

厚生労働科学研究費補助金
(地域医療基盤開発推進研究事業)

「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る
基準の明確化に関する研究

令和4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宮地 勇人

令和5(2023)年5月

目次(案)

I. 総括研究報告

「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究
宮地 勇人 (研究代表者)

矢富 裕、田澤 裕光、大西 宏明 (以上、研究分担者)

神村 裕子、角田 徹、堤 正好、糸賀 栄、柿島 裕樹、前川 真人、難波 栄二、
畑中 佳奈子、長沢 光章 (以上、研究協力者)

II. 分担研究報告

1. 「遺伝子関連・染色体検査」に関する検査室の能力評価の明確化と制度案
-現行規制の課題と対策/米国 CLIA モデルと比較- (田澤 裕光、宮地 勇人)
2. 「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査の効果的な代替法の提案
(宮地 勇人、田澤 裕光)
3. 「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査の受検による精度への影響評価
(糸賀 栄、宮地 勇人)
4. 遺伝子関連・染色体検査に関わる研修/人材育成と技能試験/検査室第三者認定に対
する提言: 次世代シーケンシングによる保険診療 CGP 検査を院内完結型で実
施しているがんゲノム医療中核拠点病院での経験に基づいて
(矢富 裕、大西 宏明)
5. 「遺伝子関連・染色体検査」の従事者を対象とした研修内容・方法等の指針
: 次なるパンデミック時に備えた病原体核酸検査等について
(大西 宏明、矢富 裕)
6. 「遺伝子関連・染色体検査」の ISO 15189 認定審査における人材育成:
現状と今後の展望 (柿島 裕樹)
7. 「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保: 迅速・簡便な全自動化された核酸
増幅検査実施の現状と今後の展望 (神村 裕子、角田 徹)
8. 日本臨床衛生検査技師会における遺伝子検査の精度確保への取組み
~外部精度管理調査、品質保証施設認証および認定臨床検査技師制度の現状
と今後の展望~ (長沢 光章)
9. 衛生検査所における「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保: 現状と今後の展望
(堤 正好)
10. FFPE 検体の品質確保に関する調査研究 (畑中 佳奈子)
11. 遺伝子関連検査の質保証に関する基本的考え方、特に外部精度評価に関して
(日本臨床検査振興協議会、遺伝子関連検査に関する小委員会の見解)
(前川 真人)
12. 難病領域の遺伝学的検査の精度の確保: 現状と今後の展望 (難波 栄二)

令和4年度 厚生労働科学研究費 補助金
(地域医療基盤開発推進研究事業)
総括研究報告書

「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究

研究代表者 宮地 勇人(新渡戸文化短期大学 臨床検査学科 教授)

研究代表者

宮地 勇人 (新渡戸文化短期大学 臨床検査学科)

研究分担者

矢富 裕 (東京大学医学部附属病院 検査部)

田澤 裕光 (京都大学医学部附属 クリニカルバイオリソースセンター)

大西 宏明 (杏林大学医学部 臨床検査医学)

研究協力者

神村 裕子 (日本医師会)

角田 徹 (日本医師会)

堤 正好 (日本衛生検査所協会)

糸賀 栄 (日本衛生検査所協会)

長沢 光章 (日本臨床衛生検査技師会)

柿島 裕樹 (国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院)

畑中 佳奈子 (日本病理学会/日本病理精度保証機構/北海道大学病院)

難波 栄二 (鳥取大学研究推進機構 研究戦略室 医学部附属病院 遺伝子診療科)

前川 真人 (浜松医科大学医学部 臨床検査医学)

研究要旨

ゲノム医療の実用化に向けた議論に基づき、安全で適切な医療提供の確保を推進するため、検体検査の精度の確保を含む医療法等の一部改正が平成 29 年に施行された。そこでは、検体検査の中に、「遺伝子関連・染色体検査」の分類が新設され、その実施における基準と規制が我が国で初めて定められた。すなわち、責任者の配置、標準作業書の作成、作業日誌の作成と保存、内部精度管理の実施や適切な研修の実施が義務として求められた。我が国の環境・体制整備の現状を鑑みて、外部精度管理調査の受検は努力義務として求められ、検査室の第三者認定は勸奨とされた。その現状課題として、外部精度管理調査は、試料等の開発費が高価なこと、検査項目によっては精度管理試料が存在しない等により十分に普及していない。本研究の目的は、検体検査、とくに遺伝子関連検査の品質・精度について、今後さらに具体的な推進を図るため、技術的、人材育成等の観点から、現状を踏まえて可能と考える内容について提案を行うこととした。調査研究の結果、以下のごとく整理された。

- ・「遺伝子関連・染色体検査」に関する制度案として、必要な検査室の能力を明確化し、検査サービスの信頼性と客観性の指標となる第三者認定の義務化を求める上で、必要な基準について、技術の進歩を踏まえて、また先行する海外事例も参考として設定した。第三者認定を求める基準として、病理検体等の品質評価、マルチプレックス解析、シーケンシング、システムの一部が研究用試薬・自家調製試薬 (laboratory-developed test) の何れかとした。一連の薬事承認された試薬、装置で構成されるシステムで、全自動・単項目・定性測定については、第三者認定を求める対象外とした。第三者認定対象外の施設に対しても、品質マネジメント導入が必要であることを鑑み、啓発のための環境整備 (テキスト、動画など) が必要と考えられた。

- ・「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査の受検による精度への影響を第三者にも分かるように定量的に把握する方法を提示した。学会・学術団体が実施してきた外部精度管理調査に関する既存資料を活用し、継続実施の結果を分析した。調査対象として遺伝子関連検査の 3 分野 (病原体核酸検査、体細胞遺伝子検査、遺伝学的検査) について、経年的に成績が改善しており、外部精度管理調査に参加した際の評価に基づく継続的な精度の維持と向上を図られることが示された。また、ヒト試料による外部精度管理調査の実施の困難な点を解決する目的で、産業技術総合研究所が開発した標準物質 (がん遺伝子バリエーション *EGFR* エクソン 20 挿入) を検査施設に配布し、検査室の能力評価とそれに基づく、診断、治療への影響を把握する上でデータを取得し、その有用性を確認した。

- ・「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査が利用出来ない検査項目に関して、外部精度管理調査参加に準じる方法として低コストかつ容易な代替法の方法を示し、管理的な面で、精度の確保に係る責任者の役割を明確化した。代替法の選択は検査項目や検査方法によって異なる。さらに大規模外部精度管理調査の項目の有無との関係で運用基準を示す必要がある。そこで、遺伝子関連検査の外部精度管理の選択フローを作成し

た。遺伝子関連検査における代替方法論を明確化し、その位置づけとして、推奨度 A-C としてグレード分けした。代替法の選択における順位付けの理解を助けるため、プログラムのサーベイの種類との関係を明確化した。代替方法論を明確化と順位づけとともに、より重要な点は、検査室では、選択した代替法の論拠を示し、有効性のエビデンスを提供しなければならない。効果的な代替法について、方法論を踏まえた選択基準と推奨度に基づく運用フローとともに、その有効性を確保するため、検査室内でプロトコール作成による承認の上で実施し、結果について承認など、精度の確保に係る責任者の役割を明確化した。

・「遺伝子関連・染色体検査」の従事者を対象とした研修内容・方法等の指針等を策定した。国際規格 ISO 15189（臨床検査室の品質と能力）と関連規格において求められている要員の力量として知識と技能およびその評価方法を明確化した。遺伝子関連・染色体検査を自ら実施している施設における実態調査と実績や学会・学術団体（日本臨床検査同学院・日本臨床検査医学会、日本病理学会、日本医師会、日本臨床衛生検査技師会、日本衛生検査所協会）等で行われている認定資格、研修会・講習会の状況を踏まえて、検査要員に対する研修内容・方法の指針を策定した。次世代シーケンシングのデータ解析に必要なバイオインフォマティクスなど内容は急速に複雑化しており、全ての従事者に必要なスキルと、一部の研究・開発者に必要な高度なスキルに分けて到達目標を提示した。人的な面、管理的な面での、検査の精度の確保の強化を図るため、測定者に加えて管理者に必要な研修内容を示した。精度管理や標準化に関して、規格やガイダンスにも基づく講習会の継続的な実施、連動する資格認定制度や施設評価の参考事例が紹介された（日本病理学会、日本臨床衛生検査技師会）。遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査は、検査項目が多様で利用できる検査項目が限られる。国レベルで恒常的に外部精度管理調査や改善指導を行う組織構築など環境体制整備を踏まえて、検査サービスの信頼性と客観性の指標となる第三者認定の取得、外部精度管理調査の受検または代替法の実施は義務化することが望ましい。併せて、本調査の過程において明らかとなった付随する課題への取り組みが必要である。例えば、次世代シーケンシングによるゲノムプロファイリング検査において、医療機関自ら実施する場合の人的・管理的課題、外部委託における精度の確保に係る課題、遺伝子情報解析サービスの精度課題、第三者認定の審査員養成の課題がある。希少難病における多様な検出標的を対象とする遺伝学的検査、高度技術に基づく遺伝子関連検査を受託する衛生検査所、新型コロナウイルス病原体核酸検査が拡大した診療所・小規模施設での実施など個別領域において明らかとなった特殊事情を勘案した課題解決に向けて引き続き検討が必要である。

本研究において、遺伝子関連・染色体検査における第三者認定を義務として求める基準案の設定、従事者の研修内容や外部精度管理調査の代替法の明確化、外部精度管理調査の受検による精度への影響を定量的に把握する方法の提示がなされた。これらの成果は、我が国において、平時においては安全で良質ながんゲノム医療や遺伝学的検査に基づく難病診療の推進を支援するとともに、次なるパンデミック時の感染危機において、

速やかに精度確保した PCR 等の立ち上げと拡充の後押しとなり、感染制御と社会生活基盤の維持に貢献すると期待される。

A. 研究目的

ゲノム医療の実用化に向けた議論に基づき、安全で適切な医療提供の確保を推進するため、検体検査の精度の確保を含む医療法等の一部改正が平成 29 年に施行された。ここでは、検体検査の中に、「遺伝子関連・染色体検査」の分類が新設され、その実施における基準と規制が我が国で初めて定められた。すなわち、責任者の配置、標準作業書の作成、作業日誌の作成と保存、内部精度管理の実施や適切な研修の実施が義務として求められた。我が国の環境・体制整備の現状を鑑みて、外部精度管理調査の受検は努力義務として求められ、検査室の第三者認定は勧奨とされた。その現状課題として、外部精度管理調査は、試料等の開発費が高価なこと、検査項目によっては精度管理試料が存在しない等により十分に普及していない。新型コロナウイルス病原体核酸検査を実施する検査室が急速に拡大したものの、第三者認定を取得すべき施設要件は明確化されていない。技術の進歩に呼応した従事する者の力量が必要となるものの、適切な研修の内容についての指針等がない。本研究では、そのような状況下で保険適応されている「遺伝子関連・染色体検査」の精度の質をどのように確保すべきか、特に次なるパンデミック時に備えた病原体核酸検査等について、明らかにすることを目標とする。

今般の新型コロナウイルス感染症の対応において、適切な診断・治療を行う上での検体検査の精度管理の重要性が指摘されているが、今後、新興感染症への対応やがん遺伝子パネル検査（がんゲノムプロファイリング検査）、難病遺伝学的検査のような先進医療等で用いられる遺伝子関連・染色体検査において、精度を確保しつつ、平時から信頼性ある検査サービスの提供が行われるように図り、有事には、即時に対応可能な検査体制を構築する必要がある。

以上の背景から、検体検査、とくに遺伝子関連検査の品質・精度について、今後さらに具体的な推進を図るため、技術的、人材育成等の観点から、現状を踏まえて可能と考える内容について提案を行う。

B. 研究の進め方

- ・「遺伝子関連・染色体検査」に関する制度案(第三者認定の義務化等)を提示する。必要な検査室の能力を明確化して、検査サービスの信頼性と客観性の指標となる第三者認定の義務化等の規制に必要な基準を設定する。

- ・「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査の受検による精度への影響を第三者にも分かるように定量的に把握する方法を提示する。これにより、外部精度管理調査を受検する意義を明確化するとともに、外部精度管理調査に参加した際の評価に基づく継続的な精度の維持と向上を図る。

- ・「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査が利用出来ない検査項目に関して、それに準ずる効果を期待できる低コストかつ容易な代替法を提示する。
- ・「遺伝子関連・染色体検査」の従事者を対象とした研修内容・方法等の指針等を策定する。研修内容に含む知識と技能およびその評価方法を示すことにより、人的な面、管理的な面で、検査の精度の確保の強化を図る。

そのために、以下の分担研究を設定し、各委員が、現在の立場・専門性を踏まえ、独自の調査・解析を実施した。

1. 「遺伝子関連・染色体検査」に関する検査室の能力評価の明確化と制度案-現行規制の課題と対策/米国 CLIA モデルと比較- (田澤 裕光、宮地 勇人)
2. 「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査の効果的な代替法の提案 (宮地 勇人、田澤 裕光)
3. 「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査の受検による精度への影響評価 (糸賀 栄、宮地 勇人)
4. 遺伝子関連・染色体検査に関わる研修/人材育成と技能試験/検査室第三者認定に対する提言: 次世代シーケンシングによる保険診療 CGP 検査を院内完結型で実施しているがんゲノム医療中核拠点病院での経験に基づいて (矢富 裕、大西 宏明)
5. 「遺伝子関連・染色体検査」の従事者を対象とした研修内容・方法等の指針: 次なるパンデミック時に備えた病原体核酸検査等について (大西 宏明、矢富 裕)
6. 「遺伝子関連・染色体検査」の ISO 15189 認定審査における人材育成—現状と今後の展望— (柿島 裕樹)
7. 「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保: 迅速・簡便な全自動化された核酸増幅検査実施の現状と今後の展望 (神村 裕子、角田 徹)
8. 日本臨床衛生検査技師会における遺伝子検査の精度確保への取組み ~外部精度管理調査、品質保証施設認証および認定臨床検査技師制度の現状と今後の展望~ (長沢 光章)
9. 衛生検査所における「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保: 現状と今後の展望 (堤 正好)
10. 病理 FFPE 検体の品質確保に関する調査研究 (畑中 佳奈子)
11. 遺伝子関連検査の質保証に関する基本的考え方、特に外部精度評価に関して (日本臨床検査振興協議会、遺伝子関連検査に関する小委員会の見解) (前川 真人)
12. 難病領域の遺伝学的検査の精度の確保: 現状と今後の展望 (難波 栄二)

各分担研究を進める一方、新渡戸文化短期大学 臨床検査学科をホスト会場としたWEB・対面のハイブリッド形式の会議を以下の通り開催し、全委員で意見交換を行いながら、議論を進めた。

第1回：令和4年5月18日(水)13:00-15:00

第2回：令和4年6月15日(水)13:00-15:00

第3回：令和4年7月20日(水)13:00-15:00

第4回：令和4年8月24日(水)13:00~15:00

第5回：令和4年9月26日(月)10:00-12:00

第6回：令和4年10月21日(金)13:00-15:00

第7回：令和4年11月25日(金)13:00-15:00

第8回：令和4年12月26日(月)9:30-11:30

第9回：令和5年1月30日(月)9:30-11:20

第10回：令和5年2月28日(火)14:00-16:00

第11回：令和5年3月29日(水)15:00-17:00

第12回：令和5年4月19日(水)10:00-12:00

第13回：令和5年5月24日(水)10:00-12:00

以上の計13回の会議を開催するとともに、メールによる議論を展開した。

C. 研究調査結果と考察

(1) 第三者認定の義務化等の規制に必要な基準の設定

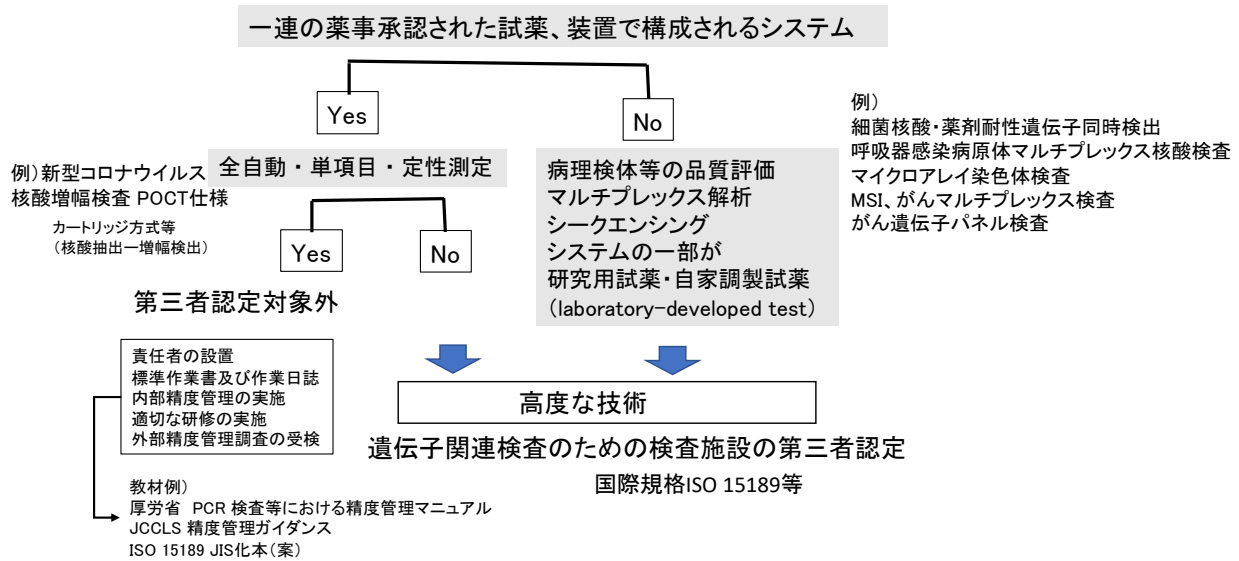
1) 第三者認定の義務化を求める基準

新型コロナウイルス感染症パンデミックにおいて、我が国では感染危機管理の脆弱性が露呈した。ウイルス検出のための PCR 等の核酸増幅検査の性能評価と精度確保のもとでの運用困難の結果、施設内感染の続発、感染症患者の救急応需制限による医療窮迫を来した。その結果、医療のみならず、社会・経済に対する深刻な影響をもたらした。パンデミック初期には、薬事承認された診断検査薬がなく、研究用試薬を用いた LDT にて測定が必要であった。しかしながら、かような能力を有する検査室は限られていた。緊急時にも速やかに必要な検査の立ち上げと運用を可能とするには、平時から相応の検査室能力を確保しておくことが不可欠である。その点で、がん遺伝子パネル検査をはじめ高難な遺伝子関連検査を施設内で実施し、それに基づく安全で良質な医療を遂行することが可能な施設要件・基準（施設認定、外部精度管理・施設技能試験、報告書のあり方、人材育成：測定者と管理者）の明確化と環境・体制整備が求められる。日本版ベストプラクティス・ガイドラインや国際規格 ISO 15189「臨床検査室－品質と能力に関する要求事項」改定版（2022 年）など関連するガイドラインや先駆的な海外事例の調査を踏まえて、施設要件・基準を満たすための段取りを検討する必要がある。

遺伝子関連・染色体検査は、測定技術の進歩により、救急外来などで簡便且つ迅速に使用可能な POCT 用の病原体核酸検査の開発と実用化が進み、診療所や小規模施設で実施できるようになった。このことから、遺伝子関連・染色体検査の実施において、すべからず第三者認定を求めることは合理性がない。第三者認定を求めるべき高度な技術を有する原理・項目等を分類する必要がある。その指標として、用いる検体の種類、測定対象の多寡、検査に用いる測定試薬・装置の精度の担保（医薬品医療機器等法による品質等の担保）が挙げられる。厚生労働科学特別研究事業「臨床検査における品質・精度の確保に関する研究」（2016 年度）の報告では、以下の 3 点が挙げられている。検査検体が病理検体でないこと、単一の核酸配列を対象としていること、検査に用いる測定装置及び報告システムが薬事承認（薬機法）により精度・品質が担保されていること。これらの具体的な基準について、技術の進歩と応用展開を踏まえて更なる検討が必要となった。

図1. 遺伝子関連検査の検査室第三者認定の基準フロー(案)

(令和4年度 厚生労働科学研究
「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究)



分担研究1 (田澤 裕光)において、「遺伝子関連・染色体検査」に関する制度案(第三者認定の義務化等)を提示するため、先端技術を要する検査(次世代シークエンシングをはじめとする)や迅速・簡便な全自動化された核酸増幅検査など多様な検査を一定の指標で分類し、それぞれに必要な検査室の能力を明確化して、第三者認定の義務化等の規制に必要な基準の設定を試みた。技術の進歩及び関係者の意見とともに、米国の規制状況の調査調査と我が国の現状を踏まえて、検査室の能力評価の明確化と制度案を提示することとした。その結果、第三者認定を求める基準は、病理検体等の品質評価、マルチプレックス解析、シークエンシング、システムの一部が研究用試薬・自家調製試薬(laboratory-developed test)の何れかとした。一連の薬事承認された試薬、装置で構成されるシステムで、全自動・単項目・定性測定については、第三者認定を求める対象外とした(図1)。

新たな制度案の基準の設定において、先行する米国の遺伝子関連検査の精度管理体制を参考とした。研究計画として、米国CLIA法の章立て構造と品質基準の調査についてメディケア・メディケイドサービスセンター(Centers for Medicare & Medicaid Services: CMS)が掲載する米国連邦行政命令 Federal Regulations の規則集 42CFR Part 493 - 検査室の要求事項 Laboratory Requirements について分析した。CLIA法の検体検査品質管理と実施基準は18のSub Parts(要求事項の数は215)によって定められており、検体検査項目毎に複雑性指標(必要な知識レベル、熟練度・実技能力・経験、検査試薬・機器の操作、検査手順の数≡複雑性、キャリブレーター・精度管理試料、機器・システムの複雑性と保守、検査結果評価と診断の難易度)を基に認定免除検査

Waived Testing, 認定免除外検査 Non-Waved(中等度複雑性 Moderate complexity testing, 高度複雑性 High Complexity Testing)に分類して、精度管理や第三者評価に基づく認定・認証の基準を設定している。それぞれの複雑性の検査カテゴリー毎に能力評価のための外部精度評価・施設技能試験 proficiency testing: PT プログラムの手順と評価基準が設定され、それぞれの検査分野には具体的に検査項目毎の例示基準が定められている。精度管理基準は検査前 Pre Analytic、検査 Analytic、検査後 Post-Analytic の工程ごとに定められており Non-Waved 検査においては、検査部長 Lab Director を中心に主要な管理者の設置が義務化されており、教育・実務経験等を踏まえた資格と責任が明確に定義されている。

2) 第三者認定の義務化の基準における実効性

国内の環境・体制整備を踏まえて基準と規制の強化に関する実効性について関連団体に対して意見聴取と調整を行った。日本適合性認定協会からの意見として、高度技術による遺伝子・染色体検査を実施する検査室の第三者認定を義務化した場合、認定受審申請を受けられるか否かは、該当する施設総数が鍵になる。既にある程度の施設は「遺伝子関連検査」を含めて認定を取得済みのため、新たに認定取得希望が集中しなければ対応可能と考えられる。その点で、ある程度の移行期間の設定が必要な場合が想定される。今後の対応として、審査員の質と数の確保が必要である。審査員の研修については、ISO 15189: 2022 における遺伝子関連検査の審査員に対して、研修を改めて開催し、その収録動画に基づいた研修の受講を、遺伝子関連検査の審査員増員時には必須とすることで審査員の質の確保は可能と考えられる。もう一つの課題は、遺伝子関連検査に係る認定資格を有する審査員がまだ少ないことが挙げられる。この点について、関係者の助言を頂きながら認定資格の保有者から審査員を増員することを進める必要がある。

3) 第三者認定の義務化対象外の精度の確保

新たな基準案では、高度技術による遺伝子関連検査を実施する施設では第三者認定を求める一方で、対象外となる POCT 用の病原体核酸検査を実施する施設での取り組みも重要である。まずは、検体検査の精度の確保に係る医療法等の改正での厚生労働省の施行規則における基準を遵守することが求められる。さらに、第三者認定の対象外であっても、検査の品質マネジメントの基本の導入は重要である。そこで、ISO 15189 の要求事項は参考となる。その教材候補として、安価で使い易い和訳+解説を特徴とする ISO 15189 の JIS (日本産業規格) 化本の効果が期待される。その提供と普及によって、小規模検査室に対する学習機会の提供し、品質マネジメント導入の裾野拡大、さらには感染危機管理に対応する平時の備えが期待される。ISO 15189 改定版の邦訳作業については、日本規格協会による下訳について、日本臨床検査標準協議会 JCCLS にて校閲作業が 2023 年 3-4 月に行われた。日本規格協会からの ISO 15189 改定邦訳版の公開

は 2023 年 6 月に予定されている。また、JIS 化を進める段取りにおいては、関係団体との意見調整の上で、邦訳と日本の実情に合わせた解説付きの邦訳作業が行われる。ISO 15189 が JIS 化した折は、国内での第三者認定の普及とともに、認定取得対象外の施設においても品質マネジメント導入が期待される。

ISO 15189 の JIS 化のメリットは、以下のごとくである。

- 多層性の支援（国、国立開発研究法人、大学、事業者）による環境整備
- 高度複雑化する先進検査における総合的な安全性・品質向上
例として、遺伝子検査システム（コンビネーション医療機器：クラス III）、診断等に用いる単体プログラムに基づくサービス
- 安価で使い易い和訳＋解説にて、小規模検査室、ヘルスケア枠組みの学習機会の提供、認定受審機会の創出（短期的効果）
- 受審施設のレベル向上、受審料・維持料低下（コンサルタント費用削減 ISO/IEC 17025 の例）→国際標準検査管理加算で賄える施設病床数低下→認定受審施設の増加（中長期的効果）
- 国の通知等で活用することで、認定取得拡大効果（ISO 9001 認証の例）
- 日本の国家規格としての信頼性に裏付けされた、品質確保されたがんゲノムプロファイリング検査に基づくアジア地域におけるがん治療薬の臨床治験事業（AMED）の後押し
- 中長期的な期待効果として、第三者認定の拡充（高難度技術）、品質マネジメント導入の裾野拡大、感染危機管理に対応する平時の備えとなる。

4) 外部委託時の精度の確保における課題

遺伝子関連検査の中で、体細胞遺伝子検査や遺伝学的検査においては外部委託される場合が多い。外部委託において、一次委託先を通じた再委託や情報解析サービスの信頼性に関する課題が明らかとなった。2019 年から我が国で開始されたがんゲノムプロファイリング検査(Comprehensive Genomic Profiling: CGP)の課題として、海外の検査機関に頼らざるを得ない。また、診断設計は、がんゲノム情報管理センター Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics : C-CAT でその分析結果と症例情報に基づく医学文献・薬剤・治験・臨床試験等の調査結果とともに、がんゲノム医療中核・拠点病院（連携病院）での専門家によるエキスパートパネルの実施体制を必要とする複雑なものとなっている。CGP 検査の導入初期において、保険診療を行う上での施設基準といった特殊な枠組み(健康局、保健局通知)で行わざるを得なかった。すなわち、厚生労働省保険局課長通知に基づく保険診療としてのがんゲノムプロファイリング検査の実施・届け出条件(保険診療特掲・届け出等)の下に実施される CGP 検査の建付けは、実施医療機関の施設基準の定めに限られ、一次委託先、二次委託先、三次委託先の精度確保に関する評価基準が明確でない。本来、厚生労働省医政局が主管する医療法・臨検

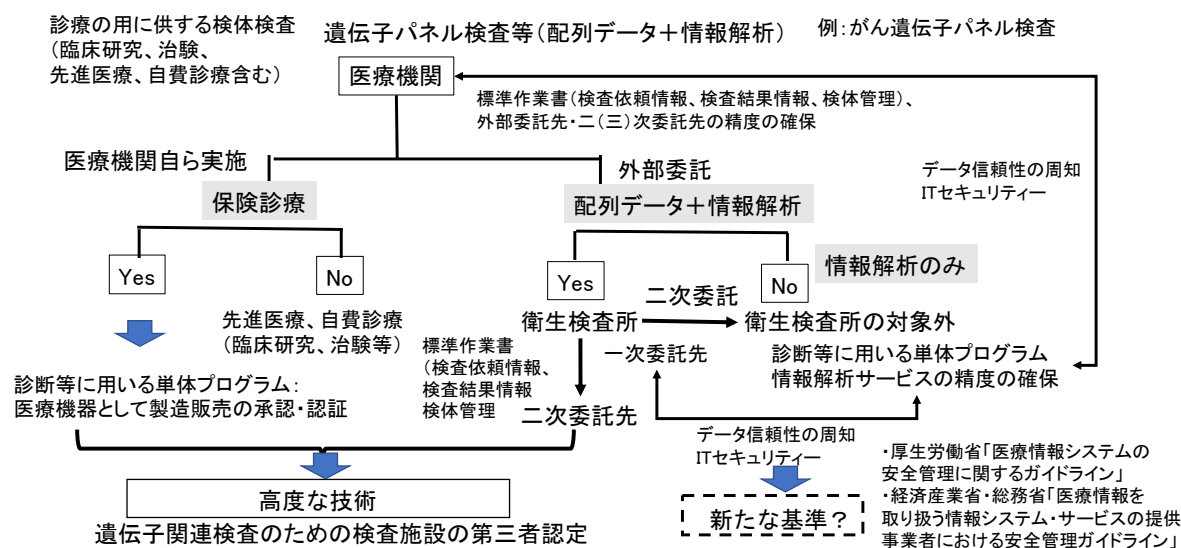
法上で想定される CGP 検査委受託を実施する建付けとしては、医療機関から外部委託された CGP 検査の精度の確保について、医療機関が外部委託先評価を行うことが義務付けられ、その受託を担う一次委託先としての衛生検査所は、二次委託先の精度管理評価及び三次委託先の精度管理評価を含めた品質評価し医療機関の精度管理評価に応えるべき責務がある。がんゲノムプロファイリング検査では、診療の用に供する場合は、保険診療、先進医療や自費診療に限らず、治験や臨床研究においても、検体検査の精度の確保に係る医療法等の改正での厚生労働省の施行規則における基準を遵守することが求められる。がんゲノムプロファイリング検査は、精度確保に係る基準として自ら実施する場合に第三者認定を義務化すること、また、外部委託する場合に、委託先管理を明示することが合理的と考えられる。

5) ゲノム情報解析サービスの精度の確保における課題

ゲノム情報解析サービスの信頼性に関して、想定した疑義解釈（平成 30 年 11 月 29 日）では、遺伝子関連・染色体検査によって得られた遺伝子の配列データを受領し、専用のソフトウェア、プログラム又はデータベース等を利用して当該遺伝子の配列データについて解析することにより、遺伝子変異の詳細情報等を付加する場合の精度の確保について次のごとく述べられている。「遺伝子の配列データの提出条件及び付加する情報の信頼性等について、解析を依頼する医療機関又は衛生検査所等の関係者に周知しておくとともに、その他、作業書の作成及び情報セキュリティ対策等について、必要に応じて衛生検査所指導要領を参考にすることが望ましい。」

複数の組織に跨る複雑な検査工程の中で検査結果の信頼性を確保するルール作りは、民間機関におけるゲノム分析(Wet 分析)とともに、C-CAT と同様な民間のゲノム情報解析サービス、さらに難病を含む他の疾患のゲノムプロファイル検査におけるゲノム情報解析サービスを担う組織を含めて広い領域を包含して、診療の用に供する検体検査は、医療法、臨床検査技師等に関する法律およびその政省令(通知を含めて)に定めることが合理的と考えられる（図 2）。

図2. 遺伝子関連検査(配列データ+情報解析)の外部委託の選択フロー(案)



6) がんゲノムプロファイリング(CGP)検査を自ら実施する上での課題整理

分担研究4(矢富)では、がんゲノムプロファイリング(CGP)検査を自ら実施する上での課題整理がなされた。遺伝子関連検査の第三者認定は、勧奨となっているが、CGP検査に関しては、これを受けることが、保険償還を受ける条件となっている。2019年6月に、次世代シーケンサー(NGS)を用いたがんゲノムプロファイリング(CGP)検査が保険適用となり、指定された医療機関(がんゲノム医療中核拠点・拠点・連携病院)において検査を実施する体制となっている。ゲノム解析の全行程を管理し、ゲノム解析データを直接確認し、結果を還元することができるNGS検査室を自ら所有することは、教育・研究・人材育成も求められているがんゲノム医療中核拠点病院において今後不可欠になっている。本分担研究では、NGSによる保険診療CGP検査を院内完結型で実施しているがんゲノム医療中核拠点病院での経験に基づいて、遺伝子関連・染色体検査の技能試験/検査室第三者認定に対する提言が以下のごとくなされた。

https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202106034A-buntan1.pdf

にある通り、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の事業として、「バイオバンク及びゲノム医療に係る検査の品質・精度の国際的基準構築と実施、及びバイオバンクの連携体制構築に関する研究」(ゲノム創薬基盤推進研究事業:ゲノム情報研究の医療への実利用を促進する研究)(2017-2019年度)では、「ゲノム等の情報の患者への還元も想定したバイオリソース(いわゆる臨床・バイオバンク)とその検査・解析の国際基準:TC 212/ISO 15189」の研究課題において、遺伝子関連検査のためのISO 15189(臨床検査室-品質と能力に関する要求事項)に基づく、施設認定プログラム構築に必要な検討作業が行われた。施設認定基準を明確化するためのガイダンス

文書の作成、審査員の養成とともに、現地実技試験の開発さらに認定施設の能力モニタリングのための外部精度評価の仕組みが検討され、その成果として、遺伝子関連検査のための ISO 15189 施設認定プログラムが設置され、日本適合性認定協会（JAB）において、2019 年にパイロット審査が行われ、認定基準の公表に続き、2020 年から本格審査が開始された。

遺伝子関連検査のための ISO 15189 施設認定審査における現地実技試験では、審査の前に試料が予め受審施設に送付され、NGS 解析と判定結果、考察の報告書の提出が求められる。オンサイト評価では、①検査室の実践、能力を評価するため定期的なサイトビジットを行う。② 検査室での検査の運用をモニタリングし、検査の品質を確保する。③内部プロセスの改善のための情報提供を行う。

今回の受審経験においても、第三者施設認定における検査室の能力の評価において、技術的な能力の評価をより確実にするために審査時の現地実技試験が大きな役割を果たすことが確認された。今後求められる課題としては、

- ① 第三者認定における実技試験に関しては、施設毎に審査対象となる検査の様相が異なるため、配布試料の作製が難しいと考えられる。後記分担研究で報告されているようなスキームに基づき、実技試験においては、実際の検査項目・検体とより近似したサンプルが用いられることが期待される。
- ② バイオインフォマティクス工程の評価に際して、元データ（BAM ファイルや VCF ファイル）を審査側に共有する必要があったが、販売元の守秘情報の関係で元データを共有することができず十分な議論が難しい状況があった。

また、解析ソフトウェアの特性により出力されるバリエーションが異なるため、評価基準の設定が難しい。

遺伝子関連・染色体検査の技能試験/検査室第三者認定に対する提言として、遺伝子関連・染色体検査の技能試験/外部精度管理調査の受検の意義は明らかであり、すでに提案されている、運用母体 NPO 法人の設置と関連企業などが参画するコンソーシアム（共同事業体）の形成、さらには、それへの公的財源の投下が必要と考えられた。

7) 難病領域の遺伝学的検査実施施設での課題整理

分担研究 12（難波 栄二）では、難病領域の遺伝学的検査実施施設(7 施設:うち 1 施設は難病領域の検査はなかった)に対し書面ならびに聞き取り調査を実施し、精度の確保等に関する現状を把握し、今後の対応について検討した。第三者認定に関しては 1 施設を除き、ISO15189 取得済み/取得予定となっており、規模の小さなアカデミア施設での対応は今後の課題と考えられた。今後は、次世代シーケンサーによる難病領域の網羅的な遺伝学的検査が中心となってゆく方向性の中で、非常に多くの遺伝子バリエーションから効率的に解析し結果報告書を作成するには、新たなソフトウェアなどを効率的に利用した柔軟な体制が必要となる。この柔軟な体制に対応するためには、米国のように第三者認定による十分な品質・精度をもつ検査室の体制を整え、体外診断用医薬品・

医療機器(IVD・MD)として開発する場合に比べて、比較的柔軟な対応が可能である自家調整検査法(laboratory-developed test: LDT)での実施が望ましいと考えられた。また、結果報告書から最終的に正しい診断を導くには、疾患や検査のみならず遺伝関連を含めた専門家による難病エキスパートパネル(仮称)の体制が必要と提案がなされた。

(2) 外部精度管理調査の受検による精度への影響

1) 基本的考え方の整理

分担研究 11 (前川 真人) において、遺伝子関連検査の質保証に関して、外部精度管理調査を中心とした基本的考え方が次のごとく示された。質保証の基本の3本柱として、バリデーション、内部精度管理 (IQC)、外部精度評価 (EQA) がある。このうち、EQA は多くの人や機関がシステム化を目指して企画・実践していかねなければならない。しかし、本邦では十分に行われているとは言えない。さらに、遺伝子関連検査のうち、NGS を用いたがんゲノム検査などの多くは海外の検査機関に外部委託されている。このゲノム情報という貴重な日本の資源を今後のゲノム研究、および医療や治療法開発に活用していくためにも、ゲノム検査を内製化し、周辺産業を活性化していくことが重要である。そして、検査の内製化に質保証は必須であるため、諸外国のように国際規格を有する EQA 提供機関、およびその EQA プログラムを承認・監督する機関を整備して、適切に EQA を実施できるシステム体系を国内に構築することが重要である。それによってこそ、精確な検査結果を元に最適な診療を行うことができる。

2) 「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査の受検による精度への影響(効果)評価

分担研究 3 (糸賀 栄、宮地 勇人) において、「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査の受検による精度への影響(効果)評価について、第三者にも分かるように定量的に把握する方法を提示することとした。

外部精度管理調査において、不適合の見られた施設では、何らかの問題があり是正が必要である。問題点を原因分析し適切な是正処置が行われ、それを維持管理することができたならば、その受検による影響はとて大きいものとなる。

外部精度管理調査を受検する意義に関して、3つの外部精度管理調査の実例を通して調査することとした。調査団体としては、遺伝子関連検査の3分野(病原体核酸検査、体細胞遺伝子検査、遺伝学的検査)について、外部精度管理調査の主催組織別(メーカー、学会、国際的大規模調査プログラム)に選んだ。参加施設の成績について報告論文やCAPサーベイ報告書の集計に基づき示した。PCR感染症研究会(ロシュ・ダイアグノスティクス社)を主催団体とするPCRによる抗酸菌DNAの検出(正答率)は、第1回(1999年)から年1回の実施にて、マイクロウェルプレート(用手法) 94.1%, 97.6%、コバスアンプリコア法 93.5%, 98.4%が年々向上し、第11回以降はTaqMan法の普及により、おおむね100%となった。白血病 *BCR-ABL* mRNA 定量値の施設間

差 (CV%) (日本臨床検査自動化学会・医療検査科学会) では、当初著しい施設間差のため評価不能であった状況は 60-80%→30-50%と収束しつつある。NGS による生殖細胞系列遺伝子バリエーションの検出と表記 (CAP サーベイ) において改善傾向が見られる。このように何れの調査においても、経年的な改善効果が確認され、外部精度管理調査の実施と継続的参加の意義が確認された。

さらに、効果的な外部精度管理調査の実施のために主催者(団体)への要望は以下のごとく整理された。

1. 問題点の抽出

現時点で最も専門的な知識を有する主催者によって、明確な判定基準を設定し、適切な試料の作製し、不適合(問題点)を見出しやすい工夫をする。

例) 検出感度付近の試料、難読領域のバリエーションなど。この点に関しては、代替法を行う場合でも同様に考慮する必要がある。

2. 継続的参加による効果

一回の調査では全領域の把握は困難であることから、一部傾向を変えながら継続的に実施してその領域全体を調べられるようにする。

3. フォローアップ体制の充実

外部精度管理調査の主催者(高度専門家集団)による是正処置に対してのフォローアップ体制の充実化を図る。その際は主催団体の特性に応じたやり方で実施することとなる。その主催者団体で適切な是正処置事例の収集し、今後の実施へ活用する。

例) フライングドクター、学会から支援、報告書の充実/相談窓口など、主催団体の調査

4. 定量的な効果判定外部精度管理調査の主催者は、受検による精度の影響を定量的に把握できる指標をその分野に応じて設定し、現状分析し今後の改善につなげるべきである。指標の例としては、定性法の正解率(正答率)、定量法の施設間 CV(%), 網羅的解析法の総合判定率などがある。

3) がんゲノムプロファイリング検査のためのホルマリン固定パラフィン包埋検体の品質確保

分担研究 10 (畑中 佳奈子) では、病理 FFPE 検体の品質確保に関する調査研究として以下のごとく整理された。次世代シーケンシング法 (Next generation sequencing、以下 NGS 法) を用いたがんゲノムプロファイリング (comprehensive genomic profiling、以下 CGP) 検査やコンパニオン診断が増加し、その試料として病理診断に用いられているホルマリン固定パラフィン包埋検体 (formalin-fixed, paraffin-embedded; FFPE、以下 FFPE 検体) から抽出された核酸が使用されている。検査の結果や精度を左右する要因の一つとして、この FFPE 検体の品質確保があげられる。一般社団法人日本病理学会では、CGP 検査開始前の 2018 年に検体の取扱いに関し「ゲノム臨床用病理組織検体取扱い規程」を策定し、その中で FFPE 検体の品質を確保す

るための要件に関し記載している。この規程は、日本病理学会が開催する様々な講習会、また認定病理検査技師の講習会、その他臨床系の学会の講習会などでも広く周知され、CGP 検査や NGS 法を用いたコンパニオン診断検査などの検体取扱いの手引きでも多数引用されている。また、2020 年度から分子病理専門医制度を発足させ、2022 年度は 3 回目の認定を行っているが、その申請要件の一つである分子病理専門医講習会の中でも、FFPE 検体の品質確保に関する講義が行われている。外部精度評価としては、特定非営利活動法人日本病理精度保証機構が外部精度評価事業を担っており、2021 年にはすでに第 1 回目の FFPE 検体の品質評価に関するオプションサーベイを行っている。日本病理精度保証機構は外部精度評価事業を有料で行い外部精度評価事業の継続性も確立している。また、公益社団法人日本適合性認定協会 (Japan Accreditation Board; 略称 JAB) が認める技能試験としても認められている (JAB RM300; 2022 第 9 版)。このように、関連学会等ではすでに FFPE 検体の品質確保に向けた取り組みを行っている。課題として以下の点が指摘された。現在、国内で施行される CGP 検査では、検査に用いられる核酸の品質基準が明確化されているが、海外の検査機関ではその基準は公表されていない。また、たとえその基準が明確化され、各施設にて FFPE 検体の品質確認を行ったとしても保険点数はついておらず、各医療機関で継続的に行うことが難しいことも課題である。本調査研究では、CGP 検査に使用する FFPE 検体の品質確保において、関連学会が規程の策定、講習会の継続的な実施、また認定制度を設けること、外部精度評価を継続的に行う体制を確立していることが明らかとなった。

分担研究 8 (長沢 光章) では、日本臨床衛生検査技師会における「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保について、臨床検査精度管理調査における遺伝子検査部門についての活動が以下のごとく整理された。当該部門においては、長年にわたり結核菌と肝炎(HCV および HBV)の感染症項目を実施してきたところ、新型コロナウイルス感染症の拡大に伴い SARS-CoV-2 核酸増幅検査項目について 2021 年にトライアル調査として実施し、2022 年より本格導入した。体細胞遺伝子および染色体に関する精度管理評価については実施できていなかった点を踏まえて、2018 年より「体細胞遺伝子検査の精度管理調査に向けた検討」についてのワーキングを立ち上げ、パイロット調査を始めている。FFPE 検体の取扱いに関して、日本病理精度保証機構や日臨技をはじめ各関連団体が、その品質の確保に関して取扱い規程の策定や講習会を開催するなどの取り組みをすでに行っている。さらに日本病理精度保証機構においては FFPE 検体から抽出した DNA に関する外部精度評価を開始している。部分的に連携体制の構築は見られるものの全体的な体制構築には至っていない課題が指摘された。

4) CGP 検査の院内完結型実施における課題

分担研究 4 (矢富 裕、大西 宏明) では、CGP 検査の院内完結型実施から得られた経験と課題について次のごとく整理された。努力義務とされている外部精度管理調査

に関しては、国内の機関が実施するもので参加可能なものはなく、大きな課題と考えられた。また CAP サーベイには NGS を用いた項目も含まれているものの、マッチドペア検査でのバリエーションを検出を評価出来るプログラムは提供されていない。国内で調査体制を整備する場合、試料作製にかかる費用の調達や評価基準の設定、継続可能な体制の構築等、課題が多い。

5) 衛生検査所での課題

分担研究 9 (堤 正好) では衛生検査所における「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保について、以下のごとく課題整理された。遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保のために設けるべき基準について示された外部精度管理調査の受検(代替方法(施設間における検査結果の相互確認)に係る努力義務)への対応については本研究班の大命題であるが、日衛協における対応の現状は臨床検査精度管理調査として、例えば難病等の遺伝学的検査を追加しようとした場合には、試料の入手方法や入手先の確保、試料が確保されたとしても実務運用体制(試料の分注作業への対応などの実務作業への対応体制をどのように構築するか等)の構築の難度が非常に高いこと、倫理審査の対応(誰が、どのように倫理審査を申請するのか等)等が発生し、外部精度管理調査の実施が様々な障壁に阻まれるのが現状である。このため、これら課題を解決できる公的な何らかの新たな仕組みの構築が必須と考えた。

製薬メーカーが提供する免疫染色に関する外部精度評価(EQA)プログラム(国内製薬会社(M社)が提供するA社 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「D」による PD-L1 検査に関する外部精度評価(EQA)のプログラム)の参加経験を元に遺伝子関連検査の外部精度管理調査のあり方を検討すると、保険適用となっている遺伝子関連検査項目の K 検査キットを販売している診断薬メーカーが主体となったメーカーサーベイ(第三者サーベイ)を進めるべきではないかと考えている。また、外部精度管理調査の参加費用が今後問題になる可能性があると考えられた。

6) 難病領域の遺伝学的検査における課題

分担研究 12 (難波 栄二) では、検査の品質・精度の確保に関しては、外部精度管理は CAP サーベイが広く利用されていた。しかし、その費用の負担は大きく、日本の実情に合わない面や実施後コメントの遅さなどもあり、日本での外部精度管理体制の構築を望む声が強かった。精度管理に用いる標準物質の提供、外部精度管理調査の代替法に関する客観的な担保を求める声もあった。

7) ヒト試料利用の課題対応

上記 6) 7) の課題に対して、分担研究 3 (糸賀 栄) では、外部精度管理調査の受検の効果について、客観的かつ定量的に評価する方法を提示することを目的とした調査を行った。具体的には、産業技術総合研究所が開発中の標準物質(がん遺伝子バリエーション)

ト)を検査施設に配布し、検査室の能力評価とそれに基づく、診断、治療への影響を把握するとともに、検査精度の改善とその効果に関してデータを取得することとした。外部精度管理調査の実施ならびに現地実技試験の実施のためには、「遺伝子関連・染色体検査」に用いられる検査方法に応じた対応が必要であり、理想的にはヒト試料を用いることが求められるが、検査対象となる疾患毎の試料の整備や、ゲノム検査等、個人符号情報に該当する結果が得られる手法に用いる試料の整備など、量的あるいは倫理的な課題が認識されている。そこで本研究では、齧歯類の培養株細胞(CHO細胞)に、ヒト遺伝子を導入することで、外部精度管理調査や第三者認定の現地実技試験に用いる試料を作製し、このうち外部精度管理調査を、小規模に実施し、精度への影響を第三者にもわかるように定量的に把握する方法として用いることができるかを調べた。外部精度管理調査において、EGFR阻害剤の治療選択の指標として広く用いられているコバスEGFR変異検出キットv2.0におけるExon20挿入変異の偽陽性結果に焦点を当てた。偽陽性発生率の確認を目的として設定し、調査を計画・実施した。結果提出のあった5機関すべてから提出された結果は、ポジティブコントロール、ネガティブコントロールともに、“Invalid”(測定不能)であった。このうち1機関は、施設内手順の「EGFR遺伝子変異解析v2.0検査でExon20 Insが検出された場合、追加解析を実施」との内容に従いシーケンシングベースのジェノタイピングによる確認を、ボランティアに実施し、結果が提供された。検査結果がいずれも“Invalid”になった結果について、CHO細胞を使ったことにより、内部コントロールが検出系に含まれていなかったことが原因であると推察された。文献調査の結果、EGFRのエクソン28が内部コントロールであることが判明した。EGFRのエクソン28を含むDNA断片を配付できる量で調製するため、遺伝子合成ならびに検討用プライマーの合成を行い、完成次第、今回の外部精度管理調査に参加した機関に再度協力を依頼し、結果が得られることを確認する予定である。外部精度管理調査にて、Exon20 Insの偽陽性を早期に把握することが出来れば、EGFR阻害剤の抵抗性の指標として治療薬選択の判断に影響する検査結果を回避または対処することが可能となる。

今回の外部精度管理調査においては、検出対象遺伝子を含むCHO細胞が試料として利用可能であることが実証された。さらに、内部コントロールが必要であったことが明らかになったことから、評価する検査手法毎に、系をデザイン、あるいは既存の系が利用可能であるかどうかを確認する必要があることが示唆された。

従来、特に第三者認定における現地実技審査のためのサンプルには、ヒトゲノム由来(GIAB:GM24385、細胞株ブレンド)のサンプルが利用されてきた。広範な測定の参照物質として用いるためには、計画する外部精度管理調査に合わせて測定に適切な被験者サンプルや、細胞株を選択できるように、多様なサンプルや細胞株を、あらかじめ揃えておく必要が生じる。対象となる疾患が希少疾患である場合や、希な変異、変異の組み合わせである場合には、事実上入手困難なサンプルもあることが課題である。また、ネガティブコントロールとしてWild type細胞株を調製したとしても、潜在的に有する変

異や継代中に生じる変異を完全に抑えることは困難であることから、偽陽性判断の基準として採用するためには、解決すべき課題が多く存在すると考えられる。これに加えて解析結果として、ゲノム情報など個人識別符号情報、さらには健康に関わる要配慮個人情報得られてしまう可能性があることも考慮する必要がある。

本研究では、ヒト細胞ではなく、ベースとして齧歯類の細胞株(CHO)を使用している。この場合、今回明らかになったように、内部コントロールを含む測定方法やゲノムワイドの解析手法による測定の参照物質として用いる場合には特段の配慮が必要である。しかしながら、MACにより自由にデザインしたヒト遺伝子配列を導入することができるため、原理的には文献で報告されたあらゆる遺伝性疾患や、変異の配列を揃えていくことが可能である。予めデザインした人工遺伝子を導入していることから、原理的な正解配列が把握できており、配列情報の値付けに高い Depth のシーケンスなどは不要で、比較的安価に値付けを実施することが可能である。また、安定形質転換体を樹立しているため、細胞を培養した後、市販血液サンプルにスパイクインすることや、DNA の抽出、さらには Cell Block Array とよばれる FFPE サンプル等を作製することが可能である。従って、臨床検査室が受入可能な、さまざまな形状の検体として外部精度管理調査や現地実技試験に利用するため提供することが可能である。今回の研究で使った齧歯類の細胞をベースとした参照物質は、これらの点での優位性があると考えられる。

今後、現在使われている検査手法における、ターゲット遺伝子、コントロール遺伝子を詳しく調査することによって、外部精度管理調査ならびに現地実技試験に用いることができる試料が開発可能であることは、今回の研究からも示されたと考えられる。一旦、このような系が構築されれば、必要な試料を、患者、被験者試料を入手することなく、細胞培養や DNA 抽出により生産することが可能になる。外部精度管理調査の実施、受検が、精度にどのように影響するのかについて、第三者にもわかるように定量的に把握する方法として確立するため、生産した試料の利用可能性を示した本研究は、その第一歩になったと考えられる。

8) 遺伝子関連・染色体検査の精度管理に関する恒常的な組織母体

分担研究1 (田澤 裕光) において、「遺伝子関連・染色体検査」に関する制度案(第三者認定の義務化等)において、遺伝子関連・染色体検査の精度管理に関する恒常的な組織母体の意義について次のごとく再整理された。2019年にかんゲノムプロファイリング検査(CGP 検査)の保険診療に基づく検査かが開始されてから遺伝子検査を取り巻く技術や提供体制の複雑性は急速に変化し、国際的な第三者認定及び外部精度管理調査の実施体制の整備等の課題が残されたまま遺伝子検査の新たな品質保証の仕組みが喫緊の課題となって来た。令和3年度(2021年度)の研究報告の中でも精度管理物質の提供の課題が残されていたが、米国においては精度管理標品の選定・調整・供給については、政府(CDC)が軸となり、遺伝子検査室、細胞バンク、IVD 企業、学会・アカデ

ミアの専門家集団、患者友の会の参画の下に GeT-RM (Genetic Testing Reference Materials Program) が構築・運用されている。このデザインは日本でも参考にすべきところが多く、近い将来、遺伝子関連・染色体検査の精度管理母体として新たに設立されるであろう NPO 法人を軸に体外診断薬・機器メーカーや民間検査センターが職業団体として参画し標品の提供と測定を担い、学会、職能団体が Professional Organization の役割を担う同様のスキームを構築することにより、遺伝子関連検査・染色体検査の外部精度管理、第三者評価認定の義務化が急がれる。

(3) 外部精度管理調査が利用出来ない検査項目に関して、準ずる効果を期待できる低コストかつ容易な代替法の提示

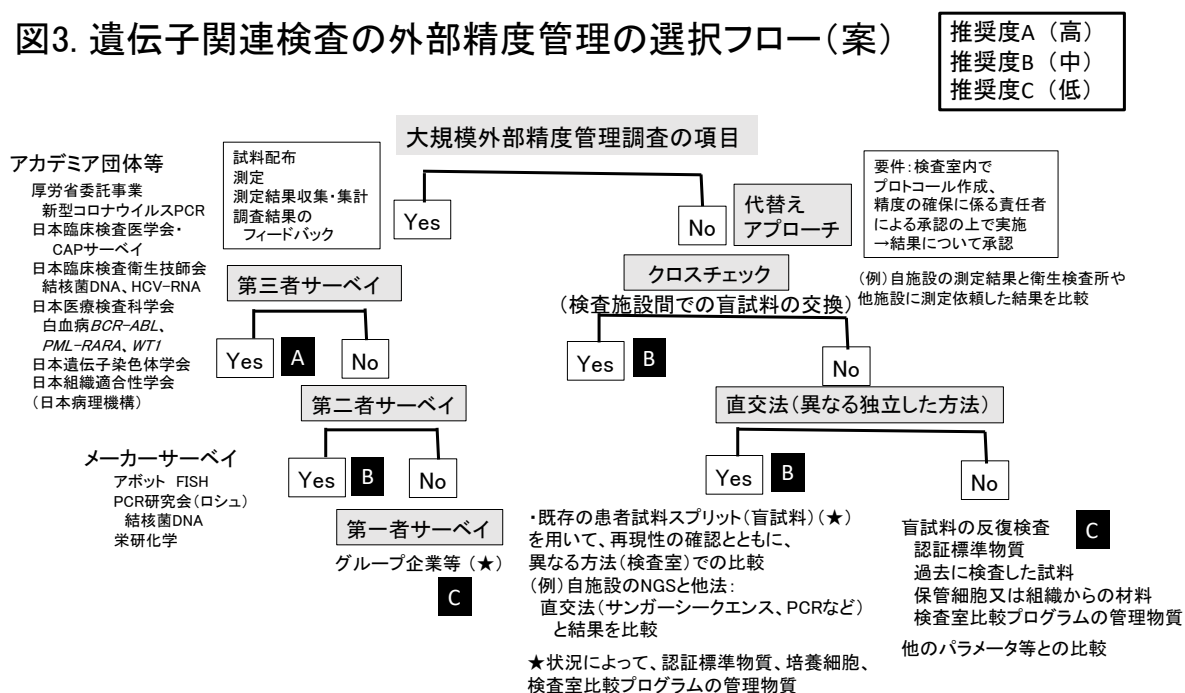
検体検査の精度の確保を含む医療法等の一部改正が平成 29 年 (2018 年) に施行された。そこでは、「遺伝子関連・染色体検査」の分類が新設され、その実施における基準と規制が我が国で初めて定められた。我が国の環境・体制整備の現状を鑑みて、外部精度管理調査の受検は努力義務として求められた。その現状課題として、外部精度管理調査は、試料等の開発費が高価なこと、検査項目によっては精度管理試料が存在しない等により十分に普及していない。本研究では、「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査が利用出来ない検査項目に関して、技術的観点から、それに準ずる効果を期待できる低コストかつ容易な代替法について、先進的な海外事例調査と我が国の現状調査現状を踏まえて提示することとした。

代替法のたたき台案は、国際規格 ISO 15189 (臨床検査室の品質と能力) や「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) など既存資料を参照し作成した。外部精度管理調査に準ずる効果を期待できる低コストかつ容易な代替法は、海外の先進事例を参考として作成した。そのために、米国の CDC における国レベルでの外部精度管理の調整、モニタリングの仕組みの実際、外部精度管理を要件とする第三者施設認定に関する規制と運用の実態を学ぶため、米国で遺伝学的検査を実施する検査室に対して参照物質や情報の提供を行う Get-RM プログラムの開発・運営責任者 Lisa Kalman, PhD (Senior Adviser for Repository Science Informatics and Data Science Branch OPHSS/CSELS/DLS)、CAP 検査精確度調査委員長であるミネソタ州立大学大学の検査室 Anthony Killeen MD 検査部長とウェブ面談し、情報交換を行った。

代替法の選択は検査項目や検査方法によって異なる。さらに大規模外部精度管理調査の項目の有無との関係で運用基準を示す必要がある。そこで、遺伝子関連検査の外部精度管理の選択フロー (図 3) を作成した。遺伝子関連検査における代替方法論を明確化し、その位置づけとして、推奨度 A-C としてグレード分けした。代替法の選択における順位付けの理解を助けるため、プログラムのサーベイの種類との関係を明確化した。代替方法論を明確化と順位づけとともに、より重要な点は、検査室では、選択した代替

法の論拠を示し、有効性のエビデンスを提供しなければならない。選択した代替法の論拠として、要件として、検査室内でプロトコール作成による承認の上で実施し、結果について承認など、精度の確保に係る責任者の役割を明確化した。遺伝子関連検査の外部精度管理調査が利用出来ない場合における効果的な代替法について、方法論を踏まえた選択基準と推奨度に基づく運用フローとともに、その有効性を確保するため、精度の確保に係る責任者の役割を明確化した。新興感染症への対応やがん遺伝子パネル検査、難病遺伝学的検査のような先進医療等で用いられる遺伝子関連・染色体検査において、精度の確保のもとで実施拡大が期待される。本研究成果は、遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に関して、外部精度管理調査の受検の基準について、医療法等の一部改正で努力義務に留まる点を見直すための資料となることが期待される。

図3. 遺伝子関連検査の外部精度管理の選択フロー(案)



(4) 従事者を対象とした研修内容・方法等の指針等の策定

1) 「遺伝子関連・染色体検査」の従事者を対象とした研修内容・方法等の指針

分担研究5 (大西 宏明) による「遺伝子関連・染色体検査」の従事者を対象とした研修内容・方法等の指針: 次なるパンデミック時に備えた病原体核酸検査等について以下のごとく整理された。

研修内容に含む知識と技能およびその評価方法を示すことにより、精度の確保された検査実施が可能となる。遺伝子関連・染色体検査を自ら実施している施設における実態調査と実績や学会等で行われている研修会・講習会の状況を踏まえて、従事者(管理者、測定者)に対する研修内容・方法の指針を策定することとした。次世代シーケン

シングのデータ解析に必要なバイオインフォマティクスなど内容は急速に複雑化しており、全ての従事者に必要なスキルと、一部の研究・開発者に必要な高度なスキルに分けて到達目標の提示を試みた。国際規格 ISO 15189（臨床検査室の品質と能力）と関連規格において求められている要員の力量として知識と技能およびその評価方法を明確化した。

遺伝子関連・染色体検査の精度を確保するための遺伝子関連・染色体検査の研修がどのような形で行われているかについて現状を把握し、実施している遺伝子関連検査の内容に応じた適切な職員研修を行うための指針を提案することを試みた。具体的には、現在、国や学会等の公的団体から提示されている遺伝子関連・染色体検査に関する指針や認定制度のカリキュラムを精査し、遺伝子関連・染色体検査の実施とその管理に最低限必要と考えられる事項を抽出し、研修が必要な事項に関する指針の案としてまとめた。特に、遺伝子関連検査については小規模医療施設で行われる病原体核酸検査、中～大規模医療施設や衛生検査所で行われるがんや遺伝性疾患の検査、および限られた施設で行われる次世代シーケンシングに分けて、それぞれに必要な研修事項、およびその適切な研修方法を示した。一方、学会などの公的団体や遺伝子関連・染色体検査に関与する企業が現在行っている主な遺伝子関連・染色体検査の研修の内容について聞き取り調査を行い、上記の指針案のうちどの事項についての研修が実施されているかについて比較検討し、今後追加で必要となる研修内容を明らかにした。

2018年に施行された検体検査の精度の確保を含む医療法等の一部改正に伴い、検体検査の中に「遺伝子関連・染色体検査」の分類が新設され、その実施における基準と規制が我が国で初めて定められた。この中で、遺伝子関連・染色体検査の研修については、その実施内容や方法に関する適切な指針はほとんど示されていないのが実状である。

唯一、「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」に定められた要員の研修が必要な項目は以下のごとくである。

<基本的知識>

- a) 品質マネジメントシステム
- b) 文書管理
- b) 測定システムの性能特性の評価(妥当性確認と検証、検出限界、精度(再現性)、診断感度・診断特異性、偽陽性・偽陰性など)
- c) 内部精度管理・外部精度管理
- d) 業務プロセスおよび手順
- e) 検査室情報システム
- f) バイオリスク・マネジメント
- g) 有害インシデントの影響の回避を含む安全衛生

- h) 検体の利用に関する倫理、患者情報の守秘義務
- i) 関連法規

<基本的技能>

- a) 個人防護具の脱着
- b) 装置の操作
- c) 用手操作:ピペット操作など
- d) 汚染防止

遺伝子関連・染色体検査の研修内容の提案として、上記の様々な情報を考慮し、遺伝子関連・染色体検査を実施する者に必要十分と思われる研修内容について、遺伝子関連・染色体検査を実施する者およびその施設の遺伝子関連・染色体検査に係る責任者すべてに必要な事項、処理が複雑な遺伝子関連検査および/または染色体検査を実施する者および責任者に必要な事項、次世代シーケンシングなど高度な技術を必要とする検査を実施する者およびその責任者に必要な事項、染色体検査を実施する者に必要な事項の4種に分けて記載した。

遺伝子関連検査における1処理が容易なもの、2処理が複雑なもの、3処理がきわめて複雑なものの3分類に準じて、以下の暫定的な分類を行い、必要な研修内容について検討を行った。それぞれにおいて必要とされる知識・技能としての項目が以下のごとく整理された。

1 処理が容易な病原体核酸検査を実施する者

鼻咽頭ぬぐい液などからDNAを抽出せずに専用の機器に投入することで、ほぼ全自動で病原体の検出の有無を判定するもの。いわゆるPOCTに該当する。必要とされる知識・技能として、以下のような項目が想定される。

- ・適切な検体の採取
- ・検体の質・量の評価
- ・簡単な前処理法
- ・専用機器の測定原理
- ・専用機器のトラブルシューティング
- ・偽陽性・偽陰性の原因と対処法
- ・精度管理に必要な要件と精度管理法
- ・安全管理(適切な感染防護法を含む)

2 処理が複雑な遺伝子関連検査を実施する者

血液、ホルマリン固定検体などからDNAあるいはRNAを用手または機器を用いて抽出し、その質を確認したうえで機器(シーケンサー、リアルタイムPCR機器、電

気泳動漕など)に投入し、結果の肉眼による判定が必要なもの。上記に加えて、以下のような項目が必要になると考えられる。

- ・核酸抽出法の原理、手技
- ・核酸の品質評価法
- ・一般的な遺伝子関連検査に必要な機器の操作法
- ・汎用遺伝子解析機器の操作法・結果の解釈(電気泳動バンド、シーケンス波形の見方、リアルタイム PCR の増幅曲線の見方等)
- ・臨床医への結果報告書の作成

3 次世代シーケンシングなど高度な技術を必要とする検査を実施する者

次世代シーケンサーを用いた遺伝子異常の検出法や、染色体マイクロアレイ法など、多種類の遺伝子を並列して検査する手法。上記に加え、さらに以下のような項目が必要となる。

- ・大規模並列シーケンス法に関する知識と技術(必要な検体の質、量、カバレッジ、陽性率など)
- ・ライブラリー作成(質の評価を含む)
- ・適切なソフトウェアを用いた遺伝子配列データの情報解析
- ・バリエーションの解釈(適切な情報解析ツールの使用)
- ・臨床医への結果の適切な説明

我が国において、遺伝子関連・染色体検査を実施する場合、検体検査の精度の確保に係る医療法等の改正にて、精度の確保に係る責任者の設置およびその要件について、医政局長通知にて明示されている。これは人的要件の明示において、必要最小限の資質を我が国で初めて示した点で高く評価される。一方、その人的資質要件は各施設で実施する検査内容によって異なり、特に、高度技術による遺伝子関連・染色体検査を実施する場合には、相応の資質を必要とする。検査部長の人的要件においては、検査室の認定に利用されている国際規格 ISO 15189「臨床検査の質と能力」の第4版(2022年)に言及されている。技術の進歩に基づきリスク管理と患者診療への影響を判断する力量が求められる。高度複雑な技術の次世代シーケンシングの運用において、必要な力量の確保は大きな課題である。それには責任者の教育を実施できる高いレベルの人材の確保が必要であるが、このような高度の教育を実施できる人材の数は我が国では不十分であると言わざるを得ない。現在実施されている各団体の認定制度を充実させるなど、今後次世代シーケンシングなどの高難度の検査に関して十分な知識・技術を持つ人材を養成する体制が必要となる。一方、当該責任者の設置は、遺伝子関連・染色体検査を実施する医療機関および衛生検査所のいずれにも要求されているものであるが、衛生検査所については「衛生検査所指導要領」で、遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保に係る責任者の責務として、検査実施、精度管理に必要な体制の整備とその管理が以

下のごとく求められている。(1) 委託元からの要請に対して、適切に検査結果及び関連する情報の報告が行われるよう、必要な確認を行うとともに、検査担当者の指導監督を行っていること。(2) 精度管理責任者と分担して、適切に精度の確保に努めていること。(3) 検査担当者の能力を踏まえた配置を行い、継続的に教育研修及び技能評価を受けさせていること。それに対し、医療機関においては、教育研修・技能評価記録台帳に加えて、新たに技能評価基準及び資格基準に関する事項を含む教育研修・技能評価標準作業書が義務化されたものの、精度の確保に係る責任者の責任・義務については具体的に述べられていない。今後、遺伝子関連・染色体検査を実施する医療機関における精度の確保の責任者に求められる医療機関および衛生検査所に共通の知識・技術・経験水準を明確にしていく必要があると考えられる。一例として、衛生検査所指導要領にも明記されている通り、遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保に係る責任者の要件の目安として、教育機関で分子生物学関連科目を履修した後、検査業務及び精度管理の実務を3年以上経験した者と定められているが、これと同等の知識・経験を要件としている遺伝子分析科学認定士の初級資格取得者は、現時点において遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保に係る責任者として適格であると考えられる。関連団体が協力して、このような一定の知識・技術・経験水準を持つ人材を養成できる体制を整備する必要があるだろう。

本研究で提示した遺伝子関連・染色体検査の研修に関する指針案を、今後実際の検査の現場で活用するためには、各種公的団体による研修体制の整備に加え、次なるパンデミックの襲来等の不測の事態に備え、国が主導して統一的な研修が実施できる体制の確立が必要になると考えられた。

2) POCT 型全自動 PCR 検査機器の利用における研修

分担研究7(角田 徹、神村 裕子)では、日本医師会の立場で以下のごとく課題整理された。日本医師会では、平成30年の医療法等の一部改正の施行に伴い、医療機関自らが行う検体検査の精度確保について、「医療機関における検体検査業務の精度確保に向けた手引き」iiiを発行し、検体検査を行う際の精度確保のうち、標準作業書、作業日誌、台帳等に関して医療機関が整備すべき内容を取りまとめ、医師等が日常診療業務の中で精度の確保に努められるよう支援してきた。

診療所や小規模病院で使用されているPOCT型全自動PCR検査機器の運用は、多検体同時検査型の機器と比べると試薬の調整、検体の扱い方、測定操作法等、留意すべき点が大きく異なり、準備、点検等の作業が大幅に軽減されている。医療機関内で実施する検査においては測定結果がより早く確認できる利便性がある。診療所や小規模病院において簡便に測定できるPOCT型全自動PCR検査機器が普及している。新型コロナウイルスのPCR検査にかかる精度の確保の状況を見ると、内部精度管理無しの割合は、病院、診療所、登録衛生検査所がそれぞれ19.0%、35.6%、0.7%と診療所の割合が高かった。また、管理試料を用いた内部精度管理の実施状況を見ると、管理試料が

同梱されていない試薬キットの使用において実施されていないケースが多いという結果であった。外部精度管理調査の結果、不一致施設のカテゴリー別では診療所の比率17.6%(6/34施設)が参加施設全体での比率3.8%(45/1191施設)に比べて高かった。

医療法等により、遺伝子関連検査を実施する場合、研修の実施は義務として求められている。特に、測定システムの性能評価や精度管理など運用導入における基本的知識の習得は重要である。研修については、メーカーが使用方法、精度管理を含めた設置トレーニングを実施しており、販売後も定期的にセミナーや勉強会を開催しているとのことであった。一方、研修を受けにくいという声も聞かれたため、診察室や処置室において検体検査を実施している診療所を対象に、関係法令や検体の取り扱いについての研修動画を作成し、ホームページに掲載することが提案された。

外部精度管理調査で不一致施設の要因として、検体取り違い、キャリーオーバー汚染による偽陽性が複数施設で見られた。その回避には、測定前後のプロセスを含めた測定標準作業書の整備と遵守とともに、測定者における研修が重要となる。要員研修内容では、内部・外部精度管理、性能特性の評価の比率が低かった。研修の内容として、測定システムの性能評価とともに、精度確保に関する知識と技能の習得が必要である(精度管理、ピペット操作等)。これに関しては、日本臨床検査標準協議会普及啓発資料「マイクロピペットの精確な操作と注意点」

(<https://www.jccls.org/news/videomicropipette/>) (2022年4月)とともに、POCT仕様のシステム使用者を対象とした「遺伝子関連検査：準備と実施ならびに結果確認のポイント」(<https://www.jccls.org/news/video/>)(2023年5月予定)が参考となる。

3) がんゲノムプロファイリング検査の実施における研修

分担研究4(矢富裕、大西宏明)では、がんゲノムプロファイリング検査の実施における研修について次のごとく整理された。遺伝子関連・染色体検査に関わる研修/人材育成に対する提言 遺伝子関連検査に関しては、適切な研修を受けることが義務となっているが、ここでは、処理がきわめて複雑なものとされるNGSを用いたCGP検査に関する研修について、当部での経験と提案を記述した。現在、がん遺伝子パネル検査を推進する上で、臨床検査医学に関する専門的な知識及び技能を有する臨床検査の専門家(医師、技師)は不足しており、遺伝子関連検査に精通した医師、臨床検査技師の育成が今後、益々重要になると考えられた。同学院の遺伝子分析科学認定士の資格取得者に対する期待は大きく、遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に係る責任者をはじめとして、良質で安全なゲノム医療の提供において、今後、一層大きな役割を果たすと期待される。さらには、これら専門的技術者の養成に加えて、検査部門の管理者(医師など)や検査報告の水準の確保に必要な職種の人材育成に関しても、今後、人材養成体制を整えていく必要があると考えられ、現在、遺伝子関連検査専門医の認証制度を立ち上げる議論が進められており、適切な方向性と考えられた。

4) 次世代シーケンサーを用いたコンパニオン診断における研修

分担研究6（柿島 裕樹）では、「遺伝子関連・染色体検査」のISO 15189 認定審査における人材育成について以下のごとく整理された。近年のがん遺伝子パネル検査は、主に次世代シーケンサー（Next-Generation Sequencer：以下NGS）が多く用いられ、コンパニオン診断や包括的ゲノムプロファイリング（Comprehensive Genome Profile：以下CGP）検査などの拡充が継続している。これらの検査は「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準に該当し第三者認定の取得は勸奨となっている。またがんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件ではがんゲノム医療中核拠点病院とがんゲノム医療拠点病院は第三者認定を受けた臨床検査室を有することが求められている。当院では2020年11月よりNGSを用いたコンパニオン診断の検査体制を構築し公益財団法人日本適合性認定協会（Japan Accreditation Board：以下JAB）によるISO 15189を認定基準とした臨床検査室の認定を受審した。審査では技術審査員とのディスカッションが実施された。

NGSを用いる検査の要員においては、シーケンシングと解析パイプラインの特性を十分留意し人材育成をする必要がある。

NGSを検査で利用する際の人材育成の留意事項

NGSを用いたコンパニオン診断のISO 15189の受審を経験し、品質保証においてNGS特有な点が明確となった。人材育成の際に必要な力量の要点を以下にまとめる。

- ①NGS特有のWet操作であるインデックスの管理やビーズ精製についてハンドリングをマスターする。
- ②解析パイプラインのアップデート時の妥当性確認などの検証作業を実施できる力量
- ③解析パイプラインで作成されるBAMファイルやVCFファイルを理解する。ビューアソフトで確認する力量
- ④解析パイプラインによりコールされるバリエーションを認識し検査の概要を理解し利用者へアドバイスサービスする力量
- ⑤解析パイプラインでコールされないバリエーションやLODを下回ってNEGATIVEやNOCALLと判定された場合など偽陰性の可能性を原因究明できる力量
- ⑥品質指標を理解しモニターする。また外れた際は遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保に係る責任者、検査に関連する医師とコミュニケーションをとり問題解決する力量

NGSの品質保証において、検査要員はNGSのシーケンシング後の解析パイプラインにて判定が実施されていることを十分理解し偽陰性の出現や品質指標が外れていないかモニターし判断できる力量が必要である。コンパニオン診断で用いるNGSの場合は添付文書どおりの決められた操作で解析パイプラインの内容を意識しなくても結果は

得られるが、トラブル時の対応や多数のバリエーションの判定を行っている以上、解析パイプラインを十分理解した力量の高い要員が検査を実施する必要があり人材育成において重要な点になると思われる。

今後、コンパニオン診断のみならず一般診療となったがんゲノム医療の包括的ゲノムプロファイリング検査や近い将来に展開される全ゲノム解析への展望などNGSの解析システムは多岐にわたると考えられる。医療機関や検査会社でNGSを用いた検査を実施する要員の力量は各施設で設定しているのが現状であり、必要とされる力量のラインについて国内で統一した見解が必要ではないかと考える。遺伝子関連検査の専門学会や関連団体などで課題とし展開されることを期待したい。

5) 精度管理に対する研修

分担研究8(長沢 光章)では、日本臨床衛生検査技師会における遺伝子関連検査の精度確保への取組みとして、品質保証施設認証および認定臨床検査技師制度の現状について以下の指摘がなされた。日本臨床衛生検査技師会では従来から実施している精度保証施設認証に加え、検体採取を含めた検査工程の全てを範囲とした品質保証を第三者機関として保証する新たに設立した品質保証施設認証および遺伝子検査分野の認定臨床検査技師制度の現状と課題について紹介された。その中で、人的資源の確保の要件として以下の3点が挙げられている。①認証対象の検査室に、臨床検査技師が常勤していること。②精度管理に関する適切な研修の実施および人材育成(継続的な教育)がなされていること。③継続的に臨床検査の精度管理に関連する研修(研修会、報告会等)に年に1回以上参加していること。上記の精度管理に関する適切な研修については重要な項目であるものの、各施設により精度管理に対する取組み、考え方、実践が異なっている課題が指摘された。今後、内部精度管理方法、標準物質の制定や供給、是正方法などの標準化あるいは制定が不可欠との考え方が示された。

6) 衛生検査所における要員の研修

分担研究9(堤 正好)では、日本衛生検査所協会での要員の研修について以下のごとく整理された。2018年の医療法、臨床検査技師等に関する法律の改正を受けて、一般社団法人日本衛生検査所協会における遺伝子関連・染色体検査の精度の確保のための現在の取組みと今後の課題について取りまとめ報告がなされた。その中で、遺伝子関連検査及び染色体検査に関わる人材育成の現状として、衛生検査所生涯学習通信講座 遺伝子関連検査コース・染色体検査コースの新設について調査報告がなされた。テキスト作成や履修結果確認問題集の作成に基づき開講された。課題として、遺伝子関連検査コース、染色体検査コース修了者に対しても外部環境の変化を十分に伝える仕組み、すなわち継続して学べる環境を整備していけるかが重要となる。これら課題への対応としては、日本衛生検査所協会の教育研修制度に依存するのみではなく関連団体や学会に設けられている各種教育コースや認定制度、例えば、代表的な例としては同学院の遺伝子分

析科学認定士制度や日本遺伝子診療学会のジェネティックエキスパート認定制度及び日本人類遺伝学会 臨床細胞遺伝学認定士制度などとの連携が一層重要になると報告された。

7) 難病領域の遺伝学的検査における研修

分担研究 12 (難波 栄二) では、難病領域の遺伝学的検査実施施設の調査結果に基づき次のごとく報告がなされた。検査の精度管理に対しては施設内での打ち合わせや研修会などを実施していた。この教育・研修体制には標準化を望む声もあり今後の検討課題と考えられた。

令和4年度 厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究
分担研究報告書

「遺伝子関連・染色体検査」に関する検査室の能力評価の明確化と制度案
-現行規制の課題と対策/米国 CLIA モデルと比較-

研究分担者 田澤 裕光（京都大学医学部附属病院
クリニカルバイオリソースセンター病院特任教授）
研究分担者（責任者） 宮地 勇人（新渡戸文化短期大学 臨床検査学科 教授）

【目次】

研究要旨	
A、目的	… 4
B、調査方法・内容	… 4
C、研究調査結果と考察	… 5
1. CLIA 法の構造と特徴	… 8
・複雑性指標(Complexity Index)に基づく検査分類と基準の設定	
・複雑性指標に基づく検査分類毎の PT プログラムの手順と評価基準	
・検査項目毎の Pre Analytic, Analytic Post-Analytic 工程別精度管理基準	
・複雑性の高い Non-Waved 検査実施機関の管理者の設置と資格と責任の定義	
・Subpart A～T の要求事項	
2. 厚労科研宮地班と CDC のリモート面談	…16
・CLIA 法の基本的な思想	
・CLIAC の構成	
・DLS と Free Online Training	
・Get-RM の仕組み	
・HHS の構造と CDC	
3. 第三者認定を求めべき高度な技術	
4. がんゲノムプロファイリング検査の（CGP 検査）全行程の精度管理規制の整理と課題	…29
CGP 検査の現行実施プロセスにおける精度管理の課題（概要）	
参考資料	…37

研究要旨

医療法等の一部を改正する法律（平成 29 年法律第 57 号）が改正・公布され、医療機関及び衛生検査所等の受託者が行う検体検査の精度管理のあり方、諸外国と同様の水準を満たすための遺伝子関連・染色体検査の品質・精度のあり方、医療技術の進歩に合わせた検体検査の分類等についての関連政省令が公布され、平成 30 年 12 月に改正法が施行された^{※1,2}。しかしながら、平成 31 年（2019 年）にがんゲノムプロファイリング検査（CGP 検査）の保険診療に基づく検査が開始されてから遺伝子検査を取り巻く技術や提供体制の複雑性は急速に変化し、国際的な第三者認定及び外部精度管理調査の実施体制の整備等の課題が残されたまま遺伝子検査の新たな品質保証の仕組みが喫緊の課題となって来た。

令和三年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）分担研究においては遺伝子関連検査の外部精度管理提供と第三者検査施設評価認定受審の実質的な運用を可能とする社会実装モデルの設計に関する検討を行った。社会実装モデルの核となる特定非営利法人の新設と学術団体・検査試薬・機器メーカーを含むコンソーシアムモデル構築を提言し、その外部精度管理社会実装コストは年間約 20 億円と見積もり、設立初期の公的財源の適正な配分と共に、一定期間後には受益者負担による自走可能な状況を作る事提言された。それらの実施においては、先行する米国の遺伝子関連検査外部精度管理提供体制を参考にすることも必要とされ、令和 4 年度の研究計画としては米国 CLIA 法の章立て構造と品質基準の調査について CMS(Centers for Medicare & Medicaid Services)が掲載する Federal Regulations (eCFR)42CFR PART 493 - LABORATORY REQUIREMENTS を元に分析し、米国の遺伝子・染色体検査の外部精度管理、第三者評価認定の仕組みとその実施方法・体制経済的基盤等の調査については、米国および外務省資料の調査並びに CCD とのリモートレベルの事前面談と直接訪問によるヒアリングにより実施した。CLIA 法の検体検査品質管理と実施基準は 18 の Sub Parts（要求事項の数は 215）によって定められており、検体検査項目毎に複雑性指標を基に Waived Testing, Non-Waved(Moderate complexity testing, High Complexity Testing)に分類して、精度管理や第三者評価に基づく認定・認証の基準を設定している。またそれぞれの複雑性の検査カテゴリー毎に能力評価のための PT プログラムの手順と評価基準が設定され、それぞれの検査分野には具体的に検査項目毎の例示基準が定められている。精度管理基準は Pre Analytic, Analytic Post-Analytic の工程ごとに定められており Non-Waved 検査においては Labo Director を中心に主要な管理者の設置が義務化されており、教育・実務経験等を踏まえた資格と責任が明確に定義されている。

米国における検体検査精度管理は HHS の CMS,FDA,CDC により構成される CLIA を実質的な管理司令塔として CLIA 法に基づく検体検査の品質管理を担う仕組みが 1992 年に整備された。CLIA 法自体の管理と運用は米国の公的保険の管理を担うメディケア・メディケイドサービスセンター（CMS）（我が国の厚労省保険局に相当する部署）が検体検査の品質管理法規である CLIA 法の監督官庁となっている。しかしながら検体検査技術標準の設定と更新、研究の評価と CMS と FDA への技術コンサルテーション、PT プログラムのモニタリング、新規技術情報と教育ツールの提供 CMS の認定内容評価等技術に関する評価等の実質的な内容は全て CDC が担っており同時に CLIA の事務局も CDC が担っている。また遺伝子関連・染色体検査の様な高度で複雑な検査を実施しようとする CLIA ラボの認証には CMS/CLIA により認められた検体検査室第三者評価認定機関の認定が必要とされ、それらの認定機関は CMS により認定された AABB、A2LA、AAHHS/HFAP、ASHI、COLA、CAP、The Joint Commission の 7 機関となっている。これらの仕組みは米国の医療制度が 2014 年のオバマ大統領のヘルスケア改革以降民間保険会社の加入が義務付けられた結果未保険者が 10%以下になり、数百を超える民間保険会社の巨大市場財源が形成され、公的民間保険と併せて巨大な財源と受益者負担の仕組みの中で成立しているものであり、検体検査の精度管理における CDC が担う機能と受益者負担の仕組みは活用すべきであると考えられるが、仕組み全体を日本の医療制度の中でそのまま活用する事は困難と想定される。

また、令和三年度の研究報告の中でも精度管理物質の提供の課題が報告されたが、米国においては精度管理標品の選定・調整・供給については、政府（CDC）が軸となり、遺伝子検査室、細胞バンク、IVD 企業、学会・アカデミアの専門家集団、患者友の会の参画の下に GeT-RM（Genetic Testing Reference Materials Program）が構築・運用されている。このデザインは日本でも参考にすべきところが多く、近い将来、遺伝子関連・染色体検査の精度管理母体として新たに設立されるであろう NPO 法人を軸に体外診断薬・機器メーカーや民間検査センターが職業団体として参画し標品の提供と測定を担い、学会、職能団体が Professional Organization の役割を担う同様のスキームを構築する事により、遺伝子関連検査・染色体検査の外部精度管理、第三者評価認定の義務化が急がれる。また第三者認定を求めるべき高度な技術と遺伝子関連検査の検査室第三者認定基準フローについて作成検討を行い、本研究報告書において内容を明記した。

次に 2019 年から我が国で開始されたがんゲノムプロファイリング検査（CGP 検査：Comprehensive Genomic Profiling）においては、前述の様な背景を含めて Wet 分析の多くは海外に頼らざるを得ず、また C-CAT でその分析結果と症例情報に基づく医学文献・薬剤・治験・臨床試験等の調査結果と共にがんゲノム医療中核・拠点病院、連携病院での専門家によるエキスパートパネルの実施体制を必要とする複雑な診断設計が必要となっている。そのような複雑な構造の CGP 検査実施初期においては、2018 年に施行された法令の枠組みでその検査の品質管理を行う事が困難であり、保険診療を行う上での施設基準と言う特殊な枠組み（健康局、保健局通知）で行わざるを得なかった背景がある。一方で本来厚労省医政局が主管する医療法・臨検法上で想定される CGP 検査委受託を実施する建付けとしては、医療機関から外部委託された CGP 検査の精度の確保について医療機関が外部委託先評価を行う事が義務付けられ、その受託を担う一次委託先としての衛生検査所は、二次委託先の精度管理評価及び三次委託先の精度管理評価を含めた品質評価し医療機関の精度管理評価に応えるべき責務がある事も否めない。厚労省保険局課長通知に基づく保険診療としてのがんゲノムプロファイリング検査の実施・届け出条件（保険診療特掲・届け出等）の下に実施される CGP 検査の建付けは、実施医療機関の施設基準の定めしか無く、一次委託先、二次委託先、三次委託先の精度確保に関する評価基準が明確ではない。複数の組織に跨る複雑な検査工程の中で検査結果の信頼性を確保するルール作りは、民間機関におけるゲノム分析（Wet 分析）もさることながら、C-CAT と同様な民間のゲノム情報解析サービス、さらに難病を含む他の疾患のゲノムプロファイル検査における C-CAT の役割を担う組織を含めて広い領域を包含して、診療の用に供する検体検査に関する精度確保に関する基準と第三者評価認定の義務化要件を医療法、臨床検査技師等に関する法律およびその政省令（通知を含めて）に定める事が合理的と考えられる。

A、目的

令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）

「検体検査の精度の確保等に関する研究」において提言した社会実装モデル（特定非営利法人の新設と学術団体・検査試薬・機器メーカーを含むコンソーシアムモデル）の社会実装においては、具体的な実施の前に経済的、財政的な観点からの評価と合理性評価が必要であり、遺伝子検査・染色体関連検査の技術・提供基盤、精度管理システムで先行する米国のEQAモデルの設計・実態調査と経済的な環境の調査を行い、重要参考情報を得る事を目的とした。また遺伝子検査の精度管理の社会実装において2019年から開始されたがんゲノムプロファイリング検査を例示として現状の精度管理における課題と整理を行い、診療の用に供する全ての検査を対象として（保険償還の有無は問わず）、複数の組織に跨る複雑な検査工程を要する遺伝子検査の信頼性を確保するための方法論と法令整備への提言を行う事を目的に加える。

B、調査方法・内容

米国CLIA法の章立て構造と品質基準についてはCMS(Centers for Medicare & Medicaid Services)が掲載^{※1}するFederal Regulations (eCFR)42CFR PART 493 - LABORATORY REQUIREMENTSに公表された情報^{※2}を元に分析し、米国の遺伝子・染色体検査の外部精度管理、第三者評価認定の仕組みとその実施方法・体制・経済的基盤等の調査については、米国および外務省資料の調査並びにCCDとのリモートレベルの事前面談と直接訪問によるヒアリングにより実施した。

※1 Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)

<https://www.cms.gov/regulations-and-guidance/legislation/clia>

※2 PART 493 - LABORATORY REQUIREMENTS

<https://www.ecfr.gov/current/title-42/chapter-IV/subchapter-G/part-493>

C. 研究調査結果と考察

令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）「検体検査の精度の確保等に関する研究」分担研究報告書「検体検査の外部精度管理調査における組織構築に向けた研究」（令和3年度研究）において、医療機関・民間検査センターが提供する検体検査の精度管理についてEQAシステムデザインの設計とその社会実装を行う運用母体としてのNPO法人の設立、さらにその持続可能な財源と事業モデルについて下記の様な構造（図1）を検討している事を前提に、米国CLIA法が定める精度管理基準の設計内容と外部精度管理、第三者評価認定・認証の仕組みについてCMSが公開する情報に基づいて調査を行い、CLIAを軸とするCMS, CDC, FDA3局の協業による検体検査精度管理及び検査機関の第三者評価の仕組みの調査を行った。

1, CLIA法の構造

CLIA法の検体検査品質管理と実施基準は次の18のSub Parts（要求事項の数は215）によって定められている。

CLIA要求事項章建て

Standards and Certification Laboratory Requirements (42 CFR 493)

PART 493—LABORATORY REQUIREMENTS

米国連邦法第42章493条

Subpart	題名	要求 事項数
Subpart A	一般規定 認証の定義、PTの評価の定義、検査Complexityの定義	8
Subpart B	免除検査 (Waived)証明書に関する事項	4
Subpart C	証明書の登録 PPMの証明と法令順守の認証に関する事項	6
Subpart D	認定に基づく認証の手続きに関する事項	4
Subpart E	民間認定、非営利認定機関または 州の検査室プログラム認定に関する事項	13
Subpart F	一般管理	8
Subpart G	[予備]	0
Subpart H	非免除検査の検査室の能力評価のためのPTへの参加 (22検査分野個別要件含む)	25
Subpart I	非免除検査のPTプログラム (16検査分野個別要件含む)	19
Subpart J	非免除検査の施設管理	4
Subpart K	非免除検査に対する品質システム (精度管理の方法) 検査前、検査、検査後の各工程のSOP,機器、試薬、IT等に関する評価 Interoduction:28項目(19検査分野個別要件含む) Pre-Analytic : 4項目 Analytic :22項目 (12検査分野個別要件含む) Post Analytic :3項	57
Subpart L	[予備]	0
Subpart M	非免除検査実施機関の要員要件 (資格と責任) ※Laboratories performing high complexity testing; ①Laboratory director qualifications、responsibilities ②Technical supervisor qualifications、responsibilities ③Clinical consultant qualifications、responsibilities. ④General supervisor qualifications、responsibilities. ⑤Cytology general supervisor qualifications、responsibilities. ⑥Cytotechnologist qualifications、responsibilities. ⑦Testing personnel qualifications、responsibilities. 一般：7項目 Moderate Complexity:12項目 High Complexity:23項目	42
Subparts N-P	[予備]	0
Subpart Q	査察 (Inspection) に関する事項	5
Subpart R	施行手続き	19
Subpart S	[予備]	0
Subpart T	コンサルテーション	1
合計		215

我が国における臨床検査技師等の法律との建付けの大きく異なることは下記の4点と言える。

- 1) 検体検査の品質保証について、検体検査項目毎に複雑性指標(Complexity Index)により Waived Testing, Non-Waved(Moderate complexity testing, High Complexity Testing)に分類して、精度管理や第三者評価に基づく認定・認証の基準を設定している。
- 2) それぞれの複雑性の検査カテゴリー毎に能力評価のための PT プログラムの手順と評価基準が設定されている。それぞれの検査分野には具体的に検査項目毎の例示基準が定められている。
- 3) Pre Analytic, Analytic Post-Analytic の工程ごとに精度管理基準が定められており、Analytic 工程においてはそれぞれの検査技術検査項目毎に精度管理基準が定められている。
- 4) Non-Waved 検査においては Labo Director を中心に下記のそれぞれの管理者の設置が義務化されており、教育・実務経験等を踏まえた資格と責任が明確に定義されている。
 - ①Laboratory director ②Technical supervisor
 - ③Clinical consultant ④General supervisor
 - ⑤Cytology general supervisor ⑥Cytotechnologist
 - ⑦Testing personnel

検査の複雑性評価は§493.17 Test categorization で定義され以下の7つの要素で評価決定される。7つの要素についてそれぞれの評価基準でスコア1, スコア2を3段階で評価し合計点数が12点以下であれば、Moderate complexity testing、13点以上であれば High Complexity Testing に分類され FDA のホームページで公開される。

(1) Knowledge - 検査に必要な知識レベル

- (i) Score 1.
 - (A) Minimal scientific and technical knowledge is required to perform the test; and
 - (B) Knowledge required to perform the test may be obtained through on-the-job instruction.
- (ii) Score 3. Specialized scientific and technical knowledge is essential to perform preanalytic, analytic or postanalytic phases of the testing.

(2) Training and experience - 熟練度・実技能力・経験

- (i) Score 1.
 - (A) Minimal training is required for preanalytic, analytic and postanalytic phases of the testing process; and
 - (B) Limited experience is required to perform the test.
- (ii) Score 3.
 - (A) Specialized training is essential to perform the preanalytic, analytic or postanalytic testing process; or

(B) Substantial experience may be necessary for analytic test performance.

(3) Reagents and materials preparation – 検査試薬・機器の操作

(i) Score 1.

(A) Reagents and materials are generally stable and reliable; and

(B) Reagents and materials are prepackaged, or premeasured, or require no special handling, precautions or storage conditions.

(ii) Score 3.

(A) Reagents and materials may be labile and may require special handling to assure reliability; or

(B) Reagents and materials preparation may include manual steps such as gravimetric or volumetric measurements.

(4) Characteristics of operational steps - 検査手順の数

(i) Score 1. Operational steps are either automatically executed (such as pipetting, temperature monitoring, or timing of steps), or are easily controlled.

(ii) Score 3. Operational steps in the testing process require close monitoring or control, and may require special specimen preparation, precise temperature control or timing of procedural steps, accurate pipetting, or extensive calculations.

(5) Calibration, quality control, and proficiency testing materials

- キャリブレーター・精度管理資料

(i) Score 1.

(A) Calibration materials are stable and readily available;

(B) Quality control materials are stable and readily available; and

(C) External proficiency testing materials, when available, are stable.

(ii) Score 3.

(A) Calibration materials, if available, may be labile;

(B) Quality control materials may be labile, or not available; or

(C) External proficiency testing materials, if available, may be labile.

(6) Test system troubleshooting and equipment maintenance

- 機器・システムの複雑性と保守

(i) Score 1.

(A) Test system troubleshooting is automatic or self-correcting, or clearly described or requires minimal judgment; and

(B) Equipment maintenance is provided by the manufacturer, is seldom needed, or can easily be performed.

(ii) Score 3.

(A) Troubleshooting is not automatic and requires decision-making and direct intervention to resolve most problems; or

(B) Maintenance requires special knowledge, skills, and abilities.

(7) Interpretation and judgment - 検査結果評価と診断

(i) Score 1.

- (A) Minimal interpretation and judgment are required to perform preanalytic, analytic and postanalytic processes; and
- (B) Resolution of problems requires limited independent interpretation and judgment; and
- (ii) Score 3.
 - (A) Extensive independent interpretation and judgment are required to perform the preanalytic, analytic or postanalytic processes; and
 - (B) Resolution of problems requires extensive interpretation and judgment.

CLIA 法の中で多くの要件と要求事項を科しているのが人的要件で、①Laboratory director、②Technical supervisor、③Clinical consultant、④General supervisor、⑤Cytology general supervisor、⑥Cytotechnologist、⑦Testing personnel には教育や国家資格とともに実務経験が科せられる。例えば Moderate or High Complexity 検査実施施設における Lab Director 要件は米国 MD か DO と同等資格者で米国病理認定医かつ 2 年以上 High Complexity Lab で Supervisor の経験などが必要とされ、General Supervisor は理系大学を卒業し（化学、生物学など所定の科目を履修）、CLIA ラボでの 1 年以上の経験が必要、さらに Labo Director または General Supervisor のどちらかは常勤でなければならない。Academic Career もさることながら米国での Clinical Lab（とりわけ High Complexity Testing を実施する Non-Waved Labo）での実務経験が重視される。

以上の様な内容の CLIA 法の主な章立ての重要科目は以下の通りで、巻末に CMS, CDC が公開している CLIA 法の全文要求事項を参考資料^{※1}として添付した。

【CLIA 法の主な章立ての重要科目】

PART 493 - LABORATORY REQUIREMENTS

Subpart A - General Provisions

§ 493.1 Basis and scope.

§ 493.2 Definitions.

§ 493.3 Applicability.

§ 493.5 Categories of tests by complexity.

§ 493.15 Laboratories performing waived tests.

§ 493.17 Test categorization.

(a) *Categorization by criteria.*

(1) *Knowledge -*

(2) *Training and experience -*

(B) Substantial experience may be necessary for analytic test performance.

(3) *Reagents and materials preparation -*

(4) *Characteristics of operational steps -*

(5) *Calibration, quality control, and proficiency testing materials -*

(6) *Test system troubleshooting and equipment maintenance -*

(7) *Interpretation and judgment -*

(c) *Process for device/test categorization utilizing the scoring system under § 493.17(a).*

§ 493.19 Provider-performed microscopy (PPM) procedures.

§ 493.25 Laboratories performing tests of high complexity.

- (a) A laboratory must obtain a certificate for tests of high complexity if it performs one or more tests that meet the criteria for tests of high complexity as specified in § 493.17(a).
- (b) A laboratory performing one or more tests of high complexity must meet the applicable requirements of subpart C or subpart D, and subparts F, H, J, K, M, and Q of this part.

Subpart B - Certificate of Waiver

- § 493.35 Application for a certificate of waiver.
- § 493.37 Requirements for a certificate of waiver.
- § 493.39 Notification requirements for laboratories issued a certificate of waiver.
- § 493.41 Condition: Reporting of SARS-CoV-2 test results.

Subpart C - Registration Certificate, Certificate for Provider-performed Microscopy Procedures, and Certificate of Compliance

- § 493.43 Application for registration certificate, certificate for provider-performed microscopy (PPM) procedures, and certificate of compliance.
- § 493.45 Requirements for a registration certificate.
- § 493.47 Requirements for a certificate for provider-performed microscopy (PPM) procedures.
- § 493.49 Requirements for a certificate of compliance.
- § 493.51 Notification requirements for laboratories issued a certificate of compliance.
- § 493.53 Notification requirements for laboratories issued a certificate for provider-performed microscopy (PPM) procedures.

Subpart D - Certificate of Accreditation

- § 493.55 Application for registration certificate and certificate of accreditation.
- § 493.57 Requirements for a registration certificate.
- § 493.61 Requirements for a certificate of accreditation.
- § 493.63 Notification requirements for laboratories issued a certificate of accreditation.

Subpart E - Accreditation by a Private, Nonprofit Accreditation Organization or Exemption Under an Approved State Laboratory Program

- § 493.551 General requirements for laboratories.
- § 493.553 Approval process (application and reapplication) for accreditation organizations and State licensure programs.
- § 493.555 Federal review of laboratory requirements.
- § 493.557 Additional submission requirements.
- § 493.559 Publication of approval of deeming authority or CLIA exemption.
- § 493.561 Denial of application or reapplication.
- § 493.563 Validation inspections - Basis and focus.
- § 493.565 Selection for validation inspection - laboratory responsibilities.
- § 493.567 Refusal to cooperate with validation inspection.
- § 493.569 Consequences of a finding of noncompliance as a result of a validation inspection.
- § 493.571 Disclosure of accreditation, State and CMS validation inspection results.
- § 493.573 Continuing Federal oversight of private nonprofit accreditation organizations and approved State licensure programs.
- § 493.575 Removal of deeming authority or CLIA exemption and final determination review.

Non-waived Test の PT プログラムの基本的ルール (Subpart F,G,H &I)

要求番号	要求事項
Subpart F	一般管理
§493.602	範囲とサブパート
§493.606	サブパートの適用
§493.638	認定費用
§493.639	更新費用
§493.643	法令順守プログラムの決定費用
§493.645	州の検査室プログラムの認定と証明書発行、適用外検査の証明書、
§493.646	費用の支払い、
§493.649	費用算定の方法
Subpart G	[予備]
Subpart H	Non-waived Testの検査室の能力評価のためのPTへの参加
§493.801	条件：登録と検査材料
§493.803	条件：成功した参加
§493.807	条件：非免除検査の検査室能力評価の回復
§§	中程度、高程度の複雑性検査あるいはこれらの組み合わせ検査を行う検査室のためのスペシャリティとサブスペシャリティの技能評価試験
§493.821	条件：微生物検査
§493.823	基準：細菌検査
§493.825	基準：結核菌検査
§493.827	基準：真菌検査
§493.829	基準：寄生虫検査
§493.831	基準：ウイルス検査
§493.833	条件：診断免疫検査
§493.835	基準：梅毒血清検査
§493.837	基準：一般免疫検査
§493.839	条件：生化学検査
§493.841	基準：一般生化学検査
§493.843	基準：内分泌検査
§493.845	基準：毒物検査
§493.849	条件：血液検査
§93.851	基準：血液検査
§493.853	条件：病理検査
§493.855	基準：婦人科細胞診検査
§493.857	条件：免疫血液検査（血型、不規則性交代等）
§493.859	基準：ABO、Rh血液型検査
§493.861	基準：不規則性交代検査
§493.863	基準：適合性試験
§ 493.865	基準：抗体同定検査

Subpart F - General Administration

§ 493.602 Scope of subpart.

§ 493.606 Applicability of subpart.

§ 493.638 Certificate fees.

§ 493.639 Fee for revised certificate.

§ 493.643 Fee for determination of program compliance.

§ 493.645 Additional fee(s) applicable to approved State laboratory programs and laboratories issued a certificate of accreditation, certificate of waiver, or certificate for PPM procedures.

§ 493.646 Payment of fees.

§ 493.649 Methodology for determining fee amount.

Subpart G [Reserved]

Subpart H - Participation in Proficiency Testing for Laboratories Performing Nonwaived Testing

§ 493.801 Condition: Enrollment and testing of samples.

§ 493.803 Condition: Successful participation.

§ 493.807 Condition: Reinstatement of laboratories performing nonwaived testing.

§ 493.821 Condition: Microbiology.

§ 493.823 Standard; Bacteriology.

§ 493.825 Standard; Mycobacteriology.

§ 493.827 Standard; Mycology.

§ 493.829 Standard; Parasitology.

§ 493.831 Standard; Virology.

§ 493.833 Condition: Diagnostic immunology.

§ 493.835 Standard; Syphilis serology.

§ 493.837 Standard; General immunology.

§ 493.839 Condition: Chemistry.

§ 493.841 Standard; Routine chemistry.

§ 493.843 Standard; Endocrinology.

§ 493.845 Standard; Toxicology.

§ 493.849 Condition: Hematology.

§ 493.851 Standard; Hematology.

§ 493.853 Condition: Pathology.

§ 493.855 Standard; Cytology; gynecologic examinations.

§ 493.857 Condition: Immunohematology.

§ 493.859 Standard; ABO group and D (Rho) typing.

§ 493.861 Standard; Unexpected antibody detection.

§ 493.863 Standard; Compatibility testing.

§ 493.865 Standard; Antibody identification.

Subpart I - Proficiency Testing Programs for Nonwaived Testing

§ 493.901 Approval of proficiency testing programs.

§ 493.903 Administrative responsibilities.

§ 493.905 Nonapproved proficiency testing programs.

§ 493.909 Microbiology.

§ 493.911 Bacteriology.

§ 493.913 Mycobacteriology.

§ 493.915 Mycology.

§ 493.917 Parasitology.

§ 493.919 Virology.

§ 493.921 Diagnostic immunology.

§ 493.923 Syphilis serology.

§ 493.927 General immunology.

§ 493.929 Chemistry.

§ 493.931 Routine chemistry.

§ 493.933 Endocrinology.

§ 493.937 Toxicology.

§ 493.941 Hematology (including routine hematology and coagulation).

§ 493.945 Cytology; gynecologic examinations.

§ 493.959 Immunohematology.

Subpart J - Facility Administration for Nonwaived Testing

- § 493.1100 Condition: Facility administration.
- § 493.1101 Standard: Facilities.
- § 493.1103 Standard: Requirements for transfusion services.
- § 493.1105 Standard: Retention requirements.

Subpart K - Quality System for Nonwaived Testing

§	493.1200	Introduction.
§	493.1201	Condition: Bacteriology.
§	493.1202	Condition: Mycobacteriology.
§	493.1203	Condition: Mycology.
§	493.1204	Condition: Parasitology.
§	493.1205	Condition: Virology.
§	493.1207	Condition: Syphilis serology.
§	493.1208	Condition: General immunology.
§	493.1210	Condition: Routine chemistry.
§	493.1211	Condition: Urinalysis.
§	493.1212	Condition: Endocrinology.
§	493.1213	Condition: Toxicology.
§	493.1215	Condition: Hematology.
§	493.1217	Condition: Immunohematology.
§	493.1219	Condition: Histopathology.
§	493.1220	Condition: Oral pathology.
§	493.1221	Condition: Cytology.
§	493.1225	Condition: Clinical cytogenetics.
§	493.1226	Condition: Radiobioassay.
§	493.1227	Condition: Histocompatibility.
§	493.1230	Condition: General laboratory systems.
§	493.1231	Standard: Confidentiality of patient information.
§	493.1232	Standard: Specimen identification and integrity.
§	493.1233	Standard: Complaint investigations.
§	493.1234	Standard: Communications.
§	493.1235	Standard: Personnel competency assessment policies.
§	493.1236	Standard: Evaluation of proficiency testing performance.
§	493.1239	Standard: General laboratory systems quality assessment.

Preanalytic Systems

§ 493.1240 Condition: Preanalytic systems.

- § 493.1241 Standard: Test request.
- § 493.1242 Standard: Specimen submission, handling, and referral.
- § 493.1249 Standard: Preanalytic systems quality assessment.

Analytic Systems

§ 493.1250 Condition: Analytic systems.

- § 493.1251 Standard: Procedure manual.
- § 493.1252 Standard: Test systems, equipment, instruments, reagents, materials, and supplies.
- § 493.1253 Standard: Establishment and verification of performance specifications.

- § 493.1254 Standard: Maintenance and function checks.
- § 493.1255 Standard: Calibration and calibration verification procedures.
- § 493.1256 Standard: Control procedures.
- § 493.1261 Standard: Bacteriology.
- § 493.1262 Standard: Mycobacteriology.
- § 493.1263 Standard: Mycology.
- § 493.1264 Standard: Parasitology.
- § 493.1265 Standard: Virology.
- § 493.1267 Standard: Routine chemistry.
- § 493.1269 Standard: Hematology.
- § 493.1271 Standard: Immunohematology.
- § 493.1273 Standard: Histopathology.
- § 493.1274 Standard: Cytology.
- § 493.1276 Standard: Clinical cytogenetics.
- § 493.1278 Standard: Histocompatibility.
- § 493.1281 Standard: Comparison of test results.
- § 493.1282 Standard: Corrective actions.
- § 493.1283 Standard: Test records.
- § 493.1289 Standard: Analytic systems quality assessment.

Postanalytic Systems

- § 493.1290 Condition: Postanalytic systems.**
- § 493.1291 Standard: Test report.
- § 493.1299 Standard: Postanalytic systems quality assessment.

Subpart L [Reserved]

Subpart M - Personnel for Nonwaived Testing

- § 493.1351 General.
- § 493.1353 Scope.
- § 493.1355 Condition: Laboratories performing PPM procedures; laboratory director.
- § 493.1359 Standard; PPM laboratory director responsibilities.
- § 493.1361 Condition: Laboratories performing PPM procedures; testing personnel.
- § 493.1363 Standard: PPM testing personnel qualifications.
- § 493.1365 Standard; PPM testing personnel responsibilities.
- Laboratories Performing Moderate Complexity Testing
- § 493.1403 Condition: Laboratories performing moderate complexity testing; laboratory director.**
- § 493.1405 Standard; Laboratory director qualifications.
- § 493.1406 Standard; Laboratory director qualifications on or before February 28, 1992.
- § 493.1407 Standard; Laboratory director responsibilities.
- § 493.1409 Condition: Laboratories performing moderate complexity testing; technical consultant.
- § 493.1411 Standard; Technical consultant qualifications.
- § 493.1415 Condition: Laboratories performing moderate complexity testing; clinical consultant.
- § 493.1417 Standard; Clinical consultant qualifications.
- § 493.1419 Standard; Clinical consultant responsibilities.
- § 493.1421 Condition: Laboratories performing moderate complexity testing; testing personnel.
- § 493.1423 Standard; Testing personnel qualifications.

§ 493.1425 Standard; Testing personnel responsibilities.

Laboratories Performing High Complexity Testing

- § 493.1441 Condition: Laboratories performing high complexity testing; laboratory director.
- § 493.1443 Standard; Laboratory director qualifications.
- § 493.1445 Standard; Laboratory director responsibilities.
- § 493.1447 Condition: Laboratories performing high complexity testing; technical supervisor.
- § 493.1449 Standard; Technical supervisor qualifications.
- § 493.1451 Standard: Technical supervisor responsibilities.
- § 493.1453 Condition: Laboratories performing high complexity testing; clinical consultant.
- § 493.1455 Standard; Clinical consultant qualifications.
- § 493.1457 Standard; Clinical consultant responsibilities.
- § 493.1459 Condition: Laboratories performing high complexity testing; general supervisor.
- § 493.1461 Standard: General supervisor qualifications.
- § 493.1462 General supervisor qualifications on or before February 28, 1992.
- § 493.1463 Standard: General supervisor responsibilities.
- § 493.1467 Condition: Laboratories performing high complexity testing; cytology general supervisor.
- § 493.1469 Standard: Cytology general supervisor qualifications.
- § 493.1471 Standard: Cytology general supervisor responsibilities.
- § 493.1481 Condition: Laboratories performing high complexity testing; cytotechnologist.
- § 493.1483 Standard: Cytotechnologist qualifications.
- § 493.1485 Standard; Cytotechnologist responsibilities.
- § 493.1487 Condition: Laboratories performing high complexity testing; testing personnel.
- § 493.1489 Standard; Testing personnel qualifications.
- § 493.1491 Technologist qualifications on or before February 28, 1992.
- § 493.1495 Standard; Testing personnel responsibilities.

連番	要求番号	要求事項内容	連番	要求番号	要求事項内容
Subpart M Nonwaived検査の要員			§ § 高い複雑性をもった検査室		
150	§ 493.1352	一般	171	§ 493.1441	条件: 高い複雑性を持った検査を行うラボのラボディレクター
§ § 医師による顕微鏡検査(尿沈渣、白黴菌検査等)			172	§ 493.1443	基準: ラボディレクターの資格
151	§ 493.1353	範囲	173	§ 493.1445	基準: ラボディレクターの責任
152	§ 493.1355	条件: 管理者	174	§ 493.1447	条件: 高い複雑性をもった検査室の技術責任者
153	§ 493.1357	基準: 管理者の資格	175	§ 493.1449	基準: 技術責任者の資格
154	§ 493.1359	基準: 管理者の責務	176	§ 493.1451	基準: 技術責任者の責務
155	§ 493.1361	条件: 検査員	177	§ 493.1453	条件: 臨床コンサルタント
156	§ 493.1363	基準: 検査員の資格	178	§ 493.1455	基準: 臨床コンサルタントの資格
157	§ 493.1365	基準: 検査員の責務	179	§ 493.1457	基準: 臨床コンサルタントの責務
§ § 中程度の複雑性をもった検査室			180	§ 493.1459	条件: 高い複雑性をもった検査室の責任者
158	§ 493.1403	条件: 管理者	181	§ 493.1461	基準: 責任者の資格
159	§ 493.1405	基準: 管理者の資格	182	§ 493.1462	責任者の資格(1992.2.28以前)
160	§ 493.1406	基準: 管理者の資格(1992.2.28)	183	§ 493.1463	基準: 責任者の資格
161	§ 493.1407	基準: 管理者の責務	184	§ 493.1467	条件: 細胞診の責任者、高い複雑性の検査の検査室能力
162	§ 493.1409	条件: 技術コンサルタント	185	§ 493.1469	基準: 細胞診の責任者の資格
163	§ 493.1411	基準: 技術コンサルタントの資格	186	§ 493.1471	基準: 細胞診責任者の責務
164	§ 493.1413	基準: 技術コンサルタントの責務	187	§ 493.1481	条件: 細胞検査技師
165	§ 493.1415	条件: 臨床コンサルタント	188	§ 493.1483	基準: 細胞検査技師の資格
166	§ 493.1417	基準: 臨床コンサルタントの資格	189	§ 493.1485	基準: 細胞検査技師の責務
167	§ 493.1419	基準: 臨床コンサルタントの資格	190	§ 493.1487	条件: 高い複雑性をもった検査室の検査員
168	§ 493.1421	条件: 中程度の複雑性をもった検査室: 検査員	191	§ 493.1489	条件: 検査員の資格
169	§ 493.1423	基準: 検査員の資格	192	§ 493.1491	検査員の資格(1992.2.28以前)
170	§ 493.1425	基準: 検査員の責務	193	§ 493.1495	基準: 検査員の責務
			Subparts N-P [予備]		

Subparts N-P [Reserved]

Subpart Q - Inspection

§ 493.1771 Condition: Inspection requirements applicable to all CLIA-certified and CLIA-exempt laboratories.

§ 493.1773 Standard: Basic inspection requirements for all laboratories issued a CLIA certificate and CLIA-exempt laboratories.

§ 493.1775 Standard: Inspection of laboratories issued a certificate of waiver or a certificate for provider-performed microscopy procedures.

§ 493.1777 Standard: Inspection of laboratories that have requested or have been issued a certificate of compliance.

§ 493.1780 Standard: Inspection of CLIA-exempt laboratories or laboratories requesting or issued a certificate of accreditation.

Subpart R - Enforcement Procedures

§ 493.1800 Basis and scope.

§ 493.1804 General considerations.

§ 493.1806 Available sanctions: All laboratories.

§ 493.1807 Additional sanctions: Laboratories that participate in Medicare.

§ 493.1809 Limitation on Medicaid payment.

§ 493.1810 Imposition and lifting of alternative sanctions.

§ 493.1812 Action when deficiencies pose immediate jeopardy.

§ 493.1816 Action when deficiencies are not at the condition level.

§ 493.1820 Ensuring timely correction of deficiencies.

§ 493.1826 Suspension of part of Medicare payments.

§ 493.1828 Suspension of all Medicare payments.

§ 493.1832 Directed plan of correction and directed portion of a plan of correction. § 493.1834 Civil money penalty.

§ 493.1836 State onsite monitoring.

§ 493.1838 Training and technical assistance for unsuccessful participation in proficiency testing.

§ 493.1840 Suspension, limitation, or revocation of any type of CLIA certificate.

§ 493.1842 Cancellation of Medicare approval.

§ 493.1846 Civil action.

§ 493.1850 Laboratory registry.

Subpart S [Reserved]

Subpart T - Consultations

§ 493.2001 Establishment and function of the Clinical Laboratory Improvement Advisory Committee.

2, 厚労科研宮地班と CDC のリモート面談

【面談日】 : 2022 年 10 月 9 日

【議題】 :

- 1 Continuous quality improvement of molecular-genetic testing.
- 2 Monitoring the quality of molecular-genetic testing
- 3 System and financial designs for the quality assurance of molecular-genetic testing
- 4 Current issues and challenges for the quality assurance of molecular-genetic testing

【出席者】 :

○CDC

- ・Lisa Kalman, PhD (Centers for Disease Control and Prevention Division of Laboratory Systems Lisa Kalman, PhD)
- ・Heather Stang, MS, MT(AMT)(Deputy Chief, Quality and Safety Systems Branch Division of Laboratory System)

○研究班

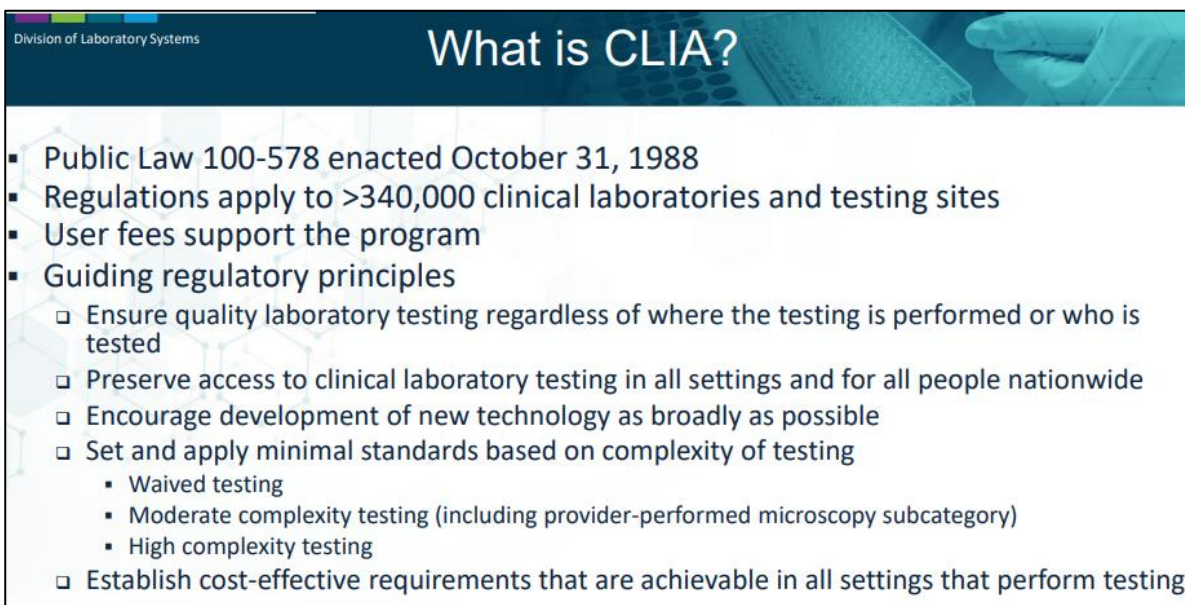
- ・宮地 勇人 (新渡戸文化短期大学 臨床検査学科 教授)
- ・田澤 裕光 (京都大学医学部附属病院クリニカルバイオリソースセンター病院特任教授)

遺伝子検査に関する継続的な品質改善スキームと個々の検査及び検査室の品質に関する評価方法、検査室検査試薬・機器提供者等のコスト負担と財政支出の仕組み、標準標品が無い場合の合理的な代替法等について情報収集と議論を行った。

米国の検体検査実施基準と質の保証は 1964 年制定、1988 年 10 月 31 日に改訂が行われた CLIA 法 (Clinical Laboratory Improvement Amendments) によって定められているが、その法律自体の監督官庁は米国公的医療保険プログラムを担う CMS (Center for Medicare & Medicaid Services) となっている。医療機関、民間検査機関を問わず米国での検体検査の実施は CMS の CLIA 認証取得が不可欠であり現時点での CLIA 認証取得検査室 (CLIA ラボ) は 34 万を超える。また CLIA 法に基づく検査実施施設の品質評価・認証等の運用は受益者負担コストで賄われている。CLIA 法の基本的な思想は以下の様になる。(図 3, 4)

- 1、誰がどこで検査を実施してもその品質は担保されなければならない
- 2、すべての環境下ですべて国民が一定の品質の臨床検査へのアクセスが出来る
- 3、可能な限り広く新技術の開発を推進する
- 4、検査技術・工程等の複雑さに基づいて最小限の基準を設定して適用する
 - ① 実査評価が免除される簡易な検査
 - ② 中程度の複雑さの検査 (メーカーが実施する顕微鏡検査を含む)
 - ③ 非常に複雑な検査
- 5、検査を実施するすべての環境において、達成可能な費用対効果要件・基準を確立する

図3 LCIA法の基本的な思想



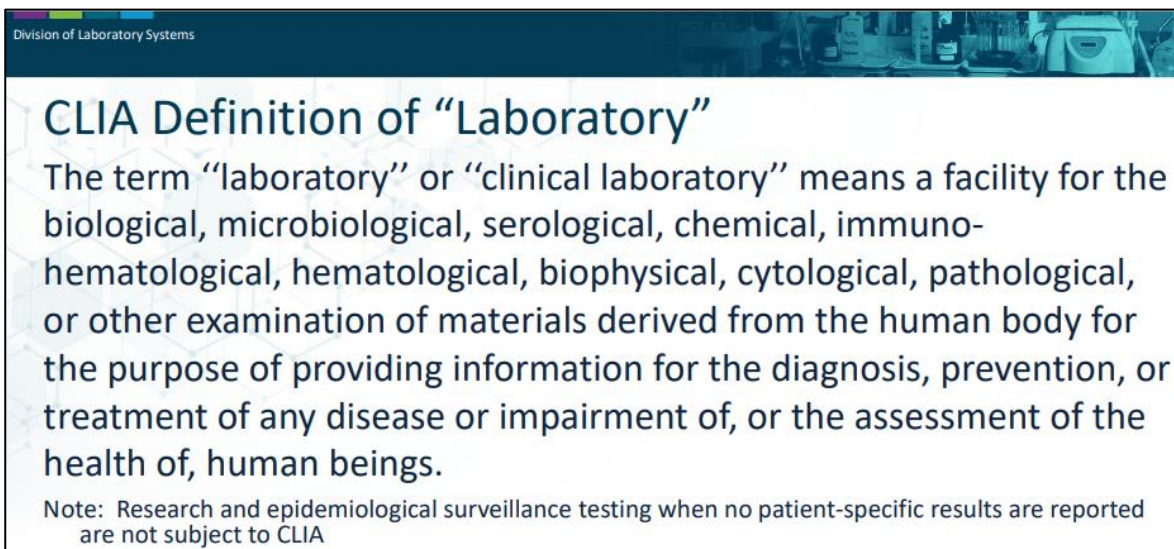
Division of Laboratory Systems

What is CLIA?

- Public Law 100-578 enacted October 31, 1988
- Regulations apply to >340,000 clinical laboratories and testing sites
- User fees support the program
- Guiding regulatory principles
 - Ensure quality laboratory testing regardless of where the testing is performed or who is tested
 - Preserve access to clinical laboratory testing in all settings and for all people nationwide
 - Encourage development of new technology as broadly as possible
 - Set and apply minimal standards based on complexity of testing
 - Waived testing
 - Moderate complexity testing (including provider-performed microscopy subcategory)
 - High complexity testing
 - Establish cost-effective requirements that are achievable in all settings that perform testing

CLIAで定める「実験室」または「臨床検査室」という用語は、以下のための施設を指す。

図4 CLIAの「検査室」の定義



Division of Laboratory Systems

CLIA Definition of “Laboratory”

The term “laboratory” or “clinical laboratory” means a facility for the biological, microbiological, serological, chemical, immuno-hematological, hematological, biophysical, cytological, pathological, or other examination of materials derived from the human body for the purpose of providing information for the diagnosis, prevention, or treatment of any disease or impairment of, or the assessment of the health of, human beings.

Note: Research and epidemiological surveillance testing when no patient-specific results are reported are not subject to CLIA

疾病の予防・診断治療または健康評価等を目的として生物学的、微生物学的、血清学的、化学的、免疫血液学的、血液学的、生物物理学的、細胞学的、病理学的、またはその他の分析を行いその情報を提供する施設を指す。注：患者固有の結果が報告されていない場合の研究および疫学的調査は、CLIAの対象外

CLIA ラボの品質評価や新たな検査技術の実施基準・品質評価法の改善等はアメリカ合衆国保健福祉省 (United States Department of Health and Human Services、略称: HHS) における CMS、CDC、FDA 等の関連省庁が連携して行われ、HHS とそれぞれの省庁から選出された委員から構成される CLIAAC という委員会 (1992 年制定) によって管理されている。(図 5)

図5 CLIACの構成

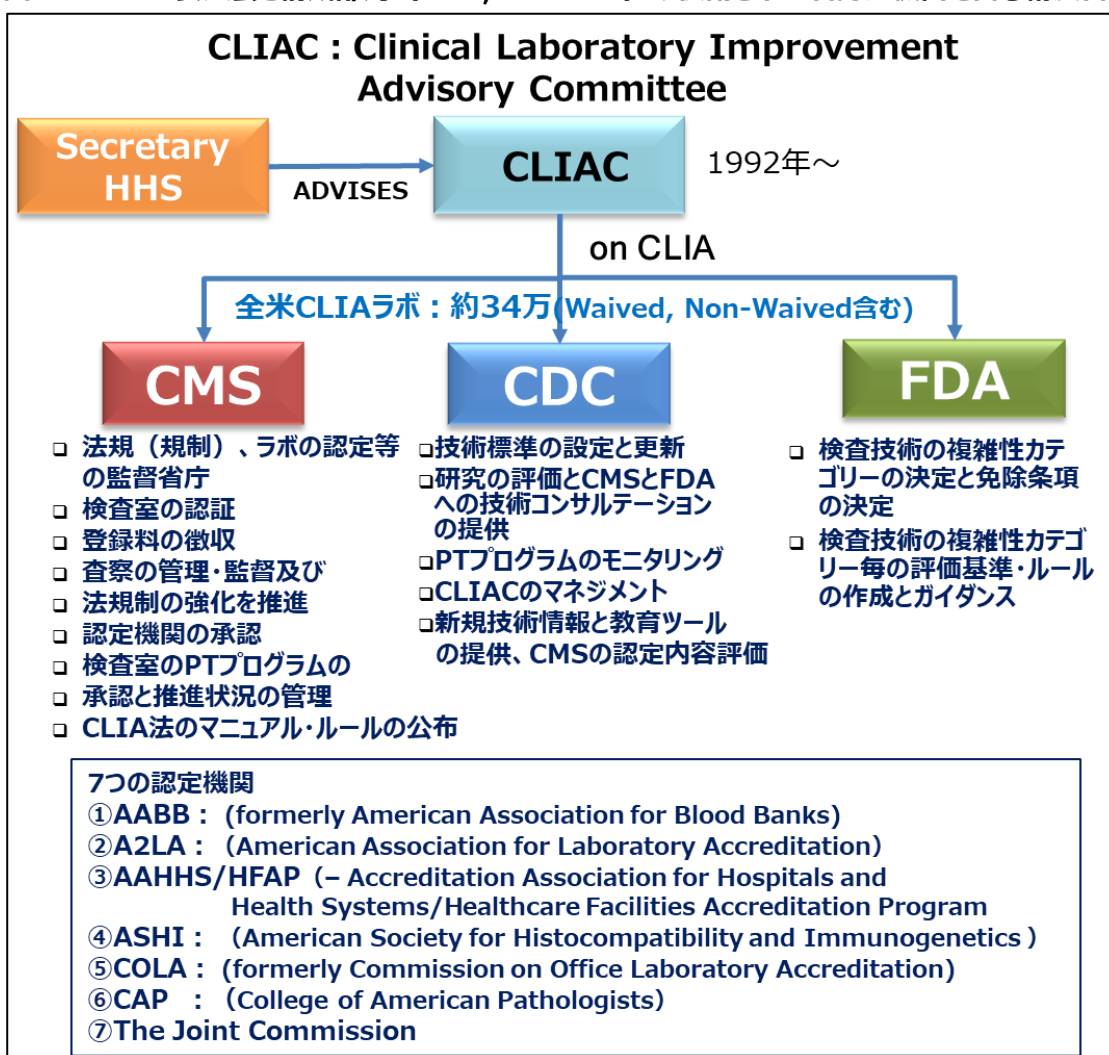


CMSは主にCLIA法に基づく検査室の認証、登録料の徴収、査察の管理・監督及び法規制の強化を推進、第三者認定機関の承認、検査室のPTプログラムの承認と推進状況の管理等を担い、CDCはLIACのマネジメント、技術標準の設定と更新、研究の評価とCMSとFDAへの技術コンサルテーションの提供、PTプログラムのモニタリング、新規技術情報と教育ツールの提供、CMSの認定内容及び各州の例外規定の評等を担い、FDAは体外診断薬・機器の承認と検査技術の複雑性カテゴリーの決定およびその評価基準・ルールの作成とガイダンス作成、免除条項の決定等を担いながら、CLIAC委員会を軸に国の管理が行われている。また遺伝子・染色体検査の様な高度で複雑な検査を実施しようとするCLIAラボの認証にはCMS/CLIACにより認められた検体検査室第三者評価認定機関の認定が必要とされ、それらの認定機関は下記の7機関となっている。(図6)

【CMS/CLIAC から委託される 7 つの認定機関】

- 1 AABB : (formerly American Association for Blood Banks)
- 2 A2LA : (American Association for Laboratory Accreditation)
- 3 AAHHS/ : (Accreditation Association for Hospitals and
HFAP Health Systems/Healthcare Facilities Accreditation Program)
- 4 ASHI : (American Society for Histocompatibility and Immunogenetics)
- 5 COLA : (formerly Commission on Office Laboratory Accreditation)
- 6 CAP : (College of American Pathologists)
- 7 The Joint Commission

図6 CLIAC 委員会と構成部局 (CMS,CDC,FDA) の役割と第三者認定機関を含む精度管理体制



CDCの中でも特に検体検査の精度管理を担う Division of Laboratory Systems (DLS)と言う専任の組織があり（図7）臨床検査および公衆衛生学的検査の検査室の品質と安全性、検査データとそのデータベース管理検査員の能力を向上させることで、公衆衛生や患者治療、健康管理に貢献する事をミッションとしている。

図7 Division of Laboratory Systems (DLS)/CDC

About the Division of Laboratory Systems (DLS)

Vision

Exemplary laboratory science and practice advance clinical care, public health, and health equity.

Mission

Improve public health, patient outcomes, and health equity by advancing clinical and public health laboratory quality and safety, data and biorepository science, and workforce competency.



DLS が目的とする業務領域は検査室の品質管理に関する科学、高いスキルを持つ検査員の教育と評価、安全性と有効性の高い検査室の構築、検査室のデータのアクセスと利活用に関する要件で構成される。

(図 8)

図 8 Goal of Division of Laboratory Systems (DLS)

Division of Laboratory Systems

Four Goal Areas

<p>Quality Laboratory Science</p> <ul style="list-style-type: none"> Improve the quality and value of laboratory medicine and biorepository science for better health outcomes and public health surveillance 	<p>Highly Competent Laboratory Workforce</p> <ul style="list-style-type: none"> Strengthen the laboratory workforce to support clinical and public health laboratory practice 	<p>Safe and Prepared Laboratories</p> <ul style="list-style-type: none"> Enhance the safety and response capabilities of clinical and public health laboratories 	<p>Accessible and Usable Laboratory Data</p> <ul style="list-style-type: none"> Increase access and use of laboratory data to support response, surveillance, and patient care
---	---	--	--

特に、高いスキルを持つ検査員の育成においてはオンラインの教育システムが構築されており DLS/CDC が直接検査室の検査員のトレーニングや技術指導を担っている。

行政機関に全ての検査実施施設に対して質の向上のための教育・指導を行う部門がある事は我が国においても取り組むべき課題の一つと考えられる。(図 9)

図 9 Free Online CLIA Training

CDC Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives. Protecting People™

Laboratory Quality

CDC DIVISION OF LABORATORY SYSTEMS

Free Online CLIA Training

Introduction to the Clinical Laboratory Improvement Amendments 1988 (CLIA)

Laboratories are on the frontline for protecting our communities' health. CDC provides clinical and public health laboratories with training and technical assistance to help them achieve the highest-quality laboratory science while ensuring the safety of laboratory professionals and the communities where they work. Learn more about CDC's laboratory quality efforts.

<p>CLIA</p> <p>CLINICAL LABORATORY IMPROVEMENT AMENDMENTS</p>	<p>CLIA C</p> <p>CLINICAL LABORATORY IMPROVEMENT ADVISORY COMMITTEE</p>	<p>MOLECULAR METHODS</p> <p>NEXT GEN SEQUENCING GeT-RM</p>	<p>TOOLS AND RESOURCES</p> <p>WAIVED TESTING, PPMP, IQCP, LMBP, AND MORE...</p>
---	---	--	---

EQA システムのデザインについては令和 3 年度研究（矢富班と令和 4 年度研究（宮地班）においても遺伝子・染色体検査の検査技術（試薬・機器を含む）や対象疾患、薬事承認等の観点から必要とされる精度管理要件が纏められたが、遺伝子検査精度管理の根幹をなす標品の調整・提供体制については社会実装の過程の中で検討する余地を残している。

米国においては精度管理標品の選定・調整・供給については、政府（CDC）が軸となり、遺伝子検査室、細胞バンク、IVD 企業、学会・アカデミアの専門家集団、患者友の会の参画の下に GeT-RM（Genetic Testing Reference Materials Program）が構築・運用されている（。利用者からの要求に対して Cell Line 由来の DNA を特定して、ボランティアとして GeT-RM に参加している遺伝子検査室がその分析評価を行い CDC で修正評価の後に基準データとして各検査室（利用者）に提供する仕組みを取っている。脆弱 X 染色体、ハンチントン舞踏病 Cystic Fibrosis 等の疾患や対象遺伝子に関する検査において GeT-RM が機能している。（図 10, 図 11, 図 12）

このデザインは日本でも参考にすべきところが多く、新たに成立する NPO を軸に体外診断薬・機器メーカーや民間検査センターが職業団体として参画し標品の提供と測定を担い、学会、職能団体が Professional Organization を担いながら、それぞれが連携する事に同様のスキームを行う事の検討は意義深い。

図 10 Get-RM の仕組み

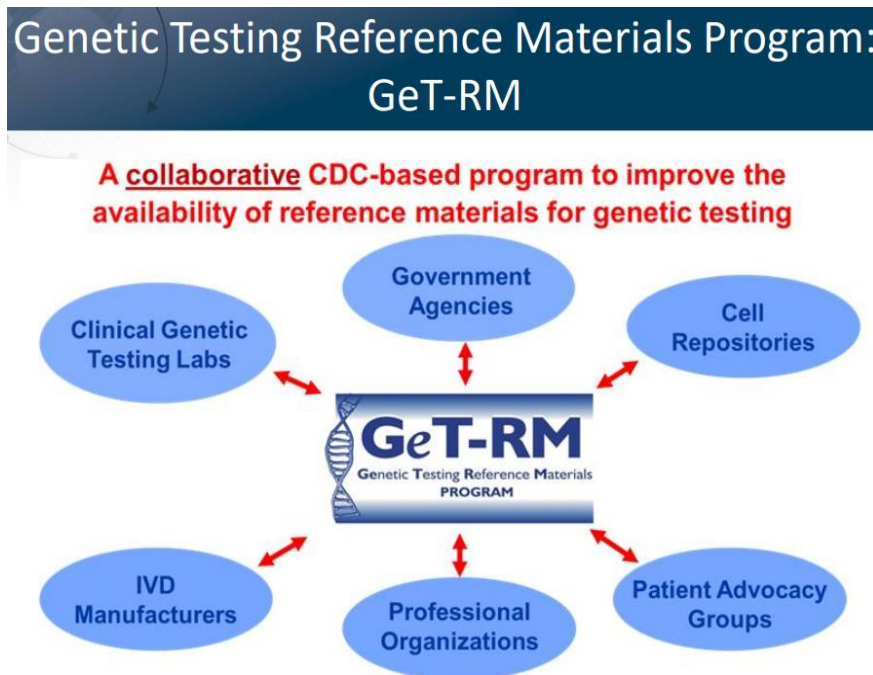


図 11 Get-RM の標品評価・提供プロセス

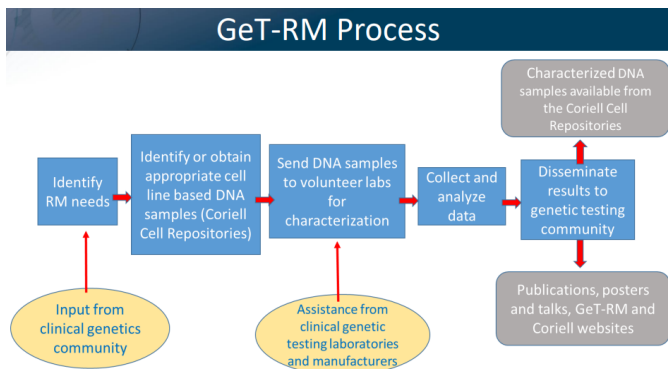


図 12 Get-RM が完了した遺伝子検査

GeT-RM Projects	
<p>Completed Projects</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fragile X ▪ Huntington disease ▪ Cystic fibrosis ▪ Ashkenazi Jewish panel <ul style="list-style-type: none"> ▪ 9 disorders including Tay-Sachs and Canavan disease ▪ BRCA1/2 (Ashkenazi variants) ▪ Multiple endocrine neoplasia, Type 2A 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alpha1-antitrypsin deficiency ▪ Pharmacogenetics (5 projects, 28 loci) ▪ Duchenne muscular dystrophy ▪ Myotonic dystrophy ▪ Rett syndrome ▪ Spinal muscular atrophy ▪ HLA (11 loci, 108 samples) ▪ CYP2D6 (179 samples)

2019 年からは NGS を用いた分析のための専門のワークグループも設立され CLIAC を通じて CDC, CMS, FDA に検査室の NGS 検査の品質管理に関する情報を提供している。(図 13)

図 13 Next Generation Sequencing Workgroup-1

2019 Next Generation Sequencing Workgroup

<p>Chair Dr. Jordan Laser</p>	<p>Workgroup Charge</p> <ul style="list-style-type: none"> • Provide input to CLIAC for consideration in developing recommendations to CDC, CMS, and FDA for assuring the quality of next generation sequencing based testing in clinical laboratory settings. <p>Workgroup Tasks</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identify challenges in applying the existing regulatory framework • Identify challenges and gaps in guidance • Consider and suggest strategies to address the identified gaps and challenges
--	---

2022 年度は CLIA 法に依る要求事項を満たす次世代シーケンシング イオインフォマティクスデータ分析および解釈を実行する担当者の資格を得るために必要な教育、トレーニング、経験、および能力について保健社会福祉省 (HHS) に勧告を行う際に、CLIAC にアドバイスを提供する責任を担うワーキンググループの構築も検討されている。(図 14)

図 14 Next Generation Sequencing Workgroup-2

2022 Next Generation Sequencing Workgroup

<p>Chair To be determined</p>	<p>Workgroup Charge</p> <ul style="list-style-type: none"> • Charged with providing advice to CLIAC for consideration in making recommendations to the Department of Health and Human Services (HHS) on the education, training, experience, and competencies that should be required by CLIA to qualify personnel performing next generation sequencing bioinformatic data analysis and interpretation.
--	---

4. 予算および職員数³からの考察

2013 年日下部哲也 (国際業務調整役: 厚生労働省 MHLW および医薬品医療機器総合機構 PMDA のリエゾン・オフィサー) の 2013 年報告書 (米国保健福祉省 HHS の組織構造) によれば HHS の 2013 年度予算要求額 (表 1) は、9,409.27 億ドル (75.3 兆円^{注 2}) に達し、連邦政府支出の約 4 分の 1 を占めている。一方で外務省が公開している米国 2022 年度米国大統領予算教書の国家予算情報によれば歳出ベースで総額約 6 兆ドル (約 780 兆円)、社会保障関係費 (HHS 費用) は約 1.2 兆ドル (約 156 兆円) で対 2013 年約 20% 増 (ドルベース) (為替レート 130 円/ドル込みで 2 倍) となっており、総額ベースで我が国 2022 年度一般会計予算額 (補正後) 110 兆円にたいして予算総額で 7 倍、そして対 HHS の予算 (社会保障費) だけで日本の一般会計総予算額の 1.5 倍となっている。米国と日本の約 2.7: 人口比 3.35 億人/日本 1.26 億人 (2022 年度) を踏まえて評価しても日本に比べて大きな予算が投じられている。

米国と日本では社会保障制度や健康保険制度の仕組みについて大きな違いがあり、我が国においては世界に冠たる国民皆保険制度がある一方で最先端の技術を用いた診断治療の提供においては米国の資本主義に基づく Private Payer を軸とした保険制度による巨額の財源と人的資源を投下した米国のシステムが先行していると考えられる。医療分野における医薬品・機器開発、診断薬・機器開発及び検体検査の実施と品質保証に投下する費用・人的資源についても米国と日本では大きく異なるので、米国の CLIA 法に基づく品質管理システムをそのまま日本に適用する事は困難であるが部分的な仕組みを応用する事は意義があると考ええる。

<表1 HHS の予算および職員数>

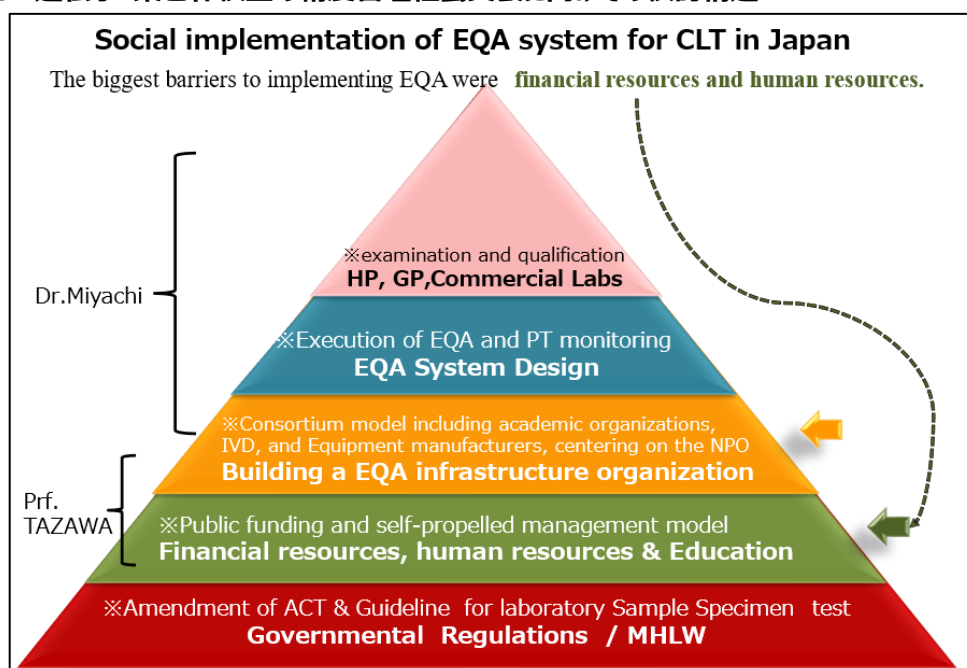
	2011 年度	2012 年度	2013 年度
予算額	8,913.23 億ドル	8,719.24 億ドル	9,409.27 億ドル
裁量的経費	771.98 億ドル	769.28 億ドル	767.11 億ドル
義務的経費	8,048.06 億ドル	7,877.77 億ドル	8,603.35 億ドル
職員数 (常勤換算数)	73,704 人	74,948 人	76,341 人

注2 日本円は 1 ドル 80 円換算の金額 (～2013 年)、80 円換算の金額 (2022 年)

注3 義務的経費 (discretionary spending) とは、現存する権限法によって金額が決まっているもので、公的年金、メディケア、メディケイド、生活保護、学生ローン・プログラム等が含まれる。

注4 裁量的経費 (mandatory spending) とは、議会で毎年可決される歳出法案のなかで金額が決めるもので、国防費、高速道路建設費、宇宙開発費、教育関係費、対外援助費等が含まれる

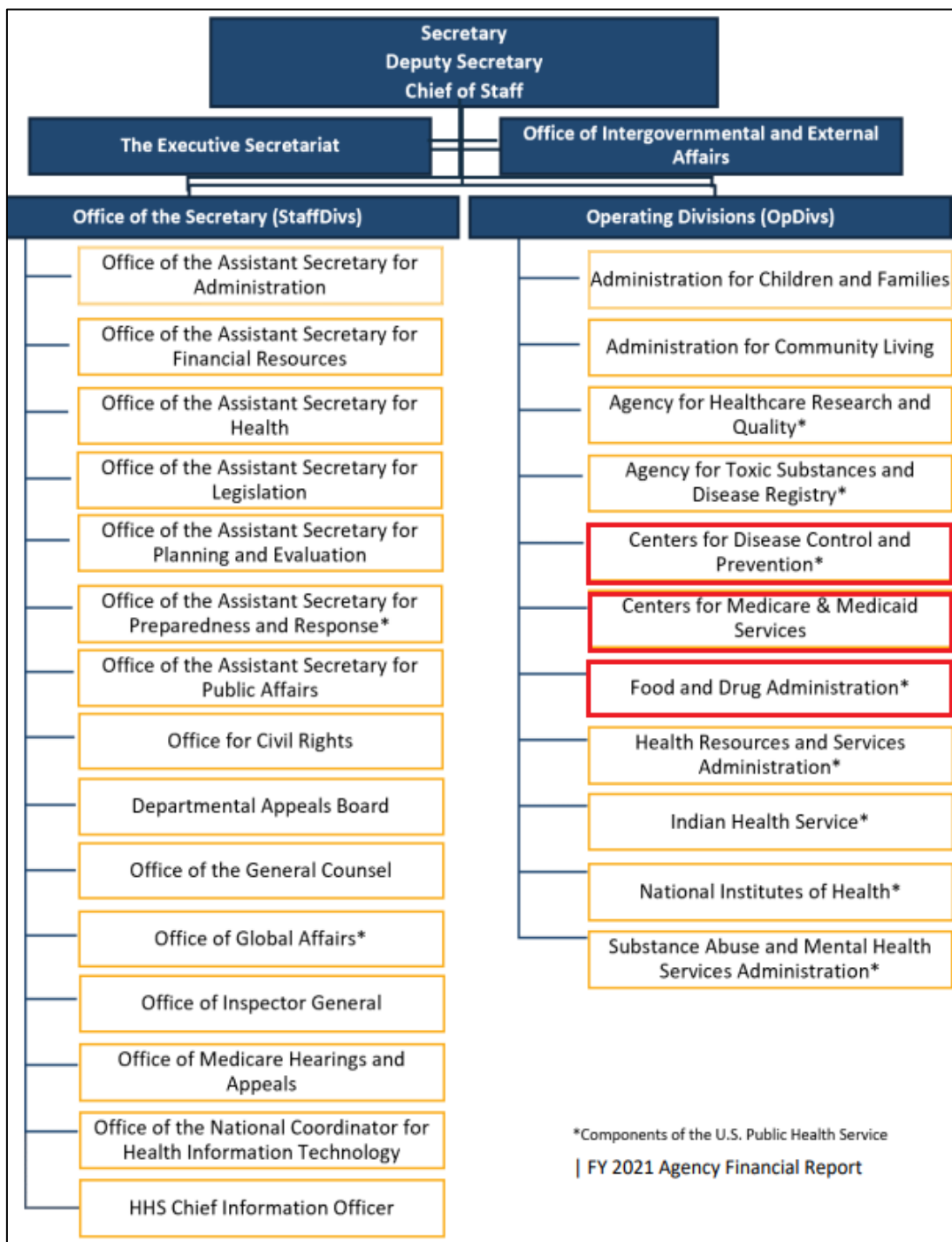
図 15 遺伝子・染色体検査の精度管理社会実装に向けての検討構造



米国の厚生労働省の組織構造(CMS,FDA,CDC)概要 (図2) は後述する図5の如く本来は独立した職務内容がある CLIA 法を実質的な管理司令塔として CLIA 法に基づく検体検査の品質管理を担う仕組みとし

て 1992 年から活動と貢献をして来た。そしてその事務局は CDC が担っており、日本における同様の機構の可能性を検討する上では CDC の役割を検討する事が参考となる。CMS は米国の公的保険の管理を担うメディケア・メディケイドサービスセンターであり、我が国の厚労省保険局に相当する部署が検体検査の品質管理法規である CLIA 法の監督官庁となっている。また CDC は疾病対策予防センターであり、我が国においては厚労省健康局あるいは国立感染研究所の様な存在であるにもかかわらず検体検査技術標準の設定と更新、研究の評価と CMS と FDA への技術コンサルテーション、PT プログラムのモニタリング、新規技術情報と教育ツールの提供 CMS の認定内容評価等技術に関する評価は全て CDC が担っている。

図 1 6 HHS の組織構造



米国 CDC の組織※（青字は遺伝子検査関連機能）

1 感染性疾患関連の部署

- National Center for Immunization and Respiratory Diseases(NCIRD)
呼吸器疾患（細菌性疾患、インフルエンザ、ウイルス性疾患）（COVID-19 に関するメイン部署）
予防接種サービス
- National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases(NCEZID)
新興感染症、食中毒、人獣共通感染症
- National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention (NCHHSTP)
HIV や肝炎ウイルスなど、慢性な感染症

②非感染性疾患関連の部署

- National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities(NCBDDD)
先天奇形、発達障害、遺伝性血液疾患、身体障害
- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (NCCDPHP)
がん、糖尿病、栄養・運動・肥満、喫煙、心血管疾患、口腔疾患、母子保健、学校保健、その他多くの疾患・健康課題
- National Center for Environmental Health/Agency for Toxic Substances and Disease Registry (NCEH/ATSDR)
環境保健、自然災害、有害物質
- National Center for Injury Prevention and Control (NCIPC)
事故予防、転倒予防、暴力予防、オピオイド過量服薬など

③産業保健関連の部署

- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)
- 産業保健に関する総合センター
事故予防、メンタルヘルス、COVID-19、自然災害やテロへの対応、福島第 1 原発からの放射能拡散

④公衆衛生サービスと実践科学

- Center for Preparedness and Response (CPR)
緊急時のための準備、緊急時の対応
CDC Emergency Operation Center
- Center for State, Tribal, Local, and Territorial Support(CSTLTS)
州や地方のサポート
- Center for Global Health (CGH)
グローバルヘルス、FETP の運営
60 か国以上に CDC の人材を派遣
- Office of Minority Health and Health Equity (OMHHE)
健康格差、マイノリティ、女性の健康など

⑤公衆衛生科学とサーベイランス関連の部署

- Center for Surveillance, Epidemiology, and Laboratory Services(CSELS)
Epidemic Intelligence Service (EIS)の運営
Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)の発行
調査方法の開発など

- National Center for Health Statistics (NCHS)
National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)など、各種
全国統計調査の実施
National Death Index などの作成
- Office of Laboratory Science and Safety (OLSS)
検査科学、バイオセーフティなど
- Office of Science (OS)
倫理委員会、情報公開など

米国 CDC の活動内容

CDC の活動内容は下記の 5 領域

- 1 調査・研究、② 情報発信・助言、③ 緊急対応、④ 検疫・隔離、⑤ 人材育成

①調査・研究

- 一時的な調査 (Epidemiologic Assistance, Epi-Aids)
- 定期的な調査・研究
- National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS)
感染症が主体だが、がんなども含まれる
- National Center for Health Statistics (NCHS)が扱う統計
National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)
National Health Interview Survey (NIS)
National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS)
National Death Index (NDI) など
- 各疾患・状態に関する個別の調査
National Program of Cancer Registries (NPCR)など
- National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES)
- 日本の国民健康・栄養調査に相当
- 米国全体の市民を母集団とした調査デザイン
- 家庭での面談調査と、Mobile Examination Center (MEC)での検査・面談
- 匿名加工後の個票データを、研究に必要な“重み”などの情報とともに公開
ほぼ全ての統計情報で同じ扱い
- 1999 年以降は 2 年毎にデータ公開

②情報発信・助言

- ホームページからの情報発信
- 啓発キャンペーン、プログラム
- ガイドライン作成
- Health Alert Network (HAN)
- 刊行物の発行 – MMWR (毎週発行) など
- Epi-Aids などによる現地での助言
- 政府関係者からの照会への対応 (24 時間以内に返答)

③緊急対応

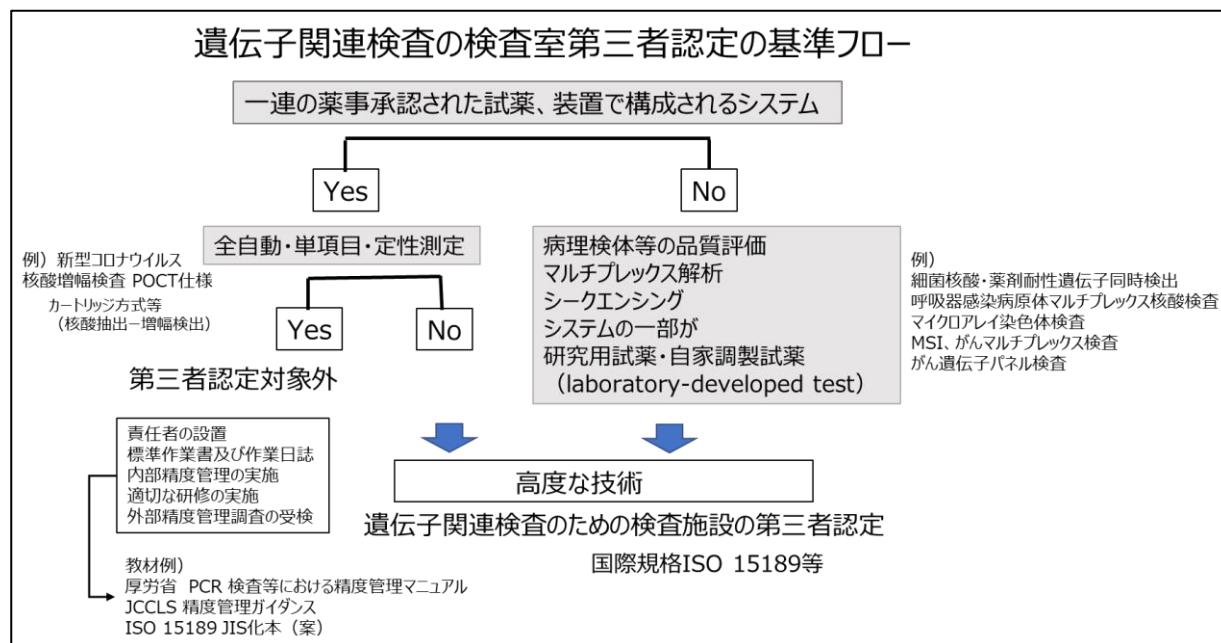
- Emergency Operations Center (EOC)
- Center for Preparedness and Response に常設
- 業務：
 専門家の派遣,現場への物資や機器の配送の調整
 レスポンス活動のサーベイランス
 州および地方の公衆衛生部門にリソースを提供
- 国外への対応もありうる
- 最近の対応：
 COVID-19、Ebola (コンゴ共和国)、•E-cigarette use
 Administration Coordination Response Enforcement
- 政治的判断
- 予算
- 省庁間の調整など
- 科学的なガイドラインの作成
- 連邦政府・州政府への情報提供
- 州の要請に応じたサポート
- 現場での助言
- データ収集補助、データ解析（結果を州に返す）
- 州ごとの政治的判断（州知事）
- 州法の執行（隔離など）
- データ収集
- CDC への支援要請

その様な背景から、検体検査精度管理の実施と検査施設の第三者評価の合理的な仕組みを有する米国モデルを調査するにあたり、検体検査技術標準の設定や研究の評価と CMS と FDA への技術コンサルテーション、PT プログラムのモニタリング、教育ツール、CMS の認定内容評価等の QMS の根幹の管理を担う CDC に具体的な仕組みや方法論をヒアリングするために下記の内容について面談調査を行い有用な知見と情報を得た。

3. 第三者認定を求めるべき高度な技術

遺伝子関連・染色体検査は、測定技術の進歩により、救急外来などで簡便且つ迅速に使用可能な POCT 用の病原体核酸検査の開発と実用化が進み、診療所や小規模施設で実施できるようになった。このことから、遺伝子関連・染色体検査の実施において、すべからく第三者認定を求めることは合理性がない。第三者認定を求めるべき高度な技術を有する原理・項目等を分類する必要がある。その指標として、用いる検体の種類、測定対象の多寡、検査に用いる測定試薬・装置の精度の担保（医薬品医療機器等法による品質等の担保）が挙げられる。厚生労働科学特別研究事業「臨床検査における品質・精度の確保に関する研究」（2016 年度）の報告では、以下の 3 点が挙げられている。検査検体が病理検体でないこと、単一の核酸配列を対象としていること、検査に用いる測定装置及び報告システムが薬事承認（薬機法）により精度・品質が担保されていること。

図 17 遺伝子関連検査の検査室第三者認定基準フロー



これらの具体的な基準について、技術の進歩と応用展開及び関係者の意見を踏まえて更なる検討を行なった。一連の薬事承認された試薬、装置で構成されるシステムで、全自動・単項目・定性測定については、第三者認定を求める対象外とした。第三者認定を求める対象の基準には、病理検体等の品質評価、マルチプレックス解析、シーケンシング、システムの一部が研究用試薬・自家調製試薬 (laboratory-developed test) の何れかとした。

検査施設の第三者認定を求める高度技術による遺伝子関連検査に該当しない場合についても、検査の精度の確保が求められる。まずは、検体検査の精度の確保に係る医療法等の改正での厚生労働省の施行規則における基準を遵守することが求められる。

第三者認定を求める高度技術による遺伝子関連検査を実施する施設とともに、POCT 用の病原体核酸検査を実施する施設においても、教材候補として、ISO 15189 の JIS 化の効果が期待される。

そのメリットは、以下のごとくである。

- **多層性の支援（国、国立開発研究法人、大学、事業者）による環境整備**
- **高度複雑化する先進検査における総合的な安全性・品質向上**
例として、遺伝子検査システム（コンビネーション医療機器：クラス III）、
診断等に用いる単体プログラムに基づくサービス
- **安価で使い易い和訳+解説にて、小規模検査室、ヘルスケア枠組みの学習機会の提供、認定受審機会の創出（短期的効果）**
- **受審施設のレベル向上、受審料・維持料低下（コンサルタント費用削減 ISO/IEC 17025 の例）**
→国際標準検査管理加算で賄える施設病床数低下→認定受審施設の増加（中長期的効果）
- **国の通知等で活用することで、認定取得拡大効果（ISO 9001 認証の例）**
期待効果として、第三者認定の拡充（高難度技術）、品質マネジメント導入の裾野拡大、感染危機管理に対応する平時の備えが挙げられる。

4、CGP 検査全行程の精度管理規制の整理と課題

医療機関や民間検査機関、研究機関、その他の施設が検体検査を行なう上で、その結果に基づく被検者の診断・治療・行動変容等に関する安全性と有効性を担保するために、品質管理・精度管理は不可欠である。図 15 に示すように我が国における検体検査の質の管理に関する規制は診療の用に供する検査が診療目的外の検査であるかに区分される。診療の用に供する検体検査の品質管理は厚生労働省医政局が所管する医療法、臨床検査技師等に関する法律および同政省令の定めがあるが診療目的外の品質管理についての法令はその範囲外となっている。診療の用に供する検査はさらに診療報酬対象、診療報酬外の区分に分けられ、診療報酬対象の検体検査は保険収載に必要な要件として保険局や健康局の通知として定められる場合があるが、診療報酬外の検体検査は医療法、臨床検査技師等に関する法律および同政省令の定めに従う事となる。高度な知識・経験を必要とし複雑な分析工程の遺伝子検査についてはその精度管理の方法と検査実施施設の第三者評価認定の方法論が検討されてきたが未だ十分な整備がなされていない。さらに 2019 年からは海外を含む複数の施設の分析・解析・調査が必要な CGP 検査（がんゲノムプロファイリング検査）のが開始され、複雑な検査工程のそれぞれと全体を包括する精度管理の仕組みの体制整備が喫緊の課題となって来た。本研究班ではそれらの課題の整理と解決の方向性について検討した。

図 18 ヒト生体試料を用いた検体検査実施規制の体系

ヒト生体試料を用いた検体検査実施規制の体系

・生体試料分析の目的 ・財源、根拠法令等の概要	診療目的		診療目的外		
	診察（診断）・治療	健診 検診等	研究 治験等	法医学 検疫等	DTC その他
診療報酬対象(公的財源) ※健康保険法・臨床報酬	臨床検体検査 ※薬事承認有・無混在 & 保険検査対象 医療法・臨床検査技師等に関する法律が根拠法令 (一部のゲノム解析のみ基準有) ※『特掲診療料 の施設基準、がんゲノム医療中核拠点病院の基準』		対象外	対象外	対象外
診療報酬対象外 (保険外併用療法、自由診療、民間 保険等の私費財源、その他の財源)	臨床検体検査 ※薬事承認有・無混在 & 未保険検査等が対象 医療法・臨床検査技師等に関する法律が根拠法令 (ゲノム解析は未整備)		対象外	対象外	対象外
臨床研究、観察研究臨床治験等 研究全般 (AMED、行政等の外部 資金、民間財源等)	研究(治験)検体検査 薬機法、関連ガイドライン等が根拠法令 医療法・臨床検査技師等に関する法律が参照法令 (ゲノム解析は未整備)				
個人目的・産業的目的 (私的財源・産業的財源)	対象外		対象外	薬局検査 郵送検診等 法医学会、 検体測定室 ガイドライン等	DTC遺伝子 検査等 治外 法権

研究班では「体細胞遺伝子検査(がんゲノムプロファイリング検査)における現行厚生労働省令・通知の課題」を以下の様に纏め検討を行った。医療機関が診療の用に供する検体検査を医療機関の外に外部委託する際には下記の医療法 15 条の 3 項の定めに従い、省令（臨床検査技師等に関する法律施行規則）に定められた精度確保に係わる基準（管理組織、検査用機械器具及び検査室、標準作業書及び台帳）を具備した検査室として都道府県知事若しくは保健所長の届け出承認を得た衛生検査所に委託しなければならない。

第十五条の三 病院、診療所又は助産所の管理者は、検体検査の業務を委託しようとするときは、次に掲げる者に委託しなければならない。

- 一 臨床検査技師等に関する法律第二十条の三第一項の登録を受けた衛生検査所の開設者
- 二 病院又は診療所その他厚生労働省令で定める場所において検体検査の業務を行う者であつて、その者が検体検査の業務を行う施設の構造設備、管理組織、検体検査の精度の確保の方法その他の事項が検体検査の業務の適正な実施に必要なものとして厚生労働省令で定める基準に適合するもの

図 19 診療の用に供する検体検査関連法令に基づく実施基準（保険・未保険全て対象）

診療の用に供する検体検査関連法令に基づく実施基準（保険・未保険全て対象）
－医療法、臨床検査技師等に関する法律－

平成30年8月10日 厚生労働省医政局長通知『医療法等の一部を改正する法律の一部の施行に伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令の施行について』

平成30年12月1日施行：『医療法、同施行令、同施行規則改正』及び『臨床検査技師等に関する法律、同施行規則改正』…診療の用に供する検体検査実施・外部委託における精度確保に関する基準が厳格化

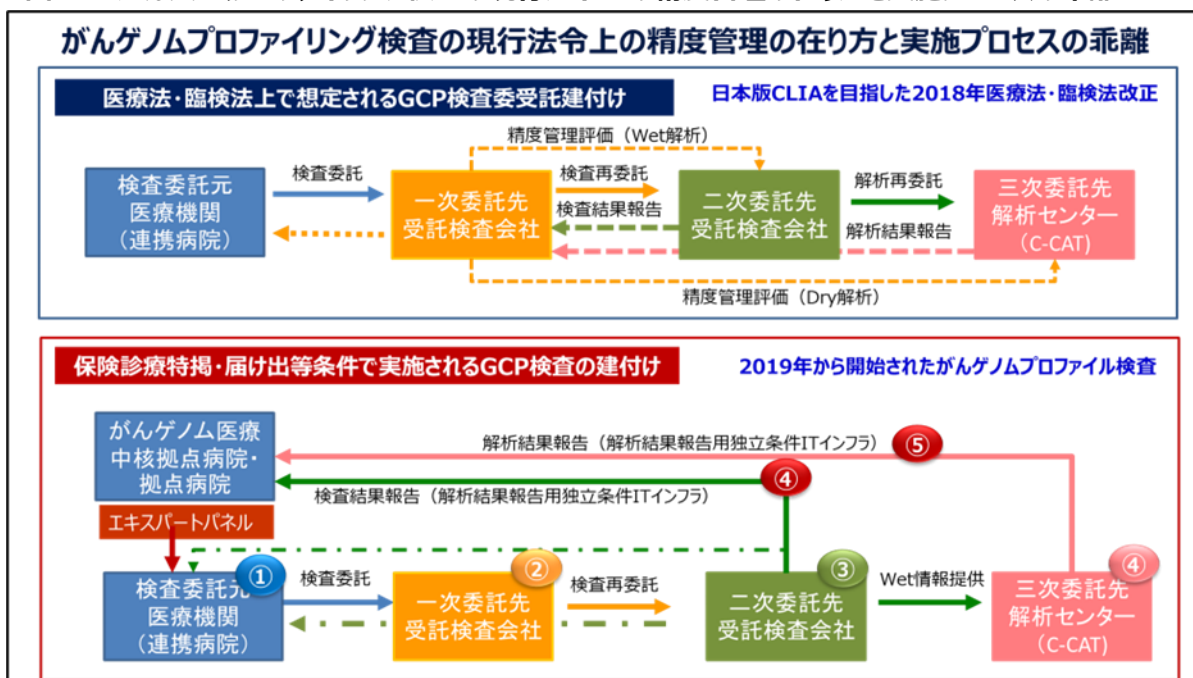
<p>1 病院等において検体検査を行う場合の精度の確保に係る基準</p> <p>(1) 構造設備関係 必要な面積、検査用機械器具が具備されていること。</p> <p>(2) 管理組織関係 ア 検体検査の精度の確保に係る責任者（医師又は臨床検査技師） イ 遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に係る責任者</p> <p>(3) 標準作業書及び作業日誌又は台帳関係 ア 標準作業書 イ 作業日誌（改正後医療法 施行規則第9条の7第4号イ及びロ関係）</p> <p>(4) 内部精度管理の実施、外部精度管理調査の受検及び適切な研修の実施</p> <p>(5) 遺伝子関連・染色体検査について ア 内部精度管理の実施 イ 外部精度管理調査の受検及びその代替方法 ウ 適切な研修の実施</p>	<p>2 衛生検査所において検体検査を行う場合の精度の確保に係る基準</p> <p>(1) 管理組織 検体検査の分類に応じた必要人数の医師又は臨床検査技師配置。</p> <p>(2) 検査用機械器具及び検査室 臨床法施行規則別表第1下欄に掲げる 検査用機械器具を有する。 検体検査の分類に応じて、必要な面積を有する検査室を有する</p> <p>(3) 標準作業書及び台帳 検査工程ごとに必要な要件及び次に掲げる標準作業書、作業日誌及び台帳の作成を新たに求める。 ア 標準作業書 ・ 外部委託標準作業書・精度管理標準作業書・検体処理標準作業書、検査依頼情報・検査結果報告情報標準作業書・苦情処理標準作業書・教育研修・技能評価標準作業書 イ 台帳 ・ 温度・設備管理台帳・検体保管・返却・廃棄処理台帳・検査依頼情報・検査結果情報台帳・教育研修・技能評価記録台</p> <p>(4) 遺伝子関連・染色体検査について、 自施設外の衛生検査所のほか、病院等や大学等の研究機関と連携精度の確保に努めること。</p>
--	--

すなわち厚生労働省医政局が主管する医療法・臨床法上で想定される CGP 検査委受託建付けとして、医療機関から外部委託された CGP 検査の精度の確保について、医療機関が外部委託先評価を行う事が義務付けられ、その受託を担う衛生検査所登録された一次委託先は、二次委託先の精度管理評価及び三次委託先の精度管理評価を含めた品質評価し医療機関の精度管理評価に出来るべき責務がある。すなわち CGP 検査の外部委託においては現行法令上、図 17 の上部に記載した様に委託医療機関、一次検査委託先、二次委託先（再外注）、三次委託先の間で契約とともに依頼（発注）と結果報告（納品）請求、入金の商取引と症例に基づく検体検査精度の確保に関する基準に基づく管理の遵守が必要となる。

しかしながら保険診療としてのがんゲノムプロファイリング検査の実施・届け出条件（保険局医療課長通知、健康局長通知の定めによる基準）の下に実施される CGP 検査の建付け（図 17）は、実施医療機関の施設基準の定めしか無く、一次委託先、二次委託先、三次委託先の精度確保に関する評価基準が明確ではない。外部機関からの第三者認定を受けた民間検査機関で当該 CGP 検査の遺伝子解析（Wet 分析）を行なえるところは日本では集荷集配網を有しないシステムのみでありそれ以外は海外の民間検査機関となる。従って医療機関から外部委託を行う場合は検体集荷と配送ロジスティック機能を有する民間検査機関に委ねる必要があり、前述の外部委託基準にしたがって一次委託先も外部の第三者認定を受けた衛生検査所が担っている。しかしながら実質的な Wet 分析を行っているのは二次委託先と言う事になるので二次委託先の内部精度管理、外部精度管理評価を委託医療機関が一次委託先を通じて行う事が必要となる。委託医療機関と一次委託先の受託契約、一次委託先と二次委託先の受委託契約と共に省令に定められた標準作業書、台帳記録を具備した法令遵守が重要なポイントであるがこれらの確認をどの組織が担っているのかが明確で無い。またゲノム解析（Wet 分析）の結果報告書は二次委託先からのシステムポータルから委託医療機関に報告され、

一次委託先から医療機関に返却されるのは報告書鏡の部分だけであり、検査依頼情報・検査結果報告情報標準作業手順書・台帳に基づく運用と CSV（Computer System Validation）が明確でない

図 20 がんゲノムプロファイリング検査の現行法令上の精度管理の在り方と実施プロセスの乖離



CGP 検査の設計では二次委託先で Wet 分析が行われた結果情報は、国が定めたデータ解析センターである C-CAT に提供され、C-CAT では事前に医療機関から提供された患者症例情報を基に二次委託先から個別のシステムポータルサイトで提供された遺伝子変異や変異の繰り返し数等の情報を基に医学文献・薬剤・治験・臨床試験との調査を行い、調査結果報告書として委託医療機関とがんゲノム医療中核拠点病院、拠点病院に独立したシステム連携で報告される。遺伝子解析情報を C-CAT に提供する事は検査を行なう際の患者同意は受けているが二次委託先と C-CAT の契約関係や委託医療機関と C-CAT の契約関係も存在しない（業務標準工程や条件、金銭の授受、検査に関わる責任の所在等を定めた約定は存在しない）。

我が国においては、分析の結果と症例情報に基づく医学文献・薬剤・治験・臨床試験との調査基盤が無かった事すなわち約定に基づく業務のやり取りを行なえる豊富な情報と機能を有する解析センターが存在していなかった事、そして CGP 検査の Wet 分析を実施できる検査機関が国内には 1 社しかなかった事、医療機関においてこれらの情報に基づき診断治療を単独で行う基盤が無かった事から C-CAT やエキスパートパネルの仕組みが考案された時は現行医療法ではカバーできない検査プロセスで行わざるを得なかった背景があり、CGP 検査に基づくがんゲノム医療を必要とする患者に対する治療機会の提供と言う観点からは大変意義のある選択だった事は明確にしておきたい。（図 21）

図 21 令和 4 年 3 月 4 日 厚生労働省保険局医療課長 通知

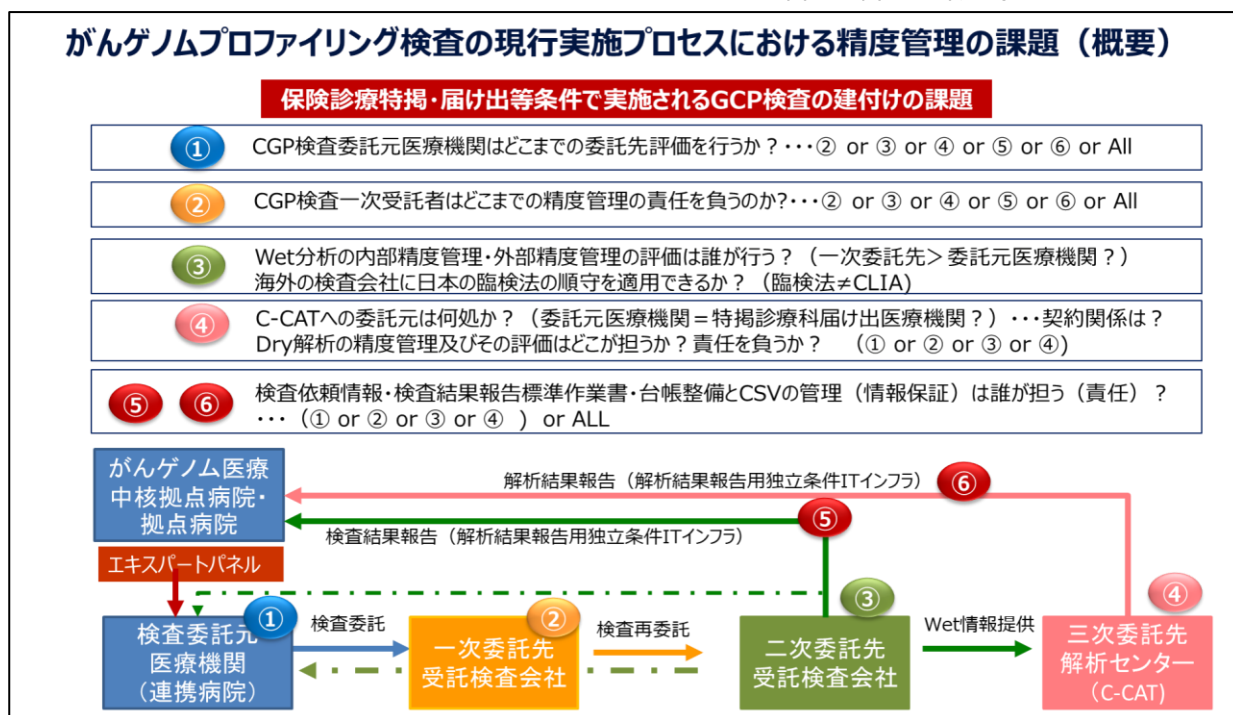
『特掲診療料の施設基準等及びその届出に関する手続きの取扱いについて』

令和 4 年 8 月 1 日厚生労働省健康局長 通知『がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について』

CGP検査保険診療基準での船出・・・規制当局の壁：厚生労働省医政局・保険局・健康局	
CGP検査に限定された通知レベルの実施基準（≒保険償還基準）	
<p>令和4年3月4日 厚生労働省保険局医療課長 通知 『特掲診療料の施設基準等及びその届出に関する手続きの取扱いについて』</p> <p style="text-align: center; color: red;">保険診療としての遺伝子検査実施施設基準と届け出基準</p> <p>第18の1の6がんゲノムプロファイリング検査（CGP検査）</p> <p>1 がんゲノムプロファイリング検査に関する施設基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院又はがんゲノム医療連携病院であること。 ・次世代シーケンシングを用いた検査に係る適切な第三者認定を受けていること。 第三者認定を受けた衛生検査所に委託する事の可能 ・患者からの求めに応じて、当該患者のシーケンスデータ、解析データ等を患者に提供できる体制を整備すること。 ・がんゲノムプロファイルの解析により得られた遺伝子のシーケンスデータ、解析データ及び臨床情報等については、患者の同意に基づき、医療機関又は検査会社等からC-CATに全例を提出していること <p>2, 実施内容・日時の管理簿等の作成と管理 (当該検査を実施した全ての患者について管理簿等による管理)</p>	<p>令和 4 年 8 月 1 日厚生労働省健康局長 通知 『がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について』</p> <p style="text-align: center; color: orange;">保険診療としてのがんゲノムプロファイリング検査を実施するがんゲノム医療中核拠点病院・連携病院の基準と届け出</p> <p>Ⅱ がんゲノム医療中核拠点病院の指定要件について（概略）</p> <p>1 診療体制</p> <p>(1) 診療機能</p> <ul style="list-style-type: none"> ① がん遺伝子パネル検査について、以下の要件を満たすこと。 ア 外部機関による「第三者認定」を受けた臨床検査室を有すること。 イ 第三者認定を受けた病理検査室を有すること。 ウ シークエンスの実施について、自施設内で行う場合は、明文化された手順に従ってシーケンスが実施され、その結果が適切に記録されること。 ※基準を満たした医療機関又は検査機関へ委託する事も可能 オ エキスパートパネルが、月1回以上開催されること。 ② 遺伝カウンセリング等について、指定の要件を満たすこと ③ がんゲノム医療に関する情報の取扱いについて、指定の要件を満たすこと。 <p>(2) 診療従事者</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 病理診断を行う部門、② 臨床検査を行う部門、③ 遺伝カウンセリング ④ データ管理を行う部門の人員は指定の条件を満たし、⑤ がんゲノム医療を統括する部門の責任者は、常勤の医師であること。 <p>2 研究の実施体制について指定の要件を満たすこと。</p> <p>3 診療及び研究等について指定の実績を満たす事。</p> <p>4 連携・人材育成（がんゲノム医療拠点病院及びがんゲノム医療連携病院等）について指定の要件を満たす事。</p>

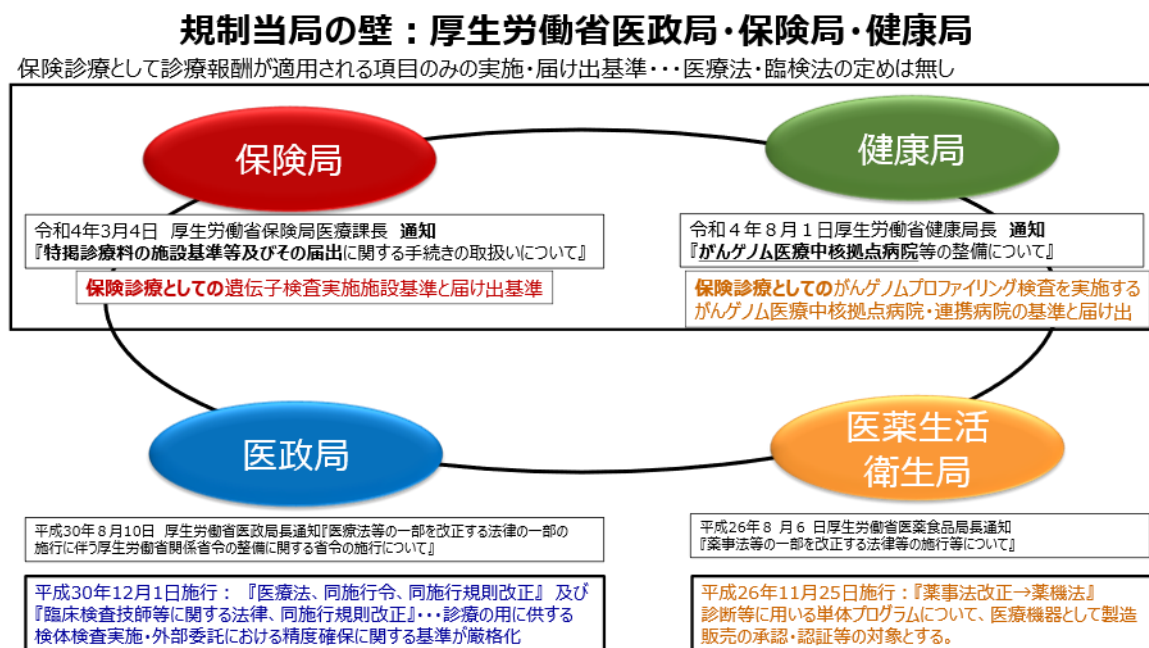
しかしながら 2019 年の CGP 検査開始から 4 年が経過し、その検査工程と精度管理の課題や検査タイミングや推奨治療薬の適用範囲等の保険診療の在り方が再検討されている現在、本研究班としては精度管理要件に焦点を当てて図 22 に示すように①～④のそれぞれの精度管理の責任の所在を明確にして、工程毎の精度評価をどの様にするのかと課題の整理を行った。（図 22）

図 22 がんゲノムプロファイリング検査の現行実施プロセスにおける精度管理の課題（概要）



以上の事を纏めると図 20 の様な複数の行政局が定める基準により CGP 検査を行なわざるを得なかった背景があり、従前の 保険・未保険に関わらず診療の用に供する全ての検体検査全般に対して検査分野別の管理組織、構造設備、精度確保に関する基準で規制を設計する事は限界があり、遺伝子検査に特化した精度管理基準を医政局が管理する検体検査関連法令の整備が必要と考えられる。

図 23 規制当局の壁：厚生労働省医政局・保険局・健康局



Wet 解析のプロセスにおいては 2018 年度の医療法改正、臨床検査技師等に関する法律及び同政省令改正内容に従って人的要件、構造要件、内部精度管理・外部精度管理、第三者認定を含む精度確保に関する基準に従い、外部委託する場合は厚生労働省令にて、検体検査の精度の確保において、医療機関の管理者には厚生労働省令を遵守した一次委託機関への外部委託が義務化されており、一次委託機関は二次・三次委託先の管理を行う事が必要とされている。しかしながらゲノム情報解析サービス（Dry 解析）については、疑義解釈（平成 30 年 11 月 29 日）において、遺伝子関連・染色体検査によって得られた遺伝子の配列データを受領し、専用のソフトウェア、プログラム又はデータベース等を利用して当該遺伝子の配列データについて解析することにより、遺伝子変異の詳細情報等を付加する場合の精度の確保について以下の様に述べられている。

※疑義解釈（平成 30 年 11 月 29 日）

遺伝子の配列データの提出条件及び付加する情報の信頼性等について、解析を依頼する医療機関又は衛生検査所等の関係者に周知しておくとともに、その他、作業書の作成及び情報セキュリティ対策等について、必要に応じて衛生検査所指導要領を参考にすることが望ましい。

CGP 検査固有のゲノム情報解析サービス（遺伝子解析情報と症例情報を用いた医学文献・薬剤・治験・臨床試験との調査）については現時点では外部委託では無く衛生検査所等とは一線を画す国の事業であり、国立がん研究センター-C-CAT 情報利活用戦略室の実際の活動内容と品質保証に関する意見を頂く事が極めて重要と考えセンター長と厚労省健康局の了解の下に研究会会議での意見交換を行う機会を得た。

C-CAT では遺伝子配列データ自体は受け取っておらず、XML ファイルを受け取り、検出された遺伝子バリエーションに対して、治療薬に関する情報を提供しているのみと言う事であり、Wet 検査の精度管理が正しく行われて

いる事を前提に保険診療の枠組みの中で医学文献・薬剤・治験・臨床試験との調査を実施しているとの見解を得た。CGP 検査開始当初の疑義解釈の対象は、C-CATとは別の枠組みを想定して遺伝子配列データそのものを受け取って臨床情報を付加し、治療薬に関する情報を調査して提供する民間機関を想定していた理解される。しかしながら検出された遺伝子バリエーションに対して、キュレーションに基づく独自プログラムにて報告書を作成している点では、その信頼性、客観性を示す必要があると考えられる。二次委託先のゲノム分析（Wet 分析）によって検出された遺伝子バリエーションに基づき C-CAT が治療の可能性がある医薬品等の調査報告書ががんゲノム医療中核拠点病院・拠点病院に提供する仕組みについては特殊な枠組みで行わざるを得なかった事情があるものの、複数の組織に跨る複雑な検査工程の中で検査結果の信頼性を確保するルール作りは、民間機関におけるゲノム分析（Wet 分析）もさることながら、C-CAT と同様な民間のゲノム情報解析サービス、さらに難病を含む他の疾患のゲノムプロファイル検査における C-CAT の役割を担う組織を含めて広い領域の品質保証を担保する上で重要と考えられる。ゲノム情報解析サービスの外部委託施設の基準は衛生検査所の対象外としても、信頼性、標準作業書（検査依頼情報、検査結果情報）等、指導要領に従う実態が明らかでないことからまずは状況の確認と改善が必要であり、厚生労働省令にて新分類を設置する選択肢も考えられる。また民間のゲノム情報解析サービス業務の委託の将来の拡大を鑑み、現在の政令 8 業務（診療に重要な影響を及ぼす業務でも外部委託が可能と政令で定められた業務）に加える事も理論上は可能と考えられる。さらにキュレーションに基づく独自プログラムは、診断等に用いる単体プログラムとして、薬機法での承認取得も必要考えられる。

それらの事を踏まえ、現在の保険診療の枠組みでの保険局・健康局が管理する CGP 検査実施基準を遵守しつつも、診療の用に供する検体検査を行う精度管理基準は、薬事承認の有無に関わらず（LDTを含む）、また保険償還の有無に関わらず、それを実施する全ての検査施設の実施基準、外部委託先基準として遺伝子についてのみ検査項目別に厚生労働省令に定めるべきではないかと考えられる（図 24、図 25）。

また複雑で高度な検査実施に基づく診断・治療においては米国における CLIA 委員会/CDC の様な総合司令塔機能を設置して安全で効率的ながんゲノム医療がそれを必要とする患者に届けられることが重要と考えられる。

図 24 診療の用に供する検体検査を行う精度管理基準：規制当局の連携提言

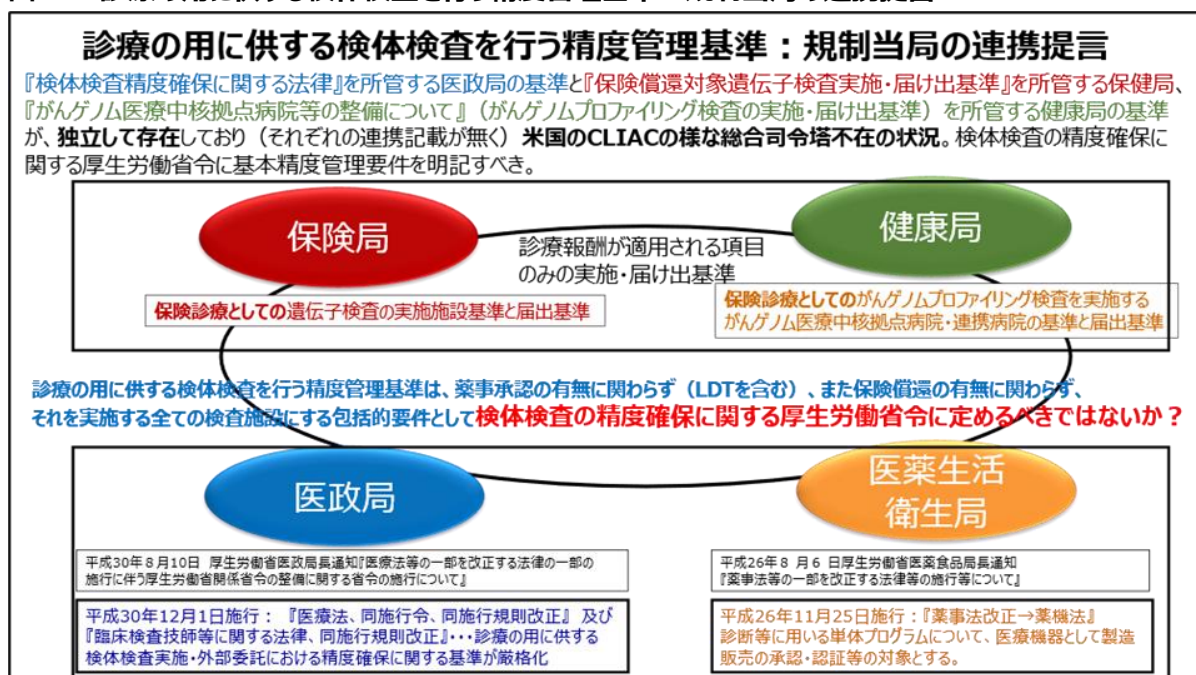
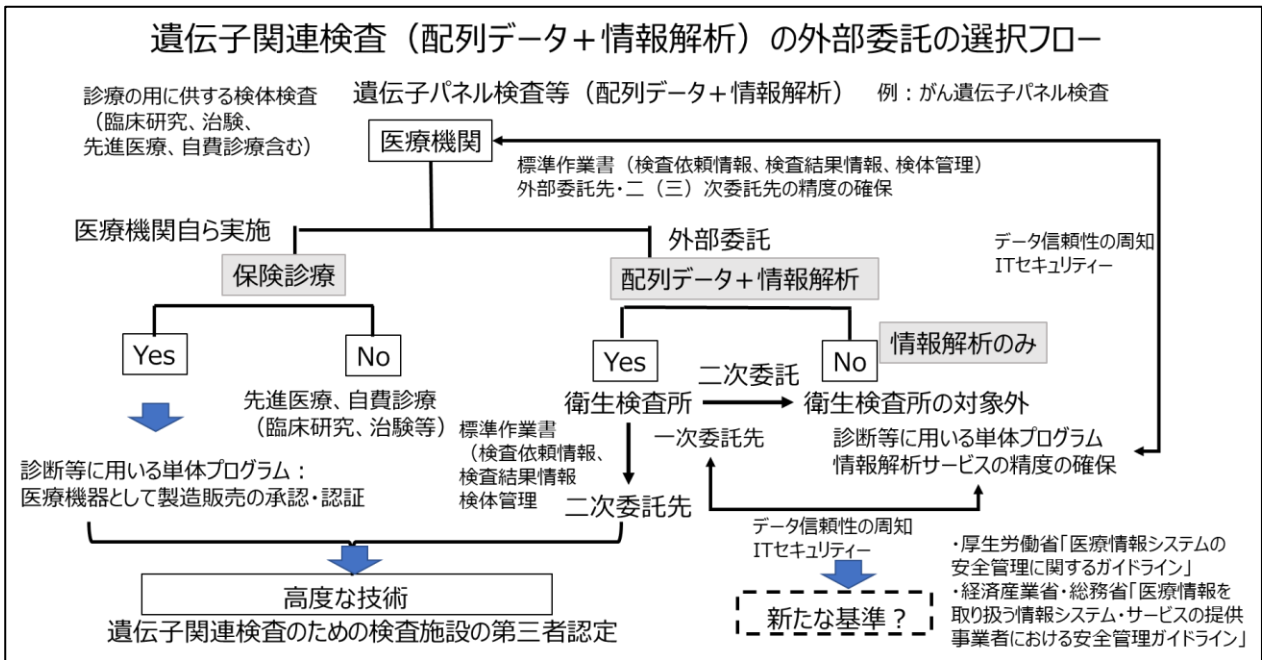


図 25 遺伝子関連検査（配列データ+情報解析）の外部委託の選択フロー



参考資料

※ 1 Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)

<https://www.cms.gov/regulations-and-guidance/legislation/clia>

※ 2 PART 493 - LABORATORY REQUIREMENTS

<https://www.ecfr.gov/current/title-42/chapter-IV/subchapter-G/part-493>

PART 493 - LABORATORY REQUIREMENTS

Authority: 42 U.S.C. 263a, 1302, 1395x(e), the sentence following 1395x(s)(11) through 1395x(s)(16).

Source: 55 FR 9576, Mar. 14, 1990, unless otherwise noted.

Subpart A - General Provisions

Source: 57 FR 7139, Feb. 28, 1992, unless otherwise noted.

§ 493.1 Basis and scope.

This part sets forth the conditions that all laboratories must meet to be certified to perform testing on human specimens under the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA). It implements sections 1861(e) and (j), the sentence following section 1861(s)(13), and 1902(a)(9) of the Social Security Act, and section 353 of the Public Health Service Act, as amended by section 2 of the Taking Essential Steps for Testing Act of 2012. This part applies to all laboratories as defined under "laboratory" in § 493.2 of this part. This part also applies to laboratories seeking payment under the Medicare and Medicaid programs. The requirements are the same for Medicare approval as for CLIA certification.

[57 FR 7139, Feb. 28, 1992, as amended at 79 FR 25480, May 2, 2014]

§ 493.2 Definitions.

Cross Reference

Link to an amendment published at 87 FR 41232, July 11, 2022.

As used in this part, unless the context indicates otherwise -

Accredited institution means a school or program which -

- (a) Admits as regular student only persons having a certificate of graduation from a school providing secondary education, or the recognized equivalent of such certificate;
- (b) Is legally authorized within the State to provide a program of education beyond secondary education;
- (c) Provides an educational program for which it awards a bachelor's degree or provides not less than a 2-year program which is acceptable toward such a degree, or provides an educational program for which it awards a master's or doctoral degree;
- (d) Is accredited by a nationally recognized accrediting agency or association.

This definition includes any foreign institution of higher education that HHS or its designee determines meets substantially equivalent requirements.

Accredited laboratory means a laboratory that has voluntarily applied for and been accredited by a private, nonprofit accreditation organization approved by CMS in accordance with this part;

Adverse action means the imposition of a principal or alternative sanction by CMS.

ALJ stands for Administrative Law Judge.

Alternative sanctions means sanctions that may be imposed in lieu of or in addition to principal sanctions. The term is synonymous with "intermediate sanctions" as used in section 1846 of the Act.

Analyte means a substance or constituent for which the laboratory conducts testing.

Approved accreditation organization for laboratories means a private, nonprofit accreditation organization that has formally applied for and received CMS's approval based on the organization's compliance with this part.

Approved State laboratory program means a licensure or other regulatory program for laboratories in a State, the requirements of which are imposed under State law, and the State laboratory program has received CMS approval based on the State's compliance with this part.

Authorized person means an individual authorized under State law to order tests or receive test results, or both.

Calibration means a process of testing and adjusting an instrument or test system to establish a correlation between the measurement response and the concentration or amount of the substance that is being measured by the test procedure.

Calibration verification means the assaying of materials of known concentration in the same manner as patient samples to substantiate the instrument or test system's calibration throughout the reportable range for patient test results.

Challenge means, for quantitative tests, an assessment of the amount of substance or analyte present or measured in a sample. For qualitative tests, a challenge means the determination of the presence or the absence of an analyte, organism, or substance in a sample.

CLIA means the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988.

CLIA certificate means any of the following types of certificates issued by CMS or its agent:

(1) ***Certificate of compliance*** means a certificate issued to a laboratory after an inspection that finds the laboratory to be in compliance with all applicable condition level requirements, or reissued before the expiration date, pending an appeal, in accordance with § 493.49, when an inspection has found the laboratory to be out of compliance with one or more condition level requirements.

(2) ***Certificate for provider-performed microscopy (PPM) procedures*** means a certificate issued or reissued before the expiration date, pending an appeal, in accordance with § 493.47, to a laboratory in which a physician, midlevel practitioner or dentist performs no tests other than PPM procedures and, if desired, waived tests listed in § 493.15(c).

(3) ***Certificate of accreditation*** means a certificate issued on the basis of the laboratory's accreditation by an accreditation organization approved by CMS (indicating that the laboratory is deemed to meet applicable CLIA requirements) or reissued before the expiration date, pending an appeal, in accordance with § 493.61, when a validation or complaint survey has found the laboratory to be noncompliant with one or more CLIA conditions.

(4) ***Certificate of registration or registration certificate*** means a certificate issued or reissued before the expiration date, pending an appeal, in accordance with § 493.45, that

enables the entity to conduct moderate or high complexity laboratory testing or both until the entity is determined to be in compliance through a survey by CMS or its agent; or in accordance with § 493.57 to an entity that is accredited by an approved accreditation organization.

(5) **Certificate of waiver** means a certificate issued or reissued before the expiration date, pending an appeal, in accordance with § 493.37, to a laboratory to perform only the waived tests listed at § 493.15(c).

CLIA-exempt laboratory means a laboratory that has been licensed or approved by a State where CMS has determined that the State has enacted laws relating to laboratory requirements that are equal to or more stringent than CLIA requirements and the State licensure program has been approved by CMS in accordance with subpart E of this part.

Condition level deficiency means noncompliance with one or more condition level requirements.

Condition level requirements means any of the requirements identified as “conditions” in § 493.41 and subparts G through Q of this part.

Confirmatory testing means testing performed by a second analytical procedure that could be used to substantiate or bring into question the result of an initial laboratory test.

Credible allegation of compliance means a statement or documentation that -

- (1) Is made by a representative of a laboratory that has a history of having maintained a commitment to compliance and of taking corrective action when required;
- (2) Is realistic in terms of its being possible to accomplish the required corrective action between the date of the exit conference and the date of the allegation; and
- (3) Indicates that the problem has been resolved.

Dentist means a doctor of dental medicine or doctor of dental surgery licensed by the State to practice dentistry within the State in which the laboratory is located.

Distributive testing means laboratory testing performed on the same specimen, or an aliquot of it, that requires sharing it between two or more laboratories to obtain all data required to complete an interpretation or calculation necessary to provide a final reportable result for the originally ordered test. When such testing occurs at multiple locations with different CLIA certificates, it is considered distributive testing.

Equivalency means that an accreditation organization's or a State laboratory program's requirements, taken as a whole, are equal to or more stringent than the CLIA requirements established by CMS, taken as whole. It is acceptable for an accreditation organization's or State laboratory program's requirements to be organized differently or otherwise vary from the CLIA requirements, as long as

- (1) all of the requirements taken as a whole would provide at least the same protection as the CLIA requirements taken as a whole; and
- (2) a finding of noncompliance with respect to CLIA requirements taken as a whole would be matched by a finding of noncompliance with the accreditation or State requirements taken as a whole.

CMS agent means an entity with which CMS arranges to inspect laboratories and assess laboratory activities against CLIA requirements and may be a State survey agency, a private, nonprofit organization other than an approved accreditation organization, a component of HHS, or any other governmental component CMS approves for this purpose. In those instances where all of the laboratories in a State are exempt from CLIA requirements, based on the approval of a State's exemption request, the State survey agency is not the CMS agent.

FDA-cleared or approved test system means a test system cleared or approved by the FDA through the premarket notification (510(k)) or premarket approval (PMA) process for in-vitro diagnostic use. Unless otherwise stated, this includes test systems exempt from FDA premarket clearance or approval.

HHS means the Department of Health and Human Services, or its designee.

Immediate jeopardy means a situation in which immediate corrective action is necessary because the laboratory's noncompliance with one or more condition level requirements has already caused, is causing, or is likely to cause, at any time, serious injury or harm, or death, to individuals served by the laboratory or to the health or safety of the general public. This term is synonymous with imminent and serious risk to human health and significant hazard to the public health.

Intentional violation means knowing and willful noncompliance with any CLIA condition.

Kit means all components of a test that are packaged together.

Laboratory means a facility for the biological, microbiological, serological, chemical, immunohematological, hematological, biophysical, cytological, pathological, or other examination of materials derived from the human body for the purpose of providing information for the diagnosis, prevention, or treatment of any disease or impairment of, or the assessment of the health of, human beings. These examinations also include procedures to determine, measure, or otherwise describe the presence or absence of various substances or organisms in the body. Facilities only collecting or preparing specimens (or both) or only serving as a mailing service and not performing testing are not considered laboratories.

Midlevel practitioner means a nurse midwife, nurse practitioner, or physician assistant, licensed by the State within which the individual practices, if such licensing is required in the State in which the laboratory is located.

Nonwaived test means any test system, assay, or examination that has not been found to meet the statutory criteria specified at section 353(d)(3) of the Public Health Service Act.

Operator means the individual or group of individuals who oversee all facets of the operation of a laboratory and who bear primary responsibility for the safety and reliability of the results of all specimen testing performed in that laboratory. The term includes -

- (1) A director of the laboratory if he or she meets the stated criteria; and
- (2) The members of the board of directors and the officers of a laboratory that is a small corporation under subchapter S of the Internal Revenue Code.

Owner means any person who owns any interest in a laboratory except for an interest in a laboratory whose stock and/or securities are publicly traded. (That is e.g., the purchase of shares of stock or securities on the New York Stock Exchange in a corporation owning a laboratory would not make a person an owner for the purpose of this regulation.)

Party means a laboratory affected by any of the enforcement procedures set forth in this subpart, by CMS or the OIG, as appropriate.

Performance characteristic means a property of a test that is used to describe its quality, e.g., accuracy, precision, analytical sensitivity, analytical specificity, reportable range, reference range, etc.

Performance specification means a value or range of values for a performance characteristic, established or verified by the laboratory, that is used to describe the quality of patient test results.

Physician means an individual with a doctor of medicine, doctor of osteopathy, or doctor of podiatric medicine degree who is licensed by the State to practice medicine, osteopathy, or podiatry within the State in which the laboratory is located.

Principal sanction means the suspension, limitation, or revocation of any type of CLIA certificate or the cancellation of the laboratory's approval to receive Medicare payment for its services.

Prospective laboratory means a laboratory that is operating under a registration certificate or is seeking any of the three other types of CLIA certificates.

Rate of disparity means the percentage of sample validation inspections for a specific accreditation organization or State where CMS, the State survey agency or other CMS agent finds noncompliance with one or more condition level requirements but no comparable deficiencies were cited by the accreditation organization or the State, and it is reasonable to conclude that the deficiencies were present at the time of the most recent accreditation organization or State licensure inspection.

Example:

Assume the State survey agency, CMS or other CMS agent performs 200 sample validation inspections for laboratories accredited by a single accreditation organization or licensed in an exempt State during a validation review period and finds that 60 of the 200 laboratories had one or more condition level requirements out of compliance. CMS reviews the validation and accreditation organization's or State's inspections of the validated laboratories and determines that the State or accreditation organization found comparable deficiencies in 22 of the 60 laboratories and it is reasonable to conclude that deficiencies were present in the remaining 38 laboratories at the time of the accreditation organization's or State's inspection. Thirty-eight divided by 200 equals a 19 percent rate of disparity.

Referee laboratory means a laboratory currently in compliance with applicable CLIA requirements, that has had a record of satisfactory proficiency testing performance for all testing events for at least one year for a specific test, analyte, subspecialty, or specialty and has been designated by an HHS approved proficiency testing program as a referee laboratory for analyzing proficiency testing specimens for the purpose of determining the correct response for the specimens in a testing event for that specific test, analyte, subspecialty, or specialty.

Reference range means the range of test values expected for a designated population of individuals, e.g., 95 percent of individuals that are presumed to be healthy (or normal).

Reflex testing means confirmatory or additional laboratory testing that is automatically requested by a laboratory under its standard operating procedures for patient specimens when the laboratory's findings indicate test results that are abnormal, are outside a predetermined range, or meet other pre-established criteria for additional testing.

Repeat proficiency testing referral means a second instance in which a proficiency testing sample, or a portion of a sample, is referred, for any reason, to another laboratory for analysis prior to the laboratory's proficiency testing program event cut-off date within the period of time encompassing the two prior survey cycles (including initial certification, recertification, or the equivalent for laboratories surveyed by an approved accreditation organization).

Reportable range means the span of test result values over which the laboratory can establish or verify the accuracy of the instrument or test system measurement response.

Sample in proficiency testing means the material contained in a vial, on a slide, or other unit that contains material to be tested by proficiency testing program participants. When possible, samples are of human origin.

State includes, for purposes of this part, each of the 50 States, the District of Columbia, the Commonwealth of Puerto Rico, the Virgin Islands and a political subdivision of a State where the State, acting pursuant to State law, has expressly delegated powers to the political subdivision sufficient to authorize the political subdivision to act for the State in enforcing requirements equal to or more stringent than CLIA requirements.

State licensure means the issuance of a license to, or the approval of, a laboratory by a State laboratory program as meeting standards for licensing or approval established under State law.

State licensure program means a State laboratory licensure or approval program.

State survey agency means the State health agency or other appropriate State or local agency that has an agreement under section 1864 of the Social Security Act and is used by CMS to perform surveys and inspections.

Substantial allegation of noncompliance means a complaint from any of a variety of sources (including complaints submitted in person, by telephone, through written correspondence, or in newspaper or magazine articles) that, if substantiated, would have an impact on the health and safety of the general public or of individuals served by a laboratory and raises doubts as to a laboratory's compliance with any condition level requirement.

Target value for quantitative tests means either the mean of all participant responses after removal of outliers (those responses greater than 3 standard deviations from the original mean) or the mean established by definitive or reference methods acceptable for use in the National Reference System for the Clinical Laboratory (NRSCL) by the National Committee for the Clinical Laboratory Standards (NCCLS). In instances where definitive or reference methods are not available or a specific method's results demonstrate bias that is not observed with actual patient specimens, as determined by a defensible scientific protocol, a comparative method or a method group ("peer" group) may be used. If the method group is less than 10 participants, "target value" means the overall mean after outlier removal (as defined above) unless acceptable scientific reasons are available to indicate that such an evaluation is not appropriate.

Test system means the instructions and all of the instrumentation, equipment, reagents, and supplies needed to perform an assay or examination and generate test results.

Unsatisfactory proficiency testing performance means failure to attain the minimum satisfactory score for an analyte, test, subspecialty, or specialty for a testing event.

Unsuccessful participation in proficiency testing means any of the following:

- (1) Unsatisfactory performance for the same analyte in two consecutive or two out of three testing events.
- (2) Repeated unsatisfactory overall testing event scores for two consecutive or two out of three testing events for the same specialty or subspecialty.
- (3) An unsatisfactory testing event score for those subspecialties not graded by analyte (that is, bacteriology, mycobacteriology, virology, parasitology, mycology, blood compatibility, immunohematology, or syphilis serology) for the same subspecialty for two consecutive or two out of three testing events.
- (4) Failure of a laboratory performing gynecologic cytology to meet the standard at § 493.855.

Unsuccessful proficiency testing performance means a failure to attain the minimum satisfactory score for an analyte, test, subspecialty, or specialty for two consecutive or two of three consecutive testing events.

Validation review period means the one year time period during which CMS conducts validation inspections and evaluates the results of the most recent surveys performed by an accreditation organization or State laboratory program.

Waived test means a test system, assay, or examination that HHS has determined meets the CLIA statutory criteria as specified for waiver under section 353(d)(3) of the Public Health Service Act.

[57 FR 7139, Feb. 28, 1992, as amended at 57 FR 7236, Feb. 28, 1992; 57 FR 34013, July 31, 1992; 57 FR 35761, Aug. 11, 1992; 58 FR 5220, Jan. 19, 1993; 58 FR 48323, Sept. 15, 1993; 60 FR 20043, Apr. 24, 1995; 63 FR 26732, May 14, 1998; 68 FR 3702, Jan. 24, 2003; 68 FR 50723, Aug. 22, 2003; 79 FR 25480, May 2, 2014; 79 FR 27157, May 12, 2014; 85 FR 54873, Sept. 2, 2020]

§ 493.3 Applicability.

(a) **Basic rule.** Except as specified in paragraph (b) of this section, a laboratory will be cited as out of compliance with section 353 of the Public Health Service Act unless it -

(1) Has a current, unrevoked or unsuspended certificate of waiver, registration certificate, certificate of compliance, certificate for PPM procedures, or certificate of accreditation issued by HHS applicable to the category of examinations or procedures performed by the laboratory; or

(2) Is CLIA-exempt.

(b) **Exception.** These rules do not apply to components or functions of -

(1) Any facility or component of a facility that only performs testing for forensic purposes;

(2) Research laboratories that test human specimens but do not report patient specific results for the diagnosis, prevention or treatment of any disease or impairment of, or the assessment of the health of individual patients; or

(3) Laboratories certified by the Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), in which drug testing is performed which meets SAMHSA guidelines and regulations. However, all other testing conducted by a SAMHSA-certified laboratory is subject to this rule.

(c) **Federal laboratories.** Laboratories under the jurisdiction of an agency of the Federal Government are subject to the rules of this part, except that the Secretary may modify the application of such requirements as appropriate.

[57 FR 7139, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5221, Jan. 19, 1993; 60 FR 20043, Apr. 24, 1995; 68 FR 3702, Jan. 24, 2003]

§ 493.5 Categories of tests by complexity.

(a) Laboratory tests are categorized as one of the following:

(1) Waived tests.

(2) Tests of moderate complexity, including the subcategory of PPM procedures.

(3) Tests of high complexity.

(b) A laboratory may perform only waived tests, only tests of moderate complexity, only PPM procedures, only tests of high complexity or any combination of these tests.

(c) Each laboratory must be either CLIA-exempt or possess one of the following CLIA certificates, as defined in § 493.2:

(1) Certificate of registration or registration certificate.

(2) Certificate of waiver.

(3) Certificate for PPM procedures.

(4) Certificate of compliance.

(5) Certificate of accreditation.

[60 FR 20043, Apr. 24, 1995]

§ 493.15 Laboratories performing waived tests.

(a) **Requirement.** Tests for certificate of waiver must meet the descriptive criteria specified in paragraph (b) of this section.

(b) **Criteria.** Test systems are simple laboratory examinations and procedures which -

- (1) Are cleared by FDA for home use;
- (2) Employ methodologies that are so simple and accurate as to render the likelihood of erroneous results negligible; or
- (3) Pose no reasonable risk of harm to the patient if the test is performed incorrectly.

(c) **Certificate of waiver tests.** A laboratory may qualify for a certificate of waiver under section 353 of the PHS Act if it restricts the tests that it performs to one or more of the following tests or examinations (or additional tests added to this list as provided under paragraph (d) of this section) and no others:

- (1) Dipstick or Tablet Reagent Urinalysis (non-automated) for the following:
 - (i) Bilirubin;
 - (ii) Glucose;
 - (iii) Hemoglobin;
 - (iv) Ketone;
 - (v) Leukocytes;
 - (vi) Nitrite;
 - (vii) pH;
 - (viii) Protein;
 - (ix) Specific gravity; and
 - (x) Urobilinogen.
- (2) Fecal occult blood-non-automated;
- (3) Ovulation tests - visual color comparison tests for human luteinizing hormone;
- (4) Urine pregnancy tests - visual color comparison tests;
- (5) Erythrocyte sedimentation rate - non-automated;
- (6) Hemoglobin - copper sulfate - non-automated;
- (7) Blood glucose by glucose monitoring devices cleared by the FDA specifically for home use;
- (8) Spun microhematocrit; and
- (9) Hemoglobin by single analyte instruments with self-contained or component features to perform specimen/reagent interaction, providing direct measurement and readout.

(d) **Revisions to criteria for test categorization and the list of waived tests.** HHS will determine whether a laboratory test meets the criteria listed under paragraph (b) of this section for a waived test. Revisions to the list of waived tests approved by HHS will be published in the Federal Register in a notice with opportunity for comment.

(e) Laboratories eligible for a certificate of waiver must -

- (1) Follow manufacturers' instructions for performing the test; and
- (2) Meet the requirements in subpart B, Certificate of Waiver, of this part.

[57 FR 7139, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5221, Jan. 19, 1993; 82 FR 48773, Oct. 20, 2017]

§ 493.17 Test categorization.

(a) **Categorization by criteria.** Notices will be published in the Federal Register which list each specific test system, assay, and examination categorized by complexity. Using the seven criteria specified in this paragraph for categorizing tests of moderate or high complexity, each specific laboratory test system, assay, and examination will be graded for level of complexity by assigning scores of 1, 2, or 3 within each criteria. The score of "1" indicates the lowest

level of complexity, and the score of "3" indicates the highest level. These scores will be totaled. Test systems, assays or examinations receiving scores of 12 or less will be categorized as moderate complexity, while those receiving scores above 12 will be categorized as high complexity.

Note:

A score of "2" will be assigned to a criteria heading when the characteristics for a particular test are intermediate between the descriptions listed for scores of "1" and "3."

(1) **Knowledge** -

(i) **Score 1.**

(A) Minimal scientific and technical knowledge is required to perform the test; and

(B) Knowledge required to perform the test may be obtained through on-the-job instruction.

(ii) **Score 3.** Specialized scientific and technical knowledge is essential to perform preanalytic, analytic or postanalytic phases of the testing.

(2) **Training and experience** -

(i)

Score

1.

(A) Minimal training is required for preanalytic, analytic and postanalytic phases of the testing process; and

(B) Limited experience is required to perform the test.

(ii)

Score

3.

(A) Specialized training is essential to perform the preanalytic, analytic or postanalytic testing process; or

(B) Substantial experience may be necessary for analytic test performance.

(3) **Reagents and materials preparation** -

(i)

Score

1.

(A) Reagents and materials are generally stable and reliable; and

(B) Reagents and materials are prepackaged, or premeasured, or require no special handling, precautions or storage conditions.

(ii) **Score 3.**

(A) Reagents and materials may be labile and may require special handling to assure reliability; or

(B) Reagents and materials preparation may include manual steps such as gravimetric or volumetric measurements.

(4) **Characteristics of operational steps** -

(i) **Score 1.** Operational steps are either automatically executed (such as pipetting, temperature monitoring, or timing of steps), or are easily controlled.

(ii) **Score 3.** Operational steps in the testing process require close monitoring or control, and may require special specimen preparation, precise temperature control or timing of procedural steps, accurate pipetting, or extensive calculations.

(5) **Calibration, quality control, and proficiency testing materials** -

(i) **Score 1.**

(A) Calibration materials are stable and readily available;

(B) Quality control materials are stable and readily available; and

(C) External proficiency testing materials, when available, are stable.

(ii) **Score 3.**

(A) Calibration materials, if available, may be labile;

(B) Quality control materials may be labile, or not available; or

(C) External proficiency testing materials, if available, may be labile.

(6) **Test system troubleshooting and equipment maintenance** -

(i) **Score 1.**

- (A) Test system troubleshooting is automatic or self-correcting, or clearly described or requires minimal judgment; and
- (B) Equipment maintenance is provided by the manufacturer, is seldom needed, or can easily be performed.

(ii) **Score 3.**

- (A) Troubleshooting is not automatic and requires decision-making and direct intervention to resolve most problems; or
- (B) Maintenance requires special knowledge, skills, and abilities.

(7) **Interpretation and judgment -**

(i) **Score 1.**

- (A) Minimal interpretation and judgment are required to perform preanalytic, analytic and postanalytic processes; and
- (B) Resolution of problems requires limited independent interpretation and judgment; and

(ii) **Score 3.**

- (A) Extensive independent interpretation and judgment are required to perform the preanalytic, analytic or postanalytic processes; and
- (B) Resolution of problems requires extensive interpretation and judgment.

(b) **Revisions to the criteria for categorization.** The Clinical Laboratory Improvement Advisory Committee, as defined in subpart T of this part, will conduct reviews upon request of HHS and recommend to HHS revisions to the criteria for categorization of tests.

(c) **Process for device/test categorization utilizing the scoring system under § 493.17(a).**

(1)

(i) For new commercial test systems, assays, or examinations, the manufacturer, as part of its 510(k) and PMA application to FDA, will submit supporting data for device/test categorization. FDA will determine the complexity category, notify the manufacturers directly, and will simultaneously inform both CMS and CDC of the device/test category. FDA will consult with CDC concerning test categorization in the following three situations:

- (A) When categorizing previously uncategorized new technology;
- (B) When FDA determines it to be necessary in cases involving a request for a change in categorization; and
- (C) If a manufacturer requests review of a categorization decision by FDA in accordance with 21 CFR 10.75.

(ii) Test categorization will be effective as of the notification to the applicant.

(2) For test systems, assays, or examinations not commercially available, a laboratory or professional group may submit a written request for categorization to PHS. These requests will be forwarded to CDC for evaluation; CDC will determine complexity category and notify the applicant, CMS, and FDA of the categorization decision. In the case of request for a change of category or for previously uncategorized new technology, PHS will receive the request application and forward it to CDC for categorization.

(3) A request for recategorization will be accepted for review if it is based on new information not previously submitted in a request for categorization or recategorization by the same applicant and will not be considered more frequently than once per year.

(4) If a laboratory test system, assay or examination does not appear on the lists of tests in the Federal Register notices, it is considered to be a test of high complexity until PHS, upon request, reviews the matter and notifies the applicant of its decision. Test categorization is effective as of the notification to the applicant.

(5) PHS will publish revisions periodically to the list of moderate and high complexity tests in the Federal Register in a notice with opportunity for comment.

[57 FR 7139, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5222, Jan. 19, 1993]

§ 493.19 Provider-performed microscopy (PPM) procedures.

(a) **Requirement.** To be categorized as a PPM procedure, the procedure must meet the criteria specified in paragraph (b) of this section.

(b) **Criteria.** Procedures must meet the following specifications:

(1) The examination must be personally performed by one of the following practitioners:

(i) A physician during the patient's visit on a specimen obtained from his or her own patient or from a patient of a group medical practice of which the physician is a member or an employee.

(ii) A midlevel practitioner, under the supervision of a physician or in independent practice only if authorized by the State, during the patient's visit on a specimen obtained from his or her own patient or from a patient of a clinic, group medical practice, or other health care provider of which the midlevel practitioner is a member or an employee.

(iii) A dentist during the patient's visit on a specimen obtained from his or her own patient or from a patient of a group dental practice of which the dentist is a member or an employee.

(2) The procedure must be categorized as moderately complex.

(3) The primary instrument for performing the test is the microscope, limited to bright-field or phase-contrast microscopy.

(4) The specimen is labile or delay in performing the test could compromise the accuracy of the test result.

(5) Control materials are not available to monitor the entire testing process.

(6) Limited specimen handling or processing is required.

(c) **Provider-performed microscopy (PPM) examinations.** A laboratory may qualify to perform tests under this section if it restricts PPM examinations to one or more of the following procedures (or additional procedures added to this list as provided under paragraph (d) of this section), waived tests and no others:

- (1) All direct wet mount preparations for the presence or absence of bacteria, fungi, parasites, and human cellular elements.
- (2) All potassium hydroxide (KOH) preparations.
- (3) Pinworm examinations.
- (4) Fern tests.
- (5) Post-coital direct, qualitative examinations of vaginal or cervical mucous.
- (6) Urine sediment examinations.
- (7) Nasal smears for granulocytes.
- (8) Fecal leukocyte examinations.
- (9) Qualitative semen analysis (limited to the presence or absence of sperm and detection of motility).

(d) **Revisions to criteria and the list of PPM procedures.**

- (1) The CLIAC conducts reviews upon HHS' request and recommends to HHS revisions to the criteria for categorization of procedures.
- (2) HHS determines whether a laboratory procedure meets the criteria listed under paragraph (b) of this section for a PPM procedure. Revisions to the list of PPM procedures proposed by HHS are published in the Federal Register as a notice with an opportunity for public comment.

(e) **Laboratory requirements.** Laboratories eligible to perform PPM examinations must -

- (1) Meet the applicable requirements in subpart C or subpart D, and subparts F, H, J, K, and M of this part.
- (2) Be subject to inspection as specified under subpart Q of this part.

[60 FR 20044, Apr. 24, 1995; 68 FR 50723, Aug. 22, 2003]

§ 493.20 Laboratories performing tests of moderate complexity.

- (a) A laboratory may qualify for a certificate to perform tests of moderate complexity provided that it restricts its test performance to waived tests or examinations and one or more tests or examinations meeting criteria for tests of moderate complexity including the subcategory of PPM procedures.
- (b) A laboratory that performs tests or examinations of moderate complexity must meet the applicable requirements in subpart C or subpart D, and subparts F, H, J, K, M, and Q of this part. Under a registration certificate or certificate of compliance, laboratories also performing PPM procedures must meet the inspection requirements at §§ 493.1773 and 493.1777.
- (c) If the laboratory also performs waived tests, compliance with § 493.801(a) and (b)(7) and subparts J, K, and M of this part is not applicable to the waived tests. However, the laboratory must comply with the requirements in §§ 493.15(e), 493.801(b)(1) through (6), 493.1771, 493.1773, and 493.1775.

[60 FR 20044, Apr. 24, 1995, as amended at 68 FR 3702, Jan. 24, 2003; 68 FR 50723, Aug. 22, 2003; 87 FR 41232, July 11, 2022]

§ 493.25 Laboratories performing tests of high complexity.

- (a) A laboratory must obtain a certificate for tests of high complexity if it performs one or more tests that meet the criteria for tests of high complexity as specified in § 493.17(a).
- (b) A laboratory performing one or more tests of high complexity must meet the applicable requirements of subpart C or subpart D, and subparts F, H, J, K, M, and Q of this part.
- (c) If the laboratory also performs tests of moderate complexity, the applicable requirements of subparts H, J, K, M, and Q of this part must be met. Under a registration certificate or certificate of compliance, PPM procedures must meet the inspection requirements at §§ 493.1773 and 493.1777.

(d) If the laboratory also performs waived tests, compliance with §§ 493.801(a) and 493.801(b)(7) and subparts J, K, and M of this part are not applicable to the waived tests. However, the laboratory must comply with the requirements in §§ 493.15(e), 493.801(b)(1) through (6), 493.1771, 493.1773, and 493.1775.

[57 FR 7139, Feb. 28, 1992, as amended at 60 FR 20044, Apr. 24, 1995; 68 FR 3702, Jan. 24, 2003; 68 FR 50723, Aug. 22, 2003; 87 FR 41232, July 11, 2022]

Subpart B - Certificate of Waiver

Source: 57 FR 7142, Feb. 28, 1992, unless otherwise noted.

§ 493.35 Application for a certificate of waiver.

(a) **Filing of application.** Except as specified in paragraph (b) of this section, a laboratory performing only one or more waived tests listed in § 493.15 must file a separate application for each laboratory location.

(b) **Exceptions.**

(1) Laboratories that are not at a fixed location, that is, laboratories that move from testing site to testing site, such as mobile units providing laboratory testing, health screening fairs, or other temporary testing locations may be covered under the certificate of the designated primary site or home base, using its address.

(2) Not-for-profit or Federal, State, or local government laboratories that engage in limited (not more than a combination of 15 moderately complex or waived tests per certificate) public health testing may file a single application.

(3) Laboratories within a hospital that are located at contiguous buildings on the same campus and under common direction may file a single application or multiple applications for the laboratory sites within the same physical location or street address.

(c) **Application format and contents.** The application must -

(1) Be made to HHS or its designee on a form or forms prescribed by HHS;

(2) Be signed by an owner, or by an authorized representative of the laboratory who attests that the laboratory will be operated in accordance with requirements established by the Secretary under section 353 of the PHS Act; and

(3) Describe the characteristics of the laboratory operation and the examinations and other test procedures performed by the laboratory including -

(i) The name and the total number of test procedures and examinations performed annually (excluding tests the laboratory may run for quality control, quality assurance or proficiency testing purposes;

(ii) The methodologies for each laboratory test procedure or examination performed, or both; and

(iii) The qualifications (educational background, training, and experience) of the personnel directing and supervising the laboratory and performing the laboratory examinations and test procedures.

(d) **Access requirements.** Laboratories that perform one or more waived tests listed in § 493.15(c) and no other tests must meet the following conditions:

(1) Make records available and submit reports to HHS as HHS may reasonably require to determine compliance with this section and § 493.15(e);

(2) Agree to permit announced and unannounced inspections by HHS in accordance with subpart Q of this part under the following circumstances:

(i) When HHS has substantive reason to believe that the laboratory is being operated in a manner that constitutes an imminent and serious risk to human health.

(ii) To evaluate complaints from the public.

(iii) On a random basis to determine whether the laboratory is performing tests not listed in § 493.15.

(iv) To collect information regarding the appropriateness of waiver of tests listed in § 493.15.

(e) **Denial of application.** If HHS determines that the application for a certificate of waiver is to be denied, HHS will -

(1) Provide the laboratory with a written statement of the grounds on which the denial is based and an opportunity for appeal, in accordance with the procedures set forth in subpart R of this part;

(2) Notify a laboratory that has its application for a certificate of waiver denied that it cannot operate as a laboratory under the PHS Act unless the denial is overturned at the conclusion of the administrative appeals process provided by subpart R; and

(3) Notify the laboratory that it is not eligible for payment under the Medicare and Medicaid programs.

[57 FR 7142, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5222, Jan. 19, 1993; 60 FR 20044, Apr. 24, 1995]

§ 493.37 Requirements for a certificate of waiver.

(a) HHS will issue a certificate of waiver to a laboratory only if the laboratory meets the requirements of § 493.35.

(b) Laboratories issued a certificate of waiver -

(1) Are subject to the requirements of this subpart and § 493.15(e) of subpart A of this part; and

(2) Must permit announced or unannounced inspections by HHS in accordance with subpart Q of this part.

(c) Laboratories must remit the certificate of waiver fee specified in subpart F of this part.

(d) In accordance with subpart R of this part, HHS will suspend or revoke or limit a laboratory's certificate of waiver for failure to comply with the requirements of this subpart. In addition, failure to meet the requirements of this subpart will result in suspension or denial of payments under Medicare and Medicaid in accordance with subpart R of this part.

(e)

(1) A certificate of waiver issued under this subpart is valid for no more than 2 years. In the event of a non-compliance determination resulting in HHS action to revoke, suspend, or limit the laboratory's certificate of waiver, HHS will provide the laboratory with a statement of grounds on which the determination of non-compliance is based and offer an opportunity for appeal as provided in subpart R of this part.

(2) If the laboratory requests a hearing within the time specified by HHS, it retains its certificate of waiver or reissued certificate of waiver until a decision is made by an administrative law judge, as specified in subpart R of this part, except when HHS finds that conditions at the laboratory pose an imminent and serious risk to human health.

(3) For laboratories receiving payment from the Medicare or Medicaid program, such payments will be suspended on the effective date specified in the notice to the laboratory of a non-compliance determination even if there has been no appeals decision issued.

(f) A laboratory seeking to renew its certificate of waiver must -

(1) Complete the renewal application prescribed by HHS and return it to HHS not less than 9 months nor more than 1 year before the expiration of the certificate; and

(2) Meet the requirements of §§ 493.35 and 493.37.

(g) A laboratory with a certificate of waiver that wishes to perform examinations or tests not listed in the waiver test category must meet the requirements set forth in subpart C or subpart D of this part, as applicable.

[57 FR 7142, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5222, Jan. 19, 1993; 60 FR 20045, Apr. 24, 1995]

§ 493.39 Notification requirements for laboratories issued a certificate of waiver.

Laboratories performing one or more tests listed in § 493.15 and no others must notify HHS or its designee -

(a) Before performing and reporting results for any test or examination that is not specified under § 493.15 for which the laboratory does not have the appropriate certificate as required in subpart C or subpart D of this part, as applicable; and

(b) Within 30 days of any change(s) in -

(1) Ownership;

(2) Name;

(3) Location; or

(4) Director.

[57 FR 7142, Feb. 28, 1992, as amended at 60 FR 20045, Apr. 24, 1995]

§ 493.41 Condition: Reporting of SARS-CoV-2 test results.

During the Public Health Emergency, as defined in § 400.200 of this chapter, each laboratory that performs a test that is intended to detect SARS-CoV-2 or to diagnose a possible case of COVID-19 (hereinafter referred to as a "SARS-CoV-2 test") must report SARS-CoV-2 test results to the Secretary in such form and manner, and at such timing and frequency, as the Secretary may prescribe.

[85 FR 54873, Sept. 2, 2020]

Subpart C - Registration Certificate, Certificate for Provider-performed Microscopy Procedures, and Certificate of Compliance

Source: 57 FR 7143, Feb. 28, 1992, unless otherwise noted.

§ 493.43 Application for registration certificate, certificate for provider-performed microscopy (PPM) procedures, and certificate of compliance.

(a) **Filing of application.** Except as specified in paragraph (b) of this section, all laboratories performing nonwaived testing must file a separate application for each laboratory location.

(b) **Exceptions.**

(1) Laboratories that are not at a fixed location, that is, laboratories that move from testing site to testing site, such as mobile units providing laboratory testing, health screening fairs, or other temporary testing locations may be covered under the certificate of the designated primary site or home base, using its address.

(2) Not-for-profit or Federal, State, or local government laboratories that engage in limited (not more than a combination of 15 moderately complex or waived tests per certificate) public health testing may file a single application.

(3) Laboratories within a hospital that are located at contiguous buildings on the same campus and under common direction may file a single application or multiple applications for the laboratory sites within the same physical location or street address.

(c) **Application format and contents.** The application must -

(1) Be made to HHS or its designee on a form or forms prescribed by HHS;

(2) Be signed by an owner, or by an authorized representative of the laboratory who attests that the laboratory will be operated in accordance with the requirements established by the Secretary under section 353 of the Public Health Service Act; and

(3) Describe the characteristics of the laboratory operation and the examinations and other test procedures performed by the laboratory including -

(i) The name and total number of test procedures and examinations performed annually (excluding waived tests or tests for quality control, quality assurance or proficiency testing purposes);

(ii) The methodologies for each laboratory test procedure or examination performed, or both;

(iii) The qualifications (educational background, training, and experience) of the personnel directing and supervising the laboratory and performing the examinations and test procedures.

(d) **Access and reporting requirements.** All laboratories must make records available and submit reports to HHS as HHS may reasonably require to determine compliance with this section.

[57 FR 7143, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5222, Jan. 19, 1993; 58 FR 39155, July 22, 1993; 60 FR 20045, Apr. 24, 1995; 68 FR 3702, Jan. 24, 2003]

§ 493.45 Requirements for a registration certificate.

Laboratories performing only waived tests, PPM procedures, or any combination of these tests, are not required to obtain a registration certificate.

(a) A registration certificate is required -

(1) Initially for all laboratories performing test procedures of moderate complexity (other than the subcategory of PPM procedures) or high complexity, or both; and

(2) For all laboratories that have been issued a certificate of waiver or certificate for PPM procedures that intend to perform tests of moderate or high complexity, or both, in addition to those tests listed in § 493.15(c) or specified as PPM procedures.

(b) HHS will issue a registration certificate if the laboratory -

(1) Complies with the requirements of § 493.43;

(2) Agrees to notify HHS or its designee within 30 days of any changes in ownership, name, location, director or technical supervisor (laboratories performing high complexity testing only);

(3) Agrees to treat proficiency testing samples in the same manner as it treats patient specimens; and

(4) Remits the fee for the registration certificate, as specified in subpart F of this part.

(c) Prior to the expiration of the registration certificate, a laboratory must -

(1) Remit the certificate fee specified in subpart F of this part;

(2) Be inspected by HHS as specified in subpart Q of this part; and

(3) Demonstrate compliance with the applicable requirements of this subpart and subparts H, J, K, M, and Q of this part.

(d) In accordance with subpart R of this part, HHS will initiate suspension or revocation of a laboratory's registration certificate and will deny the laboratory's application for a certificate of compliance for failure to comply with the requirements set forth in this subpart. HHS may also impose certain alternative sanctions. In addition, failure to meet the requirements of this subpart will result in suspension of payments under Medicare and Medicaid as specified in subpart R of this part.

(e) A registration certificate is -

(1) Valid for a period of no more than two years or until such time as an inspection to determine program compliance can be conducted, whichever is shorter; and

(2) Not renewable; however, the registration certificate may be reissued if compliance has not been determined by HHS prior to the expiration date of the registration certificate.

(f) In the event of a noncompliance determination resulting in an HHS denial of a laboratory's certificate of compliance application, HHS will provide the laboratory with a statement of grounds on which the noncompliance determination is based and offer an opportunity for appeal as provided in subpart R.

(g) If the laboratory requests a hearing within the time specified by HHS, it retains its registration certificate or reissued registration certificate until a decision is made by an administrative law judge as provided in subpart R of this part, except when HHS finds that conditions at the laboratory pose an imminent and serious risk to human health.

(h) For laboratories receiving payment from the Medicare or Medicaid program, such payments will be suspended on the effective date specified in the notice to the laboratory of denial of the certificate application even if there has been no appeals decision issued.

[57 FR 7143, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5223, Jan. 19, 1993; 60 FR 20045, Apr. 24, 1995; 68 FR 3702, Jan. 24, 2003]

§ 493.47 Requirements for a certificate for provider-performed microscopy (PPM) procedures.

(a) A certificate for PPM procedures is required -

(1) Initially for all laboratories performing test procedures specified as PPM procedures; and

(2) For all certificate of waiver laboratories that intend to perform only test procedures specified as PPM procedures in addition to those tests listed in § 493.15(c).

(b) HHS will issue a certificate for PPM procedures if the laboratory -

(1) Complies with the requirements of § 493.43; and

(2) Remits the fee for the certificate, as specified in subpart F of this part.

(c) Laboratories issued a certificate for PPM procedures are subject to -

(1) The notification requirements of § 493.53;

(2) The applicable requirements of this subpart and subparts H, J, K, and M of this part; and

(3) Inspection only under the circumstances specified under §§ 493.1773 and 493.1775, but are not routinely inspected to determine compliance with the requirements specified in paragraphs (c) (1) and (2) of this section.

(d) In accordance with subpart R of this part, HHS will initiate suspension, limitation, or revocation of a laboratory's certificate for PPM procedures for failure to comply with the applicable requirements set forth in this subpart. HHS may also impose certain alternative sanctions. In addition, failure to meet the requirements of this subpart may result in suspension of all or part of payments under Medicare and Medicaid, as specified in subpart R of this part.

(e) A certificate for PPM procedures is valid for a period of no more than 2 years.

[58 FR 5223, Jan. 19, 1993, as amended at 60 FR 20045, Apr. 24, 1995; 68 FR 3702, Jan. 24, 2003; 68 FR 50723, Aug. 22, 2003]

§ 493.49 Requirements for a certificate of compliance.

A certificate of compliance may include any combination of tests categorized as high complexity or moderate complexity or listed in § 493.15(c) as waived tests. Moderate complexity tests may include those specified as PPM procedures.

- (a) HHS will issue a certificate of compliance to a laboratory only if the laboratory -
- (1) Meets the requirements of §§ 493.43 and 493.45;
 - (2) Remits the certificate fee specified in subpart F of this part; and
 - (3) Meets the applicable requirements of this subpart and subparts H, J, K, M, and Q of this part.
- (b) Laboratories issued a certificate of compliance -
- (1) Are subject to the notification requirements of § 493.51; and
 - (2) Must permit announced or unannounced inspections by HHS in accordance with subpart Q of this part -
 - (i) To determine compliance with the applicable requirements of this part;
 - (ii) To evaluate complaints;
 - (iii) When HHS has substantive reason to believe that tests are being performed, or the laboratory is being operated in a manner that constitutes an imminent and serious risk to human health; and
 - (iv) To collect information regarding the appropriateness of tests listed in § 493.15 or tests categorized as moderate complexity (including the subcategory) or high complexity.
- (c) Failure to comply with the requirements of this subpart will result in -
- (1) Suspension, revocation or limitation of a laboratory's certificate of compliance in accordance with subpart R of this part; and
 - (2) Suspension or denial of payments under Medicare and Medicaid in accordance with subpart R of this part.
- (d) A certificate of compliance issued under this subpart is valid for no more than 2 years.
- (e) In the event of a noncompliance determination resulting in an HHS action to revoke, suspend or limit the laboratory's certificate of compliance, HHS will -
- (1) Provide the laboratory with a statement of grounds on which the determination of noncompliance is based; and
 - (2) Offer an opportunity for appeal as provided in subpart R of this part. If the laboratory requests a hearing within 60 days of the notice of sanction, it retains its certificate of compliance or reissued certificate of compliance until a decision is made by an administrative law judge (ALJ) as provided in subpart R of this part, except when HHS finds that conditions at the laboratory pose an imminent and serious risk to human health or when the criteria at § 493.1840(a) (4) and (5) are met.

(f) For laboratories receiving payment from the Medicare or Medicaid program, such payments will be suspended on the effective date specified in the notice to the laboratory of a noncompliance determination even if there has been no appeals decision issued.

(g) A laboratory seeking to renew its certificate of compliance must -

(1) Complete and return the renewal application to HHS 9 to 12 months prior to the expiration of the certificate of compliance; and

(2) Meet the requirements of § 493.43 and paragraphs (a)(2) and (b)(2) of this section.

(h) If HHS determines that the application for the renewal of a certificate of compliance must be denied or limited, HHS will notify the laboratory in writing of the -

(1) Basis for denial of the application; and

(2) Opportunity for appeal as provided in subpart R of this part.

(i) If the laboratory requests a hearing within the time period specified by HHS, the laboratory retains its certificate of compliance or reissued certificate of compliance until a decision is made by an ALJ as provided in subpart R, except when HHS finds that conditions at the laboratory pose an imminent and serious risk to human health.

(j) For laboratories receiving payment from the Medicare or Medicaid program, such payments will be suspended on the effective date specified in the notice to the laboratory of nonrenewal of the certificate of compliance even if there has been no appeals decision issued.

[60 FR 20045, Apr. 24, 1995, as amended at 68 FR 3702, Jan. 24, 2003]

§ 493.51 Notification requirements for laboratories issued a certificate of compliance.

Laboratories issued a certificate of compliance must meet the following conditions:

(a) Notify HHS or its designee within 30 days of any change in -

(1) Ownership;

(2) Name;

(3) Location;

(4) Director; or

(5) Technical supervisor (laboratories performing high complexity only).

(b) Notify HHS no later than 6 months after performing any test or examination within a specialty or subspecialty area that is not included on the laboratory's certificate of compliance, so that compliance with requirements can be determined.

(c) Notify HHS no later than 6 months after any deletions or changes in test methodologies for any test or examination included in a specialty or subspecialty, or both, for which the laboratory has been issued a certificate of compliance.

[57 FR 7143, Feb. 28, 1992, as amended at 60 FR 20046, Apr. 24, 1995]

§ 493.53 Notification requirements for laboratories issued a certificate for provider-performed microscopy (PPM) procedures.

Laboratories issued a certificate for PPM procedures must notify HHS or its designee -

(a) Before performing and reporting results for any test of moderate or high complexity, or both, in addition to tests specified as PPM procedures or any test or examination that is not specified under § 493.15(c), for which it does not have a registration certificate as required in subpart C or subpart D, as applicable, of this part; and

(b) Within 30 days of any change in -

- (1) Ownership;
- (2) Name;
- (3) Location; or
- (4) Director.

[58 FR 5224, Jan. 19, 1993, as amended at 60 FR 20046, Apr. 24, 1995]

Subpart D - Certificate of Accreditation

Source: 57 FR 7144, Feb. 28, 1992, unless otherwise noted.

§ 493.55 Application for registration certificate and certificate of accreditation.

(a) ***Filing of application.*** A laboratory may be issued a certificate of accreditation in lieu of the applicable certificate specified in subpart B or subpart C of this part provided the laboratory -

- (1) Meets the standards of a private non-profit accreditation program approved by HHS in accordance with subpart E; and
- (2) Files a separate application for each location, except as specified in paragraph (b) of this section.

(b) ***Exceptions.***

- (1) Laboratories that are not at fixed locations, that is, laboratories that move from testing site to testing site, such as mobile units providing laboratory testing, health screening fairs, or other temporary testing locations may be covered under the certificate of the designated primary site or home base, using its address.
- (2) Not-for-profit or Federal, State, or local government laboratories that engage in limited (not more than a combination of 15 moderately complex or waived tests per certificate) public health testing may file a single application.

(3) Laboratories within a hospital that are located at contiguous buildings on the same campus and under common direction may file a single application or multiple applications for the laboratory sites within the same physical location or street address.

(c) **Application format and contents.** The application must -

(1) Be made to HHS on a form or forms prescribed by HHS;

(2) Be signed by an owner or authorized representative of the laboratory who attests that the laboratory will be operated in accordance with the requirements established by the Secretary under section 353 of the Public Health Service Act; and

(3) Describe the characteristics of the laboratory operation and the examinations and other test procedures performed by the laboratory including -

(i) The name and total number of tests and examinations performed annually (excluding waived tests and tests for quality control, quality assurance or proficiency testing purposes);

(ii) The methodologies for each laboratory test procedure or examination performed, or both; and

(iii) The qualifications (educational background, training, and experience) of the personnel directing and supervising the laboratory and performing the laboratory examinations and test procedures.

(d) **Access and reporting requirements.** All laboratories must make records available and submit reports to HHS as HHS may reasonably require to determine compliance with this section.

[57 FR 7144, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5224, Jan. 19, 1993; 58 FR 39155, July 22, 1993; 60 FR 20046, Apr. 24, 1995]

§ 493.57 Requirements for a registration certificate.

A registration certificate is required for all laboratories seeking a certificate of accreditation, unless the laboratory holds a valid certificate of compliance issued by HHS.

(a) HHS will issue a registration certificate if the laboratory -

(1) Complies with the requirements of § 493.55;

(2) Agrees to notify HHS within 30 days of any changes in ownership, name, location, director, or supervisor (laboratories performing high complexity testing only);

(3) Agrees to treat proficiency testing samples in the same manner as it treats patient specimens; and

(4) Remits the fee for the registration certificate specified in subpart F of this part.

(b)

(1) The laboratory must provide HHS with proof of accreditation by an approved accreditation program -

(i) Within 11 months of issuance of the registration certificate; or

(ii) Prior to the expiration of the certificate of compliance.

(2) If such proof of accreditation is not supplied within this timeframe, the laboratory must meet, or continue to meet, the requirements of § 493.49.

(c) In accordance with subpart R of this part, HHS will initiate suspension, revocation, or limitation of a laboratory's registration certificate and will deny the laboratory's application for a certificate of accreditation for failure to comply with the requirements set forth in this subpart. In addition, failure to meet the requirements of this subpart will result in suspension or denial of payments under Medicare and Medicaid as specified in subpart R of this part.

(d) A registration certificate is valid for a period of no more than 2 years. However, it may be reissued if the laboratory is subject to subpart C of this part, as specified in § 493.57(b)(2) and compliance has not been determined by HHS before the expiration date of the registration certificate.

(e) In the event that the laboratory does not meet the requirements of this subpart, HHS will

(1) Deny a laboratory's request for certificate of accreditation;

(2) Notify the laboratory if it must meet the requirements for a certificate as defined in subpart C of this part;

(3) Provide the laboratory with a statement of grounds on which the application denial is based;

(4) Offer an opportunity for appeal on the application denial as provided in subpart R of this part. If the laboratory requests a hearing within the time specified by HHS, the laboratory will retain its registration certificate or reissued registration certificate until a decision is made by an administrative law judge as provided in subpart R, unless HHS finds that conditions at the laboratory pose an imminent and serious risk to human health; and

(5) For those laboratories receiving payment from the Medicare or Medicaid program, such payments will be suspended on the effective date specified in the notice to the laboratory of denial of the request even if there has been no appeals decision issued.

[57 FR 7144, Feb. 28, 1992, as amended at 60 FR 20046, Apr. 24, 1995]

§ 493.61 Requirements for a certificate of accreditation.

(a) HHS will issue a certificate of accreditation to a laboratory if the laboratory -

(1) Meets the requirements of § 493.57 or, if applicable, § 493.49 of subpart C of this part; and

(2) Remits the certificate of accreditation fee specified in subpart F of this part.

(b) Laboratories issued a certificate of accreditation must -

- (1) Treat proficiency testing samples in the same manner as patient samples;
- (2) Meet the requirements of § 493.63;
- (3) Comply with the requirements of the approved accreditation program;
- (4) Permit random sample validation and complaint inspections as required in subpart Q of this part;
- (5) Permit HHS to monitor the correction of any deficiencies found through the inspections specified in paragraph (b)(4) of this section;
- (6) Authorize the accreditation program to release to HHS the laboratory's inspection findings whenever HHS conducts random sample or complaint inspections; and
- (7) Authorize its accreditation program to submit to HHS the results of the laboratory's proficiency testing.

(c) A laboratory failing to meet the requirements of this section -

- (1) Will no longer meet the requirements of this part by virtue of its accreditation in an approved accreditation program;
- (2) Will be subject to full determination of compliance by HHS;
- (3) May be subject to suspension, revocation or limitation of the laboratory's certificate of accreditation or certain alternative sanctions; and
- (4) May be subject to suspension of payments under Medicare and Medicaid as specified in subpart R.

(d) A certificate of accreditation issued under this subpart is valid for no more than 2 years. In the event of a non-compliance determination as a result of a random sample validation or complaint inspection, a laboratory will be subject to a full review by HHS in accordance with § 488.11 of this chapter.

(e) Failure to meet the applicable requirements of part 493, will result in an action by HHS to suspend, revoke or limit the certificate of accreditation. HHS will -

- (1) Provide the laboratory with a statement of grounds on which the determination of noncompliance is based;
- (2) Notify the laboratory if it is eligible to apply for a certificate as defined in subpart C of this part; and
- (3) Offer an opportunity for appeal as provided in subpart R of this part.

(f) If the laboratory requests a hearing within the time frame specified by HHS -

(1) It retains its certificate of accreditation or reissued certificate of accreditation until a decision is made by an administrative law judge as provided in subpart R of this part, unless HHS finds that conditions at the laboratory pose an imminent and serious risk to human health; and

(2) For those laboratories receiving payments from the Medicare or Medicaid program, such payments will be suspended on the effective date specified in the notice to the laboratory even if there has been no appeals decision issued.

(g) In the event the accreditation organization's approval is removed by HHS, the laboratory will be subject to the applicable requirements of subpart C of this part or § 493.57.

(h) A laboratory seeking to renew its certificate of accreditation must -

(1) Complete and return the renewal application to HHS 9 to 12 months prior to the expiration of the certificate of accreditation;

(2) Meet the requirements of this subpart; and

(3) Submit the certificate of accreditation fee specified in subpart F of this part.

(i) If HHS determines that the renewal application for a certificate of accreditation is to be denied or limited, HHS will notify the laboratory in writing of -

(1) The basis for denial of the application;

(2) Whether the laboratory is eligible for a certificate as defined in subpart C of this part;

(3) The opportunity for appeal on HHS's action to deny the renewal application for certificate of accreditation as provided in subpart R of this part. If the laboratory requests a hearing within the time frame specified by HHS, it retains its certificate of accreditation or reissued certificate of accreditation until a decision is made by an administrative law judge as provided in subpart R of this part, unless HHS finds that conditions at the laboratory pose an imminent and serious risk to human health; and

(4) Suspension of payments under Medicare or Medicaid for those laboratories receiving payments under the Medicare or Medicaid programs.

[57 FR 7144, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5224, Jan. 19, 1993]

§ 493.63 Notification requirements for laboratories issued a certificate of accreditation.

Laboratories issued a certificate of accreditation must:

(a) Notify HHS and the approved accreditation program within 30 days of any changes in -

- (1) Ownership;
- (2) Name;
- (3) Location; or
- (4) Director.

(b) Notify the approved accreditation program no later than 6 months after performing any test or examination within a specialty or subspecialty area that is not included in the

laboratory's accreditation, so that the accreditation organization can determine compliance and a new certificate of accreditation can be issued.

(c) Notify the accreditation program no later than 6 months after of any deletions or changes in test methodologies for any test or examination included in a specialty or subspecialty, or both, for which the laboratory has been issued a certificate of accreditation.

Subpart E - Accreditation by a Private, Nonprofit Accreditation Organization or Exemption Under an Approved State Laboratory Program

Source: 63 FR 26732, May 14, 1998, unless otherwise noted.

§ 493.551 General requirements for laboratories.

(a) ***Applicability.*** CMS may deem a laboratory to meet all applicable CLIA program requirements through accreditation by a private nonprofit accreditation program (that is, grant deemed status), or may exempt from CLIA program requirements all State licensed or approved laboratories in a State that has a State licensure program established by law, if the following conditions are met:

(1) The requirements of the accreditation organization or State licensure program are equal to, or more stringent than, the CLIA condition-level requirements specified in this part, and the laboratory would meet the condition-level requirements if it were inspected against these requirements.

(2) The accreditation program or the State licensure program meets the requirements of this subpart and is approved by CMS.

(3) The laboratory authorizes the approved accreditation organization or State licensure program to release to CMS all records and information required and permits inspections as outlined in this part.

(b) ***Meeting CLIA requirements by accreditation.*** A laboratory seeking to meet CLIA requirements through accreditation by an approved accreditation organization must do the following:

(1) Obtain a certificate of accreditation as required in subpart D of this part.

(2) Pay the applicable fees as required in subpart F of this part.

(3) Meet the proficiency testing (PT) requirements in subpart H of this part.

(4) Authorize its PT organization to furnish to its accreditation organization the results of the laboratory's participation in an approved PT program for the purpose of monitoring the laboratory's PT and for making the annual PT results, along with explanatory information required to interpret the PT results, available on a reasonable basis, upon request of any person. A laboratory that refuses to authorize release of its PT results is no longer deemed to meet the condition-level requirements and is subject to a full review by CMS, in accordance with subpart Q of this part, and may be subject to the suspension or revocation of its certificate of accreditation under § 493.1840.

(5) Authorize its accreditation organization to release to CMS or a CMS agent the laboratory's PT results that constitute unsuccessful participation in an approved PT program,

in accordance with the definition of “unsuccessful participation in an approved PT program,” as specified in § 493.2 of this part, when the laboratory has failed to achieve successful participation in an approved PT program.

(6) Authorize its accreditation organization to release to CMS a notification of the actions taken by the organization as a result of the unsuccessful participation in a PT program within 30 days of the initiation of the action. Based on this notification, CMS may take an adverse action against a laboratory that fails to participate successfully in an approved PT program.

(c) ***Withdrawal of laboratory accreditation.*** After an accreditation organization has withdrawn or revoked its accreditation of a laboratory, the laboratory retains its certificate of accreditation for 45 days after the laboratory receives notice of the withdrawal or revocation of the accreditation, or the effective date of any action taken by CMS, whichever is earlier.

§ 493.553 Approval process (application and reapplication) for accreditation organizations and State licensure programs.

(a) ***Information required.*** An accreditation organization that applies or reapplies to CMS for deeming authority, or a State licensure program that applies or reapplies to CMS for exemption from CLIA program requirements of licensed or approved laboratories within the State, must provide the following information:

(1) A detailed comparison of the individual accreditation, or licensure or approval requirements with the comparable condition-level requirements; that is, a crosswalk.

(2) A detailed description of the inspection process, including the following:

(i) Frequency of inspections.

(ii) Copies of inspection forms.

(iii) Instructions and guidelines.

(iv) A description of the review and decision-making process of inspections.

(v) A statement concerning whether inspections are announced or unannounced.

(vi) A description of the steps taken to monitor the correction of deficiencies.

(3) A description of the process for monitoring PT performance, including action to be taken in response to unsuccessful participation in a CMS-approved PT program.

(4) Procedures for responding to and for the investigation of complaints against its laboratories.

(5) A list of all its current laboratories and the expiration date of their accreditation or licensure, as applicable.

(6) Procedures for making PT information available (under State confidentiality and disclosure requirements, if applicable) including explanatory information required to interpret PT results, on a reasonable basis, upon request of any person.

(b) ***CMS action on an application or reapplication.*** If CMS receives an application or reapplication from an accreditation organization, or State licensure program, CMS takes the following actions:

(1) CMS determines if additional information is necessary to make a determination for approval or denial of the application and notifies the accreditation organization or State to afford it an opportunity to provide the additional information.

(2) CMS may visit the accreditation organization or State licensure program offices to review and verify the policies and procedures represented in its application and other information, including, but not limited to, review and examination of documents and interviews with staff.

(3) CMS notifies the accreditation organization or State licensure program indicating whether CMS approves or denies the request for deeming authority or exemption, respectively, and the rationale for any denial.

(c) **Duration of approval.** CMS approval may not exceed 6 years.

(d) **Withdrawal of application.** The accreditation organization or State licensure program may withdraw its application at any time before official notification, specified at § 493.553(b)(3).

(e) **Change of ownership.** An accrediting organization that wishes to undergo a change of ownership is subject to the requirements set out at § 488.5(f) of this chapter.

[63 FR 26732, May 14, 1998, as amended at 87 FR 25429, Apr. 29, 2022]

§ 493.555 Federal review of laboratory requirements.

CMS's review of an accreditation organization or State licensure program includes, but is not limited to, an evaluation of the following:

(a) Whether the organization's or State's requirements for laboratories are equal to, or more stringent than, the condition-level requirements for laboratories.

(b) The organization's or State's inspection process to determine the comparability of the full inspection and complaint inspection procedures and requirements to those of CMS, including, but not limited to, inspection frequency and the ability to investigate and respond to complaints against its laboratories.

(c) The organization's or State's agreement with CMS that requires it to do the following:

(1) Notify CMS within 30 days of the action taken, of any laboratory that has -

(i) Had its accreditation or licensure suspended, withdrawn, revoked, or limited;

(ii) In any way been sanctioned; or

(iii) Had any adverse action taken against it.

(2) Notify CMS within 10 days of any deficiency identified in an accredited or CLIA-exempt laboratory if the deficiency poses an immediate jeopardy to the laboratory's patients or a hazard to the general public.

(3) Notify CMS, within 30 days, of all newly -

(i) Accredited laboratories (or laboratories whose areas of specialty/subspecialty testing have changed); or

- (ii) Licensed laboratories, including the specialty/subspecialty areas of testing.
- (4) Notify each accredited or licensed laboratory within 10 days of CMS's withdrawal of the organization's deeming authority or State's exemption.
- (5) Provide CMS with inspection schedules, as requested, for validation purposes.
- (6) Notify CMS within 10 days of any conditional level deficiency under §§ 493.41 or 493.1100(a).

[63 FR 26732, May 14, 1998, as amended at 85 FR 54873, Sept. 2, 2020]

§ 493.557 Additional submission requirements.

(a) ***Specific requirements for accreditation organizations.*** In addition to the information specified in §§ 493.553 and 493.555, as part of the approval and review process, an accreditation organization applying or reapplying for deeming authority must also provide the following:

- (1) The specialty or subspecialty areas for which the organization is requesting deeming authority and its mechanism for monitoring compliance with all requirements equivalent to condition-level requirements within the scope of the specialty or subspecialty areas.
- (2) A description of the organization's data management and analysis system with respect to its inspection and accreditation decisions, including the kinds of routine reports and tables generated by the systems.
- (3) Detailed information concerning the inspection process, including, but not limited to the following:
 - (i) The size and composition of individual accreditation inspection teams.
 - (ii) Qualifications, education, and experience requirements that inspectors must meet.
 - (iii) The content and frequency of training provided to inspection personnel, including the ability of the organization to provide continuing education and training to inspectors.
- (4) Procedures for removal or withdrawal of accreditation status for laboratories that fail to meet the organization's standards.
- (5) A proposed agreement between CMS and the accreditation organization with respect to the notification requirements specified in § 493.555(c).
- (6) Procedures for monitoring laboratories found to be out of compliance with its requirements. (These monitoring procedures must be used only when the accreditation organization identifies noncompliance. If noncompliance is identified through validation inspections, CMS or a CMS agent monitors corrections, as authorized at § 493.565(d)).
- (7) A demonstration of its ability to provide CMS with electronic data and reports in compatible code, including the crosswalk specified in § 493.553(a)(1), that are necessary for effective validation and assessment of the organization's inspection process.

(8) A demonstration of its ability to provide CMS with electronic data, in compatible code, related to the adverse actions resulting from PT results constituting unsuccessful participation in PT programs as well as data related to the PT failures, within 30 days of the initiation of adverse action.

(9) A demonstration of its ability to provide CMS with electronic data, in compatible code, for all accredited laboratories, including the area of specialty or subspecialty.

(10) Information defining the adequacy of numbers of staff and other resources.

(11) Information defining the organization's ability to provide adequate funding for performing required inspections.

(12) Any facility-specific data, upon request by CMS, which includes, but is not limited to, the following:

(i) PT results that constitute unsuccessful participation in a CMS-approved PT program.

(ii) Notification of the adverse actions or corrective actions imposed by the accreditation organization as a result of unsuccessful PT participation.

(13) An agreement to provide written notification to CMS at least 30 days in advance of the effective date of any proposed change in its requirements.

(14) An agreement to disclose any laboratory's PT results upon reasonable request by any person.

(b) ***Specific requirements for a State licensure program.*** In addition to requirements in §§ 493.553 and 493.555, as part of the approval and review process, when a State licensure program applies or reapplies for exemption from the CLIA program, the State must do the following:

(1) Demonstrate to CMS that it has enforcement authority and administrative structures and resources adequate to enforce its laboratory requirements.

(2) Permit CMS or a CMS agent to inspect laboratories in the State.

(3) Require laboratories in the State to submit to inspections by CMS or a CMS agent as a condition of licensure or approval.

(4) Agree to pay the cost of the validation program administered in that State as specified in §§ 493.645(a) and 493.646(b).

(5) Take appropriate enforcement action against laboratories found by CMS not to be in compliance with requirements equivalent to CLIA requirements.

(6) Submit for Medicare and Medicaid payment purposes, a list of the specialties and subspecialties of tests performed by each laboratory.

(7) Submit a written presentation that demonstrates the agency's ability to furnish CMS with electronic data in compatible code, including the crosswalk specified in § 493.553(a)(1).

(8) Submit a statement acknowledging that the State will notify CMS through electronic transmission of the following:

(i) Any laboratory that has had its licensure or approval revoked or withdrawn or has been in any way sanctioned by the State within 30 days of taking the action.

(ii) Changes in licensure or inspection requirements.

(iii) Changes in specialties or subspecialties under which any licensed laboratory in the State performs testing.

(9) Provide information for the review of the State's enforcement procedures for laboratories found to be out of compliance with the State's requirements.

(10) Submit information that demonstrates the ability of the State to provide CMS with the following:

(i) Electronic data and reports in compatible code with the adverse or corrective actions resulting from PT results that constitute unsuccessful participation in PT programs.

(ii) Other data that CMS determines are necessary for validation and assessment of the State's inspection process requirements.

(11) Agree to provide CMS with written notification of any changes in its licensure/approval and inspection requirements.

(12) Agree to disclose any laboratory's PT results in accordance with a State's confidentiality requirements.

(13) Agree to take the appropriate enforcement action against laboratories found by CMS not to be in compliance with requirements comparable to condition-level requirements and report these enforcement actions to CMS.

(14) If approved, reapply to CMS every 2 years to renew its exempt status and to renew its agreement to pay the cost of the CMS-administered validation program in that State.

§ 493.559 Publication of approval of deeming authority or CLIA exemption.

(a) ***Notice of deeming authority or exemption.*** CMS publishes a notice in the Federal Register when it grants deeming authority to an accreditation organization or exemption to a State licensure program.

(b) ***Contents of notice.*** The notice includes the following:

(1) The name of the accreditation organization or State licensure program.

(2) For an accreditation organization:

(i) The specific specialty or subspecialty areas for which it is granted deeming authority.

(ii) A description of how the accreditation organization provides reasonable assurance to CMS that a laboratory accredited by the organization meets CLIA requirements equivalent

to those in this part and would meet CLIA requirements if the laboratory had not been granted deemed status, but had been inspected against condition-level requirements.

(3) For a State licensure program, a description of how the laboratory requirements of the State are equal to, or more stringent than, those specified in this part.

(4) The basis for granting deeming authority or exemption.

(5) The term of approval, not to exceed 6 years.

§ 493.561 Denial of application or reapplication.

(a) *Reconsideration of denial.*

(1) If CMS denies a request for approval, an accreditation organization or State licensure program may request, within 60 days of the notification of denial, that CMS reconsider its original application or application for renewal, in accordance with part 488, subpart D.

(2) If the accreditation organization or State licensure program requests a reconsideration of CMS's determination to deny its request for approval or reapproval, it may not submit a new application until CMS issues a final reconsideration determination.

(b) *Resubmittal of a request for approval - accreditation organization.* An accreditation organization may resubmit a request for approval if a final reconsideration determination is not pending and the accreditation program meets the following conditions:

(1) It has revised its accreditation program to address the rationale for denial of its previous request.

(2) It demonstrates that it can provide reasonable assurance that its accredited facilities meet condition-level requirements.

(3) It resubmits the application in its entirety.

(c) *Resubmittal of request for approval - State licensure program.* The State licensure program may resubmit a request for approval if a final reconsideration determination is not pending and it has taken the necessary action to address the rationale for any previous denial.

§ 493.563 Validation inspections - Basis and focus.

(a) *Basis for validation inspection -*

(1) *Laboratory with a certificate of accreditation.*

(i) CMS or a CMS agent may conduct an inspection of an accredited laboratory that has been issued a certificate of accreditation on a representative sample basis or in response to a substantial allegation of noncompliance.

(ii) CMS uses the results of these inspections to validate the accreditation organization's accreditation process.

(2) *Laboratory in a State with an approved State licensure program.*

(i) CMS or a CMS agent may conduct an inspection of any laboratory in a State with an approved State licensure program on a representative sample basis or in response to a substantial allegation of noncompliance.

(ii) The results of these inspections are used to validate the appropriateness of the exemption of that State's licensed or approved laboratories from CLIA program requirements.

(b) *Validation inspection conducted on a representative sample basis.*

(1) If CMS or a CMS agent conducts a validation inspection on a representative sample basis, the inspection is comprehensive, addressing all condition-level requirements, or it may be focused on a specific condition-level requirement.

(2) The number of laboratories sampled is sufficient to allow a reasonable estimate of the performance of the accreditation organization or State.

(c) *Validation inspection conducted in response to a substantial allegation of noncompliance.*

(1) If CMS or a CMS agent conducts a validation inspection in response to a substantial allegation of noncompliance, the inspection focuses on any condition-level requirement that CMS determines to be related to the allegation.

(2) If CMS or a CMS agent substantiates a deficiency and determines that the laboratory is out of compliance with any condition-level requirement, CMS or a CMS agent conducts a full CLIA inspection.

(d) *Inspection of operations and offices.* As part of the validation review process, CMS may conduct an onsite inspection of the operations and offices to verify the following:

(1) The accreditation organization's representations and to assess the accreditation organization's compliance with its own policies and procedures.

(2) The State's representations and to assess the State's compliance with its own policies and procedures, including verification of State enforcement actions taken on the basis of validation inspections performed by CMS or a CMS agent.

(e) *Onsite inspection of an accreditation organization.* An onsite inspection of an accreditation organization may include, but is not limited to, the following:

(1) A review of documents.

(2) An audit of meetings concerning the accreditation process.

(3) Evaluation of accreditation inspection results and the accreditation decision-making process.

(4) Interviews with the accreditation organization's staff.

(f) *Onsite inspection of a State licensure program.* An onsite inspection of a State licensure program office may include, but is not limited to, the following:

(1) A review of documents.

- (2) An audit of meetings concerning the licensure or approval process.
- (3) Evaluation of State inspection results and the licensure or approval decision-making process.
- (4) Interviews with State employees.

§ 493.565 Selection for validation inspection - laboratory responsibilities.

A laboratory selected for a validation inspection must do the following:

- (a) Authorize its accreditation organization or State licensure program, as applicable, to release to CMS or a CMS agent, on a confidential basis, a copy of the laboratory's most recent full, and any subsequent partial inspection.
- (b) Authorize CMS or a CMS agent to conduct a validation inspection.
- (c) Provide CMS or a CMS agent with access to all facilities, equipment, materials, records, and information that CMS or a CMS agent determines have a bearing on whether the laboratory is being operated in accordance with the requirements of this part, and permit CMS or a CMS agent to copy material or require the laboratory to submit material.
- (d) If the laboratory possesses a valid certificate of accreditation, authorize CMS or a CMS agent to monitor the correction of any deficiencies found through the validation inspection.

§ 493.567 Refusal to cooperate with validation inspection.

(a) *Laboratory with a certificate of accreditation.*

(1) A laboratory with a certificate of accreditation that refuses to cooperate with a validation inspection by failing to comply with the requirements in § 493.565 -

- (i) Is subject to full review by CMS or a CMS agent, in accordance with this part; and
- (ii) May be subject to suspension, revocation, or limitation of its certificate of accreditation under this part.

(2) A laboratory with a certificate of accreditation is again deemed to meet the condition-level requirements by virtue of its accreditation when the following conditions exist:

- (i) The laboratory withdraws any prior refusal to authorize its accreditation organization to release a copy of the laboratory's current accreditation inspection, PT results, or notification of any adverse actions resulting from PT failure.
- (ii) The laboratory withdraws any prior refusal to allow a validation inspection.
- (iii) CMS finds that the laboratory meets all the condition-level requirements.

(b) ***CLIA-exempt laboratory.*** If a CLIA-exempt laboratory fails to comply with the requirements specified in § 493.565, CMS notifies the State of the laboratory's failure to meet the requirements.

§ 493.569 Consequences of a finding of noncompliance as a result of a validation inspection.

(a) **Laboratory with a certificate of accreditation.** If a validation inspection results in a finding that the accredited laboratory is out of compliance with one or more condition-level requirements, the laboratory is subject to -

(1) The same requirements and survey and enforcement processes applied to laboratories that are not accredited and that are found out of compliance following an inspection under this part; and

(2) Full review by CMS, in accordance with this part; that is, the laboratory is subject to the principal and alternative sanctions in § 493.1806.

(b) **CLIA-exempt laboratory.** If a validation inspection results in a finding that a CLIA-exempt laboratory is out of compliance with one or more condition-level requirements, CMS directs the State to take appropriate enforcement action.

§ 493.571 Disclosure of accreditation, State and CMS validation inspection results.

(a) **Accreditation organization inspection results.** CMS may disclose accreditation organization inspection results to the public only if the results are related to an enforcement action taken by the Secretary.

(b) **State inspection results.** Disclosure of State inspection results is the responsibility of the approved State licensure program, in accordance with State law.

(c) **CMS validation inspection results.** CMS may disclose the results of all validation inspections conducted by CMS or its agent.

§ 493.573 Continuing Federal oversight of private nonprofit accreditation organizations and approved State licensure programs.

(a) **Comparability review.** In addition to the initial review for determining equivalency of specified organization or State requirements to the comparable condition-level requirements, CMS reviews the equivalency of requirements in the following cases:

(1) When CMS promulgates new condition-level requirements.

(2) When CMS identifies an accreditation organization or a State licensure program whose requirements are no longer equal to, or more stringent than, condition-level requirements.

(3) When an accreditation organization or State licensure program adopts new requirements.

(4) When an accreditation organization or State licensure program adopts changes to its inspection process, as required by § 493.575(b)(1), as applicable.

(5) Every 6 years, or sooner if CMS determines an earlier review is required.

(b) **Validation review.** Following the end of a validation review period, CMS evaluates the validation inspection results for each approved accreditation organization and State licensure program.

(c) **Reapplication procedures.**

(1) Every 6 years, or sooner, as determined by CMS, an approved accreditation organization must reapply for continued approval of deeming authority and a State licensure program must reapply for continued approval of a CLIA exemption. CMS provides notice of the materials that must be submitted as part of the reapplication procedure.

(2) An accreditation organization or State licensure program that does not meet the requirements of this subpart, as determined through a comparability or validation review, must furnish CMS, upon request, with the reapplication materials CMS requests. CMS establishes a deadline by which the materials must be submitted.

(d) **Notice.**

(1) CMS provides written notice, as appropriate, to the following:

(i) An accreditation organization indicating that its approval may be in jeopardy if a comparability or validation review reveals that it is not meeting the requirements of this subpart and CMS is initiating a review of the accreditation organization's deeming authority.

(ii) A State licensure program indicating that its CLIA exemption may be in jeopardy if a comparability or validation review reveals that it is not meeting the requirements of this subpart and that a review is being initiated of the CLIA exemption of the State's laboratories.

(2) The notice contains the following information:

(i) A statement of the discrepancies that were found as well as other related documentation.

(ii) An explanation of CMS's review process on which the final determination is based and a description of the possible actions, as specified in § 493.575, that CMS may impose based on the findings from the comparability or validation review.

(iii) A description of the procedures available if the accreditation organization or State licensure program, as applicable, desires an opportunity to explain or justify the findings made during the comparability or validation review.

(iv) The reapplication materials that the accreditation organization or State licensure program must submit and the deadline for that submission.

§ 493.575 Removal of deeming authority or CLIA exemption and final determination review.

(a) **CMS review.** CMS conducts a review of the following:

(1) A deeming authority review of an accreditation organization's program if the comparability or validation review produces findings, as described at § 493.573. CMS reviews, as appropriate, the criteria described in §§ 493.555 and 493.557(a) to reevaluate whether the accreditation organization continues to meet all these criteria.

(2) An exemption review of a State's licensure program if the comparability or validation review produces findings, as described at § 493.573. CMS reviews, as appropriate, the criteria described in §§ 493.555 and 493.557(b) to reevaluate whether the licensure program continues to meet all these criteria.

(3) A review of an accreditation organization or State licensure program, at CMS's discretion, if validation review findings, irrespective of the rate of disparity, indicate widespread or systematic problems in the organization's accreditation or State's licensure process that provide evidence that the requirements, taken as a whole, are no longer equivalent to CLIA requirements, taken as a whole.

(4) A review of the accreditation organization or State licensure program whenever validation inspection results indicate a rate of disparity of 20 percent or more between the findings of the organization or State and those of CMS or a CMS agent for the following periods:

- (i) One year for accreditation organizations.
- (ii) Two years for State licensure programs.

(b) **CMS action after review.** Following the review, CMS may take the following action:

(1) If CMS determines that the accreditation organization or State has failed to adopt requirements equal to, or more stringent than, CLIA requirements, CMS may give a conditional approval for a probationary period of its deeming authority to an organization 30 days following the date of CMS's determination, or exempt status to a State within 30 days of CMS's determination, both not to exceed 1 year, to afford the organization or State an opportunity to adopt equal or more stringent requirements.

(2) If CMS determines that there are widespread or systematic problems in the organization's or State's inspection process, CMS may give conditional approval during a probationary period, not to exceed 1 year, effective 30 days following the date of the determination.

(c) **Final determination.** CMS makes a final determination as to whether the organization or State continues to meet the criteria described in this subpart and issues a notice that includes the reasons for the determination to the organization or State within 60 days after the end of any probationary period. This determination is based on an evaluation of any of the following:

- (1) The most recent validation inspection and review findings. To continue to be approved, the organization or State must meet the criteria of this subpart.
- (2) Facility-specific data, as well as other related information.
- (3) The organization's or State's inspection procedures, surveyors' qualifications, ongoing education, training, and composition of inspection teams.

(4) The organization's accreditation requirements, or the State's licensure or approval requirements.

(d) **Date of withdrawal of approval.** CMS may withdraw its approval of the accreditation organization or State licensure program, effective 30 days from the date of written notice to the organization or State of this proposed action, if improvements acceptable to CMS have not been made during the probationary period.

(e) **Continuation of validation inspections.** The existence of any validation review, probationary status, or any other action, such as a deeming authority review, by CMS does not affect or limit the conduct of any validation inspection.

(f) **Federal Register notice.** CMS publishes a notice in the Federal Register containing a justification for removing the deeming authority from an accreditation organization, or the CLIA-exempt status of a State licensure program.

(g) **Withdrawal of approval-effect on laboratory status -**

(1) **Accredited laboratory.** After CMS withdraws approval of an accreditation organization's deeming authority, the certificate of accreditation of each affected laboratory continues in effect for 60 days after it receives notification of the withdrawal of approval.

(2) **CLIA-exempt laboratory.** After CMS withdraws approval of a State licensure program, the exempt status of each licensed or approved laboratory in the State continues in effect for 60 days after a laboratory receives notification from the State of the withdrawal of CMS's approval of the program.

(3) **Extension.** After CMS withdraws approval of an accreditation organization or State licensure program, CMS may extend the period for an additional 60 days for a laboratory if it determines that the laboratory submitted an application for accreditation to an approved accreditation organization or an application for the appropriate certificate to CMS or a CMS agent before the initial 60-day period ends.

(h) **Immediate jeopardy to patients.**

(1) If at any time CMS determines that the continued approval of deeming authority of any accreditation organization poses immediate jeopardy to the patients of the laboratories accredited by the organization, or continued approval otherwise constitutes a significant hazard to the public health, CMS may immediately withdraw the approval of deeming authority for that accreditation organization.

(2) If at any time CMS determines that the continued approval of a State licensure program poses immediate jeopardy to the patients of the laboratories in that State, or continued approval otherwise constitutes a significant hazard to the public health, CMS may immediately withdraw the approval of that State licensure program.

(i) **Failure to pay fees.** CMS withdraws the approval of a State licensure program if the State fails to pay the applicable fees, as specified in §§ 493.645(a) and 493.646(b).

(j) **State refusal to take enforcement action.**

(1) CMS may withdraw approval of a State licensure program if the State refuses to take enforcement action against a laboratory in that State when CMS determines it to be necessary.

(2) A laboratory that is in a State in which CMS has withdrawn program approval is subject to the same requirements and survey and enforcement processes that are applied to a laboratory that is not exempt from CLIA requirements.

(k) **Request for reconsideration.** Any accreditation organization or State that is dissatisfied with a determination to withdraw approval of its deeming authority or remove approval of its State licensure program, as applicable, may request that CMS reconsider the determination, in accordance with subpart D of part 488.

Subpart F - General Administration

Source: 57 FR 7138, 7213, Feb. 28, 1992, unless otherwise noted.

§ 493.602 Scope of subpart.

This subpart sets forth the methodology for determining the amount of the fees for issuing the appropriate certificate, and for determining compliance with the applicable standards of the Public Health Service Act (the PHS Act) and the Federal validation of accredited laboratories and of CLIA-exempt laboratories.

[60 FR 20047, Apr. 24, 1995]

§ 493.606 Applicability of subpart.

The rules of this subpart are applicable to those laboratories specified in § 493.3.

[58 FR 5212, Jan. 19, 1993]

§ 493.638 Certificate fees.

(a) **Basic rule.** Laboratories must pay a fee for the issuance of a registration certificate, certificate for PPM procedures, certificate of waiver, certificate of accreditation, or a certificate of compliance, as applicable. Laboratories must also pay a fee to reapply for a certificate for PPM procedures, certificate of waiver, certificate of accreditation, or a certificate of compliance. The total of fees collected by HHS under the laboratory program must be sufficient to cover the general costs of administering the laboratory certification program under section 353 of the PHS Act.

(1) For registration certificates and certificates of compliance, the costs include issuing the certificates, collecting the fees, evaluating and monitoring proficiency testing programs, evaluating which procedures, tests or examinations meet the criteria for inclusion in the appropriate complexity category, and implementing section 353 of the PHS Act.

(2) For a certificate of waiver, the costs include issuing the certificate, collecting the fees, determining if a certificate of waiver should be issued, evaluating which tests qualify for inclusion in the waived category, and other direct administrative costs.

(3) For a certificate for PPM procedures, the costs include issuing the certificate, collecting the fees, determining if a certificate for PPM procedures should be issued, evaluating which procedures meet the criteria for inclusion in the subcategory of PPM procedures, and other direct administrative costs.

(4) For a certificate of accreditation, the costs include issuing the certificate, collecting the fees, evaluating the programs of accrediting bodies, and other direct administrative costs.

(b) **Fee amount.** The fee amount is set annually by HHS on a calendar year basis and is based on the category of test complexity, or on the category of test complexity and schedules or ranges of annual laboratory test volume (excluding waived tests and tests performed for quality control, quality assurance, and proficiency testing purposes) and specialties tested, with the amounts of the fees in each schedule being a function of the costs for all aspects of general administration of CLIA as set forth in § 493.649 (b) and

(c) . This fee is assessed and payable at least biennially. The methodology used to determine the amount of the fee is found in § 493.649. The amount of the fee applicable to the issuance of the registration certificate or the issuance or renewal of the certificate for PPM procedures, certificate of waiver, certificate of accreditation, or certificate of compliance is the amount in effect at the time the application is received. Upon receipt of an application for a certificate, HHS or its designee notifies the laboratory of the amount of the required fee for the requested certificate.

[60 FR 20047, Apr. 24, 1995]

§ 493.639 Fee for revised certificate.

(a) If, after a laboratory is issued a registration certificate, it changes its name or location, the laboratory must pay a fee to cover the cost of issuing a revised registration certificate. The fee for the revised registration certificate is based on the cost to issue the revised certificate to the laboratory.

(b) A laboratory must pay a fee to cover the cost of issuing a revised certificate in any of the following circumstances:

(1) The fee for issuing an appropriate revised certificate is based on the cost to issue the revised certificate to the laboratory as follows:

(i) If a laboratory with a certificate of waiver wishes to perform tests in addition to those listed in § 493.15(c) as waived tests, it must, as set forth in § 493.638, pay an additional fee for the appropriate certificate to cover the additional testing.

(ii) If a laboratory with a certificate for PPM procedures wishes to perform tests in addition to those specified as PPM procedures or listed in § 493.15(c) as waived tests, it must, as set forth in § 493.638, pay an additional fee for the appropriate certificate to cover the additional testing.

(2) A laboratory must pay a fee to cover the cost of issuing a revised certificate when -

(i) A laboratory changes its name, location, or its director; or

(ii) A laboratory deletes services or wishes to add services and requests that its certificate be changed. (An additional fee is also required under § 493.643(d) if it is necessary to determine compliance with additional requirements.)

[57 FR 7213, Feb. 28, 1992, as amended at 60 FR 20047, Apr. 24, 1995]

§ 493.643 Fee for determination of program compliance.

(a) **Fee requirement.** In addition to the fee required under § 493.638, a laboratory subject to routine inspections must pay a fee to cover the cost of determining program compliance. Laboratories issued a certificate for PPM procedures, certificate of waiver, or a certificate of accreditation are not subject to this fee for routine inspections.

(b) **Costs included in the fee.** Included in the fee for determining program compliance is the cost of evaluating qualifications of personnel; monitoring proficiency testing; conducting onsite inspections; documenting deficiencies; evaluating laboratories' plans to correct deficiencies; and necessary administrative costs. HHS sets the fee amounts annually on a calendar year basis. Laboratories are inspected biennially; therefore, fees are assessed and payable biennially. If additional expenses are incurred to conduct follow up visits to verify correction of deficiencies, to impose sanctions, and/or for surveyor preparation for and attendance at ALJ hearings, HHS assesses an additional fee to include these costs. The additional fee is based on the actual resources and time necessary to perform the activities.

(c) **Classification of laboratories that require inspection for purpose of determining amount of fee.**

(1) There are ten classifications (schedules) of laboratories for the purpose of determining the fee amount a laboratory is assessed. Each laboratory is placed into one of the ten following schedules based on the laboratory's scope and volume of testing (excluding tests performed for quality control, quality assurance, and proficiency testing purposes).

(i)

(A) **Schedule A Low Volume.** The laboratory performs not more than 2,000 laboratory tests annually.

(B) **Schedule A.** The laboratory performs tests in no more than 3 specialties of service with a total annual volume of more than 2,000 but not more than 10,000 laboratory tests.

(ii) **Schedule B.** The laboratory performs tests in at least 4 specialties of service with a total annual volume of not more than 10,000 laboratory tests.

(iii) **Schedule C.** The laboratory performs tests in no more 3 specialties of service with a total annual volume of more than 10,000 but not more than 25,000 laboratory tests.

(iv) **Schedule D.** The laboratory performs tests in at least 4 specialties with a total annual volume of more than 10,000 but not more than 25,000 laboratory tests.

(v) **Schedule E.** The laboratory performs more than 25,000 but not more than 50,000 laboratory tests annually.

(vi) **Schedule F.** The laboratory performs more than 50,000 but not more than 75,000 laboratory tests annually.

(vii) **Schedule G.** The laboratory performs more than 75,000 but not more than 100,000 laboratory tests annually.

(viii) **Schedule H.** The laboratory performs more than 100,000 but not more than 500,000 laboratory tests annually.

(ix) **Schedule I.** The laboratory performs more than 500,000 but not more than 1,000,000 laboratory tests annually.

(x) **Schedule J.** The laboratory performs more than 1,000,000 laboratory tests annually.

(2) For purposes of determining a laboratory's classification under this section, a test is a procedure or examination for a single analyte. (Tests performed for quality control, quality assurance, and proficiency testing are excluded from the laboratory's total annual volume). Each profile (that is, group of tests) is counted as the number of separate procedures or examinations; for example, a chemistry profile consisting of 18 tests is counted as 18 separate procedures or tests.

(3) For purposes of determining a laboratory's classification under this section, the specialties and subspecialties of service for inclusion are:

(i) The specialty of Microbiology, which includes one or more of the following subspecialties:

- (A) Bacteriology.
- (B) Mycobacteriology.
- (C) Mycology.
- (D) Parasitology.
- (E) Virology.

(ii) The specialty of Serology, which includes one or more of the following subspecialties:

- (A) Syphilis Serology.
- (B) General immunology

(iii) The specialty of Chemistry, which includes one or more of the following subspecialties:

- (A) Routine chemistry.
- (B) Endocrinology.
- (C) Toxicology.
- (D) Urinalysis.

(iv) The specialty of Hematology.

(v) The specialty of Immunohematology, which includes one or more of the following subspecialties:

- (A) ABO grouping and Rh typing.
- (B) Unexpected antibody detection.
- (C) Compatibility testing.
- (D) Unexpected antibody identification.

(vi) The specialty of Pathology, which includes the following subspecialties:

- (A) Cytology.
- (B) Histopathology.
- (C) Oral pathology.

(vii) The specialty of Radiobioassay.

(viii) The specialty of Histocompatibility.

(ix) The specialty of Clinical Cytogenetics.

(d) **Additional fees.**

(1) If after a certificate of compliance is issued, a laboratory adds services and requests that its certificate be upgraded, the laboratory must pay an additional fee if, in order to determine compliance with additional requirements, it is necessary to conduct an inspection, evaluate personnel, or monitor proficiency testing performance. The additional fee is based on the actual resources and time necessary to perform the activities. HHS revokes the laboratory's certificate for failure to pay the compliance determination fee.

(2) If it is necessary to conduct a complaint investigation, impose sanctions, or conduct a hearing, HHS assesses the laboratory holding a certificate of compliance a fee to cover the cost of these activities. If a complaint investigation results in a complaint being unsubstantiated, or if an HHS adverse action is overturned at the conclusion of the administrative appeals process, the government's costs of these activities are not imposed upon the laboratory. Costs for these activities are based on the actual resources and time necessary to perform the activities and are not assessed until after the laboratory concedes the existence of deficiencies or an ALJ rules in favor of HHS. HHS revokes the laboratory's certificate of compliance for failure to pay the assessed costs.

[57 FR 7138, 7213, Feb. 28, 1992, as amended at 60 FR 20047, Apr. 24, 1995; 68 FR 3702, Jan. 24, 2003]

§ 493.645 Additional fee(s) applicable to approved State laboratory programs and laboratories issued a certificate of accreditation, certificate of waiver, or certificate for PPM procedures.

(a) **Approved State laboratory programs.** State laboratory programs approved by HHS are assessed a fee for the following:

(1) Costs of Federal inspections of laboratories in that State (that is, CLIA-exempt laboratories) to verify that standards are being enforced in an appropriate manner.

(2) Costs incurred for investigations of complaints against the State's CLIA-exempt laboratories if the complaint is substantiated.

(3) Costs of the State's prorata share of general overhead to develop and implement CLIA.

(b) **Accredited laboratories.**

(1) In addition to the certificate fee, a laboratory that is issued a certificate of accreditation is also assessed a fee to cover the cost of evaluating individual laboratories to determine overall whether an accreditation organization's standards and inspection policies are equivalent to the Federal program. All accredited laboratories share in the cost of these inspections. These costs are the same as those that are incurred when inspecting nonaccredited laboratories.

(2) If a laboratory issued a certificate of accreditation has been inspected and followup visits are necessary because of identified deficiencies, HHS assesses the laboratory a fee to cover the cost of these visits. The fee is based on the actual resources and time necessary to perform the followup visits. HHS revokes the laboratory's certificate of accreditation for failure to pay the assessed fee.

(c) If, in the case of a laboratory that has been issued a certificate of accreditation, certificate of waiver, or certificate for PPM procedures, it is necessary to conduct a complaint investigation, impose sanctions, or conduct a hearing, HHS assesses that laboratory a fee to cover the cost of these activities. Costs are based on the actual resources and time necessary to perform the activities and are not assessed until after the laboratory concedes the existence of deficiencies or an ALJ rules in favor of HHS. HHS revokes the laboratory's certificate for failure to pay the assessed costs. If a complaint investigation results in a complaint being unsubstantiated, or if an HHS adverse action is overturned at the conclusion of the administrative appeals process, the costs of these activities are not imposed upon the laboratory.

[60 FR 20047, Apr. 24, 1995]

§ 493.646 Payment of fees.

(a) Except for CLIA-exempt laboratories, all laboratories are notified in writing by HHS or its designee of the appropriate fee(s) and instructions for submitting the fee(s), including the due date for payment and where to make payment. The appropriate certificate is not issued until the applicable fees have been paid.

(b) For State-exempt laboratories, HHS estimates the cost of conducting validation surveys within the State for a 2-year period. HHS or its designee notifies the State by mail of the appropriate fees, including the due date for payment and the address of the United States Department of Treasury designated commercial bank to which payment must be made. In addition, if complaint investigations are conducted in laboratories within these States and are substantiated, HHS bills the State(s) the costs of the complaint investigations.

[57 FR 7138, 7213, Feb. 28, 1992, as amended at 60 FR 20048, Apr. 24, 1995]

§ 493.649 Methodology for determining fee amount.

(a) **General rule.** The amount of the fee in each schedule for compliance determination inspections is based on the average hourly rate (which includes the costs to perform the required activities and necessary administration costs) multiplied by the average number of hours required or, if activities are performed by more than one of the entities listed in paragraph (b) of this section, the sum of the products of the applicable hourly rates multiplied by the average number of hours required by the entity to perform the activity. The fee for issuance of the registration certificate or certificate of compliance is based on the laboratory's scope and volume of testing.

(b) **Determining average hourly rates used in fee schedules.** Three different entities perform activities related to the issuance or reissuance of any certificate. HHS determines the average hourly rates for the activities of each of these entities.

(1) **State survey agencies.** The following costs are included in determining an average hourly rate for the activities performed by State survey agencies:

(i) The costs incurred by the State survey agencies in evaluating personnel qualifications and monitoring each laboratory's participation in an approved proficiency testing program. The cost of onsite inspections and monitoring activities is the hourly rate derived as a result of an annual budget negotiation process with each State. The hourly rate encompasses salary costs (as determined by each State's civil service pay scale) and

fringe benefit costs to support the required number of State inspectors, management and direct support staff.

(ii) Travel costs necessary to comply with each State's administrative requirements and other direct costs such as equipment, printing, and supplies. These costs are established based on historical State requirements.

(iii) Indirect costs as negotiated by HHS.

(2) **Federal agencies.** The hourly rate for activities performed by Federal agencies is the most recent average hourly cost to HHS to staff and support a full time equivalent employee. Included in this cost are salary and fringe benefit costs, necessary administrative costs, such as printing, training, postage, express mail, supplies, equipment, computer system and building service charges associated with support services provided by organizational components such as a computer center, and any other oversight activities necessary to support the program.

(3) **HHS contractors.** The hourly rate for activities performed by HHS contractors is the average hourly rate established for contractor assistance based on an independent government cost estimate for the required workload. This rate includes the cost of contractor support to provide proficiency testing programs to laboratories that do not participate in an approved proficiency testing program, provide specialized assistance in the evaluation of laboratory performance in an approved proficiency testing program, perform assessments of cytology testing laboratories, conduct special studies, bill and collect fees, issue certificates, establish accounting, monitoring and reporting systems, and assist with necessary surveyor training.

(c) **Determining number of hours.** The average number of hours used to determine the overall fee in each schedule is HHS's estimate, based on historical experience, of the average time needed by each entity to perform the activities for which it is responsible.

[57 FR 7138, 7213, Feb. 28, 1992, as amended at 60 FR 20048, Apr. 24, 1995]

Subpart G [Reserved]

Subpart H - Participation in Proficiency Testing for Laboratories Performing Nonwaived Testing

Source: 57 FR 7146, Feb. 28, 1992, unless otherwise noted.

§ 493.801 Condition: Enrollment and testing of samples.

Cross Reference

Link to an amendment published at [87 FR 41232](#), July 11, 2022.

Each laboratory must enroll in a proficiency testing (PT) program that meets the criteria in [subpart I of this part](#) and is approved by HHS. The laboratory must enroll in an approved program or programs for each of the specialties and subspecialties for which it seeks certification. The laboratory must test the samples in the same manner as patients' specimens. For laboratories subject to 42 CFR part 493 published on March 14, 1990 (55 FR 9538) prior to September 1, 1992, the rules of this subpart are effective on September 1, 1992. For all other laboratories, the rules of this subpart are effective January 1, 1994.

(a) **Standard; Enrollment.** The laboratory must -

(1) Notify HHS of the approved program or programs in which it chooses to participate to meet proficiency testing requirements of this subpart.

(2)

(i) Designate the program(s) to be used for each specialty, subspecialty, and analyte or test to determine compliance with this subpart if the laboratory participates in more than one proficiency testing program approved by CMS; and

(ii) For those tests performed by the laboratory that are not included in subpart I of this part, a laboratory must establish and maintain the accuracy of its testing procedures, in accordance with § 493.1236(c)(1).

(3) For each specialty, subspecialty and analyte or test, participate in one approved proficiency testing program or programs, for one year before designating a different program and must notify CMS before any change in designation; and

(4) Authorize the proficiency testing program to release to HHS all data required to -

(i) Determine the laboratory's compliance with this subpart; and

(ii) Make PT results available to the public as required in section 353(f)(3)(F) of the Public Health Service Act.

(b) **Standard: Testing of proficiency testing samples.** The laboratory must examine or test, as applicable, the proficiency testing samples it receives from the proficiency testing program in the same manner as it tests patient specimens. This testing must be conducted in conformance with paragraph (b)(4) of this section. If the laboratory's patient specimen testing procedures would normally require reflex, distributive, or confirmatory testing at another laboratory, the laboratory should test the proficiency testing sample as it would a patient specimen up until the point it would refer a patient specimen to a second laboratory for any form of further testing.

(1) The samples must be examined or tested with the laboratory's regular patient workload by personnel who routinely perform the testing in the laboratory, using the laboratory's routine methods. The individual testing or examining the samples and the laboratory director must attest to the routine integration of the samples into the patient workload using the laboratory's routine methods.

(2) The laboratory must test samples the same number of times that it routinely tests patient samples.

(3) Laboratories that perform tests on proficiency testing samples must not engage in any inter-laboratory communications pertaining to the results of proficiency testing sample(s) until after the date by which the laboratory must report proficiency testing results to the program for the testing event in which the samples were sent. Laboratories with multiple testing sites or separate locations must not participate in any communications or discussions across sites/locations concerning proficiency testing sample results until after the date by which the laboratory must report proficiency testing results to the program.

(4) The laboratory must not send proficiency testing samples or portions of proficiency testing samples to another laboratory for any analysis for which it is certified to perform in its own laboratory. Any laboratory that CMS determines intentionally referred a proficiency testing sample to another laboratory for analysis may have its certification revoked for at least 1 year. If CMS determines that a proficiency testing sample was referred to another laboratory for analysis, but the requested testing was limited to reflex, distributive, or confirmatory testing that, if the sample were a patient specimen, would have been in full conformance with written, legally accurate and adequate standard operating procedures for the laboratory's testing of patient specimens, and if the proficiency testing referral is not a repeat proficiency testing referral, CMS will consider the referral to be improper and subject to alternative sanctions in accordance with § 493.1804(c), but not intentional. Any laboratory that receives a proficiency testing sample from another laboratory for testing must notify CMS of the receipt of that sample regardless of whether the referral was made for reflex or confirmatory testing, or any other reason.

(5) The laboratory must document the handling, preparation, processing, examination, and each step in the testing and reporting of results for all proficiency testing samples. The laboratory must maintain a copy of all records, including a copy of the proficiency testing program report forms used by the laboratory to record proficiency testing results including the attestation statement provided by the PT program, signed by the analyst and the laboratory director, documenting that proficiency testing samples were tested in the same manner as patient specimens, for a minimum of two years from the date of the proficiency testing event.

(6) PT is required for only the test system, assay, or examination used as the primary method for patient testing during the PT event.

[57 FR 7146, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5228, Jan. 19, 1993; 68 FR 3702, Jan. 24, 2003; 79 FR 27157, May 12, 2014]

§ 493.803 Condition: Successful participation.

(a) Each laboratory performing nonwaived testing must successfully participate in a proficiency testing program approved by CMS, if applicable, as described in subpart I of this part for each specialty, subspecialty, and analyte or test in which the laboratory is certified under CLIA.

(b) Except as specified in paragraph (c) of this section, if a laboratory fails to participate successfully in proficiency testing for a given specialty, subspecialty, analyte or test, as defined in this section, or fails to take remedial action when an individual fails gynecologic cytology, CMS imposes sanctions, as specified in subpart R of this part.

(c) If a laboratory fails to perform successfully in a CMS-approved proficiency testing program, for the initial unsuccessful performance, CMS may direct the laboratory to undertake training of its personnel or to obtain technical assistance, or both, rather than imposing alternative or principle sanctions except when one or more of the following conditions exists:

(1) There is immediate jeopardy to patient health and safety.

(2) The laboratory fails to provide CMS or a CMS agent with satisfactory evidence that it has taken steps to correct the problem identified by the unsuccessful proficiency testing performance.

(3) The laboratory has a poor compliance history.

[57 FR 7146, Feb. 28, 1992, as amended at 60 FR 20048, Apr. 24, 1995; 63 FR 26737, May 14, 1998; 68 FR 3702, Jan. 24, 2003]

§ 493.807 Condition: Reinstatement of laboratories performing nonwaived testing.

(a) If a laboratory's certificate is suspended or limited or its Medicare or Medicaid approval is cancelled or its Medicare or Medicaid payments are suspended because it fails to participate successfully in proficiency testing for one or more specialties, subspecialties, analyte or test, or voluntarily withdraws its certification under CLIA for the failed specialty, subspecialty, or analyte, the laboratory must then demonstrate sustained satisfactory performance on two consecutive proficiency testing events, one of which may be on site, before CMS will consider it for reinstatement for certification and Medicare or Medicaid approval in that specialty, subspecialty, analyte or test.

(b) The cancellation period for Medicare and Medicaid approval or period for suspension of Medicare or Medicaid payments or suspension or limitation of certification under CLIA for the failed specialty, subspecialty, or analyte or test is for a period of not less than six months from the date of cancellation, limitation or suspension of the CLIA certificate.

[58 FR 5228, Jan. 19, 1993, as amended at 60 FR 20048, Apr. 24, 1995]

Proficiency Testing by Specialty and Subspecialty for Laboratories Performing Tests of Moderate Complexity (Including the Subcategory), High Complexity, or Any Combination of These Tests

§ 493.821 Condition: Microbiology.

The specialty of microbiology includes, for purposes of proficiency testing, the subspecialties of bacteriology, mycobacteriology, mycology, parasitology and virology.

§ 493.823 Standard; Bacteriology.

(a) Failure to attain an overall testing event score of at least 80 percent is unsatisfactory performance.

(b) Failure to participate in a testing event is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event. Consideration may be given to those laboratories failing to participate in a testing event only if -

(1) Patient testing was suspended during the time frame allotted for testing and reporting proficiency testing results;

(2) The laboratory notifies the inspecting agency and the proficiency testing program within the time frame for submitting proficiency testing results of the suspension of patient testing and the circumstances associated with failure to perform tests on proficiency testing samples; and

(3) The laboratory participated in the previous two proficiency testing events.

(c) Failure to return proficiency testing results to the proficiency testing program within the time frame specified by the program is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event.

(d)

(1) For any unsatisfactory testing event for reasons other than a failure to participate, the laboratory must undertake appropriate training and employ the technical assistance necessary to correct problems associated with a proficiency testing failure.

(2) Remedial action must be taken and documented, and the documentation must be maintained by the laboratory for two years from the date of participation in the proficiency testing event.

(e) Failure to achieve an overall testing event score of satisfactory performance for two consecutive testing events or two out of three consecutive testing events is unsuccessful performance.

§ 493.825 Standard; Mycobacteriology.

(a) Failure to attain an overall testing event score of at least 80 percent is unsatisfactory performance.

(b) Failure to participate in a testing event is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event. Consideration may be given to those laboratories failing to participate in a testing event only if -

(1) Patient testing was suspended during the time frame allotted for testing and reporting proficiency testing results;

(2) The laboratory notifies the inspecting agency and the proficiency testing program within the time frame for submitting proficiency testing results of the suspension of patient testing and the circumstances associated with failure to perform tests on proficiency testing samples; and

(3) The laboratory participated in the previous two proficiency testing events.

(c) Failure to return proficiency testing results to the proficiency testing program within the time frame specified by the program is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event.

(d)

(1) For any unsatisfactory testing event for reasons other than a failure to participate, the laboratory must undertake appropriate training and employ the technical assistance necessary to correct problems associated with a proficiency testing failure.

(2) Remedial action must be taken and documented, and the documentation must be maintained by the laboratory for two years from the date of participation in the proficiency testing event.

(e) Failure to achieve an overall testing event score of satisfactory performance for two consecutive testing events or two out of three consecutive testing events is unsuccessful performance.

§ 493.827 Standard; Mycology.

(a) Failure to attain an overall testing event score of at least 80 percent is unsatisfactory performance.

(b) Failure to participate in a testing event is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event. Consideration may be given to those laboratories failing to participate in a testing event only if -

(1) Patient testing was suspended during the time frame allotted for testing and reporting proficiency testing results;

(2) The laboratory notifies the inspecting agency and the proficiency testing program within the time frame for submitting proficiency testing results of the suspension of patient testing and the circumstances associated with failure to perform tests on proficiency testing samples; and

(3) The laboratory participated in the previous two proficiency testing events.

(c) Failure to return proficiency testing results to the proficiency testing program within the time frame specified by the program is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event.

(d)

(1) For any unsatisfactory testing event for reasons other than a failure to participate, the laboratory must undertake appropriate training and employ the technical assistance necessary to correct problems associated with a proficiency testing failure.

(2) Remedial action must be taken and documented, and the documentation must be maintained by the laboratory for two years from the date of participation in the proficiency testing event.

(e) Failure to achieve an overall testing event score of satisfactory performance for two consecutive testing events or two out of three consecutive testing events is unsuccessful performance.

§ 493.829 Standard; Parasitology.

(a) Failure to attain an overall testing event score of at least 80 percent is unsatisfactory performance.

(b) Failure to participate in a testing event is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event. Consideration may be given to those laboratories failing to participate in a testing event only if -

(1) Patient testing was suspended during the time frame allotted for testing and reporting proficiency testing results;

(2) The laboratory notifies the inspecting agency and the proficiency testing program within the time frame for submitting proficiency testing results of the suspension of patient testing and the circumstances associated with failure to perform tests on proficiency testing samples; and

(3) The laboratory participated in the previous two proficiency testing events.

(c) Failure to return proficiency testing results to the proficiency testing program within the time frame specified by the program is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event.

(d)

(1) For any unsatisfactory testing event for reasons other than a failure to participate, the laboratory must undertake appropriate training and employ the technical assistance necessary to correct problems associated with a proficiency testing failure.

(2) Remedial action must be taken and documented, and the documentation must be maintained by the laboratory for two years from the date of participation in the proficiency testing event.

(e) Failure to achieve an overall testing event score of satisfactory performance for two consecutive testing events or two out of three consecutive testing events is unsuccessful performance.

§ 493.831 Standard; Virology.

(a) Failure to attain an overall testing event score of at least 80 percent is unsatisfactory performance.

(b) Failure to participate in a testing event is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event. Consideration may be given to those laboratories failing to participate in a testing event only if -

(1) Patient testing was suspended during the time frame allotted for testing and reporting proficiency testing results;

(2) The laboratory notifies the inspecting agency and the proficiency testing program within the time frame for submitting proficiency testing results of the suspension of patient testing and the circumstances associated with failure to perform tests on proficiency testing samples; and

(3) The laboratory participated in the previous two proficiency testing events.

(c) Failure to return proficiency testing results to the proficiency testing program within the time frame specified by the program is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event.

(d)

(1) For any unsatisfactory testing event for reasons other than a failure to participate, the laboratory must undertake appropriate training and employ the technical assistance necessary to correct problems associated with a proficiency testing failure.

(2) For any unsatisfactory testing events, remedial action must be taken and documented, and the documentation must be maintained by the laboratory for two years from the date of participation in the proficiency testing event.

(e) Failure to achieve an overall testing event score of satisfactory performance for two consecutive testing events or two out of three consecutive testing events is unsuccessful performance.

§ 493.833 Condition: Diagnostic immunology.

The specialty of diagnostic immunology includes for purposes of proficiency testing the subspecialties of syphilis serology and general immunology.

§ 493.835 Standard; Syphilis serology.

(a) Failure to attain an overall testing event score of at least 80 percent is unsatisfactory performance.

(b) Failure to participate in a testing event is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event. Consideration may be given to those laboratories failing to participate in a testing event only if -

(1) Patient testing was suspended during the time frame allotted for testing and reporting proficiency testing results;

(2) The laboratory notifies the inspecting agency and the proficiency testing program within the time frame for submitting proficiency testing results of the suspension of patient testing and the circumstances associated with failure to perform tests on proficiency testing samples; and

(3) The laboratory participated in the previous two proficiency testing events.

(c) Failure to return proficiency testing results to the proficiency testing program within the time frame specified by the program is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event.

(d)

(1) For any unsatisfactory testing event for reasons other than a failure to participate, the laboratory must undertake appropriate training and employ the technical assistance necessary to correct problems associated with a proficiency testing failure.

(2) For any unacceptable testing event score, remedial action must be taken and documented, and the documentation must be maintained by the laboratory for two years from the date of participation in the proficiency testing event.

(e) Failure to achieve an overall testing event score of satisfactory performance for two consecutive testing events or two out of three consecutive testing events is unsuccessful performance.

§ 493.837 Standard; General immunology.

(a) Failure to attain a score of at least 80 percent of acceptable responses for each analyte in each testing event is unsatisfactory analyte performance for the testing event.

(b) Failure to attain an overall testing event score of at least 80 percent is unsatisfactory performance.

(c) Failure to participate in a testing event is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event. Consideration may be given to those laboratories failing to participate in a testing event only if -

(1) Patient testing was suspended during the time frame allotted for testing and reporting proficiency testing results;

(2) The laboratory notifies the inspecting agency and the proficiency testing program within the time frame for submitting proficiency testing results of the suspension of patient testing and the circumstances associated with failure to perform tests on proficiency testing samples; and

(3) The laboratory participated in the previous two proficiency testing events.

(d) Failure to return proficiency testing results to the proficiency testing program within the time frame specified by the program is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event.

(e)

(1) For any unsatisfactory analyte or test performance or testing event for reasons other than a failure to participate, the laboratory must undertake appropriate training and employ the technical assistance necessary to correct problems associated with a proficiency testing failure.

(2) For any unacceptable analyte or testing event score, remedial action must be taken and documented, and the documentation must be maintained by the laboratory for two years from the date of participation in the proficiency testing event.

(f) Failure to achieve satisfactory performance for the same analyte or test in two consecutive testing events or two out of three consecutive testing events is unsuccessful performance.

(g) Failure to achieve an overall testing event score of satisfactory performance for two consecutive testing events or two out of three consecutive testing events is unsuccessful performance.

§ 493.839 Condition: Chemistry.

The specialty of chemistry includes for the purposes of proficiency testing the subspecialties of routine chemistry, endocrinology, and toxicology.

§ 493.841 Standard; Routine chemistry.

(a) Failure to attain a score of at least 80 percent of acceptable responses for each analyte in each testing event is unsatisfactory analyte performance for the testing event.

(b) Failure to attain an overall testing event score of at least 80 percent is unsatisfactory performance.

(c) Failure to participate in a testing event is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event. Consideration may be given to those laboratories failing to participate in a testing event only if -

(1) Patient testing was suspended during the time frame allotted for testing and reporting proficiency testing results;

(2) The laboratory notifies the inspecting agency and the proficiency testing program within the time frame for submitting proficiency testing results of the suspension of patient testing and the circumstances associated with failure to perform tests on proficiency testing samples; and

(3) The laboratory participated in the previous two proficiency testing events.

(d) Failure to return proficiency testing results to the proficiency testing program within the time frame specified by the program is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event.

(e)

(1) For any unsatisfactory analyte or test performance or testing event for reasons other than a failure to participate, the laboratory must undertake appropriate training and employ the technical assistance necessary to correct problems associated with a proficiency testing failure.

(2) For any unacceptable analyte or testing event score, remedial action must be taken and documented, and the documentation must be maintained by the laboratory for two years from the date of participation in the proficiency testing event.

(f) Failure to achieve satisfactory performance for the same analyte or test in two consecutive testing events or two out of three consecutive testing events is unsuccessful performance.

(g) Failure to achieve an overall testing event score of satisfactory performance for two consecutive testing events or two out of three consecutive testing events is unsuccessful performance.

§ 493.843 Standard; Endocrinology.

(a) Failure to attain a score of at least 80 percent of acceptable responses for each analyte in each testing event is unsatisfactory analyte performance for the testing event.

(b) Failure to attain an overall testing event score of at least 80 percent is unsatisfactory performance.

(c) Failure to participate in a testing event is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event. Consideration may be given to those laboratories failing to participate in a testing event only if -

(1) Patient testing was suspended during the time frame allotted for testing and reporting proficiency testing results;

(2) The laboratory notifies the inspecting agency and the proficiency testing program within the time frame for submitting proficiency testing results of the suspension of patient testing and the circumstances associated with failure to perform tests on proficiency testing samples; and

(3) The laboratory participated in the previous two proficiency testing events.

(d) Failure to return proficiency testing results to the proficiency testing program within the time frame specified by the program is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event.

(e)

(1) For any unsatisfactory analyte or test performance or testing event for reasons other than a failure to participate, the laboratory must undertake appropriate training and employ the technical assistance necessary to correct problems associated with a proficiency testing failure.

(2) For any unacceptable analyte or testing event score, remedial action must be taken and documented, and the documentation must be maintained by the laboratory for two years from the date of participation in the proficiency testing event.

(f) Failure to achieve satisfactory performance for the same analyte or test in two consecutive testing events or two out of three consecutive testing events is unsuccessful performance.

(g) Failure to achieve an overall testing event score of satisfactory performance for two consecutive testing events or two out of three consecutive testing events is unsuccessful performance.

§ 493.845 Standard; Toxicology.

(a) Failure to attain a score of at least 80 percent of acceptable responses for each analyte in each testing event is unsatisfactory analyte performance for the testing event.

(b) Failure to attain an overall testing event score of at least 80 percent is unsatisfactory performance.

(c) Failure to participate in a testing event is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event. Consideration may be given to those laboratories failing to participate in a testing event only if -

(1) Patient testing was suspended during the time frame allotted for testing and reporting proficiency testing results;

(2) The laboratory notifies the inspecting agency and the proficiency testing program within the time frame for submitting proficiency testing results of the suspension of patient testing and the circumstances associated with failure to perform tests on proficiency testing samples; and

(3) The laboratory participated in the previous two proficiency testing events.

(d) Failure to return proficiency testing results to the proficiency testing program within the time frame specified by the program is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event.

(e)

(1) For any unsatisfactory analyte or test performance or testing event for reasons other than a failure to participate, the laboratory must undertake appropriate training and employ the technical assistance necessary to correct problems associated with a proficiency testing failure.

(2) For any unacceptable analyte or testing event score, remedial action must be taken and documented, and the documentation must be maintained by the laboratory for two years from the date of participation in the proficiency testing event.

(f) Failure to achieve satisfactory performance for the same analyte or test in two consecutive testing events or two out of three consecutive testing events is unsuccessful performance.

(g) Failure to achieve an overall testing event score of satisfactory performance for two consecutive testing events or two out of three consecutive testing events is unsuccessful performance.

§ 493.849 Condition: Hematology.

The specialty of hematology, for the purpose of proficiency testing, is not subdivided into subspecialties of testing.

§ 493.851 Standard; Hematology.

(a) Failure to attain a score of at least 80 percent of acceptable responses for each analyte in each testing event is unsatisfactory analyte performance for the testing event.

(b) Failure to attain an overall testing event score of at least 80 percent is unsatisfactory performance.

(c) Failure to participate in a testing event is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event. Consideration may be given to those laboratories failing to participate in a testing event only if -

(1) Patient testing was suspended during the time frame allotted for testing and reporting proficiency testing results;

(2) The laboratory notifies the inspecting agency and the proficiency testing program within the time frame for submitting proficiency testing results of the suspension of patient testing

and the circumstances associated with failure to perform tests on proficiency testing samples; and

(3) The laboratory participated in the previous two proficiency testing events.

(d) Failure to return proficiency testing results to the proficiency testing program within the time frame specified by the program is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event.

(e)

(1) For any unsatisfactory analyte or test performance or testing event for reasons other than a failure to participate, the laboratory must undertake appropriate training and employ the technical assistance necessary to correct problems associated with a proficiency testing failure.

(2) For any unacceptable analyte or testing event score, remedial action must be taken and documented, and the documentation must be maintained by the laboratory for two years from the date of participation in the proficiency testing event.

(f) Failure to achieve satisfactory performance for the same analyte in two consecutive events or two out of three consecutive testing events is unsuccessful performance.

(g) Failure to achieve an overall testing event score of satisfactory performance for two consecutive testing events or two out of three consecutive testing events is unsuccessful performance.

§ 493.853 Condition: Pathology.

The specialty of pathology includes, for purposes of proficiency testing, the subspecialty of cytology limited to gynecologic examinations.

§ 493.855 Standard; Cytology: gynecologic examinations.

To participate successfully in a cytology proficiency testing program for gynecologic examinations (Pap smears), the laboratory must meet the requirements of paragraphs (a) through (c) of this section.

(a) The laboratory must ensure that each individual engaged in the examination of gynecologic preparations is enrolled in a proficiency testing program approved by CMS by January 1, 1995, if available in the State in which he or she is employed. The laboratory must ensure that each individual is tested at least once per year and obtains a passing score. To ensure this annual testing of individuals, an announced or unannounced testing event will be conducted on-site in each laboratory at least once each year. Laboratories will be notified of the time of each announced on-site testing event at least 30 days prior to each event. Additional testing events will be conducted as necessary in each State or region for the purpose of testing individuals who miss the on-site testing event and for retesting individuals as described in paragraph (b) of this section.

(b) The laboratory must ensure that each individual participates in an annual testing event that involves the examination of a 10-slide test set as described in § 493.945. Individuals who fail this testing event are retested with another 10-slide test set as described in paragraphs (b)(1) and (b)(2) of this section. Individuals who fail this second test are

subsequently retested with a 20-slide test set as described in paragraphs (b)(2) and (b)(3) of this section. Individuals are given not more than 2 hours to complete a 10-slide test and not more than 4 hours to complete a 20-slide test. Unexcused failure to appear by an individual for a retest will result in test failure with resulting remediation and limitations on slide examinations as specified in (b)(1), (b)(2), and (b)(3) of this section.

(1) An individual is determined to have failed the annual testing event if he or she scores less than 90 percent on a 10-slide test set. For an individual who fails an annual proficiency testing event, the laboratory must schedule a retesting event which must take place not more than 45 days after receipt of the notification of failure.

(2) An individual is determined to have failed the second testing event if he or she scores less than 90 percent on a 10-slide test set. For an individual who fails a second testing event, the laboratory must provide him or her with documented, remedial training and education in the area of failure, and must assure that all gynecologic slides evaluated subsequent to the notice of failure are reexamined until the individual is again retested with a 20-slide test set and scores at least 90 percent. Reexamination of slides must be documented.

(3) An individual is determined to have failed the third testing event if he or she scores less than 90 percent on a 20-slide test set. An individual who fails the third testing event must cease examining gynecologic slide preparations immediately upon notification of test failure and may not resume examining gynecologic slides until the laboratory assures that the individual obtains at least 35 hours of documented, formally structured, continuing education in diagnostic cytopathology that focuses on the examination of gynecologic preparations, and until he or she is retested with a 20-slide test set and scores at least 90 percent.

(c) If a laboratory fails to ensure that individuals are tested or those who fail a testing event are retested, or fails to take required remedial actions as described in paragraphs (b)(1), (b)(2) or (b)(3) of this section, CMS will initiate intermediate sanctions or limit the laboratory's certificate to exclude gynecologic cytology testing under CLIA, and, if applicable, suspend the laboratory's Medicare and Medicaid payments for gynecologic cytology testing in accordance with subpart R of this part.

[57 FR 7146, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5228, Jan. 19, 1993; 59 FR 62609, Dec. 6, 1994]

§ 493.857 Condition: Immunohematology.

The specialty of immunohematology includes four subspecialties for the purposes of proficiency testing: ABO group and D (Rho) typing; unexpected antibody detection; compatibility testing; and antibody identification.

§ 493.859 Standard; ABO group and D (Rho) typing.

(a) Failure to attain a score of at least 100 percent of acceptable responses for each analyte or test in each testing event is unsatisfactory analyte performance for the testing event.

(b) Failure to attain an overall testing event score of at least 100 percent is unsatisfactory performance.

(c) Failure to participate in a testing event is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event. Consideration may be given to those laboratories failing to participate in a testing event only if -

(1) Patient testing was suspended during the time frame allotted for testing and reporting proficiency testing results;

(2) The laboratory notifies the inspecting agency and the proficiency testing program within the time frame for submitting proficiency testing results of the suspension of patient testing and the circumstances associated with failure to perform tests on proficiency testing samples; and

(3) The laboratory participated in the previous two proficiency testing events.

(d) Failure to return proficiency testing results to the proficiency testing program within the time frame specified by the program is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event.

(e)

(1) For any unsatisfactory testing event for reasons other than a failure to participate, the laboratory must undertake appropriate training and employ the technical assistance necessary to correct problems associated with a proficiency testing failure.

(2) For any unacceptable analyte or unsatisfactory testing event score, remedial action must be taken and documented, and the documentation must be maintained by the laboratory for two years from the date of participation in the proficiency testing event.

(f) Failure to achieve satisfactory performance for the same analyte in two consecutive testing events or two out of three consecutive testing events is unsuccessful performance.

(g) Failure to achieve an overall testing event score of satisfactory for two consecutive testing events or two out of three consecutive testing events is unsuccessful performance.

§ 493.861 Standard; Unexpected antibody detection.

Cross Reference

Link to an amendment published at [87 FR 41232](#), July 11, 2022.

(a) Failure to attain an overall testing event score of at least 80 percent is unsatisfactory performance.

(b) Failure to participate in a testing event is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event. Consideration may be given to those laboratories failing to participate in a testing event only if -

(1) Patient testing was suspended during the time frame allotted for testing and reporting proficiency testing results;

(2) The laboratory notifies the inspecting agency and the proficiency testing program within the time frame for submitting proficiency testing results of the suspension of patient testing

and the circumstances associated with failure to perform tests on proficiency testing samples; and

(3) The laboratory participated in the previous two proficiency testing events.

(c) Failure to return proficiency testing results to the proficiency testing program within the time frame specified by the program is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event.

(d)

(1) For any unsatisfactory testing event for reasons other than a failure to participate, the laboratory must undertake appropriate training and employ the technical assistance necessary to correct problems associated with a proficiency testing failure.

(2) For any unsatisfactory testing event score, remedial action must be taken and documented, and the documentation must be maintained by the laboratory for two years from the date of participation in the proficiency testing event.

(e) Failure to achieve an overall testing event score of satisfactory for two consecutive testing events or two out of three consecutive testing events is unsuccessful performance.

§ 493.863 Standard; Compatibility testing.

(a) Failure to attain an overall testing event score of at least 100 percent is unsatisfactory performance.

(b) Failure to participate in a testing event is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event. Consideration may be given to those laboratories failing to participate in a testing event only if -

(1) Patient testing was suspended during the time frame allotted for testing and reporting proficiency testing results;

(2) The laboratory notifies the inspecting agency and the proficiency testing program within the time frame for submitting proficiency testing results of the suspension of patient testing and the circumstances associated with failure to perform tests on proficiency testing samples; and

(3) The laboratory participated in the previous two proficiency testing events.

(c) Failure to return proficiency testing results to the proficiency testing program within the time frame specified by the program is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event.

(d)

(1) For any unsatisfactory testing event for reasons other than a failure to participate, the laboratory must undertake appropriate training and employ the technical assistance necessary to correct problems associated with a proficiency testing failure.

(2) For any unsatisfactory testing event score, remedial action must be taken and documented, and the documentation must be maintained by the laboratory for two years from the date of participation in the proficiency testing event.

(e) Failure to achieve an overall testing event score of satisfactory for two consecutive testing events or two out of three consecutive testing events is unsuccessful performance.

§ 493.865 Standard; Antibody identification.

(a) Failure to attain an overall testing event score of at least 80 percent is unsatisfactory performance.

(b) Failure to participate in a testing event is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event. Consideration may be given to those laboratories failing to participate in a testing event only if -

(1) Patient testing was suspended during the time frame allotted for testing and reporting proficiency testing results;

(2) The laboratory notifies the inspecting agency and the proficiency testing program within the time frame for submitting proficiency testing results of the suspension of patient testing and the circumstances associated with failure to perform tests on proficiency testing samples; and

(3) The laboratory participated in the previous two proficiency testing events.

(c) Failure to return proficiency testing results to the proficiency testing program within the time frame specified by the program is unsatisfactory performance and results in a score of 0 for the testing event.

(d)

(1) For any unsatisfactory testing event for reasons other than a failure to participate, the laboratory must undertake appropriate training and employ the technical assistance necessary to correct problems associated with a proficiency testing failure.

(2) For any unsatisfactory testing event score, remedial action must be taken and documented, and the documentation must be maintained by the laboratory for two years from the date of participation in the proficiency testing event.

(e) Failure to identify the same antibody in two consecutive or two out of three consecutive testing events is unsuccessful performance.

(f) Failure to achieve an overall testing event score of satisfactory for two consecutive testing events or two out of three consecutive testing events is unsuccessful performance.

Subpart I - Proficiency Testing Programs for Nonwaived Testing

Source: 57 FR 7151, Feb. 28, 1992, unless otherwise noted.

§ 493.901 Approval of proficiency testing programs.

Cross Reference

Link to an amendment published at [87 FR 41232](#), July 11, 2022.

In order for a proficiency testing program to receive HHS approval, the program must be offered by a private nonprofit organization or a Federal or State agency, or entity acting as a designated agent for the State. An organization, Federal, or State program seeking approval or reapproval for its program for the next calendar year must submit an application providing the required information by July 1 of the current year. The organization, Federal, or State program must provide technical assistance to laboratories seeking to qualify under the program, and must, for each specialty, subspecialty, and analyte or test for which it provides testing -

(a) Assure the quality of test samples, appropriately evaluate and score the testing results, and identify performance problems in a timely manner;

(b) Demonstrate to HHS that it has -

(1) The technical ability required to -

(i) Prepare or purchase samples from manufacturers who prepare the samples in conformance with the appropriate good manufacturing practices required in [21 CFR parts 606, 640, and 820](#); and

(ii) Distribute the samples, using rigorous quality control to assure that samples mimic actual patient specimens when possible and that samples are homogeneous, except for specific subspecialties such as cytology, and will be stable within the time frame for analysis by proficiency testing participants;

(2) A scientifically defensible process for determining the correct result for each challenge offered by the program;

(3) A program of sufficient annual challenge and with the frequency specified in [§§ 493.909 through 493.959](#) to establish that a laboratory has met minimum performance requirements;

(4) The resources needed to provide Statewide or nationwide reports to regulatory agencies on individual's performance for gynecologic cytology and on individual laboratory performance on testing events, cumulative reports and scores for each laboratory or individual, and reports of specific laboratory failures using grading criteria acceptable to HHS. These reports must be provided to HHS on a timely basis when requested;

(5) Provisions to include on each proficiency testing program report form used by the laboratory to record testing event results, an attestation statement that proficiency testing samples were tested in the same manner as patient specimens with a signature block to be completed by the individual performing the test as well as by the laboratory director;

(6) A mechanism for notifying participants of the PT shipping schedule and for participants to notify the proficiency testing program within three days of the expected date of receipt of the shipment that samples have not arrived or are unacceptable for testing. The program must have provisions for replacement of samples that are lost in transit or are received in a condition that is unacceptable for testing; and

(7) A process to resolve technical, administrative, and scientific problems about program operations;

(c) Meet the specific criteria for proficiency testing programs listed by specialty, subspecialty, and analyte or test contained in §§ 493.901 through 493.959 for initial approval and thereafter provide HHS, on an annual basis, with the information necessary to assure that the proficiency testing program meets the criteria required for approval; and

(d) Comply with all applicable packaging, shipment, and notification requirements of 42 CFR part 72.

[57 FR 7151, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5228, Jan. 19, 1993]

§ 493.903 Administrative responsibilities.

Cross Reference

Link to an amendment published at 87 FR 41233, July 11, 2022.

The proficiency testing program must -

(a)

(1) Provide HHS or its designees and participating laboratories with an electronic or a hard copy, or both, of reports of proficiency testing results and all scores for each laboratory's performance in a format as required by and approved by CMS for each CLIA-certified specialty, subspecialty, and analyte or test within 60 days after the date by which the laboratory must report proficiency testing results to the proficiency testing program.

(2) Provide HHS with reports of PT results and scores of individual performance in cytology and provide copies of reports to participating individuals, and to all laboratories that employ the individuals, within 15 working days of the testing event;

(b) Furnish to HHS cumulative reports on an individual laboratory's performance and aggregate data on CLIA-certified laboratories for the purpose of establishing a system to make the proficiency testing program's results available, on a reasonable basis, upon request of any person, and include such explanatory information as may be appropriate to assist in the interpretation of the proficiency testing program's results;

(c) Provide HHS with additional information and data upon request and submit such information necessary for HHS to conduct an annual evaluation to determine whether the proficiency testing program continues to meet the requirements of §§ 493.901 through 493.959;

(d) Maintain records of laboratories' performance for a period of five years or such time as may be necessary for any legal proceedings; and

(e) Provide HHS with an annual report and, if needed, an interim report which identifies any previously unrecognized sources of variability in kits, instruments, methods, or PT samples, which adversely affect the programs' ability to evaluate laboratory performance.

[57 FR 7151, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5228, Jan. 19, 1993]

§ 493.905 Nonapproved proficiency testing programs.

Cross Reference

Link to an amendment published at [87 FR 41233](#), July 11, 2022.

If a proficiency testing program is determined by HHS to fail to meet any criteria contained in §§ 493.901 through 493.959 for approval of the proficiency testing program, CMS will notify the program and the program must notify all laboratories enrolled of the nonapproval and the reasons for nonapproval within 30 days of the notification.

Proficiency Testing Programs by Specialty and Subspecialty

§ 493.909 Microbiology.

The subspecialties under the specialty of microbiology for which a program may offer proficiency testing are bacteriology, mycobacteriology, mycology, parasitology and virology. Specific criteria for these subspecialties are found at §§ 493.911 through 493.919.

§ 493.911 Bacteriology.

Cross Reference

Link to an amendment published at [87 FR 41233](#), July 11, 2022.

(a) ***Types of services offered by laboratories.*** In bacteriology, for proficiency testing purposes, there are five types of laboratories:

- (1) Those that interpret Gram stains or perform primary inoculation, or both; and refer cultures to another laboratory appropriately certified for the subspecialty of bacteriology for identification;
- (2) Those that use direct antigen techniques to detect an organism and may also interpret Gram stains or perform primary inoculation, or perform any combination of these;
- (3) Those that, in addition to interpreting Gram stains, performing primary inoculations, and using direct antigen tests, also isolate and identify aerobic bacteria from throat, urine, cervical, or urethral discharge specimens to the genus level and may also perform antimicrobial susceptibility tests on selected isolated microorganisms;
- (4) Those that perform the services in [paragraph \(a\)\(3\)](#) of this section and also isolate and identify aerobic bacteria from any source to the species level and may also perform antimicrobial susceptibility tests; and
- (5) Those that perform the services in [paragraph \(a\)\(4\)](#) of this section and also isolate and identify anaerobic bacteria from any source.

(b) ***Program content and frequency of challenge.*** To be approved for proficiency testing for bacteriology, the annual program must provide a minimum of five samples per testing event. There must be at least three testing events at approximately equal intervals per year. The samples may be provided to the laboratory through mailed shipments or, at HHS' option, may be provided to HHS or its designee for on-site testing. For the types of laboratories

specified in paragraph (a) of this section, an annual program must include samples that contain organisms that are representative of the six major groups of bacteria: anaerobes, Enterobacteriaceae, gram-positive bacilli, gram-positive cocci, gram-negative cocci, and miscellaneous gram-negative bacteria, as appropriate. The specific organisms included in the samples may vary from year to year. The annual program must include samples for bacterial antigen detection, bacterial isolation and identification, Gram stain, and antimicrobial susceptibility testing.

(1) An approved program must furnish HHS with a description of samples that it plans to include in its annual program no later than six months before each calendar year. At least 50 percent of the samples must be mixtures of the principal organism and appropriate normal flora. The program must include other important emerging pathogens (as determined by HHS) and either organisms commonly occurring in patient specimens or opportunistic pathogens. The program must include the following two types of samples; each type of sample must meet the 50 percent mixed culture criterion:

(i) Samples that require laboratories to report only organisms that the testing laboratory considers to be a principal pathogen that is clearly responsible for a described illness (excluding immuno-compromised patients). The program determines the reportable isolates, including antimicrobial susceptibility for any designated isolate; and

(ii) Samples that require laboratories to report all organisms present. Samples must contain multiple organisms frequently found in specimens such as urine, blood, abscesses, and aspirates where multiple isolates are clearly significant or where specimens are derived from immuno-compromised patients. The program determines the reportable isolates.

(2) An approved program may vary over time. For example, the types of organisms that might be included in an approved program over time are -

1 *Anaerobes:*

Bacteroides fragilis group
Clostridium perfringens
Peptostreptococcus anaerobius
Enterobacteriaceae
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Salmonella typhimurium
Serratia marcescens
Shigella sonnei
Yersinia enterocolitica

2 *Gram-positive bacilli:*

Listeria monocytogenes
Corynebacterium species CDC Group JK

3 *Gram-positive cocci:*

Staphylococcus aureus
Streptococcus Group A
Streptococcus Group B
Streptococcus Group D (S. bovis and enterococcus)
Streptococcus pneumoniae

4 *Gram-negative cocci:*

Branhamella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis

5 *Miscellaneous Gram-negative bacteria:*

Campylobacter jejuni

Haemophilis influenza, Type B

Pseudomonas aeruginosa

(3) For antimicrobial susceptibility testing, the program must provide at least one sample per testing event that includes gram-positive or gram-negative strains that have a predetermined pattern of sensitivity or resistance to the common antimicrobial agents.

(c) **Evaluation of a laboratory's performance.** HHS approves only those programs that assess the accuracy of a laboratory's responses in accordance with paragraphs (c) (1) through (7) of this section.

(1) The program determines staining characteristics to be interpreted by Gram stain. The program determines the reportable bacteria to be detected by direct antigen techniques or isolation. To determine the accuracy of a laboratory's response for Gram stain interpretation, direct antigen detection, identification, or antimicrobial susceptibility testing, the program must compare the laboratory's response for each sample with the response which reflects agreement of either 80 percent of ten or more referee laboratories or 80 percent or more of all participating laboratories.

(2) To evaluate a laboratory's response for a particular sample, the program must determine a laboratory's type of service in accordance with paragraph (a) of this section. A laboratory must isolate and identify the organisms to the same extent it performs these procedures on patient specimens. A laboratory's performance will be evaluated on the basis of its final answer, for example, a laboratory specified in paragraph (a)(3) of this section will be evaluated on the basis of the average of its scores for paragraphs (c)(3) through (c)(6) as determined in paragraph (c)(7) of this section.

(3) Since laboratories may incorrectly report the presence of organisms in addition to the correctly identified principal organism(s), the grading system must provide a means of deducting credit for additional erroneous organisms that are reported. Therefore, the total number of correct responses for organism isolation and identification submitted by the laboratory divided by the number of organisms present plus the number of incorrect organisms reported by the laboratory must be multiplied by 100 to establish a score for each sample in each testing event. For example, if a sample contained one principal organism and the laboratory reported it correctly but reported the presence of an additional organism, which was not considered reportable, the sample grade would be $1/(1 + 1) \times 100 = 50$ percent.

(4) For antimicrobial susceptibility testing, a laboratory must indicate which drugs are routinely included in its test panel when testing patient samples. A laboratory's performance will be evaluated for only those antibiotics for which service is offered. A correct response for each antibiotic will be determined as described in § 493.911(c) (1) using criteria such as the guidelines established by the National Committee for Clinical Laboratory Standards. Grading is based on the number of correct susceptibility responses reported by the laboratory divided by the actual number of correct susceptibility responses determined by the program, multiplied by 100. For example, if a laboratory offers susceptibility testing for

Enterobacteriaceae using amikacin, cephalothin, and tobramycin, and the organism in the proficiency testing sample is an *Enterobacteriaceae*, and the laboratory reports correct responses for two of three antimicrobial agents, the laboratory's grade would be $2/3 \times 100 = 67$ percent.

(5) The performance criterion for qualitative antigen tests is the presence or absence of the bacterial antigen. The score for antigen tests is the number of correct responses divided by the number of samples to be tested for the antigen, multiplied by 100.

(6) The performance criteria for Gram stain is staining reaction, i.e., gram positive or gram negative. The score for Gram stain is the number of correct responses divided by the number of challenges to be tested, multiplied by 100.

(7) The score for a testing event in bacteriology is the average of the scores determined under paragraphs (c)(3) through (c)(6) of this section based on the type of service offered by the laboratory.

[57 FR 7151, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5228, Jan. 19, 1993; 68 FR 3702, Jan. 24, 2003]

§ 493.913 Mycobacteriology.

Cross Reference

Link to an amendment published at 87 FR 41234, July 11, 2022.

(a) ***Types of services offered by laboratories.*** In mycobacteriology, there are five types of laboratories for proficiency testing purposes:

(1) Those that interpret acid-fast stains and refer specimen to another laboratory appropriately certified in the subspecialty of mycobacteriology;

(2) Those that interpret acid-fast stains, perform primary inoculation, and refer cultures to another laboratory appropriately certified in the subspecialty of mycobacteriology for identification;

(3) Those that interpret acid-fast stains, isolate and perform identification and/or antimycobacterial susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*, but refer other mycobacteria species to another laboratory appropriately certified in the subspecialty of mycobacteriology for identification and/or susceptibility tests;

(4) Those that interpret acid-fast stains, isolate and identify all mycobacteria to the extent required for correct clinical diagnosis, but refer antimycobacterial susceptibility tests to another laboratory appropriately certified in the subspecialty of mycobacteriology; and

(5) Those that interpret acid-fast stains, isolate and identify all mycobacteria to the extent required for correct clinical diagnosis, and perform antimycobacterial susceptibility tests on the organisms isolated.

(b) ***Program content and frequency of challenge.*** To be approved for proficiency testing for mycobacteriology, the annual program must provide a minimum of five samples per testing event. There must be at least two testing events per year. The samples may be provided through mailed shipments or, at HHS' option, provided to HHS or its designee for

on-site testing events. For types of laboratories specified in paragraphs (a)(1) and (a) (3) through (5) of this section, an annual program must include samples that contain species that are representative of the 5 major groups (complexes) of mycobacteria encountered in human specimens. The specific mycobacteria included in the samples may vary from year to year.

(1) An approved program must furnish HHS and its agents with a description of samples that it plans to include in its annual program no later than six months before each calendar year. At least 50 percent of the samples must be mixtures of the principal mycobacteria and appropriate normal flora. The program must include mycobacteria commonly occurring in patient specimens and other important emerging mycobacteria (as determined by HHS). The program determines the reportable isolates and correct responses for antimycobacterial susceptibility for any designated isolate.

(2) An approved program may vary over time. For example, the types of mycobacteria that might be included in an approved program over time are -

- 6 TB
Mycobacterium tuberculosis
Mycobacterium bovis
- 7 Group I
Mycobacterium kansasii
- 8 Group II
Mycobacterium szulgai
- 9 Group III
Mycobacterium avium-intracellulare
Mycobacterium terrae
- 10 Group IV

Mycobacterium fortuitum

(3) For antimycobacterial susceptibility testing, the program must provide at least one sample per testing event that includes mycobacterium tuberculosis that has a predetermined pattern of sensitivity or resistance to the common antimycobacterial agents.

(4) For laboratories specified in paragraphs (a)(1) and (a)(2), the program must provide at least five samples per testing event that includes challenges that are acid-fast and challenges which do not contain acid-fast organisms.

(c) **Evaluation of a laboratory's performance.** HHS approves only those programs that assess the accuracy of a laboratory's response in accordance with paragraphs (c)(1) through (6) of this section.

(1) The program determines the reportable mycobacteria to be detected by acid-fast stain, for isolation and identification, and for antimycobacterial susceptibility. To determine the accuracy of a laboratory's response, the program must compare the laboratory's response for each sample with the response that reflects agreement of either 80 percent of ten or more referee laboratories or 80 percent or more of all participating laboratories.

(2) To evaluate a laboratory's response for a particular sample, the program must determine a laboratory's type of service in accordance with paragraph (a) of this section. A laboratory must interpret acid-fast stains and isolate and identify the organisms to the same extent it performs these procedures on patient specimens. A laboratory's

performance will be evaluated on the basis of the average of its scores as determined in paragraph (c)(6) of this section.

(3) Since laboratories may incorrectly report the presence of organisms in addition to the correctly identified principal organism(s), the grading system must provide a means of deducting credit for additional erroneous organisms reported. Therefore, the total number of correct responses submitted by the laboratory divided by the number of organisms present plus the number of incorrect organisms reported by the laboratory must be multiplied by 100 to establish a score for each sample in each testing event. For example, if a sample contained one principal organism and the laboratory reported it correctly but reported the presence of an additional organism, which was not present, the sample grade would be

$$1 / (1 + 1) \times 100 = 50 \text{ percent}$$

(4) For antimycobacterial susceptibility testing, a laboratory must indicate which drugs are routinely included in its test panel when testing patient samples. A laboratory's performance will be evaluated for only those antibiotics for which susceptibility testing is routinely performed on patient specimens. A correct response for each antibiotic will be determined as described in § 493.913(c)(1). Grading is based on the number of correct susceptibility responses reported by the laboratory divided by the actual number of correct susceptibility responses as determined by the program, multiplied by 100. For example, if a laboratory offers susceptibility testing using three antimycobacterial agents and the laboratory reports correct response for two of the three antimycobacterial agents, the laboratory's grade would be $2/3 \times 100 = 67$ percent.

(5) The performance criterion for qualitative tests is the presence or absence of acid-fast organisms. The score for acid-fast organism detection is the number of correct responses divided by the number of samples to be tested, multiplied by 100.

(6) The score for a testing event in mycobacteriology is the average of the scores determined under paragraphs (c)(3) through (c)(5) of this section based on the type of service offered by the laboratory.

[57 FR 7151, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5228, Jan. 19, 1993; 68 FR 3702, Jan. 24, 2003]

§ 493.915 Mycology.

Cross Reference

Link to an amendment published at 87 FR 41235, July 11, 2022.

(a) ***Types of services offered by laboratories.*** In mycology, there are four types of laboratories for proficiency testing purposes that may perform different levels of service for yeasts, dimorphic fungi, dermatophytes, and aerobic actinomycetes:

- (1) Those that isolate and identify only yeasts and/or dermatophytes to the genus level;
- (2) Those that isolate and identify yeasts and/or dermatophytes to the species level;
- (3) Those that isolate and perform identification of all organisms to the genus level; and
- (4) Those that isolate and perform identification of all organisms to the species level.

(b) **Program content and frequency of challenge.** To be approved for proficiency testing for mycology, the annual program must provide a minimum of five samples per testing event. There must be at least three testing events at approximately equal intervals per year. The samples may be provided through mailed shipments or, at HHS' option, may be provided to HHS or its designee for on-site testing. An annual program must include samples that contain organisms that are representative of five major groups of fungi: Yeast or yeast-like fungi; dimorphic fungi; dematiaceous fungi; dermatophytes; and saprophytes, including opportunistic fungi. The specific fungi included in the samples may vary from year to year.

(1) An approved program must, before each calendar year, furnish HHS with a description of samples that it plans to include in its annual program no later than six months before each calendar year. At least 50 percent of the samples must be mixtures of the principal organism and appropriate normal background flora. Other important emerging pathogens (as determined by HHS) and organisms commonly occurring in patient specimens must be included periodically in the program.

(2) An approved program may vary over time. As an example, the types of organisms that might be included in an approved program over time are -

- Candida albicans*
- Candida* (other species)
- Cryptococcus neoformans*
- Sporothrix schenckii*
- Exophiala jeanselmei*
- Fonsecaea pedrosoi*
- Microsporum sp.*
- Acremonium sp.*
- Trichophyton sp.*
- Aspergillus fumigatus*
- Nocardia sp.*
- Blastomyces dermatitidis*¹
- Zygomycetes sp.*

¹ Note: Provided as a nonviable sample.

(c) **Evaluation of a laboratory's performance.** HHS approves only those programs that assess the accuracy of a laboratory's response, in accordance with paragraphs (c)(1) through (5) of this section.

(1) The program determines the reportable organisms. To determine the accuracy of a laboratory's response, the program must compare the laboratory's response for each sample with the response that reflects agreement of either 80 percent of ten or more referee laboratories or 80 percent or more of all participating laboratories.

(2) To evaluate a laboratory's response for a particular sample, the program must determine a laboratory's type of service in accordance with paragraph (a) of this section. A laboratory must isolate and identify the organisms to the same extent it performs these procedures on patient specimens.

(3) Since laboratories may incorrectly report the presence of organisms in addition to the correctly identified principal organism(s), the grading system must deduct credit for additional erroneous organisms reported. Therefore, the total number of correct responses submitted by the laboratory divided by the number of organisms present plus the number

of incorrect organisms reported by the laboratory must be multiplied by 100 to establish a score for each sample in each shipment or testing event. For example, if a sample contained one principal organism and the laboratory reported it correctly but reported the presence of an additional organism, which was not present, the sample grade would be $1/(1 + 1) \times 100 = 50$ percent.

(4) The score for the antigen tests is the number of correct responses divided by the number of samples to be tested for the antigen, multiplied by 100.

(5) The score for a testing event is the average of the sample scores as determined under paragraph (c)(3) or (c)(4), or both, of this section.

[57 FR 7151, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5228, Jan. 19, 1993; 68 FR 3702, Jan. 24, 2003]

§ 493.917 Parasitology.

Cross Reference

Link to an amendment published at 87 FR 41235, July 11, 2022.

(a) ***Types of services offered by laboratories.*** In parasitology there are two types of laboratories for proficiency testing purposes -

(1) Those that determine the presence or absence of parasites by direct observation (wet mount) and/or pinworm preparations and, if necessary, refer specimens to another laboratory appropriately certified in the subspecialty of parasitology for identification;

(2) Those that identify parasites using concentration preparations and/or permanent stains.

(b) ***Program content and frequency of challenge.*** To be approved for proficiency testing in parasitology, a program must provide a minimum of five samples per testing event. There must be at least three testing events at approximately equal intervals per year. The samples may be provided through mailed shipments or, at HHS's option, may be provided to HHS or its designee for on-site testing. An annual program must include samples that contain parasites that are commonly encountered in the United States as well as those recently introduced into the United States. Other important emerging pathogens (as determined by HHS) and parasites commonly occurring in patient specimens must be included periodically in the program.

(1) An approved program must, before each calendar year furnish HHS with a description of samples that it plans to include in its annual program no later than six months before each calendar year. Samples must include both formalinized specimens and PVA (polyvinyl alcohol) fixed specimens as well as blood smears, as appropriate for a particular parasite and stage of the parasite. The majority of samples must contain protozoa or helminths or a combination of parasites. Some samples must be devoid of parasites.

(2) An approved program may vary over time. As an example, the types of parasites that might be included in an approved program over time are -

Enterobius vermicularis
Entamoeba histolytica
Entamoeba coli

Giardia lamblia
Endolimax nana
Dientamoeba fragilis
Iodamoeba butschli
Chilomastix mesnili
Hookworm
Ascaris lumbricoides
Strongyloides stercoralis
Trichuris trichiura
Diphyllobothrium latum
Cryptosporidium sp.
Plasmodium falciparum

(3) For laboratories specified in paragraph (a)(1) of this section, the program must provide at least five samples per testing event that include challenges which contain parasites and challenges that are devoid of parasites.

(c) **Evaluation of a laboratory's performance.** HHS approves only those programs that assess the accuracy of a laboratory's responses in accordance with paragraphs (c)(1) through (6) of this section.

(1) The program must determine the reportable parasites. It may elect to establish a minimum number of parasites to be identified in samples before they are reported. Parasites found in rare numbers by referee laboratories are not considered in scoring a laboratory's performance; such findings are neutral. To determine the accuracy of a laboratory's response, the program must compare the laboratory's response with the response that reflects agreement of either 80 percent of ten or more referee laboratories or 80 percent or more of all participating laboratories.

(2) To evaluate a laboratory's response for a particular sample, the program must determine a laboratory's type of service in accordance with paragraph (a) of this section. A laboratory must determine the presence or absence of a parasite(s) or concentrate and identify the parasites to the same extent it performs these procedures on patient specimens.

(3) Since laboratories may incorrectly report the presence of parasites in addition to the correctly identified principal parasite(s), the grading system must deduct credit for these additional erroneous parasites reported and not found in rare numbers by the program's referencing process. Therefore, the total number of correct responses submitted by the laboratory divided by the number of parasites present plus the number of incorrect parasites reported by the laboratory must be multiplied by 100 to establish a score for each sample in each testing event. For example, if a sample contained one principal parasite and the laboratory reported it correctly but reported the presence of an additional parasite, which was not present, the sample grade would be

$1/(1 + 1) \times 100 = 50$ percent.

(4) The criterion for acceptable performance for qualitative parasitology examinations is presence or absence of a parasite(s).

(5) The score for parasitology is the number of correct responses divided by the number of samples to be tested, multiplied by 100.

(6) The score for a testing event is the average of the sample scores as determined under paragraphs (c)(3) through (c)(5) of this section.

[57 FR 7151, Feb. 28, 1992, as amended at 68 FR 3702, Jan. 24, 2003]

§ 493.919 Virology.

Cross Reference

Link to an amendment published at 87 FR 41236, July 11, 2022.

(a) ***Types of services offered by laboratories.*** In virology, there are two types of laboratories for proficiency testing purposes -

(1) Those that only perform tests that directly detect viral antigens or structures, either in cells derived from infected tissues or free in fluid specimens; and

(2) Those that are able to isolate and identify viruses and use direct antigen techniques.

(b) ***Program content and frequency of challenge.*** To be approved for proficiency testing in virology, a program must provide a minimum of five samples per testing event. There must be at least three testing events at approximately equal intervals per year. The samples may be provided to the laboratory through mailed shipments or, at HHS's option, may be provided to HHS or its designee for on-site testing. An annual program must include viral species that are the more commonly identified viruses. The specific organisms found in the samples may vary from year to year. The annual program must include samples for viral antigen detection and viral isolation and identification.

(1) An approved program must furnish HHS with a description of samples that it plans to include in its annual program no later than six months before each calendar year. The program must include other important emerging viruses (as determined by HHS) and viruses commonly occurring in patient specimens.

(2) An approved program may vary over time. For example, the types of viruses that might be included in an approved program over time are the more commonly identified viruses such as Herpes simplex, respiratory syncytial virus, adenoviruses, enteroviruses, and cytomegaloviruses.

(c) ***Evaluation of laboratory's performance.*** HHS approves only those programs that assess the accuracy of a laboratory's response in accordance with paragraphs (c)(1) through (5) of this section.

(1) The program determines the reportable viruses to be detected by direct antigen techniques or isolated by laboratories that perform viral isolation procedures. To determine the accuracy of a laboratory's response, the program must compare the laboratory's response for each sample with the response that reflects agreement of either 80 percent of ten or more referee laboratories or 80 percent or more of all participating laboratories.

(2) To evaluate a laboratory's response for a particular sample, the program must determine a laboratory's type of service in accordance with paragraph (a) of this section. A laboratory must isolate and identify the viruses to the same extent it performs these procedures on patient specimens.

(3) Since laboratories may incorrectly report the presence of viruses in addition to the correctly identified principal virus, the grading system must provide a means of deducting credit for additional erroneous viruses reported. Therefore, the total number of correct responses determined by virus culture techniques submitted by the laboratory divided by the number of viruses present plus the number of incorrect viruses reported by the laboratory must be multiplied by 100 to establish a score for each sample in each testing event. For example, if a sample contained one principal virus and the laboratory reported it correctly but reported the presence of an additional virus, which was not present, the sample grade would be $1/(1 + 1) \times 100 = 50$ percent.

(4) The performance criterion for qualitative antigen tests is presence or absence of the viral antigen. The score for the antigen tests is the number of correct responses divided by the number of samples to be tested for the antigen, multiplied by 100.

(5) The score for a testing event is the average of the sample scores as determined under paragraph (c)(3) and (c)(4) of this section.

[57 FR 7151, Feb. 28, 1992, as amended at 68 FR 3702, Jan. 24, 2003]

§ 493.921 Diagnostic immunology.

The subspecialties under the specialty of immunology for which a program may offer proficiency testing are syphilis serology and general immunology. Specific criteria for these subspecialties are found at §§ 493.923 and 493.927.

§ 493.923 Syphilis serology.

Cross Reference

Link to an amendment published at 87 FR 41236, July 11, 2022.

(a) ***Program content and frequency of challenge.*** To be approved for proficiency testing in syphilis serology, a program must provide a minimum of five samples per testing event. There must be at least three testing events at approximately equal intervals per year. The samples may be provided through mailed shipments or, at HHS' option, may be provided to HHS or its designee for on-site testing. An annual program must include samples that cover the full range of reactivity from highly reactive to non-reactive.

(b) ***Evaluation of test performance.*** HHS approves only those programs that assess the accuracy of a laboratory's responses in accordance with paragraphs (b)(1) through (4) of this section.

(1) To determine the accuracy of a laboratory's response for qualitative and quantitative syphilis tests, the program must compare the laboratory's response with the response that reflects agreement of either 80 percent of ten or more referee laboratories or 80 percent or more of all participating laboratories. The proficiency testing program must indicate the minimum concentration, by method, that will be considered as indicating a positive response. The score for a sample in syphilis serology is the average of scores determined under paragraphs (b)(2) and (b)(3) of this section.

(2) For quantitative syphilis tests, the program must determine the correct response for each method by the distance of the response from the target value. After the target value has been established for each response, the appropriateness of the response must be

determined by using fixed criteria. The criterion for acceptable performance for quantitative syphilis serology tests is the target value ± 1 dilution.

(3) The criterion for acceptable performance for qualitative syphilis serology tests is reactive or nonreactive.

(4) To determine the overall testing event score, the number of correct responses must be averaged using the following formula:

$$\frac{\text{Number of acceptable responses for all challenges}}{\text{Total number of all challenges}} \times 100 = \text{Testing event score}$$

[57 FR 7151, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5229, Jan. 19, 1993; 68 FR 3702, Jan. 24, 2003]

§ 493.927 General immunology.

Cross Reference

Link to an amendment published at [87 FR 41237](#), July 11, 2022.

(a) **Program content and frequency of challenge.** To be approved for proficiency testing for immunology, the annual program must provide a minimum of five samples per testing event. There must be at least three testing events at approximately equal intervals per year. The annual program must provide samples that cover the full range of reactivity from highly reactive to nonreactive. The samples may be provided through mailed shipments or, at HHS' option, may be provided to HHS or its designee for on-site testing.

(b) **Challenges per testing event.** The minimum number of challenges per testing event the program must provide for each analyte or test procedure is five. Analytes or tests for which laboratory performance is to be evaluated include:

Analyte or Test Procedure

- Alpha-I antitrypsin
- Alpha-fetoprotein (tumor marker)
- Antinuclear antibody
- Antistreptolysin O
- Anti-human immunodeficiency virus (HIV)
- Complement C3
- Complement C4
- Hepatitis markers (HBsAg, anti-HBc, HBeAg)
- IgA
- IgG
- IgE
- IgM
- Infectious mononucleosis
- Rheumatoid factor
- Rubella

(c) **Evaluation of a laboratory's analyte or test performance.** HHS approves only those programs that assess the accuracy of a laboratory's responses in accordance with paragraphs (c)(1) through (5) of this section.

(1) To determine the accuracy of a laboratory's response for quantitative and qualitative immunology tests or analytes, the program must compare the laboratory's response for each analyte with the response that reflects agreement of either 80 percent of ten or more referee laboratories or 80 percent or more of all participating laboratories. The proficiency testing program must indicate the minimum concentration that will be considered as indicating a positive response. The score for a sample in general immunology is either the score determined under paragraph (c)(2) or (3) of this section.

(2) For quantitative immunology analytes or tests, the program must determine the correct response for each analyte by the distance of the response from the target value. After the target value has been established for each response, the appropriateness of the response must be determined by using either fixed criteria or the number of standard deviations (SDs) the response differs from the target value.

Criteria for Acceptable Performance

The criteria for acceptable performance are -

Analyte or test	Criteria for acceptable performance
Alpha-1 antitrypsin	Target value ±3 SD.
Alpha-fetoprotein (tumor marker)	Target value ±3 SD.
Antinuclear antibody	Target value ±2 dilutions or positive or negative.
Antistreptolysin O	Target value ±2 dilution or positive or negative.
Anti-Human Immunodeficiency virus	Reactive or nonreactive.
Complement C3	Target value ±3 SD.
Complement C4	Target value ±3 SD.
Hepatitis (HBsAg, anti-HBc, HBeAg)	Reactive (positive) or nonreactive (negative).
IgA	Target value ±3 SD.
IgE	Target value ±3 SD.
IgG	Target value ±25%.
IgM	Target value ±3 SD.
Infectious mononucleosis	Target value ±2 dilutions or positive or negative.
Rheumatoid factor	Target value ±2 dilutions or positive or negative.
Rubella	Target value ±2 dilutions or immune or nonimmune or positive or negative.

(3) The criterion for acceptable performance for qualitative general immunology tests is positive or negative.

(4) To determine the analyte testing event score, the number of acceptable analyte responses must be averaged using the following formula:

$$\frac{\text{Number of acceptable responses for the analyte}}{\text{Total number of challenges for the analyte}} \times 100 = \text{Analyte score for the testing event}$$

(5) To determine the overall testing event score, the number of correct responses for all analytes must be averaged using the following formula:

$$\frac{\text{Number of acceptable responses for all challenges}}{\text{Total number of all challenges}} \times 100 = \text{Testing event score}$$

[57 FR 7151, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5229, Jan. 19, 1993; 68 FR 3702, Jan. 24, 2003]

§ 493.929 Chemistry.

The subspecialties under the specialty of chemistry for which a proficiency testing program may offer proficiency testing are routine chemistry, endocrinology, and toxicology. Specific criteria for these subspecialties are listed in §§ 493.931 through 493.939.

§ 493.931 Routine chemistry.

Cross Reference

Link to an amendment published at 87 FR 41238, July 11, 2022.

(a) **Program content and frequency of challenge.** To be approved for proficiency testing for routine chemistry, a program must provide a minimum of five samples per testing event. There must be at least three testing events at approximately equal intervals per year. The annual program must provide samples that cover the clinically relevant range of values that would be expected in patient specimens. The specimens may be provided through mailed shipments or, at HHS' option, may be provided to HHS or its designee for on-site testing.

(b) **Challenges per testing event.** The minimum number of challenges per testing event a program must provide for each analyte or test procedure listed below is five serum, plasma or blood samples.

Analyte or Test Procedure

Alanine		aminotransferase		(ALT/SGPT)
Albumin				
Alkaline				phosphatase
Amylase				
Aspartate		aminotransferase		(AST/SGOT)
Bilirubin,				total
Blood	gas	(pH,	pO ₂ ,	and
Calcium,				pCO ₂)
Chloride				total
Cholesterol,				total
Cholesterol,		high	density	lipoprotein
Creatine				kinase
Creatine		kinase,		isoenzymes
Creatinine				
Glucose (Excluding measurements on devices cleared by FDA for home use)				
Iron,				total
Lactate		dehydrogenase		(LDH)
LDH				isoenzymes

Magnesium	
Potassium	
Sodium	
Total	Protein
Triglycerides	
Urea	Nitrogen
Uric Acid	

(c) **Evaluation of a laboratory's analyte or test performance.** HHS approves only those programs that assess the accuracy of a laboratory's responses in accordance with paragraphs (c)(1) through (5) of this section.

(1) To determine the accuracy of a laboratory's response for qualitative and quantitative chemistry tests or analytes, the program must compare the laboratory's response for each analyte with the response that reflects agreement of either 80 percent of ten or more referee laboratories or 80 percent or more of all participating laboratories. The score for a sample in routine chemistry is either the score determined under paragraph (c)(2) or (3) of this section.

(2) For quantitative chemistry tests or analytes, the program must determine the correct response for each analyte by the distance of the response from the target value. After the target value has been established for each response, the appropriateness of the response must be determined by using either fixed criteria based on the percentage difference from the target value or the number of standard deviations (SDs) the response differs from the target value.

Criteria for Acceptable Performance

The criteria for acceptable performance are -

Analyte or test	Criteria for acceptable performance
Alanine aminotransferase (ALT/SGPT)	Target value $\pm 20\%$.
Albumin	Target value $\pm 10\%$.
Alkaline phosphatase	Target value $\pm 30\%$.
Amylase	Target value $\pm 30\%$.
Aspartate aminotransferase (AST/SGOT)	Target value $\pm 20\%$.
Bilirubin, total	Target value ± 0.4 mg/dL or $\pm 20\%$ (greater).
Blood gas pO ₂	Target value ± 3 SD.
pCO ₂	Target value ± 5 mm Hg or $\pm 8\%$ (greater).
pH	Target value ± 0.04 .
Calcium, total	Target value ± 1.0 mg/dL.
Chloride	Target value $\pm 5\%$.
Cholesterol, total	Target value $\pm 10\%$.
Cholesterol, high density lipoprotein	Target value $\pm 30\%$.
Creatine kinase	Target value $\pm 30\%$.
Creatine kinase isoenzymes	MB elevated (presence or absence) or Target value $\pm 3SD$.

Analyte or test	Criteria for acceptable performance
Creatinine	Target value ± 0.3 mg/dL or $\pm 15\%$ (greater).
Glucose (excluding glucose performed on monitoring devices cleared by FDA for home use)	Target value ± 6 mg/dl or $\pm 10\%$ (greater).
Iron, total	Target value $\pm 20\%$.
Lactate dehydrogenase (LDH)	Target value $\pm 20\%$.
LDH isoenzymes	LDH1/LDH2 (+ or -) or Target value $\pm 30\%$.
Magnesium	Target value $\pm 25\%$.
Potassium	Target value ± 0.5 mmol/L.
Sodium	Target value ± 4 mmol/L.
Total Protein	Target value $\pm 10\%$.
Triglycerides	Target value $\pm 25\%$.
Urea nitrogen	Target value ± 2 mg/dL or $\pm 9\%$ (greater).
Uric acid	Target value $\pm 17\%$.

(3) The criterion for acceptable performance for qualitative routine chemistry tests is positive or negative.

(4) To determine the analyte testing event score, the number of acceptable analyte responses must be averaged using the following formula:

$$\frac{\text{Total number of challenges for the analyte}}{\text{Number of acceptable responses for the analyte}} \times 100 = \text{Analyte score for testing event}$$

(5) To determine the overall testing event score, the number of correct responses for all analytes must be averaged using the following formula:

$$\frac{\text{Number of acceptable responses for all challenges}}{\text{Total number of all challenges}} \times 100 = \text{Testing event score}$$

[57 FR 7151, Feb. 28, 1992, as amended at 68 FR 3702, Jan. 24, 2003]

§ 493.933 Endocrinology.

Cross Reference

Link to an amendment published at [87 FR 41239](#), July 11, 2022.

Cross Reference

Link to a correction published at [87 FR 68912](#), Nov. 17, 2022.

(a) **Program content and frequency of challenge.** To be approved for proficiency testing for endocrinology, a program must provide a minimum of five samples per testing event. There must be at least three testing events at approximately equal intervals per year. The annual program must provide samples that cover the clinically relevant range of values that

(3) The criterion for acceptable performance for qualitative endocrinology tests is positive or negative.

(4) To determine the analyte testing event score, the number of acceptable analyte responses must be averaged using the following formula:

$$\frac{\text{Number of acceptable responses for the analyte}}{\text{Total number of challenges for the analyte}} \times 100 = \text{Analyte score for the testing event}$$

(5) To determine the overall testing event score, the number of correct responses for all analytes must be averaged using the following formula:

$$\frac{\text{Number of acceptable responses for all challenges}}{\text{Total number of all challenges}} \times 100 = \text{Testing event score}$$

[57 FR 7151, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5229, Jan. 19, 1993; 68 FR 3702, Jan. 24, 2003]

§ 493.937 Toxicology.

Cross Reference

Link to an amendment published at [87 FR 41240](#), July 11, 2022.

(a) ***Program content and frequency of challenge.*** To be approved for proficiency testing for toxicology, the annual program must provide a minimum of five samples per testing event. There must be at least three testing events at approximately equal intervals per year. The annual program must provide samples that cover the clinically relevant range of values that would be expected in specimens of patients on drug therapy and that cover the level of clinical significance for the particular drug. The samples may be provided through mailed shipments or, at HHS' option, may be provided to HHS or its designee for on-site testing.

(b) ***Challenges per testing event.*** The minimum number of challenges per testing event a program must provide for each analyte or test procedure is five serum, plasma, or blood samples.

Analyte or Test Procedure

- Alcohol (blood)
- Blood lead
- Carbamazepine
- Digoxin
- Ethosuximide
- Gentamicin
- Lithium
- Phenobarbital
- Phenytoin
- Primidone
- Procainamide
- (and metabolite)
- Quinidine
- Theophylline

- Tobramycin
- Valproic Acid

(c) **Evaluation of a laboratory's analyte or test performance.** HHS approves only those programs that assess the accuracy of a laboratory's responses in accordance with paragraphs (c)(1) through (4) of this section.

(1) To determine the accuracy of a laboratory's responses for quantitative toxicology tests or analytes, the program must compare the laboratory's response for each analyte with the response that reflects agreement of either 80 percent of ten or more referee laboratories or 80 percent or more of all participating laboratories. The score for a sample in toxicology is the score determined under paragraph (c)(2) of this section.

(2) For quantitative toxicology tests or analytes, the program must determine the correct response for each analyte by the distance of the response from the target value. After the target value has been established for each response, the appropriateness of the response must be determined by using fixed criteria based on the percentage difference from the target value

Criteria for Acceptable Performance

The criteria for acceptable performance are:

Analyte or test	Criteria for acceptable performance
Alcohol, blood	Target Value ±25%.
Blood lead	Target Value ±10% or 4 mcg/dL (greater).
Carbamazepine	Target Value ±25%.
Digoxin	Target Value ±20% or ±0.2 ng/mL (greater).
Ethosuximide	Target Value ±20%.
Gentamicin	Target Value ±25%.
Lithium	Target Value ±0.3 mmol/L or ±20% (greater).
Phenobarbital	Target Value ±20%
Phenytoin	Target Value ±25%.
Primidone	Target Value ±25%.
Procainamide (and metabolite)	Target Value ±25%.
Quinidine	Target Value ±25%.
Tobramycin	Target Value ±25%.
Theophylline	Target Value ±25%.
Valproic Acid	Target Value ±25%.

(3) To determine the analyte testing event score, the number of acceptable analyte responses must be averaged using the following formula:

$$\frac{\text{Number of acceptable responses for the analyte}}{\text{Total number of challenges for the analyte}} \times 100 = \text{Analyte score for the testing event}$$

(4) To determine the overall testing event score, the number of correct responses for all analytes must be averaged using the following formula:

$$\frac{\text{Number of acceptable responses for all challenges}}{\text{Total number of all challenges}} \times 100 = \text{Testing event score}$$

[57 FR 7151, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5229, Jan. 19, 1993; 68 FR 3702, Jan. 24, 2003]

§ 493.941 Hematology (including routine hematology and coagulation).

Cross Reference

Link to an amendment published at 87 FR 41241, July 11, 2022.

(a) **Program content and frequency of challenge.** To be approved for proficiency testing for hematology, a program must provide a minimum of five samples per testing event. There must be at least three testing events at approximately equal intervals per year. The annual program must provide samples that cover the full range of values that would be expected in patient specimens. The samples may be provided through mailed shipments or, at HHS' option, may be provided to HHS and or its designee for on-site testing.

(b) **Challenges per testing event.** The minimum number of challenges per testing event a program must provide for each analyte or test procedure is five.

Analyte or Test Procedure

Cell identification	or	white blood cell	differential count
Erythrocyte Hematocrit Hemoglobin	(excluding	spun	microhematocrit)
Leukocyte			count
Platelet			count
Fibrinogen			
Partial Prothrombin time	thromboplastin		time

(1) An approved program for cell identification may vary over time. The types of cells that might be included in an approved program over time are -

Neutrophilic			granulocytes
Eosinophilic			granulocytes
Basophilic			granulocytes
Lymphocytes			
Monocytes			
Major red and white blood cell abnormalities			
Immature red and white blood cells			

(2) White blood cell differentials should be limited to the percentage distribution of cellular elements listed above.

(c) **Evaluation of a laboratory's analyte or test performance.** HHS approves only those programs that assess the accuracy of a laboratory's responses in accordance with paragraphs (c) (1) through (5) of this section.

(1) To determine the accuracy of a laboratory's responses for qualitative and quantitative hematology tests or analytes, the program must compare the laboratory's response for each analyte with the response that reflects agreement of either 80 percent of ten or more referee laboratories or 80 percent or more of all participating laboratories. The score for a

sample in hematology is either the score determined under paragraph (c) (2) or (3) of this section.

(2) For quantitative hematology tests or analytes, the program must determine the correct response for each analyte by the distance of the response from the target value. After the target value has been established for each response, the appropriateness of the response is determined using either fixed criteria based on the percentage difference from the target value or the number of standard deviations (SDs) the response differs from the target value.

Criteria for Acceptable Performance

The criteria for acceptable performance are:

Analyte or test	Criteria for acceptable performance
Cell identification	90% or greater consensus on identification.
White blood cell differential	Target ±3SD based on the percentage of different types of white blood cells in the samples.
Erythrocyte count	Target ±6%.
Hematocrit (Excluding spun hematocrits)	Target ±6%.
Hemoglobin	Target ±7%.
Leukocyte count	Target ±15%.
Platelet count	Target ±25%.
Fibrinogen	Target ±20%.
Partial thromboplastin time	Target ±15%.
Prothrombin time	Target ±15%.

(3) The criterion for acceptable performance for the qualitative hematology test is correct cell identification.

(4) To determine the analyte testing event score, the number of acceptable analyte responses must be averaged using the following formula:

$$\frac{\text{Number of acceptable responses for the analyte}}{\text{Total number of challenges for the analyte}} \times 100 = \text{Analyte score for the testing event}$$

(5) To determine the overall testing event score, the number of correct responses for all analytes must be averaged using the following formula:

$$\frac{\text{Number of acceptable responses for all challenges}}{\text{Total number of all challenges}} \times 100 = \text{Testing event score}$$

[57 FR 7151, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5229, Jan. 19, 1993; 68 FR 3702, Jan. 24, 2003]

§ 493.945 Cytology; gynecologic examinations.

(a) ***Program content and frequency of challenge.***

(1) To be approved for proficiency testing for gynecologic examinations (Pap smears) in cytology, a program must provide test sets composed of 10- and 20-glass slides. Proficiency testing programs may obtain slides for test sets from cytology laboratories, provided the slides have been retained by the laboratory for the required period specified in §§ 493.1105(a)(7)(i)(A) and 493.1274(f)(2). If slide preparations are still subject to retention by the laboratory, they may be loaned to a proficiency testing program if the program provides the laboratory with documentation of the loan of the slides and ensures that slides loaned to it are retrievable upon request. Each test set must include at least one slide representing each of the response categories described in paragraph (b)(3)(ii)(A) of this section, and test sets should be comparable so that equitable testing is achieved within and between proficiency testing providers.

(2) To be approved for proficiency testing in gynecologic cytology, a program must provide announced and unannounced on-site testing for each individual at least once per year and must provide an initial retesting event for each individual within 45 days after notification of test failure and subsequent retesting events within 45 days after completion of remedial action described in § 493.855.

(b) ***Evaluation of an individual's performance.*** HHS approves only those programs that assess the accuracy of each individual's responses on both 10- and 20-slide test sets in which the slides have been referenced as specified in paragraph (b)(1) of this section.

(1) To determine the accuracy of an individual's response on a particular challenge (slide), the program must compare the individual's response for each slide preparation with the response that reflects the predetermined consensus agreement or confirmation on the diagnostic category, as described in the table in paragraph (b)(3)(ii)(A) of this section. For all slide preparations, a 100% consensus agreement among a minimum of three physicians certified in anatomic pathology is required. In addition, for premalignant and malignant slide preparations, confirmation by tissue biopsy is required either by comparison of the reported biopsy results or reevaluation of biopsy slide material by a physician certified in anatomic pathology.

(2) An individual qualified as a technical supervisor under § 493.1449 (b) or (k) who routinely interprets gynecologic slide preparations only after they have been examined by a cytotechnologist can either be tested using a test set that has been screened by a cytotechnologist in the same laboratory or using a test set that has not been screened. A technical supervisor who screens and interprets slide preparations that have not been previously examined must be tested using a test set that has not been previously screened.

(3) The criteria for acceptable performance are determined by using the scoring system in paragraphs (b)(3) (i) and (ii) of this section.

(i) Each slide set must contain 10 or 20 slides with point values established for each slide preparation based on the significance of the relationship of the interpretation of the slide to a clinical condition and whether the participant in the testing event is a cytotechnologist qualified under § 493.1469 or § 493.1483 or functioning as a technical supervisor in cytology qualified under § 493.1449 (b) or (k) of this part.

(ii) The scoring system rewards or penalizes the participants in proportion to the distance of their answers from the correct response or target diagnosis and the penalty or reward is weighted in proportion to the severity of the lesion.

(A) The four response categories for reporting proficiency testing results and their descriptions are as follows:

Category Description

- A Unsatisfactory for diagnosis due to:
 - (1) Scant cellularity.
 - (2) Air drying.
 - (3) Obscuring material (blood, inflammatory cells, or lubricant).
- B Normal or Benign Changes - includes:
 - (1) Normal, negative or within normal limits.
 - (2) Infection other than Human Papillomavirus (HPV) (e.g., *Trichomonas vaginalis*, changes or morphology consistent with *Candida* spp., *Actinomyces* spp. or *Herpes simplex* virus).
 - (3) Reactive and reparative changes (e.g., inflammation, effects of chemotherapy or radiation).
- C Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion - includes:
 - (1) Cellular changes associated with HPV.
 - (2) Mild dysplasia/CIN-1.
- D High Grade Lesion and Carcinoma - includes:
 - (1) High grade squamous intraepithelial lesions which include moderate dysplasia/CIN-2 and severe dysplasia/carcinoma in-situ/CIN-3.
 - (2) Squamous cell carcinoma.
 - (3) Adenocarcinoma and other malignant neoplasms.

(B) In accordance with the criteria for the scoring system, the charts in paragraphs (b)(3)(ii)(C) and (D) of this section, for technical supervisors and cytotechnologists, respectively, provide a maximum of 10 points for a correct response and a maximum of minus five (-5) points for an incorrect response on a 10-slide test set. For example, if the correct response on a slide is "high grade squamous intraepithelial lesion" (category "D" on the scoring system chart) and an examinee calls it "normal or negative" (category "B" on the scoring system chart), then the examinee's point value on that slide is calculated as minus five (-5). Each slide is scored individually in the same manner. The individual's score for the testing event is determined by adding the point value achieved for each slide preparation, dividing by the total points for the testing event and multiplying by 100.

(C) Criteria for scoring system for a 10-slide test set. (See table at (b)(3)(ii)(A) of this section for a description of the response categories.) For technical supervisors qualified under § 493.1449(b) or (k):

Examinee's response:	A	B	C	D
Correct response category:				
A	10	0	0	0
B	5	10	0	0
C	5	0	10	5
D	0	-5	5	10

(D) Criteria for scoring system for a 10-slide test set. (See table at paragraph (b)(3)(ii)(A) of this section for a description of the response categories.) For cytotechnologists qualified under § 493.1469 or § 493.1483:

Examinee's response:	A	B	C	D
Correct response category:				
A	10	0	5	5
B	5	10	5	5
C	5	0	10	10
D	0	-5	10	10

(E) In accordance with the criteria for the scoring system, the charts in paragraphs (b)(3)(ii)(F) and (G) of this section, for technical supervisors and cytotechnologists, respectively, provide maximums of 5 points for a correct response and minus ten (-10) points for an incorrect response on a 20-slide test set.

Examinee's response:	A	B	C	D
Correct response category:				
A	5	0	0	0
B	2.5	5	0	0
C	2.5	0	5	2.5
D	0	-10	2.5	5

(F) Criteria for scoring system for a 20-slide test set. (See table at paragraph (b)(3)(ii)(A) of this section for a description of the response categories.) For technical supervisors qualified under § 493.1449(b) or (k):

(G) Criteria for scoring system for a 20-slide test set. (See table at (b)(3)(ii)(A) of this section for a description of the response categories.) For cytotechnologists qualified under § 493.1469 or § 493.1483:

Examinee's response:	A	B	C	D
Correct response category:				
A	5	0	2.5	2.5
B	2.5	5	2.5	2.5
C	2.5	0	5	5
D	0	-10	5	5

[57 FR 7151, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5229, Jan. 19, 1993; 68 FR 3702, Jan. 24, 2003]

§ 493.959 Immunohematology.

Cross Reference

Link to an amendment published at [87 FR 41242](#), July 11, 2022.

(a) **Types of services offered by laboratories.** In immunohematology, there are four types of laboratories for proficiency testing purposes -

- (1) Those that perform ABO group and/or D (Rho) typing;
- (2) Those that perform ABO group and/or D (Rho) typing, and unexpected antibody detection;
- (3) Those that in addition to [paragraph \(a\)\(2\)](#) of this section perform compatibility testing; and
- (4) Those that perform in addition to [paragraph \(a\)\(3\)](#) of this section antibody identification.

(b) **Program content and frequency of challenge.** To be approved for proficiency testing for immunohematology, a program must provide a minimum of five samples per testing event. There must be at least three testing events at approximately equal intervals per year. The annual program must provide samples that cover the full range of interpretation that would be expected in patient specimens. The samples may be provided through mailed shipments or, at HHS' option, may be provided to HHS or its designee for on-site testing.

(c) **Challenges per testing event.** The minimum number of challenges per testing event a program must provide for each analyte or test procedure is five.

Analyte or Test Procedure

ABO group (excluding subgroups)
D (Rho) typing
Unexpected antibody detection
Compatibility testing
Antibody identification

(d) **Evaluation of a laboratory's analyte or test performance.** HHS approves only those programs that assess the accuracy of a laboratory's response in accordance with [paragraphs \(d\)\(1\)](#) through [\(5\)](#) of this section.

(1) To determine the accuracy of a laboratory's response, a program must compare the laboratory's response for each analyte with the response that reflects agreement of either 100 percent of ten or more referee laboratories or 95 percent or more of all participating laboratories except for unexpected antibody detection and antibody identification. To determine the accuracy of a laboratory's response for unexpected antibody detection and antibody identification, a program must compare the laboratory's response for each analyte with the response that reflects agreement of either 95 percent of ten or more referee laboratories or 95 percent or more of all participating laboratories. The score for a sample in immunohematology is either the score determined under [paragraph \(d\)\(2\)](#) or [\(3\)](#) of this section.

(2) **Criteria for acceptable performance.** The criteria for acceptable performance are -

Analyte or test	Criteria for acceptable performance
ABO group	100% accuracy.
D (Rho) typing	100% accuracy.

Analyte or test	Criteria for acceptable performance
Unexpected antibody detection	80% accuracy.
Compatibility testing	100% accuracy.
Antibody identification	80% accuracy.

(3) The criterion for acceptable performance for qualitative immunohematology tests is positive or negative.

(4) To determine the analyte testing event score, the number of acceptable analyte responses must be averaged using the following formula:

$$\frac{\text{Number of acceptable responses for the analyte}}{\text{Total number of challenges for the analyte}} \times 100 = \text{Analyte score for the testing event}$$

(5) To determine the overall testing event score, the number of correct responses for all analytes must be averaged using the following formula:

$$\frac{\text{Number of acceptable responses for all challenges}}{\text{Total number of all challenges}} \times 100 = \text{Testing event score}$$

Subpart J - Facility Administration for Nonwaived Testing

Source: 68 FR 3703, Jan. 24, 2003, unless otherwise noted.

§ 493.1100 Condition: Facility administration.

Each laboratory that performs nonwaived testing must meet the applicable requirements under §§ 493.1101 through 493.1105, unless HHS approves a procedure that provides equivalent quality testing as specified in Appendix C of the State Operations Manual (CMS Pub. 7).

(a) **Reporting of SARS-CoV-2 test results.** During the Public Health Emergency, as defined in § 400.200 of this chapter, each laboratory that performs a test that is intended to detect SARS-CoV-2 or to diagnose a possible case of COVID-19 (hereinafter referred to as a “SARS-CoV-2 test”) must report SARS-CoV-2 test results to the Secretary in such form and manner, and at such timing and frequency, as the Secretary may prescribe.

(b) [Reserved]

[68 FR 3703, Jan. 24, 2003, as amended at 85 FR 54873, Sept. 2, 2020]

§ 493.1101 Standard: Facilities.

(a) The laboratory must be constructed, arranged, and maintained to ensure the following:

(1) The space, ventilation, and utilities necessary for conducting all phases of the testing process.

(2) Contamination of patient specimens, equipment, instruments, reagents, materials, and supplies is minimized.

(3) Molecular amplification procedures that are not contained in closed systems have a unidirectional workflow. This must include separate areas for specimen preparation, amplification and product detection, and, as applicable, reagent preparation.

(b) The laboratory must have appropriate and sufficient equipment, instruments, reagents, materials, and supplies for the type and volume of testing it performs.

(c) The laboratory must be in compliance with applicable Federal, State, and local laboratory requirements.

(d) Safety procedures must be established, accessible, and observed to ensure protection from physical, chemical, biochemical, and electrical hazards, and biohazardous materials.

(e) Records and, as applicable, slides, blocks, and tissues must be maintained and stored under conditions that ensure proper preservation.

§ 493.1103 Standard: Requirements for transfusion services.

A facility that provides transfusion services must meet all of the requirements of this section and document all transfusion-related activities.

(a) **Arrangement for services.** The facility must have a transfusion service agreement reviewed and approved by the responsible party(ies) that govern the procurement, transfer, and availability of blood and blood products.

(b) **Provision of testing.** The facility must provide prompt ABO grouping, D(Rho) typing, unexpected antibody detection, compatibility testing, and laboratory investigation of transfusion reactions on a continuous basis through a CLIA-certified laboratory or a laboratory meeting equivalent requirements as determined by CMS.

(c) **Blood and blood products storage and distribution.**

(1) If a facility stores or maintains blood or blood products for transfusion outside of a monitored refrigerator, the facility must ensure the storage conditions, including temperature, are appropriate to prevent deterioration of the blood or blood product.

(2) The facility must establish and follow policies to ensure positive identification of a blood or blood product beneficiary.

(d) **Investigation of transfusion reactions.** The facility must have procedures for preventing transfusion reactions and when necessary, promptly identify, investigate, and report blood and blood product transfusion reactions to the laboratory and, as appropriate, to Federal and State authorities.

§ 493.1105 Standard: Retention requirements.

(a) The laboratory must retain its records and, as applicable, slides, blocks, and tissues as follows:

(1) **Test requisitions and authorizations.** Retain records of test requisitions and test authorizations, including the patient's chart or medical record if used as the test requisition or authorization, for at least 2 years.

(2) **Test procedures.** Retain a copy of each test procedure for at least 2 years after a procedure has been discontinued. Each test procedure must include the dates of initial use and discontinuance.

(3) **Analytic systems records.** Retain quality control and patient test records (including instrument printouts, if applicable) and records documenting all analytic systems activities specified in §§ 493.1252 through 493.1289 for at least 2 years. In addition, retain the following:

(i) Records of test system performance specifications that the laboratory establishes or verifies under § 493.1253 for the period of time the laboratory uses the test system but no less than 2 years.

(ii) Immunohematology records, blood and blood product records, and transfusion records as specified in 21 CFR 606.160(b)(3)(ii), (b)(3)(iv), (b)(3)(v) and (d).

(4) **Proficiency testing records.** Retain all proficiency testing records for at least 2 years.

(5) **Quality system assessment records.** Retain all laboratory quality systems assessment records for at least 2 years.

(6) **Test reports.** Retain or be able to retrieve a copy of the original report (including final, preliminary, and corrected reports) at least 2 years after the date of reporting. In addition, retain the following:

(i) Immunohematology reports as specified in 21 CFR 606.160(d).

(ii) Pathology test reports for at least 10 years after the date of reporting.

(7) **Slide, block, and tissue retention -**

(i) **Slides.**

(A) Retain cytology slide preparations for at least 5 years from the date of examination (see § 493.1274(f) for proficiency testing exception).

(B) Retain histopathology slides for at least 10 years from the date of examination.

(ii) **Blocks.** Retain pathology specimen blocks for at least 2 years from the date of examination.

(iii) **Tissue.** Preserve remnants of tissue for pathology examination until a diagnosis is made on the specimen.

(b) If the laboratory ceases operation, the laboratory must make provisions to ensure that all records and, as applicable, slides, blocks, and tissue are retained and available for the time frames specified in this section.

[68 FR 3703, Jan. 24, 2003; 68 FR 50723, Aug. 22, 2003]

[Subpart K - Quality System for Nonwaived Testing](#)

Source: 68 FR 3703, Jan. 24, 2003, unless otherwise noted.

§ 493.1200 Introduction.

(a) Each laboratory that performs nonwaived testing must establish and maintain written policies and procedures that implement and monitor a quality system for all phases of the total testing process (that is, **preanalytic, analytic, and postanalytic**) as well as general laboratory systems.

(b) The laboratory's quality systems must include a quality assessment component that ensures continuous improvement of the laboratory's performance and services through ongoing monitoring that identifies, evaluates and resolves problems.

(c) The various components of the laboratory's quality system are used to meet the requirements in this part and must be appropriate for the specialties and subspecialties of testing the laboratory performs, services it offers, and clients it serves.

[68 FR 3703, Jan. 24, 2003; 68 FR 50724, Aug. 22, 2003]

§ 493.1201 Condition: Bacteriology.

If the laboratory provides services in the subspecialty of Bacteriology, the laboratory must meet the requirements specified in §§ 493.1230 through 493.1256, § 493.1261, and §§ 493.1281 through 493.1299.

§ 493.1202 Condition: Mycobacteriology.

If the laboratory provides services in the subspecialty of Mycobacteriology, the laboratory must meet the requirements specified in §§ 493.1230 through 493.1256, § 493.1262, and §§ 493.1281 through 493.1299.

§ 493.1203 Condition: Mycology.

If the laboratory provides services in the subspecialty of Mycology, the laboratory must meet the requirements specified in §§ 493.1230 through 493.1256, § 493.1263, and §§ 493.1281 through 493.1299.

§ 493.1204 Condition: Parasitology.

If the laboratory provides services in the subspecialty of Parasitology, the laboratory must meet the requirements specified in §§ 493.1230 through 493.1256, § 493.1264, and §§ 493.1281 through 493.1299.

§ 493.1205 Condition: Virology.

If the laboratory provides services in the subspecialty of Virology, the laboratory must meet the requirements specified in §§ 493.1230 through 493.1256, § 493.1265, and §§ 493.1281 through 493.1299.

§ 493.1207 Condition: Syphilis serology.

If the laboratory provides services in the subspecialty of Syphilis serology, the laboratory must meet the requirements specified in §§ 493.1230 through 493.1256, and §§ 493.1281 through 493.1299.

§ 493.1208 Condition: General immunology.

If the laboratory provides services in the subspecialty of General immunology, the laboratory must meet the requirements specified in §§ 493.1230 through 493.1256, and §§ 493.1281 through 493.1299.

[68 FR 3703, Jan. 24, 2003; 68 FR 50724, Aug. 22, 2003]

§ 493.1210 Condition: Routine chemistry.

If the laboratory provides services in the subspecialty of Routine chemistry, the laboratory must meet the requirements specified in §§ 493.1230 through 493.1256, § 493.1267, and §§ 493.1281 through 493.1299.

§ 493.1211 Condition: Urinalysis.

If the laboratory provides services in the subspecialty of Urinalysis, the laboratory must meet the requirements specified in §§ 493.1230 through 493.1256, and §§ 493.1281 through 493.1299.

§ 493.1212 Condition: Endocrinology.

If the laboratory provides services in the subspecialty of Endocrinology, the laboratory must meet the requirements specified in §§ 493.1230 through 493.1256, and §§ 493.1281 through 493.1299.

§ 493.1213 Condition: Toxicology.

If the laboratory provides services in the subspecialty of Toxicology, the laboratory must meet the requirements specified in §§ 493.1230 through 493.1256, and §§ 493.1281 through 493.1299.

§ 493.1215 Condition: Hematology.

If the laboratory provides services in the specialty of Hematology, the laboratory must meet the requirements specified in §§ 493.1230 through 493.1256, § 493.1269, and §§ 493.1281 through 493.1299.

§ 493.1217 Condition: Immunoematology.

If the laboratory provides services in the specialty of Immunoematology, the laboratory must meet the requirements specified in §§ 493.1230 through 493.1256, § 493.1271, and §§ 493.1281 through 493.1299.

§ 493.1219 Condition: Histopathology.

If the laboratory provides services in the subspecialty of Histopathology, the laboratory must meet the requirements specified in §§ 493.1230 through 493.1256, § 493.1273, and §§ 493.1281 through 493.1299.

§ 493.1220 Condition: Oral pathology.

If the laboratory provides services in the subspecialty of Oral pathology, the laboratory must meet the requirements specified in §§ 493.1230 through 493.1256, and §§ 493.1281 through 493.1299.

§ 493.1221 Condition: Cytology.

If the laboratory provides services in the subspecialty of Cytology, the laboratory must meet the requirements specified in §§ 493.1230 through 493.1256, § 493.1274, and §§ 493.1281 through 493.1299.

§ 493.1225 Condition: Clinical cytogenetics.

If the laboratory provides services in the specialty of Clinical cytogenetics, the laboratory must meet the requirements specified in §§ 493.1230 through 493.1256, § 493.1276, and §§ 493.1281 through 493.1299.

§ 493.1226 Condition: Radiobioassay.

If the laboratory provides services in the specialty of Radiobioassay, the laboratory must meet the requirements specified in §§ 493.1230 through 493.1256, and §§ 493.1281 through 493.1299.

§ 493.1227 Condition: Histocompatibility.

If the laboratory provides services in the specialty of Histocompatibility, the laboratory must meet the requirements specified in §§ 493.1230 through 493.1256, § 493.1278, and §§ 493.1281 through 493.1299.

General Laboratory Systems

§ 493.1230 Condition: General laboratory systems.

Each laboratory that performs nonwaived testing must meet the applicable general laboratory systems requirements in §§ 493.1231 through 493.1236, unless HHS approves a procedure, specified in Appendix C of the State Operations Manual (CMS Pub. 7), that provides equivalent quality testing. The laboratory must monitor and evaluate the overall quality of the general laboratory systems and correct identified problems as specified in § 493.1239 for each specialty and subspecialty of testing performed.

§ 493.1231 Standard: Confidentiality of patient information.

The laboratory must ensure confidentiality of patient information throughout all phases of the total testing process that are under the laboratory's control.

§ 493.1232 Standard: Specimen identification and integrity.

The laboratory must establish and follow written policies and procedures that ensure positive identification and optimum integrity of a patient's specimen from the time of collection or receipt of the specimen through completion of testing and reporting of results.

§ 493.1233 Standard: Complaint investigations.

The laboratory must have a system in place to ensure that it documents all complaints and problems reported to the laboratory. The laboratory must conduct investigations of complaints, when appropriate.

§ 493.1234 Standard: Communications.

The laboratory must have a system in place to identify and document problems that occur as a result of a breakdown in communication between the laboratory and an authorized person who orders or receives test results.

[68 FR 3703, Jan. 24, 2003; 68 FR 50724, Aug. 22, 2003]

§ 493.1235 Standard: Personnel competency assessment policies.

As specified in the personnel requirements in subpart M, the laboratory must establish and follow written policies and procedures to assess employee and, if applicable, consultant competency.

§ 493.1236 Standard: Evaluation of proficiency testing performance.

(a) The laboratory must review and evaluate the results obtained on proficiency testing performed as specified in subpart H of this part.

(b) The laboratory must verify the accuracy of the following:

(1) Any analyte or subspecialty without analytes listed in subpart I of this part that is not evaluated or scored by a CMS-approved proficiency testing program.

(2) Any analyte, specialty or subspecialty assigned a proficiency testing score that does not reflect laboratory test performance (that is, when the proficiency testing program does not obtain the agreement required for scoring as specified in subpart I of this part, or the laboratory receives a zero score for nonparticipation, or late return of results).

(c) At least twice annually, the laboratory must verify the accuracy of the following:

(1) Any test or procedure it performs that is not included in subpart I of this part.

(2) Any test or procedure listed in subpart I of this part for which compatible proficiency testing samples are not offered by a CMS-approved proficiency testing program.

(d) All proficiency testing evaluation and verification activities must be documented.

§ 493.1239 Standard: General laboratory systems quality assessment.

(a) The laboratory must establish and follow written policies and procedures for an ongoing mechanism to monitor, assess, and, when indicated, correct problems identified in the general laboratory systems requirements specified at §§ 493.1231 through 493.1236.

(b) The general laboratory systems quality assessment must include a review of the effectiveness of corrective actions taken to resolve problems, revision of policies and procedures necessary to prevent recurrence of problems, and discussion of general laboratory systems quality assessment reviews with appropriate staff.

(c) The laboratory must document all general laboratory systems quality assessment activities.

[68 FR 3703, Jan. 24, 2003; 68 FR 50724, Aug. 22, 2003]

Preanalytic Systems

§ 493.1240 Condition: Preanalytic systems.

Each laboratory that performs nonwaived testing must meet the applicable preanalytic system(s) requirements in §§ 493.1241 and 493.1242, unless HHS approves a procedure, specified in Appendix C of the State Operations Manual (CMS Pub. 7), that provides equivalent quality testing. The laboratory must monitor and evaluate the overall quality of the preanalytic systems and correct identified problems as specified in § 493.1249 for each specialty and subspecialty of testing performed.

§ 493.1241 Standard: Test request.

(a) The laboratory must have a written or electronic request for patient testing from an authorized person.

(b) The laboratory may accept oral requests for laboratory tests if it solicits a written or electronic authorization within 30 days of the oral request and maintains the authorization or documentation of its efforts to obtain the authorization.

(c) The laboratory must ensure the test requisition solicits the following information:

(1) The name and address or other suitable identifiers of the authorized person requesting the test and, if appropriate, the individual responsible for using the test results, or the name and address of the laboratory submitting the specimen, including, as applicable, a contact person to enable the reporting of imminently life threatening laboratory results or panic or alert values.

(2) The patient's name or unique patient identifier.

(3) The sex and age or date of birth of the patient.

(4) The test(s) to be performed.

(5) The source of the specimen, when appropriate.

(6) The date and, if appropriate, time of specimen collection.

(7) For Pap smears, the patient's last menstrual period, and indication of whether the patient had a previous abnormal report, treatment, or biopsy.

(8) Any additional information relevant and necessary for a specific test to ensure accurate and timely testing and reporting of results, including interpretation, if applicable.

(d) The patient's chart or medical record may be used as the test requisition or authorization but must be available to the laboratory at the time of testing and available to CMS or a CMS agent upon request.

(e) If the laboratory transcribes or enters test requisition or authorization information into a record system or a laboratory information system, the laboratory must ensure the information is transcribed or entered accurately.

§ 493.1242 Standard: Specimen submission, handling, and referral.

(a) The laboratory must establish and follow written policies and procedures for each of the following, if applicable:

(1) Patient preparation.

(2) Specimen collection.

(3) Specimen labeling, including patient name or unique patient identifier and, when appropriate, specimen source.

(4) Specimen storage and preservation.

(5) Conditions for specimen transportation.

(6) Specimen processing.

- (7) Specimen acceptability and rejection.
- (8) Specimen referral.
- (b) The laboratory must document the date and time it receives a specimen.
- (c) The laboratory must refer a specimen for testing only to a CLIA-certified laboratory or a laboratory meeting equivalent requirements as determined by CMS.
- (d) If the laboratory accepts a referral specimen, written instructions must be available to the laboratory's clients and must include, as appropriate, the information specified in paragraphs (a)(1) through (a)(7) of this section.

§ 493.1249 Standard: Preanalytic systems quality assessment.

- (a) The laboratory must establish and follow written policies and procedures for an ongoing mechanism to monitor, assess, and when indicated, correct problems identified in the preanalytic systems specified at §§ 493.1241 through 493.1242.
- (b) The preanalytic systems quality assessment must include a review of the effectiveness of corrective actions taken to resolve problems, revision of policies and procedures necessary to prevent recurrence of problems, and discussion of preanalytic systems quality assessment reviews with appropriate staff.
- (c) The laboratory must document all preanalytic systems quality assessment activities.

[68 FR 3703, Jan. 24, 2003; 68 FR 3703, Aug. 22, 2003]

Analytic Systems

§ 493.1250 Condition: Analytic systems.

Each laboratory that performs nonwaived testing must meet the applicable analytic systems requirements in §§ 493.1251 through 493.1283, unless HHS approves a procedure, specified in Appendix C of the State Operations Manual (CMS Pub. 7), that provides equivalent quality testing. The laboratory must monitor and evaluate the overall quality of the analytic systems and correct identified problems as specified in § 493.1289 for each specialty and subspecialty of testing performed.

§ 493.1251 Standard: Procedure manual.

- (a) A written procedure manual for all tests, assays, and examinations performed by the laboratory must be available to, and followed by, laboratory personnel. Textbooks may supplement but not replace the laboratory's written procedures for testing or examining specimens.
- (b) The procedure manual must include the following when applicable to the test procedure:
 - (1) Requirements for patient preparation; specimen collection, labeling, storage, preservation, transportation, processing, and referral; and criteria for specimen acceptability and rejection as described in § 493.1242.
 - (2) Microscopic examination, including the detection of inadequately prepared slides.
 - (3) Step-by-step performance of the procedure, including test calculations and interpretation of results.
 - (4) Preparation of slides, solutions, calibrators, controls, reagents, stains, and other materials used in testing.
 - (5) Calibration and calibration verification procedures.

(6) The reportable range for test results for the test system as established or verified in § 493.1253.

(7) Control procedures.

(8) Corrective action to take when calibration or control results fail to meet the laboratory's criteria for acceptability.

(9) Limitations in the test methodology, including interfering substances.

(10) Reference intervals (normal values).

(11) Imminently life-threatening test results, or panic or alert values.

(12) Pertinent literature references.

(13) The laboratory's system for entering results in the patient record and reporting patient results including, when appropriate, the protocol for reporting imminently life-threatening results, or panic, or alert values.

(14) Description of the course of action to take if a test system becomes inoperable.

(c) Manufacturer's test system instructions or operator manuals may be used, when applicable, to meet the requirements of paragraphs (b)(1) through (b)(12) of this section. Any of the items under paragraphs (b)(1) through (b)(12) of this section not provided by the manufacturer must be provided by the laboratory.

(d) Procedures and changes in procedures must be approved, signed, and dated by the current laboratory director before use.

(e) The laboratory must maintain a copy of each procedure with the dates of initial use and discontinuance as described in § 493.1105(a)(2).

[68 FR 3703, Jan. 24, 2003; 68 FR 50724, Aug. 22, 2003]

§ 493.1252 Standard: Test systems, equipment, instruments, reagents, materials, and supplies.

(a) Test systems must be selected by the laboratory. The testing must be performed following the manufacturer's instructions and in a manner that provides test results within the laboratory's stated performance specifications for each test system as determined under § 493.1253.

(b) The laboratory must define criteria for those conditions that are essential for proper storage of reagents and specimens, accurate and reliable test system operation, and test result reporting. The criteria must be consistent with the manufacturer's instructions, if provided. These conditions must be monitored and documented and, if applicable, include the following:

(1) Water quality.

(2) Temperature.

(3) Humidity.

(4) Protection of equipment and instruments from fluctuations and interruptions in electrical current that adversely affect patient test results and test reports.

(c) Reagents, solutions, culture media, control materials, calibration materials, and other supplies, as appropriate, must be labeled to indicate the following:

(1) Identity and when significant, titer, strength or concentration.

(2) Storage requirements.

(3) Preparation and expiration dates.

(4) Other pertinent information required for proper use.

(d) Reagents, solutions, culture media, control materials, calibration materials, and other supplies must not be used when they have exceeded their expiration date, have deteriorated, or are of substandard quality.

(e) Components of reagent kits of different lot numbers must not be interchanged unless otherwise specified by the manufacturer.

§ 493.1253 Standard: Establishment and verification of performance specifications.

(a) ***Applicability.*** Laboratories are not required to verify or establish performance specifications for any test system used by the laboratory before April 24, 2003.

(b)

(1) ***Verification of performance specifications.*** Each laboratory that introduces an unmodified, FDA-cleared or approved test system must do the following before reporting patient test results:

(i) Demonstrate that it can obtain performance specifications comparable to those established by the manufacturer for the following performance characteristics:

(A) Accuracy.

(B) Precision.

(C) Reportable range of test results for the test system.

(ii) Verify that the manufacturer's reference intervals (normal values) are appropriate for the laboratory's patient population.

(2) ***Establishment of performance specifications.*** Each laboratory that modifies an FDA-cleared or approved test system, or introduces a test system not subject to FDA clearance or approval (including methods developed in-house and standardized methods such as text book procedures), or uses a test system in which performance specifications are not provided by the manufacturer must, before reporting patient test results, establish for each test system the performance specifications for the following performance characteristics, as applicable:

(i) Accuracy.

(ii) Precision.

(iii) Analytical sensitivity.

(iv) Analytical specificity to include interfering substances.

(v) Reportable range of test results for the test system.

(vi) Reference intervals (normal values).

(vii) Any other performance characteristic required for test performance.

(3) ***Determination of calibration and control procedures.*** The laboratory must determine the test system's calibration procedures and control procedures based upon the

performance specifications verified or established under paragraph (b)(1) or (b)(2) of this section.

(c) **Documentation.** The laboratory must document all activities specified in this section.

[68 FR 3703, Jan. 24, 2003; 68 FR 50724, Aug. 22, 2003]

§ 493.1254 Standard: Maintenance and function checks.

(a) **Unmodified manufacturer's equipment, instruments, or test systems.** The laboratory must perform and document the following:

(1) Maintenance as defined by the manufacturer and with at least the frequency specified by the manufacturer.

(2) Function checks as defined by the manufacturer and with at least the frequency specified by the manufacturer. Function checks must be within the manufacturer's established limits before patient testing is conducted.

(b) **Equipment, instruments, or test systems developed in-house, commercially available and modified by the laboratory, or maintenance and function check protocols are not provided by the manufacturer.** The laboratory must do the following:

(1)

(i) Establish a maintenance protocol that ensures equipment, instrument, and test system performance that is necessary for accurate and reliable test results and test result reporting.

(ii) Perform and document the maintenance activities specified in paragraph (b)(1)(i) of this section.

(2)

(i) Define a function check protocol that ensures equipment, instrument, and test system performance that is necessary for accurate and reliable test results and test result reporting.

(ii) Perform and document the function checks, including background or baseline checks, specified in paragraph (b)(2)(i) of this section. Function checks must be within the laboratory's established limits before patient testing is conducted.

§ 493.1255 Standard: Calibration and calibration verification procedures.

Calibration and calibration verification procedures are required to substantiate the continued accuracy of the test system throughout the laboratory's reportable range of test results for the test system. Unless otherwise specified in this subpart, for each applicable test system the laboratory must do the following:

(a) Perform and document calibration procedures -

(1) Following the manufacturer's test system instructions, using calibration materials provided or specified, and with at least the frequency recommended by the manufacturer;

(2) Using the criteria verified or established by the laboratory as specified in § 493.1253(b)(3) -

(i) Using calibration materials appropriate for the test system and, if possible, traceable to a reference method or reference material of known value; and

(ii) Including the number, type, and concentration of calibration materials, as well as acceptable limits for and the frequency of calibration; and

- (3) Whenever calibration verification fails to meet the laboratory's acceptable limits for calibration verification.
- (b) Perform and document calibration verification procedures -
 - (1) Following the manufacturer's calibration verification instructions;
 - (2) Using the criteria verified or established by the laboratory under § 493.1253(b)(3) -
 - (i) Including the number, type, and concentration of the materials, as well as acceptable limits for calibration verification; and
 - (ii) Including at least a minimal (or zero) value, a mid-point value, and a maximum value near the upper limit of the range to verify the laboratory's reportable range of test results for the test system; and
 - (3) At least once every 6 months and whenever any of the following occur:
 - (i) A complete change of reagents for a procedure is introduced, unless the laboratory can demonstrate that changing reagent lot numbers does not affect the range used to report patient test results, and control values are not adversely affected by reagent lot number changes.
 - (ii) There is major preventive maintenance or replacement of critical parts that may influence test performance.
 - (iii) Control materials reflect an unusual trend or shift, or are outside of the laboratory's acceptable limits, and other means of assessing and correcting unacceptable control values fail to identify and correct the problem.
 - (iv) The laboratory's established schedule for verifying the reportable range for patient test results requires more frequent calibration verification.

§ 493.1256 Standard: Control procedures.

- (a) For each test system, the laboratory is responsible for having control procedures that monitor the accuracy and precision of the complete analytic process.
- (b) The laboratory must establish the number, type, and frequency of testing control materials using, if applicable, the performance specifications verified or established by the laboratory as specified in § 493.1253(b)(3).
- (c) The control procedures must -
 - (1) Detect immediate errors that occur due to test system failure, adverse environmental conditions, and operator performance.
 - (2) Monitor over time the accuracy and precision of test performance that may be influenced by changes in test system performance and environmental conditions, and variance in operator performance.
- (d) Unless CMS approves a procedure, specified in Appendix C of the State Operations Manual (CMS Pub. 7), that provides equivalent quality testing, the laboratory must -
 - (1) Perform control procedures as defined in this section unless otherwise specified in the additional specialty and subspecialty requirements at §§ 493.1261 through 493.1278.
 - (2) For each test system, perform control procedures using the number and frequency specified by the manufacturer or established by the laboratory when they meet or exceed the requirements in paragraph (d)(3) of this section.
 - (3) At least once each day patient specimens are assayed or examined perform the following for -
 - (i) Each quantitative procedure, include two control materials of different concentrations;
 - (ii) Each qualitative procedure, include a negative and positive control material;
 - (iii) Test procedures producing graded or titered results, include a negative control material and a control material with graded or titered reactivity, respectively;
 - (iv) Each test system that has an extraction phase, include two control materials, including one that is capable of detecting errors in the extraction process; and

- (v) Each molecular amplification procedure, include two control materials and, if reaction inhibition is a significant source of false negative results, a control material capable of detecting the inhibition.
- (4) For thin layer chromatography -
 - (i) Spot each plate or card, as applicable, with a calibrator containing all known substances or drug groups, as appropriate, which are identified by thin layer chromatography and reported by the laboratory; and
 - (ii) Include at least one control material on each plate or card, as applicable, which must be processed through each step of patient testing, including extraction processes.
- (5) For each electrophoretic procedure include, concurrent with patient specimens, at least one control material containing the substances being identified or measured.
- (6) Perform control material testing as specified in this paragraph before resuming patient testing when a complete change of reagents is introduced; major preventive maintenance is performed; or any critical part that may influence test performance is replaced.
- (7) Over time, rotate control material testing among all operators who perform the test.
- (8) Test control materials in the same manner as patient specimens.
- (9) When using calibration material as a control material, use calibration material from a different lot number than that used to establish a cut-off value or to calibrate the test system.
- (10) Establish or verify the criteria for acceptability of all control materials.
 - (i) When control materials providing quantitative results are used, statistical parameters (for example, mean and standard deviation) for each batch and lot number of control materials must be defined and available.
 - (ii) The laboratory may use the stated value of a commercially assayed control material provided the stated value is for the methodology and instrumentation employed by the laboratory and is verified by the laboratory.
 - (iii) Statistical parameters for unassayed control materials must be established over time by the laboratory through concurrent testing of control materials having previously determined statistical parameters.
- (e) For reagent, media, and supply checks, the laboratory must do the following:
 - (1) Check each batch (prepared in-house), lot number (commercially prepared) and shipment of reagents, disks, stains, antisera, (except those specifically referenced in § 493.1261(a)(3)) and identification systems (systems using two or more substrates or two or more reagents, or a combination) when prepared or opened for positive and negative reactivity, as well as graded reactivity, if applicable.
 - (2) Each day of use (unless otherwise specified in this subpart), test staining materials for intended reactivity to ensure predictable staining characteristics. Control materials for both positive and negative reactivity must be included, as appropriate.
 - (3) Check fluorescent and immunohistochemical stains for positive and negative reactivity each time of use.
 - (4) Before, or concurrent with the initial use -
 - (i) Check each batch of media for sterility if sterility is required for testing;
 - (ii) Check each batch of media for its ability to support growth and, as appropriate, select or inhibit specific organisms or produce a biochemical response; and
 - (iii) Document the physical characteristics of the media when compromised and report any deterioration in the media to the manufacturer.
 - (5) Follow the manufacturer's specifications for using reagents, media, and supplies and be responsible for results.
- (f) Results of control materials must meet the laboratory's and, as applicable, the manufacturer's test system criteria for acceptability before reporting patient test results.
- (g) The laboratory must document all control procedures performed.
- (h) If control materials are not available, the laboratory must have an alternative mechanism to detect immediate errors and monitor test system performance over time. The performance of alternative control procedures must be documented.

§ 493.1261 Standard: Bacteriology.

(a) The laboratory must check the following for positive and negative reactivity using control organisms:

(1) Each day of use for beta-lactamase methods other than Cefinase™.

(2) Each week of use for Gram stains.

(3) When each batch (prepared in-house), lot number (commercially prepared), and shipment of antisera is prepared or opened, and once every 6 months thereafter.

(b) For antimicrobial susceptibility tests, the laboratory must check each batch of media and each lot number and shipment of antimicrobial agent(s) before, or concurrent with, initial use, using approved control organisms.

(1) Each day tests are performed, the laboratory must use the appropriate control organism(s) to check the procedure.

(2) The laboratory's zone sizes or minimum inhibitory concentration for control organisms must be within established limits before reporting patient results.

(c) The laboratory must document all control procedures performed, as specified in this section.

§ 493.1262 Standard: Mycobacteriology.

(a) Each day of use, the laboratory must check all reagents or test procedures used for mycobacteria identification with at least one acid-fast organism that produces a positive reaction and an acid-fast organism that produces a negative reaction.

(b) For antimycobacterial susceptibility tests, the laboratory must check each batch of media and each lot number and shipment of antimycobacterial agent(s) before, or concurrent with, initial use, using an appropriate control organism(s).

(1) The laboratory must establish limits for acceptable control results.

(2) Each week tests are performed, the laboratory must use the appropriate control organism(s) to check the procedure.

(3) The results for the control organism(s) must be within established limits before reporting patient results.

(c) The laboratory must document all control procedures performed, as specified in this section.

§ 493.1263 Standard: Mycology.

(a) The laboratory must check each batch (prepared in-house), lot number (commercially prepared), and shipment of lactophenol cotton blue when prepared or opened for intended reactivity with a control organism(s).

(b) For antifungal susceptibility tests, the laboratory must check each batch of media and each lot number and shipment of antifungal agent(s) before, or concurrent with, initial use, using an appropriate control organism(s).

(1) The laboratory must establish limits for acceptable control results.

(2) Each day tests are performed, the laboratory must use the appropriate control organism(s) to check the procedure.

(3) The results for the control organism(s) must be within established limits before reporting patient results.

(c) The laboratory must document all control procedures performed, as specified in this section.

§ 493.1264 Standard: Parasitology.

- (a) The laboratory must have available a reference collection of slides or photographs and, if available, gross specimens for identification of parasites and use these references in the laboratory for appropriate comparison with diagnostic specimens.
- (b) The laboratory must calibrate and use the calibrated ocular micrometer for determining the size of ova and parasites, if size is a critical parameter.
- (c) Each month of use, the laboratory must check permanent stains using a fecal sample control material that will demonstrate staining characteristics.
- (d) The laboratory must document all control procedures performed, as specified in this section.

§ 493.1265 Standard: Virology.

- (a) When using cell culture to isolate or identify viruses, the laboratory must simultaneously incubate a cell substrate control or uninoculated cells as a negative control material.
- (b) The laboratory must document all control procedures performed, as specified in this section.

§ 493.1267 Standard: Routine chemistry.

For blood gas analyses, the laboratory must perform the following:

- (a) Calibrate or verify calibration according to the manufacturer's specifications and with at least the frequency recommended by the manufacturer.
- (b) Test one sample of control material each 8 hours of testing using a combination of control materials that include both low and high values on each day of testing.
- (c) Test one sample of control material each time specimens are tested unless automated instrumentation internally verifies calibration at least every 30 minutes.
- (d) Document all control procedures performed, as specified in this section.

§ 493.1269 Standard: Hematology.

- (a) For manual cell counts performed using a hemocytometer -
 - (1) One control material must be tested each 8 hours of operation; and
 - (2) Patient specimens and control materials must be tested in duplicate.
- (b) For all nonmanual coagulation test systems, the laboratory must include two levels of control material each 8 hours of operation and each time a reagent is changed.
- (c) For manual coagulation tests -
 - (1) Each individual performing tests must test two levels of control materials before testing patient samples and each time a reagent is changed; and
 - (2) Patient specimens and control materials must be tested in duplicate.
- (d) The laboratory must document all control procedures performed, as specified in this section.

§ 493.1271 Standard: Immunohematology.

- (a) ***Patient testing.***
 - (1) The laboratory must perform ABO grouping, D(Rho) typing, unexpected antibody detection, antibody identification, and compatibility testing by following the manufacturer's instructions, if provided, and as applicable, 21 CFR 606.151(a) through (e).
 - (2) The laboratory must determine ABO group by concurrently testing unknown red cells with, at a minimum, anti-A and anti-B grouping reagents. For confirmation of ABO group, the unknown serum must be tested with known A1 and B red cells.

(3) The laboratory must determine the D(Rho) type by testing unknown red cells with anti-D (anti-Rho) blood typing reagent.

(b) **Immunoematological testing and distribution of blood and blood products.** Blood and blood product testing and distribution must comply with 21 CFR 606.100(b)(12); 606.160(b)(3)(ii) and (b)(3)(v); 610.40; 640.5(a), (b), (c), and (e); and 640.11(b).

(c) **Blood and blood products storage.** Blood and blood products must be stored under appropriate conditions that include an adequate temperature alarm system that is regularly inspected.

(1) An audible alarm system must monitor proper blood and blood product storage temperature over a 24-hour period.

(2) Inspections of the alarm system must be documented.

(d) **Retention of samples of transfused blood.** According to the laboratory's established procedures, samples of each unit of transfused blood must be retained for further testing in the event of transfusion reactions. The laboratory must promptly dispose of blood not retained for further testing that has passed its expiration date.

(e) **Investigation of transfusion reactions.**

(1) According to its established procedures, the laboratory that performs compatibility testing, or issues blood or blood products, must promptly investigate all transfusion reactions occurring in facilities for which it has investigational responsibility and make recommendations to the medical staff regarding improvements in transfusion procedures.

(2) The laboratory must document, as applicable, that all necessary remedial actions are taken to prevent recurrences of transfusion reactions and that all policies and procedures are reviewed to assure they are adequate to ensure the safety of individuals being transfused.

(f) **Documentation.** The laboratory must document all control procedures performed, as specified in this section.

[68 FR 3703, Jan. 24, 2003; 68 FR 50724, Aug. 22, 2003]

§ 493.1273 Standard: Histopathology.

(a) As specified in § 493.1256(e)(3), fluorescent and immunohistochemical stains must be checked for positive and negative reactivity each time of use. For all other differential or special stains, a control slide of known reactivity must be stained with each patient slide or group of patient slides. Reaction(s) of the control slide with each special stain must be documented.

(b) The laboratory must retain stained slides, specimen blocks, and tissue remnants as specified in § 493.1105. The remnants of tissue specimens must be maintained in a manner that ensures proper preservation of the tissue specimens until the portions submitted for microscopic examination have been examined and a diagnosis made by an individual qualified under § 493.1449(b), (l), or (m).

(c) An individual who has successfully completed a training program in neuromuscular pathology approved by HHS may examine and provide reports for neuromuscular pathology.

(d) Tissue pathology reports must be signed by an individual qualified as specified in paragraph (b) or, as appropriate, paragraph (c) of this section. If a computer report is generated with an electronic signature, it must be authorized by the individual who performed the examination and made the diagnosis.

(e) The laboratory must use acceptable terminology of a recognized system of disease nomenclature in reporting results.

(f) The laboratory must document all control procedures performed, as specified in this section.

[68 FR 3703, Jan. 24, 2003; 68 FR 50724, Aug. 22, 2003]

§ 493.1274 Standard: Cytology.

- (a) **Cytology slide examination site.** All cytology slide preparations must be evaluated on the premises of a laboratory certified to conduct testing in the subspecialty of cytology.
- (b) **Staining.** The laboratory must have available and follow written policies and procedures for each of the following, if applicable:
- (1) All gynecologic slide preparations must be stained using a Papanicolaou or modified Papanicolaou staining method.
 - (2) Effective measures to prevent cross-contamination between gynecologic and nongynecologic specimens during the staining process must be used.
 - (3) Nongynecologic specimens that have a high potential for cross-contamination must be stained separately from other nongynecologic specimens, and the stains must be filtered or changed following staining.
- (c) **Control procedures.** The laboratory must establish and follow written policies and procedures for a program designed to detect errors in the performance of cytologic examinations and the reporting of results. The program must include the following:
- (1) A review of slides from at least 10 percent of the gynecologic cases interpreted by individuals qualified under § 493.1469 or § 493.1483, to be negative for epithelial cell abnormalities and other malignant neoplasms (as defined in paragraph (e)(1) of this section).
 - (i) The review must be performed by an individual who meets one of the following qualifications:
 - (A) A technical supervisor qualified under § 493.1449(b) or (k).
 - (B) A cytology general supervisor qualified under § 493.1469.
 - (C) A cytotechnologist qualified under § 493.1483 who has the experience specified in § 493.1469(b)(2).
 - (ii) Cases must be randomly selected from the total caseload and include negatives and those from patients or groups of patients that are identified as having a higher than average probability of developing cervical cancer based on available patient information.
 - (iii) The review of those cases selected must be completed before reporting patient results.
 - (2) Laboratory comparison of clinical information, when available, with cytology reports and comparison of all gynecologic cytology reports with a diagnosis of high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), adenocarcinoma, or other malignant neoplasms with the histopathology report, if available in the laboratory (either on-site or in storage), and determination of the causes of any discrepancies.
 - (3) For each patient with a current HSIL, adenocarcinoma, or other malignant neoplasm, laboratory review of all normal or negative gynecologic specimens received within the previous 5 years, if available in the laboratory (either on-site or in storage). If significant discrepancies are found that will affect current patient care, the laboratory must notify the patient's physician and issue an amended report.
 - (4) Records of initial examinations and all rescreening results must be documented.
 - (5) An annual statistical laboratory evaluation of the number of -
 - (i) Cytology cases examined;
 - (ii) Specimens processed by specimen type;
 - (iii) Patient cases reported by diagnosis (including the number reported as unsatisfactory for diagnostic interpretation);
 - (iv) Gynecologic cases with a diagnosis of HSIL, adenocarcinoma, or other malignant neoplasm for which histology results were available for comparison;
 - (v) Gynecologic cases where cytology and histology are discrepant; and
 - (vi) Gynecologic cases where any rescreen of a normal or negative specimen results in reclassification as low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), HSIL, adenocarcinoma, or other malignant neoplasms.
 - (6) An evaluation of the case reviews of each individual examining slides against the laboratory's overall statistical values, documentation of any discrepancies, including reasons for the deviation and, if appropriate, corrective actions taken.

(d) **Workload limits.** The laboratory must establish and follow written policies and procedures that ensure the following:

(1) The technical supervisor establishes a maximum workload limit for each individual who performs primary screening.

(i) The workload limit is based on the individual's performance using evaluations of the following:

(A) Review of 10 percent of the cases interpreted as negative for the conditions defined in paragraph (e)(1) of this section.

(B) Comparison of the individual's interpretation with the technical supervisor's confirmation of patient smears specified in paragraphs (e)(1) and (e)(3) of this section.

(ii) Each individual's workload limit is reassessed at least every 6 months and adjusted when necessary.

(2) The maximum number of slides examined by an individual in each 24-hour period does not exceed 100 slides (one patient specimen per slide; gynecologic, nongynecologic, or both) irrespective of the site or laboratory. This limit represents an absolute maximum number of slides and must not be employed as an individual's performance target. In addition -

(i) The maximum number of 100 slides is examined in no less than an 8-hour workday;

(ii) For the purposes of establishing workload limits for individuals examining slides in less than an 8-hour workday (includes full-time employees with duties other than slide examination and part-time employees), a period of 8 hours is used to prorate the number of slides that may be examined. The formula -

$$\frac{\text{Number of hours examining slides} \times 100}{8}$$

is used to determine maximum slide volume to be examined;

(iii) Nongynecologic slide preparations made using liquid-based slide preparatory techniques that result in cell dispersion over one-half or less of the total available slide may be counted as one-half slide; and

(iv) Technical supervisors who perform primary screening are not required to include tissue pathology slides and previously examined cytology slides (gynecologic and nongynecologic) in the 100 slide workload limit.

(3) The laboratory must maintain records of the total number of slides examined by each individual during each 24-hour period and the number of hours spent examining slides in the 24-hour period irrespective of the site or laboratory.

(4) Records are available to document the workload limit for each individual.

(e) **Slide examination and reporting.** The laboratory must establish and follow written policies and procedures that ensure the following:

(1) A technical supervisor confirms each gynecologic slide preparation interpreted to exhibit reactive or reparative changes or any of the following epithelial cell abnormalities:

(i) Squamous cell.

(A) Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) or cannot exclude HSIL (ASC-H).

(B) LSIL-Human papillomavirus (HPV)/mild dysplasia/cervical intraepithelial neoplasia 1 (CIN 1).

(C) HSIL-moderate and severe dysplasia, carcinoma in situ (CIS)/CIN 2 and CIN 3 or with features suspicious for invasion.

(D) Squamous cell carcinoma.

(ii) Glandular cell.

(A) Atypical cells not otherwise specified (NOS) or specified in comments (endocervical, endometrial, or glandular).

(B) Atypical cells favor neoplastic (endocervical or glandular).

(C) Endocervical adenocarcinoma in situ.

(D) Adenocarcinoma endocervical, adenocarcinoma endometrial, adenocarcinoma extrauterine, and adenocarcinoma NOS.

(iii) Other malignant neoplasms.

(2) The report of gynecologic slide preparations with conditions specified in paragraph (e)(1) of this section must be signed to reflect the technical supervisory review or, if a computer report is generated with signature, it must reflect an electronic signature authorized by the technical supervisor who performed the review.

(3) All nongynecologic preparations are reviewed by a technical supervisor. The report must be signed to reflect technical supervisory review or, if a computer report is generated with signature, it must reflect an electronic signature authorized by the technical supervisor who performed the review.

(4) Unsatisfactory specimens or slide preparations are identified and reported as unsatisfactory.

(5) The report contains narrative descriptive nomenclature for all results.

(6) Corrected reports issued by the laboratory indicate the basis for correction.

(f) **Record and slide retention.**

(1) The laboratory must retain all records and slide preparations as specified in § 493.1105.

(2) Slides may be loaned to proficiency testing programs in lieu of maintaining them for the required time period, provided the laboratory receives written acknowledgment of the receipt of slides by the proficiency testing program and maintains the acknowledgment to document the loan of these slides.

(3) Documentation of slides loaned or referred for purposes other than proficiency testing must be maintained.

(4) All slides must be retrievable upon request.

(g) **Automated and semi-automated screening devices.** When performing evaluations using automated and semi-automated screening devices, the laboratory must follow manufacturer's instructions for preanalytic, analytic, and postanalytic phases of testing, as applicable, and meet the applicable requirements of this subpart K.

(h) **Documentation.** The laboratory must document all control procedures performed, as specified in this section.

[68 FR 3703, Jan. 24, 2003; 68 FR 50724, Aug. 22, 2003]

§ 493.1276 Standard: Clinical cytogenetics.

(a) The laboratory must have policies and procedures for ensuring accurate and reliable patient specimen identification during the process of accessioning, cell preparation, photographing or other image reproduction technique, photographic printing, and reporting and storage of results, karyotypes, and photographs.

(b) The laboratory must have records that document the following:

(1) The media used, reactions observed, number of cells counted, number of cells karyotyped, number of chromosomes counted for each metaphase spread, and the quality of the banding.

(2) The resolution is appropriate for the type of tissue or specimen and the type of study required based on the clinical information provided to the laboratory.

(3) An adequate number of karyotypes are prepared for each patient.

(c) Determination of sex must be performed by full chromosome analysis.

(d) The laboratory report must include a summary and interpretation of the observations, number of cells counted and analyzed, and use the International System for Human Cytogenetic Nomenclature.

(e) The laboratory must document all control procedures performed, as specified in this section.

[68 FR 3703, Jan. 24, 2003; 68 FR 50724, Aug. 22, 2003]

§ 493.1278 Standard: Histocompatibility.

(a) **General.** The laboratory must meet the following requirements:

- (1) An audible alarm system must be used to monitor the storage temperature of specimens (donor and beneficiary) and reagents. The laboratory must have an emergency plan for alternate storage.
 - (2) All patient specimens must be easily retrievable.
 - (3) Reagent typing sera inventory prepared in-house must indicate source, bleeding date and identification number, reagent specificity, and volume remaining.
 - (4) If the laboratory uses immunologic reagents (for example, antibodies, antibody-coated particles, or complement) to facilitate or enhance the isolation of lymphocytes, or lymphocyte subsets, the efficacy of the methods must be monitored with appropriate quality control procedures.
 - (5) Participate in at least one national or regional cell exchange program, if available, or develop an exchange system with another laboratory in order to validate interlaboratory reproducibility.
- (b) **HLA typing.** The laboratory must do the following:
- (1) Use a technique(s) that is established to optimally define, as applicable, HLA Class I and II specificities.
 - (2) HLA type all potential transplant beneficiaries at a level appropriate to support clinical transplant protocol and donor selection.
 - (3) HLA type cells from organ donors referred to the laboratory.
 - (4) Use HLA antigen terminology that conforms to the latest report of the World Health Organization (W.H.O.) Committee on Nomenclature. Potential new antigens not yet approved by this committee must have a designation that cannot be confused with W.H.O. terminology.
 - (5) Have available and follow written criteria for the following:
 - (i) The preparation of cells or cellular extracts (for example, solubilized antigens and nucleic acids), as applicable to the HLA typing technique(s) performed.
 - (ii) Selecting typing reagents, whether prepared in-house or commercially.
 - (iii) Ensuring that reagents used for typing are adequate to define all HLA-A, B and DR specificities that are officially recognized by the most recent W.H.O. Committee on Nomenclature and for which reagents are readily available.
 - (iv) The assignment of HLA antigens.
 - (v) When antigen redefinition and retyping are required.
 - (6) Check each HLA typing by testing, at a minimum the following:
 - (i) A positive control material.
 - (ii) A negative control material in which, if applicable to the technique performed, cell viability at the end of incubation is sufficient to permit accurate interpretation of results. In assays in which cell viability is not required, the negative control result must be sufficiently different from the positive control result to permit accurate interpretation of results.
 - (iii) Positive control materials for specific cell types when applicable (that is, T cells, B cells, and monocytes).
- (c) **Disease-associated studies.** The laboratory must check each typing for disease-associated HLA antigens using control materials to monitor the test components and each phase of the test system to ensure acceptable performance.
- (d) **Antibody Screening.** The laboratory must do the following:
- (1) Use a technique(s) that detects HLA-specific antibody with a specificity equivalent or superior to that of the basic complement-dependent microlymphocytotoxicity assay.
 - (2) Use a method that distinguishes antibodies to HLA Class II antigens from antibodies to Class I antigens to detect antibodies to HLA Class II antigens.
 - (3) Use a panel that contains all the major HLA specificities and common splits. If the laboratory does not use commercial panels, it must maintain a list of individuals for fresh panel bleeding.
 - (4) Make a reasonable attempt to have available monthly serum specimens for all potential transplant beneficiaries for periodic antibody screening and crossmatch.

- (5) Have available and follow a written policy consistent with clinical transplant protocols for the frequency of screening potential transplant beneficiary sera for preformed HLA-specific antibodies.
- (6) Check each antibody screening by testing, at a minimum the following:
 - (i) A positive control material containing antibodies of the appropriate isotype for the assay.
 - (ii) A negative control material.
- (7) As applicable, have available and follow written criteria and procedures for antibody identification to the level appropriate to support clinical transplant protocol.
- (e) **Crossmatching.** The laboratory must do the following:
 - (1) Use a technique(s) documented to have increased sensitivity in comparison with the basic complement-dependent microlymphocytotoxicity assay.
 - (2) Have available and follow written criteria for the following:
 - (i) Selecting appropriate patient serum samples for crossmatching.
 - (ii) The preparation of donor cells or cellular extracts (for example, solubilized antigens and nucleic acids), as applicable to the crossmatch technique(s) performed.
 - (3) Check each crossmatch and compatibility test for HLA Class II antigenic differences using control materials to monitor the test components and each phase of the test system to ensure acceptable performance.
- (f) **Transplantation.** Laboratories performing histocompatibility testing for transfusion and transplantation purposes must do the following:
 - (1) Have available and follow written policies and protocols specifying the histocompatibility testing (that is, HLA typing, antibody screening, compatibility testing and crossmatching) to be performed for each type of cell, tissue or organ to be transfused or transplanted. The laboratory's policies must include, as applicable -
 - (i) Testing protocols for cadaver donor, living, living-related, and combined organ and tissue transplants;
 - (ii) Testing protocols for patients at high risk for allograft rejection; and
 - (iii) The level of testing required to support clinical transplant protocols (for example, antigen or allele level).
 - (2) For renal allotransplantation and combined organ and tissue transplants in which a kidney is to be transplanted, have available results of final crossmatches before the kidney is transplanted.
 - (3) For nonrenal transplantation, if HLA testing and final crossmatches were not performed prospectively because of an emergency situation, the laboratory must document the circumstances, if known, under which the emergency transplant was performed, and records of the transplant must reflect any information provided to the laboratory by the patient's physician.
- (g) **Documentation.** The laboratory must document all control procedures performed, as specified in this section.

[68 FR 3703, Jan. 24, 2003; 68 FR 50724, Aug. 22, 2003]

§ 493.1281 Standard: Comparison of test results.

- (a) If a laboratory performs the same test using different methodologies or instruments, or performs the same test at multiple testing sites, the laboratory must have a system that twice a year evaluates and defines the relationship between test results using the different methodologies, instruments, or testing sites.
- (b) The laboratory must have a system to identify and assess patient test results that appear inconsistent with the following relevant criteria, when available:
 - (1) Patient age.
 - (2) Sex.
 - (3) Diagnosis or pertinent clinical data.
 - (4) Distribution of patient test results.
 - (5) Relationship with other test parameters.
- (c) The laboratory must document all test result comparison activities.

§ 493.1282 Standard: Corrective actions.

(a) Corrective action policies and procedures must be available and followed as necessary to maintain the laboratory's operation for testing patient specimens in a manner that ensures accurate and reliable patient test results and reports.

(b) The laboratory must document all corrective actions taken, including actions taken when any of the following occur:

(1) Test systems do not meet the laboratory's verified or established performance specifications, as determined in § 493.1253(b), which include but are not limited to -

(i) Equipment or methodologies that perform outside of established operating parameters or performance specifications;

(ii) Patient test values that are outside of the laboratory's reportable range of test results for the test system; and

(iii) When the laboratory determines that the reference intervals (normal values) for a test procedure are inappropriate for the laboratory's patient population.

(2) Results of control or calibration materials, or both, fail to meet the laboratory's established criteria for acceptability. All patient test results obtained in the unacceptable test run and since the last acceptable test run must be evaluated to determine if patient test results have been adversely affected. The laboratory must take the corrective action necessary to ensure the reporting of accurate and reliable patient test results.

(3) The criteria for proper storage of reagents and specimens, as specified under § 493.1252(b), are not met.

§ 493.1283 Standard: Test records.

(a) The laboratory must maintain an information or record system that includes the following:

(1) The positive identification of the specimen.

(2) The date and time of specimen receipt into the laboratory.

(3) The condition and disposition of specimens that do not meet the laboratory's criteria for specimen acceptability.

(4) The records and dates of all specimen testing, including the identity of the personnel who performed the test(s).

(b) Records of patient testing including, if applicable, instrument printouts, must be retained.

§ 493.1289 Standard: Analytic systems quality assessment.

(a) The laboratory must establish and follow written policies and procedures for an ongoing mechanism to monitor, assess, and when indicated, correct problems identified in the analytic systems specified in §§ 493.1251 through 493.1283.

(b) The analytic systems quality assessment must include a review of the effectiveness of corrective actions taken to resolve problems, revision of policies and procedures necessary to prevent recurrence of problems, and discussion of analytic systems quality assessment reviews with appropriate staff.

(c) The laboratory must document all analytic systems quality assessment activities.

[68 FR 3703, Jan. 24, 2003; 68 FR 50724, Aug. 22, 2003]

Postanalytic Systems

§ 493.1290 Condition: Postanalytic systems.

Each laboratory that performs nonwaived testing must meet the applicable postanalytic systems requirements in § 493.1291 unless HHS approves a procedure, specified in Appendix C of the State Operations Manual (CMS Pub. 7) that provides equivalent quality testing. The laboratory must monitor and evaluate the overall quality of the postanalytic systems and correct identified problems as specified in § 493.1299 for each specialty and subspecialty of testing performed.

§ 493.1291 Standard: Test report.

(a) The laboratory must have an adequate manual or electronic system(s) in place to ensure test results and other patient-specific data are accurately and reliably sent from the point of data entry (whether interfaced or entered manually) to final report destination, in a timely manner. This includes the following:

- (1) Results reported from calculated data.
- (2) Results and patient-specific data electronically reported to network or interfaced systems.
- (3) Manually transcribed or electronically transmitted results and patient-specific information reported directly or upon receipt from outside referral laboratories, satellite or point-of-care testing locations.

(b) Test report information maintained as part of the patient's chart or medical record must be readily available to the laboratory and to CMS or a CMS agent upon request.

(c) The test report must indicate the following:

- (1) For positive patient identification, either the patient's name and identification number, or a unique patient identifier and identification number.
- (2) The name and address of the laboratory location where the test was performed.
- (3) The test report date.
- (4) The test performed.
- (5) Specimen source, when appropriate.
- (6) The test result and, if applicable, the units of measurement or interpretation, or both.
- (7) Any information regarding the condition and disposition of specimens that do not meet the laboratory's criteria for acceptability.

(d) Pertinent "reference intervals" or "normal" values, as determined by the laboratory performing the tests, must be available to the authorized person who ordered the tests and, if applicable, the individual responsible for using the test results.

(e) The laboratory must, upon request, make available to clients a list of test methods employed by the laboratory and, as applicable, the performance specifications established or verified as specified in § 493.1253. In addition, information that may affect the interpretation of test results, for example test interferences, must be provided upon request. Pertinent updates on testing information must be provided to clients whenever changes occur that affect the test results or interpretation of test results.

(f) Except as provided in § 493.1291(l), test results must be released only to authorized persons and, if applicable, the persons responsible for using the test results and the laboratory that initially requested the test.

(g) The laboratory must immediately alert the individual or entity requesting the test and, if applicable, the individual responsible for using the test results when any test result indicates an imminently life-threatening condition, or panic or alert values.

(h) When the laboratory cannot report patient test results within its established time frames, the laboratory must determine, based on the urgency of the patient test(s) requested, the need to notify the appropriate individual(s) of the delayed testing.

(i) If a laboratory refers patient specimens for testing -

(1) The referring laboratory must not revise results or information directly related to the interpretation of results provided by the testing laboratory;

(2) The referring laboratory may permit each testing laboratory to send the test result directly to the authorized person who initially requested the test. The referring laboratory must retain or be able to produce an exact duplicate of each testing laboratory's report; and

(3) The authorized person who orders a test must be notified by the referring laboratory of the name and address of each laboratory location where the test was performed.

(j) All test reports or records of the information on the test reports must be maintained by the laboratory in a manner that permits ready identification and timely accessibility.

(k) When errors in the reported patient test results are detected, the laboratory must do the following:

(1) Promptly notify the authorized person ordering the test and, if applicable, the individual using the test results of reporting errors.

(2) Issue corrected reports promptly to the authorized person ordering the test and, if applicable, the individual using the test results.

(3) Maintain duplicates of the original report, as well as the corrected report.

(l) Upon request by a patient (or the patient's personal representative), the laboratory may provide patients, their personal representatives, and those persons specified under 45 CFR 164.524(c)(3)(ii), as applicable, with access to completed test reports that, using the laboratory's authentication process, can be identified as belonging to that patient.

[68 FR 3703, Jan. 24, 2003; 68 FR 50724, Aug. 22, 2003, as amended at 79 FR 7316, Feb. 6, 2014]

§ 493.1299 Standard: Postanalytic systems quality assessment.

(a) The laboratory must establish and follow written policies and procedures for an ongoing mechanism to monitor, assess and, when indicated, correct problems identified in the postanalytic systems specified in § 493.1291.

(b) The postanalytic systems quality assessment must include a review of the effectiveness of corrective actions taken to resolve problems, revision of policies and procedures necessary to prevent recurrence of problems, and discussion of postanalytic systems quality assessment reviews with appropriate staff.

(c) The laboratory must document all postanalytic systems quality assessment activities.

[68 FR 3703, Jan. 24, 2003; 68 FR 50724, Aug. 22, 2003]

Subpart L [Reserved]

Subpart M - Personnel for Nonwaived Testing

Source: 57 FR 7172, Feb. 28, 1992, unless otherwise noted.

§ 493.1351 General.

This subpart consists of the personnel requirements that must be met by laboratories performing moderate complexity testing, PPM procedures, high complexity testing, or any combination of these tests.

[60 FR 20049, Apr. 24, 1995]

Laboratories Performing Provider-Performed Microscopy (PPM) Procedures

Source: 60 FR 20049, Apr. 24, 1995, unless otherwise noted.

§ 493.1353 Scope.

In accordance with § 493.19(b), the moderate complexity procedures specified as PPM procedures are considered such only when personally performed by a health care provider during a patient visit in the context of a physical examination. PPM procedures are subject to the personnel requirements in §§ 493.1355 through 493.1365.

§ 493.1355 Condition: Laboratories performing PPM procedures; laboratory director.

The laboratory must have a director who meets the qualification requirements of § 493.1357 and provides overall management and direction in accordance with § 493.1359.

§ 493.1357 Standard; laboratory director qualifications.

The laboratory director must be qualified to manage and direct the laboratory personnel and the performance of PPM procedures as specified in § 493.19(c) and must be eligible to be an operator of a laboratory within the requirements of subpart R of this part.

- (a) The laboratory director must possess a current license as a laboratory director issued by the State in which the laboratory is located, if the licensing is required.
- (b) The laboratory director must meet one of the following requirements:
 - (1) Be a physician, as defined in § 493.2.
 - (2) Be a midlevel practitioner, as defined in § 493.2, authorized by a State to practice independently in the State in which the laboratory is located.
 - (3) Be a dentist, as defined in § 493.2.

§ 493.1359 Standard; PPM laboratory director responsibilities.

The laboratory director is responsible for the overall operation and administration of the laboratory, including the prompt, accurate, and proficient reporting of test results. The laboratory director must -

- (a) Direct no more than five laboratories; and
- (b) Ensure that any procedure listed under § 493.19(c) -
 - (1) Is personally performed by an individual who meets the qualification requirements in § 493.1363; and
 - (2) Is performed in accordance with applicable requirements in subparts H, J, K, and M of this part.

[57 FR 7172, Feb. 28, 1992, as amended at 68 FR 3713, Jan. 24, 2003; 68 FR 50724, Aug. 22, 2003]

§ 493.1361 Condition: Laboratories performing PPM procedures; testing personnel.

The laboratory must have a sufficient number of individuals who meet the qualification requirements of § 493.1363 to perform the functions specified in § 493.1365 for the volume and complexity of testing performed.

§ 493.1363 Standard: PPM testing personnel qualifications.

Each individual performing PPM procedures must -

- (a) Possess a current license issued by the State in which the laboratory is located if the licensing is required; and
- (b) Meet one of the following requirements:
 - (1) Be a physician, as defined in § 493.2.
 - (2) Be a midlevel practitioner, as defined in § 493.2, under the supervision of a physician or in independent practice if authorized by the State in which the laboratory is located.
 - (3) Be a dentist as defined in § 493.2 of this part.

§ 493.1365 Standard; PPM testing personnel responsibilities.

The testing personnel are responsible for specimen processing, test performance, and for reporting test results. Any PPM procedure must be -

- (a) Personally performed by one of the following practitioners:

- (1) A physician during the patient's visit on a specimen obtained from his or her own patient or from a patient of a group medical practice of which the physician is a member or employee.
- (2) A midlevel practitioner, under the supervision of a physician or in independent practice if authorized by the State in which the laboratory is located, during the patient's visit on a specimen obtained from his or her own patient or from the patient of a clinic, group medical practice, or other health care provider, in which the midlevel practitioner is a member or an employee.
- (3) A dentist during the patient's visit on a specimen obtained from his or her own patient or from a patient of a group dental practice of which the dentist is a member or an employee; and

- (b) Performed using a microscope limited to a brightfield or a phase/contrast microscope.

Laboratories Performing Moderate Complexity Testing

§ 493.1403 Condition: Laboratories performing moderate complexity testing; laboratory director.

The laboratory must have a director who meets the qualification requirements of § 493.1405 of this subpart and provides overall management and direction in accordance with § 493.1407 of this subpart.

§ 493.1405 Standard; Laboratory director qualifications.

The laboratory director must be qualified to manage and direct the laboratory personnel and the performance of moderate complexity tests and must be eligible to be an operator of a laboratory within the requirements of subpart R of this part.

(a) The laboratory director must possess a current license as a laboratory director issued by the State in which the laboratory is located, if such licensing is required; and

(b) The laboratory director must -

(1)

(i) Be a doctor of medicine or doctor of osteopathy licensed to practice medicine or osteopathy in the State in which the laboratory is located; and

(ii) Be certified in anatomic or clinical pathology, or both, by the American Board of Pathology or the American Osteopathic Board of Pathology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification; or

(2)

(i) Be a doctor of medicine, doctor of osteopathy, or doctor of podiatric medicine licensed to practice medicine, osteopathy, or podiatry in the State in which the laboratory is located; and

(ii) Have had laboratory training or experience consisting of:

(A) At least one year directing or supervising non-waived laboratory testing; or

(B) Beginning September 1, 1993, have at least 20 continuing medical education credit hours in laboratory practice commensurate with the director responsibilities defined in § 493.1407; or

(C) Laboratory training equivalent to paragraph (b)(2)(ii)(B) of this section obtained during medical residency. (For example, physicians certified either in hematology or hematology and medical oncology by the American Board of Internal Medicine); or

(3) Hold an earned doctoral degree in a chemical, physical, biological, or clinical laboratory science from an accredited institution; and

(i) Be certified by the American Board of Medical Microbiology, the American Board of Clinical Chemistry, the American Board of Bioanalysis, or the American Board of Medical Laboratory Immunology; or

(ii) Have had at least one year experience directing or supervising non-waived laboratory testing;

(4)

(i) Have earned a master's degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science or medical technology from an accredited institution;

(ii) Have at least one year of laboratory training or experience, or both in non-waived testing; and

(iii) In addition, have at least one year of supervisory laboratory experience in non-waived testing; or

(5)

(i) Have earned a bachelor's degree in a chemical, physical, or biological science or medical technology from an accredited institution;

(ii) Have at least 2 years of laboratory training or experience, or both in non-waived testing; and

(iii) In addition, have at least 2 years of supervisory laboratory experience in non-waived testing;

(6) Be serving as a laboratory director and must have previously qualified or could have qualified as a laboratory director under § 493.1406; or

(7) On or before February 28, 1992, qualified under State law to direct a laboratory in the State in which the laboratory is located.

[57 FR 7172, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5233, Jan. 19, 1993]

§ 493.1406 Standard; Laboratory director qualifications on or before February 28, 1992.

The laboratory director must be qualified to manage and direct the laboratory personnel and test performance.

- (a) The laboratory director must possess a current license as a laboratory director issued by the State, if such licensing exists; and
- (b) The laboratory director must:
- (1) Be a physician certified in anatomical or clinical pathology (or both) by the American Board of Pathology or the American Osteopathic Board of Pathology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification;
 - (2) Be a physician who:
 - (i) Is certified by the American Board of Pathology or the American Osteopathic Board of Pathology in at least one of the laboratory specialties; or
 - (ii) Is certified by the American Board of Medical Microbiology, the American Board of Clinical Chemistry, the American Board of Bioanalysis, or other national accrediting board in one of the laboratory specialties; or
 - (iii) Is certified by the American Society of Cytology to practice cytopathology or possesses qualifications that are equivalent to those required for such certification; or
 - (iv) Subsequent to graduation, has had 4 or more years of full-time general laboratory training and experience of which at least 2 years were spent acquiring proficiency in one of the laboratory specialties;
 - (3) For the subspecialty of oral pathology only, be certified by the American Board of Oral Pathology, American Board of Pathology or the American Osteopathic Board of Pathology or possesses qualifications that are equivalent to those required for certification;
 - (4) Hold an earned doctoral degree from an accredited institution with a chemical, physical, or biological science as a major subject and
 - (i) Is certified by the American Board of Medical Microbiology, the American Board of Clinical Chemistry, the American Board of Bioanalysis, or other national accrediting board acceptable to HHS in one of the laboratory specialties; or
 - (ii) Subsequent to graduation, has had 4 or more years of full-time general laboratory training and experience of which at least 2 years were spent acquiring proficiency in one of the laboratory specialties;
 - (5) With respect to individuals first qualifying before July 1, 1971, have been responsible for the direction of a laboratory for 12 months between July 1, 1961, and January 1, 1968, and, in addition, either:
 - (i) Was a physician and subsequent to graduation had at least 4 years of pertinent full-time laboratory experience;
 - (ii) Held a master's degree from an accredited institution with a chemical, physical, or biological science as a major subject and subsequent to graduation had at least 4 years of pertinent full-time laboratory experience;
 - (iii) Held a bachelor's degree from an accredited institution with a chemical, physical, or biological science as a major subject and subsequent to graduation had at least 6 years of pertinent full-time laboratory experience; or
 - (iv) Achieved a satisfactory grade through an examination conducted by or under the sponsorship of the U.S. Public Health Service on or before July 1, 1970; or
 - (6) Qualify under State law to direct the laboratory in the State in which the laboratory is located.

Note:

The January 1, 1968 date for meeting the 12 months' laboratory direction requirement in paragraph (b)(5) of this section may be extended 1 year for each year of full-time laboratory experience obtained before January 1, 1958 required by State law for a laboratory director license. An exception to the July 1, 1971 qualifying date in paragraph (b)(5) of this section was made provided that the individual requested qualification approval by October 21, 1975 and had been employed in a laboratory for at least 3 years of the 5 years preceding the date of submission of his qualifications.

§ 493.1407 Standard; Laboratory director responsibilities.

The laboratory director is responsible for the overall operation and administration of the laboratory, including the employment of personnel who are competent to perform test procedures, and record and report test results promptly, accurate, and proficiently and for assuring compliance with the applicable regulations.

- (a) The laboratory director, if qualified, may perform the duties of the technical consultant, clinical consultant, and testing personnel, or delegate these responsibilities to personnel meeting the qualifications of §§ 493.1409, 493.1415, and 493.1421, respectively.
- (b) If the laboratory director reapportions performance of his or her responsibilities, he or she remains responsible for ensuring that all duties are properly performed.
- (c) The laboratory director must be accessible to the laboratory to provide onsite, telephone or electronic consultation as needed.
- (d) Each individual may direct no more than five laboratories.
- (e) The laboratory director must -
 - (1) Ensure that testing systems developed and used for each of the tests performed in the laboratory provide quality laboratory services for all aspects of test performance, which includes the preanalytic, analytic, and postanalytic phases of testing;
 - (2) Ensure that the physical plant and environmental conditions of the laboratory are appropriate for the testing performed and provide a safe environment in which employees are protected from physical, chemical, and biological hazards;
 - (3) Ensure that -
 - (i) The test methodologies selected have the capability of providing the quality of results required for patient care;
 - (ii) Verification procedures used are adequate to determine the accuracy, precision, and other pertinent performance characteristics of the method; and
 - (iii) Laboratory personnel are performing the test methods as required for accurate and reliable results;
 - (4) Ensure that the laboratory is enrolled in an HHS approved proficiency testing program for the testing performed and that -
 - (i) The proficiency testing samples are tested as required under subpart H of this part;
 - (ii) The results are returned within the timeframes established by the proficiency testing program;
 - (iii) All proficiency testing reports received are reviewed by the appropriate staff to evaluate the laboratory's performance and to identify any problems that require corrective action; and
 - (iv) An approved corrective action plan is followed when any proficiency testing results are found to be unacceptable or unsatisfactory;
 - (5) Ensure that the quality control and quality assessment programs are established and maintained to assure the quality of laboratory services provided and to identify failures in quality as they occur;
 - (6) Ensure the establishment and maintenance of acceptable levels of analytical performance for each test system;
 - (7) Ensure that all necessary remedial actions are taken and documented whenever significant deviations from the laboratory's established performance specifications are identified, and that patient test results are reported only when the system is functioning properly;
 - (8) Ensure that reports of test results include pertinent information required for interpretation;

- (9) Ensure that consultation is available to the laboratory's clients on matters relating to the quality of the test results reported and their interpretation concerning specific patient conditions;
- (10) Employ a sufficient number of laboratory personnel with the appropriate education and either experience or training to provide appropriate consultation, properly supervise and accurately perform tests and report test results in accordance with the personnel responsibilities described in this subpart;
- (11) Ensure that prior to testing patients' specimens, all personnel have the appropriate education and experience, receive the appropriate training for the type and complexity of the services offered, and have demonstrated that they can perform all testing operations reliably to provide and report accurate results;
- (12) Ensure that policies and procedures are established for monitoring individuals who conduct preanalytical, analytical, and postanalytical phases of testing to assure that they are competent and maintain their competency to process specimens, perform test procedures and report test results promptly and proficiently, and whenever necessary, identify needs for remedial training or continuing education to improve skills;
- (13) Ensure that an approved procedure manual is available to all personnel responsible for any aspect of the testing process; and
- (14) Specify, in writing, the responsibilities and duties of each consultant and each person, engaged in the performance of the preanalytic, analytic, and postanalytic phases of testing, that identifies which examinations and procedures each individual is authorized to perform, whether supervision is required for specimen processing, test performance or results reporting, and whether consultant or director review is required prior to reporting patient test results.

[57 FR 7172, Feb. 28, 1992, as amended at 68 FR 3713, Jan. 24, 2003]

§ 493.1409 Condition: Laboratories performing moderate complexity testing; technical consultant.

The laboratory must have a technical consultant who meets the qualification requirements of § 493.1411 of this subpart and provides technical oversight in accordance with § 493.1413 of this subpart.

§ 493.1411 Standard; Technical consultant qualifications.

The laboratory must employ one or more individuals who are qualified by education and either training or experience to provide technical consultation for each of the specialties and subspecialties of service in which the laboratory performs moderate complexity tests or procedures. The director of a laboratory performing moderate complexity testing may function as the technical consultant provided he or she meets the qualifications specified in this section.

- (a) The technical consultant must possess a current license issued by the State in which the laboratory is located, if such licensing is required.
- (b) The technical consultant must -
 - (1)
 - (i) Be a doctor of medicine or doctor of osteopathy licensed to practice medicine or osteopathy in the State in which the laboratory is located; and
 - (ii) Be certified in anatomic or clinical pathology, or both, by the American Board of Pathology or the American Osteopathic Board of Pathology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification; or
 - (2)

- (i) Be a doctor of medicine, doctor of osteopathy, or doctor of podiatric medicine licensed to practice medicine, osteopathy, or podiatry in the State in which the laboratory is located; and
 - (ii) Have at least one year of laboratory training or experience, or both in non-waived testing, in the designated specialty or subspecialty areas of service for which the technical consultant is responsible (for example, physicians certified either in hematology or hematology and medical oncology by the American Board of Internal Medicine are qualified to serve as the technical consultant in hematology); or
- (3)
- (i) Hold an earned doctoral or master's degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science or medical technology from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least one year of laboratory training or experience, or both in non-waived testing, in the designated specialty or subspecialty areas of service for which the technical consultant is responsible; or
- (4)
- (i) Have earned a bachelor's degree in a chemical, physical or biological science or medical technology from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least 2 years of laboratory training or experience, or both in non-waived testing, in the designated specialty or subspecialty areas of service for which the technical consultant is responsible.

Note:

The technical consultant requirements for “laboratory training or experience, or both” in each specialty or subspecialty may be acquired concurrently in more than one of the specialties or subspecialties of service, excluding waived tests. For example, an individual who has a bachelor's degree in biology and additionally has documentation of 2 years of work experience performing tests of moderate complexity in all specialties and subspecialties of service, would be qualified as a technical consultant in a laboratory performing moderate complexity testing in all specialties and subspecialties of service.

[57 FR 7172, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5234, Jan. 19, 1993]

§ 493.1413 Standard; Technical consultant responsibilities.

The technical consultant is responsible for the technical and scientific oversight of the laboratory. The technical consultant is not required to be onsite at all times testing is performed; however, he or she must be available to the laboratory on an as needed basis to provide consultation, as specified in paragraph (a) of this section.

- (a) The technical consultant must be accessible to the laboratory to provide on-site, telephone, or electronic consultation; and
- (b) The technical consultant is responsible for -
 - (1) Selection of test methodology appropriate for the clinical use of the test results;
 - (2) Verification of the test procedures performed and the establishment of the laboratory's test performance characteristics, including the precision and accuracy of each test and test system;
 - (3) Enrollment and participation in an HHS approved proficiency testing program commensurate with the services offered;
 - (4) Establishing a quality control program appropriate for the testing performed and establishing the parameters for acceptable levels of analytic performance and ensuring that these levels are maintained throughout the entire testing process from the initial receipt of the specimen, through sample analysis and reporting of test results;

- (5) Resolving technical problems and ensuring that remedial actions are taken whenever test systems deviate from the laboratory's established performance specifications;
- (6) Ensuring that patient test results are not reported until all corrective actions have been taken and the test system is functioning properly;
- (7) Identifying training needs and assuring that each individual performing tests receives regular in-service training and education appropriate for the type and complexity of the laboratory services performed;
- (8) Evaluating the competency of all testing personnel and assuring that the staff maintain their competency to perform test procedures and report test results promptly, accurately and proficiently. The procedures for evaluation of the competency of the staff must include, but are not limited to -
 - (i) Direct observations of routine patient test performance, including patient preparation, if applicable, specimen handling, processing and testing;
 - (ii) Monitoring the recording and reporting of test results;
 - (iii) Review of intermediate test results or worksheets, quality control records, proficiency testing results, and preventive maintenance records;
 - (iv) Direct observation of performance of instrument maintenance and function checks;
 - (v) Assessment of test performance through testing previously analyzed specimens, internal blind testing samples or external proficiency testing samples; and
 - (vi) Assessment of problem solving skills; and
- (9) Evaluating and documenting the performance of individuals responsible for moderate complexity testing at least semiannually during the first year the individual tests patient specimens. Thereafter, evaluations must be performed at least annually unless test methodology or instrumentation changes, in which case, prior to reporting patient test results, the individual's performance must be reevaluated to include the use of the new test methodology or instrumentation.

§ 493.1415 Condition: Laboratories performing moderate complexity testing; clinical consultant.

The laboratory must have a clinical consultant who meets the qualification requirements of § 493.1417 of this part and provides clinical consultation in accordance with § 493.1419 of this part.

§ 493.1417 Standard; Clinical consultant qualifications.

The clinical consultant must be qualified to consult with and render opinions to the laboratory's clients concerning the diagnosis, treatment and management of patient care. The clinical consultant must -

- (a) Be qualified as a laboratory director under § 493.1405(b) (1), (2), or (3)(i); or
- (b) Be a doctor of medicine, doctor of osteopathy or doctor of podiatric medicine and possess a license to practice medicine, osteopathy or podiatry in the State in which the laboratory is located.

[57 FR 7172, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5234, Jan. 19, 1993]

§ 493.1419 Standard; Clinical consultant responsibilities.

The clinical consultant provides consultation regarding the appropriateness of the testing ordered and interpretation of test results. The clinical consultant must -

- (a) Be available to provide clinical consultation to the laboratory's clients;

- (b) Be available to assist the laboratory's clients in ensuring that appropriate tests are ordered to meet the clinical expectations;
- (c) Ensure that reports of test results include pertinent information required for specific patient interpretation; and
- (d) Ensure that consultation is available and communicated to the laboratory's clients on matters related to the quality of the test results reported and their interpretation concerning specific patient conditions.

§ 493.1421 Condition: Laboratories performing moderate complexity testing; testing personnel.

The laboratory must have a sufficient number of individuals who meet the qualification requirements of § 493.1423, to perform the functions specified in § 493.1425 for the volume and complexity of tests performed.

§ 493.1423 Standard; Testing personnel qualifications.

Each individual performing moderate complexity testing must -

- (a) Possess a current license issued by the State in which the laboratory is located, if such licensing is required; and
- (b) Meet one of the following requirements:
 - (1) Be a doctor of medicine or doctor of osteopathy licensed to practice medicine or osteopathy in the State in which the laboratory is located or have earned a doctoral, master's, or bachelor's degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science, or medical technology from an accredited institution; or
 - (2) Have earned an associate degree in a chemical, physical or biological science or medical laboratory technology from an accredited institution; or
 - (3) Be a high school graduate or equivalent and have successfully completed an official military medical laboratory procedures course of at least 50 weeks duration and have held the military enlisted occupational specialty of Medical Laboratory Specialist (Laboratory Technician); or
 - (4)
 - (i) Have earned a high school diploma or equivalent; and
 - (ii) Have documentation of training appropriate for the testing performed prior to analyzing patient specimens. Such training must ensure that the individual has -
 - (A) The skills required for proper specimen collection, including patient preparation, if applicable, labeling, handling, preservation or fixation, processing or preparation, transportation and storage of specimens;
 - (B) The skills required for implementing all standard laboratory procedures;
 - (C) The skills required for performing each test method and for proper instrument use;
 - (D) The skills required for performing preventive maintenance, troubleshooting and calibration procedures related to each test performed;
 - (E) A working knowledge of reagent stability and storage;
 - (F) The skills required to implement the quality control policies and procedures of the laboratory;
 - (G) An awareness of the factors that influence test results; and
 - (H) The skills required to assess and verify the validity of patient test results through the evaluation of quality control sample values prior to reporting patient test results.

[57 FR 7172, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5234, Jan. 19, 1993]

§ 493.1425 Standard; Testing personnel responsibilities.

The testing personnel are responsible for specimen processing, test performance, and for reporting test results.

(a) Each individual performs only those moderate complexity tests that are authorized by the laboratory director and require a degree of skill commensurate with the individual's education, training or experience, and technical abilities.

(b) Each individual performing moderate complexity testing must -

(1) Follow the laboratory's procedures for specimen handling and processing, test analyses, reporting and maintaining records of patient test results;

(2) Maintain records that demonstrate that proficiency testing samples are tested in the same manner as patient samples;

(3) Adhere to the laboratory's quality control policies, document all quality control activities, instrument and procedural calibrations and maintenance performed;

(4) Follow the laboratory's established corrective action policies and procedures whenever test systems are not within the laboratory's established acceptable levels of performance;

(5) Be capable of identifying problems that may adversely affect test performance or reporting of test results and either must correct the problems or immediately notify the technical consultant, clinical consultant or director; and

(6) Document all corrective actions taken when test systems deviate from the laboratory's established performance specifications.

Laboratories Performing High Complexity Testing

§ 493.1441 Condition: Laboratories performing high complexity testing; laboratory director.

The laboratory must have a director who meets the qualification requirements of § 493.1443 of this subpart and provides overall management and direction in accordance with § 493.1445 of this subpart.

§ 493.1443 Standard; Laboratory director qualifications.

The laboratory director must be qualified to manage and direct the laboratory personnel and performance of high complexity tests and must be eligible to be an operator of a laboratory within the requirements of subpart R.

(a) The laboratory director must possess a current license as a laboratory director issued by the State in which the laboratory is located, if such licensing is required; and

(b) The laboratory director must -

(1)

(i) Be a doctor of medicine or doctor of osteopathy licensed to practice medicine or osteopathy in the State in which the laboratory is located; and

(ii) Be certified in anatomic or clinical pathology, or both, by the American Board of Pathology or the American Osteopathic Board of Pathology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification; or

(2) Be a doctor of medicine, a doctor of osteopathy or doctor of podiatric medicine licensed to practice medicine, osteopathy or podiatry in the State in which the laboratory is located; and

(i) Have at least one year of laboratory training during medical residency (for example, physicians certified either in hematology or hematology and medical oncology by the American Board of Internal Medicine); or

(ii) Have at least 2 years of experience directing or supervising high complexity testing; or

- (3) Hold an earned doctoral degree in a chemical, physical, biological, or clinical laboratory science from an accredited institution and -
 - (i) Be certified and continue to be certified by a board approved by HHS; or
 - (ii) Before February 24, 2003, must have served or be serving as a director of a laboratory performing high complexity testing and must have at least -
 - (A) Two years of laboratory training or experience, or both; and
 - (B) Two years of laboratory experience directing or supervising high complexity testing.
- (4) Be serving as a laboratory director and must have previously qualified or could have qualified as a laboratory director under regulations at 42 CFR 493.1415, published March 14, 1990 at 55 FR 9538, on or before February 28, 1992; or
- (5) On or before February 28, 1992, be qualified under State law to direct a laboratory in the State in which the laboratory is located; or
- (6) For the subspecialty of oral pathology, be certified by the American Board of Oral Pathology, American Board of Pathology, the American Osteopathic Board of Pathology, or possess qualifications that are equivalent to those required for certification.

[57 FR 7172, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5234, Jan. 19, 1993; 59 FR 62609, Dec. 6, 1994; 62 FR 25858, May 12, 1997; 63 FR 55034, Oct. 14, 1998; 65 FR 82944, Dec. 29, 2000; 68 FR 3713, Jan. 24, 2003]

§ 493.1445 Standard; Laboratory director responsibilities.

The laboratory director is responsible for the overall operation and administration of the laboratory, including the employment of personnel who are competent to perform test procedures, record and report test results promptly, accurately and proficiently, and for assuring compliance with the applicable regulations.

- (a) The laboratory director, if qualified, may perform the duties of the technical supervisor, clinical consultant, general supervisor, and testing personnel, or delegate these responsibilities to personnel meeting the qualifications under §§ 493.1447, 493.1453, 493.1459, and 493.1487, respectively.
- (b) If the laboratory director reappoints performance of his or her responsibilities, he or she remains responsible for ensuring that all duties are properly performed.
- (c) The laboratory director must be accessible to the laboratory to provide onsite, telephone or electronic consultation as needed.
- (d) Each individual may direct no more than five laboratories.
- (e) The laboratory director must -
 - (1) Ensure that testing systems developed and used for each of the tests performed in the laboratory provide quality laboratory services for all aspects of test performance, which includes the preanalytic, analytic, and postanalytic phases of testing;
 - (2) Ensure that the physical plant and environmental conditions of the laboratory are appropriate for the testing performed and provide a safe environment in which employees are protected from physical, chemical, and biological hazards;
 - (3) Ensure that -
 - (i) The test methodologies selected have the capability of providing the quality of results required for patient care;
 - (ii) Verification procedures used are adequate to determine the accuracy, precision, and other pertinent performance characteristics of the method; and
 - (iii) Laboratory personnel are performing the test methods as required for accurate and reliable results;
 - (4) Ensure that the laboratory is enrolled in an HHS-approved proficiency testing program for the testing performed and that -
 - (i) The proficiency testing samples are tested as required under subpart H of this part;

- (ii) The results are returned within the timeframes established by the proficiency testing program;
 - (iii) All proficiency testing reports received are reviewed by the appropriate staff to evaluate the laboratory's performance and to identify any problems that require corrective action; and
 - (iv) An approved corrective action plan is followed when any proficiency testing result is found to be unacceptable or unsatisfactory;
- (5) Ensure that the quality control and quality assessment programs are established and maintained to assure the quality of laboratory services provided and to identify failures in quality as they occur;
- (6) Ensure the establishment and maintenance of acceptable levels of analytical performance for each test system;
- (7) Ensure that all necessary remedial actions are taken and documented whenever significant deviations from the laboratory's established performance characteristics are identified, and that patient test results are reported only when the system is functioning properly;
- (8) Ensure that reports of test results include pertinent information required for interpretation;
- (9) Ensure that consultation is available to the laboratory's clients on matters relating to the quality of the test results reported and their interpretation concerning specific patient conditions;
- (10) Ensure that a general supervisor provides on-site supervision of high complexity test performance by testing personnel qualified under § 493.1489(b)(4);
- (11) Employ a sufficient number of laboratory personnel with the appropriate education and either experience or training to provide appropriate consultation, properly supervise and accurately perform tests and report test results in accordance with the personnel responsibilities described in this subpart;
- (12) Ensure that prior to testing patients' specimens, all personnel have the appropriate education and experience, receive the appropriate training for the type and complexity of the services offered, and have demonstrated that they can perform all testing operations reliably to provide and report accurate results;
- (13) Ensure that policies and procedures are established for monitoring individuals who conduct preanalytical, analytical, and postanalytical phases of testing to assure that they are competent and maintain their competency to process specimens, perform test procedures and report test results promptly and proficiently, and whenever necessary, identify needs for remedial training or continuing education to improve skills;
- (14) Ensure that an approved procedure manual is available to all personnel responsible for any aspect of the testing process; and
- (15) Specify, in writing, the responsibilities and duties of each consultant and each supervisor, as well as each person engaged in the performance of the preanalytic, analytic, and postanalytic phases of testing, that identifies which examinations and procedures each individual is authorized to perform, whether supervision is required for specimen processing, test performance or result reporting and whether supervisory or director review is required prior to reporting patient test results.

[57 FR 7172, Feb. 28, 1992, as amended at 68 FR 3714, Jan. 24, 2003]

§ 493.1447 Condition: Laboratories performing high complexity testing; technical supervisor.

The laboratory must have a technical supervisor who meets the qualification requirements of § 493.1449 of this subpart and provides technical supervision in accordance with § 493.1451 of this subpart.

§ 493.1449 Standard; Technical supervisor qualifications.

The laboratory must employ one or more individuals who are qualified by education and either training or experience to provide technical supervision for each of the specialties and subspecialties of service in which the laboratory performs high complexity tests or procedures. The director of a laboratory performing high complexity testing may function as the technical supervisor provided he or she meets the qualifications specified in this section.

(a) The technical supervisor must possess a current license issued by the State in which the laboratory is located, if such licensing is required; and

(b) The laboratory may perform anatomic and clinical laboratory procedures and tests in all specialties and subspecialties of services except histocompatibility and clinical cytogenetics services provided the individual functioning as the technical supervisor -

(1) Is a doctor of medicine or doctor of osteopathy licensed to practice medicine or osteopathy in the State in which the laboratory is located; and

(2) Is certified in both anatomic and clinical pathology by the American Board of Pathology or the American Osteopathic Board of Pathology or Possesses qualifications that are equivalent to those required for such certification.

(c) If the requirements of paragraph (b) of this section are not met and the laboratory performs tests in the subspecialty of bacteriology, the individual functioning as the technical supervisor must -

(1)

(i) Be a doctor of medicine or doctor of osteopathy licensed to practice medicine or osteopathy in the State in which the laboratory is located; and

(ii) Be certified in clinical pathology by the American Board of Pathology or the American Osteopathic Board of Pathology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification; or

(2)

(i) Be a doctor of medicine, doctor of osteopathy, or doctor of podiatric medicine licensed to practice medicine, osteopathy, or podiatry in the State in which the laboratory is located; and

(ii) Have at least one year of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of microbiology with a minimum of 6 months experience in high complexity testing within the subspecialty of bacteriology; or

(3)

(i) Have an earned doctoral degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science from an accredited institution; and

(ii) Have at least 1 year of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of microbiology with a minimum of 6 months experience in high complexity testing within the subspecialty of bacteriology; or

(4)

(i) Have earned a master's degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science or medical technology from an accredited institution; and

(ii) Have at least 2 years of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of microbiology with a minimum of 6 months experience in high complexity testing within the subspecialty of bacteriology; or

(5)

(i) Have earned a bachelor's degree in a chemical, physical, or biological science or medical technology from an accredited institution; and

(ii) Have at least 4 years of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of microbiology with a minimum of 6 months experience in high complexity testing within the subspecialty of bacteriology.

(d) If the requirements of paragraph (b) of this section are not met and the laboratory performs tests in the subspecialty of mycobacteriology, the individual functioning as the technical supervisor must -

(1)

(i) Be a doctor of medicine or doctor of osteopathy licensed to practice medicine or osteopathy in the State in which the laboratory is located; and

(ii) Be certified in clinical pathology by the American Board of Pathology or the American Osteopathic Board of Pathology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification; or

(2)

(i) Be a doctor of medicine, doctor of osteopathy, or doctor of podiatric medicine licensed to practice medicine, osteopathy, or podiatry in the State in which the laboratory is located; and

(ii) Have at least 1 year of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of microbiology with a minimum of 6 months experience in high complexity testing within the subspecialty of mycobacteriology; or

(3)

(i) Have an earned doctoral degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science from an accredited institution; and

(ii) Have at least 1 year of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of microbiology with a minimum of 6 months experience in high complexity testing within the subspecialty of mycobacteriology; or

(4)

(i) Have earned a master's degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science or medical technology from an accredited institution; and

(ii) Have at least 2 years of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of microbiology with a minimum of 6 months experience in high complexity testing within the subspecialty of mycobacteriology; or

(5)

(i) Have earned a bachelor's degree in a chemical, physical or biological science or medical technology from an accredited institution; and

(ii) Have at least 4 years of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of microbiology with a minimum of 6 months experience in high complexity testing within the subspecialty of mycobacteriology.

(e) If the requirements of paragraph (b) of this section are not met and the laboratory performs tests in the subspecialty of mycology, the individual functioning as the technical supervisor must -

(1)

(i) Be a doctor of medicine or doctor of osteopathy licensed to practice medicine or osteopathy in the State in which the laboratory is located; and

(ii) Be certified in clinical pathology by the American Board of Pathology or the American osteopathic Board of Pathology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification; or

(2)

(i) Be a doctor of medicine, doctor of osteopathy, or doctor of podiatric medicine licensed to practice medicine, osteopathy, or podiatry in the State in which the laboratory is located; and

(ii) Have at least 1 year of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of microbiology with a minimum of 6 months experience in high complexity testing within the subspecialty of mycology; or

(3)

(i) Have an earned doctoral degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science from an accredited institution; and

- (ii) Have at least 1 year of laboratory training or experience, or both in high complexity testing within the speciality of microbiology with a minimum of 6 months experience in high complexity testing within the subspecialty of mycology; or
- (4)
 - (i) Have earned a master's degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science or medical technology from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least 2 years of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of microbiology with a minimum of 6 months experience in high complexity testing within the subspecialty of mycology; or
- (5)
 - (i) Have earned a bachelor's degree in a chemical, physical or biological science or medical technology from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least 4 years of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of microbiology with a minimum of 6 months experience in high complexity testing within the subspecialty of mycology.
- (f) If the requirements of paragraph (b) of this section are not met and the laboratory performs tests in the subspecialty of parasitology, the individual functioning as the technical supervisor must -
 - (1)
 - (i) Be a doctor of medicine or a doctor of osteopathy licensed to practice medicine or osteopathy in the State in which the laboratory is located; and
 - (ii) Be certified in clinical pathology by the American Board of Pathology or the American Osteopathic Board of Pathology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification; or
 - (2)
 - (i) Be a doctor of medicine, doctor of osteopathy, or doctor of podiatric medicine licensed to practice medicine, osteopathy, or podiatry in the State in which the laboratory is located; and
 - (ii) Have at least one year of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of microbiology with a minimum of 6 months experience in high complexity testing within the subspecialty of parasitology;
 - (3)
 - (i) Have an earned doctoral degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least 1 year of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of microbiology with a minimum of 6 months experience in high complexity testing within the subspecialty of parasitology; or
 - (4)
 - (i) Have earned a master's degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science or medical technology from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least 2 years of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of microbiology with a minimum of 6 months experience in high complexity testing within the subspecialty of parasitology; or
 - (5)
 - (i) Have earned a bachelor's degree in a chemical, physical or biological science or medical technology from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least 4 years of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of microbiology with a minimum of 6 months experience in high complexity testing within the subspecialty of parasitology.
- (g) If the requirements of paragraph (b) of this section are not met and the laboratory performs tests in the subspecialty of virology, the individual functioning as the technical supervisor must -
 - (1)

- (i) Be a doctor of medicine or doctor of osteopathy licensed to practice medicine or osteopathy in the State in which the laboratory is located; and
 - (ii) Be certified in clinical pathology by the American Board of Pathology or the American Osteopathic Board of Pathology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification; or
- (2)
- (i) Be a doctor of medicine, doctor of osteopathy, or doctor of podiatric medicine licensed to practice medicine, osteopathy, or podiatry in the State in which the laboratory is located; and
 - (ii) Have at least 1 year of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of microbiology with a minimum of 6 months experience in high complexity testing within the subspecialty of virology; or
- (3)
- (i) Have an earned doctoral degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least 1 year of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of microbiology with a minimum of 6 months experience in high complexity testing within the subspecialty of virology; or
- (4)
- (i) Have earned a master's degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science or medical technology from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least 2 years of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of microbiology with a minimum of 6 months experience in high complexity testing within the subspecialty of virology; or
- (5)
- (i) Have earned a bachelor's degree in a chemical, physical or biological science or medical technology from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least 4 years of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of microbiology with a minimum of 6 months experience in high complexity testing within the subspecialty of virology.
- (h) If the requirements of paragraph (b) of this section are not met and the laboratory performs tests in the specialty of diagnostic immunology, the individual functioning as the technical supervisor must -
- (1)
- (i) Be a doctor of medicine or a doctor of osteopathy licensed to practice medicine or osteopathy in the State in which the laboratory is located; and
 - (ii) Be certified in clinical pathology by the American Board of Pathology or the American Osteopathic Board of Pathology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification; or
- (2)
- (i) Be a doctor of medicine, doctor of osteopathy, or doctor of podiatric medicine licensed to practice medicine, osteopathy, or podiatry in the State in which the laboratory is located; and
 - (ii) Have at least 1 year of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing for the specialty of diagnostic immunology; or
- (3)
- (i) Have an earned doctoral degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least 1 year of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of diagnostic immunology; or
- (4)
- (i) Have earned a master's degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science or medical technology from an accredited institution; and

- (ii) Have at least 2 years of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing for the specialty of diagnostic immunology; or
- (5)
 - (i) Have earned a bachelor's degree in a chemical, physical or biological science or medical technology from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least 4 years of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing for the specialty of diagnostic immunology.
- (i) If the requirements of paragraph (b) of this section are not met and the laboratory performs tests in the specialty of chemistry, the individual functioning as the technical supervisor must -
 - (1)
 - (i) Be a doctor of medicine or doctor of osteopathy licensed to practice medicine or osteopathy in the State in which the laboratory is located; and
 - (ii) Be certified in clinical pathology by the American Board of Pathology or the American Osteopathic Board of Pathology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification; or
 - (2)
 - (i) Be a doctor of medicine, doctor of osteopathy, or doctor of podiatric medicine licensed to practice medicine, osteopathy, or podiatry in the State in which the laboratory is located; and
 - (ii) Have at least 1 year of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing for the specialty of chemistry; or
 - (3)
 - (i) Have an earned doctoral degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least 1 year of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of chemistry; or
 - (4)
 - (i) Have earned a master's degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science or medical technology from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least 2 years of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing for the specialty of chemistry; or
 - (5)
 - (i) Have earned a bachelor's degree in a chemical, physical or biological science or medical technology from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least 4 years of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing for the specialty of chemistry.
- (j) If the requirements of paragraph (b) of this section are not met and the laboratory performs tests in the specialty of hematology, the individual functioning as the technical supervisor must -
 - (1)
 - (i) Be a doctor of medicine or a doctor of osteopathy licensed to practice medicine or osteopathy in the State in which the laboratory is located; and
 - (ii) Be certified in clinical pathology by the American Board of Pathology or the American Osteopathic Board of Pathology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification; or
 - (2)
 - (i) Be a doctor of medicine, doctor of osteopathy, or doctor of podiatric medicine licensed to practice medicine, osteopathy, or podiatry in the State in which the laboratory is located; and
 - (ii) Have at least one year of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing for the specialty of hematology (for example, physicians certified either in hematology or hematology and medical oncology by the American Board of Internal Medicine); or

- (3)
 - (i) Have an earned doctoral degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least 1 year of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of hematology; or
- (4)
 - (i) Have earned a master's degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science or medical technology from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least 2 years of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing for the specialty of hematology; or
- (5)
 - (i) Have earned a bachelor's degree in a chemical, physical or biological science or medical technology from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least 4 years of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing for the specialty of hematology.
- (k)
 - (1) If the requirements of paragraph (b) of this section are not met and the laboratory performs tests in the subspecialty of cytology, the individual functioning as the technical supervisor must -
 - (i) Be a doctor of medicine or a doctor of osteopathy licensed to practice medicine or osteopathy in the State in which the laboratory is located; and
 - (ii) Meet one of the following requirements -
 - (A) Be certified in anatomic pathology by the American Board of Pathology or the American Osteopathic Board of Pathology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification; or
 - (B) Be certified by the American Society of Cytology to practice cytopathology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification;
 - (2) An individual qualified under § 493.1449(b) or paragraph (k)(1) of this section may delegate some of the cytology technical supervisor responsibilities to an individual who is in the final year of full-time training leading to certification specified in paragraphs (b) or (k)(1)(ii)(A) of this section provided the technical supervisor qualified under § 493.1449(b) or paragraph (k)(1) of this section remains ultimately responsible for ensuring that all of the responsibilities of the cytology technical supervisor are met.
- (l) If the requirements of paragraph (b) of this section are not met and the laboratory performs tests in the subspecialty of histopathology, the individual functioning as the technical supervisor must -
 - (1) Meet one of the following requirements:
 - (i)
 - (A) Be a doctor of medicine or a doctor of osteopathy licensed to practice medicine or osteopathy in the State in which the laboratory is located; and
 - (B) Be certified in anatomic pathology by the American Board of Pathology or the American Osteopathic Board of Pathology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification;
 - (ii) An individual qualified under § 493.1449(b) or paragraph (l)(1) of this section may delegate to an individual who is a resident in a training program leading to certification specified in paragraph (b) or (l)(1)(i)(B) of this section, the responsibility for examination and interpretation of histopathology specimens.
 - (2) For tests in dermatopathology, meet one of the following requirements:
 - (i)
 - (A) Be a doctor of medicine or doctor of osteopathy licensed to practice medicine or osteopathy in the State in which the laboratory is located and -
 - (B) Meet one of the following requirements:

- (1) Be certified in anatomic pathology by the American Board of Pathology or the American Osteopathic Board of Pathology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification; or
- (2) Be certified in dermatopathology by the American Board of Dermatology and the American Board of Pathology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification; or
- (3) Be certified in dermatology by the American Board of Dermatology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification; or
- (ii) An individual qualified under § 493.1449(b) or paragraph (l)(2)(i) of this section may delegate to an individual who is a resident in a training program leading to certification specified in paragraphs (b) or (l)(2)(i)(B) of this section, the responsibility for examination and interpretation of dermatopathology specimens.
- (3) For tests in ophthalmic pathology, meet one of the following requirements:
 - (i)
 - (A) Be a doctor of medicine or doctor of osteopathy licensed to practice medicine or osteopathy in the State in which the laboratory is located and -
 - (B) Must meet one of the following requirements:
 - (1) Be certified in anatomic pathology by the American Board of Pathology or the American Osteopathic Board of Pathology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification; or
 - (2) Be certified by the American Board of Ophthalmology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification and have successfully completed at least 1 year of formal post-residency fellowship training in ophthalmic pathology; or
 - (ii) An individual qualified under § 493.1449(b) or paragraph (1)(3)(i) of this section may delegate to an individual who is a resident in a training program leading to certification specified in paragraphs (b) or (1)(3)(i)(B) of this section, the responsibility for examination and interpretation of ophthalmic specimens; or
 - (m) If the requirements of paragraph (b) of this section are not met and the laboratory performs tests in the subspecialty of oral pathology, the individual functioning as the technical supervisor must meet one of the following requirements:
 - (1)
 - (i) Be a doctor of medicine or a doctor of osteopathy licensed to practice medicine or osteopathy in the State in which the laboratory is located and -
 - (ii) Be certified in anatomic pathology by the American Board of Pathology or the American Osteopathic Board of Pathology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification; or
 - (2) Be certified in oral pathology by the American Board of Oral Pathology or possess qualifications for such certification; or
 - (3) An individual qualified under § 493.1449(b) or paragraph (m) (1) or (2) of this section may delegate to an individual who is a resident in a training program leading to certification specified in paragraphs (b) or (m) (1) or (2) of this section, the responsibility for examination and interpretation of oral pathology specimens.
 - (n) If the requirements of paragraph (b) of this section are not met and the laboratory performs tests in the specialty of radiobioassay, the individual functioning as the technical supervisor must -
 - (1)
 - (i) Be a doctor of medicine or a doctor of osteopathy licensed to practice medicine or osteopathy in the State in which the laboratory is located; and
 - (ii) Be certified in clinical pathology by the American Board of Pathology or the American Osteopathic Board of Pathology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification; or
 - (2)

- (i) Be a doctor of medicine, doctor of osteopathy, or doctor of podiatric medicine licensed to practice medicine, osteopathy, or podiatry in the State in which the laboratory is located; and
 - (ii) Have at least 1 year of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing for the specialty of radiobioassay; or
- (3)
- (i) Have an earned doctoral degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least 1 year of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing within the specialty of radiobioassay; or
- (4)
- (i) Have earned a master's degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science or medical technology from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least 2 years of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing for the specialty of radiobioassay; or
- (5)
- (i) Have earned a bachelor's degree in a chemical, physical or biological science or medical technology from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least 4 years of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing for the specialty of radiobioassay.
- (o) If the laboratory performs tests in the specialty of histocompatibility, the individual functioning as the technical supervisor must either -
- (1)
- (i) Be a doctor of medicine, doctor of osteopathy, or doctor of podiatric medicine licensed to practice medicine, osteopathy, or podiatry in the State in which the laboratory is located; and
 - (ii) Have training or experience that meets one of the following requirements:
 - (A) Have 4 years of laboratory training or experience, or both, within the specialty of histocompatibility; or
 - (B)
 - (1) Have 2 years of laboratory training or experience, or both, in the specialty of general immunology; and
 - (2) Have 2 years of laboratory training or experience, or both, in the specialty of histocompatibility; or
- (2)
- (i) Have an earned doctoral degree in a biological or clinical laboratory science from an accredited institution; and
 - (ii) Have training or experience that meets one of the following requirements:
 - (A) Have 4 years of laboratory training or experience, or both, within the specialty of histocompatibility; or
 - (B)
 - (1) Have 2 years of laboratory training or experience, or both, in the specialty of general immunology; and
 - (2) Have 2 years of laboratory training or experience, or both, in the specialty of histocompatibility.
- (p) If the laboratory performs tests in the specialty of clinical cytogenetics, the individual functioning as the technical supervisor must -
- (1)
- (i) Be a doctor of medicine, doctor of osteopathy, or doctor of podiatric medicine licensed to practice medicine, osteopathy, or podiatry in the State in which the laboratory is located; and
 - (ii) Have 4 years of training or experience, or both, in genetics, 2 of which have been in clinical cytogenetics; or
- (2)

- (i) Hold an earned doctoral degree in a biological science, including biochemistry, or clinical laboratory science from an accredited institution; and
- (ii) Have 4 years of training or experience, or both, in genetics, 2 of which have been in clinical cytogenetics.

(q) If the requirements of paragraph (b) of this section are not met and the laboratory performs tests in the specialty of immunohematology, the individual functioning as the technical supervisor must -

(1)

- (i) Be a doctor of medicine or a doctor of osteopathy licensed to practice medicine or osteopathy in the State in which the laboratory is located; and
- (ii) Be certified in clinical pathology by the American Board of Pathology or the American Osteopathic Board of Pathology or possess qualifications that are equivalent to those required for such certification; or

(2)

- (i) Be a doctor of medicine, doctor of osteopathy, or doctor of podiatric medicine licensed to practice medicine, osteopathy, or podiatry in the State in which the laboratory is located; and
- (ii) Have at least one year of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing for the specialty of immunohematology.

Note:

The technical supervisor requirements for "laboratory training or experience, or both" in each specialty or subspecialty may be acquired concurrently in more than one of the specialties or subspecialties of service. For example, an individual, who has a doctoral degree in chemistry and additionally has documentation of 1 year of laboratory experience working concurrently in high complexity testing in the specialties of microbiology and chemistry and 6 months of that work experience included high complexity testing in bacteriology, mycology, and mycobacteriology, would qualify as the technical supervisor for the specialty of chemistry and the subspecialties of bacteriology, mycology, and mycobacteriology.

[57 FR 7172, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5234, Jan. 19, 1993]

§ 493.1451 Standard: Technical supervisor responsibilities.

The technical supervisor is responsible for the technical and scientific oversight of the laboratory. The technical supervisor is not required to be on site at all times testing is performed; however, he or she must be available to the laboratory on an as needed basis to provide supervision as specified in (a) of this section.

(a) The technical supervisor must be accessible to the laboratory to provide on-site, telephone, or electronic consultation; and

(b) The technical supervisor is responsible for -

- (1) Selection of the test methodology that is appropriate for the clinical use of the test results;
- (2) Verification of the test procedures performed and establishment of the laboratory's test performance characteristics, including the precision and accuracy of each test and test system;
- (3) Enrollment and participation in an HHS approved proficiency testing program commensurate with the services offered;
- (4) Establishing a quality control program appropriate for the testing performed and establishing the parameters for acceptable levels of analytic performance and ensuring that these levels are maintained throughout the entire testing process from the initial receipt of the specimen, through sample analysis and reporting of test results;

- (5) Resolving technical problems and ensuring that remedial actions are taken whenever test systems deviate from the laboratory's established performance specifications;
 - (6) Ensuring that patient test results are not reported until all corrective actions have been taken and the test system is functioning properly;
 - (7) Identifying training needs and assuring that each individual performing tests receives regular in-service training and education appropriate for the type and complexity of the laboratory services performed;
 - (8) Evaluating the competency of all testing personnel and assuring that the staff maintain their competency to perform test procedures and report test results promptly, accurately and proficiently. The procedures for evaluation of the competency of the staff must include, but are not limited to -
 - (i) Direct observations of routine patient test performance, including patient preparation, if applicable, specimen handling, processing and testing;
 - (ii) Monitoring the recording and reporting of test results;
 - (iii) Review of intermediate test results or worksheets, quality control records, proficiency testing results, and preventive maintenance records;
 - (iv) Direct observation of performance of instrument maintenance and function checks;
 - (v) Assessment of test performance through testing previously analyzed specimens, internal blind testing samples or external proficiency testing samples; and
 - (vi) Assessment of problem solving skills; and
 - (9) Evaluating and documenting the performance of individuals responsible for high complexity testing at least semiannually during the first year the individual tests patient specimens. Thereafter, evaluations must be performed at least annually unless test methodology or instrumentation changes, in which case, prior to reporting patient test results, the individual's performance must be reevaluated to include the use of the new test methodology or instrumentation.
- (c) In cytology, the technical supervisor or the individual qualified under § 493.1449(k)(2) -
- (1) May perform the duties of the cytology general supervisor and the cytotechnologist, as specified in §§ 493.1471 and 493.1485, respectively;
 - (2) Must establish the workload limit for each individual examining slides;
 - (3) Must reassess the workload limit for each individual examining slides at least every 6 months and adjust as necessary;
 - (4) Must perform the functions specified in § 493.1274(d) and (e);
 - (5) Must ensure that each individual examining gynecologic preparations participates in an HHS approved cytology proficiency testing program, as specified in § 493.945 and achieves a passing score, as specified in § 493.855; and
 - (6) If responsible for screening cytology slide preparations, must document the number of cytology slides screened in 24 hours and the number of hours devoted during each 24-hour period to screening cytology slides.

[57 FR 7172, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5235, Jan. 19, 1993; 68 FR 3714, Jan. 24, 2003]

§ 493.1453 Condition: Laboratories performing high complexity testing; clinical consultant.

The laboratory must have a clinical consultant who meets the requirements of § 493.1455 of this subpart and provides clinical consultation in accordance with § 493.1457 of this subpart.

§ 493.1455 Standard; Clinical consultant qualifications.

The clinical consultant must be qualified to consult with and render opinions to the laboratory's clients concerning the diagnosis, treatment and management of patient care. The clinical consultant must -

- (a) Be qualified as a laboratory director under § 493.1443(b)(1), (2), or (3)(i) or, for the subspecialty of oral pathology, § 493.1443(b)(6); or
- (b) Be a doctor of medicine, doctor of osteopathy, doctor of podiatric medicine licensed to practice medicine, osteopathy, or podiatry in the State in which the laboratory is located.

[57 FR 7172, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5235, Jan. 19, 1993]

§ 493.1457 Standard; Clinical consultant responsibilities.

The clinical consultant provides consultation regarding the appropriateness of the testing ordered and interpretation of test results. The clinical consultant must -

- (a) Be available to provide consultation to the laboratory's clients;
- (b) Be available to assist the laboratory's clients in ensuring that appropriate tests are ordered to meet the clinical expectations;
- (c) Ensure that reports of test results include pertinent information required for specific patient interpretation; and
- (d) Ensure that consultation is available and communicated to the laboratory's clients on matters related to the quality of the test results reported and their interpretation concerning specific patient conditions.

§ 493.1459 Condition: Laboratories performing high complexity testing; general supervisor.

The laboratory must have one or more general supervisors who are qualified under § 493.1461 of this subpart to provide general supervision in accordance with § 493.1463 of this subpart.

§ 493.1461 Standard: General supervisor qualifications.

The laboratory must have one or more general supervisors who, under the direction of the laboratory director and supervision of the technical supervisor, provides day-to-day supervision of testing personnel and reporting of test results. In the absence of the director and technical supervisor, the general supervisor must be responsible for the proper performance of all laboratory procedures and reporting of test results.

- (a) The general supervisor must possess a current license issued by the State in which the laboratory is located, if such licensing is required; and
- (b) The general supervisor must be qualified as a -
 - (1) Laboratory director under § 493.1443; or
 - (2) Technical supervisor under § 493.1449.
- (c) If the requirements of paragraph (b)(1) or paragraph (b)(2) of this section are not met, the individual functioning as the general supervisor must -
 - (1)

- (i) Be a doctor of medicine, doctor of osteopathy, or doctor of podiatric medicine licensed to practice medicine, osteopathy, or podiatry in the State in which the laboratory is located or have earned a doctoral, master's, or bachelor's degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science, or medical technology from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least 1 year of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing; or
- (2)
- (i) Qualify as testing personnel under § 493.1489(b)(2); and
 - (ii) Have at least 2 years of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing; or
- (3)
- (i) Except as specified in paragraph (3)(ii) of this section, have previously qualified as a general supervisor under § 493.1462 on or before February 28, 1992.
 - (ii) **Exception.** An individual who achieved a satisfactory grade in a proficiency examination for technologist given by HHS between March 1, 1986 and December 31, 1987, qualifies as a general supervisor if he or she meets the requirements of § 493.1462 on or before January 1, 1994."
- (4) On or before September 1, 1992, have served as a general supervisor of high complexity testing and as of April 24, 1995 -
- (i) Meet one of the following requirements:
 - (A) Have graduated from a medical laboratory or clinical laboratory training program approved or accredited by the Accrediting Bureau of Health Education Schools (ABHES), the Commission on Allied Health Education Accreditation (CAHEA), or other organization approved by HHS.
 - (B) Be a high school graduate or equivalent and have successfully completed an official U.S. military medical laboratory procedures course of at least 50 weeks duration and have held the military enlisted occupational specialty of Medical Laboratory Specialist (Laboratory Technician).
 - (ii) Have at least 2 years of clinical laboratory training, or experience, or both, in high complexity testing; or
- (5) On or before September 1, 1992, have served as a general supervisor of high complexity testing and -
- (i) Be a high school graduate or equivalent; and
 - (ii) Have had at least 10 years of laboratory training or experience, or both, in high complexity testing, including at least 6 years of supervisory experience between September 1, 1982 and September 1, 1992.
- (d) For blood gas analysis, the individual providing general supervision must -
- (1) Be qualified under § 493.1461(b) (1) or (2), or § 493.1461(c); or
 - (2)
 - (i) Have earned a bachelor's degree in respiratory therapy or cardiovascular technology from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least one year of laboratory training or experience, or both, in blood gas analysis; or
 - (3)
 - (i) Have earned an associate degree related to pulmonary function from an accredited institution; and
 - (ii) Have at least two years of training or experience, or both in blood gas analysis.
- (e) The general supervisor requirement is met in histopathology, oral pathology, dermatopathology, and ophthalmic pathology because all tests and examinations, must be performed:
- (1) In histopathology, by an individual who is qualified as a technical supervisor under § 493.1449(b) or § 493.1449(l)(1);

(2) In dermatopathology, by an individual who is qualified as a technical supervisor under § 493.1449(b) or § 493.1449(l) or (2);

(3) In ophthalmic pathology, by an individual who is qualified as a technical supervisor under § 493.1449(b) or § 493.1449(1)(3); and

(4) In oral pathology, by an individual who is qualified as a technical supervisor under § 493.1449(b) or § 493.1449(m).

[57 FR 7172, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5235, Jan. 19, 1993; 58 FR 39155, July 22, 1993; 60 FR 20049, Apr. 24, 1995]

§ 493.1462 General supervisor qualifications on or before February 28, 1992.

To qualify as a general supervisor under § 493.1461(c)(3), an individual must have met or could have met the following qualifications as they were in effect on or before February 28, 1992.

(a) Each supervisor possesses a current license as a laboratory supervisor issued by the State, if such licensing exists; and

(b) The laboratory supervisor -

(1) Who qualifies as a laboratory director under § 493.1406(b)(1), (2), (4), or (5) is also qualified as a general supervisor; therefore, depending upon the size and functions of the laboratory, the laboratory director may also serve as the laboratory supervisor; or

(2)

(i) Is a physician or has earned a doctoral degree from an accredited institution with a major in one of the chemical, physical, or biological sciences; and

(ii) Subsequent to graduation, has had at least 2 years of experience in one of the laboratory specialties in a laboratory; or

(3)

(i) Holds a master's degree from an accredited institution with a major in one of the chemical, physical, or biological sciences; and

(ii) Subsequent to graduation has had at least 4 years of pertinent full-time laboratory experience of which not less than 2 years have been spent working in the designated specialty in a laboratory; or

(4)

(i) Is qualified as a laboratory technologist under § 493.1491; and

(ii) After qualifying as a laboratory technologist, has had at least 6 years of pertinent full-time laboratory experience of which not less than 2 years have been spent working in the designated laboratory specialty in a laboratory; or

(5) With respect to individuals first qualifying before July 1, 1971, has had at least 15 years of pertinent full-time laboratory experience before January 1, 1968; this required experience may be met by the substitution of education for experience.

[58 FR 39155, July 22, 1993]

§ 493.1463 Standard: General supervisor responsibilities.

The general supervisor is responsible for day-to-day supervision or oversight of the laboratory operation and personnel performing testing and reporting test results.

(a) The general supervisor -

(1) Must be accessible to testing personnel at all times testing is performed to provide on-site, telephone or electronic consultation to resolve technical problems in accordance with policies and procedures established either by the laboratory director or technical supervisor;

- (2) Is responsible for providing day-to-day supervision of high complexity test performance by a testing personnel qualified under § 493.1489;
 - (3) Except as specified in paragraph (c) of this section, must be onsite to provide direct supervision when high complexity testing is performed by any individuals qualified under § 493.1489(b)(5); and
 - (4) Is responsible for monitoring test analyses and specimen examinations to ensure that acceptable levels of analytic performance are maintained.
- (b) The director or technical supervisor may delegate to the general supervisor the responsibility for -
- (1) Assuring that all remedial actions are taken whenever test systems deviate from the laboratory's established performance specifications;
 - (2) Ensuring that patient test results are not reported until all corrective actions have been taken and the test system is properly functioning;
 - (3) Providing orientation to all testing personnel; and
 - (4) Annually evaluating and documenting the performance of all testing personnel.
- (c) **Exception.** For individuals qualified under § 493.1489(b)(5), who were performing high complexity testing on or before January 19, 1993, the requirements of paragraph (a)(3) of this section are not effective, provided that all high complexity testing performed by the individual in the absence of a general supervisor is reviewed within 24 hours by a general supervisor qualified under § 493.1461.

[57 FR 7172, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5235, Jan. 19, 1993; 60 FR 20050, Apr. 24, 1995]

§ 493.1467 Condition: Laboratories performing high complexity testing; cytology general supervisor.

For the subspecialty of cytology, the laboratory must have a general supervisor who meets the qualification requirements of § 493.1469 of this subpart, and provides supervision in accordance with § 493.1471 of this subpart.

§ 493.1469 Standard: Cytology general supervisor qualifications.

The cytology general supervisor must be qualified to supervise cytology services. The general supervisor in cytology must possess a current license issued by the State in which the laboratory is located, if such licensing is required, and must -

- (a) Be qualified as a technical supervisor under § 493.1449 (b) or (k); or
- (b)
 - (1) Be qualified as a cytotechnologist under § 493.1483; and
 - (2) Have at least 3 years of full-time (2,080 hours per year) experience as a cytotechnologist within the preceding 10 years.

§ 493.1471 Standard: Cytology general supervisor responsibilities.

The technical supervisor of cytology may perform the duties of the cytology general supervisor or delegate the responsibilities to an individual qualified under § 493.1469.

- (a) The cytology general supervisor is responsible for the day-to-day supervision or oversight of the laboratory operation and personnel performing testing and reporting test results.

- (b) The cytology general supervisor must -
- (1) Be accessible to provide on-site, telephone, or electronic consultation to resolve technical problems in accordance with policies and procedures established by the technical supervisor of cytology;
 - (2) Document the slide interpretation results of each gynecologic and nongynecologic cytology case he or she examined or reviewed (as specified under § 493.1274(c));
 - (3) For each 24-hour period, document the total number of slides he or she examined or reviewed in the laboratory as well as the total number of slides examined or reviewed in any other laboratory or for any other employer; and
 - (4) Document the number of hours spent examining slides in each 24-hour period.

[57 FR 7172, Feb. 28, 1992, as amended at 68 FR 3714, Jan. 24, 2003]

§ 493.1481 Condition: Laboratories performing high complexity testing; cytotechnologist.

For the subspecialty of cytology, the laboratory must have a sufficient number of cytotechnologists who meet the qualifications specified in § 493.1483 to perform the functions specified in § 493.1485.

§ 493.1483 Standard: Cytotechnologist qualifications.

Each person examining cytology slide preparations must meet the qualifications of § 493.1449 (b) or (k), or -

- (a) Possess a current license as a cytotechnologist issued by the State in which the laboratory is located, if such licensing is required; and
- (b) Meet one of the following requirements:
 - (1) Have graduated from a school of cytotechnology accredited by the Committee on Allied Health Education and Accreditation or other organization approved by HHS; or
 - (2) Be certified in cytotechnology by a certifying agency approved by HHS; or
 - (3) Before September 1, 1992 -
 - (i) Have successfully completed 2 years in an accredited institution with at least 12 semester hours in science, 8 hours of which are in biology; and
 - (A) Have had 12 months of training in a school of cytotechnology accredited by an accrediting agency approved by HHS; or
 - (B) Have received 6 months of formal training in a school of cytotechnology accredited by an accrediting agency approved by HHS and 6 months of full-time experience in cytotechnology in a laboratory acceptable to the pathologist who directed the formal 6 months of training; or
 - (ii) Have achieved a satisfactory grade to qualify as a cytotechnologist in a proficiency examination approved by HHS and designed to qualify persons as cytotechnologists; or
 - (4) Before September 1, 1994, have full-time experience of at least 2 years or equivalent within the preceding 5 years examining slide preparations under the supervision of a physician qualified under § 493.1449(b) or (k)(1), and before January 1, 1969, must have -
 - (i) Graduated from high school;
 - (ii) Completed 6 months of training in cytotechnology in a laboratory directed by a pathologist or other physician providing cytology services; and
 - (iii) Completed 2 years of full-time supervised experience in cytotechnology; or
- (5)
 - (i) On or before September 1, 1994, have full-time experience of at least 2 years or equivalent examining cytology slide preparations within the preceding 5 years in the

United States under the supervision of a physician qualified under § 493.1449(b) or (k)(1); and
(ii) On or before September 1, 1995, have met the requirements in either paragraph (b)(1) or (2) of this section.

[57 FR 7172, Feb. 28, 1992, as amended at 59 FR 685, Jan. 6, 1994]

§ 493.1485 Standard; Cytotechnologist responsibilities.

The cytotechnologist is responsible for documenting -

- (a) The slide interpretation results of each gynecologic and nongynecologic cytology case he or she examined or reviewed (as specified in § 493.1274(c));
- (b) For each 24-hour period, the total number of slides examined or reviewed in the laboratory as well as the total number of slides examined or reviewed in any other laboratory or for any other employer; and
- (c) The number of hours spent examining slides in each 24-hour period.

[57 FR 7172, Feb. 28, 1992, as amended at 68 FR 3714, Jan. 24, 2003]

§ 493.1487 Condition: Laboratories performing high complexity testing; testing personnel.

The laboratory has a sufficient number of individuals who meet the qualification requirements of § 493.1489 of this subpart to perform the functions specified in § 493.1495 of this subpart for the volume and complexity of testing performed.

§ 493.1489 Standard; Testing personnel qualifications.

Each individual performing high complexity testing must -

- (a) Possess a current license issued by the State in which the laboratory is located, if such licensing is required; and
- (b) Meet one of the following requirements:
 - (1) Be a doctor of medicine, doctor of osteopathy, or doctor of podiatric medicine licensed to practice medicine, osteopathy, or podiatry in the State in which the laboratory is located or have earned a doctoral, master's or bachelor's degree in a chemical, physical, biological or clinical laboratory science, or medical technology from an accredited institution;
 - (2)
 - (i) Have earned an associate degree in a laboratory science, or medical laboratory technology from an accredited institution or -
 - (ii) Have education and training equivalent to that specified in paragraph (b)(2)(i) of this section that includes -
 - (A) At least 60 semester hours, or equivalent, from an accredited institution that, at a minimum, include either -
 - (1) 24 semester hours of medical laboratory technology courses; or
 - (2) 24 semester hours of science courses that include -
 - (i) Six semester hours of chemistry;
 - (ii) Six semester hours of biology; and
 - (iii) Twelve semester hours of chemistry, biology, or medical laboratory technology in any combination; and

- (B) Have laboratory training that includes either of the following:
 - (1) Completion of a clinical laboratory training program approved or accredited by the ABHES, the CAHEA, or other organization approved by HHS. (This training may be included in the 60 semester hours listed in paragraph (b)(2)(ii)(A) of this section.)
 - (2) At least 3 months documented laboratory training in each specialty in which the individual performs high complexity testing.
- (3) Have previously qualified or could have qualified as a technologist under § 493.1491 on or before February 28, 1992;
- (4) On or before April 24, 1995 be a high school graduate or equivalent and have either -
 - (i) Graduated from a medical laboratory or clinical laboratory training program approved or accredited by ABHES, CAHEA, or other organization approved by HHS; or
 - (ii) Successfully completed an official U.S. military medical laboratory procedures training course of at least 50 weeks duration and have held the military enlisted occupational specialty of Medical Laboratory Specialist (Laboratory Technician);
- (5)
 - (i) Until September 1, 1997 -
 - (A) Have earned a high school diploma or equivalent; and
 - (B) Have documentation of training appropriate for the testing performed before analyzing patient specimens. Such training must ensure that the individual has -
 - (1) The skills required for proper specimen collection, including patient preparation, if applicable, labeling, handling, preservation or fixation, processing or preparation, transportation and storage of specimens;
 - (2) The skills required for implementing all standard laboratory procedures;
 - (3) The skills required for performing each test method and for proper instrument use;
 - (4) The skills required for performing preventive maintenance, troubleshooting, and calibration procedures related to each test performed;
 - (5) A working knowledge of reagent stability and storage;
 - (6) The skills required to implement the quality control policies and procedures of the laboratory;
 - (7) An awareness of the factors that influence test results; and
 - (8) The skills required to assess and verify the validity of patient test results through the evaluation of quality control values before reporting patient test results; and
 - (ii) As of September 1, 1997, be qualified under § 493.1489(b)(1), (b)(2), or (b)(4), except for those individuals qualified under paragraph (b)(5)(i) of this section who were performing high complexity testing on or before April 24, 1995;
 - (6) For blood gas analysis -
 - (i) Be qualified under § 493.1489(b)(1), (b)(2), (b)(3), (b)(4), or (b)(5);
 - (ii) Have earned a bachelor's degree in respiratory therapy or cardiovascular technology from an accredited institution; or
 - (iii) Have earned an associate degree related to pulmonary function from an accredited institution; or
 - (7) For histopathology, meet the qualifications of § 493.1449 (b) or (l) to perform tissue examinations.

[57 FR 7172, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5236, Jan. 19, 1993; 58 FR 39155, July 22, 1993; 60 FR 20050, Apr. 24, 1995]

§ 493.1491 Technologist qualifications on or before February 28, 1992.

In order to qualify as high complexity testing personnel under § 493.1489(b)(3), the individual must have met or could have met the following qualifications for technologist as they were in effect on or before February 28, 1992. Each technologist must -

- (a) Possess a current license as a laboratory technologist issued by the State, if such licensing exists; and
- (b)
 - (1) Have earned a bachelor's degree in medical technology from an accredited university; or
 - (2) Have successfully completed 3 years of academic study (a minimum of 90 semester hours or equivalent) in an accredited college or university, which met the specific requirements for entrance into a school of medical technology accredited by an accrediting agency approved by the Secretary, and has successfully completed a course of training of at least 12 months in such a school; or
 - (3) Have earned a bachelor's degree in one of the chemical, physical, or biological sciences and, in addition, has at least 1 year of pertinent full-time laboratory experience or training, or both, in the specialty or subspecialty in which the individual performs tests; or
 - (4)
 - (i) Have successfully completed 3 years (90 semester hours or equivalent) in an accredited college or university with the following distribution of courses -
 - (A) **For those whose training was completed before September 15, 1963.** At least 24 semester hours in chemistry and biology courses of which -
 - (1) At least 6 semester hours were in inorganic chemistry and at least 3 semester hours were in other chemistry courses; and
 - (2) At least 12 semester hours in biology courses pertinent to the medical sciences; or
 - (B) **For those whose training was completed after September 14, 1963.** (1) 16 semester hours in chemistry courses that included at least 6 semester hours in inorganic chemistry and that are acceptable toward a major in chemistry;
 - (2) 16 semester hours in biology courses that are pertinent to the medical sciences and are acceptable toward a major in the biological sciences; and
 - (3) 3 semester hours of mathematics; and
 - (ii) Has experience, training, or both, covering several fields of medical laboratory work of at least 1 year and of such quality as to provide him or her with education and training in medical technology equivalent to that described in paragraphs (b)(1) and (2) of this section; or
 - (5) With respect to individuals first qualifying before July 1, 1971, the technologist -
 - (i) Was performing the duties of a laboratory technologist at any time between July 1, 1961, and January 1, 1968, and
 - (ii) Has had at least 10 years of pertinent laboratory experience prior to January 1, 1968. (This required experience may be met by the substitution of education for experience); or
 - (6) Achieves a satisfactory grade in a proficiency examination approved by HHS.

[58 FR 39155, July 22, 1993]

§ 493.1495 Standard; Testing personnel responsibilities.

The testing personnel are responsible for specimen processing, test performance and for reporting test results.

- (a) Each individual performs only those high complexity tests that are authorized by the laboratory director and require a degree of skill commensurate with the individual's education, training or experience, and technical abilities.
- (b) Each individual performing high complexity testing must -
 - (1) Follow the laboratory's procedures for specimen handling and processing, test analyses, reporting and maintaining records of patient test results;

- (2) Maintain records that demonstrate that proficiency testing samples are tested in the same manner as patient specimens;
- (3) Adhere to the laboratory's quality control policies, document all quality control activities, instrument and procedural calibrations and maintenance performed;
- (4) Follow the laboratory's established policies and procedures whenever test systems are not within the laboratory's established acceptable levels of performance;
- (5) Be capable of identifying problems that may adversely affect test performance or reporting of test results and either must correct the problems or immediately notify the general supervisor, technical supervisor, clinical consultant, or director;
- (6) Document all corrective actions taken when test systems deviate from the laboratory's established performance specifications; and
- (7) Except as specified in paragraph (c) of this section, if qualified under § 493.1489(b)(5), perform high complexity testing only under the onsite, direct supervision of a general supervisor qualified under § 493.1461.

(c) **Exception.** For individuals qualified under § 493.1489(b)(5), who were performing high complexity testing on or before January 19, 1993, the requirements of paragraph (b)(7) of this section are not effective, provided that all high complexity testing performed by the individual in the absence of a general supervisor is reviewed within 24 hours by a general supervisor qualified under § 493.1461.

[57 FR 7172, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5236, Jan. 19, 1993; 60 FR 20050, Apr. 24, 1995]

Subparts N-P [Reserved]

Subpart Q - Inspection

Source: 57 FR 7184, Feb. 28, 1992, unless otherwise noted.

§ 493.1771 Condition: Inspection requirements applicable to all CLIA-certified and CLIA-exempt laboratories.

(a) Each laboratory issued a CLIA certificate must meet the requirements in § 493.1773 and the specific requirements for its certificate type, as specified in §§ 493.1775 through 493.1780.

(b) All CLIA-exempt laboratories must comply with the inspection requirements in §§ 493.1773 and 493.1780, when applicable.

[63 FR 26737, May 14, 1998]

§ 493.1773 Standard: Basic inspection requirements for all laboratories issued a CLIA certificate and CLIA-exempt laboratories.

(a) A laboratory issued a certificate must permit CMS or a CMS agent to conduct an inspection to assess the laboratory's compliance with the requirements of this part. A CLIA-exempt laboratory and a laboratory that requests, or is issued a certificate of accreditation, must permit CMS or a CMS agent to conduct validation and complaint inspections.

(b) **General requirements.** As part of the inspection process, CMS or a CMS agent may require the laboratory to do the following:

- (1) Test samples, including proficiency testing samples, or perform procedures.

- (2) Permit interviews of all personnel concerning the laboratory's compliance with the applicable requirements of this part.
- (3) Permit laboratory personnel to be observed performing all phases of the total testing process (preanalytic, analytic, and postanalytic).
- (4) Permit CMS or a CMS agent access to all areas encompassed under the certificate including, but not limited to, the following:
 - (i) Specimen procurement and processing areas.
 - (ii) Storage facilities for specimens, reagents, supplies, records, and reports.
 - (iii) Testing and reporting areas.
- (5) Provide CMS or a CMS agent with copies or exact duplicates of all records and data it requires.
- (c) **Accessible records and data.** A laboratory must have all records and data accessible and retrievable within a reasonable time frame during the course of the inspection.
- (d) **Requirement to provide information and data.** A laboratory must provide, upon request, all information and data needed by CMS or a CMS agent to make a determination of the laboratory's compliance with the applicable requirements of this part.
- (e) **Reinspection.** CMS or a CMS agent may reinspect a laboratory at any time to evaluate the ability of the laboratory to provide accurate and reliable test results.
- (f) **Complaint inspection.** CMS or a CMS agent may conduct an inspection when there are complaints alleging noncompliance with any of the requirements of this part.
- (g) **Failure to permit an inspection or reinspection.** Failure to permit CMS or a CMS agent to conduct an inspection or reinspection results in the suspension or cancellation of the laboratory's participation in Medicare and Medicaid for payment, and suspension or limitation of, or action to revoke the laboratory's CLIA certificate, in accordance with subpart R of this part.

[63 FR 26737, May 14, 1998; 63 FR 32699, June 15, 1998]

§ 493.1775 Standard: Inspection of laboratories issued a certificate of waiver or a certificate for provider-performed microscopy procedures.

- (a) A laboratory that has been issued a certificate of waiver or a certificate for provider-performed microscopy procedures is not subject to biennial inspections.
- (b) If necessary, CMS or a CMS agent may conduct an inspection of a laboratory issued a certificate of waiver or a certificate for provider-performed microscopy procedures at any time during the laboratory's hours of operation to do the following:
 - (1) Determine if the laboratory is operated and testing is performed in a manner that does not constitute an imminent and serious risk to public health.
 - (2) Evaluate a complaint from the public.
 - (3) Determine whether the laboratory is performing tests beyond the scope of the certificate held by the laboratory.
 - (4) Collect information regarding the appropriateness of tests specified as waived tests or provider-performed microscopy procedures.
- (c) The laboratory must comply with the basic inspection requirements of § 493.1773.

[63 FR 26737, May 14, 1998]

§ 493.1777 Standard: Inspection of laboratories that have requested or have been issued a certificate of compliance.

- (a) **Initial inspection.**
 - (1) A laboratory issued a registration certificate must permit an initial inspection to assess the laboratory's compliance with the requirements of this part before CMS issues a certificate of compliance.

- (2) The inspection may occur at any time during the laboratory's hours of operation.
- (b) **Subsequent inspections.**
- (1) CMS or a CMS agent may conduct subsequent inspections on a biennial basis or with such other frequency as CMS determines to be necessary to ensure compliance with the requirements of this part.
- (2) CMS bases the nature of subsequent inspections on the laboratory's compliance history.
- (c) **Provider-performed microscopy procedures.** The inspection sample for review may include testing in the subcategory of provider-performed microscopy procedures.
- (d) **Compliance with basic inspection requirements.** The laboratory must comply with the basic inspection requirements of § 493.1773.

[63 FR 26738, May 14, 1998]

§ 493.1780 Standard: Inspection of CLIA-exempt laboratories or laboratories requesting or issued a certificate of accreditation.

- (a) **Validation inspection.** CMS or a CMS agent may conduct a validation inspection of any accredited or CLIA-exempt laboratory at any time during its hours of operation.
- (b) **Complaint inspection.** CMS or a CMS agent may conduct a complaint inspection of a CLIA-exempt laboratory or a laboratory requesting or issued a certificate of accreditation at any time during its hours of operation upon receiving a complaint applicable to the requirements of this part.
- (c) **Noncompliance determination.** If a validation or complaint inspection results in a finding that the laboratory is not in compliance with one or more condition-level requirements, the following actions occur:
- (1) A laboratory issued a certificate of accreditation is subject to a full review by CMS, in accordance with subpart E of this part and § 488.11 of this chapter.
- (2) A CLIA-exempt laboratory is subject to appropriate enforcement actions under the approved State licensure program.
- (d) **Compliance with basic inspection requirements.** CLIA-exempt laboratories and laboratories requesting or issued a certificate of accreditation must comply with the basic inspection requirements in § 493.1773.

[63 FR 26738, May 14, 1998]

Subpart R - Enforcement Procedures

Source: 57 FR 7237, Feb. 28, 1992, unless otherwise noted.

§ 493.1800 Basis and scope.

- (a) **Statutory basis.**
- (1) Section 1846 of the Act -
- (i) Provides for intermediate sanctions that may be imposed on laboratories that perform clinical diagnostic tests on human specimens when those laboratories are found to be out of compliance with one or more of the conditions for Medicare coverage of their services; and
- (ii) Requires the Secretary to develop and implement a range of such sanctions, including four that are specified in the statute.
- (2) The Clinical Laboratory Improvement Act of 1967 (section 353 of the Public Health Service Act) as amended by CLIA 1988, as amended by section 2 of the Taking Essential Steps for Testing Act of 2012 -
- (i) Establishes requirements for all laboratories that perform clinical diagnostic tests on human specimens;

- (ii) Requires a Federal certification scheme to be applied to all such laboratories; and
- (iii) Grants the Secretary broad enforcement authority, including -
 - (A) Use of intermediate sanctions;
 - (B) Suspension, limitation, or revocation of the certificate of a laboratory that is out of compliance with one or more requirements for a certificate; and
 - (C) Civil suit to enjoin any laboratory activity that constitutes a significant hazard to the public health.

(3) Section 353 also -

- (i) Provides for imprisonment or fine for any person convicted of intentional violation of CLIA requirements;
- (ii) Specifies the administrative hearing and judicial review rights of a laboratory that is sanctioned under CLIA; and
- (iii) Requires the Secretary to publish annually a list of all laboratories that have been sanctioned during the preceding year.

(b) **Scope and applicability.** This subpart sets forth -

- (1) The policies and procedures that CMS follows to enforce the requirements applicable to laboratories under CLIA and under section 1846 of the Act; and
- (2) The appeal rights of laboratories on which CMS imposes sanctions.

[57 FR 7237, Feb. 28, 1992, as amended at 79 FR 25480, May 2, 2014]

§ 493.1804 General considerations.

(a) **Purpose.** The enforcement mechanisms set forth in this subpart have the following purposes:

- (1) To protect all individuals served by laboratories against substandard testing of specimens.
- (2) To safeguard the general public against health and safety hazards that might result from laboratory activities.
- (3) To motivate laboratories to comply with CLIA requirements so that they can provide accurate and reliable test results.

(b) **Basis for decision to impose sanctions.**

- (1) CMS's decision to impose sanctions is based on one or more of the following:
 - (i) Deficiencies found by CMS or its agents in the conduct of inspections to certify or validate compliance with Federal requirements, or through review of materials submitted by the laboratory (e.g., personnel qualifications).
 - (ii) Unsuccessful participation in proficiency testing.
- (2) CMS imposes one or more of the alternative or principal sanctions specified in §§ 493.1806 and 493.1807 when CMS or CMS's agent finds that a laboratory has condition-level deficiencies.

(c) **Imposition of alternative sanctions.**

- (1) CMS may impose alternative sanctions in lieu of, or in addition to principal sanctions. (Except for a condition level deficiency under §§ 493.41 or 493.1100(a), CMS does not impose alternative sanctions on laboratories that have certificates of waiver because those laboratories are not routinely inspected for compliance with condition-level requirements.)
- (2) CMS may impose alternative sanctions other than a civil money penalty after the laboratory has had an opportunity to respond, but before the hearing specified in § 493.1844.

(d) **Choice of sanction: Factors considered.** CMS bases its choice of sanction or sanctions on consideration of one or more factors that include, but are not limited to, the following, as assessed by the State or by CMS, or its agents:

- (1) Whether the deficiencies pose immediate jeopardy.
- (2) The nature, incidence, severity, and duration of the deficiencies or noncompliance.
- (3) Whether the same condition level deficiencies have been identified repeatedly.

- (4) The accuracy and extent of laboratory records (e.g., of remedial action) in regard to the noncompliance, and their availability to the State, to other CMS agents, and to CMS.
- (5) The relationship of one deficiency or group of deficiencies to other deficiencies.
- (6) The overall compliance history of the laboratory including but not limited to any period of noncompliance that occurred between certifications of compliance.
- (7) The corrective and long-term compliance outcomes that CMS hopes to achieve through application of the sanction.
- (8) Whether the laboratory has made any progress toward improvement following a reasonable opportunity to correct deficiencies.
- (9) Any recommendation by the State agency as to which sanction would be appropriate.
- (e) **Number of alternative sanctions.** CMS may impose a separate sanction for each condition level deficiency or a single sanction for all condition level deficiencies that are interrelated and subject to correction by a single course of action.
- (f) **Appeal rights.** The appeal rights of laboratories dissatisfied with the imposition of a sanction are set forth in § 493.1844.

[57 FR 7237, Feb. 28, 1992; 57 FR 35761, Aug. 11, 1992, as amended at 60 FR 20051, Apr. 24, 1995; 85 FR 54874, Sept. 2, 2020]

§ 493.1806 Available sanctions: All laboratories.

- (a) **Applicability.** CMS may impose one or more of the sanctions specified in this section on a laboratory that is out of compliance with one or more CLIA conditions.
- (b) **Principal sanction.** CMS may impose any of the three principal CLIA sanctions, which are suspension, limitation, or revocation of any type of CLIA certificate.
- (c) **Alternative sanctions.** CMS may impose one or more of the following alternative sanctions in lieu of or in addition to imposing a principal sanction, except on a laboratory that has a certificate of waiver.
 - (1) Directed plan of correction, as set forth at § 493.1832.
 - (2) State onsite monitoring as set forth at § 493.1836.
 - (3) Civil money penalty, as set forth at § 493.1834.
- (d) **Civil suit.** CMS may bring suit in the appropriate U.S. District Court to enjoin continuation of any activity of any laboratory (including a CLIA-exempt laboratory that has been found with deficiencies during a validation survey), if CMS has reason to believe that continuation of the activity would constitute a significant hazard to the public health.
- (e) **Criminal sanctions.** Under section 353(1) of the PHS Act, an individual who is convicted of intentionally violating any CLIA requirement may be imprisoned or fined.

[57 FR 7237, Feb. 28, 1992, as amended at 58 FR 5237, Jan. 19, 1993]

§ 493.1807 Additional sanctions: Laboratories that participate in Medicare.

The following additional sanctions are available for laboratories that are out of compliance with one or more CLIA conditions and that have approval to receive Medicare payment for their services.

- (a) **Principal sanction.** Cancellation of the laboratory's approval to receive Medicare payment for its services.
- (b) **Alternative sanctions.**
 - (1) Suspension of payment for tests in one or more specific specialties or subspecialties, performed on or after the effective date of sanction.
 - (2) Suspension of payment for all tests in all specialties and subspecialties performed on or after the effective date of sanction.

§ 493.1808 Adverse action on any type of CLIA certificate: Effect on Medicare approval.

(a) **Suspension or revocation of any type of CLIA certificate.** When CMS suspends or revokes any type of CLIA certificate, CMS concurrently cancels the laboratory's approval to receive Medicare payment for its services.

(b) **Limitation of any type of CLIA certificate.** When CMS limits any type of CLIA certificate, CMS concurrently limits Medicare approval to only those specialties or subspecialties that are authorized by the laboratory's limited certificate.

§ 493.1809 Limitation on Medicaid payment.

As provided in section 1902(a)(9)(C) of the Act, payment for laboratory services may be made under the State plan only if those services are furnished by a laboratory that has a CLIA certificate or is licensed by a State whose licensure program has been approved by the Secretary under this part.

[57 FR 7237, Feb. 28, 1992; 57 FR 35761, Aug. 11, 1992]

§ 493.1810 Imposition and lifting of alternative sanctions.

(a) **Notice of noncompliance and of proposed sanction: Content.** If CMS or its agency identifies condition level noncompliance in a laboratory, CMS or its agent gives the laboratory written notice of the following:

- (1) The condition level noncompliance that it has identified.
- (2) The sanction or sanctions that CMS or its agent proposes to impose against the laboratory.
- (3) The rationale for the proposed sanction or sanctions.
- (4) The projected effective date and duration of the proposed sanction or sanctions.
- (5) The authority for the proposed sanction or sanctions.
- (6) The time allowed (at least 10 days) for the laboratory to respond to the notice.

(b) **Opportunity to respond.** During the period specified in paragraph (a)(6) of this section, the laboratory may submit to CMS or its agent written evidence or other information against the imposition of the proposed sanction or sanctions.

(c) **Notice of imposition of sanction -**

(1) **Content.** CMS gives the laboratory written notice that acknowledges any evidence or information received from the laboratory and specifies the following:

- (i) The sanction or sanctions to be imposed against the laboratory.
- (ii) The authority and rationale for the imposing sanction or sanctions.
- (iii) The effective date and duration of sanction.

(2) **Timing.**

- (i) If CMS or its agent determines that the deficiencies pose immediate jeopardy, CMS provides notice at least 5 days before the effective date of sanction.
- (ii) If CMS or its agent determines that the deficiencies do not pose immediate jeopardy, CMS provides notice at least 15 days before the effective date of the sanction.

(d) **Duration of alternative sanctions.** An alternative sanction continues until the earlier of the following occurs:

- (1) The laboratory corrects all condition level deficiencies.
- (2) CMS's suspension, limitation, or revocation of the laboratory's CLIA certificate becomes effective.

(e) **Lifting of alternative sanctions -**

(1) **General rule.** Alternative sanctions are not lifted until a laboratory's compliance with all condition level requirements is verified.

(2) **Credible allegation of compliance.** When a sanctioned laboratory submits a credible allegation of compliance, CMS's agent determines whether -

- (i) It can certify compliance on the basis of the evidence presented by the laboratory in its allegation; or
 - (ii) It must revisit to verify whether the laboratory has, in fact, achieved compliance.
- (3) **Compliance achieved before the date of revisit.** If during a revisit, the laboratory presents credible evidence (as determined by CMS or its agent) that it achieved compliance before the date of revisit, sanctions are lifted as of that earlier date.

§ 493.1812 Action when deficiencies pose immediate jeopardy.

If a laboratory's deficiencies pose immediate jeopardy, the following rules apply:

- (a) CMS requires the laboratory to take immediate action to remove the jeopardy and may impose one or more alternative sanctions to help bring the laboratory into compliance.
- (b) If the findings of a revisit indicate that a laboratory has not eliminated the jeopardy, CMS suspends or limits the laboratory's CLIA certificate no earlier than 5 days after the date of notice of suspension or limitation. CMS may later revoke the certificate.
- (c) In addition, if CMS has reason to believe that the continuation of any activity by any laboratory (either the entire laboratory operation or any specialty or subspecialty of testing) would constitute a significant hazard to the public health, CMS may bring suit and seek a temporary injunction or restraining order against continuation of that activity by the laboratory, regardless of the type of CLIA certificate the laboratory has and of whether it is State-exempt.

§ 493.1814 Action when deficiencies are at the condition level but do not pose immediate jeopardy.

If a laboratory has condition level deficiencies that do not pose immediate jeopardy, the following rules apply:

(a) **Initial action.**

- (1) CMS may cancel the laboratory's approval to receive Medicare payment for its services.
- (2) CMS may suspend, limit, or revoke the laboratory's CLIA certificate.
- (3) If CMS does not impose a principal sanction under paragraph (a)(1) or (a)(2) of this section, it imposes one or more alternative sanctions. In the case of unsuccessful participation in proficiency testing, CMS may impose the training and technical assistance requirement set forth at § 493.1838 in lieu of, or in addition to, one or more alternative sanctions.

(b) **Failure to correct condition level deficiencies.** If CMS imposes alternative sanctions for condition level deficiencies that do not pose immediate jeopardy, and the laboratory does not correct the condition level deficiencies within 12 months after the last day of inspection, CMS -

- (1) Cancels the laboratory's approval to receive Medicare payment for its services, and discontinues the Medicare payment sanctions as of the day cancellation is effective.
- (2) Following a revisit which indicates that the laboratory has not corrected its condition level deficiencies, notifies the laboratory that it proposes to suspend, limit, or revoke the certificate, as specified in § 493.1816(b), and the laboratory's right to hearing; and
- (3) May impose (or continue, if already imposed) any alternative sanctions that do not pertain to Medicare payments. (Sanctions imposed under the authority of section 353 of the PHS Act may continue for more than 12 months from the last date of inspection, while a hearing on the proposed suspension, limitation, or revocation of the certificate of compliance, registration certificate, certificate of accreditation, or certificate for PPM procedures is pending.)

(c) **Action after hearing.** If a hearing decision upholds a proposed suspension, limitation, or revocation of a laboratory's CLIA certificate, CMS discontinues any alternative sanctions as of the day it makes the suspension, limitation, or revocation effective.

[57 FR 7237, Feb. 28, 1992, as amended at 60 FR 20051, Apr. 24, 1995]

§ 493.1816 Action when deficiencies are not at the condition level.

If a laboratory has deficiencies, that are not at the condition level, the following rules apply:

(a) **Initial action.** The laboratory must submit a plan of correction that is acceptable to CMS in content and time frames.

(b) **Failure to correct deficiencies.** If, on revisit, it is found that the laboratory has not corrected the deficiencies within 12 months after the last day of inspection, the following rules apply:

(1) CMS cancels the laboratory's approval to receive Medicare payment for its services.

(2) CMS notifies the laboratory of its intent to suspend, limit, or revoke the laboratory's CLIA certificate and of the laboratory's right to a hearing.

§ 493.1820 Ensuring timely correction of deficiencies.

(a) **Timing of visits.** CMS, the State survey agency or other CMS agent may visit the laboratory at any time to evaluate progress, and at the end of the period to determine whether all corrections have been made.

(b) **Deficiencies corrected before a visit.** If during a visit, a laboratory produces credible evidence that it achieved compliance before the visit, the sanctions are lifted as of that earlier date.

(c) **Failure to correct deficiencies.** If during a visit it is found that the laboratory has not corrected its deficiencies, CMS may propose to suspend, limit, or revoke the laboratory's CLIA certificate.

(d) **Additional time for correcting lower level deficiencies** not at the condition level. If at the end of the plan of correction period all condition level deficiencies have been corrected, and there are deficiencies, that are not at the condition level, CMS may request a revised plan of correction. The revised plan may not extend beyond 12 months from the last day of the inspection that originally identified the cited deficiencies.

(e) **Persistence of deficiencies.** If at the end of the period covered by the plan of correction, the laboratory still has deficiencies, the rules of §§ 493.1814 and 493.1816 apply.

§ 493.1826 Suspension of part of Medicare payments.

(a) **Application.**

(1) CMS may impose this sanction if a laboratory -

(i) Is found to have condition level deficiencies with respect to one or more specialties or subspecialties of tests; and

(ii) Agrees (in return for not having its Medicare approval cancelled immediately) not to charge Medicare beneficiaries or their private insurance carriers for the services for which Medicare payment is suspended.

(2) CMS suspends Medicare payment for those specialties or subspecialties of tests for which the laboratory is out of compliance with Federal requirements.

(b) **Procedures.** Before imposing this sanction, CMS provides notice of sanction and opportunity to respond in accordance with § 493.1810.

(c) **Duration and effect of sanction.** This sanction continues until the laboratory corrects the condition level deficiencies or CMS cancels the laboratory's approval to receive Medicare payment for its services, but in no event longer than 12 months.

(1) If the laboratory corrects all condition level deficiencies, CMS resumes Medicare payment effective for all services furnished on or after the date the deficiencies are corrected.

(2) [Reserved]

[57 FR 7237, Feb. 28, 1992; 57 FR 35761, Aug. 11, 1992]

§ 493.1828 Suspension of all Medicare payments.

(a) **Application.**

(1) CMS may suspend payment for all Medicare-approved laboratory services when the laboratory has condition level deficiencies.

(2) CMS suspends payment for all Medicare covered laboratory services when the following conditions are met:

(i) Either -

(A) The laboratory has not corrected its condition level deficiencies included in the plan of correction within 3 months from the last date of inspection; or
(B) The laboratory has been found to have the same condition level deficiencies during three consecutive inspections; and

(ii) The laboratory has chosen (in return for not having its Medicare approval immediately cancelled), to not charge Medicare beneficiaries or their private insurance carriers for services for which Medicare payment is suspended.

(3) CMS suspends payment for services furnished on and after the effective date of sanction.

(b) **Procedures.** Before imposing this sanction, CMS provides notice of sanction and opportunity to respond in accordance with § 493.1810.

(c) **Duration and effect of sanction.**

(1) Suspension of payment continues until all condition level deficiencies are corrected, but never beyond twelve months.

(2) If all the deficiencies are not corrected by the end of the 12 month period, CMS cancels the laboratory's approval to receive Medicare payment for its services.

§ 493.1832 Directed plan of correction and directed portion of a plan of correction.

(a) **Application.** CMS may impose a directed plan of correction as an alternative sanction for any laboratory that has condition level deficiencies. If CMS does not impose a directed plan of correction as an alternative sanction for a laboratory that has condition level deficiencies, it at least imposes a directed portion of a plan of correction when it imposes any of the following alternative sanctions:

(1) State onsite monitoring.

(2) Civil money penalty.

(3) Suspension of all or part of Medicare payments.

(b) **Procedures -**

(1) **Directed plan of correction.** When imposing this sanction, CMS -

(i) Gives the laboratory prior notice of the sanction and opportunity to respond in accordance with § 493.1810;

(ii) Directs the laboratory to take specific corrective action within specific time frames in order to achieve compliance; and

(iii) May direct the laboratory to submit the names of laboratory clients for notification purposes, as specified in paragraph (b)(3) of this section.

(2) **Directed portion of a plan of correction.** CMS may decide to notify clients of a sanctioned laboratory, because of the seriousness of the noncompliance (e.g., the existence of immediate jeopardy) or for other reasons. When imposing this sanction, CMS takes the following steps -

(i) Directs the laboratory to submit to CMS, the State survey agency, or other CMS agent, within 10 calendar days after the notice of the alternative sanction, a list of names and addresses of all physicians, providers, suppliers, and other clients who have used some or all of the services of the laboratory since the last certification inspection or within any other timeframe specified by CMS.

(ii) Within 30 calendar days of receipt of the information, may send to each laboratory client, via the State survey agency, a notice containing the name and address of the laboratory, the nature of the laboratory's noncompliance, and the kind and effective date of the alternative sanction.

(iii) Sends to each laboratory client, via the State survey agency, notice of the rescission of an adverse action within 30 days of the rescission.

(3) **Notice of imposition of a principal sanction following the imposition of an alternative sanction.** If CMS imposes a principal sanction following the imposition of an alternative sanction, and for which CMS has already obtained a list of laboratory clients, CMS may use that list to notify the clients of the imposition of the principal sanction.

(c) **Duration of a directed plan of correction.** If CMS imposes a directed plan of correction, and on revisit it is found that the laboratory has not corrected the deficiencies within 12 months from the last day of inspection, the following rules apply:

(1) CMS cancels the laboratory's approval for Medicare payment of its services, and notifies the laboratory of CMS's intent to suspend, limit, or revoke the laboratory's CLIA certificate.

(2) The directed plan of correction continues in effect until the day suspension, limitation, or revocation of the laboratory's CLIA certificate.

§ 493.1834 Civil money penalty.

(a) **Statutory basis.** Sections 1846 of the Act and 353(h)(2)(B) of the PHS Act authorize the Secretary to impose civil money penalties on laboratories. Section 1846(b)(3) of the Act specifically provides that incrementally more severe fines may be imposed for repeated or uncorrected deficiencies.

(b) **Scope.** This section sets forth the procedures that CMS follows to impose a civil money penalty in lieu of, or in addition to, suspending, limiting, or revoking the certificate of compliance, registration certificate, certificate of accreditation, or certificate for PPM procedures of a laboratory that is found to have condition level deficiencies.

(c) **Basis for imposing a civil money penalty.** CMS may impose a civil money penalty against any laboratory determined to have condition level deficiencies regardless of whether those deficiencies pose immediate jeopardy.

(d) **Amount of penalty -**

(1) **Factors considered.** In determining the amount of the penalty, CMS takes into account the following factors:

(i) The nature, scope, severity, and duration of the noncompliance.

(ii) Whether the same condition level deficiencies have been identified during three consecutive inspections.

(iii) The laboratory's overall compliance history including but not limited to any period of noncompliance that occurred between certifications of compliance.

(iv) The laboratory's intent or reason for noncompliance.

(v) The accuracy and extent of laboratory records and their availability to CMS, the State survey agency, or other CMS agent.

(2) **Range of penalty amount.**

- (i) For a condition level deficiency that poses immediate jeopardy, the range is \$3,050-\$10,000 as adjusted annually under 45 CFR part 102 per day of noncompliance or per violation.
- (ii) For a condition level deficiency that does not pose immediate jeopardy, the range is \$50-\$3,000 as adjusted annually under 45 CFR part 102 per day of noncompliance or per violation.
- (iii) For a condition level deficiency under §§ 493.41 or 493.1100(a), the penalty amount is \$1,000 for the first day of noncompliance and \$500 for each additional day of noncompliance.
- (3) **Decreased penalty amounts.** If the immediate jeopardy is removed, but the deficiency continues, CMS shifts the penalty amount to the lower range.
- (4) **Increased penalty amounts.** CMS may, before the hearing, propose to increase the penalty amount for a laboratory that has deficiencies which, after imposition of a lower level penalty amount, become sufficiently serious to pose immediate jeopardy.
- (e) **Procedures for imposition of civil money penalty -**
 - (1) **Notice of intent.**
 - (i) CMS sends the laboratory written notice, of CMS's intent to impose a civil money penalty.
 - (ii) The notice includes the following information:
 - (A) The statutory basis for the penalty.
 - (B) The proposed daily or per violation amount of the penalty.
 - (C) The factors (as described in paragraph (d)(1) of this section) that CMS considered.
 - (D) The opportunity for responding to the notice in accordance with § 493.1810(c).
 - (E) A specific statement regarding the laboratory's appeal rights.
 - (2) **Appeal rights.**
 - (i) The laboratory has 60 days from the date of receipt of the notice of intent to impose a civil money penalty to request a hearing in accordance with § 493.1844(g).
 - (ii) If the laboratory requests a hearing, all other pertinent provisions of § 493.1844 apply.
 - (iii) If the laboratory does not request a hearing, CMS may reduce the proposed penalty amount by 35 percent.
- (f) **Accrual and duration of penalty -**
 - (1) **Accrual of penalty.** The civil money penalty begins accruing as follows:
 - (i) 5 days after notice of intent if there is immediate jeopardy.
 - (ii) 15 days after notice of intent if there is not immediate jeopardy.
 - (2) **Duration of penalty.** The civil money penalty continues to accrue until the earliest of the following occurs:
 - (i) The laboratory's compliance with condition level requirements is verified on the basis of the evidence presented by the laboratory in its credible allegation of compliance or at the time or revisit.
 - (ii) Based on credible evidence presented by the laboratory at the time of revisit, CMS determines that compliance was achieved before the revisit. (In this situation, the money penalty stops accruing as of the date of compliance.)
 - (iii) CMS suspends, limits, or revokes the laboratory's certificate of compliance, registration certificate, certificate of accreditation, or certificate for PPM procedures.
- (g) **Computation and notice of total penalty amount -**
 - (1) **Computation.** CMS computes the total penalty amount after the laboratory's compliance is verified or CMS suspends, limits, or revokes the laboratory's CLIA certificate but in no event before -
 - (i) The 60 day period for requesting a hearing has expired without a request or the laboratory has explicitly waived its right to a hearing; or
 - (ii) Following a hearing requested by the laboratory, the ALJ issues a decision that upholds imposition of the penalty.
 - (2) **Notice of penalty amount and due date of penalty.** The notice includes the following information:

- (i) Daily or per violation penalty amount.
 - (ii) Number of days or violations for which the penalty is imposed.
 - (iii) Total penalty amount.
 - (iv) Due date for payment of the penalty.
- (h) **Due date for payment of penalty.**
- (1) Payment of a civil money penalty is due 15 days from the date of the notice specified in paragraph (g)(2) of this section.
 - (2) CMS may approve a plan for a laboratory to pay a civil money penalty, plus interest, over a period of up to one year from the original due date.
- (i) **Collection and settlement -**
- (1) **Collection of penalty amounts.**
 - (i) The determined penalty amount may be deducted from any sums then or later owing by the United States to the laboratory subject to the penalty.
 - (ii) Interest accrues on the unpaid balance of the penalty, beginning on the due date. Interest is computed at the rate specified in § 405.378(d) of this chapter.
 - (2) **Settlement.** CMS has authority to settle any case at any time before the ALJ issues a hearing decision.

[57 FR 7237, Feb. 28, 1992, as amended at 60 FR 20051, Apr. 24, 1995; 61 FR 63749, Dec. 2, 1996; 81 FR 61564, Sept. 6, 2016; 85 FR 54874, Sept. 2, 2020]

§ 493.1836 State onsite monitoring.

- (a) **Application.**
- (1) CMS may require continuous or intermittent monitoring of a plan of correction by the State survey agency to ensure that the laboratory makes the improvements necessary to bring it into compliance with the condition level requirements. (The State monitor does not have management authority, that is, cannot hire or fire staff, obligate funds, or otherwise dictate how the laboratory operates. The monitor's responsibility is to oversee whether corrections are made.)
 - (2) The laboratory must pay the costs of onsite monitoring by the State survey agency.
 - (i) The costs are computed by multiplying the number of hours of onsite monitoring in the laboratory by the hourly rate negotiated by CMS and the State.
 - (ii) The hourly rate includes salary, fringe benefits, travel, and other direct and indirect costs approved by CMS.
- (b) **Procedures.** Before imposing this sanction, CMS provides notice of sanction and opportunity to respond in accordance with § 493.1810.
- (c) **Duration of sanction.**
- (1) If CMS imposes onsite monitoring, the sanction continues until CMS determines that the laboratory has the capability to ensure compliance with all condition level requirements.
 - (2) If the laboratory does not correct all deficiencies within 12 months, and a revisit indicates that deficiencies remain, CMS cancels the laboratory's approval for Medicare payment for its services and notifies the laboratory of its intent to suspend, limit, or revoke the laboratory's certificate of compliance, registration certificate, certificate of accreditation, or certificate for PPM procedures.
 - (3) If the laboratory still does not correct its deficiencies, the Medicare sanction continues until the suspension, limitation, or revocation of the laboratory's certificate of compliance, registration certificate, certificate of accreditation, or certificate for PPM procedures is effective.

[57 FR 7237, Feb. 28, 1992, as amended at 60 FR 20051, Apr. 24, 1995]

§ 493.1838 Training and technical assistance for unsuccessful participation in proficiency testing.

If a laboratory's participation in proficiency testing is unsuccessful, CMS may require the laboratory to undertake training of its personnel, or to obtain necessary technical assistance, or both, in order to meet the requirements of the proficiency testing program. This requirement is separate from the principal and alternative sanctions set forth in §§ 493.1806 and 493.1807.

§ 493.1840 Suspension, limitation, or revocation of any type of CLIA certificate.

(a) Adverse action based on actions of the laboratory's owner, operator or employees.

CMS may initiate adverse action to suspend, limit or revoke any CLIA certificate if CMS finds that a laboratory's owner or operator or one of its employees has -

- (1) Been guilty of misrepresentation in obtaining a CLIA certificate;
- (2) Performed, or represented the laboratory as entitled to perform, a laboratory examination or other procedure that is not within a category of laboratory examinations or other procedures authorized by its CLIA certificate;
- (3) Failed to comply with the certificate requirements and performance standards;
- (4) Failed to comply with reasonable requests by CMS for any information or work on materials that CMS concludes is necessary to determine the laboratory's continued eligibility for its CLIA certificate or continued compliance with performance standards set by CMS;
- (5) Refused a reasonable request by CMS or its agent for permission to inspect the laboratory and its operation and pertinent records during the hours that the laboratory is in operation;
- (6) Violated or aided and abetted in the violation of any provisions of CLIA and its implementing regulations;
- (7) Failed to comply with an alternative sanction imposed under this subpart; or
- (8) Within the preceding two-year period, owned or operated a laboratory that had its CLIA certificate revoked. (This provision applies only to the owner or operator, not to all of the laboratory's employees.)

(b) Adverse action based on improper referrals in proficiency testing. If CMS determines that a laboratory has intentionally referred its proficiency testing samples to another laboratory for analysis, CMS does one of the following:

- (1)
 - (i) Revokes the laboratory's CLIA certificate for at least 1 year, prohibits the owner and operator from owning or operating a CLIA-certified laboratory for at least 1 year, and may impose a civil money penalty in accordance with § 493.1834(d), if CMS determines that -
 - (A) A proficiency testing referral is a repeat proficiency testing referral as defined at § 493.2; or
 - (B) On or before the proficiency testing event close date, a laboratory reported proficiency testing results obtained from another laboratory to the proficiency testing program.
 - (ii) Following the revocation of a CLIA certificate in accordance with paragraph (b)(1)(i) of this section, CMS may exempt a laboratory owner from the generally applicable prohibition on owning or operating a CLIA-certified laboratory under paragraph (a)(8) of this section on a laboratory-by-laboratory basis if CMS finds, after review of the relevant facts and circumstances, that there is no evidence that -
 - (A) Patients would be put at risk as a result of the owner being exempted from the ban on a laboratory-by-laboratory basis;
 - (B) The laboratory for which the owner is to be exempted from the general ownership ban participated in or was otherwise complicit in the PT referral of the laboratory that resulted in the revocation; and

(C) The laboratory for which the owner is to be exempted from the general ownership ban received a PT sample from another laboratory in the prior two survey cycles, and failed to immediately report such receipt to CMS or to the appropriate CMS-approved accrediting organization.

(2) Suspends or limits the CLIA certificate for less than 1 year based on the criteria in § 493.1804(d) and imposes alternative sanctions as appropriate, in accordance with §§ 493.1804(c) and (d), 493.1806(c), 493.1807(b), 493.1809 and, in the case of civil money penalties, § 493.1834(d), when CMS determines that paragraph (b)(1)(i)(A) or (B) of this section does not apply but that the laboratory obtained test results for the proficiency testing samples from another laboratory on or before the proficiency testing event close date. Among other possibilities, alternative sanctions will always include a civil money penalty and a directed plan of correction that includes required training of staff.

(3) Imposes alternative sanctions in accordance with §§ 493.1804(c) and (d), 493.1806(c), 493.1807(b), 493.1809 and, in the case of civil money penalties, § 493.1834(d), when CMS determines that paragraph (b)(1)(i) or (2) of this section do not apply, and a PT referral has occurred, but no test results are received prior to the event close date by the referring laboratory from the laboratory that received the referral. Among other possibilities, alternative sanctions will always include a civil money penalty and a directed plan of correction that includes required training of staff.

(c) **Adverse action based on exclusion from Medicare.** If the OIG excludes a laboratory from participation in Medicare, CMS suspends the laboratory's CLIA certificate for the period during which the laboratory is excluded.

(d) **Procedures for suspension or limitation -**

(1) **Basic rule.** Except as provided in paragraph (d)(2) of this section, CMS does not suspend or limit a CLIA certificate until after an ALJ hearing decision (as provided in § 493.1844) that upholds suspension or limitation.

(2) **Exceptions.** CMS may suspend or limit a CLIA certificate before the ALJ hearing in any of the following circumstances:

- (i) The laboratory's deficiencies pose immediate jeopardy.
- (ii) The laboratory has refused a reasonable request for information or work on materials.
- (iii) The laboratory has refused permission for CMS or a CMS agent to inspect the laboratory or its operation.

(e) **Procedures for revocation.**

(1) CMS does not revoke any type of CLIA certificate until after an ALJ hearing that upholds revocation.

(2) CMS may revoke a CLIA certificate after the hearing decision even if it had not previously suspended or limited that certificate.

(f) **Notice to the OIG.** CMS notifies the OIG of any violations under paragraphs (a)(1), (a)(2), (a)(6), and (b) of this section within 30 days of the determination of the violation.

[57 FR 7237, Feb. 28, 1992, as amended at 79 FR 25480, May 2, 2014]

§ 493.1842 Cancellation of Medicare approval.

(a) **Basis for cancellation.**

(1) CMS always cancels a laboratory's approval to receive Medicare payment for its services if CMS suspends or revokes the laboratory's CLIA certificate.

(2) CMS may cancel the laboratory's approval under any of the following circumstances:

- (i) The laboratory is out of compliance with a condition level requirement.
- (ii) The laboratory fails to submit a plan of correction satisfactory to CMS.
- (iii) The laboratory fails to correct all its deficiencies within the time frames specified in the plan of correction.

(b) **Notice and opportunity to respond.** Before canceling a laboratory's approval to receive Medicare payment for its services, CMS gives the laboratory -

- (1) Written notice of the rationale for, effective date, and effect of, cancellation;
- (2) Opportunity to submit written evidence or other information against cancellation of the laboratory's approval.

This sanction may be imposed before the hearing that may be requested by a laboratory, in accordance with the appeals procedures set forth in § 493.1844.

(c) **Effect of cancellation.** Cancellation of Medicare approval terminates any Medicare payment sanctions regardless of the time frames originally specified.

§ 493.1844 Appeals procedures.

(a) **General rules.**

(1) The provisions of this section apply to all laboratories and prospective laboratories that are dissatisfied with any initial determination under paragraph (b) of this section.

(2) Hearings are conducted in accordance with procedures set forth in subpart D of part 498 of this chapter, except that the authority to conduct hearings and issue decisions may be exercised by ALJs assigned to, or detailed to, the Departmental Appeals Board.

(3) Any party dissatisfied with a hearing decision is entitled to request review of the decision as specified in subpart E of part 498 of this chapter, except that the authority to review the decision may be exercised by the Departmental Appeals Board.

(4) When more than one of the actions specified in paragraph (b) of this section are carried out concurrently, the laboratory has a right to only one hearing on all matters at issue.

(b) **Actions that are initial determinations.** The following actions are initial determinations and therefore are subject to appeal in accordance with this section:

(1) The suspension, limitation, or revocation of the laboratory's CLIA certificate by CMS because of noncompliance with CLIA requirements.

(2) The denial of a CLIA certificate.

(3) The imposition of alternative sanctions under this subpart (but not the determination as to which alternative sanction or sanctions to impose).

(4) The denial or cancellation of the laboratory's approval to receive Medicare payment for its services.

(c) **Actions that are not initial determinations.** Actions that are not listed in paragraph (b) of this section are not initial determinations and therefore are not subject to appeal under this section. They include, but are not necessarily limited to, the following:

(1) The finding that a laboratory accredited by a CMS-approved accreditation organization is no longer deemed to meet the conditions set forth in subparts H, J, K, M, and Q of this part. However, the suspension, limitation or revocation of a certificate of accreditation is an initial determination and is appealable.

(2) The finding that a laboratory determined to be in compliance with condition-level requirements but has deficiencies that are not at the condition level.

(3) The determination not to reinstate a suspended CLIA certificate because the reason for the suspension has not been removed or there is insufficient assurance that the reason will not recur.

(4) The determination as to which alternative sanction or sanctions to impose, including the amount of a civil money penalty to impose per day or per violation.

(5) The denial of approval for Medicare payment for the services of a laboratory that does not have in effect a valid CLIA certificate.

(6) The determination that a laboratory's deficiencies pose immediate jeopardy.

(7) The amount of the civil money penalty assessed per day or for each violation of Federal requirements.

(d) **Effect of pending appeals** -

(1) **Alternative sanctions.** The effective date of an alternative sanction (other than a civil money penalty) is not delayed because the laboratory has appealed and the hearing or the hearing decision is pending.

(2) **Suspension, limitation, or revocation of a laboratory's CLIA certificate** -

(i) **General rule.** Except as provided in paragraph (d)(2)(ii) of this section, suspension, limitation, or revocation of a CLIA certificate is not effective until after a hearing decision by an ALJ is issued.

(ii) **Exceptions.**

(A) If CMS determines that conditions at a laboratory pose immediate jeopardy, the effective date of the suspension or limitation of a CLIA certificate is not delayed because the laboratory has appealed and the hearing or the hearing decision is pending.

(B) CMS may suspend or limit a laboratory's CLIA certificate before an ALJ hearing or hearing decision if the laboratory has refused a reasonable request for information (including but not limited to billing information), or for work on materials, or has refused permission for CMS or a CMS agent to inspect the laboratory or its operation.

(3) **Cancellation of Medicare approval.** The effective date of the cancellation of a laboratory's approval to receive Medicare payment for its services is not delayed because the laboratory has appealed and the hearing or hearing decision is pending.

(4) **Effect of ALJ decision.**

(i) An ALJ decision is final unless, as provided in paragraph (a)(3) of this section, one of the parties requests review by the Departmental Appeals Board within 60 days, and the Board reviews the case and issues a revised decision.

(ii) If an ALJ decision upholds a suspension imposed because of immediate jeopardy, that suspension becomes a revocation.

(e) **Appeal rights for prospective laboratories** -

(1) **Reconsideration.** Any prospective laboratory dissatisfied with a denial of a CLIA certificate, or of approval for Medicare payment for its services, may initiate the appeals process by requesting reconsideration in accordance with §§ 498.22 through 498.25 of this chapter.

(2) **Notice of reopening.** If CMS reopens an initial or reconsidered determination, CMS gives the prospective laboratory notice of the revised determination in accordance with § 498.32 of this chapter.

(3) **ALJ hearing.** Any prospective laboratory dissatisfied with a reconsidered determination under paragraph (e)(1) of this section or a revised reconsidered determination under § 498.30 of this chapter is entitled to a hearing before an ALJ, as specified in paragraph (a)(2) of this section.

(4) **Review of ALJ hearing decisions.** Any prospective laboratory that is dissatisfied with an ALJ's hearing decision or dismissal of a request for hearing may file a written request for review by the Departmental Appeals Board as provided in paragraph (a)(3) of this section.

(f) **Appeal rights of laboratories** -

(1) **ALJ hearing.** Any laboratory dissatisfied with the suspension, limitation, or revocation of its CLIA certificate, with the imposition of an alternative sanction under this subpart, or with cancellation of the approval to receive Medicare payment for its services, is entitled to a hearing before an ALJ as specified in paragraph (a)(2) of this section and has 60 days from the notice of sanction to request a hearing.

(2) **Review of ALJ hearing decisions.** Any laboratory that is dissatisfied with an ALJ's hearing decision or dismissal of a request for hearing may file a written request for review by the Departmental Appeals Board, as provided in paragraph (a)(3) of this section.

(3) **Judicial review.** Any laboratory dissatisfied with the decision to impose a civil money penalty or to suspend, limit, or revoke its CLIA certificate may, within 60 days after the

decision becomes final, file with the U.S. Court of Appeals of the circuit in which the laboratory has its principal place of business, a petition for judicial review.

(g) **Notice of adverse action.**

(1) If CMS suspends, limits, or revokes a laboratory's CLIA certificate or cancels the approval to receive Medicare payment for its services, CMS gives notice to the laboratory, and may give notice to physicians, providers, suppliers, and other laboratory clients, according to the procedures set forth at § 493.1832. In addition, CMS notifies the general public each time one of these principal sanctions is imposed.

(2) The notice to the laboratory -

(i) Sets forth the reasons for the adverse action, the effective date and effect of that action, and the appeal rights if any; and

(ii) When the certificate is limited, specifies the specialties or subspecialties of tests that the laboratory is no longer authorized to perform, and that are no longer covered under Medicare.

(3) The notice to other entities includes the same information except the information about the laboratory's appeal rights.

(h) **Effective date of adverse action.**

(1) When the laboratory's deficiencies pose immediate jeopardy, the effective date of the adverse action is at least 5 days after the date of the notice.

(2) When CMS determines that the laboratory's deficiencies do not pose immediate jeopardy, the effective date of the adverse action is at least 15 days after the date of the notice.

[57 FR 7237, Feb. 28, 1992; 57 FR 35761, Aug. 11, 1992, as amended at 68 FR 3714, Jan. 24, 2003]

§ 493.1846 Civil action.

If CMS has reason to believe that continuation of the activities of any laboratory, including a State-exempt laboratory, would constitute a significant hazard to the public health, CMS may bring suit in a U.S. District Court to enjoin continuation of the specific activity that is causing the hazard or to enjoin the continued operation of the laboratory if CMS deems it necessary. Upon proper showing, the court shall issue a temporary injunction or restraining order without bond against continuation of the activity.

§ 493.1850 Laboratory registry.

(a) Once a year CMS makes available to physicians and to the general public specific information (including information provided to CMS by the OIG) that is useful in evaluating the performance of laboratories, including the following:

(1) A list of laboratories that have been convicted, under Federal or State laws relating to fraud and abuse, false billing, or kickbacks.

(2) A list of laboratories that have had their CLIA certificates suspended, limited, or revoked, and the reason for the adverse actions.

(3) A list of persons who have been convicted of violating CLIA requirements, as specified in section 353(1) of the PHS Act, together with the circumstances of each case and the penalties imposed.

(4) A list of laboratories on which alternative sanctions have been imposed, showing -

(i) The effective date of the sanctions;

(ii) The reasons for imposing them;

(iii) Any corrective action taken by the laboratory; and

(iv) If the laboratory has achieved compliance, the verified date of compliance.

- (5) A list of laboratories whose accreditation has been withdrawn or revoked and the reasons for the withdrawal or revocation.
 - (6) All appeals and hearing decisions.
 - (7) A list of laboratories against which CMS has brought suit under § 493.1846 and the reasons for those actions.
 - (8) A list of laboratories that have been excluded from participation in Medicare or Medicaid and the reasons for the exclusion.
- (b) The laboratory registry is compiled for the calendar year preceding the date the information is made available and includes appropriate explanatory information to aid in the interpretation of the data. It also contains corrections of any erroneous statements or information that appeared in the previous registry.

Subpart S [Reserved]

Subpart T - Consultations

Source: 57 FR 7185, Feb. 28, 1992, unless otherwise noted.

§ 493.2001 Establishment and function of the Clinical Laboratory Improvement Advisory Committee.

- (a) HHS will establish a Clinical Laboratory Improvement Advisory Committee to advise and make recommendations on technical and scientific aspects of the provisions of this part 493.
- (b) The Clinical Laboratory Improvement Advisory Committee will be comprised of individuals involved in the provision of laboratory services, utilization of laboratory services, development of laboratory testing or methodology, and others as approved by HHS.
- (c) HHS will designate specialized subcommittees as necessary.
- (d) The Clinical Laboratory Improvement Advisory Committee or any designated subcommittees will meet as needed, but not less than once each year.
- (e) The Clinical Laboratory Improvement Advisory Committee or subcommittee, at the request of HHS, will review and make recommendations concerning:
 - (1) Criteria for categorizing nonwaived testing;
 - (2) Determination of waived tests;
 - (3) Personnel standards;
 - (4) Facility administration and quality systems standards.
 - (5) Proficiency testing standards;
 - (6) Applicability to the standards of new technology; and
 - (7) Other issues relevant to part 493, if requested by HHS.
- (f) HHS will be responsible for providing the data and information, as necessary, to the members of the Clinical Laboratory Improvement Advisory Committee.

※3 厚生労働省『医療法改正等の経緯と検体検査の精度の確保に係る基準について』

<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000911173.pdf>

※4 厚生労働省『検体検査の精度管理等に関する検討会』

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei_487624.html

※5、<国際業務調整役（米国担当）レポート～その1～> 米国保健福祉省 HHS の組織構造
<https://www.pmda.go.jp/files/000157800.pdf>

※6 厚生労働省保険局医療課 令和4年度3月4日通知

特掲診療料の施設基準等及びその届け出に関する手続きの取り扱いについて

地方厚生（支）局医療課長 都道府県民生主管部（局） 国民健康保険主管課（部）長 都道府県後期高齢者医療主管部（局） 後期高齢者医療主管課（部）長	保医発 0304 第 3 号 令和 4 年 3 月 4 日 殿
厚生労働省保険局医療課長 (公印省略) 厚生労働省保険局歯科医療管理官 (公印省略)	
特掲診療料の施設基準等及びその届出に関する手続きの取扱いについて	
<p>標記については、本日、「診療報酬の算定方法の一部を改正する件」（令和4年厚生労働省告示第54号）の告示に伴い、「特掲診療料の施設基準等の一部を改正する件」（令和4年厚生労働省告示第56号）が告示され、令和4年4月1日より適用されることとなったところであるが、保険医療機関及び保険薬局からの届出を受理する際には、下記の事項に留意の上、貴管下の保険医療機関及び保険薬局並びに審査支払機関に周知徹底を図り、その取扱いに遺漏のないよう特段の御配慮を願いたい。</p> <p>なお、従前の「特掲診療料の施設基準に係る届出に関する手続きの取扱いについて」（令和2年3月5日保医発0305第3号）は、令和4年3月31日限り廃止する。</p>	

第 18 造血器腫瘍遺伝子検査

1 造血器腫瘍遺伝子検査に関する施設基準

検体検査管理加算(Ⅱ)、(Ⅲ)又は(Ⅳ)の施設基準に準ずる。

2 届出に関する事項

検体検査管理加算(Ⅱ)、(Ⅲ)又は(Ⅳ)の届出を行ってればよく、造血器腫瘍遺伝子検査として特に地方厚生(支)局長に対して、届出を行う必要はないこと。

第 18 の 1 の 2 遺伝学的検査

1 遺伝学的検査の施設基準の対象疾患

「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」（令和4年3月4日保医0304第1号）の別添1「医科診療報酬点数表に関する事項」第2章第3部第1節第1款D006-4 遺伝学的検査(1)のⅠ又はⅡに掲げる疾患

2 遺伝学的検査の施設基準

関係学会の作成する遺伝学的検査の実施に関する指針を遵守し検査を実施していること。なお、当該検査の一部を他の保険医療機関又は衛生検査所（臨床検査技師等に関する法律（昭和 33 年法律第 76 号）第 20 条の 3 第 1 項に規定する衛生検査所をいう。以下同じ。）に委託する場合は、当該施設基準の届出を行っている他の保険医療機関又は関係学会の作成する遺伝学的検査の実施に関する指針を遵守し検査を実施していることが公表されている衛生検査所にのみ委託すること。

3 届出に関する事項

遺伝学的検査の施設基準に係る届出は、別添 2 の様式 23 を用いること。

第 18 の 1 の 3 染色体検査

1 染色体検査の注 2 に規定する施設基準

(1) 当該検査を当該保険医療機関内で実施する場合には、次に掲げる基準を全て満たしていること。

ア 産婦人科、産科又は婦人科を標榜する保険医療機関であること。

イ 専ら産婦人科、産科又は婦人科に従事し、当該診療科について 10 年以上の経験を有する医師が配置されていること。また、当該医師は、流産検体を用いた絨毛染色体検査を主として実施する医師として 20 例以上の症例を実施していること。

ウ 看護師及び臨床検査技師が配置されていること。

エ 緊急手術が可能な体制を有していること。ただし、緊急手術が可能な保険医療機関との連携（当該連携について、文書による契約が締結されている場合に限る。）により、緊急事態に対応するための体制が整備されている場合は、この限りでない。

オ 遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行っていること。ただし、遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行っている保険医療機関と連携体制をとっており、当該患者に対して遺伝カウンセリングを実施することが可能である場合はこの限りでない。

(2) 当該検査を衛生検査所に委託する場合には、次に掲げる基準を全て満たしていること。

ア 産婦人科、産科又は婦人科を標榜する保険医療機関であること。

イ 専ら産婦人科、産科又は婦人科に従事し、当該診療科について 10 年以上の経験を有する医師が配置されていること。また、当該医師は、流産検体を用いた絨毛染色体検査を主として実施する医師として 20 例以上の症例を実施していること。

ウ 看護師が配置されていること。

エ 緊急手術が可能な体制を有していること。ただし、緊急手術が可能な保険医療機関との連携（当該連携について、文書による契約が締結されている場合に限る。）により、緊急事態に対応するための体制が整備されている場合は、この限りでない。

オ 遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行っていること。ただし、遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行っている保険医療機関と連携体制をとっており、当該患者に対して遺伝カウンセリングを実施することが可能である場合はこの限りでない。

2 届出に関する事項

染色体検査の注 2 に規定する施設基準に係る届出は、別添 2 の様式 23 の 1 の 2 及び様式 52 を用いる。

第 18 の 1 の 4 骨髄微小残存病変量測定

こと 1 骨髄微小残存病変量測定に関する施設基準

(1) 当該検査を当該保険医療機関内で実施する場合には、次に掲げる基準を全て満たしていること。

ア 内科又は小児科を標榜する保険医療機関であること。

- イ 内科又は小児科の5年以上の経験を有する常勤の医師が配置されていること。
 - ウ 血液内科の経験を5年以上有している常勤医師が3名以上配置されていること。
 - エ 関係学会により認定された施設であること。
 - オ 関係学会の定める遺伝子関連検査検体品質管理マニュアルを遵守し検査を実施していること。
- (2) 当該検査を当該保険医療機関以外の施設に委託する場合には、次に掲げる基準を全て満たしていること。
- ア 内科又は小児科を標榜する保険医療機関であること。
 - イ 内科又は小児科の5年以上の経験を有する常勤の医師が配置されていること。
 - ウ 血液内科の経験を5年以上有している常勤医師が1名以上配置されていること。
 - エ (1)を全て満たすものとして地方厚生(支)局長に届出を行っている他の保険医療機関又は関係学会による認定を受けている衛生検査所にのみ委託すること。

2 届出に関する事項

骨髄微小残存病変量測定施設の基準に係る届出は、別添2の様式23の2を用いること。

第18の1の5 B R C A 1 / 2 遺伝子検査

1 B R C A 1 / 2 遺伝子検査の腫瘍細胞を検体とするものに関する施設基準

- (1) 卵巣癌患者に対して、抗悪性腫瘍剤による治療法の選択を目的として検査を実施する場合には、化学療法の経験を5年以上有する常勤医師又は産婦人科及び婦人科腫瘍の専門的な研修の経験を合わせて6年以上有する常勤医師が1名以上配置されていること。
- (2) 前立腺癌患者に対して、抗悪性腫瘍剤による治療法の選択を目的として検査を実施する場合には、化学療法の経験を5年以上有する常勤医師又は泌尿器科について専門の知識及び5年以上の経験を有する常勤医師が1名以上配置されていること。
- (3) 遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行っていること。ただし、遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行っている保険医療機関と連携体制をとっており、当該患者に対して遺伝カウンセリングを実施することが可能である場合はこの限りでない。

2 B R C A 1 / 2 遺伝子検査の血液を検体とするものに関する施設基準

- (1) 卵巣癌患者に対して、抗悪性腫瘍剤による治療法の選択を目的として検査を実施する場合には、化学療法の経験を5年以上有する常勤医師又は産婦人科及び婦人科腫瘍の専門的な研修の経験を合わせて6年以上有する常勤医師が1名以上配置されていること。
- (2) 乳癌患者に対して、抗悪性腫瘍剤による治療法の選択を目的として検査を実施する場合には、化学療法の経験を5年以上有する常勤医師又は乳腺外科の専門的な研修の経験を5年以上有する常勤医師が1名以上配置されていること。
- (3) 膵癌患者に対して、抗悪性腫瘍剤による治療法の選択を目的として検査を実施する場合には、化学療法の経験を5年以上有する常勤医師又は膵腫瘍について専門の知識及び5年以上の経験を有する常勤医師が1名以上配置されていること。
- (4) 前立腺癌患者に対して、抗悪性腫瘍剤による治療法の選択を目的として検査を実施する場合には、化学療法の経験を5年以上有する常勤医師又は泌尿器科について専門の知識及び5年以上の経験を有する常勤医師が1名以上配置されていること。
- (5) 乳癌又は卵巣癌患者に対して、遺伝性乳癌卵巣癌症候群の診断を目的として検査を実施する場合には、(1)又は(2)のいずれかを満たすこと。
- (6) 遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行っていること。ただし、遺伝カウンセリング加算の施設

基準に係る届出を行っている保険医療機関と連携体制をとっており、当該患者に対して遺伝カウンセリングを実施することが可能である場合はこの限りでない。

3 届出に関する事項

B R C A 1 / 2 遺伝子検査の施設基準に係る届出は、別添 2 の様式 23 の 3 を用いること。

第 18 の 1 の 6 がんゲノムプロファイリング検査

1 がんゲノムプロファイリング検査に関する施設基準

- (1) がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院又はがんゲノム医療連携病院であること。
- (2) 次世代シーケンシングを用いた検査に係る適切な第三者認定を受けていること。ただし、当該検査を同様の第三者認定を受けた衛生検査所に委託する場合はこの限りでない。
- (3) 患者からの求めに応じて、当該患者のシーケンスデータ（F A S T Q 又は B A M）、解析データ（V C F 又は X M L）等を患者に提供できる体制を整備すること。
- (4) がんゲノムプロファイルの解析により得られた遺伝子のシーケンスデータ（F A S T Q 又は B A M）、解析データ（V C F 又は X M L）及び臨床情報等については、患者の同意に基づき、医療機関又は検査会社等からがんゲノム情報管理センター（C - C A T）に全例を提出していること（当該患者の同意が得られなかった場合、当該患者が予期せず死亡した場合その他やむを得ない場合を除く。）。なお、提出に当たっては、C - C A T 検査データ転送システム利用規約を遵守していること。
- (5) 臨床情報等の提出に当たっては、医療関連団体が定める「がんゲノム情報レポジトリ臨床情報収集項目一覧表」に則って提出していること。
- (6) 当該検査で得られた包括的なゲノムプロファイルの結果について、患者が予期せず死亡した場合その他やむを得ない場合を除き、エキスパートパネルでの検討を経た上で、全ての対象患者に提供し、治療方針等について文書を用いて説明していること。
- (7) 次に掲げる事項を記載した管理簿等を作成し、当該検査を実施した全ての患者について管理簿等により管理すること。

ア 検査を実施した者の氏名及び I D

イ 検体を衛生検査所等に発送した年月日

ウ 衛生検査所等からの解析結果の受取の有無及び受け取った年月日

エ がんゲノム医療中核拠点病院又はがんゲノム医療拠点病院でエキスパートパネルが開催された年月日

オ エキスパートパネルから検査結果を受け取った年月日

カ 検査結果を患者に説明した年月日

キ 検査結果を説明した後、がんゲノム情報管理センター（C - C A T）等からの情報に基づいた、臨床試験又は治験等の新たな治療方針の説明の有無及び説明した年月日
ク C - C A T へのデータ提出及びデータの二次利用に係る患者の同意の有無

ケ C - C A T に対してシーケンスデータ、解析データ及び臨床情報等を提出した年月日

- (8) エキスパートパネルの開催に際しては、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について」（令和元年 7 月 19 日一部改正健発 0719 第 3 号）及び「エキスパートパネルの実施要件について」（令和 4 年 3 月 3 日健が発 0303 第 1 号）に基づき開催していること。

2 届出に関する事項

- (1) がんゲノムプロファイリング検査の施設基準に係る届出は、別添 2 の様式 23 の 4 を用いること。
- (2) 当該保険医療機関における当該検査の実施件数、C - C A T へのデータ提出件数、当該保険

医療機関で実施した検査に係るエキスパートパネルの実施件数及び当該検査の結果を患者に説明した件数について報告すること。

第 18 の 1 の 7 角膜ジストロフィー遺伝子検査

1 角膜ジストロフィー遺伝子検査に関する施設基準

(1) 当該検査を当該保険医療機関内で実施する場合には、次に掲げる基準を全て満たしていること。

ア 眼科を標榜している病院であること。

イ 眼科の経験を 5 年以上有する常勤の医師が 1 名以上配置されていること。

ウ 常勤の臨床検査技師が配置されていること。

エ 当該検査に用いる医療機器について、適切に保守管理がなされていること。

オ 区分番号「D026」検体検査判断料の「注 6」遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行っている、又は当該基準の届出を行っている他の保険医療機関との間の連携体制が整備されていること。

(2) 当該検査を当該保険医療機関以外の施設に委託する場合には、次に掲げる基準を全て満たしていること。

ア 眼科を標榜している病院であること。

イ 眼科の経験を 5 年以上有する常勤の医師が 1 名以上配置されていること。

ウ 区分番号「D026」検体検査判断料の「注 6」遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行っている、又は当該基準の届出を行っている他の保険医療機関との間の連携体制が整備されていること。

エ (1) を全て満たすものとして地方厚生（支）局長に届出を行っている他の保険医療機関又は関係学会の作成する遺伝学的検査の実施に関する指針を遵守し検査を実施していることが公表されている衛生検査所のみ委託すること。

2 届出に関する事項

角膜ジストロフィー遺伝子検査の施設基準に係る届出は、別添 2 の様式 23 の 5 を用いること。

第 18 の 1 の 8 遺伝子相同組換え修復欠損検査

1 遺伝子相同組換え修復欠損検査に関する施設基準

B R C A 1 / 2 遺伝子検査の施設基準に準ずる。

2 届出に関する事項

B R C A 1 / 2 遺伝子検査の届出を行っていればよく、遺伝子相同組換え修復欠損検査として特に地厚生（支）局長に対して、届出を行う必要はないこと。

第 18 の 1 の 9 染色体構造変異解析

1 染色体構造変異解析に関する施設基準

遺伝カウンセリング加算の施設基準に準ずる。

2 届出に関する事項

遺伝カウンセリング加算の届出を行っていればよく、染色体構造変異解析として特に地方厚生（支）局長に対して、届出を行う必要はないこと。

第 18 の 1 の 10 Y 染色体微小欠失検査

1 Y 染色体微小欠失検査に関する施設基準

- (1) 次のいずれかの施設基準の届出を行った保険医療機関であること。
- ア 区分番号「B 0 0 1」の「33」生殖補助医療管理料の生殖補助医療管理料 1 又は 2 のいずれか
 - イ 区分番号「K 8 3 8 - 2」精巣内精子採取術
- (2) 区分番号「D 0 2 6」検体検査判断料の「注 6」遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行っている、又は当該基準の届出を行っている他の保険医療機関との間の連携体制が整備されていることが望ましい。

2 届出に関する事項

- 1の(1)のいずれかの届出を行っていればよく、Y染色体微小欠失検査として特に地方厚生（支）局長に対して、届出を行う必要はないこと。

第 18 の 1 の 11 先天性代謝異常症検査

1 先天性代謝異常症検査に関する施設基準

- (1) 小児科を標榜している保険医療機関であること。
- (2) 児童福祉法（昭和 22 年法律第 164 号）第 19 条の 3 第 1 項に規定する指定医である常勤医師が 1 名以上配置されていること。

2 届出に関する事項

- 先天性代謝異常症検査の施設基準に係る届出は、別添 2 の様式 23 の 6 を用いること。

※ 5、令和 4 年 8 月 1 日厚生労働省健康局長通知『がんゲノム医療中核病院等の整備について』
がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について

各都道府県知事 殿

健発0801第18号

令和4年8月1日

厚生労働省健康局長
(公印省略)

がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について

政府は、がん対策基本法（平成18年法律第98号）第10条第7項に基づき、第3期の「がん対策推進基本計画」を平成30年3月9日に閣議決定し、ゲノム医療を必要とするがん患者が、全国どこにいても、がんゲノム医療を受けられる体制を構築するため、がんゲノム医療を牽引する高度な機能を有する医療機関として、がんゲノム医療の中核となる拠点病院等（以下「がんゲノム医療中核拠点病院等」という。）の整備を進めてきたところである。

さらなるがんゲノム医療の充実のため、がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件については、「がん診療提供体制のあり方に関する検討会」の下に「がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件に関するワーキンググループ」を設置し、見直しの検討を進めてきた。

今般、「がん診療提供体制のあり方に関する検討会」からの提言を踏まえ、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」（以下「指針」という。）を別添のとおり定めたので通知する。

がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針

I がんゲノム医療中核拠点病院及びがんゲノム医療拠点病院の指定について厚生労働大臣は、がんゲノム医療を必要とするがん患者が、全国どこにいても、がんゲノム医療を受けられる体制を構築するため、がんゲノム医療を牽引する高度な機能を有する医療機関としてがんゲノム医療中核拠点病院を、がんゲノム医療を提供する機能を有する医療機関としてがんゲノム医療拠点病院を、それぞれ指定するものとする。がんゲノム医療中核拠点病院又はがんゲノム医療拠点病院の指定を受けようとする医療機関は、厚生労働大臣に、所定の申請書及び添付書類を提出するものとする。

これらの病院の指定にあたっては、「がんゲノム医療中核拠点病院等の指定に関する検討会」（以下「指定検討会」という。）の意見を踏まえ、申請のあった医療機関のうち、がんゲノム医療中核拠点病院を10カ所程度、がんゲノム医療拠点病院を30カ所程度指定することができる。なお、指定の検討においては、以下の内容を加味してがんゲノム医療に関する総合的な体制が確保され、がんゲノム医療を実践していることを評価する。

- ① がん遺伝子パネル検査及びエキスパートパネル（注1）の体制・実績
- ② 遺伝カウンセリング等の体制・実績
- ③ 臨床情報やゲノム情報の収集・管理・登録に関する体制・実績
- ④ 手術検体等の生体試料の新鮮凍結保存に関する体制・実績
- ⑤ 治験・先進医療・患者申出療養（以下、「治験等」という。）、その他臨床研究等の体制・実績
- ⑥ 患者・家族への情報提供体制
- ⑦ がんゲノム医療に関する人材育成や教育等の体制・実績
- ⑧ がんゲノム医療における連携体制

- ⑨ 小児がん症例への対応
- ⑩ 地域性への対応
- ⑪ その他の特記事項（優れた点や特徴）

1 厚生労働大臣は、がんゲノム医療中核拠点病院又はがんゲノム医療拠点病院に聴聞などを行い、その指定要件を欠くに至ったと認めるときは、指定検討会の意見を参考として、その指定を取り消すことができる。

2 がんゲノム医療中核拠点病院は、以下の役割を担うことが求められる。

- (1) がんゲノム情報に基づく診療や臨床研究・治験等の実施、新薬等の研究開発、がんゲノム関連の人材育成等の分野において、がんゲノム医療の質の向上や充実、均てん化等に貢献すること。
- (2) がん患者のがん遺伝子パネル検査における一連の流れ（①患者への検査に関する説明、②検体の準備、③シーケンスの実施（適切にシーケンスを行うことができる医療機関又は検査機関に委託しても差し支えない）、④検査レポートの作成、⑤エキスパートパネルの開催、⑥患者への検査結果の説明、⑦検査結果に基づく治療をいう。以下同じ。）について、自施設で実施できる機能を有すること。また、⑤エキスパートパネルについて、小児がん症例等については、必ずしも自施設において、エキスパートパネルでの議論が可能とは限らないため、必要に応じて、知見のある他のがんゲノム医療中核拠点病院又はがんゲノム医療拠点病院に適切に依頼すること。
- (3) 院内の見やすい場所に、がんゲノム医療中核拠点病院としての指定を受けている旨の掲示をする等、がん患者に対し、必要な情報提供を行うこと。
- (4) がんゲノム医療拠点病院及び4で定めるがんゲノム医療連携病院と協力しながら、がんゲノム医療が適切に提供されるよう努めること。

3 がんゲノム医療拠点病院は、以下の役割を担うことが求められる。

- (1) がんゲノム情報に基づく診療や臨床研究・治験等の実施、新薬等の研究開発、がんゲノム医療に関連する人材育成等の分野において、がんゲノム医療中核拠点病院と協力し、がんゲノム医療の質の向上や充実、均てん化等に貢献すること。
- (2) がん患者のがん遺伝子パネル検査における一連の流れについて、2の(2)に定める要件を満たすこと。
- (3) 院内の見やすい場所に、がんゲノム医療拠点病院としての指定を受けている旨の掲示をする等、がん患者に対し、必要な情報提供を行うこと。
- (4) がんゲノム医療中核拠点病院及び4で定めるがんゲノム医療連携病院と協力しながら、がんゲノム医療が適切に提供されるよう努めること。

4 がんゲノム医療連携病院は、がんゲノム医療中核拠点病院またはがんゲノム医療拠点病院により指定される。

がんゲノム医療連携病院は、以下の役割を担う事が求められる。

- (1) 原則 1カ所のがんゲノム医療中核拠点病院又はがんゲノム医療拠点病院と連携して、がん遺伝子パネル検査の結果を踏まえた医療を行うこと。
- (2) がん患者のがん遺伝子パネル検査における一連の流れについて、連携するがんゲノム医療中核拠点病院またはがんゲノム医療拠点病院にエキスパートパネルを依頼し、実施できる機能を有すること。
- (3) 院内の見やすい場所に、がんゲノム医療連携病院としての指定を受けている旨の掲示をする等、がん患者に対し、必要な情報提供を行うこと。

5 国立研究開発法人国立がん研究センターの「がんゲノム情報管理センター」（以下「がんゲノム情報管理センター」という。）とがんゲノム医療中核拠点病院は協働でがんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議（以下、「連

絡会議」という。)を設置し、がんゲノム医療の推進のために以下の(1)～(5)に掲げる事項を協議すること。

- (1) がんゲノム医療中核拠点病院及びがんゲノム医療拠点病院におけるがんゲノム医療に係る取組の進捗状況
- (2) がんゲノム医療中核拠点病院及びがんゲノム医療拠点病院の運営に係る課題とその対応
- (3) がんゲノム医療中核拠点病院及びがんゲノム医療拠点病院とがんゲノム情報管理センターの連携・協働に係る課題とその対応
- (4) がんゲノム医療の充実に係る課題とその対応
- (5) その他目的を達成するために必要な事項

II がんゲノム医療中核拠点病院の指定要件について

がんゲノム医療中核拠点病院は、厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、特定領域がん診療連携拠点病院、国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院、国立研究開発法人国立がん研究センター東病院及び地域がん診療病院のこと。以下同じ。)又は小児がん拠点病院であることが求められる。

1 診療体制

(1) 診療機能

- ① がん遺伝子パネル検査について、以下の要件を満たすこと。

ア 外部機関による技術能力についての施設認定(以下「第三者認定」という。)を受けた臨床検査室を有すること。

イ 第三者認定を受けた病理検査室を有すること。診療における組織検体の取扱いについて、「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」(平成29年9月15日日本病理学会策定。以下「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」という。)に基づき実施されていること。また、院内の取扱いの具体的な手順等が明文化されており、当該手続きに従ってなされた処理等が、適切に記録されていること。

ウ シークエンスの実施について、自施設内で行う場合は、明文化された手順に従ってシークエンスが実施され、その結果が適切に記録されること。

エ シークエンスの実施について、シークエンスを適切に行うことができる医療機関又は検査機関へ委託する場合は、個人情報の取扱い等について、適切に取り決めをした上で、依頼すること。

オ エキスパートパネルが、月1回以上開催されること。

- 2 遺伝カウンセリング等について、以下の要件を満たすこと。

ア がん遺伝子パネル検査の結果として、生殖細胞系列に病的バリエーションが同定された場合もしくは疑われた場合等必要に応じて、臨床的有用性を考慮し、患者に結果開示の意思を確認した上で適切に遺伝カウンセリング等を実施すること。

イ 遺伝カウンセリング等を行う部門が設置されており、当該部門が、関連する全ての診療科と連携可能な体制が整備されていること。

ウ がん遺伝子パネル検査の二次的所見として、生殖細胞系列に病的バリエーションが同定された場合の対応方針について、明文化された規定を作成し、確認検査も含めて適切に対応すること。またその運用状況について、院内で把握し必要に応じて改善を図ること。

エ 遺伝カウンセリング(注2)及び遺伝性腫瘍カウンセリング(注3)の実施数について、別途定める「現況報告書」で報告すること。

- ③ がんゲノム医療に関する情報の取扱いについて、以下の要件を満たすこと。

- ア がんゲノム医療に関するデータ管理を行う部門が設置されていること。
 - イ がんゲノム情報管理センターに、がんゲノム医療を受ける患者の臨床情報（連絡会議が定める「がんゲノム情報レポジトリー臨床情報項目一覧表」に定める項目をいう。以下同じ。）やゲノム情報（塩基配列の元データ（F A S T Q又はB A M）及び遺伝子変異リスト（V C F又はX M L）をいう。以下同じ。）を、患者の同意の下で、適切に登録できる体制を整備し、定期的な更新に努めること。
 - ウ 患者の臨床情報やゲノム情報について、セキュリティが担保された適切な方法で収集・管理することができる体制が整備されていること。
 - エ がんゲノム情報管理センターへの臨床情報等の登録状況について、現況報告書で提出すること。また、連携するがんゲノム医療連携病院も含めた登録状況について把握の上、必要に応じて登録を支援するなど継続的な改善に努めること。
- ④ がんゲノム医療を統括する部門が設置されていること。
- ⑤ 患者への情報提供について、以下の要件を満たすこと。
- ア 病院内のがん相談支援センターにおいて、がんゲノム医療に関する情報を院内外の患者及びその家族並びに、地域の住民及び医療機関等に提供できる体制が整備されていること。
 - イ 患者及び研究対象者等からの意見、相談に応じられるよう、相談窓口を設置する等の体制が整備されていること。
 - ウ 自施設で行っている治験等の情報がホームページ等で分かりやすく広報されていること。
- ⑥ がんゲノム医療中核拠点病院は、医療法（昭和 23 年法律第 205 号）の第 4 条の 3 に基づく臨床研究中核病院であることが望ましい。がんゲノム医療中核拠点病院が、臨床研究中核病院でない場合は、臨床研究中核病院における臨床研究の実施体制に準じて、医療法施行規則（昭和 23 年厚生省令第 50 号）第 9 条の 25 各号に掲げる体制が整備されていること。
- ⑦ がん遺伝子パネル検査を実施する際は、当該検査の効果を最大化するために、当該検査の妥当性を確認した上で、臨床有用性について多面的な検討を行うエキスパートパネルを実施すること。なお、実施にあたっては、別途定めるエキスパートパネルの実施要件についての厚生労働省健康局がん・疾病対策課長通知に記載された要件を満たす体制が確保されていること。
- ⑧ がんゲノム医療に係る技術の進歩等に伴い、新たに必要となる診療機能等については、速やかに体制を整備すること。

(2) 診療従事者

- ① 病理診断を行う部門の人員について、以下の要件を満たすこと。
- ア がん遺伝子パネル検査に関連する病理学に関する専門的な知識及び技能を有する常勤（注 4）の医師が複数名配置されていること。
 - イ 病理検体の取扱いに関する専門的な知識及び技能を有する常勤の臨床検査技師が配置されていること。
- ② 臨床検査を行う部門の人員について、以下の要件を満たすこと。
- ア がん遺伝子パネル検査に関連する臨床検査医学に関する専門的な知識及び技能を有する常勤の医師が配置されていることが望ましい。
 - イ がん遺伝子パネル検査における血液検体等の取り扱いに関する専門的な知識及び技能を有する常勤の臨床検査技師が配置されていることが望ましい。
- ③ 遺伝カウンセリング等に関する人員について、以下の要件を満たすこと。
- ア 遺伝カウンセリング等を行う部門に、その長として、常勤の医師が配置されていること。

- イ 遺伝カウンセリング等を行う部門に、遺伝医学に関する専門的な知識及び技能を有する医師が1名以上配置されていること。なお、当該医師が部門の長を兼ねることも可とする。
- ウ 遺伝カウンセリング等を行う部門に、遺伝医学に基づく遺伝カウンセリングに関する専門的な知識及び技能を有する者が1名以上配置されていること。
- エ 患者へのがん遺伝子パネル検査の補助説明や、二次的所見が見つかった際の、遺伝カウンセリング等を行う部門への紹介をする者が、院内に複数名配置されていること。
- ④ がんゲノム医療に関するデータ管理を行う部門の人員について、以下の要件を満たすこと。
 - ア がんゲノム医療に関するデータ管理を行う部門の責任者は、常勤の職員であること。
 - イ がんゲノム医療に関するデータ管理を行う部門に、がんゲノム医療を受ける患者の臨床情報及びゲノム情報を収集・管理する実務担当者として、1名以上が配置されていること。なお、当該実務担当者は専従（注5）であることが望ましい。
- ⑤ がんゲノム医療を統括する部門の責任者は、常勤の医師であること。

2 研究の実施体制

研究の実施にあたっては、以下の要件を満たすこと。

- (1) 「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年3月23日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）が適用される研究において、がん組織及び非がん組織等のペア検体を凍結保存する場合を含め、患者の同意の下で、臓器横断的に検体を適切に保管・管理する体制が整備されていること。
- (2) 組織検体の取扱いについて、「ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程」（平成28年3月31日 日本病理学会策定）に基づき明文化されており、組織検体が適切に処理・保管・管理される体制が整備されていること。
- (3) 手術検体等生体試料の新鮮凍結保存が可能な体制が整備されていること。

3 診療及び研究等の実績

- (1) がん遺伝子パネル検査について、以下の実績を有すること。
 - 連携するがんゲノム医療連携病院の症例も含めた、1年間のがん遺伝子パネル検査の実施について、特に優れた実績を有すること。
- (2) 遺伝カウンセリング等について、以下の実績を有すること。
 - ① 遺伝性腫瘍に係る遺伝カウンセリング（血縁者に対するカウンセリングを含む。）を、1年間に少なくとも50例程度に対して実施していること。
 - ② エキスパートパネルにおいて生殖細胞系列の病的バリエーションが同定または推定された際の遺伝性腫瘍カウンセリングへの到達率について優れた実績を有すること。
- (3) 治験等の実施について、以下の実績を有すること。
 - ① 自施設または連携するがんゲノム医療連携病院等でのがん遺伝子パネル検査を実施した患者のうち、エキスパートパネルで推奨された治療法あるいは治験等に到達した数について、特に優れた実績を有すること。また、他院へ紹介した症例も含めて、治療への到達状況や転帰について把握していること。
 - ② 新規の治験等を、申請時点よりさかのぼって、過去3年の間に、主導的に複数件実施した実績があること。

4 連携体制・人材育成

がんゲノム医療拠点病院及びがんゲノム医療連携病院等との連携・人材育成について、以下の要件を満たすこと。

- (1) がんゲノム医療拠点病院と連携し、地域におけるがんゲノム医療提供体制を充実させるための各種調整、人材育成などに取り組むこと。また、連携するがんゲノム医療連携病院及び地域を代表して連絡会議に出席すること。
- (2) エキスパートパネルでは、がんゲノム医療連携病院から依頼されたがん遺伝子パネル検査の結果についても検討することとし、検討した内容等については、当該がんゲノム医療連携病院に、適切に情報提供すること。
- (3) エキスパートパネルの依頼元であるがんゲノム医療連携病院と協力して、臨床情報やゲノム情報を収集すること。収集した情報については、がんゲノム情報管理センターへ登録すること。
- (4) がんに関連する臨床研究・治験等に関して、がん診療連携拠点病院等や小児がん拠点病院等に対し、適切に情報提供すること。
- (5) 自らが連携するがんゲノム医療拠点病院及びがんゲノム医療連携病院と、がんゲノム医療に係る合同の会議を定期的に開催し、日頃から情報共有・連携体制の構築に努めること。
- (6) 自施設並びに自らが連携するがんゲノム医療拠点病院及びがんゲノム医療連携病院に所属するがんゲノム医療に携わる医療従事者に対して、必要な研修を行うこと。また、業務に関係する講習会等の受講を促すこと。なお、研修や講習会は、オンラインでの開催や、複数のがんゲノム医療中核拠点病院による共催も可とする。がんゲノム医療に携わる者は、厚生労働省委託事業がんゲノム医療従事者研修事業による「がんゲノム医療コーディネーター研修会」等を受講していることが望ましい。

Ⅲ がんゲノム医療拠点病院の指定要件について

がんゲノム医療拠点病院は、厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等又は小児がん拠点病院であることが求められる。

1 診療体制

(1) 診療機能

- ① がん遺伝子パネル検査について、Ⅱの1の(1)の①の要件を満たすこと。
- ② 遺伝カウンセリング等について、Ⅱの1の(1)の②の要件を満たすこと。
- ③ がんゲノム医療に関する情報の取扱いについて、Ⅱの1の(1)の③の要件を満たすこと。
- ④ がんゲノム医療を統括する部門が設置されていること。
- ⑤ 患者への情報提供について、Ⅱの1の(1)の⑤の要件を満たすこと。
- ⑥ エキスパートパネルの実施にあたっては、Ⅱの1の(1)の⑦の要件を満たすこと。
- ⑦ 医療安全について、以下の要件を満たすこと。

ア 医療に関わる安全管理を行う部門（以下「医療安全管理部門」という。）が設置されていること。

イ 医療に関わる安全管理のための指針を整備すること、必要な会議を開催すること、職員研修を行うこと、適切に事故報告を行うことが可能であること等の医療安全に関する体制が整備されていること。

(2) 診療従事者

- ① 病理診断を行う部門の人員について、Ⅱの1の(2)の①の要件を満たすこと。
- ② 臨床検査を行う部門の人員について、Ⅱの1の(2)の②の要件を満たすこと。
- ③ 遺伝カウンセリング等に関する人員について、Ⅱの1の(2)の③の要件を満たすこと。
- ④ がんゲノム医療に関するデータ管理を行う部門の人員について、Ⅱの1の(2)の④の要件を満たすこと。
- ⑤ 医療安全管理部門の人員について、以下の要件を満たすこと。

- ア 医療安全管理責任者が配置されていること。
- イ 医療安全管理部門には、専任（注5）の医師、薬剤師及び看護師が配置されていること。
- ⑥ がんゲノム医療を統括する部門の責任者は、常勤の医師であること。

2 研究の実施体制

研究の実施にあたっては、以下の要件を満たすこと。

- (1) IIの2の(1)の要件を満たすこと。
- (2) IIの2の(2)の要件を満たすこと。
- (3) 手術検体等生体試料の新鮮凍結保存が可能な体制が整備されていることが望ましい。

3 診療及び研究等の実績

- (1) がん遺伝子パネル検査について、以下の実績を有すること。
連携するがんゲノム医療連携病院の症例も含めた、1年間のがん遺伝子パネル検査の実施について、優れた実績を有すること。
- (2) 遺伝カウンセリング等について、以下の実績を有すること。
 - ① 遺伝性腫瘍に係る遺伝カウンセリング（血縁者に対するカウンセリングを含む。）を1年間に、少なくとも20例程度に対して実施していること。
 - ② エキスパートパネルにおいて生殖細胞系列の病的バリエーションが同定または推定された際の遺伝性腫瘍カウンセリングへの到達率について優れた実績を有すること。
- (3) 治験等の実施について、以下の実績を有すること。
自施設または連携するがんゲノム医療連携病院等のがん遺伝子パネル検査を実施した患者のうち、エキスパートパネルで推奨された治療法へ到達した数について、優れた実績を有すること。また、他院へ紹介した症例も含めて、治療への到達状況や転帰について把握していること。
※なお、小児分野において特に優れた実績を有する場合はそれを考慮する場合がある。

4 連携体制・人材育成

がんゲノム医療中核拠点病院及びがんゲノム医療連携病院との連携・人材育成について、以下の要件を満たすこと。

- (1) がんゲノム医療中核拠点病院と連携し、地域におけるがんゲノム医療提供体制を充実するための各種調整、人材育成などに取り組むこと。なお、連携するがんゲノム医療中核拠点病院を明確化すること。
- (2) エキスパートパネルでは、がんゲノム医療連携病院から依頼されたがん遺伝子パネル検査の結果についても検討することとし、検討した内容等については、当該がんゲノム医療連携病院に、適切に情報提供すること。
- (3) エキスパートパネルの依頼元であるがんゲノム医療連携病院と協力して、臨床情報やゲノム情報を収集すること。収集した情報については、がんゲノム情報管理センターへ登録すること。
- (4) 自らが連携するがんゲノム医療中核拠点病院が開催するがんゲノム医療に係る合同の会議に参加し、日頃から、情報共有・連携体制の構築に努めること。
- (5) がんゲノム医療に携わる医療従事者に対して、自らが連携するがんゲノム医療中核拠点病院が開催するがんゲノム医療に係る研修等の受講を促すこと。また、業務に関係する講習会等の受講を促すこと。
がんゲノム医療に携わる者は、厚生労働省委託事業「がんゲノム医療従事者研修事業による「がんゲノム医療コーディネーター研修会」等を受講していることが望ましい。

(6) 治験等の実施について、がんゲノム医療中核拠点病院と協力すること。

IV がんゲノム医療連携病院について

がんゲノム医療連携病院は、厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等もしくは小児がん拠点病院、又は小児がん連携病院の類型 1 - A であることが求められる。

1 診療体制

(1) 診療機能

- ① がん遺伝子パネル検査について、以下を踏まえた体制がとられていること。
 - ア 第三者認定を受けた臨床検査室を有することが望ましい。
 - イ 第三者認定を受けた病理検査室を有することが望ましい。組織検体の取扱いについて、ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程に基づき実施されていること。また、院内の取扱いの具体的な手順等が明文化されており、当該手続きに従ってなされた処理等が、適切に記録されること。
 - ウ 準備した検体について、連携するがんゲノム医療中核拠点病院等に適切に送付できる体制が整備されていること。
- ② 遺伝カウンセリング等について、Ⅱの1の(1)の②の要件を満たすこと。
- ③ がんゲノム医療に関する情報の取扱いについて、以下の要件を満たすこと。
 - ア がんゲノム医療を受ける患者のエキスパートパネルに必要な情報を、エキスパートパネルを依頼したがんゲノム医療中核拠点病院又はがんゲノム医療拠点病院に提供する体制が整備されていること。
 - イ 患者の臨床情報やゲノム情報について、セキュリティが担保された適切な方法で収集・管理することができる体制が整備されていること。
- ④ 患者への情報提供について、Ⅱの1の(1)の⑤の要件を満たすこと。
- ⑤ 医療安全について、Ⅲの1の(1)の⑦の要件を満たすこと。

(2) 診療従事者

- ① 病理診断を行う部門の人員について、以下の要件を満たすこと。
 - ア 病理学に関する専門的な知識及び技能を有する常勤の医師が配置されていること。
 - イ 病理検体の取扱いに関する専門的な知識及び技能を有する常勤の臨床検査技師が配置されていること。
- ② 遺伝カウンセリング等の人員について、以下の要件を満たすこと。
 - ア 遺伝カウンセリング等を行う部門に、その長として、常勤の医師が配置されていること。
 - イ 遺伝カウンセリング等を行う部門に、遺伝医学に関する専門的な知識及び技能を有する医師が配置されていること。なお、当該医師が部門の長を兼ねることも可とする。
 - ウ 遺伝カウンセリング等を行う部門に、遺伝医学に基づく遺伝カウンセリングに関する専門的な知識及び技能を有する者が配置されていること。
 - エ 患者へのがん遺伝子パネル検査の補助説明や、二次的所見が見つかった際の、遺伝カウンセリング等を行う部門への照会をする者が、院内に配置されていること。
- ③ がんゲノム医療に関する情報の取扱いに関して、がんゲノム医療に係わるデータ管理を行う責任者が定められていること。
- ④ 医療安全管理部門の人員について、Ⅲの1の(2)の⑤の要件を満たすこと。

2 診療及び研究等の実績

- (1) がん遺伝子パネル検査について、以下の実績を有すること。
1年間にがん遺伝子パネル検査を少なくとも10例程度実施していること。
ただし、10例に満たない場合は質の保たれたがんゲノム医療を継続的に提供するための対応（症例を経験するための人材交流等）を連携するがんゲノム医療中核拠点病院またはがんゲノム医療拠点病院と共に構築していること。
- (2) 遺伝カウンセリング等について、以下の実績を有すること。
① 遺伝カウンセリング（血縁者に対するカウンセリングを含む。）を、1年間に20例以上に対して実施していること。また遺伝性腫瘍に係る遺伝カウンセリング（血縁者に対するカウンセリングを含む。）を1年間に5例以上に対して実施していること。その他、遺伝カウンセリング加算に関する施設基準を満たすこと。
- (3) 治験等の実施について、以下の実績を有すること。
自施設でがん遺伝子パネル検査を実施した患者について、他院へ紹介した症例も含めて、エキスパートパネルで推奨された治療への到達状況や転帰を把握していること。

3 連携体制・人材育成

がんゲノム医療中核拠点病院及びがんゲノム医療拠点病院との連携・人材育成について、以下の要件を満たすこと。

- (1) 自らが連携するがんゲノム医療中核拠点病院が開催するがんゲノム医療に係る合同の会議に参加し、日頃から、情報共有・連携体制の構築に努めること。
なお、がんゲノム医療連携病院は、エキスパートパネルにおいて、がんゲノム医療拠点病院と連携する場合は、原則として、当該がんゲノム医療拠点病院が連携するがんゲノム医療中核拠点病院の開催する会議に参加すること。
- (2) がんゲノム医療に従事する医療者に対して、自らが連携するがんゲノム医療中核拠点病院が開催するがんゲノム医療に係る研修等の受講を促すこと。なお、がんゲノム医療連携病院は、エキスパートパネルにおいて、がんゲノム医療拠点病院と連携する場合は、原則として、当該がんゲノム医療拠点病院が連携するがんゲノム医療中核拠点病院の開催する研修に参加すること。また、業務に関係する講習会等の受講を促すこと。
- (3) エキスパートパネルを依頼したがんゲノム医療中核拠点病院及びがんゲノム医療拠点病院と協力して、臨床情報やゲノム情報を収集すること。収集した情報については、がんゲノム情報管理センターへ登録すること。
- (4) エキスパートパネルについては、連携するがんゲノム医療中核拠点病院又はがんゲノム医療拠点病院に依頼すること。なお、小児がん症例等については、自らが連携するがんゲノム医療中核拠点病院又はがんゲノム医療拠点病院において、必ずしもエキスパートパネルでの議論が可能とは限らないため、必要に応じて知見のある他のがんゲノム医療中核拠点病院又はがんゲノム医療拠点病院に適切に依頼すること。
- (5) がんゲノム医療中核拠点病院又はがんゲノム医療拠点病院に紹介した患者についてのエキスパートパネルが開催される際には、がんゲノム医療連携病院の主治医又は当該主治医に代わる医師が参加し、示された内容について、患者に説明できる体制が整備されていること。
- (6) 治験等の実施について、がんゲノム医療中核拠点病院等と協力し、がん遺伝子パネル検査の結果をもとに、エキスパートパネルで推奨された治療の実施につなげられる体制を確保すること。

V その他

- 1 既にごがんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院、がんゲノム医療連携病院の指定を受けている

医療機関の取扱いについて

(1) がんゲノム医療中核拠点病院もしくはがんゲノム医療拠点病院

「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について」（平成 29 年 12 月 25 日付け健発 1225 第 3 号厚生労働省健康局長通知）の別添「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」（以下「旧指針」という。）に基づき、がんゲノム医療中核拠点病院の指定を受けている医療機関にあっては、令和 4 年 4 月 1 日時点で旧指針に基づき定められていた指定の有効期間に限り、本指針で定めるがんゲノム医療中核拠点病院として指定を受けているものとみなす。

同様に、旧指針に基づき、がんゲノム医療拠点病院の指定を受けている医療機関にあっては、令和 4 年 4 月 1 日時点で旧指針に基づき定められていた指定の有効期間に限り、本指針で定めるがんゲノム医療拠点病院として指定を受けているものとみなす。

(2) がんゲノム医療連携病院

旧指針に基づき、がんゲノム医療連携病院の指定を受けている医療機関にあっては、令和 5 年 3 月 31 日までの間に限り、本指針で定めるがんゲノム医療連携病院として指定を受けているものとみなす。

2 指定の申請手続き等について

(1) がんゲノム医療中核拠点病院又はがんゲノム医療拠点病院の指定を受けようとする医療機関は、別途定める期限までに、所定の申請書及び添付書類を厚生労働大臣に提出すること。

(2) がんゲノム医療中核拠点病院又はがんゲノム医療拠点病院の指定を受けた医療機関は、本指針のIVに掲げる事項を満たしていることを確認の上、自らが連携するがんゲノム医療連携病院として指定した医療機関を所定の添付書類に記載し、指定された期限までに、厚生労働大臣に提出すること。

(3) がんゲノム医療中核拠点病院及びがんゲノム医療拠点病院は、自らが連携するがんゲノム医療連携病院が、要件を欠くに至ったと認めるときは、その指定を取り消すこと。なお、指定を取り消す場合は、別途定める期限までに厚生労働大臣に報告すること。

(4) がんゲノム医療中核拠点病院又はがんゲノム医療拠点病院の指定を受けた医療機関は、毎年 10 月末までに、自施設及び自らが連携するがんゲノム医療連携病院について、別途定める「現況報告書」を厚生労働大臣に提出すること。

(5) がんゲノム医療連携病院は、自らが連携するがんゲノム医療中核拠点病院又はがんゲノム医療拠点病院に、診療実績等について、別途定める「現況報告書」を提出すること。

(6) 本通知に係るがんゲノム医療中核拠点病院及びがんゲノム医療拠点病院の指定は、4 年間とする。

3 指針の見直し

健康局長は、必要があると認める場合には、本指針を見直すものとする。

4 施行期日

本指針は、令和 4 年 8 月 1 日から施行するものとする。

令和4年度厚生労働科学研究費補助金(地域医療基盤開発推進研究事業)
「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究
分担研究報告書

「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査の効果的な代替法の提案

研究分担者・研究代表者 宮地 勇人(新渡戸文化短期大学 臨床検査学科 教授)

研究分担者 田澤 裕光 (京都大学医学部附属病院

クリニカルバイオリソースセンター病院特任教授)

研究要旨

検体検査の精度の確保を含む医療法等の一部改正が平成29年(2018年)に施行された。そこでは、「遺伝子関連・染色体検査」の分類が新設され、その実施における基準と規制が我が国で初めて定められた。我が国の環境・体制整備の現状を鑑みて、外部精度管理調査の受検は努力義務として求められた。その現状課題として、外部精度管理調査は、試料等の開発費が高価なこと、検査項目によっては精度管理試料が存在しない等により十分に普及していない。本研究では、「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査が利用出来ない検査項目に関して、技術的観点から、それに準ずる効果を期待できる低コストかつ容易な代替法について、先進的な海外事例調査と我が国の現状調査現状を踏まえて提示することとした。

代替法の選択は検査項目や検査方法によって異なる。さらに大規模外部精度管理調査の項目の有無との関係で運用基準を示す必要がある。そこで、遺伝子関連検査の外部精度管理の選択フロー(案)を作成した。遺伝子関連検査における代替方法論を明確化し、その位置づけとして、推奨度A-Cとしてグレード分けした。代替法の選択における順位付けの理解を助けるため、プログラムのサーベイの種類との関係を明確化した。代替方法論を明確化と順位づけとともに、より重要な点は、検査室では、選択した代替法の論拠を示し、有効性のエビデンスを提供しなければならない。選択した代替法の論拠として、要件として、検査室内でプロトコル作成による承認の上で実施し、結果について承認など、精度の確保に係る責任者の役割を明確化した。遺伝子関連検査の外部精度管理調査が利用出来ない場合における効果的な代替法について、方法論を踏まえた選択基準と推奨度に基づく運用フローとともに、その有効性を確保するため、精度の確保に係る責任者の役割を明確化した。新興感染症への対応やがん遺伝子パネル検査、難病遺伝学的検査のような先進医療等で用いられる遺伝子関連・染色体検査において、精度の確保のもとで実施拡大が期待される。本研究成果は、遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に関して、外部精度管理調査の受検の基準について、医療法等の一部改正で努力義務に留まる点を見直すための資料となることが期待される。

A. 研究目的

ゲノム医療の実用化に向けた議論に基づき、安全で適切な医療提供の確保を推進するため、検体検査の精度の確保を含む医療法等の一部改正が平成 29 年（2018 年）に施行された。そこでは、検体検査の中に、「遺伝子関連・染色体検査」の分類が新設され、その実施における基準と規制が我が国で初めて定められた。すなわち、責任者の配置、標準作業書の作成、作業日誌の作成と保存、内部精度管理の実施や適切な研修の実施が義務として求められた。我が国の環境・体制整備の現状を鑑みて、外部精度管理調査の受検は努力義務として求められ、検査室の第三者認定は勧奨とされた。その現状課題として、外部精度管理調査は、試料等の開発費が高価なこと、検査項目によっては精度管理試料が存在しない等により十分に普及していない。

今般の新型コロナウイルス感染症の対応において、適切な診断・治療を行う上での検体検査の精度管理の重要性が指摘されているが、今後、新興感染症への対応やがん遺伝子パネル検査、難病遺伝学的検査のような先進医療等で用いられる遺伝子関連・染色体検査において、精度を確保しつつ、平時から信頼性ある検査サービスの提供が行われるように図り、有事には、即時に対応可能な検査体制を構築する必要がある。

以上の背景から、「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査が利用出来ない検査項目に関して、技術的観点から、それに準ずる効果を期待できる低コストかつ容易な代替法について、先進的な海外事例調査と我が国の現状調査現状を踏まえて提示する。

B. 研究の方法

「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査が利用出来ない検査項目に関して、それに準ずる効果を期待できる低コストかつ容易な代替法を提示する。代替法のたたき台案は、国際規格 ISO 15189（臨床検査室の品質と能力）や「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)など既存資料を参照し作成する。外部精度管理調査に準ずる効果を期待できる低コストかつ容易な代替法は、海外の先進事例を参考として作成する。そのために、米国における国レベルでの外部精度管理の調整、モニタリングの仕組みの実際、外部精度管理を要件とする第三者施設認定に関する規制と運用の実態を学ぶため、米国で遺伝学的検査を実施する検査室に対して参照物質や情報の提供を行う Get-IRM プログラムの開発・運営責任者 Lisa Kalman、PhD（Senior Adviser for Repository Science Informatics and Data Science Branch OPHSS/CSELS/DLS）、CAP 検査精確度調査委員長であるミネソタ州立大学の検査室 Anthony Killeen MD 検査部長と面談し、情報交換と調査を行う。

C. 調査の結果と考察

外部精度管理調査 EQA は、検査室間比較による、事前に決めた基準に照らしての参加者の遂行能力の評価である。検査室は、他の検査室の結果との比較によって、検査方法の遂行能力をモニターしなければならない。検査及び検査結果の解釈に適した EQA

プログラムに参加することを含む。検査室は、そのようなプログラムが利用可能な場合には、使用する検査方法について、参加登録、参加及び遂行の手順を確立しなければならない。EQA 試料は、検査前手順、検査手順又は検査後手順を日常的に遂行する要員によって処理されなければならない。検査前プロセス、検査プロセス及び検査後プロセスをチェックする効果、臨床的に関連する課題を課すために患者試料に類似した試料を利用する。

米国の遺伝子・染色体検査の外部精度管理調査受験の代替法について、ミネソタ州立大学の検査室 Anthony Killeen MD 検査部長との訪問面談は、コロナパンデミックのため、ウェブ会議にて情報交換した（2022年7月20日）。遺伝子関連検査の外部精度管理調査、代替法の運用の実際を聴取し、以下のごとくまとめられた。

- ・遺伝子関連検査の外部精度管理調査の基本は CAP PT 参加
- ・代替法は、検査室内でプロトコル作成、検査部長の承認の上で実施→結果と評価について検査部長が承認
- ・第一選択は Cross check（精度管理のみに使用する限定条件のもと）
- ・その他、CAP 試料の利用がある。
- ・Split sample 利用の場合、精密度は評価できるものの、正確度は評価できない難点がある。
- ・代替法の結果は、第三者モニタリングの対象とならない。

これらの調査結果に基づき、研究班の期待効果：「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査が利用出来ない検査項目に関して、それに準ずる効果を期待できる低コストかつ容易な代替法に関して、図のごとく整理された。

要件として、代替法は、検査室内でプロトコル作成、精度の確保に係る責任者による承認の上で実施→結果について承認の流れが必要である。

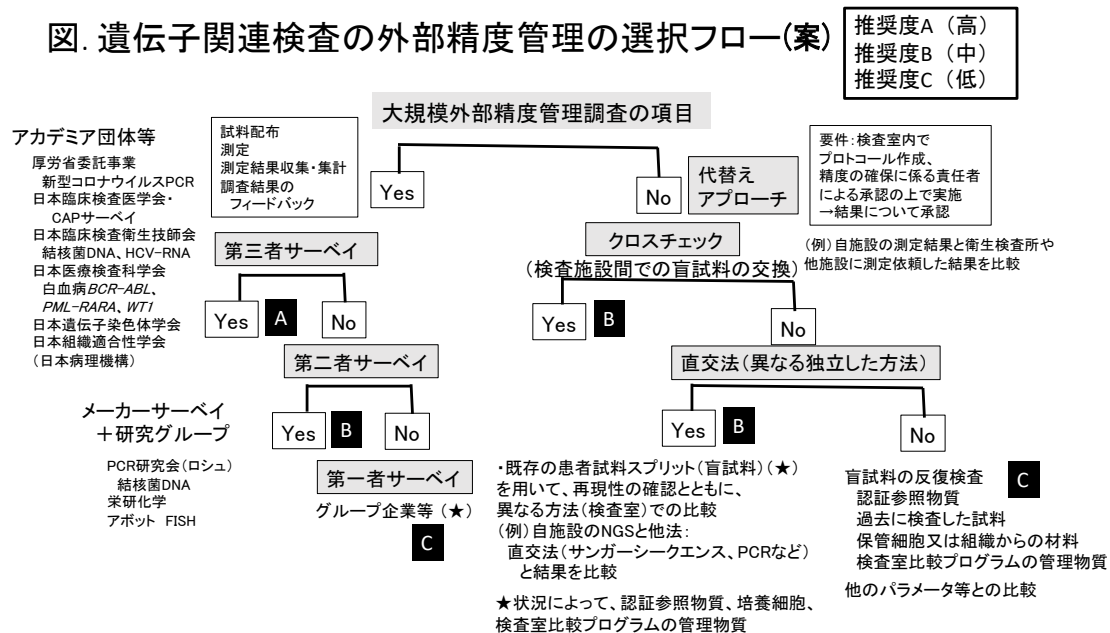
EQA プログラムが利用できない、又は適切でないと考えられる場合、検査室は、代替方法論を使用して検査方法の遂行能力をモニターしなければならない。代替方法論には、遺伝子関連検査のベストプラクティスガイドラインや ISO 15189 において事例が紹介されている。Cross check、PT 試料、CRM 等の利用に加えて、過去に検査した既存の患者試料 split sample を用いて、ブラインドにて再現性の確認とともに、異なる方法（検査室）で比較する方法を提案した。（例1）自施設の NGS について、異なる原理の方法（サンガーシーケンス、PCR など）と結果を比較、（例2）自施設の測定結果と衛生検査所に測定依頼した結果を比較。

代替法の選択は検査項目や検査方法によって異なる。さらに大規模外部精度管理調査の項目の有無との関係で運用基準を示す必要がある。そこで、遺伝子関連検査の外部精度管理の選択フロー（案）を作成した。遺伝子関連検査における代替方法論を明確化し、その位置づけとして、推奨度 A-C としてグレード分けした。代替法の選択における順位付けの理解を助けるため、EQA プログラムのサーベイの種類との関係を明確化した。サーベイの種類は、EQA プログラムのサーベイの種類として、大規模外部精度

管理調査（第三者サーベイ）、メーカーサーベイ（第二者サーベイ）、グループ企業等による第一者の利用について、具体的な事例をした。これを指して海外調査に基づき、具体的な方法を提示した。外部精度管理調査 EQA の代替方法は、それに準じた効果的なものとするため、EQA 試料は、検査前プロセス、検査プロセス及び検査後プロセスをチェックする効果、臨床的に関連する課題を課すために患者試料に類似した試料の利用が挙げられる。

代替方法論を明確化と順位づけとともに、より重要な点は、検査室では、選択した代替法の論拠を示し、有効性のエビデンスを提供しなければならない。選択した代替法の論拠として、要件として、精度の確保に係る責任者の役割を明確化した。すなわち、検査室内でプロトコル作成による承認の上で実施し、結果について承認を求めた。結果について承認においては、EQA プログラムに参加した場合と同様に、データについて、定期的な間隔、規定された許容基準の規定のもとでレビューする。その結果が規定の許容基準を逸脱した場合、不適合が患者試料との関連で臨床的な影響についてアセスメントし、適切な処置を講じる。影響が臨床的に重大と判断された場合、過去に影響の可能性のある患者の結果をレビューし、修正の必要性を検討し、必要に応じて、利用者にアドバイスする。

図. 遺伝子関連検査の外部精度管理の選択フロー(案)



なお、ISO 15189 : 2022 において、受入可能な代替法として、以下が挙げられている。

- ・他の検査室との試料交換への参加
- ・同一の IQC 物質の検査結果の検査室間比較。同一の IQC 物質を使用する参加者からプールされた結果に対する、個々の検査室の IQC 結果を評価する

- ・異なるロット番号の製造業者のエンドユーザのキャリブレーション、又は製造業者の真度管理物質の分析
- ・二人以上、又は二つ以上の分析装置、又は二つ以上の方法により行う、同じサンプル（試料）の分割/盲検テストを利用した微生物の分析
- ・患者試料とコンピュータビリティ有りと見做される参照物質の分析
- ・臨床的相関性試験からの患者試料の分析
- ・細胞及び組織レポジトリからの材料の分析

2) Get-RM 調整プログラムの概要

米国の CDC における国レベルでの外部精度管理の調整、モニタリングの仕組みの実際、外部精度管理を要件とする第三者施設認定に関する規制と運用について、訪問面談は、コロナパンデミックのため、ウェブ面談にて情報交換と調査を行なった（2022年10月9日）。第三者施設認定に関する規制と運用についての詳細は、分担研究報告書「遺伝子関連・染色体検査」に関する検査室の能力評価の明確化と制度案-現行規制の課題と対策/米国 CLIA モデルと比較-（田澤 裕光、宮地 勇人）を参照されたい。

Genetic Testing Reference Materials Coordination Program 特に遺伝学的検査のための特徴づけられた参照物質の開発は以下のごとく。

参照試料および品質管理試料は、患者試料と同時に検査され、検査室は検査システムの障害や測定者のミスによるエラーを検出できる。さらに、検査法の開発と検証、新しい試薬バッチのロット試験、および技能試験/外部精度管理プログラム (PT/EQA) には参考試料が必要となる。遺伝学的検査の提供は、現在 10,000 以上のヒト遺伝性疾患において臨床検査室で行われている。しかしながら、これらの多くについて、公的に入手可能な特徴づけられた参照または精度管理試料は利用できない。

疾病管理予防センター (CDC) は、1995 年以来、遺伝学コミュニティが使用するための適切で十分に特徴づけられた参照資料を開発する取り組みを行ってきた。2004 年、遺伝子検査の参照物質調整プログラム (GeT-RM) が、遺伝学コミュニティと協力して CDC に設立された。このプログラムの目標は、独立したコミュニティプロセスを調整して、品質管理、技能試験、試験開発/妥当性確認、および研究のための特徴づけられたゲノム DNA 試料の公的利用を改善することである。GeT-RM はまた、ユーザーと参照試料の提供者との間の情報交換を促進する。GeT-RM プログラムは CDC によって調整されているが、参照試料の優先順位、患者検体収集、試料の開発、特徴付けに関する決定を含む実際の作業はすべて、遺伝学コミュニティの研究所との自発的な協力を通じて行われている。遺伝子型が確認された細胞株は、実際の患者試料に最も近似しているため、DNA ベースの遺伝学的検査の好ましいタイプのコントロールと見なされる。したがって、GeT-RM の取り組みは、この材料タイプに焦点を当てている。

GeT-RM プログラムは、450 以上の細胞株ベースのゲノム DNA 参照試料において、5800 以上の遺伝子座を特徴付けし、次の遺伝性疾患に利用可能である。脆弱性 X1、ア

シケナージユダヤ人パネル2疾患(ブルーム症候群、カナバン病、ファンコニー貧血、家族性自律神経失調症、ゴーシェ病、ムコリピドーシスIV、ニーマン・ピック病およびテイ・サックス病)、嚢胞性線維症、ハンチントン病、MTHFR 関連ホモシステイン血症、 $\alpha 1$ アンチトリプシン欠乏症、多発性内分泌腫瘍、BRCA1 および BRCA2 関連癌、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、Rett 症候群、28 の薬理遺伝学的遺伝子座における多数の多型に関する 244 の細胞株、11 の HLA 遺伝子座に対する 108 の細胞株からの DNA に関する 2 つの大規模な研究である。これらのゲノム DNA 試料のそれぞれは、DNA 塩基配列決定を含む様々な分析法を使用して、3~10 ヶ所の臨床的遺伝学的検査室で検査利用されてきた。これらの試料の提供は、Coriell Cell Repositories から公開されている。また、GeT-RM Web サイト (<https://wwwn.cdc.gov/clia/Resources/GetRM/default.aspx>) は、分子遺伝学的参照物質情報の包括的な情報源を提供している。

GeT-RM は、従来から遺伝性疾患の DNA ベースの検査に注力してきた。しかし、分子腫瘍学、病原体核酸検査、生化学的遺伝子検査など、遺伝学の他の分野の参照試料も同様に不足している。これらの分野のニーズに対応するメカニズムも検討中である。検体検査の外部精度管理調査について国レベルのモニタリングを行ってきた実績に基づき、遺伝子関連検査への拡大は今後の課題である。

遺伝学的検査に関する参照物質や関連情報の調整を行なっている CDC の活動の実態が明らかとなった。この恒常的な組織的取り組みは、我が国において、遺伝子関連検査の外部精度管理調査の代替法を実施する上で、試料や情報の入手先として有用と考えられる。

まとめ

新興感染症への対応やがん遺伝子パネル検査、難病遺伝学的検査のような先進医療等で用いられる遺伝子関連・染色体検査において、精度の確保のもとで実施拡大が期待される。本研究成果は、遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に関して、外部精度管理調査の受検の基準について、医療法等の一部改正で努力義務に留まる点を見直すための資料となることが期待される。

令和4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）
「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保にかかる基準の明確化に関する研究
分担研究報告書

「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査の受検による精度への影響評価

研究協力者 糸賀 栄 かずさDNA研究所 遺伝子検査室長
研究協力者（責任者）宮地 勇人 新渡戸文化短期大学 教授・学長

研究要旨

（目的）「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査の受検による精度への影響（効果）評価について、本報告では、影響（効果）が大きい受検による継続的改善について注目した。受検による継続的改善とは、受検を起点として「Check」から始まる是正処置によりPDCAサイクルを回すことである。本報告では、外部精度管理調査の受検による継続的改善を全体的な調査と個々の施設に分け、全体的な調査からの継続的改善については(1)受検による効果を定量的に把握する方法を、個々の施設での継続的改善については(2)問題点を抽出できるような工夫、(3)受検施設へのフォローアップ体制、(4)継続的な実施、を外部精度管理調査の代表団体3例のサンプリング調査を踏まえて外部精度管理調査の主催者への要望としてまとめることを目的とした。加えて、外部団体による外部精度管理調査での項目が無い場合の(5)代替アプローチの実施と、制度による強制力の点から(6)第三者認定プログラムの利用についても考察した。

（方法）外部精度管理調査の実例としては、遺伝子関連検査の3分野（病原体核酸検査、体細胞遺伝子検査、遺伝学的検査）について、外部精度管理調査の主催組織別（メーカー、学会、国際的大規模調査プログラム）に選んだ以下の3団体である。①PCR感染症検査研究会（ロシュ・ダイアグノスティックス社）マイコバクテリウムコントロールサーベイ、②日本医療検査科学会 白血病関連遺伝子検査の外部精度管理調査、③米国病理医協会（College of American Pathologists, CAP）サーベイ（技能試験）Germline NGS、以下の①②③はそれぞれ該当する団体の内容を示す。参加施設の成績について報告論文やCAPサーベイ報告書の集計に基づき示した。加えて、定量的な把握の具体的な事例として体細胞遺伝子検査での偽陽性発生率を提示する試みを記載した。併せて、受検施設の視点から外部精度管理調査の代替アプローチとISO15189認定プログラムについても調査した。

（結果）I. 全体的な調査からの継続的改善

(1) 受検による効果を定量的に把握する方法：定量的な指標の実例としては、①定性法の正解率（正答率）、②定量法の施設間CV（%）、③網羅的解析法の総合判定率を示した。何れの調査においても、経年的な改善効果が確認され、外部精度管理調査の実施と継続的参加の意義が確認された。しかしながら、遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査は定性・定量検査などの検査方法や実施規模の違いにより多岐にわたっており、一律ゴールドスタンダード的な定量的に把握する方法を提示することは困難である。そのため、外部精度管理調査の主催者は、受検による精度の影響を定量的に把握できる指標をその分野の特徴に応じて設定し、現状分析し施設間差の是正など今後の改善につなげることが重要である。

その他、偽陽性発生率についても示した。ヒト試料による外部精度管理調査の実施の困難な点を解決する目的で、産業技術総合研究所が開発した標準物質（がん遺伝子バリエーションEGFR エクソン20挿入）を検査施設に配布し、検査室の能力評価とそれに基づく、診断、治療への影響を把握する上でデータを取得し、その有用性を確認した。

II. 個々の施設での継続的改善

(2) 問題点を抽出できるような工夫：①試料は中濃度域に加え検出感度付近の低濃度試料を用意した。3菌種の試料を用いて測定法の特異性も検証した。②検出感度付近から4～5logの濃度域で試料を作製しLog Reductionで比較が出来るようにした。③検出が容易な一塩基置換に判読の難しい配列も一部加えていた。各プログラム共にregulatoryとeducationalの2つを用意し、日常の検査状況の把握から困難事例までを含めて、不適合（問題点）を見出すための工夫をしていた。

(3) 受検施設へのフォローアップ体制：①再度のフォローアップサーベイや学術担当者が現地で直接指導するライティングドクターを実施していた。②国際標準化の状況に合わせた個別の報告対応を行った。③詳細な総括報告書を提示していた。各主催団体が特性に応じたやり方を実施していた。

(4)継続的な実施：①濃度域と菌種を変えていた。②濃度域や培養細胞の種類を変えていた。③200 遺伝子の入れ替え、遺伝子内の領域を変えて、困難配列も種類を変えて一部加えていた。各主催団体は、一部傾向を変えながら継続的に参加することにより、その分野全体を調べられるようにしていた。

(5)代替アプローチの実施：代替アプローチを実施する場合においても継続的な質改善のためには、外部精度管理調査の主催者への要望である(2)～(4)と同様の工夫やアイデアが必要である。

(6)第三者認定プログラムの利用：ISO 15189 認定プログラムでは、全ての認定項目に対して外部精度管理調査への参加とそれに伴う是正処置を確実に行うことが求められる。そのため、受検施設での適切な是正処置の確実な実施には、ISO 15189 認定プログラムの利用が有効である。

(結論) 外部精度管理調査の主催者は、定量的に把握する方法を用いて、その外部精度管理調査を全体的に現状分析し施設間差の是正など今後の改善につなげる。具体的は定量的な指標については、各主催団体の特性やその分野の特徴に応じて設定する。

個々の施設において影響力の大きい効果的な外部精度管理調査が実施されるためには、外部精度管理調査の主催者は、是正処置による継続的改善(PDCA サイクル)の起点となるように問題点を抽出できるような工夫をし、施設での是正処置に何らかの形でフォローアップする体制を取り、継続的な実施により対象分野全体を見られるようにする。同様のことが、個々の施設で代替アプローチを実施する場合においても考慮する必要がある。その際は、施設において精度の確保に係る責任者が果たすべき役割は大きい。これらを確実に実施するには、外部精度管理調査とその是正処置を重視して、確実な実施が求められる ISO 15189 認定プログラムの利用が有効である。

A. 目的(研究目的)

外部精度管理調査において良好な結果が得られた施設は、日々の精度管理が適切に行われ優れた精度を達成できている施設であり、今後の対応としては現状維持となる。一方、不適合の見られた施設では、何らかの問題があり是正が必要である。しかしながら、その問題点を原因分析し適切な是正処置を行い、それを維持管理することができたならば、その受検による影響(効果)はとても大きいものとなる(図1)。

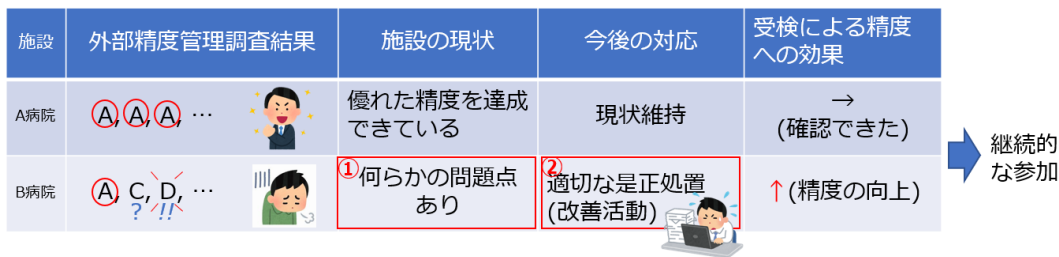


図1 効果的な外部精度管理調査のイメージ図

外部精度管理調査の受検による問題点・不適合の発見(Check)を PDCA サイクルの起点とし原因分析して是正処置を考え(Act)て、是正処置実施のためマニュアル、手順書等の整備を行い(Plan)、要員へ周知、教育して是正処置の実行する(Do)。2 巡目として期間においてその是正処置の有効性の確認し、さらなる継続的改善に繋げる(図2)。

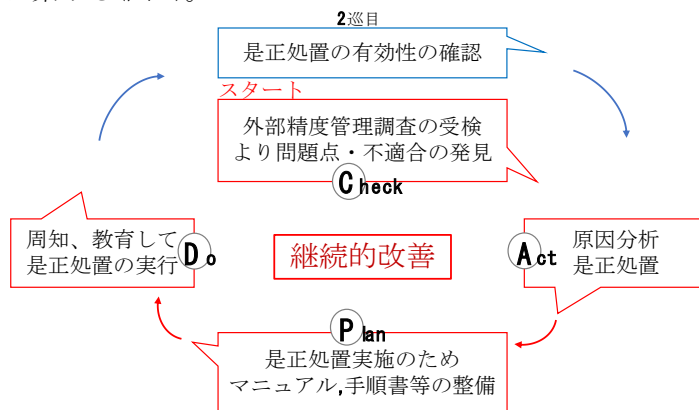


図2 外部精度管理調査による精度の継続的改善

そこで、受検により最もその影響が大きい場合としては、何らかの問題点が見つけれ、それに対して適切な是正処置が行なわれたときであると考え、本報告では、外部精度管理調査の受検を起点とした是正処置による継続的改善に注目して、その実施のために必要な要件を外部精度管理調査の全体と個々の施設から考察することを目的とした。

具体的な検討内容としては、I. 全体的な調査からの継続的改善としては(1)定量的に把握する方法について、II. 個々の施設での継続的改善としては(2)問題点を抽出できるような工夫、(3)受検施設へのフォローアップ体制、(4)継続的な参加について外部精度管理調査の体表例からのサンプリング調査を踏まえて考察した。加えて、外部団体による外部精度管理調査での項目が無い場合の(5)代替アプローチの実施と、制度による強制力の点から(6)第三者認定プログラムの利用についても考察した。

B. 方法・調査

1. サンプリング調査の対象としたコントロールサーベイの概要

サンプリング調査の主催団体として 3 つのコントロールサーベイを選び、受検者側として代替アプローチの実施と第三者認定システムの利用についても調査した。本報告書の外部精度管理を表す用語として、具体的な調査については「コントロールサーベイもしくはサーベイ」を用いた。3 つのコントロールサーベイとしては、遺伝子関連検査の 3 分野(病原体核酸検査、体細胞遺伝子検査、遺伝学的検査)から主催組織別(メーカー、学会、国際的大規模調査プログラム)に以下の 3 団体を選び、その概要を表1に示した。

表1 サンプル調査したコントロールサーベイの概要

名称	抗酸菌群PCR検査 「マイコバクテリウムコントロールサーベイ」	白血病関連遺伝子検査	NGS法での網羅的解析 (遺伝子パネル,エクソーム,全ゲノム)
主催団体	PCR感染症検査研究会	日本医療検査科学会	CAPサーベイ NGS版
組織分類	メーカー	学会	国際的大規模調査プログラム ISO/IEC17043認定機関
遺伝子関連 検査分類	病原体核酸検査	体細胞遺伝子検査	遺伝学的検査
検査法の種 類	定性検査	定量検査	網羅的解析(定性検査)
参加施設数	約300施設(国内)	約30施設(国内)	約200施設(国際)
項目	結核菌群、 <i>M. avium</i> 、 <i>M. intracellulare</i>	Major <i>BCR-ABL1</i> , minor <i>BCR-ABL1</i> , <i>PML-RARA</i> , <i>WT1</i> mRNA定量検査	200遺伝子(入れ替えあり)
試料	滅菌0.2% BSA生理食塩水溶液で溶解した標準菌株	培養細胞の凍結乾燥品	DNA(標準ゲノム)
実施回数	1999年から年1回実施	2002年から合計5回実施	2015年から年2回実施
費用	約2,000円	無料だが有料化を検討	約50万円

①病原体核酸検査/メーカーサーベイの例

PCR 感染症検査研究会 (ロシュ・ダイアグノスティックス社) マイコバクテリウムコントロールサーベイ¹⁾(以下、マイコサーベイ)

マイコサーベイはロシュ・ダイアグノスティックス社のメーカーサーベイとして同社製キットを使用する施設の精度保証、妥当性の確認を目的として1999年からコントロールサーベイを開始し、現在は同社支援のもとPCR感染症検査研究会が年1回開催し2022年で24回を迎えている。同研究会は、病原体核酸検査の具体的な技術・学術知識の習得、実際の検査室の現状・運用・問題点などを深く追求し、参加者全員で「直接的に意見交換できる場」の提供を目的とする非営利団体である²⁾。参加施設数は年々増加しており、検査法の自動化により正解率が向上している。充実したフォローアップサーベイを実施していることもあり、本活動を通じて内部コントロールの実施や3000G遠心器の導入が進み、正しい遺伝子検査手技の啓蒙・普及に繋がっている。

②体細胞遺伝子検査/学会の例

日本医療検査科学会 遺伝子・プロテオミクス技術委員会 白血病関連遺伝子検査ワーキンググループの外部精度管理調査³⁾(以下、*BCR-ABL*サーベイ)

日本医療検査科学会(旧日本臨床検査自動化学会)の遺伝子・プロテオミクス技術委員会(以下、本委員会)では、2002年より白血病関連遺伝子検査の外部精度評価を白血病培養細胞の凍結乾燥試料を用いて同検査の施設間差の現状把握とその是正に向けて合計5回実施してきた。白血病培養細胞の凍結乾燥品はRNA解析用試料として安定性に優れ、実際の血液サンプルの様にRNA抽出過程から調べることができることから、WHOの一次標準物質としても利用されており実用性が高い。

- 本委員会でのこれまでの白血病関連遺伝子検査の外部精度評価の試みより以下の結論を得ている。
- ・外部精度評価の試料として培養細胞の凍結乾燥品が有用であることを実証した。
 - ・培養細胞の凍結乾燥試料は培養細胞の種類(Kasumi-1, THP-1, KOCL-48など)を変えることにより、多種類で低頻度の融合遺伝子に対応した試料を比較的容易に作製することができる。今後は標準化の進んでいない測定項目の標準物質としても利用可能である。
 - ・白血病関連遺伝子検査においても標準化の進んだISキット・IVDキットにおいては、臨床化学検査のようにSDI評価が可能である。Log Reductionでの比較は補正方法の異なるLDTを含めた評価に利用できる。
 - ・白血病関連遺伝子検査では多くの施設でLDTを使用しているが、このような外部精度評価を通じてIS・IVDキットとの違いを正確に把握しておくことが重要である。
 - ・検出感度付近の施設間差が大きく、その原因究明が今後の課題である。それを調べるための製品も市販されている。
 - ・今後もこのような外部精度評価の国内での永続的な実施が必要である。

③ 遺伝学的検査/国際的大規模外部精度評価プログラムの例

米国病理医協会(College of American Pathologists, CAP) サーベイ(技能試験)の Germline NGS (以下、CAP サーベイ NGS)

CAP は、1946年に設立され、品質マネジメントシステムツールの提供、検査室認証及び教育等を主な業務としている。CAP は臨床検査成績評価プログラム(CAP サーベイ)及び臨床検査室認定プログラム(LAP: Laboratory Accreditation Program)を実施している。CAP サーベイは、CAPにより毎年実施されている世界最大規模の国際的な精度管理、つまり臨床検査室間比較プログラムである。CAP サーベイでは遺伝子関連検査においても多くの項目を提供しており、表2に生殖細胞系列遺伝子検査の一覧を示した。特に「Next-Generation Sequencing」については2022年より4項目を追加するなど今後に向けて重視していることが伺える(表3)。本報告では生殖細胞系列関連のNGS解析「NGS」について調査する。

表2 CAP サーベイにおける生殖細胞系列遺伝子検査の一覧

サーベイプログラム名	概要	対象検査法	対象遺伝子
BRCA: BRCA1/2	BRCA1/2のバリエーションを検出・解釈し報告	・サンガー法 ・NGS 他	BRCA1, BRCA2
MGL: 分子遺伝学検査 (1~5)	遺伝病関連のバリエーションを検出・解釈し報告	・サンガー法 ・NGS 他	CFTR, DMD, FXN, HTT, DMPK, SMN1-2, ATXN1-3, CACNA1A, ATXN7, F5, FMR1, HFE, MTHFR, F2, SERPINE1, BRCA1/2, GJB2, RET, BLM, ASPA, ELP1, FANCC, GBA, G6PC, MCOLN1, SMPD1, HEXA
PGX: 薬理ゲノム学検査 (1~3)	薬剤代謝関連のバリエーションを検出・解釈し報告	・サンガー法 ・NGS 他	CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F2, SLC01B1, VKORC1, IL28B, COMT, CPRM1, DPYD, NUDT15, TPMT, UGT1A1
ICSP: 遺伝性腫瘍遺伝子パネル検査	遺伝性がんに関連する生殖細胞列バリエーションを検出し報告	・遺伝子パネル ・エクソーム ・全ゲノム	APC, ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2, PMS2
NGS: 生殖細胞系列関連NGS検査	1つ遺伝子に対し指定された部位/領域におけるバリエーションを表記し報告 (200遺伝子)	・遺伝子パネル ・エクソーム ・全ゲノム	200遺伝子の入れ替え
NGSE: 未診断疾患関連NGS検査	in silicoにて実施。未診断疾患対象者の生殖細胞列バリエーションを特定する能力を評価	・エクソーム	-
NGSET: 未診断疾患関連NGS検査 (トリオ解析)	in silicoにて実施。トリオ解析手法を用いて、未診断疾患対象者の生殖細胞列バリエーションを特定する能力を評価	・エクソーム	-

表3 CAP サーベイにおける Next-Generation Sequencing 項目の一覧

試料	Somatic	Germline
DNA	NGSST 固形腫瘍	NGS 200遺伝子 ・遺伝子パネル ・エクソーム ・全ゲノム
	NGSHM 造血器腫瘍	
	CNVST※ コピー数多型(固形腫瘍)	
	TMB※ 腫瘍遺伝子変異量	
FASTQ/BAM/ファイル	NGSBV 体細胞遺伝子 NGSB1 固形腫瘍 NGSB3※ 造血器腫瘍	NGSE 未診断エクソーム NGSET※ 未診断エクソーム (トリオ解析)

※2022年から開始

2. 遺伝子関連・染色体検査のための ISO 15189 認定の経緯

臨床検査室の第三者認定とは、臨床検査を実施する臨床検査室の技術能力について客観性と信頼性の証とする手段である。遺伝子関連検査を実施する検査室の第三者認定の設置には、「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(日本臨床検査標準協議会)」の求める国際水準を目指す上で環境・体制の整備が必要となることが示されている。わが国では、国際規格 ISO 15189 (臨床検査室—品質と能力に關

る要求事項)に基づき、日本臨床検査標準協議会(JCCLS)と日本適合性認定協会(JAB)の共同での施設認定プログラムが運用されている。我が国で運用されている ISO 15189 施設認定プログラムは、保険診療収載項目(薬事承認検査での実施)のみを認定対象とし、検査室で独自開発の遺伝子関連検査に対しては行われていない。

そこで、保険診療未収載、特に LDT(laboratory developed tests)を対象とした ISO 15189 施設認定プログラム設置が必要であり、JCCLS より「遺伝子関連検査のための ISO 15189 ガイダンス文書」が作成された。このガイダンス文書は、ISO 15189: 2012 の各要求事項について、遺伝子関連検査に特化した関連ガイドラインや学術文献を参照し、その内容を原則改変せず記載し作成された。内容としては、NGS など遺伝子関連検査に関して、要員の資質、妥当性確認と検証、内部精度管理の手法、精度管理物質の利用、外部精度管理評価(検査室間比較)、患者検体や個人ゲノム情報の取り扱いなどが記載されている。

JAB 側の動きとしては、遺伝子関連検査の ISO15189 認定プログラムに対するパイロット審査が 2019 年 5~6 月に CAP 認定を取得している施設を対象に行われている。上記のガイダンス文書とパイロット審査を踏まえて審査基準となる「認定の補足要求事項-臨床検査室-(JAB RM300:2019 第 4 版)が発行された。それに合わせて、2019 年 10 月 15 日より NGS を含めて遺伝子関連検査の ISO 15189 認定の申請受付を開始している。認定申請項目については、同年 12 月 9 日に「臨床検査室の認定範囲分類(JAB RM205:2019 第 8 版)」を改訂し遺伝子関連・染色体検査が追加となり、RM300 については第 5 版へ改定になっている。

C. 結果(研究調査結果と考察)

I. 「全体的な調査による継続的改善」

(1)定量的に把握する方法

定量的に把握する方法の実際の例をサンプリング調査したコントロールサーベイごとに示した。

①マイコサーベイ...定性法における正解率(正答率)

マイコサーベイの正解率の推移を第 1 回(1999 年)から第 10 回(2008 年)の間で表 4 に示した。本サーベイの正解率はいずれも 90%以上の高い評価となっているが、いずれの回においても偽陽性および偽陰性と報告する施設が数施設存在した。それらの施設に対しては原因解明のため続いてフォローアップサーベイとして新たに試料を送付して再度サーベイを実施している。それで不適合に再現が見られた施設に対しては手技や環境についての確認作業をインタビュー調査し不適合の要因を特定し、再々のサーベイ試料測定を行う。加えて、必要に応じてメーカーのトレーナーによる現地トレーニング(フライングドクター)を行っている。最終的にはすべての施設で正解を得られている。

表 4 定量的指標による評価：定性法の正解率(正答率)の例

a) Micro Well Plate法(用手法)

	陽性試料			陰性試料
	1	2	3	
第 1 回	94.1%	97.6%	—	100%
第 2 回	98.9%	98.9%	98.9%	97.8%
第 3 回	100%	100%	98.5%	95.6%
第 4 回	95.2%	98.4%	98.4%	98.4%
第 5 回	90.7%	100%	—	100%
第 6 回	100%	100%	100%	100%
第 7 回	97.9%	97.9%	100%	100%
第 8 回	94.5%	100%	97.4%	97.4%
第 9 回	97.2%	100%	100%	100%
第 10 回	97.2%	97.2%	97.2%	100.0%

b) COBAS AMPICORを用いる方法

	陽性試料			陰性試料
	1	2	3	
第 1 回	93.5%	98.4%	—	100%
第 2 回	98.3%	100%	100%	96%
第 3 回	100%	100%	100%	99.6%
第 4 回	92.3%	98.0%	99.7%	99.7%
第 5 回	96.1%	100%	—	99.7%
第 6 回	98.7%	99.4%	99.7%	100%
第 7 回	98.4%	99.4%	98.7%	100%
第 8 回	99.0%	100%	99.3%	99.3%
第 9 回	100%	100%	100%	99.3%
第 10 回	96.2%	98.6%	99.0%	99.7%

c) コバスTaqMan48を用いる方法

	陽性試料			陰性試料
	1	2	3	
第 8 回	100%	100%	100%	100%
第 9 回	100%	100%	100%	100%
第 10 回	100%	100%	100%	100%

CV(%)

第2回(2007年)では内在性コントロール遺伝子の種類の違いやそれを用いた補正の違いにより報告値が大きく異なっているため外部精度管理調査全体としての比較が困難であった。分子標的治療薬の進んだ Major *BCR-ABL* mRNA 定量値は国際的な標準化が進んでおり国際標準値で報告することが推奨されている。更に、2010年にWHOが一次標準物質を作製し、それに基づく二次標準物質や標準化キットが発売されている。わが国においても標準化キットが2016年より発売され、LDTを使用していた時に比べて施設間差が半減し、それが維持されていた(図3)。このような標準化に伴う影響は外部精度管理調査より把握することができる。国際標準化による効果判定には外部精度管理調査が必須である。

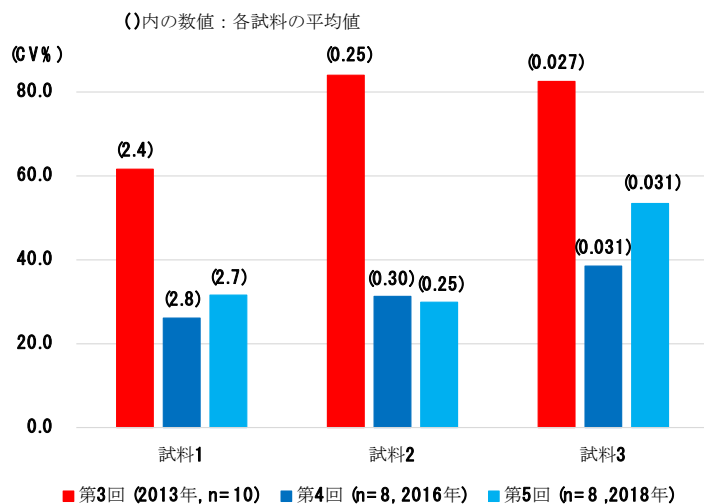


図3 定量的指標による評価：定量法の施設間 CV(%)の例 (Major *BCR-ABL* mRNA 定量)

③CAP サーベイ NGS...網羅的解析法は総合評価の割合

CAP サーベイ NGS は、NGS 法による生殖細胞系遺伝子検査の評価を目的に2015年より実施されている。全ゲノム、エクソーム、遺伝子パネル検査で参加することが出来る。200 遺伝子が毎回到1部入れ替えとなり、1 遺伝子に対して数塩基の領域が指定されその領域に存在するバリエントを報告する。リファレンス配列と異なるバリエントが存在しない場合もある。

指定領域にバリエントが認められ報告したバリエントが正しく表記されている場合は「Acceptable」となり、Acceptable バリエント数が報告バリエント数の80%以上のとき評価は「Good」となる。バリエント表記については、大文字と小文字の区別や「.」と「,」の区別といったスペルミスのような記載の間違いまで厳密に判定されるため、80%と緩い評価となっている。指定領域がリファレンス配列と同じでバリエントが認められない場合はバリエント検出せずとなり、特異度で評価する。特異度は、真陰性/(真陰性+擬陽性)×100 で95%以上が「Good」評価となる。バリエントが存在するのに検出せずと報告(偽陰性)やバリエントが存在しないのにバリエントを記載した場合(偽陽性)の評価となるため95%と厳しい評価となっている。この2つの評価がいずれも「Good」の場合に総合評価が「Good」となる。

表5は最近3年間の総合評価「Good」の割合の推移を示したものである。「Good」の割合は向上傾向にある。サーベイは年2回実施され、最終的に各施設からの結果を集計した総括報告書が総ページ数50~70ページを超える分量で公表される。報告されたバリエントで施設により違いが多かったものについては、詳細な解説がなされている。短鎖型のNGS法で報告ミスが多いのは、GCリッチ領域、ホモポリマー領域、偽遺伝子が存在する場合、2つのバリエントが隣接して存在する場合(マルチバリエント)、HGVS表記の3'ルールに従う、リファレンス配列(hg19とhg38)に起因する問題などである⁴⁾。評価には加えられないが、フォトサーベイのようにIGV ([Integrative Genomics Viewer](#))の画像を教育的効果を目的に2020年より出題されており実施されており、継続的な参加より実力を上げることができる。総括報告書は、次の実施の後に公表されるため、同じ間違いを2回繰り返してしまう傾向がある。

表 5 定量的指標による評価：CAP サーベイ NGS における総合評価「Good」の割合の推移

実施年	2020		2021		2022	
項目名	NGS-A	NGS-B	NGS-A	NGS-B	NGS-A	NGS-B
割合(%)	90	92	89	89	94	94
(Goodの施設数/全施設数)	(140/156)	(133/145)	(139/156)	(132/149)	(157/168)	(158/168)

評価基準

Correct Variant Assessment (Acceptableバリエーション数/報告バリエーション数)X100	≥ 80	Good	Overall Evaluation Good
Specificity (真陰性/(真陰性+擬陽性)X100)	≥ 95	Good	

④その他：偽陽性発生率

産業技術総合研究所が開発中の標準物質（がん遺伝子バリエーション）を検査施設に配布し、検査室の能力評価とそれに基づく、診断、治療への影響を把握するとともに、検査精度の改善とその効果に関してデータを取得することとした。外部精度管理調査の実施ならびに現地実技試験の実施のためには、「遺伝子関連・染色体検査」に用いられる検査方法に応じた対応が必要であり、理想的にはヒト試料を用いることが求められるが、検査対象となる疾患毎の試料の整備や、ゲノム検査等、個人符号情報に該当する結果が得られる手法に用いる試料の整備など、量的あるいは倫理的な課題が認識されている。そこで本研究では、齧歯類の培養株細胞(CHO 細胞)に、ヒト遺伝子を導入することで、外部精度管理調査や第三者認定の現地実技試験に用いる試料を作製し、このうち外部精度管理調査を、小規模に実施し、精度への影響を第三者にもわかるように定量的に把握する方法として用いることができるかを調べた。外部精度管理調査において、EGFR 阻害剤の治療選択の指標として広く用いられているコバス EGFR 変異検出キット v2.0 における Exon20 挿入変異の偽陽性結果に焦点を当てた。偽陽性発生率の確認を目的として設定し、調査を計画・実施した。結果提出のあった 5 機関すべてから提出された結果は、ポジティブコントロール、ネガティブコントロールともに、”Invalid”（測定不能）であった。このうち 1 機関は、施設内手順の「EGFR 遺伝子変異解析 v2.0 検査で Exon20 Ins が検出された場合、追加解析を実施」との内容に従いシーケンシングベースのジェノタイピングによる確認を、ボランティアに実施し、結果が提供された。検査結果がいずれも”Invalid”になった結果について、CHO 細胞を使ったことにより、内部コントロールが検出系に含まれていなかったことが原因であると推察された。文献調査の結果、EGFR のエクソン 28 が内部コントロールであることが判明した。EGFR のエクソン 28 を含む DNA 断片を配付できる量で調製するため、遺伝子合成ならびに検討用プライマーの合成を行い、完成次第、今回の外部精度管理調査に参加した機関に再度協力を依頼し、結果が得られることを確認する予定である。外部精度管理調査にて、Exon20 Ins の偽陽性を早期に把握することが出来れば、EGFR 阻害剤の抵抗性の指標として治療薬選択の判断に影響する検査結果を回避または対処することが可能となる。

今回の外部精度管理調査においては、検出対象遺伝子を含む CHO 細胞が試料として利用可能であることが実証された。さらに、内部コントロールが必要であったことが明らかになったことから、評価する検査手法毎に、系をデザイン、あるいは既存の系が利用可能であるかどうかを確認する必要があることが示唆された。

従来、特に第三者認定における現地実技審査のためのサンプルには、ヒトゲノム由来 (GIAB:GM24385、細胞株ブレンド) のサンプルが利用されてきた。広範な測定の参照物質として用いるためには、計画する外部精度管理調査に合わせて測定に適切な被験者サンプルや、細胞株を選択できるような、多様なサンプルや細胞株を、あらかじめ揃えておく必要が生じる。対象となる疾患が希少疾患である場合や、希な変異、変異の組み合わせである場合には、事実上入手困難なサンプルもあることが課題である。また、ネガティブコントロールとして Wild type 細胞株を調製したとしても、潜在的に有する変異や継代中に生じる変異を完全に抑えることは困難であることから、偽陽性判断の基準として採用するためには、解決すべき課題が多く存在すると考えられる。これに加えて解析結果として、ゲノム情報など個人識別符号情報、さらには健康に関わる要配慮個人情報 が得られてしまう可能性があることも考慮する必要がある。

本研究では、ヒト細胞ではなく、ベースとして齧歯類の細胞株(CHO)を使用している。この場合、今回明らかになったように、内部コントロールを含む測定方法やゲノムワイドの解析手法による測定の参照物質として用いる場合には特段の配慮が必要である。しかしながら、MAC により自由にデザインしたヒト遺伝子配列を導入することができるため、原理的には文献で報告されたあらゆる遺伝性疾患や、変異の配列を揃えていくことが可能である。予めデザインした人工遺伝子を導入していることから、原理的な正解配列が把握できていること、配列情報の値付けに高い Depth のシーケンスなどは不要で、比較的安価に値付けを実施することが可能である。また、安定形質転換体を樹立しているため、細胞を培養した後、市販血液サンプルにスパイクイン

することや、DNAの抽出、さらにはCell Block ArrayとよばれるFFPEサンプル等を作製することが可能である。従って、臨床検査室が受入可能な、さまざまな形状の検体として外部精度管理調査や現地実技試験に利用するため提供することが可能である。今回の研究で使用した齧歯類の細胞をベースとした参照物質は、これらの点での優位性があると考えられる。

今後、現在使われている検査手法における、ターゲット遺伝子、コントロール遺伝子を詳しく調査することによって、外部精度管理調査ならびに現地実技試験に用いることができる試料が開発可能であることは、今回の研究からも示されたと考えられる。一旦、このような系が構築されれば、必要な試料を、患者、被験者試料を入手することなく、細胞培養やDNA抽出により生産することが可能になる。外部精度管理調査の実施、受検が、精度にどのように影響するのかについて、第三者にもわかるように定量的に把握する方法として確立するため、生産した試料の利用可能性を示した本研究は、その第一歩になったと考えられる。

定量的な指標の実例としては、①定性法の正解率(正答率)、②定量法の施設間CV(%), ③網羅的解析法の総合判定率、その他として偽陽性発生率を示した。何れの調査においても、経年的な改善効果が確認され、外部精度管理調査の実施と継続的参加の意義が確認された。しかしながら、遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査は定性・定量検査などの検査方法や実施規模の違いにより多岐にわたっており、一律ゴールドスタンダード的な定量的に把握する方法を提示することは困難である。そのため、外部精度管理調査の主催者は、受検による精度の影響を定量的に把握できる指標をその分野の特徴に応じて設定し、現状分析し施設間差の是正など今後の改善につなげることが重要である。

II. 「個々の施設での継続的改善」

(2)問題点(不適合)の抽出

外部精度管理調査の実施にあたっては、検出容易な試料だけは無く、問題点が見つかるような工夫が必要である。不適合を見つけ出すためには、明確な判定基準の設定や適切な試料の作製が必要であり、外部精度管理調査の主催者はその点を十分に配慮する必要がある。以下に実例を示す。

①マイコサーベイ(定性検査の例)

試料の作製においては中濃度域が確実に検出できることを確認するとともに、検出感度付近の低濃度試料を用意し各施設の検出操作の妥当性を検証した。その際は対象とした方法・機器のすべてについて事前に検出できるかの検証を行った。加えて、3菌種の試料を用いて測定法の特異性も検証している。

②BCR-ABLサーベイ(定量検査の例)

培養細胞の凍結乾燥試料を用いてRNA抽出工程から調べるとともにcDNA試料も用いて各工程での誤差要因を解析した。BCR-ABL mRNA 定量検査においては優れた分子標的治療薬の効果判定のため国際標準化が進み、その途上に応じた外部精度管理を実施した。検出感度付近から測定レンジを広くとり報告形式によらずに評価できるようにLog Reductionで比較できる試料(4log~5log)とした。検出感度付近の試料を用いたことにより、改めて検出感度付近で施設間差が大きいことを確認し、更なる検証として正確なLOD, LOQ算出法の試みも始めている。標準化の進んだISキット・IVDキットにおいては、臨床化学検査のようにSDI評価が可能であることを示した。

③CAPサーベイ NGS(網羅的解析)

指定されるバリエーションの多くは一塩基置換(SNV)のヘテロまたはホモ(X染色体で男性はヘミ)接合体、もしくはリファレンス配列と同じ場合の「検出せず」であるが、SNV以外に重複や欠失も少数であるが指定され、さらには判読の難しい配列(GCリッチ領域、ホモポリマー領域、偽遺伝子が存在する場合など)も一部加えていた。NGS検査で頻度の高いエラーとしては、GCリッチ領域、ホモポリマー領域、相同領域に存在(偽遺伝子)、正しいHGVS表記に使用(複合バリエーション、挿入より重複が優先、3'ルール)、遺伝子転写産物のNM番号やバージョンによる違い、その他、検査外のエラーとして検体の取り間違い、報告時の転記ミス挙げている⁴⁾。あえて、間違いが起り易いバリエーションも加え教育的な注意喚起を行うことが重要である。

以上実例からの調査をまとめると、コントロールサーベイの試料の選択では、2つの異なる意図を考慮に入れる必要がある。1つは、日常の診断状況を反映し、最も一般的な異常を含む試料を使用する。もう1つは、検出が困難なケースやサンプル特性が許容範囲内の境界付近にあるケースを用いることで、検査法のパフォーマンスと結果の解釈における潜在的な弱点を明らかにする可能性がある⁵⁾。

(3)受検施設へのフォローアップ体制

サーベイ主催者はその時点で最も専門的知識を有していることが望ましく、サーベイ主催者による不適合施設へのフォローアップや助言は精度の改善に向けてより大きな効果がもたせることが予想される。その際は主催団体の特性に応じたやり方で実施規模に応じたフォローアップ体制をとることが望まれる。以下にその実例を示す。

①マイコサーベイ

不適合が見られた施設に対してはフォローアップサーベイとして再度同じ試料を送付し確認を行っている。再測定の時点でほとんどの施設が正しい結果を報告するが、再度の不適合になった施設に対しては、必要に応じてフライングドクターの名称でメーカーの学術担当者が直接検査室に赴き原因究明と改善に向けたアドバイスをを行い精度の向上に努めている。フライングドクターの出動までの流れを以下に示した。

- i) 初回のマイコサーベイ結果について、不一致例がある施設については、フォローアップサーベイへの参加の有無を案内する。
- ii) フォローアップサーベイに参加する施設に再度、初回と同一の試料パネルを配布し、再検査する。
- iii) フォローアップサーベイの結果が再度不一致した場合、その原因や改善をするためにフライングドクターを勧めする。
- iv) フライングドクターを希望する施設にはメーカーの学術担当者を派遣する。
- v) 訪問した施設の環境や手技について報告書を作成して施設へ届ける。

②BCR-ABLサーベイ

国際標準化の状況に合わせた個別の報告対応を行った。国際標準化の途上過程において、標準物質を用いた国際標準値(International scale :IS)を模した参考 IS 変換係数を求めることが出来る外部精度管理調査を実施した(図 4)。

% Ratio		Log transformed % ratio			
IS	Local	IS	Local	d	z
2.4	1.750	0.371	0.243	0.128	0.341
2.4	2.074	0.371	0.317	0.055	0.676
2.4	1.676	0.371	0.224	0.147	0.600
0.25	0.165	-0.606	-0.782	0.175	0.985
0.25	0.224	-0.606	-0.650	0.043	0.831
0.25	0.169	-0.606	-0.773	0.166	0.864
0.027	0.019	-1.569	-1.718	0.150	0.633
0.027	0.030	-1.569	-1.523	-0.046	2.059
0.027	0.021	-1.569	-1.683	0.114	0.142

Grubbs' critical value for n = 9	2.21
Outliers by Grubbs test	0
Outliers by 95% LOA	1

After removal of 1 outlier:

	Log	Antilog	
Md	0.122	1.33	変換係数
Sd	0.049	1.12	
95% LOA	0.219		
	0.026		

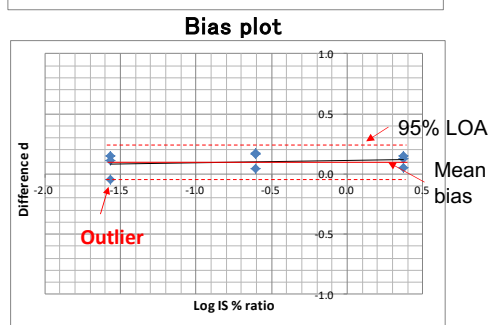
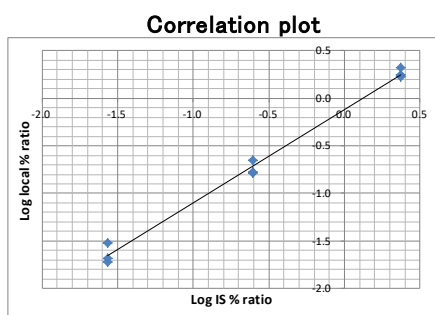


図 4_BCR-ABL サーベイで求めた参考 IS 変換係数算出の例

③CAP サーベイ NGS

ホームページ上の web サイトから結果を入力し、後日、結果の報告書を手する。web サイト上ではお問い合わせサイトもある。総括報告書については紙版の郵送も行われる。報告書は総ページ数 50 ページ以上からなり解説されている。最近では一般的な NGS 解析に関するエラーについての web セミナーにも定期的開催されている。1)③で記載したような間違いの多い事例が示され解説されている。不適合が見られた施設では総括報告書を参考に是正処置を行う。お問い合わせサイトや電子メール等でも質問することも出来る。CAP サーベイ日本事務局である CGI 社から質問等に丁寧に対応してくれる。

その他：個々の施設での是正処置の把握

受検により不適合が見つかり、それに対して適切な是正処置が行われた場合、適切な是正処置数は受検に

よる精度への影響の定量的な把握にとして有用である。今回、その収集を試みたが、是正処置の実施状況を調査対象とした場合、内容にマイナス要因を含むため施設からも提供しにくく、国内では遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理調査の実施自体が少なく該当事例が少ないこともあり断念した。しかし、主催者自らがそれらを収集し分析しておくことは今後の外部精度管理調査の運営や改善に向けての貴重な資料となる。

(4)継続的な参加による効果

対象領域の広い外部精度管理調査に対して1回の受検で全体を把握することは難しく、一部傾向を変えながら継続的に実施してその領域全体を調べられるようにする必要がある。各主催団体は、一部傾向を変えながら継続的に参加することにより、その分野全体を調べられるようにしていた。

①マイコサーベイ(定性検査の例)

濃度域を変え、あえて検出感度付近の試料を用意していた。菌種を変えた混合試料を作成したり、回ごとに変更していろいろなパターンを継続的に参加できることで対応できるようにした(表6)。

表6 継続的な参加による効果：マイコサーベイの例

実施回	陽性試料1	陽性試料2	陽性試料3
1	結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 1.2×10 ³ CFU/mL	結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 2.4×10 ³ CFU/mL	—
2	結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 2.0×10 ³ CFU/mL	結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 2.0×10 ¹ CFU/mL	<i>M. intracellulare</i> 2.0×10 ⁴ CFU/mL
3	結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 3~4×10 ⁶ CFU/mL	結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 3~4×10 ⁴ CFU/mL	<i>M. intracellulare</i> 3~5×10 ⁸ CFU/mL
4	結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 3~5×10 ⁵ CFU/mL	結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 5~6×10 ³ CFU/mL	<i>M. avium</i> 2~3×10 ³ CFU/mL
5	結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 2~3×10 ⁴ CFU/mL	結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 2~3×10 ² CFU/mL	—
6	結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 7.2×10 ³ CFU/mL	結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 7.2×10 ² CFU/mL	結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 7.2×10 ² CFU/mL
7	結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 3.8×10 ² CFU/mL	結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 3.8×10 ² CFU/mL	結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 2.5×10 ² CFU/mL
8	結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 2.5~5.5×10 ² CFU/mL	結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 2.5~5.5×10 ² CFU/mL	<i>M. avium</i> 3.3~8.5×10 ² CFU/mL
9	結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 4.5~4.7×10 ² CFU/mL	結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 4.5~4.7×10 ² CFU/mL	<i>M. avium</i> 4.4~8.0×10 ² CFU/mL
10	結核菌群 (<i>M. bovis</i>) 3.5~5.0×10 ² CFU/mL	<i>M. avium</i> 3.2~6.5×10 ² CFU/mL	<i>M. intracellulare</i> 4.0~4.5×10 ² CFU/mL

②BCR-ABLサーベイ(定量検査の例)

濃度域や培養細胞の種類を変えて実施していた。培養細胞の凍結乾燥試料は、培養細胞の種類(K562, NB4, Kasumi-1, THP-1, KOCL-48など)を変えることにより、多種類で低頻度の融合遺伝子に対応した試料を比較的容易に作製することができ、標準化の進んでいない測定項目の標準物質としても利用可能である。検出感度付近の試料を用意し、国際標準の流れに応じた対応もしていた。

③CAPサーベイ NGS

200 遺伝子が解析対象となるがその一部を入れ替え、遺伝子内の領域を変えて異なるバリエーションが指定されるように、困難配列も種類を変えて一部加えていた。

(5)代替アプローチの実施

外部団体が主催するコントロールサーベイに参加できない場合は、施設の内部もしくは数施設による代替アプローチを行うことが望まれる(表7)。代替アプローチの詳細については分担研究2(宮地ら)の報告に記載されている。外部団体による推奨度の高いコントロールサーベイであっても、継続的改善を念頭に置き臨まないと単に形式的に参加しているだけになってしまう。代替アプローチであってもアイデアと工夫によっては、推奨度の高いコントロールサーベイ以上の効果を上げることが期待できる。そのためには、代替アプローチが起点となって是正処置による継続的改善を行うべきであり、上記に挙げた(2)問題点を抽出できるような工夫、(3)フォローアップ体制、(4)継続的な実施の事項を考慮し、(1)を用いてその効果を評価する必要がある。その際は分担研究2(宮地ら)の報告が示すように、施設において精度の確保に係る責任者が果たすべき役割は大きい。

表 7 外部精度管理調査の分類(遺伝子関連検査の外部精度管理の選択フローver.1.1 より)

外部精度管理調査			内 容	推奨度	
外部団体	検査室 間	コントロール サーベイ	第三者サーベイ	ISO/IEC17043認定機関 アカデミア団体等	A
			第三者サーベイ	メーカーサーベイ	B
			第三者サーベイ	グループ企業等	C
施設の内部 もしくは 数施設	検査室 内	代替 アプローチ	クロスチェック	検査施設間での盲試料の 交換	B
			直交法 (異なる独立した方法)	自施設内での異なる方法 での比較	B
			認証標準物質	標準菌株,二次標準物質 標準ゲノムDNA	C
			盲試料の反復検査等	各種多数	C

しかしながら、自ら問題点を見出せるような代替アプローチを組むことは難しい。外部精度管理の目的としては、妥当性確認や内部監査で見つけ出せない問題点を見つけ出すことである。これを広くとらえて、利用者を含めた外部からの苦情・クレーム・要望に対して適切な是正処置が行われた事例は、広い意味で代替アプローチの一つと言えるのではないかと。

例として、報告者の検査室で行っている難病の遺伝学的検査で臨床遺伝専門医から要望があり、変更・改善を行った事例を示す。当初は参照配列(NM 番号)について、国際的に広く使用されている HGNC(ヒト遺伝子解析機構 遺伝子命名法委員会)の代表配列を使用していた。しかし、臨床遺伝分野では多くが HGMD(ヒト遺伝子変異データベース)の代表配列を使用して論文報告していたことから疾患との関わり方の文献は HGMD となっていた。HGNC と HGMD とでその多くは一致しているが、一部の遺伝子においてはエクソンのあり方に違いが見られている。そのため、病的バリエーションとして報告があるが、そのエクソンが調べられていないとの指摘を受けた。それに受けて、是正処置として参照配列を全て HGNC から HGMD への変更を行った。現在はさらに、エクソンとして推定される領域は全て解析対象としている。

(6)第三者認定プログラムの利用

「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査は法的にはは努力義務であるが、第三者認定プログラム特に ISO15189 では全ての認定項目に対して外部精度管理調査への参加とそれに伴う是正処置を確実に行うことが重視され、その認定取得と維持に必須となっている。上記の審査基準 JAB RM300 : 2022 には、参加した JAB 指定の技能試験(外部精度管理調査)については、すべてを技能試験参加履歴(過去4年分)に記載し、受審時に提出する必要があるとあり、少なくとも 3 団体が行う技能試験の参加履歴を記載すると記述されている。そして、技能試験の結果について管理範囲を逸脱している場合は、是正処置もしくは原因究明が要求されている。そのため、ISO 15189 認定施設では外部精度管理調査および関連する是正処置が確実に実施されると推測される。受検施設での適切な是正処置の確実な実施には、ISO 15189 認定プログラムの利用が有効であると言える。

JAB 指定の技能試験において「遺伝子関連・染色体検査」で該当する項目はまだまだ少なく代替アプローチの実施が必要となっている。現状としては ISO 15189 認定施設あっても、代替アプローチはコントロールサーベイを補完する目的のみで実施し、問題点を抽出し是正処置による継続的改善まで行っている例は皆無である。代替アプローチであっても問題意識を持ちアイデアと工夫によっては、推奨度の高いコントロールサーベイ以上の効果を上げることは充分可能である。そして、精度の確保に係る責任者および要員が継続的改善へのモチベーションを維持し続けるためのツールとして第三者認定の利用は極めて有効である。

D.まとめ

本報告では、「遺伝子関連・染色体検査」の外部精度管理調査の受検による精度への影響(効果)評価について、影響(効果)が大きい受検による継続的改善について注目した。受検による継続的改善とは、受検を起点として「Check」から始まる是正処置によるPDCAサイクルを回すことである。本報告では、外部精度管理調査の受検による継続的改善を全体的な調査と個々の施設に分け、全体的な調査からの継続的改善については(1)受検による効果を定量的に把握する方法を、個々の施設での継続的改善については(2)問題点を抽出できるような工夫、(3)受検施設へのフォローアップ体制、(4)継続的な実施、を外部精度管理調査の代表団体3例のサンプリング調査を踏まえて外部精度管理調査の主催者への要望としてまとめた。

効果的な外部精度管理調査の実施のために主催者(団体)への要望は以下である。

(1) 定量的な効果判定

外部精度管理調査の主催者は、受検による精度の影響を定量的に把握できる指標をその分野に応じて設定し、現状分析し今後の改善につなげるべきである。指標の例としては、定性法の正解率(正答率)、定量法の施設間CV(%)、網羅的解析法の総合判定率などがある。

(2) 問題点の抽出

現時点で最も専門的な知識を有する主催者によって、明確な判定基準を設定し、適切な試料の作製し、不適合(問題点)を見出しやすい工夫をする。

(3) フォローアップ体制の充実

外部精度管理調査の主催者(高度専門家集団)による是正処置に対してのフォローアップ体制の充実化を図る。その際は主催団体の特性に応じたやり方で実施することとなる。その主催者団体で適切な是正処置事例の収集し、今後の実施へ活用する。

(4) 継続的参加による効果

一回の調査では全領域の把握は困難であることから、一部傾向を変えながら継続的に実施してその領域全体を調べられるようにする。

一方、外部団体により適当な外部精度管理調査が実施していない場合は、個々の施設自らが代替アプローチを行う必要があり、代替アプローチを実施する場合においても上記(1)~(4)を考慮することを本報告では提案する。その際には、施設において精度の確保に係る責任者が果たすべき役割は大きい。更に、受検による継続的改善を確実に実施するには、外部精度管理調査とその是正処置を重視して、確実な実施が求められるISO 15189認定プログラムの利用が有効である。

E. 参考資料

- 1) 渡邊 正治(千葉大学医学部附属病院 検査部), 林 邦彦, 岡崎 充宏, ほか. アンプリコアマイコバクテリウムコントロールサーベイ 第10回目の集計結果報告と、サーベイ10年間の総括. 医療と検査機器・試薬(1347-0434)34巻4号 Page535-545(2011.08)
- 2) マイコバクテリウムコントロールサーベイ. <https://diagnostics.roche.com/jp/ja/article-listing/mycosurvey20211.html>
- 3) 糸賀栄. 白血病関連遺伝子検査の外部精度評価の試み. 医療検査と自動化(2435-7391)45巻5号 Page503-512(2020.11)
- 4) Valentina Nardi, et al. Next-Generation Sequencing Somatic and Germline Assay Troubleshooting Guide Derived From Proficiency Testing Data. Arch Pathol Lab Med (2022) Apr 1;146(4):451-461.
- 5) Han van Krieken, et al. Guideline on the requirements of external quality assessment programs in molecular pathology. Virchows Arch (2013) 462:27-37.

令和4年度 厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究
分担研究報告書

遺伝子関連・染色体検査に関わる研修/人材育成と技能試験/検査室第三者認定に対する提言：次世代シーケンシングによる保険診療 CGP 検査を院内完結型で実施しているがんゲノム医療中核拠点病院での経験に基づいて

研究分担者 矢富 裕（東京大学医学部附属病院 検査部 教授）
大西 宏明（杏林大学医学部 臨床検査医学 教授）
協力：渡邊 広祐、砂金 秀章、佐藤 優実子、小野 佳一
（東京大学医学部附属病院 検査部）

研究要旨

次世代シーケンサー（NGS）を用いたがんゲノムプロファイリング（CGP）検査が2019年6月に保険適用となり、指定された医療機関（がんゲノム医療中核拠点・拠点・連携病院）において同検査が実施できる体制となっている。2023年2月時点で、5万人を超える患者に対して保険診療としてCGP検査が行われている状況下、ゲノム解析の全行程を管理し、ゲノム解析データを直接確認し、結果を還元することができるNGS検査室を自ら所有することは、教育・研究・人材育成も求められているがんゲノム医療中核拠点病院において今後不可欠になってくると考えられる。

本分担研究では、NGSによる保険診療CGP検査を院内完結型で実施しているがんゲノム医療中核拠点病院での経験に基づいて、以下の報告を取りまとめた。

1) CGP検査の院内完結型実施から得られた経験と課題

検査試薬、解析プログラムとともに薬事承認を受けたCGP検査に関して実施した検証、内部精度管理に関してまとめた。努力義務とされている外部精度管理調査に関しては、国内の機関が実施するもので参加可能なものはなく、大きな課題と考えられた。また、精度管理が適切に行われている検査施設が診療報酬上の評価を受ける仕組みが必要と考えられた。

2) 遺伝子関連・染色体検査に関わる研修/人材育成に対する提言

遺伝子関連検査に関しては、適切な研修を受けることが義務となっているが、ここでは、処理がきわめて複雑なものとされるNGSを用いたCGP検査に関する研修について、当部での経験と提案を記述した。現在、がん遺伝子パネル検査を推進する上で、臨床検査医学に関する専門的な知識及び技能を有する臨床検査の専門家（医師、技師）は不足しており、遺伝子関連検査に精通した医師、臨床検査技師の育成が今後、

益々重要になると考えられる。公益社団法人日本臨床検査同学院の遺伝子分析科学認定士の資格取得者に対する期待は大きく、遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に係る責任者をはじめとして、良質で安全なゲノム医療の提供において、今後、いっそう大きな役割を果たすと期待される。さらには、これら専門的技術者の養成に加えて、検査部門の管理者（医師など）や検査報告の水準の確保に必要な職種の人材育成に関しても、今後、人材養成体制を整えていく必要があると考えられ、現在、遺伝子関連検査専門医の認証制度を立ち上げる議論が進められているが、適切な方向性と考えられ、その発展が期待される。

3) 遺伝子関連・染色体検査の技能試験/検査室第三者認定に対する提言

遺伝子関連・染色体検査の技能試験/外部精度管理調査の受検の意義は明らかであり、すでに提案されている、運用母胎 NPO 法人の設置と関連企業などが参画するコンソーシアム（共同事業体）の形成、さらには、それへの公的財源の投下が必要と考えられる。将来的には、院内実施が可能な検査室が増え、国内で外部精度管理調査が実施できる体制が整備されることが強く望まれる。

現在、遺伝子関連検査の第三者認定は勸奨となっているが、CGP 検査に関しては、これを受けることが保険償還を受ける条件となっている。これに関する当部の経験を記述した。

A. 研究目的

平成 29 年に、検体検査の精度の確保に関連する改正医療法（平成 29 年法律第 57 号）が成立し（平成 29 年 6 月 14 日に公布）、その後、改正法施行に向けて開催された「検体検査の精度管理等に関する検討会」では、医療機関及び衛生検査所等の受託者が行う検体検査の精度管理のあり方、諸外国と同様の水準を満たすための遺伝子関連・染色体検査の品質・精度のあり方、医療技術の進歩に合わせた検体検査の分類等について、2016 年度（平成 28 年度）「臨床検査における品質・精度の確保に関する研究」（厚生労働科学特別研究：主任研究者 矢富裕）の報告書を参考に議論が行われた。それに基づき策定された関連政省令の公布後、改正医療法は 2018 年 12 月に施行された。

改正医療法では、遺伝子関連・染色体検査が一次分類として設置され、その実施における基準は他の検体検査よりもハードルが高く設定され、内部精度管理の実施と適切な研修が義務とされた。その一方、外部精度評価の受検に関しては努力義務、検査施設の第三者認定は勸奨とされた。我が国の外部精度評価プログラム、施設認定プログラムを推進するための組織的環境の脆弱性が大きな要因であるとされた。そのような状況下で、保険適用されている遺伝子関連・染色体検査の精度の質をどのように確保していくべきかに関して提言することは、本事業の重要な課題である。

一方、2019年6月に、次世代シーケンサー（NGS）を用いたがんゲノムプロファイリング（CGP）検査が保険適用となり、指定された医療機関（がんゲノム医療中核拠点・拠点・連携病院）において検査を実施する体制となっている。2023年2月時点で、5万人を超える患者に対して保険診療としてCGP検査が行われているが、全ての検査が海外の検査機関もしくは国内の一方所の検査機関での外注検査として行われてきた。つまり、わが国では、保険収載されているCGP検査が、（がんゲノム医療中核拠点を含め）医療機関で全く実施されてこなかったという、欧米では考えられない状況であった。そのため、がんゲノム医療（中核）拠点病院で開催されるエキスパートパネル（専門家会議）では、外注先から返却される解析レポートの情報にしかアクセスできず、レポート作成前のゲノム解析データを自ら確認することができない状況であった。

現在、新たな固形腫瘍CGP検査、造血器腫瘍を対象としたCGP検査の開発や、全ゲノム解析研究も進められており、わが国のゲノム医療を加速させるうえで、医療機関が自ら院内完結の形で検査を実施できる体制を確立し、多面的なレベルアップを図ることが望まれている。ゲノム解析の全行程を管理し、ゲノム解析データを直接確認し、結果を還元することができるNGS検査室を自ら所有することは、教育・研究・人材育成も求められているがんゲノム医療中核拠点病院において今後不可欠になってくると考えられる。

この度、がんゲノム医療中核拠点病院の1つである東京大学医学部附属病院は、NGSを用いた（保険収載された）CGP検査に関して、国内の医療機関として初めて検査室の第三者認定（ISO 15189 拡大認定）を取得し、院内完結型の実施体制を構築した。今後、院内完結型NGS検査室において、自ら検体の品質チェックからシーケンス解析結果まで解析の全行程を統括することで、リアルタイムにゲノム解析データを検証し、エキスパートパネルの議論を深め、患者への還元につなげる予定である。さらには、今後、院内外で先駆的ながんゲノム医療を提供するとともに、OJT（オンザジョブトレーニング）を通して、院内のみならず、国内のゲノム医療の教育・人材育成に貢献する予定である。

本分担研究では、NGSによる保険診療CGP検査を院内完結型で実施しているがんゲノム医療中核拠点病院での経験に基づいて、以下の報告を取りまとめる。

1) CGP検査の院内完結型実施から得られた経験と課題

院内完結型でCGP検査を実施する体制を構築するまでの経験を踏まえて、院内化で得られたメリット、体制構築において苦労したこと、さらに現在の運用上の課題を整理し、今後CGP検査を病院検査室で実施しようとする施設に参考となる情報を提示する。

2) 遺伝子関連・染色体検査に関わる研修/人材育成に対する提言

遺伝子関連・染色体検査に関わる従事者を対象とした研修内容・方法等の指針等に関して提案する。具体的には、国際規格 ISO 15189（臨床検査室の品質と能力）と関連規格において求められている要員の力量としての知識と技能およびその評価方法を明確化する。また、遺伝子関連・染色体検査を自ら実施している他施設における実態を調べ、また、学会等で行われている研修会・講習会の状況も踏まえて、検査従事者（管理者、測定者）に対する研修内容・方法の指針を策定する。次世代シーケンシングのデータ解析に必要なバイオインフォマティクスなど内容は急速に複雑化しており、全ての従事者に必要なスキルと、一部の研究・開発者に必要な高度なスキルに分けて到達目標を提示する。

また、広く人材育成のあり方についても可能な提案を行う。

3) 遺伝子関連・染色体検査の技能試験/検査室第三者認定に対する提言

遺伝子関連・染色体検査の技能試験/外部精度管理調査の受検の意義を明確化するとともに、外部精度管理調査に参加した際の評価に基づく継続的な精度の維持と向上に関して提案する。また、遺伝子関連・染色体検査に必要な検査室の能力を明確化して、検査サービスの信頼性と客観性の指標となる第三者認定の義務化等の規制に必要な基準を設定する。

B. 研究の進め方

東京大学医学部附属病院 検査部 遺伝子検査室の協力を得て、院内完結型ゲノムラボを構築するまでの経緯、課題抽出と解決方法などを、次に続く施設に資する形でまとめた（矢富）。その際、大西、さらには、すべての班員の意見、アドバイスを聴取し、その上で、班会議等の議論を経て、報告書をまとめた。

C. 研究調査結果と考察

1. CGP 検査の院内完結型実施から得られた経験と課題

検体検査の精度の確保に係る改正医療法と厚生労働省令による施行規則(改正省令)は 2018 年 12 月 1 日に施行されたが、本法令改正では、医療機関が遺伝子関連検査を自ら実施する場合、遺伝子関連検査に特化した精度確保に係る責任者の配置が義務化された。

当検査部では、遺伝子関連検査に関する豊富な経験を有し（経験年数 21 年）、公益社団法人日本臨床検査同学院（同学院）の遺伝子分析認定士資格取得者である主任臨床検査技師を遺伝子関連検査の精度の確保に係わる責任者として配置した。そして、同責任者が、NGS による CGP 検査の導入においても中心的な役割を果たした。また、他にも同資格を取得している 2 名の臨床検査技師がシフト体制を組む形で関与する一

方、担当教員として、2名の日本専門医機構臨床検査専門医を目指す専攻医（ともに、呼吸器専門医、総合内科専門医資格を所持）が関与する形で進めた。衛生検査所指導要領（厚生労働省医政局）には、遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に係る責任者とその実施及び精度管理に必要な体制整備に関する記述があるが、それらを満たしていることを確認した。

実際に、NCC オンコパネル検査（NOP）の院内導入にあたり以下の手順を進めた。

① 導入前の準備

東大病院において、2021年に実施された中央診療棟改修工事を契機に、検査部遺伝子検査室にNGS 2台を導入した。デザインにあたっては、ガイダンス文書等を参考に、核酸抽出プロセスと増幅・検出プロセスを別室にする等、ISO 15189取得を見据えた配慮を行った。

Wet工程の操作習熟研修として、製造業者から派遣された指導者の指導の元、精度管理試料の測定を行い、検査が要求される質を満たしていることを確認した。またDry工程については、やはり、製造業者のバイオインフォマティクス部門の指導者により、偽陽性のリード目視による除外等について訓練を受けた。NGSについても製造業者から原理や取扱いに関する詳細な説明を受けた。

検査前プロセスは、外注検査として従来行っていたNOPと同様の運用で、ホルマリン固定パラフィン包埋（formalin-fixed, paraffin-embedded; FFPE）検体は病理医に検体量や腫瘍細胞含有率の基準を満たすことを確認してもらい、血液検体は検査部で検体採取を行う運用とした。なお、FFPE検体の作製・保管方法については、日本病理学会が2018年に公表した「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」に従った。

NOPは検査試薬、解析プログラムともに薬事承認を受けており、その導入に際しては検証を実施した。検証内容としては、検査結果の一致、同時再現性、日差再現性、標準サンプルを用いた検出限界（LOD）の確認である。そこで、添付文書に記載の精度管理物質（HD753、NA18507）を用いて、duplicateの解析（同時再現性）を、別日に2回（日差再現性）実施し、要求される品質を満たしていることを確認した。LODは、精度管理物質で検出されるべき変異（5つの体細胞遺伝子変異、2つの融合遺伝子、2つの遺伝子増幅）が、添付文書に記載のアリル頻度、コピー数比の条件を満たして検出されていることを、VCFファイルで確認した。

② 内部精度管理

以下の方法で実施した

1) 検査に対する精度管理

- ・同一患者の非腫瘍細胞由来DNA（末梢血DNA）について、検査工程毎に基準を満たすことを確認する
- ・腫瘍細胞由来の塩基配列と非腫瘍細胞由来の塩基配列をペア解析することで、コ

ンタミネーションや検体取り違えの有無を確認する

2) 測定試薬に対する精度管理

・測定試薬のロット変更、もしくは解析プログラムのバージョンアップが行われた際には、精度管理物質の測定を行い、添付文書に記載の基準（シーケンシングの工程の基準、ライブラリー適切性の基準、正確なバリエーション検出）のすべてを満たしていることを確認する。

3) 測定機器に対する精度管理

・測定機器の機種間差を年1回定期的に確認する
とし、現在まで、特に問題を認めていない

③ 外部精度評価

外部精度管理調査に関しては、国内の機関が実施するもので参加可能なものはなく（現状で想定される代替え法は後述）、代替え法として精度管理物質の定期的な測定とした。

CGP 検査の院内実施によって得られたメリットとして、以下が挙げられる。

- ① ブラックボックス化されている CGP 検査の全プロセスを知ることにより、本検査に対する理解が深まった。
- ② 外注検査では検査レポートに記載された以上の情報を得ることが出来ないが、元データへのアクセスが可能となり検査に対する疑問点を直接解消することが可能となった。
- ③ 解析の際に、臨床情報や病理所見、その他の CDx 検査結果を踏まえることが出来るため、より深いデータの解釈が可能となった。
- ④ 学生教育の場において、現場の検査プロセスを見学・体験できる場が提供できるようになった。また、現時点でも、他の医療機関からの見学者を受け入れ、好評を得ているが、将来はこれを体系化することにより、がんゲノム医療中核拠点病院に求められる教育・人材育成機能の向上に大きく寄与すると考えられる。

一方、導入に際して苦労した点として以下が挙げられる。

- ① 検査センターとは異なり比較的少数の検体を測定する必要があるため、プロトコルの調整・最適化を要した。
- ② ライブラリー調整試薬と NGS 装置は IVD 製品だが、多くの RUO 製品（核酸抽出、断片化、核酸やライブラリーの評価）を使用するため、ロット間差や測定の再現性への不安がある。
- ③ トラブルシューティングのプロセスが複雑で、検査試薬販売企業に加えて、NGS 販売企業、バイオインフォマティクスの専門家、といった多職種連携が必要となった。

また、現在の運用上の課題として目視確認があり、以下にまとめる。

- ① IVD の CGP 検査であっても、目視確認(出力されたリードを実際に確認して偽陽性を排除する工程)は妥当性を担保する上で重要な工程で、臨床検査医及び検査技師が、試薬メーカーのバイオインフォマティクス担当者よりトレーニングを受けた上で行っている。誤った報告は患者の不利益に直結するため、慎重な検討が必要であり、実際に本邦において、NGS を用いたマルチプレックス検査における MET 変異の偽陽性が報告され[#]、日本肺癌学会から注意喚起がされている。

[#] Teishikata T, et al. An Alert to Possible False Positives With a Commercial Assay for MET Exon 14 Skipping. J Thorac Oncol 16: 2133-2138, 2021

- ② NGS 検査において、コールされた変異が真の陽性であったかの検証が、難しいケースが存在する。理由として NGS の一回の Run は高額であり、目視確認で疑義があっても妥当性確認のための再検査は難しく、真の陽性かの確認は現実的に困難であること、また繰り返し配列等ゲノム上の領域に起因する偽陽性は、現行のショートリード型次世代シーケンサーの原理上除外が不可能であることが挙げられる。当院において、目視確認の判定で判断に苦慮する場合、試薬メーカーのバイオインフォマティクス担当者に問い合わせ、返却すべき変異かを再度検討した上でレポートを作成しているが、このような対応は検査担当者により結果がばらつく可能性があり、目視確認の工程の標準化の必要性を痛感している。

- ③ 目視確認の研究は少なく、標準作業手順書(SOP)も海外で提唱された[#]ものの普及していない。考えられる原因としては、NGS を用いた検査では、検査ごとに異なる wet 工程、次世代シーケンサー、プログラムの pipeline を通して結果が出力されるため、包括的な SOP の採用が困難であることが考えられる。また、試薬メーカー各社の知財にあたる部分は非公開であることも、SOP の策定が困難な理由である。

[#]Riggs ER, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). Genet Med 22: 245-25, 2020.

- ④ 一つの解決策としては、NGS 検査を行う医療機関は、ISO 15189(ゲノム版)の取得や、外部精度管理調査への積極的な参加を通じて、目視確認の工程を含めた検査全体の妥当性を検証することが重要であると考えられた。

2. 遺伝子関連・染色体検査に関わる研修/人材育成に対する提言

遺伝子関連検査全般に関する研修の実態調査とそれに基づく提言に関しては、同じ分担研究報告「「遺伝子関連・染色体検査」の従事者を対象とした研修内容・方法等の指針:次なるパンデミック時に備えた病原体核酸検査等について」(大西 宏明ら)を参照されたい。遺伝子関連検査は、その検査項目により必要とされる知識・技能に大きな差があり、大西らの

研究報告では①処理が容易な病原体核酸検査を実施する者、②処理が複雑な遺伝子関連検査を実施する者、③次世代シーケンシングなど高度な技術を必要とする検査を実施する者、④染色体検査を実施する者に分類し、実施すべき研修内容の指針を示している。NGS を含む検査を実施している人員や、それを評価する側の人員は極めて少数であり、研修のありかたは大きな課題であるが、ここでは、処理がきわめて複雑なものとされるNGSを用いたCGP検査に関して記述する。

本検査には、核酸抽出プロセス、核酸解析プロセスに加え、データ解析プロセスつまりバイオインフォマティクス解析が重要なステップとなる。NOPのような承認された解析プログラムを利用する場合には、決められた操作を行えば、解析パイプラインの内容を把握していなくても、自動で解析結果を得ることは出来るが、目視確認を行ったり、トラブル時の対応を行ったりするためには、バイオインフォマティクスの技術が必須である。

今回、人員確保・人材育成という点で、バイオインフォマティクスに関わる部分を中心として、以下の問題点が明らかとなった。

- ① 検査やバイオインフォマティクスの技術を実践的に習得する機会が少ない。
- ② 検査手技が煩雑かつ時間を要するため、専任の人員を確保する必要がある。
- ③ バイオインフォマティクスの専門的知識を有する人員の確保が難しい。
- ④ バイオインフォマティクスの習得には専門知識と実践経験が必要であり、実症例を解析できるようになるまでに多くの時間と経験を要する。
- ⑤ 検査工程での品質がバイオインフォマティクス工程(解析結果)に大きく影響するため、検査工程を把握している要員がバイオインフォマティクス工程を実施することは検査全体を管理するうえで有益と思われる。しかしながら、バイオインフォマティクス工程には専門知識とまとまった時間を要するため、検査要員とは別の要員が実施している施設が多い状況にある。

以上を踏まえた対応として、以下の通りまとめる。

ゲノム医療の全体像やバイオインフォマティクスについては既存の研修会に参加することで知識を習得する。例えば、バイオインフォマティクスは、昨年度より厚生労働省委託事業の「臨床におけるがんのゲノム解析研修会」が開催されている。この研修会において希望者は、FASTQ ファイルから、SAM/BAM ファイル、VCF ファイルの生成に至る一連の解析パイプラインの実習も可能である。

医療機関や衛生検査所において NGS を用いた検査を実施するために要求される水準については国内で統一した見解がないが、今、CGP 検査に関わる人材に必要なバイオインフォマティクス関連のスキルのリストを以下のように提言する。今後、遺伝子関連検査の専門学会や関連団体などで議論を深めていくことが必要である。

<全ての従事者に必要なスキル>

- ① linux の基本的な操作が出来ること

- ② HGVS に従ったバリエント表記方法 (<https://varnomen.hgvs.org/>) が出来ること
- ③ FASTQ、SAM/BAM、VCF のファイル構造を理解すること
- ④ 当該検査で使用する解析パイプラインの各工程のツールの機能を理解すること
- ⑤ 当該検査の QC 指標 (read 数、マップ率、重複率、coverage、uniformity) の基準が定められた根拠を理解すること
- ⑥ IVG を用いて BAM ファイル、VCF ファイルを直接確認し、疑陽性・偽陰性の判定が出来ること
- ⑦ 公開データベースを用いてバリエントに関する情報検索が出来ること (代表的なツールとして OncoKB, CIViC, My Cancer Genome, COSMIC, ClinVar の扱いに習熟する)
- ⑧ *in silico* のバリエントの機能予測ツールを使うことが出来ること
- ⑨ 薬剤に関して PMDA、FDA における最新の適応条件を検索することが出来ること
- ⑩ 臨床試験の情報を検索できること (JRCT, JAPIC, UMIN, ClinicalTrials.gov 等を用いて臨床試験の適応条件を抽出できること)

<一部の研究・開発者に必要な高度なスキル>

- ①新しい解析パイプラインを構築すること
- ②既存の解析パイプラインの改良を行うこと (例、変異をコールする閾値のチューニングを行い感度・特異度の改善を測る)

一方、wet 工程の手技のトレーニングは、検体の確保が難しいことや検査試薬が高額なことにより、実践のトレーニングは難しい状況にあるが、検査センターの見学や、関連する企業が主催する形での on the job トレーニングが有用と思われる。

精度管理については、以下の資料を参考に各検査室で体制を構築していくことを推奨する。

- ①臨床検査振興協議会 (現 日本臨床検査振興協議会) 「がん遺伝子パネル検査の品質・精度の 確保に関する基本的考え方」 (同協議会 HP にて公表)
- ②日本臨床検査振興協議会 医療政策委員会 遺伝子関連検査に関する小委員会による「遺伝子関連検査の質保証に関する基本的考え方、特に外部精度評価に関して」 (同協議会 HP にて公表)
- ③日本病理学会・日本臨床検査医学会 「がんゲノム検査全般に関する指針」、「がんゲノム検査全般に関する指針・参考資料」 (両学会 HP にて公表)
- ④ Jennings, LJ, et al. Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing-Based Oncology Panels: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. J Mol Diagn 19: 341-365, 2017.

また、国内で NGS の検査室間比較を実施し、結果の変動に影響した要素を考察・議

論することは、検査の質の向上に留まらず人材育成の点でも有用と思われる。

NGS を用いた CGP 検査は、高度で複雑な遺伝子関連検査の最たるものである。当院検査室では、以前より、東京大学が独自に開発した **Todai OncoPanel** 検査（DNA パネルのみでなく RNA パネルも搭載した多機能型の CGP 検査）も実施しており、先駆的ながんゲノム医療の提供に努めていたこともあり、比較的、スムーズに新しい保険収載 CGP 検査である **TOP** 検査も導入することができたと考えている。しかし、がんゲノム医療中核拠点病院であっても、NGS を用いた CGP 検査を臨床導入することは容易でないと考えられる。

「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 遺伝子関連検査標準化専門委員会）では、遺伝子関連検査部門の責任者は、同部門の遺伝子関連検査の品質を保証するため、適切な教育と訓練を受けたものでなければならない。最低限、次の事項の知識と技能を持つべきとされている。

1. 検査の要請が適切であるかを検討できる、
2. 検査の妥当性を確認できる、
3. 検査を実施し、その結果を解釈できる、
4. 検査結果及び関連する情報を専門家であるか、専門家以外であるかを問わず、依頼元に伝達できる、
5. 遺伝子関連検査施設の運営に日常的に責任を負うことができる
6. 品質管理システムを確立し維持できる。

同ガイドラインの要求水準を満たす上では、人的課題として、遺伝子関連検査の精度の確保に係る責任者に加えて、部門の管理者、検査報告の水準の確保、施設認定における審査員など人材の確保と育成が不可欠である。その上で、同学院の遺伝子分析科学認定士の資格取得者に対する期待は大きく、遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に係る責任者をはじめとして、良質で安全なゲノム医療の提供において、今後、いっそう大きな役割を果たすと期待される[#]。さらには、これら専門的技術者の養成に加えて、検査部門の管理者（医師など）や検査報告の水準の確保に必要な職種の人材育成に関しても、今後、人材養成体制を整えていく必要があると考えられる。現在、日本臨床検査医学会では、遺伝子関連検査専門医の認証制度を立ち上げる議論が進められているが、適切な方向性と考えられ、その発展が期待される。日本病理学会は、ゲノム医療実現のための分子病理学の重要性にかんがみ、分子病理専門 医の認定制度を設けている。将来的には、この分子病理専門医と相まって。我が国のゲノム検査の精度維持に大きな役割を果たすことが期待される。

[#]宮地 勇人. 令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(地域医療基盤開発推進研究事業)「検体検査の精度の確保等に関する研究」分担研究報告書「日本臨床検査

3. 遺伝子関連・染色体検査の技能試験/検査室第三者認定に対する提言

遺伝子関連・染色体検査の精度確保における要件として、第三者認定は環境・体制整備が整うまで勸奨とされ、体制整備に務めることが求められていた。

宮地 勇人、田澤 裕光による令和 3 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(地域医療基盤開発推進研究事業)「検体検査の精度の確保等に関する研究」分担研究報告書「遺伝子関連検査・染色体検査の外部精度管理調査の恒常的普及の在り方にかかわる提案:海外事例を参考にした、産官学および各関連団体が連携した体制の構築」にある通り、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の事業として、「バイオバンク及びゲノム医療に係る検査の品質・精度の国際的基準構築と実施、及びバイオバンクの連携体制構築に関する研究」(ゲノム創薬基盤推進研究事業 :ゲノム情報研究の医療への実利用を促進する研究)(2017-2019 年度)では、「ゲノム等の情報の患者への還元も想定したバイオリソース(いわゆるクリニカル・バイオバンク)とその検査・解析の国際基準:TC 212/ISO 15189」の研究課題において、遺伝子関連検査のための ISO 15189 (臨床検査室-品質と能力に関する要求事項)に基づく、施設認定プログラム構築に必要な検討作業が行われた。施設認定基準を明確化するためのガイダンス文書の作成、審査員の養成とともに、現地実技試験の開発さらに認定施設の能力モニタリングのための外部精度評価の仕組みが検討され、その成果として、遺伝子関連検査のための ISO 15189 施設認定プログラムが設置され、日本適合性認定協会(JAB)において、2019 年にパイロット審査が行われ、認定基準の公表に続き、2020 年から本格審査が開始された。

遺伝子関連検査のための ISO 15189 施設認定審査における現地実技試験では、審査の前に試料が予め受審施設に送付され、NGS 解析と判定結果、考察の報告書の提出が求められる。オンサイト評価では、①検査室の実践、能力を評価するため定期的なサイトビジットを行う。② 検査室での検査の運用をモニタリングし、検査の品質を確保する。③内部プロセスの改善のための情報提供を行う。

今回の審査の流れは以下の通りだった。受審に先立って、現地実技審査試料として、JAB より送付された検体試料について NOP の検体としてライブラリー調整・シーケンス・Dry 解析の上、レポートを作成し、提出し、これに基づいて現地技術審査のディスカッションが行われた。技術審査員とのディスカッションでは主に検査の妥当性についての検証が行われ、コールされずに偽陰性となったバリエーションが生じた原因を、検体試料の特殊性、解析パイプラインの特性の面からディスカッションした。書類審査、システム審査も並行して行われ、審査の結果、軽微な不適合 1 件(標準作業手順

書における不備)が指摘され、これを是正、5月24日付で承認された。

今回の受審経験においても、第三者施設認定における検査室の能力の評価において、技術的な能力の評価をより確実にするために審査時の現地実技試験が大きな役割を果たすことが確認された。今後求められる課題としては、

- ① 第三者認定における実技試験に関しては、施設毎に審査対象となる検査の様相が異なるため、配布試料の作製が難しいと考えられる。後記分担研究で報告されているようなスキームに基づき、実技試験においては、実際の検査項目・検体とより近似したサンプルが用いられることが期待される。
- ② バイオインフォマティクス工程の評価に際して、元データ (BAM ファイルや VCF ファイル)を審査側に共有する必要があるが、販売元の守秘情報の関係で元データを共有することができず十分な議論が難しい状況があった。
また、解析ソフトウェアの特性により出力されるバリエーションが異なるため、評価基準の設定が難しい。

施設で実施する NGS 検査の内容に合わせて配付資料と評価のカスタマイズが必要であると考えられた。

遺伝子関連検査の ISO 15189 施設認定の拡大において、専門分野で資質評価された技術審査委員が必要で、高度な遺伝子関連検査を実施する検査室の審査において、遺伝子分析認定士、とくに一級認定士の活躍が期待される。

外部精度管理調査に関しては、国内の機関が実施するもので参加可能なものはなく、前川の分担報告書にある通り、理想からはほど遠い現状がある。また、CAP サーベイには NGS を用いた項目も含まれているものの、マッチドペア検査でのバリエーション検出を評価出来るプログラムは提供されていない。国内で調査体制を整備する場合、試料作製にかかる費用の調達や評価基準の設定、継続可能な体制の構築等、課題が多い。

令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 (地域医療基盤開発推進研究事業)
「検体検査の精度の確保等に関する研究」

分担研究報告書「遺伝子関連検査・染色体検査の外部精度管理調査の恒常的普及の在り方にかかわる提案: 海外事例を参考にした、産官学および各関連団体が連携した体制の構築」(宮地 勇人、田澤 裕光)

分担研究報告書「合理的かつ自走可能な外部精度管理調査事業・第三者評価認定モデルの社会実装に必要な要件と具体的設計 (運用母体の具体的設計・構築及び事業維持・継続に必要な財源に関する検討)」(田澤 裕光、宮地 勇人)

を参考に、国主導で進めるのがベストであると考えられる。同報告には、遺伝子関連検査の外部精度管理調査を実施するため、運用母胎となる NPO 法人を設置し、関連企業などが参画するコンソーシアム (共同事業体) を形成することが必要と提言されて

いる。必要な費用は年 20 億円。事業開始当初は国の財源で費用の大半をまかなうが、受検費用・コンソーシアム参画企業からのなどの収入を徐々に増やすロードマップが示されており、徐々に公的財源の投入金額を縮小していく計画となっている。

また現状で想定される外部精度管理調査の代替え法として以下を提案する。

① 市販の精度管理物質の測定

研究同意が不要な点はメリットだが、現在精度管理物質として販売されている製品は実検体とは大きく性質が異なっており、解析パイプラインの性質と必ずしもマッチしない場合がある。近年、ゲノム編集技術を用いて遺伝子改変細胞株も販売されており、マッチドペア検査にも使用可能な精度管理物質として活用できる可能性がある。

② 研究によりゲノムプロファイルを解析済の検体の利用

既に研究によりゲノムプロファイルが取得されている過去検体に対して、検査室で CGP 検査を行い、得られた結果を比較する。2 つの方法を比較することは、研究自体の妥当性を確認する上でも有用と考えられる。

③ 複数の検査室間でサンプルを交換して検査を実施する（施設間クロスチェック）

④ 過去の外部精度管理調査の試料

将来的には、院内実施が可能な検査室が増え、国内で外部精度管理調査が実施できる体制が整備されることが強く望まれる。

4. その他

がんゲノム医療を牽引する高度な機能を有する医療機関として指定されるがんゲノム医療中核拠点病院のがんゲノム医療拠点病院及びがんゲノム医療連携病院等との連携・人材育成について、満たすべき要件の中に次のものが含まれている#。

#厚生労働省健康局長「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について」（健発 0801 第 18 号、令和 4 年 8 月 1 日）

- ・がんゲノム医療拠点病院と連携し、地域におけるがんゲノム医療提供体制を充実させるための各種調整、人材育成などに取り組むこと。また、連携するがんゲノム医療連携病院及び地域を代表して連絡会議に出席すること。

- ・自施設並びに自らが連携するがんゲノム医療拠点病院及びがんゲノム医療連携病院に所属するがんゲノム医療に携わる医療従事者に対して、必要な研修を行うこと。また、業務に関係する講習会等の受講を促すこと。なお、研修や講習会は、オンラインでの開催や、複数のがんゲノム医療中核拠点病院による共催も可とする。

当院では、これまでの経験を生かし、恒例のリカレント教育講座である東大臨床検査セミナーにおいて、「臨床検査における次世代シーケンサーの活用」をテーマとして、

2023年2月12日(日) 13:00~16:00 にWEB 配信方式にて開催したところ、事前登録者 248名、当日参加者 173名の参加をいただき、活発な議論が展開された。

このような、がんゲノム医療中核拠点病院に相応しい人材育成機能を発揮する上で、シーケンスの実施を含め、院内完結型でCGP検査を実施することの意義は大きいと考えられる。

その一方、院内完結型CGP検査の普及が進まない1つの理由として、保険償還の問題があると思われる。従来、CGP検査は、一律、検体提出時(8,000点)と結果説明時(48,000点)に診療報酬上の評価がなされていた(計56,000点)。しかし、検査のオーダーがなされてから患者に結果説明がなされるまでに相当の時間がかかるため、後者の点数が算定できないケースが少なからずあるという問題点が指摘された。そこで、2022年度改定では、「がんゲノムプロファイリング検査」(44,000点)、「がんゲノムプロファイリング評価提供料」(12,000点)となった。しかし、一律、計56,000点は変わらなかった。

CGP検査は、検査設備の整備に相当の費用を要する。また、検査試薬も高額である。院内実施した場合の収支は厳しく、おそらく、今後、医療機関における院内完結型のCGP検査実施の普及を妨げる大きな要因になると考えられる。CGP検査に関しては、特性が異なる3種の検査(腫瘍組織/非腫瘍細胞ペア検査、腫瘍組織のみの検査、リキッドバイオプシー)が薬事承認・保険収載されているが、それぞれの特性が考慮されるべきと考えられる。また、検査機関において当該検査の精度管理が適切に行われるための支援体制の構築も必要と考えられる。

D. まとめ

今回、東京大学医学部附属病院では、院内完結型の保険診療CGP検査の実施体制を構築したことで、検体の品質チェックからシーケンス解析結果まで、レポート作成前のデータをリアルタイムに直接確認することが可能となった。今後、同検査の提供体制を拡充するためのロールモデルを示すとともに、CGP検査の全体像を実地で学ぶ教育・人材育成の場を提供していくことは、今後ますます発展していくゲノム解析技術の臨床実装を我が国に根付かせる上で重要と考えられる。その根幹となる遺伝子関連・染色体検査に関わる研修/人材育成と技能試験/検査室第三者認定に関して提言した。

がんゲノム医療を牽引する高度な機能を有するがんゲノム医療中核拠点病院としての、教育・研究・人材育成機能を発揮する上で、院内完結型のゲノムラボを構築することの意義、そして、そこに検査部門の人員が関与することの意義は極めて大きいと言える。

折しも、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について」(健発0801第18号、令

和4年8月1日)における「がんゲノム医療中核拠点病院の指定要件について」の中で、

診療従事者として、

1 病理診断を行う部門の人員

とともに、

2 臨床検査を行う部門の人員について、以下の要件を満たすこと。

ア がん遺伝子パネル検査に関連する臨床検査医学に関する専門的な知識及び技能を有する常勤の医師が配置されていることが望ましい。

イ がん遺伝子パネル検査における血液検体等の取り扱いに関する専門的な知識及び技能を有する常勤の臨床検査技師が配置されていることが望ましい。

と記載された。

現在、がん遺伝子パネル検査に関連する臨床検査医学に関する専門的な知識及び技能を有する臨床検査の専門家(医師、技師)は不足しており、遺伝子関連検査に精通した医師、臨床検査技師の育成が今後、益々重要になると考えられる。

E. 研究発表

現段階ではなし

F. 知的財産権の取得状況

なし

令和4年度 厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究
分担研究報告書

「遺伝子関連・染色体検査」の従事者を対象とした研修内容・方法等の指針

：次なるパンデミック時に備えた病原体核酸検査等について

研究分担者 大西 宏明（杏林大学医学部 臨床検査医学 教授）
矢富 裕（東京大学医学部附属病院 検査部 教授）

研究要旨

ゲノム医療の臨床応用の進展に伴い、衛生検査所のみならず医療施設においても遺伝子関連・染色体検査が実施される例が増加している。特に2020年からの新型コロナウイルス感染症のパンデミックに伴い、小規模医療施設においても病原体核酸検査を中心として遺伝子関連検査が実施される例が急増した。しかしながら、このような遺伝子関連・染色体検査の普及とは裏腹に、その精度管理体制の広まりは不十分な状況にある。平成30年に施行された検体検査の精度の確保を含む医療法等の一部改正に伴い、検体検査の中に「遺伝子関連・染色体検査」の分類が新設され、その実施における基準と規制が我が国で初めて定められた。すなわち、責任者の配置、標準作業書の作成、作業日誌の作成と保存に加え、内部精度管理の実施や適切な研修の実施も義務として求められた。この中で、遺伝子関連・染色体検査の研修については、その実施内容や方法に関する適切な指針は示されていないのが実状である。本研究では、遺伝子関連・染色体検査の精度を確保するための遺伝子関連・染色体検査の研修がどのような形で行われているかについて現状を把握し、実施している遺伝子関連検査の内容に応じた適切な職員研修を行うための指針を提案することを試みた。

具体的には、現在、国や学会等の公的団体から提示されている遺伝子関連・染色体検査に関する指針や認定制度のカリキュラムを精査し、遺伝子関連・染色体検査の実施とその管理に最低限必要と考えられる事項を抽出し、研修が必要な事項に関する指針の案としてまとめた。特に、遺伝子関連検査については小規模医療施設で行われる病原体核酸検査、中～大規模医療施設や衛生検査所で行われるがんや遺伝性疾患の検査、および限られた施設で行われる次世代シーケンシングに分けて、それぞれに必要な研修事項、およびその適切な研修方法を示した。一方、学会などの公的団体や遺伝子関連・染色体検査に関与する企業が現在行っている主な遺伝子関連・染色体検査の研修の内容について聞き取り調査を行い、上記の指針案のうちどの事項についての研修が実施されているかについて比較検討し、今後追加で必要となる研修内容を明らかにした。

本研究で提示した遺伝子関連・染色体検査の研修に関する指針案を、今後実際の検査の現場で活用するためには、各種公的団体による研修体制の整備に加え、次なるパンデミックの襲来等の不測の事態に備え、国が主導して統一的な研修が実施できる体制の確立が必要になると考えられた。

A. 研究目的

ゲノム医療の実用化に向けた議論に基づき、安全で適切な医療提供の確保を推進するため、検体検査の精度の確保を含む医療法等の一部改正が平成30年に施行された。そこでは、検体検査を実施する医療機関では、責任者の配置、標準作業書の作成、作業日誌の作成と保存が義務とされ、また内部精度管理の実施や適切な研修の実施が努力義務とされた。一方、検体検査の中に「遺伝子関連・染色体検査」の分類が新設され、その実施における基準と規制が我が国で初めて定められた。すなわち、責任者の配置、標準作業書の作成、作業日誌の作成と保存に加え、内部精度管理の実施や適切な研修の実施も義務として求められた。このように、検体検査を実施する医療機関、特に遺伝子関連検査を実施する医療機関においては、各種書類の作成や精度管理の実施と並んで、適切な職員研修の実施が検査の精度の確保において重要な位置づけとして認識されている。そのような中、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックに伴い、これまで主に遺伝子関連検査を実施してきた大規模医療機関のみならず、中小規模の病院、さらには診療所においても、病原体核酸検査を実施する施設が急速に拡大した。しかしながら、これらの遺伝子関連検査を実施する施設においては、技術の進歩に呼応した従事する者の力量が必要となるものの、適切な研修の内容についての指針等がない。本研究では、そのような状況下で保険適用されている「遺伝子関連・染色体検査」の精度を確保するための遺伝子関連検査の研修がどのような形で行われているかについて現状を把握し、実施している遺伝子関連検査の内容に応じた適切な職員研修を行うための指針を提案することを目的とする。今後、新興感染症への対応やがん遺伝子パネル検査、難病遺伝学的検査のような先進医療等で用いられる遺伝子関連・染色体検査において、精度を確保しつつ、平時から信頼性ある検査サービスの提供が行われるように図り、有事には、即時に対応可能な検査体制を構築する必要があるが、そのためには適切な研修の実施による必要な要員の育成が必須のものとなる。

具体的には、遺伝子関連・染色体検査を自ら実施している施設における実態調査と実績や学会等で行われている研修会・講習会の状況を踏まえて、「遺伝子関連・染色体検査」従事者（管理者、測定者）に対する研修内容・方法の指針を策定する。研修内容に含む知識と技能およびその評価方法を示すことにより、精度の確保された検査実施につながる要員の研修が可能となる。一方、次世代シーケンシングのデータ解析に必要なバイオインフォマティクスなど内容は急速に複雑化していることから、全ての従事者に必要なスキルと、一部の研究・開発者に必要な高度なスキルに分けて到達目標を提示する。

B. 研究方法

遺伝子関連検査の研修については、令和2年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金「検体検査の精度の確保等に関する研究」 分担研究『検体検査の精度の確保のための精度管理実態調査（アンケート調査）の結果と分析』において、その形態について明らかとなっている¹⁾。同時に行われたその他の検体検査については、内部での研修会の実施が大部分を占めていたのに対し、外部の講

習会の受講が半数近くを占めた。外部講習会の主催は、日本臨床衛生検査技師会が最も多く（63施設）、次いでメーカー(43施設)、国立病院機構（21施設）、その他団体であった。この結果から、まずは実態調査として、日本臨床衛生検査技師会、国立病院機構、日本染色体遺伝子検査学会、および遺伝子関連・染色体検査に関与するメーカー（アボットジャパン合同会社、シスメックス株式会社、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社）に対し、2020年以降に行われた遺伝子関連検査に関する研修会・講習会の実施方法や内容についてインタビューを行った。

一方、遺伝子関連検査には、核酸の抽出から検出までを一体化して行う自動遺伝子検査機器による検査から、抽出などを別途行い、結果の解釈にも熟練を要する次世代シーケンス法まで、様々なレベルの検査法がある。現在保険収載されている遺伝学的検査は、処理の容易なもの、複雑なもの、極めて複雑なものに分けられていることを踏まえ、遺伝子関連検査をいくつかのレベルに分け、その実施において必要な研修内容について提案を行う。最後に、現状の研修の実態と必要な研修項目とを比較し、今後充実すべき研修項目を明らかにし、その方策についても検討を行った。

C. 結果

1. 遺伝子関連検査に関する研修の実態調査

1) 日本臨床衛生検査技師会

日本臨床衛生検査技師会では現在、日本染色体遺伝子検査学会と合同で「認定臨床染色体遺伝子検査師」制度を実施しており、取得のための研修会を実施している²⁾。認定染色体遺伝子育成研修会、認定染色体遺伝子スキルアップ研修会などがそれにあたる。対象は、日本臨床衛生検査技師会会員および日本染色体遺伝子検査学会会員であり、有料の講習会である。毎年、講師や講習内容は異なるが、例えば2022年のスキルアップ研修会の講義内容は以下の通りである。

- ・染色体検査の重要性と結果の解釈
- ・遺伝子染色体検査法の技術的背景
- ・遺伝学的検査の理解を深める
- ・病理検体を用いた遺伝子検査のポイント
- ・がんゲノム医療における臨床検査技師の関わり
- ・臨床遺伝子診療科のゲノム医療に関する取り組み
- ・がんゲノム医療の現状と今後の展開

このように、遺伝子染色体検査の基本から、その臨床応用まで、先端的な検査も含む幅広い内容である。一方、精度管理や、次世代シーケンス法などの高度技術にフォーカスした講義は含まれていなかった。一方、2021年の研修会の内容は、以下の通りである。

- ・遺伝子染色体関連検査の結果をどう読み解くか
- ・臨床検査技師がゲノム医療に如何に関わるべきか
- ・SARS-CoV-2 検査の立上げと現状

- ・ゲノム医療と遺伝カウンセラーの役割
- ・ISO 15189 ゲノム版のガイダンス
- ・精度管理と品質保証への対応

この年には、ISO 15189 も含め精度管理に重点が置かれた内容になっていた。このように、60 分の講義を 6 つ程度、1 日で行う形式で、実技実習は設定されていない。実技講習をメインとした研修会としては、遺伝子医療技術研修会が毎年開催されていたが、COVID-19 の影響を受け中断している。

2) 国立病院機構

国立病院機構では、2020 年度から、SARS-CoV-2 の PCR 検査に従事する要員の拡大・技術向上を目的として、SARS-CoV-2 の PCR 検査に関する研修を実施している。対象は、国立病院機構に勤務する技師で、費用は有料だが一部補助がある。WEB による講習会と、実地による実技講習に分かれており、前者は人数の制限はないが、後者は限られた人数に対して行われる。

2020 年度は、WEB 講習で PCR の基礎 1・2、ピペット操作の基本と応用、PCR を応用した院内感染原因究明という内容の講義が実施され、別の日に「PCR 検査の実際」として見学実習が計 25 名に対し現地で実施された。

2021 年度は、WEB 講習で核酸増幅検査の精度管理の重要性、ピペットの正確な操作と応用、核酸増幅検査の基礎、核酸増幅検査導入の実際、という内容で、実技講習は行われていないが、内容としては基礎から応用、精度管理まで前年に比べ幅広い内容の講習となっていた。

3) 日本染色体遺伝子検査学会³⁾

以前から、臨床検査技師を対象として染色体遺伝子検査基礎技術セミナーを毎年複数回実施しており、これまで 36 回を数える。以前は対面での講義形式で行われていたが、一昨年からは COVID-19 対策として WEB でのセミナーとなっている。人数は、会場規模にもよるが概ね 100 名前後、WEB 開催では制限はない。参加資格は特に必要ない。

内容は、ここ数回は「資格を取ろう!!」と題して、初級遺伝子分析科学認定士、認定臨床染色体遺伝子検査師等の受験体験記が毎年紹介されている。毎回、「染色体検査の基礎」「遺伝子検査の基礎」といった内容に加え、新型コロナウイルス、サル痘、バイオレポジトリ、次世代シーケンシング等のその時々話題に合わせたテーマを学べる内容となっている。

4) メーカー

がんゲノムプロファイリング検査を仲介しているメーカーや、各種遺伝子・染色体検査の精度管理事業を実施しているメーカーが、独自に遺伝子染色体検査関連の研修会を行っている場合がある。前者については、遺伝子関連検査に関連した講演会を主催している場合と、自らが販売・仲介している遺伝子関連検査に関する技術的な内容のセミナーの場合がある。精度管理を含め、遺伝子染色体検査を全体的に包括したような内容のものは見られないが、個々の技術的な面についてはかなり詳細な内容が研修できることも多い。

2. 遺伝子関連・染色体検査の実施に必要な研修の内容に関する調査

厚生労働省事業「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」（2020年10月6日—2021年3月31日）において実施された精度管理実態調査と外部精度管理調査の結果の分析により、「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」が作成されたが、その中に定められた「要員の研修」では、表1に挙げたような項目が必要な研修内容として挙げられており、遺伝子関連・染色体検査の実施に必要な研修の内容を定めるにあたり参考になる内容である。

表1 「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」に定められた要員の研修が必要な項目

<p><基本的知識></p> <p>a) 品質マネジメントシステム</p> <p>b) 文書管理</p> <p>b) 測定システムの性能特性の評価（妥当性確認と検証、検出限界、精度（再現性）、診断感度・診断特異性、偽陽性・偽陰性など）</p> <p>c) 内部精度管理・外部精度管理</p> <p>d) 業務プロセスおよび手順</p> <p>e) 検査室情報システム</p> <p>f) バイオリスク・マネジメント</p> <p>g) 有害インシデントの影響の回避を含む安全衛生</p> <p>h) 検体の利用に関する倫理、患者情報の守秘義務</p> <p>i) 関連法規</p> <p><基本的技能></p> <p>a) 個人防護具の脱着</p> <p>b) 装置の操作</p> <p>c) 用手操作：ピペット操作など。</p> <p>d) 汚染防止</p>
--

遺伝子関連検査は、その検査項目により必要とされる知識・技能に大きな開きがある。例えば、SARS-CoV-2核酸増幅検査を、簡易の全自動機器で実施する場合には、適切な容器への検体の採取と簡単な前処理と機器の操作のみで、SARS-CoV-2の陽性・陰性が判定可能である。その際に必要な知識は、適切なサンプルの種類と量と採取方法、簡単な処理法程度となるだろう。一方、最も複雑な例としては、次世代シーケンスによるがんゲノムプロファイリング検査や、遺伝学的検査が挙げられる。検査の実施者に求められる知識・技能として、例えばがんゲノムプロファイリング検査ではホルマリン固定サンプルの質、量、腫瘍細胞割合、核酸抽出、抽出核酸の質・量の評価、ライブラリー作成、その質・量の評価、核酸・試薬調整、次世代シーケンサーの操作法、トラブルシューティング、生データの扱い、適切な解析ソフトの使用、解析結果の解釈、臨床医への説明など、その内容は多岐にわたる。したがって、遺伝子関連検査を実施する職員に対する研修としては、当該施設で扱う遺伝子関連検査の内容に応じて、必要十分な研修を行うことが望ましいと考えられる。なお、精度管理についての法的要件の理解と実際の精度管理法、および感染防護に関する知識と技術はどのレベルの検査を行う場合にも必須であると考えられる。

遺伝子学的検査における①処理が容易なもの②処理が複雑なもの③処理がきわめて複雑なもの3分類に準じて、以下の暫定的な分類を行い、必要な研修内容について検討を行った。

① 処理が容易な病原体核酸検査を実施する者

鼻咽頭ぬぐい液などから DNA を抽出せずに専用の機器に投入することで、ほぼ全自動で病原体の検出の有無を判定するもの。いわゆる POCT に該当する。

必要とされる知識・技能として、以下のような項目が想定される。

- ・適切な検体の採取
- ・検体の質・量の評価
- ・簡単な前処理法
- ・専用機器の測定原理
- ・専用機器のトラブルシューティング
- ・偽陽性・偽陰性の原因と対処法
- ・精度管理に必要な要件と精度管理法
- ・安全管理（適切な感染防護法を含む）

② 処理が複雑な遺伝子関連検査を実施する者

血液、ホルマリン固定検体などから DNA あるいは RNA を用手または機器を用いて抽出し、その質を確認したうえで機器（シーケンサー、リアルタイム PCR 機器、電気泳動槽など）に投入し、結果の肉眼による判定が必要なもの。

上記に加えて、以下のような項目が必要になると考えられる。

- ・核酸抽出法の原理、手技
- ・核酸の品質評価法
- ・一般的な遺伝子関連検査に必要な機器の操作法
- ・汎用遺伝子解析機器の操作法
- ・結果の解釈（電気泳動バンド、シーケンス波形の見方、リアルタイム PCR の増幅曲線の見方等）
- ・臨床医への結果報告書の作成

③ 次世代シーケンシングなど高度な技術を必要とする検査を実施する者

次世代シーケンサーを用いた遺伝子異常の検出法や、染色体マイクロアレイ法など、多種類の遺伝子を並列して検査する手法。上記に加え、さらに以下のような項目が必要となる。

- ・大規模並列シーケンス法に関する知識と技術（必要な検体の質、量、カバレッジ、陽性率など）
- ・ライブラリー作成（質の評価を含む）
- ・適切なソフトウェアを用いた遺伝子配列データの情報解析
- ・バリエーションの解釈（適切な情報解析ツールの使用）
- ・臨床医への結果の適切な説明

④ 染色体検査

染色体検査については、上記の遺伝子関連検査とは必要とされる知識・技術がかなり異なることから、別途設定することが妥当と考えられる。

このような、遺伝子関連・染色体検査のレベルに応じて習得すべき事項を提示したものの一つとして、遺伝子分析科学認定士の教育カリキュラムがある。これは、日本臨床検査同学院が、初級および一級の遺伝子分析科学認定士の試験の出題範囲としてまとめたものである。遺伝子分析科学認定士の受験資格は、遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に係る責任者に必要とされる教育内容とおおむね合致することから、本カリキュラムは遺伝子関連・染色体検査を実施するものが研修すべき内容の大枠を規定するものの例として好適であると考えられる。参考資料1, 2に、初級および一級遺伝子分析科学認定士の教育カリキュラムを示した。また、染色体検査については、日本染色体遺伝子検査学会が認定する認定臨床染色体遺伝子検査師のカリキュラムが充実している¹⁾。これらは、主に検査を実施する技術者として必要な研修内容であるが、一方で、法律で規定された遺伝子関連・染色体検査の精度確保に係る責任者として、これらの検査の管理を行う者に対する研修も重要である。日本病理学会では、保険診療下のCGP検査開始に先立ち、2018年3月に「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」を策定した。本規程では、がんゲノム医療で要求される病理組織・細胞検体のうち、とくに最も利用が見込まれ、検体の取り扱い方法により検体の品質差が生じやすいホルマリン固定パラフィン包埋検体（formalin-fixed, paraffin-embedded; FFPE、以下FFPE検体）の適切な作製・保管方法について示している。本規程内容に関しては、病理医や病理技師等を対象に、2018年より毎年開催されている「ゲノム病理標準化講習会」にて内容が周知されている他、多数の臨床学会などでも周知され、さらにCGP検査やNGSを用いたコンパニオン診断検査などの検体取扱いの手引きでも多数引用されている。なお、本規程は現在改訂作業に入っている。また、日本病理学会では、がん組織など主として病理検体を用いてゲノム診療に関わる、適切な診断方法、体細胞遺伝子変異の検索、NGSなどの遺伝子検査技術を理解し、ゲノム医療のための適切な診断を報告できる専門家を育成することを目的として、病理専門医、口腔病理専門医の中で卓越した知識および技術を有する分子病理専門医及び分子病理専門医（口腔）（以下、合わせて分子病理専門医）の認定を2019年度より開始し、2022年4月1日時点で447名の認定、2022年度も新規の認定・更新を進めている。本制度のカリキュラムにおいては、病理診断における遺伝子関連・染色体検査の実践と管理に必要な内容が網羅されている⁴⁾。また、受験資格として前出の「ゲノム病理標準化講習会」とともに、「分子病理専門医講習会」を受講し、その中で分子病理診断における検査の質保証として、ISO 15189、CAPなど検査室管理の重要性と精度管理、病理組織標本の作製過程における学ぶ研修カリキュラムが組まれている。

また、日本臨床検査医学会が作成した臨床検査専門医の研修カリキュラムの中に、遺伝子関連検査についての必要な研修内容が含まれており、遺伝子関連・染色体検査の管理を行う上での必要最小限の研修内容が示されている⁵⁾。

3. 遺伝子関連・染色体検査の研修内容の提案

上記の様々な情報を考慮し、遺伝子関連・染色体検査を実施する者に必要十分と思われる研修内容について、表2の案を作成した。表中で、Aは遺伝子関連・染色体検査を実施する者およびその施設の遺伝子関連・染色体検査に係る責任者すべてに必要な事項、Bは処理が複雑な遺伝子関連検査および／または染色体検査を実施する者および責任者に必要な事項、Cは次世代シーケンシングなど高度な技術を必要とする検査を実施する者およびその責任者に必要な事項、Dは染色体検査を実施する者に必要な事項の4種に分けて記載した。また、※で示した事項は、遺伝子関連・染色体検査に係る責任者に追加に必要な事項とした。なお、医学一般・生物学一般に関する基礎知識は、すでに臨床検査技師等の資格を取得する際に必要な教育を受けていることから、省略することとした。

4. 現在行われている遺伝子関連・染色体検査の研修内容との対比

前述した各種団体が現在実施している遺伝子関連・染色体検査に関する研修に、必要な内容がどの程度含まれているかを明らかにするため、表2において、右の欄に各種団体が実施しているものを表示した。ただし、すべての研修の内容の詳細について把握できているわけではないため、タイトルにその内容が含まれている場合を○、タイトルではないが把握できている範囲でその内容が含まれている場合を△、その内容がほとんど含まれていない場合を×で表示した。

D. 考察とまとめ

平成29年に、検体検査の精度の確保に関連する改正医療法（平成29年法律第57号）が改正・公布され、関連政省令の公布後、改正医療法は平成30年12月に施行された。改正医療法では、遺伝子関連・染色体検査が一次分類として設置され、その実施における基準は他の検体検査よりもハードルが高く設定され、他の検体検査では努力義務となっている内部精度管理の実施と適切な研修が義務とされた。そのような状況下で、保険適用されている遺伝子関連・染色体検査の精度の質をどのように確保していくべきかに関して提言することは、本研究全体の重要な課題である。

このような背景から、検体検査、とくに遺伝子関連検査の品質・精度について、今後さらに具体的な推進を図るため、技術的、人材育成等の観点から、現状を踏まえて可能と考える要員の研修の内容について提案を行うのが本分担研究の役割である。

本研究における調査で、学術団体・公共団体および企業が主体となって、遺伝子関連・染色体検査に関する多様な研修が実施されていることが明らかとなった。それぞれの団体の特性に合わせ、その実施形態、研修の対象者も様々であり、また最近の新型コロナウイルス感染症のパンデミックを受けてWEBでの受講が可能なものが大部分となっている。また、今回は詳細を確認していないが、関連学会の学術集会においても遺伝子関連・染色体検査をテーマとした教育講演は数多くみられ、これらの受講も遺伝子関連・染色体検査に関する研修の一環と考えることは妥当である。従って、法令で義務付けられている遺伝子関連・染色体検査に関する研修は、現時点においてもほとんどの対象者において何らかの形でアクセス可能になっているものと推定された。

表 2	「遺伝子関連・染色体検査」の従事者を 対象とした研修内容の指針の案		各団体の研修に含まれる項目						
	大項目	中項目	団体 1	団体 2	団体 3	企業 1	企業 2	企業 3	
1	遺伝子関連・染色体 検査の基礎知識	A	遺伝子と疾患	△	△	△	×	×	×
		A	遺伝子診断	○	△	△	×	×	×
		A	遺伝倫理	△	△	△	×	×	×
		B	遺伝カウンセリング	△	×	×	×	×	×
		C	バイオインフォマティクス	△	△	△	○	×	×
	D	染色体異常と疾患	×	×	△	×	×	×	
2	遺伝子関連・染色体 検査業務の管理	A	遺伝子関連・染色体検査に 関する法律・ガイドライ ン・保険診療	○	△	△	×	○	×
		A	遺伝子関連・染色体検査の 精度管理	○	○	△	×	○	×
		A	測定システムの性能評価	△	△	△	△	○	×
		A	ラボラトリーセーフティ	△	△	△	×	△	×
		B	品質マネジメントシステム	×	×	×	×	○	×
		B	バイオリスクマネジメント	×	×	×	×	×	×
	B	報告書の作成	△	△	△	×	×	×	
3	遺伝子関連・染色体 検査の結果の評価と 利用	A	疾患遺伝子の同定	○	△	△	×	△	×
		A	検査結果の解釈	○	△	△	×	△	×
		A	感染症	△	○	○	×	×	×
		B	血液疾患	△	△	△	×	△	×
		B	固形腫瘍	○	△	△	○	△	×
		B	遺伝性疾患	○	△	△	×	×	×
		B	ファーマコゲノミクス	×	×	×	×	×	×
		C	がんゲノム医療	○	△	△	○	△	×
		C	生活習慣病	×	×	×	×	×	×
	C	個人識別	×	×	×	×	×	×	

(表2 続き)									
	大項目		中項目	団体1	団体2	団体3	企業1	企業2	企業3
4	遺伝子関連検査の技術	A	遺伝子の構造と機能	△	△	△	×	×	×
		A	遺伝子関連検査の種類	△	△	△	×	×	×
		A	検体の採取と質の評価	△	△	△	△	△	×
		A	検体の前処理	△	△	△	△	△	×
		A	専用機器の取扱い	△	△	△	×	△	×
		A	核酸増幅の意義と原理	△	○	△	×	△	×
		A	PCR法	△	○	△	×	△	×
		A	検査トラブルとその対策	△	△	△	×	△	×
		B	核酸の抽出	△	△	△	△	△	×
		B	核酸の質の評価	△	△	△	△	△	×
		B	その他の核酸増幅技術	△	△	△	×	×	×
		B	その他の核酸検出技術	○	○	△	×	×	×
		B	汎用機器の取扱い	△	△	×	×	×	×
		B	試薬の調製	△	△	△	×	×	×
		B	特殊検体	△	△	△	△	×	×
		C	次世代シーケンシング関連技術	△	△	○	×	○	×
5	染色体検査の技術	D	染色体の構造と機能	×	×	△	×	×	×
		D	染色体の分類と核型記載法	×	×	△	×	×	×
		D	ヒトの染色体地図	×	×	△	×	×	×
		D	細胞培養法	×	×	△	×	×	×
		D	標本作製	×	×	△	×	×	△
		D	分染法	×	×	△	×	×	×
		D	核型分析	×	×	△	×	×	×
		D	FISH法	×	×	△	×	×	○
		D	マイクロアレイ染色体検査	×	×	△	×	×	×
		A	①、②、③、④に必要となる研修内容	○：講習会のタイトルに含まれる					
		B	②、③、④に必要となる研修内容	△：研修の内容に含まれる					
		C	③に必要となる研修内容	×：研修の内容に含まれない					
		D	④に必要となる研修内容						
		①	処理が容易な病原体核酸検査を実施する者						
		②	処理が複雑な遺伝子関連検査を実施する者						
		③	次世代シーケンシングなど高度な技術を必要とする検査を実施する者						
		④	染色体検査を実施する者						

一方、各団体が実施している内容については、団体の特性や、その時々​​の医療を取り巻く環境に応じて異なっていた。例えば、染色体遺伝子検査学会では、20年以上前から遺伝子検査と並んで染色体検査にも重点を置いた研修を実施しており、おそらく染色体検査に関しては国内で最も充実した研修を継続して実施しているものと思われる。一方、他の団体が行っている研修は、主に遺伝子関連検査に主体を置いたものが多く、また昨今の新型コロナウイルス感染症のパンデミックを受けて SARS-CoV-2 の PCR 検査に関する講習会を実施している場合が多くみられた。さらに、法改正を受けて、遺伝子関連・染色体検査の精度管理に関する内容を取り入れた研修も見られた。企業が行っている研修会は、当該企業が関係している遺伝子関連・染色体検査に特化した内容を中心としたものが多かった。企業によっては、遺伝子関連・染色体検査に特化した内容ではないが、自社が支援事業を行っている ISO 15189 の受審に関する内容の研修を行っている場合も見られた。これは、企業が実施する研修の特性として、やむを得ないものと考えられる。このような状況から、単一の団体が実施する遺伝子関連・染色体検査に関する研修を受講している場合には、その内容が必要な項目を網羅していない場合も多いことが想定された。

それでは、遺伝子関連・染色体検査に関する研修に含まれるべき必要十分な内容とはどのようなものになるであろうか？今回、必要項目について検討したところ、一案として表 2 のようにまとめられた。そして、この項目についての各団体の実施状況を右欄に表示している。この中には、バイオリスクマネジメントなど、いずれの団体の研修でも扱われていない項目も見られた。理想的には、（企業主導のもの以外は）これらの項目を網羅していることが望ましいが、各団体とも現在はこれらの研修を自主的に実施しているものであることから、強く推奨することは難しい。また、遺伝子関連・染色体検査に従事する者全員がこれらを受講できるためには、一つの団体のみで行う研修でカバーすることは事実上不可能である。今後、これらの項目を網羅した研修を広く実施するためには、法令に基づいた形で国主導で関連学会等の協力を得て行うことが、現実的な選択肢となるだろう。その際には、今回作成した指針案を基本として、その時々​​の状況に合わせた内容を加味した項目を含むことが望ましいものと考えられる。

もう一つの課題として、前述のように遺伝子関連・染色体検査には様々なレベルの検査がある。最も簡便である新型コロナウイルスの核酸増幅検査のみを行う診療所の職員が、次世代シーケンシングの内容もカバーする研修を受けることは、不要であるばかりか受講時間が長くなるなどの影響からかえって研修の受講を阻害することにもなりかねない。したがって、施設で行う遺伝子関連・染色体検査の内容に応じて、受けるべき研修の項目を定めることが現実的であると考えられる。この観点から、今回、遺伝子関連・染色体検査に関する研修に含まれるべき項目として、①処理が容易な病原体核酸検査を実施する者、②処理が複雑な遺伝子関連検査を実施する者、③次世代シーケンシングなど高度な技術を必要とする検査を実施する者、④染色体検査を実施する者、の 4 種類の対象者に分けて記載することを試みた。表 2 で、A に分類されたものは①から④に従事する者すべてが受講すべき項目、B は①を除くものが受講すべき項、C は③に、D は④に、それぞれ特化した

項目となっている。現在、①のみを行うことが想定される診療所等の小規模医療施設や、該当に設置された新型コロナウイルスの PCR を専門に実施する施設が数としては大部分をしめることから、A に分類した項目に関する研修はコンパクトで広い対象者が受講できる形態の研修であることが望ましい。この観点からは、A に分類した項目は WEB を利用した、オンデマンドの講義形式の研修が妥当であるものと考えられた。一方、C,D に分類された項目は、それぞれ次世代シーケンシング、染色体検査に特化した検査であり、研修内容も専門的かつ高度で、従事者数もかなり少ないと考えられることから、実地演習を含んだ対面形式の講習が望ましいものと思われた。特に、C に関する要求事項および必要な研修内容については、分担研究者の矢富の報告書に詳述されているが、このような内容が研修できる体制の確立が必須であると考えられた。具体的には、2021 年度から開始された厚生労働省委託事業の「臨床におけるがんのゲノム解析研修会」は、初級・上級に分かれてこれらの内容を網羅したものになっているほか、希望者は実地演習を受講することも可能である。実地演習については、前述の報告書に記載されている通り、検査センターの見学や関連する企業が主催する on the job トレーニングが有用であると考えられたが、これらの主催者における技術水準の担保は課題であり、例えば検査センターに対する第三者認定はその一つ的手段として有用であると考えられた。

B の内容については、①の者を除く従事者が必要とするもので、昨今の遺伝子関連検査の普及を考慮するとある程度の数の需要が見込まれる。本分類項目に関する内容は、基本的には講義形式での研修が可能であると考えられるが、ピペッティング等の操作やラボラトリーセーフティに関する研修は、長期間これらの実務に就いていない者に関しては、実地研修の実施も望ましいと考えられた。その場合、集合しての実地研修を全員に求めるのは難しいため、各施設での研修が可能となるような、マニュアル・テキストの整備が望まれる。

一方、このような研修の効果を検証することも、遺伝子関連・染色体検査の精度の確保においては重要な視点となる。そのためには、各レベルの研修において、試験等による検証が必要となる。現時点では、日本臨床衛生検査技師会の認定臨床染色体遺伝子検査師、日本染色体遺伝子検査学会の認定臨床染色体遺伝子検査技師や、遺伝子同学院の遺伝子分析科学認定士の認定等はそれにあたるものと考えられるが、これらを全従事者が取得することは現実的に困難である。特に数の多い①に属する従事者に対しては、現時点では、オンラインの講習講習ごとの e-learning による簡単な試験の実施等でそれを代用することが、現実的な対応と思われる。一方、②に属する従事者については、一定のレベルの知識・技能を有することを証明するため、これらの認定を取得することが望ましい。また、これらの資格の維持により、継続的に行われるべき研修の成果の評価につながるものと考えられる。しかしながら、②の従事者だけでもこれらの認定試験の現在のキャパシティを超えるものであると想定されるため、現時点ではこれらの認定試験を受験できない者については、講習会終了後の e-learning 等での対応が現実的であろう。なお、④の染色体検査を実施する者については、各種認定事業の内容に照らし合わせ、②に準ずる対応を行うことが適切であると考えられる。

③のレベルの検査を実施する者については、現在そのレベルに見合う資格認定制度は実施されておらず、また評価する側の人員も極めて少数であるため、研修の成果を評価する体制は未整備であると言え、今後の大きな課題である。現在、がんゲノム医療に関するがん遺伝子パネル検査については、ISO 15189 による施設認定が開始されているが、その中で精度の確保については厳密に審査されていることから、現状ではこの施設認定により、当該施設で検査に従事する要員については研修の成果が評価されていると考えることも可能かもしれない。しかしながら、ISO 15189 の認定事業の内容は、表2に挙げたような項目のすべてを網羅するわけではないため、これらを別途評価できる体制を構築することも視野に入れる必要がある。昨年発出された「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について」（健発0801第18号 令和4年8月1日）における「がんゲノム医療中核拠点病院の指定要件について」の中で、病理診断を行う部門の人員とともに、臨床検査を行う部門の人員について、

ア がん遺伝子パネル検査に関連する臨床検査医学に関する専門的な知識及び技能を有する常勤の医師が配置されていることが望ましい。

イ がん遺伝子パネル検査における血液検体等の取り扱いに関する専門的な知識及び技能を有する常勤の臨床検査技師が配置されていることが望ましい

と明記された。しかしながら、がん遺伝子パネル検査に関連する臨床検査医学に関する専門的な知識及び技能を有する臨床検査の専門家（医師、技師）の数は十分ではない。今後上記のような研修・評価制度を構築することは、我が国のがんゲノム医療、ひいては遺伝子医療全体のレベルアップを実現するために必要であると考えられる。特に、日本臨床検査医学会、日本病理学会、日本臨床衛生検査技師学会などには、認定制度等を通じて、これらの遺伝子関連・染色体検査に関する専門家を養成する社会的要請があると考えられる。現在、日本病理学会、日本臨床衛生検査技師学会（他学会と共同）で遺伝子関連・染色体検査に関する専門家を認定する制度が設けられており、日本臨床検査医学会でもそれに相当する制度を準備中であることから、今後の専門家の増加に期待したい。一方で、適切な研修を通じて①、②に該当する簡易な遺伝子関連検査に従事する者をできる限り多数養成することも、今後再び生じうるパンデミックの際に、適時に新規遺伝子関連検査の実施に対応し、我が国の医療体制を確保するために必須のものとなるだろう。

最後に、医療法等の改正により遺伝子関連・染色体検査を実施する施設ではその設置が必須となった遺伝子関連・染色体検査の精度確保に係る責任者の教育についても言及したい。国際規格 ISO 15189 の改定第4版（2022年12月発行）では、次世代シーケンシングなど技術の進歩に呼応して、検査部長には、リスクに基づく考え方と患者視点でのリスクマネジメントの責任があるとの記載が新たに加えられた。高度複雑な技術の次世代シーケンシングの運用において、必要な力量の確保は大きな課題である。それには責任者の教育を実施できる高いレベルの人材の確保が必要であるが、このような高度の教育を実施できる人材の数は我が国では不十分であると言わざるを得ない。現在実施されている各団体の認定制度を充実させるなど、今後次世代シーケンシングなどの高難

度の検査に関して十分な知識・技術を持つ人材を養成する体制が必要となる。

一方、当該責任者の設置は、遺伝子関連・染色体検査を実施する医療機関および衛生検査所のいずれにも要求されているものであるが、衛生検査所については「衛生検査所指導要領」で、遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保に係る責任者の責務として、検査実施、精度管理に必要な体制の整備とその管理が以下のごとく求められている。(1) 委託元からの要請に対して、適切に検査結果及び関連する情報の報告が行われるよう、必要な確認を行うとともに、検査担当者の指導監督を行っていること。(2) 精度管理責任者と分担して、適切に精度の確保に努めていること。(3) 検査担当者の能力を踏まえた配置を行い、継続的に教育研修及び技能評価を受けさせていること。それに対し、医療機関においては、教育研修・技能評価記録台帳に加えて、新たに技能評価基準及び資格基準に関する事項を含む教育研修・技能評価標準作業書が義務化されたものの、精度の確保に係る責任者の責任・義務については具体的に述べられていない。今後、遺伝子関連・染色体検査を実施する医療機関における精度の確保の責任者に求められる医療機関および衛生検査所に共通の知識・技術・経験水準を明確にしていく必要があると考えられる。一例として、衛生検査所指導要領にも明記されている通り、遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保に係る責任者の要件の目安として、教育機関で分子生物学関連科目を履修した後、検査業務及び精度管理の実務を3年以上経験した者と定められているが、これと同等の知識・経験を要件としている遺伝子分析科学認定士の初級資格取得者は、現時点において遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保に係る責任者として適格であると考えられる。関連団体が協力して、このような一定の知識・技術・経験水準を持つ人材を養成できる体制を整備する必要があるだろう。

E. 参考文献

- 1) 厚生労働科学研究成果データベース 検体検査の精度の確保等に関する研究 (研究代表者：矢富裕、令和2年度) <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/148878>
- 2) [認定臨床染色体遺伝子検査師 | 一般社団法人 日本臨床衛生検査技師会 \(jamt.or.jp\)](https://www.jamt.or.jp/)
- 3) 日本染色体遺伝子検査学会 認定臨床染色体遺伝子検査師制度カリキュラム
<https://www.jamt.or.jp/studysession/center/asset/docs/sennshokutaii0425%20%20last.pdf>
- 4) 日本病理学会 2022年度分子病理専門医研修カリキュラム
https://www.pathology.or.jp/senmoni/mp_curriculum2022.pdf
- 5) 日本臨床検査医学会 臨床検査専門研修カリキュラム https://jslm.org/newsys/nsys_05.pdf

参考資料1 初級遺伝子分析科学認定士カリキュラム

基礎編		実践編		
大項目	中項目	大項目	中項目	
1 医学的基礎知識	生化学	1 遺伝子検査の技術	遺伝子関連検査の分類	
	生理学		核酸抽出	
	解剖学		核酸増幅	
	免疫学		検出技術	
	血液学		検査トラブルとその対策	
	微生物学		動物の遺伝子解析	
	薬理学		植物の遺伝子解析	
	病理学		2 遺伝学的検査の実践	遺伝医療
	臨床病態学			遺伝情報
	2 遺伝子関連検査に必要な知識		分子生物学	3 遺伝子検査結果の評価
遺伝子工学		感染症		
人類遺伝学		血液疾患		
ラボラトリーセーフティ		固形腫瘍		
3 臨床遺伝学的検査	機器の取扱い	4 染色体検査の技術	遺伝性疾患	
	試薬の調製		生活習慣病	
	検体の取扱い		個人識別	
	特殊検体		再生医療	
	遺伝子・染色体検査の精度管理	5 染色体検査の実践	ファーマコゲノミクス	
	遺伝子・染色体に関する法律		構造と機能	
	疾患遺伝子の同定		分類と核型記載法	
	検査結果の解釈		ヒトの染色体地図	
	検査の利用		動物の染色体解析	
			植物の染色体解析	
			細胞培養法	
			標本作製	
			分染法	
			核型分析	
	FISH法			
	マイクロアレイ染色体検査			
	6 染色体検査結果の評価	染色体異常の種類		
		腫瘍と染色体異常		
		環境変異原と染色体異常		

参考資料2 一級遺伝子分析科学認定士カリキュラム

大項目		中項目	大項目		中項目
1	遺伝子検査の基礎知識	遺伝子分析科学認定士制度	9	遺伝子検査結果の評価	感染症
		遺伝子検査総論			血液疾患
		遺伝子関連検査と分類			固形腫瘍
		遺伝子の基礎			遺伝性疾患
		染色体の基礎			生活習慣病
2	遺伝子検査前の基礎技術	検体の取扱い	10	染色体検査の実践	個人識別
		特殊検体			ファーマコゲノミクス
		検査試薬・検査機器の取扱い			細胞培養法
3	核酸抽出	品質保証	11	染色体検査結果の評価	標本作製
		検体の前処理			分染法
4	遺伝子増幅	DNA・RNA抽出(動物・植物・ヒト)	12	遺伝子・染色体検査業務	核型分析
		意義と原理			蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
5	検出技術	PCR法	11	染色体検査結果の評価	染色体異常の種類
		その他の遺伝子増幅技術			腫瘍と染色体異常
6	先端技術	DNA・RNA解析	12	遺伝子・染色体検査業務	環境変異原と染色体異常
		その他の検出技術			倫理
7	その他の遺伝子検査の技術	ゲノミクス	12	遺伝子・染色体検査業務	業務管理
		プロテオミクス			コンサルテーション
		再生医療			教育とトレーニング
		バイオインフォマティクス			マネジメント
8	遺伝子検査に基づく診療の実践	動物の遺伝子解析	12	遺伝子・染色体検査業務	安全管理
		植物の遺伝子解析			精度管理
		ゲノム多様性と疾患			遺伝子検査ビジネス
		遺伝子診断			臨床治験
		遺伝子治療			ガイドライン
		遺伝カウンセリング			検査診断薬の開発
		遺伝情報			
		倫理			

令和4年度 厚生労働科学研究費補助金(地域医療基盤開発推進研究事業)
「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究
分担研究報告書
「遺伝子関連・染色体検査」の ISO 15189 認定審査における人材育成
-現状と今後の展望-

研究分担者 柿島 裕樹 (国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院)

研究要旨

近年のがん遺伝子パネル検査は、主に次世代シーケンサー (Next-Generation Sequencer: 以下 NGS) が多く用いられ、コンパニオン診断や包括的ゲノムプロファイリング (Comprehensive Genome Profile: 以下 CGP) 検査などの拡充が継続している。これらの検査は「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準に該当し第三者認定の取得は勸奨となっている。またがんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件ではがんゲノム医療中核拠点病院とがんゲノム医療拠点病院は第三者認定を受けた臨床検査室を有することが求められている。

当院では 2020 年 11 月より NGS を用いたコンパニオン診断の検査体制を構築し公益財団法人日本適合性認定協会 (Japan Accreditation Board: 以下 JAB) による ISO 15189 を認定基準とした臨床検査室の認定を受審した。審査では技術審査員とのディスカッションが実施された。

NGS を用いる検査の要員においては、シーケンシングと解析パイプラインの特性を十分留意し人材育成をする必要がある。

A. 研究目的

本分担研究は、当院の NGS を用いたコンパニオン診断導入と ISO 15189 の受審経験から技術的要求事項を中心として NGS 特有の品質保証の取り組みを整理し留意すべき点や課題についてまとめ、人材育成で重要な留意事項を提示する。

以下、NGS を導入したコンパニオン診断システムと ISO 15189 審査の概要である。

1. NGS を用いたコンパニオン診断の概要

当院では 2020 年 11 月よりサーモフィッシュャーサイエンティフィックのオンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム (以下オンコマイン) を用いて検査を開始している。オンコマインは、NGS を用いたコンパニオン診断システムであり 2023 年 5 月現在、非小細胞肺癌における *EGFR*、*BRAF*、*ALK*、*ROS1*、*RET* の 5 遺伝子を検査対象としている。また、同月には甲状腺がん及び甲状腺髄様がんにおける *RET* の融合及び配列変異についてコンパニオン診断となり保険収載されている。

オンコマインの構成は、テンプレート調製機、濃縮機、NGS、サーバで構成されている。検査工程は、ホルマリン固定パラフィン包埋 (以下 FFPE) の未染標本を検体とし推奨されている核酸抽出キットである Ion Torrent Dx FFPE Sample Preparation Kit を用いて DNA と RNA の両方を核酸抽出する。なお、核酸は定量評価のみである。必要な核酸は 10 ng であり、DNA は DNA panel、RNA は逆転写後 RNA panel で PCR を実施する。PCR 産物は末端消化と index を付加して増幅、精製しライブラリ調製する。テンプレート調製ではライブラリを混合しエマルジョン PCR 後、濃縮しライブラリ ISP を得て半導体チップにローディングし NGS にて塩基伸長反応の際に発生する水素イオンを検出し塩基配列を得る。解

析プログラムは、オンコマイン Dx Target Test JP の Assay Definition File を使用した。Torrent Suite Dx Software では検体情報入力、index の割り当て、ランモニター、判定されたバリエーションや品質指標の確認が可能である。

2.ISO 15189 審査の概要

審査名：第二段階審査詳細計画（第5回サーベイランス）

適応基準：ISO 15189:2012 英和対訳版

適応手順：JAB 200:2020 認定マニュアル

JAB RL200:2021 認定の手順（ラボラトリ）

適応指針：JAB RM300:2021 認定の補足要求事項-臨床検査室-

JAB RM320-2009「分析前後段階の品質保証」についての指針-臨床検査室-

JAB RL331:2020 計量のトレーサビリティについての指針

JAB N410:2020 認定シンボル使用規則および申請された検査項目に対する

審査日時：2021年7月30日（金）9:00～17:00

外部試料の解析：RNA サンプル、DNA サンプル、ゲノムサンプルが審査前に送付され解析を実施し BAM ファイルと報告書を JAB に送付した。審査当日は技術審査員と解析結果の報告と改善の機会についての資料提示とディスカッションが実施された。

B.研究方法

1.ISO 15189 2012 年版の要求事項への割り当て

NGS 導入時に取り組んだ品質保証体制の取り組みについて ISO 15189 2012 年版の第5章である技術的要求事項の項番に割り振って整理した。

5.1 要員

5.2 施設及び環境条件

5.3 検査室の機材、試薬、及び消耗品

5.4 検査前プロセス

5.5 検査プロセス

5.6 検査結果の品質の確保

5.7 検査後プロセス

5.8 結果の報告

5.9 結果の報告（リリース）

5.10 検査室情報マネジメント

2.ISO 15189 審査時の外部試料の測定と技術審査員とのディスカッション

ISO 15189 審査当日は JAB から依頼を受けた技術審査員と事前の外部試料の測定結果を参照しながらディスカッションが実施され有益な学びを得た。本ディスカッションの内容について ISO 15189 2012 年版の第5章である技術的要求事項の項番に該当するものを選択し当院の対応状況と比較した。

C.結果

1.ISO 15189 2012 年版の要求事項への割り当て

NGS 導入時に確認した ISO 15189 2012 年版の技術的要求事項の内容は以下のとおりである（表1）。

表 1 NGS 導入時の品質保証体制の取り組み

項目	具体的な作業
5.1 要員	<ul style="list-style-type: none"> ・ 要員記録 ・ 職務規程 ・ ライブラリ調製などの NGS 特有の操作習得 ・ BAM ファイル、VCF ファイル取扱いの習得 ・ 災害訓練記録 ・ 業務理解度チェック ・ 問題解決スキル評価 ・ 外部勉強会、学会発表出席 ・ 部署内勉強会の実施 ・ 外部研修会や学会の参加、論文などの執筆記録 ・ 遺伝子関連検査の認定資格の受検
5.2 施設及び環境条件	<ul style="list-style-type: none"> ・ 検査室の入退室記録 ・ 核酸抽出におけるエリア分け ・ Pre-PCR エリア、Post-PCR エリアの分離 ・ キャビネットの操作 ・ 作業エリアごとのピペットの分離 ・ ヌクレアーゼコンタミネーション対策 ・ 次亜塩素酸ナトリウムによるコンタミネーション対策 ・ NGS の使用環境温度に合わせた検査エリアの温湿度管理 ・ 試薬保管の保冷库、フリーザーの温度管理 ・ 温度計の検定と校正 ・ ピペットの検定と校正 ・ 劇物保管と使用記録、保管庫の鍵使用記録 ・ 適正な廃棄物処理

<p>5.3 検査室の機材、試薬、及び消耗品</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・機材受入時の性能確認（据付時適格性） ・稼働時適格性試験の定期的スケジュールの設定 ・日常保守と実施記録 ・機材異常時の対応手順の策定 ・機材番号、設置場所の記録、機材ラベルによる識別 ・修理前の汚染除去と記録 ・修理後の使用前の性能確認 ・試薬、消耗品管理、保管方法の確認 ・検体と試薬の保管場所の分離 ・未開封試薬と開封試薬の分離 ・試薬使用記録 ・試薬在庫記録 ・調整試薬のラベル表記 ・試薬ロット変更時の確認方法の策定
<p>5.4 検査前プロセス</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・NGS に対応した病理 FFPE 標本作製条件についての説明 ・検体提出方法の説明 ・体外診断薬の使用であることを説明 ・対象遺伝子とコールするバリエーションの説明 ・解析プログラムでコールされるバリエーション以外は判定されない旨の説明 ・検出感度以下の偽陰性の可能性についての説明 ・検査所要日数の提示 ・検査依頼方法の説明 ・検体受付手順の策定、検体受領記録 ・検体受入不可条件の設定 ・不適検体への対応方法の策定
<p>5.5 検査プロセス</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・検査標準作業手順書の作成 ・特性要因図の作成 ・導入時の検証（検査会社の結果との一致性、日差再現性と同時再現性、標準サンプルによる検証を実施）
<p>5.6 検査結果の品質の確保</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・内部精度管理方法の設定 ・外部精度管理調査もしくは代替えアプローチの設定 ・精度管理物質の管理 ・精度管理が外れた際の対応 ・検出感度以下の変異頻度の対応 ・精度管理レビューによる検査室の遂行能力の評価 ・解析プログラムアップデートの際の互換性確認 ・遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保に係る責任者の精度管理確認

5.7 検査後プロセス	<ul style="list-style-type: none"> ・報告の承認手順の策定 ・残余核酸検体、ライブラリの保管管理、廃棄手順の策定
5.8 結果の報告	<ul style="list-style-type: none"> ・報告書の報告属性の設定 ・依頼情報と報告属性の一致の確認 ・病理医への報告方法の策定 ・遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保に係る責任者への報告
5.9 結果報告（リリース）	<ul style="list-style-type: none"> ・報告書印刷及び病理検査システムへの報告手順の策定 ・検査不成功時の再検基準と報告手順の策定 ・報告書の改訂手順の策定 ・LOD 以下となった判定についての対応
5.10 検査室情報マネジメント	<ul style="list-style-type: none"> ・サーバ及びNAS の操作権限 ・ソフトウェアのアクセス権限 ・システムダウン時の対応と訓練の実施

LOD：検出限界（Limit Of Detection）

2.ISO 15189 審査時の外部試料の測定における技術審査員とのディスカッション

審査当日は外部試料の測定について測定結果資料を技術審査員と共に確認しディスカッションが1時間ほど行われた。

外部試料の測定結果

- ①コールされない偽陰性のバリエーションを認めた。
- ②コールされたバリエーションのうち低い変異アレル頻度（Variant Allele Frequency：以下 VAF）で NEGATIVE もしくは NO CALL と判定されているものを認めた。
- ③コールされたバリエーションのうち期待される VAF の範囲を下回ったものを認めた。
- ④RNA サンプルは Fusion が検出されており問題なし。

以上の解析結果よりディスカッションで提示された項目を表2に示す。

表2 ISO 15189 審査時のディスカッションにて提示された内容と当院の対応状況

想定される項番	ISO 15189 審査時のディスカッションで提示された内容	審査時の対応状況
5.1.8 継続的教育及び専門能力の開発	検出標的遺伝子の全ての病的バリエーションについて検出の有無を確認するためビューアを使用して目視でレビューする必要がある。	・一部対応済（BAM ファイル、VCF ファイルの取扱いは習得済、ビューアソフトは未対応）
5.4.2 患者及び利用者への情報	<ul style="list-style-type: none"> ・検出標的遺伝子の検出が出来ない病的バリエーションを特定し利用者に知らせる必要がある。 ・検出標的遺伝子の検出 VAF が有意に低下する病的バリエーションを特定して利用者に知らせる必要がある。 	・対応済（FFPE 標本作製による要因や検査試薬、解析パイプラインの性能による偽陰性の可能性を事前に説明）

	・腫瘍細胞比率が低い組織の場合に偽陰性になる可能性がある。	
5.5.1.2 検査手順の検証	バイオインフォマティクスの妥当性確認 検証を自ら行い問題がある場合はメーカーに問い合わせる必要がある。	・対応済 (解析パイプラインのアップデート時の検証方法を策定済)
5.9 結果報告 (リリース)	病的バリエーションにおいて低 VAF 5 未満の検出の場合、陰性とせず VAF の値として検出結果を報告する必要がある。	・対応済 (VAF が LOD を下回った際の対応、遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保に係る責任者への報告)

VAF：変異アレル頻度 (Variant Allele Frequency)

D. 考察とまとめ

近年のがん遺伝子パネル検査は主に NGS を用いた検査となっており、NGS のプラットフォームも様々なものが存在し、ターゲット遺伝子についてマルチプレックスで PCR する方法や RNA のベイトプローブを用いたハイブリッドキャプチャーなどが存在する。また NGS 特有なものとして複数の検体核酸をプールして解析することから index を付加するライゲーションの操作も加わり Wet 操作の工程が多いのが特徴である。

NGS は塩基配列のシーケンシングを実施するのみであり、検査結果として成立しない。NGS から得られる FASTQ ファイルを解析パイプラインにて BAM ファイルや VCF ファイルが作成されて初めてバリエーションを見出すことが可能となる¹⁾。このように他の検査には有しない NGS の特性を十分理解した要員によって検査が実施されなければならない。

今回 NGS を用いるコンパニオン診断を ISO 15189 の認定項目として受審し様々な取り組みを実施した。また、審査当日は技術審査員とのディスカッションで多くの気づきがあり非常に有用であった。

1. NGS 導入時に取り組んだ品質保証体制の取り組み

NGS 導入後、ISO 15189 受審の事前準備としては、日本臨床検査標準協議会の「遺伝子関連検査のための ISO 15189 ガイダンス文書」²⁾、JAB RM300：2021「認定の補足要求事項-臨床検査室-」を参照し検査手順を文書化し各種記録文書を新設した。

NGS を使用する要員の教育においては、導入時のメーカーが用意した教育プログラムと同じになるように設定した。ライブラリ調製などの Wet 操作や解析パイプライン操作の習得は NGS 特有のものである。

環境においては、Wet 操作の工程で PCR が実施される。Pre-PCR、Post-PCR のエリアの分離はすでに設定されていたがレイアウトを変更するなどして環境を改良した。

検査前プロセスでは、検査案内にあたる「検査のしおり」を利用者が閲覧できるようにし、FFPE 標本作製時のホルマリン固定による核酸の品質や腫瘍細胞比率、腫瘍内不均一性、NGS で用いる試薬や解析パイプラインの性能などにより偽陰性の可能性となる要因を記載するとともに詳細なインフォメーションは検査室で対応可能であると記載した。

検査プロセスでは、検査標準作業手順書を作成し検査手順を文書化した。体外診断薬を使用した場合、メーカー側で妥当性確認が実施されており、検査室での導入においては、検証するのみで実施することができる。検証内容としては、検査会社の結果との一致、同時再現性、日差再現性、標準サンプルを用いた検出限界 (Limit Of Detection：以下 LOD)

の検証である。

精度管理では、試薬キットに内包された陽性コントロールを用いる内部精度管理を実施しランごとに確認する。また外部精度管理評価は代替えのアプローチとして標準サンプルの定期的な測定としている。なお今後はCAPサーベイに参加する予定である。解析パイプラインのアップデートの際の同等性確認については標準サンプルを用いて確認することにした。

結果のリリースでは、VAFがLODを下回った際のNEGATIVEやNOCALLと判定された際は、遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保に係る責任者に報告し判断を仰ぐ手順について検査標準作業書に文書化した。

ISO 15189への対応作業を通じて、臨床検査共通のものとNGS特有の部分を考慮したものと分かれ、特に後者については審査時の重点項目になるであろうと考えられた。

2.ISO 15189 審査時のディスカッションで提示された内容と当院の対応

今回のISO 15189 受審において技術審査員とのディスカッションが実施された。審査前に送付された外部試料の解析結果が資料として配布され説明があった。

外部試料が有するバリエーションにおいてNGSの検査システムで偽陰性と判定されるものが存在した。原因としては、使用する解析パイプラインがコールしないバリエーションであった。シーケンシングと聞くと塩基配列を取得していることから全てのバリエーションを検出しているというイメージがあり利用者に知られていない可能性がある。よって事前にコールしないバリエーションは判定されないということをあらかじめお知らせしておく必要がある。

もうひとつの偽陰性の原因としてバリエーションはコールされたが低VAFとして検出されLODを下回り、検査精度上解析パイプラインがPOSITIVEと判定しないことが考えられる。このような場合、当院の対応として、VAFが得られているもののNEGATIVEやNOCALLと判定された場合、遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保に係る責任者へ報告し判断を仰ぐとしている。本現象が臨床検体で起きる可能性として、腫瘍細胞比率の低い検体が考えられる。各検査で最低腫瘍細胞比率はあらかじめ指定されておりLODを下回るVAFが出現する可能性は低いと思われるが発生した場合は遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保に係る責任者と協議し腫瘍細胞比率を高めて再検するなどの方法も選択できるようにしておく必要がある。

現在、検査室の対応として病理検体を用いた遺伝子関連検査の偽陰性の要因についてFFPE 標本作製時のホルマリン固定による核酸の品質や腫瘍細胞比率、腫瘍内不均一性、NGSで用いる試薬や解析パイプラインの性能をあげて検査案内であらかじめ利用者にお知らせしている。また実際のところは病理検体の取扱い、ブロックの選択、FFPE 標本作製は病理医と病理の臨床検査技師が実施しており、病理検体における遺伝子関連検査の偽陰性の要因については熟知している。

本審査ではBAM ファイルを提出し評価を受けたことからビューアソフトなどで各アンプリコンのリードが確認されたのではないかと考える。コンパニオン診断のNGSは報告書以外の情報を付加することは困難だがトラブル時などでメーカーとやり取りする際にもBAM ファイルやVCF ファイルを扱うことは十分想定されていたので、ダウンロードの方法は理解していた。しかしビューアソフトの使用については、コンパニオン診断ということもありその必要性について認識していなかった。今回、検査手順に入れなくてもBAM ファイルをビューアソフトで確認できる力量は必要であると認識しビューアソフトの操作について審査後研修を実施した。

コールされたバリエーションで期待される変異頻度の範囲に入らず下回ったものについては、メーカーに問い合わせたところ同一アンプリコン内で複数のバリエーションが存在すると変異頻度が低下する可能性があるとのコメントがあった。通常の臨床検体では考えにくいバリエーションの出現形態であるがメーカーに確認を取り原因が理解できた。本件に限らず不明な点や品質指標に満たない際は、メーカーに問い合わせるなどして迅速に原因を究明する必要がある。

標準サンプルを異なる NGS のプラットフォームで解析した場合、機種間差を生じる可能性は否定できない。これらの差異についての報告は少なく未解明な部分がある。NGS の外部精度管理調査を実施する試料については課題が多いとディスカッション内で話題となった。

なお審査における外部試料の測定結果に関しては、ディスカッションで根拠となる資料を提示されたが技術審査員からの指摘はなかった。外部試料の測定結果を解釈し ISO 15189 の規格と紐づけるのは容易ではないという印象を受けた。

3.NGS を検査で利用する際の人材育成の留意事項

NGS を用いたコンパニオン診断の ISO 15189 の受審を経験し、品質保証において NGS 特有な点が明確となった。検査要員に必要な力量を以下にまとめる。

- ① NGS 特有の Wet 操作であるインデックスの管理やビーズ精製についてハンドリングをマスターする。
- ② 解析パイプラインのアップデート時の検証作業を実施できる力量
- ③ 解析パイプラインで作成される BAM ファイルや VCF ファイルを理解する。ビューアソフトで確認する力量
- ④ 解析パイプラインによりコールされるバリエーションを認識し検査の概要を理解し利用者へアドバイスサービスする力量
- ⑤ 解析パイプラインでコールされないバリエーションや LOD を下回って NEGATIVE や NOCALL と判定された場合など偽陰性の可能性を原因究明できる力量
- ⑥ 品質指標を理解しモニターする。また外れた際は遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保に係る責任者、検査に関連する医師とコミュニケーションをとり問題解決する力量

NGS の品質保証において、検査要員は NGS のシーケンシング後の解析パイプラインにて判定が実施されていることを十分理解し偽陰性の出現や品質指標が外れていないかモニターし判断できる力量が必要である。コンパニオン診断で用いる NGS の場合は添付文書どおりの決められた操作で解析パイプラインの内容を意識しなくても結果は得られるが、トラブル時の対応や多数のバリエーションの判定を行っている以上、解析パイプラインを十分理解した力量の高い要員が検査を実施する必要があり人材育成において重要な点になると思われる。

今後、コンパニオン診断のみならず一般診療となったがんゲノム医療の CGP 検査や近い将来に展開される全ゲノム解析への展望など NGS の解析システムは多岐にわたると考えられる。医療機関や検査会社で NGS を用いた検査を実施する要員の力量は各施設で設定しているのが現状であり³⁾、必要とされる力量のラインについて国内で統一した見解が必要ではないかと考える。遺伝子関連検査の専門学会や関連団体などで課題とし展開されることを期待したい。

なお本分担研究において ISO 15189 2012 版の第 4 章については含めていないが品質マネ

ジメントシステムとして重要な取り組みであることを付け加える。

E.参考文献

- 1)加藤 護.ゲノム医療のバイオインフォマティクス・パイプライン.実験医学 2018;36(15)2645-2652.
- 2)日本臨床検査標準協議会.遺伝子関連検査のための ISO 15189 ガイダンス文書.学術広告社;2019.
- 3)柿島裕樹.臨床検査部門における遺伝子関連検査の人材育成の実際.日本臨床検査医学会誌 2022;70(2)402-409.

令和4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）
「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究
分担研究報告書

「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保：
迅速・簡便な全自動化された核酸増幅検査実施の現状と今後の展望

研究協力者 角田 徹 公益社団法人日本医師会副会長
神村 裕子 公益社団法人日本医師会常任理事

要旨

診療所や小規模病院で使用されている POCT 型全自動 PCR 検査機器の運用は、多検体同時検査型の機器と比べると試薬の調整、検体の扱い方、測定操作法等、留意すべき点が大きく異なり、準備、点検等の作業が大幅に軽減されている。医療機関内で実施する検査においては測定結果がより早く確認できる利便性があるものの、機器の導入とランニングコストの低減を考慮しなければ現場への導入は難しい。流行翌年の 2020 年度の臨床検査センターにおける PCR 検査の実施状況を踏まえて、診療所や小規模病院が実施している PCR 検査における内部精度管理の方法や頻度等について状況を把握し、POCT 型全自動 PCR 検査機器メーカー2社にヒアリングを行った。

1日1件測定するかどうか分からないにも関わらず、毎日コントロール測定を行うことはコストに見合わず、医療機関にとっても大きな負担となる。今後のパンデミックに備え、内部精度管理に資する、廉価なコントロール試料の提供を可能とする仕組みが必要である。

また、研修については、メーカーが使用方法、精度管理を含めた設置トレーニングを実施しており、販売後も定期的にセミナーや勉強会を開催しているとのことであったが、研修を受けにくいという声も聞かれたため、診察室や処置室において検体検査を実施している診療所を対象に、関係法令や検体の取り扱いについての研修動画を作成し、ホームページに掲載することを検討したい。

A.背景

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）が2019年に発生し、既に3年以上が経過した。感染流行に伴い、ウイルスの遺伝子検査である PCR 検査について、医師や臨床検査技師など専門家だけでなく、今では一般市民も一定の知識を持つようになった。流行当初の PCR 検査は核酸の抽出、増幅、検出等の工程を人為的に行うための専門的な知識を持つものが実施する検査であったが、現在に至っては、診療所や小規模病院において簡便に測定できる POCT 型全自動 PCR 検査機器が普及している。

さて、2018（平成30）年12月に施行された「医療法等の一部を改正する法律」では、医

療機関が自ら実施する検体検査について、品質・精度管理に係る基準を定めるための根拠規定が定められた。病院等における遺伝子関連・染色体検査の業務に関しては、業務の従事者に必要な研修を受けさせなければならないこととされ、また、内部精度管理がおこなわれるように配慮しなければならないとされている。

新型コロナウイルスの PCR 検査にかかる精度の確保の状況を見ると、内部精度管理無しの割合は、病院、診療所、登録衛生検査所がそれぞれ 19.0%、35.6%、0.7%と診療所の割合が高かった。また、管理試料を用いた内部精度管理の実施状況を見ると、管理試料が同梱されていない試薬キットの使用において実施されていないケースが多いという結果であったⁱ。

B.目的

診療所や小規模病院で使用されている POCT 型全自動 PCR 検査機器の運用は、多検体同時検査型の機器を比べると試薬の調整、検体の扱い方、測定操作法等、留意すべき点が大きく異なり、準備、点検等の作業が大幅に軽減されている。医療機関内で実施する検査においては測定結果がより早く確認できる利便性があるものの、機器の導入とランニングコストの低減を考慮しなければ現場への導入は難しい。そこで、流行翌年の 2020 年度の臨床検査センターにおける PCR 検査の実施状況を踏まえて、診療所や小規模病院が実施している PCR 検査における内部精度管理の方法や頻度等について状況を把握した。また、POCT 型全自動 PCR 検査機器メーカー 2 社にヒアリングを行った。今後の展望を提示したい。

C.医師会共同利用施設における 2020 年度の PCR 検査の実施状況の把握

日本医師会では、新型コロナウイルス感染症の医師会健診センター、臨床検査センター、健診・検査センター複合体における 2020 年度の医業経営への影響を調査するため、「新型コロナウイルス感染症対応下における医師会臨床検査センター・健診センターの 2020 年度医業経営実態調査」ⁱⁱを実施し、健診センターの健診・検診実施状況と臨床検査センターの検査実施状況を把握した。

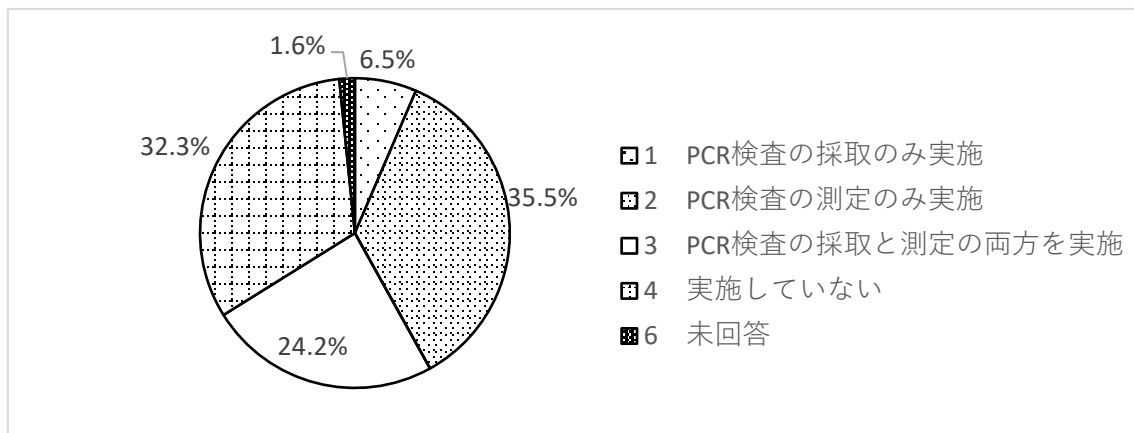
健診センターでは、症状のある者の保険診療としての PCR 検査の実施では、「実施していない」施設が最も多く、83.8%であった。

一方で、臨床検査センター調査で回答された 62 施設のうち、症状のある者の保険診療としての PCR 検査の実施では、「測定のみ実施」と「採取と測定の両方を実施」している施設が併せて、37 施設、59.7%であった（表 1）。

表 1 医師会共同利用施設（臨床検査センター）における PCR 検査の実施と内容：（症状のある者に対して）

n = 62		
1 PCR検査の採取のみ実施	4	6.5%
2 PCR検査の測定のみ実施	22	35.5%
3 PCR検査の採取と測定の両方を実施	15	24.2%
4 実施していない	20	32.3%
6 未回答	1	1.6%
合計	62	100.0%

図1 医師会共同利用施設（臨床検査センター）におけるPCR検査の実施と内容：（症状のある者に対して）

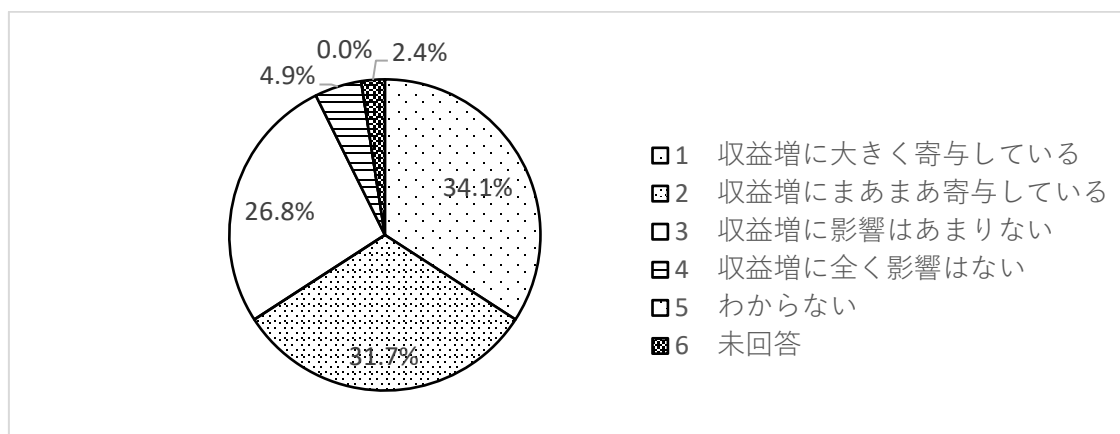


PCR検査の収益への寄与では、「大きく寄与している」が最も多く34.1%であった。次いで多かったのは「まあまあ寄与している」で、31.7%であった（表2）。

表2 医師会共同利用施設（臨床検査センター）における保険診療（症状のある者）PCR検査の収益への寄与

n = 41		
1 収益増に大きく寄与している	14	34.1%
2 収益増にまあまあ寄与している	13	31.7%
3 収益増に影響はあまりない	11	26.8%
4 収益増に全く影響はない	2	4.9%
5 わからない	0	0.0%
6 未回答	1	2.4%
合計	41	100.0%

図2 医師会共同利用施設（臨床検査センター）における保険診療（症状のある者）PCR検査の収益への寄与



2020年度は、感染拡大によるPCR検査のニーズが高まり、臨床検査センターなどがニーズにこたえる役割を果たしていたが、同時に、診療所や小規模病院などの医療機関が自施設で測定できる全自動PCR検査機器の導入も進んできた時期である。

それまで、診療所や小規模病院で実施されてきた主な検体検査業務は、臨床化学自動分析装置（ドライケミストリ法を含む）、免疫血清検査装置、グルコース専用測定装置、HbA1c専用装置、血球計数装置、血液凝固分析装置、尿検査装置・試験紙キット、インフルエンザウイルス抗原検出キット、及び微生物検査装置等であった。

日本医師会では、平成30年の医療法等の一部改正の施行に伴い、医療機関自らが行う検体検査の精度確保について、「医療機関における検体検査業務の精度確保に向けた手引き」ⁱⁱⁱを発行し、検体検査を行う際の精度確保のうち、標準作業書、作業日誌、台帳等に関して医療機関が整備すべき内容を取りまとめ、医師等が日常診療業務の中で精度の確保に努められるよう支援してきた。

D.ヒアリング調査

新型コロナウイルス感染症の感染拡大とともに、診療所や小規模病院等の医療機関が自ら測定するPCR全自動測定機器が普及してきたことを踏まえて、診療所や小規模病院における内部精度管理の実施状況と課題を把握することを目的とし、メーカー2社にヒアリングを行った。以下、調査票と回答を記載する。

(1) PCR全自動測定機器の導入状況について

- 診療所や小規模病院に対する販売実績の推移（一度購入したが使わなくなった数なども分かれば）を教えてくださいませんか。
- 診療所や小規模病院からの現在の引き合い（ニーズ）の状況について教えてくださいませんか。

メーカーA社の回答：

2020～2022年は以下の施設数で推移した（施設数は概数）。

2020年：610施設、うち診療所は260施設。

2021年：2500施設、うち診療所は1200施設。

2022年：3000施設、うち診療所は1400施設。

メーカーB社の回答：

2021年にコロナ検査薬を発売。現在は安定的に供給できており、累計1,000台規模の機器が設置されているが、2021年当時に膨大な件数の引き合いをお断りせざるを得なかったことを鑑みると、市場ニーズは少なくとも数倍～十数倍はあったのではないかと考えられる。また、現在のところ「購入したが使わなくなったお客様」はほとんどない。

○PCR検査一回あたりのコストを教えてくださいませんか。

メーカーB社の回答

約5000円/1回。

(2) PCR全自動測定機器の内部精度管理用試料の供給について

○コントロール試料の提供の有無を教えてください。また、試薬キットに同梱されているか、別売りかどうか教えてください。

メーカーA社の回答

陽性・陰性コントロールは2021年1月発売。同梱はされていない。

2021年（概数）：購入した施設が500施設、診療所は40施設。

2022年（概数）：購入した施設が560施設、診療所は110施設。

通常は1テストごとの内部標準（蛍光値、温度、ベースラインも含む）で確認し、測定者や測定環境が変わったとき、またはロット変更時や施設の測定操作標準書で設定（1カ月に1～2回など）された頻度でコントロールを用いた測定を実施。

メーカーB社の回答

弊社機器ではインターナルコントロール(内部コントロール)が採用されており、検査毎のPCRの精度管理に使用されている。また、試薬ロット切り替えの際に別売の陽性コントロール試薬及び陰性コントロール試薬を測定しなければ、新しい試薬ロットは測定に用いる事ができないシステムとなっているため、精度管理という観点においてはロット毎に一定の担保がされている。

(3) 内部精度管理に関するメーカーとしての対応について

○納品している医療機関に対して精度管理に関するマニュアルはありますか。

メーカーA社の回答

日本医師会のホームページを紹介し、精度管理に関する情報提供（標準作業手順書の作成法や精度管理についての説明）を実施しているが、診療所では標準作業手順書を24.4%しか作成していないのが現状である。

メーカーB社の回答

「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」に沿って頂くよう推奨しているが、原則として施設毎に施設基準を設けて頂く。

○納品している医療機関の精度管理に関して研修を実施している場合には、研修内容を教えて下さい。

メーカーB社の回答

初回納品時に使用方法、精度管理を含めた設置トレーニングを実施している。この設置トレーニングは弊社の社内研修を修了した者でなければ実施できない事となっており、トレーニングの品質の担保に努めている。また、販売後も定期的にセミナーやウェビナーを行ったり、ご施設の希望に応じて勉強会を開催している。

(4) その他

○PCR全自動測定機器の運用は、法令上、精度の確保に関する内部精度管理が義務づけられております。診療所や小規模病院との取引にあたり、内部精度管理の周知や医師等の理解について課題がありましたらお聞かせいただけますでしょうか。

メーカーA社の回答

◆コントロールが別売りの場合に内部精度管理を行っていない施設が多いため、説明書を作り、行っていないところを中心に配布した。

◆施設によりあるいは流行の度合いにより測定頻度が大幅に異なるため、陽性コントロールをメーカーから強制することは難しい。多い場合は1日10テストの場合もあれば、少ない場合は1週間で1、2回という場合もある。コスト的に負担が大きい施設もあることから、精度管理を実施していれば、精度管理管理加算などの加点を行うのも有用と考える。

メーカーB社の回答

◆遺伝子検査に熟練したオペレーターや深い知識を持った臨床医がいない施設もあるため、マニュアルを施設ごとのケースに落とし込んで精度管理のオペレーションを組み上げる事が難しい。また、日々の多忙な業務の中で十分に精度管理を実施する体制を準備することが難しいケースも散見される。

◆弊社の機器では精度管理としてロット毎のコントロール測定をシステム上義務付ける

事で一定程度の精度管理を担保している。

○クリニックでは診療報酬の検査料引き下げの影響が大きいと感じていますが、メーカーとしてのご要望がございましたらお聞かせいただけますでしょうか。

メーカーA社の回答

◆検査料に加えて、精度管理 管理料など加算の仕組み等がないと医療機関が積極的にコントロールを測るようにはならないと思われる。

メーカーB社の回答

◆抗原定性検査と比してPCR検査は検査コストが高額な代わりに高感度に病原体を検出することが可能な検査である。したがっていわゆる濃厚接触者、無症候/発症後まもない患者など、排菌/排ウイルス量の少ない患者に対して有効な結果が期待できる。

◆クリニックなどの小規模施設においても新型コロナウイルス検査に限らず、PCR検査を維持していくことは、今後の医療体制の整備においても大きな意味があると考えており、抗原定性検査とPCR検査の明確な使い分けの指針を示した上で、一定の検査料を維持して頂きたいと考えている。

◆現在の遺伝子検査実施の大半は、検査センターに集約・効率化されている。また、院内で検査を実施している病院においても、ある程度一度に測定する検体数が見込める施設が多くなっている。これらの効率化されたコストを元に設定されている遺伝子検査項目においては、クリニックでのスループットの低い検査ではコストの面で検査料に見合わず実施ができない事が多く想定されている。一方で検査センターに外注した場合と比べてクリニックで即日検査結果が出る事のメリットは治療判断、および感染拡大防止の観点で大きく、強い院内化ニーズがある。このことから、同日中に検査結果を患者に報告し、治療判断の上で有益と判断できる場合には通常の遺伝子検査の検査料に加えて、150点-300点の加点の検討をお願いしたい。

E.結論

診療所や小規模病院で使用されているPOCT型全自動遺伝子検査装置は、登録衛生検査所等で使用される多検体同時検査機器とは試薬の調整、検体の扱い方、測定操作法等が大きく異なる。今回ヒアリングを行った2社については、試薬に含まれる内部コントロールにより検査ごとに内部精度管理が行われており、陽性・陰性コントロールは試薬ロット変更時等、測定操作標準書で設定された頻度で行っているという回答であった。

診療所や小規模病院で使用されるPOCT型の機器は、全自動であって人為的な介入があるわけではないため、機器の安定性を高めていくことが重要である。もちろん、機器が行う作業以外の部分、例えば検体の取り扱い等は「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」(厚労省)等に沿って留意する必要があるが、それでも多検体同時検査機器と比較すると測定手順は簡便である。また診療所や小規模病院における自施

設内での検査の実施は、医師が患者の症状を診て、その場で検査結果を把握することで早期の診断に繋がる意義は大きい。一方で、医師等の日常診療業務における負担も考慮されるべきである。測定における工程の多くは機械処理によるものであるため、検査結果が患者の症状と合致しなければ、メーカーに伝え、機器の点検や検査をすることが重要である。

診療報酬点数では SARS-CoV-2 核酸検出（委託以外）に係る検査料は 2021 年 12 月 31 日以降は 700 点、判断料として 150 点である。新型コロナウイルス感染症には流行があり、一般的な診療所においてヒアリングを行ったところ、感染初期の流行時期では 1 日 5 件程度の検体検査を行うとのことであった。また、メーカーによると 1 日 10 件程度から週に 1、2 件と、取引先の医療機関により検査件数はさまざまであるとのことであった。

精度の確保は当然行わなければならないが、診療報酬との兼ね合いも考慮する必要がある。1 日 1 件測定するかどうか分からないにも関わらず、毎日コントロール測定を行うことはコストに見合わず、医療機関にとっても大きな負担となる。新型コロナウイルス感染症は 2023 年 5 月 8 日から感染法上の 5 類に分類されたが、今後もインフルエンザとの同時流行が懸念されることなどから、簡易な遺伝子関連検査は需要が増えると考えられる。今後のパンデミックに備え、内部精度管理に資する、廉価なコントロール試料の提供を可能とする仕組みが必要である。また、外部精度管理調査に関しても、特に診療所や小規模病院においては作業的及び金銭的な負担にならない方法が望ましい。新型コロナウイルスに関しては、外部精度管理調査へのアクセスが良いとは言えないことから、今後のパンデミックにも備え、医療法施行規則に記載されているように、代替方法としてクロスチェック体制の確立に努める必要がある。

研修については、メーカーが使用方法、精度管理を含めた設置トレーニングを実施しており、販売後も定期的にセミナーや勉強会を開催しているとのことであった。ただし、代理店を通して機器を購入した場合はメーカーの研修を受けにくいという声も聞かれた。さて、2020 年 4 月、診療用放射線に係る安全管理体制に係る医療法施行規則の一部改正が行われ、責任者の設置、安全利用のための指針の策定、研修の実施を行うこと等が求められた。現在、日本医師会の YouTube 公式チャンネルでは、「診療用放射線の安全利用の研修」動画が視聴できるようになっている。今後、検体検査についても、診察室や処置室において検体検査を実施している診療所を対象に、関係法令や検体の取り扱いについての研修動画を作成し、掲載することを検討したい。なお、外部精度管理調査で不一致施設の要因として、検体取り違い、キャリアオーバー汚染による偽陽性が複数施設で見られた。その回避には、測定前後のプロセスを含めた測定標準作業書の整備と遵守とともに、測定者における研修が重要となる。研修の内容として、測定システムの性能評価とともに、精度確保に関する知識と技能の習得が必要である（精度管理、ピペット操作等）。これに関しては、日本臨床検査標準協議会普及啓発資料「マイクロピペットの精確な操作と注意点」（<https://www.jccls.org/news/videomicropipette/>）（2022 年 4 月）とともに、POCT 仕様のシステム使用者を対象とした「遺伝子関連検査：準備と実施ならびに結果確認のポイント」（2023 年 5 月予定）が参考と

なるため、当該動画を多くの病院等の管理者に見ていただくよう推進する。

ⁱ 宮地勇人「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」報告書」（2022年4月）

<https://www.mhlw.go.jp/content/000929808.pdf>

ⁱⁱ 日本医師会「新型コロナウイルス感染症対応下における医師会臨床検査センター、健診センターの2020年度医業経営実態調査」（2021年8月25日）

https://www.med.or.jp/dl-med/teireikaiken/20210825_2.pdf

ⁱⁱⁱ 平成30年12月発行第1版「医療機関における検体検査業務の精度確保に向けた手引き」

日本臨床衛生検査技師会における遺伝子検査の精度確保への取り組み
～外部精度管理調査、品質保証施設認証および認定臨床検査技師制度の現状と今後の展望～

研究協力者 長沢光章（一般社団法人日本臨床衛生検査技師会）

要旨

一般社団法人日本臨床衛生検査技師会（日臨技）が取り組んでいる遺伝子検査部門の外部精度管理調査を中心に、品質保証施設認証および認定技師制度も含めた現状と今後の展望について報告した。2022（令和4）年から本格導入した SARS-CoV-2 遺伝子核酸増幅検査項目には、約 1,500 施設が参加した。今回のサーベイでは、34 種の核酸増幅・検出用試薬、32 種の核酸増幅・検出機器類が用いられ、その組合せから検出方法は 71 通りであった。その結果、殆どの施設では正答であったが、一部の施設で試料の必要以上の希釈やコンタミネーションなどにより誤答があった。アンケートより、陰性コントロールの測定が実施されたのは 67.1%、陽性コントロールの測定実施も 79.4%で、未実施の施設が 20～30%もあった。誤答の要因として、作成した試料が核酸増幅・検出用試薬の増幅域の差異や干渉も示唆された。また、体細胞遺伝子検査の外部精度管理評価の実現に向けた調査モデルを確立することを目的として、プレパイロットを実施した。その結果、目的とする腫瘍細胞の培養細胞株でセルブロックを作製し、FFPE 切片とした試料を配布する調査を実施するために、細胞株の入手から FFPE 切片作製を安定確保するまでの検証については、概ね良好な結果であったが、施設での測定および試料回収の温度や中央測定項目における結果は測定値にバラツキがみられ、配布する試料の量を増やす必要が指摘された。また、培養細胞の固定作業を行える環境、セルブロックの質の評価を含め、母数を広げたパイロット調査を重ねる必要があると考えられた。

その他に、日臨技が従来から実施している精度保証施設認証に加え、検体採取を含めた検査工程の全てを範囲とした品質保証を第三者機関として保証する新たに設立した品質保証施設認証および遺伝子検査部門の認定臨床検査技師制度の現状と課題について記述した。

A. 背景および目的

2018（平成30）年12月1日より施行された医療法等の一部を改正する法律（平成29年法律第57号）の一部の施行に伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令（平成30年厚生労働省令第93号）によって、全ての医療機関において「検体検査の精度の確保」に関する基準が設けられたことにより、検体検査の精度管理状況について適切に管理されなければならないことが、法律上明確に位置付けられた。

一般社団法人日本臨床衛生検査技師会（日臨技）は、臨床検査の外部精度評価を実施する機関として、当事業を通じて会員施設のみならず全国のすべての検査室の検査精度の向上を目指している。現在、全国から4,500施設を超える受検がある「日臨技臨床検査精度管理調査」は、10部門（臨床化学、免疫血清、血液、一般、微生物、細胞、輸血、病理、遺伝子、生理検査）について、各施設が自ら実施している検査項目について評価している。そして、臨床検査法に関する誤差要因の解明や精度向上につながる各種の提言など多くの実績を残しており、内外からも評価されて

いるところである。募集対象施設は、一般診療所、衛生検査所、病院等と幅広く対象とし、今後は今まで参加の少ない一般診療所に向けても受検を促す広報活動を予定している。また、都道府県臨床検査技師会や都道府県医師会が実施している精度管理評価とも連携し、データ標準化に向けて安定した質の高い標準物質の継続確保も目指している。更に、時代とともに日々進歩する医療の進歩に合わせて、新しい臨床検査項目について早期に精度評価ができるよう調査システムならびに精度管理物質の開発を行ってきた。特に、遺伝子検査部門では長年にわたり結核菌と肝炎（HCV および HBV）の感染症項目を実施してきたが、昨年度から SARS-CoV-2 遺伝子核酸増幅を調査項目として加え、体細胞遺伝子についても導入に向け取り組んでいる。

また、外部精度評価の他に日臨技では「品質保証施設認証制度（旧 精度保証施設認証）」および日本染色体遺伝子検査学会と合同で「認定臨床染色体遺伝子検査師制度」を創設している。品質保証施設認証制度は、精度管理事業および標準化事業に積極的に参加し、その施設における検査データが標準化に基づいたものであり、かつその精度が是正・改善を通じて十分保証されていると評価できる施設を、品質が保証された施設として認証する制度である。認定臨床染色体遺伝子検査師制度は、専門知識および高度な技術に対応できる検査者を育成し、染色体遺伝子検査の精度保証をすることなどを目的にした制度である。

今回、日臨技が取り組んでいる遺伝子検査部門の外部精度管理調査を中心に、品質保証施設認証および認定技師制度も含めた現状と今後の展望について報告する。

B. 日臨技臨床検査精度管理調査における遺伝子検査部門について

遺伝子検査部門においては、長年にわたり結核菌と肝炎（HCV および HBV）の感染症項目を実施してきたが、新型コロナウイルス感染症の拡大に伴い SARS-CoV-2 遺伝子核酸増幅検査項目について 2021（令和 3）年にトライアル調査として実施し、2022（令和 4）年より本格導入した。また、体細胞遺伝子および染色体に関する精度管理評価については実施できていなかったが、2018（平成 30）年より「体細胞遺伝子検査の精度管理調査に向けた検討」についてのワーキングを立ち上げてパイロット調査を始めている。今回は、SARS-CoV-2 遺伝子核酸増幅検査および体細胞遺伝子検査について報告する。

I. SARS-CoV-2 遺伝子核酸増幅検査

1. サーベイ項目および試料内容

SARS-CoV-2 は合成 RNA（デルタ株、B.1.617.2）による精製核酸とし、サーベイ構成は 3 試料（各容量は 50 μ L）で、試料 A は陽性（500 コピー/ μ L）、試料 B は陰性、試料 C は陽性（100 コピー/ μ L）とした。合成 RNA は SARS-CoV-2 の全ゲノムをカバーするため 6 つのフラグメントから構成され、実検体に見立てるためヒトゲノム DNA や、RNA を保護するための保護剤や TE バッファー等を試料中に添加した。

2. SARS-CoV-2 核酸増幅サーベイの実施工程

一般的な遺伝子検査の工程は①核酸抽出（精製）、②核酸増幅・検出からなる。今回の SARS-CoV-2 核酸増幅サーベイは②からの実施となるが、①と②が一連の全自動機器等では①からの実施となる。この場合はサーベイ試料が 50 μ L の精製核酸のため、使用機器に見合った容量になる

ようにボリュームアップを図る必要がある。その際の希釈液は添付の滅菌済みリン酸緩衝液あるいはメーカー推奨の希釈液、ウイルス輸送培地（VTM/UTM）等が該当する。また、参加施設の増幅過程を把握するため Ct 値あるいは Tt 値を求めた（表示可能な機器のみ）。

3. 参加施設数

参加は 1,485 施設であった。

4. SARS-CoV-2 核酸増幅・検出用試薬と機器

今回のサーベイでは、34 種の核酸増幅・検出用試薬（表 1）、32 種の核酸増幅・検出機器類（表 2）が用いられ、その組み合わせから検出方法は 71 通りに及んだ。増幅原理ごとに参加施設数をみると RT-PCR（Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction）が 1,090 施設（73.4%）で最も多く、以下 LAMP（Loop-Mediated Isothermal Amplification）が 169 施設（11.4%）、TRC（Transcription Reverse-transcription Concerted reaction）が 116 施設（7.8%）、NEAR（Nicking Endonuclease Amplification Reaction）が 106 施設（7.1%）、TMA（Transcription Mediated Amplification）と PCR/SmartAmp が共に 2 施設（0.1%）であった。機器類については、Gene Xpert/ベックマンが最も多く 256 施設（17.2%）で用いられ、以下 Smart Gene/ミズホメディー（Smart Gene 法）が 190 施設（12.8%）、Loopamp EXIA/栄研化学が 167 施設（11.2%）、TRCReady-80/東ソーが 116 施設（7.8%）、ID NOW/アボットジャパンが 106 施設（7.1%）、GENECUBE/東洋紡が 90 施設（6.1%）、CFX96 Touch シリーズ/バイオラッドが 69 施設（4.6%）、AutoAmp/島津が 66 施設（4.4%）、アプライドバイオ QuantStudio シリーズ/サーモフィッシャーが 50 施設（3.4%）などであった。

5. コントロール試料の活用の有無

1) 陰性コントロール使用の有無とその種類

サーベイ試料の測定前（時）に陰性コントロールの測定が実施されたのは 1,485 施設中 997 施設（67.1%）で、未実施が 484 施設（32.6%）、未回答が 4 施設（0.3%）であった（表 3-1）。陰性コントロールの種類（複数使用含む）については、最も多いのがキット添付の陰性コントロールで 570 施設（57.1%）、以下 PCR グレード滅菌水が 217 施設（21.7%）、市販の陰性コントロール溶液が 62 施設（6.2%）、PCR グレード緩衝液が 37 施設（3.7%）、検体抽出液が 36 施設（3.6%）、滅菌生理食塩水が 27 施設（2.7%）、未使用の滅菌スワブが 18 施設（1.8%）、患者由来陰性検体が 16 施設（1.6%）、市販の陰性ヒトゲノムが 12 施設（1.2%）、ウイルス輸送培地が 4 施設（0.4%）であった（表 3-2）。

2) 陽性コントロールの使用有無とその種類

サーベイ試料の測定前（時）に陽性コントロールの測定が実施されたのは 1,485 施設中 1,179 施設（79.4%）で、未実施が 304 施設（20.5%）、未回答が 2 施設（0.1%）であった（表 4-1）。陽性コントロールの種類（複数使用含む）で最も多いのが、陰性コントロールの使用時と同様にキット添付の陽性コントロールで 844 施設（71.3%）、以下市販の陽性ゲノム（コントロール）が 310 施設（26.2%）、患者由来陽性検体が 21 施設（1.8%）、キット内のスタンダード RNA が 4 施設（0.3%）、感染研提供の RNA が 3 施設（0.2%）、プラスミド DNA が 1 施設であった（表 4-2）。

表 1. 参加施設の SARS-CoV-2 (SC2) 核酸増幅・検出試薬一覧

増幅原理	核酸増幅・検出用試薬 / メーカー	参加数 (%)
RT-PCR	Xpert Xpress SC2「セフィエト」/ヘックマンコールター	256 (17.2)
〃	スマートジーン SC2 核酸キット / ミズホメディー	190 (12.8)
〃	Ampdirect2019-nCoV 検出キット / 島津	159 (10.7)
〃	ジーンキューブ HQ SC2 / 東洋紡	87 (5.9)
〃	Takara SC2 ダイレクト PCR(Direct Detection 含)kit/タカラバイオ	83 (5.6)
〃	SC2 Detection Kit -Multi- / 東洋紡	61 (4.1)
〃	ミュータスワコー SC2 / 富士フイルム和光純薬	47 (3.2)
〃	BD SC2 関連 (Flu 含) / ベクトンディッキンソン	43 (2.9)
〃	LeaDEA VIASURE SC2 PCR kit / プレシジョンシステムサイエンス	35 (2.4)
〃	FilmArray 呼吸器パネル 2・1 / ビオメリュー	24 (1.6)
〃	コハス Liat SC2 & Flu A/B / ロシュ・ダイアグノスティックス	20 (1.3)
〃	LightMix Modular SC2 E-gene / ロシュ・ダイアグノスティックス	19 (1.3)
〃	コハス SC2 & Flu A/B / ロシュ・ダイアグノスティックス	17 (1.1)
〃	TRexGene SC2 検出キット / 東洋紡	12 (0.8)
〃	One Step Prime III RT-qPCR kit / タカラバイオ	7 (0.5)
〃	TaqPath SC2 リアルタイム PCR 関連 / サーマフィッシャー	5 (0.3)
〃	エリート MGB SC2 PCR 検出 kit / プレシジョンシステムサイエンス	4 (0.3)
〃	TaqMan Fast Virus 1-step Master 関連 / サーマフィッシャー	4 (0.3)
〃	THUNDERBIRD Probe One-step qRT-PCR kit / 東洋紡	3 (0.2)
〃	Direct RT-PCR kit SC2 / カネカ	2 (0.1)
〃	SUDx-SC2 検出キット / ステイツクスバイオテック	2 (0.1)
〃	SGNP nCoV PCR 検出キット / ステイツクスバイオテック	2 (0.1)
〃	DetectAmp SC2 RT-PCR kit / シスメックス	2 (0.1)
〃	Alinity m システム SC2 / アボットジャパン	2 (0.1)
〃	AgPath ID One-step RT-PCR kit / サーマフィッシャー	1 (0.1)
〃	SC2 GeneSoc N2 杏林 / 杏林製薬	1 (0.1)
〃	OneStep RT-PCR kit / キアゲン	1 (0.1)
〃	QuantiNova Multiplex RT-PCR kit / キアゲン	1 (0.1)
LAMP	Loopamp SC2 検出試薬キット / 栄研化学	168 (11.3)
〃	Genelyzer kit / キヤノンメディカル	1 (0.1)
TRC	TRCReady SC2 シリーズ / 東ソー	116 (7.8)
NEAR	ID NOW 新型コロナウイルス 2019 / アボットダイアグノスティックス	106 (7.1)
TMA	アプティマ SC2 / ホロジックジャパン	2 (0.1)
PCR/SmartAmp	SmartAmp 新型コロナウイルス PCR 検出キット / ダナフォーム	2 (0.1)
合 計		1,485

表 2. 参加施設の核酸増幅・検出機器類一覧

核酸増幅・検出機器 / メーカー	参加数 (%)
Gene Xpert / ベックマンコールター	256 (17.2)
Smart Gene / ミズホメディ	190 (12.8)
Loopamp EXIA / 栄研化学	167 (11.2)
TRCReady-80 / 東ソー	116 (7.8)
ID NOW / アホットジャパン	106 (7.1)
GENECUBE / 東洋紡	90 (6.1)
CFX96 Touch シリーズ / ハイオラット	69 (4.6)
AutoAmp / 島津	66 (4.4)
アプライトバイオ QuantStudio シリーズ / サーマフィッシャー	50 (3.4)
LightCycler シリーズ / ロシュ・ダイアグノスティックス	47 (3.2)
コバス Z480 / ロシュ・ダイアグノスティックス	47 (3.2)
ミュータスワコー g1 / 富士フイルム和光純薬	47 (3.2)
BD MAX / ベクトンディッキンソン	44 (3.0)
ジーンリードエイト / プレシジョンシステムサイエンス	34 (2.3)
CronoSTAR シリーズ / タカラバイオ	33 (2.2)
Thermal Cycler Dice シリーズ / タカラバイオ	26 (1.8)
FilmArray システムシリーズ / ヒオメリュー	24 (1.6)
コバス Liat / ロシュ・ダイアグノスティックス	20 (1.3)
コバス 6800/8800 / ロシュ・ダイアグノスティックス	17 (1.1)
アプライトバイオ 7500/7500F / サーマフィッシャー	7 (0.5)
エリートインジニアス / プレシジョンシステムサイエンス	5 (0.3)
アプライトバイオ StepOnePlus / サーマフィッシャー	4 (0.3)
MuSER / ステックスバイオテック	4 (0.3)
MyGo PRO / フナコン	4 (0.3)
Rotor-Gene Q / キアゲン	3 (0.2)
ハンサーシステム / ホロシックジャパン	2 (0.1)
Simprova / 栄研化学	1 (0.1)
AriaMx / アジレント・テクノロジー	1 (0.1)
Alinity m システム / アホットジャパン	1 (0.1)
GeneSoc / 杏林製薬	1 (0.1)
Genelyzer F III / キヤノンメディカル	1 (0.1)
Pico Gene PCR 1100 / 日本板硝子	1 (0.1)
合 計	1,485

表 3-1. 陰性コントロール使用の有無

陰性コントロール使用の有無	施設数 (%)
使用有	997 (67.1)
使用無	484 (32.6)
未回答	4 (0.3)

表 3-2. 陰性コントロールの種類

陰性コントロールの種類	施設数 (%)
キット添付の陰性コントロール	570 (57.1)
PCR グレード滅菌水	217 (21.7)
市販の陰性コントロール溶液	62 (6.2)
PCR グレード緩衝液	37 (3.7)
検体抽出液	36 (3.6)
滅菌生理食塩水	27 (2.7)
未使用の滅菌スワブ	18 (1.8)
患者由来陰性検体	16 (1.6)
市販の陰性ヒトゲノム	12 (1.2)
ウイルス輸送培地	4 (0.4)

表 4-1. 陽性コントロールの使用の有無

陽性コントロール使用の有無	施設数 (%)
使用有	1,179 (79.4)
使用無	304 (20.5)
未回答	2 (0.1)

表 4-2. 陽性コントロールの種類

陽性コントロールの種類	施設数 (%)
キット添付の陽性コントロール	844 (71.3)
市販の陽性ゲノム(コントロール)	310 (26.2)
患者由来陽性検体	21 (1.8)
キット内のスタンダード RNA	4 (0.3)
感染研提供の RNA	3 (0.2)
プラスミド DNA	1 (0.1)

6. 成績

1) 定性結果

1,485 施設からの回答について集計した。濃度が 500 コピー/ μ L の試料 A の正答数 (率) は 1,475 施設 (99.3%) であった。また、陰性の試料 B と濃度が 100 コピー/ μ L の試料 C の正答数 (率) はそれぞれ 1,475 施設 (99.5%) と 1,463 施設 (98.7%) であった。試料 A、B および C の 3 試料すべての正答数 (率) は 1,453 施設 (97.8%) であった。3 試料中、試料 C のみ誤答したのは 13 施設 (0.9%) で、原因は測定に供する試料の必要以上の希釈が考えられる。試料 C に加え、試料 A までもが誤答したのは 5 施設 (0.3%) であり、精製核酸が増幅できないレベルでの過度の試料の希釈が考えられ、その結果陽性 2 試料が陰転化したものと推測される。一方、試料 B のみ誤答したのは 6 施設 (0.4%) で、陰性試料が陽転化した原因として試料採取時のコンタミネーションが考えられる。

2) 核酸増幅・検出用試薬の増幅域の差異

N1 および N2 などの N 領域の増幅については、国立感染症研究所と米国 CDC において標的部位が異なっていることや各メーカー間で相違があることから、表記上 N 領域とした。SARS-CoV-2 の全ゲノムは約 3 万塩基長で、増幅域は ORF1a、RdRp、ORF1ab、ORF1b、ORF8、M、S、N で、その中では N1 と N2 を含め複数域をターゲットにした試薬が多い傾向にあった。陽性試料 A および C では各試薬ともほぼ増幅域の反応性がみられたが、コバス SC2&Flu A/B では E 領域のみの増幅で、ORF1ab 領域は増幅が認められなかった。サーベイ試料は SARS-CoV-2 の全ゲノムをカバーするのに 6 つの合成 RNA のフラグメントが用いられている。ORF1ab 間は全ゲノムの約 7 割を占めることから、4~5 つのフラグメントで構成され、プライマーが切断点をまたぐように設計されている場合には増幅されない可能性があることも ORF1ab 領域の増幅が認められない要因の 1 つと考えられる。コバス SC2&Flu A/B 以外の ORF1ab を標的とした核酸増幅・検出用試薬では増幅が認められている。

3) 試料と核酸増幅・検出用試薬の干渉

SARS-CoV-2 核酸増幅サーベイ用試料として今回合成 RNA を用いた。試料中の合成 RNA を保護するため、保護剤や TE バッファー等が含まれているため、その中の物質がコバス Liat SC2 & Flu A/B/ロシュ・ダイアグノスティックス (コバス Liat 法) の内部コントロール成分と同一であったため、過剰量存在することで Ct 値が低下し過ぎて許容範囲を外れることでコバス Liat 法が測定不能 (無効判定) になったと考えられる。特にコバス Liat 法による試料 B の測定において参加全 20 施設で Invalid の結果であった。この現象はサーベイ試料を UTM で高倍率に希釈することで判定不能が回避されたことから試料中の物質が増幅反応に影響したことが示唆された。

また、Loopamp SC2 検出試薬キット/栄研化学において濁度検出による機器判定では問題はなかったが、蛍光検出 (目視) で反応前からすべての試料で発光する現象がみられた。LAMP (正確には RT-LAMP) 法による蛍光検出の原理は、反応前の試薬内の蛍光物質カルセインは Mn イオンと結合して消光状態であるが、反応後は反応副産物のピロリン酸イオンが Mn イオンを奪うことで蛍光発光することになる。今回の反応前からの蛍光発光は試料中の TE Buffer に含まれる EDTA が Mn イオンをキレートし、その結果蛍光物質カルセインがフリーとなったことで発光に及んだと考えられた。目視による蛍光検出は機器による濁度判定後に確認として実施されること

から、今回の LAMP 法による回答は通常の濁度による判定が採用されていた。なお、同様に LAMP を増幅原理とした蛍光インターカレーター検出方式による Genelyzer kit/キャノンメディカルでは蛍光反応様式が異なることから検体との干渉は見られていない。

4) 遺伝子検査における Ct 値および Tt 値の分布

今回、Ct 値が得られるリアルタイム RT-PCR の試薬と機器の組み合わせ（コバス Liat 法を除く）は 58 通りがあった。2 試料間の Ct 値では試料 A が C より高値となる施設はみられなかった。さらに 58 法の各平均 Ct 値を基にした集計上の全体平均 Ct 値はそれぞれ 27.94（最小：24.80、最大：37.68）と 30.71（最小：27.50、最大：39.53）であった。リアルタイム RT-PCR は 1 サイクルごとに 2 倍ずつ増幅するので、100 コピー/ μ L 濃度の試料 C と 500 コピー/ μ L 濃度の試料 A の間には理論上 PCR で言えば 2.32 サイクル数の差が生じることになる。サーベイ報告の Ct 値を検証した結果、試料 C と A の全体平均 Ct 値の差は 2.77 サイクル数となり、理論上の 2.33 サイクル数に近似していた。様々な SARS-CoV-2 遺伝子検査法が存在するなかで、試料中の標的核酸量とリアルタイム RT-PCR 法から得られた Ct 値は逆相関関係にあり、Ct 値が 30 付近ではある程度の定量性が保たれていることが確認できた。

一方、LAMP は鎖置換反応を利用して一定温度で増幅させる方法であるが、カオスな増幅方法であるため、PCR の様に定量的評価ができない。LAMP 法によるサーベイ結果から試料 A に対し試料 B の方が Tt 値は低い結果もみられた。

一般的に Ct 値が 30 から 35 以上に高くなるに従いウイルス量が減少し、感染性が低下する。Ct 値の増加や発症日からの日数の経過に伴いウイルス培養の陽性率が低下、すなわち感染性の低下が報告されている。遺伝子検査における Ct 値の活用については、国際的にも基準が統一されていない。さらに今回のサーベイ結果から、本邦でも測定に用いられた試薬によっては Ct 値の差異が生じることが明らかとなった。増幅に用いる核酸量、増幅効率、増幅試薬と核酸量のバランス、さらに核酸精製（抽出）する際の溶出液の容量（精製核酸の濃縮率）等が Ct 値の差異の要因と考えられる。

II. 体細胞遺伝子検査の精度管理調査に向けた検討

日臨技が実施したアンケート（日臨技内部資料）によれば、4,422 施設（日臨技精度管理調査受検施設）のアンケートから、コンパニオン診断（CDx）を自らの施設において実施していると回答した施設が 154 施設（3.5%）、そのうち体細胞遺伝子検査を実施しているのが 100 施設、パネル検査にいたっては 45 施設の回答であった。NGS 法における結果の精度管理評価ではなく、NGS 法に供する前の抽出物の評価のみであれば、受検対象施設を広げることができると判断している。また、一般社団法人日本病理学会/NPO 法人日本病理精度保証機構（畑中佳奈子研究協力委員報告）で既に行っている腫瘍細胞含有割合の評価調査と併せて、各施設のパラフィン切片抽出物の評価も日臨技で実施できれば良いのではないかと考えている。日臨技では、そのために各施設に配布する試料の開発および安全な試料配布方法、結果改修・評価統計処理システムについて検討を行っている。

2019 年開始のがんゲノム医療では、病理検体の品質管理が重要であり、この点を含めた外部精度管理評価体制の構築が必要である。日臨技では、体細胞遺伝子検査の外部精度管理評価の実現

に向けた調査モデルを確立することを目的として、まずはプレパイロットを実施することとした。また、日臨技では、現在 NGS 法に用いられているホルマリン固定パラフィン包埋検体 (formalin-fixed, paraffin-embedded; FFPE、以下 FFPE 検体) に最も影響を与える固定操作について標準化を図るための「病理 FFPE 材料を前提とした固定液標準化検討ワーキング」を立ち上げ、病理組織標本を作製する医療機関と登録衛生検査所において作成基準の統一化を目指した議論も始めている。

1. 方法

A. 2021 (令和 3) 年、日臨技で実施したパイロットスタディーの準備

1) 精度管理用標準物質

- ① JCRB 細胞バンクより JCRB Lu-65 EGFR L858R 株と JCRB SK-BR3-Luc HER2 株の 2 細胞株を入手した。
- ② 凍結状態の培養細胞から大量培養を外部業者に委託した。
- ③ 各細胞を、ゲノム診療用病理検体取り扱い規定 (日本病理学会編) に則って、10%中性緩衝ホルマリン固定液にて 24 時間固定し、続いて FFPE セルブロック作製を外部業者に依頼した。

2) LU65 細胞株情報

セルブロックの完成状況の確認として、WG 委員の 1 施設で、HE 染色ならび核酸抽出と EGFR 遺伝子変異解析を実施し、有用性の検証を行った。

B. 2022 (令和 4) 年、プレパイロットスタディ実施

実施時期、内容、対象物、方法について具体的に検討した結果、コロナ禍の医療体制逼迫もあり、令和 4 年度は委員の 4 施設においてプレパイロットを実施することとした。

- 1) 時期は、令和 4 年 6 月とした。
- 2) 内容は、各施設で配布された FFPE リソースから、核酸抽出作業ならび濃度・純度を測定した data 抽出物を提出し、同時に抽出物は中央施設に送付した。
- 3) プレパイロットのリソースは、LU-65 細胞株の FFPE セルブロックを使用した。
- 4) 配布試料は、LU-65 細胞株セルブロック 2 種 (試料 A: ゲル固化法 FFPE セルブロック、試料 B: 遠心沈殿法 FFPE セルブロック) から、5 μ m 薄切切片 4 枚を載せた各 1 枚のプレパラートとした。
- 5) 配布先と方法は、WG 委員の所属する 4 施設に、薄切後 1 週間以内の標本をクール便で配送した。
- 6) 配布先の作業は、各施設の試薬、方法にて脱パラから核酸抽出、DNA 濃度・純度を測定した。また、条件調書 (アンケート用紙) に測定値と条件を記載し、温度を 3 条件 (常温、4°C、凍結) に分けて返送した。
- 7) 中央測定は、4 施設分すべてを中央測定施設にて測定し、集計した。
- 8) 各結果から精度管理手法の検証と課題の抽出を行った。

2. 結果と考察

- 1) 配送状況として、返送試料の温度は条件を逸脱していなかった
- 2) 試料 A は、溶解液で拡散が生じ、収量が落ちた。通常の FFPE と比較して技術的な差が

生じやすい傾向にあり、試料として適切か否かの検討が必要であった。

- 3) 4 施設の抽出方法、抽出試薬は全て異なっていた。
- 4) 各自施設の測定は、4 施設全てで得られた。
 - ① 中央測定では、3 手法の測定を行った。
 - ② 吸光度法 A260/A280 による検定では、配布施設での測定値（自施設と中央測定）に乖離はなかった。核酸収量は、各施設測定 2.7~20 ng/μL、中央測定（Nanodorop 法 11~63 ng/μL、Qbite 法 1.7~4.8 ng/μL）、純度は各施設測定 1.37~2.13 ng/μL、中央測定 1.7~4.8 ng/μL と施設間差を認めた。
 - ③ 搬送温度による差は認めなかった。一方、測定法 NanoDrop2000、Qubit3.0 においては、中央搬送時の温度に依存する測定値の変動（測定値上昇や測定不能）が見られたが、信頼度は不明であった。
 - ④ DIN 値（DNA Integrity Number）測定（中央測定のみ）では、施設間ならびに温度差は認められなかった。

以上の結果より、標準物質を培養細胞株セルブロック FFPE 切片とした入手から作製までの系検証については、概ね良好な結果であった。しかし、施設での測定および試料回収の温度や中央測定項目における結果は測定値にバラツキが見られ、情報量不足であり、中央測定を行うためには、配布する試料の量を増やす必要が指摘された。培養細胞の固定作業を行える環境も課題であり、セルブロックの質の評価を含め、母数を広げたパイロット調査を重ねる必要であると考えられた。今後は、配布試料の量を増やし、施設数を 15~20 程度増やしたパイロット調査を実施するよう準備を進めている。

C. 品質保証施設認証制度について

日臨技は、2010（平成 2）年に精度保証施設認証制度を創設した。旧制度は、臨床化学および血液学の 2 部門について当会の外部精度管理調査に参加し、精度が十分保証されていると評価できる約 810 施設を認定していた。しかし、今回の医療法改正後、さらに診療、施設の実情に応じた精度管理の確保が求められ、施設認証制度のグレードアップが課題となっていた。検査・分析から検査値の確認を対象とした精度管理調査の範囲から、検体採取を含め検査工程の全てを範囲とした品質保証が必要で、それらを第 3 者機関として保証する制度も必要であった。そして、2022（令和 4）年に公益社団法人日本臨床検査標準協議会と共同で本認証制度を立ち上げた。

1. 認証範囲

当会が主催している臨床検査精度管理調査事業で実施している項目のうち、施設が調査に参加している部門毎に認証を行うが、認証自体は施設で 1 認証のみとする。認証を実施する部門は臨床化学、血液、一般、免疫、微生物、輸血、細胞、生理、病理、遺伝子の 10 部門である。なお、認定期間は 2 年で、2 年ごとに改めて受審する。

2. 認証基準の要求事項

認証基準は、1) ~5) に記載する要求事項を全て満たしていることとした。

- 1) 当会主催の外部精度管理調査への参加（連続して 2 年以上の参加）し、許容正解項目／参加項目の比率が一定以上の水準であること。

- 2) 当会主催の外部精度管理調査において、許容正解を外れた項目については、原因の究明、是正処置、監督者の確認等の対策がなされ、その記録があること。
 - 3) 検査の精度の確保に関する責任者が配備されていること
 - 4) 標準作業書、作業日誌並びに管理台帳の配備されていること
 - ①精度管理・標準化の積極的な実践、原則として施設内で標準化を行い、実践していること。
 - ②内部精度管理に関する記録が保管され、活用されていること
 - 5) 人的資源の確保
 - ①認証対象の検査室に、臨床検査技師が常勤していること。
 - ②精度管理に関する適切な研修の実施および人材育成(継続的な教育)がなされていること。
 - ③継続的に臨床検査の精度管理に関連する研修(研修会、報告会等)に年に1回以上参加していること。
 - 6) 当会の精度管理調査以外の外部精度管理調査に1件以上参加していることが望ましい。
3. 2022年度認定施設数

2022・2023年度の認定施設は240施設であり、そのうち遺伝子検査項目の認定は79施設であった。現在、2023・2024年度の認定施設について審査中である。

D. 認定臨床検査技師制度

1. 目的

認定臨床検査技師制度は、臨床検査領域の進歩発展に対応した検査技師の資質の向上と生涯教育の充実をはかり、検査技師の認定に関する体制を整備し、各種検査を正確に実施する知識と技術を有し、後進の指導、育成ができる臨床検査技師の認定をもって、臨床検査の精度保証を通じ良質な医療を提供し、国民医療の向上に寄与することを目的としている。

2. 種類

臨床検査技師の認定制度には、日臨技認定センター(日臨技と一部の専門学会)、日臨技+日本臨床検査医学会+日本臨床検査同学院+専門学会での協議会方式、各専門学会独自などの様々な認定臨床検査技師制度がある。その中で、遺伝子検査分野の認定制度には、①日臨技認定センターの認定臨床染色体遺伝子検査師制度(日臨技+日本染色体遺伝子検査学会)、②日本臨床検査同学院の遺伝子分析科学認定士(初級)および(一級)があり、全て5年間の更新制度を採用している。

3. 取得者

遺伝子検査分野における認定技師の取得者は、①認定臨床染色体遺伝子検査師(遺伝子分野): 87名、②一級遺伝子分析科学認定士: 35名、③遺伝子分析科学認定士(初級): 1,729名であり、種類によってはかなりハードルが高い試験となっている。

E. まとめ

全国規模の当会の外部精度管理調査の遺伝子検査部門におけるSARS-CoV-2核酸検出項目の結果から、測定試薬・機器で最も高い検出感度が得られるように測定を進めるために、試料が不足する場合はメーカー推奨の希釈液を用い、最小限度の希釈にとどめ(あるいは増幅可能な精製核

酸濃度を保ち)、試薬・機器類の説明書に従い、検出感度や特性を十分理解したうえでの SARS-CoV-2 核酸増幅検査の実施が望まれる。

また、FFPE を用いたがんゲノム検査では、検体管理プロセス (検体採取－保存－搬送) が DNA の品質に大きく影響するところである。日本病理学会と日臨技等により設立された NPO 法人 日本病理精度保証機構 (JPQAS) では、FFPE を用いたがんゲノム検査のための、DNA 品質や腫瘍含有割合についての外部精度評価を行っている。同機構における評価判定には臨床検査技師も技術的な評価に参加している。日本病理精度保証機構は、CAP を含む国際的な病理精度保証ネットワーク (International Quality Network for Pathology) のアカデミックメンバーであり、EQA に関する国際的な情報共有をすすめながら国内の現状に最適化した外部精度評価を進め、公益財団法人日本適合性認定協会が JAB RM300(2022 9th)において、機構が行う外部精度評価は JAB が認める技能試験として認められている。

本調査研究では、FFPE 検体の取扱いに関して、公益社団法人日本臨床検査標準協議会、一般社団法人日本臨床検査医学会、日本病理学会および日臨技が、その品質の確保に関して取扱い規程の策定や講習会を開催するなどの取り組みをすでに行っており、日臨技はそれら団体と同問題について情報を共有している。さらに外部精度評価として、日本病理精度保証機構においては FFPE 検体から抽出した DNA に関する外部精度評価を開始している。また、一般社団法人日本臨床検査振興協議会を中心に「遺伝子関連検査の質保証に関する基本的考え方、特に外部精度評価に関して」が提言されるなど、この方面での活発な動きがある。しかし、部分的に連携体制の構築は見られるものの全体的な体制構築には至っていない。

当会および日本臨床検査標準協議会と合同で立ち上げた品質保証施設認証制度は、2022 (令和 4) 年度から開始されたが、各施設により精度管理に対する取組み、考え方、実践が異なっており、申請書内容の不備も多く見受けられた。今後、内部精度管理方法、標準物質の制定や供給、是正方法などの標準化あるいは制定が不可欠と考えている。

現在、臨床検査室における認証制度として 2003 (平成 15) 年に制定された国際規格「ISO 15189 (臨床検査室-品質と能力に関する特定要求事項) /公益財団法人日本適合性認定協会」があるが、この 20 年間で認定された施設は約 280 施設である。当会の臨床検査精度管理調査に参加している約 4,500 施設、そのうち遺伝子検査として SARS-CoV-2 核酸増幅検査を実施している施設は 1,500 施設以上あり、ISO1589 取得施設は 10 分の 1 以下に過ぎない。また、当会の精度保証施設認証または品質保証施設認証を取得している施設も約 700 施設に過ぎない。今後、各団体が協力し合い、最終的には法整備も視野に入れた取組みが不可欠と考える。

認定臨床検査技師の取得は、基本的に個人のスキル向上であって義務化されていない。しかし、日常業務において品質保証された検査結果を提供するためには必要な要素であり、今後、多くの臨床検査技師が取得を目指せる認定技師制度にするためのサポート体制が不可欠と考える。

以上、本厚生労働科学特別研究事業において、厚生労働省が主体となり、各関連団体が結束し統一的な基準値を設け、それに基づいた教育を施した人材の育成、ならびに設置基準をクリアした施設が増えることが望まれる。

F. 参考文献

日本臨床衛生検査技師会：2022年度日臨技臨床検査精度管理調査報告書. 2022

G. 研究共同協力

長沢光章（日本臨床衛生検査技師会 代表理事副会長／国際医療福祉大学大学院 教授）

滝野 寿（日本臨床衛生検査技師会 専務理事）

宮島喜文（日本臨床衛生検査技師会 代表理事会長）

令和4年度 厚生労働科学研究費補助金(地域医療基盤開発推進研究事業)
「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究
分担研究報告書

衛生検査所における「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保:現状と今後の展望

研究協力者 堤 正好(一般社団法人 日本衛生検査所協会 理事・顧問)

研究要旨

2018年(平成30年)の医療法、臨床検査技師等に関する法律の改正を受けて、一般社団法人日本衛生検査所協会(以下、日衛協と略す)における遺伝子関連・染色体検査の精度の確保のための現在の取組みと今後の課題について、今回以下を取りまとめたので報告する。

1. 遺伝子関連検査及び染色体検査に関わる人材育成の現状
2. 各種検査の精度の確保に関する日衛協の取組み
 - (1) 臨床検査精度管理調査の実施状況
 - (2) 「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」を元にした精度確保への取組み
 - (3) 製薬メーカーが提供する外部精度評価(EQA)プログラムの経験事例
3. 「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」一般社団法人日本衛生検査所協会 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会(平成13年4月10日 策定)の2022年(令和4年)改定
 - (1) 遺伝学的検査受託時の匿名化対応の解除
 - (2) NIPT 検査に受託に際して求められる要件の整理と修正

1. 遺伝子関連検査及び染色体検査に関わる人材育成の現状

(衛生検査所生涯学習通信講座 遺伝子関連検査コース・染色体検査コースの新設)

日衛協では、1979年(昭和54年)に日本臨床検査専門学院を開講し、1995年(平成7年)に衛生検査所生涯学習通信講座をスタート、その後2003年(平成15年)には資格認定制度(日衛協検査認定士)を開始し、日衛協加盟各社に所属する職員の教育研修制度を提供してきた。

検査コースは、2021年(令和3年)までは生化学、免疫学、血液学の3コースが設定されてきた

なお、日衛協加盟の衛生検査所の職員は、臨床検査技師以外の職種の職員が多数在籍することから、当初よりこれら職員が臨床検査の基礎を学ぶための機会として衛生検査所生涯学習通信講座が設置された。このため、検査の基本を学ぶためのテキストとしては最新臨床検査学講座(医歯薬出版株式会社)(以下、赤本と略す)が用いられてきた。そして、遺伝子関連検査・染色体検査に関する学習の機会は、前記赤本の遺伝子・染色体検査学(第1版)(赤本(第1版)と略す)をテキストとして用い、履修結果確認問題集としては血液学コースの第10章に問題集20問のみが設定されて

きた。しかしながら、医療法、臨床検査技師等に関する法律の改正(2018年(平成30年)12月1日施行)や近年の遺伝子関連検査に用いられるNGSをはじめとする検査技術の革新や遺伝学的検査そのものの取り扱い方及び得られた結果の扱われ方など様々な状況(日本医学会ガイドラインの改定や倫理的な観点からの検討等)が急速に変化してきたことから、2021年(令和3年)に遺伝子関連検査コース及び染色体検査コースを新設することになった。

遺伝子関連検査コース・染色体検査コースの新設に際して、当初はこれまでと同様に赤本(第1版)をテキストとして、問題集を策定することで進める予定でいたが、赤本(第1版)の記載内容が染色体検査分野に偏っていること、検査として実施されている各種遺伝子関連検査を網羅的に取り上げていないこと(病原体核酸検査に関する記載がないなど)、が確認された。

また、近年急速に普及したがん遺伝子パネル検査や難病の遺伝学的検査等、新しく開発されて実用化されたNGS(Next Generation Sequencing:次世代シーケンサー)を用いる解析技術の進展やこれら最新の検査の動向をテキストに示していく必要があること、検査実施に際して求められる順守事項等を示した指針やガイドライン等が逐次更新されていること、さらに2018年(平成30年)の医療法、臨床検査技師等に関する法律の改正等により検体検査の分類で遺伝子関連・染色体検査が一次分類となり、併せて精度管理に係る基準が明示されたことなどここ数年で外部環境が大きく変化したこと等を受けて、遺伝子関連・染色体検査に関連する諸事項を関連する網羅的に記載する必要があることが明らかになった。

* 関連資料 厚生労働省 関連サイト

(1)「検体検査について」 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_02251.html

(2) 医療法改正等の経緯と検体検査の精度の確保に係る基準について

<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000911173.pdf>

* 遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保に係る留意事項について

このため、遺伝子関連検査コース・染色体検査コースを新設し、遺伝子関連・染色体検査分野にスコープしたテキストと問題集を策定する為に、新たに検査分野ごとに関係者によるワーキンググループ(WG)を設置して取り組みを開始した。なお、染色体検査に関しては、これまでと同様に赤本(第1版)をテキストとして問題集を作成することで対応を進めることとしていたが、2021年(令和2年)2月10日付けで改訂され、赤本(第2版)では染色体検査に偏っていた内容が修正され、遺伝子関連検査に関わる基本的な事項が記載されるようになり、遺伝子関連検査と染色体検査の基礎を学べるものとなった。ただし、赤本は教本としての特性から、前述のように遺伝子関連検査等に関する最新の動向に関する記載がないことから、改訂された赤本(第2版)を元にした染色体検査コースと赤本(第2版)の遺伝子関連検査に関わる基本的事項に関する記載と、新たにWGが策定したテキスト・問題集を用いて遺伝子関連検査コースを立ち上げることにした。なお、新たに書き起こした遺伝子関連検査コースのテキストと問題集の策定に際しては、日衛協加盟各社に在籍する遺伝子関連検査を実務として担当しているエキスパートが各種検査の概要の取りまとめと問題集の策定を行い、染

色体検査コースに関しては赤本(第2版)を元に問題集の策定を行った。また、テキストと問題集の作成に際して、日衛協遺伝子関連検査受託倫理審査委員会に編集協力をお願いした。

なお、遺伝子関連検査コースの新設の為にテキストの整備に際して、遺伝子関連検査の品質確保に関わる日本臨床検査標準協議会(JCCLS)が策定した以下を参考資料として赤本(第2版)とともに受講者全員に配布した。

*参考資料

日本臨床検査標準協議会(JCCLS)関係 <https://www.jccls.org/active/public2/>

1. 遺伝子関連検査 検体品質管理マニュアル(承認文書)(2011年(平成23年)12月)
2. 遺伝子関連検査 検体品質管理マニュアル(パート2)(2017年(平成29年)10月)
3. 遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン解説版
(2016年(平成28年)3月)
4. 遺伝子関連検査のためのISO 15189 ガイダンス文書(2019年(令和元年)11月)
(目次のみ配布した。)

また、遺伝子関連検査実施に際して求められる順守事項等を示した指針やガイドライン等に関しては、関連する指針やガイドライン全文を網羅して配布することとしガイドラインに掲載した。この結果、遺伝子関連検査養成テキスト(2021年(令和3年)度版)は、総ページ数約500ページ、指針やガイドラインの全文で約400ページとなったが、本テキストはJCCLSの各種文書とともに遺伝子関連検査コース申込者が履修後も各検査室に残るものであり、関係者の身近な場所にいつでもあることとすることができた。

なお、遺伝子関連検査コース・染色体検査コースともに衛生検査所生涯学習通信講座の一環として新たに設置されたコースであること、他の検査コースと同様に衛生検査所に勤務する職員の教育も兼ねていることから各テキストの前半には、第1章 衛生検査所における臨床検査、第2章 知っておきたい疾患の知識、第3章 臨床検査総論の臨床検査の基礎に関する項が設けられている。(表-1.)

また、遺伝子関連検査コースの第4章から第7章は、赤本(第2版)の遺伝子関連検査に関する基本事項に関する記載をテキストとし、第8章から第10章は、遺伝子関連検査に特化した話題を取上げ、第11章 関連する指針・ガイドライン・認定制度・資料集には関連する資料を網羅した。染色体検査コースは、赤本(第2版)の構成に沿った章立てとした。(表-1.)

表-2. には、遺伝子関連検査コース 第1章 衛生検査所における臨床検査 第1問 医療法に関する問題とその解説の例を示した。

以上の状況の下、2021年(令和3年)度から新たに開設した遺伝子関連検査コースは60名、染色体検査コースは21名が各コースを受講し、各章ごとの履修確認問題集に合格し受講を終えた。また、2022年(令和4年)度は、一部参考資料の更新を行い、各コースの受講者を募集し、遺伝子関連検査コースは45名、染色体検査コースは14名が各コースを受講している。

なお、これまではテキスト及び問題集・解答用紙などは基本的に紙ベースで運用してきたが、2023年(令和5年)度からWEBベースでの運用に変更を予定しており、受講者の利便性や事務局の運用の負担の軽減を考えている。

表-1. 遺伝子関連検査コース・染色体検査コース及び免疫学コースの構成 2021年(令和3年)度
2021年度 日衛協生涯学習通信講座 カリキュラムの紹介文章より一部引用

<免疫学コース>で学習する内容です。

養成テキスト・免疫検査学	
第1章 衛生検査所における臨床検査	第6章 免疫学的検査の現場・原理
第2章 知っておきたい疾患の知識	第7章 免疫学的検査の現場・実際Ⅰ
第3章 臨床検査総論	第8章 免疫学的検査の現場・実際Ⅱ
第4章 免疫系のしくみ	第9章 免疫学的検査の現場・実際Ⅲ
第5章 免疫学的検査が有用な疾患	第10章 輸血・移植のための検査学

(第4章以降は「最新臨床検査学講座・免疫検査学」を利用します)

新設 **<遺伝子関連検査コース>**で学習する内容です。

養成テキスト・遺伝子関連検査	
第1章 衛生検査所における臨床検査	第7章 遺伝子診療における臨床検査
第2章 知っておきたい疾患の知識	第8章 医療法の改正
第3章 臨床検査総論	第9章 遺伝子関連検査の品質に関する基本的考え方～ACCEモデルによる遺伝子関連検査の包括的なレビュー～とJCCLS日本臨床検査標準協議会により公表された関連文書類
第4章 遺伝子の基礎	第10章 代表的な遺伝子関連検査
第5章 遺伝子関連検査の基本	第11章 関連する指針・ガイドライン・認定制度・資料集
第6章 遺伝子関連検査の実践	

(第4章から第7章は「最新臨床検査学講座・遺伝子・染色体検査学」を、第8章から第11章は「遺伝子関連検査養成テキスト」を利用します)

新設 <染色体検査コース>で学習する内容です。

養成テキスト・染色体検査	
第1章 衛生検査所における臨床検査	第7章 染色体検査の基本
第2章 知っておきたい疾患の知識	第8章 遺伝子関連検査の実践
第3章 臨床検査総論	第9章 染色体検査の実践
第4章 遺伝子の基礎	第10章 遺伝子診療における臨床検査
第5章 染色体の基礎	第11章 遺伝学的検査と倫理的課題
第6章 遺伝子関連検査の基本	

((第4章以降は「最新臨床検査学講座・遺伝子・染色体検査学」を利用します))

表-2. 遺伝子関連検査コース 第1章 衛生検査所における臨床検査

第1問 医療法に関する問題と解説の事例

問題 No.	選択 No.	問題・選択肢内容	様式	正解	解説	配点
1		医療法について正しいのはどれか。	1	2	<p>1.1948年(昭和23年)に制定。</p> <p>3.第5次医療法改正では、患者安全の確保/医療従事者の資質向上/医療計画制度の見直し/社会医療法人制度創設が行われた。</p> <p>4.第5次医療法改正は、2007年(平成19年)4月1日より施行。</p> <p>5.医療法は、医療の提供制度を定めた法律で、医療施設に関する基本的な法規である。</p>	4
	1	医療法は1950年(昭和25年)に制定された。				
	2	第1次医療法改正では、医療提供体制の整備を目的に都道府県に地域医療計画制度(医療圏、必要病床数)が実施された。				
	3	第5次医療法改正の内容は、医療提供体制の整備を目的に都道府県に地域医療計画制度(医療圏、必要病床数)が導入された。				
	4	第5次医療法改正の施行年月日は2014年(平成26年)4月1日である。				
5	医療法は医療機関が請求できる費用の額を定めた厚生労働大臣の告示事項である。					

2. 各種検査の精度の確保に関する日衛協の取組み

(1) 臨床検査精度管理調査も実施状況

これまで日衛協では、衛生検査所の社会的地位の向上と企業倫理確立に向けて事業を展開してきた。1984年(昭和59年)7月には、民間衛生検査所としての信頼性を広く社会に示すために、「信頼性(安全性)に関する衛生検査所のための実施規範」を定め、GCLP(Good Clinical Laboratory Practice)を推進し、さらなる精度管理の徹底に取り組んできている。

その中で精度管理調査は、「検査精度の維持・向上こそが登録衛生検査所の生命線である」という理念のもと、臨床化学・血液学・免疫血清学、細菌同定及び感受性を課題とした微生物学、血液像バーチャルスライドサーベイ、そして新型コロナウイルス感染症(COVID-19)における遺伝子検査の精度保証のため、いち早く新型コロナウイルス遺伝子検査等に調査項目を拡大して実施してきた。なお、これまでの取組みとしては令和4年で48回を数え、各施設の精度管理と検査精度向上の一助となってきたと考えている。

これまで継続して実施してきた精度管理調査の概要であるが、2022年(令和4年)度調査では下記48項目を実施。会員外施設や医療機関を含めて256施設が参加した。

1) 臨床化学

ナトリウム、カリウム、クロール、総カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、ブドウ糖、総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、血清鉄、HbA1c、AST、ALT、ALP、LD、 γ -GT、CK、コリンエステラーゼ、アミラーゼ

2) 血液学

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球百分率、血液像(インターネットフォトサーベイ)、血液像(バーチャルスライドサーベイ)、プロトロンビン時間測定

(3) 免疫血清学

CRP、CEA、PSA、CA19-9、AFP、TSH、FT4、フェリチン、RF

4) 微生物学

塗抹染色、細菌同定、抗菌薬感受性

5) 新型コロナウイルスの遺伝子検査

評価方法は2006年(平成18年)度以降基本的に変わっていない。評価用のCV値の下限を原則2.5%(コンセンサスCV)と定め、各検査項目の補正共通CV値がこの下限CV値を上回る場合には、補正共通CV値をそのまま評価用CV値としており、補正共通CV値がコンセンサスCV値を下回る時は、コンセンサスCV値を評価CV値としている。

新型コロナウイルス遺伝子検査では、アメリカから取り寄せた標準物質(米国 LGC Clinical diagnostics, inc. AccuPlex TMSARS-CoV-2 Omicron Variant Reference Material Kit)を使用して調査を行っている。なお、令和4年度サーベイ参加施設は、日衛協非加盟検査所を含めて71施設(内訳:RT-PCR法;63施設(88.6%)、TRC法;7施設(9.7%)、TMA法;1施設(1.4%))が参加し

た。

特定健診項目の HbA1c については約 10 年前から血液検査に使用されている生全血試料の残余血を用いて調査を行っている。150 施設以上で生血液を用いた外部精度管理調査は、臨床検査の現状を反映しているため非常に貴重であり重要な情報と考える。また、本調査だけで行っているバーチャルスライドサーベイを含めた血液細胞形態アトラスが日衛協から 2017 年に出版された。血液検査を専任とする臨床検査技師に非常に活用されている。微生物検査では当会独自の調査試料を用いた。

以上のように、登録衛生検査所は、我が国で行われている臨床検査の約 2/3 を担当していると言われており、本調査の成績はそのまま我が国の臨床検査の精度管理状況を反映していると考えられる。

*参考資料

1. 【日衛協】2022 年(令和 4 年)度(第 48 回)臨床検査精度管理調査の実施について
http://www.jrcla.or.jp/info/info/info_150.html
2. 【日衛協】2021 年(令和 3 年)度(第 47 回)臨床検査精度管理調査の実施について
http://www.jrcla.or.jp/info/info/info_143.html

なお、報告書は出版物として作成している。

(2)「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」を元にした精度確保への取り組み

日衛協 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会では、各社が独自に実施してきた遺伝子関連検査の質保証に関する取り組みを「遺伝子関連検査の質保証に関する要件」として整理し、「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」(以下、「日衛協見解」という)として、2013 年(平成 25 年)5 月に公表した。なお、本日衛協見解 別表 1 に示された内容は、JCCLS より公表された遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン解説版(2016 年(平成 28 年)3 月)に示された要件をもとに、1. 施設認定・認証(ISO15189、CAP-LAP CLIA 等)、2. 検査の質保証((1)分析的妥当性の担保、(2)臨床的妥当性の担保)、3. 検査従事者の水準・資質((1)検査従事者に求められる水準、(2)検査従事者の資格)、4. 職員に対する教育((1)具体的教育内容、(2)教育計画と記録)及び 5. リスクマネジメント(検体の受領から結果の報告までの検査工程全体に関わるリスクマネジメントへの対応)から構成されている。

*参考資料

1. 「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」

平成 25 年 5 月 23 日 策定 平成 30 年 12 月 1 日 改定 令和 3 年 4 月 1 日 改定

日本衛生検査所協会 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会

別表 1. 遺伝子関連検査の質保証に関する要件

別表 2. NGSを用いた遺伝子解析において求められる分析的妥当性に関して考慮すべき事項

<http://www.jrcla.or.jp/info/info/030401.pdf>

2. 遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン解説版(2016年(平成28年)3月)日本臨床検査標準協議会(JCCLS)

<https://www.jccls.org/active/public2/>

その後、次世代シーケンサー(NGS)による遺伝子解析技術の革新によるゲノム医療の進展や医療法及び臨床検査技師等に関する法律(臨床検査技師法)等が2018年に改正され、改めて遺伝子関連検査の質保証体制の充実が求められるようになったことを受けて「遺伝子関連検査の質保証に関する要件」を見直すとともに、新たに「NGSを用いた遺伝子解析において求められる分析的妥当性に関して考慮すべき事項」を取りまとめ、2018年(平成30年)12月1日に日衛協見解を改定した。

2018年(平成30年)の見解改定後、遺伝子関連検査を含むゲノム医療を取り巻く環境は急速に変化しており、「遺伝子関連検査の質保証に関する要件」(別表1. 及び「NGSを用いた遺伝子解析において求められる分析的妥当性に関して考慮すべき事項」(別表2.)を、その後の技術的進展や新たな知見を考慮して更新するとともに、遺伝子関連検査を取り巻く環境の変化を受けて参考資料集を見直し、日衛協見解を2021年(令和3年)4月1日改定した。なお、本改定前に日本臨床検査振興協議会より「がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方」が公表されたため、日衛協見解は前記基本的考え方に示された要件の具体的内容を網羅的に示す内容として作成した。

*参考資料:日本臨床検査振興協議会

1. 「がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方」

(第2.1版 2019年6月4日) 日本臨床検査振興協議会

https://www.jpclt.org/common/upload_data/websta00000301/file/【確定版】基本的考え方ver2.1.pdf

2. ctDNA検査の質保証に関する見解(2022年3月10日)

臨床検査振興協議会 医療政策委員会 遺伝子関連検査に関する小委員会

<https://www.jpclt.org/news/detail/20220314093506/>

*「ctDNA検査の質保証に関する見解」

* 表1ctDNA検査の留意点 * 表2ctDNA検査の分類

* 表3採血管と標準物質 * ctDNA検査に関する参考資料

3. 「遺伝子関連検査の質保証に関する基本的考え方、特に外部精度評価に関して」

(2023年3月24日)

[Microsoft Word - 01H z Pc# ~ ûnêY< EQAkcWf 20230324 \(jpclt.org\)](#)

(3) 製薬メーカーが提供する外部精度評価(EQA)プログラムの経験事例

今回の経験事例は、遺伝子関連検査に関わる内容ではなく、国内製薬会社(M社)が提供するA社PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「D」によるPD-L1検査に関する外部精度評価(EQA)のプログラム(EQAプログラムと略す。)参加により確認できた内容について示すものである。

背景としては、国内製薬会社(M社)の親会社である海外大手製薬会社(M社)は全世界へのEQAプログラムを定期的実施しており、日本国内ではこれまで実施実績はなく、今回、日本で提供可能なプログラムについては対象が検査会社様であった。

EQAプログラム概要としては以下であった。

【目的】

ペムブロリズマブの適応判定に用いるPD-L1検査(22C3)に関連した下記EQAプログラムの実施により、精度管理に貢献する

【プログラム概要(流れ)】

1. 国内製薬会社(M社)より親会社である海外大手製薬会社(M社)へ参加希望の検査会社を伝達。Merck側で応募状況等を確認して参加可否の確認。
2. 参加可能な場合は、精度評価を実施する外部の企業(QUIP社)より、当該検査会社へ連絡
3. QUIP社より、10症例の臨床検体(スライド)が検査会社へ送付
4. 各検査会社にてA社PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「D」を用いて染色・判定
5. 専用Webサイトから、判定結果等を入力
6. 染色したスライドはQUIP社へ返却し、染色状況を確認
7. QUIP社より直接当該検査会社へ結果返却
 - ・国内製薬会社(M社)には各社の個別結果は共有されず、全体(National)としての結果のみ共有される。
 - ・結果に付随するプログラム(例:改善のためのプログラム)等は国内製薬会社(M社)からは提供されない

【EQAプログラムの実施】

1.参加施設

国内でA社PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「D」によるPD-L1検査を受託している5社のうち4社が参加

2. 検体の配布と結果

- ①外部精度管理調査用のスライドが各ラボに到着(10月最終週)
- ②染色、判定を実施

3. 結果の報告及びその評価

- ①報告を11月中旬までに実施
- ②染色後のスライドの返却(デジタル化してサーバーへアップロードする選択肢もあり)
- ③年末以降に評価結果が返却

今回遺伝子関連検査に関わる内容ではなかったが、国内製薬会社(M社)が提供するA社PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「D」によるPD-L1検査に関するEQAプログラムを動かすことにより示唆に富む経験ができたのでその概要を以下に示す。

まず、今回の取組みを進めるにあたっては当該国内製薬会社(M社)から日衛協経由で関係各社に広くアナウンスするよう要望があり、この対応により情報提供の公平性を担保することができた。なお、このアナウンス後に、PD-L1検査を実施する5社とEQAプログラム参加の調整を進めたが、1社から辞退の申し出があった。その理由は、検査担当部署では外部精度評価への参加の意義を十分認識しており参加の申し込みを予定したが、EQAプログラム参加による高額な試薬コストの負担について会社側が難色を示し、結果としてEQAプログラム参加を見送ることとなった。この事例で明らかとなったことは外部精度評価への参加の意義を検査担当者が十分認識していたとしても、発生する費用によっては今回のようなEQAプログラムに参加できない検査会社が存在するという点である。広く受検されているCAPサーベイにおいても高額な費用負担が発生することが知られているが、今後提供されようとしている各種遺伝子関連検査に関わるEQAプログラムの負担額の大きさによっては参加者が制限される可能性があり得ることが確認できたことが重要であったと考えている。

3. 「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」一般社団法人日本衛生検査所協会 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会(平成13年4月10日 策定)の2022年(令和4年)改定

(1) 遺伝学的検査受託時の匿名化対応の解除について

日衛協では、2001年(平成13年)に「遺伝子検査受託倫理審査委員会(2017年(平成28年)3月24日付けで遺伝子関連検査受託倫理審査委員会へ改名)」を設置し、研究分野を対象とした「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省・経済産業省)の対象と表裏一体となる医療における遺伝学的検査を受託する際の倫理規範として「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」(以下、日衛協指針という)を2001年(平成13年)策定し公表した。

さらにその後公表された、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011年2月策定)(以下、日本医学会ガイドラインと略す。)に示された遺伝情報の特性等を踏まえ、これら外部環境の変化に対応するために複数回の改定を重ねた。また、2018年(平成30年)3月に公表された「検体検査の精度管理等に関する検討会とりまとめ」を受けて、2018年(平成30年)12月1日に施行された「医療法」・「臨床検査技師等に関する法律」等の改正や2022年(令和4年)3月に日本医学会ガイドラインが11年ぶりの改定されたことを受けて、これまで遺伝学的検査の受託に際して求められる患者名の匿名化対応等の要件を再度整理し、2022年(令和4年)9月1日に「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」に示された基本姿勢を大きく変更した。

まず、日本医学会ガイドライン改定に関わる背景としては以下があげられる。

- ・NGSを用いた網羅的遺伝子関連検査(がん遺伝子パネル検査、等)の実用化により複雑な結果の解釈と取扱いへの対応が求められるようになった。
- ・遺伝学的検査の結果や遺伝カウンセリング記録などの個人情報保護と医療情報としての関係者

間の共有化への対応が求められるようになった。

- ・医療安全のために必要な診療記録の一元管理が求められるようになった。
- ・「遺伝子変異」を「病的バリエーション(変異)」に変更した。
- ・「優性遺伝, 劣性遺伝」を「顕性遺伝(優性遺伝), 潜性遺伝(劣性遺伝)」に変更した。
- ・遺伝情報の特性に「あいまい性」を追記した。
- ・遺伝情報のあいまい性を多因子疾患の遺伝学的検査の留意点に反映させた。
- ・出生前遺伝学的検査と着床前遺伝学的検査を分けて整理した。
- ・患者名・被検者名の匿名化を必須としないこととした。
- ・社会的不利益や差別の防止への配慮を記載した。
- ・改正医療法による検査精度の確保が必要となった。等

また、日本医学会ガイドラインの改定により、以下の整理など多くの見直しが行われた。

これらの整理と見直しは、各衛生検査所が受託する遺伝学的検査の受託時の取扱いにも大きく影響する内容であり、特にアンダーラインで示した「患者名・被検者名の匿名化を必須としない」との項は、医療機関が遺伝学的検査の委託時に医療機関内で実施してきた患者名・被検者名の匿名化作業時における間違いや、衛生検査所から受け取った検査結果に記載された匿名化符号を患者名・被検者名に戻す際の間違いなど患者の医療安全を脅かす事故発生防止の観点から見直しが行われた。

このため、日衛協指針のⅢ. 遺伝学的検査受託における遵守事項の8. 項及び[注 10]を以下のように見直した。(アンダーライン箇所は今回追記した箇所を示す。)

Ⅲ. 遺伝学的検査受託における遵守事項

8. 衛生検査所は、遺伝学的検査を受託する際には、医療機関において各種安全管理措置(組織的、人的、物理的、技術的安全管理措置)が講じられ、個人情報の保護が適切に行われるよう医療機関に要請する[注 12]。

また、衛生検査所においても、各種安全管理措置を講じ個人情報の保護に努める。

これまで遺伝学的検査の受託に際して、個人情報保護の一環として行われてきた患者名の匿名化に関しては個人情報の保護と医療安全の確保(匿名化符号を患者名に戻す際の変換ミス等のリスクへの対応)の両面から委託元である医療機関の意思を確認し、その取扱いを契約書に定める[注 10 12]。

また、単一遺伝子疾患の診断を目的とした遺伝学的検査の結果の報告に際しては、担当医師に対して親展扱いで報告する等の対応を行ってきたが、結果の親展扱いに関しても委託元である医療機関の意思を確認し、その取扱いを契約書に定める[注 12]。

[注 10]各衛生検査所は、医療機関及び臨床医が日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011年2月策定 2022年3月改定)を遵守し、患者・被検者に対して適切なインフォームド・コンセントの取得や必要に応じて提供される遺伝カウンセリング

の実施などの対応を行った上で衛生検査所に遺伝学的検査を委託するよう要請する。

また、患者の個人情報保護を目的とした検査委託時の匿名化及び結果報告時の親展報告の取扱いに関しては、医療機関が適切に個人情報を保護することを前提に、医療機関の指示に従い、個別にこれらの運用について契約で定めるものとする。

*参考資料

日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」 Q&A(2011年2月2022年3月 改定)における関連する記載

Q 検査会社に遺伝学的検査を依頼する場合は、匿名化が必須と考えるべきでしょうか。

A 本ガイドラインでは、匿名化が必須とは考えていません。検査会社には個人情報をしっかりと守ることが法的に義務づけられています。個人情報保護法では検査のような「個人情報を扱う業務の委託」の場合、委託者(病院)の個人情報の取扱いを受託者(検査会社)に守らせると委託契約に明記することを求めています。「匿名化」を行うと、匿名の下で実施された検査において「取り違い」が発生する危険、場合によっては発生した取り違いが検知できなくなる危険があり、医療安全の確保が難しくなる可能性があります。

(2)NIPT 検査受託に際して求められる要件の整理と修正

日本医学会に新たに設置された「出生前認証制度等運営委員会」がNIPT検査を受託する検査分析機関を対象とした認証制度を開始したことを受けて、日衛協指針のⅢ. 遺伝学的検査受託における遵守事項の9. 項の出生前診断に関わる遺伝学的検査の受託に関する記載内容を以下のよう
に修正した。

9. 衛生検査所は、倫理的・法的・社会的諸問題を含む出生前診断に関わる遺伝学的検査を受託する際には、前述のⅢ. 4項「受託施設の限定」、Ⅲ. 7項の「遺伝カウンセリング体制ならびにインフォームド・コンセントの取得」について、受託する検査項目毎に依頼書や契約書等で確認を行うことが望ましい。

特に、母体血を用いた非侵襲的出生前遺伝学的検査 (NIPT : Non-Invasive Prenatal genetic Testing) では、日本医学会に新たに設置された「出生前認証制度等運営委員会」が認証した施設などのように、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー等に関わる遺伝カウンセリング体制が整備された施設からの受託に限定する。また、当該検査の受託に際して、医療機関において適切なインフォームド・コンセントの取得、必要に応じて提供される遺伝カウンセリングの実施を確認する担当医の署名を得た上で検査を受託する[注4 5]。

*参考資料

1. 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」

2011年2月策定 2022年3月改定

<https://jams.med.or.jp/guideline/index.html>

2. NIPT 等の出生前検査に関する専門委員会(厚生科学審議会科学技術部会)

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kodomo_145015_00008.html

3. 出生前検査認証制度等運営委員会(日本医学会)

<https://jams.med.or.jp/news/061.html>

(1) 出生前検査認証制度等運営委員会について

<https://jams.med.or.jp/news/061.html>

(2) 医療機関・検査分析機関の皆さまへ

<https://jams-prenatal.jp/concerned-person/medical-analytical-institutions/>

4. 「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」

平成 13 年 4 月 10 日策定 令和 4 年 9 月 1 日改定

日本衛生検査所協会 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会

<http://www.jrcla.or.jp/info/info/040901.pdf>

D. まとめ

遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保の為の取組みとしては、2018 年(平成 30 年)の医療法、臨床検査技師等に関する法律の改正等により示された要件を満たす必要がある。(図-1)

このため日衛協で取り組むべき課題として、人材の育成、検査の精度確保の取組み、遺伝子関連検査の受託体制の整備をあげ、今回これらに関して求められる要件を整理した。



図-1 遺伝子関連検査・染色体検査精度の確保に係る基準について(以下より引用)

厚生労働省「検体検査について」 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_02251.html

医療法改正等の経緯と検体検査の精度の確保に係る基準について

<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000911173.pdf>

医療法、臨床検査技師等に関する法律の改正(2018年(平成30年)12月1日施行)を受けて、医療機関から検体検査を受託して行う衛生検査所における精度管理の基準が明確化されたこと、医療技術の進歩に合わせて検体検査の分類を柔軟に見直すため法律ではなく厚生労働省令で定めることで規定される等が示され、これらを受けて「遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保のために設けるべき基準について」(図-1)が公表されている。

図-1の2項に実施義務として示された適切な研修への日衛協での対応としては、2021年度より遺伝子関連検査コース、染色体検査コースを新設し、遺伝子関連検査・染色体検査に関わる基礎知識と具体的な検査概要の理解及び関連する指針等の理解を深めるための機会を提供している。

今回新設した遺伝子関連検査コースは、大きく病原体核酸検査、ヒト体細胞遺伝子検査、ヒト遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)の3分野に分類されるが、各分野ごとに検査対象や用いられる検査技術が多種多様であり、かつ技術的進歩が速く、遺伝子関連検査コースを受講する検査担当者はこれらへの対応を求められる。また、テキスト及び問題集の作成者自身にとっても、それら進歩と変化を一早くキャッチアップし、テキスト及び問題集に反映させることが求められることから、2021年度にコースを新設したことが良い機会となっているとの意見も寄せられている。一方、技術的進歩をテキスト等に逐次反映させすぎると細かな修正や追記ばかりになるのではないかとの懸念もある。このため、赤本第2版で基礎知識の充実を図りながら、遺伝子関連検査コースに特化したテキストでは検査の基本を理解しながら最新の知識に触れる情報提供の場であることを念頭において、テキスト内容の継続した更新が必要となる。

さらに遺伝子関連検査に関わる各種関連指針・ガイドライン等は毎年更新されるため継続的な更新が求められるが、この作業への対応(具体的には、誰が、どの分野の情報を、どのように収集しながら、最新の情報集として継続して取りまとめて行けるのか等)についても今後検討が必要と考えている。また、テキストや問題集を作成する者も、高い視点を持って自ら関わる分野に関する情報と状況を把握していくことが求められる。さらに、これら外部環境の様々な変化は継続していることから、遺伝子関連検査コース、染色体検査コース修了者に対しても外部環境の変化を十分に伝える仕組み、すなわち継続して学べる環境を整備していけるかが重要となる。これら課題への対応としては、日衛協の教育研修制度に依存するのみではなく関連団体や学会に設けられている各種教育コースや認定制度、例えば、代表的な例としては同学院の遺伝子分析科学認定士制度や日本遺伝子診療学会のジェネティックエキスパート認定制度などとの連携が一層重要になると考えている。なお、染色体検査分野に関しては、日本人類遺伝学会 臨床細胞遺伝学認定士制度による染色体検査に携わる人材の養成と認定が重要である。

*参考資料

1. 公益社団法人日本臨床検査同学院 遺伝子分析科学認定士試験 初級・一級

https://clmj.jp/com_ma_common.html

2. 日本遺伝子診療学会 ジェネティックエキスパート認定制度

<http://www.gene-dt.jp/GE.html>

3. 日本人類遺伝学会 臨床細胞遺伝学認定士制度

<http://cytogen.jp/>

次に、遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保のために設けるべき基準について(図-1)の3に示された外部精度管理調査の受検(代替方法(施設間における検査結果の相互確認)に係る努力義務)への対応については本研究班の大命題であるが、日衛協における対応の現状は臨床検査精度管理調査として2.(1)項で示した1)臨床化学、2)血液学、3)免疫学、4)微生物、5)新型コロナウイルス遺伝子検査について実施中である。この状況に、例えば難病等の遺伝学的検査を追加しようとした場合には、試料の入手方法や入手先の確保、試料が確保されたとしても実務運用体制(試料の分注作業への対応などの実務作業への対応体制をどのように構築するか等)の構築の難度が非常に高いこと、倫理審査の対応(誰が、どのように倫理審査を申請するのか等)等が発生し、外部精度管理調査の実施が様々な障壁に阻まれるのが現状である。このため、これら課題を解決できる公的な何らかの新たな仕組みの構築が必須と考えた。

なお、今回遺伝子関連検査分野とは異なるが、製薬メーカーが提供する免疫染色に関する外部精度評価(EQA)プログラム(国内製薬会社(M社)が提供するA社 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「D」によるPD-L1検査に関する外部精度評価(EQA)のプログラム)を経験した。本経験を元に遺伝子関連検査の外部精度管理調査のあり方を検討すると、まずはいくつか保険適用となっている遺伝子関連検査項目のKITを販売している診断薬メーカーが主体となったメーカーサーベイ(第三者サーベイ)を進めるべきではないかと考えている。また、この事例で明らかとなったことは外部精度評価への参加の意義を遺伝子関連検査の実務担当者が十分認識していたとしても、発生する費用によってはEQAプログラムに参加できない検査会社が存在するという点であり、外部精度管理調査の参加費用が今後問題になる可能性あると考えた。

現在がんと難病分野の全ゲノムシーケンス解析の臨床実装に関する取組みが国策として精力的に進められており、今後は保険適用も想定されている。このような状況の下で、NGSを用いたWGS(Whole genome sequence analysis)やWES(Whole exome sequencing analysis)が保険適用されたとした場合の衛生検査所の役割と分担・責任範囲について「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」を元にした精度確保への取組みを以下に試みた。なお、検査工程の整理と求められる要件については、臨床検査振興協議会から公表された「がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方」(第2.1版 2019年6月4日)日本臨床検査振興協議会等や日衛協「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」(平成25年5月23日策定 平成30年12月1日改定 令和3年4月1日改定)が基本となる。

これらを参考にしながら、NGSを使用するゲノム検査の工程を整理すると、①各種サンプル(血液、

唾液等)から DNA を抽出する工程、②さまざまなキットを用いて DNA から全ゲノム領域・エクソーム領域・ターゲットとする領域などを濃縮し、次世代シーケンサーに対応するライブラリを作成する工程、③次世代シーケンサーを用いて生データ (fastq ファイル) を作成する工程、④生データ (fastq ファイル) をマッピングし、バリエントを検出しリスト (vcfファイル) を作成する in silico の工程、⑤得られたバリエント群にさまざまな情報を付与 (アノテーション) し、結果を解釈する工程の 5 つに分類され、その後⑥臨床医から患者に結果を還元する。これら工程のうち①～③までが衛生検査所が担うべき範囲であり、分析的妥当性が確保された生データ (fastq ファイル) を医療機関に届けることが最優先されるべきと考える。そして生データ (fastq ファイル) を受け取った医療機関において④～⑥の対応を行う。なお、④、⑤の対応のためには、様々な解析プログラムや日々更新していくデータベースを存分に使いこなしながら患者の臨床情報と合わせて臨床の場で使える結果の解釈と報告書の作成に結びつける必要がある。特にこの④、⑤の工程は、例えばがん遺伝子パネル検査によって得られた結果から、特定の薬剤との関係が明らかな既知の病的バリエントの変化検出するために各種解析プログラムを使用し結果を解釈するがん分野と異なる難病分野特有の特性であると考えられる。

WES・WGSのゲノム検査としての整理		
	臨床・アカデミアによる ゲノム解析・解釈	検査会社による WES・WGS検査
* 検体の採取 (医療機関)	◎	X
① サンプルの全国集配	△	◎
① DNA抽出	△	◎
② シーケンシング (ウェット)	○だが可能なら アウトソースしたい	◎確立された方法で精度 保証されたデータを産生 する
③シーケンシング 変異の検出(ドライ)	◎結果の受領 ←	◎生データ (fastq ファイル) を報告する
④ 変異の臨床的意義 づけ(ドライ)	◎最新の知見・ 方法により解析	X～=難病ゲノムの場合
⑤ 報告書:患者臨床情 報を反映した変異の解釈 と報告書の作成	◎最新の知見・ 方法により解析	△ 定型的なものに限る
⑥ 臨床医から患者に 結果を還元する (EPIによる検討も含む)	◎	X

検査として保険適用の範囲

①検体の回収、各種サンプル (血液、唾液等) からDNA を抽出する工程、②さまざまなキットを用いてDNA から全ゲノム領域・エクソーム領域・ターゲットとする領域などを濃縮し、次世代シーケンサーに対応するライブラリを作成する工程、③次世代シーケンサーを用いて生データ (fastq ファイル) を作成する工程 →生データ (fastq ファイル) を報告する

臨床診断として保険適用の範囲

④生データ (fastq ファイル) をマッピングし、バリエントを検出しリスト (vcf ファイル) を作成する in silico の工程、⑤得られたバリエント群にさまざまな情報を付与 (アノテーション) し、結果を解釈する工程

図-2 WES・WGS のゲノム検査としての整理

以上に示したように遺伝子関連検査全体に関わる衛生検査所の役割を検討すると、まずは分析的妥当性を確保するためにはそれを担う検査担当者の教育と育成が重要であり、各検査室におけるOJT による実務教育と合わせて関連する学会認証の各種資格等と連携しながら知識や情報の継続的な吸収が必要となる。また、検査担当者が実務として関わる内部精度管理や外部精度管理調査への参画等の状況を客観的かつ継続的に評価する枠組みの具体的な検討が、外部精度管理調査の実施のための新たな仕組みの構築とともに必須であると考えた。

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)
「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究
研究協力者 研究報告書
病理 FFPE 検体の品質確保に関する調査研究

研究協力者 畑中佳奈子 日本病理学会/日本病理精度保証機構/北海道大学病院

協力者 長沢光章、滝野寿 一般社団法人 日本臨床衛生検査技師会
畑中豊 日本病理学会/日本病理精度保証機構/北海道大学病院

研究要旨

次世代シーケンス法 (Next generation sequencing、以下 NGS 法) を用いたがんゲノム遺伝子プロファイリング (comprehensive genomic profiling、以下 CGP) 検査やコンパニオン診断が増加し、その試料として病理診断に用いられているホルマリン固定パラフィン包埋検体 (formalin-fixed, paraffin-embedded; FFPE、以下 FFPE 検体) から抽出された核酸が使用されている。検査の結果や精度を左右する要因の一つとして、この FFPE 検体の品質確保があげられる。そこで、本研究では、この FFPE 検体の品質確保に関する取り組みに関し調査研究を行った。一般社団法人日本病理学会では、CGP 検査開始前の 2018 年に検体の取扱いに関し「ゲノム臨床用病理組織検体取扱い規程」を策定し、その中で FFPE 検体の品質を確保するための要件に関し記載している。この規程は、日本病理学会が開催する様々な講習会、また認定病理検査技師の講習会、その他臨床系の学会の講習会などでも広く周知され、CGP 検査や NGS 法を用いたコンパニオン診断検査などの検体取扱いの手引きでも多数引用されている。また、2020 年度から分子病理専門医制度を発足させ、2022 年度は 3 回目の認定を行っているが、その申請要件の一つである分子病理専門医講習会の中でも、FFPE 検体の品質確保に関する講義が行われている。外部精度評価としては、特定非営利活動法人日本病理精度保証機構が外部精度評価事業を担っており、2021 年にはすでに第 1 回目の FFPE 検体の品質評価に関するオプションサーベイを行っている。日本病理精度保証機構は外部精度評価事業を有料で行い外部精度評価事業の継続性も確立している。また、公益社団法人日本適合性認定協会 (Japan Accreditation Board; 略称 JAB) が認める技能試験としても認められている (JAB RM300; 2022 第 9 版)。このように、関連学会等ではすでに FFPE 検体の品質確保に向けた取り組みを行っている。課題としては、現在、国内で施行される CGP 検査では、検査に用いられる核酸の品質基準が明確化されているが、海外の検査機関ではその基準は公表されていないことが挙げられる。また、たとえその基準が明確化され公表されたとしても、現時点では検体提出元の各施設にて FFPE 検体の品質確認を行うことに対する保険点数はついておらず、各医療機関で継続的に行うことが難しい。

本調査研究では、CGP 検査に使用する FFPE 検体の品質確保において、関連学会が規程の策定、講習会の継続的な実施、また認定制度を設けること、外部精度評価を継続的に行う体制を確立していることが明らかとなった。

A. 研究目的

保険診療下のがんゲノム遺伝子プロファイリング (comprehensive genomic profiling、以下 CGP) 検査に用いられるホルマリン固定パラフィン包埋検体 (formalin-fixed, paraffin-embedded; FFPE、以下 FFPE 検体) の品質確保や精度管理は、病理検体を取り扱う病理部門が主体として行っている。本研究では、この FFPE 検体の品質確保や精度管理に関する一般社団法人日本病理学会や特定非営利活動法人日本病理精度保証機構の取り組みに関し調査研究を行った。

B. 研究の進め方

CGP 検査における FFPE 検体の品質確保に関する日本病理学会の取り組みと、外部精度評価事業を行う日本病理精度保証機構の取り組みを調査した。

C. 研究調査の結果と考察

1. 日本病理学会の取り組み

日本病理学会では、ホルマリン固定パラフィン包埋検体 (formalin-fixed, paraffin-embedded; FFPE、以下 FFPE 検体) を用いた CGP 検査開始に向けて以下の取り組みを行った。

(1) ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程の策定

日本病理学会は、2019 年に保険診療に導入された NGS を用いた GP 検査開始に先立ち、2018 年 3 月に「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」(以下、規程)¹⁾を策定した。本規程では、がんゲノム医療で要求される病理組織・細胞検体のうち、とくに最も利用が見込まれ、検体の取り扱い方法により検体の品質差が生じやすいホルマリン固定パラフィン包埋検体 (formalin-fixed, paraffin-embedded; FFPE、以下 FFPE 検体) の適切な作製・保管方法について示している。すなわち、①組織固定前プロセスとして、手術により切除された組織は摘出後速やかに冷蔵庫等 4°C以下で保管し、1 時間以内、遅くとも 3 時間以内に固定を行うことが望ましいこと、内視鏡切除検体や生検検体は速やかに固定液に浸漬し固定を行うことが望ましいこと、手術により切除された組織においては、摘出後 30 分以上室温で保持することは極力回避すること、②固定プロセスとして 10%中性緩衝ホルマリン液を用いることが望ましいこと、6~48 時間の固定を行うことが望ましいこと、固定不良 (固定不足・過固定) による品質劣化は回避しなければならないこと、固定液量は組織量に対し 10 倍量の固定液を用いることが望ましいこと、ホルマリン固定後は室温でよいこと、③固定後プロセスとして、脱灰処理は酸脱灰を回避し EDTA 脱灰を用いるべきであること、等が記載さ

れている。本規程は、日本病理学会主催の「ゲノム病理標準化講習会」「分子病理専門医講習会」に加え、一般社団法人日本臨床衛生検査技師会と一般社団法人日本病理学会が認定している認定病理検査技師のための「認定病理検査技師制度 指定講習会」や「認定病理検査技師制度 資格更新指定講習会」²⁾など、多くの講習会で病理専門医、認定病理検査技師に周知されている他、さまざまな臨床学会などでも周知され、また CGP 検査や NGS を用いたコンパニオン診断検査などの検体取扱いの手引きでも多数引用されている。なお、本規程は、現在改訂作業に入っている。

(2) 分子病理専門医認定制度に関して

CGP 検査には FFPE 検体が主として用いられるため、病理医による検体のクオリティーマネージメントや腫瘍細胞含有割合の判定等が最も重要な要素となる。さらにエキスパートパネルでは、特に病理診断と関連した分子病理学的な判断が求められることから、この双方を兼ね備えた専門性の高い知識を有する医師の育成及び認定が必要と考えられた。

日本病理学会は、ゲノム医療実現のための分子病理学の重要性にかんがみ、分子病理専門医の認定制度を設けている。病理専門医、口腔病理専門医の中で卓越した知識および技術を有する分子病理専門医及び分子病理専門医（口腔）（以下、合わせて分子病理専門医）の認定を 2019 年度より開始し、2022 年 4 月 1 日時点で 447 名を認定し、2022 年度も新規の認定を進めている。

分子病理専門医は分子病理専門医研修カリキュラムに従い、必修指定講習会として「ゲノム病理標準化講習会」、「分子病理専門医講習会」の二つを受講し、その中で ISO15189 を含めた検査室管理の重要性とともに、品質のよい病理組織検体取扱いを確認し、毎年開催される認定試験を受験し、認定されている。

また、今年度から分子病理専門医の更新も開始し、日々更新されるがんゲノム医療に対応すべく、分子病理専門医更新講習会の受講やエキスパートパネル レポートの審査を経て更新が行われている。

参考：<https://pathology.or.jp/senmoni/bunshibyouri.html>

2. 日本病理精度保証機構の取り組み

日本病理精度保証機構は病理精度管理の向上を目指し、2014 年 3 月に認証・設立された特定非営利活動法人（NPO 法人）であり、日本病理学会、日本臨床衛生検査技師会、日本乳癌学会、日本胃癌学会、日本肺癌学会、日本リンパ網内系学会等との連携の下、質の高い病理診断のために、病理技術・診断基準の標準化を目指した精度管理を実施している³⁾。本機構は、2020 年より欧州を中心とした International Quality Network for Pathology (IQN for Path)にも加盟している。

本機構では、毎年、年 2 回の外部精度評価事業を行っており、これまでは病理における免疫染色を中心とした外部精度評価を行っていたが、がんゲノム医療の開始を受け、2018 年

度から、日本病理学会と合同の調査活動として、腫瘍細胞含有割合の評価フォトサーベイを、また 2021 年度からは、オプションサーベイとして初めて FFPE 検体の核酸品質確認サーベイを実施した。この「オプションサーベイ（遺伝子パネル検査関連）パラフィブロックの DNA 品質チェック」では 309 施設が参加した。調査方法として、参加施設は、2 年半から 3 年前の間に作製され、10 x 10 mm 以上の腫瘍部を含む肺癌、ないし、乳癌、大腸癌を含む FFPE 検体を選び、10 um 厚の薄切切片を 2 枚、指定のチューブに入れたものを 2 本用意し、日本病理精度保証機構に送付した。併せて、検体に関するアンケート調査も実施した。解析担当施設（北海道大学病院 先端診断技術開発センター）では、自動核酸抽出装置（QIASymphony, キアゲン社）を用いて DNA を抽出し、吸光度法（Nanodrop）、蛍光法（Qubit）」にて濃度想定を行った。次に TapeStation システム（TapeStation 4200、アジレント社）を用いて DNA Integrity Number (DIN) を測定した。さらに、DIN 2.5 未満であった検体は、リアルタイム PCR 法を用い、ddCq 値を測定した（NGS FFPE QC キット、アジレント社）。この ddCq 値は OncoGuide™ NCC オンコパネルシステムにおいて、DNA 抽出後の品質確認に用いられており、2 未満であれば PASS と判定され、次の工程に進む。本解析では、DIN2.5 以上であれば「適正」、DIN 2.5 未満の場合には ddCq を測定し ddCq が 2 未満であれば「適正」、ddCq が 2 以上は「要精査」とした。292 施設（92%）が「適正」と評価された。結果や評価は、各施設に返却されるとともに、毎年年度末に開催される教育・研修会にて報告された。

日本病理精度保証機構では、サーベイの実施にあたり、有料で行い外部精度評価事業の継続性も確立している。また、公益社団法人日本適合性認定協会（Japan Accreditation Board; 略称 JAB）が認める技能試験としても認められている（JAB RM300; 2022 第 9 版）。2023 年度もオプションサーベイ（遺伝子パネル検査関連）として「パラフィブロックの品質チェック」を予定しており、DNA に加え、RNA に関しても検討予定である。また、クリニカルバイオバンク学会とも連携しながら、FFPE 検体を用いた NGS を用いた検査の精度管理事業を行う準備を進めている。

3. 考察

FFPE 検体の品質確保に関する取り組みとして、日本病理学会は、病理専門医、日本臨床衛生検査技師会は臨床検査技師を対象に講習会等を開催し、さらに、分子病理専門医制度、認定病理検査技師制度を設け、その品質の確保に努めている。日本病理精度保証機構においては外部精度評価事業も開始しているが、現時点では国外で行われる CGP 検査では核酸品質の基準の提示がないこと、また、各医療機関で FFPE 検体の品質を測定した場合でも、その測定に関しては保険点数がついていないことは課題と考えられる。現在の CGP 検査は、FoundationOneCDx（以下、F1CDx）検査と Onco Guide NCC オンコパネル（以下 NCC オンコパネル）検査であるが、多くの医療機関は、FFPE 検体から作製した未染標本の形で検体を提出している。この際、F1CDx 検査では、検査が海外の FMI 社

にて行われることから、FFPE から抽出される DNA の品質の基準は公表されていない。従って提出した検体の品質が基準を満たしているのか、提出機関で事前に把握することは困難である。一方で、国内で解析が行われている NCC オンコパネルでは、FFPE から抽出された DNA の品質基準が示されており、必要に応じ提出前に各医療機関で解析に必要な核酸品質の基準を満たしているか確認することはある程度可能である。ただし、品質基準が示されている場合でも、各医療機関で、提出前に提出予定の FFPE ブロックからの検体が基準を満たしているかどうかを確認することに関しては、保険点数はついておらず、多くの医療機関では実施は難しいのも現状である。

D. まとめ

本調査研究では、FFPE 検体の取扱いに関して、日本病理学会、日本臨床衛生検査技師会が、その品質の確保に関し、規程の策定や講習会を開催するなどの取り組みを行っていること、各々認定制度を設けていること、さらに外部精度評価として、日本病理精度保証機構が FFPE 検体から抽出した DNA に関する外部精度評価を開始していることがわかった。現在の CGP 検査では、検査機関への提出前に各医療機関で FFPE 検体から抽出する核酸品質に関して基準を満たしているか否かを確認する制度とはなっていないことから、検査機関に提出して初めて基準を満たしているかが判明する。NGS を用いた検査は、その遺伝子パネルにより、必要な核酸量や品質が異なることから、統一的な基準値を設けることは難しいが、一般的な品質を確保できる FFPE 検体取扱いに関して記載した「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」を用いた関連学会の講習会の継続や認定制度が、FFPE 検体の品質確保につながると考えられた。

E. 参考文献

- 1) 一般社団法人 日本病理学会 ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程
https://pathology.or.jp/genome_med/
- 2) 一般社団法人 日本臨床衛生検査技師会認定病理検査技
<https://www.jamt.or.jp/studysession/center/system04/>
- 3) 非特定営利活動法人 日本病理精度保証機構
<http://www.jpqas.jp/>

令和4年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学研究事業)
「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究
分担研究報告書

遺伝子関連検査の質保証に関する基本的考え方、特に外部精度評価に関して
(日本臨床検査振興協議会、遺伝子関連検査に関する小委員会の見解)

研究協力者 前川真人 (浜松医科大学医学部 臨床検査医学 教授)

研究要旨

全ての検査に質保証は必須であり、遺伝子関連検査においても同様である。その基本の3本柱として、バリデーション、内部精度管理(IQC)、外部精度評価(EQA)がある。このうち、EQAは多くの人や機関がシステム化を目指して企画・実践していかなければならない。しかし、本邦では十分に行われているとは言えない。さらに、遺伝子関連検査のうち、NGSを用いたがんゲノム検査などの多くは海外の検査機関に外部委託されている。このゲノム情報という貴重な日本の資源を今後のゲノム研究、および医療や治療法開発に活用していくためにも、ゲノム検査を内製化し、周辺産業を活性化していくことが重要である。そして、検査の内製化に質保証は必須であるため、諸外国のように国際規格を有するEQA提供機関、およびそのEQAプログラムを承認・監督する機関を整備して、適切にEQAを実施できるシステム体系を国内に構築することが重要である。それによってこそ、正確な検査結果を元に最適な診療を行うことができる。

A. 研究目的

検体検査を行う場合、導入時の分析法の妥当性確認・検証(IVD試薬の場合は検証のみ)、内部精度管理(IQC)、外部精度評価(EQA)が重要であり、遺伝子関連検査においても同様である。特に、がん遺伝子パネル検査などの次世代シーケンサー(NGS)を用いた検査に関しては、病理標本の準備、核酸抽出、ライブラリ調製、シーケンシング、配列アラインメント、変異検出、変異の意義づけという複数のプロセスからなり、それぞれが複雑な検体検査であり、さらに、ライブラリ調製から変異の意義づけに至るプロセスに関わる技術やデータベースは進化途上にあり、これまでの臨床検査とは大きく異なった側面を有している。従って、我々は「がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方」を策定し、2019年6月4日に第2.1版を公開した¹⁾。その中で、がん遺伝子パネル検査の各プロセス(分析前プロセス=検体採取、ホルマリン固定、病理組織標本作製、腫瘍細胞比率を含む遺伝子検査用病理組織標本の確定、確定標本からの核酸抽出; 分析プロセス=ライブラリ調製からシーケンシング; 分析後プロセス=バイオインフォマティクス解析から結果報告)で管理し、検査導入前に実施すべき分析的性能評価(バリデーション)、および分析前、分析、分析後の各プロセスにおける品質基準の確認、内部精度管理(IQC)、外部精度評価(EQA)を行うべきとした。すなわち、バリデーション、IQC、EQAは検体検査の質保証における3本柱であると言えよう。また、「リキッドバイオプシーによる循環血中の腫瘍由来DNA(circulating tumor DNA; ctDNA)検査の質保証に関する見解」を2022年3月14日に公開した²⁾。ここでも、プロセスごとに分類し、それぞれの操作時に留意すべき点、品質基準などを提示した。

本稿では、3本柱のうちの一つ、EQAの本邦の状況およびNGS検査におけるEQAのあり方について、日本臨床検査振興協議会、遺伝子関連検査の小委員会でまとめた見解の一部を紹介する³⁾。

B. 外部精度評価(EQA)

EQAは、他施設と比して自施設の検査の性能をみるもので、一般的には多施設が参加する外部精度評価プログラム(通称、精度管理調査)を受検することをいう。このプログラムに参加することで、自施設が目標値からどれくらい外れているかを定期的に調べることができる。遺伝子関連検査は、プロセスが多い分、使用する機器・試薬の種類も多く、かつ研究用途のものが含まれる。従って、信頼に足る結果を得るためにはEQAは必須である。また、遺伝子関連検査のEQAは、受検者はもちろん、提供者にとっても広く各種の測定法の特性や利点・欠点を知るための貴重な機会である。そして、EQAによって検査室のパフォーマンスが向上することはこれまでの歴史が物語っている。

1. EQAの定義

日本工業規格 JIS Q17043:2011(ISO/IEC 17043:2010)適合性評価—技能試験に対する一般要求事項⁴⁾では、「医療分野の技能試験提供者には、技能試験スキーム及び／又はより広義のプログラムとして外部精度管理(EQA, External Quality Assessment)という用語を用いるものがある」と注記されているが、技能試験(Proficiency Testing; PT)と外部精度管理調査(External Quality Assessment; EQA)は同義的に使用されている場合が多い。さらに、ISO 15189 では「検査室は、検査結果及び検査結果の解釈に適切な検査室間比較プログラム(外部精度管理調査プログラム、技能試験プログラム、など)に参加しなければならない。」(5.6.3.1)としている。IFCC Molecular Diagnostic Committee(C-MD)はEQA/PTに4つの方法があるとして、技能試験、基準検査室で既に解析された試料の再検査、持ち込み試料による評価、そして検査室間で試料を交換する検査室間比較を挙げている(図1)。

JIS Q17043:2011(ISO/IEC 17043:2010)では、試験所間比較(Interlaboratory Comparison; ILC)とPTは別々の項立てで説明されている。すなわち、[3.4 試験所間比較(interlaboratory comparison)]では、試験所間比較は「事前に定めた条件に従って、二つ以上の試験所が、同一品目又は類似品目で行う、測定又は試験の企画、実施及び評価。」とされ、[3.7 技能試験(proficiency testing)]では、技能試験は「試験所間比較による、事前に決めた基準に照らしての参加者のパフォーマンスの評価。」と説明されている。WHOのEQAの説明でも試験所間比較はRechecking/Retestingに含まれ、技能試験がないような特殊検査の場合に限って行われる予備的な方法とされている⁵⁾。

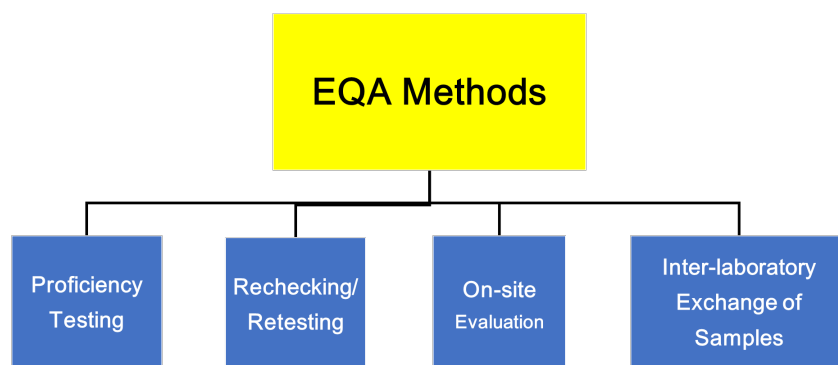


図1. 外部精度管理調査(EQA)の4つの方法

2. EQAの意義

EQAによって得られる利点としては、以下のものがあげられる^{5,6)}。

- 異なった方法を含む多施設の性能と結果を比較できる。
- 測定試薬や手技・方法に関する系統的な問題点や早期の警告を知ることができる。
- 測定法の質に関する客観的な証拠を得ることができる。
- 改良が必要な箇所を示してくれる。
- トレーニングの必要性を示してくれる。

総じて、その検査室が信頼できる結果を生み出せるかどうかを判定し、問題点を理解し改善に繋げることができ、教育的効果を得ることができる。また、方法別の特性や使用率も知ることができる。

3. 国内のEQA

国内の技能試験(PT)としては、日本臨床衛生検査技師会、日本医師会、日本衛生検査所協会、全国労働衛生団体連合会、各都道府県の医師会・技師会などが行っているが、日常臨床検査項目をカバーするのみであり、特殊検査項目は企業がユーザー対象に行うクローズドの調査のほか、CAPサーベイ⁷⁾など海外のものに依存しているのが現状である。CAPはISO/IEC 17043認定を取得しているが、先述した国内の団体はISO/IEC 17043認定を取得していない。国内で臨床検査分野の技能試験提供者としてISO/IEC 17043認定を取得しているのは、シスメックス株式会社・精度管理センターのみであるため、まずは国内の技能試験を全国規模で主催している機関はISO/IEC 17043認定を取得するべきである。さらに、諸外国のように特殊な検査の技能試験も遂行できる認定機関を国策で整備されることを願う。既に法整備で遅れ、遺伝子関連検査の多くを海外に委託し、臨床検査の後進国となっている日本の復権を目指すため、法整備して対応すべきである。

すなわち、ISO/IEC 17043認定の取得者が提供する技能試験を公的機関が審査・認定し、その技能試験を実施するという仕組みを法的に規定するべきである。すなわち、米国を例にあげると、CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) という法律の下で技能試験を受検することを規制され、ISO/IEC 17043認定を受けているCAP (College of American Pathologists) などが技能試験を開発・実施、それをCMS (Centers for Medicare & Medicaid Services) と CDC (Centers for Disease Control and Prevention) が承認・監督するという体系を構築することが理想であり、その体系化を目指すべきである。しかしながら、本邦ではこれらの仕組みが全く構築されていないため、NGS検査については次項のように実施することを提案する。

C. NGS 検査の国内版 EQA 実施の具体案

EQA プログラムを施行するためには、ISO 17043 認定を受けた EQA 提供者が管理し、調査試料の準備、結果の解釈・評価を行うためのチーム編成をして望むべきである⁸⁾。そのチームには、EQA に習熟し全体を統括する者のほか、病理検体を使用する場合は病理医、遺伝子関連検査に習熟した臨床検査専門医、分子生物学技術の専門家、バイオインフォマティクスの専門家、調査対象とする検査の臨床的有用性を判断できる臨床医を組み込むべきである。また、その検査に精通した複数のリファレンスラボを選択して、模範回答を得ることが重要である。なお、結果の評価前に、評価規準^{注)}を決めておいて、2人以上で評価して照合するのがよい。ここで注意したいことは、CAPのように技能試験を提供する側とCMSやCDCのようにそれを承認・監督する立場と、役割を振り分けることを考慮すべきである。これを、臨床検査

関連団体を含め、既存の組織や機関を活用しながら産官学が協力して早急にシステム化することが重要である。

調査試料は複数準備して、典型的なホットスポットの結果を有する試料と、頻度は高くはないが臨床的意義のある上級者用の試料を組みあわせるのが望ましい。前者は正解を導くのが必須な regulatory EQA で、後者は educational EQA として検査の質を向上させるために行う⁹⁾。

EQA の全体の流れとしては、できるだけ実際の診療に近い形が望まれる。図2の③がそれにあたる。一方では、プロセスごとに評価することによって、どのプロセスに課題があるかが推定できる。例えば NGS を使用した検査の場合、核酸抽出、NGS wet 解析、バイオインフォマティクス(BI)解析で分けるのが妥当と考える。すなわち、各プロセス、および複数のプロセスとして品質指標を設定し¹⁾、その指標に応じて評価規準を決めて評価する。そして、検査目的と臨床的意義に応じて測定法を選択することが重要である。

基本的には、どんな方法を用いたとしても、同じ結果が得られることが望まれるが、方法によっては分析感度や測定範囲などの検査性能が異なるため、必要とする結果が得られないかもしれない。そのため、各測定法の限界を知るべきであり、EQA によってその情報が得られることを周知・共有すべきである。

特に、バイオインフォマティクスで使用するソフトウェア、データベースも多種多様であるため、どのような調査試料を用いて、どのように評価するのか、先述したように EQA プログラム自体を審査・評価する機関を設置して稼働させることも重要である。

注) 目標に対するよりどころ、判断などの規範となるよりどころ、という観点で「規準」と表した。英語では criteria に相当する。一方、行動や判断の根拠となる物や数値である「基準」は standard となる。

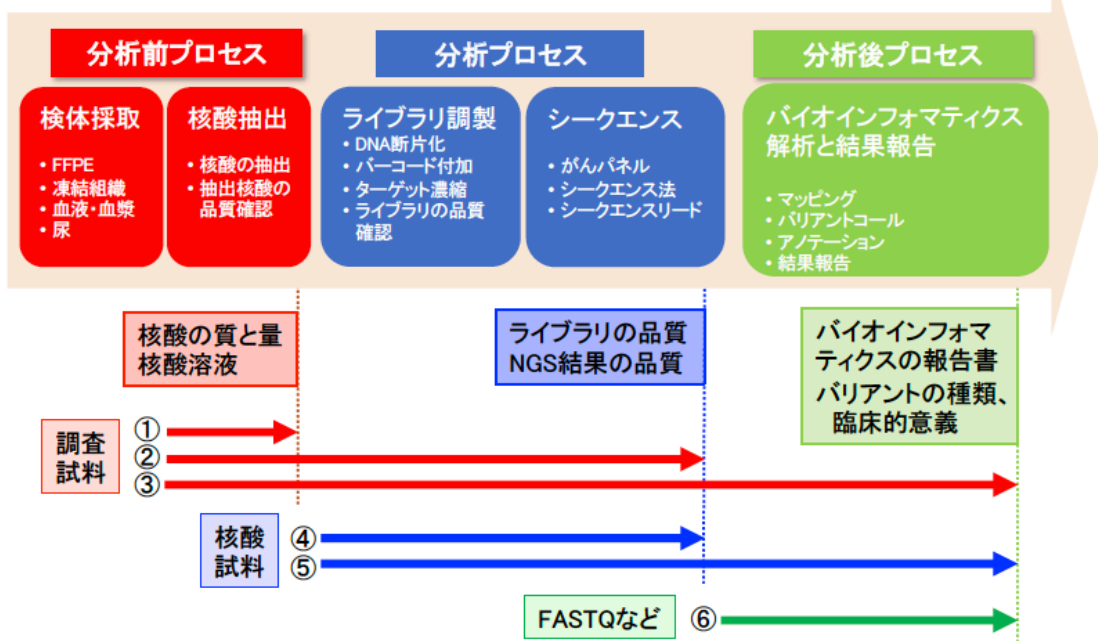


図2. NGS 検査のフローチャートと EQA スキーム (がん遺伝子パネル検査を例として)

- 核酸を含む試料 ①②③ 核酸抽出プロセス、NGS 分析プロセス、BI プロセス
- 核酸試料 ④⑤ NGS 分析プロセス、BI プロセス
- FASTQ ファイル ⑥ BI プロセス

表1. がん遺伝子パネル検査の測定条件と品質指標 (QI)

作業工程	測定条件など	調査するQI	調査対象
DNA抽出	DNA抽出試薬 (キット名) 核酸自動抽出機 (機器名)	抽出DNA溶液、DNA定量値、 品質: Δ Ct値 ($\Delta\Delta$ Cq)、DIN値、Q-value	①②③
ライブラリ調製	解析法 (アンプリコン、キャプチャー) 試薬名・製造販売元、IQC試料	DNA量、フラグメントサイズ断片のピーク長	②③ ④⑤
シーケンス 反応	NGSの種類	カバレッジ (標的領域) のデプス (読み深度)、カバレッジの均一性・網羅性、クスタ密度、クスタバスフィルタ、リードバスフィルタ、Q30、総リード数、ユニークリード数、ユニークリード率、平均深度、オンターゲット率 FASTQファイル	
バイオインフォ マティクス	解析ソフトウェア データベースの種類とバージョン	BAM, VCFなどのファイル、 バリエーションの種類、 臨床的意義 (病的変異、VUS)	③⑤⑥

D. まとめ

全ての検査に質保証は必須である。その基本の3本柱として、バリデーション、IQC、EQA があると考えられる。このうち、前2者は個々の検査室が自身で行うべきものであるが、EQA は多くの人や機関がシステム化を目指して企画・実践していかなければならない。しかし、本邦では十分に行われているとは言えない。さらに、遺伝子関連検査のうち、NGS を用いたがんゲノム検査などの多くは海外の検査機関に外部委託されている。ゲノム立国を目指すのであれば、ゲノム検査を内製化し、周辺産業の活性化が必要と考える。そして、検査の内製化に質保証は必須であるため、諸外国のように国際規格を有する EQA 提供機関、およびその EQA プログラムを承認・監督する機関を整備して、適切に EQA を実施できるシステム体系を構築することが重要である。それによってこそ、正確な検査結果を元に最適な診療を行うことができる。

文献

- 1) 臨床検査振興協議会、ゲノム検査に関する小委員会. がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方 (第2.1 版). (2019年6月)
https://www.jpclt.org/common/upload_data/websta00000301/file/【確定版】基本的考え方_ver2.1.pdf
- 2) 臨床検査振興協議会、遺伝子関連検査の小委員会. リキッドバイオプシーによる循環血中の腫瘍由来DNA (circulating tumor DNA; ctDNA) 検査の質保証に関する見解. (2022年3月)
<https://www.jpclt.org/news/detail/20220314093506/>
- 3) 臨床検査振興協議会、遺伝子関連検査の小委員会. 遺伝子関連検査の質保証に関する基本的考え方、特に外部精度評価に関して. (2023年3月)
<https://www.jpclt.org/news/detail/20230327092844/>
- 4) JIS Q 17043:2011 (ISO/IEC 17043:2010) 適合性評価—技能試験に対する一般要求事項.
<https://kikakurui.com/q/Q17043-2011-01.html>
- 5) WHO. Overview of External Quality Assessment (EQA).
<https://www.who.int/publications/m/item/overview-of-external-quality-assessment-eqa>

- 6) Laudus, N.; Nijs, L.; Nauwelaers, I.; Dequeker, E.M.C. The Significance of External Quality Assessment Schemes for Molecular Testing in Clinical Laboratories. *Cancers* **2022**, *14*, 3686. <https://doi.org/10.3390/cancers14153686>.
- 7) CAPサーベイ. <https://www.cgikk.com/cgicapsurvey.html>
- 8) Han van Krieken, et al. Guideline on the requirements of external quality assessment programs in molecular pathology. *Virchows Arch* (2013) 462:27-37. DOI 10.1007/s00428-012-1354-4
- 9) Badrick T, et al. Differences between educational and regulatory external quality assurance/proficiency testing schemes. *Clin Chem* 68: 1238-1244, 2022.

令和4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）
「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保にかかる基準の明確化に関する研究
分担研究報告書

「難病領域の遺伝学的検査の精度の確保：現状と今後の展望」

研究協力者 難波 栄二 鳥取大学研究推進機構 特任教授

研究要旨

本研究では、難病領域の遺伝学的検査実施施設（7施設：うち1施設は難病領域の検査はなかった）に対し書面ならびに聞き取り調査を実施し、精度の確保等に関する現状を把握し、今後の対応について検討した。これらの施設で実施している検査の総数は465項目、総検査実施数は20,839件であった。頻度が高い疾患（先天異常、先天性難聴など）の遺伝学的検査の実施数が多い傾向があったが、疾患頻度は低い画期的な核酸医薬や遺伝子治療などが保険収載された脊髄性筋萎縮症の遺伝学的検査の実施数が多かった。検査の人員は施設ごとに様々であったが、採算が合わない中、最小限の人数で実施しているとの意見が多かった。従事する人員の資格では、臨床検査技師が最も多く、学会等が認定する遺伝子分析科学認定士、ジェネティックエキスパート、認定遺伝カウンセラー[®]などの資格を有する者もいた。遺伝の知識やバックグラウンドのある認定遺伝カウンセラー[®]などは、遺伝学的検査のコーディネーターとして活躍できるとの意見もあった。すべての施設で、遺伝関連学会や施設外での研修会を利用して職員の研修を行っており、それに加え検査の精度管理に対しては施設内での打ち合わせや研修会などを実施していた。この教育・研修体制には標準化を望む声もあり今後の検討課題と考えられた。検査の品質・精度の確保に関しては、外部精度管理はCAPサーベイが広く利用されていた。しかし、その費用の負担は大きく、日本の実情に合わない面や実施後コメントの遅さなどもあり、日本での外部精度管理体制の構築を望む声が強かった。精度管理に用いる標準物質の提供、外部精度管理調査の代替法に関する客観的な担保を求める声もあった。第三者認定・認証に関しては1施設を除き、ISO15189取得済み／取得予定となっており、規模の小さなアカデミア施設での対応は今後の課題と考えられた。今後は、次世代シーケンサーによる難病領域の網羅的な遺伝学的検査が中心となってゆくが、非常に多くの遺伝子バリエーションから効率的に解析し結果報告書を作成するには、新たなソフトウェアなどを効率的に利用した柔軟な体制が必要となる。この柔軟な体制に対応するためには、米国のように第三者認証による十分な品質・精度をもつ検査室の体制を整え、体外診断用医薬品・医療機器（IVD・MD）として開発する場合に比べて、比較的柔軟な対応が可能である自家調製検査法（LDT）での実施が望ましいと考えられた。また、結果報告書から最終的に正しい診断を導くには、疾患や検査のみならず遺伝関連を含めた専門家による難病エキスパートパネル（仮称）の体制が必要と考えられる。この検査は、質の高い検査が可能であり、がん領域とも整合性のある十分な保険点数が確保され、第三者認証された高い検査の品質・精度をもつ検査室にて、LDT検査として実施されることが望まれる。

A. 目的

難病領域には多くの遺伝病が存在し、診断には遺伝学的検査が重要であるが、従来その検査は研究の一貫として研究室で実施されることが多かった。一方、ゲノム医療推進を目的として、検体検査の精度の確保に関する医療法等が一部改正され、2018年に施行された。これをきっかけに、我々は厚生労働科学研究の一つとして診療における難病領域の遺伝学的検査についての体制とその充実について検討し、「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」（2021年3月31日）（以下、「指針」）を作成し公表した（参考資料1）。

また、難病領域の遺伝学的検査の保険収載が進められ、令和4年度には新たに51の検査項目が追加され、現在191の検査項目が保険収載されている（D006-4 遺伝学的検査）。さらに、2021年10月には、微細な染色体の変化を網羅的に検出できる「マイクロアレイ染色体検査」が保険収載となり、先天異常の診断に用いられるようになっている。現在、さらに多くの難病の診断が可能となる、次世代シーケンサーによる網羅的

な遺伝学的検査の保険収載が検討されている。

しかし、難病領域においては、疾患の数は数千と非常に多いが、一つ一つの疾患の患者数は非常に少ないという特殊性があり、技術や採算性などの課題があり衛生検査所での対応が進まなかった。また、改正医療法等の要求事項に個別の研究室で対応するには負担が大きく、診療に用いる遺伝学的検査を研究室で実施することが困難となった。そこで、一部の大学やナショナル・センター、複数の登録衛生検査所の献身的な努力により検査体制が構築され、保険収載された検査項目のほとんどに対応できるようになってきた。

また、難病領域の疾患の特殊性（前述）から、体外診断用医薬品・医療機器（IVD・MD）を開発することは極めて困難であり、世界的にも自家調製検査法（LDT）による遺伝学的検査が普及している。日本においても「マイクロアレイ染色体検査」を除いては、IVD・MDによる遺伝学的検査はない。これまで保険収載されてきた遺伝学的検査は、「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）（平成26年5月30日）で定義された指定難病が中心となっている。

このように、難病領域においてはLDTによる多くの遺伝学的検査が診療に用いられており、これらの検査の品質・精度の確保について検討してゆくことが必要となる。欧米では、国際規格ISO15189や米国病理学会（CAP）などの認定、また米国におけるCLIA法（臨床検査室改善法）による認証制度によって、検査を実施する施設の品質・精度を確保し、LDTによる遺伝学的検査も診療に用いられている。日本では、欧米の体制を参考に、外部精度管理体制や第三者認証など遺伝子関連・染色体検査の品質・精度確保について検討を開始したところである。難病領域の特殊性を考慮し、日本の現状に即し、十分な検査の品質・精度の確保ができる方針を検討することが必要である。

そこで、本研究では難病領域の診療における遺伝学的検査を実施している検査施設の現状を把握するための調査を実施した。難病領域の遺伝学的検査を提供している施設は限られることから、書面のみならず聞き取り調査も実施し、施設の要望なども含めた調査とした。

B. 方法

(1) 調査対象施設

難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究班（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 平成30年度から令和2年度）作成のホームページ

（<http://www.kentaikensa.jp/1391/15921.html>）より、遺伝学的検査を提供している施設（登録衛生検査所6施設、アカデミア（大学附属病院とナショナル・センター）2施設）を選定した。具体的なリストを以下に示す。

1. 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター衛生検査センター先天性疾患遺伝学的検査部門
2. 国立大学法人 信州大学医学部附属病院 遺伝子医療研究センター
3. 株式会社 エスアールエル
4. 株式会社 LSI メディエンス
5. 公益財団法人 かずさDNA研究所 遺伝子検査室（かずさ遺伝子検査室）
6. 株式会社 ビー・エム・エル
7. 株式会社 ファルコバイオシステムズ
8. 株式会社 保健科学研究所

(2) 調査期間

I：書面調査は2022年9月2日から9月16日の期間で実施した。

II：聞き取り調査は2022年10月27日から12月21日までの間で、1施設1時間程度で個別に実施した。

(3) 調査方法

I. 書面調査

施設の担当者へ質問用紙（wordファイル）をメールにて送付し回答を求めた。調査に協力するかどうかは施設の自由意志に委ね、質問用紙（wordファイル）をメールにて返送することをお願いした。

II. 聞き取り調査

書面調査で回答をいただいた施設の担当者と難波、足立がZOOMにて面談した。

(4) 調査内容

I. 書面調査

主に検体検査実施項目・実施数、検査にかかる内部精度管理・外部精度管理調査の実施状況等を問う内容で構成した。

- ① 自施設で実施している難病領域の「遺伝子関連・染色体検査」の検査項目、検査方法
- ② ①の検査項目毎の月間または年間の検査実施数（概数）
月間の場合：2022年6月実施分、年間の場合：2021年度実施分（2021年4月1日から2022年3月31日）
- ③ 遺伝学的検査にかかる精度の確保（内部精度管理実施状況）について
- ④ 遺伝学的検査にかかる人員、精度確保に関する人員・体制について
- ⑤ 遺伝学的検査にかかる外部精度管理調査について
（評価プログラムの受検の有無、種類・項目、受検費用など）
- ⑥ 遺伝学的検査にかかる第三者認定・認証について
（第三者認定・認証取得の有無、認定・認証名）
- ⑦ 遺伝学的検査にかかる精度確保（外部精度管理評価、第三者認定・認証）について（自由記載）
- ⑧ 難病領域の遺伝学的検査に関する課題などについて（自由記載）
- ⑨ 難病領域の網羅的遺伝学的検査を保険収載することについて（自由記載）

II. 聞き取り調査

書面の各項目の内容についての確認と詳細についての質問を行い、さらに今後の検査実施についての要望についても聞き取りを行った。

III. 追加調査

検査の体制についての追加の情報として、以下の内容をメールで各施設に問い合わせた。

- 1) 遺伝学的検査の責任者の資格と役割を具体的に教えてください。
- 2) 遺伝学的検査の品質・精度の確保に関して特別な体制を整えていれば教えてください。（例：検査の品質・精度の確保のための部署を設定しているなど、その具体的な活動なども教えてください。）

C. 結果

I. 書面調査

アンケートを依頼した8施設のうち7施設より回答が得られた（回収率87.5%）。そのうち1施設については【D006-4】遺伝学的検査および【D006-26】染色体構造変異解析の項目のみの回答であった。

回答のうち、遺伝性腫瘍の遺伝学的検査等については、我々の方で除外して集計した。具体的に除外した項目は、以下である。「がん関連遺伝子のシングルサイト解析」、「甲状腺髄様癌（RET）」、「RET 変異解析（甲状腺髄様癌）」、「甲状腺髄様癌 RET 解析」、「RET 遺伝子変異解析」、「フォン・ヒッペル・リンドウ病 VHL 解析」、「VHL 遺伝子解析」、「APC 遺伝子シーケンス解析」、「ヒト遺伝子単一エクソン解析」、「網膜芽細胞腫（RB1）」、「多発性内分泌腫瘍症 1 型（MEN1）」、「多発性内分泌腫瘍症 1 型 MEN 解析」、「MEN1 遺伝子解析」。

さらに、内容が不明である「自費各種検査」も集計から除外した。そのために、1施設については難病の実績は0となるが、検査の体制や精度の確保についての内容について参考になるために記載した。

同じ疾患でも、その解析方法が異なる場合があるため、同一疾患の遺伝学的検査であっても実施施設が異なる場合には、それぞれ1項目として集計を行った。また、染色体分析と遺伝子解析の方法について分けて集計を行った。

検査項目と実施数は、年間（2021年4月1日から2022年3月31日）の報告で分析を行った。そのために、対象期間が月間（2022年6月）の報告である検査項目数44項目、実施数293件は分析対象外とした。

1. 検査実施施設と遺伝学的検査の項目数

施設ごとの「遺伝子関連・染色体検査」の検査項目数を表1にまとめた。「染色体分析」を実施しているのは3施設のみであった。「遺伝子解析」の検査項目が最も多い施設では343項目、最も少ない施設では0項目であった。

また、検査項目を、健康保険法（2022年4月1日時点）により収載されている項目（保険収載）、未収載（自由診療）の項目に分類した。「染色体分析」の検査項目はすべて保険収載されていた。「遺伝子解析」で保険収載されている検査は、最も多い施設では212項目であり、最も少ない施設では0項目であった。保険未収載（自由診療）の遺伝学的検査は、最も多い施設で108項目、最も少ない施設は0項目であった。

2. 検査方法（解析方法）

遺伝学的検査項目の検査方法（解析方法）を表2にまとめた。検査方法は、遺伝子解析はPCR法（フラグメント解析、Invader法、Restriction fragment length polymorphism (RFLP)法、Long-PCR、メチル化解析）、ダイレクトシーケンス法（サンガー法）、次世代シーケンス法（NGS法）、サザンブロット法、Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)法、Methylation specific multiplex ligation-dependent probe amplification (MS-MLPA)法に分け、染色体解析はアレイ Comparative genomic hybridization (CGH)法、G分染法、Fluorescence in situ hybridization (FISH)法に区分した。遺伝子解析で最も多かった検査方法はNGS法で412件であり、少なかったのはPCR法（RFLP法）の1件であった。染色体分析ではFISH法が23件と多く、アレイCGH法が3件、G分染法が2件であった。

3. 検査項目と実施件数

検査項目と実施件数を表3-1、3-2、図1にまとめた。

検査項目の総数は「遺伝子解析」で440項目、「染色体分析」で25項目であり、検査実施件数の総数は「遺伝子解析」で15,524件、「染色体分析」で5,315件であった。

1項目あたりの検査実施数の最大は2,800件/年であり、先天性疾患（検査方法：G分染法）の項目であった。また、検査実施数が10件未満の項目は「遺伝子解析」で286項目、「染色体分析」で3項目あり、その内、年間実施件数が1件または0件の検査項目は「遺伝子解析」184項目であった。

また、保険収載済の検査項目は「遺伝子解析」で307項目、「染色体分析」で25項目あり、その実施件数は「遺伝子解析」で13,619件、「染色体分析」で5,315件であった。保険未収載の検査項目は「遺伝子解析」110項目、実施件数は854件であった。この110項目のうち108項目、814件を1施設で実施していた。回答に保険収載/未収載の記載がなかった検査項目（その他に計上）は23項目、実施数は1,051件であった。

4. 遺伝学的検査の内部精度管理実施状況

遺伝学的検査にかかる内部精度管理実施状況について表3にまとめた。

内部精度管理はすべての施設で実施されていた。使用している陽性/陰性コントロールとして、市販品4施設、過去の検体3施設、ヘルシーボランティアの検体1施設であった。2施設では、入手元の記載がなかった（その他に計上）。また、内部精度管理を実施する頻度は、1回/測定（3施設）、1回/Run（1施設）、1回/5Run（1施設）、1回/月（1施設）、1回/年（1施設）であった。

5. 遺伝学的検査及び精度確保に関する人員

遺伝学的検査及び精度確保に関する人員についてまとめた（表4-1、4-2）。

1施設の検査にかかる人員配置は最大65人（登録衛生検査所）、最小3人（アカデミア）であった。また、1施設における資格及び有資格者数では、最も多かったのは臨床検査技師35人、最も少なかったのは獣医師、薬剤師、認定染色体遺伝子検査師（遺伝子）、遺伝子分析科学認定士（初級）各1人であった。

有資格者が在籍する施設数で比較すると、最も多かったのが臨床検査技師で7施設（いずれの施設にも在籍）、最も少なかったのは獣医師、衛生検査技師、薬剤師、臨床細胞遺伝学指導士、認定染色体遺伝子検査師（遺伝子）、遺伝子分析科学認定士（初級）、遺伝子分析科学認定士で各1施設のみの在籍であった。

6. 遺伝学的検査にかかる外部精度管理調査

外部精度管理調査の受検状況について表5にまとめた。外部精度管理調査を受検している施設は6施設（86%:6/7）であり、未受検施設は1施設（14%:1/7）であった。受検している外部精度評価プログラムは、CAPサーベイ（米国病理学会（College of American Pathologists）が実施する国際臨床検査成績評価プログラム）が6施設（100%:6/6）であり、施設間クロスチェックは2施設（33%:2/6）であった。また、CAPサーベイと施設間クロスチェックの両方を受検している施設は2施設（33%:2/6）であった。CAPサーベイに関して回答が得られた4施設において、CAPサーベイの評価プログラム受検項目数は、1施設あたり最大12項目、最小3項目であった。また、外部精度管理調査に関して回答が得られた6施設において、1施設における評価プログラム受検費用は、最大7,500千円、最小350千円（1\$=150円にて換算）であった。

外部精度管理調査の受検における困難な点として、「（受検）費用が高額であること」、「CAPサーベイ以外に利用できるプログラムがない」、「CAPサーベイの提供項目で全てカバーしていないこと」などの記載があっ

た。また、受検していない理由として、「受託を開始したばかりであること」、「今後 CAP サーベイなどの外部精度管理評価プログラムを受検する予定であること」が記載されていた。

7. 遺伝学的検査にかかる第三者認定・認証

第三者認定・認証取得状況について表6にまとめた。

第三者認定・認証を取得している施設は5施設(71%:5/7)であり、取得していない施設は2施設(29%:2/7)であった。第三者認定・認証の種類は、ISO15189(国際標準化機構(International Organization for Standardization)による国際規格)が5施設(100%:5/5)、CAP認定が4施設(80%:4/5)、CLIA認証(Clinical Laboratory Improvement Amendments法(CLIA法)に基づく認証)は1施設(20%:1/5)であった。ISO15189・CAP認定・CLIA認証は1施設(20%:1/5)、ISO15189・CAP認定は3施設(60%:3/5)であった。

8. 遺伝学的検査にかかる精度確保(外部精度管理評価、第三者認定・認証)について(自由記載)

外部精度管理評価、第三者認定・認証についての自由記載を表7にまとめた。

9. 難病領域の遺伝学的検査に関する課題などについて(自由記載)

難病領域の遺伝学的検査に関する課題についての自由記載を表8にまとめた。

10. 難病領域の網羅的遺伝学的検査の保険収載することについて(自由記載)

難病領域の網羅的遺伝学的検査(パネル検査)を保険収載することについて表9に自由記載をまとめた。

II. 聞き取り調査

1. 遺伝学的検査の実施体制と費用について

最も実績の多い登録衛生検査所から、具体的な実施体制について以下の内容を聞き取った。

- すべての検査項目を4つのNGSのパネル検査に分け、週に1~2回の定期的の実施で対応している。
- パネルに搭載する遺伝子をうまく調整し(検査頻度など)、いずれのパネルもバランスよく利用できるような工夫している。
- 年々依頼件数が増加しており、2021年から2022年度で倍増しているが、さらに効率的な体制構築により、さらに多くの検体への対応が可能。
- 現在の実施件数で、やっと採算ベースに乗ってきている。
- 依頼の7割が保険収載の検査であり、採算を考えると8,000点以上の保険点数が必要である。

登録衛生検査所4施設からは、書面調査以上の内容はほとんどなかったが、件数が少なく採算ベースにならないとの意見が多かった。NGS解析のデータ確認は、サンガー法で実施している施設もあったが、確認不要との意見もあった。アカデミア施設は、実施件数がより少ない傾向であった。検査結果の報告(Turn Around Time(TAT))は1ヶ月~3ヶ月程度であり、アカデミア施設においても3ヶ月以内には結果返却が行われていた。

2. 内部精度管理について

事前調査の通り、内部精度管理は精度管理用のコントロールサンプルなどを用いて、すべての施設で実施されていることを確認した。NIST国際標準DNAを測定し、VCFファイルのデータで比較して精度を管理している、との具体的な回答の施設もあった。内部精度管理を検査ごとに実施している施設が多かったが、5回に一度程度の実施施設もあった。

過去の検体などを利用した内部精度管理やブラインドテストなど、外部精度管理受検の代替法と同等の精度管理を内部精度管理と考えて実施する施設もあった。

3. 人員の専門資格について

書面調査からは、実施のための人員やその資格は各施設間で大きな違いがあった。全体としては、採算が合わない中で最小限の人員で実施しており、余裕がないとの意見が多かった。検査に従事する者の資格については書面調査(表4-2)の通りだが、特定の資格でないと実施できないなど、業務と資格が直接関係している業務はなかった。精度管理は臨床検査技師などの有資格者が行うことが多かった。検査の責任者の資格は重要と考

え、後日追加の質問を行った（Ⅲ. 追加質問、後述）。聞き取りの主な内容は以下である。

- ・ 実施は技術員が対応しており、医師がシステム構築や全体の管理を実施している。
- ・ 遺伝の知識やバックグラウンドを持つ認定遺伝カウンセラーに、受付から検査まで全般の業務をやってもらっている。特に、遺伝子診療部などの遺伝の専門施設（医師、認定遺伝カウンセラーなど）からの問い合わせなど、具体的な検査の問い合わせに適切に対応できて良い。
- ・ 検査の精度管理は有資格者（臨床検査技師等）が対応している。
- ・ 臨床検査技師などの資格はなくても理系出身者（生物、科学、薬学、農学）が業務を行っている。
- ・ 獣医師や薬剤師の資格取得者がいるが、それらの資格でないと実施できない業務ではない。
- ・ 遺伝子と染色体のそれぞれの検査に関わる人員は完全に分かれている。
- ・ 複数の項目を一人の担当で実施する体制である（人員がぎりぎり）。
- ・ 検査報告書は検査担当が作成するが、それを臨床検査技師が確認（染色体の画像データなど）する体制である。
- ・ 衛生検査技師免許は平成23年度以降は交付されなくなったが、現在も資格としては存在している。

4. 人員の育成や研修と精度管理の体制について

人材育成について、すべての施設が学会や各種研修会などに参加していたが、施設内での研修体制など施設での対応もあった。また、個人別のブライント試験などを実施する施設もあった。以下に主な聞き取り内容を記載する。

- ・ IS015189などの勉強会を定期的に開催している。
- ・ 大学院で学位取得を目指している者がいる。
- ・ 学会や各種研修会に参加している。
- ・ 個人別ブライントQC等による技能評価（「個人別技能評価」）を実施している。
- ・ 「精度管理委員会」やCLIA認定施設として「Laboratory Director Meeting」を設けており、毎月開催している。
- ・ 遺伝子、染色体、病理の部署の担当者が一同に会する会議を開催し、トラブルへの対応方法などを検討している。
- ・ 登録衛生検査所の所属であるが、大学の遺伝学的検査検討会にも参加している。
- ・ 学会や研修会の参加が資格を取得する上での要件となるために、計画的に参加している。
- ・ 検査の品質・精度の確保に関する会議を毎月実施している。
- ・ ジェネティックエキスパートの資格取得の受験を推奨している。
- ・ 品質マニュアルの研修会を年に一度開催している。
- ・ 動画（生命倫理や医療安全も含む）などの教育コンテンツを受講し、研修記録簿を残している。
- ・ 大学の専門講座（クリニカル・シーケンス講座）に衛生検査所などから人員を受け入れ、教育を行っている。
- ・ 事務対応の人員が不足している（アカデミア施設）。

4. 外部精度管理調査について（書面調査6～8）

立ち上がって間もない施設を除き、CAPなどの外部精度管理調査を受けていた。CAPサーベイでは、書面調査で明らかになった費用の問題に加え、施設で実施している検査項目に対応できない、サンプルの課題（日本人ではない）、実施後のコメントが遅い、などの課題があり、日本での外部精度管理体制の構築を望む声が強かった。CAPサーベイで対応できない場合には、施設間クロスチェックも行っていた。また、外部精度管理受検の後の対応などをアドバイスしてくれる体制を望む声もあった。主な回答内容は以下である。

（CAPサーベイに関して）

- ・ 外部精度管理としてCAPサーベイでほぼ対応できている。
- ・ NGSでは、患者さん由来サンプルでなくても、標準サンプルを使った方法論に基づく精度管理が必要と考える（CAP自体もその方法で実施している）。
- ・ CAPサーベイを真似た日本版（CAPサーベイ）で価格が安いものが実施されると良い。

- ・ CAPサーベイの問題点として、5月と11月に実施されるが、結果が返却されるのが2回目のサーベイの実施後になり、1回目の内容が2回目の対応に反映できない。
- ・ CAPサーベイは結果の解釈まで求められる。しかし、日本では登録衛生検査所は結果の解釈を実施していない（できない）ために、差異が出てしまう（解釈ができない）。
- ・ FISHの場合、海外でサンプルが作成され日本に送付されるため、実際の検査実施状況（サンプルを施設で作成など）とは異なっている。
- ・ 検体が外国から来るため、破損していて正しくサーベイできないという事例がある。
- ・ 他施設との比較・評価ができる利点はあるが、米国と日本では実施方法が異なり、米国の実施が多いためにSD（標準偏差）から大きく離れるということがある。
- ・ CAPは英語であるが、特段不自由はない。しかし、日本語の方がやり取りもスムーズで、国内の検体での実施となり良いと思う。
- ・ CAPは結果が遅いものと、早いもののばらつきがある。
- ・ 評価用の検体が海外由来であり、日本の現状とは合わない場合があることが課題である。
- ・ CAPサーベイは高額だと思うが、他に選択肢がなく受検している。
- ・ （CAPサーベイ）英語の説明文書なので、結果の誤りなど誘発しかねない危惧がある。
- ・ CAP受検にあたり、CAPサーベイ以外の査察官の費用や宿泊費も支払っており負担となる。国内に外部精度管理の体制があると良い。
- ・ CAPサーベイの報告書にFASTQやVCFのデータが使えると簡単であるが、現実には1遺伝子ごとに報告するので手間がかかっている。
- ・ 検査精度の部署（4～5名）がCAPサーベイの主体となっている。

（CAPサーベイ以外の意見）

- ・ 大きなサーベイでは総括のみの報告となっており、外部精度管理調査を受検した場合のフォロー体制（サーベイ結果の問題点や是正の相談や指導）の仕組みがあると良い。
- ・ 日本の外部精度管理の体制ができるなら、ぜひ作って欲しい。
- ・ 施設には精度管理の部署が設置してあり、そこが英語でCAP等に対応してくれるために、現場（検査室）では日本語で対応できている。
- ・ 標準サンプルとして日本人やアジア人などのサンプルが必要とか考えるが、レジストリにはない（外部精度管理体制などに必要）。
- ・ CAPに変わる精度管理体制が国内でできるなら、ぜひ参加したい。アドバンテージはあると考える。

5. 外部精度管理の代替法について

内部精度管理についての質問に関して、外部精度管理の代替法と同等と考えられる内容があったために、聞き取り調査でその認識について質問した。主な回答内容は以下である。

- ・ クロスチェックが難しい場合にはブラインドサーベイで対応している。
- ・ 代替法で問題点が見つかったとする施設が多い。とりあえず代替法を実施しているという施設が多いのではないかと。
- ・ 客観的な担保が課題である。
- ・ 代替法にはカルテレ뷰というやり方もあるのではないかと。
- ・ 検査がよくなる（是正処置）につながるやり方にすべきだと思う。
- ・ クロスチェックは難しいので、社内でブラインドサーベイを実施している。
- ・ 施設間クロスチェックは、結果が異なった場合に、どの施設が正解かわからない。
- ・ 施設間チェックは、CAPサーベイがやれない時だけで良いのではないかと。
- ・ 今後、CAP、EMQN、施設間クロスチェックなどを予定している。

6. 第三者認証・認定について

第三者認証に関して、アカデミア施設を除きほとんどの施設が対応できていた。以下に主な聞き取り調査の内容について記載する。

- ・ 検査機関の費用負担が大きい。
- ・ 書類や日々の記録など、管理のための負担も大きい。
- ・ 書面調査でも挙げたが、国や学会からの基準を示して欲しい。
- ・ 国内にEQAが設置され、グローバルに通用するものであれば、それを取得しても良い。
- ・ ISO15189を取得していれば、LDTでも検査（保険収載）がOKと考えてはどうか。
- ・ ISO15189が義務化されても特に問題はない。
- ・ 病院全体でISO15189を取得しているので問題はない。
- ・ 病院ではISO15189を取得しているが、遺伝学検査を実施している場所が離れているために独自に取得する必要がある。しかし、物理的な面（人員、費用）からハードルが高い。
- ・ 企業ベースでの機器の精度管理は費用が高い。これらを利用するのは現実的ではない。
- ・ 医療機関の検査の入札に必要な条件になっている場合がある。

7. 難病遺伝学的検査の課題と網羅的遺伝学的検査などの保険収載について

網羅的遺伝学的検査の先鞭となるマイクロアレイ染色体検査も参考になるとの意見があった。保険点数など様々な課題について意見があった。以下に具体的内容を記載する。

- ・ マイクロアレイ染色体検査は、当初の想像よりも保険点数が低かったという感想がある（網羅的解析では、より高い点数を望む）。
- ・ NGSなどでは効率化のためにサンプル収集が必要になるが、一定数まで待つとTAT（結果返却）が遅くなる。しかし、コンパクトなNGSは割高で、保険点数が見合わないのではないか。
- ・ 結果に直接関わるパイプラインなどがバージョンアップする場合に、そのバージョンアップの基準などがないのが悩ましい（VUSがPathogenicに変わるなどあり）。
- ・ 各施設で利用するパイプラインなどのバージョンアップのタイミングが異なると、結果が異なる事例が生じるのではないかと危惧する。
- ・ 検体が多い場合には点数が8,000点でも何とかなるが、検体数が少ない場合には保険点数が低いと運用が困難である。
- ・ NGSの検査がペイできるだけの保険点数が必要。2万点程度が妥当ではないか。
- ・ 保険診療にはそぐわないのではないか。小さめのパネル検査が運用上では良い。
- ・ NGSでなくても、MLPAなど小さなロットで検査をすると現在の保険点数（5,000点程度）では予算が苦しい。
- ・ アカデミアで衛生検査所登録をしているのは、腫瘍の検査もやっているからであり、難病だけでは難しいかもしれない。
- ・ NGSで試薬ロットが変わった場合に、検査結果がどうなるか確認ができない。

8. バリエントの評価や結果の解釈に関して

日本ではバリエントの評価などの解釈は、衛生検査所では実施していない（できない）。これに対しては、専門家にコンサルトする体制などをとっている施設もある。一方、アカデミア施設では専門家がいるために、バリエント評価や結果解釈を積極的に行っていた。また、最近開始されたマイクロアレイ染色体検査の体制や、さらにはがんゲノム医療における体制（エキスパートパネル）を参考にしてはとの意見もあった。以下に具体的内容を記載する。

- ・ 検査結果に専門家の先生からのコメントが入る体制が必要である。
- ・ マイクロアレイ染色体検査については、小児遺伝学会・検査会社などが参加したコンソーシアムが作られており、報告書などの検討などを開始している。
- ・ アカデミア施設で専門家がいるので、検査結果に専門的なコメントを入れることができる。また、非典型的な結果などの場合、研究としても対応できるメリットがある。
- ・ （マイクロアレイ染色体検査）結果について、検査会社側ではソフトウェアの使い方等の案内にとどまり、解釈についてはコメントできないとの回答をしている。
- ・ 結果解釈については、ACMG ガイドラインに準拠し、週に1度の検討会で専門家の意見を聞きながら行っている（アカデミア施設）。

- ・ バリエント評価について、一週間に一度の定期的な会議などで検討している（アカデミア施設）。
- ・ アカデミア施設では身近に専門家がいるので、解釈も迅速にでき 2~4 週間で報告が可能となっている。かかる時間の大半は、サンプルが集まるまで待つ時間である（アカデミア施設）。
- ・ 医師、臨床検査技師が集まる結果検討会を開催している（アカデミア施設）。
- ・ バリエント解釈は毎週定期的な検討会を開催している（アカデミア施設）。
- ・ 遺伝性腫瘍のように、大学の先生などにコンサルトできる体制があると良い。その場合に顧問料も含めて費用が捻出できる体制が必要。
- ・ 結果解釈については、顧問の先生方の意見を伺うことがある。
- ・ がん領域のエキスパートパネルは難病の体制でも参考になると思う。
- ・ がんゲノム医療のように、エビデンスのある評価をつけることが検査会社でも必要ではないか。

9. 難病領域での LDT 検査の必要性について

難病では世界的にも IVD による検査がなく、多数の難病遺伝学的検査に対応するためには LDT 検査が必要と考えられる。今回の聞き取り調査においても、LDT 検査の保険収載が望まれ、そのために日本版 CLIA などを望む声もあった。以下に具体的内容を記載する。

- ・ IVD での体制では限界で、LDT での対応が必要である。しかし、日本で LDT の精度管理体制（CLIA のような）を整えるのはかなりの努力が必要と思う。
- ・ 検査が LDT で実施できるよう、試薬や機器など明確な基準を示して欲しい。
- ・ LDT 検査が認められることは良いが、精度管理をきちんと行うことが前提になる。
- ・ IVD での承認が必要だと難病の検査はやりにくい。
- ・ 日本版 CLIA を作って欲しい。
- ・ 日本版 CLIA ができると良いのではないか。
- ・ 検査施設の認定（日本版 CLIA）が必要ではないか。
- ・ 難病領域では IVD になっていない試薬がほとんどであり、保険収載のために薬事承認を得てゆくのは難しく、網羅的解析が保険収載されるのは困難ではないか。

10. その他の聞き取り調査の意見

その他の意見として、ネットワーク化やきめ細かい検査情報の提供などの意見もあった。以下に具体的内容を記載する。

- ・ 検査の入り口のところで、つまり、どの検査を選んだら良いかなどの部分を支援する体制も必要と思う。
- ・ 検査の試薬が高額なために導入できない一部の検査法があり、患者数に見合った点数や現状に合わせるために都度の見直しなどもして欲しい。
- ・ 検査センターのネットワーク化や役割分担が必要ではないか：（例）自社が NGS の測定を実施し、解析や別の会社が担当する場合などはネットワークの整備が必要と考える（C-CAT のような）
- ・ 診療目的で実施する遺伝学的検査はすべて保険収載してもらいたい。
- ・ 遺伝性腫瘍と保険点数など違い過ぎている（遺伝性腫瘍の保険点数が高い）。整合性がある体制にしてほしい。
- ・ アカデミア施設では人件費分の捻出ができない状況で、社会的な使命があり実施している。

III 追加調査

1. 遺伝学的検査の責任者の資格と役割について

- ・ 登録衛生検査所

【資格】 臨床検査技師（専任）

【役割】 遺伝子関連・染色体検査の測定標準作業日誌の最終確認、上記検査の精度管理図・精度管理表等・精度管理に関する帳票の最終確認、検査担当者の教育（現在は遺伝子関連・染色体検査独自の品質指標設定について取り進め）など

・登録衛生検査所

① 管理者

【資格】 臨床検査技師

② 精度管理責任者

【資格】 指導監督医が兼務

③ 遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に係る責任者

【資格】 「(2)以下の者のうち、検査業務について3年以上の実務経験及び精度管理について3年以上の実務経験を有する者」で分子生物学分野の博士号を有する研究者

・登録衛生検査所

① 遺伝学的検査の検査責任者

【資格】 検査室管理主体となる管理職（現在、遺伝子に関する研究や検査に20年以上携わり、PhDも取得）。

【役割】 検査業務に関する監督・管理、検査品質に関する監督・管理、安全衛生に関する監督・管理、教育に関する監督・管理。検査の品質に関しては、検査における技術的な問題の解決、外部精度管理及び内部精度管理による検査品質のモニタリング、検査員の力量評価など。

・登録衛生検査所

① 遺伝学的検査の責任者

【資格】 理学部修士（検査技師などの国家資格はなし）

【役割】 人員の教育計画、人員の力量評価、検査性能のモニタリング、検査の性能仕様の選定及び検証、技能試験（外部サーベイ）や代替性能評価試験の成績評価、検査システムによる結果報告の検証、SOPのレビュー、アドバイスサービス

② 「検体検査を行う部門」の精度管理責任者

【資格】 臨床検査技師

③ 「遺伝子関連検査・染色体検査部門」の精度管理責任者

【資格】 専門知識と経験を有する者

・登録衛生検査所

① 検査実施部署の責任者（遺伝子関連検査）

【資格】 臨床検査技師 / 認定血液検査技師

【役割】 組織マネジメント（労務管理/予算管理など）、部署担当検査項目の技術・品質管理全般（係る責任を担う）（検査全般における顧客対応、検査過誤・苦情対応、内部・外部精度管理の実施など）、技術責任者としての役割（QMSに基づく検査室の運営、検査方法の確立と妥当性の確認、所属従業員の教育訓練・力量評価）

② 検査実施部署の責任者（染色体検査）

【資格】 臨床検査技師 / 臨床細胞遺伝学認定士・指導士 / 認定臨床染色体遺伝子検査士

【役割】 ① 検査実施部署の責任者（遺伝子関連検査）の役割に同じ

③ 遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保に係る責任者（法的役割）

【資格】 臨床検査技師

【役割】 遺伝子関連・染色体検査分野における以下の内容について、内容把握並びに助言・指導を行うとともに、管理者・指導監督医への報告等の役割を担う（顧客対応記録（アドバイスサービス）、過誤・苦情記録（苦情処理台帳、内部・外部精度管理実施内容の評価、継続的な教育・訓練の実施状況、技能評価記録など）。また、委託元からの要請に対して適切に検査結果及び関連する情報の報告が行われるよう、必要な確認を行うとともに、検査担当者の指導監督を行う。

④ 精度管理責任者（法的役割）

【資格】 臨床検査技師

【役割】 登録衛生検査所における精度管理業務全般を担う（精度管理状況の把握と精度管理の充実を図るために必要な措置等の管理者への報告、精度管理の評価と検査業務に対する改善指示、各作業日誌や台帳及び精度管理に関する書類の点検と整備、検査項目ごとの検査担当者の技能評価状況の確認、精度管理

委員（法的には精度管理担当者）等の統括と指導、精度管理が日々、組織的かつ効果的に行われることの確保)

・医療機関（アカデミア）

【資格】 臨床遺伝専門医

【役割】 関係者との調整（臨床検査部遺伝子検査室、病院事務、関係企業、受託施設）、各種会議体の主催（解析前週間ミーティング、講座ミーティングなど週1回、検証会議を月1回）、院内検査フローの確立（難病遺伝学的検査に対して）、検査体制の構築（新規パネルの提案、外部精度管理の提案など）、結果解釈と報告書（バリエーションの絞り込み・評価確認、臨床症状との整合性の確認、報告書の承認）、スタッフ等の教育など

・医療機関（アカデミア）

① 管理者：

【資格】 医師

【役割】 衛生検査センター全体（がん部門と先天性疾患部門）の監督責任

② 指導監督医：設置なし

③ 精度管理責任者：医師 衛生検査センター全体（がん部門と先天性疾患部門）の精度管理の監督
精度管理責任者（遺伝子関連・染色体検査）：臨床検査技師 遺伝学的検査部門の精度管理の監督
遺伝学的検査部門の責任者は臨床検査技師の資格を有する。同部門における標準作業書作成、日常的な構造設備点検の監督、臨床検査報告書の最終確認、委託元施設との契約を担っている。また、精度管理責任者（遺伝子関連・染色体検査）として、遺伝学的検査部門の精度管理についても監督している。

2. 遺伝学的検査の品質・精度の確保に関して特別な体制について

検査の品質・精度の確保に関する体制について、以下の特別な体制を整えているとの回答が2施設から得られた。具体的には以下である。

- ・ 「カイゼン・解析」という部署を設けて対応している。
- ・ 遺伝学的検査だけでなく、受託している臨床検査全体の品質を確保するための部署を設置しており、現在6名で業務を行っている。主な業務は検査の「精度管理」と「外部監査対応」であり、「精度管理」には、内部精度管理と外部精度管理があるが、内部精度管理は、管理試料などを用いて検査精度に問題がないかを確認している。外部精度管理に関しては現場と連携しCAPサーベイ実施（やりとり）などに対応している。
- ・ 「外部監査対応」としては、保健所立入検査、医療関連サービスマーク、ISO15189、CAPの監査準備や是正処置対応を行うなど、品質保証体制の事務局業務を実施している。

D. 考察

1. 難病領域の遺伝学的検査の現状

日本において難病領域の遺伝学的検査実施施設は限られており、今回の調査は7施設ではあるが、非常に多くの検査が実施されていることが把握でき、日本の現状を十分に反映する調査と考えられた。7施設のうち1施設は難病領域の遺伝学的検査は実施していなかった。また、実施施設のうち検査項目が50項目以下である検査施設は4施設（最小3項目（1施設））であり、検査項目が50項目より多い検査施設は2施設（最大345項目（1施設））であった（表1）。このことから、日本における難病領域の遺伝学的検査は1施設に集中しており、かなりの偏りがある。

疾患の数は非常に多いが、一つ一つの疾患の患者数は非常に少ないという難病の特徴から、異なる多くの疾患の検査を一度に実施できるNGSを用いた検査が最も多く用いられていた（68.7%（412件/600件））（表2）。今後も、さらにNGSによる検査が拡大すると考えられる。一方、現在のNGSでは検査が実施できない、リピート延長を伴う疾患（脆弱X症候群など）やインプリンティング疾患（Prader-Willi症候群/ Angelman症候群など）に対するリピート長やメチル化の検査、さらに酵素欠損など蛋白の機能検査が必要な疾患がある。実施件数が少ないこれらの疾患に対する検査を効率的に実施することが今後の課題として残る。

今回調査した7施設の総検査項目（2021年4月1日から2022年3月31日）は465項目、総検査実施数は

20,839件であった(表3-1)。検査実施数で最も多かったのはG分染法による先天性疾患(ダウン症候群、知的障害、先天異常、不妊など先天的な染色体異常が原因である疾患)2,800件であった。これは、古くから行われている検査であり、出生児全体の5%以上にあるとされる先天異常に広く用いられるためと考えられた。

2番目に多かったのは、脊髄性筋萎縮症(SMA)の遺伝子解析1,518件であった。本疾患の発生率は低い(出生2万人に1人程度)が、近年、画期的な核酸医薬や遺伝子治療などが開発・薬事承認され、保険収載されたことが背景にある。画期的な治療法によって診断の重要性が高まり、遺伝学的診断が急速に広まった例であり、難病領域において遺伝学的診断とともに新たな治療法の開発が非常に重要であることを示している。

次に多かったのは、先天性難聴の遺伝子解析1,235件であった。先天性難聴は、1,000人に1~2人の頻度であり、全国の自治体で新生児難聴スクリーニングが実施されており、その医療体制が整っている。さらに、本遺伝学的検査は比較的早期(2012年)に保険収載されたことなどが背景にある。難聴の原因となる遺伝子は1,000以上と多く、保険収載の検査では、疾患の原因となるエビデンスが確立した遺伝子バリエーションのみを検査している。しかし、この検査で診断がつかない場合も多く、その場合にはNGSによる遺伝子解析研究にアクセスできる体制となっている。この体制は他の難病の遺伝学的検査にも参考になり、さらに充実した体制を構築するために必要と考えられた。

また、検査項目465項目のうち289項目は実施件数が年間10件未満であり、184項目は0件または1件であったことから、検査項目は多いが、1項目あたりの検査数が非常に少ないという難病の遺伝学的検査の特徴が明らかになった(表3-1、表3-2)。

2. 遺伝学的検査にかかる体制

(遺伝学的検査に関わる人員について)

遺伝学的検査にかかる人員について、登録衛生検査所(最大65人、最小10人)と医療機関(アカデミア)(共に3人)では配置人員に差があり、登録衛生検査所間においても差があった(表4-1)。聞き取り調査からは、採算が合わない中で最小限の人数で実施しているとの内容であった。採算については、診療報酬の点数と大きく関係しており後述する。医療機関(アカデミア)では、疾患の専門家(医師)が在籍しており、依頼医(主治医)との遺伝学的検査の結果解釈など連携がスムーズでありメリットがある。

最も多い人員は検査の実際を担う臨床検査技師であり、医師、獣医師、薬剤師などの資格を持つ者をはじめ、公益社団法人日本臨床検査同学院が認定する遺伝子分析科学認定士(初級)、日本人類遺伝学会が認定する臨床細胞遺伝学認定士、日本遺伝子診療学会が認定するジェネティックエキスパート、日本人類遺伝学会/日本遺伝カウンセリング学会が認定する認定遺伝カウンセラー[®]なども少数ではあるが遺伝学的検査に従事していた(表4-2)。これらの資格により業務を分けることは少ないが、遺伝の知識やバックグラウンドのある認定遺伝カウンセラー[®]が検査のコーディネーターで重要な役割を果たしている例などもあった。追加調査にて遺伝学的検査の責任者と役割についても確認を行ったが、臨床検査技師が多く、医療機関(アカデミア)では医師が多かった。

今後は、高度化する難病の遺伝学的検査においては、人員の増員に加えてジェネティックエキスパート、認定遺伝カウンセラー[®]などの高度な遺伝的知識をもつ者の役割を踏まえた体制も必要かもしれない。

(研修体制と人員の育成について)

聞き取り調査にて、研修体制や人員の育成についての具体的な情報を各施設から得た。研修については、すべての施設で学会等の外部での研修を行っており、検査の精度管理に対して施設内で定期的な研修会や打ち合わせを開催している施設も多かった。

具体的な学会の活動としては、日本人類遺伝学会ではマイクロアレイ染色体検査などのウェビナーやWebCastを作成し、動画による教育コンテンツなどを提供している。また、日本遺伝子診療学会が実施する臨床遺伝情報検索講習会など、遺伝学的検査に直接関係する講習会なども開催している。高度化する遺伝学的検査に対応するために、学会での研修の役割はさらに高まるが、検査の精度管理等に関しては各施設での対応が必要と考えられた。

これらの研修や人員の育成に関する対応は、各施設で手探りの状況と考えられ、今後は具体的な教育内容やそのプログラムなどを示してゆく必要がある。

2. 検査の品質・精度の確保とその体制について

(内部精度管理)

難病の遺伝学的検査においては、陽性や陰性コントロールの標準品が少なく、過去の陽性患者検体なども用い工夫していることが示された（表3）。NGSを使った検査では、NIST 国際標準 DNA などの利用もあった。しかし、難病の多くは疾患頻度が非常に少ないために陽性検体は限られ、陽性検体を用いた実施には限界がある。過去の検体を使った内部精度管理は、外部精度管理受検の代替法とも共通しており、後述する。

また、内部精度管理の実施頻度は検査頻度とも関連しており、検査の実施頻度の少ない検査は内部精度管理の実施頻度も少なくなり、検査頻度が少ない難病の遺伝学的検査の精度管理には課題がある。

この解決方法の一つとして、実績の多い登録衛生検査所では、頻度が異なる検査項目を4つのNGSパネルに搭載し検査することにより、定期的（週に1~2回の頻度）に検査が実施できる体制を構築している。このように、NGSを用いた網羅的解析法を導入することにより、稀な遺伝病の遺伝学的検査の質も担保できる可能性がある。

（外部精度管理調査の体制）

外部精度管理調査は改正医療法等では努力義務となっているが、6施設（85.7%：6/7）がCAPサーベイを利用していた（表5）。しかし、難病関連の遺伝学的検査項目のすべてが本サーベイで提供されておらず、費用負担が大きいとの声も多かった。さらに、日本人のサンプルでない、実施後のコメントが遅いなど課題があり、日本での外部精度管理体制の構築が強く望まれていた。

NGS法を用いた網羅的な遺伝学的検査では、一つ一つの遺伝子の検査ではなく、使用している検査方法に対する技能試験の方が良いのではないかとの意見がある。これは、実施している疾患によらずNGS法全体の質を評価し、外部精度管理調査を実施するものである。多くの難病の遺伝学的検査の質を担保するには有力な方法と考えられる。

CAPサーベイが利用できない場合には、施設クロスチェックや、過去のサンプルを用いたブラインドサーベイなどの代替法を用いている施設もあった。代替法に関しては客観的な担保が問題になるとの意見があり、モデルを示す必要があると考えられた。

（第三者認定・認証）

第三者認定・認証については、改正医療法等では勸奨であるが、5施設（71.4%：5/7）がISO15189認定・認証を取得しており、うち4施設は、CAP認定（CAP-LAP）も取得していた（表6）。第三者認定・認証を取得していない登録衛生検査所においても、今後これらの取得を進めるとの方針があり、難病領域の遺伝学的検査においても対応が進んできていると考えられた。しかし、アカデミア施設など検査施設の規模が小さい場合、第三者認定・認証の取得、維持は人員や費用の面で困難と考えられる。大学病院の検査室などと連携することによりISO15189に対応している施設もあるが、今後の課題と考えられる。

4. LDT検査の必要性和バリエーションの評価や結果の解釈に対する体制について

網羅的な方法が導入されてきている難病領域の遺伝学的検査においては、解析データの品質・精度の確保、さらに診断に結びつく結果報告書の作成が課題となっている。日進月歩で進歩する網羅的遺伝学的検査においては、そのデータ解析のソフトなども進歩しており、それらに対応できる品質・精度の確保が求められる。聞き取り調査においても、バリエーション評価や結果解釈については専門的な体制が必要であることが明らかとなった。保険収載においてはIVD・MDでの解析手法が一般的に求められるが、難病領域の遺伝学的検査においては世界的にIVD・MDでの開発は少ない。日本ではマイクロアレイ染色体検査がIVD・MDとして開発され、保険収載されており先例となっているが、結果報告書ではCNV(Copy number variant)を報告するのみである。最終的な診断のために、専門的な知識を持つ者によるデータベースの検討が必要であり、最終的には主治医、臨床遺伝の専門家、検査の専門家、認定遺伝カウンセラー[®]などで検討できる体制（仮称：難病エキスパートパネル）が望まれている。NGS法においても、候補となる遺伝子バリエーションから診断を行うには同様の体制が必要と考えられる。難病の遺伝学的検査では多くの遺伝子を対象としてNGS法で解析するために、その遺伝子バリエーションの解析方法は日進月歩で進歩している。最新のソフトウェアなども利用した解析方法を柔軟に利用することも考える必要がある。聞き取り調査においては、米国のように第三者認証などで検査室の質の担保することにより、LDTでの遺伝学的検査の保険収載を望む声があった。

具体的な体制については、厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）「検体検査の精度の確保等に関する研究」（研究代表者 矢富裕）の分担報告書「難病領域における検査：精度の確保を中心に」（研究協力者 難波栄二）の中に示しているのを参考にしてもらいたい（参考資料2）。

5. 難病領域の遺伝学的検査の保険収載の課題

難病領域の網羅的遺伝学的検査の先鞭となるマイクロアレイ染色体検査の保険点数は、現行では 8,000 点になっている。しかし、この点数はがんゲノムプロファイリング検査 (44,000 点) や BRCA1/2 遺伝子検査 (20,200 点) などの遺伝性腫瘍の検査よりかなり低い。今後、NGS 法を用いた難病の遺伝学的検査の保険収載には、がん領域とも整合性があり、その検査の質が十分に担保できる保険点数が必要であり、聞き取り調査でも強く訴える意見があった。

国では全ゲノム解析実行計画が行われており、その成果として NGS を用いた網羅的遺伝学的検査が難病領域に導入され保険収載されることが期待されている。今回のアンケート調査の結果を元に、十分に品質・精度が確保された体制の元に、LDT 技術も利用しながら難病領域の遺伝学的検査が普及することが望まれる。

本報告書は、鳥取大学研究推進機構研究基盤センター 足立香織准教授、同大学院医学系研究科医科学専攻博士前期課程2年生 弓掛辰洋氏の多大なる協力を得て作成した。

D. 参考資料

1. 難病領域の診療における遺伝学的検査の指針 (2021 年 3 月 31 日) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究班」(研究代表 難波栄二) [<http://www.kentaikensa.jp/1478/17041.html>]
2. 「難病領域の遺伝学的検査の精度管理と保険収載」厚生労働科学研究成果データベース：検体検査の外部精度管理調査における組織構築に向けた研究 (研究代表 矢富裕) [<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/156024>]

E. まとめ

1. 難病領域の遺伝学的検査の現状を把握するために 7 施設 (登録衛生検査所 5 施設、医療機関 (アカデミア) 2 施設) に対して書面ならびに聞き取りのアンケート調査を実施した。
2. これらの検査の総項目数は 465 項目、総検査実施数は 20,839 件であった。
3. 実施数が多い項目は、先天異常を対象とする染色体 G 分染法、脊髄性筋萎縮症、先天性難病などであった。
4. 頻度が高い疾患 (先天異常、先天性難聴など) の遺伝学的検査の実施数が多い傾向があったが、疾患頻度は低い画期的な核酸医薬や遺伝子治療などが保険収載された脊髄性筋萎縮症の遺伝学的検査の実施数が多かった。
5. 検査の人員は施設ごとに様々であったが、採算が合わない中、最小限の人数で実施しているとの意見が多かった。
6. 従事する人員の資格では、臨床検査技師が最も多く、学会等が認定する遺伝子分析科学認定士、ジェネティックエキスパート、認定遺伝カウンセラー[®]などの資格を有する者もいた。
7. 遺伝の知識やバックグラウンドのある認定遺伝カウンセラー[®]などは、遺伝学的検査のコーディネーターとして活躍できるとの意見もあった。
8. すべての施設で、遺伝関連などの学会や研修会を利用して従事する職員の研修等を行っており、それに加え、検査の精度管理などに対しては施設内での打ち合わせや研修会などを実施していたが、標準的な教育や研修体制が必要と考えられた。
9. 外部精度管理は CAP サーベイが広く利用されていたが、費用の負担が大きく、日本の実情に合わない面や実施後コメントの遅さなどから、日本での外部精度管理体制を望む声が強かった。
10. 精度管理に用いる標準物質の提供、外部精度管理調査の代替法に関する客観的な担保を求める声があった。
11. 第三者認定・認証に関しては 1 施設を除き、ISO15189 取得済み/取得予定となっていたが、規模の小さなアカデミア施設での対応は課題と考えられた。
12. NGS による難病領域の網羅的な遺伝学的検査は、多くの遺伝子が対象となり、その解析方法も日進月歩で進歩するために、第三者認証による検査室の品質・精度の確保の体制を整え、LDT での実施が望ましいと考えられた。
13. 遺伝子バリエーションの評価と結果の解釈が課題となるが、多くの専門家による難病エキスパートパネル (仮称) が必要と考えられた。
14. NGS による網羅的遺伝学的検査の保険収載は、がん領域とも整合性のある保険点数を確保し、質の高い

検査室での LDT 検査で実施されることが望まれる。

表1 施設ごとの「遺伝子関連・染色体検査」の検査項目数
「遺伝子解析」の検査項目数

施設名	(難病関連) 総数	(内訳) 保険収載			(遺伝性腫瘍等) 除外
		収載済	未収載	その他	
登録衛生検査所	343	212	108	23	1
登録衛生検査所	13	12	1	0	3
登録衛生検査所	13	12	1	0	4
登録衛生検査所	12	12	0	0	1
登録衛生検査所	0	0	0	0	3
医療機関 (アカデミア)	89	79	10	0	0
医療機関 (アカデミア)	12	3	9	0	1
合計	482	330	129	23	14

「染色体分析」の検査項目数

施設名	総数	(内訳) 保険収載		
		収載済	未収載	その他
登録衛生検査所	14	14	0	0
登録衛生検査所	12	12	0	0
登録衛生検査所	1	1	0	0
登録衛生検査所	0	0	0	0
登録衛生検査所	0	0	0	0
医療機関 (アカデミア)	0	0	0	0
医療機関 (アカデミア)	0	0	0	0
合計	27	27	0	0

表2 遺伝学的検査項目の検査方法 (解析方法)

「遺伝子解析」		
検査方法 (解析方法)	件	(%)
次世代シーケンサー法 (NGS 法)	412	68.7
ダイレクトシーケンス法 (サンガー法)	112	18.7
PCR (フラグメント解析)	14	2.3
MLPA 法	10	1.7
MS-MLPA 法	9	1.5
サザンブロット法	6	1.0
PCR (メチル化)	3	0.5
PCR (Long-PCR)	3	0.5
PCR (Invader 法)	2	0.3
PCR (RFLP 法)	1	0.2
合計	572	100.0
「染色体分析」		
検査方法 (解析方法)	件	(%)
FISH 法	23	82.1
アレイ CGH 法	3	10.7
G 分染法	2	7.1
合計	28	100.0

表 3-1 検査項目と実施件数（上位 10 項目）

「遺伝子解析」	
検査項目	実施件数/年
1 脊髄性筋萎縮症（SMA）の遺伝子解析	1,518
2 先天性難聴の遺伝子解析	1,235
3 脊髄小脳変性症（SCD）の遺伝子解析	883
4 TTR 遺伝子変異解析	580
5 遺伝性自己炎症疾患遺伝子検査 (panel1)	554
6 家族性アミロイドーシス TTR 解析	460
7 先天性 QT 延長症候群遺伝子解析	455
8 マルファン症候群遺伝子検査	373
9 筋強直性ジストロフィー1（DM1）の遺伝子解析	335
10 DM キナーゼ DNA サザン	300
…	
284～440	0
	合計 15,524
「染色体分析」	
検査項目	実施件数/年
1 先天性疾患（G 分染法）	2,800
2 シャルコー・マリー・トゥース病/遺伝性圧脆弱性ニューロパチー（17p12 重複/欠失解析）（FISH 法）	600
3 22 染色体（22q11 欠失）（FISH 法）	420
4 マイクロアレイ染色体検査 構造変異	420
5 15 染色体（プラダーウイリ症候群）（FISH 法）	250
6 5 染色体（ソトス症候群）（FISH 法）	150
7 脆弱 X 染色体（G-band による脆弱 X 染色体の検出）	140
8 7 染色体（ウイリアムス症候群）（FISH 法）	100
9 22q11.2 欠失症候群（FISH 法）	90
10 Down 症候群 21 染色体（21 トリソミー）解析（FISH 法）	60
…	
25 先天性魚鱗癬（X 染色体 STS (Xp22.3 欠失) 解析）（FISH 法）	5
	合計 5,315

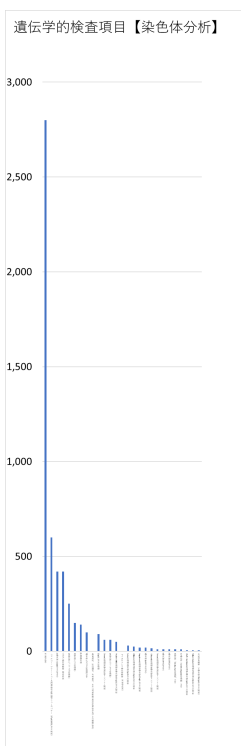
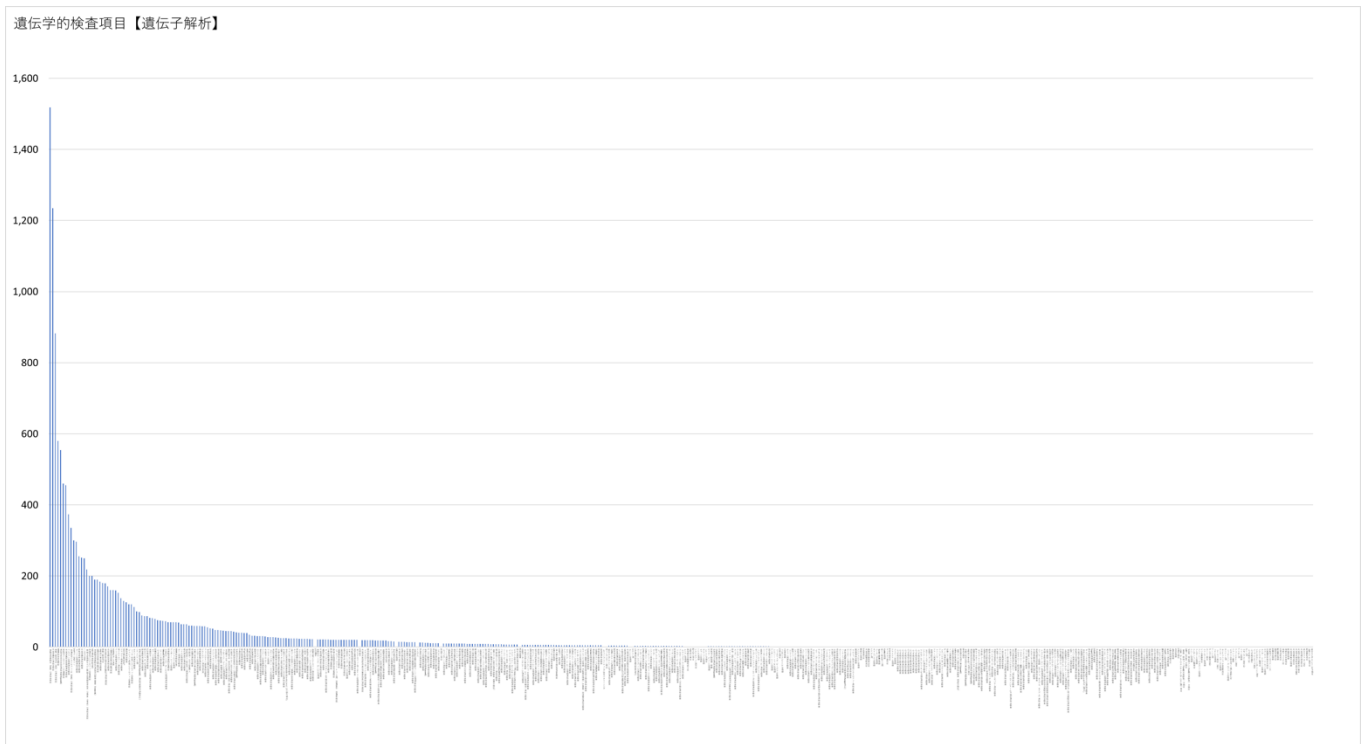
表 3-2 実施件数別 保険収載の状況
遺伝子解析（難病関連）

実施件数/年	検査項目数	(内訳) 保険収載		
		収載済	未収載	その他
500 以上	5	5	0	0
100～499	29	26	0	3
10～99	120	89	24	7
2～9	102	52	42	8
1	27	10	12	5
0	157	125	32	0
合計	440	307	110	23
		(計 13,619 件)	(計 854 件)	(計 1,051 件)

染色体分析

実施件数/年	検査項目数	(内訳) 保険保険		
		収載済	未収載	その他
500 以上	2	2	0	0
100～499	6	6	0	0
10～99	14	14	0	0
2～9	3	3	0	0
1	0	0	0	0
0	0	0	0	0
合計	25	25	0	0
		(計 5,315 件)		

図 1



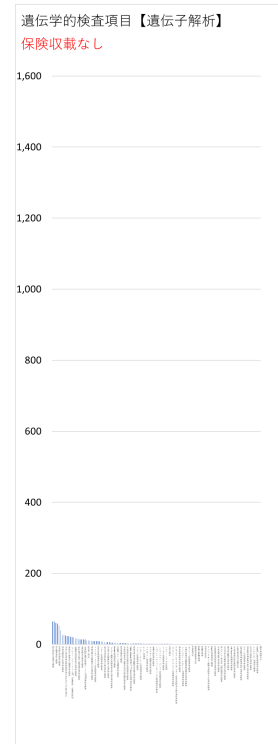
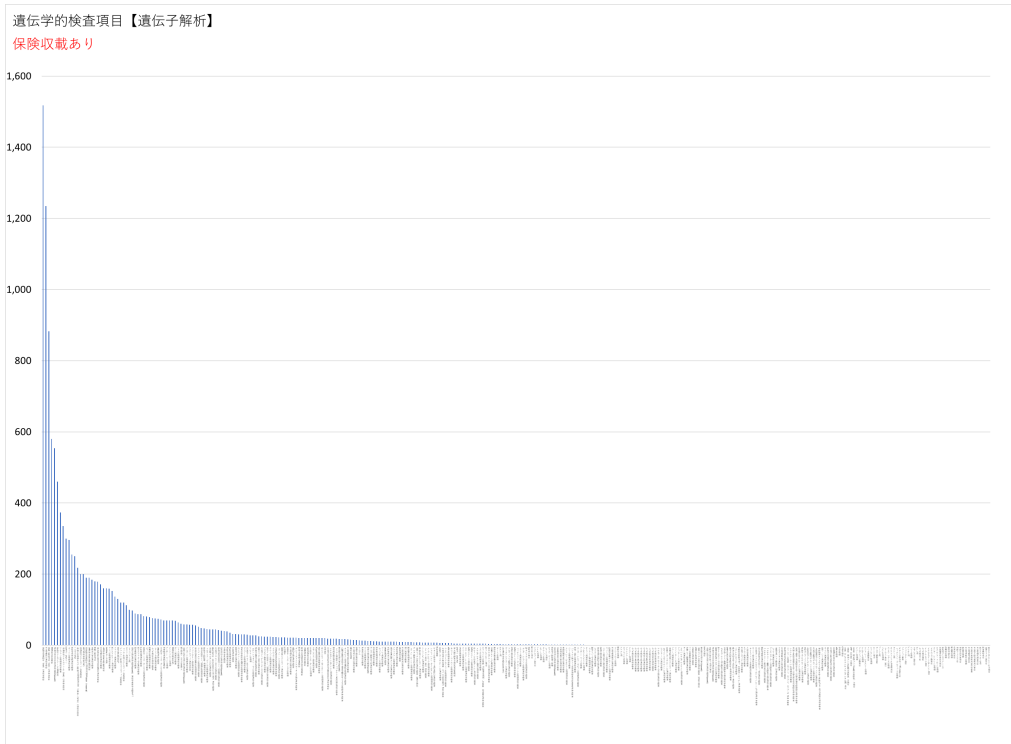


表 3 内部精度管理で使用している陽性/陰性コントロール試料

施設名	市販品	過去の検体	健常人*検体	その他
登録衛生検査所	○	○	○	
登録衛生検査所	○			
登録衛生検査所		○		
登録衛生検査所				○
登録衛生検査所				○
医療機関（アカデミア）	○	○		
医療機関（アカデミア）	○			

*ヘルシーボランティア

表 4-1 遺伝学的検査及び精度確保に関する人員

施設名	配置人数	(内訳)	
		遺伝子解析	染色体分析
登録衛生検査所	65	25	40
登録衛生検査所	32	7	25
登録衛生検査所	20	20	—
登録衛生検査所	14	14	—
登録衛生検査所	10	10	—
医療機関（アカデミア）	3	3	—
医療機関（アカデミア）	3	3	—

表4-2 配置されている有資格者

資格	登録衛生検査所				医療機関 (アカデミア)			合計
医師	—	—	—	2	—	1	1	4
獣医師	—	1	—	—	—	—	—	1
臨床検査技師	35	13	2	4	3	1	1	59
衛生検査技師	—	2	—	—	—	—	—	2
薬剤師	—	1	—	—	—	—	—	1
臨床細胞遺伝学指導士	5	—	—	—	—	—	—	5
臨床細胞遺伝学認定士	20	5	—	—	—	—	—	25
認定遺伝カウンセラー®	—	—	1	1	—	—	—	2
認定染色体遺伝子検査師(遺伝子)	1	—	—	—	—	—	—	1
認定染色体遺伝子検査師(染色体)	2	—	1	—	—	—	—	3
遺伝子分析科学認定士(初級)	—	1	—	—	—	—	—	1
遺伝子分析科学認定士	11	—	—	—	—	—	—	11
ジェネティックエキスパート	3	1	4	—	—	—	—	8
遺伝子解析研究者	—	—	—	—	—	1	—	1
事務補助員	—	—	—	—	—	—	1	1

表5 外部精度管理調査の受検状況

施設名	施設間		
	CAP サーベイ	クロスチェック	その他
登録衛生検査所	○	○	○
登録衛生検査所	○		
登録衛生検査所	○		
登録衛生検査所	○		
登録衛生検査所	○		
医療機関(アカデミア)	○	○	
医療機関(アカデミア)			

表6 第三者認定・認証の取得状況

施設名	ISO15189	CAP	ISO17025	ISO9001	その他
登録衛生検査所	○	○			○
登録衛生検査所	○	○			
登録衛生検査所	○	○			
登録衛生検査所	○	○			
登録衛生検査所					
医療機関(アカデミア)	○				
医療機関(アカデミア)					

表7 外部精度管理評価、第三者認定・認証について（自由記載）

1	外部サーベイや施設間クロスチェックを行っていない項目の外部精度管理評価ができないことが課題
2	関連学会や団体、日衛協等による外部精度評価実施を推進してほしい
3	国や学会等から明確な実施方法や判定基準を示してほしい
4	国内 EQA 実施機関を設置してほしい
5	小規模な登録衛生検査所では、ISO や CAP 認証の取得そのもの、及びその後の維持が財政的な問題などにより困難
6	外部評価用試料の調達が困難
7	手続きは煩雑だが、実施してみると様々な気づきがあり、有用

表8 難病領域の遺伝学的検査に関する課題について（自由記載）

1	診断目的で行う遺伝学的検査はすべて保険収載してほしい。指定難病以外の疾患の検査も保険収載してほしい。
2	コスト面や採算性、検査効率の観点から、難病領域の遺伝学的検査と精度維持のハードルが高い。これらに見合う、適正な保険点数を付けてほしい。
3	次世代シーケンサーでの解析が効率的だが、費用負担が大きい
4	網羅的遺伝学的検査に集約していくのかもしれないが、従来の疾患特異的な検査のニーズは残ると思う
5	検査実施施設の検索、検査項目選択や結果解釈のコンサルテーションについて、全国レベルでの連携体制が必要
6	難病の各専門家へのアドバイザー受委託体制の強化が必要
7	医療機関、C-CAT、データ解析センター、アドバイザーボード、検査センターのネットワーク化が必要である一方で、インフラ整備への経済的負担をどう支えるのか
8	古典的な方法に頼っている検査もあり、新たな検査法の確立が望まれる

表9 難病領域の網羅的遺伝学的検査（パネル検査）を保険収載することについて（自由記載）

1	網羅的遺伝学的検査の保険収載は今後、必須であると考え
2	検査の効率化や均てん化につながり、新規疾患原因遺伝子の発見にも対応できるため、メリットはあると思う
3	エクソーム/全ゲノムの場合、データの解釈が難しく、二次的所見への対応が必要など、保険診療にはそぐわないと思う
4	「結果の解釈」を含む報告内容の充実化やあり方（どこまでを報告するべきか）、解析パイプライン等バイオインフォマティクス工程の品質担保、測定結果の解釈を患者さんに説明する医師の専門性、等が課題
5	地域ごとの拠点施設を中心に、エキスパートミーティングが必要と思うが、検査結果返却までに要する時間が長くなる
6	検査結果報告書の見方の教育活動推進、さまざまな診療領域への啓発が必要
7	個々の医療機関において、均てん化された仕組みづくり（患者への検査内容の説明や、検査結果の開示についての説明や同意取得）が必要
8	EQA 体制をどのように整備していくか
9	対象疾患や保険点数をどのように設定するのか
10	raw data がどのような形でどこに保存されるのか

厚生労働大臣 殿

機関名 新渡戸文化短期大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 木村 直史

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 地域医療基盤開発推進研究事業
2. 研究課題名 「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 新渡戸文化短期大学 臨床検査学科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 宮地 勇人 ・ ミヤチ ハヤト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 藤井 輝夫

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 地域医療基盤開発推進研究事業
2. 研究課題名 「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 東京大学医学部附属病院検査部 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 矢富 裕 ・ ヤトミ ユタカ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2023年 2月 1日

厚生労働大臣
~~(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿~~
~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究科長

氏名 伊佐 正

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 地域医療基盤開発推進研究事業
2. 研究課題名 「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・特任病院教授
(氏名・フリガナ) 田澤 裕光・タザワ ヒロミツ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 杏林大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 渡邊 卓

次の職員の令和4年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 地域医療基盤開発推進研究事業
2. 研究課題名 「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 大西宏明 (オオニシヒロアキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）

「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究

研究成果の刊行に関する一覧表

	刊行書籍又は 雑誌名	巻数	論文名	刊行年月 日	発行	執筆者 氏名
1	該当なし					
2						