

令和3年度遺伝子関連検査標準化専門委員会報告

A Report from the Technical Committee on Standardization for Gene-based Testing in 2021

宮地 勇人 (JCCLS 遺伝子関連検査標準化専門委員会委員長, 新渡戸文化短期大学臨床検査学科教授)

Hayato Miyachi, MD, PhD (Chairperson of the Technical Committee on Standardization for Gene-based Testing, Professor of Laboratory Medicine, Nitobe bunka College)

(1) 専門委員会の活動

遺伝子関連検査標準化専門委員会は、以下の機能を目的に設置され活動中である。

- ①国際情報、国内動向の情報収集と集約
- ②諸課題の抽出と検討
- ③国内各方面の意見調整と国際的な事項への対応

本委員会の活動は、遺伝子関連検査が一定の精度保証システムの下で分析的妥当性あるデータが早急に蓄積される体制の構築を目指すことが、臨床的妥当性、臨床的有用性の確立のために重要な課題との認識を共有した上で、そのための取り組みを継続・強化している。

本委員会は遺伝子関連検査標準化専門委員会とその下に設置された作業部会 (WG-1、WG-2) から構成される。なお、WG-1 作業テーマは平成 29 年度から組織的に専門委員会に組み込まれ、WG-1 の具体的な作業は WG-2 にて継続して行なっている。

専門委員会会議開催

例年は、年 2 回開催し、以下の 3 議題を中心に議論している。

- 1) 作業部会報告
- 2) 国内動向
- 3) 国際動向

令和 3 年度は、新型コロナウイルス感染症パンデミックの影響のため、委員会会議は開催されな

かった。具体的な作業は作業部会にて以下のごとく行った。

(2) 作業部会の活動

①検査室の質と能力の確保

遺伝学的検査サービスの提供が国際的な商取引の対象となり拡大していることに鑑み、作成・発行された経済協力開発機構 Organization for Economic Cooperation and Development: OECD からの「分子遺伝学的検査における質保証に関する OECD ガイドライン」(OECD Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing) (OECD ガイドライン) (2007 年) に呼応して、WG-1 では我が国の現状を踏まえて、「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」の作成作業を進め、公表した (2010 年)。我が国では、これらガイドラインでベストプラクティスの重要項目としている質保証 (施設認定) システム、施設技能試験、結果の報告の質、検査施設要員の教育と訓練の基準の 4 点について、それぞれに、学術団体等の活動による個別の関連した取り組みがあり、それを利用する環境が整備され始めた。

作業部会 (WG-2) では、「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」の要件に関する取り組み状況を調査し、その普及に向けて検討した結果、本ガイドラインに基づく検査実施において、我が国の取り組みの現状を解説し、具体的に可能な方法を説明す

る解説書を作成する必要性があるとの認識のもと、その作業を進め、2016年に発行した。

ゲノム（遺伝子）医療を関係府省が連携して推進することを目的として設置された「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（TF）」（厚労省に事務局）（2015年11月—2016年7月）の最終報告（10月）で、遺伝子関連検査の品質・精度を確保するため、対応方針案として、「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）の要求水準が必要であると考えられ、具体的な方策等を検討・策定していくことが明示された。本報告を受けて、ゲノム医療の実現化に向けた遺伝子関連検査の精度の確保等に取り組むため、検体検査の品質・精度の確保に係る医療法等の改正、その施行規則を定める省令の改正が2018年12月1日に施行された。

医療法等の改正を踏まえて、遺伝子関連検査の精度保証のためのベストプラクティスに関する体制・環境整備および検査実施施設における対応準備を速やかに進めることとなった。特に、遺伝子関連検査を対象としたISO 15189施設認定プログラムの構築に必要なガイダンスおよび審査基準を明確化し、それに基づく施設認定プログラムを構築する必要性が確認された。そこで、作業部会（WG-2）において、2017年度に遺伝子関連検査のためのISO 15189ガイダンス文書案の作成に着手、2018年度は、ガイダンス文書案に対する関連団体の意見聴取と文書確認の作業を行った。文書修正を重ねて、編集作業を行ない、2019年11月25日に冊子出版として発行に至った。本ガイダンス文書の暫定版に基づき、日本適合性認定協会にて、遺伝子関連検査のためのISO 15189施設の認定基準の改定が行われた。これに基づき、2019年にパイロット施設認定審査が行われ、2020年に本格審査が開始された。

アジア全体でゲノム医療を推進する上で、特に東南アジアでは、がんゲノムプロファイリング検査を含めて、遺伝子関連検査のISO 15189認定を取得している検査室はない。そこで、遺

伝子関連検査のISO 15189ガイダンス文書の国際的な利用展開を図るため、2020年、その英文化の作業に着手した。英語版は編集の上で、2021年3月JCCLSのホームページにて公開された。

②検体品質の確保

作業部会（WG-2）では、検体品質の確保が測定結果の質の確保に重要であるとの認識のもと、遺伝子関連検査における検体の取り扱いに関する情報を取りまとめ、「遺伝子関連検査における検体品質管理マニュアル」（以下マニュアルという）（承認文書）を2011年12月公表した。近年、遺伝子解析技術の進歩により、研究から臨床応用への展開が加速し、遺伝子関連検査サービスが利用拡大している。新しい技術分野と応用領域として、血中循環腫瘍細胞、血中遊離核酸、血中胎児由来DNAの検出、マイクロRNA、マイクロアレイ法、遺伝子発現プロファイリング解析、アレイCGH法、全ゲノムシーケンシングなどがある。このような背景を鑑み、本マニュアルに追加すべき選定項目について、それら検体の取り扱いに関して、「推奨される運用方法」および各種検体の①不適切な性状、②原因、③対処方法、④回避方法を具体的に示すとともに、遺伝子関連検査の対象となる各種検体の採取時の要件を明確化する規格文書の作成作業を行い、「遺伝子関連検査における検体品質管理マニュアル（パート2）：新規測定技術・解析資料の品質管理」の編集、発行作業を行い、2017年10月に発行した。平成30年度は、パート2文書の国際的な利用展開を図るため、その英文化の作業に着手した。令和元年度は、検体品質管理マニュアルパート2の英文化の作業を進め、英語版は2019年12月に完成し、2020年1月にJCCLSのホームページにて公開された。

新型コロナウイルス感染症のPCR法等の核酸検査は、様々な施設において行われている。その検査結果や精度は、使用する機器・試薬や手技等によって異なるのではないかとの指摘がある。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年度委託事業「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業務」を行うこととなった。事業概要は、①精度管理実態調査、②外部精度管理調査、これらに基づく③精度管理マニュアル作成から構成された。作業部会では本調査事業の実施において専門的立場から評価を行なった。その結果は、「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」報告書にまとめられ、調査結果を踏まえた「新型コロナウイルス感染症のPCR検査等における精度管理マニュアル」が2021年4月に公開された。また、精度管理マニュアル（要点）の解説版として、精度管理ガイダンス文書の作成に着手した。精度管理ガイダンス文書は編集の上で、2021年6月に冊子として出版された。

新型コロナウイルス感染症のPCR法等の核酸検査について、第3波以降、自費検査を含めて検査実施施設数が大幅に増加した。これらの状況変化における、施設間差に関する状況のモニタリングと是正を目的として、令和3年度厚生労働省委託事業「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業務」が行われた。事業は、精度管理実態調査と外部精度管理調査に基づく精度管理マニュアルの改訂、啓発用動画作成から構成された。また、精度管理マニュアル（要点）の解説版として、精度管理ガイダンス文書の改訂に着手した。

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）「ポストコロナを見据えた感染症危機管理における検査体制についての包括的研究」の分担研究「新型コロナウイルス感染症の危機管理におけるウイルス検査のあり方に関する研究」における委託事業として、遺伝子関連検査標準化専門委員会では、病原体核酸検査の標準化と精度保証に関して、病原体核酸検査をはじめとする遺伝子関連検査の標準化と精度保証に関する活動、病原体核酸検査をはじめとする遺伝子関連検査の標準化と精度保証に関する環境・体制整備について、国

内外の標準化活動を整理し、今後の取り組みの方向性を検討した。

会議開催と主な議題

第1回 令和3年4月7日（水）13:00～15:00
（Web会議、ホスト：日本臨床検査標準協議会会議室）

- 1)新型コロナウイルスPCR検査の精度管理ガイダンス文書の校正（二校）作業
- 2)遺伝子関連検査のためのISO 15189ガイダンス文書の英文校正作業

第2回 令和3年5月14日（水）13:00～15:00
（Web会議、ホスト：日本臨床検査標準協議会会議室）

- 1)新型コロナウイルスPCR検査の精度管理ガイダンス文書の校正（三校）作業
- 2)遺伝子関連検査のためのISO 15189ガイダンス文書の英文校正作業

第3回 令和3年7月14日（水）12:30～14:30
（Web会議、ホスト：日本臨床検査標準協議会会議室）

- 1)SARS-CoV-2核酸増幅検査の精度管理研修について
- 2)遺伝子関連検査のためのISO 15189ガイダンス文書の英文校正作業

第4回 令和3年9月1日（水）14:00～16:00
（Web会議、ホスト：日本臨床検査標準協議会会議室）

- 1)SARS-CoV-2核酸増幅検査の精度管理研修について
- 2)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一式について

第5回 令和3年11月2日（火）15:00～17:00
（Web会議、ホスト：日本臨床検査標準協議会会議室）

- 1)新型コロナウイルスPCR検査の外部精度管理調査（第一校正）について

2)新型コロナウイルス PCR 検査の動画啓発教材作成について

第6回 令和4年1月5日(水)15:00～17:00
(Web会議、ホスト：日本臨床検査標準協議会会議室)

- 1)新型コロナウイルス感染症のPCR検査等にかかる外部精度管理調査の評価
- 2)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ガイダンス改訂
- 3)新型コロナウイルス PCR 検査の動画啓発教材作成について

第7回 令和4年2月17日(木)15:00～17:00
(Web会議、ホスト：日本臨床検査標準協議会会議室)

- 1)新型コロナウイルス感染症のPCR検査等にかかる外部精度管理調査の評価
- 2)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ガイダンス改訂
- 3)新型コロナウイルス PCR 検査の動画啓発教材作成について
- 4)ポストコロナを見据えた感染症危機管理における検査体制についての包括的研究について
- 5)ISO/TS 5798 (新型コロナウイルス核酸検査)の国際規格の発行作業について

(3) 委託事業の報告

概要：

本事業は、経済産業省委託 工業標準化推進事業委託費（戦略的国際標準加速事業：政府戦略分野に係る国際標準開発活動「パネル血清及び測定前プロセス等に関する国際標準化」、「臨床検査のハーモナイゼーション等に関する国際標準化」、「多項目遺伝子検査の精度保証に関する国際標準化」事業研究の一環で行われている。

多項目解析に使われる核酸の品質の定義や評価方法の標準化を中心とする国際標準化の予備業務項目提案は、2014年11月トロント開催のISO/TC 212/WG4（微生物検査と分子診断）と総会にて、新規作業項目提案（NWIP）として検討する

ことが決議された。2015年11月ヘル総会にて、NWIPへの回付が決議され、2016年2月に文書概要が回付されてNWIP投票（締切5月27日）を実施し可決された。

2016年11月の神戸総会とWG4会議で、日本からの規格提案ISO 21474-1（分子体外診断薬検査：多項目遺伝子検査における核酸評価の一般的要求事項）の文書作業は、CD投票に回付することが決議された。同時に、多項目遺伝子検査に関する文書規格シリーズ化について決議され、パート2以降として、性能観点で妥当性確認と検証、分析、バイオインフォマティクスなど規格を作成することとなった。平成29年度は、パート1のCD投票2回目（2018年2/9-4/6）の文書回付でのコメント精査・対応とロッテルダムWG4会議（11月）での議論を行なった。それに基づき、コメント内容を精査した上で、文書の修正作業を行なった。2018年度は、ベルリンWG4会議（2018年5月）での議論の上で、プロジェクトのタイムラインを9ヶ月延長し、さらに文書の修正作業を続けた。ソウル総会（2018年10月）にてCD投票3回目の文書回付の決議がなされた（投票期間2019年3/1-4/26）。2019年度は、DIS投票の文書回付（投票期間2019年8/22-11/14）にて承認され、続いてFDIS投票の文書回付（3/31-8週間、投票期間2020年6月発行期限）がなされた。2020年度は、FDIS投票時のコメント対応を行い、8月に国際規格（IS）を発行できた。臨床検査領域（ISO/TC212）で我が国提案による初めての事例である。

その間、シリーズ文書化の一貫として、多項目遺伝子検査パート2（妥当性確認と検証）の規格文書構成案、概要の検討の検討を続け、新規作業項目提案のためのフォーム4の修正および規格文書原案作成を行った。パート2は、ソウル総会（2018年10月）にて新規作業項目提案（NWIP）として文書回付することが決議され、投票（2019年3/1-6/24）にて承認された。投票時のコメント内容を精査した上で、文書の修正作業を行なった。メキシコシティ総会（2019年11月）時WG4でコメント精査・対応を行い、CD登録への文書回付（2019年3/19-5/14）への投票が決議された。投票審

議による CD 登録承認に基づき、投票時のコメント内容を精査した上で、文書の修正作業を行ない、DIS 登録に向けた投票を実施した（2020 年 3/19 - 5/15）。2020 年 11 月開催の総会時 WG4 会議（ウェブ開催）にてコメント対応と確認を行った。DIS 登録のためコメント対応の確認のためのコンサルテーション投票（2021 年 1/13 - 2/10）を行い、投票時のコメント対応を行った。DIS 登録のための投票（2021 年 6/9 - 9/1）が行われ承認された。続いて、FDIS 登録のための投票（2022 年 1/26 - 4/2）を行い、投票時のコメント対応を行った。

また、シリーズ文書化の一貫として、多項目遺伝子検査パート 3（結果解釈と報告）の規格文書構成案、概要の検討の検討を続け、新規作業項目提案のためのフォーム 4 の作成および規格文書原案作成を行った。NP 登録のための投票（2021 年 8/7 - 10/3）が行われ、NP 登録が承認された。投票時のコメント対応を行った。

2019 年に中国で発生した新型コロナウイルス感染症のパンデミックにおいて、社会経済の回復には、一般市民の活動や国境を越える国際的往来を

保証するため、精度確保された検査の重要性は高い。国際標準化機構 ISO/TC 212（臨床検査と体外診断薬システム）では、ISO/TC 276（バイオテクノロジー）との共同作業グループ JWG 6 にて、技術仕様書 ISO/TS 5798「核酸増幅法による SARS-CoV-2 ウイルス検出に関する要求事項と推奨事項」の開発に着手し（2020 年）、2022 年 4 月に発行した⁹⁾。この規格文書の適用範囲は、核酸増幅法を用いてウイルス検出するための分析的検査の設計、開発、検証、妥当性確認および導入に関する要求事項と推奨事項を提供する。ISO/TS 5798 開発時の文書審議における議論は、第 5 波ピーク時に開催された東京 2020 オリンピック大会における感染管理に反映された。

これら一連の国際規格は、ゲノム時代の臨床検査において、がん遺伝子パネル検査や新型コロナウイルス核酸検査など実用化と利用拡大が進む多項目遺伝子関連検査の測定精度確保と標準化を目指す画期的な提案であり、その規格作成を通して良質な検査実施および関連の医療産業の活性化が期待される。