田美桜(2013), 「FAO/WHO 合同食品規格計画第7回食品汚染物質部会」, 『食品衛生研究 Vol.63, No.9』, pp.47-62
- ・登田美桜(2014), 「FAO/WHO 合同食品規格計画第8回食品汚染物質部会」, 『食品衛生研究 Vol.64, No.10』, pp.17-33

C. 研究結果及び考察

C-1. 食品安全行政の国際化対応研修

食品安全行政の国際化戦略のためのリスク管理者向け研修の方向性については、本研究班及び担当部署の合議の結果、食品安全の基礎となる考え方、コーデックス委員会の最近の動向及び各国の食品安全担当機関における取り組みについて学び、科学的根拠に基づき国際的に整合性のある食品安全行政の推進に必要な知識・能力を身につけられる研修プログラムにすることが決定した。

一方、内容については、昨年度の試行の結果から、対象者と分野を絞り込んで短期間に集中して実施する方が研修の効果が高くなると考えられたことを受けて、今年度（平成27年度）は、食品安全行政の国際化とリスクアナリシスの基本を学ぶための「総論」と分野ごとに専門的な内容を学ぶための「各論」を企画し、そのうち「各論」については分野別に短期集中型で職員の知識/経験レベルに合わせて若手及び移動による新規職員向け（基礎編）と各分野の担当職員向け（応用編）を設けた研修案を作成した。応用編については、実践を想定した演習を含めることとなった。

平成27年度は、2015年10月～2016年1月に厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部の職員を対象に、次の項目について研修の試行（全16回）と意見を聴く機会を設け、そこで出された意見をもとに、より効果的な研修内容にするための改善点を検討した。

内容