

遺伝子関連検査における 医療法改正のポイント



東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学 教授

宮地 勇人 先生

日本版ベストプラクティス・ガイドラインに 沿った遺伝子関連検査の環境整備

我が国のゲノム医療等実現推進タスクフォースの一つのコンセンサスとして、遺伝子関連検査については日本臨床検査標準協議会が 2012 年に作成した「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」の要求水準(表 1)を満たすように環境整備をしていくという結論が出た。それ以降、短期間のうちに 3 省合同医学研究等における個人情報の取扱い等に関する合同会議、個人情報保護委員会、がん診療提供体制のあり方に関する検討会、厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会、社会保障審議会医療部会、厚生労働科学特別研究事

	項目	主な内容
一般原則	検査の利用と実施における一般原則	・ 質保証の枠組み
		・ インフォームド・コンセント ・ 個人遺伝情報の保護、検体管理など
ベストプラクティス	①検査機関の質保証システム	・ 施設認定の取得 ・ 質保証の定期的評価と改善 ・ 標準物質と対照の利用 ・ 検査の分析妥当性、臨床的妥当性と有用性
	②技能試験：検査施設の質のモニタリング	・ 施設技能試験制度と実施機関 ・ 施設技能試験制度と代替方法 ・ 検査機関に対するモニタリング
	③結果の報告の質	・ 検査結果の取扱い ・ 必要となる報告の内容
	④検査施設要員の教育と訓練の基準	・ 検査に従事する者(責任者、担当者)の水準や資格

表 1 遺伝子関連検査に関する
日本版ベストプラクティス・ガイドラインの概要

業「臨床検査における品質・精度の確保に関する研究」、検体検査の精度管理等に関する検討会で議論が進められた。

医療法等の改正については社会保障審議会医療部会での議論を経て厚生労働省令による医療法等の施行規則を整理してきた。その中で遺伝子関連検査における第三者評価についての議論もあり、がんゲノム医療拠点病院、臨床研究中核病院では臨床検査室あるいは病理検査室の第三者評価が施設要件になっていることから、特に高いレベルの医療機関では義務化を前提に医療法等の改正に臨んだ。検討の結果、遺伝子関連検査・染色体検査を行う場合の基準として、表 2 に示すように医療機関と衛生検査所における最低限義務化された部分に加え、責任者の設置、内部精度管理の実施、適切な研修の実施は義務とされ

医療機関→自ら実施する場合：標準作業書および作業日誌：義務
衛生検査所→業務委託の場合の基準：義務

基準	規則
責任者の設置	精度の確保に係る責任者の配置 相応の経験と資質 義務
内部精度管理の実施	義務
適切な研修の実施	義務
外部精度管理調査の受検	代替法→クロスチェック 努力義務
第三者認定	勸奨

表 2 遺伝子関連検査・染色体検査を行う場合の基準

た。一方、実際の環境・体制の現状に鑑みて、外部精度管理は代替法、例えばクロスチェックなどを用いることで努力義務とされ、第三者認定に関しては「勧奨」とされた。

ゲノムラボ版 ISO 15189 認定プログラムの開発

臨床検査を担う産業には主に、診断薬メーカー、検査所、認定機関という3つがあり、それぞれが国際水準に達していないと関連する医療産業は育たず国際競争力を持つことができないため、認定制度が重要になる。現在、日本適合性認定協会(JAB)の技術委員会においてISO 15189の認定プログラムが運用されているが、遺伝子関連検査の中で保険収載かつ薬事承認された病原体核酸検査等は認定対象となっている一方で、インハウスの保険未収載、薬事未承認の検査やLDTは認定対象外となっている。バイオバンクや遺伝子検査ラボなど研究に係る試験については、これまでISO 17025規格に基づく認定が行われてきたが、試験所技術委員会の生物科学分科会で2014年から3年間にわたって議論した結果、ヒト試料を用いたDNA/RNA研究に係る試験はISO 17025から保険未収載、薬事未承認、LDTを対象としたISO 15189のゲノムラボ版認定プログラムに移行する方向性が打ち出された(図1)。ISO 15189:2012年版の国際規格では既にLDTによる遺伝子関連検査もカバーしていることから、それに対する導入規格、ガイダンス、認定基準、現地実技試験と審査員の養成がプログラムとして必要とされた。

認定基準を明確化するガイダンス文書

ISO 15189認定機関であるJABの技術委員会において規定されたガイダンス文書作成方針の原則は、「認定基準」を作成

するためのガイダンス文書とした。具体的な方針としては、①遺伝子関連検査に特化した内容とすること、②出典を明確化すること、③参照学術文献の内容を極力改変せず記載すること、④ただし【注記】で補足説明をすること、⑤JABの基準類のRM300文書およびISO 17025の基準類であるRL358文書を参照すること、とされた。

このガイダンス文書は、審査機関側では認定基準の作成とともに審査員の養成や審査の標準化にも使用できると考えられる。検査機関側では、性能評価(Verification)と臨床検査妥当性確認(Validation)および性能特性の明確化、それらを維持する内部精度管理を通じた品質マネジメントの導入、あるいは標準作業書の作成、責任者や測定者の教育・訓練にも利用できると考えられる。妥当性確認に関してISO 15189では[5.5.1.3 検査手順の妥当性確認]に記載されており、ガイダンス文書では「妥当性確認とは、意図する特定の用途に対して個々の要求事項が満たされていることを調査によって確認し、客観的な証拠を用意することである」と定義している。次世代シーケンシング(NGS)の妥当性確認については、アメリカの分子病理学会(AMP)と病理医協会(CAP)の合同で作成された「NGSバイオインフォマティクスの妥当性確認のためのベストプラクティスのコンセンサス勧告」に記載された17項目の推奨が記載されている。また、NGSにおける性能特性を確認する上で必要な用語の定義について、それぞれ一般的な定義と比較できるような形で示されている(表3)。

要員の資格に関するガイダンス文書には、例えば検査室総括責任者については「病理学や臨床検査学における認定証あるいは同等の認定に求められる資格を有する。または研修医期間中に1年以上、臨床検査室で研修を受けている。または高度複雑検査を監督する経験を2年以上積んでいる」と明記され、適合証拠としてCV、学位、免許、専門委員会による認定書、教育研修及び記録を文書化することも付記されている。同様に技

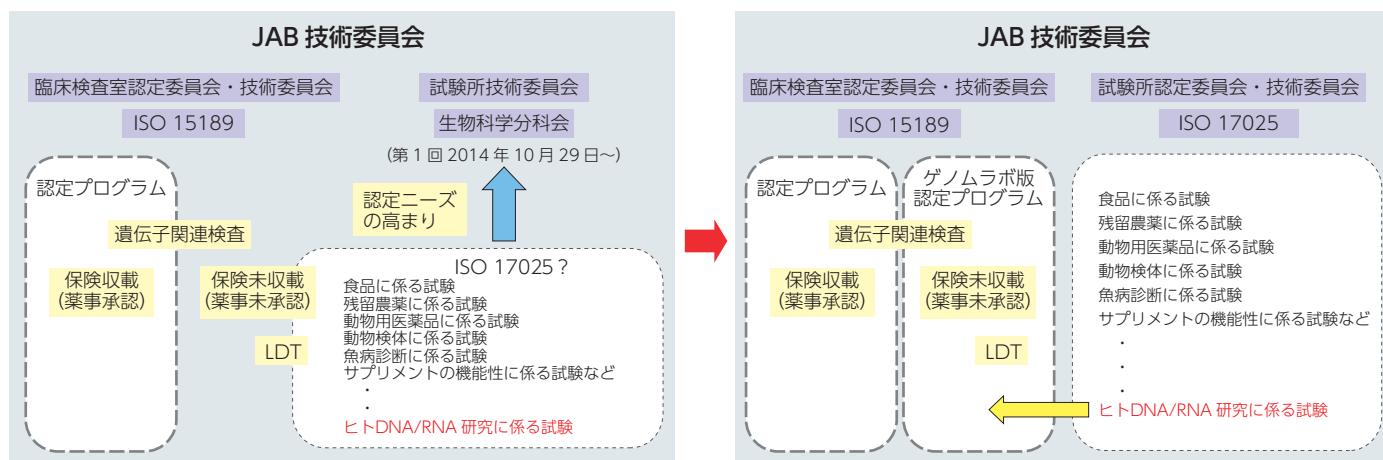


図1 ゲノムラボ版 ISO 15189 認定プログラムの対象

術管理者、臨床コンサルタント、全体管理者についても必要とされる要員の資格が記載されている。我が国では2007年から日本遺伝子分析科学同学院で技術管理者にあたる遺伝子分析科学認定士の認定制度を設けており、ゲノム医療等推進の流れに乗ってここ数年で受験者が急増している。

ISO 15189で[5.4.4 一次サンプル(試料)採取及び取扱い]に記載されているサンプルの取扱いについて、ガイダンス文書では遺伝子関連検査検体品質管理マニュアルのパート2(第2章)を参照するとともに、ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程も参考文献に入れている。さらに測定前プロセスの標準化に関連して、血中核酸、血中の細胞RNA、血中の細胞ゲノムの取扱いを規定したISO 20186、凍結組織(ISO 20184)、FFPE(ISO 20166)といったISO規格も取り込んでおり、日本から提案された多項目/多変量の検体・核酸の品質の評価に関する規格ISO 21474のエッセンスも含まれている。これらの文書には、例えばFFPEからRNAを抽出して利用する場合に骨成分に富んだ組織からの核酸抽出では脱灰操作が必要になるが、通常の酸ベースではなくEDTAを用いるべきであること、またRNAの抽出法ではシリカメンブレン法が望まれることが記載されている。

内部精度管理と外部精度管理のポイント

2017年10～11月に厚生労働省の研究班で行った遺伝子関連検査の精度管理に関するアンケート調査において、322病院(無作為抽出した1,300病院にアンケート調査を依頼、回収率24.8%)を対象に内部精度管理および外部精度管理の実施状況を調査した。その結果、特定機能病院や臨床研修指定病院など「検体検査管理加算取得あり」の病院(n=246)では自施設で染色体検査を実施しているのが2.1%、体細胞遺伝子検査では1.5%であり、染色体検査の内部精度管理実施率は35.7%、外

部精度管理実施率は64.3%、体細胞遺伝子検査の内部精度管理実施率は100%、外部精度管理実施率は60%であった。一方、「検体検査管理加算取得なし」の病院(n=76)では生殖細胞系列遺伝子検査を自施設で実施している検査室が一部(1.8%)に見られたが、内部精度管理および外部精度管理実施率はともに0%であった。回答が得られた施設のみの集計であり、自施設で検査を実施している病院は比較的少ないことから必ずしも全国の実態を反映しているとは言えないが、それでも2018年12月1日以降、自施設で検査を実施している場合には内部精度管理が義務化されるため、実施率を100%にしなくてはならない。

ベストプラクティス・ガイドラインでは検査機関の質保証システムの内容として、施設認定の取得とともに「標準物質と対照の利用」が挙げられている。ISO 15189の[5.6.2.2 精度管理物質]には、「患者サンプル(試料)とできるだけ近い方法において検査システムに反応する精度管理物質を使用しなければならない」と記載されている。それに対応するように遺伝子関連検査のガイダンスでは「採用する精度管理のレベルは、結果の妥当性を確実にするために十分でなければならない。プロセス内の各種変動値を監視するために各種の品質管理を使用することができる」と記載している。

ISO 15189の[5.6.2.3 精度管理データ]では、注記2として「試薬又は装置メーカーから提供された管理物質のかわりに、又は追加して、独立した第三者の管理物質の使用を考慮することが望ましい」とされている。遺伝子関連検査のガイダンスでは、「内部精度管理は、ブランク、標準物質、スパイクされた試料、ブラインド試料、繰り返し分析及び精度管理試料の使用を含む様々な実態形態をとる。特に精度管理試料をモニターするために管理図の使用を推奨する」という記載となっている。

精度管理用コントロールにはFirst Party、Second Party、Third Partyがある。First Partyは自施設で作製したもの(Home Brew)で、主にLDTで用いられる。実際の患者検体

性能特性	定義	NGSにおける定義
Accuracy (精確さ)	測定結果の正確さと精密さを含めた測定量の真の値との一致の度合い	測定に由来する核酸配列と参照配列との一致の程度
Precision (精密度)	定められた条件の下で繰り返された独立な測定結果の間の一致の程度。精度(精密度)はその悪さによって表現され、測定結果の標準偏差として計算される	繰り返したシーケンス分析が同じ結果-再現性を与える程度
Analytical sensitivity (分析的感度)	感度 a) ある量の測定において検出下限で表した分析方法または機器の性能 b) 検量線の傾きで表した分析方法の性能。計測器の検知できる最小の量もしくは変化量、または測定量の変化に対する応答の大きさの割合	存在する場合、分析で目標とされたシーケンス・バリエーションを見つけるという見込み
Analytical specificity (分析的特異性)	諸成分の中に存在すると予測される測定対象成分を明確に区別する能力	何も存在しない場合、分析でシーケンス・バリエーションを見つける可能性(偽陽性率はシーケンス分析に役に立つ測定値)

表3 性能特性に関連する用語の定義

やプール検体を用いて作製されるが、手間がかかり様々な要因によりデータがばらつく可能性がある。Second Partyは試薬メーカーが試薬キットに付属して提供するものであり、Third Partyは第三者が提供するコントロールを指す。日常的にSecond Partyコントロールで内部精度管理をしている場合、ロットが変わった際に管理幅の中にあっただとしてもThird Partyコントロールを使用するとロット間差がはっきりすることがあるため(図2)、普段はSecond Partyのコントロールで精度管理を実施し、節目ではThird Partyコントロールを使用するのも一つの方法である。ISO 15189の要求事項に記載されている「患者試料とできるだけ近い方法において検査システムに反応する精度管理物質」ということで、例えばウイルスの場合はプラスミドや合成遺伝子よりもウイルス粒子に近いものを精度管理物質として、少なくとも内部精度管理の節目の際に使用していく必要があるだろう。

また測定プロセスのみならず、測定前プロセスから質保証につながる精度管理物質が有用である。検体品質管理マニュアルで標準化する一方、採取、保存、運搬、前処理について、例えばヒトパピローマウイルス(HPV)の場合はヒトのゲノムがインターナルコントロールに入っており、液状化細胞診(LBC)のような核酸を安定化した保存システムも登場しており、脱パラフィンから核酸抽出、増幅、解析までのプロセスの質が担保されたコントロールも使用可能である(図3)。NGSの内部精度管理に関してもパネルキットによるライブラリー作製から解析までのステップの精度管理用サンプルがあり、導入時のトレーニングやシステムの性能評価などに活用できる。

外部精度管理に関しては、代替法としてクロスチェックでもよいという努力義務とされてきたが、外部精度管理も内部精度管理と同様にFirst、Second、Third Partyに分けることができる。First Partyは、例えば検査センターなどの社内の精度管理部門によるサーベイであり、試薬・機器メーカーが行うものはSecond Party、各種学会組織やCAPなど第三者が実施するサーベイはThird Partyと位置付けられる。

まとめ

2018年12月1日に施行される「医療法等の一部を改正する法律」に伴って、遺伝子関連検査に関するベストプラクティ

Find out more at thermoscientific.com/phadia/ja

© 2019 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved.
All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified.
Printed in Japan. 1901-mpr-022-1

サーモフィッシャーダイアグノスティクス株式会社

〒108-0023 東京都港区芝浦4-2-8 住友不動産三田ツインビル東館

☎ 0120-489-211 ✉ JPYOK-CDD.QC@thermofisher.com

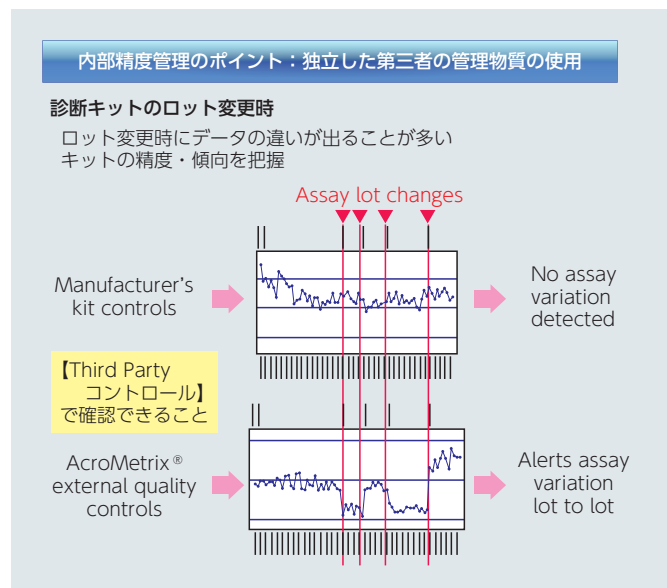


図2 Third Party コントロールを用いた内部精度管理

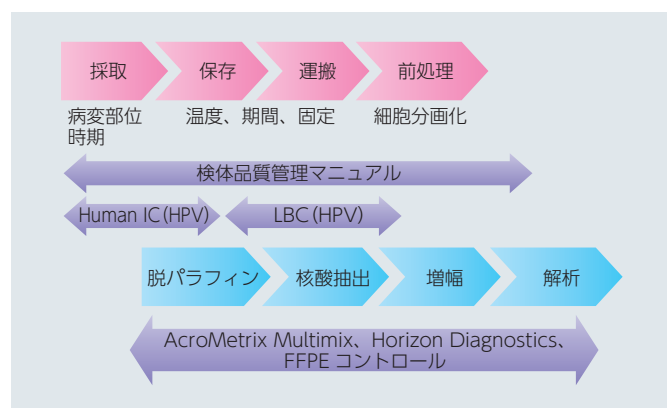


図3 測定前プロセスの質保証

ス・ガイドラインの4つの柱に大きな進展があった。第三者認定は勸奨、外部精度管理は努力義務とされたが、質保証システムでは内部精度管理が義務化された。そして責任者については、これまで国としての基準はなかったが、経験と資質を求めることが法律上規定された。現時点で外部精度管理は努力義務とされているが、将来の義務化に向けての経過措置という含みがあり、全体的な質保証への取り組みが促進され環境が整ったら義務化されるものと認識しておくべきである。