

(2009年8月22日)
第23回日本臨床検査標準協議会学術集会

「JCCLS遺伝子関連検査 標準化専門委員会の報告」

JCCLS遺伝子関連検査標準化専門委員会副委員長
東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学
宮地勇人

本日の内容

- ・ 遺伝子関連検査の展開
- ・ 遺伝子関連検査の標準化の現状と展開
- ・ 検体品質管理マニュアルの作成と展開
- ・ ファーマコゲノミクス検査の運用指針

遺伝子情報が指標となりうる疾患と治療

標的	薬剤	疾患
治療標的		
PML-RARA	ATRA	急性前骨髄性白血病
BCR-ABL	Imatinib	慢性骨髄白血病
HER-2受容体	Trastuzumab	乳癌
エストロゲン受容体	ホルモン補充	骨粗鬆症
多型 (代謝酵素)		
チトクロームP450	Warfarin	血栓性疾患
	Phenytoin	痙攣疾患
	血糖降下剤	糖尿病
	プロトンポンプ阻害薬	消化性潰瘍
	三環系抗うつ薬	うつ病
	Isoniazid	結核
NAT2	Mercaptopurine	白血病
TPMT	Fluorouracil	消化器癌、乳癌
DPYD	Irinotecan	肺癌
UGT1A1		
多型 (疾患関連)		
CETP	HMG-CoA還元酵素阻害剤	動脈硬化
APOE-4	Tacrine	アルツハイマー病

保険収載

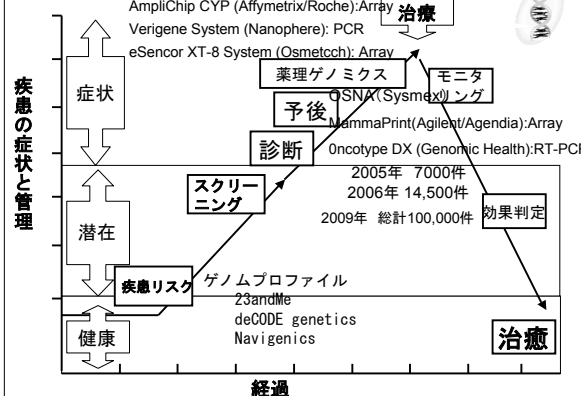
感染症

がん

遺伝性疾患



遺伝子検査の市場の展開



遺伝子検査の普及と標準化

- ・ 研究→臨床 (情報と技術)
- ・ ヒトゲノム完全解読
→ゲノム医療 (予防、個別化医療)
- ・ 遺伝情報サービスの社会浸透
医療→健康産業

国内どこでも
良質な検査



医療保険で出来るか？

	保険対象	非対象／非医療
感染症検査	感染症の診断(肝炎、結核、淋菌、クラミジア等)	
がんの検査	がんの診断、治療薬標的	治療選択 健康サービス
遺伝性疾患	遺伝性代謝性疾患 遺伝性神経疾患	体質検査(肥満、突然死、認知症) 親子鑑定

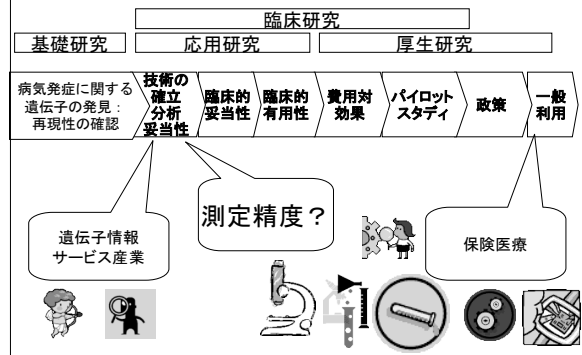
遺伝情報サービス産業 ホームページより：肥満遺伝子

- ・ 太る原因がわかりやすくなります。
- ・ 体のどこに脂肪が付きやすい体質なのかが分かります。
- ・ 肥満遺伝子の存在と生活習慣病は関連があるので生活習慣病の予防につながります。
- ・ 肥満遺伝子は生涯変わることはありません。よって、中長期的な体重管理・健康管理に役立ちます。
- ・ 自分に適したダイエット方法がわかります。

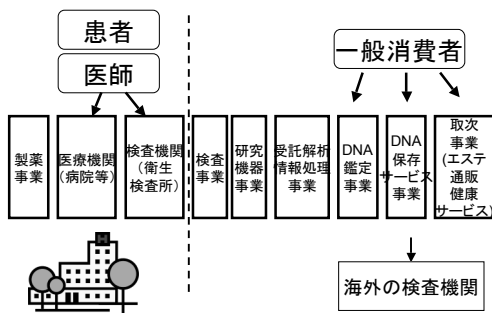
体質検査（遺伝子多型）の意義

- ◆ 初期に報告された関連の多くが追試において確認されない、または弱い関連
- ◆ 因果関係は明確でない。
- ◆ 検査の陽性結果が生活習慣の改善に結びつくか
- ◆ 生活習慣改善が検査陽性患者のみ有益なのか
- ◆ 結果に基づく介入、すなわちリスクを低下する行為により健康上の有益性が得られるか


基礎研究から一般利用へ



個人遺伝情報を取り扱う事業



OECD「分子遺伝学的検査における精度保証に関するガイドライン草案」

(Organization for Economic Cooperation and Development 経済協力開発機構) 

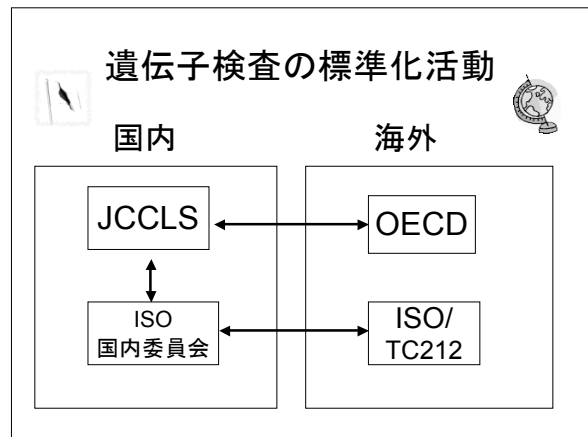
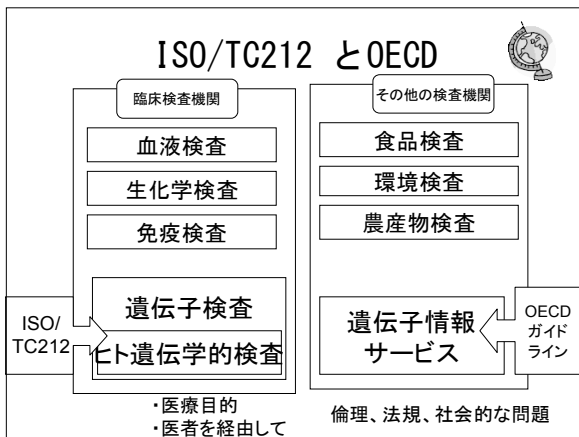
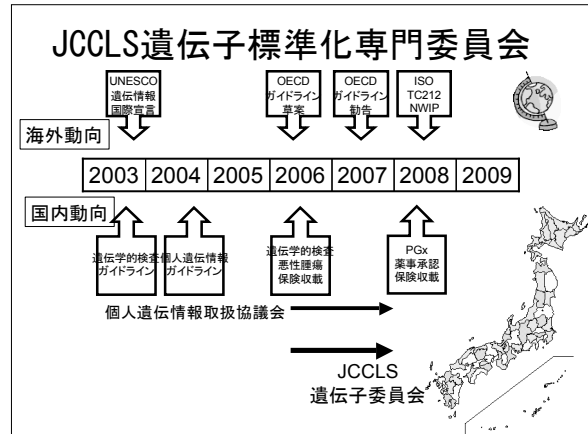
趣旨：分子遺伝学的検査の質的保証を確保するため、政府、専門家機関及び臨床検査機関等における必要な取組事項を記載し、各国に政策提言を行う。

適用範囲：生殖細胞系列の遺伝学的検査

項目：検査の質保証、技能試験、結果の報告、職員教育

OECDガイドラインの内容

項目	主な内容
検査の質保証	<ul style="list-style-type: none"> 検査機関に対する認定システムの導入 認定を受けるインセンティブを付与 認定システムの国際的な協調、協力
技能試験	<ul style="list-style-type: none"> 技能試験を、認定システムの中を含む 技能試験を受けるインセンティブを付与 検査機関に対するモニタリング
検査結果の報告	<ul style="list-style-type: none"> 検査結果の取扱い 必要となる報告の内容
検査機関の職員教育	<ul style="list-style-type: none"> 検査に従事する者の水準や資格



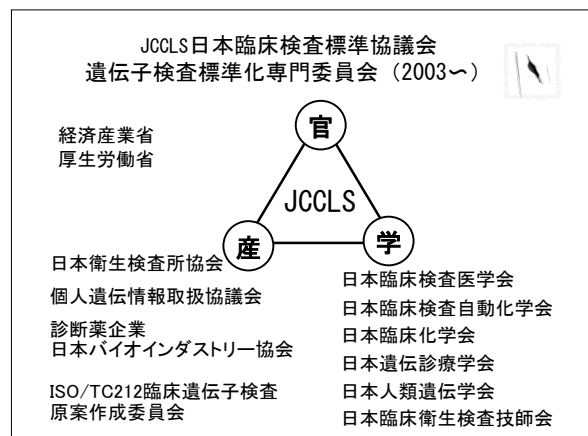
JCCLS事業活動

- 標準物質認証事業
- 臨床検査室認定事業
- 学術集会事業
- セミナー事業
- 国際活動事業
- 受託事業
- 出版事業
- CLSIドキュメント
- 会誌

検査領域	標準化
生化学・免疫	◎
血液・微生物	△
遺伝子	×

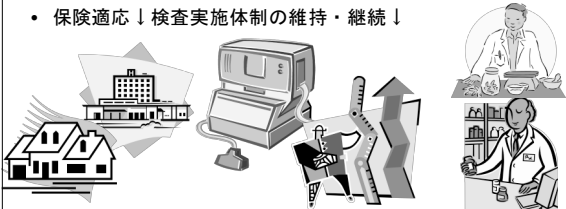
確定診断情報標準化の遅れ

遺伝子関連検査標準化調査研究
経済産業省より平成18-19年度
産業技術研究開発委託事業の
基準認証研究開発事業:
「標準化推進に係る包括的調査研究」



精度保証の必要性（背景）

- 医療機関、検査施設、民間企業等独自に検査法開発・実施
- 方法・機器の違い、測定者の技術格差→施設間差
- 分析的妥当性↓→臨床的妥当性↓→臨床的有用性の評価↓
- 有用性確立した遺伝学的検査の早期実用化↓
- 保険適応↓検査実施体制の維持・継続↓



委員会の目的

精度保証システム下で分析的妥当性あるデータが蓄積される体制構築が、臨床的妥当性、臨床的有用性の確立に重要な課題との認識を共有し、取組みを強化

- ①検査の実用化の促進と適切な導入推進
- ②機器、試薬、測定者における施設間差解消と検査標準化、精度の維持向上
- ③検査機関や測定者の質的レベルの向上
- ④適正な利用の促進と医療環境整備
- ⑤医療従事者、患者、一般国民の理解向上と基盤整備
- ⑥精度保証管理体制をめぐる国際的環境との調整調和

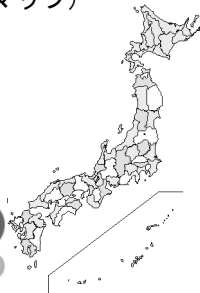
JCCLS日本臨床検査標準協議会 遺伝子検査標準化専門委員会の機能

- ① 国際情報、国内動向の情報収集と集約
(遺伝子関連検査の現状マップ)
- 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



International Organization for Standardization

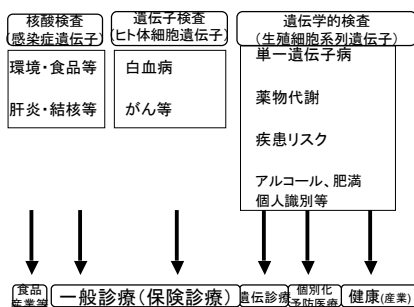
ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT



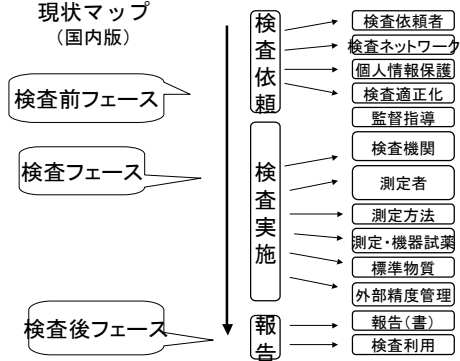
遺伝子関連検査の用語の定義

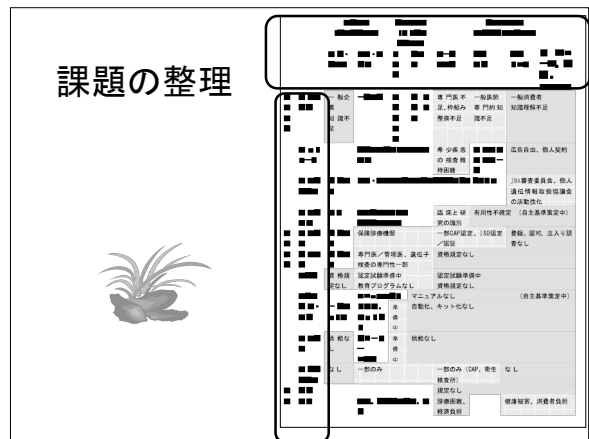
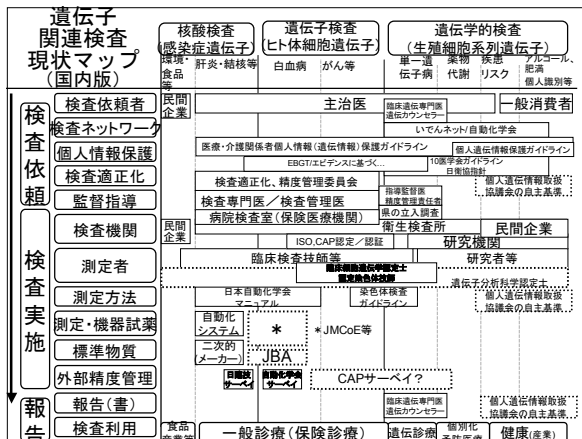
- ①核酸検査（病原体遺伝子検査）
病原体のDNA、RNA検査などヒト以外の遺伝情報を明らかにする検査（感染症検査）
- ②（体細胞）遺伝子検査
がん細胞のDNA検査、遺伝子発現解析など病状とともに変化する一時的な遺伝学的情報を明らかにする検査（ヒト体細胞遺伝子解析や遺伝子発現解析）
- ③遺伝学的検査
遺伝病の遺伝学的検査など一生涯変化しない遺伝学的情報（生殖細胞系列の遺伝子解析）を明らかにする検査

遺伝子関連検査現状マップ（国内版）



遺伝子関連検査 現状マップ (国内版)





現状の課題のまとめ (2006年)

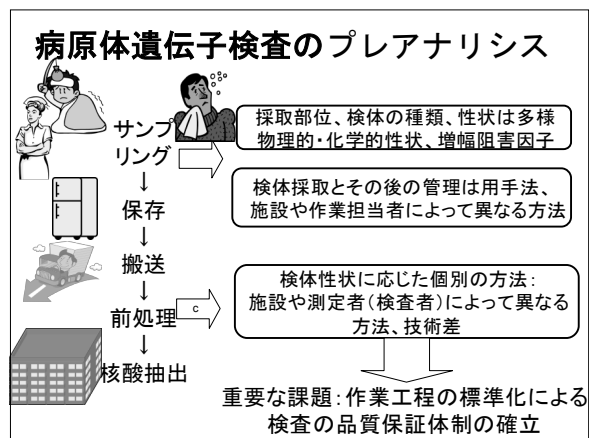
- 1) 単一遺伝子病、薬物代謝、疾患リスク、アルコール、肥満、個人識別等について、標準化の取組みがなされていない。
有用性、適応、精度管理の手法、方法、報告、解釈についてマニュアルが整備されていない。
- 2) 一般消費者（一般医師）が適正に利用するしくみがない。
- 3) 指導監督、測定者の資質を評価するしくみがない。
- 4) 検査機関の登録、認可、立入り調査のしくみがない。
- 5) 外部精度評価の実施項目に限られている。
- 6) 実態調査と情報蓄積によるフィードバックのしくみがない。
利用者レポート、消費者レポート、エビデンス作成、保険収載の資料作成
- 7) 保険収載に限られている。
- 8) 希少な疾患の検査体制の維持が困難である。

作業計画項目 (案)

- I) 包括的ガイドライン／ベストプラクティスの作成
- II) 標準化技術の開発の進め方
- III) 外部精度評価、技能試験
- IV) 適正利用・実施・報告に関するマニュアル作成
- V) 実態のフィードバックに関するマニュアル作成
- VI) 一般消費者／一般医師の啓発

作業計画 (2007年JCCLS)

作業項目	作業内容
I) 包括的ガイドライン／ベストプラクティスの作成	1) 検査機関の指導監督、測定者の教育・訓練・資格要件、検査機関の登録、認可、立入り調査等 2) 技能試験 3) 適正利用・実施・報告 4) 実態のフィードバック
II) 標準化技術の開発の進め方	検査の自動化/キット化、標準物質の検査
III) 外部精度評価、技能試験	各学会・CAPサーベイの調整、新規サーベイの検討
IV) 適正利用・実施・報告に関するマニュアル作成	有用性、適応、ラベリング、精度管理の手法、方法、報告、
V) 実態のフィードバックに関するマニュアル作成	利用者・消費者レポート、エビデンス作成、保険収載検討の資料作成等の手順作成
VI) 一般消費者／一般医師の啓発	方法の検討、資料作成



JCCLS遺伝子検査専門委員会 WG-2 07年度活動

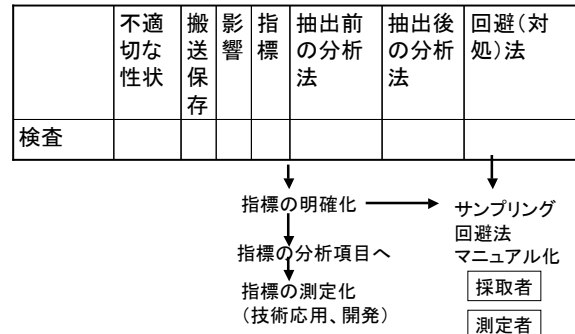
背景：

診断確定に直結する遺伝子関連検査の測定過程と測定結果は、検体品質に大きく左右される。
使用検体は、様々な種類と性状がある。

作業項目：

検体品質の現状調査
↓
検体管理マニュアルの策定
検体品質評価の検討

遺伝子関連検査における 検体品質管理法 (WG-2)



適正なプレアナリシス (サンプリング) のためのマニュアル化 (例)

	採取	保存 (運搬)	処理
病原体遺伝子／核酸検査	病巣を反映する検体 ヘパリン混入回避		汚染防止 洗浄
遺伝子検査	病変を反映する検体	核酸劣化防止 緩衝ホルマリン	腫瘍細胞の 分画化
遺伝学的検査	対面で採取		

1. 遺伝子関連検査における 検体保存と運搬

1.1 病原体遺伝子検査

- 1.1.1 血清・血漿等
- 1.1.2 尿
- 1.1.3 喀痰

1.2 体細胞遺伝子検査

- 1.2.1 組織・組織切片
- 1.2.2 血液・血球
- 1.2.3 尿・糞便

1.3 遺伝学的検査 (生殖細胞系列遺伝子検査)

- 1.3.1 外部委託による遺伝学的検査の実施

1.1 病原体遺伝子検査における検体保存と運搬 (1.1.1血漿、1.1.2尿、1.1.3喀痰)

検体	病原体	分離	短期間保存: 冷蔵 (2-8°C)	長期間保存 (冷凍)
血液	HIV	6h	分離後血漿 5日間	-70°C以下
	HCV	6h		
	HBV	24h	-20°C以下	
尿	STD (クラミジア、淋菌)		4日間	-70°C以下
喀痰	結核菌、MAC		7日間 (懸濁液)	-70°C以下

2. 遺伝子関連検査における 検体取扱い

2.1 病原体遺伝子検査

- 2.1.1 血清
- 2.1.2 血漿
- 2.1.3 喀痰
- 2.1.4 糞便
- 2.1.5 尿
- 2.1.6 血液 (白血球)、骨髓
- 2.1.7 胸水、腹水、心嚢液、膝液、気管支肺胞洗浄液等
- 2.1.8 リンパ節、固形組織 (生検、手術材料)

2.2 体細胞遺伝子検査

2.3 遺伝学的検査 (生殖細胞系列遺伝子検査)

- 2.3.1 血液 (白血球)
- 2.3.2 口腔粘膜
- 2.3.3 毛髪
- 2.3.4 爪
- 2.3.5 血痕
- 2.3.6 臍帯 (へその緒)

2.1 病原体遺伝子検査における検体取扱い

2.1.2 血漿

	不適切な性状	原因	対処法	回避法
①	フィリン析出 粘性	不十分な転 倒混和	均一化、 ホモジナイズ	十分な転 倒混和
②	混濁、沈渣	不十分な遠 心条件	再遠心	適正な遠 心条件
③	ヘパリン混入	ヘパリン採 血管やシリ ンジ採血、 カテーテル 採血、透析	内部標準、核酸 抽出試薬（フィ ルター/メンブレ ンや磁性粒子 等）、heparinase	EDTA採血 管、カ テーテル から採血 法

3. 遺伝子関連検査における 検体採取

3.1 病原体遺伝子検査

3.1.1 主なウイルス感染症

- (1) 肝炎ウイルス
- (2) 急性呼吸器感染症原因ウイルス



3.2 体細胞遺伝子検査

3.3 遺伝学的検査（生殖細胞系列遺伝子検査）

3.3.1 遺伝病的検査



先進医療の外部委託の検討

（専門家会議2008年7月2日）

稀少疾患に対する検査について、一定の条件の下に、他の医療機関に検査を依頼して実施することを認めてはどうか。

↓
(3) 検査依頼医療機関は、以下の要件を満たす旨の届出を行うこと。

- ① 実施に係る施設基準
- ② 当該診療科を専門とする医師の配置
- ③ 必要とされる体制
- ④ 依頼先となる検査実施医療機関の名称
- ⑤ 検査依頼医療機関は、検体の管理・輸送の方法等について、検査実施医療機関と文書にて確認を行うこと

先進医療専門家会議

（2009年2月3日）

当該技術の医療機関の要件

I. 実施責任医師の要件

診療科、資格、当該診療科の経験年数、当該技術の経験年数、当該技術の経験症例数

II. 医療機関の要件

実施診療科の医師数、院内検査（24時間実施体制）、倫理委員会による審査体制、

その他「遺伝子関連検査の検体品質管理マニュアル」（日本臨床検査標準協議会）に準拠した検体品質管理を行うこと。

ISOTC212ベルリン会議 （2008年12月）

- カナダ国から提案
- 検体の収集と搬送に関する文書作成

「体外診断検査の検体管理に関する ISO/TC212新規提案」の企画書（案） （2009年1月）

- 日本で作成作業中の文書2つ

1) JCCLS 遺伝子関連検査専門委員会

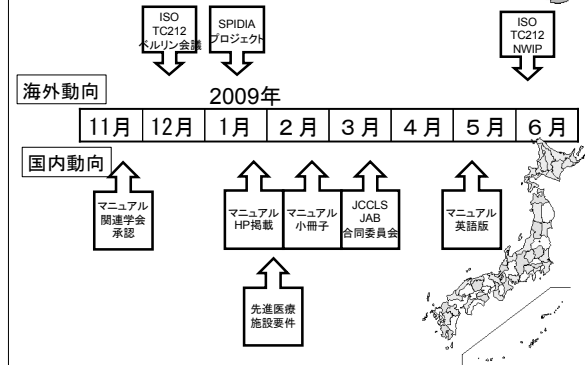
「遺伝子関連検査の検体品質管理マニュアル」
（暫定文書）（2009年2月2日HP公表）

2) JAB 臨床検査室技術委員会 JAB RM320-2009 「分析前後段階の品質保証」についての指針（案）-臨床検査室」（2009年中にpublic comments予定）

EU LAUNCHES PROJECT TO IMPROVE *IN-VITRO* DIAGNOSTICS

- QIAGEN led-consortium to develop standards for patient sample processing in order to facilitate the discovery and prediction of diseases
- The SPIDIA project (Standardisation and improvement of generic Pre-analytical tools and procedures for In-vitro DIAgnostics) is scheduled to run for four years and has a total budget of over 13 million Euros. The consortium, consisting of a total of 16 companies and research institutions from 11 countries, will be led by QIAGEN (Nasdaq: QGEN; Frankfurt, Prime Standard: QIA), Europe's largest biotechnology company and a global leader in molecular sample and assay technologies.

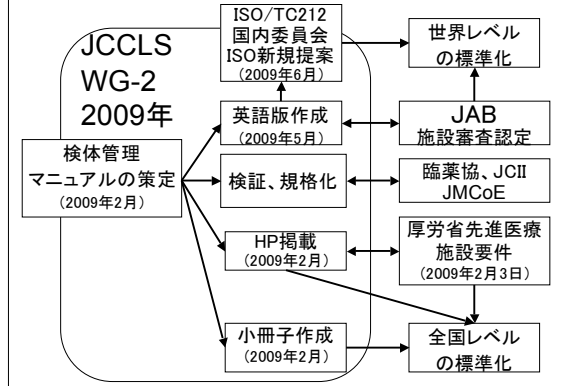
プレアナリシス標準化の動向



гент会議 (ISO/TC212総会) (2009年6月)

- ・ 検体の収集と搬送 予備作業項目 (Preliminary Work Item, PWI) の原案作成
- 新規作業項目 (New Work Item Proposal, NWIP) の可能性について 議題提案

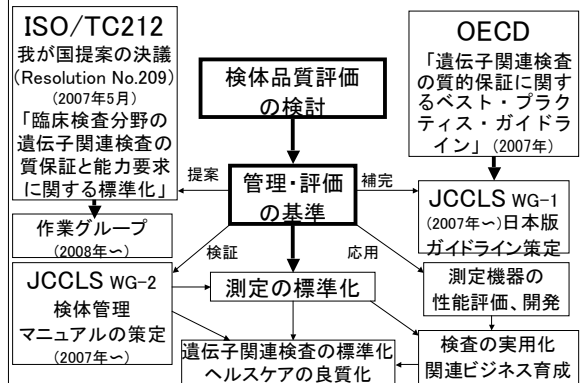
検体管理マニュアル策定と展開 (2009年)

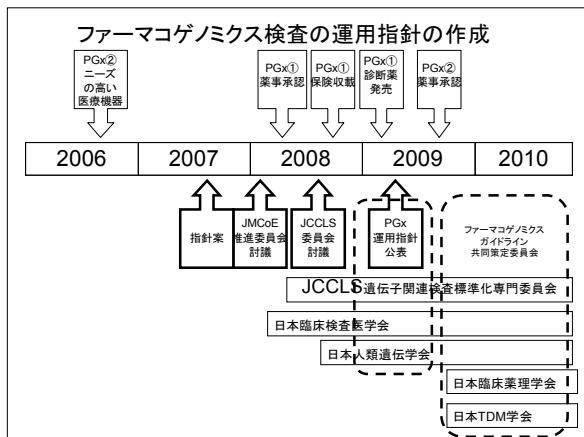
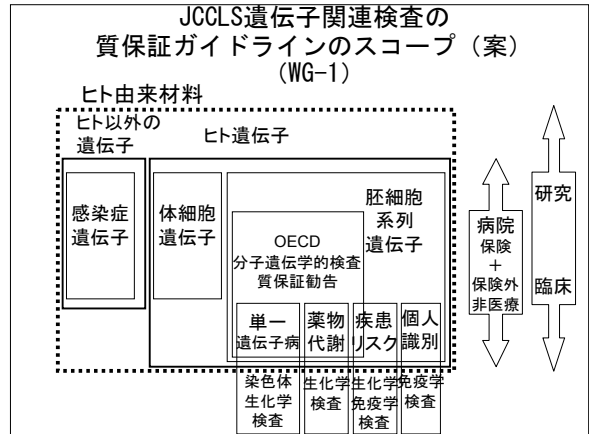
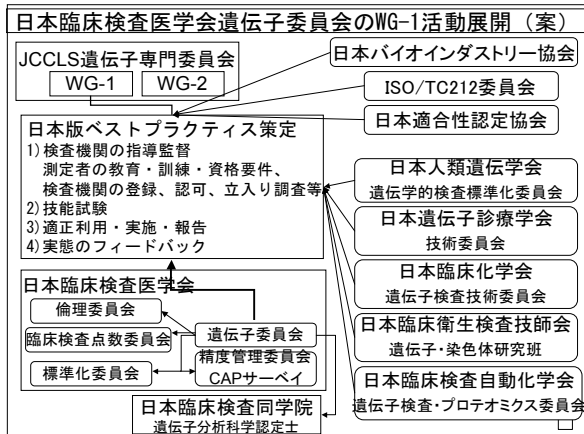


世界の標準化動向 (2009年)

	EU	日本	カナダ	米国
プレアナリシス (測定前プロセス) 取組み	SPIDIA (EU11ヶ国) 標準化 コンソシアム	遺伝子 検体品質 管理	検体検査 全体	CLSI MAQCII
プレアナリシス ISO 提案	数年後?	PWI	PWI	
ISOTC212 質保証と 能力要求		遺伝子 Resolution No.209 07年5月		遺伝子 チーム

検体品質評価の検討の期待効果 (2008)





PGx検査の運用指針 (日本臨床検査医学会遺伝子委員会)

1. 検査実施時のインフォームド・コンセントについて
2. 検査前後の説明
3. 個人の遺伝情報の保護
4. 検査に用いた生体試料(検体)の取扱い

遺伝学検査の質の評価の基準: ACCEモデル (CDC、2003年)
Analytic Validity (解析手法の評価)
Clinical Validity (臨床での証明)
Clinical Utility (臨床上の有用性)
Ethical, Legal and Social issue (倫理的法的社会的な妥当性)

PGx検査の運用指針 (日本臨床検査医学会遺伝子委員会)

「検査実施時のインフォームド・コンセント」

- 検査に関する十分な説明: 検査の目的、方法、予想される検査結果、内容(想定される被検者の利益・不利益を含む)、精度(特に不可避な診断限界)、被検者のとり得る選択肢、実施にあたっての医療上の危険性など
→PGx製品によって異なる。
- 企業等は供給するPGx製品における、前記項目(検査の分析妥当性、臨床的妥当性を含む)について分かりやすい情報を提供する。

作業計画 (JCCLS)

作業項目
I) 包括的ガイドライン/ベストプラクティスの作成
II) 標準化技術の開発の進め方
III) 外部精度評価、技能試験
IV) 適正利用・実施・報告に関するマニュアル作成
V) 実態のフィードバックに関するマニュアル作成
VI) 一般消費者/一般医師の啓発

「遺伝子関連検査標準化専門委員会活動」

(まとめ)

- 1) 利用の拡大、社会浸透、国際化が見られる。
- 2) 国内の現状、課題が明らかとなった。
- 3) 良質な検査、標準化の活動が進められている。
- 4) 測定前プロセス（プレアナリシス）が重要で、検体の品質管理マニュアルが作成された。
- 5) 一般消費者／利用者の啓発が課題である。
- 6) 適正実施による良質なヘルスケアへの貢献が期待される。