

難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究

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 教授

研究要旨

難病領域における課題として、本研究班では医療法等改正に対応した診療における検査体制の充実を行い、研究目的の検査との関係を明確にし、国際的対応を図り、保険医療を目指す提言を行うことなどを目的とする。研究分担者として、2019年度は、1. 新たな外部精度管理調査への対応、2. 国際化への対応の2項目を中心に研究実施した。すなわち、外部精度管理調査のモデルの検討、海外の先進事例を学ぶため海外現地調査を行った。遺伝学的検査を対象にした外部精度管理のあり方として、薬事未承認試薬を用いた検査室独自開発検査法（Laboratory developed tests: LDT）を適用範囲とした遺伝子関連検査のための ISO 15189 施設認定審査時の現地実技試験について、パイロット審査実施における情報収集に基づき、課題整理を行った。外国訪問調査を実施し、先駆的な事例として、施設認定、外部精度管理、報告書の作成について有用な情報を収集できた。難病検査の外部精度管理体制、国際化対応の方針を構築する上で貴重な情報、資料となった。これらの成果は、関連する諸課題に対する今後の調査研究の展開の基盤として期待される。

A. 研究目的

ゲノム医療を実現するための取組みを関係府省・関係機関が連携して推進するため、「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（ゲノム医療 TF）」会議が2015年11月に設置された。そこでの議論を踏まえて、法整備の準備が進められ、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（改正省令）による施行規則として公布され、これらは2018年12月1日に施行された。

難病領域における今後の課題として、省令に定める遺伝子関連検査等を実施する場合の基準を周知するとともに、基準を満たす環境・体制を整備すること、さらに欧米諸国と同等の水準が求められる。本研究班では医療法等改正に対応した診療における検査体制の充実を行い、研究との関係を明確にし、国際的対応を図り、保険医療を目指す提言を行うことなどを目的とする。

研究分担者として、1. 新たな外部精度管理調査への対応、2. 国際化への対応の2項目を中心に研究実施した。

B. 研究方法

1. 新たな外部精度管理調査への対応

外部精度調査が利用できない場合、施行規則では医療機関や衛生検査所等の間で施設間クロスチェックが求められる。一方、難病領域では対象遺伝子数が膨大で希少な症例数と限られた検査実施施設数のため、施設間クロスチェックは実施困難な場合が多い。このため、外部精度調査または技能試験として、施設間クロスチェック以外の方法の検討が必要となる。2019年度は、スキーム・

モデルを提示するための調査、情報整理を行った。具体的には、遺伝子関連検査のための ISO 15189 第三者認定における現地実技試験の情報収集に基づき、あり方を検討した。また、新たな外部精度管理調査への対応として、海外先進事例における外部精度評価、技能試験の仕組みと実態を知るために海外調査を行った。

2. 国際化への対応

品質確保された検査実施と報告書作成について、欧米での先進的な事例を学ぶとともに、我が国と欧米の保険制度（コスト負担）の違いを踏まえて、あり方の検討が必要となる。2019年度は、諸外国での情報収集のため、欧米の指導者との意見交換および現地調査実施を行った。

Dr. Ros J Hastings (Oxford University Hospital NHS Trust/CEQAS director)の誘導のもと、英国 UK NEQAS コンソーシアム GenQA (genomic quality assessment ゲノミクス品質評価)事務局（エジンバラ）、英国 NEQAS 事務局（シェフィールド）を訪問した。

米国視察では、ミネソタ州立大学病院の臨床検査部長 Anthony Killeen (CAP 検査精確度調査委員長)の誘導のもと、遺伝子検査室の現状調査を行った。

国際化への対応の研究課題として、以下を目的とした。ア) 海外先進事例における外部精度評価 (External Quality Assessment: EQA)、技能試験 (Proficiency Testing: PT) の仕組みと実態を知る。イ) 海外先進事例における品質確保された検査実施と報告書作成の実態を知る。ウ) 訪問調査の結果を参考に、スキームの内容、我が国と欧米の保険制度の違いを踏まえて、我が国における EQA 構築

のあり方、国際連携の可能性、品質確保された検査と報告書作成のあり方を提言するための資料とする。

(倫理面への配慮)

該当なし。患者試料や患者情報を対象とした研究内容は含まれない。ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)人を対象とする医学系研究に関する倫理指針の対象となる研究内容は含まれない。

C. 研究結果

1. 新たな外部精度管理調査への対応

国際規格 ISO 15189「臨床検査室-品質と能力に関する要求事項」の認定審査対象について、薬事承認試薬を用いた検査室独自開発検査法(Laboratory developed tests: LDT)で行われる遺伝子関連検査に拡大する目的で、遺伝子関連検査のための ISO 15189 ガイダンス文書の作成(日本臨床検査標準協議会)と認定基準の改定(日本適合性認定協会)が行われた。適用範囲には next generation sequencing: NGS を含む。それに基づき、施設認定のパイロット審査が行われ、その際の現地実技試験の実施における情報に基づき課題整理を行った。その結果、遺伝学的検査を実施する臨床検査室の現地実技試験において、限られた遺伝子パネルでの評価の限界が明らかとなるとともに、過去の外部精度管理調査の試料や過去検体(盲試料)を用いた代替法での審査の有用性が明らかとなった。

さらに、海外先進事例における外部精度評価、技能試験の仕組みと実態を知るための海外調査を行った。欧州 GenQA の実施状況について訪問調査を実施し、その具体的な実施体制についての情報を得た。国際的規模の外部精度管理調査として、米国 CAP に加えて、欧州 GenQA が活用可能なことが判明した。

2. 国際レベルの検査基準の構築

7) Dr. Ros J Hastings (Oxford University Hospital NHS Trust/CEQAS director) の誘導のもと、英国 UK NEQAS コンソーシアム GenQA (genomic quality assessment ゲノミクス品質評価) 事務局(エジンバラ) 英国 NEQAS 事務局(シェフィールド) を訪問した調査結果のまとめは以下のとおり。

1) 英国 UK NEQAS は、GenQA (genomic quality assessment) とともにコンソーシアム方式をとっており、運営において広く関連企業(製薬を含めて)も連携している。

2) 国際標準規格 ISO 17043 認定を受けており、試料の均一性、安定化、配布、結果回収など外部精

度管理調査の品質管理を行っている。NPO として利益追及でなく、臨床検査の品質の継続的向上のための外部精度評価、さらに検査室の教育のためのセミナー開催を行なっている。

3) 外部精度管理調査の対象は、検体採取、検体処理、検査実施、解釈報告まで全プロセスである。さらに、遺伝カウンセリング、病理組織の腫瘍細胞比率など測定前プロセスの外部精度評価を行なっている。

4) ヨーロッパを中心に、中東、アジア、アフリカまで広域の外部精度評価を行なっている。このため、遺伝学的検査で課題となる人種差のモニタリングにも対応している。

5) GenQA の遺伝学的検査の外部精度管理調査は、参加の選択肢となりうると考えられる。ただし、日本には、代理事務所(申込、試料配送、結果受取、試料・結果問合せ等の対応)が無い点は課題である。

4) 米国視察では、ミネソタ州立大学病院の臨床検査部長 Anthony Killeen (CAP 検査精確度調査委員長) の誘導のもと、遺伝子検査室の現状調査を行った調整結果のまとめは以下のとおり。

1) 人口約 400 万人のミネソタ州の中核病院として、大学病院の遺伝子検査室の規模は、要員・機器など極めて大きく、通常の臨床検査室(血液、生化学、免疫検査等)を凌ぐ。

2) 検査室には、測定実施や報告書作成の要員に加えて、専任の品質マネージャー、NGS 解析やシステム構築の要員が所属している。

3) 情報解析センター(supercomputer)など大学全体で有機的に連携している。

4) NGS を用いた遺伝学的検査、多数のがん遺伝子パネルが、CAP 施設認定の元、LDT にて行われている。

5) 報告書作成の要員など検査室内での要員にて、精度確保された検査実施から検査報告書作成まで全てのプロセスを完結している。

6) 報告書作成は、臨床検査医(臨床病理医)と遺伝カウンセラーが協調して行なっている。遺伝カウンセラーは、臨床遺伝学と臨床検査(精度管理)に精通している。

7) 外部精度評価は、CAP PT 参加を基本とし、CAP PT にない項目は全て、代替法として、クロスチェック、標準物質、EQA サンプル、過去検体のブラインドチェックが行われている。

8) NGS/LDT に基づく遺伝学的検査を始め遺伝子関連検査に係るリソースの検査室への中央化は、精度確保された検査の全フローを確保する上でのモデルとなりうる。

D. 考察

2019 年度は、遺伝学的検査を対象にした外部精

度管理のあり方として、ISO 15189 施設認定審査時の現地実技試験について、パイロット審査実施の調査結果の情報収集に基づき、課題整理を行った。外部精度管理調査のあり方の整理、品質確保された検査実施と報告書作成について、海外の先進事例を学ぶため海外現地調査が計画に沿って進めることが出来た。

遺伝学的検査に広く利用され始めた NGS を実施する検査室の外部精度管理調査で確立したものがない。遺伝子関連検査の外部精度評価・施設技能試験 (IFCC, 2017) 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、4 つの手法がある。すなわち、レファレンスラボで検査された試料の再チェック・再検査、オンサイト評価、検査室間クロスチェック (少数検査室) 施設技能検査である。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。これらのメリットを生かすべく、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き、遺伝学的検査を実施する検査室のパイロット認定審査時の現地実技試験の実施における有効性と課題の整理を行った。その結果、多様な検査項目、プラットフォームの検査を実施する検査室の審査において精確性評価は同一試料、遺伝子群で比較が必要であるものの、限界があることが明らかとなった。一方、多様な検査項目、プラットフォームに対して、個別の試料による評価は費用・作業負担が大きく、現実的に実施困難である。遺伝学的検査を実施する検査室の ISO 15189 施設認定パイロット審査時の現地実技試験では、検査室の自らの実施計画に基づき、過去の外部精度管理調査の試料や過去検体 (盲試料) を用いた代替法の有効性が明らかとなった。これに伴い、日本適合性認定協会による ISO 15189 認定基準 RM300 改定においては、「現地実技試験に統一試料の利用に加えて、代替法を認める。」と明記された。

英国出張では、Dr.Ros J Hastings (Oxford University Hospital NHS Trust/CEQAS director) を訪問し、検体検査の精度に係る医療法等法改正で求められる遺伝子関連検査の精度確保の方法として、外部精度評価の先駆的事例の仕組みを学んだ。その結果、GenQA の遺伝学的検査の外部精度管理調査は、参加の選択肢となりうると考えられた。

米国出張では、ミネソタ州立大学病院の臨床検査部長 Anthony Killeen (CAP 検査精確度調査委員長) を訪問し、医療法等法改正で求められる精度確保の方法、特に精度確保された検査室の全フロー (検査依頼～検査実施～報告書作成) について学んだ。米国では、NGS を用いた遺伝学的検査、

多数のがん遺伝子パネルが、CAP 施設認定の元、LDT にて行われている。また、報告書作成の要員など検査室内での要員にて、精度確保された検査実施から検査報告書作成まで全てのプロセスを完結している。これらは、質が確保された体制のもとでの効果的な報告書作成のあり方として今後の参考となる。

E . 結論

遺伝学的検査を対象にした外部精度管理のあり方として、ISO 15189 施設認定審査時の現地実技試験について、パイロット審査実施の調査結果の情報収集に基づき、課題整理を行った。外国訪問調査を実施し、先駆的な事例として、施設認定、外部精度管理、報告書の作成について有用な情報を収集できた。

外部精度管理体制に関して、国際的規模の外部精度管理調査として、欧州 GenQA の実施状況について訪問調査を実施し、その具体的な実施体制についての情報を得た。米国 CAP に加えて、欧州 GenQA が活用可能なことが判明した。外部精度管理のスキームの構築には、国内では ISO 15189 施設認定における現地実技試験、欧州 GenQA、米国 CAP の海外のシステムの活用、クロスチェックおよびその他代替法などの組合せにおいて、検査室で実施の検査項目、アクセス、価格などを加味した適切な方法を選択することが望ましい。

米国では、NGS を用いた遺伝学的検査が、CAP 施設認定の元、LDT にて行われている。NGS/LDT に基づく遺伝学的検査を始め遺伝子関連検査に係るリソースの検査室への中央化は、精度確保された検査の全フローを確保する上でのモデルとなりうる。

これらの成果は、難病検査の精度確保の体制、国際化対応の方針を構築する上で貴重な情報、資料となった。これらの成果に基づき、2 年間で検討した課題を整理し、欧米諸国と同等の精度管理モデルを提示するよう研究活動の展開が期待される。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. 宮地 勇人. 検体検査の品質・精度の確保に係る医療法等の改正と専門資格. 臨床病理 2019 67: 261-65.
2. 宮地 勇人. 医療法・臨検法改正への具体的対応と今後の課題 遺伝子関連・染色体検査に求められる具体的対応と今後の展望. 臨床病理 2019: 67: 694-97.
3. 宮地 勇人. 遺伝子関連・染色体検査の精度確保とゲノム情報管理. 日本検査血液学会雑誌 2020 21: 54-59.

2. 学会発表

1. 宮地 勇人. 検体検査の品質・精度確保に係る医療法等の改正 遺伝子関連・染色体検査の精度確保とゲノム情報管理.第 20 回日本検査血液学会学術集会 20 巻学術集会 2019/7/6 国内.
2. 宮地 勇人. 遺伝子関連検査で究めるゲノム医療の展望 2019/7/28 国内.
3. 宮地 勇人. ゲノム医療新時代に向けて、病理部と臨床検査部の協調体制のあり方 遺伝子関連検査のための ISO 15189 施設認定のプログラム構築と展開.臨床検査と病理の協働 2019/11/23 国内.

G . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし