

# 第51回厚生科学審議会感染症部会 資料

令和3年1月15日(金)

10:00~12:00













中央合同庁舎5号館 専用第21会議室(17階)

(東京都千代田区霞が関1-2-2)

## 議題

- (1) 新型コロナウイルス感染症対策における感染症法・検疫法の見直しについて(案)
- (2) 新型コロナウイルス感染症の検査について(案)

## 資料一覧

- ▶ [PDF 議事次第 \[PDF形式: 64KB\]](#) 
- ▶ [PDF 構成員名簿 \[PDF形式: 94KB\]](#) 
  
- ▶ [PDF 【資料1】新型コロナウイルス感染症対策における感染症法・検疫法の見直しについて\(案\) \[PDF形式: 1.9MB\]](#) 
- ▶ [PDF 【資料2-1-1】プール検査最終報告 \[PDF形式: 1.8MB\]](#) 
- ▶ [PDF 【資料2-1-2】検体プール検査法による検査に関する対応\(案\) \[PDF形式: 251KB\]](#) 
- ▶ [PDF 【資料2-1-3】新型コロナウイルス感染症\(COVID-19\)検体プール検査法の指針\(案\)について \[PDF形式: 1020KB\]](#) 
- ▶ [PDF 【資料2-2】抗原定性検査の実施方法について\(案\) \[PDF形式: 1.6MB\]](#) 
- ▶ [PDF 【参考資料】新型コロナウイルス感染症対策における感染症法・検疫法の見直し関係 \[PDF形式: 4.2MB\]](#) 
- ▶ [PDF 全国知事会提出資料: 新型コロナウイルス感染症緊急事態宣言を受けた緊急提言 \[PDF形式: 211KB\]](#) 
- ▶ [PDF 国立感染症研究所提出資料: 新型コロナウイルス感染症について\(インフルエンザ等との比較\) \[PDF形式: 662KB\]](#) 
  
- ▶ [PDF 一般社団法人日本経済団体連合会御意見\(感染症・検疫法の見直しについて\) \[PDF形式: 132KB\]](#) 
- ▶ [PDF 日本労働組合総連合会御意見\(感染症法・検疫法の見直しについて\) \[PDF形式: 121KB\]](#) 



- ▶ [PDFファイルを見るためには、Adobe Readerというソフトが必要です。Adobe Readerは無料で配布されていますので、こちらからダウンロードしてください。](#)

(厚生労働科学研究 研究代表者：国立感染症研究所 感染症危機管理研究センター 第三室長 藤本 嗣人)

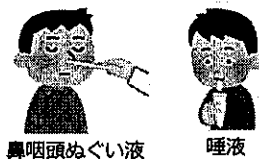
背景：諸外国ではCOVID-19の疫学調査や検査資源(試薬等)の逼迫に対応するため、プール化PCR検査が検討されている。

目的：臨床検体のプール化による検査性能(検出感度)への影響の評価(検体種・方法)を行う。

本研究の内容

プール化検査に向けた検討すべき日本の課題

- 検体種の違い(とくに海外で知見の少ない唾液)



鼻咽頭ぬぐい液

唾液

- プール規模 10人 or 5人

- 検査法・試薬の違い(リアルタイムPCR, LAMP, ダイレクト法等の方法間差)

✓ 検体種(鼻咽頭・唾液)

✓ プール数(5 vs 10)

✓ 複数の検査試薬(計6種類)

リアルタイムPCR法(感染研法、ダイレクト法3種)  
LAMP法  
全自動PCR

日本におけるプール化検査の課題・性能を検証するため、複数条件での検査を実施し、検査性能(検出感度)への影響および再テスト含む総コスト・時間を検証する。

本研究を通し、プール化検査の課題を検討し、科学的に妥当なプール化検査の在り方を示すことで、不適切なPCR検査の拡大を抑制し、適切なPCR検査の利用拡大に資する。

プール化後に実施した検査法(6種類)の結果

- 検査法により正答率(プール化後の陽性判定率)に差が認められた。
- 検体種、RNA抽出工程の有無、計算上の検体使用量、各検査法の検出下限などの差異が原因と推察される。

(本結果は、検査機器の(個別検体を対象とした)従来性能を評価したものではないことに留意。以下、同様)

反応名称	検体 プール数	プール化に使用した陽性検体の感染研法でのCt値						計算上の 検体使用量 (μL)
		35 ≤ Ct値 < 40		30 ≤ Ct値 < 35		Ct値 < 30		
		唾液	鼻咽頭	唾液	鼻咽頭	唾液	鼻咽頭	
PCR法(感染研法)	5検体	80%	80%	100%	90%	100%	100%	3.3
コバス® SARS-CoV-2		100%	100% (40%)*	100%	100% (90%)*	100%	100%	43.2
Loopamp® 新型コロナウイルス 2019		80%	0%	100%	70%	100%	100%	6.7
SARS-CoV-2 Detection Kit - Multi-		40%	40%	70%	80%	100%	100%	1.6
SARS-CoV-2 Direct Detection RT-qPCR Kit		0%	20%	60%	80%	100%	100%	1.6
2019新型コロナウイルス検出試 薬キット		40%	20% (25%)*	80%	40% (50%)*	100%	80% (100%)*	1.0
PCR法(感染研法)	10検体	60%	40%	90%	90%	100%	100%	1.7
コバス® SARS-CoV-2		100% (80%)*	80% (20%)*	100%	100% (80%)*	100%	100%	21.6
Loopamp 新型コロナウイルス 2019		40%	0%	50%	60%	100%	100%	3.3
SARS-CoV-2 Detection Kit - Multi-		0%	40%	80%	70%	100%	100%	0.8
SARS-CoV-2 Direct Detection RT-qPCR Kit		20%	40%	50%	90%	100%	100%	0.8
2019新型コロナウイルス検出試 薬キット		20%	20%	80%	40% (57%)*	80% (100%)*	40% (100%)*	0.5

\* カッコ内は推定陽性(2領域のうちTarget2(サルベコウイルス亜属共通領域)のみ陽性:判定は陽性とする)を除いた陽性率

※ カッコ内は試験不良で正確な判定が出来なかった検体の結果を母数から除いた結果

## 陰性プール検査結果

感染研法PCR陰性  
検体のピックアップ

唾液検体・鼻咽頭ぬぐい液検体  
プール調整 5検体プールを20セット  
10検体プールを20セット

各法  
により分析

唾液：全検体陰性で一致  
鼻咽頭ぬぐい液：下記

感染研法	cobas® SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Detection Kit - Multi-	SARS-CoV-2 Direct Detection RT-qPCR Kit	2019新型コロナウイルス検出試薬キット	Loopamp 新型コロナウイルス2019検出試薬キット
RNA抽出+RT-PCR法	RNA抽出+RT-PCR法(自動機)	ダイレクトRT-PCR法	ダイレクトRT-PCR法	ダイレクトRT-PCR法	RNA抽出+LAMP法
40プール：陰性	39プール：陰性	39プール：陰性	40プール：陰性	38プール：陰性	40プール：陰性
	1プール：陽性 Ct 36.3	1プール：陽性 Ct 39.9 (cobasと同一プール)		1プール：陽性 他法は全陰性	
				1プール：試験不良 他法は全陰性	

2法で陽性判定のプール：部分的RNA分解等による影響の可能性が考えられる。

1法で陽性判定のプール：同一プライマーの他試薬での増幅が認められず、プール化による偽陽性が疑われる。

## プール化検査の課題と対応

### 1) 明らかになった課題

- ① 5, 10検体プール共に検査法・試薬において判定結果の不一致が発生する(<50-100%)
- ② 特に10検体プールにおいては偽陰性と判定されるケースが高頻度で認められた
- ③ 選択する試薬・機器の差によって性能差が存在した
- ④ プールの作製に手間と時間がかかる
- ⑤ プール化によって検体取り違いリスク・コンタミリスクが増大する可能性が示された

### 2) 上記課題に対する対応

○5検体プールにおいて適切な検査法・試薬を選択すれば、一致率は比較的良好な結果(90-100%)を示す(課題①と②への対応)

○プール化検査を行う各施設において使用する試薬・機器の性能評価をあらかじめ行う必要がある。個々の施設により使用する試薬・機械が異なるため個別にバリデーションが必要である。本研究班はそのための参考となることを目的として実施(課題③への対応)

○プール化および、プール化後の検体の処理、検体管理について自動化・システム化が望ましい(課題④と⑤への対応)

# プール化検査のその他の課題および結語

## 【その他課題】

### プール法独自の顕在/潜在リスクとして

- ・偽陽性の判断の困難さ（プール検体陽性⇒個別再検査全件陰性）
- ・検体性状の多様性によるプール化困難（特に唾液における喀痰様検体）
- ・工数および総コスト増加:本検討では陽性時の再個別検査工程も考慮すると通常検査の数倍の工数を要した。

### <5000検体の処理を想定してシュミレーションした結果>

○陽性率が5%で試薬・消耗品削減効果は半減し、10%で1/3から1/4となる。

(参考資料①)

○陽性率が5%を超えると人の手による作業時間が個別検査の1.5倍程度以上になる。

(参考資料②)

○陽性率が2%で、検査時間は個別検査の半分程度となり、10%で同等となる。

(参考資料②)

等が挙げられるため、検査全工程について事前のリスクアセスメントが必要と考えられる。

## 【結語】

○核酸検査の標準化が不十分な現状では、利用する試薬の特性や性能、プール規模および対象集団の事前陽性率について理解し、特に検査精度および検査品質の担保について事前に綿密な評価を実施し、検査精度検証・品質管理体制・リスクアセスメント実施などの「実施基準」を設定したうえで「プール化検査」に臨む必要がある（※）。

○プール化に伴うコンタミ防止・検体取り違え等防止のため、実施する際には事前のリスクアセスメントおよびプール化・検体ピックアップの自動化は必須である。

※ FDA(Food and Drug Administration)でも、「プール化後に、個々のサンプルで実施した同一検査と比較した場合、検査成績には85%以上の陽性一致率（PPA）が含まれていること」を推奨しています。また、「陽性率及びプーリング戦略を用いた検査の性能を継続的に監視するための計画を検査の手順に含めるべき」としています。

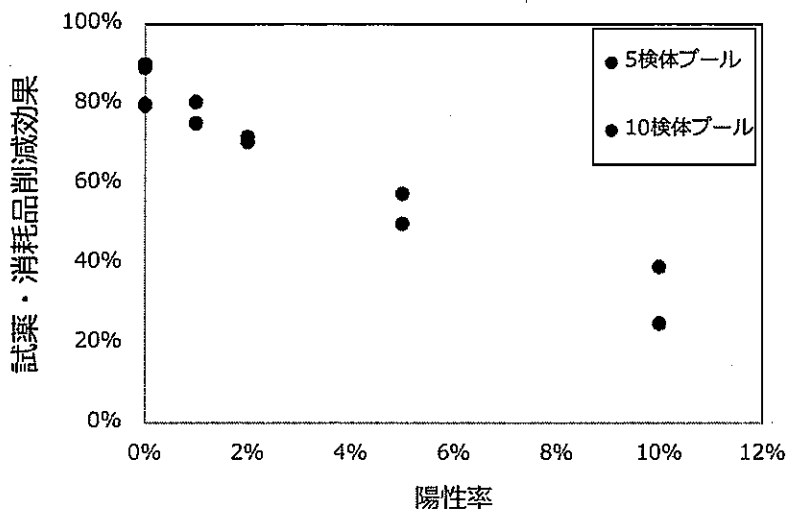
5

<https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-covid-19-and-medical-devices/pooled-sample-testing-and-screening-testing-covid-19>

## 参考資料① 試薬・消耗品削減効果試算

○PCR検査を実施する際にプール化することで、測定数の削減率から試薬・消耗品削減効果を試算。

【結果】陽性率が高くなると、再検査数が増加するため、試薬・消耗品削減効果が低下する。



### プール化検査のメリット

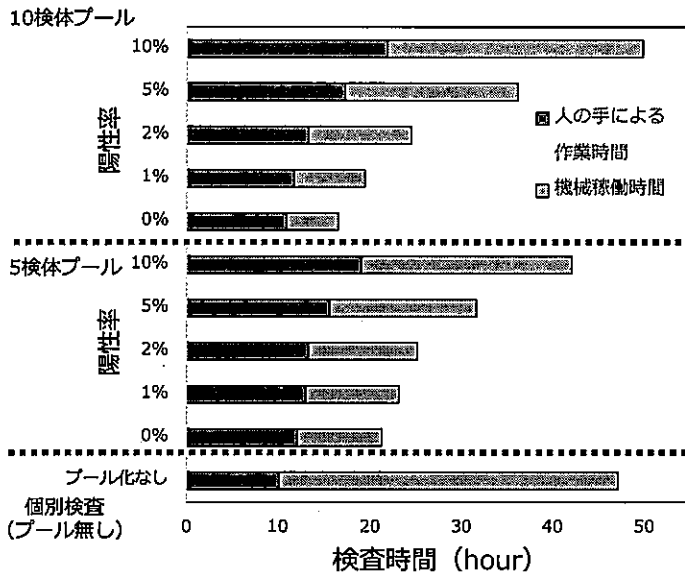
- ・陽性率が1%以下の場合、75%以上の試薬・消耗品削減効果が見込まれる。
- ・但し、陽性率が高くなるにつれ、試薬・消耗品削減効果が低くなる。

## 参考資料② 検査時間への影響 (シミュレーション)

○5000件の検体をスタッフ5名、RNA抽出機\*2台、リアルタイムPCR機器\*\*5台でのオペレーションを仮定し、検査時間（人の手による作業時間\*\*\*+機械稼働時間）を計算

\*96検体を一度に1時間で抽出可能な機器を想定  
 \*\*96検体を一度に1時間で測定可能な機器を想定  
 \*\*\*プール化作業・分注作業を手作業で実施した場合の時間を想定

【結果】 プールによる時間削減効果：陽性率が高いと、削減効果は減少する。



### プール化検査のメリット

- ・プール化することで、機械にセットするプレート数が大幅に削減可能なため、機械稼働時間が短縮される。
- ・陽性率が低い場合、個別検査（プール無し）と比較し、50%程度の短縮化が可能

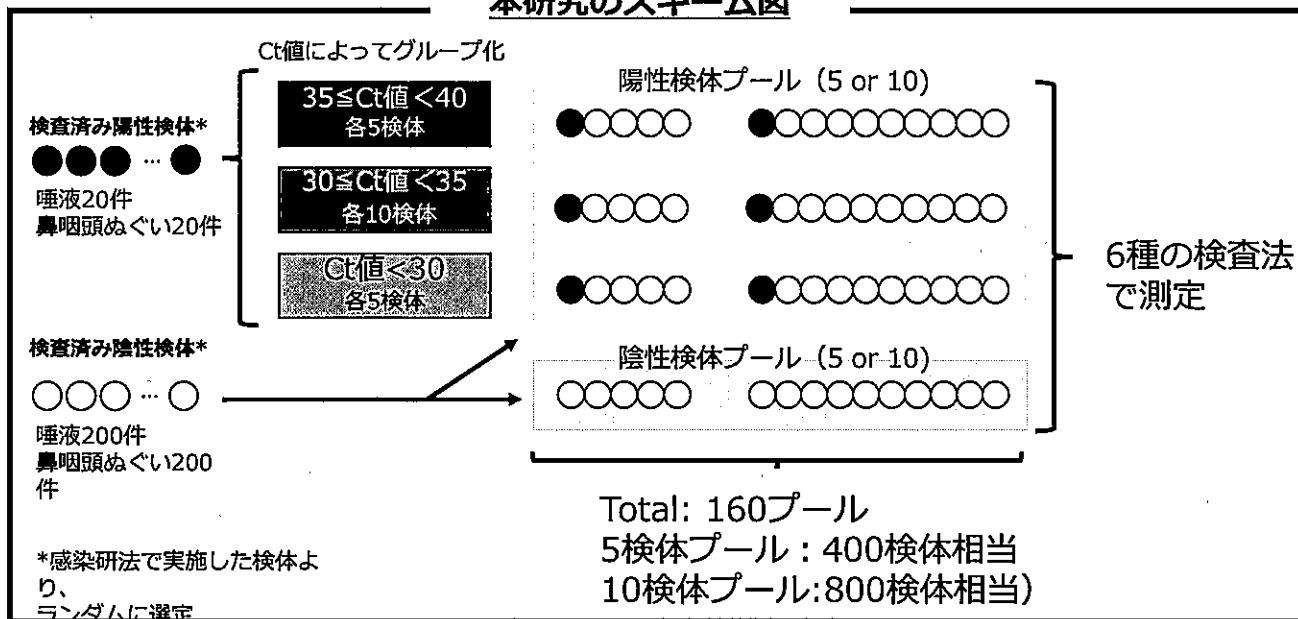
### プール化検査のデメリット

- ・陽性率が高い場合、再検査数の増加のため個別検査（プール無し）と比較し、時間的メリットはなくなる。
- ・現在の陽性率（5%程度）の場合、人の手による作業時間が1.5倍、10%の場合、2倍程度に増える
- ・人の手による作業時間が増え、確認事項も増えるため、ミス増加の要因になる。

7

参考資料

本研究のスキーム図



目的

- ・プール化による課題抽出
- ・唾液、鼻咽頭ぬぐい液のプール化の課題抽出  
\*症状のある患者からの純粋な唾液サンプルの3分の1以上は、濃く、粘質で、ピペッティングが困難であったことが報告されている (J Clin Virol. 2020 Sep;130:104567.)
- ・オペレーション等の課題抽出

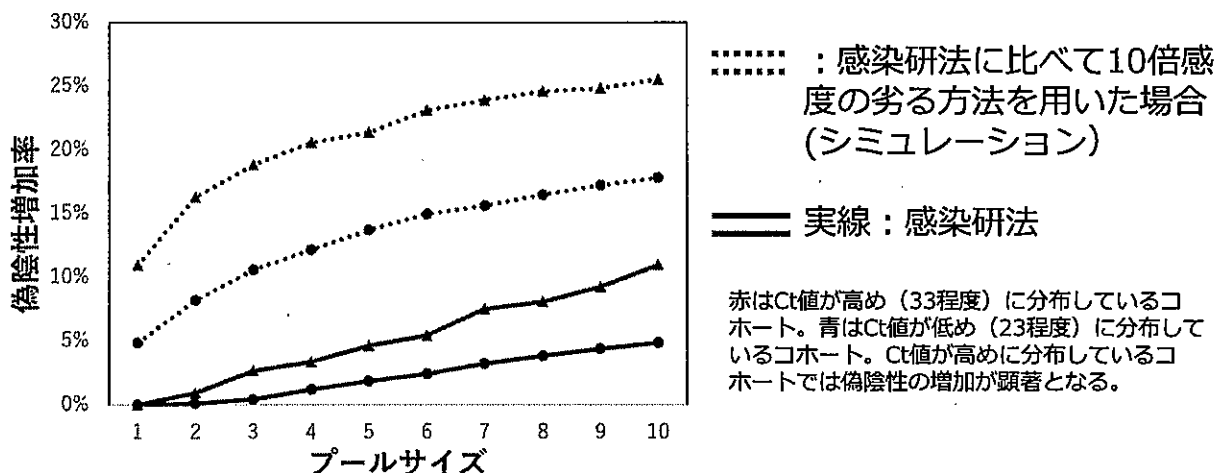
9

プール化による偽陰性増加リスク試算\*

- プール化による感度低下により偽陰性発生リスクは増加する。
- Ct値分布によって、偽陰性発生リスクは大きく異なる。
- 感染研法より検出感度の低い方法を用いた場合、Ct値分布、プールサイズによっては最大20%以上、偽陰性が増加する可能性が示唆された。

\*本試算はPCR固有の偽陽性率は考慮せずに算定した

実際のCt値分布\*を参照した場合の偽陰性発生リスク増加 (シミュレーション)



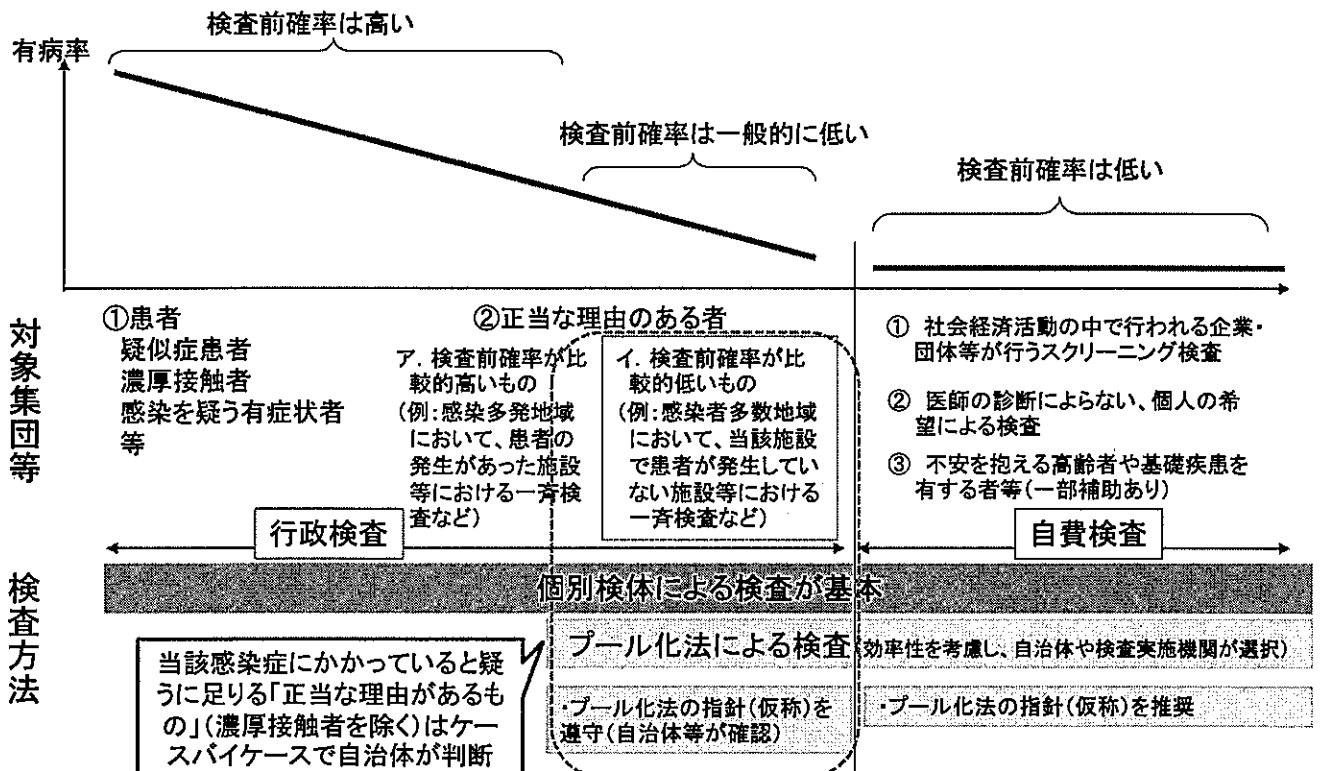
# 検体プール検査法による検査に関する対応(案)

- 検体プール検査法の指針(仮称)の作成・公表
  - ・ 検体プール検査法の研究班の協力を得て、諸外国の基準も参考に、日本の実用を踏まえ、内容を調整し、検体プール検査法の指針(仮称)案を作成
- 検体プール検査法による行政検査を実施する場合には、以下によることとする。
  - ①対象からは、患者(疑い症状を有するもの等)、濃厚接触者を除く。
  - ②都道府県等が、検体プール検査法により行政検査実施を希望するときは以下の要件を満たすこととする。
    - ・検体プール検査法の指針(仮称)を満たしていること
    - ・検査実施機関が衛生検査所登録をしていること
    - ・新型コロナウイルス感染症PCR検査に関し、外部精度管理の調査を受検している又は受検予定であること
  - ③実施した検体プール検査の実績について、厚労省に報告を求める。

1

## 検査の対象集団と検査方法のイメージ(案)

正当な理由のある者のカテゴリーのうち、当該施設で患者は発生していない医療・介護施設等は、事前確率は比較的低いと考えられるので、検査実施機関が、プール検査について一定の精度基準を満たしていれば、行政検査の対象とすることを検討する。



6

2

# 新型コロナウイルス感染症（COVID-19） 検体プール検査法の指針（案）について

資料2-1-3

- プール検査法は、複数の検体を混合して同時に検査することにより、有病率が低い集団においては、検査時間・費用が効率化されることにその長所があるとされている。その有用性について、国立感染症研究所にて研究（厚生労働科学研究「プール検体を用いた新型コロナウイルス検出に係る研究」（以下、厚労科研報告））を実施した。
  - 厚労科研報告では、5検体プールにおいて、適切な検査法・試薬を選択すれば、一致率は比較的良好な結果(80-100%)を示すことから、以下の課題を満たすことで一定の精度や効率性を保てる可能性があることがわかった。
  - 課題として、プール検査法を実施するには、事前に精度評価の実施（各施設により使用する試薬・機械が異なるため、プール化の規模やCT値分布を考慮したプール化検体（ウイルス量の多少を加味したプール化検体）による精度評価）等が必要であることが挙げられた。
- ⇒ こうした課題を踏まえ、適切にプール検査法が実施されるように、**新たに新型コロナウイルス感染症（COVID-19）検体プール検査法の指針を作成する。**

## 指針（案）の主な内容

- 実施機関において留意すべき事項等  
（①適切な検査機器と試薬の組合せ、②必要となる精度管理、③リスク評価と検体の適正管理、④適切なプール化検体の数および試料、⑤適正な対象集団の設定及び⑥結果の解釈、等についての考え方）
- 実施機関の要件について（行政検査として実施する場合、自治体が内容を確認）  
⇒登録衛生検査所であること、上記留意すべき事項に従い、精度管理が適切に実施されているか等
- 自治体確認用チェックリスト

## 【参考資料】新型コロナウイルス感染症（COVID-19）検体プール検査法の指針（案）

### 自治体確認用チェックリスト

項目	内容
検査機器および検査試薬、カットオフ値（検出限界値）について	・機器名、試薬名及びその仕様等に関する情報を確認できること。 （検査試薬は薬事承認されたものが望ましい） ・カットオフ値（検出限界値）が確認できること。
プール化検体による事前評価の内容	・各グループで、5以上のプール化した検体を用い、総計で20以上のプール化した検体を評価していること。 ・一致率（陽性のものが陽性に出ること）は85%以上を満たしていること。 （少なくとも、カットオフ値に近いところを25%以上含んでいるグループで満たしていること。 例えば、感染研法ではカットオフ値がCt値で35であり、Ct値が30～35であるグループで満たしていること）
リスク評価と検体の適正管理の実施	・検体の扱いに関するリスク管理文書が作成されていること。
プール化検体の数および試料の種類	・検体の種類は、「唾液検体」、「鼻咽頭」、「鼻腔」など検査の指針に基づく検体であること。 ・プール化検体数は5を基本としていること。
対象者の内容	・有症状者、濃厚接触者、無症候性病原体保有者、擬似症患者など検査の事前確率が高いことが見込まれる者が含まれていないこと。
結果の解釈に関する運用と体制	・プール検査にて陽性・陰性が出た時の対応が文書等で定められていること。
衛生検査所登録	・登録されていること。
外部精度管理調査	・受検している若しくは受検予定があること。