

# 臨床検査の標準化と整合化

— 業界の活動と対応 —

小 出 博 文

特定非営利活動団体 日本臨床検査標準協議会  
( JCCLS )

# 臨床検査関係データ

・入院患者；	130万人
・外来患者；	140万人/日
・病院；	8,800施設
診療所；	99,000施設
・医科系大学；	80大学
・検査技師教育機関；	78校
・医師；	26万人
・衛生検査所；	900施設
・検査技師；	47,000人
・検査薬の製造・販売	
臨薬協会員会社	127社 * 2014年8月現在
(20,000人)	
日本臨床検査薬卸会社	約90社
総人口	12、780万人

# 日本の検体検査薬市場規模

国民総医療費 37.8兆円 (2011年度)

体外診断用医薬品+研究用試薬の市場  
2000年-2012年(億円) 臨薬協調査

体外診断用製品の売上げ高

	(2011年度)	(2012年度)
体外診断用医薬品	3230億円	3323億円
研究用試薬	703億円	726億円
測定機器等	1049億円	1073億円
計	4982億円	5122億円

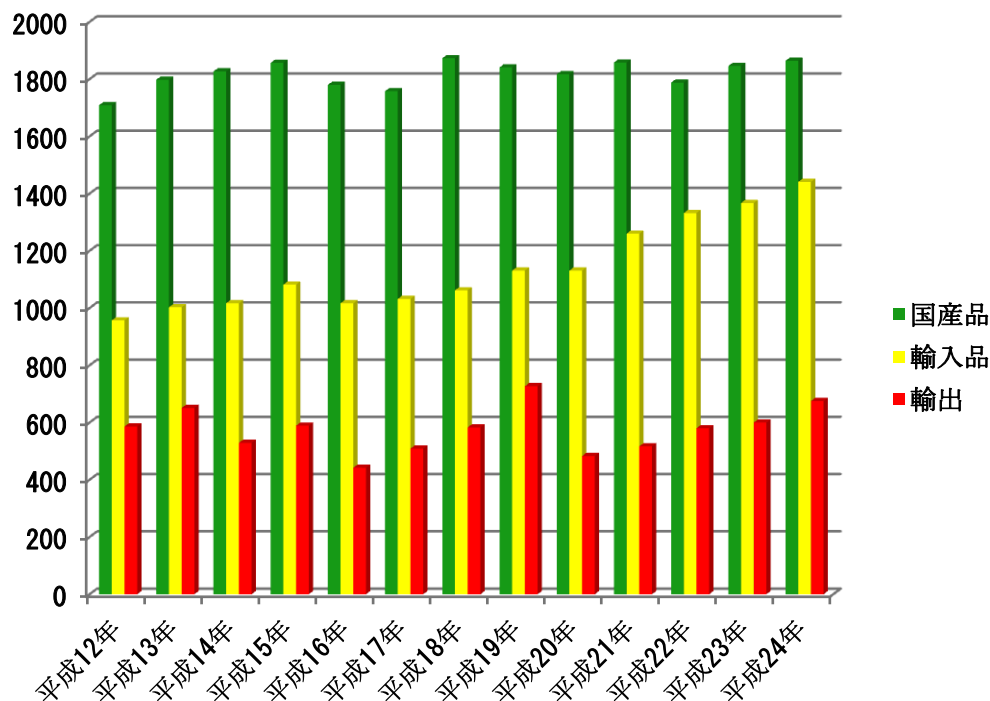
医薬品の売上げ (2011年度)

9兆4800億円

世界の臨床検査市場規模 (試薬と機器)

3兆5200億円 (440億ドル)

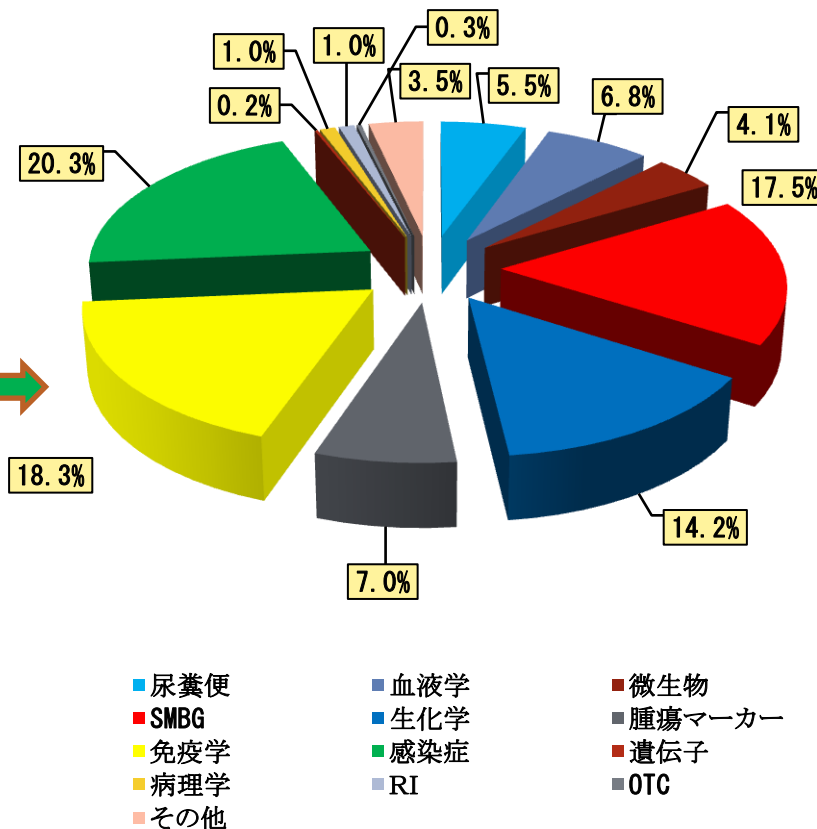
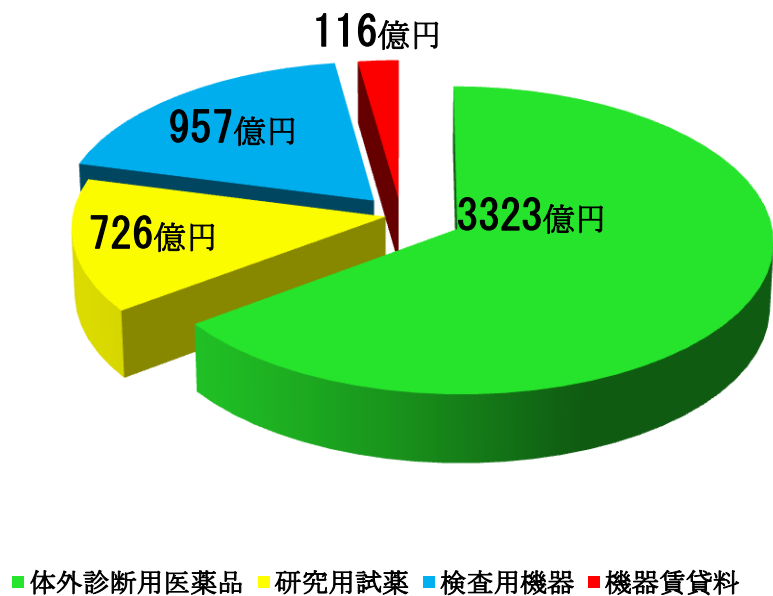
日本	12%
米国	47%
EU	31%



# 日本の検体検査薬市場規模 2012年度 (臨薬協調査)

体外診断用試薬・機器市場 2012年度 5121億円

体外診断用医薬品市場(2012年) 3323億円



# 体外診断用医薬品・機器の 国際統合化、国際標準化への対応

## 薬事規制の国際統合化 (GHTF, IMDRF)

EU/IVDD→IVDR, USA/510(k),  
日本/薬事法→医薬品医療機器法

- 薬事法改正(2005年)  
許認可クラス分類 と適合性証明 (QMS) は統合化されていない。
- 医薬品医療機器法(2014年)

## 国際規格 (ISO/TC212, TC210)

製品、検査への要求事項

- 国際マーケット進出には、製造工場  
のISO13485認証が必要
- ラベリング (ISO 18113)

## 標準物質、基準測定操作法

JCTLM, IFCC, IRMM,  
NIST, CLSI, CDC

- 測定値は国際標準物質(或いは  
基準測定法)にトレーサブルである。

# 用語

## 臨床検査の標準化と整合化

### **Standardization** : 標準化

全ての測定操作法が試料の測定結果を同じにし、その結果は基準測定操作法に従いSIトレーサブルである。

### **Harmonization** : 整合化

基準測定法が存在しないが、全ての測定操作法は試料の測定結果が同じとする。

**Standard** : 基準、規格

**Reference Material**: 基準物質

**Reference Measurement Procedure**: 基準測定操作法

**Calibrator**: 校正物質

**Control** : 管理物質

# 薬事規制の国際統合化(GHTF,IMDRF)

## GHTF 医療機器国際統合化会議 (Global Harmonization Task Force)

構成 : 日本、アメリカ、カナダ、オーストラリア、  
EUの規制当局と医療機器産業界

\*日本 行政: 厚労省、PMDA  
産業: 医機連、臨薬協

\* WHO, AHWP (アジア版GHTF)

活動 : 医療機器の薬事規制に関する市販前  
審査、市販後調査、品質システム、  
監査・臨床上の安全と性能の5つの  
領域のガイダンス(GHTF文書)の作成

合意事項 : GHTF文書を自国の薬事規制  
に取り込み、医療機器の国際統合化  
を推進する。

活動期間 : 1992年～2012年

成果 : 54の規制文書やガイダンスを作成。  
内、IVD関連は11文書。

## IVD関連規制文書

- 体外診断用医療機器の定義
- 安全性と性能の基本要件
- クラス分類の原則
- 適合性評価の原則
- 規格の役割
- ラベルと使用説明書
- 安全性と性能の基本要件への適合性証明  
技術文書要約(STED)
- 体外診断用医療機器の臨床的エビデンス  
— 定義と概念、妥当性確認と評価、臨床性能試験

## IMDRF 国際医療機器規制当局会議 (International Medical Device Regulators Forum)

- 2012年～活動
- GHTFメンバー国 + ブラジル、中国の規制当局  
とWHO(オブザーバー)で管理、運営
- 産業側はWG活動のみに参加

# IVD MDのGHTF QMSとSTED

	Requirement		日本企業の対応
	Q M S	S T E D	
Class A	Full QMS or without design and development control	要求に基づき準備 市販前申請に提出不要 認証機関の要求があれば提出	クラスI (届け出) + 部外品 ・薬事法対象外品 あり ・QMS(及びSTED)適用外
Class B	Full QMS or without design and development control	要求に基づき準備 市販前申請に通常、提出不要 要求があればSTED審査	クラスI、クラスII ・QMSに設計管理は含まれず ・測定機器 ・キャリブレーター、コントロール
Class C	Full QMS	STED審査のため提出	クラスIII ・QMSに設計管理は含まれず ・測定機器 ・キャリブレーター、コントロール
Class D	Full QMS	STED審査のため提出 with Full performance evaluation reports	クラスIII ・QMSに設計管理は含まれず ・測定機器 ・キャリブレーター、コントロール

\* QMS : Quality Management System

\* STED : Summary of Technical Evaluation Document  
(適合性を証明する技術文書概要)



# ISO/TC212の作業グループと活動範囲

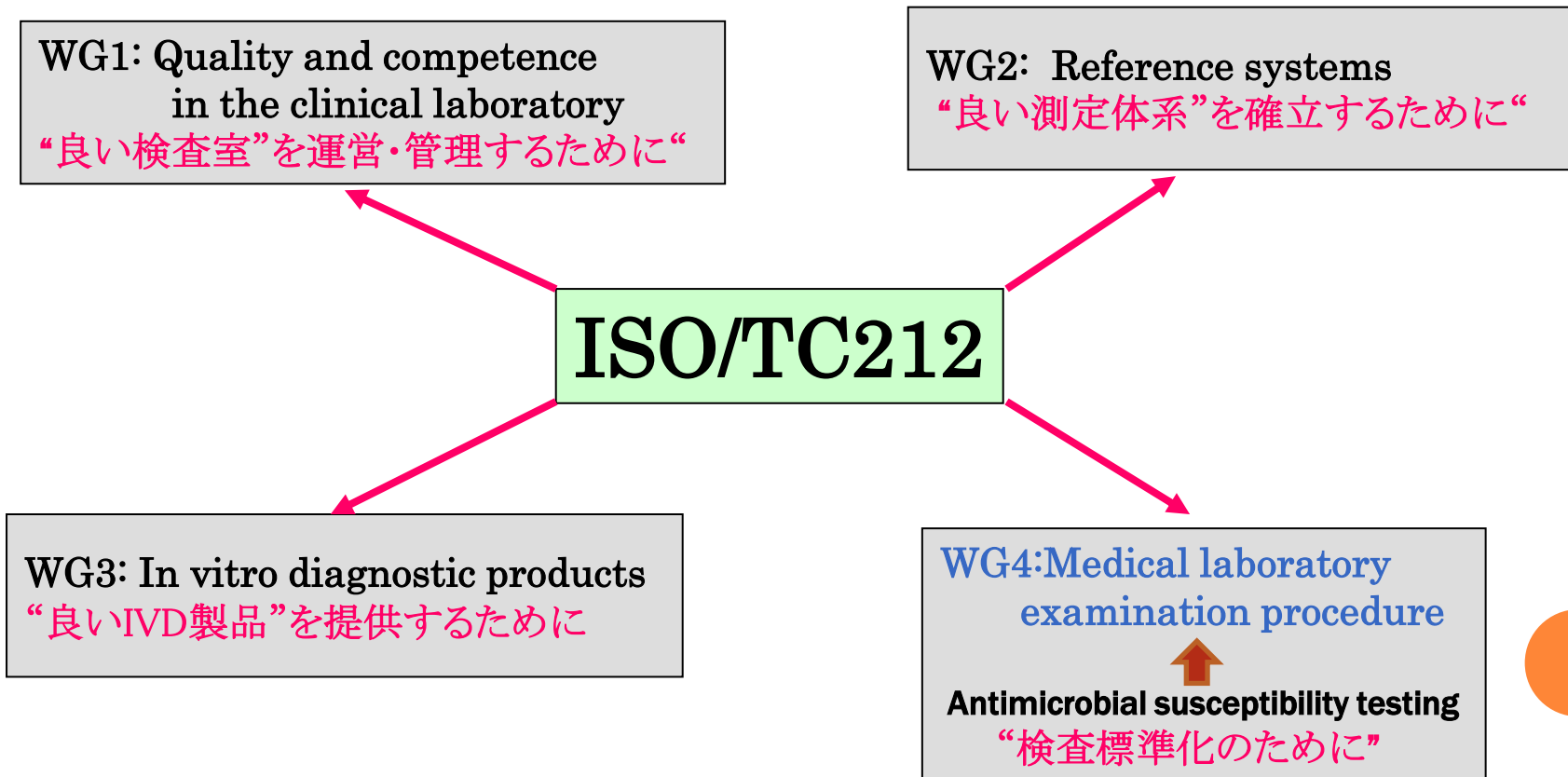
## －臨床検査と体外診断検査システム－

ISO/TC212 : ・医療システムにまで踏み込んだ初めてのISO専門委員会

1995年発足 ・35のP-メンバー国と21のO-メンバー国 ・幹事国:米国(ANSI/CLSI)

・日本工業標準調査会(JISC)/日本臨床検査標準協議会(JCCLS)

\* ISO/TC210 :医療機器関連



# ISO/TC212 主な国際規格 (IS)

ISO 15189 臨床検査室－品質と能力に関する要求事項

ISO 15193 基準測定操作法の内容と提示に関する要求事項

ISO 15194 認証標準物質と立証文書の内容に関する要求事項

ISO 17511 校正物質と管理物質への表示値の計量学的トレーサビリティ

ISO 18153 校正物質と管理物質への酵素活性表示値の計量学的トレーサビリティ

ISO 15197 体外診断検査システム－糖尿病管理における自己測定のための血糖モニターシステム(SMBG)に対する要求事項

ISO 18113 -1～-5 体外診断用医薬品・医療機器－製造業者により提供される情報(ラベリング)

ISO 23640 体外診断用医薬品・医療機器－体外診断用試薬の安定性の評価

ISO 20776-1,-2 感染性病原体の感受性検査及び抗菌薬感受性検査機器の性能評価

NWI (審議段階) 臨床検査室－測定不確かさの算定と表現

# IVDに関連したISO/TC210の主な国際規格 (IS)

## ISO 13485 医療機器—品質マネジメントシステム—規制目的のための要求事項

- \* 医療機器と体外診断用試薬の開発、製造、販売、アフターサービスに関する要求事項。  
測定機器組み込み及び単独のソフトウェアも対象。  
EU、アジア・オセアニア各国等での登録申請において、製造工場は認証取得が必要。

## ISO 14971 Annex H 体外診断用医療機器のためのリスク分析に関する指導書

- \* 体外診断用試薬と機器の安全と品質確保に関するリスク分析報告のガイド。  
リスク分析報告登録申請時の添付資料として要求されている。

## ISO 13522-1 医療機器のラベル、ラベリング及び提供する情報に用いる記号 —第1部 一般要求事項

## ISO 13522-1 医療機器ラベルと併用する記号、表示及び提供される情報 —第2部 記号の開発、選択及び妥当性検証

製造業者



製造年月日



温度条件



Lot コード



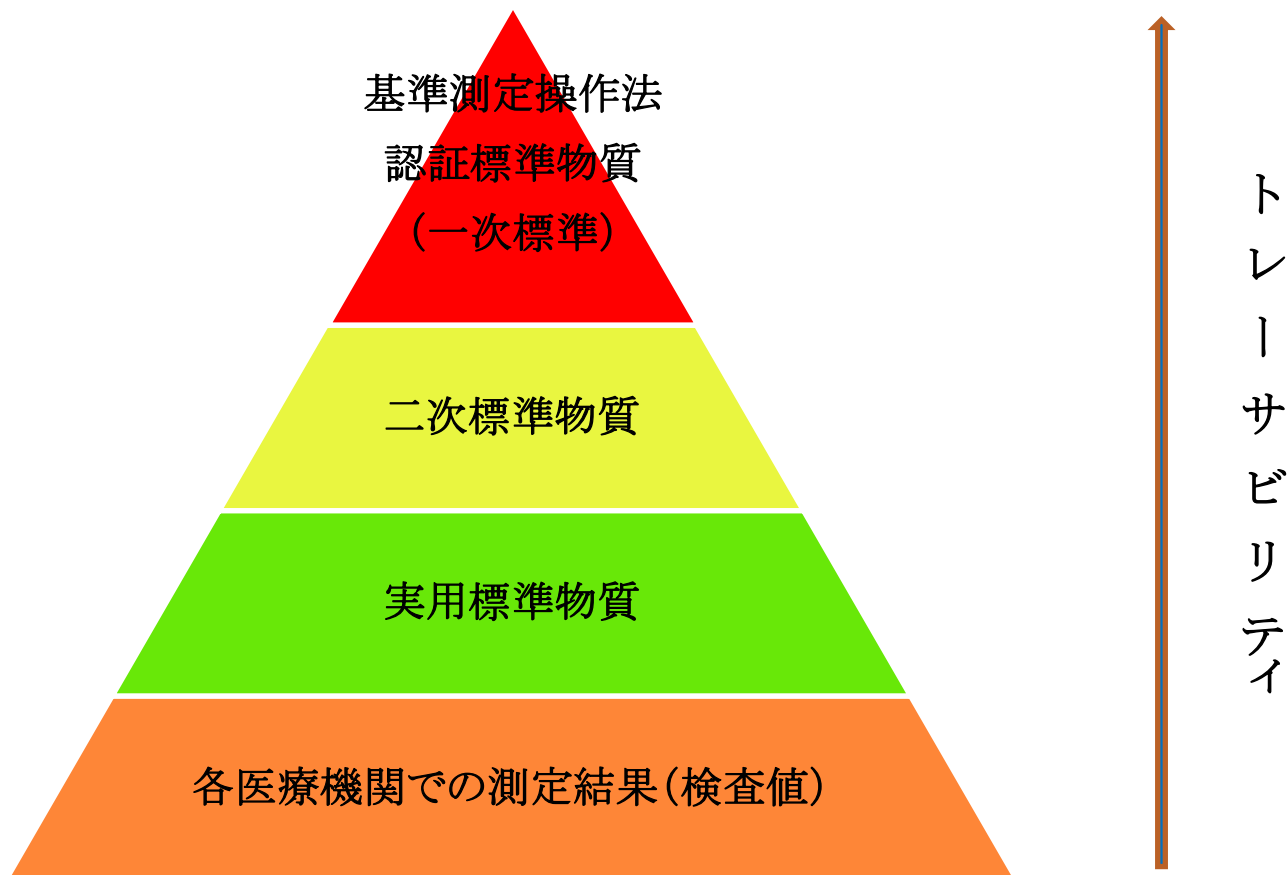
体外診断用製品



# 検査値のトレーサビリティ

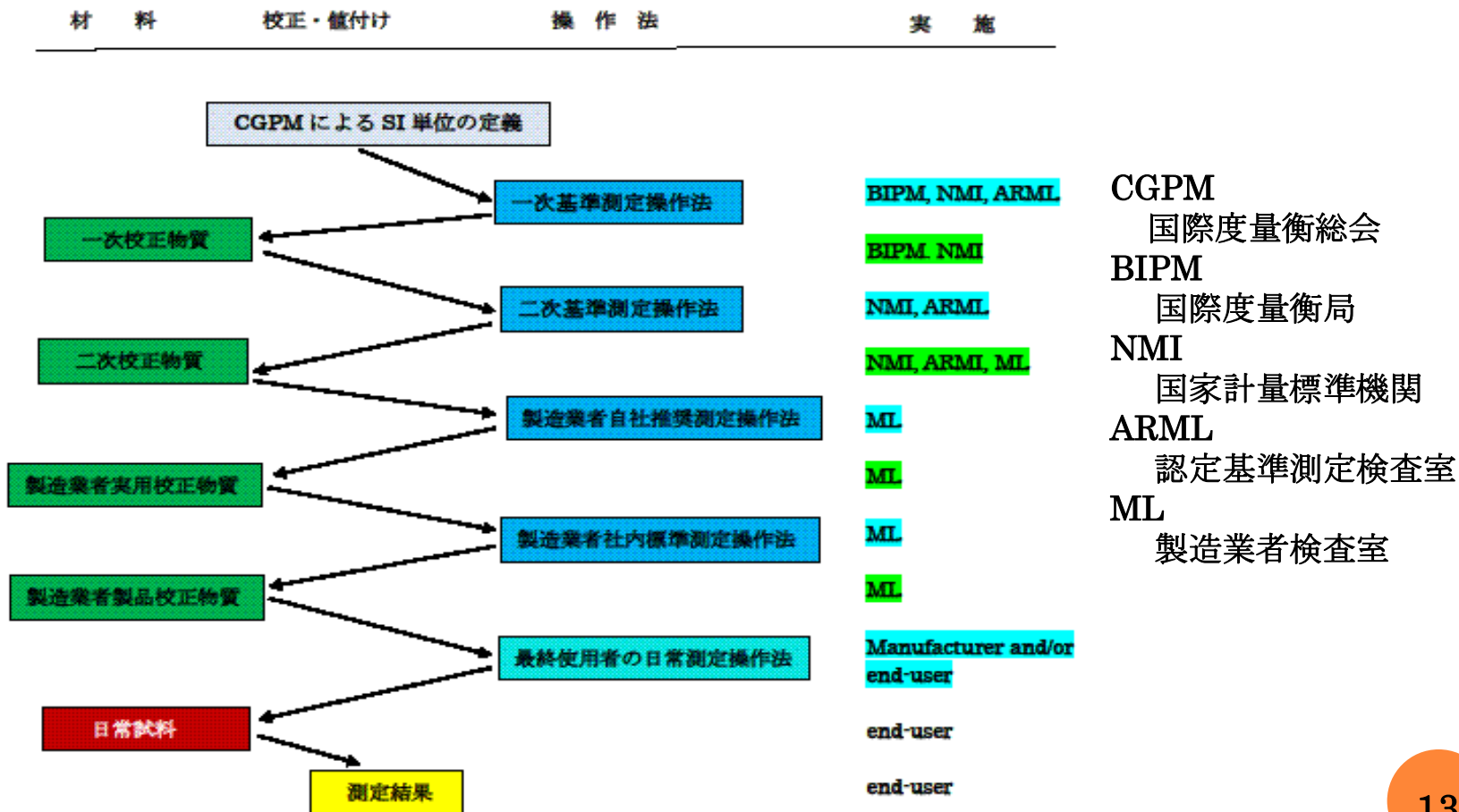
EU IVDD (98/79/EC) ANNEX I 基本 requirements

A.3 校正物質や管理物質の表示値は利用できる基準測定操作法や高位の標準物質にトレーサブルであることを保証しなければならない。



# 標準物質 Reference materials \*計量学的トレーサビリティ\*

ISO 17511 一次基準測定操作法、一次校正物質がある場合



# BIPM-JCTLM 一次標準

**BIPM** Bureau International des Poids et Mesures 国際度量衡局(パリ)

**JCTLM** Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine

臨床検査トレーサビリティ合同委員会

\* 高位認証標準物質 登録 148項目

\* 基準測定操作法 登録 73項目 (2013. 8月現在)

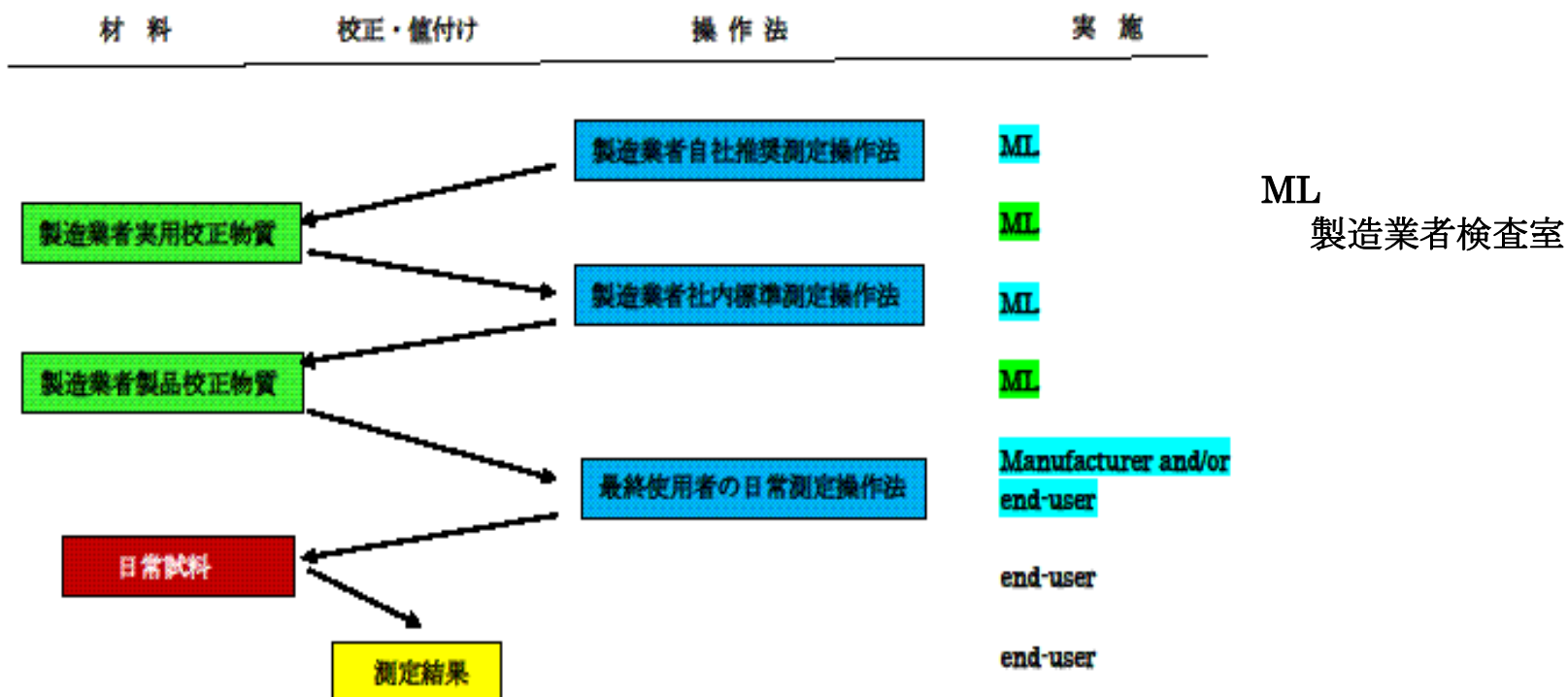
JCTLM database : Laboratory medicine and *in vitro* diagnostics



Analyte	Matrix/Material	Name of the reference material	Producer	Quantity	Range of certified values in reference material	Range of expanded uncertainties for certified value	Listed in
prothrombin fragment	aqueous solution	IRMM/IFCC-490, prothrombin gene fragment wildtype G20210	IRMM (Institute for Reference Materials and Measurements), European Union Phone : +32 (0)14 571 705 Fax : +32 (0)14 590 406 jrc-irmm-m-sales@ec.europa.eu	Identity	not applicable	probability of error $p < 3 \times 10^{-6}$	List III
prothrombin fragment	aqueous solution	IRMM/IFCC-491, prothrombin gene fragment mutant G20210A	IRMM (Institute for Reference Materials and Measurements), European Union Phone : +32 (0)14 571 705 Fax : +32 (0)14 590 406 jrc-irmm-m-sales@ec.europa.eu	Identity	not applicable	probability of error $p < 3 \times 10^{-6}$	List III

# 標準物質 Reference materials \*計量学的トレーサビリティ\*

ISO 17511 一次基準測定操作法、一次校正物質がない場合



# ISO17511 トレーサビリティの分類

	基準測定操作法	一次校正物質	二次校正物質	例
1	○	○	△	Glucose, CRP, Cholesterol Immunoglobulin, GGT, LDH
2	○	X	△	Enzyme, HbA1c
3	○	X	X	Heamostatic factor
4	X	X	○	Protein, Tumor marker HIV, HBV
5	X	X	X	Protein, EBV

標準化 Standardization

整合化 Harmonization



# 一次基準測定操作法、一次校正物質がない場合の標準化

1. Metrological Traceabilityでない公に認知された標準品に合わせる。

- ・国際標準品 (WHO, IFCC)
- ・国家標準品 (NIST, IRMM)
- ・国内標準品 (JCCLS)

2. 開発メーカーが

- ・医学的、臨床的証拠に基づき診断基準(カットオフ値)を設定。
- ・物理化学的根拠(検査対象物質)に基づき標準物質(校正物質)を設定。

後発メーカーは先発メーカーの製品に測定値を合わせる。

厚生労働省告示 第120号(H17. 3.29)、第 82号(H23. 3.29)

\* 厚生労働大臣が基準(校正用標準物質、標準測定方法)を定めて指定する体外診断用医薬品(クラスI)リスト

クラスI : 169 項目

国内標準品がある項目 40%

残りの項目は海外の標準品

JCTLM 登録 高位認証標準物質 148項目  
基準測定操作法 73項目

Conventional reference materials (実用参照標準物質)

AACC / ICH Project

“SIトレーサブルでない標準物質”を試薬メーカーが使用するHigh orderの標準物質として制定し、臨床検査の測定値の国際統合化を図る。

日本(JCCLS)、韓国、中国、ブラジルが参加、TC212/WG2, JCTLM, IFCC 等も協力

HOG (Harmonization Oversea Group)で対象項目候補、優先順位を検討。

標準物質の国際的認知の基準

- ・ISO GUIDE 34:標準物質—認証のための一般的及び統計的な原則
- ・ISO GUIDE 35:標準物質生産者の能力の要求事項
- ・ISO / IEC 17025: 試験所及び校正機関の能力の要求事項
- ・ISO 17511: 校正物質と管理物質の表示値の計量的トレーサビリティ

# 標準化・標準物質(RM)への対応

日本の臨床検査用標準物質関連の機関、団体

- ・産総研 計量標準総合センター(NMJI)
- ・臨床検査標準協議会(JCCLS)
- ・臨床化学会(JSCC) 等

日本の標準物質関連の認定制度

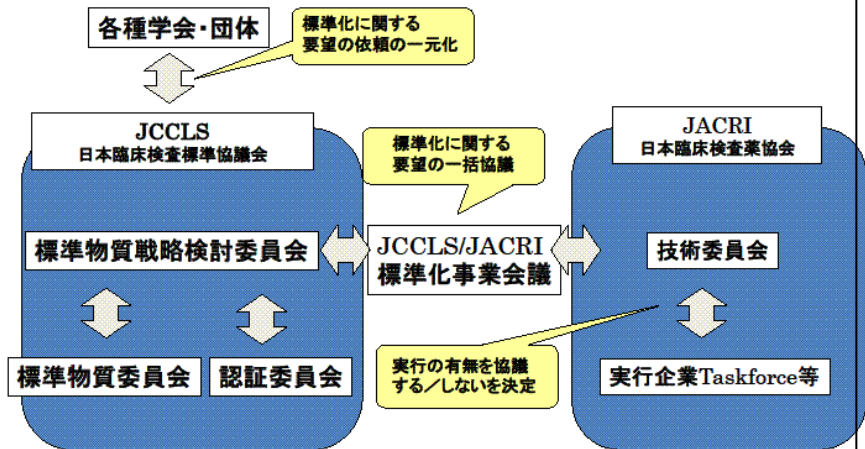
- ・標準物質生産者認定制度(JAB)
- ・外部機関標準物質公表制度

国家標準研究機関

\* 世界各国には独立した標準物質研究機関があり、標準品の開発、研究、製造、頒布を一元化している。

- ・NIST(US) : クラスリスト掲載標準品 48項目  
総人員 5700名 予算 約 770億円  
内、Chemical Science and Technology Laboratory  
技術員 320名 予算 約80億円
- ・IRMM(EU) : クラスリスト掲載標準品 33項目
- ・NIBSC(UK) : クラスリスト掲載標準品 28項目
- ・KRISS(韓国)

## JCCLS/JACRI標準化事業



## JCCLS/JACRI 共同活動の成果例

### ーリウマチ因子測定値の整合化ー

- ・提案元: 日本臨床検査医学会、日本リウマチ学会
- ・検討期間: 2010年10月 ~ 2011年4月
- ・WGを設置: 委員長 熊谷俊一(JCCLS/日本リウマチ学会)  
参加メーカー 11社
- ・成果: 「リウマチ因子標準化のガイドライン」 2011年8月19日
  1. カットオフ値 15IU/mL 設定基準
  2. 45 IU/mLまでの測定値の近似

→ IFCCベルリン大会にて発表