

令和元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

研究分担者

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部 渡邊敬浩

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、試験所に必要とされる品質保証等の取組の指針である。本研究は、業務管理要領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として、改訂案の開発を進めてきた。本年度研究では、「内部精度管理の一般ガイドライン」の改訂案となる「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」を、微生物分析分野における取組を追加するとともに全体を点検し、更新した。

研究協力者

微生物分析分野

一般財団法人 日本食品分析センター

土屋 禎

一般財団法人 日本食品分析センター

諸藤 圭

品質保証一般

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

キューピー(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

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

埼玉県衛生研究所

実践女子大学

正田 聖二

石渡 智

石井 里枝

井部 明広

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、リスク管理の目的を含む措置(規制措置)の1つとして、食品等の成分規格や製造等の基準が設定される。検査は、規制の実効のために行われる。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、組織内に専任部門を設置することが求められ、分析結果の品質保証のための活動を行う。

食品衛生検査施設及び登録検査機関は、法により設置あるいは登録の要件が示された、法に基づく検査の実施機関である。以下、食品衛生検査施設と登録検査機関を試験所(**testing laboratory**)と総称する。試験所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必要とされる内容からは、大きく乖離してしまっている。一昨年度の研究では、**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る、分析結果の品質保証のための取組の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)。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、昨年度の研究では、Codex 委員会により **CXG 65** として採択されている「**Harmonized Guidelines for Internal Quality Control in Analytical Chemistry Laboratories**」(**Pure & Appl. Chem., vol. 67, No. 4, pp. 649-666, 1995**) を基礎として、精度管理の一般ガイドライン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における内部品質管理の一般ガイドライン」(以下、内部品質管理ガイドライン)を開発した。

上記の通り、内部品質管理ガイドラインは、Codexガイドライン**CXG 65**を基礎として開発した。**CXG 65**には、様々な分析分野への適用が可能であると述べられている一方で、適用が難しい分野があることにも言及がある。**CXG 65**は基本的に、化学物質を対象に機器分析を行う分析分野(理化学分析分野)における内部品質管理を扱っている。微生物分析分野での実施が可能な内部品質管理については、**CXG 65**のような国際的に認められたガイドラインが存在しない。しかし、現行の

精度管理の一般ガイドラインに示された微生物分析分野における内部品質管理への要求は、科学的側面からの合理性に乏しく、実行可能性にも欠けている(昨年度、当分担課題報告書を参照のこと)。各試験所が適正な内部品質管理を実施し、見直し等をしながら改善していくことができるようにするためにも、例えば輸出先国を含む試験所外の組織・機関・顧客に検査への信頼に疑念をもたれないようにするためにも、精度管理の一般ガイドラインは早々に改められるべきである。

本研究では、内部品質管理ガイドラインを完成させるために、新たな専門家の協力も得て、微生物分析分野を対象とした内部品質管理の取組について検討した。検討結果も踏まえ、内部品質管理ガイドラインを更新した。

B. 研究方法

食品と飼料を対象とする微生物試験の一般必要事項を示した国際規格 (**ISO 7218; [Microbiology of food and animal feeding stuffs - General requirements and guidance for microbiological examinations]**)に含まれる内容を、微生物分析分野における内部品質管理の考え方の基礎とした。

微生物分析分野における内部品質管理への取組を決める上で必要な方法論等の基礎とすべき文書は見つからなかった。そこで専門家の協力を得て、少なくとも

科学的な誤りが無く、実行可能性が担保された内部品質管理に関する考え方や方法(若しくは方法論)を示すことを目的として検討した。検討結果に基づき、内部品質管理ガイドラインを更新した。内部品質管理ガイドラインに新たに含まれることとなった、微生物分析分野における取組内容の一部は、食品衛生検査指針・微生物編(2018年) 5章「精度管理」(pp49-59)と整合している。

微生物分析分野における内部品質管理の開発による更新の他、内部品質管理ガイドライン全体をレビューした。その際には、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; Guideliens of analytical terminology**、**CAC/GL 83; Principles for the use of sumping and testing in international food trade**等)を用いて改めて調べた。また、新たに追加した「モニタリング」の用語の定義では、**ISO 9001:2015**による定義を参考にした。

C.D. 結果及び考察

本研究により開発された内部品質管理

ガイドラインを別添として示す。本項ではまず、本ガイドラインの開発時に行ったいくつかの考察を示す。次いで、別添に示したガイドラインの最終化の段階で協力研究者から寄せられた意見のうち、本ガイドラインへの理解を深め、取組内容を自ら考える機会となる意見とそれらへの個人的な意見を述べる。

1)内部品質管理の前提

内部品質管理は、分析結果の品質を保証するための一連の取組のうちの1つである。統計的管理状態の確立が内部品質管理実施の前提となる。ある試験所がある分析結果を得るために運用する分析システムについて、統計的管理状態の確立を試みる場合、その分析システムを構成する種々の要素が異なる程度で寄与する。種々の要素のうち、特に寄与率が高い要素は分析法の性能であろう。食品分析分野でも、化学物質を対象とし機器分析を行う分野(理化学分析分野)では、分析法の性能を評価し妥当性を確認することが日常となっている。この分析法の性能評価と妥当性確認を通じて、統計的管理状態の確立に重要な情報が取得される。一方、現在の微生物分析分野においては、分析法の性能が統計的管理状態の確立に資する内容で明らかにされることは少ないと聞いている。微生物分析の場合には、分析法の純粋な性能の観点からだけでなく、分析の目的の観点(例えば**ALOP**;

Appropriate Level of Protection等を指標として)からも取得すべき情報があるのではないだろうか。分野において蓄積され踏襲されてきた取組方や考え方、その結果として成立した慣習等があることも理解されるため、単純な考察から軽率な意見を提出する意図はない。しかし、内部品質管理において使用する試料への添加濃度を定める上で不可欠な検出下限への取り決めや推定方法の指示がないと言った意見も聞かれる。また「陰性」との判断に対する科学的な説明がない場合もあると聞く。一方、食品衛生検査指針・微生物編(2018年)には微生物分析法の妥当性確認(バリデーション)と性能検証(ベリフィケーション)の解説がされており、国立医薬品食品衛生研究所が中心となり標準試験法(NIHSJ法)の整備が進められていることが紹介されている。この後、これら分析法の標準化や妥当性確認への取組が進められるのに伴い、内部品質管理の適正な実施についてもより適切に検討することができるようになるものと期待する。

2)内部品質管理の観点から分析活動を整理する重要性

微生物分析分野に限ることではないが、内部品質管理の狙いは主に2つある。1つは分析システムの統計的管理状態が維持されていることをモニターし、そこからの逸脱を発見(予測)し、必要に応じて改善等の措置をとり、品質の保証された分析

結果を生産し続けられるようにすることである。もう1つは、一時に生産される分析結果が妥当であることを、併行分析する管理用試料の分析結果から確認することである。妥当であることが確認された後でなければ、分析結果を分析依頼者(顧客)に提供することはできない。理化学分析の場合、一時に生産される分析結果とは、1つのランによって生産される分析結果である。一般的な説明とするならば、管理用試料の分析によって、統計的管理状態からの逸脱がないことを検証・保証することが可能な範囲(時間や要員、機器等の変化の範囲)で生産される分析結果といえるだろう。この範囲を明確にすることができなければ、効果的な内部品質管理への十分な取組は期待できない。統計的管理状態からの逸脱がないことを検証・保証する範囲をまず明確にし、次にその範囲で一時に生産される分析結果の数に応じた精緻さでモニターするための内部品質管理分析の実施頻度を検討することになる。範囲が常に一定ではないという意見が聞こえてきそうだが、内部品質管理の観点からは、品質を適正に保証できるように、分析結果の生産体制を見直すべきであるとしか言うことができない。

3)ガイドライン最終化で挙げられた意見

・その1；

管理用試料についてISO guide 80: 2014

を引用して紹介すべきである。
個人の見解；解説文等において紹介する。

・その2；

培養器ごとに分析結果(微生物の増殖の程度)を確認すべきである。

個人の見解；培養器は分析システムの一部である。複数の培養器を用いる場合、それらを1つの分析システムに組み込まれた要素と捉えるのか、複数の分析システムに属する独立した要素と捉えるのかによって、管理への考え方も変わりうる。内部品質管理用試料の分析結果によって、検査用試料から得られた分析結果の品質を同時に保証するという考え方が、内部品質管理の基本にある。各試験所における分析システムの捉え方並びに上記の考え方を踏まえて検討していただきたい。

・その3；

二重試験の実施について詳細を示すべきである。

個人の見解；二重試験は、ガイドライン本文中に二重分析として説明している。つまり、「同一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」行為である。

・その4；

微生物試験の特性上、ランの構成数によって管理用試料の分析数等を設定するのは適当ではない。培地作成のロットや培

養器が異なる場合にそれぞれ管理用試料を分析する方が内部品質管理の意味がある。

個人の見解；2への見解を踏まえて、考察していただきたい。

・その5；

実際の検査用試料からどのような結果が得られるかは分からないため、管理用試料を二重試験することのほうがばらつきの把握には有用である。

個人の見解；実際の検査用試料のマトリクス(食品成分と共存する細菌の種類と量)が、分析結果にどのような影響を与えるか分からないからこそ、それらを二重試験すべきと考えることもできる。もちろん、管理用試料が検査用試料に同一もしくは類似している場合には、それを二重試験することで、検査用試料から得られる分析結果のばらつきの管理に資する情報が得られる。この前提あるいは条件が満たされずまた、満たされないことをリスクと捉えるのであれば、検査用試料の二重試験を積極的に行うことを考えるべきであろう。

・その6；

規格値の5倍量ではなく、検出限界の5倍量を添加すべきである。

個人の見解；検出限界の値がどのようにに推定されるかにもよるが、その値がポアソン分布に従うような低値であった場合、

意図した数量で確実に添加することが困難となる。本質的には、各微生物試験において、「陰性」と判定する場合、なにを根拠としているかを明確にする必要があると考える。ある試験において、十分に信頼できる確率で「陰性」あるいは「陽性」を区別するためには、それに必要な分析法の性能を明らかにすることと、併行試験数を増やすといった試験手順の設計が必要である。ただし、一意に決まるものではなく、フィットネスフォーパースを踏まえ専門家によって議論されるべき課題であろうと考える。

・その7；

ランの長さを20を指標として区別することは、微生物試験にはなじまない。

個人の見解；内部品質管理の対象となる最小単位は1つのランである。1つのランで取得された分析結果が、内部品質管理用試料の分析結果に基づき妥当であると判断された場合に、依頼者に提供される。この基本的な考え方を踏まえて、ランごとに統計的管理状態が確認されることは重要だと考える。ランの長さは試験所の考え方や能力によっても異なるであろうから、ガイドライン案に示された数(20)は、あくまで例と捉えればよい(そもそも、20という数に科学的根拠はない。リスクへの一般的な感覚によるのだろう)。大事なことは、ランの長さに応じて、内部品質管理によるモニターの精緻さについて配

慮することである。

・その8；

分析法の妥当性確認は内部品質管理の前提である。しかし微生物試験に関しては、この妥当性確認のための指標となる性能規準の値等に合意がない。またそのことに関連し、マトリクスにより試験結果が大きく影響を受けると考えられる場合が多々あるが、試験法の変更は多くの場合認められていない。

個人の見解；微生物分析分野の今後にとっても大きな課題であると認識はできるが、内部品質管理のガイドライン中で取り扱うべき内容ではないと考える。分析法に限らず内部品質管理に関しても、たくさんの意見や考え方があるだろうと想像するが、それらが今後、有効にとりまとめられ実用になることを期待し、本ガイドラインにはその出発点となる考え方や具体例を示した。

4) 今後への期待

食品衛生検査指針・微生物編(2018年)5章「精度管理」の著者等も言及しているが、内部品質管理の方法(論)は唯一無二というわけではなく、複数考えられかつ、それぞれに一長一短があるだろう。よって、単独の方法で試験検査全体を保証することは不可能である。内部品質管理における取組を設計・構築する際には、各方法の特徴(利点・欠点)を十分に理解した上で複

数の方法を適切に組み合わせ、できる限り異常を見逃すことのないよう工夫することが重要である。

本研究において開発した内部品質管理ガイドラインに含めた考え方や取組が、十分であるとは考えていない。しかし、科学的に誤りは無く、合理的であり、実行可能性にも配慮されている。本ガイドラインに示された内容を上回る内部品質管理が試験所により実施されることを妨げるものではない。そのことは、「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、自らの試験所の活動により適した内容となるよう検討した上で、内部品質管理に取り組むべきである。」という文章により明示されている。そもそも、どのような内容で内部品質管理を実施すべきかは、その試験所の活動内容と、品質保証への取組方針によって変わる。品質保証への取組方針が“ゆるすぎる”ならば、検査への信頼は得られないであろうし、“きつすぎる”ならば、試験活動そのものが立ちゆかなくなるだろう。「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。」ことを十分に理解し、外部専門家等によりもたらされる意見や情報も考慮材料として、フィットネスフォーパースを踏まえて専門家として判断をしつつ、顧客からの信頼につながる合理的で効果的な内部品質管理に取り組んでいただきたい。

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. 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。具体例には、各試験所が、基本的な考え方に沿った取組を自ら構築する際の参考とされることが意図されている。具体例は、ある状況で有効となることが期待される一例に過ぎない。そのため、示された具体例どおりの取組を行う場合であっても、その有効性を検討すべきである。

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、それを実施する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リングを中心とする。

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、自らの試験所の活動により適した内容となるよう検討した上で、内部品質管理に取組むべきである。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ことの確認に、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。

モニタリング

分析システムや分析の工程、分析結果、又は分析活動を対象として、それら対象の状況を確定すること。通常、異なる段階または異なる時間に行われる。状況の確定のために注意深い観察が必要なこともある。モニターは動詞。「モニターする」が用法。

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。各試験所による理化学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リングを通じて、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 μ 、分散 σ^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、付属書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(σ_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

σ_0^2 =ランダムエラー(ラン内)の分散**

σ_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、 σ_0^2 、 σ_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、 σ_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てることができる。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 σ_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 σ_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な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て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等により実行される。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なるようであれば、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 σ_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 (χ_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 (σ_0) を想定することができない。そのような場合には、 σ_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、 σ_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

付属書 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。本付属書では、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 μ と σ 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 μ と σ 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 σ_0^2 として、もう1つはラン間にあり分散 σ_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 σ_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、ランごとに変わら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。

σ_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 σ_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。 σ_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 σ_1^2 の推定値を用いて、 σ_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、 σ_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 μ 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) 直近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。具体例には、各試験所が、基本的な考え方に沿った取組を自ら構築する際の参考とされることが意図されている。具体例は、ある状況で有効となることが期待される一例に過ぎない。そのため、示された具体例どおりの取組を行う場合であっても、その有効性を検討すべきである。

まず、本付属書においては、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試験を含む検査をさすものとする。

理化学検査を実施する試験所における内部品質管理の取組は、ガイドライン本文に示された基本的な考え方に沿って直接検討することができる。一方、ガイドライン本文において言及されているとおり、ガイドラインに示される考え方をそのまま適用することが困難な分析分野もある。食品中の微生物検査は、そのような分析分野に該当する。フィットネスフォーパースを考慮し内部品質管理への取組を検討する場合でも、例えば分析法の妥当性に関する考え方やそれに付随する性能規準の設定等が理化学検査ほど明確にされていない。微生物検査を実施する試験所は、ガイドライン本文に示された考え方を理解した上で、本付属書に示された微生物の定性並びに定量試験の特徴と具体例を踏まえて、自らの内部品質管理の取組について検討する。

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リングであるため、その実施頻度が高いほどモニタリングはより精緻になる。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保証の要求の 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。

本付属書では、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¹⁾

・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²⁾

・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³⁾

・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⁴⁾

¹⁾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。

²⁾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。

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。

④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、添加試料を管理用試料とすることは基本的にはできない。

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、付属書 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、同一試料から得られた 2 つの分析値の差を用いる方法により評価し、管理図による評価の参考とする。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 ($n \geq 20$)

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¹⁾
- ・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²⁾
- ・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³⁾
- ・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⁴⁾

1)各種農薬残留物等、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。内部品質管理に可能なことは、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、それら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リ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つき 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。

1-4 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 σ_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。

2 微生物検査を実施する試験所における内部品質管理

2-1 微生物試験の特徴を踏まえた全般的事項

微生物試験 (**Microbiological examination**)*により得られる結果の品質保証の一環として行われる内部品質管理の具体例は、食品と飼料を対象とする微生物試験の一般必要事項を示した国際規格 (**ISO 7218; [Microbiology of food and animal feeding stuffs - General requirements and guidance for microbiological examinations]**)に示された基本的な考え方を踏まえて検討された。微生物試験に関する内部品質管理の取組にも、試験所の活動を継続的に評価するために、その試験所で行われる全ての手順等が含まれている。中心的な課題は、十分な検討により決められた規準を満たし、日々得られる結果の一致を確実なものにすることである。そのために実施する内部品質管理の取組においては、試験者、器具や機器が変わっても、その変動が管理下にあることを示すことが必要となる。内部品質管理の一部として定期的に行われる確認には以下が含まれるだろう。

- ・異なる汚染水準で、標的となる微生物と介在微生物叢を含む添加試料の使用
- ・ある程度の多様なマトリクスを基材とする添加試料あるいは天然汚染試料の使用
- ・参照試料(技能試験において配付された試料を含む)の使用
- ・繰り返し試験
- ・試験結果の繰り返し評価

どの様な間隔で上記の確認を行うかは、試験の性質やその実施頻度により変わりうる。可能ならば、適正な実施をモニターするための管理手順を試験ごとに組み込むことが推奨される。

*本付属書では、分野における慣例も踏まえ、微生物の有無あるいはその量を明らかにするための活動を表す用語として「試験」を使用している。内部品質管理の考え方を理解する上

で「分析」と「試験」の用語の違いによる影響はない。

2-2 考慮すべき微生物試験の特徴

微生物試験には以下の特徴がある。

- ・試験に用いられる方法(試験法)は、原則として培養法である。培養法では、試験対象とする菌の増殖の可否を結果とする。
- ・理化学分析における分析対象(アナライト)は、微生物試験において、標的とする微生物に相応する。標的とする微生物として、特定の生理性状を呈する限定された菌種群を指す場合¹⁾と、それ以外の広範囲の菌種群を指す場合²⁾とに大別される。

¹⁾サルモネラ属菌に代表される食中毒菌。微生物の定性試験において標的とされる。

²⁾衛生指標菌。微生物の定量試験において標的とされる。

・標的とする微生物が広範囲の菌種群である場合、該当する菌種群を網羅し、それらの数の指標とすることが可能な標準は、現実的に存在しない。

・定量的な微生物試験(集落計数試験)により得られる結果(菌数)を常用対数値に変換することで、その分布が正規型に近似されることが一般に知られている。そのため、正規分布を仮定する統計学的手法を用いて試験結果を解析する場合には、常用対数値に変換した値を解析対象とする。

2-3 定量による微生物試験(集落計数試験)

2-3-1 想定事項

- ・本来的に食品にはある程度の数が存在すると考えるべき衛生指標菌について、その数を許容する上限の値として規格値が設定されている¹⁾
- ・標的とする微生物が広範囲の菌種群であり、実際食品に含まれる状態としてもまた試験の指標としても、科学的に標準を定めることが困難である²⁾

¹⁾例えば、粉末清涼飲料における細菌数。

²⁾衛生指標菌の標準を科学的に一意に定めることは困難である。しかしその困難を理解した上で、個々の試験所は実施可能な内部品質管理の取組を検討する。そのような取組の一つにおいて、均質性と安定性のある溶液として入手可能な枯草菌(*Bacillus subtilis*)の芽胞が使用可能である。本付属書においては、この枯草菌芽胞溶液を使用した内部品質管理の具体例を示す。しかしその使用方法によっては、管理状態をモニターすることのできない試験工程等があることを認識すべきである。また、衛生指標菌が標的とする微生物であることが明示された技能試験があればそれに積極的に参加し、枯草菌芽胞溶液を使用した内部品質管理の取組の適正を検証し、補完すべきである。

2-3-2 取組の具体例

枯草菌芽胞溶液を管理用試料と捉える。このことにより、マトリクス試験結果への影響をモニターすることができない。マトリクスの影響を検証するために、検査用試料に枯草菌芽胞溶液を添加し調製した添加試料を試験することが考えられる。添加試料から調製した試験液を段階希釈し、観察された集落数が段階希釈の倍率に整合しているかを確認することで、マトリクスの影響の程度を検証することができる。マトリクス非存在下で観察される生菌数の $1/2 \sim 2$ 倍の範囲に含まれることを、マトリクスの影響の有無を判断する際の目安にすることができる。検証されるマトリクスの影響は、あくまで枯草菌芽胞に対するものであることに留意すべきである。

・比較的短いラン ($n < 20$)

検査用試料数が 20 未満の試験で構成されるランでは、管理用試料を最低 1 回試験する。得られた試験結果(菌数)は、常用対数値に変換した後、付属書 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。

1 つのランの構成数の 10% を目安に、検査用試料を無作為に選び、二重試験する。二重試験の結果は、同一試料から得られた 2 つの試験結果をそれぞれ常用対数値に変換した後、差を求めることにより評価し、管理図を用いた評価の参考とする。

試薬のみや滅菌済み検査用試料を用いたブランク試験を実施し、異常な検出がされないことを確認する。

・比較的長いラン ($n \geq 20$)

検査用試料数が 20 以上の試験で構成されるランでは、 10 個の検査用試料の試験につき 1 回の頻度を目安に管理用試料を試験する。得られた試験結果(菌数)は、常用対数値に変換した後、付属書 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。

1 つのランの構成数の 10% を目安に、検査用試料を無作為に選び、二重試験する。二重試験の結果は、同一試料から得られた 2 つの試験結果をそれぞれ常用対数値に変換した後、差を求めることにより評価し、管理図を用いた評価の参考とする。

試薬のみや滅菌済み検査用試料を用いたブランク試験を同一のランで実施し、異常な検出がされないことを確認する。

2-4 定性による微生物試験

2-4-1 想定事項

・意図せず食品を汚染する可能性のある食中毒菌あるいはその指標菌について、存在しない(陰性である)として扱う数に規格値が設定されている ^{1),2)}

・食品からの検出頻度は一般に低く、検出される数も一定であるとは考えることができない

³⁾

・ポアソン分布に従う水準での菌数の統計的管理は、試験工程に含まれる手順や管理に要する労力等の点において現実的ではない。

1)例えば、生食用食肉または食肉製品におけるサルモネラ属菌。食肉製品及びナチュラルチーズにおけるリステリア・モノサイトゲネスのように、規格に菌数が示されていても、試験においては定性の結果を取得する場合、本付属書においては微生物の定性試験として扱う。

2)例えば、生食用鮮魚介類の腸炎ビブリオの最確数を求めるような試験(MPN; **Most Probable Number** 算出法)も、内部品質管理においては定性試験として扱う。

3)上記の通り、定量性のある方法(菌数を数える方法)を試験に用いる場合であっても、規格に照らした判定は定性(陽性あるいは陰性の二値性)であり、そのため定性試験と捉えられる。定性試験を対象とする内部品質管理において現実的に保証可能な内容は、偽陰性あるいは偽陽性の結果に結びつかない試験が確実に行われていることだけである。マトリクス(食品成分と食品に含まれる夾雑菌の両方を指す)は、偽陰性及び偽陽性の両方に影響する可能性がある。

2-4-2 取組の具体例

1つのランを構成する検査用試料の中から、マトリクスごとに少なくとも1つを無作為に選び、目的の微生物を規格値の約5倍量加えた添加試料を調製し、同一のランで試験する。添加試料の試験結果が陽性となることを確認する。

試薬のみや滅菌済み検査用試料を用いたブランク試験を同一のランで実施し、その結果が陰性となることを確認する。

2-5 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。

定量による微生物試験の内部品質管理の具体例において管理用試料として扱うとして取り上げた枯草菌芽胞溶液を試料として、事前に室内精度を推定することが可能な $n=20$ 以上の試験結果が取得されていれば、それら試験結果から平均値と標準偏差を算出し、管理図の作成に利用する。事前に併行精度を推定することが可能な $n=20$ 以上の試験結果が取得されていれば、二重試験の結果の評価に利用する。