

国際純正・応用化学連合 (IUPAC)

分析・応用・臨床・無機・物理化学部門、分析試験所における品質保証スキームのハーモ
ナイゼーションに関する国際ワーキングパーティ
(ANALYTICAL, APPLIED, CLINICAL, INORGANIC AND
PHYSICAL CHEMISTRY DIVISIONS
INTERDIVISIONAL WORKING PARTY FOR HARMONIZATION OF
QUALITY ASSURANCE SCHEMES FOR ANALYTICAL LABORATORIES) *

化学分析試験所の内部品質管理に関する

ハーモナイズドガイドライン

(テクニカルレポート)

分析試験所における内部品質保証システムのハーモナイズーションに関する
シンポジウム (Symposium on Harmonization of Internal Quality Assurance
Systems for Analytical Laboratories ; ワシントン DC [米国] において、
IUPAC、ISO および AOAC INTERNATIONAL の主催により 1993 年 7 月 22
~23 日に開催) を基に作成

作成者 (公表のために作成) :

MICHAEL THOMPSON¹ および ROGER WOOD²

¹ 化学科 (パークベック・カレッジ、ロンドン大学) (London WC1H 0PP, UK)

² MAFF 食品科学研究所 (Norwich Research Park, Colney, Norwich NR4 7UQ, UK)

*1991~1995 年のワーキングパーティのメンバーは、以下の通りであった :

委員長 : M. Parkany (スイス) ; メンバー : T. Anglov (デンマーク) ; K. Bergknut (ノルウェー
およびスウェーデン) ; P. de Biève (ベルギー) ; K.-G. von Boroviczény (ドイツ) ; J. M.
Christensen (デンマーク) ; T. D. Geary (南オーストラリア) ; R. Greenhalgh (カナダ) ; A. J.
Head (英国) ; P. T. Holland (ニュージーランド) ; W. Horwitz (米国) ; A. Kallner (スウェー
デン) ; J. Kristiansen (デンマーク) ; S. H. H. Olrichs (オランダ) ; N. Palmer (米国) ; M.
Thompson (英国) ; M. J. Vemengo (アルゼンチン) ; R. Wood (英国) .

本レポートは、詳細な参照情報を IUPAC の著作権マーク (© 1995 IUPAC) と共に示した謝
辞を印刷することを条件として、IUPAC の正式な許可なしに再発行することが認められ
る。別の言語への翻訳版の出版は、関連する IUPAC 国内対応機関 (IUPAC National
Adhering Organization) からの事前承認の取得という追加的条件に従うものとする。

化学分析試験所における内部品質管理に関するハーモナイズドガイドライン (テクニカルレポート)

概要：ISO、IUPAC および AOAC INTERNATIONAL は、共同で、「共同試験のデザイン、実施および解釈」⁽¹⁾ および「(化学) 分析試験所の技能試験」⁽²⁾ に関する合意プロトコールを作成してきている。これらのプロトコールを作成したワーキンググループは、分析試験所で生成されたデータの内部品質管理に関するガイドラインの作成を要請された。そうしたガイドラインには、採用されるべき内部品質管理手順に関する、分析データを生成する試験所に対する勧告を概説する必要があると考えられる。

このガイドラインの草案については、第5回化学分析における品質システムのハーモナイゼーションに関する第5回国際シンポジウム (Fifth International Symposium on the Harmonisation of Quality Systems in Chemical Analysis ; IUPAC/ISO/AOAC INTERNATIONAL の主催により、ワシントン D.C. で 1993 年 7 月に開催) において検討が行われ、1994 年にデルフトで開催されたワーキンググループ会議において最終版が承認された。

目次

- 1 はじめに
 - 1.1 基本的な概念
 - 1.2 本文書の適用範囲
 - 1.3 内部品質管理および不確かさ
- 2 定義
 - 2.1 国際的な定義
 - 2.2 本文書に固有の用語の定義
- 3 品質保証基準および内部品質管理
 - 3.1 品質保証
 - 3.2 分析法の選択
 - 3.3 内部品質管理および技能試験
- 4 内部品質管理手順
 - 4.1 はじめに
 - 4.2 一般的アプローチ—統計的管理
 - 4.3 内部品質管理および目的適合性
 - 4.4 誤差の性質
- 5 IQC およびラン内精度
 - 5.1 精度および反復
 - 5.2 反復分析データの解釈
- 6 IQC における管理物質
 - 6.1 はじめに
 - 6.2 認証標準物質の役割
 - 6.3 管理物質の調製
 - 6.4 ブランク試験

6.5 スパイキングおよび回収率チェックにおけるトレーサビリティ

7 推奨実施法

8 まとめ

9 参考文献

付録 1 : SHEWHART 管理図

1 はじめに

1.1 基本的な概念

本文書には、分析試験所における内部質管理 (IQC) の実施に関するガイドラインの詳細が記載されている。IQC は、試験所において生成されたデータが確実に所定の目的に適したものとなるようにするために、分析化学者が講じることのできる、様々な措置のうちの1つである。実際には、目的適合性は、試験所において、特定の時点で得られる精確さを、必要とされる精確さのレベルと比較することによって判断される。

従って、内部質管理は、分析化学者が、ある結果 (または1群の結果) を目的適合性ありとして受け入れること、あるいは、結果を棄却して分析を反復することを可能にする、標準的な実際的手順を包含している。従って、IQC は、分析データの品質の重要な決定因子の1つとなっており、認定機関によってそのように認識されている。

内部質管理は、特定の物質 (ここでは「管理物質」と呼ぶ) を分析手順に含め、さらに、分析結果を再現することによって行われる。管理物質は、分析成分のマトリックス組成、物理的調製の状態、および濃度範囲という点において、可能な限り、検討中の被験物質を代表するものである必要がある。管理物質は、被験物質と全く同じ方法で取り扱われるため、管理物質は、特定の時点および長期間の双方において、分析システムの性能上の特性を明らかにするために使用できる、代用物とみなされる。

内部質管理は、分析プロトコールに記載されている全ての手順 (校正を含む)、ならびに、適正な分析基準の基礎にある、その他の全ての品質保証措置が、適正に実行されていることの最終的なチェックである。従って、IQC は必然的に回顧的な性質を持つものとなる。また、IQC は、可能な限り、試験の対象となる分析プロトコール (特に、校正) からは独立して行われる必要がある。

理想的には、管理物質および校正曲線の作成に使用される物質双方が、適切な認証標準物質または認定された経験的標準分析法に対して、トレーサビリティを示す必要がある。これが不可能な場合には、管理物質は、少なくとも、純度の保証された物質またはその他の特性の明らかにされた物質に対して、トレーサビリティを示す必要がある。しかし、トレーサビリティの2つの経路は、分析プロセスの遅すぎる段階において、同時に発生するものであってはならない。例えば、管理物質および校正標準が、単一の分析成分ストック溶液から調製された場合には、IQC において、ストック溶液の不適切な調製に由来する不精確さが検出されなくなってしまう。

標準的な分析の状況においては、数種の (あるいは、場合によっては多くの) 類似の被験物質が同時に分析され、管理物質が群に含められる。しばしば、同じ物質の異なる検査対象部分の分析として、反復測定が行われる。そうした物質群を、本文書中では分析「ラン」と呼ぶ。(「セット」、「シリーズ」および「バッチ」という言葉も、「ラン」の同義語として使用されてきている。) ランは、事実上一定に保たれた条件下で分析されるものと考えられている。試薬のバッチ、計測機器の設定、分析担当者、および、試験所の環境は、理想的な条件下では、1つのランの分析中には未変化のまま維持される。

従って、系統誤差は、確率的誤差を反映するパラメータの値と同様に、1つの分析ランにおいて、一定である必要がある。こうした誤差のモニタリングが重要な意義を持つため、分析ランは、IQC の基礎的な作業単位となる。

従って、1つの分析ランは、併行条件下 (すなわち、測定値の確率的誤差が、「短い」期間中に発生す

ると考えられる誤差と同じ大きさとなる条件下)で実施されるものとみなされる。実際には、1つのランの分析には、わずかな系統的变化が発生する上で十分な時間がかかる可能性がある。例えば、試薬の分解や、計測機器のドリフトが発生したり、軽微な計測機器設定の変更が必要になったり、あるいは、試験所の気温が上昇したりする可能性がある。しかし、こうした系統的影響は、IQCの目的においては、併行精度(室間再現精度)の変動に含まれる。1つの分析ランを構成する物質を、ランダムな順序にソートすることによって、ドリフトの影響が確率的誤差に変換される。

1.2 本文書の適用範囲

本文書は、様々な分析領域(特に、臨床生化学、地球化学、および環境の研究や、職業衛生学および食品の分析)において発展してきているIQC手順に関する、ハーモナイズドガイドラインである⁽³⁻⁹⁾。こうした多様な領域の手順には、多くの全般的な根拠が存在している。しかし、分析化学は、さらに広範な活動範囲から構成されており、IQCの基本原則は、それら全てを網羅しうるものである必要がある。本文書には、実に多様な事例に対して適用可能なガイドラインを示してある。必然的に、分析界の個別的な領域に対して限定的に適用される多数のIQC基準は、こうした基本方針から除外されている。さらに、一部の領域では、本文書中に規定されるようなIQCを、品質保証基準の他の側面と組み合わせることが、一般的に行われている。そうした組み合わせによる悪影響はないが、IQCの必須の側面はどのようなものかを、依然として明確にしなくてはならない。

ハーモナイゼーションを達成し、IQCに関する基本的なガイダンスを提供するために、特定のタイプの分析業務は、本文書からは除外されている。具体的には、以下のような事項が除外されている。

(i) **サンプリングの品質管理。**分析結果の品質が、サンプルの分析結果の品質と同程度になりうるということは、認識されているが、サンプリングの品質管理は別個のテーマであり、多くの領域においては十分に発展していない。さらに、多くの場合、分析試験所は、サンプリングの慣行や品質を自由に規制することができない。

(ii) **ライン間分析および継続的モニタリング。**こうした方式の分析では、測定反復の可能性がないため、本文書に規定するIQCの概念は適用できない。

(iii) **多変量解析法によるIQC。**IQCにおける多変量解析法の使用は、依然として研究が進められているテーマであり、本文書に含めることが可能なほどに、十分に確立されているとみなすことはできない。本文書では、複数の分析成分のデータを、IQC検査に関する一連の単変量解析を必要とするものであるとみなしている。こうしたタイプのデータの解釈では、不適切に高い頻度のデータ棄却を避けるために、慎重を期する必要がある。

(iv) **法令および契約の要件。**

(v) **品質保証措置**(分析前・分析後の計測機器の安定性のチェック、波長の校正、はかりの校正、クロマトグラフィーのカラムの分解能の検査、ならびに、問題点の診断など)は、本文書に含められていない。本文書の目的においては、こうした事項は、分析プロトコールの一部とみなされ、IQCでは、それらの効率について、方法のその他の側面と共に、試験が行われる。

1.3 内部質管理および不確かさ

分析化学の必須条件は、「目的適合性」(分析データの効果的な利用に必要な精確さの基準)の認識である。こうした基準は、企図されているデータの用途を考慮することによって達成される。ただし、分析結果の将来的な潜在的用途を全て予測するのは、ほとんど不可能である。こうした理由から、不適切な解釈を防ぐためには、不確かさに関する説明書を分析結果に添付すること、あるいは、分析データの利用希望者が利用できるようにしておくことが、重要である。

厳密に言えば、分析結果は、それに伴う不確かさに関して、所定の信頼度を持つ情報が添付されていない限り、解釈を行うことはできない。この原則は、簡単な例で説明できる。「ある食品中の、特定の成分の含有量が $10 \mu\text{g g}^{-1}$ を超えてはならない」という法定要件が存在すると仮定する。ある製造業者が、1つのバッチについて分析を行い、その成分について $9 \mu\text{g g}^{-1}$ という結果を得たとする。(サンプリング誤差が発生しないという前提のもとで) 半値幅として示された結果の不確かさが $0.1 \mu\text{g g}^{-1}$ であれば(すなわち、高い確率で、真の結果が $8.9\sim 9.1$ の範囲内にあるとすれば)、法定の上限値を超えていないと想定することが可能になる。これとは対照的に、不確かさが $2 \mu\text{g g}^{-1}$ であるとすれば、そうした想定は不可能になる。従って、測定値の解釈および利用は、それに伴う不確かさに依存する。

従って、分析結果には、それらに何らかの明確な意味を見出したり、情報に基づく解釈を行ったりする必要のある場合には、それに伴う不確かさのデータを添付する必要がある。こうした要件を満たすことができない場合には、データを適用できる用途は限定されることになる。さらに、所期の測定値の不確かさに関するデータの取得については、標準的な手順の1つとして試験を実施しなくてはならない。これは、データの品質が、同一の試験所内において経時的に変動したり、試験所間で変動が生じたりする可能性があるためである。IQC には、各分析ランにおいて、必要な不確かさのデータが得られていることを確認するプロセスが含まれる。

2 定義

2.1 国際的な定義

品質保証。 製品またはサービスが所定の品質要件を満たすという、適切な信頼を与えるのに必要な、全ての計画された体系的な対策措置⁽¹⁰⁾。

真度： 多数の反復測定結果から得られた平均値と、容認されている基準値との間における、一致度。⁽¹¹⁾

精度： 規定の条件下で得られた複数の独立した試験/測定結果間の一致度⁽¹²⁾。

バイアス： 検査/測定結果の期待値と、容認されている基準値との間の差⁽¹¹⁾。

精確さ： 検査/測定結果の期待値と、測定量の真値との間の一致度⁽¹³⁾。

注記1: 「精確さ」は、定性的な概念である。

注記2: 「精度」という用語は、「精確さ」の意味で使用すべきでない。

誤差： 測定の結果から、測定量の真値を差し引いた値⁽¹³⁾。

併行条件。 短い間隔において、同じ試験所で同じ作業者が、同じ装置を用い、同一の試験/測定項目について試験/測定を行った場合に、それぞれ独立した試験/測定結果が得られる条件⁽¹¹⁾。

測定の不確かさ： 測定の結果に関連するパラメータであり、測定量に起因すると合理的に判断できる試験/測定結果の分散の特性を明らかにする⁽¹⁴⁾。

注記1: このパラメータは、例えば、標準偏差(または、その特定の倍数)、または、ある区間の半値幅(所定の信頼度を有する)である可能性がある。

注記2: 測定値の不確かさは、概して、多数の構成要素から成る。こうした構成要素の一部は、一連の測定値の統計学的分布に基づいて評価される可能性があり、試験的な標準偏差によって特徴付けられる場合がある。その他の構成要素は、同じく標準偏差によって特徴付けられるものであるが、経験またはその他の情報に基づいて仮定された確率分布の視点から評価される。

注記3: 測定の結果が、測定量の数値の最良の推定値であること、ならびに、不確かさの全て

の構成要素（系統的な影響から発生した要素〔補正や参照標準に関連する要素を含む〕など）が、分散に寄与していることが理解されている。

トレーサビリティ：切れ目のない比較（全てが、所定の不確かさを有する）の連鎖を通じて、測定結果を所定の基準（通常は、国内の基準または国際的基準）に関連付けることができるという測定結果または基準の値の特性⁽¹³⁾。

標準物質：1つ以上の特性に関して、装置器具の校正、測定法の評価、あるいは、物質に対する数値の割当に使用する上で、十分な均一性と安定性を有する物質⁽¹³⁾。

認証標準物質：認定証が添付された標準物質で、特定の手順によって認定された1つ以上の特性値が示され、特性値の表示に使用された単位の正確な再現に関して、そのトレーサビリティが確立されており、各認定値に対して、所定の信頼度を持つ不確かさが示されているもの⁽¹³⁾。

2.2 本文書に固有の用語の定義

内部質管理：作業および測定結果の継続的なモニタリングの際に、結果が公表する上で十分な信頼性を有するか否かを判断するために、試験所のスタッフによって実施される一式の手順。

管理物質：内部質管理の目的のために使用される物質であり、被験物質に対して使用される測定手順の全体または一部を適用される。

ラン（分析ラン）：併行条件下で実施される一式の測定。

目的適合性：ある測定プロセスによって得られたデータが、所定の目的のために、データの利用者が技術的・管理的にどの程度正しい判断を下すことを可能にするかを示す度合。

分析システム：分析データの品質に寄与する状況の範囲であり、装置、試薬、手順、被験物質、人員、環境および品質保証措置を含む。

3 品質保証基準および内部質管理

3.1 品質保証

品質保証は、全ての信頼性の高い分析測定値の根底にある、極めて重要な組織的インフラである。品質保証は、スタッフのトレーニング・管理、試験所環境の妥当性、安全性、保管、サンプルの完全性・同一性、記録保持、計測機器の保守・校正、ならびに、技術的バリデーション済みで、適切に文書化されている方法の利用などの事項における、適切なレベルの達成に関連している。こうした領域のいずれかにおける過失は、所期のデータ品質を達成するために別の領域で行われている、積極的な取り組みの成果を損ねてしまう可能性がある。近年、こうした基準が体系化され、非常に高い重要性を持つものとして正式に認定されてきている。しかし、こうした好ましい状況が広がりを見せているからといって、IQCが実行されない限りは、適切なデータ品質が確実に達成されることには決してならない。

3.2 分析法の選択

試験所は、選択する分析法を、分析対象となるマトリックスおよび分析成分に適した方法として特徴付けられてきている方法に限定することが重要である。試験所は、適切な条件下で推定された分析法の性能特性を説明する文書を、所有していなくてはならない。

ある方法の使用は、そのこと自体が、確立された性能特性の獲得を保証するものではない。特定の分析法について、その方法が特定の状況が揃った状態で適用された場合に、一定の信頼性基準が達成されうるという可能性があることを示すに過ぎない。従って、分析データの精確さを担っているのは、こうした一揃いの状況であり、これは「分析システム」と呼ばれている。このため、目的適合性を達成するために分析システムのモニタリングを行うことは、重要な意義を持つ。これが、試験所における IQC 措置の実施の目的である。

3.3 内部質管理および技能試験

技能試験は、個々の試験所および試験所群の定期的な性能評価であり、参加者による非監督下での分析のために、独立の試験機関が、ラン用の代表的な物質を配布して実施される⁽²⁾。技能試験スキームへの参加は、重要であるが、IQC 措置の代わりにはならず、その逆もまた同様である。

技能試験スキームは、実施頻度は比較的低いものの、分析誤差をチェックするための標準的な手順の一つとみなすことができる。適切に構築された IQC によるサポートなしには、技能試験への参加は、ごくわずかな価値しか持たなくなる。おそらくは、技能試験の主な利点は、参加者による効果的な品質管理システムの導入が促進されることであろう。効果的な IQC システムのある試験所では、技能試験スキームにおける性能がより良好となることが明らかにされてきている⁽¹⁵⁾。

4. 内部質管理手順

4.1 はじめに

内部質管理には、分析データ中の誤差が、確実にそのデータの用途に適した大きさとなるようにするために実施される、実際の手順が伴う。IQC の標準的な手順は、真度および統計的管理をモニタリングするための標準物質の分析、ならびに、精度のモニタリングを目的とする分析の反復という、2つの戦略に依存する。

IQC への基本的なアプローチでは、試験対象となる被験物質の試験と並行して、管理物質の分析が行われる。管理物質の分析の結果は、試験データの容認可能性を判断する際の根拠となる。これに関して、2つの重要点を記載しておく。

(i) 管理物質のデータの解釈は、可能な限り、文書化された客観的な基準および統計的原則に基づいて行われなくてはならない。

(ii) 管理物質の分析の結果は、主に、分析システムの性能の指標とみなすべきであり、個々の検査結果に伴う誤差に対する指針としては、副次的な意義のみを持つものとみなすべきである。管理物質の測定値の見かけの精確さについて実質的な変動があった場合には、時に、同時に分析された被験物質の分析結果にも類似の変動があるとみなされうるが、こうした考え方を前提として分析データの補正を行うことは容認されない。

4.2 一般的アプローチ—統計的管理

IQC 分析の結果の解釈は、統計的管理の概念に大きく依存するが、この概念は、作業の安定性に相当する。統計的管理は、「IQC の結果 x が、平均 μ および分散 σ^2 という通常の人口集団から、独立して、かつランダムに発生したものと解釈されうる」ということを前提としている。

これらの制約下では、結果 (x) のわずか 0.3% 程度が、 $\mu \pm 3\sigma$ の境界の外側に位置していること

になる。そうした極端な結果が得られた場合には、それらの結果は、「管理不能 (out-of-control)」であるとみなされ、当該の分析システムの挙動が変化し始めていることを意味するものと解釈される。従って、管理不能の状態は、当該のシステムによって生成されたデータが、精確さの不明なデータであり、それ故に信頼できないものであるということの意味する。このため、当該の分析システムについては、さらなる分析の実施前に、検査と補修措置を実施する必要がある。統計的管理方針の遵守については、Shewhart 管理図という図表を用いてモニタリングを行うことができる (付録 1 参照)。これに相当する数値的なアプローチ ($z = (x - \mu) / \sigma$ の値を、適切な標準偏差の値と比較するアプローチ) を用いることもできる。

4.3 内部質管理および目的適合性.

IQC のプロセスの大部分は、正常に動作している使用中の分析システムの統計パラメータに関する、記述統計量に基づいている。従って、管理限界は、目的適合性を考慮した測定値ではなく、そうしたパラメータの推定値に基づく。管理限界は、目的適合性の要件よりも狭くなくてはならず、そうでなければ、分析は意味を持たなくなってしまう。

しかし、いわゆる「アドホック分析」が実施される場合には、統計的管理の概念は不適切である。アドホック分析では、被験物質は、馴染みの薄いものであるか、稀にしか使用されないものである可能性があり、ランを構成するのは、幾つかのそうした被験物質のみである場合が多い。こうした状況下では、管理図の作成のための統計的な基盤が存在しない。そのような場合には、分析化学者は、目的適合性の基準、過去のデータまたは被験物質の視覚的特性への整合性に基づいて、得られた分析結果の容認可能性を判断する必要がある。

いずれにしても、目的適合性を特徴付ける定量的基準を確立するための、合意された方法を用いることが望ましい。残念ながら、これは、IQC の進展が比較的不十分な側面の一つである。特定の適用領域では、合意に基づくガイドラインが策定される可能性がある。例えば、環境領域の研究では、「10%未満の微量分析成分の濃度の相対的な不確かさが、重要な意義を持つことは稀である」という認識が一般的となっている。食品分析では、目的適合性の基準として、Horwitz 曲線⁽¹⁶⁾ が使用される場合がある。また、そうした基準が、臨床分析用に規定されてきている^(17,18)。応用地球化学の幾つかの領域では、系統的なアプローチにより、サンプリングおよび分析精度に関して、目的適合性の基準が策定されてきている。しかし、本文書においてこれらの領域におけるガイドラインを示すことは実際的ではなく、現時点で、個別的な適用を可能にする一般的な原則を提示することは不可能である。

4.4 誤差の性質

分析誤差については 2 つの主要なカテゴリーが認識されている。すなわち、確率的誤差および系統誤差であり、これらはそれぞれ、不正確さおよびバイアスの原因となる。このように誤差を分類することが重要である理由は、そうした誤差が、異なる発生源に由来しており、適用される是正措置も異なり、さらに、データ解釈に及ぼす影響も異なっているという事実にある。

確率的誤差は、測定値の精度を決定する。確率的誤差は、根底にある平均値について、結果のランダムな正および負の偏差を引き起こす。系統誤差は、多数の測定値の平均値について、真の値からの変位を意味する。IQC の目的のためには、2 つのレベルの系統誤差が検討に値する。

- (i) 永続的バイアスは、長期にわたって (特定の種類の被験物質に関して) 分析システムに影響を及ぼし、全てのデータに影響する。そうしたバイアスは、確率的誤差に対して小さい場合には、分析システムが長期にわたって使用されて初めて特定可能となる場合がある。こうしたバイアスは、規定の境界内にと

どまっている場合には、許容可能であるとみなされる可能性がある。

(ii) ラン効果は、特定の分析ランにおける分析システムの偏差で示される。この効果は、それが十分に大きい場合には、それが発生したときに IQC によって管理外 (out-of-control) 状態として判断される。

確率的誤差および系統的誤差間における、誤差の従来の区分は、システムが検討される時間尺度に依存している。発生源が不明のラン効果は、長期的には、ランダムプロセスの発現とみなすことができる。一方、短期的にみた場合には、同じ変動が、特定の分析ランに影響を及ぼすバイアス様の変化とみなされうる。

本文書における IQC に用いる統計モデルは、以下の通りである¹。特定の分析ランにおける測定値 (x) は、以下の式によって与えられる：

$x = \text{真値} + \text{永続的バイアス} + \text{分析ラン効果} + \text{確率的誤差} (+ \text{過失誤差})$ 。

x の分散 (σ_x^2) は、過失誤差がない場合には、以下の式によって与えられる：

$$\sigma_x^2 = \sigma_0^2 + \sigma_1^2$$

この式において、

$\sigma_0^2 =$ 分析ラン内の確率的誤差の分散

$\sigma_1^2 =$ 分析ラン効果の分散

真値および永続的バイアスの分散は、いずれもゼロである。管理されている分析システムは、 σ_0^2 、 σ_1^2 および永続的バイアスの値で完全に表される。過失誤差は、分析システムがこのような説明にそぐわない場合に、その存在が示唆される。

5 IQC およびラン内精度

5.1 精度および反復

ラン内精度の限定的な管理が、1つのラン内における被験物質の測定の反復によって達成される。

目的は、ペア測定値間の差異が、IQC 上の目的のために試験所が使用した σ_0 の値によって示唆されるレベルに一致しているか、それよりも良好であることを確認することである s^2 。そうした試験では、データの利用者に対して、ラン内精度が不良である可能性について警告が行われ、管理図の解釈に役立つ追加的な情報が提供される。この方法は、特に、アドホック分析において高い有用性を示す。アドホック分析では、単一のランに注意が集中し、管理物質から得られた情報は、品質の上で完全に納得のいくものである可能性は低い。

一般的なアプローチとして、被験物質の全て、または、それらからランダムに選択された物質に

¹ 分析システムの他の機能を含めるために、必要に応じて、モデルを拡張することができる。

² ここでは、IQC データからの併行精度 σ の標準偏差の推定や、推定値の比較は意図されていない。通常は、納得のいく結論を得る上では、分析結果が少なすぎるものと考えられる。そうした推定値が必要な場合には、次の式を用いることができる： $s_x = \sqrt{\Sigma d^2 / 2n}$ 。

ついて、分析が反復される。反復分析の結果 x_1 および x_2 間における絶対差 $|d| = |x_1 - x_2|$ について、管理限界の上限に対して、適切な σ_0 値に基づいて検証が行われる。しかし、ラン中の被験物質において、分析成分の濃度の範囲が広がっている場合には、単一の σ_0 値を仮定することは不可能である⁽¹⁹⁾。

IQC のための反復分析では、可能な限り、ラン内における変動の範囲全体が反映されていなくてはならない。反復分析では、近接するランとして分析を行ってはならない。さもなければ、反復分析において、可能な限り小さな分析変動の測定値のみが得られることになる。反復測定の最善の配置は、各ラン内におけるランダムな配置である。さらに、IQC のために必要とされる反復分析では、被験物質の別々の検査対象部分について、完全かつ独立した分析（盲検下の分析が望ましい）を実施する必要がある。単一の被験物質溶液についての、計測機器による測定の反復は、非効率的である。これは、被験物質の一次化学処理によって導入される変動が存在しないと考えられるためである。

5.2 反復分析データの解釈

5.2.1 狭い濃度範囲。最も単純な状況においては、ランを構成する被験物質は、狭い分析成分の濃度範囲を示すため、一般的なラン内標準偏差 σ_0 が適用されうる。

このパラメータの値を、管理限界を導くために推定しなくてはならない。 $|d|$ の 95%信頼区間の上限値は $2\sqrt{2}\sigma_0$ であり、平均で、測定値 1,000 個につき約 3 個のみが、 $3\sqrt{2}\sigma_0$ を超えることになるはずである。

n 回にわたり反復された測定結果群は、幾つかのやり方で解釈することができる。例えば、標準化された差異

$$z_d = d/\sqrt{2}\sigma_0$$

は、ゼロ平均と標準偏差 1 を伴う正規分布を示すはずである。そうした測定値の n 個の合計は、 \sqrt{n} という標準偏差を示すため、ラン 1,000 個につき 3 個のみが、 $|\sum z_d| > 3\sqrt{n}$ という値を生成することになる。

あるいは、1 個の欄に由来する、 z_d の n 個の測定値群 z_d は、併合して $\sum z_d^2$ とすることが可能であり、結果は、自由度 n のカイ二乗分布 (χ^2_n) に由来するサンプルとして解釈される。この統計量を使用する際には、外れ値の影響を受けやすいため、ある程度の注意が必要である。

5.2.2 広い濃度範囲。ランを構成する被験物質において、分析成分の濃度範囲が広がっている場合には、一般的な精度 (σ_0) の基準を想定することは不可能である。そのような場合には、 σ_0 は、濃度の関数として表さなくてはならない。特定の物質の濃度の値は、 $(x_1 + x_2) / 2$ とみなされ、適切な σ_0 値を関数関係から導く必要がある（関数のパラメータは、事前に推定する必要がある）。

6. IQC における管理物質

6.1 はじめに

管理物質は、特性が明らかにされている物質で、分析ランの中に入れて被験物質の列の間に挿入され、同じ処理に供されるもののことである。