

**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」報告書**

2021 年 4 月

**東海大学医学部 基盤診療学系臨床検査学 宮地 勇人
(日本臨床検査標準協議会 遺伝子関連検査標準化専門委員会 委員長)**

目 次

はじめに	p.3
I. 精度管理実態調査と外部精度管理調査	p.4
1. 調査の方法	p.4
2. 精度管理実態調査の結果	p.10
3. 精度管理実態調査の結果のまとめと考察	p.19
II. 外部精度管理調査	p.21
1. 外部精度管理調査の結果	p.21
2. 判定不一致の施設背景	p.26
3. 定性再現性不良の施設背景	p.30
4. 定量的指標：SDI 分布（全体集計結果）	p.31
5. 外部精度管理調査の結果のまとめと考察	p.32
III. 精度管理における留意点	p.36
1. 本外部精度管理調査の課題と対応	p.36
2. 検査室での留意点	p.38
3. 測定装置・試薬の製造販売業者での留意点	p.43
おわりに	p.45
資料: 測定性能評価に関する用語説明	p.46
参考文献	p.50

はじめに

中国武漢市を発生源とする SARS-CoV-2（新型コロナウイルス）感染（COVID-19）は、WHO にて 3 月 11 日にパンデミック宣言がなされた。国は、polymerase chain reaction: PCR 法を含めた核酸増幅法による SARS-CoV-2 RNA 検査（以下、PCR 検査）の実施件数を伸ばすため、様々な方策を導入してきた。疑い患者において SARS-CoV-2 のウイルス RNA を検出する PCR 検査を適切に実施することは、個別患者における早期の診断・治療、安全な医療・介護福祉の施設の確保とともに、リアルタイムに地域の流行状況を把握し、感染拡大防止を行う上で重要である。

新型コロナウイルス感染症の PCR 法等の核酸検査は、地方衛生研究所・保健所、検疫所、民間検査機関、大学、医療機関等と様々な施設において行われている。PCR の検査結果の信頼性の確保として、施設間差に関する状況のモニタリングと是正が重要となる。

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、「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」の委託事業を行った。事業は、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る。

本報告書では、SARS-CoV-2 のウイルス RNA を検出する PCR 検査等における精度管理の実態調査と外部精度管理調査の結果を踏まえて、精度確保における課題を整理し、留意すべきポイントについて記述した。

なお、この外部精度管理調査は単回の調査であり、継続的にモニタリングしたものではないため、この外部精度管理調査の結果のみで必ずしも参加施設の能力を評価できるものではないこと、また、この外部精度管理調査は、試薬・機器の組み合わせをはじめとした検査システム全体（検査室管理を含む）としての評価であって、この外部精度管理調査の結果のみで必ずしも各試薬・機器自体を評価できるものではないことに留意が必要である。

I. 精度管理実態調査と外部精度管理調査

1. 調査の方法

(1) 実施組織と業務遂行について

本事業は、新型コロナウイルス感染症の PCR 検査等について、精度管理の実態調査を実施するとともに、外部精度管理調査において、統一的な試料を各施設に配布し、その検査結果を集計するなどの調査を実施し、現状把握とともに PCR 検査等の精度の確保を図ることを目的とした。本委託事業は、厚生労働省から東海大学医学部が受託し、日本臨床検査標準協議会 遺伝子関連検査標準化専門委員会と連携して行われた。専門家としての最終評価、精度管理実態調査報告書・精度管理マニュアル作成の具体的な作業は、同委員会内の作業部会（WG）にて行った。

本委託事業は、一部業務について再委託先と連携しながら進められた。再委託先として、シスメックス株式会社（国際規格 ISO/IEC 17043「適合性評価-技能試験に対する一般要求事項」に基づく、技能試験提供者の認定取得）は、試験試料の準備・参加施設への配布およびデータの解析・統計計算、株式会社 KBBM・富士通株式会社は、登録システムの作成と運用および結果の収集を担当した。

「精度管理における留意点」は、精度管理実態調査と外部精度管理調査の結果を踏まえて、日本臨床検査標準協議会 遺伝子関連検査標準化専門委員会にて記載した。その際、同委員会が作成・発行した遺伝子関連検査のため ISO 15189 ガイダンス文書（2019 年 11 月）を参照した。

(2) 外部精度管理調査（技能試験スキーム）と精度管理実態調査の内容

1) 調整者と技能試験スキーム要員

宮地勇人 東海大学医学部 基盤診療学系臨床検査学
関 顯 東海大学医学部 基盤診療学系臨床検査学
日本臨床検査標準協議会 事務局

2) 参加条件及び参加施設数と種類

地域は日本国内で、参加条件は、新型コロナウイルス核酸検査の実施施設で、原則として行政検査を実施する地方衛生研究所、保健所、検疫所、医療機関、民間検査機関、大学等とした。参加施設数に空きがある場合に、行政検査を実施していない施設の参加登録を受け付けた。予測参加施設数は、600 施設とした。

3) 技能試験試料の予測範囲及び特性範囲

新型コロナウイルス核酸検査の測定項目において、測定試料として、増幅検出プロセスと核酸抽出・増幅検出の全プロセスを評価する2種類（それぞれ、異なる濃度の3試料）を用いた（表1）。また、増幅検出プロセスを評価する3試料については、測定の再現性を見るため2回測定とした（表2）。

表1. 技能試験試料

測定項目	単位	試料1 予測値範囲 (簡易/カラム抽出用) ラベル名：試料①	試料2 予測値範囲 (簡易/カラム抽出用) ラベル名：試料②	試料3 予測値範囲 (簡易/カラム抽出用) ラベル名：試料③
新型コロナウイルス核酸検査 (増幅検出)	定性：なし 定量：Copies/ アッセイ	陽性 100 (20 Copies/ μ L)	陽性 50 (10 Copies/ μ L)	陰性 0

測定項目	単位	試料4 予測値範囲 (ダイレクトPCR用) ラベル名：試料④	試料5 予測値範囲 (全方法用) ラベル名：試料⑤	試料6 予測値範囲 (全方法用) ラベル名：試料⑥
新型コロナウイルス核酸検査 (核酸抽出・増幅検出)	定性：なし 定量：Copies/ アッセイ	陽性 50 (10 Copies/ μ L)	陽性 100 (20 Copies/ μ L)	陰性 0

表2. 使用している核酸増幅検査の方法と試料の取扱い

試料	評価プロセス	用途 (測定方法)	配布試料量 (μ L)	1回使用量 (μ L)	測定回数
①	逆転写・増幅・検出プロセス (核酸抽出後)	1.カラム、2.簡易抽出用	12	5	2
②		1.カラム、2.簡易抽出用	12	5	2
③		1.カラム、2.簡易抽出用	12	5	2
④	核酸抽出、逆転写・増幅・検出プロセス	2.ダイレクトPCR専用	7	5	1
⑤		1.2.3.全方法用	150	140/5	1
⑥		1.2.3.全方法用	150	140/5	1

4) 技能試験試料の生産、品質管理、保管および配付に関する必要事項

- ・原料製造元の添付文書に記載の性能が担保されていること
- ・原料のデジタル PCR 法により付与された値からの理論希釈値を使用すること

5) 参加施設同士の談合、結果の改ざんを防ぐための予防策、または談合、改ざんが疑われる場合の対応は以下のとおり。

- ・参加施設は非公開とする。
- ・集計後のデータ修正は受け付けない。
- ・増幅曲線の画像を結果に取り込む。

6) 参加施設が選択可能な測定法・手順に関する情報

測定方法に関する情報は、測定指示書として作成した「新型コロナウイルス (SARS-CoV-2)RNA 外部精度管理調査試料の取扱いについて」に記載した。

多様な測定システムについて、以下の3つのグループに大別して、試料の取扱いを示した(表3)。

1. カラム等による抽出精製を実施している場合 (RT-PCR、LAMP 等)、
2. 簡易抽出法 (ダイレクト PCR 等) にて RT-PCR を実施している場合、
3. 全自動核酸増幅検査装置を利用し実施している場合

表 3. 日常検査で主に使用の検査方法と測定の実施 (まとめ)

日常検査	核酸抽出後の RNA 試料と測定実施	核酸抽出前試料と測定実施	未使用試料	備考
1. カラム等による抽出精製を実施している場合 (RT-PCR、LAMP 等)	試料①②③ マイクロチューブをスピンドウン後、1回測定に5 μ L (日常検査に合わせて増量)を使用し、核酸増幅検査を2回測定施行	試料⑤⑥ マイクロチューブをスピンドウン後、140 μ L (日常検査に合わせて減量)を抽出精製し、核酸増幅検査を1回測定施行	試料④	※Loopamp® 新型コロナウイルス 2019 (SARS-CoV-2)検出試薬キット使用の場合、喀痰検体を想定してカラム抽出を行う。 (カラム抽出が出来ない施設の場合、試料①②③のみ使用)
2. 簡易抽出法 (ダイレクト PCR 等) にて RT-PCR を実施している場合	試料①②③ マイクロチューブをスピンドウン後、1回測定に5 μ L (日常検査に合わせて増量)を使用し、核酸増幅検査を2回測定施行	試料④⑤⑥ マイクロチューブをスピンドウン後、5 μ L (日常検査に合わせて減量または増量)を使用し、核酸増幅検査を1回測定施行	該当なし	※スワブ直接利用の場合 (ミュータスワコー COVID-19 等)、150 μ L の試料全量にスワブを浸けて吸着して使用 ※アプティマ®SARS-CoV-2、TRCReady®
3. 全自動核酸増幅検査装置を利用し実施している場合	未評価	試料⑤⑥ マイクロチューブをスピンドウン後、140 μ L (日常検査に合わせて減量または増量)を抽出精製し、核酸増幅検査を1回測定施行	試料①②③④	SARS-CoV-2 の場合、150 μ L の試料全量を専用の検体チューブに加えて測定実施

7) 均質性および安定性試験の手順

(1) 安定性について

- ①原料の Certificate または Specification sheet 記載事項確認をもって試験とした。
 - ・ A 社 (ISO 13485 「医療機器－品質マネジメントシステム」 認証取得) 製品：増幅検出評価試料：凍結融解後 2-8°C で 7 日安定
 - ・ B 社 (ISO 13485 認証取得) 製品：核酸抽出・増幅検出評価試料：2-8°C で 2 年間安定
- ②試料配布時および測定期日の計 2 回測定を行い、データが一致することを確認した。

(2) 均質性について

試料配布時に各試料 3 本の測定を行い、データが一致することを確認した。

8) 参加施設が用いる報告書の書式

登録報告入力システムのサイト CRmate (富士通株式会社) に入力するものとした。

9) 参加施設の結果および成果に基づく結論を公表する範囲

1. 中間 (一次) 報告書では、施設カテゴリー別、方法別 (測定装置、測定試薬) の集計結果として登録報告入力システムのサイトに掲載した。
2. 最終報告書では、精度管理実態調査として、施設の概要 (検査機関カテゴリー、行政検査の実施の有無、受託件数、試薬・装置の薬事承認 (試薬) 又は製造販売届出 (装置) (以下、「薬事承認等」という。)) の有無など、精度管理の方法 (第三者認証・認定の有無、測定者として専門資格の有無、導入時妥当性確認・検証と性能評価項目、内部精度管理実施と内容、内部精度管理許容範囲の設定、標準作業書作成の有無など) に関して報告書としてまとめた。
3. 精度管理実態調査と外部精度管理調査の結果を踏まえて、精度管理マニュアルを作成し、参加施設に配布した。

10) 調査スケジュール

表 4. 調査スケジュール

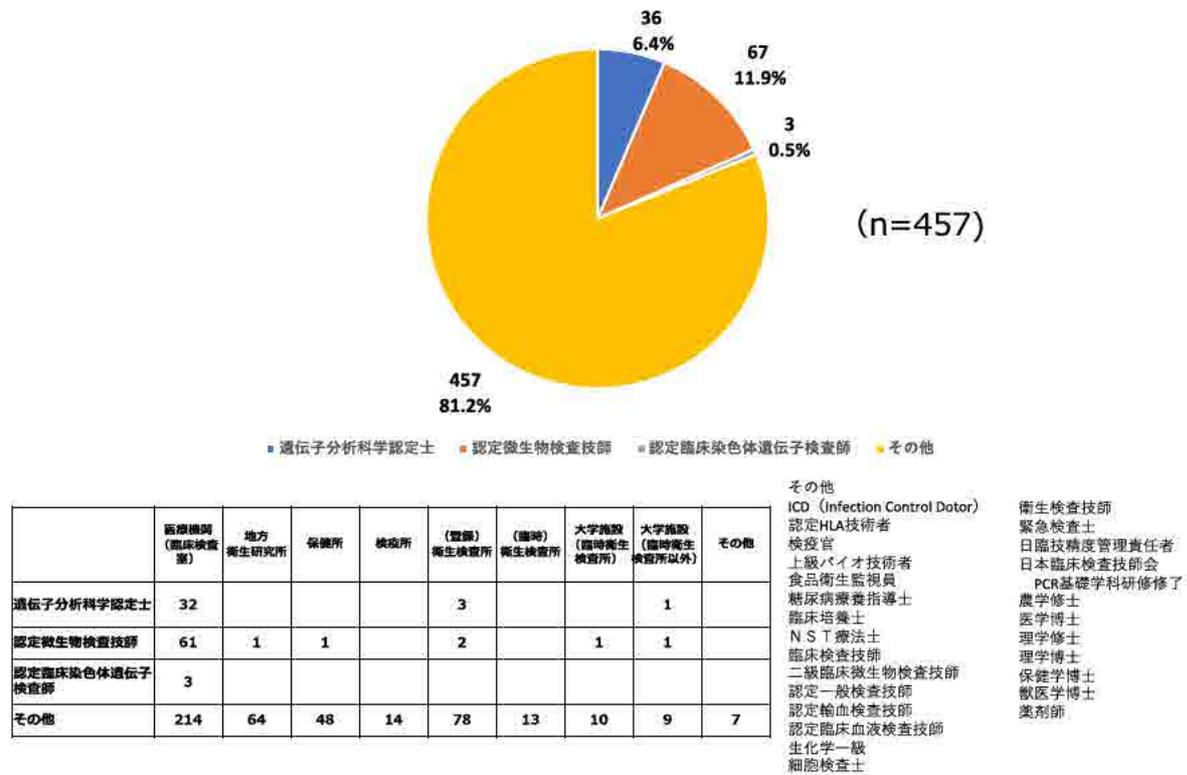
スケジュール	日程
参加登録開始	2020年11月2日(月)
参加登録締切	11月7日(土)
試料発送	11月15日(日)、16日(月)
測定締切	11月21日(土)
結果入力締切	11月25日(水)
集計一次報告(暫定版)掲載	12月17日(木)
参加施設用の報告書掲載	12月28日(月)
精度管理実態調査、外部精度管理調査に基づく精度管理マニュアル配布	2021年4月16日(金)

11) 集計施設数

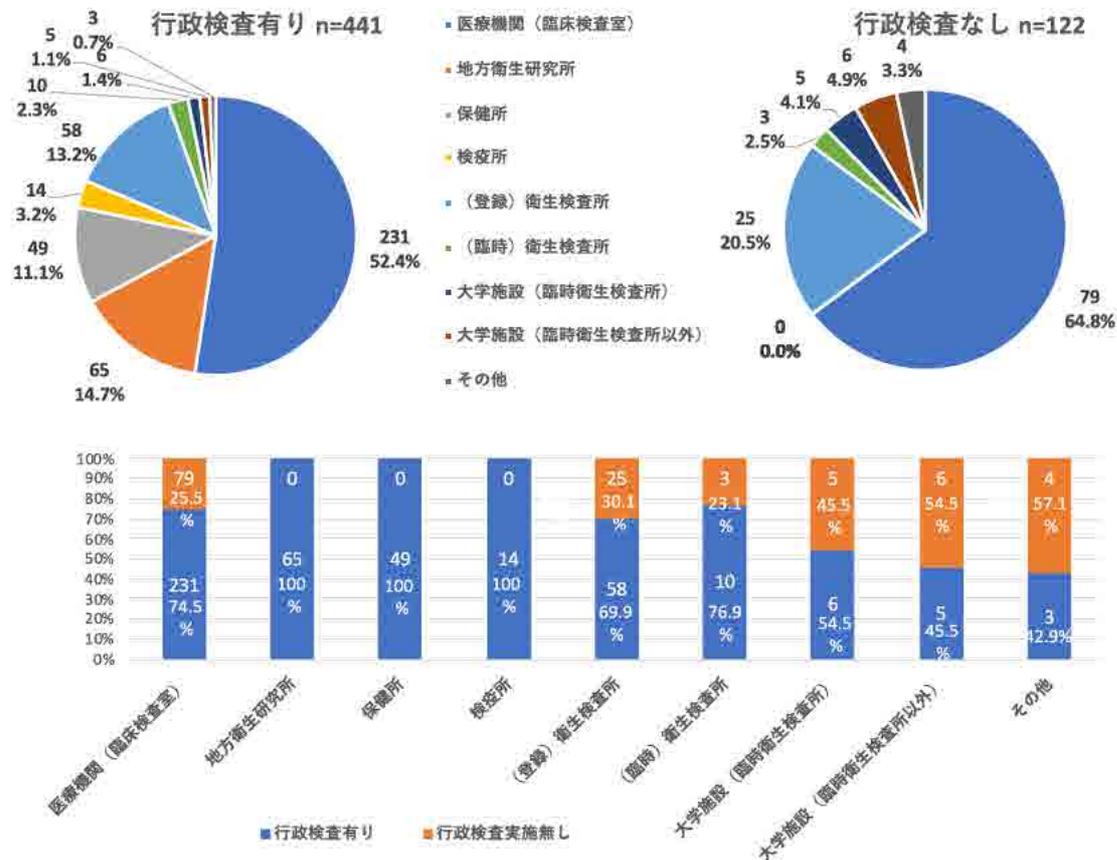
調査参加に申し込みがあった593登録施設に対して、試料を送付した。参加辞退(参加条件外など)や重複登録、測定結果の未入力などの理由にて、最終的に集計対象は563施設となった。

2. 精度管理実態調査の結果

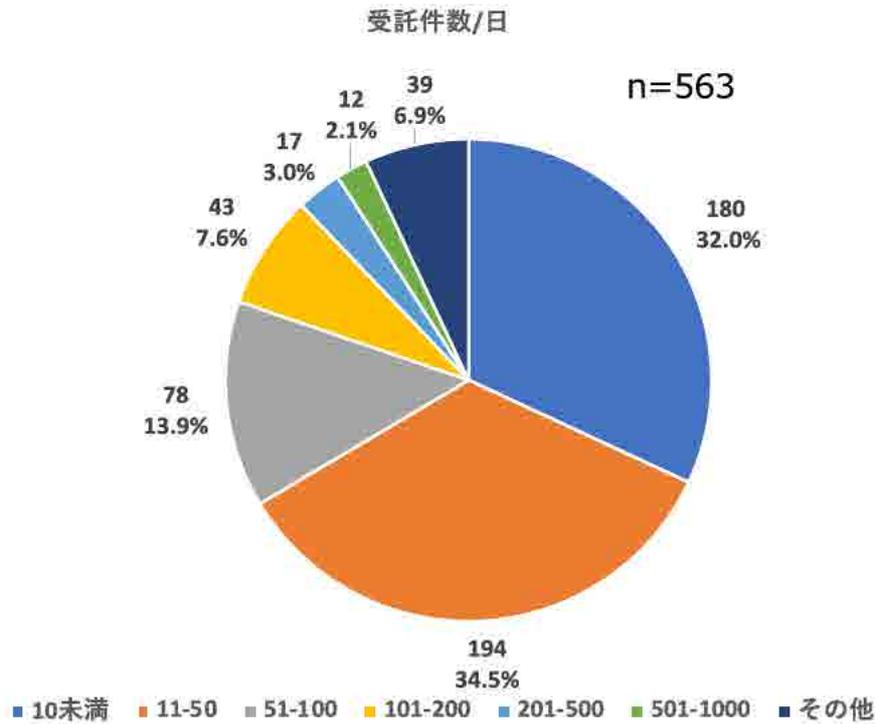
1) 参加施設カテゴリー (図1)



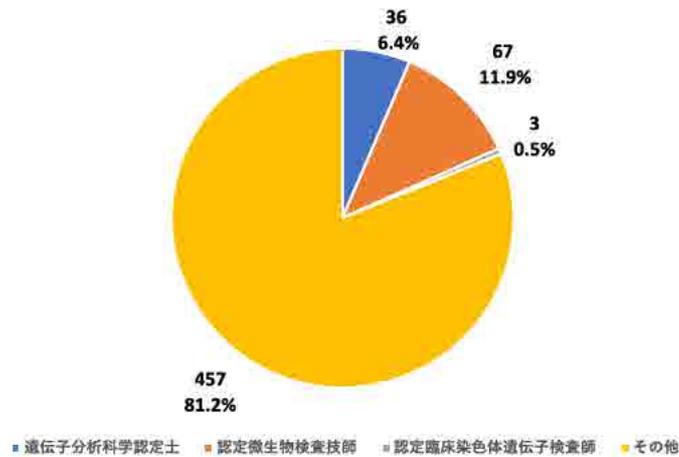
2) 参加施設カテゴリーと行政検査の有無 (図2)



3) 受託件数(図 3)



4) 測定者資格(図 4) (n=457)

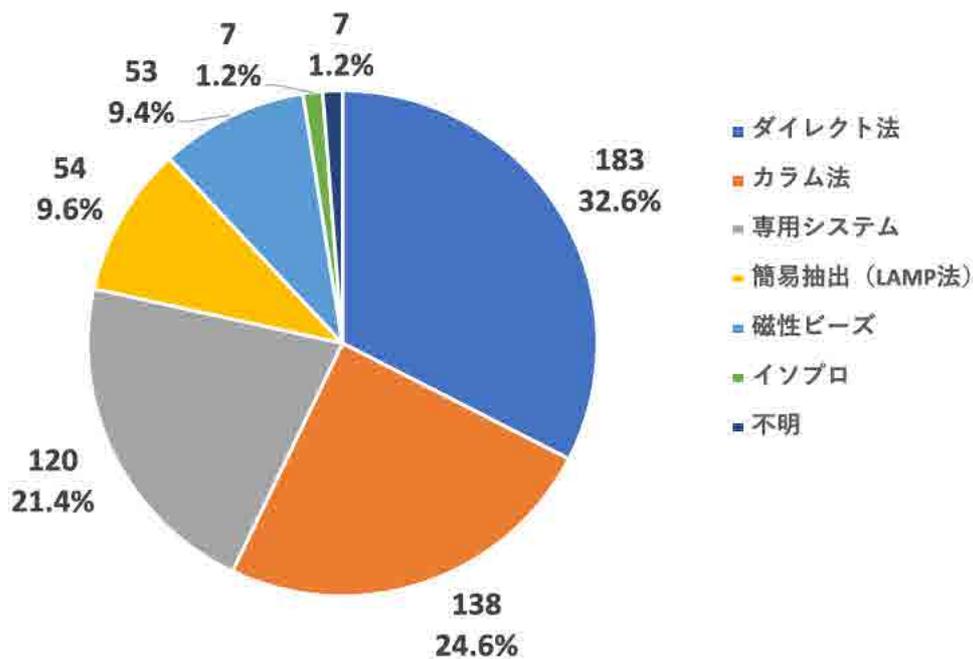


	医療機関 (臨床検査 室)	地方 衛生研究所	保健所	検査所	(登録) 衛生検査所	(臨時) 衛生検査所	大学施設 (臨時衛生 検査所)	大学施設 (臨時衛生 検査所以外)	その他
遺伝子分析科学認定士	32				3		1		
認定微生物検査技師	61	1	1		2		1		
認定臨床染色体遺伝子 検査師	3								
その他	214	64	48	14	78	13	10	9	

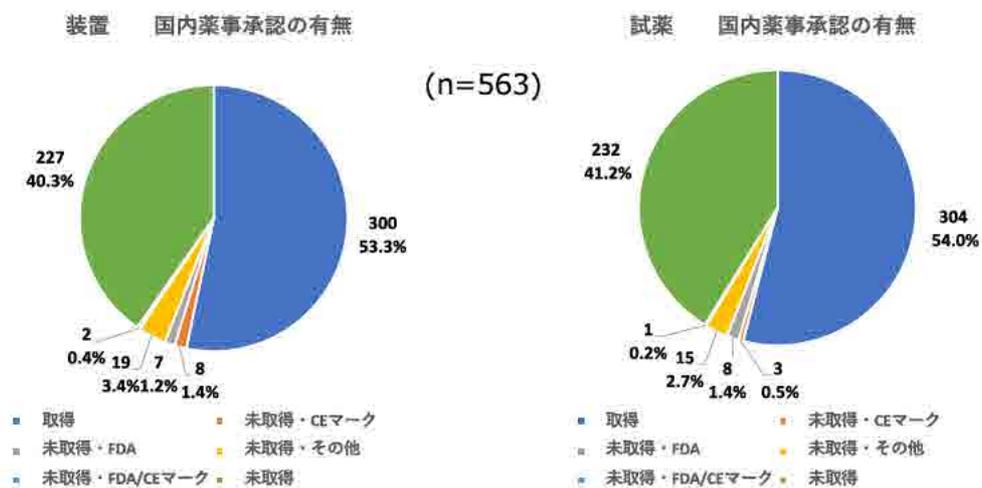
その他
ICD (Infection Control Dotor)
認定HLA技術者
検査官
検疫官
上級バイオ技術者
食品衛生監視員
糖尿病療養指導士
臨床培養士
NST療養士
臨床検査技師
二級臨床微生物検査技師
認定一般検査技師
認定輸血検査技師
認定臨床血液検査技師
生化学一級
細胞検査士

衛生検査技師
緊急検査士
日臨技精度管理責任者
日本臨床検査技師会PCR基
礎学科研修修了
農学修士
医学博士
理学修士
理学博士
保健学博士
獣医学博士
薬剤師

5) 核酸抽出法 (図5) (n=563)



6) 装置試薬の薬事承認等状況(図6)



※装置については、製造販売届出の有無