

透析液成分濃度測定装置の認証指針 第3版(改定版)

一般社団法人日本血液浄化技術学会

序文

(一社)日本血液浄化技術学会は、2009年から透析液の成分濃度測定に関する検討ワーキンググループを組織して、問題点の提示や解決のために透析剤メーカーや透析液の成分濃度測定装置メーカーと意見交換をするなどの作業を行ってきた。その結果、透析液の成分濃度の測定は、臨床化学分析法によることから、臨床化学分析の標準化の作業の論理を適用することで問題を解決できるものとし、2013年7月以降、日本臨床化学会 POCT 専門委員会の協力を得て、透析液の成分濃度測定標準化についての作業を行ってきた。

2016年4月および2017年1月に日本臨床化学会 POCT 専門委員会から透析液の成分濃度測定標準化—透析液用常用参照標準物質の認証値の決定方法についてのプロジェクト報告がなされた^{1,2)}。これにより(一社)検査医学標準物質機構は、透析液測定用常用参照標準物質(JCCRM 300)を設定した³⁾。その後、当会では関係メーカーと協力して、JCCRM 300を校正基準として、透析液成分濃度測定装置の校正作業を行い、校正後の測定値の精確さおよび測定装置間の測定値の互換性の確保について検討してきた結果、測定システムの当該測定項目毎に、この標準物質を用いて校正することにより、測定値に対して一定の信頼性が確保され、さらに測定システム間の測定値の互換性も確保されることが検証できた。

これにより標準化項目としては、 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、 pH 、 HCO_3^- の5項目とし、これらの測定項目の測定装置について、透析液成分濃度測定装置あるいは透析液測定モードを有する測定システムについて、当該測定項目が適正に校正されていることを検証する適合性の評価すなわち認証を行い、一定の信頼性を確保して行くこととした。

本認証指針第3版では、クエン酸系透析液の認証項目として pH を追加した。

なお、本認証指針に基づく認証については、本会の定款第4条の(7)項に基づいて行うものである。

また、透析液成分濃度測定装置の認証指針の作成に当たっては、下記の透析液成分濃度測定装置の認証指針作成委員会を設置して作業を行った。

透析液成分濃度測定装置の認証指針作成委員会

委員長 小久保 謙一(北里大学大学院 医療系研究科)

委員 清水 康(元町HDクリニック 臨床検査部)

村上 淳(東京女子医科大学 臨床工学部)

山家 敏彦(神奈川工科大学 工学部 臨床工学科)

オブザーバー

桑 克彦(前国立研究開発法人産業技術総合研究所 物質計測標準研究部門)

白井 秀明(元横浜労災病院 中央検査部)

2020年7月17日

一般社団法人日本血液浄化技術学会
理事長 山家 敏彦

1. はじめに

透析治療に用いる透析剤は、医薬品会社が「医療用医薬品」として製造販売しているもので、その製造設備や製品の製造方法や品質は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律およびその他の規制により管理されている。透析施設の管理の下に透析現場で使用直前に希釈混合されることで、初めて完成した調製済み透析液となり、人工腎臓の灌流液や補充液として使用される。

透析剤の剤型の A 剤/B 剤は、液/液、液/粉、粉/粉などがあり、調整された透析液の成分濃度は、理論値として添付文書に記載されている。

透析液の調整に当たっては、混合精度や成分濃度などの品質を管理する必要がある。最近では、多種多様な浄化手法として、大量に透析液を体内に負荷するオンライン HDF や IHDF、透析回数や透析時間変更、さらに急性期も含め透析液組成や濃度を変更するなど、臨床症状に応じた透析液を使用することがあり、様々な条件下による臨床評価が行われ議論されている。そのためには透析液の精確な濃度確認ができなければ、治療効果が異なり、予後に影響が出る。したがって、「透析液の出来具合を確認する」という濃度管理を実際に行うことが重要である。

透析液成分濃度を測定する装置により透析液の測定値が異なる点があったが、透析液測定のための校正基準の設定により、透析液の精確な測定が可能となった。

本認証指針は、透析液の成分濃度について、透析液測定用常用参照標準物質 (JCCRM 300) を校正基準として校正した透析液成分濃度測定用装置による測定の信頼性を確保し、適切な透析液の管理を行うために定めたものである。

2. 適用範囲

本認証指針は、透析液の成分濃度測定の標準化に用いる透析液測定用常用参照標準物質により校正した Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、pH および HCO_3^- の測定装置あるいは透析モードを有する測定システムにおける測定の精確さについての評価方法および測定装置の認証手順について規定したものである。

3. 略語

- HD : hemodialysis、血液透析
- HDF : hemodiafiltration、血液透析濾過
- IHDF : intermittent infusion hemodiafiltration、間歇補充型血液透析濾過
- FAES : flame atomic emission spectrometry、炎光光度法
- IC : ion chromatography、イオンクロマトグラフィ
- ISE : ion-selective electrode、イオン選択電極
- JCCRM : Japanese-Clinical -Chemistry Use Certified Reference Material、日本臨床検査認証標準物質
- SRM : standard reference material、NIST が頒布している認証標準物質
- HCO_3^- : 重炭酸イオン、bicarbonate ion
- K^+ : potassium ion、カリウムイオン
- Na^+ : sodium ion、ナトリウムイオン
- Cl^- : chloride ion、塩素イオン
- JSTB : Japanese Society for Technology of Blood purification、(社) 日本血液浄化技術学会
- JSCC : Japan Society of Clinical Chemistry、(社) 日本臨床化学会
- NIST : National Institute of Standards and Technology、米国国立標準技術研究所
- ReCCS : Reference Material Institute for Clinical Chemistry Standards、(社) 検査医学標準物質機構

4. 用語の意味

1) 血液透析

血液透析は、主として半透膜を介した拡散と濾過の原理により、血液中の老廃物の除去と電解質と酸塩基平衡の調節および過剰な体液の除去を行う。

2) 血液透析濾過

血液透析に濾過を加えた治療法で、オフライン血液透析濾過（off-line HDF）とオンライン血液透析濾過（on-line HDF）がある。

3) 間歇補充型血液透析濾過

透析膜を介して濾過・補充を断続的に行う新しいタイプの透析療法。

4) 常用参照標準物質

常用参照標準物質は、一般に、ある場所またはある組織内で利用できる最高の性能をもち、そこで行われる測定 of 校正に用いる標準物質。本標準物質の認証値の決定に用いる測定方法は、一般に化学分析の合理性に従って化学量論的に説明され、かつ実験的に証明されたもの。

5) ISE 法

ISE 法は、溶液中の特定イオンに感応する電極(ISE)を用いて、試料中の目的イオンの濃度を測定する方法。

6) 希釈電位差測定法（間接法）

希釈電位差測定法（間接法）は、校正液、内部標準液、血清などの試料をできるだけイオン強度を高くした緩衝液で希釈した試料液中の目的イオンの濃度を ISE にて測定する方法。

7) 非希釈電位差測定法（直接法）

非希釈電位差測定法（直接法）は、校正液、内部標準液、血清などの試料をそのまま電極に触れさせて、目的イオンの濃度を測定する方法。

8) 実用基準測定操作法

実用基準測定操作法は、計量学的トレーサビリティにおいて二次基準測定操作法に位置するもの⁴⁾。通常は参照法（reference method）と呼称される。透析液の Na⁺および K⁺濃度の測定では、炎光光度法（FAES）が、Cl⁻濃度の測定では電量滴定法およびイオンクロマトグラフィ（IC）がそれぞれ該当する⁵⁻⁸⁾。

9) 検証（verification）

検証は、規定した要求事項が満たされていることを検査によって確認すること。

10) 認証（certification）

認証は、規格の要求事項に適合しているか否かを審査し、適合していることを証明するもの。

5. 測定項目および測定装置

5.1 測定項目

本認証指針で対象とする測定項目は、Na⁺、K⁺、Cl⁻、pH および HCO₃⁻とする。

5.2 測定装置

本認証指針で対象とする測定装置は、JCCRM 300 で校正した Na⁺、K⁺、Cl⁻、pH および HCO₃⁻測定用の測定装置あるいは透析液測定モードを有する測定システムとする。

なお、測定項目と測定装置の組み合わせは、Na⁺、K⁺および Cl⁻を測定するもの、pH および HCO₃⁻を測定するものがそれぞれ独立しているものも含めるものとする。

6. 認証規格

本認証指針で規定する測定値の精確さについての測定要件と認証判定値は、以下のごとくとする。

6.1 測定要件

測定要件は、以下とする。

測定試料：認証委員会が指定する認証試験用試料

測定試料の目標値：T

測定装置での測定回数 (n)：5

測定装置での測定値の平均値：M

測定装置での測定値の標準偏差：s

測定装置でのバイアス (M-T)：B

測定装置での測定値の平均値の 95 % 信頼区間： $ts/\sqrt{n}=1.24s$ (df=4, $t_{0.975}=2.776$, n=5)

測定装置の測定値の精確さ (Cm) = (B の符号) { (B の絶対値) + (ts/√n) }
= (B の符号) { (B の絶対値) + 1.24s }

6.2 認証判定値

認証判定値は表 1 のごとくとする。すなわち測定平均値と目標値との差および測定平均値の 95 % 信頼区間の総和の大きさを判定する。

表 1 認証判定値

(濃度単位：mmol/L)

Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	pH	HCO ₃ ⁻
±2.2 以内	±0.15 以内	±2.5 以内	±0.032 以内	±2.2 以内

認証判定値は、2016 年に実施した 2 回の収束性試験結果から、参加測定装置の測定値について JCCRM 300 による校正値について、一定の収束幅の大きさから算出したものである。

7. 実用基準測定操作法

本認証指針の認証試験に用いる実用基準測定操作法は、認証用試料の目標値の設定に用いる測定操作法であり、日本臨床化学会 POCT 専門委員会による「透析液の成分濃度測定の標準化—透析液用常用参照標準物質の認証値の決定方法」に規定する透析液用常用参照標準物質の認証値の決定方法^{1,2)}および日本臨床化学会血液ガス・電解質専門委員会による「イオン電極法による血液中ナトリウム、カリウム、塩素濃度測定の勧告法. 標準血清による精確さの校正方法」⁵⁾に用いられている FEAS 法⁶⁾、電量滴定法⁷⁾によるものとする。

8. 認証試験測定装置

認証を受ける測定装置の要件は、以下のごとくとする。

8.1 要件

透析液の Na⁺、K⁺、Cl⁻、pH および HCO₃⁻測定用にレイアウトされた測定装置あるいは透析液測定モードを有し、指定した校正基準を用いて校正したものとする。

なお、測定装置と測定項目の組み合わせは、Na⁺、K⁺、Cl⁻あるいは Na⁺、K⁺電解質測定用装置、pH、HCO₃⁻血液ガス測定用装置、電解質および血液ガス測定用装置とする。

また、測定装置は、型番毎に代表 1 台とする。

注：開発中および医薬品医療機器等法の未承認の測定装置についても、本試験を同様に受けることができる。ただし、この場合は、本試験に合格しても日常検査には適用しないものとする。

8.2 校正基準

透析液の Na⁺、K⁺、Cl⁻、pH および HCO₃⁻測定用にレイアウトされた測定装置について、JCCRM 300 を用いて校正されたもの。なお、具体的な校正方法については、当該の測定装置メーカーで定めた手順によるものとする。

8.3 中間精度によるチェック

認証試験測定装置にあつては、安定な管理試料を用いて以下の条件での中間精度を算出して、一定の安定性を有していることをチェックしておくものとする。

注：中間精度は、安定な管理試料を測定試料とし、同一測定装置で同一の測定条件で、同一の担当者が測定日のみを変えて測定した場合の測定値の精密さの程度

- ・測定日数：N=10 以上
- ・統計指標：総平均値、最小測定値、最大測定値、範囲、標準偏差、変動係数

なお、本中間精度に関する数値は、認証試験の申込時に、指定の申込用紙に記載するものとする。

9. 認証試験

9.1 認証試験用試料

認証試験用試料は、JSCC POCT 専門委員会による「透析液の成分濃度測定の標準化—透析液用常用参照標準物質の認証値の決定方法」^{1,2)}に規定する透析液測定用常用参照標準物質に準拠して作製したものとする。

また、認証試験用試料の形態は、透析液測定用常用参照標準物質に準拠したものとする。

1) 種類

- (1) 酢酸系
- (2) クエン酸系

2) 濃度レベル

- (1) Na^+ , K^+ , Cl^- ：各 2 濃度
- (2) pH, HCO_3^- ：各 1 濃度

3) 濃度範囲

(1) 電解質

Na^+ , K^+ , Cl^- ：JCCRM 300 の認証値付近の 2 濃度とする。

(2) 血液ガス成分

pH, HCO_3^- ：JCCRM 300 の認証値付近の 1 濃度とする。

4) 形状

認証試験用試料の形状は、ガラスアンプル入り液状とする。

5) 取り扱い方

認証試験用試料の取り扱い方については、認証試験実施の試料送付時に同封する。

9.2 実施

認証試験は、認証試験申込者に 9.1 項の認証試験用試料が認証試験実施機関から送付する試験試料に同封されている試験手順に基づいて、認証試験申込者側で実施する。測定結果は、指定の用紙に入力して、e-mail で指定のメールアドレスにファイル添付で提出する。

また、測定結果の報告時には、連続測定した実測値であることが確認できるように測定装置より出力されたデータシート（番号、測定時刻、測定年月日等が含まれても可）あるいはそのコピーの PDF ファイルを同時に提出することとする。

なお、認証試験実施機関は、当該標準物質設定機関とする。認証試験実施機関は、認証試験に関わる作業を行う。併せて認証試験実施機関には事務局を置き、認証に関わる事務作業を行う。

9.3 目標値の設定

認証試験用試料の目標値の設定は、実用基準測定操作法での 5 重測定 (n=5) の平均値とする。

9.4 認証委員会

認証委員会は、関連学会および認証試験実施機関の委員で構成する。

1) 構成

認証委員会は、以下の3種の関連する団体の当該委員会等から推薦された数名の委員で構成する。

- ・ JSTB 学術委員会
- ・ JSCC POCT 専門委員会
- ・ ReCCS

2) 委員長

認証委員会の委員長は、JSTB 学術委員会推薦委員の互選とする。

3) 任期

認証委員会の委員の任期は、2年とし、再任を妨げない。

4) 判定

認証委員会は、認証試験結果に基づいて認証の可否を判定する。なお、認証の可否の判定には、認証指針の認証判定値を参考とする。

なお、認証結果については、当該機関のHPに掲載し、かつ当該の関連学会に報告する。

5) 事務局

本認証委員会の事務局は、ReCCSが担当する。

9.5 認証有効期間

認証された測定装置の認証有効期間は、認証日から1年間とする。

9.6 認証試験料

認証試験は有料とする。認証試験試料は、試料作製代金、試料配送代金、認証委員会判定代金および判定結果の報告代金とする。なお、認証書の発行代金は、認証委員会判定代金に含むものとする。

1) 金額

金額については、付則で定める。

2) 振込

認証試験料は、指定の銀行口座に振り込むものとする。なお、銀行口座名および振込期日については、認証試験実施案内時に行う。

10. 認証試験に関する手続き

10.1 認証試験の実施時期

1) 認証試験の実施時期は、第3版では、原則として年に1~2回とし、第1回目は年の前半期、第2回目は年の後半期とする。

2) 実施案内

認証試験の実施案内（事務局のe-mailアドレスも含む）は、原則として実施時期3ヶ月前に実施機関のHP上で行う。併せて事前に案内送付先を登録した施設に対しては、e-mailで案内する。

なお、HPでの案内では、認証試験申込用紙がダウンロードできる。また、e-mail案内では、認証試験申込用紙が添付される。

3) 実施機関のHPのURL

<http://www.reccs.or.jp/>

10.2 認証試験の申込

1) 申込

認証試験の申込は、指定の申込用紙で、期限までに認証試験事務局に e-mail 添付で行う。

2) 試験試料送付

試験申込が受理された場合は、事務局から試験試料の送付案内と試験報告用紙を e-mail 添付で行う。

3) 試験試料の送付

試験試料が、申込用紙に記載の試料受取担当者宛に行う。なお、試料送付時に、試料の取り扱い方を同封する。

10.3 試験結果の報告

認証試験結果は、期日までに試験結果報告用紙を e-mail 添付で行う。

10.4 認証書の公布。

認証書の公布は、郵送を持って行う。

11. 認定に関するシエーマ

認証に関するシエーマを図 1 に示す。

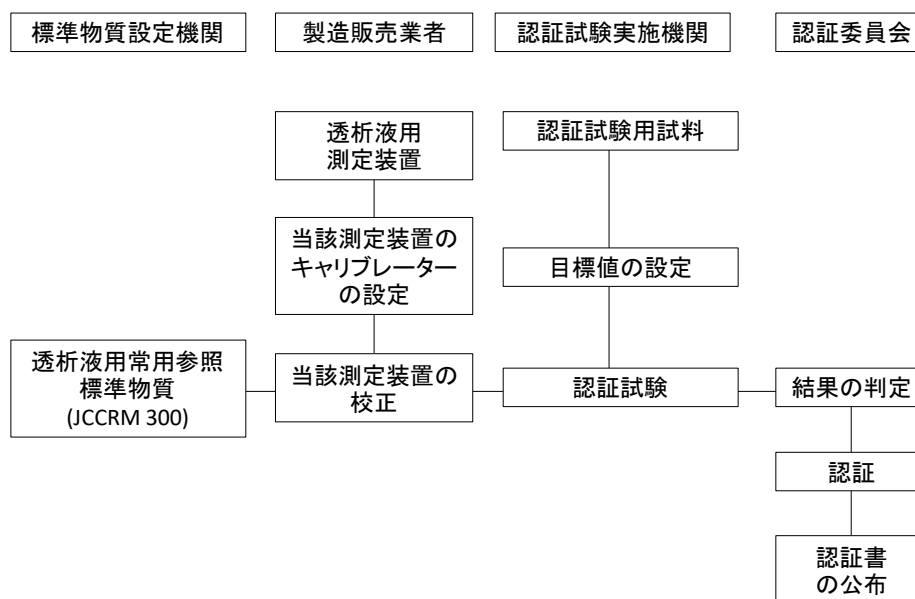


図 1 認証に関するシエーマ

参考文献

- 1) 日本臨床化学会 POCT 専門委員会. 透析液の成分濃度測定 of 標準化—透析液用常用参照標準物質の認証値の決定方法. 臨床化学 2016;45:140-155.
- 2) 日本臨床化学会 POCT 専門委員会. 透析液の成分濃度測定 of 標準化：追補—透析液用常用参照標準物質の Cl イオン濃度の認証値の決定方法. 臨床化学 2017;46:60-63.
- 3) 検査医学標準物質機構. 透析液測定用常用参照標準物質 JCCRM 300 認証書
- 4) 桑 克彦、梅本雅夫. 実試料標準物質の概要—生化学検査系. 臨床化学 2009;38:389-400.
- 5) 日本臨床化学会血液ガス・電解質専門委員会. イオン電極法による血液中ナトリウム、カリウム、塩素濃度測定 of 勧告法. 標準血清による精確さの校正方法. 臨床化学 1993;22:279-290.
- 6) 桑 克彦、谷 渉. 炎光光度法. 臨床化学検査 of 標準化基礎技術マニュアル. 日本臨床検査自動化学会会誌 2009;34(Suppl. 1):59-65.
- 7) 関口光夫. 電量滴定法. 臨床化学検査 of 標準化基礎技術マニュアル. 日本臨床検査自動化学会会誌 2009;34(Suppl. 1):73-77.
- 8) 依田淳子、林 浩次、梅本雅夫. 臭化ナトリウムを内部標準として用いるイオンクロマトグラフィによる血清中の塩化物イオンの定量. 分析化学 1989;43:763-768.

2017 年 3 月 13 日：第 1 版制定

2017 年 4 月 24 日：第 2 版制定（透析液成分濃度測定装置、認証判定値）

2019 年 4 月 2 日：第 3 版制定（クエン酸透析液の認証項目に pH を追加）

2020 年 7 月 17 日：第 3 版改定（第 8 項の 8.1 の要件に注を追加）