

## 第8回バイオバンク連絡会 議事録

**開催日時：** 令和元年10月25日（金）13時30分～17時30分

**開催場所：** 日本医療研究開発機構 20階 201会議室

**テーマ：** ISO 20387と国内実装について考える

**参加者：** 120名

**座長：** 堤 正好

概要：バイオバンクの国際規格 ISO 20387 は 2018 年に制定され、今年 4 月に日本語対訳が出版された。米国では認定第一号が現れ、日本でも認定審査の準備が進められている。そこで、本規格の作成にも参加した 5 人の委員より、本規格の概要を説明し、日本国内における実装のあり方について話し合う会を設けた。

### 演題 1. ISO 20387「バイオバンクの一般要求事項」の紹介

**演者：** 服部 功太郎（国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター）

要旨：本規格の目的や概要、つくられた経緯について報告した。ISO 20387 はサンプルの「信頼性」「互換性」を必ずしも保証せず、バイオバンクの公共性・信頼性を担保するものである。実装することにより、バイオバンクが科学的に運営され、アクセス向上・品質向上につながる仕組みができると見込まれる。

質疑応答：

Q-1：臨床検査においては、標準物質が欠かせない。検査のトレースができることが標準化、あるいはハーモナイゼーションという用語のもとに整理され使用されている。バイオバンクにおいては、血清、血漿、核酸等々、標準物質がない中で、標準化というのは実際にはできないのではないのか？ 検体のクオリティについて、海外のバイオバンクでは、標準化、スタンダーダイゼーションあるいはハーモナイゼーションと言っているのか？

A-1：まず、バイオバンクの標準化で検体の標準化ではないことがひとつ。海外の標準化について、例えばサンプル自体の標準化について、後の演題 5 で説明がある。

フロアよりコメント 1：少しだけ補足すると、検体の内容とか、同じことをやるのが標準化と思われる方が非常に多いけれども、標準化という日本語の言葉の使われ方は間違っている。日本語では標準化という言葉の意味が標準化されていない。ハーモナイゼーションは、ICH とか、医療系、医薬品系で使われる言葉。

### 演題 2. バイオバンク運営における ISO 9001 認証取得のメリット

**演者：** 峯岸 直子（東北大学 東北メディカル・メガバンク機構）

要旨：ISO 9001 の認証を取得している経験から、そのメリットについて基本から応用までを事例紹介。バイオバンクに特化した項目のある ISO 20387 の認定との違いを紹介。ISO 9001 の取得の経験があれば、ISO 20387 取得はさほど困難ではない。むしろ、最初の SOP の整備などの立ち上げなど確かに苦しい時期もあるが、それを超えると人材管理を含めたシステムとして運営管理が非常にスムーズになるという大きなメリットがあることを紹介。

質疑応答：

Q-2: 2つ教えていただきたい。トレーニングの具体的な内容と、ISO 9001の範囲に入っていない集めるところをどのようにコントロールされるかということについて。

A-2: まず、教育について。実技は、教員の先生とのオン・ザ・ジョブ後に、その人が自立するところを見てオーケーを出すというもの。一般教育は座学。自作のコンテンツで1時間1時間半程度。およびテストを行う。

コホート収集のコントロールに関する項目はISO 9001の対象に入れなかった。そのかわり、資材等を供給する企業などの外部関係先という形での要求事項、評価方法を設けてあり同じ形式でコホート収集担当部門の評価を行い、問題があれば改善をお願いしている。

Q-3: 全ての文書を最初に準備したとき、何カ月かかったのか伺いたい。

A-3: 実はSOPよりもLIMSを先に立ち上げたという経験があり、ある程度SOPがないとLIMSができないということで、最初に暫定的なSOPをつくってからLIMSを作った。ISO 9001対応としては、そのLIMSの内容をSOPに落とす形で実施した。

コンサルタントと相談しながら、全部がマニュアルづくりではないが、準備は1年ぐらいかかっていると思う。

Q-4: もう一点。要求されている文書のうちこれは先にやっておいたほうが良いというものと、これは正直後回しでも余り差し支えないというものがあれば伺いたい。

A-4: 認定取得には、技術的な評価との基準があり、それを満たさなければならないが、EQAは2SDの中であればオーケーがもらえる。IBBL（ルクセンブルク）など、1年に1回しか実施していないので、可能なら進めておくとうい。数万円でできるはずで、割と簡単に取り組める。ISOをとらなくてもEQAをやっているとウェブにも掲載できる。

Q-5: 外部精度管理の話が出たが、外部精度管理と内部精度管理というのはどういう関係で運営されているのか伺いたい。内部精度管理で出た値と外部精度管理の値や、そのやり方、コメントというのは改善のところはどうなのか伺いたい。

A-5: 外部精度管理では、例えば、末梢血から単核球をとり、送付し送付先で、細胞数とバイアビリティをチェックし、その許容範囲がチェックされる。その他に、細胞のバイアビリティ、DNAの吸光度の280、260の比DNA濃度については測定法ごとに対応し、測定値が統計的な基準内に入っているかを見ている。

Q-6: 外部精度管理は、細胞のバイアビリティとか不死化効率みたいなことまでやってくれるところはないか。

A-6: IBBLで対応する項目はあまり多くない。ただ、彼らも外部精度管理として提供できることを少しずつ増やそうとしている様子。

フロアよりコメント2：内部精度管理と外部精度管理は根本的に違う。内部精度管理は、自分たちのプロセスの監視及び測定。それでエラーになったときにどうするかというのが、内部の精度管理。

それを審査員が行って、エラーがあるのに何もしていないとか、実施項目の定義がされていない場合などは、例えば

ISO 15189の場合はそこで指摘になる。

外部精度管理は全く違って、外部の人が主催するもの。これにも対応するISO 17043があり、その認定をとったところが提供しているのが望ましいとISO 15189の注記には書かれている。IBBLはバイオバンクの中で最初にEQAに提供しているので、そこへの参加は少なくともお勧めする。

[参考]

ISO 15189:2012

5.6.3.1 参加

...

注記 検査室はISO/IEC 17043の関連要求事項に基本的に一致する検査室間比較プログラムに参加することが望ましい。

もしバイオバンク認定が始まれば現地実技試験というのがデザインされるはずだが、全部の試験をJABが用意することはできないので、どのようになるかはまだこれから議論していかなければいけない状況。

### 演題 3. 病理組織の品質管理と ISO

演者： 鶴山 竜昭（京都大学大学院医学研究科 創薬医学講座病理分野）

要旨： 病理学会では、ゲノム病理診断の実装化、保険収載に伴い、ISO の標準化について理解を深める活動が始まっており、標準化講習会などを実施している。病理試料の採取・保管・分析の基礎、ISO 15189、ISO 20387 の考え方とか CAP、ISBER ベストプラクティスなどを取り入れている。ISO 15189 の改定作業にも取り組んでいる。病理学会からは、『ゲノム研究用病理組織検体取扱規程』と『ゲノム診療用病理組織検体取扱規程』が出版されており、ISO の考え方と合わせて理解を深めているところ。

京大病院では、先に ISO 15189 を取得後、あとからクリニカルバイオリソースセンターが ISO 9001 を取得して、その枠組みで運営している。先に取得した ISO 15189 に基づき、バイオバンク運営ができています。

血液を扱う検査室と病理診断を行う病理検査室、それを補完するバイオバンクの関係は複雑である。ISO 20387 の適用下にあるのか、ISO 15189 の適用下にあるのか、診療と研究の検体の両方をアーカイブとして扱っているところに病理検査室の特殊性がある。

京大では、内部監査員の養成コースで育成し、内部監査員のチームを作って、品質安全管理室の指導のもとで、臨床科それぞれの相互監査をするなどしている。

EQA は、やはり IBBL に検体を送って評価を受けている。

質疑応答：

フロアよりコメント 3： たしか ISO 15189 は当初 EQA を外部精度管理と訳していたのですがけれども、昨今、私の理解では、これは外部精度評価ということになっている。

フロアよりコメント 4： プレアナリシスを分析と訳すのか検査と訳すのか、医師法というか、検体の取り扱いを含めてアナリシス、分析の工程と精度などの用語の使い方や、内部精度管理と外部精度評価は違うことなど、議論が難しくなっていると最近感じている。

Q-7: NGS で全ゲノムシーケンスを解析しようという話が盛り上がっているが、その場合のフレッシュフローの保管というのは、議論は進んでいるのか伺いたい。

A-7: まだ盲点となっており、議論が必要。

座長コメント5 : がんゲノムの中核拠点は、みんなフレッシュフローズンが保管できるようにと書かれている。

Q-8: NCC パネルは FFPE 標本と血液と両方必要で検体検査と病理検査が協力しないとうまくいかない。臨床検査あるいは病理検査としてのクオリティーは別にして考えておかないと、医療実装がなかなか難しいのでは。

A-8: バイオバンクで入れたサンプルを実際に治療に回せるかどうかというので議論は京大でもあった。京大では、ISO 15189 を取っていることもあり、使えるかなというレベルで認識されている。品質の評価で、研究検体と診療検体のどちらが上だというのは、ないのではないか。どういう分析に使うかとか、検査に使うかによって要求されているものは違っており、何に使うかといった目的を一緒に考えて、その品質はどうあるべきかということを緻密に議論すべき。

Q-9: 京大では、ストレージも ISO 15189 でカバーされていて、それを再検査する場合も大丈夫ということか？ サンプルは名前づきで保存されていて、それを払い出す際には、例えば研究用に利用する際には ISO 9001 に則っているということか？

A-9: 長期保管のストレージ分は、ISO 15189 の認定にあたらぬ可能性がある。バイオバンクのほうは ISO 15189 を参照して保証を得ながら、ISO 9001 で運営している。

#### 演題 4. 国際的なレベルの品質管理を実現するために

演者 : 中江 裕樹 (日本生物資源産業利用協議会 理事/バイオ計測技術コンソーシアム 事務局長)

要旨 : ISO 20387 ができたことは、バイオバンクにとって幸いなこと。必要に応じて、ISO 20387 を取得すれば、国際的なレベルのバイオバンクであることを証明できる。ISO 9001 からの場合は、バイオバンク向けに設定されていない項目に対して、対策を講じる必要があり、かえって手間であろう。ISO 20387 や ISO 15189 のような認定基準は、ISO に書かれている要求事項と施設の実施内容が適合しているかしていないかを審査するもの。ISO 取得は大変だと思われるが、それは、必要な文書作成・管理の能力がないことであって、不要な文書をわざわざ作られることではない。そこは理解しておくべき。認定は取りたい施設がきちんと責任者が自ら取り組んで取るもの。運営能力を客観的に証明するための一方法であって、それだけが全てではない。

質疑応答 :

フロアよりコメント6 : 国によって、いろいろと ISO 20387 の認定についての考えかた、アプローチは違う。

Q-10 : ISO 20387 の認定取得にあたり、JAB の人に事前に相談できる機会などないのだろうか。

A-10 : 審査員が来たときに、指摘事項は適当にあったほうが改善の機会となる。指摘事項は叱られることと同義ではない。そこに誤解があるようだ。また、施設では、ISO 20387 に冷凍庫に RFIB を付けなさいとは書かれていないのに、付けなければいけないような誤解がある。それは要求事項には書かれていない。従って、なくても指摘されることはない。

Q-11: 認定と認証の違いについて伺いたい。

A-11: 認証はドキュメントが主。ドキュメントが合致しているかどうか。認定の場合には、力量、コンピテンシーが問われる。ISO 9001 の場合は、ISO 9001 にそろえられた文書があって、記録がそれに沿ってとられているか、ISO 20387 で見るときは、あなたはバイオバンクができるのか、能力がみられる。

#### 演題 5. ヒト試料と情報を用いた研究のために

演者：増井 徹（国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター）

要旨：バイオバンクの国際標準化及びバイオバンクの連携を対象にして班研究で実施している。ISO は比較可能性と共通言語を提供するもので、それを利用して、自己点検ツールを作ろうとしている。

バイオバンク活動の標準化という問題と、バイオバンク試料の標準化という問題は違う。実際に ISO 20387 の利用に関して考えると、松竹梅の下福というか、自分自身で自分たちの活動をチェックし把握するという点検の部分でツールを提供したいと考えている。BBMRI-ERIC のセルフアセスメントサーベイはイエス、ノー、ノットアプリカブルで答えるもので、それを参考にしていて。認定能力のない期間として、BBMRI-ERIC は外部監査としてリモートオーディット（遠隔監査）を提供している。

日本の研究倫理指針の中でバイオバンクに当たる試料・情報の収集と分譲を行う機関の定義では、外から物を得ることと、外に物を出すというトンネルとしてのバイオバンクが定義されている。人を対象とした医学系研究の指針のほうではもう少し広く、自分たちが採取をすることまで含まれているという形で定義があります。しかし、これらの定義では、機関の内部におけるバイオバンクの機能について全く考慮がない。しかし、今後はバイオバンクが機関の内部の臨床研究における「ヒト試料と情報の取り扱いの専門家」としてかわることが重要になってきた。そして、臨床研究の試料と情報が標準化されたものであれば、それだけ比較可能性を高めて外に対してアピールできる。あるいは複数の研究のメタアナリシスに貢献する。そのことについて、日本の指針は、未だ意識をしていない。ゲノム指針の改定に当たっては考えるべきことなのではないだろうか。

質疑応答：

フロアよりコメント7：今の講演内容は前の講演内容と一致していると聞こえた。松竹梅福のたとえ福でも福に書かれていることと運営レベルが合致していることが重要ということ。どのようにバイオバンクをやっている組織が考えるかということに尽きる。また、バイオバンクジャパンの試料を海外に出してはいけないという法律はなく、これから海外に出すことを考えたときに、ISO 20387 は1つの前提とするように使っていくこともできる。

Q-12: 自己点検と認定取得の折り合いはどうつけるか。

A-12: ドイツでは、DAkkS という認定機関がバイオバンクと一緒にあって議論を行っている。日本でも認定機関（JAB）などとバイオバンクの間の議論を持たせてほしいと思う。

演者コメント8：バイオバンク認定取得はやはり目的によるもの。製薬企業などの実施条件になっているなどのケースが考えられる。BBMRI-ERIC のディレクトリ登録には自己評価を要求されるという事情もある。単に国際的レベルであることを言いたい場合は、自己宣言でもよい。

総合討論（ISO 認定取得の紹介を含む）

座長： ISO 20387 取得にかかる審査料は、JAB に問い合わせたところ、参考の見積もりとして、審査費用は 400 万円ぐらい。民間のコンサルタント料は、おおむねその数倍ぐらいの費用がかかる。期間としては、ISO 15189 であれば通常 1 年半ぐらいとのこと。バイオバンク側では、要求事項を満たすための最低限の改修費用、人件費等が見込まれる。コンサル料は、ISO 15189 で 1500 万と言われた経験があるが、人、企業により提示は様々だろう。

演者コメント 9： (JAB からの情報の紹介)

今日は、JAB から講演を依頼したが、審査が立て込んでおり、かなわなかった。現在の状況は次の通り。現在、JAB の中で認定基準を作っている。これは、ISO 15189 の場合にも RM300 という認定基準があるのと同じ構造。ISO 20387 に加え、ISO 22758 ガイダンス文書（発行直前）の内容を踏まえて準備中。12 月に JAB 理事会承認予定で進めている。技術専門委員会が構成され、JAB のバイオバンク版認定基準（案）ができ、1 月にパブコメを求める。2 月がパブコメ案の公開終了で、パブコメを反映して承認に持っていき、3 月からパイロット審査を 1 施設実施して、4 月から認定申請の受付を開始との情報。

Q13: ISO 15189 は患者さんのために取得した。ISO 20387 取得の必要性は、製薬企業、診断薬企業に取ってどのように考えられるものか伺いたい。利活用が進むなら検討したいと考えている。

A-13-1： 製薬企業（座長の指名）

バイオバンク試料の検討という計画書に触れる機会が増えた。ヒト試料へのアクセスの困難さは痛感しているが、バイオバンクのアクセスという形に移行してきているようだ。

A-13-2： 診断薬企業（座長の指名）

社内である目的で試料を探したことがある。探すのはとても困難だった。英語対応の面ではさらに困難だった。ISO の前に英語対応なども要請したい。

A-13-3: 製薬企業（座長の指名）

現在は、共同研究で進めており、ISO 20387 を要件とするような動きは今のところない。今後は分からない。

A-13-4： 診断薬企業（座長の指名）

担当者様子では、診断薬会社としての観点からは、検体の集め方、今は ISO 15189 の要件が気になるようだ。

Q-14: 現在のゲノム指針の改定が進んでいるが、バイオバンクに関する記載はほとんどない。OECD のガイダンスのようなものなど、日本にはなぜないのか。

A-14: OECD は 2004 年から議論している。日本ではなかなか難しいのではないかと。集める機能と集めたものをコントロールする機能を分けて議論していただきたい。ゲノム指針とヒト医学系指針が今度一緒になる。

座長コメント 10： 意見出しが必要であれば、意見は早めに出すほうがよい。

演者コメント 11： 取得にあたってコンサルは必要ない。やろうと思えばできるはず。ISO 20387 に書かれたことが実際にできているかどうかの観点で準備すればよい。

演者コメント 12： ISO 9001 取得していれば、エラーの際などにも、「外部審査を受けて一定の水準の管理を行っていたことを説明した上で、問題点を把握して、さらに対応を強化する」という説明ができる。

フロアよりコメント 13: ToMMo も京大も患者さんのためにやっている。そのための認定取得であると思う。外部監査などが入っていることで、信頼を得る手段となっている。

演者コメント 14 : バイオバンクという視点が指針をはじめとする政策の中に入っていない。ゲノム指針改定作業が進む今、くさびを入れ、アクションが必要。

フロアよりコメント 15 : 筑波大学では、いわゆるオンデマンド式の要請や企業からの要請にも積極的に答えている。ユーザーに安心して使っていただくために、認定取得は積極的に検討したい。

フロアよりコメント 16 : ISO 15189 は病理部にも拡大して取得するなどの準備をしているが、ISO 20387 はランニングコストや社会インフラとしての必要性に鑑みて検討することを関係者で議論している。ゲノム情報の提供について今日は議論が少なかったが、オプトイン、オプトアウト、信用の問題、電子化の議論を進める必要がある。

フロアよりコメント 17 : かつてエクソソームの研究をしており、BBJ と ToMMo のサンプルを使って、論文化することができた。工夫をすれば、バイオバンクのサンプルを使って研究が進むことの意見交換を進めていってほしい。