

平成30年度 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

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 難波 栄二

令和1(2019)年 5月

目 次

I . 総括研究報告		
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	-----	1
難波栄二		
(資料1) 難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に向けた工程表		
(資料2) シンポジウムポスター		
(資料3) 鳥取大学医学部附属病院における保険適応の遺伝学的検査リスト		
II . 分担研究報告		
1 . 難病領域の遺伝学的検査の実態を調査する研究	-----	11
小原 収		
2 . 精度が確保された遺伝子解析技術による診療用検査体制の充実	-----	14
堤 正好		
(資料) (改定版)「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」		
3 . 難病領域における検体検査の精度管理体制に資する研究	-----	28
宮地 勇人		
4 . 難病領域における検体検査の精度管理体制に資する研究	-----	30
中山 智祥		
5 . 精度が確保された検査体制の充実:医療機関での受託体制のモデルとして	-----	32
古庄 知己		
6 . 大型プロジェクト研究における遺伝子学的改正(検査)のあり方に関する研究	-----	37
要 匡		
7 . 難病領域の遺伝学的検査の実態を調査する研究	-----	41
原田 直樹		
8 . 研究室における検体検査の精度管理体制の整備に関する研究	-----	49
足立 香織		
9 . 難病領域における遺伝学的検査等実施体制の実態調査	-----	51
佐藤 万仁		
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	54

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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

研究代表者 難波 栄二

鳥取大学 研究推進機構 研究基盤センター・教授

研究要旨

2018年12月の検体検査の精度管理に係る医療法の改正をきっかけに、医療における難病領域の検査実施体制を整備することが喫緊の課題である。本年度は、グランドデザインを検討し工程表を作成した。そして、ホームページを作成し、問い合わせ窓口をつくり、シンポジウムを開催し情報の周知を図った。かずさDNA研究所、信州大学医学部などの検査実施体制を充実させ、鳥取大学医学部では保険診療で実施できる76疾患すべての遺伝学的検査を委託可能とした。今後は、アンケート調査も実施し、欧米の情報を収集し国際的に通用する精度管理による遺伝学的検査体制を構築し、保険診療で実施可能な遺伝学的検査を充実させ、難病領域の診療に貢献してゆく。

研究分担者

小原 収 かずさDNA研究所・ゲノム事業推進部・副所長 兼 ゲノム事業推進部長

堤 正好 株式会社エスアールエル・マーケティング部疾患領域課・課員

宮地 勇人 東海大学・医学部基盤診療学系臨床検査学・教授

中山 智祥 日本大学・医学部病態病理学系臨床検査医学分野・教授

古庄 知己 信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院/遺伝子医療研究センター）・教授・センター長

要 匡 国立成育医療研究センター・ゲノム医療研究部・部長

原田 直樹 京都大学・iPS細胞研究所・准教授

足立 香織 国立大学法人鳥取大学・研究推進機構・助教

佐藤 万仁 国立成育医療研究センター・ゲノム医療研究部・室長

A. 研究目的

ゲノム医療の推進は、我が国の健康・医療戦略にとって重要であり、ゲノム医療実現推進協議会において方針が議論され、平成28年10月に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が公表した「ゲノム医療等の実現・発展のための具体的方策について」において、「遺伝子関連検査の品質・精度の確保について、諸外国と同様の水準を満たすことが必要である」と指摘されている。さらに、この指摘に基づき、「検体検査の精度管理等に関する検討会」が開催され、平成30年3月に検体検査の精度管理等に関する検討会とりまとめ（とりまとめ）さらにそれに基づいた厚生労働省令第93号が平成30年7月27日に公布された。また、ゲノム委両日現推進協議会の平成29年度報告の中においても、「省令に定める遺伝子関連検査等を実施する場合の基準を周知し、基準を満たす実施体制

の整備を行う」ことが今後の課題として記載されている。

そして、遺伝子関連検査（以下、検査）の品質・精度の新たな基準が平成 30 年 12 月から施行された。この内容では医療機関における検査実施体制の具体的基準が設定され、今後は難病領域においても欧米諸国と同等の精度管理が求められている。今回の改正医療法等には、1) 検体検査の分類の見直し、2) 医療機関（歯科医療機関、助産所を含む）で実施する検体検査の精度管理の確保の方法、3) 衛生検査所、ブランチラボにおける検体検査の精度の確保の方法、4) 遺伝子関連検査・染色体検査の精度確保の方法などが示された。特に、遺伝子関連検査・染色体検査においては、これらに加えて業務経験を有する医師あるいは専門知識・経験を有する責任者を配置し、内部精度管理の実施・適切な研修の実施が必要となる。外部精度管理調査の受験に関しては自施設以外の施設と検査検体を作りとりして相互確認などの暫定的な方法が示された。検査施設の第三者認定に関しても、国内の体制が整っていないことから勸奨とされたが、将来的には欧米と同じ水準の第三者認定を目指すことが必要となっている。今回、医療機関での検体検査の精度の確保の方法が医療法等ではじめて明示されたことにより、医療機関ではない研究室等の対応が大きな課題として浮上した。

これに対して、研究で実施する検査と診療の用に供する検査を切り分け、研究結果の返却においては、研究結果であること、診療の用に供する場合は、別途精度が確保された臨床検査の実施が必要との方針（案）が京都大学の小杉眞司教授から示され、2018 年 10 月 10 日第 63 回日本人類遺伝学会において、難波は「稀少難病の遺伝学的検査に関する新たな精度管理について」の表題で現状の説明と今後の遺伝学的検査等の精度管理の基本的方針（案）の講演を行った。この中で、研究で実施する検査と診療の用に供する検査を切り分け、研究結果の返却においては、研究結果であること、診療の用に供する場合は、別途精度が確保された臨床検査の実施が必要との方針（案）を提案した。

難病の多くは遺伝性疾患で、欧米諸国では 3,000 種類以上の検査が提供されているが、日本では保険診療、先進医療、登録衛生検査所に対応可能な疾患はわずか 100 程度である。対象遺伝子数が膨大で症例数が希少な難病検査の多くは臨床検査では対応困難で、研究として実施されている。しかし、責任遺伝子が次々と同定され、必要な検査が年々増加するため、研究での対応では限界がある。

そこで、これらの状況を解決するために、本研究を開始した。本研究の目的は、新たな精度管理に対応した、国際的に通用する診療の用に供する難病領域の検査体制を構築し、保険診療での検査を充実させ、難病領域の診療に貢献することである。

本研究は、「検体検査の精度管理等に関する検討会」の構成員である難波栄二が代表者であり、同じく構成員である宮地勇人も分担者となる。日本人類遺伝学会の松原洋一理事長、日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会の小杉眞司理事長、全国遺伝子医療部門連絡会議の福嶋義光理事長、AMED ゲノム創薬基盤推進研究推進事業（A-：検査品質・精度確保課題 増井徹教授、A-：ゲノム情報患者還元課題 小杉眞司教授）などが研究協力者として加わり関連学会等との連携を図る。

本研究で遺伝学的検査の新たな実施体制を提案して普及を図ることにより、基礎医学的研究との区分けを明確化することが可能となり、難病研究においては、研究資金が有効に活用されて疾患原因と治療法の探索研究が推進し、研究成果の早期臨床応用が期待される。同時に、研究とシームレスに連携しながら、国際レベルの精度管理基準による診療用検査実施体制の構築が進展され、国民により先進的で安全な医療の提供が可能となることが期待される。

B．研究方法

最初にグランドデザインを検討し、資料 1 に示す工程表を作成した。これに従って研究を推進する。本年度は、新たな精度管理に関する情報の周知徹底、実態調査と対応、遺伝学的検査体制のモデル構築と普及に加えて、

2019年度以降に実施する予定の国際レベルの検査基準構築（外部精度管理実施体制の具体的な枠組みの検討も含む）に関する予備調査も実施した。

研究代表者、分担者等による研究打合わせ会議ならびに、厚生労働省ならびに国立保健医療科学院班の担当者にも参加いただき班会議を開催して研究の推進について議論した。（打合わせ会議：2018年12月7日と2019年2月4日、班会議：2019年2月11日）。分担研究者（宮地勇人、要匡）は、鳥取大学を訪問し具体的な研究打合わせを行った。

C. 研究結果

1. 新たな精度管理に関する情報の周知などについて

1) ホームページの開設と情報提供（詳細は分担研究者報告書（足立香織）参照）

2018年12月にホームページを開設し、問い合わせ窓口を設けた。

（<http://www.ketaikensa.jp/>）

2) 学会での周知

2018年12月6日開催の日本遺伝子診療学会遺伝子診断・検査技術フォーラム公開シンポジウム2018「ゲノム医療の社会実装」（東京：参加者300名以上）において、難波栄二が「難病等の希少疾患の遺伝学的検査の継続的实施体制の構築について」の演題で、研究分担者の小原収が「次世代シーケンサー（NGS）による難病等の遺伝学的検査の提供体制について」の演題で発表し情報提供を行った。第41回日本小児遺伝学会（2019年1月）において、小原収が「遺伝子検査の限界と可能性」との演題で発表を行った。

3) 相談への対応

厚生労働省難病対策課からの難病班への送付文（10月31日）に対する難病班からの7件の問い合わせに対し、医療法への対応についての情報提

供などを行った。

4) シンポジウムの開催（資料2）

2019年2月11日に本班主催のシンポジウムを開催した。厚生労働省医政局から検体検査の精度管理についての講演に引き続き、本班の活動の内容、遺伝学的検査実施に関して準備すべき書類、遺伝学的検査の提供体制、などについての講演に引き続き、活発な討論が行われた。さらに、個別相談（2件）にも対応した。参加者は66組織から101名であった。個別相談では、非常に実施回数の少ない酵素活性による検査、質量分析の検体の取り扱いと輸送などの難病領域独自の課題が挙げられた。

2. 実態調査と大型プロジェクトへの対応

1) 検査実施施設の訪問調査（詳細は分担研究者報告書（原田直樹）参照）

診療の用に供する遺伝学的検査の集約が見込まれる検査施設、および網羅的ゲノム解析や複雑なエピゲノム解析を研究として実施し、一次的な診断機能を担っている代表的な研究機関を対象として訪問調査を行った。この結果、次世代シーケンサー（NGS）を使用したパネルシーケンス検査が特定の施設に集約され、臨床応用が進められていることが明らかになった。また研究として実施した網羅的なゲノム解析結果を診療情報とする具体的な手順が共通認識化されつつあり、研究の結果を適切に利用する方向性も確認できた。

2) 大型プロジェクトにおける遺伝学的検査の対応（詳細は分担研究者報告書（要匡）参照）

「希少・未診断疾患イニシアチブ（IRUD）」および「オミックス解析を通じて希少難治性疾患の医療に貢献する基盤研究（オミックス解析拠点）」などの国の大型プロジェクトにおける解析の検討を行った。

結果、両者ともに研究として解析が行われており、研究として明確な記載等が行われるように周知した。

3) アンケート調査の準備(詳細は分担研究報告書(佐藤万仁)参照)

希少疾患・難治性疾患の検査の大半は大学等の研究室において実施されているのが現状である。対象疾患や検査方法、実施場所、費用負担、精度担保等は各研究室で様々であり、実施体制の詳細を把握することが必要である。また、難病領域の診療に携わっている医療者などの遺伝学的検査の依頼や要望などの把握も必要と考えられる。そこで、オンラインアンケートの実施を計画した。まず、オンラインアンケートの素案を作成し、対象者に周知し、本番調査へ向けた検討のためコメントの受付を開始した。実際のオンラインアンケートは2019年4月～5月の予定である。

3. 遺伝学的検査体制のモデル構築と普及

1) かずさDNA研究所での対応(詳細は分担研究報告書(小原収)参照)

かずさDNA研究所では、これまでの10年以上に亘る難病研究班との共同臨床研究において遺伝子解析を担当してきた実績を元に、厚生労働省難病研究班などからの依頼により遺伝学的検査体制を構築している。本年度は、ファイファー症候群、クルーゾン症候群、アントレー・ビクスラー症候群、アペール症候群、ロスモンド・トムソン症候群、ペリー症候群、PCDH19関連症候群、コルネリア・デランゲ症候群、さらに、QT延長症候群などの保険診療の遺伝学的検査への対応などを含む20症候群の遺伝学的検査体制を構築し受け入れを開始した。さらに、網羅的パネル遺伝子診断における精度管理のための標準品についての検討も実施した。

2) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでの対応(詳細は分担研究報告書(古庄

知己)参照)

信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、次世代シーケンサーを活用した遺伝学的検査(クリニカルシーケンス)体制を整備してきた。本年度、同院臨床検査部と協力して、保険収載されている全ての遺伝学的検査(NGSで解析できるもの)および保険収載はされていないが指定難病など臨床的有用性が指摘されている遺伝学的検査(自費)に対応できる体制を構築した。具体的には、SOPを用いた工程管理、内部制度管理(サンガー法での検証を含む)エキスパート会議の開催、電子カルテと連動した診療への親和性を考慮し体制を構築した。これにより、診療としての遺伝学的検査(クリニカルシーケンス)を全国に展開していく方向性が築かれた。

3) 鳥取大学医学部附属病院における保険診療で実施可能な76疾患の検査体制

登録衛生検査所に加え、前述1)のかずさDNA研究所、さらに2)信州大学医学部附属病院での遺伝学的検査体制の充実により、鳥取大学医学部附属病院では保険診療で実施可能な76疾患の検査が院内のすべての科からオーダーできる体制を整えた(資料3)。これにより、電子カルテからこの76疾患すべての検査が保険診療としてオーダーできることが可能となった。

4) 特殊検査への対応

特殊検査の対応のために先天代謝異常学会からの奥山虎之(国立成育医療研究センター)が2018年度12月から研究協力者として本班へ参加し検討を開始した。

4. 諸外国の状況についての情報収集

2019年度に欧米の検査実施施設の訪問調査を実施するための情報収集として、本年度は日本国内で情報を収集した。以下が具体的な

内容である。

1) 2018年12月4日 「英国のゲノム医療の研究開発：実績と今後の展望」(英国大使館)に参加し、Genomics Englandの関係者と懇談することができ、英国の情報収集の足がかりを得ることができた(難波栄二、原田直樹)。

2) 2018年12月15日 第4回日本産科婦人科遺伝子診療学会+第36回日本染色体遺伝子検査学会の共催講演「遺伝学的検査および遺伝カウンセリング精度管理 External Quality Assessment(EQA) for Genomics and Clinical Genetics-ensuring the quality of the entire genetics service. Ros J Hastings (Oxford University Hospital NHS Trust/CEQAS director)」の司会を研究分担者の宮地勇人が行い、難波栄二、原田直樹、要匡が参加した。2019年度実施予定の英国の現地調査についてRos J Hastingsと連携することが確認できた。

3) 2019年1月9日~10日 AMED増井班「パイオバンクの試料と情報の医療に関するセミナー」にて、オーストリアからのAndrea Wutte氏(Head of BBMRI-ERIC)の講演ならびに議論を行い、EUの検体の管理情報の一部の情報を得ることができた。ヨーロッパでは各国の状況により、検体管理の精度などは比較的柔軟に対応しているようであった(難波栄二、原田直樹、宮地勇人、中山智祥)。

4) 2019年3月26日 京都大学小杉研に訪問し、難波班の研究内容を説明するとともにAMED小杉班での海外の調査内容(EUと米国)についての情報を得た(難波栄二)。遺伝診療や遺伝カウンセリングなどの現場での状況を知ることができたが、研究と診療の検査の区別などに関しては現場ではあまり意識されることがないようであった。米国や英国などの遺伝学的検査の体制や精度管理の詳細については現地調査が必要と判断された。

5. 外部精度管理評価等の精度管理に関する検討(詳細は分担研究報告書(宮地勇人、中山智祥、堤正好))

1) 宮地勇人は、日本臨床検査標準協議会 遺伝子関連検査標準化専門委員会の「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」および国際規格ISO 15189「臨床検査室-品質と能力に関する要求事項」に基づく外部精度管理調査の代替法の記載に基づき、遺伝子関連・染色体検査における考え方を整理した。

2) 中山智祥は、日本臨床検査自動化学会遺伝子・プロテオミクス技術委員会委員であり、同委員会で実施可能な施設同士で外部精度管理評価を検討した。

3) 堤正好は、(一社)日本衛生検査所協会・遺伝子関連検査受託倫理審査委員会が公表した「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」、別表1「遺伝子関連検査の質保証に関する要件」(平成25年5月23日策定)を見直し、新たに別表2「NGSを用いた遺伝子解析において求められる分析的妥当性に関して考慮すべき事項」を追加し2019年3月に公表した。

(倫理面への配慮)

本研究では、患者さん等の情報は含まれず「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」などに該当する内容は含まれなかった。

D. 考察

検体検査の精度管理等に関する医療法等が改正され、2018年12月に施行された。これをきっかけとして、以下の理由から患者の診断等を目的とした診療の用に供する遺伝学的検査の実施体制が大きな問題となった。医療における検体

検査に関しては、今回の医療法等改正前から、医療法及びその下位法令により、その実施や委託できる先についての規定があり、診療の用に供する検体検査は病院、診療所、助産所、および衛生検査所、ブランチラボに限られていた。今回の医療法等の改定においても、これについての変更はない。大学等の研究室や研究所は、医療機関ではないために、ヒトの試料を用いて研究を実施することは可能であるが、医療の用に供する検体検査は実施できない定めとなっており、研究室で実施している遺伝学的検査の取り扱いが大きな課題となった。

この状況に対して、日本人類遺伝学会をはじめ、日本遺伝子診療学会、日本遺伝カウンセリング学会、全国遺伝子医療連絡会議、さらにゲノム創薬研究の推進に係る課題解決に関するAMED 研究班などの代表者なども加わり議論し、最終的に京都大学の小杉眞司教授から研究と診療の用に供する検査を明確に分ける案が提案された。この案に従って、研究で実施する検査と診療の用に供する検査を切り分け、研究結果の返却においては、研究結果であること、診療の用に供する場合は、別途精度が確保された臨床検査の実施が必要との方針を、2018年10月10日第63回日本人類遺伝学会で難波が提示した。

一方、難病領域では原因遺伝子の解明が進み、世界的には遺伝学的検査が急速に普及してきている。欧米では、5,500を超える数の遺伝性疾患の遺伝学的診断が可能となっている。しかし、日本では難病領域においては、わずか76疾患の遺伝学的検査しか保険収載されておらず、登録衛生検査所ではこのすべての検査に対応していなかった。日本では、難病領域における多くの遺伝学的検査は、大学の研究室や研究所など実施してきた経緯がある。

多くの難病に対して医療を目的とした遺伝学的検査の体制を充実させ、世界的な精度管理体制にも対応してゆくことが喫緊の課題である。そのために、本班では工程表を作成し研究を開始した(資料1)。

まず、保険診療など医療の用に供する検査の提供体制を整えることが必要となる。これに対しては、本年度、かずさDNA研究所、信州大学医学部を中心に遺伝学的検査体制の充実を図り、鳥取大学医学部附属病院では保険診療で実施可能な76疾患のすべての遺伝学的検査を電子カルテから依頼できる体制を構築することができた。この体制を全国に普及させてゆく予定である。今後、登録衛生検査所での受託項目を拡大するなど、医療の用に供する検査体制の充実が必要となる。さらに、難病の診療や研究の重要な拠点となっている、国立成育医療研究センターや国立精神・神経医療センターなどのいわゆるナショナルセンターにおける医療に向けた検査体制の検討も行う予定である。

今回の医療法の改正では、外部精度管理実施体制では施設間における検査結果の相互確認などの代替え方法が示されており、検査施設の第三者認定の取得に関しては勸奨となった。外部精度管理実施体制については宮地勇人、中山智祥が検討しており、具体的な方法について提示する予定である。また、今後さらに精度管理を充実させてゆくことは重要であるが、分子遺伝学的検査のみならず質量分析、酵素活性、蓄積物質の同定などの特殊検査も多く、検体の取り扱いや輸送など分子遺伝学的検査とは異なり、精度を保つにはより厳密な管理が求められる。このように実施回数も少ない難病領域では通常と同じ臨床検査の精度を保つには限界があり、これらの事情をふまえた検討が必要である。そのためには、欧米の状況を参考にすることも必要となる。本年度は国内で情報を収集したが、検査体制や精度管理に関する情報は十分ではなく、来年度は欧米を訪問し詳細な情報を得る予定である。

保険診療で実施できる検査を拡充することも重要な課題であり、学会、内保連、外保連から厚生労働省への遺伝学的検査の拡充に関

する要望の後押しのため、遺伝学的検査体制の充実に向けた検討を行ってゆく予定である。

E . 結論

新たな検体検査の精度管理体制に基づく難病領域の検査実施体制を整備することが喫緊の課題であり、このための対応を開始した。本年度は、ホームページを作成し、問い合わせ窓口をつくり、シンポジウムを開催した。研究で実施する検査の整理も行った。かずさDNA 研究所、信州大学医学部などの検査実施体制を充実させ、鳥取大学医学部附属病院では保険診療で実施できる76疾患すべての遺伝学的検査が委託可能となった。外部精度管理評価等の精度管理の検討も行った。今後は、アンケート調査も実施し、欧米の情報を収集し欧米に劣らない遺伝学的検査体制を構築し、保険診療で実施可能な遺伝学的検査を充実させてゆく予定である。

F . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 難波栄二. 難病等の希少疾患の遺伝学的検査の継続的実施体制の構築について. 遺伝子診断・検査技術推進フォーラム公開シンポジウム2018. 2018年12月 東京
- 2) 難波栄二. 検体検査の精度管理・医療法改正について. 東海・北陸地区ゲノム研修会. 2019年2月 名古屋

G . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に向けた工程表

2018年12月 平成30年厚生労働省令第93号施行

～2017年度	2018年度	2019年度	2020年度	2021年度以降
検体検査の精度管理等に関する検討会	新たな精度管理に関する情報の周知徹底	HP開設 情報提供 学会等での周知	具体的な相談への対応	新たな遺伝学的検査の実施体制の確立
	実態調査と対応	精度管理実施状況の把握、対応状況の調査	施設間クロスチェック体制のモデル提示	
	遺伝学的検査体制のモデル構築と普及	新たな精度管理基準に対応できる検査実施体制のモデル構築・提示	医療機関・ナショナルセンター等での受託体制の検討	
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「ゲノム医療等の実現・発展のための具体的方策について」	登録衛生検査所等の受託状況調査	登録衛生検査所に外注する際の実施フローの検討	諸外国と同等の精度管理基準による検査実施体制の推進	
	外注検査化に向けた課題の明確化			
ゲノム医療実現推進協議会	国際レベルの検査基準構築	諸外国の検査施設の実施状況調査	外部精度管理実施体制の具体的な枠組みの検討	基礎的研究との区分けを明確化
	検査結果返却に関する精度の向上	エキスパートパネルの設定要件・運用基準の検討	報告書の検討と標準化	
	費用に関する検討		検査コストの算出 健康保険・公的補助費用の設定に関する課題の検討	

難病領域での疾患原因と治療法の探索研究が推進

より先進的で安全な医療の提供

平成30年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
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班シンポジウム

難病領域の検体検査の精度管理 情報提供と相談会

日時

2019年 2月11日(月・祝) 13:00~16:30

会場

コングレスクエア日本橋 2階 ホールA・B
東京メトロ「日本橋」駅B9出口 直結、東京建物日本橋ビル
<http://congres-square.jp/access/>

プログラム
事前申込

<http://www.kentaikensa.jp/1389/14599.html>

13:00 - 13:40

検体検査の精度の確保について

前島 基志 (厚生労働省 医政局 地域医療計画課 医療関連サービス室長補佐)

13:40 - 14:10

「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班」の活動内容について
難波 栄二 (鳥取大学 研究推進機構・研究戦略室/医学部附属病院・遺伝子診療科 教授)

14:10 - 14:30

遺伝学的検査実施に関して準備すべき書類

中山 智祥 (日本大学 医学部病態病理学系臨床検査医学分野 教授)

14:30 - 15:15

遺伝学的検査の提供体制に関して

1)古庄 知己 (信州大学医学部附属病院・遺伝子医療研究センター センター長・教授)

2)小原 收 (かずさDNA研究所 副所長)

3)田所 健一 (株式会社ビー・エム・エル ゲノム検査課 主任)

15:15 - 15:30

総合討論

15:30 - 16:30

個別相談会

お問い合わせ

厚生労働科学研究費補助金(難治疾患政策研究事業)
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班
TEL 0859-38-6471 URL <http://www.kentaikensa.jp/>

鳥取大学医学部附属病院における保険適応の遺伝学的検査リスト

1) SRL、2) BML、3) LSI、4) FALCO、1) -4)以外はかずさ DNA 研究所もしくは信州大学

D006-4	3880 点	5000 点	8000 点
ア、PCR、サザン プロット、DNA シ ーケンス、FISH	デュシェンヌ型筋ジストロフィー ³⁾ ※1 ベッカー型筋ジストロフィー ³⁾ ※1 家族性アミロイドーシス ²⁾	福山型先天性筋ジストロフィー ¹⁾ 脊髄性筋萎縮症 ²⁾	栄養障害型表皮水疱症 先天性QT延長症候群
イ、PCR	球脊髄性筋萎縮症 ¹⁾	ハンチントン病 ¹⁾ 網膜芽細胞腫 ⁴⁾ 甲状腺髄様癌 ⁴⁾	
ウ、ア・イ・エ以 外	筋強直性ジストロフィー ¹⁾ 先天性難聴 ²⁾	フェニルケトン尿症 ホモシスチン尿症 シトルリン血症（1型） アルギノコハク 酸血症 イソ吉草酸血症 HMG血症 複合カルボキシラーゼ欠損症 グルタル酸血症 1型 MCAD欠損症 VLCAD欠損症 CPT1欠損症 隆起性皮膚線維肉腫 先天性銅代謝異常症	メープルシロップ尿症 メチルマロン酸血症 プロピオン酸血症 メチルクロトニルグリシン尿症 MTP（LCHAD）欠損症 色素性乾皮症 ロイスディーツ症候群 家族性大動脈瘤・解離
エ、別に厚生労 働大臣が定める施 設基準に適合して いるものとして地 方厚生（支）局長 に届け出た保険医 療機関において検 査が行われる場合	脆弱X症候群 ²⁾ ライソゾーム病（検査項目は別紙） ¹⁾	プリオン病 クリオピリン関連周期熱症候群 神経フェリチン症 先天性大脳白質形成不全症（中枢神経白質形 成異常症を含む） 環状 20 番染色体症候群 PCDH 19 関連症候群 低ホスファターゼ症 ウィリアムズ症候群 ¹⁾ アペール症候群 ロスマンド・トムソン症候群 ブラダー・ウィリ症候群 ¹⁾ 1 p36 欠失症候群 ¹⁾ 4 p 欠失症候群 5 p 欠失症候群 第 14 番染色体父親性ダイソミー症候群 アンジェルマン症候群 ¹⁾ スミス・マギニス症候群 22 q 11.2 欠失症候群 ²⁾ エマヌエル症候群 脆弱X症候群関連疾患 ²⁾ ウォルフラム症候群 高 IgD 症候群 化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ 症候群 先天異常症候群	神経有棘赤血球症 先天性筋無力症候群 原発性免疫不全症候群 ベリー症候群 クルーゾン症候群 ファイファー症候群 アントレー・ピクスラー症候群 タンジール病 先天性赤血球形成異常性貧血 若年発症型両側性感音難聴 ²⁾ 尿素サイクル異常症 マルファン症候群 エーラスダンロス症候群（血管型） 遺伝性自己炎症疾患 エプスタイン症候群

※1 LSI は MLPA 解析のみ。MLPA でエクソン欠失・重複がなければ、かずさ DNA 研究所もしくは信州大学にて、点変異等の遺伝学的検査を実施する。

難病領域の遺伝学的検査の実態を調査する研究

分担研究者 小原 収 かずさ DNA 研究所 副所長

研究要旨

かずさ DNA 研究所は、これまでの 10 年以上に亘る難病研究班との共同臨床研究において遺伝子解析を担当してきた。その対象症候群の遺伝学的検査が保険収載されたことを契機に、衛生検査所登録を取得し、希少難病に特化して遺伝学的検査を社会に提供する活動を 2017 年から続けてきた。昨年の医療法改正の施行に伴って、これまで明確化されてきていたとは言い難い DNA シーケンシングによる検体検査の精度管理に関する現実的な対応策を検討するとともに、より広範な希少難病の遺伝学的検査が提供できる体制の構築について検討を進めた。

A . 研究目的

DNA の構造解析の技術開発と大量シーケンシングプロジェクトの経験を基にして、これまで臨床研究として厚生労働省難治性疾患克服研究事業下の難病研究班等が実施される遺伝学的検査に 10 年以上に亘り協力してきた。近年、そうした臨床研究で進めてきた遺伝学的検査が保険収載されたことを受けて、今後は臨床研究としてではなく、診療の用に供される情報として遺伝学的検査の結果を報告できるように、平成 29 年に衛生検査所登録を行った。更に平成 30 年の医療法改正の施行をうけ、これまで基準の明確な規定がなかった DNA シーケンサーによる検査の精度管理をどうしていくかが大きな問題として浮上してきた。

こうした問題に対応するため、これまでの DNA シーケンシング技術開発や大量シーケンシングプロジェクトでの経験も踏まえて、我が国の希少難病の遺伝学的検査の現状を調査しながら、より多くの希少難病の遺伝学的検査をより高精度で提供していく体制のモデルを提案する。

B . 研究方法

(ア) 希少難病の遺伝学的検査体制の強化

拡大に向けて、衛生検査所に寄せられる希少難病のシーケンシングによる遺伝子検査の依頼を精査し、遺伝学的検査が可能なものは衛生検査所で受け入れるための体制を準備していく。

(イ) 現時点でどう対応するかが明確になっていない外部精度管理の方法を検討するために、現在利用可能な精度管理に使われている複数の標準物質について調査し、その性状と今後の外部精度管理のための活用方法を検討する。

C . 研究結果

(ア) 難病班等から、新規の遺伝学的検査項目を増やして欲しいという要望は継続的に検査室に寄せられている。できる限り検査を受けられるように検討することを原則としているが、検体検査の精度と臨床的な意味を考えると、以下のような条件が満足されることを条件としている。1) 難病班などからの難病指定疾患に優先して対応する、2) 解析対象遺伝子のほとんどの領域が次世代シーケンシングで高精度に解析可能であること、3) 遺伝子構造解析の結果について、遺伝子解析結果が独り歩きしないように、主治医をサポートするためのコメント記載を依頼できる臨床遺伝専門医の協力

(イ) が得られること、の3点である。これらの条件を踏まえて、私達の検査室に問い合わせがあった20症候群の検査を、11月以降新規に受け入れた。また、がんパネル解析で不可避免的に発生する二次的所見の確認目的の検査の検討依頼を受け、実施に向けた問題点の洗い出しと実施に向けた準備を進めた。

(イ) 網羅的パネル遺伝子診断において、検査系の確認のための標準物質が既に複数のメーカーから市販されている疾患領域もある。一方で、残念ながら、希少疾患においては、品質管理を実施している組織などからそれぞれの疾患に合わせた外部精度管理用のDNAを分与されることがしばしば行われているに留まっている。しかし、このアプローチは次世代シーケンサーを使った複数遺伝子の全コード領域エクソンを解析するパネル解析では非現実的であり、欧米でも科学的にもっとも妥当な方法を求めて議論されている段階である。そのための一つの可能性は、ゲノム全域の配列が既に決定されているリファレンスヒトゲノムDNAを標準物質として、DNAシーケンシングによるその施設での解析精度を評価する方法である。これまで、我々はアメリカ国立標準技術研究所(National Institute of Standards and Technology, NIST)から検査標準品として購入した1種類のみヒト標準ゲノム品を用いて内部精度管理を行ってきたが、その種類を増やし、さらになんげノムパネル解析用の標準ゲノムDNAとともに精度評価のために用いるライブラリーを作成した。これらのライブラリーが準備されたことで、実際の精度管理のための手法の検討を実施していくための準備が整った。

D. 考察

(ア) 遺伝子検査項目の拡大は、単に遺伝子解析の技術的な問題だけではなく、検査全体の精度をどうやって高めるかが問題であり、臨床医、臨床遺伝専門医、ゲノム科学者などが円滑に連

携できる体制のモデル構築が非常に重要であることが再確認された。欧米では既に希少難病の遺伝学的検査を提供する施設が多数存在するが、我が国の保険制度の下で機能する日本モデルを構築していくことが重要であると考えられる。

(イ) 近年、遺伝学的検査の質保証のためのベンチマーク方法を検討した論文も多数見られるようになり、そのために配列が既知の標準ヒトゲノムDNAの実測データが活用されている。今後の次世代シーケンシングによる遺伝学的検査の精度管理は、従来特定の位置のバリエーション検出に限定した感度・特異性の定義ではカバーしきれない複雑性をもっており、海外の動きを注視しながら、科学的にも妥当性の高い精度管理モデルを構築していく必要がある。未だに進化を続けているDNAシーケンシング技術のために検査への新技術の導入も早いですが、そうした解析プラットフォームの変化にも影響されないような精度管理システムの提案が必要だと考えられる。

E. 研究発表

(ア) 論文

- ・ 小原 収、「研究」から「検査」へ：次世代シーケンシングに依る遺伝子検査の課題、遺伝子医学 MOOK 34, 2018年 99 - 105
- ・ 小原 収、自己炎症性疾患の遺伝子検査体制、医学のあゆみ、2018年 267(9):659-664.
- ・ 小原 収、希少難病の遺伝学的検査を活用していただくために：DNAシーケンシングによる遺伝学的検査の現状と今後の可能性、臨床小児医学、2018年 66(1-6):3-16.

(イ) 学会等招待講演

- ・ 小原 収、次世代シーケンサー(NGS)による難病等の遺伝学的検査の提供体制について、日本遺伝子学会遺伝子診断・検査技術推進フォーラム公開シンポジウム 2018、2018年12月 東京

- ・ 小原 収、遺伝子検査から診断へ：現在の課題、第2回千葉県リンチ症候群対策協議会、2018年12月 千葉
- ・ 小原 収、遺伝子検査の限界と可能性、第41回日本小児遺伝学会 学術集会、2019年1月
- ・ 小原 収、免疫不全症・自己炎症疾患の遺伝学的検査が直面する課題、第二回日本免疫不全・自己炎症学会 2019年2月 東京

F . 知的財産権の出願・登録状況

なし

精度が確保された遺伝子解析技術による診療用検査体制の充実

研究分担者 堤 正好
株式会社エスアールエル 顧問
(一社)日本衛生検査所協会・遺伝子関連検査受託倫理審査委員会 副委員長)

研究要旨

(一社)日本衛生検査所協会・遺伝子関連検査受託倫理審査委員会では、特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会(JCCLS)から公表された「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」(平成24年3月)を元に、それまで各社が個別に取組んできた遺伝子関連検査の精度管理の要件を広く共有化するために、「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」、別表1「遺伝子関連検査の質保証に関する要件」(平成25年5月23日策定)を取りまとめて公表した。

その後、NGSを用いた遺伝子解析の実用化が進み、現在はがん遺伝子パネル検査や難病等の遺伝学的検査に急速に応用されるようになったこと及び医療法等の改正(2018年)により遺伝子関連・染色体検査の精度管理の必要性が明確化されたことなどを考慮して、前記見解を見直すこととし、新たに別表2「NGSを用いた遺伝子解析において求められる分析的妥当性に関して考慮すべき事項」を追加して平成31年3月にこれを公表した。

A. 研究目的

タイトルにある「精度が確保された遺伝子解析技術による診療用検査体制の充実」に関連して、遺伝子関連検査の実施に際して求められる分析的妥当性を担保するために、(一社)日本衛生検査所協会・遺伝子関連検査受託倫理審査委員会策定した「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」(平成25年5月23日策定)を見直す。また、見直しに際しては、がん遺伝子パネル検査や難病分野等へのNGSの医療実装が急速に進展しつつあること及び医療法の改正により求められるようになった精度管理体制の強化に合わせて見直すことを目的とした。

B. 研究方法

「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」(平成25年5月23日策定)の見直しに際しては、(一社)日本衛生検査所協会・遺伝子関連検査受託倫理審査委員会の下に、SRL、BML、LSIM、保健科学、ファルコバイオシステムズの5社の遺伝子解析に関わる部署の実務責任者を招集したワーキンググループ(WG)を設置し、継続して見直し見直しの検討を行った。

WG検討会は、2018年5月、7月、9月、10月、11月、2019年1月に開催した。

さらに、WGでの検討結果は、適宜、遺伝子関連検査受託倫理審査委員会に報告し、委員会全体としての意見の集約を図り、コンセンサスを得ることとした。

(倫理面への配慮)

本件等は、「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」を取りまとめるものであり、倫理面に關

する特段の配慮は必要としない。

C. 研究結果

見直しを行った「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」(平成30年12月)は、参考資料として添付した。なお、本見解に示した内容は、がん遺伝子パネル検査を意識しつつ、生殖細胞系列遺伝子解析にも応用できるように遺伝子関連検査の質保証に関する事項を整理して、網羅したものである。

見解の改定に際して、別表1「遺伝子関連検査の質保証に関する要件」の1.施設認定・認証、2.検査の質保証、3.検査従事者の水準・資格、4.職員に関する教育及び5.リスクマネジメントに示した施設認定・認証や学会等による検査従事者の資格制度等を全面的に見直した。

今回の見直しの見直しの最重点課題は、急速に医療実装が進められているNGSを用いた遺伝子関連検査の分析的妥当性をいかに担保するかについてであった。また、検討に際しては、衛生検査所で遺伝子関連検査の実務を担当する者が、NGSを用いた遺伝子関連検査の分析的妥当性どのように考えているかを整理することに重点をおいた。

今回取りまとめた、別表2「NGSを用いた遺伝子解析において求められる分析的妥当性に関して考慮すべき事項」は、1.検査前プロセス、2.検査プロセス、3.検査後プロセス、4.検査全般について、各プロセスのチェックポイントをできる限り詳細に分割して、考慮すべき事項を網羅するべく検討を行った。なお、各プロセスは、大項目、中項目、小項目に分割し、考慮すべき事項の詳細を示した。以下に各プロセスの大項目を示す。

1.検査前プロセス：検体採取、検体調製(FFPE

検体)、検体搬送・移送・移送後対応、検体の受領

2. 検査プロセス: 検体前処理、核酸抽出(DNA)、核酸抽出(RNA)、抽出核酸の品質チェック、アンプリコン法によるライブラリー調製、キャプチャー法によるライブラリー調製、ライブラリーの品質チェック、エマルジョンPCR、ブリッジPCR、シークエンシング
3. 検査後プロセス: 測定(解析)結果の品質チェック、報告書(検査報告書)作成、結果報告後の各種取扱い
4. 検査全般: 工程全般に関わる事項、

D. 考察

「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」(平成25年5月23日 策定)は、特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会(JCCLS)から公表された「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」(平成24年3月)の公表を受けて、それまで各社が個別に取り組んできた遺伝子関連検査の精度管理の要件を広く共有化するために「遺伝子関連検査の質保証に関する要件」を、1. 施設認定・認証、2. 検査の質保証、3. 検査従事者の水準・資格、4. 職員に対する教育及び5. リスクマネジメントの観点から取りまとめたものである。

本見解を取巻く環境としては、参考資料としてしめした「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」(平成25年5月23日 策定 平成30年12月1日 改定)の「見解策定の背景と経緯」の項を参照されたい。

なお、近年急速に進められているNGSの医療実装に関連する事項としては、がんゲノム医療の進展があげられるが、これにつられるように本研究班の対象である難病等の希少疾患の遺伝学的検査の分野にもNGSの応用が進められている。本分野へ取り組みに関しては、平成27年に「難病の患者に対する医療等に関する法律」(難病法)が施行されことを受けて、平成28年10月に厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会から公表された「難病の医療提供体制の在り方について」(報告書)が重要である。さらに、本報告書の記載内容を支えるものとして、各種難病等の希少疾患を対象とした遺伝学的検査がある。

一方、昨年の医療法の改正までの経緯を確認すると、ゲノム医療を進めるとの方針が示された「ゲノム医療実現推進協議会」(平成27年2月に設置)から公表された「中間とりまとめ」(平成27年7月)がある。

さらに、「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」(平成27年11月)が設置され、1. 改正個人情報保護法におけるゲノム情報の取扱いについて、2. 「ゲノム医療」等の質の確保について、3. 「ゲノム医療」等の実現・発展のための

社会環境整備、の三つの領域についての課題の抽出と今後の方針の検討を行い、「意見とりまとめ」(平成28年10月)を公表した。本「意見とりまとめ」では、2. 「ゲノム医療」等の質の確保についてに関連して、遺伝子関連検査の質保証に関しては、日本臨床検査標準協議会(JCCLS)遺伝子関連検査標準化専門委員会が取りまとめた「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」を基本とすることが示された。

さらにその後、検体検査の質保証に関しては、「検体検査の精度管理等に関する検討会」(平成29年10月)が設置され、遺伝子関連検査・染色体検査を含む「検体検査の精度管理等に関する検討会とりまとめ」(平成30年3月)を公表した。

そして、これら各種委員会等による報告書を受けた形で医療法等が改正され、検体検査の分類に関しても見直しが行われた。すなわち、これまで6分野であった検体検査の一次分類が7分類になり、新たに遺伝子関連・染色体検査が追加された。また、遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保の方法については、1. 遺伝子関連検査・染色体検査の責任者の配置、2. 内部精度管理の実施、適切な研修の実施、3. 外部精度管理調査の受検(代替方法(施設間における検査結果の相互確認)に係る努力義務)が示された。なお、その他の事項として、「検査施設の第三者認定を取得すること(ISO15189の取得)を当面、勧奨とすることとする。」方針も示された。

このような状況の下、様々な関連事項を踏まえながら、今回「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」を、「遺伝子関連検査の分析的妥当性をいかに担保するか」を基点として、衛生検査所で遺伝子関連検査の実務を担当する者の視点で整理し、改定することができた。

E. 結論

今回、厚生労働省 難病領域における検体検査の精度管理の整備に資する研究(代表: 鳥取大学; 難波栄二)の一環として、(一社)日本衛生検査所協会・遺伝子関連検査受託倫理審査委員会「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」(平成25年5月23日 策定)を見直し、平成31年3月に見解改定版を公表することができた。

本見解は、日本臨床検査標準協議会(JCCLS)から公表された「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」(平成24年3月)を元に策定されたものである。また、今回の改定に際しては、がんゲノム医療分野(がん遺伝子パネル検査)や難病分野等へのNGSの医療実装が急速に進展しつつあること及び医療法の改正により求められるようになった精度管理体制の強化を意識し、見解を見直すことができた。

F . 研究発表

1. 論文発表
本年度内はなし
2. 学会発表
本年度内はなし
3. その他
(一社)日本衛生検査所協会のホームページに改定した「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」を掲載し、公表した。
 - (一社)日本衛生検査所協会ホームページ
<http://www.jrcla.or.jp/>
 - 2019/03/15 日衛協「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」の見直しについて
http://www.jrcla.or.jp/info/info/info_130.html

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」

一般社団法人日本衛生検査所協会(以下、「日衛協」という) 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会では、日衛協加盟の各衛生検査所が提供する「遺伝子関連検査の質保証に求められる要件」¹(別表1.)を、1. 施設認定・認証、2. 検査の質保証、3. 検査従事者の水準・資格、4. 職員に関する教育及び5. リスクマネジメントの観点から取りまとめ、「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」¹として、平成25年5月に公表した。本見解の策定に際しては、それまで各社が独自に実施してきた検査の質保証に関する取り組みを、日衛協遺伝子関連検査受託倫理審査委員会として取りまとめることにより、共通の必要要件として共有化することを目的とした。

最近の動向としては、平成27年7月には「ゲノム医療実現推進協議会」による「中間取りまとめ」²が公表され、その工程表に従ってゲノム医療の実装が進められようとしている。また、次世代シーケンサー(NGS)による遺伝子解析技術の革新もゲノム医療の進展を加速させている。さらに、医療法³及び臨床検査技師等に関する法律(臨床検査技師法)⁴等が改正され、改めて遺伝子関連検査の質保証体制の充実⁵が求められるようになった。

今回、これら現状を受けて「遺伝子関連検査の質保証に関する要件」を見直すとともに、検体採取(Pre-analysis)から、解析(Analysis)、結果報告(Post-analysis)までを対象範囲としてとして「NGSを用いた遺伝子解析において求められる分析的妥当性に関して考慮すべき事項」(別表2.)を取りまとめたので、合わせて公表することとした。

今後は、日衛協加盟の衛生検査所では、今回改定した本見解を受けて、自ら提供する遺伝子関連検査の受託から報告までの一連の検査工程について、高い質保証体制を維持・向上させながら、遺伝子関連検査を実施・提供する必要がある。

平成25年5月23日 策定

平成30年12月1日 改定

一般社団法人日本衛生検査所協会
遺伝子関連検査受託倫理審査委員会

見解策定の背景と経緯

一般社団法人日本衛生検査所協会では、平成12年以降、遺伝子関連検査を取り巻く様々な外部環境に対応するために、遺伝子関連検査及び染色体検査の受託実績等の把握を目的としてアンケート調査を隔年ごとに実施し、継続して公表してきた⁶。また、「遺伝子検査受託倫理審査委員会」を設置し、遺伝子検査を取り巻く社会動向の変化に注目しつつ「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」を策定し、倫理指針の実務運用に関する各種課題の抽出とその対応方針について検討を行っている。

近年の動向としては、平成21年には「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」⁷(平成21年3月、11月改正、平成22年12月、その後、平成24年7月に再改正)が、平成22年には「ゲノム薬理学を適用する臨床研究と検査に関するガイドライン」⁸(平成22年12月)が新たに策定され公表されるとともに、平成23年2月には日本医学会より「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」⁹(平成23年2月：日本医学会)が公表された。このため、平成23年には「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」の全面的な見直しを行い、指針の名称を「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」¹⁰に変更するに至った。また、併せて委員会の名称も「遺伝子関連検査受託倫理審査委員会」に変更した。

その後、次世代シーケンサー(NGS)によるゲノム解析技術の格段の普及により、難病の診断への応用やがんゲノム医療の実装が進められるようになった。このため、日本病理学会から、平成28年3月に「ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程」¹¹が、平成29年9月には「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」¹²が公表された。さらに、平成29年10月には日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同で「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン」(第1.0版)¹³が公表された。

続いて平成29年11月には日本臨床検査医学会から「ゲノム医療における検体検査の品質確保に関する提言(がんゲノム医療推進を踏まえて)」¹⁴、日本人類遺伝学会から「次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝学的検査に関する提言」¹⁵が公表された。さらに、平成30年には、NGSを用いたゲノム解析の進展により、医療現場が直面すると予想される二次的所見への対応を含めた、クリニカルシーケンスを実施する際の患者及び家族等に対する説明事項や留意事項について、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」研究班から「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言-がん遺伝子パネル検査と生殖細胞系列全ゲノム/全エクソーム解析について-初版-20180321」¹⁶が公表された。

疾患分野別の動向として、希少疾患を含む難病関係の取り組みについては、平成27年に「難病の患者に対する医療等に関する法律」(難病法)¹⁷が施行されことを受けて、平成28年10月には厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会から「難病の医療提供体制の在り方について」(報告書)¹⁸が公表された。

また、がんゲノム医療の分野では、「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会」(平成29年3月)が設置され、「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会 報告書～国民参加型がんゲノム医療の構築に向けて～」(平成29年6月)¹⁹が公表された。

一方、特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会(JCCLS)からは、「遺伝子関連

検査検体品質管理マニュアル」(承認文書)²⁰(平成23年12月)や「遺伝子関連検査 検体品質管理マニュアル」(パート2)²¹新規測定技術:解析試料の品質管理承認文書(平成29年10月)、「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」(平成23年6月)²²、「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」(平成28年3月)²³が公表されており、遺伝子関連検査に関わる質保証の要件が明確化されてきた。

前記ゲノム医療の実用化に向けた取り組みの背景には、以下が挙げられる。まず、平成26年に内閣総理大臣を本部長とする「健康・医療戦略推進本部」が設置され、「健康・医療戦略」(平成26年7月)では、ゲノム医療の実現に向けた基盤の整備や取り組みの推進が掲げられた。そして、その実現のために「ゲノム医療実現推進協議会」(平成27年2月)が設置され、その後のゲノム医療の推進等の工程表となる「中間とりまとめ」(平成27年7月)²が公表された。

さらに、「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」(平成27年11月)が設置され、1. 改正個人情報保護法におけるゲノム情報の取扱いについて、2. 「ゲノム医療」等の質の確保について、3. 「ゲノム医療」等の実現・発展のための社会環境整備、の三つの領域についての課題の抽出と今後の方針の検討を行い、「意見とりまとめ」(平成28年10月)²⁴を公表した。本「意見とりまとめ」では、遺伝子関連検査の質保証に関しては、日本臨床検査標準協議会(JCCLS)遺伝子関連検査標準化専門委員会が取りまとめた「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」^{22, 23}を基本とすることが示された。その後、「社会保障審議会医療部会」²⁵(平成29年1月)において遺伝子関連検査を含む臨床検査全体の質保証についての対応が提案され、医療法³および臨床検査技師法⁴等の改正の要件と繋がった。なお、これら法律の改正に伴う検体検査の質保証に関しては、「検体検査の精度管理等に関する検討会」(平成29年10月)が設置され、遺伝子関連検査・染色体検査を含む「検体検査の精度管理等に関する検討会とりまとめ」(平成30年3月)²⁶が公表された。その後、厚生労働省からは医療法等の一部を改正する法律の一部の施行に伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令(平成30年7月、8月)²⁷が公布され、12月1日から医療法等が施行されることとなっている。

このような状況の下、日衛協 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会では、「遺伝子関連検査の質保証体制に関する要件」(別表1.)の改正を行うとともに、「NGSを用いた遺伝子解析において求められる分析的妥当性に関して考慮すべき事項」(別表2.)を新たに取りまとめ、これらを合わせて「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」としてこのたび公表することとした。なお、本見解は、臨床検査振興協議会 医療政策委員会 ゲノム検査に関する小委員会が取りまとめた「がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方」²⁸の解析部分を補完する資料でもある。また、本件の関連資料として示された各資料は、ゲノム医療を進める際には必須の資料であることを十分に理解したうえで活用すべきである。

以上

関連資料

1. 「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」(平成25年5月23日)
<http://www.jrcla.or.jp/info/info/250726.pdf>
2. 「ゲノム医療実現推進協議会」
<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/kaisai.html>
「中間とりまとめ」(平成27年7月)
https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/pdf/h2707_torimatome.pdf
ゲノム医療実現推進協議会 平成28年度報告 平成29年7月31日
内閣官房健康・医療戦略室
<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/dai10/sankou2.pdf>
ゲノム医療実現推進協議会 平成29年度報告(案)平成30年7月〇日
<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/dai12/siryou4.pdf>
3. 「医療法等の一部を改正する法律」
<http://anshin.pref.tokushima.jp/med/experts/docs/2017061600016/files/1.pdf>
<http://anshin.pref.tokushima.jp/med/experts/docs/2017061600016/files/2.pdf>
4. 「臨床検査技師等に関する法律」
http://elaws.egov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=333AC1000000076&openerCode=1
5. 医療法通知等:平成30年度(2018年)
<https://www.ichikawa568.com/medical-care-act-notice-fiscal-year30.html>
https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshit-su_Shakaihoshoutantou/0000203219.pdf
6. 第9回遺伝子・染色体検査アンケート調査報告書の公表について
http://www.jrcla.or.jp/info/info/info_124.html
7. 「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」日本臨床検査医学会 日本人類遺伝学会
日本臨床検査標準協議会(2009年3月24日 2009年11月2日改定 2010年12月1日改定 2012年7月2日改定)
<http://jshg.jp/wp-content/uploads/2017/08/120702PGx.pdf>
「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」(PGx検査運用指針)Q&A
https://www.jslm.org/others/news/genomics120705_2.pdf
8. 「ゲノム薬理学を適用する臨床研究と検査に関するガイドライン」
日本人類遺伝学会 日本臨床検査医学会 日本臨床薬理学会 日本TDM学会
日本臨床検査標準協議会(平成22年12月)
<http://jshg.jp/wp-content/uploads/2017/08/genomics21001203.pdf>
9. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」
日本医学会(平成23年2月)
<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>
「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」Q&A

- http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis_ga.html
10. 「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」日本衛生検査所協会 遺伝子検査受託倫理審査委員会(平成13年4月10日 策定 平成16年9月16日 改正 平成19年4月1日 改正 平成23年10月1日 改正 平成26年11月27日 改正)
- <http://www.ircla.or.jp/info/info/dna.pdf>
11. 「ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程」(2016年3月)
- <http://pathology.or.jp/genome/>
12. 「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」日本病理学会(2017年9月)
- http://pathology.or.jp/news/pdf/genome_kitei_170915.pdf
13. 「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン」(第1.0版)日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同(平成29年10月)
- <https://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2017/171013.html>
- <https://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2017/files/20171013.pdf>
14. 「ゲノム医療における検体検査の品質確保に関する提言(がんゲノム医療推進を踏まえて)」日本臨床検査医学会(平成29年11月)
- <https://www.jslm.org/committees/gene/gene20171121.pdf>
15. 「次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝学的検査に関する提言」
日本人類遺伝学会(2017年11月18日)
- <http://jshg.jp/wp-content/uploads/2017/11/237481cfae4fce8280c77d95b574a97.pdf>
16. (AMED)「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」(研究代表者:京都大学 小杉真司)「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—がん遺伝子パネル検査と生殖細胞系列全ゲノム/全エクソーム解析について—初版— 20180321」
- <https://www.amed.go.jp/content/000031253.pdf>
17. 「難病の患者に対する医療等に関する法律」(難病法)
- https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/nanbyou/dl/140618-01.pdf
- https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/nanbyou/
18. 「難病の医療提供体制の在り方について」(報告書)
厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会(平成28年10月21日)
- <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000140785.pdf>
- 難病の医療提供体制の在り方について(参考)
- <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000140786.pdf>
19. 「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会 報告書～国民参加型がんゲノム医療の構築に向けて～」(平成29年6月)
- <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/000016>

[6310.pdf](#)

20. 「遺伝子関連検査 検体品質管理マニュアル」(承認文書)(平成23年12月)

* 日本臨床検査標準協議会(JCCLS)

<http://www.jccls.org/active/MM5-A1.pdf>

21. 「遺伝子関連検査 検体品質管理マニュアル」(パート2)

新規測定技術・解析試料の品質管理(承認文書)(平成29年10月)

http://www.jccls.org/active/MM6-A1_agenda.pdf

22. 「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」

(平成23年6月)

http://www.jccls.org/techreport/bestpractice_guideline.pdf

23. 「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」

(平成28年3月)

<http://www.jccls.org/active/MM6-A1.pdf>

24. 「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」

「意見とりまとめ」(平成28年10月)

<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000140440.pdf>

25. 「社会保障審議会医療部会」

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-hosho_126719.html

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-hosho_126719.html

第59回社会保障審議会医療部会

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000192022.html>

資料2 医療法及び医師法の改正法案について(検討中の内容)

https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshit-su_Shakaihoshoutantou/04_2.pdf

第61回社会保障審議会医療部会

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000203208.html>

資料3

https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshit-su_Shakaihoshoutantou/0000203215.pdf

参考資料1

https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshit-su_Shakaihoshoutantou/0000203219.pdf

参考資料3

https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshit-su_Shakaihoshoutantou/0000203221.pdf

第62回社会保障審議会医療部会

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000210433.html>

資料4 検体検査の精度管理等に関する検討会について(省令改正)

https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshit-su_Shakaihoshoutantou/0000210421.pdf

参考資料1 医療法等の一部を改正する法律の一部の施行に伴う関係省令の整備に関する省令案

https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshit-su_Shakaihoshoutantou/0000210429.pdf

26. 「検体検査の精度管理等に関する検討会」(平成29年10月)

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei_487624.html

検体検査の精度管理等に関する検討会 とりまとめ(平成30年3月30日)

<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000200534.pdf>

27. 医療法等の一部を改正する法律の一部の施行に伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令(平成30年7月27日厚生労働省令第93号)

<http://www.yamaringi.jp/data/documents/4Guan-Bao-.pdf>

医療法等の一部を改正する法律の一部の施行に伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令の施行について医政発0810第1号

<https://www.ichikawa568.com/medical-care-act-notice-fiscal-300810-1.html>

28. 「がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方」

(第1.0版作成日:2018年10月30日)

臨床検査振興協議会 医療施策委員会 ゲノム検査に関する小委員会

<https://www.jslm.org/committees/gene/20181030panel.pdf>

別表1. 遺伝子関連検査の質保証に関する要件 (一般社団法人日本衛生検査所協会 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会)

1	施設認定・認証 登録衛生検査所の第 三者による施設認定・ 認証	(1)ISO	1)ISO15189認定	認証・認定組織 公益財団法人日本適合性認定協会 (Japan Accreditation Board (JAB)) http://www.jab.or.jp/
		(2)CAP-LAP	2)CAP-LAP認定	米国臨床病理医協会 (College of American Pathologists(CAP)) 臨床検査プログラム (Laboratory Accreditation Program, LAP) http://www.cgkk.com/cgicapsurvey.html
		(3)CLIA	3)CLIA認定	CLIA 臨床検査室改善法 (Clinical Laboratory Improvement Amendments)
		(4)X1(X2)3以外の制度	3)その他関連認定・認定について (ISO、CAP-LAP、CLIA以外の認証 制度) ①ISO14001 ②医療関連サービスマーク ③ISO27001(ISMS) ④プライバシーマーク ⑤認定組織適合性検査施設	①公益財団法人日本適合性認定協会 http://www.jab.or.jp/iso/iso_14001/ ②一般社団法人医療関連サービス振興会 http://www.ikss.net/ ③一般社団法人 日本規格協会 http://www.jsa.or.jp/jrca/seido-2.asp ④一般財団法人日本情報経済社会推進協会(略称,JIPDEC) によって指定された民間事業者団体 http://privacymark.jp/index.html ⑤日本組織適合性学会
2	検査の質保証 提供する検査の質保証 に関する要件	(1)分析的妥当性の担保 検査の分析的妥当性を担保 するための要件	1)検査開発時の検証項目(新たに 検査系を研修する際の必要事項)	①検計計画書の作成と承認(承認は社内評価部署による) ②検計報告書の作成と承認
			2)検査導入時の検証項目	①標準物質(CAP、培養細胞等)の利用 ②精度管理物質の活用 ③同時・経時(日差)・ヒト間の再現性データ取得 ④相関データ取得(別法が存在する場合) ⑤検査品質精度を評価する社内委員会での承認
			3)検査実施時の精度管理方法	①標準検査手順書(SOP)の作成 ②機器の日常点検と定期点検(記録) ③検体の品質管理(DNA分解度・内部標準の増幅) ④陽性コントロール 陰性コントロールの利用 ⑤検体のトレーサビリティ ⑥検査の記録 ⑦検体の匿名化と匿名化システム ⑧責任者による判定と報告書確認 ⑨精度管理物質の活用
		(2)臨床的妥当性の担保	4)外部精度管理への参加	①CAPサーベイ ②日本臨床検査自動化学会サーベイ ③社内精度管理部門によるサーベイ ④UCLA International Cell exchange ⑤日本組織適合性学会 DNA QCワークショップ ⑥施設間 クロスチェック
			5)検体の品質管理・保証	①「遺伝子関連検査 検体品質管理マニュアル」(承認文書) (平成23年12月) ②「遺伝子関連検査 検体品質管理マニュアル」(パート2)(承認文書) 新規測定技術・解析試料の品質管理文書(平成29年10月) 日本臨床検査標準協議会 遺伝子関連検査標準化専門委員会 http://www.jccls.org/techreport/tentative_guideline.pdf ③日本病理学会 ゲノム診療用病理組織検体取扱い規定 http://pathology.or.jp/news/whats/genome-kitei-170915.html
3	検査従事者の 水準・資格	(1)検査従事者の水準	1)義務担当者に求められる要件	①検査項目別・担当者別スキルマップの整備 ②バイオインフォマティクススキル(NCBI等検索) ③ITスキル(NCBI等検索) ④英語読解力
		(2)検査従事者の資格 (学会等による資格)	2)資格制度を提供する学会等	学会等による資格制度 ①遺伝子分析科学認定士 ②認定ジェネティクエキスパート ③臨床細胞遺伝学認定士 ④認定遺伝カウンセラー ⑤認定組織適合性指導者 ⑥認定HLA検査技術者 ⑦認定臨床染色体遺伝子検査師 ⑧がんゲノムコーディネーター ⑨認定病理検査技師
			1)臨床導入時の検証項目 ・陽性コントロール ・陰性コントロール	臨床診断が確定した検体もしくは疾患の原因となる遺伝子変異が明らかな検体の利活用 精度管理物質の利活用
4	職員に対する教育	(1)具体的教育内容	2)顧問区との連携	臨床診断と検査結果の妥当性・乖離に関する解釈等 関連学会ガイドライン・ガイドライン等の遵守
			3)ガイドラインの遵守	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 解説版」(平成28年3月 発行) (日本臨床検査標準協議会 遺伝子関連検査標準化専門委員会) http://www.jccls.org/techreport/tentative_guideline.pdf ②日本臨床検査医学会 遺伝子委員会 ゲノム医療に関わる資料集 https://www.jslm.org/committees/gene/index.html
5	リスクマネジメント	検体の受領から結果の報告までの検査工程全体に関わるリスクマネジメントへの対応は、ISO15189やCAPの要求事項を考慮して、PDCAサイクル*を有効に 稼働させる等により、組織としてリスクマネジメント体制を機能させる。 *PDCAサイクル:Plan(計画)→Do(実行)→Check(評価)→Act(改善)	1)外部(学会・セミナー等) 学会・セミナー講演会等への参加に よる情報収集と知識の向上	学会・セミナー名 ○日本がん分子標的治療学会 ○日本移植学会 ○日本遺伝カウンセリング学会(遺伝カウンセリング研修会) ○日本遺伝子診療学会(臨床遺伝情報検索講習会) ○日本医学検査学会 ○日本衛生検査所協会(学術研究発表会) ○日本家族性腫瘍学会(家族性腫瘍セミナー) ○日本癌学会 ○日本癌治療学会 ○日本血液学会 ○日本検査血液学会 ○日本人類遺伝学会(遺伝医学セミナー 臨床細胞遺伝学セミナー) ○日本染色体遺伝子検査学会(染色体遺伝子検査基礎技術セミナー) ○日本組織適合性学会 ○日本造血細胞移植学会 ○日本乳癌学会 ○日本肺癌学会 ○日本病理学会 ○日本臨床衛生検査技師会(研修会・講習会) ○日本臨床化学会 ○日本臨床検査医学会 ○日本臨床検査自動化学会(遺伝子・プロテオミクス技術セミナー) ○日本臨床細胞学会 ○日本臨床腫瘍学会 ○その他、AMED*企業が提供するセミナー・e-learning等
			(2)教育の計画と記録	2)社内教育内容 検査業務を実施する際に求められる 各種要件

注:本表に示した遺伝子関連検査の質保証に関する要件は、今後も継続して見直しが必要である。

*平成25年5月23日策定 平成30年12月1日改定

別表2 NGSを用いた遺伝子解析において求められる分析的妥当性に関して考慮すべき事項 (一般社団法人 日本衛生検査所協会 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会)

検査工程	作業内容	確認事項	考慮すべき事項
検体採取	血液の採取	採取方法	<ul style="list-style-type: none"> 抗凝剤(EDTAなど)入りの真空採血管を用いた真空採血を実施する。 不完全凝固のリスクを伴うような採血方法(シリンジ採血後の真空採血管への注入など)は極力回避する。 検査目的に応じた採血量を設定する(通常2-7mL、最大で20mL程度)。 生殖細胞系変異を解析対象とする場合、発端者に加え血縁者からの採血を要する場合がある。この場合、必要に応じて血縁者の採血要否についても確認を行う。 抗がん剤投与中の症例等では投与直後の採血は避け、24時間以上の間隔を空け次回投与前に採血を実施する。
		採取容器	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝子検査に適した抗凝剤入り真空採血管を使用する。 抗凝剤としてEDTAを使用する。PCR阻害リスクのあるヘパリンの使用は回避する。 採血管は、細胞保護効果のある薬剤が添加されているものや核酸安定化剤が添加されたものなど、目的に応じた様々な種類の採血管が市販されており、こうした専用採血管の取扱い(採血後の検体保存など)は適宜異なるため、専用採血管の使用の有無等についても確認する。 ※ RNA解析を目的とした場合は、細胞保護効果のある薬剤等が添加された採血管や、その後のRNA抽出工程に適した専用採血管の利用が推奨される場合がある。
	生殖細胞系変異を対象とした解析の際の代表材料。	採取後の対応(保管)	<ul style="list-style-type: none"> 採取後の冷蔵(2-8℃)保管を徹底する(採血後、高温下や室温に晒されるリスクの回避)。 不適切な性状(血液凝固や凍結融解など)の有無を確認する。 体細胞系変異を解析対象とする場合、癌組織を採取する際には腫瘍部位と非腫瘍部位の双方から組織を採取する(推奨)。 遺伝子検査専用容器として保管する(他の血液学的検査項目との共用によるコンタミネーションの回避)。 RNAを用いて測定する場合は、検体採取後可及的速やかに分離精製処理を行う必要があるに注意する。また、RNA保護用の特殊な採血容器を用いる場合がある(本表「検体採取-血液の採取-採取容器」の項参照)。
		収集すべき情報、記録	<ul style="list-style-type: none"> 患者名あるいは匿名化ID、年齢、性別、検体採取日、採取時刻、保管温度、保管状況などについて記録する。 ※ 通常の臨床検査を行う際の内容に準ずる形式でも良い。 生殖細胞系変異を解析対象とする場合は、上記に加え臨床情報や家系情報などについても記録する場合がある。
	体細胞系変異を対象とした解析の際の代表材料。	採取方法	<ul style="list-style-type: none"> 病理診断に支障を来さず、核酸-タンパク質等の変性が予測される出血・壊死巣等を回避し、適切な採取部位より組織を採取する。 生殖細胞系変異を解析対象とする場合、組織検体を正常対照として用いる際は腫瘍部位の深さを極力回避する。 体細胞系変異を解析対象とする場合、癌組織を採取する際には腫瘍部位と非腫瘍部位の双方から組織を採取する(推奨)。 可及的速やかに採取するものとし、速やかに採取できない場合は手術検体を冷蔵(2-8℃)にて保管し、3時間以内を目安に組織検体を採取する。 ※ 病理診断に特段の支障がなく適切な採取部位が確保できる場合における採取量の目安である。
		採取容器	<ul style="list-style-type: none"> 滅菌済ポリスピッツ等を使用する。 耐低温性といった凍結保管に適した材質(ポリプロピレン製)や蓋が緩まないスクリーキャップ等を使用する。
	生殖細胞系変異を対象とした解析の際の材料として用いられることはまれである。	採取後の対応(保管)	<ul style="list-style-type: none"> 抽出・採取後30分以上室温で保持することは極力回避する。 採取後、必要に応じて2-3mm角程度の大きさに細切し、採取容器に入れる。 組織片は1チューブあたり1個保管を原則とし、不可能な場合はチューブの内壁に個々に離して貼付するようにチューブに入れる。 必要に応じ、適切な核酸固定剤を用いて組織片を浸漬凍結処理を行う。 手術材料の場合、抽出後30分以内に液体窒素による急速凍結を推奨し、実施困難な場合はドライアイスセツンや超低温槽(-70℃以下)等を利用する。 保管に関しては、可能な限り液体窒素下で保存し、困難な場合は超低温槽(-70℃以下)を用いる。 手術・生検により採取された組織をホルマリン固定パラフィン包埋化(FPE検体の作製)する場合は、組織の切除・採取後は速やかに固定液に浸漬し固定を行う。手術材料で速やかに固定が行えない場合は、抽出後低温庫など下で放置し、1時間以内、遅くとも3時間以内に固定を行う。 体細胞系変異を解析対象とする場合、特に生検組織では組織量が少なく、腫瘍細胞が存在しないサンプルが検査に供されないよう、腫瘍細胞の存在を予め形態学的に確認することが望ましい。
		収集すべき情報、記録	<ul style="list-style-type: none"> 患者名あるいは匿名化ID、年齢、性別、検体採取日、採取時刻、保管温度、保管状況などについて記録する。 ※ 通常の臨床検査を行う際の内容に準ずる形式でも良い。 上記に加え、病変の情報、臨床情報、採取臓器や採取部位、肉眼的所見、腫瘍部・非腫瘍部の有無、保管チューブ数などについても記録する(推奨)。
	体液検体の採取 (cell free DNA、骨髄液、胸水、尿、唾液など)	採取方法	<ul style="list-style-type: none"> 採取部位に応じた適切な方法にて採取する。
		採取容器	<ul style="list-style-type: none"> 滅菌済ポリスピッツ等を使用する。 骨髄液の場合は抗凝剤(EDTAなど)入りの容器を使用する。 cell free DNAを解析する場合は、cell free DNA抽出専用採血管を使用する。
採取後の対応(保管)		<ul style="list-style-type: none"> 体液検体は、採取後の冷蔵(2-8℃)あるいは、速分離後の細胞ペレットを超低温(-70℃以下)にて凍結保存する。尿等の場合は、細胞ペレットの洗浄後凍結が望ましい。 cell free DNAを解析する場合は、採取後適切な条件下で血漿を分離し、凍結保存を行う。専用採血管を使用する場合は仕様書に準じて保管を行う。 	
収集すべき情報、記録		<ul style="list-style-type: none"> 患者名あるいは匿名化ID、年齢、性別、検体採取日、採取時刻、保管温度、保管状況などについて記録する。 ※ 通常の臨床検査を行う際の内容に準ずる形式でも良い。 生殖細胞系変異を解析対象とする場合は、上記に加え、臨床情報や家系情報などについても記録する場合がある。 	
検体調製(FPE検体)	組織のホルマリン固定	固定液	<ul style="list-style-type: none"> ホルマリン固定液の組成は、酸性や非緩衝ではなく、中性緩衝ホルマリン溶液を用いる。 ホルマリン濃度は10%(3.7%ホルムアルデヒド)を用いる。 固定液の容量は、組織量に対し10倍量の固定液を用いる。
		固定時間	<ul style="list-style-type: none"> 組織のホルマリン固定は室温で行い、6-8時間程度の固定を行う。 固定不良(固定不足・過固定)による核酸の品質劣化を回避する。
	病理検体を作製する際に必要な検体調製の工程。	固定後の対応	<ul style="list-style-type: none"> 推奨時間にて固定した組織は、速やかに「切出し」パラフィン包埋を行う。
		収集すべき情報、記録	<ul style="list-style-type: none"> 患者名あるいは匿名化ID、年齢、性別、検体採取日、採取時刻などに加え、組織の固定に使用した固定液、固定日時、固定時間、保管温度・状況についても記録する。
	パラフィンブロック作製	組織の切出し	<ul style="list-style-type: none"> 肉眼観察(腫瘍部位、広がり、大きさ、形や色、硬さ、性状など)を行い、各種検取扱い規約に準じて固定組織の切出しを行う。 組織中に含まれる骨成分や、石灰化を形成する石灰塩を除去する必要がある場合は、酸脱灰を避け、EDTA脱灰を行う。
		組織のプロセッシング パラフィン包埋	<ul style="list-style-type: none"> 組織プロセッサ(自動固定包埋装置)を使用して、病理学的検査を実施する際の手法に準じて実施する。 ※ 迅速型の組織プロセッサを使用する場合は、十分にデータ検証を行ったうえで使用する。 ※ 組織プロセッサにて使用する試薬や交換頻度、コンタミネーションの影響等については十分なデータは得られていない。 ※ コンタミネーションを防止するため、包埋時に使用するピンセットや包埋皿の取扱いや作業換気用には十分注意する。
	ホルマリン固定組織よりFPE検体(パラフィンブロック)を作成する際に必要な検体調製の工程。	ブロック作製後の対応(保管)	<ul style="list-style-type: none"> パラフィンブロックの保管は室温でよいが、多湿を避け冷蔵所にて保管することが望ましい。 ※ NGSを用いた解析を目的としてパラフィンブロックを作製した場合は、当初から冷蔵下での保存が望ましい。 ※ パラフィンブロックを実際のNGS解析に使用する場合は、3年以内に作製されたブロックを使用する。
		収集すべき情報、記録	<ul style="list-style-type: none"> 患者名あるいは匿名化ID、年齢、性別、検体採取日、採取時刻などに加え、パラフィンブロックの作製日、ブロックに記載されているID等の情報、保管温度・状況についても記録する。
	未染スライド作製	パラフィンブロックの選択	<ul style="list-style-type: none"> 病理診断時に作製されたHE染色標本や病理診断報告書の記載内容を確認し、NGS解析に必要な腫瘍部位や腫瘍細胞割合を有するパラフィンブロックを選択する(原則、病理医による)。 出血や壊死、炎症細胞等の非腫瘍部位を多く含むパラフィンブロックの使用は極力回避する。
		薄切	<ul style="list-style-type: none"> 作業台を含め遺伝子検査用の薄切作業を開始する際は、作業環境の消毒等を実施するとともに、マイクロームの清掃を実施する。 マイクロームの刃は使用例に未使用のものに交換するなど、他検体のコンタミネーションに十分注意する。 手袋等の着用によりコンタミネーション対策を実施し、可能な限り使用例に交換するなど、核酸分防止に努める。 唾液等が飛散しないよう、会話が必要最小限とし、必要に応じてマスクを着用する。 NGS解析に供するパラフィン切片の厚さ・枚数の目安は5-10μm厚で5-10枚程度(組織の大きさ等によっても変わってくる)。
薄切工程における「考慮すべき事項」に準ずる形で作業を実施する。		<ul style="list-style-type: none"> 薄切工程における「考慮すべき事項」に準ずる形で作業を実施する。 薄切片を拾う際には、他検体のコンタミネーションに十分注意する。 コンタミネーション防止の観点から、必要に応じて拾いに使用する水のグレード(滅菌水などの利用)や使用例の交換等も考慮する。 パラフィン切片を浮かべる水槽やバット等の取扱いにも細心の注意を払う。 	
伸厚・乾燥		<ul style="list-style-type: none"> パラフィン伸厚は病理学的検査を実施する際の手法に準じて行う。 乾燥については、室温あるいは37℃での乾燥により水分を蒸発させ、切片が割れにくい状態となっていることを確認する。 パラフィン溶融機等を使用する場合は、1.2時間程度で十分であり、長時間高温下での乾燥・パラフィン溶融は可能な限り避ける。 	
作製後の対応(保管)		<ul style="list-style-type: none"> 未染スライド作製後は室温にて取り扱い、切り置きを避け、速やかに核酸抽出を行う。 未染スライドの形態で保管を行う場合は、低温保管(パラフィンコーティングなどの核酸品質劣化を防止する)の対応を行うことが望ましいが、原則、薄切後時間が経過した未染スライドの使用は避け、可能な限りパラフィンブロックから再薄切をすることが望ましい。 	
収集すべき情報、記録		<ul style="list-style-type: none"> 患者名あるいは匿名化ID、年齢、性別、検体採取日、採取時刻などに加え、未染スライドの作製日、切片の厚さ、ブロックに記載されているID等の情報、保管温度・状況についても記録する。 	
検体搬送・移送・移送後対応		搬送・移送	<ul style="list-style-type: none"> 検体採取/提出元医療機関と検体処理および解析機関が異なる場合は、外部委託先の集配システムや運送業者による検体の搬送を委託する。 ※ 検体種により、冷蔵/冷凍便を利用する。
外部委託先への提出等、検体を搬送する際の対応。	搬送時環境(温度等)	<ul style="list-style-type: none"> 検体の保存温度に準ずる環境下のもと、適切に移送を行う。可能であれば、温度のログを記録する。 ※ ホルマリン固定組織、FPE検体(パラフィンブロック、未染スライド)：室温 血液、骨髄液：冷蔵 その他：凍結(-20℃以下あるいはドライアイス使用の有無を明記する) 搬送に際しては、各種検体の保存温度が維持できるような密閉移送容器等(を簡易的に)は発泡スチロール容器)を使用する。 	
	収集すべき情報、記録	<ul style="list-style-type: none"> 搬送する際の対象となる検体に関する情報に加え、複数検体を移送する場合は、検体数、検体種、保存温度等についても記録する。 また、作業担当者、委託先担当者、搬送日時等、検体授受に際しても検体受領搬送作業日誌といった法定帳票等を用いて記録する。 検体移送の手順については、各施設における標準作業手順書(SOP)等に準じて行う。 	
	検体の受領	受領時・受付	<ul style="list-style-type: none"> 各種検体(血液、凍結組織、FPE検体、体液検体など)の保存温度が適正に維持されているかを確認する。 依頼情報と検体情報について、受付システム等を用いて照合作業を行い、トレーサビリティが担保されていることを確認する。 検体数や検体量の過不足等を最低限目視レベルにて確認する。 検体受領時による目視レベルでの確認は困難なため、依頼情報等による確認を行う。 依頼内容に対し、指定された材料が否か、保存温度の適正、検体破損の有無等について確認を行う。
検体の受領	収集すべき情報、記録	施設情報	<ul style="list-style-type: none"> 施設情報、患者名あるいは匿名化ID、年齢、性別、検体採取日、採取時刻、保管温度、保管状況など依頼情報について記録する。 ※ 通常の臨床検査を行う際の内容に準ずる形式でも良い。
		受領対象となる検体に関する情報に加え、複数検体を受領した場合は、検体数、検体種、保存温度等についても記録する。また、作業担当者、委託先担当者、搬送日時等、検体授受に際しても検体受領搬送作業日誌といった法定帳票等を用いて記録する。	
検体の受領	収集すべき情報、記録	パラフィンブロック等、使用後の委託元への返却要否等についても確認し、必要に応じて記録する。	
		検体受領の手順については、各施設におけるSOP等に準じて行う。	

別表2 NGSを用いた遺伝子解析において求められる分析的妥当性に関して考慮すべき事項 (一般社団法人 日本衛生検査所協会 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会)

検査工程	作業内容	確認事項	考慮すべき事項
検体前処理	血液検体	前処理方法	<ul style="list-style-type: none"> 核酸抽出までに時間を要する場合は、遠心操作によりパフューコートを取り出し、超低温(-70℃以下)にて凍結保存することも可能である。 全血を使用して核酸抽出処理を行う際は、前処理は特に不要のため、そのまま核酸抽出を実施する。 遠血腫瘍や抗がん剤治療等により白血球数に影響を与えるような患者由来の血液の場合は、白血球数の確認を行い、必要に応じてパフューコートを取り出すなどの前処理を実施する(本表「検体採取-血液の採取-採取方法」の項を参照)。
	凍結組織	前処理方法	<ul style="list-style-type: none"> 必要に応じて、核酸抽出の際に作業がしやすいよう、組織を適切な大きさに細切・破砕する。
	液性検体	前処理方法	<ul style="list-style-type: none"> cell free DNA抽出専用採血管にて搬入された場合は、仕様書に準じて血漿の分離等を行い核酸抽出を行うか、核酸抽出まで時間を要する場合は凍結保管する。
	パラフィンブロック	前処理方法	<ul style="list-style-type: none"> 本表「検体調製 (FFPE検体) 未染スライド作製」の項に準じて、未染スライドを作製する。 未染スライドを作製し、HE染色標本等による腫瘍部位の確認や、マーキング、腫瘍細胞割合の評価を行う(原則病理医による)。 パラフィンブロックが複数搬入された場合は、「パラフィンブロックの選択」の項に準じてパラフィンブロックの選択を行う。
	未染スライド(パラフィン切片)	前処理方法	<ul style="list-style-type: none"> 核酸抽出を行う前に、必ずHE染色標本等による腫瘍部位の確認や、マーキング、腫瘍細胞割合の評価を行う(原則病理医による)。 腫瘍部位の確認を行った後、核酸抽出対象となる部位をメス(カミソリ刀)を用いて削り取り、核酸抽出用のチューブに回収する。作業時は必ず手袋を着用し、症例毎にメス(カミソリ刀)を手袋は交換する。 核酸抽出用のチューブ内に、パラフィン切片に対し脱パラフィンを実施する。
	腫瘍部位の確認	HE染色	<ul style="list-style-type: none"> NGS解析用に作製した未染スライドの一部を用いてHE染色標本を作製する。 ※ 病理診断時に作製されたHE染色標本を使用する場合も考えられるが、未染スライド作製時に薄切面が変わっている可能性を考慮する必要がある。
DNA解析	DNA抽出	抽出方法	<ul style="list-style-type: none"> カラム法(シリカメンブレン使用)、磁気ビーズ法、フェノール-クロロホルム法、塩析法等により、DNA抽出を実施する。 アッセイの目的や用途、検体量に応じた適宜、用手法、自動核酸抽出装置等の利用を選択する。 DNA抽出の際には、検体採取容器から検体を核酸抽出チューブに移し替える作業が発生するため、ID情報等の紐付けを確実に行う。
		抽出試薬	<ul style="list-style-type: none"> 市販されている核酸抽出キットを用いて、試薬添付文書の仕様に従いDNA抽出を実施する。 使用するNGS解析法において推奨されている核酸抽出キット等がある場合は、それを用いる。 NGS解析に使用する核酸抽出試薬は、診療での使用に適していることが当該診断薬メーカー等で検証された市販核酸抽出キットの使用が望ましい。
RNA解析	RNA抽出	抽出方法	<ul style="list-style-type: none"> カラム法(シリカメンブレン使用)、磁気ビーズ法、フェノール-クロロホルム法、塩析法等により、RNA抽出を実施する。 アッセイの目的や用途、検体量に応じた適宜、用手法、自動核酸抽出装置等の利用を選択する。 RNA抽出の際には、検体採取容器から検体を核酸抽出チューブに移し替える作業が発生するため、ID情報等の紐付けを確実に行う。
		抽出試薬	<ul style="list-style-type: none"> 市販されている核酸抽出キットを用いて、試薬添付文書の仕様に従いRNA抽出を実施する。 使用するNGS解析法において推奨されている核酸抽出キット等がある場合は、それを用いる。 NGS解析に使用する核酸抽出試薬は、診療での使用に適していることが当該診断薬メーカー等で検証された市販核酸抽出キットの使用が望ましい。
抽出核酸の品質チェック	品質チェック	濃度	<ul style="list-style-type: none"> DNAlite計やNanoDrop等によるA260/A280の測定を行い、濃度測定を実施する。 DNAliteについては蛍光法(Quibitなど)によるdsDNA濃度の測定を行い、分光光度計で測定したDNA濃度と比較することにより、dsDNA比率の評価を行う。 ※ DNAの濃度はライブラリー調製効率にも影響を及ぼすことから、可能な限り断片化の少ないdsDNAを正確に測定することが望ましい。
		抽出量(収量)	<ul style="list-style-type: none"> 分光光度計やNanoDrop等によるA260/A280の測定値や蛍光法による測定値から、核酸抽出量(収量)を算出し、十分な核酸量が確保できているか(量不足等はないか)を確認する。
		純度	<ul style="list-style-type: none"> 分光光度計等によりA260/A280比を測定し、核酸の純度について評価を行う。 純度の目安としては、A260/A280比が1.8~2.0(DNAは1.8、RNAでは2.0)の範囲であり、低値を示す場合はタンパク等の混入が考えられ注意を要する。 ※ FFPE検体の場合は、A260/A280比がDNAでは1.7~1.9、RNAでは1.8~2.1程度の範囲とされている。 他の混入物の確認のためA260/A280比やA220~A320間のスキャンニングについても確認を行うことで、核酸抽出工程の成否を判定することが望ましい。
		分解度	<ul style="list-style-type: none"> 必要な場合には電気泳動法(バイオアナライザーなど)やリアルタイムPCR法により、核酸の長さ(分解度)や核酸断片化の割合を確認する。
		FFPE検体の核酸品質確認	<ul style="list-style-type: none"> FFPE検体から核酸抽出を行う場合、FFPE検体が長期に渡り保管されている場合や過固定等による核酸の品質低下の可能性が考えられるため、核酸品質の確認を行うことが望ましい。 ※ Ct値/ΔCt値(DNA/RNAが対象)、DIN(DNAが対象)、RIN値(RNAが対象)、Q-Value(DNAが対象)、DV200(RNAが対象)など
アンプリコン法によるライブラリー調製	サンプル増幅増幅産物の精製末端処理アダプターライゲーションライブラリーの増幅増幅ライブラリーの精製	測定手順使用試薬使用機器	<ul style="list-style-type: none"> 使用するNGS解析法により測定手順や使用する測定試薬が異なるため、適切なライブラリー調製方法を選択する。 調製に際しては、試薬添付文書の仕様等に準じて実施する。 アンプリコン法では、サンプル増幅やアダプターライゲーション、ライブラリー増幅の後ヒーズ法等によるサンプル精製を実施する。 Long-PCRを実施するよう場合は、非特異産物が増幅されることがしばしば見受けられるため、必要に応じてアガロースゲル電気泳動を行い、増幅/バンドの抽出による精製を実施することもある。 核酸を含まないサンプルによる汚染の確認、陽性対照と陰性対照を検体と同時にライブラリー調製し、シークエンスデータ解析まで行なうなど、内部精度管理を実施することが望ましい。 ライブラリー調製は作業工程が煩雑であるため、サンプル調製や試薬の分注時は可能な範囲で自動化機器等を使用することが望ましい。
キャプチャー法によるライブラリー調製	ゲノムDNAの断片化アダプターライゲーションハイブリダイゼーション反応キャプチャーDNAの回収・濃縮	測定手順使用試薬使用機器	<ul style="list-style-type: none"> 使用するNGS解析法により測定手順や使用する測定試薬が異なるため、適切なライブラリー調製方法を選択する。 調製に際しては、試薬添付文書の仕様等に準じて実施する。 核酸を含まないサンプルによる汚染の確認、陽性対照と陰性対照を検体と同時にライブラリー調製し、シークエンスデータ解析まで行なうなど、内部精度管理を実施することが望ましい。 ライブラリー調製は作業工程が煩雑であるため、サンプル調製や試薬の分注時は可能な範囲で自動化機器等を使用することが望ましい。
ライブラリーの品質チェック	品質チェック(PCRAアンプリコン)	品質確認方法	<ul style="list-style-type: none"> PCRアンプリコンに対する品質チェックについては、ライブラリーの品質チェックに併せて行うことにより省略する可能性がある。 実施する場合は、マイクロチップ型キャプチャー電気泳動やリアルタイムPCR法、蛍光法を用いた濃度測定等により、品質確認を行う。
		品質指標	<ul style="list-style-type: none"> ライブラリーの品質指標の指標としてcDNA濃度、フラグメントサイズを用いる。 PCRアンプリコン濃度や電気泳動ヒストグラムにおけるサンプルピーク等を確認する。
		品質確認方法	<ul style="list-style-type: none"> マイクロチップ型キャプチャー電気泳動やリアルタイムPCR法、蛍光法を用いた濃度測定等により、品質確認を行う。
ライブラリーの品質チェック	品質チェック(ライブラリー)	品質指標	<ul style="list-style-type: none"> ライブラリー濃度、ライブラリーサイズ、電気泳動ヒストグラムにおけるサンプルピークの形状、ピークトップ/ピークテイルのサイズを確認し、ライブラリー調製の成否を判定する。 アンプリコン法によりライブラリー調製を行った場合は、複数のピークが検出される場合がある。 最適ピーク形状や断片長はNGS解析法や試薬、NGSの機種等により異なるため、注意が必要である。 ライブラリー濃度の定量は蛍光法による測定でも可能であるが、リアルタイムPCRによる測定が推奨される。
		品質指標	<ul style="list-style-type: none"> 半導体チップを用いたブロン測定法によりNGS解析を実施する場合は、エマルジョンPCR法によりライブラリー中のシングルコピーDNAを鏡型とするモノクローナル増幅を行う。 使用するNGS解析法により測定手順や使用する測定試薬、測定機器が異なるため、目的に応じたものを選択する。 作業工程が煩雑であるため、テンプレート調製や半導体チップへのサンプルのローディング時はなるべく自動化機器等を使用することが望ましい。
		品質指標	<ul style="list-style-type: none"> 逐次合成シークエンス法(SBS法)によりNGS解析を実施する場合は、ブリッジPCR法によりライブラリー増幅(クラスター形成)を行う。 使用するNGS解析法により測定手順や使用する測定試薬、測定機器が異なるため、目的に応じたものを選択する。 作業工程が煩雑であるため、テンプレート調製やサンプルのローディング時はなるべく自動化機器等を使用することが望ましい。
エマルジョンPCR	ライブラリーのモノクローナル増幅	測定手順使用試薬使用機器	<ul style="list-style-type: none"> 半導体チップを用いたブロン測定法によりNGS解析を実施する場合は、エマルジョンPCR法によりライブラリー中のシングルコピーDNAを鏡型とするモノクローナル増幅を行う。 使用するNGS解析法により測定手順や使用する測定試薬、測定機器が異なるため、目的に応じたものを選択する。 作業工程が煩雑であるため、テンプレート調製や半導体チップへのサンプルのローディング時はなるべく自動化機器等を使用することが望ましい。
ブリッジPCR	クラスター形成	測定手順使用試薬使用機器	<ul style="list-style-type: none"> 逐次合成シークエンス法(SBS法)によりNGS解析を実施する場合は、ブリッジPCR法によりライブラリー増幅(クラスター形成)を行う。 使用するNGS解析法により測定手順や使用する測定試薬、測定機器が異なるため、目的に応じたものを選択する。 作業工程が煩雑であるため、テンプレート調製やサンプルのローディング時はなるべく自動化機器等を使用することが望ましい。
シークエンシング	NGSによるシークエンシング	測定手順測定機器	<ul style="list-style-type: none"> 使用するNGS解析法(半導体チップを用いたブロン測定法やSBS法など)により測定手順や測定機器が異なるため、目的に応じたものを選択し、機器の操作マニュアル等に準じてシークエンシングを実施する。 業承認された遺伝子変異解析プログラム(医療機器)を使用する場合は、添付文書に従って実施する。
		シークエンス読取方法	<ul style="list-style-type: none"> シークエンス読取方法にはシングルエンド法やペアエンド法、メイトペア法などがあるが、目的に応じたものを選択する。
		測定条件(Run条件)	<ul style="list-style-type: none"> 解析目的や対象領域、サンプル数などにより測定条件が変わってくるため、目的に応じた測定条件を設定し、その妥当性確認を実施する必要がある。 ※ 妥当性の品質指標としては、標的領域の読み取り深度や均一性・網羅性などが挙げられるが、このような判断基準については「がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方(第10版)」(臨床検査振興協議会)の「品質基準と品質保証の具体例」3.検査プロセス(ライブラリー調製)からシークエンシングまで、wet-lab process)に示されているので参照されたい。
測定結果の取得とデータ解析	測定結果の取得	取得情報	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝子配列情報を読み取ったシークエンスデータをはじめ、解析を実施した際のRun条件、標的領域の読み取り深度や均一性・網羅性、ベースコール品質スコアといった、測定サンプルにおける品質指標に関連する情報を漏れなく取得する。
		データ形式	<ul style="list-style-type: none"> FASTQファイル(塩基配列情報)、BAMファイル(リファレンス配列にマッピングしたアライメント情報)、VCFファイル(変異情報)等を取得する。
		データ解析	<ul style="list-style-type: none"> データ解析に関しては、シークエンスリードをヒトゲノムリファレンス配列にマッピングし、バリアントコール、アノテーションの順に測定結果を解析する。 NGS測定機器付属の解析ソフトウェアやサードパーティーの市販ソフトウェア、オープンソース等を利用することで解析が可能である。 業承認された遺伝子変異解析プログラム(医療機器)以外の解析パイプラインについては、解析時に必須となる品質指標や基準を事前に設定し、その妥当性確認を実施する必要がある。 ※ 妥当性の品質指標としては、標的領域の読み取り深度や均一性・網羅性、ベースコール品質スコアなどが挙げられるが、このような判断基準については「がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方(第10版)」(臨床検査振興協議会)の「品質基準と品質保証の具体例」4.検査後プロセス(バイオインフォマティクスと結果報告、dry-lab process)に示されているので参照されたい。
		解析内容	<ul style="list-style-type: none"> 解析目的により内容も様々であるが、代表的なものとしては一塩基置換(SNV)、挿入欠失(Indel)、コピー数変異(CNV)、融合遺伝子(Fusion)、マイクロRNA不安定性(MSI)、腫瘍遺伝子変異量(TMB)などが挙げられる。 上記に加え、予め設定した分析性能を評価するための品質指標や基準に対するサンプル毎の評価についても解析を行う。 ※ サンプル毎の評価については、「測定(解析)結果の品質チェック」の項を参照されたい。
データベースのアップデートと取扱い		データベースのアップデートと取扱い	<ul style="list-style-type: none"> 解析時に参照するヒトゲノムリファレンス配列などのデータベースや解析パイプラインは、随時アップデートされることを踏まえ、使用したバージョン等の情報が分かるようにしておく。 参照するデータベースや解析パイプラインのバージョン等に変更が生じた場合は、再度、変更内容に応じた妥当性確認を実施する。

別表2 NGSを用いた遺伝子解析において求められる分析的妥当性に関して考慮すべき事項 (一般社団法人 日本衛生検査所協会 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会)

検査工程	作業内容	確認事項	考慮すべき事項
測定(解析)結果の品質チェック	品質チェック	品質指標	<ul style="list-style-type: none"> 品質指標としては、標的領域の読み取り深度や均一性・網羅性、ベースコール品質スコアなどが挙げられ、予め設定した指標や基準に対してサンプル毎に基準を満たしているか、問題ないかを確認する。 ※ 例として、「カバレッジ」に関しての品質チェックであれば、「設定したカバレッジ以上である」かどうかを確認する。 ※ より詳細な内容については、「がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方(第1.0版)」(臨床検査振興協議会)の【品質基準と品質保証の具体例】4. 検査後プロセス(バイオインフォマティクスと結果報告: dry-lab process)に示されているので参照されたい。 解析機関において、遺伝子変異の詳細情報(疾患との関連や薬剤感受性など)や結果の解釈、疾患リスク、臨床的意義(病的変異やVUS)等についてデータ解析を行う場合は、専門家等に相談するなど、解析結果の妥当性を担保する必要がある。 体細胞変異を解析対象とする場合、生殖細胞系列遺伝子変異を疑う所見(二次的所見)が検出される場合がある。このような場合は、正常血液サンプルを用いた確認や、他の手法を用いた再検査を行うなど、慎重な判断と対応を要する。
		変異アレル頻度(VAF) 腫瘍細胞割合	<ul style="list-style-type: none"> 体細胞変異を解析対象とする場合、解析結果より推定される変異アレル頻度(VAF)の妥当性を、解析前に評価した病理学的な腫瘍細胞割合と比較することが重要である。VAFと腫瘍細胞割合に大幅な乖離が認められるような場合は、癌組織の不均一性(heterogeneity)やヘテロ接合体喪失(LOH)などが疑われるため、組織像の見直しや形態学的手法(免疫組織化学染色など)による整合性の得られる所見の有無を確認する。 生殖細胞系列変異を解析対象とする場合、VAFが50%と大きく乖離する場合は、モザイクが疑われる。
		アーチファクトの判別	<ul style="list-style-type: none"> FPPE検体を用いたNGS解析を実施する場合は、検体品質不良によるアーチファクト(バリアントコールの品質不良など)に注意が必要である。 生殖細胞系列変異を解析対象とする場合、アーチファクトの可能性を除外するため、報告前にサンガー法によるシーケンス確認が推奨される。
報告書(検査報告書)作成	報告書の作成 報告書は委託元の医療機関に返却することを前提に作成する。	報告書の仕様	<ul style="list-style-type: none"> 紙媒体の報告書(別紙報告書)を作成する。 必要に応じ、生データについて電子媒体等を添付する。
		報告内容	<ul style="list-style-type: none"> 主な報告内容としては、患者情報、依頼元情報(依頼医師名、施設)、検体種、検体採取日、採取部位、といった基本情報および「変異内容」(遺伝子変異の情報や二次的所見の有無など)に関する情報である。 NGS解析結果の報告の場合、上記に加え、サンプルQCの情報(品質スコア・平均リード数・腫瘍細胞割合、変異アレル頻度など)や検査方法、解析に使用したリファレンス配列、解析バイオフィアンの種類とそのバージョン、といった情報についても検査結果とともに報告書へ記載する必要性が考えられる。 NGS解析結果は、最終的には医療機関におけるエキスパートパネル等で患者への報告内容を決定することが想定されるが、解析機関においても遺伝子変異の詳細情報(疾患との関連や薬剤感受性など)や結果の解釈、疾患リスク、臨床的意義(病的変異やVUS)等の情報を付加して報告する場合もある。 NGS解析結果の報告内容に関しては明確な基準がないのが現状である。
		報告方法	<ul style="list-style-type: none"> 生殖細胞系列変異を解析対象とする場合は、必ず親展扱いとして郵送あるいは手渡しでの報告を行う。 体細胞変異を解析対象とする場合はこの限りではないが、本来目的としない二次的所見(主に生殖細胞系列変異)等の可能性を考慮のうえ、同様の措置を講ずることも視野に入れる。
結果報告後の各種取扱い	報告書の取扱い	保管方法 保管期間	<ul style="list-style-type: none"> 紙媒体のものはファイリング保管を行い、電子データはHDDやNAS、専用サーバにて厳重に保管する。 特に規定がない場合は、各施設の基準に準じて一定期間保管する。
	各種データの保管と取扱い	保管方法 保管期間	<ul style="list-style-type: none"> 測定生データは多数存在するが、全てあるいは施設の基準に準じて適宜データを保管する。 ※ 生データに関しては、最低限FASTQ、BAM、VCFファイルについては保存が推奨される。 報告書同様、紙媒体のものはファイリング保管を行い、電子データはHDDやNAS、専用サーバにて厳重に保管する。 特に規定がない場合は、各施設の基準に準じて一定期間保管する。
	検査済検体取扱い	保管方法 保管期間 廃棄方法	<ul style="list-style-type: none"> 検査済検体としては、元検体(血液、組織、体液など医療機関から提出された一次サンプル)、中間生成物(核酸、PCR産物、ライブラリーなど)が挙げられる。 品質管理上問題なく測定結果が得られ再検査の必要がないと判断されるまでは、再検査等を考慮し、元検体、中間生成物ともに保管対象とする。 いずれの形状においても返却要望がある場合は速やかに検体返却を実施する。 特に規定がない場合は施設の基準に準じて一定期間保管の後、感染性廃棄物として廃棄処理を行う。 保管・廃棄に関する状況についての記録を行うとともに、その証拠を保管する。
工程全般に関わる事項	標準物質(精度管理試料)	精度管理試料の利用	<ul style="list-style-type: none"> 精度管理試料を利用することにより、実検体の測定結果の品質を担保する必要がある。
		精度管理試料の種類	<ul style="list-style-type: none"> 結果既知の変異を導入して人工的に作製したDNA等の市販の精度管理試料や健常人コントロール試料等を使用する。
	精度管理	使用方法	<ul style="list-style-type: none"> アッセイ毎など定期的に必ず実施し、測定結果に問題がないことを確認する。
		日常の精度管理	<ul style="list-style-type: none"> テストフラグメントやコントロールサンプルを用いて、アッセイ毎に精度管理を実施する。
		内部精度管理	<ul style="list-style-type: none"> 精度管理試料を用いてアッセイ毎等、定期的に測定し、測定結果の妥当性を評価するとともに継続的なモニタリングを行う。
		外部(施設間)精度管理	<ul style="list-style-type: none"> CAPサーベイや試薬メーカーとのクロスチェック、検査室間比較プログラム(外部精度管理調査や技能試験)等に参加し、測定結果や測定結果の解釈が適正に行われているかについて評価する。
	作業環境	作業者の技能チェック	<ul style="list-style-type: none"> 月次で測定担当者に対する技能評価を実施する。 各種技術認定制度や専門資格の受験や学会・セミナー等の参加により、測定担当者の技能の維持・向上をはかる。
		構造設備	<ul style="list-style-type: none"> 作業エリアの十分なスペースの確保や、法定機器の整備、プレ/ポストPCRエリアの区分け等を行うことにより、NGS解析に十分な設備環境を整えることにより、維持・管理を行う。
	品質管理	バイオセーフティ対策 差圧管理 など	<ul style="list-style-type: none"> 安全キャビネットやクリーンベンチの使用、作業エリアの空調管理を徹底することにより、バイオセーフティ対策や差圧管理を行う。
		OMS/管理基準書	<ul style="list-style-type: none"> 検体採取から結果報告までの広範囲に渡る一連のプロセスにおいて、品質を担保するための品質マネジメントシステムを構築する。 品質維持のための各種管理基準書を作成し、運営する。
	文書管理	各種作業日誌・法定帳票 など	<ul style="list-style-type: none"> 検体受領搬送作業日誌、測定作業日誌、機器保守管理作業日誌、委託検査管理台帳、精度管理台帳、試薬管理台帳、検査結果報告台帳といった法定帳票や、工程管理表等の測定現場に即した帳票等を用いて、記録・保管を実施する。
		測定SOP・機器SOP など	<ul style="list-style-type: none"> 検体搬送や受領、測定の手順や機器の操作手順等に関しては、必ずSOPを作成し、定められた手順にて運用する。
試薬管理	保管・ロット間差・温度管理 など	<ul style="list-style-type: none"> SOPに定められた手順・頻度にて、試薬管理台帳等を用いて試薬管理を行う。 キット試薬、一般試薬、調製試薬のいずれにおいても、試薬名称、開封日、調製日、ロット等の確認・管理を行う。 ロットが変更の際には、ロット間差の検証を行い、試薬に関する不具合等がないかを確認する。 新規に使用する測定試薬等については性能評価等の検証を行い、問題ないことを確認のうえ使用する。 	
	機器管理	検定・保守・メンテナンス など	<ul style="list-style-type: none"> SOPに定められた手順・頻度にて、機器管理を行う。 測定機器の日々の動作確認やメンテナンス、定期保守点検等、性能確認を行う。 ピペットやボルテックスミキサー、タイマーといった汎用の機器についても日々の動作確認や校正・検定を行う。
外部認証	CAP/CLIA/ISO	<ul style="list-style-type: none"> NGS解析に際しては、検体採取から結果報告までの広範囲に渡る一連のプロセスにおいて品質を担保することが求められることから、ISO15189やCAPといった第三者認定やCLIAの認証を取得し、要求事項を含めた形で品質保証体制を構築することが望ましい。PDCAサイクルを回すことによる品質マネジメントの維持は検査室運営においては有用である。 	

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

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・教授

研究要旨

難病領域における課題として、検体検査の精度の確保に係る医療法等改正（改正法）および改正省令に定める遺伝子関連検査等を実施する場合の基準を周知するとともに、基準を満たす環境・体制を整備すること、さらに欧米諸国と同等の水準が求められる。本研究班では医療法等改正に対応した診療における検査体制の充実を行い、研究目的の検査との関係を明確にし、国際的対応を図り、保険医療を目指す提言を行うことなどを目的とする。研究分担者として、学会等での周知と相談への対応、新たな外部精度管理調査への対応、国際化への対応の3項目を中心に研究実施した。2018年度は、2018年12月施行の検体検査の精度の確保に係る改正法・改正省令と関連の行政連絡文書、日本臨床検査標準協議会 遺伝子関連検査標準化専門委員会の「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」などに基づく、個別施設への相談対応、外部精度管理調査のあり方（代替え方法）の整理、海外の先進事例を学ぶため2019年度実施予定の海外現地調査のための準備を行った。これらの成果は、関連する諸課題に対する今後の調査研究の展開の基盤として期待される。

A．研究目的

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）」会議が2015年11月に設置された。そこでの議論を踏まえて、法整備の準備が進められ、検体検査の精度の確保に係る医療法等の一部改正（改正法）の公布に続き、具体的な基準は厚生労働省令（改正省令）による施行規則として公布され、これらは2018年12月1日に施行された。

難病領域における今後の課題として、省令に定める遺伝子関連検査等を実施する場合の基準を周知するとともに、基準を満たす環境・体制を整備すること、さらに欧米諸国と同等の水準が求められる。本研究班では医療法等改正に対応した診療における検査体制の充実を行い、研究との関係を明確にし、国際的対応を図り、保険医療を目指す提言を行うことなどを目的とする。

研究分担者として、学会等での周知と相談への対応、新たな外部精度管理調査への対応、国際化への対応の3項目を中心に研究実施した。

B．研究方法

学会等での周知と相談への対応

難病領域において、対象遺伝子数が膨大で症例数が希少な疾患の診断に係る検査は、その多くは研究の一環として実施されてきた。検査結果を患者の診療に用いるには、検体検査の品質・精度の確保に係る医療法等の改正および改正省令（施行規則）で定められた基準に沿うことが必要となる。本

研究班の目的は、診療の用に供する場合と供しない場合に整理し、前者における検査実施体制の検討を行う。難病研究班等に提案するとともに、関連学会等への普及を図る。また、研究室等からの相談に対応するための相談窓口を設置する。2018年度は、個別施設からの相談に対して、本研究班の見解をまとめる上で、改正法・改正省令での基準に基づき要件を整理した。

新たな外部精度管理調査への対応

外部精度調査が利用できない場合、施行規則では医療機関や衛生検査所等の間で施設間クロスチェックが求められる。一方、難病領域では対象遺伝子数が膨大で希少な症例数と限られた検査実施施設数のため、施設間クロスチェックは現実的には実施困難な場合が多い。このため、外部精度調査または技能試験として、施設間クロスチェック以外の代替え法の検討が必要となる。2018年度は、国内外のガイドラインに基づき、あり方を検討した。また、海外先進事例における外部精度評価、技能試験の仕組みと実態を知るための調査計画の調整を行った。

国際化への対応

品質確保された検査実施と報告書作成について、欧米での先進的な事例を学ぶとともに、我が国と欧米の保険制度（コスト負担）の違いを踏まえて、あり方の検討が必要となる。2018年度は、諸外国での情報収集のため、欧米の指導者との意見交換および2019年予定の海外現地調査実施の調整を行った。

C . 研究結果

学会等での周知と相談への対応

研究班の見解をまとめるため、研究打合わせ会議、web 会議および班会議にて、改正法・改正省令とともに、厚生労働省からの事務連絡として通知された疑義解釈や Q&A の内容に基づき、検討を行った。個別施設からの具体的な相談への対応において意見交換と集約を行なった。

新たな外部精度管理調査への対応

2019 年度にスキーム・モデルを提示するための情報整理、調査準備を行った。すなわち、日本臨床検査標準協議会 遺伝子関連検査標準化専門委員会の「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」および国際規格 ISO 15189「臨床検査室-品質と能力に関する要求事項」に基づく外部精度管理調査の代替法の記載に基づき、遺伝子関連・染色体検査における考え方を整理した。

国際レベルの検査基準の構築

第 4 回日本産科婦人科遺伝子診療学会・第 36 回日本染色体遺伝子検査学会共催大会(2018 年 12 月 15 日)の特別講演 Dr.Ros J Hastings (Oxford University Hospital NHS Trust/CEQAS director) による「遺伝学的検査および遺伝カウンセリング精度管理 External Quality Assessment (EQA) for Genomics and Clinical Genetics-ensuring the quality of the entire genetics service.」の司会を行うとともに、講演前後の時間において意見交換を行った。

2019 年度実施予定の英国の現地調査について Dr. Ros J Hastings と打ち合わせを行った。

CAP (College of American pathologist) 検査精度調査委員長であるミネソタ州立大学の検査室 Dr. Anthony Killeen, MD 検査部長とメール連絡で意見交換を行い、2019 年度実施予定の米国の現地調査の内容について打ち合わせを行った。

D . 考察

2018 年度は、2018 年 12 月施行の検体検査の精度の確保に係る改正法・改正省令と関連の行政連絡文書、日本臨床検査標準協議会 遺伝子関連検査標準化専門委員会の「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」などに基づく、個別施設への相談対応、外部精度管理調査のあり方(代替え方法)の整理、海外の先進事例を学ぶため 2019 年度実施予定の海外現地調査のための準備が計画に沿って進めることが出来た。

これらの成果は、2019 年度以降の活動の基盤となり、これに基づき、関連する諸課題に対する研究活動の展開が期待される。

E . 研究発表

1. 論文発表

・病理技術 81、遺伝子関連検査の標準化と品質保証：法改正を踏まえて、2018 年 11 月(9-13)、宮地 勇人

・Medical Technology 46、遺伝子関連・染色体検査の品質・精度確保。2018 年 12 月(1272-1277)、宮地 勇人

・遺伝医学 MOOK 34. 次世代シーケンシング検査の品質保証。2018 年 11 月(197-204)、宮地 勇人

F . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

中山 智祥

日本大学・医学部病態病理学系臨床検査医学分野・教授

研究要旨

研究分担者である中山智祥は日本臨床検査自動化学会遺伝子・プロテオミクス技術委員会委員であり、同委員会で実施可能な施設同士で外部精度管理評価を進めることになった。各施設の倫理委員会へ研究計画を提出し、承認後、個人が特定できない研究用として市販されているヒトゲノム DNA を購入する。同じサンプルを各施設に配布し同じヒトゲノム DNA 領域を解析することにした。Genotype 決定法についてはダイレクトシーケンシング法や次世代シーケンシング法など方法論は問わないことにした。個人差であるバリエーションについて施設間での Genotype の一致率を割り出し評価した上で外部精度管理評価を実施したとする証明書を各施設あて発行する。今後委員会委員以外からの依頼について受託するか検討する。

A．研究目的

医療機関の検査室における検体検査の精度管理体制のうち外部精度管理評価が求められているが、遺伝学的検査についてはあまり整備・提供されているとは言えない。実施したい施設があったとしても、日本にどのような外部精度管理評価体制が存在し、利用可能なのか知られていないと思われる。本研究班員でも現実的に利用可能な体制はないに等しいとする意見があり、新たに体制作りの必要性の声があった。そこで、研究班員が所属する学会の学会員同士で相互確認（クロスチェック）体制を構築することを本研究の目的とした。

B．研究方法

医療機関の検査室における検討等において特に外部精度管理評価体制の確立

- 日本臨床検査自動化学会遺伝子・プロテオミクス技術委員会での討議。理事会承認
- 上記委員会委員の所属施設の倫理委員会申請と承認

C．研究結果

研究分担者である中山智祥は日本臨床検査自動化学会遺伝子・プロテオミクス技術委員会委員であり、同委員会では白血病の *BCR-ABL1* 遺伝子の解析において複数の施設間でのクロスチェック体制構築をしてきた実績がある。これは体細胞遺伝子検査に相当し遺伝子発現に関わるものであるが、今回研究の目標となる難病領域における検体検査は子孫に引き継がれる遺伝学的検査に相当する。そのためいくつかの倫理的問題点を解決しなければならない。日本臨床検査自動化学会遺伝子・プロテオミクス技

術委員会で討議した後、同学会理事会へ上申書を提出し承認を待った。その後日本臨床検査自動化学会遺伝子・プロテオミクス技術委員会委員で実施可能な施設同士で進めることにした。各施設の倫理委員会へ研究計画を提出し、承認後、個人が特定できず研究用として市販されているヒトゲノムDNAを購入し、同じサンプルを各施設に配布し同じヒトゲノムDNA領域を解析することにした。Genotype決定法についてはダイレクトシーケンシング法や次世代シーケンシング法など方法論は問わないことにした。今後、実施する段になると個人差であるバリエーションについて施設間でのGenotypeの一致率を割り出し評価する。外部精度管理評価を実施したとする証明書を各施設あて発行する。

D．考察

本研究計画は日本臨床検査自動化学会理事会で承認された。同学会ホームページに (<http://www.jscia.com/archives/6016>) 案内を掲載した。日本臨床検査自動化学会遺伝子・プロテオミクス技術委員会委員の複数施設の倫理委員会承認を得た。現在、共通サンプルを購入し、各施設に配布準備している段階である。今後、委員会委員以外からの依頼について受託するか、理事会で討議する予定である。

E．研究発表

1. 論文発表
遺伝子診療よくわかるガイドマップ 初診から検査そして結果報告まで。2018年11月28日発行。メディカル・サイエンス・インターナショナル社。単著
中山智祥

F . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

平成30年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

精度が確保された検査体制の充実：医療機関での受託体制のモデルとして

分担研究者 古庄知己

信州大学学術研究院医学系（医学部附属病院遺伝子医療研究センター）教授・センター長

研究要旨

本分担研究の目的は、世界基準の精度管理基準に対応した検査体制の充実を、医療機関において実現することである。信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、次世代シーケンサーを活用した遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）体制を整備してきた。医療法改正、ISO15189を踏まえ、世界基準の精度管理基準を目指して構築してきた、当センターにおける遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）体制を報告する。本年度、精度管理された、研究でない診療としての遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）体制を構築し、全国に展開していく方向性が築かれた。

A．研究目的

本分担研究の目的は、世界基準の精度管理基準に対応した検査体制の充実を、医療機関において実現することである。信州大学医学部附属病院「遺伝子医療研究センター」は、「遺伝子診療部」として1996年5月に院内措置で設立され、2000年4月に文部科学省の認可を得た我が国における遺伝子医療部門の草分け的存在である。2016年10月、それまで運営してきた、遺伝カウンセリングを軸とした「先端医療部門」に加え、保険診療または自費でも指定難病診断など臨床的に有用な遺伝学的検査を、次世代シーケンサーを活用して実施する「先端解析部門」を立ち上げ、「遺伝子医療研究センター」として組織改編した。

2008年度の診療報酬改定で、13疾患（群）の遺伝学的検査が保険収載された（2,000点）。また、結果説明時の遺伝カウンセリングに対して、遺伝カウンセリング加算（500点）が取れるようになった。2年毎の診療報酬改定で、改定が行われ、2016年度には72疾患（群）（3,880点）に大幅増加したものの、そのほとんどの疾患において検査の受託先がないという問題があった。当センターでは、2013年より取り組ん

できた学内の次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析研究を、遺伝学的検査として臨床現場に還元するべく、病院各部門（臨床検査部、医療情報部、医事課、診療録管理室）外部（電子カルテ担当のITベンダー、匿名化システム企業、次世代シーケンサー企業、検査企業）との話し合いを続けた。2017年7月より、遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）としての運用を開始した。2018年度の診療報酬改定では、対象疾患が77疾患（群）に増えるとともに、保険点数が容易（3,880点）複雑（5,000点）極複雑（8,000点）に設定され、遺伝カウンセリング加算も1,000点と、解析コストや遺伝カウンセリングのかかる人件費等に見合う適正な保険点数に変更された。

2018年度より難波班が始動、本分担では、医療法改正、ISO15189を踏まえ、世界基準の精度管理基準を目指して構築してきた、当センターにおける遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）体制を報告する。

B．研究方法

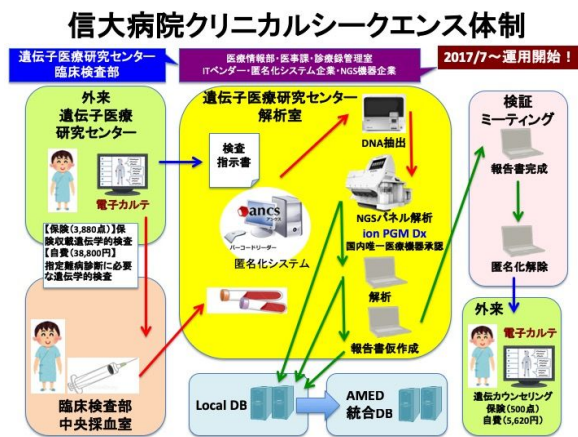
信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおける遺伝学的検査（クリニカルシー

クエンス)体制を示す。

C. 研究結果

信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおける遺伝学的検査(クリニカルシークエンス)体制は以下のとおりである。

表 1



1) 検査オーダー

検査オーダーは、各診療科または他院からの紹介を受け、遺伝子医療研究センターの先端診療部門から行われる。この際、電子カルテからオーダーし、指示書は外来より、紙媒体で遺伝子医療研究センター解析室に送られる。また、採血オーダーは臨床検査部中央採血室に送られ、採血され、検査部での受付を経て、遺伝子医療研究センターに届けられる。

2) 遺伝子解析

遺伝子医療研究センターでの受付に置いて、匿名化処理が行われ、以後の工程は匿名化番号で実施される。自動抽出機器でDNAを抽出、日本で医療機器承認を受けている唯一の次世代シーケンサー (ion PGM Dx) により遺伝子解析が行われる。解析する遺伝子パネルは独自に開発したカスタムパネルであり、保険収載遺伝学的検査(次世代シーケンサーで解析可能なバリエーション、先天性難聴など企業で遺伝学的検査

系が確立しているものは除外) それ以外にも指定難病診断等で臨床的に必要な遺伝学的検査(自費)を含む。

表 2

使用しているカスタムパネル

遺伝性結合組織疾患パネル (51遺伝子)	保険パネル1 代謝・免疫系 (56遺伝子)	保険パネル2 循環器・神経系 (45遺伝子)	保険パネル2 症候群系 (38遺伝子)
<ul style="list-style-type: none"> ・エラス・タンパク質産生不全症 ・マルファン症候群 ・ロイス・デービス症候群 ・大動脈硬化症候群 ・先天性胸部大動脈瘤及び大動脈解離 ・心房細動・僧帽弁逸脱・動脈硬化 ・二尖大動脈弁 ・ゼーレス症候群 ・シュプリンゲン・ゴールドバーク症候群 ・F1NA関連遺伝性腸胃腸管性反白質/耳・口蓋・指骨軟化 ・硝子の水晶体脱臼 ・カミユラチ・エンゲルマン病 ・骨形成不全症 	<ul style="list-style-type: none"> ・フェニルケトン尿症 ・メープルシロップ尿症 ・ホモシチン尿症 ・シトルリン血症 I 型 ・アルギニン/ホウ酸血症 ・メチルマロン酸血症 ・プロパン酸血症 ・イソ吉草酸血症 ・HMG血症 ・メチルグルコシド尿症 I 型 ・複合型カルボキシルゼ欠損症 ・メチルクロニルグリシン尿症 ・MCAD欠損症 ・三環酵素欠損症 ・CPT1欠損症 ・原発性免疫不全症候群 ・TRAPS ・CAPS ・CFPS1欠損症 ・CFE欠損症 ・アルギンゼ欠損症 ・N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症 	<ul style="list-style-type: none"> ・DMD/BMD ・先天性QT延長症候群 ・痙攣性脳症 ・神経有棘赤血球症 ・先天性筋力産生不全症 ・プリオン病 ・神経プロテオシノシス ・ペリー症候群 ・先天性大脳白質形成不全症 ・アルタル病 ・PCDH19関連症候群 ・先天性赤血球球形形成異常性貧血 	<ul style="list-style-type: none"> ・栄養障害型夜尿症 ・ウイロン病 ・メンクス病、Occipital horn 症候群 ・色素性乾皮症 ・ムコ多糖症 I、II 型 ・ゴーン病 ・ファブリー病 ・ホレン病 ・低フォスファターゼ症 ・重症先天性聴覚失聰 ・ロスマント・トンプソン症候群 ・アンジェルマン症候群 ・スミス・マギニス症候群 ・ウォルフラム症候群 ・タンジール病 ・高IgD症候群 ・伝達性先天性眼瞼下垂、瞳症、性腺皮膚症、アノキ症候群 ・レット症候群 ・ソリス症候群 ・胎児性硬化症 ・CHARGE症候群 ・アラジル症候群 ・NFS ・オスラー病

2017年時点、自費

解析データは、独自に開発した絞り込みアルゴリズム(健常人データベース、疾患データベース、複数の機能予測プログラムが含まれている)で処理し、候補バリエーションは解析担当者が文献情報をふまえて検討する。この結果は定期開催されている検証ミーティングで遺伝子医療研究センター、遺伝医学教室の専門家の承認を得て、結論付けられる。

3) 結果報告

上記最終結果を記載した報告書は、解析責任者(遺伝子医療研究センター・センター長)が署名して仕上がる。このファイルは、電子カルテにアップロードされ、検査を提出した場所に返る。診療に際して、この報告書を確認し、電子カルテ上の「説明と同意文書」に、患者・家族への説明を記載する。そこには、採血日、解析方法、結果(参照配列、正式バリエーション記載) 解釈とともに、電子カルテおよび診療情報提供書を通じて医療者が共有することへの同意を文書でとっている。

D. 考察

遺伝子医療研究センターにおける遺伝学的検査(クリニカルシークエンス)体制を概説し

た。

精度管理に関して以下の工夫を行ってきた。

- ・工程の管理（SOPの作成）
- ・医療機器承認を得た唯一の次世代シーケンサー（ion PGM Dx）を使用。
- ・直接シーケンスによる検証。
- ・臨床検査部の参加。
- ・定期的（バリエーション）検証ミーティング（遺伝子医療研究センター、遺伝医学教室の教員、学生等が参加するエキスパートパネル）開催
- ・外部チェック（標準サンプル）の多施設解析。
- ・外部監査（AMED 研究班、厚労省科研費）。

研究ではない診療としての実施という観点では、以下の工夫を行ってきた。

- ・解析機器は原則、病院が購入し、病院に設置。研究には使用しない。
- ・臨床検査部（ISO 18189 を認定取得）との共同運用（医療法改正に対応）。
- ・解析に必要な消耗品、解析機器の保守費用は病院支出。
- ・特許・著作権に抵触しない Annotation ソフトウェア等の選択。
- ・解析者に依存しない（半）自動化バイオインフォティクス～報告書作成プロセス。
- ・Turn-around-time の設定（3～4 か月）。

電子カルテとの連動に関して以下の工夫を行ってきた。

- ・検査オーダー（臨床検査 診療科採血 クリニカルシーケンス[保険・自費]）
- ・依頼書作成（文書作成ツール）
- ・報告書アップロード（検査番号に紐づけて返却、閲覧には現時点でパスワードをかけている）
- ・説明文作成（文書作成ツール、患者・家族の同意を得て、電子カルテおよび診療情報提供を通じて共有）。

・遺伝カウンセリング加算（外来処置 検査）

このような体制による遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）を、より多くの施設、すなわち、患者・家族に届けられるよう、外部受託も開始している。検体搬送には BML の営業網を利用させてもらうことができ、安定した体制が築かれている。

E . 結論

信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおいて、精度管理された、研究でない診療としての遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）体制を構築し、全国に展開していく方向性が築かれた。

F . 研究発表

Equal contribution; Corresponding author

1. 論文発表

Hirose T#, Takahashi N, Tangkawattana P, Minaguchi J, Mizumoto S, Yamada S, Miyake N, Hayashi S, Hatamochi A, Nakayama J, Yamaguchi T, Hashimoto A, Nomura Y, Takehana K, **Kosho T** Watanabe T . Structural alteration of glycosaminoglycan side chains and spatial disorganization of collagen networks in the skin of patients with mcEDS-*CHST14*. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 1863: 623-631, 2019

Uehara M, **Kosho T** , Yamamoto N, Takahashi HE, Shimakura T, Nakayama J, Kato H, Takahashi J . Spinal manifestations in 12 patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by *CHST14/D4ST1* deficiency (mcEDS-*CHST14*). *Am J Med Genet A*. 2018 176(11):2331-2341.

van der Sluijs EPJ, Jansen S, Vergano SA, Adachi-Fukuda M, Alanay Y, AlKindy A, Baban A, Bayat A, Beck-Wödl S, Berry K, Bijlsma EK, Bok LA, Brouwer AFJ, van der Burgt I, Campeau PM, Canham N, Chrzanowska K, Chu YWY, Chung BHY, Dahan K, De Rademaeker M, Destree A, Dudding-Byth T, Earl R, Elcioglu N, Elias ER, Fagerberg C, Gardham A, Gener B, Gerkes EH, Grasshoff U, van Haeringen A, Heitink KR, Herkert JC, den Hollander NS, Horn D, Hunt D, Kant SG, Kato M, Kayserili H, Kersseboom R, Kilic E, Krajewska-Walasek M, Lammers K, Laulund LW, Lederer D, Lees M, López-González V, Maas S, Mancini GMS, Marcelis C, Martinez F, Maystadt I, McGuire M, McKee S, Mehta S, Metcalfe K, Milunsky J, Mizuno S, Moeschler JB, Netzer C, Ockeloen CW, Oehl-Jaschkowitz B, Okamoto N, Olminkhof SNM, Orellana C, Pasquier L, Pottinger C, Rieher V, Robertson SP, Roifman M, Rooryck C, Ropers FG, Rosello M, Ruivenkamp CAL, Sagioglu MS, Sallevelt SCEH, Sanchis Calvo A, Simsek-Kiper PO, Soares G, Solaeche L, Mujgan Sonmez F, Splitt M, Steenbeek D, Stegmann APA, Stumpel CTRM, Tanabe S, Uctepe E, Utine GE, Veenstra-Knol HE, Venkateswaran S, Vilain C, Vincent-Delorme C, Vulto-van Silfhout AT, Wheeler P, Wilson GN, Wilson LC, Wollnik B, **Kosho T**, Wiczorek D, Eichler E, Pfundt R, de Vries BBA, Clayton-Smith J, Santen GWE. The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome. Genet Med. 2018 Nov 8. doi: 10.1038/s41436-018-0330-z. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. ゲノム医療の組織構築と人材育成, **古庄知己** 第153回日本医学会シンポジウム 2018/6/2, 東京
 2. がんゲノム医療について, **古庄知己**, がん寺子屋勉強会@長野市民病院, 2018/6/7, 長野
 3. エーラス・ダンロス症候群、世界の動向, **古庄知己**, 2018年度JEFA会合(医療講演会・交流会), 2018/6/9, 埼玉
 4. がんクリニカルシーケンスの現状と課題, **古庄知己**, 第10回長野臨床腫瘍懇話会, 2018/6/23, 長野
 5. 次世代シーケンスの臨床応用, **古庄知己**, 第42回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2018/6/29, 宮城
 6. CHST14変異に基づく筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群(mcEDS-CHST14)の発見と疾患概念の確立/Discovery and delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by CHST14 mutations (mcEDS-CHST14), **古庄知己**, 慶應医学会例会, 2018/7/17, 東京
 7. がんからgermlineの遺伝子診療について, **古庄知己**, 中央西日本がんゲノム医療フォーラム, 2018/10/6, 岡山
1. Structural alteration of glycosaminoglycan side chains and spatial disorganization of collagen networks in the skin of patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency, **古庄知己**, ASHG2018, 2018/10/16-20, サンディエゴ

9. 13トリソミー、18トリソミーを持つ子どもへのよりよい医療をめざして、古庄知己，沖縄新生児特別講演会，2018/12/7，沖縄

10. 筋拘縮型（古庄型）エーラス・ダンロス症候群：オーバービュー，古庄知己，第39回インフォーマルセミナー in 信州，2019/1/10，長野

11. 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターの取り組み～過去・現在・そして未来へ～，古庄知己，遺伝診療セミナーinあべの，2019/1/17，大阪

12. クリニカルシーケンスの全国展開：がんと非がん両輪での発展を目指して，古庄知己，中央西日本がんゲノム医療連携フォーラム，2019/3/16，岡山

G . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

大型プロジェクト研究における遺伝学的解析（検査）のあり方に関する研究

研究分担者 要 匡
国立成育医療研究センター ゲノム医療研究部 部長

研究要旨

平成 27 年 9 月の個人情報の保護に関する法律の改正等に引き続き、平成 30 年 12 月に医療法等の一部を改正する法律（改正医療法）が施行された。わが国のゲノム医療を実現するためには、ゲノム情報等の個人情報の管理法の対応に加え、今回示された改正医療法における医療として行われる遺伝学的検査等の管理や精度確保の基準、方向性への対応が必要となっている。しかしながら、特に希少・難病等を対象とした解析（検査）において、わが国においては、保険診療（臨床検査）としての実施が困難なため、研究等により研究解析が多く行われてきた実情があり、検査体制・検査精度のあり方に関し、検査（解析）を、医療として行うか、研究として行うか、といった区別の必要性や、ゲノム医療の実装において、医療として実施できる体制を整備するためのさまざまな課題が生じている。

これら課題を確認、解決するにあたり、遺伝学的解析等を多く実施している「希少・未診断疾患イニシアチブ（IRUD）」および「オミックス解析を通じて希少難治性疾患の医療に貢献する基盤研究（オミックス解析拠点）」等の大型プロジェクト研究における体制調査は重要と考えられ、初年度である平成 30 年度は、大型プロジェクト研究における解析目的等の調査を行った。

結果、両者ともに研究として解析が行われており、研究として明確な記載等が行われるよう周知した。また、これら大型プロジェクト研究においては、医療に近い部分、将来的に移行可能な部分が存在し、さらなる詳細な調査は、わが国におけるゲノム医療実用化に重要な遺伝学的検査の体制整備に有用な情報等を提供、提言できると考えられた。

A . 研究目的

本研究は、遺伝学的検査（解析）のあり方、特に、大型プロジェクト研究における遺伝学的検査のあり方に関して、研究の現状を調査、把握、課題を確認し、わが国での今後の対応について提言することを目的とする。

世界的な流れとなっているゲノム医療の実現に向けて、情報や制度に関するさまざまな法整備（平成 27 年 9 月：個人情報の保護に関する法律の改正、平成 28 年 5 月：行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律の改正、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律の改正、平成 29 年 2 月：ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の改正、平成 30 年 12 月：医療法等の一部を改正する法律（以下、改正医療法））等がなされてきている。

これらの改正に伴い、わが国においては、情報管理の在り方に加え、検査体制・検査精度のあり方に関し、検査（解析）に関して、医療法に則って行うか、研究倫理指針に則って行うか、即ち、医療として行うか、研究として行うか、といったことを区別する必要が生じてきている。しかしながら、さまざまな検査（解析）において、わが国では、保険診療として実施される臨床検査と研究等により行われる研究解析が同一の施設等で行われ、違いが必ずしも明確でない状況となっている場合も存在してい

る。

特に、希少・難病等を対象とした遺伝学的検査や解析においては、保険収載されている項目（疾患）が海外と比べて少数であること（参考文献 1）や、実施を担う民間の施設が少ないことから、大学等の教育医療研究機関において、研究の一部（一環）として実施されている部分も非常に多い。これらが希少・難病等における遺伝学的解析を担っていることは、即ち研究の継続の有無等により解析が左右される状況でもあり、また、研究から医療への移行が明確でない、移行のための受け皿がないといった非常に不安定な状況をも生み出している。

わが国におけるゲノム医療の実現のため、以上のような不安定な状況は、今回の法改正にとともに、解消されていくべき重要な課題と思われる。

ゲノム医療の実装においては、遺伝学的検査部分を可能なかぎり医療として実施できる体制にしていくことは必須であり、また、医療として長期に安定に実施可能とするためには、実施施設等の選定、精度管理を行うために必要なコストの算出、検査を実施するためのコストの算出、保険収載（患者負担分の算定）、人材育成など、現時点でのさまざまな課題について現状を把握、整理し、解決できる体制を整備することが必要である。

これら体制整備等には、先行している海外各国における遺伝学的検査等の現状ならびに実際を参考

に、わが国に適した解析のあり方を検討し、その方向性、体制について提言する必要がある。特に、わが国においては、遺伝学的解析等を多く実施しているIRUD、オミックス解析拠点等の大型プロジェクト研究において、情報提供を含め、どのような体制で行われることがふさわしいか検討することは、わが国のゲノム医療にも大きく影響すると考えられるため、それらの現状ならびに課題を把握し、そのあり方について提言することは重要な項目となる。

以上を鑑み、平成30年度においては、まず、これら大型プロジェクト研究の実施概要について調査を行うこととした。

B．研究方法

平成30年度は、現在、ナショナルプロジェクトとして行われている「希少・未診断疾患イニシアチブ(IRUD)」および大型プロジェクトである「オミックス解析を通じて希少難治性疾患の医療に貢献する基盤研究(オミックス解析拠点)」のそれぞれの解析拠点(IRUD解析センター5施設、オミックス解析拠点8拠点)について、以下の現状を調査した。

- 1) 目的
- 2) 対象とする疾患、遺伝子
- 3) 解析法
- 4) 解析数
- 5) データの流れと体制
- 6) 精度管理(wet, dry)
- 7) 解析、行程記録体制
- 8) 費用負担の有無

C．研究結果

現状としては、未診断疾患イニシアチブ(IRUD)解析拠点、オミックス解析拠点いずれも研究として解析が行われていた。しかしながら、研究計画上、その結果の一部は、担当医(共同研究者と解釈される)へ開示、担当医を通じて患者へ開示されることが可能となっていた。

各項目については以下の通りであった。

1) 目的：IRUD解析拠点、オミックス解析拠点ともに、研究目的としていた。

2) 対象とする疾患、遺伝子：IRUD解析拠点においては、未診断の状態、即ち疾患名が不明なものを対象としており、原因遺伝子が不明な状態で行われるため、全遺伝子が対象となっていた。一方、オミックス解析拠点においては、各班ごとにそれぞれ対象とする疾患(群)が異なり、ある程度疾患範囲、あるいは症状を限定して解析が行われていた。このため、全ての解析対象で全遺伝子を対象としてはおらず、限定された遺伝子(群)がターゲットとなり、一部、不明な場合に全遺伝子を対象とする事を基本としていた。

3) 解析法：解析方法は、主に遺伝子全体を対象

とした、全エクソーム解析、または、全ゲノム解析、オミックス解析拠点においては、パネル解析や、プロテオーム解析などのオミックス解析も行われていた。オミックス解析については、病態解析等の目的で行われていた。

4) 解析数：IRUD解析拠点は、第1期IRUD実績からは約9,000検体/3年であった。オミックス解析拠点においては、各班(施設)ごとに大きく異なっていた。

5) データの流れと体制：データについては、検体を採取した担当医へ結果の一部が開示されることとなっていた。これは、担当医が共同研究者という体制であり、研究計画上はその結果の一部を患者へ開示することも可能としていた。

6) 精度管理(wet, dry)：Wet部分、実際の次世代シーケンス作業に関して、IRUD解析拠点においては、次世代シーケンス解析における、QCのチェック、リード量(カバレッジ)のチェック、PCR duplicate量のチェックが行われていた。また、一部の拠点においては、それぞれの行程に対するSOPが作成されていた。Dry部分、次世代シーケンスデータ解析に関しては、全体での使用機器、解析パイプラインの統一化等は行われていないものの、それぞれに既知検体データの再解析、再確認が行われ、また、病的バリエーションと判定されたバリエーションに対して、Sangerシーケンス等の手法での確認も行われていた。内部での精度管理は前述の通りであったが、外部での精度管理、相互精度管理についてはルーチンとなっていなかった。

7) 解析、行程記録：解析検体情報以外で、行程進捗管理記録、解析ログについては、一部の施設のみであった。

8) 費用負担の有無：解析費用に関して、研究費で行われ、負担はなかった。

以上の結果を、表1にまとめた。

D．考察、対策と今後

今回の調査で、ナショナルプロジェクトとして行われている「希少・未診断疾患イニシアチブ(第2期IRUD)」、および、大型プロジェクトである「オミックス解析を通じて希少難治性疾患の医療に貢献する基盤研究(オミックス解析拠点)」においては、解析結果の一部が担当医や患者に開示される可能性があるものの、全て研究として行われていることが確認された。従って、研究倫理指針に則った体制が取られるべきであり、全て指針に添った形で実施されていた。しかしながら、実際に研究解析を行っていない担当医などにとって、臨床検査の結果と、研究におけるデータ提供書(報告書)を区別しにくい状況があると思われた。そこで、これら大型プロジェクトで研究として行われる解析に関して、改めて、研究倫理指針を遵守して行われること、担当医

ならびに患者(および代諾者)へ研究として参画(共同研究または研究協力)すること、を周知し、また、担当医へのデータ提供書には、研究結果のデータであり、臨床検査の結果ではない旨を明確に記載するよう周知した(記載例:図1)。

ただ、提供される結果は、1)担当医、場合によっては担当医等から患者への説明と、医療へ近い部分が存在すること、2)病的バリエーション検証における再確認は、バリエーションの病的性(疾患との関連性)が確実な場合、個別に臨床検査へ向けた設計が可能と思われること、など、将来的に医療への移行が可能となりうる部分も存在することが確認された。これは、従来、当初疾患研究として行われていた解析が、症例、情報の蓄積とともに、臨床検査へ移行する事象を俯瞰している状態と同一視できると思われた。本研究対象の大型プロジェクト研究においては、数多くの解析が行われており、現時点でのわが国の遺伝学的検査(解析)における大きな課題の一つである、研究が医療かを考える上でよいモデルとなり得ると思われた。

加えて、わが国の大型プロジェクト研究は、全く未知の新規原因の特定といった事象から、例えば、結果的に指定難病等の既知遺伝子の既知病的バリエーションの検出といった、医療へ十分移行可能な事象など、多彩な状況を含んでおり、臨床検査としての受け皿の問題は残されているものの、保険医療へ移行する対象疾患、検査等を検討する上で重要な情報を含んでいると思われた。

また、今後、例えば、個別の疾患(領域)において臨床的妥当性を確認し、それらを対象として検査の分析的妥当性を担保できる手順を確立するといった、研究から医療へ移行を担う体制、機構の確立は、今後必要となると思われ、その人材確保、教育も課題となるが、大型プロジェクト研究はこれらの提供においても重要な役割を果たせると思われた。

加えて、大型プロジェクト研究において、さまざまな事象に対して、次世代シーケンサ等による実際の解析は研究費で行われており、検査を実施するためのコストの算出、ならびに妥当性検討のためのコスト等の算出も可能と考えられた。

よって、今後も大型プロジェクト研究を精査することで有用な情報等が得られると考えられた。

精度に関して、大型プロジェクト研究に限らず、研究としての遺伝学的解析では、誌上発表などの際に結果や結論の誤りがあると、世界全体に与える影響が非常に大きいため、結果の精度、即ち、真に病的バリエーションが存在するか、病的バリエーションと疾患との関連は妥当かといった正確性、妥当性に細心の注意が払われている。

一方、臨床検査においては、結果が直接患者に還元され、医療の決定等に直結するため、検体の取り違えなどの誤りがないか、検査における品質が基準を

満たしているか、など対象者の結果としての妥当性、正確性が担保されることが重要である。

現時点で課題の一つとなっている、検体検査の検査精度の確保は、一口に検査精度と述べられているが、この精度には、解析データそのものの正確さ(accuracy)と解析(使用試薬等の品質を含む)手順(行程)の正確さ(traceability)の2つに大別される。

概して、研究等においては、accuracyが重要視され、臨床検査においては、traceabilityが重要視される傾向があると思われる。

ゲノム医療の実用化に重要な位置を占める、次世代シーケンサによる遺伝学的検査においては、得られるデータが特殊で、特に、希少・難病に関しては、両者に加え、解析データの解釈の妥当性の担保といった、新たな課題が明らかとなっている。また、今回詳細は省略するが、どこまでのデータ(結果)を臨床検査とするのが妥当かといった課題も生じていると考えられる。

今回の改正医療法の検体検査関連における臨床検査としての精度確保について、次世代シーケンサ解析等の従来の臨床検査と異なる状況をもたらす検査については、改正の趣旨に「安全で適切な医療提供の確保を推進するため」とある通り、traceabilityに加え、accuracyならびに解釈の妥当性等も担保された状態で現場に提供されることが、適切な医療提供の確保において必須となると考えられる。

現在、海外において使用されつつある次世代シーケンサを代表とする遺伝学的検査においては、従来の臨床検査と異なる性質の機器が使用され、全く異なる性質のデータが産出されるため、その精度管理も新たに設計する必要がある。その際、データの性質等が従来と異なる状況下で、従来の検査機器、検査精度管理をそのまま当てはめると、不十分な検査および不十分な結果提供が行われる危険性があり、結果、医療現場での混乱が引き起こされる可能性が生じる。

このため、次世代シーケンサ等を使用した臨床検査の精度管理、設計、解析データ産出、呈示方法の決定等においては、従来にはないさまざまな課題を解決する必要があるため、従来の臨床検査的観点に加え、実際に次世代シーケンサ解析及びデータの性質等を熟知している者の視点からの検討が必要となる。

よって、体制整備(教育も含めた体制整備)には、次世代シーケンサ解析を熟知している者の参画は必須であると考えられる。

これら多くの課題を抽出し、また、体制整備を行うにあたり、実際に既に多くの次世代シーケンサ解析を行っている大型プロジェクト研究においては、人材を含め、多くの有用な情報を提供できると考えられる。

以上、今後の遺伝学的検査のあり方を検討する上で、さまざまな課題を解決するため、海外での状況調査に加え、引き続き大型プロジェクト研究における体制、実務、人材等のさらなる精査を行うことは、重要と考えられた。

参考文献：

要 匡、松原洋一：わが国と欧米における遺伝学的検査の現状 血液フロンティア 26:937-943. 2016.

E . 研究発表

1. 論文発表

要 匡：ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針 臨床免疫・アレルギー科 70(6):549-554,2018.

2. 学会発表

Kaname T, Matsubara Y. Comprehensive approach to rare and undiagnosed diseases in Japan. 10th Annual Next Generation Sequencing and Clinical Diagnostics Congress 2018., London, UK, 2018.11.9.

F . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

表 1：大型プロジェクト研究における解析の現状

解析班	目的	対象疾患、解析法 遺伝子	解析数	データ 連絡先	精度管理 wet	精度管理 dry	履歴管理	
IRUD解析拠点	研究	疾患名が不明なもの（対象疾患を絞れないもの＝全遺伝子）	WES, WGS 等	9,000/3y	主治医（担当窓口）（共同研究）	QC, duplicate data 等のチェック SOPあり（一部？）	既知検体データの再確認、Sanger確認	進捗管理表あり 検体ログあり
オミックス解析拠点	研究	各班ごとにそれぞれの疾患、対象遺伝子	WES, バネル, WGS, オミックス解析	不明 各施設 100/年 程度？	主治医（共同研究？）	不明（それぞれ）	それぞれ	不明

本解析はIRUDプロジェクト(研究)として行われたものです。本報告書は、共同研究の結果として提供される情報であり、診療として行われる臨床検査の結果ではありません。

図 1：データ提供書（報告書）への注釈の記載例

平成30年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

難病領域の遺伝学的検査の実態を調査する研究

分担研究者 原田直樹 京都大学 iPS 細胞研究所 准教授

研究要旨

平成 30 年 12 月に改正医療法と改正臨床検査技師等に関する法律が施行された。検体検査の分類が一部変更され、遺伝子関連検査と染色体検査において新たな管理方法と精度確保規準が設定されている。国内でゲノム医療の実装が急がれるが、希少難病等を対象とした検査の実施体制を短期間に構築することは容易でないことが予測され、課題を明確にし、効果的な施策の立案と実行が求められる。以上を前提とし、初年度は難病等の患者を対象とした遺伝学的検査実施における課題を明確化するために、診療の用に供する遺伝学的検査の集約が見込まれる検査施設、および網羅的ゲノム解析や複雑なエピゲノム解析を研究として実施し、一次的な診断機能を担っている代表的な研究機関を対象として訪問調査を行った。この結果、次世代シーケンサー（NGS）を使用したパネルシーケンス検査が特定の施設に集約され、臨床応用が進められていることが明らかであった。また研究として実施した網羅的なゲノム解析結果を診療情報とする具体的手順が共通認識化されつつあり、研究の結果を適切に利用する方向性が確認できた。一方で技術難易度が高い研究的検査手法によってのみ診断が可能な疾患が存在しており、個別の対策が必要と考えられた。

A . 研究目的

ゲノム医療の実装に向けて検体検査の在り方が見直され、具体的な規準の整備が進められている。一方で希少遺伝性疾患等の患者を対象とした遺伝学的検査には、全体として対象とする遺伝子が膨大で、個々の検査項目の実数が非常に少ない特徴があり、医療機関の検査室内での実施や登録衛生検査所への外部委託が困難で、永らく研究として実施されてきた経緯がある。今回の法改正を契機として、研究室が検査を担う状況から、一部の登録衛生検査所や大学機関に検査を外部委託する方策が進められている。しかしながら、少数遺伝子を標的化したシーケンシングでは原因バリエーションを同定できず、研究的手法によって診断検査が行われる遺伝性疾患が少なからず存在し、得られた結果を臨

床検査施設において再度確認検査する仕組みの構築も急がれている。現時点の個別の課題を明確化し、将来を見越した適切な対応方法の検討が急がれる。

そこで診断を目的とした遺伝学的シーケンシング検査を実施している 6 施設を 4 つのカテゴリに分類し、訪問調査を行った。

- (ア) 診療の用に供する臨床検査の集約が見込まれる 2 施設（かずさ遺伝子検査室と信州大学遺伝子医療研究センター）
- (イ) 保険適用で実施された主要な責任遺伝子バリエーションのスクリーニング検査で陰性であった患者を対象とし、先天性難聴の原因遺伝子を対象とした包括的パネルシーケンスを大規模に研究とし

て実施している研究機関（信州大学耳鼻咽喉科）

（ウ） 体系化されたエピゲノム解析手法によりインプリンティング異常症の診断検査を研究として実施している研究機関（佐賀大学分子生命学講座分子遺伝学・エピジェネティクス分野）

（エ） 未診断イニシアチブ（IRUD）およびオミックス解析拠点として網羅的ゲノム解析研究を担っている2つの研究機関（国立成育医療研究センターゲノム医療研究部と横浜市立大学ゲノム解析センター）

B. 研究方法

前述の6施設に対し、責任者へのインタビューと実地見聞で以下の項目の現況を調査した。

- 検査分類（診療の用に供する臨床検査 / 研究的検査）
- 対象とする疾患領域
- 保険診療としての検査実施の有無
- 施設・設備
- 標準作業書や帳票類の整備状況
- 検体搬送手段、検体受付方法
- シークエンス工程外注の有無
- 検査担当者の職位または資格
- 主要な検査機器と試薬キット
- 報告書作成方法
- 内部精度管理方法
- 外部精度管理方法
- その他特徴的な精度管理策
- 費用徴収の有無・方法等

C. 研究結果

表1に調査結果をまとめた。

診療に用に供する臨床検査は（ア）の2施設のみで実施され、両施設ともに保険診療下のものも含めて検査がなされていた。（イ）、（ウ）、（エ）では研究機関が研究として検査を実施していた。

（ア）について、かずさDNA検査室は平成29年に衛生検査所登録がなされ、厚生労働省難治

性疾患克服研究事業下の難病研究班等の個別疾患領域の専門家の要望に応じる形で次世代シーケンサー（NGS）によるパネルシーケンス検査項目が整備されていた。解析の結果、候補となった疾患原因バリエーションの臨床的解釈においては、各疾患領域の専門家が検査結果報告書にコメントを記載する仕組みが構築されていた。改正法の施行を契機として、受託メニューを拡大する対応が進められているところであった。信州大学遺伝子医療研究センターは大学病院内の研究室にNGS関連機器を集約し、遺伝性結合組織疾患や遺伝性心血管疾患等を対象としたパネルシーケンス検査態勢を整備していた。同大学の遺伝子診療外来を受診する患者・家族の検査を中心としながら、外部医療機関の検査の受け入れが進められており、国内に受け皿が存在しない保険診療下の検査や指定難病の診断を目的とした検査の開発と導入が進められていた。医療機器仕様のNGS機器による解析の結果、疾患原因候補となったバリエーションについては、遺伝子診療部内で定期開催される検討会において確認がなされていた。（イ）の信州大学耳鼻咽喉科では、先天性難聴患者を対象とした遺伝子診断と治療法開発を行う研究拠点として、民間検査センターと連携した臨床検査から研究へのフローが構築されていた。検査センターにおいて実施される代表的な原因遺伝子のスクリーニング検査で陰性となった患者の検体を集約し、難聴関連遺伝子の包括的パネルシーケンス検査が多施設共同研究として行われていた。教員が専任で解析全般を統括しており、独自の情報管理システム（LIMS）の中にデータベースが構築され、ドライ解析作業から結果報告書の作成までが一連の作業として実施されていた。検討会を経て最終的に発行する報告書には研究代表者によって臨床的解釈がコメントされ、共同研究先に返却されていた。

（ウ）の佐賀大学はインプリンティング異常症

のうち、DNA シークエンスやメチル化特異的 PCR 法等の手法だけでは原因となるバリアントの同定が困難な Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS) と Silver-Russell 症候群 (SRS) の診断を目的として検査を実施していた。必ず患者と両親の検体を対象とし、最初にトリオ STR 解析と関連するインプリンティング遺伝子を標的とした MLPA 解析によりスクリーニングが行われ、候補となるエピジェネティックバリアントやコピー数バリアントを絞り込んだうえで Pyro シークエンス法によるエピジェネティックバリアントの同定やサンガー法による機能喪失型バリアントの検索が行われていた。教員の指導のもと、常勤の臨床検査技師 1 名が専任で解析を担当し、最終的な結果報告書は責任者である教室主任によって作成されていた。

なお、(イ)と(ウ)の検査結果報告書には、研究による結果であり臨床検査の結果ではないことが明記されていた。

未診断疾患イニシアチブ等の解析拠点とオミックス解析拠点としてエクソームシークエンス等の網羅的ゲノム解析を担う(エ)の2施設では、それぞれ一定のフローでゲノム解析が実施されていた。AMED 指針によりシークエンシングの wet 工程の外部機関への委託が進められており、返却されたデータセットに対し、教員の指導のもとに研究員や大学院生が種々の解析を行って疾患原因バリアントの絞り込み～チームによる遺伝型-表現型相関解析～追加解析の検討等がなされていた。責任者のもとで最終的な解析結果が取りまとめられた後には、それぞれ AMED 研究プロジェクト毎のルールに則り結果報告がなされていた。両施設ともに研究室内にクローズネットワークが構築され、セキュリティに配慮した解析データのフローとデータセットのストレージが行われていた。

精度管理への具体的対応状況

改正法では特に遺伝子関連検査を対象とした精度管理の実行策が新たに明記されていると

ころであり

(https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_02251.html)、内部精度管理の実施が義務化され、検査施設内での質のモニタリングが必須となった。他方、外部精度管理については、新規制においても勧奨事項に留まっており、現時点では国内第3者機関が実施する外部精度管理サーベイが存在しない状況である。

(ア)施設の精度管理方法について、かずさ DNA 検査室では内部精度管理としてシークエンスラン毎にコントロールライブラリーを添加したベースコールが実施され、さらに米国国立標準技術研究所 (NIST) リファレンスゲノム試料の解析が定期的実施されていた。信州大学遺伝子医療研究センターでは、既知試料の定期的ランが内部精度管理として実施されていた。両施設ともに外部精度管理の実施策については未対応で検討中とのことであった。

研究機関のうち、信州大学耳鼻咽喉科では既知試料を定期的にシークエンスランに含める内部精度管理策、および同一試料を外部機関と同時にシークエンスして結果を比較する外部精度管理策が実行されていた。

他の精度保証策として、かずさ DNA 検査室では個々の生検体の全てにスパイク DNA を添加し、全工程においてトレースが可能なシステムを構築していた。信州大学遺伝子医療研究センターでは、NGS で検出同定した病的バリアントの全件について、サンガー法による確認検査を追加していた。佐賀大学では同一検体を独立して二重に測定し、結果を比較することで特にメチル化の割合のバラツキの有無と GC 含有率の高い領域のサンガーシークエンス結果の確認を行っていた。信州大学耳鼻咽喉科では未知の病的バリアントを検出した際にサンガー法での結果の確認を、国立成育医療研究センターと横浜市大では同定した病的バリアントは全件サンガー法による確認が追加で行われていた。

D. 考察

新たな医療法と臨床検査技師法における具体的な改正ポイントは平成 30 年 3 月に公表された検体検査の精度管理に関する検討会のとりまとめ

(<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000200534.pdf>) が公表された時点で初めて明らかになったものである。

がんゲノム医療の実装が推進され、提供体制の整備とメーカーによるがんパネル検査の製造承認申請や PMDA の先駆け審査として認定された状況は報道等で公知となり、順次課題が整理され解決がなされてきているように思われる。これに対して、希少遺伝性疾患を対象とした遺伝学的検査については、十分な対策が検討されることなく、改正法施行日を迎えた感が否めない。希少疾患の NGS パネルシーケンス検査がメーカーによって体外診断薬化される可能性は低く、第 3 者機関による認証、即ち ISO15189 の認定取得や CAP-LAP (米国臨床病理学会臨床検査室認定プログラム) 認定を取得することを以て LDT (検査室独自開発検査) を品質保証することが実質的対応策になるものと思われる。新規制で検査室の第 3 者認証は勸奨とされてはいるものの、一定の移行期間を経た後にはこの方法による品質保証が要件化される可能性は認識しておかねばならない。

品質管理システムでは、十分に検証された検査を、教育を受けた要員が、標準化された方法で、記録を作成しながら逸脱なく実施し、施設の承認手続きを経て結果報告を行うことが必要で、検体搬送から結果報告まで一貫した品質管理が求められるものである。希少疾患の診断を目的とし品質の高い臨床検査体制を早期に構築するためには、希少疾患を領域毎に集約し、責任遺伝子を標的化した NGS によるパネルシーケンス検査を実用化し、複数の拠点に集約して実施することが不可欠と思われる。

また、大半の単一遺伝子病では、疾患原因とな

るバリエーションが少数に限定されず、また複数の遺伝子を標的化するパネルシーケンス化が進展するなかで、内部精度管理に利用する標準試料を入手することが課題である。現時点ではバリエーションが既知の試料を利用し、できるだけ盲検化して測定し、台帳として記録しておくことが適当と思われる。外部精度管理については国内に利用可能なサーベイが存在せず、複数の施設間でクロスチェックを行うことが現実的な対応策と考えられている。しかしながら、施設間のデータを較正し、レビューする機能をどのように担保するのが課題であり、複数の学会等で検討がなされるのが望ましい。

主要な民間臨床検査センターへの外部委託が早期には見込めないなか、今回の訪問調査では、公益財団法人が運営する登録衛生検査所であるかずさ DNA 検査室への検査集約や信州大学遺伝子医療研究センターへの外部機関検査の受託体制整備に期待する状況が明らかであった。両施設の受託能増のみに依存することは遺伝医療の将来的リスクになるかもしれない、受け入れ先の分散が望まれる。

NGS 遺伝学的検査の開発においては、個別疾患領域の専門家によって臨床的妥当性が確認された遺伝子・バリエーションを対象として、検査手法の分析的妥当性を担保する具体的な手順が必要であり、ベストプラクティスとして明文化されることが望まれる。関連領域の専門家が連携し検討がなされることに期待したい。同時に、品質保証策に係る費用を盛り込んだ検査費用を適切に設定することも検討されなければならないであろう。

一方で、代謝産物の質量分析や酵素の生化学的検査で診断が可能な一部の先天代謝異常症や特定の遺伝子バリエーションに起因する一部の疾患を除き、遺伝性疾患の多くは複数の候補遺伝子のコード領域全体のシーケエンシングが求められることが多く、非症候群性疾患では網羅的なゲノム解析が第一選択検査とされる状況

が存在する。従って、研究として組織的に集約して実施される IRUD やオミックス解析拠点等は研究プロジェクトによる診断手法として継続して実施されることが求められる。なお、研究的検査で疾患原因となるバリエーションが特定された場合には臨床検査施設において当該バリエーションをピンポイントに確認する手順を経て、診療情報とすることが求められている。確認検査の受け入れ先確保が急がれ、ここでもかみならず DNA 検査室が重要な役割を果たすと見込まれている。インプリンティング異常が発症に関わる BWS や SRS の診断には、複数の遺伝子座のメチル化解析を含めた体系化された検査が必要で、佐賀大学では基礎研究室が試薬コスト実費を大学事務で徴収して検査を受け入れる体制が作られていた。BWS は小児慢性特定疾患に指定されており、確定診断にはこのような複雑な解析を含む検査が必要とされ、年間数十家系のトリオ解析が実施されているものの、検査担当者の雇用の確保等、継続性が課題とされていた。難病や小児慢性特定疾患等の医療施策の前提となる診断検査を研究機関が担わざるを得ない状況があり、ナショナル医療センター等への集約や検査部門の設置が検討されなければならないように思われる。

E . 研究発表

なし。

F . 知的財産権の出願・登録状況

なし。

表 1

カテゴリー	(ア)		(イ)	(ウ)	(エ)	
施設名	かずさ遺伝子検査室	信州大学遺伝子医療研究センター	信州大学耳鼻咽喉科	佐賀大学	成育医療研究センター	横浜市立大学
分類	臨床検査(受託)/登録衛生検査所	臨床検査(一部受託)/病院内遺伝子診療部門研究室	研究的検査/大学研究室	研究的検査/大学研究室	AMED事業拠点/ナショナルセンター	AMED事業拠点/大学研究室
保険診療下の検査	有	有	---	---	---	---
対象疾患領域	単一遺伝子疾患多数	保険収載済みで検査会社が未対応の遺伝性疾患(特に結合組織疾患)、その他臨床的有用性が高い指定難病の遺伝学的検査	スクリーニング検査陰性の患者を対象とした難聴関連遺伝子の包括的パネルシークエンス	Beckwith-Wiedeman症候群、Silver-Russell症候群	IRUD、オミックス解析拠点	IRUD、オミックス解析拠点
検査場所	検査室	病院内研究室/検査室	研究室	研究室	研究室	研究室
標準作業書・帳票類	完備	完備	標準作業書整備	無	標準作業書整備中	無
検体搬送	院所委託元直送(宅配)	施設内、外部受託分は検査会社が搬入	検査会社でDNA抽出後に搬入	院所委託元直送(宅配)	検査会社でDNA抽出後に搬入	共同研究先から直送(宅配)

検体受付 / 試料トレ ース方法	LIMS / BC、スパイ クDNA添 加	台帳 / BC	LIMS / BC	台帳 / 検 体ラベル	台帳 / 検 体ラベル、 一部 BC	台帳 / 検 体ラベル
シーケン ス工程外 注	---	---	---	---	有り	有り
担当者	専任検査 員	教員、技術 職員	教員、技術 職員、大学 院生	専任技術 職員	教員、研究 員、技術職 員	教員、大学 院生、技術 職員
検査機器	NGS、 CapSeq	NGS (医療 機器仕 様)、 CapSeq	NGS、 CapSeq	PyroSeq、 CapSeq	NGS	NGS、 CapSeq
NGS 濃縮 試薬キット または塩基 配列決定 以外の手法	配列キャプ チャー法 (アジレント 社、IDT 社)	アンプリコ ン法(サー モフィッ シャー社)	アンプリコ ン法(サー モフィッ シャー社)	PyroSeq、 MLPA、	外注	外注
報告書作 成方法	個別疾患 領域の専 門医がコメ ントを付記	責任者が 確認	専門医がコ メントを付 記	責任者が 確認	責任者が 確認したデ ータセット を診断協 議会に提 出	責任者が 確認したデ ータセット を診断協 議会に提 出
精度保証 策	個々の生 検体にス パイク DNAを添 加してトレ ース	同定した病的バリエーションはサンガー法で確認	原因として頻度が高いGJB2を対象に全例にサンガーシーケンスも実施。同定した病的バリエーションはサ	同一検体を独立して二重測定	同定した病的バリエーションはサンガー法で確認	同定した病的バリエーションはサンガー法で確認

			ンガー法で 確認			
内部精度 管理	コントロール試料の ベースコー ルを毎ラン 実施。 NIST リファ レンスゲノ ム解析を定 期実施。	既知試料 を定期的 にラン	既知試料 を定期的 にラン			
外部精度 管理	無し	無し	同一試料 を外部施 設と同時に シークエン スして結果 を比較	無し	無し	無し
費用徴収 方法	受託	医事課徴 収・一部受 託	---	大学経理 掛が実費 徴収	---	---

BC: バーコードラベル; CapSeq: キャピラリーシークエンサー; PyroSeq: Pyro シークエンス

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

研究室における検体検査の精度管理体制の整備に関する研究

研究分担者 足立 香織
鳥取大学 研究推進機構 研究基盤センター・助教

研究要旨

難病領域の検体検査については、対象遺伝子数が膨大であること、疾患あたりの症例数が少ないこと、保険収載されている、あるいは衛生検査所で受託可能な遺伝学的検査に限られることから、多くは研究の一環として実施されてきた。これらの検体検査について、諸外国と同様の水準を満たす品質・精度を確保するために、現状の調査ならびに外注検査化に向けた課題の整理を行うことが必要となる。本年度は研究班ホームページ、シンポジウム、班会議等で意見・コメントを収集し、研究室における検体検査の課題および検討事項を明確化した。

A．研究目的

平成30年12月に改正医療法が施行され、検体検査が実施できる場所は「医療機関内」「医療機関内の委託業者（プランチラボ）」「衛生検査所」の3つであることが改めて確認された。いずれの場所においても、検体検査を実施するには精度の確保が求められる。

一方、難病領域の検体検査については、対象遺伝子数が膨大であること、疾患あたりの症例数が少ないこと、保険収載されている、あるいは衛生検査所で受託可能な遺伝学的検査に限られることから、多くは研究の一環として実施されてきた。これらの検体検査について、諸外国と同様の水準を満たす品質・精度を確保するために、現状の調査ならびに外注検査化に向けた課題の整理を行うことが必要となる。

本年度は、研究班が開設したホームページ（<http://www.kentaikensa.jp/>）の相談窓口に寄せられた問合せおよび相談、シンポジウムで挙げられた質問等から、今後検討すべき課題についての整理を行った。

B．研究方法

1) 研究班ホームページを2018年12月18日に開設し、問い合わせおよび相談をサイト上の問い合わせフォームから受け付けた。

2) 以下のシンポジウムおよび班会議において研究班から情報提供を行い、意見・コメントを収集した。

- ・ 日本遺伝子診療学会 遺伝子診断・検査技術推

進フォーラム 公開シンポジウム 2018「ゲノム医療の社会実装」（2018年12月6日、コンgresクエア日本橋）

- ・ 第4回 AMED研究班A- 班会議（AMED ゲノム創薬基盤推進研究事業、バイオバンク及びゲノム医療に係る検査の品質・精度の国際的基準構築と実施、及びバイオバンクの連携体制構築に関する研究、研究開発代表者：増井徹先生、2019年1月10日、東京証券会館）
- ・ 平成30年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 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班シンポジウム（2019年2月11日、コンgresクエア日本橋）

（倫理面への配慮）

本研究は検体検査の体制整備に関する研究であり、特定の研究対象者に対する研究は実施しない。そのため、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針、その他関連する倫理指針には該当しない。

C．研究結果

1) 問い合わせフォームへの相談は7件であった。相談内容の要約は以下の通りである。

1. 研究班で行った検査結果を診療のために用いて良いかどうか
2. 研究目的で実施した検査結果を難病の診断あるいは難病指定のために用いて良いかどうか
3. 検査実施場所の制約はあるのか

4. 研究班でしか実施できない検査がある
5. 先進医療の検査はどのように取り扱うべきか
6. 説明文書、同意文書への記載が必要かどうか
7. 出生前診断の取扱い

2) シンポジウム、班会議にて寄せられた意見・コメントの要点は以下の通りである。

1. 稀少疾患の検体検査について、外部精度管理は
どうするのか
2. 保険収載されている遺伝学的検査(76 疾患)
についても、受けられない検査が出てこないか
3. 検査の受託先が限られる
4. 委託先の無い検査への対応について、海外の状
況も調査すべきでは
5. 遺伝学的検査以外の検査(生化学的検査等)の
取扱い
6. 検査結果の解釈について(質の担保、報告書の
様式等)
7. 自費診療の場合、混合診療に該当しないかどう
か
8. 保険診療の保険点数が適切かどうか、検討いた
だきたい

D. 考察

1) 1.については、診療の用に供することができるのは「医療機関内」「医療機関内の委託業者(ブランチラボ)」「衛生検査所」で実施した検査に限られ、研究室で実施した検体検査については研究の結果であることを明記することが望ましい。報告書への記載に関しては、暫定的な対応として、京都大学・小杉先生より次のような文例が提示されている。「これは研究の結果であり、診療の用に供する検査ではありません。このため、診療の用に供する場合に求められる精度管理が制度的に行われているものではないことに留意の上、適切にお取扱いください。」

1) 3. 検査実施場所については、平成30年11月29日付け厚生労働省医政局総務課・地域医療計画課事務連絡「医療機関、衛生検査所等における検体検査に関する疑義解釈資料(Q&A)の送付について)」にも記載されている通り、それが診療の用に供する検体検査であれば「当該病院等の建物の構造の中に含まれていること」が必要となる。

1) 2.4.および2) 2.3.4.5.については、検体検査の委託先が無いために研究班で実施している検査が少なからずあること、検査結果が難病指定にも

関与する場合があることが確認された。研究班から衛生検査所等への検査をどのように移行していくべきか、その橋渡しについてさらなる検討が必要である。

また、指定難病に関しては、研究班シンポジウム(2019年2月11日)において厚生労働省健康局難病対策課 田中課長補佐より、診断のカテゴリー「Probable」により、遺伝子検査を行わなくても申請できる体制を整えている旨の説明があった。難病の遺伝学的検査が保険収載された場合、規定額で検査を受けられるというメリットはあるが、遺伝子診断が確定しなければ難病指定から外れてしまうというデメリットも生じることとなる。難病領域の遺伝学的検査においては、臨床的にはその疾患が強く疑われる、あるいは生化学的検査等で陽性が確認されている場合でも、当該遺伝子のエクソン領域内にはないバリエーションが原因である等、遺伝学的検査で確定できない症例が存在する。保険収載と難病指定の兼ね合いについては、引き続き検討を要すると考えられる。

そのほか、2) 1.外部精度管理、2) 6.結果の解釈・報告書の標準化、2) 7.8.費用負担についてもさらなる検討が必要と考えられた。

E. 結論

研究室で実施する検体検査について、品質・精度の向上が重要であるが、診療の用に供する検体検査との切り分けや衛生検査所等への検査の移行・橋渡しについて、さらなる検討が必要である。また、精度管理のみならず、保険収載と難病指定との兼ね合い、結果の解釈や報告書についても検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

難病領域における遺伝学的検査等実施体制の実態調査

研究分担者 佐藤 万仁

国立成育医療研究センターゲノム医療研究部 室長

研究要旨

希少疾患・難治性疾患の検査の大半は大学等の研究室において実施されているのが現状である。そのため対象疾患や検査方法、実施場所、費用負担、精度担保等は各研究室で様々である。実施体制の詳細を把握するため、今後オンラインアンケートによる実態調査を行う。今年度はその素案を作成し、対象者に周知し、本番調査へ向けた検討のためコメントの受付を開始した。本分担研究の成果は、難病領域における国際標準に対応した検体検査体制の整備のための基盤となる。

A. 研究目的

現在指定難病に挙げられている 331 の疾患のうち 190 以上の疾患は遺伝性疾患である。その多くは遺伝学的検査による診断が可能であり、逆に同検査による診断の確定が治療等医療的介入に不可欠である疾患も少なくない。一方で保険診療が適用される疾患は臨床的意義や技術的課題等の問題から 331 疾患のうち 76 疾患に止まっている。さらに全てに登録衛生検査所が対応しているわけではなく、希少疾患・難治性疾患の検査の大半は大学等の研究室において実施されているのが現状である。

本分担研究においては検体検査を実施あるいは依頼する大学研究室や民間検査施設(登録衛生検査所含む)等を対象としたアンケート調査を実施する。国内の実態を詳細に把握・分析し、難病における国際標準に対応した検体検査体制を検討・提案するための基盤とする。

B. 研究方法

国内における難病領域の検査については大学等の研究室が中心となっているため、対象疾患や検査方法、実施場所、費用負担、精度

担保等が様々である。また今般の医療法等の一部改正により研究と医療との切り分けも期待されている。国際標準に対応した検体検査の品質管理を整備するにあたって、難病研究班を構成する大学研究室や既に遺伝学的検査等を実施している、あるいは依頼している大学研究室、また一般の検査施設等を対象としたアンケート調査により実態を把握する必要がある。

本年度は、難波、足立らと、これまでの班会議や 2019 年 2 月 11 日(月・祝)にコングレスクエア日本橋(東京都)において開催された研究班シンポジウムにおける議論や他の研究班・学会関係者との意見交換、厚労省担当者との研究打ち合わせの内容を基にアンケートの素案を作成した。アンケートは対象者の利便性(による回答率の向上)を考慮しインターネット上で実施できるものとし、オンライン・アンケート・ツールとして定評のある SurveyMonkey

(<https://jp.surveymonkey.com/>)を利用した。

C. 研究結果

本研究班ウェブサイト (<http://www.kentaikensa.jp/>) にアンケート調査のテストページを開設した。アンケートは、検体検査を実施している施設、および依頼している施設向けの2通りを用意した。それぞれについて、対象疾患や検査方法、実施場所、費用負担、精度担保等からなる20程度の調査項目を設定した。

D. 考察

本番調査へ向けて素案の設問や構成を検討すべく、テストアンケートの公開に前後してシンポジウム等の場を利用して各研究班・学会関係者らに周知し、テストアンケートについてのコメントの受付を開始した。

E. 結論

次年度、オンラインアンケートにより、国内の遺伝学的検査等の検査体制の実態調査を行う。今年度はその素案を作成し、対象者に周知し、本番調査へ向けた検討のためコメントの受付を開始した。本分担研究の成果は、難病領域における国際標準に対応した検体検査体制の整備のための基盤となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Manami Iso, Mitsuyoshi Suzuki, Kumiko Yanagi, Kei Minowa, Yumiko Sakurai, Satoshi Nakano, Kazuhito Satou, Toshiaki Shimizu, and Tadashi Kaname. 2019. The CFTR gene variants in Japanese children with idiopathic pancreatitis. Hum Genome Var. 6:17.

佐藤万仁, 養王田正文, DNA解析装置(シーケンサー), 日経バイオ年鑑2019 - 研究開発と市場・産業動向(日経バイオテク編集)(2018年12月, 日経BP社).

2. 学会発表

中村勇治, 浅田英之, 久保田哲夫, 奥野友介, 村松秀城, 河合智子, 佐藤万仁, 高橋義行, 小島勢二, 齋藤伸治, UPD(15)patに伴うHERC2、DUOX2のヘテロ接合性喪失によるblended phenotypesの1例, 第41回日本小児遺伝学会学術集会(2019年1月, 名古屋). 佐藤万仁, 柳久美子, 要匡, 希少・未診断疾患を対象とした大規模全エクソーム解析における次世代シーケンサーの評価, 第41回日本分子生物学会年会(2018年11月, 横浜).

柳久美子, 磯まなみ, 竹下芽衣子, 佐藤万仁, 要匡, レット様症状を呈する女兒患者におけるMECP2遺伝子欠失の同定と遺伝子発現解析, 第41回日本分子生物学会年会(2018年11月, 横浜).

要匡, 柳久美子, 磯まなみ, 小林奈々, 阿部幸美, 竹下芽衣子, 黒木陽子, 林恵子, 岡村浩司, 緒方(川田)広子, 河合智子, 中林一彦, 秦健一郎, 小崎健次郎, 佐藤万仁, 松原洋一, IRUD-Pコンソーシアム, 第一期IRUD(希少・未診断疾患イニシアチブ)統計と今後, 第41回日本分子生物学会年会(2018年11月, 横浜).

佐藤万仁, 柳久美子, 要匡, 希少・未診断疾患を対象とした大規模全エクソーム解析の俯瞰的分析, 日本人類遺伝学会第63回大会(2018年10月, 横浜).

柳久美子, 湊川真理, 磯まなみ, 佐藤万仁, 松原洋一, 岡本伸彦, 要匡, 重度レット症候群に認められたMECP2遺伝子欠失について, 日本人類遺伝学会第63回大会(2018年10月, 横浜).

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

3. 実用新案登録
なし
4. その他

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
佐藤万仁 養王田正文	DNA解析装置(シーケンサー)	日経バイオテク	日経バイオ年鑑2019 - 研究開発と市場・産業動向	日経BP社	日本	2018年	1144-1154
中山智祥	初診から検査そして結果報告まで	中山智祥	遺伝子診療よくわかるガイドマップ	メディカル・サイエンス・インターナショナル	日本	2018年	1-135

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Manami Iso, Mitsuyoshi Suzuki, Kumiko Yanagi, Kei Minowa, Yumiko Sakurai, Satoshi Nakano, Kazuhito Satou, and Tadamashi Kaname	The CFTR gene variants in Japanese children with idiopathic pancreatitis	Hum Genome Var	6	17	2019年
Hirose T, Takahashi N, Tangkawattana P, Minaguchi J, Mizumoto S, Yamada S, Miyake N, Hayashi S, Hatamochi A, Nakayama J, Yamaguchi T, Hashimoto A, Nomura Y, Takehana K, Kosho T , Watanabe T	Structural alterations of glycosaminoglycan side chains and subspatial disorganization of collagen networks in the skin of patients with mcEDS-CHST14	Biochim Biophys Acta Gen S	1863	623-631	2019年
宮地勇人	遺伝子関連・染色体検査の品質・精度確保	Medical Technology	46	1272-1277	2018年

宮地 勇人	遺伝子関連検査の標準化と品質保証：法改正を踏まえて	病理技術	81	9-13	2018年
宮地 勇人	次世代シーケンシング検査の品質保証	遺伝子医学MOOK	34	197-204	2018年
小原 収	「研究」から「検査」へ：次世代シーケンシングに依る遺伝子検査の課題	遺伝子医学MOOK	34	99 - 105	2018年
小原 収	希少難病の遺伝学的検査を活用していただくために：DNAシーケンシングによる遺伝学的検査の現状と今後の可能性	臨床小児医学	66(1-6)	3-16	2018年
要 匡	ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針	臨床免疫・アレルギー科	70(6)	549-554	2018年
Uehara M, <u>Kosho T</u> , Yamamoto N, Takahashi HE, Shimakura T, Nakayama J, Kato H, Takahashi J	Spinal manifestations in 12 patients with muscular contractures in Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency (mcEDS-CHST14)	Am J Med Genet A	176(11)	2331-2341	2018年
van der Sluijs EPJ, Jansen S, Vergano SA, Adachi-Fukuda M, et al. (Kosho T, 99 番目)	The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome	Genet Med	10.1038	s41436-018-0330-z	2018年

平成31年 3月20日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鳥取大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 豊島 良太 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名（所属部局・職名） 研究推進機構・教授

（氏名・フリガナ） 難波 栄二・ナンバ エイジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公益財団法人かずさDNA研究所

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 大石 道夫

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 （所属部局・職名） 副所長 兼 ゲノム事業推進部長
（氏名・フリガナ） 小原 収 ・ オハラ オサム

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	（公財）かずさDNA研究所	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年3月30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 株式会社エスアールエル
 所属研究機関長 職名 代表取締役
 氏名 東 俊一

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名（所属部局・職名） エスアールエル 顧問（営業本部 マーケティング部）
 （氏名・フリガナ） 堤 正好（ツツミ マサヨシ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年3月29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東海大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 山田清志



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 東海大学・教授
 (氏名・フリガナ) 宮地 勇人・ミヤチ ハヤト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31年 4月 5日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本大学医学部
所属研究機関長 職名 医学部長
氏名 高山忠利 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部病態病理学系臨床検査医学分野・教授
(氏名・フリガナ) 中山智祥・ナカヤマトモヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 4月26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人信州大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 濱田 州博



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 学術研究院医学系（医学部附属病院/遺伝子医療研究センター）・教授・センター長
(氏名・フリガナ) 古庄 知己・コショウ トモキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	信州大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名）ゲノム医療研究部 部長
（氏名・フリガナ）要 匡 カナメ タダシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 京都大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 山極 壽一

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) iPS細胞研究所 ・ 准教授
(氏名・フリガナ) 原田 直樹 ・ ハラダ ナオキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月20日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鳥取大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 豊島 良太 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 研究推進機構・助教

(氏名・フリガナ) 足立 香織・アダチ カオリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) ゲノム医療研究部 室長

(氏名・フリガナ) 佐藤 万仁 サトウ カズヒト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。