

トップダウン方式による測定不確かさ評価方法の比較検討

大坂郁恵 山元梨津子 吉田栄充 石井里枝

Comparative Study of the Top-down Approaches for the Evaluation of Measurement Uncertainty

Ikue Osaka, Ritsuko Yamamoto, Terumitsu Yoshida and Rie Ishii

はじめに

「測定不確かさ」は、得られた値のばらつきを、統計処理により評価した値を指し、国際計量計測用語（いわゆるVIM）¹⁾において「測定の結果に付随した、合理的に測定対象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²⁻³⁾」と定義づけられている。また、測定不確かさの評価は「ISO/IEC 17025（試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項）⁴⁾」におけるプロセスに関する要求事項でもある。

他方、我が国の食品衛生検査は「食品衛生検査施設における検査等の業務管理⁵⁾」及び「登録検査機関における製品検査の業務管理要領⁶⁾」（以下併せて、業務管理要領）において規定されている。業務管理要領はISO/IEC Guide25を基礎としており、測定不確かさの評価については「検討に努めること」と努力事項として記載されている。

近年、我が国の食品衛生検査を国際的に整合させるために、厚生労働科学研究費補助金事業（食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」において、業務管理要領の改定案の検討が行われた。そして、その報告書⁷⁾において、「国際的に整合させる上で基礎とすべき文書としてISO/IEC 17025を特定」し、業務管理要領の改定案の中で、技術上の必要事項として「測定不確かさの評価」が記述されている。すなわち、測定不確かさの評価は、改定後の業務管理要領において必要事項となる可能性がある。

測定不確かさは、「ボトムアップ方式」と「トップダウン方式」が一般的な評価方法である⁸⁻¹⁰⁾。このうち、「ボトムアップ方式」は、分析の工程ごとに不確かさの要因を評価し、積み上げることにより測定不確かさを評価する方法で、要因ごとの単独評価は可能であるものの添加回収試験が困難な放射性物質の検査に用いられている¹¹⁻¹³⁾。しかし、残留農薬や食品添加物など、多くの食品の理化学検査では、対象試料の多様性及び前処理工程の複雑さから、原因となる要因ごとの単独評価が難しく、「ボトムアップ方式」による評価は困難である。

一方の「トップダウン方式」は、再現精度の値等を用いる統計処理により、測定不確かさを評価する方法で、対象試料が多様で前処理工程が複雑な残留農薬、食品添加物及

び重金属等の検査へ適用が可能である¹⁴⁻¹⁶⁾。評価に用いる再現精度には、妥当性評価、技能試験（以下、PT）及び内部品質管理などのデータを用いることが可能であり、多数の算出手順がある。そこで、本検討では、1種類の試験法について5種類の「トップダウン方式」による測定不確かさの評価を行い、算出結果の比較を試みた。

対象および方法

1 評価対象

評価対象は、玄米中のカドミウム試験法¹⁷⁾とした。すなわち、試料を縮分し秤量にて採取し、硝酸を加えてヒートブロックを用いて分解し、秤量にて定容し、イットリウムを内部標準物質として秤量にて希釈し、誘導結合プラズマ質量分析計で測定する試験法とした。

試料は、2016年度玄米中のカドミウム外部精度管理調査余剰サンプル（（一財）食品薬品安全センター製）とした。この試料の添加量である理論値は0.28 µg/g、付与値（PT全体の総平均（以下、総平均）±標準偏差）は0.258084±0.028487 µg/gであった。なお、真の値を知ることはできないため、理論値及び総平均を参照値として用いることとした。

有害物質に関するガイドライン¹⁸⁾に基づき、実施者3名で1日1回（2併行）2日間実施して得た妥当性評価の値を表1に示す。

表1 妥当性評価で得た値

	実施者	測定結果 (µg/g)	
		繰り返し 1	繰り返し 2
1日目	A	0.2696	0.2710
	B	0.2740	0.2601
	C	0.2700	0.2594
2日目	A	0.2636	0.2573
	B	0.2698	0.2691
	C	0.2657	0.2661
測定の平均値 (µg/g)		0.2663	

有害物質に関するガイドラインの目標値では、真度を90～110%、室内精度を15%以下、併行精度を室内精度の目標値以下と定めている。これに対して測定の平均値は0.2663 μg/g、真度は95.1%、室内精度及び併行精度は2.02178%であり、目標値を満たしていた。

2 評価方法

はじめに、測定不確かさへの寄与成分を特定するために、測定結果に影響を及ぼす不確かさ要因の関連図（以下、特性要因図）を作成した。

次に、JIS Z 8404-1¹⁹⁾及びCAC/GL 59-2006「分析結果の不確かさの推定に関するガイドライン」付属文書⁹⁾（以下、CXG 59）を参考に以下の5種類の算出手順を用いて測定不確かさの評価を行った。このうち、(1)、(2)、(4)及び(5)は、標準不確かさ（以下、 u' ）を求め、包含係数 $k=2$ （測定対象量が存在する信頼度が95%となる係数）を乗じた拡張不確かさをMUとした。

定量分析結果は、CAC/GL 54-2004「測定の不確かさに関するガイドライン」²⁰⁾に従い、「 $a \pm 2u' \mu\text{g/g}$ 」と表した。MU及び $2u'$ は、GUM^{2,3)}に従い、有効数字2桁とした。aは妥当性評価で得た測定値の平均値（以下、測定値の平均値）とし、有効桁位は $2u'$ に合わせ小数3位までとした。算出途中の数値は丸めずにそのまま用いたが、桁数の多い数値は小数5位までの表記とした。

(1) 室内精度を使用する方法

JIS Z 8404-1付属書B 実験による不確かさ評価 B2 c)の「変動に起因する標準不確かさは群間分散の推定値に等しい」の記述、及び渡邊の提案²¹⁾を参考に、妥当性評価で得た室内精度（以下、室内精度）を u' とした。

(2) Horwitz の式を使用する方法

CXG 59 5.1の「Horwitz の式を使用したMUの評価」を参考に、室間再現性の相対標準偏差を u' とし、(式1)により算出した。

$$u' = 2^{1-0.5 \log c} \quad (\text{式1})$$

cは測定値の平均値をg/gに換算した値とした。

(3) EU のデフォルト値を使用する方法

CXG59 5.2の「EU のデフォルト値である50%を適用したMUの評価」を参考にMUを算出した。

(4) PT の結果を使用する方法

CXG 59 5.3.1の「試験所内QC及びPTのデータに基づくMUの評価」を参考に、 u' を、(式2)により算出した。

$$u' = \sqrt{u'(\text{RW})^2 + u'(\text{bias})^2} \quad (\text{式2})$$

$u'(\text{RW})$ は、試験所内の再現性の相対標準偏差と記述されているため、室内精度を用いた。一方の $u'(\text{bias})$ は、バイアスによる相対標準不確かさ（以下、バイアス）であり、(式3)により算出した。

$$u'(\text{bias}) = \sqrt{\text{RMS}' \text{ bias}^2 + u'(\text{Cref})^2} \quad (\text{式3})$$

$\text{RMS}' \text{ bias}$ は相対バイアス値の二乗平均平方根であり、(式4)により算出した。

$$\text{RMS}' \text{ bias} = \sqrt{\frac{\sum (\text{bias})^2}{n}} \quad (\text{式4})$$

本算出手順における bias は、PTにおける当所の報告値と総平均の相対的差異とし、(式5)により算出した。nは、PTの参加回数とした。

$$\text{bias} = \frac{\text{総平均} - \text{報告値}}{\text{総平均}} \times 100 \quad (\text{式5})$$

$u'(\text{Cref})$ は、PT試料の付与値の不確かさとし、(式6)により算出した。

$$u'(\text{Cref}) = \frac{S_R}{\sqrt{m}} \quad (\text{式6})$$

S_R はPT試料の平均相対標準偏差であり、(式7)により算出した。mは平均参加試験所数とした。

$$S_R = \frac{\sum \left(\frac{\text{付与値の標準偏差}}{\text{総平均}} \times 100 \right)}{n} \quad (\text{式7})$$

使用したデータは、当所が2018年及び2019年度に参加したPTの結果とした。このときの値を表2に示す。

表2 2018年及び2019年度のPT結果

年度	報告値 (μg/g)	付与値 (μg/g) (総平均±標準偏差)	参加 試験所数
2019	0.4258	0.423704 ± 0.042001	83
2018	0.3746	0.367406 ± 0.046192	88

(5) 分析精度管理（以下、QC）の結果を使用する方法

CXG 59 5.4の「試験所内QCデータを使用したMUの評価」を参考に、 u' を(式2)により、 $u'(\text{bias})$ を(式3)により、 $\text{RMS}' \text{ bias}$ を(式4)により算出した。 $u'(\text{RW})$ は室内精度を用いた。

本算出手順におけるQCは、当所における内部品質管理とした。すなわち、 bias は、内部品質管理で得た回収率(%)と100との差異とした。nは、内部品質管理の実施回数とした。 $u'(\text{Cref})$ は、測定に用いた標準物質の不確かさとし、当所においては1%であった。

使用するデータは、当所が2018年及び2019年度に実施した内部品質管理の結果とした。全部で8回実施し、回収率は90.3、92.8、101.0、95.4、99.0、95.6、94.4、及び92.4%であった。

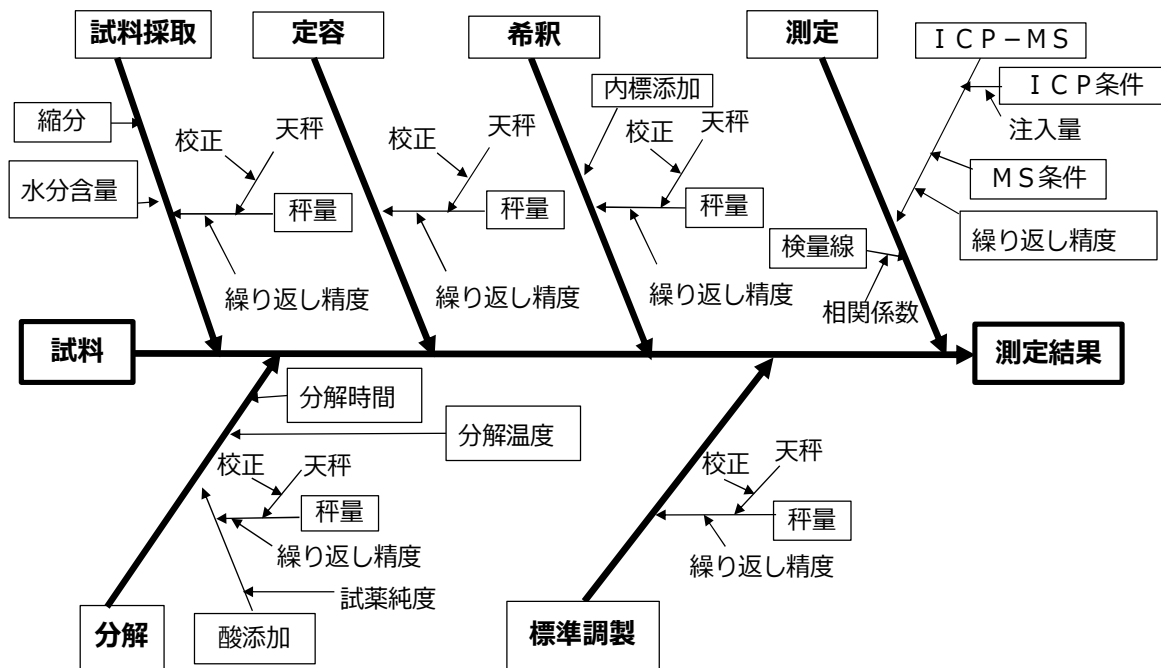


図1 特性要因図

表3 各算出手順の算出過程、算出値及び定量分析結果

	(1) 室内精度を使用する方法	(2) Horwitz の式を使用する方法	(3) EU のデフォルト値を使用する方法	(4) PT の結果を使用する方法	(5) QC の結果を使用する方法
RMSbias				1.42805	5.89035
u' (Cref)				1.21587	1
u' (bias)				1.87554	5.97463
u' (RW)				2.02178	2.02178
u' (%)	2.02178	19.52586		2.75776	6.30744
MU (%)	4.0	39	50	5.5	13
定量分析結果	0.266	0.266	0.266	0.266	0.266
(µg/g)	± 0.011	± 0.10	± 0.13	± 0.015	± 0.034

結果

1 特性要因図

手順を基に作成した特性要因図を図1に示す。試料採取、定容、希釈、標準調製及び測定は要因ごとの単独評価は可能であった。しかし、分解の工程の単独評価は不可能なため、ボトムアップ方式による評価は難しいと判断し、トップダウン方式による評価を行うこととした。

2 算出結果

各算出手順の算出過程、算出値及び定量分析結果を表3に示す。

(1) 室内精度を使用する方法

u'を室内精度2.02178%として算出した結果、MUは4.0%、定量分析結果は0.266±0.01 µg/gとなった。

(2) Horwitz の式を使用する方法

cをg/gに換算した 2.663×10^{-7} を(式1)に代入した結

果、u'は19.52586%、MUは39%、定量分析結果は0.266±0.10 µg/gとなった。

(3) EUのデフォルト値を使用する方法

MUは50%であるため、定量分析結果は 0.266 ± 0.13 µg/gとなった。

(4) PTの結果を使用する方法

2019及び2018年度(以下、値を同じ順に示す)のbiasは(式5)により以下のように算出された。

$$\text{bias (2019)} = \frac{\text{総平均} - \text{報告値}}{\text{総平均}} \times 100$$

$$= \frac{0.423704 - 0.4258}{0.423704} \times 100 = -0.49468$$

$$\text{bias (2018)} = \frac{0.367406 - 0.3746}{0.367406} \times 100 = -1.95805$$

RMS' bias は、(式4)により以下のように算出された。

$$\begin{aligned} \text{RMS}' \text{ bias} &= \sqrt{\frac{\Sigma(\text{bias})^2}{n}} \\ &= \sqrt{\frac{(-0.49468)^2 + (-1.95805)^2}{2}} = 1.42805 \end{aligned}$$

SR は(式7)により以下のように算出された。

$$\begin{aligned} S_R &= \frac{\Sigma\left(\frac{\text{付与値の標準偏差}}{\text{総平均}} \times 100\right)}{n} \\ &= \frac{\left(\frac{0.042001}{0.423704} \times 100\right) + \left(\frac{0.046192}{0.367406} \times 100\right)}{2} \\ &= 11.24264 \end{aligned}$$

m は次式により85.5であった。

$$m = \frac{83 + 88}{2} = 85.5$$

u' (Cref) は(式6)により以下のように算出された。

$$u'(\text{Cref}) = \frac{S_R}{\sqrt{m}} = \frac{11.24264}{\sqrt{85.5}} = 1.21587$$

u' (bias)² は(式3)により以下のように算出された。

$$\begin{aligned} u'(\text{bias}) &= \sqrt{\text{RMS}' \text{ bias}^2 + u'(\text{Cref})^2} \\ &= \sqrt{1.42805^2 + 1.21587^2} = 1.87554 \end{aligned}$$

u' (RW) は2.02178であるため、u' は(式2)により以下のように算出された。

$$\begin{aligned} u' &= \sqrt{u'(\text{RW})^2 + u'(\text{bias})^2} \\ &= \sqrt{2.02178^2 + 1.87554^2} = 2.75776 \end{aligned}$$

以上により、u は2.75776%、MU は5.5%、定量分析結果は0.266±0.015 μg/g となった。

(5) QC の結果を使用する方法

8回の内部品質管理で得た bias は9.7, 7.2, -1.0, 4.6, 1.0, 4.4, 5.6及び7.6であるため、Σ(bias)² は277.57となった。算出過程を表4に示す。

RMS' bias は、(式4)により以下のように算出された。

$$\begin{aligned} \text{RMS}' \text{ bias} &= \sqrt{\frac{\Sigma(\text{bias})^2}{n}} = \sqrt{\frac{277.57}{8}} \\ &= 5.89035 \end{aligned}$$

表 4 RMSbias²の算出過程

	回収率(%)	bias(%)	bias ² (%) ²
1	90.3	9.7	94.09
2	92.8	7.2	51.84
3	101.0	-1.0	1.00
4	95.4	4.6	21.16
5	99.0	1.0	1.00
6	95.6	4.4	19.36
7	94.4	5.6	31.36
8	92.4	7.6	57.76
		Σ(bias) ²	277.57

u' (Cref) が1であるため、u' (bias) は(式3)により以下のように算出された。

$$\begin{aligned} u'(\text{bias}) &= \sqrt{\text{RMS}' \text{ bias}^2 + u'(\text{Cref})^2} \\ &= \sqrt{5.89035^2 + 1^2} = 5.97463 \end{aligned}$$

u' (RW) は2.02178であるため、u' は(式2)により以下のように算出された。

$$\begin{aligned} u' &= \sqrt{u'(\text{RW})^2 + u'(\text{bias})^2} \\ &= \sqrt{2.02178^2 + 5.97463^2} \\ &= 6.30744 \end{aligned}$$

以上により、u は6.30744%、MU は13%、定量分析結果は0.266±0.034 μg/g となった。

考 察

1 ばらつきとかたより

(1) 室内精度を使用する方法が MU が最も小さく、定量分析結果は0.266±0.011 μg/g となった。一方で、試料の総平均は0.258084 μg/g、理論値は0.28 μg/g であり、定量分析結果の範囲に総平均は含まれるが、理論値は含まれなかった。これは、本評価対象に用いた玄米中のカドミウム試験法は、室内精度が小さいためである。

有害物質に関するガイドライン¹⁸⁾では、室内精度の目標値を15%以下、真度の目標値を90~110%と定めている。つまり、室内精度が目標の最大値である15%だった場合、MU は30%となるため、真度が90又は110%であっても定量分析結果の範囲に理論値を含むことが可能である。すなわち、(1)室内精度を使用する方法は、室内精度の値が大きければ、定量分析結果の範囲に理論値が含まれるが、小さければ含まれなくなることが示唆された。

これに対して、(4)PT の結果を使用する方法、及び(5)QC の結果を使用する方法は、定量分析結果の範囲に理論値が含まれた。これは、値のばらつきを示す室内精度に、系

統誤差であるかたよりを示すバイアス^{1,9,10,19)}を合成したためである。

2 試験所内の再現性

本比較では、(4)PTの結果を使用する方法、及び(5)QCの結果を使用する方法において試験所内の再現性の相対標準偏差としての u' (RW)に室内精度を用いた。吉川ら¹⁴⁾も同様に、室内精度を用いている。他方、CXG59⁹⁾の例示、及びCoelhoら¹⁵⁾は、内部品質管理から得た相対標準偏差を用いている。

また、渡邊²¹⁾は、MUの評価例として、新規分析法の導入時には、フェーズ1として妥当性評価で得た室内精度を、導入後一定期間経過し、内部品質管理によるデータがある程度蓄積した時には、フェーズ2として内部品質管理から得た相対標準偏差を使用することを、一例として提案している。このように、試験の導入時と導入後一定期間経過時の段階に応じた u' (RW)の更新は、合理的と考える。

3 算出手順の選択

5種類の算出手順の結果、MUは最小で4.0%、最大で50%と広範囲に及んだ。ISO/IEC 17025には「測定不確かさへの寄与成分を特定しなければならない」の記述はあるものの、算出手順に関する記述は一切無い。つまり、測定不確かさの評価の算出手順の選択は、各試験所に委ねられている。本検討の対象としなかったが、CXG 59 5.3.2の「認証標準物質（以下、CRM）によるPT試験」による評価は、定量分析結果が国際単位系（SI）に計量トレーサブルとすることが可能でありISO/IEC 17025の要求事項を満たせると考える。しかし、今のところ、CRMを全種の食品及び測定対象物質に対応させることは、不可能である。

JAB RL510⁸⁾には「不確かさの厳密さの程度は、その測定結果の「目的適合性（fitness-for-purpose）」の観点から決定する」とあり、算出手順の選択にあたり参考となる記述である。また、CXG 59 5.2の「EUのデフォルト値である50%」は、EU内で多くの回数にわたり行われた残留農薬のPT試験の結果に基づいており、残留農薬試験における選択の参考にできる可能性がある。しかし、他の食品衛生検査における算出事例は今のところ少ない。

測定不確かさの評価は、食品衛生検査を行う試験所の多くにとっては発展途上である⁹⁾。このように複数の算出手順の比較を行うことが、測定不確かさ評価方法の判断の一助になると考える。

まとめ

「トップダウン方式」による測定不確かさ評価方法を比較した。評価対象は玄米中のカドミウム試験法とした。算出手順は(1)室内精度を使用する方法、(2)Horwitzの式を使用する方法、(3)EUのデフォルト値を使用する方法、(4)PTの結果を使用する方法、及び(5)QCの結果を使用する方

法とした。算出手順の選択は、各試験所に委ねられているため、このような比較は測定不確かさ評価方法の判断の一助になると考える。

謝辞

本研究は、平成30年度厚生労働科学研究費補助金事業（食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」により実施しました。

ご協力いただきました各研究機関の皆様に深謝します。

文献

- 1) ISO/IEC Guide 99-2: International Vocabulary of Metrology—Basic and general concepts and associated terms, ISO/IEC, 2007
- 2) ISO/IEC Guide 98-3: Guide to the expression of Uncertainty in Measurement, ISO/IEC, 2008
- 3) 今井秀孝, 榎原研正, 小池昌義, 他: 測定における不確かさ表現のガイド[GUM]ハンドブック. 23, (一財)日本規格協会, 東京, 2018
- 4) ISO/IEC 17025: General requirements for the competence of testing and calibration laboratories, ISO/IEC, 2017
- 5) 厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課長: 食品衛生検査施設における検査等の業務管理について. 平成9年1月16日衛食第8号, 1997
- 6) 厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課長: 登録検査機関における製品検査の業務管理について. 平成16年3月23日食安監発第0323003号, 2004
- 7) 渡辺卓穂, 渡邊敬浩, 石井里枝, 他: 平成29年度厚生労働科学研究費補助金（食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. 27-61, 2017. <https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201723024A> (2020年7月1日参照)
- 8) EURACHEM/CITAC Guide CG4: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement 3rd ed., EURACHEM/CITAC, 2012
- 9) CAC/GL 59-2006: Guidelines on estimation of uncertainty of results, FAO/WHO, 2011
- 10) JAB RL510: 2015, JAB NOTE 10 試験における測定の不確かさ評価実践ガイドライン. (公財)日本適合性認定協会, 2015
- 11) JAB RL509: 2018第4版, JAB NOTE 9 134Cs及び137Csの放射能濃度測定に係る不確かさの評価ガイドライン. (公財)日本適合性認定協会, 2018
- 12) 渡辺卓穂, 石井里枝, 吉田栄充, 他: 平成30年度厚生労働科学研究費補助金（食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. 64-66, 2018. <https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD02.do?resrchNum=201823010A> (2020年7月1日参照)
- 13) 吉田栄充, 山元梨津子, 大坂郁恵, 他: ボトムアップ方式を用いた放射性セシウム検査における不確かさの推定. 第56回全国衛生化学技術協議会年会講演集, 164-165, 2019
 - 14) 吉川聡一, 富澤早苗, 大澤佳浩, 他: 外部精度管理試料を用いた不確かさの算出. 平成30年度地方衛生研究所全国協議会関東甲信静支部第31回理化学研究部会研究会資料, 43-46, 2018
 - 15) Ines Coelho, Sandra Gueifao, Ana Sofia Matos, et al.: Experimental approaches for the estimation of uncertainty in analysis of trace inorganic contaminants in foodstuffs by ICP-MS. *Food Chemistry*, 141, 604-611, 2013
 - 16) Paula Medina-Pastor, Antonio Valverde, Tuija Pihlstrom, et al.: Comparative study of the main top-down approaches for the estimation of measurement uncertainty in multiresidue analysis of pesticides in fruits and vegetables. *J. Agric. Food Chem.*, 59, 7609-7619, 2011
 - 17) 佐々木達也, 大坂郁恵, 尾上恵子, 他: ヒートブロックを用いたコメ灰化法の検討について. 平成30年度地方衛生研究所全国協議会関東甲信静支部第31回理化学研究部会研究会資料, 61-64, 2018
 - 18) 厚生労働省医薬食品局食品安全部長: 食品中の有害物質等に関する分析法の妥当性評価ガイドラインについて. 平成26年12月22日食安発1222第7号, 2014
 - 19) JIS Z8404-1: 測定の不確かさ-第1部: 測定の不確かさの評価における併行精度, 再現精度及び真度の推定値の利用の指針. 日本規格協会, 2018
 - 20) CAC/GL 54-2004: Guidelines on measurement uncertainty, FAO/WHO, 2011
 - 21) 渡邊敬浩: 食品検査の基本-サンプリングと分析, そして品質保証-. 平成30年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会資料, 厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課, 1-29, 2018