

平成 29 年 6 月 6 日

関係各位

株式会社エスアールエル
代表取締役社長 東 俊一

白血病関連遺伝子検査の受託再開について

平成 29 年 3 月 24 日にご報告いたしました弊社の白血病関連遺伝子検査（以下、「当該検査」）につきまして、医療機関や患者様を始め多くの方々に多大なるご迷惑をお掛けいたしておりますことを心よりお詫び申し上げます。

当該事案につきまして、弊社内で継続的な検証を行うと同時に、3 月 29 日に設置いたしました第三者評価委員会をこれまでに 5 回開催し、科学的・臨床的見地から評価・検証を行っていただいた結果、中間報告および検証結果報告書を各々 4 月 6 日および 5 月 31 日に受領いたしました（添付資料）。

両報告書において、「検査結果の低値化は認められず、過去の報告結果が患者の継続的な診療に及ぼす影響は無いと考えられることから、十分な検査工程の点検および利用者の理解を図ったうえで再開されるべき」との提言をいただきました。

また、第三者評価委員会での評価・検証と並行して、監督官庁への報告を行ってまいりました。その中で、3 月 30 日および 4 月 17 日の 2 回にわたり監督官庁の立入検査を受け、その際にご指摘・ご指導いただいた点に関する改善および対応を行った上で、改善報告書を監督官庁に提出し、当該検査の再開についてご了承いただきました。

上記の第三者評価委員会の提言および監督官庁のご了承を踏まえ、弊社といたしましては、当該検査の受託を 6 月 9 日より再開させていただきます。

なお、本件は 3 月 24 日に弊社から「白血病キメラ遺伝子検査の検査結果が低値化傾向にあることから検査の受託を中止する」と発表させていただきましたが、約 2 か月に渡り体系的な技術検証および過去データの見直しを第三者評価委員会にて行っていただいた結論として、当初の「低値化傾向にある」との弊社の分析および判断に誤りがあったことが明らかになりました。弊社といたしましては、その誤った判断に基づき当該検査の受託を中止し、数多くの医療機関の関係者の皆様及び患者様にご迷惑をおかけする結果となりましたことについて、重ねて心よりお詫び申し上げます。今後、このような事例が再発しないよう、業務執行全般の改善を図ってまいります。

今後とも医療機関および患者様を始めとする皆様からご信頼をいただけるよう、より一層信頼性の高い検査サービスの提供を目指してまいります。

以上

- 【添付資料】
1. 第三者評価委員会 中間報告
 2. 第三者評価委員会 検証結果報告書
 3. 白血病関連遺伝子検査一覧
 4. (参考資料) 白血病関連遺伝子検査について
- ※報告書内に記載の文献類は添付資料には含めておりません

株式会社 エスアールエル
代表取締役社長 東 俊一 殿

白血病遺伝子検査事案に関する第三者評価委員会の中間報告

《第三者評価委員会》

委員長 宮地 勇人 (東海大学医学部 基盤診療学系 臨床検査学 教授)
委員 麻生 範雄 (埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科 教授)
委員 登 勉 (三重大学 名誉教授)
委員 萩原 政夫 (永寿総合病院 血液内科疾患 診療部長)

平成 29 年 3 月 24 日に公表された株式会社エスアールエルの白血病関連遺伝子検査事案について、検査工程評価及び診療への影響の可能性等に関する第三者評価委員会を 2017 年 3 月 29 日に立上げ検討評価を行っております。

本事案の診療への影響の大きさに鑑み、現段階の評価内容について中間報告を致します。

なお、本事案については中間報告の内容の実施及び改善策の評価と実施、再発防止策の評価等について引き続き第三者の視点で評価を行って参りますのでご了解下さい。

《中間報告》

1、株式会社エスアールエルが実施、提供する白血病関連遺伝子検査について

- 1) 基礎的性能評価データ（再現性、直線性と定量限界の関係等）を検討し、良好であることが確認された。
- 2) 過去（2002 年 4 月の検査受託開始から 2017 年 3 月 25 日の検査受託中止に至る期間）の内部精度管理データは許容範囲内にあり、分析的妥当性は継続して確保されていたと評価した。
- 3) 一部の検査項目での市販の体外診断用医薬品（IVD）との方法間比較データでは、低値検体における乖離（低下傾向）および検出感度の違い（低い）が見られるが、これらは測定法（反応条件、標準等）の違いによると評価した。
- 4) 今回の事案の対象となった白血病関連遺伝子検査の検出感度に関しては、定量測定範囲（定量下限値を含む）を利用者に明示しており、株式会社エスアールエルは別途に高感度定性検査（nested PCR）を提供してきたことから、両者を選択的に利用することが可能であり、患者診療に必要な臨床的ニーズに対応していたと評価した。

2、白血病関連遺伝子検査の「正確度」（真値にどれだけ近いか）に関して

- 1) 今回の事案の対象となった標準（スタンダード）に関しての事実確認を行った。すなわち、標準物質等の用語の整理を行った上で、株式会社エスアールエルが使用するスタンダードの性状、作製方法、管理方法の妥当性を確認した。

添付資料1. 第三者評価委員会 中間報告

- 2) 本事案で提起された問題は、値付け用の標準として、国際的にコンセンサスのある高位のものではなく（M-BCR-ABL1を除く）、各施設独自の方法で作製・使用されている点である。その結果、測定方法間差、施設間差の背景要因となっており、この点は IVD についても同様の課題があることを指摘しておきたい。
- 2) 今後、国際的な議論を踏まえた正確な値付けのための標準は、株式会社エスアールエルでの検討とともに、国・国際レベルで検討が望まれる（1つの企業が解決できる問題では無い）。
- 3) 真値に関するエビデンス情報のない現状において、異なる標準や反応条件等を用いる検査の「正確度」について方法間比較することに科学的妥当性はないと考えられる。

【中間報告のまとめ及び提言】

1. 以上より、株式会社エスアールエルが実施、提供する白血病関連遺伝子検査について、報告結果が患者の継続的な診療に及ぼす有意な影響は無いと考えられる。

一方、同検査の受託中止は、検査に基づき受療している患者、各医療機関の診療への影響（特に過去のデータとの継続性）がきわめて大きい。

これらを踏まえ、株式会社エスアールエルの白血病関連遺伝子検査は、十分な検査工程の点検および利用者の理解を図ったうえで直ちに再開されるべきと考える。

2. 白血病関連遺伝子検査の再開後のフォローすべき事項

- 1) 継続的な報告結果の検証
- 2) 標準化の活動（測定法間差・施設間差是正、標準のあり方等）参加の継続と受託検査への反映
- 3) 国際的サーベイ（外部精度管理調査）参加
- 4) 測定者責任者・測定者の資質確保のための教育・訓練の継続と強化
- 5) 技術進歩に対応した SOP（標準作業書）の見直し
- 6) 白血病関連遺伝子検査利用への影響の説明と啓発
 - ①適正な検査利用と結果解釈の啓発
 - ②検査の標準化動向（測定法間差・施設間差の是正）の啓発
 - ③危機管理体制（顧客苦情対応）の強化

平成 29 年 5 月 29 日

株式会社 エスアールエル
代表取締役社長 東 俊一 殿

白血病遺伝子検査事案に関する第三者評価委員会の検証結果報告書

《第三者評価委員会》

委員長	宮地 勇人	(東海大学医学部 基盤診療学系 臨床検査学 教授)
委員	麻生 範雄	(埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科 教授)
委員	登 勉	(三重大学 名誉教授)
委員	萩原 政夫	(永寿総合病院 血液内科疾患 診療部長)

平成 29 年 3 月 24 日に公表された株式会社エスアールエルの白血病関連遺伝子検査事案について、平成 29 年 3 月 29 日に第三者評価委員会が設置され、直ちに株式会社エスアールエルから報告提出された資料、性能に関する重要事項の確認を中心に 2 回の第三者評価委員会会合を開催しました。平成 29 年 4 月 6 日、第三者評価委員会は、株式会社エスアールエルが実施、提供する白血病関連遺伝子検査について、報告結果が患者の継続的な診療に及ぼす有意な影響は無いと考えられること、同検査の受託中止は、検査に基づき受療している患者、各医療機関の診療への影響（特に過去のデータとの継続性）がきわめて大きいこと、これらを踏まえ、株式会社エスアールエルの白血病関連遺伝子検査は、十分な検査工程の点検および利用者の理解を図ったうえで直ちに再開されるべきと考えることを内容とする中間報告書を提出しました。

その後、第三者評価委員会としては、主要な検査プロセスとスタンダードの管理方法等の重要事項の実査を含む確認と妥当性評価を行い、同時に株式会社エスアールエルが白血病関連遺伝子検査の性能評価に関する実験検証と患者影響調査を進められた結果を踏まえ、重要事項の評価を行ってきました。

第 5 回第三者評価委員会において株式会社エスアールエルからの総合的な技術的検証評価と患者影響調査の結果が報告された事を受け、第三者評価委員会設立後に確認された事項と合わせて慎重に検証、評価を行った結果を、以下の検証結果報告書として報告致します。

《第三者評価委員会第5回会合に報告された評価のまとめ》

1. 2002年に作製した現行マスタースタンダードの評価

主要5項目において日常検査で使用しているワーキングスタンダードを用いて2002年に作製したマスタースタンダード（-60℃以下で保存）の再評価を行った結果、作製当時に値付けした値が再現され、保存しているマスタースタンダードに劣化がないことが確認できた。（表1）。

ワーキングスタンダード（ $1 \times 10^1 \sim 1 \times 10^5$ コピー）は、マスタースタンダードから作製した中間濃度のスタンダード（ 1×10^6 コピー）を適時希釈して作製する。（-60℃以下で小分け保存）

表1. 2002年に作製したマスタースタンダードの値付け値の評価

項目	2002年値付け値(A)	再評価値(B)	比率(B/A)
major BCR-ABL	1.0×10^9	1.8×10^8	0.18
minor-bcr bcr-abl	1.0×10^9	1.6×10^9	1.60
PML-RARA	1.0×10^{10}	2.1×10^{10}	2.10
AML1-MTG8	1.0×10^{10}	5.1×10^9	0.51
CBF β -MYH11	1.0×10^8	5.0×10^7	0.50

2. 現行スタンダードと国際標準品との比較検証

白血病遺伝子検査においては、major *BCR-ABL1* を除き国際的に値付けの標準となるものがなく、施設間でデータ差があることが報告されている（別紙文献参照）。唯一、国際的にコンセンサスの得られている major *BCR-ABL1* の標準品（ERM-AD623）とエスアールエルのマスタースタンダードを比較したところ、ほぼ同等の値が得られた（表2）。

表2. 国際標準品（ERM-AD623）による現行マスタースタンダードの評価 コピー/ μ g・RNA

	1	2	3	4	5	6
表示値	1.08×10^6	1.08×10^5	1.03×10^4	1.02×10^3	1.04×10^2	5.02×10^1
実測値	1.45×10^6	1.51×10^5	1.41×10^4	1.84×10^3	1.33×10^2	6.40×10^1

3. 現行スタンダードと再調製スタンダードのCt値と保存患者検体を用いた測定値の比較

主要5項目について、現行スタンダードと検証用に新たに調製したスタンダードのCt（Threshold Cycle）値は、*PML-RARA* はほぼ一致、他4項目においては2.5以内の差であった。現行スタンダードと再調製スタンダードを用いてRNA検体を測定したところ、回帰式（X：現行スタンダード、

添付資料2. 第三者評価委員会 検証結果報告書

Y：再調製スタンダード、両軸はコピー数の対数値）は、傾き 0.96～1.20、切片 0.00～1.02 となり相関は良好であった（表 3）

以上のことから、スタンダードのロットが変わっても測定データの傾向が大きく変わることはないことが確認できた。

表3. 現行マスタースタンダードと新たに再調製したマスタースタンダードによる RNA検体の測定値比較

項目	N	回帰式	相関係数 (R)
major BCR-ABL	40	$Y=1.02X+0.85$	1.00
minor-bcr bcr-abl	36	$Y=0.96X+1.02$	1.00
PML-RARA	39	$Y=1.02X+0.16$	0.99
AML1-MTG8	38	$Y=0.99X+0.71$	1.00
CBF β -MYH11	37	$Y=1.20X+0.00$	1.00

両軸：コピー数/ μ gRNAの対数値 Y:再調製 X: 現行

4. 内部精度管理試料によるデータ継続性の評価

本検査は測定ごとに2種類の精度管理試料、すなわち陽性コントロール（-60℃以下で保存）と陰性コントロール（水）を各2重測定し内部精度管理を実施している。検査を開始した2002年からの内部精度管理試料を確認したところ、すべて管理基準範囲内に収まっており、精度管理上の異常は認められなかった。精度管理試料のロット変更時の基準値の設定は適正に行われ、報告データが低値化している傾向は認められず、報告データの継続性が保たれていることが確認できた。

5. 検出限界と定量限界の検証

白血病関連遺伝子検査の各項目の検出限界及び定量限界（報告下限値）を再検証したところ、報告下限値までの定量性が担保されていることが確認され、検出限界（陽性報告）は定量限界よりも低い値を示すことを確認した。また新旧スタンダードを用いて報告済検体を再測定した結果、検出限界未満の結果は完全に一致し検出限界の低下は認められなかった。

6. 患者影響調査による有害事象の確認

白血病関連遺伝子検査についてそれぞれの検査項目を開始した2002年から検査の受託を一時中止した2017年3月25日までの期間に受託実績がある1,029の全医療機関に対して、患者影響調査を目的に「弊社白血病関連遺伝子検査事案における検査データ開示による診療評価」のご案内文書の配布を4月27日より開始し、過去検査データの要望があった321施設に対して検査データの配布を5月23日に完了した。5月25日時点で365施設の医療機関から患者影響及びその他の意見を得たが、患者様影響の可能性を心配されている医療機関は3施設である。その他の意見として第三者評価委員会の原因究明の説明要望と『中止が長期化することによる患者影響を深刻に受け止めて

もらいたい』との検査再開要望が約8割を占めた。

7. まとめ

体系的に行った技術検証結果から、株式会社エスアールエルが実施、提供する白血病関連遺伝子検査は臨床検体を測定するために必要な検査性能が保たれ、2002年に作製したマスタースタンダードは劣化することなく初期の値付け値が維持されていることが確認できた。

また、再調製したマスタースタンダードとで大きな差異は認められず、データの継続性を維持することが可能である。国際的に認知された major *BCR-ABL1* の標準品とエスアールエルのスタンダード（マスタースタンダード）の測定値は絶対値でほぼ同等であった。

《第三者評価委員会の検証結果のまとめと提言》

第三者評価委員会としては、苦情処理プロセスや記録管理に一部の不備が認められたものの適切な対応と改善がなされたこと、株式会社エスアールエルの白血病関連遺伝子検査の測定性能やスタンダードの値付け、経年的な劣化に大きな問題は検出されず、そして検査導入開始時からの適正な内部精度管理が確認されたことから、検査結果の低値化は認められず、さらに現時点での患者影響調査の結果を踏まえ過去の報告結果が患者の継続的な診療に及ぼす有意な影響は無いと考えられる。

以上の事から、第三者評価委員会としては

1. 中間報告（4月6日）で提言した内容に変更を要する点は無く、株式会社エスアールエルの白血病関連遺伝子検査は、十分な検査工程の点検および利用者の理解を図ったうえで直ちに再開されるべきと考える。
2. 白血病関連遺伝子検査の再開後のフォローすべき事項（中間報告書の再掲）
 - 1) 継続的な報告結果の検証
 - 2) 標準化の活動（測定法間差・施設間差是正、標準のあり方等）参加の継続と受託検査への反映
 - 3) 国際的サーベイ（外部精度管理調査）参加
 - 4) 測定者責任者・測定者の資質確保のための教育・訓練の継続と強化
 - 5) 技術進歩に対応した SOP（標準作業書）の見直し
 - 6) 白血病関連遺伝子検査利用への影響の説明と啓発
 - ①適正な検査利用と結果解釈の啓発
 - ②検査の標準化動向（測定法間差・施設間差の是正）の啓発
 - ③危機管理体制（顧客苦情対応）の強化

白血病関連遺伝子検査一覧

■ 検査受託再開項目

項目コード No.	検査項目
M857-4	白血病キメラ遺伝子スクリーニング 項目構成（下記 14 項目） AML1-MTG8、DEK-CAN、NUP98-HOXA9、PML-RARA、 CBFβ-MYH11、MLL-AF9、MLL-AF6、MLL-ENL、 minor-bcr bcr-abl、MLL-AF4、ETV6-AML1、E2A-PBX1、SIL-TAL1、 major BCR-ABL
M858-1	骨髄性白血病キメラ遺伝子スクリーニング 項目構成（下記 9 項目） AML1-MTG8、DEK-CAN、NUP98-HOXA9、PML-RARA、 CBFβ-MYH11、MLL-AF9、MLL-AF6、MLL-ENL、 major BCR-ABL
M859-9	リンパ性白血病キメラ遺伝子スクリーニング 項目構成（下記 8 項目） MLL-AF9、MLL-ENL、minor-bcr bcr-abl、MLL-AF4、ETV6-AML1、E2A-PBX1、 SIL-TAL1、major BCR-ABL
6392-6	major BCR-ABL キメラ mRNA 定量
2984-0	minor bcr bcr-abl キメラ mRNA 定量
2946-2	E2A-PBX1 キメラ mRNA 定量
2989-6	PML-RARA キメラ mRNA 定量
2988-9	CBFβ-MYH11 キメラ mRNA 定量
2991-3	AML1-MTG8 キメラ mRNA 定量
2993-8	ETV6-AML1 キメラ mRNA 定量
6832-1	MLL-ENL キメラ mRNA 定量
2994-5	NUP98-HOXA9 キメラ mRNA 定量
2992-1	DEK-CAN キメラ mRNA 定量
2945-5	MLL-AF9 キメラ mRNA 定量
6835-3	MLL-AF6 キメラ mRNA 定量
2944-8	MLL-AF4 キメラ mRNA 定量
6830-7	SIL-TAL1 キメラ mRNA 定量

本検査は白血病の診断と治療効果のモニタリングに用いるものです。

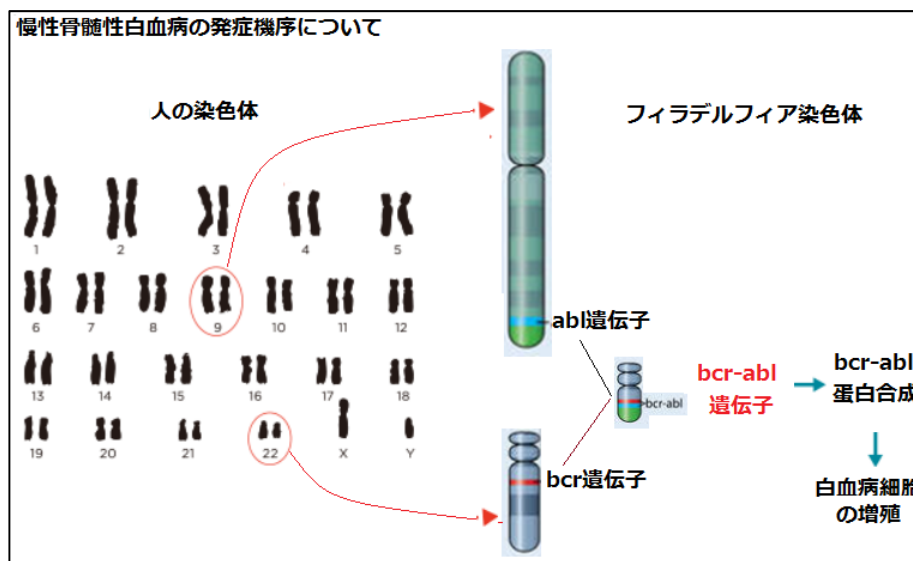
白血病関連遺伝子検査について

白血病は血液のがんです。血液細胞には、赤血球、血小板、白血球がありますが、血液細胞が作られる過程で、がん化した細胞は白血病細胞となります。日本の推計患者数は約 7 千人、1 年間に人口 10 万人あたり男性 7 人、女性 6 人の割合で白血病により加療されています。

(厚労省発表 2015 年 12 月 17 日 平成 26 年推計患者数調査)

白血病は、がん化した細胞のタイプから「骨髄性」と「リンパ性」に分けられ、さらに病気の進行パターンや症状から「急性」と「慢性」に分けられますが、一般に遺伝子や染色体に傷がつくことで発症すると考えられており、たとえば、慢性骨髄性白血病 (CML) や急性リンパ性白血病 (ALL) で見つかる異常な染色体の 1 つにフィラデルフィア (Ph) 染色体があり、成人 ALL 患者様の染色体異常としては最も多く、約 25% を占めます。

この時に染色体の変化と共に関連する遺伝子が変化を起こして異常タンパクが作られ白血病細胞が増殖するとされていますが、この遺伝子 (キメラ遺伝子) を測定する事により最初にどの種類の白血病かを診断する事ができ、これを白血病キメラ遺伝子検査と呼びます。



白血病キメラ遺伝子検査は白血病の種類を鑑別するためのスクリーニング検査 (初期診断)、その診断情報により分子標的薬や骨髄移植等の適切な治療が行われた経緯を評価する定量検査があり治療の初期診断や、モニタリングに利用されています。

最終的には、現時点で最も高感度と認識されている白血病キメラ遺伝子定性検査 (Nested PCR) や他の検査の結果、そして患者様の病状に合わせて寛解の判断や治療方針が各学会のガイドライン等に従って医師の判断により行われるのが一般的な治療となります。