

Bio-Rad Laboratories QUALITY CONTROL

国立病院機構(関信支部)
精度管理勉強会
2017/07/29

実践精度管理—検査プロセスの信頼性を担保するために—

バイオ・ラッドラボラトリーズ株式会社
サービス本部 診断薬カスタマーサポート部 飯島壮悟

BIO-RAD

Z110670 17019

BIO-RAD 内容

- 測定誤差に関する用語
- 内部精度管理
 - 内部精度管理手法
 - 目標値と管理幅
 - シフトとトレンド
 - マルチルール
- 外部精度管理
 - 外部精度管理の課題
 - 検査室間比較プログラム「Unity」

BIO-RAD ISO 15189
品質マネジメントシステム

管理上の要求事項

<ul style="list-style-type: none"> □4.1 組織とマネジメント □4.2 品質マネジメント □4.3 文書管理 □4.13 記録管理 	<ul style="list-style-type: none"> □4.4 サービスの合意事項 □4.5 内部検査管理 □4.6 外部サービスと試験品 □4.7 アドバイスサービス 	<ul style="list-style-type: none"> □4.8 情報管理 □4.9 不適合管理と管理 □4.10 高正精度 □4.11 予防管理 □4.12 継続的改善 □4.14 評価及び内部監査 □4.15 マネジメントレビュー
--	--	---

技術的要求事項

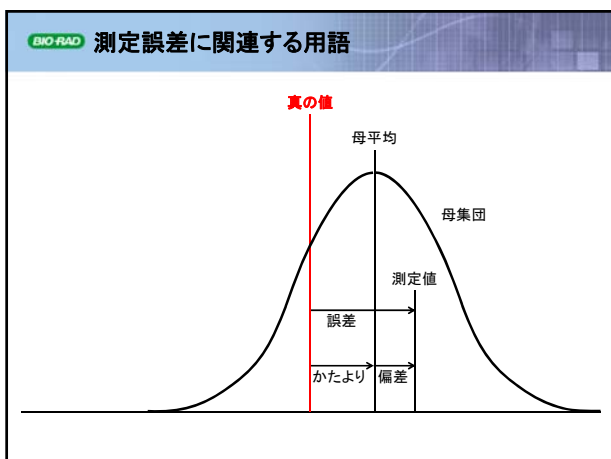
検査前プロセス → 検査プロセス → 検査後プロセス

<ul style="list-style-type: none"> □5.1 資員 □5.2 施設環境条件 □5.3 器材管理 	<ul style="list-style-type: none"> □5.4 検査前プロセス □5.5 検査プロセス □5.6 結果品質保証 	<ul style="list-style-type: none"> □5.7 検査後プロセス □5.8 結果の報告 □5.9 結果の報告(リリース) □5.10 検査室情報管理
---	--	---

BIO-RAD 測定誤差に関連する用語

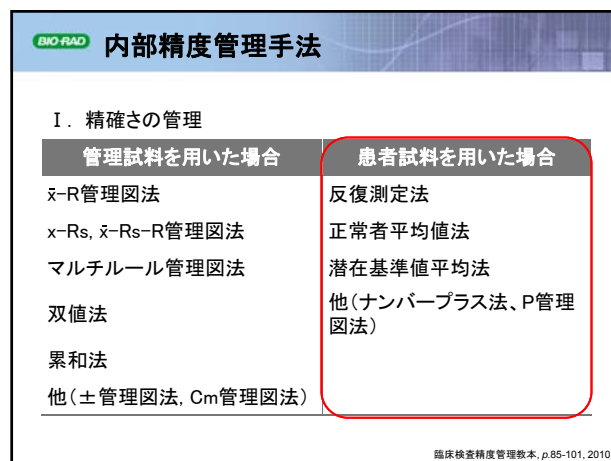
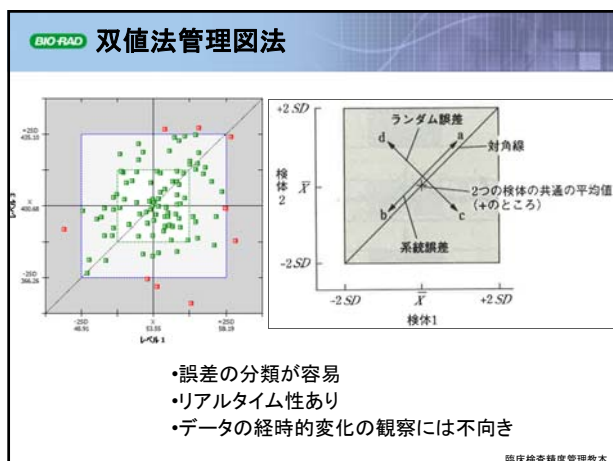
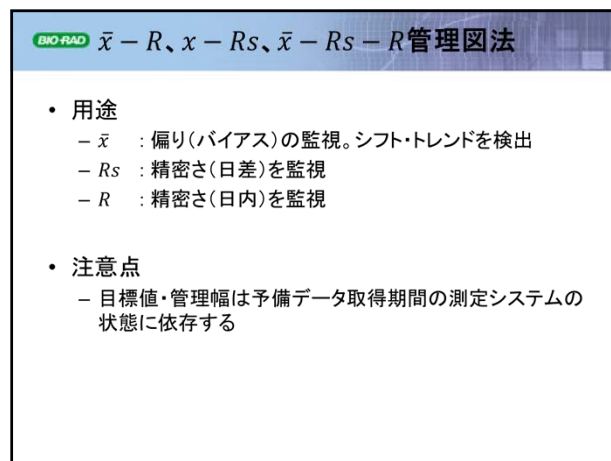
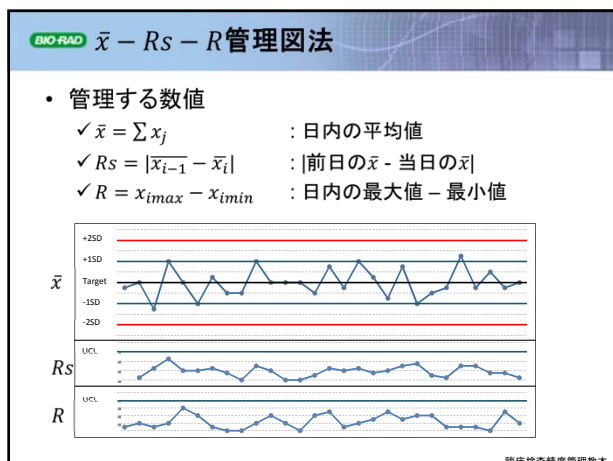
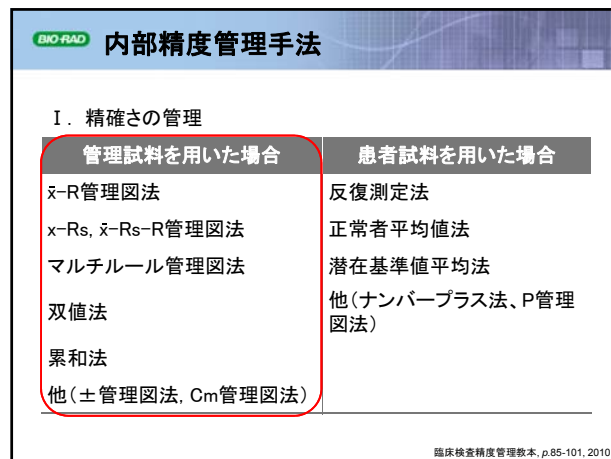
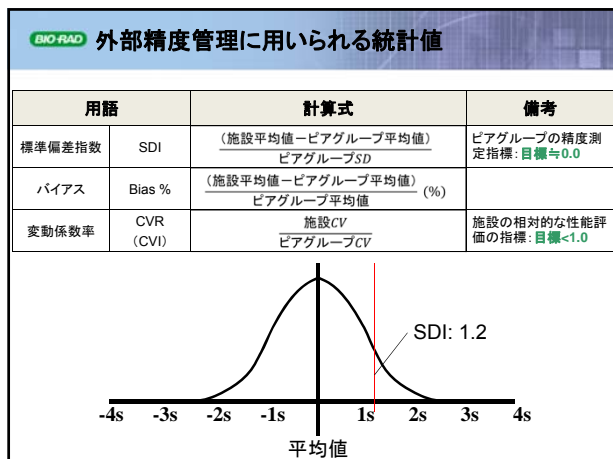
用語	対応英語	用語の意味
真の値	true value	ある特定の量の定義と合致する値。特別な場合を除き、観念的な値で、実際には求められない。
誤差	error	測定値から真の値を引いた値。
偏差	deviation	測定値から母平均を引いた値。
かたより	bias	測定値の母平均から真の値を引いた値。
ばらつき	dispersion	測定値の大きさがそろっていないこと。また、ふぞろいの程度。ばらつきの大きさを表すには、例えば、標準偏差を用いる。
系統誤差	systematic error	測定結果にかたよりを与える原因によって生じる誤差。
偶然誤差	random error	突き止められない原因によって起こり、測定値のばらつきとなって現れる誤差。
正確さ	trueness	かたよりの小さい程度。JIS Z 8101-2では真度、正確さという。
精密さ、精密度	precision	ばらつきの小さい程度。JIS Z 8101-2では精度、精密度、精密さという。
精度	accuracy	測定結果の正確さと精密さを含めた、測定量の真の値との一致の度合い。JIS Z 8101-2では精確さ、総合精度という。

JIS Z 8103 : 2000



BIO-RAD 内部精度管理に用いられる統計値

用語	計算式	備考
平均値	MEAN	$\sum \frac{X_n}{n}$ X_n = 値、 n = 値の数
標準偏差	SD	$\sqrt{\frac{\sum (X_n - \bar{X})^2}{n - 1}}$ \bar{X} = 平均値、 $\sum (X_n - \bar{X})^2$ = 偏差の二乗和
変動係数	CV %	$\frac{SD}{平均値} (\%)$
zスコア	Z-SCORE	$\frac{測定値 - 平均値}{SD}$ 平均値からのずれをSDで表した数値



BIO-RAD 内部精度管理手法

Ⅱ. 個別データ管理

上下限チェック

項目間比チェック

前回値チェック(デルタチェック)

臨床検査精度管理教本, p.85-101, 2010

BIO-RAD 目標値と管理幅の設定

・ 予備試験/並行試験

－ 目標値:

- ・ 総平均値の利用
20-30日間反復測定

－ 管理幅:

- ・ $\pm 2SD$ (警告限界)
- ・ $\pm 3SD$ (信頼限界)
- ・ UCL, LCL (統計的品質管理)

・ 参考値表

－ 管理試料の表示値

- ・ 参考値表に記載された
平均値及び範囲



参考値はどのようにして値付けされているの？

BIO-RAD 参考値の取り方



・ 試薬メーカー

メーカー指定

測定条件

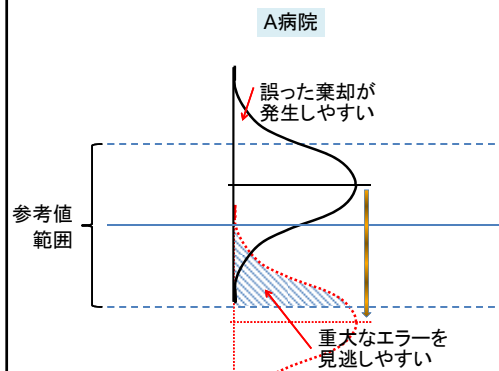
- ★最低10日間
- ★2重測定(測定毎)
- ★出来るだけ異なるロットを使う



・ 提携ラボ

参考値範囲 ← 平均値 $\pm 3SD$

BIO-RAD 参考値と施設データ



BIO-RAD 参考値および範囲の取り扱い

データシートに記載されている平均値と範囲は施設で許容範囲を設定するまでの「目安」

平均値および範囲

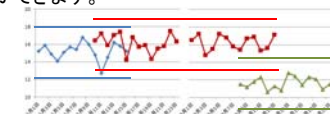
参考値一覧(別途提供)に記載されている平均値は、複数の検査データより得られたもので、各ロット特有の値です。記載されている値は、機器、試薬メーカーまたは外部の各施設により、本ロットの代表サンプルと機器または試薬メーカーが推奨する試薬を用いて得られた値です。各施設で求められた平均値は、記載された範囲内に収束しますが、本製品の有効期間内でもこの範囲外になる場合があります。範囲には各施設での手技・環境、測定方法、機器および試薬間の変動が含まれています。測定値は、それぞれの機器、試薬の状態に基づくため、各施設で独自の平均値と許容範囲を設定し、本参考値一覧に記載した数値は参考としてご使用になることをお勧めします。

弊社製品添付文書より抜粋

BIO-RAD 管理幅の設定・検証

- ・ 添付文書上のレンジは、必ずしも各施設にベストマッチするものではありません。
- ・ 独自の目標値と管理幅を設定することを推奨します。

- ・ コントロールのロット変更時に、すでに測定値の傾向が参考値と変わっていることもあります。
- ・ 前ロットと並行して測定することで、管理状態の連続性を維持することができます。



- ・ ...設定した管理幅は本当に正しい？

- － 標準物質で確認
- － 外部精度管理で確認

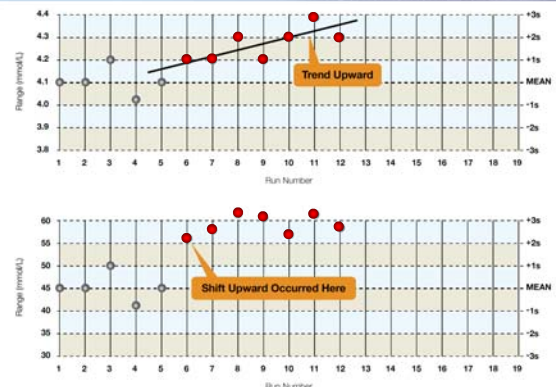
BIO-RAD 目標値と管理幅

予備データ(MEAN、SD)を用いて
施設独自の目標値と管理幅を設定する

前ロットのコントロールと
並行して測定する

外部精度管理等で
定期的に正確性を確認する

BIO-RAD トレンドやシフトのチェック

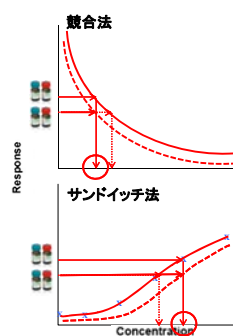


BIO-RAD Systematic Error

系統誤差		Trend(トレンド)	Shift(シフト)
特徴		漸増、漸減	突然、劇的
原因	試薬	試薬及びキャリブレーションの経時変化	試薬ロットの変更 試薬製造処方の変更
	キャリブレーション	較正期限切れ	不正なキャリブレーション
	装置	光源/フィルターの劣化 ノズル/電極の汚れ 恒温槽の温度異常	光源/フィルターの劣化 ノズルの吸引/分注エラー 恒温槽の温度異常 大掛かりな装置改修
	管理試料	試料の経時変化	バイアル間差、調製ミス

BIO-RAD トレンド要因: 試薬の経時変化

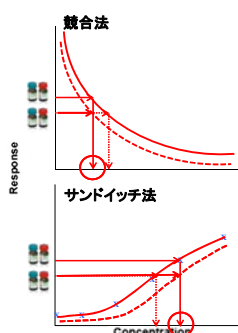
イムノアッセイの検量線モデル



- 製造後の経過日数及び開封後、試薬は劣化
- 経時的にレスポンスは減少(緩徐)
- 測定原理によって得られる結果が異なるので注意
- 定期的な較正(キャリブレーション)が必要

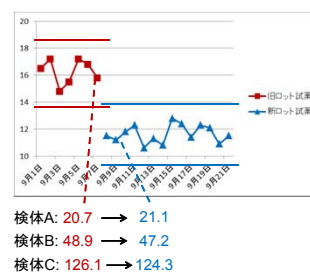
BIO-RAD トレンド・シフト要因: 装置

イムノアッセイの検量線モデル

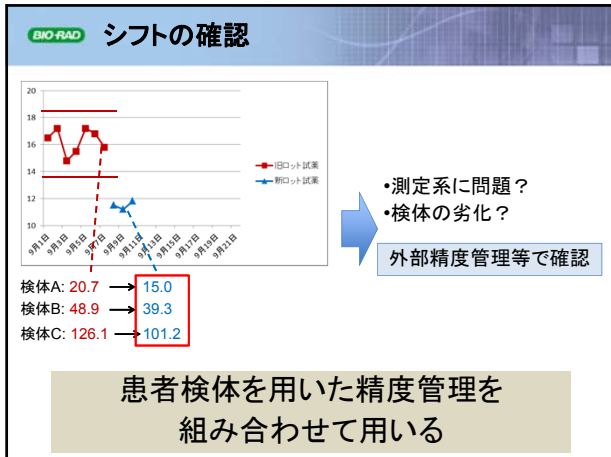


- 光源の不良
 - レスポンス低下
 - 競合法: 高値化
 - サンドイッチ法: 低値化
- 洗浄の不良
 - レスポンス上昇
 - 競合法: 低値化
 - サンドイッチ法: 高値化

BIO-RAD シフトの確認



患者検体を用いた精度管理を
組み合わせて用いる

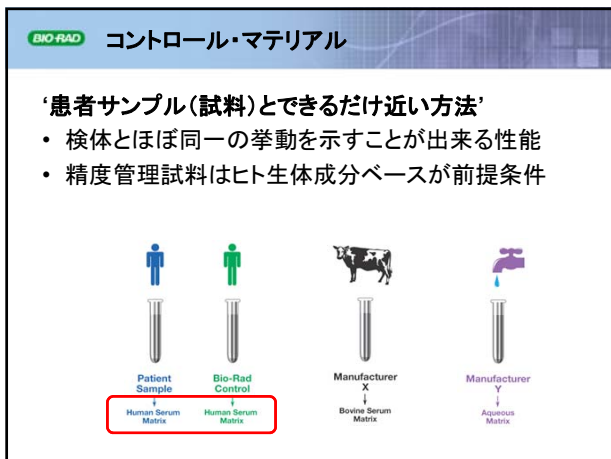


BIO-RAD 5.6.2.2 精度管理物質

- 検査室は、**患者サンプル(試料)**とできるだけ**近い方法**において検査システムに**反応する精度管理物質**を使用しなければならない。
- 精度管理物質は、手順の安定性、及び誤った結果から患者が受ける有害リスクに基づく頻度で、**定期的に測定**されなければならない。

— 注記1 検査室は可能な限り、特に判断の妥当性を確実にする**臨床判断値又はその付近の管理物質の濃度**を選択することが望ましい。

— 注記2 試薬又は装置メーカーから提供された管理物質のかわりに、又は追加して、**独立した第三者の管理物質の使用**を考慮することが望ましい。

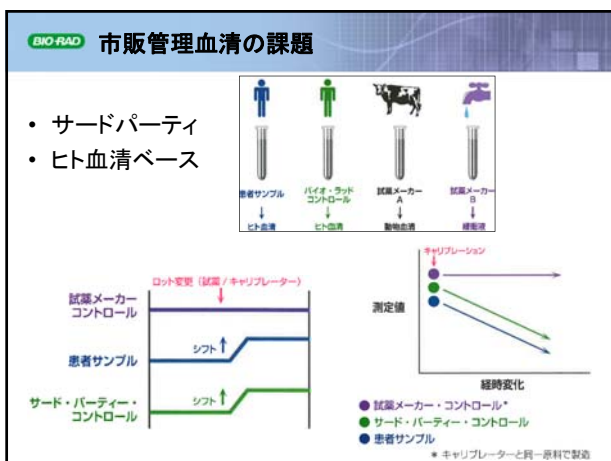


BIO-RAD 5.6.2.2 精度管理物質

- 検査室は、**患者サンプル(試料)**とできるだけ**近い方法**において検査システムに**反応する精度管理物質**を使用しなければならない。
- 精度管理物質は、手順の安定性、及び誤った結果から患者が受ける有害リスクに基づく頻度で、**定期的に測定**されなければならない。

— 注記1 検査室は可能な限り、特に判断の妥当性を確実にする**臨床判断値又はその付近の管理物質の濃度**を選択することが望ましい。

— 注記2 試薬又は装置メーカーから提供された管理物質のかわりに、又は追加して、**独立した第三者の管理物質の使用**を考慮することが望ましい。

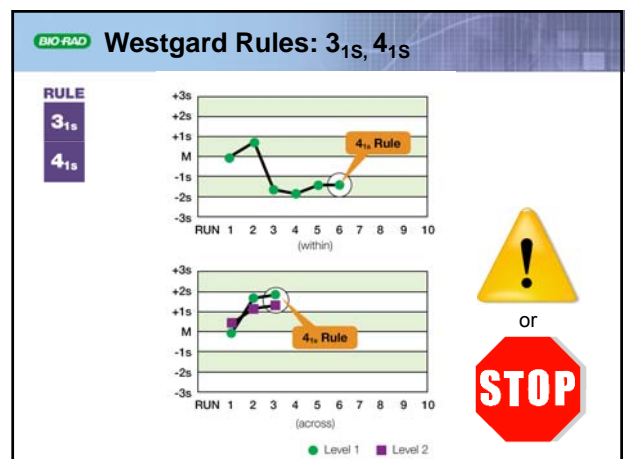
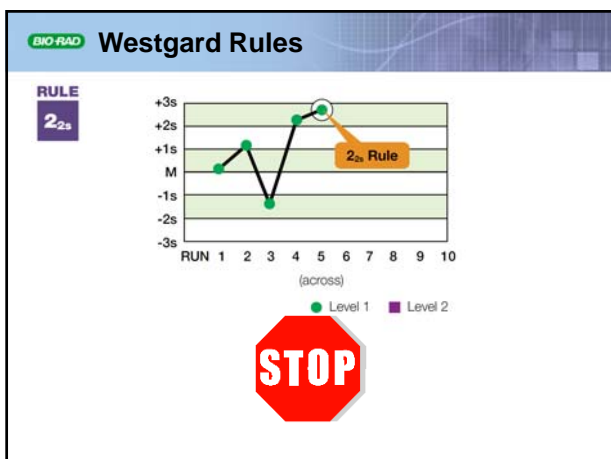
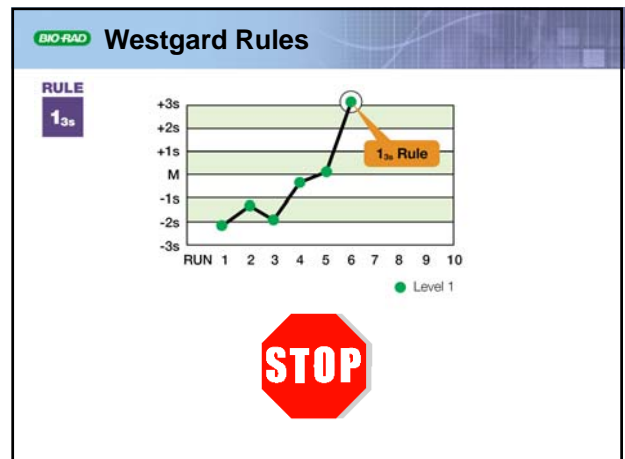
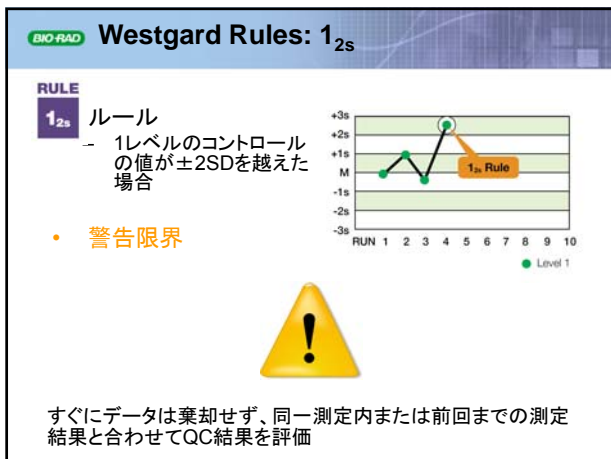
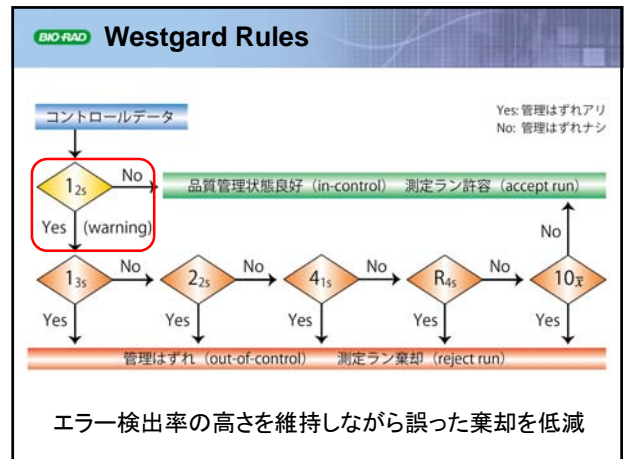
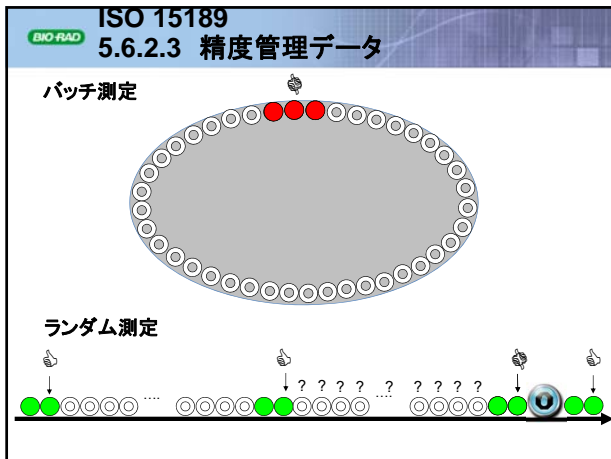


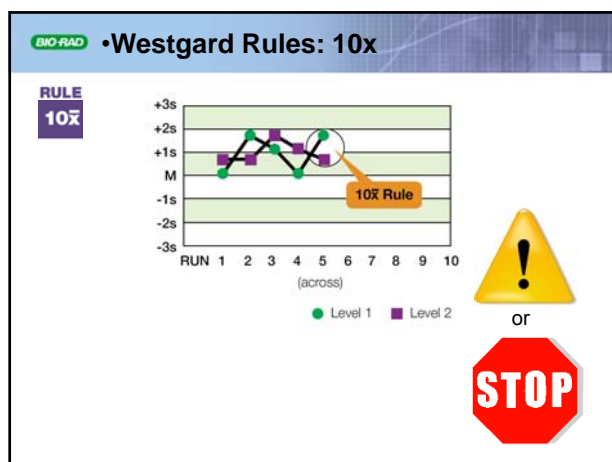
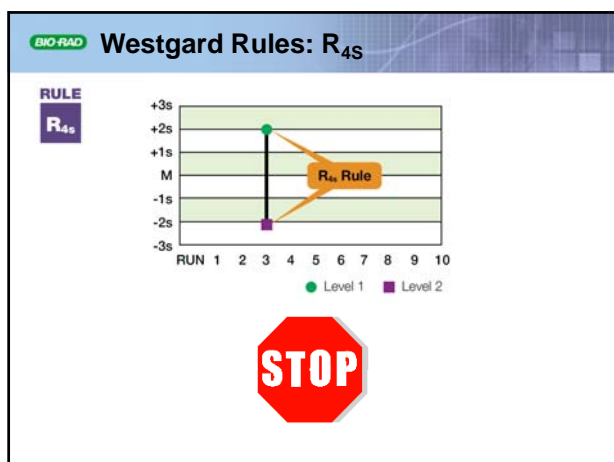
BIO-RAD 5.6.2.3 精度管理データ

- 検査室は精度管理の不具合事象時における患者結果の報告(リリース)を防ぐための手順を有していなければならない。

— 精度管理ルールに違反し検査結果に臨床上に重大なエラー(過失)が含まれている可能性があることが示された場合、**結果は棄却され**、エラー(過失)の状態が修正され、規定された性能仕様内であることが検証された後に関連する**患者サンプル(試料)**は**再検査**されなければならない。

— 検査室は、**最後に成功した精度管理事象後**に検査された患者サンプル(試料)からの結果も評価しなければならない。





BIO-RAD マルチ・ルール管理法

項目	内容	原因
1_{2s}	1レベルの管理試料が $\pm 2SD$ を超える	警告
1_{3s}	1レベルの管理試料が $\pm 3SD$ を超える	ランダム誤差
2_{2s}	2回続けてまたは2レベルの管理試料が $\pm 2SD$ を超える	系統誤差
3_{1s} 4_{1s}	3回続けてまたは4個のデータが同一方向に $1SD$ を超える	系統誤差
R_{4s}	同一測定内で2レベルの管理試料のRが $4SD$ を超える	ランダム誤差
N_x	7~10、12個続けて管理試料が平均値の片側にかたよる	系統誤差

- BIO-RAD 小括**
- 予備データを用いて施設独自の管理幅を設定することが望ましい。
 - 設定した管理幅が適切かどうかは外部精度管理等で随時確認する。
 - 管理血清だけでなく、患者検体を用いた精度管理を組み合わせることが望ましい。
 - 患者検体での測定値変動を見逃さないために、できるだけ患者検体に近い性状のコントロールを用いる必要がある。
 - 適切な精度管理ルールを用いて管理する。

- BIO-RAD 5.6.3 検査室間比較**
5.6.3.1 参加
- 検査室は、検査結果及び検査結果の解釈に適切な**検査室間比較プログラム(外部精度評価プログラム、技能試験プログラム、など)に参加しなければならない。**
 - 検査室は、検査室間比較プログラムの結果を監視し、所定の性能基準を逸脱している場合は、是正処置の実行に携わらなければならない。
- 注記 検査室は、ISO/IEC 17043の関連要求事項に基本的に一致する検査室間比較プログラムに参加することが望ましい。

BIO-RAD 主要な外部精度管理調査

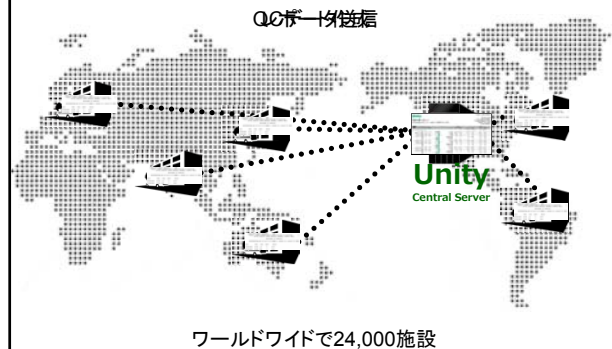
調査機関	参加数	項目数	回数
日本医師会	3161	49	1
日本臨床衛生検査技師会	3325	31(化学)	1
日本衛生検査所協会	273	41	1
全国労働衛生団体連合会	359	19	1
自治体			1?
日本総合健診医学会	350	28	2
日本アイソトープ協会	108	35	1
日本糖尿病学会	200	HbA1c	1

臨床検査室グローバルニュース、p.4-5、第2巻(2)、2010(一部改定)

BIO-RAD 検査室間比較 5.6.3.2 代替アプローチ

- 検査室間比較が不可能な場合はいかなるときも、検査室は、**その他のアプローチを開発し、検査結果の許容性の決定に関する客観的証拠を提供しなければならない。**
 - 注記 材料の例には以下が含まれる
 - 認証標準物質
 - 過去に検査したサンプル(試料)
 - 保管細胞又は組織からの材料
 - 他の検査室とのサンプル(試料)の交換
 - 検査室間比較プログラムで日常的に検査される管理物質**

BIO-RAD Unityプログラム



BIO-RAD 「Unityレポート」一例



BIO-RAD 5.6.2.3 精度管理データ

- 精度管理データは、(中略)、**トレンドを検出するために一定間隔でレビュー**されなければならない。トレンドが見られた場合、予防措置が講じられ、記録されなければならない

注記 プロセス管理のための統計手法及び非統計手法を、検査システム性能の継続的な監視のために可能な限り使用すること



BIO-RAD まとめ

- 使用している管理幅が正しいかどうかは内部精度管理だけでは判断できない。
- 主要な外部精度管理調査に参加していてもカバーしきれない項目がある。
- 参加できない項目についてはその他のアプローチを開発する。

BIO-RAD バイオ・ラッド精度管理用コントロール製品



ご清聴ありがとうございました。

