凝固機器の品質保証

公立大学法人
横浜市立大学附属病院　臨床検査部
矢島 智志

一般社団法人
日本医療検査科学会
The Japan Association for Clinical Laboratory Science

一般社団法人日本医療検査科学会
ＣＯＩ（利益相反）開示

筆頭発表者名：　矢島　智志
発表責任者名：　矢島　智志

演題発表に関連し，開示すべきCOI
関係にある企業等はありません。

今回の内容

ISO 15189：2022の要求事項を満たす品質保証

凝固線溶検査測定にお於ける品質保証

- 凝固線溶検査項目の特性
- 測定装置の選択
- 測定装置の管理
- 精度管理の注意点
- 当院の運用

凝固線溶検査項目の特性

凝固スクリーニング検査

【凝固検査測定器】

- 測定原理の違い

  クロット法(物理的測定法)　比濁法、光透過率法、合成基質法、抗原抗体反応法、酵素免疫測定法

- 各メーカーの凝固時間分析計算法の違い・・・凝固波形解析は有効⇒標準化（困難）

【凝固検査試薬】

- 緩衝液の違い

  オーレンベロナールバッファー　：pHは安定、結晶化しやすく

  トリスバッファー　：pHは不安定、結晶化しにくい

- PT試薬

  生成由来の違い、生物試薬(LOT間差)、

  試薬感度をISI補正⇒ワルファリンの指標⇒それ以外では？　（例：肝疾患など）

- APTT試薬

  生成由来の違い、リン脂質の組成および量、活性化剤の種類、生物試薬(LOT間差)

- フィブリノゲン試薬

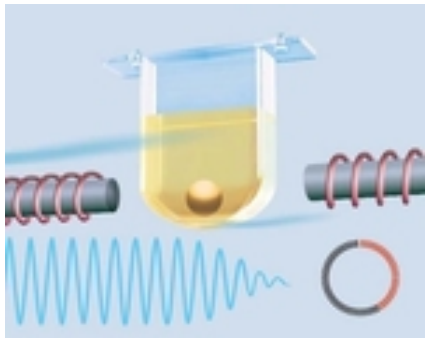
  生成由来の違い、活性時間・免疫法・PT—derived法

凝固時間検査測定原理の留意点

【凝固検査測定器】

- 測定原理の違い

  クロット法(力学的凝固時間測定法)





STA-R Max®



COAGTRON®-350

  比濁法、光透過率法



CN-6000



STAICA CN10



S400CF

- 各メーカーの凝固時間分析計算法の違い

検査方法の選択

臨床検査に特化した国際規格ISO15189
序文：**臨床検査室は患者ケアに不可欠な機能を担っており、**その活動は、患者に 対する医療従事者の責務を定める倫理的およびガバナンスの枠組みの下で提供される。これらの活動は、**すべての患者および患者ケアに責任を有する要員のニーズを満たすことを目的として、適時かつ適切に実施する。**
※2022版7.3.1 a)検査プロセス（一般）

注記：確立された・権威のある教科書、国際的にコンセンサスを得ている規格又はガイドライン等により選択された方法を推奨

全ての患者
患者ケアに責任を持つ要員（診療医師）

→ **診断・治療・予後推定の意思決定エビデンスのある検査結果を要求**

一般的な臨床検査は標準的な検査方法を選択

⇒ 特殊な検査で行われているインハウス法除く

- 検査の意義・原理・結果解釈等
- 施設の規模や専門性の優先度により必要とされる感度・精度

→ **判断・選択・実施スキルが必要**

検査結果の妥当性

ISO15189【7.3検査プロセス】

- 【7.3.2】検査方法の検証（ベリフィケーション）
  妥当性が確認されている検査方法を実施施設で性能仕様要求に合致している客観的な証明を維持する。

- 【7.3.3】検査方法の妥当性確認（バリデーション）
  目的とする検査測定値が確実に得られる検査方法であるか確認する
  以下の場合は確認が必要
  A) 標準法でない場合
  B) 検査室がデザイン又は開発した方法
  C) 目的とする適用範囲外に利用される標準的は方法
  D) 妥当性確認され、その後改変された方法
  【確認内容】
  検査の目的に対する特異的な要求事項が満たされる客観的な証明を得る

分析法バリデーション：実際に何を検討するのか

分析法の「使用目的」に応じて、必要な分析能パラメータを選び、性能を客観的に立証する

検討する主な分析能パラメータ

特異性	目的成分を、他成分の影響なく識別・測定できるか
真度	真の値／基準値に、どの程度近いか
精度	繰り返し測定で、どの程度ばらつかないか
直線性	濃度と測定応答が比例関係にあるか
範囲	適切な性能が確認された濃度領域
検出限界	存在を検出できる最小量・最小濃度
定量限界	適切な精度・真度で定量できる最小量・最小濃度
頑健性	条件の小さな変動でも結果が影響されにくいか

ポイント：すべての試験で全パラメータを検討するのではなく、「何を測る試験か」に応じて必要項目を選択する

出典：厚生省薬務局審査課長通知「分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）」 薬審第755号　発出：平成7年7月20日（1995年7月20日）

一部改正：平成9年10月28日（1997年10月28日） 医薬審第338号 ｜ ICH Q2を背景とする分析法バリデーションの用語・定義

機器管理｜正しい結果を出せる状態を継続して証明する

対象：6.4 機材 ／ 6.5 機材校正及び計量トレーサビリティ

6.4.1 ライフサイクル

選定・調達・設置・受入から、保守・搬送・保管・廃棄までを手順化

6.4.2 識別・状態管理

管理番号などで個体識別し、台帳・配置・稼働状態を追跡可能にする

6.4.3 使用前の受入確認

新規導入、移設・修理後は受入基準への適合を確認して使用開始

6.4.4 適正使用

力量・権限のある職員が操作。説明書を利用可能にし、設定変更を防止

6.4.5–6 保守・異常対応

予防保守を実施。故障は使用中止を明示し、影響評価・報告・リコール対応

6.4.7 機器記録

導入、配置、保守、修理、性能、校正・検証、使用状態を機器ごとに記録

校正・計量トレーサビリティ

校正条件・状態・期限を管理し、可能な限り測定結果を適切な標準へ結び付ける根拠を維持。
管理外れ時は患者・サービスへのリスクを最小化

機器のライフサイクル

- 選定・調達
- 設置・受入
- 使用・保守
- 校正・検証
- 異常対応
- 廃棄・記録

ポイント：点検表の有無ではなく、「この機器を使用してよい根拠」を記録で説明できる状態にする。

試薬・消耗品管理｜「使用」を明確に識別・追跡する

対象：6.6 試薬及び消耗品

受領 6.6.2 → 保管 6.6.2 → 受入確認 6.6.3 → 使用可判定 6.6.4 → 使用 6.6.5 → 追跡・対応 6.6.6–7

6.6.1–2 受領・保管
選定→調達→受領→保管の流れを手順化。メーカー指定条件を守り、必要な環境条件をモニター

6.6.3 新ロット・新出荷の受入
キット変更、新ロット、新出荷は必要に応じ使用前／結果リリース前に性能を確認

6.6.4 在庫・区分管理
使用を承認したものと、未検収・受入前のものを明確に分離。期限・ロット・在庫量を管理

6.6.5 適正使用
最新の使用説明書を容易に利用可能とし、原則として製造業者の仕様に従って使用

6.6.6 不具合・リコール
有害インシデントを調査し、必要時に報告。対象ロットを速やかに特定し推奨処置を実行

6.6.7 ロット・使用履歴
識別、メーカー、ロット、受領日、期限、使用開始日、受入確認を記録。自家調製品は調製者等も記録

ポイント：在庫を数えるだけでなく、「いつ・どのロットを・どの確認を経て使ったか」を遡れる状態にする。

精度保証の基盤｜「測定のシステム機能」を保証

機器・校正・試薬を個別管理するのではなく、患者結果に至る測定システム全体で確認する

① 使用前
受入・性能確認

② 使用中
校正・状態監視

③ 変更時
ロット・修理後確認

④ 異常時
停止・影響評価

6.4.3 機器の受入・復帰時確認

新規導入、移設、修理後は、規定した受入基準への適合を確認。必要な精確さ・測定不確かさを達成できる状態かを確認する

6.5.2 校正と校正状態の管理

校正条件・間隔・状態・再校正日を管理。測定システムが要求する精確さと機能を維持していることを定期的に確認する。

6.5.3 計量トレーサビリティ

測定結果を、文書化された切れ目のない校正の連鎖によって可能な限り適切な標準へ結び付け、その根拠を維持する。

6.6.3 試薬・消耗品の受入性能確認

新ロット、新出荷、キット変更、品質に影響する消耗品は、必要に応じ使用前または結果リリース前に性能を検証する。

6.4.7 / 6.6.7 精度保証を証明する記録

受入、性能、校正・検証、保守・修理、試薬ロット、使用開始、受入確認を追跡できるよう記録し、「使用可」の根拠を残す。

ポイント：精度保証とは「測れた」ではなく、「正しい結果を出せる状態で測った」ことを証明する活動。

精度管理の注意点

内部精度管理と外部精度評価は「役割が異なる」から、組み合わせて患者結果を保証する

内部精度管理　IQC

今、この測定系は安定しているか

- 管理物質を患者検体と同様の条件で測定
- 複数濃度で偶発誤差・系統誤差・シフト/トレンドを検出
- QC逸脱時は患者結果を安易に報告せず、原因・影響範囲を評価

外部精度評価　EQA / PT

他施設・同一方法群と比べ妥当か

- 可能な限り日常法・通常担当者・通常運用で測定
- 同一機器/試薬群と全体集団の双方で偏りを評価
- 不適合は単発点数で終わらせず、原因分析・是正・有効性確認

凝固検査で特に注意

- PT/INR：試薬ISI・MNPT、試薬感受性
- APTT：LA・UFH・因子低下への感受性が試薬依存
- Fbg：Clauss法、校正・濃度域の影響
- D-dimer：単位・cut-off・試薬間差
- 管理物質と患者血漿のマトリックス差

凝固線溶検査の内部精度管理

※　管理物質・管理幅・変化を「患者リスク」で設計する

① QCサンプルの選択

- 患者検体に近い性状・測定反応を示し、安定で均一な管理物質を選択
- 少なくとも正常域＋異常域。臨床判断値・治療域・低値/高値など「失敗したくない濃度域」をカバー
- PT/APTT/Fbg/因子/AT/D-dimer等は測定原理・試薬感受性が異なるため、項目別にQC設計

② 管理値・管理幅の設定

- メーカー値をそのまま自施設平均値としない。自施設・自測定系で目標値を確認し、十分なデータで更新
- 管理幅は単純な「±2SD固定」ではなく、長期CV・臨床許容誤差・測定性能・誤警報を考慮
- 新QCロットは旧ロットと重ねて測定し、平均・SDを暫定設定 → データ蓄積後に再評価

③ 結果解釈・異常時対応

- 単一点だけでなくシフト・トレンド・濃度別パターンを確認。QCが正常でも患者検体の異常を否定できない
- 逸脱時：結果保留 → 再測定 → QC/試薬/校正/温度/装置/ロットを切り分け → 原因除去
- 最後に「前回QC合格以降の患者結果」への影響範囲を評価し、必要時は再検・訂正・是正処置

まとめ

測定系の特性を理解する

凝固線溶検査は、試薬組成・感受性、測定原理、解析アルゴリズムの違いが結果に影響。
「同じ項目名＝同じ測定特性」ではない。

適切に選択し、性能を証明する

臨床目的に合う方法・装置・試薬を選択し、導入時・変更時にはベリフィケーション／必要時バリデーションで自施設の性能を客観的に確認する。

測定システムとして管理する

機器・校正・試薬を個別ではなく一体の測定システムとして管理。受入、保守、校正、ロット変更、修理後、異常時まで「使用可」の根拠と履歴を残す。

IQCとEQAで結果を監視する

IQCは日常の安定性、EQA/PTは外部比較による妥当性を確認。凝固検査では管理物質のマトリックス差、試薬感受性、濃度域を踏まえて結果を解釈する。

品質（精度）保証とは
「正しく測れたか」ではなく、「正しい結果を出せる状態で測定し続けたこと」を証明。