
CAC/GL 40-1993, 修正 1-2003

残留分析における GLP ガイドライン

CAC/GL 40-1993, 修正 1-2003

[翻訳：上山 功夫 (化学分析コンサルタント)]

[内容検閲：山本 絵里 (化学分析コンサルタント)]

目次

序文	1
1. はじめに	2
2. 分析担当者	2
3. 必要な資源	3
3.1 実験施設	3
3.2 実験装置及び供給メーカー	4
4. 分析	5
4.1 コンタミネーションの防止	5
4.2 試料の受領と保存	6
4.3 標準操作手順書 (SOPs)	7
4.4 分析法バリデーション	7
4.5 性能検証	10
4.6 確認試験	12
4.7 質量分析	13
4.8 誘導化	15
4.9 最低検量線濃度 (LCL) の概念	16
4.10 結果のまとめ方	16
表 1 分析法バリデーションを調べるにあたり必要な個別パラメータの概要	19
表 2 様々な状況下において分析法バリデーションのために検証すべきパラメータ	21
表 3 農薬の残留試験における室内間分析法バリデーションの基準について	28
表 4 性能検証の要求事項	29
表 5 農薬の残留分析における分析手順バリデーションのための代表的な作物試料	33
表 6 物質の確認分析のために適した検出法の例	33
用語解説	34
略号	37
訳者注釈	37

序文

このガイドラインは、国際間取引で流通する食品中に含まれる農薬が、MRL (最大残留許容量) に準拠しているかどうかを調べるために実施する分析の結果が、信頼性におけるものであること

を確実にするためのものである。信頼性のある分析結果は、消費者の健康を保護し国際間取引を容易にするために必須のものである。

このガイドラインに加えて、残留農薬の最大残留許容値を施行する分野で、コーデックスの残留農薬部会(CCPR)により作成された他のコーデックス関連勧告書として次のものが挙げられる。

1. 残留農薬の測定のための推奨サンプリング法について (CAC/GL 33-1999, Volume 2A, part 1, 第2版、ローマ、2000)
2. コーデックスが最大残留基準を適用し、かつ分析する農産物等の食料品の分析部位について (CAC/GL 33-1999, Volume 2A, Part 1, 第2版、ローマ、2000)
3. コーデックスの農薬別最大残留許容値リスト (Codex Alimentarius, Volume 2A, 食品中の残留農薬、ローマ、1993)
4. 残留農薬の推奨分析法 (CAC/GL 33-1999, Volume 2A, Part 1, 第2版、ローマ、2000)
5. 食品及び動物用飼料のコーデックス分類 (Codex Alimentarius, Volume 2, 食品中の残留農薬、ローマ、1993)

1. はじめに

国際取引において公正な活動を実践するための究極の目標は、様々な要因があるなかでも、分析結果の信頼性に最も依存していると考えられている。このことを、農薬の残留分析の分野においてみると、信頼のおける分析法が利用可能であり、しかも経験のある分析担当者並びに『農薬の分析における優良実験室規範』が維持されていることなどに依存していると考えられる。

そこで、このガイドラインでは、そのような、優良分析規範の実施について定義し、次の 3 項目について分けて解説する。

分析担当者 (2 項)

必要な資源 (3 項)

分析 (4 項)

信頼のおけるまた追跡可能な結果を得るための前提条件となる、施設、運営管理、組織人事、信頼性保証、品質管理、結果および生データの資料、及び関連事項については、すでに ISO/IEC 17025 基準 (1999) 及び OECD GLP ガイドラインの一連の資料で全般的に、また対応する国の法律及び規則で述べられている。このコーデックスガイドラインでは、網羅的に記載はしていないが、農薬の残留分析において従うべき最も必須の原則及び実践の概要を記載する。

2. 分析担当者

2.1 農薬の残留分析は、ほとんどの場合熟練した化学者であるならば、既知あるいは容易に理解できるある一連の手順からなっているが、その検出レベルが、 $\mu\text{g}/\text{kg}$ とか mg/kg などの極微量で、しかもその分析法自体、手腕を問われるような場合が多いので、詳細にわたる注意が必要である。分析担当者は、適切な専門的資格を所有すべきであり、残留分析の経験があり、精通した専門家でなければならない。スタッフ (実験室員) は、十分に訓練を積み、装置を正しく

扱い、そして実験室において適切な行動が出来る経験を積まなければならない。さらに、最初に分析法を使用する各分析担当者は、試料を分析する前の分析法バリデーションを実施中に確立された所定の性能パラメータ内で、その分析法が使用できることを証明するために、表4の4.4.5項で特定される試験を完了しなければならない。分析担当者は、その農薬の残留分析法の原理及び分析の信頼性保証 (AQA) システムの要求について理解しなければならない。分析担当者は、分析法の各段階における目的、記載された通りに分析法に従うこと、及び避けることのできなかつた全ての逸脱を記載することの重要性を理解しなければならない。分析担当者は、また自身で作成したデータの評価と解釈について訓練を受けなければならない。訓練と経験の記録は、全てのスタッフに対して保存しなければならない。

2.2 ある試験施設が残留分析を始める際には、そのスタッフはある一定期間、全てが整った他の試験施設に出向き、経験のある助言と訓練を受けるべきである。もしその試験施設が残留農薬について広範な分析を主たる目的とする場合は、そのスタッフは、経験を積むために1つ以上の専門的な試験施設において訓練を受ける必要がある。

3. 必要な資源

3.1 実験施設

3.1.1 実験室と関連施設は、安全性が最大に保たれ、試料の汚染（コンタミネーション）の広がりや最も少なくなるような場所で、業務を明確に区画して作業できるように設計されていなければならない。実験室は、その中で使用される化学品に耐える資材で作られていなければならない。理想的な条件としては、試料の受領と保存、試料調製、抽出とクリーンアップ、及び定量段階で使用する測定装置に対しては、それぞれ別の部屋を割り当てることが望ましい。抽出とクリーンアップを行なう部屋は、溶媒を扱う実験室基準を満たしてなければならないし、又ドラフト装置については十分な性能が要求される。試料の受領、保存及び調製を行なう部屋は、残留レベルの業務ができる領域でなければならない。試料を完璧に保ち、関連する人間の安全対策を完全に整えておくことが、優先的な要求事項である。

3.1.2 実験施設の安全性に関しては、残留実験室で従わなければならない厳密な作業条件のうちある部分については、他の分野ではきわめて非現実的な場合があるという点を認識すべきであり、何が必須で、何が単に望ましいものなのか、という観点から考察しなければならない。作業室での喫煙、飲食、化粧などは禁止すべきである。作業場では、少量の溶媒のみ取り扱い、多量の溶媒は、主作業場から離れたところに保管すべきである。毒性の高い溶媒及び試薬類は、可能な限り使用量を減らすべきである。廃棄溶媒は安全に保管し、安全性及び環境に配慮して、また各国特有の規則に則って廃棄処理を行なわなければならない。

3.1.3 主作業室では、適切な範囲の分析用溶媒の利用が出来るように配置され、装置化されているべきである。照明器具、磨砕機器、及び冷蔵庫類は、全てスパーク防止型ないし防爆型にす

べきである。抽出、クリーンアップ、及び濃縮操作はよく換気された場所、できればドラフト内で行なうべきである。

3.1.4 真空ないし圧力下でガラス器具を使用する場合は、防爆スクリーンを使用すること。さまざまな種類の安全性に富んだガラス器具、手袋や他の防護服、緊急時洗浄装置、漏出処理キットなどが市販されている。適切な消火器を備えておくこと。スタッフ（実験室員）は、多くの農薬は急性的ないし慢性的な毒性を持っていることを認識し、よって標準化合物を扱う際には細心の注意を払うべきである。

3.2 実験装置及び供給メーカー

3.2.1 実験施設には適切な、信頼性の高い電力と水の供給が必要である。試薬類、溶媒、ガス、ガラス器具、クロマトグラフィ関連用品を供給できる適切な業者が存在することは必須である。

3.2.2 クロマトグラフ装置、化学天秤、分光光度計類などは定期的な校正のサービスを受け、全ての保守/管理記録は、装置ごとに備え付けておかなければならない。測定装置については、その校正は必須である。検量線と標準品との比較で十分である。

3.2.3 測定機器の可変設定値が測定の不確定性に大きく関与している場合は、測定機器の定期的な校正ないしは再校正をしなければならない。化学天秤及び自動ピペッター/分注器及び類似の装置は定期的に校正しなければならない。冷蔵庫及び冷凍庫の庫内温度は継続的にモニターするか一定期間ごとにチェックすべきである。全ての記録は更新し、保管しておかなければならない。

3.2.4 使用する装置は、目的に沿ったものでなければならない。

3.2.5 全ての実験施設では、濃度既知で出来る限り高純度の農薬の標準品が必要である。当該実験施設が調査する試料に対応する、全ての親化合物、及び MRL に含まれる代謝物について、各分析用標品が準備されていなければならない。

3.2.6 全ての分析用標準品、原液、及び試薬には調製日、同定した分析担当者名、使用した溶媒、用いた保存条件を記入したラベルを適切に貼り、分解によりその品質が影響される可能性のある化合物については、有効期限日を明確に表示し、適切な条件下で保存しなければならない。参照物質は、分解を最小限に防ぐことができる条件、例えば低温あるいは防湿、遮光などを施した条件下で保存すべきである。農薬の標準溶液についても、同様の注意が必要で保存中に光とか熱によって分解しないようにし、また溶媒の蒸散によって濃縮されるようなことがないようにしなければならない。

4. 分析

残留農薬の測定に用いられる分析法は、一般的に表 3 に示す基準に適合しなければならない。

4.1 コンタミネーションの防止

4.1.1 残留農薬分析は他のマクロ分析法と大きく異なり、コンタミネーション及び妨害が起こりやすい。分析法の定量段階で供試される最終試料における微量のコンタミネーションにより、偽陽性あるいは偽陰性などの誤差（訳者注、巻末の用語解説を参照のこと）が生じ、検出されるべき残留を妨げるような感度の低下を招く。試料採取、試料の輸送、保存及び分析段階で使用され、あるいは、それに伴う全てのものからコンタミネーションが起こる可能性がある。全てのガラス器具、試薬類、有機溶媒、及び蒸留水は可能な限り混入物による妨害を試薬ブランク試験によってチェックすべきである。

4.1.2 研磨剤、ハンドクリーム、殺菌剤入り石鹸、殺虫スプレー、香水及び化粧品類は、妨害物質の混入の危険性があり、ことに ECD を使用するときは厳にこれらの混入を防ぐべきである。実験室で室員がこれらの使用を禁止しない限りは、これらの混入を防ぐ有効な手立てはない。

4.1.3 潤滑油、シール剤、天然及び合成ゴム、保護手袋、通常の圧縮空気ラインの油及びはめ具における製造中の不純物、ろ紙及び脱脂綿などはコンタミネーションを起こす原因となる。

4.1.4 化学試薬、吸着剤及び分析用溶媒は、分析中に妨害を起こす化合物を吸着あるいは吸収している可能性がある。試薬及び吸着剤を精製する必要がある。普通、再蒸留した溶媒を使用する必要がある。脱イオン水は、しばしば問題となることが多く、水道水ないし井戸水でも十分な場合が多いが、再蒸留水の使用が望ましい。

4.1.5 ガラス器具、シリンジ及びガスクロマトグラフカラムのコンタミは、直前に使った試料ないし抽出物からもたらされた可能性がある。全てのガラス器具は合成洗剤で洗浄後、十分に蒸留水（あるいは他のクリーンな）洗浄水で注ぎ、最後に使用する溶媒で洗浄する。微量分析に使用するガラス器具は、分けて保存し他の目的には使用しないこと。

4.1.6 農薬の参照化合物は、主残留分析実験室から離れた部屋で適切な温度管理の下に保存しなければならない。高濃度の分析標準溶液と抽出物は同じ保存場所においてはならない。

4.1.7 塩ビ (PVC) 成分が含まれる器具類は、コンタミが疑われ、もしその原因となりそうな場合は、残留分析実験室での使用をやめるべきである。プラスチックを含む他の素材もコンタミが疑われるが、PTFE (フッ素加工したもの) 及びシリコンゴムは普通許容でき又他のものも、場合によっては使用できる。試料を保管する容器からもコンタミが起こる可能性がある、すりガラス製のふたのついたガラス製容器の使用が望ましい。分析装置はできれば分離した部屋に設置する。混入物の質と量は、用いる定量技術及び測定すべき農薬残留の濃度によって変化する。例えば、ガスクロマトグラフィーあるいは高速液体クロマトグラフィーによる分析法で重要な問題となるコンタミネーションは、分光光度計による定量ではそれほど重要ではない場合があり、また逆もありうる。残留量が比較的高濃度である試料では、存在する残留量に比較して溶媒及び他の材料由来のバックグラウンドとなる妨害物はさほど重要ではない。多くの問題は、他のタイプの検出器を使用することにより、解決される。混入物が残留分析における定量を妨げていないならば、その存在は許容される。

4.1.8 残留と製剤分析は、完璧に別の実験施設で行なわなければならない。試料を置く場所及び試料調製場所と、他の全ての残留分析操作を実施する実験室は別にし、相互混入が起きないようにしなければならない。

4.2 試料の受領と保存

4.2.1 全ての試料の受領の際には、試料の生産元、要求される分析及びその試料を扱うことに伴う危険性などについての完全な情報が付随していなければならない。

4.2.2 ある試料を受領したら直ちに識別コードを付与し、分析の全段階から結果の報告に至るまで、その標識コードを使用すること。試料は、しかるべき廃棄手順に従って処理し、すべての記録は保管しておかななければならない。

4.2.3 試料の前処理と試料分取は、代表的な分析試料を用いて残留濃度に影響を与えないことが立証されている手順で行なわなければならない。

4.2.4 もし、試料を直ちに分析にかけられないが、速やかに分析できる場合は、直射日光をさけ、1~5°Cで保存し、2~3 日以内には分析すること。しかし、凍結された試料で受領した場合は、分析まで-16°C以下で保存しなければならない。この場合、保存温度は約-20°Cとする。通常この温度では農薬を分解する酵素の活性は極めて弱いとされている。保存期間を延長せざるを得ない場合は、同条件で、同期間保存した添加試料を分析して保存の影響を調べることが必要である。残留農薬の保存安定性に関する有用な情報は、FAOの年刊報告書: 残留農薬 - FAO/WHO JMPR、及び各農薬メーカーが登録の際に提出した資

料中に見ることができる。

4.2.5 試料を凍結するときは、保存中に氷結により水分が分離するのを最小限に抑えるために、凍結する前に分析試料の一部を取っておくことが望ましい。全ての分析部位が分析に確実に供試されることにも、注意を払わなければならない。

4.2.6 容器から、漏れがあってはならない。保存に使う容器もその蓋ないし栓も、保存区域内への分析対象物の混入が無いようにすべきである。

4.3 標準操作手順書 (SOPs)

4.3.1 SOP はすべての操作において使用しなければならない。SOP には、全ての作業手順と同時に、適用性、期待される能力、組織内部での品質管理（性能検定）要求、及び結果の計算などに関する情報が含まれてなければならない。さらに、分析法、標準品、ないしは試薬等から派生するハザードに関する情報も含めるべきである。

4.3.2 SOP から逸脱するいかなる行為も記録し、担当する分析者による承認を受けなければならない。

4.4 分析法バリデーション¹

4.4.1 様々な目的で実施する分析手順のバリデーションについてのガイドラインが公開されている。この項でのべる原則は、農薬の残留分析法のバリデーションとして実務的で、適切と思われるものである。ガイダンスは規範的なものではない。分析担当者は、当該分析法が意図した目的に合致することを立証するために必要なバリデーションの程度を決めるべきであり、それに従って必要なバリデーションデータを作成すべきである。例えば、MRL を順守しているかどうかを調べる試験なのか、あるいは摂取量を推定するための試験なのかで、(バリデーションとして) 要求されるものはかなり異なってくるであろう。

4.4.2 分析法は、ある試料を受領してから最終結果の作成までの一連の手順をいう。バリデーションは、ある分析法が意図した目的に沿ったことを立証するためのプロセスである。その分析法は、内部で開発されたりあるいは文献から採用したり、第3者機関から入手したりするであろう。次にその分析法は、要求項目及び実験室の処理能力、あるいはその方法が使用される目的に合うように適応ないし修正される。典型的な例としては、ある分析法の開発が完成するとバリデーションが行われ、検量関係、システムの適合性、分析の安定性などに対する要求に対して満足いくように確立されていると思われる。バリデーションをする際ないし分析法を用いている時

¹ 本項目は、1999年にハンガリーの Miskolc で開催された AOAC/FAO/IAEA 協議会において作成された勧告書に準じている。全文は、www.iaea.org/trc 及び A. Fajgelj & A. Ambrus 著の『Principles and Practices of Method Validation』, Royal Society of Chemistry, 2000 を参照のこと。

に、測定は用いる検出システムの検量線の範囲内で行わなければならない。一般的には、バリデーションは試料を分析するための分析法の実務的な適用に先立って実施されるが、その後に行なわれる性能検証は、バリデーションのプロセスの継続的な観点から重要である。性能検証データは、バリデーション法として要求される補足資料である。

外部精度管理（あるいは他の実験室間試験手順）は、もし実施できるとしたら、ある分析法から得られた結果の一般的な精確さを検証するための重要な手段であり、分析結果の実験室間バリデーションに関する情報を与えるものである。しかしながら、外部精度管理からは一般的には分析対象物の安定性や均一性、及び加工品試料からの分析対象物の抽出効率についての情報は得られない。

（測定の）不確かさに関するデータが要求された場合、その情報は性能検証データに含めるべきであり、分析法のバリデーションデータのみ依存してはならない。

4.4.3 ある実験室が分析法の開発ないし修正を行うときは、バリデーションをする前に、分析の変動要因をたとえば堅牢性試験などによって確立させなければならない。分析結果を左右する、例えば試料の採取量や分取割合；用いた精製法の変動性、試薬ないし調製した誘導体の安定性；抽出液中の分析対象物に光、温度、溶媒及び保存が与える影響；定量系における溶媒の影響、カラム分離、移動相の特性（組成と流速）、温度、検出系、共抽出物など分析法に係わる全ての項目について、厳密な管理をしなければならない。測定したシグナルと分析対象物の間に、定性的及び定量的な関係が明確に確立されることが最も重要な点である。

4.4.4 分析法は、多成分同時分析ないし多マトリックス試料分析に適用可能な方法を優先すべきである。代表的な分析対象物ないしマトリックスを用いることは、バリデーション中の分析法において重要な点である。この目的のために、農産物等の食料品は幅広い範囲で選択すべきであるが、不必要に広げる必要はない。例えば、いくつかの作物試料は、小さな変異種、栽培品種や交配種など幅広い種類が入手可能である。一般的に言って、必ずしもそうではないが、ある特定の作物は単一の品種をその作物の代表例として挙げるができるが、しかしながらある単一の果物ないし野菜をそのすべての果実ないし野菜を代表するものとすることは適当でない。(表5)。それぞれのケースでその長所を考慮すべきだが、ある作物について特定の品種が分析の実行においてその影響が他の品種とは違うことが知られている場合には、それらの品種についての分析が要求される。ことに測定段階において、分析の精確さ及び精度が品種ごとに著しく異なる場合が起こりうる。

4.4.4.1 経験からかなり広範囲の作物/試料マトリックスにわたって同様の抽出効率や精製法が採用できることが分かっている場合は、バリデーションの実施にあたって、簡便法をとること

ができる。表 5 を参考にして、共通の性質を持つ各農産物等の食料品群から代表的な農作物を採用し、分析法のバリデーションないし手順として使用する。表 5 では、Codex 分類²に従って農産物等の食料品を分類している。

バリデーションデータがいかに他の農産物等の食料品にまで及んでいるについてのいくつかの例を下記に示す。

穀物 全穀粒のバリデーションは、ぬかやバンには適用できないが、小麦でのバリデーションは、大麦にもあるいは小麦粉にも適用できる。

畜産品 筋肉部のバリデーションは脂肪ないし臓物部に対しては適用できないが、鶏肉の脂肪のバリデーションは、牛の脂肪には使える。

果実と野菜 全生鮮品のバリデーションは、乾製品には使えないが、キャベツのバリデーションは、芽キャベツには適用できる。

4.4.4.2 同様に、代表的な分析対象物（訳者注；**representative analytes**，巻末用語解説を参照）を分析法の性能評価に使うことができる。（その場合は、）その分析法によって定量する目的の分析対象物（複数）の物理化学的特性を包含するような化合物（複数）が選ばれるであろう。代表的な分析対象物質の選択は、次の諸点を考慮してその目的及び分析の範囲を基礎にされなければならない。

- (a) 代表的な分析対象物質の選択は、
 - (i) 代表的な分析対象物質（複数）が含まれるような十分に広い範囲の物理化学的特性をもつこと。
 - (ii) それが頻繁に検出されるようなものか、あるいは結果に基づいて極めて重大な決定をしなければならないようなものであること。
- (b) 実行可能である限り、当初のバリデーションの過程に含まれる全ての分析対象物質は、定期的に試験されるものであり、また使用される定量系において同時に定量できるものであること。
- (c) ある分析法を特性化するために用いられた分析対象物質の濃度は、全ての農産物等の食料品中で考えられる、計画中の全ての分析対象物質の許容限界（AL；**Acceptable Limit** の略、例えば MRL など、巻末の用語解説を参照）を考慮して決めるべきである。従って、選択された代表的な分析対象物質は、ほかの化合物の中でも高 AL 及び低 AL を含むべきである。結果として、代表的な分析対象物質/代表的な農産物等の食料品についての性能試験での添加

² 国際食品規格、Vo.2, 2 巻食品中の残留農薬、pp147-365, FAO, 1993

濃度は、必ずしも実際の AL に対応する必要はないであろう。

4.4.5 既に適当なデータが存在する場合、分析者は全ての試験を実施する必要はない。しかしながら、必要となる全ての情報は含まれなければならないし、あるいはバリデーションの記録として参照されなければならない。表 1 には、バリデーションされるべき分析法の状況に従ったバリデーション法の検証パラメータの概略が示されている。調べるべき特定のパラメータ及び基準については、表 2 にその一覧を示した。調査すべきパラメータは、その分析法、あるいは特定の分析法が採用される場合はその目的に沿って、適切なものに限定すべきである。多くの場合、複数のパラメータに関する性能特性が、ある単一の実験から同時に得られることがある。異なる要因を同時に変える試験（要因解析設計）は、たぶん必要な資源を最小化することを可能にするであろう。分析法の性能は、その開発中においても、あるいは項 4.3 で示したような、その後の使用中においても、表 3 に示す基準に従ってチェックすべきである。

4.4.6 個別の（単一残留）分析法は、その目的に従って特定される全ての分析対象物質、及び試料マトリックスについて、あるいはその実験施設で試験される代表的な試料マトリックスを用いて、完全な形でバリデーションされなければならない。

4.4.7 グループ特異性分析法(GSM)は、最初に代表的な 1 つ以上の作物に対して、そのグループから選ばれた最低 2 種類の代表的な分析対象物質についてバリデーションしなければならない。

4.4.8 MRMs (Multi residue method ; マルチ残留分析法) は、代表的な作物と代表的な分析対象物質についてバリデーションされるであろう。

4.5 性能検証

4.5.1 性能検証をする主たる目的は；

- 当該分析法がもっとも一般的に使用される実際の条件下で、その分析法の性能をモニターする；
- 例えば試料の組成や測定機器の性能、化学品の品質、分析担当者の能力の変動、そして実験室の環境条件などの要因による不可避免な変動による影響を考慮する；
- 分析法の性能特性が分析バリデーションを確立したときのものと同範囲で類似していることを証明し、分析法が”統計的に制御された範囲”であり、結果の精確さと不確実性が、分析法から推定される範囲であることを示すことである。

内部の品質管理の結果は、長年にわたる再現性と、分析法を拡張する間に考慮される分析対象物

質や作物を含む分析法のほかの性能特性に関する重要な情報を提供する。

試験すべき基本的な性能検証の項目と、その試験手順を表 2 に記載する。

効果的な性能検証を行なうためには、試料は同時に品質管理されたもので分析せよ（無処理及び回収率の測定、参照物質ほか）。**管理図**（Control charts）は、分析法の性能の傾向を把握し、統計管理が維持されていることを保証するのに必要である。

4.5.2 （性能検証の）構成と管理図の使用

4.5.2.1 管理図は、分析法の性能と、選択されたパラメータの再現性を証明するのに有用なツールである。その 1 例として**回収率**の管理図をあげることができる。これを適用するかどうかは、その試験施設の職務に依る。ある同一の有効成分に対し、同じようなタイプの試料を数多く分析する場合は、使用した通常分析法の間に得られた平均回収率と標準偏差を基本に管理図を作成する。試料数がわずかで、膨大な種類の試料をマルチ残留分析手順に従って分析する場合は、通常やり方では管理図を適用することはできない。そのような場合は、下記に述べるように、最初に、代表的なマトリックスにおける代表的な分析対象物の平均回収率 (Q) と、代表的な室内再現性変動係数 ($CV_{A_{typ}}$) を基に、管理図を構成する。もし、個別分析対象物/分析試料マトリックスに対する分析法バリデーションから得られた平均回収率及び変動係数が、統計的に（上記の値と）異なる場合は、それぞれは、真の回収率及び方法の精度を推定したとみなされ、それらの適切な組み合わせのもとで、分析法の代表的な回収率(Q_{typ})と変動係数($CV_{A_{typ}}$)が確定し、最初の管理図の作成に使用される。警戒限界 (warning limit) 及び処置限界 (action limit) は、それぞれ、 $Q_{typ} \pm 2 * CV_{A_{typ}} * Q$, 及び $Q_{typ} \pm 3 * CV_{A_{typ}} * Q$ である。

4.5.2.2 その分析法が、分析法のバリデーション中に、さまざまな分析対象物/マトリックスを代表する組み合わせの定期的な分析に適用される場合は、個々の試験で得られた回収率を、管理図にプロットする。普通に使用される場合は、分析法の室内再現性は、バリデーションを行ったときより幾分高いであろう。従って、もしいくつかの回収率が警戒限界あるいはたまたま処置限界を外れた場合でも、それらが、表 3 で特定する CV_A 値から算定される範囲内であるならば、特に対策をとる必要はない。

4.5.2.3 その分析法を定期的を使用するなかで、追加的に実施された 15~20 の回収率試験を基に、平均値、代表的な回収率及び CV_A 値を再計算し、その方法の長期的な再現性を反映させた管理図を構築すべきである。確立された新パラメータは、表 3 で特定した許容範囲内に入らなければならない。

4.5.2.4 例えば、特に問題となるような分析対象物で、(各パラメータが許容範囲から外れるな

どで)それが達成されない場合は、通常の農薬の残留分析から得られるよりも精確さあるいは精度が低いものとして報告すべきである。

4.5.2.5 その分析法を定期的を使用するなかで、ある特定の分析対象物/試料マトリックスにおける回収率試験の最初の 10 例以上の平均値が、代表的な分析対象物/試料マトリックスから得られた平均回収率から有意($P=0.05$) に異なっている場合は、その Q_{typ} と CV_{typ} は適用できない。その特定の分析対象物/試料マトリックスについて、新たな警戒限界と処置限界を計算し、新しい平均回収率と測定した CV 値を適用する。

4.5.2.6 もし、性能検証データがしばしば (20 測定中 1 回だけ警戒限界値を外れる場合は許容できる)外れるばあいは、その分析法の適用条件をチェックし、分析法を継続して使用する前に、誤差の原因を究明し、必要な是正処置を施さなければならない。

4.5.2.7 もし、性能検証データが、4.5.2.1 から 4.5.2.3 項に従って厳密に導かれた処置限界から外れた場合は、含まれる分析バッチ (あるいは少なくとも通常検出される分析対象物質については、 $>0.7 AL$ 、あるいは時たま検出されるものについては、 $0.5 AL$ の残留が見出された試料について、) 分析を繰り返すべきである。

4.5.2.8 残留が認められた試料について、その分析試料 (訳者注 ; analytical portion, 用語集を参照のこと) を再分析することは、性能検証をする上でのもう一つの強力な方法である。その結果は、一般的なあるいはある特定の分析対象物/マトリックスにおける分析法の総合的な室間再現性 (CV_{Ltyp}) を計算するのに使用される。この場合、この CV_{Ltyp} は、試料の前処理 (訳者注 ; sample processing, 巻末の用語集を参照) での不確定性を含むものであるが、その前処理で分析対象物が失われるかどうかを示すのではない。

4.6 確認試験

4.6 モニタリングあるいは法執行などの目的で分析を実施する場合、通常はその作物試料に残留しない農薬が残留する試料や、MRL を超えるような試料については、結果を報告する前に、確認データを作成することは極めて重要なことである。試料は、農薬と誤認してしまう妨害物を含んでいる可能性がある。例えばガスクロマトグラフィーにおいて、ECD ではフタル酸に対して、隣特異的検出器ではイオウないし窒素を含む化合物に対して反応する。最初の段階として、一部分だけの分析を最初に行ったのならば、その分析を同じ方法で繰り返す行うべきである。もし最初の残留値が再確認された場合は、結果の併行精度が立証されたことになる。検出された残留が実は存在しないことを支持する唯一の証拠は、性能検証データによってのみ提供されることに注目すべきである。

4.6.2 確認試験は、定量的及びあるいは定性的なものであるが、ほとんどの場合は、その両方の情報が要求される。残留が定量限界ないしその付近で確認された場合が特に問題となるが、その濃度での残留量の定量は困難ではあるものの、その濃度での定量と同定の適切な確認を行うことは必須である。

4.6.3 確認試験の必要性は、試料のタイプとすでに判明している試料調製の経歴による。ある種の作物ないし農産物などの食料品については、しばしばある程度の残留が検出される。同一の起源の一連の試料で、同一の農薬がある程度残留している場合は、ランダムに選んだ試料の一部における残留の同定を確認するだけで十分である。同様に、ある特定の農薬が試料に施用されたことが知られている場合は、ランダムに得られた結果について確認すべきではあるが、同定の確認試験はほとんど必要ないであろう。ブランク試料が得られる場合は、妨害物質が存在する可能性をチェックするために使用すべきである。

4.6.4 当初の定量法が採用している技術にも依るが、異なる検出法などの他の分析手順が定量検定のために必要な場合がある。定性確認（同定）のための質量分析データあるいは異なる物理化学的特性を基にした複合技術の使用が望ましい（表 6 参照）。

4.6.5 確実な同定についてどのような手段を取るかについての選択は、その分析者が果たすべき判断事項であるが、特に化合物の妨害の影響を最小限に抑える方法を選択することに注意を払うべきである。その技術は、その試験室内で使用可能な適切な機材と経験能力によって選択される。いくつかの確認試験のための手順を表 6 に掲げる。

4.7 質量分析

4.7.1 質量分析計によって得られた残留データは、最も明確な証拠となり、適切な装置を所有する試験施設では確認技術として選択すべき手段である。この技術はまた、残留分析のスクリーニングの目的でも使うことができる。質量分析定量法は通常クロマトグラフィーによる分離技術との結合により、保持時間、イオン質量/電荷比、及びイオン量データを同時に得ることができる。特定の分離法、質量分析計、及びそれらのインターフェース、そして分析すべき農薬の範囲は、通常相互に依存しており、全ての化合物に対して適応する単一の組み合わせというものは存在しない。他の検出器でも同様の現象が観察されるが、分解しやすい分析対象物をクロマトグラフィーからインターフェースの間で定量的に移動させるところが問題となる。ある残留物の存在を最も確実に確認する手段は、その“完璧な”電子衝撃イオン法によるマススペクトラムを得ることである（実際には m/z 50 から分子イオン領域に至るまでのマススペクトラムをいう）。スペクトラムにおけるイオンの相対強度、及び妨害イオンが観察されないなどの点は、同定をする上で重要な考慮点である。この分析手段は、最も選択性に乏しい分析法の一つであり、抽出物を作成し保存する過程で混入する妨害物を綿密に取り除かなければならない。質量分析計では、カ

ラムブリードなどの妨害イオンをバックグラウンド除去法により取り除くことができるが、この方法を使う際には、注意が必要である。感度を増強させるには、通常スキャンするマスレンジを狭めるとか、選択イオンモニタリング法を使用するが、モニターするイオン数を少なくすればするほど、(殊に低質量の場合) より判定しにくいデータが得られることになる。以下の方法により、追加的な同定確認のデータが得られるであろう。

- i) 別の種類のカラムクロマトを用いる。
- ii) 化学イオン化法などの、別のイオン化法を試みる。
- iii) タンデム式 (直列式) 質量分析計 (MS/MS , あるいは MS^n) によって選択されたイオンの反応生成物をさらにモニターする。あるいは、
- iv) 高分解能での選択イオンをモニターする。

定量するためには、その分析対象物に最も特異的なイオンをモニターすべきであり、それは又最も妨害が少なく、良好なシグナル/ノイズ比が得られるものでなければならない。質量分析による定量も他の系に適用されると同様、分析的品質管理基準を満足させるものでなければならない。

4.7.2 HPLC で分離した後に検出される残留物の確認は、一般的に言って、ガスクロマトグラフィーよりもかなり問題がある。検出器が **UV** の場合、もしその完全なスペクトラムがえられたなら、同定についての確かな証拠が得られたことになる。しかし、ある種の農薬の **UV** スペクトラムは、他の多くの化合物と同様の官能基を持ち、診断に使うような情報を与えるものではないし、又妨害化合物の共溶出により別の問題も引き起こされる。多波長形 **UV** 検出器で作成された **UV** 吸収データは、これらの問題解決の一助になり又同定できたことを主張できることにはなるが、しかし一般的に言って、それらのみで十分に特異的というわけではない。**UV** 吸収により得られたデータを裏付けるために、蛍光検出器によるデータを用いることがある。**LC-MS** は、確実な支持データを供給するが、しかし生成したスペクトラムが一般的に非常に単純なので、ほとんど特異的なフラグメントを示さず、**LC-MS** から得られた結果は、決定的というわけではない。**LC-MS/MS** は、最も強力な技術の一つであり、選択性と特異性を併せ持っており、しばしば同定に関する確実な証拠を提供する。**LC-MS** 法は、マトリックス効果、殊にレスポンスの抑制が起りやすい傾向があり、従って定量の確認には、標準添加法 (訳者注 ; **standard addition**、巻末の用語集を参照のこと) ないし同位体標品の使用が必要な場合がある。**HPLC** により検出された残留物の確認として誘導化法も使用できる。(4.6.5.4 節参照 ; 訳者注参照不明)

4.7.3 いくつかの事例では、ガスクロマトグラフィーで得られた知見の確認を **TLC** で行なうのが最も簡便であることが知られている。同定は、**Rf** 値及び視覚的な反応の 2 つの要素を基にしている。生物検定を基にした検出法 (例えば、酵素—、菌糸成長度—、あるいはクロロプラスト生長阻害など) は、ある種の化合物に特異的に反応する場合は定性的な確認に適したものであり、感度よく、又普通は共抽出物による影響をほとんど全く受けない。科学文献では、数多くの分析技術を紹介しているが、なかでも **IUPAC 農薬報告書 (13)** [著者名、略] では、わかりやす

い解説をつけて、その技術を総括している。しかしながら、定量という面では薄層クロマトグラフィーには限度がある。この技術の拡張法としては、対象となる化合物に相当する Rf 値に対応する領域を TLC から掻き取り、他の化学的あるいは物理的な確認分析を行なうことが行なわれる。農薬の標準溶液は、試料抽出液を添付した脇に常にスポットして、Rf 値の再現性が得られない場合に対処しておかなければならない。抽出物の上に標準農薬を重ねてスポットする方法も、有用な情報を与えてくれる。薄層クロマトグラフィーの利点は、迅速性、廉価、及び熱に不安定な物質にも適応できるなどで、弱点は、通常感度が悪く、装置を用いたクロマトグラフィー検出技術に比較して分離能が悪く、化学的発色反応に基づいている検出の場合は、さらに効率的なクリーンアップが必要である。

4.8 誘導化

この確認法については、以下の 3 項にわけて記述する。

(a) 化学反応による

小規模の化学反応により、農薬の分解、付加ないし濃縮を行なってから、クロマトグラフィー技術によりその生成物を再分析する手法がしばしば用いられる。その反応により親化合物とは異なった保持時間及び/あるいは検出器のレスポンスをもった生成物が得られる。標準農薬の試料を残留が疑われる試料と同時に反応させることにより、直接的にそれぞれを比較することができる。添加抽出物を含めることにより、又その反応が、試料物質が存在している中で進行することの証明になる。誘導化試薬の性質によっては、それが誘導体を検出する際に妨害になる可能性がある。確認試験の目的での化学的誘導化の総説としては、Cochrane, W. P. の著書 (農薬分析における誘導化) が出版されている。化学的誘導化法は、迅速で容易に実施できるが、特殊な試薬を購入及び/ないしは精製する必要がある。

(b) 物理的反応による

一つの有用な方法として、ある残留農薬を光化学的に変換し再現性のあるクロマトグラフパターンを持った生成物にする方法がある。標準農薬と添加抽出物は常に同様に処理しなければならない。1 つ以上の農薬を含む残留物は、結果の解釈の上で問題が生じる。このような場合、あらかじめ、特定の残留物について、反応前に TLC や HPLC あるいはカラム分画などにより分離しておくが良い。

(c) 他の方法

多くの農薬は酵素による分解/変換を受けやすい。他の通常の化学反応と違って、これらの工程は非常に特異的であり、一般的には酸化、加水分解あるいは脱アルキル化などから構成されている。変換生成物は、親化合物とは異なるクロマトグラフィー的特性をもっており、標準農薬を用いた反応生成物との比較を行なうことにより、確認試験として使用することが可能である。

4.9 最低検量線濃度 (LCL) の概念

4.9.1 分析の目的が、モニタリングであり、MRL あるいは他の AL などの規制値以下であるかどうかを確認するものである場合は、その残留分析法は、ある作物ないしは環境中から得た試料中に存在する残留値、あるいは MRL や AL 付近の濃度で信頼をもって定量できる方法であるべきである。しかしながら、この目的のために、それより 2 桁も 3 桁も低い濃度で残留物を測定するほど (過剰に) 高感度な分析用を使用する必要はない。非常に低い濃度で残留物を測定する分析法の開発は、通常極めて高価であり、適用が困難である。

最低検量線濃度 (LCL) (巻末の用語解説を参照) の導入は、データを得る技術的な困難さを減少し、コストも削減できる。さまざまな試料に対応する LCL の提案を次に示すが、残留分析担当者が適切な分析法を考える上で参考になるであろう。

4.9.2 設定された MRL に対する農薬の有効成分に対して、その LCL は、その MRL を指数として次のように定義する。

MRL (mg/kg)	LCL (mg/kg)
5 以上	0.5
0.5 ~ 5 未満	0.1、高い MRL に対しては 0.5 まで増加させる
0.05 ~ 0.5 未満	0.02、高い MRL に対しては 0.2 まで増加させる
0.05 未満	0.5 x MRL

MRL が、その分析法の定量限界に設定されているときは、LCL はその濃度に設定される。

4.10 結果のまとめ方

通常の目的では、MRL を明記した上で確認試験データのみを報告する。ゼロ値は、外挿によって計算された濃度未満とするよりも、LCL 値未満として表わす。通常、結果は、回収率によって補正せず、また回収率が 100% から有意に離れている場合のみ、補正する。もし、回収率により補正した結果が報告された場合は、測定値と補正值の両方を提示する。補正の根拠も報告すること。ある単一試料 (あるいはその一部) について、複数の測定法 (例えば異なる GC カラム、異なる検出器、あるいは質量分析において異なるイオンでの検出など) による定量で、実際に農薬が検出された場合は、得られた数値の低いほうを採用する。多数の試験試料の分析で、実際に農薬が検出された場合は、各試験サンプルのもっとも低い値の算術平均値を報告する。一般的にあって、20~30% の相対精度であることを考慮に入れ、結果は、有効数字 2 桁のみ (例えば 0.11 とか、1.1 とか 1.1×10^2 等) で表わす。低濃度では、その精度は 50% ぐらいになるので、0.1 以下の残留値は、有効数字 1 桁のみで報告する。

図 II.1. 分析法バリデーションの概要

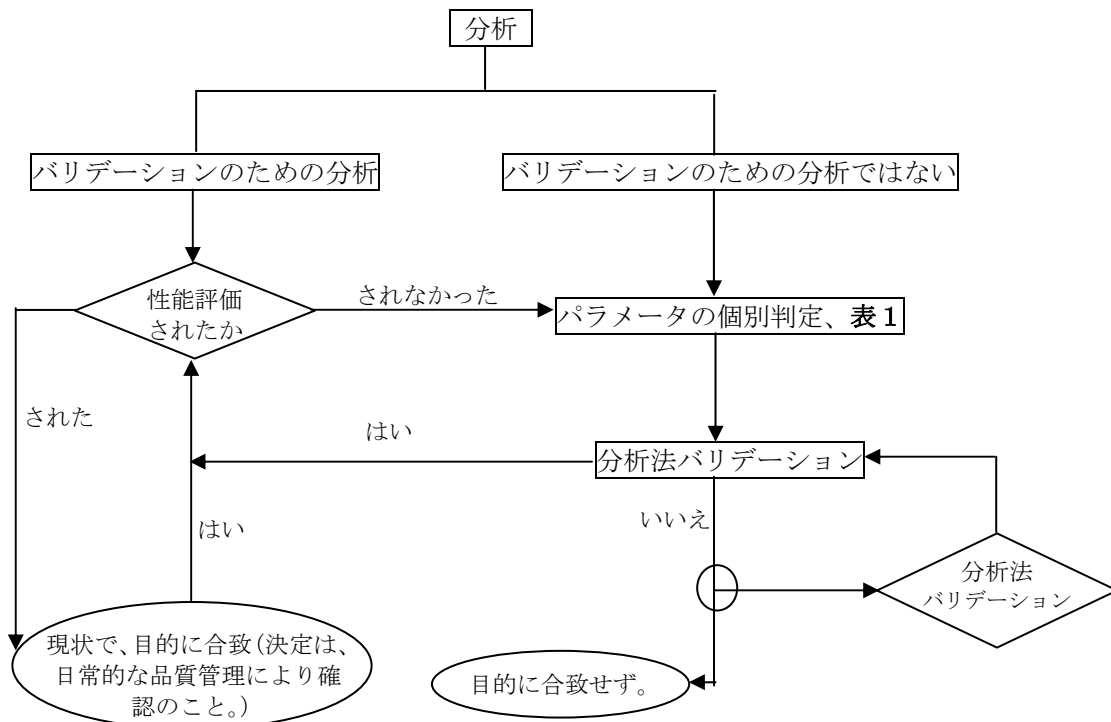


図 II.2. 分析対象物の安定性の検証

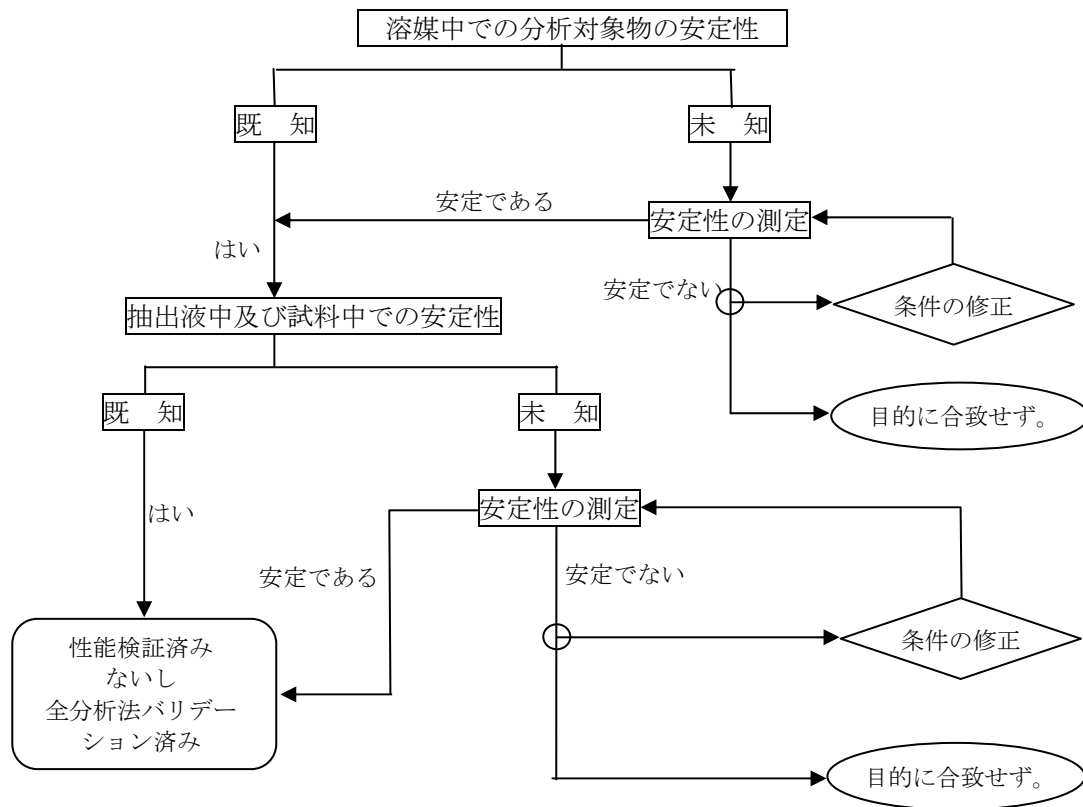


表 1 分析法バリデーションを調べるにあたり必要な個別パラメータの概要

試験すべきパラメータ	過去の試験において1つ以上の分析対象物/マトリックスの組み合わせで検証されたパラメータをもつ分析法が存在する					既存分析法の修正	バリデーションされていない新分析法	これらの複合した実験系の場合
	性能検証 ¹⁾	新しいマトリックスを加える場合	新しい分析対象物を加える場合	分析対象物がかなり低濃度だった場合	他の実験施設			
特異性 (検出されたシグナルが分析対象物由来のものであり、他の化合物からのものでないことを証明する)	必要なし (マトリックスブランクに対して与えられた規準及び分析対象物の確認が合致すること)	もし品質管理において、マトリックスからの妨害が検出されたら必要	必要	もし品質管理において、マトリックスからの妨害が検出されたら必要	もし定量系が同様なしよれば、頑健性試験は必要なし。	必要である場合と不必要な場合が存在する。つまり、もし定量系が根本から異なる場合、ないしマトリックスからの妨害の程度が不明な場合は、頑健性試験が必要であろう。	必要。もし既知の分析法に比べて、定量系が異なる場合、ないしマトリックスからの妨害の程度が不明な場合は、頑健性試験が必要であろう。	
分析範囲 抽出、精製、誘導化、及び測定を通しての回収率	必要	必要	必要	必要	必要	必要	必要	検量線の範囲、分析範囲 LOD/LOQ マトリックス効果
分析対象物の定量のための検量線の範囲	必要なし	必要なし	必要	必要	代表的な分析対象物に対して必要	代表的な分析対象物に対して必要	代表的な分析対象物に対して必要	直線性 室間再現精度 シグナル/ノイズ
LOD 及び LOQ	必要なし	必要 (もしマトリックスが代表的な分類の場合は部分的に)	必要 (もしマトリックスが代表的な分類の場合は部分的に)	必要	必要	必要	必要	最低検量線濃度 (LOD)、及び添加回収データの最小濃度
報告限界値 LCL	必要	必要なし	必要なし	必要なし	必要なし	必要なし	必要なし	
試料抽出液中の安定性 ^{2), 3)}	必要なし	マトリックスが代表的な分類でない限り必要	マトリックスが代表的な分類でない限り必要	必要	必要なし	抽出法/最終溶媒が異ならぬか、又は、精製があまり厳密でない限りは <u>必要なし</u>	既知の分析法と抽出法/最終溶媒が異ならない、ないしは、既知の分析法に比べて精製法があまり厳密でない限りにおいて、 <u>必要</u>	
試料保存中の安定性 ^{2), 4)}	必要	必要	必要	理想をいえばする	必要なし	必要なし	必要なし	
抽出効率 ^{2), 5)}	必要なし	理想をいえばする	理想をいえばする	理想をいえばする	必要なし	異なる抽出条件で実施しない限り必要なし	以前に使用した抽出法を用いたのでない限り必要	
分析用試料 (Analytical samples) の均一性 ²⁾	必要 ⁶⁾	そのマトリックスが決定的に違わない限り必要なし	必要なし	必要なし	装置が異ならない限り必要なし	装置が異ならない限り必要なし	以前に試験した試料の前工程を使用しない限り必要	下記参照

CAL/GL 40-1993, 修正 1-2003
 残留分析における GLP ガイドライン

20/38

翻訳担当：(株) 化学分析コンサルタント

試験すべき パラメータ	過去の試験において1つ以上の分析対象物/マトリックスの組み合わせで 検証されたパラメータをもつ分析法が存在する					既存分析法の修正	バリデーションされ ていない新分析法	これらの複合した実 験系の場合
	性能検証	新しいマトリックス を加える場合	新しい分析対象物を 加える場合	分析対象物がかなり 低濃度だった場合	他の実験室			
試料前処理中の安定 性 ²⁾	必要なし	代表的なマトリッ クスでない限り必要	代表的なマトリッ クスでない限り必要	理想をいえば必要	必要なし	より高温、より長時 間、より激しい破碎 などの手順が含まれ ない限り必要なし	バリデーションされ た手順より、より高 温、より長時間、よ り細かな破碎などの 手順が含まれない限 り必要なし	併行精度、 室間再現精度

- 1) 分析と同時に行なう品質管理試験
- 2) 関連情報がない場合
- 3) 代表的な農産物などの食品中ないし表層上の安定性のデータは、十分なデータを提出すべきである。下記の例においては、追加データが必要である。
- 4) 加水分解試験、酸化及び光分解試験を基に、代表的な分析対象化合物が選ばれるであろう。
 - a) 試料が試験した期間以上にわたって保存された（例えば、4週間までの保存安定性試験データしかないのに、この期間中に測定可能な分析対象物が失われ、6週間まで試料を分析しなかった）
 - b) 安定性試験を-18℃以下で行なったが、その使用を5℃以下の実験室で保存した。
 - c) 試料を通常は-15℃以下で保存するが、保存温度は+5℃まで上がっていた。
- 5) 抽出効率試験は、当該化合物を登録した製造会社ないし登録会社が所有している場合がある。
- 6) 残留が認められた試料の一部をとって、再分析を時折すること。

表 2 様々な状況下において分析法バリデーションのために検証すべきパラメータ

1. 室間試験 (同一試験室) において、最適化された方法を用いた場合

パラメータ	濃度レベル	分析点数及び要求される試験の形式	定量法	基準	コメント
1.1 抽出液及び標準溶液における分析対象物の安定性	≤AL ないし、良好に検出される残留量	零を含む各時点及び各代表的な分析対象物/作物試料に対して≥5。ブランク試料に添加して残留の安定性を調べる。標準溶液中の分析対象物の濃度について、保存した場合と調製直後のものを比較すること。	保存した抽出物中の分析対象物及び分析標準偏差に有意な差がないこと。(P=0.05)	スクリーニング法 保存期間の最後に LCL の濃度で添加した残留が検出されること。	定量過程の途中で分析法が中断し、試料の保存期間が精度の測定時以上になりそうな場合、あるいは、分析法の最適化の間で回収率が低かった場合に、抽出液における安定性試験が必要である。分析法の最適化作業中に添加回収試料を保存した場合は、回収率は元及び新しい検量線溶液の両方を用いて回収率を測定すべきである。保存期間は、分析を完了するまで要求される最も長い期間が含まなければならない。
1.2 検量線の係数 マトリックス効果	LCL から AL の 2 倍 (ないし 3 倍)	当該分析法に含まれる全分析対象物について、2 反復以上で 3 濃度以上及びブランクのレスポンス要因を試験する。非直線的レスポンスの場合は、レスポンスカーブを測定するために 7 濃度以上で 3 反復以上の測定をすること。全ての代表的な分析対象物及びマトリックスについてマトリックス効果を試験すること。溶媒でのみ調製した標準品及び抽出試料をランダムに測定すること。	検量線が直線の場合：分析標準溶液の直線回帰の相関係数(r)が 0.99 以上で、残差*の標準偏差(Sy/x)が 0.1 以下であること。 多項式関数の場合：(r) が 0.98 以上 もし、P=0.05 でその差が有意な場合、マトリックス効果を確認すること (*訳注：残差=観測値-予測値)	検量線が直線の場合：直線回帰の相関係数(r)が 0.98 以上で、残差の標準偏差が 0.2 以下であること。 多項式関数の場合：(r)が 0.95 以上	検量線のパラメータは、分析法の最適化、精度ないしは検出能力の測定時に確立されるであろう。異なる濃度での検量線溶液を調製すること。 マルチ残留分析法 (MRM) においては、クロマトグラフィーとして適切に分離される分析対象物の混合標準溶液で、検量線を作成すべきである。 マトリックス効果が明らかに存在する場合は、再試験で、マトリックスにあった分析標準品を使用すること。分析バリデーションの過程で、マトリックス効果に関する明確な情報は得られない場合がある。というのは、マトリックス効果は、時によりあるいは、試料によりそしてしばしばカラムなどにより変化するからである。
1.3 分析範囲 精確さ 真度 検出限界(LOD) 定量限界(LOQ)	LCL から AL の 2 倍 (ないし 3 倍) *	代表的な分析対象物とマトリックスの組み合わせについて分析する場合、5 点以上の分析試料で添加は、0、LCL、AL、及び AL 濃度の 2~3 倍レベルでは 3 反復以上。回収率試験は分析法を使用する分析者及びその分析に関する測定機に従って別々に行うこと。	LOQ は、目的に合致して設定すること。 平均回収率 及び CV _A は、表 3 を参照のこと。 参照試料を分析した平均残留量*は、合意値から有意(P=0.05)に異なるない。	全ての回収試験は、LCL レベルで検出できること。	分析担当者は、その分析法が、特定される最大の誤差 (偽陰性及び偽陽性) を含む適切な AL レベルで、分析対象物の存在を定量するのに適切なものであることを立証すべきである。 マルチ残留分析法(MRM)の場合は、ブランク試料への添加濃度は、代表的な分析対象物の AL を含むこと。従って、代表的な分析対象物の実際の AL に対応しない場合がありうる。 分析試料の一部に標準混合液を添加すること。 代表的な分析対象物/マトリックスの組み合わせに対して測定した精確さと精度の範囲は、その方法に対して典型的なものに見なされ、新しい分析対象物と作物試料へ拡張するための適合基準値↙

CAL/GL 40-1993, 修正 1-2003
 残留分析における GLP ガイドライン

22/38

翻訳担当：(株) 化学分析コンサルタント

パラメータ	濃度レベル	分析点数及び要求される試験の形式		基準	コメント
			定量法	スクリーニング法	
					<p>7として用いることができる。また同様に、その分析法の国際的な品質管理における初期ガイダンスとしても使用できる。</p> <p>未補正の結果、平均回収率、及び反復の CV_A 値を報告すること。</p> <p>CV_A 値は、分析試料の室間再現性に相当する。</p> <p>* もし平均回収率の結果が 100%より著しく異なる場合は、その結果を補正すること。</p> <p>分析法から回収率が推定できないときは、精確さと精度は検量線から導かれるものである。</p>
1.4 特異性及び分析対象物の検出時における選択性	検量線における最低濃度(LCL)	<p>次の方法で同定する；質量分析計、同等の特異性検出技術、あるいは使用可能な分離及び検出技術の適切なコンビネーション。</p> <p>望ましくは異なるソースから得た各代表的な作物試料のブランク試料を5個以上分析すること。分析対象物に相当するブランクのレスポンスを報告すること。</p> <p>用いた特定の検出器についての、代表的な分析対象物の検出選択性 (δ) と相対レスポンスファクター (RRF) を、報告すること。</p>	<p>測定したレスポンスの由来が、その分析対象物のみからのものであること。</p> <p>2つの異なるカラムによって測定した残留量が、クロマトグラフィーによる定量反復の許容差内であること。</p>	<p>AL レベルにおける偽陰性試料 (β 誤差) の値が通常 5%未満であること。</p>	<p>ある特定の分離及び検出技術の組み合わせにおいてのみ適用すること。処理の間に適用されるもの以外の分析対象物に対しては、無処理試料に代わって、処理の経過が既知の試料を使用してもよい。</p> <p>試料マトリックスの熟成度はブランクのレスポンスに有意な影響を与えるであろう。ブランクの値も、性能評価試験の間に定期的にチェックすべきである (下記 4 項を参照のこと)。</p> <p>ブランク試料の抽出液中に存在する典型的なピークを報告する。</p> <p>AL が定量限界ないしその付近に設定され場合を除いて、LCL は望ましくは 0.3 AL 以下であること。</p> <p>判定限界と検出能力の測定の組み合わせで試験を実施し、化合物ピークの相対保持時間 (RRts) 及び相対レスポンスファクター (RRFs) に関する情報を得ること。</p> <p>もしブランク試料が分析対象物を妨害するようなレスポンスを示す場合は、クロマトグラフィーの測定条件を変えるか、あるいは他の検出系を用いること。選択的検出器の組み合わせは、分析対象物に関する情報量が増加するために、特異性が増す。</p>
1.5 分離の選択性	AL レベルにて	<p>(参照化合物ばかりでなく) 試験すべき全ての分析対象物質の相対保持時間を分析法に従って測定する。もしクロマトグラフィーの検出器としてスペクトロメトリー以外のものを用いた場合は、異なる分離原理による方法を試みるか、あるいは (また) 極性が異なるカラムにおける相対保持時間を測定する。重要なピークについては、分離能 (R_s) 及びテーリングファクター (Tf) を測定する。</p>	<p>対象分析物のピークと、もつとも隣接するピークの最大値を示すところの間は、少なくとも分析対象物のピーク高さの 10%以上の幅で分離していなければならないし、あるいは全ての分析対象物についてより選択性のある検出器が要求される。</p>	<p>試験される全ての分析物についての暫定的な同定 (すべての分析物が分離される必要はない)</p>	<p>クロマトグラフィー分離とスペクトロメトリー検出器の組み合わせを用いない限り、試験する全ての分析物の分離ができる (最低 $R \geq 1.2$) 極性が異なるカラムにおける相対保持時間を報告すること。</p> <p>この試験は、検量線ファクターとマトリックス効果 (項 1.7 を参照) の測定と合わせるができるであろう。</p>

パラメータ	濃度レベル	分析点数及び要求される試験の形式	定量法	基準	コメント
1.6 分析用試料中の分析対象物の均一性	ほぼ AL レベルないし、十分に検出される残留量レベル	各群からの代表的な作物試料 1 つを前処理した試験試料について 5 反復以上を分析する。(表 5)。変動係数 CVsp を分散分析とともに測定する。分析対象物の均一性は、安定性が知られている分析対象物で試験すべきである。	CVsp ≤ 10%	スクリーニング法 CVsp ≤ 15% スクリーニング法としては、みかんの果皮のように残留量が多いと考えられる試料を選ぶことが望ましく、満足のゆく均一性が得られなくても良いだろう。	用いる作物試料としては、実残留試料で表面の残留が安定しているものが望ましく、あるいは、試料の前処理工程における最悪のシナリオを想定して、切断し切り刻む前に実験室試料 (laboratory sample: 訳者注、巻末用語解説を参照) の自然単位系の 20% 以下の一部の表面を扱う。引き続きおこなう前処理も含めて使用する工程は全てバリデートすること。バリデーションは同様の物理的特性を持つ作物試料に適用でき、それは分析対象物によらない。この試験は、分析対象物の安定性試験と組み合わせることが可能であろう (本表の項 1.7 を参照)。特定した品質基準 CVsp ≤ 10% を満足させるような分析試料重量を計算するために試料定数を測定する ^{1,2} 。実際の残留量の CV _L が、表 2 で特定する限度以内ならば、CVsp を測定する必要はない。
1.7 前処理工程中の分析物の安定性	ほぼ AL レベルにおいて	試料を処理する前に、分析対象物の既知量を作物試料に添加する。各作物試料について 5 反復以上の分析を実施する。安定したマーカ化合物を試験対象分析物とともに処理すること。マルチ残留分析法及び特定グループ分析法に対しては、良く分離されるいくつかの分析物を一緒にして試験することができる。	分析物の安定性は、前処理前に加えた分析物の全工程回収率 (併行手順回収率を含む) の平均値及び CV _A が、表 3 で特定した範囲内であるならば、特定する必要はない。もし、全工程回収率と併行手順回収率が、有意 (P=0.05) に異なる場合は、安定性を定量すること。	LCL レベルで添加した分析物が工程処理後検出できる量で残っていること。	前処理中の試料の温度は、極めて重要である。いくつかの連続した手順において使用されるために、工程をバリデートする。バリデーションは、分析物及び/あるいは試料のマトリックスに特有のものである。安定性試験のために、平均回収率並びに不安定マーカ化合物及び安定マーカ化合物の CV _L を測定すること。これらの化合物を室内 QA 試験に用いる (項 4 参照)。不安定及び安定な化合物の平均濃度の比を残留の安定性の指標として表わす。安定な化合物の CV 値は、同様に室間再現性も表わす。

¹ Wallace, D. and Kratochvil, B., Analytical Chemistry, **59**, 1987, 226

² Ambrus, A., Solymosné, E. M. and Korsós, I. J. Environ. Sci. and health, **B31**, 1996, 443

CAL/GL 40-1993, 修正 1-2003
 残留分析における GLP ガイドライン

24/38

翻訳担当：(株) 化学分析コンサルタント

パラメータ	濃度レベル	分析点数及び要求される試験の形式		基準	コメント
			定量法	スクリーニング法	
1.8 抽出効率	おおよそ AL ないし容易に測定できる残留量	試料の一部ないし、実残留試料に参照物質を添加して 5 反復で分析する。 試験中の手順と参照（ないし異なる）手順を比較すること。 マルチ残留分析法において、試験する分析対象物は、好ましくは広範囲の P_{ow} を持つこと。実残留試料を用いてのみ測定すべきである。	実残留試料については、参照分析手順と試験中の手順の平均の結果が CV_L を計算するのに適用する $P=0.05$ レベルで有意な差があってはならない。あるいは、参照物質と平均残留量の合意値が、試験している分析法の CV_A を計算する際に用いる $P=0.05$ レベルで有意に異なってはならない。その方法の CV_A 値が、10% 以上の場合は、分析の反復を増やして相対標準偏差の平均が 5% 未満になるようにしなければならない。 さもなければ、抽出効率を定量し、報告すること（抽出後の分析段階で添加回収したもののはのぞいて）。	残留量が知られている実残留試料の平均あるいは、LOQ ないし LCL 付近での試料中で実際に検出されること。	抽出物の温度、攪拌器ないし高機能ホモジェナイザーの速度、抽出時間及び溶媒/水/マトリックス比は抽出効率にかなり影響を与える。これらのパラメータの効果は、堅牢性試験を検証することができる。最適化された条件は、できうる限り継続させること。 バリデーションは一般的にはあるグループ内の作物試料に適用でき、同様の物理化学的特性を持つ分析物を代表するものである。バリデーションは、その分析法で引き続き行われる手順とは独立したものである。 各分析法の平均回収率は、添加した分析試料の一部を用いて測定すること。分析の平均回収率での補正は、100% から著しく離れているときに実施すること。 いくつかの法規制によれば、スクリーニングキッドの能力は、95% の信頼限界でポジティブに検出されることを確かめるべきとしている。
1.9 試料保管中の分析物の安定性	ほぼ AL	実際に農薬が残留している試料を新たにホノジナイズした試料、あるいはブランクの試料をホノジナイズした後に添加したものを分析し（時間 0）、ついで実験室の通常手順（普通は -18°C 以下）に従って保存した試料を分析する。 保存期間は、試料採取と分析時にかかる予想最長期間以上にすること。 各時点については 5 点以上分析すること。保存試料を分析するときは、4 時点以上で、2 点以上の添加部分、そして分析時に添加した 1 点以上のブランク試料を用いること。分析試料の一部は抽出操作の直前あるいは途中でのみ解凍すること。	保存期間中分析対象物が有意に減少しないこと（ $P=0.05$ ）。	最小検量線レベル (LCL) で添加した分析対象物が保存後検出されること。	保存(安定性試験データ)は、(その分析の) 使用に伴うあらゆる関連手順に対してバリデートされる。バリデーションは、(しかしながら) 分析対象物に特有のものである。しかし、一般的には代表的な試料のマトリックスを用いて得られた保存安定性のデータは、同様のマトリックスに対して妥当性があると考えられる。 マトリックスは、分析物の化学安定性 (例えば加水分解) 及び物質の使用目的を考慮して選ぶべきである。JMPR 評価書 ³ あるいは登録時に提出された資料から保存期間中の安定性に関する有用な情報を得ることができるであろう。 当初の残留濃度、保存後の残留濃度、及び分析対象物の併行手順回収率を報告すること。 慎重に試料採取をおこない、また引き続いて実施する分析については、分析法の一部ではないが事務的手続きの合理化(など)を通して、不必要な(長期の) 試料保存を避けること。

³ FAO, pesticide Residues in Food – Evaluations; published annually in the series of FAO Plant Protection and protection Papers

2. バリデートされた分析法の拡張

パラメータ	濃度レベル	分析点数及び要求される試験の形式		基準	コメント
			定量法	スクリーニング法	
2.1 試料保存、前処理間及び抽出液における分析対象物の安定性並びに標準溶液	項 1.1、1.2 及び 1.9 を参照のこと				前処理の条件及び代表的なマトリックスにおける安定性に関する情報がまだない場合のみ。
2.2 検量線の係数 マトリックス効果	LCL から 2 (3) AL:	マトリックスを含むまたは含まない、AL を含む 3 点検量線が、分析標準品と一致すること。	直線検量線に対して：分析標準溶液の直線回帰が $(r) \geq 0.99$ で、相対残差の標準偏差 $(Sy/x) \leq 0.1$ であること。 多項式関数の場合：(r) が 0.98 以上	検量線が直線の場合：直線回帰の相関係数(r)が 0.98 以上で、相対残差の標準偏差が 0.2 以下であること。 多項式関数の場合：(r)が 0.95 以上	マトリックス効果は分析時やあるいは時たま試料やカラムなどによって変化するので、分析法バリデーションは、マトリックス効果に関する明確な情報を与えないであろう。
2.3 精確さ、精度、LD、LOQ	AL レベルにて	事前計画： (a) 対象となる AL レベルで添加した代表的なマトリックス試料の分析試料を 3 反復で分析する。 予想外の所見が得られたとき： 分析用試料において、新たな分析対象物質のレベルで、2 点、望ましくは 3 点追加で添加をおこなう。追加した分析対象物質の回収率を算出する。もし、適切な量の分析用試料が得られない場合は、同様の試料マトリックスを用いてよい。	回収された残留量は、その分析法の併行精度の限度以内でなければならない。 3 点の場合： $C_{max}-C_{min} \leq 3.3 CV_{Atyp}Q$ 2 点の場合： $C_{max}-C_{min} \leq 2.8* CV_{Atyp}Q$ CV_{Atyp} は、採用されるべき分析法の典型的な併行精度の変動係数である。 Q は、新しい分析対象物質の平均回収率で、表 3 に準じなければならない。	全ての試験について、ブランク試料に目標となる報告(濃度)水準で分析対象物質を加え、測定すること。	分析法バリデーションの過程において、確立された CV_{Atyp} を使用すること。 分析法は、分析対象物質が意図して(誤用も含む)使用された作物のうち代表的なものを用いてのみ使用すべきである。

CAL/GL 40-1993, 修正 1-2003
 残留分析における GLP ガイドライン

26/38

翻訳担当：(株) 化学分析コンサルタント

パラメータ	濃度レベル	分析点数及び要求される試験の形式	定量法	基準	コメント
2.4 特異性及び分析対象物質の検出の選択性	LCL レベルにて	質量分析計、あるいは、応用可能な分離と検出の適切な組み合わせ法による同定。 事前計画： (a) 対象となる各食料品群（そこには、おそらく新しい分析対象物質が残留する）から1つの代表的なブランク試料を分析する。新しいマトリックスに含まれる代表的な化合物を分析する。 予想外の所見が得られたとき： (b) もし可能であるならば、ブランク試料のレスポンスを調べる。あるいは、レスポンスが、純粋に分析対象物由来のものであることを、その実験室における最良の分析手段を用いて、検証する。 δと検出のRRF及び代表的な分析対象物質の相対保持時間を調べる。分析法のバリデーションの前に、試験した他の分析対象物質と新しい分析対象物質の相対保持時間及びレスポンスを比べ、また分析法を拡張する間及び分析法のバリデーションの前に得られたブランクのレスポンスと比較すること。	測定したレスポンスは純粋に分析対象物由来のものであること。 用いた検出システムの性能が、分析法バリデーションにおいて用いたものより同等か良いこと。2つの異なるカラムで測定した残留量が、反復クロマトグラムの許容差内であること。 分析法バリデーション及び本測定時に得られた、代表的な分析対象物質の相対保持時間の差がGLCでは2%以内、HPLCでは5%以内であること。	スクリーニング法 偽陰性試料（β 誤差）の率が、AL レベルにおいて5%未満であること。	ある新しい分析対象物質について分析法を拡張する場合は、その分析対象物質が残留する代表的な試料マトリックス全てについて分析法の適用性を調べるべきである。 ある分析対象物が予期せずに検出された場合は、実際のマトリックスのみを用いて性能チェックを行うこと。 項 1.4 を参照のこと。 ブランク試料のレスポンスが、試料において測定される分析対象物質によって妨害されないこと。ブランク抽出物に存在する典型的なピークを報告すること。抽出された新しいマトリックスのバックグラウンドノイズは、代表的な作物/試料マトリックスから得られた範囲内であること。 そのマトリックスのレスポンスを選択性検出器が取り除けない場合は、マトリックスのピークから分析対象物質の分離ができるようなクロマトカラムの適切な組み合わせを用いること。他のオプションについては、表 6 を参照のこと。
2.5 分離の選択性	項 1.5 を参照	項 1.5 を参照	項 1.5 を参照	項 1.5 を参照	情報が得られない場合のみ、項 1.5 を参照。
2.6 抽出効率	項 1.8 を参照	項 1.8 を参照	項 1.8 を参照	項 1.8 を参照	情報が得られない場合のみ、項 1.8 を参照。

3 バリデートされた分析法の他分析機関での適応

3.1 化合物、試薬及び吸収剤、吸着剤の純度及び適合性		試薬ブランク、吸収（吸着）剤および試薬の適合性を試験すること。 試料を加えてあるいは加えないで誘導化を試みること。	0.3 LCL 以上で、妨害レスポンスがないこと	0.5 LCL で妨害レスポンスがないこと	分析法の移行時にもっとも起こりやすい問題のいくつかは、試薬、溶媒及びクロマトグラフィー媒体を異なって選択し、あるいは装置の校正の違いなどに係わって起こる。その情報が受け取った分析法や文献などから入手できないときは、可能な限り分析法の開発者から実際の材料と装置を確認すること。当該実験室でその分析法を実施した後に、代替法を試みることを。
-----------------------------	--	--	--------------------------	-----------------------	---

CAL/GL 40-1993, 修正 1-2003
 残留分析における GLP ガイドライン

27/38

翻訳担当：(株) 化学分析コンサルタント

3.2 抽出液及び標準溶液中の分析対象物質の安定性	項 1.10 を参照	項 1.1 を参照	1.1 を参照	1.1 を参照	この試験は、もし分析法のなかに分析対象物質の安定性についての十分な情報が示されているか、あるいは、分析法がその分析対象物質に対して以前に用いられた方法に置き換えられたもので、安定性に関する情報が、以前の方法においてすでに作成されている場合は、除くことができる。
3.3 検量線ファクターマトリックス効果	LCL から、AL の 2～3 倍	分析法に含まれる、3 点以上の分析レベル及びブランク、代表的な分析対象物質のレスポンスファクターを調べる。非線形のレスポンス曲線の場合、7 濃度以上で、3 反復以上のレスポンス曲線を測定すること。 代表的な分析対象物質及びマトリックスを用いてマトリックス効果を調べる。	検量線が直線の場合： 分析標準溶液の回帰係数が、 $(r) \geq 0.99$ であること。 相対残留の標準偏差が、 ≤ 0.1 であること。 多項式関数の場合： $(r) \geq 0.98$ であること。	検量線が直線の場合： 回帰係数が、 $(r) \geq 0.98$ であること。 相対残留の標準偏差が、 ≤ 0.2 であること。 多項式関数の場合： $(r) \geq 0.95$ であること。	項 1.2 を参照
3.4 分析範囲、精度及び精度、検出限界、定量限界	ブランク抽出液及びあるいは AL	代表的な分析対象物質/マトリックスの組み合わせを 5 点以上分析する。各ブランク試料に 0 と AL レベル及び 3 点に 2 AL レベルで添加する。回収率試験は、分析法を用いる分析者ごと及びその分析法に含まれる装置ごとに行う。	平均回収率及び CV_A が表 3 に示す範囲以内であること。	全てが LCL レベルで回収されること。 AL における参照物質：分析対象物質が検出されること。	項 1.3 のコメントを参照のこと
3.5 特異性及び分析対象物質の検出の選択性	AL レベルにて	用いた検出器の性能の特徴をチェックし、分析法で特定したものと比較すること。各代表的な作物のブランク 1 点のレスポンスをチェックするか、さもなければ、項 1.4 で述べた試験を実施すること。	測定したレスポンスは、純粋に分析対象物質由来のものであること。 検出器の（感度及び選択性の）性能は、分析法で特定したものと同等かそれ以上であること。項 1.4 を参照のこと	AL レベルにおける偽陰性（ β 誤差）の率は、通常 5% 未満であること。	特定の検出器の相対レスポンスは、実質的にモデルごとに変化する。検出器の特異性については、適切なチェックが信頼性のある結果を得る為に不可欠である。ブランク抽出液で報告された典型的なピークと抽出されたブランクレスポンスを比較すること。 項 1.4 にある他のコメントを参照すること。
3.6 分析対象物質の"均一性"	ほぼ AL レベルか、あるいは十分に検出可能な残留量	異なる出所の代表的な作物 2 点を試験すること。	$CV_{sp} < 10\%$	$CV_{sp} < 15\%$ スクリーニング法としては、残留量をもっとも高そうな試料（例えばかんきつの果皮）を採用することが望ましい。また、（この段階で）均一性が、達成されることは必要ない。	本試験は、分析法バリデーションを実施した実験室と実施条件が類似しており、またそこで得られたパラメータが、適用可能であることを確認するために実施するものである。その試験が報告されたと同様の CV_{sp} 値を得る結果が得られた場合、試料工程の条件が類似しており、更なる分析法バリデーションは必要ないと見なされる。
3.7 抽出液及び標準溶液中の分析対象物質の安定性	項 1.1 を参照のこと	項 1.1 を参照のこと	項 1.1 を参照のこと	項 1.1 を参照のこと	本試験は、当該分析法においてその分析対象物の安定性に関する情報が十分に得られている場合、ないし以前用いた分析法に本分析法が代替できて、以前作成された分析法中において安定性に関する情報が記載されている場合は、省くことができる。

表 3 農薬の残留試験における室内間分析法バリデーションの基準について

濃度	併行精度		室間再現性		真度 ²
	CV _A % ³	CV _L % ⁴	CV _A % ³	CV _L % ⁴	平均回収率%の範囲
≤ 1 µg/kg	35	36	53	54	50 - 120
> 1 µg/kg ≤ 0.01 mg/kg	30	32	45	46	60 - 120
> 0.01 mg/kg ≤ 0.1 mg/kg	20	22	32	34	70 - 120
> 0.1 mg/kg ≤ 1 mg/kg	15	18	23	25	70 - 110
> 1 mg/kg	10	14	16	19	70 - 110

1. マルチ分析においては、これらの基準に厳密には合わない分析物があるかもしれない。その条件において、許容できる基準は、その分析の目的による。すなわち、指示された基準に準じて MRL を調べる場合は技術的に可能な限りこの基準を満たさなければならないが、MRL 以下のデータの場合は、より不確実性が増しても許されるであろう。
2. これらの回収率の範囲は、マルチ分析に適応したものである。単一分析物の分析とか、動物薬の残留分析などの特定の目的の場合は、より厳密な基準が必要である (Codex V3, 1996 を参照)。
3. CV_A: 加工調理した試料を除く分析の変動係数。このパラメータは、参照物質とともにあるいは抽出前に添加した分析物の一部を分析した試験から推定することができる。実験室で調製された参照物質は、検定済みの参照物質がない場合に使用することができる。
4. CV_L: ある実験室で得られた結果の全変動係数で、分析試料の部分間の残留が 10% までの変動(CV_{SP})を含む。注: 分析試料の部分間の残留は、残留する試料(CV_L)の反復の測定値の不確実性から計算することができる ; $CV_L^2 = CV_{sp}^2 + CV_A^2$

表 4 性能検証の要求事項

4. 品質保証 (性能検証)

4.1 通常使用する分析法

パラメータ	濃度レベル	分析点数及び要求される試験の形式	基準	コメント	
			定量法	スクリーニング法	
4.1.1 化学物質、吸着剤、及び試薬の適合性		各新しいバッチ：試験試薬ブランク、吸着剤、吸収剤および試薬の適合性、試料を除いた誘導化の性能	0.3 LCL 以上で妨害物のレスポンスがないこと	0.5 LCL で妨害物のレスポンスがないこと	代わりに、試料ブランク、検量線、及び回収率が十分な場合は、試薬などの適合性は確認されたとみなす。
4.1.2 検量線及び分析範囲		検量線の切片が 0 に近い場合は、単一点検量線を使うことができる。 定量的な確認のためには、多数点検量線 (3x2) を適用すること。	分析標準溶液と抽出試料を交互に注入し、相対残留量の計算上の SD が 0.1 以下の場合、分析用バッチは統計的に管理されているとみなされる。	分析対象物が、LCL レベルで検出される。	標準溶液と試料は交互に注入すること。 例えば自動注入装置がない場合などは、多数点検量線の代わりに、時間節約のために、適当に標準溶液を試料の間に挟んで注入する方法を取ってもよい。 システムのレスポンスはしばしば変動するので、多数点検量線では、検量線の切片が 0 に近いことを定期的に調べなければならない。 多数点検量線は、検量物質の濃度が試料の濃度と非常に近い場合は、定量的な確認の必要ない。
4.1.3 精度と精度	分析範囲において	各分析バッチにおいて標準品混合液を添加した 1 試料ないしは残留している試料の一部の再分析を含む	検出器及びクロマトグラフィーカラムの性能が、分析法で特定されたものと同等かそれ以上であること。 望ましくは、全ての回収率が、項 4.5.2 に従って作成された警戒限界以内であること。長期の分析期間において、20 ないし 100 試料ごとに 1 つがそれぞれ注意及び処置限界を超える可能性がある。もし、回収率が処置限界を超え、あるいは残留している試料の反復試料の結果が許容差を超えた場合は、分析バッチは再検査すべきである。 $C_{max} - C_{min} > 2.8 \cdot CV_{L_{typ}} \cdot Q$	分析試料の一部に混合標準溶液を添加すること。全ての対象となる分析対象物回収率を得るために定期的に異なるバッチにおける標準混合液を換えること。当該分析法の分析範囲の適用性を確認するために、適当に、AL レベルのほかに LCL 及び AL の 2 倍のレベルで回収率試験を交互に実施すること。AL レベルでの添加回収試験の頻度は、ほかの濃度よりも 2~3 倍高くしなければならない。 実際に残留している試料を繰り返し分析することのより、ある特定のバッチにおける回収率試験に置き換えることができるであろう。 マルチ残留分析で、ある特定の試料に存在する分析対象物から、食料品試料/試料特定の混合標準溶液を (選んで) 調製すること。一混合溶液から分析対象物を選択する場合は、分離/検出が選択的に問題なく行えることを確認しなければならない。↙	

				<p>➤ 暫定的な同定：適切な検出試験用混合標品を含む分析バッチ及び試料を準備すること。</p> <p>定量分析/確認試験では、分析バッチ中に、検出試験用混合標品、適当な数の検量線混合物、ブランク添加試料、あるいは、1つの実残留試料の繰り返し及び新たに残留している試料を含めよ。</p> <p>標準溶液と試料は交互に注入すること。</p>	
4.1.4 分離の選択性、検出の特異性、検出器の性能		<p>クロマトグラフィーのバッチごとに、適当な検出試験用混合標品*を含むこと。分析バッチに（使用可能ならば）、無処理の作物試料を加えること。バッチ分析で用いたと同様の無処理試料が利用できないときは、標準添加法を用いること。</p> <p>各分析対象物の同定と定量を、0.7 AL以上の濃度で確認すること。</p> <p>(*訳者注：用語解説を参照のこと)</p>	<p>被験物質の R_s (2つのピーク間の分解能) と Tf (テーリングファクター)、及び検出の RRF (相対レスポンスファクター) と δ 値 (検出器の選択性) が、基準の範囲内であること。相対保持時間が、GLC では、2%、HPLC では5%以内であること。検出器の性能が基準の範囲内であること。分析対象物を妨害する共抽出物が、0.3 LCL レベル以上で存在してはならない。標準添加法による回収率は、分析対象物の許容回収率の範囲内でなければならない。</p>	<p>検出器の性能は、基準の範囲内であること。禁止化合物については、分析対象物は LCL ないし LCL を越えて検出されなければならない。</p>	<p>本項目は、しばしば"システム適合性"試験として参照されることがある。クロマトグラフの分離及び検出の特徴的なパラメータを示すような組成の混合物を調製すること。</p> <p>検量線に用いた検出の試験溶液の化合物と分析対象物に対しての RRT (相対保持時間) のデータベースを合わせる。検出システムに対する RRF (相対レスポンスファクター) 特性を定義すること。</p> <p>マトリックス効果が顕著な場合は、ブランクマトリックス抽出物に存在する分析標準品をもって定量確認を行うこと。</p>
4.1.5. 前処理試料における分析対象物の均一性	分析対象物が問題なく分析できる濃度レベル	<p>残留している試料を無差別に選ぶ。試料の一部をとって、二連ないし三連で分析を繰り返す。</p>	<p>反復した試料分析を異なった日に測定した残留値が、室間再現精度の限度以内であること： $C_{max} - C_{min} \leq 2.8 * CV_{Lyp} Q$ ここで、Q は、繰り返し分析から得られた平均残留値、CV_{Lyp} は、分析法バリデーション中に得られた前処理の不確実性及び分析を合わせたもの。</p>		<p>分析した各作物試料をカバーするために、試験を交互に実施すること。生育初期あるいは、所定の試料の分析を開始するときに、均一性の試験を行うこと。</p> <p>当該試験の許容できる結果は、また分析の室間再現精度 (CV_A) が適切であることの確認にもなる。</p>
4.1.6 抽出効率					<p>分析の途中で、抽出効率を制御することはできない。適切な効率を確保するために、バリデーションされた抽出法は、いかなる変更もなく実行しなければならない。</p>
4.1.7 分析の継続期間			<p>試料、抽出物などの保存期間は、分析法バリデーションで保存安定性を試験した期間以上に保存しないこと。保存条件は、定期的に検査し記録すること。</p>		<p>追加的な保存安定性試験が必要になる事例を表1に掲げる。</p>

4.2 時折検出される分析対象物

次に示す例外事例を考慮して、項 4.1 に記載した試験を行うこと				
4.2 精確さ及び精度	ほぼ AL レベルにおいて	分析試料の一部を再分析すること； 分析対象物の測定レベルにおいて標準添加法を用いる。	反復した試料分析を異なった日に測定した残留値が、許容差以内であること： $C_{max} - C_{min} \leq 2.8 * CV_{Ltyp} Q$ ここで、Q は、繰り返し分析から得られた平均残留値、 CV_{Ltyp} は、分析法バリデーションにおいて得られた値である。 標準添加法による回収率は、処置限界(Action Limit1) 以内でなければならない。	0.5AL 以上の残留が認められたときは、精確さを調べること。

4.3 不規則な間隔で実施される分析法

次に示す例外事例を考慮して、項 4.1 に記載した試験を行うこと				
4.3.1 精確さ及び精度 (併行精度)	AL と LCL レベルにおいて	各分析バッチで、LCL レベルで添加した 1 試料および AL レベルの 2 試料を含むこと。無処理試料 (バッチ中で分析したと同様のもの) が使用できないときは、標準添加法を用いること。 分析試料を二連以上で分析すること。	2 連の回収率は、最低でも警戒限界以内であり、1 つは、処置限界以内であること。 反復試料で測定された残留は、許容差以内であること： $C_{max} - C_{min} \leq 2.8 * CV_{Ltyp}$ あるいは $C_{max} - C_{min} \leq (n) * CV_{Ltyp} Q$ ここで、Q は、繰り返し分析から得られた平均残留値、 CV_{Ltyp} は、分析法バリデーションにおいて得られた値である。 $f_{(n)}$ は、反復試料の数に依存する極端な範囲の計算に対するファクターである。	許容できる結果が得られた場合は、同時に用いた化学品、吸着剤、試薬などの適合性が裏付けられたことになる。 0.5AL 以上での残留を確認せよ。 もし、性能が基準を満たさない場合は、部分的な分析法再バリデーションを実施して、当該分析法を実施し、その性能特性 (Q, CV_{Atyp} , CV_{Ltyp}) を再構築すること。

4.4 分析法の実施中の変更

変更項目	試験すべきパラメータ	試験法及び許容基準については、補遺 1 の各該当項を参照のこと	
4.4.1 クロマトグラフ用カラム	分離の選択性、分解能、不活性さ、相対保持時間	性能特性に、影響を与えてはならない。	カラムに関する情報を把握するために、適当な試験混合溶液を用いて検証すること。
4.4.2 試料前処理のための装置	加工試料の均一性、分析対象物質の安定性	項 1.6 及び 1.7 に記載した試験を実施し、相当する基準に合致する結果を得ること。	均一性試験は、元の装置では粉碎及びびないしは混合の程度が不十分のときのみ必要である。試料前処理工程でかなり時間や温度がかかった場合は、分析対象物の安定性を調べる必要がある。
4.4.3 抽出装置	圃場から採取した実際に残留している試料を用いて、元の装置及び新しい装置について、5 例以上分析し比較すること。	平均残留量が、 $P=0.05$ で、有意な差が認められないこと。	新しい抽出装置を使用するときは、試験が必要である。
4.4.4 検出	分離の選択性及び検出器の選択性と感度について試験を行うこと。	性能特性が、分析法に記載されている性能と同等かそれ以上であること。	新しい検出試薬についても、検出性について別に確かめること。

CAL/GL 40-1993, 修正 1-2003
 残留分析における GLP ガイドライン

32/38

翻訳担当：(株) 化学分析コンサルタント

4.4.5 分析担当者	各濃度 (LCL, AL 及び AL の 2 倍ないし 3 倍レベル) で 5 連以上の添加回収試験を行う。1 ブランク試料及び分析担当者にはわからない実残留試料 2 点の再分析を行う。	全ての結果は、その実験室で特定した警戒限界以内であること。反復試料分析は、許容差以内であること。	これは、最低限の要求である。ある領域の実験室では、次の項目が示すようにより詳細なプロトコールを使用している：(1) 標準検量線が基準値以内である；(2) 少なくとも 3 濃度レベルを 2 連で添加した代表的な分析対象物を含む各マトリックスに対して最低 2 回の分析を実行する；(3) 分析担当者にはわからないようにした 3 濃度レベルで添加あるいは実残留試料を含む分析を最低 1 回おこなう。全ての結果は、基準を満たさなければならないし、ないしは、繰り返して実行しなければならない。
4.4.6 実験室	異なる分析日に (異なる) 分析者によって、各濃度 (LCL, AL 及び AL の 2 倍ないし 3 倍レベル) で、3 回以上の回収率試験における精確さと精度	全ての結果が、当該実験室で特定した警戒限界以内であること。	分析法の室間再現精度を新しい条件下で確立し、可能ならば 1 名以上の分析担当者によって、実施しなければならない。

表 5 農薬の残留分析における分析手順バリデーションのための代表的な作物試料

食料品群	共通の特性	作物クラス ¹	代表的な作物
植物性食品			
I.	含水量及びクロロフィルが多量に含まれている	十字科葉菜類、葉菜類、マメ科野菜	ホウレンソウ、レタス、ブロッコリー、キャベツ、ケール、緑色豆類（サヤインゲンなど）
II.	含水量は多いが、クロロフィルはないかほとんど含まれていない。	仁果類、核果類、ベリー類、小型果実、果菜類、根菜類	リンゴ、ナシ、モモ、サクランボ、イチゴ、ブドウ、トマト、ピーマン、メロン、きのこ類、ジャガイモ、ニンジン、パセリ
III.	高酸性含有	かんきつ類	オレンジ、レモン
IV.	高糖分		レーズン、ナツメヤシ
V.	高油分ないし脂肪分	脂肪種子、ナッツ類	アボガド、ひまわりの種子、クルミ、ピスタチオナッツ
VI.	乾燥物	穀類	小麦、米、とうもろこし
		穀類製品	ふすま、小麦粉
	個別試験を要求される作物		例：ニンニク、ホップ、茶、各種香辛料、クランベリー
動物性食品			
		肉類	家畜肉類、鶏肉
		可食臓物類	肝臓、腎臓
		脂肪	肉類の脂肪部分
		ミルク	牛乳
		卵類	鶏卵

注：分析法については、食料品群毎に代表的な農薬についてバリデーションを行うこと。分析が困難な食料品群については、個別の試験が要求される。

表 6 物質の確認分析のために適した検出法の例

検出法	基準
LC ないし GC と質量分析	十分な数の診断できるイオンがモニターされる場合
LC-DAD ないしはスキャニング UV	特徴的な UV スペクトラムが得られる場合
LC-蛍光	他の分析技術との組み合わせにおいて
2-D TLC- (スペクトロメトリー)	他の分析技術との組み合わせにおいて
GC-ECD, NPD, FPD	2 つ以上の分離技術との組み合わせの場合のみ ²
誘導化	第 1 選択の分析法でない場合のみ
LC-イムノグラム	他の分析技術との組み合わせにおいて
LC-UV/VIS (単一波長)	他の分析技術との組み合わせにおいて

¹ Codex Alimentarius, Volume 2, 第 2 編、食品中の農薬残留、pp. 147–365, FAO, 1993

² 異なる選択性をもった固定相及び/または移動相を用いた他のクロマトグラフシステム、あるいは他の分析技術

用語解説

許容限界 (AL; Accepted Limit)	ある分析対象物についての法的限界あるいはガイドライン値でその分析の目的を形成する濃度レベル、例、MRL, MPL ; 流通標準、目的濃度限界（一日摂取量調査）、許容限界（環境中）など、 例えば、MRL が決まっていなかった化合物ないしは禁止化合物などでは、AL（実際にはゼロないし限界なし）が無いあるいは、検出される残留量が確認される（処置限界あるいは行政指導）以上が目的濃度になるであろう。
精確さ (Accuracy)	ある試験の結果と承認された参照値の一致の程度
第 1 種の過誤 (α Error)	分析/試験試料の測定を 1 回測定した時に、実験室試料における分析対象物の真の濃度がある特定の値（例えば AL）より少ないにもかかわらず、濃度がその値を越す確率（偽陽性）。通常、この確率に対する許容値は、1~5%の範囲である。
分析対象物 (Analyte)	ある試料において、検出ないし定量すべき化学物質
(試料中の) 分析対象物の均一性 (Analyte Homogeneity)	マトリックス内の分析対象物の拡散の均質性。試料の前処理から生じる分析結果のばらつきは分析試料のサイズに拠る。サンプリング定数 [Ks] は、分析試料の量と、良く混合された分析用試料における期待される変動係数間の関係を述べたものである。 ¹ $Ks = w (CV_{sp})^2$ ここで、w は分析試料の大きさで、 CV_{sp} は、分析用試料から反復して分取した分析試料の重量 w [g] における分析対象物の濃度の変動係数を示す。
分析試料 (Analytical portion)	元の分析用試料 から、残留濃度の測定のために適切な量を分け取った際の、その試料の代表的な量。（訳者注；IUPAC では、test portion という）
分析用試料 (Analytical sample)	分析のために作物や動物性試料の一部を分離し、ついでサンプリングエラーを最小に抑えるように、混合、磨砕、細切などを行うことにより、実験室試料から分析のために調製された試料。
適用性 (Applicability)	ある分析法に対して、分析対象物、マトリックス、及び濃度が満足の行く結果を示すこと。
第 2 種の過誤 (β Error)	分析/試験試料の測定を 1 回以上測定した時に、実験室試料における分析対象物の真の濃度がある特定の値（例えば AL）より大きいにもかかわらず、濃度がその値を越えない確率（偽陰性）。通常、この確率に対する許容値は、1~5%の範囲である。
かたより (Bias)	測定された分析対象物の平均値と、その試料に対して承認された参照値の差。無作為の誤差 (error) に対して、この“かたより”は、総合的なシステム由来の誤差である。この“かたより”に対しては、普通 1 つ以上のシステム誤差の要因が存在する。承認された参照値との差がシステムとして大きい場合は、このかたよりの値は大きい値として反映される。
食料品群 (Commodity Group)	分析の目的に従って、ある 1 つの分析法によって同様に分析が可能となる十分な化学的特性を共有している、食品ないし動物用飼料のグループのこと。
確認試験法 (Confirmatory Method)	[許容限界(AL)ないし対象濃度において] 許容できる確実さを伴って分析対象物を同定するための、完全なあるいは補完的な情報を提供する分析法。可能な限り、確認試験では好ましくは分光分析法を用いて分析対象物の化学的特性に関する情報を提供すること。もし単一の方法では十分な特性が得られない場合は、クリーンアップ、クロマトグラフィーによる分離、及び選択的な検出法などを適当に組み合わせた補足的な手順により確認できることがある。生物活性法でもある種の確認データを取ることができる。[訳者注；表 6 参照のこと] その分析対象物の同定についての確認のほかに、その濃度も確認しなければならない。これは、最初の分析試料から分析試料を再分取し、及び/又は最初の分析試料を適切な他の分析法（例えば、カラムを換えるとか異なる検出器を使うとか）で再分析するなどで達成可能である。定性的及び定量的な確認は、妥当と思われたならば、同じ分析法を用いて実施することも可能である。
判定限界 Decision Limit) (CC α)	第 1 種の過誤（疑陽性）の限界を真に超えて試料中に存在する分析対象物の濃度を決定できる限界。許容限界(AL)がゼロの物質の場合は、この CC α は、最も低い濃度であり、そこでは、ある分析法は、ある統計的な確率 $1-\alpha$ をもって同定された分析対象物が存在するかどうかを区別することが出来る。この CC α は、ある定義（通常 $\alpha = 1$ ）の元では検出限界(LOD)に相当する。
検出能力 (Detection Capability) (CC β)	第 2 種の過誤（偽陰性）をもった試料中で検出され、同定され、定量される分析対象物の最も低い濃度。使用禁止物質の場合、この CC β は、ある統計的な確率 $1-\beta$ をもって混入した試料中の分析対象物を測定することが出来る分析法で最も低い濃度である。確立された MRL をもつ物質の場合は、この CC β は、統計的な確率 $1-\beta$ をもってこの MRL を超える試料を検出できる分析法における濃度である。 検出可能なもっとも低い濃度で用いられるときは、このパラメータは定量限界(LOQ)に相当する情報をあえて与えるものであるが、CC β は常にある特定の統計的な確率を伴っているので LOQ を超えることがしばしばである。

¹ Wallace, D. and Kratochvil, B., Analytical Chemistry, **59**, 226-232, 1987² Ambrus, A., Solymosné, E., and Korsós, I., J. Environ. Sci. Health, **B31**, (3) 1996

検出試験用混合標品 (Detection test mixture)	クロマトグラフィーの分離や検出の条件をチェックするために用いられる、分析用標品混合物。この検出試験用混合標品は、検出機の実験性やレスポンスファクターに関する情報、不活性度（例えばテーリングファクター-Tfによって特徴づけられる）や、分離力（例：分解能Rs）そして相対保持時間(RRt)の値の室間再現性などの情報を提供する分析対象物を含むべきである。この検出試験用混合標品は、カラム及び検出器に特有なものであろう。
偽陰性の結果 (False negative results)	第2種の過誤を参照のこと
偽陽性の結果 (False positive results)	第1種の過誤を参照のこと
グループ特異性分析法 (Group specific method)	ある共通の分子ないしは同様の化学構造をもった物質を検出するように設計した分析法。例えば、フェノキシ酢酸系、ジチオカーバメート系、メチルカーバメート類など
実残留試料 (Incurred residue)	実験室で添加された試料などとは異なって、通常は痕跡程度の残留が予想される経路を通して、あるマトリックス中に存在する分析対象物の残留。風化残留(weathered residue)ともいう。
個別分析法 (Individual Method)	1つあるいはそれ以上の特定の化合物の定量にふさわしい分析法。ある分けられた個別分析法が必要な場合がある。例えば、個別の農薬や動物薬において、残留値として定義される代謝物が含まれる物の測定用のような場合など。
実験室試料 (Laboratory sample)	その実験室において受領した試料（包装器材は含まない）。
検出限界 (LD: Limit of Detection)	当該分析対象物が同定できる最低濃度。通常は、分析対象物が、ブランク試料における濃度以上に存在する定まった確率をもって測定できるところの、被験試料中の分析対象物の最低濃度として定義される。IUPAC と ISO では、LD と略すことを推奨している。判定限界の項も参照のこと。
定量限界 (LOQ: Limit of Quantitation)	当該分析対象物が定量できる最低濃度。通常は、その試験における一定の条件下で許容精度（併行精度）及び精確さをもって定量できるところの、被験試料中の分析対象物の最低の濃度として定義される。検出能力の項も参照のこと。
最低検量線濃度 (LCL: Lowest calibration level)	当該検出系における検量線で検出され測定される分析対象物の最低濃度。それは、被験試料中の溶液濃度あるいはかさ（訳者注：重量ないし容量）として表わされるが、ブランクからの寄与分を含んではならない。
マトリックス (Matrix)	分析試験用に採取した物質あるいは組成で、分析対象物を除いた部分
マトリックスブランク (Matrix Blank)	対象となる分析対象物が検出されない試料物質
マトリックス適合検量線 (Matrix matched calibration)	分析する食料品（あるいは、代表食料品）の抽出物を用いて調製された標準品から作成された検量線。その目的は、定量系の共抽出物の影響を少なくするためである。この影響はしばしば予想しにくいだが、共抽出物の影響が無視できることがわかっているときは、マトリックス適合検量線の作成は不要である。
分析法 (Method)	分析用の試料の受領から最終結果の作成までの一連の手順をいう。
分析法バリデーション (Method Validation)	ある分析法が目的に適合していることを検証する工程をいう
マルチ残留分析法 (Multi residue Method, MRM)	通常は数多くの異なったマトリックスに含まれる、ある範囲の分析対象物群を同定し、定量するのに適合した分析法。
検出されず (Negative result)	当該分析対象物が存在しないか、最低検量線濃度以下を示す結果。（LD: 検出限界の項も参照のこと）
性能検定 (Performance Verification)	試料バッチ分析において、進行中の分析の検定を助けるために作成された一連の品質管理データ。これらのデータは、分析法の性能パラメータを向上させるために使用することができる。
検出された (Positive result)	当該分析対象物が最低検量線濃度か、それ以上の濃度で存在することを示す結果が得られた時。
精度 (Precision)	規定された条件下で得られた、独立した試験結果間の一致の程度
定量分析法 (Quantitative Method)	目的にあった精確さと精度をもった、適切な単位における数値として表現される結果を作成出来る分析法。
回収率 (Recovery)	ある既知の濃度の分析対象物をブランク試料に加え（添加試料ないし標準試料）、それを抽出、分析して回収された分析対象物の割合ないし百分率。
試薬ブランク (Reagent Blank)	品質管理の目的のために、試料物質の包含がない条件で一貫しておこなう分析。

標準試料 (Reference Material)	1つ以上の分析対象物の濃度が均一に存在し、測定法の検定用として十分確立され、あるいは他の物質に対する残留値を測定するための試料のこと。本資料との関連においては、いわゆる“標準試料”という言葉は、検量線の作成のための装置に使用される物質を示すものではない。
標準分析法 (Reference Method)	十分に確立された真度、特異性、精度及び検出能力によって特徴づけられる信頼性が立証された定量分析法。これらの分析法は一般的に共同研究で行われ、分子分光法を基礎にしている。標準分析法の体制については、適切な品質保証部門の存在下で実施された分析法のみ有効である。
標準手順 (Reference Procedure)	確立された効率（を示す）手順。標準手順がない場合は、理論的には非常に効率的であるが試験中のものとは原理的に異なるべき手順でも良い。
併行精度 (併行再現性ともいう) (Repeatability)	繰り返しの条件下、すなわち同一実験室で、同一操作員が、同一の装置を使って、短時間の内に分析した反復分析試料から同一の分析法を用いて独立した試験結果が得られるような条件下、での精度。(ISO 3534-1)
代表分析対象物 (Representative analyte)	化学構造、水溶解度、Kow、極性、加水分解による安定性、pKaなどの物理化学的特性から判断して、マルチ残留分析法を通して同様の挙動を示すと思われる分析対象物のグループから、代表するものとして選ばれた分析対象物
代表的な分析対象物 (Represented Analyte)	物理化学的特性が代表分析対象物の特性の範囲内である分析対象物
室間再現性 (Reproducibility)	反復試料において同一分析法を異なる操作員によって、異なる装置を用いて得られた結果の一致の程度（同一実験室再現性）。同様に、その試験を異なる実験室で実施した場合は、室間再現性が得られる。
代表食料品 (Representative Commodity)	分析法バリデーションの目的である食料品群を代表するものとして用いられた単一の食品ないし飼料。ある食料品は、水分含量、脂肪/油成分、酸度、糖度及びクロロフィル含量あるいは、生物的な類似性などが類似した試料組成である点を基準にして、代表的であると判断される。
堅牢性 (Ruggedness)	ある化学物質の測定に当たって、その分析手順が、環境、分析手順の変更、実験室、分析担当者などのわずかな変更に対して、どのくらい分析結果がそれらの要因によらずに維持されるかの能力をいう。
試料調製 (Sample preparation)	必要に応じて、実験室に持ち込まれた試料を、分析用試料として使えるように土、石、骨などの部分を取り除く作業のことで、 <u>分析操作には含まれない。</u>
試料の前処理 (Sample processing)	分析試料として分取する前に、分析対象物が十分均一になるように、分析用試料を切断、磨砕、混合などをする手順のこと。前処理の要素として、分析対象物の濃度の変化などが起こらないようにしなければならない。
スクリーニング分析法 (Screening method)	ある分析対象物あるいはそれに類するものが、それが対象となる濃度かそれ以上の濃度で存在するときに検出する方法。ある特定の確率（通常は $\beta = 5\%$ ）で偽陰性を避けるように設計しなければならない。定量できる範囲で検出された試料については、確認試験法ないし標準分析法による確認が要求される。判定限界と検出能力の項を参照のこと。
選択性 (Selectivity)	分析対象物が他の試料構成成分と、分離（例：クロマトグラフィー）あるいは検出系における相対レスポンスによって、どの程度見分けがつくのかの程度を測定すること。
特異性 (Specificity)	方法が独占的に分析物を特徴づけると考えることができる検出システムからの応答を提供する程度。
標準添加 (Standard addition)	ある分析対象物（当初の分析値を X とする）を含む抽出液に、一定量の当該分析対象物を添加し、新たに想定濃度（例えば $1.5X$ とか $2X$ ）の試料を作成する方法。この添加した試料と、元の抽出物を測定し、元の抽出液中の分析対象物（添加0試料）を、その傾きと切片からレスポンスカーブをもとに定量する。レスポンスカーブが直線でないときは、測定値 x について、注意深く解釈しなければならない。
テーリング要因 (Tailing Factor)	クロマトグラムのピークの非対称性の測定； ピークトップから垂直に線をおろした時に、その線が、ピーク高さの 10% のところで、ピークの前及び後ろ部分を分けるその比
分析試料 (Test portion)	“Analytical portion”を参照のこと
分析用試料 (Test sample)	“Analytical sample”を参照のこと
真度 (Trueness)	多数の試験結果から得た平均値と、承認された標準値の一致の程度
測定条件の不確かさ (Uncertainty of measurement)	真値が、所定の確率をもって含まれることが期待される範囲内に、測定結果が入る可能性のある範囲で、通常標準偏差とか信頼区間で現される単一パラメータをいう。結果に影響すると思われる、完全な分析法の長期間に亘る精度（室内再現性）、分析法の偏差、試料の分割及び検量線の不確かさ、及び結果に影響を与える他の既知の要因などを含む、認識された全ての操作について、考慮しなければならない。

略号

C_{max}	反復分析試料において検出された残留濃度の最高値	MRM	マルチ残留分析法
C_{min}	反復分析試料において検出された残留濃度の最低値	RRF	相対レスポンスファクター
CV_{Atyp}	1 分析試料において測定された残留値の典型的な変動係数	RRt	あるピークの相対保持時間
CV_{Ltyp}	ある実験室試料の一部を分析したときの典型的な変動係数	Rs	2つのクロマトグラムピークの分解能
CV_{Sp}	分析試料における残留値の変動係数	SD	標準偏差
GLP	優良実験室規範	S_{yx}	検量線の直線性要因から計算される残留値の標準偏差
GSM	グループ特異性分析法	WHO	世界保健機構
MRL	最大残留許容量		

訳者注釈

用語解説に含まれていないが、本資料で繰り返し使われるいくつかの用語について、本翻訳で使用した用語を下記にまとめて記載する。

Action limit	処置限界 ；食品残留の分野では、この値を超えた場合、何らかの行動（処置）をとらなければならない限界値をいう。分析法バリデーションの分野では、この値を超えた試料について再分析をするか、分析法を改良するか、この限界値自体を変えるかなどの処置を取らなければならない。
Consensus value	合意値
Critical range	許容差
Overall recovery	全工程回収率 ；残留試験の全分析手順を通しての添加回収率。
Procedural recovery	併行手順回収率 ；分析法の日変動を確認する目的で、作物残留試験の中で分析試料と同時に実施する添加回収試験のこと。 Concurrent Recovery ともいう。
Warning limit	警戒限界 ；品質管理において良く使用される用語だが、ここでは分析値の振れがこの値を超えた場合、その分析法を見直す必要がある限界値をいう