

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）

分担研究報告書

遺伝子関連検査・染色体検査における品質・精度の確保

研究分担者 宮地 勇人 東海大学医学部基盤診療学系 臨床検査学

研究要旨

新しい解析技術の検査利用では、患者ニーズと技術の進歩に呼応した検査の精度保証と標準化が求められる。本研究の目的は、検体検査の品質・精度管理等に必要な事項において、遺伝子関連検査・染色体検査における品質・精度を確保するために設けるべき具体的な規定について検討すること、また、臨床検査技師等に関する法律（臨検法）に規定されている検体検査の検査分類に関して、国際的な基準との整合性を踏まえて、遺伝子関連検査を適切に附置する分類について検討することとした。

検体検査の品質・精度管理等に必要な事項として、遺伝子関連検査・染色体検査における品質・精度を確保するために設けるべき具体的な規定については、日本臨床検査協議会（Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards: JCCLS）の遺伝子関連検査標準化専門委員会が策定した「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」の内容、ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォースの議論、遺伝子関連検査の精度確保のための法律整備の取組みに関する情報に基づき、日本臨床検査協議会の遺伝子関連検査標準化専門委員会での議論を踏まえて検討を行った。臨床検査技師等に関する法律（臨検法）に規定されている検体検査の検査分類に関して、国際的な基準との整合性を踏まえて、遺伝子関連検査を適切に附置する分類についての検討は、日本臨床検査協議会の提唱する分類に基づき、技術の進歩とともに、測定の分析的妥当性や適切な情報管理を含めた精度保証の観点から検討を行った。

検討の結果、下記の提言・指針をまとめた。

【遺伝子関連検査の品質確保のための要件】 遺伝子関連検査・染色体検査における品質・精度を確保するため、遺伝子関連検査を実施する場合に追加するも

のとして、責任者の設置、内部精度管理の実施、外部精度管理調査の受検、適切な研修の実施 検査施設の第三者認定が挙げられた。

遺伝子関連検査・染色体検査における品質・精度を確保するために設けるべき具体的な規定について原則として、高い基準と検査施設の第三者認定を要件とした。また、高い基準の適用外の基準を明確化した。

#### 【遺伝子関連検査を適切に附置する分類】

遺伝子関連検査を適切に附置する分類は、測定の分析的妥当性や適切な情報管理を含めた精度保証の観点からは、日本臨床検査標準協議会にて提唱し、広く用いられている前述の3つのカテゴリー分類の原則、すなわち病原体核酸検査、体細胞遺伝子検査、遺伝学的検査に基づき、簡素に分類し運用することが必要であるとした。染色体検査の分染法の1つとして FISH 法が広く用いられていることから、染色体検査と遺伝子関連検査を併せて、「遺伝子関連検査等」または「遺伝子関連検査・染色体検査」として全体を表記することとした。

以上、本研究により、遺伝子関連検査・染色体検査における品質・精度を確保するために設けるべき具体的な規定が明確になり、ゲノム解析技術を用いた検査実施施設の要件さらに第三者認定評価のしくみを設置する上での基本資料となることが期待される。

#### A. 研究目的

感染症、がんなど疾患の分子病態の解明と解析技術の進歩に基づき、遺伝子関連検査の開発と臨床応用がなされてきた。近年、ヒト遺伝子の解析研究が進展し、単一遺伝子疾患のみならず、遺伝要因と環境要因とが複雑に関与する生活習慣病や薬物反応性などに関する分子病態が解明されつつある。その成果に基づく遺伝子関連検査の開発と実用化による疾患の診断、治療や予防への応用展開が進められている。すなわち、ゲノム多様性がもたらす薬物反応性の個体差や疾患の分子病態の解明に基づく、分子標的薬およびコンパニオン診断薬の開発にて個別化医療などゲノム医療への応用が進められている。さらに、革新的な技術と最新の知識を用いて患者（グループ）に対して最も適した治療あるいは予防の戦略を立てるプレシジョン・メディシン（precision medicine）が展開している。しかしながら、遺伝子関連検査の開発と実用化における課題として、新たな解析技術に基づくコンパニオン診断薬や単一遺伝子疾患の遺伝学的検査の多くは薬事承認された体外診断用医薬品（*in vitro* diagnostic device:

IVD)はなく、検査方法は医療機関、検査施設、民間企業等で研究用測定機器と試薬を用いて独自に開発され、実施されている場合が多い。このような施設独自開発の検査 (laboratory developed tests: LDT) は、研究から臨床への展開が速く、多様な対象検体の前処理や多項目解析など複雑な検査プロセス、検査方法や検査機器の違いなど様々な理由から検査施設間でのデータの不整合が懸念され、分析的妥当性のある検査データが得られているとは言えない状況にある。

これら新しい解析技術の臨床利用では、患者ニーズと技術の進歩に呼応した検査の精度保証と標準化が求められる。本研究の目的は、検体検査の品質・精度管理等に必要な事項において、遺伝子関連検査・染色体検査における品質・精度を確保するために設けるべき具体的な規定について検討すること、また、臨床検査技師等に関する法律 (臨検法) に規定されている検体検査の検査分類に関して、国際的な基準との整合性を踏まえて、遺伝子関連検査を適切に附置する分類について検討することとした。

## B. 研究方法

検体検査の品質・精度管理等に必要な事項として、遺伝子関連検査・染色体検査における品質・精度を確保するために設けるべき具体的な規定については、日本臨床検査協議会 (Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards: JCCLS) の遺伝子関連検査標準化専門委員会が策定した「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」の内容、ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォースの議論、遺伝子関連検査の精度確保のための法律整備の取組みに関する情報に基づき、日本臨床検査協議会の遺伝子関連検査標準化専門委員会での議論を踏まえて検討を行った。

臨床検査技師等に関する法律 (臨検法) に規定されている検体検査の検査分類に関して、国際的な基準との整合性を踏まえて、遺伝子関連検査を適切に附置する分類についての検討は、日本臨床検査協議会の提唱する分類に基づき、技術の進歩とともに、測定の分析的妥当性や適切な情報管理を含めた精度保証の観点から検討を行った。

## C. 研究調査結果

### 【遺伝子関連検査の精度保証】

## 1. 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

経済協力開発機構(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD)では、遺伝学的検査が国際商取引の対象として利用されている実態に鑑み、「遺伝学的検査の質的保証に関するベストプラクティス・ガイドライン」(OECDガイドライン)(2007年)を公表した。これに呼応して、日本臨床検査協議会の遺伝子関連検査標準化専門委員会では、我が国の実態調査に基づき、「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」を策定した(2012年)。本ガイドラインは、遺伝子関連検査サービスの提供の一側面に焦点を当て、検査を実施する検査施設の質保証実務に関するものである。遺伝子関連検査の精度保証のための検査の利用と実施における一般的原則として、精度保証の枠組み、インフォームド・コンセント、個人遺伝情報の保護、検体管理が挙げられ、実務上のガイダンスを提供するベストプラクティスとして、検査機関の精度保証システム、技能試験：検査施設の質のモニタリング、結果の報告の質、検査施設要員の教育と訓練の基準の4つアプローチが挙げられている(表1)。日本臨床検査標準協議会では、本ガイドラインの普及を目指して、ベストプラクティスの4つのアプローチの具体的な方法について解説した「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン解説版」の作成作業を進め、2016年に発行した。そこでは、検査全プロセスの適正化と精度保証が必要で、具体的には測定プロセス(正確な検査実施のための標準物質や外部精度管理、研究用試薬・機器を用いた検査室開発検査LDTへの対応、検査室の第三者認定、測定者・指導者の資質等)のみならず、測定前プロセス(測定対象となる検体の管理、説明と同意取得、遺伝カウンセリング、個人情報保護等)や検査後プロセス(測定データ解釈、結果の確認と報告、報告書の必要項目、偶発的・二次的所見の取扱い、検査結果情報の管理、カルテ記載、結果原本管理等)が求められる。

## 2. ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォースの議論

遺伝子関連検査に基づくゲノム医療を遂行する上で、実用化、実施体制、適正利用、社会基盤整備など様々な課題がある。このような状況を踏まえ、健康・医療戦略推進本部により平成27年1月に置かれた健康・医療戦略推進会議の下に、ゲノム医療を実現するための取組みを関係府省・関係機関が連携して推進するため、「ゲノム医療実現推進協議会」が設置された。その中間答申に基づき、

厚生労働省を事務局として、ゲノム（遺伝子）医療を関係府省が連携して推進することを目的とした「ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース（ゲノム医療TF）」が設置された。会議は2015年11月～2016年7月、9回にわたり開催された。会議での検討課題と進め方は、1. 改正個人情報保護法におけるゲノム情報の取扱い、2. 「ゲノム医療」等の質の確保、3. 「ゲノム医療」等の実現・発展のための社会基盤整備である。

最も明確かつ具体的な成果の1つとして、遺伝子関連検査の品質・精度を確保するため、対応方針案として、「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」（日本臨床検査標準協議会）の要求水準が必要であると考えられ、具体的な方策等を検討・策定していくことが明示された。

### 3. 遺伝子関連検査の精度確保のための法律整備

ゲノム医療TFの最終のまとめの報告（2016年10月）を受けて、様々な国の委員会で議論が行われてきた。ゲノム医療の実現化に向けた遺伝子関連検査の精度の確保等に取り組むため、「社会保障審議会医療部会」での審議を経て、医療法等を改正する法案が2017年3月10日に閣議決定の上で国会提出された。法案の概要は、検体検査の精度の確保（医療法、臨床検査技師等に関する法律）に関するもので、ゲノム医療の実用化に向けた遺伝子関連検査の精度の確保等に取り組む必要があるため、以下を実施するとした。(1) 医療機関、衛生検査所等の医療機関が検体検査業務を委託する者の精度管理の基準を明確化する、(2) 医療技術の進歩に合わせて検体検査の分類を柔軟に見直すため、検査の分類を厚生労働省令で定めることを規定する。

この医療法等の改正は公布後1年6ヶ月以内に施行される。そこで、病院等の管理者としては、医療機関自らが行う検査のみならず検査委託する場合においても委託先の検査精度を確認する責任がある。すなわち、検体検査の業務を行う施設の構造設備、管理組織、検体検査の精度の確保の方法その他の事項を検体検査の業務の適正な実施に必要なものとして厚生労働省令で定める基準に適合させなければならない。遺伝子関連検査に関しては、ゲノム医療の実用化に向けた検査精度の確保に取り組むため、「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」の要求水準として、検査室の第三者施設認定が求められる。

## 【遺伝子関連検査の精度保証と分類】

### 1. 遺伝子関連検査の分類と課題

日本臨床検査標準協議会の遺伝子関連検査標準化専門委員会では、遺伝子関連検査の標準化にあたり、遺伝子関連検査の用語の定義を以下のごとく整理した(2006年)。すなわち、病原体核酸(遺伝子)検査は、病原体のDNA、RNA検査などヒト以外の遺伝情報を明らかにする検査(感染症検査)、体細胞遺伝子検査は、がん細胞のDNA検査、遺伝子発現解析など病状とともに変化する一時的な遺伝学的情報を明らかにする検査(ヒト体細胞遺伝子解析や遺伝子発現解析)、遺伝学的検査は遺伝病の遺伝学的検査など一生変化しない遺伝学的情報(生殖細胞系列の遺伝子解析)を明らかにする検査、の3つである。

臨床検査技師等に関する法律において、検体検査は6つに分類(微生物学的検査、血清学的検査、血液学的検査、病理学的検査、寄生虫学的検査、生化学的検査)されている。この分類には遺伝子関連検査がない。検査技術の進歩に伴い衛生検査所の検査業務が大きく変化してきたことを踏まえ、平成23年、従来分類(1次分類)のもとに2次分類を追加設置し、そこで遺伝子関連検査が組み込まれた(厚生労働省医政局通知)(表2)。すなわち、微生物学的検査における病原体遺伝子検査、血液学的検査における染色体検査、生殖細胞系列遺伝子検査、体細胞遺伝子検査(血液細胞による場合)、病理学的検査における分子病理学的検査、体細胞遺伝子検査(血液細胞によらない場合)である。機械器具や内部精度管理等の規定については2次分類ごとに設定されている。遺伝子関連検査に加え、今後新たな技術の進歩に基づく検体検査の開発と臨床応用が生じる可能性がある。現状の法律により規定された検査分類は、新たな検査技術に応じ、柔軟かつ迅速に検査分類やそれに伴う精度管理基準を整備することが困難であるため、検査分類を柔軟かつ迅速に整備できるようにする必要がある。

### 2. 遺伝子関連検査を適切に附置する分類

遺伝子関連検査は大きく3つのカテゴリーに分類される。臨検法の2次分類において、同じ体細胞遺伝子検査でも、用いる検体種によって異なる分類となっている。すなわち、血液細胞による場合は血液学的検査、血液細胞によらない場合は病理学的検査に分類されている。遺伝子関連検査は、検査室の取り扱う検体種や関わる職種にて細分類するべきとの考え方がある。検体種の違いに

よる分類カテゴリーを支持する背景の1つとして、測定前プロセスでは、検体の適切な取り扱いが測定結果を大きく左右する。特に、体細胞遺伝子検査と感染症核酸検査においては、病変を反映する検体の確保が重要となる。体細胞遺伝子検査では、腫瘍の組織や細胞を用いて、混在する正常組織の混入回避または正常組織混入の評価が必要となる。がんの病理組織標本あるいは白血病での骨髄標本において、それぞれ病理医や臨床検査医による異常組織・細胞の同定が必要となる。感染症核酸検査用の検体において、例えば結核菌核酸検査において、測定者における検体中の膿性部分の確認と利用が重要である。一方、同一患者において、同じ検出標的を対象として、異なる検体種を用いて体細胞遺伝子検査を実施する場合、異なる1次分類の組合せとなる。例えば、がん患者におけるリンパ節と血液を用いて *EGFR* 変異を検出する場合、それぞれ分子病理学的検査と血液学的検査の2種類を用いることとなり、結核患者におけるリンパ節と喀痰を用いて結核菌 DNA を検出する場合、それぞれ分子病理学的検査と病原体核酸検査となる。何れにおいても異なる検体種を用いた場合でも、解析技術は同一であり、品質確保における原則は共通である。

体細胞遺伝子検査の解析においては、生殖細胞系列情報を取り扱う機会が増加している。その背景として、次世代シーケンサーなど新規技術の臨床応用では、体細胞遺伝子情報と生殖細胞系列情報の両者を取り扱う。また、遺伝性乳がん卵巣がん症候群での *BRCA* 遺伝子解析のように、乳がん組織を利用した検査において、生殖細胞系列情報を必然的に取り扱うこととなる。生殖細胞系列情報に関しては、生涯不変であること、将来の疾患発症の情報となりうること、家族や子孫と情報を共有することなどから慎重に取り扱う必要性がある。検体種が異なっても生殖細胞系列情報を取り扱う遺伝学的検査における情報管理のあり方は共通である。

遺伝子関連検査は測定技術が共通であり、基本的な精度管理の原則と手法も共通である。さらに、生殖細胞系列情報に関する情報の取り扱いに特別な配慮が必要である点も共通である。これらの観点から、その運用において、分類は簡素化し、判り易くすることが望ましい。したがって、測定の分析的妥当性や適切な情報管理を含めた精度保証の観点からは、検査室で取り扱う検体種や関わる職種または部門（病理検査室、臨床検査室）にて細分類することは複雑化とともに限界がある。したがって、日本臨床検査標準協議会にて提唱し、広く用いられている前述の3つのカテゴリー分類の原則、すなわち病原体核酸検査、

体細胞遺伝子検査、遺伝学的検査に基づき、分類し運用することが必要であるとした。

#### D. 指針の提示

##### 【遺伝子関連検査の品質確保のための要件】

遺伝子関連検査・染色体検査における品質・精度を確保するため、すなわち、分子病理学的検査、病原体核酸検査、体細胞遺伝子検査、生殖細胞系列遺伝子検査、染色体検査を実施する場合に追加するものとして、以下が挙げられた。

##### 責任者の設置

- ・ 精度管理を含めた責任者を必置とする。
- ・ 責任者には相応の経験と資質を求める。

##### 内部精度管理の実施

- ・ 内部精度管理の実施を義務として求める。
- ・ 統計学的精度管理台帳の作成を求める。

##### 外部精度管理調査の受検

- ・ 外部精度管理調査の受検を義務として求める。
- ・ 外部精度管理台帳の作成を求める。

外部精度管理調査が存在しないなど、受検できない場合には、代替方法によることとする。

##### 適切な研修の実施

##### 検査施設の第三者認定

遺伝子関連検査・染色体検査における品質・精度を確保するために設けるべき具体的な規定について原則として、高い基準と検査施設の第三者認定を要件とした。ただし、個別の遺伝子関連検査の実際の運用では、簡素、正確な測定（試薬キット、自動測定：薬事承認検査法）と複雑、技術・知識、教育トレーニング、解釈・判断（薬事未承認検査法、遺伝学的検査）に分けて考えることが合理的である。これらを踏まえて、高い基準の適用外の基準を明確化した。すなわち、検査施設の第三者認定は、以下の条件を全て満たすもののみを行う場合については不要とするとした。

- ・ 検査検体が病理検体でないこと、
- ・ 単一の核酸配列を検査の対象としていること（ただし、シーケンシング法を除く。）

- ・ 測定及び結果報告が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実施されること、である。

#### 【遺伝子関連検査を適切に附置する分類】

測定の分析的妥当性や適切な情報管理を含めた精度保証の観点からは、検査室で取り扱う検体種や関わる職種にて細分類することは複雑化とともに限界がある。したがって、日本臨床検査標準協議会にて提唱し、広く用いられている前述の3つのカテゴリー分類の原則、すなわち病原体核酸検査、体細胞遺伝子検査、遺伝学的検査に基づき、簡潔に分類し運用することが必要であるとした。

なお、染色体検査の分染法の1つとしてFISH法が広く用いられていることから、染色体検査と遺伝子関連検査を併せて、「遺伝子関連検査等」または「遺伝子関連検査・染色体検査」として全体を表記することとした。

#### E. 今後の展望・課題

ゲノム医療時代を向かえて、遺伝子関連検査は、科学的根拠に基づく個別の計画的医療、患者負担軽減による医療の質や効率の向上に向けて、研究から臨床への応用展開、また利用対象の拡大は続くと予想される。患者診療を左右する遺伝子関連検査の適正な普及において、技術水準の向上とその標準化の継続的な取り組みが求められる。遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドラインにおけるベストプラクティスの4つアプローチにおける現状、課題と進行中の作業（2016年時点）は表3のごとくである。特に、医療法等の改正にともない、遺伝子関連検査を実施する施設の第三者認定を行うために早期の準備が必要である。臨床検査と体外診断検査システムの質的な向上を目指す国際標準化機構（International Organization for Standardization: ISO）の第212 専門委員会ISO/TC212 (clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems臨床検査と体外診断検査システム)において、国際規格ISO 15189:2012「Medical laboratories - Requirements for quality and competence（臨床検査室-品質と能力に関する要求事項）」は臨床検査室における信頼性と客観性の評価の基準として策定されている。その作業範囲は、遺伝子を対象として含む。一方、我が国で従来から運用されているISO 15189施設認定プログラムでは、保険診療収載かつ薬事承認検査を対象としている。新たな技術に基づく遺伝学的検査、コンパニオン診断やLDTを審査対象としていない。

このため、ゲノム解析技術を対象としたISO 15189施設認定プログラムの構築に必要なガイダンスおよび審査基準を明確化し、それに基づく施設認定プログラムを作成する必要がある。その施設認定の運用は、ベストプラクティスにおける他のアプローチの環境整備が連動するが大切である。その環境整備として、外部精度管理調査（日本版EQA、日本版GetRM）の設置や精度管理を担う測定者や指導監督者の資質評価、人材育成（臨床検査専門医、臨床検査技師等）は引き続き検討すべき重要な課題である。

表1．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、承認文書）の概要（日本臨床検査標準協議会）

	項目	主な内容
一般原則	検査の利用と実施における一般的原則	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 質保証の枠組み</li> <li>・ インフォームド・コンセント</li> <li>・ 個人遺伝情報の保護、検体管理など</li> </ul>
ベストプラクティス	検査機関の質保証システム	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 施設認定の取得</li> <li>・ 質保証の定期的評価と改善</li> <li>・ 標準物質と対照の利用</li> <li>・ 検査の分析妥当性、臨床的妥当性と有用性</li> </ul>
	技能試験：検査施設の質のモニタリング	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 施設技能試験制度と実施機関</li> <li>・ 施設技能試験制度と代替方法</li> <li>・ 検査機関に対するモニタリング</li> </ul>
	結果の報告の質	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 検査結果の取扱い</li> <li>・ 必要となる報告の内容</li> </ul>
	検査施設要員の教育と訓練の基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 検査に従事する者（責任者、担当者）の水準や資格</li> </ul>

表2．臨床検査の基準における法律上の規定

1次分類	2次分類
微生物学的検査	細菌培養同定検査 薬剤感受性検査

	病原体遺伝子検査
血清学的検査	免疫学検査 血清学検査
血液学的検査	血球算定検査 血液像検査 出血・凝固検査 細胞性免疫検査 染色体検査 生殖細胞系列遺伝子検査 体細胞遺伝子検査（血液細胞による場合）
病理学的検査	病理組織検査 免疫組織化学検査 細胞検査 分子病理学的検査 体細胞遺伝子検査（血液細胞によらない場合）
生化学的検査	生化学検査 尿・糞便等一般検査
寄生虫学的検査	寄生虫学的検査

表3．遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドラインと体制・環境整備（2016年）

	現状	課題	作業進行中
質保証システム	ISO15189：2012 遺伝子臨床研究中核病院の要件	受審は「任意」 医療保険制度での規制はない（28年度～国際標準検査管理加算）	JCCLS ガイドライン解説版 導入ガイダンス作成（プログラム） （JCCLS, JMAC, JAB）

施設技能 試験	CAP 外部精度管理調 査 EQA 登録衛生検査所( CAP 認定施設)	我が国で利用可能な 項目少ない。 高額な参加費	日本版 EQA の検討 日本版 GetRM の検討 ( JCCLS、遺伝子診療学会、 理研、産総研)
結果の報 告の質	JCCLS ガイドライ ン、日本医学会「医 療における遺伝学的 検査・診断に関する ガイドライン」	国としての制度や要 求事項はない。 専門家リクルート	JCCLS ガイドライン解説 版 資質評価と連動
検査施設 要員の教育 と訓練の基 準	遺伝子分析科学認定 士制度(日本臨床検 査同学院・日本臨床 検査医学会)、染色 体検査：臨床細胞遺 伝学認定士制度、認 定臨床染色体遺伝子 検査師制度	測定者や指導監督者 の資質評価は、国と しての制度や要求事 項ない。	資質評価と連動