

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】

平成 29 年度
総括・分担報告書

研究代表者

一般財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所 渡辺 卓穂

研究分担者

国立医薬品食品衛生研究所	渡邊 敬浩
埼玉県衛生研究所	石井 里枝
一般財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所	渡辺 卓穂
公益社団法人食品衛生協会	松田 りえ子
実践女子大学	井部 明広

平成 30 年(2018 年)5 月

目 次

・ 総括研究報告書	
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	1
渡辺 卓穂	
・ 研究分担報告	
1. 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	27
渡邊 敬浩	
2. ISO/IEC 17025 認定取得に向けた試験所の検討に関する研究	62
石井 里枝	
3. 既存技能試験試料の改善および新規技能試験プログラムの導入に関する研究	
渡辺 卓穂	
3.1 残留農薬技能試験プログラムのパイロットスタディ	107
3.2 アレルギー物質技能試験プログラムのパイロットスタディ	151
3.3 スプレードライヤを用いた新規技能試験用試料の作製検討	190
4. 新規技能試験プログラムの開発及び統計学的評価に関する研究	201
松田 りえ子	
5. 新規技能試験プログラム用試料の開発に関する研究	218
井部 明広	
・ 研究成果の刊行に関する一覧表	231

平成 29 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

総括研究報告書

研究代表者 渡辺 卓穂 一般財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所 部長

研究要旨

厚生労働省は、食品の安全の担保と向上に加え健康危害リスクを管理することを目的に、有害物質等の上限濃度を規定した食品規格を策定し、その実効のために検査を実施する。検査での誤判定を避けるために、各試験所による分析値の品質保証が必須である。誤判定の回避は食品貿易上も重要であり、各国間での整合がCodex委員会等を通じて求められている。

本研究では、分析値の品質保証に関する取組みの指針となる業務管理要領を改訂し、品質保証に組み込まれる要素である新たな技能試験プログラムを開発する。業務管理要領は、平成7年の通知後抜本的な改訂がされていない。その間、基礎とされた国際的な品質保証の規格(当時、ISO Guide 25)は3回の改訂を重ね、現版はISO/IEC17025-2017である。そのため、現在の業務管理要領は国際的な品質保証への要求と大きく乖離しており国際整合を図るため、ISO/IEC17025の最新版を基礎とする改訂を検討する。また、改訂された業務管理要領が我が国の試験所における品質保証にどのような影響を与えるかを検証する。技能試験プログラムは、検査される全ての分析項目に対し開発されているのが理想であるが、困難さのため一部の分析項目しか開発されていない。この現実を踏まえ、新規技能試験プログラムを開発すると共に既存のプログラムの改善を図る。また、パイロットスタディにより実効性を検証し、新規プログラムとしての導入を検討する。そこで、今年度は、1. 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（渡邊研究分担）、2. ISO/IEC 17025認定取得に向けた試験所の検討に関する研究（石井研究分担）、3. 既存技能試験プログラムの改善及び新規技能試験プログラムの導入に関する研究（渡辺研究分担）、4. 新規技能試験プログラムの開発及び統計学的評価に関する研究（松田研究分担）、5. 新規技能試験プログラム用試料の開発に関する研究（井部研究分担）の5課題について実施した。

研究分担者名 = 渡邊敬浩（国立医薬品食品衛生研究所室長）、石井里枝（埼玉衛生研究所室長）、渡辺卓穂（（一財）食品薬品安全センター秦野研究所食品衛生事業部長）、松田りえ子（（公社）食品衛生協会技術参与、

井部明広（実践女子大学教授）

A. 研究目的

厚生労働省は、食品の安全の担保と向上に加え健康危害リスクを管理すること目的

に、有害物質等の上限濃度を規定した食品規格を策定し、その実効のために検査を実施する。検査においては、誤判定を避けるために、各試験所による分析値の品質保証が必須である。誤判定の回避は食品貿易上も重要であり、輸出入国間での係争を回避するためにも各国間での整合が Codex 委員会等を通じて求められている。

本研究では、分析値の品質保証に関する取組みの指針となる業務管理要領を改訂する。また、品質保証に組み込まれる要素である技能試験プログラムを新たに開発する。業務管理要領は、平成 8 年の通知後抜本的な改訂がされていない。その間、基礎とされた国際的な品質保証の規格(当時、ISO Guide 25)は 3 回の改訂を重ね、現版は ISO/IEC17025-2017 である。そのため、現在の業務管理要領は国際的な品質保証への要求と大きく乖離しており国際整合を図るためにも、ISO/IEC17025 の最新版を基礎とする改訂を検討する。また、改訂された業務管理要領が我が国の試験所における品質保証にどのような影響を与えるか、ISO/IEC 17025 による認定取得に向けた試験所の課題を精査することによって、実行可能性も含め検証する。技能試験プログラムは、検査される全ての分析項目に対し開発されていることが理想であるが、困難さのため一部の分析項目しか開発されていない。新規技能試験プログラムの開発を困難にしている大きな要因は、新規試料開発における技術的課題と少数データの統計的評価方法の不在にある。試料開発に関しては、貝毒及び動物用医薬品等を分析項目とする新規試料を開発する。さらに粉体工学技術を導入し、保存安定性や均質性に優れた試料の開

発も検討し、学術的にも有益な成果を得る。少数データの評価を可能にする新たな統計的評価方法の構築を検討し、スプレッドシートの開発を目指す。上記 2 つに大別される研究は、厚生労働省によるリスク管理をより堅実なものとし、健康危害の未然防止や食品貿易時の係争回避に直結する成果が期待されるため、必要かつ早急に着手すべきであり、当研究班の目的である。

B. 研究方法

1 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(渡邊研究分担)

業務管理要領の改定案(以下、ガイドライン案とする。)を開発するに当たり、まず、食品衛生法(以下、法とする)及び、食品衛生法施行規則(以下、施行規則とする)を調べ、法の規定する検査(以下、検査とする)及び、その実施施設(あるいは組織)となる試験所について整理した。ISO/IEC 17025-2005 (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)を調べ、国際的に認められる試験所に必要とされる能力について整理し、特に検査を実施する試験所に必要とされる能力について抽出した。ISO/IEC 17025-2017についても調べ、2017年に行われた改定をガイドライン案の作成においてどの様に考慮すべきか検討した。試験所の能力への国際的な要求また、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、CAC/GL 70、CAC/GL 72、CAC/GL 83等)を用いて調べた。業務管理要領と呼称される文書を別紙として示した、2通の

厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課長通知(「登録検査機関における製品検査の業務管理について」「食品衛生検査施設における検査等の業務管理について」)を調べ、ガイドライン案の開発における現行業務管理要領の活用を検討した。

2 ISO/IEC 17025 認定取得に向けた試験所の検討に関する研究(石井研究分担)

1) ISO/IEC 17025を基礎とした取組みの品質保証への影響の検討

1)-1 研修会及び講習会の開催

ISO/IEC 17025を基礎とした改定案と現行の業務管理要領とを比較検討するために、また、地方自治体の設置する食品衛生検査施設(以下、「試験所」という。)へのISO/IEC 17025を基礎とした取組みが円滑に導入される一助になることを目的として、ISO/IEC17025に関する研修会を2回、講習会を1回開催した。

1)-2 業務管理に関するアンケート調査

試験所の業務管理の現状を把握することを目的として実施した。調査対象施設として地方衛生研究所全国協議会の会員82機関及び本研究班の研究協力機関1機関(非会員)の合計83機関にメールによりアンケートを配布し、メールにより回収した。

1)-3 ISO/IEC 17025を基礎とする取組みの試験所への導入による影響、課題及び方策の検討

アンケート調査の結果を精査し、班会議等においてISO/IEC17025を基礎とする新たな取組みが試験所へ導入された場合の

検査の品質保証に対する影響並びに人的、物的及び組織的課題を明らかとし、それらを解決する方策を検討した。

2) 残留農薬技能試験への参加

平成29年10月3日～11月17日に(一財)食品薬品安全センターで開発した農薬4種(クロルピリホス、ダイアジノン、フェントロチオン及びマラチオン)を含む玄米試料2試料について研究協力機関16機関が参加し、技能試験を実施した。

3 既存技能試験プログラムの改善及び新規技能試験プログラムの導入に関する研究(渡辺研究分担)

3.1 残留農薬技能試験プログラムのパイロットスタディ:

1) 調査試料の作製

試料基材には玄米(平成27年産の市販の玄米を予め遠心粉碎機で粉碎した玄米粉)を、浸漬溶媒にはアセトンを用いた。粉体攪拌用フラスコにアセトンを690 mLとり、これに添加農薬混合標準溶液A(ダイアジノン7.2 µg/mL、クロルピリホスおよびマラチオン3.0 µg/mL、フェントロチオン14.4 µg/mL、アセトン溶液)10 mLを正確に加え、ロータリーエバポレーターに取り付け、室温下、常圧で5分間回転混合し、予め均質な浸漬用農薬混合標準溶液Aを調製した。これに、玄米600 gを量り入れ、同様に5分間回転混合した後、室温で遮光下24時間静置による浸漬を行った。浸漬後、浸漬溶媒を留去し、内容物をテフロンシート上に移し、厚さが均一になるように広げ、室温下で5日間乾燥した。得られた乾燥試料全てをロッキング・ミキ

サー用混合容器 (10 L 容) に移し、ロッキング・ミキサーを用いて回転・揺動混合し、試料 A とした (溶媒留去後理論値: ダイアジノン 0.12 µg/g、クロルピリホスおよびマラチオン 0.050 µg/g、フェニトロチオン 0.24 µg/g)。また、添加用農薬混合標準液 B (ダイアジノン 3.0 µg/mL、クロルピリホスおよびマラチオン 7.2 µg/mL、フェニトロチオン 6.0 µg/mL、アセトン溶液) 10 mL を正確に加え、ロータリーエバポレーターに取り付け、室温下、常圧で 5 分間回転混合し、予め均質な浸漬用農薬混合標準溶液 B を調製した。以下、試料 A と同様に操作し、作製した試料を試料 B とした (溶媒留去後理論値: ダイアジノン 0.050 µg/g、クロルピリホスおよびマラチオン 0.12 µg/g、フェニトロチオン 0.10 µg/g)。作製した試料 A および B をそれぞれ分注し、配付試料とした。

2) 調査試料の品質評価

作製した試料 A および B それぞれについて、均質性 (作製直後) および安定性確認試験 (検査機関からのデータ回収後) を実施した。試験は、「食品に残留する農薬、飼料添加物又は動物用医薬品の成分である物質の試験法」(農産物)(厚生労働省)を準用し、主として個別試験法 (GC-FPD) を、また参考として一斉試験法 (GC/MS) を用いて行った。分析試料は 10 容器とし、作製した調査試料全体から代表となるように、作製数量を「10」で除し、おおよそ得られた数の倍数ずつ系統的に抽出した。均質性の確認は、Journal of AOAC International, Vol. 76, No. 4, 926-940 (1993) の方法に従い、一元配置分散分析 (F 検定) により評価した (Microsoft

Excel 2010)。また、安定性の確認は、均質性確認試験と同様の試験操作を行い、均質性確認試験で得られた平均濃度に対する割合 (%) で評価した。個別試験法で用いた試料溶液の調製方法は以下のとおりである。試料 10.0 g (1 容器につき、n=2) を量り採り、水 20 mL を加え 2 時間膨潤させた後、オムニミキサーを用い、アセトン 100 mL で 1 回、更に 50 mL で 2 回抽出した。抽出液を合わせ、40 °C 以下でアセトンを留去した。濃縮物に飽和塩化ナトリウム溶液 100 mL を合わせ、これにヘキサン 100 mL を加え振とうした。ヘキサン層をとり、残った水層に酢酸エチル/ヘキサン (1:4) 100 mL を加え振とう後、酢酸エチル/ヘキサン (1:4) 層を先のヘキサン層に合わせた。さらに、上記の操作を 2 回繰り返した。得られた溶液に適量の硫酸ナトリウム (無水) を加え、時々振り混ぜながら 15 分間放置後、ろ過し、得られたる液を 40 °C 以下で酢酸エチル/ヘキサンを留去した。残留物をアセトニトリル飽和ヘキサン 30 mL に溶解し、ヘキサン飽和アセトニトリル 30 mL を加えて振とうした。アセトニトリル層をとり、残ったヘキサン層にヘキサン飽和アセトニトリル 30 mL を加え、さらに上記の操作を 2 回繰り返し、アセトニトリル層を合わせた後、アセトニトリルを留去した。残留物にヘキサンを加え正確に 10 mL とし、試料溶液とした。また、定量はマトリックス非添加・絶対検量線により行った。別に、調査試料の作製に用いた試料基材 (ブランク試料) を試料溶液の調製と同様に操作して、ブランク試料溶液とした (試料 A および B について各 n=1)。試料溶液と同様に測定し、得ら

れたクロマトグラム上に添加農薬の測定に影響を及ぼす妨害ピーク等がないことを確認した。

3) パイロットスタディ (室間共同試験)

残留農薬検査のパイロットスタディとして本研究の研究分担協力機関である公的機関 16 機関を対象にパイロットスタディ (以下、室間共同試験) を実施した。参加機関には試料 A および B を 1 個ずつ配付した。試料処理および測定操作は各機関の方法で実施することとし、併行分析数を 5 とした。また、結果報告書、経過記録書およびアンケートを送付し、回収した。

4) データの解析

解析は当財団が実施している食品衛生外部精度管理調査で採用している以下に述べる従来方式による手法を主に、参考として、ロバスト方式、Horwitz 式および棄却検定による解析を行った。また、経過記録書およびアンケートについてもとりまとめ、解析を行った。

従来方式 (算術平均値および標準偏差を用いた評価方法) : 各機関よりデータを回収後、データ・クリーニング (添加量の 1/10 以下および 10 倍以上の報告値を除外) を行い、この範囲外となる機関および欠測値のある報告値 (5 個未満) の機関については、その機関の報告値全てを以後の解析対象から除外した。次いで各機関間および機関内の変動を参加機関の回収率 (機関別平均値を添加濃度で除した百分率、%) および併行相対標準偏差 ($RSDr$ 、%) で観察した後、機関別平均値について、基本統計量、順序統計量および正規確率プロットを作成することによりデータ分布を把握した。分布に極端な歪みや尖りが観察

された場合には、2 シグマ (総平均値 $\pm 2 \times$ 標準偏差) 以上の値を報告した機関を除外した後、同様の処理を行うこととした (以下、2 シグマ処理)。最終的に各機関の z - スコア、回収率 (%) および併行相対標準偏差 ($RSDr$ 、%) に基づいて各検査機関の解析を行った。なお、回収率 (%) および併行相対標準偏差 ($RSDr$ 、%) は「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の一部改正について」(平成 22 年 12 月 24 日、食安発 1224 第 2 号、以下、妥当性評価ガイドライン) の評価基準を参考にして評価した。 z - スコアは、機関別平均値の平均値を求めてそれを付与値としてみなし、この平均値と室間再現相対標準偏差 ($RSDR$ 、%) を用いて算出し、「食品衛生検査施設等における検査等の業務の管理の実施について」(別添) 精度管理の一般ガイドライン (衛食第 117 号、平成 9 年 4 月 1 日) の評価基準に基づき評価した。

ロバスト方式 (Huber ' s H15 のロバスト平均値およびロバスト標準偏差を用いた評価方法) : 従来方式で得られた解析対象データについて The International Harmonized Protocol for the Proficiency Testing of Analytical Chemistry Laboratories の recommendation に従い、メジアン \pm メジアン $\times 50\%$ の範囲を超える報告値を除外した。その後、有効データについて得られたロバスト平均値を付与値としてみなし、この平均値とロバスト標準偏差を用いて z - スコアを算出した。

Horwitz 式 (Huber ' s H15 ロバスト平均値および Horwitz 式から算出した標準偏差を用いた評価方法) : 本調査研究では

Horwitz 式の Thompson による修正式（以下、Horwitz の修正式）を参考として当該調査試料濃度における室間再現相対標準偏差の予測値である *PRSDR* (%) を算出し、これらとロバスト方式で得られたロバスト平均値から *z* - スコアを算出した。また、「Guidelines on Analytical Terminology」(Codex, CAC/GL 72-2009、以下、CAC/GL 72-2009) を参考に、室間共同試験から得られた室間再現相対標準偏差 (*RSDr*, %) と室間再現相対標準偏差の予測値 (*PRSDR*, %) の比である HorRat (*R*) および各参加機関の併行分析から得られた併行相対標準偏差 (*RSDr*, %) と室間再現相対標準偏差の予測値 (*PRSDR*, %) の比である HorRat (*r*) を算出した。

棄却検定：Cochran 検定と Grubbs 検定による棄却検定を行った。

3.2 アレルギー物質技能試験プログラムのパイロットスタディ：

1) 基材

基材としてはかぼちゃペースト(ミクロペースト®(野菜ペースト)、新進)、ベビーフード(ハッピーレシピ 白身魚と野菜の雑炊、キューピー)、冷凍カスタードクリーム(以下カスタードクリーム、ADEKA AA)、井村屋謹製こしあん(以下こしあん、井村屋)を用いた。かぼちゃペーストとベビーフードについては ELISA 法を用いて卵、小麦、そばのいずれも検出されないことを確認した。カスタードクリーム、こしあんでは ELISA 法を用いてそばが検出されないことを確認した。

2) 各種添加溶液の調製

2)-1 添加用卵タンパク質の調製

鶏卵加工品として市販されている乾燥全卵粉末、乾燥全卵 No.1 (キューピータマゴ)を注射用水(光製薬)で希釈し、添加用卵タンパク質調製液とした。

2)-2 添加用小麦タンパク質の調製

日清 全粒粉お菓子・料理用(以下料理用小麦)またはパン用(以下パン用小麦)(日清フーズ)を1g/50-mL チューブに分取し、0.6% SDS 及び 0.1 M 亜硫酸ナトリウムを含有する 0.1 M Tris-HCl (pH 8.6) を 20 mL/チューブ添加後、室温で1晩振盪した。懸濁液は遠心(10,000 × g, 30 min)し、上清を 0.8 μm のフィルターでろ過し、添加用小麦タンパク質調製液とした。

2)-3 添加用そばタンパク質の調製

そば粉(中国産、マルサンパントリー)を1g/50-mL チューブに分取し、0.6% SDS、0.1 M 亜硫酸ナトリウムおよび 0.5 M NaCl を含有する 0.1 M Tris-HCl (pH 7.5) (以下 NaCl 含有緩衝液)または 0.6% SDS、0.1 M 亜硫酸ナトリウムを含有する 0.1 M Tris-HCl (pH 7.5) (以下 NaCl 不含有緩衝液)を 20 mL/チューブ添加後、室温で1晩振盪した。懸濁液は遠心(10,000 × g、30 min)後、上清を 0.8 μm のフィルターでろ過し、添加用そばタンパク質調製液(NaCl 含有または不含有)とした。

3) 試料調製

3)-1 外部精度管理調査試料の調製

外部精度管理調査で配布の卵タンパク質添加試料をかぼちゃペーストおよびベビーフードを基材として作製した。各基材に添加用卵タンパク質調製液をそれぞれ 8 μg/g となるように加え、ロボ・クープブリクサー5 プラス(エフ・エム・アイ)で均質化することで試料を作製した(約 2

kg)。それぞれの試料はいずれも約 10 g ずつ分注し、-20 で凍結保存した。ベビーフード試料を試料 1、かぼちゃペースト試料を試料 2 とした。均質性および安定性はこれらの試料を用いて確認を行った。

3)-2 試料検討用サンプルの調製 (小麦)

小麦粉抽出液を用いた試料検討用サンプルの調製は初期検討用とスモールスケールの調製を行い、各基材に添加用卵タンパク質調製液をそれぞれ 8 µg/g となるように加え、フードプロセッサ (MK-K58、National) で均質化し、試料とした。それぞれの試料はいずれも約 10 g ずつ分注し、-20 で凍結保存した。

3)-3 試料検討用サンプルの調製 (そば)

コントロールとして精製水にそば粉から調製した添加用調製液を加えたものを使用した。基材としてこしあん、カスタードクリーム、かぼちゃペースト及びベビーフードを用いた。こしあんには 10%の精製水を加え、十分に混和したものを使用した。

4) ELISA キット

特定原材料である、卵タンパク質、小麦タンパク質及びそばタンパク質の検出は、「アレルギー物質を含む食品の検査方法について(参考)」(平成 26 年 3 月 26 日消費者庁食品表示企画課通知)に従い、日本ハム、森永、プリマハム ELISA キットをそれぞれ使用した。

5) 外部精度管理調査試料の均質性および安定性

外部精度管理調査使用は作製後、均質性および安定性の確認を行った。均質性の確認は、試料の作製後、各基材につき、10 容器から n=1 でサンプリングして、ELISA

法による卵タンパク質濃度の測定を行った。平均値、標準偏差、変動係数を算出した後、測定値の平均から算出した添加量に対する各キットで測定された卵タンパク質の含有量(以下含有量)および含有率を求め、均質であるかどうかを判断した。

また、安定性は、作製後に行った均質性試験の結果を 0 ヶ月、100%として作製後 1 ヶ月、2.5 ヶ月及び 5 ヶ月の 3 回試料を測定し、0 ヶ月における濃度に対する割合として安定性を算出した。0 ヶ月(含均質性試験)以外では、各基材につき、4 容器から n=1 でサンプリングして、ELISA 法による卵タンパク質濃度の測定を行った。測定には均質性、安定性ともモリナガキット、日本ハムキットおよびプリマハムキットの 3 種類の ELISA キットを使用した。

吸光度測定および濃度計算にはマイクロプレートリーダー EL 808IU および計算ソフトウェア DeltaSoft JV Ver.1.80 (Bio-Tek Instruments, Inc.) を使用した。

6) 外部精度管理調査の実施

外部精度管理調査には 43 機関が参加した。測定には、各機関、消費者庁食品表示課事務連絡「アレルギー物質を含む食品の検査方法について(参考)」に記載されている卵測定用キット 3 種(モリナガキット、日本ハムキット、プリマハムキット)のうち、任意の 2 種類を使用した。測定法は測定キットのプロトコール通り、サンプリング数は 1 試料につき 2 抽出、ELISA 測定は 1 抽出につき 3 ウェル併行とした。

7) 外部精度管理調査結果の解析

参加機関から提出された測定値は、消費者庁次長通知「アレルギー物質を含む食品

の検査方法について」の別紙5「アレルギー物質を含む食品の検査方法を評価するガイドライン」の「4. 特定原材料検知法開発者が公表すべき検査方法の性能とその範囲に関する提言」に「免疫化学反応に基づく定量法では、用いる抗体により定量値が異なることが予想される」との記載より、試料別、測定キット別に集計した。

3.3 スプレードライヤを用いた新規技能試験用試料の作製検討：

1) 試料の作製

試料基材には市販の米粉(日本製粉)を用い、20%懸濁溶液を作製した。すなわち、米粉1kgを2.5mg/Lカドミウムおよび2.5mg/L鉛溶液4Lに懸濁させた(米粉の理論作製濃度：10 μ g/g)。また、低濃度として、理論作製濃度0.5 μ g/gの米粉も懸濁させ調製した。これをスプレードライヤに供した。

2) 試料溶液の調製

2)-1 カドミウムおよび鉛 10 μ g/g 添加試料およびカドミウム 0.5 μ g/g 添加試料

試料を精密に量り取り、硝酸を用いた湿式分解法により分解を行った。分解後、0.1mol/L硝酸溶液を加えて残留物を溶解し、更に0.1mol/L硝酸溶液を加えて全量を一定容量とし試料溶液とした。なお、各元素の添加濃度により、適宜0.1mol/L硝酸溶液で希釈した。

2)-2 鉛 0.5 μ g/g 添加試料

試料をPFA製耐圧容器に精密に量り取り、硝酸を用いたマイクロ波湿式分解法により、出力500W(積算処理時間：5分)あるいは700W(積算処理時間：20分)の組み合わせにより分解を行った。分解後、

0.01mol/L硝酸溶液を加えて残留物を溶解し、更に0.01mol/L硝酸溶液を加えて全量を一定容量とし試料溶液とした。

3) スプレードライヤによる米粉試料作製条件の検討

作製に用いたスプレードライヤは大川原化工機株式会社製研究開発用スプレードライヤL-8iを用いた。米粉懸濁溶液は事前に攪拌し、均一な懸濁溶液とし、原液タンクに移し、攪拌しながらペリスタポンプでアトマイザに2kg/hで送液した。アトマイザにはロータリー式を用い、ディスクはMC-50型を使用した。回転数(20000rpm~12000rpm)、入り口温度(180~220)、出口温度(100~110)で作製条件を検討し、得られた米粉はマイクロトラックベル社製マイクロトラックMT3200を用い平均粒子径を測定した。また、得られた米粉は原子吸光光度計でカドミウムおよび鉛含量を測定し、その米粉中の金属の分布の物性を検討した。なお、Lot.1は回転数20,000rpm、入り温度180、出口温度100、Lot.2は回転数12,000rpm、入り口温度180、出口温度100、Lot.3は回転数12,000rpm、入り口温度220、出口温度110とした。

4) 米粉試料の物性評価

米粉の表面および内部の構造解析を行い、カドミウムと鉛の分布状態を可視化した。すなわち、飛行時間型二次イオン質量分析法(TOF-SIMS)を用い検討した。作製した米粉(理論値：10 μ g/g)では、検出感度が足りないため理論値として1.0%米粉(カドミウムおよび鉛)を作製し、評価に用いた。

4 新規技能試験プログラムの開発及び統計学的評価に関する研究（松田研究分担）

1) 二枚貝中オカダ酸群分析技能試験のパイロットスタディ

1)-1 試料作製

二枚貝中オカダ酸群分析技能試験の試料開発は、本研究の分担課題である「新規技能試験プログラム用試料の開発に関する研究」により行われた。ホタテガイむき身（全体）5kg にオカダ酸（和光純薬株式会社製（code-158-03273））1,000 µg を添加し、サイレントカッターを用いて粉碎・均質化処理を行った。均質化した試料を平3号缶に約85g ずつ小分けし、ミニシーマMS4X（木村エンジニアリング株式会社製）を用いて製缶した。

1)-2 試料の均質性及び安定性の確認

作製した試料からランダムに10缶を抜き取り、それぞれの内容物を均質化し、2試験試料を採取し、オカダ酸濃度を測定した。さらに、試料作製2か月後に3缶のオカダ酸濃度を測定した。分析は一般社団法人青森県薬剤師会衛生検査センターで実施した。測定溶液作製は、試料2g から90%メタノールでオカダ酸を抽出し、2.5 M 水酸化ナトリウムを加え76℃で加水分解した。加水分解後の溶液をODSカートリッジカラムにより精製し、LC-MS/MSにより定量した。

1)-3 パイロットスタディ

国内の試験所から参加者を募集し、二枚貝中オカダ酸分析技能試験のパイロットスタディを実施した。参加試験所にはそれぞれ試料1個を、冷蔵宅配便により送付した。また、希望する試験所にはオカダ酸及びジノフィシストキシン-Iの標準品を送付した。

分析回数は1回とした。同時に使用した分析法の概略も報告することとした。

2) 実際に動物薬を投与した畜肉を試料として用いる技能試験のための分析法の確立

2)-1 技能試験の対象とする化合物の選定

技能試験のための基材として検査数の多いブタ肉を選択した。ブタに投与する動物用医薬品として、使用頻度の高いセフトオフル及びエンロフロキサシンを選択した。

2)-2 セフトオフル分析法

測定には高速液体クロマトグラフは島津製作所製Nexera X2を、質量分析計はSCIEX製SCIEX TQ-6500を使用した。試料はデスフロイル化を行った。すなわち、試料5.00g にジチオエリスリトール・ホウ酸緩衝液70 mLを加え、ホモジナイズした後、毎分3,000回転で10分間遠心分離を行い、上澄液3 mLを採取し、50℃の水浴中で15分間振とうした。ヨウ化アセトアミド・リン酸緩衝液0.6 mLを加え、振り混ぜた後、室温で30分間静置後、4℃に冷却し、毎分3,000回転で10分間遠心分離を行い、上澄液を4℃とした。試料の精製は以下に示す。オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラムにメタノール5 mL及びリン酸緩衝液(pH7)5 mLを順次注入し、流出液は捨てた。このカラムに(a)デスフロイル化で得られた溶液を注入した後、リン酸緩衝液(pH7)5 mLおよび水5 mLを注入し流出液は捨てた。次いで、メタノール及び水の混液(2:8)5 mLを注入し、流出液を採取し、メタノール及び水の混液(2:8)を加えて10 mLに定容し試験溶液とした。検量線用溶液作製は、各濃度のセフトオフル標準液を0.2 mL採取し、ジエリスリトール・ホウ酸緩衝液3 mLを加え、50℃の水浴中で15分間振とうした後、

試料溶液の調製法に従って、デスフロイル化および精製を行い、検量線作成用標準溶液 1- 100 ng/mL を作製した。

2)-3 エンロフロキサシン分析法

測定にはセフチオフルと同様の装置を用い、試験溶液の調製には、試料 5.00 g を量り、添加用内部標準溶液 0.25 mL を添加した後、アセトニトリル 20 mL、アセトニトリル飽和ヘキサン 20 mL、無水硫酸ナトリウム 10 g を加え、ホモジナイズした。これを毎分 3,000 回転で 5 分間遠心分離し、有機層を採取した。得られた有機層からアセトニトリル層を分取した。遠心分離した沈殿物に残った n-ヘキサン層を加え、さらにアセトニトリル 20 mL を加えて激しく振り混ぜた後、毎分 3,000 回転で 5 分間遠心分離し、有機層を採取した。得られた有機層からアセトニトリル層を分取し先のアセトニトリル層と合わせ、アセトニトリルで 50 mL に定容した。定容した溶液 0.25 mL に蒸留水を加えて 1 mL とし、アセトニトリル飽和ヘキサン 0.5 mL を積層して振り混ぜた後、毎分 3,000 回転で 5 分間遠心分離した。アセトニトリル-水層を試験溶液とした。

2)-4 分析法の性能確認

セフチオフル分析法については、豚肉試料 5 g にセフチオフル標準溶液 10 µg/mL を 0.5 mL (1 µg/g 相当) 添加し、2 回併行分析を 5 日間実施した。エンロフロキサシン分析法については、豚肉試料 5 g にエンロフロキサシン標準溶液 10 µg/mL 及びシプロフロキサシン標準溶液 10 µg/mL をそれぞれ 0.5 mL (1 µg/g 相当) 添加し、2 回併行分析を 5 日間実施した。

5 新規技能試験プログラム用試料の開発に関する研究 (井部研究分担)

1) 二枚貝中オカダ酸群分析技能試験のパイロットスタディに供する試料開発

1)-1 試料作製

技能試験に供する試料に求められる要件は、均質性に加えて長期の安定性、望ましくは常温での保管・管理が可能な事である。従って、本研究では少なくとも 1 年間常温で保管できる試料の開発を行った。オカダ酸の熱安定性試験として、高圧化におけるオカダ酸の熱安定性を確認するために、121 で 5 分、10 分、15 分間加熱を行い加熱履歴によってオカダ酸がどのような挙動を示すのか、確認を行った。オカダ酸群により自然汚染した貝の入手が困難であったため、試料の作製には市販されているホタテガイむき身 (全体) とオカダ酸 (和光純薬工業株式会社製 (code No. 158-03273)) を用いた。冷凍状態のホタテガイむき身 1059.7g をサイレントカッター (KILIA 社製) にて粗く粉碎し、そこにあらかじめ 1 mL のメタノールに溶解したオカダ酸 200 µg を添加し、サイレントカッターを用いて均質化処理を行った。均質化した試料を平 3 号缶に約 85g ずつ小分けし、ミニシーマ MS4S (木村エンジニアリング株式会社製) を用いて製缶した。製缶した缶詰を熱水循環式レトルト殺菌装置 UHR-W70 (藤森工業株式会社製) を用いて、121 で 5 分、10 分、15 分間加熱殺菌を行った。試料中のオカダ酸の測定は、5 分、10 分、15 分間それぞれの加熱時間で 2 缶ずつオカダ酸濃度を LC-MS/MS で測定した。

1)-2 パイロットスタディ用試料の作製

均質性評価、安定性評価、パイロットス

タディ 3 つの用途に用いるため試料の作製は 40 缶を目途とした。予備検討の結果より、加熱時間は 15 分間とした。予備試験用試料と同様に試料の作製には市販されているホタテガイむき身（全体）とオカダ酸（和光純薬工業株式会社製（code No. 158-03273））を用いた。冷凍状態のホタテガイむき身 5167.0g をサイレントカッター（KILIA 社製）にて粗く粉碎し、そこにあらかじめ 5 mL のメタノールに溶解したオカダ酸 1000 □g を添加し、サイレントカッターを用いて均質化処理を行った。均質化した試料を平 3 号缶に約 85g ずつ小分けし、ミニシーマ MS4S（木村エンジニアリング株式会社製）を用いて製缶した。製缶した缶詰をレトルト殺菌装置 UHR-W70（藤森工業株式会社製）を用いて、121 で 15 分間加熱殺菌を行った。得られた試料は 50 缶であった。試料の均質性の確認は、本研究の分担課題である「新規技能試験プログラムの開発及び統計学的評価に関する研究」により行われた。均質性評価は、作製した 50 缶の試料からランダムに 10 缶を抜き取り、それぞれの内容物を均質化し、2 試験試料を採取し、オカダ酸濃度を測定した。安定性試験は、試料作製 1 か月後、3 か月後に 2 缶のオカダ酸濃度を測定し、経時的な変化がないか確認を行った。

2) 実際に動物薬を投与した畜肉を試料として用いる技能試験のための試料開発

2)-1 動物用医薬品により汚染された豚肉試料の作製

豚の飼育、屠殺は茨城県内の契約農場へ委託した。投与する動物用医薬品は、通常の飼育に用いているエンロフロキサシン製剤およびセフチオフル製剤とした。豚へ

のエンロフロキサシンの投与用量、用法は体重 1kg に 2.5~5.0 mg、頸部の筋肉内に注射すると定められているので、今回は約 100 kg の豚に対して 300 mg の量を頸部筋肉中に注射した。セフチオフルに関しては投与用量、用法は体重 1kg に 1~3 mg、頸部の筋肉内に注射すると定められているので、今回は約 100 kg の豚に対して 200 mg の量を頸部筋肉中に注射した。エンロフロキサシンとセフチオフルは 1 頭の個体に対して同時に投与した。薬剤投与からの時間が異なる 2 つの区で試験を実施した。投与から屠殺までの時間が約 24 時間の区を試験区 1、約 6 時間の区を試験区 2 とした。研究用に薬剤を投与した豚は休薬期間を遵守せず屠畜をするので、肉が市場に出回らないよう屠畜場の通常作業が全て終了した後屠畜し、屠体には識別用の札を付し、二頭とも全量を買上げた。

2)-2 投与した動物用医薬品の各部位への分布および残留量の確認

薬剤投与からの適切な経過時間を検討するために、薬剤投与の 6 時間後に屠殺した試験区 2 の半身から、ウデ、ロース、モモを切り出した。切り出した 3 つの部位から約 200g のサンプリングを 2 ヶ所行い、動物用医薬品の測定を行った。測定対象項目はエンロフロキサシン、セフチオフルとし、それぞれの代謝物は含めなかった。測定は、公定法である「食品に残留する農薬、飼料添加物又は動物用医薬品の成分である物質の試験法 第 2 章 HPLC による動物用医薬品等の一斉試験法（畜水産物）」に準じた。

2)-3 薬剤投与から屠殺までの経過時間および試料の粉碎処理による動物用医薬品の残留確認

先の筋肉中の分布を確認した試験において、ウデ、ロース、モモへの局在は確認されなかったため、筋繊維が複雑ではないロースを用いて薬剤投与からの経過時間および粉碎処理による薬剤の残留確認を行った。薬剤投与の24時間後に屠殺した試験区1の半身、6時間後に屠殺した試験区2の半身から、ロース肉を切り出し、切り出したロース肉を20等分し、奇数の10試料は粉碎せずにそのまま1試料あたり2試験試料採取し動物用医薬品の測定に、偶数はサイレントカッター（KILIA社製）を用いて3分間粉碎したものを10個に小分けしたものを試料とした。試験の総数は、薬剤投与から屠殺までの時間が異なる2つの区、試料粉碎の有り無しの2種と計4つの区分において10試料2試験の80試験を実施した。

C.D. 研究結果および考察

1 渡邊研究分担

1) ガイドライン案が整合すべき文書

ISO/IEC 17025は、試験・校正機関がその能力を示すために満たすべき必要事項を一般的な内容としてまとめた文書である。様々な産業における試験・校正において重要な役割を担っており、分析結果の品質保証等の分野においても活用されている。食品分析の分野においても、輸出入時検査を実施する試験所が満たすべき能力への要求を示したCodexガイドライン（CAC/GL 27）において中心的な役割を担うなど、ISO/IEC 17025は、試験所の能力（試験所が必要とされる能力を有することを証明するための取組）に関する国際整合の

基礎とされている。ISO/IEC 17025に準拠していない試験所から得られた分析結果では、係争解決の手続きを進めることすらできない。各国政府系の試験所がISO/IEC 17025に基づく認定取得を進めている点からも、ガイドライン案は、本文書への整合を基本として開発されるべきと考えた。

2) ガイドライン案のスコープ

ISO/IEC 17025には、試験・校正機関がその能力を示すために満たすべき必要事項が、一般的な内容としてまとめられている。あくまで一般的な内容としてまとめられているため、ガイドライン案によって求められるべき能力の特定と具体化のために、スコープを明確にする必要があった。試験所の活動は、検査に限定されていない。一方で、法に関連する文書となるガイドライン案は、業務管理要領の改訂案であることから、その対象は、法に基づく検査である。しかし、一般的な認識も含め、検査という用語が様々に解釈されている現状がある。ガイドライン案に沿って試験所が取組を行う際に誤解を生まないようにするためにも、はじめに、検査を以下のように定義した。「検査とは、ロットから試料をサンプリング（採取）し、サンプリングした試料を分析し、得られた分析結果を食品成分規格の値と照らして適合若しくは不適合の判定を下すまでの一連の行為をいう」このように定義される検査あるいは、判定を除いたサンプリングと分析を実施する施設（施設を運営する組織）として、現在の業務

管理要領は、その対象を登録検査機関と食品衛生検査施設とに分け、2通の通知によって示されている。上記した2つの形態の施設を試験所と定義し、ガイドライン案の対象とした。

3) ガイドライン案の構造

現在の業務管理要領に示された細則や具体的事項は、試験所が自らの取組を決める上での参考とされることを意図し、ガイドライン案の別添とした。従って、ガイドライン案は大きく、本文と別添からなる構造をもつ。そのほか、必要事項の正確な理解に不可欠であることから、国際整合に留意し、用語の定義を示した。また、開発の途中であるが、品質保証の実践に係る、内部品質管理と技能試験への取組かたについても次年度以降、まとめる予定である。

4) ガイドライン案に含まれる新たな要素

ガイドライン案では、試験所あるいはそれが属する組織におけるマネジメントシステムの構築とマネジメントレビューが必要事項として新たに加えられた。これらは現行の業務管理要領には含まれていない要素であり、大きな変更となる。現行の業務管理要領が基礎とするGuide 25の策定当時は、以後マネジメントシステムと呼ばれるようになった概念の形成とそれに付随する必要事項の特定が未成熟であった。そのため業務管理要領にマネジメントシステムに関連する事項は含まれていないに等しい。本研究では、Guide 25 にマネジメントシステム規格であるISO 9001の要

素を加えて発行されたISO/IEC 17025に整合する内容でガイドライン案の開発を検討した。マネジメントシステムの構築とマネジメントレビューを必要事項としたことは、その結果として生じた当然の変化である。また、マネジメントシステムの構築にも不可欠であることから、中心的な役割を果たすトップマネジメントに明確に言及した。さらに法あるいは施行規則にある名称を活用し、マネジメント要員となる検査部門責任者、検査区分責任者、信頼性確保部門責任者の権限と責任、また関係を明らかにした。前項の「ガイドライン案の構造」においても言及したとおり、細則や具体的事項を示しそこからの逸脱がないことを主として求めるのではなく、試験所が自ら取組を決め、従い、見直し、必要に応じて改善するための総合的な能力を求めるといふ、根底となる考え方の変更も新たな要素である。

5) ガイドライン案の開発に伴うその他の考察

5)-1 ISO/IEC17025認定の取得とガイドライン案に沿った取組との連続性

ISO/IEC 17025に基づく認定は、試験所全体の取組に対してされるのではなく、分析法(分析原理)と分析対象の組み合わせごとにされる。分析依頼者が試験所の能力を推測する際の目安になることや、認定取得機関間での分析結果の相互利用が可能になることなど、認定により得られる利点は多い。しかし、認定が限定された範囲に

されることを正確に理解すれば、ある特定の範囲において取得された認定が、試験所が実施する検査に係る取組全ての証明とはならないことが容易に理解できる。そのため、その試験所が実施する検査の全てに適切な取組を求めるのであれば、認定ではなくガイドライン案に沿った取組を求めることが妥当であると考えられる。もちろん、取組の結果として認定が取得されることには矛盾がなくむしろ、推奨されるべき事でもある。そのため、ガイドライン案に沿った取組と認定取得とが齟齬なく、効率的、効果的に連続可能な状態にあることが望ましい。ガイドライン案ではこの連続性についても配慮した。

5)-2 ガイドライン案に沿った試験所であることを明確にすることの効果

国がガイドライン案に沿った取組を通じてISO/IEC 17025への準拠を試験所に求めていることを明確にすることにも大きな効果が期待される。具体的な方法としては、ガイドライン案において「本ガイドライン案はISO/IEC 17025を基礎とし、食品衛生法に基づく検査の目的に応じて作成された」と宣言することが考えられる。このように宣言することで、第一に、取組に対する試験所の理解や意識付けが明確になるという効果が期待される。第二に、下記する、試験所により実施される取組の適正の程度が適切に評価されることと対をなすことで、試験所の能力が客観的に評価され、輸出入時における輸入(輸出)先国を

含む検査の関係者から、試験所の能力に関する疑義が呈される可能性が低くなる効果が期待される。試験所により実施される取組の適正の程度は、第一に組織内で実施する内部監査(信頼性確保部門による査察)によって、第二に外部監査(外部の第三者機関による査察)によって評価され、必要な場合には改善が求められることになる。登録検査機関については、登録を所掌とする外部機関(厚生労働省の部局)による適切な査察により、認定に相当する評価がされていることも、国として積極的に説明すべきであろう。食品衛生検査施設については、外部機関による査察に相当する評価は行われませんが、内部監査員の養成に国が協力し資格を与えるなどして、可能な限り客観性を高めた、査察あるいは認定に相当する評価が行われるよう、その仕組みについて今後検討する必要があるだろう。

5)-3 ガイドライン案を実効させる上での法、特に施行規則との整合

ガイドライン案が対象とする試験所のうち登録検査機関に対しては、適合条件の他にも法により様々な規定が設けられている。また、ガイドライン案における必要事項に関連する事項が、施行規則により規定されている。一方の食品衛生検査施設に対しては、施行規則により具備すべき施設や設備が規定されている。また同じく施行規則により、登録検査機関と同様に各種規定が示されている。ガイドライン案においては、ISO/IEC 17025に整合させるため、

試験所がその活動を自らマネジメントするとともに、具体的な取組もまた自ら決定し、管理し、見直し、必要に応じて改善する能力を持つことを必要事項としている。

5)-4 施行規則において使用される用語の国際的に定義された用語からの乖離

現在の施行規則では、国際的に整合しない用語が使用されている。例えば、「内部点検」、「精度管理」、「外部精度管理調査」が該当する。ガイドライン案では、ISO/IEC 17025に該当する項目がないことを主たる理由とし、また試験所に求められる取組を明確化するためにも「内部点検」を削除し、代わりに「内部監査」を必要事項の1つとした。また「外部精度管理調査」の用語は「技能試験」に置き換えた。ガイドライン案では、用語も国際的に整合させたため、施行規則中で使用されている用語との間で乖離が生じている。この乖離を原因とする混乱をさけ、試験所が確実な用語認識に基づき国際領域からの知識も入手し、自らが実施すべき取組への理解をさらに深め能力を向上させるためにも、施行規則中で使用される用語は修正されるべきと考えらる。

5)-5 施行規則の改正に関する提言

現在の業務管理要領と施行規則との関連を考察する過程において、1つの課題が明らかとなった。業務管理要領は、施行規則の第37条に関する具体的事項あるいは第40条により言及されるその他業務の細則を定めることを意図した文書であると

考えられる。また、施行規則は、その内容から、Guide 25に基づいていると考えられる。法の第35条は、「登録検査機関は、公正に、かつ、厚生労働省令で定める技術上の基準に適合する方法により製品検査を行わなければならない」としており、施行規則に基づく、すなわちGuide 25に基づく試験所の取組を命じている。従って、法により国際的に整合した取組を試験所に命じるためには業務管理要領だけではなく、施行規則の改正が必要と考える。

5)-6 試験所が実施する取組の適正の評価と改善のための指示

ガイドライン案に沿って、各試験所はその活動に応じた取組を自ら決定するとともに実施し、管理し、見直すことになる。この一連の取組が適正であることが確認され、適正でない場合には適切な修正が指示され、その指示に基づく改善がされて初めて、試験所の能力が向上し、国際的に整合し認められる水準に達する。達した水準を少なくとも維持するためには、上記の継続が不可欠である。試験所の取組とその適正の確認、必要に応じた改善と継続のための仕組みとしては、ガイドライン案があるだけではなく、先に言及した通り、そこに示された内部監査が効果的に機能するように人員を養成することまた、登録検査機関に対しては外部機関が監査を実施することが必要となるだろう。ガイドライン案に沿った試験所による適正な取組とその監査が揃って一組となり、国全体として国際的に整合した、すなわち国際的に通用する試験所の管理がされた状態を達成することができる。

2 石井研究分担

1) ISO/IEC 17025に準拠した取組みの品質保証への影響の検討

1)-1 研修会及び講習会の開催

第1回目の研修会は研究協力機関17機関を対象に平成29年10月2日、東京都健康安全研究センターにおいて(一財)日本食品分析センター山田明子氏を講師として「ISO/IEC 17025規格解説」と題し、実施した。研究協力機関17機関36名が参加した。研修内容は主にISO/IEC 17025の2017年改正前の内容について、規格の背景や狙いを確認することによって、規格要求事項への理解を深め、試験所のあり方、管理体制の整備、技術力の整備等について理解を深めた。

第2回目の研修会は、平成30年1月12日、埼玉県衛生研究所と協力し、研究協力者を含む関東甲信静ブロックの自治体職員を対象として、同所においてISO/IEC 17025の認証を取得し、国際的な取組みを行っている農林水産消費安全技術センター有害物質等分析調査統括チーム チーム長原弘幸氏を講師として、「信頼性の高い試験結果を提供するために～ISO/IEC 17025に基づく品質保証について～」と題し、実施した。研究協力機関10機関17名を含む自治体職員84名が参加した。実践的かつ具体的なISO/IEC 17025に基づく取組みについて学習した。

講習会は平成29年11月21日、全国衛生化学技術協議会(奈良県にて開催)の教育講

演に、ISO/IEC 17025 試験所認定制度等について国際的にも著名で経験豊富な東京都市大学平井昭司名誉教授を講師として「試験検査の信頼性確保とISO/IEC 17025」と題し、基礎的な内容から2017年改正の骨子の内容について御講演いただいた。

1)-2 業務管理に関するアンケート調査

23項目のアンケートを行い、回収状況は、調査対象機関83機関のうち77機関から回答が得られた(回答率:92.8%)。今回の調査では内容の整合を図るため、地方衛生研究所全国協議会会員の試験所のみを対象とし、地方自治体の他の食品衛生検査施設(保健所検査室、市場等検査室、食肉衛生検査センター検査室等)については回答に含めないこととした。また、集計については都道府県・独立行政法人(都道府県等)指定都市及び特別区・中核市(特別区等)の3区分に分類し、集計した。

導入を進める上で、以下の5つの課題が班会議等で意見として出され、またその課題を解決する方策について議論した結果を以下に示す。「1)試験所のISO/IEC 17025認定取得について」は、認定取得ではなくISO/IEC 17025を基礎とする改定案に沿った取組みをしていくことが妥当であると考える。「2)信頼性確保部門責任者の研修制度について」は、国主導による研修を受講することによって一定レベル以上のスキルを持つと認める仕組みを作ることが一つの方策と考えられる。「3)技術的な必要事項の実施について」は、技術的必要事

項（方法の妥当性確認と検証、内部品質管理、技能試験及び不確かさの推定と評価等）について、具体的な実施の指針あるいはガイドライン等を国が提示することによって、新たな取組みの導入及び実施に対し、より効果的であり、より実効性のある改定となるものとする。「4）収去部門が行うサンプリングについて」は、検疫所のようなロット全体が把握できる場合を想定した案となっているが、地方自治体の収去検査において、輸入食品あるいは他県で製造、生産され、一度、流通にのった食品のロットサイズを収去現場で把握することは不可能に近い。いずれにしても、改定案に沿ったサンプリングを確実に実施していくこととなれば、今後、各自治体が監視指導計画に基づく検査のあり方や目的を整理することや検疫所と地方自治体での検査の住み分け等の整理が必要になると考えられる。「5）アウトソーシング拡大への懸念」は、アウトソーシングが拡大すると、試験所においては検査に必要な機器の購入、保全や人員の確保、技術の継承が困難になることが容易に予想される。また、今後起こりうる将来の食品に関連する健康危機管理事故、事件に対して、自治体の試験所では対応できなくなる可能性が出てくると危惧される。

2) 残留農薬技能試験への参加

実施結果については、分担研究「既存技能試験試料の改善及び新規技能試験プログラムの導入に関する研究」（渡辺卓穂主

任研究員）の報告書に記載。

3 渡辺研究分担

3.1 残留農薬技能試験プログラムのパイロットスタディ：

1) 調査試料の作製

粉体攪拌用フラスコを用い、混合、浸漬ならびに溶媒留去を行い合計 6 kg 相当の濃度の異なる 2 種の乾燥試料を作製した（試料 A および B）。作製した試料を約 160 g ずつ分取しジッパー付袋に入れ（試料 A：36 袋、試料 B：33 袋）、ヒートシール後冷凍保管（実測値： -29°C ～ -27°C ）した。

2) 調査試料の品質評価

2)-1 調査試料の均質性および安定性

一元配置分散分析による調査試料の均質性の判定は、試料 A および B のいずれの添加農薬においても評価基準である F 値 $< F$ 境界値 (3.020)、かつ P-値 > 0.05 を満たし、均質であると判断された。また、参加機関からの結果回収後に実施した安定性確認試験では、両調査試料のいずれの添加農薬においても、均質性確認試験で得られた平均濃度に対する割合 (%) が 90.5%～105%であり、当財団の評価基準 80%～120%の範囲内であり調査期間中の安定性にも問題はなかった。また、試料溶液と同様に抽出したブランク試料から得られたクロマトグラムより、作製に用いた基材である玄米は添加農薬の測定に問題がないことを確認した。

3) 室間共同試験

対象とした全 16 機関から結果を回収した。なお 1 機関において、併行分析数 5 個中 1 個について 10 倍高い数値が報告さ

れていたが、回収した測定装置からの出力データから転記ミスと判断し、報告値を当財団で 1/10 の値に修正したものを採用した。

4) データの解析

16 機関から回収した結果について解析を行ったところ、いずれの試料および添加農薬でもデータ・クリーニングおよび欠測値により除外される機関はなかった。

従来方式：データ分布を観察したところ、概ね直線状に分布していると考えられた。また、今回の参加機関は 16 機関と少なく、いずれの試料および添加農薬でも機関別平均値の室間再現相対標準偏差 (*RSDR*, %) は 20%以下であったことから、明らかな異常値は存在しないものと判断し、2シグマ処理はいずれの試料および農薬でも行わなかった。 z -スコアは、機関別平均値の平均値を付与値としてみなし、この平均値と室間再現相対標準偏差 (*RSDR*, %) を用いて算出した。その結果、試料 A について限界外機関数は、 $2 < |z\text{-スコア}| < 3$ は各農薬で 1 機関ずつ該当した。このうち、ダイアジノンおよびフェニトロチオンについては同一機関であった。 $|z\text{-スコア}| > 3$ は該当しなかった。試料 B について限界外機関数は、クロルピリホスについて $2 < |z\text{-スコア}| < 3$ は 1 機関、その他のいずれの農薬については $2 < |z\text{-スコア}|$ は該当しなかった。

ロバスト方式：ロバスト方式についても従来法と同様に正規確率プロットを作成した。ロバスト方式により解析した結果、試料 B のフェニトロチオンを除くいずれの試料および農薬でも 1~2 機関をメジアン ± メジアン × 50% の範囲を超える報告値に

より除外した。この結果得られたロバスト平均値を付与値としてみなし、この平均値とロバスト標準偏差を用いて z -スコアを算出したところ、試料 A について限界外機関数は、 $2 < |z\text{-スコア}| < 3$ は各農薬で 1 機関ずつ該当した。そのうち、ダイアジノンとクロルピリホスについては同一機関であった。さらにダイアジノンについては、 $|z\text{-スコア}| > 3$ となる機関が 1 機関あり、これはフェニトロチオンについて $2 < |z\text{-スコア}| < 3$ となった機関と同一であった。試料 B について、フェニトロチオンでは限界外機関はなかった。 $2 < |z\text{-スコア}| < 3$ は、マラチオンは 1 機関、ダイアジノンは 2 機関が該当した。 $|z\text{-スコア}| > 3$ は、クロルピリホスは 1 機関が該当した。そのうち、クロルピリホスについて $|z\text{-スコア}| > 3$ となった機関とダイアジノンで $2 < |z\text{-スコア}| < 3$ となった機関は同一であった。Horwitz 式：ロバスト方式で得られたロバスト平均値と Horwitz の修正式による室間再現相対標準偏差の予測値 (*PRSDR*, %) から z -スコアを算出した結果、試料 A について限界外機関数は、 $2 < |z\text{-スコア}| < 3$ は、ダイアジノンとフェニトロチオンで 1 機関ずつ該当した。 $|z\text{-スコア}| > 3$ は、いずれの農薬も該当しなかった。試料 B について、 $2 < |z\text{-スコア}|$ となる機関はいずれの農薬も該当しなかった。CAC/GL 72-2009 で採用されている HorRat (*R*) 値による室間再現標準偏差 (*SR*) の結果は、試料 A および B の 4 種農薬いずれも $0.5 < \text{HorRat} (R) < 2$ の規定を満たす妥当な結果であった。また、HorRat (*r*) による各機関の併行標準偏差 (*Sr*)

の結果は、試料 A および B の 4 種農薬いずれも HorRat (r) 1.3 を満たす妥当な結果であった。

棄却検定：Cochran 検定（上側危険率 2.5%）と Grubbs 検定（片側危険率 1.25%）による棄却検定を行った結果、クロルピリホスでは外れ機関はなかったが、ダイアジノンについては、試料 A および B でそれぞれ 2 機関ずつ、マラチオンとフェニトロチオンはそれぞれ試料 A および B で 1 機関ずつ外れ機関が検出された。

3.2 アレルギー物質技能試験プログラムのパイロットスタディ：

1) 外部精度管理調査試料の均質性

3 種のキットで測定し、得られた含有量は、添加卵タンパク質量 8 $\mu\text{g/g}$ に対し、試料 1 で 6.6~6.9 $\mu\text{g/g}$ 、試料 2 で 5.9~6.5 $\mu\text{g/g}$ となり、いずれのキットでも試料 1 に比べ試料 2 で低い値を示した。また、含有率および変動係数では、試料 1 は 3 キットとも含有率が 80% 台、変動係数が 0.023~0.033、試料 2 は含有率が 74.3~81.3%、変動係数が 0.026~0.043 とキット間、試料間ともに大きな差は認められなかった。したがって、試料 1、2 ともに均質であり、3 キットのどれを使用しても評価可能であると判断した。

2) 外部精度管理調査試料の安定性

安定性は、作製直後に行った均質性試験の結果を 100% として作製後 1 ヶ月、2.5 ヶ月及び 5 ヶ月の 3 回を行った。その結果、試料 1 および試料 2 の安定性は約 90%~115% の範囲内であった。したがって、今回作製した外部精度管理試料は、調査期間中安定であったと判断した。なお、同じ調製

法により昨年度作製した調査試料では 1.5 年の安定性が得られている。

3) 外部精度管理調査結果（回収データの集計結果）

参加機関の測定値を試料別かつ測定キット別に集計した。モリナガキットは 43 機関が、日本ハムキットは 42 機関が、プリマハムキットは 1 機関が使用した。プリマハムキットは 1 機関のみの使用であったことからキットごとの統計解析は行わなかった。モリナガキット(43 機関)と日本ハムキット(42 機関)のデータを比較すると、測定値の平均は試料 1 ではモリナガキットが $7.352 \pm 0.510 \mu\text{g/g}$ 、日本ハムキットが $6.800 \pm 0.483 \mu\text{g/g}$ 、試料 2 ではモリナガキットが $6.753 \pm 0.514 \mu\text{g/g}$ 、日本ハムキットが $5.970 \pm 0.450 \mu\text{g/g}$ と両試料ともモリナガキットで高い数値を示したが、測定値の分布形および変動係数では、キット間の相違はほとんど認められなかった。試料間ではモリナガキット、日本ハムキットの両方で試料 1 より試料 2 が低い平均値を示した。また、1 機関のみ行ったプリマハムキットにおいても試料 1 より試料 2 が低い傾向は同じであった。

4) キット別集計結果

4)-1 キットのロットと測定値について

今回の外部精度管理調査研究において、モリナガキットでは 9 ロット、日本ハムキットでは 4 ロットが測定に用いられた。どちらのキットにおいても若干の測定値の変動はあるものの、試料 1、試料 2 ともに明確なロット間差は認められなかった。

4)-2 検量線について

今回の外部精度管理調査研究において、モリナガキットと日本ハムキットでは複

数ロットが使用されていたことから、検量線の反応性についての比較を行った。モリナガキットおよび日本ハムキットの全機関の検量線を比較するとモリナガキットの検量線の方がやや広がっていた。日本ハムキットでは異なる反応性を示す検量線が2機関ほどで認められた。本調査に使用されたキットはすべて使用期限内に用いられた。また、どちらのキットにおいても全体の平均と比較して明らかにロットごとに異なっているような反応は示しておらず、それぞれのキットは試験に供した複数のロットにおいて安定した検量線が得られた。両キットとも検量線は実験時の室温の高低によらず、ほぼ同じ反応を示しており、今回の調査においては室温(20~28程度)の違いによる検量線の反応性に大きな差は認められなかった。

4)-3 測定値の相関性

4)-3-1 同一キットにおける試料間の測定値の相関性

モリナガキットでは相関係数が0.821、日本ハムキットでは0.886といずれも強い相関が認められた。また、モリナガキットでの1機関を除くとすべての機関で試料1の測定値が試料2の測定値を上回っており、機関間の再現性は良好であった。

4)-3-2 同一試料におけるキット間の測定値の相関性

試料1では相関係数が0.315、試料2では0.417であった。試料1では日本ハムキットでの測定値がモリナガキットの測定値を上回っていたのは6機関、試料2では3機関あったが、残りの機関はすべて試料1および試料2でモリナガキットの測定値は日本ハムキットより高い値を示した。

5) 小麦及びそばタンパク質を用いた試料の検討

5)-1 小麦を用いた試料の検討

料理用の全粒粉小麦から抽出した小麦タンパク質をベビーフード及びかぼちゃペーストに添加した試料は再現性良く、外部精度管理調査試料として調製が可能であることが示唆された。今後は均一性、安定性及び、スケールアップを行っての調製について検討が要される。

5)-2 そばを用いた試料の検討

そば粉から直接タンパク質を抽出する際の条件により、ELISA法での検出に影響する可能性が示唆された。外部精度管理調査試料とする場合、3種のキット間での検出力が同程度のものが望まれる。したがって、外部精度管理調査試料としてはさらなる検討が必要と考えられた。

3.3 スプレードライヤを用いた新規技能試験用試料の作製検討：

1) スプレードライヤによる米粉試料作製条件の検討

カドミウム、鉛を含む20%米粉懸濁液(最終作製理論濃度:10 µg/g)5Lを試料とし、スプレードライヤ(機種 L-8i:大川原化工機株式会社)を用い作製検討した。スプレードライヤはディスクの回転数と温度を変化させ、図2に示す3条件で比較を行った。最初に設定した20,000 rpm、180°が最も回収率が高かった。平均粒子径は59 µmであるが、大きな粒子も多数混在していた。回転数を12,000 rpmとすると平均粒子径はあまり変化しなかったが、回収率は低下した。これは回転数を下げたため、大きな粒子ができ、乾燥しないうちチャンバー

内壁に付着したためであった。そこで、乾燥を早めるために温度を 180 から 220 へ上げたが、回収率の改善は認められなかった。しかし、粒度分布はシャープなものとなった。よって、回収率から判断すると、ディスクの回転数 20,000 rpm、入り口温度 180 、出口温度 100 (Lot.1) が最適条件であることがわかった。

つぎに、検討した 3 条件で、低濃度 (最終作製理論濃度 : 0.5 $\mu\text{g/g}$) について検討した。条件は同様であり、平均粒子径は 10 $\mu\text{g/g}$ のときとほとんど変わらず、各ロット間で大きな差はなく、平均粒子径は Lot.1 で 56.82 μm 、Lot.2 で 56.41 μm 、Lot.3 で 54.43 μm となった。これらの粒子には 50 μm 以下の造粒した粒子と 100 μm 以上の溶解せず懸濁した米粉が混在していることが図 3 から観察される。作製された米粉試料の生成過程は異なることから、濃度分布に差があるのではないかと考えた。そこで、もし、均質であれば最終作製理論濃度になるはずであることから、それぞれのロットについて 10 $\mu\text{g/g}$ と 0.5 $\mu\text{g/g}$ から $n=5$ でサンプリングし原子吸光光度計で測定した。カドミウムについては、いずれの濃度においても、また、各ロットでも理論値に近い均質な米粉試料が作製できることが確認できた。一方、鉛においては、10 $\mu\text{g/g}$ ではほぼ理論値通りにできたが、0.5 $\mu\text{g/g}$ は約 20~30% ほど理論値より大きくなった。これには、コンタミネーションが疑われるが、米粉のブランクには鉛は含まれず、作製した容器からの溶出、または作製に用いたスプレードライヤからのコンタミネーションが考えられた。その結果、今回使用したスプレードライヤ装置は我々の使用前に、セラミッ

ク材料であるチタン酸ジルコン酸鉛の使用が確認され、微量のチタン酸ジルコン酸鉛由来であると推測された。これについては、今後確認する予定としている。しかしながら、今回のスプレードライヤによる米粉試料作製は技能試験プログラム用試料として使用できることが示された。次に、作製された米粉試料は平均粒子径が約 50 μm であり、50 μm 以下の造粒した粒子と溶解せず懸濁していた大きな粒子の混合物となっている。先に測定した結果より、理論濃度に一致しており、均質であることが推測されたが、実際、カドミウムと鉛が米粉にどのように分布しているか表面と内部の可視化を試みた。その測定には飛行時間型二次イオン質量分析法 (TOF-SIMS) を用いた。作製した濃度では装置の感度が足りない事より、1%カドミウムと鉛を含む米粉試料を別途作製し、実験に供した。大きさの違う米粉粒子を米粉由来の最も感度の良い成分である $m/z=55$ を指標として分布状態を可視化した。カドミウムは感度が悪く明瞭なイメージは得られなかったが、鉛については、粒子径が異なっても米粉の表面には、均一に分布していることが確認された。米粉試料の内部を観察するために断面を観察した結果、粒子径の違う断面においても、鉛が均一に分布していることが確認された。以上より、スプレードライヤを用いることで、米粉試料に鉛または今回、明瞭には示されなかったがカドミウムが均一に分布していることが確認され、技能試験プログラム用の試料として用いることが可能であることが示された。今後、他の試料に応用する予定である。

4 松田研究分担

1) 二枚貝中オカダ酸群分析技能試験のパイロットスタディ

1)-1 オカダ酸分析の性能確認

国立研究開発法人産業技術総合研究所計量標準総合センターの認証標準物質 CRM-7520-a 3 試料を分析した。結果は、オカダ酸が 0.201 mg/kg、0.202 mg/kg、0.202 mg/kg、ジノフィシストキシン-I が 0.340 mg/kg、0.348 mg/kg、0.349 mg/kg、であった。本認証標準物質の拡張不確かさを含めた認証値は、オカダ酸が 0.205 ± 0.061 mg/kg (0.144 mg/kg ~ 0.266 mg/kg)、ジノフィシストキシン-I が 0.45 ± 0.11 mg/kg (0.34 mg/kg ~ 0.56 mg/kg) であり、定量結果は認証値の範囲にあった。分析結果平均の認証値に対する比は、オカダ酸が 0.983、ジノフィシストキシン-I は 0.768 であった。また、後述する均質性試験結果から推定されたオカダ酸分析の併行精度は RSD として 1.7% であることが確認された。試料にはジノフィシストキシン-I を含んでいないため、均質性試験結果からは精度を推定できず、認証試料分析は回数不足のため、併行精度を確認することはできなかった。

1)-2 試料の均質性評価

作製した試料からランダムに 10 缶を抜き取り、2 回分析した結果を Table 1 に示す。総平均は 0.146 mg/kg であった。この結果を分散分析し、繰り返しの分散と試料間の分散を求め、それぞれから標準偏差を計算した。繰り返し分析の標準偏差は、0.0024 mg/kg であり、相対標準偏差としては 1.7% であった。試料間の標準偏差は 0.0046 mg/kg であった。

The International Harmonized Protocol

for the Proficiency Testing of Analytical Chemistry Laboratories¹⁾に示されている Recommendation 7 及び 8 により評価を行った。試料を 121 で 15 分間加熱した後の、オカダ酸濃度は 0.142 mg/kg 及び 0.145 mg/kg であった。この結果から、試料中のオカダ酸は常温で一年間程度安定と考えられた。確認のため、試料作製の 2 か月後に試料中のオカダ酸の測定を行った。3 缶を測定した結果は、0.144 mg/kg、0.139 mg/kg、0.148 mg/kg (平均 0.144 mg/kg) であった。均質性評価時の濃度(平均 0.146 mg/kg)と有意の差は認められず、試料は安定と判断した。

1)-3 技能試験パイロットスタディ

28 か所の試験所から参加の申し込みがあった。2 か所が国の機関、17 か所が地方自治体の衛生研究所、9 か所が登録検査機関であった。各試験所に試料 1 缶を送付した。分析方法は、各試験所が日常的に行っている方法とした。報告〆切までに 24 試験所から報告があり、その後 1 か月の間に 3 か所から結果が報告され、報告を行った試験所数は 27 となった。オカダ酸群の分析法では、ジノフィシストキシン-I も測定されるが、今回は試料に添加していないため、技能試験における評価対象とはしなかった。

1)-4 参加試験所の評価

参加試験所からの報告値から平均、標準偏差、ロバスト平均、ロバスト標準偏差を計算した。ロバスト平均および標準偏差の計算は algorithm A⁴⁾を用いた。平均値は 0.126 mg/kg、ロバスト平均は 0.127 mg/kg、標準偏差は 0.026 mg/kg、ロバスト標準偏差は 0.028 mg/kg であった。通常の統計量とロバストな統計量はほぼ同じ値であった。

報告値のヒストグラムには、外れ値と考えられるような離れた値が認められないことから、この結果は当然と考えられる。結果において述べたように、このオカダ酸分析技能試験では、z-スコアの計算に、試料の付与値と Horwitz 式から予測される室間精度を用いた。一方、IUPAC/CITAC ガイドでは、参加者が少数(N<30)の場合には信頼性が低いとしながらも、N<20 のとき、ロバスト統計は通常推奨されないと記載されており、今回の技能試験の参加試験所数である 27 において、通常のロバスト統計量の使用も可能と考えられる。報告値全体が 1 つの正規分布に従っておらず、高値と低値の 2 つのグループに分かれている。この状況で正規分布を前提としたロバスト統計量から計算した z-スコアによる評価は、妥当ではないと考えられる。試料の付与値はヒストグラムの中央ではなく、高値側から 2 番目のカラムに相当する位置にあった。このため、z-スコアの多くが負の値となった。試験所数が少ないことに加えて、経験が十分ではない分析においては、参加者報告値から求めた統計量による評価が必ずしも妥当とはいえず、可能であればトレーサブルな値を試料に付与し、これを用いることが重要と考えられる。

2) 実際に動物薬を投与した畜肉を試料として用いる技能試験のための分析法の確立

2)-1 分析法性能確認結果

2)-1-1 検量線

セフチオフル検量線作成用標準溶液 0-10 ng/mL の 7 濃度及び 2.0-40 ng/mL の 5 濃度を測定し、得られた応答値から検量線を作成した。検量線の相関係数 (r^2) は 0.995 以上であった。前者の検量線は未添加試料

の測定に、後者は添加試料の測定に使用した。エンロフロキサシン検量線作成用標準溶液 0.125- 5.0 ng/mL の 6 濃度及び 2.5-125 ng/mL の 6 濃度を測定し、得られたエンロフロキサシン又はシプロキサシン応答値と内部標準の応答値の比から検量線を作成した。検量線の相関係数 (r^2) は 0.995 以上であった。前者の検量線は未添加試料の測定に、後者は添加試料の測定に使用した。

2)-1-2 添加試料による真度と精度の確認

セフチオフル分析法の性能確認結果及びエンロフロキサシン分析法の性能確認結果の総平均と添加量に対する比を真度とした。また、一元配置分散分析を行い、併行精度と室内精度を推定した。これらの分析法の使用目的は、技能試験試料の均質性の確認であることから、併行精度を評価した。セフチオフル分析の併行精度は 6.2%であった。セフチオフル添加量から、Horwitz 式により予想される室間精度は RSD として 16%である。得られた併行精度 6.2%はこの 1/2 以下であり、試料の均質性確認に使用可能と判断された。シプロフロキサシン及びエンロフロキサシン分析の併行精度は 5.5%及び 5.1%であり、添加量から予測される室間精度は 22%であることから、これらの分析も試料の均質性確認に使用可能と判断された。

セフチオフル分析法の真度は 87.7%、シプロフロキサシンとエンロフロキサシン分析法の真度は 77.8%及び 77.5%であり、試料の付与値を決定するための性能としては不十分と判断された。

5 井部研究分担

1) 二枚貝中オカダ酸群分析技能試験のバ

パイロットスタディに供する試料開発

1)-1 オカダ酸の熱安定性試験

121 で 5 分、10 分、15 分間加熱した試料中のオカダ酸群の分析をした。分析は各加熱時間において 2 缶、それぞれの内容物を均質化し、1 試験試料を採取し、オカダ酸濃度を測定した。あわせて未加熱の試料を 1 缶分析した結果から、未加熱試料中のオカダ酸が 0.121 mg/kg、ジノフィシストキシン-I が 0.012 mg/kg であった。5 分加熱時のオカダ酸が 0.149 mg/kg、ジノフィシストキシン-I が 0.013 mg/kg、10 分加熱時のオカダ酸が 0.144 mg/kg、ジノフィシストキシン-I が 0.013 mg/kg、15 分加熱時のオカダ酸が 0.129 mg/kg、ジノフィシストキシン-I が 0.012 mg/kg であった。添加していないジノフィシストキシン-I が検出されたのは、試料作製に用いたホタテガイむき身の自然汚染によるものと考えられた。加熱によりオカダ酸が減少する傾向が確認されたが、15 分間の加熱後も技能試験を実施するにあたり十分な残存が確認されたことから、パイロットスタディ用の試料作製時の加熱条件は 15 分間とした。

1)-2 試料の安定性評価

作製した試料から、製造後 1 ヶ月目と 3 ヶ月目にランダムに 2 缶を抜き取り、それぞれの内容物を均質化し、2 試験試料を採取し、オカダ酸濃度を測定した。1 ヶ月目は 0.147 mg/kg、0.147 mg/kg、3 ヶ月目は 0.152 mg/kg、0.156 mg/kg であった。

1)-3 パイロットスタディ用試料の作製

パイロットスタディ用試料の作製に際し、オカダ酸の添加濃度は平成 27 年 3 月に変更された機器分析法による規制値 0.16 mg/kg を目安にした。高圧下での加熱によるオカ

ダ酸群の減少も鑑みて、0.2 mg/kg の濃度で試料配合を行った。予備試験として実施した加熱時間の検討において、15 分間の加熱後では配合濃度の 64.5%にあたる 0.129 mg/kg であった。一方で、同時に試験をした未加熱試料は配合濃度の 60.5%にあたる 0.121 mg/kg であった。これらから 15 分間加熱後の試料において配合濃度より低い結果が得られたのは、加熱による減少よりも混合時の作業においてロスしたものと示唆された。パイロットスタディ用の試料作成においては、試料の内在性酵素等による分解にも配慮し、混合時に試料のマトリクスであるホタテガイむき身とアナライトであるオカダ酸の常温での接触時間を短くし、混合後直ぐにレトルト殺菌を行った。

5167.0 g の試料原料から 50 缶の試料を得、このうちランダムに 10 缶を抜き取り均質性の評価を実施した。均質性の評価は、本研究の分担課題である「新規技能試験プログラムの開発及び統計学的評価に関する研究」により評価され、技能試験に供するのに適切であると評価された。安定性に関しては、1 ヶ月目は 0.147 mg/kg、0.147 mg/kg、3 ヶ月目は 0.152 mg/kg、0.156 mg/kg であった。3 ヶ月目の 2 試料は高い値側に寄っていることが確認されたが、均質性評価時の 10 試料の 2 併行試験の総平均 0.146 mg/kg \pm 0.00491 mg/kg から 95%の信頼区間を計算すると 0.136 mg/kg ~ 0.156 mg/kg であり、95%の信頼区間内に納まっており、t 検定の結果からも有意な変動は確認されなかった。

2) 実際に動物薬を投与した畜肉を試料として用いる技能試験のための試料開発

2)-1 投与した動物用医薬品の各部位への分布および残留量の確認

投与した動物用医薬品が豚の筋肉中へどのように分布したかを確認したところ、エンロフロキサシンのウデの値は 2.4 mg/kg、2.6 mg/kg、ロースの値は 2.6 mg/kg、2.7 mg/kg、モモの値は 2.8 mg/kg、2.7 mg/kg であった。試験数は少ないが、ウデ、ロース、モモの結果から屠殺の約 6 時間前に薬剤を投与した試験区 2 では、薬剤が全身に均等に分布していることが確認された。一方、セフチオフルはすべての部位から検出されなかった。これは投与されたセフチオフルが即時体内で代謝され、代謝産物のデスフロイルセフチオフルの状態で残留しているためと考えられた。

2)-2 粉砕処理による動物用医薬品の残留確認

薬剤投与後 24 時間の筋肉においては、粉砕処理の有無に関わらず、セフチオフルは検出されない、もしくはごく微量検出された試料が一部あるのみで均質性の評価までは行えなかった。一方、エンロフロキサシンは投与後 24 時間の試料においても残留が確認された。その残留量は未粉砕の区で総平均 0.152 mg/kg、3 分間粉砕の区で総平均 0.136 mg/kg であった。薬剤投与後 6 時間の筋肉においては、未粉砕の区でエンロフロキサシンが総平均 2.512 mg/kg、セフチオフルが総平均 0.141 mg/kg、3 分間粉砕の区ではエンロフロキサシンが総平均 2.451 mg/kg、セフチオフルが総平均 0.163 mg/kg であった。各試験区の結果を分散分析し、繰り返し分析の分散と試料間の分散の計算結果から、均質性評価に用いた分析法の精度および試料の均質性の評価は、IUPAC により発表されている The International Harmonized Protocol for

the Proficiency Testing of Analytical Chemistry Laboratorie の Recommendation 7 及び 8 により行った。今回の検討では投与後 24 時間、6 時間の区においても 3 分間粉砕した場合のみ均質と判断され、粉砕試料のみ技能試験に適切と評価された。豚頸部の筋肉中に投与されたエンロフロキサシンおよびセフチオフルは投与後 6 時間以内に全身の筋肉中にほぼ均等に行きわたることが確認された。セフチオフルに関しては、投与後 6 時間の試料からでも、セフチオフルとしては検出されず、代謝物であるデスフロイルセフチオフルとしてのみ検出された。筋肉への残留量については、3 mg/kg の割合で投与したエンロフロキサシンが 6 時間後で投与量の 82.7%にあたる総平均 2.482 mg/kg、24 時間後では投与量の約 9.6%にあたる総平均 0.144 mg/kg であった。2 mg/kg の割合で投与したセフチオフルは 6 時間後で投与量の約 7.6%にあたる総平均 0.152 mg/kg、24 時間後では検出されなかった。本研究に使用したエンロフロキサシン、セフチオフルの休薬期間はそれぞれ 14 日間、3 日間と定められていることから、残留量については妥当であると考えられる。今年度の結果から、技能試験のパイロットスタディを行うための動物用医薬品の試料としてはエンロフロキサシン、セフチオフルを投与後 6 時間で屠殺した個体のロース肉を 3 分間均質化処理したものが最適であると考えられた。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) Yarita T., Otake T., Aoyagi Y., Takasaka N., Suzuki T., Watanabe

I: Comparison of assigned values from participants' results, spiked concentrations of test samples, and isotope dilution mass spectrometric results in proficiency testing for pesticide residue analysis, *Journal of AOAC int.*, *in press*

2. 学会発表

特になし

F. 知的所有権の取得状況

なし

平成 29 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食品部

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が規定されている。これら組織(試験所；testing laboratory)で実施される検査(あるいは検査等)への信頼を得るために、「業務管理要領」と一般に呼称されるようになる文書が平成 8 年に通知された。現在も、品質保証を含む取組を本文書に沿って行うことが各試験所に求められている。

本業務管理要領は、試験所の取組、特に技術的な部分での取組に関する当時の標準的かつ国際的な文書であった ISO/IEC Guide 25 を骨子とした。しかし ISO/IEC Guide 25 が廃止され、マネジメントシステム規格である ISO 9001 の要素を大きく取り入れ ISO/IEC 17025 が 1999 年(平成 11 年)に発行された後も、業務管理要領の大幅な改定は行われていない。なお、ISO/IEC 17025 はその後 2005 年と 2017 年にも改定されている。これらのことを歴史的な背景として、発出当時は国際的にも整合した状態にあった我が国の試験所における取組が少なくとも国が発出する文書という点において、現在では世界から乖離してしまっていると言わざるを得ない。乖離状態にあることは、国内はもとより諸外国から見た場合にも、検査への信頼が得られず、本来その必要のない疑いの目が検査結果に向けられるきっかけにもなりかねない。

本研究では、法に基づく検査を実施する試験所における活動の基礎となるマネジメントと品質保証への取組について、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、業務管理要領に代わる新たな文書の開発を目的に検討し、案文を作成した。

また、当時の各組織

研究分担者 松田 りえ子 公益社団法人 日本食品衛生協会

荒木 恵美子 前 東海大学海洋学部

森 曜子 公益社団法人 日本食品衛生協会

杉本 敏明	一般財団法人 日本食品分析センター
井上 誠	公益社団法人 日本食品衛生協会
菊川 浩史	一般財団法人 食品分析開発センターSUNATEC
山川 宏人	(株)日清製粉グループ本社 QE センター
宮下 隆	キユーピー(株)品質保証本部食品安全科学センター
正田 聖二	株式会社ハウス食品分析テクノサービス
石渡 智	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
石井 里枝	埼玉県衛生研究所
井部 明広	実践女子大学

A . 研究目的

食品衛生法(法律第 233 号、以下、法とする。)により、食品の製造基準若しくは成分規格が定められている。法の第 11 条により食品若しくは添加物の、第 18 条により器具若しくは容器包装の製造基準若しくは成分規格が定められる。さらに、第 10 条により、定められていない添加物を使用した食品の、第 6 条により不衛生な食品又は添加物の、第 16 条により有害有毒な器具又は容器包装の販売は禁止されている。さらに、第 8 条により特定の食品の、また第 17 条により特定の器具及び容器包装の販売・製造・輸入等が禁止されている。これらの法による規制は、法の第 1 条に掲げられた「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」という目的を達成するための措置である。しかし、製造基準や成分規格を法により定めるだけでは、規制の実効はない。基準や規格に適合する内容で、食品等が製造・販売・流通等

していることが確認されて初めて実効を持つに至る。この確認、すなわち成分規格等への適合を判定するための行為が検査である。後述するが、検査は、サンプリング、分析、判定の 3 つの要素から構成される一連の行為である。

法の第 25 条では、それぞれ第 11 条及び第 18 条によって成分規格が定められた食品若しくは添加物と器具又は容器包装(以下、食品等とする。)を対象とし、検査によって適合が認められなければ販売等してはいけないとしている。また第 26 条では、第 6 条、第 10 条、第 11 条、第 16 条、第 18 条による規格等に適合しない食品等が、発見された後も引き続き適合しない恐れがあり、必要と認められる場合には、事業者等に検査の実施を命令することができるとしている。さらに第 28 条では、サンプリング、分析、そして判定を要素とする「検査」だけではなく、営業場所等に立ち入って検査すること(臨検)並びに、「検査」の

ためにサンプルを無償で収去させることができるとしている。第 8 条と第 17 条に規定される特定の食品等の販売・製造・輸入等の禁止措置は、第 26 条と第 28 条に規定される検査の結果を要素に判断される。命令により実施されること(命令検査)や、収去を伴い実施されること(収去検査)といった性質の違いから呼び分けられることもあるが、基本的には成分規格への適合を判定する行為が法による検査であり、法上は「製品検査」と呼称されている。(第 3 条によって食品事業者の責務の 1 つとして自主的に実施する検査(自主検査)への言及がある。しかし、これはその用語の通り、事業者が販売等を行おうとする食品等について自主的に実施する検査について言及したものであり、前述の製品検査とは明らかに性質が異なる。事業者らが実施する自主検査においては、製品検査を念頭に置いたより厳しい判定水準がおかれてしかるべきであろう。)

さらに法は、製品検査を実施するための施設として、第 29 条により国及び都道府県に対して、検査施設の設置を求めている。一部の検査は、保健所を設置する市及び特別区においても実施されることが想定されており、当該自治体に対しても検査施設の設置が求められている。以上の国及び都道府県等に設置される検査施設は、食品衛生検査施設と呼称されている。これら食品衛生検査施設に加え、適合条件を満たすことにより登録される検査

施設(登録検査機関)もまた、法によって規定されている。登録検査機関に対しては、適合条件の他、様々な規定が設けられていることに加え、第 35 条では、正当な理由がある場合を除いて、遅滞なく製品検査を行わなければならないとされている。

先に言及したとおり、「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」という法の理念のもと、食品等の成分規格設定による規制を実効させるための検証の行為が検査である。その検査が適正に行われなければ、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。検査の適正を証明することができず、そのために検査への信頼が得られなければ、いたずらに消費者の不安を煽ることにもなりかねない。食品の輸出入の観点から言えば、取引相手先国との間での係争のきっかけにもなりかねない。また、係争となった場合に、検査の適正を証明すなわち、証拠に基づき合理的に説明することができなければ、自らの正当性を主張することはできない。法によっても、この適正な検査の重要性が認識されており、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取組の実施が求められている。また取組の一部として、組織内に専任部門を設置することも求められている。

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の信頼性確保を目的に、平成 8 年に発出された文書が「業務管理要領」であり、現在も、本文書に沿った取組が各試験所に求められている。業務管理要領は、試験所における分析結果の品質保証における技術的な必要事項を中心にまとめられた、当時の標準的かつ国際的な文書であった ISO/IEC Guide 25(General requirement for the competence of calibration and testing laboratories)の内容を基本としている。しかし ISO 9001 の発行に併せて ISO Guide 25 が廃止され、技術的な要素に加えてマネジメントの要素を大きく取り入れた ISO/IEC 17025(General requirements for the competence of testing and calibration laboratories)が 1999 年(平成 11 年)に発行された後も、業務管理要領の本質的な改定は行われていない。なお、ISO/IEC 17025 はその後 2005 年と 2017 年にも改定されている。これらのことを歴史的な背景として、発出当時は国際的にも整合した状態にあった我が国の試験所における取組が、少なくとも国が示す文書においては、現在では世界から乖離してしまっていると言わざるを得ない。品質保証に関する認知度が低く、技術的な取組への理解が不十分であった当時の状況に鑑みれば必要なことであったにせよ、業務管理要領によって試験所の取組に関する細則あるいは具体的事項が定められることにより、本来それに限ることのできない食品分析分野における試験所の取組が、限

定された結果として、不十分な状態にとどまってしまっているという意見も聞かれる。全ての試験所が同じように取組むことができるとは限らないが、少なくともより高い水準で取組み、国際的にも整合しようとする努力が妨げられてはいけない。さらに、定められた細則や具体的事項を遵守することのみが試験所に求められる取組であるとの理解があるとするれば、その理解を改めることが、現在における国際的に認められる試験所の取組ひいては、検査への信頼を得るために不可欠である。試験所に必要とされる取組について、現在国際的にも整合した状態にある考え方を取り入れ、業務管理要領は改定されるべきである。

本研究では、法に基づく検査を実施する試験所における品質保証を含む取組を、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、業務管理要領に代わる新たな文書の開発を目的とした。

B. 研究方法

業務管理要領の改定案(以下、ガイドライン案とする。)を開発するに当たり、まず、食品衛生法(以下、法とする)及び、食品衛生法施行規則(以下、施行規則とする)を調べ、法の規定する検査(以下、検査とする)及び、その実施施設(あるいは組織)となる試験所について整理した。整理した結果は、「A. 研究目的」の項にまとめた。

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)を調べ、国際的に認められる試験所に必要とされる能力について整理し、特に検査を実施する試験所に必要とされる能力について抽出した。ISO/IEC 17025-2017についても調べ、2017年に行われた改定をガイドライン案の作成においてどの様に考慮すべきか検討した。

試験所の能力への国際的な要求また、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。

業務管理要領と呼称される文書を別紙として示した、2通の厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課長通知(「登録検査機関における製品検査の業務管理について」「食品衛生検査施設における検査等の業務管理について」)を調べ、ガイドライン案の開発における現行業務管理要領の活用を検討した。

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ガイドライン案を別添として示す。ここでは、開発にあたり行っ

た考察を中心に述べる。

1) ガイドライン案が整合すべき文書

ISO/IEC 17025は、試験・校正機関がその能力を示すために満たすべき必要事項を一般的な内容としてまとめた文書である。様々な産業における試験・校正において重要な役割を担っており、後述する認定の仕組みとともに、輸出入を含めた産品流通の裏付けとなる検査を実施する試験所の取組を示した文書として、分析結果の品質保証等の分野においても活用されている。

食品分析の分野においても、輸出入時検査を実施する試験所が満たすべき能力への要求を示したCodexガイドライン(CAC/GL 27)において中心的な役割を担うなど、ISO/IEC 17025は、試験所の能力(試験所が必要とされる能力を有することを証明するための取組)に関する国際整合の基礎とされている。なお、CAC/GL 27中では、「Compliance with the general criteria for testing laboratories laid down in ISO/IEC 17025」という表現により、ISO/IEC 17025に即した取組を実施するすなわち、ISO/IEC 17025に準拠した試験所であることが要求されている。さらに、CAC/GL 27を開発したCodex分析・サンプリング法部会(CCMAS)では、試験所がISO/IEC 17025に準拠していることが当然のこととして扱われる。ISO/IEC 17025の必要事項を満たした試験所であることの第三者認定を前提として議論されることすらある。実際に、CCMASが開発した分析結果に関連して生じた係争を解決する

ためのガイドライン (CAC/GL70)では、ISO/IEC 17025に準拠した試験所によって得られた分析結果であることが、係争解決のための前提事項の1つである。つまり、ISO/IEC 17025に準拠していない試験所から得られた分析結果では、係争解決の手続きを進めることすらできない。各国政府系の試験所がISO/IEC 17025に基づく認定取得を進めている点からも、ガイドライン案は、本文書への整合を基本として開発されるべきと考えた。

2) ガイドライン案のスコープ

ISO/IEC 17025には、試験・校正機関がその能力を示すために満たすべき必要事項が、一般的な内容としてまとめられている。あくまで一般的な内容としてまとめられているため、ガイドライン案によって求めるべき能力の特定と具体化のために、スコープを明確にする必要があった。

試験所の活動は、検査に限定されていない。一方で、法に関連する文書となるガイドライン案は、業務管理要領の改訂案であることから、その対象は、法に基づく検査である。しかし、一般的な認識も含め、検査という用語が様々に解釈されている現状がある。ガイドライン案に沿って試験所が取組を行う際に誤解を生まないようにするためにも、はじめに、検査を以下のように定義した。

「検査とは、ロットから試料をサンプリング(採取)し、サンプリングした試料を分析し、得られた分析結果を食品成

分規格の値と照らして適合若しくは不適合の判定を下すまでの一連の行為をいう」

この定義は、CAC GL 83に示された、国際的な食品貿易におけるサンプリングと試験の使用原則の1つとされている下記の原則(原則2)に従っている。

「Principle 2: Components of a product assessment procedure

Sampling and testing of food in trade to assess whether the food meets specifications involves three components, and all three of these should be considered when an assessment procedure is selected:

- Selection of samples from a lot or consignment as per the sampling plan;
- Examination or analysis of these samples to produce test results (sample preparation and test method(s));
- and
- Criteria upon which to base a decision using the results.」

このように定義される検査あるいは、判定を除いたサンプリングと分析を実施する施設(施設を運営する組織)として、法の第33条に示された要件への適合をもって登録される機関(登録検査機関)がある。さらに、国及び都道府県に対しては、法の第29条よって、検査を実施する施設(食品衛生検査施設)の設置が義務づけられている。

これら2つの施設あるいは施設を運営する組織の性質の違いを考慮したものと想像されるが、現在の業務管理要領は、その対象を登録検査機関と食品衛生検査施設とに分け、2通の通知によ

って示されている。しかし、検査を実施する施設あるいはそれを運営する組織として、保有しかつ証明すべき能力には違いがない。異なる背景を持つ施設あるいはそれを運営する組織であっても、定義した検査の目的達成のために求められる能力には違いがないことを明確にするために、上記した2つの形態の施設を試験所と定義し、ガイドライン案の対象とした。なお、先述の通りではあるが、国が試験所に対し、能力の証明を要求する範囲は、検査に該当する活動に関連する範囲に限られることを強調しておく。

3) ガイドライン案の構造

国際的に整合した内容のガイドライン案とするためには、ISO/IEC 17025の必要事項(requirements)が必要事項とされることの理由・考え方を失わせることなく、示され方と併せて確実に反映されるようにしなければならない。そのようなガイドライン案に沿って取組まなければ、CAC/GL27により求められる「ISO/IEC 17025に準拠した試験所」であると主張することは難しい。

ISO/IEC 17025は、2017年11月に最新版(ISO/IEC 17025-2017)が発行された。この最新版においても、旧版(ISO/IEC 17025-2005)により示されていた必要事項は、実質的に変えられることなく維持されている。しかし、文書全体として、他のISO規格との構造の整合が図られた。文書構造の整合の結果として、試験所における取組が一連のプロセスとして記述されている。また、様々な

分野における利用また、それら分野ごとの特異な事案を包含することを考慮した結果であると想像するが、旧版に比べ記載内容がより理念的となった。さらに、ISO/IEC 17025は、様々な分野において利用される一般的な文書であるため、挙げられている必要事項の全てが、どの分野においても適切な必要事項となるわけではない。分野を問わず共通の必要事項がある一方、特定の分野に限定して必要とされる事項もある。例えば、校正機関に対する必要事項は、通常の実験所の必要事項としては適切でない。このことを概念図に示す(図1)。ガイドライン案の開発においては、先述の検査の定義に沿って、それを実施する試験所の活動のプロセスの段階とその進行順を考察した。その上で、検査という目的に応じたより具体的ではあるが限定的でない記載となるような、各段階に対する必要事項を検討した。先に述べた理由から、ISO/IEC 17025に必要事項として挙げられていても、意図してガイドライン案に含めなかった事項もある。著作権にも留意し、これまでに述べた考察を踏まえかつ、ISO/IEC 17025への整合を失わないよう配慮しながら、相当の部分を作成した。

現行の業務管理要領に示された細則あるいは具体的事項は特に技術的な内容が詳細であり、ガイドライン案に示した必要事項を満たすための取組の一部として有効である。特に細則には、自ら登録をする登録検査機関に対し、登録を認める国による指示という性質

が含まれていると想像する。そのため、国により指示がされるのであれば、その指示に従った取組を行う義務が登録検査機関にはあると解釈することもできる。国が定めた細則から逸脱することなく試験所が活動することをもって、能力の達成を担保しようと考えことは、1つの方法論として成立する。医薬品分野等における Good laboratory practice (GLP)の制度は、まさにこのような方法論の実践である。ただし、極めて高度に特定され、設計され、生産から摂取までが管理されている医薬品だからこそ採用することのできる方法論でもある。食品は医薬品と異なり、多様であることが価値にもつながる。例えば、リンゴには多様な品種がありその大きさやそこに含まれる成分等は多様である。天候等の影響を受けるために、医薬品に求められるような極めて高度な生産管理は不可能であり、その結果として、個々の食品はさらなるバリエーションを持つ。さらに検査項目となる化学物質等の数も膨大である。食品分野における試験所は、上記のような多様な食品と膨大な数の検査項目との組み合わせを網羅して活動する。時には、予測することのできない、災害や事件に応じた、緊急的な活動を求められることもある。この食品分野における試験所の活動に比べれば、医薬品分野における試験所の活動は限られている。そもそも、GLPの制度は、特定の医薬品の承認以前に取得されるデータの品質保証に関連して発展してきた。医薬品分野においては、試験所の活動

が限定されているからこそ、GLPという制度が有効となる。これに対し、活動を限定することが困難な食品分野の試験所の取組の全てに細則を定めることは現実的に不可能である。従って、現行の業務管理要領に示された細則や具体的事項は、試験所に求められる取組の一部であり一例であると捉えなおすことが適当である。

現在、国際整合を目指すべきISO/IEC 17025の基本的な精神は、必要事項を達成するために、活動に応じた取組を自ら決め、従い、見直し、必要に応じて改善するための総合的な能力を試験所に求めている点にあると言って良い。仮に細則が取組の全てであると理解されてしまえば、適用することが適切でない活動に適用することで必要事項が満たされず、試験所が生産する産品とも言える分析結果の品質が損なわれるかも知れない。また、本来的に必要な適切な取組を検討するための原動力が失われるかも知れない。簡単に言えば、細則に沿った取組だけを行う試験所に対して、ISO/IEC 17025に準拠していると言うことは難しい。また、細則や具体的事項に厳密に従うことに意識と労力が集約されることが、結果として、試験所の活動を硬直化させ能力の向上を阻害することにもなりかねない。さらにその阻害が、より高い水準で国際的な整合を果たし、自らの能力を証明しようとする試験所の活動の障害となっはいけない。

結論として、現在の業務管理要領に示された細則や具体的事項は、試験所

が自らの取組を決める上での参考とされることを意図し、ガイドライン案の別添とした。従って、ガイドライン案は大きく、本文と別添からなる構造をもつ。そのほか、必要事項の正確な理解に不可欠であることから、国際整合に留意し、用語の定義を示した。また、開発の途中であるが、品質保証の実践に係る、内部品質管理と技能試験への取組かたについても次年度以降、まとめる予定である。図2に、ガイドライン案の構造を示す。

3) ガイドライン案に含まれる新たな要素

ガイドライン案では、試験所あるいはそれが属する組織におけるマネジメントシステムの構築とマネジメントレビューが必要事項として新たに加えられた。これらは現行の業務管理要領には含まれていない要素であり、大きな変更となる。現行の業務管理要領が基礎とするGuide 25の策定当時は、以後マネジメントシステムと呼ばれるようになった概念の形成とそれに付随する必要事項の特定が未成熟であった。そのため業務管理要領にマネジメントシステムに関連する事項は含まれていないに等しい。

本研究では、Guide 25 にマネジメントシステム規格であるISO 9001の要素を加えて発行されたISO/IEC 17025に整合する内容でガイドライン案の開発を検討した。マネジメントシステムの構築とマネジメントレビューを必要事項としたことは、その結果として生じた

当然の変化である。また、マネジメントシステムの構築にも不可欠であることから、中心的な役割を果たすトップマネジメントに明確に言及した。さらに法あるいは施行規則にある名称を活用し、マネジメント要員となる検査部門責任者、検査区分責任者、信頼性確保部門責任者の権限と責任、また関係を明らかにした。

前項の「ガイドライン案の構造」においても言及したとおり、細則や具体的事項を示しそこからの逸脱がないことを主として求めるのではなく、試験所が自ら取組を決め、従い、見直し、必要に応じて改善するための総合的な能力を求めるといふ、根底となる考え方の変更も新たな要素である。

4) ガイドライン案の開発に伴うその他の考察

4)-1 ISO/IEC17025認定の取得とガイドライン案に沿った取組との連続性

ISO/IEC 17025に基づく認定は、試験所全体の取組に対してされるのではなく、分析法(分析原理)と分析対象の組み合わせごとにされる。例えば、HPLCによる残留農薬分析に対して認定を取得しても、HPLCによる動物用医薬品の認定は別途取得する必要がある。また、認定の取得及び維持には相当の費用を要することから、全ての試験所が食品分析分野全体を網羅して認定を取得することは現実的に困難であろう。

分析依頼者が試験所の能力を推測する際の目安になることや、認定取得機関間での分析結果の相互利用が可能に

なることなど、認定により得られる利点は多い。しかし、認定が限定された範囲にされることを正確に理解すれば、ある特定の範囲において取得された認定が、試験所が実施する検査に係る取組全ての証明とはならないことが容易に理解できる。そのため、その試験所が実施する検査の全てに適切な取組を求めるのであれば、認定ではなくガイドライン案に沿った取組を求めることが妥当であると考えられる。もちろん、取組の結果として認定が取得されることには矛盾がなくむしろ、推奨されるべき事でもある。そのため、ガイドライン案に沿った取組と認定取得とが齟齬なく、効率的、効果的に連続可能な状態にあることが望ましい。ガイドライン案ではこの連続性についても配慮した。

4)-2 ガイドライン案に沿った試験所であることを明確にすることの効果

国がガイドライン案に沿った取組を通じてISO/IEC 17025への準拠を試験所に求めていることを明確にすることにも大きな効果が期待される。具体的な方法としては、ガイドライン案において「本ガイドライン案はISO/IEC 17025を基礎とし、食品衛生法に基づく検査の目的に応じて作成された」と宣言することが考えられる。このように宣言することで、第一に、取組に対する試験所の理解や意識付けが明確になるという効果が期待される。第二に、下記する、試験所により実施される取組の適正の程度が適切に評価されることと

対をなすことで、試験所の能力が客観的に評価され、輸出入時における輸入(輸出)先国を含む検査の関係者から、試験所の能力に関する疑義が呈される可能性が低くなる効果が期待される。

試験所により実施される取組の適正の程度は、第一に組織内で実施する内部監査(信頼性確保部門による査察)によって、第二に外部監査(外部の第三者機関による査察)によって評価され、必要な場合には改善が求められることになる。登録検査機関については、登録を所掌とする外部機関(厚生労働省の部局)による適切な査察により、認定に相当する評価がされていることも、国として積極的に説明すべきであろう。食品衛生検査施設については、外部機関による査察に相当する評価は行われませんが、内部監査員の養成に国が協力し資格を与えるなどして、可能な限り客観性を高めた、査察あるいは認定に相当する評価が行われるよう、その仕組みについて今後検討する必要があるだろう。

施行規則の改正に関しても、後に言及する。

4)-3 ガイドライン案を実効させる上での法、特に施行規則との整合

ガイドライン案が対象とする試験所のうち登録検査機関に対しては、適合条件の他にも法により様々な規定が設けられている。また、ガイドライン案における必要事項に関連する事項が、施行規則により規定されている。一方の食品衛生検査施設に対しては、施行

規則により具備すべき施設や設備が規定されている。また同じく施行規則により、登録検査機関と同様に各種規定が示されている。

ガイドライン案においては、ISO/IEC 17025に整合させるため、試験所がその活動を自らマネジメントするとともに、具体的な取組もまた自ら決定し、管理し、見直し、必要に応じて改善する能力を持つことを必要事項としている。しかし、対象となる試験所が実施する検査が法を根拠とすることを考慮すれば、それに付随する取組を示した法及び施行規則による規定並びに指示には基本的に従うべきと考える。ただし、技術的な必要事項を満たすために実施される取組の一部については、その合理性が示されることを条件に、当該試験所の活動に対してより適切な取組となるよう、その内容の変更を認めることが、国際的な整合の観点、また食品分析の多様性、さらに試験所に求められる能力の獲得と向上の観点やその結果となる妥当な分析結果取得の観点から必要なことと考える。

4)-4 施行規則において使用される用語の国際的に定義された用語からの乖離

現在の施行規則では、国際的に整合しない用語が使用されている。例えば、「内部点検」、「精度管理」、「外部精度管理調査」が該当する。ガイドライン案では、ISO/IEC 17025に該当する項目がないことを主たる理由とし、また試験所に求められる取組を明確化するためにも「内部点検」を削除し、代わり

に「内部監査」を必要事項の1つとした。また「外部精度管理調査」の用語は「技能試験」に置き換えた。ガイドライン案において、精度管理に該当する用語はない。試験所内で行われる分析結果の品質保証に係る取組の1つに「内部品質管理」があり、ガイドライン案でも必要事項の1つとしている。しかし我が国において、この活動は「内部精度管理」と呼称されてきている。「精度管理」の用語について施行規則では、「検査に従事する者の技能水準の確保その他の方法により検査の精度を適正に保つことをいう」と注釈が付されている。しかし、現在国際的には、「検査の精度」に該当する概念がない。この用語は、サンプリングや分析を通じて得られる分析結果の正常な変動範囲を踏まえ、許容されうる誤りの判定の確率を超えずに、検査が実施されることを指すものだろうと推測される。しかし、概念がなく用語も定義されていないことから、様々な解釈を生じる(すでに生じている)可能性が高い。さらに、ガイドライン案においては試験所による(試験所が提供する)教育を受け、技能が十分であることが確認された要員に業務を行わせることを必要事項の1つにしている。一義的に要員の技能が求められるのではなく、技能を有する要員を養成し業務に組み込むかの判断をする能力が、試験所に必要な能力である。「その他の方法」は抽象的な表現であるが、そもそも試験所に必要な能力の全て、あるいはそれらの発揮を指すのであろう。いずれにせよ、ガイドライ

ン案では、用語も国際的に整合させたため、施行規則中で使用されている用語との間で乖離が生じている。この乖離を原因とする混乱をさけ、試験所が確実な用語認識に基づき国際領域からの知識も入手し、自らが実施すべき取組への理解をさらに深め能力を向上させるためにも、施行規則中で使用される用語は修正されるべきと考える。

4)-5 施行規則の改正に関する提言

現在の業務管理要領と施行規則との関連を考察する過程において、1つの課題が明らかとなった。業務管理要領は、施行規則の第37条に関する具体的事項あるいは第40条により言及されるその他業務の細則を定めることを意図した文書であると考えられる。また、施行規則は、その内容から、Guide 25に基づいていると考えられる。法の第35条は、「登録検査機関は、公正に、かつ、厚生労働省令で定める技術上の基準に適合する方法により製品検査を行わなければならない」としており、施行規則に基づく、すなわちGuide 25に基づく試験所の取組を命じている。従って、法により国際的に整合した取組を試験所に命じるためには業務管理要領だけではなく、施行規則の改正が必要と考える。

4)-6 試験所が実施する取組の適正の評価と改善のための指示

ガイドライン案に沿って、各試験所はその活動に応じた取組を自ら決定するとともに実施し、管理し、見直すこ

とになる。この一連の取組が適正であることが確認され、適正でない場合には適切な修正が指示され、その指示に基づく改善がされて初めて、試験所の能力が向上し、国際的に整合し認められる水準に達する。達した水準を少なくとも維持するためには、上記の継続が不可欠である。試験所の取組とその適正の確認、必要に応じた改善と継続のための仕組みとしては、ガイドライン案があるだけでなく、先に言及した通り、そこに示された内部監査が効果的に機能するように人員を養成することまた、登録検査機関に対しては外部機関が監査を実施することが必要となるだろう。法の第47条に基づき、厚生労働省(の部局)の職員が、登録検査機関を監査する。この外部監査においては、従前のように、細則からの逸脱等を主に確認するだけでなく、取組の適正を試験所が取得する品質管理データ等も踏まえて総合的に判断することが求められる。認定の取得になぞらえるならば、日本適合性認定協会等の認定機関が実施する審査に相当する内容での評価が必要となる。認定機関とは違い、厚生労働省による外部監査では、不適切な取組を行う試験所に対して改善を指示することになる。ガイドライン案に沿った試験所による適正な取組とその監査が揃って一組となり、国全体として国際的に整合した、すなわち国際的に通用する試験所の管理がされた状態を達成することができる。

E. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

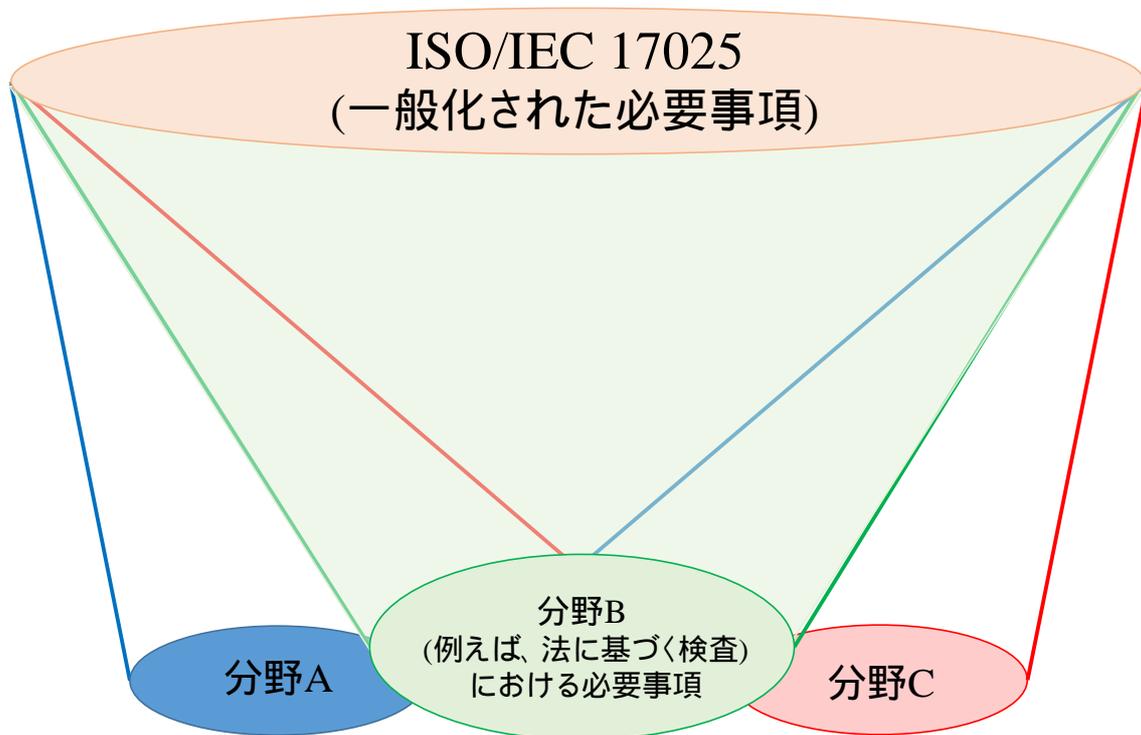


図 1 特定分野における ISO/IEC 17025 の活用
(当該分野における必要事項の抽出)

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

- | | |
|--------------------|------------------|
| 1. 趣旨 | 3.3 記録の管理 |
| 2. 本ガイドラインの対象 | 3.4 予防活動 |
| 3. マネジメント上の必要事項 | 3.5 内部監査 |
| 3.1 組織 | 3.6 マネジメントレビュー |
| 3.1.1 マネジメントシステム | 3.7 是正活動と改善 |
| 3.1.2 トップマネジメント | 3.8 不適合となった業務の管理 |
| 3.1.3 信頼性確保部門責任者 | 3.9 疑義申し立てへの対応 |
| 3.1.4 検査部門責任者 | |
| 3.1.5 検査区分責任者 | |
| 3.2 文書の管理 | |
| 4. 技術上の必要事項 | 5. 結果の報告 |
| 4.1 要員 | 6. 能力の査定 |
| 4.2 施設及び環境の条件 | |
| 4.3 設備 | |
| 4.4 役務及び物品の購買 | |
| 4.5 方法の選択 | |
| 4.6 方法の妥当性確認と検証 | |
| 4.7 サンプリング | |
| 4.8 試料の取り扱い | |
| 4.9 測定トレーサビリティ | |
| 4.10 測定の不確かさの推定と評価 | |
| 4.11 分析結果の品質の保証 | |
- 用語の定義
別添
・各部門あるいは区分責任者が実施する業務
・技術上の必要事項を満たすための各種管理の例
・分析結果の品質保証への取組例
1. 内部品質管理への取組例
2. 技能試験あるいは試験室間比較試験への参加

図 2 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

1. 趣旨

「本ガイドラインは、食品衛生法（以下「法」という。）に基づく検査への信頼を得るために不可欠な、検査を実施する機関（以下「試験所」という。）に必要とされる能力、並びに検査において試験所が得る分析結果の品質保証への取組の基本的な考え方と例を示すものである。本ガイドラインに示す試験所に必要とされる能力は、当該分野における国際的な標準規格（ISO/IEC 17025）を基礎としている。また、分析結果の品質保証への取組例についても同様に、各分野における国際的な標準規格を基礎としている。

試験所は、本ガイドラインに示す内容も踏まえて組織を構成し、構築したマネジメントシステムに沿った運営を行う。また、自らが実施するサンプリングや分析等の活動に応じて、より適した分析結果の品質保証への取組を熟慮し実践する。分析結果の品質保証への取組の結果として蓄積するデータの解析結果も踏まえ、マネジメントシステムの有効性を維持するために、定期的なレビューと必要に応じた改善を行う。それら一連の取組を適正に実施することにより、妥当な分析結果を得て提供する能力を証明し、第三者への合理的な説明を可能にすることで、検査への信頼を得ることへの責任を果たす。

注：本ガイドラインによる記載がなくとも、必要な場合には ISO/IEC 17025 による一般必要事項(general requirements)を満たすべきである。試験所の活動に応じて、必要となる能力は異なる。本ガイドラインに挙げられた能力は、あくまで基本として求められる、一般的な能力である。また、分析結果の品質保証への取組は一例であり、自らが実施するサンプリングや分析に応じて、国際的に認められた他の例を使用することもできる。その際、試験所の能力の証明と第三者への合理的な説明を可能にする証拠となる、科学的に特に統計学的品質管理の観点から妥当な内容となっていること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を本ガイドラインの対象とする。

3. マネジメント上の必要事項

以下にマネジメント上の必要事項をあげる。マネジメント上の必要事項を満たすために、各部門あるいは区分責任者が実施するより詳細な業務を別添 2 に示す。

3.1 組織

- (1) 試験所又はそれを一部とする組織は、食品衛生に係る法に基づく検査への責任を果たすために、本ガイドラインが挙げる必要事項を満たし、運営に必要な全ての要素や活動をマネジメントする。
- (2) 試験所の組織やマネジメントの構造、組織内の部門や区分間の関係を明確に規定する。この規定には、試験所の運営に係る資源のマネジメントや、文書や記録の管理のマネジメントの他、検査の正確さまた分析結果の品質に影響する技術的な活動のマネジメント、実施又は検証を行う全ての要員の責任、権限及び相互関係を含む。
- (3) 試験所の能力、公平性、判断又は誠実性への信頼を損なうおそれのあるいかなる活動への関与を避けるための方針及び手順をもつ。

3.1.1 マネジメントシステム

運営に必要な全てのマネジメントを要素として適切なマネジメントシステムを構築し、実施し、維持する。マネジメントシステムの有効性に影響する問題につながる可能性のある潜在的な原因は、事前に特定しておくことが望ましい。また、特定するだけでなく、問題となる可能性を減らすための行動計画を作成し、実施しその効果をモニターすることが望ましい。そのために、要員の配置や文書の管理といった組織や事務的な業務の見直しの他、分析結果の品質保証に関わる各種データの分析が必要になる。

- (1) マネジメントシステムは、トップマネジメントの下に信頼性確保部門責任者、検査部門責任者、検査区分責任者を配して構築し、実施する。これらの要員は、各々が責任と権限とをもつ範囲においてマネジメントの責任者として、互いに連携し、マネジメントシステムの実施、維持及び改善を通じ、マネジメントシステム又は検査の手順からの逸脱の発生を発見し、その逸脱を防止又は最小化するための活動を指揮する。
- (2) マネジメントシステムの対象範囲には、試験所の恒久的施設、恒久的施設以外の場所又は関連の一時的若しくは移動式の施設において行われる活動を含める。
- (3) トップマネジメント、信頼性確保部門責任者、検査部門責任者、検査区分責任者の業務を代理する者をあらかじめ指名することができる。

3.1.2 トップマネジメント

試験所又はそれを一部とする組織の最高責任者をトップマネジメントとする。登録検査機関においては代表権を有する者とする。自治体等の食品衛生検査施設にあってはその長とすることが考えられる。

- (1) トップマネジメントは、試験所の要員が、自らの活動の持つ意味と重要性また、マ

マネジメントシステムに明示した目標の達成に向けた貢献の仕方を認識することを確実なものにする。

(2) トップマネジメントは、要員がコミュニケーションを行う適切な手段が試験所内に確立されていることを確実にする。また、マネジメントシステムの有効性に関して情報交換が行われることを確実にする。

(3) トップマネジメントは、マネジメントシステムの構築及び実施並びに、その有効性の継続的な改善に必ず関与する。

(4) トップマネジメントは、マネジメントシステムの変更を計画し実施する際、そのマネジメントシステムが完全に整った状態で維持されていることを確実にする。

(5) トップマネジメントは、あらかじめ決定したスケジュールと手順に従い、試験所のマネジメントシステム及び検査に係る活動とその結果を定期的にレビュー*し、継続した適切かつ有効な実施を確実にする。また、必要な変更又は改善を導入する。

*マネジメントレビューという。3.6 マネジメントレビューを参照のこと。

3.1.3 信頼性確保部門責任者

信頼性確保部門責任者には、検査への信頼に関わる分析結果の品質に関連するマネジメントが常に実施され遵守されていることを確実にするための明確な責任及び権限が付与される。信頼性確保部門責任者はトップマネジメントに直接接触できる。

3.1.4 検査部門責任者

検査部門責任者は、分析結果に要求される品質を満たし、適正な検査を確実に実現するために必要な技術的な内容とそのマネジメントに関する責任をもち、検査部門を統括する。

3.1.5 検査区分責任者

検査区分責任者は、検査部門責任者の統括の下、検査員を指揮し、検査の実施に関わる試験所の恒久的施設や機器、器具等の管理に責任をもち、

3.2 文書の管理

試験所は、法令、規格、その他の基準となる文書、分析法、検査結果に影響する施設及び環境条件に関する技術的な必要事項をまとめた文書並びに、図面、ソフトウェア、仕様書、指示書及びマニュアルのような、マネジメントシステムの一部を構成する全ての文書を管理する手順を確立し、維持する。

(1) 管理対象とする文書は、ハードコピー又は電子的記録など様々な媒体によってよい。

(2) マネジメントシステムの一部として、試験所の要員に向けて発行される全ての文書は、権限を持つ要員が発行に先立ち確認し、使用の承認を与える。マネジメントシステ

ムに組み込まれた文書について、現在の改訂及び配布状況を識別するためのマスターリスト又は同等の文書管理手順を確立し、いつでも利用できる状態にする。

(3) 次の事項を確実にする文書管理の手順を採用する。

- ・適切な文書の公式版がいつでも利用できる。
- ・定期的に見直し、必要に応じて改訂できる。
- ・無効あるいは廃止となった文書の誤った使用を確実に防止できる。
- ・法令上等の目的などにより撤去せず保存する必要のある無効あるいは廃止となった文書にはその旨が表示され、有効な文書との混同を避け区別することができる。

(4) 試験所が作成した文書には、発行の日付及び/又は改訂の識別、ページ番号、文書の終わりを示す何らかの記号、発行権限を持つ者の名等を含めることにより、個別の識別を可能にする。

(5) 文書を変更する際には、特別の指定がない限り、当該文書の初版を確認した部門や区分において確認と承認を行う。また、実行可能性も踏まえ、以下の事項を検討し実施することが望ましい。

- ・文書中又は付属文書中での、変更又は新しい記述の識別
- ・手書きによる文書の修正が認められる場合には、そのような修正の手順と権限の明確な規定。ただし、修正を反映した正式な文書の再発行は、可能な限り早期に行う。
- ・コンピュータによるシステム中に維持されている文書の変更と管理を規定する手順の確立

3.3 記録の管理

(1) 内部監査やマネジメントレビューの報告、是正活動の内容、検査の実施に付随する技術的な内容を記録として管理する。またこれら記録の他、個々の検査報告書の写しを管理する。これらの管理では、各記録の識別、収集、索引付け、アクセス、ファイリング、保管、維持及び廃棄等の手順を確立し維持する。

(2) 技術的な記録には、要員、サンプリング、施設の環境条件のモニターや制御、機器の校正、方法の妥当性確認や検証の記録や、観察(測定)の原本、監査に必要となる派生データや十分な情報を含める。

技術的な記録とは、検査の実施に伴い、また検査の結果として得られる技術に関連した情報とデータの蓄積である。

(3) 個々の検査に関する記録には、元の条件にできるだけ近い条件での繰り返しを可能とする十分な情報を含める。

(4) 記録は、いかなる媒体によってもよい。しかし、記録が電子的に保管されている場合には、そのバックアップ、及び保護の手順を持つ。さらに、電子的に保管された記録への無許可でのアクセス又は修正を防止する手順を持つ。

(5) 全てを読みやすい内容で記録し、損傷又は劣化の防止及び紛失の防止に適した環境

に容易に検索できる方法で保管する。また保管の期間を決めておく。

(6) 記録に誤りが発生した場合には、それらを削除等することなく、個々の誤りに訂正線を施し正しい値を記入する。訂正を行った要員の特定が可能な署名等を付記する。電子的に保管されている記録であっても、元のデータの消失または変更を防止するために同等の手段を講じる。

3.4 内部監査

(1) 構築したマネジメントシステムに沿って試験所が運営されていることを検証するために、定期的にかつあらかじめ決定したスケジュール及び手順に従って、自らの活動の内部監査を実施する。内部監査では、試験所の運営に必要な全てのマネジメントを対象とする。

(2) 内部監査は、信頼性確保部門責任者の責任において実施する。可能な限り、監査の対象となるマネジメントまた、マネジメントの対象となる活動から独立した要員が実施する。

(3) 信頼性確保部門責任者は、内部監査の記録を維持し、結果の報告書を作成し、トップマネジメント及び検査部門責任者に提出する。

(4) 検査部門責任者は、その責任及び統括する範囲において必要があれば、内部監査の結果を踏まえた是正活動を実施し、それを記録する。

(5) 内部監査は12ヶ月以内に1サイクルを完了することが望ましい。

3.5 是正活動と改善

(1) 各種の方針や手順からの逸脱、それらに関する問題が特定された場合にそれらの是正のために活動するための何らかの方針及び手順を確立する。また、必要な変更や改善を導入し、マネジメントシステムの有効性を継続的に維持する。

(2) 是正のための活動は、問題の根本的な原因を特定するための検討から開始する。根本的な原因の特定に当たっては、問題につながる可能性のある、潜在的な原因(例えば、試料、分析法及びその実施手順、検査員の技量及び教育・訓練の状況、施設的环境、設備及びその校正等の状況、消耗品が挙げられる)の全てを注意深く分析する。

(3) 特定された問題の重大さやマネジメントシステムの有効性への影響を踏まえ、それらに対して適切な程度で是正活動を行う。

(4) 是正活動の検討から生じた必要な変更は全て文書化し、文書管理に組み込む。

(5) 是正活動の効果を確認するため、変更後は特に注意してモニターする。また、変更後に定期的に行われるマネジメントレビューにおいても、特に注意してその効果を確認する。

(6) 問題が重大であり、是正の効果を速やかに確認する必要がある場合には、3.4 に挙げた内部監査の適時実施を確実なものにする。あるいは、是正活動に引き続き、追加の

監査を行うことが望ましい。

3.6 マネジメントレビュー

(1) マネジメントレビューでは次の事項を考慮・検討する。

- ・分析結果の品質に関連する方針及び手順の適切さ
- ・信頼性確保分門責任者や検査部門責任者からの報告
- ・内部監査の結果
- ・是正活動と改善へ有効性
- ・外部機関による審査あるいは監査(実施されている場合のみ)
- ・試験所間比較又は技能試験の結果
- ・検査結果に伴う法的措置の有無(及びその影響の大きさ)
- ・検査(及びそれに伴う業務)の量及び種類の変化
- ・資源の妥当性
- ・要員等による提案
- ・その他、試験所の運営に必要な事項

(2) マネジメントレビューの報告には、マネジメントシステムの有効性、及び試験所の資源や活動等の改善や変更の必要性に関する決定及び活動方針を含める。

(3) マネジメントレビューを実施する典型的な周期は、12ヶ月に1回である。

3.7 不適合となった業務の管理

検査に含まれる各種のプロセスあるいは分析結果の品質が何らかの側面において規定した業務内容に適合しない場合への対応に関する方針及び手順を持つ。この方針及び手順では、以下の事項を確実にする。

- a) 不適合となった業務の管理に関する責任者及び権限者を指名し、必要に応じて業務の中止及び、検査報告書の発行保留を含む活動を確定し実施する。
- b) 不適合の重大さを評価する。
- c) 直ちに修正するとともに、不適合を容認するかの決定を行う。
- d) 必要であれば、検査報告書を回収する。
- e) 業務再開を認める責任を明確にする。

3.8 疑義申し立てや問い合わせへの対応

検査の依頼者からの疑義申し立てや問い合わせに対し、それを解決するためあるいは回答するための方針及び手順を持つ。全ての疑義申し立てや問い合わせの記録並びにそれに対応するために試験所が行った調査及び是正活動、あるいは回答の記録を維持する。

4. 技術上の必要事項*

- (1) 一般に、多くの要因が試験所の実施する分析結果の品質、ひいては検査の結果の適正に影響を与え、信頼性を決定する。
- (2) 個々の検査（の種類や内容）によって、何が要因となり検査の結果の適正に影響を与えるかが大きく異なる。試験所は、検査に係る分析法及び手順の選択や開発、要員の教育や訓練、並びに使用施設や機器の選定及び校正において、これらの要因を考慮する。
*技術上の必要事項を満たすための各種管理の具体例を別添 3 に示す。

4.1 要員

- (1) 試験所のマネジメントに関わる責任者は、特定の設備の操作、分析の実施、分析結果の評価及び検査報告書への署名を行う、全ての要員にその力量があることを確実にする。要員の教育、訓練及び技量に関する目標を設定する。教育や訓練のニーズを特定し、要員に教育や訓練を提供するための方針及び手順を持つ。実施された教育や訓練の有効性を評価する。
- (2) 技量あるいは資格を必要とする業務では、適切な教育や訓練を受け、その経験及び技量により資格があることを認める要員が実施することを確実にする。
- (3) 試験所が、組織に属さない要員を契約等によって使用する場合には、それら要員が監督下に置かれマネジメントシステムに沿って業務を行うことを確実にする。
- (4) 教育や訓練の途中にある要員が業務を実施する場合には、適切に監督する。
- (5) 試験所のマネジメントに関わる責任者は、特定のサンプリングや分析の実施、検査報告書の発行、意見及び解釈の提供並びに特定の設備の操作のために、特定の要員にその権限を与える。
- (6) 検査報告書に含まれる可能性のある意見及び解釈に責任を持つ要員は、実施された検査に関する適切な資格を有し、教育や訓練を受け、経験及び十分な知識を備えていることの他に、次の知識及び理解を持つことが望ましい。
 - ・ 検査された食品の生産や製造に関する知識
 - ・ それら食品の消費並びに消費されるまでの取り扱いに関する知識
 - ・ それら食品に関連した法令に関する知識
 - ・ それら食品の通常の消費に関連して見られる逸脱(規格に不適合となること)の重要性に関する理解

4.2 施設及び環境の条件

- (1) 試験所において検査のため活動に使用される施設は、エネルギー源、照明、環境条件などに限定されることなく、検査の適正な実施を確実にするものとする。
- (2) 試験所は、環境条件が検査結果を無効にしたり悪影響を及ぼしたりしないことを確実にする。
- (3) サンプリングや分析が、試験所の恒久的な施設以外の場所で行われる場合には、特

別の注意を払う。

- (4) 検査の内容や種類に応じて、生物学的滅菌状態、ほこり、電磁障害、放射、湿度、電力供給、温度等に対して相応の注意を払う。
- (5) 両立不可能な活動が行われる隣接区域との間に効果的な分離を施すこと。相互汚染を防止する手段を講じる。
- (6) 検査結果に影響する区域への立ち入り及び当該区域の使用を管理すること。試験所は、個々の検査の状況や特徴に応じて、管理の範囲や程度を規定する。
- (7) 試験所は、良好な整理、整頓、衛生の状況を確実にするための手段を講じる。

4.3 設備

- (1) 試験所は、検査に必要となるすべてのサンプリングと分析に用いる設備を保有する。
- (2) サンプリングと分析に用いられるすべての設備は、必要とされる性能を達成する性能を持ち、かつ検査に適した仕様を満たしていること。仕様を満たしていることを、業務への導入前、また実際の使用前に確認し確実なものとする。設備特に、測定等に使用する機器の特性が分析結果に大きな影響を与える場合には、当該設備の校正プログラムを確立する。
- (3) 権限を付与された要員が設備を操作する。設備の仕様及び保守管理に関する最新の指示書を、担当要員がいつでも利用できる状態にしておく。
- (4) 分析結果にとって重要な設備及びその付属品やソフトウェアは、可能な限り個別に識別する。またそれらの記録を維持する。
- (5) 設備が正常に機能することを確実なものとし、汚染又は劣化を防止するために、安全な取扱い、輸送、保管、使用及び保守計画の手順をもつ。
- (6) 過負荷となった若しくは誤って取扱われた設備や、疑わしい結果を生じる設備、又は欠陥のある若しくは規定の限界外と認められた設備は、業務での使用を停止する。そのような設備を、修理し正常に機能することを確認するまで、使用を防止するための明瞭な区別を行う。仮に、このような正常に機能しない設備を用いた分析が過去に実施されていた場合には、3.7 による手順を開始する。
- (7) 校正を必要とする設備については、適正に校正されていることが確実な設備を使用する。
- (8) 実行可能な場合には、適正な期間での校正に資するよう、校正の状態を示すためのラベル等をつけて設備を識別する。
- (9) 検査の結果を無効にする恐れのないように、設備を保護する。

4.4 役務及び物品の購買

- (1) 試験所は、自らの活動に必要とする役務、機器や試薬及び消耗品等の物品のうち、分析結果の品質に影響を与えるものの選定及び購買について方針及び手順をもつ。物品

については、受け入れと保管の手順をもつ。

- (2) 試験所は、分析結果の品質に影響を与える役務及び物品の購買に際し、それらの役務及び物品が関係する分析等によって規定される標準的な仕様に適合することの確認がされるまでは、使用しないことを確実にする。適合性を確認するために行った活動を記録し維持する。
- (3) 分析の実施に影響を与えない購買を確実にする。
- (4) 上記の役務及び物品の購買文書には、該当品目を記述したデータを含める。

4.5 方法の選択

- (1) 試験所は、全ての検査に関する活動に対し適切な方法と手順を選択し用いる。また必要な場合には、データ解析のための統計的手法と同様に測定の不確かさの推定や評価に対しても、適切な方法と手順を選択し用いる。
- (2) 方法や手順を文書とする。技術的に正当な根拠があり正式に許可、承認されない限り、文書化された方法や手順からの逸脱が生じないことを確実にする。
- (3) 試験所が選択し使用する方法は、検査依頼者の要求を満たし、不適切又は不可能でない限り、最新のものとする。さらに必要な場合には、要員による方法の一貫した適用を確実にするために、文書化された方法や手順に詳細を追加して補完する。
- (4) 検査依頼者による指定がなく、そのために試験所が自ら適切な方法を選択した場合には、選択した方法を検査依頼者に通知する。方法は、国際規格、地域規格若しくは国家規格のいずれかとして発表された方法、又は信頼できる専門機関が発表した方法、又は関連する科学論文若しくは学術誌において発表された方法、又は設備の製造業者が指定する方法から選択することが望ましい。試験所が開発若しくは改変した方法、又は試験所が調整した方法から選択することもできる。
- (5) 方法の開発は、的確な能力を備えた要員が計画的に実施する。方法の開発期間中も、検査の目的にあった方法の開発となっていることを定期的に検証する。

4.6 方法の妥当性確認と検証

- (1) 試験所は、方法の導入に先立ち、その妥当性を確認する。方法の妥当性確認とは、検査における判定において、科学的根拠となる分析結果を得るといふ、特定の用途に対して用いる方法が、個々の要求事項を満たし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。従って、妥当性が確認されることを期待することのできる方法の選択が有効である。
- (2) 妥当性確認された方法を変更する際には、変更の影響を踏まえ、適切ならば新規の妥当性確認を行う。
- (3) 国際規格、地域規格若しくは国家規格等により発表された妥当性確認された方法を導入する場合には、試験所がその方法を適切に運用できることを検証する。方法の検証

とは、本来の用途に沿って方法を運用する場合に、個々の要求事項を満たし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。

(4) 試験所内におけ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 1227 第 7 号により通知されているガイドライン等に沿って実施することができる。この必要事項は、試験所間比較等、他の手段や計画に沿った方法の妥当性確認の妨げとならない。

(5) 方法の妥当性確認や検証の記録には、下記の項目を含める。

- ・ 妥当性確認あるいは検証のために使用した計画と手順
- ・ 方法に必要とされる性能の規定
- ・ 推定した方法の性能とその結果
- ・ その方法が必要な性能規準を満たすことを示す評価結果
- ・ 検査において使用する方法としての妥当性、あるいは適切に運用可能であることの表明

4.7 サンプルング

(1) 試験所は、検査依頼者の指定するサンプルングプラン及びサンプルング手順からの逸脱がないことを確実にする。検査依頼者の指定がない場合、試験所は、検査依頼者の要求を満たすサンプルングプラン及びサンプルング手順を選択し使用する。

(2) サンプルングプラン及びサンプルング手順は、サンプルングの実施場所で利用できる内容であること。

(3) サンプルングプランは、合理的である限り、国際的にも受け入れ可能な水準で、適切な統計的方法に基づいた内容であること。検査の対象となる集団から抜き取る一次試料の数(サンプル数)と判定において許容する不適合の数の規定を含む。

(4) サンプルング手順は、一次試料の抜き取りの方法及びそれに使用する機器や器具、一次試料から試験室試料、さらには分析用試料を調製するための方法及びそれに使用する機器や器具並びに条件等の規定を含む。特に、試料の代表性に影響を与える可能性のある操作等の要因には特に注意し、防止策を手順に含める。

(5) サンプルングの記録には、以下の事項を含める。

- ・ 採用したサンプルングプラン
- ・ 採用したサンプルング手順
- ・ サンプルングを実施した日付、必要な場合には時刻、また場所。場所については、必要に応じて、特定を可能にする図面その他の手段による情報
- ・ 一次試料とした食品の情報(どのような食品か、例えばその名称、その他に数や量)
- ・ サンプルング実施者の識別を可能にする情報

4.8 試料の取扱

(1) 試験所は、一次試料、試験室試料、分析用試料を含む全ての試料について、試料の代表性に影響を与えず変化を確実に防止するために、輸送、受領、保護、保管及び処分又は返却のための手順を持つ。試料の損傷、変質、損失は、代表性に影響を与え、検査への信頼を大きく損ねる結果につながりかねないため、その防止に十分注意した手順とする。

(2) 試験所は、受領時に試料を確認し、その状態を記録する。試料の視認結果及び試料に付属する情報との照合により、規定された状態からの逸脱や異常が発見された場合には、検査依頼者並びにサンプリング実施者を含む利害関係者に速やかに連絡し、協議する。協議が完了するまでは、それ以降の業務を進めてはならない。協議の内容や結果も記録する。

(3) 試験所は、試料の物理的な混同、又は記録若しくはその他の文書により引用する際の混同が起こらないことを確実にするための、識別システムを持つ。また、識別システムを運用し、試験所の責任下にある期間中の試料の識別を維持する。

4.9 測定のトレーサビリティ

(1) 試験所は、採取される試料と試料の分析結果に重大な影響を与える可能性のある器具や機器を業務に用いる前に校正する。

(2) 試験所は、分析の内容や原理に照らして可能な場合には、次に挙げることを通じ、測定結果が国際単位系（SI）に対してトレーサブルであることを確実にするすなわち、測定のトレーサビリティを確立し、維持する。

- ・校正又は、

- ・ SI に対して表記された測定のトレーサビリティを持つ認証標準物質を用いた検証

(3) SI に対する測定のトレーサビリティの確立が技術的に不可能な場合には、次に挙げる適切な標準に対する測定のトレーサビリティを実証する。

- ・ 認定の取得等により適格であることを証明した生産者が提供する認証標準物質の認証値

- ・ しかるべき権威のある機関が提供する、意図する用途に適し、適切な比較によって分析結果が保証されていることの記述を伴う試料に付与された値

4.10 測定の不確かさの推定と評価

(1) 試験所は、測定の不確かさを推定する手順を持ち、適用し、分析結果の品質の保証等において利用する。

(2) 方法の原理や特徴によって、計量学的及び統計学的に有効な測定の不確かさを推定することができない場合がある。また、分析結果に求められる品質の点から、測定の不確かさの厳密な推定値を必要としない場合もある。しかしこのような場合であっても、試験所は測定の不確かさの要因の特定や合理的な推定を試み、評価に努め、測定の不確

かさについて誤った印象を与えないことを確実にする。合理的な推定には、例えば、以前の経験又は妥当性確認において得られたデータの活用を含む。

(3) 不確かさの厳密さの程度は、以下のような要因に依存する。

- ・ 方法の原理や特徴
- ・ 方法の性能に関する必要事項
- ・ 分析結果の品質が検査結果に与える影響の重大さ

(4) 不確かさに寄与する要因には以下を含むが、これらに限定されない。

- ・ 参照標準及び標準物質
- ・ 方法や設備
- ・ 環境条件
- ・ 分析する試料と分析対象
- ・ 分析の実施者

(5) 測定の不確かさが推定され検証済みの方法については、測定の不確かさに影響を与える要因が制御されていることの立証ができる場合、個々の分析結果について、測定の不確かさを推定する必要はない。

4.11 分析結果の品質の保証

(1) 試験所は、分析結果の品質を保証するために、検査に関わる活動の有効性及び試験所が得る分析結果の品質を規則的に管理しモニターするための手順(品質管理手順)を持つ。

(2) 品質管理手順に沿った取組の結果として得られるデータ(品質管理データ)は、変化の傾向を検出可能な方法で記録し、可能な場合にはその解析に統計的手法を適用する。

(3) モニターの対象、方法、計画は、分析結果の傾向やその品質に関する問題や改善に応じて見直す。モニターのための品質管理の行為に、以下を含める事が推奨されるが、限定されない。

- ・ 内部品質管理
 - 検査において測定等に使用する機器の性能の確認
 - 認証標準物質または品質管理用物質の規則的な分析
 - 標準として機能する日常的に分析可能な物質の分析
 - 同じ方法または異なる方法を用いた分析の繰り返し
 - 予備として保管された試料の再分析
 - 同一試料の異なる特性に関する分析結果の相関の確認
 - 適格な能力を持つ要員による、報告されたデータのレビュー
 - 試験所内での分析結果の比較検証
 - ブラインド試験
- ・ 技能試験への参加

・技能試験以外の試験所間比較検証への参加

(4) 試験所は、品質管理データを分析し、管理及び改善の両方に活用する。分析結果の品質を管理し、必要に応じて活動の是正と改善を判断するための基準は、事前に規定しておく。

5. 結果の報告

(1) 試験所が実施した個々の検査の結果又は一連の検査の結果は、明瞭かつ客観的に正確な内容で報告する。通常、検査結果は、検査報告書として一定の様式を満たす内容で報告し、検査依頼者の要望があれば、検査結果の解釈に必要な全ての情報を含める。

検査報告書が含むべき最小の情報は以下の通りとする。ただし、当該報告書の作成に当たり試験所が行わなかった活動に関する情報は除く。

・検査報告書であることの認知に必要かつ、その内容や区別への誤認を避けるための識別

・題目

・試験所の名称並びに所在地及び連絡先

・検査依頼者の名称及び連絡先

・サンプリングの実施日

・サンプリングの実施場所(必要な場合には、スケッチや写真といった実施場所の情報を含む)

・サンプリングプラン及び手順あるいはそれらの引用並びに、逸脱、追加、変更、除外など。

・受領までの試料の取扱

・試料の受領日

・試料の特徴及び状態

・試料の調製と保存

・分析実施日

・分析の実施場所

・分析法

・分析の結果(分析の原理上可能な場合には、測定単位を伴う。)

・必要な場合には、検査の結果(分析結果に基づく食品規格への適合・不適合の判定の結果)

・検査報告書の発行日

・検査報告書の発行権限を持つ人物の識別

(2) 試験所は、検査依頼者から提供された情報を除き、検査報告書に含まれる全ての情報に責任を負う。試験所がサンプリングを実施せず、検査依頼者から受領した試料に対し活動を行った場合には、活動の結果が受領した試料にのみ適用される旨を報告書に記

載する。

- (3) 試験所が、検査結果に関して意見や解釈を述べる場合には、根拠とともにその旨を明確に表示し、検査報告書に含める。
- (4) 試験所は、検査依頼者からの求めに応じ、検査報告書並びにそこに記載された事項に関連して直接のコミュニケーションを行う。

6. 能力の査定

法第 47 条に基づき、厚生労働省の職員が、検査への信頼を得るために必要な能力を試験所が有していることを査定し、その結果に応じて組織外から改善等を指示することを目的として、試験所の施設への立ち入り等を行い、検査の状況や、検査に関連する文書や記録等について検査又は質問を行う場合には、これに応じる。

用語の定義

本ガイドラインで使用する用語は、以下の通り定義する。

試験所: 食品衛生法に基づく検査を実施する施設を運営する組織。

サンプリング: 検査の対象となる同一とみなせる食品の集団（ロット等）から、当該ロット等を代表する試料を採取し、分析可能な状態に調製する行為。サンプリングプランとサンプリング手順に従う。

分析: 調製された分析用試料から分析結果を得るための行為。実施内容や慣例により、試験と呼称される行為もまた、本ガイドラインでは可能な範囲で分析と読み替える。

検査: 試料をサンプリングし、サンプリングした試料を分析し、得られた分析結果を食品成分規格等の値と照らして適合若しくは不適合の判定を下すまでの一連の行為。

トップマネジメント: 試験所若しくは、試験所が属する組織の最高責任者。試験所の活動に関する最高位の責任を負うもの。登録検査機関においては代表権を有する者。自治体等の食品衛生検査施設にあってはその長とすることが考えられる。

マネジメントシステム: 試験所の活動に関して、試験所若しくは、試験所が属する組織の運営を統括する品質上、管理上及び技術上のマネジメントの連携により構築されるシステム（体系）。計画・実行・確認（評価）・改善からなる試験所の活動を根底で支えるもの。

モニタリング: 試験所の様々な活動を記録とともに継続的に観察・巡視する行為。

レビュー: 問題の発見や改善の必要性の判断を目的に行われる、試験所の様々な活動の定期的な見直し。

各部門あるいは区分責任者が実施する業務

マネジメント上の必要事項を満たすために、信頼性確保部門責任者、検査部門責任者、検査区分責任者が実施する業務を具体的に挙げる。試験所あるいは試験所が属する組織の構成、当該組織において構築されるマネジメントシステムの構造に応じて、各責任者が実施する業務は以下に限定されない。法及び施行令による規定並びに指示には基本的に従う。しかし、技術的な必要事項を満たすために実施される取組の一部については、その合理性が示されることを条件に、当該試験所の活動に対してより適切な取組となるよう、その内容を変更することができる。

1. 信頼性確保部門責任者の業務

信頼性確保部門責任者は、規則第 40 条第 3 号イからニまでに掲げる業務のほか、標準作業書の写しの保存の他、検査の信頼を得るために必要な業務を行い、又は規則第 40 条第 3 号に規定する業務の内容に応じてあらかじめ指定した者（以下「あらかじめ指定した者」という。）に行わせる。

なお、規則第 40 条第 3 号ロについては、逸脱が生じた場合には、その内容を評価し、検査結果に影響がある場合には、検査結果の撤回等の必要な措置を講ずる。

2. 検査部門責任者の業務

検査部門責任者は、規則第 40 条第 1 号イ及びロに掲げる業務のほか、次の業務を行う。

検査区分責任者及び検査員の職務分掌を明らかにする文書の作成等管理

標準作業書の承認

検査報告書の発行の承認

検査区分責任者及び検査員の研修計画の策定並びに研修及び職務経験に関する記録の作成等管理

その他検査部門を統括するために必要な業務

3. 検査区分責任者の業務

検査区分責任者は、規則第 40 条第 2 号イ及びロに掲げる業務のほか、検査員を指揮監督して次の業務を行う。

標準作業書の作成及び改定

承認済み標準作業書の管理

検査に係る施設設備及び機械器具の管理

試験品（あるいは試験室試料）の取扱いの確認

分析の方法の選定

「3.3 記録の管理」に挙げる技術的記録及び検査結果の確認

試料、技術的記録及び検査結果通知書の控えの保存

その他当該区分にて実施される検査に関わる業務を管理するために必要な業務

技術上の必要事項を満たすための各種管理の例

サンプリングや分析の実施にあたり、技術上必要となりうる管理の具体例を挙げる。試験所の活動によっては、管理の対象は以下に限定されない。試験所の活動に応じて適切な対象が選定され、管理が実施されることを確実にする。

1. 検査室等の管理

(1) 検査部門責任者は、正確な検査が実施可能となるよう十分な広さの検査室を確保し、必要に応じて区画化を図る。

(2) 検査区分責任者は、実施する検査の結果に重大な影響を与えないよう、次の事項に留意して検査室の環境条件を維持する。また、維持するための管理の状況を記録する。

温度、湿度、換気、照明等

部外者の立入り及び目的外使用の制限

試験室の管理の目的において使用され、検査結果に影響を与える可能性のある化学物質等の使用

試験室等の管理記録の作成と維持。

2. 機器(設備)、器具の管理

(1) 検査区分責任者は、サンプリングや分析に使用する設備や器具を把握し、容易な管理の実施についても考慮の上、それらを配置する。

(2) 設備や器具の管理に関する標準作業書(設備等管理標準作業書)を作成する。

(3) 検査区分責任者は、個別の設備や器具を担当する検査員を指定し、設備等管理標準作業書に従った管理を行わせ、次の事項の確認を行う。

サンプリングや分析の標準作業書に規定した設備や器具が誤りなく使用されていること。

設備や器具に応じた、使用時ごとの、又は定期的な点検や校正が実施されていること。

点検や校正の他、実施された整備や修理の記録が作成管理されていること。

3. 試薬等の管理

(1) 検査区分責任者は、分析に使用する試薬、試液、培地、標準品、標準液、標準微生物の株等(以下「試薬等」という。)の管理に関する標準作業書(試薬等管理標準作業書)を作成する。

(2) 検査区分責任者は、試薬等の管理を担当する検査員を指定し、試薬等管理標準作業書に従った管理を行わせ、次の事項の確認を行う。

試薬等ごとに必要な十分な情報が容器等に表示され、適切な条件で保存されていること。

変質等により、検査結果に重大な影響を与える試薬等が使用されていないこと。
試薬等の管理に関する記録が作成管理されていること。

4. 動物の管理

(1) 検査区分責任者は、分析に要する動物の管理に関する標準作業書（動物飼育管理標準作業書）を作成する。

(2) 検査区分責任者は、動物の管理を担当する検査員を指定し、動物飼育管理標準作業書に従った管理を行わせ、次の事項の確認を行うこと。

動物の種別、系統、また検査の項目ごとに分離した飼育がされていること。

検査結果への影響のない、正常な動物のみが使用されていること。

適当な期間順化した動物のみが使用されていること。

動物の管理に関する記録が作成管理されていること。

5. 有毒な又は有害な物質及び危険物の管理

(1) 検査区分責任者は、毒物、劇物、高圧ガスその他の有毒、有害物質及び危険物の保管、設置等について関係法令を遵守して適切に管理する。

(2) 検査区分責任者は、サンプリングや分析に伴い発生する廃棄物について安全かつ衛生的に管理する。

6. 試験品（試料）の取扱いの管理

(1) 検査区分責任者は、検査のために採取される又は試験所に送付されてくる試験品（あるいは試料）の取扱いや管理に関する標準作業書（試料管理標準作業書）を作成する。試料管理標準作業書にはサンプリング手順を含める。

(2) 検査区分責任者は、試験所に送付されてくる試料を受け入れる検査員を指定し、試料管理標準作業書に従った管理を行わせ、次の事項の確認を行う。

送付されてきた試料の特徴や状態を確認した結果と付属する情報とが合致すること。

分析部位や量などの点において、試料が検査に必要な要件を満たしていること。

分析を可能にするための調製が規定した設備や器具を使用し、規定した条件で実施されていること。

試験所内での取り間違い等を防止するために、試料を識別するための表示等がされていること。

試験所が責任を有する期間を通じ、検査結果に影響を及ぼす相互汚染や変質などが起こらない条件で試料が取扱われまた保管されていること。

試験所内での取り間違い等を防止するための表示等の措置が試料にされていること。

と。

試料の取扱いの管理に関する記録が作成管理されていること。

(3) 試験所が試料を採取する場合は、作成する試料管理標準作業書にサンプリングプランを含めること。検査区分責任者は、試料を採取する検査員を指定し、試料管理標準作業書に従った採取を行わせ、次の事項の確認を行う。

検査対象となる食品等で構成された集団(ロット)を代表させるため、無作為に試料が採取されていること。

特定のロットから確実に試料が採取されていること。

試料の採取数がサンプリングプランの規定に合っていること。

試料の採取に規定した器具や容器が使用されていること。

採取時また、試験所に搬入されるまでの間に、試料の混同や汚染、変質がないこと。

それらの予防措置がとられていること。

試料を識別するための十分な情報が採取に用いた容器等に表示されていること。

試料の採取また採取した試料の記録が作成管理されていること。

7. 製品検査の操作等の管理

(1) 検査区分責任者は、検査のために使用する妥当性確認された分析法の手順や操作、管理に関する標準作業書(分析標準作業書)を作成する。

(2) 分析標準作業書には、分析法の内容や手順、操作法のほか、試験所内での一貫した運用を確実なものとするために、使用する設備や器具、試薬等の十分な情報を含める。

(3) 検査区分責任者は、分析を担当する検査員を指定し、分析標準作業書に従った分析を行わせ、次の事項の確認を行う。

分析標準作業書に従った分析が行われていること。

分析標準作業書からの逸脱や変更があった場合にはその記録が作成管理されていること。

測定や観察の原本等、分析ごとの技術的記録が作成管理されていること。

平成 29 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

ISO/IEC 17025 認定取得に向けた試験所の検討に関する研究

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 石井 里枝 埼玉県衛生研究所

研究要旨

現在、国際的な試験所の取組みは業務管理要領には含まれていないマネジメントの規定である ISO 9001 の内容を取り入れた ISO/IEC 17025 が基礎となっている。一方、都道府県等の地方自治体が設置する食品衛生検査施設で実施される検査等の業務管理については、平成 9 年に通知された「食品衛生法施行規則の一部を改正する省令の施行について」及び「食品衛生検査施設における検査等の業務管理について」の別紙「食品衛生検査施設における検査等の業務管理要領」に沿って実施することが求められているが、本業務管理要領は、抜本的な改定がなされておらず、現在に至っている。

そこで、国際整合を図ることを目的として、本業務管理要領に代わる ISO/IEC 17025 を基礎とした試験所の取組みに関する新たな文書を本研究の別の分担研究班が開発している。本分担研究班では新たな取組みが地方自治体の食品衛生検査施設へ導入された場合、検査の品質保証に与える影響と課題を明らかとし、それらを解決する方策を検討した。

現行の業務管理要領と ISO/IEC 17025 を基礎とする新たな取組みについて、比較検討するために研修会及び講習会を開催した。さらに地方自治体の設置する試験所の業務管理の現状を把握するために、アンケート調査を実施し、そこから見える課題を抽出し、新たな取組みの導入に資する課題解決の方策について検討した。

また、安定性及び均一性の改善を目的に開発された技能試験試料を分析し、実際に分析を行う試験所の立場から、技能試験プログラムの開発に資する助言を行った。

研究協力者 松下 和裕 栃木県保健環境センター
須藤 律子 群馬県食品安全検査センター
吉田 栄充 埼玉県衛生研究所
近藤 貴英 さいたま市健康科学研究センター

大門 拓実	越谷市保健所
橋本 博之	千葉県衛生研究所
高野 伊知郎	東京都健康安全研究センター
脇 ますみ	神奈川県衛生研究所
高橋 京子	横浜市衛生研究所
福田 依美子	川崎市健康安全研究所
猪飼 誉友	愛知県衛生研究所
粟津 薫	地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所
神藤 正則	堺市衛生研究所
上田 泰人	神戸市食品衛生検査所
岡山 明子	奈良県保健研究センター
高井 靖智	和歌山県環境衛生研究センター
渡邊 敬浩	国立医薬品食品衛生研究所

A. 研究目的

食品衛生法並びに施行令、施行規則により、法に基づく検査を実施する組織として、都道府県等の地方自治体が設置する食品衛生検査施設が規定されている。そこで実施される検査等の業務管理については、平成 9 年に通知された「食品衛生法施行規則の一部を改正する省令の施行について」及び「食品衛生検査施設における検査等の業務管理について」の別紙「食品衛生検査施設における検査等の業務管理要領」等に従って実施することが求められている。本業務管理要領は、技術的な取組みに関する当時の標準的かつ国際的な文書であった ISO/IEC Guide 25 を基本としている。その後、ISO/IEC Guide 25 は廃止され、マネジメントの規格である ISO 9001 の内容を取り入れた ISO/IEC 17025 が 1999 年(平成 11 年)に発行され、さらに 2005 年と 2017 年

にも改定されている。現在、国際的に試験所の取組みは、この ISO/IEC 17025 が基礎となっている。そこで、国際整合を図ることを目的として、本研究の別の分担研究班において、ISO/IEC 17025 に基づき現行の業務管理要領に代わる新たな文書を開発している。本分担研究班ではこの新たな取組みが地方自治体の設置する食品衛生検査施設へ導入された場合、検査の品質保証にどのような影響を与えるかを検討し、また導入にあたり人的、物的及び組織的な課題を明らかとし、それらを解決する方策を検討することを目的とした。

また、技能試験プログラムの開発に資する助言を行うため、安定性及び均一性の改善を目的に開発された玄米を基材とした残留農薬技能試験に、実際に分析を行う試験所の立場から参加した。

B. 研究方法

1. ISO/IEC 17025を基礎とした取組みの品質保証への影響の検討

(1) 研修会及び講習会の開催

ISO/IEC 17025を基礎とした改定案と現行の業務管理要領とを比較検討するために、また、地方自治体の設置する食品衛生検査施設（以下、「試験所」という。）へのISO/IEC 17025を基礎とした取組みが円滑に導入される一助になることを目的として、ISO/IEC17025に関する研修会を2回、講習会を1回開催した。

(2) 業務管理に関するアンケート調査

1) 目的

試験所の業務管理の現状を把握することを目的として実施した。

2) 調査方法

A. 調査対象施設

地方衛生研究所全国協議会の会員82機関及び本研究班の研究協力機関1機関（非会員）の合計83機関

B. 調査方法

メールによりアンケートを配布し、メールにより回収した。

C. 調査期間

平成30年2月2日～2月21日

(3) ISO/IEC 17025を基礎とする取組みの試験所への導入による影響、課題及び方策の検討

アンケート調査の結果を精査し、班会議等においてISO/IEC17025を基礎とする新たな取組みが試験所へ導入された場合の検査の品質保証に対する影響並びに人的、物的及び組織的課題を明らかとし、それらを解決する方策を検討した。

2. 残留農薬技能試験への参加

平成29年10月3日～11月17日に（一財）食品薬品安全センターで開発した農薬4種（クロルピリホス、ダイアジノン、フェニトロチオン及びマラチオン）を含む玄米試料2試料について研究協力機関16機関が参加し、技能試験を実施した。

C.D. 結果及び考察

1. ISO/IEC 17025に準拠した取組みの品質保証への影響の検討

(1) 研修会及び講習会の開催

第1回目の研修会は研究協力機関17機関を対象に平成29年10月2日、東京都健康安全研究センターにおいて（一財）日本食品分析センター山田明子氏を講師として「ISO/IEC 17025規格解説」と題し、実施した。研究協力機関17機関36名が参加した。研修内容は主にISO/IEC 17025の2017年改正前の内容について、規格の背景や狙いを確認することによって、規格要求事項への理解を深め、試験所のあり方、管理体制の整備、技術力の整備等について理解を深めた。

第2回目の研修会は、平成30年1月12日、埼玉県衛生研究所と協力し、研究協力者を含む関東甲信静ブロックの自治体職員を対象として、同所においてISO/IEC 17025の認証を取得し、国際的な取組みを行っている農林水産消費安全技術センター有害物質等分析調査統括チーム チーム長 原弘幸氏を講師として、「信頼性の高い試験結果を提供するために～ISO/IEC 17025に基づく品質保証について～」と題し、実施した。研究協力機関10機関17名を含む自治体職員84名が参加した。実践的かつ具体的なISO/IEC 17025に

基づく取組みについて学習した。

講習会は平成29年11月21日、全国衛生化学技術協議会（奈良県にて開催）の教育講演に、ISO/IEC 17025 試験所認定制度等について国際的にも著名で経験豊富な東京都市大学平井昭司名誉教授を講師として「試験検査の信頼性確保とISO/IEC 17025」と題し、基礎的な内容から2017年改正の骨子の内容について御講演いただいた。また後日、その講演内容（スライド及び講演内容）をメールにて地方衛生研究所全国協議会会員及び全国衛生化学技術協議会会員に配信した（別紙1）。

（2）業務管理に関するアンケート調査

1）アンケート回収状況

調査対象機関83機関のうち77機関から回答が得られた（回答率：92.8%）。

2）調査結果

別紙2及び3のとおり。

今回の調査では内容の整合を図るため、地方衛生研究所全国協議会会員の試験所のみを対象とし、地方自治体の他の食品衛生検査施設（保健所検査室、市場等検査室、食肉衛生検査センター検査室等）については回答に含めないこととした。また、集計については都道府県・独立行政法人（都道府県等）、指定都市及び特別区・中核市（特別区等）の3区分に分類し、集計した。以下にアンケート調査結果の概要を述べる。

「【1】監視指導計画に基づく年間の検査検体数について」では微生物及び理化学検査ともに、100～500検体未満の回答が多かった。微生物検査では全体の49%で、それ以上が33%、それ以下が18%であった。理化学検査では68%で、それ以上

が28%、それ以下が4%であった。

「【2】検査員数について」は微生物検査では3～5人が多く、全体の60%を占めた。理化学検査では都道府県等及び指定都市では6～9人、次いで3～5人が多く、特別区等では3～5人次いで2人の回答が多かった。

「【3】内部精度管理の実施回数について」では内部精度管理の定義を試験所内で行う技能試験ととらえるか、あるいは検査毎の添加回収試験、陰性・陽性対象試験ととらえるかによって、選択肢が異なってしまう設問であった。

使用される用語については様々な解釈を生じないように定義することが必要であった。

いずれにしても検査を実施しており、内部精度管理を実施していると回答した試験所が微生物検査で87%、理化学検査で91%であった。

「【4】年間の外部精度管理参加回数について」は試験所によって様々であったが、2回以上参加していると回答した試験所が多く、微生物検査では81%、理化学検査で91%であった。検査を実施しているが外部精度管理に参加していないと回答した試験所が特別区等の理化学検査で2試験所あった。

「【5】【6】信頼性確保部門責任者の所属について」ではアンケート調査対象の試験所に配属されていると回答したのは都道府県等で43施設中22施設（51%）、指定都市では19施設中6施設（32%）、特別区等では15施設中2施設（13%）であった。当該試験所に配属されていると回答した試験所は比較的、検査員の人数が多い施

設である傾向があった。また、試験所に信頼性確保部門責任者が配属されていない場合であって、信頼性保証を担当する職員が配属されている試験所は都道府県等で21施設中5施設(24%)、指定都市で13施設中5施設(38%)、特別区等で13施設中5施設(38%)であった。すなわち、試験所には信頼性保証を担当する職員が配属されていない施設は都道府県等で37%、指定都市で42%、特別区等で53%であった。

「【7】信頼性確保部門責任者による内部点検の実施状況については」で年1回もしくは2回、実施していると回答した試験所は微生物、理化学検査ともに約80%であった。一部の試験所ではマンパワー不足等の理由から業務を限定して実施、あるいは隔年で実施するなどしていた。

「【9】信頼性確保部門責任者による検査データ等の確認については」ではすべてのデータを確認している機関が31%であったが、食品衛生法違反が疑われる場合に確認する、あるいは内部点検時に必要に応じて確認している施設が43%、データは確認していない施設が26%であった。試験所毎に試験所の実状に応じて対応していた。

「【10】監視指導計画に基づく検査の他の自治体への委託状況については」は特別区等で都道府県等の試験所へ検査の一部を委託している試験所があった。それらはすべて理化学検査であった。委託している項目は検査業務全体の一部であった。

「【12】委託した試験結果で食品衛生法違反が疑われる場合の対応については、ほぼ委託した自治体の検査結果に基づき

措置されると回答していた。

「【13】登録検査機関への委託状況について」は都道府県等で42%、指定都市で5%、特別区等で33%の試験所で委託していた。指定都市では委託している施設は少なく、1機関のみであった。「【14】委託している検査項目について」の問いでは微生物検査の委託が9試験所、理化学検査は24試験所でされていた。微生物検査、理化学検査ともに、その試験所の業務の一部を委託している場合が多かった。理化学検査については特に、一項目だけを委託している試験所は24施設中14施設であった。委託項目は多岐にわたっていた。

「【15】登録検査機関による検査で食品衛生法違反が疑われる結果が出た場合の措置については」は2施設が自身の試験所でもう一度、検査を実施し直し、その結果に基づいて措置されるところとしている外は、概ね登録検査機関の検査結果に基づいて措置されると回答していた。

「【16】これまでに委託検査によって生じた不都合については」は多くの施設で不都合が生じたことはなかったと回答しているが、2試験所から不都合があったという回答があり、その内容は検査法の性能に由来する検査結果の齟齬とその連絡の遅滞についての事例と登録検査機関の検査ミスにより、被収去者に対し、収去検査への信頼を損ねる結果となった事例の回答があった。検査を登録検査機関に委託するのは監視指導計画に基づく収去検査の実施主体である主管課が行っている場合が多く、委託する際に委託の仕様に検査の品質を盛り込んでいるか、また提出された検査結果の品質を評価している

かは不明であるとの意見があった。

「【17】所属長または準ずるものを中心とした業務管理について協議する委員会等の開催について」は都道府県等では37%、指定都市では42%、特別区等で7%の試験所でさまざまな名称で開催されていた。特別区等で開催している試験所が少なかった傾向が見られた。

ISO/IEC 17025を基礎とした新たな取組みには検査に係る活動とその結果を定期的にレビューするマネジメントレビューが規定されているが、実際には、現行の業務管理要領に規定されていなくても、各試験所ではマネジメントレビューに代わる委員会等が開催されており、必要に応じて内容を見直し、強化すれば、新たな取組みであるマネジメントレビュー等に対応できるものと考えられた。

「【18】信頼性保証を担当している職員に対する教育訓練・研修の規定について」では、「規定」としてどの程度細部まで規定しているかについて、本設問からは読み取れなかったこともあり、解釈の違いが回答に出てしまったが、68%の試験所で何らかの規定を定めて実施していると回答があった。

「【19】検査法の妥当性評価について」は97%の試験所で「すべての実施した」あるいは「一部実施済」と回答している。実施した検査項目の内訳をみると残留農薬及び動物用医薬品の項目について実施済であると回答している試験所が多く、次いで、ミネラルウォーター、清涼飲料水の重金属、下痢性貝毒、玄米中のカドミウムの順となっている。これらの項目はいずれも妥当性評価について国がガイ

ドライン等を発出している項目であることから、試験所での実施が進んでいるものと思われた。

「【20】測定の不確かさについて」は77試験所中71の試験所で実施していないと回答している。不確かさの推定及び評価はEURACHEM/CATAC等で示されているものの、国から指針やガイドライン等が示されていないため、実施している試験所が少ないことが考えられた。

「【21】ISO/IEC 17025認定取得について」認定をすでに取得している試験所は2施設でそれぞれ穀類中のカドミウム試験と対EU輸出ホタテガイの海域モニタリングに係る貝毒試験及び微生物試験で取得していた。また、取得を検討している試験所が指定都市の3試験所であった。その他の試験所では取得する予定はないと回答していた。また、過去に取得していたが、現在は取得しなくなった理由として、対EU向けの輸出のためであり、先方からの依頼項目から除かれた検査項目について認定の更新をしなかったと回答している。

「【23】業務管理等に関する意見について」は大きく分類して、法改正・業務管理要領改定、サンプリング、監査、人材育成・研修体制、技術的必要事項、認定取得機関からの意見等、様々な意見があった。

(3) ISO/IEC 17025を基礎とする取組みの試験所への導入による影響、課題及び方策の検討

現行の業務管理要領は技術的な必要事項を中心にまとめられたISO/IEC Guide 25の内容を基本としている。しかし、現

在は、技術的必要事項に加えて、マネジメントの要素を大きくとりいれたISO/IEC 17025が国際基準となっている。現行の業務管理要領に代わり、ISO/IEC 17025を基礎とする取組みを自治体の試験所が導入することは、国際的な考え方や水準に整合させる上でも必要不可欠であると言える。しかし、導入を進める上で、以下の5つの課題が班会議等で意見として出され、またその課題を解決する方策について議論した結果を以下に示す。

1) 試験所のISO/IEC 17025認定取得について

ISO/IEC 17025認定取得は、分析依頼者が試験所の能力を推測する際の目安になることや、国際商取引における係争回避の面からも、利点は多い。しかし、認定は試験所全体の取組みに対してされるのではなく、分析法と分析対象の組み合わせごとにされる。ある特定の範囲において取得された認定が、試験所が実施する検査に係る取組み全ての証明とはならない。アンケート調査の【23】ですでに認定を取得している試験所から、「農水産物をEU向けに輸出する場合や国際基準に基づく試験検査を実施している試験所であることを対外的にアピールする目的であれば有益であるが、その維持には多額の予算の確保が必要であることや専任の信頼性確保部門担当者の人員確保が必要である。」との意見があった。地方自治体の試験所が現在、実施している検査について認定を取得することは財政的、人的な面から極めて難しく、まして、実施している検査項目すべてを対象とした網羅的な認定取得は現実的に困難である。そ

こで、その試験所が実施する検査の全てに適切な取組みを実施していくのであれば、認定取得ではなくISO/IEC 17025を基礎とする改定案に沿った取組みをしていくことが妥当であると考ええる。

2) 信頼性確保部門責任者の研修制度について

ISO/IEC 17025 のマネジメントシステムでは、各試験所はその活動に応じた取組みを自ら決定するとともに実施し、管理し、見直すことになる。この一連の取組みが適正であることを確認し、適正でない場合には適切な修正が指示され、その指示に基づく改善がなされることが要求されている。また、達した水準を維持するためには、これらの活動が継続的であることが必要である。

改訂案では試験所の取組みとその適正の確認、必要に応じた改善と継続のための仕組みが適正に運用されているかを検証するために内部監査を規定している。また、信頼性確保部門責任者の責務と権限がより明確となり、マネジメントシステムの内部監査の実施主体となっている。内部監査が効果的に機能するためには信頼性確保部門責任者のスキルを一定水準レベルに養成することが重要であると考ええる。

登録検査機関においては地方厚生局による査察があることから認定に相当する評価がなされているとも言えるが、試験所においてはそれに代わるものが、信頼性確保部門責任者による内部監査であると考えられる。信頼性確保部門責任者等の信頼性保証を担当する職員が一定レベル以上のスキルを持っている

者として資格を付与されることにより、客観性を高めた評価が行われているとも言え、対外的な説明にも有効であると考ええる。

ISO/IEC 17025 は自主的な活動を支援するものであり、それを基礎とする改訂案は現行の業務管理要領よりも理念的な書き振りがなっている。具体的な活動は試験所が自ら考えて実施することとなるため、試験所においては業務管理の内容に自治体間で大きな差が出てしまうことが懸念される。

その解決の方策として、国主導による研修を受講することによって一定レベル以上のスキルを持つと認める仕組みを作ることが一つの方策と考えられる。

要件を示す一つの例として、平成 24 年 2 月 16 日付け薬食監麻発 0216 第 7 号「GMP 調査要領の制定について」で通知された「GMP 調査要領」では「調査員の要件」として適格性基準や研修の内容、必要時間数及び経験等を定めている。このように信頼性確保部門責任者の要件として受講すべき研修内容や時間数を示し、かつ、その研修を国主導で実施することは新たな取組みを効果的に実行する上で有用であると考ええる。

研修の例としては、現在、毎年 5 月頃に実施されている信頼性確保部門責任者等研修会の内容をさらに強化して、ISO/IEC 17025（管理上の必要事項及び技術的必要事項）解説、内部監査のポイント、模擬内部監査などの実践的なカリキュラムを含めた研修にすることなどが考えられる。

地方自治体の食品衛生検査施設の信

頼性確保部門責任者の要件として必要な研修内容を国が示し、その研修を国主導で実施すれば、自治体職員間の交流も活発となり、有用な情報交換の場となるとともに、将来的にも自治体間の有効な人脈をつくることができる。

また、国主導の研修は国内の整合がとれ、かつ、国全体の試験所のレベルアップにもつながるものと考ええる。

信頼性確保部門責任者の配属について、アンケート調査【5】及び【6】の結果から試験所等に信頼性保証を担当する職員が配属されていない施設は現在、都道府県等で37%、指定都市で42%、特別区等で53%であった。知識及びスキルを身に着けた信頼性保証を担当する職員がトップマネジメントに直接、接触できる適所に配置することが必要である。

3) 技術的な必要事項の実施について

アンケート調査【19】及び【20】の回答結果にもあるとおり、試験法の妥当性確認は通知で発出された項目については試験所での実施が進んでいるが、その他の項目については、実施している試験所が少ないのが現状であるという結果であった。また、測定の不確かさの推定・評価については、多くの試験所で未実施であるという結果であった。

ISO/IEC17025 規格では妥当性確認や測定の不確かさの推定・評価は試験所の技術的必要事項とされている。これらのことから、技術的必要事項（方法の妥当性確認と検証、内部品質管理、技能試験及び不確かさの推定と評価等）について、具体的な実施の指針あるいはガイドラ

イン等を国が提示することによって、新たな取組みの導入及び実施に対し、より効果的であり、より実効性のある改定となるものとする。

4) 収去部門が行うサンプリングについて

改訂案の対象は「法に基づき、食品等の成分規格への適合を判定する、いわゆる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検査」としている。また、CAC GL 83に示された、国際的な食品貿易におけるサンプリングと試験の使用原則の1つとされているPrinciple 2に従い「検査」の定義を、「ロットから試料を採取し、採取した試料を分析し、得られた分析結果を食品成分規格の値と照らして適合もしくは不適合の判定を下すまでの行為」としている。

改定案で「サンプリングプランは、合理的である限り、国際的にも受け入れ可能な水準で、適切な統計的方法に基づいた内容であること。検査の対象となる集団から抜き取る一次試料の数(サンプル数)と判定において許容する不適合の数の規定を含む。」としている。また、改定案の「技術上の必要事項を満たすための各種管理の例」では「検査対象となる食品等で構成された集団(ロット)を代表させるため、無作為に試料が採取されていること。」とされている。これらは検疫所のようなロット全体が把握できる場合を想定した案となっているが、地方自治体の収去検査において、輸入食品あるいは他県で製造、生産され、一度、流通にのった食品のロットサイズを収

去現場で把握することは不可能に近い。

また、食品衛生法 28 条には、「厚生労働大臣、内閣総理大臣又は都道府県知事等は、必要があると認めるときは、営業者その他の関係者から必要な報告を求め、当該職員に営業の場所、事務所、倉庫その他の場所に臨検し、販売の用に供し、若しくは営業上使用する食品、添加物、器具若しくは容器包装、営業の施設、帳簿書類その他の物件を検査させ、又は試験の用に供するのに必要な限度において、販売の用に供し、若しくは営業上使用する食品、添加物、器具若しくは容器包装を無償で収去させることができる。」とされている。「必要があると認めるとき」、「試験の用に供するのに必要な限度において、・・・無償で収去させることができる。」としていることから、食品衛生法違反の可能性が高い場合は別として、通常の、監視指導計画に基づく収去検査においては、自治体の食品衛生監視員は収去検査の趣旨を製造者あるいは販売者に丁寧に説明し、理解していただいた上で収去を実施しているのが現状である。よって、輸入食品や他県で製造、生産された食品を改定案で示されたサンプリングプランにより大量に収去することは困難と考えられ、これら食品の地方自治体における収去検査の実施数が現在よりも激減することも予想される。

一方、流通している食品を対象とした地方自治体の収去検査によって、食品衛生法の規格基準に適合していない食品が自治体の検査結果を根拠として、自主回収等の措置がなされている。自治体に

よる流通食品等を対象とした収去検査は市場からの不良食品の排除に成果が得られているということも事実である。

現在実施しているようなサンプリングによる検査は、改定案に沿ったサンプリングとは言い難いため、今後、その検査結果を根拠として食品衛生法の適否の判定はできない可能性が高くなると思われる。しかし、違反の可能性のあるものとして、製造元あるいは輸入元を所管する自治体に通報するというようなモニタリング検査としての位置づけでの検査は実効性があるとの意見もあった。いずれにしても、改定案に沿ったサンプリングを確実に実施していくこととなれば、今後、各自治体が監視指導計画に基づく検査のあり方や目的を整理することや検疫所と地方自治体での検査の住み分け等の整理が必要になってくると考えられる。

5) アウトソーシング拡大への懸念

今回のアンケート調査から、検査員が1~2人と回答した小規模の試験所は回答した77施設中理化学部門及び微生物部門ともに7施設あった。今回アンケートの対象とした試験所は主に地方衛生研究所全国協議会会員の試験所であり、地方自治体にはこれらの試験所以外に、さらに規模の小さい試験所(保健所の試験室、食肉衛生検査センター、市場検査室等)があり、どこも人材確保は深刻な状況がアンケートの回答からも窺える。

また、業務の一部であるが、登録検査機関へ検査を委託している試験所が都道府県等で42%、指定都市で5%、特別区等で33%となっている。委託している

と回答した機関の多くは委託検査で問題となることはなかったと回答しているが、主管課が検査の品質まで踏み込んで評価し、委託しているかは疑問であるとの意見もあった。また、少数ではあったが、委託した登録検査機関の検査ミスにより収去先に対し、検査に対する信頼性に懸念を生じさせたとの回答もあった。

一方で、これまでも輸入冷凍ぎょうざ事件等甚大な健康被害を伴う食品に関連する大きな事故が周期的に発生している。そのような場合に、地方自治体の試験所では健康被害拡大防止のために、迅速に原因を究明し、科学的な根拠を明確に示す専門機関として食品衛生行政を支えてきた。それらの検査の技術やスキルは日頃の検査、研究によって培われてきたと言える。アウトソーシングが拡大すると、試験所においては検査に必要な機器の購入、保全や人員の確保、技術の継承が困難になることが容易に予想される。アウトソーシングが拡大すると今後、起こりうる将来の食品に関連する健康危機管理事故、事件に対して、自治体の試験所では対応できなくなる可能性が出てくると危惧される。

2. 残留農薬技能試験への参加

実施結果については、分担研究「既存技能試験試料の改善及び新規技能試験プログラムの導入に関する研究」(渡辺卓穂主任研究員)の報告書に記載。

E. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

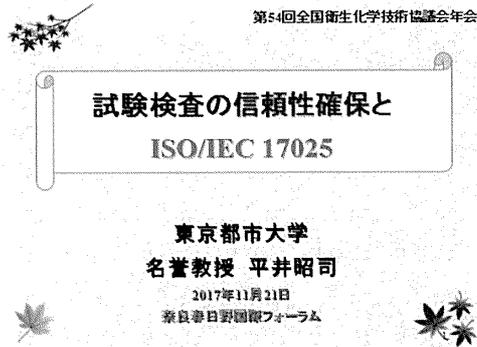
特になし

2. 実用新案登録

特になし

第 54 回全国衛生化学技術協議会年会 教育講演

演題 「試験検査の信頼性確保と ISO/IEC 17025」
 講師 平井 昭司 先生 (東京都市大学 名誉教授)



本日は試験所認定のISO/IEC 17025についてできるだけやさしく解説してみたいと思います。実はこの規格は現在、改正が行われつつありまして、恐らく今年の11月の末あるいは12月に新しいものが出てくるのではないかと思います。本日は現在のところの話をしていただきます。

ISO/IEC 17025 (JIS Q 17025)とは

> 本規格の和名は、「試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項」である。

> 規格には、試験所及び校正機関がマネジメントシステムを運営し、技術的に適格であり、かつ、技術的に妥当な結果を出す能力があることを実証しようと望む場合、これらの組織が満たすべき要求事項が示されている。

↑

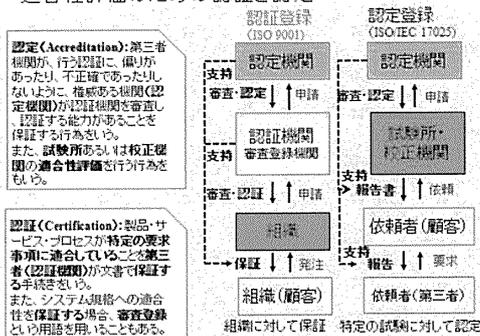
一般に、標準・規格・規定といったものが必要とされる場合、さらに、その標準・規格・規定を製品・サービス・プロセスといったものが満たしているかどうかを確認する行為が必要となり、この行為をいう。

↓

適合性評価
Conformity assessment

この ISO/IEC 17025 という規格の和名は、「試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項」です。この要求事項の中には、マネジメントシステムを運営し、技術的にも適格で、かつ技術的に妥当な結果を出す能力がある機関だということを実証しようと望む場合、そのためにはどうしたらいいかということが規格として書かれています。一般に標準、規格、規定といった共通の取決めといったものがある場合、組織の生み出す製品、サービス、プロセスが満たしているか確認する行為を適合性評価と言います。

適合性評価のための認証と認定



適合性評価の中で、品質マネジメントシステムとして最も有名なISO 9001の認証があります。この認証という意味はスライドにありますように、組織が生み出す製品・サービス・プロセスが特定の要求事項に適合していることを第三者である認証機関が文書で保証する手続きを言います。第三者である認証機関が、あなたの組織・機関は、顧客に対してちゃんとした製品を出していると、顧客であるに組織について保証するのが、いわゆる認証と言います。

この認証機関は国内にはたくさんあります。ここが本場に公平・公正に審査しているかどうか、それを見守るところが認定機関で、我が国では非常に少なく、
 「NITE」と言われている製品評価技術基盤機構の「IAJapan」、あるいは「JAB」と言われている日本適合性協会という機関です。

一方、試験・校正機関は、顧客の依頼により試験、分析をし、その結果を顧客に対して報告書という形で

報告をします。例えば水の分析をした場合、この水質は大丈夫であるという成績を顧客に出します。認定機関はこのような行為を支持するもので、この場合は認証ではなくて認定と言います。この認証と認定というのは大きな違いがあります。

これからお話するISO/IEC 17025というのは、試験・校正機関が出した結果を支持するということですから、これは特定の試験に対して認定するということなのです。

試験と検査

- ISO/IEC 17000:2004/JIS Q 17000:2009「適合性評価用語及び一般原則」では

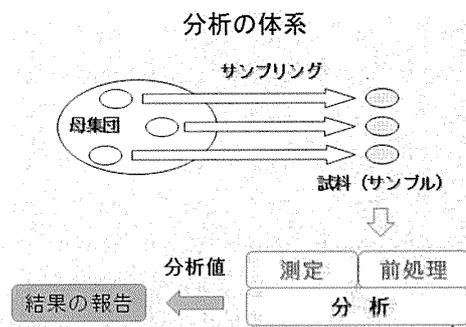
試験 (testing) : 手順(活動又はプロセス)を実行するために規定された方法に基づいた、適合性評価の対象の1つ以上の特性を確立すること。(備考)試験の代表的な適用対象は、材料、製品またはプロセスである。	検査 (inspection) : 製品設計、製品(プロセスの結果のことを含む)、サービス(ソフトウェア、ハードウェア及び集積回路の四つに分れる)、プロセス又は履行の測定、及びその特定事項に対する適合性の確認、又は一般要求事項に対する適合性の専門的判別に基づき決定すること。(備考)プロセスの検査は、人、施設、技術的手段及び方法論の検査を含むことがある。
--	--
- JIS K 0211:2013「分析化学用語(基礎部門)」では

試験 (test) : 試料の性質、組成などを測定するために行う操作。	検査 (inspection) : 個々の物品又はロットに、良不良又は合格・不合格の判定を目的とするため、それらの組成、性能、その他の必要事項についてある規格又は判定基準と比較して調べる操作。
--	---
- ISO 15189:2013(英和対訳版2013)「臨床検査室—品質と能力に関する要求事項」では

検査 (examination) : ある属性の値、又は特性を測定することを目的とした一連の作業のこと。(注記)検査をtestと呼ぶこともある。	分析 (analysis) : 物質又は現象を成分、要素に分解し、定量、確認する操作。
---	--

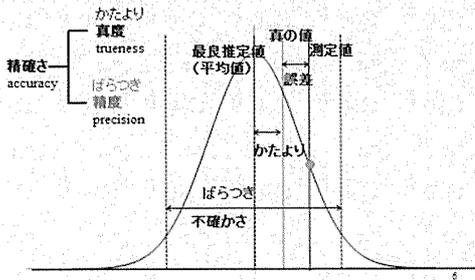
試験と検査という言葉が、非常にあいまいに使われているので説明しておきます。ISO/IEC 17000では適合性評価に関する用語を定義しており、その中で試験は「testing」あるいは「test」という言葉を使っています。そして試験は、「適合性評価の対象の1つ以上の特性を確立すること」と定義され、(備考)では、「試験の代表的な適用対象は、材料とか製品またはプロセスである。」とし、ある意味で皆さんが日頃やっている分析もここに該当します。

これに対して検査は、「inspection」という言葉を使っているのですが、日本語の「検査」ではそのような意味合いでは使っていないかもしれません。実は工業的な製品の場合、ある物に対して適合性の確定をする、要するに試験をした後、何かと比較しながらこれがある基準に対して良いか悪いか調べる。それはJISの中でも、検査は要するに合格、不合格と、簡単に言えばそういう形で、ある基準より良いか悪いかという結果を出すこと、判定することが「検査」という意味です。もう一つ、実は臨床検査室の認定規格であるISO 15189の中では、「検査」は「examination」という言葉を使っており、この場合は「検査」と「試験」は同じような意味合いで使われています。このように我が国では、この試験と検査というのは曖昧に使われており、非常に混乱します。



そこで、試験とか検査かという語を使用しないで、分析という用語を使用して全体の流れの中での信頼性についてお話しします。簡単に分析の体系図を示します。分析とはある母集団から試料をサンプリングして集め、それからある処理をして測定する一連の操作です。赤字で分析とありますが、分析結果が出ると基準と比較しながら評価をして、検査値が出て、最終的な報告書が出ます。このサンプリングから結果の報告までの全体に対して本当に信頼性を担保するということです。講演の最後でこの報告書の書き方についても、説明したいと思っています。

分析値(測定値)の分布と用語

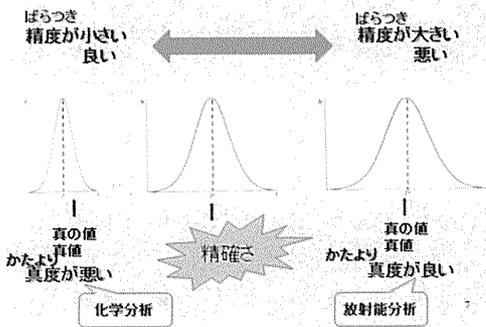


測定データというのは、データ数を積み重ねれば、このような正規分布をしています。そして、この中にもし真の値があるとするならば、この分布の中にあります。平均値は最良推定値というもので、真値との差がかたよりにして表されます。そしてこの広がりがばらつきです。よく使われている誤差という言葉があります。この誤差というのは測定値と真の値との差です。でも、真の値は何かわからないので、この誤差は出せません。そこで、二、三十年前から、「不確かさ」という概念を使って、

ある幅の中に、必ず真の値はあるということでこの用語が使われてきています。そのため最近では誤差という言葉ではなく、「不確かさ」によって色々な評価をしようということになっています。

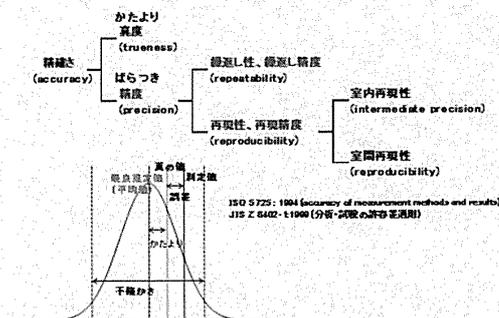
分析の言葉の中では、真度からのかたよりを表すものと、ばらつきあるいは分布の広がりを表す精度とがあります。そしてそれを合わせたものとして、「accuracy」精度さがあります。ですから、最終的にはこの精度さを日頃出すように臨んでいただきたいのです。

分析・測定データの出現



左の図ではばらつきは狭く、右の図では広いデータの分布の例です。そこで、真の値と全体平均値がどこにあるかということが問題となります。左の狭い分布は化学分析でよく見られるものです。右の広い分布は放射能分析でよく見られます。私はもともと放射能分析をやっておりましたので、そういうばらつきが非常に大きくなる分布を経験していましたが、平均値と真値は非常に近いところにあり、中央の図のようで、精度さがあるデータを表しています。

測定値や分析値に関する用語



全体をまとめると、先ほどのかたよりとばらつきから精度さが出ますが、このばらつきの中にも繰返し性と再現性という2つの似たような言葉があります。上の繰返し性、繰返し精度は、短期間に同一試料を繰返し測定した数値のばらつきです。下の再現性、再現精度は、違う日とか別の装置とか違う人が測定した数値のばらつきです。

表 規格による信頼性用語の日本語訳の違い

用語 (英語)	JIS Z 8402-1 : 1999 (ISO 6725-1 : 1994)	TS Z 0032 : 2012 (ISO Guide 99 : 2007)	JIS Z 8103 : 2000 (VIM 2 : 1993)	JIS Z 8101-2 : 1999 (ISO 3534-2 : 1993)
accuracy	精確さ	総合精度, 精確さ	精度	精確さ, 総合精度
trueness	真度, 正確さ	真度, 正確さ	正確さ	真度, 正確さ
precision	精度	精密さ, 精度	精密さ, 精密度	精度, 精密度, 精密さ

JIS Z 8402-1 : 1999 (測定方法および測定結果の精確さ(真度及び精度), 第1部: 一般的な原理及び定義)
 ISO Guide 99 : 2007 (VIM 3 : International Vocabulary of Metrology - Basic and General Concepts and Associated Terms)
 TS Z 0032 : 2012 (国際計量計測用語—基本及び一般概念並びに関連用語(VIM))
 JIS Z 8103 : 2000 (計測用語)
 JIS Z 8101-2 : 1999 (統計—用語と記号—第2部: 統計的品質管理用語)

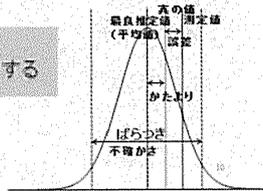
これらの用語の日本語の名称は、分野によって色々な用語で使われています。表にあります上から「accuracy」精確さ、「trueness」真度、それから「precision」精度とありますけれども、国際的には、この真ん中の黄色で示した ISO の Guide99、「VIM3」という、国際計量計測用語で使われた解釈の言葉をもとにして使われています。実は物理の分野では表の「VIM2」という、かなり古いものが未だに使われています。「accuracy」が精度、「precision」に精密さという言葉があり、分野によっては、この精度の意味が違って使われています。よく高精度の分析という時に、「accuracy」のことを言っている人もいますので、どの意味で使っているのかをはっきりさせることも必要です。日本語では現在、「accuracy」は精確さあるいは総合精度と言われていています。統計用語の中でもこれらの言葉が使われていますけれども、いずれにしてもこれからは、この「accuracy」、「trueness」、「precision」は日本語でこの黄色で示した言葉に変わりつつありますので、皆さんも、間違えないように使用していただきたいと思います。

分析値の信頼性とは？

> 分析値の信頼性
 同じサンプルを分析したら、同じ結果となるかどうか
 ⇒ 一致の程度(真値との差, かたより)
 → 不確かさ(精度, ばらつき, かたより)
 精確さの確保

> “精度”管理
 不確かさの程度を維持する

↑
 分析の品質管理



分析値の信頼性は何かと言うと、単純に言えば同じサンプルを分析したら、同じ結果となるかどうか、一致の程度です。真値、これはもともとわからない値ですが、この値との差、かたよりを求めるとか、不確かさという形で求めます。真値は実際にこの中にあるということです。これらのことは、精確さを確保するための手段です。日ごろ皆さんが使っている「精度管理」でいう「精度」は、ばらつきではありません。この「accuracy」の管理のことで、これは不確かさの程度を維持するということでもあり、これが分析の品質管理となります。ここでの精度は、ばらつきだけではないということです。

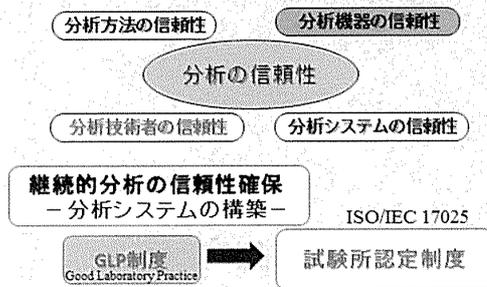
分析の信頼性確保

- > 分析機器の信頼性
- > 分析方法の信頼性
- > 分析者(要員)の信頼性
 - ・技能レベル(力量)の確保
 - ・分析者の育成
- > 分析システムの信頼性

↓
 精度管理の維持
 (品質保証)

分析の信頼性確保という中で何が大事かということを図に示したこの4つです。機器、分析方法、そして扱う人のことです。人というのは力量があり、育成していくことも重要です。それから組織として、そのシステムを動かしていく、その信頼性も大事です。そういう面でこの4つに対して、精度管理の維持、いわゆる品質保証が要求されてきます。

分析の信頼性確保



分析の信頼性とは、この4つがうまく結びつけられて初めて信頼性が確保できると言えます。食品、薬品等に関しては、GLP制度というのがあります。これは厚生労働省等の制度ですが、一方で、試験所認定制度、これも一つの制度です。この試験所認定制度は、もっと広く国際的な連携により、そのシステムを維持させていこうというものです。

試験所認定制度の生まれ

各国の認定制度の統一化を目指して
指針から規格へ

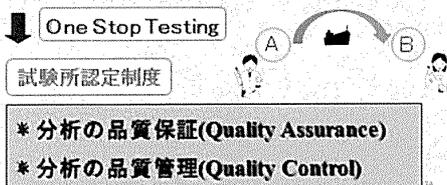
- 1978年 ISO/IEC Guide 25 発行
 →改訂1982年、1990年
 技術的要求事項
- 1999年 ISO/IEC 17025 発行
 品質マネジメントシステム要求事項 + 技術的要求事項
- 2005年 改訂(現在の規格)
 ISO 9001との整合性
- 2017年 改訂の予定

その試験所認定制度はどのような歴史的流れがあるかということ、もともと各国の認定制度があり、それらの統一化を図ってきた経緯がありました。最初是指針という意味のガイドでしたが、規格へと変わっています。具体的には1978年のGuide 25という形で始まりましたが、主に技術的な要求事項ばかりが入っていました。その後、技術的要求が指針から規格へ変わり、1999年にISO/IEC 17025という形で発行されています。そこで初めて品質マネジメントシステムの要求事項が入ってきました。さらに、2005年版の改訂ではISO 9001の2000年版との整合

をとっています。それが冒頭、言いましたように、この11月末か、あるいは12月になってから、あるいは来年になるかもしれませんが改訂になるということで、大幅に変わる予定です。

分析値の整合性確保の必要性

- 国際的物流の増大
- 地球規模での環境問題の深刻化
- 健康・安全・安心に関する意識の高まり



各国の制度を統一しようという動きは、実は経済的な問題が主な要因です。国際的に物が行き来するということと、そして地球規模での環境問題の深刻化の中で、我々の生活に対する健康、安全・安心、こういうものが非常に世界的に高まってきています。そのような状況の中でAという国である物を分析した。そしてそれを輸出等してBという国が受け入れる。そのときに同じ基準に対して、同じ分析を2回する必要があるかどうかという問題です。一つの認定制度であれば、1回だけの分析

結果を共通で使うという、ワン・ストップ・テストという制度で、国際的にそれが統一した方法であれば、ここで分析したものは、そのまま受け入れましょうということです。それが試験所認定制度という形で生まれてきて、それが現在、国際的な形になっています。この制度には分析の品質保証と分析の品質管理の内容が、重要な位置づけとして組み込まれているわけです。

試験所(分析機関)の体制づくり

- * 分析装置・分析機器の整備
- * 分析環境の整備
- * 分析操作マニュアル
(標準作業手順書:SOP)の作成
Standard Operating Procedure
- * 分析者への教育・訓練、監督・指導
力量に対する資格付与
- * 分析方法の妥当性確認・評価

15

そこで、分析機関の体制づくりについては、先ほどから言っている4つのポイントがありまして、さらに細かい点としては、分析操作マニュアルを自分たちでつくって、それに従って分析をしていくということです。マニュアルどおり行っていないとか、いわゆるマニュアルからの逸脱などという人の問題もあります。また、分析方法の内容が本当に妥当かどうかということの評価することも必要です。

分析の精確さと信頼性の要因

- ・ 人間の要因
- ・ 施設及び環境条件
- ・ 試験・校正方法及び方法の妥当性確認
- ・ 設備(測定機器)
- ・ 測定のトレーサビリティ
- ・ サンプリング
- ・ 試験・校正品目の取り扱い

規格をまとめる

- ・ 要因が総合的な測定の不確かさに寄与する程度
⇒ 試験・校正の種類で異なる
- ・ 要因を考慮して方法の開発や教育訓練の実施

分析の精確さのための信頼性の要因として、特に規格の中ではこのようなことが挙げられていて、実はこの信頼性の要因の中には、総合的な測定の不確かさに寄与する程度は分析方法によって大分異なります。あるいは新しい方法を開発する時や教育訓練を実施する場合には、その要因を考慮することが必要になってきます。

分析機関の信頼性確保に対する制度

- ・ 分析機関のシステムマネジメントに対する信頼性確保
【品質マネジメントシステム(管理上)に対する要求事項】 ⇒ ISO 9001
- ・ 分析機関のシステムマネジメントを含んだ技術的能力の信頼性確保
(分析技術に対する要求事項)
⇒ ISO/IEC 17025

17

そこで、ISO 9001では、品質マネジメントシステムという管理上に対する要求事項が含まれ、ISO/IEC 17025では、システムマネジメントを含んだ技術的能力の信頼性確保が必要であるということです。

試験所及び校正機関の能力に関する 一般的要求事項 (ISO/IEC 17025, JIS Q17025)

- 序文
1. 適用範囲
 2. 引用規格
 3. 定義
 4. 管理上の要求事項
 - 4.1 組織
 - 4.2 マネジメントシステム
 - 4.3 文書管理
 - 4.3.2 文書の承認及び発行
 - 4.4.3 文書の変更
 - 4.4 依頼、見積仕様書及び契約内容の確認
 - 4.5 試験・校正の下請負契約

ISO/IEC 17025の規格には、実際にどんなものか、目次だけ挙げました。このISO/IEC 17025の規格は、JISにもなっておりましてJIS Q17025です。このうち「4.管理上の要求事項」には「マネジメントシステム」とか「文書管理」等があります。

- 4.6 サービス及び供給品の購買
- 4.7 顧客へのサービス
- 4.8 苦情
- 4.9 不適合の試験・校正業務の管理
- 4.10 改善
- 4.11 是正処置
- 4.11.2 原因分析
- 4.11.3 是正処置の選定及び実施
- 4.11.4 是正処置の監視
- 4.11.5 追加監査
- 4.12 予防処置
- 4.13 記録の管理
- 4.13.2 技術的記録
- 4.14 内部監査
- 4.15 マネジメントレビュー

また、「苦情」や「是正処置」については、何か起こる可能性があった時に、あるいは起こった時に、どのように対処したらいいかを規定するということです。原因分析等をするということは、日ごろ皆さんがしているところと変わらないと思います。これらは ISO 9001 と全く変わらないところです。

試験所及び校正機関の能力に関する
一般的要求事項 (ISO/IEC 17025, JIS Q17025)

5. 技術的要求事項

- 5.1 一般
- 5.2 要員
- 5.3 施設及び環境条件
- 5.4 試験・校正の方法及び方法の妥当性確認
- 5.4.2 方法の選定
- 5.4.3 試験所・校正機関が開発した方法
- 5.4.4 規格外の方法
- 5.4.5 方法の妥当性確認
- 5.4.6 測定の不確かさの推定
- 5.4.7 データの管理
- 5.5 設備

さらにISO/IEC 17025では技術的要求事項が入っています。ここでは「要員」とか「施設」管理などがあります。試験の方法というのは、分析する方法と読みかえてください。分析方法の妥当性確認や方法の選定について規定されています。選定される方法が公定法で決まっていれば、それを使う。そうでなければ、新しく自分たちで開発する。その時にその方法について当然、妥当性確認しなくてはならないことなどが書かれています。妥当性確認をして、その方法の測定の不確かさというものを推定すること、また、そのデータの管理をするということも書かれています。

要するに、データの捏造等をしない、させないような管理をするということです。最近、JIS等に絡んでは、データの捏造や管理がなされていないで勝手にデータが出てしまっている事が社会を賑わしていますけれども、そういうデータの管理も大事な一つの要素になっています。

試験所及び校正機関の能力に関する
一般的要求事項 (ISO/IEC 17025, JIS Q17025)

- 5.6 測定の特長
- 5.6.2 特定要求事項
- 5.6.3 参照標準及び標準物質
- 5.7 サンプルング
- 5.8 試験・校正品目の取扱い
- 5.9 試験・校正結果の品質保証
- 5.10 結果の報告
- 5.10.2 試験報告書及び校正証明書
- 5.10.3 試験報告書
- 5.10.4 校正証明書

それからもう一つ大事なのは、測定の特長です。実は、先ほど真値という言葉が出ました。真値はなかなかわかりません。わからないですけれども、やはりある標準というものに対しては付いている値があります。最終的には国際単位の本に遡れるということです。標準物質の管理やサンプルングの適正さ、それらは最終的には、結果の報告に反映されるもので、報告書までもこうしなければならないという規定があります。

分析の妥当性確認(1)

妥当性確認(Validation)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(5.4.5.1)

- 分析や試験あるいは製造設備が目的にあった精度や再現性などに信頼性を持つこと
- 設備から定常的に生産される製品が規格に合致することを科学的に証明すること(合目的性確認)

分析法の妥当性確認という言葉があります。いわゆるバリデーションということです。これはISO/IEC 17025の規定の5.4.5.1の中に、「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」と書かれています。要求事項があり、それに対して、いろいろ分析や検査することによって確認し、客観的な証拠を得ることだと言っています。

一方、別のJISの用語の説明では、分析や試験あるいは製造設備が目的に合った精度や再現性などに信頼性を持つことと書かれており、このほうがわかりやすいかもしれません。自分たちが日頃分析している方法は目的や精度に合い、あるいは正確性や再現性などに信頼性を持つことであると言っています。また、規格が決まっていれば、製品が規格に合致することを科学的に証明する。これは客観的な証拠ということと科学的に証明するということが一致しますが、ある目的(規格)に対して合っている、要するに合目的性確認などという形で使われています。いずれにしても妥当性確認ということは、そのようなことを目指してはなりません。

一方、別のJISの用語の説明では、分析や試験あるいは製造設備が目的に合った精度や再現性などに信頼性

分析の妥当性確認(2)

- ▶分析能パラメータの算出
- ▶分析装置の性能確認と合目的
- ▶日頃の分析システムの適合性
- ▶技能試験の受験

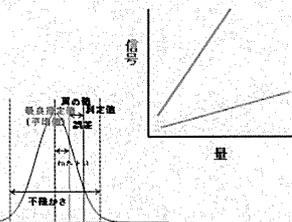


そこで、実際にこの妥当性確認をするために、分析の中では、分析能パラメータの算出や装置の性能確認、装置が目的に合っているか、あるいは、システム全体が適合しているかを確認する。人間も含めた取扱いの技能試験を受験する。これが外部精度管理、要するに外部品質管理ですが、いわゆる精確さの確保、維持、向上に対して行う、これらのことを日頃、実施することが、精度管理の実施に結びついていくと思います。

分析方法の妥当性確認

分析値の範囲や精確さを与える
分析能パラメータを求める

- 不確かさ
- 検出限界
- 選択性
- 直線性
- 繰返し性
- 再現性
- 頑健性
- 相関感度



分析能パラメータを求めるとは何かというと、独自の方法で、分析の範囲、非常に低い濃度から高いところまで適用させるのではなく、どの範囲に対して、これが適用できるのかとか、精確さを与えることができるのかなどの細かい分析のパラメータというものを求めることです。それらのパラメータには、不確かさの見積もり、検出限界、その方法での選択性良し悪しなどがあります。例えばある濃度に対して信号が出るとすると、検量線は曲線になっているのか、あるいは寝てしまうのかなどの

直線性、繰返し性、何回繰り返しても合うのか、あるいは少し時間を置いても変わらないかなどの再現性、サンプリングを別に行う、温度を変えて実験してみるとか、少し条件を変えてもそのデータは変わらないの

かというような頑健性、それから相関感度というのは、あるマトリックスによって、こんなに寝てしまうのか、あるいは真つすぐ非常に高く上がってしまうのかとか。このようなこととデータをとって初めて、この方法は妥当であるから、この範囲ではこの分析法を適用することができると言える訳です。

精度管理

◎**精確さの確保・維持・向上のために実施**

- 内部精度管理: 試験機関内部が実施
⇒ 標準物質を用いて繰り返し分析し、許容範囲内にあるか確認
⇒ 外れ値等があるときには是正
- 外部精度管理 = 技能試験: 第三者機関が企画し、複数の試験機関が参加
⇒ 分析技能の確認・是正

分析全体の信頼性に展開

精度管理は、精確さの確保、維持、そしてさらに向上をさせるために行うことです。ただ確保だけではありません。それをずっと継続的に維持する。そしてさらに発展させていくという、そういう3つの面を持っているのが精度管理です。そこには内部精度管理という言葉と外部精度管理という言葉がありますが、これらの言葉はだんだんと変わりつつありますが、内部精度管理はいわゆる試験機関が内部で行うことであって、この場合に、標準物質を用いて繰り返し分析し、許容範囲内にあることを確認することです。昔は異常値という言葉を使いました

たけれども、今は外れ値という言葉を使います。外れ値があるときには是正をするため、外れ値となった原因を明らかにすることが大事です。

それから外部精度管理、いわゆる技能試験のことで、第三者機関が企画しています。複数の試験機関が参加して、自分たちの日頃の分析技能を確認するのと、違った結果であれば外れた原因を解明し、是正をするということです。いずれにしても分析全体の信頼性の展開に対して、これを行い、確認します。

ダイオキシン類分析における各マニュアルの精度管理の例(内部精度管理)

JIS K 0311(廃ガス)	ダイオキシン類に係る大気環境調査マニュアル	ダイオキシン類に係る土壌調査測定マニュアル	ダイオキシン類に係る底質調査測定マニュアル
9. 測定データの品質管理 9.1 測定データの信頼性の確保 ・内標準物質の回収率の確認 ・検出下限及び定量下限の確認 ・空試験 ・二重測定 ・標準物質	第2章 分析精度の管理 3. 測定信頼性の評価 ・装置の感度変動 ・検量線の検定 ・検出下限値、定量下限値の測定 ・操作ブランク値の測定 ・トラブルブランク値の測定 ・2重測定 ・回収率測定	6. 測定精度の管理 6.2 測定データの信頼性の確保 ・内標準物質の回収率 ・検出下限値及び定量下限値の確認 ・操作ブランク試験 ・二重測定 ・標準物質、内標準物質	6. 測定精度の管理 6.2 測定データの信頼性の確保 ・内標準物質の回収率 ・検出下限値及び定量下限値の確認 ・操作ブランク試験 ・二重測定 ・標準物質、内標準物質

表はダイオキシン類の分析におけるさまざまなマニュアルにある内部精度管理の例です。測定データの品質管理のところで細かいことが書かれています。

規定されている精度管理の項目(内部精度管理)

- 内標準物質の回収率の確認
- 検出下限および定量下限の確認
- ブランク値の確認
- 二重測定による再現性(±30%)
- 機器の感度変動の確認(±20%)
- 標準物質の管理

内部精度管理で確認すべき項目として、内標準の回収率の確認とか、検出下限とか定量下限の確認とかが含まれています。いずれにしても、こういうことを日頃自分たちは、自分たちのやっている分析・検査の方法に対して検討しなければならないということでもあります。

技能試験の種類(外部精度管理)

- ▶ 参加の仕方
 - ① 逐次参加スキーム
 - ② 同時参加スキーム
- ▶ 技能の評価方法
 - ① 測定比較スキーム(持ち回り試験)
 - ② 共同実験スキーム(共同分析)
 - ③ 分割試料試験スキーム
 - ④ 定性スキーム
 - ⑤ 既知値スキーム
 - ⑥ 部分プロセススキーム

技能試験、外部精度管理ですけれども、参加の方法は幾つかありますが、よく実施されているのは、B の同時参加スキームで、評価の方法もたくさんあります。共同実験みたいなものとか、特に物理的な方法では、持ち回り試験等が実施されています。

技能試験の評価

- ▶ 結果の解析
 - ① 付与値の決定
 - ② 成績の統計的解析
 - ③ 成績の評価
- ▶ 付与値の選択
 - ① 既知の値(調製値)
 - ② 認証参照値
 - ③ 参照値
 - ④ 熟練した試験所の値
 - ⑤ 参加試験所の合意値⇒平均値、中央値

外れ値の評価
ロバスト法の選択

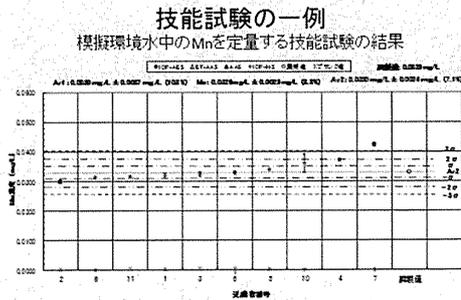
いずれにしても評価をするのに分析値を、何かと比較しなければなりません。付与値を決定し、それと比較をしながら成績を出します。その成績評価のために、この付与値の選択には幾つかの方法があります。ある試料を調製したら、その調製値と合っているかどうか、あるいは標準物質を使えば認証標準値がありますので認証値を使うとか、あるいはみんなが参加した場合には、全体の平均とか中央値を使うとか、そんな方法があります。これと比較して成績を出します。

技能試験の結果からの評価の仕方

- ① 差 ⇒(参加者の結果-付与値)
- ② 差の百分率 ⇒(参加者の結果-付与値)/(付与値)×100
- ③ 百分位数
- ④ 順位数
- ⑤ zスコア ⇒(参加者の結果-付与値)/(分散)
- ⑥ E_n 数 ⇒(参加者の結果-参照試験所の付与値)/(参加者の結果の拡張不確かさの2乗+参照試験所の付与値の拡張不確かさの2乗)の平方根
- ⑦ z(ゼータ)スコア ⇒ E_n 数の拡張不確かさの代わりに合成標準不確かさを用いる
- ★ zスコア・z(ゼータ)スコア(zスコアの場合:zをzに置き換える)
⇒ |z|≤2: 満足, 2<|z|<3: 疑わしい, |z|≥3: 不満足
- ★ E_n 数
⇒ E_n ≤1: 満足, E_n >1: 不満足

評価の方法もいくつかあります。付与値との差をとるとか、百分率にして出すとか、それらに順番をつけて出すなどです。その中でよく最近使われているのがzスコアという方法です。いわゆる皆さん方の一つの試験所の結果と付与値との差をとったものを、全体の広がり分散で割ったものです。それか、あるいはこの E_n 数という形で、ある基準の参照試験所の付与値があって、それとの差をとって、そこに不確かさの概念を入れて、計算する方法です。それらの中でzスコアは、例えば2未満で

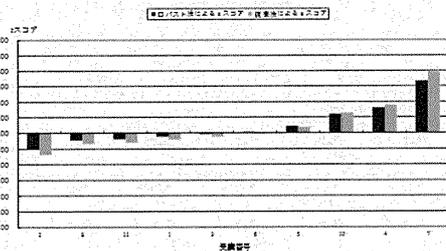
あれば満足な結果ですが、2と3の間でちょっと疑わしい、3を超えたら不満足という結果であると評価されます。



31

技能試験の一例

模擬環境水中のMn定量に関する技能試験のスコアによる表示



32

測定のトレーサビリティ

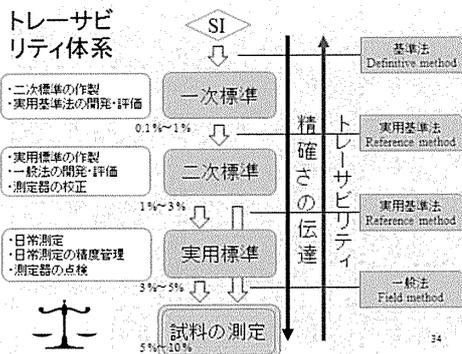
不確かさがすべて標記された、切れ目のない比較の連鎖[トレーサビリティ(Traceability)連鎖]を通じて、通常は国家標準又は国際標準である決められた標準に関連づけられ得る測定結果又は標準値の性質」(ISOガイド 30:1992(JIS Q 0030:1997))

33

例えばある物質の濃度分析では、低い濃度のものから高いものまでの結果が出てきて平均値を出し、それから、 3σ を算出します。それからずれてくるのが、たまたまここに1点ありますけれども、こういうところを評価します。

通常はスコアという、これを1、2、3という形であらわして、2以下だったら良好、3以下だったら疑わしいなどと評価する。若干、言い方が違いますが、幾つか平均値をとる場合と、中央値をとる場合によって、少し方法が変わることがありますけれども、いずれにしても、こんな方法で評価して、これで外れてくる場合、なぜ外れたかということ、自分たちが今後検討する必要があります。

トレーサビリティという概念ですが、定義はここにありますように、「不確かさが全て標記された、切れ目のない比較の連鎖(トレーサビリティ連鎖)を通じて、通常は国家標準又は国際標準で決められた標準に関連づけられ得る測定結果又は標準値の性質」ということです。

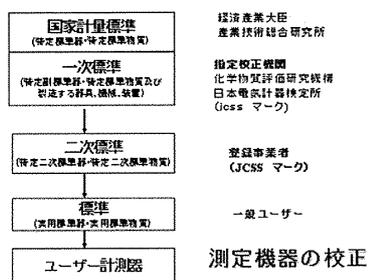


トレーサビリティの体系はこんな形でありまして、一番上に国際単位系 (SI) があり、それに対して、ある基準法で一次標準をつくります。それを基に実用基準法で二次標準をつくらたり、新しい実用基準法をつくる基準物質になります。一次標準のときも同じですが、二次標準をつくる時に何らかの操作が入るので、小さいですけれども不確かさが入ってきます。二次標準の方が一次標準の不確かさが加味されるので、当然大きくなります。二次標準は、認証標準物質 Certified Reference

Materialとも言われています。これは分析方法の開発とか測定器の校正に用います。これも不確かさが付いている値ですから、当然これをもとにして出力された測定値にも不確かさが加味されてきます。日頃、このような認証標準物質ばかり使えませんので、二次標準を基にした実用標準をつくり、日常測定のための精度管理や測定器の点検に使っていくというこのような体系になっています。

不確かさが上から順番に増えていきます。上から下へ正確さの伝達、いわゆる不確かさの伝達となりますが、実はこの試料の測定結果は最終的に、SIまで戻れるので、トレーサビリティ体系ができていと言えます。

わが国計量法におけるトレーサビリティ体系



我が国の計量法という中で、図のような形で一番上に国家計量標準があって、一次標準があります。化学物質関係では、(一財)化学物質評価研究機構(CERI)が小文字のjcssマークがついた標準物質を製造、供給しています。これをもとにして二次標準が作製されていきます。先ほど言った「NITE」、経済産業省の外郭団体である独立行政法人製品評価技術基盤機構で認定を受けたメーカー等が登録事業者となり、そこで二次標準が作られ、それをもとに一般ユーザーが頻繁に使用する標準、実用標準を作製し、日頃の計測器の点検や校正に使用できる体系になっています。

標準物質の使用 Reference Material

- ・ 認証標準物質の使用
- ・ 関係者による合意された方法及び/又は合意標準物質の使用

- ◆ 分析装置の信号強度の目盛付け:校正
- ◆ 測定結果の妥当性確認:検証・精度管理

- * 標準物質の維持管理
有効期限、保管場所、保管方法...

標準物質の使用については、先ほどの二次標準である認証標準物質を校正等で使用すると言いましたが、全ての認証標準物質が製造されているわけではありませんので、校正のため、あるいは精度管理のために関係者で合意された方法や、あるいは合意された標準物質を使用する場合があります。そして、特にこの標準物質の維持管理は、有効期限、保管場所、保管方法なども大事な問題として残っています。

測定の不確かさ

- > 不確かさ(uncertainty)は、測定の結果に付随した、合理的に測定量に結び付けられ得る値のばらつきを特徴付けるパラメータであり、標準偏差(あるいはその倍数)やある信頼水準で信頼区間の半分などで表され、この幅の中に真の値が含まれるという意味をもつ。
- > 分析の方法、分析手順、分析者の熟練度、分析機器、試料の形態などにより不確かさは見積られるので、分析の信頼性の指標ともいえる。

不確かさの定義を示したものです。「測定の結果に付随した、合理的に測定量に結び付けられ得る値のばらつきを特徴付けるパラメータであり、標準偏差(あるいはその倍数)やある信頼水準で信頼区間の半分などで表され、この幅の中に真の値が含まれるという意味をもつ」ということです。ばらつきとこの幅の中に真の値が含まれるという意味では偏りも関係します。方法とか手順とか熟練度、機器、いろんな形で不確かさは見積られますので、いわゆる信頼性の指標とも言えます。そのため、

必ず日頃、使う方法に対して、この不確かさを見積もっておく必要があります。

不確かさの要因の一例

- ・ 測定対象成分の不完全な定義(測定すべき分析対象成分の正確な化学形態が不明瞭)
- ・ サンプルング:測定される試料が、バルク全体を代表していないとか、サンプルング後に変質してしまうなど
- ・ 目的成分の不完全な抽出や濃縮
- ・ マトリックス効果及び干渉
- ・ サンプルング及び試料採取時の汚染
- ・ 環境条件が測定操作へ影響を及ぼすことに気づいていないとか、環境条件の測定が不十分
- ・ アナログ計測器読み取りの個人偏差
- ・ 重量測定及び容量測定の不確かさ
- ・ 装置の分解能または分別いざ値
- ・ 測定標準および標準物質の表示値
- ・ 既存の定数及びその他のパラメータの値に付随する不確かさ
- ・ 測定法及び操作において取り入れた近似と仮定
- ・ ランダムなばらつき

要因の一例ですが、色々な不確かさの要因があります。それについても検討していく必要があると思います。

不確かさの算出と最終結果

- 不確かさの成分(各成分の寄与:標準不確かさ u_i)の算出
(相対標準不確かさの算出)
- 不確かさの成分の合成(誤差伝播;二乗和)の平方根
⇒ 合成相対標準不確かさの算出
合成標準不確かさ u_c の算出
- 拡張不確かさ U :
合成標準不確かさ \times 包含係数(信頼水準)
 $k=2$ (信頼区間約95%)

最終的な測定結果:拡張不確かさと包含係数を表示
・ 測定結果の平均(単位) $\pm U$ (単位)(包含係数)

信頼水準が約95%の場合は $k=2$ という数値になります。最終的な結果には、この拡張不確かさと包含係数が幾つかということも示します。測定結果の平均値に単位をつけて、「 \pm 」大文字 U の拡張不確かさに包含係数を表記します。こんな形で報告書はつくっていきます。

不確かさには、それぞれの成分があります。それを普通、標準不確かさという形で、小文字の u で表します。これはそれぞれのステップでは単位が違うので、相対値で出していきます。それらを全部合わせるために、いわゆる誤差伝播と同じように二乗和して平方根にします。それを合成相対標準不確かさと言います。最終的に、ある値に対して相対値からもとの状態に戻してきます。最終的には拡張不確かさという大文字 U で表します。合成標準不確かさに包含係数 k というものを掛けます。例えば

継続的な品質管理

- 分析の信頼性は、分析化学の基本をマスターし、その確認を絶えず行う。
- 分析には技術的要因がかなりのウエイトを占めている。
- 定期的に自分の技能を確認する心構えと実行が重要となり、さらにその結果の評価とその後の処置が技能を高めることとなる。
⇒ 品質管理活動のPDCAサイクル(P:Plan計画、D:Do実施、C:Check確認、A:Action処置)を実行することである。

最終的に継続的な品質管理としては、当然、分析化学の基本をマスターすることが大切で、それぞれの分析方法を基本がわからなくてはならないので、絶えず確認を行わなければなりません。そこには技術的要因がかなりのウエイトを占めています。そして、いつも定期的に自分の技能を確認する心構えと実行することが重要です。自分で評価をしていくことが、さらにその技能を高めることとなります。あちらこちらで言われておりますが、PDCAサイクルを動かしていく。これが実は品質管理になりますので、ISO/IEC 17025を動かしていく場合でも、これは必要になってきます。

ISO/IEC 17025 改正の提案理由(1/2)

- 用語や引用規格が古く、整合していない。
 - 用語: VIM3(国際計量計測用語集、2007年)に対応していない。
 - 規格: ISO 9001(品質マネジメントシステム)は2000年版対応。(現在2015年版)
- 規格構造がISO/CASCO(17000シリーズ)(適合性評価)規格共通の構造に整合していない。
- 規格全体が規範的(prescriptive)で古い。他の国際規格が採用するプロセス要求事項やパフォーマンス型要求事項に整合すべき。
- ICT(情報通信技術)の高度利用に対応できる要求事項とすべき。

41
植松慶生氏(JAB)より

整合性を取る必要があるというわけです。

それから、ISO/CASCOは、ISOの中にある適合性評価の委員会ですが、そこで作成されている17000シリーズ共通の規格と整合されていないため、このISO/IEC 17025を整合させる必要があったわけです。

そのほか、書き方等が全て古く、規範的なものなので、他の国際規格が採用する要求事項に整合させ、最近のICT、情報通信技術に対しても内容を適合させていこうというのが改正の理由です。

ISO/IEC 17025は改正されると言いましたが、この改正の内容について、日本適合性協会(JAB)に關係している植松さんから資料をいただいたので、少し説明いたします。

現在のISO/IEC 17025は用語や引用が非常に古くなっており、關係する規格と整合がとれていません。特に用語は、VIM3に対応していません。それからISO 9001については2000年版に対応と言いつつも、今の新しい2015年版には整合されておられません。そういう面で

ISO/IEC 17025 改正の提案理由(2/2)

- 試験(testing)の測定の不確かさ: 測定の不確かさの評価を必要としないケースの扱いが明確でない。
 - 定性試験や半定量試験は不確かさ評価が必要か
- 計量計測トレーサビリティ要求事項: 5.6.2.2項(testing laboratories)のトレーサビリティ要求事項に一部誤りがある。
 - 試験結果の不確かさ全体に対する校正の寄与分がわずかである場合には校正は不要と解釈する人がいるが、実際には不確かさの寄与度に関係なく、トレーサビリティが必要なものがある(化学分析における天秤など)。

42

不確かさについても、評価を必要としないケースの扱いが明確でない点、トレーサビリティ要求事項について一部誤りがある点についても修正する必要があるということです。

ISO/IEC 17025:201Xの主な改正点(1/2)

- マネジメントシステム要求事項に選択肢B(ISO 9001適合の場合に、ISO/IEC 17025のマネジメントシステム要求事項を満たすというオプション)が加えられたことで、より具体的に二つの規格の同等性を示すことが可能になった。
- 要求事項のあり方の変更が、パフォーマンスベースになる。⇒プロセス、手順、文書化した情報及び組織の責任事項が大きなフレキシビリティをもつ。
- 要求事項の削除
 - 品質管理者や技術管理主体を置くこと
 - 品質マニュアルに品質管理者及び技術管理者の責任権限を規定すること
 - 品質マニュアルというの文書
 - スタッフの監督(supervise)や認証要求事項はある!
 - 職務規定を持つこと
 - 廃止文書の管理
 - 品質マニュアルに手順書の引用を含めること
 - 文書改訂の詳細手順

43

また、このマネジメントシステムについてもISO 9001と整合性をとるというものです。例えば一つの企業で、あるいは組織の中でISO 9001とISO/IEC 17025の両方を取得している場合があります。同一の組織で2つの違う基準が動いているというのは、不合理であるため、その不合理をなくそうということが示されています。

ISO/IEC 17025:201Xの主な改正点(2/2)

- ・ サンプルングだけを行う機関をISO/IEC 17025の対象とする。
- ・ 現行規格のマネジメントシステム要求事項(4章)、技術要求事項(5章)から一般要求事項(4章)、組織構造要求事項(5章)、資源要求事項(6章)、プロセス要求事項(7章)、マネジメントシステム要求事項(8章)に、章立てが大きく変更される。
- ・ 下請負と購買管理が一つの要求事項に集約され、外部から提供される製品サービスになる。
- ・ 公平性・機密保持に関する要求事項が強化される。
- ・ マネジメントシステム要求事項に選択肢A、Bが設けられる。
選択肢Aは通常のマネジメントシステム規定。
選択肢BはISO 9001適合を利用する場合にISO 9001への適合をもつてこの規格に適合すると見なすというもの。

いは公平性とか機密に関する事項が強化されます。

また、マネジメントシステムの要求事項に、選択肢A、Bが設けられます。これは先ほど言いましたように、ISO 9001を取得している場合には、ISO 9001のマネジメントシステムをもってISO/IEC 17025のマネジメントシステムと見なすというものです。

このような改正について、JAB等で来年を含めて京都で1回、東京で2回ぐらい、1月、2月に説明会があります。ホームページを見ていただき、ぜひ、関係する方は聞いていただきたいと思います。

単位記号と名称の表し方(1/2)

- ・ 単位記号はローマ字体(立体)を用い、原則として単位記号は小文字で表す。その名称が人命に由来する場合は、記号の最初の文字を大文字で表す。
例: m(メートル), s(秒), mol(モル), B(ジュール)
Pa(パスカル), Ba(ベクレル)
全体の例外としては、リットルで大文字(L)あるいは小文字(l)を用いてもよい。
- ・ 単位の名称は数式の一部であるので、単位記号と単位の名称を一つの表現の中で混ぜて使用してはならない。
例: クーロン毎キログラム 不適例: クーロン毎kg
例: 物質濃度 不適例: モル濃度
- ・ 単位記号に、省略用語に用いる省略符(ピリオド)及び複数形を用いてはならない。ただし、単位の名称には複数形を用いてもよい。
例: 25 cm long 不適例: 25 cm. long 例: L = 75 cm 不適例: L = 75 cms

かということ、例えばクーロン毎キログラムという電気量の例でいうと、重さのキログラムと、電気量のクーロン、これをクーロン毎kgと表示してはいけません。さらには、我々、高校の化学でも使われているモル濃度があります。モルというのは物質量をあらわす単位です。それと濃度は量をあらわす単位です。これと一緒に書いてはいけません。物質濃度という言葉を使います。これは多分、間違えると思います。

単位記号と名称の表し方(2/2)

- ・ 単位記号の積や商に関しては、通常の代数で用いられる演算方法と同じ規則が適用される。積は空白(スペース)あるいは中点(・)で表し、商は水平の線(/)、斜線(/)あるいは負の指数で表す。
例: N m, N X m 例: m/s, m s⁻¹
- ・ 特に、多くの単位記号が混在するときには、括弧や負の指数を用いて表示する。この場合、斜線を複数回用いてはならない。
例: m kg/(s²A)又はm kg s⁻²A⁻¹ 不適例: m kg/s²A及Zm kg/s²A
- ・ 単位記号や単位の名称に省略形を用いることは許されていない。
不適例: gc(sまたは秒の代用), cc(cm³または立方センチメートルの代用)やmps(m sまたはメートル毎秒の代用)

今までサンプルングだけを行う機関は、この規格は適用されませんでした。しかし、新しい規格では、サンプルングだけを行う機関もこの規格の対象であるということです。これは特にダイオキシン等でサンプルングをするだけの機関があります。その場合もこの適合させるということです。

それから、要求事項の内容が今までは4章、5章と分かれていたのが、今度は一般要求事項、組織構造要求事項、資源要求事項、プロセス要求事項及びマネジメントシステム要求事項と章立てが大分変わってきます。ある

最後に検査結果の報告書を書くときに、当たり前のことが最近、当たり前ではなくなっているので、資料を数ページつけました。単位記号をつけるときに立体であらわします。全て小文字で単位を表しますが、名称が人名に由来する場合には最初の文字は大文字にします。これは間違わないと思います。

注意が必要なのは次の点です。単位の名称は数式の一部であるので、この単位記号と単位の名称を一つの表現の中で混ぜてはいけないということです。どういうこと

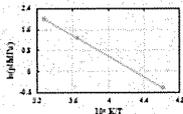
積とか商、単位記号等をつける。単位の記号に、積には空白をあけるとか、「×」をつけるとか点をつける、それから商は斜線「/」をつけます。スラッシュを複数用いてはいけません。そのときには括弧をつけるとかして、要するに分母が何であるかをはっきりさせる必要があります。指数を用いて表示します。単位記号や単位名称に省略形を用いてはならないとされています。これは「sec」とか「cc」とかは使わないということです。「sec」に対しては「s」という単位があります。「cc」に対して

は「cm」の3乗という単位があるので、これらの代用をしてはいけません。

量の値と量記号の表し方 (1/2)

- 量の値=数字(量の数値)×単位
- 量の記号は一般にイタリック体(斜体)の一字で表す。ときに上付きまたは下付の添え字あるいは括弧を用いて表すこともある。
例:長さ=L, 温度=T, 質量=M, 熱容量=C, モル熱容量=C_m
- 単位記号は数式の一部であることから、数値と単位との積として量の値をする場合、数値と単位はともに通常の代数演算の規則に従う。
例: T = 293 K という式は、TK = 293とも書くことができる。

T/K	10 ⁵ K/T	p/MPa	h/(MJ/kg)
216.55	4.6179	0.5180	-0.6578
273.15	3.6610	3.4853	1.2486
304.19	3.2874	7.3815	1.9990



表中の見出し欄に量と単位の比で表せば、表の内容を数値だけで表すことができる。図の軸についても同様に表せば、単位を伴わない数値だけで表すことができる。

一般的な量の値は、数字と単位であらわされます。これは量の値というのはイタリック体です。例えば長さに対してはL、温度はT、質量はMと書きます。これらは全部イタリック体です。これらの値は代数的な扱いをすることができます。量の値を単位で割る、すなわち、単位を左辺に移すと数字だけの無次元の値として表すことができます。

量の値と量記号の表し方 (2/2)

- 量が何であるかを示すのに単位記号を用いてはならない。
例: 最大電位差を $U_{\max} = 1000 \text{ V}$ と表してもよいが、 $U = 1000 \text{ V}_{\max}$ としてはならない。
銅の質量分率を $w(\text{Cu}) = 1.3 \times 10^{-6}$ と表してもよいが、 $1.3 \times 10^{-6} \text{ w/w}$ のように単位1の修飾をしてはならない。
- 量の値は、数値と単位との積から構成される。このことを明確にするため、数値と単位を分割するのに空白(スペース)を用いる。
例: $M = 12.3 \text{ g}$ (量=数値×単位)
例: $T = 30.2 \text{ }^\circ\text{C}$ 、不通例: $T = 30.2^\circ\text{C}$ 、不通例: $T = 30.2^\circ \text{C}$
- 唯一の例外は、平面角を表す度、分、秒を表す単位記号である $^\circ, ', ''$ に対しては、数値と単位記号の間には空白を挿入しない。
例: $\varphi = 30^\circ 22' 8''$ (φ =平面角を表す量記号)
- 一つの表現で、単位は一回だけしか用いることができない。
例: $L = 10.234 \text{ m}$ 、不通例: $L = 10 \text{ m} . 234 \text{ cm}$

間違えるのは、量の値が何であることを示すのに、単位記号を用いてはいけないことになっています。例えばこの最大電位差では、量のUにmaxを付けて最大電位差という意味にします。これが1,000 Vとするのはよいのですが、単位のVに対してmaxのような変なものをつけてはいけないという意味です。

また、必ず数字と単位の間には半角を空けること忘れないうでください。温度もそうです。

数字の書式及び小数点

- 数字を整数部分と小数部分とを分ける記号を小数点とよぶが、点(.)ある場合はカンマ(,)のいずれかで表すことができ、どちらかを選ぶかは関連する文章や言語の習慣による。
- 桁の多い数を表す場合には、読みやすくするために半角の空白を用いて3桁ごとのグループに分けて表してもよいが、グループ間に点やカンマを挿入してはならない。なお、小数点の前側にある4桁の数字を表す場合には、1桁だけ分けるための空白を挿入しないのが普通である。
例: 43 279 168 29、不通例: 43.279.168.29
- 数値がどの単位に属しているか、またはどの数学的演算をどの量に適用するかを明確にする必要がある。
例: $35 \text{ cm} \times 48 \text{ cm}$ の表記はよいが、 $35 \times 48 \text{ cm}$ の表記は不適である。
 $100 \text{ g} \pm 2 \text{ g}$ の表記はよいが、 $100 \pm 2 \text{ g}$ の表示は不適である。
しかし、 $(100 \pm 2) \text{ g}$ の表記は認められている。
例: $5.9\% \sim 20.9\%$ 、不通例: $5 \sim 20.9\% \sim 5.20.9\%$

桁数の多い数を表す場合のルールもあります。数値がどの単位に属しているか、またはどの数学的演算をどの量に適用するかを明確にする必要があるということです。ある大きさを示すのに、例えば $35 \text{ cm} \times 48 \text{ cm}$ という、縦、横を示す場合に、 $35 \times 48 \text{ cm}$ と単位を抜いて表記するのは正しくありません。

最終的な報告書でよく記載されるような平均値と幅、あるいは不確かさを表現する時に、 $\circ \pm \circ$ と表記しますが、 $100 \text{ g} \pm 2 \text{ g}$ の表現はよろしいのですが、 $100 \pm 2 \text{ g}$ の表記は不適です。要するに、この100がどういう単位かわからないからです。

それから、波線で $\circ \sim \circ$ という範囲を表すときでも同様です。

無次元量の値及び次元1の量の表し方 (1/2)

- 同じ次元の二つの量の比で校正される無次元量(次元1の量)の単位は1で、屈折率、質量分率、体積分率、物質分率、相対不確かさなどが該当する。これらを表すときには無名数で表す。
- パーセント(%;百分率)は単位(単位記号)ではないが、国際的に認められている記号%を、無次元量を表すのに用いることができる。
その場合、数字と%の間に空白を挿入する。
例: $x_B = 0.0025 = 0.25\%$ (x_B は還元粒子Bの物質分率(モル分率)の量記号)
- パーセントは記号の名称であるので、無次元量を表すときにはパーセントの用語を用いるのではなく記号%を用いるべきである。質量パーセント、体積分率、物質分率などの用語はふさわしくない。
例: $\rho = 3.6\%$ (ρ は体積分率)、不適例: $\rho = 3.6\%$ (L/L)

パーセントは単位ではなく、百分率です。でも、これは単位と同じような扱いをすることになっています。ですから、数字とパーセントの間には半角を空けることになっています。それから当然、パーセントの後に変なものを修飾してはいけません。

無次元量の値及び次元1の量の表し方 (2/2)

- 相対値の 10^{-6} や 10^{-9} の1、あるいは百万分の一を表すppmは、百分率を表すパーセントと同じように使用されている。SI文書では禁止されていないが、ISO 28322-0: 2000ではppmやpptの使用が禁止されている。
SI文書でもppbとpptに関して、推奨はされていない。
(英語圏において、billionは 10^9 を、trillionは 10^{12} を表すのが一般的であるが、billionは 10^{12} 、trillionは 10^9 として解釈されることもある。さらにpptは1000分の一を表すこともある)
- 分率を表す場合には、同じ種類の二つの単位の比を用いると分かりやすい。
例: $x_B = 2.5 \times 10^{-2} = 2.5 \text{ mmol/mol}$
例: $u_i(L) = 0.3 \mu\text{V/V}$ ($u_i(L)$ は測定された電位差Lの相対標準不確かさ)
- 一語に、%やppmなどの用語を用いる場合には、値を記述しようとする無次元量が何なのかを明確にすることが必要である。

それと、先ほどの分率をあらわす「ppm」とか「ppb」の扱いです。分率を表す場合には、同じ種類の2つの単位比を用いるとわかりやすいです。また、「ppm」とか「%」とかを用いる場合には、元の値が何の値の割合であるかということを明確にすることが必要です。

おわりに

- > 分析値は最終的な結果である。
 - > 一連のプロセスの信頼性は、報告された分析値に表れてくる。
 - > 報告された分析値は、独り歩きをする。
 - > 国際単位系(SI)は、国際的に共通な単位である。
 - > 規格や基準に調和した分析値は、信頼性が高い。
 - > 曖昧な分析値の報告は望ましくない。
- なお、曖昧さと不確かさは意味が全く異なる。



いずれにしても、報告書に記載される分析値は最終的な結果です。それは一連のプロセスの信頼性が、最終的に報告された分析値に表れてきます。報告された分析値は、ひとり歩きをするということです。国際単位というのは、国際的に共通な単位です。規格や基準に調和した分析値は信頼性が高いということになります。ですから、曖昧な分析値の報告は望ましくありません。曖昧さと不確かさというのは意味が異なります。これで私の話を終わらせていただきます。

ご清聴、どうもありがとうございました。

(拍手)

食品衛生検査施設における業務管理に関するアンケート 集計結果

【1】監視指導計画に基づく年間の検査検体数について（平成29年度予定数）

(1) 微生物検査

0 ~ 100未満 100~500未満 500~1,000未満 1,000~3,000未満 3,000以上

	回答施設数							未記入
都道府県・ 独立行政法人	42	4	8	16	8	5	1	1
指定都市	19		1	11	4	3		
特別区・ 中核市	15		1	10	4			

(2) 理化学検査

0 ~ 100未満 100~500未満 500~1,000未満 1,000~3,000未満 3,000以上

	回答施設数						
都道府県・ 独立行政法人	43	1	1	28	5	6	2
指定都市	19			10	7	2	
特別区・ 中核市	15		1	14			

【2】監視指導計画に基づく検査の検査員数について（区分責任者及び部門責任者を除く）

(1) 微生物検査

0人 1人 2人 3~5人 6~9人 10~19人 20人以上

	回答施設数							未記入
都道府県・ 独立行政法人	42	4		1	25	9	3	1
指定都市	19			1	13	5		
特別区・ 中核市	15		1	4	9	1		

(2) 理化学検査											
		0人	1人	2人	3~5人	6~9人	10~19人	20人以上			
		回答施設数									
	都道府県・独立行政法人	43	1				16	18	5	3	
	指定都市	19				2	6	7	4		
	特別区・中核市	15	1			5	8	1			
【3】年間の内部精度管理実施回数について(平成29年度予定)											
(1) 微生物検査											
		0回	1回	2回	3回	4回以上	その他()				
		回答施設数								未記入	
	都道府県・独立行政法人	41	11	6	6	7	8	3 ¹	2		
	指定都市	19	1	2	3	4	8	1 ²			
	特別区・中核市	15	1	4	3	1	6				
1: 検体毎に添加回収試験を実施(1施設)、特に記載なし(2施設)											
2: 年間50回程度											
(2) 理化学検査											
		0回	1回	2回	3回	4回以上	その他()				
		回答施設数								未記入	
	都道府県・独立行政法人	42	7	4	4	3	16	8 ¹	1		
	指定都市	19		2			15	2 ²			
	特別区・中核市	15	1	2	2	3	7				
1: 検体毎に添加回収試験を実施(5施設)、項目によって頻度が異なる(1施設)、()内未記入(2施設)											
2: 検体毎に添加回収試験を実施(1施設)、年間5回(1施設)											
注) 【3】の設問は、内部精度管理を技能試験あるいは検査毎の陰性・陽性対照試験、ブランク・添加回収試験と解釈するかで、回答内容が異なってしまう設問でした。設問に対する説明が不足しておりました。											
【4】年間の外部精度管理参加回数について											
(1) 微生物検査											
		0回	1回	2回	3回	4回以上	その他()				
		回答施設数								未記入	
	都道府県・独立行政法人	42	4	4	10	9	14	1	1		
	指定都市	19		3	3	4	9				
	特別区・中核市	15		2	3	5	5				
(2) 理化学検査											
		0回	1回	2回	3回	4回以上	その他()				
		回答施設数									
	都道府県・独立行政法人	43	1	2	9	11	20				
	指定都市	19		2	3	3	11				
	特別区・中核市	15	2		3	7	3				

【5】検査部門の信頼性確保部門責任者の所属について

食品衛生検査施設（費所）

本庁（主管課）

その他（ ）

	回答施設数			
都道府県・ 独立行政法人	43	22	21	
指定都市	19	6	9	4
特別区・ 中核市	15	2	6	7

その他と回答された方の所属内訳

その他の 部署	1. 保健所の一課（7施設） 2. 要領上は当所だが、職員（当て職）不在のため本庁職員が代理を務めている 3. 部付 4. 保健所長 5. 同一部内の他課
------------	---

【6】【5】で または と回答された方のみ御回答ください。

費所（食品衛生検査施設）には信頼性保証を担当する職員が配属されていますか。配属されている場合は何人ですか。

いる いない （ ）人（兼務も含む）

	回答施設数		
都道府県・ 独立行政法人	21	5	16
指定都市	13	5	8
特別区・ 中核市	13	5	8

いると回答された方（ ）人（兼務も含む）

	回答施設数	1人	2人	3人	4人
都道府県・ 独立行政法人	5	2	1	2	
指定都市	5		4	1	
特別区・ 中核市	5	2	2		1

【7】信頼性確保部門責任者による平成29年度の内部点検の実施状況について（予定を含む）

（1）微生物検査

0回 1回 2回 3回 4回以上 その他（ ）

	回答施設数							未記入
都道府県・ 独立行政法人	42	4	24	9	2	3		1
指定都市	19	2	10	5		2		
特別区・ 中核市	15	2	5	6	1	1		

(2) 理化学検査								
	0回	1回	2回	3回	4回以上	その他 ()		
			回答施設数					
		都道府県・ 独立行政法人	43	2	26	7	8	
		指定都市	19		11	5	1	2
		特別区・ 中核市	15	2	6	5	1	1
<p>【8】【7】で内部点検が 0回 と回答された方のみ、その理由を記述してください。 (実施する規定がない。マンパワーが不足している等。)</p>								
	内容 記述欄	<ol style="list-style-type: none"> 1. GLPの対象となる理化学検査を実施していない。 2. 信頼性部門責任者を施設が離れた保健所の総務担当課に配置し、事務職員を充てていたため内部点検が見送られてきた。そこで、昨年から主管課の技術職員を信頼性部門責任者とし、点検の実施の仕方を検討している最中である。 3. 検査部署が5つあり、持ち回りで内部点検が行われるため、1部署あたり5年に1回内部点検がある。他の年は、複数の検査部門を有するため、相互に内部点検を行っている。 4. 点検の内容は年度毎に協議の上決定している。平成29年度は微生物検査部門を対象としなかったため。 5. マンパワーが不足している。信頼性確保部門責任者は食品分析の専門家でないため、十分な点検が実施できない。 6. 微生物検査については、数名の検査担当で感染症と食品の検査を行っている。マンパワーの不足もあり、今のところ感染症法に基づく内部監査のみ実施している。 7. 当所では、監視指導計画に基づく理化学検査は実施していますが、微生物検査を実施していないため、微生物検査の内部点検も実施していません。なお、本県の監視指導計画に基づく微生物検査は、試験検査課を有する県保健所1箇所で開催しています。 						
<p>【9】信頼性確保部門責任者による検査データ等の確認について</p>								
	全てのデータを確認している							
	違反の疑いも含めて、検出した場合には確認							
	食品衛生法の違反が疑われる検査結果が出た場合のみ確認							
	データは確認していない							
	その他							
		回答施設数						
	都道府県・ 独立行政法人	43	15		5	9	14	
	指定都市	19	4	1	4	7	3	
	特別区・ 中核市	15	5		1	4	5	

その他と回答された方の記述内容			
内容	<p><全データを確認></p> <ol style="list-style-type: none"> 行政検査のみ直近1年程度のデータを確認している。 1検査項目につき、1回以上全データを確認している。 内部点検時にまとめて確認 データを確認している（書類へのサイン等あり）が、食品分析の専門家でないため内容を全て理解できているとは言いがたい。 年に2回の内部点検の際に、信頼性確保部門担当者が全ての検査データについて確認し、信頼性確保部門責任者に報告している。 信頼性確保部門責任者は、結果の適否を記載した内部点検結果報告書を受け取るのみで、日常検査データは確認しない。信頼性確保部門責任者の指定する職員は、年間計画に基づく内部点検となる検査について成績書の発行で全て確認している。信頼性確保部門責任者の指定する職員のうち副所長は、成績書等書類決裁ルートにあり、日常検査データを確認している。 できるだけ全データの確認ができるような体制を検討中である。 <p><微生物検査は全データを、理化学検査は一部を確認></p> <ol style="list-style-type: none"> 微生物検査は全てのデータを確認している。理化学検査について、食品添加物等は全データを確認しているが、残留農薬については検査項目が多いため、クロマトグラム等生データの確認は基準違反の疑いがある場合のみとしている。 微生物検査はすべてのデータを確認している、理化学検査は食品衛生法の違反が疑われる検査結果が出た場合のみ確認 		
	記述欄	<p><内部点検時に確認></p> <ol style="list-style-type: none"> 年1回の内部点検の際にデータを確認（2施設） 内部点検時等において、必要に応じて確認している。 内部点検時に任意に抽出したデータを確認 内部点検時に一部を抽出して確認 内部点検時に関係データ（データの一部）を確認しています。 信頼性確保部門業務管理要領に基づいて内部点検を行い、必要に応じて検査データも確認する。 信頼性確保部門責任者が指定する検査について、内部点検時に確認している。 通常は内部点検時にランダムで抽出した検体について確認している（ただし、実験室内事故（L.A.）が発生した場合など、必要があると判断した場合は随時確認する場合もある） <p><必要に応じて確認></p> <ol style="list-style-type: none"> 検査室、機械器具、試薬等の管理。有害物質及び危険物の管理、試験品の取扱い、検査の操作等の管理。検査等の結果の処理、検査結果通知書、試験品の保存、内部精度管理、外部精度管理調査等に関する確認が主であり、必要に応じて検査データ等の確認がなされる場合がある。 <p><抽出したデータを確認等></p> <ol style="list-style-type: none"> 数件の無作為に選んだデータを確認。 全てのデータを対象とし、抽出したデータを確認している。 前回までは、全データを確認していたが、次回からは、全部ではなく、ピックアップするのとこの（マンパワー不足）。ただし、違反疑いデータは、結果が出次第、内部点検している。（定期外） 精度管理検査の結果を報告している。 	
<p>【10】監視指導計画に基づく検査を貴所（食品衛生検査施設）または貴所の主管課は他の自治体の食品衛生検査機関へ委託していますか（搬送業務を除く）。（例えば、市 県、県 他県など）</p>			
委託している		委託していない	
	回答施設数		
都道府県・独立行政法人	43		43
指定都市	19		19
特別区・中核市	15	6	9

【11】【10】で 委託している と回答された方のみ御回答ください。

他の自治体の検査機関に委託している検査項目を御回答ください。（複数回答）

微生物検査

	回答施設数
都道府県・ 独立行政法人	0
指定都市	0
特別区・ 中核市	0

kourou

理化学検査

	回答施設数	放射性物質	アレルギー 含有物質	動物用 医薬品	容器包装	1
都道府県・ 独立行政法人	0					
指定都市	0					
特別区・ 中核市	6	2	1	1	1	1

1:29年度から登録検査機関に委託しているが、その結果にクロスチェックが必要と判断した場合、都道府県の衛生研究所に再検査を委託

注）施設数には項目の一部を委託している場合も含まれます。

【12】【10】で 委託している と回答された方のみ御回答ください。

他の自治体による検査で食品衛生法違反が疑われる検査結果が出た場合、どのような措置がとられますか。

貴所で検査を実施し直し、貴所の検査結果に基づいて措置される

委託した自治体の検査結果に基づいて措置される

違反が疑われるような検査結果が出たことがないため、検討していない

その他

	回答施設数			
都道府県・ 独立行政法人	0			
指定都市	0			
特別区・ 中核市	6	5		1

措置内容
記述欄

当所に対応する場合もあるが、都道府県の衛生研究所に対応する場合もある。

【13】監視指導計画に基づく検査を貴所（食品衛生検査施設）または貴所の主管課は登録検査機関へ委託していますか（搬送業務を除く）。

委託している		委託していない	
	回答施設数		
都道府県・独立行政法人	43	18	25
指定都市	19	1	18
特別区・中核市	15	5	10

【14】【13】で 委託している と回答された方のみ御回答ください。

登録検査機関に委託している検査項目を御回答ください。

微生物検査

	回答施設数
都道府県・独立行政法人	6
指定都市	0
特別区・中核市	3

<委託していると回答された方の委託項目記述欄>

都道府県・独立行政法人	収去検査の微生物試験は全て（細菌数、大腸菌群、E.coli、腸炎ピブリオ最確数、黄色ブドウ球菌 等）
	汚染指標菌、病原微生物、真菌等
	魚肉練り製品（成分規格）、麺類・調理パン・寿司・総菜（衛生規範）
	動物性自然毒検査
	かき養殖海域の海水検査
特別区・中核市	細菌数、大腸菌群、大腸菌、黄色ブドウ球菌、腸炎ピブリオ
	食肉製品（規格基準）、生かき（規格基準）
	理化学検査の委託に伴い、成分規格等で食品を分割して検査することが適切ではない場合の微生物検査（例えば食肉製品、牛乳等）
	清涼飲料水規格項目

注）微生物検査については、検査項目別に分類することが難しいため記述内容をそのまま掲載しました。

理化学検査								
	回答施設数							
都道府県・独立行政法人	18							
指定都市	1							
特別区・中核市	5							
<委託項目内訳（複数回答）>								
	残留農薬	アレルギー物質を含有する食品	重金属	食品添加物	放射性物質	清涼飲料水成分規格	遺伝子組換え食品	器具・容器包装
都道府県・独立行政法人	4	4	1	4	2	2	3	2
指定都市		1						
特別区・中核市	1	1		1	2	1		1
	ミネラルウォーター成分規格	PCB	カビ毒	酸価・過酸化物質	動物用医薬品	TBTO	ヒスタミン	乳等省令規格基準
都道府県・独立行政法人	2	2	1	1	1	1	1	1
指定都市								
特別区・中核市			1	1	1			
	pH	健康食品の栄養成分・カドミウム等	栄養成分	食品添加物規格	米中のカドミウム	食肉製品規格基準	すべての項目	不明
都道府県・独立行政法人	1	1	1	1	1		1	
指定都市								
特別区・中核市						1		1
注）施設数には項目の一部を委託している場合も含まれます。								
【15】【13】で 委託している と回答された方のみ御回答ください。								
登録検査機関による検査で食品衛生法違反が疑われる検査結果が出た場合、どのような措置がとられますか。								
貴所で検査を実施し直し、貴所の検査結果に基づいて措置される								
委託した登録検査機関の検査結果に基づいて措置される								
違反が疑われるような検査結果が出たことがないため、検討していない								
その他								
	回答施設数							
都道府県・独立行政法人	18	2	10	3	3			
指定都市	1		1					
特別区・中核市	5		3		2			

その他と回答された方の内容記述					
措置内容 記述欄	1. 同じロットの検体が確保できれば都道府県の衛生研究所で再度検査を実施し、その結果と合わせて措置する。 2. 検査結果に疑問がある場合は、都道府県の放射線監視センターで再検査を行う可能性があるが、これまでに事例はない。 3. 【微生物検査】原則として加工基準に合致するまで、時期を改めて海水検査を行う。ただし、浄化施設を完備している場合はこの限りでない。【理化学検査】委託した登録検査機関の検査結果に基づいて措置される(上記) 4. 不明(2施設)				
【16】【13】で 委託していると回答された方のみ御回答ください。					
これまでに登録検査機関に検査を委託した際に、不都合が生じたことがありますか。 あればその内容を下記に記述してください。(行政措置対応に時間がかかった。委託している項目について健康被害が発生した際に自治体で対応できない危惧が生じた。など)					
あった		無かった			
		回答施設数			未記入
	都道府県・独立行政法人	17	1	16	1
	指定都市	1		1	
	特別区・中核市	4	1	3	1
あったと回答された方または未記入の内容記述					
内容 記述欄	1. 当検査施設で実施していた検査方法(A法)と委託先の検査方法(B法)の違いがあったため、検査結果に疑義が生じた。 例1: A法とB法で検出限界が異なっていた(A法0.01g/kg、B法0.02g/kg)ので、B法の結果では表示事項に記載がある添加物が検出されなかった(<0.02g/kg未満)。B法での結果表やクロマトグラムなど生データを照会することで0.01g/kg程度は検出されていたことが判明したが、その旨の報告がなかった。 例2: 不安定とされている添加物2項目について当検査施設では同時分析を行っていたが、委託施設では2項目を別々の部署で検査する検査方法を用いていた。そのため1項目について開封後検査開始まで日数を要することとなり、結果に疑義が生じた。 2. 登録検査機関の検査ミスにより製造業者が使用していない添加物が検出され、当所による再検査、原因究明のための立ち入り調査、保健所の謝罪等を行った。何よりも、収去検査に対する信頼性に懸念を生じさせた。 3. 未記入(不明のため)(2施設)				
【17】平成29年度に所属または準ずる者を中心に検査部門責任者等で構成された業務管理について協議する委員会等(マネージメントレビュー)を開催していますか。					
開催している		(名称:)			
開催を検討している		(名称:)			
開催していない					
		回答施設数			
	都道府県・独立行政法人	43	16 ¹		27
	指定都市	19	8		11
	特別区・中核市	15	1	1	13
1: 1機関は理化学検査のみ開催					

【20】測定の不確かさの推定について
実施した場合はその検査項目を御回答ください。

全て実施した
一部実施済
未実施

	回答施設数			
都道府県・ 独立行政法人	43	1	3	39
指定都市	19		1	18
特別区・ 中核市	15		1	14

<実施した項目内訳（複数回答）>

	残留農薬	動物用医薬品	食品添加物	放射性物質	水銀	微生物検査の一部
都道府県・ 独立行政法人	3	2	1	1	1	
指定都市						1
特別区・ 中核市	1		1			

【21】ISO/IEC17025 認定取得状況について

取得している
取得に向けて作業を進めている
取得することを検討中である
過去に取得していたが、現在は取得していない
取得する予定はない

	回答施設数				
都道府県・ 独立行政法人	43	2			41
指定都市	19		3		16
特別区・ 中核市	15				15

【22】【21】で 、 、 及び と回答された方のみ御回答ください。

試験項目等について記入してください。

取得している試験項目	1. カドミウム/穀類 2. 対EU輸出ホタテガイの海域モニタリング（監視指導計画外）に係る麻痺性貝毒試験、記憶喪失性貝毒試験、大腸菌試験、サルモネラ属菌試験
取得予定の試験項目	1. 取得用の予算、人員組織体制、取得項目等全てについて、今後、検討予定 2. 残留農薬一斉分析（ISO認定取得のための予算化等について検討中） 3. マラカイトグリーン
取得していた試験項目	と回答された方で現在、一部取得されていない項目について記述 項目：対EU輸出ホタテガイの海域モニタリング（監視指導計画外）に係る下痢性貝毒（マウス法） やめた理由：依頼項目から外れたため。

【23】業務管理、業務管理要領等に関して、御意見等ありましたら記入してください。（自由記述）

別添 2 のとおり

別紙 3

【23】業務管理、業務管理要領等に関して、御意見等ありましたら記入してください。
(自由記述)

<法改正・業務管理要領改訂について>

1. 食品衛生検査施設に必要な役職名とその職に必要な資質を具体的に規定してほしい。
食品衛生法施行規則第 36 条第 2 項(厚生労働省令で定める基準)

<現在> 検査又は試験のために必要な職員を置く

<改正案> 検査又は試験のために検査部門責任者、検査区分責任者、信頼性確保部門責任者、その他必要な職員を置く。

(資質)検査部門の各責任者は検査内容を理解し、不適合業務が発生した場合に対応方法を職員に指示し、改善して再発を防止できるか判断できる資質を有する者、信頼性確保部門責任者は検査内容を理解し、不適合業務を指摘でき、改善方法により再発防止できるか判断できる資質を有する者であること。さらに各責任者向けの定められた講習会等の修了を必要とし、食品の製造・販売上の取り扱い、食品衛生関連法規、食品検査で規格不適合となることの重大性に関する知識及び理解を有する者であることが望ましい。

施行規則に制定し難い場合は、業務管理要領で明確に規定してほしい。

定められた講習会等は厚生労働省、国立医薬品食品衛生研究所、国立保健医療科学院等で実施してほしい。

2. 現行の施行令第 8 条第 3 項の規定による検査又は試験に関する事務の管理について、ISO/IEC17025 との整合性を図るために必要な事項は施行規則第 37 条に追加してほしい。

3. 平成 9 年に食品衛生法施行令等が改正され、食品衛生検査施設における検査等の業務管理が始まり、標準作業書の整備と外部精度管理調査への参加を中心に取り組んできました。未だに、何かに書かれているとおりに行うことで概ねよしとする傾向にあり、記録や文書管理も十分ではないと認識しております。特に、ISO/IEC17025 に規定されていて、現行の業務管理要領には記載されていない項目については、関連する部署及び要員の意識の共有からはじめなければなりません。また、試験検査一連の行為が一括で認定されるわけではなく、試験の分野、対象品目、試験対象項目ごとの認定となり、何が必要なのか判断が難しいこともあり、現段階で取得する予定はありません。

4. 当所のように定期的に異動がある検査施設において、自らが基準を定めることは経

験値が低く難しい。国から基準を示していただきたい。

5. 職員数が減少しているため、検査区分責任者も検査業務に従事できるように改正して欲しい。

6. 検査員も少なく、人事異動も激しい（経験があるものが少ない）ため、現状でも必要最低限しか対応できていない。変更する際は、小規模地衛研の現状も反映した変更にしていただきたい。

7. 合否判定を伴う検査について ISO/IEC 17025 取得が前提となることを心配している。予算面、人員面で対応できる項目は一部のみであり、現行の検査体制は維持できなくなる。

8. 業務管理要領の実施だけでも大変な状態である。ISO/IEC 17025 が導入された場合、費用面・人員面でかなり厳しい状況になるのではないかと危惧している。

9. 業務管理がこれ以上きびしくなると、人員・予算・時間的に余裕がないため、対応困難となることが予測されます。

10. 小規模の検査施設は、設備、マンパワーが不足しており、現在の業務管理要領でもその順守及び適正な運用が困難な状況です。現在の業務管理要領では、予算措置等が得られるための法的な根拠（設備、人員等）がないため、このような状況になっていると思います。今後の改訂の際には、検体数、検査項目に応じた適正な人員、資格（検査部門、信頼性確保部門ともに）や設備について明記するなど、小規模検査施設が適正に運用できるような配慮があればありがたいです。

11. トップマネジメントによる業務管理は既に行われているものと認識しています。

< サンプルングについて >

12. 一番の課題となるのは、サンプルングプランが国際的にも受け入れ可能な水準とする規定です。現行の地方自治体での検体収去量をはるかに超えてしまい、ほぼ不可能であると考えられます。

13. 収去検査のサンプルングにおいて、検査対象食品等（ロット）を代表するよう採取することは難しいようで、食品衛生監視指導計画策定部門を中心に、検査の目的を改めて整理する必要もあると考えております。

< 監査 >

14. 内部監査員の資格付与のための講習を実施してほしい。
15. 外部監査を国主導で行ってほしい。

< 人材育成・マンパワーの確保・研修体制について >

16. 信頼性確保部門を担う人材の育成が課題であり、特に ISO/IEC17025 認証を取得するには先進の検査機関等による研修体制が望まれる。
17. 近年内部点検で指摘を受けた事項や、それ以外の不備についても少しずつ改善を進めているところですが、本当に妥当な方法なのか、果たして裁判となったときにこれで勝てるのだろうか、不安でもあります。登録検査機関のように外部監査はありませんが、「監査」とまではいかなくても外部の専門機関から当所の検査室の管理状況をみていただき、業務改善につながるような助言をいただきたいと思います。
18. 信頼性保証を担当する職員は検査等の業務から独立して配置されていますが、所属は食品衛生検査施設外の配置であり、検査には精通しておらず、業務を充分に行える状況にはありません。
19. 標準作業手順書や点検記録簿等、必要書類が多岐に渡り、軽微な変更・改訂に伴う事務手続きが負担になっている。
20. 食品検査経験年数 1 ~ 2 年程度の検査員が大半を占める、検査区分責任者が複数担当（微生物、理化学等）を兼務する等、人材不足が深刻である。
21. 当所のように、行政から試験検査機関に異動がある部署では、検査部門責任者、同区分責任者に試験検査の職務経験に乏しいものが配置される可能性があり、法で定めた業務管理に基づく検査等の信頼性の確保に支障が出る可能性が排除できない。

< 技術的必要事項（不確かさ・妥当性評価・標準作業書・技能評価試験）関連 >

22. 測定の不確かさの推定は未実施ですが、必要に応じて実施することはできると考えています。
23. 妥当性評価については、一部やり切れていない部分もあり、スクリーニング検査と

せざるをえない状況です。

24. 機械器具保守管理標準作業書のテンプレートを示して欲しい。HPLC や GC の日常点検項目、定期点検項目（保守点検について予算化されていないため、自分たちでできる項目をどのようにしたら良いか分からない点が多い）など。

25. 外部精度管理に関して、対象とする検査項目の拡大が望まれる。

< 技術的必要事項（内部精度管理）関連 >

26. 内部精度管理については、精度管理の一般ガイドラインにより細かく規定された反面、そのルールにとらわれ形骸化してしまっていた印象があります。今後は様々な手法が提示されるものの、限定されないため、有意義な方法を模索できるものと期待しています。

27. 精度管理の一般ガイドラインの「微生物学的検査における精度管理」において内部精度管理が規定されていますが、十分に実施できていません。各地研の取り組み状況はいかがでしょうか。

28. 内部精度管理に関して、一般ガイドラインで示されている内容（例えば、通常の試験品と並行しての実施（微生物・理化学検査共通）、微生物検査における既知の微生物を含む試験品の調製など）を充足させての実施は、人員数、予算など面から困難な状況にある。

< ISO/IEC17025 認定取得機関からの御意見 >

29. 当所は、H15年3月に対EU輸出ホタテガイ（監視指導計画外）に係る麻痺性貝毒試験、記憶喪失性貝毒試験、大腸菌試験、サルモネラ属菌試験、下痢性貝毒（マウス法）の5つの試験項目について、ISO/IEC17025 認定を取得しました。その後、下痢性貝毒（マウス法）が依頼項目から外れたため、現在は下痢性貝毒（マウス法）を除く、上記【22】の4つの試験項目について認定を継続しています。

ISOに関する微生物検査の外部精度管理は、大腸菌、サルモネラ属菌に参加していません。

ISOに関する検査法の妥当性評価及び測定の不確かさの推定を実施している検査項目は、麻痺性貝毒、記憶喪失性貝毒、下痢性貝毒（マウス法）です。

ISO/IEC17025 認定の取得は、農水産物等をEU向けに輸出する場合や国際基準に基づく試験検査を実施している試験機関であることを対外的にアピールする目的でしたら有益なシステムです。しかし、ISO/IEC17025 認定取得後、認定を維持するためには多

額の予算の確保が必要となります。また、認定維持に係る業務として試験検査を実施する職員や信頼性確保に係る業務を担当する職員等多くの人員の確保等様々な体制を整える必要があります。認定取得後4年ごとに認定更新があり、次期更新までの3年間のうち、技術審査が1回、システム審査が1回実施されます。その審査は認定を取得している間続きます。信頼性確保部門担当者は専任の者を配置し、全体を把握するものが必要となりますが、当所では職員が削減され、専任者を確保できず、他の試験業務と兼務している状況です。当所の信頼性確保部門担当者は、微生物部細菌試験検査担当ではなく、かつ理化学部試験検査担当でもない職員として、微生物部ウイルス試験検査担当者が兼務している状況です。近年ウイルス試験検査の業務量が増加していることや頻繁な人事異動等により、ISO/IEC17025 認定維持で必要不可欠な信頼性確保部門の業務の維持が非常に困難な状況です。ISO/IEC17025 認定を取得する際、信頼性確保部門担当者を専任で確保できるか、またどこに設置するか検討する必要があると考えます。

平成 29 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

既存技能試験試料の改善および新規技能試験プログラムの導入に関する研究（1）

残留農薬技能試験プログラムのパイロットスタディ

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 部長
研究協力者	鈴木 達也	（一財）食品薬品安全センター-秦野研究所 室長
	高坂 典子	（一財）食品薬品安全センター-秦野研究所 室長
	平林 尚之	（一財）食品薬品安全センター-秦野研究所 研究員
	久保田佳子	（一財）食品薬品安全センター-秦野研究所 研究員
	池田 真季	（一財）食品薬品安全センター-秦野研究所 研究員
	八木 真美	（一財）食品薬品安全センター-秦野研究所 研究員

研究要旨

食品衛生検査を実施する試験所におけるデータの信頼性確保のためには内部および外部精度管理が必須である。この一環で行う外部精度管理調査（技能試験）を行う上で、適正な技能試験用試料作製は非常に重要であり、それらの対象物質濃度の均質性および安定性の確保は必須である。

今年度は残留農薬検査用に初めて固体試料として、玄米を試料基材に用い、既に確立した調査試料の作製方法により4種農薬（ダイアジノン、クロルピリホス、マラチオン、フェニトロチオン）を添加し濃度の異なる2種類の玄米試料を作製した。これらを用い、本研究の研究分担協力機関である公的検査機関16機関を対象に当該試料の技能試験用試料としての妥当性を確認するため、パイロットスタディとして室間共同試験を行った。均質性確認試験の結果、作製した玄米試料2種類ともに均質性および安定性について良好な結果が得られた。16機関から回収したデータについて統計処理を行い、機関別平均値および併行標準偏差等から回収率やばらつきを観察した。その結果、機関間で抽出方法や測定機器等の採用手法の相違があるものの、添加した全ての農薬について概ね、「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」の評価基準を満たす結果が得られた。併せて、国際的ガイドラインであり、室間共同試験の妥当性評価の指標となる HorRat (R) 値による室間再現標準偏差 (S_R) を算出した結果、玄米試料2種類とも4種農薬全てについて $0.5 < \text{HorRat (R)} \leq 2$ を満たす結果が得られたことから、各検査機関が一般

的に用いる各種試験法に対応可能な堅牢性を有する技能試験用試料として妥当であることが示唆された。

A. 研究目的

食品衛生検査を実施する試験所におけるデータの信頼性確保のためには内部および外部精度管理が必須である。この一環で行う外部精度管理調査（技能試験）を行う上で、適正な技能試験用試料（以下、調査試料）の作製は非常に重要であり、それらの対象物質濃度の均質性および安定性の確保は必須である。また、検査対象となる食品が多岐に亘ることを考慮すると、試料基材にもバリエーションが必要であり、技能試験の実施機関として新たな試料基材について開発を行っているところである。残留農薬検査試料はこれまで調査試料中の均質化を考慮して水分含量の高いペースト基材を採用してきたが、初めての固体試料として玄米を試料基材に用いた調査試料の作製方法を平成26年から平成28年に亘り厚生労働科学研究費補助金において確立した。今年度は、この確立した方法により調査試料を作製し、技能試験を行うための調査試料としての妥当性を検討することを目的とし、パイロットスタディとして室間共同試験を行った。

B. 方法

1. 試料基材および試薬

試料基材として、平成27年産の市販の玄米（うるち米）を用い、標準品には Dr.Ehrenstorfer製のダイアジノン、クロルピリホス、マラチオンおよびフェントロチオンを使用した。その他の試薬とし

て和光純薬工業製の、蒸留水、アセトニトリル（高速液体クロマトグラフ用）、アセトン、ヘキサン（n-ヘキサン）、酢酸エチル（残留農薬・PCB試験用、濃縮300）、塩化ナトリウム、無水硫酸ナトリウム（試薬特級）を用いた。

2. 使用機器および測定条件

調査試料作製用機器として、愛知電機製のロッキング・ミキサー（RM-10-3）、Retsch製の遠心粉碎機（ZM-1、メッシュスクリーン1.0 mm）および東京理化工機製の減圧濃縮器を使用し、器材として、旭製作所製の2 L容の粉体攪拌用フラスコおよび球形ガラスフィルター（G1およびG2タイプ）を用いた。

試料溶液の抽出では、OMNI-International製のオムニミキサーおよび東京理化工機製の減圧濃縮装置を使用した。

試料溶液の測定は、アジレント・テクノロジーズ製のリン検出器付きガスクロマトグラフ（以下GC-FPD）：Agilent 7890Aおよび島津製作所製のガスクロマトグラフ質量分析計（以下、GC/MS）：GCMS-QP2010を用いて行った。

GC-FPDによる測定には、カラムはDB-210（内径0.25 mm、長さ 30 m、膜厚0.25 μm）、キャリアーガスにはヘリウム、カラム流量は2.5 mL/min、カラムの昇温条件は60 °Cで2分間保持し、その後毎分10°Cで昇温し、200°Cに到達後10分間保持することとした。注入口温度は250°C、検出器温度は250°Cとした。

GC/MSによる測定には、カラムはDB-5MS (内径0.25 mm、長さ 30 m、膜厚0.25 μm)、キャリアーガスにはヘリウム、カラム流量は1.7 mL/min、カラムの昇温条件は50°Cで1分間保持、その後毎分25°Cで昇温し、125°C到達後更に毎分10°Cで昇温し、300°Cに到達後10分間保持することとした。注入口温度は250°C、イオン源温度は230°C、イオン化電圧は70 eV、ポジティブモードとした。

3. 調査試料の作製

試料基材には玄米 (市販の玄米を予め遠心粉碎機で粉碎した玄米粉) を、浸漬溶媒にはアセトンを用いた。作製方法の概略を図1に、玄米試料A (以下、試料A) および玄米試料B (以下、試料B) の添加農薬および添加濃度を表1に示す。

粉体攪拌用フラスコにアセトンを690 mLとり、これに添加農薬混合標準溶液A (ダイアジノン7.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、クロルピリホスおよびマラチオン3.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、フェニトロチオン14.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、アセトン溶液) 10 mLを正確に加え、ロータリーエバポレーターに取り付け、室温下、常圧で5分間回転混合し、予め均質な浸漬用農薬混合標準溶液Aを調製した。これに、玄米600 gを量り入れ、同様に5分間回転混合した後、室温で遮光下24時間静置による浸漬を行った。浸漬後、浸漬溶媒を留去し、内容物をテフロンシート上に移し、厚さが均一になるように広げ、室温下で5日間乾燥した。得られた乾燥試料全てをロッキング・ミキサー用混合容器 (10 L容) に移し、ロッキング・ミキサーを用いて回転・揺動混合し、試料Aとした (溶

媒留去後理論値：ダイアジノン0.12 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、クロルピリホスおよびマラチオン0.050 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、フェニトロチオン0.24 $\mu\text{g}/\text{g}$)。また、添加用農薬混合標準液B (ダイアジノン3.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、クロルピリホスおよびマラチオン7.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、フェニトロチオン6.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、アセトン溶液) 10 mLを正確に加え、ロータリーエバポレーターに取り付け、室温下、常圧で5分間回転混合し、予め均質な浸漬用農薬混合標準溶液Bを調製した。以下、試料Aと同様に操作し、作製した試料を試料Bとした (溶媒留去後理論値：ダイアジノン0.050 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、クロルピリホスおよびマラチオン0.12 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、フェニトロチオン0.10 $\mu\text{g}/\text{g}$)。作製した試料AおよびBをそれぞれ分注し、配付試料とした。なお、溶媒留去において、減圧濃縮装置のロータリーエバポレーターに球形ガラスフィルターを接続し、粉体の冷却部への吸い込みを防止した。

4. 調査試料の品質評価

1) 調査試料の均質性および安定性

作製した試料AおよびBそれぞれについて、均質性 (作製直後) および安定性確認試験 (検査機関からのデータ回収後) を実施した。試験は、「食品に残留する農薬、飼料添加物又は動物用医薬品の成分である物質の試験法」(農産物)(厚生労働省) を準用し、主として個別試験法 (GC-FPD) を、また参考として一斉試験法 (GC/MS) を用いて行った。分析試料は10容器とし、作製した調査試料全体から代表となるように、作製数量を「10」で除し、おおよそ得られた数の倍数ずつ系統

的に抽出した。均質性の確認は、Journal of AOAC International, Vol. 76, No. 4, 926-940 (1993) の方法に従い、一元配置分散分析 (F検定) により評価した (Microsoft Excel 2010)。また、安定性の確認は、均質性確認試験と同様の試験操作を行い、均質性確認試験で得られた平均濃度に対する割合 (%) で評価した。

個別試験法で用いた試料溶液の調製方法は以下のとおりである。

試料10.0 g (1容器につき、n=2) を量り採り、水20 mLを加え 2時間膨潤させた後、オムニミキサーを用い、アセトン100 mLで1回、更に50 mLで2回抽出した。抽出液を合わせ、40°C以下でアセトンを留去した。濃縮物に飽和塩化ナトリウム溶液100 mLを合わせ、これにヘキサン100 mLを加え振とうした。ヘキサン層をとり、残った水層に酢酸エチル/ヘキサン (1 : 4) 100 mLを加え振とう後、酢酸エチル/ヘキサン (1 : 4) 層を先のヘキサン層に合わせた。さらに、上記の操作を2回繰り返した。得られた溶液に適量の硫酸ナトリウム (無水) を加え、時々振り混ぜながら15分間放置後、ろ過し、得られたる液を40°C以下で酢酸エチル/ヘキサンを留去した。残留物をアセトニトリル飽和ヘキサン30 mLに溶解し、ヘキサン飽和アセトニトリル30 mLを加えて振とうした。アセトニトリル層をとり、残ったヘキサン層にヘキサン飽和アセトニトリル30 mLを加え、さらに上記の操作を2回繰り返す。アセトニトリル層を合わせた後、アセトニトリルを留去した。残留物にヘキサンを加え正確に10 mLとし、試料溶液とした。また、定量はマトリックス非添加・絶対

検量線により行った。

別に、調査試料の作製に用いた試料基材 (ブランク試料) を試料溶液の調製と同様に操作して、ブランク試料溶液とした (試料AおよびBについて各n=1)。試料溶液と同様に測定し、得られたクロマトグラム上に添加農薬の測定に影響を及ぼす妨害ピーク等がないことを確認した。

2) 調査試料の粒度分布

試料AおよびBについて、大川原化工機に粒度分布測定を依頼した。

5. パイロットスタディ (室間共同試験)

残留農薬検査のパイロットスタディとして本研究の研究分担協力機関である公的機関16機関を対象にパイロットスタディ (以下、室間共同試験) を実施した。参加機関には試料AおよびBを1個ずつ配付 [平成29年10月3日発送、ヤマト運輸 クール宅配便 (冷凍タイプ)] し、試料到着後の保管条件は冷凍 (-15°C ~ -30°C) とした。試料処理および測定操作は各機関の方法で実施することとし、併行分析数を5とした。また、結果報告書、経過記録書およびアンケートを送付し、専用の返信用封筒で回収した。なお、結果報告書等の提出期限は平成29年11月17日とした。

6. データの解析

解析は当財団が実施している食品衛生外部精度管理調査で採用している以下に述べる従来方式による手法を主に、参考として、ロバスト方式、Horwitz式および棄却検定による解析を行った。

また、経過記録書およびアンケートについてもとりまとめ、解析を行った。

従来方式（算術平均値および標準偏差を用いた評価方法）

各機関よりデータを回収後、データ・クリーニング（添加量の1/10以下および10倍以上の報告値を除外）を行い、この範囲外となる機関および欠測値のある報告値（5個未満）の機関については、その機関の報告値全てを以後の解析対象から除外した。次いで各機関間および機関内の変動を参加機関の回収率（機関別平均値を添加濃度で除した百分率、%）および併行相対標準偏差（ RSD_R 、%）で観察した後、機関別平均値について、基本統計量、順序統計量および正規確率プロットを作成することによりデータ分布を把握した。分布に極端な歪みや尖りが観察された場合には、2シグマ（総平均値 $\pm 2 \times$ 標準偏差）以上の値を報告した機関を除外した後、同様の処理を行うこととした（以下、2シグマ処理）。最終的に各機関の z -スコア、回収率（%）および併行相対標準偏差（ RSD_R 、%）に基づいて各検査機関の解析を行った。なお、回収率（%）および併行相対標準偏差（ RSD_R 、%）は「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の一部改正について」（平成22年12月24日、食安発1224第2号、以下、妥当性評価ガイドライン）の評価基準を参考にして評価した。 z -スコアは、機関別平均値の平均値を求めてそれを付与値としてみなし、この平均値と室間再現相対標準偏差（ RSD_R 、%）を用いて算出し、「食品衛生検査施設等における検査等の業務の管理の実施について」（別

添）精度管理の一般ガイドライン（衛食第117号、平成9年4月1日）の評価基準に基づき評価した。

ロバスト方式（Huber's H15のロバスト平均値およびロバスト標準偏差を用いた評価方法）

で得られた解析対象データについて The International Harmonized Protocol for the Proficiency Testing of Analytical Chemistry Laboratoriesの recommendationに従い、メジアン \pm メジアン $\times 50\%$ の範囲を超える報告値を除外した。その後、有効データについて得られたロバスト平均値を付与値としてみなし、この平均値とロバスト標準偏差を用いて z -スコアを算出した。

Horwitz式（Huber's H15ロバスト平均値およびHorwitz式から算出した標準偏差を用いた評価方法）

Horwitz式は、化学分析法によって得られた測定値のばらつきを経験則に基づいて判断するための方法として食品分析分野で広く利用されている。本調査研究ではHorwitz式のThompsonによる修正式（以下、Horwitzの修正式）を参考として当該調査試料濃度における室間再現相対標準偏差の予測値である $PRSD_R$ （%）を算出し、これらと で得られたロバスト平均値から z -スコアを算出した。また、

「Guidelines on Analytical Terminology」（Codex、CAC/GL 72-2009、以下、CAC/GL 72-2009）を参考に、室間共同試験から得られた室間再現相対標準偏差（ RSD_R 、%）と室間再現相対標準偏差の予測値（ $PRSD_R$ 、%）の比であるHorRat（R）および各参加機関の併行分析から得

られた併行相対標準偏差 (RSD_r , %) と室間再現相対標準偏差の予測値 ($PRSD_r$, %) の比であるHorRat (r) を算出した。

棄却検定

Cochran検定とGrubbs検定による棄却検定を行った。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮として、参加機関をコード番号化し、調査に関する秘密保持を図った。

C. D. 研究結果および考察

1. 調査試料の作製

粉体攪拌用フラスコを用い、混合、浸漬ならびに溶媒留去を行い合計6 kg相当の濃度の異なる2種の乾燥試料を作製した(試料AおよびB)。作製した試料を約160 gずつ分取しジッパー付袋に入れ(試料A: 36袋、試料B: 33袋)、ヒートシール後冷凍保管(実測値: $-29^{\circ}\text{C} \sim -27^{\circ}\text{C}$)した。

2. 調査試料の品質評価

均質性確認試験の結果を表2に、安定性確認試験の結果を表3に示す。各結果表にはGC-FPDによる個別試験法の結果の他、参考情報として、GC/MSによる一斉試験法の結果を併記した。

1) 調査試料の均質性および安定性

一元配置分散分析による調査試料の均質性の判定は、試料AおよびBのいずれの添加農薬においても評価基準であるF値 < F境界値 (3.020)、かつP-値 > 0.05を満たし、均質であると判断された。また、参加機関からの結果回収後に実施した安定性確認試験では、両調査試料のいずれの

添加農薬において、均質性確認試験で得られた平均濃度に対する割合 (%) が $90.5\% \sim 105\%$ であり、当財団の評価基準 $80\% \sim 120\%$ の範囲内であり調査期間中の安定性にも問題はなかった。また、試料溶液と同様に抽出したブランク試料から得られたクロマトグラムより、作製に用いた基材である玄米は添加農薬の測定に問題がないことを確認した。

表2～表3の平均濃度を指標に個別試験法と一斉試験法の異なる試験法による結果を比較(t検定: 一对の標本による平均の検定ツール)したが、均質性および安定性確認試験の両時点とも試験法の違いによる各添加農薬の平均濃度に有意差はなかった。

2) 調査試料の粒度分布

通知試験法の試料採取に「穀類、豆類および種実類の場合は、検体を $425 \mu\text{m}$ の標準網ふるいを通して粉砕し均一化する」の規定が記載されており、玄米粉の作製(粉砕)から当財団で実施したことから、調査試料が上記規定を満足するかどうか確認するために粒度分布を測定した。その結果、約90%が粒径 $338 \mu\text{m} \sim 354 \mu\text{m}$ 、約10%が粒径 $93 \mu\text{m} \sim 109 \mu\text{m}$ であり、上記規定を満たすことを確認した(図2)。

3. 室間共同試験

対象とした全16機関から結果を回収し、その測定および解析結果を表4-1～表11-3に示す。なお1機関において、併行分析数5個中1個について10倍高い数値が報告されていたが、回収した測定装置からの出力データから転記ミスと判断し、報告値を当財団で1/10の値に修正したものを採

用した。

4. データの解析

表4-1～表11-1のとおり、16機関から回収した結果について解析を行ったところ、いずれの試料および添加農薬でもデータ・クリーニングおよび欠測値により除外される機関はなかった。

従来方式

参加機関の回収率 (%) および併行相対標準偏差 (RSD_r , %) で観察した結果は、以下に述べる。機関別平均値について、正規確率プロットを作成した (図3-1～図3-4)。図中のデータ分布を観察したところ、概ね直線状に分布していると考えられた。また、今回の参加機関は16機関と少なく、いずれの試料および添加農薬でも機関別平均値の室間再現相対標準偏差 (RSD_R , %) は20%以下であったことから、明らかな異常値は存在しないものと判断し、2シグマ処理はいずれの試料および農薬でも行わなかった。

z -スコアは、機関別平均値の平均値を付与値としてみなし、この平均値と室間再現相対標準偏差 (RSD_R , %) を用いて算出した。

その結果、試料Aについて限界外機関数は、 $2 < |z\text{-スコア}| < 3$ は各農薬で1機関ずつ該当した。このうち、ダイアジノンおよびフェニトロチオンについては同一機関であった。 $|z\text{-スコア}| > 3$ は該当しなかった。

試料Bについて限界外機関数は、クロルピリホスについて $2 < |z\text{-スコア}| < 3$ は1機関、その他のいずれの農薬については $2 < |z\text{-スコア}|$ は該当しなかった。

ロバスト方式

ロバスト方式についても同様に正規確率プロットを作成した (図3-1～図3-4)。なお、ロバスト方式の図中の青線は、解析手順に従い一定範囲を超えたデータを置換した後の最小値および最大値を示す。ロバスト方式により解析した結果、試料Bのフェニトロチオンを除くいずれの試料および農薬でも1～2機関をメジアン±メジアン×50%の範囲を超える報告値により除外した。この結果得られたロバスト平均値を付与値としてみなし、この平均値とロバスト標準偏差を用いて z -スコアを算出したところ、試料Aについて限界外機関数は、 $2 < |z\text{-スコア}| < 3$ は各農薬で1機関ずつ該当した。そのうち、ダイアジノンとクロルピリホスについては同一機関であった。さらにダイアジノンについては、 $|z\text{-スコア}| > 3$ となる機関が1機関あり、これはフェニトロチオンについて $2 < |z\text{-スコア}| < 3$ となった機関と同一であった。

試料Bについて、フェニトロチオンでは限界外機関はなかった。 $2 < |z\text{-スコア}| < 3$ は、マラチオンは1機関、ダイアジノンは2機関が該当した。 $|z\text{-スコア}| > 3$ は、クロルピリホスは1機関が該当した。そのうち、クロルピリホスについて $|z\text{-スコア}| > 3$ となった機関とダイアジノンで $2 < |z\text{-スコア}| < 3$ となった機関は同一であった。

Horwitz式

で得られたロバスト平均値とHorwitzの修正式による室間再現相対標準偏差の予測値 ($PRSD_R$, %) から z -スコアを算出した結果、試料Aについて限界外機関数

は、 $2 < |z\text{-スコア}| < 3$ は、ダイアジノンとフェニトロチオンで1機関ずつ該当した。 $|z\text{-スコア}| > 3$ は、いずれの農薬も該当しなかった。

試料Bについて、 $2 < |z\text{-スコア}|$ となる機関はいずれの農薬も該当しなかった。

CAC/GL 72-2009で採用されている HorRat (R) 値による室間再現標準偏差 (S_R) の結果は、試料AおよびBの4種農薬いずれも $0.5 < \text{HorRat (R)} < 2$ の規定を満たす妥当な結果であった。また、HorRat (r) による各機関の併行標準偏差 (S_r) の結果は、試料AおよびBの4種農薬いずれも $\text{HorRat (r)} < 1.3$ を満たす妥当な結果であった。

棄却検定

Cochran検定 (上側危険率2.5%) と Grubbs検定 (片側危険率1.25%) による棄却検定を行った結果、クロルピリホスでは外れ機関はなかったが、ダイアジノンについては、試料AおよびBでそれぞれ2機関ずつ、マラチオンとフェニトロチオンはそれぞれ試料AおよびBで1機関ずつ外れ機関が検出された。

低濃度および高濃度試料の回収率の比較

表12に示すとおり、試料AおよびBを各農薬で低濃度群および高濃度群 (以下、低濃度および高濃度) に分類して、妥当性評価ガイドラインの回収率 (真度) についての評価基準との関係を示した結果を図4に示す。以降の図中のUCLは上部管理限界線 (回収率120%) を、LCLは下部管理限界線 (回収率70%) を示す。農薬ごとに低濃度および高濃度の回収率を機関別

に比較したところ、いずれの濃度および農薬も1~3機関が管理限界線の範囲外となったが、他の機関においては概ね70%~120%の回収率が得られた。また、機関間において低濃度および高濃度で回収率に差があるものの、機関内での回収率はいずれの農薬でも類似していた。さらに、低濃度および高濃度間の回収率の有意差についてt検定により確認した結果、いずれの農薬でも回収率は等分散であり、2標本の結果には有意差は認められなかった。

各採用手法から見た回収率

経過記録書を基に、回収率に影響を及ぼす要因として抽出方法、測定機器 (検出器) および検量線に着目して回収率との関係を調べた (図5~図7)。なお、図中のAvgは16機関全体の平均値を示す。

抽出方法について回収率との関係性を調べたところ、公定法 (通知法) および QuEChERS法がそれぞれ4機関、公定法一部変更法が7機関ならびに液-液分配が1機関であり、採用している抽出方法の機関数に偏りがあった。さらに、これらそれぞれには用いた測定機器 (検出器) および検量線の種類の違いがあり、明らかな関係性を見出すには至らなかった。他の着目した2項目についても明らかな相違が認められなかった。

回収率と併行相対標準偏差

各農薬の低濃度および高濃度ごとに昇順に並び替えた回収率とそれに対応する併行相対標準偏差 (RSD_r , %) を図8-1~図8-2に示す。

妥当性評価ガイドラインに基づき、回収率および併行相対標準偏差 (RSD_r , %)

の結果を確認した。回収率の評価基準は、低濃度および高濃度ともに70%～120%に対し、各機関の回収率は、ダイアジノンは65.9%～126%、クロルピリホスは69.7%～121%、マラチオンは63.0%～130%、フェントロチオンは62.7%～120%であり、述べたとおり、低濃度および高濃度ともいずれの農薬において管理限界線から外れる機関があった。一方、併行相対標準偏差 ($RSDr$, %) の評価基準は、フェントロチオンについて低濃度が15%未満、高濃度が10%未満、また他の3農薬については低濃度および高濃度ともに15%未満が相当する。それに対し、図8-2に示すとおり管理限界線外は、フェントロチオンについて両濃度で同一の1機関が該当した。ちなみに、当該機関の回収率は70%～120%の範囲内であった。

併行相対標準偏差と内標準法

図8-1～図8-2に検量線に内標準法を採用した機関を黒色マーカーで示し、回収率および併行相対標準偏差 ($RSDr$, %) の関係を調べた。

内標準法は、測定装置の感度や注入量、溶解溶媒の揮発による誤差を補正することができるかとされているが、本調査研究結果では内標準法の採用の有無による併行相対標準偏差 ($RSDr$, %) の明らかな差は認められなかった。

なお参考として、表13-1～表13-3に本調査研究における採用手法の質問事項一覧および回答結果一覧（共通質問）を、表14-1～表14-3に農薬別の質問事項一覧および回答結果一覧を示す。表15-1～表15-2に採用手法の度数表、表16-1～表16-4に農薬別採用手法の度数表を示す。

E. 結論

技能試験における適正な調査試料作製は重要であり、調査対象物質の均質性および安定性の確保が必須である。また、試料基材のバリエーションが必要であり、今年度は新たに開発した作製方法による固体試料を用い、室間共同試験を実施して当該試料の妥当性を確認し以下の結論を得た。

残留農薬検査の新たな調査試料とすべく玄米を試料基材に、ダイアジノン、クロルピリホス、マラチオンおよびフェントロチオンの4種農薬を低濃度および高濃度とするそれぞれ2濃度を設定し、試料AおよびBを作製した。これらの試料の均質性および安定性は通知試験法の個別および一斉試験法のいずれでも良好な結果が得られた。室間共同試験を実施した結果、機関間で抽出方法等の採用手法の相違があるものの、添加した全ての農薬について概ね、妥当性評価ガイドラインの評価基準である回収率70%～120%相当および併行相対標準偏差 ($RSDr$, %) 10%未満または15%未満相当である結果が得られた。併せて、国際的ガイドラインで示されているHorRat (R) 値による室間再現標準偏差 (S_R) の結果は、試料AおよびBの4種農薬いずれも $0.5 < \text{HorRat (R)} < 2$ を満たす妥当な結果が得られたことから、各検査機関が一般的に用いる各種試験法に対応可能な堅牢性を有する調査試料として妥当であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

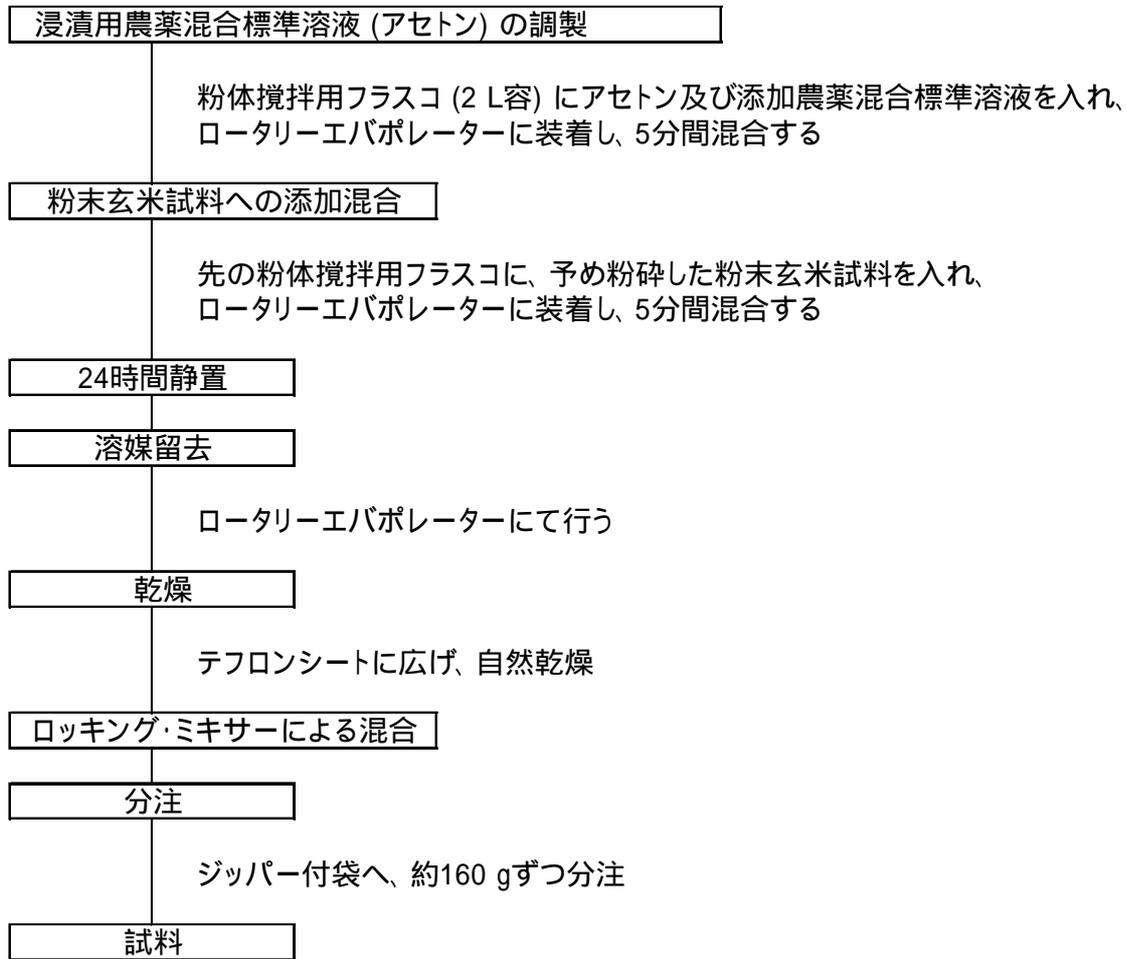
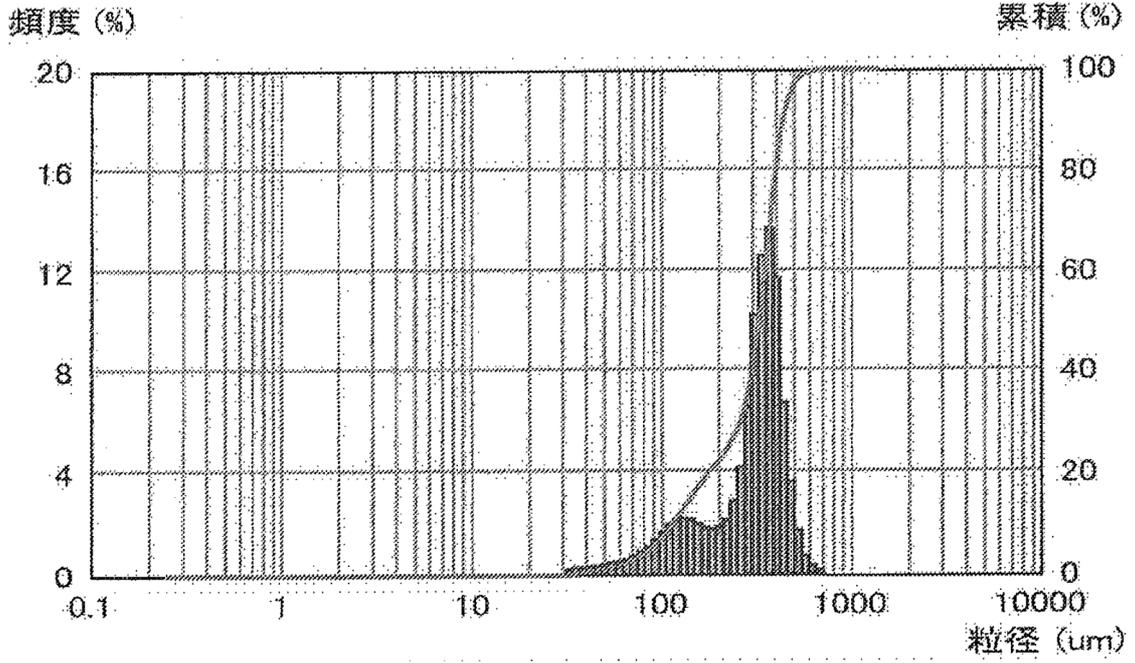


図1 残留農薬検査用玄米試料の作製方法

玄米試料A



玄米試料B

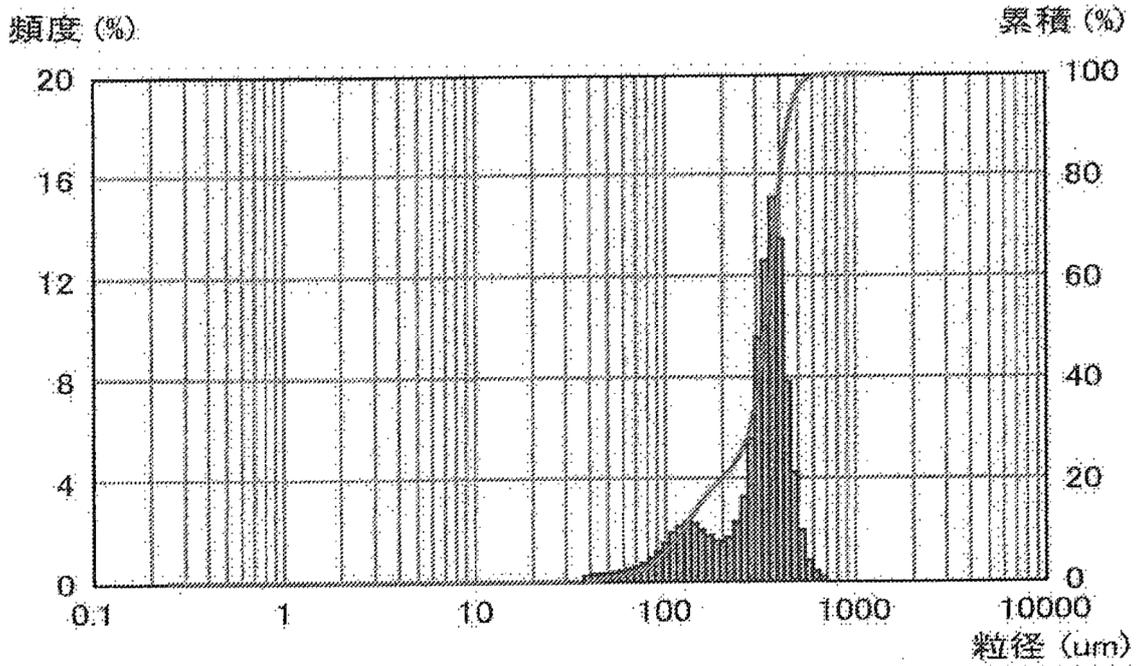


図2 調査試料の粒度分布図

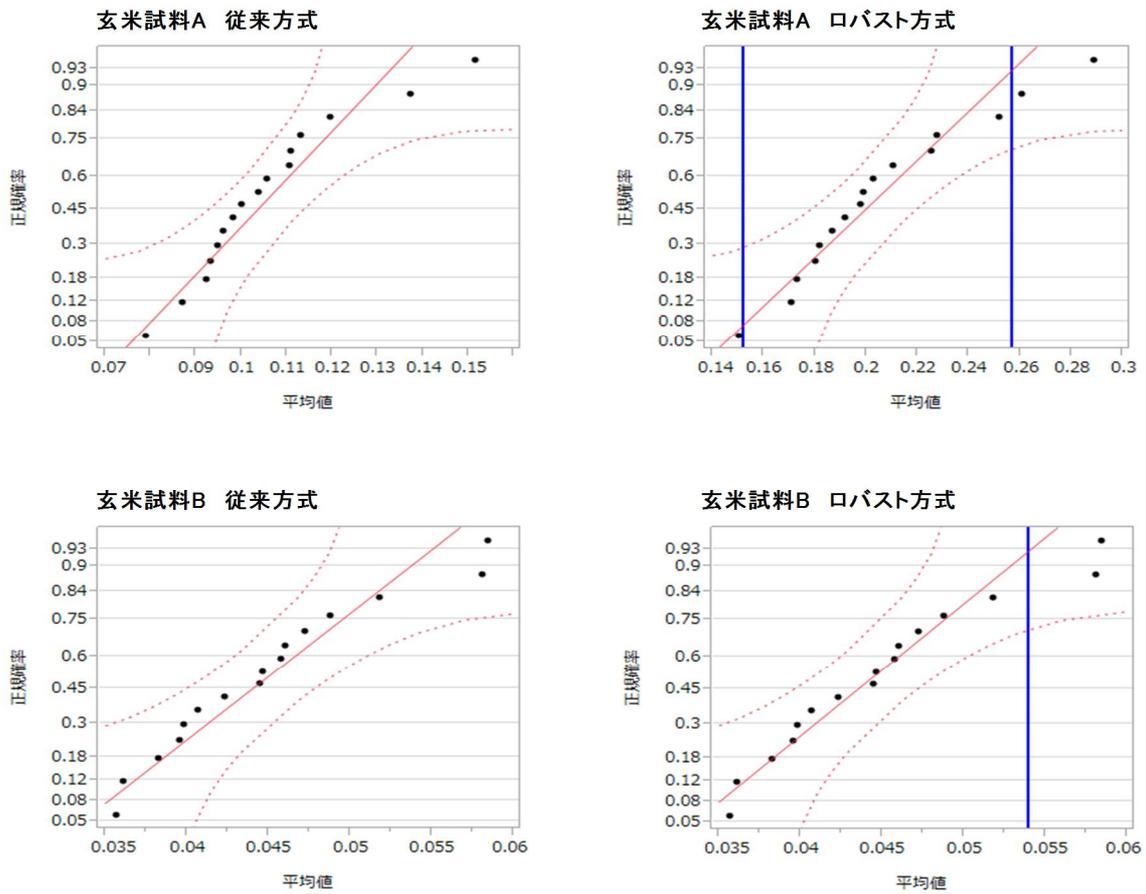


図3-1 ダイアジノンの試料別正規確率プロット

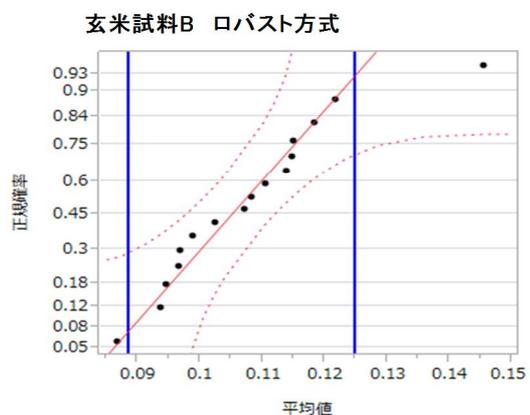
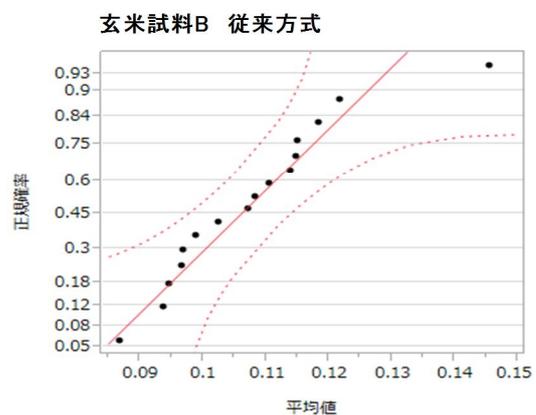
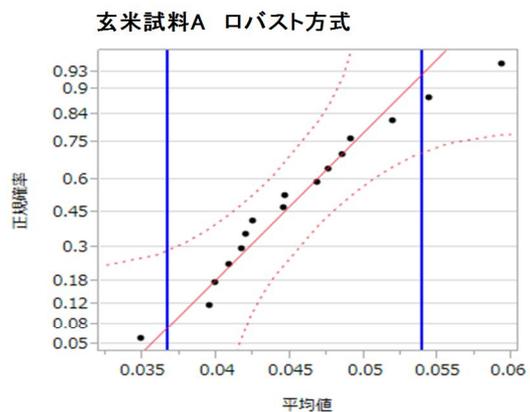
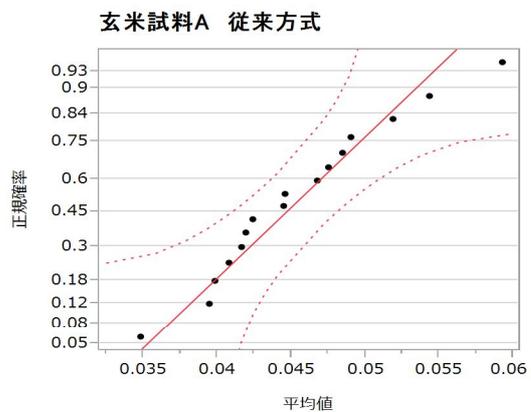


図3-2 クロルピリホスの試料別正規確率プロット

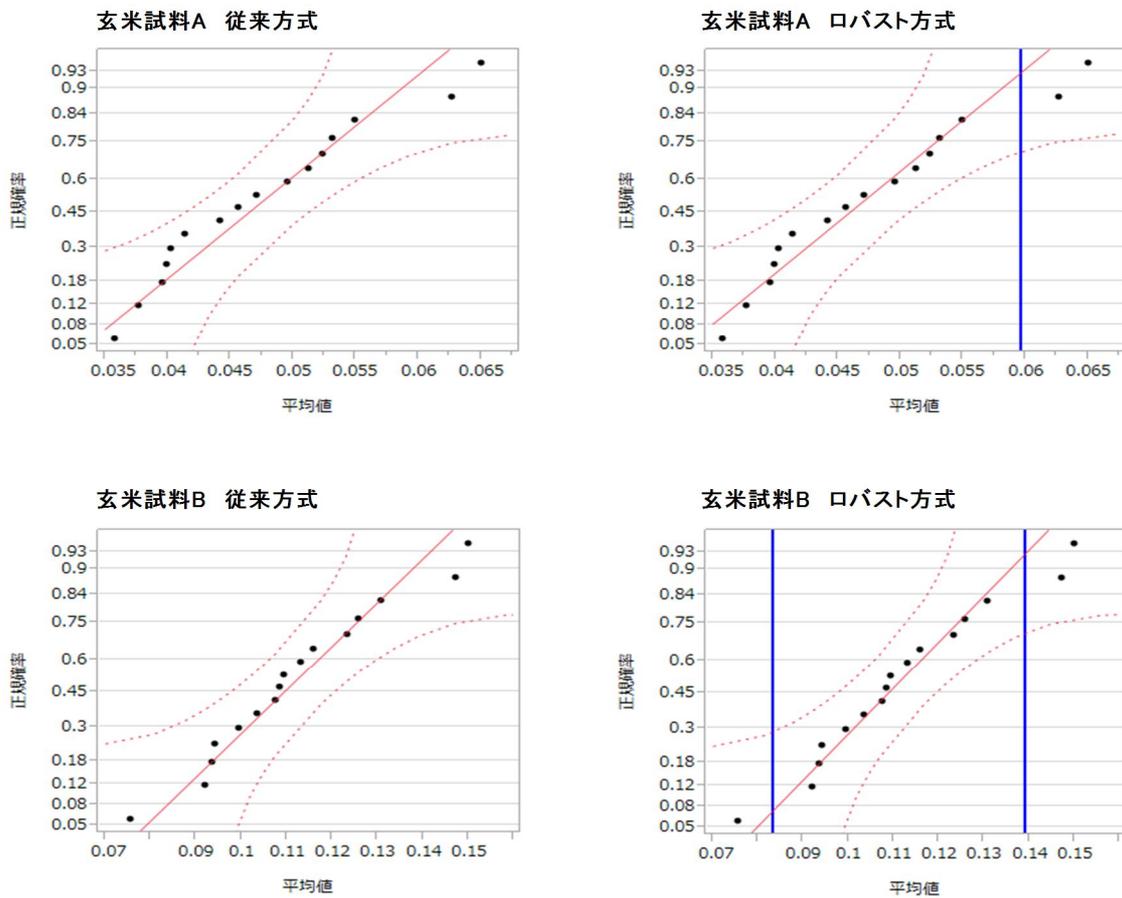


図3-3 マラチオンの試料別正規確率プロット

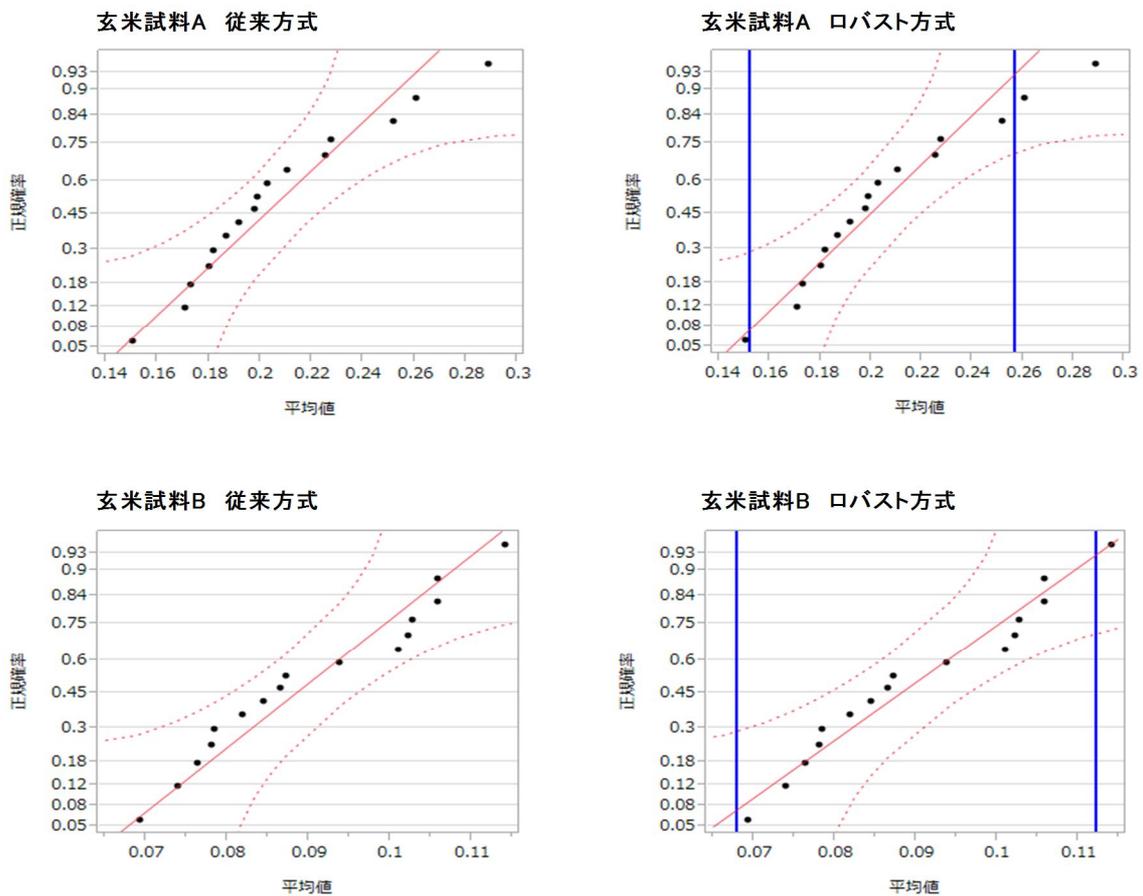


図3-4 フェニトロチオンの試料別正規確率プロット

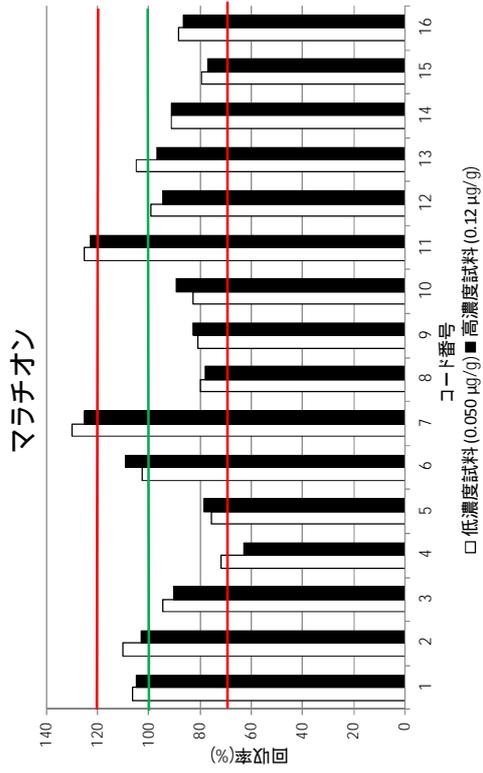
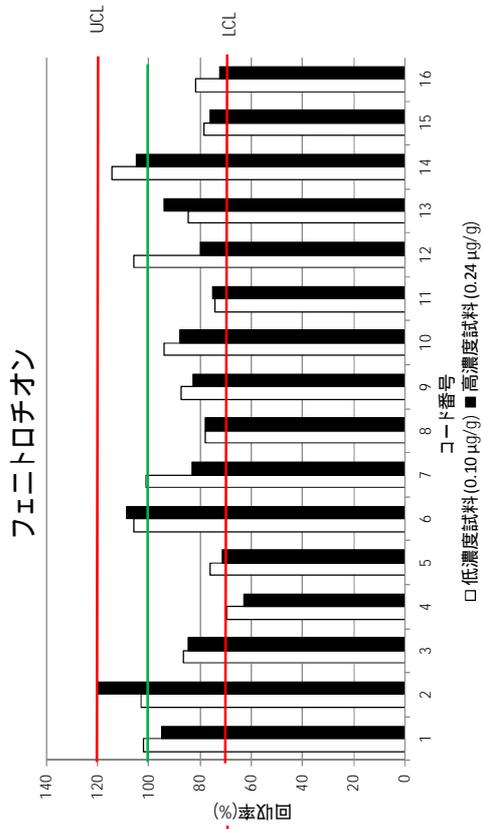
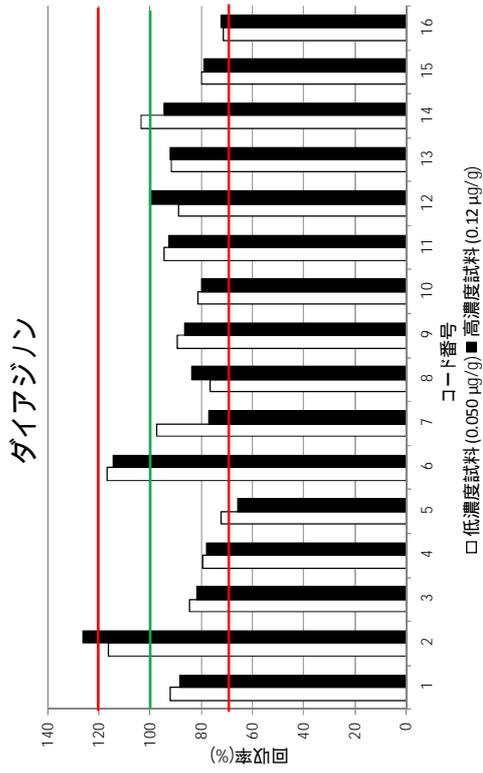
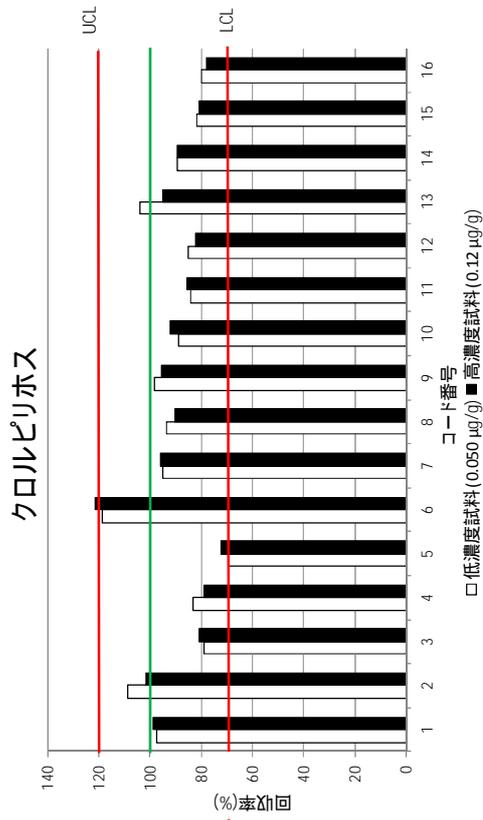
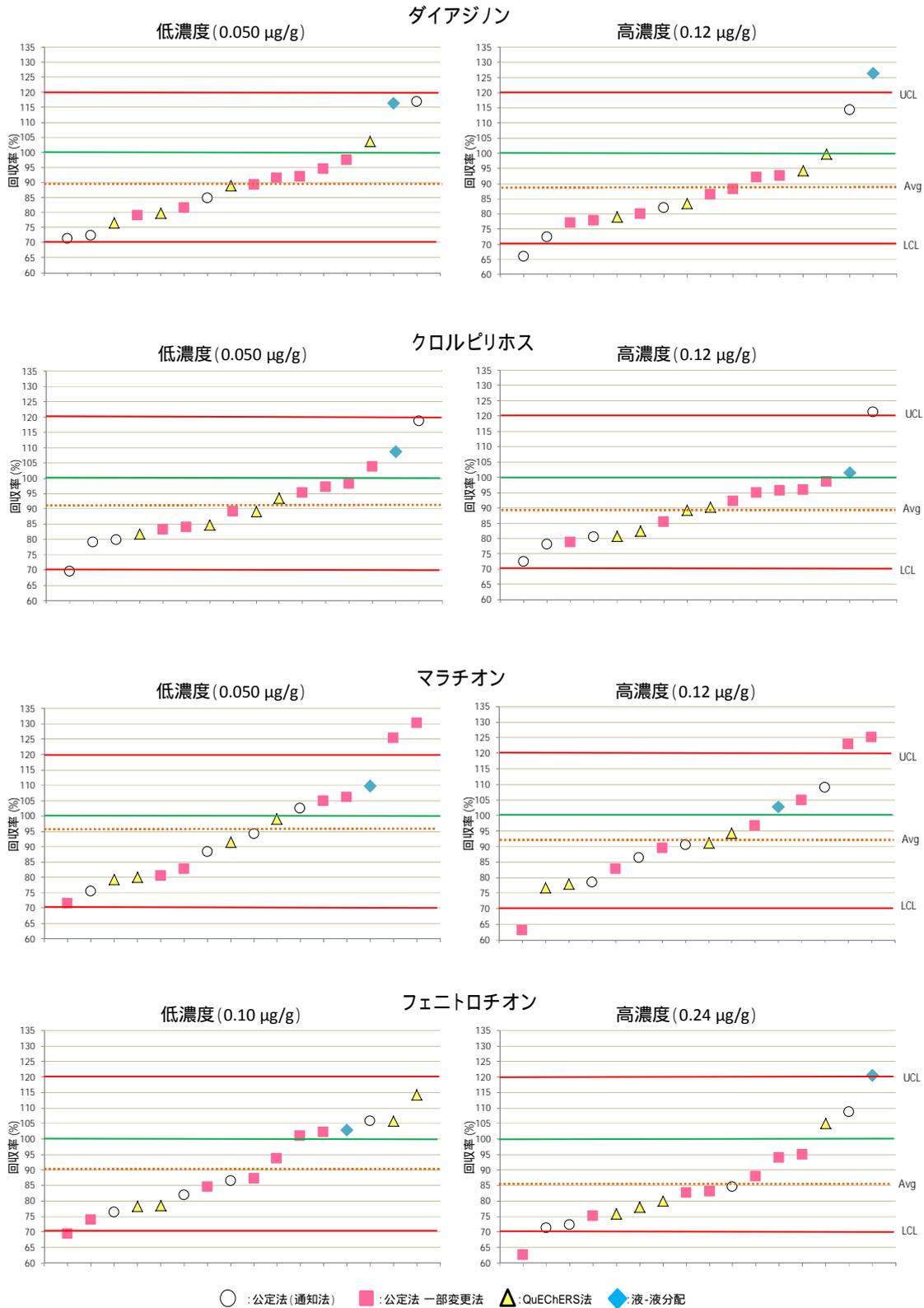
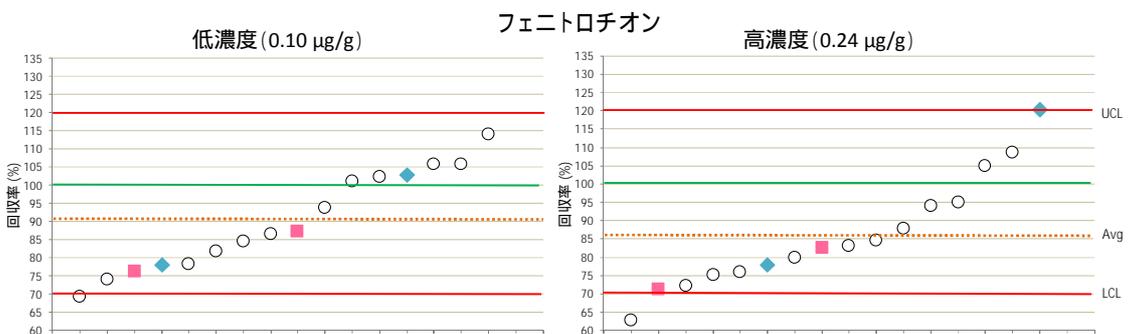
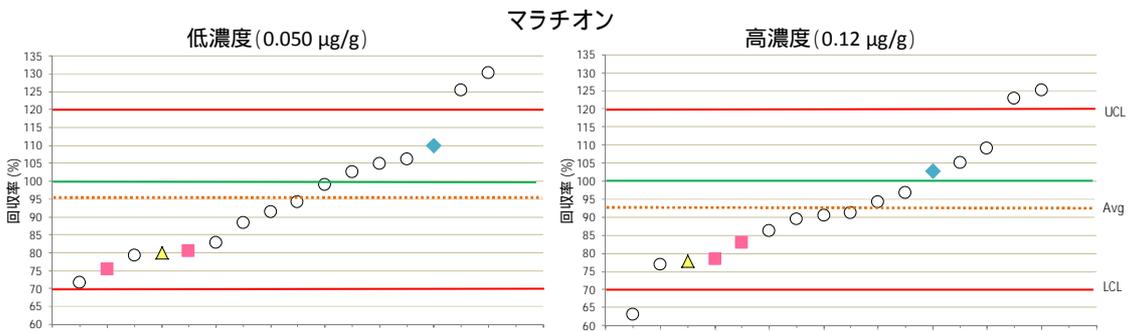
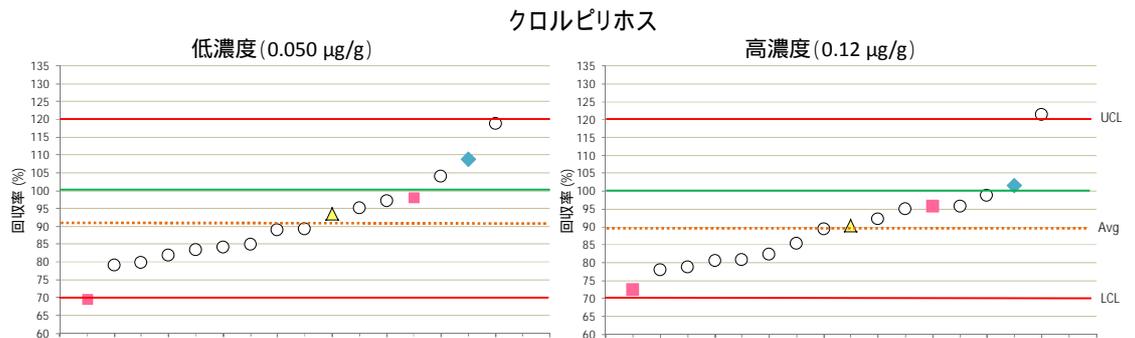
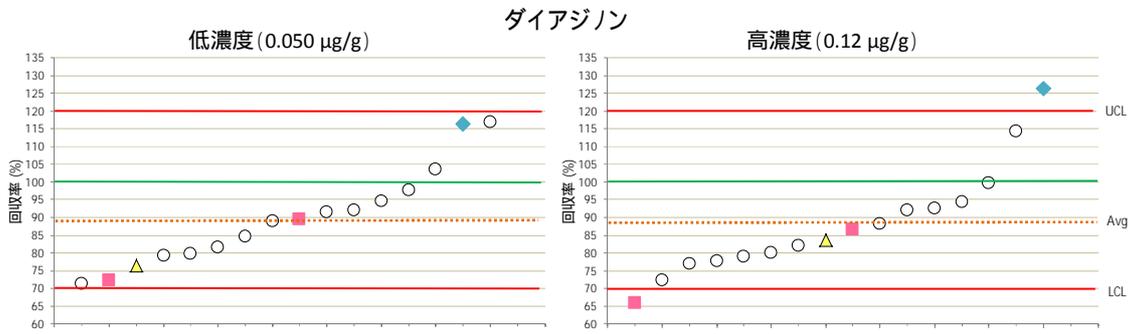


図4 機関別の低濃度および高濃度試料の回収率の比較



平均値 (n=5) の回収率 (%) を昇順で並び替えて横軸に配列した

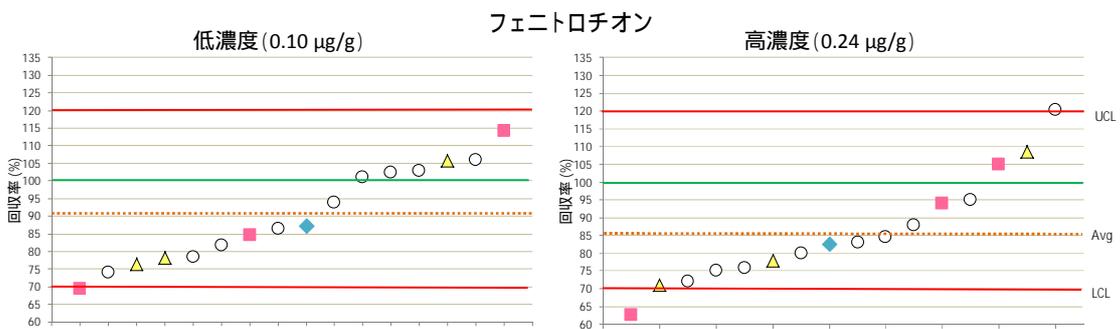
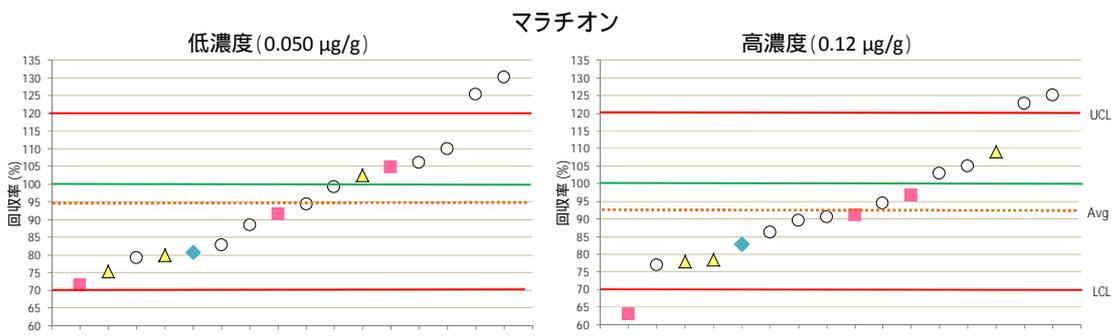
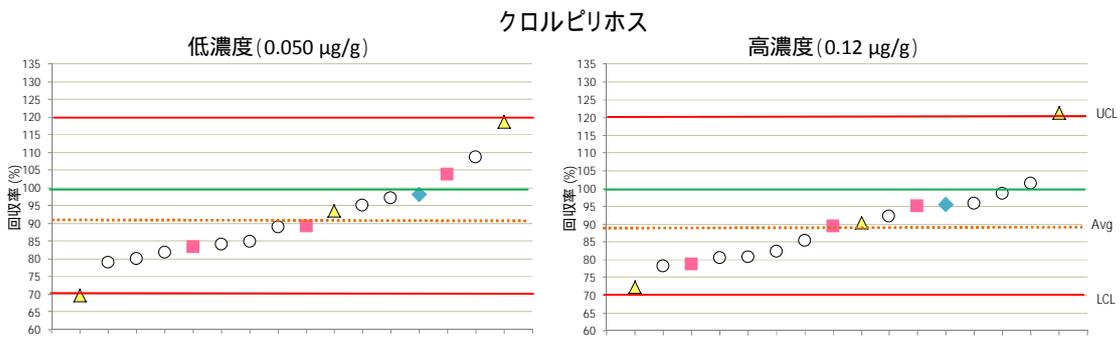
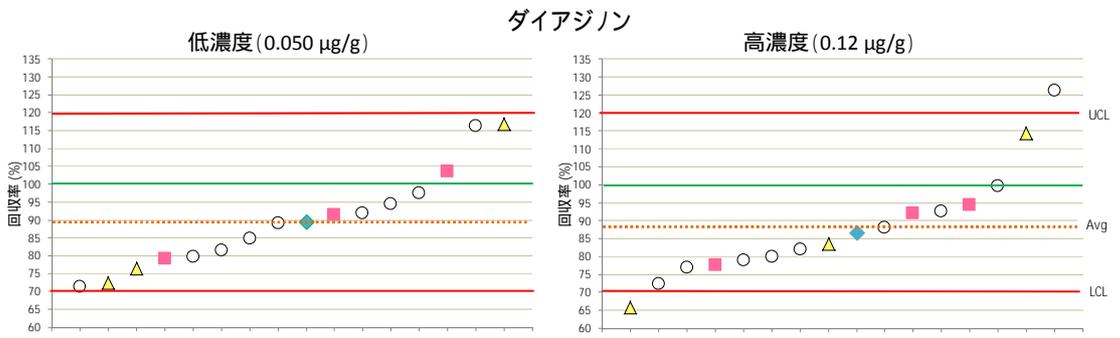
図5 抽出方法の種類と回収率



○ : GC-MS/MS ■ : GC/MS ▲ : LC-MS/MS ◆ : GC-FPD

平均値 (n=5) の回収率 (%) を昇順で並び替えて横軸に配列した

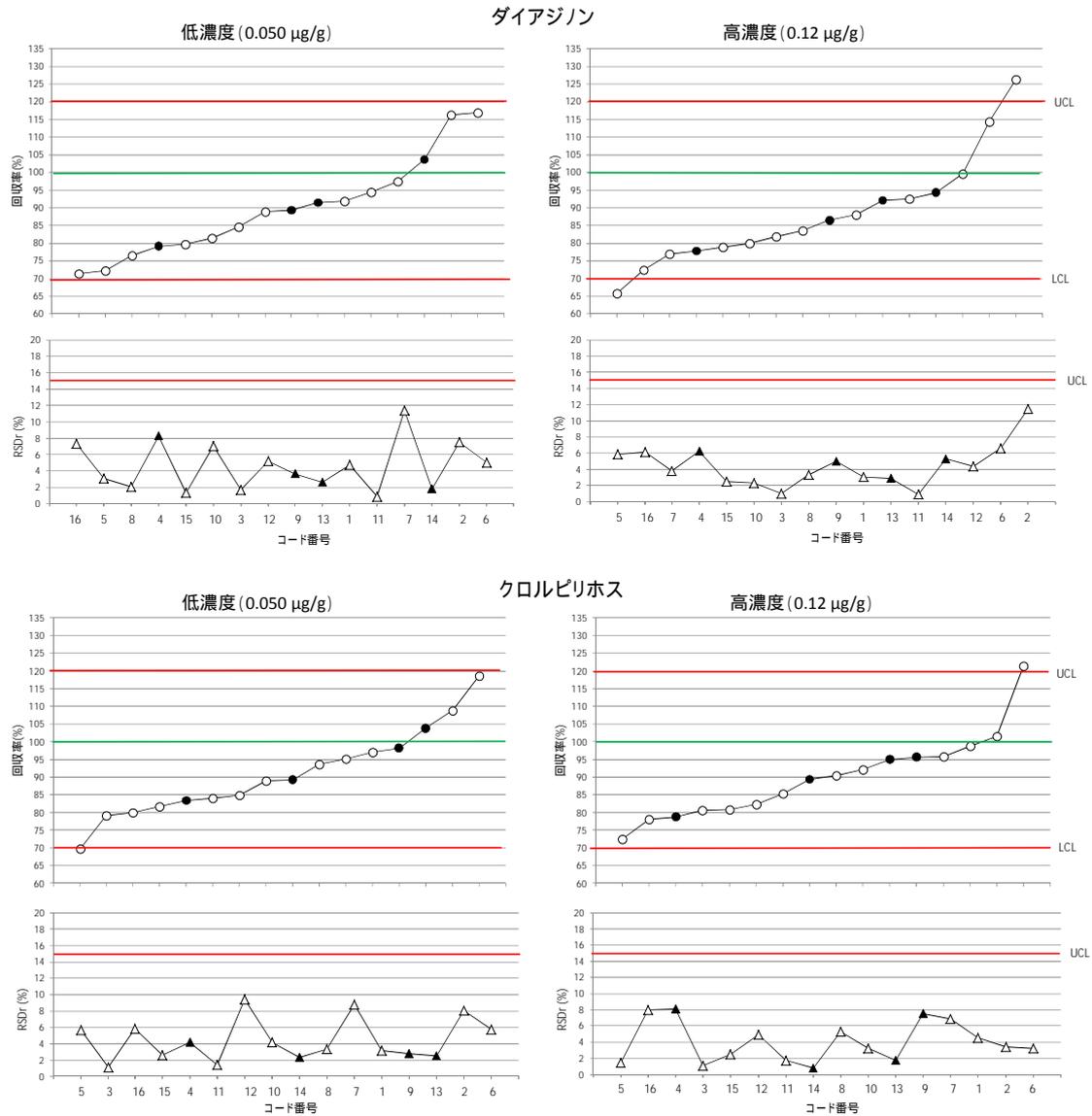
図6 測定機器 (検出器) の種類と回収率



○ :マトリックス添加・絶対検量線 ■ :マトリックス添加・内標準法 ▲ :マトリックス非添加・絶対検量線 ◆ :マトリックス非添加・内標準法

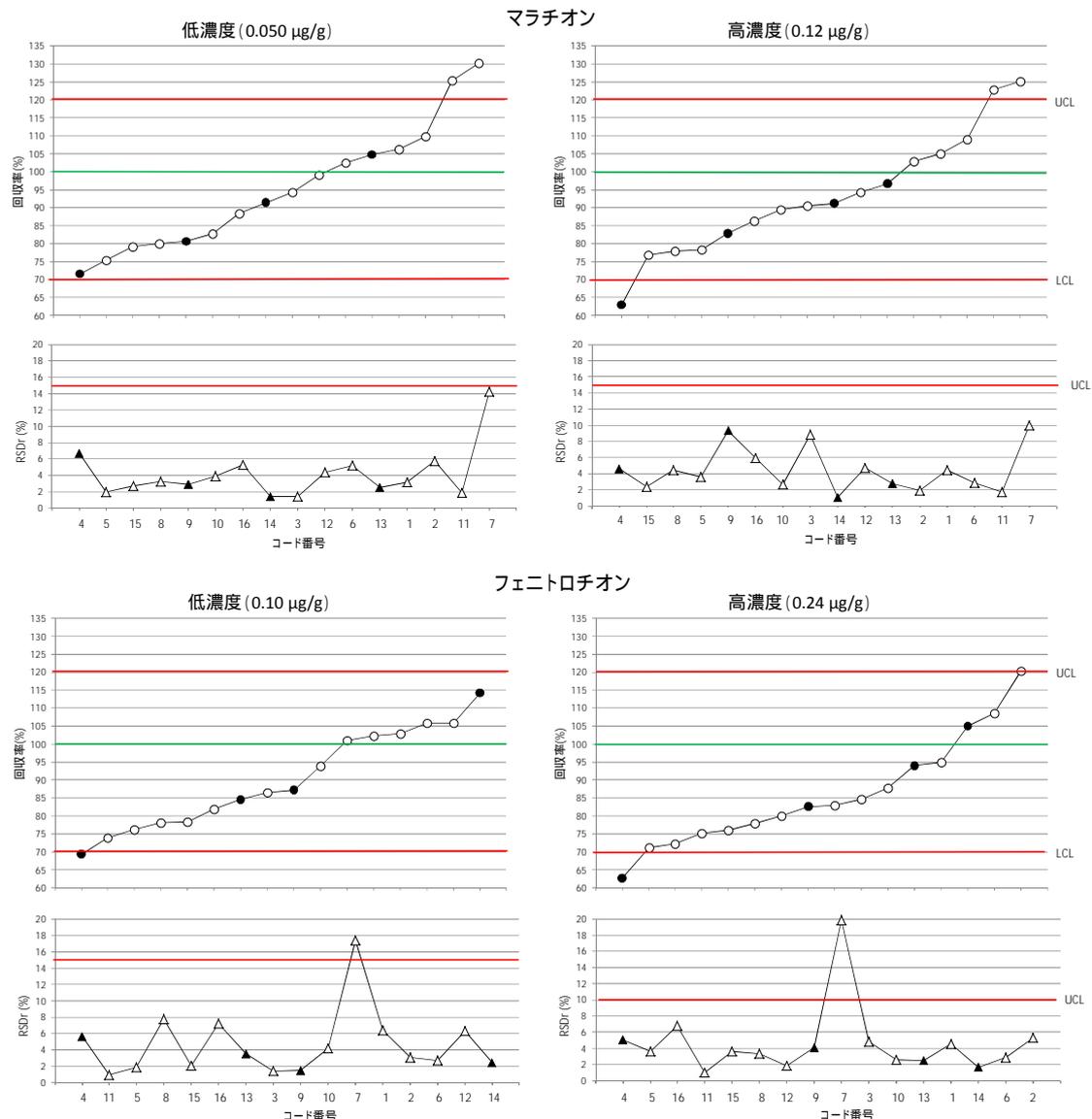
平均値 (n=5) の回収率 (%) を昇順で並び替えて横軸に配列した

図7 検量線の種類と回収率



黒色マーカーは、検量線に内標準法を採用した機関を示す

図8-1 各農薬における昇順に並び替えた回収率とそれに対応する併行相対標準偏差および検量線(内標準法)の関係



黒色マーカーは、検量線に内標準法を採用した機関を示す

図8-2 各農薬における昇順に並び替えた回収率とそれに対応する併行相対標準偏差および検量線 (内標準法) の関係

表1 玄米試料への添加農薬および添加濃度

(単位: µg/g)				
添加農薬	ダイアジリン	クロルピリホス	馬拉チオン	フェニトロチオン
玄米試料A	0.12	0.050	0.050	0.24
玄米試料B	0.050	0.12	0.12	0.10

表2 試験法別の均質性確認試験結果

個別試験法(GC-FPD)					一斉試験法(GC/MS)							
玄米試料A	ダイアジリン	クロルピリホス	馬拉チオン	フェニトロチオン	ダイアジリン	クロルピリホス	馬拉チオン	フェニトロチオン	ダイアジリン	クロルピリホス	馬拉チオン	フェニトロチオン
添加濃度 (µg/g)	0.12	0.050	0.050	0.24	0.12	0.050	0.050	0.24	0.12	0.050	0.050	0.24
平均濃度 (µg/g)	0.109	0.0471	0.0534	0.271	0.109	0.0455	0.0477	0.219	0.109	0.0455	0.0477	0.219
標準偏差 (µg/g)	0.00184	0.00182	0.00166	0.00718	0.00308	0.00191	0.00148	0.00507	0.00308	0.00191	0.00148	0.00507
相対標準偏差 (%)	1.69	3.86	3.11	2.65	2.83	4.20	3.10	2.32	2.83	4.20	3.10	2.32
F値	1.688	1.987	1.569	0.839	0.623	0.786	0.795	0.372	0.623	0.786	0.795	0.372
P-値	0.213	0.150	0.246	0.599	0.756	0.636	0.630	0.924	0.756	0.636	0.630	0.924
F境界値	3.020	3.020	3.020	3.020	3.020	3.020	3.020	3.020	3.020	3.020	3.020	3.020
回収率 (%) [*]	90.8	94.2	106	112	90.8	91.0	95.4	91.2	90.8	91.0	95.4	91.2
玄米試料B	ダイアジリン	クロルピリホス	馬拉チオン	フェニトロチオン	ダイアジリン	クロルピリホス	馬拉チオン	フェニトロチオン	ダイアジリン	クロルピリホス	馬拉チオン	フェニトロチオン
添加濃度 (µg/g)	0.050	0.12	0.12	0.10	0.050	0.12	0.12	0.10	0.050	0.12	0.12	0.10
平均濃度 (µg/g)	0.0433	0.115	0.122	0.106	0.0453	0.111	0.108	0.0968	0.0453	0.111	0.108	0.0968
標準偏差 (µg/g)	0.000595	0.00166	0.00237	0.00133	0.00138	0.00300	0.00389	0.00260	0.00138	0.00300	0.00389	0.00260
相対標準偏差 (%)	1.37	1.44	1.94	1.25	3.05	2.70	3.60	2.69	3.05	2.70	3.60	2.69
F値	1.506	1.080	1.703	1.222	0.806	1.265	1.958	2.132	0.806	1.265	1.958	2.132
P-値	0.266	0.449	0.209	0.377	0.622	0.358	0.155	0.127	0.622	0.358	0.155	0.127
F境界値	3.020	3.020	3.020	3.020	3.020	3.020	3.020	3.020	3.020	3.020	3.020	3.020
回収率 (%) [*]	86.6	95.8	101	106	90.6	92.5	90.0	96.8	90.6	92.5	90.0	96.8

* 回収率: 平均濃度を添加濃度で除した百分率、%

試験は調査試料から10容器の分析用試料を抽出し、各々2個の分析試料を取り出した

表3 試験法別の安定性確認試験結果

玄米試料A	個別試験法(GC-FPD)			
	ダイアジニン	クロルピリホス	馬拉チオン	フェニトロチオン
添加濃度 (µg/g)	0.12	0.050	0.050	0.24
平均濃度 (µg/g)	0.107	0.0494	0.0510	0.266
標準偏差 (µg/g)	0.00355	0.00193	0.00190	0.00890
相対標準偏差 (%)	3.32	3.91	3.73	3.35
F値	0.463	0.645	1.381	0.787
P-値	0.869	0.739	0.310	0.636
F境界値	3.020	3.020	3.020	3.020
安定性 (%) [*]	97.9	105	95.0	97.7
玄米試料B	個別試験法(GC-MS)			
ダイアジニン	クロルピリホス	馬拉チオン	フェニトロチオン	
添加濃度 (µg/g)	0.050	0.12	0.12	0.10
平均濃度 (µg/g)	0.0390	0.120	0.123	0.109
標準偏差 (µg/g)	0.00163	0.00471	0.00424	0.00401
相対標準偏差 (%)	4.18	3.93	3.45	3.68
F値	1.320	1.099	1.109	1.256
P-値	0.334	0.439	0.434	0.361
F境界値	3.020	3.020	3.020	3.020
安定性 (%) [*]	90.5	104	101	103

* 安定性：安定性確認試験で得られた平均濃度を均質性確認試験結果で得られた平均濃度で除した百分率、%
試験は調査試料から10容器の分析用試料を抽出し、各々2個の分析試料を取り出した

表4-1 ダイアジン 結果一覧-玄米試料A (高濃度:0.12 µg/g)

コード 番号	併行分析数					RSDr (%)	回収率 (%)
	1	2	3	4	5		
1	0.106	0.109	0.102	0.109	0.103	0.1058	3.09
2	0.155	0.138	0.155	0.133	0.177	0.1516	11.42
3	0.0969	0.0988	0.0994	0.0979	0.0988	0.09836	0.99
4	0.0928	0.0983	0.0999	0.0859	0.0899	0.09336	6.22
5	0.0861	0.0755	0.0785	0.0807	0.0746	0.07908	5.83
6	0.126	0.132	0.146	0.147	0.135	0.1372	6.62
7	0.0944	0.0895	0.0888	0.0920	0.0973	0.0924	3.80
8	0.105	0.101	0.101	0.0978	0.0963	0.10022	3.35
9	0.104	0.108	0.104	0.108	0.0953	0.10386	4.99
10	0.0933	0.0986	0.0955	0.0946	0.0980	0.096	2.34
11	0.112	0.110	0.110	0.111	0.112	0.111	0.90
12	0.123	0.122	0.125	0.115	0.113	0.1196	4.40
13	0.113	0.109	0.108	0.115	0.108	0.1106	2.90
14	0.115	0.106	0.108	0.117	0.120	0.1132	5.27
15	0.0910	0.0974	0.0944	0.0960	0.0951	0.09478	2.52
16	0.0805	0.0840	0.0853	0.0936	0.0912	0.08692	6.17
全機関の項目別平均値						0.106	4.43

RSDr: 併行相対標準偏差 (当該調査試料濃度における評価基準:15%未満)

表4-2 機関別平均濃度に係る結果

最小値 (µg/g)	0.0791
最大値 (µg/g)	0.152
平均値 (µg/g)	0.106
分散	0.00033942
中央値 (メジアン)	0.10204
室間再現標準偏差 S _R (µg/g)	0.0184
室間再現相対標準偏差 RSD _R (%)	17.3
室間再現相対標準偏差の予測値 PRSD _R (%)	22
HorRat (R)	0.7

表4-3 項目別該当機関数

回収率 (%)	<70	該当機関数	1/16
回収率 (%)	>120		1/16
従来方式	データ・クリーニング		0/16
ロバスト法	2シグマ処理 メジアン・クリーニング		0/16
従来方式	2 z-スコア <3 z-スコア 3		1/16 0/16

注) 別途、Cochran検定 (上側危険率2.5%)およびGrubb検定 (片側危険率1.25%) による棄却検定の結果、2機関 (コード番号:2, 6) が該当した

コード 番号	z-スコア		HorRat (r)
	従来方式	ロバスト	
1	-0.004	0.148	0.095
2	2.482	3.283	2.103
3	-0.408	-0.361	-0.232
4	-0.679	-0.704	-0.451
5	-1.454	-1.681	-1.077
6	1.700	2.297	1.472
7	-0.731	-0.769	-0.493
8	-0.307	-0.234	-0.150
9	-0.109	0.015	0.010
10	-0.536	-0.523	-0.335
11	0.278	0.504	0.323
12	0.745	1.093	0.700
13	0.257	0.476	0.305
14	0.398	0.654	0.419
15	-0.602	-0.606	-0.389
16	-1.029	-1.145	-0.733

表5-1 ダイアジノン 結果一覧-玄米試料B (低濃度:0.050 µg/g)

コード 番号	併行分析数					RSDr (%)	回収率 (%)
	1	2	3	4	5		
1	0.0463	0.0424	0.0469	0.0462	0.0482	0.046	4.70
2	0.0550	0.0562	0.0634	0.0622	0.0538	0.05812	7.52
3	0.0431	0.0426	0.0422	0.0412	0.0426	0.04234	1.68
4	0.0360	0.0371	0.0429	0.0431	0.0388	0.03958	8.28
5	0.0346	0.0363	0.0366	0.0356	0.0376	0.03614	3.10
6	0.0576	0.0571	0.0548	0.0623	0.0603	0.05842	4.99
7	0.0426	0.0432	0.0510	0.0521	0.0550	0.04878	11.41
8	0.0394	0.0386	0.0379	0.0381	0.0373	0.03826	2.06
9	0.0420	0.0451	0.0464	0.0446	0.0453	0.04468	3.66
10	0.0417	0.0448	0.0395	0.0370	0.0406	0.04072	7.04
11	0.0472	0.0472	0.0471	0.0479	0.0468	0.04724	0.85
12	0.0420	0.0420	0.0466	0.0464	0.0455	0.0445	5.21
13	0.0445	0.0477	0.0451	0.0458	0.0456	0.04574	2.63
14	0.0514	0.0506	0.0531	0.0523	0.0517	0.05182	1.81
15	0.0398	0.0401	0.0394	0.0406	0.0394	0.03986	1.27
16	0.0329	0.0334	0.0366	0.0393	0.0363	0.0357	7.31
全機関の項目別平均値						0.0449	4.60

RSDr: 併行相対標準偏差 (当該調査試料濃度における評価基準:15%未満)

表5-2 機関別平均濃度に係る結果

最小値 (µg/g)	0.0357
最大値 (µg/g)	0.0584
平均値 (µg/g)	0.0449
分散	0.00004742
中央値 (メジアン)	0.04459
至間再現標準偏差 S _R (µg/g)	0.00688
至間再現相対標準偏差 RSD _R (%)	15.3
至間再現相対標準偏差の予測値PRSD _R (%)	22
HorRat (R)	0.6

表5-3 項目別該当機関数

回収率(%)	<70	該当機関数	0/16
回収率(%)	>120		0/16
データ・クリーニング			
従来方式	2シグマ処理		0/16
ロバスト法	メジアン・クリーニング		2/16
従来方式	2 z-スコア <3		0/16
	z-スコア	3	0/16

注) 別途、Cochran検定 (上側危険率2.5%) およびGrubb検定 (片側危険率1.25%) による棄却検定の結果、2機関 (コード番号: 2, 7) が該当した

コード 番号	z-スコア		HorRat (r)
	従来方式	ロバスト	
1	0.164	0.252	0.171
2	1.924	2.082	1.414
3	-0.367	-0.300	-0.204
4	-0.768	-0.717	-0.487
5	-1.268	-1.236	-0.840
6	1.968	2.128	1.445
7	0.568	0.672	0.456
8	-0.960	-0.916	-0.622
9	-0.027	0.053	0.036
10	-0.602	-0.545	-0.370
11	0.344	0.440	0.299
12	-0.054	0.026	0.018
13	0.127	0.213	0.145
14	1.009	1.131	0.768
15	-0.727	-0.675	-0.458
16	-1.331	-1.303	-0.885

表6-1 クロルピリホス結果一覧-玄米試料A (低濃度: 0.050 µg/g)

コード 番号	併行分析数					RSDr (%)	回収率 (%)	
	1	2	3	4	5			
1	0.0475	0.0502	0.0473	0.0503	0.0475	0.04856	3.18	97.1
2	0.0496	0.0516	0.0596	0.0527	0.0585	0.0544	8.09	109
3	0.0392	0.0391	0.0396	0.0396	0.0402	0.03954	1.09	79.1
4	0.0412	0.0436	0.0434	0.0397	0.0405	0.04168	4.18	83.4
5	0.0379	0.0339	0.0341	0.0355	0.0328	0.03484	5.63	69.7
6	0.0546	0.0578	0.0615	0.0635	0.0592	0.05932	5.76	119
7	0.0442	0.0507	0.0457	0.0440	0.0533	0.04758	8.80	95.2
8	0.0494	0.0453	0.0461	0.0469	0.0463	0.0468	3.33	93.6
9	0.0507	0.0492	0.0471	0.0499	0.0486	0.0491	2.78	98.2
10	0.0421	0.0444	0.0435	0.0457	0.0469	0.04452	4.19	89.0
11	0.0412	0.0423	0.0416	0.0426	0.0424	0.04202	1.41	84.0
12	0.0393	0.0488	0.0429	0.0423	0.0388	0.04242	9.41	84.8
13	0.0529	0.0512	0.0506	0.0537	0.0512	0.05192	2.53	104
14	0.0456	0.0448	0.0443	0.0430	0.0454	0.04462	2.33	89.2
15	0.0397	0.0426	0.0410	0.0406	0.0404	0.04086	2.64	81.7
16	0.0372	0.0389	0.0389	0.0428	0.0419	0.03994	5.83	79.9
全機関の項目別平均値						0.0455	4.45	91.1

RSDr: 併行相対標準偏差 (当該調査試料濃度における評価基準: 15%未満)

表6-2 機関別平均濃度に係る結果

最小値 (µg/g)	0.0348
最大値 (µg/g)	0.0593
平均値 (µg/g)	0.0455
分散	0.00003862
中央値 (メジアン)	0.04457
室間再現標準偏差 S _R (µg/g)	0.00621
室間再現相対標準偏差 RSD _R (%)	13.6
室間再現相対標準偏差の予測値PRSD _R (%)	22
HorRat (R)	0.6

表6-3 項目別該当機関数

回収率 (%)	<70	該当機関数	1/16
回収率 (%)	>120		0/16
従来方式	データ・クリーニング		0/16
従来方式	2シグマ処理		0/16
ロバスト法	メジアン・クリーニング		2/16
従来方式	2 z-スコア < 3		1/16
	z-スコア 3		0/16

注) 別途、Cochran検定 (上側危険率2.5%) およびGrubb検定 (片側危険率1.25%) による棄却検定の結果、該当機関はなかった

コード 番号	z-スコア		HorRat (r)
	従来方式	ロバスト	
1	0.491	0.555	0.333
2	1.431	1.535	0.919
3	-0.960	-0.957	-0.573
4	-0.616	-0.598	-0.358
5	-1.717	-1.745	-1.046
6	2.223	2.360	1.414
7	0.333	0.391	0.234
8	0.208	0.260	0.156
9	0.578	0.646	0.387
10	-0.159	-0.122	-0.073
11	-0.561	-0.541	-0.324
12	-0.497	-0.474	-0.284
13	1.032	1.119	0.670
14	-0.143	-0.105	-0.063
15	-0.748	-0.736	-0.441
16	-0.896	-0.890	-0.533

表7-1 クロルピリホス結果一覧-玄米試料B (高濃度:0.12 µg/g)

コード 番号	併行分析数					RSDr (%)	回収率 (%)	z-スコア		HorRat (r)
	1	2	3	4	5			機関別平均値 (µg/g)	従来方式	
1	0.116	0.110	0.122	0.122	0.122	0.1184	4.53	0.940	0.500	0.2
2	0.123	0.117	0.128	0.122	0.119	0.1218	3.45	1.212	0.645	0.1
3	0.0981	0.0955	0.0974	0.0961	0.0964	0.0967	1.07	-0.797	-0.424	0.04
4	0.0863	0.0865	0.0983	0.0986	0.103	0.09454	8.10	-0.970	-0.517	0.3
5	0.0861	0.0858	0.0884	0.0860	0.0880	0.08686	1.42	-1.585	-0.844	0.06
6	0.145	0.144	0.139	0.151	0.149	0.1456	3.20	3.117	1.659	0.1
7	0.102	0.119	0.119	0.122	0.113	0.1115	6.92	0.668	0.355	0.3
8	0.103	0.113	0.106	0.116	0.104	0.1084	5.32	0.139	0.074	0.2
9	0.118	0.119	0.115	0.122	0.0999	0.11478	7.56	0.486	0.650	0.3
10	0.107	0.115	0.113	0.111	0.107	0.1106	3.23	0.192	0.315	0.1
11	0.104	0.103	0.104	0.100	0.101	0.1024	1.77	-0.383	-0.341	0.08
12	0.102	0.0980	0.104	0.0986	0.0914	0.0988	4.87	-0.635	-0.629	0.2
13	0.112	0.116	0.112	0.116	0.114	0.1114	1.75	0.431	0.587	0.07
14	0.106	0.107	0.108	0.108	0.107	0.1072	0.78	-0.046	0.043	0.03
15	0.100	0.0975	0.0933	0.0977	0.0962	0.09694	2.52	-0.766	-0.778	0.1
16	0.0863	0.0863	0.0962	0.104	0.0956	0.09368	8.01	-0.994	-1.039	0.3
全機関の項目別平均値						0.108	4.03			89.9

RSDr: 併行相対標準偏差 (当該調査試料濃度における評価基準:15%未満)

表7-2 機関別平均濃度に係る結果

最小値 (µg/g)	0.0869
最大値 (µg/g)	0.146
平均値 (µg/g)	0.108
分散	0.00020331
中央値 (メジアン)	0.1078
室間再現標準偏差 S _R (µg/g)	0.0142
室間再現相対標準偏差 RSD _R (%)	13.1
室間再現相対標準偏差の予測値 PRSD _R (%)	22
HorRat (R)	0.5

表7-3 項目別該当機関数

該当機関数	
回収率 (%)	<70 0/16
回収率 (%)	>120 1/16
データ・クリーニング	
従来方式	2シグマ処理 0/16
ロバスト法	メジアン・クリーニング 2/16
従来方式	2 z-スコア <3 1/16
	z-スコア 3 0/16

注) 別途、Cochran検定 (上側危険率2.5%) およびGrubb検定 (片側危険率1.25%) による棄却検定の結果、該当機関はなかった

表8-1 マラチオン結果一覧-玄米試料A (低濃度: 0.050 µg/g)

コード 番号	併行分析数					RSDr (%)	回収率 (%)	HorRat (r)
	1	2	3	4	5			
1	0.0518	0.0551	0.0519	0.0548	0.0519	0.0531	3.18	106
2	0.0513	0.0551	0.0572	0.0523	0.0588	0.05494	5.77	110
3	0.0468	0.0465	0.0469	0.0482	0.0473	0.04714	1.39	94.3
4	0.0322	0.0346	0.0369	0.0381	0.0372	0.0358	6.67	71.6
5	0.0377	0.0384	0.0372	0.0385	0.0368	0.03772	1.96	75.4
6	0.0517	0.0505	0.0538	0.0532	0.0471	0.05126	5.18	103
7	0.0634	0.0677	0.0587	0.0559	0.0796	0.06506	14.28	130
8	0.0421	0.0402	0.0397	0.0392	0.0387	0.03998	3.27	80.0
9	0.0397	0.0391	0.0403	0.0403	0.0422	0.04032	2.88	80.6
10	0.0394	0.0405	0.0424	0.0435	0.0412	0.0414	3.86	82.8
11	0.0620	0.0622	0.0614	0.0642	0.0636	0.06268	1.86	125
12	0.0462	0.0516	0.0513	0.0497	0.0489	0.04954	4.39	99.1
13	0.0519	0.0515	0.0513	0.0545	0.0528	0.0524	2.49	105
14	0.0448	0.0455	0.0456	0.0464	0.0462	0.0457	1.38	91.4
15	0.0414	0.0395	0.0390	0.0396	0.0386	0.03962	2.70	79.2
16	0.0413	0.0432	0.0434	0.0467	0.0465	0.04422	5.25	88.4
全機関の項目別平均値						0.0476	4.16	95.1

RSDr: 併行相対標準偏差 (当該調査試料濃度における評価基準: 15%未満)

表8-2 機関別平均濃度に係る結果

最小値 (µg/g)	0.0358
最大値 (µg/g)	0.0651
平均値 (µg/g)	0.0476
分散	0.00007479
中央値 (メジアン)	0.04642
室間再現標準偏差 S _R (µg/g)	0.00864
室間再現相対標準偏差 RSD _R (%)	18.1
室間再現相対標準偏差の予測値 PRSD _R (%)	22
HorRat (R)	0.8

表8-3 項目別該当機関数

回収率 (%)	該当機関数
< 70	0/16
> 120	2/16
データ・クリーニング	0/16
従来方式	2シグマ処理 0/16
ロバスト法	メジアン・クリーニング 1/16
従来方式	2 z-スコア < 3 1/16
	z-スコア 3 0/16

注) 別途、Cochran検定 (上側危険率2.5%) およびGrubb検定 (片側危険率1.25%) による棄却検定の結果、1機関(コード番号:7)が該当した

表9-1 マラチオン結果一覧-玄米試料B (高濃度:0.12 µg/g)

コード 番号	併行分析数					RSDr (%)	回収率 (%)	機関別平均値 (µg/g)			HorRat (r)		
	1	2	3	4	5			従来方式	z-スコア	ロバスト		Horwitz	
1	0.124	0.117	0.130	0.129	0.130	0.126	4.45	105	1	0.701	0.772	0.606	0.2
2	0.122	0.121	0.126	0.126	0.122	0.1234	1.95	103	2	0.572	0.637	0.500	0.08
3	0.104	0.0936	0.115	0.114	0.116	0.10852	8.87	90.4	3	-0.168	-0.138	-0.108	0.4
4	0.0778	0.0735	0.0724	0.0736	0.0806	0.07558	4.60	63.0	4	-1.806	-1.854	-1.455	0.2
5	0.0935	0.0931	0.0993	0.0945	0.0899	0.09406	3.61	78.4	5	-0.887	-0.891	-0.700	0.1
6	0.133	0.133	0.125	0.134	0.129	0.1308	2.88	109	6	0.940	1.022	0.803	0.1
7	0.130	0.160	0.148	0.169	0.144	0.1502	9.99	125	7	1.904	2.033	1.596	0.4
8	0.0902	0.0965	0.0931	0.0987	0.0888	0.09346	4.44	77.9	8	-0.917	-0.922	-0.724	0.2
9	0.114	0.0994	0.0986	0.0969	0.0882	0.09942	9.34	82.9	9	-0.621	-0.612	-0.480	0.4
10	0.105	0.111	0.109	0.104	0.108	0.1074	2.68	89.5	10	-0.224	-0.196	-0.154	0.1
11	0.150	0.147	0.150	0.145	0.145	0.1474	1.70	123	11	1.765	1.887	1.481	0.07
12	0.108	0.107	0.118	0.118	0.115	0.1132	4.73	94.3	12	0.064	0.106	0.083	0.2
13	0.112	0.118	0.113	0.118	0.119	0.116	2.79	96.7	13	0.204	0.252	0.198	0.1
14	0.110	0.109	0.108	0.111	0.109	0.1094	1.04	91.2	14	-0.125	-0.092	-0.072	0.04
15	0.0937	0.0950	0.0895	0.0912	0.0913	0.09214	2.37	76.8	15	-0.983	-0.991	-0.778	0.1
16	0.101	0.0976	0.102	0.114	0.103	0.10352	5.99	86.3	16	-0.417	-0.398	-0.313	0.2
全機関の項目別平均値						0.112	4.46	93.3					

RSDr : 併行相対標準偏差 (当該調査試料濃度における評価基準:15%未満)

表9-2 機関別平均濃度に係る結果

最小値 (µg/g)	0.0756
最大値 (µg/g)	0.15
平均値 (µg/g)	0.112
分散	0.00040438
中央値 (メジアン)	0.10896
室間再現標準偏差 S _R (µg/g)	0.0201
室間再現相対標準偏差 RSD _R (%)	17.9
室間再現相対標準偏差の予測値 PRSD _R (%)	22
HorRat (R)	0.8

表9-3 項目別該当機関数

回収率 (%)	<70	該当機関数	1/16
回収率 (%)	>120		2/16
従来方式	データ・クリーニング		0/16
ロバスト法	メジアン・クリーニング		0/16
従来方式	2	z-スコア <3	0/16
		z-スコア 3	0/16

注) 別途、Cochran検定 (上側危険率2.5%) およびGrubb検定 (片側危険率1.25%) による棄却検定の結果、1機関(コード番号:7)が該当した

表10-1 フェニトロチオン結果一覧-玄米試料A (高濃度:0.24 µg/g)

コード 番号	併行分析数					RSDr (%)	回収率 (%)	HorRat (r)
	1	2	3	4	5			
1	0.241	0.231	0.212	0.228	0.227	0.2278	4.57	0.2
2	0.264	0.292	0.305	0.289	0.295	0.289	5.26	0.2
3	0.198	0.202	0.220	0.200	0.195	0.203	4.85	0.2
4	0.143	0.151	0.163	0.148	0.147	0.1504	5.05	0.2
5	0.180	0.168	0.166	0.174	0.166	0.1708	3.57	0.1
6	0.255	0.251	0.268	0.267	0.262	0.2606	2.85	0.1
7	0.248	0.231	0.187	0.151	0.179	0.1992	19.87	0.9
8	0.189	0.179	0.195	0.183	0.189	0.187	3.29	0.1
9	0.200	0.204	0.201	0.202	0.184	0.1982	4.07	0.1
10	0.205	0.214	0.205	0.216	0.214	0.2108	2.54	0.1
11	0.182	0.179	0.180	0.178	0.182	0.1802	0.99	0.04
12	0.198	0.190	0.192	0.190	0.190	0.192	1.80	0.08
13	0.224	0.221	0.222	0.235	0.226	0.2256	2.47	0.1
14	0.250	0.248	0.251	0.252	0.259	0.252	1.66	0.07
15	0.171	0.185	0.187	0.186	0.182	0.1822	3.58	0.1
16	0.158	0.169	0.169	0.186	0.184	0.1732	6.75	0.3
全機関の項目別平均値						0.206	4.57	

RSDr: 併行相対標準偏差 (当該調査試料濃度における評価基準:10%未満)

表10-2 機関別平均濃度に係る結果

最小値 (µg/g)	0.15
最大値 (µg/g)	0.289
平均値 (µg/g)	0.206
分散	0.00134518
中央値 (メジアン)	0.1987
室間再現標準偏差 S _R (µg/g)	0.0366
室内再現相対標準偏差 RSD _R (%)	17.7
室間再現相対標準偏差の予測値 PRSD _R (%)	20
HorRat (R)	0.8

表10-3 項目別該当機関数

該当機関数	
回収率 (%)	<70
回収率 (%)	>120
データ・クリーニング	
従来方式	2シグマ処理
ロバスト法	メジアン・クリーニング
従来方式	2 z-スコア <3
	z-スコア 3

注) 別途、Cochran検定 (上側危険率2.5%) およびGrubb検定 (片側危険率1.25%) による棄却検定の結果、1機関 (コード番号:7) が該当した

表11-1 フェニトロチオン結果一覧-玄米試料B (低濃度:0.10 µg/g)

コード 番号	併行分析数					機関別平均値 (µg/g)	RSDr (%)	回収率 (%)	z-スコア			HorRat (r)	
	1	2	3	4	5				従来方式	ロバスト	Horwitz		
1	0.0987	0.0927	0.108	0.104	0.108	0.10228	6.42	102	1	0.889	0.807	0.620	0.2
2	0.101	0.0991	0.105	0.107	0.102	0.10282	3.07	103	2	0.928	0.842	0.647	0.1
3	0.0872	0.0848	0.0877	0.0858	0.0871	0.08652	1.37	86.5	3	-0.265	-0.229	-0.176	0.06
4	0.0656	0.0651	0.0714	0.0707	0.0741	0.06938	5.61	69.4	4	-1.520	-1.356	-1.042	0.2
5	0.0750	0.0750	0.0783	0.0762	0.0770	0.0763	1.83	76.3	5	-1.013	-0.901	-0.692	0.08
6	0.108	0.106	0.101	0.108	0.106	0.1058	2.70	106	6	1.146	1.038	0.797	0.1
7	0.0779	0.0875	0.109	0.111	0.120	0.10108	17.42	101	7	0.801	0.728	0.559	0.7
8	0.0751	0.0762	0.0823	0.0710	0.0862	0.07816	7.73	78.2	8	-0.877	-0.779	-0.598	0.3
9	0.0865	0.0886	0.0872	0.0855	0.0883	0.08722	1.46	87.2	9	-0.214	-0.183	-0.141	0.06
10	0.0982	0.0951	0.0892	0.0902	0.0964	0.09382	4.19	93.8	10	0.269	0.250	0.192	0.1
11	0.0749	0.0737	0.0734	0.0734	0.0746	0.074	0.95	74.0	11	-1.182	-1.052	-0.809	0.04
12	0.0944	0.106	0.110	0.111	0.108	0.10588	6.32	106	12	1.152	1.043	0.801	0.2
13	0.0805	0.0859	0.0823	0.0873	0.0866	0.08452	3.50	84.5	13	-0.412	-0.361	-0.277	0.1
14	0.110	0.113	0.117	0.116	0.115	0.1142	2.42	114	14	1.761	1.590	1.222	0.1
15	0.0770	0.0806	0.0780	0.0795	0.0769	0.0784	2.05	78.4	15	-0.860	-0.763	-0.586	0.09
16	0.0772	0.0756	0.0836	0.0906	0.0824	0.08188	7.24	81.9	16	-0.605	-0.534	-0.411	0.3
全機関の項目別平均値						0.0901	4.64	90.1					

RSDr: 併行相対標準偏差 (当該調査試料濃度における評価基準: 15%未満)

表11-2 機関別平均濃度に係る結果

最小値 (µg/g)	0.0694
最大値 (µg/g)	0.114
平均値 (µg/g)	0.0901
分散	0.0001866
中央値 (メジアン)	0.08687
空間再現標準偏差 S _R (µg/g)	0.0136
空間再現相対標準偏差 RSD _R (%)	15.0
空間再現相対標準偏差の予測値PRSD _R (%)	22
HorRat (R)	0.6

表11-3 項目別該当機関数

項目	該当機関数
回収率 (%)	<70
回収率 (%)	>120
データ・クリーニング	0/16
従来方式	2シグマ処理
ロバスト法	メジアン・クリーニング
従来方式	2 z-スコア <3
	z-スコア 3

注) 別途、Cochran検定 (上側危険率2.5%) およびGrubb検定 (片側危険率1.25%) による棄却検定の結果、1機関 (コード番号:7) が該当した

表12 低濃度および高濃度試料に分類した場合の調査試料中農薬および濃度

(単位: µg/g)				
添加農薬	ダイアジノン	クロルピリホス	馬拉チオン	フェニトロチオン
低濃度試料	0.050	0.050	0.050	0.10
高濃度試料	0.12	0.12	0.12	0.24

表13-1 本調査研究における採用手法の質問事項一覧(共通質問)

[1] 試験法						
1) 定性試験						
	公定法(通知法)通り		公定法一部変更法		その他	
2) 定量試験						
	公定法通り(一斉試験法)		公定法一部変更法(一斉試験法)		その他	
	公定法通り(個別試験法)		公定法一部変更法(個別試験法)			
[2] 試料採取						
1) 試料採取量						
	1 g	2 g	5 g	10 g	20 g	その他
2) 水の添加量						
	1 mL	2 mL	5 mL	10 mL	20 mL	その他
3) 水添加後放置時間						
	5分	10分	15分	20分	30分	その他
[3] 抽出と精製						
1) 抽出で使用する溶媒						
	アセトン		アセトニトリル	酢酸エチル	その他	
2) 溶媒抽出後の操作方法						
	液-液分配		固相抽出(オープンカラム含む)		および の併用	
	GPC		および の併用		、 および の併用	
	QuEChERS法		その他			
3) 2)で固相抽出(、 、 および)を選択した場合:カラムの種類						
	シリカゲル		活性炭	ODS (C18)	GC/ NH2	
	GC/PSA		SAX/PSA	その他		
[4] 標準品						
1) 種類						
	農薬混合標準液		個別標準品	および の併用		その他
2) 各標準品に関するサプライヤー(製造元)の指定について						
	1ヶ所を指定している		複数メーカーを指定している		指定していない	
3) 未開封品の使用期限の設定の有無						
	メーカー表示に従う		機関において設定している		設定していない	
4) 開封後の使用期限の設定の有無						
	メーカー表示に従う		機関において設定している		設定していない	

表13-2 本調査研究における採用手法の質問事項一覧(共通質問)

[5] 標準原液			
1) 純度換算			
	換算する	換算しない	
2) 1)で の場合:純度換算実施時点			
	標準品の採取量で調整	検量線作成時の設定濃度で調整	
	測定後に得られた試験溶液中濃度で調整		
3) 調製			
	測定ごとに標準品を秤量して標準原液を調製する		
	一定量の標準原液を調製し保管して使用する		
	その他		
[6] 標準溶液			
1) 中間希釈標準溶液			
	測定ごとに調製する	調製済みを使用する	その他
2) 検量線用標準溶液			
	測定ごとに調製する	調製済みを使用する	その他
[7] 検量線			
1) 回帰式			
	一次式	二次式	その他
2) 検量線の採用判断基準			
	有り	無し	
3) 検量線の作成に用いた標準溶液に含まれる農薬の種類総数			
	10以下	11～50	51～100
	151～200	201～250	251以上
[8] 測定			
1) [7] 3) でマトリックス添加検量線 (あるいは) の場合:試験溶液が検量線の範囲外となったときの操作			
	検量線を再作成する	試験溶液を希釈する	その他
2) 1)で あるいは の場合:検量線および試験溶液のマトリックス濃度			
	マトリックス濃度を合わせる	マトリックス濃度を合わせない	その他
3) 標準溶液の測定回数			
	1回	複数回測定の平均値	その他
4) 試験溶液の測定回数			
	1回	複数回測定の平均値	その他
5) 結果の品質保証について(システム適合性、QC試料等の測定)			
	測定開始前	測定終了後	試験溶液測定の間
	および の併用	および の併用	および の併用
	、および の併用	その他	測定しない
6) 5)で 以外の場合:測定する溶液の種類			
	標準溶液最低濃度	標準溶液中間濃度	標準溶液最高濃度
	標準添加試験溶液	その他	

表13-3 本調査研究における採用手法の回答結果一覧(共通質問)

以下、表中のNは、該当なしを示す。

質問事項	コード番号															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
[1]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
試験法	2	N	1	3	1	1	N	3	3	3	2	3	3	3	3	1
[2]	4	4	4	3	4	4	4	3	5	4	5	3	3	3	6	4
試料採取	5	5	5	3	5	5	4	4	5	5	6	4	4	4	6	5
	3	6	3	5	3	3	3	5	5	3	3	5	3	5	N	3
[3]	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
抽出と精製	3	1	3	2	3	3	2	8	6	3	3	2	2	2	8	3
	3,5	N	3,4	3,5	3,4	3,4	3,7	7	7	3,4	5	3,7	3,5	3,5	5	3,5
[4]	2	2	3	2	3	2	2	4	2	2	2	1	1	2	1	2
	3	3	3	3	1	1	3	2	2	3	3	1	3	3	3	3
標準品	2	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	3	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1
[5]	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	2	2	1	2	2
標準原液	N	1	N	N	N	N	1	1	N	N	1	N	N	1	N	N
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	2	2	2	2
[6]	1	2	2	2	2	1	2	2	2	1	1	1	2	2	2	2
標準溶液	1	1	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	2	2	2	1
	1	1	2	1	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1
[7]	2	1	2	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	2
検量線	1	1	1,7	6	7	1	3	5	1	1	1	7	7	1	7	1
[8]	1,2	2	2	1,2	N	N	2	N	N	1	2	2	1,2	2	1,2	1,2
	3	1	1	1	N	N	1	N	N	1	1	1	1	1	1	2
	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1
測定	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	9	1,2,8	9	4	1	2	4	9	3	9	7	4	2	9	8	4
	N	2,5	N	1	4	1,2,3	4	N	2	N	1,2,3,4	4	3	N	2	2

表14-1 本調査研究における採用手法の質問事項一覧(農薬別質問)

[1] 測定機器						
1) 定性でを使用した測定機器(検出器)						
測定機器	検出器					
GC	MS	MS/MS	FPD	FTD (NPD)	その他 (GC)	
LC	MS	MS/MS	その他 (LC)			
2) 定量でを使用した測定機器(検出器)						
測定機器	検出器					
GC	MS	MS/MS	FPD	FTD (NPD)	その他 (GC)	
LC	MS	MS/MS	その他 (LC)			
[2] 定性の方法						
マススペクトルの測定 (MS/MS [MRM] を含む) [SCAN]						
特徴的なフラグメントイオンの強度比の確認 (用いたフラグメントイオンの質量数) [SIM]						
標準品と保持時間の比較 (相対保持時間の比較を含む)						
その他						
[3] 標準品						
農薬のメーカー						
	和光純薬工業	関東化学	Dr.Ehrenstor	シグマアルドリッチ		
	林純薬工業	その他				
[4] 検量線						
1) 作成における原点について						
	原点を検量点として採用しない		原点を検量点として採用			
	原点強制通過					
2) 最高/最低濃度の比率						
	1 ~ 10倍	11 ~ 50倍	51 ~ 100倍	101倍以上		
3) ゼロ点を含めない濃度の点数						
4) 種類						
	絶対検量線 (マトリックス非添加)		絶対検量線 (マトリックス添加)			
	内標準法 (マトリックス非添加)		内標準法 (マトリックス添加)			
	標準添加法	その他				

表14-2 本調査研究における採用手法の回答結果一覧(農薬別質問)

以下、表中のNは、該当なしを示す。

農薬名	ダイアジン															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
コード番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
[1] 測定機器	1、2	N	2	2	1	2	N	7	1	2	2	2	2	2	2	2
[2] 定性の方法	1、3	N	1、2、3	2、3	2、3	1、3	N	2、3	2、3	1、3	2、3	1、2、3	1、2、3	1、3	2、3	2、3
[3] 標準品	1	1	5	1	2	3	1	2	4	3	6	2	2	1	2	1
[4] 検量線	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1
	3	2	1	2	2	3	2	2	2	1	1	2	2	2	1	2
	8	7	4	5	6	9	5	4	5	4	4	8	6	6	5	5
	2	2	2	4	1	1	2	1	3	2	2	2	4	4	2	2

農薬名	クロルピリホス															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
コード番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
[1] 測定機器	1、2	N	2	2	1	2	N	7	1	2	2	2	2	2	2	2
[2] 定性の方法	1、3	N	1、2、3	2、3	2、3	1、3	N	2、3	2、3	1、3	2、3	1、2、3	1、2、3	1、3	2、3	2、3
[3] 標準品	1	3	5	1	2	1	1	2	1	1	3	2	2	1	2	1
[4] 検量線	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	3	2	1	2	2	3	2	2	2	1	1	2	2	2	1	2
	8	7	4	5	6	9	5	4	5	4	4	8	6	6	5	5
	2	2	2	4	1	1	2	1	3	2	2	2	4	4	2	2

表14-3 本調査研究における採用手法の回答結果一覧(農薬別質問)

以下、表中のNは、該当なしを示す。

農薬名	マラチオン															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
コード番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
[1]	1、2	N	2	2	1	2	N	7	1	2	2	2	2	2	2	2
測定機器	2	3	2	2	1	2	2	7	1	2	2	2	2	2	2	2
[2]	1、3	N	1、2、3	2、3	2、3	1、3	N	2、3	2、3	1、3	2、3	1、2、3	1、2、3	1、3	2、3	2、3
定性の方法	6	3	1、5	6	2	3	4	2	1	3	3	2	2	1	2	1
[3]	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1
標準品	3	2	1	2	2	3	2	2	2	1	1	2	2	2	1	2
[4]	8	7	4	5	6	9	5	4	5	4	4	8	6	6	5	5
検量線	2	2	2	4	1	1	2	1	3	2	2	2	4	4	2	2

農薬名	フェイトロチオン															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
コード番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
[1]	1、2	N	2	2	1	2	N	1	1	2	2	2	2	2	2	2
測定機器	2	3	2	2	1	2	2	3	1	2	2	2	2	2	2	2
[2]	1、3	N	1、2、3	2、3	2、3	1、3	N	1、3	2、3	1、3	2、3	1、2、3	1、2、3	1、3	2、3	2、3
定性の方法	5	3	1、5	1	2	1	6	1	1	1	3	2	2	1	2	1
[3]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
標準品	3	2	1	2	2	3	2	1	1	1	1	2	2	2	1	2
[4]	8	7	4	5	6	9	5	3	5	4	4	8	6	6	5	5
検量線	2	2	2	4	1	1	2	1	3	2	2	2	4	4	2	2

表15-1 本調査研究の残留農薬検査における採用手法の度数表

変数名	1	2	3	4	5	6	7	8	9
試験法	公定法	公定法一部変更法	その他						
定性試験	4	2	8						
定量試験	公定法通りの 斉試験法	公定法一部変更の 斉試験法	公定法通りの 個別試験法	公定法一部変更の 個別試験法	その他				
	4	3	0	0	9				
試料採取量	1g	2g	5g	10g	20g	その他			
	0	0	5	8	2	1			
水の添加量	1mL	2mL	5mL	10mL	20mL	その他			
	0	0	1	5	8	2			
水添加後の放置時間	5分	10分	15分	20分	30分	その他			
	0	0	9	0	5	1			
抽出で使用する溶媒	アセトン	アセトニトリル	酢酸エチル	その他					
	1	15	0	0					
溶媒抽出後の操作方法	液-液分配	固相抽出	併用	GPC	併用	併用	QuEChERS法	その他	
	1	5	7	0	0	1	0	2	
固相抽出の場合： カラムの種類	シリカゲル	活性炭	ODS(C18)	GC/NH2	GC/PSA	SAX/PSA	その他		
	0	0	11	4	7	0	4		
標準品種類	農薬混合標準液	個別標準品	併用	その他					
	3	10	2	1					
サブライマーの指定	1ヶ所を指定	複数メーカーを指定	指定していない						
	3	2	11						
未開封品の使用期限	メーカー表示に従う	機関において設定	設定していない						
	14	1	1						
開封後の使用期限	メーカー表示に従う	機関において設定	設定していない						
	11	4	1						
標準原液 純度換算	換算する	換算しない							
	5	11							

複数回答を含む

表15-2 本調査研究の残留農薬検査における採用手法の度数表

変数名	合計	1	2	3	4	5	6	7	8	9
換算する場合:	5	標準品の採取量で調整	検量線作成時の設定濃度で調整	試験溶液中濃度で調整						
純度換算実施時点	5	5	0	0						
調整について	16	測定ごとに標準品を秤量して原液を調製	一定量を調製し保管使用	その他						
標準溶液	16	測定ごとに調製	調製済みを使用	その他						
中間希釈標準溶液	16	5	11	0						
検量線用標準溶液	16	測定ごとに調製	調製済みを使用	その他						
検量線	16	10	6	0						
回歸式	16	一次式	二次式	その他						
検量線の採用についての判断	16	13	3	0						
検量線の採用に用いた標準溶液に	16	有	無							
検量線の作成に用いた標準溶液に	17	10	6							
マトリクス添加検量線の場合:	17	10以下	11~50	51~100	101~150	151~200	201~250	251以上		
検量線の範囲外となったときの	17	9	0	1	0	1	1	5		
検量線、試験溶液のマトリクス濃	14	検量線を再作成	試験溶液を希釈	そのまま採用						
検量線	14	6	11	0						
標準溶液の測定回数	16	合わせる	合わせない	その他						
試験溶液の測定回数	16	10	1	1						
検量線の採用についての判断	16	1回	複数回測定	その他						
試験溶液の測定回数	16	13	3	0						
結果の品質保証	18	1回	複数回測定	その他						
測定する溶液の種類	17	測定開始前	測定終了後	試験溶液測定の間	併用	併用	併用	併用	併用	併用
測定する溶液の種類	17	2	3	1	4	0	0	1	2	5
測定する溶液の種類	17	標準溶液最低濃度	標準溶液中間濃度	標準溶液最高濃度	標準添加試験溶液	その他				
測定する溶液の種類	17	3	6	3	4	1				

複数回答を含む

表16-1 本調査研究の残留農薬検査(ダイアジノン)における採用手法の度数表

変数名	1	2	3	4	5	6	7	8
合計								
定性で使用した測定機器	15	GC/MS 11	GC/FPD 0	GC/FTD(NPD) 0	GCその他 0	LC/MS 0	LC/MS/MS 1	LCその他 0
定量で使用した測定機器	16	GC/MS 2	GC/MS/MS 12	GC/FPD 1	GC/FTD(NPD) 1	LC/MS 0	LC/MS/MS 0	LCその他 0
定性の方法	31	マスハケルの測定 7	フラグメント内の 強度比の確認 10	標準品との 保持時間の比較 14	その他 0			
農薬のメーカー	16	和光純薬工業 6	関東化学 5	Dr. Ehrenstorfer GmbH 2	シマダリツチ 1	林純薬工業 1	その他 1	
検量線作成における原点	16	検量点として 採用しない 15	検量点として採用 1	原点強制通過 0				
濃度範囲	16	1~10倍 4	11~50倍 10	51~100倍 2	101倍以上 0			
濃度の点数	16	4 4	5 5	6 3	7 1	8 2	9 1	
検量線の種類	16	絶対検量線 (マトリックス非添加) 3	絶対検量線 (マトリックス添加) 9	内標準法 (マトリックス非添加) 1	内標準法 (マトリックス添加) 3	標準添加法 0	その他 0	

複数回答を含む

表16-2 本調査研究の残留農薬検査(クロルピリホス)における採用手法の度数表

変数名	1	2	3	4	5	6	7	8
合計								
定性で使用した測定機器	15	GC/MS	GC/MS/MS	GC/FPD	GC/FTD(NPD)	GC/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
	3	11	0	0	0	0	1	0
定量で使用した測定機器	16	GC/MS	GC/MS/MS	GC/FPD	GC/FTD(NPD)	GC/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
	2	12	1	1	0	0	0	0
定性の方法	31	マススペクトルの測定	ワカメイトワカの強度比の確認	標準品との保持時間の比較	その他			
	7	10	14	0				
農薬のメーカー	16	和光純薬工業	関東化学	Dr. Ehrenstorfer GmbH	シマダトリフ	林純薬工業	その他	
	8	5	2	0	1	0		
検量線作成における原点	16	検量点として採用しない	検量点として採用	原点強制通過				
	16	0	0					
濃度範囲	16	1~10倍	11~50倍	51~100倍	101倍以上			
	4	10	2	0				
濃度の点数	16	4	5	6	7	8	9	
	4	5	3	1	2	1		
検量線の種類	16	絶対検量線(マトリックス非添加)	絶対検量線(マトリックス添加)	内標準法(マトリックス非添加)	内標準法(マトリックス添加)	標準添加法	その他	
	3	9	1	3	0	0		

複数回答を含む

表16-3 本調査研究の残留農薬検査(マラチオン)における採用手法の度数表

変数名	合計						
	1	2	3	4	5	6	7
定性で使用した測定機器	GC/MS 3	GC/MS/MS 11	GC/FPD 0	GC/FTD(NPD) 0	GCその他 0	LC/MS 0	LC/MS/MS 1
定量で使用した測定機器	GC/MS 2	GC/MS/MS 12	GC/FPD 1	GC/FTD(NPD) 1	GCその他 0	LC/MS 0	LC/MS/MS 0
定性の方法	マスハクトルの測定 6	フラグメントイオンの 強度比の確認 10	標準品との 保持時間の比較 14	その他 0			
農薬のメーカー	和光純薬工業 4	関東化学 5	Dr. Ehren stor ér GmbH 4	シカマルトリチ 1	林純薬工業 0	その他 2	
検量線作成における原点	検量点として 採用しない 15	検量点として採用 0	原点強制通過 1				
濃度範囲	1~10倍 4	11~50倍 10	51~100倍 2	101倍以上 0			
濃度の点数	4 4	5 5	6 3	7 1	8 2	9 1	
検量線の種類	絶対検量線 (マトリクス非添加) 3	絶対検量線 (マトリクス添加) 9	内標準法 (マトリクス非添加) 1	内標準法 (マトリクス添加) 3	標準添加法 0	その他 0	

複数回答を含む

表16-4 本調査研究の残留農薬検査(フェニトロチオン)における採用手法の度数表

変数名	1	2	3	4	5	6	7
合計							
定性で使用した測定機器	GC/MS 4	GC/MS/MS 11	GC/FPD 0	GC/FTD(NPD) 0	GC/その他 0	LC/MS 0	LC/MS/MS 0
定量で使用した測定機器	GC/MS 2	GC/MS/MS 12	GC/FPD 2	GC/FTD(NPD) 0	GC/その他 0	LC/MS 0	LC/MS/MS 0
定性の方法	マスバクトルの測定 8	フタメントインの 強度比の確認 9	標準品との 保持時間の比較 14	その他 0			
農薬のメーカー	和光純薬工業 8	関東化学 4	Dr. Ehren.sor éf. GmbH 2	シカマドトツチ 0	林純薬工業 2	その他 1	
検量線作成における原点	検量点として 採用しない 16	検量点として採用 0	原点強制通過 0				
濃度範囲	1~10倍 6	11~50倍 8	51~100倍 2	101倍以上 0			
濃度の点数	3 1	4 3	5 5	6 3	7 1	8 2	9 1
検量線の種類	絶対検量線 (マトリックス非添加) 3	絶対検量線 (マトリックス添加) 9	内標準法 (マトリックス非添加) 1	内標準法 (マトリックス添加) 3	標準添加法 (マトリックス非添加) 0	標準添加法 (マトリックス添加) 0	その他 0

複数回答を含む

平成 29 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

既存技能試験試料の改善及び新規技能試験プログラムの導入に関する研究（2）

アレルギー物質技能試験プログラムのパイロットスタディ

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	部長
研究協力者	鈴木 達也	（一財）食品薬品安全センター	秦野研究所	室長
	若栗 忍	（一財）食品薬品安全センター	秦野研究所	研究員
	久保田 佳子	（一財）食品薬品安全センター	秦野研究所	研究員

研究要旨

近年、アレルギー疾患の罹患者が増えており、アレルギー物質を含む特定原材料については食品への表示義務が設けられている。検査法は通知されており、ELISA 法による定量試験がまず行われるが、定量試験においてはその検査精度が保たれていることが必須である。そのためには外部精度管理が必要であり、適切な試料の作製およびデータの解析は重要課題である。

そこで卵タンパク質を含有した試料を用いて ELISA 法による外部精度管理調査研究を実施した。そして 43 機関から定量検査の結果を得、解析を行った。外部精度管理調査試料には 2 種類の基材（ベビーフードおよびかぼちゃペースト）に卵タンパク質を 8 $\mu\text{g/g}$ 添加し、用いた。各機関、消費者庁から提示されている 3 キット中任意の 2 種類で測定を行うこととした。測定結果は試料ごと、また、測定キットごとにまとめ、ロバスト方式により統計値を算出した後、z-スコアを算出した。測定結果から得られた含有量を指標とした管理図についてもあわせて解析を行った。

その結果、各キット及び試料ごとの解析結果において z-スコアの絶対値が 2~3 及び 3 以上となる機関が数機関認められた。また、回収率を指標とした \bar{X} 管理図では管理限界線の範囲を超える機関は認められなかったが、R 管理図で管理限界線を超える機関が各解析結果ごとに 1~2 機関認められた。

また、卵以外の特定原材料を用いた新規の外部精度管理調査用試料を作製する目的で、小麦タンパク質およびそばタンパク質による検討を行った。

A. 研究の目的

近年、アレルギー疾患の罹患者が増えているが、中でも食物アレルギーは国民生活と密接に結びついている。アレルギー物質を含む食品に関する表示制度は平成 13 年から開始されている。表示義務にかかわる物質を選定するに当たり、発症数、重篤度などを鑑みて特定原材料として小麦、そば、卵、乳及び落花生の 5 物質、特定原材料に準ずるものとしてはエビ、カニを含む 19 物質が指定されたが、現在ではえび、かには特定原材料と分類され計 7 種類が表示義務を持つアレルギー物質となっている。また、特定原材料に準ずるものは 3 種追加され現在 20 種となっている。

特定原材料物質については検査法が通知されており、それに従っての検査が求められている。また、平成 29 年 3 月以降はアレルギーを含む食品に関わる試験検査については精度管理の一般ガイドラインに準拠した適切な業務管理を実施することが求められている。

検査方法は「アレルギー物質を含む食品の検査方法について」(平成 22 年 9 月 10 日消食表第 286 号、平成 26 年 3 月 26 日消食表第 36 号一部改正)及び消費者庁食品表示企画課事務連絡「アレルギー物質を含む食品の検査方法について(参考)」(平成 22 年 9 月 10 日、平成 26 年 3 月 26 日一部改正)に記載されているように ELISA 法を用いた定量検査を行い、判断樹にしたがった確認試験として、ウエスタンブロットングまたは PCR 法による定性検査を行うというものである。

外部精度管理は第一段階の ELISA 法が各機関で同程度の精度を確保できているかを

確認するために重要である。我々はこれまでに外部精度管理調査用として卵を添加した試料を配布し、データの解析を行ってきた。本年度も引き続き、外部精度管理調査の事業化に向けて ELISA 法の外部精度管理調査試料の安定供給をめざし、卵を添加した試料の配布、データの解析を行った。

また、卵以外のアレルゲンをを用いた試料作製についての検討も行った。

B. 研究方法

1. 基材

基材としてはかぼちゃペースト(ミクロペースト®(野菜ペースト)、新進)、ベビーフード(ハッピーレシピ 白身魚と野菜の雑炊、キューピー)、冷凍カスタードクリーム(以下カスタードクリーム、ADEKA AA)、井村屋謹製こしあん(以下こしあん、井村屋)を用いた。かぼちゃペーストとベビーフードについては ELISA 法を用いて卵、小麦、そばのいずれも検出されないことを確認した。カスタードクリーム、こしあんでは ELISA 法を用いてそばが検出されないことを確認した。ELISA 法に使用したキットについては「4. ELISA キット」参照。

2. 各種添加溶液の調製

1) 添加用卵タンパク質の調製

鶏卵加工品として市販されている乾燥全卵粉末、乾燥全卵 No.1(キューピータマゴ)を注射用水(光製薬)で希釈し、添加用卵タンパク質調製液とした。

2) 添加用小麦タンパク質の調製

日清 全粒粉お菓子・料理用(以下料理用小麦)またはパン用(以下パン用小麦)(日清フーズ)を 1g/50-mL チューブに分取し、0.6% SDS 及び 0.1 M 亜硫酸ナトリウムを含

有する 0.1 M Tris-HCl (pH 8.6)を 20 mL/チューブ添加後、室温で 1 晩振盪した。懸濁液は遠心 (10,000 × g、30 min) し、上清を 0.8 μm のフィルターでろ過し、添加用小麦タンパク質調製液とした。

3) 添加用そばタンパク質の調製

そば粉 (中国産、マルサンパントリー) を 1 g/50-mL チューブに分取し、0.6% SDS, 0.1 M 亜硫酸ナトリウムおよび 0.5 M NaCl を含有する 0.1 M Tris-HCl (pH 7.5) (以下 NaCl 含有緩衝液) または 0.6% SDS, 0.1 M 亜硫酸ナトリウムを含有する 0.1 M Tris-HCl (pH 7.5) (以下 NaCl 不含有緩衝液) を 20 mL/チューブ添加後、室温で 1 晩振盪した。懸濁液は遠心 (10,000 × g、30 min) 後、上清を 0.8 μm のフィルターでろ過し、添加用そばタンパク質調製液 (NaCl 含有または不含) とした。

4) タンパク質量の測定

各物質からの調製液は、2-D Quant Kit (GE ヘルスケアバイオサイエンス) により、タンパク質含量を測定した。得られたタンパク質含量を元に調製液濃度又は添加量を調整した。添加重量はタンパク質量相当とした。

3. 試料調製

1) 外部精度管理調査試料の調製

外部精度管理調査で配布の卵タンパク質添加試料をかぼちゃペーストおよびベビーフードを基材として作製した。

各基材に添加用卵タンパク質調製液をそれぞれ 8 μg/g となるように加え、ロボ・クープブリクサー5 プラス (エフ・エム・アイ) で均質化することで試料を作製した (約 2 kg)。それぞれの試料はいずれも約 10 g ずつ分注し、-20 で凍結保存した。ベビー

フード試料を試料 1、かぼちゃペースト試料を試料 2 とした。均質性および安定性はこれらの試料を用いて確認を行った。

2) 試料検討用サンプルの調製 (小麦)

小麦粉抽出液を用いた試料検討用サンプルの調製を以下のように行った。

(1) 初期検討用試料の調製

基材としてかぼちゃペーストとベビーフードを用いた。

基材を 1 g/50-mL チューブに分取し、400 μg/mL に調整した小麦タンパク質調製液を 25 μL (10μg) 添加後、ブレンダーを用いて十分に混合した。

必要に応じて、-20 で凍結保存した。

(2) スモールスケールでの調製

スモールスケールのサンプル調製には基材としてかぼちゃペーストとベビーフードを用いた。

各基材に添加用卵タンパク質調製液をそれぞれ 8 μg/g となるように加え、フードプロセッサー (MK-K58、National) で均質化し、試料とした。

それぞれの試料はいずれも約 10 g ずつ分注し、-20 で凍結保存した。

3) 試料検討用サンプルの調製 (そば)

コントロールとして精製水にそば粉から調製した添加用調製液を加えたものを使用した。

基材としてこしあん、カスタードクリーム、かぼちゃペースト及びベビーフードを用いた。こしあんには 10% の精製水を加え、十分に混和したものを使用した。

基材を 1 g/50-mL チューブに分取し、400 μg/mL に調整したそばタンパク質調製液 (NaCl 含有または不含) を 25 μL (10μg) 添加後、ブレンダーを用いて十分に混合し

た。

必要に応じて、-20℃で凍結保存した。

4. ELISA キット

特定原材料である、卵タンパク質、小麦タンパク質及びそばタンパク質の検出は、「アレルギー物質を含む食品の検査方法について(参考)」(平成26年3月26日消費者庁食品表示企画課通知)に従い、以下のELISAキットを使用した。

1)卵タンパク質検出

- FASTKIT エライザ Ver. III 卵(日本ハム)
(以下、日本ハムキット)
- モリナガ FASPEK エライザ II 卵(卵白アルブミン)(森永生化学研究所)(以下、モリナガキット)
- アレルゲンアイ ELISA® II 卵(オボアルブミン)(プリマハム)(以下、プリマハムキット)

2)小麦タンパク質検出

- FASTKIT エライザ Ver. III 小麦(日本ハム)(以下、日本ハム(小麦)キット)
- モリナガ FASPEK エライザ II 小麦(グリアジン)(森永生化学研究所)(以下、モリナガ(小麦)キット)
- アレルゲンアイ ELISA® II 小麦(プリマハム)(以下、プリマハム(小麦)キット)

3)そばタンパク質検出

- FASTKIT エライザ Ver. III そば(日本ハム)(以下、日本ハム(そば)キット)
- モリナガ FASPEK エライザ II そば(森永生化学研究所)(以下、モリナガ(そば)キット)
- アレルゲンアイ ELISA® II そば(プリマハム)(以下、プリマハム(そば)キット)

5.外部精度管理調査試料の均質性および安定性

外部精度管理調査使用は作製後、均質性および安定性の確認を行った。

均質性の確認は、試料の作製後、各基材につき、10容器からn=1でサンプリングして、ELISA法による卵タンパク質濃度の測定を行った。平均値、標準偏差、変動係数を算出した後、測定値の平均から算出した添加量に対する各キットで測定された卵タンパク質の含有量(以下含有量)および含有率を求め、均質であるかどうかを判断した。

また、安定性は、作製後に行った均質性試験の結果を0ヶ月、100%として作製後1ヶ月、2.5ヶ月及び5ヶ月の3回試料を測定し、0ヶ月における濃度に対する割合として安定性を算出した。0ヶ月(含均質性試験)以外では、各基材につき、4容器からn=1でサンプリングして、ELISA法による卵タンパク質濃度の測定を行った。

測定には均質性、安定性ともモリナガキット、日本ハムキットおよびプリマハムキットの3種類のELISAキットを使用した。

吸光度測定および濃度計算にはマイクロプレートリーダーEL 808IUおよび計算ソフトウェアDeltaSoft JV Ver.1.80 (Bio-Tek Instruments, Inc.)を使用した。

6. 外部精度管理調査の実施

外部精度管理調査には43機関が参加した。これらの機関には平成29年9月4日に調査試料と実施要領を宅配便(冷凍)にて送付した。

測定には、各機関、消費者庁食品表示課事務連絡「アレルギー物質を含む食品の検査方法について(参考)」に記載されている卵測定用キット3種(モリナガキット、日本ハムキット、プリマハムキット)のうち、

任意の 2 種類を使用した。測定法は測定キットのプロトコール通り、サンプリング数は 1 試料につき 2 抽出、ELISA 測定は 1 抽出につき 3 ウェル併行とした。また、報告書の回収期限は平成 29 年 10 月 6 日とした。

7. 外部精度管理調査結果の解析

参加機関から提出された測定値は、消費者庁次長通知「アレルギー物質を含む食品の検査方法について」の別紙 5「アレルギー物質を含む食品の検査方法を評価するガイドライン」の「4. 特定原材料検知法開発者が公表すべき検査方法の性能とその範囲に関する提言」に「免疫化学反応に基づく定量法では、用いる抗体により定量値が異なることが予想される」との記載より、試料別、測定キット別に集計した。

これらのデータについては統計解析システム JMP (SAS Institute Japan) を用い、Xbar-R 管理図を代用した解析を実施した。この際、Xbar 管理図の管理限界線の値は(中央値 ± 中央値の 50%) とした。これは、前述したガイドラインの 4. の提言にタンパク質の回収率が「50%以上、150%以下であること」との記載があることから、キットの測定誤差の範囲についてもこれ以下で設定した。また、測定値から算出した各キットで測定された卵タンパク質の含有率については、用いるキットにより検出される抗原のプロファイルが異なることから、各試料およびキットごとに算出したロバスト平均値を付与値として解析を行った。

ロバスト方式の統計は、Huber の proposal 2 の推定方式による統計をエクセル・マクロによるプログラム〔作成：システムサポート、大隅昇〕により行い、得られたロバスト平均値およびロバスト標準偏

差を用いて z-スコアを算出した。さらに、アンケート結果をとりまとめ、検討を加えた。今回の外部精度管理調査研究でモリナガキットを使用した機関は 43 機関、日本ハムキットを使用した機関は 42 機関、プリマハムキットを使用した機関は 1 機関であった。プリマハムキットは使用機関数が少なかったことからキットごとの統計解析は行わなかった。

(倫理面への配慮)

添加試料が食材であるため、誤って口に入ることが無いよう、試料の残余や廃棄物は速やかに焼却処分とした。

外部精度管理調査試料については、検査終了後の調査試料の保管期間および廃棄は、各機関の SOP に従って実施することとした。

C. D. 結果および考察

1. 外部精度管理調査試料の均質性

均質性試験の結果を表 1 に示した。3 種のキットで測定し、得られた含有量は、添加卵タンパク質量 8 μg/g に対し、試料 1 で 6.6~6.9 μg/g、試料 2 で 5.9~6.5 μg/g となり、いずれのキットでも試料 1 に比べ試料 2 で低い値を示した(図 1、表 1)。

また、表 1 に示した含有率および変動係数では、試料 1 は 3 キットとも含有率が 80% 台、変動係数が 0.023~0.033、試料 2 は含有率が 74.3~81.3%、変動係数が 0.026~0.043 とキット間、試料間ともに大きな差は認められなかった。したがって、試料 1、2 ともに均質であり、3 キットのどれを使用しても評価可能であると判断した。

2. 外部精度管理調査試料の安定性

安定性は、作製直後に行った均質性試験

の結果を 100%として作製後 1 ヶ月、2.5 ヶ月及び 5 ヶ月の 3 回を行った（図 2）。その結果、試料 1 および試料 2 の安定性は約 90%～115%の範囲内であった。

したがって、今回作製した外部精度管理試料は、調査期間中安定であったと判断した。なお、同じ調製法により昨年度作製した調査試料では 1.5 年の安定性が得られている。

3. 外部精度管理調査結果（回収データの集計結果）

参加機関の測定値を試料別かつ測定キット別に集計し、結果を表 2 に示した。また、データ分布を図 3 に示した。モリナガキットは 43 機関が、日本ハムキットは 42 機関が、プリマハムキットは 1 機関が使用した。プリマハムキットは 1 機関のみの使用であったことからキットごとの統計解析は行わなかった。モリナガキット（43 機関）と日本ハムキット（42 機関）のデータを比較すると、測定値の平均は試料 1 ではモリナガキットが $7.352 \pm 0.510 \mu\text{g/g}$ 、日本ハムキットが $6.800 \pm 0.483 \mu\text{g/g}$ 、試料 2 ではモリナガキットが $6.753 \pm 0.514 \mu\text{g/g}$ 、日本ハムキットが $5.970 \pm 0.450 \mu\text{g/g}$ と両試料ともモリナガキットで高い数値を示したが、測定値の分布形および変動係数では、キット間の相違はほとんど認められなかった。試料間ではモリナガキット、日本ハムキットの両方で試料 1 より試料 2 が低い平均値を示した。また、1 機関のみ行ったプリマハムキットにおいても試料 1 より試料 2 が低い傾向は同じであった。

5. キット別集計結果

1) モリナガキット

(1) 試料 1 の解析結果

モリナガキットを用いて測定した 43 機関の試料 1 における統計量を表 3 に示した。また、回収した報告値のヒストグラムおよび正規確率プロットを図 4 に、z-スコアおよび順位を図 5 に、Xbar-R 管理図を図 6 に示した。

全 43 機関のロバスト平均値 \pm ロバスト標準偏差は $7.352 \pm 0.510 \mu\text{g/g}$ であった。これに基づき z-スコアを算出したところ、z-スコアの絶対値が 3 以上の機関が 1 機関あった。なお、z-スコアの絶対値が 2 以上、3 未満の機関はなかった。

Xbar 管理図で管理限界線の範囲を超えた機関はなかったが、R 管理図で上部管理限界線を超えた機関が 1 機関あった。

(2) 試料 2 の解析結果

モリナガキットを用いて測定した 43 機関の試料 2 における統計量を表 3 に示した。また、回収した報告値のヒストグラムおよび正規確率プロットを図 4 に、z-スコアおよび順位を図 5 に、Xbar-R 管理図を図 6 に示した。

全 43 機関のロバスト平均値 \pm ロバスト標準偏差は $6.753 \pm 0.514 \mu\text{g/g}$ であった。これに基づき z-スコアを算出したところ、z-スコアの絶対値が 2 以上の機関は 2 機関であったが、絶対値が 3 以上の機関はなかった。

Xbar 管理図で管理限界線の範囲を超えた機関はなかったが、R 管理図で上部管理限界線を超えた機関が 2 機関あった。

2) 日本ハムキット

(1) 試料 1 の解析結果

日本ハムキットを用いて測定した 42 機関の試料 1 における統計量を表 4 に示した。

また、回収した報告値のヒストグラムおよび正規確率プロットを図 7 に、z-スコアおよび順位を図 8 に、Xbar-R 管理図を図 9 に示した。

全 42 機関のロバスト平均値 ± ロバスト標準偏差は $6.800 \pm 0.483 \mu\text{g/g}$ であった。これに基づき z-スコアを算出したところ、z-スコアの絶対値が 3 以上の機関は 2 機関あった。なお、z-スコアの絶対値が 2 以上、3 未満の機関はなかった。

Xbar 管理図で管理限界線の範囲を超えた機関はなかったが、R 管理図で上部管理限界線を超えた機関が 1 機関あった。

(2) 試料 2 の解析結果

日本ハムキットを用いて測定した 42 機関の試料 2 における統計量を表 4 に示した。また、回収した報告値のヒストグラムおよび正規確率プロットを図 7 に、z-スコアおよび順位を図 8 に、Xbar-R 管理図を図 9 に示した。

全 42 機関のロバスト平均値 ± ロバスト標準偏差は $5.970 \pm 0.450 \mu\text{g/g}$ であった。これに基づき z-スコアを算出したところ、z-スコアの絶対値が 2 以上の機関は 2 機関で、うち、絶対値が 3 以上の機関は 1 機関であった。

Xbar 管理図で管理限界線の範囲を超えた機関はなかったが、R 管理図で上部管理限界線を超えた機関が 1 機関あった。

3) プリマハムキット

プリマハムキットを用いて測定した機関は 1 機関であったため、統計解析は実施しなかった。

4) キットのロットと測定値について

今回の外部精度管理調査研究において、モリナガキットでは 9 ロット、日本ハムキ

ットでは 4 ロットが測定に用いられたことから、ロットと測定値の関連について図 10 および図 11 に示した。どちらのキットにおいても若干の測定値の変動はあるものの、試料 1、試料 2 とともに明確なロット間差は認められなかった。プリマハムキットのデータは 1 機関からのみであったが、測定値の比較のために、図 12 に結果を示した。

5) 検量線について

今回の外部精度管理調査研究において、モリナガキットと日本ハムキットでは複数ロットが使用されていたことから、検量線の反応性についての比較を行った。図 13 にモリナガキットを用いた試験の全検量線を、図 14 に日本ハムキットを用いた試験の全検量線を示した。モリナガキットおよび日本ハムキットの全機関の検量線を比較するとモリナガキットの検量線の方がやや広がっていた。日本ハムキットでは異なる反応性を示す検量線が 2 機関ほどで認められた。

また、プリマハムキットについては、1 機関のみの試験であったことから、当所で均質性試験および安定性試験時に得られた 3 試験分の検量線とともに図 15 に示した。参加機関と均質性・安定性試験で用いたロットとは異なっていたが、ほぼ同じ反応性を示した。

次に、表 5 および表 6 に本調査研究で使用されたモリナガキットおよび日本ハムキットのロットおよび使用期限と使用機関数、図 16 および図 17 にモリナガキットおよび日本ハムキットにおける、ロットごとの検量線のグラフを示した。使用されたキットはすべて使用期限内に用いられた。また、どちらのキットにおいても全体の平均と比較して明らかにロットごとに異なっている

ような反応は示しておらず、それぞれのキットは試験に供した複数のロットにおいて安定した検量線が得られた。

また、実験時の室温が低め（25 未満）および高め（25 以上）の場合の検量線をモリナガキットおよび日本ハムキットについて、図 18 に示した。両キットとも検量線は実験時の室温の高低によらず、ほぼ同じ反応を示しており、今回の調査においては室温（20～28 程度）の違いによる検量線の反応性に大きな差は認められなかった。

6) 測定値の相関性

(1) 同一キットにおける試料間の測定値の相関性

モリナガキットおよび日本ハムキットについて、各機関ごとの試料 1 と試料 2 の測定値の相関を図 19 に示した。その結果、モリナガキットでは相関係数が 0.821、日本ハムキットでは 0.886 といずれも強い相関が認められた。また、モリナガキットでの 1 機関を除くとすべての機関で試料 1 の測定値が試料 2 の測定値を上回っており、機関間の再現性は良好であった。

(2) 同一試料におけるキット間の測定値の相関性

各試料におけるキット間の相関を図 20 に示した。その結果、試料 1 では相関係数が 0.315、試料 2 では 0.417 であった。試料 1 では日本ハムキットでの測定値がモリナガキットの測定値を上回っていたのは 6 機関、試料 2 では 3 機関あったが、残りの機関はすべて試料 1 および試料 2 でモリナガキットの測定値は日本ハムキットより高い値を示した。

6. 検査手法のまとめ

各参加機関が使用した検査手法をまとめて表 7 および表 8 に示した。ピペット操作に関して、抽出溶液等の希釈操作はすべての機関が手動で行っていたが、プレートの洗浄方法については、手動が 19 機関、自動が 24 機関とほぼ半数ずつであった。また、検量線の近似曲線は 40 機関で 4 係数 logistic 曲線 (PL) が、3 機関で 5PL が採用されていた。検量線の相関はほとんどの機関で R^2 が 0.99 以上となり、手技に問題がないと考えられた。試料溶液の添加は 10 分以内で行った機関が半数以上であったが、30 分を越えると回答した機関もあり、添加に要する操作の過程をどこから考えるかについて明確な質問としていなかったための回答と思われた。

7. 検査実績のまとめ

参考として参加機関における検査実績（平成 28 年度）を表 9 および表 10 に示した。

卵、乳、小麦、そば、落花生、甲殻類の特定原材料 6 種中、すべての種類で検査実績があるのは 15 機関で参加した約 1/3 となった。試験数は卵、乳、小麦でそれぞれ実施件数が 1000 件を超え、そば、落花生、甲殻類の実施総数は上記 3 種の 1/2～1/4 程度であった。

8. 小麦及びそばタンパク質を用いた試料の検討

1) 小麦を用いた試料の検討

パン用及び料理用小麦から調製した小麦タンパク質調製液をベビーフードとかぼちゃペーストの 2 種の基材に添加し、初期検討を行った。測定は 3 種のキットを用い ELISA 法により行った。その結果（図 21）料理用は約 10～12 $\mu\text{g/g}$ 、パン用は約 13～

15 $\mu\text{g/g}$ となり、パン用では料理用よりも高い含有量を示した。どちらの小麦粉を用いても2基材において3キットの測定値は各基材ごとに近い値を示していたので、測定値が添加量に近い料理用の小麦を用いてさらに検討を行った。

次に、外部精度管理調査用の試料作製を目指してスモールスケールでの試料作製を行った。作製したサンプルについては3種のキットを用いELISA法による測定をおこなった。その結果(図22)、ベビーフードでは約9~10 $\mu\text{g/g}$ 、かぼちゃペーストでは約10~12 $\mu\text{g/g}$ となり、2基材とも、初期検討で得られた測定値とほぼ変わらない値を示した。

以上の結果から、料理用の全粒粉小麦から抽出した小麦タンパク質をベビーフード及びかぼちゃペーストに添加した試料は再現性良く、外部精度管理調査試料として調製が可能であることが示唆された。今後は均一性、安定性及び、スケールアップを行っての調製について検討が要される。

2) そばを用いた試料の検討

「アレルギー物質を含む食品の検査方法について(参考)」(平成26年3月26日消費者庁食品表示企画課通知)の「(別添4)標準品規格」に記載の「そば標準品原液調製方法」で使用されている抽出用緩衝液(NaCl含有)を作製したところ、析出が認められ緩衝液が濁ったため、温めて、溶解した。このため、NaCl不含の抽出用緩衝液も作製し、2種の緩衝液でそば粉の抽出を行った。その結果、遠心後の上清はNaCl含有緩衝液では澄んでいたが、NaCl不含緩衝液では濁っていた。これらの抽出液のタン

パク質量を測定したところ(図23)、NaCl含有調製液では4.7 mg/mL (4回平均)、NaCl不含調製液では5.6 mg/mL (7回平均)となり、NaCl不含調製液のタンパク質量が高値を示した。

調製液の濃度を調整後、こしあん、カスタードクリーム、ベビーフードおよびかぼちゃペーストに添加し、初期検討用サンプルを作製した。これらについて3種のキットを用いELISA法により測定を行った。

その結果を表11および図24に示す。NaCl含有調製液では4基材とも日本ハム(そば)キットではモリナガ(そば)キット、プリマハム(そば)キットよりも高い値を示し、こしあんでは2倍程度の差が認められた。しかしながら、モリナガキット、プリマハムキットでは4基材において約9~9.5 $\mu\text{g/g}$ および約8~9 $\mu\text{g/g}$ と安定した数値を示し、添加したそばタンパク質量(10 $\mu\text{g/g}$)から考えると妥当な数値であると考えられた。日本ハムキットでは約12~18 $\mu\text{g/g}$ と基材によって異なり、最低値はベビーフードで11.9 $\mu\text{g/g}$ 、最高値はこしあんで18.1 $\mu\text{g/g}$ となった。

NaCl不含調製液では3キットの測定数値はこしあんで約13~16 $\mu\text{g/g}$ 、カスタードクリームで約11~14 $\mu\text{g/g}$ 、ベビーフードで約11.5~14 $\mu\text{g/g}$ 、かぼちゃペーストで約13~16 $\mu\text{g/g}$ となり、NaCl含有調製液と比較すると3キット間の差は少なかった。

モリナガキットとプリマハムキットにおいてNaCl不含調製液ではNaCl含有調製液よりも測定値は高くなったが、日本ハムキットではこしあんではNaCl含有調製液よりやや低い値を示したが、他の3基材ではNaCl含有調製液とほぼ等しい値を示した。

「そば標準品原液調製方法」に記載の NaCl 含有抽出液ではそば粉からの抽出液が透き通っており、抽出物が外見上は十分に溶解していたが、キット間、基材間で測定値に差が認められた。

以上の事から、そば粉から直接タンパク質を抽出する際の条件により、ELISA 法での検出に影響する可能性が示唆された。

外部精度管理調査試料とする場合、3 種のキット間での検出力が同程度のものが望まれる。したがって、外部精度管理調査試料としてはさらなる検討が必要と考えられた。

E . 結論

昨年度に続いて、卵タンパク質を添加したかぼちゃペーストおよびベビーフードを用いた外部精度管理調査を 43 機関を対象に実施した。

ロバスト平均値およびロバスト標準偏差を用いて z-スコアを算出したところ、各キット及び試料ごとの解析結果において z-スコアの絶対値が 2~3 及び 3 以上となる機関が数機関認められた。

また、回収率を指標とした Xbar 管理図では管理限界線の範囲を超える機関は認められなかったが、R 管理図で管理限界線を超える機関が各解析結果ごとに 1~2 機関認められた。

さらにいずれの機関においても検量線の相関が高かったことから今回の調査研究に参加した機関では安定した検査技術を持っていると考えられた。

新規の外部精度管理調査用試料の検討では、小麦タンパク質抽出液を添加した基材において外部精度管理調査用試料作製の可

能性が考えられた。一方、そばタンパク質抽出液を添加した基材ではそば粉からの抽出法の違いによりキットによって測定値に差が認められ、新規調査用試料としてはさらなる検討が必要と考えられた。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

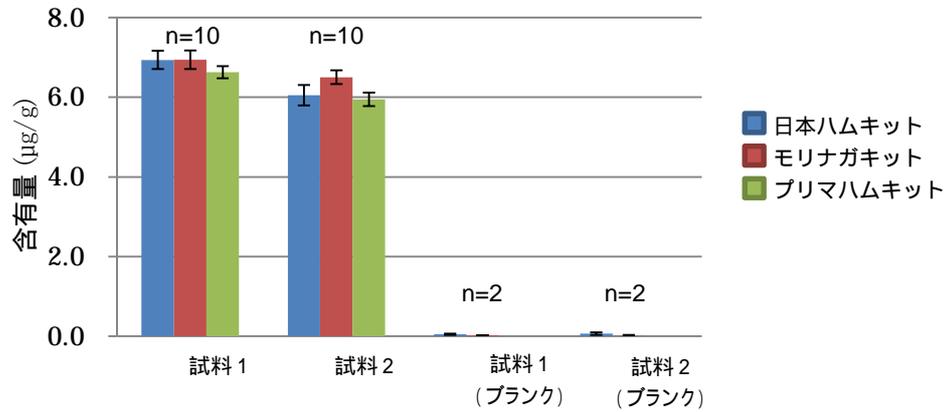


図 1 外部精度管理調査研究試料の均質性試験結果

表 1 外部精度管理調査研究試料の均質性試験における各キットでの含有率と変動係数

キットメーカー	試料 1			試料 2		
	含有量 (µg/g)	含有率 (%)	変動係数	含有量 (µg/g)	含有率 (%)	変動係数
モリナガ	6.9	86.8	0.033	6.5	81.3	0.026
日本ハム	6.9	86.7	0.033	6.1	75.6	0.043
プリマハム	6.6	82.9	0.023	5.9	74.3	0.028

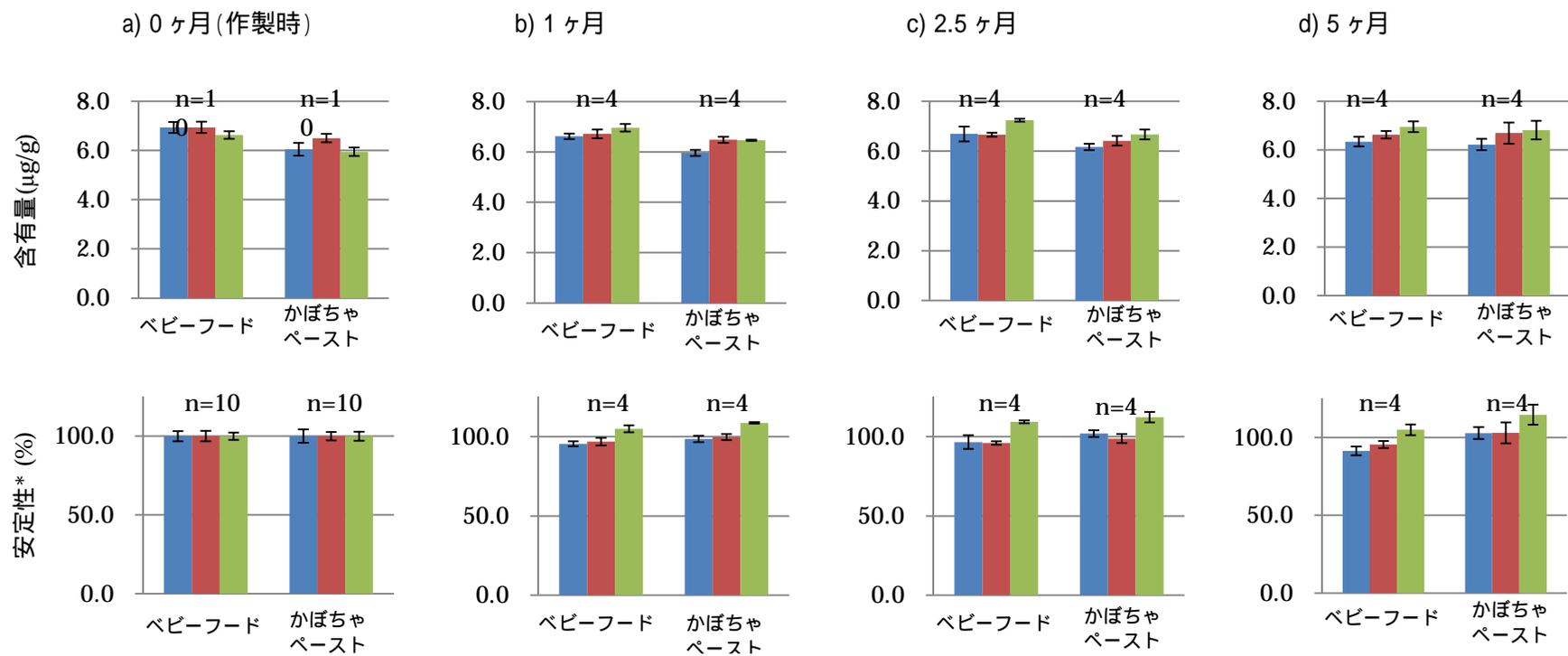


図2 調査試料中の含有率および安定性
 *安定性は0ヶ月の測定値を100%とする
 上段は含有率、下段は安定性

- 日本ハムキット
- モリナガキット
- プリマハムキット

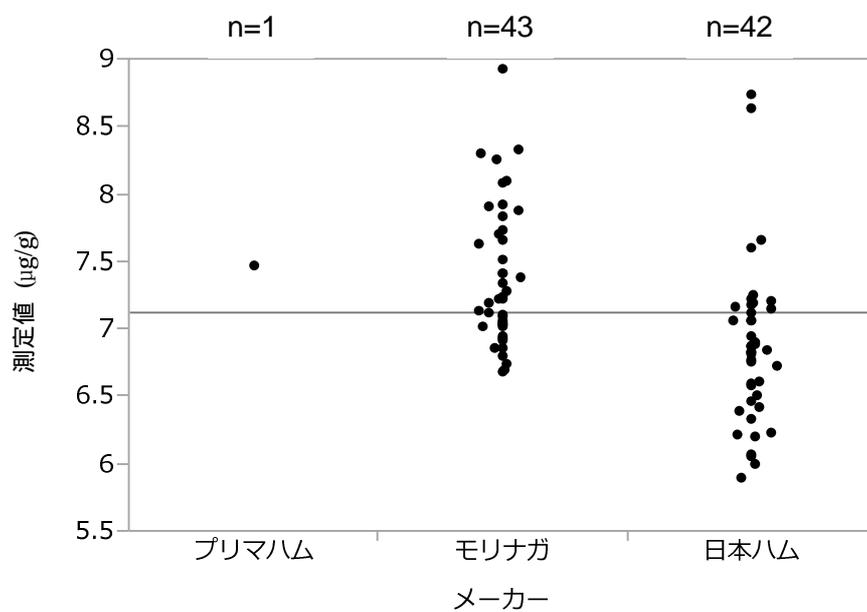
表 2 外部精度管理調査研究における報告結果の平均値および変動係数

	試料 1			試料 2		
	モリナガ	日本ハム	プリマハム**	モリナガ	日本ハム	プリマハム**
データ数	43	42	1	43	42	1
平均値* (µg/g)	7.352	6.800	(7.47)	6.753	5.970	(6.58)
標準偏差* (µg/g)	0.510	0.483		0.514	0.450	
変動係数*	0.0694	0.0710		0.0762	0.0753	

*ロバスト方式

** プリマハムキットは 1 機関のみの使用のため、数値は当該機関の提出データ

a) 試料 1



b) 試料 2

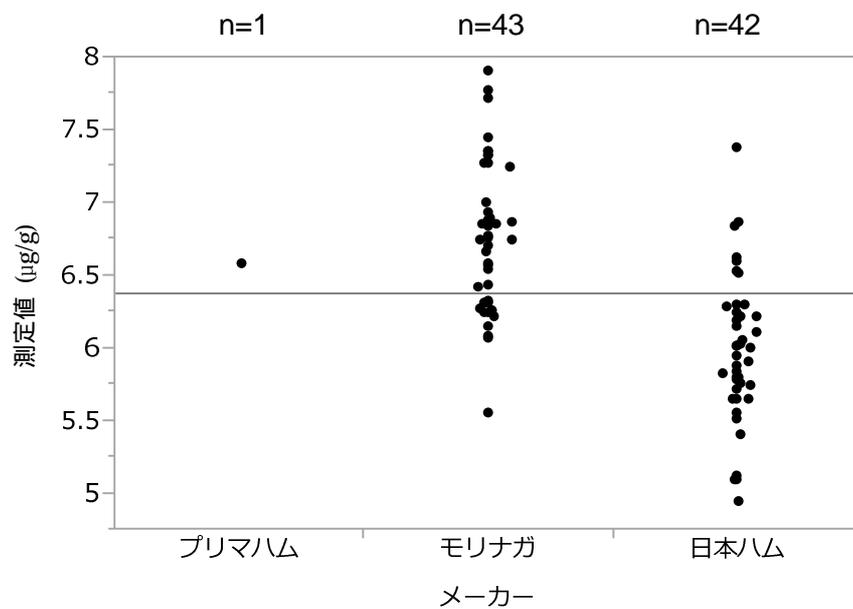
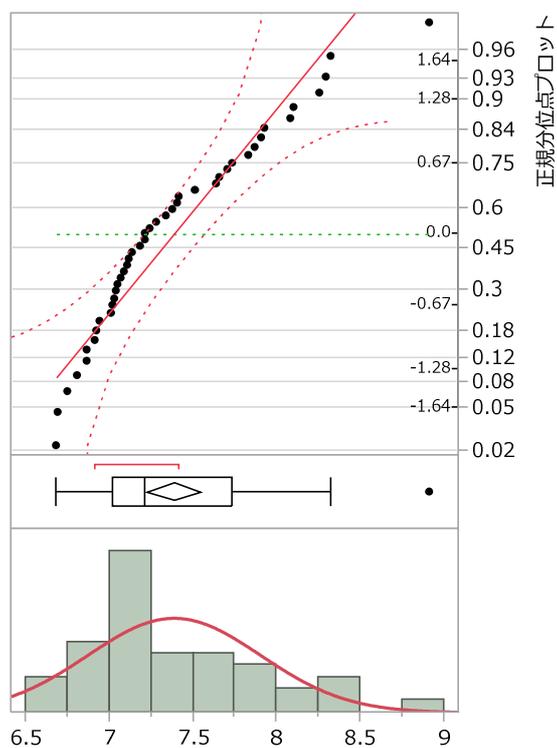


図 3 外部精度管理調査での各試料におけるキットごとのデータ分布

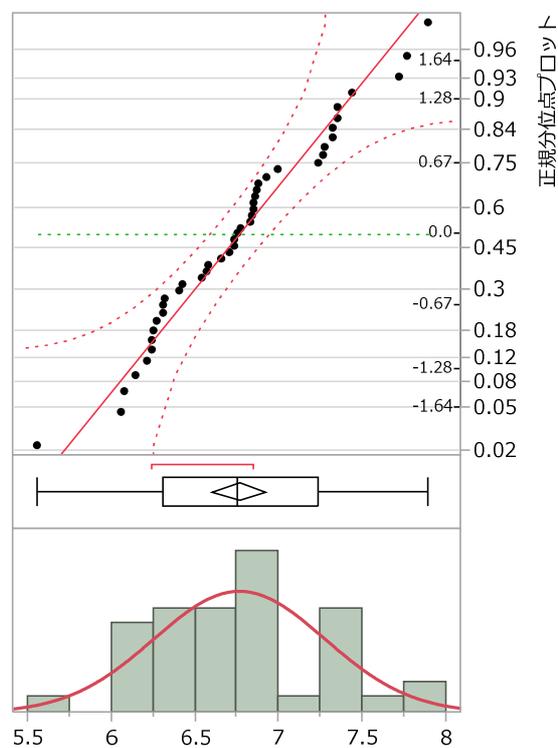
表3 モリナガキットによる測定結果の統計量一覧

試料名		試料 1	試料 2
統計量の種類		ロバスト方式	ロバスト方式
測定 の 統計量	データ数 (有効機能数)	43	43
	平均値	7.352	6.753
	分散	0.260	0.264
	標準偏差	0.510	0.514
	変動係数	0.06941	0.07616
	第 1 四分位数 (Q1)	7.020	6.305
	中央値 (メジアン)	7.215	6.755
	第 3 四分位数 (Q3)	7.735	7.235
	置換後の最大値	8.109	7.515
	置換後の最小値	6.680	5.990
	範囲	1.429	1.525
	四分位範囲	0.715	0.930
測定 の 差	R の平均	0.279	0.257
	上部管理限界	0.911	0.841

a) 試料 1



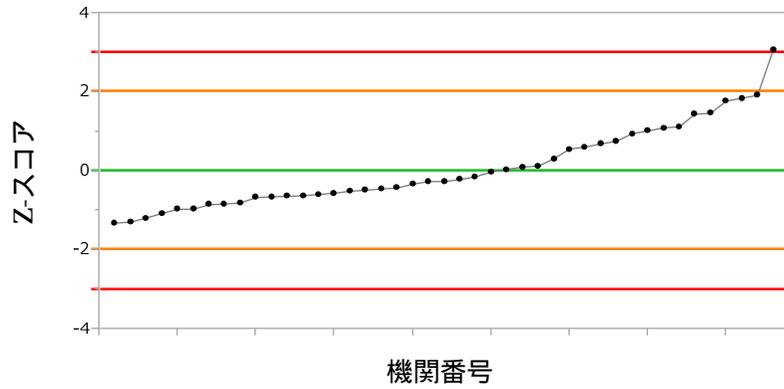
b) 試料 2



(機関数 43)

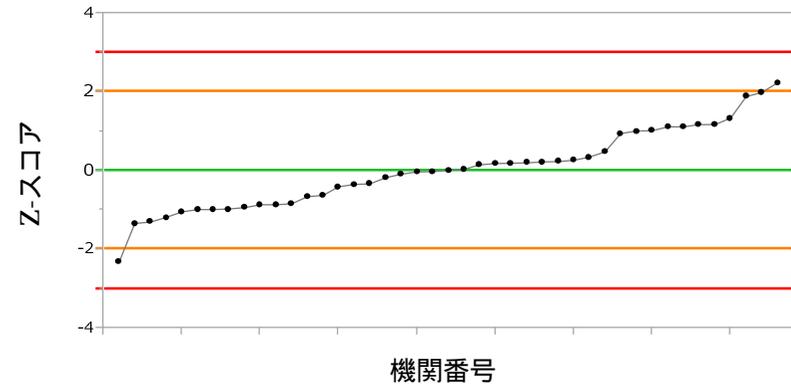
図 4 モリナガキットを用いた測定によるヒストグラムおよび正規確率プロット

a) 試料 1



z-スコア ≤ -2 の順位	z-スコア	2 ≤ z-スコア の順位	z-スコア
		1	3.072

b) 試料 2

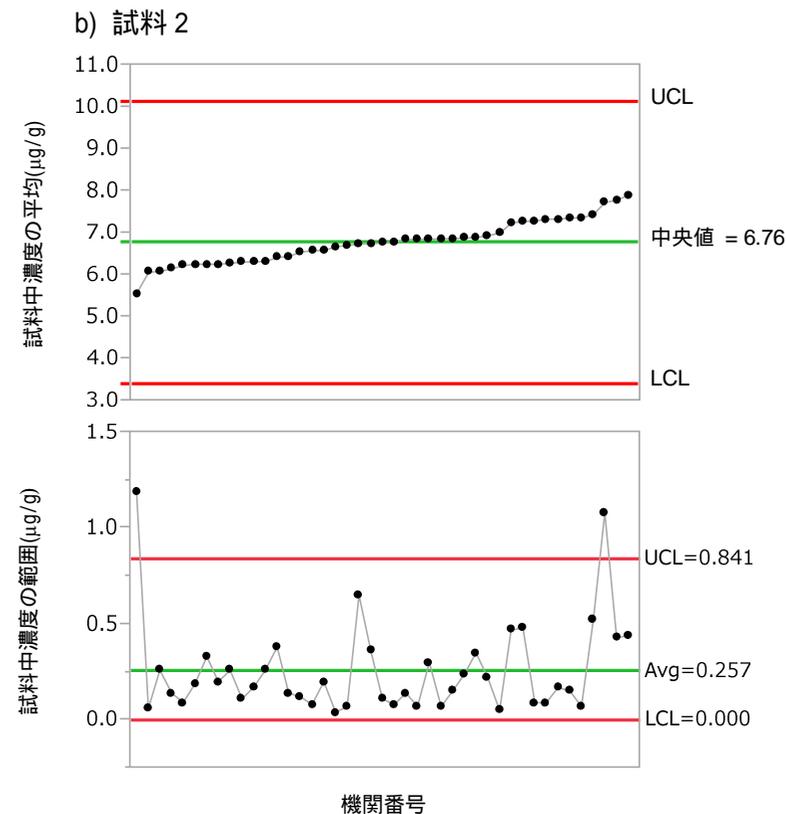
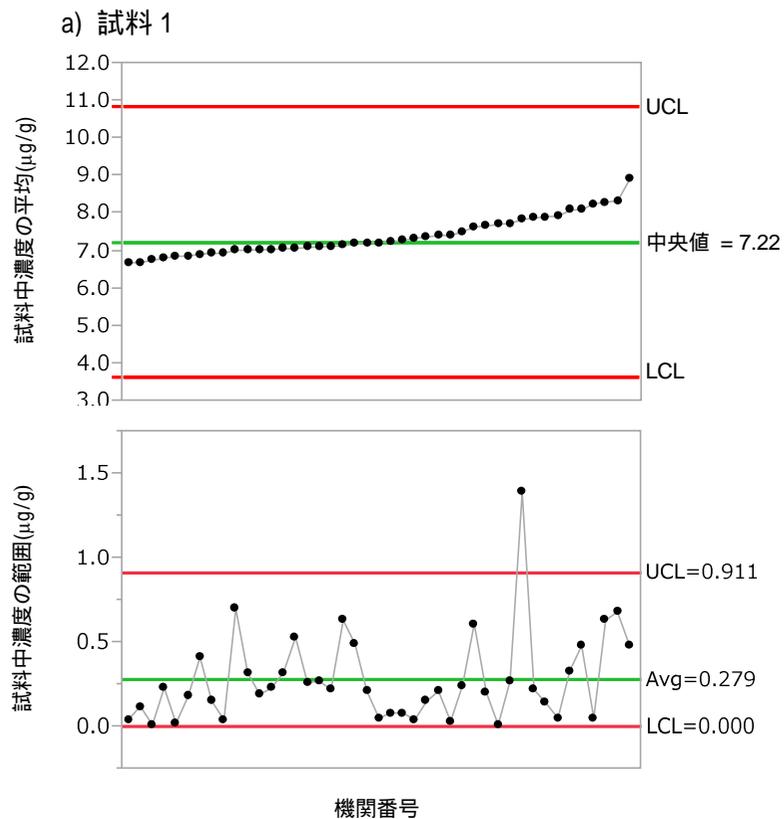


z-スコア ≤ -2 の順位	z-スコア	2 ≤ z-スコア の順位	z-スコア
1	-2.329	1	2.231

(機関数 43)

図 5 モリナガキットを用いた測定による z-スコアおよび順位

機関番号は左から試料 1: 29, 20, 41, 21, 18, 42, 8, 43, 37, 7, 15, 23, 17, 27, 30, 35, 36, 33, 2, 34, 3, 11, 32, 40, 12, 9, 31, 22, 38, 19, 24, 26, 28, 4, 10, 5, 25, 16, 1, 13, 6, 14, 39, 試料 2: 42, 41, 29, 18, 33, 20, 15, 8, 17, 11, 35, 21, 2, 43, 19, 23, 3, 32, 9, 30, 37, 40, 28, 31, 38, 7, 27, 34, 24, 4, 5, 22, 12, 10, 16, 6, 25, 13, 36, 26, 1, 39, 14



(機関数 43)

図 6 モリナガキットを用いた測定による Xbar-R 管理図

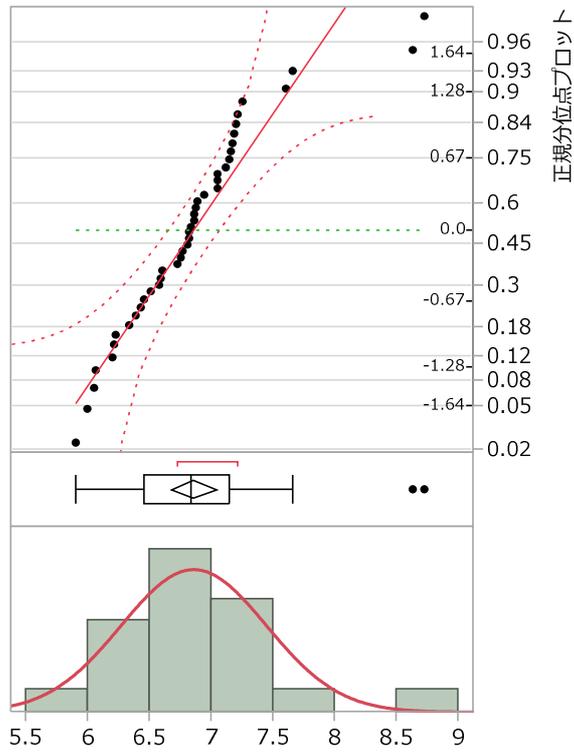
機関番号(左から) 試料 1:29, 20, 41, 21, 18, 42, 8, 43, 37, 7, 15, 23, 17, 27, 30, 35, 36, 33, 2, 34, 3, 11, 32, 40, 12, 9, 31, 22, 38, 19, 24, 26, 28, 4, 10, 5, 25, 16, 1, 13, 6, 14, 39; 試料 2:42, 41, 29, 18, 33, 20, 15, 8, 17, 11, 35, 21, 2, 43, 19, 23, 3, 32, 9, 30, 37, 40, 28, 31, 38, 7, 27, 34, 24, 4, 5, 22, 12, 10, 16, 6, 25, 13, 36, 26, 1, 39, 14

Xbar 管理図(上段)の上部管理限界線(UCL)および下部管理限界線(LCL)は中央値 $\pm 50\%$ とした。R 管理図(下段)の UCL および LCL は R の平均値と JIS ハンドブックの係数 $D4(=3.267)$ から算出した。

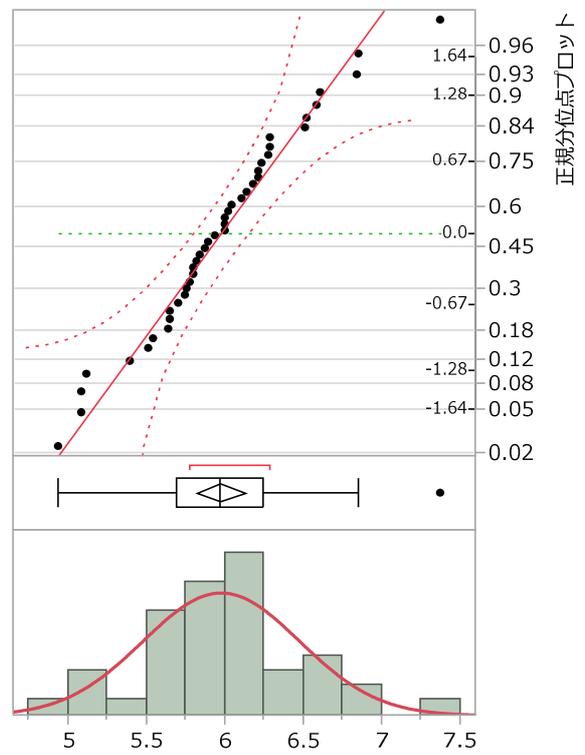
表 4 日本ハムキットによる測定結果の統計量一覧

試料名		試料 1	試料 2
統計量の種類		ロバスト方式	ロバスト方式
測定 の 統計量	データ数 (有効機能数)	42	42
	平均値	6.800	5.970
	分散	0.233	0.202
	標準偏差	0.483	0.450
	変動係数	0.07096	0.07534
	第 1 四分位数 (Q1)	6.451	5.691
	中央値 (メジアン)	6.833	5.970
	第 3 四分位数 (Q3)	7.150	6.250
	置換後の最大値	7.515	6.637
	置換後の最小値	6.084	5.303
	範囲	1.430	1.333
	四分位範囲	0.699	0.559
測定 の 差	R の平均	0.255	0.213
	上部管理限界	0.834	0.696

a) 試料 1



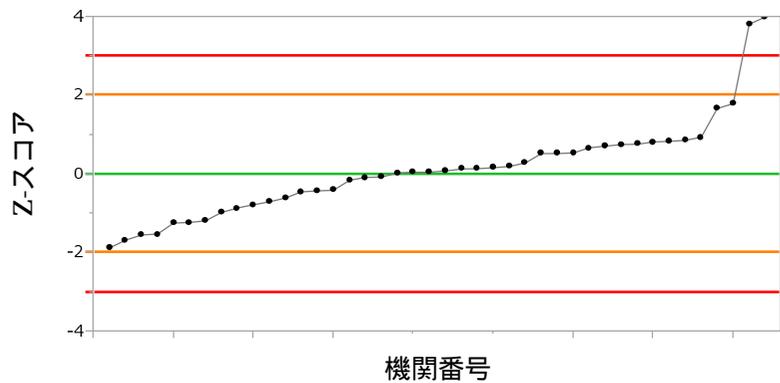
b) 試料 2



(機関数 42)

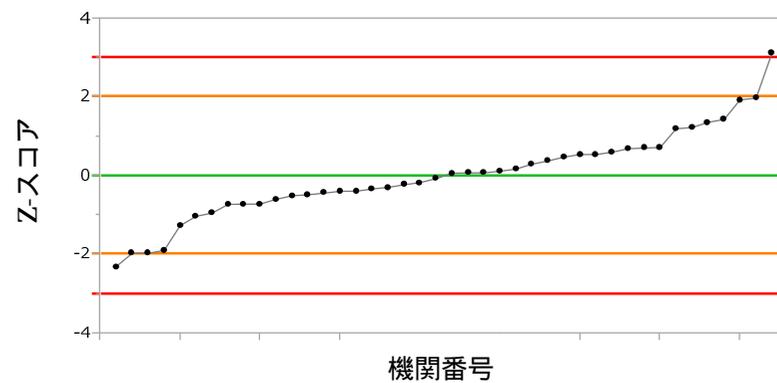
図7 日本ハムキットを用いた測定によるヒストグラムおよび正規確率プロット

a) 試料 1



z-スコア ≤ -2 の順位	z-スコア	2 ≤ z-スコア の順位	z-スコア
		1	4.021
		2	3.814

b) 試料 2



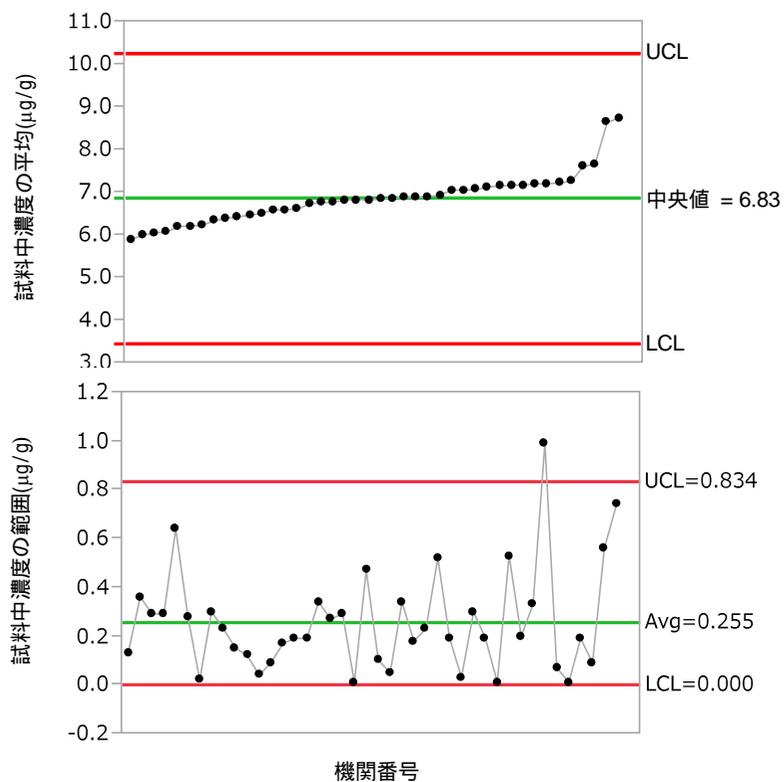
z-スコア ≤ -2 の順位	z-スコア	2 ≤ z-スコア の順位	z-スコア
1	-2.301	1	3.135

(機関数 42)

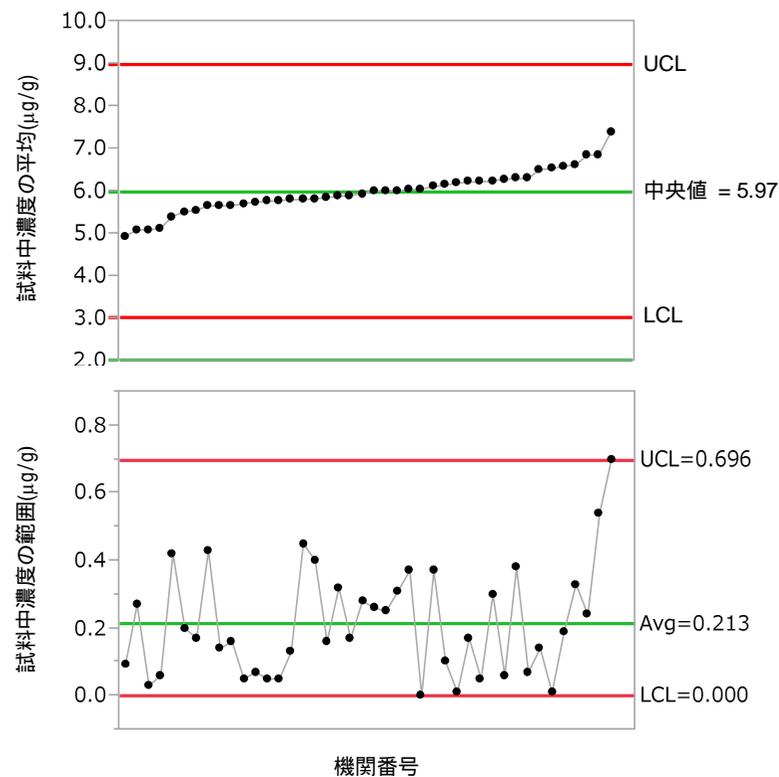
図 8 日本ハムキットを用いた測定による z-スコアおよび順位

機関番号は左から試料 1: 2, 8, 42, 33, 27, 1, 41, 3, 43, 5, 32, 36, 30, 9, 11, 20, 23, 18, 25, 7, 15, 31, 40, 12, 35, 13, 19, 21, 24, 29, 39, 17, 22, 6, 38, 4, 14, 28, 16, 26, 37, 10、試料 2: 1, 8, 42, 2, 5, 27, 3, 21, 43, 36, 18, 11, 41, 30, 23, 19, 33, 32, 20, 9, 17, 24, 7, 35, 15, 25, 6, 38, 40, 13, 22, 12, 31, 29, 39, 16, 4, 28, 14, 37, 26, 10

a) 試料 1



b) 試料 2



(機関数 42)

図 9 日本ハムキットを用いた測定による Xbar-R 管理図

機関番号は左から試料 1: 2, 8, 42, 33, 27, 1, 41, 3, 43, 5, 32, 36, 30, 9, 11, 20, 23, 18, 25, 7, 15, 31, 40, 12, 35, 13, 19, 21, 24, 29, 39, 17, 22, 6, 38, 4, 14, 28, 16, 26, 37, 10、試料 2: 1, 8, 42, 2, 5, 27, 3, 21, 43, 36, 18, 11, 41, 30, 23, 19, 33, 32, 20, 9, 17, 24, 7, 35, 15, 25, 6, 38, 40, 13, 22, 12, 31, 29, 39, 16, 4, 28, 14, 37, 26, 10

Xbar 管理図(上段)の上部管理限界線(UCL)および下部管理限界線(LCL)は中央値 ± 50%とした。R 管理図(下段)の UCL および LCL は R の平均値と JIS ハンドブックの係数 D4(=3.267)から算出した。

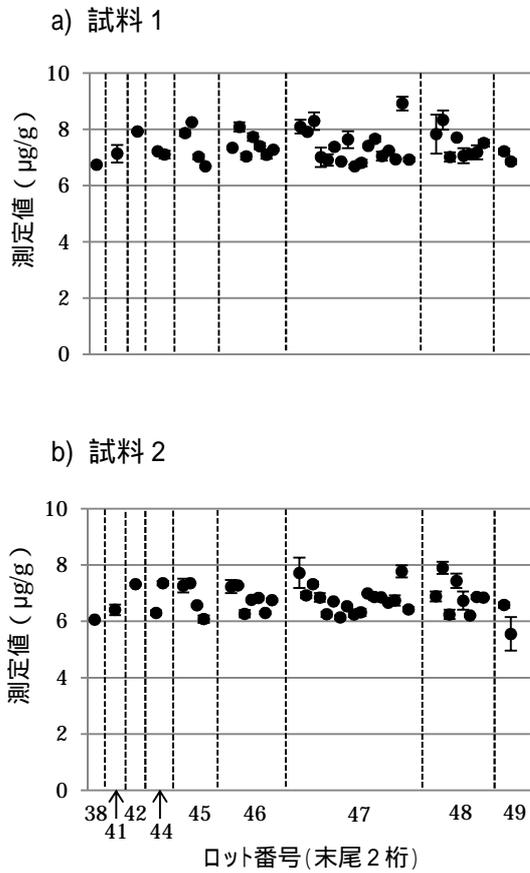


図 10 モリナガキットを用いた測定値のロット間比較

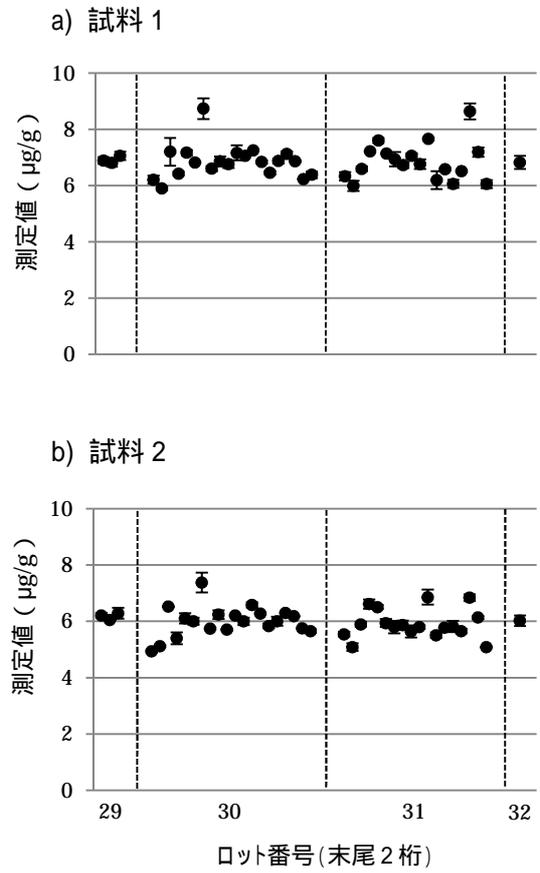


図 11 日本ハムキットを用いた測定値のロット間比較

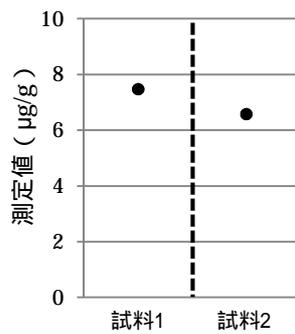


図 12 プリマハムキット(ロット:1707OAS)を用いた測定値

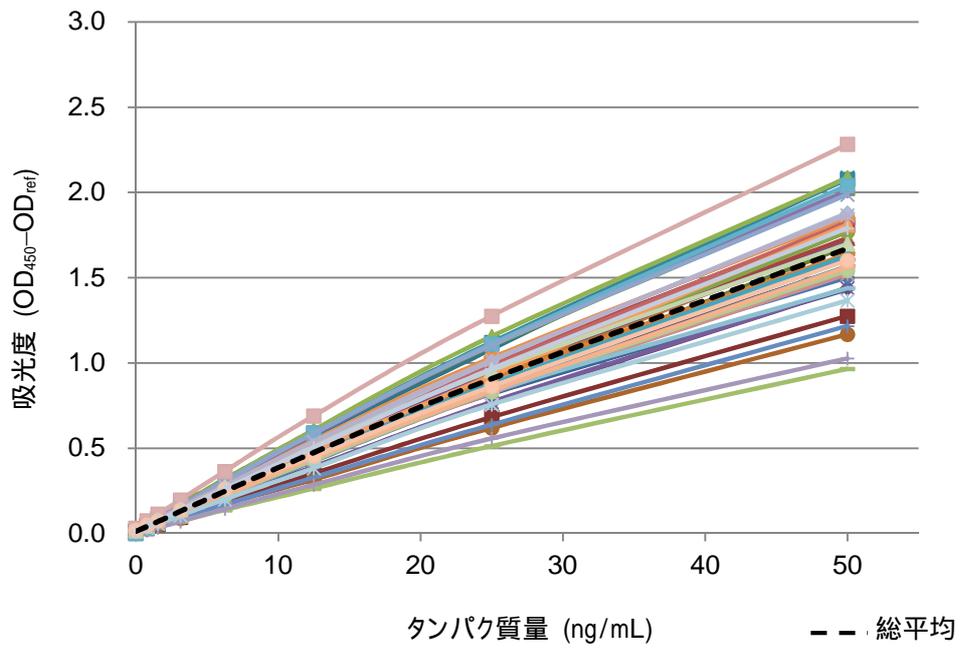


図 13 モリナガキットを用いた測定における検量線(43 機関)

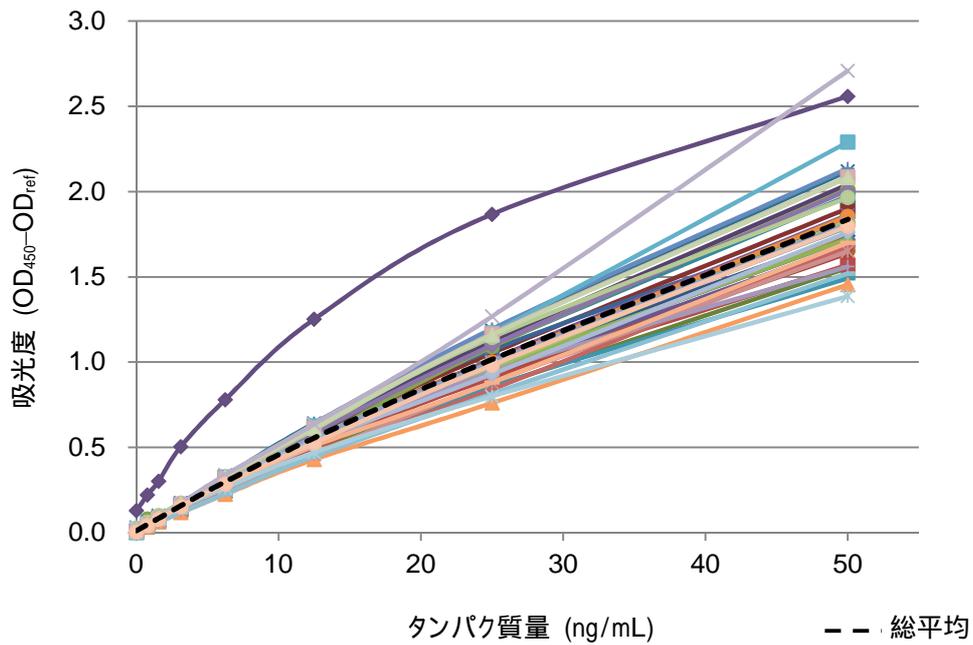


図 14 日本ハムキットを用いた測定における検量線(42 機関)

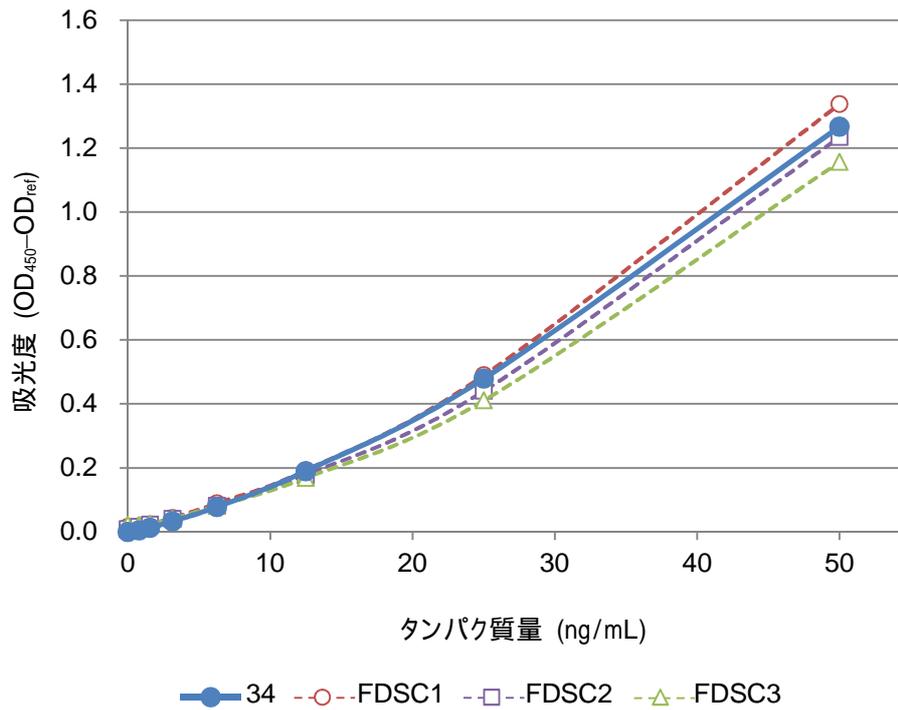


図 15 プリマハムキットを用いた測定における検量線(1 機関:使用ロット 1707OAS [使用期限 2018.5] および均質性、安定性試験時:使用ロット 1703OAS の検量線)

表 5 外部精度管理調査研究で使用されたモリナガキットのロットおよび使用機関数

ロット	使用期限	使用機関数
16OCSFOA038	2017.10.13	1
17JASFOA041	2018.1.9	1
17FESFOA042	2018.2.2	1
17APSFOA044	2018.4.17	2
17MYSFOA045	2018.5.8	4
17MYSFOA046	2018.5.29	7
17JUSFOA047	2018.6.8	17
17JUSFOA048	2018.6.15	8
17JLSFOA049	2018.7.3	2

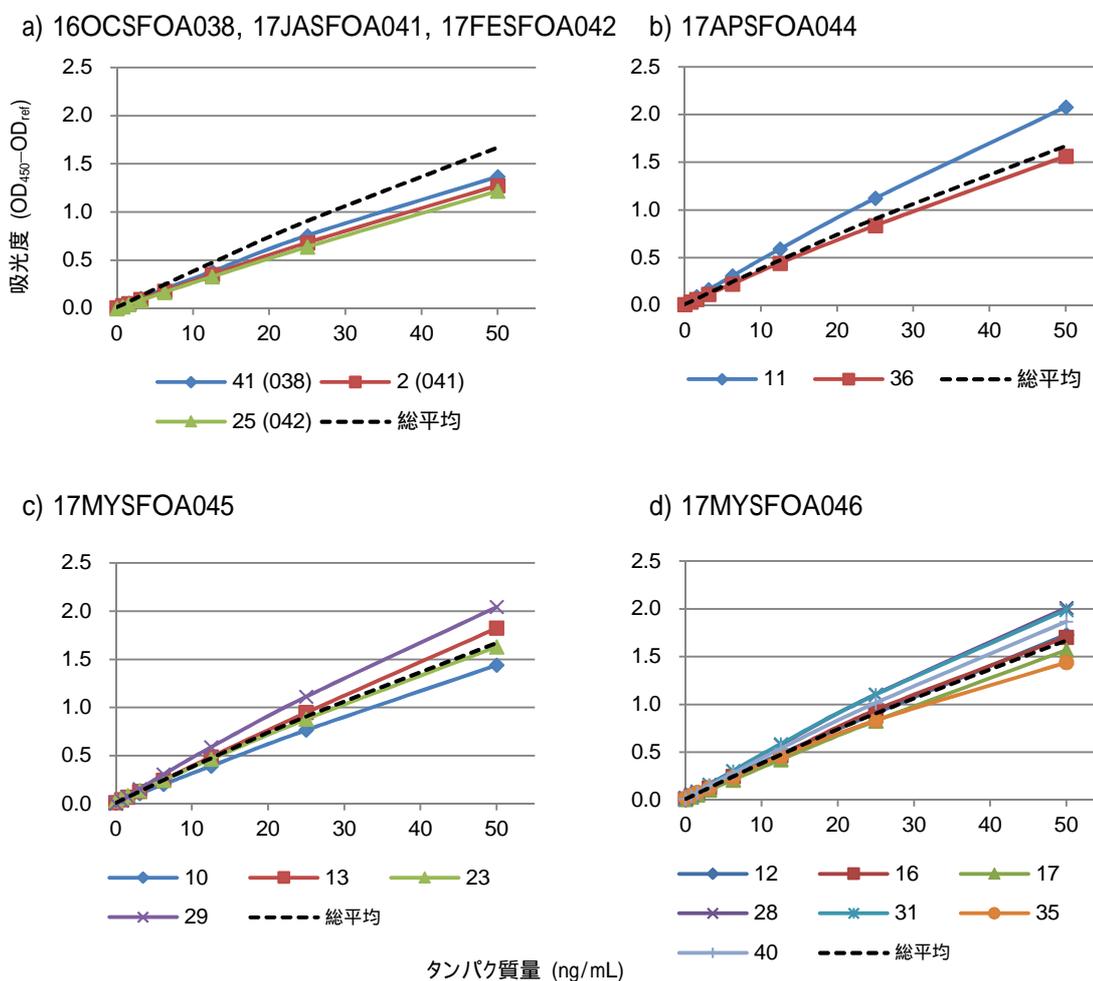


図 16-1 モリナガキットを用いた測定におけるロット別検量線

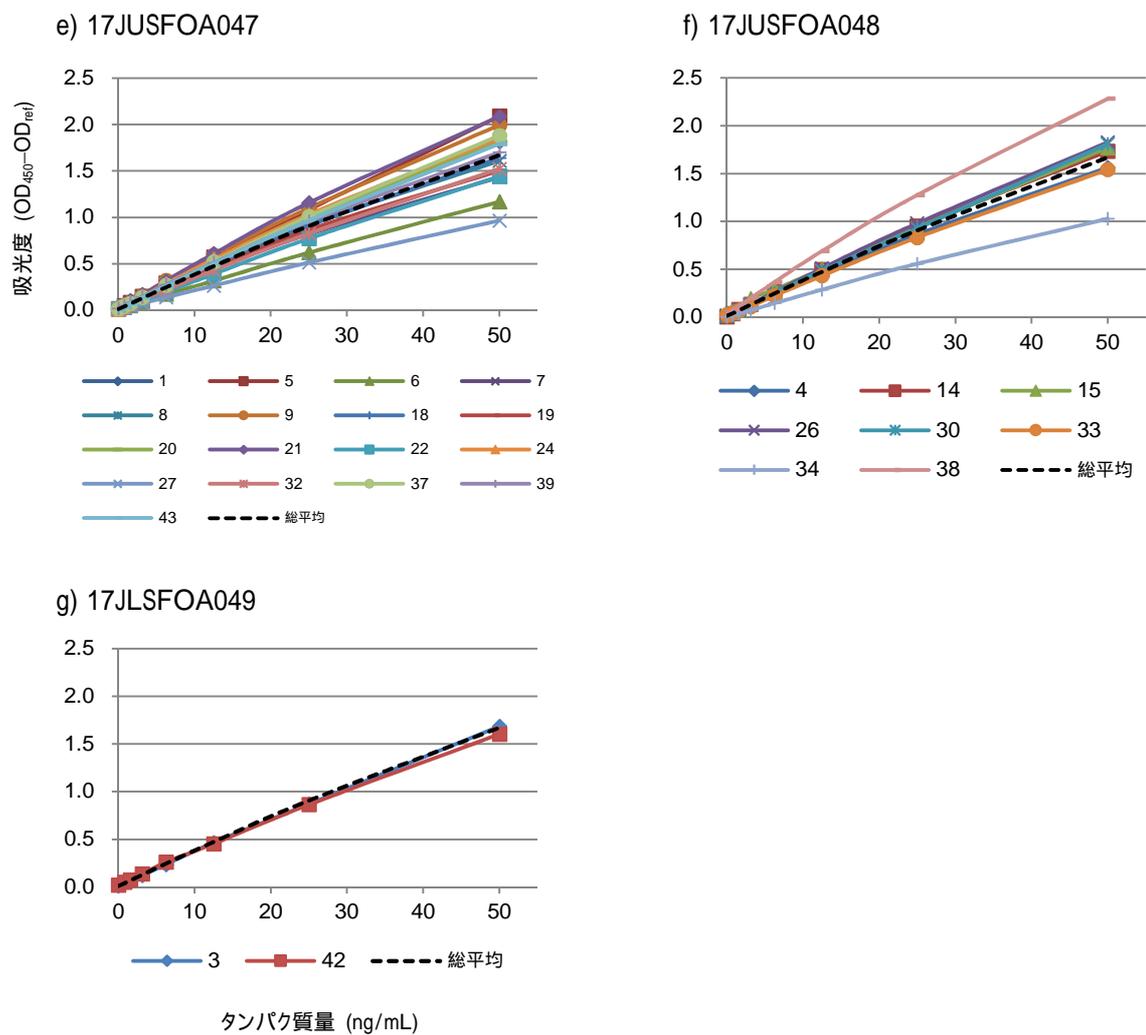


図 16-2 モリナガキットを用いた測定におけるロット別検量線

表 6 外部精度管理調査研究で使用された日本ハムキットのロットおよび使用機関数

ロット	使用期限	使用機関数
FKEE1729	2017.9	3
FKEE1730	2017.10	20
FKEE1731	2017.11	18
FKEE1732	2018.1	1

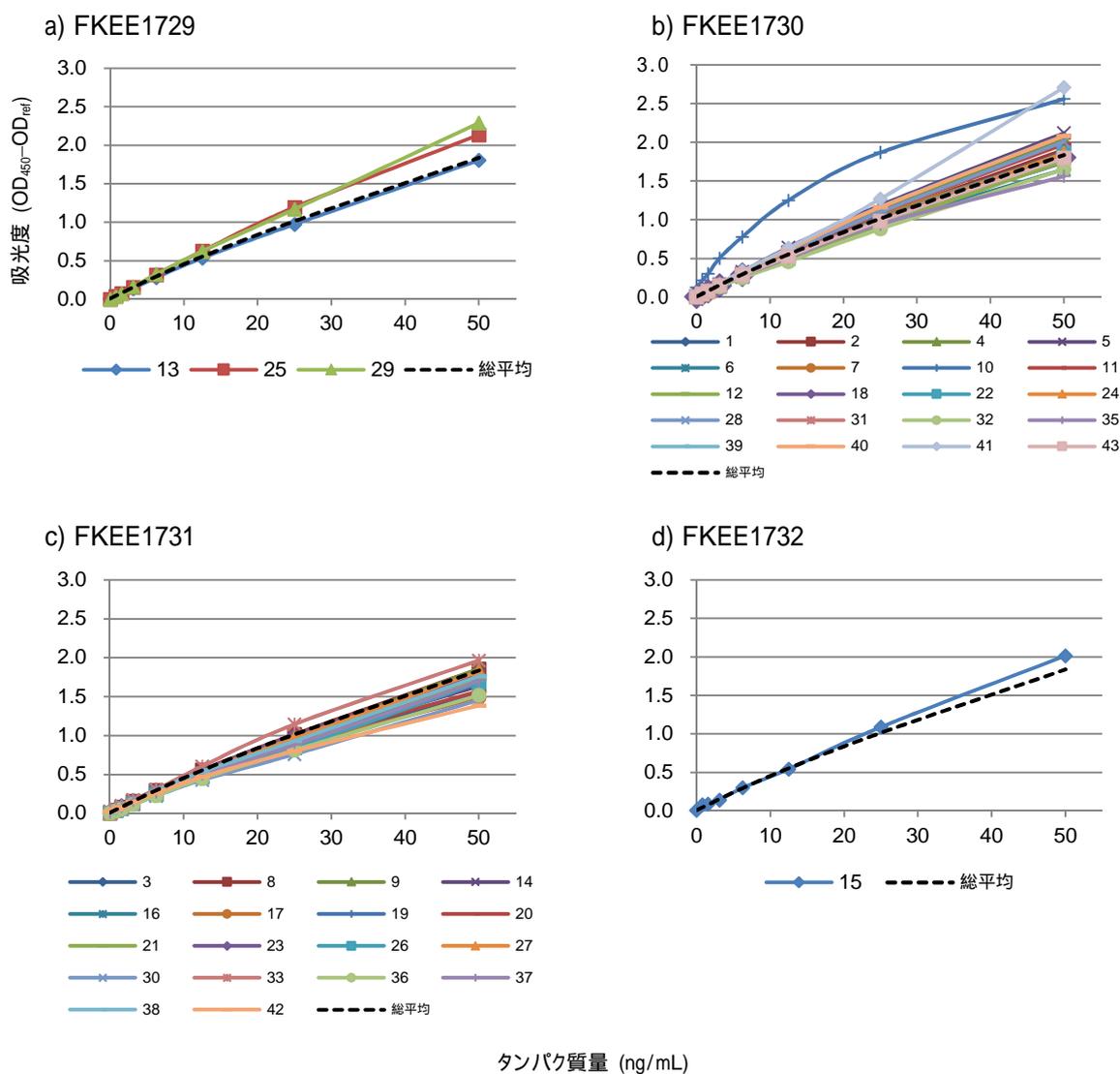
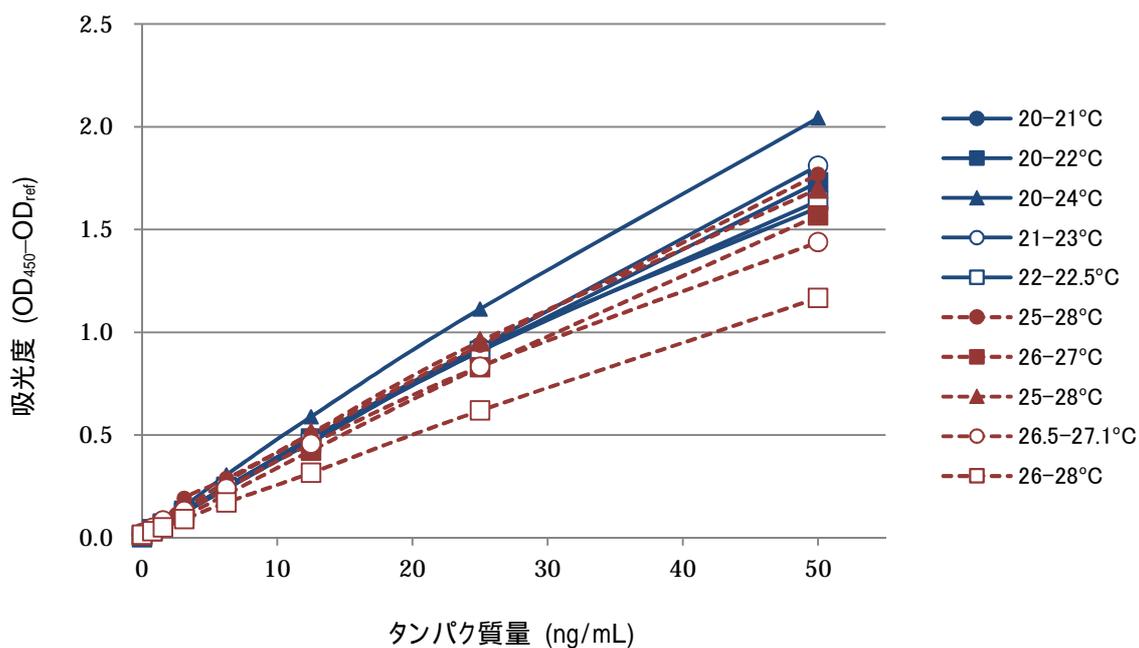


図 17 日本ハムキットを用いた測定におけるロット別検量線

a) モリナガキット



b) 日本ハムキット

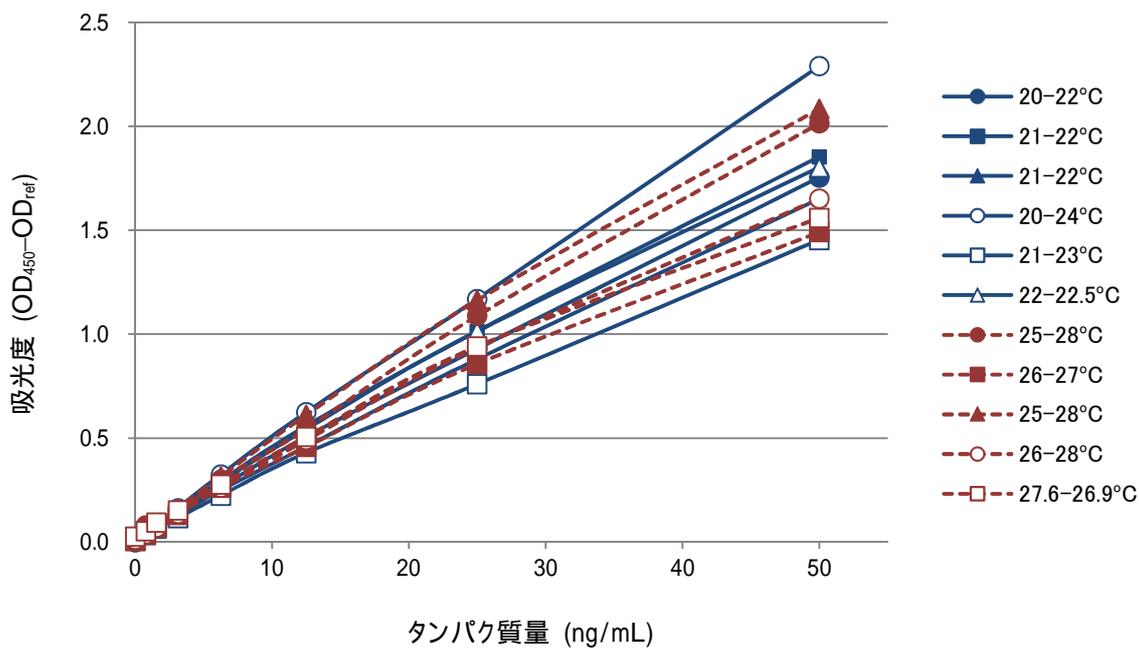
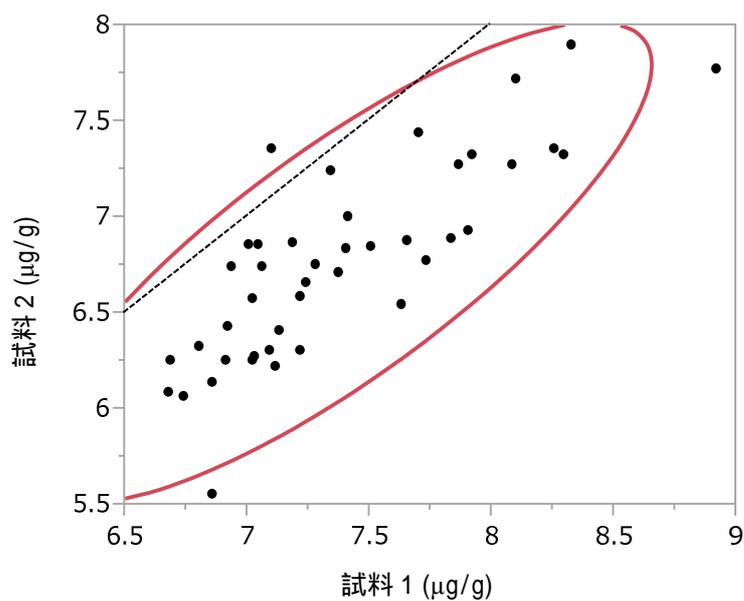


図 18 試験時の室温と検量線

a) モリナガキット (43 機関)



b) 日本ハムキット (42 機関)

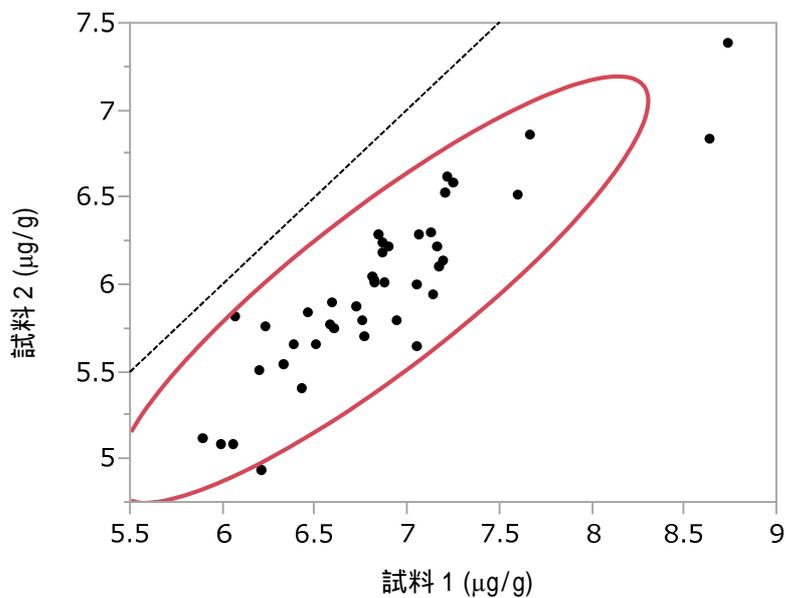


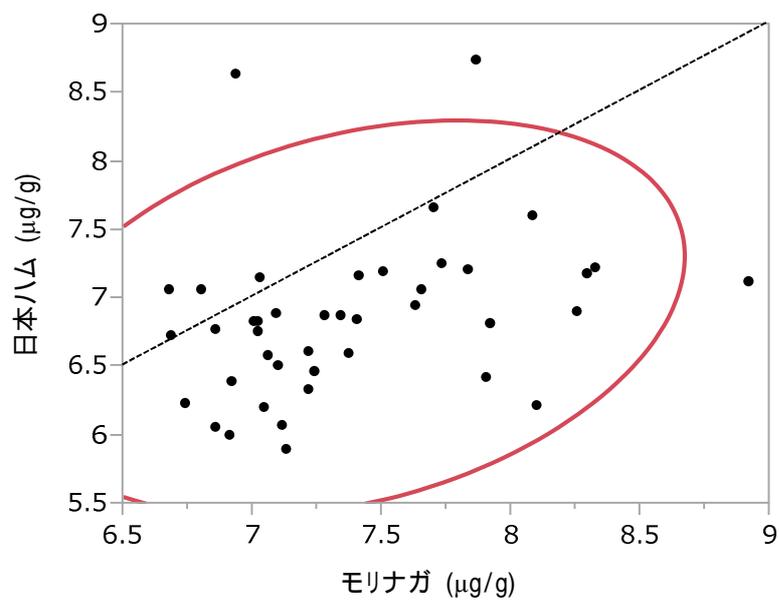
図 19 同一キット内における測定値の試料間の相関性

図中の楕円は 95%の確率楕円を示す。点線は試料 1 (μg/g) = 試料 2 (μg/g)

a) 試料 1: $7.38 \pm 0.52 \mu\text{g/g}$ 、試料 2: $6.76 \pm 0.51 \mu\text{g/g}$ 、 $R = 0.821$ ($p < 0.0001$)

b) 試料 1: $6.85 \pm 0.59 \mu\text{g/g}$ 、試料 2: $5.97 \pm 0.50 \mu\text{g/g}$ 、 $R = 0.886$ ($p < 0.0001$)

a) 試料 1 (42 機関)



b) 試料 2 (42 機関)

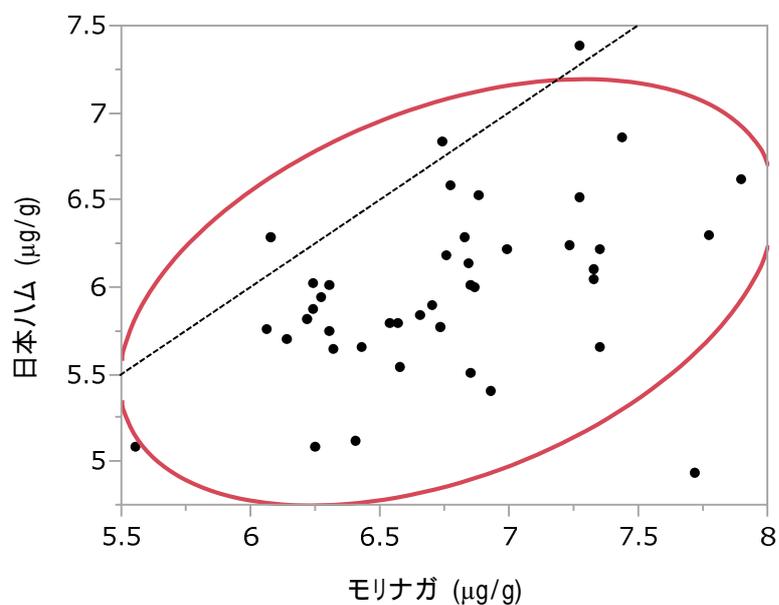


図 20 同一試料内での測定値のキット間の相関性

楕円は 95% の確率楕円を示す。点線はモリナガ ($\mu\text{g/g}$) = 日本ハム ($\mu\text{g/g}$)

a) モリナガ: $7.39 \pm 0.52 \mu\text{g/g}$ 、日本ハム: $6.85 \pm 0.59 \mu\text{g/g}$ 、 $R = 0.315$ ($p = 0.042$)

b) モリナガ: $6.76 \pm 0.52 \mu\text{g/g}$ 、日本ハム: $5.97 \pm 0.50 \mu\text{g/g}$ 、 $R = 0.417$ ($p = 0.006$)

表7 平成29年度外部精度管理調査研究における各機関の操作手法(全般)

項目	1	2	3	4
抽出方法	振盪 43	ホモジナイズ 1	その他 0	
振盪時間 (h)	< 14 2	14 - 16 22	> 16 19	
振盪速度 (rpm)	< 90 2	90 - 110 39	> 110 2	
ろ過	実施 29	実施せず 14		
遠心分離	実施 43	実施せず 0		
抽出溶液等の 希釈操作	手動 43	自動 0		
試薬添加時の ピペット	連続分注		マルチチャンネル 34	シングルチャンネル 1
	マルチチャンネル 6	シングルチャンネル 2		
洗浄方法	手動 19	自動 24		
検量線の 回帰法	4PL 40	5PL 3	その他 0	

表 8 平成 29 年度外部精度管理調査研究における各機関の操作手法(キット別)

a) モリナガキット

項目	1	2	3	4
抽出液の 保存期間(日)	0 30	1 5	2 - 7 7	7 - 14 1
試料添加時間 (分)	< 10 25	10 - 30 17	> 30 1	
操作中の室温	25 以下 27	25 を越える時間あり 8	25 以上 8	
検量線の 相関(R ²) [*]	< 0.99 2	≥ 0.99 ^{**} 38		

* 検量線の回帰法が 5PL の場合、相関係数がないため 40 機関

** 1 桁表示が 2 機関あり

b) 日本ハムキット

項目	1	2	3	4
抽出液の 保存期間(日)	0 19	1 14	2 - 7 8	7 - 14 1
試料添加時間 (分)	< 10 25	10 - 30 16	> 30 1	
操作中の室温	25 以下 25	25 を越える時間あり 12	25 以上 5	
検量線の 相関(R ²) [*]	< 0.99 3	≥ 0.99 ^{**} 36		

* 検量線の回帰法が 5PL の場合、相関係数がないため 39 機関

** 1 桁表示が 2 機関あり

c) プリマハムキット

項目	1	2	3	4
抽出液の 保存期間(日)	0 1	1	2 - 7	7 - 14
試料添加時間 (分)	< 10 1	10 - 30	> 30	
操作中の室温	25 以下 1	25 を越える時間あり	25 以上	
検量線の 相関(R ²)	< 0.99	≥ 0.99 1		

表 9 平成 28 年度の特定原材料 6 種(卵、乳、小麦、そば、落花生、甲殻類)の検査実績種類数

	特定原材料 6 種中の実施種類数						
	0	1	2	3	4	5	6
実施機関数	1	4	6	7	5	5	15

表 10 平成 28 年度の参加機関検査実績および使用キット

		特定原材料					
		卵	乳	小麦	そば	落花生	甲殻類
ELISA	実施機関数	36	34	33	27	21	21
	使用キット [複数回答]						
	モリナガ	33	31	31	25	20	
	日本ハム	36	34	33	27	21	
	プリマハム	4	3	3	2	1	
	ニッスイ						20
	マルハ						21
	総試験数	1482	1831	1010	499	359	551
確認試験	実施機関数	5	4	7	2	0	3
	試験数	8	8	64	2	0	10

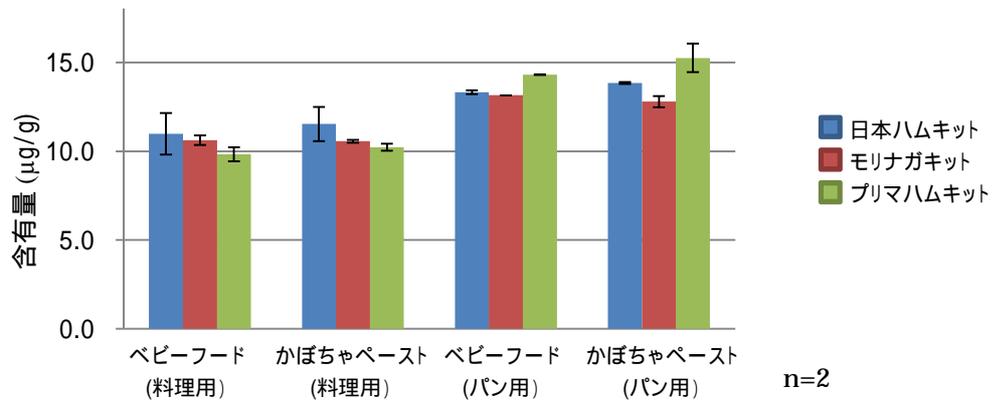


図 21 料理用小麦粉及びパン用小麦粉から調製した小麦タンパク質添加試料の ELISA 法結果

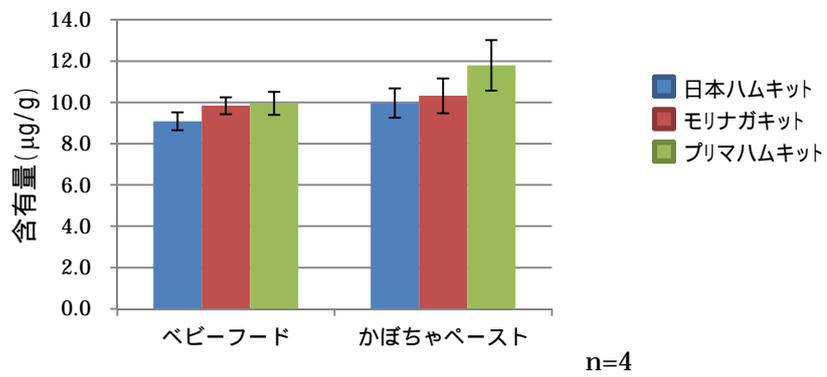


図 22 料理用小麦粉から調製した小麦タンパク質添加試料の ELISA 法結果

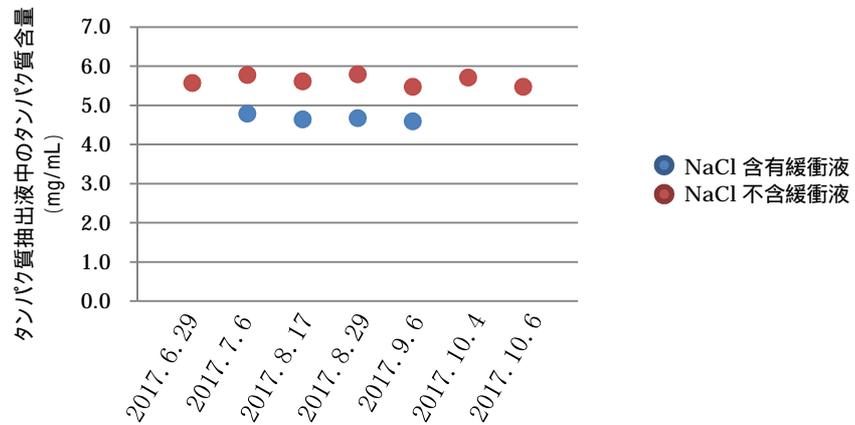
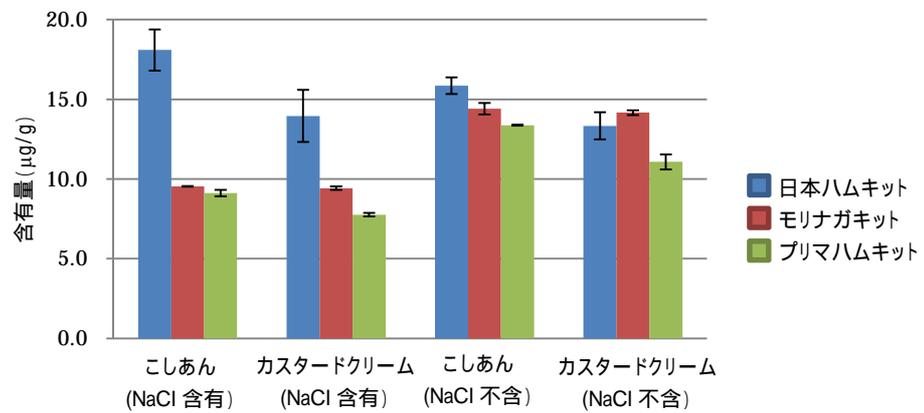


図 23 そば粉抽出用緩衝液の違いによる抽出液中のタンパク質含量

a) こしあんとカスタードクリーム



b) ベビーフードとかぼちゃペースト

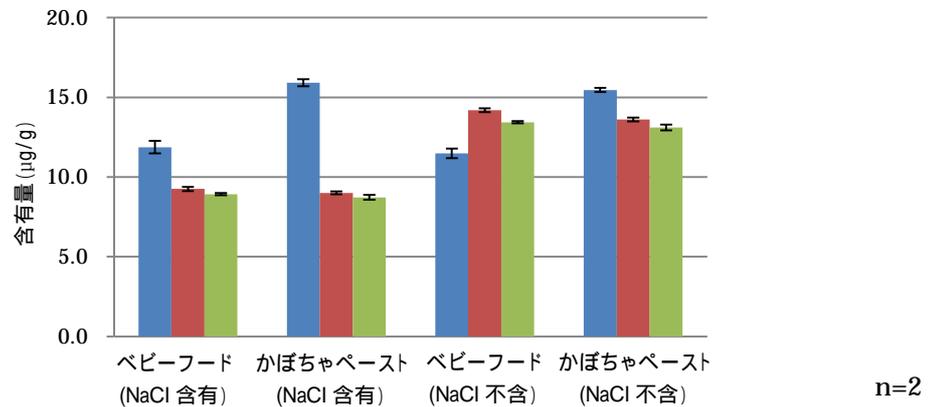


図 24 そば粉抽出用緩衝液と基材の違いによる ELISA 法における検出量の比較

表 11 そば粉抽出用緩衝液と基材の違いによる ELISA 法における測定値

基材	そば粉抽出試料(w/ NaCl) (μg/g)			そば粉抽出試料(w/o NaCl) (μg/g)		
	日本ハム	モリナガ	プリマハム	日本ハム	モリナガ	プリマハム
こしあん	18.1 ± 1.3	9.5 ± 0.0	9.1 ± 0.2	15.9 ± 0.5	14.4 ± 0.4	13.4 ± 0.0
カスタードクリーム	14.0 ± 1.6	9.4 ± 0.1	7.8 ± 0.1	13.3 ± 0.9	14.2 ± 0.2	11.1 ± 0.5
ベビーフード	11.9 ± 0.4	9.3 ± 0.1	8.9 ± 0.1	11.5 ± 0.3	14.2 ± 0.1	13.4 ± 0.1
かぼちゃペースト	15.9 ± 0.2	9.0 ± 0.1	8.7 ± 0.2	15.5 ± 0.1	13.6 ± 0.1	13.1 ± 0.2

補足資料

平成 29 年度特定原材料検査外部精度管理調査研究参加機関

北海道立衛生研究所
札幌市衛生研究所
青森県環境保健センター
仙台市衛生研究所
茨城県衛生研究所
栃木県保健環境センター
群馬県食品安全検査センター
さいたま市健康科学研究センター
千葉県衛生研究所(仁戸名研究室部門)
東京都健康安全研究センター
杉並保健所 生活衛生課衛生検査係
神奈川県衛生研究所 理化学部
横浜市衛生研究所
川崎市健康安全研究所
相模原市衛生研究所
新潟県保健環境科学研究所
新潟市衛生環境研究所
長野県環境保全研究所
岐阜県保健環境研究所
静岡市環境保健研究所
浜松市保健環境研究所
愛知県衛生研究所
三重県保健環境研究所
滋賀県衛生科学センター
京都府保健環境研究所
京都市衛生環境研究所
地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 森ノ宮センター
地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 天王寺センター
神戸市環境保健研究所
岡山県環境保健センター 衛生化学科
広島県立総合技術研究所保健環境センター
山口県環境保健センター

福岡県保健環境研究所

福岡市環境局保健環境研究所 保健科学課

宮崎県衛生環境研究所

一般財団法人日本食品分析センター 多摩研究所

公益社団法人日本食品衛生協会 食品衛生研究所

一般財団法人 食品環境検査協会 東京事業所

一般社団法人 日本海事検定協会 食品衛生分析センター

一般社団法人東京都食品衛生協会 東京食品技術研究所

イカリ消毒株式会社 LC 環境検査センター

一般財団法人 食品分析開発センター SUNATEC

一般財団法人 広島県環境保健協会 環境生活センター

平成 29 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

既存技能試験プログラムの改善及び新規技能試験プログラムの導入に関する研究（3）
スプレードライヤを用いた新規技能試験用試料の作製検討

研究分担者	渡辺 卓穂	（一財）食品薬品安全センター-秦野研究所 部長
研究協力者	鈴木 達也	（一財）食品薬品安全センター-秦野研究所 室長
	高坂 典子	（一財）食品薬品安全センター-秦野研究所 室長
	八木 真美	（一財）食品薬品安全センター-秦野研究所 研究員

研究要旨

技能試験プログラム用試料作製に、食品の乾燥に用いられているスプレードライヤを用いることを試みた。モデルとして米粉を用い、分解のないカドミウムおよび鉛の溶液に米粉を懸濁させて創生条件を検討した。市販の米粉1 kgを2.5 mg/Lカドミウムおよび鉛溶液4 Lに懸濁させた（米粉の理論作製濃度：10 $\mu\text{g/g}$ ）。また、低濃度として、理論作製濃度0.5 $\mu\text{g/g}$ の米粉も懸濁させ調製した。これをスプレードライヤに供した。米粉懸濁溶液は事前に攪拌し、均一な懸濁溶液とし、原液タンクに移し、攪拌しながらペリスタポンプでアトマイザに2 kg/hで送液した。アトマイザにはロータリー式を用い、ディスクはMC-50型を使用した。回転数（20,000 rpm～12,000 rpm）、入り口温度（180～220）、出口温度（100～110）で作製条件を検討し、得られた米粉は平均粒子径を測定した。また、得られた米粉は原子吸光光度計でカドミウムおよび鉛含量を測定し、その米粉中の金属の分布の物性を検討した。その結果、いずれの条件でも、理論値に近い回収率が得られ、収率が良かった、ディスクの回転数20,000 rpm、入り口温度180、出口温度100で今後の検討を行うこととした。米粉中のカドミウムと鉛の分布を可視化するために、飛行時間型二次イオン質量分析法（TOF-SIMS）を用い検討した。米粉の表面、内部にこれらの金属が均一に分布していることが確認され、技能試験プログラム用の試料として用いることが可能であることが示された。

A. 研究目的

これまで技能試験プログラム用試料は実試料に近い湿試料を開発し作成してい

た。湿試料の場合、長時間にわたる安定性を維持することは非常に困難であった。野菜ペースト中の残留農薬や豚肉ペ

ーラスト中の残留動物用医薬品などはその基材由来の成分や酵素などにより分解を受け易く、安定性を担保することが課題である。これら技能試験プログラム用試料は、安定性ばかりではなく、均質性も求められ、両者を満たされなければ試料として用いることができない。一方、湿試料に比べ乾試料は安定性が良いことは知られており、安定性を期待する資料として紛体の乾試料を用いて技能試験も行われている。そこで、紛体の技能試験プログラム用試料の開発を目的とした。

乾燥した紛体の作製には、試料の分解を考慮すると凍結乾燥法が有力であるが、多量の試料を作製するためには向かない。また、紛体と紛体を混合しても、粒子径が同じでなければ均質なものはできない。そこで、液体原料を熱風中に噴霧して液滴の比表面積を増加させ短時間で水分を蒸発させる乾燥法であるスプレードライヤ（噴霧乾燥法）をこの技能試験プログラム用試料作製に応用できないか検討した。スプレードライヤは20世紀初めに脱脂粉乳の乾燥に用いられ発達した技術であり、種々の食品に応用されている。今回、モデルとして米粉を用い、分解のないカドミウム、鉛の溶液に米粉を懸濁させて作製条件の検討を行った。

B. 方法

1. 試料基材および試薬

試料基材として市販の米粉(日本製粉)を用いた。標準品としてカドミウム標準溶液(1000 mg/L 溶液、化学分析用、関東化学)および鉛標準溶液(1000 mg/L、化学分析用、関東化学)を用い

た。また、試料調製には注射用蒸留水(日本薬局方、以下、水、光製薬)を使用した。米粉の分解には、硝酸1.38(有害金属測定用、以下、硝酸、関東化学)および硝酸1.42(Ultrapur-100、以下、高純度硝酸、関東化学)を用いた。

2. 使用機器および測定条件

米粉の秤量にはメトラート社製電子天秤(PR803)を、分解には電子レンジ(RE-T2、シャープ)およびホットプレート(NP-6型、柴田科学)を用いた。米粉中のカドミウムおよび鉛は島津製作所製原子吸光光度計(島津AA6800)を使用した。

原子吸光光度法測定条件を以下に示す。

(1) フレーム方式

使用ガス：可燃性ガス(アセチレン)

：支燃性ガス(空気)

ランプ：Cd；カドミウム中空陰極ランプ

Pb；鉛中空陰極ランプ

波長：Cd；228.8 nm

Pb；283.3 nm

点灯モード：BGC-D₂法

スリット幅：2.0 nm

(2) 電気加熱式

ランプ：鉛中空陰極ランプ

波長：283.3 nm

点灯モード：BGC-D₂法

スリット幅：2.0 nm

グラファイトチューブ：パイロ化グラファイトチューブ

3. 標準溶液の調製

検量線作成用として、カドミウム標準溶液は0.05~0.4 μg/mLの範囲で、鉛標準溶液はフレーム方式で0.5~4

μg/mL、電気加熱方式は5～40 ng/mLで調製した。

4. 試料溶液の調製

1) カドミウムおよび鉛 10 μg/g 添加試料およびカドミウム 0.5 μg/g 添加試料

試料を精密に量り取り、硝酸を用いた湿式分解法により分解を行った。分解後、0.1 mol/L 硝酸溶液を加えて残留物を溶解し、更に0.1 mol/L 硝酸溶液を加えて全量を一定容量とし試料溶液とした。なお、各元素の添加濃度により、適宜0.1 mol/L 硝酸溶液で希釈した。

2) 鉛 0.5 μg/g 添加試料

試料を PFA 製耐圧容器に精密に量り取り、硝酸を用いたマイクロ波湿式分解法により、出力 500 W (積算処理時間：5 分) あるいは 700 W (積算処理時間：20 分) の組み合わせにより分解を行った。分解後、0.01 mol/L 硝酸溶液を加えて残留物を溶解し、更に 0.01 mol/L 硝酸溶液を加えて全量を一定容量とし試料溶液とした。

5. 試料の作製

試料基材には市販の米粉(日本製粉)を用い、20 %懸濁溶液を作製した。すなわち、米粉 1 kg を 2.5 mg/L カドミウムおよび 2.5 mg/L 鉛溶液 4 L に懸濁させた(米粉の理論作製濃度：10 μg/g)。また、低濃度として、理論作製濃度 0.5 μg/g の米粉も懸濁させ調製した。これをスプレードライヤに供した。

5. スプレードライヤによる米粉試料作製条件の検討

作製に用いたスプレードライヤは大川原化工機株式会社製研究開発用スプレードライヤL-8iを用いた(図1)。米粉懸

濁溶液は事前に攪拌し、均一な懸濁溶液とし、原液タンクに移し、攪拌しながらペリスタポンプでアトマイザに2 kg/hで送液した。アトマイザにはロータリー式を用い、ディスクはMC-50型を使用した。回転数(20000 rpm～12000 rpm)、入り口温度(180～220)、出口温度(100～110)で作製条件を検討し(図2)。得られた米粉はマイクロトラックベル社製マイクロトラックMT3200を用い平均粒子径を測定した。また、得られた米粉は原子吸光光度計でカドミウムおよび鉛含量を測定し、その米粉中の金属の分布の物性を検討した。

6. 米粉試料の物性評価

米粉の表面および内部の構造解析を行い、カドミウムと鉛の分布状態を可視化した。すなわち、飛行時間型二次イオン質量分析法(TOF-SIMS)を用い検討した。作製した米粉(理論値：10 μg/g)では、検出感度が足りないため理論値として1.0 %米粉(カドミウムおよび鉛)を作製し、評価に用いた。

(倫理面への配慮)

食品の安全に関する研究であり、倫理面への配慮をする必要はなかった。

C. D. 研究結果および考察

1. スプレードライヤによる米粉試料作製条件の検討

カドミウム、鉛を含む20%米粉懸濁液(最終作製理論濃度：10 μg/g)5Lを試料とし、スプレードライヤ(機種 L-8i：大川原化工機株式会社)を用い作製

検討した。スプレードライヤはディスクの回転数と温度を変化させ、図2に示す3条件で比較を行った。最初に設定した20,000 rpm、180 が最も回収率が高かった。平均粒子径は59 μm であるが、大きな粒子も多数混在していた。回転数を12,000 rpmとすると平均粒子径はあまり変化しなかったが、回収率は低下した。これは回転数を下げたため、大きな粒子ができ、乾燥しないうちチャンバ内壁に付着したためであった。そこで、乾燥を早めるために温度を180 から220 へ上げたが、回収率の改善は認められなかった。しかし、粒度分布はシャープなものとなった。よって、回収率から判断すると図2のLot.1が最適条件と考えられた。すなわち、ディスクの回転数20,000 rpm、入り口温度180 、出口温度100 で今後の検討を行うこととした。

つぎに、検討した3条件で、低濃度（最終作製理論濃度：0.5 $\mu\text{g/g}$ ）について検討した。各条件で作製した米粉の顕微鏡写真を図3に示す。条件は同様であり、平均粒子径は10 $\mu\text{g/g}$ のときとほとんど変わらず、各ロット間で大きな差はなく、平均粒子径はLot.1は56.82 μm 、Lot.2は56.41 μm 、Lot.3は54.43 μm となった。これらの粒子には50 μm 以下の造粒した粒子と100 μm 以上の溶解せず懸濁した米粉が混在していることが図3から観察される。作製された米粉試料の生成過程は異なることから、濃度分布に差があるのではないかと考えた。そこで、もし、均質であれば最終作製理論濃度になるはずであることから、それ

ぞれのロットについて10 $\mu\text{g/g}$ と0.5 $\mu\text{g/g}$ からn=5でサンプリングし原子吸光光度計で測定した。その結果を、表1に示す。カドミウムについては、いずれの濃度においても、また、各ロットでも理論値に近い均質な米粉試料が作製できることが確認できた。一方、鉛においては、10 $\mu\text{g/g}$ ではほぼ理論値通りにできたが、0.5 $\mu\text{g/g}$ は約20~30%ほど理論値より大きくなった。これには、コンタミネーションが疑われるが、米粉のブランクには鉛は含まれず、作製した容器からの溶出、または作製に用いたスプレードライヤからのコンタミネーションが考えられた。その結果、今回使用したスプレードライヤ装置は我々の使用前に、セラミック材料であるチタン酸ジルコン酸鉛の使用が確認され、微量のチタン酸ジルコン酸鉛由来であると推測された。これについては、今後確認する予定としている。しかしながら、今回のスプレードライヤによる米粉試料作製は技能試験プログラム用試料として使用できることが示された。

次に、作製された米粉試料は平均粒子径が約50 μm であり、50 μm 以下の造粒した粒子と溶解せず懸濁していた大きな粒子の混合物となっている。先に測定した結果より、理論濃度に一致しており、均質であることが推測されたが、実際、カドミウムと鉛が米粉にどのように分布しているか表面と内部の可視化を試みた。その測定には飛行時間型二次イオン質量分析法（TOF-SIMS）を用いた。作製した濃度では装置の感度が足りない事より、1%カドミウムと鉛を含む米粉試料

を別途作製し、実験に供した。図4にTOF-SISMを用いた米粉試料表面のカドミウムと鉛の分布をイオンイメージで示す。大きさの違う米粉粒子を米粉由来の最も感度の良い成分である $m/z=55$ を指標として分布状態を可視化した。カドミウムは感度が悪く明瞭なイメージは得られなかったが、鉛については、粒子径が異なっても米粉の表面には、均一に分布していることが確認された。図5では米粉試料の内部を観察するために断面のイオンイメージを示す。Overlayは鉛と $m/z=55$ を重ねて示しており、カドミウムは感度が得られなかったため、鉛のみのイメージを示した。粒子径の違う断面においても、鉛が均一に分布していることが確認された。

以上より、スプレードライヤを用いることで、米粉試料に鉛または今回、明瞭には示されなかったがカドミウムが均一に分布していることが確認され、技能試験プログラム用の試料として用いることが可能であることが示された。今後、他の試料に応用する予定である。

E. 研究発表

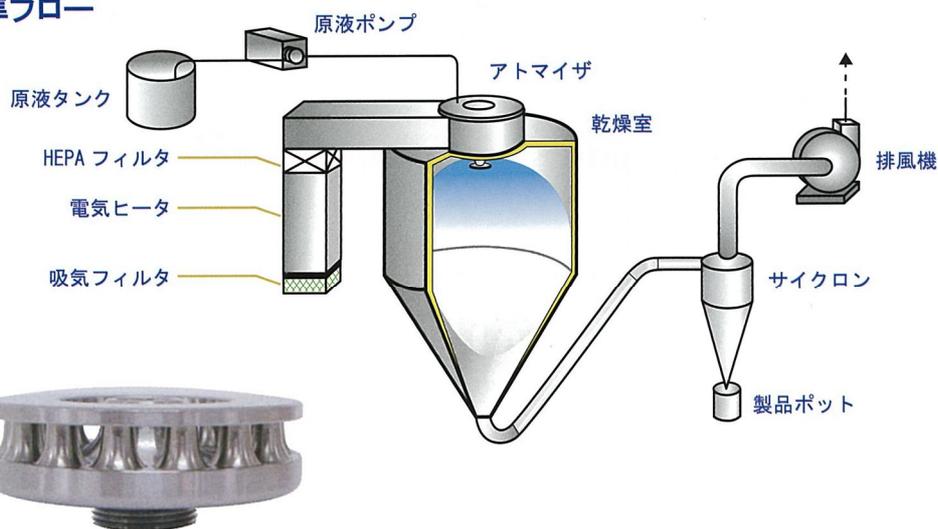
1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

表1 スプレードライヤで作製した米粉試料中のカドミウムと鉛濃度

カドミウム					鉛				
作製理論濃度: 10 µg/g					作製理論濃度: 10 µg/g				
Lot No.	測定濃度	平均	SD	RSD (%)	Lot No.	測定濃度	平均	SD	RSD (%)
1	10.1	10.1	0.0537	0.5	1	10.2	10.2	0.179	1.8
	10.1								
	10.1								
	10.1								
	9.98								
2	9.77	9.58	0.139	1.5	2	10.0	9.90	0.116	1.2
	9.47								
	9.69								
	9.47								
	9.51								
3	9.85	9.86	0.176	1.8	3	10.2	10.0	0.181	1.8
	10.0								
	10.0								
	9.57								
	9.88								

カドミウム					鉛				
作製理論濃度: 0.5 µg/g					作製理論濃度: 0.5 µg/g				
Lot No.	測定濃度	平均	SD	RSD (%)	Lot No.	測定濃度	平均	SD	RSD (%)
1	0.527	0.513	0.0160	3.1	1	0.806	0.770	0.0255	3.3
	0.505								
	0.532								
	0.504								
	0.495								
2	0.514	0.521	0.00563	1.1	2	0.701	0.691	0.0369	5.3
	0.519								
	0.525								
	0.528								
	0.518								
3	0.509	0.506	0.0114	2.3	3	0.858	0.857	0.0256	3.0
	0.505								
	0.487								
	0.511								
	0.517								

標準フロー



Mタイプディスク

大川原化工機株式会社カタログより引用

図1 研究開発用スプレードライヤの外観図およびディスクアトマイザ

Lot No.	1	2	3
ディスク形式	MC-50		
回転数 (rpm)	20,000	12,000	
原液処理量 (kg/h)	2		
入口温度 ()	180		220
出口温度 ()	100		110
サイクロン差圧 (kPa)	1		

試料: 20 %米粉懸濁液 (1 kg米粉/4 L注射用水)
添加重金属: カドミウム、鉛
米粉作製最終理論濃度: 10 ppm、0.5 ppm

図2 スプレードライヤによる米粉試料作製条件

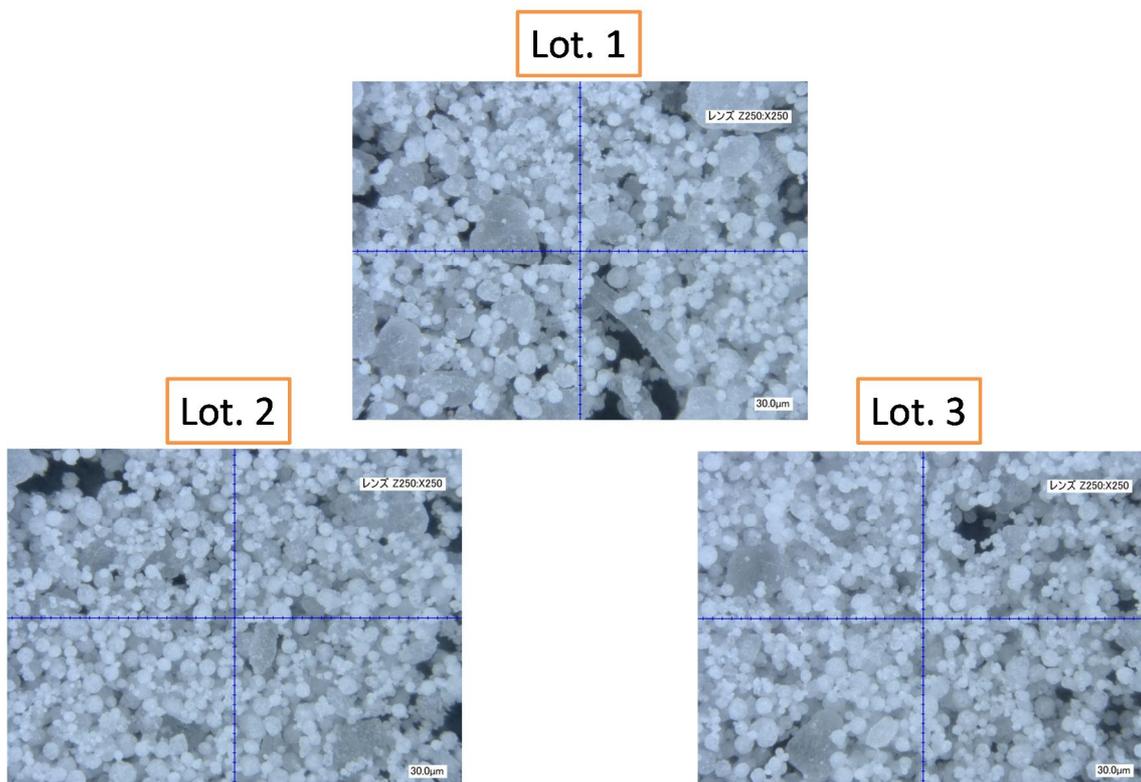


図3 各条件で作製した米粉の顕微鏡写真

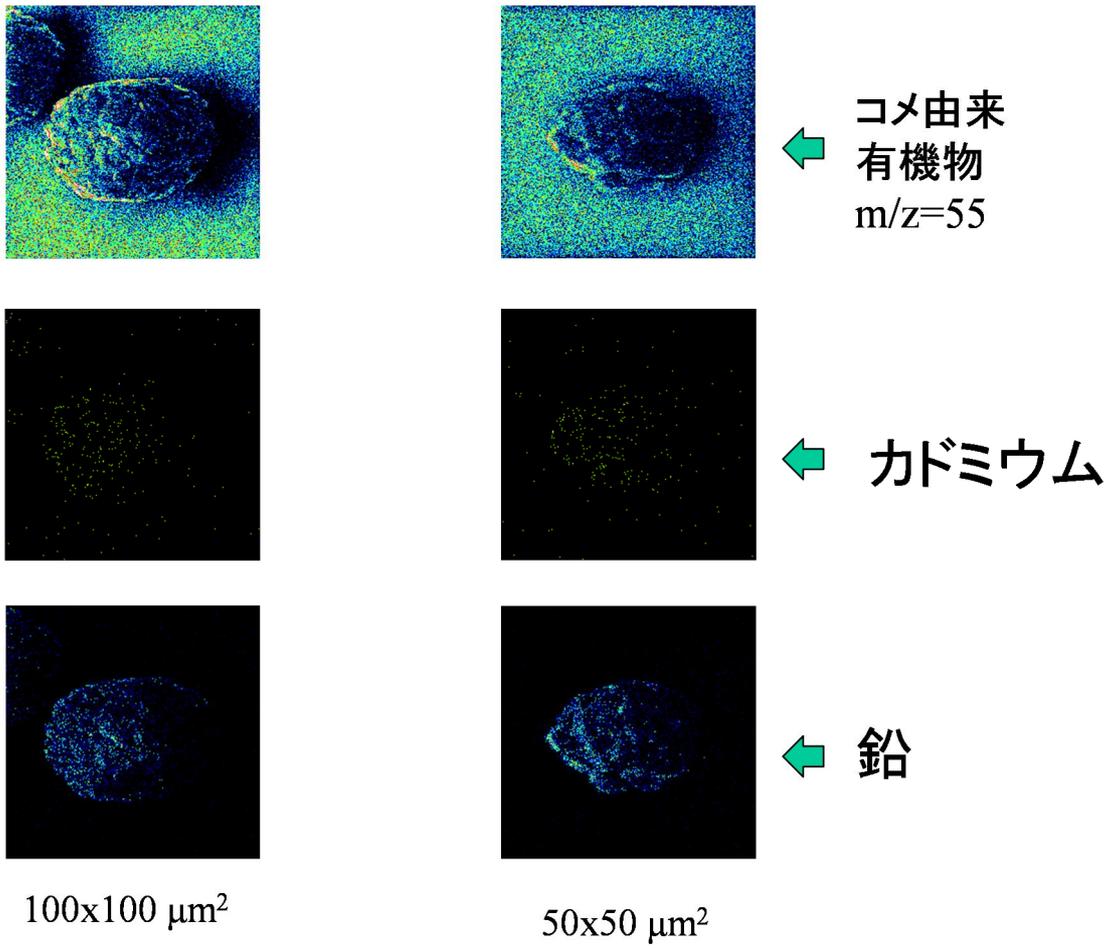


図4 TOF-SIMSによる米試料表面のカドミウムと鉛の分布比較

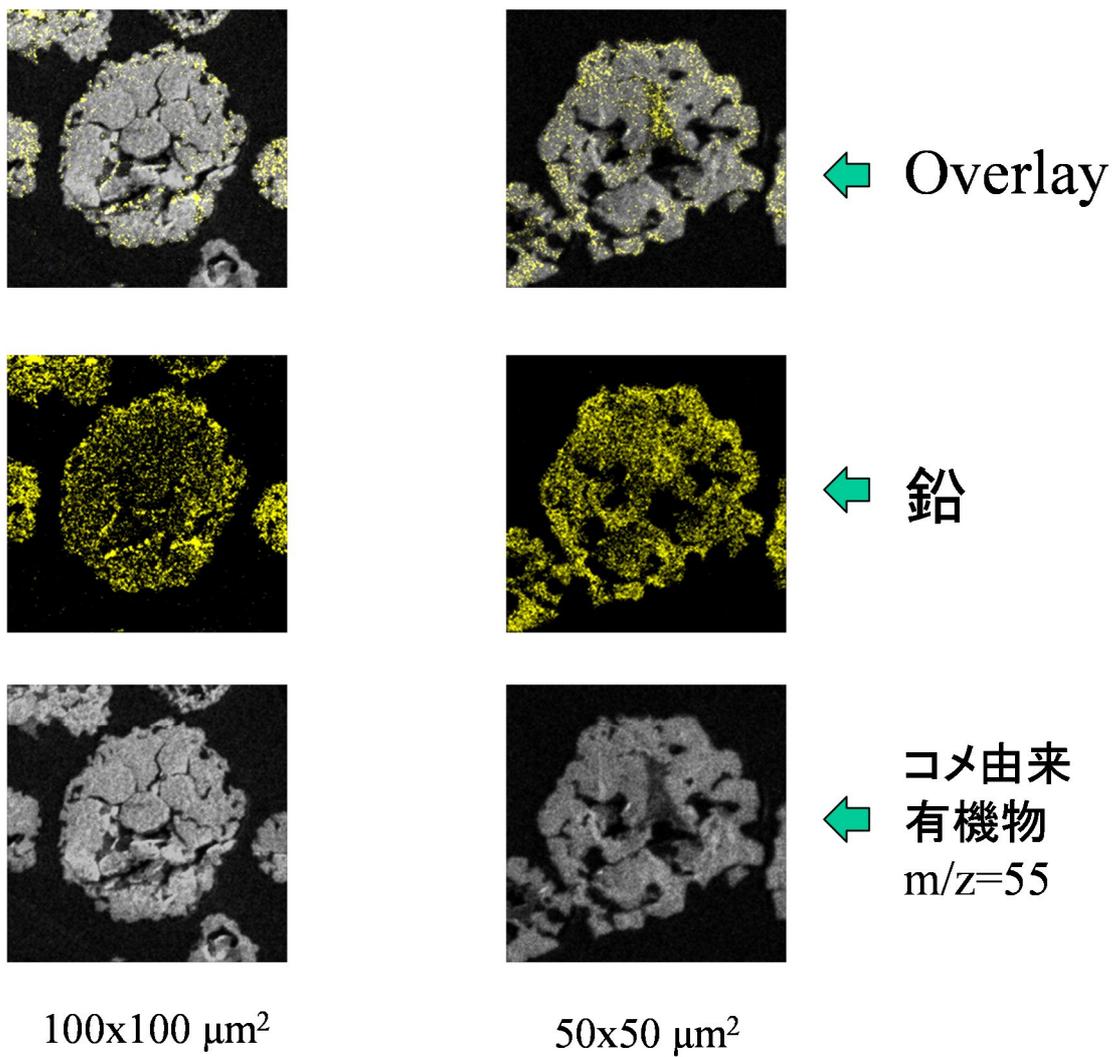


図5 TOF-SISMによる米粉断面の鉛の分布比較

平成 29 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

新規技能試験プログラムの開発及び統計学的評価に関する研究

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 松田 りえ子 公益社団法人食品衛生協会

研究要旨

食品衛生に関わる多くの検査においては、有害物質の定量結果を規格に定められた値（基準値）と比較することによって、検査対象となった食品ロットの適合を判定している。従って、誤った判定を避けるためには、検査に携わる試験所が正しい分析結果を得ることが必要である。消費者からの検査への信頼性を確保するため、また国際的な食品の輸出入にあっては、検査の結果が正しいことを示すためには、分析結果の品質保証が必須である。

試験所間比較による技能試験は、分析結果の品質保証において必須である。それぞれの試験所が実施する試験のアナライズと食品の組合せによる技能試験に参加できることが理想であるが、現実には、限られた組合せの技能試験スキームが提供されているに過ぎない。新規技能試験プログラムの開発を困難にしている大きな要因は、技能試験での使用に耐える均質性と安定性を備えた試料開発の困難さが挙げられる。また、分析を実施している試験所が少なく、参加者数が限られると予想される場合には、通常の評価方法が適用できないことも新規技能試験プログラム開発を困難にしている。

本分担課題では、上記の要因を解決し、新規技能試験プログラムの開発を促進することを目的とした。試料開発の課題と協力して、新たな基準値が設定された二枚貝中のオカダ酸群の分析技能試験を行った。その結果に、参加試験所数が少ない場合のガイドラインである、IUPAC/CITAC ガイド “ Selection and use of proficiency testing schemes for a limited number of participants –chemical analytical laboratories ” に従った評価を試みた。また、次年度に向けて、実際に動物用医薬品を投与した動物の筋肉を試料とする技能試験スキームの開発に着手し、試料の均質性確認のための分析法を検討し、性能を確認した。

研究協力者	井部 明広	実践女子大学
	荒川 史博	日本ハム株式会社中央研究所
	渡邊 敬浩	国立医薬品食品衛生研究所
	大城 直雅	国立医薬品食品衛生研究所
	内藤 成弘	農業・食品産業技術総合研究機構
	井上 誠	公益社団法人食品衛生協会食品衛生研究所
	野田 晴美	公益社団法人食品衛生協会食品衛生研究所

A. 研究目的

厚生労働省は、食品による健康危害リスクを管理すること目的に、有害物質等の上限濃度を規定した食品規格を策定し、規格への適合を判断するための検査を実施している。多くの検査においては、有害物質の定量結果を規格に定められた値（基準値）と比較することによって、検査対象となった食品ロットの適合を判定している。従って、誤った判定を避けるためには、検査に携わる試験所が正しい分析結果を得ることが必要である。消費者からの検査への信頼性を確保するため、また国際的な食品の輸出入にあっては、検査の結果が正しいことを示すためには、分析結果の品質保証が必須である。

分析結果の品質保証では、妥当性を確認（validate）した分析法を採用すること、それが正しく実施できることを確認（verify）すること、試験に関わる手順の文書（SOP）化、手順通りに行われたことを確認し記録することが必要である。これらの結果として、分析結果がある一定の範囲に納まるような管理状態が達成される。さらに継続

して管理状態にあることは、内部品質管理によって確認される。以上の手順は試験所内において実施されるが、分析結果の妥当性を客観的に評価するためには、他の試験所との比較と客観的評価を得られる技能試験への参加が必須である。

それぞれの試験所が実施する試験のアナライトと食品の組合せによる技能試験に参加できることが理想であるが、現実には、限られた組合せの技能試験スキームが提供されているに過ぎない。技能試験スキームを計画する際には、技能試験の対象となるアナライト、食品を選定するだけでなく、予想される参加者数、技能試験試料の作製法、試料の均質性および安定性、参加試験所の報告結果処理に使用する統計方法とパフォーマンス評価方法を考慮しなくてはならない。これらの中で、新規技能試験プログラムの開発を困難にしている大きな要因は、技能試験での使用に耐えうる均質性と安定性を備えた試料開発の困難さが挙げられる。食品分析の技能試験に必要な試料のマトリクスは当然食品であるが、多くの食品は均質化することが難しく、また生物

由来のため安定性にも乏しい。

また、その分析を実施している試験所が少なく、参加者数が限られると予想される場合には、通常の評価方法が適用できないことも新規技能試験プログラム開発を困難にしている。

本分担課題では、新規技能試験プログラムを計画し、パイロットスタディを行うことにより、上記の問題点の解決法を探ることを目的とした。

最初のパイロットスタディの対象として、平成 27 年 3 月に機器分析が導入され新たな基準値が設定された、二枚貝中の下痢性貝毒を選択し、技能評価までを完了した。試料の開発は、本研究で実施されている課題「新規技能試験プログラム用試料の開発に関する研究」と協力して実施した。また、参加試験所が少数の場合の適切な評価方法である IUPAC/CITAC ガイドに従った、参加者技能の評価方法の適用を試みた。

さらに次年度に向けて、実際に動物用医薬品を投与した動物の筋肉から調製した試料を用いた技能試験のパイロットスタディ実施のため、試料分析法の確立と妥当性評価を行った。以下、これら 2 つの内容を分けて報告する。

1. 二枚貝中オカダ酸群分析技能試験のパイロットスタディ

B. 研究方法

試料作製

二枚貝中オカダ酸群分析技能試験の試料開発は、本研究の分担課題である「新規技能試験プログラム用試料の開発に関する研究」により行われた。

作製法の概略

ホタテガイむき身(全体)5kg にオカダ酸 (和光純薬株式会社製 (code-158-03273))1,000 µg を添加し、サイレントカッターを用いて粉碎・均質化処理を行った。均質化した試料を平 3 号缶に約 85g ずつ小分けし、ミニシーマ MS4S (木村エンジニアリング株式会社製)を用いて製缶した。

試料の均質性及び安定性の確認

作製した試料からランダムに 10 缶を抜き取り、それぞれの内容物を均質化し、2 試験試料を採取し、オカダ酸濃度を測定した。さらに、試料作製 2 か月後に 3 缶のオカダ酸濃度を測定した。分析は一般社団法人青森県薬剤師会衛生検査センターで実施した。オカダ酸測定法を以下に示す。

装置 : LC-MS/MS Waters 社製 Xevo TQ(R-006-03)

カラム ODS

測定質量数 : 803.5 255.0

測定溶液作製 : 試料 2 g から 90 %メタノールでオカダ酸を抽出し、2.5 M 水酸化ナトリウムを加え 76 で加水分解

した。加水分解後の溶液を ODS カートリッジカラムにより精製し、LC-MS/MS により定量した。

パイロットスタディ

国内の試験所から参加者を募集し、二枚貝中オカダ酸分析技能試験のパイロットスタディを実施した。参加試験所にはそれぞれ試料 1 個を、冷蔵宅配便により送付した。また、希望する試験所にはオカダ酸及びジノフィシストキシン-I の標準品を送付した。分析回数は 1 回とした。同時に使用した分析法の概略も報告することとした。

C. 結果及び考察

オカダ酸分析の性能確認

国立研究開発法人産業技術総合研究所計量標準総合センターの認証標準物質 CRM-7520-a 3 試料を分析した。結果は、オカダ酸が 0.201 mg/kg、0.202 mg/kg、0.202 mg/kg、ジノフィシストキシン-I が 0.340 mg/kg、0.348 mg/kg、0.349 mg/kg、であった。本認証標準物質の拡張不確かさを含めた認証値は、オカダ酸が 0.205 ± 0.061 mg/kg (0.144 mg/kg ~ 0.266 mg/kg)、ジノフィシストキシン-I が 0.45 ± 0.11 mg/kg (0.34 mg/kg ~ 0.56 mg/kg) であり、定量結果は認証値の範囲にあった。分析結果平均の認証値に対する比は、オカダ酸が 0.983、ジノフィシストキシン-I は

0.768であった。

また、後述する均質性試験結果から推定されたオカダ酸分析の併行精度は RSD として 1.7% であることが確認された。試料にはジノフィシストキシン-I を含んでいないため、均質性試験結果からは精度を推定できず、認証試料分析は回数不足のため、併行精度を確認することはできなかった。

試料の均質性評価

作製した試料からランダムに 10 缶を抜き取り、2 回分析した結果を Table 1 に示す。総平均は 0.146 mg/kg であった。この結果を分散分析し、繰り返しの分散と試料間の分散を求め、それぞれから標準偏差を計算した。繰り返し分析の標準偏差は、0.0024 mg/kg であり、相対標準偏差としては 1.7% であった。試料間の標準偏差は 0.0046 mg/kg であった。

The International Harmonized Protocol for the Proficiency Testing of Analytical Chemistry Laboratories¹⁾ に示されている Recommendation 7 及び 8 により評価を行った。Recommendation 7 は、均質性試験に使用された分析法の精度と試料内の均質性の評価であり、繰返しの標準偏差 s_{an} が Horwitz 式の Thompson 修正式²⁾ (以下 Horwitz 式) から予測される室間精度 $\sigma_p \times 0.5$ 以下であれば、妥当と評価される。試料濃度である 0.146 mg/kg から Horwitz 式を用いて推定した σ_p は 0.0312 mg/kg であった。 s_{an} は 0.0024 mg/kg であ

り、条件を満たしたことから、試料内の均質性と分析の繰り返し性能は妥当と評価した。

Recommendation 8は試料間の均質性の評価である。試料数10、繰り返し分析数2であれば、試料間の分散を s_{sam}^2 、 $\sigma_{all} = 0.3 \times \sigma_p$ とすると、

$$s_{sam}^2 < 1.88 \times \sigma_{all}^2 + 1.01 \times s_{an}^2$$

を満たせば試料は均質と判断される。式の左辺は0.000021、右辺は0.00017であり式が成立したため、試料は技能試験に適切な均質性を有すると評価した。

試料を121 で15分間加熱した後の、オカダ酸濃度は0.142 mg/kg及び0.145 mg/kgであった。この結果から、試料中のオカダ酸は常温で一年間程度安定と考えられた。確認のため、試料作製の2か月後に試料中のオカダ酸の測定を行った。3缶を測定した結果は、0.144 mg/kg、0.139 mg/kg、0.148 mg/kg (平均0.144 mg/kg)であった。均質性評価時の濃度(平均0.146 mg/kg)と有意の差は認められず、試料は安定と判断した。

技能試験パイロットスタディ

28か所の試験所から参加の申し込みがあった。2か所が国の機関、17か所が地方自治体の衛生研究所、9か所が登録検査機関であった。各試験所に試料1缶を送付した。分析方法は、各試験所が日常的に行っている方法とした。報告〆切までに24試験所から報告があり、その後1か月の間

に3か所から結果が報告され、報告を行った試験所数は27となった。参加試験所から報告されたオカダ酸濃度のヒストグラムをFig.1に示す。オカダ酸群の分析法では、ジノフィシストキシン-Iも測定されるが、今回は試料に添加していないため、技能試験における評価対象とはしなかった。

評価方法

参加者数が少数の場合には、通常 of 技能試験で用いられている、参加者の報告値から計算した平均値と標準偏差に基づくz-スコアによる評価に変わる方法として、IUPAC/CITACガイド “Selection and use of proficiency testing schemes for a limited number of participants -chemical analytical laboratories”³⁾ が示されている。以下、このガイドの概要を示す。

IUPAC/CITACガイド概要

参加者が少数(N<30)の場合には、

1. 報告値から計算する付与値と標準偏差の統計的信頼性が低い。
2. N<20のとき、ロバスト統計は通常推奨されない。
3. 外れ値検定の検出力は低い。

といった問題が生じる。これらの問題に

対する対応策として、技能の評価に必要なパラメータを報告値から計算せず、試料の付与値、技能試験の目的に適合した標準偏差を用いることが推奨される。

試料の付与値の決め方としては以下の方法が考えられる

1. 認証標準物質を参加機関に非明示で配付し、認証値を付与値に用いる。
2. 認証標準物質の配付が現実的でない場合は、認証標準物質にトレーサブルな in-house 標準物質（管理試料）を開発して参加機関に非明示で配付し、管理試料の付与値を用いる。
3. 利用可能な認証標準物質がない場合は、in-house 標準物質（管理試料）を開発して参加機関に非明示で配付し、管理試料の付与値を用いる。

技能試験の目的に適合した標準偏差 σ_{ffp} の決め方として、以下の方法が考えられる。

1. 国際規格等で決められた不確かさを用いる。
2. 規制濃度 ML (Maximum Limit) の 1/2 を用いる。
3. Horwitz の式による室間再現標準偏差の予測値を用いる。ただし、参加機関は 1 試料あたり 1 回分析することを前提とする。
4. 予備試験等の結果を参考に専門家集団が決めた値を用いる。

技能の評価指標は z-スコア、あるいはスコア又は En 数とする。

z-スコアは下式で計算され、 $-2 < z$ -スコア < 2 を許容の範囲とする。

$$z_i = \frac{c_i - c_{ass}}{\sigma_{ffp}}$$

c_i は参加機関の報告値である。 c_{ass} は認証標準物質の認証値又は管理試料の付与値を用いる。 σ_{ffp} は技能試験の目的に適合した標準偏差で、報告値のデータを用いずに決める。また、付与値の不確かさ u_{ass} は無視できる大きさであることが求められている。 $u_{ass}^2 < 0.1\sigma_{ffp}^2$

スコアは下式で計算され、 $-1 < \text{スコア} < 2$ を許容の範囲とする。

$$\xi_i = \frac{c_i - c_{ass}}{\sqrt{u(c_i)^2 + u_{ass}^2}}$$

$u(c_i)$ は参加機関の報告値の不確かさ、 u_{ass} は付与値の不確かさである。

En 数は下式で計算され、 $-1 < \text{En} < 1$ を許容の範囲とする。

$$E_n = \frac{c_i - c_{ass}}{\sqrt{U(c_i)^2 + U_{ass}^2}}$$

$U(c_i)$ は参加機関の報告値の拡張不確かさ、 U_{ass} は付与値の拡張不確かさである。

本研究では参加者の報告値に不確かさが付与されていないことから、z-スコアによって評価することとした。

参加試験所の評価

参加試験所からの報告値から平均、標準偏差、ロバスト平均、ロバスト標準偏差を計算した。ロバスト平均および標準偏差の計算はalgorithm A⁴⁾を用いた。平均値は0.126 mg/kg、ロバスト平均は0.127 mg/kg、標準偏差は0.026 mg/kg、ロバスト標準偏差は0.028 mg/kgであった。通常の統計量とロバストな統計量はほぼ同じ値であった。報告値のヒストグラムには、外れ値と考えられるような離れた値が認められないことから、この結果は当然と考えられる。

認証標準物質CRM-7520-aの結果は、オカダ酸が0.201 mg/kg、0.202 mg/kg、0.202 mg/kgで、認証範囲(0.205 ± 0.061 mg/kg)内であった。このことから、この分析法の真度は98%程度と考えられる。従って、認証物質と併行して実施した3試料の分析結果の平均0.144 mg/kgは、試料の付与値として適切と考えられた。試料数が限られていたため、推奨される数での分析ができず、付与値の不確かさを付与することはできなかった。報告値の平均は、付与値とした値より12%程度小さくなった。

Horwitz式により室間標準偏差は0.031 mg/kgと予測された。この値は、報告値の標準偏差あるいはロバスト標準偏差よりやや大きい値となった。

参加者の技能の評価は、試料の付与値である0.144 mg/kgと、はHorwitz式から

求めた室間の標準偏差0.031 mg/kgとを用いて計算したz-スコアによることとした。計算したz-スコアを報告値と共にTable 2に示す。

z-スコアの範囲は-2.37 ~ 0.45で、-3以下あるいは3以上はなかった。z-スコアが-3から-2の範囲となった試験所は1か所で、27試験所中26試験所が-2 < z-スコア < 2の範囲にあった。

D. 考察

技能試験参加試験所の評価

結果において述べたように、このオカダ酸分析技能試験では、z-スコアの計算に、試料の付与値とHorwitz式から予測される室間精度を用いた。一方、IUPAC/CITACガイドでは、参加者が少数(N<30)の場合には信頼性が低いとしながらも、N<20のとき、ロバスト統計は通常推奨されないと記載されており、今回の技能試験の参加試験所数である27において、通常のロバスト統計量の使用も可能と考えられる。

Fig.2には、試料の付与値とHorwitz式から予測される室間精度から計算したz-スコア(A)と、ロバスト統計量から計算したz-スコア(B)を示す。ロバスト統計量から計算したz-スコアの範囲は、-1.94 ~ 1.17で、参加試験所全てが-2 < z-スコア < 2の範囲にあった。

z-スコア=0の位置は、(A)が全体の中心

よりも右側に位置しているが、(B)のロバスト統計量から計算した場合にはほぼ中央にあった。これは、ロバスト平均が試料の付与値より0.02 mg/kg小さかったためである。

Fig.1のヒストグラムでは、報告値全体が1つの正規分布に従っておらず、高値と低値の2つのグループに分かれている。この状況で正規分布を前提としたロバスト統計量から計算したz-スコアによる評価は、妥当ではないと考えられる。試料の付与値はヒストグラムの中央ではなく、高値側から2番目のカラムに相当する位置にあった。このため、z-スコアの多くが負の値となった。

オカダ酸を含む下痢性貝毒の規制は、平成27年3月から、マウス法による0.05 MU/gから機器分析法によるオカダ酸当量0.16 mg/kgに変更された。この時に、機器分析法が導入され、分析法の性能基準と操作例が通知された。従って、わが国におけるオカダ酸の機器分析の実施経験は比較的短く、未だ習熟していないために付与値よりも低い値の報告が多くなった可能性がある。

試験所数が少ないことに加えて、経験が十分ではない分析においては、参加者報告値から求めた統計量による評価が必ずしも妥当とはいえず、可能であればトレーサブルな値を試料に付与し、これを用いることが重要と考えられる。

分析法の影響

参加試験所からは、分析結果と共に使用した分析結果が報告された。大部分の試験所が、下痢性貝毒分析の通知に記載された、

1. メタノール-90%メタノールによる抽出
2. 加水分解
3. 脱脂
4. ミニカラム精製
5. LC-MS/MSによる定量

からなる分析を実施していたが、脱脂処理は12験所、カラム精製は5験所が実施していなかった。脱脂処理とカラム精製の両者を実施していない試験所は3か所あったが、z-スコアは-1.81、-0.77、-0.19で、特に高い値あるいは低い値になる傾向は認められなかった。また、TOF/MSを使用した試験所が1か所あった。

E. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

．実際に動物薬を投与した畜肉を試料として用いる技能試験のための分析法の

確立

B. 研究方法

技能試験の対象とする化合物の選定

技能試験のための基材として検査数の多いブタ肉を選択した。ブタに投与する動物用医薬品として、使用頻度の高いセフチオフル及びエンロフロキサシンを選択した。

セフチオフル分析法

試薬

セフチオフル塩酸塩標準品は和光純薬工業(株)製を使用した。

アセトニトリル、メタノールはHPLC用、水酸化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸一カリウム、四ほう酸ナトリウム十水和物は特級試薬を使用した。ヨードアセトアミドは和光純薬工業(株)製、ジエリスリトールは東京化成工業(株)製、ギ酸は和光純薬工業(株)製LC/MS用を使用した。オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラムはWaters製Sep-Pak Plus C18 360mg)を使用した。

セフチオフル標準液：セフチオフル塩酸塩標準品13.0 mgをメタノール100 mLに溶解しセフチオフル標準原液とした(デスフロイルセフチオフルとして100 µg/mL)。標準原液を水で希釈し、添加用標準溶液10 µg/mLおよび試験用標準溶液0.05- 5 µg/mLを調製した。

リン酸緩衝液 (pH7)：リン酸一カリウム

1.36 g、0.2M水酸化ナトリウム29.5 mLを水に溶かして200 mLとした。

ジエリスリトール・ホウ酸緩衝液：塩化カリウム3.7 g、ジチオエリスリトール4.0 g及び四ほう酸ナトリウム十水和物19.0 gを水1000 mLに溶かした。

ヨウ化アセトアミド・リン酸緩衝液：ヨードアセトアミド7.0 gをリン酸緩衝液 (pH7) 50 mLに溶かした。

装置

ホモジナイザーは(株)セントラル貿易製、遠心分離機は(株)クボタ製作所製を使用した。

高速液体クロマトグラフは島津製作所製 Nexera X2を、質量分析計はSCIEX製 SCIEX TQ-6500を使用した。測定条件を以下に示す。

カラム：ACQUITY UPLC BEH C18、2.1×100 mm、1.7 µm(Waters)

移動相：移動相A；0.1%ギ酸と移動相B；0.1%ギ酸アセトニトリルによるグラジエント

注入量：1 µL

カラム温度：40

質量分析測定モード：多重反応モニタリング法(MRM)

イオン化モード：エレクトロスプレーイオン化法(ESI+)

モニターイオン： m/z 487 125

試験溶液の調製：

(a) デスフロイル化

試料5.00 gにジチオエリスリトール・ホウ酸緩衝液70 mLを加え、ホモジナイズした後、毎分3,000回転で10 分間遠心分離を行い、上澄液3 mLを採取し、50 の水浴中で15分間振とうした。ヨウ化アセトアミド・リン酸緩衝液0.6 mLを加え、振り混ぜた後、室温で30分間静置後、4 に冷却し、毎分3,000回転で10 分間遠心分離を行い、上澄液を 4 とした。

(b) 精製法

オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラムにメタノール5 mL及びリン酸緩衝液 (pH7) 5 mLを順次注入し、流出液は捨てた。このカラムに (a) デスフロイル化で得られた溶液を注入した後、リン酸緩衝液 (pH7) 5 mLおよび水5 mLを注入し流出液は捨てた。次いで、メタノール及び水の混液 (2:8) 5 mLを注入し、流出液を採取し、メタノール及び水の混液 (2:8) を加えて10 mLに定容し試験溶液とした。

検量線用溶液作製：

各濃度のセフチオフル標準液を0.2 mL採取し、ジエリスリトール・ホウ酸緩衝液3 mLを加え、50 の水浴中で15分間振とうした後、試料溶液の調製法に従って、デスフロイル化および精製を行い、検量線作成用標準溶液1- 100 ng/mLを作製した。

エンロフロキサシン分析法

エンロフロキサシン標準品及びシプロフロキサシン塩酸塩一水和物標準品は和光純薬工業(株)を使用した。

PL動物用医薬品サロゲート混合標準溶液は林純薬工業(株)製を使用した。

アセトニトリルは残留農薬試験用及びHPLC用を使用した。メタノールはHPLC用を使用した。ヘキサン及び無水硫酸ナトリウムは残留農薬試験用を、ギ酸はLC/MS用を、N,N-ジメチルホルムアミドは特級を使用した。

オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラムはWaters製Sep-Pak Plus C18 360mg)を使用した。

エンロフロキサシン標準原液：エンロフロキサシン標準品10 mgを少量のN,N-ジメチルホルムアミドに溶解後、メタノールで100 mLに定容した(エンロフロキサシンとして100 $\mu\text{g/mL}$)。

シプロフロキサシン標準原液：シプロフロキサシン塩酸塩一水和物標準品11.6 mgを少量のN,N-ジメチルホルムアミドに溶解後、メタノールで100 mLに定容した (シプロフロキサシンとして100 $\mu\text{g/mL}$)。

添加用標準溶液：エンロフロキサシン標準原液またはシプロフロキサシン標準原液をアセトニトリル及び水の混液 (1:3) を用いて希釈し、添加用標準溶液10 $\mu\text{g/mL}$ とした。

内部標準溶液：PL動物用医薬品サロゲート混合標準溶液 をアセトニトリル及び

水の混液(1:3)を用いて希釈し、内部標準液(10 ng/mL)及び添加用内部標準溶液(0.4 µg/mL)とした。

検量線作成用標準溶液：エンロフロキサシン添加用標準溶液またはシプロフロキサシン添加用標準溶液に、内部標準溶液0.5 mLを加え、アセトニトリル及び水の混液(1:3)を用いて10 mLとし、検量線作成用標準溶液0.125 - 125 ng/mL(内部標準0.5 ng/mL含有)とした。

装置

ホモジナイザーは(株)セントラル貿易製、遠心分離機は(株)クボタ製作所製を使用した。

高速液体クロマトグラフは島津製作所製 Nexera X2を、質量分析計はSCIEX製 SCIEX TQ-6500を使用した。測定条件を以下に示す。

カラム：ACQUITY UPLC BEH C18、2.1×100 mm、1.7 µm(Waters)

移動相：移動相A；0.1%ギ酸と移動相B；0.1%ギ酸アセトニトリルのグラジエント

注入量：2 µL

カラム温度：40

質量分析測定モード：多重反応モニタリング法(MRM)

イオン化モード：エレクトロスプレーイオン化法(ESI+)

モニターイオン：エンロフロキサシン m/z

360 316、シプロフロキサシン m/z
332 288、エンロフロキサシン-d8
 m/z 368 324、シプロフロキサシン-d8
 m/z 340 296 m/z

試験溶液の調製： 試料5.00 gを量り、添加用内部標準溶液0.25 mLを添加した後、アセトニトリル20 mL、アセトニトリル飽和ヘキサン20 mL、無水硫酸ナトリウム10 gを加え、ホモジナイズした。これを毎分3,000回転で5分間遠心分離し、有機層を採取した。得られた有機層からアセトニトリル層を分取した。遠心分離した沈殿物に残ったn-ヘキサン層を加え、さらにアセトニトリル20 mLを加えて激しく振り混ぜた後、毎分3,000回転で5分間遠心分離し、有機層を採取した。得られた有機層からアセトニトリル層を分取し先のアセトニトリル層と合わせ、アセトニトリルで50 mLに定容した。定容した溶液0.25 mLに蒸留水を加えて1 mLとし、アセトニトリル飽和ヘキサン0.5 mLを積層して振り混ぜた後、毎分3,000回転で5分間遠心分離した。アセトニトリル-水層を試験溶液とした。

セフチオフル分析法の性能確認

豚肉試料5 gにセフチオフル標準溶液10 µg/mLを0.5 mL(1 µg/g相当)添加し、2回併行分析を5日間実施した。

エンロフロキサシン分析法の性能確認

豚肉試料5 gにエンロフロキサシン標準溶液10 µg/mL及びシプロフロキサシン標準溶液10 µg/mLをそれぞれ0.5 mL (1 µg/g相当) 添加し、2回併行分析を5日間実施した。

C. 結果と考察

分析法性能確認結果

検量線

セフチオフル検量線作成用標準溶液0-10 ng/mLの7濃度及び2.0-40 ng/mLの5濃度を測定し、得られた応答値から検量線を作成した。検量線の相関係数 (r^2) は0.995以上であった。前者の検量線は未添加試料の測定に、後者は添加試料の測定に使用した。

エンロフロキサシン検量線作成用標準溶液0.125- 5.0 ng/mLの6濃度及び2.5-125 ng/mLの6濃度を測定し、得られたエンロフロキサシン又はシプロキサシン応答値と内部標準の応答値の比から検量線を作成した。検量線の相関係数 (r^2) は0.995以上であった。前者の検量線は未添加試料の測定に、後者は添加試料の測定に使用した。

添加試料の分析結果

セフチオフル分析法の性能確認で得られた分析結果をTable 3に、エンロフロキサシンの分析法の性能確認で得られた分

析結果をTable 4に示す。

添加試料による真度と精度の確認

セフチオフル分析法の性能確認結果及びエンロフロキサシン分析法の性能確認結果の総平均と添加量に対する比を真度とした。また、一元配置分散分析を行い、併行精度と室内精度を推定した。結果をTable 5に示す。

これらの分析法の使用目的は、技能試験試料の均質性の確認であることから、併行精度を評価した。セフチオフル分析の併行精度は6.2%であった。セフチオフル添加量から、Horwitz式により予想される室間精度はRSDとして16%である。得られた併行精度6.2%はこの1/2以下であり、試料の均質性確認に使用可能と判断された。シプロフロキサシン及びエンロフロキサシン分析の併行精度は5.5%及び5.1%であり、添加量から予測される室間精度は22%であることから、これらの分析も試料の均質性確認に使用可能と判断された。

セフチオフル分析法の真度は87.7%、シプロフロキサシンとエンロフロキサシン分析法の真度は77.8%及び77.5%であり、試料の付与値を決定するための性能としては不十分と判断された。

E. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

参考文献

- 1) Thompson M, Ellison L. R., Wood R, Pure Appl. Chem., 78, 145-196, 2006
- 2) Thompson M., Analyst (Lond.), 125, 385-386, 2000
- 3) Kuselman I, Fajgelj A, Pure Appl. Chem., 82, 1099-1135, 2010
- 4) ISO 13528 Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison, 2016

Table 1 オカダ酸分析技能試験試料の均質性評価

試料番号	オカダ酸濃度 mg/kg	
	1	2
1709-05	0.149	0.141
1709-14	0.143	0.142
1709-19	0.142	0.144
1709-20	0.146	0.138
1709-21	0.137	0.138
1709-24	0.148	0.153
1709-28	0.148	0.150
1709-31	0.149	0.149
1709-37	0.155	0.153
1709-44	0.150	0.146

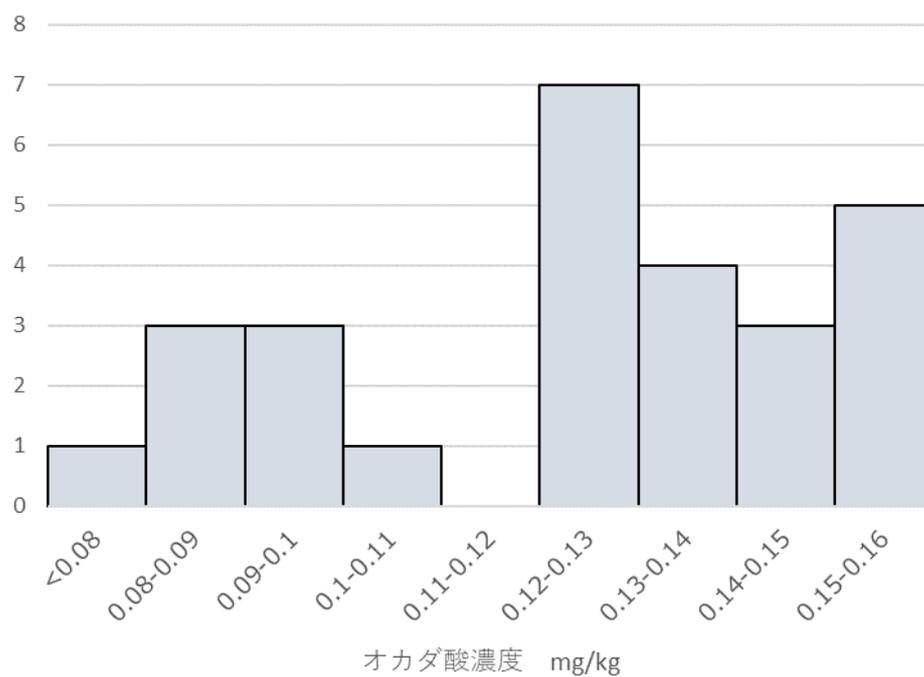


Fig.1 オカダ酸分析結果のヒストグラム

Table 2 参加試験所から報告されたオカダ酸濃度と z-スコア

No	オカダ酸濃度 mg/kg	z-スコア
1	0.140	-0.19
2	0.154	0.26
3	0.092	-1.73
4	0.150	0.13
5	0.160	0.45
6	0.130	-0.52
7	0.130	-0.52
8	0.093	-1.70
9	0.090	-1.81
10	0.130	-0.52
11	0.140	-0.19
12	0.127	-0.61
13	0.131	-0.48
14	0.151	0.16
15	0.072	-2.37
16	0.150	0.13
17	0.122	-0.77
18	0.101	-1.45
19	0.100	-1.48
20	0.130	-0.52
21	0.090	-1.81
22	0.140	-0.19
23	0.155	0.29
25	0.150	0.13
26	0.090	-1.81
27	0.130	-0.52
28	0.160	0.45

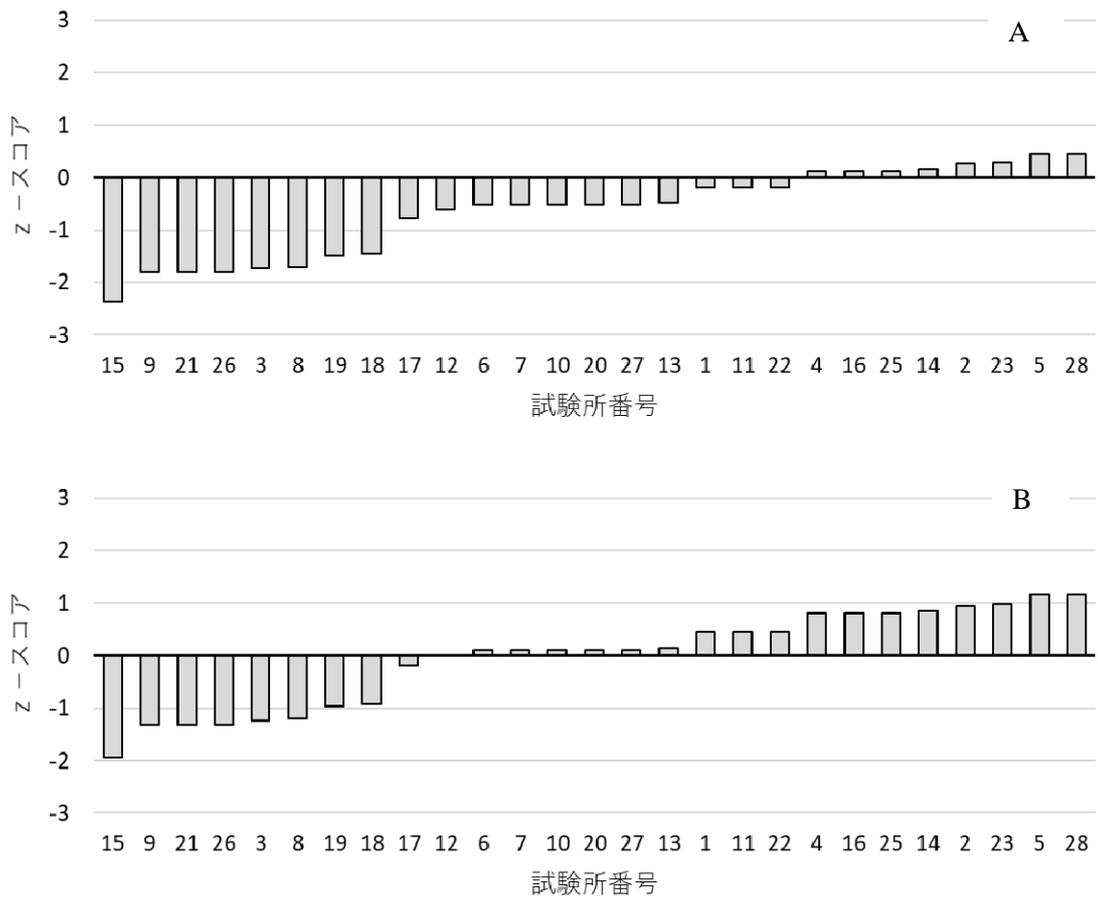


Fig. 2 試料の付与値と Horwitz 式から予測される空間精度から計算した z-スコア(A)と、ロバスト統計量から計算した z-スコア(B)

Table 3 セフチオフル分析法の性能確認で得られた分析結果

化合物名	試行	試料中濃度 (µg/g)				
		1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
セフチオフル	1	0.7755	0.8745	0.9838	0.9140	0.8989
	2	0.7218	0.7490	1.0780	0.8733	0.9061

Table 4 エンロフロキサシン分析法の性能確認で得られた分析結果

化合物名	試行	試料中濃度 (µg/g)				
		1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
シプロフロキサシン	1	0.03846	0.03676	0.04006	0.03903	0.04211
	2	0.03671	0.03574	0.03901	0.04083	0.04039
エンロフロキサシン	1	0.03786	0.03569	0.04213	0.03938	0.03743
	2	0.04006	0.03915	0.04042	0.03870	0.03655

Table 5 セフチオフル分析法及びエンロフロキサシン分析法の性能確認結果

化合物名	添加濃度 µg/g	分析結果平均 µg/g	真度 %	併行精度		室内精度	
				標準偏差 µg/g	相対標準偏差 %	標準偏差 µg/g	相対標準偏差 %
セフチオフル	1	0.877	87.7	0.054	6.2	0.11	13
シプロフロキサシン	0.05	0.0389	77.8	0.0011	2.7	0.0021	5.5
エンロフロキサシン	0.05	0.0387	77.5	0.0014	3.7	0.0020	5.1

平成 29 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

新規技能試験プログラム用試料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	井部 明広	実践女子大学生生活科学部
研究協力者	荒川 史博	日本ハム株式会社中央研究所

研究要旨

厚生労働省は、食品の安全の担保と品質の向上に加えて食品による健康危害リスクを管理することを目的に、有害物質等の上限濃度を規定した食品規格を策定し、その実効のために検査を実施している。多くの検査においては、有害物質の定量結果を規格に定められた値（基準値）と比較することによって、検査対象となった食品ロットの適合を判定している。従って、誤った判定を避けるためには、検査に携わる試験所が正しい分析結果を得ることが必要である。消費者からの検査への信頼性を確保するため、また国際的な食品の輸出入にあっては、検査の結果が正しいことを示すためには、分析結果の品質保証が必須である。

試験所間比較による技能試験は、分析結果の品質保証において必須である。それぞれの試験所が実施する試験のアナライトと食品の組合せによる技能試験に参加できることが理想であるが、現実には、限られた組合せの技能試験スキームが提供されているに過ぎない。新規技能試験プログラムの開発を困難にしている大きな要因は、技能試験での使用に耐えうる均質性と安定性を備えた試料開発の困難さが挙げられる。また、分析を実施している試験所が少なく、参加者数が限られると予想される場合には、通常の評価方法が適用できないことも新規技能試験プログラム開発を困難にしている。

本分担課題では、実際の汚染試料を模した技能試験用試料の開発をすることで、より実践的な技能試験プログラムが行えることを目的とした。課題 4 の技能試験プログラムの開発と協力して、本年度は、新たに基準値が設定された二枚貝中の下痢性貝毒であるオカダ酸群の技能試験用試料の開発を行った。また、次年度に実際に動物用医薬品を投

与した畜肉の技能試験を実施できるように、薬剤の選択や屠殺までの時間等、試料開発に必要な条件の検討に着手した。

A. 研究目的

厚生労働省は、食品の安全の担保と向上に加えて食品による健康危害リスクを管理することを目的に、有害物質等の上限濃度を規定した食品規格を策定し、その実効のために検査を実施している。多くの検査においては、有害物質の定量結果を規格に定められた値（基準値）と比較することによって、検査対象となった食品ロットの適合を判定している。従って、誤った判定を避けるためには、検査に携わる試験所が正しい分析結果を得ることが必要である。消費者からの検査への信頼性を確保するため、また国際的な食品の輸出入にあっては、検査の結果が正しいことを示すためには、分析結果の品質保証が必須である。

分析結果の品質保証では、妥当性を確認（validation）した分析法を採用すること、それが正しく実施できることを確認（verification）すること、試験に関わる手順の文書化、手順通りに行われたことの確認と記録が必要である。これらの結果として、分析結果が一定の範囲に納まるような管理状態を達成する。さらに管理状態にあることは、内部品質管理によって確認され

る。これらは試験所内において実施されるが、分析結果の妥当性を客観的に評価するためには、試験所間比較による技能試験への参加が必須である。

技能試験スキームの計画では、技能試験の対象となるアナライト、食品だけではなく、予想される参加者数、技能試験試料の作製法、試料の均質性および安定性、参加試験所の報告結果処理に使用する統計方法とパフォーマンス評価方法を考慮しなくてはならない。それぞれの試験所が実施する試験のアナライトと食品の組合せによる技能試験に参加できることが理想であるが、現実には、限られた組合せの技能試験スキームが提供されているに過ぎない。

新規技能試験プログラムの開発を困難にしている大きな要因は、技能試験での使用に耐えうる均質性と安定性を備えた試料開発の困難さが挙げられる。

本分担課題では、本研究で実施されている課題「新規技能試験プログラム開発及び統計学的評価に関する研究」と連携して、新規技能試験を行うに際し、必要な試験試料の開発を行うことを目的とした。

最初のパイロットスタディは、平成27年3月に機器分析が導入され新たな

基準値が設定された、二枚貝中の下痢性貝毒が計画されているので、市販のホタテガイむき身に下痢性貝毒であるオカダ酸を添加し、長期間常温で保管可能な試料の開発を行った。また、次年度に、実際に動物用医薬品を投与した動物の筋肉から調製した試料を用いた技能試験のパイロットスタディを行えるよう、投与する薬剤の選択、投与後屠殺までの時間および試料均質化の検討を行った。以下、これら 2 つの内容を分けて報告する。

二枚貝中オカダ酸群分析技能試験のパイロットスタディに供する試料開発

B. 研究方法

試料作製

技能試験に供する試料に求められる要件は、均質性に加えて長期の安定性、望ましくは常温での保管・管理が可能な事である。従って、本研究では少なくとも 1 年間常温で保管できる試料の開発を行った。

オカダ酸の熱安定性試験

高圧化におけるオカダ酸の熱安定性を確認するために、121 で 5 分、10 分、15 分間加熱を行い加熱履歴によってオカダ酸がどのような挙動を示すのか、確認を行った。オカダ酸群により自然汚染した貝の入手が困難であったため、試料の作製には市販されているホタテガイむき身（全体）とオカダ酸

（和光純薬工業株式会社製（code No. 158-03273））を用いた。冷凍状態のホタテガイむき身 1059.7g をサイレントカッター（KILIA 社製）にて粗く粉碎し、そこにあらかじめ 1 mL のメタノールに溶解したオカダ酸 200 g を添加し、サイレントカッターを用いて均質化処理を行った。均質化した試料を平 3 号缶に約 85g ずつ小分けし、ミニシーマ MS4S（木村エンジニアリング株式会社製）を用いて製缶した。製缶した缶詰を熱水循環式レトルト殺菌装置 UHR-W70（藤森工業株式会社製）を用いて、121 で 5 分、10 分、15 分間加熱殺菌を行った。

試料中のオカダ酸の測定

5 分、10 分、15 分間それぞれの加熱時間で 2 缶ずつオカダ酸濃度を測定した。オカダ酸測定法を以下に示す。

装置：LC-MS/MS Waters 社製 Xevo TQ(R-006-03)

カラム：ODS

測定質量数：803.5 255.0

測定溶液作製：試料 2g から 90 %メタノールでオカダ酸を抽出し、2.5 M 水酸化ナトリウムを加え 76 で加水分解した。加水分解後の溶液を ODS カートリッジカラムにより精製し、LC-MS/MS により定量した。

分析は一般社団法人青森県薬剤師会衛生検査センターで実施した。

パイロットスタディ用試料の作製

均質性評価、安定性評価、パイロットスタディ 3 つの用途に用いるため試料の作製は 40 缶を目途とした。予備検討の結果より、加熱時間は 15 分間とした。予備試験用試料と同様に試料の作製には市販されているホタテガイむき身（全体）とオカダ酸（和光純薬工業株式会社製（code No. 158-03273））を用いた。冷凍状態のホタテガイむき身 5167.0g をサイレントカッター（KILIA 社製）にて粗く粉碎し、そこにあらかじめ 5 mL のメタノールに溶解したオカダ酸 1000 □g を添加し、サイレントカッターを用いて均質化処理を行った。均質化した試料を平 3 号缶に約 85g ずつ小分けし、ミニシーマ MS4S（木村エンジニアリング株式会社製）を用いて製缶した。製缶した缶詰をレトルト殺菌装置 UHR-W70（藤森工業株式会社製）を用いて、121 で 15 分間加熱殺菌を行った。得られた試料は 50 缶であった。試料の均質性の確認は、本研究の分担課題である「新規技能試験プログラムの開発及び統計学的評価に関する研究」により行われた。

均質性評価の概略

作製した 50 缶の試料からランダムに 10 缶を抜き取り、それぞれの内容物を均質化し、2 試験試料を採取し、オカダ酸濃度を測定した。

安定性試験は、試料作製 1 か月後、3 か月後に 2 缶のオカダ酸濃度を測定し、

経時的な変化がないか確認を行った。

パイロットスタディは、本研究の分担課題である「新規技能試験プログラムの開発及び統計学的評価に関する研究」により行われた。

C. 結果及び考察

オカダ酸の熱安定性試験

121 で 5 分、10 分、15 分間加熱した試料中のオカダ酸群の分析をした。分析は各加熱時間において 2 缶、それぞれの内容物を均質化し、1 試験試料を採取し、オカダ酸濃度を測定した。あわせて未加熱の試料を 1 缶分析した結果を表 1 に示す。未加熱試料中のオカダ酸が 0.121 mg/kg、ジノフィシストキシン-I が 0.012 mg/kg であった。5 分加熱時のオカダ酸が 0.149 mg/kg、ジノフィシストキシン-I が 0.013 mg/kg、10 分加熱時のオカダ酸が 0.144 mg/kg、ジノフィシストキシン-I が 0.013 mg/kg、15 分加熱時のオカダ酸が 0.129 mg/kg、ジノフィシストキシン-I が 0.012 mg/kg であった。添加していないジノフィシストキシン-I が検出されたのは、試料作製に用いたホタテガイむき身の自然汚染によるものと考えられた。加熱によりオカダ酸が減少する傾向が確認されたが、15 分間の加熱後も技能試験を実施するにあたり十分な残存が確認されたことから、パイロットスタディ用の試料作製時の加熱条件は 15 分間とした。

試料の安定性評価

作製した試料から、製造後1ヶ月目と3ヶ月目にランダムに2缶を抜き取り、それぞれの内容物を均質化し、2試験試料を採取し、オカダ酸濃度を測定した。均質性評価の結果とともに表 2 に示す。1ヶ月目は0.147 mg/kg、0.147 mg/kg、3ヶ月目は0.152 mg/kg、0.156 mg/kgであった。

D. 考察

パイロットスタディ用試料の作製

パイロットスタディ用試料の作製に際し、オカダ酸の添加濃度は平成27年3月に変更された機器分析法による規制値0.16 mg/kgを目安にした。高圧下での加熱によるオカダ酸群の減少も鑑みて、0.2 mg/kgの濃度で試料配合を行った。予備試験として実施した加熱時間の検討において、15分間の加熱後では配合濃度の64.5%にあたる0.129 mg/kgであった。一方で、同時に試験をした未加熱試料は配合濃度の60.5%にあたる0.121 mg/kgであった。これらから15分間加熱後の試料において配合濃度より低い結果が得られたのは、加熱による減少よりも混合時の作業においてロスしたものと示唆された。パイロットスタディ用の試料作成においては、試料の内在性酵素等による分解にも配慮し、混合時に試料のマトリクスであるホタテガイむき身とアナライトであるオカダ酸の常温での接触時間を短くし、混合後直ぐにレトルト殺菌を行った。

5167.0 gの試料原料から50缶の試料を得、このうちランダムに10缶を抜き取り均質性の評価を実施した。均質性の評価は、本研究の分担課題である「新規技能試験プログラムの開発及び統計学的評価に関する研究」により評価され、技能試験に供するのに適切であると評価された。安定性に関しては、1ヶ月目は0.147 mg/kg、0.147 mg/kg、3ヶ月目は0.152 mg/kg、0.156 mg/kgであった。3ヶ月目の2試料は高い値側に寄っていることが確認されたが、均質性評価時の10試料の2併行試験の総平均0.146 mg/kg ± 0.00491 mg/kgから95%の信頼区間を計算すると0.136 mg/kg ~ 0.156 mg/kgであり、95%の信頼区間内に納まっており、t検定の結果からも有意な変動は確認されなかった。

実際に動物薬を投与した畜肉を試料として用いる技能試験のための試料開発

動物用医薬品、農薬等の有害物質で自然汚染された標準物質は、その性質から開発されているものが少なく、多くの場合試験機関は汚染していないマトリクスにアナライトを添加、混合した試料を用いて試験の精度を担保している。しかし、抽出から測定まで一連の試験の精度を評価するには、添加・混合された標準物質では十分ではない。そこで本分担研究では、実際の農場で使用されている動物用医薬品によって汚染された標準物質の開発を行った。

B. 研究方法

動物用医薬品により汚染された豚肉試料の作製

豚の飼育、屠殺は茨城県内の契約農場へ委託した。投与する動物用医薬品は、通常の飼育に用いているエンロフロキサシン製剤およびセフトフル製剤とした。豚へのエンロフロキサシンの投与用量、用法は体重 1kg に 2.5~5.0 mg、頸部の筋肉内に注射すると定められているので、今回は約 100 kg の豚に対して 300 mg の量を頸部筋肉中に注射した。セフトフルに関しては投与用量、用法は体重 1kg に 1~3 mg、頸部の筋肉内に注射すると定められているので、今回は約 100 kg の豚に対して 200 mg の量を頸部筋肉中に注射した。エンロフロキサシンとセフトフルは 1 頭の個体に対して同時に投与した。

技能試験に適した均質な試料を得るには、薬剤投与からの時間を十分にとり、薬剤を生体中に十分に拡散させる必要がある。一方で、過剰な時間をとると薬剤は代謝・排出され、技能試験に用いる試料を得ることができない。そこで、今回は薬剤投与からの時間が異なる 2 つの区で試験を実施した。投与から屠殺までの時間が約 24 時間の区を試験区 1、約 6 時間の区を試験区 2 とした。研究用に薬剤を投与した豚は休薬期間を遵守せず屠畜をするので、肉

が市場に出回らないよう屠畜場の通常作業が全て終了した後屠畜し、屠体には識別用の札を付し、二頭とも全量を買上げた。

投与した動物用医薬品の各部位への分布および残留量の確認

薬剤投与からの適切な経過時間を検討するために、薬剤投与の 6 時間後に屠殺した試験区 2 の半身から、ウデ、ロース、モモを切り出した（図 1, 2）。切り出した 3 つの部位から約 200g のサンプルリングを 2 ヶ所行い、動物用医薬品の測定を行った。測定対象項目はエンロフロキサシン、セフトフルとし、それぞれの代謝物は含めなかった。測定法を以下に示す。

測定は、公定法である「食品に残留する農薬、飼料添加物又は動物用医薬品の成分である物質の試験法 第 2 章 HPLC による動物用医薬品等の一斉試験法（畜水産物）」に準じた。

試験方法の概略

試料 5.00 g を量り採りアセトニトリル 20 mL、アセトニトリル飽和ヘキサン 20 mL、無水硫酸ナトリウム 10 g を加え、ホモジナイズした。これを毎分 3,000 回転で 5 分間遠心分離し、有機層を採取した。得られた有機層からアセトニトリル層を分取し、残った *n*-ヘキサン層を遠心分離した残留物に加え、さらにアセトニトリル 20 mL を加えて激しく振り混ぜた後、毎分 3,000 回転で 5 分間遠心分離し、有機層を採取した。得られた有機層から

アセトニトリル層を分取し先のアセトニトリル層と合わせ、アセトニトリルで50 mLに定容した。定容した溶液0.5 mLを採取し、蒸留水を加えて1mLに定容し、この溶液にアセトニトリル飽和ヘキサン0.5 mLを積層して振り混ぜた後、毎分3,000回転で5分間遠心分離した。アセトニトリル-水層を試験溶液とし、LC-MS/MSにて測定を行った。本法による定量限界は0.01 ppmであった。

測定は公益社団法人日本食品衛生協会 化学試験部で実施した。

薬剤投与から屠殺までの経過時間および試料の粉碎処理による動物用医薬品の残留確認

均質化した試料を作製するには、生体内中に薬剤を十分に拡散させることに加えて、適切な均質化処理を行う必要がある。長い時間粉碎を行えば均質な試料の調整は可能であるが、過剰な時間をとると試料の均質化の際、内在性酵素等の働きにより、アナライトが分解することが考えられる。従って、技能試験用試料にはできるだけ粉碎の程度が低いものが望まれる。一方で、粉碎の程度が低すぎると試料が十分に均質化されない問題が生じる。そこで粉碎処理によって薬剤がどのような変動をするのか確認した。先の筋肉中の分布を確認した試験においてウデ、ロース、モモへの局在は確認されなかったため、筋繊維が複雑ではないロース

を用いて薬剤投与からの経過時間および粉碎処理による薬剤の残留確認を行った。薬剤投与の24時間後に屠殺した試験区1の半身、6時間後に屠殺した試験区2の半身から、ロース肉を切り出し、切り出したロース肉を20等分し(図3)、奇数の10試料は粉碎せずにそのまま1試料あたり2試験試料採取し動物用医薬品の測定に、偶数はサイレントカッター(KILIA社製)を用いて3分間粉碎したものを10個に小分けしたものを試料とした。試験の総数は、薬剤投与から屠殺までの時間が異なる2つの区、試料粉碎の有り無しの2種と計4つの区分において10試料2試験の80試験を実施した。

エンロフロキサシン及びセフトフルの技能試験のための分析法の開発は、本研究の分担課題である「新規技能試験プログラムの開発及び統計学的評価に関する研究」により行われた。

C. 結果及び考察

投与した動物用医薬品の各部位への分布および残留量の確認

投与した動物用医薬品が豚の筋肉中へどのように分布したかを確認したところ、エンロフロキサシンのウデの値は2.4 mg/kg、2.6 mg/kg、ロースの値は2.6 mg/kg、2.7 mg/kg、モモの値は2.8 mg/kg、2.7 mg/kgであった(表3)。試験数は少ないが、ウデ、ロース、モモの結果から屠殺の約6

時間前に薬剤を投与した試験区2では、薬剤が全身に均等に分布していることが確認された。一方、セフチオフルはすべての部位から検出されなかった。これは投与されたセフチオフルが即時体内で代謝され、代謝産物のデスフロイルセフチオフルの状態で残留しているためと考えられた。

粉碎処理による動物用医薬品の残留確認

薬剤投与からの時間と適切な粉碎条件を検討した結果を表4に示す。薬剤投与後24時間の筋肉においては、粉碎処理の有無に関わらず、セフチオフルは検出されない、もしくはごく微量検出された試料が一部あるのみで均質性の評価までは行えなかった。一方、エンロフロキサシンは投与後24時間の試料においても残留が確認された。その残留量は未粉碎の区で総平均0.152 mg/kg、3分間粉碎の区で総平均0.136 mg/kgであった。薬剤投与後6時間の筋肉においては、未粉碎の区でエンロフロキサシンが総平均2.512 mg/kg、セフチオフルが総平均0.141 mg/kg、3分間粉碎の区ではエンロフロキサシンが総平均2.451 mg/kg、セフチオフルが総平均0.163 mg/kgであった。

各試験区の結果を分散分析し、繰り返し分析の分散と試料間の分散の計算結果を表5に示した。均質性評価に用いた分析法の精度および試料の均質性の評価は、

IUPACにより発表されている The International Harmonized Protocol for the Proficiency Testing of Analytical Chemistry LaboratoriesのRecommendation 7及び8により行った。Recommendation 7は、均質性試験に使用された分析法の精度の評価であり、分析の併行精度 s_{an} がHorwitz式から予測される室間精度 σ_P の0.5倍以下であれば、妥当と評価される。薬剤投与後6時間、試料未粉碎区のセフチオフルのみ分析法は妥当とはならなかった。エンロフロキサシンの分析法はいずれの試料調製区においても条件を満たしており、妥当であると評価した。Recommendation 8による試料間の均質性の評価は、試料数10、繰り返し分析数が2であれば、試料間の分散を s_{sam}^2 、 $\sigma_{all} = 0.3 \times \sigma_p$ とするとき、

$$s_{sam}^2 < 1.88 \times \sigma_{all}^2 + 1.01 \times s_{an}^2$$

を満たすときに試料は均質と判断される。今回の検討では投与後24時間、6時間の区においても3分間粉碎した場合のみ均質と判断され、粉碎試料のみ技能試験に適切と評価された。

D. 考察

豚頸部の筋肉中に投与されたエンロフロキサシンおよびセフチオフルは投与後6時間以内に全身の筋肉中にほぼ均等に行きわたることが確認された。セフチオフルに関しては、投与後6時間の試料からでも、セフチオフルとしては検出されず、代謝物であるデスフロイロセフ

チオフルとしてのみ検出された。これは2015年3月に食品安全委員会から報告されている動物用医薬品評価書に記載されている薬物動態試験の結果と一致した。筋肉への残留量については、3 mg/kgの割合で投与したエンロフロキサシンが6時間後で投与量の82.7%にあたる総平均2.482 mg/kg、24時間後では投与量の約9.6%にあたる総平均0.144 mg/kgであった。2 mg/kgの割合で投与したセフチオフルは6時間後で投与量の約7.6%にあたる総平均0.152 mg/kg、24時間後では検出されなかった。本研究に使用したエンロフロキサシン、セフチオフルの休薬期間はそれぞれ14日間、3日間と定められていることから、残留量については妥当であると考えられる。今年度の結果から、技能試験のパイロットスタディを行うための動物用医薬品の試料としてはエンロフロキサシン、セフチオフルを投与後6時間で屠殺した個体のロース肉を3分間均質化処理したものが最適であると考えられた。

D. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

表 1 オカダ酸群の熱安定性試験

	0min	5min	10min	15min
オカダ酸 (n=1)	0.121	0.155	0.142	0.130
オカダ酸 (n=2)		0.142	0.145	0.128
DTX1 (n=1)	0.012	0.014	0.011	0.012
DTX1 (n=2)		0.012	0.015	0.011

(mg/kg)

DTX-1: ジノフィシストキシシン-I
 時間は121 での加熱時間

表 2 ホタテガイ試料中のオカダ酸の保存安定性

	試料番号	オカダ酸濃度 (mg/kg)	
		1	2
均質性評価時	1709-05	0.149	0.141
	1709-14	0.143	0.142
	1709-19	0.142	0.144
	1709-20	0.146	0.138
	1709-21	0.137	0.138
	1709-24	0.148	0.153
	1709-28	0.148	0.150
	1709-31	0.149	0.149
	1709-37	0.155	0.153
	1709-44	0.150	0.146
作製1ヶ月後	1709-10	0.145	0.149
	1709-36	0.149	0.145
作製3ヶ月後	1709-46	0.146	0.157
	1709-49	0.156	0.156

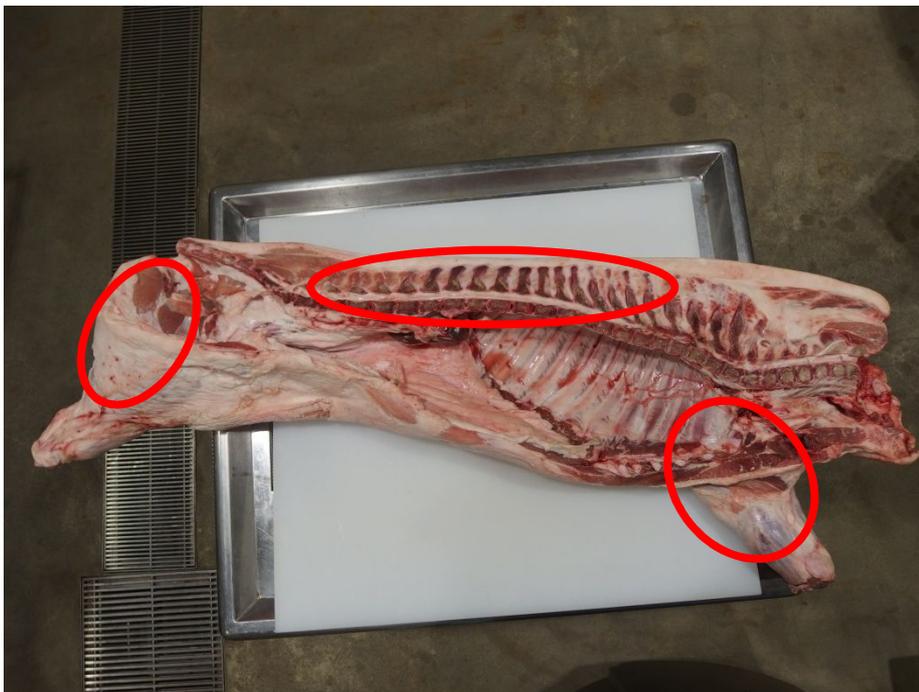


図1 豚半身（赤丸部分の筋肉を取り出す）



図2 豚筋肉（左：ウデ、中：ロース、右：モモ）

表3 動物用医薬品の筋肉中への分布

部位	エンロフロキサシン (mg/kg)		セフトリオール (mg/kg)	
	1	2	1	2
ウデ	2.4	2.6	ND	ND
ロース	2.6	2.7	ND	ND
モモ	2.8	2.7	ND	ND

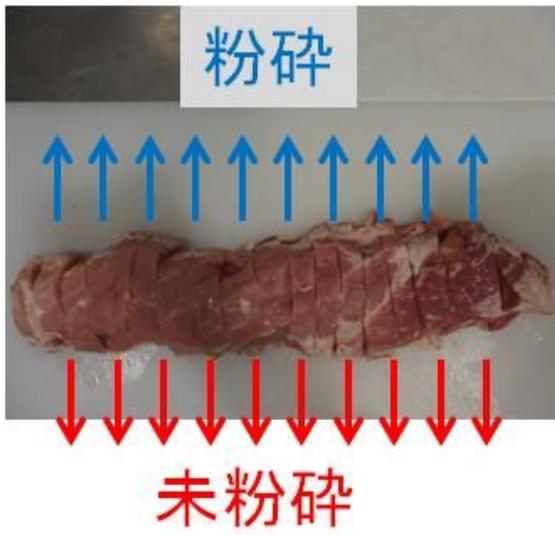


図3 20分割したロース肉

試験項目 試験番号	投与後24時間 未粉砕		投与後24時間 3分間粉砕		投与後6時間 未粉砕		投与後6時間 3分間粉砕	
	エンロフロキサシン 測定1	セフチオアフル 測定2	エンロフロキサシン 測定1	セフチオアフル 測定2	エンロフロキサシン 測定1	セフチオアフル 測定2	エンロフロキサシン 測定1	セフチオアフル 測定2
1	0.126	0.138	0.165	0.145	N.D.	N.D.	2.664	2.442
2	0.122	0.137	0.125	0.150	0.052	N.D.	2.583	2.527
3	0.137	0.107	0.146	0.142	N.D.	N.D.	2.600	2.495
4	0.154	0.144	0.128	0.129	N.D.	N.D.	2.573	2.450
5	0.175	0.178	0.122	0.144	N.D.	N.D.	2.370	2.577
6	0.180	0.171	0.120	0.133	N.D.	N.D.	2.548	2.694
7	0.158	0.152	0.140	0.140	N.D.	N.D.	2.344	2.664
8	0.161	0.155	0.126	0.130	N.D.	N.D.	2.643	2.337
9	0.156	0.187	0.127	0.140	N.D.	N.D.	2.553	2.561
10	0.153	0.143	0.131	0.138	N.D.	N.D.	2.321	2.285

(mg/kg)
N.D.:検出限界以下
検出限界:0.050mg/kg

表4 薬剤投与からの時間および粉砕処理が異なる条件下でのエンロフロキサシン、セフチオアフルの定量結果

試験項目	投与後24時間 未粉砕		投与後24時間 3分間粉砕		投与後6時間 未粉砕		投与後6時間 3分間粉砕	
	エンロフロキサシン	セフチオアフル	エンロフロキサシン	セフチオアフル	エンロフロキサシン	セフチオアフル	エンロフロキサシン	セフチオアフル
S _{am}	0.011384		0.009821		0.130410	0.016592	0.121481	0.008450
S _{sam}	0.017717		0.005134		-	-	0.103873	0.007021
σ _p	0.032285		0.029375		0.349822	0.030289	0.342592	0.034260
0.5×σ _p	0.016143		0.014687		0.174911	0.015145	0.171296	0.017130
σ _{all} (0.3σ)	0.009686		0.008812		0.104946	0.009087	0.102778	0.010278
S _{am2}	0.000314		0.000026		-	-	0.010790	0.000049
F1σ _{all} ² +F2σ _r ²	0.000307		0.000243		0.037883	0.000433	0.034764	0.000271

表5 試料調製条件の違いによる均質性評価

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

誌上発表

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Yarita T., Otake T., Aoyagi Y., Takasaka N., Suzuki T., Watanabe T	Comparison of assigned values from participants' results, spiked concentrations of test samples, and isotope dilution mass spectrometric results in proficiency testing for pesticide residue analysis	<i>Journal of AOAC int.</i>			
			https://doi.org/10.5740/jaoacint.17-0218		

学会発表

発表者氏名	タイトル名	発表学会名	出版年
なし			