

タンデムマス・スクリーニングの検査施設基準及び検査実施基準

わが国におけるタンデムマス・スクリーニングの標準化のため、
タンデムマス・スクリーニング検査施設基準及びタンデムマス・
スクリーニング検査実施基準を別紙のとおり提案する。

日本マス・スクリーニング学会技術システム検討委員会(旧)
日本マス・スクリーニング学会精度保証システム委員会(現)
日本マス・スクリーニング学会技術部会

2012年8月7日(素案)

2012年10月3日(案)

2013年3月31日(パブリックコメント後修正最終版)

2013年7月理事長・精度保証システム委員長指摘事項修正版

2013年11月関連メーカーからの意見徴収後修正版

タンデムマス・スクリーニングの検査施設基準及び検査実施基準制定の経緯

○2012年3月

- ・技術部会運営委員会において、タンデムマス・スクリーニングの施設間差（検査施設機能、精度保証体制、施設規模と要件、検査技術能力・技能など）を解消し、全ての検査施設で適切な検査を実施するためには、わが国におけるタンデムマス・スクリーニングの標準化が必要であるとの意見が出された。
- ・日本マス・スクリーニング技術システム検討委員会と日本マス・スクリーニング学会技術部会がタンデムマス・スクリーニング検査施設基準及びタンデムマス・スクリーニング検査実施基準を策定することとした。

○2012年7月

- ・タンデムマス・スクリーニングに関するガイドライン(素案)を策定
- ・構成はタンデムマス・スクリーニング検査施設基準とタンデムマス・スクリーニング検査実施基準に分けて作成した。

○2012年8月

- ・理事会に報告し、理事から意見を求めた。

○2012年9月

- ・技術部会運営委員から意見を求めた。

○2012年10月

- ・理事会及び技術部会運営員からの意見を基に「タンデムマス・スクリーニングに関するガイドライン(案)」を策定した。

○2012年12月

- ・「タンデムマス・スクリーニングに関するガイドライン(案)」を日本マス・スクリーニング学会誌22巻3号に掲載して会員から意見を求めることとした（募集期間2013年1月末日まで）。

○2013年2月

- ・6名の会員から意見があり、添付の表「タンデムマス・スクリーニングガイドライン(案)に関する会員からの意見集約と対応」にまとめ、技術・システム検討委員会の考え方を回答した。

○2013年3月

- ・パブリックコメントを受けて修正版を作成した
 - －タイトルを「タンデムマス・スクリーニングに関するガイドライン」から「タンデムマス・スクリーニングの検査施設及び検査実施基準」に変更した。
 - －パブリックコメントで妥当と考えられる意見に基づいて各基準の修正を行った。

○2013年7月

- ・理事長・精度保証システム委員長指摘事項修正
 - －使用する用語でメーカーの構成品と同一の表現を使用しない。
 - －自製が難しく、複数メーカーからの入手不可能な試料では具体的な表現をしない。

○2013年11月

- ・タンデムマス・スクリーニング関連の機器及び試薬メーカー3社から意見徴収後一部修正
 - －検査実施基準の「検査法の妥当性の評価と検証」における表現を明確にした。

I. タンデムマス・スクリーニング検査施設基準

タンデムマス・スクリーニング検査を実施する検査施設基準は、日本マス・スクリーニング学会誌21巻3号207ページから209ページ掲載の「新生児マス・スクリーニング検査施設基準」；日本マス・スクリーニング学会制定（2010年3月）に準拠することとし、タンデムマス・スクリーニング検査を追加実施する場合に必要な基準を以下に示す。

1. 検査機能

- 1) タンデムマス・スクリーニングを実施する検査施設は、偽陰性例を最小化し、適正な偽陽性率と陽性的中率を確保できる検査機能を有していること。このためには二次検査機能を保有していることが望ましい。また、二次検査機能を直ちに整備できない場合は、タンデムマス・スクリーニングで得られる指標とその比の組合せを有効に活用して適正な偽陽性率を確保できるようにすること。

<解説>

- i) 一次検査のカットオフ値のみで偽陰性例の最小化を図ると偽陽性例が増加するため、二次検査の導入による偽陽性率の低減が有効である。
- ii) 二次検査の実施には、濾紙血液中アミノ酸、有機酸、フリーカルニチン及びアシルカルニチンの定量分析を行うための高速液体クロマトグラフ-タンデム質量分析計、ガスクロマトグラフ質量分析計及びアミノ酸分析計などの整備と十分な教育訓練を受けた検査技術者が必要である。
- iii) 高い感度を維持しながら適切な偽陽性率を確保するための支援プログラムとして米国 Newborn Screening Translational Research Network (NBSTRN) で行われている The Laboratory Performance Database (Region 4 Stork - R4S) projectがあり、これに参加することにより各検査施設で適切な指標とカットオフ値の検討が可能である。

*注：二次検査とは一次検査（ルーチン検査）で陽性と判定された初回及び再採血検体を用いて、対象疾患により特異的な指標を測定することにより偽陽性率の低減と陽性的中率を改善するための検査である。

2. 精度保証体制

- 1) タンデムマス・スクリーニングを実施する検査施設では、施設責任者、精度管理責任者および検査担当者などの検査の責任体制が明確化され、検査前、検査時、検査後の精度管理・精度保証体制が確立されていること。
- 2) タンデムマス・スクリーニングを実施する検査施設は、適切な内部精度管理を実施するとともに、第三者機関が実施する proficiency testing（技能試験）などの外部精度評価プログラムに参加することにより、検査施設の分析値の信頼性を保障できること。

<解説>

- i) 検査前の精度保証としては、検査データに影響を与える情報、例えば採血医療機関における採血日齢、濾紙への採血状態、採血後の濾紙血液検体の乾燥・保管方法、抗生剤使用の有無、栄養状況、低出生体重の有無など検査の判定に有用な情報や検査施設での検体の採血から受付及び検査開始までに要する日数などの情報などをデータベース化することにより、適切な検査の実施と判定ができること。また、偽陽性及び偽陰性の原因となるような不適切な採血を行っている医療機関には適切な採血の確保について助言できること。
- ii) 検査時の精度管理としては、適切な検体前処理、使用機器の保守管理、試薬の品質管理、日本マス・スクリーニング学会が推奨する内部精度管理等が実施できること。
- iii) 検査後の精度管理としては、適切な判定、迅速な検査成績報告、要再採血・精密検査対象者

の適切な管理、要精密検査対象者または患者の短期・長期フォローアップ情報を把握できること。

3. 施設規模と要件

- 1) タンデムマス・スクリーニングにおいても、「新生児マス・スクリーニング検査施設基準」と同様に、検査施設は年間3万検体以上を受託できる能力を有していること。
- 2) 検体の分割・再郵送などによる紛失及び検査の遅延などを防止し、検体の郵送・受付・成績発行業務などの過誤を防止するため、タンデムマス・スクリーニング検査施設は従来の新生児スクリーニング対象疾患も同時に実施できる能力を有していること。

<解説>

- i) タンデムマス・スクリーニングは稀少疾患を対象とするため、検査数が少ないと患者を発見する機会が乏しく検査精度の低下を招く恐れがあり、経済的にも年間検査数が3万検体以下の場合、費用対効果が低下する。
- ii) 検査施設は、新生児スクリーニングに関する知識と技術を有する検査技術者が配置され、必要な設備を有していなければならない。

4. 検査技術者

- 1) タンデムマス・スクリーニングの検査担当者は専任とし、検査従事前に新生児スクリーニングに加えてタンデム質量分析について十分な教育訓練を受けていること。また、検査開始後も定期的に関連学会への出席や研修会などの受講により最新知識の取得と技術の向上を図ることができる体制が整備されていること。
- 2) タンデムマス・スクリーニングの検査担当者も従来のスクリーニングと同様に日本マス・スクリーニング学会認定技術者制度で認定された者であること。

5. コンサルタント医師の委嘱

- 1) タンデムマス・スクリーニング対象疾患は稀少疾患であり、これらを専門とする医師は多くない。そこで、自治体では陽性者が発生した時の確定診断あるいは診療コンサルタントの窓口となる地域スクリーニング中核医師及び地域中核医療機関を定め、これを通して全国ネットワークを利用して先天性代謝異常を専門とする医師の指導を受けることのできる体制を整備すること。
- 2) コンサルタント医師、地域スクリーニング中核医師、採血医療機関、検査機関及び行政母子保健所管部門（保健所、保健センターを含む）間の情報は、電話、FAX、e-mailなどを効果的に使用するシステムを構築し、各部門における迅速な対応を可能にすること。

6. 関係機関の連携

- 1) タンデムマス・スクリーニング検査施設は、新生児スクリーニングに関与する採血を担当する医師会産婦人科及び小児科医会、精査・診断・治療部門である専門医療機関、保護者への教育及び精密検査対象者や確定患者の追跡調査等を行う自治体の母子保健担当部門との密接な連携体制を確保していること。
- 2) 都道府県・政令指定都市により組織された新生児スクリーニング関係機関・関係者による連絡協議会等の地域の連携組織が行う持続的なスクリーニングシステムの評価、改善事業の支援がきること。

II. タンデムマス・スクリーニングの検査実施基準

タンデムマス・スクリーニング検査施設の検査能力の妥当性と検査結果の信頼性を確保するためには、各検査施設が実施する精度保証・精度管理の結果を定性的及び定量的に検証することが極めて重要である。このため、タンデムマス・スクリーニングの全ての過程における適切な手順と質の確保に要求される基準を設定し、その基準への適合度を評価し、その評価結果をもとに改善を行うための方法を標準化しておく必要がある。

そこで、検査施設の検査能力の妥当性と検査結果の信頼性の確保に必要な精度保証・精度管理の評価項目とルーチン業務で実施すべき評価方法と改善方法を以下に示す。

1. タンデムマスシステム

タンデム質量分析計システム導入時の機器の選定、機器の性能の校正と検証、導入後の保守点検の基準

1) タンデムマスシステムの導入

- i) 機器の選定では、非誘導体化法に対応可能な感度を有し、かつ保守管理サービスが適切に保証されていることを最低条件とすべきである。
- ii) オートサンプラー、高速液体クロマトグラフ及びタンデム質量分析計などの機器制御が簡易であり、データ収集、濃度換算及びカットオフ値との比較などのデータ解析ソフトウェアが装備され、測定結果のデータベースへの統合が可能であること。

2) タンデムマスシステムの保守・点検

- i) オートサンプラー、高速液体クロマトグラフ及びタンデム質量分析計の精度と再現性を維持できる保守・点検計画が作成されていること。

3) タンデムマスの校正と検証

- i) キャリブレーションはメーカーのガイドラインに基づいて実施することとし、保守点検契約業務に入れることを推奨する。
- ii) タンデム質量分析計の性能を保証するため、機器のセットアップ時の検証、大規模な機器の洗浄や保守点検後の再検証は最適化溶液（チューニング溶液）を用いて行う。

*注：最適化溶液（チューニング溶液）とは濾紙血液で測定される濃度の10倍程度に調製された標準溶液（安定同位体標識内部標準溶液も可）である。ルーチン検査へのコンタミネーションを防止するためシリジポンプにより質量分析計に導入し、レンズ電圧、コリジョンエネルギー、スプレー条件などを調整することによりトータル・イオン・カレント（TIC）ピーク形状、感度及び分解能を最適化するために使用する。複数の同一型式の装置を使用する場合は最適化溶液により同様の最大ピーク強度（感度）が得られるように設定すべきとされている。

iii) 検査をスタートする前の機器の性能検証は校正用試料**の分析により行う。

**注：校正用試料とは最適化溶液をカットオフレベルまで希釈した標準溶液（安定同位体標識内部標準溶液も可）である。校正用試料はルーチン検体の測定と同様にオートサンプラーから質量分析計に導入し、TICのピークの形状と信号強度をチェックすることにより機器の状態を確認するために使用する。また、校正用試料は検査開始前だけでなく検査中にも測定することにより測定結果に問題が発生した場合、原因が機器側か検体の調製かを検討できる。

- iv) 上記の最適化溶液や校正用試料による検証により、機器や検査の潜在的な問題を早期に発見できるため、機器の故障や検体の前処理などによる検査の遅れの低減が可能となる。

2. タンデムマス・スクリーニング検査法の妥当性の評価と検証

1) 検査法の妥当性評価方法

タンデムマス・スクリーニング検査施設ではスクリーニング開始前に採用する検査法の妥当性を評価するため、以下に記載する項目を評価すること。なお、これらは比を用いた指標については適用しない。

なお、妥当性の評価に使用する検体は、公的機関が作成する検定用濾紙血液検体の提供が可能になるまでは、現状では自施設で調製するか、入手可能な適切な濾紙血液検体を準用して対応することが望ましい。

i) 直線性

カットオフ値とその前後の多点濃度の濾紙血液検体を2重測定で5回の検査を繰り返して求めた回帰直線の相関係数が0.99以上で各濃度の相対誤差が15%以下、かつ正/負の偏差が連続しないこと。

ii) 定量限界

カットオフ値とその前後の多点濃度の濾紙血液検体を2重測定で異なる5回の検査を繰り返して求めた各濃度での変動係数と濃度をプロットし、変動係数が20%以下となる濃度点を検出限界とすること。なお、最低濃度の変動係数が15%以下の場合は、さらに低濃度の濾紙血液検体を作成して検討すること。

iii) 定量上限

カットオフ値とその前後の多点濃度の濾紙血液検体を2重測定で異なる5回の検査を繰り返して求めた回帰直線の直線性が保証された最高濃度の1.3倍を定量上限とすること。

iv) 精度

精度はカットオフ値、カットオフ値の1/2, 2倍前後の3濃度の濾紙血液検体をもちいて、測定内再現性で20回以上測定して変動係数が15%以下、測定間再現性で2重測定5回以上測定を繰り返した変動係数が20%以下であること。

v) 正確さ

濃度既知の血液に添加した分析対象物質を含む濾紙血液検体で20回以上繰り返し測定を行い、その回収率（(測定値/期待値)*100）が70から130%の範囲にあること。

検査法の比較は、同一検査法（試薬・検体調製手順）、同型機器を使用する検査施設間で検査終了後の新生児濾紙血液検体40件以上（カットオフ値以上の検体を含む）による測定値の散布図、相関係数、回帰直線などからバイアスがないこと確認すること。

同一検査施設で複数のタンデム質量分析計を使用する場合も同一検体により機器間差が10%以内となるようにすること。

vi) キャリーオーバー

オートサンプラーのインジェクション部分、タンデム質量分析計のエレクトロスプレーユニットに接続するチューブなど汚染によるキャリーオーバー現象がないかどうかを検討するため、高濃度濾紙血液抽出液の直後にブランク溶液（血液がない濾紙から溶出したもの）を分注し、これを5回以上繰り返し測定し、測定結果がブランク溶液で検出限界以下であることを確認すること。

vii) 特異性/選択性：

内部標準物質の使用によってもマトリックス効果に起因するイオンサプレッションの影響が完全には排除出来ないため、新生児検体と同じ濾紙で作成された濾紙血液内部精度管理検体や濾紙血液外部標準検体により特異性/選択性について検証すること。

干渉物質となる濾紙成分、新生児に投与される薬剤、栄養サプリメント、高カロリー輸液成分などによるマススペクトルへの影響や妨害について情報を収集し検証しておくこと。

2) 検査法の妥当性の検証

タンデムマス・スクリーニング検査施設は、下記によりスクリーニング開始後もその妥当性を検証すること。

- i) ルーチン検査導入後は機器の大規模メンテナンス後を含めて、年間2回程度で定期的実施すること。また、検査機器の変更時及び検査法の変更時はルーチン検査開始前に実施すること
- ii) 検証項目は直線性、回収率、精度、正確度とする。
- iii) 使用する検体は検査済み新生児検体又は精度管理用検体（内部/外部）とする。

3. カットオフ値の設定とその検証

カットオフ値の設定においては、検査方法、使用する機器のパラメーター、スクリーニングプログラムの対象疾患に対する考え方、受容可能な偽陽性率等が考慮されるべきである。また、測定値に影響を与える検査機器及び検査方法の変更、二次検査の実施の有無や、最新の知見（新しいバイオマーカー、患者の臨床データ）なども考慮されるべきである。

なお、わが国の厚生労働科学研究班（2012年報告書冊子「タンデムマスQ&A 2012」）が推奨する再採血率は0.1から0.6%であり、海外の報告でも対象疾患数は国により異なるものの全体では0.5%以下である。

1) カットオフ値の初期設定の手順

i) 新生児検体の測定

カットオフ値の初期設定に必要な新生児濾紙血液検体数は各検査施設の検査精度に依存するが3,000検体程度でも可能であるが、可能な限り5,000から10,000検体程度を目標とする。

なお、使用する新生児濾紙血液検体はルーチン検査と同じ採血日齢（4日から6日）とし、現行6疾患の検査と同時に測定するか、保存温度が-20℃以下又は4℃で、かつ乾燥剤入りで密封された状態で保存された検体で採血後数ヶ月以内のものとする。

ii) カットオフ値の設定

ア) データが正規分布に従う場合は、平均値 $\pm$ 4標準偏差から6標準偏差で設定する。

*注：平均値+4SDでは約99.95パーセンタイルに該当し、10,000検体で5検体が陽性となる。タンデムマス・スクリーニング対象疾患を20項目とした場合100検体1%が陽性となる。

イ) データが正規分布に従わない場合は、パーセンタイル値によるカットオフ値を設定することができる。

*注：指標が高値となる疾患では99.9から99.95パーセンタイル値、指標が低値となる疾患では0.05から0.1パーセンタイル値で設定する。

ウ) 上記ア、イ) の検討には日本マス・スクリーニング学会技術部会及び厚生労働科学研究班が作成、提供している「ヒストグラム作成ワークシート」を利用できる。

エ) 多数の患者データが利用可能な場合は、患者と正常者分布から適切なカットオフ値を設定することができる。

*注：指標が高値となる疾患では確定診断例のスクリーニング時の分布5パーセンタイル値と正常児の99パーセンタイル値から設定し、指標が低値となる疾患では確定診断例のスクリーニング時の分布99パーセンタイル値と正常児の1パーセンタイル値から設定する。

iii) 初期設定カットオフ値の妥当性の評価

設定したカットオフ値の妥当性を下記により検討する。

- ア) 同一方法で同一機器使用の他施設カットオフ値と比較する。
- イ) 査読のある専門誌の論文に記載されたカットオフ値と比較する。
- ウ) 外部精度管理機関、厚生労働科学研究班、学会などによる調査データと比較する。
- エ) 上記ア) からウ) の検討で設定したカットオフ値が著しく異なる場合 (例えば20%以上)、検査方法の再評価を行って再設定する。
- オ) 再設定したカットオフ値は新たに新生児濾紙血液1,000検体程度を測定することにより再評価する。

2) 陽性率の評価

カットオフ値の妥当性評価の主要なファクターは感度と陽性数 (陽性率) であり、下記により検討する。

- i) 新たに少なくとも1,000検体以上の新生児濾紙血液を測定する。
- ii) 陽性数が多すぎる場合はカットオフ値を上げ、0の場合はカットオフ値を下げる。
*注: 妥当な陽性率は患者頻度と陽性的中率から適切な値を設定すべきである。
- iii) 初回採血検体で精密検査を行う場合と、再採血を行う場合の2段階カットオフ値を設定しておくべきである。

3) ルーチン検査開始後のカットオフ値の再評価

- i) 機器、方法及び内部標準の変更時にはカットオフ値を再評価する。
- ii) ルーチン検査開始後は、定期的 (月、四半期、年) に陽性率を確認してカットオフ値を慎重にモニターする。
- iii) 偽陽性数が期待値よりも高い場合はカットオフ値を再設定する
- iv) 偽陽性率の低減のためにカットオフ値を上げた場合、偽陰性例の発生率が増加することを考慮すべきであり、他の指標の利用や初回採血検体の2次検査法の導入で偽陽性例の低減が可能な場合はカットオフ値を変えるべきではない。
- v) 偽陰性例の報告があった場合は、カットオフ値の再評価を含めてスクリーニング全体のプロセスを検証すべきである。

4. 精度保証と精度管理

新生児スクリーニング検査施設における精度保証では、一般の臨床検査と同様に検査結果に十分な信頼性を与えるために行う検査前、検査時、検査後の精度管理が体系的に運用されなければならない。精度保証で要求される検査施設の検査能力の妥当性と信頼性を客観的に評価するためには、検査前、検査時、検査後の精度管理を実施するために設定される基準が定性的及び定量的に評価できなければならない。

タンデムマス・スクリーニング検査施設における精度管理としては、適切な新生児濾紙血液検体の確保、タンデム質量分析システムの性能の維持・管理、タンデムマス・スクリーニングに適した内部精度管理の実施と許容ルールの設定、迅速な検査結果の報告、陽性検体のフォローアップにより構成される。タンデムマス・スクリーニング検査施設では、検査システム全体の精度と信頼性確保に必須な精度管理実施項目を決定し、そのパラメーターをルーチン業務 (毎日、毎週、毎月) として管理し、基準を満たさない場合は正しい是正措置をとり、その結果を記録しておくこと。

1) 検査前精度管理

濾紙血液検体による検査結果への変動要因を低減するため、検体受付時に下記の i から v まで項目をチェックし、日本マス・スクリーニング学会誌8巻増刊号2 (1995年) 「新生児マス・スクリーニングの手引き」記載の採血基準に適合していない場合は採血医療機関における適切な採血

を徹底する。

- i) 採血用濾紙のチェック：採血用濾紙に変色・変形等がないことを確認し、採血医療機関で使用まで適切な環境で保管（高温高湿を避ける）されていること。
- ii) 検体情報の記載のチェック：検査結果の正しい判定と結果報告に必要な生年月日、性別、母・児氏名、出生時体重・採血時体重、在胎週数、採血年月日、哺乳状況、抗生剤の使用の有無、退院後の連絡先等の情報が正しく記載され、検査のインフォームドコンセントが得られていること。
- iii) 採血方法と乾燥状態のチェック：標準化された手技による採血及び乾燥が行われていること、標準的な採血日齢（4～6）が遵守されていること、十分に採血量が確保されていること。
- iv) 検査機関への検体の送付：指定の専用封筒で採血・乾燥後、直ちに（24時間以内）に送付されていること。
- v) 不備検体のチェック：採血日齢、採血量、濾紙上の血液状態、採血からの経過日数などが採血基準に適合していること。

なお、採血日齢、採血から検査機関での受付までの所要日数及び不備検体の医療機関別の統計値を定期的（月ごと、年間）に集計して、医療機関への適切な採血の指導時に客観的なデータとして利用する。

2) 検査時精度管理

i) 検体処理

ア) 検体受付から24時間以内（ワーキングデー）に検査が開始されていること。

*注：受付から検査結果を得るまでの所要日数を定期的に検証すること。

イ) 一定の検体が採取されていること。

*注：濾紙打ち抜き器の定期的な点検

ウ) 安定同位体標識内部標準物質含有溶出液の分注精度が維持されていること。

*注：分注機器の精度の定期的な確認

エ) 溶出液の成分比がいつも一定であること。

*注：正確な秤量器具の使用

オ) 溶出条件がいつも一定であること。

*温度、振盪条件、時間の確認点検

カ) 安定同位体標識内部標準物質はできるだけ分析対象物質に対応していること。

キ) 検査で使用するマイクロプレート及びプレートカバーは測定値に影響を及ぼさない材質であることを確認して使用すること。

ii) タンデムマスシステムの管理

ア) タンデムマスシステムの設置時に最適化溶液により最適な分析条件を設定しておくこと。

イ) タンデムマスシステムの最適性能を維持するために必要な保守・点検マニュアルを作成し、定期的な点検管理を行うこと。

ウ) 分析開始前にタンデムマスシステムの性能をチェックしておくこと

*注：校正用試料のTICの形状と強度及び分析値からオートサンプラー、送液ポンプ、流路系、タンデムマスの正常な作動を確認

iii) 内部精度管理

ア) 安定同位体標識内部標準物質、内部精度管理検体及び新生児検体のイオン強度の再現性を管理する。

イ) 内部精度管理検体による統計学的内部精度管理の実施

新生児濾紙血液検体と同一組成の濾紙で作成された2濃度以上できれば3濃度（正常新生児・再採血カットオフ・精密検査カットオフレベル）の内部精度管理検体によりX-R管理図で再現性（ $\pm 3SD$ 以内）、トレンド、シフトを管理する。

ウ) 新生児検体の分布の評価

検査ごとに各指標の全体の分布からその統計値（平均値・標準偏差、中央値、四分位数など）の再現性を管理する。

さらに、採血日齢別、出生時体重・在胎週数別、医療機関別、採血から検査開始までの日数別などの分布と統計値から採血日齢、採血医療機関、検体保存期間による違いなどによる測定値への影響がないかどうかとも評価して問題があればその対応策を検討する。

エ) 複数のタンデムマスシステム使用施設では機器ごとにデータを集計し機器間差の検証を行い、機器間差が10%以内になるように管理する。

<解説>

上記ア) からエ) をルーチン検査の一環で実施するにはエクセルにアドインソフトを作成して検討できるようにするか、専用アプリケーションで測定データの取得と同時に内部精度管理情報の出力を自動化するなどの省力化が必須である。

iv) 外部精度管理

外部精度管理は定期的に既知濃度の検体を用いて検査室の精度とその妥当性を評価するシステムである。外部精度管理プログラムに参加しその実施結果の記録を保管しておくことは、検査室の検査の質を証明する最も良い方法である。

タンデムマス・スクリーニングの外部精度管理としては以下のようなものがあり、実施可能な方法を採用するとともに、これらを組合せて実施することも有用である。

ア) 国内の機関が実施する外精度管理

現行6疾患の外部精度管理を実施している日本公衆衛生協会新生児スクリーニング研究開発センターでは、厚生労働科学研究班の分担研究の一環としてわが国のタンデムマス・スクリーニングに最適な外部精度管理システムを検討中であり、今後このサービスを受けることができるようになった場合は全ての検査施設が参加するべきである。

イ) CDCが実施しているNewborn Screening Quality Assurance Program

米国内ばかりでなく全世界の新生児スクリーニング検査施設を対象として定期的なProficiency Testのサービスを行っており（年間3回）、わが国の新生児スクリーニング検査施設も参加可能である。

ウ) 施設内ブラインド精度管理

検査施設の精度管理責任者がルーチン検査の過程に精度管理検体（陽性/陰性検体）を検査担当者が分からないように通常新生児検体に入れる。結果は当該施設のQC担当者、部門責任者がチェックする。頻度は年2回以上が一般的である。

エ) 検査施設間の同一検体の測定による精度管理

新生児の正常及び異常検体（4~6検体）を同じシステム（試薬・機器）で検査を行っている施設間で交換して検査を行うことにより施設間の測定バイアスの検討が可能である。頻度としては1年に2回程度が一般的である。

*注：新生児検体を検査施設間で交換して外部精度管理を行う場合、採血時に保護者から「新生児スクリーニングの一環として精度管理に使用されることがある」ことについて承諾を得ておくべきである。

3) 検査後精度管理（検査結果の報告と陽性例のフォローアップ）

i) 再採血・精密検査対象者では検体受付後1~3日（ワーキングデー）で結果が報告できている。

- ii) 正常例も含めて全員の検査結果が主治医、保護者に確実に報告されている。
- iii) 再採血対象者の2回目採血が一定の期間内で実施されている。
- iv) 精密検査例では迅速かつ確実に精密検査医療機関を受診していることが確認できる。
- v) 精密検査例の診断、治療経過、予後などの情報が把握できる。

<解説>

上記 i) から v) の事項が管理できているかどうかを検証するため、検体受付から検査結果報告までの日数、再採血日齢、精密検査受診日齢のデータ収集と解析を行うこと必要であり、これによりシステムの改善を図ることが可能となる。なお、精密検査例のフォローアップでは実施主体の自治体、採血医療機関、精密検査医療機関との密接な連携が必須である。

参考資料

- ・「新生児マス・スクリーニング検査システムの手引き」(日本マス・スクリーニング学会誌, 8巻, Supplement 2)
- ・「新生児マス・スクリーニング検査施設基準(日本マス・スクリーニング学会が2010年3月制定)」(日本マス・スクリーニング学会誌21巻3号p207-209)
- ・タンデムマス・スクリーニング関連の厚生労働科学研究報告書
- ・「Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry; Approved Guideline」, NBS04-A (I/LA32A), Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.
- ・「Mass Spectrometry in the Clinical Laboratory: General Principals and Guidance; Approved Guideline, 2007」, C50-A,), Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007
- ・「Laboratory Medicine Practice Guidelines; Follow-up Testing for Metabolic Disease Identified by Expanded Newborn Screening Using Tandem Mass Spectrometry」, National Academy of Clinical Biochemistry, 2009
- ・「Good Laboratory Practices for Biochemical Genetic Testing and Newborn Screening for Inherited Metabolic Disorders」, Centers for Disease Control and Prevention, MMWW Recommendations and Reports, Vol.61, No.2, 2012