

3. LDT の性能、品質、及び安全性を担保する仕組みのあり方についての検討

研究分担者 宮地 勇人 新渡戸文化短期大学臨床検査学科・教授

研究要旨

我が国の公的医療制度、特に保険診療において臨床検査に用いる試薬は、医薬品医療機器等法に基づき評価され承認された体外診断用医薬品（in vitro diagnostics: IVD）を使用して処理および分析する必要がある。遺伝子関連・染色体検査を中心に、保険診療や先進医療に用いる一部の検体検査において、例外的に laboratory-developed tests: LDTs の使用が認められ、その必要性は技術の進歩に伴い高まっている。しかしながら、技術の進歩と利用展開に呼応した LDTs の品質・精度を確保する基準は明確化されていない。本研究では、LDTs の臨床実装における課題について、検体検査の精度の確保に係る医療法等の改正を踏まえて積み重ねられてきた厚生労働科学研究、関連の国際規格を整理した上で、その品質・精度の確保に求められる管理的要件、人的要件、技術的観点について、現状を踏まえて可能と考える必要な指針の策定につながる提言を行うことを目的とした。

遺伝子関連・染色体検査を実施する臨床検査室において第三者認定を求める高度な技術および外部精度管理の選択フロー図（2022 年度厚生労働科学研究）について、検体検査全般に適用しうるか、2023 年度厚生労働科学研究にて衛生検査所を対象に調査した。その結果を踏まえて、検体検査の精度の確保に係る医療法等の改正において求められる基準と規制について、LDTs の実施の場合において妥当と考えられる案を示した。医療機関が検体検査を自ら実施する場合に努力義務として求められる内部精度管理の実施および適切な研修は、LDTs の実施の場合には義務とすることが妥当と考えられた。技術的観点として、内部精度管理は統計学的内部精度管理の実施を必須とした。外部精度管理調査の受検は、代替法を含め選択的に活用する前提で義務化することが妥当と考えられた。管理的要件として、高度な技術として LDTs に求められる第三者認定は、技術難度に基づき、高度な技術による検体検査の基準は遺伝子関連・染色体検査の場合と同様、病理検体等の品質評価、マルチプレックス解析、シーケンシング、システムの一部が研究用試薬・LDTs の何れかとした。その場合の管理的要件は、技術難度に基づき ISO 15189（臨床検査室—品質と能力に関する要求事項）に加えて、ISO 22367（臨床検査室—臨床検査室に対するリスクマネジメントの適用）の要求事項が必要と考えられた。人的要件として、リスクマネジメントの基礎知識と実践経験が必要であるとし、専門資格、リスクマネジメント等の専門研修の選択的適用例を示した。第三者認定の対象外の検査分類（案）として、1. 全自動・単項目・定性測定（遺伝子関連・染色体検査）、2. 全自動測定装置を用いた検査、3. 医師確認検査（仮称）、4. 低リスク情報 を設定した。第三者認定の対象外の場合も、検体検査の精度の確保に係る医療法等の改正における基準の遵守とともに、品質マネジメント導入のため JIS Q 15189 参照が求められる。LDTs の検査品目としての基準には、IVD 製造販売と同等の基準項目として、臨床検査室の能力確保に関する第三者認定とともに、信頼性・安全性を確保する上で、技術難度によって、IVD のクラス分類に基づく基本要件基準適合性評価、基準適合性届出、施設届出（保健所等）と不具合報告が挙げられた。審査機関は、クラス分類、基準適合・不適合（区分）や目的等を踏まえて、自己適合性評価（自己認証）、第三者認証、厚生労働省承認を選択的に運用することが妥当と考えられた。これら管理的・人的要件を踏まえて、検体検査の精度の確保に係る医療法等

改正のもと、LDTsの性能、品質及び安全性を担保する基準の段階的（短期的、中期的）実装案および我が国の現状を踏まえたLDTsの品質・精度の確保における要件を提示した。本報告書の内容は、LDTsの臨床実装において良質な臨床検査に基づく安全な患者診療の遂行のため、適切な運用基準の具体化と必要な指針の策定に向けて参考資料として活用されるよう期待される。

A. 研究目的

我が国の公的医療制度、特に保険診療において臨床検査に用いる試薬は、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（医薬品医療機器等法、以下薬機法）に基づき評価され承認された体外診断用医薬品（in vitro diagnostics: IVD）を使用して処理および分析する必要がある。我が国でIVDを市場へ業として出荷（製造販売）することは、薬機法で規制されており、市場で使用される前に独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA）によって厳格な評価を受ける必要がある。ただし、難病の診断や新規治療薬の選択判断等の特定の目的において、市販のIVDが存在しない、または市販のIVDに仕様/アプローチを追加する必要がある適応症が存在する。これらの技術は、研究室で開発され、臨床検査室に移管され、市販のIVDと同じ承認プロセスを経ることなく、臨床検査として日常的に使用される場合がある。これらは、検査室で独自に開発・運用する検査（laboratory-developed tests: LDTs）または自家調製試薬（in house）検査と呼ばれる。

近年、医療技術の進歩の結果、疾患の分子病態の解明とその臨床的意義の明確化が進み、その検出技術の進歩と臨床展開が著しい。新規治療薬の開発と臨床利用が進み、また高度な技術による検査が研究室に継続的に導入されている。臨床的ニーズにおいても、薬事承認されたIVDのない検査に基づく疾患の診断確定、IVDのないバイオマーカーに基づく治療薬の選択や治療効果・副作用予測等拡大している。その利用にあたり、精度の確保の重要性は以下のごとくである。LDTsは利用可能な技術の進歩によってより複雑になり、悪性腫瘍、遺伝性疾患や希少難病等の高リスク疾患の診断にますます使用されるようになってきている。そこでは、患者の健康と福祉を守るために、得られた結果が正確で再現可能であることを確認する必要性が強調されている。次世代シーケンサーnext generation sequencer: NGS等の高度で複雑な検査技術により、疾病の診断等に使用した際、その診断情報リスクが比較的大きく、情報の正確さが生命維持に与える影響が大きいと考えられる検査（IVDクラスIII相当）の利用展開が急速である。これらLDTsは、高度で複雑な技術を用いることで、患者診療において医学的判断に重要な情報を提供する一方、精度の確保には技術に呼応した困難さがある。広く診療に利用推進されるには、技術の高度化に呼応した精度の確保のもとで適切に実施することが求められる。特に、先進検査や難病診断のための検査では、治療選択等の医学的判断を大きく左右するため、臨床検査は適切な基準に従って実施する必要がある、患者の不利益につながる可能性のある信頼性の低い結果が出ないように、すべての作業は高いレベルのスキルと能力で実行する必要がある。公的医療制度においてLDTsを利用する正当性には、その信頼性・安全性の指標として、薬事承認されたIVDと同等のLDTsの品質、有効性及び安全性を確保する運用基準の明確化が必要である。また使用する臨床検査室には、LDTsの導入において意図する検査目的に合致した分析妥当性の評価（妥当性確認）をはじめ精度の確保に関する組織的な責任と能力が求められる。本研究では、LDTsの臨床実装における課題について、検体検査の精度の確保に係る医療法等の改正を踏まえて積み重ねられてきた厚生労働科学研究、先行して開発・発行されている関連の国際規格を整理した上で、その品質・精度の確保に求められる管理的要件、人的要件、技術的観点について、現状を踏まえて可能と考えられる必要な指針の策定につながる提言を行うことを目的とした。

B. 研究方法

本研究では、下記の課題について研究代表者のもとで、分担研究者にて分担しつつ、相互に連携して調査を進めた。

1. 我が国の現状における LDT の需要の調査（担当：松下一之）
2. 諸外国における LDT 活用のルールとその運用体制についての調査（担当：田澤裕光）
3. LDT の性能、品質、及び安全性を担保する仕組みのあり方についての検討（担当：宮地勇人）

本課題では、検体検査の精度の確保に係る医療法等の一部改正（2018年12月1日施行）後に必要な環境・体制整備について行われた厚生労働科学研究費 補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）2022年度『「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究』および2023年度「衛生検査所等の適切な登録基準の確立のための研究」の調査研究の結果（後述）について、LDTs 関連の事項に焦点を当てた整理を行い、また臨床検査と体外診断薬システムを守備範囲とする国際標準化機構第212専門委員会（ISO/TC212）で開発・発行している関連の国際規格を整理した上で、LDTs の臨床実装における課題について、第三者認定機関（日本適合性認定協会）や日本臨床検査薬協会に対するインタビューにより、LDTs の品質・精度及び安全性の確保についての課題を抽出し、その課題解決に向けた提言を行うこととした。

検体検査の精度の確保に係る医療法等の一部改正とその後の環境体制整備について実施された厚生労働科学研究の概要は以下のごとくである。

ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進の議論を踏まえて、検体検査の精度の確保に係る医療法等の一部改正が2018年12月1日に施行された。改正法では、遺伝子関連・染色体検査の医療機関自らの実施において、義務として求めるものには、精度の確保に係る責任者の配置、標準作業書の作成、作業日誌・台帳の作成と保存、内部精度管理の実施と適切な研修（検体検査の実施において努力義務）が挙げられた。我が国の現状を踏まえて、外部精度管理調査の受検は努力義務となり、検査室の第三者認定は勧奨とされた。医療機関自ら検体検査を実施する場合の基準は表1に整理して示した。

表 1. 医療機関自ら検体検査を実施する場合の基準(まとめ)

（検体検査の品質・精度の確保に係る医療法等の改正 2018年）

基 準	検体検査	遺伝子関連 ・染色体検査
精度の確保に係る責任者の設置	義務	義務
相当の（知識及び）経験を有する者		
標準作業書及び作業日誌	義務	義務
内部精度管理の実施	努力義務	義務
外部精度管理調査の受検	努力義務	努力義務
クロスチェック（相互に確認）		
適切な研修の実施	努力義務	義務
第三者認定		勧奨

遺伝子関連検査は、薬事未承認の試薬、特に検査室で独自に開発・運用する LDTs を用いて実施することが多い。検査技術の進歩と臨床展開に呼応し、遺伝子関連検査が広く診療に利用可能となる上での課題を踏まえて、遺伝子関連検査の基準と規制の明確化について、2022 年度厚生労働科学研究費 補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）『「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究』（2022 年度厚生労働科学研究班）において、検討と議論が進められ、2023 年 5 月に報告書が公開された。そこでは、遺伝子関連・染色体検査を実施する検査室の第三者認定を義務として求める要件に関する制度案が示された。第三者認定の義務化を求める基準として、病理検体等の品質評価、マルチプレックス解析¹、シーケンシング、システムの一部が研究用試薬・LDTs の何れかとした（図 1）。遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理における方法論を踏まえた選択基準と推奨度に基づく運用フロー図では、大規模外部精度管理調査の対象とならない場合、代替法として方法の選択においてクロスチェック（相互に確認）に加えて、直交法（異なる独立した方法）、さらには盲試料の反復検査等推奨度を示した（図 2）。

薬機法等の改正に基づき、遺伝子の配列データについて解析し、遺伝子変異の詳細情報等を付加することにより、診断等に用いる単体プログラムは、医療機器として製造販売の承認・認証等の対象となっている。遺伝子の配列データや遺伝子変異の詳細情報に基づく情報解析サービスについて、基準を明確化する必要がある。遺伝子の配列データに基づく情報解析サービスについて、診療の用に供する検査サービスに関しての課題整理は以下のごとくである。保険診療では、キュレーションに基づく独自プログラムの運用は本来、診断等に用いる単体プログラムとして、薬機法での承認取得が望まれる。その品質管理の点では、薬機法の承認の対象となる単体プログラムと同様に品質確保の方法が必要と考える。遺伝子情報解析サービスを提供する場合、衛生検査所の登録が求められていない状況において、診療の用に供する遺伝子関連検査に基づくサービス（ソフトウェア、事業所）について、認可の対象として検討も必要と考えられる。データの信頼性確保について、ソフトウェア、プログラム（AI 利用を含む）については薬機法、業とする事業所については衛生検査所と同様の基準が望まれる。遺伝子情報解析に関して、ソフトウェアの利用あるいは外部サービスの利用において、LDTs によるプログラム機器に相当する場合がある。その信頼性を確保するため、検体検査の分類における位置付けの明確化とそれに基づく基準と規制について検討が必要とされた（図 3）。

続いて、2023 年度厚生労働科学研究費 補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）「衛生検査所等の適切な登録基準の確立のための研究」（2023 年度厚生労働科学研究班）では、衛生検査所等の適切な登録基準の確立において、遺伝子関連・染色体検査以外の検体検査の品質・精度の確保について、具体的な推進を図るため、アンケート調査に基づき、現状を鑑みて可能と考えられる内容について提案を行った。そこで、第三者認定の義務化を遺伝子関連検査に求める基準とした高度技術について、検体検査全体に適用しうるか実態を知るため、衛生検査所を対象とした調査が行われた。

国際的に LDTs は、単一の検査室または検査室ネットワーク内で設計・開発・製造（または変更）された検査で、臨床診断の補助や臨床的管理の意思決定に用いられるものと定義される（国際規格 ISO 5649: 2024 「LDTs のデザイン、開発、導入、利用におけるコンセプトと仕様」）。本報告書において LDTs は同様の定義を用いる。対象は、一連の薬事承認された試薬・装置で構成されるシステムでないもの、すなわち検査プロセスの一部の試薬または装置が研究用である、あるいは試薬使用目

¹ 複数（2 ないし 3 以上）の検出対象を一回のアッセイにおいて同時に測定する検査で、単一の検出対象の検査に比較して多くの情報を提供し、その精度の確保において、より多くのコントロール数、複雑な性能評価とデータ分析アルゴリズム、より複雑な結果の解釈と報告を必要とする。

的が適応外（オフラベル：使用検体が血漿と記載されている場合に血清や尿を用いる等）である場合とし、従前から薬機法に基づく評価の対象とされていないが、診療報酬において評価されている自家調製試薬（細胞形態観察用の染色液、細菌培養用の培地等）については除外した。

図1. 遺伝子関連検査の検査室第三者認定の基準フロー(案)ver.1.3

（2022年度厚生労働科学研究『「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究』）

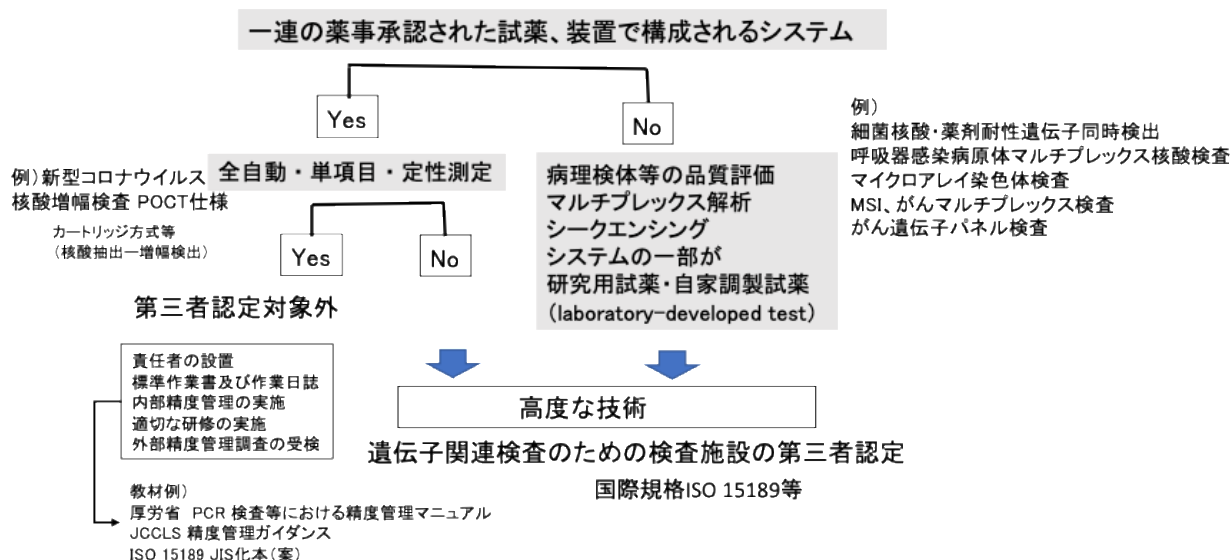


図2. 遺伝子関連検査の外部精度管理の選択フロー(案)ver.1.1

（2022年度厚生労働科学研究『「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究』）

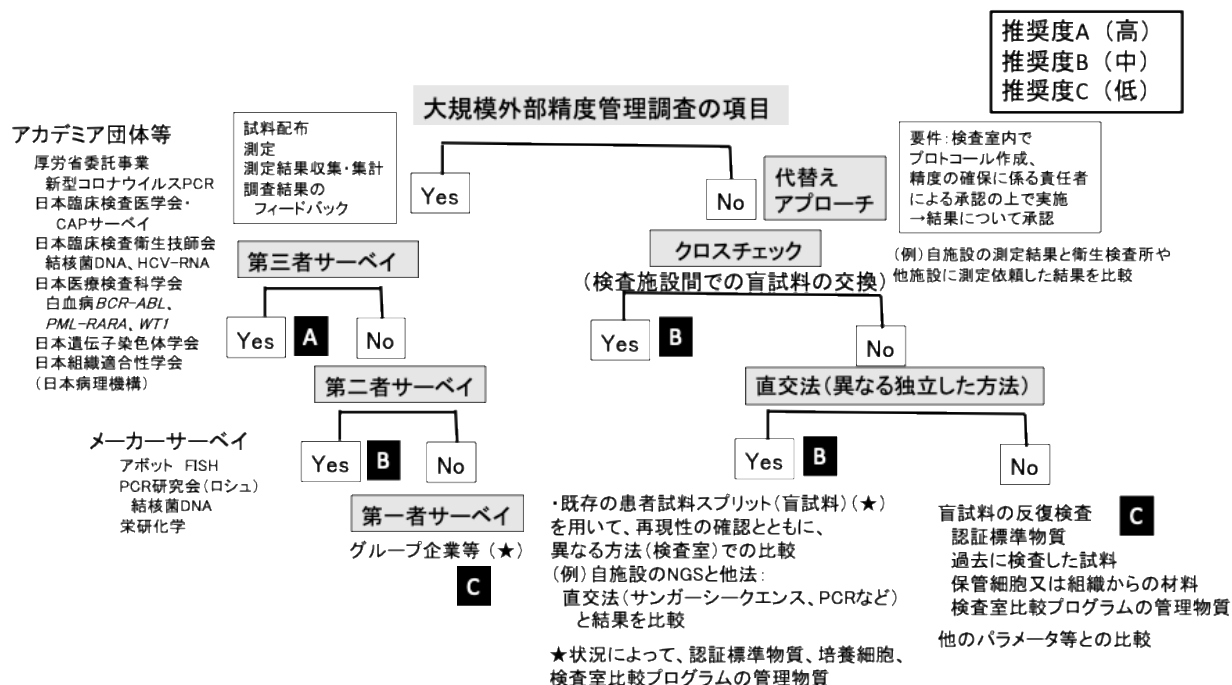
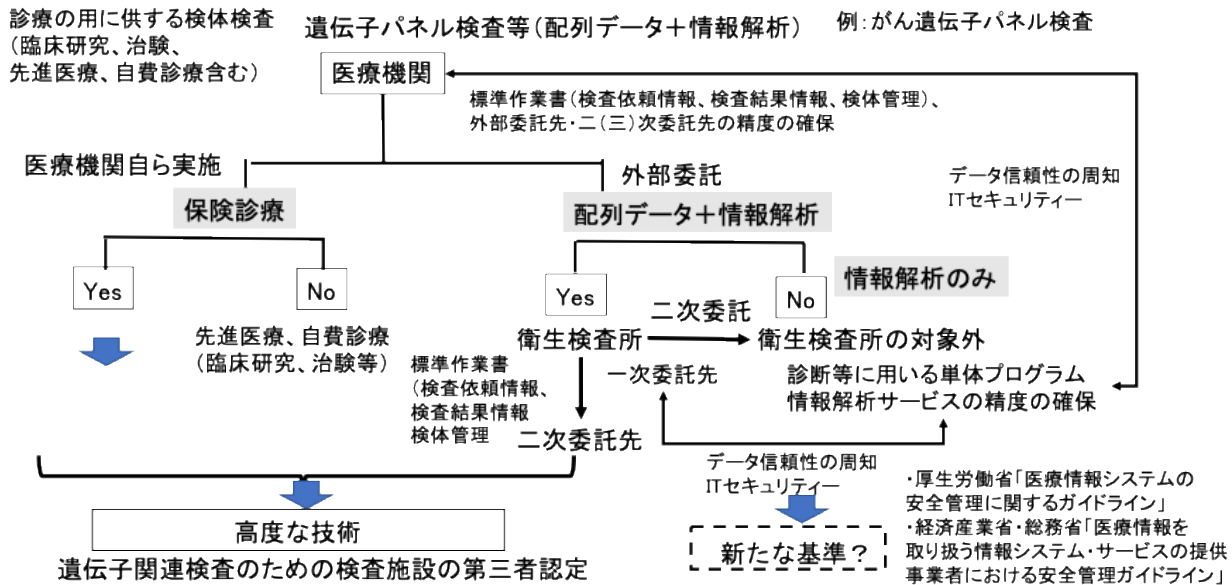


図 3. 遺伝子関連検査(配列データ+情報解析)の外部委託の選択フロー(案)

(2022 年度 厚生労働科学研究『「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究』)



本研究では以下の項目について調査した。

- 1) 衛生検査所の適切な登録基準における LDTs 運用の実態調査に基づく課題整理
- 2) IVD と LDTs との品質確認プロセス及び管理体制等の違い
- 3) 検体検査の品質・精度の確保に係る医療法等の改正を踏まえた LDTs の基準に関する課題整理
- 4) LDTs を実施する臨床検査室の管理的要件の検討
- 5) LDTs を実施する臨床検査室の人的要件の検討
- 6) LDTs の品質、有効性及び安全性を確保する運用基準の検討

(倫理面への配慮)

本研究は、公表された資料の調査、及び要配慮個人情報を含まない内容についてのインタビューによる調査であり、対象に心身の危険を及ぼさないため、倫理面の配慮を必要とせず、同意も不要であると判断した。

C. 研究結果と考察

1) 衛生検査所の適切な登録基準における LDTs 運用の実態調査に基づく課題整理

診療の用に供する検体検査の精度の確保は、医療機関自ら実施する場合とともに、委託する場合も、医療機関の管理者の責任の元、厚生労働省令で定める基準を遵守する衛生検査所に委託する必要がある。2022 年度厚生労働科学研究においては、その信頼性と客観性の指標となる ISO 15189 等の第三者認定を求める基準は、高度技術によるものとして、病理検体等の品質評価、マルチプレックス解析、シーケンシング、システムの一部が研究用試薬・自家調製試薬(LDTs)の何れかとした。一連の薬事承認された試薬、装置で構成されるシステムで、全自動・単項目・定性測定については、第三者認定を求める対象外とした。これを踏まえて、2023 年度厚生労働科学研究では、遺伝子関連・染色体検査の場合と同様の基準にて、「高度技術に基づく検体検査」を想定した場合の実態調査を行なった。該当する高度技術に基づく検体検査の受託項目について、LDTs を用いた検体検査として、細菌培養同定検査、液体クロマトグラフ質量分析 Liquid Chromatography / Mass Spectrometry (LC-MS)法を用いた薬物血中濃度測定、有機代謝物検査等が実施されていた。高度技術による検体検査を実施する臨床検査室に関する保険診療上の施設要件においては、体外診断用医薬品等として薬事承

認が前提となる。しかしながら、特殊検査の多くが医療機関から委託される衛生検査所におけるアンケート調査の結果、体外診断用医薬品等として薬事承認されたものがなく、LDTsとして運用されている場合が少なくない実態が改めて確認された。

高度技術に基づく検体検査を実施する検査機関について第三者認定取得を求める対象とする場合、36施設（92施設中）の回答において、「対応済み」（9施設）または「対応可能」（8施設）（計17施設）で、過半数の19施設は「対応できない」との回答であった。「対応済み」（9施設）または「対応可能」の施設について、最も受託件数の多い検査分類を指標とした施設規模別：大規模施設（10,000件/月以上）、中規模施設（1,000～10,000件/月）、小規模施設（1,000件/月未満）に調査した。その結果、施設の規模によらず、微生物学的検査、遺伝子関連・染色体検査の施設で「対応済み」または「対応可能」の傾向が見られた。対照的に、「対応できない」19施設で最も受託件数の多い検査分類は、施設規模によらず、おおむね生化学的検査であった。高度技術に基づく検体検査全般を実施する検査機関について第三者認定取得を義務として求める場合、遺伝子関連・染色体検査等の検査分類を考慮した選択的、段階的な対応の検討も必要と考えられた。LDTs等高度技術による検体検査全般の実施において、第三者認定取得の対応困難な点について、経済的負担、人的・管理的課題への支援が必要とされた。品質マネジメントの導入支援、リスクマネジメントの導入支援、臨床コンサルタントの確保支援、検査室要員の研修・資格取得支援等の人材育成、教育支援システムの必要性が示唆された。

衛生検査所アンケート調査（2023年度厚生労働科学研究）の結果、診療の用に供するLDTs等高度技術による検体検査全般の実施において、外部精度管理調査の受検（代替法を含めて）、研修（妥当性確認・検証等）は対応が図られている実態が確認された（衛生検査所の設置要件）。

診療の用に供する検体検査を外部委託する場合のLDTsの実施状況について調査の結果は、医療機関自ら実施する場合のLDTsの運用に関する検討において参考となる。

2) IVD と LDTs との品質確認プロセス及び管理体制等の違い

我が国の公的医療制度、特に保険診療において、臨床検査に用いる試薬は原則として、IVDとして薬事承認を受ける必要がある。現在、保険診療において、特掲診療料の施設基準に基づき、血液細胞核酸増幅同定検査（造血器腫瘍核酸増幅同定検査）や遺伝学的検査において、薬事承認されたIVDがない状況下でLDTsを用いることが認められている。LDTsの必要性には、経済的・技術的・薬事的・需給の要因がある。すなわち、希少難病の診断のように、IVDを製造販売するには市場規模が小さい等の経済的要因があり、このためIVDを市場へ業として出荷（製造販売）することが困難な場合、診断や治療に検体検査が必要とされているにも関わらず試薬・機器の物理化学的な特性（発火・揮発性危険性物質の使用において火災又は爆発の危険性を最小限度に抑えることが出来ない等）からIVDや承認検査機器の製造が困難な場合（技術的要因）、保険適用される等の公的医療制度で新規治療薬が利用可能な悪性腫瘍において、選択指標となるバイオマーカー検査薬（コンパニオン診断）の設計・開発・製造から申請・審査・承認に長時間を要する等の時間的制約があり、タイムリーな患者治療が困難な場合（薬事的要因）、新興感染症の流行初期と拡大においてIVD供給制約の場合に研究用試薬の緊急的使用が挙げられる（需給要因）。

LDTsが臨床的使用を許容される条件として、以下の全てを満たす必要がある。

- ・ 臨床的に必要性が高い
- ・ 医学的合理性が高い
- ・ IVDが存在しない
- ・ 適時にIVDとしての承認が得られない状況にある（上記の4つの要因等）

・検査の品質が保証されている

IVD を製造販売するためには、大きく3点について規制当局の審査を受ける必要がある。すなわち、①製造販売業許可のため企業としての責任体制（市場に流通する製品への最終責任、品質保証業務責任、安全管理業務責任を担う能力）の審査、②製品の有効性・安全性等の審査、③製品の生産方法・管理体制の審査である。このようにIVDにおいては、生産・管理体制等が規定されているため、IVDを用いることで一定の検査の精度の確保が期待できる。それに対して、LDTsにおいては、生産・管理体制等の規定による担保がないことから、検査の精度を確保するために、LDTsを実施する検査室（検査機関）において、IVDの検査に加えて、より十分な体制で確認する必要がある。これには、LDTs提供における組織としての責任体制と生産方法・管理体制、LDTsの有効性・安全性等の評価を行うことが妥当と考えられる。検査データの信頼性は、運用する検査室の能力と検査システムの品質との組み合わせに依存し、その程度は技術の高度化に比例する。表2に、IVDとLDTsの品質確認プロセス及び管理体制等の違いについて、組織としての責任体制の組織要件と検査試薬・装置要件に分けてまとめた。

表2. IVDとLDTsの品質確認プロセス及び管理体制等の基本要件基準に係る違い

要件となり得る要素		IVD	LDTs（現状）
組織要件 （責任体制）	開発・製造主体の責任	企業の責任が薬事承認により明確化	検査室の自己責任
検査試薬・装置要件	製品の有効性・安全性	薬事承認による担保	担保されていない
	生産・管理体制の適正性	薬事承認による審査と行政の監視	審査や監視体制がない

3) 検体検査の品質・精度の確保に係る医療法等の改正を踏まえたLDTsの基準に関する課題整理

LDTsは患者診療において医学的判断に重要な情報を提供する場合がある一方、高度な技術を用いるものもあり、精度の確保には技術に呼応した困難さがある。特に、高度な技術、新規技術によるコンパニオン診断や難病診断のための検査等は、治療選択等の医学的判断を大きく左右するため、IVDクラスIIIに相当する。すなわち、不具合が生じた場合を含め、不正確な検査情報が患者の安全性に与えるリスクは比較的高いと考えられるため、LDTsは少なくともIVDと同程度の適切な基準に従って精度を確保する必要があり、LDTsの技術難度によっては、より高度の要件が求められる。

検体検査の品質・精度の確保に係る医療法等の改正（2018年施行）において、医療機関自ら実施する場合、遺伝子関連・染色体検査では内部精度管理の実施、適切な研修の実施について義務として求められ、検体検査の実施の基準である努力義務と比べて厳しい規制となっている。LDTsを用いた検体検査は、高度技術に分類されることを踏まえて、内部精度管理の実施、適切な研修の実施について、遺伝子関連・染色体検査と同様に義務として求めることが妥当と考えられる。さらに、内部精度管理は、LDTsの測定と結果への影響要因がIVDの場合と比べて多様で、再現性の確保が難しく、検査結果が不安定になりやすいことを鑑み、統計学内部精度管理（臨床検査技師法による衛生検査所の設置要件）を義務として求めることが妥当と考えられる。また、外部精度管理調査の受検に関しては、LDTsの多くは新たに開発された特殊検査であるため、遺伝子関連・染色体検査の場合と同様に、大規模外部精度管理調査の対象となっていない場合が多い。遺伝子関連・染色体検査の実施において、外部精度管理調査の受検は、患者検体を用いたクロスチェック等による代替法を含めて努力義務となっている。衛生検査所の設置要件として義務化されている外部精度管理調査の受検について、遺伝

子関連・染色体検査のフロー図（2022年度 厚生労働科学研究）を検体検査全般に拡大することが可能と考えられた。その場合、代替法に用いる管理試料の種類についてアンケート調査を行った。その結果、クロスチェック（推奨度 B）に用いられる患者検体よりも推奨度 B または C の対象となる市販管理試料、過去に検査した試料（核酸増幅産物等）や自家調整試料等が多く用いられていた。この実態を鑑みると、代替法の選択肢はクロスチェック以外の方法を含めた選択的利用が望ましい。また、LDTs 実施において、代替法を含めた外部精度管理調査の受検について、努力義務を義務として求めることも検討が必要と考えられる（臨床検査技師法による衛生検査所の設置要件）。代替法を含めた外部精度管理の運用要件として、精度の確保に係る責任者のもとで、検査の技術難度や影響リスクを踏まえた適用、検査室内でプロトコール作成、プロトコール承認の上で実施し、結果について適切な承認が望まれる。NGS 等の高度、複雑な検査技術を用いた LDTs（クラス III 相当）の実施においては、外部精度管理調査の受検結果に基づく品質改善、教育システムと連動した第三者サーベイへの参加が望まれる。

検体検査の品質・精度の確保に係る医療法等の改正（2018 年施行）では、遺伝子関連・染色体検査を医療機関自ら実施する場合、適切な研修の実施は義務とされた。しかしながら、研修の内容については明示されなかった。「新型コロナウイルス感染症の PCR 検査等における精度管理マニュアル」（2021 年、2022 年 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部 事務連絡）において、研修内容について初めて公的文書として明文化された（表 3）。新型コロナウイルス感染症の PCR 検査等には IVD の他、研究用試薬や研究用測定装置を用いた LDTs が用いられていた。このため、測定システムの性能評価（妥当性確認、検証）等の検査導入と導入後の管理における基本的知識と技能の習得の重要性が強調された。LDTs による検体検査または遺伝子関連・染色体検査を実施する場合、検査部長、検体検査または遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に係る責任者には、リスクマネジメントに関する体系的な教育による知識と技能の習得が望ましい。当面の対応としては、LDTs の精度の確保に必要な項目として、妥当性確認と検証に基づく性能評価、性能評価の結果に基づく統計学的内部精度管理、技術難度や影響リスクを踏まえた外部精度管理調査の受検や代替法の運用・管理等の最低限の知識習得を目指した研修を義務として求めることが妥当と考えられる。

これらの基準と規制については、LDTs を実施する臨床検査室の規模や機能の多様性を鑑みるとその浸透に時間を要する。円滑な運用移行は、実態に基づき、移行措置または猶予措置の検討が必要で、当面の間、検体検査の精度の確保に係る医療法等の改正（2018 年施行）に基づく疑義解釈としての通知または保険診療上のインセンティブ（加算等）の検討も必要と考えられる。

近年、高度技術 NGS 配列データについて解析するプログラム医療機器での不具合の報告が相次いでいる。また、本来はプログラム医療機器に相当する情報解析サービスの利用展開がみられる。プログラム機器として薬機法での審査の対象とならない状況において、プログラム機器として LDTs に相当する。この点に関して、厚生労働省からの疑義解釈（2018 年 11 月 29 日）にて「医療機関又は衛生検査所等で行われる遺伝子関連・染色体検査によって得られた遺伝子の配列データを受領し、専用のソフトウェア、プログラム又はデータベース等を利用して当該遺伝子の配列データについて解析することにより、遺伝子変異の詳細情報等を付加する場合、臨床検査技師法に規定する検体検査に該当しない」との見解が出されている。一方これらは、診断等に用いる単体プログラム（プログラム医療機器）の場合、薬機法での承認取得の対象となっており、国際規格 ISO 5649: 2024 において LDTs として位置付けられている。患者診療における医療安全上の観点から、遺伝子情報解析に関して、ソフトウェア利用あるいは外部サービスの利用において、その信頼性を確保するため、検体検査の品質・精度の確保に係る医療法等の改正を踏まえた検体検査の分類における位置付けの明確化と

それに基づく基準と規制について再検討が必要である。ゲノム情報解析ソフトウェアの施設内利用の場合、その妥当性確認・検証（導入時におけるソフトウェア性能評価）の実施をはじめ LDTs に求められる要件の検討が望まれる。

表 3. 新型コロナウイルス感染症の PCR 検査等における精度管理マニュアル(抜粋)

(事務連絡 2021 年、2023 年 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部)

基本的知識には下記が含まれる。

- a) 品質マネジメントシステム
- b) 文書管理
- c) 測定システムの性能特性の評価（妥当性確認と検証、検出限界、精度（再現性）、診断感度・診断特異性、偽陽性・偽陰性等）
- d) 内部精度管理・外部精度管理
- e) 業務プロセスおよび手順
- f) 検査室情報システム
- g) バイオリスク・マネジメント
- h) 有害インシデントの影響の回避を含む安全衛生
- i) 検体の利用に関する倫理、患者情報の守秘義務
- j) 関連法規

4) LDTs を実施する臨床検査室の管理的要件: 国際規格に基づく要件

a) 日本産業規格 JIS Q 15189 原案策定とその意義

LDT を使用する臨床検査室には、導入において意図する検査目的に合致した分析妥当性の評価(妥当性確認)をはじめ精度の確保に関する組織的な責任と能力が求められる。ISO 15189「臨床検査室-品質と能力」を日本産業規格 (Japanese Industrial Standards: JIS) 化により国家標準とすることは、正しい日本語訳をベースにした臨床検査室の品質と能力に関する規格要求事項に関して、臨床検査サービス関係者における相互理解が促進され、臨床検査サービスの品質の改善に寄与する。ISO 15189 改定(2022 年)を契機として、日本臨床検査標準協議会 (Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards: JCCLS) は日本規格協会 (Japanese Standards Association: JSA) の支援のもと、JIS 原案作成委員会を組織し、2024 年 JIS Q 15189 原案の作成に着手した。原案は、JIS Q 15189 の日本産業標準調査会 (The Japanese Industrial Standards Committee: JISC) の医療機器技術専門委員会での審議に基づき了承され、主務大臣 (厚生労働省) に答申の上、2026 年 3 月 25 日制定・官報公示された。

JIS Q 15189 における JIS 規格票の発行は、全国におけるマネジメント導入の裾野拡大と臨床検査室全体の能力の向上に繋がると期待される。LDTs を利用した臨床検査サービスにおいては、その提供のみならず、その準備と導入段階を含めて、品質を確保するための活動に活用されるよう期待される。結果として、臨床検査サービスの客観性と信頼性の指標となる第三者認定の受審機会の創出、受審施設のレベル向上、認定取得施設数の増加が期待される。

b) 臨床検査室のリスクマネジメント

LDTs を使用する臨床検査室には、技術の進歩と臨床展開に呼応したリスクマネジメントが求められる。ISO 15189: 2022 (改定版) の新たな視点には以下の 3 点が挙げられる。その 1 つは、患者視点の考え方である。患者のウェルフェア (福祉) への焦点を強化している。2 つ目の視点は、臨床検査室のリスクに基づく考え方 (リスクマネジメント) で、リスクに対処するための作業を計画し導

入することを求めている。ISO 15189 では、臨床検査室がすべての作業プロセスを見直して、患者に危害を及ぼすリスクの潜在的な障害と改善の機会を特定し、特定されたリスクを軽減または排除するためにプロセスを変更し、実行された決定と対処を文書化することが求められている。3つ目の視点は、前版での手順重視の観点からプロセス重視への移行である。その結果、指示記述的な文章は少なくなっている。参照規格（支援文書）の要求事項でカバーされる詳細との重複を回避している。このため、リスクマネジメントに関しての記述は基本的事項に留まる。臨床検査室の機能や規模等の実態とプロセスに基づくリスクマネジメントが求められる。臨床検査室での活動により、患者、検査室スタッフや環境、その他の利害関係者がさまざまな危険にさらされる可能性があり、直接的または間接的にさまざまな程度の障害につながる可能性がある。リスクマネジメントは、ISO 15189 の多くのポイント、特に苦情管理、内部監査、是正処置、改善の機会、安全、精度管理、マネジメントレビューと外部評価、認定と技能試験において品質マネジメントと密接に連動している。必要に応じて、ISO 22367 を参照する。ISO 22367 は、臨床検査に関連するリスクを管理するために経験、洞察、判断を適用する枠組みを臨床検査室に提供する。リスクマネジメントプロセスは、臨床検査の設計と開発を含む臨床検査室サービスの全範囲、つまり検査前、検査、検査後のプロセスに及ぶ。リスクマネジメントは、構造化されたフレームワークを通じて最も効果的に導入される計画された体系的なプロセスである。この規格は、臨床検査室がリスクマネジメントを日常的な組織、運用とマネジメントに組み込むことについて支援することを目的としている。

NGS やマルチプレックス PCR による遺伝子検査の IVD・医療機器において近年、不具合が相次いで報告されている。その傾向を鑑みると、NGS 等の高度技術による遺伝子関連検査の LDTs のリスクはさらに大きい。我が国における現行の ISO 15189 の認定基準（日本適合性認定協会）では、ISO 15189 の要求事項として記述されたリスクマネジメントの原則に留まる。リスクマネジメントが実装され、リスクアセスメントに基づくリスクマネジメントサイクルが機能するには、ISO 15189 に加えて ISO 22367 の要求事項を踏まえた認定基準に基づく第三者認定の構築の検討が必要である。同時に、ISO 15189 の JIS 化に続いて、ISO 22367 の JIS 化の検討も必要である。ISO 14971: 2020 「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」が JIS T 14971: 2020 として JIS 化されている。検査サービス（情報）と JIS 規格製品（測定装置・試薬、IT セキュリティ、DB 等） compatibility 確保と一体化による総合的な安全性・品質向上のためにも、ISO 22367 の JIS 化による普及が必要と考えられる。ISO 22367 の JIS 化は、LDTs を利用した臨床検査サービスにおいては、その提供のみならず、その準備と導入段階を含めて、品質の確保を強化するためのリスクマネジメント活動の拡充に貢献するよう期待される。核酸による多項目分子学的検査の国際規格 ISO 21474 の文書シリーズは、ISO/TC 212（臨床検査室と体外検査診断薬システム）において、我が国からの初めての提案とイニシアチブにより開発・発行されている。我が国での IVD や LDTs の開発、製造、審査、導入、利用、精度管理等へ活用することで、患者診療の安全、医療産業の発展に寄与することが期待される。

c) LDTs のライフサイクル管理

検査技術の発展により、高度な検査が研究室に継続的に導入されている。これには、LC-MS/MS、飛行時間型質量分析法 Time of Flight Mass Spectrometry (TOF/MS)、核磁気共鳴 Nuclear Magnetic Resonance(NMR)、PCR ベースや NGS 等の分子診断検査、*in situ* ハイブリダイゼーション *in situ* Hybridization (ISH)、免疫組織化学 Immunohistochemistry (IHC)、全スライドスキャンおよびイメージング、アルゴリズムベースの分析、その他の新興技術が含まれる。これらの検査も LDTs と見なされる。

LDTs のライフサイクル管理のため、ISO 5649: 2024 「LDTs のデザイン、開発、導入、利用におけるコンセプトと仕様」が開発されている。ISO 5649 は、疾患の診断、予後、モニタリング、予

防または治療を目的とした LDTs の品質、安全性、性能および文書化を保証するための要件を定めている。LDTs の開発、導入、利用、廃止フェーズでリスクを特定して対処するため、LDTs を実施する検査室に一般原則と評価基準に関するガイダンスを提供する。すなわち、この文書は、LDTs を設計、開発、特性評価、製造、妥当性確認（分析的および臨床的）および臨床検査室における内部使用と監視するための一般原則と評価基準を概説している。

5) LDTs を実施する臨床検査室の人的要件

国際規格 ISO 15189:2022 の改定版において、リスクマネジメントの要求事項として、検査部長の責務が次のごとく明示されている。

5.2.2 検査部長の責務

患者ケアへのリスク及び改善の機会が体系的に特定され、導入されるように、検査室の運用の全ての側面へのリスクマネジメントの適用を含めて、マネジメントシステムの実施に責任をもたなければならない。

5.6 リスクマネジメント

a) 検査室管理主体は、検査及び活動に伴う患者への危害のリスク及び患者ケアの改善の機会を特定するためのプロセスを確立し、導入し、維持するとともに、リスク及び改善の機会に対処するためのアクションを展開させなければならない（「8.5」参照）。

b) 検査部長は、これらのプロセスの有効性を評価し、無効であると特定された場合には修正することを確実にしなければならない。

しかしながら、我が国において検査部門の責任者や精度の確保に係る責任者の候補となる医師や臨床検査技師の教育システム上、卒前・卒後の教育カリキュラムにリスクマネジメントは組み込まれていない。したがって、LDTs の品質・精度と安全性の確保において、必要最小限の基礎知識に関する研修とともに、実際のリスクアセスメント（プロセスアプローチ、患者安全視点）に基づくマネジメントサイクルに関して責任者としての力量を身につけるよう体系的な教育プログラムの新たな設置が必要と考えられる。人的要件としての外部精度管理または技能試験（proficiency testing）やリスクマネジメント導入に関する力量を有する人材育成、LDTs の信頼性確保における管理的要件として JIS Q 15189 等の啓発、技術的要件として外部精度管理、技能試験を支援する仕組みまたは恒常的組織の構築が必要となる。そのような組織として、NPO 法人日本遺伝子関連検査品質保証・教育機構 Japan Organization for Molecular-GENetic Testing Quality Assurance & Education（略称 J-GENE）の設置の準備が進められ、2025 年 8 月に東京都から認証を受けた。これは、2021 年度厚生労働科学研究「検体検査の精度の確保等に関する研究」の分担研究「検体検査の外部精度管理調査における組織構築に向けた研究」および「遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査の恒常的普及の在り方にかかわる提案：海外事例を参考にした、産官学および各関連団体が連携した体制の構築」に基づく組織構築である。

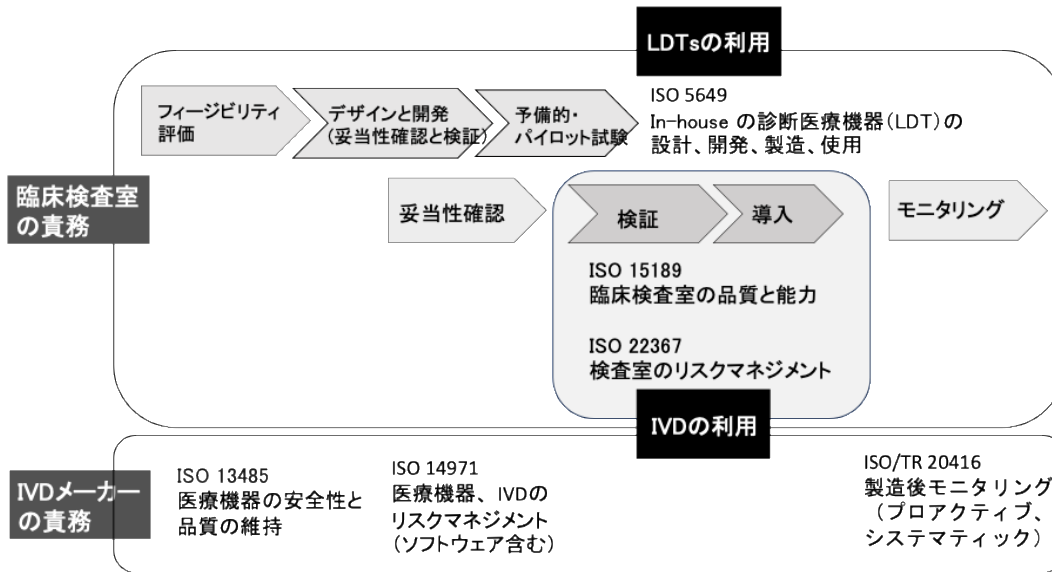
6) LDTs の品質、有効性及び安全性を確保する運用基準

a) 体外診断用医薬品製造販売と同等の LDTs 実施基準（案）

臨床検査室は幅広い活動にまたがっており、その多くは品質目標を達成するために IVD の使用に依存している。このような機器が関係する場合、リスクマネジメントは IVD 製造販売企業と臨床検査室の間での共同責任となる。IVD 製造販売企業は ISO 13485「医療機器の安全性と品質の維持」とともに参照規格 ISO 14971:2019「医療機器—医療機器へのリスクマネジメントの適用」を導入し

ている。このようにリスクマネジメントには、IVD に依存するプロセスと IVD に関係しないプロセスの両方が存在する。LDTs の場合、リスクマネジメントは臨床検査室が全ての責任を負う。プロセスにおける検査室の責務とリスクマネジメントを図 4 に示す。

図 4. IVD、LDTs の利用における臨床検査室の責務



LDTs の運用に関して、IVD と同等の品質を確保するための制度設計が必要となる。これには、LDTs 提供における組織としての責任体制と生産方法・管理体制、LDTs の有効性・安全性等の評価を行うことが妥当と考えられる。表 4～6 に、体外診断用医薬品製造販売と同等の LDTs 実施基準（案）を示した。

生産方法・管理体制、LDTs の有効性・安全性等の評価においては、LDTs の検査品目としての要件には、IVD 製造販売と同等の基準項目として、臨床検査室の能力確保に関する第三者認定とともに、信頼性・安全性を確保する上で、技術難度によって、IVD のクラス分類に基づく基本要件基準適合性評価、基準適合性届出、施設届出（保健所等）と不具合報告が挙げられた。審査機関は、クラス分類、基準適合・不適合（区分）や目的等を踏まえて、自己適合性評価（自己認証）、第三者認証、厚生労働省承認を選択的に運用することが妥当と考えられた。厚生労働省承認が必要な例としては、対象として例えばクラス III の新規品目の開発に基づく保険取載において、ISO 5649 に基づく申請と審査が挙げられる。

IVD の第三者認証は、IVD 申請を前提とした認定検査試薬「研究用試薬の分析的妥当性等を確保するための自主基準」（平成 30 年 9 月 6 日、日本臨床検査薬協会）が運用されている。認証機関は民間機関（ナノテックシュピンドラー）が担っている。LDTs の第三者認証に関しては、製品認証組織の設置とともにスキームの構築が新たに必要となる。NGS を LDTs として実施する等の高度技術の製品・製造認証には、技術的要件としての外部精度管理または技能試験（proficiency testing）やリスクマネジメント導入を踏まえて認証することが望ましい。そのような第三者認証のスキームや認証組織は我が国に設置されておらず、今後の検討が必要となる。そのような第三者認証を担う組織として、既存の外部精度管理調査の実施団体や前述の NPO 法人は候補として挙げられる。

国による監視機能については、臨床検査室の届出としては LDTs 実施届施設の保健所届出が挙げられ、検査項目については検査導入に際して上記の審査機関別の審査結果に基づき、また導入後の不具合報告を含めて、情報は最終的に国に集約されることが望まれる。

表 4. 体外診断用医薬品製造販売と同等の LDTs 実施基準(案)

IVD		LDTs	
1.企業としての責任体制の審査	製品の市場に対する最終責任、品質保証業務責任、安全管理業務責任を担う能力	臨床検査室の能力確保に関する第三者認定	ISO 15189 ISO 22367 (ISO 31000) 専門資格 教育・研修
2. 製品の有効性・安全性等の審査		行政届出(施設)、審査と監視機能	基本要件基準適合性チェックリスト クラス分類・基準適合性
3. 製品の生産方法・管理体制の審査		行政届出(施設)、審査と監視機能	不具合報告

表 5. 体外診断用医薬品製造販売と同等の LDTs 実施基本要件基準適合性チェックリスト(案)

基本要件基準	当該 LDTs への適用・不適用	適合の方法	特定文書の確認
設計			
リスクマネジメント			
LDTs の性能及び機能			
製品の有効期間			
輸送及び保管等			
LDTs の有効性			

体外診断用医薬品製造販売と同等の LDTs 実施基本要件基準適合性チェックリスト(案)は、「体外診断用医薬品に係る基本要件基準適合性チェックリストについて」(2021年8月18日厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理)に基づき作成した。

表 6. LDTs に関する体外診断用医薬品のクラス分類と審査機関(案)

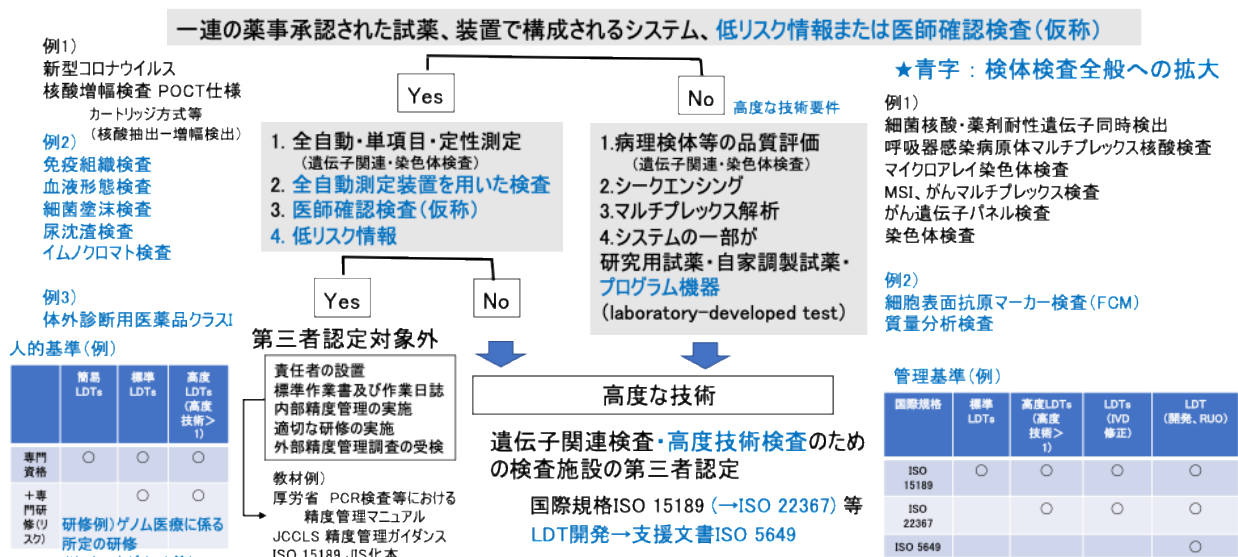
体外診断用医薬品 (IVD) のクラス分類と審査機関				LDTs
クラス分類	考え方	区分	IVD 審査	LDTs 審査 →行政届出
クラス I	疾病の診断等に使用した際、その診断情報リスクが比較的小さく、情報の正確さが生命維持に与える影響がクラス III の項目と比較して小さいと考えられるもののうち、校正用標準物質があり、自己点検が容易なもの。ただし、一般用検査薬 (OTC) を除く。 例: アミノ酸類、ホルモン類、酵素活性、ミネラル類等	基準適合	自己適合性評価 (自己認証) (製造販売届出)	自己適合性評価 (自己認証)
		不適合	厚生労働省 (製造販売承認)	(外部精度管理を踏まえた) 第三者認証 →民間機関
クラス II	疾病の診断等に使用した際、その診断情報リスクが比較的小さく、情報の正確さが生命維持に与える影響がクラス III の項目と比較して小さいと考えられるもの、及び一般用検査薬 (OTC)。 例: ホルモン類、酵素活性、アレルギー関連 (IgE)、自己抗体検査等	基準適合	第三者認証 (製造販売認証)	
		不適合、新規品目	厚生労働省 (製造販売承認)	
クラス III	疾病の診断等に使用した際、その診断情報リスクが比較的大きく、情報の正確さが生命維持に与える影響が大きいたと考えられるもの。 例: 細菌・ウイルス抗原、DNA・RNA、微生物感染による抗体価、免疫染色、ヒト遺伝子関連検査、癌関連のバイオマーカー、コンパニオン診断薬等	新規品目、基準外、基準適合、基準不適合	厚生労働省 (製造販売承認)	IVD 申請前提 認定検査試薬 →認証機関★ クラス III、新規品目の保険収載 →厚生労働省承認 (ISO 5649)

★認証機関 ナノテックシュピンドラー

b)組織としての責任体制

組織としての責任体制には、臨床検査室の能力確保に関する第三者認定が挙げられる。技術難度（高度）と影響リスクを踏まえた LDTs を含む検体検査を実施する検査室の第三者認定の基準フロー（案）を図5に示した。人的基準についても同様に、専門資格、専門研修（リスクマネジメント等）の実施に基づく運用例を示した。

図 5. 技術難度と影響リスクを踏まえた LDTs を含む検体検査を実施する検査室の第三者認定の基準フロー（案）



遺伝子関連・染色体検査における高度技術として第三者認定（ISO 15189 等）を求める基準、第三者認定の対象外とする基準に基づき、検体検査全般に拡大する基準案の設定を行なった。遺伝子関連・染色体検査における基準では、一連の薬事承認された試薬、装置にて構成されるシステムであるか否かで振り分けし、高度技術の指標としての4項目：1. 病理検体等の品質評価、2. シークエンシング、3. マルチプレックス解析、4. システムの一部が研究用試薬・自家調製試薬（LDTs）が挙げられている。高度技術の指標としての上記4項目は、検体検査全般にて適用可能と考えられた。本来はプログラム医療機器に相当する情報解析サービスの利用展開とプログラム医療機器の不具合報告の増加傾向を踏まえて、LDTsの中にプログラム機器を加えて「システムの一部が研究用試薬・自家調製試薬・プログラム機器（laboratory-developed test）」とした。それぞれの具体例を図に示した。高度技術に分類される LDTs を実施する臨床検査室の管理的要件として、第三者認定の認定基準は、検査技術の難度（標準、高度 LDTs）に基づき上記の国際規格 ISO 15189、ISO 22367、ISO 5647 の適用例を示した。

LDTs の技術難度分類(案)は、LDTs の技術的観点から、難度ごとに以下の通り分類し、合理的な実施基準要件の要素とした。

LDTs（標準）：「高度技術」を含まないもの

例：PCR による難病遺伝学的検査、造血細胞核酸増幅検査、分子標的薬の単項目コンパニオン診断等

LDTs（高度）：「高度技術」の1つ以上を含むもの

例：病理組織の腫瘍含有量評価やマイクロ・マクロダイゼクションを用いた PCR 解析（高度技術 1）、病原体等のマルチプレックス PCR 解析（高度技術 3）、シークエンス解析（全自動測定装置を除くサンガー法）による難病遺伝学的検査（高度技術 2）、NGS を用いた遺伝子パネル検査（高度技術 2、

3)、フローサイトメータによる造血器腫瘍細胞表面マーカー検査（高度技術 3）、質量分析によるペプチド同定・低分子化合物同定（高度技術 3）、質量分析によるプロテオミクス・メタボロミクス解析（高度技術 3）等

LDTs（簡易）：IVD リスク分類における低リスク情報 Class I に相当する医師確認検査（仮称）²、全自動化システム等

例：免疫組織化学検査、イムノクロマトグラフィー、ホルモン類、酵素活性、ミネラル類等

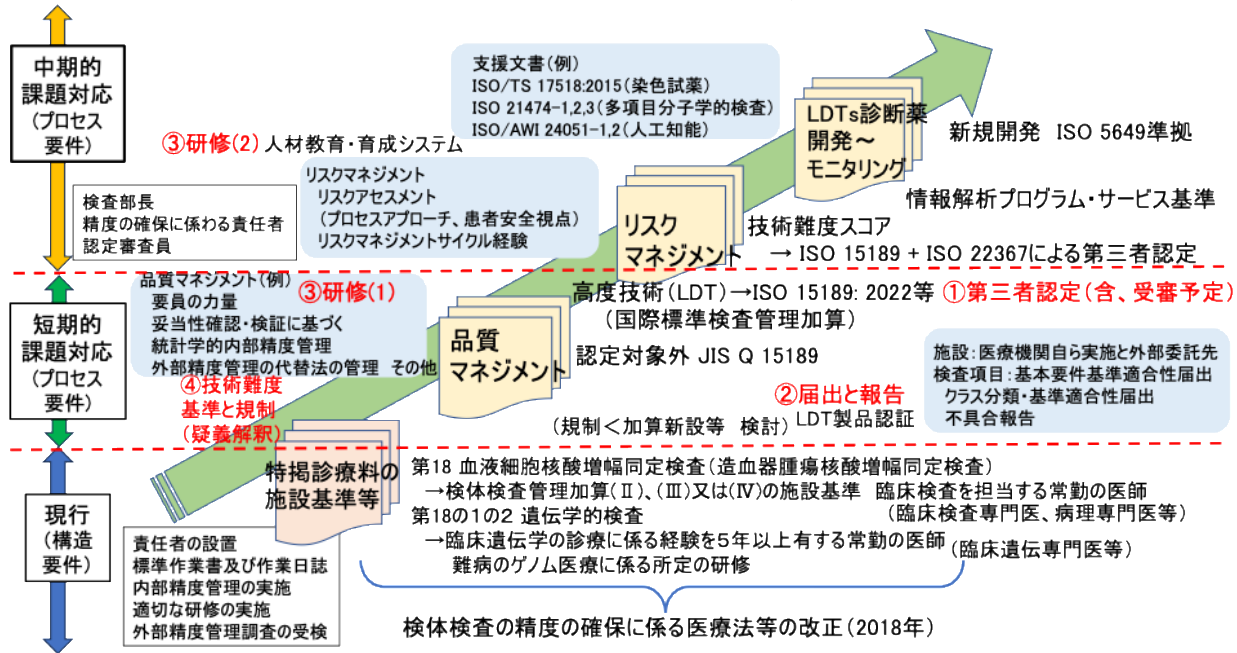
第三者認定の対象外とする LDTs（簡易）の基準について、検体検査全般に拡大する基準案の設定にあたり、検査分類（案）として、1. 全自動・単項目・定性測定（遺伝子関連・染色体検査）、2. 全自動測定装置を用いた検査、3. 医師確認検査（仮称）、4. 低リスク情報を設定した。一連の薬事承認された試薬、装置にて構成されるシステムに加えて、信頼性の確保として、顕微鏡下または目視で医師が確認検査する検査：医師確認検査（仮称）、さらに体外診断薬の基準としての低リスク情報を加えた。第三者認定の対象外の場合も、検体検査の精度の確保に係る医療法等の改正における基準の遵守とともに、品質マネジメント導入のため JIS Q 15189 参照が求められる。

医師確認検査（仮称）に用いる試薬に関して、「体外診断用医薬品の取扱いに関する質疑応答集について」（平成 23 年 9 月 6 日 厚生労働省医薬食品局審査管理課）において、単に形態的な観察を行うための染色液、色素については体外診断用医薬品に該当しないものであるが、酵素抗体法、けい光抗体法等により細胞、組織中の特定物質を同定し、疾病等の診断に供されるものは体外断用医薬品である、とされている。したがって、免疫組織化学検査における抗体試薬は IVD の対象となる。使用頻度の高い汎用抗体試薬については特に、海外と同様に体外断用医薬品としての申請と承認審査（クラス分類と審査機関）の基準の整理に基づき、研究用試薬から IVD への移行を推進する必要がある。

現在、患者の診断や治療等診療の用に供する検体検査は、検体検査の品質・精度の確保に係る医療法等の改正に基づき実施されている。保険診療において、特掲診療料の施設基準に基づき、血液細胞核酸増幅同定検査（造血器腫瘍核酸増幅同定検査）や遺伝学的検査において、LDTs を用いることが認められている。検体検査の品質・精度の確保に係る医療法等の改正における基準や特掲診療料の施設基準は、組織、要員、書類、設備等構造要件であり、高度な技術による検査の継続的品質改善には品質マネジメントやリスクマネジメントといったプロセス要件が必要である。これら管理的・人的要件を踏まえて、検体検査の精度の確保に係る医療法等改正のもと、公的医療制度、特に保険診療における LDTs の性能、品質及び安全性を担保する基準案の段階的（短期的、中期的）実装案を提示した（図 6）。

² 医師が目視による検査所見の確認、判定と解釈を行うことで、その検査結果の信頼性が確保されるものを指す。

図6. LDTs の性能、品質、及び安全性を担保する基準の段階的実装(案)



c) 海外における LDTs の管理規制

本報告書で提案した LDTs 実施基準 (案) は、前述のごとく、体外診断用医薬品製造販売に求められる法的要求事項 (薬機法) に照らし合わせ、検査のリスク分類、性能評価、品質マネジメント (製造管理、安全管理、品質管理、リスクマネジメント) に基づく。海外における LDTs の規制に関しては、ほぼ同様の仕組みとして、欧州を中心に、IVD に関する法的要求事項が LDTs に求められている。すなわち、欧州連合での欧州体外診断用医療機器規則 (In Vitro Diagnostic Medical Device Regulation: IVDR)、英国での欧州 IVDR を参考とした独自制度あるいはカナダの制度において、IVD に関する要求事項 (規制当局の監視、安全性・性能評価、不具合報告を含む) が自家調製試薬 in-house IVD/LDTs のルールに概ね反映されている。また、LDTs の管理をリスクベースで見直す動きがあり、高リスク検査にはより厳格な評価・登録等、日本の IVD 管理の枠組み (製品承認+品質・リスクマネジメント) に近づく動きがある。組織の責任体制としては、検査室の ISO 15189 認定が義務化されている。一方、米国での検体検査は、臨床検査室改善法 Clinical Laboratory Improvement Amendments: CLIA のもとで厳格な管理基準 (組織的、人的、技術的) による臨床検査室の品質マネジメントを主体とし、LDTs の管理に関して米国食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Administration: FDA) による市販品レベルの事前承認的な規制は 2025 年時点において導入されていない。詳細は課題 2 「諸外国における LDTs 活用のルールとその運用体制についての調査 (担当: 田澤裕光)」の報告書を参照されたい。

d) 我が国の現状を踏まえた LDTs の品質・精度の確保における要件

我が国の現状を踏まえた LDTs の品質・精度の確保における要件の実装案 (短期的・中期的) を表 7 に示した。

必要な枠組みとして、検査部門の責任者・精度確保に係る責任者・要員の研修には、リスクマネジメント研修、性能評価・精度管理の研修 (学会等が主催する研修)、当該検査の知識・技術研修 (各検査室での研修プログラムに基づく研修) が挙げられる。

標準作業書には検査導入時の測定性能評価 (妥当性確認・検証) とそれに基づき構築した内部精度管理について記載が必要である。安全で安心な患者診療の遂行には、LDTs の信頼性の指標として、

測定性能評価に関する性能文書の公開は、IVD に求められている添付文書の記載事項と同様に重要で、技術難度に応じて、LDTs（簡易）は勸奨、LDTs（標準）と LDTs（高度）は義務として求めることが妥当と考えられた。性能文書の記載事項としては、IVD の添付文書において公開が求められる内容（性能等）に準拠し、また厚生労働省医政局通知「医療法等の一部を改正する法律の一部の施行に伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令の施行について」（平成 30 年 8 月 10 日）に明示された測定標準作業書の記載事項に基づき、下記の項目が挙げられる。

- ・ 臨床的意義（検査の目的・対象、LDTs としての必要性、臨床的性能（該当の場合）等）
- ・ 測定方法および測定原理および測定方法
- ・ 性能（精確度、精密度、分析感度、分析特異性、検査の変動要因（干渉等）等）
- ・ 測定結果の判定法（判定基準、検査の限界等）
- ・ 臨床的意義（検査の目的・対象、LDTs としての必要性、臨床的性能（該当の場合）等）
- ・ 参考文献（該当の場合）

また、LDTs の基本要件適合性（組織としてのリスクマネジメント、検査としての安全性、安定性）について標準作業書に可能な限り記載が望まれる。

管理的要件として、LDTs(標準)においては ISO 15189 による現行の第三者認定が求められる。LDTs(高度)の検査自体については、本来は IVD クラス II/III 相当の IVD 製品と同様に、LDTs の基本要件適合性に関する評価として、第三者認証(組織の責任体制としてリスクマネジメントを含む)あるいは厚生労働省承認の検討が必要である。リスクマネジメントの適合性評価は、規定の要求事項に適合することを示す。すなわち、規定の要求事項等に従ってリスクマネジメントが計画・実施されていることを示す。規定規格には、JIS Q 15189 に参照されている ISO 22367（あるいは ISO 31000 「リスクマネジメント－指針」）等がある。例えば、マルチプレックス検出対象のシーケンス解析（NGS）等、高度技術 3 項目（LDTs を除く）の内 1 項目以上の高度 LDTs において、ISO 15189 に ISO 22367 を付加した認定基準による第三者認定プログラムの導入が必要である。しかしながら、LDTs の第三者認証のスキームや ISO 22367 を付加した ISO 15189 に基づく検査室の第三者認定プログラムは我が国に構築されておらず、その構築と浸透に時間を要する。人的要件においても、技術の進歩に呼応した ISO 22367 に準拠したリスクマネジメントの教育に時間を要する。我が国の現状に鑑み、リスクマネジメントについては、過渡的措置として、規定規格の自己適合性評価（内部監査等による）と公表を要件として認めることが妥当とした。

表 7. 環境・体制整備の現状を踏まえた LDTs の品質確保に求められる要件(案)

分類	IVD		LDTs（簡易）	LDTs（標準）	LDTs（高度）
精度の確保に係る責任者・精度管理責任者の配置	義務		義務	義務	義務
検査部門の責任者・精度確保に関わる責任者・要員の研修	衛生検査所	義務（内容の規定なし）	リスクマネジメントに関する研修（ISO 22367 に準じた） JIS Q 15189 参	リスクマネジメントに関する研修（ISO 22367 に準じた）	リスクマネジメントに関する研修（ISO 22367 に準じた）
	医療機関	努力義務（遺伝子関連・			

		染色体検査では義務、内容の規定なし)	照		
測定標準作業書	性能評価における検証について標準作業書に記載 (妥当性確認に関する性能文献：企業側の義務)		性能評価における妥当性確認・検証について標準作業書に記載 性能文書の公開は勸奨	性能評価における妥当性確認・検証について標準作業書に記載 性能文書の公開は義務	性能評価における妥当性確認・検証について標準作業書への記載 性能文書の公開は義務
内部精度管理	衛生検査所	義務(統計学的精度管理が必須)	義務(統計学的精度管理が必須)	義務(統計学的精度管理が必須)	義務(統計学的精度管理が必須)
	医療機関	努力義務(遺伝子関連・染色体検査では義務、管理手法の規定なし)	義務(統計学的精度管理を必須としない)	義務(統計学的精度管理が必須)	義務(統計学的精度管理が必須)
外部精度管理調査の受検	衛生検査所	義務	義務	義務	義務
	医療機関	努力義務	義務	義務	義務
第三者認定	勸奨(ただし、臨床研究中核病院、がんゲノム医療中核拠点病院/拠点病院では義務)		対象外	ISO 15189 ¹	ISO 15189による第三者認定に加えて、リスクマネジメントに関して、過渡的措置として、JIS Q 15189 ² 、ISO 22367の参照に基づくリスクマネジメントの自己適合性評価(自己認証)と公表

¹第三者認定には、ISO 15189の他にCAP認定が含まれる。

²JIS Q 15189参照による要件としては、以下が挙げられる。

- 1) 要員における登録分野の専門資格取得
- 2) 適切な要員研修の実施（知識、技能）
- 3) 標準作業書記載における検体不良の回避の方法と周知
- 4) 標準作業書記載における検査導入時の測定性能評価（妥当性確認、検証）
- 5) 標準作業書記載における検査導入時の測定性能評価に基づき構築した内部精度管理
- 6) キャリブレーションと計量トレーサビリティ
- 7) 結果レビューと報告書レビュー
- 8) 品質マネジメント
- 9) リスクマネジメント
- 10) 検査室の安全
- 11) バイオリスク・マネジメント
- 12) 緊急時対応計画

D. 結論

本調査研究では、技術の進歩と利用展開に呼応した LDTs の品質を確保する基準について明確化を図るため、衛生検査所の適切な登録基準における LDTs 運用の実態調査に基づく課題整理、検体検査の品質・精度の確保に係る医療法等の改正を踏まえた LDTs を実施する場合の基準に関する課題整理、LDTs を実施する臨床検査室の管理的要件・人的要件の検討を行なった。これら管理的・人的要件は、品質マネジメント、リスクマネジメントといったプロセス要件を踏まえて設定した。LDTs 検査品目の信頼性・安全性の確保のため、IVD リスク分類に基づく、届出・報告要件案を検討した。これら要件案を踏まえて、保険診療における LDTs の性能、品質及び安全性を担保する基準案の段階的（短期的、中期的）実装案を提示した。本報告案にまとめた検査室、個別検査や要員の評価を適切に行うことができる学会・職能団体、外部精度管理調査や技術研修・リスクマネジメント研修を実施できる J-GENE 等の第三者組織・機関の整備が急務である。また、早期に JAB（日本適合性認定協会）による ISO 22367 さらには ISO 5649 を参照した認定体制の構築が必要である。本報告書の内容は、LDTs の臨床実装において、技術の進歩に伴う良質な臨床検査と安全な患者診療の遂行のため、適切な運用基準の具体化と必要な指針の策定に向けて参考資料として活用されるよう期待される。

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし