

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）

食品衛生検査を実施する試験所における品質保証システムに関する研究  
研究分担報告書

国際整合性を踏まえた業務管理要領案の開発に関する研究

研究代表者 渡辺 卓穂 （一財）食品薬品安全センター秦野研究所  
研究分担者 渡邊 敬浩 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

研究要旨

食品衛生法並びにその施行規則により、法に基づく検査を実施する組織として、登録検査機関及び食品衛生検査施設（試験所；testing laboratory）の規定がある。平成 8 年並びに平成 9 年に発出された「業務管理要領」は、これら試験所により実施される検査が信頼される内容となるために必要な、分析結果の品質保証を含む一連の取組を求める文書である。本研究では、試験所に求められる取組を、現在、国際的に求められる水準に引き上げ整合させることを目的に、本業務管理要領の改訂案の開発を進めてきた。本年度研究では、本業務管理要領により求められる取組の 1 つでもある、内部品質管理への取組を、国際水準に引き上げ整合させることを目的に、現在示されている「内部精度管理の一般ガイドライン」の改訂案となる文書の開発を検討した。

研究協力者

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部	松田 りえ子
公益社団法人 日本食品衛生協会	荒木 恵美子
公益社団法人 日本食品衛生協会	森 曜子
一般財団法人 日本食品分析センター	杉本 敏明
公益社団法人 日本食品衛生協会	井上 誠
一般財団法人 食品分析開発センターSUNATEC	菊川 浩史
(株)日清製粉グループ本社 QE センター	山川 宏人
キュービー(株)品質保証本部食品安全科学センター	宮下 隆
株式会社ハウス食品分析テクノサービス	正田 聖二
ホクレン農業協同組合連合会農業総合研究所食品検査分析センター	石渡 智
埼玉県衛生研究所	石井 里枝

## A. 研究目的

「飲食に起因する衛生上の危害の発生を防止し、もって国民の健康の保護を図る」という食品衛生法(以下、法とする)の理念のもとで、食品等の成分規格や製造等の基準が設定され、規制の実効のために検査が行われる。検査が適正でなければ、規制が実効を持つことはなく、ひいては法の理念が叶うことはない。適正な検査の重要性は法によっても認識されており、登録検査機関の適合条件の1つとして、検査への信頼を得るための一連の取組が求められている。取組の一部として、分析結果の品質保証や、組織内に専任部門を設置することが求められている。

法に基づく検査の実施機関として設置される食品衛生検査施設、及び登録される登録検査機関(以下、両者を含めて試験所; testing laboratory とする)において実施される検査への信頼を得ることを目的に、平成8年に発出された文書が「業務管理要領」である。(登録検査機関宛ての文書;平成8年5月23日付、衛食第138号、食品衛生検査施設宛ての文書;平成9年1月16日付け、衛食第8号)

業務管理要領には、各試験所に求められる取組、特に分析結果の品質保証に関する一般的な取組が示されている。しかし、業務管理要領は発出後、約20

年間に亘り抜本的な見直しがされていない。そのために、現在の試験所の取組として国際的に求められる内容からは、大きく乖離してしまっている。昨年度の研究では、法に基づく検査を実施する試験所に求められる、分析結果の品質保証を含む一連の取組を、現在の国際的な考え方や水準に整合させることを念頭に検討し、ISO/IEC 17025-2005; General requirements for the competence of testing and calibration laboratories (JIS Q 17025:2005; 試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項)を基礎として、業務管理要領に代わる新たな文書「食品衛生に関連した検査等を実施する試験所の能力の一般必要事項と分析結果の品質保証に関するガイドライン」(以下、業務管理要領改訂案とする)を開発した。

内部品質管理は、前述の業務管理要領改訂案においても求められている、分析結果の品質保証に係る取組の1つである。この取組を求めた文書が平成9年に発出された文書「精度管理の一般ガイドライン」(平成9年4月1日付け、衛食第117号)であり、この文書に従い、食品衛生法施行規則第18条に規定された精度管理を実施することとされた。(ここでいう「精度管理」が内部品質管理に相当する。精度管理という用語の

来歴は不明であるが国際的な定義は見当たらない。) 現在もこの文書に従い、内部品質管理が実施されているものと考えられる。しかし、発出された当時、我が国における分析結果の品質保証は萌芽期にあり、その現実を踏まえた検討の結果であったと想像するが、本文書には、国際的に認められた文書との乖離がある。そのため、より国際的に整合した取組を求めるためには、見直しが必要である。

本研究では、内部品質管理への取組を、現在の国際的な考え方や水準に整合させることを念頭に検討し、精度管理の一般ガイドラインに代わる新たな文書の開発を目的とした。

## B. 研究方法

精度管理の一般ガイドラインの改定案(以下、内部品質管理ガイドラインとする)を開発するに当たり、整合させるべき国際的に認められた文書として、

「Harmonized Guidelines for Internal Quality Control in Analytical Chemistry Laboratories」(Pure & Appl. Chem., vol. 67, No. 4, pp. 649-666, 1995)を選定した。本論文は、CXG 65として、Codex委員会において採択されており、SPS協定の条文に照らしても、整合させるべき文書として妥当である。

試験所の能力への国際的な要求水準、また国際的に整合した用語の定義を、Codex委員会が発行するガイドライン

(CAC/GL 27; Guidelines for the assessment of the competence of testing laboratories involved in the import and export control of foods、CAC/GL 70; Guidelines for settling disputes over analytical (test) results、CAC/GL 72; Guidelines of analytical terminology、CAC/GL 83; Principles for the use of sampling and testing in international food trade等)を用いて調べた。また、CXG 65にも参照されているISO規格を含む各種文書を解析し、内部品質管理が基礎としている統計学的な原理を明らかにし、内部品質管理ガイドラインに示すべき内容について検討した。

## C.D. 結果及び考察

開発途中ではあるが、本研究において検討した内部品質管理ガイドラインを別添として示す。ここでは、開発にあたり行った考察を中心に述べる。

### 1) 国際的に整合すべき文書

前述の通り、国際的に整合すべき内部品質管理について示した文書は、CXG 65 [Harmonized Guidelines for Internal Quality Control in Analytical Chemistry Laboratories (Pure & Appl. Chem., vol. 67, No. 4, pp. 649-666, 1995)]である。ただし、本文書は、様々な分析分野、特に臨床生化学、地球化学、環境研究、職業衛生学、そして食品分析の分野で発展してきている内部品質管理

の手法のハーモナイゼーションを取り扱ったものである。そのため、必ずしも、食品衛生法下で検査を行う試験所において使用される内部品質管理のガイドラインとして適当であるとは言えない。そのため、本文書を十分に解析した上で、内部品質管理の原理・原則を変えことなく示し、それに加え、食品分析分野における現実を踏まえた取組を示すことを意図して、記載内容を検討した。

以下に、CXG 65に示されたスコープを示す。

「本文書は、様々な分析分野、特に臨床生化学、地球化学、環境研究、職業衛生学、そして食品分析の分野で発展してきている内部品質管理の手法のハーモナイゼーションを取り扱ったものである。これら様々な分野における手法の基礎には、たくさんの共通点がある。分析化学は極めて幅広い活動を包含しているが、内部品質管理の基本原則は、これら全てを包含可能であるべきである。本文書は、事例のほぼ大半に適用されるであろうガイドラインを提供する。このポリシーにより、分析コミュニティの個別セクターに限定された内部品質管理の取組のいくつかを除外する必要がある。加えて、いくつかのセクターでは、この文書で内部品質管理と定義するものと品質保証の実践のその他の側面との統合が、普通に行われる。そのような統合に不都合はないが、何が内部品質管理の本質的な側面な

のかは明確なままに保たなければならない。

ハーモナイゼーションを達成し、内部品質管理を対象とした基礎的なガイダンスを提供するために、分析活動のいくつかのタイプは、この文書の対象外とされた。

以下が対象外とされた分析活動のタイプである。

- (i) サンプリングの品質管理。分析結果の品質は、サンプルの品質を超えて良くなることはないと認識されているが、サンプリングの品質管理は区別される課題であり、多くの分野において十分に発達していない。さらに、多くの事実として、分析試験所はサンプリングの実践とその品質の全体に亘る管理の方法を持たない。
- (ii) インライン分析と継続モニタリング。このスタイルで分析すると、まず測定が繰り返されることはない。そのため、この文書で使用されている内部品質管理のコンセプトは適用できない。
- (iii) 多変量内部品質管理。内部品質管理における多変量な方法は、未だ研究段階にあり、この文書に含める内容としては、十分に確立された方法として扱うことはできない。現在の文書では、複数のアナライトのデータは、一連の一変量内部品質管理試験に必要とされるものとして取り扱う。
- (iv) 法的なまた、契約上の必要。
- (v) 品質保証の取組。例えば、分析前ある

いは分析の間に行われる機器の安定性、波長の校正、天秤の校正の確認、クロマトグラフィーに使用するカラムの分離度の試験、また問題の診断といった取組は含まれない。現在の目的においては、それらは分析プロトコルの一部として扱われ、内部品質管理は、方法論の別の側面とともにそれらの有効性を試験する。」

## 2) 内部品質管理ガイドラインの主旨(序文)並びに対象(スコープ)

食品衛生法下での検査を実施する試験所宛ての文書であることを明確に意識し、内部品質管理の原理に言及した上でそれに取組む必要(必然)について、主旨及び対象の項を設けて説明した。

以下、主旨及び対象の項における記載を抜粋する。

### ・主旨

「本ガイドラインは、食品衛生法(以下「法」という。)に基づく検査を実施する機関(以下「試験所」という。)が、分析結果の品質保証の一環として取組む内部品質管理について、基本的な考え方と具体例を示すものである。本ガイドラインに示す基本的な考え方は、Codexガイドライン(CXG 65; Codex guidelines [Harmonized Guidelines for Internal Quality Control in Analytical Chemistry Laboratories])を基礎としている。

分析結果の品質保証は、試験所にとっ

て本質的な組織インフラであり、全ての信頼できる分析結果の基礎となる。内部品質管理は、試験所における品質保証の一部であり、各試験所による実施が必須の取組である。内部品質管理における取組は、その試験所において得られる分析結果の品質の同時的な確認並びに、その変化の継続的なモニターを中心とする。

注：本ガイドラインに示した内部品質管理の考え方は、多くの分析分野に適用可能な基本的な内容である。そのため、分析分野によっては適用が困難な場合がある。試験所は、国際的に認められた他の考え方や具体的な内容に沿って検討し、個々の試験所の活動により適した内容とした上で取組むべきである。その際、自らの活動に対する適切さの程度や、科学的特に統計的品質管理の観点から妥当な内容になっているかについて、十分な注意を払うべきである。」

### ・対象

「法に基づき、食品等の成分規格への適合を判定する、すなわち検査を実施する、登録検査機関、並びに地方自治体等が所管する食品衛生検査施設により実施される、内部品質管理を本ガイドラインの対象とする。統計的管理状態のもとで継続的に実施される検査と、統計的管理状態が確立しない、一時にしか実施されない検査(アドホックな分析)とでは、内部品質管理の考え方並びに取組が異なる。そ

のため、本ガイドラインにおいても区別されていることに留意する。」

### 3) 内部品質管理ガイドラインの構成

内部品質管理ガイドラインは、本文と別添により構成した。

本文には、前出の序文と対象の項が含まれる。本文では、CXG65により示された内容を十分に踏まえ、内部品質管理の原理や原則を混乱なく理解するための記述とすることを意図した。特に、「統計的管理状態が確立されている分析システム」と、それが確立されていない(確立されない)「アドホックな分析」とでは、内部品質管理の手法が大きく異なることを明確にした。また、内部品質管理のために分析する「管理用試料」の考え方を明確にした。さらに、内部品質管理のコンセプトは、「ラン毎に統計的管理状態の変化をモニターし、ラン毎に得られる分析結果の品質を保証することにある」ことにも言及した。その上で、各試験所が蓄積等した分析結果の品質に関する情報を根拠として活用し、試験所が自ら内部品質管理における取組を設計可能であるとした。このことによって、原理に従い、より合理的で効果的な、さらには継続可能な内部品質管理への取組が、試験所毎に行われ、発達していくことが期待される。

別添には、内部品質管理において得られるデータの解析手法として重要な、管理図を用いた方法の具体例を示すとともに、

いくつかの分析の状況に想定を立てた上で、取組例を具体的に示した。分析状況には、理化学検査を想定し、日常的に行われる通常の分析で期待あるいは予想される分析結果に応じて細分化した。

図1に、内部品質管理ガイドラインの構造を示す。

### 4) 内部品質管理ガイドラインに残された課題 (微生物分析分野における具体的な取組例の検討)

開発した内部品質管理ガイドラインの対象には、微生物がアナライト(分析対象)となる分析(分析システム)も含まれる。現行の精度管理の一般ガイドラインでは、「微生物学的検査における精度管理」として項が設けられている。しかし、そこに示された取組は、基本的に理化学的検査に伴う内部品質管理と同じ内容である。例えば、回収率等の確認として、「添加した既知の微生物の回収率を少なくとも、70%から120%を目安として確保すること(別途、回収率が定められている場合を除く)」と指示されている。微生物の分析において「回収」という概念が適切であるかについては議論しないにせよ、分析結果が10の乗というオーダーであり、多くの場合に培養を伴う微生物を対象とする分析において、ここで設定されている数値の実行性には疑問を感じざるを得ない。内部品質管理ガイドラインに示すことを目的に、当該分析分野の専門

家からの意見を聞きながら、実行性のある取組について検討することが、今後の課題となる。

#### **E. 研究発表**

##### 1. 論文発表

特になし

##### 2. 学会発表

特になし

## 食品衛生に関連した検査等を実施する試験所における内部品質管理の一般ガイドライン

- |                       |                   |
|-----------------------|-------------------|
| 1. 主旨                 | 5. 推奨される取組        |
| 2. 本ガイドラインの対象         |                   |
| 3. 用語の定義              |                   |
| 4. 内部品質管理の実際          | 別添1 シューハート管理図     |
| 4.1 品質保証と内部品質管理、その導入  | 別添2 内部品質管理の取組の具体例 |
| 4.2 統計的品質管理による一般的な考え方 |                   |
| 4.3 フィットネスフォーパーパス     |                   |
| 4.4 管理用試料             |                   |
| 4.5 管理用試料の使用が困難な場合    |                   |

図 1 ガイドライン案の構造

## 食品衛生に関連した検査等を実施する試験所における内部品質管理の一般ガイドライン

### 1. 趣旨

本ガイドラインは、食品衛生法（以下「法」という。）に基づく検査を実施する機関（以下「試験所」という。）が、分析結果の品質保証の一環として取り組む内部品質管理について、基本的な考え方と具体例を示すものである。本ガイドラインに示す基本的な考え方は、Codex ガイドライン（CXG 65; Codex guidelines [Harmonized Guidelines for Internal Quality Control in Analytical Chemistry Laboratories]）を基礎としている。

分析結果の品質保証は、試験所にとって本質的な組織インフラであり、全ての信頼できる分析結果の基礎となる。内部品質管理は、試験所における品質保証の一部であり、各試験所による実施が必須の取組である。内部品質管理における取組は、その試験所において得られる分析結果の品質の同時的な確認並びに、その変化の継続的なモニターを中心とする。

注：本ガイドラインに示した内部品質管理の考え方は、多くの分析分野に適用可能な基本的な内容である。そのため、分析分野によっては適用が困難な場合がある。試験所は、国際的に認められた他の考え方や具体的な内容に沿って検討し、個々の試験所の活動により適した内容とした上で取り組むべきである。その際、自らの活動に対する適切さの程度や、科学的特に統計的品質管理の観点から妥当な内容になっているかについて、十分な注意を払うべきである。

### 2. 本ガイドラインの対象

法に基づき、食品等の成分規格への適合を判定する、すなわち検査を実施する、登録検査機関、並びに地方自治体等が所管する食品衛生検査施設により実施される、内部品質管理を本ガイドラインの対象とする。統計的管理状態のもとで継続的に実施される検査と、統計的管理状態が確立しない、一時にしか実施されない検査(アドホックな分析)とでは、内部品質管理の考え方並びに取組が異なる。そのため、本ガイドラインにおいても区別されていることに留意する。

### 3. 用語

本ガイドラインでは、慣例も踏まえ、使用する用語を以下の通り定義する。

### **品質保証**

分析結果等の事物が、事前に必要とされた品質を満たしていることについて、十分な信頼を提供するために必要とされる、計画され体系的に行われる行動の全て。

### **内部品質管理**

十分に信頼できる分析結果であるかを判断するために、試験所において実施される、分析に関連した行動と分析結果とを対象とした、継続的なモニタリングの一連の手順。

### **統計的管理状態**

データに基づき統計的に予測される範囲のばらつきで分析結果が得られる、管理された分析システムの状態。

### **管理用試料 (管理用物質)**

内部品質管理の目的で使用される試料。検査用試料と同一の分析の対象となる。

### **参照試料**

機器の校正、分析法の性能の評価、あるいは他の試料の値付けを目的に使用される試料。試料が持つ特性値の1つが、十分に均質で確立された試料。

### **認証参照試料 (認証標準物質)**

認証された参照試料。試料が持つ特性値の1つ以上が、トレーサビリティが確立された手順により認証されている。また、認証された各値に、宣言された信頼水準での不確かさが付随している。

### **検査用試料**

検査のために分析される試料。分析に必要な量を秤量した一部分、並びにそれらの集合の両方をさす。

### **マトリクス**

試料を構成する分析対象以外の物質。

### **アナライト**

分析対象。分析による観測行為の対象となる化合物等。

### **ラン**

併行条件下で実施される一連の分析。セット、シリーズ、バッチ等の用語と同義。

### **分析システム**

分析結果とその品質に影響する事柄の範囲またその体系。機器、試薬、手順、試料、要員、環境そして品質保証への取組を含む。

### **フィットネスフォーパース(目的適合性)**

ある過程を経て得られた分析結果が、その使用者に対して、技術的にまた管理上正しい決定を可能にする程度。

### **計測トレーサビリティ**

宣言された不確かさをもつ全ての、途切れることのない比較を通じて、ある測定の結果またはある標準の値を、通常は国家あるいは国際標準である宣言された参照物に関連づけることが可能な、ある測定の結果あるいはある標準の値がもつ特性。

#### 4. 内部品質管理の実際

内部品質管理は、その試験所において取得される分析結果が、事前に宣言される品質を満たしていることを、分析システムの全体を通じてモニターする行為である。検査において取得される分析結果の品質への要求も、事前に明確にする必要がある。妥当性確認において必要とされる分析法の性能の規準は、分析結果の品質への要求に1つの水準を与える。分析法の妥当性確認等の必要が示されておらず、そのことによって分析結果の品質への要求水準が明確でない分析あるいは分析分野については、上記の理解も参考にし、保証すべき分析結果の品質の水準を、科学的根拠を持って合理的な内容で設定し、事前に宣言することが必要である。

内部品質管理の前提として、検査の対象となる試料(マトリクスとアナライトの組み合わせ)について妥当性確認された分析法の導入が重要である。各試験所による分析法の妥当性確認あるいは検証は、平成22年12月24日付け食安発第1224第1号や平成26年12月22日付け食安発第7号により示されたガイドライン等に沿って実施することができる。試験所は、適切な条件下で推定された、分析法の性能パラメータを記録した文書を所有しなければならない。

ある分析法の使用自体が、その方法の性能が達成されることを保証するものではない。特定の分析システムにおいてその分析法を使用した場合に、分析結果の品質を標準的な水準で達成できるポテンシャルがある、というだけに過ぎない。分析法を含む分析システムの全体が、分析結果の品質を決定する。そのため、継続的なモニターが、発生する可能性のある異常の発見と改善を通じ、分析システムを正常に維持するために重要となる。これが個々の試験所が内部品質管理に取り組む理由であり、目的である。

##### 4.1 品質保証と内部品質管理、その導入

分析結果の品質保証は、試験所にとって本質的な組織インフラであり、全ての信頼の基礎となる。内部品質管理は、分析システムのモニターを通じて、分析結果が要求される品質を達成することを確実なものにする。

内部品質管理の基本的な取組として、検査用試料と併行して管理用試料を分析する。また、ブランク試料を分析する。管理用試料の分析により真度が、試料の二重分析\*によりラン内での精度が、ブランク分析によりコンタミネーションが無いこと等が確認される。これらの結果から統計的管理状態をモニターすることによって、内部品質管理が実践される。管理用試料の分析結果は、検査用試料の分析結果の受け入れを判断する基礎になる。この基本的な取組に関連する2つの注意点を挙げる。

- (i) 管理用試料から得られた分析結果の解釈は、事前に文書化された客観的な規準、並びに可能な場合には統計学的な原則に基づかなければならない。
- (ii) 管理用試料から得られた分析結果は、第一には分析システムをモニターするために評価しなければならない。個々の分析結果に付随するエラーの評価にも使用可能だが、あくまで二次的な利用に限定すべきである。同時に分析した管理用試料と検査用試料とに共通する変化があると想定し、検査用試料の分析結果を補正してはいけない。

\*同一の試料から分析に必要な量で2つの部分を分取し、併行分析すること。

## 4.2 統計的品質管理による一般的な考え方

内部品質管理における分析結果の解釈の多くは、統計的品質管理の考え方に基づいている。統計的品質管理では、内部品質管理で得られたある1つの値  $x$  は、平均  $\mu$ 、分散  $\sigma^2$  の正規分布から独立して、そしてランダムに得られた値として解釈される。

こうした前提のもとでは、わずかに約0.3%の結果( $x$ )だけが、 $\mu \pm 3\sigma$  の範囲外となる。そのような極端な結果が得られた場合には、“管理外”として取り扱われ、分析システムが異なる挙動を取り始めていると解釈される。統計的管理状態が失われることは、その分析システムから得られる分析結果の品質が不明になることを意味しており、そうなれば信頼することはできない。分析を継続するためには、分析システムの検証と修復が必要となる。統計的管理状態への適合を、管理用試料から得た分析結果を評価し、別添1に挙げるシューハート管理図等の管理図を用いて視覚的にもモニターする。

内部品質管理で使用される統計的モデルを、以下に示す。ある特定のランにおける、ある分析結果( $x$ )の値は以下により与えられる。

$$x = \text{真値} + \text{持続性のバイアス} + \text{ランの効果} + \text{ランダムエラー (+グロスエラー*)}$$

グロスエラーがない場合の  $x$  の分散( $\sigma_x^2$ )は以下により与えられる。

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

ここで

$\sigma_0^2$  = ランダムエラー(ラン内)の分散\*\*

$\sigma_1^2$  = ランの効果の分散\*\*\*

\*操作の誤りや測定機器の不調などの突発的要因を原因とするエラー

\*\*厳密ではないが、分析法性能の観点から捉えれば、併行精度の推定値を与える分散に相当する。

\*\*\*分析法性能の観点から捉えれば、室内精度の推定値を与える室内における分散の一要素に相当する。

ランダムエラーは、ある平均値に対する正と負のランダムな偏りを分析結果に与え、ランの効果は、ある特定のランの平均値の偏りとして現れる。持続性のバイアスは分析システムに長期間に亘り影響を与え、影響は全てのデータに及ぶが、ランダムエラーに比べて小さい場合には長期間モニターしない限り、明らかにすることが難しい場合がある。

上記の統計的モデルにおいて、真値並びに持続性のバイアスは一定の値であり分散を持たない。そのため、統計的管理状態にある分析システムは、 $\sigma_0^2$ 、 $\sigma_1^2$  と持続性のバイアスの値によって完全に記述される。分析システムがこの記述に合わない時には、グロスエラーの存在が暗示される。

同一のラン内で、検査用試料を二重分析することにより、ラン内での精度を限定的に管理することができる。この管理の目的は、二重分析により得た対になる分析結果の差が、 $\sigma_0$  から予測される値以下になることを確実にすることである。この管理により、ラン内での分析結果のばらつきの変化に警告が得られ、管理図を解釈する上で追加情報として役立つことができる。一般的には、検査用試料の全て、あるいはそこから無作為に選択された一部が二重分析される。検査用試料にアナライトが含まれていない場合の実行は、無意味である。二重分析により得られた 2 つの結果( $x_1$  と  $x_2$ )の絶対値  $|d| = |x_1 - x_2|$  が、適切な  $\sigma_0$  の値に基づく管理範囲の境界に対して検証される。ただし、この検証の前提は、ラン内で分析される検査用試料におけるアナライトの濃度が、単一の  $\sigma_0$  を想定できるほど、狭い幅しか持たないことである。二重分析する試料は、ラン内に無作為に配置する。意図的に連続分析してはいけない。

### 4.3 フィットネスフォーパース

検査を目的として取得される分析結果に必要とされる品質とその範囲を、例えば検査において使用する分析法の妥当性を確認するために満たすことが求められる性能規準の値に基づく考察から導き、その値を満たすように内部品質管理を行うことが、フィットネスフォーパースを考慮した取組だと解釈することができる。しかし、内部品質管理における管理の範囲は、このフィットネスフォーパースを考慮して導かれる品質の範囲と比較して狭くなければならない。そのような範囲での管理は、分析結果を無効にしないために必要であり、試験所の取組として健全である。

またアドホック分析と呼ばれる一時的な分析には、統計的管理の考え方を適用することができない。アドホック分析では、まれにしか扱うことのない検査用試料が対象となる。分析法の性能は十分に評価されておらず、妥当性確認されていない場合が大部分と想像される。このような状況には、内部品質管理の重要なツールである管理図を構築するための統計的基礎がない。同種の分析法に対して設定されている性能規準、過去に取

得された同種の分析結果、試料の類似性から可能な考察の結果等を用い、フィットネスフォーパースを考慮の上、アドホック分析により得られる分析結果の品質を解釈し、その結果が受け入れ可能かを判断しなければならない。

#### 4.4 管理用試料

内部品質管理の目的で使用することのできる試料を管理用試料という。管理用試料と検査用試料との間で、マトリクスとアナライトの組み合わせが同一と見なせる、あるいは類似している必要がある。また、検査に対して適切な濃度でアナライトを含みその値が付与されていることに加え、均質であり、意図した期間安定であることも必要である。管理用試料は、検査用試料と同一のランに挿入され併行分析される。管理用試料の分析結果は、管理図とともに評価され、持続性のバイアスとランの効果の両方を明確にする。

購入あるいは調製可能な管理用試料を、その特徴と合わせて以下に示す。検査内容や試験所による実行可能性を踏まえて適切な管理用試料を選択する。

##### ・ 認証参照試料

認証参照試料は、理想的な管理用試料となる。ただし、検査用試料におけるマトリクスとアナライトの組み合わせに同一あるいは類似し、アナライトの濃度が検査される規格等の値といった目的にあった値となる場合は限られている。入手可能な数量、並びにその価格の点からは、全ての内部品質管理において常用することには困難が想像される。

##### ・ 技能試験参照試料

技能試験スキームにおいて、多数の試験所により様々な方法によって分析された試料(技能試験参照試料)は、有効な管理用試料となる。明らかな偏り、あるいは異常な頻度での分析結果の分布がなければ、技能試験スキームにおいて得られた多数の試験所の分析結果に基づく値は、意味ある不確かさが付随した妥当性の確認された付与値として扱うことができる。

##### ・ 試験所内参照試料

マトリクスとアラナイトの組み合わせ、また適切なアナライトの濃度を考慮し、個々の試験所あるいは複数の試験所が協力して参照試料を設計、調製し、値付けした上で使用することも考えられる。このような試料を試験所内参照試料と呼ぶ。試験所内参照試料に値を付与する際には、複数試験所による分析や、物理化学の原理が異なる分析法の使用等により、付与値に偏りが持ち込まれるのを避ける必要がある。付与する値のトレーサビリティを保証する目的からは、適切な認証参照試料を校正に用いることが考えられる。

#### 4.5 管理用試料の使用が困難な場合

管理用試料の使用が現実的に困難な場合、内部品質管理の目的において、回収試験を実施する。回収試験では、検査用試料の一部を採取し、これに既知量のアナライトを添加する。この添加試料と検査用試料とを同一のランで分析する。2つの試料から得られた分析値の差を添加量で除し、アナライトの回収(マージナルリカバリー)を求める。回収試験は特に、アナライトあるいはマトリクスが安定でない場合、あるいはアドホック分析が実施される場合に有効である。

管理用試料に求められる要件を踏まえマトリクスを選び調製した添加試料を、次善の策として、管理用試料の代わりとして用い、統計的管理状態をモニターすることを、現実的には考えてもよい。ただし、異なるランで分析される検査用試料との同一性や類似性が説明できない場合、シューハート管理図等により、ラン間で異なる可能性のある分析への影響を明らかにし、分析結果の品質を保証することは不適切である。

添加試料には、試験所内参照試料と同様に、添加したアナライトの形態等、検証が困難な要素が含まれる。しかし、添加試料からの分析結果に異常が発見されれば、それ以上の異常さの程度で検査用試料が分析されていると考えることが、通常は可能である。

#### 5. 推奨される取組

信頼性確保部門は、自らの試験所における活動に沿うように、内部品質管理の取組を調整し適合させ、その実施を指揮する。そのような適合は、例えば管理用試料の選択、二重分析やランに挿入する管理用試料の数の調整、あるいは試験所が活動する特定の分析分野にとって望ましい手段の追加などにより実行される。統計的管理状態の持続性やそれを示す証拠の蓄積を踏まえ、内部品質管理のための分析スケジュールを適合させることについて検討することも考えられる。最終的に設計された内部品質管理の内容は、その実行に伴う決定の規則とともに、明文化しなければならない。また、実施結果は記録するとともに適切に解析し、分析結果の品質保証に最大限活用しなければならない。

上記を踏まえた一般として、以下の取組が推奨される。

**共通の注意点：**ラン内において、各種試料は、可能な限り無作為な順番で分析する。

#### 5.1 統計的管理状態が確立されている分析システム

##### (i) 類似した試料の短いラン (例えば $n < 20$ )

1つのランあたり、最低限1個の管理用試料を挿入する。適切な管理図に、個々の管理用試料の分析結果、若しくは平均値をプロットする。最低限の数として、検査用試料の半数を無作為に選び、二重分析する。ただし、検査用試料に管理の対象とならない濃度でしかアナライトが含まれない場合は除く。1回のブランク分析\*を挿入する。

\*もっとも単純なブランクは試薬ブランクであり、それをを用いたブランク分析では、

試料を供しない点を除き、全ての分析手順が実施される。最良のブランクは、検査用試料と同一あるいは類似のマトリクスでありアナライトを含まない試料ブランクである。

**(ii) 類似した試料の長いラン (例えば  $n > 20$ )**

10 個の検査用試料に約 1 個の頻度で、管理用試料を挿入する。ランの大きさがランごとに変わるようであれば、1 つのランに挿入する管理用試料の数を標準化し、平均の管理図に対し平均値をプロットする。無作為に選択した最低限 5 個の検査用試料を二重分析する。ただし、検査用試料に管理の対象とならない濃度でしかアナライトが含まれない場合は除く。10 個の検査用試料の分析ごとに 1 回の頻度を目安にブランク分析を挿入する。

**(iii) 類似しているがアナライトの濃度の幅が広い検査用試料を含むラン**

この場合は、ラン内の標準偏差に単一の値が想定されない。そのため管理用試料におけるアナライトの濃度を 2 水準とする。1 つの濃度は、典型的な検査用試料の中央値や、規格等に設定された値、もう 1 つの濃度は、その 10 倍あるいは 1/10 倍に相当する値を、フィットネスフォーパースを考慮して適切に決定する。1 つのランに挿入する管理用試料の数は、(i)あるいは(ii)に準じる。

管理用試料の分析結果は、それぞれに含まれるアナライトの濃度別に、2 つの管理図にプロットして解析する。最低限 5 個の検査用試料を二重分析する。ただし、検査用試料に管理の対象とならない濃度でしかアナライトが含まれない場合は除く。10 個の検査用試料の分析ごとに 1 回の頻度を目安にブランク分析を挿入する。

## 5.2 統計的管理状態が確立されていない分析システムによる分析(アドホック分析)

アドホック分析の場合には、統計的管理の基本的な考え方に基づく内部品質管理を行うことはできない。

全ての検査用試料を二重分析する。ただし、検査用試料に管理の対象とならない濃度でしかアナライトが含まれない場合は除く。管理用試料あるいは添加試料を適切な数(i ~ iii の通り)挿入し、分析する。必要な場合には、アナライトの濃度を変化させる。ブランク分析も実施する。管理図を利用することができないため、フィットネスフォーパースに沿った範囲あるいはその他の確立済みの規準と、分析結果の偏り並びにばらつきを比較する。

## 5.3 二重分析結果の解釈

### (i) 濃度範囲が狭い場合

もっとも単純な状況では、そのランを構成する検査用試料はアナライトの濃度に小さな幅しか持たない。そのため、ある共通のラン内標準偏差  $\sigma_0$  を適用することができる。

$|d|$  の 95% 上限は  $2\sqrt{2}\sigma_0$  であり、概して 1000 個の結果の内 3 個だけが  $3\sqrt{2}\sigma_0$  をこえる。

二重分析結果の  $n$  個のグループは、例えば、標準化された差により評価する。

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

$z_d$  は、平均値ゼロと 1 単位の標準偏差をもつ正規分布となる。標準化された差の  $n$  個のグループの和は、 $\sqrt{n}$  の標準偏差を持ち、そのため、1000 回のうちたった約 3 回のランのみが、 $|\sum z_d| > 3\sqrt{n}$  となる値を与える。代わりに、あるランから得られる  $z_d$  の値の  $n$  個のグループは、 $\sum z_d^2$  の形式に統合することができ、その結果は、自由度  $n$  のカイ二乗分布 ( $\chi_n^2$ ) から得たある標本として理解される。

#### (ii) 濃度範囲が広い場合

そのランを構成する検査用試料がアナライトの濃度に大きな幅を持つ場合、分析結果のばらつきに共通の大きさ ( $\sigma_0$ ) を想定することができない。そのような場合には、 $\sigma_0$  を濃度と関数関係があるとして表現する。ある特定の試料から得られた分析結果の平均を求め、 $\sigma_0$  の適切な値を関数関係から得る。そこでのパラメータはあらかじめ推定しておく。

### 5.4 管理用試料の分析結果の解釈

別添 1. シューハート管理図等の管理図による。

## シューハート管理図

### 1 導入

シューハート管理図(以下、管理図)の理論、構築と解釈は、工程品質管理と応用統計学の多数の文献、そしていくつかの ISO 規格において、詳細が述べられている。構築する管理図に応じた解釈を、それら文献や規格に沿って行うことも可能である。本別添では、単純な管理図のみを取り扱う。

内部品質管理では、継続するランにおいて分析された管理用試料から得られた分析結果を縦軸に、ランの番号を横軸にプロットすることで、管理図が得られる。1つのランに対し、同種の管理用試料の複数回分析を設計したとする。その場合には、個々の分析結果 $x$ 、あるいはそれらの平均値 $\bar{x}$ を管理図作成のために使用する。統計的管理状態の下で、管理用試料から得られる理論的な分析結果の分布である正規分布  $N(\mu, \sigma^2)$  に基づく水平線が、管理図には書き込まれる。水平線には、 $\mu, \mu \pm 2\sigma, \mu \pm 3\sigma$  を選択する。

統計的管理状態にある分析システムでは、平均として、20個のうち1個の分析結果は、“注意の境界(warning limit)”と呼ばれる $\mu \pm 2\sigma$ の水平線の外側の値となり、1000個のうち約3個の分析結果だけが、“行動の境界(action limit)”と呼ばれる $\mu \pm 3\sigma$ の水平線の外側の値となる。現実には、 $\bar{x}$ と $s$ を $\mu$ と $\sigma$ の推定値として、管理図の作成に使用する。継続的な偏りは、 $\bar{x}$ と付与値との間の顕著な差によって示される。

### 2 パラメータ $\mu$ と $\sigma$ の推定値

管理下にある、ある分析システムには、2つのランダムな変動の要因がある。1つはラン内にあり分散 $\sigma_0^2$ として、もう1つはラン間にあり分散 $\sigma_1^2$ により特徴付けられている。これら2つの分散は、典型的には、同程度の大きさを持つ。個々の分析結果をプロットする管理図において使用される標準偏差 $\sigma_x$ は、下式により与えられる。

$$\sigma_x = (\sigma_0^2 + \sigma_1^2)^{1/2}$$

複数の管理用試料から得た分析結果の平均値をプロットする管理図において使用される標準偏差 $\sigma_{\bar{x}}$ は、下式により与えられる。

$$\sigma_{\bar{x}} = (\sigma_0^2/n + \sigma_1^2)^{1/2}$$

上式において、 $n$ は1ランで分析する管理用試料の数を示す。 $\sigma_{\bar{x}}$ の推定値を、管理図の作成に使用するためには、管理用試料の分析数 $n$ は、ランごとに変わず一定でなければならない。ランごとに分析する管理用試料の数を固定することができないのであれ

ば(例えば、ランの大きさが変わる可能性があるのならば)、個別の分析結果について作成される管理図を使用しなければならない。

$\sigma_x$ あるいは $\sigma_{\bar{x}}$ は、注意深く推定しなければならない。

内部品質管理の開始直後には、統計的管理状態を記述するための十分な情報がない。しかし、妥当性確認のために分析法の性能評価がされていれば、併行精度と室内精度が推定されている。ここで推定されている併行精度の値( $s_0$ )を $\sigma_0$ の推定値とする。室内精度の値を $\sigma_{\bar{x}}$ の推定値とする。 $\sigma_x$ は、同じ併行精度と室内精度の値を推定するために使用した分析結果に基づき推定することができる。

内部品質管理の開始後に、蓄積された十分な数( $n=20$ 以上)の管理用試料の分析結果を解析して得られる、より頑健で実際的な $\sigma_1^2$ の推定値を用いて、 $\sigma_x$ あるいは $\sigma_{\bar{x}}$ の再推定を検討することもできる。ただし、統計的管理状態が維持された分析システムにおいて同一の管理用試料から得られた分析結果を無作為に使用することが、 $\sigma_1^2$ 推定の基本となる。また、この再推定の実施規則はあらかじめ決めておかなければならない。無計画な、あるいは合理的でない再推定は認められない。

管理図は、管理用試料の分析結果の他、以下の式により標準化された $z$ スコアを使用して作成することができる。 $z$ スコアで管理図を作成する際、水平線には、 $0, 0 \pm 2, 0 \pm 3$ を選択する。

個々の分析結果に基づく $z$ スコア

$$Z = |x_i - \bar{x}| / \sigma_x$$

複数の分析結果に基づく $z$ スコア

$$Z = |\bar{x}_i - \bar{x}| / \sigma_{\bar{x}}$$

上の2式において、 $x_i$ は個々の管理用試料の分析結果、 $\bar{x}_i$ は複数の管理用試料の分析結果の平均である。また、 $\bar{x}$ は $\mu$ の推定値である。内部品質管理の開始直後には、分析法の性能評価により得られた多数の分析結果の平均値を使用することができる。さらに、内部品質管理の開始後に蓄積した十分な数( $n=20$ 以上)の管理用試料の分析結果の平均値による置き換えを検討することもできる。

上記の設計において、分析法の性能評価に用いる試料と管理用試料との間で、マトリクスとアナライトの組み合わせまたアナライト濃度が同一、あるいは類似していなければならない。

### 3 管理図の解釈

管理用試料から得られた個々の分析結果、あるいはそれら分析結果の平均値の管理図に対し、下記の単純な規則を適用することができる。

#### 単一の分析結果に対する管理図

以下のいずれかが起こることで、分析システムが管理外となったことが知らされる。

- (i) 直前にプロットした値が、行動の境界を越える。
- (ii) 直近の値とその前の値のプロットが、行動の境界は超えないが、注意の境界を越える。
- (iii) プロットした値が9つ連続して、平均値( $z$  スコアの場合は 0)の線の上下いずれか同じ側に集まる。

#### 2 つの分析結果に対する管理図

それぞれのランで2つの異なる管理用試料が分析された場合、個々の管理図は同時に検討される。このことは、タイプ1のエラー(問題のないランの棄却)の機会を増加させ、タイプ2のエラー(問題のあるランの受け入れ)の機会を減少させる。以下のいずれかが起こることで分析システムが管理外となったことが知らされる。

- (i) 少なくともプロットした値の1つが、行動の境界を越える。
- (ii) プロットした値が2つとも、注意の境界を越える。
- (iii) 同一の管理図上で直近の値とその前の値のプロットの両方が、注意の境界を越える。
- (iv) 両方の管理図で、4つ連続してプロットした値が、平均値( $z$  スコアの場合は 0)の線の上下いずれかの側に、同時に集まる。
- (v) 2つのうちのどちらか1つの管理図で、プロットした値が9つ連続して、平均値( $z$  スコアの場合は 0)の線の上下いずれか同じ側に集まる。

試験所は、分析システムが管理外となったことが明らかになった場合、分析の中止、該当するランから得られた結果の棄却、分析システムの修復、分析システム復旧の検証、分析再開の判断等、統計的管理状態からの逸脱に対応しなければならない。

## 内部品質管理の取組の具体例

### 全般的事項

食品衛生に関連した検査等を実施する試験所における内部品質管理の一般ガイドライン(以下、ガイドライン)に示された、内部品質管理に関する一般的な内容を踏まえ、食品衛生法に基づく検査を実施する機関(以下、「試験所」という)が、それぞれに、自らの活動に応じた内部品質管理に取組む上での参考となることを期待し、以下、いくつかの具体例を示す。

これらの具体例は、ガイドラインの 5.推奨される取組、に示された「自らの試験所における活動に沿うように内部品質管理の取組を適合させる」という必要に沿った試行でもある。

まず、本別添においては、試験所の活動として、実施する検査を理化学検査と微生物検査とに大別する。理化学検査とは、主に化学物質の定性並びに定量分析を含む検査、微生物検査とは、主に微生物の定性並びに定量分析を含む検査をさすものとする。

内部品質管理の対象となる分析は、アドホック分析とそれ以外の通常分析とに分けられる。通常分析を対象とした内部品質管理用の分析は、ラン毎に行うことが基本とされる。例えば、1週間に1回のランを行う分析では1回の内部品質管理用分析が、7回のランを行う分析では7回の内部品質管理用分析を行うのが基本である。内部品質管理の目的は、統計的管理状態のモニターであるため、その実施頻度が高いほどよりモニターは精緻になる。しかし、分析法の頑健性に関する情報等から、フィットネスフォーパーパスに影響を与えるほどの変化が統計的管理状態に起こるとは考えにくく、またラン毎の分析値の品質を保証する直接の証拠を得る必要がないと判断されるならば、数回のランに1回というように、内部品質管理用分析の頻度を減らすことを検討できる場合もあるだろう。

各試験所は、継続の重要性にも留意して内部品質管理の取組を設計すべきである。なお、内部品質管理用分析の実施頻度が分析値の品質管理の要求の1つとして含まれている場合には、それに従う。

マトリクスと濃度の組み合わせが同一であるなど、管理すべき分析値の品質に同一の目標を設定可能であり、ラン内やラン間での分析値のばらつきの程度に、共通の要素が影響すると考えられる場合には、その試験所において検査されるマトリクスとアナライトの組み合わせから代表となる一部の組み合わせを選び、内部品質管理の取組を設計することも考えられる。ただし、常に一定の組み合わせとはせず、統計的管理状態が維持

される期間等の実績をもって、定期的に組み合わせを変更することも検討する。分析法の妥当性を確認する際に得られた分析法の性能に関する情報を、試験環境や要員の技能の管理状況と合わせ、分析値のばらつきの程度を予測する最適な情報として活用すべきである。

本別添では、各検査に一定の状況を想定した上で、内部品質管理のための取組を設計し、具体例として示した。そのことを十分に理解し、自らの試験所が実施する検査の実際により即した内容で、内部品質管理の取組を設計する。なお、検査用試料、管理用試料、添加試料また、それらのうち二重分析するための試料等の様々な試料は、ラン内で可能な限り無作為な順番で分析する。

## 1. 理化学検査を実施する試験所における内部品質管理

### 1-1 食品を組成する、あるいは食品に意図的に加えられる化学物質

#### 1-1-1 想定事項

- ・食品に含まれること、あるいは食品に意図的に加えられることが前提の化学物質であり、その量(濃度)が満たすべき値、あるいは加えることのできる上限の値として規格値が設定されている<sup>1)</sup>
- ・検査する食品におけるアナライトの濃度が一定であると見なすことができる<sup>2)</sup>
- ・規格値に相当する濃度から得られる分析値の統計的管理状態をモニターする<sup>3)</sup>
- ・これに限定されないが、ある事業者によって製造販売されるある製品が、マトリクスとアナライトまたその濃度の観点から検査用試料と同一若しくは類似していると判断可能であり、安定性並びに均質性の観点からも管理用試料と見なせ、安定して調達することができる<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>例えば、乳製品における乳脂肪。例えば、使用基準が設定された食品添加物。

<sup>2)</sup>分析値が同程度のばらつきを持つと想定可能な濃度の食品から調製した試料によって、1つの分析のランが構成されている。

<sup>3)</sup>検査における判定に直結する濃度。試験所による分析値の品質管理目標の設定によっては、その他に規格値の1/2や2倍の濃度を設定することもできるだろう。

<sup>4)</sup>このような製品を含む管理用試料が調達できない場合に、添加試料の使用を検討する。ただし、検査用試料との同一性あるいは類似性を十分に説明することが困難であり、ラン間で異なる可能性のある分析値への影響を受け、統計的管理状態の変化が同じように現れるとは限らないため、基本的に、添加試料を管理用試料とすることはできない。

#### 1-1-2 取組の具体例

##### ・比較的短いラン (n<20)

検査用試料数が20未満の分析で構成されるランでは、最低1つの管理用試料を分析

する。管理用試料から得られた分析値は、別添 1 に示したシューハート管理図等の管理図を用いて評価する。検査用試料の半数を目安に無作為に選び、二重分析する。二重分析結果は、本文中に示した方法により、同一試料から得られた 2 つの分析値の差により評価し、管理図を用いた評価の参考とする。ブランク分析の結果から異常な検出がないことを確認する。

管理用試料の使用が現実的に困難であり、また添加試料を管理用試料の代わりと考えることもできない場合\*には、未添加試料と添加試料の分析値から算出したマージナルリカバリーが、分析法の妥当性確認で求められている回収あるいは真度の許容範囲よりも狭い範囲に含まれていることを確認する。最低 1 つの添加試料を分析する。

\*検査用試料との十分な同一性や類似性、分析値が同じ影響を受け、統計的管理状態の変化が同じように現れることを説明できない場合。添加試料の調製においては、フィットネスフォーパースを踏まえ、マトリクスとアナライトまたその濃度との組み合わせを適切に設計することが重要である。

#### ・比較的長いラン (n≥20)

検査用試料数が 20 以上の分析で構成されるランでは、10 個の検査用試料の分析につき 1 回の頻度を目安に管理用試料を分析する。管理用試料から得られた分析結果の平均値を求め、平均値により作図された管理図を用いて評価する。5 個を目安に検査用試料を無作為に選び、二重分析する。二重分析結果は、同一試料から得られた 2 つの分析値の差により評価し、管理図を用いた評価の参考とする。ブランク分析の結果から異常な検出がないことを確認する。

管理用試料の使用が現実的に困難であり、また添加試料を管理用試料の代わりと考えることもできない場合に、未添加試料と添加試料を分析しマージナルリカバリーを算出して内部品質管理に活用する設計については、上記の通り。ただし、添加試料の分析頻度は、管理用試料の分析頻度に準じる。

## 1-2 残留あるいは汚染する化学物質

### 1-2-1 想定事項

- ・食品に残留するあるいは食品を汚染する可能性のある化学物質であり、その量(濃度)を許容する上限として規格値が設定されている<sup>1)</sup>
- ・検査する食品からの検出頻度が低く、その濃度も一定と考えることができない<sup>2)</sup>
- ・規格値に相当する濃度から得られる分析値の統計的管理状態をモニターする<sup>3)</sup>
- ・一部のマトリクスとアナライトとの組み合わせについては、認証値あるいは付与値が付随した試料を第三者機関から入手することが可能であり、それらを管理用試料とすることができる<sup>4)</sup>

1)各種農薬等、環境に偏在する汚染物質等

2)検査用試料からの検出がまれであり、検出される場合にも規格値に相当する濃度に比べ十分低い値となる。このような分析値を内部品質管理により保証することはできない。内部品質管理によりできる事は、管理用試料から得られる分析値のばらつきとその変化をモニターし、それに異常がないことをもって、検査用試料から検出がなく、検出されたとしてもその値が規格値に相当しない低濃度であることを保証することである。

3)検査における判定に直結する濃度。試験所による分析値の品質保証目標の設定によっては、その他に、定量下限値といった濃度から得られる分析値をモニターすることも考えられる。規格値が不検出とされる場合には、不検出と判断される濃度を明らかにし宣言した上で、内部品質管理の目的で運用する。

4)第三者機関から管理用試料が調達できない場合には、試験所内参照試料等の調製を検討する。いずれの管理用試料の調達あるいは調製も困難な場合に、添加試料の使用を検討する。ただし、検査用試料との十分な同一性や類似性を説明することが困難であり、分析値が同じ影響を受け、統計的管理状態の変化が現れるとは限らないため、基本的に、添加試料は管理試料にはなり得ない。フィットネスフォーパースを踏まえ、ラン間で同一と見なせるマトリクスを選び、マトリクスと濃度との組み合わせを適切に設計することも重要である。検出下限値未満の濃度でしかアナライトを含まないブランク試料の調達は比較的容易である。ただし、困難な場合には、未添加試料と添加試料両方の分析値からマージナルリカバリーを求め、内部品質管理の目的で使用することも考えられる。しかしその場合には、未添加試料の濃度は、添加濃度の分析値に影響を与えない、例えば 1/2 程度の濃度であることが条件となる。検査用試料を未添加試料とすることが可能ならば、マトリクスが同一となるため、分析値の解釈上、利点となる。

## 1-2-2 取組の具体例

### ・比較的短いラン (n<20)

検査用試料数が 20 未満の分析で構成されるランでは、最低 1 つの管理用試料、あるいは管理用試料の代わりと考えることのできる添加試料を分析する。それら試料から得られた分析結果は、シューハート管理図等の管理図を用いて評価する。また、それら試料を二重分析する。二重分析結果は、同一試料から得られた 2 つの分析値の差により評価し、管理図を用いた評価の参考とする。検査用試料から規格値に相当する濃度で検出された場合には、当該試料の二重分析を行い、同様に評価する。ブランク分析の結果から異常な検出がないことを確認する。

管理用試料の使用が現実的に困難であり、また添加試料を管理用試料の代わりと考えることもできない場合には、未添加試料と添加試料の分析結果から算出したマージナルリカバリーが、分析法の妥当性確認で求められている回収あるいは真度の許容範囲よりも狭い範囲に含まれていることを確認する\*。その場合、最低 1 つの添加試料をランに

挿入し分析する。

\*検出下限値未満の濃度でしかアナライトを含まないブランク試料を未添加試料とした場合には、添加量に対する分析値の割合を求めたりカバリーを評価に使用できる場合がある。また、そのような未添加試料をブランク分析に用いる。

#### ・ 比較的長いラン ( $n \geq 20$ )

検査用試料数が 20 以上の分析で構成されるランには、10 個の検査用試料の分析に付き 1 回の頻度を目安に管理用試料、あるいは管理用試料の代わりと考えることのできる添加試料を分析する。それら試料から得られた分析結果の平均値を求め、平均値により作図された管理図を用いて評価する。また、それら試料を二重分析する。二重分析結果は、同一試料から得られた 2 つの分析値の差により評価し、管理図を用いた評価の参考とする。検査用試料から規格値に相当する濃度で検出された場合には、当該試料の二重分析を行い、同様に評価する。ブランク分析の結果から異常な検出がないことを確認する。

管理用試料の使用が現実的に困難であり、また添加試料を管理用試料の代わりと考えることもできない場合に、未添加試料と添加試料を分析しマージナルリカバリーを算出し内部品質管理に活用する設計について、並びにブランク試料の特性を踏まえた設計と評価は、上記の通り。ただし、添加試料の分析頻度は、管理用試料の分析頻度に準じる。

### 1-3 アドホック分析のための内部品質管理

全ての検査用試料を二重分析する。ただし、規格値に相当する濃度に比べ十分に低い、定量下限値未満といった濃度でしか検出されない場合を除く。管理用試料あるいは添加試料をランの大きさに準じて挿入し、分析する。検査用試料を二重分析しない場合には、これら試料を二重分析する。二重分析の結果は、同一試料から得られた 2 つの分析値の差により評価する。最低限、妥当性確認のために推定された分析法の併行精度や真度等から推測される妥当な範囲、すなわち統計学的に予測される分析値のばらつきの範囲に含まれる分析値が得られていることを確認する。ブランク分析の結果から異常な検出がないことを確認する。

## 2 内部品質管理における目標値の設定

内部品質管理の開始時には、統計的管理状態を示す統計パラメータがない若しくは限定されている。平成 22 年 12 月 24 日付け食安発第 1224 第 1 号や平成 26 年 12 月 22 日付け食安発第 7 号により示されているガイドライン等に沿って分析法の妥当性が確認されている場合には、性能パラメータとして推定された併行精度を $\sigma_0$ の推定値として、二重分析結果の評価に使用する。シューハート管理図を作成するための平均値には、真度を推定するために使用した平均値、標準偏差には室内精度を使用する。なお、これら

妥当性確認を目的とした性能パラメータの値は、日々繰り返される試験所の活動により達成される統計的管理状態の目標値としては、厳しすぎる場合がある。内部品質管理の開始後に、統計的管理状態の下で得られた分析値の十分な数(例えば  $n=20$ )の蓄積を待ち、それら分析値の平均値と標準偏差を算出して、以後の内部品質管理の目標値の設定に用いることができる。