

令和4年度 厚生労働科学研究費 補助金
(地域医療基盤開発推進研究事業)
総括研究報告書

「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究

研究代表者 宮地 勇人(新渡戸文化短期大学 臨床検査学科 教授)

研究代表者

宮地 勇人 (新渡戸文化短期大学 臨床検査学科)

研究分担者

矢富 裕 (東京大学医学部附属病院 検査部)

田澤 裕光 (京都大学医学部附属 クリニカルバイオリソースセンター)

大西 宏明 (杏林大学医学部 臨床検査医学)

研究協力者

神村 裕子 (日本医師会)

角田 徹 (日本医師会)

堤 正好 (日本衛生検査所協会)

糸賀 栄 (日本衛生検査所協会)

長沢 光章 (日本臨床衛生検査技師会)

柿島 裕樹 (国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院)

畑中 佳奈子 (日本病理学会/日本病理精度保証機構/北海道大学病院)

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)

前川 真人 (浜松医科大学医学部 臨床検査医学)

研究要旨

ゲノム医療の実用化に向けた議論に基づき、安全で適切な医療提供の確保を推進するため、検体検査の精度の確保を含む医療法等の一部改正が平成 29 年に施行された。そこでは、検体検査の中に、「遺伝子関連・染色体検査」の分類が新設され、その実施における基準と規制が我が国で初めて定められた。すなわち、責任者の配置、標準作業書の作成、作業日誌の作成と保存、内部精度管理の実施や適切な研修の実施が義務として求められた。我が国の環境・体制整備の現状を鑑みて、外部精度管理調査の受検は努力義務として求められ、検査室の第三者認定は勧奨とされた。その現状課題として、外部精度管理調査は、試料等の開発費が高価なこと、検査項目によっては精度管理試料が存在しない等により十分に普及していない。本研究の目的は、検体検査、とくに遺伝子関連検査の品質・精度について、今後さらに具体的な推進を図るため、技術的、人材育成等の観点から、現状を踏まえて可能と考える内容について提案を行うこととした。調査研究の結果、以下のごとく整理された。

- ・「遺伝子関連・染色体検査」に関する制度案として、必要な検査室の能力を明確化し、検査サービスの信頼性と客観性の指標となる第三者認定の義務化を求める上で、必要な基準について、技術の進歩を踏まえて、また先行する海外事例も参考として設定した。第三者認定を求める基準として、病理検体等の品質評価、マルチプレックス解析、シーケンシング、システムの一部が研究用試薬・自家調製試薬 (laboratory-developed test) の何れかとした。一連の薬事承認された試薬、装置で構成されるシステムで、全自動・単項目・定性測定については、第三者認定を求める対象外とした。第三者認定対象外の施設に対しても、品質マネジメント導入が必要であることを鑑み、啓発のための環境整備 (テキスト、動画など) が必要と考えられた。

- ・「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査の受検による精度への影響を第三者にも分かるように定量的に把握する方法を提示した。学会・学術団体が実施してきた外部精度管理調査に関する既存資料を活用し、継続実施の結果を分析した。調査対象として遺伝子関連検査の 3 分野 (病原体核酸検査、体細胞遺伝子検査、遺伝学的検査) について、経年的に成績が改善しており、外部精度管理調査に参加した際の評価に基づく継続的な精度の維持と向上を図られることが示された。また、ヒト試料による外部精度管理調査の実施の困難な点を解決する目的で、産業技術総合研究所が開発した標準物質 (がん遺伝子バリエーション *EGFR* エクソン 20 挿入) を検査施設に配布し、検査室の能力評価とそれに基づく、診断、治療への影響を把握する上でデータを取得し、その有用性を確認した。

- ・「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査が利用出来ない検査項目に関して、外部精度管理調査参加に準じる方法として低コストかつ容易な代替法の方法を示し、管理的な面で、精度の確保に係る責任者の役割を明確化した。代替法の選択は検査項目や検査方法によって異なる。さらに大規模外部精度管理調査の項目の有無との関係で運用基準を示す必要がある。そこで、遺伝子関連検査の外部精度管理の選択フローを作成し

た。遺伝子関連検査における代替方法論を明確化し、その位置づけとして、推奨度 A-C としてグレード分けした。代替法の選択における順位付けの理解を助けるため、プログラムのサーベイの種類との関係を明確化した。代替方法論を明確化と順位づけとともに、より重要な点は、検査室では、選択した代替法の論拠を示し、有効性のエビデンスを提供しなければならない。効果的な代替法について、方法論を踏まえた選択基準と推奨度に基づく運用フローとともに、その有効性を確保するため、検査室内でプロトコール作成による承認の上で実施し、結果について承認など、精度の確保に係る責任者の役割を明確化した。

・「遺伝子関連・染色体検査」の従事者を対象とした研修内容・方法等の指針等を策定した。国際規格 ISO 15189（臨床検査室の品質と能力）と関連規格において求められている要員の力量として知識と技能およびその評価方法を明確化した。遺伝子関連・染色体検査を自ら実施している施設における実態調査と実績や学会・学術団体（日本臨床検査同学院・日本臨床検査医学会、日本病理学会、日本医師会、日本臨床衛生検査技師会、日本衛生検査所協会）等で行われている認定資格、研修会・講習会の状況を踏まえて、検査要員に対する研修内容・方法の指針を策定した。次世代シーケンシングのデータ解析に必要なバイオインフォマティクスなど内容は急速に複雑化しており、全ての従事者に必要なスキルと、一部の研究・開発者に必要な高度なスキルに分けて到達目標を提示した。人的な面、管理的な面での、検査の精度の確保の強化を図るため、測定者に加えて管理者に必要な研修内容を示した。精度管理や標準化に関して、規格やガイダンスにも基づく講習会の継続的な実施、連動する資格認定制度や施設評価の参考事例が紹介された（日本病理学会、日本臨床衛生検査技師会）。遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査は、検査項目が多様で利用できる検査項目が限られる。国レベルで恒常的に外部精度管理調査や改善指導を行う組織構築など環境体制整備を踏まえて、検査サービスの信頼性と客観性の指標となる第三者認定の取得、外部精度管理調査の受検または代替法の実施は義務化することが望ましい。併せて、本調査の過程において明らかとなった付随する課題への取り組みが必要である。例えば、次世代シーケンシングによるゲノムプロファイリング検査において、医療機関自ら実施する場合の人的・管理的課題、外部委託における精度の確保に係る課題、遺伝子情報解析サービスの精度課題、第三者認定の審査員養成の課題がある。希少難病における多様な検出標的を対象とする遺伝学的検査、高度技術に基づく遺伝子関連検査を受託する衛生検査所、新型コロナウイルス病原体核酸検査が拡大した診療所・小規模施設での実施など個別領域において明らかとなった特殊事情を勘案した課題解決に向けて引き続き検討が必要である。

本研究において、遺伝子関連・染色体検査における第三者認定を義務として求める基準案の設定、従事者の研修内容や外部精度管理調査の代替法の明確化、外部精度管理調査の受検による精度への影響を定量的に把握する方法の提示がなされた。これらの成果は、我が国において、平時においては安全で良質ながんゲノム医療や遺伝学的検査に基づく難病診療の推進を支援するとともに、次なるパンデミック時の感染危機において、

速やかに精度確保した PCR 等の立ち上げと拡充の後押しとなり、感染制御と社会生活基盤の維持に貢献すると期待される。

A. 研究目的

ゲノム医療の実用化に向けた議論に基づき、安全で適切な医療提供の確保を推進するため、検体検査の精度の確保を含む医療法等の一部改正が平成 29 年に施行された。ここでは、検体検査の中に、「遺伝子関連・染色体検査」の分類が新設され、その実施における基準と規制が我が国で初めて定められた。すなわち、責任者の配置、標準作業書の作成、作業日誌の作成と保存、内部精度管理の実施や適切な研修の実施が義務として求められた。我が国の環境・体制整備の現状を鑑みて、外部精度管理調査の受検は努力義務として求められ、検査室の第三者認定は勧奨とされた。その現状課題として、外部精度管理調査は、試料等の開発費が高価なこと、検査項目によっては精度管理試料が存在しない等により十分に普及していない。新型コロナウイルス病原体核酸検査を実施する検査室が急速に拡大したものの、第三者認定を取得すべき施設要件は明確化されていない。技術の進歩に呼応した従事する者の力量が必要となるものの、適切な研修の内容についての指針等がない。本研究では、そのような状況下で保険適応されている「遺伝子関連・染色体検査」の精度の質をどのように確保すべきか、特に次なるパンデミック時に備えた病原体核酸検査等について、明らかにすることを目標とする。

今般の新型コロナウイルス感染症の対応において、適切な診断・治療を行う上での検体検査の精度管理の重要性が指摘されているが、今後、新興感染症への対応やがん遺伝子パネル検査（がんゲノムプロファイリング検査）、難病遺伝学的検査のような先進医療等で用いられる遺伝子関連・染色体検査において、精度を確保しつつ、平時から信頼性ある検査サービスの提供が行われるように図り、有事には、即時に対応可能な検査体制を構築する必要がある。

以上の背景から、検体検査、とくに遺伝子関連検査の品質・精度について、今後さらに具体的な推進を図るため、技術的、人材育成等の観点から、現状を踏まえて可能と考える内容について提案を行う。

B. 研究の進め方

- ・「遺伝子関連・染色体検査」に関する制度案(第三者認定の義務化等)を提示する。必要な検査室の能力を明確化して、検査サービスの信頼性と客観性の指標となる第三者認定の義務化等の規制に必要な基準を設定する。

- ・「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査の受検による精度への影響を第三者にも分かるように定量的に把握する方法を提示する。これにより、外部精度管理調査を受検する意義を明確化するとともに、外部精度管理調査に参加した際の評価に基づく継続的な精度の維持と向上を図る。

・「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査が利用出来ない検査項目に関して、それに準ずる効果を期待できる低コストかつ容易な代替法を提示する。

・「遺伝子関連・染色体検査」の従事者を対象とした研修内容・方法等の指針等を策定する。研修内容に含む知識と技能およびその評価方法を示すことにより、人的な面、管理的な面で、検査の精度の確保の強化を図る。

そのために、以下の分担研究を設定し、各委員が、現在の立場・専門性を踏まえ、独自の調査・解析を実施した。

1. 「遺伝子関連・染色体検査」に関する検査室の能力評価の明確化と制度案 -現行規制の課題と対策/米国 CLIA モデルと比較- (田澤 裕光、宮地 勇人)
2. 「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査の効果的な代替法の提案 (宮地 勇人、田澤 裕光)
3. 「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査の受検による精度への影響評価 (糸賀 栄、宮地 勇人)
4. 遺伝子関連・染色体検査に関わる研修/人材育成と技能試験/検査室第三者認定に対する提言: 次世代シーケンシングによる保険診療 CGP 検査を院内完結型で実施しているがんゲノム医療中核拠点病院での経験に基づいて (矢富 裕、大西 宏明)
5. 「遺伝子関連・染色体検査」の従事者を対象とした研修内容・方法等の指針 : 次なるパンデミック時に備えた病原体核酸検査等について (大西 宏明、矢富 裕)
6. 「遺伝子関連・染色体検査」の ISO 15189 認定審査における人材育成—現状と今後の展望— (柿島 裕樹)
7. 「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保: 迅速・簡便な全自動化された核酸増幅検査実施の現状と今後の展望 (神村 裕子、角田 徹)
8. 日本臨床衛生検査技師会における遺伝子検査の精度確保への取組み ~外部精度管理調査、品質保証施設認証および認定臨床検査技師制度の現状と今後の展望~ (長沢 光章)
9. 衛生検査所における「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保: 現状と今後の展望 (堤 正好)
10. 病理 FFPE 検体の品質確保に関する調査研究 (畑中 佳奈子)
11. 遺伝子関連検査の質保証に関する基本的考え方、特に外部精度評価に関して (日本臨床検査振興協議会、遺伝子関連検査に関する小委員会の見解) (前川 真人)
12. 難病領域の遺伝学的検査の精度の確保: 現状と今後の展望 (難波 栄二)

各分担研究を進める一方、新渡戸文化短期大学 臨床検査学科をホスト会場としたWEB・対面のハイブリッド形式の会議を以下の通り開催し、全委員で意見交換を行いながら、議論を進めた。

第1回：令和4年5月18日(水)13:00-15:00

第2回：令和4年6月15日(水)13:00-15:00

第3回：令和4年7月20日(水)13:00-15:00

第4回：令和4年8月24日(水)13:00~15:00

第5回：令和4年9月26日(月)10:00-12:00

第6回：令和4年10月21日(金)13:00-15:00

第7回：令和4年11月25日(金)13:00-15:00

第8回：令和4年12月26日(月)9:30-11:30

第9回：令和5年1月30日(月)9:30-11:20

第10回：令和5年2月28日(火)14:00-16:00

第11回：令和5年3月29日(水)15:00-17:00

第12回：令和5年4月19日(水)10:00-12:00

第13回：令和5年5月24日(水)10:00-12:00

以上の計13回の会議を開催するとともに、メールによる議論を展開した。

C. 研究調査結果と考察

(1) 第三者認定の義務化等の規制に必要な基準の設定

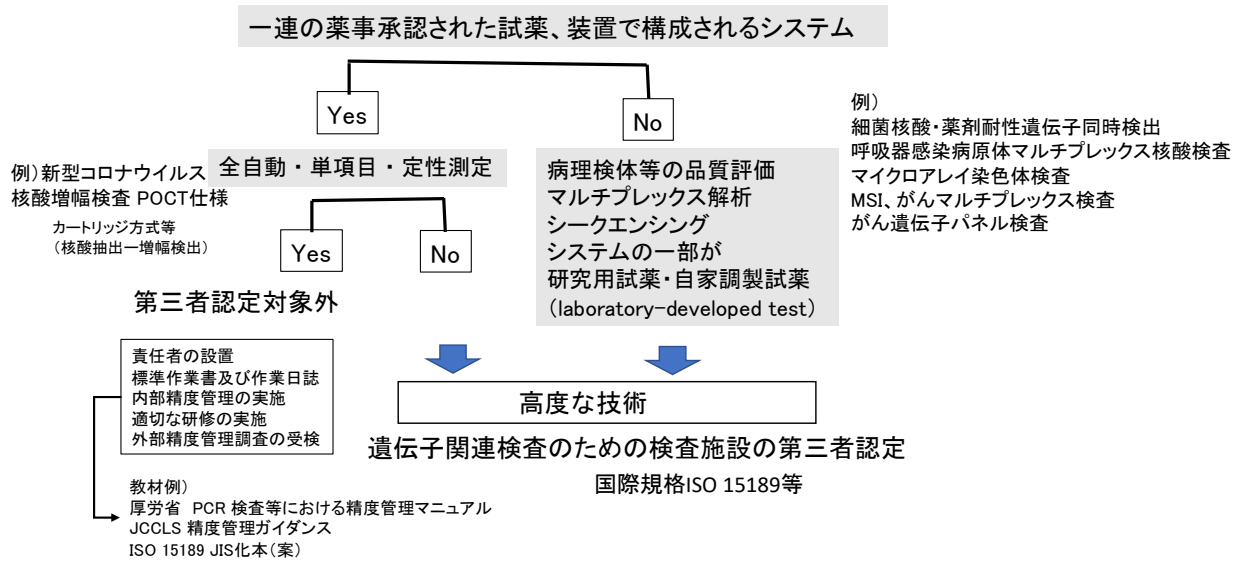
1) 第三者認定の義務化を求める基準

新型コロナウイルス感染症パンデミックにおいて、我が国では感染危機管理の脆弱性が露呈した。ウイルス検出のための PCR 等の核酸増幅検査の性能評価と精度確保のもとでの運用困難の結果、施設内感染の続発、感染症患者の救急応需制限による医療窮迫を来した。その結果、医療のみならず、社会・経済に対する深刻な影響をもたらした。パンデミック初期には、薬事承認された診断検査薬がなく、研究用試薬を用いた LDT にて測定が必要であった。しかしながら、かような能力を有する検査室は限られていた。緊急時にも速やかに必要な検査の立ち上げと運用を可能とするには、平時から相応の検査室能力を確保しておくことが不可欠である。その点で、がん遺伝子パネル検査をはじめ高難な遺伝子関連検査を施設内で実施し、それに基づく安全で良質な医療を遂行することが可能な施設要件・基準（施設認定、外部精度管理・施設技能試験、報告書のあり方、人材育成：測定者と管理者）の明確化と環境・体制整備が求められる。日本版ベストプラクティス・ガイドラインや国際規格 ISO 15189「臨床検査室－品質と能力に関する要求事項」改定版（2022 年）など関連するガイドラインや先駆的な海外事例の調査を踏まえて、施設要件・基準を満たすための段取りを検討する必要がある。

遺伝子関連・染色体検査は、測定技術の進歩により、救急外来などで簡便且つ迅速に使用可能な POCT 用の病原体核酸検査の開発と実用化が進み、診療所や小規模施設で実施できるようになった。このことから、遺伝子関連・染色体検査の実施において、すべからず第三者認定を求めることは合理性がない。第三者認定を求めるべき高度な技術を有する原理・項目等を分類する必要がある。その指標として、用いる検体の種類、測定対象の多寡、検査に用いる測定試薬・装置の精度の担保（医薬品医療機器等法による品質等の担保）が挙げられる。厚生労働科学特別研究事業「臨床検査における品質・精度の確保に関する研究」（2016 年度）の報告では、以下の 3 点が挙げられている。検査検体が病理検体でないこと、単一の核酸配列を対象としていること、検査に用いる測定装置及び報告システムが薬事承認（薬機法）により精度・品質が担保されていること。これらの具体的な基準について、技術の進歩と応用展開を踏まえて更なる検討が必要となった。

図1. 遺伝子関連検査の検査室第三者認定の基準フロー(案)

(令和4年度 厚生労働科学研究
「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究)



分担研究1（田澤 裕光）において、「遺伝子関連・染色体検査」に関する制度案(第三者認定の義務化等)を提示するため、先端技術を要する検査（次世代シーケンシングをはじめとする）や迅速・簡便な全自動化された核酸増幅検査など多様な検査を一定の指標で分類し、それぞれに必要な検査室の能力を明確化して、第三者認定の義務化等の規制に必要な基準の設定を試みた。技術の進歩及び関係者の意見とともに、米国の規制状況の調査調査と我が国の現状を踏まえて、検査室の能力評価の明確化と制度案を提示することとした。その結果、第三者認定を求める基準は、病理検体等の品質評価、マルチプレックス解析、シーケンシング、システムの一部が研究用試薬・自家調製試薬（laboratory-developed test）の何れかとした。一連の薬事承認された試薬、装置で構成されるシステムで、全自動・単項目・定性測定については、第三者認定を求める対象外とした（図1）。

新たな制度案の基準の設定において、先行する米国の遺伝子関連検査の精度管理体制を参考とした。研究計画として、米国 CLIA 法の章立て構造と品質基準の調査についてメディケア・メディケイドサービスセンター (Centers for Medicare & Medicaid Services: CMS)が掲載する米国連邦行政命令 Federal Regulations の規則集 42CFR Part 493 – 検査室の要求事項 Laboratory Requirements について分析した。CLIA 法の検体検査品質管理と実施基準は 18 の Sub Parts (要求事項の数は 215) によって定められており、検体検査項目毎に複雑性指標 (必要な知識レベル、熟練度・実技能力・経験、検査試薬・機器の操作、検査手順の数≡複雑性、キャリブレーター・精度管理試料、機器・システムの複雑性と保守、検査結果評価と診断の難易度) を基に認定免除検査

Waived Testing, 認定免除外検査 Non-Waved(中等度複雑性 Moderate complexity testing, 高度複雑性 High Complexity Testing)に分類して、精度管理や第三者評価に基づく認定・認証の基準を設定している。それぞれの複雑性の検査カテゴリー毎に能力評価のための外部精度評価・施設技能試験 proficiency testing: PT プログラムの手順と評価基準が設定され、それぞれの検査分野には具体的に検査項目毎の例示基準が定められている。精度管理基準は検査前 Pre Analytic、検査 Analytic、検査後 Post-Analytic の工程ごとに定められており Non-Waved 検査においては、検査部長 Lab Director を中心に主要な管理者の設置が義務化されており、教育・実務経験等を踏まえた資格と責任が明確に定義されている。

2) 第三者認定の義務化の基準における実効性

国内の環境・体制整備を踏まえて基準と規制の強化に関する実効性について関連団体に対して意見聴取と調整を行った。日本適合性認定協会からの意見として、高度技術による遺伝子・染色体検査を実施する検査室の第三者認定を義務化した場合、認定受審申請を受けられるか否かは、該当する施設総数が鍵になる。既にある程度の施設は「遺伝子関連検査」を含めて認定を取得済みのため、新たに認定取得希望が集中しなければ対応可能と考えられる。その点で、ある程度の移行期間の設定が必要な場合が想定される。今後の対応として、審査員の質と数の確保が必要である。審査員の研修については、ISO 15189: 2022 における遺伝子関連検査の審査員に対して、研修を改めて開催し、その収録動画に基づいた研修の受講を、遺伝子関連検査の審査員増員時には必須とすることで審査員の質の確保は可能と考えられる。もう一つの課題は、遺伝子関連検査に係る認定資格を有する審査員がまだ少ないことが挙げられる。この点について、関係者の助言を頂きながら認定資格の保有者から審査員を増員することを進める必要がある。

3) 第三者認定の義務化対象外の精度の確保

新たな基準案では、高度技術による遺伝子関連検査を実施する施設では第三者認定を求める一方で、対象外となる POCT 用の病原体核酸検査を実施する施設での取り組みも重要である。まずは、検体検査の精度の確保に係る医療法等の改正での厚生労働省の施行規則における基準を遵守することが求められる。さらに、第三者認定の対象外であっても、検査の品質マネジメントの基本の導入は重要である。そこで、ISO 15189 の要求事項は参考となる。その教材候補として、安価で使い易い和訳+解説を特徴とする ISO 15189 の JIS (日本産業規格) 化本の効果が期待される。その提供と普及によって、小規模検査室に対する学習機会の提供し、品質マネジメント導入の裾野拡大、さらには感染危機管理に対応する平時の備えが期待される。ISO 15189 改定版の邦訳作業については、日本規格協会による下訳について、日本臨床検査標準協議会 JCCLS にて校閲作業が 2023 年 3-4 月に行われた。日本規格協会からの ISO 15189 改定邦訳版の公開

は 2023 年 6 月に予定されている。また、JIS 化を進める段取りにおいては、関係団体との意見調整の上で、邦訳と日本の実情に合わせた解説付きの邦訳作業が行われる。ISO 15189 が JIS 化した折は、国内での第三者認定の普及とともに、認定取得対象外の施設においても品質マネジメント導入が期待される。

ISO 15189 の JIS 化のメリットは、以下のごとくである。

- 多層性の支援（国、国立開発研究法人、大学、事業者）による環境整備
- 高度複雑化する先進検査における総合的な安全性・品質向上
例として、遺伝子検査システム（コンビネーション医療機器：クラス III）、診断等に用いる単体プログラムに基づくサービス
- 安価で使い易い和訳＋解説にて、小規模検査室、ヘルスケア枠組みの学習機会の提供、認定受審機会の創出（短期的効果）
- 受審施設のレベル向上、受審料・維持料低下（コンサルタント費用削減 ISO/IEC 17025 の例）→国際標準検査管理加算で賄える施設病床数低下→認定受審施設の増加（中長期的効果）
- 国の通知等で活用することで、認定取得拡大効果（ISO 9001 認証の例）
- 日本の国家規格としての信頼性に裏付けされた、品質確保されたがんゲノムプロファイリング検査に基づくアジア地域におけるがん治療薬の臨床治験事業（AMED）の後押し
- 中長期的な期待効果として、第三者認定の拡充（高難度技術）、品質マネジメント導入の裾野拡大、感染危機管理に対応する平時の備えとなる。

4) 外部委託時の精度の確保における課題

遺伝子関連検査の中で、体細胞遺伝子検査や遺伝学的検査においては外部委託される場合が多い。外部委託において、一次委託先を通じた再委託や情報解析サービスの信頼性に関する課題が明らかとなった。2019 年から我が国で開始されたがんゲノムプロファイリング検査(Comprehensive Genomic Profiling: CGP)の課題として、海外の検査機関に頼らざるを得ない。また、診断設計は、がんゲノム情報管理センター Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics : C-CAT でその分析結果と症例情報に基づく医学文献・薬剤・治験・臨床試験等の調査結果とともに、がんゲノム医療中核・拠点病院（連携病院）での専門家によるエキスパートパネルの実施体制を必要とする複雑なものとなっている。CGP 検査の導入初期において、保険診療を行う上での施設基準といった特殊な枠組み(健康局、保健局通知)で行わざるを得なかった。すなわち、厚生労働省保険局課長通知に基づく保険診療としてのがんゲノムプロファイリング検査の実施・届け出条件(保険診療特掲・届け出等)の下に実施される CGP 検査の建付けは、実施医療機関の施設基準の定めに限定され、一次委託先、二次委託先、三次委託先の精度確保に関する評価基準が明確でない。本来、厚生労働省医政局が主管する医療法・臨検

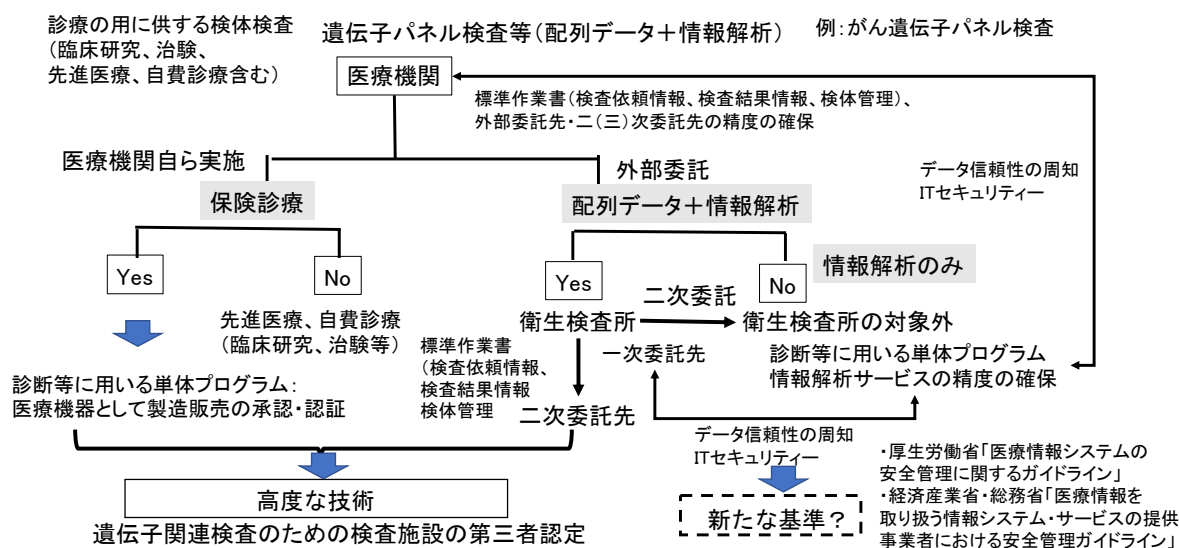
法上で想定される CGP 検査委受託を実施する建付けとしては、医療機関から外部委託された CGP 検査の精度の確保について、医療機関が外部委託先評価を行うことが義務付けられ、その受託を担う一次委託先としての衛生検査所は、二次委託先の精度管理評価及び三次委託先の精度管理評価を含めた品質評価し医療機関の精度管理評価に応えるべき責務がある。がんゲノムプロファイリング検査では、診療の用に供する場合は、保険診療、先進医療や自費診療に限らず、治験や臨床研究においても、検体検査の精度の確保に係る医療法等の改正での厚生労働省の施行規則における基準を遵守することが求められる。がんゲノムプロファイリング検査は、精度確保に係る基準として自ら実施する場合に第三者認定を義務化すること、また、外部委託する場合に、委託先管理を明示することが合理的と考えられる。

5) ゲノム情報解析サービスの精度の確保における課題

ゲノム情報解析サービスの信頼性に関して、想定した疑義解釈（平成 30 年 11 月 29 日）では、遺伝子関連・染色体検査によって得られた遺伝子の配列データを受領し、専用のソフトウェア、プログラム又はデータベース等を利用して当該遺伝子の配列データについて解析することにより、遺伝子変異の詳細情報等を付加する場合の精度の確保について次のごとく述べられている。「遺伝子の配列データの提出条件及び付加する情報の信頼性等について、解析を依頼する医療機関又は衛生検査所等の関係者に周知しておくとともに、その他、作業書の作成及び情報セキュリティ対策等について、必要に応じて衛生検査所指導要領を参考にすることが望ましい。」

複数の組織に跨る複雑な検査工程の中で検査結果の信頼性を確保するルール作りは、民間機関におけるゲノム分析(Wet 分析)とともに、C-CAT と同様な民間のゲノム情報解析サービス、さらに難病を含む他の疾患のゲノムプロファイル検査におけるゲノム情報解析サービスを担う組織を含めて広い領域を包含して、診療の用に供する検体検査は、医療法、臨床検査技師等に関する法律およびその政省令(通知を含めて)に定めることが合理的と考えられる（図 2）。

図2. 遺伝子関連検査(配列データ+情報解析)の外部委託の選択フロー(案)



6) がんゲノムプロファイリング(CGP)検査を自ら実施する上での課題整理

分担研究4(矢富)では、がんゲノムプロファイリング(CGP)検査を自ら実施する上での課題整理がなされた。遺伝子関連検査の第三者認定は、勧奨となっているが、CGP検査に関しては、これを受けることが、保険償還を受ける条件となっている。2019年6月に、次世代シーケンサー(NGS)を用いたがんゲノムプロファイリング(CGP)検査が保険適用となり、指定された医療機関(がんゲノム医療中核拠点・拠点・連携病院)において検査を実施する体制となっている。ゲノム解析の全行程を管理し、ゲノム解析データを直接確認し、結果を還元することができるNGS検査室を自ら所有することは、教育・研究・人材育成も求められているがんゲノム医療中核拠点病院において今後不可欠になっている。本分担研究では、NGSによる保険診療CGP検査を院内完結型で実施しているがんゲノム医療中核拠点病院での経験に基づいて、遺伝子関連・染色体検査の技能試験/検査室第三者認定に対する提言が以下のごとくなされた。

https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202106034A-buntan1.pdf

にある通り、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の事業として、「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」(ゲノム創薬基盤推進研究事業:ゲノム情報研究の医療への実利用を促進する研究)(2017-2019年度)では、「ゲノム等の情報の患者への還元も想定したバイオリソース(いわゆる臨床・バイオバンク)とその検査・解析の国際基準:TC 212/ISO 15189」の研究課題において、遺伝子関連検査のためのISO 15189(臨床検査室-品質と能力に関する要求事項)に基づく、施設認定プログラム構築に必要な検討作業が行われた。施設認定基準を明確化するためのガイダンス

文書の作成、審査員の養成とともに、現地実技試験の開発さらに認定施設の能力モニタリングのための外部精度評価の仕組みが検討され、その成果として、遺伝子関連検査のための ISO 15189 施設認定プログラムが設置され、日本適合性認定協会（JAB）において、2019 年にパイロット審査が行われ、認定基準の公表に続き、2020 年から本格審査が開始された。

遺伝子関連検査のための ISO 15189 施設認定審査における現地実技試験では、審査の前に試料が予め受審施設に送付され、NGS 解析と判定結果、考察の報告書の提出が求められる。オンサイト評価では、①検査室の実践、能力を評価するため定期的なサイトビジットを行う。② 検査室での検査の運用をモニタリングし、検査の品質を確保する。③内部プロセスの改善のための情報提供を行う。

今回の受審経験においても、第三者施設認定における検査室の能力の評価において、技術的な能力の評価をより確実にするために審査時の現地実技試験が大きな役割を果たすことが確認された。今後求められる課題としては、

- ① 第三者認定における実技試験に関しては、施設毎に審査対象となる検査の様相が異なるため、配布試料の作製が難しいと考えられる。後記分担研究で報告されているようなスキームに基づき、実技試験においては、実際の検査項目・検体とより近似したサンプルが用いられることが期待される。
- ② バイオインフォマティクス工程の評価に際して、元データ（BAM ファイルや VCF ファイル）を審査側に共有する必要があったが、販売元の守秘情報の関係で元データを共有することができず十分な議論が難しい状況があった。

また、解析ソフトウェアの特性により出力されるバリエーションが異なるため、評価基準の設定が難しい。

遺伝子関連・染色体検査の技能試験/検査室第三者認定に対する提言として、遺伝子関連・染色体検査の技能試験/外部精度管理調査の受検の意義は明らかであり、すでに提案されている、運用母体 NPO 法人の設置と関連企業などが参画するコンソーシアム（共同事業体）の形成、さらには、それへの公的財源の投下が必要と考えられた。

7) 難病領域の遺伝学的検査実施施設での課題整理

分担研究 12（難波 栄二）では、難病領域の遺伝学的検査実施施設(7 施設:うち 1 施設は難病領域の検査はなかった)に対し書面ならびに聞き取り調査を実施し、精度の確保等に関する現状を把握し、今後の対応について検討した。第三者認定に関しては 1 施設を除き、ISO15189 取得済み/取得予定となっており、規模の小さなアカデミア施設での対応は今後の課題と考えられた。今後は、次世代シーケンサーによる難病領域の網羅的な遺伝学的検査が中心となってゆく方向性の中で、非常に多くの遺伝子バリエーションから効率的に解析し結果報告書を作成するには、新たなソフトウェアなどを効率的に利用した柔軟な体制が必要となる。この柔軟な体制に対応するためには、米国のように第三者認定による十分な品質・精度をもつ検査室の体制を整え、体外診断用医薬品・

医療機器(IVD・MD)として開発する場合に比べて、比較的柔軟な対応が可能である自家調整検査法(laboratory-developed test: LDT)での実施が望ましいと考えられた。また、結果報告書から最終的に正しい診断を導くには、疾患や検査のみならず遺伝関連を含めた専門家による難病エキスパートパネル(仮称)の体制が必要と提案がなされた。

(2) 外部精度管理調査の受検による精度への影響

1) 基本的考え方の整理

分担研究 11 (前川 真人) において、遺伝子関連検査の質保証に関して、外部精度管理調査を中心とした基本的考え方が次のごとく示された。質保証の基本の3本柱として、バリデーション、内部精度管理 (IQC)、外部精度評価 (EQA) がある。このうち、EQA は多くの人や機関がシステム化を目指して企画・実践していかねなければならない。しかし、本邦では十分に行われているとは言えない。さらに、遺伝子関連検査のうち、NGS を用いたがんゲノム検査などの多くは海外の検査機関に外部委託されている。このゲノム情報という貴重な日本の資源を今後のゲノム研究、および医療や治療法開発に活用していくためにも、ゲノム検査を内製化し、周辺産業を活性化していくことが重要である。そして、検査の内製化に質保証は必須であるため、諸外国のように国際規格を有する EQA 提供機関、およびその EQA プログラムを承認・監督する機関を整備して、適切に EQA を実施できるシステム体系を国内に構築することが重要である。それによってこそ、精確な検査結果を元に最適な診療を行うことができる。

2) 「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査の受検による精度への影響(効果)評価

分担研究 3 (糸賀 栄、宮地 勇人) において、「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査の受検による精度への影響(効果)評価について、第三者にも分かるように定量的に把握する方法を提示することとした。

外部精度管理調査において、不適合の見られた施設では、何らかの問題があり是正が必要である。問題点を原因分析し適切な是正処置が行われ、それを維持管理することができたならば、その受検による影響はとて大きいものとなる。

外部精度管理調査を受検する意義に関して、3つの外部精度管理調査の実例を通して調査することとした。調査団体としては、遺伝子関連検査の3分野(病原体核酸検査、体細胞遺伝子検査、遺伝学的検査)について、外部精度管理調査の主催組織別(メーカー、学会、国際的大規模調査プログラム)に選んだ。参加施設の成績について報告論文やCAPサーベイ報告書の集計に基づき示した。PCR感染症研究会(ロシュ・ダイアグノスティクス社)を主催団体とするPCRによる抗酸菌DNAの検出(正答率)は、第1回(1999年)から年1回の実施にて、マイクロウェルプレート(用手法) 94.1%, 97.6%、コバスアンプリコア法 93.5%, 98.4%が年々向上し、第11回以降はTaqMan法の普及により、おおむね100%となった。白血病 *BCR-ABL* mRNA 定量値の施設間

差 (CV%) (日本臨床検査自動化学会・医療検査科学会) では、当初著しい施設間差のため評価不能であった状況は 60-80%→30-50%と収束しつつある。NGS による生殖細胞系列遺伝子バリエーションの検出と表記 (CAP サーベイ) において改善傾向が見られる。このように何れの調査においても、経年的な改善効果が確認され、外部精度管理調査の実施と継続的参加の意義が確認された。

さらに、効果的な外部精度管理調査の実施のために主催者(団体)への要望は以下のごとく整理された。

1. 問題点の抽出

現時点で最も専門的な知識を有する主催者によって、明確な判定基準を設定し、適切な試料の作製し、不適合(問題点)を見出しやすい工夫をする。

例) 検出感度付近の試料、難読領域のバリエーションなど。この点に関しては、代替法を行う場合でも同様に考慮する必要がある。

2. 継続的参加による効果

一回の調査では全領域の把握は困難であることから、一部傾向を変えながら継続的に実施してその領域全体を調べられるようにする。

3. フォローアップ体制の充実

外部精度管理調査の主催者(高度専門家集団)による是正処置に対してのフォローアップ体制の充実化を図る。その際は主催団体の特性に応じたやり方で実施することとなる。その主催者団体で適切な是正処置事例の収集し、今後の実施へ活用する。

例) フライングドクター、学会から支援、報告書の充実/相談窓口など、主催団体の調査

4. 定量的な効果判定 外部精度管理調査の主催者は、受検による精度の影響を定量的に把握できる指標をその分野に応じて設定し、現状分析し今後の改善につなげるべきである。指標の例としては、定性法の正解率(正答率)、定量法の施設間 CV(%), 網羅的解析法の総合判定率などがある。

3) がんゲノムプロファイリング検査のためのホルマリン固定パラフィン包埋検体の品質確保

分担研究 10 (畑中 佳奈子) では、病理 FFPE 検体の品質確保に関する調査研究として以下のごとく整理された。次世代シーケンス法 (Next generation sequencing、以下 NGS 法) を用いたがんゲノムプロファイリング (comprehensive genomic profiling、以下 CGP) 検査やコンパニオン診断が増加し、その試料として病理診断に用いられているホルマリン固定パラフィン包埋検体 (formalin-fixed, paraffin-embedded; FFPE、以下 FFPE 検体) から抽出された核酸が使用されている。検査の結果や精度を左右する要因の一つとして、この FFPE 検体の品質確保があげられる。一般社団法人日本病理学会では、CGP 検査開始前の 2018 年に検体の取扱いに関し「ゲノム臨床用病理組織検体取扱い規程」を策定し、その中で FFPE 検体の品質を確保す

るための要件に関し記載している。この規程は、日本病理学会が開催する様々な講習会、また認定病理検査技師の講習会、その他臨床系の学会の講習会などでも広く周知され、CGP 検査や NGS 法を用いたコンパニオン診断検査などの検体取扱いの手引きでも多数引用されている。また、2020 年度から分子病理専門医制度を発足させ、2022 年度は 3 回目の認定を行っているが、その申請要件の一つである分子病理専門医講習会の中でも、FFPE 検体の品質確保に関する講義が行われている。外部精度評価としては、特定非営利活動法人日本病理精度保証機構が外部精度評価事業を担っており、2021 年にはすでに第 1 回目の FFPE 検体の品質評価に関するオプションサーベイを行っている。日本病理精度保証機構は外部精度評価事業を有料で行い外部精度評価事業の継続性も確立している。また、公益社団法人日本適合性認定協会 (Japan Accreditation Board; 略称 JAB) が認める技能試験としても認められている (JAB RM300; 2022 第 9 版)。このように、関連学会等ではすでに FFPE 検体の品質確保に向けた取り組みを行っている。課題として以下の点が指摘された。現在、国内で施行される CGP 検査では、検査に用いられる核酸の品質基準が明確化されているが、海外の検査機関ではその基準は公表されていない。また、たとえその基準が明確化され、各施設にて FFPE 検体の品質確認を行ったとしても保険点数はついておらず、各医療機関で継続的に行うことが難しいことも課題である。本調査研究では、CGP 検査に使用する FFPE 検体の品質確保において、関連学会が規程の策定、講習会の継続的な実施、また認定制度を設けること、外部精度評価を継続的に行う体制を確立していることが明らかとなった。

分担研究 8 (長沢 光章) では、日本臨床衛生検査技師会における「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保について、臨床検査精度管理調査における遺伝子検査部門についての活動が以下のごとく整理された。当該部門においては、長年にわたり結核菌と肝炎(HCV および HBV)の感染症項目を実施してきたところ、新型コロナウイルス感染症の拡大に伴い SARS-CoV-2 核酸増幅検査項目について 2021 年にトライアル調査として実施し、2022 年より本格導入した。体細胞遺伝子および染色体に関する精度管理評価については実施できていなかった点を踏まえて、2018 年より「体細胞遺伝子検査の精度管理調査に向けた検討」についてのワーキングを立ち上げ、パイロット調査を始めている。FFPE 検体の取扱いに関して、日本病理精度保証機構や日臨技をはじめ各関連団体が、その品質の確保に関して取扱い規程の策定や講習会を開催するなどの取り組みをすでに行っている。さらに日本病理精度保証機構においては FFPE 検体から抽出した DNA に関する外部精度評価を開始している。部分的に連携体制の構築は見られるものの全体的な体制構築には至っていない課題が指摘された。

4) CGP 検査の院内完結型実施における課題

分担研究 4 (矢富 裕、大西 宏明) では、CGP 検査の院内完結型実施から得られた経験と課題について次のごとく整理された。努力義務とされている外部精度管理調査

に関しては、国内の機関が実施するもので参加可能なものはなく、大きな課題と考えられた。また CAP サーベイには NGS を用いた項目も含まれているものの、マッチドペア検査でのバリエーションを検出を評価出来るプログラムは提供されていない。国内で調査体制を整備する場合、試料作製にかかる費用の調達や評価基準の設定、継続可能な体制の構築等、課題が多い。

5) 衛生検査所での課題

分担研究 9 (堤 正好) では衛生検査所における「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保について、以下のごとく課題整理された。遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保のために設けるべき基準について示された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)への対応については本研究班の大命題であるが、日衛協における対応の現状は臨床検査精度管理調査として、例えば難病等の遺伝学的検査を追加しようとした場合には、試料の入手方法や入手先の確保、試料が確保されたとしても実務運用体制(試料の分注作業への対応などの実務作業への対応体制をどのように構築するか等)の構築の難度が非常に高いこと、倫理審査の対応(誰が、どのように倫理審査を申請するのか等)等が発生し、外部精度管理調査の実施が様々な障壁に阻まれるのが現状である。このため、これら課題を解決できる公的な何らかの新たな仕組みの構築が必須と考えた。

製薬メーカーが提供する免疫染色に関する外部精度評価(EQA)プログラム(国内製薬会社(M社)が提供するA社 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「D」によるPD-L1検査に関する外部精度評価(EQA)のプログラム)の参加経験を元に遺伝子関連検査の外部精度管理調査のあり方を検討すると、保険適用となっている遺伝子関連検査項目のK検査キットを販売している診断薬メーカーが主体となったメーカーサーベイ(第三者サーベイ)を進めるべきではないかと考えている。また、外部精度管理調査の参加費用が今後問題になる可能性があると考えられた。

6) 難病領域の遺伝学的検査における課題

分担研究 12 (難波 栄二) では、検査の品質・精度の確保に関しては、外部精度管理はCAPサーベイが広く利用されていた。しかし、その費用の負担は大きく、日本の実情に合わない面や実施後コメントの遅さなどもあり、日本での外部精度管理体制の構築を望む声が強かった。精度管理に用いる標準物質の提供、外部精度管理調査の代替法に関する客観的な担保を求める声もあった。

7) ヒト試料利用の課題対応

上記 6) 7) の課題に対して、分担研究 3 (糸賀 栄) では、外部精度管理調査の受検の効果について、客観的かつ定量的に評価する方法を提示することを目的とした調査を行った。具体的には、産業技術総合研究所が開発中の標準物質(がん遺伝子バリエーション)

ト)を検査施設に配布し、検査室の能力評価とそれに基づく、診断、治療への影響を把握するとともに、検査精度の改善とその効果に関してデータを取得することとした。外部精度管理調査の実施ならびに現地実技試験の実施のためには、「遺伝子関連・染色体検査」に用いられる検査方法に応じた対応が必要であり、理想的にはヒト試料を用いることが求められるが、検査対象となる疾患毎の試料の整備や、ゲノム検査等、個人符号情報に該当する結果が得られる手法に用いる試料の整備など、量的あるいは倫理的な課題が認識されている。そこで本研究では、齧歯類の培養株細胞(CHO細胞)に、ヒト遺伝子を導入することで、外部精度管理調査や第三者認定の現地実技試験に用いる試料を作製し、このうち外部精度管理調査を、小規模に実施し、精度への影響を第三者にもわかるように定量的に把握する方法として用いることができるかを調べた。外部精度管理調査において、EGFR阻害剤の治療選択の指標として広く用いられているコバスEGFR変異検出キット v2.0 における Exon20 挿入変異の偽陽性結果に焦点を当てた。偽陽性発生率の確認を目的として設定し、調査を計画・実施した。結果提出のあった5機関すべてから提出された結果は、ポジティブコントロール、ネガティブコントロールともに、“Invalid”(測定不能)であった。このうち1機関は、施設内手順の「EGFR遺伝子変異解析 v2.0 検査で Exon20 Ins が検出された場合、追加解析を実施」との内容に従いシーケンシングベースのジェノタイピングによる確認を、ボランティアに実施し、結果が提供された。検査結果がいずれも“Invalid”になった結果について、CHO細胞を使ったことにより、内部コントロールが検出系に含まれていなかったことが原因であると推察された。文献調査の結果、EGFRのエクソン28が内部コントロールであることが判明した。EGFRのエクソン28を含むDNA断片を配付できる量で調製するため、遺伝子合成ならびに検討用プライマーの合成を行い、完成次第、今回の外部精度管理調査に参加した機関に再度協力を依頼し、結果が得られることを確認する予定である。外部精度管理調査にて、Exon20 Insの偽陽性を早期に把握することが出来れば、EGFR阻害剤の抵抗性の指標として治療薬選択の判断に影響する検査結果を回避または対処することが可能となる。

今回の外部精度管理調査においては、検出対象遺伝子を含むCHO細胞が試料として利用可能であることが実証された。さらに、内部コントロールが必要であったことが明らかになったことから、評価する検査手法毎に、系をデザイン、あるいは既存の系が利用可能であるかどうかを確認する必要があることが示唆された。

従来、特に第三者認定における現地実技審査のためのサンプルには、ヒトゲノム由来(GIAB:GM24385、細胞株ブレンド)のサンプルが利用されてきた。広範な測定の参照物質として用いるためには、計画する外部精度管理調査に合わせて測定に適切な被験者サンプルや、細胞株を選択できるように、多様なサンプルや細胞株を、あらかじめ揃えておく必要が生じる。対象となる疾患が希少疾患である場合や、希な変異、変異の組み合わせである場合には、事実上入手困難なサンプルもあることが課題である。また、ネガティブコントロールとして Wild type 細胞株を調製したとしても、潜在的に有する変

異や継代中に生じる変異を完全に抑えることは困難であることから、偽陽性判断の基準として採用するためには、解決すべき課題が多く存在すると考えられる。これに加えて解析結果として、ゲノム情報など個人識別符号情報、さらには健康に関わる要配慮個人情報得られてしまう可能性があることも考慮する必要がある。

本研究では、ヒト細胞ではなく、ベースとして齧歯類の細胞株(CHO)を使用している。この場合、今回明らかになったように、内部コントロールを含む測定方法やゲノムワイドの解析手法による測定の参照物質として用いる場合には特段の配慮が必要である。しかしながら、MACにより自由にデザインしたヒト遺伝子配列を導入することができるため、原理的には文献で報告されたあらゆる遺伝性疾患や、変異の配列を揃えていくことが可能である。予めデザインした人工遺伝子を導入していることから、原理的な正解配列が把握できており、配列情報の値付けに高い Depth のシーケンスなどは不要で、比較的安価に値付けを実施することが可能である。また、安定形質転換体を樹立しているため、細胞を培養した後、市販血液サンプルにスパイクインすることや、DNA の抽出、さらには Cell Block Array とよばれる FFPE サンプル等を作製することが可能である。従って、臨床検査室が受入可能な、さまざまな形状の検体として外部精度管理調査や現地実技試験に利用するため提供することが可能である。今回の研究で使用した齧歯類の細胞をベースとした参照物質は、これらの点での優位性があると考えられる。

今後、現在使われている検査手法における、ターゲット遺伝子、コントロール遺伝子を詳しく調査することによって、外部精度管理調査ならびに現地実技試験に用いることができる試料が開発可能であることは、今回の研究からも示されたと考えられる。一旦、このような系が構築されれば、必要な試料を、患者、被験者試料を入手することなく、細胞培養や DNA 抽出により生産することが可能になる。外部精度管理調査の実施、受検が、精度にどのように影響するのかについて、第三者にもわかるように定量的に把握する方法として確立するため、生産した試料の利用可能性を示した本研究は、その第一歩になったと考えられる。

8) 遺伝子関連・染色体検査の精度管理に関する恒常的な組織母体

分担研究1 (田澤 裕光) において、「遺伝子関連・染色体検査」に関する制度案(第三者認定の義務化等)において、遺伝子関連・染色体検査の精度管理に関する恒常的な組織母体の意義について次のごとく再整理された。2019年にかんゲノムプロファイリング検査(CGP 検査)の保険診療に基づく検査かが開始されてから遺伝子検査を取り巻く技術や提供体制の複雑性は急速に変化し、国際的な第三者認定及び外部精度管理調査の実施体制の整備等の課題が残されたまま遺伝子検査の新たな品質保証の仕組みが喫緊の課題となって来た。令和3年度(2021年度)の研究報告の中でも精度管理物質の提供の課題が残されていたが、米国においては精度管理標品の選定・調整・供給については、政府(CDC)が軸となり、遺伝子検査室、細胞バンク、IVD 企業、学会・アカデ

ミアの専門家集団、患者友の会の参画の下に GeT-RM (Genetic Testing Reference Materials Program) が構築・運用されている。このデザインは日本でも参考にすべきところが多く、近い将来、遺伝子関連・染色体検査の精度管理母体として新たに設立されるであろう NPO 法人を軸に体外診断薬・機器メーカーや民間検査センターが職業団体として参画し標品の提供と測定を担い、学会、職能団体が Professional Organization の役割を担う同様のスキームを構築することにより、遺伝子関連検査・染色体検査の外部精度管理、第三者評価認定の義務化が急がれる。

(3) 外部精度管理調査が利用出来ない検査項目に関して、準ずる効果を期待できる低コストかつ容易な代替法の提示

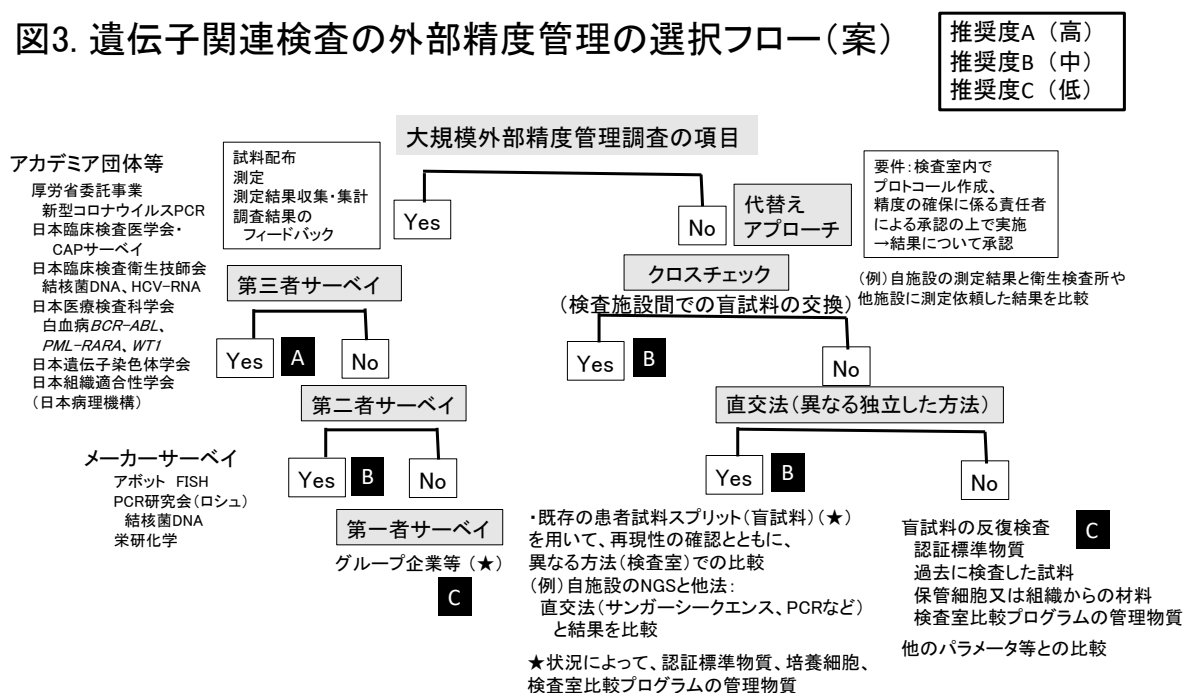
検体検査の精度の確保を含む医療法等の一部改正が平成 29 年 (2018 年) に施行された。そこでは、「遺伝子関連・染色体検査」の分類が新設され、その実施における基準と規制が我が国で初めて定められた。我が国の環境・体制整備の現状を鑑みて、外部精度管理調査の受検は努力義務として求められた。その現状課題として、外部精度管理調査は、試料等の開発費が高価なこと、検査項目によっては精度管理試料が存在しない等により十分に普及していない。本研究では、「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査が利用出来ない検査項目に関して、技術的観点から、それに準ずる効果を期待できる低コストかつ容易な代替法について、先進的な海外事例調査と我が国の現状調査現状を踏まえて提示することとした。

代替法のたたき台案は、国際規格 ISO 15189 (臨床検査室の品質と能力) や「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティスガイドライン(日本版ベストプラクティスガイドライン)」(日本臨床検査標準協議会) など既存資料を参照し作成した。外部精度管理調査に準ずる効果を期待できる低コストかつ容易な代替法は、海外の先進事例を参考として作成した。そのために、米国の CDC における国レベルでの外部精度管理の調整、モニタリングの仕組みの実際、外部精度管理を要件とする第三者施設認定に関する規制と運用の実態を学ぶため、米国で遺伝学的検査を実施する検査室に対して参照物質や情報の提供を行う Get-RM プログラムの開発・運営責任者 Lisa Kalman, PhD (Senior Adviser for Repository Science Informatics and Data Science Branch OPHSS/CSELS/DLS)、CAP 検査精確度調査委員長であるミネソタ州立大学大学の検査室 Anthony Killeen MD 検査部長とウェブ面談し、情報交換を行った。

代替法の選択は検査項目や検査方法によって異なる。さらに大規模外部精度管理調査の項目の有無との関係で運用基準を示す必要がある。そこで、遺伝子関連検査の外部精度管理の選択フロー (図 3) を作成した。遺伝子関連検査における代替方法論を明確化し、その位置づけとして、推奨度 A-C としてグレード分けした。代替法の選択における順位付けの理解を助けるため、プログラムのサーベイの種類との関係を明確化した。代替方法論を明確化と順位づけとともに、より重要な点は、検査室では、選択した代替

法の論拠を示し、有効性のエビデンスを提供しなければならない。選択した代替法の論拠として、要件として、検査室内でプロトコール作成による承認の上で実施し、結果について承認など、精度の確保に係る責任者の役割を明確化した。遺伝子関連検査の外部精度管理調査が利用出来ない場合における効果的な代替法について、方法論を踏まえた選択基準と推奨度に基づく運用フローとともに、その有効性を確保するため、精度の確保に係る責任者の役割を明確化した。新興感染症への対応やがん遺伝子パネル検査、難病遺伝学的検査のような先進医療等で用いられる遺伝子関連・染色体検査において、精度の確保のもとで実施拡大が期待される。本研究成果は、遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に関して、外部精度管理調査の受検の基準について、医療法等の一部改正で努力義務に留まる点を見直すための資料となることが期待される。

図3. 遺伝子関連検査の外部精度管理の選択フロー(案)



(4) 従事者を対象とした研修内容・方法等の指針等の策定

1) 「遺伝子関連・染色体検査」の従事者を対象とした研修内容・方法等の指針

分担研究5 (大西 宏明) による「遺伝子関連・染色体検査」の従事者を対象とした研修内容・方法等の指針: 次なるパンデミック時に備えた病原体核酸検査等について以下のごとく整理された。

研修内容に含む知識と技能およびその評価方法を示すことにより、精度の確保された検査実施が可能となる。遺伝子関連・染色体検査を自ら実施している施設における実態調査と実績や学会等で行われている研修会・講習会の状況を踏まえて、従事者(管理者、測定者)に対する研修内容・方法の指針を策定することとした。次世代シーケン

シングのデータ解析に必要なバイオインフォマティクスなど内容は急速に複雑化しており、全ての従事者に必要なスキルと、一部の研究・開発者に必要な高度なスキルに分けて到達目標の提示を試みた。国際規格 ISO 15189（臨床検査室の品質と能力）と関連規格において求められている要員の力量として知識と技能およびその評価方法を明確化した。

遺伝子関連・染色体検査の精度を確保するための遺伝子関連・染色体検査の研修がどのような形で行われているかについて現状を把握し、実施している遺伝子関連検査の内容に応じた適切な職員研修を行うための指針を提案することを試みた。具体的には、現在、国や学会等の公的団体から提示されている遺伝子関連・染色体検査に関する指針や認定制度のカリキュラムを精査し、遺伝子関連・染色体検査の実施とその管理に最低限必要と考えられる事項を抽出し、研修が必要な事項に関する指針の案としてまとめた。特に、遺伝子関連検査については小規模医療施設で行われる病原体核酸検査、中～大規模医療施設や衛生検査所で行われるがんや遺伝性疾患の検査、および限られた施設で行われる次世代シーケンシングに分けて、それぞれに必要な研修事項、およびその適切な研修方法を示した。一方、学会などの公的団体や遺伝子関連・染色体検査に関与する企業が現在行っている主な遺伝子関連・染色体検査の研修の内容について聞き取り調査を行い、上記の指針案のうちどの事項についての研修が実施されているかについて比較検討し、今後追加で必要となる研修内容を明らかにした。

2018年に施行された検体検査の精度の確保を含む医療法等の一部改正に伴い、検体検査の中に「遺伝子関連・染色体検査」の分類が新設され、その実施における基準と規制が我が国で初めて定められた。この中で、遺伝子関連・染色体検査の研修については、その実施内容や方法に関する適切な指針はほとんど示されていないのが実状である。

唯一、「新型コロナウイルス感染症のPCR検査等における精度管理マニュアル」に定められた要員の研修が必要な項目は以下のごとくである。

<基本的知識>

- a) 品質マネジメントシステム
- b) 文書管理
- b) 測定システムの性能特性の評価(妥当性確認と検証、検出限界、精度(再現性)、診断感度・診断特異性、偽陽性・偽陰性など)
- c) 内部精度管理・外部精度管理
- d) 業務プロセスおよび手順
- e) 検査室情報システム
- f) バイオリスク・マネジメント
- g) 有害インシデントの影響の回避を含む安全衛生

- h) 検体の利用に関する倫理、患者情報の守秘義務
- i) 関連法規

<基本的技能>

- a) 個人防護具の脱着
- b) 装置の操作
- c) 用手操作:ピペット操作など
- d) 汚染防止

遺伝子関連・染色体検査の研修内容の提案として、上記の様々な情報を考慮し、遺伝子関連・染色体検査を実施する者に必要十分と思われる研修内容について、遺伝子関連・染色体検査を実施する者およびその施設の遺伝子関連・染色体検査に係る責任者すべてに必要な事項、処理が複雑な遺伝子関連検査および/または染色体検査を実施する者および責任者に必要な事項、次世代シーケンシングなど高度な技術を必要とする検査を実施する者およびその責任者に必要な事項、染色体検査を実施する者に必要な事項の4種に分けて記載した。

遺伝子関連検査における1処理が容易なもの、2処理が複雑なもの、3処理がきわめて複雑なものの3分類に準じて、以下の暫定的な分類を行い、必要な研修内容について検討を行った。それぞれにおいて必要とされる知識・技能としての項目が以下のごとく整理された。

1 処理が容易な病原体核酸検査を実施する者

鼻咽頭ぬぐい液などからDNAを抽出せずに専用の機器に投入することで、ほぼ全自動で病原体の検出の有無を判定するもの。いわゆるPOCTに該当する。必要とされる知識・技能として、以下のような項目が想定される。

- ・適切な検体の採取
- ・検体の質・量の評価
- ・簡単な前処理法
- ・専用機器の測定原理
- ・専用機器のトラブルシューティング
- ・偽陽性・偽陰性の原因と対処法
- ・精度管理に必要な要件と精度管理法
- ・安全管理(適切な感染防護法を含む)

2 処理が複雑な遺伝子関連検査を実施する者

血液、ホルマリン固定検体などからDNAあるいはRNAを用手または機器を用いて抽出し、その質を確認したうえで機器(シーケンサー、リアルタイムPCR機器、電

気泳動漕など)に投入し、結果の肉眼による判定が必要なもの。上記に加えて、以下のような項目が必要になると考えられる。

- ・核酸抽出法の原理、手技
- ・核酸の品質評価法
- ・一般的な遺伝子関連検査に必要な機器の操作法
- ・汎用遺伝子解析機器の操作法・結果の解釈(電気泳動バンド、シーケンス波形の見方、リアルタイム PCR の増幅曲線の見方等)
- ・臨床医への結果報告書の作成

3 次世代シーケンシングなど高度な技術を必要とする検査を実施する者

次世代シーケンサーを用いた遺伝子異常の検出法や、染色体マイクロアレイ法など、多種類の遺伝子を並列して検査する手法。上記に加え、さらに以下のような項目が必要となる。

- ・大規模並列シーケンス法に関する知識と技術(必要な検体の質、量、カバレッジ、陽性率など)
- ・ライブラリー作成(質の評価を含む)
- ・適切なソフトウェアを用いた遺伝子配列データの情報解析
- ・バリエーションの解釈(適切な情報解析ツールの使用)
- ・臨床医への結果の適切な説明

我が国において、遺伝子関連・染色体検査を実施する場合、検体検査の精度の確保に係る医療法等の改正にて、精度の確保に係る責任者の設置およびその要件について、医政局長通知にて明示されている。これは人的要件の明示において、必要最小限の資質を我が国で初めて示した点で高く評価される。一方、その人的資質要件は各施設で実施する検査内容によって異なり、特に、高度技術による遺伝子関連・染色体検査を実施する場合には、相応の資質を必要とする。検査部長の人的要件においては、検査室の認定に利用されている国際規格 ISO 15189「臨床検査の質と能力」の第4版(2022年)に言及されている。技術の進歩に基づきリスク管理と患者診療への影響を判断する力量が求められる。高度複雑な技術の次世代シーケンシングの運用において、必要な力量の確保は大きな課題である。それには責任者の教育を実施できる高いレベルの人材の確保が必要であるが、このような高度の教育を実施できる人材の数は我が国では不十分であると言わざるを得ない。現在実施されている各団体の認定制度を充実させるなど、今後次世代シーケンシングなどの高難度の検査に関して十分な知識・技術を持つ人材を養成する体制が必要となる。一方、当該責任者の設置は、遺伝子関連・染色体検査を実施する医療機関および衛生検査所のいずれにも要求されているものであるが、衛生検査所については「衛生検査所指導要領」で、遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保に係る責任者の責務として、検査実施、精度管理に必要な体制の整備とその管理が以

下のごとく求められている。(1) 委託元からの要請に対して、適切に検査結果及び関連する情報の報告が行われるよう、必要な確認を行うとともに、検査担当者の指導監督を行っていること。(2) 精度管理責任者と分担して、適切に精度の確保に努めていること。(3) 検査担当者の能力を踏まえた配置を行い、継続的に教育研修及び技能評価を受けさせていること。それに対し、医療機関においては、教育研修・技能評価記録台帳に加えて、新たに技能評価基準及び資格基準に関する事項を含む教育研修・技能評価標準作業書が義務化されたものの、精度の確保に係る責任者の責任・義務については具体的に述べられていない。今後、遺伝子関連・染色体検査を実施する医療機関における精度の確保の責任者に求められる医療機関および衛生検査所に共通の知識・技術・経験水準を明確にしていく必要があると考えられる。一例として、衛生検査所指導要領にも明記されている通り、遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保に係る責任者の要件の目安として、教育機関で分子生物学関連科目を履修した後、検査業務及び精度管理の実務を3年以上経験した者と定められているが、これと同等の知識・経験を要件としている遺伝子分析科学認定士の初級資格取得者は、現時点において遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保に係る責任者として適格であると考えられる。関連団体が協力して、このような一定の知識・技術・経験水準を持つ人材を養成できる体制を整備する必要があるだろう。

本研究で提示した遺伝子関連・染色体検査の研修に関する指針案を、今後実際の検査の現場で活用するためには、各種公的団体による研修体制の整備に加え、次なるパンデミックの襲来等の不測の事態に備え、国が主導して統一的な研修が実施できる体制の確立が必要になると考えられた。

2) POCT 型全自動 PCR 検査機器の利用における研修

分担研究7(角田 徹、神村 裕子)では、日本医師会の立場で以下のごとく課題整理された。日本医師会では、平成30年の医療法等の一部改正の施行に伴い、医療機関自らが行う検体検査の精度確保について、「医療機関における検体検査業務の精度確保に向けた手引き」iiiを発行し、検体検査を行う際の精度確保のうち、標準作業書、作業日誌、台帳等に関して医療機関が整備すべき内容を取りまとめ、医師等が日常診療業務の中で精度の確保に努められるよう支援してきた。

診療所や小規模病院で使用されているPOCT型全自動PCR検査機器の運用は、多検体同時検査型の機器と比べると試薬の調整、検体の扱い方、測定操作法等、留意すべき点が大きく異なり、準備、点検等の作業が大幅に軽減されている。医療機関内で実施する検査においては測定結果がより早く確認できる利便性がある。診療所や小規模病院において簡便に測定できるPOCT型全自動PCR検査機器が普及している。新型コロナウイルスのPCR検査にかかる精度の確保の状況を見ると、内部精度管理無しの割合は、病院、診療所、登録衛生検査所がそれぞれ19.0%、35.6%、0.7%と診療所の割合が高かった。また、管理試料を用いた内部精度管理の実施状況を見ると、管理試料が

同梱されていない試薬キットの使用において実施されていないケースが多いという結果であった。外部精度管理調査の結果、不一致施設のカテゴリー別では診療所の比率17.6%(6/34施設)が参加施設全体での比率3.8%(45/1191施設)に比べて高かった。

医療法等により、遺伝子関連検査を実施する場合、研修の実施は義務として求められている。特に、測定システムの性能評価や精度管理など運用導入における基本的知識の習得は重要である。研修については、メーカーが使用方法、精度管理を含めた設置トレーニングを実施しており、販売後も定期的にセミナーや勉強会を開催しているとのことであった。一方、研修を受けにくいという声も聞かれたため、診察室や処置室において検体検査を実施している診療所を対象に、関係法令や検体の取り扱いについての研修動画を作成し、ホームページに掲載することが提案された。

外部精度管理調査で不一致施設の要因として、検体取り違い、キャリーオーバー汚染による偽陽性が複数施設で見られた。その回避には、測定前後のプロセスを含めた測定標準作業書の整備と遵守とともに、測定者における研修が重要となる。要員研修内容では、内部・外部精度管理、性能特性の評価の比率が低かった。研修の内容として、測定システムの性能評価とともに、精度確保に関する知識と技能の習得が必要である(精度管理、ピペット操作等)。これに関しては、日本臨床検査標準協議会普及啓発資料「マイクロピペットの精確な操作と注意点」

(<https://www.jccls.org/news/videomicropipette/>) (2022年4月)とともに、POCT仕様のシステム使用者を対象とした「遺伝子関連検査：準備と実施ならびに結果確認のポイント」(<https://www.jccls.org/news/video/>)(2023年5月予定)が参考となる。

3) がんゲノムプロファイリング検査の実施における研修

分担研究4(矢富裕、大西宏明)では、がんゲノムプロファイリング検査の実施における研修について次のごとく整理された。遺伝子関連・染色体検査に関わる研修/人材育成に対する提言 遺伝子関連検査に関しては、適切な研修を受けることが義務となっているが、ここでは、処理がきわめて複雑なものとされるNGSを用いたCGP検査に関する研修について、当部での経験と提案を記述した。現在、がん遺伝子パネル検査を推進する上で、臨床検査医学に関する専門的な知識及び技能を有する臨床検査の専門家(医師、技師)は不足しており、遺伝子関連検査に精通した医師、臨床検査技師の育成が今後、益々重要になると考えられた。同学院の遺伝子分析科学認定士の資格取得者に対する期待は大きく、遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に係る責任者をはじめとして、良質で安全なゲノム医療の提供において、今後、一層大きな役割を果たすと期待される。さらには、これら専門的技術者の養成に加えて、検査部門の管理者(医師など)や検査報告の水準の確保に必要な職種の人材育成に関しても、今後、人材養成体制を整えていく必要があると考えられ、現在、遺伝子関連検査専門医の認証制度を立ち上げる議論が進められており、適切な方向性と考えられた。

4) 次世代シーケンサーを用いたコンパニオン診断における研修

分担研究6（柿島 裕樹）では、「遺伝子関連・染色体検査」のISO 15189 認定審査における人材育成について以下のごとく整理された。近年のがん遺伝子パネル検査は、主に次世代シーケンサー（Next-Generation Sequencer：以下 NGS）が多く用いられ、コンパニオン診断や包括的ゲノムプロファイリング（Comprehensive Genome Profile：以下 CGP）検査などの拡充が継続している。これらの検査は「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準に該当し第三者認定の取得は勸奨となっている。またがんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件ではがんゲノム医療中核拠点病院とがんゲノム医療拠点病院は第三者認定を受けた臨床検査室を有することが求められている。当院では2020年11月よりNGSを用いたコンパニオン診断の検査体制を構築し公益財団法人日本適合性認定協会（Japan Accreditation Board：以下 JAB）によるISO 15189を認定基準とした臨床検査室の認定を受審した。審査では技術審査員とのディスカッションが実施された。

NGSを用いる検査の要員においては、シーケンシングと解析パイプラインの特性を十分留意し人材育成をする必要がある。

NGS を検査で利用する際の人材育成の留意事項

NGSを用いたコンパニオン診断のISO 15189の受審を経験し、品質保証においてNGS特有な点が明確となった。人材育成の際に必要な力量の要点を以下にまとめる。

- ①NGS特有のWet操作であるインデックスの管理やビーズ精製についてハンドリングをマスターする。
- ②解析パイプラインのアップデート時の妥当性確認などの検証作業を実施できる力量
- ③解析パイプラインで作成されるBAMファイルやVCFファイルを理解する。ビューアソフトで確認する力量
- ④解析パイプラインによりコールされるバリエーションを認識し検査の概要を理解し利用者へアドバイスサービスする力量
- ⑤解析パイプラインでコールされないバリエーションやLODを下回ってNEGATIVEやNOCALLと判定された場合など偽陰性の可能性を原因究明できる力量
- ⑥品質指標を理解しモニターする。また外れた際は遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保に係る責任者、検査に関連する医師とコミュニケーションをとり問題解決する力量

NGSの品質保証において、検査要員はNGSのシーケンシング後の解析パイプラインにて判定が実施されていることを十分理解し偽陰性の出現や品質指標が外れていないかモニターし判断できる力量が必要である。コンパニオン診断で用いるNGSの場合は添付文書どおりの決められた操作で解析パイプラインの内容を意識しなくても結果は

得られるが、トラブル時の対応や多数のバリエーションの判定を行っている以上、解析パイプラインを十分理解した力量の高い要員が検査を実施する必要があり人材育成において重要な点になると思われる。

今後、コンパニオン診断のみならず一般診療となったがんゲノム医療の包括的ゲノムプロファイリング検査や近い将来に展開される全ゲノム解析への展望などNGSの解析システムは多岐にわたると考えられる。医療機関や検査会社でNGSを用いた検査を実施する要員の力量は各施設で設定しているのが現状であり、必要とされる力量のラインについて国内で統一した見解が必要ではないかと考える。遺伝子関連検査の専門学会や関連団体などで課題とし展開されることを期待したい。

5) 精度管理に対する研修

分担研究8(長沢 光章)では、日本臨床衛生検査技師会における遺伝子関連検査の精度確保への取組みとして、品質保証施設認証および認定臨床検査技師制度の現状について以下の指摘がなされた。日本臨床衛生検査技師会では従来から実施している精度保証施設認証に加え、検体採取を含めた検査工程の全てを範囲とした品質保証を第三者機関として保証する新たに設立した品質保証施設認証および遺伝子検査分野の認定臨床検査技師制度の現状と課題について紹介された。その中で、人的資源の確保の要件として以下の3点が挙げられている。①認証対象の検査室に、臨床検査技師が常勤していること。②精度管理に関する適切な研修の実施および人材育成(継続的な教育)がなされていること。③継続的に臨床検査の精度管理に関連する研修(研修会、報告会等)に年に1回以上参加していること。上記の精度管理に関する適切な研修については重要な項目であるものの、各施設により精度管理に対する取組み、考え方、実践が異なっている課題が指摘された。今後、内部精度管理方法、標準物質の制定や供給、是正方法などの標準化あるいは制定が不可欠との考え方が示された。

6) 衛生検査所における要員の研修

分担研究9(堤 正好)では、日本衛生検査所協会での要員の研修について以下のごとく整理された。2018年の医療法、臨床検査技師等に関する法律の改正を受けて、一般社団法人日本衛生検査所協会における遺伝子関連・染色体検査の精度の確保のための現在の取組みと今後の課題について取りまとめ報告がなされた。その中で、遺伝子関連検査及び染色体検査に関わる人材育成の現状として、衛生検査所生涯学習通信講座 遺伝子関連検査コース・染色体検査コースの新設について調査報告がなされた。テキスト作成や履修結果確認問題集の作成に基づき開講された。課題として、遺伝子関連検査コース、染色体検査コース修了者に対しても外部環境の変化を十分に伝える仕組み、すなわち継続して学べる環境を整備していけるかが重要となる。これら課題への対応としては、日本衛生検査所協会の教育研修制度に依存するのみではなく関連団体や学会に設けられている各種教育コースや認定制度、例えば、代表的な例としては同学院の遺伝子分

析科学認定士制度や日本遺伝子診療学会のジェネティックエキスパート認定制度及び日本人類遺伝学会 臨床細胞遺伝学認定士制度などとの連携が一層重要になると報告された。

7) 難病領域の遺伝学的検査における研修

分担研究 12 (難波 栄二) では、難病領域の遺伝学的検査実施施設の調査結果に基づき次のごとく報告がなされた。検査の精度管理に対しては施設内での打ち合わせや研修会などを実施していた。この教育・研修体制には標準化を望む声もあり今後の検討課題と考えられた。