

| | |
|--------------------------|-----------|
| 第4回検体検査の精度管理等 に関する検討会 | 参考 資料2 |
| 平成30年1月29日 | |

| | |
|-------------------|-----------|
| 第5回 ゲノム医療等実用化推進TF | 参考 資料2 |
| 平成28年2月18日 | |

国際的な認定・認証制度の概要

ゲノム医療推進に向けた試験的運用・調査

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

認定・認証制度の概要

| | ISO 15189 | CLIA | CAP-LAP |
|-------|---|--|---|
| 目的 | <ul style="list-style-type: none"> 臨床検査室が自施設の品質マネジメントシステムの向上と検査に関する能力の評価をすること 検査室の顧客、規制当局、認定機関に対し、臨床検査室の能力の裏付けをすること | <ul style="list-style-type: none"> 臨床検査の質を保証すること 連邦政府がメディケア及びメディケイド制度での公費医療費支払いを請求する検査室の必要条件としてCLIA認証を取得すること (§ 493.1、§ 493.1773) | <ul style="list-style-type: none"> 教育、標準策定と臨床検査室の規制要求事項順守に対する保証を通じて、臨床検査のサービスの質を向上させることで、検査の安全性の向上をすること |
| 設立の経緯 | <ul style="list-style-type: none"> 臨床検査室の品質と能力に関する特定要求事項を提供するものとして、ISO(国際標準化機構: International Organization for Standardization)が作成した国際規格 ISO/IEC17025 (JIS Q17025)「試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項」及びISO9001 (JIS Q9001)「品質マネジメントシステム—要求事項」をベースとし、臨床検査室の品質と能力に関する特定要求事項を提供するものとして、2003年にISOの専門委員ISO/TC212が作成 2012年改正の第3版が最新である 欧州や豪州では国の政策としてISO 15189の取得を推進している | <ul style="list-style-type: none"> CLIA法(臨床検査室改善法: Clinical Laboratory Improvement Amendments)は1988年に米国連邦政府が法律として制定 | <ul style="list-style-type: none"> CAP(米国病理学会: College of American Pathologists)は、1946年に設立され、品質マネジメントシステムツールの提供、検査室認証及び教育等を主な業務としている¹ CAPは臨床検査成績評価プログラム(以下CAPサーベイ)及び臨床検査室認定プログラム(以下LAP)を実施 CAPサーベイは、CAPIにより毎年実施されている世界最大規模の国際的な精度管理、つまり臨床検査室間比較プログラムである LAPはCAPサーベイを実施していることを条件とし、臨床検査室の設備等のハード面と臨床検査室を運営するソフト面の査察プログラムのことをいう。 |
| 認定機関 | <ul style="list-style-type: none"> 国際試験所認定協力機構(ILAC)加盟機関 日本においては、この国際規格に基づき、日本適合性認定協会(JAB)が臨床検査室の審査・認定を実施 | <ul style="list-style-type: none"> HHS(米国保健福祉省: U.S. Department of Health and Human Services)に属する組織 Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)またはCMSが認定した非営利機関(AABB、AOA(American Osteopathic Association)等) 非営利機関によっては認証が行えない医療分野がある | <ul style="list-style-type: none"> 米国病理学会(CAP) |

1. <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/hod-history.pdf>

認定・認証制度の概要

| | ISO 15189 | CLIA | CAP-LAP |
|-----------------|--|--|--|
| 認定対象 | <ul style="list-style-type: none"> 臨床検査(一般検査、血液学的検査、生化学的検査、免疫学的検査、微生物学的検査、病理学的検査など)を実施する臨床検査室⁵ 日本においては検査室認定は保険診療報酬上は算定対象外 | <ul style="list-style-type: none"> 診断、予防、治療を目的とした人体由来のすべての検体検査(一部の検査を除く)を用いた検査が対象 米国内の全ての臨床検査室は法に基づきCLIA認証を取得しなければならないとされており、構造設備、人的要件や精度管理等の基準に適合しているものに認証を与えている | <ul style="list-style-type: none"> ルーチン検査、生化学的検査、血液検査、免疫学的検査、微生物検査、尿検査、特殊検査、遺伝子検査、フローサイト検査、病理・細胞診検査など多様な検査(Next Generation Sequencingを含む)を実施している検査室に対応⁷ |
| 対象となる遺伝子関連検査の範囲 | <ul style="list-style-type: none"> 分子遺伝学的検査施設に固有のものではない¹ <p>※ただし、記録管理(4.13)、患者・利用者への情報提供(5.4.2)、検体保存・滞留・破棄(5.7.2)、結果報告(5.9.1)に関する条項には、遺伝子関連検査に際しては特別の注意が必要であると言及されてある。</p> | <ul style="list-style-type: none"> 細胞遺伝学(cytogenetics)の範囲 遺伝子関連検査に固有の規定は限定的² 検査の種類は複雑度に応じて3段階に分類されている(Waived/Moderate complexity/High complexity) 遺伝子関連検査のほとんどがhigh complexityに分類されている² high complexityの認証要件 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 知識 ✓ 訓練および経験 ✓ 試薬および材料準備 ✓ 各業務段階の性質 ✓ 検定、品質管理、適性検査の構成要素 ✓ 検査システムのトラブルシューティングおよび設備メンテナンス ✓ 解釈および判断(§ 493.17) | <ul style="list-style-type: none"> 分子病理学に分類、対象として以下を含む³ <ul style="list-style-type: none"> ✓ 腫瘍学、血液学、遺伝性疾患、薬理ゲノム学、HLA遺伝子型タイプニング検査、法医学、親子鑑定を含む診療分子遺伝学的検査 ✓ 分子アッセイ妥当性 ✓ 電気泳動法、PCR、配列、FISHおよびISH、シーケンシング等の手段 ✓ 胎児の異数性を検知するための母体血漿に対する非侵襲性スクリーニング検査を含む、次世代シーケンサー(NGS) 遺伝子関連検査の認証要件⁴ <ul style="list-style-type: none"> ✓ アッセイ妥当性・臨床妥当性 ✓ 国際的な術語体系* ✓ 臨床情報やその他の研究との相関関係* ✓ 遺伝カウンセリングおよび追加検査の推奨* ✓ 応答時間要件* <p>(* CLIAには含まれていない項目)</p> |

1. http://www.jba.or.jp/pc/archive/publication/admission/0707_molecular_genetic_testing.pdf
 2. <http://wwwn.cdc.gov/clia/pdf/Addenda/cliac0207/AddendumC.pdf>
 3. http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution_Folders/WebContent/pdf/ accreditation-checklists-full-listing.pdf
 4. http://www.cap.org/apps/docs/statline/pdf/genetics_testing_laboratories.pdf
 5. http://www.jab.or.jp/service/clinical_examination/
 6. http://www.idenigak.jp/research/h26_9.pdf
 7. <http://www.cgikk.com/capsurvey.html>

認定・認証制度の概要

※本資料は調査継続中につき暫定版

| | ISO 15189 | CLIA | CAP-LAP |
|----------|--|--|---|
| 国外認定・認証数 | <ul style="list-style-type: none"> 米国:数十施設 英国:約900施設(2015年時点) ドイツ:約500施設(2011年時点) フランス:約200施設(2011年時点) 全世界:5000施設以上 | (認証数) <ul style="list-style-type: none"> 米国:臨床検査室16,441施設、診療所5,767施設を認証(2016年1月時点) | <ul style="list-style-type: none"> CAPサーベイへの参加:世界で約21,500施設(2015年時点) LAP認証:世界で約7600施設(2015年時点) |
| 国内認定・認証数 | (認定数) <ul style="list-style-type: none"> 87施設(2015年12月21日現在) (病院53施設、衛生検査所34施設) | (International CLIA認証施設) <ul style="list-style-type: none"> 衛生検査所2施設 | <ul style="list-style-type: none"> 衛生検査所等19施設以上 |
| 認定有効期間 | <ul style="list-style-type: none"> 4年間 | <ul style="list-style-type: none"> 2年間 | <ul style="list-style-type: none"> 2年間 |
| 認定取得金額 | <ul style="list-style-type: none"> 施設の規模、認定審査を受ける検査項目数などにより異なるが、日本国内の検査室の場合、初回で約600~800万円(コンサルティング料含む) 海外出張を伴う現地審査時の審査付帯費用や日本語以外の言語を使用する場合の費用は別途追加で徴収される | <ul style="list-style-type: none"> 検査室の規模や種類によって150ドルから7940ドルまで金額は異なる 日本国内の検査室の場合、初回で数百万円程度(米国のコンサルタントと契約) | <ul style="list-style-type: none"> 価格は公表情報からは確認されない 検査内容により3段階に分類され、要求事項が異なる(遺伝子関連検査は最も高度) 検査室の規模によっても価格が変動する 日本国内の検査室の場合、株式会社CGIが一括してコンサルティングを実施している |

認定・認証制度の概要

| | ISO 15189 | CLIA | CAP-LAP |
|---|---|---|---|
| <p>要求事項 (人材)</p> | <p>5.1 職員 5.1.2 職員資格 5.1.3 職務説明 5.1.4 職職員に対する組織環境の説明 5.1.5 研修 5.1.6 適性検査 5.1.7 職員の成果レビュー 5.1.8 継続的な教育および専門性の育成 5.1.9 人事記録</p> | <p>§ 493.1351 - § 493.1495 Subpart M – Non-Waived Testingにおける職員資格</p> <ul style="list-style-type: none"> それぞれの要求事項をみたく、以下全ての役職が一人以上配置すること ✓ 検査室統括責任者 (laboratory director) (42 CFR 493.1443) ✓ 技術管理者 (technical supervisor) (42 CFR 4931449) ✓ 臨床コンサルタント (clinical consultant) (42 CFR 493.1455) ✓ 全体監督者 (general supervisor) (42 CFR 4931461) | <p>GEN.53400 部門責任者・技術監督者の資格・要件 GEN.53600 監督者・全体監督者の資格・要件 GEN.54000 組織表 GEN.54200 継続的な教育 GEN.54750 検査職員の資格 GEN.55400 色彩識別 GEN.55450 初期研修 GEN.55500 適性検査 GEN.57000 適正修正行動</p> |
| <p>要求事項 (品質マネジメント) 全般的特徴</p> | <ul style="list-style-type: none"> 品質マネジメントシステムの方針及び目標を検査部長が表明し、品質マニュアルに文書化することが求められており、以下の事項が含まれることが必要 ✓ 検査室のサービスの範囲を明確にする ✓ 検査室管理主体がサービスの水準を定める ✓ 品質マネジメントシステムの目的 ✓ 品質文書を活用させ、方針と定めた手順を常に実施することを検査室の要員に要求すること ✓ 良好な業務習慣の維持の公約 ✓ この国際規格への適合性を守ること | <ul style="list-style-type: none"> 以下の項目について、他の認証 (Waived/Moderate complexity) に比べて High complexity の項目は詳細に記載されている ✓ 人材 ✓ 品質管理 ✓ 適正検査 (PT) ✓ 記録の保管 | <ul style="list-style-type: none"> 検査分野ごとに検査項目を設けており、全部で 700 以上の検査項目を網羅し、かなり詳細に約 200 のプログラムを提供している 全検査室共通ルールには、設備や品質管理体制に関する基準が重点的に書かれており、検査手順などの詳細は検査別の個別ルールに規定されている |

認定・認証制度の概要

※本資料は調査継続中につき暫定版

| | | ISO 15189 | CLIA | CAP-LAP |
|-----------------------------------|--------------|--|--|--|
| 要求事項 (品質マネジメント) 個別項目 | 組織体制 | 4.1 組織およびマネジメント 4.2 品質管理体制 4.15 マネジメントのレビュー | § 493.1200 – § 493.1299 Subpart K –品質管理体制 | GEN.16902 品質管理の実施 GEN.20100 品質管理対象範囲 GEN.20316 品質管理基準 |
| | 設備・機器 | 5.3 検査室設備 | § 493.1101(e) 施設 § 493.1252 - § 493.1255 設備、パフォーマンス検証 メンテナンスおよび機能チェック、検定 | GEN.41500-GEN.43325 水質およびガラス製品の洗浄 GEN.42195-GEN.52842 検査室のコンピューターサービス GEN.60000-GEN.66100 PHYSICAL 物理的な施設・設備 GEN.61900 在庫管理 GEN.62000 検査室間での保管 |
| | 仕販在計画 | 4.4 契約のレビュー 4.5 委託研究機関 4.6 外部のサービスおよび提供品 | - | GEN.61900 在庫管理 GEN.62000 検査室間での保管 |
| | プロセスコントロール | 5.4 検査前手続き 5.5 検査手続き 5.6 検査の品質保証 5.7 検査後手続き | § 493.1240 - § 493.1249 分析前体制 § 493.1250 - § 493.1289 分析体制 § 493.1290 - § 493.1299 分析後体制 | 検査分野ごとに詳細に規定 |
| | 文書管理・記録 | 4.3 書類管理 4.13 品質および技術に関する記録 | § 493.1105 保管条件 § 493.1291 検査の記録 | GEN.13806 品質管理計画の文書化 GEN.20375 文書管理 GEN.20377 記録や検体の保管 GEN.41300 記録の保管および検索 GEN.41096 記録要素 GEN.41307 記録エラー GEN.41310 記録の修正 GEN.41303 患者に対する守秘義務 |
| | 情報管理 | 5.8 結果報告 Annex B: ライセンス情報システム Annex C: 倫理課題 | - | |
| | アクシデントマネジメント | 4.8 苦情処理 4.9 矛盾や不一致の特定および管理 4.10 是正措置 | § 493.1299 分析後体制の品質評価 § 493.1256 - § 493.1282 管理手続き | GEN.20371 好ましくない患者の事象に関する報告 GEN.41316 感染症に関する報告 |
| | 内部・外部監査 | 4.11 予防的措置 4.14 内部監査 5.6.4 外部の品質評価を全検査に義務付け | § 493.801- § 493.865 適性検査への参加 Subpart Q –査察 | GEN.23584 暫定的な自己監査 GEN.30000 分析結果のモニタリング GEN.30070 正確性の検証 GEN.23584 暫定的な自己監査 |
| | プロセス改善 | 4.12 継続的な改善 | § 493.1200, § 493.1239, § 493.1249, § 493.1289, § 493.1299 品質管理体制評価 | GEN.23584 暫定的な自己監査 |
| | カスタマーサービス | 4.7 アドバイザリーサービス 4.8 苦情の解決 Annex C: 倫理課題 | § 493.1407, § 493.1419 相談 § 493.1233口調 苦情に関する調査 § 493.1234 コミュニケーション | GEN.20208 顧客対応サービスの品質管理 GEN.20325 職員および患者のための品質に関するコミュニケーション GEN.20335 顧客満足度 GEN.20208 顧客対応サービスの品質管理 |
| | 施設運営と安全性管理 | 4.6 外部のサービスおよび提供品 5.2 施設および環境要件 5.3 検査室設備 | § 493.1100 - § 493.1101 施設運営 § 493.1252 Standard: 検査体制、設備等 | GEN.73200-GEN.78000 検査室の安全性および衛生 |

【参考】CLIA 1/2

遺伝子関連検査に関する項目

- **§ 493.1225 Condition: Clinical cytogenetics:** If the laboratory provides services in the specialty of Clinical cytogenetics, the laboratory must meet the requirements specified in § 493.1230 through 493.1256, § 493.1276, and § 493.1281 through 493.1299.
- **§ 493.1276 Standard: Clinical cytogenetics.**
 - (a) The laboratory must have policies and procedures for ensuring accurate and reliable patient specimen identification during the process of accessioning, cell preparation, photographing or other image reproduction technique, photographic printing, and reporting and storage of results, karyotypes, and photographs.
 - (b) The laboratory must have records that document the following:
 - (1) The media used, reactions observed, number of cells counted, number of cells karyotyped, number of chromosomes counted for each metaphase spread, and the quality of the banding.
 - (2) The resolution is appropriate for the type of tissue or specimen and the type of study required based on the clinical information provided to the laboratory.
 - (3) An adequate number of karyotypes are prepared for each patient.
 - (c) Determination of sex must be performed by full chromosome analysis.
 - (d) The laboratory report must include a summary and interpretation of the observations, number of cells counted and analyzed, and use the International System for Human Cytogenetic Nomenclature.
 - (e) The laboratory must document all control procedures performed, as specified in this section.

§ 493.1281 Standard: Comparison of test results.

- (a) If a laboratory performs the same test using different methodologies or instruments, or performs the same test at multiple testing sites, the laboratory must have a system that twice a year evaluates and defines the relationship between test results using the different methodologies, instruments, or testing sites.
- (b) The laboratory must have a system to identify and assess patient test results that appear inconsistent with the following relevant criteria, when available:
 - (1) Patient age.
 - (2) Sex.
 - (3) Diagnosis or pertinent clinical data.
 - (4) Distribution of patient test results.
 - (5) Relationship with other test parameters.
- (c) The laboratory must document all test result comparison activities

【参考】CLIA 2/2

遺伝子関連検査に関する項目

- **§ 493.1299 Standard: Postanalytic systems quality assessment.**

(a) The laboratory must establish and follow written policies and procedures for an ongoing mechanism to monitor, assess and, when indicated, correct problems identified in the postanalytic systems specified in § 493.1291.

(b) The postanalytic systems quality assessment must include a review of the effectiveness of corrective actions taken to resolve problems, revision of policies and procedures necessary to prevent recurrence of problems, and discussion of postanalytic systems quality assessment reviews with appropriate staff.

(c) The laboratory must document all postanalytic systems quality assessment activities.

参考文献等

ISO 15189

- ISO HP (<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:15189:ed-3:v2:en>)
- 国立病院臨床検査技師協会「特集 ISO 15190シリーズ 総集編」(平成25年7月)
- ILAC HP (<http://ilac.org/ilac-membership/>)
- 第7回東大臨床検査セミナー特別講演「ISO 15189 の認定状況と今後の展開」公益財団法人日本適合性認定協会 下田勝二
- 生物試料分析 Vol. 34, No 4 (2011), 臨床検査室とISO —認定制度の仕組みと認定の現状—, 下田 勝二、久保野 勝男
- A2LA HP (<https://www.a2la.org/dirsearchnew/searchbyspec.cfm?fieldpk=17&title=ISO15189%20Accreditation%20Program>)
- 日本適合性協会 HP (<http://www.jab.or.jp/system/service/medicallaboratories/accreditation/>)
- JAB HP (http://www.jab.or.jp/service/clinical_examination/)
- JAB資料 (http://www.jab.or.jp/files/items/common/File/N4012015V21_2.pdf)
- JAB資料 (http://www.jba.or.jp/pc/archive/publication/admission/0707_molecular_genetic_testing.pdf)

CLIA

- CDC HP (<http://wwwn.cdc.gov/clia/Regulatory/default.aspx>)
- CDC 資料 (<http://wwwn.cdc.gov/cliac/pdf/Addenda/cliac0207/AddendumC.pdf>)
- CMS HP (https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/CLIA_Statistical_Tables_Graphs.html)
- CMS資料 (<https://www.cms.gov/regulations-and-guidance/legislation/clia/downloads/aolist.pdf>, <https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/Downloads/AOSpecialtiesSubs.pdf>, https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/Downloads/CLIA_certificate_fee_schedule.pdf)
- GPO HP (CLIA法原文) (http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=1248e3189da5e5f936e55315402bc38b&node=pt42.5.493&rgn=div5#se42.5.493_147)
- Lab. Clin. Pract., 26(2):75-77(2008), アメリカ合衆国における検査室の精度管理について; CLIA'88 および CAP 検査室認証プログラム, オハイオ州立大学医学部病理学教室 玉真 健一
- 人的要件資料 (<http://www.mass.gov/eohhs/docs/dph/clinical-lab/clia-lab-qualifications.pdf>)
- 米国研究製薬工業協会資料 (http://www.phrma-jp.org/archives/pdf/faq_a13.pdf)

CAP-LAP

- Instructor's Manual SAFMLS, Feb. 26 2007, New Directions in LAP, College of American Pathologists
- CAP HP (http://www.cap.org/web/submenu/about?_adf.ctrl-state=vla63px3b_4&_afLoop=250193196006937)
- 株式会社CGI HP (<http://www.cgikk.com/Cap.htm>)
- College of American Pathologists, Advancing Accuracy in Patient Care
- COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS Laboratory Accreditation Program Introduction to CAP Lab Accreditation Program 24th Meeting Arab Division International Academy of Pathology Khartoum, Sudan December 6-8, 2012
- CAP資料 (<http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution Folders/WebContent/pdf/accreditation-checklists-full-listing.pdf>)
- CAP資料 (http://www.cap.org/apps/docs/statline/pdf/genetics_testing_laboratories.pdf)
- CAP資料 (<http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/hod-history.pdf>)
- CAP資料 (チェックリスト) (http://www.pathologie-online.de/wordpress/wp-content/uploads/2012/11/laboratory_general_checklist.pdf)
- 株式会社CGI HP (<http://www.cgikk.com/capsurvey/>)
- アメリカ合衆国における検査室の精度管理について; CLIA'88 および CAP 検査室認証プログラム オハイオ州立大学医学部病理学教室 玉真健一 (http://www.jaclap.org/newspaper-publication/LabCP/LabCP26_02/04tamama.pdf)