

平成 28 年度認証委員会・認証評価委員会報告

常用参照標準物質：ChE（JCCLS CRM-002）のロット更新概要

Report of JCCLS Certification Committee for Reference Materials and Committee for Certification Assessment in 2016 Outline of New Lot of Reference Standard for Enzyme of JCCLS Certified Enzyme Reference Material for Pseudo-ChE

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

常用参照標準物質：ChE（JCCLS CRM-002）のロット更新を行い、新ロット（JCCLS CRM-002d）を設定した。設定手順と認証書を国際文書に従い準備した。

2. 委員

2.1 認証委員会：高木康（昭和大学）、矢富裕（東京大学）、前川真人（浜松医科大学）、濱崎直孝（長崎国際大学）、細萱茂実（東京工科大学）

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（積水メディカル株式会社）、植田成（旭化成ファーマ株式会社）、大澤進（国際医療福祉大学）、高津章子（産総研）、田中龍彦（株式会社シノテスト）、美咲英生（日本臨床化学会）、山舘周恒（人間総合科学大学）

2.3 事務局：加藤英夫、梅田衛

3. 経過の概要

3.1 候補品の製造計画

平成 27 年 9 月 4 日に認証評価委員会を開催し、常用参照標準物質：ChE のロット更新に伴う候補品の製造計画を立案した。

現ロット CRM-002c の有効期限が平成 28 年 9 月であることから、それまでに次ロットを頒布できるよう、候補品製造の公募から進めることとした。

製造本数は、現ロットの販売推移と有効期限（7年）を考慮し、5年程度での販売終了を想定し3,000本とした。

値付け施設は原則的に公募とし、現ロットで協力を得た日本臨床検査薬協会加盟会社と、病院関連施設に値付けを委託し、値付け委託承諾書、値付け施設に関する技能チェック、外部精度管理の評価結果等の一連の手続きを実施する予定とした。

これらの製造計画について認証委員会の了承を得た。

3.2 候補品製造の公募

常用参照標準物質：ChE（JCCLS CRM-002）のロット更新にあたり、候補品製造の公募を平成27年10月21日に行った。公募内容は前ロット（JCCLS CRM-002c）の設定条件および規格を継続することとした。候補品製造の公募日は、前ロットと同様に候補品の製造期間を考慮した。

3.3 公募結果

常用参照標準物質：ChEの候補品製造の応募が平成27年10月27日旭化成ファーマ(株)からあった。これにより候補品製造を旭化成ファーマ(株)に依頼した。

3.4 認証値設定試験

認証値設定試験は、現ロットと同様に共同試験方式による手順を進めた。すなわち、1) 共同試験への参加依頼、2) 試薬調製依頼、3) 試験要綱、測定条件、報告書書式の作成、4) 試料配布、5) データ集計・解析、6) 認証評価委員会の開催などである。認証評価委員会では、データの解析・評価と認証書案等を作成した。作成した認証書案および取扱説明書案は認証委員会に提出した。

4. 認証値設定試験成績の概要

平成28年7月7日に認証評価委員会を開催し、認証値設定試験における測定データの解析・評価および認証書案と取扱説明書案の作成を行った。本委員会での主な協議の概要は以下のごとくである。

4.1 認証値の設定手順

- ・新ロットの認証値と不確かさの設定は、原則として常用基準法で行うことが基本である。一方、現実的な問題としてロット間の継続性を重視することも重要であり、現ロットと新ロットについて、常用基準法、自動化法の両者を用い、認証値と不確かさを設定した。
- ・試薬は用手法/自動化法ともにJSCC/JCCLS常用基準法に基づく同じ処方を使用し、日本臨床検査薬協会を通じ、基本的に前ロットと同様にシノテスト株式会社に依頼した。
- ・用手法の試験参加施設は8施設であり、現ロット1バイアルと新ロット候補品3バイアルのそれぞれを2重測定した。
- ・自動化法の試験参加施設は16施設であり、現ロット1バイアルと新ロット候補品3バイアルのそれぞれを5重測定した。
- ・認証値の設定は、ISO Guide 35に基づく認証値設定手順書（Ver.1.9）に準じ、候補品の

均質性の確認を含めて実施した。また、不確かさの算出には、ホームページ掲載の不確かさの計算ソフト (Ver.5.52) を用いた。

4.2 保存安定性の不確かさ

- ・新ロット (CRM-002d) の認証値決定のための重要要因となる長期安定性の成績と、それに基づく安定性不確かさの結果について、旭化成ファーマ (株) による報告を受けた。

- ・現行ロット (CRM-002c) の保存期間 6.5 年までの蓄積データが得られており、これに基づく不確かさ、分散分析によって求めた不確かさ、 -80°C と -20°C 保存での測定値の推移をそれぞれ確認し、保存安定性に問題がないことが示され、保存安定性の不確かさが 0.224%となることを確認した。

4.3 認証値と不確かさ

- ・現ロットと新ロット候補品を JSCC/JCCLS 常用基準法 (用手法) で測定しそれぞれの総平均値を求めた。現ロットの常用参照標準物質の平均値は、常用基準法による安定性を含めた不確かさの範囲内であることを確認した。

- ・一方、用手法は参加施設も少なく不確かさが大きくなってしまうため、ロット間の継続性維持を考慮し現ロット CRM-001c をキャリブレーターとして用いた自動化法で、新ロット CRM-001d の値付けとその不確かさを求めることで承認を得た。

- ・自動化法による新ロット候補品の測定値の平均値は、常用基準法による候補品の測定値の不確かさの範囲内にあり、この値を前ロットとの継続性を考慮した新ロット候補品の認証値候補とした。

- ・認証値は ISO Guide 35 に従い決定し、不確かさの成分は、均質性と実験誤差成分、校正に用いた標準物質の不確かさ、および安定性を含む総合的な拡張不確かさ (包含係数 $k=2$) とし、新ロットの認証値候補と不確かさの値は 539 ± 9 ($k=2$) となった。不確かさの成分ごとの大きさをバジェット表 (CRM-002d の不確かさ成分の相対標準不確かさに関するバジェット表) にまとめた。

- ・今後の課題として、常用基準法 (用手法) の測定手順で、現ロットの測定バイアル数を増やすなど、不確かさを小さくする改善策を検討すること、また用手法を実施できる人材育成を認証評価委員会としても積極的に取り組んでいくことの必要性を確認した。

- ・常用参照標準物質 : JSCC 常用酵素 (JCCLS CRM-002) を用いた測定法の総合的な不確かさの評価と許容限界について、ユーザーが常用参照標準物質を測定法の評価に使用する場合の参考として会誌およびホームページに掲載する。

4.4 継続性確認試験

- ・認証値設定試験において、常用参照標準物質の継続性を確認するための追加試験を、日本臨床検査薬協会を通じて今回の試験参加企業と、病院関連施設に依頼することとした。

- ・測定結果を JCCLS 事務局に回収し、CRM-001c と CRM-001d 候補品の間継続性に特に問題となる成績がないことを確認した。

5. 認証委員会

平成 28 年 7 月 22 日開催の常任理事会および 8 月 5 日の認証委員会（メール会議）において、前述の認証評価委員会の報告、認証書および取扱説明書について確認と承認を行った。また、ラベル、認証書、取扱説明書の印刷、発売、頒布、ホームページ公表などのスケジュールについて協議した。

最後に、今回のロット更新作業は平成 27-28 年度 JCCLS 認証評価委員会が担当した。また、測定の実施についての試薬などの準備は一般社団法人日本臨床検査薬協会・技術委員会を通じて依頼した。共同試験に際し、以下のユーザー施設ならびにメーカー施設の協力を得た。ここに関係者に深く謝意を表します。

旭化成ファーマ(株)、栄研化学(株)、関東化学(株)、九州大学病院、慶應義塾大学病院、(一社)検査医学標準物質機構、シスメックス国際試薬(株)、(株)シノテスト、順天堂大学医学部附属浦安病院、(株)セロテック、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、ニッポーボーメディカル(株)、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、ロシュ・ダイアグノスティックス(株)、和光純薬工業(株)（以上五十音順）

以 上

表 CRM-002d の不確かさ成分の相対標準不確かさに関するバジェット表

不確かさの成分	標準不確かさ (U/L)	相対値 (%)
測定に伴う成分	0.4	0.07
均質性の成分	1.0	0.19
上位標準の成分	4.1	0.79
保存安定性成分	1.2	0.224
合成標準不確かさ	4.4	0.82