

令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学特別研究事業)
「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」
分担研究報告書

「NIPTを実施する検査施設の認証について」

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

NIPT(非侵襲性出生前遺伝学的検査(non-invasive prenatal genetic testing:NIPT))は、平成 25 年3月に日本産科婦人科学会が「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」指針を公表し、日本医学会、日本産科婦人科学会、日本人類遺伝学会、日本医師会、日本産婦人科医会が、「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」についての共同声明を発表し、認定施設での実施を前提に平成 25 年 4 月に臨床研究として NIPT (13、18、21トリソミーが対象)が開始された。

その後、非認定の産婦人科以外の診療施設から、受検年齢の制限もなく、検査対象も 3 種のトリソミー以外に拡大し、安価をうたい文句に NIPT が広く提供されるようになった。また、これら非認定施設により提供される検査の質や精度保証体制に関する疑問(偽陽性や偽陰性)が指摘されるようになった。

前記動向を受けて、NIPT の提供状況を把握するために令和元年 10 月～令和 2 年 7 月まで母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査(NIPT)の調査等に関するワーキンググループが設置され、この調査を元に令和 2 年 10 月～令和 3 年 3 月まで 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)が設置され、令和 3 年 5 月に「NIPT 等の出生前検査に関する専門委員会報告書」が取りまとめられた。

その後、令和 3 年 6 月に、前記「NIPT 等の出生前検査に関する専門委員会報告書」を受けて、NIPT を提供する際の諸課題に対する具体的な対応を検討する出生前認証制度等運営委員会が日本医学会に設置され、運営委員会の下には、妊婦に向けた様々な情報提供のあり方を検討する情報提供ワーキンググループ、NIPT を妊婦に提供する医療機関の認定を検討する施設認証ワーキンググループ、NIPT を検査として受託する検査分析機関の認証に関わる検査精度評価ワーキンググループが設置され、令和 4 年2月には「NIPT 等の出生前検査に関する情報提供及び施設(医療機関・検査分析機関)認証の指針」が公表された。

検査精度評価ワーキンググループでは、これまでまったく議論されることがなかった検体検査としての NIPT に求められる質保証を具体的に明らかにするために、改正医療法により求められる要件及び「診療の用に供する」と同等の基準で、かつ ACCE モデルを基本として検討を行い、それら要件・基準を前記「NIPT 等の出生前検査に関する情報提供及び施設(医療機関・検査分析機関)認証の指針」に初めて示したので、経緯等を含め、関連する諸事項について報告する。

A.経緯

NIPT(非侵襲性出生前遺伝学的検査(non-invasive prenatal genetic testing:NIPT))は、平成 25 年3月に日本産科婦人科学会が「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」ⁱ⁾の指針を公表し、日本医学会、日本産科婦人科学会、日本人類遺伝学会、日本医師会、日本産婦人科医会が、『「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」についての共同声明』ⁱⁱ⁾を発表し、認定施設での実施を前提に平成 25 年4月に臨床研究として NIPT (13、18、21トリソミーが対象)が開始された。

その後、非認定の産婦人科以外の診療施設から、受検年齢の制限もなく、検査対象も 3 種のトリソミー以外に拡大し、安価をうたい文句に NIPT が広く提供されるようになった。このような状況を受けて、平成 31 年3月に日本産科婦人科学会から、NIPT を提供する施設要件を緩和し、一般の産科医療機関(分娩取扱施設)においても NIPT を実施可能とする新指針案(母体血を用いた出生前遺伝学的検査(NIPT)新指針(案))ⁱⁱⁱ⁾が打ち出された。しかしながら、無用な NIPT 検査の実施拡大への懸念から^{iv)}、令和元年 6 月に厚生労働大臣より、同年秋頃に検討の場を設け、NIPT 検査について必要な議論をしていく旨表明され、日本産科婦人科学会において、新指針案については運用開始を保留すると発表された^{v)}。

前記動向を受けて、NIPTの提供状況を把握するために令和元年10月～令和2年7月まで「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査(NIPT)の調査等に関するワーキンググループ」^{vi}が設置され、令和2年8月に「母体血を用いた出生前遺伝学的検査(NIPT)の調査等に関するワーキンググループ報告」^{vii}が公表された。

この調査報告を元に令和2年10月～令和3年3月まで「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)」^{viii}が設置され、NIPTを取巻く様々な課題について検討が行われ、令和3年5月に「NIPT等の出生前検査に関する専門委員会報告書」^{ix}が取りまとめられた。

さらに、令和3年6月に、前記「NIPT等の出生前検査に関する専門委員会報告書」を受けて、NIPTを提供する際の諸課題に対する具体的な対応を検討する「出生前検査認証制度等運営委員会」^xを日本医学学会に設置することが承認された。この運営委員会の下には、妊婦に向けた様々な情報提供のあり方を検討する情報提供ワーキンググループ、NIPTを妊婦に提供する医療機関の認定を検討する施設認証ワーキンググループ、NIPTを検査として受託する検査分析機関の認証に関わる検査精度評価ワーキンググループが設置された。そして、令和4年1月に、これらワーキンググループで検討された諸課題への対応が「NIPT等の出生前検査に関する情報提供及び施設(医療機関・検査分析機関)認証の指針」^{xi}として取りまとめられ公表された。

前記「NIPT等の出生前検査に関する情報提供及び施設(医療機関・検査分析機関)認証の指針」のうち、V.NIPTを受託する検査分析機関の認証について の項が、検査精度評価ワーキンググループが検討した内容であり、本報告書の内容となるものである。

なお、令和4年3月16日に出生前検査認証制度等運営委員会によるNIPT施設認証の申請が開始された^{xii}。

B.NIPTに係る検査分析機関(衛生検査所)の認証基準等

2021年5月19日付で承認された「NIPT等の出生前検査に関する専門委員会報告書」のX NIPTに係る新たな認証制度 3 運営機構の具体的業務 (3) NIPTに係る検査分析機関(衛生検査所)の認証基準の策定と認証制度の運用 の項には以下が示された。

- (3) NIPTに係る検査分析機関(衛生検査所)の認証基準の策定と認証制度の運用
- NIPTに係る検査分析機関の認証制度の運用については、検査分析機関からの申請を受けた上で、運営機構において定めた認証基準に則って、審査、認証を行う。認証を受けた検査分析機関は、検査の提供体制、検査の実績(受託検査数・検査陽性率等)、検査の精度管理(「臨床検査技師等に関する法律」に規定する内部精度管理の実施、外部精度管理調査の受検等への対応状況)に係る情報等について、定期的に運営機構に報告を行う。また、運営機構は海外への再委託の場合も含め、精度管理等について評価を行う。
 - NIPTに係る検査分析機関(衛生検査所)とは、検体を預かり、自施設内の検査場所において検査分析を行う機関及び検体を受領したのちに国内、国外の検査分析機関に再委託する機関を含むものとする。
 - 検査分析機関は、非認証医療施設からのNIPT検査を受け付けないこととする。

日本医学学会に設置された出生前検査認証制度等運営委員会の下におかれたNIPTを検査として受託する検査分析機関の認証に関わる検査精度評価ワーキンググループでは、前記(3)項の記載内容を受けて「NIPT等の出生前検査に関する情報提供及び施設(医療機関・検査分析機関)認証の指針」の V.NIPTを受託する検査分析機関の認証について の項に示した検査分析機関の認証に関わる具体的な要件を取りまとめた。

C. ACCEモデルによるNIPT検査の評価

これまでのNIPTをめぐる議論では、NIPTを検査として位置づけたうえで評価、議論されることは一度もなかった。このため、令和3年3月17日に開催された「第5回NIPT等の出生前検査に関する専門委員会」^{xiii}において、「NIPTとACCEモデル」の表題で、NIPTを検体検査の中の出生前診断に関わる遺伝学的検査の一部として、ACCEモデル(アメリカ疾病管理予防センター: CDC; Centers for Disease Control and Prevention)^{xivxxvi}に基づいて評価することを提案した。

ACCEモデルでは、以下に示した分析的妥当性(A)、臨床的妥当性(C)、臨床的有用性(C)、ELSI(E)(倫理的法的社会的諸問題)の4つの項目で評価するものである。

- * A (Analytical validity: 分析的妥当性): 目的に応じた精確さなどの検査性能を有していることが検証された検査法であり、検査の質が適切に保証されている。
- * C (Clinical Validity: 臨床的妥当性): 検査の意味付けが明確である。すなわち感度、特異度、陽性的中率などが明らかにされている。
- * C (Clinical Utility: 臨床的有用性): その検査結果により、今後の見通しについての情報が得られたり、適切な予防法や治療法に結びつけることができるなど臨床上のメリットがある。

*E (Ethical Legal and Social Issues:倫理的法的社会的諸問題):遺伝情報が明らかにされたことにより、被験者が就職、結婚、保険加入など、その病気以外のことによって差別を受けることがないかどうかなど倫理的法的社会的問題がないことを確認する。

なお、ACCEモデルに基づいた検討事項を以下に示した。

*A (Analytical validity:分析的妥当性)の評価

分析的妥当性の評価に際しては、2019年の改正医療法で求められる診療の用に供する検査に求められる基準と同等の基準を確認することとした。

➤NIPT等の出生前検査に関する情報提供及び施設(医療機関・検査分析機関)認証の指針

検査分析機関認証細則 1. NIPTを受託する検査分析機関の審査方針

(3)NIPTの検査においては診療に用いる検体検査と同等の品質・精度確保を求める(改正医療法等)。

*C(Clinical Validity:臨床的妥当性)及びC(Clinical Utility:臨床的有用性)の評価

臨床的妥当性及臨床的有用性の評価に関しては、臨床的評価が定まっている13、18、21トリソミーについての認証に留めることとした。

また、NIPT検査の実施に際して、遺伝カウンセリングが提供でき、得られた結果を解釈して妊婦に伝えることができ、その後の処置に関して的確に対応できる施設からの受託のみとした。

なお、非認定施設の多くが13、18、21トリソミー以外の性染色体の異数体の判定として、トリプルX症候群、クラインフェルター症候群、47,XYY症候群、48,XXYY症候群、性別判定の結果や全染色体を確認する検査として、全染色体全領域部分欠失疾患、全染色体全領域部分重複疾患などどんな病気のリスクもすべてわかるような形でNIPTが検査として提供されている場合も多い(滑りやすい坂道に対する注意が必要である)が、これら検査に関しては臨床的妥当性、臨床的有用性が確立しているとは言い難く、臨床研究として評価される必要があると整理した。

➤NIPT等の出生前検査に関する情報提供及び施設(医療機関・検査分析機関)認証の指針

検査分析機関認証細則 1. NIPTを受託する検査分析機関の審査方針

(1)運営委員会で認証された医療機関からの受託とする。

(6)提供するNIPT検査項目は運営委員会からの方針に従ったものとする(13トリソミー、18トリソミー、21トリソミー)。

*E(Ethical Legal and Social Issues:倫理的法的社会的諸問題)

倫理的法的社会的諸問題に関わる課題としては、

倫理的な検討事項としては以下が考えられた。

・現在のNIPT検査の提供状況は、消費者直販型(DTC)遺伝子検査、や個人向けCOVID-19のPCR検査等の提供状況に近似している。すなわち、医療ビジネスとしてNIPTを提供することの妥当性、そしてそれを儲かる医療ビジネスモデルとしてコーディネートする企業の出現による問題の表出がある。ただし、企業活動を制限する法的規制は存在しない。

・妊婦の要望があるから、アクセスしやすい方法でNIPTを提供することは妊婦のためになるのか。

ニーズがある人に制限なく提供されることでよいのかとの疑問がある。ただし、現在のNIPTの提供体制がNIPT検査を受けたい妊婦のニーズにこたえる体制となっているのか、アクセスしやすい体制となっているのかとの疑問もある。両者のバランスをどのように取るのかとの課題がある。

・内なる優生思想(障がい者の排除や差別)とは、折り合いがつかうのか？

・NIPTは、「母体血清マーカーのリベンジ」(母体血清マーカーの普及が「母体血清マーカー検査に関する見解(報告)平成11年6月23日」により阻害されたとの立場)との発言を聞いたことがあるが？

・NIPTは、遺伝カウンセリングへのアクセスなく検査を実施して良い検査なのか？

・そもそもNIPTに、どのような体制・システムでアクセスできるようにするのか？を検討する必要がある。

* 倫理的な諸問題を一切抜きにして、NIPTの技術的側面にだけスコープして評価した場合、NGSを用いたNIPT検査は、技術・研究開発の成果を実用化した(普及させた)最も有力なモデルになるのではないか。世界的に見て、数百万人の妊婦がこの検査を受けており、感染症の病検体を検出する各種核酸検査(新型コロナウイルス感染症(COVID-19)等)以外で、人のそして非常にセンシティブなゲノム情報を解析する検査でこれほど実施されている遺伝子関連検査は他には存在しない。

ただし、再び倫理的な諸課題を考えると、1996年に起きた母体血清マーカーをめぐる諸問題^{xvii}(すなわち異常のある胎児をスクリーニングして排除するための検査にもなり得る検査をどのように位置づけるのか)が議論された時の課題がまだ解決しきれていないとも考えられる。なお、1996年当時からの問題意識としては、「技術的にできることは、全てがやって良いことなのか？」との問題は継続して存在している。

D. 検査終了後の検体と検査結果の取扱いについて

2021年にFoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルが保険適用となったことを受けて、本検査を取扱う製薬会社から検査の同意書(ICF)の記載内容の改定が各医療機関に提案された。同意書の改定内容としては、それまでの検査の精度の維持・向上のために検査結果を活用することに加えて、検査に用いた検体(腫瘍組織やDNAが想定)の二次利用に関しての包括同意を得ることも含まれることから関係各所で懸念が表明され、包括同意を求める同意書の改定は中止された。

しかしながら、現在確認できる資料「ご使用に際しての説明／同意取得の手引き(2021年6月21日施行版)」^{xviii}の説明及び同意の有無の確認が必要な項目の項には以下が掲載されており、匿名化された情報やゲノムデータの利活用の主体が企業にあると読めるのではないかとの疑義がある。

- FMI*が匿名化された情報や、ゲノムデータを、FMI*又は国内外の大学・企業・その他の研究機関等の第三者による研究及びその他の目的(検査精度の向上、がんの発生・進行の理解、新たな診断・治療法の開発、論文化、検査業務の適正化推進等)で利用又は開示すること
(*及び__は筆者が追記した。また、FMIはFoundation Medicine, Inc.を示す。)

前記FMIの包括同意の問題が議論された時期に、ロイターからBGI社が中国軍と共同開発したNIPT(商品「NIFTY」)の検査で集めた840万人のゲノムデータを二次利用して中国当局に提出する恐れがあると報道^{xx}された。

以上に示した2つの事例は、検査として受託した検査の結果(デジタルデータも含まれる)と検体(血液・組織やDNAなどの核酸を含む試料)をどの範囲まで利活用できるのかとの問題を提起している。

なお、日本衛生検査所協会では「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」^{xx}を策定し、遵守事項の10. と[注12]の項で以下を示している。すくなくとも、検査を受託した企業に試料と情報に関する所有権(ownership)はないとのスタンスが必須と考えている。最近では、企業の中にも旧来の用語を使えば連結不可能匿名化すれば、試料も情報も自ら利活用できると考える意見もあることから注意を要すると考えている。

III. 遺伝学的検査受託における遵守事項

10. 衛生検査所は、受託した検体を検査の目的にのみ使用する。遺伝学的検査に用いた検体を所定の期間保管し、保管期間を経過した検体については速やかにかつ適切に処分する。

また、検査が終了した検体を第三者に分与してはならない[注12]。

[注12]保管期間を経過した検体の一部を検査精度の維持・向上のため管理試料として用いる場合には、匿名化を厳格に行ない、倫理審査委員会の承認を受けた上で実施するなど各施設の責任のもと対処すること。

このような状況を踏まえ、日本臨床検査医学会では「臨床検査を終了した既存試料(残余検体)の研究、業務、教育のための使用について—日本臨床検査医学会の見解—」^{xxi}を2021年10月に改定した。なお、本見解の 4. 衛生検査所における臨床検査を終了した既存試料(残余検体)の研究目的使用について の項を十分に考慮する必要がある。

前記の状況を考慮し、「NIPT等の出生前検査に関する情報提供及び施設(医療機関・検査分析機関)認証の指針」に沿ってNIPTを受託する検査分析機関を審査する際には、検査終了後の核酸等の取扱方法(検査の目的外の利用がないかを確認)を確認することとした。

E. まとめ

今回「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」研究班での議論を考慮し、保険診療外で、自費で実施されているNIPT(非侵襲性出生前遺伝学的検査)について、これまで議論されることがなかった検体検査として求められる要件を「NIPT等の出生前検査に関する情報提供及び施設(医療機関・検査分析機関)認証の指針」令和4年(2022年)2月日本医学会 出生前検査認証制度等運営委員会に示した。

今回の検討により、保険適用の有無にかかわらず、人由来試料(検体)を用いて解析・分析(検査)し、その結果を被検者に返し、結果を被検者のその後の健康管理等に活用する際に求められる具体的な要件を整理できたものと考えている。

なお、今回指針で示された枠組みだけで、非認証施設から提供されるNIPT検査をなくせるかについては疑問の余地があるが、今後はしっかりした医療の枠組みの中で、また広く社会の中で出生前診断に関わる諸課題を考えていくための枠組みが提示されたものと考えている。

参考資料

- i 「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」平成25年3月
公益社団法人日本産科婦人科学会倫理委員会 母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する検討委員会
https://www.jsog.or.jp/news/pdf/guidelineForNIPT_20130309.pdf
- ii 「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」についての共同声明 平成25年3月9日
社団法人日本医師会 日本医学会 公益社団法人 日本産科婦人科学会
公益社団法人日本産婦人科医会 一般社団法人日本人類遺伝学会
https://www.med.or.jp/dl-med/people/info/doctor_info/genetics20130311.pdf
- iii 母体血を用いた出生前遺伝学的検査（NIPT）新指針（案）
新しい「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」に関するお知らせとお願い
平成31年（2019年）6月22日 公益社団法人日本産婦人科医会
https://www.jsog.or.jp/modules/news_m/index.php?content_id=640
- iv 母体血を用いた出生前遺伝学的検査（NIPT）新指針（案）に関する日本小児科学会の基本姿勢
2019年3月5日 日本小児科学会
http://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=106

母体血を用いた出生前遺伝学的検査（NIPT）の現状と日本小児科学会の基本姿勢
2020年10月27日 日本小児科学会
http://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=122
- v 今回の母体血を用いた出生前遺伝学的検査(NIPT)に関する指針についての経過報告と理事長所感
平成31年（2019年）7月3日 公益社団法人日本産婦人科医会
https://www.jsog.or.jp/modules/news_m/index.php?content_id=648
- vi 母体血を用いた出生前遺伝学的検査（NIPT）の調査等に関するワーキンググループ
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kodomo_145015_00005.html
- vii 母体血を用いた出生前遺伝学的検査（NIPT）の調査等に関するワーキンググループ報告
令和2年8月母体血を用いた出生前遺伝学的検査（NIPT）の調査等に関するワーキンググループ
<https://www.mhlw.go.jp/content/000737619.pdf>

デロイトトーマツ 調査レポート
出生前検査に関する実態調査研究事業報告書
<https://www2.deloitte.com/jp/ja/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/hc/nipt-report.html>
- viii 「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
- ix NIPT等の出生前検査に関する専門委員会報告書
令和3（2021）年5月 厚生科学審議会科学技術部会 NIPT等の出生前検査に関する専門委員会
<https://www.mhlw.go.jp/content/000783387.pdf>
- x 出生前検査認証制度等運営委員会
<https://jams.med.or.jp/news/061.html>
- xi 「NIPT等の出生前検査に関する情報提供及び施設（医療機関・検査分析機関）認証の指針」
令和4年（2022年）1月日本医学会 出生前検査認証制度等運営委員会
https://jams.med.or.jp/news/061_2_2.pdf
- xii NIPT施設認証の申請開始について
<https://jams.med.or.jp/news/061.html>

-
- xiii 第5回 NIPT 等の出生前検査に関する専門委員会」
令和3年(2021年)3月17日
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_16088.html
- xiv ACCE Model Process for Evaluating Genetic Tests (アメリカ疾病管理予防センター: CDC)
<https://www.cdc.gov/genomics/gtesting/acce/>
- xv 「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
- 「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1 ctDNA 検査の留意点
 - * 表2 ctDNA 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
- xvi 「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
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/info_130.html
- xvii 母体血清マーカー検査に関する見解(報告)平成11年6月23日
厚生科学審議会先端医療技術評価部会 出生前診断に関する専門委員会
<https://www.mhlw.go.jp/content/11908000/000687367.pdf>
- xviii ご使用に際しての患者様への説明/同意取得の手引き(2021年6月21日施行版)
FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル 体細胞遺伝子変異解析プログラム(抗悪性腫瘍薬適応判定用)
FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル 体細胞遺伝子変異解析プログラム(抗悪性腫瘍薬適応判定用)
https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/flt/cdx/cconsensus-guide/doc/F1CDx_Cconsensus_Guide.pdf
- xix 中国大手が軍と開発した出生前検査、遺伝子データが当局に渡る可能性
ロイター 2021年7月8日
<https://jp.reuters.com/article/health-china-bgi-nifty-idJPKCN2EE0AU>
- 世界的な出生前遺伝子検査の大手・中国 BGI、分析データが当局に渡る可能性
ニューズウィーク日本版 2021年7月8日(木)
<https://www.newsweekjapan.jp/stories/world/2021/07/bgi.php>
- ゲノム解析大手 BGI、出生前検査で中国軍と協力 複数の国が調査乗り出す=報道
ロイター 2021/09/07
<https://www.epochtimes.jp/2021/09/78570.html>
- xx 「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 平成28年 11月24日 一部改正
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
<http://www.jrcla.or.jp/info/info/281207.pdf>
- xxi 臨床検査を終了した既存試料(残余検体)の研究、業務、教育のための使用について
-日本臨床検査医学会の見解-2021年改訂 2021年10月16日 一般社団法人日本臨床検査医学会
<https://www.jslm.org/committees/ethic/zanyokentai20211016.pdf>