

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

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

研究協力者 堤 正好(一般社団法人 日本衛生検査所協会 理事・顧問)

研究要旨

2018年(平成30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(以下、日衛協と略す)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、今回以下を取りまとめたので報告する。

1. 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
2. 各種検査の精度の確保に関する日衛協の取組み
 - (1) 臨床検査精度管理調査の実施状況
 - (2) 「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」を元にした精度確保への取組み
 - (3) 製薬メーカーが提供する外部精度評価(EQA)プログラムの経験事例
3. 「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」一般社団法人日本衛生検査所協会 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会(平成13年4月10日 策定)の2022年(令和4年)改定
 - (1) 遺伝学的検査受託時の匿名化対応の解除
 - (2) NIPT 検査に受託に際して求められる要件の整理と修正

1. 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

(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)

日衛協では、1979年(昭和54年)に日本臨床検査専門学院を開講し、1995年(平成7年)に衛生検査所生涯学習通信講座をスタート、その後2003年(平成15年)には資格認定制度(日衛協検査認定士)を開始し、日衛協加盟各社に所属する職員の教育研修制度を提供してきた。

検査コースは、2021年(令和3年)までは生化学、免疫学、血液学の3コースが設定されてきた

なお、日衛協加盟の衛生検査所の職員は、臨床検査技師以外の職種の職員が多数在籍することから、当初よりこれら職員が臨床検査の基礎を学ぶための機会として衛生検査所生涯学習通信講座が設置された。このため、検査の基本を学ぶためのテキストとしては最新臨床検査学講座(医歯薬出版株式会社)(以下、赤本と略す)が用いられてきた。そして、遺伝子関連検査・染色体検査に関する学習の機会は、前記赤本の遺伝子・染色体検査学(第1版)(赤本(第1版)と略す)をテキストとして用い、履修結果確認問題集としては血液学コースの第10章に問題集20問のみが設定されて

きた。しかしながら、医療法、臨床検査技師等に関する法律の改正(2018年(平成30年)12月1日施行)や近年の遺伝子関連検査に用いられるNGSをはじめとする検査技術の革新や遺伝学的検査そのものの取り扱い方及び得られた結果の扱われ方など様々な状況(日本医学会ガイドラインの改定や倫理的な観点からの検討等)が急速に変化してきたことから、2021年(令和3年)に遺伝子関連検査コース及び染色体検査コースを新設することになった。

遺伝子関連検査コース・染色体検査コースの新設に際して、当初はこれまでと同様に赤本(第1版)をテキストとして、問題集を策定することで進める予定でいたが、赤本(第1版)の記載内容が染色体検査分野に偏っていること、検査として実施されている各種遺伝子関連検査を網羅的に取り上げていないこと(病原体核酸検査に関する記載がないなど)、が確認された。

また、近年急速に普及したがん遺伝子パネル検査や難病の遺伝学的検査等、新しく開発されて実用化されたNGS(Next Generation Sequencing:次世代シーケンサー)を用いる解析技術の進展やこれら最新の検査の動向をテキストに示していく必要があること、検査実施に際して求められる順守事項等を示した指針やガイドライン等が逐次更新されていること、さらに2018年(平成30年)の医療法、臨床検査技師等に関する法律の改正等により検体検査の分類で遺伝子関連・染色体検査が一次分類となり、併せて精度管理に係る基準が明示されたことなどここ数年で外部環境が大きく変化したこと等を受けて、遺伝子関連・染色体検査に関連する諸事項を関連する網羅的に記載する必要があることが明らかになった。

* 関連資料 厚生労働省 関連サイト

(1)「検体検査について」 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_02251.html

(2) 医療法改正等の経緯と検体検査の精度の確保に係る基準について

<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000911173.pdf>

* 遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保に係る留意事項について

このため、遺伝子関連検査コース・染色体検査コースを新設し、遺伝子関連・染色体検査分野にスコープしたテキストと問題集を策定する為に、新たに検査分野ごとに関係者によるワーキンググループ(WG)を設置して取り組みを開始した。なお、染色体検査に関しては、これまでと同様に赤本(第1版)をテキストとして問題集を作成することで対応を進めることとしていたが、2021年(令和2年)2月10日付けで改訂され、赤本(第2版)では染色体検査に偏っていた内容が修正され、遺伝子関連検査に関わる基本的な事項が記載されるようになり、遺伝子関連検査と染色体検査の基礎を学べるものとなった。ただし、赤本は教本としての特性から、前述のように遺伝子関連検査等に関する最新の動向に関する記載がないことから、改訂された赤本(第2版)を元にした染色体検査コースと赤本(第2版)の遺伝子関連検査に関わる基本的事項に関する記載と、新たにWGが策定したテキスト・問題集を用いて遺伝子関連検査コースを立ち上げることにした。なお、新たに書き起こした遺伝子関連検査コースのテキストと問題集の策定に際しては、日衛協加盟各社に在籍する遺伝子関連検査を実務として担当しているエキスパートが各種検査の概要の取りまとめと問題集の策定を行い、染

色体検査コースに関しては赤本(第2版)を元に問題集の策定を行った。また、テキストと問題集の作成に際して、日衛協遺伝子関連検査受託倫理審査委員会に編集協力をお願いした。

なお、遺伝子関連検査コースの新設の為にテキストの整備に際して、遺伝子関連検査の品質確保に関わる日本臨床検査標準協議会(JCCLS)が策定した以下を参考資料として赤本(第2版)とともに受講者全員に配布した。

*参考資料

日本臨床検査標準協議会(JCCLS)関係 <https://www.jccls.org/active/public2/>

1. 遺伝子関連検査 検体品質管理マニュアル(承認文書)(2011年(平成23年)12月)
2. 遺伝子関連検査 検体品質管理マニュアル(パート2)(2017年(平成29年)10月)
3. 遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン解説版
(2016年(平成28年)3月)
4. 遺伝子関連検査のためのISO 15189 ガイダンス文書(2019年(令和元年)11月)
(目次のみ配布した。)

また、遺伝子関連検査実施に際して求められる順守事項等を示した指針やガイドライン等に関しては、関連する指針やガイドライン全文を網羅して配布することとしガイドラインに掲載した。この結果、遺伝子関連検査養成テキスト(2021年(令和3年)度版)は、総ページ数約500ページ、指針やガイドラインの全文で約400ページとなったが、本テキストはJCCLSの各種文書とともに遺伝子関連検査コース申込者が履修後も各検査室に残るものであり、関係者の身近な場所にいつでもあることとすることができた。

なお、遺伝子関連検査コース・染色体検査コースともに衛生検査所生涯学習通信講座の一環として新たに設置されたコースであること、他の検査コースと同様に衛生検査所に勤務する職員の教育も兼ねていることから各テキストの前半には、第1章 衛生検査所における臨床検査、第2章 知っておきたい疾患の知識、第3章 臨床検査総論の臨床検査の基礎に関する項が設けられている。(表-1.)

また、遺伝子関連検査コースの第4章から第7章は、赤本(第2版)の遺伝子関連検査に関する基本事項に関する記載をテキストとし、第8章から第10章は、遺伝子関連検査に特化した話題を取上げ、第11章 関連する指針・ガイドライン・認定制度・資料集には関連する資料を網羅した。染色体検査コースは、赤本(第2版)の構成に沿った章立てとした。(表-1.)

表-2. には、遺伝子関連検査コース 第1章 衛生検査所における臨床検査 第1問 医療法に関する問題とその解説の例を示した。

以上の状況の下、2021年(令和3年)度から新たに開設した遺伝子関連検査コースは60名、染色体検査コースは21名が各コースを受講し、各章ごとの履修確認問題集に合格し受講を終えた。また、2022年(令和4年)度は、一部参考資料の更新を行い、各コースの受講者を募集し、遺伝子関連検査コースは45名、染色体検査コースは14名が各コースを受講している。

なお、これまではテキスト及び問題集・解答用紙などは基本的に紙ベースで運用してきたが、2023年(令和5年)度からWEBベースでの運用に変更を予定しており、受講者の利便性や事務局の運用の負担の軽減を考えている。

表-1. 遺伝子関連検査コース・染色体検査コース及び免疫学コースの構成 2021年(令和3年)度
2021年度 日衛協生涯学習通信講座 カリキュラムの紹介文章より一部引用

<免疫学コース>で学習する内容です。

養成テキスト・免疫検査学	
第1章 衛生検査所における臨床検査	第6章 免疫学的検査の現場・原理
第2章 知っておきたい疾患の知識	第7章 免疫学的検査の現場・実際Ⅰ
第3章 臨床検査総論	第8章 免疫学的検査の現場・実際Ⅱ
第4章 免疫系のしくみ	第9章 免疫学的検査の現場・実際Ⅲ
第5章 免疫学的検査が有用な疾患	第10章 輸血・移植のための検査学

(第4章以降は「最新臨床検査学講座・免疫検査学」を利用します)

新設 **<遺伝子関連検査コース>**で学習する内容です。

養成テキスト・遺伝子関連検査	
第1章 衛生検査所における臨床検査	第7章 遺伝子診療における臨床検査
第2章 知っておきたい疾患の知識	第8章 医療法の改正
第3章 臨床検査総論	第9章 遺伝子関連検査の品質に関する基本的考え方～ACCEモデルによる遺伝子関連検査の包括的なレビュー～とJCCLS日本臨床検査標準協議会により公表された関連文書類
第4章 遺伝子の基礎	第10章 代表的な遺伝子関連検査
第5章 遺伝子関連検査の基本	第11章 関連する指針・ガイドライン・認定制度・資料集
第6章 遺伝子関連検査の実践	

(第4章から第7章は「最新臨床検査学講座・遺伝子・染色体検査学」を、第8章から第11章は「遺伝子関連検査養成テキスト」を利用します)

新設 <染色体検査コース>で学習する内容です。

養成テキスト・染色体検査	
第1章 衛生検査所における臨床検査	第7章 染色体検査の基本
第2章 知っておきたい疾患の知識	第8章 遺伝子関連検査の実践
第3章 臨床検査総論	第9章 染色体検査の実践
第4章 遺伝子の基礎	第10章 遺伝子診療における臨床検査
第5章 染色体の基礎	第11章 遺伝学的検査と倫理的課題
第6章 遺伝子関連検査の基本	

((第4章以降は「最新臨床検査学講座・遺伝子・染色体検査学」を利用します))

表-2. 遺伝子関連検査コース 第1章 衛生検査所における臨床検査

第1問 医療法に関する問題と解説の事例

問題 No.	選択 No.	問題・選択肢内容	様式	正解	解説	配点
1		医療法について正しいのはどれか。	1	2	1.1948年(昭和23年)に制定。 3.第5次医療法改正では、患者安全の確保/医療従事者の資質向上/医療計画制度の見直し/社会医療法人制度創設が行われた。 4.第5次医療法改正は、2007年(平成19年)4月1日より施行。 5.医療法は、医療の提供制度を定めた法律で、医療施設に関する基本的な法規である。	4
	1	医療法は1950年(昭和25年)に制定された。				
	2	第1次医療法改正では、医療提供体制の整備を目的に都道府県に地域医療計画制度(医療圏、必要病床数)が実施された。				
	3	第5次医療法改正の内容は、医療提供体制の整備を目的に都道府県に地域医療計画制度(医療圏、必要病床数)が導入された。				
	4	第5次医療法改正の施行年月日は2014年(平成26年)4月1日である。				
5	医療法は医療機関が請求できる費用の額を定めた厚生労働大臣の告示事項である。					

2. 各種検査の精度の確保に関する日衛協の取組み

(1) 臨床検査精度管理調査も実施状況

これまで日衛協では、衛生検査所の社会的地位の向上と企業倫理確立に向けて事業を展開してきた。1984年(昭和59年)7月には、民間衛生検査所としての信頼性を広く社会に示すために、「信頼性(安全性)に関する衛生検査所のための実施規範」を定め、GCLP(Good Clinical Laboratory Practice)を推進し、さらなる精度管理の徹底に取り組んできている。

その中で精度管理調査は、「検査精度の維持・向上こそが登録衛生検査所の生命線である」という理念のもと、臨床化学・血液学・免疫血清学、細菌同定及び感受性を課題とした微生物学、血液像バーチャルスライドサーベイ、そして新型コロナウイルス感染症(COVID-19)における遺伝子検査の精度保証のため、いち早く新型コロナウイルス遺伝子検査等に調査項目を拡大して実施してきた。なお、これまでの取組みとしては令和4年で48回を数え、各施設の精度管理と検査精度向上の一助となってきたと考えている。

これまで継続して実施してきた精度管理調査の概要であるが、2022年(令和4年)度調査では下記48項目を実施。会員外施設や医療機関を含めて256施設が参加した。

1) 臨床化学

ナトリウム、カリウム、クロール、総カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、ブドウ糖、総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、血清鉄、HbA1c、AST、ALT、ALP、LD、 γ -GT、CK、コリンエステラーゼ、アミラーゼ

2) 血液学

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球百分率、血液像(インターネットフォトサーベイ)、血液像(バーチャルスライドサーベイ)、プロトロンビン時間測定

(3) 免疫血清学

CRP、CEA、PSA、CA19-9、AFP、TSH、FT4、フェリチン、RF

4) 微生物学

塗抹染色、細菌同定、抗菌薬感受性

5) 新型コロナウイルスの遺伝子検査

評価方法は2006年(平成18年)度以降基本的に変わっていない。評価用のCV値の下限を原則2.5%(コンセンサスCV)と定め、各検査項目の補正共通CV値がこの下限CV値を上回る場合には、補正共通CV値をそのまま評価用CV値としており、補正共通CV値がコンセンサスCV値を下回る時は、コンセンサスCV値を評価CV値としている。

新型コロナウイルス遺伝子検査では、アメリカから取り寄せた標準物質(米国 LGC Clinical diagnostics, inc. AccuPlex TMSARS-CoV-2 Omicron Variant Reference Material Kit)を使用して調査を行っている。なお、令和4年度サーベイ参加施設は、日衛協非加盟検査所を含めて71施設(内訳:RT-PCR法;63施設(88.6%)、TRC法;7施設(9.7%)、TMA法;1施設(1.4%))が参加し

た。

特定健診項目の HbA1c については約 10 年前から血液検査に使用されている生全血試料の残余血を用いて調査を行っている。150 施設以上で生血液を用いた外部精度管理調査は、臨床検査の現状を反映しているため非常に貴重であり重要な情報と考える。また、本調査だけで行っているバーチャルスライドサーベイを含めた血液細胞形態アトラスが日衛協から 2017 年に出版された。血液検査を専任とする臨床検査技師に非常に活用されている。微生物検査では当会独自の調査試料を用いた。

以上のように、登録衛生検査所は、我が国で行われている臨床検査の約 2/3 を担当していると言われており、本調査の成績はそのまま我が国の臨床検査の精度管理状況を反映していると考えられる。

*参考資料

1. 【日衛協】2022 年(令和 4 年)度(第 48 回)臨床検査精度管理調査の実施について
http://www.jrcla.or.jp/info/info/info_150.html
2. 【日衛協】2021 年(令和 3 年)度(第 47 回)臨床検査精度管理調査の実施について
http://www.jrcla.or.jp/info/info/info_143.html

なお、報告書は出版物として作成している。

(2)「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」を元にした精度確保への取り組み

日衛協 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会では、各社が独自に実施してきた遺伝子関連検査の質保証に関する取り組みを「遺伝子関連検査の質保証に関する要件」として整理し、「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」(以下、「日衛協見解」という)として、2013 年(平成 25 年)5 月に公表した。なお、本日衛協見解 別表 1 に示された内容は、JCCLS より公表された遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン解説版(2016 年(平成 28 年)3 月)に示された要件をもとに、1. 施設認定・認証(ISO15189、CAP-LAP CLIA 等)、2. 検査の質保証((1)分析的妥当性の担保、(2)臨床的妥当性の担保)、3. 検査従事者の水準・資質((1)検査従事者に求められる水準、(2)検査従事者の資格)、4. 職員に対する教育((1)具体的教育内容、(2)教育計画と記録)及び 5. リスクマネジメント(検体の受領から結果の報告までの検査工程全体に関わるリスクマネジメントへの対応)から構成されている。

*参考資料

1. 「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」

平成 25 年 5 月 23 日 策定 平成 30 年 12 月 1 日 改定 令和 3 年 4 月 1 日 改定

日本衛生検査所協会 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会

別表 1. 遺伝子関連検査の質保証に関する要件

別表 2. NGSを用いた遺伝子解析において求められる分析的妥当性に関して考慮すべき事項

<http://www.jrcla.or.jp/info/info/030401.pdf>

2. 遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン解説版(2016年(平成28年)3月)日本臨床検査標準協議会(JCCLS)

<https://www.jccls.org/active/public2/>

その後、次世代シーケンサー(NGS)による遺伝子解析技術の革新によるゲノム医療の進展や医療法及び臨床検査技師等に関する法律(臨床検査技師法)等が2018年に改正され、改めて遺伝子関連検査の質保証体制の充実が求められるようになったことを受けて「遺伝子関連検査の質保証に関する要件」を見直すとともに、新たに「NGSを用いた遺伝子解析において求められる分析的妥当性に関して考慮すべき事項」を取りまとめ、2018年(平成30年)12月1日に日衛協見解を改定した。

2018年(平成30年)の見解改定後、遺伝子関連検査を含むゲノム医療を取り巻く環境は急速に変化しており、「遺伝子関連検査の質保証に関する要件」(別表1. 及び「NGSを用いた遺伝子解析において求められる分析的妥当性に関して考慮すべき事項」(別表2.)を、その後の技術的進展や新たな知見を考慮して更新するとともに、遺伝子関連検査を取り巻く環境の変化を受けて参考資料集を見直し、日衛協見解を2021年(令和3年)4月1日改定した。なお、本改定前に日本臨床検査振興協議会より「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」が公表されたため、日衛協見解は前記基本的考え方に示された要件の具体的内容を網羅的に示す内容として作成した。

*参考資料:日本臨床検査振興協議会

1. 「がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方」

(第2.1版 2019年6月4日) 日本臨床検査振興協議会

https://www.jpclt.org/common/upload_data/websta00000301/file/【確定版】基本的考え方ver2.1.pdf

2. ctDNA検査の質保証に関する見解(2022年3月10日)

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

<https://www.jpclt.org/news/detail/20220314093506/>

*「ctDNA検査の質保証に関する見解」

* 表1ctDNA検査の留意点 * 表2ctDNA検査の分類

* 表3採血管と標準物質 * ctDNA検査に関する参考資料

3. 「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」

(2023年3月24日)

[Microsoft Word - 01H z Pc# ~ ûnêY< EQAkcWf 20230324 \(jpclt.org\)](#)

(3) 製薬メーカーが提供する外部精度評価(EQA)プログラムの経験事例

今回の経験事例は、遺伝子関連検査に関わる内容ではなく、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(EQAプログラムと略す。)参加により確認できた内容について示すものである。

背景としては、国内製薬会社(M社)の親会社である海外大手製薬会社(M社)は全世界へのEQAプログラムを定期的実施しており、日本国内ではこれまで実施実績はなく、今回、日本で提供可能なプログラムについては対象が検査会社様であった。

EQAプログラム概要としては以下であった。

【目的】

ペムブロリズマブの適応判定に用いるPD-L1検査(22C3)に関連した下記EQAプログラムの実施により、精度管理に貢献する

【プログラム概要(流れ)】

1. 国内製薬会社(M社)より親会社である海外大手製薬会社(M社)へ参加希望の検査会社を伝達。Merck側で応募状況等を確認して参加可否の確認。
2. 参加可能な場合は、精度評価を実施する外部の企業(QUIP社)より、当該検査会社へ連絡
3. QUIP社より、10症例の臨床検体(スライド)が検査会社へ送付
4. 各検査会社にてA社PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「D」を用いて染色・判定
5. 専用Webサイトから、判定結果等を入力
6. 染色したスライドはQUIP社へ返却し、染色状況を確認
7. QUIP社より直接当該検査会社へ結果返却
 - ・国内製薬会社(M社)には各社の個別結果は共有されず、全体(National)としての結果のみ共有される。
 - ・結果に付随するプログラム(例:改善のためのプログラム)等は国内製薬会社(M社)からは提供されない

【EQAプログラムの実施】

1.参加施設

国内でA社PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「D」によるPD-L1検査を受託している5社のうち4社が参加

2. 検体の配布と結果

- ①外部精度管理調査用のスライドが各ラボに到着(10月最終週)
- ②染色、判定を実施

3. 結果の報告及びその評価

- ①報告を11月中旬までに実施
- ②染色後のスライドの返却(デジタル化してサーバーへアップロードする選択肢もあり)
- ③年末以降に評価結果が返却

今回遺伝子関連検査に関わる内容ではなかったが、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EQAプログラムを動かすことにより示唆に富む経験ができたのでその概要を以下に示す。

まず、今回の取組みを進めるにあたっては当該国内製薬会社(M社)から日衛協経由で関係各社に広くアナウンスするよう要望があり、この対応により情報提供の公平性を担保することができた。なお、このアナウンス後に、PD-L1検査を実施する5社とEQAプログラム参加の調整を進めたが、1社から辞退の申し出があった。その理由は、検査担当部署では外部精度評価への参加の意義を十分認識しており参加の申し込みを予定したが、EQAプログラム参加による高額な試薬コストの負担について会社側が難色を示し、結果としてEQAプログラム参加を見送ることとなった。この事例で明らかとなったことは外部精度評価への参加の意義を検査担当者が十分認識していたとしても、発生する費用によっては今回のようなEQAプログラムに参加できない検査会社が存在するという点である。広く受検されているCAPサーベイにおいても高額な費用負担が発生することが知られているが、今後提供されようとしている各種遺伝子関連検査に関わるEQAプログラムの負担額の大きさによっては参加者が制限される可能性があり得ることが確認できたことが重要であったと考えている。

3. 「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」一般社団法人日本衛生検査所協会 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会(平成13年4月10日 策定)の2022年(令和4年)改定

(1) 遺伝学的検査受託時の匿名化対応の解除について

日衛協では、2001年(平成13年)に「遺伝子検査受託倫理審査委員会(2017年(平成28年)3月24日付けで遺伝子関連検査受託倫理審査委員会へ改名)」を設置し、研究分野を対象とした「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省・経済産業省)の対象と表裏一体となる医療における遺伝学的検査を受託する際の倫理規範として「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」(以下、日衛協指針という)を2001年(平成13年)策定し公表した。

さらにその後公表された、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011年2月策定)(以下、日本医学会ガイドラインと略す。)に示された遺伝情報の特性等を踏まえ、これら外部環境の変化に対応するために複数回の改定を重ねた。また、2018年(平成30年)3月に公表された「検体検査の精度管理等に関する検討会とりまとめ」を受けて、2018年(平成30年)12月1日に施行された「医療法」・「臨床検査技師等に関する法律」等の改正や2022年(令和4年)3月に日本医学会ガイドラインが11年ぶりの改定されたことを受けて、これまで遺伝学的検査の受託に際して求められる患者名の匿名化対応等の要件を再度整理し、2022年(令和4年)9月1日に「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」に示された基本姿勢を大きく変更した。

まず、日本医学会ガイドライン改定に関わる背景としては以下があげられる。

- ・NGSを用いた網羅的遺伝子関連検査(がん遺伝子パネル検査、等)の実用化により複雑な結果の解釈と取扱いへの対応が求められるようになった。
- ・遺伝学的検査の結果や遺伝カウンセリング記録などの個人情報保護と医療情報としての関係者

間の共有化への対応が求められるようになった。

- ・医療安全のために必要な診療記録の一元管理が求められるようになった。
- ・「遺伝子変異」を「病的バリエーション(変異)」に変更した。
- ・「優性遺伝, 劣性遺伝」を「顕性遺伝(優性遺伝), 潜性遺伝(劣性遺伝)」に変更した。
- ・遺伝情報の特性に「あいまい性」を追記した。
- ・遺伝情報のあいまい性を多因子疾患の遺伝学的検査の留意点に反映させた。
- ・出生前遺伝学的検査と着床前遺伝学的検査を分けて整理した。
- ・患者名・被検者名の匿名化を必須としないこととした。
- ・社会的不利益や差別の防止への配慮を記載した。
- ・改正医療法による検査精度の確保が必要となった。等

また、日本医学会ガイドラインの改定により、以下の整理など多くの見直しが行われた。

これらの整理と見直しは、各衛生検査所が受託する遺伝学的検査の受託時の取扱いにも大きく影響する内容であり、特にアンダーラインで示した「患者名・被検者名の匿名化を必須としない」との項は、医療機関が遺伝学的検査の委託時に医療機関内で実施してきた患者名・被検者名の匿名化作業時における間違いや、衛生検査所から受け取った検査結果に記載された匿名化符号を患者名・被検者名に戻す際の間違いなど患者の医療安全を脅かす事故発生防止の観点から見直しが行われた。

このため、日衛協指針のⅢ. 遺伝学的検査受託における遵守事項の8. 項及び[注 10]を以下のように見直した。(アンダーライン箇所は今回追記した箇所を示す。)

Ⅲ. 遺伝学的検査受託における遵守事項

8. 衛生検査所は、遺伝学的検査を受託する際には、医療機関において各種安全管理措置(組織的、人的、物理的、技術的安全管理措置)が講じられ、個人情報の保護が適切に行われるよう医療機関に要請する[注 12]。

また、衛生検査所においても、各種安全管理措置を講じ個人情報の保護に努める。

これまで遺伝学的検査の受託に際して、個人情報保護の一環として行われてきた患者名の匿名化に関しては個人情報の保護と医療安全の確保(匿名化符号を患者名に戻す際の変換ミス等のリスクへの対応)の両面から委託元である医療機関の意思を確認し、その取扱いを契約書に定める[注 10 12]。

また、単一遺伝子疾患の診断を目的とした遺伝学的検査の結果の報告に際しては、担当医師に対して親展扱いで報告する等の対応を行ってきたが、結果の親展扱いに関しても委託元である医療機関の意思を確認し、その取扱いを契約書に定める[注 12]。

[注 10]各衛生検査所は、医療機関及び臨床医が日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011年2月策定 2022年3月改定)を遵守し、患者・被検者に対して適切なインフォームド・コンセントの取得や必要に応じて提供される遺伝カウンセリング

の実施などの対応を行った上で衛生検査所に遺伝学的検査を委託するよう要請する。

また、患者の個人情報保護を目的とした検査委託時の匿名化及び結果報告時の親展報告の取扱いに関しては、医療機関が適切に個人情報を保護することを前提に、医療機関の指示に従い、個別にこれらの運用について契約で定めるものとする。

*参考資料

日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」 Q&A(2011年2月2022年3月 改定)における関連する記載

Q 検査会社に遺伝学的検査を依頼する場合は、匿名化が必須と考えるべきでしょうか。

A 本ガイドラインでは、匿名化が必須とは考えていません。検査会社には個人情報をしっかりと守ることが法的に義務づけられています。個人情報保護法では検査のような「個人情報を扱う業務の委託」の場合、委託者(病院)の個人情報の取扱いを受託者(検査会社)に守らせると委託契約に明記することを求めています。「匿名化」を行うと、匿名の下で実施された検査において「取り違い」が発生する危険、場合によっては発生した取り違いが検知できなくなる危険があり、医療安全の確保が難しくなる可能性があります。

(2)NIPT 検査受託に際して求められる要件の整理と修正

日本医学会に新たに設置された「出生前認証制度等運営委員会」がNIPT検査を受託する検査分析機関を対象とした認証制度を開始したことを受けて、日衛協指針のⅢ. 遺伝学的検査受託における遵守事項の9. 項の出生前診断に関わる遺伝学的検査の受託に関する記載内容を以下のよう
に修正した。

9. 衛生検査所は、倫理的・法的・社会的諸問題を含む出生前診断に関わる遺伝学的検査を受託する際には、前述のⅢ. 4項「受託施設の限定」、Ⅲ. 7項の「遺伝カウンセリング体制ならびにインフォームド・コンセントの取得」について、受託する検査項目毎に依頼書や契約書等で確認を行うことが望ましい。

特に、母体血を用いた非侵襲的出生前遺伝学的検査 (NIPT : Non-Invasive Prenatal genetic Testing) では、日本医学会に新たに設置された「出生前認証制度等運営委員会」が認証した施設などのように、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー等が関わる遺伝カウンセリング体制が整備された施設からの受託に限定する。また、当該検査の受託に際して、医療機関において適切なインフォームド・コンセントの取得、必要に応じて提供される遺伝カウンセリングの実施を確認する担当医の署名を得た上で検査を受託する[注4 5]。

*参考資料

1. 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」

2011年2月策定 2022年3月改定

<https://jams.med.or.jp/guideline/index.html>

2. 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)

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kodomo_145015_00008.html

3. 出生前検査認証制度等運営委員会(日本医学会)

<https://jams.med.or.jp/news/061.html>

(1) 出生前検査認証制度等運営委員会について

<https://jams.med.or.jp/news/061.html>

(2) 医療機関・検査分析機関の皆さまへ

<https://jams-prenatal.jp/concerned-person/medical-analytical-institutions/>

4. 「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」

平成 13 年 4 月 10 日策定 令和 4 年 9 月 1 日改定

日本衛生検査所協会 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会

<http://www.jrcla.or.jp/info/info/040901.pdf>

D. まとめ

遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保の為の取組みとしては、2018 年(平成 30 年)の医療法、臨床検査技師等に関する法律の改正等により示された要件を満たす必要がある。(図-1)

このため日衛協で取り組むべき課題として、人材の育成、検査の精度確保の取組み、遺伝子関連検査の受託体制の整備をあげ、今回これらに関して求められる要件を整理した。



図-1 遺伝子関連検査・染色体検査精度の確保に係る基準について(以下より引用)

厚生労働省「検体検査について」 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_02251.html

医療法改正等の経緯と検体検査の精度の確保に係る基準について

<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000911173.pdf>

医療法、臨床検査技師等に関する法律の改正(2018年(平成30年)12月1日施行)を受けて、医療機関から検体検査を受託して行う衛生検査所における精度管理の基準が明確化されたこと、医療技術の進歩に合わせて検体検査の分類を柔軟に見直すため法律ではなく厚生労働省令で定めることで規定される等が示され、これらを受けて「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」(図-1)が公表されている。

図-1の2項に実施義務として示された適切な研修への日衛協での対応としては、2021年度より遺伝子関連検査コース、染色体検査コースを新設し、遺伝子関連検査・染色体検査に関わる基礎知識と具体的な検査概要の理解及び関連する指針等の理解を深めるための機会を提供している。

今回新設した遺伝子関連検査コースは、大きく病原体核酸検査、ヒト体細胞遺伝子検査、ヒト遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)の3分野に分類されるが、各分野ごとに検査対象や用いられる検査技術が多種多様であり、かつ技術的進歩が速く、遺伝子関連検査コースを受講する検査担当者はこれらへの対応を求められる。また、テキスト及び問題集の作成者自身にとっても、それら進歩と変化を一早くキャッチアップし、テキスト及び問題集に反映させることが求められることから、2021年度にコースを新設したことが良い機会となっているとの意見も寄せられている。一方、技術的進歩をテキスト等に逐次反映させすぎると細かな修正や追記ばかりになるのではないかとの懸念もある。このため、赤本第2版で基礎知識の充実を図りながら、遺伝子関連検査コースに特化したテキストでは検査の基本を理解しながら最新の知識に触れる情報提供の場であることを念頭において、テキスト内容の継続した更新が必要となる。

さらに遺伝子関連検査に関わる各種関連指針・ガイドライン等は毎年更新されるため継続的な更新が求められるが、この作業への対応(具体的には、誰が、どの分野の情報を、どのように収集しながら、最新の情報集として継続して取りまとめて行けるのか等)についても今後検討が必要と考えている。また、テキストや問題集を作成する者も、高い視点を持って自ら関わる分野に関する情報と状況を把握していくことが求められる。さらに、これら外部環境の様々な変化は継続していることから、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、日衛協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などとの連携が一層重要になると考えている。なお、染色体検査分野に関しては、日本人類遺伝学会 臨床細胞遺伝学認定士制度による染色体検査に携わる人材の養成と認定が重要である。

*参考資料

1. 公益社団法人日本臨床検査同学院 遺伝子分析科学認定士試験 初級・一級

https://clmj.jp/com_ma_common.html

2. 日本遺伝子診療学会 ジェネティックエキスパート認定制度

<http://www.gene-dt.jp/GE.html>

3. 日本人類遺伝学会 臨床細胞遺伝学認定士制度

<http://cytogen.jp/>

次に、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(図-1)の3に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2.(1)項で示した1)臨床化学、2)血液学、3)免疫学、4)微生物、5)新型コロナウイルス遺伝子検査について実施中である。この状況に、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。

なお、今回遺伝子関連検査分野とは異なるが、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)を経験した。本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、まずはいくつか保険適用となっている遺伝子関連検査項目のKIT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、この事例で明らかとなったことは外部精度評価への参加の意義を遺伝子関連検査の実務担当者が十分認識していたとしても、発生する費用によってはEQAプログラムに参加できない検査会社が存在するという点であり、外部精度管理調査の参加費用が今後問題になる可能性あると考えた。

現在がんと難病分野の全ゲノムシーケンス解析の臨床実装に関する取組みが国策として精力的に進められており、今後は保険適用も想定されている。このような状況の下で、NGSを用いたWGS(Whole genome sequence analysis)やWES(Whole exome sequencing analysis)が保険適用されたとした場合の衛生検査所の役割と分担・責任範囲について「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」を元にした精度確保への取組みを以下に試みた。なお、検査工程の整理と求められる要件については、臨床検査振興協議会から公表された「がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方」(第2.1版 2019年6月4日)日本臨床検査振興協議会等や日衛協「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」(平成25年5月23日策定 平成30年12月1日改定 令和3年4月1日改定)が基本となる。

これらを参考にしながら、NGSを使用するゲノム検査の工程を整理すると、①各種サンプル(血液、

唾液等)から DNA を抽出する工程、②さまざまなキットを用いて DNA から全ゲノム領域・エクソーム領域・ターゲットとする領域などを濃縮し、次世代シーケンサーに対応するライブラリを作成する工程、③次世代シーケンサーを用いて生データ (fastq ファイル) を作成する工程、④生データ (fastq ファイル) をマッピングし、バリエントを検出しリスト (vcfファイル) を作成する in silico の工程、⑤得られたバリエント群にさまざまな情報を付与 (アノテーション) し、結果を解釈する工程の 5 つに分類され、その後⑥臨床医から患者に結果を還元する。これら工程のうち①～③までが衛生検査所が担うべき範囲であり、分析的妥当性が確保された生データ (fastq ファイル) を医療機関に届けることが最優先されるべきと考える。そして生データ (fastq ファイル) を受け取った医療機関において④～⑥の対応を行う。なお、④、⑤の対応のためには、様々な解析プログラムや日々更新していくデータベースを存分に使いこなしながら患者の臨床情報と合わせて臨床の場で使える結果の解釈と報告書の作成に結びつける必要がある。特にこの④、⑤の工程は、例えばがん遺伝子パネル検査によって得られた結果から、特定の薬剤との関係が明らかな既知の病的バリエントの変化検出するために各種解析プログラムを使用し結果を解釈するがん分野と異なる難病分野特有の特性であると考えられる。

WES・WGSのゲノム検査としての整理		
	臨床・アカデミアによる ゲノム解析・解釈	検査会社による WES・WGS検査
* 検体の採取 (医療機関)	◎	X
① サンプルの全国集配	△	◎
① DNA抽出	△	◎
② シーケンシング (ウェット)	○だが可能なら アウトソースしたい	◎確立された方法で精度 保証されたデータを産生 する
③シーケンシング 変異の検出(ドライ)	◎結果の受領 ←	◎生データ (fastq ファイル) を報告する
④ 変異の臨床的意義 づけ(ドライ)	◎最新の知見・ 方法により解析	X ~ = 難病ゲノムの場合
⑤ 報告書: 患者臨床情 報を反映した変異の解釈 と報告書の作成	◎最新の知見・ 方法により解析	△ 定型的なものに限る
⑥ 臨床医から患者に 結果を還元する (EPIによる検討も含む)	◎	X

検査として保険適用の範囲

①検体の回収、各種サンプル (血液、唾液等) からDNA を抽出する工程、②さまざまなキットを用いてDNA から全ゲノム領域・エクソーム領域・ターゲットとする領域などを濃縮し、次世代シーケンサーに対応するライブラリを作成する工程、③次世代シーケンサーを用いて生データ (fastq ファイル) を作成する工程 →生データ (fastq ファイル) を報告する

臨床診断として保険適用の範囲

④生データ (fastq ファイル) をマッピングし、バリエントを検出しリスト (vcf ファイル) を作成する in silico の工程、⑤得られたバリエント群にさまざまな情報を付与 (アノテーション) し、結果を解釈する工程

図-2 WES・WGS のゲノム検査としての整理

以上に示したように遺伝子関連検査全体に関わる衛生検査所の役割を検討すると、まずは分析的妥当性を確保するためにはそれを担う検査担当者の教育と育成が重要であり、各検査室におけるOJT による実務教育と合わせて関連する学会認証の各種資格等と連携しながら知識や情報の継続的な吸収が必要となる。また、検査担当者が実務として関わる内部精度管理や外部精度管理調査への参画等の状況を客観的かつ継続的に評価する枠組みの具体的な検討が、外部精度管理調査の実施のための新たな仕組みの構築とともに必須であると考えた。