

2015年度JCCLSシンポジウム

Functional Evaluation of MaCRM

多項目実用参照物質の機能評価

2015年8月28日

東京工科大学医療保健学部

細萱 茂実

ISO 17511 *In vitro* diagnostic medical devices –  
Measurement of quantities in biological samples  
– Metrological traceability of values assigned to  
calibrators and control materials

ISO 17511 体外診断用医薬品・医療機器 -  
生体試料の定量測定 - 校正物質と管理物質  
への表示値の計量学的トレーサビリティ

### 3 Terms and definitios

#### 3.32 trueness control material

reference material that is used to assess the bias  
of measurement of a measuring system

## 標準物質に関連するJSCC指針と国際規格

JSCC(1996)：常用酵素標準物質の規格

JSCC(2001)：標準物質の作製・管理・運用に関する指針

JSCC(2003)：定量分析用常用組成標準物質の規格

JSCC(2013)：常用参照物質の保存安定性の不確かさ評価指針

ISO Guide 30 (JIS Q0030)：標準物質に関連して用いられる用語及び定義

ISO Guide 31 (JIS Q0031)：標準物質の認証書の内容

ISO Guide 32 (JIS Q0032)：化学分析の校正及び認証標準物質の使い方

ISO Guide 33 (JIS Q0033)：認証標準物質の使い方

ISO Guide 34 (JIS Q0034)：標準物質の生産のための品質システム指針

ISO Guide 35 (JIS Q0035)：標準物質の認証 - 一般的及び統計学的原則

# ISO Guide 35: 2006 (JIS Q 35: 2008) 標準物質 - 認証のための一般的及び統計的な原則 -

## 3 用語及び定義

### 3.1 標準物質

一つ以上の規定特性について、十分均質、かつ、安定であり、測定プロセスでの使用目的に適するように作製された物質

### 3.2 認証標準物質

一つ以上の規定特性について、計量学的に妥当な手順によって値付けされ、特性の値及びその不確かさ、並びにトレーサビリティを記載した認証書が付いている標準物質

# ISO Guide 35: 2006 (JIS Q 35: 2008) 標準物質 - 認証のための一般的及び統計的な原則 -

1. 適用範囲, 2. 引用規格, 3. 用語及び定義, 4. 記号
  5. 認証プロジェクトの設計
    - 5.1 概説, 5.2 プロジェクトの明確化, 5.3 輸送の問題, 5.4 原料物質収集
    - 5.5 フィージビリティスタディ, 5.6 寿命及び保管期限, 5.7 試料の調製
    - 5.8 均質性試験, 5.9 安定性試験, 5.10 測定方法の選択, 5.11 認証
  6. 測定の不確かさの評価
  7. 均質性試験
  8. 安定性試験
  9. 特性値の決定
    - 9.1 概説, 9.2 トレーサビリティの確立及び実証, 9.3 実務的方法
    - 9.4 測定の設計, 9.5 特性に関連した考察
  10. データ及び不確かさの評価
  11. 認証
- 付属書A 統計的方法, 付属書B 事例

# ISO Guide 35: 2006 (JIS Q 35: 2008) 標準物質

## - 認証のための一般的及び統計的な原則 -

### 標準物質の認証における必要要件

値付け試験 Characterization

均質性 homogeneity

安定性 stability

不確かさ uncertainty

トレーサビリティ条件 比例互換性

(commutability)

# ISO Guide 35: 2006 (JIS Q 35: 2008) 標準物質

## - 認証のための一般的及び統計的な原則 -

### 特性値決定のための測定の設計

#### 1 試験所で基準分析法による測定

IDMS、電量分析法、重量法など

#### 複数の試験所が参加する方法

酵素活性など

許容できる精確さで結果を出す同等の能力を

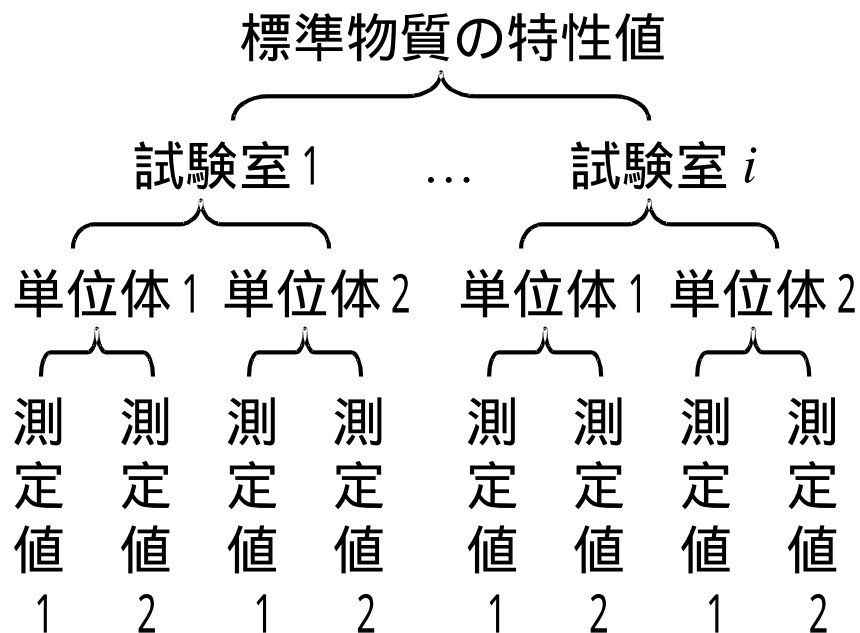
もつ試験所の平均値を最良の推定値とする

# 標準物質の認証値設定法 (ISO Guide 35:2006)

Reference materials- General and statistical principles for certification

JIS Q 0035 : 標準物質—認証のための一般的及び統計学的原則

[室間試験による認証の手順] 容認できる真度で結果を提供できる同等の能力のある試験室(群)の平均値は、目的特性の最良の推定値とみなす



(JCCLM CRM 001 : 試験室、Vial、反復測定)

$p$  個所の試験室の各々が  $q$  個の単位体についてそれぞれ  $n$  回反復測定を行う、二段枝分かれ配置実験を実施して、均質性の検討を含め認証値を定める。望ましい参加施設数は15ヶ所以上で、試験室ごとの単位体数は最小2で、それぞれの反復測定の最小数は2である。外れ値を技術的・統計的に検討した後、分散分析を適用する。





JAB

標準物質生産者

# 認定証

認定番号 RMP00020

機 関 名 称 : 特定非営利活動法人  
日本臨床検査標準協議会

所 在 地 : 東京都千代田区神田東松下町4 8 番地  
ヤマダビル2階

貴機関は本協会の下記の基準に適合していることが認められましたので、ここに標準物質生産者として認定します。

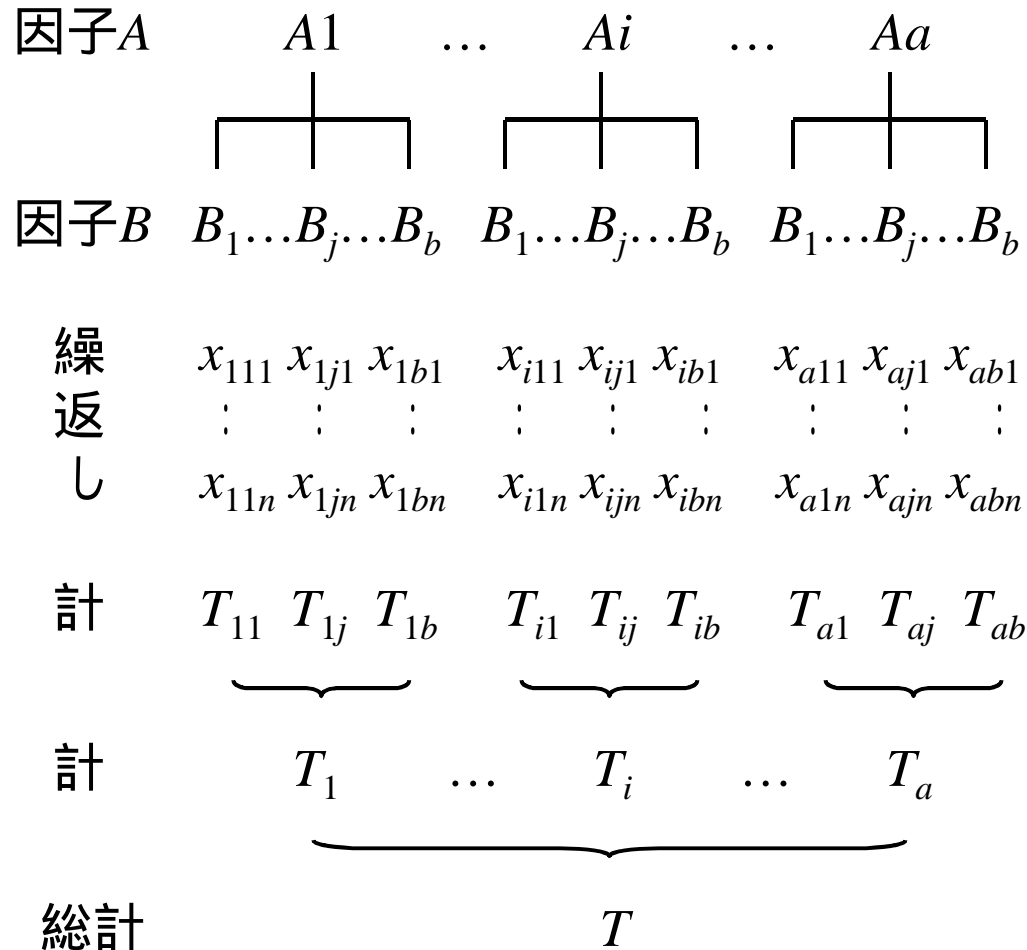
適 用 基 準 : JIS Q 0034:2012 (ISO Guide 34:2009) 及び  
JIS Q 17025:2005 (ISO/IEC 17025:2005) の適用条項

認 定 範 囲 : 附属書による。

事 業 所 : 附属書による。

有 効 期 限 : 2017年3月28日

# 特性値の最良推定値と不確かさの推定手順



枝分かれ実験データの構造

$$x_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_{ij} + \epsilon_{ijk}$$

$\mu$  : 期待値

$\alpha_i$  : 群間差

$$\alpha_i \sim N(0, \sigma_A^2)$$

$\beta_{ij}$  :  $\alpha_i$  の群内変動

$$\beta_{ij} \sim N(0, \sigma_B^2)$$

$\epsilon_{ijk}$  : 誤差

$$\epsilon_{ijk} \sim N(0, \sigma_E^2)$$

因子A, Bはバイアル間差や  
 室間・室内誤差変動などの  
 変量型で、A1とA2では同じ  
 水準  $B_1, B_j, B_b$  ではあっても  
 異なる意味をもつ対応のない  
 データのモデルである

# 分散分析によるバラツキの推定

因子	変動	自由度	不偏分散	$F_0$	不偏分散の期待値
$A$	$S_A$	$a - 1$	$V_A$	$V_A/V_B$	$2 + n \sigma_B^2 + bn \sigma_A^2$
$B$	$S_B$	$a(b-1)$	$V_B$	$V_B/V_E$	$2 + n \sigma_B^2$
$E$	$S_E$	$ab(n-1)$	$V_E$		$2$
$T$	$S_T$	$abn-1$			

$$S_T = \sum (x_{ijk} - XB)^2 = bn \sum (XB_i - XB)^2 + n \sum (XB_{ij} - XB)^2 + \sum (x_{ijk} - XB_{ij})^2$$

分散の推定 :  $C = T^2 / (abn)$

$$S_T = \sum (x_{ijk} - XB)^2 = \sum x_{ijk}^2 - C$$

$$S_A = bn \sum (XB_i - XB)^2 = (T_i^2) / (bn) - C$$

$$S_B = n \sum (XB_{ij} - XB)^2 = (T_{ij}^2) / n - C - S_A$$

$$S_E = \sum (x_{ijk} - XB_{ij})^2 = S_T - S_A - S_B$$

分散成分の推定 :  $\sigma_A^2 = (V_A - V_B) / (bn), \quad \sigma_B^2 = (V_B - V_E) / n$

# IRMMによる標準物質の不確かさ (IRMM/IFCC-452, 2000)

Expanded uncertainty of the CRM :

$$U_{\text{CRM}} = k \cdot (u_{\text{char}}^2 + u_{\text{bb}}^2 + u_{\text{lts}}^2 + u_{\text{sts}}^2)^{1/2}$$

Components of CRM uncertainty

$u_{\text{char}}$  : uncertainty of the certified property of the batch

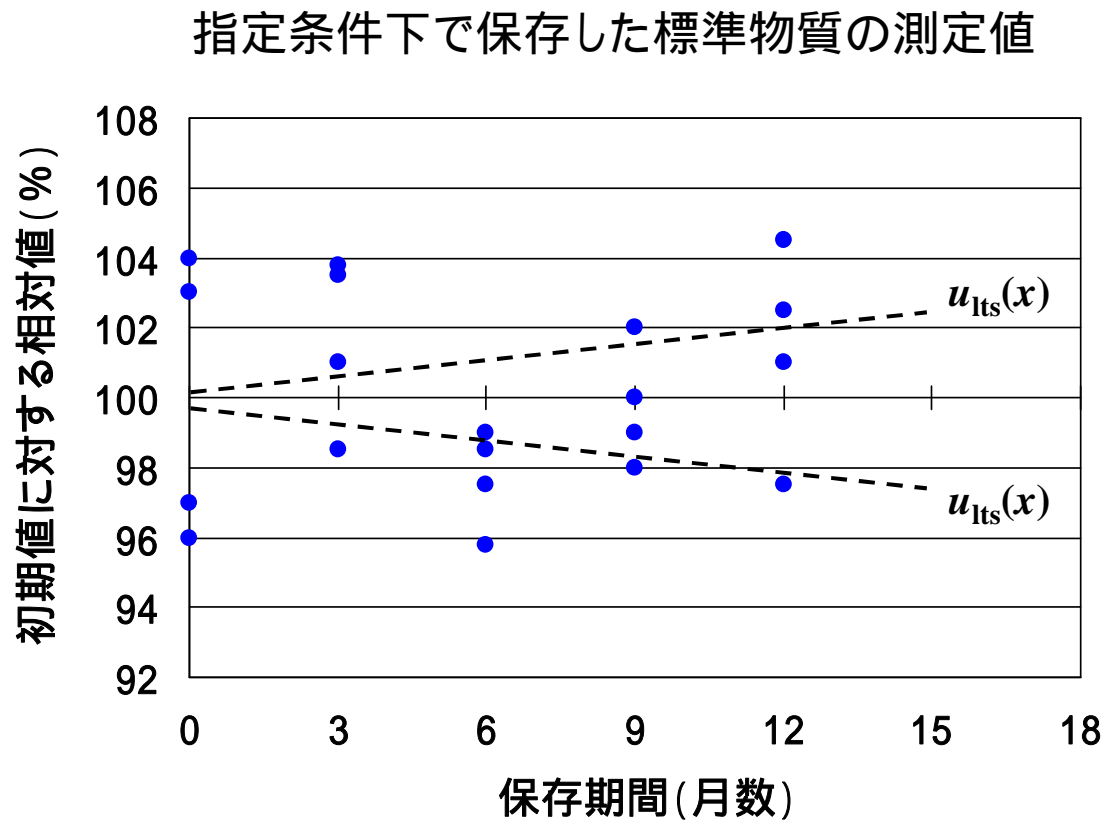
$u_{\text{bb}}$  : between-bottle inhomogeneity

$u_{\text{lts}}$  : uncertainty of long-term stability

(  $u_{\text{sts}}$  : uncertainty of stability during transports )

# 安定性による不確かさ成分の推定法

( Linsinger TPJ, et al. Fres J Anal Chem, 2001 )

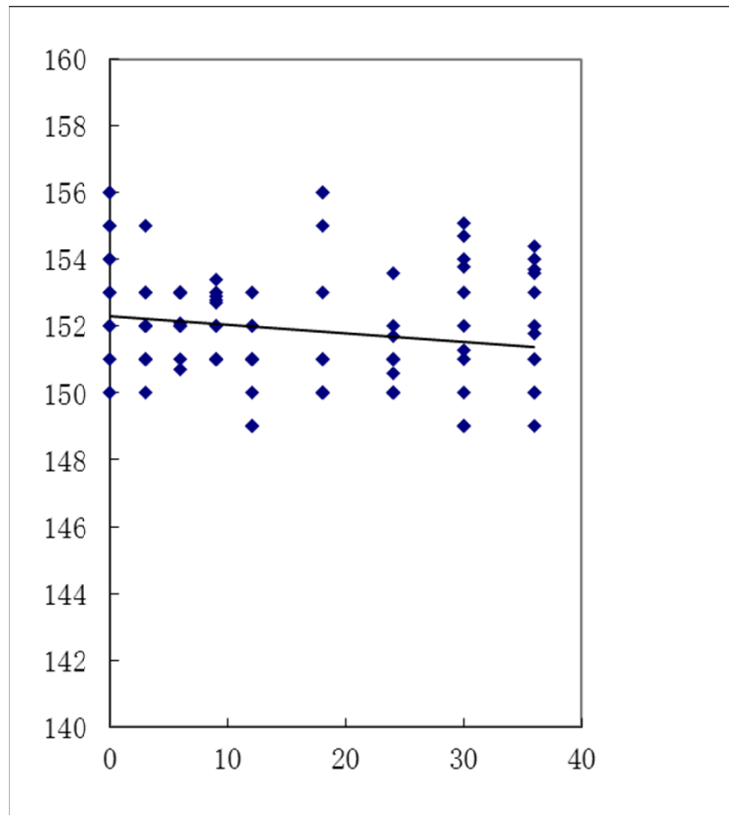


測定量の値 ( $C$ ) は時間 ( $x$ ) とともに比例的 ( $b$ ) に変化する

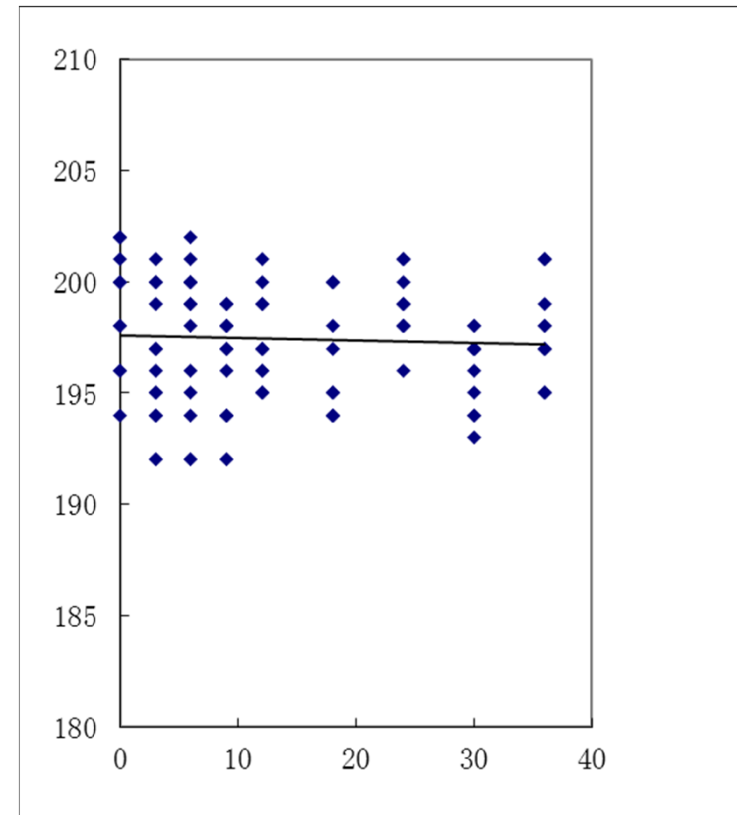
$$C = C_0 ( 1 + b x )$$

保存中の標準物質測定値の時間に対する関係を回帰式で表し、経時変化を表す傾き ( $b$ ) の有意性を検定する。有意な変化を認めない場合傾き ( $b$ ) の標準誤差が安定性による不確かさの推定値  $u_{\text{lbs}}(x)$  となる。

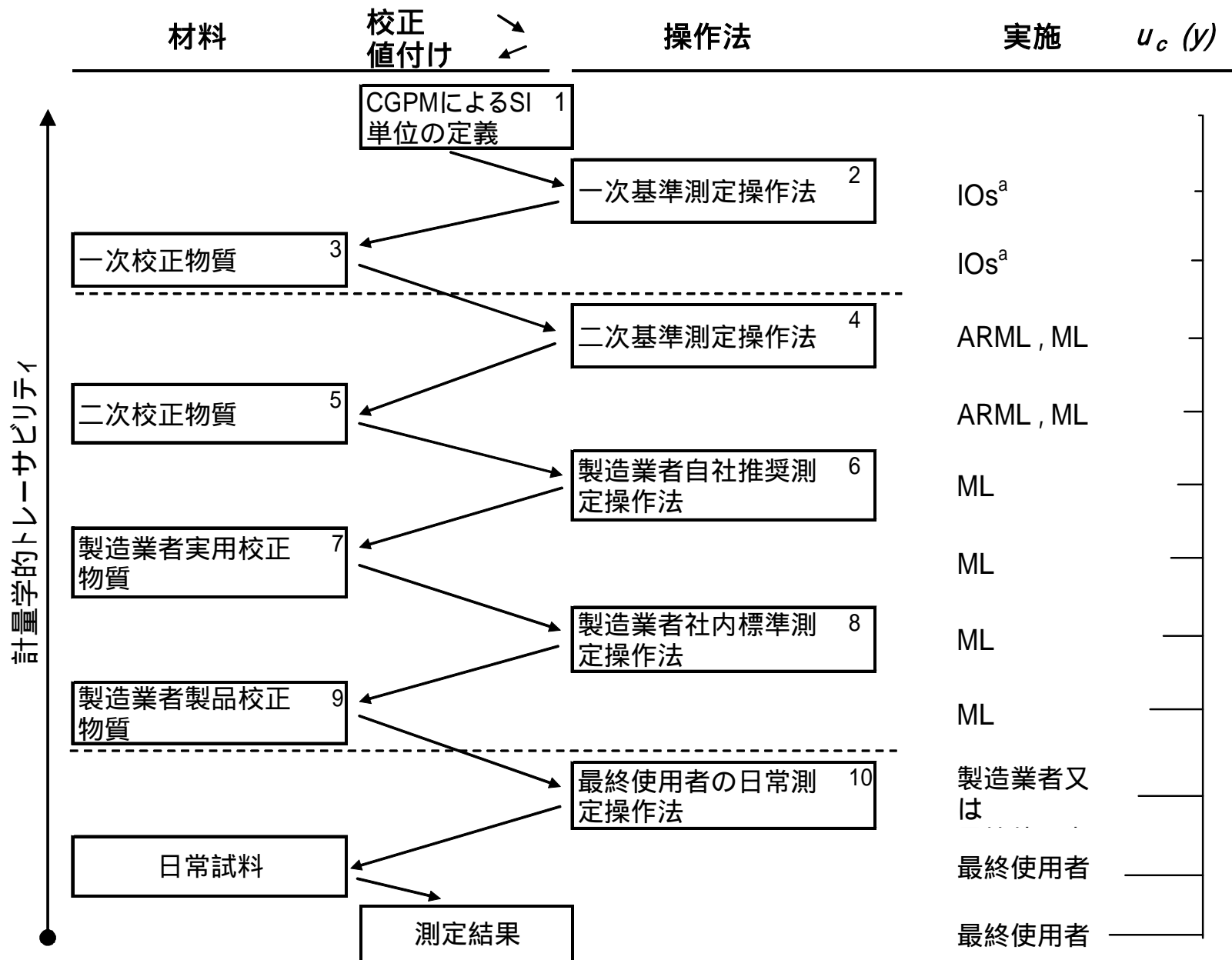
# MaCRMの保存安定性データ (0-36M)



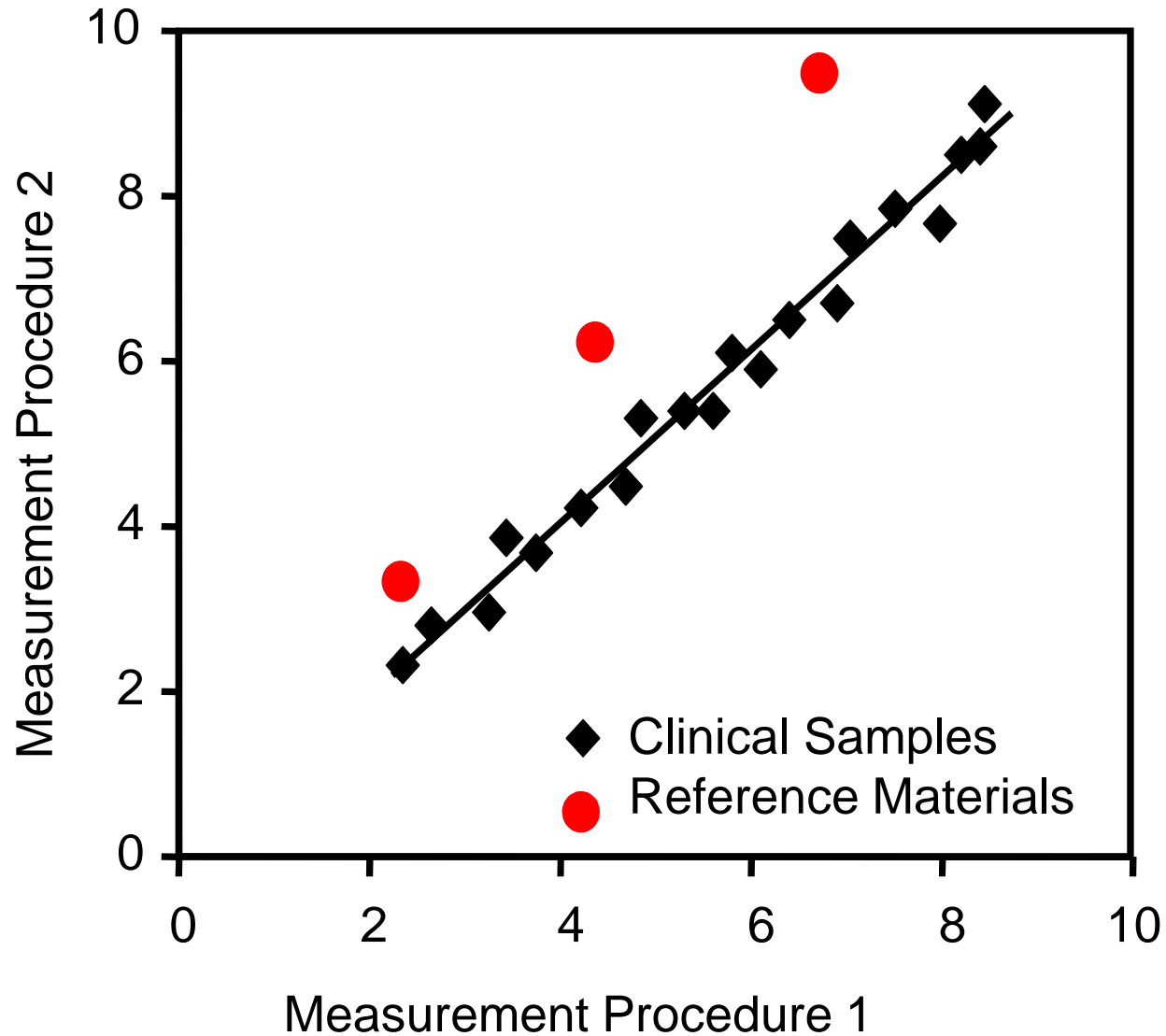
Glucose



# トレーサビリティ連鎖：ISO 17511



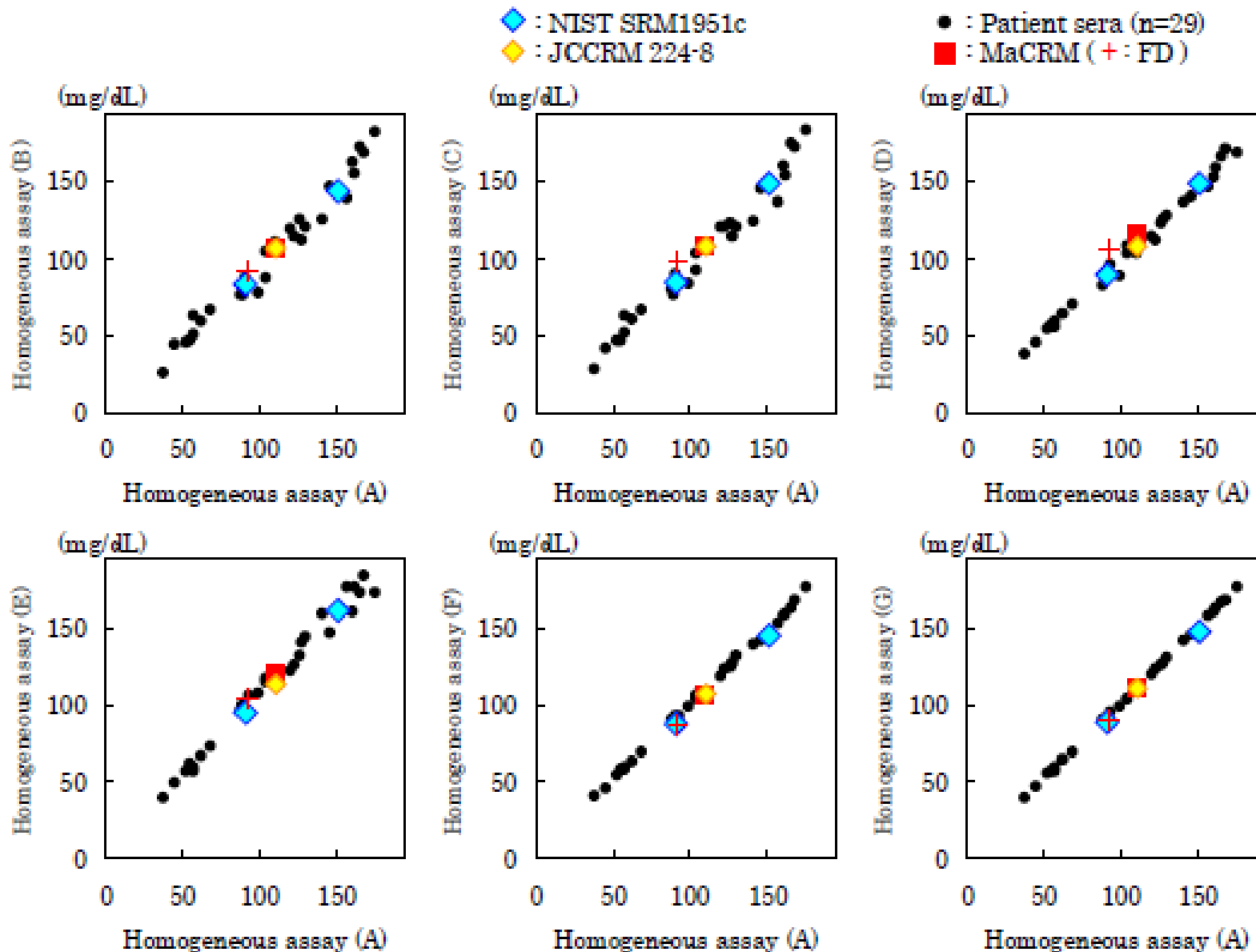
# 実試料(臨床検体)と標準物質に関する 基準測定操作法間のコミュニティ



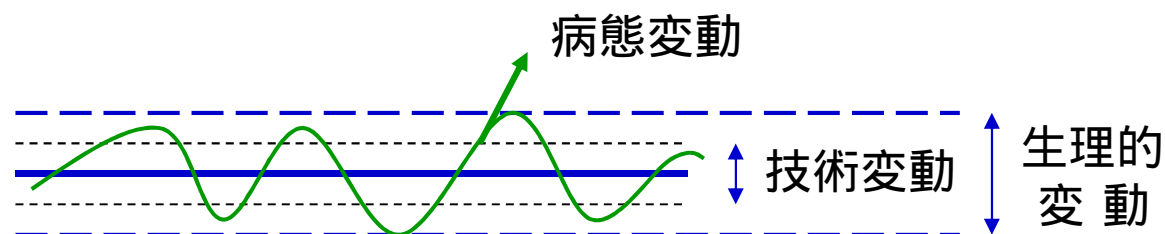




# MaCRMのコミュタビリティ試験 (LDL-C)



# 測定の不確かさに関する許容し得る基準



$$\text{測定値} = \text{病態変動} + \text{生理的変動} + \text{技術的変動}$$

1. 生理的変動に基づく基準：  
生体の最も基本的で恒常的な成分である健常者の生理的変動を認識し得る技術的信頼性を目標とする
2. 現在の技術水準に基づく基準：  
トレーサビリティが満足な状態で妥当性が確認されている測定値の施設間・施設内変動を技術的信頼性の目標とする

## 標準物質による日常検査法の精確さの評価

ISO Guide 33 : Uses of Certified Reference Materials  
( JIS Q 0033 : 認証標準物質の使い方、1997 )

< 一施設における測定プロセスの評価実験 >  
標準物質の室内再現条件による  $n$  回の反復測定

( 平均値 - 認証値 )  $\pm 2 \times$  ( 測定プロセスに伴うSD\* )

$$SD^* = \left( \text{施設間差の分散} + \text{施設内分散} / n + \text{認証標準物質の均質性分散} \right)^{1/2}$$

施設間差の分散 : 基準測定操作法の施設間変動の現状

## 生理的変動および技術水準に基づく許容限界（％）

検査項目	生理的変動に基づく基準 精密さCV <sub>A</sub> *	技術水準に 真度B <sub>A</sub> *に基づく基準**	許容限界（％）	検査項目	生理的変動に基づく基準 精密さCV <sub>A</sub> *	技術水準に 真度B <sub>A</sub> *に基づく基準**	許容限界（％）
AST	7.6	7.1	3.6	TP	1.5	1.2	3.5
ALT	11.1	12.4	4.9	ALB	1.6	1.3	5.9
LD	3.4	3.9	3.1	UN	7.1	6.0	3.5
CK	11.1	11.3	4.7	CRE	2.7	4.8	7.3
ALP	3.9	6.5	5.5	UA	4.4	6.5	2.9
GGT	8.2	12.8	3.5	TB	11.7	12.1	5.1
AMY	4.2	6.8	4.4	Na	0.4	0.3	1.4
CHE	2.6	4.7	6.3	K	2.6	1.9	2.3
CRP	28.6	27.7	11.1	Cl	0.7	0.5	2.4
TC	3.4	4.5	3.1	Ca	1.3	1.0	2.5
TG	14.8	15.4	5.0	IP	4.6	3.5	5.1
HDLC	4.2	6.0	5.0	Fe	16.9	11.3	3.9
LDLC	4.6	6.9	4.5	GLU	2.9	2.3	3.2

\*日本臨床化学会(2006), \*\*日本臨床衛生検査技師会(2008)

# MaCRMの不確かさ推定のバジェット表と許容限界(1)

項目	単位	基準		参考値	拡張 不確かさ ( $k=2$ )	試験 精度	バイアル 間差	上位 RM	保存 安定性	合成標準 不確かさ	施設間 精度	許容誤差		参考 B <sub>A</sub>
												(%)	(%)	
Glu	(mg/dL)		NIST SRM917c	197.5	±2.5	0.33	0.38	0.20	0.33	0.63	1.28	2.9	±5.6	2.3
			JCCRM 521-12	198.4	±3.0	0.29	0.29	0.53	0.33	0.75	1.28	3.0	±5.9	
UA	(mg/dL)		NIST SRM913b	7.87	±0.11	0.45	0.36	0.25	0.33	0.71	1.31	3.0	±0.23	6.5
			JCCRM 521-12	7.92	±0.14	0.33	0.30	0.68	0.33	0.88	1.31	3.2	±0.25	
UN	(mg/dL)	NH3消去法	NIST SRM912a	34.8	±0.7	0.30	0.25	0.15	0.85	0.95	1.89	4.2	±1.5	6.0
			JCCRM 521-12	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	3.46	±0.05	0.30	0.29	0.50	0.40	0.76	1.78	3.9	±0.13	4.8
			JCCRM 521-12	3.49	±0.14	0.26	0.29	1.98	0.40	2.06	1.78	5.4	±0.19	
TB	(mg/dL)	ジアゾ法除外	NIST SRM916	4.31	±0.22	1.44	0.00	2.00	0.61	2.54	3.90	9.3	±0.40	12.1
Fe	(μg/dL)		NIST SRM37	147.9	±2.5	0.36	0.21	0.05	0.72	0.83	2.34	5.0	±7.4	11.3
			JCCRM 322-5	147.2	±6.0	0.61	0.31	1.79	0.72	2.05	2.34	6.2	±9.1	
Na	(mmol/L)		JCCRM 111-6	139.3	±0.7	0.06	0.00	0.14	0.18	0.24	0.56	1.2	±1.7	0.3
K	(mmol/L)		JCCRM 111-6	4.17	±0.03	0.13	0.20	0.19	0.15	0.34	0.90	1.9	±0.08	1.9
Cl	(mmol/L)		JCCRM 111-6	104.9	±0.5	0.07	0.00	0.14	0.20	0.25	1.14	2.3	±2.4	0.5
Ca	(mg/dL)	oCPC法、 ISE法除外	NIST SRM915b	10.36	±0.21	0.77	0.47	0.20	0.38	1.00	1.72	4.0	±0.41	1.0
			JCCRM 321-7	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	7.58	±0.10	0.47	0.00	0.19	0.40	0.65	1.42	3.1	±0.23	3.5
			JCCRM 324-4	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	3.32	±0.07	0.43	0.69	0.38	0.67	1.12	2.63	5.7	±0.19	
			JCCRM 321-7	3.32	±0.09	0.35	0.66	0.81	0.67	1.29	2.63	5.9	±0.20	

## MaCRMの不確かさ推定のバジェット表と許容限界(2)

項目	単位	基準		参考値	拡張 不確かさ ( $k=2$ )	試験 精度	バイアル 間差	上位 RM	保存 安定性	合成標準 不確かさ	施設間 精度	許容誤差		参考 B <sub>A</sub>
												(%)	(%)	
AST	(U/L)	JSCC法	JCCLS CRM-001c	168	±4	0.27	0.00	1.24	0.40	1.33	1.48	4.0	±7	7.1
ALT	(U/L)	JSCC法	JCCLS CRM-001c	150	±4	0.30	0.53	1.29	0.40	1.48	1.42	4.1	±6	12.4
ALP	(U/L)	JSCC法	JCCLS CRM-001c	472	±16	0.54	0.00	1.53	0.63	1.74	1.96	5.2	±25	6.5
LD	(U/L)	JSCC法	JCCLS CRM-001c	500	±12	0.27	0.26	1.01	0.41	1.15	1.17	3.3	±17	3.9
Amy	(U/L)	JSCC法	JCCLS CRM-001c	343	±10	0.41	0.33	1.29	0.34	1.43	2.00	4.9	±17	6.8
CK	(U/L)	JSCC法	JCCLS CRM-001c	465	±13	0.43	0.18	1.15	0.61	1.38	1.59	4.2	±20	11.3
GGT	(U/L)	JSCC法	JCCLS CRM-001c	146	±5	0.31	0.21	1.64	0.38	1.72	1.44	4.5	±7	12.8
ChE	(U/L)	JSCC法	JCCLS CRM-002c	340	±7	0.44	0.00	0.87	0.42	1.06	1.32	3.4	±12	4.7
TC	(mg/dL)		NIST SRM1951c	185.6	±2.8	0.39	0.00	0.58	0.27	0.75	1.40	3.2	±5.9	4.5
			NIST SRM1951c(AK)	188.2	±2.0	0.39	0.00	0.22	0.27	0.52	1.40	3.0	±5.6	
			JCCRM 211-3	185.8	±2.4	0.57	0.00	0.19	0.27	0.66	1.40	3.1	±5.8	
			JCCRM 211-3(AK)	187.2	±2.5	0.55	0.00	0.27	0.27	0.67	1.40	3.1	±5.8	
TG	(mg/dL)	FG消去法	NIST SRM1951c(FG含)	102.0	±2.6	0.57	0.00	1.05	0.44	1.27	2.08	4.9	±5.0	15.4
			JCCRM 224-8	96.9	±2.3	0.81	0.00	0.78	0.44	1.21	2.08	4.8	±4.7	
HDLC	(mg/dL)		NIST SRM1951c	58.0	±2.1	0.96	0.33	1.31	0.79	1.84	3.71	8.3	±4.8	6.0
			JCCRM 224-8	58.0	±1.4	0.64	0.00	0.72	0.79	1.25	3.71	7.8	±4.5	
LDLC	(mg/dL)		NIST SRM1951c	107.1	±2.4	0.64	0.26	0.73	0.51	1.13	2.29	5.1	±5.5	6.9
			JCCRM 224-8	109.5	±3.1	0.77	0.24	1.06	0.51	1.43	2.29	5.4	±5.9	
CRP	(mg/dL)		IRMM ERM-DA474	4.06	±0.27	0.83	0.57	3.03	0.81	3.29	3.05	9.0	±0.37	27.7
Alb	(g/dL)	BCP改良法	IRMM ERM-DA470k	4.61	±0.17	0.35	0.00	1.61	0.72	1.80	2.53	6.2	±0.29	1.3
IgG	(mg/dL)		IRMM ERM-DA470k	1278	±32	0.68	0.00	0.98	0.44	1.27	2.09	4.9	±63	4.2
IgA	(mg/dL)		IRMM ERM-DA470k	248	±8	0.43	0.32	1.39	0.54	1.58	3.07	6.9	±17	9.9
IgM	(mg/dL)		IRMM ERM-DA470k	97.5	±4.2	0.63	0.00	1.87	0.90	2.17	3.44	8.1	±7.9	11.1
TP	(g/dL)		NIST SRM927	7.53	±0.16	0.25	0.00	1.00	0.34	1.09	1.26	3.3	±0.25	1.2

施設間精度は試作品におけるJAMT基幹施設の2011年から2014年の測定値から算出した。

# MaCRMの値付け及び機能評価参加施設

## 多項目実用参照物質委員会

九州大学病院、熊本大学医学部附属病院、慶應義塾大学病院、順天堂大学医学部附属浦安病院、千葉大学医学部附属病院、天理医療大学/天理よろづ相談所病院、東京大学医学部附属病院、日本大学医学部附属板橋病院、浜松医科大学医学部附属病院、山梨大学医学部附属病院(以上五十音順)、その他一般社団法人日本臨床検査薬協会加盟会社14施設の計24施設