

HbA1c 測定用実試料一次標準物質 (HbA1c 測定用常用参照標準物質) JCCRM 411-4 認 証 書



■ 特徴

本認証標準物質は ISO/IEC 17025 (試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項)、ISO 15195 (検査医学—臨床検査基準測定施設の要求事項) 及び ISO GUIDE 34 (標準物質生産者の能力に関する一般要求事項) に基づいて製造・認証されたものである。本認証標準物質は製法、規格、値決めの方法において前ロットの JCCRM 411-3 (JDS Lot 5) と同じプロセスを経たものであり、NGSP 値及び IFCC 値が認証値として付与されている。また、JDS 値については前ロットの JDS Lot 5 の値を継承しており、本ロットは JDS Lot 6 に相当する。

■ 使用方法

本認証標準物質の入ったプラスチックバイアルをケースから取り出し、立てた状態で静置する。そのまま約 10 分 かけて常温で自然解凍する。バイアルのキャップを指でつまみ、キャップのネジ締めを確認し、ゆるい場合は増し締めをしてからボルテックスミキサー等を用いて内容物を十分に混合する。内容物をバイアルの底部に集めるため、約 170×g (例: 回転半径 15cm で約 1,000 rpm) で 30 秒ほど遠心する。使用する HbA1c 測定装置、試薬の説明書の記載に従い、本認証標準物質 (総 Hb 濃度は 130~145 g/L の範囲) を希釈して使用する。なお、一度解凍したものは、再凍結して使用できない。

■ 使用上の注意

本認証標準物質はヒト全血を原料としており、HBs 抗原、HCV 抗体及び HIV 抗体については検出されていないが、このことは感染性を完全に否定するものではないため、使用に際しては感染の危険があるものとして、患者検体と同様に手袋を着用するなど、十分注意して取り扱う。 *In vitro use only*

■ 製造方法

本認証標準物質の製造は次の方法により検査医学標準物質機構で行った。まず異常ヘモグロビンを含まないヒト全血から遠心分離により赤血球を得て、血漿成分を完全に洗浄除去後、溶血させた。次に高速遠心分離法により血球膜ゴーストを除き、炭酸塩緩衝液を加えた後、透析したものを小分けして液体窒素に保管した (従って血漿成分は含まれていない)。防腐剤の添加を避けるため、滅菌済み器具を使用し、かつ、試薬は滅菌ろ過を行うこと等により保存安定性を得た。また、処理は可能な限り短時間で行った。

■ 保存方法及び有効期限

本認証標準物質はドライアイスと共に発送される。到着時にドライアイスが残存していないものは使用できない。到着後、直ちに温度変動の少ない冷凍庫の底の方に保存する。なお、到着後2日以内に使用する場合は冷蔵保管できる。

出荷日からの有効期限: -70℃以下で6ヶ月 (出荷日は小箱のラベルに記載)

■ 仕様など (液状凍結品)

JCCRM 411-4 レベル1~5 (5レベル)
各レベル 1 本 (0.1 mL 入)、計 5 本/箱

■ 認証日

2023 年 5 月 18 日

■ 認証機関及び認証責任者

。

一般社団法人 検査医学標準物質機構
代表理事 梅本 博仁

■ 使用目的

本認証標準物質は HbA1c 測定基準として用いる。主な使用目的は以下の通りである。

- ・基準測定操作法の校正及び精確さの評価
- ・製造販売業者の自社推奨測定操作法及び社内標準測定操作法の校正および精確さの評価

■ 認証値 (NGSP 値)

本認証標準物質の NGSP 値及び拡張不確かさは以下の通りである。この NGSP 値は DCCT 値を維持管理する NGSP の中央一次基準測定施設 (CPRL) の測定値 にトレーサブルである。

種 類	NGSP 値 HbA1c %	拡張不確かさ HbA1c %
レベル 1	5.08	0.18
レベル 2	5.80	0.17
レベル 3	7.43	0.20
レベル 4	9.58	0.25
レベル 5	12.02	0.32

拡張不確かさは、ISO の指針 (GUM: 計測における不確かさの表現のガイド¹⁾) に従って、測定の不確かさ、CPRL レファレンスパネルの不確かさ、均質性及び保存安定性の不確かさを合成した合成標準不確かさと包含係数から決定された拡張不確かさ (信頼水準 約 95 %、包含係数 $k=2.0$) である。

・ 測定方法

本認証標準物質の NGSP 値の測定は、CPRL レファレンスパネル ($n=100$) を基準に用いて、KO500 法により検査医学標準物質機構 (ASRL#1) で行った。なお、上記の NGSP 認証値は 2011 年 10 月に確定した NGSP-JDS 換算式 ($NGSP = 1.02 JDS + 0.25$) を満たしている。

NGSP ネットワークラボラトリー (ASRL#1, SRL#9, SRL#10, SRL#11, ESRL#10, ESRL#11, ESRL#12, ESRL#13, ESRL#14) による測定値の平均値は、レベル 1 から 5 (単位: HbA1c %) において、それぞれ 5.07、5.74、7.39、9.60、12.13 であった。ただし、レベル 5 (12.13) については、NGSP SRLs (二次基準測定施設) 保証の範囲外である。また、検査医学標準物質機構 (APRL) による DCCT レファレンス法 (Bio Rex 70 resin HPLC 法) の測定値についても、本認証標準物質の認証値と拡張不確かさの範囲内であった。

■ 認証値 (IFCC 値)

本認証標準物質の IFCC 値及び拡張不確かさは以下の通りである。この認証値は、ISO/IEC 17025 及び ISO 15195 に基づいて決定されたものである。なお、一般社団法人 検査医学標準物質機構は、ISO/IEC 17025 及び ISO 15195 に基づき、IAJapan より ILAC/APLAC MRA 校正事業者として認定されている。



種 類	IFCC 値 mmol/mol	拡張不確かさ mmol/mol
レベル 1	30.5	0.7
レベル 2	37.2	1.7
レベル 3	53.9	2.1
レベル 4	76.7	2.5
レベル 5	102.5	3.5

拡張不確かさは、ISO の指針 (GUM: 計測における不確かさの表現のガイド¹⁾) に従って、測定の不確かさ、測定の基準とした IFCC 一次キャリブレーションの不確かさ²⁾、測定施設間差、均質性及び保存安定性の不確かさを合成した合成標準不確かさと包含係数から決定された拡張不確かさ (信頼水準 約 95 %、包含係数 $k=2.0$) である。

・ 測定方法

本認証標準物質の IFCC 値の測定は、IFCC レファレンス法³⁾で行った。測定は検査医学標準物質機構 (LC-MS 法)、病態解析研究所 (LC-MS 法)、慶応義塾大学病院 (LC-MS 法)、Instand e.V. (LC-MS 法、ドイツ)、Isala Klienenken (CE 法、オランダ) 及び Queen Beatrix Hospital (CE 法、オランダ) の 6 施設で実施した。これらの施設は、IFCC HbA1c ラボラトリーネットワークに登録されている基準測定施設である。

・ トレーサビリティ

IFCC 値は IFCC HbA1c 一次キャリブレーション (primary calibrator: 純化 HbA1c 及び純化 HbA0 を用いて調製した混合比系列^{2,4)}) を基準とし、IFCC レファレンス法にて IFCC HbA1c ネットワークラボラトリー (6 基準測定施設) で測定されたものであり、国際単位系 (SI) へトレーサブルである。

■ 認証値の決定方法

本認証標準物質の認証値の解析及び決定は、認証委員会を組織して行った。

参考

■ 性状規格

本認証標準物質の性状は下記の通りであり、日本糖尿病学会 糖尿病関連検査の標準化に関する委員会が定めた HbA1c測定用実試料一次標準物質の規格に適合する^{5,6)}。

項目	規格	結果	測定方法
材料	ヒト全血 (n > 20)	ヒト全血 (n > 20 ~ 30)	
添加材	含まれない	含まれない	
HbF	< 1 %	< 1 %	KO500 法
MetHb	< 6 %	2 ~ 3 %	分光光度法
グルタチオンアダクト	< 0.5 %	0 ~ 0.3 %	KO500 法
異常 Hb	含まれない	含まれない	KO500 法
血漿成分	含まれない	含まれない	

■ JDS 値

JDS値はJSCC/JDS指定比較法(DCM)⁷⁾のKO500法を用い、JRMI基準測定施設(検査医学標準物質機構、病態解析研究所、星薬科大学)で行った測定値の平均値を用いた。本認証標準物質のJDS値と拡張不確かさは以下の通りである。

種類	JDS 値	HbA1c (JDS) %	拡張不確かさ	HbA1c (JDS) %
レベル 1		4.71		0.15
レベル 2		5.34		0.15
レベル 3		6.96		0.19
レベル 4		9.12		0.22
レベル 5		11.56		0.31

JDS 値の拡張不確かさは、ISO の指針(GUM:計測における不確かさの表現のガイド¹⁾)に従って、測定の不確かさ、測定の基準とした JDS Lot 5 の不確かさ²⁾、測定施設間差、均質性及び保存安定性の不確かさを合成した合成標準不確かさと包含係数から決定された拡張不確かさ(信頼水準 約 95 %、包含係数 k=2.0)である。

■ NGSP 値と JDS 値との関係式

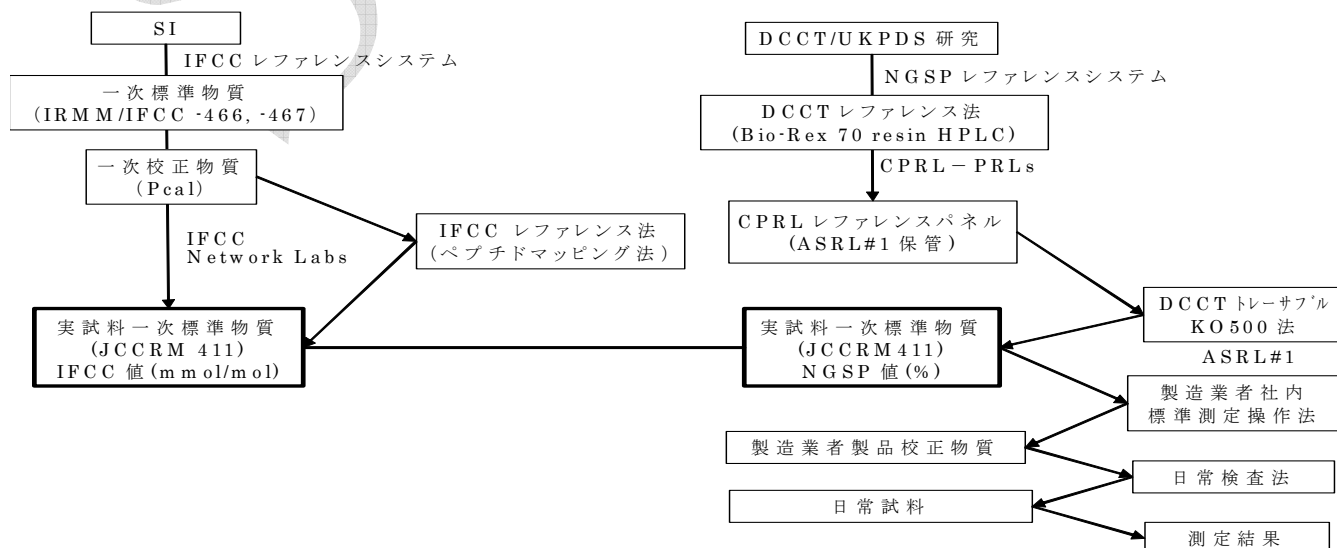
JCCRM 411-4 (JDS Lot 6 相当) について、CPRL レファレンスパネルの NGSP 値と JCCRM411-4 で校正して測定した JDS 値との関係式は、2011 年 10 月に確定した NGSP-JDS 換算式($NGSP \text{ 値} = 1.02 \text{ JDS 値} + 0.25$)の許容幅(回帰式の y 切片と傾きの 95 %信頼区間)⁸⁾を満たしており、両測定値間の関係が維持されていた。

■ 日常検査法における NGSP 値の継続性

本認証標準物質と前ロットを各種の日常検査法(HPLC 法、免疫法、酵素法)で測定した値の認証値とのバイアスを確認したところ、本認証標準物質と前ロットとのバイアスの差は、いずれの日常検査法においても HbA1c 値として±0.1%以内で一致した。

■ HbA1c 測定体系

本認証標準物質を用いた測定体系は以下の通りである。



■ 参考文献

- 1) Guide to the expression of uncertainty in measurement, ISBN 92-67-10188-9,1st Ed. ISO, Geneva, Switzerland (corrected and reprinted, 1995)
- 2) Konnert A, et al. Uncertainty calculation for calibrators of the IFCC HbA1c standardization network. Accred Qual Assur 11(7):319-328, 2006.
- 3) Jeppsson, JO, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. Clin Chem Lab Med 40:78-89, 2002.
- 4) Andreas Finke, et al. Preparation of a candidate primary reference material for the international standardisation of HbA1c determinations. Clin Chem Lab Med 36(5):299-308, 1998.
- 5) 富永真琴, ヘモグロビンA1c標準物質. 臨床病理 49(12):1199-1204, 2001.
- 6) Tominaga M, et al. (Committee on Standardization of Laboratory Testing Related to Diabetes Mellitus of Japan Diabetes Society), Japanese standard reference material for JDS Lot 2 haemoglobin A1c.I:comparison of Japan Diabetes Society-assigned values to those obtained by the Japanese and USA domestic standardization programmes and by the International Federation of Clinical Chemistry reference laboratories. Ann Clin Biochem 42:41-46, 2005.
- 7) 日本臨床化学会 糖尿病関連指標専門委員会、委員会報告、HbA1c測定のためのJSCC/JDS基準操作手順書(Ver.2.8:2009-03-06) 臨床化学 38:163-176, 2009.
- 8) Umemoto M, et al. Relationship between NGSP and JDS HbA1c numbers. Diabetol Int 6:77-81, 2015.

■ 認証書の複製について

書面の承諾がない限り、認証書の一部のみを複製して用いてはならない。

改定履歴		
R0	2018.9.26	初版発行
R1	2018.11.5	HbA1c 測定体系図を変更
R2	2019.1.9	参考欄の NGSP 値と JDS 値の関係式に説明を追加。 参考文献 8)を追加
R3	2020.2.21	シンボルマーク改訂
R4	2020.5.20	有効期限の開始日を「到着日」から「出荷日」に変更
R5	2020.6.8	参考文献 5)の誤記を訂正
R6	2021.7.15	機構連絡先 記載内容変更
R7	2023.5.18	不確かさ改変

一般社団法人 検査医学標準物質機構 (ReCCS)

ISO 認証取得機関

標準物質生産者(ISO 17034)・校正機関(ISO/IEC 17025)

TEL: 045-507-6145 FAX: 045-530-9036