

## 平成 30 年度認証委員会・認証評価委員会報告

常用参照標準物質：JSCC 常用酵素のロット更新概要

# Report of JCCLS Certification Committee for Reference Materials and Committee for Certification Assessment in 2018 Outline of New Lot of Reference Standard for Enzyme of JSCC Method

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：JSCC 常用酵素 (JCCLS CRM-001) のロット更新を行い、新ロット (JCCLS CRM-001d) の設定を行った。設定手順と認証書は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)、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)、荒木秀夫 (日本大学病院)、石橋みどり (新東京病院)、植田成 (旭化成ファーマ)、大澤進 (国際医療福祉大学)、多田正人 (山梨大学病院)、坂田裕二 (日水製薬)、高津章子 (産総研)、田中龍彦 (シノテスト)、林崇 (順天堂大学浦安病院)、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 候補品製造の公募

常用参照標準物質：JSCC 常用酵素 (JCCLS CRM-001) のロット更新にあたり、候補品製造の公募を平成 29 年 3 月に行った。公募内容は前ロット (JCCLS CRM-001c) 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。

## 3.2 公募結果

常用参照標準物質：JSCC 常用酵素の候補品製造の応募が旭化成ファーマ㈱からあった。これにより候補品製造を旭化成ファーマ㈱に依頼した。

## 3.3 認証値設定試験

認証値設定試験は、前ロットと同様に共同試験方式による手順で進めた。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. 認証評価委員会での協議概要

平成 30 年 6 月 28 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略は以下のごとくである。

### 4.1 認証値の設定手順

- ・ CRM-001d の値付け共同実験について、JSCC による AST、ALT、CK、ALP、LD、 $\gamma$ -GT、AMY は、従来のロット更新手順と同様に実施した。また、IFCC 処方による ALP 及び LD については、ISO Guide 35 に基づき用手法により値付けを実施し、さらに ALP は CRM-001c の暫定 IFCC 値で校正、LD は ERM-AD453k (認証値 330 U/L) 及び CRM-001c の暫定 IFCC 値の両方で校正する自動化法により値付けを実施した。

- ・ JSCC 勧告法は用手法であり、本用手法で前ロット CRM-001c の値の継続性（再現性）を確認した後、ロット間差を小さくするために CRM001c を校正標準とし自動化法にて新ロット CRM-001d の値付けを実施した。

- ・ CRM-001d の測定は、JCCLS-SOP 及び IFCC-SOP 法により実施した。JCCLS-SOP 法は、JSCC 勧告法に準じ作成した。測定には、旭化成ファーマ(株)、栄研化学㈱、(株)LSI メディエンス、大阪大学医学部附属病院、(株)カイノス、関東化学(株)、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、(一社)検査医学標準物質機構、国立循環器病研究センター、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、積水メディカル(株)、千葉大学医学部附属病院、天理よろづ相談所病院/天理医療大学、東京大学医学部附属病院、虎の門病院、日水製薬(株)、ニッポーボーメディカル(株)、日本大学医学部臨床検査医学分野、日本大学病院、浜松医科大学医学部附属病院、富士フイルム和光純薬(株)、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) (以上五十音順) が参加した。

- ・ JSCC 処方の試薬作製は、(株)カイノス、関東化学(株)、(株)シノテスト、富士フイルム和光純薬(株)、ロシュ・ダイアグノスティックス(株) (以上五十音順) が参加した。

- ・ IFCC 処方の試薬作製は、(株)カイノス、関東化学(株) (以上五十音順) が参加した。

## 4.2 認証値と不確かさ

・ 値付け参加の 28 施設の測定結果について、JCCLS の HP 掲載不確かさ計算ソフトにより統計学的検定で外れ値を除外し、JSCC 処方による候補認証値と不確かさを求めた。不確かさの成分として、実験誤差、均質性、上位標準の不確かさ、および CRM の長期保存安定性不確かさから、CRM-001d の合成標準不確かさ、拡張不確かさを求めた。

・ CRM-001d の保存安定性不確かさの評価について、植田委員から概要説明がなされた。

・ 直線回帰式による保存安定性の不確かさを評価し、有効期間を 6 年として相対不確かさを見積もった結果、各項目の不確かさは、0.41~0.53%の範囲であった。

・ CRM-001c の認証時の不確かさ（4.5 年での実測値より見積もった値 0.30~0.46）と、保存期間 6 年間での不確かさを比較検討した結果、測定誤差の影響により各酵素とも若干大きな値となったが、今回の推定値を用いることとした。

・ IFCC 処方による候補認証値と不確かさについて、ALP は用手法の測定値をもとに設定し、LD は用手法により ERM-AD453k の測定値の不確かさの範囲に認証値が含まれることを確認した後、ERM-AD453k を校正標準とした自動化法の測定値をもとに設定した。

・ 不確かさの小数点以下の処理法については、GUM の記述およびヨーロッパの認定のガイド（Expression of the Uncertainty of Measurement in Calibration (EA-4/02) European co-operation for Accreditation (EA), 1999）、また前ロットからの不確かさの大きさを参考に、5%以上の影響がある場合に切り上げることを原則とし対応することとした。

・ CRM-001d の JSCC 処方による AST、ALT、CK、ALP、LD、 $\gamma$ -GT、AMY の候補認証値と不確かさ、および IFCC 処方による ALP、LD の候補認証値と不確かさを表のように定めた。

・ 認証書（案）に関しては、CRM-001c の認証書を参加に、詳細部分（フォントの種類、半角部分、測定参加施設名、トレーサビリティに関する IFCC 処方の記述、参考文献の記載の形式）等を確認した。

## 4.3 CRM-001d 継続性確認試験

・ 臨床検査薬協会を通して CRM-001d 値付け用試薬調製依頼先メーカー 5 社（カイノス、シノテスト、ロシュ、関東化学、富士フイルム和光純薬）に、継続性確認試験を依頼した。その結果、5 社から JSCC 処方による認証値継続性確認の結果を得た。なお、ロシュより IFCC 処方の ALP 測定値の問い合わせがあり、試薬組成、キャリブレーションのアイソザイムなどを検討した。これらの結果を待って、CRM-001d の認証値を決定し、認証委員会に提出した。

## 5. 認証委員会

8 月 3 日開催の認証委員会において、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 29-30 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)、(株)LSI メディエンス、大阪大学医学部附属病院、(株)カイノス、関東化学(株)、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、(一社)検査医学標準物質機構、国立循環器病研究センター、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、積水メディカル(株)、千葉大学医学部附属病院、天理よろづ相談所病院/天理医療大学、東京大学医学部附属病院、虎の門病院、日水製薬(株)、ニッポーボーメディカル(株)、日本大学医学部臨床検査医学分野、日本大学病院、浜松医科大学医学部附属病院、富士フィルム和光純薬(株)、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) (以上五十音順)

以 上

表 CRM001d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								
酵素	平均	実験誤差	均一性	(安定性)	(Cal.UC)	合成%	合成U/L	拡張(U/L)
					(前回値)			
AST	159.775	0.13	0.42	0.5	1.12	1.3030	2.0818	4.1636
ALT	158.133	0.13	0.21	0.53	0.99	1.1498	1.8182	3.6364
LD	405.993	0.14	0.28	0.41	0.88	1.0200	4.1413	8.2827
CK	424.654	0.13	0.3	0.45	1.07	1.2059	5.1211	10.2422
GGT	153.247	0.11	0.2	0.49	1.38	1.4821	2.2713	4.5425
ALP	424.253	0.28	0.32	0.5	1.39	1.5372	6.5215	13.0430
AMY	343.531	0.12	0.29	0.46	1.25	1.3684	4.7010	9.4020
P-AMY	154.378	0.12	0.45	0.46	1.27	1.4288	2.2057	4.4114
LIP	126.691	0.3	0.32	0.31	1.41	1.5088	1.9116	3.8231
IFCC-LD	430.38	0.56	0.23	0.41	1.06	1.2877	5.5421	11.0841
(AD453k校正)								
IFCC-ALP	153.322	1.89		0.5		1.9550	2.9975	5.9949
(用手法)								
表(続き) CRM001dの認証値と不確かさ (案)								
酵素	平均	拡張(U/L)	→	認証値	不確かさ(k=2)			
AST	159.775	4.1636		160	4 ±			
ALT	158.133	3.6364		158	4			
LD	405.993	8.2827		406	8			
CK	424.654	10.2422		425	10			
GGT	153.247	4.5425		153	5			
ALP	424.253	13.0430		424	13			
AMY	343.531	9.4020		344	9			
P-AMY	154.378	4.4114		154	5			
LIP	126.691	3.8231		127	4			
IFCC-LD	430.38	11.0841		430	11			
IFCC-ALP	153.322	5.9949		153	6			