

# 血中アルドステロン測定 of 互換性確認試験報告書

2020年12月22日

血中アルドステロン測定 of 標準化検討委員会

代表 西川 哲男

## はじめに

血中アルドステロン測定 of 標準化に関する検討は、基準測定操作法である ID-LC-MS/MS の設定とこれにより認証値を決定した認証標準物質の「アルドステロン分析用ヒト血清 (NMIJ CRM 6402)」の設定およびこの認証標準物質を校正基準とした指定比較対照法である LC-MS/MS の設定および CLEIA のキットの開発と上市に至っている。このことから臨床検体の測定値は、SI トレサブルな測定値が得られることとなった。

さらに当初より RIA によるスパック®-S アルドステロンキットの供給停止が予定されていたことから、これに変わって CLEIA などによる新たなキットの開発を促進してきた経緯がある。

その後、日本内分泌学会アルドステロン測定 of 標準化検討委員会から、日常臨床にけるアルドステロン測定 of 標準化に関する運用指針—SPAC-S(RIA)キット of 供給停止に向けた対応について、NMIJ CRM 6402 of 適用方法などに関して示してきた。

そこで、本委員会では、スパック®-S アルドステロンキット of 供給停止が2021年3月末であることにより、現状 of キット間の互換性 of 維持についての確認試験を行い、併せて今後の対応についての資料を準備することとなった。

本報告書は、血中アルドステロン測定 of 開発中 of キットも含めて、現状 of キット間の互換性 of 維持についての確認試験を行い、併せて今後の対応についてまとめたものである。

本研究への後援を戴きました一般社団法人日本内分泌学会、本試験試料 of 準備をいただきました横浜労災病院、東北大学および福岡大学 of 各医療機関および担当委員 of 各先生に感謝申し上げます。

また、試験試料 of 収集・送付を行っていただきました富士レビオ株式会社ならびにアルドステロン測定を行っていただきました株式会社あすか製薬メディカル、株式会社エスアールエル、日立化成ダイアグノスティックス・システムズ株式会社、富士フィルム和光純薬株式会社および富士レビオ株式会社に感謝いたします。

## 目次

頁

1. 要約	4
2. 目的	5
2-1 経過	5
2-2 互換性確認試験	5
3. 方法	5
3-1 委員会の構成	5
3-2 作業経過	6
3-3 測定概要	6
3-4 測定法	7
3-5 試験試料	8
3-6 データ解析	9
4. 結果	9
4-1 試料の濃度分布	9
4-2 測定法別の報告値の数	10
4-3 報告値の解析一覧	10
4-4 解析の組み合わせ一覧	11
4-5 指定比較対照法 (LC-MS/MS) の測定結果	12
4-6 回帰分析結果	13
4-6-1 LC-MS/MS との回帰分析	13
4-6-2 RIA との回帰分析	17
4-7 LC/MS/MS 値が 800 pg/mL 以下の比較	20
4-8 検討報告書および EJ 文献値との比較	21
4-9 臨床判断値の PAC 120 pg/mL の比較	21
4-10 臨床診断値 PAC 120 pg/mL の RIA 値 (RIA 換算値) の 互換性および LC-MS/MS 値への換算と互換性の比較	22
4-11 RIA 値および MS 値の互換性のまとめ	25
5. 考察	26
6. 今後の課題	31
7. 結び	31
8. 謝辞	32
文献	32

## 1. 要約

### 1) 試験概要

血中アルドステロン測定の変換性確認試験は、指定比較対照法の LC-MS/MS および日常検査用の RIA の 1 キット、CLEIA の 6 キット（うち 2 キットは開発中）の計 7 キットについて、実検体である臨床検体（患者検体）を用いて、RIA 値の変換性、LC-MS/MS 値と LC-MS/MS 相当値の変換性および RIA 換算値の変換性について明らかにすること。なお、LC-MS/MS 値と LC-MS/MS 相当値は、認証標準物質（CRM）のアルドステロン分析用ヒト血清（NMIJ CRM 6402）で校正されたものである。

### 2) LC-MS/MS との比較

CRM 校正の LC-MS/MS と RIA 値との回帰分析結果は、測定法間差が大きかった。この原因は、標準化される前の状態であったことから、統一された検量線の校正基準がなかったこと、RIA 自体の有する測定変動が大ききこと、RIA との相関分析で整合させたキットの整合手順の違いや反応特異性の違いなどが影響していたものと推定される。

これに対して、CRM 校正の LC-MS/MS と CRM 校正の CLEIA キットの LC-MS/MS 相当値は、近似した結果となり、測定法間差が小さかった。このことは当該の測定法では、検量線は CRM 校正がされていることおよび測定法の反応特異性が高いことによると推定される。なお、CRM 校正の CLEIA キットの RIA 換算値とでは、切片が大きく得られたことは、RIA での検量線の特性も影響していることが推定される。

### 3) RIA との回帰分析

RIA との回帰分析結果は、RIA(Spac-S)に対する RIA 値は、測定法間差が大きかった。このことは LC-MS/MS に対する RIA 値での挙動と同様の現象によることが推定される。

一方、RIA(Spac-S)に対する RIA 換算値は、測定法間差は RIA 値に比べて縮小し、CRM 校正の効果がみられたが、切片が大きく得られたことは、RIA での検量線の特性も影響していることが推定される。

### 4) 臨床判断値 120 pg/mL の比較

#### (1) CRM 未校正の RIA 値の比較

RIA (S-aRIA) の 120 pg/mL に対応する各測定法の RIA 値の中央値は、RIA 測定値のキットでは約倍の差 (52.2 pg/mL と 99.9 pg/mL) があつた。

#### (2) LC-MS/MS 値の比較

RIA (S-aRIA) の 120 pg/mL に対応する LC-MS/MS 値の中央値は、48.5 pg/mL であつた。また、CRM 校正によるキットでは、LC-MS/MS 値の 48.5 pg/mL に対応する各測定法の LC-MS/MS 相当値の平均値は 47.51 pg/mL および標準偏差は 2.93 pg/mL であつた。さらに RIA 換算値の平均値は 104.52 pg/mL および標準偏差は 6.01 pg/mL であつた。

#### 5) まとめ

RIA による測定値は、測定ごとに約±13%程度の変動があることが推定され、かつ現状の RIA 値には約倍のキット間差があつた。これに替わる CRM 校正による CLEIA によるキット（開発中も含める）は、キット間の互換性が維持されていた。したがって、日常検査法としては、CRM 校正による CLEIA での測定が適している。このことは国際標準化として、計量学的トレーサビリティを維持した状態での測定、すなわち LC-MS/MS 値および LC-MS/MS 相当値を用いることが妥当であることを意味する。これらのキットによる臨床判断値の RIA 値の 120 pg/mL に対する対応値は 48.5 pg/mL となつた。この対応値の使用に当たっては、必要なら臨床評価の確認を行う。なお、LC-MS/MS 値および LC-MS/MS 相当値を従来の RIA 値に変換する場合は、所定の換算式による。

## 2. 目的

### 2-1 経過

血中アルドステロン測定標準化に関する検討は、RIAによるスパック®-Sアルドステロンキットの供給停止が予定されていたことから、これに変わってCLEIAなどによる新たなキットの開発を促進するために主として血清標準物質の設定に関して行われたものである<sup>1)</sup>。これにより、国立研究開発法人産業技術総合研究所計量標準総合センターにおいて、ISO GUIDE 34:2009 (JIS Q 0034:2012) および ISO/IEC 17025:2005 (JIS Q 17025:2005) に適合するマネジメントシステムに基づくアルドステロン実試料認証標準物質として、基準測定操作法である ID-LC-MS/MS で認証値を決定した「アルドステロン分析用ヒト血清 (NMIJ CRM 6402)」を世界に先駆けて設定されている<sup>2)</sup>。

その結果、本認証標準物質は、non RIAの校正基準として用いることが可能となり、これにより臨床検体の測定値は、SIトレーサブルな測定値が得られることとなった。具体的には本認証標準物質は、血中アルドステロン測定指定比較対照法である LC-MS/MS の校正や、新規のCLEIAの校正とこれによる新規のキットの体外診断用医薬品の認可に至っている。

その後、日本内分泌学会アルドステロン測定標準化検討委員会から、日常臨床にけるアルドステロン測定標準化に関する運用指針—SPAC-S(RIAキットの供給停止に向けた対応について、NMIJ CRM 6402の適用方法および—SPAC-S(RIAキット)に対する補正式の適用方法に関して示された<sup>3)</sup>。

次いで、スパック®-Sアルドステロンキットの供給停止が2021年3月末であることが報告されたことにより、当委員会では、現状でのキット間の互換性の維持についての確認試験を行い<sup>4)</sup>、併せて今後の対応についての資料を準備することとなった。

### 2-2 互換性確認試験

血中アルドステロン測定互換性確認試験は、実検体である臨床検体（患者検体）を用いて、指定比較対照法および日常検査用のRIAの1キット、CLEIAの6キット（うち2キットは開発中）の計7キットについて、RIA値の互換性、LC-MS/MS値とLC-MS/MS相当値の互換性およびRIA換算値の互換性について明らかにすることとした。

## 3. 方法

### 3-1 委員会の構成

委員および担当者リストを表1に示した。委員は主として血中アルドステロン測定標準化検討委員会の委員を中心に構成したり、このうち今回、臨床検査の採取に1名、検体収集に1名および測定に1名を新たに追加した。

表1 委員および担当者リスト

	委員名（敬称略）	所属名	主な担当
代表	西川 哲男	横浜労災病院、西川クリニック	総括責任者、検体採取
技術委員長	桑 克彦	前産総研、臨床検査基準測定機構	事務局、データ解析
委員	佐藤 文俊	東北大学	検体採取
委員	高士 祐一	福岡大学	検体採取
委員	柳瀬 敏彦	牟田病院	検体採取支援
委員	伊藤 裕	慶応義塾大学	
委員	栗原 勲	慶応義塾大学	
委員	柴田 洋孝	大分大学	
委員	沖 隆	浜松医科大学	
委員	成瀬 光栄	京都医療センター	
委員	小島 哲	富士レピオ株式会社	測定
委員	照山 杏子	富士レピオ株式会社	検体収集
委員	郡 健一郎	株式会社エスアールエル	測定
委員	山本 幸子	富士フィルム和光純薬株式会社	測定
委員	木村 豪秀	日立化成ダイアグノスティックス・システムズ株式会社	測定
委員	笹本 英彦	株式会社あすか製薬メディカル	測定
委員	黒沢 英俊	株式会社LSIメディエンス	

### 3-2 作業経過

主な作業経過を表2に示した。主な経過は、検体収集、試験実施案内、測定と結果報告、データ解析および報告書の作成であった。

表2 主な作業経過

No.	期日または期間	内容
1	2020.8.16	西川先生から互換性確認試験案内の送信
2	2020.8.19～2020.9.8	互換性確認試験プロトコル案に対する問い合わせの対応および確認
3	2020.9.11	検体収集に関する打ち合わせ
4	2020.10.1～2020.10.23	検体収集および分注作業
5	2020.10.23	互換性確認試験実施案内の送信
6	2020.10.27～2020.11.10	測定期間および結果報告
7	2020.11.12～2020.11.18	報告結果に関する確認作業
8	2020.11.21～2020.11.30	データ解析作業
9	2020.12.1	内部用試験報告書案（概要）（Ver.1.0）の作成
10	2020.12.1～2020.12.7	内部用試験報告書案（概要）（Ver.1.0）についてのコメント収集
11	2020.12.8～2020.12.12	試験報告書案の作成
12	2020.12.13～2020.12.19	試験報告書案のチェックおよびコメント収集
13	2020.12.20～2020.12.21	試験報告書の作成および確認
14	2020.12.22日	試験報告書の送付（メール配信）

### 3-3 測定概要

互換性確認試験の測定概要は、以下のごとくとした。

#### 1) 測定試料の送付

測定試料の送付は2020年10月26日（月）に、翌日27日（火）に到着予定。

#### 2) 測定試料の概要

- (1) 測定試料は、当該施設の IRB 承認を得た保存検体。このうち検体種は、試料 ID の Y と F は血清、T は血漿。また、これらの検体は、シングルドナーおよびマルチドナー。なお、検体量に限界があり、一部の試料はプールして準備した。
  - (2) 配布試料数は、試料 ID の Y が 23 件、T が 41 件、F が 12 件の計 76 件。
  - (3) 試料の濃度範囲は、LC-MS/MS 相当値で 3.0～1312.9 pg/mL。
- 3) 測定上の留意事項
- (1) 測定試料は、凍結状態にて、測定に際しては、完全に融解したのちに測定。
  - (2) 測定は、当該の測定法の SOP による。また、測定結果は、報告用紙に記入。なお、当該の測定法で測定範囲の下限以下の場合は、測定値の欄に「—」の記号を記す。また、測定範囲の上限を超える場合は、試料を当該の SOP に従って希釈して測定。なお、希釈測定値には測定値の後に (D) の記号を記す。
  - (3) 測定値の有効桁数は、当該の SOP に従う。なお、LC-MS/MS では小数点以下第 1 位まで記入。
  - (4) 配布試料の試料量は限定されているが、測定回数などの指定は行わない。
  - (5) 参加キットおよび測定法一覧で、NMIJ CRM 6402 校正による測定値について、スパック-S 換算値を算出するキットあるいは測定法については、報告書の測定結果の当該欄に換算値を記入。
- 4) 報告用紙の提出
- 報告用紙の提出は、指定のメールアドレスに添付で、2020 年 11 月 10 日までに提出。

#### 3-4 測定法

互換性確認試験参加キットおよび測定法の一覧を表 3 に示した。参加の測定法は、指定比較対照法および日常検査用の RIA の 1 キット、CLEIA の 6 キット（うち 2 キットは開発中）の計 7 キットであった。また、表 3 の記載内容は、主としてキットの添付文書および開発中のキットは、当該製造販売業者からの報告によった。

表3 血中アルドステロン測定の変換性確認試験参加キットおよび測定法の一覧

名称	製造販売元	測定原理	測定試料	試料量 (μL) (血清、血漿)	測定範囲	校正用基準物質	相関性	引用添付文書 年月日
スバック-S アルドステロン	富士レビオ株式 会社	RIA	血清、血漿、尿	100	25~1600 pg/mL	製造元製 基準物質	A社キットとの相関 (血清) n=281 r=0.957 y=0.97x+7.5 B社キットとの相関 (尿) n=299 r=0.989 y=1.04x+0.57	2018年9月改訂 (第6版)
デタミナーCL アルドステロン (CL-JACK®NX専用試 薬)	日立化成 ダイアグノス ティックス・ システムズ株式 会社	CLEIA	血清、血漿、尿	10	17.0~1600.0 pg/mL	記載なし	A社キット(RIA)との相関 (血清) n=51 r=0.99 y=1.0x-34.2 A社キット(RIA)との相関 (血漿) n=54 r=0.99 y=1.0x-28.0 A社キット(RIA)との相関 (尿) n=62 r=0.99 y=1.0x-21.0	2020年6月改訂 (第3版)
デタミナーCL用 アルドステロン (開発 中) (CL-JACK®NX専用試 薬)	日立化成 ダイアグノス ティックス・ システムズ株式 会社	CLEIA	血清、血漿、尿 (予定)	10 (予定)	13.0~1200.0 pg/mL (予定)	記載なし	開発中 LC-MS/MSとの相関 (予定)	開発中
アキュラシード アルドステロン (Accuraseed®専用試 薬)	富士フィルム 和光純薬	CLEIA	血清、血漿	35	50~1600 pg/mL	社内基準	A社キットとの相関 (血漿) n=116 r=0.974 y=1.065x+14.5 血清の血漿との相関 n=33 r=0.999 y=1.007x+3.3	2017年11月改訂 (第6版)
アキュラシード用 ア ルドステロン測定試薬 (開発中)	富士フィルム和 光純薬株式会社	CLEIA	血清、血漿 (予定)	25 (予定)	4-3200 pg/mL (予定)	NMIJ CRM 6402 (予定)	開発中 LC-MS/MSとの相関 (予定)	開発中
ルミバルスプレスト アルドステロン (ルミバルスプレスト ®専用試薬 ボトル試 薬)	富士レビオ株式 会社	CLEIA	血清、血漿、尿	30	4.0~2000 pg/mL	NMIJ CRM 6402	LC-MS/MSとの相関 (血清、血漿) n=130 r=1.00 y=1.0x-2.3 LC-MS/MSとの相関 (尿) n=115 r=1.00 y=0.9x-107.0	2019年10月改訂 (第1版)
ルミバルス アルドステロン (ルミバルス®専用試 薬 カートリッジ試薬)	富士レビオ	CLEIA	血清、血漿、尿	40	7.9~2000 pg/mL	NMIJ CRM 6402	LC-MS/MSとの相関 (血清、血漿) n=130 r=1.00 y=1.0x-4.5 LC-MS/MSとの相関 (尿) n=115 r=1.00 y=0.9x-104.5	2020年5月改訂 (第2版)
指定比較対照法	株式会社あすか 製薬メディカル	LC-MS/MS	血清、血漿	200 (標準使用量)	5~5000 pg/mL	NMIJ CRM 6402	—	—

### 3-5 試験試料

変換性確認試験用の試料は、当該委員の3医療機関での臨床検体を用いた。試験試料の収集のうち臨床検体の濃度幅と試料数の目安および試験試料の分注量の目安について表4に示した。参加した測定法の測定下限値から1600 pg/mLの濃度範囲について試験試料の濃度分布配置表に従って濃度のクラス分けをして100検体を目安に準備した。また、試験試料量は、分注量にしたがって準備した。最終的に準備できた試験試料は76検体とした。



表 4-1 試料の収集：臨床検体の濃度幅と試料数の目安

クラス	試料数の割合 (%)	例：100本当たりの数	濃度幅(pg/mL) (LC-MS/MS相当値)
1	5	5	4~30
2	15	15	31~100
3	20	20	101~200
4	30	30	201~400
5	15	15	401~800
6	10	10	801~1200
7	5	5	1201~1600

表 4-2 試験試料の分注量の目安

No.	参加施設記号	試料の分注量の目安( $\mu$ L)
1	S	300
2	D(D1+D2)	300
3	A(A1+A2)	300
4	L(L1+L2)	300
5	R	400
	総量	1600

### 3-6 データ解析

報告値のデータ解析には、MedCalc Software bvba(MedCalc Software, Belgium)を用いた。また、統計解析は、Passing-Bablok 回帰について行った。

## 4. 結果

### 4-1 試料の濃度分布

互換性確認試験用の試料 76 検体について、測定下限値以下の 1 検体を除く 75 検体の試料のクラス、試料数、試料数の割合および LC-MS/MS 値による濃度範囲を表 5 に示した。その結果、予定した試料が準備できた

表 5 試料の濃度範囲とクラス：LC-MS/MS 値

クラス	試料数	試料数の割合 (%)	濃度範囲(pg/mL) (LC-MS/MS値)
1	7	9.3	5.1~26.0
2	21	28.0	31.9~98.8
3	13	17.3	106.0~194.7
4	12	16.0	201.0~395.2
5	14	18.7	401.7~765.9
6	6	8.0	832.9~1012.0
7	2	2.7	1272.6~1328.9

#### 4-2 測定法別の報告値の数

測定法別の報告値の数を表 6 に示した。測定値の名称は、RIA および RIA に対して整合させた CLEIA の測定値は RIA 値、NMIJ CRM 6402（以下 CRM と表記）校正による LC-MS/MS の測定値は LC-MS/MS 値、CRM 6402 による校正による CLEIA の測定値は LC-MS/MS 相当値とした。さらに、LC-MS/MS 相当値に対して RIA 値に整合させた測定値は RIA 換算値とした。

表 6 には測定法で低値による測定範囲外の数および希釈測定した数も併せて示した。また、各測定法の解析対象数は、データ解析を行った対象数であった。

表 6 測定法別の報告値の数

キット名 (測定法)	配布試料数	RIA値またはRIA換算値			NMIJ CRM 6402校正							
		低値測定 範囲外数	解析対象 数(n)	内希釈 測定数	LC-MS/MS値		LC-MS/MS相当値			RIA換算値		
					低値測定 範囲外数	解析対象 数(n)	低値測定 範囲外数	解析対象 数(n)	内希釈 測定数	低値測定 範囲外数	解析対象 数(n)	
LC-MS/MS	76	—	—	—	1(T39)	75	—	—	—	—	—	—
スバック-S	76	0	76	9	—	—	—	—	—	—	—	—
デタミナー-CL	76	2(T39, F10)	74	2	—	—	—	—	—	—	—	—
デタミナー-CL (開発中)	76	—	—	—	—	—	2(T39, F10)	74	2	2(T39, F10)	74	—
アキュラシード	76	1(T39)	75	2	—	—	—	—	—	—	—	—
アキュラシード (開発中)	76	—	—	—	—	—	2(T39, F10)	74	—	2(T39, F10)	74	—
ルミパルスプレスト	76	—	—	—	—	—	2(T39, F10)	74	—	2(T39, F10)	74	—
ルミパルス (カートリッジ試薬)	76	—	—	—	—	—	2(T39, F10)	74	—	2(T39, F10)	74	—

#### 4-3 報告値の解析一覧

報告値の解析一覧を表 7 に示した。測定値の表現値、試料数および解析対象数は、表 6 によった。また、解析に用いたキット名（測定法）と表現値に対する解析対象は、解析対象の表記の記号を用いた。

なお、測定値の表現値について\*印をつけた RIA 値\*および LC-MS/MS 相当値\*はいずれも当該のキットで得られた測定値とした。また、解析対象の表記の a は全測定値を、b は希釈測定値を除いた測定値について付けた。

表 7 報告値の解析一覧

*当該のキットで得られた測定値												
キット名(測定法)	単位	表現値		試料数					解析対象数	報告値の範囲		解析対象の表記
				配布試料数	低値測定範囲外数	報告値数(a)	内希釈測定数	希釈データ除去後の測定数(b)		最小値(pg/mL)	最大値(pg/mL)	
LC-MS/MS	pg/mL		LC-MS/MS値	76	1	75		75	75	5.1	1328.9	R-aMS
	pg/mL	RIA値*		76		76		76	76	61.6	1620.0	S-aRIA
スパック-S	pg/mL	RIA値*		76		76	9	67	67	61.6	991.0	S-bRIA
デタミナー-CL	pg/mL	RIA値*		76	2	74		74	74	17.4	1862.7	D1-aRIA
	pg/mL	RIA値*		76	2	74	2	72	72	17.4	1496.4	D1-bRIA
デタミナー-CL (開発中)	pg/mL		LC-MS/MS相当値*	76	2	74		74	74	14.1	1455.3	D2-aMS
	pg/mL		LC-MS/MS相当値*	76	2	74	2	72	72	14.1	1169.1	D2-bMS
	pg/mL	RIA換算値		76	2	74		74	74	68.5	2143.9	D2-aRIA
	pg/mL	RIA換算値		76	2	74	2	72	72	68.5	1731.7	D2-bRIA
アキュラシード	pg/mL	RIA値*		76	1	75		75	75	50.9	1919.5	A1-aRIA
	pg/mL	RIA値*		76	1	75	2	73	73	50.9	1379.7	A1-bRIA
アキュラシード (開発中)	pg/mL		LC-MS/MS相当値*	76	2	74		74	74	13.8	1366.7	A2-aMS
	pg/mL	RIA換算値		76	2	74		74	74	62.0	1830.3	A2-aRIA
ルミバルスプレスト (ボトル試薬)	pg/mL		LC-MS/MS相当値*	76	2	74		74	74	12.0	1409.5	L1-aMS
	pg/mL	RIA換算値		76	2	74		74	74	56.4	1697.1	L1-aRIA
ルミバルス (カートリッジ試薬)	pg/mL		LC-MS/MS相当値*	76	2	74		74	74	9.4	1353.4	L2-aMS
	pg/mL	RIA換算値		76	2	74		74	74	53.3	1631.2	L2-aRIA

#### 4-4 解析の組み合わせ一覧

報告値の解析の組み合わせ一覧を表 8 に示した。このうち No. は解析の組み合わせによる解析番号で、Passing-Bablok 回帰の No. も同様とした。なお、解析の表記は、表 7 の解析対象の表記を用いた。

解析の組み合わせは、Passing-Bablok 回帰は No.1-16 が LC-MS/MS との比較および No.17-28 が Spac-S との比較であった。さらに、LC-MS/MS で 800 pg/mL 以下についての比較の Passing-Bablok 回帰は No.29-31 であった。

表 8 解析の組み合わせ一覧

1. LC-MS/MSとの比較											
No.	X	Y	n	No.	X	Y	n	No.	X	Y	n
1	R-aMS	S-aRIA	75	2	R-aMS	S-bRIA	66				
3	R-aMS	D1-aRIA	74	4	R-aMS	D1-bRIA	72				
5	R-aMS	D2-aRIA	74	6	R-aMS	D2-bRIA	72	12	R-aMS	D2-aMS	74
7	R-aMS	A1-aRIA	75	8	R-aMS	A1-bRIA	73	13	R-aMS	D2-bMS	72
9	R-aMS	A2-aRIA	74				74	14	R-aMS	A2-aMS	74
10	R-aMS	L1-aRIA	74				74	15	R-aMS	L1-aMS	74
11	R-aMS	L2-aRIA	74				74	16	R-aMS	L2-aMS	74
2. Spac-Sとの比較											
No.	X	Y	n	No.	X	Y	n				
17	S-aRIA	D1-aRIA	74	18	S-bRIA	D1-bRIA	65				
19	S-aRIA	D2-aRIA	74	20	S-bRIA	D2-bRIA	65				
21	S-aRIA	A1-aRIA	75	22	S-bRIA	A1-bRIA	66				
23	S-aRIA	A2-aRIA	74	26	S-bRIA	A2-aRIA	65				
24	S-aRIA	L1-aRIA	74	27	S-bRIA	L1-aRIA	65				
25	S-aRIA	L2-aRIA	74	28	S-bRIA	L2-aRIA	65				
3. LC-MS/MSで800 pg/mL以下についての比較											
No.	X	Y	n								
29	R-aMS	S-aRIA	67								
30	R-aMS	D1-aRIA	66								
31	R-aMS	A1-aRIA	67								

#### 4-5 指定比較対照法 (LC-MS/MS) の測定結果

指定比較対照法 (LC-MS/MS) の測定結果を表 9 に示した。試験試料の 76 検体は 38 検体ずつに 2 分して、それぞれについて 2 日間で測定した。また、それぞれの測定で管理試料 (QC 試料) も測定した。

なお、測定期間を含むの管理試料 (QC 試料) の中間精度は、N=5、平均値は 501.3 pg/mL、SD は 20.2 pg/mL であり、CV は 4.0%であった。また、試験試料 76 件中、1 件 (T39) は測定下限値以下であった。したがって、データ解析に用いた LC-MS/MS 値は、これを除いた 75 件となった。

表 9 測定結果 (LC-MS/MS)

キット名 または測定法名	指定比較対照法(LC-MS/MS)				
測定日または 測定期間	2020年10月27日 - 2020年10月30日				
LC-MS/MS のQC状況	QC試料の中間精度 (intermediate precision)*	期間：2020年9月 - 2020年10月	N 5	Mean(pg/mL) 501.3	SD(pg/mL) 20.2
*同一QC試料について、測定日のみを異にして得られた精密さ					
測定結果 (1)					
注：低値測定範囲外は「-」記入。測定値の有効桁数は、当該キットおよび測定法の仕様に従う。					
試料ID	測定値 (pg/mL)	試料ID	測定値 (pg/mL)	試料ID	測定値 (pg/mL)
Y1	221.1	T4	443.4	T29	45.8
Y2	106.0	T5	565.5	T30	37.3
Y3	163.1	T6	556.6	T31	45.8
Y4	93.5	T7	352.9	T32	38.0
Y5	143.9	T8	258.2	T33	26.0
Y6	130.2	T9	329.6	T34	31.9
Y7	157.7	T10	291.6	T35	25.4
Y8	168.4	T11	245.6	T36	22.0
Y9	181.1	T12	296.9	T37	12.7
Y10	186.2	T13	171.6	T38	21.2
Y11	201.0	T14	194.7	T39	- *
Y12	225.9	T15	134.8	T40	21.8
Y13	240.5	T16	136.9	T41	36.4
Y14	350.3	T17	94.6	F1	1328.9
Y15	395.2	T18	98.8	F2	141.5
Y16	412.6	T19	80.6	F3	956.4
Y17	410.7	T20	71.5	F4	63.7
Y18	432.6	T21	59.4	F5	58.7
Y19	689.0	T22	59.1	F6	691.6
Y20	635.2	T23	47.0	F7	621.9
Y21	944.0	T24	42.9	F8	1012.0
Y22	765.9	T25	52.8	F9	992.7
Y23	1272.6	T26	47.7	F10	5.1
T1	717.1	T27	56.1	F11	1004.1
T2	832.9	T28	40.5	F12	431.0
T3	543.2				
*測定下限値以下					

#### 4-6 回帰分析結果

##### 4-6-1 LC-MS/MS との回帰分析

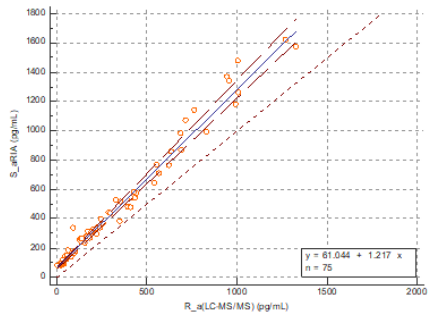
Passing-Bablok 回帰分析の結果を表 10 に示した。また、Passing-Bablok 回帰図について、回帰式とその 95 %信頼区間を合わせて図 1-16 に示した。表 10 の回帰分析結果は、試料数 (n)、相関係数 (r) およびその 95 %信頼区間 (95 % CI)、回帰式の切片およびその 95 %信頼区間 (95 % CI)、回帰式の傾きおよびその 95 %信頼区間 (95 % CI) をそ

れぞれ示した。また、回帰分析表の表 10 の「図 No. : P-B 回帰」の欄には、該当する図の No. を記した。

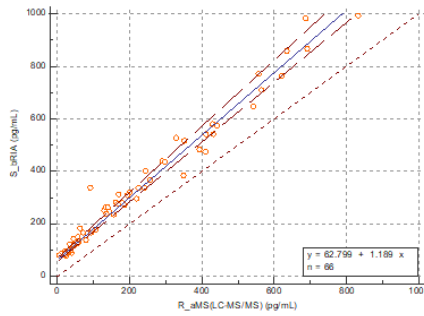
その結果、全測定値での LC-MS/MS に対する RIA 値の回帰分析では、相関係数は 0.988~0.995、切片は-10.5~61.0 pg/mL および傾きは 1.217~1.364 あった。さらに、全測定値での LC-MS/MS に対する RIA 換算値との回帰分析では、相関係数は 0.995~0.998、切片は 36.2~42.1 pg/mL および傾きは 1.237~1.536 あった。また、D2 は希釈測定の前と後で違いは見られなかった。なお、A2、L1 および L2 では希釈測定はなかった。

表 10 回帰分析結果

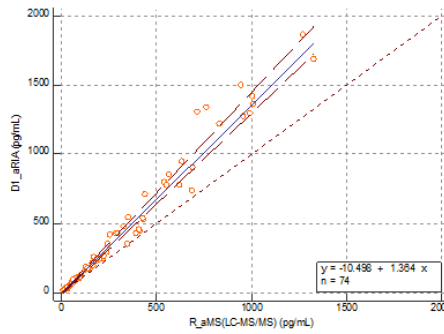
		Passing-Bablok回帰式：回帰式：y=Ax+B				図：P-B回帰(Passing Bablok回帰)				測定単位：pg/mL	
		解析対象記号				b：希釈測定値を削除					
対照測定法	解析対象 記号	測定値の表記	RIA値	RIA値	RIA値	RIA値	LC-MS/MS相当値	LC-MS/MS相当値	RIA換算値	RIA換算値	
		解析対象記号	S-aRIA	S-bRIA	D1-aRIA	D1-bRIA	D2-aMS	D2-bMS	D2-aRIA	D2-bRIA	
LC-MS/MS	R-aMS	n	75	66	74	72			74	72	
		r(95% CI)	0.989(0.982-0.993)	0.984(0.974-0.990)	0.995(0.992-0.997)	0.995(0.992-0.997)				0.995(0.992-0.997)	0.995(0.992-0.997)
		切片B(95% CI)	61.0(55.3-66.6)	62.8(57.3-70.3)	-10.5(-18.0--6.7)	-10.5(-17.8--6.8)				36.2(27.7-40.6)	36.2(28.0-40.5)
		傾きA(95% CI)	1.217(1.168-1.278)	1.189(1.139-1.254)	1.364(1.312-1.450)	1.365(1.313-1.448)				1.536(1.478-1.634)	1.536(1.479-1.631)
	R-aMS	図No. : P-B回帰	No.1	No.2	No.3	No.4			No.5	No.6	
		n					74	72			
		r(95% CI)					0.995(0.992-0.997)	0.995(0.992-0.997)			
		切片B(95% CI)					-8.2(-13.9--5.2)	-8.2(-13.9--5.2)			
RIA(Spac-S)	S-aRIA	n			74				74		
		r(95% CI)			0.989(0.983-0.993)				0.989(0.983-0.993)		
		切片B(95% CI)			-83.9(-93.9--75.4)				-46.5(-57.6--37.2)		
		傾きA(95% CI)			1.134(1.097-1.166)				1.278(1.237-1.312)		
	S-bRIA	図No. : P-B回帰			No.17				No.19		
		n				65				65	
		r(95% CI)				0.985(0.976-0.991)				0.985(0.976-0.991)	
		切片B(95% CI)				-80.9(-92.4--73.8)				-43.4(-56.0--35.2)	
LC-MS/MS	R-aMS	n	75	73		74		74		74	
		r(95% CI)	0.988(0.982-0.993)	0.988(0.980-0.992)		0.997(0.995-0.998)		0.998(0.997-0.999)		0.998(0.996-0.999)	
		切片B(95% CI)	40.5(31.3-49.2)	41.4(32.3-50.2)		42.1(38.5-45.1)		41.0(38.2-44.4)		37.3(33.4-39.0)	
		傾きA(95% CI)	1.351(1.291-1.405)	1.337(1.273-1.393)		1.367(1.343-1.405)		1.237(1.201-1.262)		1.251(1.225-1.276)	
	R-aMS	図No. : P-B回帰	No.7	No.8		No.9		No.10		No.11	
		n			74		74		74		
		r(95% CI)			0.997(0.995-0.998)		0.998(0.997-0.999)		0.998(0.996-0.999)		
		切片B(95% CI)			-1.4(-4.2-0.9)		-1.1(-3.5-1.8)		-4.3(-7.5--2.8)		
RIA(Spac-S)	S-aRIA	n	75			74		74		74	
		r(95% CI)	0.984(0.975-0.990)			0.988(0.982-0.993)		0.990(0.984-0.994)		0.990(0.984-0.994)	
		切片B(95% CI)	-34.5(-47.2--15.0)			-27.3(-38.0--17.4)		-22.1(-30.4--14.4)		-28.0(-34.3--17.7)	
		傾きA(95% CI)	1.120(1.036-1.186)			1.118(1.065-1.169)		1.009(0.977-1.045)		1.016(0.967-1.045)	
	S-bRIA	図No. : P-B回帰	No.21			No.23		No.24		No.25	
		n		66		65		65		65	
		r(95% CI)		0.978(0.964-0.987)		0.984(0.973-0.990)		0.986(0.977-0.991)		0.986(0.977-0.991)	
		切片B(95% CI)		-39.0(-47.9--23.6)		-33.1(-43.5--21.5)		-26.3(-34.6--16.1)		-30.2(-40.2--21.2)	
S-bRIA	傾きA(95% CI)		1.153(1.079-1.208)		1.148(1.088-1.205)		1.032(0.991-1.074)		1.036(0.994-1.081)		
	図No. : P-B回帰		No.22		No.26		No.27		No.28		



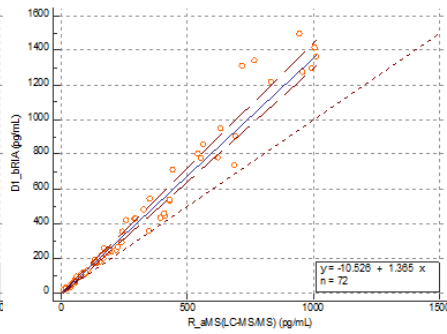
No.1 : R-aMSとS-aRIAのPassing-Bablok 回帰



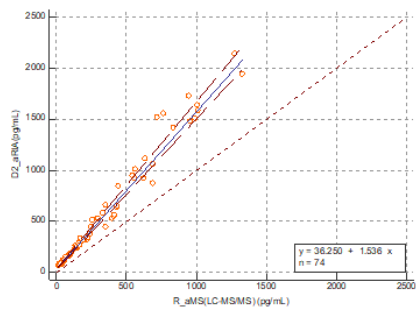
No.2 : R-aMSとS-bRIAのPassing-Bablok 回帰



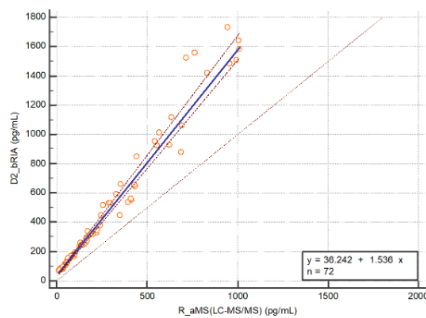
No.3 : R-aMSとD1-aRIAのPassing-Bablok 回帰



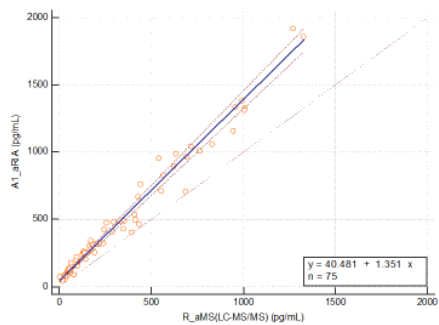
No.4 : R-aMSとD1-bRIAのPassing-Bablok 回帰



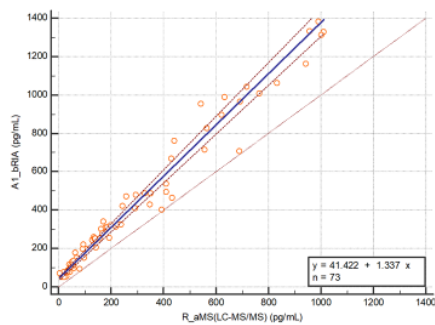
No.5 : R-aMSとD2-aRIAのPassing-Bablok 回帰



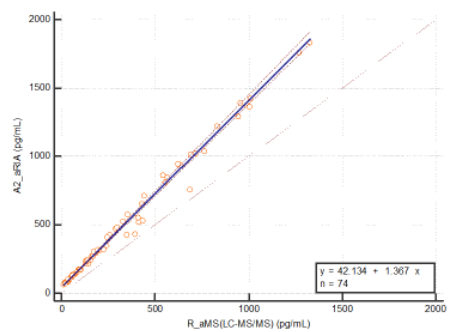
No.6 : R-aMSとD2-bRIAのPassing-Bablok 回帰



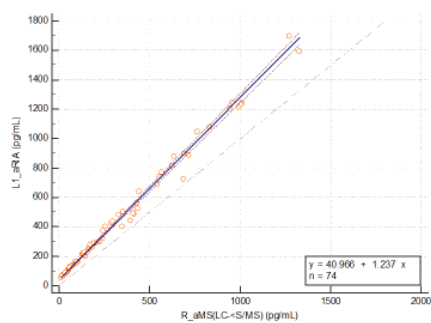
No.7 : R-aMSとA1-aRIAのPassing-Bablok 回帰



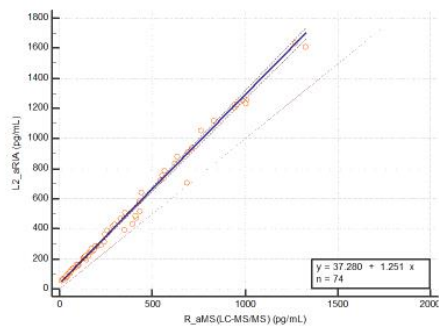
No.8 : R-aMSとA1-bRIAのPassing-Bablok 回帰



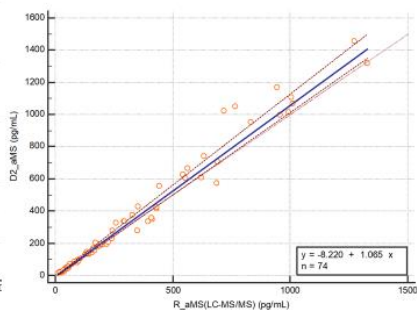
No.9 : R-aMSとA2-aRIAのPassing-Bablok 回帰



No.10 : R-aMSとL1-aRIAのPassing-Bablok 回帰

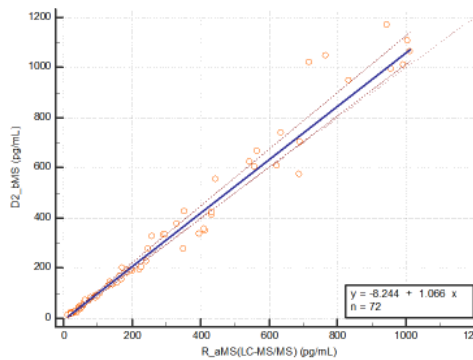


No.11 : R-aMSとL2-aRIAのPassing-Bablok 回帰

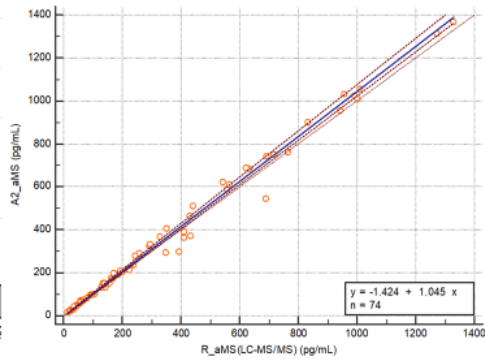


No.12 : R-aMSとD2-aMSのPassing-Bablok 回帰

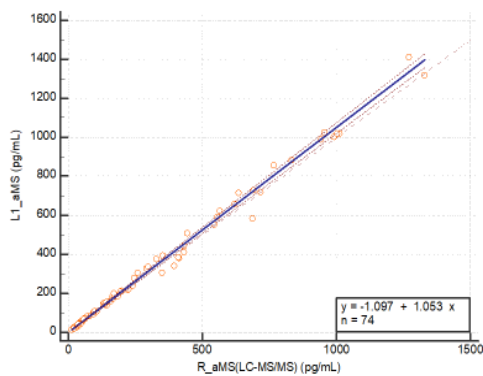




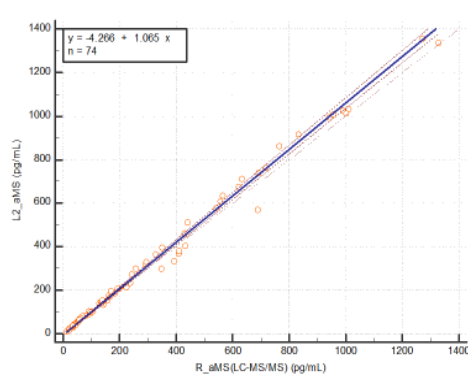
No.13 : R-aMSとD2-bMSのPassing-Bablok 回帰



No.14 : R-aMSとA2-aMSのPassing-Bablok 回帰



No.15 : R-aMSとL1-aMSのPassing-Bablok 回帰



No.16 : R-aMSとL2-aMSのPassing-Bablok 回帰

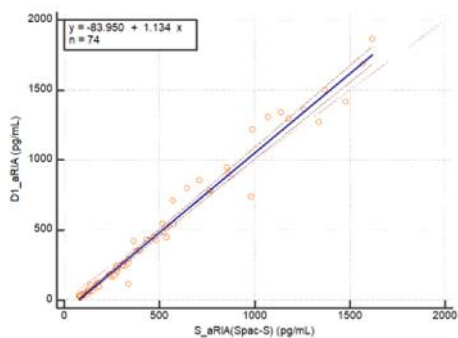
#### 4-6-2 RIA との回帰分析

RIA との回帰分析の結果を表 10 に示した。また、Passing-Bablok 回帰図について、回帰式とその 95 %信頼区間を合わせて図 17-28 に示した。表 10 の回帰分析結果は、試料数 (n)、相関係数 (r) およびその 95 %信頼区間 (95 % CI)、回帰式の切片およびその 95 %信頼区間 (95 % CI)、回帰式傾きおよびその 95 %信頼区間 (95 % CI) をそれぞれ示した。また、回帰分析表の表 10 の「図 No. P-B 回帰」の欄には、該当する図の No. を記した。

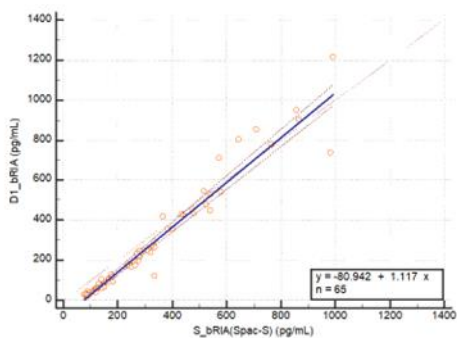
その結果、RIA(Spac-S)に対する RIA 値との回帰分析の結果は、全測定値では、相関係数は 0.984~0.989、切片は -83.9 pg/ml ~ -34.5 pg/mL および傾きは 1.120~1.134 であった。また、希釈測定値を除いた測定値では、相関係数は 0.978~0.985、切片は -80.9 pg/ml ~ -39.0 pg/mL および傾きは 1.117~1.153 であった。

さらに、RIA(Spac-S)に対する RIA 換算値との回帰分析の結果は、全測定値では、相関係数は 0.988~0.990、切片は -46.5~ -22.1 pg/mL および傾きは 1.009~1.278 であった。また、希釈測定値を除いた測定値では、相関係数は 0.984~0.986、切片は -43.4 pg/ml

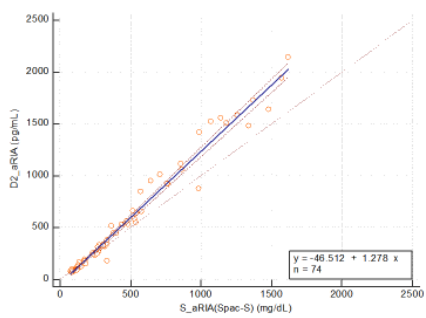
~26.3pg/mL および傾きは 1.032~1.259 であった。



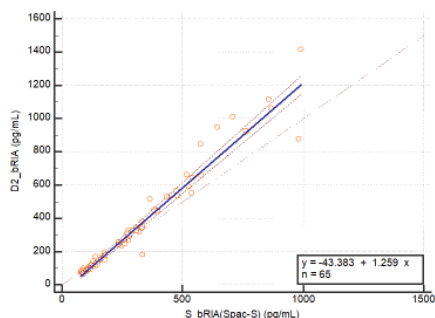
No.17 : S-aRIAとD1-aRIAのPassing-Bablok 回帰



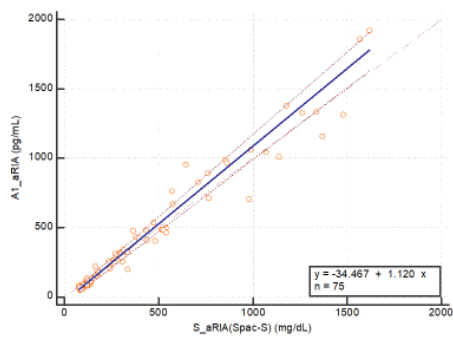
No.18 : S-bRIAとD1-bRIAのPassing-Bablok 回帰



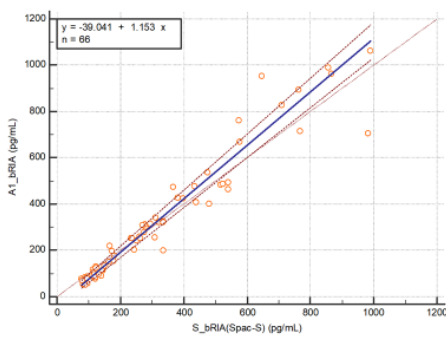
No.19 : S-aRIAとD2-aRIAのPassing-Bablok 回帰



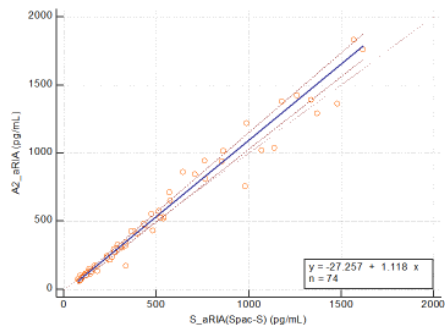
No.20 : S-bRIAとD2-bRIAのPassing-Bablok 回帰



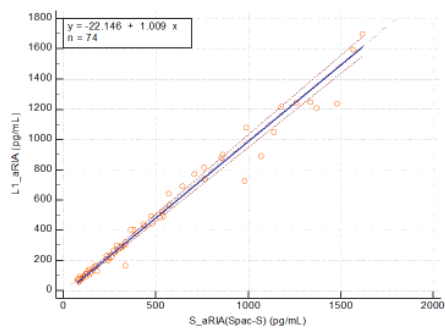
No.21 : S-aRIAとA1-aRIAのPassing-Bablok 回帰



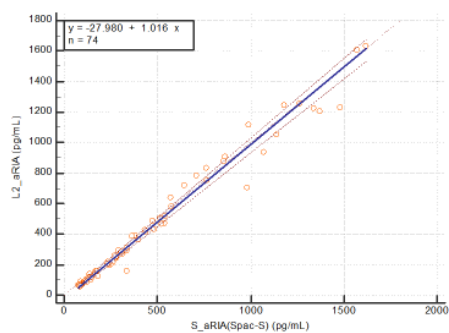
No.22 : S-bRIAとA1-bRIAのPassing-Bablok 回帰



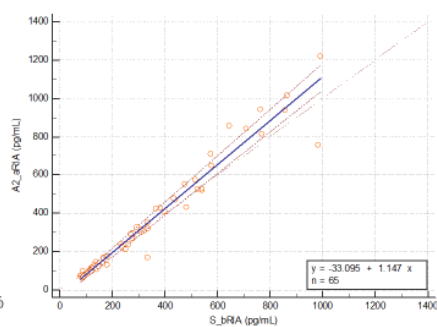
No.23 : S-aRIAとA2-aRIAのPassing-Bablok 回帰



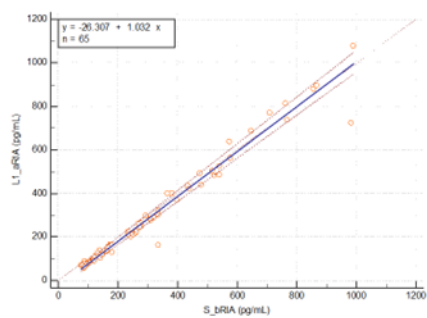
No.24 : S-aRIAとL1-aRIAのPassing-Bablok 回帰



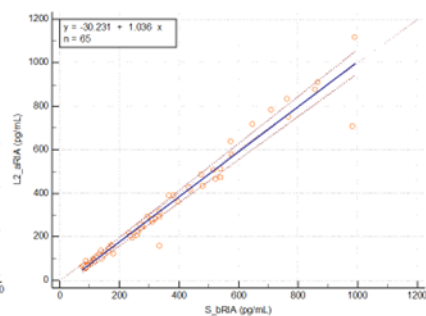
No.25 : S-aRIAとL2-aRIAのPassing-Bablok 回帰



No. 26 S-bRIAとA2-aRIAのPassing-Bablok回帰



No. 27 S-bRIAとL1-aRIAのPassing-Bablok回帰



No. 28 S-bRIAとL2-aRIAのPassing-Bablok回帰

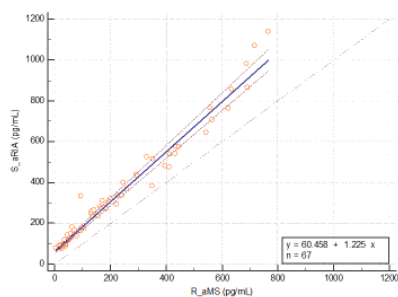
#### 4-7 LC/MS/MS 値が 800 pg/mL 以下の比較

文献値<sup>1)</sup>の検体測定濃度範囲と同等の比較とするために、LC/MS/MS 値が 800 pg/mL 以下について、回帰分析の結果を表 11 に示した。また、Passing-Bablok 回帰図を図 29-31 に示した。

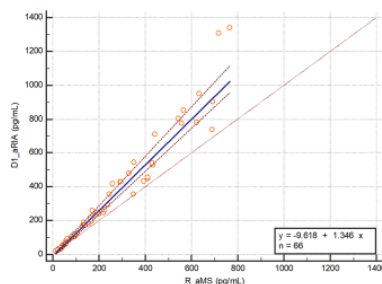
その結果、LC-MS/MS 値と RIA 値の回帰分析の結果は、相関係数は 0.984~0.994、切片は-9.62 pg/ml ~60.5 pg/mL および傾きは 1.225~1.379 であった。

表 11 LC-MS/MS 値が 800 pg/mL 以下の比較

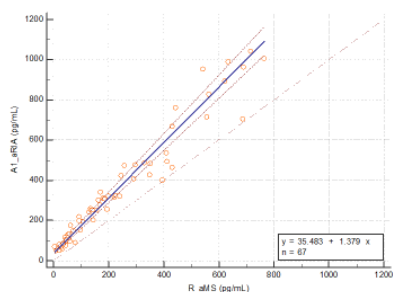
指定比較対照法	y = Ax+B	Passing-Bablok回帰		測定単位 : pg/mL
	測定値	RIA値	RIA値	RIA値
	記号	S-aRIA(CRM未校正)	D1-aRIA(CRM未校正)	A1-aRIA(CRM未校正)
LC-MS/MS (CRM校正)	n	67	66	67
	最小値	77.6	17.4	50.9
	最大値	1140	1340.1	1042.6
	r(95 % CI)	0.985(0.975-0.991)	0.994(0.991-0.997)	0.984(0.974-0.990)
	切片B(95 % CI)	60.5(55.0-66.8)	-9.6(-18.1--4.3)	35.5(29.2-49.0)
	傾きA(95 % CI)	1.225(1.162-1.286)	1.346(1.274-1.461)	1.379(1.294-1.457)
	図 : P-B回帰	図29	図30	図31



No. 29 R-aMSとS-aRIAのP-B回帰  
MS 800 pg/mL以下



No. 30 R-aMSとD1-aRIAのP-B回帰  
MS 800 pg/mL以下



No. 31 R-aMSとA1-aRIAのP-B回帰  
MS 800 pg/mL以下売

#### 4-8 検討報告書および EJ 文献値との比較

検討報告書<sup>1)</sup>および EJ 文献値<sup>5)</sup>との比較を表 12 に示した。

その結果、CRM 校正の LC-MS/MS 値と CRM 未校正の RIA 値および RIA 換算値との比較では、測定値の中央値に対して Method A に対する相対値は、Method B では 88.0 % (197.1/223.9\*100)、Method C では 116.8 % (261.5/223.9\*100)であった。さらに、CRM 未校正の S-bRIA に対する相対値は、CRM 未校正 D1-bRIA では 121.0 % (386.0/319.0\*100)、CRM 未校正の A1-bRIA では 128.0 % (408.2/319.0\*100)であった。

また、CRM 未校正の RIA(Spac-S)の RIA 値に対する各 CLEIA キットの RIA 値の比較では、測定値の中央値に対して Method B と Method C は 226.1 pg/mL と 293.9 pg/mL であり、相対値で約 30 %の差であった。さらに D1-bRIA と A1-bRIA は 281.5 pg/mL と 321.8 pg/mL あり、相対値で約 14 %の差であった。

表 12 検討報告書および EJ 文献値との比較

検討報告書	血中アルドステロン測定標準化に関する検討報告書(2016年)のP18の表14についてのPassing-Bablok回帰					
EJ	Endocrine J 2016;63(12):1065-1080.		y = Ax+B	Passing-Bablok回帰		測定単位: pg/mL
測定値	RIA値: Method A, S-bRIA		RIA値: Method B/D1-bRIA		RIA値: Method C/A1-bRIA	
記号	EJ(CRM未校正)	S-bRIA(CRM未校正)	EJ(CRM未校正)	D1-bRIA(CRM未校正)	EJ(CRM未校正)	A1-bRIA(CRM未校正)
n	28	66	25	72	28	73
最小値	33.6	77.6	29.1	17.4	53.9	50.9
中央値	223.9	319.0	197.1	386.0	261.5	408.2
最大値	798.5	991	919.6	1496.4	783.60	1379.7
r(95% CI)	0.977(0.951-0.990)	0.984(0.974-0.990)	0.991(0.978-0.996)	0.995(0.992-0.997)	0.917(0.826-0.961)	0.988(0.980-0.992)
切片B(95% CI)	42.3(24.4-57.9)	62.8(57.3-70.3)	0.9(-10.8-7.2)	-10.5(-17.8--6.8)	67.3(46.7-95.1)	41.4(32.3-50.2)
傾きA(95% CI)	1.174(1.065-1.432)	1.189(1.139-1.254)	1.141(1.039-1.258)	1.365(1.313-1.448)	1.138(0.999-1.461)	1.337(1.273-1.393)
測定値			RIA値: Method B/D1-bRIA		RIA値: Method C/A1-bRIA	
記号			検討報告書(CRM未校正)	D1-bRIA(CRM未校正)	検討報告書(CRM未校正)	A1-bRIA(CRM未校正)
n			27	65	30	66
最小値			29.1	17.4	53.9	50.9
中央値			226.1	281.5	293.9	321.8
最大値			919.6	1215.7	817.00	1060.6
r(95% CI)			0.943(0.877-0.974)	0.985(0.976-0.991)	0.876(0.754-0.940)	0.978(0.964-0.987)
切片B(95% CI)			-44.5(-70.2--23.4)	-80.9(-92.4--73.8)	24.8(-17.2-63.7)	-39.0(-47.9--23.6)
傾きA(95% CI)			0.956(0.844-1.093)	1.117(1.074-1.159)	1.015(0.884-1.175)	1.153(1.079-1.208)

#### 4-9 臨床判断値の PAC 120 pg/mL の比較

臨床判断値の PAC 120 pg/mL<sup>6)</sup>の比較結果を表 13 に示した。

その結果、RIA 値の 120 pg/mL に対する LC-MS/MS 値の中央値は、それぞれ Method A(S-aRIA)に対して CRM 未校正では 66.2 pg/mL、CRM 校正では測定全範囲に対して 48.5 pg/mL および 800 pg/mL 以下に対して 48.6 pg/mL であり、Method B(D1-aRIA)に対して CRM 未校正では 104.3 pg/mL、CRM 校正では測定全範囲に対して 95.7 pg/mL および 800 pg/mL 以下に対して 96.3 pg/mL であり、Method C(A1-aRIA)に対して CRM 未校正では 46.3 pg/mL、CRM 校正では測定全範囲に対して 58.8pg/mL および 800 pg/mL 以下に対して 61.3 pg/mL であった。

」

表 13 臨床判断値の PAC 120 pg/mL の比較

		EJ : Endocrine J 2016;63(12):1065-1080.		測定単位 : pg/mL	
RIA値/RIA換算値		測定法	LC-MS/MS		
		P-B回帰式	EJ (CRM未校正)	今回 (CRM校正)	今回 : 800 pg/mL以下 (CRM校正)
Method A/S-aRIA CRM未校正		n	28	75	67
		y=ax+b	y=1.174x+42.3	y=1.217x+61.0	y=1.225x+60.5
120 pg/mL	95 %信頼区間	下限値(pg/mL)	43.4	41.8	41.4
		中央値(pg/mL)	66.2	48.5	48.6
		上限値(pg/mL)	89.8	55.4	55.9
Method B/D1-aRIA CRM未校正		n	25	74	66
		y=ax+b	y=1.141x+0.9	y=1.364x-10.5	y=1.346x-9.6
120 pg/mL	95 %信頼区間	下限値(pg/mL)	89.7	87.4	85.1
		中央値(pg/mL)	104.4	95.7	96.3
		上限値(pg/mL)	125.9	105.2	108.4
Method C/A1-aRIA CRM未校正		n	28	73	67
		y=ax+b	y=1.138x+67.3	y=1.351+40.5	y=1.379x;35.5
120/pg/mL	95 %信頼区間	下限値(pg/mL)	17.0	50.4	48.7
		中央値(pg/mL)	46.3	58.8	61.3
		上限値(pg/mL)	73.6	68.7	70.2

#### 4-10 臨床診断値 PAC 120 pg/mL の RIA 値 (RIA 換算値) の互換性および LC-MS/MS 値への換算と互換性の比較

臨床診断値 PAC 120 pg/mL<sup>9)</sup>の RIA 値 (RIA 換算値) の互換性および LC-MS/MS 値への換算と互換性の比較結果を表 14 に示した。

その結果、文献値<sup>9)</sup>に対して RIA 値 120 pg/mL と LC-MS/MS 値の中央値の比較では、Method A に対して CRM 未校正の LC-MS/MS 値は 64.0 pg/mL となった。さらに、この 64.0 pg/mL に対して Method B は 73.9 pg/mL、Method C は 140.1 pg/mL となった。併せて、この 64.0 pg/mL を文献<sup>1)</sup>の表 14 の測定値に対して CRM 補正計算をした LC-MS/MS 値の 64.0 pg/mL に対して Method B は 78.2 pg/mL、Method C は 68.2 pg/mL となった。また、このとき CRM 未校正の Method C は 119.1 pg/mL となった。

したがって、互換性確認試験結果は、以下のごとくであった。

##### 1) S(S-aRIA, S-bRIA)と D1(D1-aRIA, D1-bRIA)、A1(A1-aRIA, A1-bRIA)、A2-aRIA, L1-aRIA および L2-aRIA の比較

全測定値での S-aRIA の 120 pg/mL に対応する各測定法の中央値は、CRM 未校正の D1-aRIA では 52.2 pg/mL および A1-aRIA では 99.9 pg/mL、CRM 校正の D2-aRIA では 106.9 pg/mL、A2-aRIA では 106.9 pg/mL、L1-aRIA では 99.0 pg/mL および L2-aRIA では 93.9 pg/mL であった。また、希釈測定値を除いた S-bRIA の 120 pg/mL に対応する各測定法の中央値は、CRM 未校正の D1-bRIA では 53.1 pg/mL および A1-bRIA では 99.4 pg/mL、CRM 校正の D2-bRIA では 107.7 pg/mL、A2-aRIA では 104.7 pg/mL、L1-aRIA では 97.5 pg/mL および L2-aRIA では 94.1 pg/mL であった。

##### 2) S(S-aRIA, S-bRIA)と R(R-aMS)の比較

全測定値での S-aRIA の 120 pg/mL に対応する LC-MS/MS の中央値は 48.5 pg/mL、希釈測定値を除いた S-bRIA の 120 pg/mL に対応する LC-MS/MS の中央値は 48.1 pg/mL であった。

##### 3) R(R-aMS)と D1(D1-bRIA)および A1(A1-aRIA, A1-bRIA)の比較

全測定値での R-aMS の 48.5 pg/mL に対応する D1-aRIA の中央値は 55.7 pg/mL および

A1-aRIA の中央値は 106.0 pg/mL、希釈測定値を除いた測定値での R-aMS の 48.1 pg/mL に対応する D1-aRIA の中央値は 55.2 pg/mL および A1-aRIA の中央値は 105.7 pg/mL であった。

#### 4) CRM 校正の R(R-aMS)と D2, A2, L1, および L2 の比較

全測定値での R-aMS の 48.5 pg/mL に対応する各測定法の中央値は、D2-aMS で 43.5 pg/mL、A2-aMS で 49.3 pg/mL、L1-aMS で 50.0 pg/mL および L2-aMS で 47.4 pg/mL であった。また、希釈測定値を除いた場合は、D2-bMS で 43.5 pg/mL であった。

さらに、全測定値での R-aMS の 48.5 pg/mL に対応する D2-aRIA の中央値は 110.7 pg/mL、A2-aRIA で 108.4 pg/mL、L1-aRIA で 101.0 pg/mL および L2-aMS で 98.0 pg/mL であった。また、希釈測定値を除いた測定値での R-aMS の 48.1 pg/mL に対応する D2-bRIA の中央値は 110.1 pg/mL であった。

表 14 臨床診断値 PAC 120 pg/mL の RIA 値（RIA 換算値）の互換性および LC-MS/MS 値への換算と互換性の比較

1. EJ(2016)			2)LC-MS/MS(CRM未校正)と Method Bおよび Method C			3)LC-MS/MS(CRM校正)と Method Bおよび Method C		
1)Method AとLC-MS/MSの比較			CRM未校正 : LC-MS/MS			*CRM補正計算による		
Method A(RIA)	pg/mL	120						
	下限値(pg/mL)	31.6						
	中央値(pg/mL)	64.0	CRM未校正 : LC-MS/MS	pg/mL	64.0	CRM校正* : LC-MS/MS	pg/mL	64.0
	上限値(pg/mL)	93.7						
			Method B	下限値(pg/mL)	55.7	Method B	下限値(pg/mL)	62.8
			CRM未校正	中央値(pg/mL)	73.9	CRM校正*	中央値(pg/mL)	78.2
				上限値(pg/mL)	87.7		上限値(pg/mL)	90.5
			Method C	下限値(pg/mL)	110.6	Method C	下限値(pg/mL)	2.5
			CRM未校正	中央値(pg/mL)	140.1	CRM校正*	中央値(pg/mL)	68.2
				上限値(pg/mL)	188.6		上限値(pg/mL)	102.0
							下限値(pg/mL)	85.7
						Method C	中央値(pg/mL)	119.1
						CRM未校正	上限値(pg/mL)	153.3
1) S(S-aRIA, S-bRIA)とD1(D1-aRIA, D1-bRIA)、A1(A1-aRIA, A1-bRIA)、A2-aRIA, L1-aRIAおよびL2-aRIAの比較			S					
S-aRIA	pg/mL	120	S-bRIA	pg/mL	120			
	下限値(pg/mL)	37.7		下限値(pg/mL)	36.5			
CRM未校正 : D1-aRIA	中央値(pg/mL)	52.2	CRM未校正 : D1-bRIA	中央値(pg/mL)	53.1			
	上限値(pg/mL)	64.5		上限値(pg/mL)	65.3			
	下限値(pg/mL)	90.8	CRM校正 : D2-bRIA	下限値(pg/mL)	87.8			
CRM校正 : D2-aRIA	中央値(pg/mL)	106.9		中央値(pg/mL)	107.7			
	上限値(pg/mL)	120.2		上限値(pg/mL)	121.4			
	下限値(pg/mL)	77.1	CRM未校正 : A1-bRIA	下限値(pg/mL)	81.6			
CRM未校正 : A1-aRIA	中央値(pg/mL)	99.9		中央値(pg/mL)	99.4			
	上限値(pg/mL)	127.3		上限値(pg/mL)	121.4			
	下限値(pg/mL)	89.8	CRM校正 : A2-aRIA	下限値(pg/mL)	87.1			
CRM校正 : A2-aRIA	中央値(pg/mL)	106.9		中央値(pg/mL)	104.7			
	上限値(pg/mL)	122.9		上限値(pg/mL)	123.1			
	下限値(pg/mL)	86.8	CRM校正 : L1-aRIA	下限値(pg/mL)	84.4			
CRM校正 : L1-aRIA	中央値(pg/mL)	99.0		中央値(pg/mL)	97.5			
	上限値(pg/mL)	111.0		上限値(pg/mL)	112.8			
	下限値(pg/mL)	81.7	CRM校正 : L2-aRIA	下限値(pg/mL)	79.1			
CRM校正 : L2-aRIA	中央値(pg/mL)	93.9		中央値(pg/mL)	94.1			
	上限値(pg/mL)	107.7		上限値(pg/mL)	108.5			
2) S(S-aRIA, S-bRIA)とR(R-aMS)の比較			S					
S-aRIA	pg/mL	120	S-bRIA	pg/mL	120			
	下限値(pg/mL)	41.8		下限値(pg/mL)	39.6			
CRM校正 : R-aMS	中央値(pg/mL)	48.5	CRM校正 : R-aMS	中央値(pg/mL)	48.1			
	上限値(pg/mL)	55.4		上限値(pg/mL)	55.0			
3) R(R-aMS)とD1(D1-bRIA)およびA1(A1-aRIA, A1-bRIA)の比較								
CRM校正 : R-aMS	中央値(pg/mL)	48.5	CRM校正 : R-aMS	中央値(pg/mL)	48.1			
	下限値(pg/mL)	45.6		下限値(pg/mL)	45.4			
CRM未校正 : D1-aRIA	中央値(pg/mL)	55.7	CRM未校正 : D1-bRIA	中央値(pg/mL)	55.2			
	上限値(pg/mL)	63.6		上限値(pg/mL)	62.8			
	下限値(pg/mL)	93.9	CRM未校正 : A1-bRIA	下限値(pg/mL)	93.5			
CRM未校正 : A1-aRIA	中央値(pg/mL)	106.0		中央値(pg/mL)	105.7			
	上限値(pg/mL)	117.3		上限値(pg/mL)	117.2			
4) CRM校正のR(R-aMS)とD2, A2, L1,およびL2の比較								
CRM校正 : R-aMS	pg/mL	48.5	CRM校正 : R-aMS	中央値(pg/mL)	48.5	CRM校正 : R-aMS	中央値(pg/mL)	48.1
	下限値(pg/mL)	35.8		下限値(pg/mL)	98.9		下限値(pg/mL)	99.1
CRM校正 : D2-aMS	中央値(pg/mL)	43.5	CRM校正 : D2-aRIA	中央値(pg/mL)	110.7	CRM校正 : D2-bRIA	中央値(pg/mL)	110.1
	上限値(pg/mL)	49.7		上限値(pg/mL)	119.8		上限値(pg/mL)	119.0
	下限値(pg/mL)	35.9						
CRM校正 : D2-bMS	中央値(pg/mL)	43.5						
	上限値(pg/mL)	49.6						
	下限値(pg/mL)	45.7	CRM校正 : A2-aRIA	下限値(pg/mL)	103.6			
CRM校正 : A2-aMS	中央値(pg/mL)	49.3		中央値(pg/mL)	108.4			
	上限値(pg/mL)	53.0		上限値(pg/mL)	113.2			
	下限値(pg/mL)	46.1		下限値(pg/mL)	96.4			
CRM校正 : L1-aMS	中央値(pg/mL)	50.0	CRM校正 : L1-aRIA	中央値(pg/mL)	101.0			
	上限値(pg/mL)	53.9		上限値(pg/mL)	105.6			
	下限値(pg/mL)	43.1	CRM校正 : L2-aRIA	下限値(pg/mL)	92.8			
CRM校正 : L2-aMS	中央値(pg/mL)	47.4		中央値(pg/mL)	98.0			
	上限値(pg/mL)	49.9		上限値(pg/mL)	100.9			



#### 4-11 RIA 値および MS 値の互換性のまとめ

RIA 値および MS 値の互換性についてまとめたのを表 15 に示した。

##### 1) RIA 値

###### (1) CRM 未校正：S の RIA 値と D1 および A1 の RIA 値の比較

全測定値に対して、S-aRIA の 120 pg/mL に対応する各測定法の RIA 値の中央値は、D1-aRIA で 52.2 pg/mL および A1-aRIA で 99.9 pg/mL であった。また、希釈測定値を除いた S-bRIA120 pg/mL に対応する各測定法の RIA 値の中央値は、D1-bRIA で 53.1 pg/mL および A1-bRIA で 99.4 pg/mL であった。

###### (2) CRM 校正：S の RIA 値(CRM 未校正)と D2, A2, L1 および L2 の RIA 値の比較

全測定値に対して、S-aRIA の 120 pg/mL に対応する各測定法の RIA 値の中央値の平均値は、101.66 pg/mL および標準偏差は 6.36 pg/mL であった。また、希釈測定値を除いた S-bRIA120 pg/mL に対応する各測定法の RIA 値の中央値の平均値は、101.00 pg/mL および標準偏差は 6.25 pg/mL であった。

##### 2) LC-MS/MS 値

###### (1) CRM 校正：S(S-aRIA, S-bRIA)(CRM 未校正)の RIA 値に対する R(R-aMS)の MS 値の比較

全測定値に対して、S-aRIA の 120 pg/mL に対応する R-aMS の LC-MS/MS 値の中央値は、48.5 pg/mL および S-bRIA の 120 pg/mL に対応する R-aMS の LC-MS/MS 値の中央値は、48.1 pg/mL であった。

###### (2) CRM 校正：R(R-aMS)の LC-MS/MS 値と D2, A2, L1 および L2 の MS 値の比較

全測定値に対して、R-aMS の 48.5 pg/mL に対応する各測定法の LC-MS/MS 値および LC-MS/MS 相当値の中央値の平均値は、47.51 pg/mL および標準偏差は 2.93 pg/mL であった。また、当該キットでの 95%信頼区間の下限値と上限値の幅は、35.8~53.9 pg/mL であった。

###### (3) CRM 校正：R-aMS の LC-MS/MS 値と CRM 校正の D2, A2, L1 および L2 の RIA 換算値

全測定値に対して、R-aMS の 48.5 pg/mL に対応する各測定法の RIA 換算値の中央値の平均値は、104.52 pg/mL および標準偏差は 6.01 pg/mL であった。また、当該キットでの 95%信頼区間の下限値と上限値の幅は、92.8 pg/ml~119.8 pg/mL であった。

表 15 RIA 値および LC-MS/MS 値の互換性のまとめ

1. RIA値												
1) CRM未校正：SのRIA値とD1およびA1のRIA値の比較												
120 pg/mL	S-aRIA	S-bRIA	S-aRIA	S-bRIA								
	D1-aRIA		A1-aRIA									
下限値(pg/mL)	37.7		77.1									
中央値(pg/mL)	52.2		99.9									
上限値(pg/mL)	64.5		127.3									
		D1-bRIA		A1-bRIA								
下限値(pg/mL)		36.5		81.6								
中央値(pg/mL)		53.1		99.4								
上限値(pg/mL)		65.3		121.4								
2) CRM校正：SのRIA値(CRM未校正)とD2, A2, L1 およびL2のRI換算値の比較												
120 pg/mL	S-aRIA	S-bRIA	S-aRIA	S-bRIA	S-aRIA	S-bRIA	S-aRIA	S-bRIA	Mean	SD	CV(%)	
	D2-aRIA		A2-aRIA		L1-aRIA	L1-aRIA	L2-aRIA	L2-aRIA				
下限値(pg/mL)	90.8		89.8		86.8		81.7		87.31	4.08	4.7	
中央値(pg/mL)	106.9		106.9		99.0		93.9		101.66	6.36	6.3	
上限値(pg/mL)	120.2		122.9		111.0		107.7		115.46	7.26	6.3	
		D2-bRIA		A2-aRIA		L1-aRIA		L2-aRIA				
下限値(pg/mL)		87.8		87.1		84.4		79.1	84.60	3.96	4.7	
中央値(pg/mL)		107.7		104.7		97.5		94.1	101.00	6.25	6.2	
上限値(pg/mL)		121.4		123.1		112.8		108.5	116.45	6.95	6.0	
2. LC-MS/MS値												
1) CRM校正：S(S-aRIA, S-bRIA)(CRM未校正)のRIA値に対するR(R-aMS)のLC-MS/MS値の比較												
120 pg/mL	S-aRIA	S-bRIA										
	R-aMS	R-aMS										
下限値(pg/mL)	41.8	39.6										
中央値(pg/mL)	48.5	48.1										
上限値(pg/mL)	55.4	55.0										
2) CRM校正：R(R-aMS)のLC-MS/MS値とD2, A2, L1およびL2のLC-MS/MS相当値の比較												
	R-aMS											
中央値(pg/mL)	48.5	48.5	48.5	48.5	48.5	Mean	SD	CV(%)				
	D2-aMS		A2-aMS	L1-aMS	L2-aMS							
下限値(pg/mL)	35.8		45.7	46.1	43.1	42.67	4.76	11.2				
中央値(pg/mL)	43.5		49.3	50.0	47.4	47.51	2.93	6.2				
上限値(pg/mL)	49.7		53.0	53.9	49.9	51.64	2.17	4.2				
		D2-bMS										
下限値(pg/mL)		35.9										
中央値(pg/mL)		43.5										
上限値(pg/mL)		49.6										
3) CRM校正：R-aMSのLC-MS/MS値とCRM校正のD2, A2, L1およびL2のRIA換算値												
	R-aMS											
中央値(pg/mL)	48.5	48.1	48.5	48.5	48.5	Mean	SD	CV(%)				
	D2-aRIA		A2-aRIA	L1-aRIA	L2-aRIA							
下限値(pg/mL)	98.9		103.6	96.4	92.8	97.94	4.54	4.6				
中央値(pg/mL)	110.7		108.4	101.0	98.0	104.52	6.01	5.8				
上限値(pg/mL)	119.8		113.2	105.6	100.9	109.90	8.36	7.6				
		D2-bRIA										
下限値(pg/mL)		99.1										
中央値(pg/mL)		110.1										
上限値(pg/mL)		119.0										

5. 考察

1) アルドステロン測定 of 互換性確認試験の背景

今回、アルドステロン測定 of 互換性確認試験を実施した背景には、以下の点がある。  
 ・体外診断用医薬品の認証を受けた日常検査用のキットは、現在 3 社の計 5 種ある。すなわち先発キットである RIA キットとこのキットに測定値として整合させた CLEIA による 2 キット、さらに基準として設定された認証標準物質で校正した 2 キットである。

図 32 にアルドステロン測定用体外診断用医薬品の認証の現状とクラス II 分類について示した。このうち図の左は RIA 値として測定されているのもので、図の右は LC-MS/MS 相当値として測定されているものである。とくに図の右では、RIA 値に換算し

て用いる場合は、製造販売業者が指定した換算式によるか、あるいは使用者側で設定した換算式による。これらいずれのキットも体外診断用医薬品のクラスⅡとして認証されている。

なお、クラスⅡの認証に当たっての認証基準は、先発キットとの相関性による場合と基準測定操作法との相関性あるいはこれによって認証値を決定した認証標準物質で校正した場合の2通りがある。とくに後者の場合は、先発キットとの相関性については、基準不適合扱いとなっても化学分析の合理性に基づいたやり方によるものとして認証標準物質による校正や基準の測定操作法との相関性の確認により認証される。したがって、これらRIA値とLC-MS/MS相当値のキット間での測定値の関係性を明確にする必要がある。

・日本での日常診療に用いている臨床判断値は、先発キットのRIAによる測定値を用いて設定されている。しかし、このRIAのキットは、2021年3月をもって供給停止となることから、当該キットの停止後は、RIAとの関係性を確認することができなくなる。

・日常診療とは別に、学術的な扱いでは国際的に計量学的トレーサビリティによる測定体系にしたがった測定値が用いられている。すなわちアルドステロン値は、LC-MS/MS値あるいはID-LC-MS/MSで認証値を決定した認証標準物質で校正した測定法による測定値である。このことから国際標準化の観点からは、現状のRIA値やRIA換算値とLC-MS/MS値やLC-MS/MS相当値との関係性を明らかにしておく必要がある。

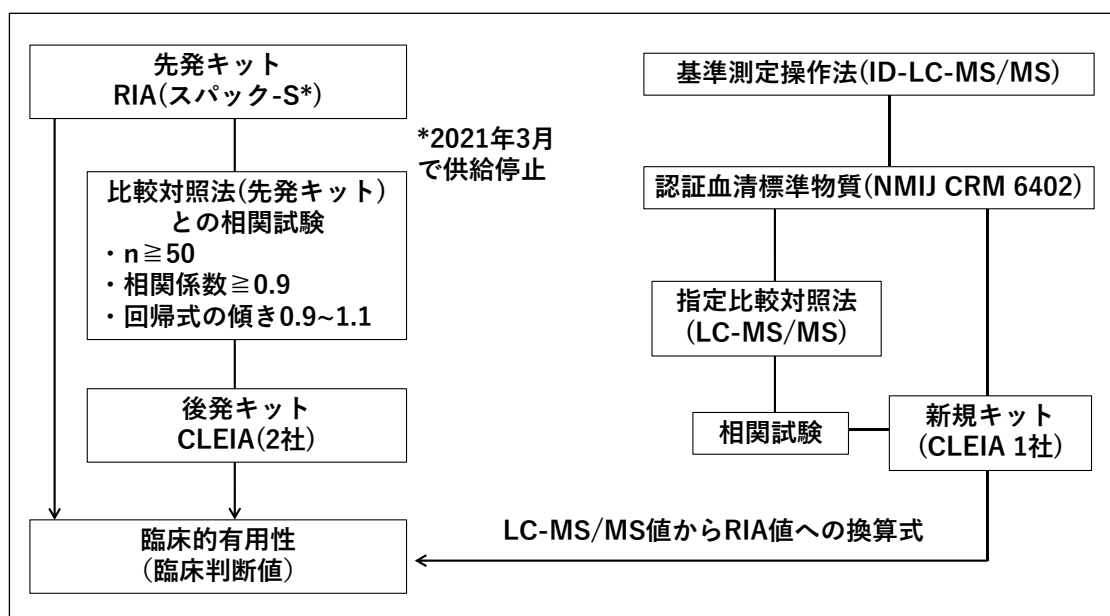


図 32 アルドステロン測定用体外診断用医薬品の認証の現状とクラスⅡ分類

## 2) アルドステロン測定の互換性確認試験

### (1) 参加測定法

アルドステロン測定の互換性確認試験の参加測定法は、指定比較対照法(DCM)としてのLC-MS/MS、日常検査用のキットとしてRIAの1種、CLEIAの4種(製造販売業者数は3社)および開発中のCLEIA2種(製造販売業者数は2社)の計8種であった(表3)。このうちRIA値すなわちキットの測定値がRIA値で表示しているのは3キット、LC-MS/MS相当値で表示しているのが4キットであった。なお、LC-MS/MS相当値で表示している4キットにおいても、LC-MS/MS相当値からRIA値へ換算するRIA換

算値も併せて検討の対象とした。

## (2) 試験試料

試験試料は、正規の手続きを経て収集した臨床検体 76 検体を用いた。試験試料の濃度分布は、測定試料の濃度分表に従って濃度のクラス分けをして配置した(表 5)。これにより統計解析に当たっては、試料濃度のかたよりの影響を考慮しないで処理できることとなった。なお、臨床検体は、シングルドナー検体およびプール検体であった。

試験試料 76 検体の LC-MS/MS 値では、1 件のみが低値で測定下限以下であったことから、LC-MS/MS 値との比較の対象数は 75 件となった。

## (3) 希釈測定値の扱い

3 種のキットで希釈して得た測定値があった。これらの測定値を含む全測定値(a系)とこれらを含まない測定値(b系)に分けて相関分析を行ったが、ほぼ同じ結果となった(表 10、表 12)。したがって、キット間の比較は、主として全測定値を用いた。

## (4) LC-MS/MS との回帰分析

LC-MS/MS との回帰分析結果(表 10)では、LC-MS/MS に対する LC-MS/MS 相当値は、全測定値で相関係数が 0.995~0.998、切片が -8.2 pg/ml ~ -1.1 pg/mL および傾きが 1.045~1.065 あったことから近似した結果となり、測定法間差が小さかった。また、希釈測定値を削除した測定値も同様であった。このことは当該の測定法では、検量線は CRM 校正がされていること、測定法の反応特異性が高いことによるものと推定される。すなわち標準化により検量線の設定に問題はないことおよび比較する双方での測定対象量(measurand)に対する反応特性が、同一あるいは非常に近似していたことによるものと推定される。

これに対して LC-MS/MS に対する RIA 値は、全測定値での相関係数は 0.988~0.995、切片が -10.5 pg/ml ~ 61.0 pg/mL および傾きが 1.217~1.364 あり測定法間差が大きかった。この原因は、標準化される前の状態であったことから、統一された検量線の校正基準がなかったこと、RIA 自体の有する測定変動が大きいこと、RIA との相関分析で整合させたキットの整合手順の違いや反応特性の違いなどが影響していたものと推定される。

一方、LC-MS/MS に対する RIA 換算値は、相関係数は 0.995~0.998、切片は 36.2 pg/mL ~ 42.1 pg/mL および傾きは 1.237~1.536 であり、測定法間差は小さかったが、LC-MS/MS と SPAC-S との関係と同様に切片が大きく得られた。

## (5) RIA との回帰分析

RIA との回帰分析結果(表 10)では、RIA(Spac-S)に対する RIA 値は、全測定値で相関係数が 0.984~0.989、切片が -83.9 pg/ml ~ -34.5 pg/mL および傾きが 1.120~1.134 であり、希釈測定値を除いた測定値でも同様であったことから測定法間差が大きかった。

一方、RIA(Spac-S)に対する RIA 換算値は、全測定値で相関係数は 0.984~0.990、切片は -46.5~22.1 pg/mL および傾きは 1.009~1.278 であり、測定法間差は小さかった。このことは LC-MS/MS に対する RIA 値および RIA 換算値での挙動と同様に現象によることが推定される。とくに回帰式の切片が大きく得られたことは、RIA での検量線の特性も影響していることが推定される。

## (6) LC/MS/MS 値が 800 pg/mL 以下の比較

LC/MS/MS 値が 800 pg/mL 以下について、回帰分析の結果（表 11）では、LC-MS/MS 値と RIA 値の回帰分析の相関係数は 0.984~0.994、切片は-9.62 pg/ml ~60.5 pg/mL および傾きは 1.225~1.379 であり、表 10 の全測定値の結果と近似していた。これは測定試料の濃度幅と試料数に対して、各測定法での検量線の影響はなく、測定法の有する反応特性をそのまま反映していたものと推定される。

### (7) 臨床判断値の比較

測定法間の比較結果（表 10、表 12~15）から、PAC の臨床判断値の 120 pg/mL（RIA 値）<sup>6)</sup>の各測定法での対応関係を図 33-35 に示した。

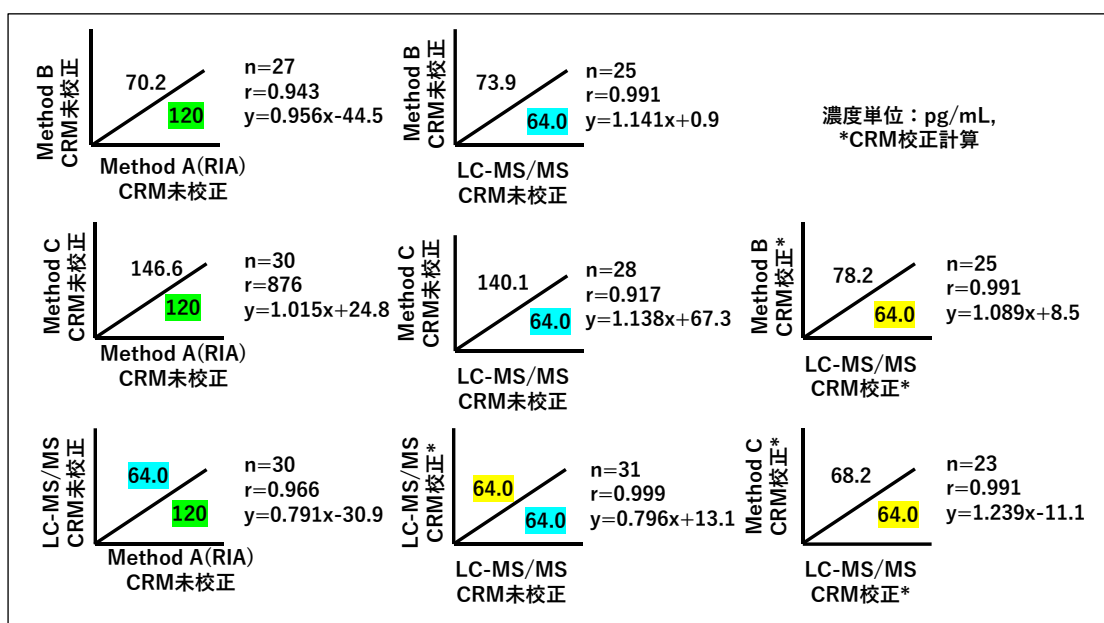


図 33 標準化に関する検討報告書・EJ：臨床判断値の比較（RIA 値 120 pg/mL）

その結果、図 33 の当該文献<sup>1,5)</sup>における臨床診断値 PAC 120 pg/mL<sup>6)</sup>の比較では、図の左は、Method A の RIA 値の 120 pg/mL に対して対応値が、Method B と Method C では約 2 倍の差があった。また、Method A に対する LC-MS/MS 値は 64.0 pg/mL であったことから、図の中央の CRM 未校正の LC-MS/MS 値の 64.0 pg/mL に対して Method B と Method C での対応値の挙動は再現していた。このことから、これらから Method B と Method C では、RIA との相関関係の整合の手順の違いにより生じた可能性が推定される。これを検証するために LC-MS/MS 値に対して CRM 未校正の 64.0 pg/mL に対応する CRM 校正の LC-MS/MS 値は 64.0 pg/mL であったことを用いると、図の右のごとく CRM 校正の Method B および CRM 校正の Method C は近似した値となったことから Method B と Method C の RIA への整合の仕方に違いがあったことになる。

これに対して図 34 の互換性確認試験での臨床診断値 PAC 120 pg/mL の比較では、CRM 未校正 D1-aRIA と A1-aRIA では約倍の差があったことは再現していた。しかし、図の中央の CRM 校正の D2-aRIA と A2-aRIA 換算値では、ともに 106.9 pg/mL で同値となった。また、同様に図の右の CRM 校正の L1-aRIA と L2-aRIA もほぼ近似した結果となった。したがって、これらの RIA 換算値は、CRM 校正の効果も含めて、各測定法の反応特異性の点でも影響はなかったことになる。

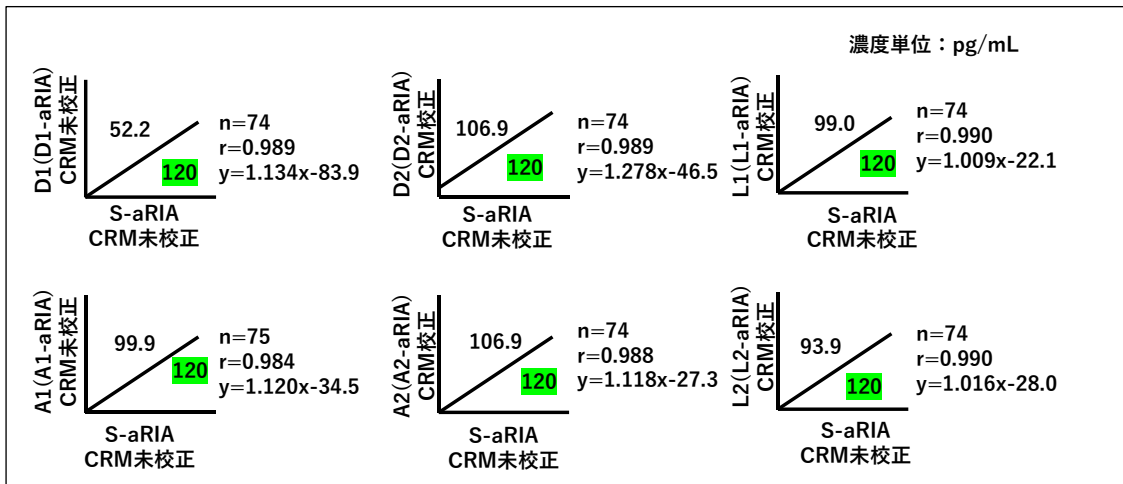


図 34 互換性確認試験結果：臨床判断値の比較（RIA 値 120 pg/mL）

図 35 の互換性確認試験での臨床診断値 PAC 120 pg/mL に対応する CRM 校正の LC-MS/MS 値は、48.5 pg/mL が対応値となったこと（図の左）を用いると、図の中央の CRM 校正の D2-aMS と A2-aMS および図の右の L1-aMS と L2-aRIA とほぼ同一の対応値となった。

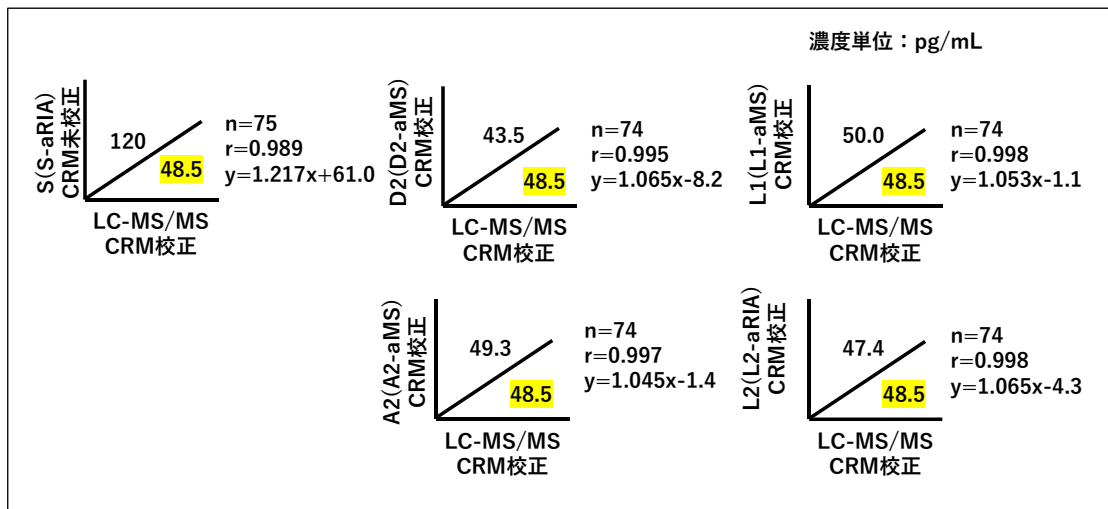


図 35 互換性確認試験結果：臨床判断値の比較（MS 値 48.5 pg/mL）

#### (5) 測定法間の臨床判断値の比較

測定法間の臨床判断値の比較を図 36 にまとめて示した。図の左は当該文献<sup>1,5)</sup>によるもので、上段が CRM 未校正の場合で、測定値の変動要因の影響を大きく受けていることがわかる。これに対して図の左の下段の CRM 校正の状態では、互換性が維持されていることがわかる。とくに、RIA 値との相関で合わせる方法は、RIA 値の測定変動も考慮する必要がある。

さらに、図の右の上段では、対応値自体は小さくなったが、2法の差は約2倍の状態であり、挙動としては再現していたことになる。したがって、RIA 値の 120 pg/mL に対して、CRM 校正の LC-MS/MS 値の対応値の 64.0 pg/mL が 48.5 pg/mL になったことは、

相対値として約 25 % (±12.5 %) の変化が生じていたことが推定される。

一方、CRM 校正による LC-MS/MS 値を指標にすれば、標準化に関する検討報告書<sup>1)</sup> および EJ 論文<sup>2)</sup>の結果と今回の妥当性確認試験での結果の関係は、RIA 値 120 pg/mL に対して LC-MS/MS 値および LC-MS/MS 相当値は 48.5 pg/mL となる。このとき RIA での約±13%の変動を考慮すると 43~55 pg/mL が対応値の幅となることが推定された。

以上の結果から、RIA に替わる日常検査法の CLEIA は、CRM 校正をすることで、キット間の互換性が維持されることが明らかになった。これらのキットを用いた測定値での臨床判断値は、LC-MS/MS 値および LC-MS/MS 相当値として新たな値とするか、あるいは変換式を用いるかが想定される。

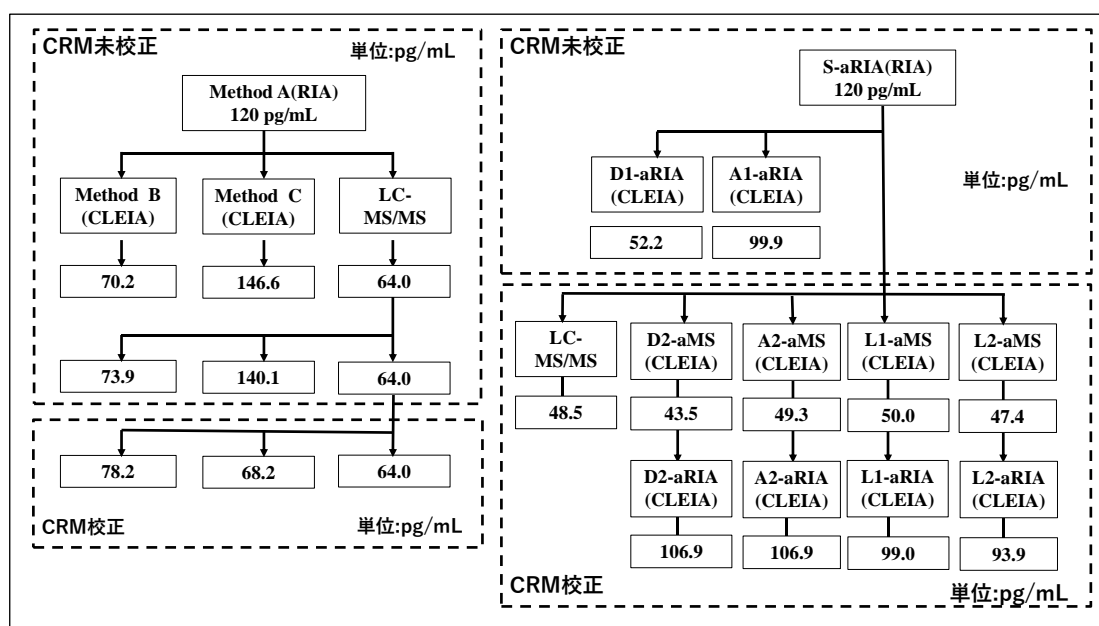


図 36 測定法間の臨床判断値の比較

## 6. 今後の課題

RIA 値は、キット間差が大きかった。これに替わる CLEIA によるキット（開発中も含める）は、CRM 校正をすることで、キット間の互換性が維持されることが明らかになった。これらのキットを用いた測定値での臨床判断値は、LC-MS/MS 値および LC-MS/MS 相当値として新たな値とするか、あるいは変換式を用いての対応とするかについての検討が必要となる。

## 7. 結び

RIA による測定値は、測定ごとに約±13%程度の変動があることが推定され、かつ現状の RIA 値には約倍のキット間差があった。一方、RIA に変わって CLEIA では、測定結果の報告までの時間を短くすることができることや自動分析装置による測定であることから測定の変動が小さく、迅速かつ精密な測定値を臨床に届けることが可能となった。

さらに、CLEIA のキット間の互換性は、CRM 校正を通して維持されていることも確認できた。したがって、日常検査法としては、CRM 校正によりキット間の互換性が維持されている CLEIA での測定が妥当である。このことは国際標準化の観点からは、計量学的トレーサビリティを維持した状態での測定、すなわち LC/MS/MS 値および LC/MS/MS 相当

値を用いることが妥当である。

また、現状の臨床判断値の 120 pg/mL は、CRM 校正による LC-MS/MS 値および LC-MS/MS 相当値では、48.5 pg/mL が対応値となる。この対応値の使用に当たっては、必要なら臨床評価の確認を行う。また、CRM 校正による LC-MS/MS 値および LC-MS/MS 相当値を従来の RIA 値に変換して用いる場合は、所定の換算式による対応が必要になる。

## 8. 謝辞

本互換性確認試験は血中アルドステロン測定の標準化に関する検討の継続として行ったものである。本研究への後援を戴きました一般社団法人日本内分泌学会、本試験試料の収集・送付を行っていただきました富士レビオ株式会社ならびにアルドステロン測定を行っていただきました株式会社あすか製薬メディカル、株式会社エスアールエル、日立化成ダイアグノスティックス・システムズ株式会社、富士フィルム和光純薬株式会社および富士レビオ株式会社に感謝いたします。

## 文献

- 1) 血中アルドステロン測定 of 標準化検討委員会. 血中アルドステロン測定 of 標準化に関する検討報告書. 2016 年 2 月 29 日.
- 2) 国立研究開発法人産業技術総合研究所計量標準総合センター 認証標準物質 NMIJ CRM 6402:アルドステロン分析用ヒト血清.
- 3) 日本内分泌学会アルドステロン測定 of 標準化検討委員会. 日常臨床にけるアルドステロン測定 of 標準化に関する運用指針—SPAC-S(RIAキット of 供給停止に向けた対応について. 第一版 (2018年4月)、第二版 (2020年2月).
- 4) アルドステロン測定 of 標準化検討委員会. 血中アルドステロン測定互換性確認試験プロトコル (2020年9月6日) .
- 5) Nishikawa T, et al. Calibration and evaluation of routine methods by serum certified reference material for aldosterone measurement in blood. *Endocrine Journal* 2016; 63:1065-1080.
- 6) 日本内分泌学会. 日本内分泌学会臨床重要課題「わが国の原発性アルドステロン症 of 診療に関するコンセンサス・ステートメント」. 2016 年.



発行行： 独立行政法人労働者健康福祉機構 横浜労災病院  
発行代表者： 西川 哲男  
発行事務局： 桑 克彦  
発行年月日： 2020年12月22日  
住所： 〒222-0036神奈川県横浜市港北区小机町3211  
電話： 045-474-8111