

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）  
「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  
分担研究報告書

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

研究分担者 矢富 裕（東京大学医学部附属病院 検査部 教授）  
大西 宏明（杏林大学医学部 臨床検査医学 教授）  
協力：渡邊 広祐、砂金 秀章、佐藤 優実子、小野 佳一  
（東京大学医学部附属病院 検査部）

## 研究要旨

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2019年6月に保険適用となり、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）において同検査が実施できる体制となっている。2023年2月時点で、5万人を超える患者に対して保険診療としてCGP検査が行われている状況下、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くると考えられる。

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、以下の報告を取りまとめた。

### 1) CGP検査の院内完結型実施から得られた経験と課題

検査試薬、解析プログラムとともに薬事承認を受けたCGP検査に関して実施した検証、内部精度管理に関してまとめた。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、精度管理が適切に行われている検査施設が診療報酬上の評価を受ける仕組みが必要と考えられた。

### 2) 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る。公益社団法人日本臨床検査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、いっそう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いるが、適切な方向性と考えられ、その発展が期待される。

### 3) 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

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、運用母胎 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る。将来的には、院内実施が可能な検査室が増え、国内で外部精度管理調査が実施できる体制が整備されることが強く望まれる。

現在、遺伝子関連検査の第三者認定は勸奨となっているが、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。これに関する当部の経験を記述した。

## A. 研究目的

平成 29 年に、検体検査の精度の確保に関連する改正医療法（平成 29 年法律第 57 号）が成立し（平成 29 年 6 月 14 日に公布）、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。

改正医療法では、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も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、外部精度評価の受検に関しては努力義務、検査施設の第三者認定は勸奨とされた。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。そのような状況下で、保険適用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していくべきかに関して提言することは、本事業の重要な課題である。

一方、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。2023年2月時点で、5万人を超える患者に対して保険診療としてCGP検査が行われているが、全ての検査が海外の検査機関もしくは国内の一方所の検査機関での外注検査として行われてきた。つまり、わが国では、保険収載されているCGP検査が、（がんゲノム医療中核拠点を含め）医療機関で全く実施されてこなかったという、欧米では考えられない状況であった。そのため、がんゲノム医療（中核）拠点病院で開催されるエキスパートパネル（専門家会議）では、外注先から返却される解析レポートの情報にしかアクセスできず、レポート作成前のゲノム解析データを自ら確認することができない状況であった。

現在、新たな固形腫瘍CGP検査、造血器腫瘍を対象としたCGP検査の開発や、全ゲノム解析研究も進められており、わが国のゲノム医療を加速させるうえで、医療機関が自ら院内完結の形で検査を実施できる体制を確立し、多面的なレベルアップを図ることが望まれている。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くると考えられる。

この度、がんゲノム医療中核拠点病院の1つである東京大学医学部附属病院は、NGSを用いた（保険収載された）CGP検査に関して、国内の医療機関として初めて検査室の第三者認定（ISO 15189 拡大認定）を取得し、院内完結型の実施体制を構築した。今後、院内完結型NGS検査室において、自ら検体の品質チェックからシーケンス解析結果まで解析の全行程を統括することで、リアルタイムにゲノム解析データを検証し、エキスパートパネルの議論を深め、患者への還元につなげる予定である。さらには、今後、院内外で先駆的ながんゲノム医療を提供するとともに、OJT（オンザジョブトレーニング）を通して、院内のみならず、国内のゲノム医療の教育・人材育成に貢献する予定である。

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、以下の報告を取りまとめる。

### 1) CGP検査の院内完結型実施から得られた経験と課題

院内完結型でCGP検査を実施する体制を構築するまでの経験を踏まえて、院内化で得られたメリット、体制構築において苦労したこと、さらに現在の運用上の課題を整理し、今後CGP検査を病院検査室で実施しようとする施設に参考となる情報を提示する。

## 2) 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・染色体検査に関わる従事者を対象とした研修内容・方法等の指針等に関して提案する。具体的には、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の知識と技能およびその評価方法を明確化する。また、遺伝子関連・染色体検査を自ら実施している他施設における実態を調べ、また、学会等で行われている研修会・講習会の状況も踏まえて、検査従事者（管理者、測定者）に対する研修内容・方法の指針を策定する。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する。

また、広く人材育成のあり方に関しても可能な提案を行う。

## 3) 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

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に関して提案する。また、遺伝子関連・染色体検査に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。

## B. 研究の進め方

東京大学医学部附属病院 検査部 遺伝子検査室の協力を得て、院内完結型ゲノムラボを構築するまでの経緯、課題抽出と解決方法などを、次に続く施設に資する形でまとめた（矢富）。その際、大西、さらには、すべての班員の意見、アドバイスを聴取し、その上で、班会議等の議論を経て、報告書をまとめた。

## C. 研究調査結果と考察

### 1. CGP 検査の院内完結型実施から得られた経験と課題

検体検査の精度の確保に係る改正医療法と厚生労働省令による施行規則(改正省令)は 2018 年 12 月 1 日に施行されたが、本法令改正では、医療機関が遺伝子関連検査を自ら実施する場合、遺伝子関連検査に特化した精度確保に係る責任者の配置が義務化された。

当検査部では、遺伝子関連検査に関する豊富な経験を有し（経験年数 21 年）、公益社団法人日本臨床検査同学院（同学院）の遺伝子分析認定士資格取得者である主任臨床検査技師を遺伝子関連検査の精度の確保に係わる責任者として配置した。そして、同責任者が、NGS による CGP 検査の導入においても中心的な役割を果たした。また、他にも同資格を取得している 2 名の臨床検査技師がシフト体制を組む形で関与する一

方、担当教員として、2名の日本専門医機構臨床検査専門医を目指す専攻医（ともに、呼吸器専門医、総合内科専門医資格を所持）が関与する形で進めた。衛生検査所指導要領（厚生労働省医政局）には、遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に係る責任者とその実施及び精度管理に必要な体制整備に関する記述があるが、それらを満たしていることを確認した。

実際に、NCC オンコパネル検査（NOP）の院内導入にあたり以下の手順を進めた。

#### ① 導入前の準備

東大病院において、2021年に実施された中央診療棟改修工事を契機に、検査部遺伝子検査室にNGS 2台を導入した。デザインにあたっては、ガイダンス文書等を参考に、核酸抽出プロセスと増幅・検出プロセスを別室にする等、ISO 15189取得を見据えた配慮を行った。

Wet工程の操作習熟研修として、製造業者から派遣された指導者の指導の元、精度管理試料の測定を行い、検査が要求される質を満たしていることを確認した。またDry工程については、やはり、製造業者のバイオインフォマティクス部門の指導者により、偽陽性のリード目視による除外等について訓練を受けた。NGSについても製造業者から原理や取扱いに関する詳細な説明を受けた。

検査前プロセスは、外注検査として従来行っていたNOPと同様の運用で、ホルマリン固定パラフィン包埋（formalin-fixed, paraffin-embedded; FFPE）検体は病理医に検体量や腫瘍細胞含有率の基準を満たすことを確認してもらい、血液検体は検査部で検体採取を行う運用とした。なお、FFPE検体の作製・保管方法については、日本病理学会が2018年に公表した「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」に従った。

NOPは検査試薬、解析プログラムともに薬事承認を受けており、その導入に際しては検証を実施した。検証内容としては、検査結果の一致、同時再現性、日差再現性、標準サンプルを用いた検出限界（LOD）の確認である。そこで、添付文書に記載の精度管理物質（HD753、NA18507）を用いて、duplicateの解析（同時再現性）を、別日に2回（日差再現性）実施し、要求される品質を満たしていることを確認した。LODは、精度管理物質で検出されるべき変異（5つの体細胞遺伝子変異、2つの融合遺伝子、2つの遺伝子増幅）が、添付文書に記載のアリル頻度、コピー数比の条件を満たして検出されていることを、VCFファイルで確認した。

#### ② 内部精度管理

以下の方法で実施した

##### 1) 検査に対する精度管理

- ・同一患者の非腫瘍細胞由来DNA（末梢血DNA）について、検査工程毎に基準を満たすことを確認する
- ・腫瘍細胞由来の塩基配列と非腫瘍細胞由来の塩基配列をペア解析することで、コ

ンタミネーションや検体取り違えの有無を確認する

## 2) 測定試薬に対する精度管理

・測定試薬のロット変更、もしくは解析プログラムのバージョンアップが行われた際には、精度管理物質の測定を行い、添付文書に記載の基準（シーケンシングの工程の基準、ライブラリー適切性の基準、正確なバリエーション検出）のすべてを満たしていることを確認する。

## 3) 測定機器に対する精度管理

・測定機器の機種間差を年1回定期的に確認する  
とし、現在まで、特に問題を認めていない

## ③ 外部精度評価

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（現状で想定される代替え法は後述）、代替え法として精度管理物質の定期的な測定とした。

CGP 検査の院内実施によって得られたメリットとして、以下が挙げられる。

- ① ブラックボックス化されている CGP 検査の全プロセスを知ることにより、本検査に対する理解が深まった。
- ② 外注検査では検査レポートに記載された以上の情報を得ることが出来ないが、元データへのアクセスが可能となり検査に対する疑問点を直接解消することが可能となった。
- ③ 解析の際に、臨床情報や病理所見、その他の CDx 検査結果を踏まえることが出来るため、より深いデータの解釈が可能となった。
- ④ 学生教育の場において、現場の検査プロセスを見学・体験できる場が提供できるようになった。また、現時点でも、他の医療機関からの見学者を受け入れ、好評を得ているが、将来はこれを体系化することにより、がんゲノム医療中核拠点病院に求められる教育・人材育成機能の向上に大きく寄与すると考えられる。

一方、導入に際して苦労した点として以下が挙げられる。

- ① 検査センターとは異なり比較的少数の検体を測定する必要があるため、プロトコルの調整・最適化を要した。
- ② ライブラリー調整試薬と NGS 装置は IVD 製品だが、多くの RUO 製品（核酸抽出、断片化、核酸やライブラリーの評価）を使用するため、ロット間差や測定の再現性への不安がある。
- ③ トラブルシューティングのプロセスが複雑で、検査試薬販売企業に加えて、NGS 販売企業、バイオインフォマティクスの専門家、といった多職種連携が必要となった。

また、現在の運用上の課題として目視確認があり、以下にまとめる。

- ① IVD の CGP 検査であっても、目視確認(出力されたリードを実際に確認して偽陽性を排除する工程)は妥当性を担保する上で重要な工程で、臨床検査医及び検査技師が、試薬メーカーのバイオインフォマティクス担当者よりトレーニングを受けた上でやっている。誤った報告は患者の不利益に直結するため、慎重な検討が必要であり、実際に本邦において、NGS を用いたマルチプレックス検査における MET 変異の偽陽性が報告され<sup>#</sup>、日本肺癌学会から注意喚起がされている。

<sup>#</sup> Teishikata T, et al. An Alert to Possible False Positives With a Commercial Assay for MET Exon 14 Skipping. J Thorac Oncol 16: 2133-2138, 2021

- ② NGS 検査において、コールされた変異が真の陽性であったかの検証が、難しいケースが存在する。理由として NGS の一回の Run は高額であり、目視確認で疑義があっても妥当性確認のための再検査は難しく、真の陽性かの確認は現実的に困難であること、また繰り返し配列等ゲノム上の領域に起因する偽陽性は、現行のショートリード型次世代シーケンサーの原理上除外が不可能であることが挙げられる。当院において、目視確認の判定で判断に苦慮する場合、試薬メーカーのバイオインフォマティクス担当者に問い合わせ、返却すべき変異かを再度検討した上でレポートを作成しているが、このような対応は検査担当者により結果がばらつく可能性があり、目視確認の工程の標準化の必要性を痛感している。

- ③ 目視確認の研究は少なく、標準作業手順書(SOP)も海外で提唱された<sup>#</sup>ものの普及していない。考えられる原因としては、NGS を用いた検査では、検査ごとに異なる wet 工程、次世代シーケンサー、プログラムの pipeline を通して結果が出力されるため、包括的な SOP の採用が困難であることが考えられる。また、試薬メーカー各社の知財にあたる部分は非公開であることも、SOP の策定が困難な理由である。

<sup>#</sup>Riggs ER, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). Genet Med 22: 245-25, 2020.

- ④ 一つの解決策としては、NGS 検査を行う医療機関は、ISO 15189(ゲノム版)の取得や、外部精度管理調査への積極的な参加を通じて、目視確認の工程を含めた検査全体の妥当性を検証することが重要であると考えられた。

## 2. 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

遺伝子関連検査全般に関する研修の実態調査とそれに基づく提言に関しては、同じ分担研究報告「「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 宏明ら)を参照されたい。遺伝子関連検査は、その検査項目により必要とされる知識・技能に大きな差があり、大西らの

研究報告では①処理が容易な病原体核酸検査を実施する者、②処理が複雑な遺伝子関連検査を実施する者、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、④染色体検査を実施する者に分類し、実施すべき研修内容の指針を示している。NGS を含む検査を実施している人員や、それを評価する側の人員は極めて少数であり、研修のありかたは大きな課題であるが、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検査に関して記述する。

本検査には、核酸抽出プロセス、核酸解析プロセスに加え、データ解析プロセスつまりバイオインフォマティクス解析が重要なステップとなる。NOPのような承認された解析プログラムを利用する場合には、決められた操作を行えば、解析パイプラインの内容を把握していなくても、自動で解析結果を得ることは出来るが、目視確認を行ったり、トラブル時の対応を行ったりするためには、バイオインフォマティクスの技術が必須である。

今回、人員確保・人材育成という点で、バイオインフォマティクスに関わる部分を中心として、以下の問題点が明らかとなった。

- ① 検査やバイオインフォマティクスの技術を実践的に習得する機会が少ない。
- ② 検査手技が煩雑かつ時間を要するため、専任の人員を確保する必要がある。
- ③ バイオインフォマティクスの専門的知識を有する人員の確保が難しい。
- ④ バイオインフォマティクスの習得には専門知識と実践経験が必要であり、実症例を解析できるようになるまでに多くの時間と経験を要する。
- ⑤ 検査工程での品質がバイオインフォマティクス工程(解析結果)に大きく影響するため、検査工程を把握している要員がバイオインフォマティクス工程を実施することは検査全体を管理するうえで有益と思われる。しかしながら、バイオインフォマティクス工程には専門知識とまとまった時間を要するため、検査要員とは別の要員が実施している施設が多い状況にある。

以上を踏まえた対応として、以下の通りまとめる。

ゲノム医療の全体像やバイオインフォマティクスについては既存の研修会に参加することで知識を習得する。例えば、バイオインフォマティクスは、昨年度より厚生労働省委託事業の「臨床におけるがんのゲノム解析研修会」が開催されている。この研修会において希望者は、FASTQ ファイルから、SAM/BAM ファイル、VCF ファイルの生成に至る一連の解析パイプラインの実習も可能である。

医療機関や衛生検査所において NGS を用いた検査を実施するために要求される水準については国内で統一した見解がないが、今、CGP 検査に関わる人材に必要なバイオインフォマティクス関連のスキルのリストを以下のように提言する。今後、遺伝子関連検査の専門学会や関連団体などで議論を深めていくことが必要である。

<全ての従事者に必要なスキル>

- ① linux の基本的な操作が出来ること



- ② HGVS に従ったバリエント表記方法 (<https://varnomen.hgvs.org/>) が出来ること
- ③ FASTQ、SAM/BAM、VCF のファイル構造を理解すること
- ④ 当該検査で使用する解析パイプラインの各工程のツールの機能を理解すること
- ⑤ 当該検査の QC 指標 (read 数、マップ率、重複率、coverage、uniformity) の基準が定められた根拠を理解すること
- ⑥ IVG を用いて BAM ファイル、VCF ファイルを直接確認し、疑陽性・偽陰性の判定が出来ること
- ⑦ 公開データベースを用いてバリエントに関する情報検索が出来ること (代表的なツールとして OncoKB, CIViC, My Cancer Genome, COSMIC, ClinVar の扱いに習熟する)
- ⑧ *in silico* のバリエントの機能予測ツールを使うことが出来ること
- ⑨ 薬剤に関して PMDA、FDA における最新の適応条件を検索することが出来ること
- ⑩ 臨床試験の情報を検索できること (JRCT, JAPIC, UMIN, ClinicalTrials.gov 等を用いて臨床試験の適応条件を抽出できること)

<一部の研究・開発者に必要な高度なスキル>

- ①新しい解析パイプラインを構築すること
- ②既存の解析パイプラインの改良を行うこと (例、変異をコールする閾値のチューニングを行い感度・特異度の改善を測る)

一方、wet 工程の手技のトレーニングは、検体の確保が難しいことや検査試薬が高額なことにより、実践のトレーニングは難しい状況にあるが、検査センターの見学や、関連する企業が主催する形での on the job トレーニングが有用と思われる。

精度管理については、以下の資料を参考に各検査室で体制を構築していくことを推奨する。

- ①臨床検査振興協議会 (現 日本臨床検査振興協議会) 「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」 (同協議会 HP にて公表)
- ②日本臨床検査振興協議会 医療政策委員会 遺伝子関連検査に関する小委員会による「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」 (同協議会 HP にて公表)
- ③日本病理学会・日本臨床検査医学会 「がんゲノム検査全般に関する指針」、「がんゲノム検査全般に関する指針・参考資料」 (両学会 HP にて公表)
- ④ Jennings, LJ, et al. Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing-Based Oncology Panels: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. J Mol Diagn 19: 341-365, 2017.

また、国内で NGS の検査室間比較を実施し、結果の変動に影響した要素を考察・議

論することは、検査の質の向上に留まらず人材育成の点でも有用と思われる。

NGS を用いた CGP 検査は、高度で複雑な遺伝子関連検査の最たるものである。当院検査室では、以前より、東京大学が独自に開発した **Todai OncoPanel** 検査（DNA パネルのみでなく RNA パネルも搭載した多機能型の CGP 検査）も実施しており、先駆的ながんゲノム医療の提供に努めていたこともあり、比較的、スムーズに新しい保険収載 CGP 検査である **TOP** 検査も導入することができたと考えている。しかし、がんゲノム医療中核拠点病院であっても、NGS を用いた CGP 検査を臨床導入することは容易でないと考えられる。

「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」（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）では、遺伝子関連検査部門の責任者は、同部門の遺伝子関連検査の品質を保証するため、適切な教育と訓練を受けたものでなければならない。最低限、次の事項の知識と技能を持つべきとされている。

1. 検査の要請が適切であるかを検討できる、
2. 検査の妥当性を確認できる、
3. 検査を実施し、その結果を解釈できる、
4. 検査結果及び関連する情報を専門家であるか、専門家以外であるかを問わず、依頼元に伝達できる、
5. 遺伝子関連検査施設の運営に日常的に責任を負うことができる
6. 品質管理システムを確立し維持できる。

同ガイドラインの要求水準を満たす上では、人的課題として、遺伝子関連検査の精度の確保に係る責任者に加えて、部門の管理者、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。その上で、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、いっそう大きな役割を果たすと期待される<sup>#</sup>。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る。現在、日本臨床検査医学会では、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いるが、適切な方向性と考えられ、その発展が期待される。日本病理学会は、ゲノム医療実現のための分子病理学の重要性にかんがみ、分子病理専門 医の認定制度を設けている。将来的には、この分子病理専門医と相まって。我が国のゲノム検査の精度維持に大きな役割を果たすことが期待される。

<sup>#</sup>宮地 勇人. 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「日本臨床検査

### 3. 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

遺伝子関連・染色体検査の精度確保における要件として、第三者認定は環境・体制整備が整うまで勸奨とされ、体制整備に務めることが求められていた。

宮地 勇人、田澤 裕光による令和 3 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「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」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(いわゆるクリニカル・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。

今回の審査の流れは以下の通りだった。受審に先立って、現地実技審査試料として、JAB より送付された検体試料について NOP の検体としてライブラリー調整・シーケンス・Dry 解析の上、レポートを作成し、提出し、これに基づいて現地技術審査のディスカッションが行われた。技術審査員とのディスカッションでは主に検査の妥当性についての検証が行われ、コールされずに偽陰性となったバリエントが生じた原因を、検体試料の特殊性、解析パイプラインの特性の面からディスカッションした。書類審査、システム審査も並行して行われ、審査の結果、軽微な不適合 1 件(標準作業手順

書における不備)が指摘され、これを是正、5月24日付で承認された。

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るが、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。

施設で実施する NGS 検査の内容に合わせて配付資料と評価のカスタマイズが必要であると考えられた。

遺伝子関連検査の ISO 15189 施設認定の拡大において、専門分野で資質評価された技術審査委員が必要で、高度な遺伝子関連検査を実施する検査室の審査において、遺伝子分析認定士、とくに一級認定士の活躍が期待される。

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、前川の分担報告書にある通り、理想からはほど遠い現状がある。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。

令和3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「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)

分担研究報告書「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 (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する検討)」(田澤 裕光、宮地 勇人)

を参考に、国主導で進めるのがベストであると考えられる。同報告には、遺伝子関連検査の外部精度管理調査を実施するため、運用母胎となる NPO 法人を設置し、関連企業などが参画するコンソーシアム (共同事業体) を形成することが必要と提言されて

いる。必要な費用は年 20 億円。事業開始当初は国の財源で費用の大半をまかなうが、受検費用・コンソーシアム参画企業からのなどの収入を徐々に増やすロードマップが示されており、徐々に公的財源の投入金額を縮小していく計画となっている。

また現状で想定される外部精度管理調査の代替え法として以下を提案する。

#### ① 市販の精度管理物質の測定

研究同意が不要な点はメリットだが、現在精度管理物質として販売されている製品は実検体とは大きく性質が異なっており、解析パイプラインの性質と必ずしもマッチしない場合がある。近年、ゲノム編集技術を用いて遺伝子改変細胞株も販売されており、マッチドペア検査にも使用可能な精度管理物質として活用できる可能性がある。

#### ② 研究によりゲノムプロファイルを解析済の検体の利用

既に研究によりゲノムプロファイルが取得されている過去検体に対して、検査室で CGP 検査を行い、得られた結果を比較する。2 つの方法を比較することは、研究自体の妥当性を確認する上でも有用と考えられる。

#### ③ 複数の検査室間でサンプルを交換して検査を実施する（施設間クロスチェック）

#### ④ 過去の外部精度管理調査の試料

将来的には、院内実施が可能な検査室が増え、国内で外部精度管理調査が実施できる体制が整備されることが強く望まれる。

### 4. その他

がんゲノム医療を牽引する高度な機能を有する医療機関として指定されるがんゲノム医療中核拠点病院のがんゲノム医療拠点病院及びがんゲノム医療連携病院等との連携・人材育成について、満たすべき要件の中に次のものが含まれている#。

#厚生労働省健康局長「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について」（健発 0801 第 18 号、令和 4 年 8 月 1 日）

- ・がんゲノム医療拠点病院と連携し、地域におけるがんゲノム医療提供体制を充実させるための各種調整、人材育成などに取り組むこと。また、連携するがんゲノム医療連携病院及び地域を代表して連絡会議に出席すること。

- ・自施設並びに自らが連携するがんゲノム医療拠点病院及びがんゲノム医療連携病院に所属するがんゲノム医療に携わる医療従事者に対して、必要な研修を行うこと。また、業務に関係する講習会等の受講を促すこと。なお、研修や講習会は、オンラインでの開催や、複数のがんゲノム医療中核拠点病院による共催も可とする。

当院では、これまでの経験を生かし、恒例のリカレント教育講座である東大臨床検査セミナーにおいて、「臨床検査における次世代シーケンサーの活用」をテーマとして、

2023年2月12日(日) 13:00~16:00 にWEB 配信方式にて開催したところ、事前登録者 248名、当日参加者 173名の参加をいただき、活発な議論が展開された。

このような、がんゲノム医療中核拠点病院に相応しい人材育成機能を発揮する上で、シーケンスの実施を含め、院内完結型でCGP検査を実施することの意義は大きいと考えられる。

その一方、院内完結型CGP検査の普及が進まない1つの理由として、保険償還の問題があると思われる。従来、CGP検査は、一律、検体提出時(8,000点)と結果説明時(48,000点)に診療報酬上の評価がなされていた(計56,000点)。しかし、検査のオーダーがなされてから患者に結果説明がなされるまでに相当の時間がかかるため、後者の点数が算定できないケースが少なからずあるという問題点が指摘された。そこで、2022年度改定では、「がんゲノムプロファイリング検査」(44,000点)、「がんゲノムプロファイリング評価提供料」(12,000点)となった。しかし、一律、計56,000点は変わらなかった。

CGP検査は、検査設備の整備に相当の費用を要する。また、検査試薬も高額である。院内実施した場合の収支は厳しく、おそらく、今後、医療機関における院内完結型のCGP検査実施の普及を妨げる大きな要因になると考えられる。CGP検査に関しては、特性が異なる3種の検査(腫瘍組織/非腫瘍細胞ペア検査、腫瘍組織のみの検査、リキッドバイオプシー)が薬事承認・保険収載されているが、それぞれの特性が考慮されるべきと考えられる。また、検査機関において当該検査の精度管理が適切に行われるための支援体制の構築も必要と考えられる。

## D. まとめ

今回、東京大学医学部附属病院では、院内完結型の保険診療CGP検査の実施体制を構築したことで、検体の品質チェックからシーケンス解析結果まで、レポート作成前のデータをリアルタイムに直接確認することが可能となった。今後、同検査の提供体制を拡充するためのロールモデルを示すとともに、CGP検査の全体像を実地で学ぶ教育・人材育成の場を提供していくことは、今後ますます発展していくゲノム解析技術の臨床実装を我が国に根付かせる上で重要と考えられる。その根幹となる遺伝子関連・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関して提言した。

がんゲノム医療を牽引する高度な機能を有するがんゲノム医療中核拠点病院としての、教育・研究・人材育成機能を発揮する上で、院内完結型のゲノムラボを構築することの意義、そして、そこに検査部門の人員が関与することの意義は極めて大きいと言える。

折しも、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について」(健発0801第18号、令

和4年8月1日)における「がんゲノム医療中核拠点病院の指定要件について」の中で、

診療従事者として、

1 病理診断を行う部門の人員

とともに、

2 臨床検査を行う部門の人員について、以下の要件を満たすこと。

ア がん遺伝子パネル検査に関連する臨床検査医学に関する専門的な知識及び技能を有する常勤の医師が配置されていることが望ましい。

イ がん遺伝子パネル検査における血液検体等の取り扱いに関する専門的な知識及び技能を有する常勤の臨床検査技師が配置されていることが望ましい。

と記載された。

現在、がん遺伝子パネル検査に関連する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