

我が国における Laboratory Developed Test (LDT) の枠組みと 臨床実装における課題に関する考察

～ Executive Summary ～

- 希少疾患などの事業性を確保しにくい領域、あるいは NGS 等先進的な技術を用いた高度かつ複雑な検査領域等では、診断薬企業が診断薬の開発に取り組むことは困難であり、医療機関や医師が自施設の患者のために研究用検査として検査を開発することが主流となっている。
- このように開発された検査を実臨床で使用するために、先進医療制度などが活用されているが、薬機法の承認を得ずに保険診療で使用される場合には、必ずしもその性能、品質、及び安全性を担保する仕組みが十分であるとは言えない状況にある。
- 欧米諸国では、名称や定義の差異はあれ、このような検査を活用するためのルール作りが進められている。
 - 米国では、臨床検査室は CLIA 認証の取得が求められる。それに加え、クラス II/III 相当の LDT が出てきたこと、FDA が承認・認可したコンパニオン診断薬と使用目的が同じ LDT が存在すること、他地域から検体を受託する施設が出てきたこと等から、FDA が LDT の規制強化に乗り出している
 - EU 域内では、臨床検査室は ISO 15189 認定が必須である。原則として、医療機関は、市販されている同等の医療機器によって解決されない特定のニーズに対して非産業規模で対処する場合には、施設内で医療機器を製造・改良し、使用することができるとされていることから、同等の IVD がないことを正当化できた場合には、LDT を臨床で使うことができる
 - オーストラリアでも、臨床検査室は ISO 15189 認定が必須である。EU 圏域と異なり、豪州では LDT の使用を正当化する必要はないが、通常の医薬品や IVD と同様に In-house IVD として規制当局に登録しなければならない
- こうした諸外国の状況と比べると、LDT や in-house test と称されるような検査の活用について、我が国の制度設計は遅れていると言わざるを得ない。
- 本提言では「検査の結果が臨床診断の支援または臨床管理に関する意思決定に使用されることが意図されている単一の検査室または検査ネットワーク内で、検体の検査を実施するために、設計、開発、製造（または変更）され、使用される検査」を LDT と定義している。
- 性能、品質、及び安全性を担保しつつ、LDT の活用を推進していくためには、先行している諸外国の長所・短所を整理した上で、関係者の理解を深めつつ、我が国の医療保険制度や診療報酬制度に合った枠組みや適用範囲の検証が必要である。

我が国における Laboratory Developed Test（LDT）の枠組みと
臨床実装における課題に関する考察

令和 6 年 3 月 22 日

一般社団法人 日本臨床検査振興協議会
LDT に関するワーキンググループ

LDT に関するワーキンググループメンバー

リーダー	登 勉	(日本臨床検査振興協議会; 小山田記念温泉病院)
	繁田 勝美	(日本臨床検査薬協会)
	滝野 寿	(日本臨床衛生検査技師会)
	武知 秀幸	(日本臨床検査薬協会; アボットジャパン(同))
	田所 健一	(日本衛生検査所協会; (株)ビー・エム・エル)
	堤 正好	(日本衛生検査所協会)
	山口 敏和	(日本衛生検査所協会; (株)ビー・エム・エル)
	前川 真人	(日本臨床検査医学会; 浜松医科大学医学部臨床検査医学)
	松下 一之	(日本臨床検査専門医会; 千葉大学医学部附属病院検査部)
	宮地 勇人	(日本臨床検査専門医会; 新渡戸文化短期大学臨床検査学科)
オブザーバー	柳原 克紀	(日本臨床検査医学会; 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学)
アドバイザー	佐々木 毅	(日本病理学会; 東京大学大学院医学系研究科次世代病病情報連携学講座)
	畑中 豊	(日本病理学会; 北海道大学ゲノム・コンパニオン診断研究部門)
事務局	村上 正巳	(日本臨床検査振興協議会理事長; 群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学)
	田村 圭	(日本臨床検査薬協会; アボットジャパン(同))
	西田 美和	(日本臨床検査薬協会; ロシュ・ダイアグノスティックス(株))

はじめに

近年の科学技術の進歩はめざましく、医療分野においても先進技術は診断から治療まで広範囲に応用されている。特に、ヒトゲノム計画の進展とともに開発・活用されたゲノム解析技術は、疾患の病因を遺伝子のレベルで解明することに寄与してきた。このような技術革新の成果は、分子標的薬、コンパニオン診断検査、遺伝子治療などの臨床応用を可能とし、今後益々ゲノム医療の実用化推進が期待される。

しかしながら、これら先進医療技術の保険適用には、様々な課題がある。令和4年度医科診療報酬点数表 第3部 検査 通則2には「検査に当たって施用される薬剤（検査用試薬を含む。）は、原則として医薬品として承認されたものであることを要する。」（令和4年3月4日 保医発第0304第1号 別添1）¹⁾となっているが、D006-4 遺伝学的検査の中には薬事承認のないまま保険償還がされている例がある。医科診療報酬点数表 第3部 検査 通則2の内容は、過去の診療報酬改定においても変更なく現在まで踏襲されていることを考えると、診療報酬改定の度にD006-4に難病・希少疾患の病名が追加され、薬事承認のない検査が保険償還される体系になっていることへの対応が必要と考える。同じ趣旨の要望書は日本癌学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会の理事長名で2017年11月7日に厚生労働省保険局長と保険局医療課長宛に提出されている²⁾。同要望書では医科診療報酬表 第13部 病理診断 N002「免疫染色（免疫抗体法）病理組織標本作製」で使用される抗体検査は、薬事承認がされていない研究用試薬である抗体による検査であることも指摘されており、このような未承認体外診断薬をLDTと表現している。

疾患の診断や治療選択およびモニタリングに不可欠である臨床検査は医療の根幹をなしており、遺伝子関連検査をはじめ臨床検査の品質・精度の確保は極めて重要である。2017年6月14日、「医療法等の一部改正する法律（平成29年法律第57号）」が公布され、厚生労働省医政局長通知では改正の趣旨の一つとして、検体検査の精度管理が示された³⁾。それに関連する具体的な改正の内容は、1) 病院、診療所又は助産所における検体検査の精度の確保に係る基準、2) 業務委託における検体検査の精度の確保に係る基準、3) 検体検査の分類の見直し、4) 衛生検査所における検体検査の精度の確保に係る基準であり⁴⁾、法律の改正前後には遺伝子関連検査を含む検体検査の精度確保に関する厚生労働科学研究費補助金による研究が実施され、報告書が公表された^{5) 6)}。これらの報告書にもLDTに関する記述があるが、精度管理という視点でのものであった。令和4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）総括研究報告書「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⁷⁾では、第三者認定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、シーケンシング、システムの一部が研究用試薬・自家調整試薬（laboratory-developed test）の何れかとするものが「遺伝子関連・染色体検査」に関する制度案として提案されている。LDTに関して幅広く検討されたのは、平成30年から令和2年にかけて実施された厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究⁸⁾においてである。その総合研究報告書では、in vitro diagnostics・medical device (IVD・MD)とLDTを比較しているが、IVD・MDの根拠法は医薬品、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（薬機法）とし、LDTの根拠法は医療法としている。

LDTの捉え方・考え方に関しては、医療関係者の間でも定まっていないと言える。我が国の国民皆保険制度の下で先進的検査を臨床実装していくためには、LDTに関する議論を避けては通れないと考える。前述の先行研究を踏まえ、(一社)日本臨床検査振興協議会(Japanese Promotion Council for Laboratory Testing、JPCLT)はLDTに関するワーキンググループを設置し、「我が国におけるLDTの枠組みと臨床実装における課題」に取り組むことにした。

I 諸外国における LDT の取扱いについて

Global Harmonization Task Force (GHTF、医療機器規制国際整合化会議)によって体外診断用医療機器 (IVDMD) は「独立または組み合わせによる使用にかかわらず、単に、あるいは主として診断、モニタリング、または適合性の目的で情報を提供するために人体由来の検体の検査を行うことを製造業者によって意図された医療機器を意味する。」と定義され、「試薬、キャリブレーション、管理試料、検体容器、ソフトウェア、および関連する機器または装置またはその他の物品が含まれ、たとえば、診断、診断の補助、スクリーニング、モニタリング、素因、予後、予測、生理学的状態の決定などの検査目的で使用される。」と説明されている⁹⁾。

しかしながら、LDT (in-house tests や home brew tests とともに称される) に関する国際的に統一された定義は存在しない。現在、ISO/DIS 5649 (Medical Laboratories – Concepts and Specifications for the design, development, implementation, and use of laboratory-developed tests)が ISO/TC212 によって開発段階にある¹⁰⁾。

米国では、FDA によって LDT と表現され、EU やオーストラリアではそれぞれ in-house device [European Regulation (EU) 2017/746 on in vitro diagnostic medical devices (IVDR)]¹¹⁾ や in-house IVD [Therapeutic Goods (Medical Devices) Regulations 2002]¹²⁾ と規則や法律に記載されている。表 1 にまとめたが、「単一の臨床検査室で設計・製造・使用される体外診断検査」で「他の臨床検査室には譲渡・販売しないこと」が LDT に共通した要件と考えられるが、LDT の考え方には微妙な違いがあることも窺える。臨床検査室は、米国では高度に複雑な検査に適合した CLIA 認証の取得が求められ、EU とオーストラリアでは ISO 15189 認定が必須である。

各種文書における LDT の説明について、表 2 にまとめた。ISO 21474-1:2020¹³⁾、CLSI 文書¹⁴⁾、及び ISO/DIS 5649¹⁰⁾ のそれぞれで統一された表現になっていないし、ISO/DIS 5649 では文書中の記載箇所によって表現が異なっている。

これらのことから、現時点では国際的に統一された LDT の定義はないと言わざるを得ない。

本 WG では、ISO/DIS 5649 3.25 laboratory-developed test, LDT, laboratory-developed examination, in-house IVD, laboratory designed or developed method に示された「a test which is designed, developed, manufactured (or modified) and used within a single laboratory or laboratory network to carry out testing on samples, where the results are intended to assist in clinical diagnosis or be used in making decisions concerning clinical management (検査の結果が臨床診断の支援または臨床管理に関する意思決定に使用されることが意図されている単一の検査室または検査ネットワーク内で、検体の検査を実施するために、設計、開発、製造 (または変更) され、使用される検査)」を LDT の定義とした (ただし、ISO/DIS 5649 が確定文書となった時点で、修正の可能性はある)。

さて、LDT の臨床応用が最も進んでいる米国では、2010 年 7 月 19~20 日に FDA が LDT 監視に関する Public Workshop を開催した¹⁵⁾。その後、2014 年 10 月には Draft Guidance を発出し、リスクに基づく LDT 規制の枠組みを提示した¹⁶⁾。意見公募でのコメント等をまとめて 2017 年 1 月には Discussion paper on Laboratory Developed Tests (LDTs)¹⁷⁾ を公表したが、最終ガイダンスは発出されなかった。FDA による LDT 規制強化に関しては賛否があり、現在も決着していない。FDA の主張は以下のようなものである。LDT は 1976 年制定の Medical Device Amendments of 1976 (医療機器改正法、MDA)¹⁸⁾ で規定される medical device (IVD を含む) に該当するが、米国における臨床現場での臨床検査の利用状況を考慮して (比較的単純な病理検査や希少疾患の診断のための検査で、同じ医療施設の医師や病理医・検査医によって利用されて

いた)、FDA は執行裁量 (enforcement discretion, ED; 規制権限不行使) という方針で対応してきた。しかしながら、近年の LDT が IVD のクラスII (中リスク) やクラスIII (高リスク) に相当する検査であること、FDA が承認・認可したコンパニオン診断薬と使用目的が同じ LDT が存在すること、LDT を開発した CLIA 認証臨床検査室が他の地域 (場合によっては国外) から検体を受託していること等の理由で、LDT 規制を強化するよう方針転換した。一方、FDA には LDT を規制する法的根拠が明確でない、LDT は既に CLIA に基づいて CMS による規制を受けている等、FDA による規制強化に反対する意見も根強い。

EU 域内の IVD 規制は、従来の IVD Directive (IVDD、IVD 指令) から IVD Regulation (IVDR、IVD 規則) に移行された。IVDD には in-house test (あるいは LDT) に関する記述はなく、その取扱いに関しては加盟国の国内法に委ねられていたが、IVDR では In-house testing、LDT に IVDR が適用されることになった (表 3)。表 4 にインハウス医療機器の例を示したが、CE マークのない装置、試薬などを体外診断用に用いる場合、CE マーク IVD 製品の適応外使用の場合、研究室用や実験室用と表示されている非 CE マーク製品を体外診断用に用いる場合、そして、CE マークおよび非 CE マークの機器から独立したシステムを組み立てて体外診断用に用いる場合である。

オーストラリアでは、Therapeutic Goods Administration (TGA、医療品局) が医薬品や IVD を含む医療機器の規制を所管している。関連する法律等としては、Therapeutic Goods Act 1989、Therapeutic Goods Regulations 1990、そして Therapeutic Goods (Medical Devices) Regulations 2002¹²⁾ がある。また、医療品の登録制度が整備されており (Australian Register of Therapeutic Goods, ARTG)、TGA が管理している。TGA は LDT を In-house IVD として認識しており、「In-house IVD は検査室 (あるいは検査室ネットワーク) 内で、患者検体を検査するために開発 (または変更) された病理検査で、その結果は臨床診断の支援、あるいは臨床管理に関する決定の際に利用される」と定義している。Therapeutic Goods (Medical Devices) Regulations 2002 によると、検査室が開発する LDT は、①第一原理、すなわち基礎から開発された LDT、②RUO、IUO あるいは analyte specific reagent (ASR) を含む公開情報源から開発または変更された LDT、③市販の IVD を改良して開発された LDT の三つである。2004 年には National Pathology Accreditation Advisory Council (NPAAC) が「Requirements for the development and use of in-house in vitro diagnostic medical devices (IVDs)」(NPAAC Standard) を発行し、2018 年の第 4 版が最新のものである¹⁹⁾。これには、In-house IVD の定義が表 5 のようにまとめられている。

II 我が国において LDT に関する議論が求められる背景

我が国でも、臨床検査を取り巻く状況は他国とそう変わるものではない。薬事承認されていない検査薬を用いた臨床検査は徐々に増えており、FDA が規則改正に乗り出した理由でもある、①クラス II/III に相当する検査、②コンパニオン診断薬と使用目的が同じ検査、そして、③他施設・他地域から受託して実施する検査の普及は、日本にも概ね当てはまるようである。前述の難病における遺伝学的検査は、年間 1 万 5 千回以上算定されており (NDB オープンデータ)、薬事承認を前提としない全ゲノム検査の保険適用に関する検討も進められている (厚生科学審議会科学技術部会 全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会)。

このように、実臨床における LDT の利活用は他国と同様に進んでいる一方、LDT の枠組みや臨床実装

における課題については、他国と比べて議論が遅れているようである。前述のとおり、欧米では、LDT の実施に関して一定のルールが設けられているが、我が国では、薬機法の承認を得ていない検査の実施について、その性能や品質、安全性を担保する明確なルールは今のところ存在しない。医療保険制度上は、留意事項の通則において「検査に当たって施用される薬剤は、原則として医薬品として承認されたものであることを要する」とされているが、実際には、臨床上の需要を踏まえて non-IVD も柔軟に保険償還されている。この他、臨床検査技師等に関する法律（臨検法）・医療法により、検査の分類に応じた施設基準は設けられているが、必ずしも non-IVD を含む LDT が実施されることを前提とした制度設計とはなっていない。

臨床上、他国と同様の懸念に直面しているにも関わらず、行政上の対応が遅れている状況を放置すべきではなく、先行している諸外国の長所・短所を整理した上で、我が国の制度に適した対応を検討する必要がある。

III LDT 規制の枠組み

EU、米国、そしてオーストラリアにおける LDT 規制の枠組みについて、9 つの要件を比較して示した（表 6）²⁰⁾。大きな違いを黄色でハイライトしたが、LDT の登録に関してはオーストラリアのみが義務化している。一方、LDT 使用を正当化する根拠を求めるのは EU のみである。このような取扱いの違いは、LDT と IVD の関連性をどう捉えるかに起因していると考えられる。

EU では、IVDR-Recital 29 において、In-house-privilege（インハウス特権）が次のように説明されている¹¹⁾。「医療機関は施設内で医療機器を製造し、改良し、そして使用することにより、市販されている同等の医療機器によって解決されない、対象患者グループの特定のニーズに非産業規模で対処することができ。その意味では、IVDR の目的は満たされているので、特定の規則を適用しないようにすることは適切である。IVDR の附属書 I に定められた一般的な安全性および性能要件を満たすことを除いて、一般に規制のすべての義務から免除されることになるが、インハウス特権を得るためには IVDR の第 5 条（5）に記載された条件が満たされなければならない。」そして、2023 年 1 月には Medical Device Coordination Group がガイダンス（MDCG 2023-1）を発行し²¹⁾、表 7 に示すような要件としてまとめた。

表 7 の（d）と（e）に関係して、LDT 使用が正当であることを示すためには図 1 に示す「同等である IVD」の検索フローチャートが参考になるが^{20), 22)}、「同等である」ことの指標は IVDR その他の関連規程にも示されていない。

オーストラリアでは、In-house IVD は表 6 に示す枠組みで規制されているが、より具体的には NPAAC Standard に示された一般要求事項と 10 の特別要求事項に基づいて評価されることになる¹⁹⁾。

おわりに

技術革新は先進医療技術や新規治療法の開発を可能とし、公衆衛生や社会福祉の発展に貢献している。これら先進医療技術・治療は高額であり、医療経済的には負のインパクトを与えることになる。国民皆保険制度の元で医療が提供されている我が国では、技術革新と臨床実装の間に多くの課題が存在する。臨床検査分野に関しては、体外診断用医薬品でない検査試薬を用いる検体検査が保険償還されているが、確立された制度に基づいていない。例えば、対象となる患者数が少ない希少疾患の場合、診断薬企業が診断薬の開発に取り組むことは皆無に近く、医療機関や医師が自施設の患者のために研究用検査として開発することが一般的である。このようにして開発された検査の薬事承認/保険収載へのルートとしては、先進医療制度が用意されている。しかしながら、これらの検査について、その性能や品質、安全性を担保する仕組みがなく、適切な臨床検査として国民に提供されているのか懸念がある。一方、対象になる患者数が限定される希少疾患や臨床現場の要請への迅速な対応(例：新興・再興感染症の診断や新規の違法・脱法薬物の分析など)には、LDT といった新たな仕組みが解決策の候補として期待できるのではないかと考える。新型コロナウイルス感染症の感染拡大初期には、地方衛生研究所や大学などの研究機関において、特定の試薬や機器に依存しない検査法として LDT による検査が行われた実績があり^{23), 24)}、今後の新興・再興感染症に対する備えとして、LDT の臨床実装のための人材や機器の整備が求められている。

本提言では、「a test which is designed, developed, manufactured (or modified) and used within a single laboratory or laboratory network to carry out testing on samples, where the results are intended to assist in clinical diagnosis or be used in making decisions concerning clinical management (検査の結果が臨床診断の支援または臨床管理に関する意思決定に使用されることが意図されている単一の検査室または検査ネットワーク内で、検体の検査を実施するために、設計、開発、製造（または変更）され、使用される検査)」を LDT の定義としたが、実際の運用においては我が国の医療保険制度や診療報酬制度に合った枠組や適用範囲の検証が必要である。

本ワーキンググループにおいては、これらの課題について引き続き議論していくことになるが、性能、品質、並びに安全性が確認された検査を医療に提供するために、関連する分野のステークホルダーによる幅広い議論の契機となることを願うものである。

引用文献

1. 「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について（令和4年3月4日発 保医発0304 第1号）」別添1「医科診療報酬点数表に関する事項」
<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000984041.pdf>
2. 3学会合同ゲノム医療推進タスクフォース 要望書. 日本癌学会理事長、日本癌治療学会理事長、日本臨床腫瘍学会理事長 2017年11月7日
<https://www.jsmo.or.jp/membership/committee/petition/doc/20171107.pdf>
3. 「医療法等の一部を改正する法律」の公布について（平成29年6月24日発 医政発0614 第6号）
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000171625.pdf>
4. 矢富 裕. 医療法等の一部改正に伴う検体検査の品質・精度の確保の規定~我々がなすべきこと~. 臨床検査学教育 11:1-7, 2019.
5. 矢富 裕. 厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）臨床検査における品質・精度の確保に関する研究 平成28年度 総括・分担研究報告書 平成29（2017）年5月
https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2016/161031/201605006A_upload/201605006A0003.pdf
6. 矢富 裕. 厚生労働行政推進調査事業費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）臨床検査における品質・精度の確保に関する研究 平成29年度 総括研究報告書 平成30（2018）年5月
https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2017/173011/201721047A_upload/201721047A0003.pdf
7. 宮地 勇人. 令和4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） 総括研究報告書「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. 2023年5月31日公開.
https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/0-3%E7%B7%8F%E6%8B%AC%E5%A0%B1%E5%91%8A%E6%9B%B8%E3%80%90%E5%AE%AE%E5%9C%B0%E3%80%91.pdf
8. 難波 栄二. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業） 総括研究報告書 難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究. 2021年5月27日公開. https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2019/192051/201911073A_upload/201911073A202005281054054060016.pdf
9. Study Group 1 of the Global Harmonization Task Force: Principles of In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Devices Classification. 2008,2.19.
<https://www.imdrf.org/sites/default/files/docs/ghtf/final/sg1/procedural-docs/ghtf-sg1-n045-2008-principles-ivd-medical-devices-classification-080219.pdf>
10. ISO/DIS 5649 Medical laboratories - Concepts and specifications for the design, development, implementation, and use of laboratory-developed tests. <https://www.iso.org/standard/81506.html>.
11. REGULATION (EU) 2017/746 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU. [EUR-Lex - 02017R0746-20170505 - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](https://eur-lex.europa.eu/lexuris/ui/02017R0746-20170505-EN)
12. [Federal Register of Legislation - Therapeutic Goods \(Medical Devices\) Regulations 2002](#), Australian Government.
13. ISO 21474-1:2020 In vitro diagnostic medical devices Multiplex molecular testing for nucleic acids. Part 1: Terminology and general requirements for nucleic acid quality evaluation.
<https://www.iso.org/standard/70960.html>

14. Clinical and Laboratory Standards Institute. Quality System Regulations for Laboratory Developed Tests: A Practical Guide for the Laboratory.
<https://clsi.org/standards/products/quality-management-systems/documents/qsrltd/>
15. Public Workshop – Oversight of Laboratory Developed Tests, July 19-20, 2010
<https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2010-06-17/pdf/2010-14654.pdf>
16. Draft Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Clinical Laboratories: Framework for Regulatory Oversight of Laboratory Developed Tests (LDTs). October 3, 2014.
<https://www.fda.gov/media/89841/download>
17. Discussion Paper on Laboratory Developed Tests (LDTs) January 13, 2017
<https://www.fda.gov/media/102367/download>
18. The Medical Device Amendments of 1976 with a long title of An Act to amend the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to provide for the safety and effectiveness of medical devices intended for human use, and for other purposes. 94th U.S. Congress (May 28, 1976).
19. National Pathology Accreditation Advisory Council: Requirements for the development and use of in-house in vitro diagnostic medical devices (IVDs) (Fourth Edition 2018). Therapeutic Goods Administration.
20. Folker Spitzenbergerl, Jaimin Patel, Inga Gebuhr, Klaus Kruttwig, Abdulrahim Safi, Christian Meisel: Laboratory-Developed Tests: Design of a Regulatory Strategy in Compliance with the International State-of-the-Art and the Regulation (EU) 2017/746 (EU IVDR [In Vitro Diagnostic Medical Device Regulation]). Ther Innov Regul Sci. (2022) 56:47–64. <https://doi.org/10.1007/s43441-021-00323-7>
21. Medical Device Coordination Group Document MDCG 2023-1: Guidance on the health institution exemption under Article 5(5) of Regulation (EU) 2017/745 and Regulation (EU) 2017/746. January 2023.
22. Pieter Vermeersch, Tobias Van Aelst, Elisabeth M.C. Dequeker: The new IVD Regulation 2017/746: a case study at a large university hospital laboratory in Belgium demonstrates the need for clarification on the degrees of freedom laboratories have to use lab-developed tests to improve patient care. Clin Chem Lab Med Clin Chem Lab Med. 2020 Jul 21;59(1):101-106. doi: 10.1515/cclm-2020-0804. (Figure 3 を改変)
23. 厚生労働省医政局長通知「新型コロナウイルス感染症に係る病原体核酸検査のみを行うために衛生検査所を臨時的に開設する場合の取扱いについて（令和2年3月5日発 医政発 0305 第1号）」
<https://www.mhlw.go.jp/content/000604549.pdf>
24. （一社）日本臨床検査医学会、（一社）日本臨床微生物学会、（一社）日本感染症学会「新型コロナウイルス核酸検査に係わる施設基準ならびに検体搬送・精度管理の方針【提言】（2020年3月16日策定）」 <https://www.jslm.org/committees/COVID-19/20200616.pdf>

表 1. LDT の考え方

Nation/ Agency	Name	Concept
FDA	LDT	an IVD that is intended for clinical use and that is designed, manufactured, and used within a single laboratory that is certified under the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA) and meets the regulatory requirements under CLIA to perform high complexity testing. (In Proposed rule)
		an in vitro diagnostic test that is manufactured by and used within a single laboratory (i.e. a laboratory with a single CLIA certificate). LDTs are also referred to as in-house developed tests or “home brew” tests. (CMS)
EU	In-house device	a device that is manufactured and used only within a health institution established in the EU and that meets all conditions set in Article 5.5 of the IVDR and is used within that same health institution.
		in vitro diagnostic tests manufactured and used within a single organization and not put on the market.
Australia	‘In-house’ IVDs	pathology test* that have been developed (or modified) within a laboratory (or laboratory network) to carry out testing on human samples, where the results are intended to assist in clinical diagnosis or be used in making decisions concerning clinical management.
ISO/DIS 5649	3.25 laboratory-developed test, LDT, laboratory-developed examination, in-house IVD, laboratory designed or developed method	a test or <i>examination</i> (3.17) which is designed, developed, manufactured (or modified) and used within a single laboratory or laboratory network to carry out testing on samples, where the results are intended to assist in clinical diagnosis or be used in making decisions concerning clinical management.

*Pathology tests can include tests done on your: blood, urine, faeces (poo), sputum (phlegm or mucus that you cough up), swabs taken from your nose and throat (such as COVID-19 testing), swabs taken elsewhere, such as your skin, cervix or genitals (for example, cervical screening tests or testing for sexually transmitted infections), and samples obtained from tissues by needle or biopsy.

表 2. 各種文書で LDT はどう説明されているか？

ISO 21474-1:2020 In vitro diagnostic medical devices — Multiplex molecular testing for nucleic acids — Part 1: Terminology and general requirements for nucleic acid quality evaluation	type of in vitro diagnostic devices that are intended for clinical use and are designed, manufactured and used within a single laboratory (3.17 laboratory developed tests LDTs)
CLSI Quality System Regulation for Laboratory-Developed Tests	LDTs are those in vitro diagnostic devices that are intended for clinical use and are designed, manufactured, and used within a single laboratory.
ISO/DIS 5649 Medical laboratories - Concepts and specifications for the design, development, implementation, and use of laboratory-developed tests	LDTs can be defined as tests developed (or modified) and used within a laboratory to carry out testing on specimens, such as blood, body fluids and tissues, and samples derived from human specimens, such as bacterial isolates, where the results are intended to assist in clinical diagnosis or be used in making decisions concerning clinical management. (Introduction)
	an LDT shall be designed, developed, characterized, manufactured, validated (analytically and clinically) and monitored for internal use by medical laboratories. (I Scope)
	a test or examination (3.17) which is designed, developed, manufactured (or modified) and used within a single laboratory or laboratory network to carry out testing on samples, where the results are intended to assist in clinical diagnosis or be used in making decisions concerning clinical management (3.25 laboratory-developed test, LDT, laboratory-developed examination, in-house IVD, laboratory designed or developed method)

表 3. IVDR が適用される製品

IVDR を適用する	
	▪ Near patient testing (POCT)
	▪ Tests, that provide information concerning the predisposition to a medical condition or a disease, for example genetic tests
	▪ Tests that provide information to predict probable treatment response or reactions, for example companion diagnostics
	▪ Medical software
	▪ IVDMD manufactured and used, including measurement and delivery of results, only within a single health institution (“In-house testing”, “LDT”)
IVDR を適用しない	
a)	products for general laboratory use or research-use-only products, unless such products, in view of their characteristics, are specifically intended by their manufacturer to be used for in vitro diagnostic examination;
b)	invasive sampling devices or those which are directly applied to the human body for the purpose of obtaining a specimen;
c)	internationally certified reference materials;
d)	materials used for external quality assessment schemes.

表 4. “In-house” devices – What is it in practice?

✓	Laboratory-Developed Tests with instruments, reagents, controls etc. without CE-marking
✓	Use of CE-marked IVDMD out of the scope and deviating from the instructions of the manufacturers product information, e. g. with regard to the used matrix, volumes, operating procedures, intended purpose of use, dates of expiry (“Off-Label Use”)
✓	Use of non-CE marked “laboratory products” (RUO-products, “For laboratory use only”-products) for in-vitro-diagnostic purposes
✓	Combination of CE-marked devices and non-CE-marked devices to an “independent” system for in- vitro-diagnostic purposes

表 5. In-house IVD と関連する用語の定義（オーストラリア）

Term	Definition
In-house IVD	means an IVD medical device that is: (a) within the confines or scope of an Australian laboratory or Australian laboratory network: (i) developed from first principles; or (ii) developed or modified from a published source; or (iii) developed or modified from any other source; or (iv) used for a purpose, other than the intended purpose assigned by the manufacturer; and (b) not supplied for use outside that laboratory or laboratory network
Modified IVD	means any IVD medical device that is: (a) used for a purpose other than that intended by the original manufacturer; or (b) not used in accordance with the manufacturer's instructions for use or the methodology prescribed (i.e. modifications that could affect the performance of the device and would require validation).
A Multivariate Index Assay (MIA)	means an IVD medical device that: (a) combines the values of multiple variables using an interpretation function to yield a final, patient-specific result (such as a score or an index etc.) that is intended for use in the diagnosis of disease or other conditions, or in the cure, mitigation, treatment or prevention of disease, and (b) provides a result whose derivation is non-transparent and cannot be independently derived or verified by the end user.

表 6. LDT 規制の枠組み —主な特徴についての比較—

(文献 20 の表 9 を改変引用した。)

No	要件	EU	US	Australia
1	品質管理システム	ISO15189 あるいは追加の国家規定	CLIA, 21CFR820	ISO15189, ISO17025 ISO13485(クラス 4 の場合)
2	リスクに基づく分類	クラス A~D	複雑さと高/低レベル・リスクによる	クラス 1~4
3	危機管理システム	Yes	Yes	Yes
4	品質、安全性、性能のための要件に関する評価と記録	Yes	Yes	Yes
5	製品のモニタリングと監視	Yes	Yes	Yes
6	登録	No	No	Yes
7	LDT 使用の正当化	Yes	No	No
8	届出要件	No	Yes	Yes
9	規制監視メカニズム	Yes	Yes	Yes

図 1. LDT(in-house device)使用正当化のための「同等である IVD」の検索フローチャート

(文献 20 の図 3 と文献 21 の図 3 を改変引用した。)

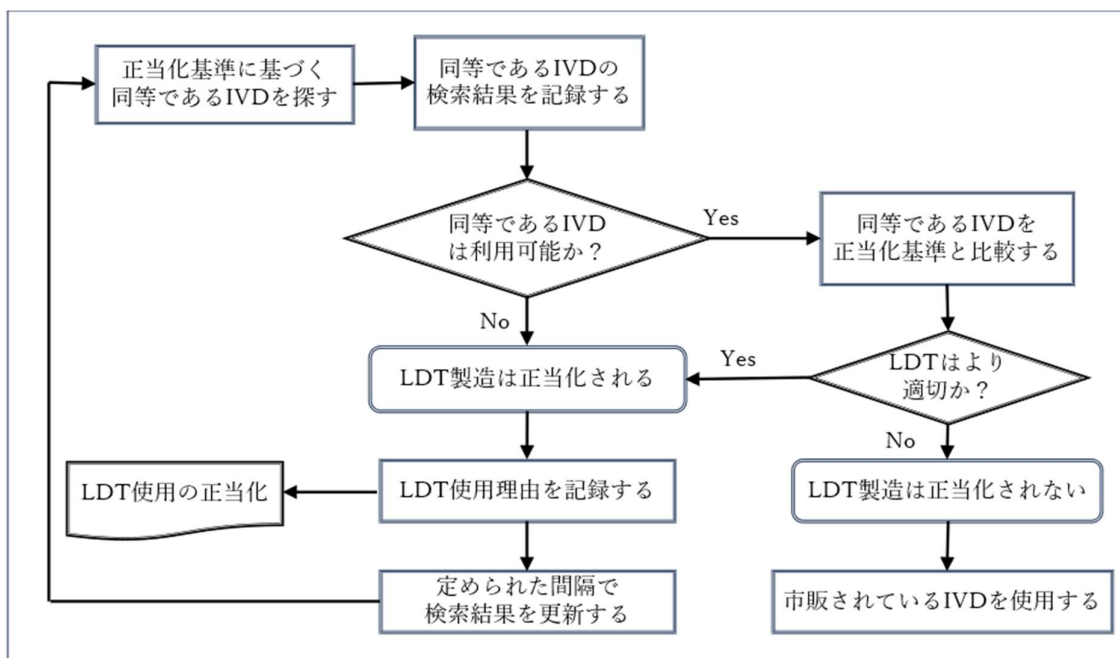


表 7. Conditions for In-house privilege (IVDR Article 5)

5. With the exception of the relevant general safety and performance requirements set out in Annex I, the requirements of this Regulation shall not apply to devices manufactured and used only within health institutions established in the Union, provided that all of the following conditions are met:	
(a)	the devices are not transferred to another legal entity;
(b)	manufacture and use of the devices occur under appropriate quality management systems ;
(c)	the laboratory of the health institution is compliant with standard EN ISO 15189 or where applicable national provisions , including national provisions regarding accreditation;
(d)	the health institution justifies in its documentation that the target patient group's specific needs cannot be met, or cannot be met at the appropriate level of performance by an equivalent device available on the market ;
(e)	the health institution provides information upon request on the use of such devices to its competent authority, which shall include a justification of their manufacturing, modification and use ;
(f)	the health institution draws up a declaration which it shall make publicly available, including: (i) the name and address of the manufacturing health institution, (ii) the details necessary to identify the devices, (iii) a declaration that the devices meet the general safety and performance requirements set out in Annex I to this Regulation and, where applicable, information on which requirements are not fully met with a reasoned justification therefor;
(g)	as regards class D devices in accordance with the rules set out in Annex VIII, the health institution draws up documentation that makes it possible to have an understanding of the manufacturing facility, the manufacturing process, the design and performance data of the devices, including the intended purpose, and that is sufficiently detailed to enable the competent authority to ascertain that the general safety and performance requirements set out in Annex I to this Regulation are met . Member States may apply this provision also to class A, B or C devices in accordance with the rules set out in Annex VIII;
(h)	the health institution takes all necessary measures to ensure that all devices are manufactured in accordance with the documentation referred to in point (g);
(i)	the health institution reviews experience gained from clinical use of the devices and takes all necessary corrective actions .
Member States may require that such health institutions submit to the competent authority any further relevant information about such devices which have been manufactured and used on their territory. Member States shall retain the right to restrict the manufacture and use of any specific type of such devices and shall be permitted access to inspect the activities of the health institutions. This paragraph shall not apply to devices that are manufactured on an industrial scale.	

表 1. LDT の考え方

Nation/ Organization	Name	How it is considered or stated
FDA (USA)	LDT	臨床使用を目的とし、CLIA88 に基づいて認証され、非常に複雑な試験を実施するために CLIA 規制要件を満たしている単一の検査室内で設計、製造、使用される IVD (In Proposed rule)
		単一の検査室(つまり、単一の CLIA 証明書を有する検査室)によって製造され、使用される体外診断テスト。LDT は、施設内開発テストまたは「自家醸造」テストを指す。(CLIA Overview... 2013.10.22)
EU	In-house device “In-house testing”, “LDT”	EU に設立された医療機関内でのみ製造および使用され、IVDR の第 5 条 5 項に定められたすべての条件を満たし、同じ医療機関内で使用される機器。
		体外診断テストは、単一の組織内で製造および使用され、市場には出回っていない。
Australia	‘In-house’ IVDs	施設内 IVD は、ヒト検体を対象とした検査を実施するために検査室(または検査室ネットワーク)内で開発(または変更)された病理検査*であり、その結果が臨床診断の支援や臨床管理に関する意思決定に使用されることを意図している。
ISO/DIS 5649	3.25 laboratory-developed test, LDT, laboratory-developed examination, in-house IVD, laboratory designed or developed method	検体の検査を実施するために、単一の検査室または検査ネットワーク内で設計、開発、製造(または変更)され、使用される検査または試験(3.17)で、その結果が臨床診断の支援または臨床管理に関する意思決定に使用されることを意図している。

*病理検査には、血液、尿、糞便(うんち)、喀痰(咳をした痰や粘液)、鼻や喉から採取した綿棒(COVID-19 検査)、皮膚、子宮頸部、性器などから採取した綿棒(子宮頸部スクリーニング検査や性感染症の検査)、針や生検で組織から採取した検体を用いて行った検査を含む。

表 2. 各種文書で LDT はどう説明されているか？

ISO 21474-1:2020 In vitro diagnostic medical devices — Multiplex molecular testing for nucleic acids — Part 1: Terminology and general requirements for nucleic acid quality evaluation	臨床使用を目的とし、単一の検査室内で設計、製造、使用される体外診断用医療機器の種類 (3.17 laboratory developed tests LDTs)
CLSI Quality System Regulation for Laboratory-Developed Tests	LDT は、臨床使用を目的とし、単一の検査室内で設計、製造、および使用される体外診断用機器である。
ISO/DIS 5649 Medical laboratories - Concepts and specifications for the design, development, implementation, and use of laboratory-developed tests	LDT は、血液、体液、組織などの試料、および細菌分離株などのヒト検体に由来する試料で検査を実施するために、検査室内で開発(または変更)され、使用される検査と定義され、その結果が臨床診断の支援または臨床管理に関する意思決定に使用されることを意図している。 (Introduction)
	LDT は、検査室内部で使用するために臨床検査室によって設計、開発、特性評価、製造、検証(分析的および臨床的)、および監視されるべきである。(I Scope)
	検体の検査を実施するために、単一の検査室または検査ネットワーク内で設計、開発、製造(または変更)され、使用される検査または試験(3.17)で、その結果が臨床診断の支援または臨床管理に関する意思決定に使用されることを意図している。(3.25 laboratory-developed test, LDT, laboratory-developed examination, in-house IVD, laboratory designed or developed method)

表 4. “In-house” devices – What is it in practice?

✓	CE マークのない装置、試薬、コントロールなどを用いる LDT
✓	製造業者の製品取扱説明に従わない CE マーク IVD 医療機器の使用（適応外使用）
✓	非 CE マーク製品（研究用、実験室用製品）の体外診断目的での使用
✓	体外診断用に CE マーク機器と非 CE マーク機器を組み合わせて作製した独立のシステム

表 5. In-house IVD と関連する用語の定義（オーストラリア）

Term	Definition
In-house IVD	以下のような体外診断用医療機器を意味する。 (a)オーストラリアの検査室または検査室ネットワークの制限または範囲内で： (i) 第一原理から開発され；又は (ii)公開情報から開発または変更され；又は (iii)他の情報源から開発または変更され；又は (iv)製造業者による目的以外の目的に使用され； そして (b)その検査室または検査室ネットワークの外で使用するために供給されない。
Modified IVD	以下のような体外診断用医療機器を意味する。 (a)元の製造業者が意図した目的以外の目的で使用され；又は (b)製造元の使用説明書または指示された方法に従って使用されていない(つまり、機器の性能に影響を与える可能性があり、検証が必要な変更)。
A Multivariate Index Assay (MIA)	以下のような体外診断用医療機器を意味する。 (a)解釈機能を使用して複数の変数の値を結合し、疾患もしくは他の状態の診断、または疾患の治癒、緩和、治療もしくは予防における使用を意図した最終的な患者固有の結果(スコアまたは指標など)を算出する、および (b)導出が不透明であり、エンドユーザーが独自に導出または検証できない結果を提供する。

表 7. Conditions for In-house privilege (IVDR Article 5)

5. 附属書 I に定める関連する一般的な安全性及び性能の要件を除き、本規則の要件は、以下の条件をすべて満たすことを条件として、連合内に設立された医療機関内でのみ製造及び使用される機器には適用しないものとする。	
(a)	機器が別の法人に譲渡されることはない。
(b)	機器の製造と使用は、適切な品質管理システムの下で行われる。
(c)	医療機関の検査室は、EN ISO 15189 規格、または該当する場合は、認定に関する規程を含む国内規程に準拠している。
(d)	医療機関は、対象となる患者グループの特定のニーズを満たすことができない、または市場で入手可能な同等の機器では適切なレベルの性能で満たすことができないことを文書で正当化する。
(e)	医療機関は、そのような機器の使用に関する要求に応じて、その製造、変更、および使用の正当性を含む情報を所轄官庁に提供するものとする。
(f)	医療機関は、以下を含む宣言を作成し、一般に公開する。 (i) 製造医療機関の名前と住所 (ii) 機器を識別するために必要な詳細 (iii) 機器が本規則の附属書 I に定める一般的な安全性および性能要件を満たしているという宣言、および該当する場合は、要件が十分に満たされていない情報と、それを正当化する合理的な理由
(g)	附則 VIII に定められた規則に従ったクラス D 機器に関して、医療機関は、製造施設、製造プロセス、機器の設計および性能データ(使用目的を含む)を理解できるようにし、所轄官庁が本規則の附属書 I に定める一般的な安全性および性能要件が十分に満たされていることを確認できるように詳細な文書を作成する。加盟国は、附属書 VIII に定められた規則に従って、クラス A、B、または C の機器にもこの規定を適用することができる。
(h)	医療機関は、すべての機器がポイント(g)で言及されている文書に従って製造されていることを確認するために必要なすべての措置を講じる。
(i)	医療機関は、機器の臨床使用から得られた経験を確認し、必要なすべての是正措置を講じる。
加盟国は、該当する医療機関に対し、自国の領土で製造および使用された機器に関するさらなる関連情報を所轄官庁に提出するよう要求することができる。加盟国は、特定の種類の該当する機器の製造および使用を制限する権利を保持し、医療機関の活動を検査するためのアクセスを許可されるものとする。 本項は、工業規模で製造された機器には適用されないものとする。	