

令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
「検体検査の精度の確保等に関する研究」
分担研究報告書

「法令改正後の遺伝子関連検査の状況と今後の課題」

研究協力者 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

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において、遺伝子関連検査について「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」（日本臨床検査標準協議会）の要求水準が必要であり、議論を踏まえて、具体的な方策等を検討・策定することとなった。そこでの意見取りまとめを踏まえて、法的整備が進められ、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）と厚生労働省令による施行規則（改正省令）が2018年12月1日に施行された。改正法では、遺伝子関連・染色体検査が一次分類として設置され、その実施における基準として、義務として求めるものには、精度の確保に係る責任者の配置、標準作業書の作成、作業日誌・台帳の作成と保存、内部精度管理の実施と適切な研修が挙げられた。しかしながら、我が国の現状を踏まえて、外部精度管理調査の受検は努力義務となり、検査室の第三者認定は勧奨とされた。

本研究課題では、遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査および検査室の第三者認定を中心に、精度の確保に係る法令改正後の状況と課題を整理し、社会実装に向けて提言することを目的とした。さらに、それらを進める上で、遺伝子関連・染色体検査の精度の確保の基準と規制に関する状況と今後の課題を整理した。

我が国で運用されている国際規格 ISO 15189「臨床検査室-品質と能力に関する要求事項」に基づく施設認定プログラムの対象は、従前から保険診療収載項目（薬事承認検査）に限定されてきた。遺伝子関連検査では、薬事承認された体外診断薬は少なく、臨床検査室が独自に開発した laboratory-developed tests: LDT を用いて測定するケースが多い。遺伝子関連検査を実施する臨床検査室の客観性と信頼性を確保する上で、LDT を対象とした ISO 15189 施設認定プログラム設置が必要となる。その課題対応のため、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の研究事業「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」（2017-2019年度）において、次世代シーケンサー（next-generation sequencer: NGS）をはじめとする遺伝子関連検査のための ISO 15189 ガイダンス作成作業と発行に続き、それに基づく認定基準の指針設定と施設認定パイロット審査が2019年に実施された。NGS に基づく検査を実施する臨床検査室の認定審査における現地実技試験の開発と評価が行われ、技術の進歩に呼応した外部精度管理調査としての有用性が示された。これらに基づき、施設認定の本格審査が2020年に開始された。これらの状況について、日本版ベストプラクティス・ガイドラインの要求水準に照らし合わせて、取り組みに対する評価を行った。また、今後の課題として、施設認定プログラムの継続における組織的課題と人的課題について整理した。遺伝子関連検査に係る精度の確保のため、法的基準やガイダンスの明確化にて、国際水準に向けた第一歩を踏み出した。一方、施設認定プログラムの組織的課題として、認定取得した臨床検査室の維持と拡大には、認定機関の整備・強化、継続的質改善の仕組みとして外部精度管理調査の体制整備と認定取得後の質モニタリング・改善指導、そのための現地実技試験の継続と充実のための第三者独立機関の構築が不可欠である。また、それらを社会実装し運用するための人的リソースの課題として、遺伝子関連検査の精度の確保に係る責任者や部門管理者、検査報告の水準の確保、施設認定における審査員など人材の

確保と育成が不可欠である。法令改正に係る環境・体制を進める上で、これらの機能を担う恒常的な組織機能の構築に向けて準備が必要と考えられる。それらを推進する上で、遺伝子関連・染色体検査の精度の確保の基準と規制に関して、第三者認定を求める高い技術による検査の明確化と施設要件の設定、要員の教育・訓練、外部精度管理調査と代替え法の実効性ある普及のための方策の検討が必要である。

A. 目的

ゲノム医療実現を推進するため設置された「ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース」では、日本臨床検査標準協議会「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」（日本版ベストプラクティス・ガイドライン）の要求水準が必要であり、タスクフォースでの議論を踏まえて、具体的な方策等を検討・策定することとなった。そこでの意見取りまとめを踏まえて、法整備が進められ、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による施行規則（改正省令）として公布され、これらは2018年12月1日に施行された。

改正法では、遺伝子関連・染色体検査が一次分類として設置され、その実施における基準として、義務として求めるものには、精度の確保に係る責任者の配置、標準作業書の作成、作業日誌・台帳の作成と保存、内部精度管理の実施と適切な研修が挙げられた。しかしながら我が国の現状を踏まえて、外部精度管理調査の受検は努力義務となり、検査施設の第三者認定は勧奨とされた。

本研究課題では、遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査および検査施設の第三者認定について、法令改正後の取り組み状況と今後の課題について整理し、社会実装のための提言を行うこととした。さらに、それらを進める上で、遺伝子関連・染色体検査の精度の確保の基準と規制に関する状況と今後の課題を整理した。

B. 調査方法

日本版ベストプラクティスガイドラインの求める国際水準を目指す上で、遺伝子関連検査を実施する臨床検査室の客観性と信頼性を確保するため、第三者認定プログラムの設置が必要となる。本研究課題では、国際水準の第三者施設認定による品質保証に向けた対応及び外部精度管理調査（技能試験）の実施体制の確保の取り組み状況に対する評価を行った。また、今後の課題として、施設認定プログラムの継続における組織的課題人的課題、さらに精度の確保に係る基準について整理した。

1) 遺伝子関連検査のための ISO 15189 施設認定プログラム構築に必要な検討作業

遺伝子関連検査では、薬事承認された診断検査薬がなく、自家調製試薬（in house）または臨床検査室が独自に開発した laboratory-developed tests: LDT を用いて測定する場合が多い。遺伝子関連検査の品質保証は、検体の種類、検出対象や解析手法が多様で、高度・複雑なプロセスなど技術の進歩と臨床的なニーズに呼応することが求められる。近年、遺伝子解析技術の進歩に基づく検査診断薬の開発と臨床利用の展開は著しい。従来からの単一項目から複数項目または多項目解析（マルチプレックス）のコンパニオン

診断へと展開し、2019年には、NGSを用いたがん遺伝子パネル検査が保険収載された。これら検査の結果は、患者診療における医学的判断を左右することから、その検査の精度（品質）の確保または品質保証が重要となる。

これらの課題を踏まえて、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の研究事業「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」（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（いわゆるクリニカル・バイオバンク）とその検査・解析の国際基準：TC212/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」施設認定プログラム構築に必要な検討作業が行われた。検討作業の概要は、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、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の検討である。

2) 遺伝子関連検査のための国際規格 ISO 15189 ガイダンス文書

NGSをはじめ新たな解析技術に基づくサービス提供においては、国際的な品質保証の取り組みや標準化の活動を踏まえて、品質保証する体制のもと、適切な実施と利用が望まれる。国際規格 ISO 15189: 2012「臨床検査室-品質と能力に関する要求事項」は、その適用範囲として、遺伝子関連検査を含む。一方、遺伝子関連検査に特有の事項として、遺伝カウンセリングや機密保持などの記述に留まり、多くの要求事項について、どのように遺伝子関連検査に適用するか詳細は不明である。

このような課題を踏まえて、遺伝子関連検査のためのISO 15189施設認定プログラム構築に必要な検討作業の一貫として、遺伝子関連検査のためのISO 15189ガイダンス文書が規格補助文書として作成された。その内容は、ISO 15189: 2012の「品質マネジメントシステムの要求事項」と「臨床検査室が請け負う臨床検査の種類に応じた技術能力に関する要求事項」の各要求事項について、遺伝子関連検査に特化した国内外の関連ガイドラインや学術文献を参照し、その内容を原則改変せず記述してある。ガイダンス文書は、原案について、関係委員会にて意見聴取、精緻化、編集作業を行い、2019年11月に発行された。測定フェーズ別では、検査前（検体採取、搬送、受取り、取り扱い、調整、保管）、検査（検証および妥当性確認、検査手順の文書化、精度管理物質の利用、内部精度管理、外部精度管理、生物学的基準範囲・臨床判断値）、検査後（結果の確認、結果報告）において、ISO 15189の要求事項に基づき、遺伝子関連検査に特有の内容が述べられている。薬事承認された診断検査薬の導入において、臨床検査室の責任は、検証から始まる。一方、LDTに基づく遺伝子関連検査において、検査室の責任は、妥当性確認から始まる。妥当性確認では、客観的証拠を提示することによって、特定の意図された用途または適用に関する要求事項が満たされていることを確認する。妥当性

確認・検証に基づく性能特性の明確化は、それを指標とした内部精度管理においても重要な指標を提供する。

遺伝子関連検査では、外部精度管理調査が広く受検できる体制となっていない。ISO 15189: 2012 の要求事項では、5.6.3 検査室間比較の 5.6.3.2 代替のアプローチにおいて、検査室間比較が不可能な場合はいかなるときも、検査室はその他のアプローチを開発し、検査結果の許容性の決定に関する客観的証拠を提供しなければならない、としている。ガイダンス文書では、日本版ベストプラクティス・ガイドラインで示された代替方法として、検査施設間での盲試料の交換、盲試料の反復検査、異なる独立した方法による検査の実施、及び他のパラメーター等との比較等が言及されている。このような代替方法には、分析プロセス（シーケンス等）における個々のステップを調べる汎用的な施設技能試験も含むことができる。

遺伝子関連検査のためのガイダンス文書の活用としては、臨床検査室にとって、品質マネジメントの導入と継続的改善、標準作業書の作成、責任者や測定者の教育・訓練に利用可能である。

3) 現地実技試験の開発と実装

遺伝子関連検査のための ISO 15189 施設認定プログラムの設置は、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。

ISO 15189 施設認定のパイロット審査において、外部精度管理調査として、現地実技試験と実装、評価が行われた。準備として、がん遺伝子パネル検査用の持ち込み試料の測定性能評価、試料の安定的搬送方法の検討、受審施設用の報告書および審査員用説明書が作成された。パイロット審査において、現地実技試験の有用性を確認するとともに課題整理と修正を行なった。本格審査においては、現地審査の前に試料を予め施設に送付し、NGS 解析と判定結果、考察の報告書の提出を求めた。施設からの報告書および解析データファイルをもとに、病的バリエーションのアレル頻度の有意な低下や偽陰性結果、偽陽性結果とその要因を分析し、現地審査に先立ち、審査員と事前打合せを行なった。施設の現地審査においては、配布試料について、測定、解析が標準作業書通りに実施されているか、測定結果の自己評価は適切か、内部プロセス改善の余地がないか議論と情報提供がなされた。統一試料を用いた現地実技試験の有用性確認と課題整理がなされた。

C. 結果

1) 国際水準の第三者施設認定による品質保証に向けた対応

遺伝子関連検査のための ISO 15189 施設認定プログラムの構築に必要なガイダンス文書は、国内外のガイドライン等の文書を踏まえて作成された。本文書原案に基づき、審査員の教育研修の実施、認定基準の指針原案の策定の上、NGS を用いて遺伝子関連検査

を実施する施設を対象に、ISO 15189 施設認定パイロット審査が行われた。パイロット審査では、海外の規格に言及したガイダンス文書の記述内容との整合性を審査し、国際規格に準拠して客観性、信頼性を確保した点において国際水準の確保が出来た。

2) 外部精度管理調査（技能試験）の実施

遺伝子関連検査の多くは、高度な技術の複雑なプロセスで実施されている。このため、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には、現地審査時の現地実技試験が大きな役割を担う。

遺伝子関連検査の外部精度評価・施設技能試験は、検査室の検査結果と外部ソースとの比較のプロセスで、未知の試料を一定数の検査室に提供し、全検査室からの結果を解析する。系統的エラー、トレーニングの必要性、検査の品質の客観的エビデンスの明確化を行う。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は、オンサイト評価の次の利点を活かすよう構築された。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。NGS を用いたがん遺伝子パネル検査においては、定量的測定における測定性能と信頼性、変異検出において、一塩基バリエーション、挿入、欠失、GC-リッチのゲノム領域、偽陽性・偽陰性理由の認識（アレルのドロップアウトなど）の確認が必要となる。

遺伝子関連検査における外部精度管理調査の課題として、広く受検できる体制となっていない。その背景として、単項目の検出対象別の外部精度管理調査は、検査の急速な利用拡大、検査項目数の多さ、複雑な検査プロセス、測定前プロセスの重要性などの理由から、試料準備や調査方法の難しさが指摘されてきた。さらに、遺伝子関連検査の利用拡大において、検出対象が単項目から NGS など多項目検査へとシフトしてきた。従来からの単項目の検出対象別の外部精度管理調査の方法の難点を解決するには、NGS など汎用的な方法別の評価方法の開発と運用が必要である。これらの技術的な課題を解決する上で、現地実技試験では、多項目を検出対象とした高度・複雑な検査プロセスからなる NGS 検査の実施に対する外部評価を可能とすることが明らかとなった。また、事前の試料配布と検査結果・判定と考察に基づき、審査当日の自己評価と議論および審査員評価にて、各施設の精度の確保上の課題整理と改善が出来た。一方、NGS 検査の多様性として、検査の目的、検出標的、検査材料、検査プラットフォーム、検査パネルや測定機器と試薬の違いへの対応において、統一試料の限界も明らかとなった。施設で実施する NGS 検査の内容に合わせた配布試料と評価のカスタマイズが必要である。

D. 今後の課題

1) 施設認定プログラムの継続における組織的課題

遺伝子関連検査の日本版ベストプラクティスガイドラインは、「一般原則」と「ベストプラクティス」から構成される。「一般原則」の内容は、品質保証の枠組み、インフォームド・コンセント、遺伝カウンセリング、個人遺伝情報の保護、検体管理など検査

の利用と実施における一般的事項に関する原則が述べられている。「ベストプラクティス」はこの「一般原則」の実施における実務上のガイダンスの提供をめざすもので、その具体的な柱は、①検査の品質保証システム、②施設技能試験、③検査結果の報告、④検査施設要員の教育と訓練の基準である。

上述のごとく、遺伝子関連検査における品質保証のための法的基準やガイダンスが明確化されつつある。さらに、それらに基づく、施設の監査（立入調査や第三者施設認定）がなされるようになり、品質保証の体制として国際水準に向けて一步を踏み出した。現地実技試験では、多項目を検出対象とした高度・複雑な検査プロセスからなるNGS検査の実施に対する外部評価を可能とすることが明らかとなった。一方、施設認定プログラムの組織的課題として、認定取得した臨床検査室の維持と拡大には、継続的質改善の仕組みとしての外部精度管理調査の体制整備と認定取得後の質モニタリング・改善指導、そのための現地実技試験の継続と充実のための組織構築が必要である。NGSのための現地実技試験の継続と充実には、配布試料の事前の解析と評価（バリエーション頻度や病的バリエーションの判定）および検査施設での試料解析報告書と解析データの評価を行う恒常的な組織の設置が必要である。

国際水準での遺伝子関連検査の環境・体制整備として、医療機関の機能に相応の検査室の品質と能力を確保する上での課題取り組みも必要である。緊急時を含めた地域医療と高度医療を提供する病院の医療の質と患者安全を支える検査室能力の確保が求められる。必要な要件・基準と環境・体制整備について、日本版ベストプラクティス・ガイドラインやISO 15189改訂版（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、設定するとともに、要件・基準を満たすための段取り（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）を検討する必要がある。

2) 人的課題

ガイダンス文書の作成では、検査室の要員について、海外の規格に言及し、国内医療制度の現状を踏まえて整理されている。基準適合には、相応の力量を有する要員の育成が課題である。遺伝子関連検査の日本版ベストプラクティスガイドラインの要求水準に照らし合わせて、人的リソース課題として、NGSなど高度技術に基づく遺伝子関連検査の精度の確保に係る責任者や部門の管理者、検査報告の水準の確保など人材の確保と育成が不可欠である。さらに、遺伝子関連検査のためのISO 15189施設認定の維持と拡充のためには、技術の進歩に相応した力量を有する審査員の養成・増員が必要である。

報告書の質と要員訓練は、測定前から測定後プロセス（解釈）をみる外部精度管理調査の事例に基づく、教材作成と研修会を組み合わせたアプローチなど継続的な教育プログラムの設置の検討が必要である。

3) 遺伝子関連・染色体検査の精度の確保の基準と規制に関する課題整理

・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及び関係者の意見を踏まえて更なる検討が必要である。

また、第三者認定を拡充するための環境・体制整備も必要で、例えば第三者認定機関には、問題点を調査して政策としての整備支援策を検討する必要がある。

・高い技術を有する遺伝子関連・染色体検査を実施している医療機関及び衛生検査所の要件・基準は明確化されていない。高度な技術が必要とする遺伝子関連・染色体検査は、相応の品質と能力を確保する上で、医療機関及び衛生検査所に必要な要件は本来共通している。高い技術の遺伝子関連検査を用いた高難な医療遂行を行う医療機関・臨床検査室の施設要件（人的要件、機能：報告書の水準、内部監査等）の設定の検討が必要である。

・遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理が実効性をもって拡大し、遺伝子関連・染色体検査の質について欧米と同様の水準を目指す必要がある。しかしながら、精度管理に使用する試料及び物質が確立されていない、また第三者認定及び外部精度管理調査の実施体制の整備が整っていない。大規模な外部精度管理調査が利用できない場合、外部精度管理調査の代替法は日本臨床検査標準化委員会 JCCLS で明示されている。しかしながら、既存の外部精度管理調査への参加との棲み分けが明確化されていない。どのような測定方法や項目に対して代替法が適用可能か、また代替法の客観性、測定結果の正確性を確保するための具体的な方法は示されていない。その結果、代替法の実効性ある運用と普及がなされていない。既存の外部管理調査方法が利用できない場合の各代替法について、分かりやすい方法を明確化する必要がある。

項目別に実施されてきた大規模な外部精度管理調査は、その急速な利用拡大、膨大な項目数、複雑なプロセスなどの点で、ニーズ対応が困難である。項目別から測定方法別の汎用性ある外部精度管理調査の開発と実装が必要である。NGSに基づく、がん遺伝子パネル検査の現地実技試験の有用性は明らかにされた。これを踏まえて、NGSに基づく難病遺伝学的検査への拡大が望まれる。また、NGS以外の方法として、従来からPCR、

FISH など広く実施されている一般的な検査方法に関する外部精度管理調査の開発と実装も必要である。

・ 遺伝子関連・染色体検査の教育制度の在り方に関する課題として、教育研修・技能評価など医療機関と衛生検査所と基準が異なっている。この点を整理し、医療機関の基準と、衛生検査所に求める基準（臨床検査技師法 施行規則、生検査所指導要領）の基準の整合性を図る必要がある。すなわち、医療機関、歯科医療機関又は助産所からの業務委託における検体検査の精度の確保の方法では、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。また、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、「衛生検査所指導要領」には、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。

教育研修について、課題（教育研修・技能評価記録台帳、検査依頼・結果報告標準作業書等）について調査・検討を行う必要がある。

E. まとめと考察

検体検査の精度の確保に係る医療法等の一部改正では、遺伝子関連検査における最低限の精度の確保に係る基準の遵守が義務付けられた。これにより、全国レベルの遺伝子関連検査の精度の確保、それに基づくゲノム医療の均てん化が期待される。遺伝子関連検査は、科学的根拠に基づく個別の計画的医療、患者負担軽減による医療の質や効率の向上に向けて、新規技術の応用と利用対象の拡大が続いている。多くの検査室が独自に開発した方法にて検査サービスの開発と実用化を進めている。これに呼応して、遺伝子関連検査における品質保証のための法的基準やガイダンスが明確化されつつある。さらに、それらに基づく、施設の監査がなされるようになった。遺伝子関連検査のための ISO 15189 施設認定プログラムの設置を踏まえて、その継続と拡充、外部精度管理調査とそのモニタリング、責任者や報告の水準など日本版ベストプラクティス・ガイドラインの基準の環境・体制整備が関係者の協力のもと国レベルで進められることが望まれる。

今回の法令改正の目的は、遺伝子関連検査の品質の水準を世界標準に追いつくことであつた。しかしながら、我が国の外部精度管理プログラム、施設認定プログラムを推進するための組織的環境の脆弱性の観点から、外部精度管理調査の受検は努力義務となり、検査施設の第三者認定は勸奨とされ、未だにスタートラインに立ったレベルと言わざるを得ない。本研究報告では、日本版ベストプラクティス・ガイドラインが求める要求水準として、施設認定プログラムに係る組織的課題と人的課題が明らかとなった。そ

の課題を踏まえた恒常的な組織機能の構築に向けて制度設計・事業設計と社会実装への準備が可能となったと考えられる。それらを推進する上で、遺伝子関連・染色体検査の精度の確保の基準と規制に関して、第三者認定を求める高い技術による検査の明確化と施設要件の設定、要員の教育・訓練、外部精度管理調査（項目別、方法別）の実効性ある普及のための方策の検討が必要である。このような環境・体制整備に着手することによって、現在の法規制の基準として、努力義務に留まる外部精度管理の受検、勧奨に留まる検査室の第三者認定について世界標準に追いつくことが法令改正の主旨からも急務であることは疑いの余地はない。その結果として、技術の進歩と臨床的ニーズに呼応した適切な検査サービスを通して、国民への良質なゲノム医療の提供が行われることを期待する。