

令和3年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
総括研究報告書

検体検査の外部精度管理調査における組織構築に向けた研究

研究代表者 矢富 裕 東京大学医学部附属病院 検査部 教授

研究代表者

矢富 裕（東京大学医学部附属病院 検査部）

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）

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

橋本 省（日本医師会）

神村 裕子（日本医師会）

村上 正巳（群馬大学医学部附属病院 検査部）

佐々木 毅（東京大学医学部附属病院 病理部）

堤 正好（日本衛生検査所協会）

長沢 光章（日本臨床衛生検査技師会）

渡辺 靖（国立病院機構西新潟中央病院 臨床検査科）

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）

小野 佳一（東京大学医学部附属病院 検査部）

研究要旨

2017年に、医療法等の一部を改正する法律（平成29年法律第57号）が公布され、その後、改正法施行に向けて開催された「検体検査の精度管理等に関する検討会」では、医療機関及び衛生検査所等の受託者が行う検体検査の精度管理のあり方、諸外国と同様の水準を満たすための遺伝子関連・染色体検査の品質・精度のあり方、医療技術の進歩に合わせた検体検査の分類等について、2016年度（平成28年度）「臨床検査における品質・精度の確保に関する研究」（厚生労働科学特別研究：主任研究者 矢富裕）の報告書を参考に議論が行われた。それに基づき策定された関連政省令の公布後、改正医療法は2018年12月に施行された。この法令改正は、我が国の検体検査の精度確保において重要な役割を果たしたと考えられた。とくに、従前は法令上の基準が設定されていなかった医療機関に関しては、歴史的な一歩になったと考えられた。

その一方、2020年度（令和2年度）「検体検査の精度の確保等に関する研究」（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）：主任研究者 矢富裕）においては、改正医療法において努力義務・勸奨となった外部精度管理調査の受検、検査室第三者認定に関しては、それを推進するための組織的環境の脆弱性が大きな問題とされた。とくに、測定技術の急速な進歩と複雑性、検査項目の多さと測定前プロセスの重要性、試料供給や試験方法の難しさなどの課題を有する遺伝子関連検査に関する外部精度管理調査の拡充は喫緊の課題とされた。

以上の背景に基づき、本研究では、検体検査、とくに遺伝子関連検査の外部精度管理調査について、まず、最新の状況を情報収集した上で分析・問題点抽出を実施し、その上で、関連する検査室第三者認定、人材育成等にも言及しつつ、あるべき組織構築に関する検討・提案を行うことを目的とした。そのまとめは以下の通りである。

- ・医療機関における遺伝子関連検査の実施、外部精度管理調査の受検は、病原体核酸検査ではかなり進んでいるが、体細胞遺伝子検査、生殖細胞系列遺伝子検査に関しては普及が遅れている。

- ・わが国の外部精度管理調査の体制、検査室第三者認定、とくに遺伝子関連検査のそれらは欧米に比し脆弱であり、その改善は喫緊の課題である

- ・ただ、近年、これらを解決に導く素地ができつつある。遺伝子関連検査のISO 15189ガイダンス文書の策定・発刊とそれに基づく審査体制の構築、現地実技試験の実施体制の構築が達成される一方、新型コロナウイルス感染症のPCR法等の核酸検査の精度確保の実態が、厚生労働省委託事業「新型コロナウイルス感染症のPCR法等の核酸増幅検査の外部精度管理調査」（2020年度、2021年度）における集計の詳細な分析と評価に基づき明らかとなり、意義深いものとなった。また、グローバル・パンデ

ミックの緊急時に際しては、新たな病原体に対応するため、その病原体核酸検査に関わる外部精度管理調査を速やかに立ち上げるとともに、即時に対応可能な検査体制を構築することが急務と考えられた。

- ・ 遺伝子関連検査の外部精度管理調査の受検施設は少ないが、これは体制の不備によるものであり、各種調査では、検査機関（医療機関検査部門、登録衛生検査所）の意識の高さが再確認され、体制が整備されれば適正に向かうと考えられ、これは、厚生労働省委託事業「新型コロナウイルス感染症の PCR 法等の核酸増幅検査の外部精度管理調査」（2020 年度、2021 年度）の結果が示すところである。

- ・ 今回、遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査・検査室第三者認定に関わる恒久的組織の役割と機能に関して、欧米の先進事例を参考として議論した。求められる組織においては、外部精度管理調査のための標準物質の開発・調達・供給が受益者負担で恒久的に受注でき、調査の結果・成績がモニターでき、それに基づき、各施設の検査要員（従事する測定者、精度の確保の責任者等）の研修・教育の機会が提供され、継続的質改善（EQA サイクル）を担うことが可能とされるべきとされた。

- ・ その求められる社会実装モデルの核となるべき運用母体として、新たに特定非営利法人（NPO 法人）の設立が必要で、その新法人を軸としたコンソーシアムを形成し、設立・基盤構築期の一時的な公的財源の投下による自走可能な外部精度管理調査事業モデルを構築する必要があると考えられた。

- ・ 以上のモデルを想定し、遺伝子関連検査外部精度評価の社会実装の実現に必要な費用概要の算定、運用母体設立と提供基盤構築期から事業開始・安定稼働期の受益者負担の仕組みから得られる事業収入による財源設計、自走可能な社会実装モデルを検討し中長期的収支計画概要が算定された。病原体核酸検査、体細胞遺伝子検査、生殖細胞系列遺伝子検査を対象として、社会実装までのロードマップ概要・必要コストをまとめた。公的財源の投下規模について、設立基盤構築期 3 年間は初年度 20 億円、2 年目 15 億円、3 年目 10 億円、総額は 45 億円となるが、それ以降 4 年目からはモデル検証期として外部精度管理対象項目を毎年新たに拡大して外部精度評価を実施することとし、公的財源の NPO 法人への支援出動をゼロとすると同時に、診療報酬の品質コストとして 5 億円を確保する設計とした。

- ・ 今回、具体性をもった遺伝子関連検査外部精度評価の社会実装モデルが初めて提示され、今後の議論に大いに活用されるべきと考える。

- ・ 指定難病のみならず小児慢性特定疾病を含む多くの難病の網羅的遺伝学的検査を保険収載するために必要な難病遺伝子パネル検査（案）ならびにその検査の品質・精度の確保について検討を行った。この検査として laboratory developed test (LDT) によるエクソームまたは全ゲノム解析のデータを、体外診断用医薬品・医療機器 (IVD・MD) で開発した解析プログラムにより処理し、病原性のあるバリエーションの候補を出

力する案が提示された（難病遺伝子パネル検査（案））。さらには、難病ゲノム医療推進の両輪として、難病の網羅的遺伝学的検査に対応できる外部精度評価体制の構築と難病エキスパートパネルをそなえた難病ゲノム医療拠点病院（仮称）の整備の必要性が提案された。

- ・保険診療外で、自費で実施されているものの、その結果の意味するところが極めて重大である NIPT について、本年 2 月、「NIPT 等の出生前検査に関する情報提供及び施設（医療機関・検査分析機関）認証の指針」が公表され、検査分析機関に対する認証指針において、改正医療法において検体検査として求められる要件が示されたことの意義は大きい。

- ・以前より、検体検査の外部精度管理調査事業は、国家レベルで取り組むべき重要な課題とされてきたが、標準品が高価である一方、得られる結果が重大性を有する遺伝子関連検査に関してはとくにそれがあてはまると今回の研究で再確認できた。

現在、政府のゲノム医療協議会において、厚生労働省が策定を予定している「全ゲノム解析等実行計画」（第 2 版）が検討されている。がんと難病領域における全ゲノム解析等の成果をより早期に患者に還元する新たな個別化医療等の実現、日常診療への導入が目指されている中、外部精度評価体制の拡充、技能試験を含む第三者評価体制の整備は、わが国のゲノム医療の発展の礎になると考えられる。

A. 研究目的

従来、わが国の検体検査に関して、医療法等の一部を改正する法律（平成 29 年法律第 57 号）施行前の主な課題として、以下の点が指摘されていた。

- ・ 検体検査の実施主体毎の品質・精度管理の基準についての規定が不明確である
- ・ 遺伝子関連・染色体検査の品質・精度の確保について、諸外国と同様の水準を満たす必要がある
- ・ 検体検査の現状と法令上の検査分類が合っておらず、新たな検査技術への迅速な対応のために検査分類の柔軟かつ迅速な整備の必要がある

これらを踏まえ、2017 年に、医療法等の一部を改正する法律（平成 29 年法律第 57 号）が改正・公布され、その後、改正法施行に向けて開催された「検体検査の精度管理等に関する検討会」では、医療機関及び衛生検査所等の受託者が行う検体検査の精度管理のあり方、諸外国と同様の水準を満たすための遺伝子関連・染色体検査の品質・精度のあり方、医療技術の進歩に合わせた検体検査の分類等について、2016 年度（平成 28 年度）「臨床検査における品質・精度の確保に関する研究」（厚生労働科学特別研究：主任研究者 矢富裕）の報告書を参考に議論が行われた。それに基づき策定された関連政省令の公布後、改正法は 2018 年 12 月に施行された。

2020 年度（令和 2 年度）「検体検査の精度の確保等に関する研究」（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）：主任研究者 矢富裕）においては、法令改正後の検証と今後の課題が、各種調査・報告を元に検討された。そこでは、我が国の検査施設において、法令改正の趣旨は着実に浸透してきていることが確認され、今回の法令改正は、我が国の検体検査の精度確保において重要な役割を果たしたと考えられた。とくに、従前は法令上の基準が設定されていなかった医療機関に関しては、歴史的な一歩になったと結論づけられた。

改正医療法では、遺伝子関連・染色体検査以外の検体検査については、その実施における基準として、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・台帳の作成と保存は義務とされた。その一方、医療機関の内部精度管理の実施、外部精度管理調査の受検、適切な研修の実施は努力義務となった。それまで、検体検査の精度管理上の基準が存在していなかった医療機関等での、大きな変更に伴う混乱をさけるためもあったが、外部精度管理調査に関しては、広く一般に利用可能な受検体制になっていないことが問題とされた。

また、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は他の検体検査より、ハードルが高く設定され、内部精度管理の実施と適切な研修が義務とされた。その一方、外部精度管理に関しては、やはり、努力義務になった。また、検査施設の第三者認定は勧奨とされた（表 1）。我が国の外部精度評価プログラム、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が大きな要

因であるとされた。

表 1. 検体検査の精度確保の基準

基準	検体検査 (遺伝子関連検査以外)	遺伝子関連検査
精度の確保に係る責任者の設置	義務	義務
標準作業書の作成、作業日誌・台帳の作成と保存	義務	義務
内部精度管理の実施	努力義務	義務
外部精度管理調査の受検	努力義務	努力義務
適切な研修の実施	努力義務	義務
検査施設の第三者認定	-	勸奨

わが国における検体検査の精度のさらなる向上のためには、法令改正において努力義務とされた事項の充実が求められるが、以前より指摘されていたわが国の外部精度管理調査事業に関する問題点が再確認され、とくに、遺伝子関連検査に関する外部精度管理調査の拡充は喫緊の課題とされた。

個々の施設の技術水準や検査精度を評価するために実施されている外部精度管理調査について、我が国では、日本医師会、日本臨床衛生検査技師会の二大広域精度管理調査を中心に各団体で行われているが、数多くある検査項目をすべて網羅することができていないのが現状である。特に遺伝子関連・染色体検査を実施しているのは、日本臨床衛生検査技師会の1団体のみで、その検査項目数は、令和3年度時点では、感染症関連のわずか3項目となっている（後述）。

外部精度管理調査事業は、2020年度（令和2年度）厚生労働行政推進調査事業『検体検査の精度の確保等に関する研究』においても国家レベルで取り組むべき重要な課題とされ、各団体等の広域外部精度管理調査に関しては、調和・協力によりさらなる充実を目指す必要があるとされたゆえんである。

おりしも、今般の新型コロナウイルス感染症への対応等において、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明らかになったところであるが、今後、これまでの検体検査のみならず、新興感染症への対応やがんパネル遺伝子検査、難病遺伝子検査のような先進医療等で用いられる遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査においても、検査の精度を確保しつつ、平時に安価で安定した調査の供給が滞りなく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。

以上の背景に基づき、本研究では、検体検査、とくに遺伝子関連検査の外部精度管理調査について、関連する検査室第三者認定、人材育成等にも言及しつつ、最新状況の把握と課題抽出、そして、現状を踏まえて、問題解決のための具体的提案を行うものである。遺伝子関連検査に関しては、その背景要因として、その測定技術の急速な進歩と複雑性、検査項目の多さと測定前プロセスの重要性、試料供給や試験方法の難しさなどの理由から、試料準備や調査方法に関して、他の検体検査にはない難しさがあると考えられ、他の検体検査とは一線を画す必要があると考えられる。

B. 研究の進め方

・ 遺伝子関連検査・染色体検査を中心とした外部精度管理調査の現況を把握するとともに、課題を抽出する

・ 検体検査および遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理物質の開発・調達・供給が受益者負担で恒久的に受注でき、外部精度管理調査の結果をモニタリングし、統一された評価ができるとともに、継続的質改善を担う組織の在り方を提案すると同時に、そのモデルの設計、さらに外部精度管理試料による現地での技能試験を実施する組織について提言する

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. 遺伝子関連検査・染色体検査の外部精度管理調査の恒常的普及の在り方にかかわる提案：海外事例を参考にした、産官学および各関連団体が連携した体制の構築（宮地 勇人、田澤 裕光）
2. 合理的かつ自走可能な外部精度管理調査事業・第三者評価認定モデルの社会実装に必要な要件と具体的設計（田澤 裕光、宮地 勇人）
3. 遺伝子関連検査・染色体検査の外部精度管理調査の国内医療施設における普及の現状と今後の対応（大西 宏明）
4. 白血病関連遺伝子検査の外部精度評価の現状と今後の対応：日本医療検査科学会での委員会活動の成果を踏まえて（村上 正巳）
5. 日本医師会 臨床検査精度管理調査：現状と今後の展望（橋本 省、神村 裕子）
6. 日本臨床衛生検査技師会 臨床検査精度管理調査：現状と今後の展望（体細胞遺伝子検査、SARS-CoV-2 核酸検査の外部精度管理調査を含む）（長沢 光章）
7. 登録衛生検査所が受託している遺伝子関連・染色体検査の実態と課題：アンケート調査を踏まえて（堤 正好）
8. 外部精度管理調査受検施設側からの提言と遺伝子関連・染色体検査における人材育成：国立病院機構等の現状を踏まえて（渡辺 靖）

9. 難病領域の遺伝学的検査の精度管理と保険収載（難波 栄二）
10. NIPT を実施する検査施設の認証について（堤 正好、難波 栄二）
11. ゲノム医療推進における病院検査部門の役割と課題：全国検査部長・技師長会議の調査を踏まえて（小野 佳一、村上 正巳、矢富 裕）

各分担研究を進める一方、東京大学医学部附属病院検査部 医局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3年9月13日 9:30～10:30

第2回：令和3年10月28日 9:00～11:00

第3回：令和3年11月19日 10:00～11:45

第4回：令和3年12月24日 10:00～12:00

第5回：令和4年1月21日 10:00～11:50

第6回：令和4年2月18日 10:00～12:00

第7回：令和4年3月10日 10:00～12:00

第8回：令和4年4月7日 10:00～11:50

第9回：令和4年5月12日 14:00～15:30

以上の計9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. 検体検査、とくに遺伝子関連検査の外部精度管理調査の現状とその問題点

【わが国における広域臨床検査精度管理調査の現状と今後の展望】

分担研究5（橋本ら）では、日本医師会（以下、医師会）の臨床検査精度管理調査の概要と遺伝子関連検査への今後の対応が報告されている。

医師会では、1960年頃から地域医師会による臨床検査センターの開設を推進していたが、臨床検査結果の施設間差に注目し、1967年から医師会立臨床検査センター、医師会立病院検査部を対象に精度管理調査を開始している。1970年の「衛生検査技師等に関する法律」の施行により、登録衛生検査所が公認されたことから、1971年から精度管理検討委員会を組織し、厚生省（当時）との合同調査を開始した。1978年からは再び医師会の主催となり、2021年度には第55回を数え、無床診療所から1000床以上の病院まで幅広い属性の医療施設が参加している（2021年度は3,215施設が参加）。

50項目の検査を扱っているが、全項目参加を原則としていることから参加費は一律53,000円で、全ての試料を配布している（不参加項目がある場合は、使用しない試料は廃棄されることになる）。

医師会の臨床検査精度管理調査では、幅広い属性の医療機関が参加している一方、

全項目参加を原則としていることから、(遺伝子関連検査のように)実施している医療機関が多くはない項目に関しては、試料の廃棄が問題となりうるなど課題が多いと考えられた。遺伝子関連検査は標準物質が高価であることも指摘された。

その上で、医師会の臨床検査精度管理調査において遺伝子関連検査の調査を行うためには、

- ・ 会内の臨床検査精度管理検討委員会で必要性の検討
- ・ 現在の参加施設へアンケート調査を行うなどし、その結果を踏まえ参加施設数等の予測
- ・ 試料の製造・調達が可能かどうかの検討
- ・ 現在パッケージ化されている試料の配送方法の変更

等を慎重に協議する必要があるとされた。仮に、希望施設のみが参加するのであれば、申込方法から調査参加費入金システム、また試料の配送方法まで大幅に現行の仕組みを改修する必要があるとされた。

以上のことから、医師会の臨床検査精度管理調査に遺伝子関連検査を導入することは、現行の実施原則、実施工程を一から検討し直すことになるため、代表的な少数の項目であっても実現性は低いと報告された。その上で、遺伝子関連検査に係る外部精度管理調査の実現にあたっては、国が主導し、当面の財政支援も考慮された上での専門組織の構築が望まれるとしている。

分担研究6(長沢)では、日本臨床衛生検査技師会(以下、日臨技)の臨床検査精度管理調査の現状と今後の展望が報告された。日臨技の臨床検査精度管理調査は57年の歴史を有し、2021年度は、約90項目のサーベイに4,359施設・4,414件の参加があり、参加数、実施項目数ともに国内最大の精度管理調査事業となっている。また、会員以外の施設へも門戸を開いており、今後、外部精度管理調査事業の進歩的な継続と拡大を行い、標準化事業、是正改善サポート事業および施設認証制度事業を連携一元化し、国民および検査施設のニーズに合った事業を展開していく計画とされている。

同精度管理調査では、遺伝子関連検査に関しても、2001年から実施されている。初回は88施設の受検であったが、20年経った現在は560施設が受検している。実施対象項目は、病原体核酸検査であるC型肝炎ウイルス定量(以下HCV定量)検査、B型肝炎ウイルス定量(以下HBV定量)検査および結核菌群定性検査の3項目(動画問題を加えて4項目)である。配布試料数は、HCV定量とHBV定量がそれぞれ2試料、結核菌群定性検査が3試料である。

さらには、2022年度からはSARS-CoV-2遺伝子核酸増幅検査を新規項目として導入した一方、体細胞遺伝子検査の精度管理調査に向けた検討に着手し、早期の導入を目指している。

遺伝子関連・染色体検査など高度な新規検査項目を外部精度管理調査に加えることは重要であるが、実施施設数が少ないこと、試料の安定した調達が難しくかつ高価であることから、参加費用が高額となってしまう、受検施設にとって負担となることが課題としてあげられた。遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査の適正な推進には、国の経費負担や法令面での支援、関連団体間の連携が必要とされた。

先行研究(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」)において、外部精度管理調査事業に関しては、これまでもいくつかの問題点が指摘されており、医師会や日臨技などの広域外部精度管理調査に関して、調和・協調によりさらなる充実を目指す必要性があるとまとめられた。本研究においては、遺伝子関連検査に重点が置かれたため、広く、外部精度管理調査のあり方に関する議論は展開できなかったが、複数の外部精度管理調査に参加したとしても、これらを総合した評価を受けることはできないという問題、さらに、多くの調査は年1回のみの調査に終わっているため、個々の調査結果を検査室の認証/認定のための資料として用いることにも問題が残るという課題が再確認され、引き続き、広域外部精度管理調査間における、調和・協調の必要性が考えられた。

【アンケート調査に基づく、遺伝子関連検査の外部精度管理調査に関する各種団体の取組状況】

分担研究3(大西ら)においては、上記の医師会、技師会を含め、わが国の遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査の状況に関して、以下を質問事項とするアンケート調査が実施された。

<質問事項>

1. 遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査の実施項目、回数、参加施設数
2. 遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査の項目を今後増やす予定について
3. 遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査を実施する際の問題点
4. 精度管理試料の入手法
5. 判定基準の設定
6. 人的資源
7. 経費
8. 輸送体制
9. 認証評価事業との関連について
10. 他の外部精度管理調査団体との協調について
11. 海外の遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査の動向について

各団体において実施している遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査の実施項

目、回数、参加施設数は以下の通りであった。

- ・日臨技：3項目（HBV-DNA、HCV-RNA、結核菌 DNA）470施設
- ・日本医療検査科学会：3項目（BCR-ABL1 定量（major, minor）、PML-RARA 定量、WT1 定量）40施設
- ・CGI（CAP サーベイ）：日本臨床検査医学会精度管理委員会指導下 58項目（NGS 等の項目では、1項目で複数遺伝子の解析を実施しているため、実際の対象遺伝子はこれよりも多い）年1-2回 約400施設
- ・PCR 感染症研究会（ロシュ・ダイアグノスティックス社がサポート）：結核菌、MAC 年1回 約300施設。（他にロシュ・ダイアグノスティックス社がメーカーサーベイとして HBV, HCV, HIV、淋菌・クラミジア CTNG、HPV, EGFR について実施、年1回、数十施設）
- ・FISH 検査技術標準化研究会（アボットジャパンがサポート）：4項目（ALK, HER2, IGH, IgH/BCL2）年1回、約60施設 フォトサーベイ

以上のとおり、技師会が病原体核酸検査 3 項目の外部精度管理調査を実施している他は、国内では研究会レベルやメーカーサーベイ等で小規模に行われているのみであるのが現状であり、遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査は、項目数、参加施設数とも、他項目に比し、限られていると言わざるを得ない。これは、国内医療施設で遺伝子関連・染色体検査を実施している施設がまだまだ少数であり、精度管理の需要自体が少ないことが主な要因と考えられた。

また、アンケート調査の各項目に対する回答の詳細は分担研究報告書に譲るとして、表2のように課題がまとめられた。

表 2. 医療機関における遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査の課題（分担研究報告3より）

項目	課題	今後の方向性
実施項目数	少ない	国内調査可能な項目数の増加当面の 海外事業者提供項目の利用
実施回数	年1回のもものがほとんど	年複数回の実施
参加施設数	少ない	法整備による外部精度管理受検の要件化 診療報酬によるインセンティブ
精度管理試料	国内の供給体制の不備	国内での試料作成・収集体制の確立
判定基準の設定	複数の検査法の基準の不一致	主要項目における検査法間の基準の調整

人的資源	他業務との兼務も多い	専門の人員の確保・養成・教育
経費	希少項目については受益者負担が困難	診療報酬によるインセンティブ 初期段階での公的支援
認証評価事業との関連	認証評価が必須でない インセンティブに乏しい	法整備による認証評価受審の要件化 診療報酬によるインセンティブ
他の外部精度管理調査団体との協調	技術提携にとどまっている	調査項目・調査時期の調整 主要項目の判定基準の統一
海外事業者との連携	十分ではない	(国内の体制確立までの) 積極的利用 技術・ノウハウの提携

しかしながら、2020年からのCOVID-19のパンデミックにより急速に普及したSARS-CoV-2核酸検出検査については、小規模医療施設も含め例外的に多数の施設で実施されており、外部精度管理調査も試験的に開始されていることから（後述）、本検査およびその外部精度管理調査の普及を通じて、他の遺伝子関連検査の外部精度管理調査が我が国において増加・定着していくことが期待された。但しそのためには、精度管理試料の作製・入手や、人件費や輸送費も含めたコストが大きな課題となる。自走可能な外部精度管理調査体制の構築には、海外の事例等も参照しつつ、国・関係団体・関連企業の協力が必須となると考えられた。

上述の通り、現在、国内の機関により実施されている遺伝子関連検査の外部精度管理調査としては病原体核酸検査が中心で、広域のものでは、日臨技が行っている結核菌群定性、HBV-DNA定量、HCV-RNA定量の3検査項目だけであり、ヒト遺伝子関連検査（体細胞遺伝子検査、遺伝学的検査）については適切な実施体制が整備されておらず、国内での体制づくりが急務である。国内で実施体制の整っていない現状では、CAP等の国際的大規模外部精度評価プログラムへの参加も考慮する必要があるが、費用面などの要因があり、普及には遠い。

その一方、日本医療検査科学会（旧日本臨床検査自動化学会）では、体細胞遺伝子検査の外部精度管理調査に関して、取組を進めており、分担研究4（村上）においてまとめられている。同学会の遺伝子・プロテオミクス技術委員会では、2002年より白血病培養細胞の凍結乾燥試料を用いて白血病関連遺伝子検査の施設間差の現状把握とその是正に向けて外部精度評価を実施してきている。白血病培養細胞の凍結乾燥品はRNA解析用試料として安定性に優れ、実際の血液サンプルのようにRNA抽出過程から調べることができることから、WHOの一次標準物質としても利用されており、実用

性が高いと考えられた。

これまでの取組により得られた結果として、以下が報告されている。

1. 外部精度評価の試料として培養細胞の凍結乾燥品が有用であることが明らかとなった。
2. 培養細胞の凍結乾燥試料は、培養細胞の種類（Kasumi-1, THP-1, KOCL-48 など）を変えることにより、多種類で低頻度の融合遺伝子に対応した試料を比較的容易に作製することができ、標準化の進んでいない測定項目の標準物質としても利用可能である。
3. 白血病関連遺伝子検査においても標準化の進んだ IS キット・IVD キットでは、臨床化学検査のように SDI 評価が可能である。Log Reduction での比較は補正方法の異なる LDT を含めた評価に利用できる。
4. 白血病関連遺伝子検査では、多くの施設で LDT を使用しているが、このような外部精度評価を通じて IS キット・IVD キットとの違いを正確に把握しておくことが重要であると考えられる。

以上の成果は、外部精度評価の方法論の確立に寄与するものである。今後白血病関連遺伝子検査の外部精度評価を定期的実施するための体制づくりが必要である。

【外部精度管理調査受検施設側からの提言と遺伝子関連・染色体検査における人材育成：国立病院機構等の現状を踏まえて】

分担研究 8（渡辺）においては、国立病院機構等の医療機関における外部精度管理調査受検の現状と課題、今後の展望について調査・研究、さらには、国立病院機構等で実施している人材育成の効果の検証が実施された。全国の国立病院機構等の医療機関 162 施設に Web アンケートを依頼し、140 施設から回答を得たものである。

第三者機関による認定・認証の取得状況に関しては、何らかの施設認定・認証などを受けている施設が全体の半数あった。ISO 15189 については、国立高度専門医療研究センター（NC）および国立病院機構（NHO）の一般病床中心施設で認定の割合が高かった。

遺伝子関連・染色体検査の実施状況に関しては、1 項目のみ院内で実施している施設が最も多かった。外部精度管理調査については、全体の半数近くが年間 6～10 回受検しており、21 回以上では、NC および NHO の一般病床中心の施設に限られていた。受検先は、日本医師会主催、日本臨床衛生検査技師会主催の順となったが、メーカーサーベイを 4 割の施設が利用しており、国立病院機構等において、メーカーサーベイも外部精度管理調査の重要な受け皿になっていると考えられた。

外部精度管理を必要と感じているが受検できない項目に関する質問に関しては、施設規模を問わず、日常的に実施されている項目を回答した施設が多かった。また、これらの項目における精度管理の代替え法を尋ねたところ“残余検体（盲試料）による

反復検査”と“施設間での盲試料の交換（クロスチェック）”と回答した施設が多かった。

国立病院機構等における人材育成とその効果について、国立病院機構等で行われている各種の研修会に関する設問の回答から検証された。核酸増幅検査に関連した研修会、「PCR 検査研修」と「SARS-CoV-2 核酸増幅検査の精度管理研修」において、研修後の成果として“外部精度管理調査を受検した”、“施設内で PCR 従事者が増加した”との回答が多かった。研修の時期が SARS-CoV-2 核酸増幅検査の体制作りが進み出した時期であったため、既存の施設は、更なる人員確保、新規の施設は PCR 検査の立ち上げなどの検査体制作りおよび精度管理の意識付けに有益であった。臨床検査における精度および品質確保に関連した研修会、「臨床検査の精度確保および品質マネジメントシステム研修」と「令和 3 年度 臨床検査の精度および品質確保推進研修」において研修後に実践した内容を尋ねたが、“特に変更等を行っていない”と回答した施設が NC や NHO の一般病床中心の施設で多かった。既に ISO 15189 の認定を受けており、研修で学んだ内容は、既に施設内では実践済みのためと考えられた。

今回のアンケート調査から NC と NHO 一般病床中心（特に 500 床以上）の施設とその他の NHO 施設（特に NHO 精神科病床中心）やハンセン病療養所等の間の外部精度評価や遺伝子関連・染色体検査の関連事項に対するスタンスの違いが見て取れた。また、診療機能や病床規模の違いに関わらず、日常的にどこの施設でも実施されている項目が外部精度管理調査項目として望まれていることが分かった。アンケート調査参加施設中、遺伝子関連・染色体検査を実施している施設は 102 施設あり、そのほとんどが SARS-CoV-2 核酸増幅検査と結核菌群核酸検出であったことから国立病院機構等では、日臨技主催の外部精度管理調査やメーカーサーベイで対応できることが分かった。しかしながら、パンデミック等の有事の際に精度の高い検査データを供給する必要性があり、そのためにも外部精度管理調査を迅速に対応できるシステム構築が必要と思われた。

【ゲノム医療推進における病院検査部門の役割と課題：全国検査部長・技師長会議の調査を踏まえて】

2021 年 11 月 11 日に富山国際会議場において、「ゲノム医療推進における病院検査部門の役割と課題」のテーマで全国検査部長・技師長会議が開催された。全国の国立大学病院、公立大学病院、私立大学病院、一般病院の 135 施設に対して、病院検査部門がおかれている現状と今後の課題を抽出する目的でアンケート調査が実施され、97 施設（回答率 72%）からの調査回答の集計結果を元に議論が展開されたが、分担研究 11（小野ら）において、そのまとめが報告されている。なお、本会議の詳細は日本臨床検査医学会の HP 上で公表されている。

病原体核酸検査を実施している検査室は 97 施設（100%）であった。そのうち、内部精度管理を実施している施設は 78 施設（80%）であった。内部精度管理用試料として多くの施設（70 施設、78%）で市販の管理試料を使用していた。外部精度管理調査には 79 施設（81.5%）が受検しており、日本臨床検査技師会外部精度管理調査、CAP サーベイ、メーカーサーベイ等を受検していた。また、厚生労働省委託事業に参加している施設も多くあった。

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）核酸検査は全施設が実施していた。また、本検査に関しては、多くの施設で管理試料を用いた内部精度管理を実施し、外部精度管理調査に参加している施設は 76 施設（78%）で、厚生労働省委託事業（後述）（50 施設、52%）や CAP サーベイ（40 施設、41%）を受検した施設が多かった。受検していない施設も 21 施設（22%）あったが、今後、広く外部精度管理調査の体制が整えれば、さらに多くの施設が受検すると考えられた。

体細胞遺伝子検査を実施している検査室は 39 施設（40%）であった。そのうち、内部精度管理を実施している施設は 34 施設（87%）であった。内部精度管理用試料は微生物核酸検査の状況とは異なり、市販の管理試料（9 施設、23%）、自家調整試料（プラスミド、細胞株等）（14 施設、36%）、過去の検体・健常人検体（11 施設、28%）が同じ程度の割合で使用していた。外部精度管理調査は 26 施設（67%）が受検しており、CAP、遺伝子病理・検査診断研究会、日本医療検査科学会、メーカーサーベイ等を受検していた。

生殖細胞系列遺伝子検査を実施している検査室は 21 施設（22%）であった。そのうち、内部精度管理を実施している施設は 14 施設（67%）であった。内部精度管理用試料は、市販の管理試料の割合（2 施設、10%）が減り、自家調整試料（7 施設、33%）や過去の検体・健常人検体（5 施設、24%）であった。外部精度管理調査は 7 施設（33%）が受検しており、CAP、日本染色体遺伝子検査学会外部精度管理、メーカーサーベイを受検していた。

以上の通り、多くの施設で遺伝子関連検査の内部精度管理を実施しているにもかかわらず、外部精度管理調査参加施設が、病原体核酸検査と比較して、体細胞遺伝子検査、さらには、生殖細胞系列遺伝子検査は大きく低下していた。

外部精度管理調査を受検できていない理由として、外部精度管理調査自体が実施されていない、方法ごとの外部評価法がない、費用が高価等の理由が考えられた。SARS-CoV-2 の核酸検査において、厚生労働省委託事業の外部精度管理調査に半数以上の施設が受検していた。このことより、体細胞遺伝子検査や生殖細胞系列遺伝子検査においても、外部精度管理調査の体制が整えば、多くの施設が受検すると思われた。

また、対象施設に、大学（病院）が多いこともあり、学内の検査部外（医学部研究

室等)で遺伝子関連検査を行っている施設が30施設あった。医療法改正後、検査室と同様の精度管理ができていない点があり、今後、研究施設等で実施している遺伝子関連検査の精度管理状況の調査やだれでも受検できるような外部精度管理調査の体制作りが望まれる。

がん遺伝子パネル検査については、検査室が関わっている施設は42施設あり、病理医、病理部の技師、検査部の技師、検査医など多くのスタッフが様々な工程に関わっていた。次世代シーケンサー(NGS)を用いたがん遺伝子パネル検査は従来の遺伝子関連・染色体検査と異なり、様々な工程があり、各プロセスでの品質・精度の確保が必要不可欠である。アンケート調査では、検査前プロセス、検査後プロセスへの関与の回答が多かったが、検査プロセスを含む全てのプロセスを管理するためには、外部精度評価体制の整備だけでなく、第三者評価による施設の客観的評価や関連する認定資格の取得などを含めたスタッフの育成が必要であると思われた。

アンケート調査結果から、遺伝子関連・染色体検査では、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の核酸検査などの病原体核酸検査の外部精度管理調査が構築されつつあるものの、多岐にわたる体細胞遺伝子、遺伝学的検査などの遺伝子関連検査については外部精度管理調査を受検できていない現状が明らかになった。

【登録衛生検査所が受託している遺伝子関連・染色体検査実態と課題】

わが国で実施されている遺伝子関連・染色体検査を考えた場合、多くの検査は登録衛生検査所で実施されていると考えられる。従って、わが国の臨床現場での遺伝子関連・染色体検査の実情を知る上で、登録衛生検査所での状況を知ることはきわめて重要である。日本衛生検査所協会(以下、日衛協)では、「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」の普及活動と並行し、遺伝子関連検査が適切に実施されているかを調査するために、日衛協会員への「遺伝子関連検査・染色体検査実施アンケート調査」を継続して実施し、状況把握に努めてきている。分担研究7(堤)では、第11回遺伝子関連検査・染色体検査アンケート調査により、2020年度(対象期間:2020年4月1日~2021年3月31日)に受託された遺伝子関連検査・染色体検査の現状が明らかにされている。同アンケート調査は、日衛協加盟の116社(2020年9月1日時点)を対象とし、71社(61.2%)から回答があったものであり、遺伝子関連検査・染色体検査を受託している施設は53社であった。

詳細は、同分担研究報告書に委ねるが、今回の調査により、病原体核酸検査の持続的な拡大傾向、がんゲノム医療の進展による各種遺伝子検査の受託への影響、NIPT検査の規制のない拡大等社会的な要因が遺伝子関連検査・染色体検査の実施に大きな影響を与えていることが明確となった。

「日衛協倫理指針」の対象となる遺伝学的検査（ヒト生殖細胞系列の遺伝子検査）に関するまとめ

・単一遺伝子疾患の診断に関わる生殖細胞系列遺伝子検査:11,559件で、前回の11,419件と比べて微増であった

なお、令和2年度の診療報酬改訂により、保険適用疾患が140項目と大幅に増加したが、これらの多くは指定難病に関わる遺伝学的検査であった。保険適用のD006-4遺伝学的検査のうち、従来から実施検査数の多い疾患に変化はなく、筋ジストロフィー（デュシャンヌ型・ベッカー型合計）:455件（2018年:395件）、家族性アミロイドーシス:615件（2018年:234件）、脊髄性筋委縮症(spinal muscular atrophy:SMA):1161件（2018年:775件）、筋強直性ジストロフィー（2018年:773件）:792件、先天性難聴:1140件（2018年:1501件）、若年発症型両側性感音難聴:146件（2018年:16件）、脆弱X症候群:204件（2018年:355件）、プラダー・ウイリイ症候群:478件（2018年:666件）、22q11.2欠失症候群:410件（2018年:500件）などであった。

2020年度に保険適用となり検査数の多かった疾患は、ソトス症候群:158件、骨形成不全症:250件、脊髄小脳変性症（多系統萎縮症を除く）:601件があげられ、保険適用の拡大により、これら疾患の診断に遺伝学的検査が有効に活用されたことが明らかとなった。

なお、保険適用外の遺伝学的検査関連では、Y染色体AZF領域微小欠失を検出する遺伝学的検査は1036件受託されていたが、その後、試薬キット製造事業者によりIVD化され製造販売承認が取得された。すなわち、遺伝学的検査の検査対象者が少ないとされる単一遺伝子疾患患者を対象とする検査分野においても、月当たり100件程度の検査数が見込める場合には、IVD化され保険適用に進む可能性が示唆された。

・遺伝性腫瘍の診断に関わる遺伝子検査は、前回2,212件から1,342件へと減少した。検査数減少の理由としては、がん遺伝子パネル検査の普及によって、2次的所見として遺伝性腫瘍の原因遺伝子の病的バリエーション（変異）が検出されることにより、個別の遺伝性腫瘍の診断のための遺伝学的検査を実施しなくなった可能性があると考えた。

・「薬剤応答性診断に関わる遺伝子検査」は、保険適用外の項目は7,234件（前回7,041件）から微増した。なお、保険適用のUGT1A1遺伝子多型検査は33,960件と前回調査時の24,508件から大幅に増加し、新たに保険適用となったNUDT15遺伝子多型検査は、前回1,407件から22,309件と急増した。また、新たに保険適用となったBRCA1/2遺伝子検査は23,465件であった。なお、保険適用と保険適用外の合計受託数では79,803件と前回調査時の32,956件を大きく上回ったが、その背景には、現在進められているがんゲノム医療の進展により、抗がん剤の効果や副作用を事前に予測することがで

きる薬剤応答性診断に関わる遺伝子検査が広く利用されるようになったことが関係したものと考えている。

「生活習慣病等の疾患感受性（易罹患性）診断に関わる遺伝子検査」が 532 件（前回：9 件）、「その他、個人の体質診断に関わる遺伝子検査」が 1,957 件（前回：2,132 件）となった。

「日衛協倫理指針」の対象外の遺伝子関連検査・染色体検査に関するまとめ

・「感染症診断に関わる病原体の遺伝子検査」は、前回 6,824,998 件から大幅に増加し 19,828,691 件であった。この内訳は、各種ウイルス関係が 9,477,897 件（COVID-19：4,833,360 件を含む）、細菌・微生物関係：10,350,794 件（保険適用外：8,661,842 件）であった。このうち、2020 年にはじまった COVID-19 感染症の拡大が COVID-19 の各種核酸検査を急増させたことは明確である。一方、細菌・微生物関係の核酸検査では、保険適用外の核酸検査が 8,661,842 件であった。これはこれまでのアンケート調査で集計値に反映されていなかった腸内細菌病原微生物の核酸検査が今回はじめて集計値に加算されたためと考えられる。

・「白血病・リンパ腫関係の遺伝子検査」は、今回 391,031 件と、前回の 326,851 件から大幅に増加した。この増加は、保険適用の白血病・リンパ腫関連の遺伝子検査の約 7.5 万件の増加分が大きく影響していた。本分野は、遺伝子関連検査・染色体検査が臨床の場に導入された当初より、検査結果を有効に活用した診断法の確立、分子標的治療薬等による白血病・リンパ腫の新たな治療法の開発、さらにそれら確立された治療法の効果をモニタリングするために各種遺伝子検査が反復利用されることから、実施件数が増大しているものと考えた。

・「固形腫瘍関係の遺伝子検査」は、185,314 件（前回 15,419 件）もしくは 213,145 件（前回 168,719 件）であり急増した。これは、「薬剤応答性診断に関わる遺伝子検査」と同様に現在進められているがんゲノム医療の進展による影響が大きいものと考えた。また、がん遺伝子パネル検査の普及により、NGS の活用が進んでいること、また保険適用の対象の拡大・変更による実施検査数の増加があることがうかがわれた。

染色体分野においては、「白血病、リンパ腫、固形腫瘍、培養細胞を対象とした G 分染法（166,894 件）および FISH 法（133,273 件）による染色体検査」は合計 300,167 件であり、前回の 295,675 件から増加し、FISH 法が多用されていることも確認できた。「先天異常・生殖障害の診断に関わる G 分染法（26,204 件）および FISH 法（3,043 件）による染色体検査」は合計 29,247 件で、前回調査時の 31,884 件に比べ減少していた。この理由としては、これまでは診断がつかない先天異常等のために行われたきた G 分染法や FISH 法に代わって NGS の利活用が進んだことや、国立研究開発法人

日本医療研究開発機構（AMED）の主導により進められている未診断疾患イニシアチブ IRUD（Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases）の研究進展による病因解明が進んだためと考えられる。なお、マイクロアレイ染色体検査（染色体構造変異解析）2021年10月保険適用となり、今後の受託数の増加が想定される。

出生前診断に関する遺伝学的検査に関しても、羊水等のG分染法、FISH法、マイクロアレイ法、NIPTがアンケートの対象とされた。今回の調査では、羊水、絨毛等を検体とするG分染法、FISH法、マイクロアレイ法で受託検体数が減少していた。この理由としては、近年、新聞等で報道されている日本医学会非認定の産婦人科及び産婦人科以外の美容整形等による制限のないNIPT検査の提供による影響が非常に大きいものと考えた。すなわち非認可施設によるNIPT検査の提供拡大により、付随して実施される羊水染色体検査が日衛協加盟施設外へ移行したためではないかと考えている。また、NIPT検査に関しては、第9回が9,340件、第10回が1,214件、今回第11回が2,218件と推移した。なお、第9回調査後の検査数の激減は、日衛協では受託しないとしている日本医学会「母体血を用いた出生前遺伝学的検査」施設認定・登録部会が認定した施設以外の非認定施設によるNIPT検査の提供が大きく影響しているものと考えられる。本件は、たいへん大きな問題であり、後述する。

今回のアンケート調査により、病原体核酸検査分野においては、COVID-19核酸検査が約480万件実施され（2020年度はCOVID-19核酸検査が開始された年度であり、その後2021年度はさらに受託数が増大していると考えられる）、細菌・微生物関係の保険適用外の核酸検査が約850万件実施されていることなどが明らかとなった。また、がんゲノム医療の進展による各種遺伝子検査の実施への影響が明確で、特に、薬剤応答性診断のための遺伝学的検査の急拡大が顕著であったこと、固形癌や白血病・リンパ腫関係の遺伝子検査の増大も確認できた。さらに、NIPT検査の規制のない拡大等社会的な要因が、関連する遺伝子関連検査や染色体検査の実施に大きな影響を与えていることも明確となった。

本調査は、今回で第11回となり、日衛協加盟事業者の遺伝子関連検査・染色体検査の受託・実施状況を正確に反映しているものであり、その重要性は今後益々高まるものと考えられた。日衛協および遺伝子関連検査受託倫理審査委員会では、今後も調査を継続し、情報発信を通じてわが国の当該分野の発展に貢献できるよう努めていく方針が示された。その一方、今後は、日衛協非加盟の事業者による各種遺伝子関連検査の受託・提供状況が明らかになるような制度の構築が求められるとされた。

2. 遺伝子関連検査の外部精度管理調査・第三者認定に関わる基盤整備

わが国の遺伝子関連検査を取り巻く状況は以上の通りであるが、分担研究1(宮地ら)で報告されているように、遺伝子関連検査の外部精度管理調査に関わる基盤整備は徐々に進んでいると考えられた。おりしも、COVID-19 禍が重なり、これへの対応がなされたこともある。以下にまとめる。

【遺伝子関連検査の ISO 15189 ガイダンス文書の策定・発刊とそれに基づく審査体制の構築】

平成 29～31 年度 AMED 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)にて、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が実施され、施設認定基準を明確化するために、遺伝子関連検査の ISO 15189 ガイダンス文書(暫定版)が作成され、その成果を踏まえて、JCCLS 遺伝子関連検査標準化専門委員会・作業グループにて、ガイダンス文書の意見聴取と文書反映を重ねて編集作業を行い、正式に発刊された(2019 年 11 月 19 日)。

本ガイダンス文書は、認定基準の指針策定の参考となるよう、国際規格 ISO 15189 の各要求事項に基づき、遺伝子関連検査に必要なガイドラインや学術文献を参照し、その内容を記述したものであり、本ガイダンス文書を遺伝子関連検査の実施に際し、検査室における品質管理の導入の参考書として、あるいは、遺伝子関連検査のための ISO 15189 施設認定を目指す受審検査室の準備に活用し、精度管理の向上に資することが期待される。つまり、検査室では品質管理の導入、標準作業書の作成、責任者・測定者の教育・訓練に使われること、審査機関ではより現状に即した認定基準の作成、審査員の養成、審査の標準化が行われることを期待される。

審査の均一化とレベル確保を目的とした、JAB(日本適合性認定協会)による認定基準の策定、ガイダンス文書をテキストとした審査員研修、現地実技試験を組み込んだパイロット審査が実施された。資格に関しても、日進月歩の知識に対応することが必要なため、医療法等の改正における精度確保の責任者の要件として、遺伝子関連検査に特化した資格(遺伝子分析科学認定士)の取得が例として挙げられた。

【現地実技試験の実施】

続いて、AMED 臨床研究・治験推進研究事業のうち、「アジア地域における臨床研究・治験ネットワーク構築」の事業(2020、2021 年度)において、遺伝子関連検査のための ISO 15189 施設認定プログラムに基づく認定施設の拡大、現地実技試験の改良を目指した活動が進められた。

検査室の実践能力を評価し、検査の運用をモニタリングして検査の品質を確保する

ため、現地実技試験が実施された。2019年に行ったパイロット審査で、事前に試料作製と説明・報告書のフォーマット、審査員手引書を作成してラボで解析した上で、現地審査で現地実技試験と解析結果の分析を行い、3カ月のフォローアップで結果のフィードバックや自己評価と議論（内部プロセス改善）を行うという流れをつくり、2020年から本格審査を開始した。検査室の力量を示す重要な指標でありながら、現状、NGSでは確立したものがない外部精度評価について、現地評価の手法が構築でき、施設内部プロセスの評価と改善の有効性を実証できたことは成果といえる。今後は、課題として浮かび上がってきた試料作製・評価、配布スキームの作成、凍結乾燥と備蓄、フォローアップ・自己評価と議論の支援に対応していくとされた。

以上、次世代シーケンサー（next-generation sequencer: 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。

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、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、とされた。

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精度評価が可能とな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。

以上、遺伝子関連検査のためのISO 15189施設認定における現地実技試験、とくに、NGSの場合に、JABが指定するサンプルによる現地実技試験を実施できる体制になったことは大きな進歩と言える。

【厚生労働省委託事業「新型コロナウイルス感染症のPCR法等の核酸増幅検査の外部精度管理調査」】

分担研究1(宮地ら)にあるように、新型コロナウイルス感染症のPCR法等の検査は、地方衛生研究所・保健所、検疫所、民間検査機関、大学、医療機関等と様々な施設において行われている。PCR検査結果の信頼性の確保として、施設間差に関する状況のモニタリングと是正が重要となる。そこで、多様なPCR検査における測定性能や施設の能力の違いの実態の把握と改善を目的として、厚生労働省では、令和2年度「新型コロナウイルス感染症のPCR検査等にかかる精度管理調査業務」の委託事業を実施し

た。本委託事業は、厚生労働省から東海大学医学部が受託し、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と連携して行われた。専門家としての最終評価、精度管理実態調査報告書・精度管理マニュアル作成の具体的な作業は、同委員会内の作業部会（WG）にて行った。

本委託事業は、一部業務について再委託先と連携しながら進められた。再委託先として、シスメックス株式会社（国際規格 ISO/IEC 17043「適合性評価-技能試験に対する一般要求事項」に基づく技能試験提供者の認定を取得）は、試験試料の準備・参加施設への配布およびデータの解析・統計計算、株式会社 KBBM・富士通株式会社は、登録システムの作成と運用および結果の収集を担当した。配布試料には、ISO 13485 認証を取得したサーモフィッシャーダイアグノスティックス株式会社の製品が用いられた。

厚生労働省委託事業「新型コロナウイルス感染症の PCR 法等の核酸増幅検査の外部精度管理調査」（2020 年度、2021 年度）にて、実態調査と成績に基づく質改善の仕組みが構築され、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が行われた。

2021 年 11 月、同事業で実施された 2 回目の精度管理実態調査などの結果では、集計対象は計 1191 施設（医療機関 928 施設、行政機関 80 施設、衛生検査所 175 施設、そのほか 8 施設）であった。実態調査結果によると、検査導入時の妥当性確認、検証を実施していた施設は 52.3%と約半数あり、独自の標準作業書を作成している施設は 68.8%で、残りの施設はメーカーの取り扱い説明書で代用していた。同時に行われた外部精度管理調査では 6 試料が用いられ、正答率は 93.0~99.4%であった。また 3 試料を用いたプール法の精度管理調査が新たに実施され、54 施設が参加した。こちらの正答率も 94.4~100%となり、全体としては「良好な成績」とされた。

新型コロナウイルス感染症の PCR 法等の核酸検査の精度確保の実態は、本事業において、精度管理実態調査と外部精度管理調査の集計の詳細な分析と評価に基づき明らかとなった。また、調査報告書では、調査にて明らかとなった実態に基づき留意すべき点についても記述された。調査事業の成果は明らかであり、各検査実施機関においては、個別にフィードバックされた自施設の成績報告書に基づく是正、さらに報告書の内容に基づき作成された「精度管理マニュアル」を参考にした教育と研修が実施され、継続的な検査の精度の確保のための環境が整備された。

厚生労働省は 2022 年 4 月 15 日付で、新型コロナウイルスの PCR 検査等について精度管理マニュアルの周知を促す事務連絡を全国の都道府県などに発出している。2021 年 11 月の精度管理実態調査の結果を受けたものであり、改めて、検査導入時の性能特性評価の実施、内部精度管理の方法などの留意事項を示し、周知を求めた。

【まとめ】

遺伝子関連検査に基づく良質な医療の遂行には、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、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が、以上の通り、その整備は徐々ではあるが、進みつつある。

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り、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ている。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ている。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。以上の課題が克服されるための体制整備が望まれる。

3. わが国における遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査の恒常的普及にかかわる提案

上記のような背景を踏まえ、遺伝子関連検査の外部精度評価体制の提供の実質的な運用を可能とする社会実装モデルの設計に関する検討が、分担研究 1（宮地ら）、分担研究 2（田澤ら）において、実施・報告された。

本検討において、欧米の先進事例が参考とされた。米国 Centers of Disease Control and Prevention (CDC)における国家レベルでの外部精度評価体制への関与、モニタリングの仕組みは範とすべきところ大であり、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 CDC プログラムである Genetic Testing Reference Materials Coordination Program (GeT-RM)は、品質管理、技能試験、試験評価、研究等を促進するために利用できる標準物質の情報を集約・整理、製造・頒布者とユーザー間の橋渡しを行うためのものである。一方、英国の Genomic Quality Assessment (GenQA)は、受益者として、ステークホルダーの企業コンソーシアム方式で運営されており、遺伝子関連検査の質的向上のため、外部精度管理調査を通じた教育、研修の機会提供を行なっているが、運営面で参考するところ大である。

【遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査・検査室第三者認定に関わる恒久的組織の役割と機能】

求められる組織においては、外部精度管理調査のための標準物質の開発・調達・供給が受益者負担で恒久的に受注でき、調査の結果・成績がモニターでき、それに基づき、各施設の検査要員（従事する測定者、精度の確保の責任者等）の研修・教育の機会が提供され、継続的質改善（EQA サイクル）を担うことができることが重要である。その求められる社会実装モデルの核となる運用母体については、既存法人・団体が機能を拡張してそれぞれがそれを担うか、専任の運用母体を新設して行う若しくは協業体制を行うか、さらに新法人を軸として学術団体・検査試薬・機器メーカーを含むコンソーシアムモデル構築を含むなどの可能性を元に検討されたが（詳細は分担研究2（田澤）を参照）、合理的なモデル案の軸となる専任機能を有する新規法人・組織については特定非営利法人（NPO 法人）の設立以外の選択は考えづらく、これを仮説として検討が進められた。新たな NPO 法人設立の必要性、その場合の担うべき役割と費用について、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にアンケート調査が実施された。3 団体ともに、新しい運用母体法人格（新法人）の設立は必要であり、新 NPO 法人を軸としたコンソーシアムを形成して、設立・基盤構築期の一時的な公的財源の投下による自走可能な外部精度管理調査事業モデルを構築する必要があるとの回答であった。

その上で、組織の経営運営の参考として、英国 GenQA 方式が検討され、受益者として、ステークホルダーの企業コンソーシアムが考案された。企業受益者として、IVD 製造メーカー、コンパニオン治療薬企業（創薬、治験、製造販売）、登録衛生検査所と治験ラボが想定された。参加受益者として、検査を実施する医療機関、登録衛生検査所等は参加時に費用を負担するとした。さらには、産官学および各関連団体が連携して情報共有する、全体情報収集共有システムのモデルが提案された（図1）。日本版 EQA 管理プログラムの研究班での制度設計・事業設計に基づき、組織立上げを計画し、組織立上げ後は、事業安定の後、受益者負担で自走可能な恒久的な組織に移行するとした。

・ Gen QA を参考として、外部精度管理調査 EQA に基づく教育システムを構築する。EQA サイクルは、EQA 実施→成績→教育的フィードバック→モニタリング→継続的質改善である。例として、遺伝学的検査の EQA サイクルは、症例シナリオと試料配布→分析、遺伝子型と結果解釈→結果評価（エキスパートパネル）→フィードバックからなる。

・ 遺伝子関連検査の外部精度管理調査における施設個別の成績とそれに基づく改善は、臨床検査室にとって、継続的質的改善のみならず、責任者や測定者の教育・訓練に利用可能とする。

本研究においては、検査室第三者評価認定事業の機能は JAB を活用することとし、新規運用母体に第三者評価認定機能を有するかどうかの検討については次年度以降の研究で JAB との検討協議の下に行うこととした。

【遺伝子関連・染色体検査の外部精度評価運用システム】

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、検査の品質に関する客観的エビデンスの明確化を行う。

スキームにおける各プロセスの役割は、①サーベイ実施計画作成、②試験品目の準備、③参加者の募集、④試験品目の参加者への配布、⑤測定および結果の報告、⑥結果の収集、⑦データの解析・統計計算、⑧パフォーマンスの評価、⑨最終報告書の作成、⑩最終報告書の承認からなる。

外部精度管理調査スキームの各プロセスは、主催者、調整者ならびに技能試験スキーム要員にて、役割分担を行う。

現地実技試験（外部精度管理）では、遺伝子関連検査の精度管理試料の評価、配布（説明書、結果報告書）、結果回収、結果の解析と評価フィードバックの一連の流れにおける体制の構築と運営を行う。

上記のオペレーションを担う IT システムに装備すべき要件は図 2 の通りとされたが、詳細は分担研究 1, 2 の報告書を参照のこと。

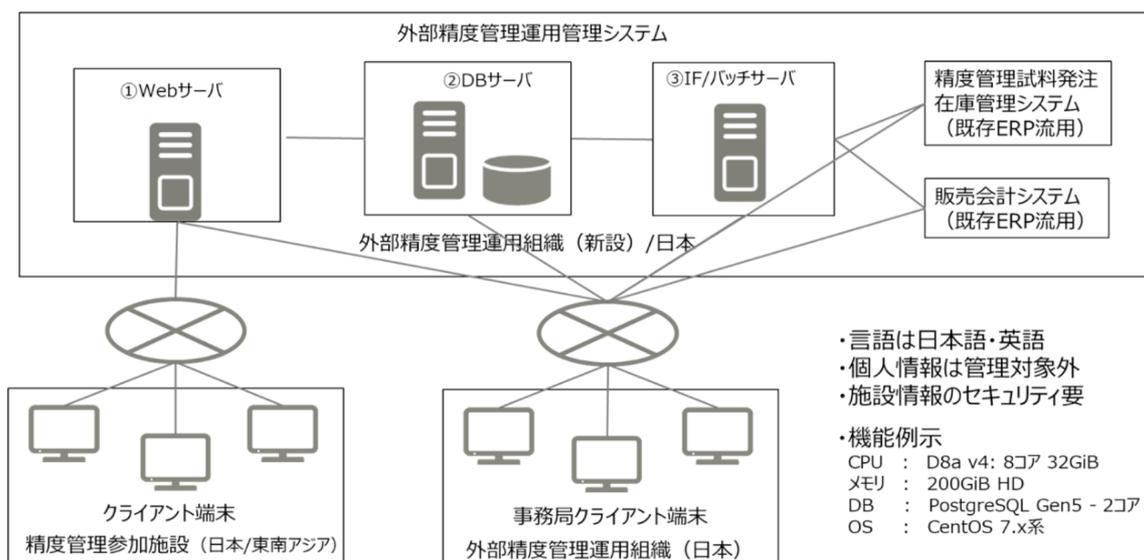


図2. 遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理運用管理システム構造イメージ (分担研究報告1, 2より)

遺伝子関連・染色体検査版の共通外部精度評価事業 (national external quality Assessment: NEQAS) の全体情報収集共有システムでは、プログラム種類、参加施設、成績モニタリングの情報を収集し、従来の広域外部精度管理調査 (各団体等で行われている) さらにメーカーサーベイ (第三者サーベイ) と連携するとした。各団体との連携形式として、様々な形が想定されるが、具体的には各団体との相談に基づき進めるとした。なお、広域外部精度管理調査には、日本臨床衛生検査技師会 (HBV-DNA、HCV-RNA、結核菌 DNA)、日本医療検査科学会 (白血病 BCR-ABL、PML-RARA、WT1)、日本臨床検査医学会・CAP サーベイ、メーカーサーベイには、ロシュ・ダイアグノスティックス社がサポートする PCR 感染症研究会 (結核菌 DNA 検査) やアボットジャパンがサポートする FISH 検査技術標準化研究会 (腫瘍 FISH 検査) などがある。

本システムは、国の指導・監督のもとで実施し、国と情報共有する。国は、これらの情報を共用し、質改善に対する統一された評価に基づきインセンティブ付与等の医療政策に反映することを検討する。その上で、予算、運営等について、国との相談に基づき進めるとした。

【まとめ】

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、遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査に係る恒常的な組織機能の構築に向けて、上記の制度設計・事業設計を行った。日本の現状に即した外部精度評価の社会実装へ向けた資料

としての活用が期待される。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について世界標準に追いつくことが改正医療法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が期待される。

4. 今後の遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査の社会実装モデルに必要な要件と財源を含む具体的設計の提案

専任外部精度管理 NPO 法人の構築と既存職能団体、業界団体及び体外診断薬・機器・治療薬製造開発企業との協力体制の下に、公的財源の投下と共に確実な社会実装を行うことが提案された。初期段階を経た一定期間後には外部精度管理調査受検検査機関及び診断試薬・機器、治療薬の生産部門を有する事業体等の受益者負担による自走可能な状況を作る事が理想的・合理的な方法論と考え、産官学および各関連団体の連携した全体情報収集共有システムと社会実装モデルが提案された。

分担研究 2（田澤ら）、分担研究 1（宮地ら）においては、さらに、合理的かつ自走可能な外部精度管理調査事業・第三者評価認定モデルの社会実装に必要な要件と具体的設計に関して、運用母体の具体的設計・構築及び事業維持・継続に必要な財源に関して検討した。

合理的なモデル案の軸となる専任機能を有する新規法人・組織については特定非営利法人（NPO 法人）の設立を仮説としたが（上述）、既存職能団体・業界団体である公益社団法人日本医師会、一般社団法人日本臨床衛生検査技師会、一般社団法人日本衛生検査所協会も同様の考えであった。

同 3 団体に対して、外部精度管理機能社会実装に関する以下の 4 点に関するアンケートを実施した。

- 1, 『外部精度管理、第三者施設認定に関わる品質コストの負担』、
- 2, 『品質コストに関する公的・産業的財源の配分と応分な負担を行う仕組み（コンソーシアム等）』、
- 3, 『特定非営利活動法人等の新しい運用母体の担うべき機能』
- 4, 『外部精度管理能力と費用』

その結果は以下の通りであった。

- 1, 3 団体ともに品質コストに関する公的・産業的財源の配分と応分な負担を行う仕組み（コンソーシアム等）の社会実装を行うこと、及び精度管理事業調査の実施を行うためには特定非営利活動法人等の新しい運用母体法人格（新法人）の設立が必要と回答された。

- 2, 新法人を軸とした外部精度評価体制提供に関するコンソーシアムを形成して、設立・基盤構築期には一時的な公的財源の投下による自走可能な外部精度管理調査事業モデルを構築することが必要と回答された。
- 3, 新しい運用母体の担うべき機能については3団体共に病原体核酸検査、体細胞遺伝子検査、生殖細胞系列遺伝子検査の精度管理試料の提供と外部精度評価の実施で一致し、3団体共に新法人と既存の精度管理実施法人の棲み分けによる共同作業が効果的であると回答された。
- 4, 外部精度管理能力と費用については、それぞれの団体ごとに異なる多様性のある回答がなされたが、それぞれの一団体若しくは3団体の総力を合算しても全ての遺伝子検査の外部精度管理を担うのは困難であることが明らかとなった。

本アンケート調査結果を基に合理的な社会実装モデル概略をまとめ、特に遺伝子関連検査の外部精度評価の社会実装の実現に必要な費用概要の算定、運用母体設立と提供基盤構築期から事業開始・安定稼働期の受益者負担の仕組みから得られる事業収入による財源設計、自走可能な社会実装モデルを検討し、中長期的収支計画概要を算定した。また、外部精度管理調査に関わる費用の設計については、令和3年度厚生労働科学事業「新型コロナウイルス感染症のPCR検査等にかかる精度管理調査」の実績を下に算定し、病原体核酸検査、体細胞遺伝子検査、生殖細胞系列遺伝子検査の各領域の初期構築費用、運用コストを以下の算定根拠に基づいて設計した(表3)。

- 1) 体細胞遺伝子検査、生殖細胞系列遺伝子検査の外部精度管理事務所においては中央Head Officeで行うこととし、病原体核酸検査においては実施検査施設の規模に鑑み中央Head Officeを含めて全国に以下の10拠点を配置することとした。
- 2) 組織運営管理費(販売管理費)に関しては、令和3年度新型コロナPCR検査外部精度管理調査実績を元に、精度管理対象検査項目数に応じて比例計算により算出した。また、外部精度管理登録・情報入力サイト、集計、報告書作成に至る業務システムと、精度管理試料管理システム、販売管理システムについては構築費用(投資勘定)と減価償却を含む事業運用システムについては、事業運用システムの項で算定した主要アプリケーション機能開発、サブアプリケーション機能開発費用がそれぞれ約5千万円相当、またクラウドインフラ環境開発においてはパブリッククラウドで約1200万円、プライベートクラウド環境ベースで約5000万円のレンジの算定が行われたが、情報セキュリティに鑑み5000万円/年を選択して費用計算した。
- 3) 事前準備、参加登録、入力サイト設計・準備、登録施設の評価等については検査項目ごとに個別の設計となるが、令和3年度新型コロナPCR検査外部精度管理実績を元に病原体核酸検査は20項目、体細胞遺伝子検査、生殖細胞系列遺伝子検査はそれぞれ10項目ずつを精度管理対象として算出した。

4) 精度管理試料の調達、分注・調整準備、発送等の費用については令和3年度新型コロナウイルスPCR検査外部精度管理調査実績を元に各検査分野の対象項目数に応じて比例計算した。

結果として、病原体核酸検査、体細胞遺伝子検査、生殖細胞系列遺伝子検査の外部精度管理社会実装に必要なコストは約20億円と推定された。

表3. 運用経費と財源の検討に必要な指標（単位：千円）

	投資勘定			経費勘定			合計
	病原体核酸検査	体細胞遺伝子検査	生殖細胞系列遺伝子検査	病原体核酸検査	体細胞遺伝子検査	生殖細胞系列遺伝子検査	
推定総合費用	100,000	100,000	0	1,076,000	440,000	370,000	2,086,000
管理事務所							
賃料&経費							
拠点数×賃料単価				60,000	6,000		66,000
什器・備品							
IT資産（Soft,Hard）							
水道・光熱・IT環境整備							
組織運営費・販売管理費							
人件費・労務費				80,000	8,000		88,000
外部委託費							
その他経費							
事前準備							
外部精度管理参加要領の作成							
外部精度管理参加基準の作成				20,000	10,000	10,000	40,000
募集要項作成							
外部精度管理参加募集							
行政対応				20,000	20,000	10,000	50,000
学会・職能団体・業界団体対応							
関連企業対応							
参加登録・入力サイトの設計・準備							
参加登録・入力サイトの設計							
参加登録・入力サイトの開発	50,000	50,000		166,000	86,000	80,000	332,000
重要事項お知らせ							
Q&A作成登録							
IT環境整備							
アクセス権費用				60,000	30,000	30,000	120,000
ID、PW発行							
登録メール返信							
登録施設の評価							
採択施設のID/PW発行							
採択施設への通知				60,000	30,000	30,000	120,000
採択施設の基本情報入力							
各施設の精度管理実態の集計							
外部精度管理基準採択評価							
精度管理試料の分注・準備							
精度管理試料の確保（購入）				200,000	50,000	50,000	300,000
精度管理試料の調整							
精度管理試料の発送				200,000	100,000	100,000	400,000
精度管理到着確認管理							
精度管理試料管理システム							
精度管理試料管理システム構築							
精度管理試料の発注・在庫管理							
精度管理試料分注・調整システム	50,000	50,000		10,000	10,000	0	20,000
精度管理試料送付パッキングシステム							
簡易ERPシステム（会計管理）							
売上管理							
納品・請求・入金管理							
原価管理・会計管理							
クラウド環境構築		10,000			50,000		
PCR検査等の実施	-	-	-	-	-	-	-
PCR検査結果の入力	-	-	-	-	-	-	-
問合せ対応							
各施設の検査結果の集計・分析							
全体集計							
対象機器・試薬・消耗品							
各濃度毎の分析結果				200,000	50,000	50,000	300,000
ピアグループ毎の集計							
各施設ごとの報告書作成							
全体報告書作成							

さらには、社会実装までのロードマップ概要を表4にまとめたが、その重要条件を以下に示す。

- 1、設立基盤構築期はNPO法人設立、人員体制整備、事務所設立、外部精度管理システム開発、ITインフラ整備を行うことと第一期（表5、1年目の項目）の外部精度管理事業実施を行う為に必要な20億円を国家予算として準備し、遺伝子検査外部精度管理専門NPO法人に拠出する事が必要で、1年目は構築準備期間の外部精度管理調査試行実施として受審検査機関からの費用は請求しないこととした。2年目は第二期（表4、2年目の項目）外部精度管理事業実施と検査施設からの費用徴収の仕組みを整備し、受審検査機関の本格的な外部精度管理として費用の請求を開始することとし、検査機関から総計3億円の収入を見込み、同時にNPO法人を軸とする体外診断薬・機器開発・製造・販売メーカーを含むコンソーシアムを立ち上げて初年度2億円の収入を見込んだ。2年目は15億円の公的財源出動が必要とした。

3年目は第三期（表4、3年目の項目）外部精度管理事業実施と受審検査施設からの外部精度管理調査費用全額請求として5億円、コンソーシアム参加企業からの支出を5億円とし、公的財源を10億円の縮小財政に改善することとした。
- 2、上記1～3の設立基盤構築期3年間の公的財源の総額は45億円となるが、それ以降4年目からは2.モデル検証期として外部精度管理調査対象項目を毎年新たに拡大して外部精度評価を実施することとし、公的財源のNPO法人への支援出動をゼロにすると同時に、診療報酬の品質コストとして5億円を確保する（診療報酬改定時の診療報酬と実施価格の差によるマイナス改定の評価に品質コスト分を緩和評価する）こととした。結果として受審検査機関の支出転嫁が15億円、コンソーシアム参加企業5億円とした。
- 3、4年目の自走可能な遺伝子関連検査外部精度管理調査と第三者評価認定の本格的な社会実装が開始される状況に鑑み同受審を法律上のそれぞれ『努力義務』、『勸奨』から『義務』、『努力義務』とする事を想定した。
- 4、5年目以降は3.社会実装成長・拡大期として外部精度管理調査対象遺伝子検査項目の分野領域の拡大と受審検査施設の微増と再編を図るが、運用コストと受益者負担の外部精度管理調査費用支出総額は合理化要件と相殺されて運用されることを想定し、最終収支は総額20億円の一定収支額を見込むこととした。

表4. 社会実装までのロードマップと必要財源

	1, 設立基盤構築期			2, モデル検証期		3, 社会実装成長・拡大期		
	1年目	2年目	3年目	4年	5年	5年目以降～		
財源負担の内訳	公的財源投入期 ※1：NPO法人への投入 ※2：診療報酬へ反映			自立検証期 ※外部精度管理と第三者評価 認定の義務化開始		完全自立期（公的財源“ゼロ”） ※3 診療報酬上の5億円の財源を受審検査 機関の支出コストに転嫁		
公的財源投入	20億円※1	15億円※1	10億円※1	5億円※2	5億円※2	5億円※2	5億円※2	5億円※2
受審検査機関（受益者）		3億円	5億円	15億円※3	15億円※3	15億円※3	15億円※3	15億円※3
コンソーシアム形成事業者		2億円	5億円	5億円	5億円	5億円	5億円	5億円
具体的な整備内容 外部精度管理実施内容	・NPO法人設立 ・人員整備 ・事務所設立 ・システム開発 ・インフラ整備 ・第一期（下記の 項目）外部精度 管理事業実施	・第二期（下記の 項目）外部精度 管理事業実施 ・検査施設からの 費用徴収の仕組 構築と外部精度 管理費用請求	・第三期（下記の 項目）外部精度 管理事業実施 ・検査施設からの 外部精度管理 費用全額請求	・第四期（下記の 項目）外部 精度管理事業 実施 ・検査施設からの 外部精度管理 費用全額請求	・第五期（下記の 項目）外部 精度管理事業 実施 ・検査施設からの 外部精度管理 費用全額請求	・第四期（下記の項目）外部精度管理事業実施 ・検査施設からの外部精度管理費用全額請求		
対象検査項目領域	第1ステップ			第2ステップ		第3ステップ		
保険診療領域 (IVD,LDT含む)	病原体核酸検査 1			病原体核酸検査 2				
	体細胞遺伝子検査 1			体細胞遺伝子検査 2				
	生殖細胞系列遺伝子検査 1			生殖細胞系列遺伝子検査 2				
				難病領域の遺伝学的検査 1				
未保険領域 (IVD,LDT含む)				難病領域の遺伝学的検査 2				
				病原体核酸検査 3		病原体核酸検査 4		
				体細胞遺伝子検査 3		体細胞遺伝子検査 4		
				生殖細胞系列遺伝子検査 3				DTC
			NIPT等					
外部精度管理対象検査室数	710	1,280	1,850	2,255	2,660	2,815	2,870	2,900
病原体核酸検査	550	1,075	1,600	1,950	2,300	2,400	2,400	2,400
体細胞遺伝子検査	80	115	150	185	220	255	290	300
生殖細胞系列遺伝子検査	80	90	100	120	140	160	180	200
第三者評価認定対象検査室数	110	190	290	365	440	520	600	680
病原体核酸検査	70	110	150	190	230	270	310	350
体細胞遺伝子検査	20	45	90	110	130	155	180	205
生殖細胞系列遺伝子検査	20	35	50	65	80	95	110	125

【まとめ】

遺伝子関連検査の外部精度評価の社会実装の実現に必要な費用概要の算定、運用母体設立と提供基盤構築期から事業開始・安定稼働期の受益者負担の仕組みから得られる事業収入による財源設計、自走可能な社会実装モデルを検討し、中長期的収支計画概要を算定した。公的財源の投下規模については、設立基盤構築期3年間は初年度20億円、2年目15億円、3年目10億円、総額は45億円となるが、それ以降4年目からはモデル検証期として対象項目を毎年新たに拡大して外部精度管理調査を実施することとし、公的財源のNPO法人への支援出動をゼロとすると同時に、診療報酬の品質コストとして5億円を確保する設計とした。適切な精度管理により、検査結果が適正化され、誤判定による無駄な医療費が削減されるなどの効果も期待される。

社会実装においては専任外部精度管理NPO法人と既存職能団体、業界団体及び体外診断薬・機器・治療薬製造開発企業との協力体制の下に、公的財源の投下と共に確実な社会実装を行うことが初期段階の重要事項であるが、一定期間後には外部精度管理

調査受審検査機関及び診断試薬・機器、治療薬の生産部門を有する事業者等の受益者負担による自走可能な状況を作ることが理想的かつ合理的な方法論と考えられた。

5. 難病領域の遺伝学的検査の精度管理と保険収載

分担研究9（難波）にある通り、難病領域の遺伝学的検査における保険収載においては、以下のような特有の課題がある。難病領域は、それぞれの疾患の患者数は非常に少ないが、疾患の数は数千と非常に多い。そのため、一つ一つの疾患の検査に対して、薬機法の承認を受けた体外診断用医薬品・医療機器（IVD・MD）を開発することは極めて困難であり、世界的には laboratory developed test（LDT）※による遺伝学的検査が普及している。日本では、2021年10月に保険収載された「マイクロアレイ染色体検査」を除いては、保険収載されている難病領域の遺伝学的検査の中には IVD・MD により開発された検査項目はない。

※ LDT については、国において定義付けを行っていないが、

ISO/TS 5798 (First edition, 2022-04) においては、「test developed (or modified) and used within a single laboratory to carry out testing on samples where the results are intended to assist in clinical diagnosis or to be used in making decisions concerning clinical management」とされている。

このような状況の中、難病領域の遺伝学的検査の保険収載は拡大しており、令和4年度診療報酬改定において新たに51の検査項目が保険収載された（D006-4 遺伝学的検査）。この背景には「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）（平成26年5月30日）がある。「難病法」では、指定難病が定義されており、その診断基準が定められ、患者さんの実態調査が行われ、患者さんの申し出による医療費助成などの支援が進められている。そして、この医療費助成の根拠となる診断に支障が出ないように、たとえ IVD・MD で開発された検査でなくても、必要な遺伝学的検査は保険収載されてきた。従って、小児慢性特定疾病など指定難病になっていない疾患の遺伝学的検査は保険収載されてこなかったのが実情である。

一方、欧米の体制については、「指針」の中に以下のように記載されている。「米国では、診療に用いる検査の実施において CLIA 法（臨床検査室改善法）による認証制度のもと、米国病理学会（CAP）の認定によって客観的に保証された検査の品質・精度確保が行われている臨床検査室において、多くの遺伝学的検査が診療に用いられている。研究室で実施された研究結果は診療に用いる検査結果として利用することはできず、診療と研究が明確に分けられている。また、英国においても、国際規格 ISO 15189 による遺伝子関連検査のための認定プログラムが実施されており、客観的な検査の品質・精度確保の体制が整っている」

わが国において、小児慢性特定疾病などの指定難病以外の疾患の遺伝学的検査についても、欧米のようにLDTによる検査を保険収載できる仕組みが必要と考える。そのためには、日本における遺伝学的検査の品質・精度を欧米と同等の水準にすることが必要となる。

その上で、指定難病のみならず小児慢性特定疾病を含む、多くの難病に関わる網羅的遺伝学的検査を保険収載するために必要な難病遺伝子パネル検査（案）ならびにその検査の品質・精度の確保について検討が行われ、LDTによるエクソームまたは全ゲノム解析のデータを、体外診断用医薬品・医療機器（IVD・MD）で開発した解析プログラムにより処理し、病原性のあるバリエーションの候補を出力することが考案された（難病遺伝子パネル検査（案））。LDTを診療に用いるには、実施施設での検査の品質・精度の確保、さらには、外部精度管理調査の体制が重要となる。宮地が行った3施設での網羅的遺伝学的検査のパイロット研究では、それぞれの施設ごとに評価が異なる項目も多く、各施設での検査の品質・精度の状況把握のために、適切な外部精度管理調査の実施は必須と考えられた。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が明らかにされてきたことを踏まえて（上記）、NGSに基づく難病遺伝学的検査への拡大が望まれる。

一方、マイクロアレイ染色体検査は、染色体の微細な変化やヘテロ接合性の喪失などを網羅的に検出する有用性の高い検査である。欧米では、その利用や解釈、検査の品質・精度の管理に関する各ガイドラインが出されており、本検査法はすでに臨床検査として定着しているが、わが国においても、「診療において実施するマイクロアレイ染色体検査のガイダンス」が2020年3月に発出され、2021年10月に、マイクロアレイ染色体検査が59の先天性疾患ならびにその類縁疾患を対象に保険収載された。本検査はIVD・MDとして開発されており、指定難病以外の先天性疾患も対象に含まれているが、外部精度評価体制の充実は重要な課題である。また、マイクロアレイ染色体検査は、今回保険収載された疾患にとどまらず、多くの先天性疾患の診断に有用であり、その保険収載の対象疾患をさらに拡大してゆくことも考える必要がある。そのためには、LDTでの検査法を保険収載することも必要と考えられた。

さらには、得られた結果を正しく解釈し、診断等を患者・家族に適切に説明、診療に反映するために、難病エキスパートパネルをそなえた（仮称）難病ゲノム医療拠点病院の整備の必要性が提案された。難病の網羅的遺伝学的検査に対応できる外部精度評価体制の構築と（仮称）難病ゲノム医療拠点病院の整備は難病ゲノム医療の推進の両輪と考えられる。

6. 非侵襲性出生前遺伝学的検査（non-invasive prenatal genetic testing : NIPT）を実施する検査施設の認証、外部精度評価について

NIPT 検査は診療目的では実施されていないが、社会的に大きく取り上げられている遺伝子関連検査として本研究でも取り上げ、分担研究 10（堤ら）において、詳細が報告されている。

【NIPT に関わるこれまでの経緯と問題点】

NIPT は、2013 年 3 月に日本産科婦人科学会が「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」指針を公表し、日本医学会、日本産科婦人科学会、日本人類遺伝学会、日本医師会、日本産婦人科医会が、「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」についての共同声明を發表し、認定施設での実施を前提に、2013 年 4 月に臨床研究として NIPT（13、18、21 トリソミーが対象）が開始された。しかし、その後、非認定の産婦人科以外の診療施設から、受検年齢の制限もなく、検査対象も 3 種のトリソミー以外に拡大し、安価をうたい文句に NIPT が広く提供されるようになった。また、これら非認定施設により提供される検査の質や精度保証体制に関する疑問（偽陽性や偽陰性）が指摘される大きな社会問題となった。

上記動向を受けて、NIPT の提供状況を把握するために 2019 年 10 月～2020 年 7 月まで、母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査（NIPT）の調査等に関するワーキンググループが設置され、この調査を元に 2020 年 10 月～2021 年 3 月まで NIPT 等の出生前検査に関する専門委員会（厚生科学審議会科学技術部会）が設置され、2021 年 5 月に「NIPT 等の出生前検査に関する専門委員会報告書」が取りまとめられた。

その後、2021 年 6 月に、前記「NIPT 等の出生前検査に関する専門委員会報告書」を受け、NIPT を提供する際の諸課題に対する具体的な対応を検討する出生前認証制度等運営委員会が日本医学会に設置され、この運営委員会の下には、妊婦に向けた様々な情報提供のあり方を検討する情報提供ワーキンググループ、NIPT を妊婦に提供する医療機関の認定を検討する施設認証ワーキンググループ、NIPT を検査として受託する検査分析機関の認証に関わる検査精度評価ワーキンググループが設置され、2022 年 2 月 18 日には「NIPT 等の出生前検査に関する情報提供及び施設（医療機関・検査分析機関）認証の指針」が公表された。そして、明らかとなった実施医療機関と検査分析機関に対する認証指針の元、2022 年 3 月 16 日より NIPT 施設認証の申請が開始された。

【NIPT の検査分析機関（衛生検査所）の認証基準等】

上記の検査精度評価ワーキンググループでは、これまで議論されることがなかった、検体検査としての NIPT に求められる質保証が具体的に明らかにされた。このことの意義は大きく、本研究の趣旨とも合致するものである。

2021 年 3 月 17 日に開催された「第 5 回 NIPT 等の出生前検査に関する専門委員会」において、「NIPT と ACCE モデル」の表題で、NIPT を検体検査の中の出生前診断に関わる遺伝学的検査の一部として、ACCE モデル*（アメリカ疾病管理予防センター：CDC；

Centers for Disease Control and Prevention) に基づいて評価することが提案された。

*ACCE モデル

- ・ A (Analytical validity : 分析的妥当性) : 目的に応じた精確さなどの検査性能を有していることが検証された検査法であり、検査の質が適切に保証されている。
- ・ C (Clinical Validity : 臨床的妥当性) : 検査の意味付けが明確である。すなわち感度、特異度、陽性的中率などが明らかにされている。
- ・ C (Clinical Utility : 臨床的有用性) : その検査結果により、今後の見通しについての情報が得られたり、適切な予防法や治療法に結びつけることができるなど臨床上のメリットがある。
- ・ E (Ethical Legal and Social Issues : 倫理的法的社会的諸問題) : 遺伝情報が明らかにされたことにより、被験者が就職、結婚、保険加入など、その病気以外のことで差別を受けることがないかなど倫理的法的社会的問題がないことを確認する。

検査分析機関に求められる A (Analytical validity : 分析的妥当性) の評価に関しては、2019 年の改正医療法で求められた診療に供する検体検査と同等の品質・精度確保が求められ、技能試験を含む海外の外部精度評価への参加が望ましいと明記された。この認証は、登録衛生検査所に加え、自ら NIPT を行う医療機関の検査室も対象とされたが、その審査方針とその具体的内容の詳細に関しては、分担研究 10 の報告書、「NIPT 等の出生前検査に関する情報提供及び施設（医療機関・検査分析機関）認証の指針」（日本医学会 出生前検査認証制度等運営委員会、2022 年 2 月）を参照されたい。

登録を受けた施設は 3 年毎に運営委員会による認証更新を受けて登録を継続すること、検査分析機関は、運営委員会に対して年 1 回、過去 1 年間の検査実施状況に関する報告をしなければならないとされた。なお、外部精度評価 (EQA) に関しては、EQA としては一般的に、外部精度管理調査/技能試験 (PT)、もしくはそれに代替する方法 (施設間チェック、ブラインド試験等) を年に 2 回程度行うのが望ましいとされる。国内ではまだ PT が整備されていないため、現時点では CAP サーベイ等海外の EQA/PT に参加することが望ましいとされている。

以上の通り、国内の検査分析機関であれば、改正医療法などの規定を遵守することが明確となった。

また、再委託を行う場合の要件として、

- ・ 受託した NIPT を再委託する場合は、再委託先の検査分析機関が資格要件を満たしているか、検査の妥当性確認・内部精度管理・外部精度評価が適切に行われているかについて、責任を持って確認する必要がある。
- ・ 再委託先が、運営委員会が認証する医療機関外の NIPT 検体を受託していないか確認する。

- ・再委託先が海外の検査分析機関の場合、当該国の検査実施に求められる法的要件を満たす必要がある。

と定められた。

保険診療外で、自費で実施されているものの、その結果の意味するところが極めて重大である NIPT について、今回、「NIPT 等の出生前検査に関する情報提供及び施設（医療機関・検査分析機関）認証の指針」が公表され、検査分析機関に対する認証指針において、検体検査として求められる要件が示されたことの意義は大きい。今回指針で示された枠組みだけで、非認証施設から提供される NIPT 検査をなくせるかなどの問題点は残るが、適切な形で本検査が実施されることが強く望まれる。また、海外への再委託を含め、同検査の実態が正確に把握されることが強く望まれる。今回、しっかりした医療の枠組みの中で、広く社会の中で NIPT、さらには、出生前診断に関わる諸課題を考えていくための枠組みが提示されたものと考えている。

D. まとめ

本研究では、検体検査、とくに遺伝子関連検査の外部精度管理調査について、まず、最新の状況を情報収集した上で分析・問題点抽出を実施し、その上で、関連する検査室第三者認定、人材育成等にも言及しつつ、あるべき組織構築に関する検討・提案を行うことを目的とした。そのまとめは以下の通りである。

- ・医療機関における遺伝子関連検査の実施、外部精度管理調査の受検は、病原体核酸検査ではかなり進んでいるが、体細胞遺伝子検査、生殖細胞系列遺伝子検査に関しては普及が遅れている。

- ・わが国の外部精度管理調査の体制、検査室第三者認定、とくに遺伝子関連検査のそれらは欧米に比し脆弱であり、その改善は喫緊の課題である

- ・ただ、近年、これらを解決に導く素地ができつつある。遺伝子関連検査の ISO 15189 ガイダンス文書の策定・発刊とそれに基づく審査体制の構築、現地実技試験の実施体制の構築が達成される一方、新型コロナウイルス感染症の PCR 法等の核酸検査の精度確保の実態が、厚生労働省委託事業「新型コロナウイルス感染症の PCR 法等の核酸増幅検査の外部精度管理調査」（2020 年度、2021 年度）における集計の詳細な分析と評価に基づき明らかとなり、意義深いものとなった。また、グローバル・パンデミックの緊急時に際しては、新たな病原体に対応するため、その病原体核酸検査に関わる外部精度管理調査を速やかに立ち上げるとともに、即時に対応可能な検査体制を構築することが急務と考えられた。

- ・遺伝子関連検査の外部精度管理調査の受検施設は少ないが、これは体制の不備によるものであり、各種調査では、検査機関（医療機関検査部門、登録衛生検査所）の意識の高さが再確認され、体制が整備されれば適正に向かうと考えられ、これは、厚生

労働省委託事業「新型コロナウイルス感染症の PCR 法等の核酸増幅検査の外部精度管理調査」（2020 年度、2021 年度）の結果が示すところである。

- ・今回、遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査・検査室第三者認定に関わる恒久的組織の役割と機能に関して、欧米の先進事例を参考として議論した。求められる組織においては、外部精度管理調査のための標準物質の開発・調達・供給が受益者負担で恒久的に受注でき、調査の結果・成績がモニターでき、それに基づき、各施設の検査要員（従事する測定者、精度の確保の責任者等）の研修・教育の機会が提供され、継続的質改善（EQA サイクル）を担うことが可能とされるべきとされた。

- ・その求められる社会実装モデルの核となるべき運用母体として、新たに特定非営利法人（NPO 法人）の設立が必要で、その新法人を軸としたコンソーシアムを形成し、設立・基盤構築期の一時的な公的財源の投下による自走可能な外部精度管理調査事業モデルを構築する必要があると考えられた。

- ・以上のモデルを想定し、遺伝子関連検査外部精度評価の社会実装の実現に必要な費用概要の算定、運用母体設立と提供基盤構築期から事業開始・安定稼働期の受益者負担の仕組みから得られる事業収入による財源設計、自走可能な社会実装モデルを検討し中長期的収支計画概要が算定された。病原体核酸検査、体細胞遺伝子検査、生殖細胞系列遺伝子検査を対象として、社会実装までのロードマップ概要・必要コストをまとめた。公的財源の投下規模について、設立基盤構築期 3 年間は初年度 20 億円、2 年目 15 億円、3 年目 10 億円、総額は 45 億円となるが、それ以降 4 年目からはモデル検証期として外部精度管理対象項目を毎年新たに拡大して外部精度評価を実施することとし、公的財源の NPO 法人への支援出動をゼロとすると同時に、診療報酬の品質コストとして 5 億円を確保する設計とした。

- ・今回、具体性をもった遺伝子関連検査外部精度評価の社会実装モデルが初めて提示され、今後の議論に大いに活用されるべきと考える。

- ・指定難病のみならず小児慢性特定疾病を含む多くの難病の網羅的遺伝学的検査を保険収載するために必要な難病遺伝子パネル検査（案）ならびにその検査の品質・精度の確保について検討を行った。この検査として laboratory developed test（LDT）によるエクソームまたは全ゲノム解析のデータを、体外診断用医薬品・医療機器（IVD・MD）で開発した解析プログラムにより処理し、病原性のあるバリエーションの候補を出力する案が提示された（難病遺伝子パネル検査（案））。さらには、難病ゲノム医療推進の両輪として、難病の網羅的遺伝学的検査に対応できる外部精度評価体制の構築と難病エキスパートパネルをそなえた難病ゲノム医療拠点病院（仮称）の整備の必要性が提案された。

- ・保険診療外で、自費で実施されているものの、その結果の意味するところが極めて重大である NIPT について、本年 2 月、「NIPT 等の出生前検査に関する情報提供及び

施設（医療機関・検査分析機関）認証の指針」が公表され、検査分析機関に対する認証指針において、改正医療法において検体検査として求められる要件が示されたことの意義は大きい。

・以前より、検体検査の外部精度管理調査事業は、国家レベルで取り組むべき重要な課題とされてきたが、標準品が高価である一方、得られる結果が重大性を有する遺伝子関連検査に関してはとくにそれがあてはまると今回の研究で再確認できた。

現在、政府のゲノム医療協議会において、厚生労働省が策定を予定している「全ゲノム解析等実行計画」（第2版）が検討されている。がんと難病領域における全ゲノム解析等の成果をより早期に患者に還元する新たな個別化医療等の実現、日常診療への導入が目指されている中、外部精度評価体制の拡充、技能試験を含む第三者評価体制の整備は、わが国のゲノム医療の発展の礎になると考えられる。

E. 研究発表

現段階ではなし

F. 知的財産権の取得状況

なし