

厚生労働科学研究費補助金
難知性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
遺伝学的検査の実施拠点の在り方に関する研究

分担研究報告書

大学などの研究室で行う遺伝学的検査の品質管理に関する課題

研究分担者 東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学 宮地勇人

研究要旨

本研究では、遺伝学的検査の継続的な実施体制と質保証の確保の両立を目指して、関連する情報を収集、整理し、それに基づき、医療・ヘルスケアさらに大学などの研究室における検査（サービス）の品質確保のための方策を検討することを目的とした。検査実施に関する提言を以下のごとくまとめた。

1. 単一遺伝子疾患の確定、発症前、保因者、出生前の遺伝学的検査が、医療機関はじめヘルスケアの枠組みで行われる場合は、日本臨床検査標準化協議会「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」(2012年)に添って、質保証システム、施設技能試験、結果の報告の質、検査施設要員の教育と訓練の基準を満たすことを前提とする。検査機関は、必要に応じて登録衛生検査所登録に加え、品質マネジメントと技術的要求事項を満たす国際標準規格 ISO15189 等の第三者認定が望まれる。
2. 大学などの研究室を含めて、その他の遺伝子関連検査については、上記の精度確保を求める努力とともに、医療機関はじめヘルスケアの枠組みで行われる場合、利用者が安心して利用できるよう、検査機関における検査精度と要求事項に対する対応に関する情報公開が望まれる。
3. 新しい技術を用いた遺伝学的検査では外部精度調査や第三者評価のしくみが十分に整っていない。この場合は、その精度確保の確認は、上記2つに加え、臨床遺伝学や臨床検査の専門家の指導のもと実施することが望まれる。
4. 検査データ蓄積に基づく、臨床的妥当性、臨床的有用性の評価および適正利用には、検査実施・データの情報共有化が必要なため、データ登録および管理のしくみが構築され、その管理の継続性が確保でき

るよう、国レベルのネットワークが整備されることが望まれる。

A．研究目的

近年、遺伝学的検査は、保険診療への導入に加え、保険診療外の医療またはヘルスケアの領域、すなわち自由診療、健診、DTC/OTC においても検査サービスが開始され、社会浸透が見られる。日本医学会は、遺伝医学の専門医を介さない遺伝子検査により、体質や子どもの能力や適性などを調べる「遺伝子検査ビジネス」の拡大を懸念して、国として監視・監督する体制の確立と法整備を求める提言を 2012 年に発表した。その一方、検査サービスの提供と利用は拡大を続け、その対象は、肥満遺伝子など体質検査に加え、生活習慣病やがん等に対する疾患感受性さらには単一遺伝子疾患の遺伝学的検査にまで及ぶようになった。しかしながら、これら保険診療外の医療またはヘルスケアの領域における検査サービスにおいて、精度確保や適正利用に関して、規制や監督指導、第三者評価の義務づけはない。

希少疾患の検査は、大学などの研究室で行われていることが多い。そのような研究検査において、臨床的有用性が明らかで、その結果が患者診療に用いられる場合、一定の品質確保の体制のもとでの検査実施と結果報告が求められる。遺伝学的検査が適正に利用され普及するには、実践可能な検査の継続的な実施体制を前提として質保証の確保を可能とするしくみが必要である。また、遺伝学的検査の実施体制の中核となる実施拠点の構築において、新たな技術応用と分子病態診断で大きな役割を担う大学などの研究室における検査の質確保が重要となる。そこで、25 年度の「遺伝学的検査の実施拠点の在り方に関する研究」分担研究では、大学などの研究室で行う遺伝学的検査の品質管理に関する課題について検討し、具体的な提案

を行うことを目的とした。

B．研究方法

2013 年から国内での検査提供が開始された無侵襲的出生前遺伝学的検査における精度保証の取り組みについて調査し、課題を整理した。

遺伝学的検査の利用拡大における精度保証における精度保証の取り組みについて国内の状況を調査し、課題を整理した。

大学など研究室で行う遺伝学的検査について、継続的な実施体制を前提として、質確保のための具体的な方策について提言としてまとめた。

C．研究結果

1) 無侵襲的出生前遺伝学的検査における精度保証の取り組み

次世代シーケンサーを始めとする近年の技術革新の結果、遺伝学的検査のサービスの新たな分野が次々と登場している。その 1 つとして、出生前遺伝学的検査の開発と実用化は急速な展開を示している。近年、妊婦の末梢血（母体血）を用いた出生前遺伝学的検査が開発され、海外に続き、わが国においても利用が開始された。無侵襲的出生前遺伝学的検査（Non-invasive prenatal genetic testing: NIPT）は、採血のみで検査が受けられるなどアクセスが容易であるため、急速な普及が予想され、そこで十分な理解をもたずに実施される懸念など倫理的課題が指摘されている。日本医学会をはじめとする関係 5 団体による協議の結果、NIPT には倫理的に考慮されるべき点のあること、試料を分析する検査会社が未だ国内にはないこと、わが国独自の解析経験とデータの蓄積が存在しないなどから、その検査の利用実施は、まず臨床研

究として、認定・登録された施設において開始されることとなった（2013年）。その実施においては、他の遺伝子関連検査と同様に、施設によらず良質な診療の遂行のために、検査の精度保証に基づき適正な利用が求められる。本検査の実施においては、採血後血漿中の遊離 DNA の割合が不安定であること、海外での検査機関への搬送に長時間必要なこと、海外での検査機関の精度保証について国際的な枠組みでの運用評価が必要なことなど技術的な検討課題がある。

一般に遺伝子関連検査の精度は測定前プロセス特に検体の品質に大きく左右される。本検査では、測定の再現性など分析的妥当性を確保する上で、血漿の検体品質の確保が必要となる。EDTA採血の場合、血漿中の胎児由来DNAの割合は8時間まで安定で、その後、低下するとされる。このため、検体処理まで保存や搬送時間により検体の品質が劣化し測定の信頼性が低下する懸念がある。

特に、本検査の利用では、国外（米国）の検査機関（米国シーケノム分子センター）に検体を搬送して測定実施するため、検体の品質確保は重要な課題である。本検査を受託する米国の当該検査センターでは、検体の精度保証について米国臨床検査室改善法（Clinical Laboratory Improvement Amendments：CLIA）に準拠し、検査の精度保証を行う能力を有すると評価された米国病理医協会（College of American Pathologists：CAP）による認定施設であることが文書証明されている。CAP認定施設としての要件を満たす過程において、検体の品質を確保するため、検体の取り扱いに関する工夫がなされている。まず、検体採取にあたり、EDTA採血に替わり、ヌクレアーゼ阻害剤と保存剤入りの特殊採血管を採用している。専用の採血管にて、過度の陰圧による細胞破壊の影響を避けるため、採取法など手順が明確化されている。米国の検査機関への搬送は、集荷から配達まで検体温

度管理が確保された専用輸送箱にて行われる。休日等の関係で搬送が所定時間（72時間）を超える場合は都内の施設（登録衛生検査所）にて分離・凍結（-80℃）を行う。血漿分離の作業は、当該検査センターの提示する標準作業書に従って実施される。

検査の精度保証を確認する上で、新たな技術であるための課題がある。すなわち、独自開発の検査について特異的な標準物質、精度管理、技能試験、監査の方法は開発されていない。今後、NIPTは複数の検査機関から独自に開発した方法にて受託が行われると想定される。また、性染色体検査など検査サービス提供の対象が拡大する可能性がある。新たな遺伝学的検査サービスの開始において、国内外における精度保証の取り組みや標準化の活動を踏まえて、一定の精度保証のもとで適切な実施と利用が望まれる。

2) 品質の確保を指標とした評価とは？

品質のマネジメントと品質レベルとの関係では、標準規格やガイドラインがベースラインの基準となり、そのコンプライアンスに基づき、物理的要件、プロセス要件、アウトカム要件を満たすことで品質レベルが向上する。品質レベルのさらなる向上に向けて、品質サーベイランス（サービスプロバイダーのパフォーマンス、データ・フィードバック、介入）を踏まえたPDSAサイクルに基づき、継続的改善へと進む。物理的要件は規制やインセンティブやケース監査、ピアレビューにて審査され、後者（プロセス要件以降）は施設認証や認定の対象となる。

測定が複雑で、専門的技術・知識、解釈・判断、教育トレーニングを必要とする遺伝学的検査では、品質を確保する上で、品質マネジメントさらに技術的要求事項を満たすことまでをカバーすることが望まれている。具体的には、後者について「遺

伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」で述べられた項目を検討する必要がある。

海外においては、質確保を指標とした一定の施設要件を満たす検査機関には、その段階（品質管理、品質マネジメントさらに技術的要求事項）によって、認可、認証、認定のしくみがある。検査機関の施設認定には、米国での CAP（米国病理医協会）の施設認定があり、国際規格として「臨床検査室としての検査を行う能力に関する特定要求事項」を規定した ISO15189 に基づく施設認定がある。新たに遺伝学的検査に関する事項が盛り込まれた改定版 ISO15189:2012 が 2012 年 11 月に発行され、2013 年 4 月邦訳版が発行された。

一方、本邦では、質確保を目的とした国としての監督指導は十分整備されていない。検査機関の認証・認定取得は任意である。

3) 保険診療外の遺伝学的検査サービスの品質の確保

新たな遺伝学的検査サービスの開始において、国内外における精度保証の取り組みや標準化の活動を踏まえて、一定の精度保証のもとで適切な実施と利用が望まれる。特に単一遺伝子疾患の確定、発症前、保因者、出生前の遺伝学的検査の提供は、医療機関はじめヘルスケアの枠組みで行われる場合は、日本臨床検査標準協議会「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」(2012 年)に添って、質保証システム、施設技能試験、結果の報告の質、検査施設要員の教育と訓練の基準を満たすことを前提とすべきである。

単一遺伝子疾患や保因者診断、発症前診断、出生前診断、親子鑑定や移植における個人識別等の検査サービスにおいては、必要に応じて登録衛生検査所登録に加え、大手の検査機関のように、品質マネジメントと技術的要求事項を満たす国際標

準規格 ISO15189 等の第三者認定が望まれる。

また、ヘルスケアや健診で利用される他の体質検査や簡易な測定（試薬キット、自動測定：薬事承認・未承認検査法）において、利用者が安心して利用できるよう、検査機関における検査の精度確保に関する取り組みの情報公開が望まれる。

4) 大学などの研究室での検査の品質管理

大学などの研究室で取り扱う遺伝学的検査は、臨床的有用性が明らかで、その結果が患者診療に用いられる場合、一定の品質確保の体制のもとで継続的な検査実施と結果報告が求められる。実際には、多くの遺伝学的検査において、試薬キットや自動測定システムなど製品は利用できる状態でない。一方、大学などの研究室では、上記 1) 2) の体制整備の短期的な実現は困難である。そこで、最低限レベルの品質を確保するため、物理的要件を満たすことから開始することが望まれる。物理的要件には、環境、組織、専門家、文書記録保持が含まれる。環境、組織に関しては、検査実施のための環境整備（安全確保）、設備設置、組織構築や人員配置が必要である。専門家として、指導者と測定技術者の両者にて、一定の素養・資格を有することが求められる。文書記録保持には、検査開始前の準備として、検査の分析的妥当性、臨床的妥当性（さらには臨床的有用性）の評価に関する文書、標準作業書（SOP: standard operating procedure）の整備が必要となる。分析的性能評価は、正確性、精密度、基準範囲、報告範囲、分析的感度、分析的特異度、および測定性能を確保する上で重要な指標（検体安定性、試薬安定性、直線性、キャリアオーバー・クロスコンタミネーションなど）を含む。臨床的性能評価は、臨床的感度、臨床的特異度、陽性・陰性予測値、臨床的有用性を含む。検体取扱い（採取、搬送、保存）、検査依頼（依頼書式）、検体受付、前処理、測定、報

告（報告書式）精度管理の手順は文書化（SOP）し、関連スタッフが作業場で利用できるよう整備し、教育プログラムとして（再）訓練・評価に利用する。

大学などの研究室における遺伝子診断においては、上記の要求事項に関して、段階的に取り組みに関する文書化を行う。希少な疾患の遺伝学的検査での具体的な取り組みは、「稀少遺伝性疾患の分子遺伝学的検査を実施する際のベストプラクティス・ガイドライン、日本人類遺伝学会 遺伝学的検査標準化準備委員会」を参照する。これらの文書化された記録は、指導的立場の者にてレビューされ、検査結果を報告する上での要件を満たしていることを確認する。

上記の検査サービスとしての品質確保を求めるとともに、利用者が安心して利用できるよう、検査機関における検査精度と要求事項への対応に関する情報公開が望まれる。

D．考察

24年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「遺伝学的手法における診断の効果的な実施体制に関する研究」において、現行の保険医療制度の中で、遺伝学的検査の質確保と継続的な実施体制に向けて具体的な提言を行った。そこでは、品質の確保を指標とした評価を保険償還に組み込む上で、診断薬（製品）とサービスのそれぞれで品質保証の指標を設定する必要があるとした。特に単一遺伝子疾患の確定、発症前、保因者、出生前の遺伝学的検査が提供される場合、日本臨床検査標準化協議会「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」（2012年）に添って、質保証システム、施設技能試験、結果の報告の質、検査施設要員の教育と訓練の基準を満たすことを前提とする。検査機関は、必要に応じて登録衛生検査所登録に加え、品質マ

ネジメントと技術的要求事項を満たす国際標準規格 ISO15189 等の第三者認定が望まれる。

その他の遺伝子関連検査については、上記の精度確保を求める努力とともに、医療機関はじめヘルスケアの枠組みで行われる場合は、利用者が安心して利用できるよう、検査機関における検査精度に関する情報公開が望まれる。

大学などの研究室で研究検査として行われている遺伝学的検査の中で、臨床的有用性が明らかで、医療機関はじめヘルスケアの枠組みで行われる場合は、上記のごとく一定の品質確保の体制のもとでの検査実施と結果報告が求められる。一方、大学などの研究室では、上記の体制整備の短期的な実現は困難である。そこで、最低限レベルの品質を確保するため、物理的要件を満たすことから開始することが望まれるとした。

大学などの研究室での検査に関して、品質確保と継続的な実施体制の両立のための選択肢として、同じ施設（医療機関）の臨床検査室との連携が挙げられる。これは、技術移転や結果解釈等の連携においてより現実的である。また、検体検査管理加算など施設加算を運用することで、検査実施の財政的、人的な基盤が確保可能である。

将来的には、検査（サービス）の品質確保を指標とした一定の施設要件を満たす検査機関に対して、認可、認証、認定のしくみが必要で、また保険医療制度の中での規制や保険診療上の報酬等のインセンティブと連動することが望まれる。

国のリーダーシップのもと、産官学が連携して、現行の保険医療制度の中で、品質確保と継続的な実施体制の両立のための施策を推進することが望まれる。

E．結論

近年、遺伝子関連検査は、保険診療への導入に加え、保険診療外の医療またはヘルスケアの領域、

においても検査サービスが開始され、社会浸透が見られる。さらに次世代シーケンサーを始めとする近年の技術革新の結果、遺伝学的検査のサービスの新たな分野が次々と登場している。このような状況を鑑み、本研究では、医療・ヘルスケアで利用される遺伝子関連検査の品質確保に向けた考え方を整理し、遺伝学的検査の継続的な実施体制と質保証の確保の両立を目指して、関連する情報を収集、整理し、それに基づき、医療・ヘルスケアさらに大学などの研究室における検査の品質確保のための方策を検討することを目的とした。検査実施に関する提言を以下のごとくまとめた。

1. 特に単一遺伝子疾患の確定、発症前、保因者、出生前の遺伝学的検査が提供される場合及びは、医療機関はじめヘルスケアの枠組みで行われる場合は、日本臨床検査標準化協議会「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」(2012年)に添って、質保証システム、施設技能試験、結果の報告の質、検査施設要員の教育と訓練の基準を満たすことを前提とする。検査機関は、登録衛生検査所登録に加え、品質マネジメントと技術的要求事項を満たす国際標準規格 ISO15189 等の第三者認定が望まれる。
2. 大学などの研究室を含めて、その他の遺伝子関連検査については、上記の精度確保を求める努力とともに、医療機関はじめヘルスケアの枠組みで行われる場合は、利用者が安心して利用できるよう、検査機関における検査精度と要求事項に対する対応に関する情報公開が望まれる。
3. 新しい技術を用いた遺伝学的検査では外部精度調査や第三者評価のしくみが十分に整っていない。この場合は、その精度確保の確認は、上記2つに加え、臨床遺伝学や臨床検査の専門家の指導のもと実施することが望まれる。
4. 検査データ蓄積に基づく、臨床的妥当性、臨床的有用性の評価および適正利用には、検査実施・

データの情報共有化が必要なため、データ登録および管理のしくみが構築され、その管理の継続性が確保できるよう、国レベルのネットワークが整備されることが望まれる。

F . 健康危険情報 該当なし

G . 研究発表 なし

I. 論文発表

1. Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Kigasawa H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Excess treatment reduction including anthracyclines results in, higher incidence of relapse in core binding factor acute myeloid, leukemia in children. *Leukemia* 27, 2013; 2413-16.
2. Tanaka Y, Matsushita H, Tanaka Y, Maruki Y, Hayashi F, Kondo T, Asai S, Miyachi H. Elimination of interference by lipids in the low WBC mode in the automated hematology analyzer XN-2000. *Intern J Lab Hematol* (2014, in press)
3. Tanaka Y, Matsushita H, Tanaka Y, Maruki Y, Kondo T, Asai S, Miyachi H. Evaluation of the body fluid mode of automated hematology analyzer XN-Series for extremely low peripheral White Blood Cell Counts. *Intern J Lab Hematol* (2014, in press).
4. Tanaka Y, Tanaka Y, Gondo K, Maruki Y, Kondo T, Asai S, Matsushita H, Miyachi H. Performance evaluation of platelet counting by novel fluorescent dye staining in the automated hematology analyzers XN-series. *J Clin Lab*

Analysis (2014, in press)

5. Asai S, Okami K, Nakamura N, Shiraishi S, Sugimoto R, Damdinsuren A, Sato S, Matsushita H, Suzuki Y, Miyachi H. Localized or diffuse lesions of the submandibular glands in IgG4-related disease in association with differential organ involvement. J Ultrasound Med 2013;32 : 731-736.

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし