

LDTs の臨床実装に向けた検体検査の精度の確保に関するガイダンス

2025 年 12 月 25 日
厚生労働行政推進調査事業費補助金
「LDT の臨床実装に向けた研究」研究班

【はじめに】

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。我が国の保険診療において検体検査は、その品質・性能の確保のため、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(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) を使用することが原則である。一方、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、Laboratory Developed Tests: LDTs の使用が認められている¹。

しかしながら、LDTs の臨床実装においては、環境・体制整備を含め解決すべき課題が多い。本ガイダンスでは LDTs の臨床実装について、速やかなアクセスを必要とする患者診療のため、その現状を整理し、信頼性と安全性を最低限確保する要件のうち、遺伝子関連・染色体検査をはじめとする検体検査の精度の確保について述べる。

注)本ガイダンスは、「LDT の臨床実装に向けた研究」の中間時点での研究成果に基づくものであり、臨床的妥当性等を含めた今後の LDTs のあるべき姿に必要な体制整備に関する研究方法や結果の詳細については、「LDT の臨床実装に向けた研究」中間報告書(付帯資料1)および分担研究者(宮地勇人)による報告書(付帯資料2「3. LDTs 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」)を参照されたい。

¹ 難病の遺伝学的検査、造血器腫瘍核酸増幅同定検査など

【背景】

＜LDTs の定義＞

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」)。

本ガイドラインにおいて 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など)である場合とし、従前から薬事審査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、細菌培養用の培地など)を用いた検体検査については除外する。

＜LDTs の必要性＞

診断や治療方針の決定(治療薬の選択、副作用予測、効果判定)に検体検査が必要とされているにも関わらず、IVD を市場へ業として製造販売することに困難をきたす例が以下のごとく挙げられる。これらの必要性が高い検体検査にアクセスできないことで不利益を被る患者がいることから、LDTs の臨床実装が求められている。

1. 経済的要因:一部の希少疾患・難病の診断のように開発コストに見合う市場規模が想定されない場合等
2. 技術的要因: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など)から IVD や検査装置の製造が困難な場合等
3. 開発段階的要因:分子標的薬の開発実装のための評価または利用に必要なコンパニオン診断薬が開発段階にあり、薬事申請・承認に至っていない状況でその治療を必要とする患者が存在する場合等²
4. 需給要因:新興感染症の流行や原材料の供給不足等において IVD 供給が需要に追いつかず、研究用試薬の利用に依存せざるを得ない場合等

² 医薬品の開発段階においては、特定の遺伝子変異を有する患者に対する治療薬の臨床試験を行う際に、その遺伝子変異を診断するためのコンパニオン診断薬が薬事申請・承認に至っていない場合がある。また、特定の遺伝子変異を有する患者に有効な治療薬が保険適用になっていない段階において、先進医療や患者申出療養制度等で治療選択のためのコンパニオン診断薬がない場合がある。

＜LDTs が臨床的使用を許容される条件※＞ ※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 が存在しないまたは入手できない
- ・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つの要因など)
- ・検査の精度が保証されている

【検査の品質保証】

＜LDTs と IVD の品質確認プロセス及び管理体制等の違い＞

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等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製品の品質・性能等の審査等³、③製品の製造・品質管理体制(QMS)の基準⁴への適合性にかかる調査である。一方、LDTs には法的根拠に基づく管理・規制体制が存在しないため、LDTs の運用に関して、IVD と同等の精度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製造・品質管理体制、LDTs の品質・性能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1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1. IVD と LDTs の品質確認プロセス及び管理体制等の要件に係る違い

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	企業の責任が薬機法の業許可要件により明確化
検査試薬・装置要件	製品の品質・性能	検査室の自己担保
	製造・品質管理体制の適正性	基準や監視体制がない

³ IVD クラス III・IV の製品については医薬品医療機器総合機構 (PMDA) による承認審査、クラス II の製品については薬機法の登録認証機関による認証審査、クラス I の製品については製造販売業者による自己適合確認の届出が行われる。

⁴ 「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」

＜LDTs における精度確保の重要性＞

IVDにおいては、製造・品質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、製造・品質管理体制等の規定による担保がないことから、検査結果の再現性や数値としての確からしさ等を担保するために、LDTs を実施する検査機関において、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。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などは、治療選択など医学的判断を大きく左右するため、IVD クラスⅢ⁵に相当する。つまり、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 と同程度となるように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。

【提言】

＜LDTs を実施する際に満たすべき要件の枠組み＞

➤ 精度の確保に係る責任者の配置

- ・精度の確保に係る責任者として、業務経験を有する医師/臨床検査技師の配置
- ・遺伝子関連・染色体検査においては専門知識、経験を有する他の職種の配置も可とする。

➤ 検査部門の責任者・精度確保に係る責任者・要員の研修

研修内容は「性能評価」、「精度管理」、「リスクマネジメント」に関する研修(ISO 22367「臨床検査室へのリスクマネジメントの適用」に準じたものが望ましい)。IVD で担保されている品質などが LDTs にはないため、基準を引き上げる必要がある。

- ・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
- ・リスクマネジメント研修:学会等が主催する研修

➤ 測定標準作業書

測定標準作業書には、検査導入時の測定性能評価(妥当性確認・検証)について記載すること。

- ・LDTs の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

⁵ 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もの。

いて標準作業書に可能な限り記載する必要がある

・測定性能評価に関する性能文書⁶については公開する必要がある

➤ **内部精度管理**

検査内容に応じた適切な統計学的内部精度管理の定期的実施

統計学的精度管理台帳の作成

➤ **外部精度管理調査の受検**

大規模サーベイの代替法として以下のような方法がある。

推奨度 B:クロスチェック(検査施設間での盲試料の交換)

直交法(異なる方法(検査室)での比較)

推奨度 C:盲試料の反復検査、認証標準物質、過去に検査した試料の測定

➤ **第三者認定**

第三者認定は、LDTs の品質確認プロセス及び管理体制等の基本となる要件を満たす基準として、組織要件(責任体制)である開発・製造主体の責任についての信頼性を客観的に評価するために必要である。

・品質確認プロセス及び管理体制等の信頼性の客観的な評価は、ISO 15189 認定、CAP 認定を想定している。

・リスクマネジメントに関しては、ISO 15189 と ISO 22367 参照による自己適合性評価(自己認証)とその公表が想定される。

<LDTs に求められる要件>

LDTs には、高度技術を用いる技術難度の高い検査も含まれる。これらについてはリスクマネジメントや検査試薬・装置要件である製品の品質・性能、製造・品質管理体制の適正性においての信頼性の客観的な評価の観点から追加の要件が必要である。

現状における LDTs と IVD のギャップを埋めるために必要となる要求事項(表2)をまとめた。

⁶ 性能文書は、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、また医療法等の一部改正における厚生労働省医政局通知(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、

・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

・性能(正確性、精度、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)

・参考文献(該当の場合)

について、当該診療を行う医療機関のウェブサイトに公開すること。

ただし、LDTs のうち、以下の簡易なものについては、一部の要求事項は努力義務・勧奨として差し支えないものと考える。

➤ LDTs (簡易なもの)

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)⁷、全自動化システムなど

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、ミネラル類など

⁷ 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。

表2 技術難度に応じて LDTs に求められる要件

	IVD	LDTs(簡易)	LDTs
精度の確保に 係る責任者の 配置	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 医療 機関	義務(内容の規定 なし) 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)	義務(性能評価、精度管理 に関する研修、リスクマネジ メントに関する研修) 義務(性能評価、精度管理に 関する研修、リスクマネジメントに 関する研修)
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 書:企業側の義務)	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) ※性能文書の公開は勧奨 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) ※性能文書の公開も義務
内部精度管理	衛生検 査所 医療 機関	義務(統計学的精 度管理が必須) 努力義務(遺伝子 関連・染色体検査 では義務。管理手 法に関する規定な し)	義務(統計学的精度管理が 必須) 義務(統計学的精度管理を 必須としない)
外部精度管理 調査の受検	衛生 検査所 医療 機関	義務 努力義務	義務 義務
第三者認定	勧奨(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)		努力義務 義務(ISO 15189 等の第三者 認定及びリスクマネジメント)

ISO 15189:「臨床検査室－品質と能力に関する要求事項」

【今後必要な検討事項と環境・体制整備】

今回研究班が示したのは、LDTs を臨床的に使用するうえで、最低限満たすべき要件である。各分野の個別の検査については、今後各分野において個別の疾患や技術等を踏まえて検討が必要である。ガイダンスにまとめた検査室の評価を行う事が出来る学会・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 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。

【付帯資料】

1. 「LDT の臨床実装に向けた研究」中間報告書
2. 「3. LDTs 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」
報告書(分担研究者:宮地勇人)