

多項目実用参照物質 MaCRM の値付けに関する概要

高木 康 (JCCLS 認証委員会委員長、昭和大学医学部教授)

Yasushi Takagi (Chairperson of JCCLS Certification Committee for Reference

Materials, Professor, Showa University School of Medicine)

細萱茂実 (JCCLS 認証評価委員会委員長、東京工科大学教授)

Shigemi Hosogaya (Chairperson of JCCLS Committee for Certification

Assessment,

Professor, Tokyo University of Technology)

1. はじめに

多項目実用参照物質委員会が製造した多項目実用参照物質 MaCRM-001 について、室間試験により認証値を設定し、不確かさの大きさおよび真度評価に用いる許容限界を定めた。

2. 委員

2.1 認証委員会：高木康 (昭和大学)、矢富裕 (東京大学)、濱崎直孝 (長崎国際大学)、川合陽子 (国際医療福祉大学)

2.2 認証評価委員会：細萱茂実 (東京工科大学)、石橋みどり (新東京病院)、市原文雄 (積水メディカル(株))、植田成 (旭化成ファーマ(株))、大澤進 (株)リージャー、高津章子 (産総研)、田中龍彦 (株)シノテスト、美咲英生 (日本臨床化学会)、山舘周恒 (日大板橋病院)

2.3 多項目実用参照物質委員会：篠原克幸 (福岡大学筑紫病院)

2.4 事務局：加藤英夫、梅田衛、小出博文

3. 評価内容

3.1 評価手順の概要

多項目実用参照物質 MaCRM-001 候補品の認証値設定および不確かさの推定について、ISO Guide 35 (JIS Q 0035 対応) に基づき室間試験により実施した。認証値の値付け共同実験参加施設は、公募により (一社) 日本臨床検査薬協会加盟 18 社および病院施設 10 病院の計 28 施設が参加し、室間試験は平成 26 年 11 月から 12 月中旬にかけて実施した。

測定対象は、Glu、UA、UN、Crea、T-Bil、Fe、Na、K、Cl、Ca、IP、Mg、AST、ALT、ALP、LD、Amy、CK、GGT、ChE、T-Cho、TG、HDLC、LDLC、CRP、Alb、IgG、IgA、IgM、TP の 30 項目である。

項目ごとの測定試薬は、国内シェア 85% 以上を占める製造企業 5 ~ 12 社の測定法を対象とし、10 ~ 15 施設による室間試験を実施した。各試験室では、MaCRM-001 候補品は 3 バイアルそれぞれを 5 重測定し、トレーサビリティの上位標準物質として濃度系項目は

NIST の SRM および ReCCS の JCCRM、酵素項目は JCCLS CRM-001c、血漿タンパクは IRMM ERM-DA470k および ERM-DA474 を 1 バイアル 5 測定した。

また、MaCRM-001 候補品および上位標準物質とともに、極力新鮮状態で冷凍保存した患者血清 30 例をそれぞれの測定法で 2 重測定し、測定法間での試料ごとの測定値の互換性 (commutability) を評価した。

室間試験の測定値に対し、上位標準物質の実測値と認証値の両者の関係から、MaCRM 実測値の補正值を求め、それらの総平均値を認証値の候補値とした。なお、T-Bil と TP については、NIST 標準物質が現在在庫切れで入手できないため、試薬製造メーカ各社が同等品を上位標準と位置付けていることから、それらの不確かさをそれぞれ 2% と 1% と仮に定め、測定値の総平均値を認証値の候補値とし不確かさを推定した。また、試験精度とバイアル間均質性の不確かさの推定には、JCCLS のホームページに掲載されている「不確かさ計算プログラム」を用いた。

長期保存安定性の不確かさは、MaCRM 候補品と同様の規格で作製した前ロット (プロトタイプ) の 3 年間の保存データを用い、日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会による常用参照標準物質の保存安定性に関する不確かさ評価指針に基づき設定した。

また、設定した認証値と不確かさの妥当性、および輸送による安定性を検証するため、全国に分布する 25 施設に MaCRM-001 候補品を送り、輸送後の測定値を評価した。

一方、MaCRM を用い測定法の真度を評価する場合、ISO Guide 33 (JIS Q 0033 対応) に基づき、測定値の平均値と認証値の差が、 ± 2 倍の測定プロセスに伴う標準偏差の範囲内にあるか否かで評価することとし、その許容限界を「 $\pm 2 \times (\text{認証値の誤差分散} + \text{測定の室間分散})^{1/2}$ 」として求めた。ここで、室間分散の大きさは、日本臨床衛生検査技師会標準化事業基幹施設の 2011 年から 2014 年の基準的測定法の測定値から算出した。

3.2 成績

すべての測定項目に関し、測定対象とした測定法間での MaCRM 候補品、上位標準物質および患者試料の測定値の間の互換性 (commutability) は概ね一致した成績が得られ、認証値の設定に影響を与える程の反応性の差異は認めなかった。ただし、コレステロール分画の測定値に、原血清の冷蔵保存期間に起因すると思われる若干の試薬間差を認めた。

長期保存安定性については、前ロット品の -70 以下での 3 年間の保存データから、有意な測定値の変化は認められず、有効期間を 3 年間とし、引き続き保存安定性を検討することで実証データによって延長の可能性があると考えられた。

室間試験による試験精度と均質性の不確かさに加え、上位標準物質および保存安定性の不確かさ成分から得られた合成標準不確かさは、多くの項目で上位標準物質の不確かさの 3 倍以下の大きさであり、測定値の真度評価に適用し得るものと考えられた。

認証値の不確かさと基準的測定法の室間変動から求めた真度評価の許容限界を、認証値およびその不確かさとともに表 1 に示す。真度評価の目的で MaCRM-001 を繰返し測定し、その平均値と認証値との差が許容限界内であれば、基準的測定法の室間精度を考慮した測定プロセスの許容範囲にあるといえる。

3.3 評価結果

以上の成績に基づき、多項目常用参照標準物質 MaCRM-001 の認証値を定め、不確かさの大きさと有効期限を評価した。

表1 MaCRM-001の認証値と不確かさのバジェット表および真度評価に用いる許容限界

項目	単位	測定方法	上位標準物質 ^{*1}	試験施設数	認証値	拡張不確かさ (k=2)	試験精度				合成標準不確かさ	施設間精度 ^{*2} (%)	真度評価の許容限界 ^{*3} (%)	
							ハイル間差	上位標準	保存安定性	相対値(%)			(%)	(%)
Glu	(mg/dL)	HK法、GOD電極法、GluK法、GluDH法	NIST SRM917c JCCRM 521-12	11	197.5	±2.5	0.33	0.38	0.20	0.33	0.63	1.28	2.9	±5.6
				14	198.4	±3.0	0.29	0.29	0.53	0.33	0.75	1.28	3.0	±5.9
UA	(mg/dL)	ウリカーゼPOD法、ウリカーゼ・UV法	NIST SRM913b JCCRM 521-12	11	7.87	±0.11	0.45	0.36	0.25	0.33	0.71	1.31	3.0	±0.23
				12	7.92	±0.14	0.33	0.30	0.68	0.33	0.88	1.31	3.2	±0.25
UN	(mg/dL)	アンモニア消去法、アンモニア回避法	NIST SRM912a JCCRM 521-12	17	34.8	±0.7	0.30	0.25	0.15	0.85	0.95	1.89	4.2	±1.5
				18	34.6	±0.9	0.17	0.29	0.87	0.85	1.26	1.89	4.5	±1.6
Crea	(mg/dL)	酵素法	NIST SRM914a JCCRM 521-12	10	3.46	±0.05	0.30	0.29	0.50	0.40	0.76	1.78	3.9	±0.13
				11	3.49	±0.14	0.26	0.29	1.98	0.40	2.06	1.78	5.4	±0.19
TBil	(mg/dL)	バナジウム酸化法、酵素法、亜硝酸酸化法	NIST SRM916 ^{*4}	8	4.31	±0.22	1.44	0.00	(2.00)	0.61	2.54	3.90	9.3	±0.40
Fe	(μg/dL)	Nitroso-PSAP法、パソフェナン・ロリン法、Ferene色素法	NIST SRM37 JCCRM 322-5	10	147.9	±2.5	0.36	0.21	0.05	0.72	0.83	2.34	5.0	±7.4
				11	147.2	±6.0	0.61	0.31	1.79	0.72	2.05	2.34	6.2	±9.1
Na	(mmol/L)	イオン選択電極法	JCCRM 111-6	10	139.3	±0.7	0.06	0.00	0.14	0.18	0.24	0.56	1.2	±1.7
K	(mmol/L)		JCCRM 111-6	10	4.17	±0.03	0.13	0.20	0.19	0.15	0.34	0.90	1.9	±0.08
Cl	(mmol/L)		JCCRM 111-6	10	104.9	±0.5	0.07	0.00	0.14	0.20	0.25	1.14	2.3	±2.4
Ca	(mg/dL)	アルセナゾ法、酵素法、MXB法、クロロホスホナゾ法	NIST SRM915b JCCRM 321-7	10	10.36	±0.21	0.77	0.47	0.20	0.38	1.00	1.72	4.0	±0.41
				12	10.21	±0.20	0.35	0.41	0.75	0.38	1.00	1.72	4.0	±0.41
IP	(mg/dL)	酵素法	NIST SRM200b JCCRM 324-4	10	7.58	±0.10	0.47	0.00	0.19	0.40	0.65	1.42	3.1	±0.23
				9	7.58	±0.21	0.29	0.00	1.27	0.40	1.36	1.42	3.9	±0.30
Mg	(mg/dL)	酵素法	NIST SRM929a JCCRM 321-7	10	3.32	±0.07	0.43	0.69	0.38	0.67	1.12	2.63	5.7	±0.19
				10	3.32	±0.09	0.35	0.66	0.81	0.67	1.29	2.63	5.9	±0.20
AST	(U/L)	JSCC標準化対応法	JCCLS CRM-001c	12	168	±4	0.27	0.00	1.24	0.40	1.33	1.48	4.0	±7
ALT	(U/L)	JSCC標準化対応法	JCCLS CRM-001c	10	150	±4	0.30	0.53	1.29	0.40	1.48	1.42	4.1	±6
ALP	(U/L)	JSCC標準化対応法	JCCLS CRM-001c	12	472	±16	0.54	0.00	1.53	0.63	1.74	1.96	5.2	±25
LD	(U/L)	JSCC標準化対応法	JCCLS CRM-001c	11	500	±12	0.27	0.26	1.01	0.41	1.15	1.17	3.3	±17
Amy	(U/L)	JSCC標準化対応法	JCCLS CRM-001c	10	343	±10	0.41	0.33	1.29	0.34	1.43	2.00	4.9	±17
CK	(U/L)	JSCC標準化対応法	JCCLS CRM-001c	13	465	±13	0.43	0.18	1.15	0.61	1.38	1.59	4.2	±20
GGT	(U/L)	JSCC標準化対応法	JCCLS CRM-001c	14	146	±5	0.31	0.21	1.64	0.38	1.72	1.44	4.5	±7
ChE	(U/L)	JSCC標準化対応法	JCCLS CRM-002c	12	340	±7	0.44	0.00	0.87	0.42	1.06	1.32	3.4	±12
TCho	(mg/dL)	コレステロール酸化酵素法、コレステロール脱水素酵素法	NIST SRM1951c NIST SRM1951c(AK) ^{*5} JCCRM 211-3 JCCRM 211-3(AK) ^{*5}	9	185.6	±2.8	0.39	0.00	0.58	0.27	0.75	1.40	3.2	±5.9
				9	188.2	±2.0	0.39	0.00	0.22	0.27	0.52	1.40	3.0	±5.6
				8	185.8	±2.4	0.57	0.00	0.19	0.27	0.66	1.40	3.1	±5.8
				8	187.2	±2.5	0.55	0.00	0.27	0.27	0.67	1.40	3.1	±5.8
TG	(mg/dL)	酵素比色法(FG消去)	NIST SRM1951c(FG含) JCCRM 224-8	10	102.0	±2.6	0.57	0.00	1.05	0.44	1.27	2.08	4.9	±5.0
				11	96.9	±2.3	0.81	0.00	0.78	0.44	1.21	2.08	4.8	±4.7
HDLC	(mg/dL)	直接法	NIST SRM1951c JCCRM 224-8	9	58.0	±2.1	0.96	0.33	1.31	0.79	1.84	3.71	8.3	±4.8
				11	58.0	±1.4	0.64	0.00	0.72	0.79	1.25	3.71	7.8	±4.5
LDLC	(mg/dL)	直接法	NIST SRM1951c JCCRM 224-8	9	107.1	±2.4	0.64	0.26	0.73	0.51	1.13	2.29	5.1	±5.5
				11	109.5	±3.1	0.77	0.24	1.06	0.51	1.43	2.29	5.4	±5.9
CRP	(mg/dL)	ラテックス比濁法	IRMM ERM-DA474	11	4.06	±0.27	0.83	0.57	3.03	0.81	3.29	3.05	9.0	±0.37
Alb	(g/dL)	BCP改良法	IRMM ERM-DA470k	12	4.61	±0.17	0.35	0.00	1.61	0.72	1.80	2.53	6.2	±0.29
IgG	(mg/dL)	免疫比濁法、免疫比ろろ法	IRMM ERM-DA470k	9	1278	±32	0.68	0.00	0.98	0.44	1.27	2.09	4.9	±63
IgA	(mg/dL)		IRMM ERM-DA470k	9	248	±8	0.43	0.32	1.39	0.54	1.58	3.07	6.9	±17
IgM	(mg/dL)		IRMM ERM-DA470k	9	97.5	±4.2	0.63	0.00	1.87	0.90	2.17	3.44	8.1	±7.9
TP	(g/dL)	ビュレット法	NIST SRM927 ^{*4}	17	7.53	±0.16	0.25	0.00	(1.00)	0.34	1.09	1.26	3.3	±0.25

*1 試薬キットによっては上位標準物質が異なるので、確認のうえ利用のこと。

*2 施設間精度はMaCRM試作品における日本臨床衛生検査技師会標準化事業基幹施設の2011年から2014年の測定値から算出した。

*3 真度評価の許容限界は認証値の不確かさと施設間精度(基準的測定法の室間再現条件での技術水準)を合成して設定した。

*4 現在入手困難であるので、これらを上位標準物質とする試薬キットによって認証値を設定した。(TBil, TP)

*5 アメリカ疾病管理予防センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)リファレンス法であるアベルケンダール法による。