

日本医療研究開発機構（AMED）ゲノム創薬基盤推進研究事業

A-①：検査品質・精度確保課題

—バイオバンクの連携体制とゲノム医療に係る検査の品質・精度を確保する国際的基準を構築する課題—

**「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」
総括報告書**

研究代表者：国立精神・神経医療研究センター 増井徹
平成 29 年度～令和元年度

日時：2020 年 3 月 4 日（水）14:00～18:10
場所：フクラシア八重洲 会議室 A

目次

1. 研究班の研究開発の概要	4
増井 徹（国立精神・神経医療研究センター）	4
1.1 研究開発の概要	4
1.2 標準、ISO の業務について	7
2. ゲノム解析技術を対象とした ISO 15189 施設認定プログラム構築のためのガイダンス文書、現地実技試験とパイロット審査	8
宮地 勇人（東海大学）	8
【研究概要】	8
【成果発表】	9
2.1 研究の課題について	9
2.2 遺伝子関連検査の国際標準化の必要性	10
2.3 ISO/TC212 について	10
2.4 ISO/TC212 と TC276 について	11
2.5 遺伝子関連検査について	11
2.6 ガイダンス文書の背景について	12
2.7 遺伝子関連検査に関する政府の枠組みについて	13
2.8 日米の認定体制の差異	13
2.9 ガイダンス文書、審査員教育、パイロット審査の流れについて	14
2.10 IVD と LDT について	17
2.11 審査員の養成	17
2.12 認定審査と現地実技試験	18
2.13 パイロット審査後の検討	20
2.14 今後の展望	20
2.15 標準化の仕組みを動かすための提案	21
【質疑応答】	21
3. 研究施設における遺伝学的検査結果及びその解釈における品質・精度の確保についての研究	23
中山 智祥（日本大学）	23
【研究概要】	23
【研究発表】	24
3.1 アンケート調査について	24
3.2 アンケートの内容について	25
3.3 アンケート結果の概要、病原体核酸検査	25
3.4 アンケート結果の概要、体細胞遺伝子検査	26
3.5 アンケート結果の概要、遺伝学的検査	27
3.6 アンケート結果の概要、施設	33
【質疑応答】	35

4. バイオバンクの倫理面での高品質化のための研究.....	37
井上悠輔（東京大学医科学研究所）	37
【研究成果】	37
4.1 ISO 20387 の Impartiality と同意の撤回について	37
4.2 イギリスでの Opt-Out の議論、日本ではどうなのか？	38
4.3 米国と EU の個人識別可能性、そして日本は？	41
4.4 提言	41
5. バンク活動における物と情報の移動に伴う権利関係の変化の検討.....	42
佐藤 雄一郎（東京学芸大学）	42
【研究概要】	42
【研究発表】	43
5.1 研究成果について	43
5.2 England での産業界との関係	44
5.3 NHS Act section251 について、Common Law, Public Interest	46
5.4 SAIL Database について	48
5.5 England と Wales について	50
5.6 「もの」について	50
【質疑応答】	51
6. ゲノム情報研究の医療への実利用を促進する研究.....	54
鶴山 竜昭（京都大学）	54
【研究概要】	54
【成果発表】	55
6.1 診断とバイオバンクの関係とバイオバンクの連携	55
6.2 病理医としての活動	55
6.3 バイオバンクのライフサイクル	56
6.4 アジアの課題の顕在化	57
6.5 バイオバンクの連携	59
6.6 検体管理システム、LIMS について	59
6.7 一般臨床検査と病理検査室の差異	60
6.8 アジアのバイオバンクとの連携	60
6.9 まとめ	61
【質疑応答】	61
7. ISO/TC276 におけるバイオバンクの標準化に関する研究.....	64
服部 功太郎（国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター）	64
【研究概要】	64
【研究発表】	65
7.1 研究の背景	65
7.2 ISO での規格文書開発について	66
7.3 ISO 20387:2018 の翻訳	67

7.4	ISO 20387 と WG 2 の開発範囲	67
7.5	バイオバンク活動に対する ISO 認定で得られる姿	68
7.6	ISO 20387 の実装	70
7.7	ISO 認定のメリットとデメリット	71
7.8	標準化に向けた展開	71
7.9	まとめ	71
	【質疑応答】	71
8.	バイオバンク自己点検票の作成	74
	増井 徹 (国立精神・神経医療研究センター)	74
	【研究概要】	74
	【研究発表】	74
8.1	ISO 20387 を日本の中小規模のバイオバンクに生かすために	74
8.2	バイオバンク自己点検票の作成の手順	75
8.3	ISO 規格文書の著作権について	76
8.4	バイオバンク自己点検票について	76
8.5	バイオバンク自己点検票を使う前に	78
8.6	バイオバンク自己点検票の形式	78
8.7	Impartiality (公正性) について	79
8.8	おわりに、再現性について	80
	【質疑応答】	80
資料 1.	個々の研究室・施設における遺伝子関連検査・遺伝子解析について	84

(発行：2020 年 8 月、文責 増井徹)

1. 研究班の研究開発の概要

増井 徹（国立精神・神経医療研究センター）

1.1 研究開発の概要

ゲノム医療推進協議会の中間取りまとめ（平成 27 年 7 月）では、診療における遺伝子関連検査に関して、「国内における品質・精度の確保」と「国際標準の獲得」の重要性が示されています。また、保管されたヒト由来試料を利用した研究に再現性のないことから、バイオバンク活動として、測定・解析技術の進歩に対応した「試料と情報の高品質化」が求められています。

これらの指摘を踏まえ、本研究班では、ゲノム医療・創薬の基盤である遺伝子関連検査とバイオバンク活動を、国際標準化の実装という視点から支えることを主たる目的として研究開発に従事しました。これと同時に、ゲノム創薬の基盤としてのバイオバンク活動は、臨床用と研究用バイオバンク間の連携、研究用バイオバンクどうしの連携により、大規模化と多様化が期待されるため、国際標準化のための比較可能性や共通言語が重要な役割を果たします。

さらに、バイオバンクにおける「品質」に関しては、ア）試料の物理、化学、生物学的品質（生体の状態を反映すること等）、イ）情報の品質（正確性と比較可能性等）、ウ）試料と情報の倫理面での品質（使用制限、流通・共有可能性等）の3つが求められます。そのため、本研究班では、ヒト由来の試料と情報の流動性・共有の法と倫理に関する研究課題も研究開発の射程に含めました。

研究班全体の陣容を図1に示します。遺伝子関連検査、バイオバンク、バイオバンクの連携の各分野で、Bottom Up と Top Down という方向性を意識した研究班構成にしました。それは、本研究の活動において、遺伝子関連検査とバイオバンク活動におけるガバナンスの達成のために、各分野でこの2つの方向性が必要であると考えたからです。ここでいうガバナンスは 研究班内ではなく、それぞれが研究対象とする領域を意識して考えました。

図1. 研究班の構成

	診療の遺伝子関連検査	研究用バイオバンク	バイオバンクの連携
Top Down	ISO 15189に基づく認定へ宮地	ISO 20387の開発 服部 自己点検票 増井	診療と研究の連携 宮地、鶴山
Bottom Up	特に遺伝学的検査を中心とした現場から 中山	試料と情報の流通・共有の法・倫理 井上、佐藤	国際的バイオバンクの連携 鶴山
連携、比較可能性	検査の品質・精度の確保	バイオバンク活動の標準化	バイオバンクの連携

本研究班における研究開発の概要を以下に示します。

1. 遺伝子関連検査の品質と精度の確保

①国際標準の日本における実装（Top Down）（担当者：宮地）

遺伝子関連検査領域へ ISO 15189 を適応させ、施設認定のための規格として実装させるために、施設認定指針・審査と検査室のための ISO 15189 ガイダンスの作成を行いました。また、審査員のための教育マテリアルの作成や教育訓練、予備審査の実施や認定審査の実装への道筋についても明らかにしました。国際規格の実装によって、遺伝子関連検査の品質と精度が高められることが期待されます。

②国内での多様な遺伝子・核酸の解析に関わる施設の聞き取りを基にしたアンケート調査（Bottom Up）（担当者：中山）

DNA/RNA の分析技術を利用した遺伝子関連検査を含む領域は、病原体やがん、希少疾患等の広大な領域を対象とします。しかし、希少疾患の遺伝学的検査については、その希少性等により企業活動になじまず、小規模な施設での検査実施になりやすい傾向から、結果的に国際標準の単純な適応が困難であることが推測されます。そのため、国内の医療機関や大学、検査施設等が、遺伝子関連検査等についてどのように行っているのかという実態を理解することは、この領域での施策の設計に重要と考えられます。本研究班では、代表的施設の聞き取り調査を行った上で、300 以上の施設に対してアンケート調査を実施しました。また、遺伝学的検査、体細胞遺伝子関連検査および病原体核酸検査の3つの領域において、多様な施設における明確な規制のない非保険収載検査の実態調査を行いました。これらの調査結果が、今後の遺伝子関連検査等の国内施策に活かされることを期待します。

2. バイオバンクの高品質化のために

① バイオバンクの国際標準化への対応（Top Down）（担当者：服部・鶴山・宮地・増井）

前述の通り、バイオバンクに保管されたヒト由来試料と情報を利用した研究の再現性の低さが問題視されていることから、バイオバンク活動についてはその国際標準化が国際的に求められてきました。そこで、本研究班は ISO/TC276WG2 におけるバイオバンク活動の国際標準規格の作成に積極的に関与し、バイオバンク活動の一般要求事項 ISO 201387:2018 と、その解説文書である ISO 22758:2019 を発行しました。これらの作成や発行といった、バイオバンク活動の国際標準化に関する取組に貢献したことは、国内における国際標準の実装化の一助になると考えられます。加えて、国際会議での規格文書の作成や議論に参画し、多くの研究者との国際的な人的ネットワークを構築したことは、わが国におけるバイオバンクの国際化の推進につながるものと期待されます。

② ヒト由来試料と情報の倫理的品質の向上（Bottom Up）（担当者：井上・佐藤）

臨床用と研究用のバイオバンク連携や研究用バイオバンクどうしの連携、さらにバイオバンクの「品質」の検討にあたっては、国際的な試料と情報の流通・共有に関わる法と倫理が課題となります。実際、本研究班が研究開発に従事している間にも、米国のコモン・

ルールの改正と施行、また EU の GDPR (General Data Protection Regulation) の成立と施行があるなど、国際的に大きな動きがありました。

井上は、この課題に関する日英比較や国際的動向に関する研究を行いました。とりわけ、ヒト由来の試料と情報の流通と共有については、英国の事例(多様なバイオバンクの活動、Englandでの your NHS data matter) を中心にその解決策に関する考察を行っています。

佐藤は、ヒト由来試料と情報の流通における英国での議論の中で、特に医師、医療体制の役割に焦点を当て、ヒト由来試料の法、倫理的性質に関する分析を行いました。英国内においても地域の違い (England と Wales) によって健康情報の取扱いに違いがあることを明らかにしました。

これら成果は、将来的に、バイオバンクにおけるヒト由来試料や情報の利用方法の発展に資することが期待されます。

③バイオバンク自己点検票の作成 (Top Down と Bottom Up をつなぐ文書の作成) (担当者：増井)

バイオバンク活動の国際規格を日本においてどのように生かすかは、大きな課題です。とりわけ中小規模のバイオバンクにおいては、ISO の認定取得と維持は、コスト面でも人材不足の点からも困難であると考えられます。ISO は多くの文書を作成していますが、認証や認定に使われる文書はごく少数です。この状況を踏まえ、バイオバンク活動の国際規格を視野に入れ、国内の実態を踏まえた「バイオバンク自己点検票」の作成を行いました。このツールが、バイオバンク活動の自主的な改善と、バイオバンク間の比較可能性を高めるための一助となることを期待します。

3. バイオバンクの連携施策

①バイオバンクの臨床領域との連携 (Top Down) (担当者：宮地・鶴山)

宮地は、臨床用と研究用バイオバンクの連携の必要性から、遺伝子関連検査のガイダンス文書の中に、研究用と臨床用バイオバンクについての要求事項を書き込むかたちで、領域間のバイオバンク連携を構想しました。

鶴山は、ISO/TC276 (研究領域) での活動として、病理医として臨床領域でのヒト由来試料の利用について議論を深めるとともに、ISO/TC212 のメンバーとして活動を行うことで、研究用と臨床用のバイオバンクの連携を促進させました。

②バイオバンク間の連携 (Bottom Up) (担当者：鶴山)

鶴山は、クリニカルバイオバンク学会や ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories) 等、国内外においてバイオバンク間の連携に尽力しました。これにより、バイオバンク間の連携が標準化の下に進み、そのことでより大規模で多様なヒト由来試料と情報が研究利用可能になることが期待されます。

1.2 標準、ISOの業務について

成果発表では、遺伝子関連検査の国際標準化実装の話から始まりますので、最初に標準化についてお話しいたします。標準化というのは、「自由に放置すれば、多様化、複雑化、無秩序化してしまうような『もの』や『事柄』を少数化、単純化、秩序化すること」というのが、日本規格協会のホームページに出ている定義です。ISO（国際標準化機構）は代表的機関です。ISO 9001は、現在大規模なバイオバンク活動の認証に使われています。実際にはISOが作成した文書の中で認定・認証に使われる文書は一部で、他にも多くの文書が作られています。ISO自身は自分たちの活動をこのように述べています。「材料、製品、プロセス及びサービスが目的に適合することを保障するために、一貫して使用できる要求事項、仕様、ガイドライン、または特性を提供するドキュメントを作成します」とあります。作成された国際規格等の文書を利用する一つの方策として、認定・認証というものが動いています。

表1. 国際標準規格

- 「標準化：自由に放置すれば、多様化、複雑化、無秩序化してしまうような「もの」や「事柄」を少数化、単純化、秩序化すること。」(JSA)
- 比較可能性、共通言語(概念の共有)
- ISO(国際標準化機構)が代表的
- ISOの文書は、認定、認証という審査のためだけに使用されるものではない。
- 「ISOは、材料、製品、プロセス、およびサービスが目的に適合することを保証するために一貫して使用できる要求事項、仕様、ガイドライン、または特性を提供するドキュメントを作成します。」(ISO)

2. ゲノム解析技術を対象とした ISO 15189 施設認定プログラム構築のためのガイドライン文書、現地実技試験とパイロット審査

宮地 勇人（東海大学）

【研究概要】

臨床検査室の認定プログラムである ISO 15189 は、生化学、微生物、血液、免疫、生化学、免疫血液といった従来からある検査を行う検査室にはよく当てはまるが、病理検査室や遺伝子関連検査を行う臨床検査室については要求事項の詳細が書かれていない。こうした課題を解消すべく、現在、ISO/TC212（国際標準化機構/第 212 専門委員会）において、病理検査室については、既に米国からの提案により、Competency、Biobanking、Digital Pathology、Risk Management の四つのテーマで議論を開始し、病理ガイドライン文書の作成作業が進んでいる。TC212 には他にも各国から提案が出されており、日本からもマルチプレックス遺伝子検査のための検体の品質評価等に向けた規格を提案している。これは、臨床用のバイオバンクの検体をいかに扱うかにおいても重要な規格提案である。

日本国内に目を向けると、ISO 15189 認定取得施設には国際標準検査管理加算が付いているが、対象が薬事承認検査（保険診療収載項目）に限られており、検査室独自開発の検査は対象としていない。昨今のコンパニオン診断、次世代シーケンサー（NGS）を用いた検査、遺伝学的検査、新規バイオマーカーには薬事未承認又は一部保険診療外のものもあることから、検査の質を確保する第三者評価が望まれている。しかしながら、外部精度管理調査（評価）が広く受検できる体制になっておらず、病理検査室や臨床用バイオバンクに保管された過去の検体の品質確保の仕組みがないのが現状である。国からは、国際水準と同等の第三者評価を目指し、必要な体制整備に努めるようにとの通知も出ており、遺伝子関連検査のための ISO 15189 に期待が集まっている。

ISO/TS212 の日本の事務局は JISC（日本産業標準調査会）で、実務は JCCLS（日本臨床検査標準協議会）が務めている。JCCLS は、第三者評価のリソースに大きな差がある CAP に、三つの対策で何とかキャッチアップできないかと考えて活動してきた。

一つ目は、遺伝子関連検査のガイドライン文書を作成することである。ガイドライン文書は、遺伝子関連検査に特化した内容で、出典元を明確にして元の内容は極力改変せず記載することとし、東海大学と JCCLS の遺伝子関連検査標準化専門委員会が中心となり、ISO/TC212 国内検討委員会において計十数回意見聴取を重ねて認定プログラムの構築とガイドライン文書に落とし込む作業を行い、2019 年 11 月 19 日にガイドライン文書の発行に至った。その効果として、検査室では品質管理の導入、標準作業書の作成、責任者・測定者の教育・訓練に使われること、審査機関ではより現状に即した認定基準の作成、審査員の養成、審査の標準化が行われることを期待している。

二つ目は、審査の均一化とレベル確保を目的とした、ガイドライン文書に基づく審査員の養成である。JAB（日本適合性認定協会）による認定基準の策定、ガイドライン文書をテキストとした審査員研修、現地実技試験を組み込んだパイロット審査を行った。資格に関しても、日進月歩の知識に対応することが必要なため、医療法等の改正における精度確保の責任者の要件として、遺伝子関連検査に特化した資格（遺伝子分析科学認定士）の取得が例として挙げられた。

三つ目が、検査室の実践能力を評価し、検査の運用をモニタリングして検査の品質を確保するため、現地実技試験を実施することである。2019年に行ったパイロット審査で、事前に試料作製と説明・報告書のフォーマット、審査員手引書を作成してラボで解析した上で、現地審査で現地実技試験と解析結果の分析を行い、3カ月のフォローアップで結果のフィードバックや自己評価と議論（内部プロセス改善）を行うという流れをつくり、2020年から本格審査を開始した。検査室の力量を示す重要な指標でありながら、現状、NGSでは確立したものがない外部精度管理（評価）について、現地評価の手法が構築でき、施設内部プロセスの評価と改善の有効性を実証できたことは成果といえる。今後は、課題として浮かび上がってきた試料作製・評価、配布スキームの作成、凍結乾燥と備蓄、フォローアップ・自己評価と議論の支援に対応していく。

遺伝子関連検査の目的は、良質・安全な個別化医療の提供であり、それには品質確保されたデータベース、効率的な創薬、適正な保険適用が必要とされる。品質確保の仕組みはやっとできてきたが、その上流の検査体制（実施機関の拡大）、審査体制（審査員の育成やリクルート）、継続的な品質確保（内部精度管理・外部精度管理）、さらに過去の検体の利用はいまだ課題である。現地実技試験の継続・充実・項目拡大と継続的質改善の仕組みの構築、ISO/TC276（バイオテクノロジー）/WG2（バイオバンク）とともに研究開発用バイオバンクとの連携を進めていかななくてはならないと考えている。

以上

【成果発表】

2.1 研究の課題について

本研究の課題を以下の四つです。

わが国で運用してきた検査室の認定プログラムである ISO 15189 の対象は、①保険診療収項目、すなわち薬事承認検査に限られている。②すなわち検査室独自開発の検査（Laboratory Developed Test : LDT）の遺伝子関連検査は対象としておりません。また、③外部精度管理調査または評価が広く受検できる体制になっていません。また、④遺伝子関連検査では、病理検査室や臨床用バイオバンクに保管した過去の検体が技術的に利用可能となってきたわけですが、その検体の品質を確保する仕組みがありませんでした。

そこでこの3年間、班研究として実施したのが、「ゲノム等の情報の患者への還元も想定しバイオリソース（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」という課題です。研究実施組織は東海大学、日本臨床検査標準協議会（JCCLS）の遺伝子関連検査標準化検討委員会、ISO/TC 212（臨床検査と体外診断検査システム）と、東海大学以外の二つです。これらは、ちょうど私が委員長をしている組織です。そこでの仕事として、遺伝子関連検査を行う検査室の認定プログラムの構築を行うということで、課題対応として現地実技試験の開発と評価、プログラム継続の課題整理、国際水準エビデンスの作成、高度な遺伝子関連検査の定義、外部精度管理評価の整理というところで行ってきました。

最初に、ISO 15189 による、遺伝子関連検査のためのガイダンス文書の作成です。それに基づき、日本適合性認定協会（JAB）と認定基準の策定、それからガイダンス文書をテキ

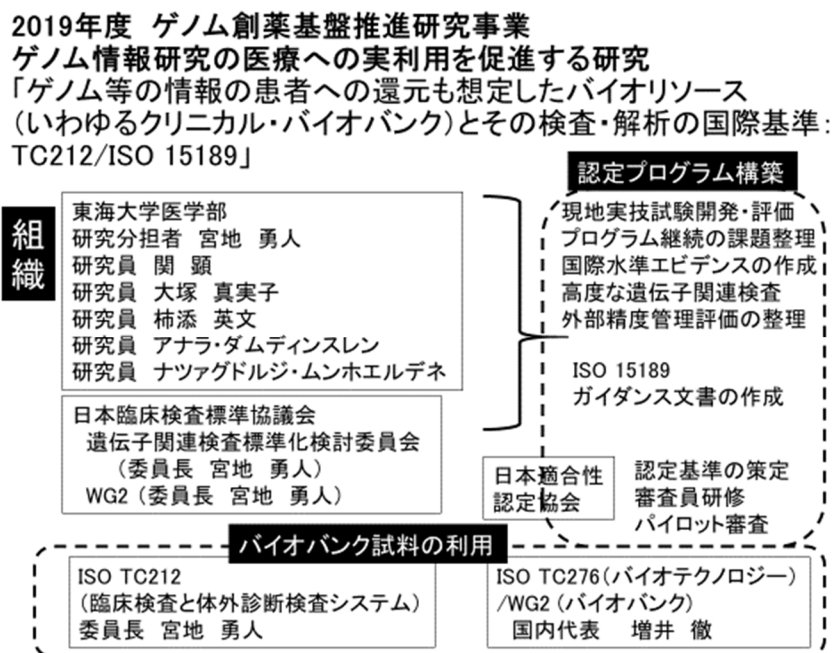
ストとした審査員の研修、また現地実技試験を組み込んだパイロット認定審査を行いました。

もう一つ大きな課題としては、バイオバンク試料の利用ですが、これは ISO/TC 212 と ISO/TC 276 の共通した課題ですので、TC 276 (バイオテクノロジー) /WG2 (バイオバンク) 国内代表の増井と連携して作業を進めました。

2.2 遺伝子関連検査の国際標準化の必要性

近年、特にゲノム医療と言ってもがんゲノム医療の展開が非常に早く、この3年間にがんゲノム医療中核拠点病院(12か所)と連携病院(161か所)が指定されたのに加えて、2019年9月にはがんゲノム医療拠点病院34カ所が指定されています。

図1. 研究実施体制 宮地



さらに2019年6月に、がん遺伝子パネル検査が保険診療適用になるという非常に大きな展開がありました。がんゲノム医療中核拠点病院と拠点病院のいずれも、がん遺伝子パネル検査の実施において、第三者認定を施設要件としています。そ

の中で期待されているのが、ISO 15189 の遺伝子版ということになります。

2.3 ISO/TC212 について

ISO 15189 のテクニカルコミッティ (専門委員会) の中での位置付けをお話しします。TC 212 (臨床検査と体外診断薬システム) は1994年に設置されたわけですが、P-メンバーは42カ国、O-メンバーが25カ国、開発発行した規格は38で作成中は20です。TC276 ともりエゾン (連携) をとっております。日本の事務局はJISCですが、実務はJCCLSが行っております。五つのワーキンググループがあり、ISO 15189 はWG1、検査室の質・能力をスコープとしているところで開発しております。関連してWG4は、従来微生物をスコープとしていましたが、遺伝子に関する検討が加わって、遺伝子に関する規格を最近多く作っていません。

ISO 15189 はさまざまな検査室を対象としているわけですが、2012年版の「臨床検査室」の定義では、病理、遺伝子を対象とすることを明らかにしています。

しかしながら、実は適用範囲としたのですが、生化学、微生物、血液、免疫、生化学、免疫血液という従来からの古典的な臨床検査にはよく当てはまるのですが、形態を中心にする、または分子病理に広がる病理、それから新しい技術である遺伝子に関して、ISO 15189の要求事項には詳細が書かれていない、不明な点が多いわけです。

そこで、ISO1 15189の病理ガイダンスを作ろうと米国から提案があり、議論を進めています。2019年5月のプロジェクトミーティングで、4つのテーマがあるのではないかという話がありました。Competency、病理に関わる働く方の能力。それから、Biobankingというのがここに入ってきました。あとはDigital PathologyやRisk Managementですが、2番目のBiobankingは、病理のラボは過去の検体についてどの程度責任を持つべきかということ視点をしたものです。これはわれわれがぜひ議論してほしいとお願いしてきた結果、このような形で焦点が当たっています。これに基づき、現在文書の作成作業が進んでいます。ということで、現在ISO 15189本体の改訂作業に合わせた形の具体的な問題点の整理が進んでいるところです。

2.4 ISO/TC212とTC276について

TC276で作ってきた研究開発用のバイオバンクの規格、「バイオバンク活動の一般要求事項」であるISO 20387:2018及び導入ガイドのISO 22758をレビューすると、研究目的ですので、ISO/TC212での検討事項とは異なります。臨床用バイオバンクでは、病理が保存・管理している過去の検体を臨床用と呼んでいます。研究用と臨床用では要求事項に多少異なります。安全性や検体クオリティについても、やはり実際の臨床検査室で使う試料としてのクオリティは、臨床用バイオバンクとして改めて議論が必要であることが見て取れます。その中で重要な項目は、検体収集です。実はISO 15189も、検査前プロセスという要求事項はありますが、実際に検査前のプロセスに関する具体的なことはあまり書かれていません。そこでできたISO/DTS 20658のスコープは検体収集に関するもので、検体の品質や関わる要員の安全に関して言及されています。

その他、先ほどのWG4で、遺伝子を中心としたFFPE組織、凍結組織、血液などのさまざまな検体の測定前プロセスにかかる文書が8つ発行され、今新たに4つの提案がEUから出ています。日本から、がん遺伝子パネルを含めたマルチプレックスのための核酸の品質評価にかかる規格も提案されています。先ほどのISO 15189の病理版、または分子病理版のガイダンス文書ですが、ここで臨床用のバイオバンクの検体をいかに扱うかということに関しては、既存のISOの規格に照らし合わせて適合・不適合、または不適合の場合はさらに改めて核酸の品質を分析して、結果に反映させるという提言をしたところです。将来的には研究用バイオバンクとの連携も必要になることを予想して、今回の研究班のプロジェクトを通じて、バイオバンク試料を用いた患者還元に対する提言をISO 15189の遺伝子版のガイダンス文書に落とし込みました。これについては後でお話しします。

2.5 遺伝子関連検査について

ここからは遺伝子にフォーカスを当てます。遺伝子関連検査を行う施設ですが、臨床検査室は今までISO 15189の認定プログラムで、国際標準検査管理加算のインセンティブが付きましました。しかし、課題として、この加算が保険診療、薬事承認を前提とするために、

一般的な臨床検査項目であるという制限があります。しかしながら、昨今のコンパニオン診断、次世代シーケンサーによる検査、遺伝子関連検査、また、新しいバイオマーカーには薬事承認または一部保険診療外の検査もあるわけです。そこで、これらのものに対して、検査の質を確保する第三者評価が望まれています。

例えば、臨床研究中核病院は、検査室が第三者認定されていることが要件になっているわけですが、本来の目的である国際レベルの臨床研究や医師主導の臨床治験に関しては、新しいマーカー、または新しい技術を用いますので、多くは薬事承認されていないわけです。今回のがんゲノム医療中核拠点病院の要件もそうですが、次世代シーケンサー等、先進的な検査は、遺伝子関連検査の技術に基づく検査です。ISO 15189 は国際規格として、薬事承認されていようが、保険診療であろうがなかろうが、スコープとしてカバーしているわけです。その広い領域をカバーするような認定プログラムを作る必要がありました。そのために必要なものとして、ガイダンス文書の策定、それに基づく審査基準、それから現地実技試験と審査員養成の三つを大きな柱として位置付けて活動してきました。

2.6 ガイダンス文書の背景について

図2. 2019年遺伝子 ISO 15189 ガイダンス文書の位置づけ

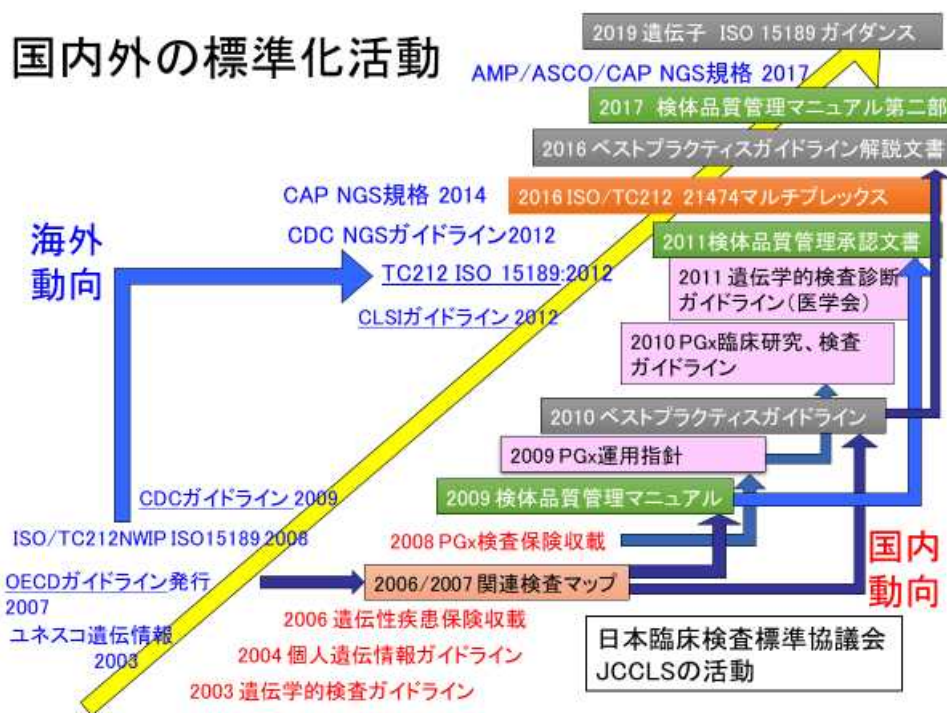


図2は国内外の遺伝子関連検査に係る国際標準化制度保証のための規格を過去十数年にわたり記載しております。これがガイダンス文書作成の背景です。ISO 15189 は2008年版から2012年

版に移行するときに遺伝子が組み込まれたわけですが、それに前後して米国の CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) や CDC (Center for Disease Control)、CAP (Collage of American Pathology) 等から遺伝子、または NGS の規格が段階的に発行されました。国内でも国内の状況を踏まえて、遺伝子関連検査の検体品質管理マニュアル、ベストプラクティスガイドラインや各学会のガイドライン、それから 2027 年に検体品質管理マニュアル第二部は NGS にも対応したものです。そしてこのたび、2019 年 11 月に遺伝子関連検査のための ISO 15189 のガイダンス文書

(<http://www.jccls.org/active/public2.html>) を、班研究の成果として発表することができました。

2.7 遺伝子関連検査に関する政府の枠組みについて

さかのぼること、ゲノムタスクフォース（ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース）の議論が大きき一つのきっかけになったかと思いますが、ゲノムタスクフォースでは、遺伝子関連検査の品質・精度を確保するために、日本版ベストプラクティスガイドラインの要求水準が必要であると考え、タスクフォースでの議論を踏まえて、今後、法的整備を踏まえて方策を検討・策定していくこととするという取りまとめを行ったわけです。これは非常に大きな影響がありました。そして、2018年12月に、遺伝子も含めて検体検査の品質確保に関わる医療法等にまで踏み込んだ法改正が施行されたわけです。

それに関連して、国としては通知文書が出ておりますが、欧米と同じ水準で第三者認定を行う必要があるだろう。JABを含む第三者認定機関の実施体制の拡充が喫緊の課題である。それから、2018年8月の医政局長通知では、「ISO 15189等の第三者認定については、遺伝子関連・染色体検査の質について欧米と同じ水準を目指すことが必要であり、管理組織の構築及び必要な手順の文書化など第三者認定の取得に必要な体制整備に努めることが望ましい。」と書かれています。

2.8 日米の認定体制の差異

米国における第三者認定を担当するCAP (Collage of American Pathologists) は70年の歴史があり、職員は650人、150人の専門家で認定に用いるチェックリストを毎年のように見直しています。一方、JCCLSがベストプラクティスガイドラインを作ったわけですが、事務局で働く方は3名です。従って、CAPの歴史の長さや650人の正職員と比べると、リソースに1000倍ぐらいの差があります。そういうような状態でどうやって国際水準を確保するかというと、先に述べた要求は非常に厳しいということで、秘策として①ISO 15189のガイダンス文書、②審査員養成、③現地実技試験の三つで何とかキャッチアップできないかということを考えてわけです。

図3.遺伝子関連検査の精度の確保に係る政府機関・組織機能に関する日米の比較

	米国	我が国
遺伝子関連検査の標準化の指針作成	CLSI(臨床・検査標準協会)	JCCLS(日本臨床検査標準化協議会)
標準化の国家研究機関	NIST(米国標準技術研究所)	(産総研?)
遺伝子関連検査のEQA/PTの調整、モニタリング	CDC(米国標疾病管理予防センター)のGetRM	無し
遺伝子関連検査のEQA/PT認定機関	CAP(米国病理医協会)	無し
	CAP: 研究組織あり、技能試験の開発可能	JAB: 研究組織無し、技能試験の試料作製・値付けの機能無し

さらに、指針の作成と標準化の研究国家機関と、遺伝子関連検査の外部精度管理、また調整とモニタリング、それから外部精度管理や技能試験について、認定機関を日米比較してみますと、今お話ししましたがアメリカにはCAPという大きな組織があります。それからCLSI、研究機関のNIST、それからCDCに

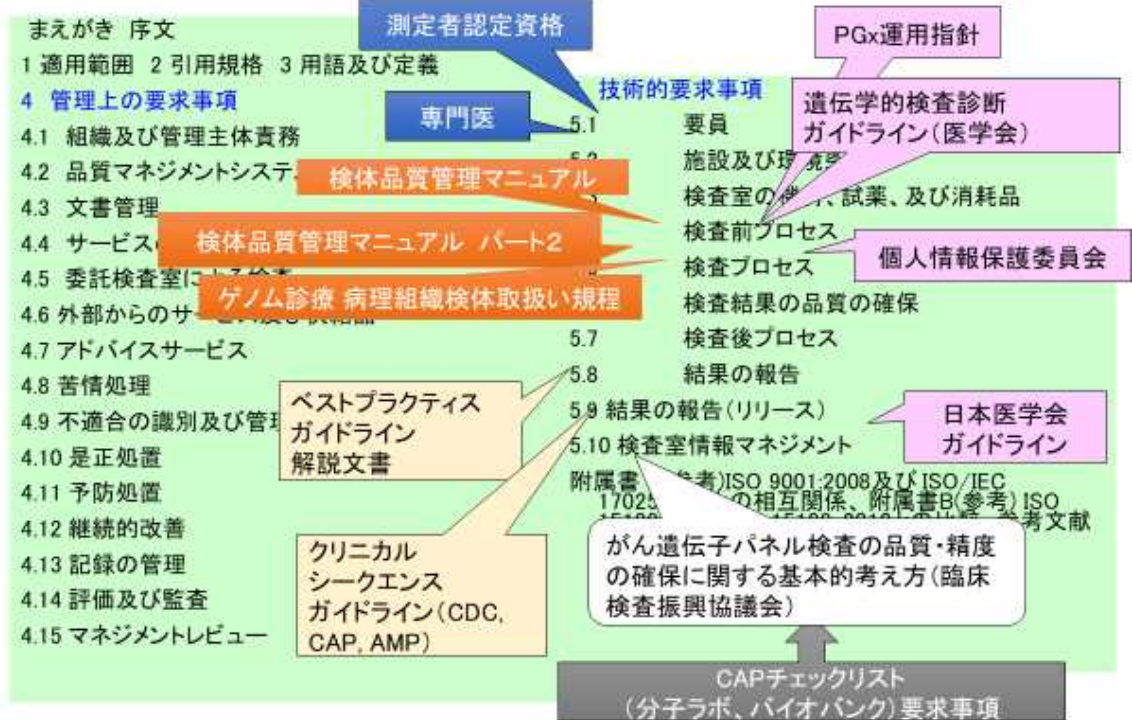
GetRM という調整、モニタリングの機関があります。それから、外部精度管理に関してはCAPがあるわけですが、日本ではJCCLSが規格を作ったではないかということと、それから産総研のグループに標準化の研究をさせていただいておりますし、JABも何とか認定をしているわけですが、JABの問題としては研究組織がないので、サンプルを用意や値付けはできません。日本では図の真ん中の全く何もない組織機能(NIST、CDC、CAPのような)をどのように補ったらよいのかということが課題です。

今回は測定項目別、測定方法別、代替法の中の測定方法別でISO 15189 現地実技試験、そしてISO 15189のガイダンス文書の中に代替法について述べておりますが、将来的には日本版EQA、日本版GetRMが必要だろうと考えます。

2.9 ガイダンス文書、審査員教育、パイロット審査の流れについて

まず、対策①のガイダンス文書は、各国内外の規格を利用するというところで、遺伝子関連検査に特化した内容を使い、出典元を明確化し、内容は極力改変しないで使いました。さらに説明が必要な場合は注記として補足説明を入れました。規格文書との対応を図4に示します。

図4 ISO 15189: 2012「臨床検査室の品質と能力に関する要求事項」のガイダンス作成



作成対象は、ISO 15189 の第 4 章が管理上の要求事項、第 5 章が技術的要求事項ですが、それぞれに関わるガイダンス、または規格の文面を落とし込んでいくという作業をしました。CAP にもチェックリストがあるのですが、それも参考にしております。第 5 章についても、第 4 章と同じような形で進めます。

最初に 2017 年から 2018 年にかけて JCCLS の WG2 の会議の委員約 30 名に原稿へのコメントを求めました。151 件、81 件、JAB の審査員 12 件のコメントを得ました。このようなことを重ねて、ガイダンス文書を作成しました。

計十数回意見聴取を重ねてガイダンス文書に落とし込むという作業をして、2019年11月19日に発行に至りました。その間、ガイダンス文書の暫定版を用いて、審査員の研修会を2019年2月に行いました。それからこのガイダンス文書に基づいて、パイロット審査のための「認定の基準」についての指針の改定をJABが行いました。指針に関しては、RM300の改定になるわけですが、7月から8月にかけてパブリックコメントをして、確定版が9月に公表されました。それからパイロット審査は2019年5月から6月にかけて行いました。

図5. 遺伝子関連検査のガイダンス文書発行
(2019年11月19日)

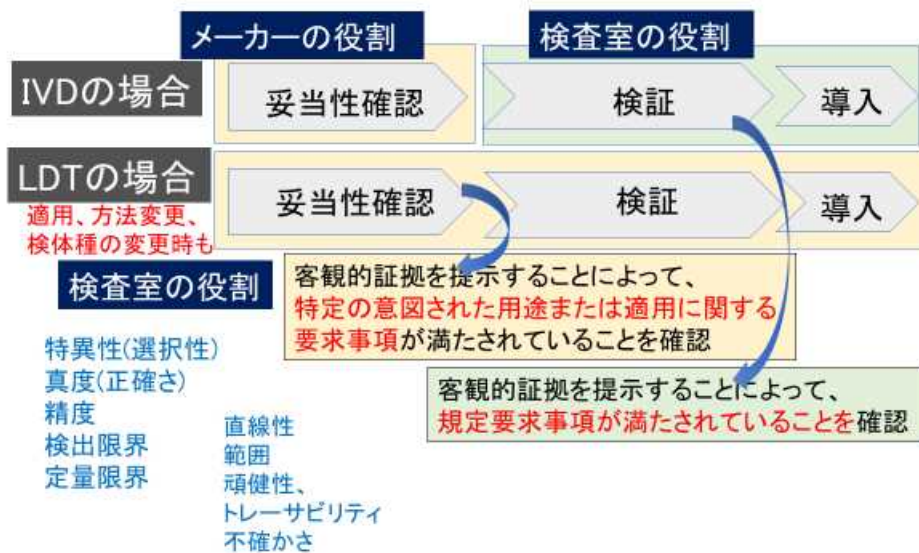
CONTENTS		遺伝子関連検査のISO 15189 ガイダンス文書の発行について	
1	はじめに	1. 医療法等改正の経緯と概要	
2	適用範囲	ヒトゲノムの解読と解析技術の進歩により、ヒトの複雑性と多様性に関するゲノム情報に基づく個別化医療の時代を迎えた。遺伝子関連検査は、科学的根拠に基づく個別の計画的医療、患者負担軽減による医療の質や効率の向上に向けて、新規技術の応用と利用対象の拡大が続いている。一方、ゲノム医療実現を推進するため、実用化、実用化、実用化、適正利用、社会基盤整備など様々な課題がある。ゲノム医療実現推進における課題認識のもと、健康・医療戦略推進本部により	
3	用語及び定義		
4	管理上の要求事項	5 技術的要求事項	
4.1	組織及び管理主体責務	5.1	要員
4.2	品質マネジメントシステム	5.2	施設及び環境条件
4.3	文書管理	5.3	検査室の機材、試薬、及び消耗品
4.4	サービスの合意事項	5.4	検査前プロセス
4.5	委託検査室による検査	5.5	検査プロセス
4.6	外部からのサービス及び供給品*	5.6	検査結果の品質の確保
4.7	アドバイスサービス*	5.7	検査後プロセス
4.8	苦情処理	5.8	結果の報告
4.9	不適合の識別及び管理	5.9	結果の報告（リリース）
4.10	是正処置	5.10	検査室情報マネジメント
4.11	予防処置		
4.12	歴史的改善*		
4.13	記録の管理		
4.14	評価及び監査		
4.15	マネジメントレビュー*		

図5がガイダンス文書の目次です。第4章、第5章が同じような目次になっております。つい先日、日経新聞で「遺伝子検査の標準手順 関連団体品質確保に向けて策定」ということで記事として取り上げていただきました。

2.10 IVD と LDT について

内容を少しお話しします。図6を参照ください。今までは薬事承認された検査試薬、IVD (In Vitro Diagnosis, 体外診断用医薬品) は、メーカーが妥当性確認をして、検査室は検証と導入を行えばよかったです。LDT (Laboratory Developed Test、薬事未承認検査) の場合は、検査室が妥当性確認、検証、導入をやらなければならないという、今までにない非常に高いハードルのものです。検査室は客観的な証拠を提示することによって、特定の意図された用途または適用に関する要求事項が満たされていることを確認することで、具体的には測定性能を検査室自ら示す必要があるわけです。

図6. 検査室独自開発検査LDTにおける妥当性確認の必要性



今、話題になっていきます。コロナもそう。薬事承認された試薬がありません。どこでも同じような結果が

出るかという非常に難しい問題がありまして、こういうところも将来的に、遺伝子関連検査版の ISO 15189 を取った施設で検査していくことが望ましいのではないかと考えています。

妥当性確認から始まり、そこで測定性能評価をし、自らの検査、測定のパフォーマンスをモニタリングして、品質維持、継続改善をしていくわけです。NGS (次世代シーケンサー) ではさまざまなパラメーターがありますので、自ら品質、クオリティ・インジケータを決めて、性能をモニターしていくわけです。

このように、検査室側は品質管理の導入 (妥当性確認、検証をし、性能特性を決めて内部精度管理につなげていく)、標準作業書の作成、責任者・測定者の教育・訓練に使っていただく。審査機関側では認定基準の作成、審査員の養成、審査の標準化に使えるというメリットを期待しております。

2.11 審査員の養成

対策②は審査員の養成です。現行のプログラムでは、審査の基準に関する指針 (JAB RM300:2019) について、1 週間程度の研修会を行いました。さまざまな領域を審査できる

ということで、それぞれの審査員の考え方によって指摘事項が不一致であることが課題となっております。しかし、遺伝子に関しては日進月歩の知識に対応していただかなければいけないということと、指摘事項の不一致をできるだけなくしていきたいということで、このガイダンス文書を基に研修会を開いて、審査に際し常にガイダンス文書を参照することを基本としております。

資格に関しても、遺伝子に特化した資格を前提とする。特に遺伝子分析科学認定士は、私が主催している日本臨床検査同学院で15年前から出している資格ですが、今回、医療法等の改正で精度確保の責任者としての要件に加えさせていただきました。

例えば、がん遺伝子パネルであれば、組織のことが分かる病理の検査技師の資格プラス、遺伝子ということで、専門領域プラス遺伝子の組み合わせでの有資格者を審査員とすることを前提として、特別コース研修会を行って、審査員を育成するという仕組みを作りました。実際に登録されている審査員は250名おりますが、そのうち15名が遺伝子に関わる資格を持っていて、そのうち14名が遺伝子分析科学認定士でした。しかし、残念ながら初級のみ14名です。NGSはやはり1級を持っていただきたいのですが、1級の方は残念ながら審査員登録されていませんでしたので、今、リクルートしているところです。全国に30名ぐらいいるのですが、1級の方をもっと増やしていかなければいけないと考えています。

厚生労働省の通知文では、遺伝子関連検査に携わる者として、専門知識及び経験を有する他の職種はどういう場合に当てはまるかということですが、業務経験3年と大学等で分子生物学を勉強した者ということが記載されています。そして、これは先ほどの遺伝子分析科学認定士試験の受験資格そのものです。

その影響もあり、15年前に初めて120名をMAXとして受け入れたのですが、このところ受験希望者が非常に増えて、昨年は294名と大幅な伸びで、準備する側も大変ですが、審査員や検査室の要員のリソースとして活躍いただけるのではないかと考えています。

2.12 認定審査と現地実技試験

対策③は、認定と現地実技試験です。現地実技試験というのは今までもさまざまな分野で行われていますが、あらかじめ試料を配ったり、当日配ったりして、それを測定して自己評価をしていただくということです。今回は5社6ラボについて、5月から6月にかけてパイロット審査をしました。そこで試料の作製評価と説明・報告書のフォーマットの作成、審査員手引書を作ってラボで解析していただき、結果を分析するという流れを作りました。

外部精度管理（評価）というのが実は非常に重要なのです。検査室の能力を示す非常に重要な指標でありながら、NGSでは確立したものがありません。図6に示しましたが、国際臨床化学連合（IFCC）においては、検査室の検査結果と外部ソースとの比較のプロセスであると定義しておりまして、4つの手法がうたわれています。①レファレンスラボで検査された試料の再チェック・再検査、②オンサイト評価、③検査室間のクロスチェック、④施設技能検査です（図7.）

図7. 遺伝子関連検査の
外部精度評価・施設技能試験
(IFCC, 2017)

• 検査室の検査結果と外部ソースとの
比較のプロセス

• 4つの手法

- レファレンスラボで検査された
試料の再チェック・再検査
- オンサイト評価
- 検査室間クロスチェック
(少数検査室)
- 施設技能検査

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。

• 検査室の力量が鍵
• NGSで確立したも
のがない

遺伝子関連検査のISO 15189施設認定
プログラムにおける現地実技試験(2019)

この中で、
NGS を実施
する検査室
の能力を評
価するのは、
②オンサイ
ト評価が最
もふさわし
いのではない
かという
ことでその
手法を構築
してきました。
その狙
いは実践能
力を評価す

るためにサイトビジットを行い、検査室の運用をモニタリングして質を確保し、また非常に重要なところですが内部プロセス改善のための情報提供を行うということで、メリットを活用した現地実技試験を構築することにしました。

NGS の問題は、非常に検査が多様なことです。検査の目的、検出標的・パネル、検査材料、プラットフォーム、試薬・機器。大きくプラットフォームだけでも ampli-con-based assay や hybridization capture-based assay とありますが、もう一つは抽出から測定、解釈まで非常に複雑な工程ですので、それらを満たすために現地実技試験のサンプルとして三つ用意しました。ゲノムベース（ヒトゲノム、GM24385+合成 DNA スパイク）、DNA ベース（細胞株 DNA 混合）、細胞ベース（細胞株混合）です。

それらは具体的には、ゲノム DNA は購入、細胞は東海大学で開発しました。

そして、それらを各施設に配るために、温度管理をしっかりと、-20 度よりも高い温度に曝露されると色が赤くなる温度ロガーを用意して、室温サンプルと冷凍サンプルを分けて配布しました。

受審施設側には結果のまとめとして検査項目、DNA 調製、ライブラリ結果、シーケンス結果、申請機関の考察などに記入していただき、それから審査員の方には、検体の取り扱いのこと、それから必要に応じて代替法でも構わないということ、また結果だけを問うのではなくて、プロセスをしっかり見ていただきたいということをお願いしました。当日、プレゼンと意見交換を行い、内部プロセスの改善につなげてほしいということをお伝えしました。

五つの検査会社、六つのラボに統一試料を送りまして結果の分析を行ったわけですが、最終的には9月までかかりました。

まとめると、統一試料の利用における有効性が確認できたのは事実です。多様な検査項目、プラットフォームに対して、検査室の実施計画を立てていただいて、異なる測定の仕様の場合には、場合によってはダミーの RNA、また体細胞・生殖細胞の系列の組み合わせ

等、自らの実施計画を作って自己評価をすることが可能でした。このやり方はコンパニオン診断については、非常に有効だということが分かりました。それから、各工程の複雑なプロセスの中に品質指標がありましたので、それらにより解析の適正さが評価可能でした。また、場合によっては代替法との組み合わせで評価することが可能です。

また、課題対応として、以下がありました。腫瘍試料に加え、正常ゲノムをともに配布すること、NCC オンコパネルの場合はそれに相当します。また、代替法でもいいということの明示が必要ではないか。あと、配布試料については幾つか指摘がありましたので、その改善が必要と考えました。

2.13 パイロット審査後の検討

2019年9月2日にJABで打ち合わせ会議を行った結果、統一試料による検査室間比較は審査において重要であること、認定基準においては、統一試料の利用に加えて代替法を認めるということに記載すること、それから受審施設の最終評価は、現地実技試験の分析結果のフィードバックによる自己評価を確認するという条件を付けること、にしました。

その後、フォローアップをするわけですが、フォローアップの中で判明した大きなことは、アレル頻度が低い原因を含めて、適切な自己評価を確認できたということでした。それから、パイロット審査が、各施設の測定プロセス、内部プロセスの見直しの契機になったということです。また、がん遺伝子パネルで問題となっているクロスコンタミに関する適切な対応を確認することができました。配布試料につきましては、各施設、管理試料で精度管理を行って、再現性を確認しているわけですが、アレル頻度低下や起因する偽陰性を見落とすということが分かりました。今後の課題対応としては、試料作製・評価、配布スキームの作成、凍結乾燥と備蓄、フォローアップ同様の自己評価と議論の支援です。

今回はパイロット審査後、解析結果の分析、結果のフィードバック、自己評価と議論、最終評価という形で3カ月かかりました。現在、既に本格審査が始まっているのですが、本格審査では一連のプロセスを本審査の前に持ってきて、現地審査の当日に多くを終わらせ、最終評価ができるような形に持っていくということで、今ちょうど進めているところです。

2.14 今後の展望

整理しますと、がん遺伝子パネルのフローでは、目的としては良質・安全な個別化医療、品質確保されたデータベース、効率的な創薬、適正な保険診療ということで、出口はしっかりした流れができたのですが、肝心の上流にある品質確保された検査データの仕組みがやっとできてきたということです。さらに問題はもっと上流にありまして、検査体制（実施機関の拡大）、審査体制（審査員の育成やリクルート）、継続的な品質確保というものが重要ですし、さらにもっと大きな問題は過去の検体の利用です。品質保証の仕組み、研究用のバイオバンクとの連携のあり方、レポートのあり方を検討しなければいけません。

認定プログラムの大きな課題として、OECDのガイドライン2007年版と日本版ベストプラクティスガイドライン2012年版では同じようなことを言っています。

OECDは、質保証基準を満たさない施設がないかどうかをモニターし、これに対処するような制度を設けること、技能試験の普及を国に求めています。また、日本においてOECDガ

イドラインは非常に強い意味を持ちます。そこで、ベストプラクティスガイドラインでは少し表現を変えておりますが、同じように質のモニタリングと持続的な実績不良に対処する制度を設けることを推奨しています。

2.15 標準化の仕組みを動かすための提案

そのモデルとしては英国の GenQA 方式（ステークホルダーによるコンソーシアム方式）で、特にコンパニオン治療薬企業、IVD 製薬メーカー、衛生検査所等と連携して仕組みを作っていくことによって、現地実技試験の恒常性、ISO 15189 審査料上昇の抑制、国際水準の確保が必要ではないかと考えられます。

今後の課題はモニタリング、継続的質改善の仕組み、現地実技試験の継続、充実、項目拡大、先進検査の精度確保の責任者、検査報告の水準、バイオバンクと ISO 15189 認定検査室の実質的な連携が挙げられます。

JCCLS の遺伝子関連検査標準化専門委員会、委員長は私ですが、メンバーの多くの方にご協力いただきました。何といたっても委員会の作業部会である WG2 の 40 名近いメンバーに活動していただいたおかげで、ここに深謝申し上げたいと思います。

以上

【質疑応答】

（増井） どうもありがとうございました。時間は少し押しているのですが、質問がある方もいらっしゃると思います。せっかくの機会ですから、質問はございますでしょうか。

一つよろしいですか。例えば、今、コロナウイルスの遺伝子検査の話が毎日報じられているわけですが、どう考えてみても地方の衛生研究所や試験場のようなどころでは ISO の仕組みや何かが動いているわけではありませんし、やはりフレキシビリティという点から言うと、アメリカでは 1 日で 100 万検体やろうという話をしていたり、ともかく規模が全然違って、遺伝子関連検査の足元の違いによってそういう差が出てくる。先ほど見せていただいたようにアメリカと日本の検査を支える基盤の差はすごく大きいわけです。今は政府自身が陽性者をあまり増やしたくないという気持ちがあるということがいろいろなところでいわれますが、もしそれを外したとしても、日本ならばどう対応ができるのか。今の状態で保険収載されて、民間企業が出てきて、何万件という形になるだろうとは思っているのですけれども、今、どんなことができるのでしょうか。ちょっと変な質問ですけれども。

（宮地） 先ほど触れたのですが、今現在、薬事承認された診断薬がありません。一方、中国では薬事承認されたものが出てきています。米国では薬事承認という考え方よりは、CLIA 法の下、遺伝子に関しては CAP の認定を受けたところで実際に各検査室が自ら妥当性確認・検証をすれば、それを患者さんに使えるという流れができていて、各施設の能力が第三者評価された場合には新たな検査を立ち上げることができて、それを保険償還できるという仕組みがあります。そういう意味では非常に迅速対応、柔軟性がある仕組みだと思います。日本は保険のあり方が全く違うので、いろいろな縛りがあります。今回、保険収載になるだろうといわれておりますが、1 月 28 日の厚生労働省の非公式会議の情報では、当面は帰国者・接触者外来を立ち上げた施設と、それから肺炎等の患者さんを入院させる

施設に限定されていますので、いわゆる心配な患者さんが開業医のところに行っても検査ができないわけです。だから、検査数はそれほど伸びないのではないかということになってしまおうと思います。

あと、大学病院等でも検査を立ち上げる準備をしているのですが、薬事承認されたものがなくて、ロシュから研究用のものが出ていたのですが不一致なデータが結構出ているのです。それから、感染研から頂いているプライマー・プローブも RNA のコントロールが不安定で値付けが非常に難しい。やはり薬事承認された試薬でない限り、施設に非常に高度な能力がないと、うまく運営できないのではないかという感じがします。

(船越) シスメックスの船越です。今のお話に絡んで少しだけ。私は厚生労働省と業界の窓口をやっていて、情報共有と課題というところでご質問したいのですが、まず今の時点で、コロナウイルスの遺伝子関連検査については、先ほど感染研からパネル検体が供給されるという話があって、診断薬メーカーが開発される場所、輸入される場所に関しては、そのパネルで検査した結果で承認審査をするという外部精度管理に関する日本の考え方が、つい 15 分ほど前に出たところです。

2 番目としてご質問したいのは、政府には全部お話ししているのですが、韓国の実例があって、韓国は MERS 対応でだいぶ進化したのだと思いますが、韓国の新型コロナウイルスの検査に関しては、関連学会がこの試薬は問題ないか技術的な審査をするというのが一つですが、もう一つ精度管理学会が多施設間で全く同じ結果が出るかを審査されているのです。その二つを合わせて承認されています。しかも、2 月 4 日か 6 日にはもう承認されています。ちなみに、先ほどお話しにでた中国は、1 月 26 日に承認されていて、26 日は日曜日ですが、日曜日にまで承認しているということですから、日本とはスピード感が全然違います。それと韓国に関しては外部精度管理も含んだ結果として承認されています。そういう仕組みも作られているので、ぜひともそういう意味で、宮地先生がおっしゃられたように感染研だけのパネルではなく、今後そういう仕組み（検査自身の技術的側面と機関間の比較）を入れていかないと、検査の質の担保は難しいのではないかと思うのですが、その辺のお考えがあれば。

(宮地) ご指摘のとおりで、今回はがん遺伝子のお話をしましたが、コロナウイルスの検査では、感染症で、まさに施設間差とか、同じ施設でも日差再現性もあったり、非常に難しい中の検査で、患者さんが感染したかどうか白黒が付いてしまう。少し怖いところがあります。マイナスのものがプラスになったのは施設間差ではないかとか、プラス・マイナスだけが独り歩きしてしまっていて、検査データの品質がどこまで保証されているか分からない中でのデータで議論していて、余計な不安をあおっているようなところがあると思います。

ですから、今回のがん遺伝子パネルの話は、いわゆる外部精度管理的なものを入れて審査要件にしたわけです。施設を認定するとき、技能試験をパスしなければ、自分たちのところで再現性が良くても、他機関と比較して客観的評価をしないと認定を出さないという形を取りました。似たような形でもいいのですが、韓国の場合は K-CAP で、多くの施設が第三者認定を受けているので、そこもまた違うのです。施設自体の体制が日本とは違います。

以上

3. 研究施設における遺伝学的検査結果及びその解釈における品質・精度の確保についての研究

中山 智祥（日本大学）

【研究概要】

研究活動の中で行われ、診療にも活用される遺伝子関連検査の品質保証に資するべく、全国遺伝子医療部門連絡会議の会員施設、個々の研究施設、登録衛生検査所を対象に、病原体核酸検査、体細胞遺伝子検査、遺伝学的検査、施設に関する合計 35 項目のアンケートを行い、計 149 施設より回答を得た（回収率 45.2%）。

病原体核酸検査に関しては、保険収載されていない検査を実施している施設が 21%あり、外部施設からの解析依頼を受け付けている施設は 37%あった。その際、登録衛生検査所も含め、研究用機器を使用している施設は 73%だったが、票数が少なかったのは実態を知られたくないとの心理が働いたのではないかと受け取れる。試薬類の調製は kit と自己調製が半々ぐらい、内部精度管理を実施している施設が 91%で、その多くは登録衛生検査所あるいは病院の中の精度管理された施設と考えられる。また、外部精度管理（評価）を実施している施設は 28%と少なく、実施費用の出どころは、研究費・医局費等が 36%、組織の予算が 18%、患者・クライアントの自費が 27%となっている。

体細胞遺伝子検査に関しては、保険収載されていない検査は実施していない施設が 77%と多く、外部施設からの解析依頼も受け付けていない施設が多かった。その際、研究用機器を使用している施設が 78%、試薬類の調製は kit と自己調製拮抗しており、内部精度管理を実施している施設は 65%であった。また、70%が外部精度管理（評価）は実施していないと回答している。そして、実施費用の出どころは、研究費・医局費等が 74%、組織の予算が 11%、患者・クライアントの自費が 6%となっている。

遺伝学的検査に関しては、保険収載されていない検査を実施している施設が 38%、実施していない施設が 60%で、その内訳を見ると、大学の医局・研究室が保険収載されていない遺伝学的検査の 56.4%を占めている。また、外部施設からの解析依頼を受け付けている施設は 54%、受け付けていない施設が 41%で、これも同様に大学の医局・研究室が 56.8%を占めていることが明らかとなった。そしてその際、82%（登録衛生検査所では 100%）が研究用機器を使用しており、試薬類の調製は kit 化されたものを購入する施設が 47%、自己調整する施設が 42%あり、自己調整の試薬を使用しているのは大学の医局・研究室より登録衛生検査所で多いことはむしろ驚く結果であった。内部精度管理は 3分の2程度の施設で行われている。さまざまな手法が用いられており、内部精度管理の充実が制度管理に重要であることが認識されている。一方、外部精度管理（評価）を実施している施設は 18%と少なく、未回答も多い。外部精度管理ができるような体制づくりが必要とされるが、適当な外部精度管理体制がないとも言える。実施費用の出どころは、研究費・医局費等が 72%、組織の予算が 6%、患者・クライアントの自費が 17%と結構多い。詳しく見ると研究費・医局費は 28/51 施設で、大学の医局としては検査が継続できる財源について考える必要がある。また、多くの施設で精度管理に関する書類がそろえられていないことも分かった。また、大学の医局・研究室は登録衛生研究所を取る予定がなく、それなりの精度管理体制が求められることから、外部精度管理を進めることが適当と思われる。

これらの結果を基に、今後、適切な精度管理体制を提言していく。

以上

【研究発表】

3.1 アンケート調査について

遺伝子関連検査・遺伝子解析、特に遺伝学的検査の日本における現状の調査を目的として、個々の研究施設でアンケートを行いました。

表1. アンケート調査の概要【目的】

「個々の研究室・施設における遺伝子関連検査・遺伝子解析についての調査」をアンケート集計(webおよび郵送)にて行った。

【調査配布施設】

1. 全国遺伝子医療部門連絡会議の施設	125施設
2. 個々の研究施設	87施設
3. 登録衛生検査所	118施設
	計330施設

【調査内容】

I. 病原体核酸検査	設問 1～10
II. 体細胞遺伝子検査	設問11～20
III. 遺伝学的検査	設問21～30
IV. 施設のとりのくみ	設問31～35
	全35項目

表2. 最終的にアンケートに記入された結果を回収できた施設数

a)大学付属病院の臨床検査部(室)	16
b)その他病院の臨床検査部(室)	7
c)大学付属病院の遺伝子診療部(室)	11
d)その他病院の遺伝子診療部(室)	5
e)登録衛生検査所	49
f)その他の臨床検査室	1
g)大学の医局・研究室	52
h)その他医育機関の医局・研究室	1
i)公的機関の研究室	3
j)民間機関の研究室	2
k)その他自由記載()	2
	計149
	[回収率45.2%]

アンケートは、本研究班で、初年度、2年度目の訪問聞き取り調査の結果を踏まえ、遺伝子関連検査等の項目を意識して作成しました。これまでに表1に示す330施設に配布し、表2に詳細を示す149施設から回答を得ました(表2)。

アンケートを配布したのは表1に示す三つのグループです。一つは全国遺伝子医療部門連絡会議の施設125です。これは全施設です。それから個々の研究施設の87施設を、島根大学、難波栄二先生にご協力いただきピックアップしました。

登録衛生検査所は、登録されている118施設をピックアップし、全部で330施設となっています。

3.2 アンケートの内容について

配布したアンケートは、資料1です。病原体核酸検査、体細胞遺伝子検査、遺伝学的検査、施設の4つのセクションに分かれており、設問はそれぞれ10、10、10、5問となっていて、全35項目です。

3.3 アンケート結果の概要、病原体核酸検査

まず、病原体核酸検査の10項目について説明します。「1. 貴施設・研究室で保険収載されていない病原体核酸検査を実施していますか」は、「はい」が32(21%)、「いいえ」が116(77%)となっております。今回のデータは、1月末に締め切ったところ、郵送した施設からもぼろぼろと回収され、最終的にここ数日で集計ができた形になっています。これからデータの解析を行い、論文として発表することにしております。

まずは病原体核酸検査をしているところが21%です。

次、「2. 貴施設・研究室は保険収載されていない病原体核酸検査について外部施設からの解析依頼を受け付けていますか」は、「はい」が18(37%)、「いいえ」が30(61%)です。どういう施設が受け付けているのかは、三つの遺伝子関連検査に分けたわけですが、ここでは最後の遺伝学的検査を中心に考えていますので、運営形態ごとのというのは、まだ解析し切れておりません。

「3. 貴施設・研究室で保険収載されていない病原体核酸検査に使用する機器は研究用機器か臨床検査用機器かどちらですか」。どうしてこの設問を設けたかという、保険収載されている臨床検査を実施するに当たって、研究用機器では駄目で、臨床検査用機器だということがあります。そこで、この設問を設けましたが、登録衛生検査所であっても、研究用機器を使っていたところがありました。空白が多く、回答数が少なかったのは、むしろ実態を知られなくなかったという心理が働いたのではないかと取れます。

「4. 保険収載されていない病原体核酸検査に使用する試薬類の調製はどうされていますか」。私の頭の中ではkit化されたものか自己調製なのかということを書いたのですが、kitと自己調製が半々ぐらいで、その他ということになっています。

それから「5. 内部精度管理を実施していますか」ということで、「はい」は29(91%)、「いいえ」が3(9%)です。これは病原体核酸検査のことですから、多くは研究室というよりも、登録衛生検査所あるいは病院の中の精度管理された施設であると考えられます。

「6. 5で『はい』と答えた方へ。内部精度管理の実際についてお答えください」と聞いていますが、これはきっちり分かれています。「陰性コントロールを同時測定する」、同時測定というのは、サンプル、検体と同時測定という意味です。それから、「陽性コントロールを同時測定する」については実は複数回答があるので重複しています。それから「同じサンプルを別人で測定・比較する」、つまり別の臨床検査技師さんなどに測定してもらうということです。それから「同じサンプルを同一の機器で2回測定する」「同じサンプルを別の手法で2回測定する」。これは病原体核酸検査なので、手法は例としてダイレクトシーケンスと次世代シーケンサーを挙げています。遺伝学的検査ではこの二つが多かったということが後で出てきますが、そういった別の手法が使われています。それと、「統計学的検討をしている」「その他」です。

さて、7番目です。最近では外部精度管理という言葉ではなく、外部精度管理評価あるいは

は外部精度評価と言いなさいと言う方もいらっしゃいますが、それを「実施していますか」は「はい」より「いいえ」の方が多かったです。9 (28%) が「はい」ということです。こちら辺が現状の課題なのかもしれないと感じています。

「8. 7で『はい』と答えた方へ。実際についてお答えください。」「CAP サーベいの遺伝子関連検査の精度管理を受けている」「GenQA の遺伝子関連検査の精度管理を受けている」、「その他」、「他施設間とのクロスチェックを実施している。」について、回答数が非常に少なく、それぞれの回答数が3、0、2、5ということですから、ほとんど外部精度管理（評価）ができていないということなのです。

それから「9. 病原体核酸検査について実施費用についてお聞きします」は、「研究費・医局費など」が12 (36%)、「施設・研究室が含まれる全体の組織の予算」が6 (18%)、「患者さん・クライアントさんの自費」、受けた方に払ってもらうのが9 (27%)、「その他」というふうになっています。

10 が病原体核酸検査の最後です。資料 1. 10 の①から⑧までそれぞれ8つの書類が書いてありますが、それを同時にご覧になっていただきながらこのデータを見てください。確か①は血清分離だったと思います。8つそろえなさいということが示されておりますので、「①～⑧まで全てそろえている」が8 (26%)、「②～⑧をそろえている」、例えば血液を分離する必要がないとなれば、①は要らないので②～⑧になるのですが、それが5 (16%)、「それ以外」が18 (58%) となっております。これも票数としては少ないのではないかと思います。

3.4 アンケート結果の概要、体細胞遺伝子検査

さて、次です。体細胞遺伝子検査に関する質問です。体細胞遺伝子検査は遺伝子なり、がんなどが中心ですが、「11. 保険収載されていない体細胞遺伝子検査を実施していますか」。「はい」が31 (21%)、「いいえ」が117 (77%) と、「いいえ」が多いです。

「12. 外部施設からの解析依頼を受け付けていますか」も「いいえ」の方がむしろ多く、「はい」は15 (41%) で、「いいえ」が20 (54%) です。

「13. 保険収載されていない体細胞遺伝子検査に使用する機器は研究用機器か臨床検査用機器かどちらですか」。「研究用機器」が28 (78%) と、臨床検査用機器はなかなか使えないというようになっております。

それから「14. 試薬類」で、kit 化されたものなのか自己調整なのかとなると、これは拮抗しています。「Kit 化されたものを購入」が17 (49%)、「自己調整」が14 (40%) となっております。

「15. 内部精度管理を実施していますか」。「はい」が20 (65%)、「いいえ」が10 (32%) です。

16 はその内訳で、「陰性コントロールを同時測定する」が11 (50%)、「陽性コントロールを同時測定する」が9 (40.9%)。これが中心になるかと思うのですが、あと「同じサンプルを別人で測定・比較する」は1 (4.5%)、「同じサンプルで同一の機器で2回測定する」は4 (18.2%)、「同じサンプルを別の手法で2回測定する」は3 (13.6%)、「統計学的検討をしている」は4 (18.2%)、「その他」は8 (36.4%) です。やはり「陰性コントロールを同時測定する」「陽性コントロールを同時測定する」が多いというような結果になっており

ます。

「17. 体細胞遺伝子検査について、外部精度管理（評価）を実施していますか」。「はい」が6（18%）で「いいえ」が23（70%）と、「いいえ」の方が非常に多かったです。

「18. 17 で『はい』と答えた方へ。外部精度管理（評価）の実際についてお答えください」。遺伝子関連検査という意味ですが、「CAP サーベイの遺伝学的検査の精度管理を受けている」が3（33%）で、「GenQA の遺伝学的検査の精度管理を受けている」は0（0%）、「その他」は2（22%）でした。ここは票数が非常に少なく参考にならないようなデータになってしまっていますが、一般に外部精度管理がされていないということです。

「19. 保険収載されていない体細胞遺伝子検査について実施費用についてお聞きします」。「研究費・医局費など」というのは、研究費や医局費で検査することは妥当ではない時代になってきているので問題だと思いますが26（74%）、「大学全体の予算」は4（11%）、「自費」が2（6%）です。先ほどのものより自費が少ないと思いますが、やはり体細胞遺伝子検査は自費が少なくなっています。昨今のがんゲノム医療では先進医療だとか、保険収載という話になってきています。

体細胞遺伝子としての最後の設問は、「20. 貴施設・研究室でそろえている書類についてお聞きします」。「①～⑧まで全てそろえている」が8（27%）、「②～⑧をそろえている」が2（7%）、「それ以外」が20（67%）ということになっています。

3.5 アンケート結果の概要、遺伝学的検査

さて、これからが今日の主題である遺伝学的検査（遺伝子関連検査も含む）です。遺伝学的検査は、希少疾患などの遺伝子診断に利用する結果を与える検査という定義です。「21. 実施していますか」に対し、「はい」が57（38%）、「いいえ」が91（60%）でした（表3）。

表3. Q21 貴施設・研究室で保険収載されていない遺伝学的検査を実施していますか。

	はい	いいえ	その他 (下の欄 に記載 ください)	未回答	小計
a 大学付属病院の臨床検査部(室)	5	9	0	0	14
b その他病院の臨床検査部(室)	2	4	1	0	7
c 大学付属病院の遺伝子診療部(室)	4	4	1	0	9
d その他病院の遺伝子診療部(室)	3	2	0	0	5
e 登録衛生検査所	6	43	0	0	49
f その他の臨床検査室	0	1	0	0	1
g 大学の医局・研究室	31	20	0	0	51
h その他医育機関の医局・研究室	1	0	0	0	1
i 公的機関の研究室	1	2	0	0	3
j 民間機関の研究室	1	1	0	0	2
k その他(下の欄に記載ください)	1	1	0	0	2

大学の医局・研究室が保険収載されていない遺伝学的検査の56.4%を占めている。

144	55	87	2	0	144
-----	----	----	---	---	-----

その内訳を詳細に出します。「31. 運営形態はどれですか」という設問があるのですが、

a)～k)までの運営形態ごとにどうなっているかを見ました。注目すべきところは、「e 登録衛生検査所」と「g 大学の医局・研究室」だと思います。登録衛生検査所と医局を同列に比較していいのかと思うのですが、アンケートでこれだけ膨大な施設にご協力いただいたというのは、過去にあったのかどうかは知りませんが、非常にユニークなデータだと思っています。登録衛生検査所は、「いいえ」が49分の43です。保険収載されていないものはやらない。大学の医局・研究室は、「はい」が51分の31です。つまり、大学の医局・研究室が保険収載されていない遺伝学的検査の56.4% (31/55)を占めている、ということになります。近い将来のわが国の遺伝学的検査の体制を考えなければいけないと思うのですが、研究室や医局が保険収載されていないものの56.4%をやってくれているわけです。やってくれているという上から目線かもしれないのですが、非常にご協力いただいている、ありがたい話だと思っています。

(注：遺伝学的検査を実施している登録衛生検査所の母数については、質疑応答の堤の発言を参照。図4の青色の数字。)

それから「22. 外部施設からの解析依頼を受け付けていますか」。「はい」が38 (54%)、「いいえ」が29 (41%)です。

今のQ22の背景です。あえて注目してほしいと私が思ったところは、gの「大学の医局・研究室」は51分の21が「はい」ということで、これも外部からの解析依頼をやってくれているわけです。何を目的にという設問はないのですが、考えるに、単なる研究ではなくて、患者さんのためを考えやっていると私は感じています。「はい」が21票です。まとめとして、大学の医局・研究室が保険収載されていない遺伝学的検査外部からの受付の56.8% (21/37)を占めている、ということになります。

次、「23. 遺伝学的検査に使用する機器は研究用機器か臨床用機器かどちらですか」は、先ほどまでと違います(表4)。50 (82%)が研究用機器です。遺伝学的検査に使うような塩基配列決定法や次世代シーケンサーなど、臨床検査用機器として発売されているものは本当に少ないです。それが導入されている施設も少ないので、これは元々予測されたのですが、8割ぐらいは研究用機器です。

表4. Q23 貴施設・研究室で保険収載されていない遺伝学的検査に使用する機器は研究用機器か臨床検査用機器かどちらですか。

			研究用機器	臨床検査用機器	その他(下の欄に記載ください)	未回答	小計
a	大学付属病院の臨床検査部(室)	14	3	2	0	9	14
b	その他病院の臨床検査部(室)	7	2	1	0	4	7
c	大学付属病院の遺伝子診療部(室)	9	3	1	0	5	9
d	その他病院の遺伝子診療部(室)	5	2	2	0	1	5
e	登録衛生検査所	49	6	0	0	43	49
f	その他の臨床検査室	1	0	0	0	1	1
g	大学の医局・研究室	51	29	1	1	21	52
h	その他医育機関の医局・研究室	1	1	0	0	0	1
i	公的機関の研究室	3	2	0	0	1	3
j	民間機関の研究室	2	1	0	0	1	2
k	その他(下の欄に記載ください)	2	0	1	0	1	2

登録衛生検査所で保険収載されていない遺伝学的検査に使用するものは研究用機器が100%を占めている。

144	49	8	1	87	145
-----	----	---	---	----	-----

この詳細を見ていくと、a)とb)は臨床検査部(室)、c)とd)は遺伝子診療部(室)で、この辺は臨床検査用機器が半分ぐらい導入されています。登録衛生検査所はさすがに思ったのですが、研究用機器が6施設で、臨床検査用機器が0となっています。登録衛生検査所の43施設が未回答で空白でした。つまり、登録衛生検査所で臨床検査用機器を使わずに、研究用機器を使っているところがあり、それに答えたくないのか分かりませんが、未回答が43施設もあったということです。その下のグレーで塗ったところ、大学の医局・研究室はもちろんのように29対1施設で研究用機器が多かったです。まとめの赤で示しましたが、もちろん保険収載されていない検査なので研究用機器を使っても全然構わないのですが、登録衛生検査所で臨床検査用機器がゼロだというのは驚きの結果でした。

「24. 試薬類の調製はどうされていますか」。「kit化されたものを購入」が31(47%)、「自己調整」が28(42%)、つまり塩基配列決定法をするに当たって、自分たちで試薬を調製することが結構あるということです(表5)。

(注: この部分については、質疑応答の岡野の発言参照)

Q24を細かく見てみると、登録衛生検査所は49のうち「kit化されたものを購入」が3、「自己調整」が6になっています。自己調整してうまくいっているから使っていると考えられます。大学の医局・研究室は「kit化されたものを購入」が18、「自己調整」が13で、

表5. Q24 貴施設・研究室で保険収載されていない遺伝学的検査に使用する試薬類の調整はどうされていますか。

		kit化されたものを購入	自己調整	その他(下の欄に記載ください)	未回答	小計	
a	大学付属病院の臨床検査部(室)	14	1	2	2	9	14
b	その他病院の臨床検査部(室)	7	1	2	0	4	7
c	大学付属病院の遺伝子診療部(室)	9	3	0	1	5	9
d	その他病院の遺伝子診療部(室)	5	1	2	1	1	5
e	登録衛生検査所	49	3	6	0	43	52
f	その他の臨床検査室	1	0	0	0	1	1
g	大学の医局・研究室	51	18	13	2	20	53
h	その他医育機関の医局・研究室	1	1	0	0	0	1
i	公的機関の研究室	3	1	1	0	1	3
j	民間機関の研究室	2	1	1	0	1	3
k	その他(下の欄に記載ください)	2	1	0	0	1	2

自己調整の試薬を使用しているのは大学の医局・研究室より登録衛生検査所で多いことはむしろ驚く結果である。

144	31	27	6	86	150
-----	----	----	---	----	-----

この辺はそれぞれの運営によって、収支を考えながら自己調整もやっているのだと思います。民間機関の研究室はKitと自己調整がそれぞれ、1、1施設となっています。赤でまとめました。これはもちろん保険収載されていない遺伝学的検査なので、それでいいということなのでしょう。

次、「25. 内部精度管理を実施していますか」。「はい」が38(62%)、「いいえ」が19(31%)となっています。内部精度管理は3分の2ぐらいでやっているということです。

それがどういうことなのか。大学の医局・研究室は51分の17施設が「はい」で、51分の13施設が「いいえ」、未回答が20です。この辺が今日のテーマでもあるかもしれません。どの施設であっても内部精度管理ができるような体制づくりが必要だと思われます。

表6. Q26 25で「はい」と答えた方へ。貴施設・研究室での内部精度管理の実際についてお答えください。

		陰性コントロールを同時測定する。	陽性コントロールを同時測定する。	同じサンプルを別人で測定・比較する。	同じサンプルを同一の機器で2回測定する。	同じサンプルを別の手法で2回測定する。	統計学的検討をしている。	その他(下の欄に記載ください)	回答あり	未回答	
a	大学付属病院の臨床検査部(室)	14	1	1	0	0	0	3	5	9	
b	その他病院の臨床検査部(室)	7	1	1	0	0	1	0	1	3	4
c	大学付属病院の遺伝子診療部(室)	9	2	0	1	0	1	0	0	4	5
d	その他病院の遺伝子診療部(室)	5	0	0	1	1	0	0	1	2	3
e	登録衛生検査所	49	4	5	1	1	1	0	1	6	43
f	その他の臨床検査室	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
g	大学の医局・研究室	51	10	7	3	5	10	2	1	17	34
h	その他医療機関の医局・研究室	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
i	公的機関の研究室	3	1	0	0	0	1	0	0	1	2
j	民間機関の研究室	2	1	1	1	0	0	0	0	1	1
k	その他(下の欄に記載ください)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2

様々な内部精度管理の手法が実施されている。

144	20	15	7	7	14	2	7	39	105
-----	----	----	---	---	----	---	---	----	-----

144

次に「26. 25で『はい』と答えた方へ。内部精度管理の実際についてお答えください」。「陰性コントロールを同時測定する」が21 (52.5%)、「陽性コントロールを同時測定する」は16 (40%)です。これは複数回答で重複していますから、全部足すと100%を超えています。「同じサンプルを別人で測定・比較する」、別人というのは別の臨床検査技師に変えるということです。「同じサンプルを同一の機器で2回測定する」、これは臨床検査の世界ではよくある手法ですが、「同じサンプルを別の手法で2回測定する」、これはダイレクトシーケンスと次世代シーケンサーとで測定するという答えです。「統計学的検討をしている」「その他」ということになってきます。

「25で『はい』と答えた方へ」。実際についてということになると、薄青で塗ったところ、つまり回答の選択肢のa)～e)についてそれぞれ、登録衛生検査所は4、5、1、1、1施設。それから大学の医局は10、7、3、5、10施設となっていますが、10のところは「同じサンプルを別の手法で2回測定する」です。だから、大学の医局・研究室はしっかり、恐らく次世代シーケンサーとダイレクトシーケンスの両方やっています。ここで分かるのは、対応が多様であることです。「さまざまな内部精度管理の手法が実施されている」ということだと思います。

今の項目は複数回答ですから、これも先ほどまとめたようなデータでa)、b)、c)といういろいろなものがありますが、複数やっています。陰性や陽性コントロールを同時測定するという施設もあるということです。

「27. 遺伝学的検査について、外部精度管理(評価)を実施していますか」。これは最も重要というか、今回のテーマになり得ることなのですが、「はい」が11 (18%)しかありません。「いいえ」が46 (77%)です。だから、外部精度管理をきちんとしましょうということになります。

表7. Q27 貴施設・研究室での保険収載されていない遺伝学的検査について、外部精度管理(評価)を実施していますか。

			はい	いいえ	その他(下の欄に記載ください)	未回答	小計
a	大学付属病院の臨床検査部(室)	14	1	3	1	9	14
b	その他病院の臨床検査部(室)	7	1	2	0	4	7
c	大学付属病院の遺伝子診療部(室)	9	1	2	1	5	9
d	その他病院の遺伝子診療部(室)	5	2	2	0	1	5
e	登録衛生検査所	49	4	2	0	43	49
f	その他の臨床検査室	1	0	0	0	1	1
g	大学の医局・研究室	51	2	29	0	20	51
h	その他医育機関の医局・研究室	1	0	1	0	0	1
i	公的機関の研究室	3	0	2	0	1	3
j	民間機関の研究室	2	0	1	0	1	2
k	その他(下の欄に記載ください)	2	0	1	0	1	2

**未回答数が多い。
外部精度管理ができるような
体制づくりが必要と思われる。**

144	11	45	2	86	144
-----	----	----	---	----	-----

登録衛生検査所で「外部精度管理を実施していますか」。「はい」は4で、「いいえ」が2です。49あるのに、足して6です。未回答が43ということは、この辺は空白だったわけです。これは公表したくないという心理ではないかと思えます。大学の医局・研究室は「はい」が2で「いいえ」が29です。これも相当低いです。外部精度管理がほとんどなされていない状況です。ここでまとめると、未回答数が多く外部精度管理ができるような体制づくりが必要と思われれます。

例えば、詳細に書いてくれた文章が青い文字で書いてあります。「機器の精度管理として、外部施設と標準サンプルの相互チェックを行いました」「次年度より実施予定です」「精度管理がなされている衛生検査所として登録されている」「外注検査会社を選択して出検している」など、「その他(下の欄に記載ください)」の欄に記載がありました。

「28. 27で『はい』と答えた方へ。実際についてお答えください」。「GAPサーベイ」が4(33%)、「GenQA」が0(0%)、「その他」が1(8%)、それから「他施設間とのクロスチェックを実施している」が5(42%)です。

「CAPサーベイ」の4も少ない数字ですが、有用なサーベイではないかと思えます。「多施設間とのクロスチェック」はトータルで5です。数は少ないけれども、この辺は今後使えるような外部精度管理なのではないかと思えます。まとめると「適当な外部精度管理体制がないのかもしれない」のでしょう。

それから「個々の検査に関しては、外部精度管理を行っていません」、あるいは「国際標準DNA測定をしている」というところがありました。

「29. 実施費用について」。「研究費・医局費など」が47(72%)、「予算」が4(6%)、「自費」が11(17%)です。遺伝学的検査、遺伝子診断に当たるようになるわけですから、自費のところも結構あります。

大学の医局は、「研究費・医局費など」が51分の28です。まとめると、遺伝学的検査が

継続できる財源について考える必要があると言えます。研究費というのは永遠にもらえるわけではないですから、大学の医局としては、その辺の財源をどうするのかということはありません。

「30. 書類について」ですが、「①～⑧まで全てそろえている」が6 (12%)、「②～⑧をそろえている」が7 (13%) です。

その内訳はこうなっております。書類をそろえていない施設が、今の段階では多いということです。アンケートは2019年12月から2020年1月末で締め切りました。現状を反映していると言ってよいと考えています。書類は①～⑧なのですが、いろいろ書いてくれたものをばらばらと書き上げてみました。「いずれもそろえていません」という回答もありました。

3.6 アンケート結果の概要、施設

「31. 運営形態について」は、このようになっています。三つのグループに分けてあったものを一気に解析したわけですが、こういう施設にお配りして回収したということです。

「32. 登録衛生検査所を取る予定がありますか」。「はい」はたったの4 (4%) でした。ただ、個々の声として、「既に取得している」「今後、検討中」「ランチ登録予定」「知らない」「登録済み」「同じ建物内で」「不詳不明」とか、いろいろ回答をいただきました。結論として「大学の医局・研究室は登録衛生研究所を取る予定がない」ということになります。取る予定がないとなると、やはりそれなりの精度管理体制が必要になってきます。

さて、どうやれば精度管理ができるのか。あるいは完璧な精度管理をせずに済むのか。現状を反映して、「33. 『これは研究の結果であり、臨床検査結果ではありません。研究目的のため精度管理の確保に係る基準を遵守する必要がありません』旨の記載をしていますか」。「はい」が39 (37%)、「いいえ」が45 (43%) です。これもここ2年ぐらいで浸透してきたので、「はい」が結構あったと思っています。

登録衛生検査所はさすがに「はい」は少なくても2なのですが、大学の医局では「はい」が24です。赤いところで、研究の定義もなかなか難しいのですが、「大学の医局・研究室では『これは研究の結果であり云々』旨の記載をしている施設が47.1%」となっています。

「34. 内部精度管理の充実」については、施設の中で71 (80.7%) が「内部精度管理の充実」を特に行っている。それから「臨床検査部との連携」が10 (11.4%)、「外部精度管理を含む外部機関の認定などの取得」が25 (28.4%)、「その他」が15 (17%) です。

表8. Q34 関連検査・遺伝子解析を行っている施設・研究室の方にお聞きます。遺伝子関連検査・遺伝子解析の精度確保に関して特に行っているのはどれですか。(複数回答)

		内部精度管理の充実	施設内(施設関連)の(中央)臨床検査部(室)との連携	外部精度管理を含む外部機関による認定などの取得	その他(下の欄に記載ください)	回答あり	未回答	
a	大学付属病院の臨床検査部(室)	14	5	5	4	3	9	5
b	その他病院の臨床検査部(室)	7	4	0	2	0	5	2
c	大学付属病院の遺伝子診療部(室)	9	4	2	2	0	4	5
d	その他病院の遺伝子診療部(室)	5	2	1	1	0	2	3
e	登録衛生検査所	49	22	1	14	4	26	23
f	その他の臨床検査室	1	0	0	0	0	0	1
g	大学の医局・研究室	51	29	0	1	6	34	17
h	その他医育機関の医局・研究室	1	1	0	0	0	1	0
i	公的機関の研究室	3	2	1	0	0	3	0
j	民間機関の研究室	2	1	0	0	0	1	1
k	その他(下の欄に記載ください)	2	1	0	0	1	1	1

144	71	10	24	14	86	58
-----	----	----	----	----	----	----

大学の医局・研究室では外部精度管理を進めることが必要と思われる。

その内訳です。大学の医局では「内部精度管理の充実」が29ということです。登録衛生検査所は「外部精度管理を含む外部機関による認定などの取得」。まとめますと赤いところ「大学の医局・研究室では、外部精度管理を進めることが必要と思われる。」となります。

最後です。「35. 責任者の職種は何ですか」です。「医師」が74(69%)、「臨床検査技師」が22(20%)です。この内訳は分かれました。おおまかに大学は医師です。登録衛生検査所は臨床検査技師です。

これは予測でき得ることですが、むしろ他の職種が何なのかを調べました。衛生検査技師、技術員、日本人類遺伝学会認定士、研究者、いろいろなことを書いてくれています。その他博士(医学)などです。

表9. まとめ

1. 全国遺伝子医療部門連絡会議の施設、個々の研究施設、登録衛生検査所149施設にアンケートを記入していただいた。
2. 保険収載されていない遺伝学的検査の56.4%を大学の医局・研究室が占めている。
3. 保険収載されていない遺伝学的検査について外部からの受付の56.8%を大学の医局・研究室が占めている。
4. 内部精度管理の手法については様々なものが実施されており、内部精度管理の充実が精度管理に重要だと認識されている。
5. 保険収載されていない遺伝学的検査について多くの大学の医局・研究室で外部精度管理が実施されていない。適切なシステムがないことが考えられる。
6. 保険収載されていない遺伝学的検査について多くの施設で、精度管理に関する書類が揃えられていない。
7. 保険収載されていない遺伝学的検査について大学の医局・研究室大学の「これは研究の結果であり云々」旨の記載をしている施設が471%である。
8. これらの結果をもとに適切な精度管理体制を提言していく。

3.7 まとめ

これらの結果を基に、適切な精度管理体制を提言していくことが重要です。

以上

【質疑応答】

(増井) 先ほどの宮地先生のは遺伝子関連検査等の中の Top-Down で、こちらは本当に実態を調べてみたらこういうふうなことです。いろいろなディスカッションができますし、実際にデータをこれから整理することになっておりますので、最終的な報告は少し先になるかもしれませんが、現状はこのような形であるということです。

(堤) 一つだけ。149 の選び方というのは、どのようにされましたでしょうか。衛生検査所は九百幾つあるということで、全部先生が手で郵送したのなら大変だっただろうなと思ったのですけれども、149 とおっしゃっていて、それはどうやって選んだのですか。

(中山) 登録衛生検査所はホームページに載っているところです。

(堤) 衛生検査所で遺伝子検査を提供しているところだけに。

(中山) そうですね。

(堤) 分かりました。あと三つ目の統計のところでありました遺伝学的検査を提供している施設ですが、直近のアンケートでも保険適用外も含めて提携している登録衛生検査所の会社数は6社です。母数が6。

(中山) 少ないということですね。母数が少ない。

(堤) そう。例えば、デュシェンヌ型の筋ジストロフィーなどを保険適用でやっているのも4施設。そういう数字がありますので、ぜひそういうのを今度、参考にしていただけたらと思います。よろしくお願いします。

(中山) 今回のアンケートは、保険収載されていないということでも聞いています。

(増井) ということは、ちょっと質問なのですが、保険収載されている検査を行っているところは、もっとたくさんあるということですか。

(堤) 全部合わせても6以上はいかない。

(増井) 検査をやっているところの数。最初のスライドに戻していただけますか。

(中山) 一番最初(表1)ですか。

(増井) 内訳のところ。

(中山) ここ。330。

(増井) このところに、この数は大体妥当だと考えられますか。

(堤) 1 はそれぐらいの数かなと。私は、研究室の施設は分かりません。登録衛生検査所は118で、日衛協に加盟しているのが117です。先ほど申し上げましたように、そのうち遺伝学的検査を提供している施設数というか会社の数は6です。

(中山) 保険収載されているものは6だということですね。

(堤) はい、6です。

(増井) ありがとうございます。

(岡野) アジレントの岡野と申します。保険収載されていない病原体核酸検査についての質問ですが、私は以前、キアゲンに所属してまして、先ほど宮地先生の講演でもお話に出たコロナウイルスの検査は、感染研が公定法で出していて、キアゲンの酵素を使ってプローブなどを感染研が提供しているような形で、パッケージでいろいろな保健所などが使っているというのが、基本、現状です。先生の「保険収載されていない病原体核酸検査で試薬の調製をどうされていますか」というご質問に対する回答で、「kit化されたものを購入」が44%と高いなと思ったのですよ。なぜこれが高いと思ったかということ、研究用試

薬で、きちんとコントロールまでポジコン、ネガコンを入れた、ある特定の病原体を検出する kit はほとんど存在しないので。それで思ったのが、kit の定義が、もしかすると遺伝学的検査と体細胞と病原体とで、ちょっとミスリードされた可能性があるのではないかというところが少し気になりました。

(中山) クエスチョンとしては何番でしたか。

(岡野) 4 番とか 3 番とか。基本的には保険収載されていない病原体核酸検査で、「kit 化されたものを」というようなご質問がありますが、先ほど申し上げたように、コロナのケースだと、キアゲンのリアルタイム PCR の酵素と、コントロールやプローブは感染研が提供する。でも、酵素自体は kit になってしまっているのです、実質は自己調製ですが、kit と質問してしまうと、聞かれた人はキアゲンの kit を使っているからというように答えてしまう可能性があって、少なくとも病原体に関しては kit という定義のもの数がとても多いと感じた次第です。ポジコン、ネガコンを入れた病原体を検出するもので、RUO (Research Use Only) で売っているものは本当に少なく、実際にマーケットに出しても「IVD を取っていないから買いません」と言われることがほとんどですから、それが現実だと思います。

(中山) ありがとうございます。ウェブを通じてクリックするような聞き方をしたので、こうなってしまったというところはあります。これの詳細がどうなのかということの追跡は無理かもしれないのですが、反省点ではありますね。Kit と自己調製。その他記載欄にあまりないということは、確かに自分がやっているのは kit だと思った人もいるかもしれないですね。確かにそうです。

(増井) 他にどなたかございますでしょうか。今のご質問は私も割合と気になって、プローブそれからプライマーまで全部自分たちでやっているというか、そうするとベースラインは kit でも、それを自己調製と答える人もいるし、kit を使っているという答え方もあるということですね。今のコロナなどは、そういう意味では自己調製でやっているということになるのだなと思いながら伺いました。

以上

4. バイオバンクの倫理面での高品質化のための研究

井上悠輔（東京大学医科学研究所）

【研究成果】

4.1 ISO 20387 の Impartiality と同意の撤回について

ヒト由来の試料と情報の品質の取り扱うバイオバンク活動では、物理・化学的、情報面、そして倫理面での品質が問われます。本課題は、そのうちの倫理面での品質について検討する。詳細はスライドを参照ください。段落の後に、参照スライド番号を記載しました。

服部の報告の中でありますが、ISO 20387 の中で、バイオバンクは”impartiality”を求められています。この impartiality とは何だろうかというのを、3年計画の1年目に検討いたしました。もう一つ、ISO の文書の中には、同意の撤回に対してどのような対応をしなければいけないかということについても検討しました。これを日本の倫理指針に照らしたときにどうなるだろうかということも、検討しました。（#2～10）

2017年度の検討

- バイオバンクに関するISOにおける議論を日本の改正個人情報法・改正倫理指針の観点から検討

1. 撤回機会の確保

- 手順書の整備
- オプトアウトのあり方の議論が必要

2. バイオバンクの主体的なガバナンス体制

- “カストディアンシップ”
- 配布・提供先の優先順位、中長期的な活用計画
- 利益相反

2

参考

公平性に関する責任

ISO/DIS 20387 (4 全般的要求事項 4.2 公平性)

- **4.2.2** バイオバンクのマネジメントは、公平性に責任を持たなければならない。
- **4.2.3** バイオバンクは、バイオバンキングの活動の公平性に責任を負わなければならない、公平性を危うくする商業的、金銭的又は他の圧力を許容してはならない。
- 「バイオバンクの公平性を脅かす関係は、所有権、ガバナンス、マネジメント、要員、共有資源、金銭、契約、マーケティング（ブランディングを含む）、及び新しいユーザーの紹介に対する仲介手数料の支払い又はその他の誘因に根差している場合がある。」

3

参考

記録管理、撤回対応

ISO/DIS 20387 (7 プロセスの要求事項 7.7 生物材料の保存及び保管)

- **7.7.4** バイオバンクは、すべての生物資源の保管場所を記録し、検証しなければならない。個々の生物材料及び各保管施設の一つ一つの操作でのトレーサビリティを、常に確実にしなければならない。
- **7.7.8** バイオバンクは、バイオバンクの**保管及び使用**に対する**同意を撤回する権利を支援**する手順を構築し、文書化し、実施しなければならない。
- ~~これには、次のプロセスを含めなければならない。~~
 - ~~返却又は破壊のためにバイオバンクから生物資源を廃棄すること。~~
 - ~~中止したことを注釈するメカニズム。及び、~~
 - ~~その手順に対する遵守の検証。~~

参照：ドラフトから削除された箇所

4

「公平性」(impartiality)

- 客観性があること (presence of objectivity)
- 本項への注記1 客観性とは、利益相反がないか、又は、試験所の活動に悪影響を及ぼすことがないよう、利益相反が解決されていることを意味すると理解される。
- 本項への注記2 公平性の要素を伝えるのに有用なその他の用語には、独立性、利益相反がないこと、偏見がないこと、先入観がないこと、中立、公正、寛容、公明正大、超然、及び均衡がある。

5

Impartiality issues



Annex III: Conflict of Interest Policy

- 1 Introduction and Background
- 1.1 This policy aims to ensure that UK Biobank's decision-making processes for access to the UK Biobank Resource are conducted in accordance with the highest standards of integrity. The key principle guiding access is the promotion of high quality health research for the public benefit.
- 2 Application of Policy
- 2.1 This policy applies to UK Biobank's:
- Board of Directors, including its Access Sub-Committee;
 - Principal Investigator and UK Biobank staff; and
 - Any advisors involved in the access review process.
- 2.2 Each person covered by this policy (Individual) has an ongoing responsibility to comply with the

バイオバンクの運営、配布の検討に従事する関係者の利益相反の管理

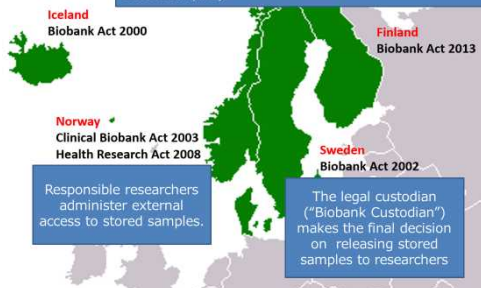
- 中立性、客観的な判断の確保
- 自己申告、利害関係案件への不関与

Increased expectation for biobank as an independent reviewer of sample allocation

- 'The Research biorepositories, even if located in hospitals or public or private research institutes, must be able to act as warranters, in a position of "neutrality" towards citizen donors as well as researchers and their institutions, including the hosting institution, and their sponsors'.
 - (Org. Euro. Can. Inst. From the biobank to the research biorepository: ethical and legal recommendations. 2010)
- 'The custodian should be clearly designated and, ideally, be someone other than the research investigator or sponsor(s) of the biospecimen resource'
 - (NCI. Best practices for biospecimen resources, revised in 2011)

7

The biobank can make access decisions, and may restrict external access (e.g., when access is inappropriate for a research area, or is not in the interest of preservation of stored samples).



8

The Priority Guideline (Nationella Biobanksrådet)

- In order to support a custodian's decision making, Nationella Biobanksrådet set up the advisory committee and the guideline for prioritization (2009).
 - <http://www.biobanksverige.se/getDocument.aspx?id=341>
- Points to be considered
 1. Consent of the donor of samples
 2. Ethics Review Board's approval on the protocol
 3. Not jeopardizing clinical practice using the samples
 4. Respect for existing agreements on the samples
 5. Respect for the researchers who initiated the collection
 6. Acceleration of releasing samples for research

9

日本の指針

「試料・情報の収集・分譲を行う機関」

- 試料・情報の収集・分譲を行う意義、目的、方法、期間、個人情報等の保護の方法（匿名化の方法、匿名加工情報又は非識別加工情報を作成する場合はその旨、匿名化しない場合の取扱いを含む。）
- 収集・分譲を行う試料・情報の種類
- 研究の実施体制（試料・情報の収集・分譲を行う機関の名称及び試料・情報の収集・分譲の責任者並びに試料・情報の提供を受ける機関の名称を含む。共同研究として行う場合はその旨並びに全ての共同研究機関の名称及び当該共同研究機関の研究者等の氏名についても記載すること。）
- 試料・情報のインフォームド・コンセントの内容を確認するための方法
- **試料・情報の提供を受ける機関及び分譲先の機関における本指針への適合性を確認するための方法**
- 試料・情報を他の研究を行う機関に分譲する場合の匿名化の方法
- 試料・情報の保存及び品質管理の方法
- 遺伝情報の安全管理の方法
- 計画終了後の試料・情報の取扱い
- 研究資金の調達方法、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

ゲノム指針 5 研究責任者の責務(4)

10

4.2 イギリスでの Opt-Out の議論、日本ではどうなのか？

2018 年と 2019 年度ですが、諸外国でヒト由来の情報を利用していいとか、情報を利用

しないでくれという、特にイギリスで opt-out ということが問題になったので、それについて調査研究いたしました。(＃14～19)

Careless.data

The authorities must take the necessary time to remedy the slapdash introduction of a database containing the medical records of the entire population of England.

England's universal health-care system has potentially an enviable ability to integrate medical records into a data system that benefits patients and researchers alike. What a shame that it is making such a hash of the task, and undermining crucial public and professional trust in the process.

The National Health Service (NHS) in England has postponed the launch of its controversial care data programme for six months, abandoning its earlier plan to start uploading data from this spring. The sensitive data consists of previously confidential records from people's consultations with their doctors, such as their family history, diagnoses, prescriptions and the results of blood or other tests.

The data store, managed by the NHS Health and Social Care Information Centre (HSCIC) in Leeds, is part of an ambitious scheme to link patients' doctors' records with their hospital and other medical data, to create one of the world's most comprehensive health-care databases. The plan is initially for the NHS to use the data to improve health-care management, with researchers and other users eventually being allowed access.

Moreover, at a time when there has never been a greater need for the operators of care data to win public trust, the HSCIC has stonewalled about explaining the terms and conditions of the data transfers made. It must quickly disclose full details of the transfers, and of any past violations.

Jeremy Hunt, the UK health secretary, seems to have grasped that the new care data is not just a public-relations blip, and that the haphazard planning puts the scheme at risk of going into meltdown, with the best of many of its benefits. Last Friday he announced his intention to legislate to prevent the HSCIC from releasing pseudonymized data — in which patients' NHS numbers are replaced by pseudonyms, but where people can often be re-identified — unless there were clear health benefits, and to ban the release of data for commercial purposes. He also said that the HSCIC would be subject to new external statutory oversight.

Hunt's move is a step in the right direction, but the programme needs to be thought about more deeply and in the necessary time given to engage all stakeholders — including researchers and opponents of the scheme.

As soon as introduced in England, they will be subject to the European Union (EU) General Data Protection Regulation, which will be legally binding on member states and so override the EU law, a major revision of 1995 legislation, also use of medical records, and last October, the European Commission on Civil Liberties, Justice and Home Affairs announced that would remove many of the exemptions for research.

anonymized data could be used without restriction, one would allow the use of pseudonymized data without consent only if the research was of "high public interest" and could not be carried out otherwise, with requests needing to be reviewed by an independent body. A joint statement in January by dozens of European research associations and charities warned that medical research

But the government has been inconsistent. Earlier actions concerned

Public Trust

of communication and public perception. That response is wrong. Care data is far from ready for launch.

PUBLIC TRUST

英NHS(2018) : 本人治療以外の目的での情報の広範利用と「利用拒否」レジストリ

How to manage your choice online

For security reasons we must verify who you are before you can manage your choice. We will do this by searching for your contact details in our database.

- 1

Enter your details
 Tell us your name, date of birth and NHS number. We can then find your contact information in our patient database.
- 2

Receive a code
 Using the contact details we will send you a verification code.
- 3

Enter your security code
 When your code is verified, you will be able to manage your choice online.

The National Opt-Out Programme
「全国オプトアウト計画」
 2018年5月～

従来のオプトアウトの手法への反発 (英国NHSのDB計画→2016中止)

“Better Information means Better Care”

・G PデータをNHSデータと連結する計画

- 説明用のリーフレットを各戸に配布
- ↓
- 「ジャンク広告！」
- 「ピザの広告に紛れるようなリーフレット程度で「説明」といえるのか！」



<https://understandingpatientdata.org.uk/news/its-not-caredata-blog>

Where an opt-out doesn't apply

<https://www.nhs.uk/your-nhs-data-matters/manage-your-choice/where-opt-outs-dont-apply/>
 There are some circumstances where opt-outs do not apply. In these circumstances, your confidential patient information may still be used.

Opting out will not apply:

- where the information is used for purposes relating to **your individual care**
- where the confidential patient information **does not contain your NHS number** if obtaining the number would involve disproportionate effort
- if you have given **consent** for your data to be used for a specific reason, like a medical research study
- where data is **anonymised** which means you cannot be identified from the information
- where there is a **legal requirement** to provide information, such as an order of court
- where there is an **overriding public interest** in the disclosure of your data
- where information is used to support the **management of communicable diseases and other risks to public health**, like meningitis
- to information given to the Office for National Statistics for official statistics, like the Population Census
- to national patient experience surveys sent out before April 2019
- to data shared with Public Health England for the National Cancer Registration Service, the National Congenital Anomalies and Rare Diseases Registration Service and the oversight of population screening programmes
- where data is used to make sure people with learning disabilities and/or autism receive the best care possible when in hospital for mental health or challenging behaviour issues (also known as assuring transformation)
- where data is used to make sure correct payment is made when there is no contract. For example, if a patient lives in Bromley but is treated in hospital in Devon, an invoice will be sent from Devon to the Clinical Commissioning Group (CCG) in Bromley that holds the budget for the patient

佐藤の発表にもありますが、実際には英国という国はなくて、イングランド、スコットランド、北アイルランド、ウェールズという、全く違った制度で動いている4つの国のような感じなのですが、そのうちのイングランドのNHS (National Health Service) では、患者さんの反対がない限りは、患者さんの情報を中央のデータベースに吸い上げて、それを研究利用しようという動きがあります。

2014年に患者さんの反対がないことを確認するためにチラシをまいたのですが、そのやり方も含めていろいろ批判があり、当初の計画が頓挫してしまいまして、同様の目的で2018年に新たな仕組みが始まったわけです。

イングランドにおいては opt-out、つまり積極的な拒否があった場合には情報は使わないという、かなり妥協的な形で情報を使っていますが、それにしても opt-out を認めてしまうと、そもそもデータがゆがめられてしまうという反対の声もありました。(＃18)

Perspectives

The challenge of opt-outs from NHS data: a small-area perspective

Frédéric B. Piel, Brandon L. Parkes, Hima Daby, Anna L. Hansell, Paul Elliott

UK School of Public Health, Imperial College London, London, UK

Address

Intro

One
com
the p
and
visi

sions, outpatient appointments, A&E attendances) health-care data covering near-100% of the population of England. NHS Digital has the responsibility for collecting and publishing data and information from across the health and social care system in England and controls the dissemination of these data. Detailed analysis of NHS data by public health and research institutions has the potential to considerably improve health and social care in England.

Data privacy and confidentiality of identifiable health data are a legal responsibility of the NHS, and a source of concern for patients. As illustrated by recent high-profile cyber-attacks,^{1,2} ensuring the security of health data is a major technological challenge. The move towards electro-

オプトアウトはデータセットを歪める(?)
「オプトアウトを表明する人が空間的、民族グループ間で偏っており、公衆衛生研究に影響するかもしれない」

Types of opt-outs

The default system in place across the NHS is one of implied consent, so that healthcare professionals can share personal confidential data to provide optimum care. This should be done according to strict NICE guidelines.¹⁰

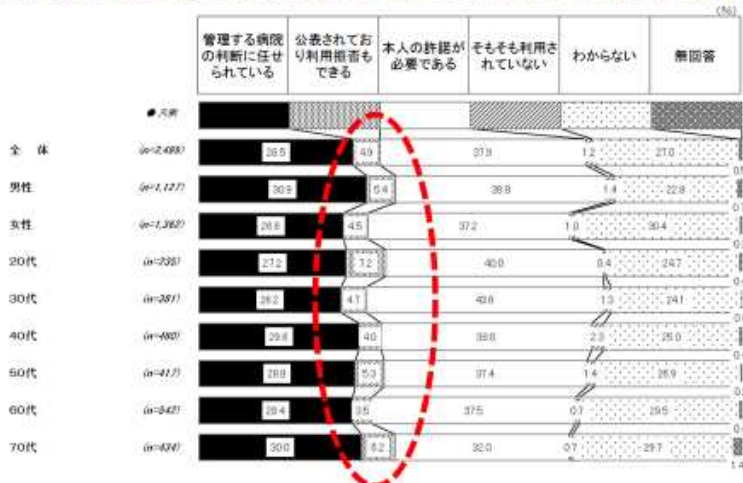
An opt-out system, including two different types of opt-outs—types 1 and 2—was launched in January 2014, following a recommendation from the 2013 Calkicott report (Fig. 1).⁴ The type 1 opt-out prevents information being shared outside a GP practice for purposes other than direct

Piel FB et al. The challenge of opt-outs from NHS data: a small-area perspective. Journal of Public Health. 2018 1-7.

もう一つは、opt-out がないということも同意と取っていかどうかということも問題で、これは日本での調査ですが「opt-out を知っていますか」というふうにアンケート調査をしたところ「知らない」、つまり拒否していない人は、使っていいと思っている可能性は少し低いのではないかと。だから、opt-out は相当なフィクションであるということ意識する必要があると考えています。(＃19)

「オプトアウト」：日本でも低い認知度

市民対象・全国郵送調査(2016年2~3月、4,000配布、2,489回答)



- 機能するよう、公開・発信のスキームを考えること
 - 研究結果だけでなく、「研究」自体を理解してもらうことも大事

4.3 米国とEUの個人識別可能性、そして日本は？

もう一つは、個人識別可能性ということについて、欧州のGDPRの中ではこのようなことがいわれているということと、もう一つはアメリカのコモン・ルールの中でもこのようにいわれています。果たして全ゲノムが読めるようになったときに、個人の名前と年齢とカルテ番号を消したからといって、個人識別はできないのかということ、決してそんなことはない。この問題は、日本を含めてくすぶっています。(＃20～23)

2019年度の検討

- 昨年に続き、バイオバンクの情報基盤を検討
- 「オプトアウト」の運用
 - 「オプトアウト」「オプトイン」の組合せは他国でも
 - 英国の全国オプトアウトプログラムの展開は日本の倫理指針および国内の情報活用の観点から重要。一方、「オプトアウト」の制度としての不安定さを懸念する指摘も無視できない。
- 欧米間での「個人識別」をめぐる議論の検討

遺伝データの「個人識別」性 (欧州GDPR)

- 「個人データ」の定義に「遺伝データ」の記載があるものの、その範囲は明確でない。
- 「識別可能性」と「到達可能性」とを区別。「到達可能性」は文脈に依拠するものともされ、安全管理措置が重要な意味をもつことになる。過剰な対応につながらないよう、安全管理措置をどの基準に置かが論点になるが、明確な基準があるわけではない。
- 参考：ゲノムデータの安全管理措置のあり方をめぐる検討事業の事例

20

21

UNIVERSITY OF CAMBRIDGE

ABOUT NEWS SERVICES RESEARCH

phg foundation
genetics research
work for health

How does the GDPR apply to genomic data?

Colin Mitchell
19 April 2018

The UK is a recognised powerhouse for genomic science and medicine. The 100,000 Genomes Project is the largest sequencing project of its kind in the world and will be the first to generate a complete genome for 100,000 individuals. The NHS launched the world's first comprehensive October 2018. This NHS provision is a key element of the government's strategy to speed up research, to accelerate the trillion whole genome sequencing (WGS) under the NHS Long Term Plan, to pioneer the application of techniques, prevention and treatment of disease.

The potential of technologies such as these, together with other digital health technologies, has generated public concern. The General Data Protection Regulation (GDPR) came into force across the entire European Union in May 2018. The UK's Information Commissioner's Office (ICO) has issued guidance on the use of personal data in healthcare and research, and it explores a genetic data for the first time. It will continue to update its guidance as it evolves.

ICO: The UK's independent authority set up to uphold information rights in the public interest, promoting openness by public bodies and data privacy for individuals.

Home Your data matters For organisations Make a complaint Action we've taken

About the ICO / What we do / Tech and innovation / Grants programme /

PHG Foundation

ONGOING

PHG Foundation's project centres on the impact of the GDPR and DPA 2018 on genomic technologies in healthcare and scientific research. With increased implementation of genomic technologies, such as whole genome sequencing and an ageing infrastructure for service delivery and testing, there remains a need to clarify, under the GDPR, constitutes genetic and personal data, the factors affecting this determination and how the legislation impacts healthcare and research.

legal research, a multidisciplinary workshop and interviews with key stakeholders, project will address three key questions regarding the identification of genetic and genomic data as personal data, the impact on the delivery of health and social care of identification and a review of how potential harms might be mitigated. Project data will include discussion papers, a report and an academic publication.

英・個人情報当局 (ICO) GDPRとゲノムデータ検討事業 (2019年4月～2020年6月)

遺伝データの「個人識別」性 (米・コモンルール)

- 個人を「識別できる」試料や情報は「被験者」に該当し、規制の対象となる
 - 個人情報そのままの形で運用される場合を主に想定されているといつてよい。
 - たとえば、研究者が個人情報に触れる機会があってもそれが第三者の目に触れることがないよう加工されたり、記録されたりしなければ「識別できる」に該当しない (private基準)
- 「identifiable private」「identifiable」の意味については定期的に見直し (46.102(e)(7))
 - GDPRとの乖離、「匿名化」「仮匿名化」の定義をめぐる欧米間での議論へ

23

4.4 提言

以上を受けての、日本への視座であるが、

- ① バイオバンクが様々な利害関係の中で進行するうえで、配布審査など、いくつかのプロセスにおける利益相反管理という視点も ISO の議論を参考に考える必要があること、
- ② 試料の質の重要な要素として、付随する情報の質と安定的な確保が課題になっているが、日本の倫理指針が採用するオプトアウトの運用は、プロセスが簡便であるが、制度的には不安定な面も多くあり、海外でも賛否両論がある、
- ③ 同じく個人情報の識別性について、日本では客観的基準が採用されたが、海外との基準内容が異なっており、今後の試料・情報のやり取りの際には注意を要する、としたい。

以上

5. バンク活動における物と情報の移動に伴う権利関係の変化の検討

佐藤 雄一郎（東京学芸大学）

【研究概要】

国内外を問わず、バイオバンクにはさまざまな性質や機能を有するものがあり、知的財産権や論文発表時の謝辞の扱いもさまざまである。私は2018年度から本研究班に加わり、各国の制度・取り組みや議論を収集し、わが国における制度設計の参考とすべく検討を行った。とりわけ、英国におけるNHSとcommercial entityとの最近の関係（知財権）と、守秘義務と情報の第三者提供との関係について調査した。

具体的には、2018年11月にロンドンを訪問し、イングランドでNHS情報の電子化とデータベース化を進めているNHS Digitalに医療情報の利用に用いられているセクション251という規定について、Health Research Authorityにopt-outについて聞き取りを行った。セクション251では、患者ケアの改善にかなう場合、あるいはpublic interestにかなう場合に患者情報を本人の同意なく使えるとされており、その条件が満たされているかどうかは、CAG（Confidentiality Advisory Group）が諮問機関として判断するというスキームになっている。CAGは確認を行うのみであり、CAGの判断がなくとも上記を満たしていれば違法性はないという意味で、この手続きは必須ではないが、訴訟リスクを回避する意味では有用な手段だといわれている。結論として、このセクション251は個人情報保護規定ではなく医師の守秘義務規定であること、研究への情報提供は医師の職業倫理の問題であると考えられていることを確認した。

次に、3月にはウェールズのカーディフ大学とスウォンジー大学を訪問し、現地におけるデータベースの利用実態について情報収集した。イングランドのNational data opt-out programmeに対し、ウェールズではスウォンジー大学を中心にSAILプロジェクトが進められているが、セクション251は用いず、また、プロジェクト開始以来10年間で個人のopt-outは10例もない。医療情報の利用についても、イングランドでは医療の質向上のために病院間で競わせているのに対し、ウェールズでは競うことなく皆で病院の質を少しずつ良くしていこうという発想で、データは研究の他、所得格差や教育ニーズ等、必要な行政ニーズを把握し、政策に反映させるためにも用いられているなど、英国内でも地域により実態が異なることが分かった。つまり、情報をどのように使うかはポリシーに依拠する話なのである。

2019年度には、バイオバンク及びバンクが扱う「もの」に関する法的関係を検討した。英国では、古くは死体には所有権は存しないとされてきたが、実質的には本人及び遺族のコントロール権を認めている。生体から分離されたものについても同様だが、そのものがバンクに寄託された時点、さらに利用に供された時点でどうなるか。ドイツでは、移植に用いられる臓器は移植時点で所有権がレシピエントに移り、移植後のレシピエントの体内の臓器や細胞について、ドナーに権利を認めるべきでないとの考え方が一般的である。特許権も、医療行為そのものが特許権の対象とならないとされていることとの関係で、医師の行為を不当に制約しないような制度設計が必要であり、「もの」（製品）として売られた時点から特許権の効力が及ばないという消尽の考え方が妥当するとされているが、所有権や特許権は社会システムを念頭に置いた上で制度が組み立てられているため、パラダイム

自体が動くとも制度のあり方も大きく変わるかもしれない。

【研究発表】

5.1 研究成果について

本研究班は3年間の研究計画でしたが、私は2年目から加わりました。本日は、私たちは人に由来する試料とデータの利用についてどのように考えていったらいいのかということについて、話をしていきたいと思います。

・背景、課題

国内・国外を問わず、バイオバンクと呼ばれるものにはさまざまな性質や機能を有する（収集方法、利用目的のオープンさ、など）ものがあり、知的財産権や論文発表の際の謝辞の扱いについてもさまざまである。提供者・寄託者の営為に敬意を払うことと利用の円滑化という一見矛盾する二つの目的をどう調整するかを検討する。

また、遺伝子解析に伴って「物」は「情報」になり、さらにはその読み方によって「匿名の物・情報」が個人識別符号になるという性質の変化に伴う、由来者、提供者・寄託者、利用者の権利関係についても検討する。

バイオバンクに関する制度・取り組みや議論を収集し、そのうち、医療制度の違いなどによりわが国ではすぐには使えなさそうなもの、医療制度が似ているので使えそうなもの、医療制度の異同にかかわらず使えそうなもの、に分け、検討する。

私は、先ほども触れましたがこの研究班に2018年度から加えていただきましたが、最初の年は、ここにも書いてありますように、11月にロンドンに行きまして、大きくは二か所にまいりました。NHS Digitalというのは、NHS イングランドの中で情報の電子化とデータベース化を進めているところです。また、Health Research Authorityというところに、先ほどから言っている opt-out というのは一体何なのだろうかということ聞きに行きました。

結論から言いますと、NHS Act 2006 のセクション 251 という規定については、また後からお話ししますが、この規定は個人情報保護の規定ではなく、医師の守秘義務の規定であるということ、教科書を読み砕くかのように非常に丁寧に説明していただいたことが、今でも記憶に残っています。もう一つ、研究への情報提供というのは、医師の守秘義務プラス職業倫理の話なのだという事も強調されていました。

それから2019年3月には、ウェールズにあるカーディフ大学とスウォンジー大学に行き、スウォンジーを中心に行われているデータベース（Secure Anonymized Information Linkage Database）について情報収集してまいりました。

• 背景、課題

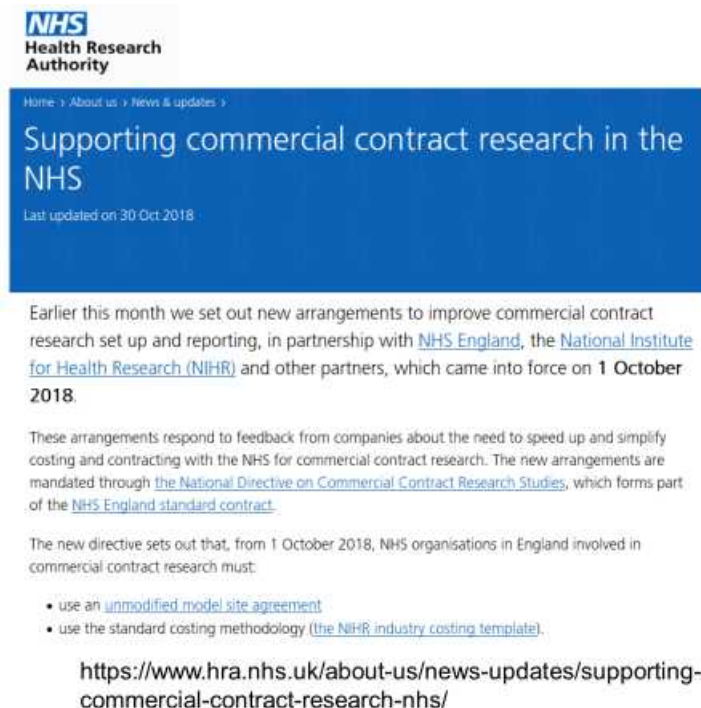
国内・国外を問わず、バイオバンクと呼ばれるものにはさまざまな性質や機能を有する（収集方法、利用目的のオープンさ、など）ものがあり、知的財産権や論文発表の際の謝辞の扱いについてもさまざまである。提供者・寄託者の営為に敬意を払うことと利用の円滑化という一見矛盾する二つの目的をどう調整するかを検討する。

また、遺伝子解析に伴って「物」は「情報」になり、さらにはその読み方によって「匿名の物・情報」が個人識別符号になるという性質の変化に伴う、由来者、提供者・寄託者、利用者の権利関係についても検討する。

バイオバンクに関する制度・取り組みや議論を収集し、そのうち、医療制度の違いなどによりわが国ではすぐには使えなそうなもの、医療制度が似ているので使えそうなもの、医療制度の異同にかかわらず使えそうなもの、に分け、検討する。

5.2 Englandでの産業界との関係

4つの地域のうち特にイングランドは、とすべきでしょうけれども、産業界との関係が非常に近くなっているため、NHSの中でも産業界との関係について文書が出るなどしています。



The screenshot shows the NHS Health Research Authority logo at the top left. Below it is a navigation bar with 'Home > About us > News & updates >'. The main heading is 'Supporting commercial contract research in the NHS' in white text on a blue background. Below the heading, it says 'Last updated on 30 Oct 2018'. The main content area has a white background and contains the following text:

Earlier this month we set out new arrangements to improve commercial contract research set up and reporting, in partnership with [NHS England](#), the [National Institute for Health Research \(NIHR\)](#) and other partners, which came into force on **1 October 2018**.

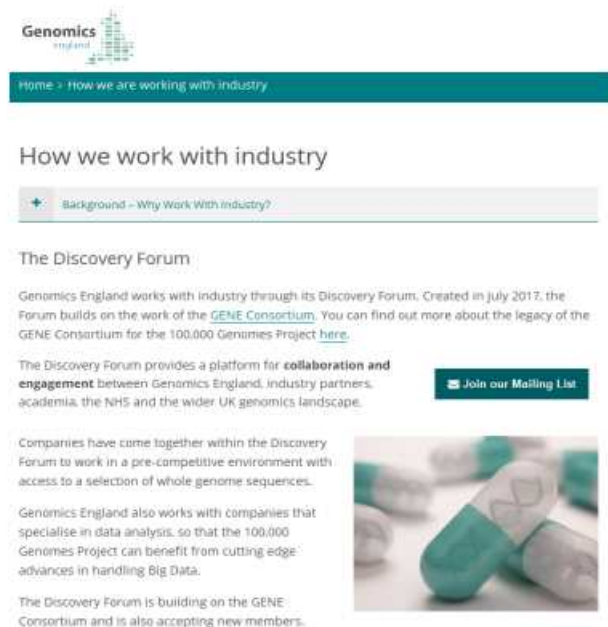
These arrangements respond to feedback from companies about the need to speed up and simplify costing and contracting with the NHS for commercial contract research. The new arrangements are mandated through the [National Directive on Commercial Contract Research Studies](#), which forms part of the [NHS England standard contract](#).

The new directive sets out that, from 1 October 2018, NHS organisations in England involved in commercial contract research must:

- use an [unmodified model site agreement](#)
- use the standard costing methodology ([the NIHR industry costing template](#)).

At the bottom, there is a URL: <https://www.hra.nhs.uk/about-us/news-updates/supporting-commercial-contract-research-nhs/>

当然、研究している組織であるはずの Genomics England であっても、産業界とどのように関係を持っていくかということが説明されています。



The screenshot shows the Genomics England website. At the top left is the Genomics England logo. Below it is a navigation bar with the text 'Home > How we are working with industry'. The main heading is 'How we work with industry'. Below this is a sub-heading 'Background - Why Work With Industry?'. The main content area is titled 'The Discovery Forum'. It contains several paragraphs of text explaining the forum's purpose and how it works. There is a 'Join our Mailing List' button on the right. An image of several pills is shown on the right side of the text.

<https://www.genomicsengland.co.uk/working-with-industry/>

Can academics and healthcare professionals access the data on the same terms?

Funders, researchers, trainees and clinicians will take part in the 100,000 Genomes Project through the Genomics England Clinical Interpretation Partnership (GeCIP). There is no charge for this.

Will there be an obligation for companies to publish their research?

All members of the Forum are obliged to publish all findings and research at the point at which intellectual property for any product is protected, in common with best practice in the pharmaceutical industry.

Are you selling patient's genomes to the Discovery Forum?

Genomics England is **not** selling participant's genomes or their medical data.

For patients to benefit from this landmark project, it is vital for companies to be involved because, without their expertise, the NHS and Genomics England would not be able to get the new medicines, treatments and diagnostics for patients that should come from this project. It has always been the case that medicines and diagnostics are developed outside the NHS and government by the private sector.

<https://www.genomicsengland.co.uk/working-with-industry/working-with-industry-faqs/>

Why are users from industry being allowed access to Genomics England's data?

Industry is critical in rapidly translating pioneering research into mainstream care. It is the biomedical and pharmaceutical industries that have taken pioneering research and turned it into many of the medical innovations – such as the X-ray machine, MRI scanner and penicillin – that we take for granted today.

Without the involvement of industry, the NHS and Genomics England would not be able to get the new medicines, treatments and diagnostics for patients that should come from this project. Medicines and diagnostics are always developed outside the NHS and government by the private sector.

Are participants informed that industry will be accessing their data?

Yes. All participants who have agreed to take part in the 100,000 Genomes Project will be explicitly asked by the trained healthcare professional taking their consent if they are willing for commercial companies to access their de-identified genome and health data. For further information, please see our FAQ on ethics and consent.

これらの組織に情報や試料を出してくれる一般の人たちが、産業界つまり商業利用されることについて、どのように思っているのだろうかということについては、心配はありませんといわれています。例えばとして、MRI やレントゲンの機械も、産業界によって作られたものなので、産業化は必ずしも悪いものではないのだという説明がされています。

井上から impartiality の話がありましたが、少し私の深読みかもしれませんが、それによってバイオバンクの姿がゆがめられるようなことがあってもいけないというようなことが書いてあるように理解いたしました。

5.3 NHS Act section251 について、Common Law, Public Interest

もう一つ、先ほど少し話に出した NHS Act 2006 のセクション 251 という、患者さんの情報を患者さんの同意なく使えるというスキームがどう出来上がってきたかというお話です。元々は 2001 年にできた法律 (Health and Social Care Act) で、この法律にはいろいろな背景があるのですが、その一つががん登録だということを当時調べたことがありました (質疑応答で説明)。この条項は患者さんの同意のない医療情報の利用を認めることができる、その条件は、患者ケアの改善にかなう場合、あるいは public interest にかなう場合の二つです。これが満たされているかどうかを確認するために、PIAG (Patient Information Advisory Group) という委員会を作り、この PIAG が患者さんの同意なく情報を使っていい、あるいはこれは使わない方がいいという判断をします。果たしてこの PIAG が情報を使っていいと宣言することの意味は何だろうかということなのです。

Public Interest: 主治医による判断

19. 起こりうる害(その患者と、医師患者間の信頼という全体的なものとの両方)と、情報の公開から得られるであろう利益とを考量しなければならない。
20. 究極的には、'public interest' というものは裁判所によってのみ判断されるものであるが、患者の同意のない個人情報の開示に関してGMCが不服申し立てを受けた場合に自己の行動を正当化できるようにしておくことを求める。(2004年版も同旨)

27. 自動的な個人情報のレジストリへの転送は、電子的な手段であろうとあるいは他の手段であろうと、情報が送られるであろうと患者に知らせるまでは、非常に例外的な状況の場合を除いては容認されるものではない。これらは、情報の開示におけるpublic interestの利益が患者の守秘の権利を上回るほど大きいと裁判所がすでに判断した場合か、あるいはあなたがそのように正当化できる場合であろう。(2004年版にはなし)

コモンローというのは、UK 全体で法として効力を持っていると言っていると思いますが、裁判所のルールが積み重な

って、判例法となってきたものです。その中で、お医者さんは一般に患者さんから打ち明けられた情報について、他に漏らしてはいけないという義務を負っています。

このコモンロー上の守秘義務というのは、以下の三つがある場合には解除されます。一つ目は患者さん本人が第三者に伝えていいと言った場合、二つ目は制定法によって開示が義務付けられている場合、三つ目がPublic Interest という非常に曖昧な概念です。お医

コモンローとの関係

コモンロー上の守秘義務の解除事由

- 本人の同意
- 制定法による開示義務
- **Public Interest**

* 犯罪防止から教育研究まで幅広いものが含まれる
(real public concernとそうでないものとの両方がある)

↓

PIAG承認は必須ではないが、訴訟リスクを回避するという点では「有用な安心のための手段reassuranceを提供する」(Academy of Medical Sciences, 2006)

者さんが、患者さんの同意はないけれども患者さんの情報を第三者に伝えた方がPublic Interestにかなうと判断した場合には、守秘義務を破ってその情報を第三者に伝えることができます。このPublic Interestの中には、いろいろな

ものが入っているとこれまでいわれてきました。

お医者さんが自分で責任を持って判断して、Public Interestにかなうと思えば、そして仮に訴えられたとしても、お医者さんが裁判所に対してこれはPublic Interestにかなった開示だったのだということを説得できれば、守秘義務はもちろくないわけです。という意味では、PIAG承認というのは必須ではない。ただ、訴訟リスクを回避するという意味では有用な手段だと、かつてはいわれていました。これがセクション 251 というものです。どうしてセクション 251 なのかというのは、また後のスライドでお話しします。

これはだいぶ古くなってしまいましたが、免許を与えたり、医学校のカリキュラムを作ったり、懲戒をしたりする英国の医師たちの自立団体ですが、Public Interestの判断をお医者さんはどのようにすべきかということが書いてあります。

もう一つ、先ほどのものは 2000 年のガイドンスでした。この 4 年後に 2004 年版が出ます。2004 年版では、実は右側の部分がなくなっています。自動的な個人情報のレジストリへの転送は待て、お医者さんはきちんと考えろということが、2000 年版には書いてあったのですが、2004 年版からは抜けています。これは何だろうか。

2006 年のガーディアンという日刊紙の記事です。このときもまた、NHS の情報をデータベース化しようという動きがあったのですが、これに対して GP の方が「患者さんの情報については自分の手元があれば責任が持てる。でも、中央のデータベースに行ってしまうと、私は責任の取りようがない」と言っています。お医者さんたちのこのような懸念を、私たちはどのように考えたらいいのでしょうか。



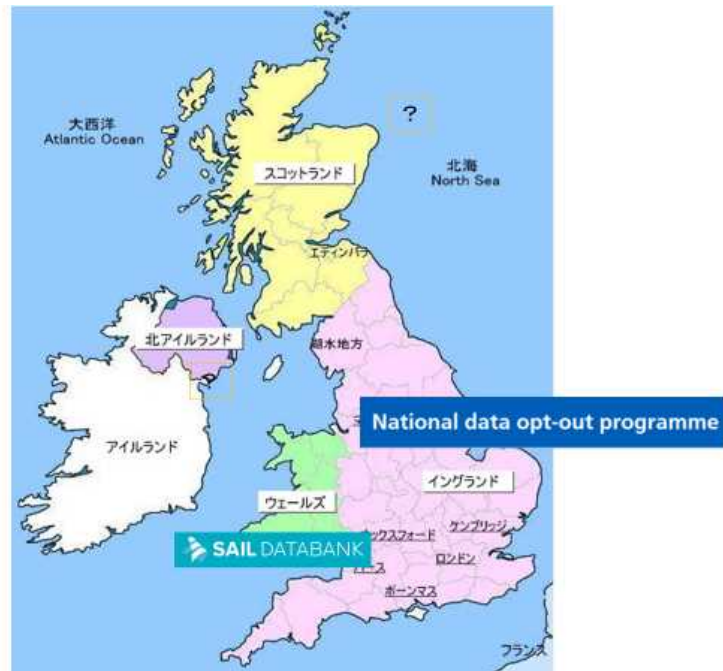
リチャード・フィットン医師
「あなたが私の患者ならば、私には責任がある。しかし、私は中央のレコードには責任はない」

もう一つ、セクション 251 といわれるのは、法律がいろいろ動いて、251 条で現在は PIAG に代わって CAG (Confidentiality Advisory Group) となっているということです。

5.4 SAIL Database について

それから 2018 年度末に行ってきたスウォンジーの SAIL データベースの話です。

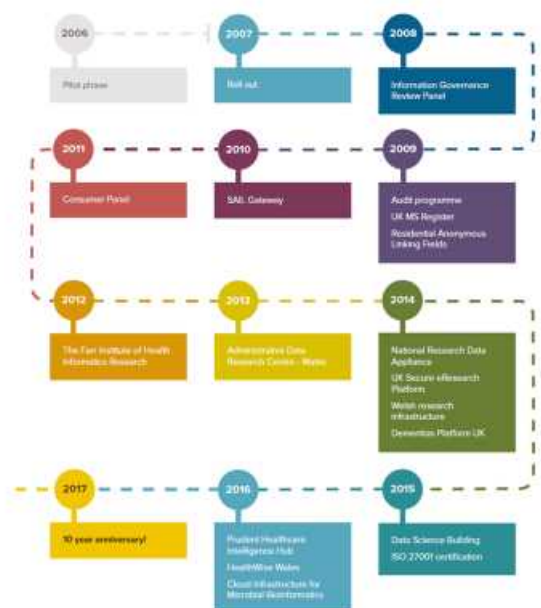
先ほどもお話ししたとおり英国はイングランド、スコットランド、北アイルランド、ウェールズから成っていて、ウェールズの人口は多分 400 万人ぐらいで、それほど大きくない地方です。イングランドには National data opt-out programme というのがあるのに対して、ウェールズ全体としての情報の電子化はあまり進んでいないと、このときに聞いてきました。



ところが、スウォンジー大学を中心に行っている SAIL というプロジェクトがあります。NHS Wales Informatics Services というところから情報が送られてきます。NHS Wales Informatics Services が個人特有番号を振って SAIL に情報を送ってきてくれます。従って、調べようと思えば個人識別はできます。「もちろん、そんなことはする気はないから、自分たちはしないけれども」という話でした。それから、SAIL というプロジェクトが始まって実はもう 10 年になるのですが、個人の opt-out は可能だけれども、今まで opt-out した人は 10 人もいないそうです。それからデータは研究の他に政策、例えば、所得格差や教育ニーズの話などにも使っていると話していました。

SAILプロジェクトについての聞き取り①

- 2019年3月28日、スウォンジー大学、Professor Kerina Jones
- 2006年に設立（当時はカナダ（ブリティッシュコロンビア州）とオーストラリア（西オーストラリア州）が同様のDBを持っていた）。2013年に対象情報拡大



SAILプロジェクトについての聞き取り②

- 主としてNHS Wales Informatics Servicesが情報源（他に政府統計など）。NWISは個人特有番号を振ってSAILに送る
- 個人のOpt-outは可能だがこれまで10例もない
- データは研究のほか政策にも用いられている

5.5 England と Wales について

ウェールズとイングランドではいろいろ違って、例えば、イングランドでは、NHS の医療をどう良くしていこうかという中で、内部市場あるいは競争ということで、病院間で質を競わせていることはご存じかと思います。しかし、ウェールズの NHS は内部市場で全く競争しません。みんなで病院の質を少しずつ良くしていこうというのが、ウェールズの NHS の発想だと言っていました。そのあたりは一般の人たちが、あるいは私たちがこの社会というのはどういう社会であって、私たちの情報をみんなでどのように使うのかということについてのポリシー決定の話なのだとそのときに思ったし、今でも思っています。

もちろん opt-out は可能です。たくさんの方が opt-out すると、プロジェクト全体としてはかなり傷が付いてしまうことになるのだらうと思います。この辺りのバランス感というか、みんなで連帯しながら、みんなの生活を良くしていきましょうという、この国で言うとともに唇がさみしくなるような言葉ですが、そんなふうに動いていくことができないだらうかと思います。

5.6 「もの」について

「もの」について、あるいは特許権について、現在の日本でどう考えたらいいのか。実は現在のような時代になることを、これまで全く考えずに法律家は議論してきましたし、裁判所も判決を出してきました。例えば、人の体の一部というのはどのような性質を持ちますかというのは、これまではお墓に埋葬しますということの文脈でしか語ってこなかったわけです。そこでいわれてきたことを、現在の状況に当てはめていかどうかということも含めて、議論が本当は必要だと思います。特許については、最初からお金ベースの話ですので応用はしやすいのかもしれませんが、ただ、これについてもある社会システムを念頭に置いた上で、制度をこう組み立てましょうというお約束ですから、そのパラダイム自

それが故に、先ほども申し上げたとおり、2000年版のガイダンスでは、きちんとお医者さんが判断しろと記載し、患者さんが、あなたの情報は中央に送られますよと知らされていれば別だけれども、そうでなければ非常に例外的な状況の場合を除いては、原則許されないというようなことを言うてしまうわけです。確かにこのとおりだとも言えます。ただ、Public Interestという概念は非常に広いので、正当化されるようにも思いますけれども、それにしても個々のお医者さんが、この情報開示はPublic Interestにかなっているということを裁判所ないしGMCに説得できるかというとそのハードルはとても高いので、一般のお医者さんとしては、それなら情報は出さないというように、恐らくなってしまったのだらうと思います。がん登録以外にも、いろいろな形で医学情報の流通が止まり、それがために先ほど補足していただきましたが、PIAGというのができたという流れです。

(増井) どうもありがとうございます。何かご質問はありますか。

(堤) 久しぶりに佐藤先生のお話が聞けて良かったです。Opt-outはフィクションだというそこだけがこびりついているのですが、ではどうするのかということがあるのと、今の話に関わると思うのですが、医療情報を集めるというシステムが前面にあるので、研究用のデータもopt-outでやってもいいのかなと整理できるのかなと。いきなり正面から研究用に使うから出してくださいとopt-outで求めているわけではないので、イギリスはうまくいっているのではないかと思ったのですが、その辺の感じはどうなのでしょう。今の指針でもみんなopt-outで逃れようとしている。それを全部一回ひっくり返そうかという話にもなりかねないと思うのですけれども、いかがでしょうか。

(佐藤) Opt-outが許されるとしたら説明の仕方は二つあって、一つ目は個人情報ではないから。ただ、それは先ほど申し上げたとおり、特にゲノムの情報の場合には説明が少し難しいかもしれません。もう一つは、何も言っていないということは、多くの人は情報を使っていいのだというフィクション、ごめんなさい、この場合のフィクションはいい意味ですけども、擬制と言ってもいいですが、それが成り立つ。この場合も多くの人が考えているのだから、もちろん個々に使ってほしくないと思いつつ何も言わない人もいるかもしれないけれども、多くの人は使ってもらって構わないとすると、制度設計としては拒否がない限り使ってもいいという理屈は立ち得るのだと思うのです。

ただ、この国で、多くの人が何も言っていないときに情報を使っていいという状態では、今はなさそうだと思います。これは後の点にも絡むかもしれませんが、多くの人たちが自分は知らないけれども情報は実際にたくさん使われていて、それは決して悪いことではないという理解が進めばいいなと思います。そうすると二つ目の理由で、opt-outによって情報を利用するということは、説得しやすくなるだろうということ。

2点目のことについては、イングランドのデータベースがどのように使われているかは、まだ定かではないのですが、スウォンジーの方については、順番としては医療情報から始まって、それ以外の情報も今、政府から集まってくるようになってきていますが、先ほど申し上げたとおり、格差の話や必要な行政ニーズなどの把握のために情報を使っているので、そういう意味で研究利用もあるので、人々の理解というか、好感度は比較的高いのだらうと、話を聞きながら思っていました。

(増井) 他に質問はありませんか。

(森田) バイオバンクをopt-outでやるということはほとんどないと思うのですが、包

括同意と opt-out という組み合わせが多いと思うので、丁寧な opt-out というのは非常に気になっています。バイオバンクではないのですが、最近、AI の研究を民間企業で促進するために、医療データをどのように包括的に出すかというのを病院内部で議論していたことがあったので、やはり opt-out というのが非常に気になっていました。スウォンジーのものが、ウェールズ全体のデータバンクという感じではないと確かおっしゃったと思うのですが、とすると opt-out が今まで 10 件ぐらいしかないというのは、実は住民はあまり知らないから opt-out していないのか、それともかなり広報されていて、opt-out しやすい状況がつけられているのにほとんどされていないのか、どちらなのかが気になったのですが、何かご存じでしたら。

(佐藤) まず 1 点目について、検体の場合には、既存試料の場合と新規に切って集める場合とでまた少し違ってくるかもしれませんが、AI に学習させるデータはどのように取ってくるかは本当に分からなくて、次世代医療基盤法でも「丁寧な opt-out」と言うのですが、結局、あれが現場でどのようになっているのか、むしろ私の方が知りたいと思っています。

ただ、イギリスでは、Google の子会社に病院のカルテを出して大問題になったことがありましたので、仮に制度で opt-out ができるとなっても、実際の患者さんの理解が必要だというのは、また別次元の話として必要なのだろうと思います。

もう一つは、先ほどの私の説明が足りなかったかもしれませんが、SAIL というプロジェクト自体は、もちろん全領域の情報について全ウェールズを対象にしているわけではないと思うのですが、幾つかの情報については全ウェールズを対象にしているということでした。10 件が多いか少ないかというのは、ちょっと聞いてみたのですが、広報をきちんとやっているという答えは返ってきましたが、本当にやっているかどうかは調べていません。

(増井) ありがとうございます。

以上

6. ゲノム情報研究の医療への実利用を促進する研究

鶴山 竜昭（京都大学）

【研究概要】

ISBER（環境及び生物学的リポジトリ国際学会）が20周年を迎え、欧米ではバイオバンクが社会あるいは医療制度のインフラであるとの認識が定着してきており、また、バイオバンクの一般要求事項がISO 20387として規格化された。中国もここ3年ほどで沿岸部を中心として20のバイオバンクのネットワーク化を急速に進め、品質の標準化やCAPBAP（Biorepository Accreditation Program）等の米国のスタンダードも導入されている。また、インドのコマーシャルベースのバイオバンクも、疾患の種類も多く、受託研究も実施しており看過できないものがある。その一方で、日本では大小さまざまな規模のバイオバンクがさまざまな目的で運営されており、その連携が大きな課題となっている。そこで、分担研究者として研究班では国内でのモデル構築を目指して国際会議に参加し、各国とのバイオバンク間連携・ネットワークについて取材を進め、国内における相互連携ネットワークの構築を目指してきた。

主な成果として、2017年度は国内のバイオバンクを保管試料の種類や数、利用内容、運営資金、試料収集方法、法人格等で分類。また、ヨーロッパバイオバンクネットワーク交流会に参加し、関係者と意見交換する機会を持った。フランスでは、既に大学院生がバイオバンクの講座を受講し、単位が取得できる状況になっていると聞き、今後、日本においてバイオバンク人材をどう育てるかという次の課題が見えてきた。

2018年度はISBERの年次総会に、国内外のバイオバンク関係者を招いてシンポジウムを主催し、試料の品質評価に関わり、東京海洋大学の萩原教授に長期保管する際のタンパク質の変性等、Cryobiology（低温生物学）についてレクチャーを受けた。今後は技術の発展を取り込んでバイオバンクを成熟させていくことが必要と考える。また、ISBERのバイオバンク国際標準手順書「環境及び生物学的リポジトリ国際学会リポジトリのベスト・プラクティス」第4版の作成に携わり、バイオバンク施設インフラに関する項目を担当、環境要因リスク評価・汚染・衛生管理を起案し、リスクベースドアプローチの考え方を取り込んだ。この第4版はクリニカルバイオバンク研究会の尽力により翻訳され、現在、日本語版がダウンロードできる状態になっており、一部は学会等で教育用のテキストとして用いられている。また、ヨーロッパバイオバンクウィークに参加し、欧米で試みられている試料管理システムについて複数のベンダーにインタビューし、それぞれ特長は有しつつもある程度統一されていることが分かった。現在、日本では自前のシステムを構築するバイオバンクが多いがその構築・維持費が負担となっており、今後、国内で試料管理情報の共有を進める上での示唆を得た。さらに、ベストプラクティスの作成を受けて人材育成プログラムを実施した。病理学会の病理ゲノム標準化講習会の講師や認定病理検査技師制度の認定更新指定研修会を担当するなどしている。

2019年度からは、ISO 15189（臨床検査室-品質と能力に関する特定要求事項）の国際標準化機構における検査室・病理試料の国際規格文書案作成に病理学会を代表して参加しており、先行しているISO/TC212（臨床検査と体外診断検査システム）の考え方を外科病理、病理検査室に導入できればと考えている。病理検査室には、短期で正確な検査を臨床に返

すという一般検査の目的にとどまらず、試料の長期保管、さらに長期保管された試料から DNA を抽出して解析にけるプロトコルの標準化、という独自の課題があり、恐らく今後、病理側の大きな課題になると考えている。また、ISBER のインド太平洋地区の担当幹事に就任し、月に1度、担当者とウェブ会議を実施している。顕在化してきているアジア特有の問題（湿度によるカビや微生物の侵入等、試料のコンタミネーション、地震や津波、水害等の事故対応）について意見交換を重ねており、第5版への改訂につなげたいと考えている。また、上海で行われた国際バイオバンク学会（ISBER 年次総会）において実施したアンケート調査の結果について、考察を加えたものを成果報告にぜひ含めたいと思っている。

これらの活動を通じて欧米・アジア各国のバイオバンクとの連携、相互理解が進んだことは大きな成果であり、今後いかに日本のプレゼンスを高めていくかが課題と考えている。

【成果発表】

6.1 診断とバイオバンクの関係とバイオバンクの連携

私は分担研究課題として、診断とバイオバンクの関係に関する研究を主にしています。実際、特に国内では、クリニカルバイオバンク研究会というものが学会になり、後で説明しますようにいろいろな ISBER のベストプラクティスの翻訳など、それから実際に学会を通じてのバイオバンクの連携が進んでいます。他のプロジェクトでも、例えばネットワークの連携などについては既に実装が始まっておりますし、いろいろな形で国内のバイオバンクの連携は進んでいます。

研究開発の目的及び内容としましては、相互連携ネットワークということで、国内だけではなくて国際的なバイオバンクの連携ネットワーク、例えば ISBER はバイオバンクフォーラムとして、20周年を迎え中国の上海で年次総会がありました。それに参加いたしましたし、主に ISBER での成果報告等を発表いたします。

平成 29 年度から、今申しましたこの国際会議の ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories) と、ヨーロッパのバイオバンクのネットワークである European Biobank Week などに参加し、これらのネットワークの形成についても、また、ヨーロッパのドイツやオーストリアといった国の中でのバイオバンクネットワークについて、関係者に取材しました。

平成 31 年度に至り、欧米及び国内のバイオバンクのシンポジウムなどを通じ、バイオバンク試料・情報の利用に関する連携をめざすということで、試料搬送の連携ネットワークを実現させるための具体的な運営体制整備をやっています。

6.2 病理医としての活動

私は元々病理専門医でございまして、病理学会の中でバイオバンクの実装化について、今多くの議論がなされています。平成 29 年度から 30 年度にかけて、バイオバンクの構築ということで、私はこの国内の特に病理学会等で、バイオバンクの現在の国内外の動きについて説明するという機会がありました。また、先ほど分子病理の話も出ましたが、病理学会で今度、分子病理の専門家を育てるということで、2020 年の 12 月から実際に分子病

理専門医というのを現在の病理専門医の上に、さらに資格を付与するという事で動いております。その中で、病理学会ではゲノム病理標準化講習会というものがございます。そのトップバッターで私がゲノム病理関係のバイオバンクの構築、バイオバンクについての説明をさせていただいております。

2018 年度に ISBER ベストプラクティス第 4 版ができてきてから、人材育成プログラムの機会が病理学会でございました。私の方がこうした標準化講習会を担当させていただいております。毎年、毎回やる中で、受講者が大体 200 名以上を数えるようになりました。病理専門医だけではなくて臨床の先生方、臨床検査技師、看護師の方々が参加されまして、バイオバンクがどんなものかということの説明させていただいております。先ほどのベストプラクティス、それから ISO の考え方、宮地先生にいろいろ教えていただいたところもございまして、ISO15189 と ISO20387、それから ISBER のベストプラクティス、それぞれの観点について説明申し上げて、いろいろな形で将来の人材育成につながることを期待しています。

それから、2019 年度に入りまして、今度は ISO/TC212 の方にも病理学会の方から代表として派遣されることになりました。先ほどの遺伝子検査の関係で、今後、今までの液体サンプルだけではなく、固形試料である病理サンプルをどうやって遺伝子検査に載せていくか。この品質管理をどうするかということをお優先順位においております。TC212 の、検査室の ISO 15189 の考え方というのをぜひ外科病理、アナトミックパソロジー、病理検査室に考え方を導入できたらよいと考えています。これは冒頭に宮地先生からご紹介、ご案内ありましたように、実際に外科病理学のガイダンスというのが ISO 15189 の中で今立ち上がっております、そちらの方にも今、病理学会の代表として関わって、ドラフティングなど関わっているところです。

6.3 バイオバンクのライフサイクル

ISBER が 20 周年を迎えたということで、恐らく現在の国際的な認識としては、バイオバンクのライフサイクルは一周終わって、後ほど服部からも話があると思いますが、ISO の国際規格も進んできたということは、バイオバンクが社会インフラ、医療制度のインフラであるという認識が、既にヨーロッパ、欧米では定着してきています。それが国際規格とされてきているということは、ほぼバイオバンクの位置付けというのは固まってきているということであると考えられます。一方で、日本はどうかというと、いろいろな規模のバイオバンクがあります。大きなメガバンク、それからナショナルセンターの関係のバイオバンク、それから先ほどのクリニカルバイオバンクと、いろいろなスケールのものがさまざまな目的で運営されています。その間をどうやって連携させていくかということについては、日本にとっては大きな課題となっています。こういった連携ネットワークについては、外国でどうなっているかということに特に注目して、国内外のバイオバンクのシンポジウムに参加、主催してまいりました。

先ほど申しましたように、平成 31 年度、上海で中国のバイオバンクのネットワークがどのようになっているかということで、中国のバイオバンク関係者にかなりお話を聞きました。私自身が上海で、ベトナムの方、それからオーストラリア、インドネシアの方とシンポジウムを開きまして、そのときに BGI、中国の大きな DNA のバイオバンクの分析をして

いるところのプレジデントにご発表いただいたり、その関係者の方に発表いただいたりしました。中国の動きは非常に急速です。実はここ3年ぐらいで現在の中国のバイオバンクの半分ぐらいがつくられたということで、急速に発展してきています。正直申しますと、私の抱いた印象では、既にもう日本のレベルを超えています。特に中国の沿岸部を中心として、上海、北京、それから深圳に至るまでの、およそ20のバイオバンクのネットワーク化が進んでおります。その中で、当然、その品質の標準化や、それから先ほどのCAPなど米国のスタンダードも既に導入されていて、それらをてこに、例えばレポーティングシステムなどもかなり整備されたものがあります。残念ながらここ3年ぐらいで日本は抜かれたのではないかというのが、私の正直な印象です。

6.4 アジアの課題の顕在化

日本のバイオバンクのプレゼンスを考え、いろいろな場に参加・発表をしてきました。セミナーやシンポジウムでの参加・発表が認められまして、今年からインド太平洋地区の幹事として仕事をさせていただくことになりました。2020年もISBERの会議が開かれるのですが、残念ながら病理学会と日程が完全に重なってしましまして行けなくなってしまったので、今、インドネシアの方とオーストラリアの方に、ワークショップの代理の司会を頼んでいる最中です。今回のワークショップの内容としては、いろいろなところにインタビューしまして、つまり、先ほど中国の発展もそうなのですが、ヨーロッパやアメリカが中心になってきたものが、だんだん中国の比重が高くなっていくにつれて、アジア特有の問題というのが顕在化してきているということがございます。

一つは、気候の問題。つまり、インフラをどのぐらいの管理をしなければいけないかということです。穏やかな気候下にある欧米と違しまして、例えば湿度の関係、それから小動物の侵入、それから昆虫とか、コンタミネーションという、試料に関する混入の問題、カビとかそうした微生物の侵入の機会が格段に多いということも分かってきました。現在のISBERのベストプラクティス第4版に、アジアからの発信を加えた上で第5版の改訂をめざすということが、このワークショップの一つの目的です。こうしたアジア、それから日本も含めての特性といいますか、今後の進め方について意見交換をしています。

バイオバンクに関しては、いろいろなホームページを通じて、バイオバンクの実情についての取材を行いました。このベストプラクティスのISBER第4版が作成された時点で、クリニカルバイオバンク研究会に参加している大学の先生方、北大の西原先生を含めて、翻訳のお手伝いをお願いしまして、それで日本語版が作成されまして、今、ダウンロードできるような状態になっております。これはこうした意見交換を通じて、連携の成果が実ったというふうに考えております。

ISBERのベストプラクティス第4版の環境について、特に環境要因について、バイオバンク施設インフラに関する項目は私が担当して、原文を起草いたしました。環境要因のリスク評価、汚染、衛生管理の起案をいたしまして、例えばリスクマネジメント、ISOでリスクベースドアプローチについて強調されているということで、ISBERのベストプラクティスの中にもその考え方を取り込みました。

それから、アジアではやはり地震とか津波とか水害が多いということで、そういったものが次の課題になるということで、ベストプラクティス第5版のときに、事故対応につい

て提言したいと考えております。

6.5 バイオバンクの連携

成果のまとめです。2017年、2018年、2019年の成果物としては、先ほど述べたベストプラクティス第4版が作成されて、それに参加できたということと、それから、その一部が既に学会等で教育に使われるテキストとして用いられているということで、はっきりとした成果があったというふうに考えております。

バイオバンクの分類に関しましては、ISBERのベストプラクティスや、この後に服部先生

がお話になられます ISO 20387の国際規格の、特にテクニカルな文章について、こうしたバイオバンクの実情を踏まえた上で、いろいろな意見をこちらから申し上げる機会がございました。

図1. 2018年度成果 ①国際バイオバンクネットワーク構築

- 2018 環境及び生物学的リポジトリ国際学会 International Society for Biological and Environmental Repositories ISBER参加 (テキサス、米国5月20-24日)
- Small steps in quality management
Joseph Roberts, Alberta's Tomorrow Project, Canada
Tomoaki Hagiwara, Tokyo University of Marine, Japan
Uwe Oelmüller, QIAGEN, Germany
Daniel Simeon-Dubach, Medservice, Switzerland & Koh Furuta, Kanagawa Cancer Center, Japan

ヨーロッパのバイオバンクでの交流会ということでもありますけれども、ポスター発表をしたり、それから交流会への参加、フランス、ルクセンブルクのIBBL、これはISBERのトップリーダーであります施設ですが、こうしたそのベストプラクティスや、ISOで発言力のあるルクセンブルクでは一ご存じのとおり小さな国でありますけれども一国家プロジェクトとしてIBBLというバイオバンクが運営されております。そのディレクターのFay博士と意見交換をしております。

フランスの関係者によりますと、既にバイオバンク専門の大学でのカリキュラムがあるようで、それで大学院生もバイオバンクの講座を受講して、単位が取得できるような状況になっているということも伺いました。日本でバイオバンクというものの認識がそれぞれの施設で高まってきている中で、こうしたバイオバンク人材をどう育てるかということが、次の課題として見えてきております。これは東北メディカル・メガバンクの峯岸先生や岡山大学の森田先生にも時々お話を伺うことがあるのですが、臨床検査技師や医師を、バイオバンクのスタッフとしてどう育てていくか。それからバイオインフォマティクス・情報関係のバイオバンクのスタッフを、京都大学でもそうですけれども、なかなか安定した雇用や教育の機会が難しいということで、確保が難しい。これらが今後の大きな課題になってくるのではないかと考えております。

先ほど申しましたように、2018 年度には国際学会の他、ISBER の年会において、ヨーロッパ、カナダ、日本のさまざまなバイオバンク関係者をお呼びして、バイオバンクのネットワーク構築ということでシンポジウム (Small steps in quality management) を開催することができました (図 1)。この中で、特に技術的な課題についても触れられました。東京海洋大学の萩原教授をお呼びいたしまして、Cryobiology についてのレクチャーを行っていただきました。とかくバイオバンクは技術的な部分とかインフラについて強調されることが多いですが、やはり低温生物学の知識というものは欠かせません。今後、そうした技術的なものの発展を取り込んでバイオバンクが成熟していくことが必要だというふうに考えております。この話は、バイオバンクの試料の品質評価に関わるものでございまして、今後、長期保管においてどのようにタンパク質の変性が起こってくるなどの科学的なデータを追っていく必要があると思われました。そういった中で萩原教授の大変な示唆があったと感じております。

6.6 検体管理システム、LIMS について

ヨーロッパのバイオバンクウィークに参加いたしまして、このときに特に考えましたのは、バイオバンクの試料管理システムの充実を今後どういうふうに国内でも進めていくかということです。SPREC などの非常に詳細な情報、例えばバイオバンクの生体試料の保管を始める時間とかそれから遠心操作など、プロセッシングの時間帯とか、細かに加工工程について時間を区切ってタイムスタンプを取っていくことは大変な苦勞になります。さまざまな手法が欧米では試みられていまして、ラボラトリの運営マネジメントに用いられてきた LIMS がバイオバンク用に加工され、既にマーケットに出ているものも数多くございます。

どうしても日本のバイオバンクでは自前でそれを検体管理システムを構築するということが多く行われているようで、また、いったんそれをつくった後でその維持費用が非常にかかるということで、実際にバイオバンクウィークの参加のいろいろなベンダーのシンポジウムやスタッフに聞きまして、こうした試料管理のシステムについてどういったものがあるかということで、LabVantage 社、iVention 社、それから Technidata 社の Modul-Bio と書いてありますが、この Modul-Bio は IBBL で実際に導入されています。それぞれの LIMS や試料管理システムについて特徴がございまして、プログラムが実はある程度統一されているというのがこのとき分かりました。

一般的に、このバイオバンクの品質管理に関係するこうした LIMS は、元々、分子生物学や研究用のラボラトリの運営を担当していたいろいろなシステムが、各社においてだんだん独自の発展を遂げていったものです。クラウドを使っているような CloudLIMS 社というものもございまして、ベンダーでそれぞれ特徴があるということが分かりました。今後、ネットワークで例えば試料管理情報をシェアするときに、こうした何か共通の土台があった方がよいのではないかと考えております。この部分というのは非常に費用がかかるところでございまして、こういう機会の説明しますと、かなりの費用がかかるのと、それから保守費用が年間にやはり数百万とかかなりかかります。バイオバンクのインフラを整備してネットワーク化していくときに、試料管理情報をシェアするためのインフラとしてどういったものを使っていったらいいのかについては、今後の課題かと考えております。

6.7 一般臨床検査と病理検査室の差異

一般臨床検査室と特に違う点について、病理学会でも議論になりました。そのときに、一般検査室と違う点は、特に長期保管に関係する施設要件というのがございます。私の考えでは短期で正確な検査を臨床に戻すという一般検査の目的にとどまらない、試料の長期アーカイブの保管という課題が、病理検査室独自のものとしてあります。それで長期保管された組織等からDNAを抽出して、どうやって解析にかけるか。その抽出のためのいろいろなプロトコルの標準化というのが、恐らく今後は病理側での大きな課題となっていくのではないかと考えております。

図2. 2019年度成果④国際バイオバンクネットワーク構築

2019国際バイオバンク学会（環境及び生物学的リポジトリ国際学会 International Society for Biological and Environmental Repositories ISBER総会に参加（上海5月7-10日）

アジアオセアニア地区担当幹事(Ambassador)就任

ELSI（倫理、法、社会制度）ワークショップ主催

ベトナムのハノイ大学医学部Dr. Hanh Vu、ISBER会長Daniel Catchpool博士参加

シンポジウム主催

Dr. Jason Chen, Dr. Xun Xu, Beijing Genomics Institute

Dr. Dao Van Tu, National Cancer Institute, Vietnam

Dr. Kyungsook Ahn, Resources & Innovation, Korea

Dr. Raymond Tobler, University of Adelaide, Australia

萩島創一教授, 東北メガバンク, Tohoku University, Japan

6.8 アジアのバイオバンクとの連携

国際バイオバンクネットワークの構築が、さらにこの2019年度の国際シンポジウム等を通じて、現在、アジアそれから太平洋地区の幹事を担当させていただいております。そこで、そのときにシンポジウムやワークショップで参加していただいた方を中心に（図2）、現在、月に1回、ウェブ会議を1時間ほど開くようにしております。それで、その会議の成果をもって、ベストプラクティス第5版の改訂につなげる。特に施設要件、それからELSI、倫理とか法、社会制度の問題、課題について、いろいろなワークショップで、また、2019年の上海の会議でも、意見が出ましたインフォームドコンセントの在り方について、多様なアジアの倫理学者の意見が出ておりました、どうしても自立に基づいた意思判断というか、自由意思に基づく判断という欧米の考え方というか、哲学的な考え方に、アジアの方たちが必ずしも慣れていないなということで、私の目の前でシンガポールの方とイタリアの方がけんかに近いような議論になって、少しと閉口した記憶がございます。

その際に、参加者が30名ほどおられました、アンケート調査を実施しました。このアンケート調査について、今現在まだまとめるに至っておりませんが、成果報告の中には

ひ含めさせていただいて、こちらで考察を加えたものを報告したいと思っています。ただ、今のところ、アジア人のバイオバンクでそうした説明同意というものの在り方について、形式主義に陥っているという批判がございます。実際に論文化されたものや、実際にそこに参加した韓国の方ともいろいろ議論はいたしました。

インド太平洋地区のバイオバンク連携を現在進めています。今申し上げましたように、月1回はインド、インドネシア、オーストラリアの方たちとウェブで会議を開いております。先週も実際に行い、来月のアナハイムでのワークショップの準備を進めています。このワークショップは、先ほどの環境要因に関係するアジア・オセアニアからの発信ということで、いろいろな環境要因についての独自のものを打ち出せたらよいと考えております。

クリニカルバイオバンク学会にも参加いたしまして、2019年7月にアクロス福岡でシンポジウムに参加いたしまして、九州がんセンターの織田信弥先生にお話しいただきまして、ちょうど先ほどごあいさついたしました。サーモフィッシャーの皆さんに助けをいただきまして、そこで座長を担当させていただきました。九州のがんセンター、九州のバイオバンクもかなり整備が進んでおりまして、特に品質管理については相当の経験を得ていらっしゃいました。品質管理の教育もしっかりされているということで、参加者の間で非常に評判が良かったと理解しております。

6.9 まとめ

最後に、成果総括としましては、国内外のバイオバンクの連携について、こうしたシンポジウムやワークショップの主催、それから文書化したものを実際に作成することができました。1カ月に1回の定例ウェブ会議が開催できるようになりまして、先ほど言いました文書の改訂の準備を進めております。それから、ISBERのバイオバンクプラクティスの作成、それからクリニカルバイオバンク研究会の先生方と一緒に日本語版の翻訳を行い、監修しました。それから、こうした学会参加を通じて相互理解ができたということがあります。

今後、冒頭に言いましたように、AMEDの皆さんもいらっしゃると思いますが、ちょっと遅れていると、ISBERに行き行って感じるのですが、日本のプレゼンスがあまりなくて非常に隠れている状態なのです。2019年上海でのワークショップ（図2）開いたときに荻島先生に参加いただいて、東北メディカル・メガバンクの宣伝をしていただきましたが、日本のプレゼンスを国際的なネットワークの中でどのように高めていくかが、今後の非常に重要な課題と考えております。

以上

【質疑応答】

（増井） 皆さま、ご質問、ご意見等ございますでしょうか。私の方からいいですか。アジアもいろいろな国が関わっていますが、それぞれの国単位での、中国は国として力を入れているという気がするのですが、他の国々はどうなのでしょう。

（鶴山） インドネシアとかベトナムは、大学単位のところはまだ多いと認識しています。ハノイ大学の方に実際に聞いてみたのですけれども、国家プロジェクトとしてのネットワークはまだこれからだと。それから、中東の方にも伺いました。カタールとかですね。そ

こもまだプロジェクト単位で、まだ国策として動いていることはなくて、やはり中国が際立っているという印象でした。

(増井) もう一つ、この前、上海会議の後におっしゃっていた、インドのバイオバンクというのはいかがですか。

(鶴山) インドについては、そのときに実はコマーシャルベースのバイオバンクが紹介されていて、それでカタログなどウェブを通じて実際に見ることもできます。かなり詳細に疾患の種類もそろえられていて、それからオルガネラのバイオバンクも、いろいろな受託研究もされていて、恐らくダークホースとして、中国が非常に大きい存在感がありますが、インドのコマーシャルベースのバイオバンクは看過できないものがあると思います。

(増井) ご質問のある方はいらっしゃいませんか。もう一つ、日本のクリニカルバイオバンク、それから ISBER の会員として動かれていて、日本の中で何が必要だと一番思われますか。

(鶴山) 森田先生もいらっしゃいますけれども、私はやはりネットワークというか、その試料の流通というものの、それぞれの施設でそれぞれ違うプラットフォームを使っておられるというのは、ちょっと気になります。ある程度やはり統一したものが要るかなと。もちろん、荻島先生が今横断検索データベースを進めていらっしゃるのですが、それに載せるデータと同時に、試料品質というのは欠かせないかなと思っております。

(増井) 最後なのですが、申し訳ありません。今日も LIMS のお話をしてくださったのですけれども、LIMS の導入というのがいろいろな意味で省力化それからネットワーク化に重要だろうと思われるというか、それがあれば便利だなと思わせるところはたくさんあるのですけれども、維持費用のことを考えたときに、またフィッティングというのですか、微調整を考えると、なかなか大変だという気がするのです。AMED の方でそういうものの基本的なものを開発して、みんなに配布して維持するというようなことがあるといいと。すごく簡単なものでも、随分とも考えますが。

(鶴山) はい。だいぶ違うと思います。

(増井) LIMS 自身はあまりにもいろいろなことができるので、そこまでいなくても使えるという場合はありそうな気がします。いかがでしょうか。

(鶴山) はい。特に京都みたいに中規模のバイオバンクですと、その辺の財政負担というのが非常に大きくて、今から LIMS を導入するというと大変なことになると思いますので、ぜひ何か、AMED の皆さんの方でお考えいただいたらよいかなと思います。お願いしたいと思います。

(増井) どうもありがとうございます。よろしいですか。

(森田) 中国のバイオバンクのネットワーク化が進んでいてということだったと思うのですけれども、ネットワーク化して存在感が出てくるというのはそのとおりにかなと思うのですけれども、ネットワーク化からさらに生み出されたものみたいなもので何か、目立つものをもしご存じでしたら。

(鶴山) 論文レベルでしか分かりませんが、ただ、Nature Genetics とかいろいろなもので多施設連携は進んでいて、恐ろしい勢いで全ゲノムシーケンスのデータが出てきていますので、そういった意味で成果は上がっているのかなというふうに。

(森田) 研究のボリュームを大きくするのに協力体制ができています。

(鶴山) はい。できているという認識があります。

(森田) ありがとうございます。

以上

7. ISO/TC276 におけるバイオバンクの標準化に関する研究

服部 功太郎（国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター）

【研究概要】

近年、オミックス等の解析技術の進歩により、より高い品質の試料が求められる中で、試料研究の再現性の低さ、国際的な利活用の推進が課題とされてきた。そうした背景の下、2014 年より ISO/TC276WG2 でバンクの国際規格の作成が開始された。研究班では、それを医学の発展に必要なかつ日本のバンクが対応可能なものとするを目的に活動してきた。

ISO における文書作成は、小グループで原案が作成されて文書案ができると、まず各国のコメントが募られる。日本では規格案の各要求事項の重要性や負担について、三大バンクからの代表を含む委員に諮り、国内委員会ですれを取りまとめて提出する。提出されたコメントは、あらかじめ重要項目が精査され、方針案が作成された上で国際会議にかけられる。会議は年 2 回、3 日間で開かれ、各国がコメントについての説明、各項目についての意見、プレゼン、他国の状況把握などを行い、報告書を取りまとめるという作業を繰り返し、投票により次第にステージを上げて、最終的に出版されるという流れになっている。

日本語版については、業者に委託して下訳されたものを分担で修正し、ボランティアで翻訳会を開催して一つ一つの要求事項を見直した上で、日本規格協会の校正を経て出版される。ISO 20387 の日本語版は、本研究班の貢献もあり 2019 年 4 月に日本規格協会（JSA）より対訳版として出版された。

WG2 の主な活動は以下である。①ISO 20387 はバイオバンクの基本となる文書である。そのガイド文書として②ISO/AWI TR 22758 が作成されている他、動物、植物、微生物等、種ごとの文書が分担して作成されつつある。さらに、ヒト関連の規格・規格案として特に重要なのは③IS 20387（バイオバンクの生物材料のプロセッシングのバリデーションとベリフィケーションに関する一般要求事項）で、①は 18 年に発行済み、②は最終ステージをクリアして出版予定、③も FDIS（最終国際規格案）から最終ステージの IS（国際規格）に進むことになっている。

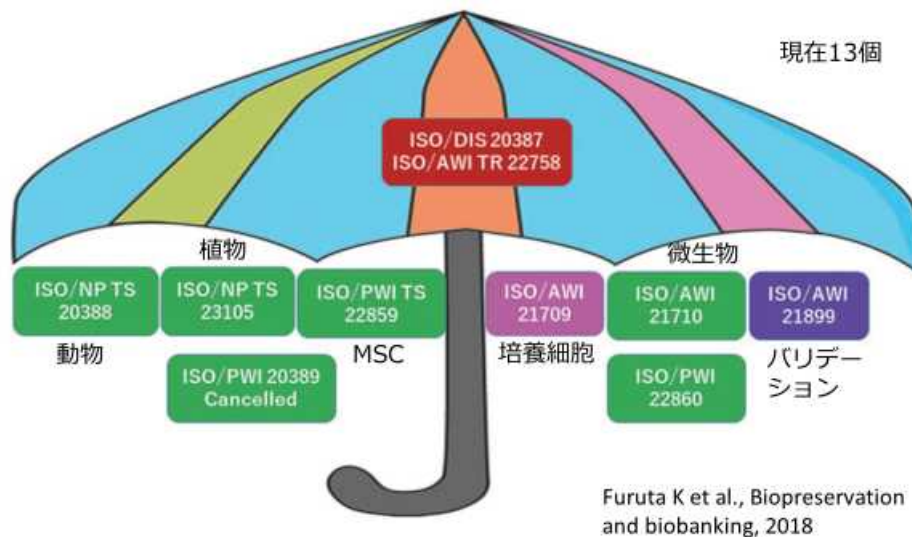
これらに対する本研究班、日本チームの成果としては、まず、①については日本語対訳を作成・出版したこと、研究目的の採取も可能にしたこと、バンクに過度な法的責任が生じないようにしたこと、既存試料や非認定バンク試料の受け入れを可能にしたことが挙げられる。また、②については「収集」「保存」など部分的なプロセスを担う機関の認定も可能であることを内容に盛り込んだこと、③についてはオミックス等を含む将来あるいは全ての用途についてバリデーションを求めないことを確認したこと、外部精度管理を必須ではなくしたこと、「継続的バリデーション」という大きな負担が継続的に発生するリスクのある表現を「モニタリング」に変更させたことが挙げられる。

ISO 20387 には、技術的力量、ISO 9001 とほぼ同様の品質マネジメントシステム、バンクスペシフィックな要求事項という、三つの要求事項がある。それらを満たすことによって、例えば、認定は SOP をそろえるものではないが、認定を受けると、責任者の仲間や気に入られた人でないと使用できない、処理担当者が替わると全く違う結果が出る、外れ値が出て記録がなく処理法が確認できない、責任者の退職でアクセスできなくなったり、

或いは、リストにはあったが実際はなないと、いったようなことが起こりにくくなる。

バイオバンクには公平性・客観性が求められるが、これが実際にはなかなか難しい。その点、ISO 20387 はサンプル自体の信頼性・互換性を保証するものではない一方で、バンクの公共性・信頼性が担保でき、バンクの科学的な運営が見込まれて、アクセス向上・品質向上につながる仕組みが実装できる。現状、AMED に登録されている延べ 49 バンク中、認定の対象は 10 程度と見込まれているが、認定を目指すべきかどうかは科学的な要請（再現性を向上させる）とユーザーの要請（信頼して試料が使える）、厚労省・文科省・AMED の方針や国内外の動向、各バンクにとってのメリット（マネジメントが明確化しガバナンスが効く、PDCA で事業が向上する仕組みができる、国際的信用が得られる）・デメリット（高コスト、柔軟性の低下、過剰品質になり得る）を勘案して検討する必要がある。

図 1. WG2で作成する規格



今後、クリニカルバイオバンク学会やCIBER、あるいはこのISOのWG、AMEDバイオバンク連絡会、ゲノム研究プラットフォーム利活用システム（AMED 萩島班）をコ

アとした審議団体を組織し、ガイド文書やバリデーション文書の翻訳、国内の標準化を進める確かな仕組みを構築していかなければならないと考えている。

【研究発表】

7.1 研究の背景

ISO におけるバイオバンクの標準化に関する研究について、報告させていただきます。私が発表させていただきますけれども、ISO/TC276 の日置元委員長、柳田現委員長、我々の本研究班の班員を含む国内委員会の成果です。

この研究が始まる際の背景として、バイオの研究、特に臨床サンプルを用いた研究の再現性が低いとことがあげられます。その原因の5~7割は試料の収集、処理、保管の段階にあるというふうにいわれています。逆に言うと、この集める段階をしっかりとさせれば再現性を向上できるのではないかと、かつ、オミックス等の最近の解析技術の進歩によって、よ

り高い品質のサンプルが求められています。また、各国にバイオバンクがありますけれども、国際的な利活用の推進ということが課題になっていました。

そこで、2014年からISOのTC276でバンクの国際規格の作成が始まりました。そこで本研究の目的を、その作られたバイオバンクの国際標準規格を、医学の発展に必要なかつ日本のバイオバンクが対応可能なものとする事としました。

7.2 ISOでの規格文書開発について

このISOの活動は、実際に何をやっているのか見えにくいといご指摘をよくいただいています。今回ちょっと長めに発表時間を頂いていますので、実際にどういうことをやっているかというのを説明いたします。

その文書の作成の流れですけれども、このISO 20387のケースですと、2014~2015年ぐらいかけて、まず小グループで原案が作成されました。その際には、その小グループに古田先生と増井が参加されていました。文書の案ができますと、あとはコメントのサイクルが回っていきまして、その出てきた文書の案に対して各国からコメントが来る。そのコメントには、コメントだけではなくて必ず対案を付けるように日置委員長より言われていまして、批判だけして、対案がないと無視されるということです。ISOのコメントシートには、指摘箇所、指摘事項、対案、それに対するプロジェクトリーダーからの回答という項目を含みます。

そのコメントが各国から集まってまいります。一番多いときには1200ぐらいコメントがついたことがあるのですけれども、それを取りまとめて国際会議の中で処理をしていく。たくさんある場合は5つとか6つぐらいのサブグループに分かれて、それぞれに日本の委員が入って処理をしていくということがございます。かつ、プレゼンの機会もございます。このコメントのラウンドを繰り返して行って投票等で認められると、ステージが上がって行って、出版されるというのが全体の流れです。

そのコメントの作成はどういうふうにしていったかという、例えば私はナショナルセンターのバンクに参加しておりますので、そのナショセンの中で六つ、延べにすると七つの機関がございまして、例えばアンケートを取って、文書中の170ぐらいの項目について、例えば負担の重さはどうかというような調査をして、負担が重いという意見が多いことについてはちょっと対応を考えて、それを国内委員会に持ち込む。班員の背景から考え、コメントを加え、それを日本で取りまとめて提出するということをしています。

国際会議では、国内委員会であらかじめ準備をして、大事な項目は何かということを経査して、方針案をつくり、共有して議論に参加します。大体、会議は年に2回、3日間、9時から5時までみっちりございます。ここでは、日本コメントについて説明する、あるいはそれぞれの項目について意見を述べる、あるいはプレゼンする。サブグループに分かれることもありますし、あと、会議の間の時間に、フロアで各国の状況を把握するというのも大事な使命です。それを報告書に取りまとめると、大体20ページとか40ページぐらいのものになります。

この詳細な報告は後で結構生きてきますので、誰が何を言ったかというのもできるだけ記録しております。例えば、会場で日本の意見に対してコンセンサスがおおむね得られたということ記録しておいたにもかかわらず、実際、数カ月後に新しい文書が出てくると、

その日本の意見が反映されていないというようなこともございます。そうすると、議事録でしっかり記録に残っていますので、プロジェクトリーダーにメールして、次のバージョンでちゃんと直してもらおうというふうにしております。

7.3 ISO 20387:2018 の翻訳

ISO 規格文書の翻訳は、下訳は業者さんに委託してやってもらいますけれども、ISO の文書というのはバックトランスレーションしたときにちゃんと元の英語の文章に戻らなくてはいけないということになっているので、文書の一つ一つ見直していく必要がございます。これはボランティアで集まって翻訳会を開催して直していく。本研究班と国内委員会 WG2 分科会の協力による翻訳は、日本規格協会の校正を経て対訳版として 2019 年の 4 月に出版されました。

7.4 ISO 20387 と WG2 の開発範囲

ISO 20387 のお話をいたしますと、これはバイオバンクの基本となる文書として、傘の中心にございます（図 1 参照）。このガイド文書として、ISO 22758 というものもつくられております。それ以外に、この傘の下に動物種ごと、動物とか、植物とか、微生物という文書もそれぞれつくられつつあって、これを全部処理していくというのはかなり大変でございます。ただ、例えば動物・植物でしたら中江先生とか、微生物だったら NITE の川崎先生・藤田先生とか、ある程度分担して対応しているというような状況です。

ヒト関連の規格・規格案としては、以下の三つが特に重要になるというふうに考えられます。一つは、バイオバンキングの一般要求事項 ISO 20387、これは先ほど申しましたように 2018 年に制定されております。その下にある、その実装ガイドである ISO 22758 は最終ステージをクリアして出版予定になりました。そして ISO 21899 というのは、バイオバンクの処理過程のバリデーションとベリフィケーションに関する文書なのですが、これも最終ステージに進むことになっています。

これらに対しての本研究班、日本チームの成果としては、まず一般要求、一番上のメイン文書に対しては先ほど申しましたように、日本語対訳を出版いたしました。それ以外に、例えば研究目的の採取も可能にしたこと。これは、米国の委員の意見によって「採取に当たっては診療に悪影響を及ぼしてはならない」という記述がありました。このままですと、有害事象が生じる血液や髄液の研究目的の採取が困難になります。この文言の趣旨は、病理検体の中から研究用試料を切り出すときに拡大して取り過ぎてはいけないということだったので、その意味が明確になるように改訂した。また、これは増井が尽力し、バイオバンクに過度な法的責任が生じたりしないようにしました。あるいは、既存試料で不適合であるバイオバンク試料の受け入れ・利用を但し書き付きで、可能にするようにということ、主張し、そのように改定されました。

ISO 22758 ガイド文書、日本チームの中で、特に重要な 10 項目を選びまして、それが可能になるということを目標にしました。特に重要であったのは、「収集」とか「保存」とか、部分的なプロセスを担う機関の認定も可能としたいということでした。これは日本が強く主張してそうなったというよりは、用意していたら自動的にそうなったということもあるのですが、なりました。

ISO 21899 は、バリデーションとベリフィケーションに関する文書で、これはすごくハードルが高い案だったのですけれども、当初、われわれが心配していたように、例えばバイオバンク検体をオミックスに出すとなると、オミックス解析に対応して全てバリデーション・ベリフィケーションをしなくてはいけないのかということ、そういうことではないということをちゃんと確認しております。あるいは、例えば外部精度管理は、重要なことではあるのですけれども、そもそもその基盤もないというような状況もあるので、必須ではないようにしました。あるいは、継続的にバリデーションをしなくてはいけないというような非常に過大な負担が掛かり得る表現を、これは宮地の発言が決定的となり「モニタリング」に変更されました。

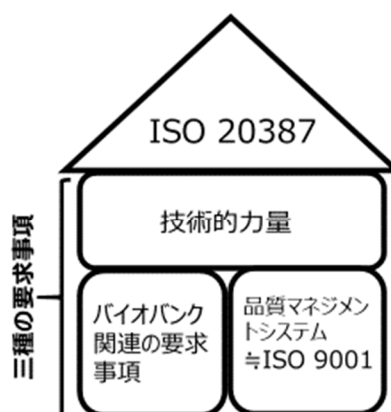
その他、公開セミナーやバイオバンク連絡会を通じて、この ISO の周知に努めました。

図2に目次を挙げられていますけれども、このバイオバンクの要求事項は三つに分かれていて、一つは技術的な力量を測ること。一つはほぼ ISO 9001 のような品質マネジメントシステム、8 章に書かれています。それ以外に、バイオバンクスペシフィックな項目がある。

2020/03/04 増井班_服部

図2. IS 20387バイオバンクの一般要求事項

- | |
|--|
| 1 適用範囲 |
| 2 引用規格 |
| 3 用語および定義 |
| 4 全般的要求事項
(公平性・機密性等) |
| 5 構造的な要求事項 |
| 6 資源に関する要求事項
(要員、インフラ、環境、外部プロセス・製品、設備、アクセス) |
| 7 プロセスに関する要求事項
(収集、輸送、受領と配布、トレーサビリティ、保存、品質管理、確認・検証、情報・データ、不適合、苦情) |
| 8 マネジメント
附属文書 |



12

7.5 バイオバンク活動に対する ISO 認定で得られる姿

このバイオバンクの ISO 20387 の認定を受けるとどうなるか。例えば認定を受けたバイオバンク A から病気のサンプルを得て、認定を受けたバイオバンク B からコントロールを得て、それを例えばメタボローム解析して比較することが可能になるかということ、恐らくそ

ういうことはならない。ISO 20387 はこういう SOP をそろえるものではないのですね。

では、認定を受けるとどうなるかという、図3のようなことが起こりにくくなる。これはいずれも私自身が体験したり、聞いたりしたことなのですから、さすがにバイオ

図3. ISO 20387の概要

- サンプル自体の「信頼性」「互換性」を必ずしも保証しない
- バンクの公共性・信頼性を担保するもの
- バンクを科学的に運営できることが見込まれる
→アクセス向上・品質向上につながる仕組み

20

バンクと名乗っているところではなかなかないと思うのですが。例えば責任者の仲間とか気に入られた人ではないと試料にアクセスできないとか、あるいは処理の担当者が変わってしまったら全く違う結果が出るようになったとか、解析して外れ値が出たので、「これはもしかして処理が違うのではないですか」というふうに問い合わせても、その記録がなくて確認できないとか、あるいは

は、責任者が退官してしまってもうサンプルにアクセスできなくなったりとか、リストにはたくさんあるとうたってあるのですけれども、確認してみたら実際にはなかったとか、そういうようなことは起こりにくくなると思っています。

例えば、ISO 20387 には、公平性に関する記載があります。ただ、この公平性というのは、実際にはなかなか難しい。例えば、収集に貢献してくれた先生が、実際にちょっと自分も使いたいというふうになったときに、「いやいや、別の先生が素晴らしい研究をしているので、そちらに差しあげます」などということになってしまうとこれは協力者の熱意をそぎます。そのときはよくてもバイオバンクがだんだんうまくいなくなっていくことは明らかです。その辺の事情は、当然みんな分かっている、公平性というのは難しいと考えるわけです。これはガイド文書の方に書いてあるのですけれども、バイオバンクではもう少ししばしばCOIを避けることは困難と。多くの場合、主任研究者がプロジェクトのためにサンプルを集めており、バイオバンクの人員が共同研究者になっていることが多い。そういういろいろな事情があって、その上で、ちょっと改めて公平性ということの定義を見てみると、何も平等に配布しろということではなくて、「客観性があること」と書いてあります。

そして、ガイド文書の方にも、その緩和メカニズムとして、例えば第三者による監視とか、諮問委員会とか、アクセス委員会とか、要するに、アドバイザリーボードみたいなものをつくって監視すればいいと。そこで「ああ、この人は、すごく収集に貢献がある」ことも記録し、相応の評価をすればいいのではないかとこのように配慮されています。

あるいは、例えば処理担当者が変わったら、全く違う結果が出るようになった。こういうことも起きにくくなる仕組みになると思われま。例えば、スタッフは力量の評価をちゃんと受けなくてはいけないとか、訓練をちゃんと受けなくてはいけない。訓練中の人も監督下に置かれなくてははいけないとかと、しっかり書いてあります。

あるいは、外れ値が出たので、その記録をバイオバンクに問い合わせたけれども確認できなかった。こういうこともちゃんとそういう問い合わせに対応できるように、アクセス可能にしないではいけないとか、そういうことを書いています。

また、一般的に想定されるような、どういうことを記録しておかなくてはいけないというようなことも附属書の方にちゃんと書いてある。タイムスタンプ、温度監視、バッチサイズ等です。

7.6 ISO 20387 の実装

そういうことで、ISO 20387 の概要としては、これはサンプル自体の「信頼性」「互換性」を必ずしも保証するものではないのですが、もちろんそれらが良くなっていく仕組みというのはあると思うのです。一方で、これはバイオバンクの公共性とか信頼性を担保するものである。バイオバンクを科学的に運営できることが見込まれます。その目的と目標に沿っていけるように、ミッションを果たしていけるということが見込まれます。そういうことを通じて、アクセス向上とか、品質向上につながる仕組みを実装できると考えています。

その実装については、この認定を日本の中でバンクが目指すべきかどうかということは重要な課題です。

どういうことを検討すればいいかということをやっと案として挙げてみたのです。まず、科学的な要請ということがございます。これは最初に申しましたように、再現性を向上させるという大事な要請がございます。それから、ユーザーの要請としては、先ほど申しましたように信頼してサンプルを使え、アクセスできるバイオバンクというようなことができれば、これは明らかにユーザーのためになる。AMED からもらっていただいていますけれども、ファンディングボディとしては、これはファンディングエージェンシーの皆さまが例えば研究費を投資した、その再現性が向上することで効率がアップするだけではなく、アクセスが向上することで研究資源を用いた研究を盛んにすることができると、そういうメリットがございます。

海外の動向、国内の動向、バンクにとってのメリット・デメリットをやっと別スライドにしてみましたけれども、海外の動向に関しては、先ほど鶴山の発表で詳細に紹介がありましたが、現在中国では、バンクの認定第2号は中国でしたけれども、極めて積極的に、巨大バイオバンクをつくって国際的な主導権を狙うという状況にございます。米国は、認定第1号は米国でして、こちらは大規模バンクが多いということと、CLIA/CAPの基盤もあって、急いでいないけれども、認定を得るという需要はある。ヨーロッパの中でも北欧の方は、国家プロジェクトでやっているところが多いので、聞くと、「われわれは法律に則ってやっていますし、これから認定を受けるかどうかというのはちょっとまだ様子を見ています」と。むしろ西欧ですね。この規格自体、独・仏中心につくられてきたものですが、独中心に積極的に認定を目指している。ドイツでは、ISO 9001を取っているバイオバンクも多いので、認定を取得する基盤がある。BBMRI というようなヨーロッパを連携する基盤もあるので、ISO 20387を生かしたシステムを導入するバイオバンクが増えていくということが考えられます。(現状を考えると、ISOのシステムを生かしたBBMRI独自のシステムになる可能性もある。)

日本ではどうかというと、AMEDのサイトを見ますと、延べで49バンクが登録されています。この中で、認定の対象はまだ分からないのですけれども、10ぐらいあるかどうかと見込まれています。

7.7 ISO 認定のメリットとデメリット

その各バイオバンクが認定を受けるに当たってのメリット・デメリットについては、メリットとしてはマネジメントがしっかりする。それとつながっていますけれども、PDCA サイクルを通じて事業が向上していく仕組みができる。例えば疾患の克服みたいな目的があったら、それにつながっていくように事業が進行していくというような仕組みができます。また、国際的なレベルに達しているということで信用を得られるであろうと考えます。

一方、デメリットも当然ございまして、高コストになります。それは一時的な費用だけではなく、スタッフの負担が増えますので継続的な費用も発生します。また、柔軟性が下がる。これは最近、文書管理についてご指導いただいたところなのですが、簡単に SOP を変更したりということができなくなります。あるいは、過剰品質になり得るということもデメリットとして挙げられます。

7.8 標準化に向けた展開

あと、今後、国内の標準化を進める仕組みというのをぜひしっかりつくっていくべきだというアドバイスが宮地からありました。ISO 15189 では、宮地がもう 20 年近くかけてそういう体制を構築したという話です。例えば学会とかその他の団体をまとめて、標準化を進めるための審議団体をつくっていく必要があるだろうと考えています。現段階でリソースとしては、学会ではクリニカルバイオバンク学会とか、CIBER とか、あるいはこの ISO のワーキンググループ、バイオバンク連絡会は 100 人ぐらい毎回集まっています。あとは、荻島班でバイオバンクをつなぐということが行われています。こういうものを背景に、標準化を進めるための審議団体をつくっていく必要があるのではないかと思います。

7.9 まとめ

まとめです。当初の目的であった、バンクの ISO 国際標準を必要かつ対応可能なものとするのは、おおむね達成できたのではないかと考えています。

課題は当然幾つも残っておりまして、一つは実装です。認定審査の仕組みもまだできていない状況で、そこに貢献できることがあるとしたら、例えば今あるガイド文書とか、バリデーションの文書とかも翻訳していく必要があるのではないかと。あるいは、認定以外の仕組み、これについては後ほど増井先生がご発表されると思います。そして最後に、長く標準化を進める仕組みをつくっていく必要があるのではないかとこのように思います。

以上

【質疑応答】

(増井) ご質問、ご意見はございますか。

私の方から一点、認定のプラスとマイナスですけれども、先ほど北川さんともお話をしていたのですが、柔軟性が下がるというのは、SOP の作り方、SOP の構造の中にも柔軟性を入れてしまうような形、要するに SOP と記録と逸脱の記録とによる対応に組み込める可能性はないでしょうか。

(北川) ただ今ご質問いただいた内容なのですが、基本的にはルールをつくって、そのルールをつくるということは、変えるためにルールをつくるということになります。そこ

を意識していただいて、いったん決めたものは変えないということであれば、先生方がおっしゃるとおりだと思うのですが、まずは決めて、それを改善するために変えていくという意識を持っていただければ、そんなに難しい話ではないのかなというふうに思っています。

(服部) 増井先生がおっしゃるのは、例えばバイオバンクが幾つかの多施設共同研究等に対応するために、それぞれに例えばスペシフィックな SOP に急に対応する必要というのが実は生じたりすることもある。そういうことも含めて、そういうことが急に発生したら、こういう全部の複雑な審議を経なくても、その必要性に応じて対応する仕組みを実装することが可能かというようなことですね。

(北川) それはコアになるルールと、それからローカルのルールとあると思うのですが、ローカルのルールを変えるときに、コアの部分のメンバーの方がいちいちいろいろ審議しないとイケないというのは難しいとは思いますが、大きなところだけに限れば、コアのところをきちっと決めていけば、柔軟性の犠牲といったことは少なくなってくるのではないかなというふうに思います。

(増井) 幾つかの階層をつくって、それによってガバナンスを変えるということに対応できる部分もあるというふうに理解していいですか。

(北川) そのとおりだと思います。ISO 20387 の規格で決められていることについては、それは変えない。だけど、各施設で取り扱われる生物材料についてもいろいろと事情はあると思いますし、ユーザーの要求もいろいろあると思いますので、その部分に関わる場所は、随時変更していくということでもよろしいかと思います。

(増井) 他にどなたか。はい。

(森田) 既に服部先生から最後にご指摘あったと思うのですが、個々のバイオバンクにとってももちろん今後大変なのですが、この ISO 自体を維持して向上させていく国内の仕組みをつくるのが多分すごいチャレンジなのかなと感じました。宮地先生の JCCLS で 20 年かけてやられてきたような体制をどうつくるかというのが、特にバイオバンクは産業ベースではない。ISO 15189 はどちらかというと産業ベースなので、もうちょっとお金は出し合いやすいのかなと思うのですが、どちらかというと、こちらはアカデミアベースになると思いますので、もっと難しいのかなというふうに感じました。先生のアイデアや、もしくはこの団体がこういけるのではないかみたいな議論が、既にどこかであるようでしたら、教えていただきたいのですが。

(服部) これは最近、国内委員会でも話し合われたことで、どうつくっていくかです。宮地先生のアドバイスでは、例えば学会を一つとかではなくて、かけるべき複数の学会にかけるべきだと。ここにああやって書いてあるものだけではなくて、ISO 20387 というのは例えば微生物とか動物、植物、いろいろな分野がございますので、そういうところのリソースとか、あるいは、いろいろバンク関係の製品を作っておける企業等にも入っていただく。そういうことは議論されはじめています。

(増井) その問題を考えるときに、もうちょっと戻って考えなければいけないこともあるのかなという思いがあるのです。今のバイオバンクの形というのに沿って ISO 20387 ができてきて、そういう形でできる部分と、これからの新しいニーズに対して、それはオンデマンドとかだけではなくて、対応していかなければいけない部分とあると思うのです。

それがどういう形になっていくか。お話にてた中国、あとインドという話が出ましたけれども、そういう力づくではかなわないところと、日本はどうやって戦っていくのかという問題も含めて、どういう位置取りをするのかというのが大きな問題になってきたと思っています。ただ、次にお話ししますけれども、バイオバンク自己点検票というのを作ってみた感想では、ISO の考え方は使える部分はあるのだなと実感しています。一つの組織として運営をしていく。それがちゃんと組織に根差して、継続性を持って、責任を持って運営されていくためには、非常に使える部分はあるのだなと。ただ、ISO 9001 では駄目かということ、そうでもないとも感じるのです。だから ISO 20387 の認定が開始される際に外部精度管理として何をやるというようなことに興味のあるところでもあります。

(森田) ありがとうございます。

以上

8. バイオバンク自己点検票の作成

増井 徹（国立精神・神経医療研究センター）

【研究概要】

測定技術が発展する中、再現性のある研究のための生体試料の品質への関心の高まりを背景に、これまでの経験を踏まえ、バイオバンクの標準化の第一歩として ISO 20387 を参考に、直接引用は 10%未満だがアイデアは大いに利用し、諸先生方のご意見も頂いて BBMRI のセルフアセスメントサーベイの書式にならってバイオバンク自己点検票を作成した。年度内には公開し、海外の動向を注視しつつ日本の方針を定めてブラッシュアップしていく。

目的は、バイオバンクが自らの活動を把握し、改善することにある。点検票は、バイオバンク活動の入口となる点検項目が文書化されているかを問うものであり、実施の確認は含んでいない。その意味で ISO とは随分性質が異なる。かつ、今回は SOP 的なものは含んでいない。ドイツではコアなバイオバンクの SOP が国主導で統一されており、日本でまだそれができていないことは非常に心配でもある。

文書化の際には、現時点での自らの業務内容を書き出して整理した上で作業を進めていくとよい。他施設のもの参考にするのはよいが、ただ書き写しても意味はない。重要なのは、点検票を活用して、自らの業務をより目的と目標に沿うものにできる可能性を高めることである。実物は非常に単純なものであり、技術的な項目は少ないが、バイオバンクの運営と業務には寄与する。将来的には REDCap という公的なデータベースのシステムに入れて、各種統計も取れるようなものとして提供できればと考えている。

標準化により、バイオバンクの運営が永続的かつ安定して行え、ある種の比較可能性を保つことができる。さらにその先、われわれが何を指すのか、最終的に再現性を有する説得力のある結論を得るために何ができるかは、バイオバンクだけでなく、臨床研究全体に当てはまる非常に大きな裾野を持つ問いである。

【研究発表】

8.1 ISO 20387 を日本の中小規模のバイオバンクに生かすために

私の発表は、先ほど服部の方から話があった ISO の 20387 というものをにらみながら、日本のバイオバンクのより良い姿に、どのように生かすことができるのかということを考えてみました。そこで、まずはバイオバンク自己点検票というものをつくってみようということから始めました。ISO の議論に加わっていて、あるいは服部のバイオバンクで ISO 20387 の認定の取得の準備を見ていて、ISO の認定を取ることは、生半可なことではできないなということを感じています。

私自身、いくつかのバンクに近くから、また、遠くから関わり、2つは設計・設立もし、倫理審査を通しました。限られた経験を生かしながら、実際にバイオバンクを設計・設立・運営していく中で、いろいろなことを思い出しながら、このようなバイオバンク自己点検票という物差しがあったら、効率的に客観的にバイオバンクについて考えることができたなと思えるものを作りたいと考えました。服部の認定の準備を見ていて、このバイオバンク自己点検票は Primitive な、足りないものですが、一人でも点検できるというものを

作ることが最終的な目的です。そのように考えるのは、バイオバンクが大規模化・効率化し、国際標準に対応するという方向と同時に、ヒト試料と情報を用いた研究の、新しい・小規模な試みが、大規模な活動と比較可能な形で育つことが重要であると考えているからです。一人から始まる活動が育つステップを支えることができるバイオバンク自己点検票が最終的に必要であると考えています。

図1. 研究班の構成

	診療の遺伝子関連検査	研究用バイオバンク	バイオバンクの連携
Top Down	ISO 15189に基づく認定へ宮地	ISO 20387の開発 服部 自己点検票 増井	診療と研究の連携 宮地、鶴山
Bottom Up	特に遺伝学的検査を中心とした現場から 中山	試料と情報の流通・共有の法・倫理 井上、佐藤	国際的バイオバンクの連携 鶴山
連携、比較可能性	検査の品質・精度の確保	バイオバンク活動の標準化	バイオバンクの連携

図1は本研究班の全体像を示します。実際に私が試作したバイオバンク自己点検票は、ISOの20387の開発というのが、研究用バイオバンクの連携のTop Downに当たり、井上と佐藤の

法と倫理の研究がBottom Upに相当します。それに対して、ちょうど中間の位置にバイオバンク自己点検票が、間を埋めるものとして中途半端な位置を取っています。

8.2 バイオバンク自己点検票の作成の手順

作成に当たり最初に、バイオバンクの設計・設立・運営をしたときの経験や、倫理審査の申請書を書く時の留意点を、バイオバンク活動の順番に従ってリスト化していきました。何が必要だったのか、どこで躓いたか、どこに議論と調整が必要であったか、ということをもとに項目として出していきました。最終的に80ページぐらいになりました。それを今度はISOの文書と突き合わせながら整理をしくということをやりました。その前に、ISOの文書がバイオバンク活動の順序に並んでいないので、要求項目の順序を整理しました。ISO文書との突合と同時に、日本でのバイオバンク設立の事情に合わせた項目、ISO自体は取り扱わない項目も取り入れてある。

自分たちが作る、あるいは作った、或いは運営しているバイオバンクというものがどのようなものであるかというのを、自分たちが点検するための型紙がバイオバンク自己点検票です。それに合わせて測ったら、ここは何センチ、ここは何センチというような項目が明らかになる。そういう性質のものを作ろうと考えました(表1)。

ですから、点検票自体は、基本的には外に見せるものではありません。実際に点検票というものは、自分たちの一番弱いところがどこであるかを知るためのものでもあります。そう考えると、あまり人には見られたくないところも含まれるという性質を持ちます

し、弱いところは、改善できる項目ですから、改善の必要な項目が明確に出てこないようであれば、バイオバンク自己点検票としては十分な機能がないわけです。

表1. 平成31年度成果(増井) バイオバンク自己点検票の作成

1. ISO 20387を参考にして、バイオバンク活動の標準化の第一歩である自己点検票の作成。(約30ページ)
2. BBMRIの書式を参考にした。
3. 自己点検票は「自らの活動を把握し、改善すること」が目的。
4. 今後の改善が重要?
ISOとの著作権の関係で、現在の自己点検票の作成方針が、うまくISOへとつながらないだろう。ただ、用語の変更は、粒度を変えていない部分が大半で、再変更で、ISOの用語を使うことは可能である。
5. 国際動向の追跡しつつ、日本の方針を検討する必要がある。

立ったなと思いました。

実際に原稿の作業が終わってから、いろいろな先生方のご意見を頂きました(14名、20回)。ご協力ありがとうございました。バイオバンク自己点検票に謝辞を入れさせていただきました。

8.3 ISO規格文書の著作権について

ここでISOの文書の著作権の話をしします。ISOの文書の著作権はISOが保有します。その和訳の権利は日本規格協が保有します。そこで、バイオバンク自己点検票の作成において、ISOの文書の使用を25%以下に下げないといけません。今回は研究班の成果として自由に使えるために10%以下にし、JSAの承認をえました。そのために、用語も独自に定義して用い、工夫をしました。理想からいえばできる限りISOの文書を使って作ることも一つの見識だと考えます。ただ、興味深いのは、JSAとISOは、ISOの考え方の利用に関しては知財のクレームをしないということでした。この考えがあったので、バイオバンク自己点検票にはISO 20387の考え方を一部取り入れることができました。

8.4 バイオバンク自己点検票について

バイオバンク自己点検票の目次は表2のようになっています。

バイオバンク自己点検票の目的と前提ですけれども、点検票は自己点検をするためのものです。自己点検の目的は、バイオバンクが自らの活動を把握し、改善することです。自分たちの活動を把握するというのは結構大変で、自分がその設立や運営に関わると、後から後からいろいろな問題が出てきて、最初に考えておけば何でもなかったことが、後か

形式にはBBMRIの書式、セルフアセスメントサーベイの書式を使用しました。BBMRIはそれぞれのバイオバンクが自分たちのバイオバンク活動のチェックをすることを支援しているのです。私自身、作っていて、バイオバンクの設計の時にこういうものがあれば、随分役に

ら対応しようとする結構力仕事になります。バイオバンク自己点検票を使って、どこに自分が居るか意識できれば、到達点を見据えながら、現在の歩みができます。

・目次

目次	2
1. はじめに	4
1.1 背景	4
1.2 本自己点検票の目的	4
1.3 本自己点検票の利用について	4
1.4 本点検票を使う前に	5
1.5 回答の要領	6
1.6 リスク	6
1.7 点検項目の凡例	7
1.8 用語の解説	8
1.9 自己点検票回答者情報	9
2. バイオバンクの管理についての点検	10
2.1 バイオバンクの設置と組織	10
2.1.1 目的と目標	10
2.1.2 バイオバンクと親機関の関係性	11
2.1.3 運営責任者、組織	11
2.1.4 創設者または親機関との連携	13
2.1.5 バイオバンクの廃止	13
2.2 バイオバンクの運営原則	14
2.2.1 公正性	14
2.2.2 利用原則	15
2.2.3 機密性、守秘性	16
2.2.4 バイオバンクの透明性と継続性	17
2.2.5 危機管理（リスクマネージメント）	17
2.2.6 苦情処理一環も含む対応	18
2.3 バイオバンクの運営項目	19
2.3.1 文書化と文書の管理	19
2.3.2 倫理委員会による審査および承認許可	21
2.4 職員	22
2.4.1 職員の知識・技能、教育・研修	22
2.4.2 職員の健康・安全	23
2.5 施設・設備、物品、サービス	23
2.5.1 バイオバンク活動に必要な施設・設備、環境	23
2.5.2 購入物品や委託サービス	25
バイオバンク業務に関する点検	26

表2. バイオバンク自己点検票目次

3.1 生体試料と関連情報についてのバイオバンク活動	26
3.2 受付・登録	27
3.3 情報管理	28
3.4 同意の取得	29
3.5 品質管理	29
3.6 保存・管理＝保管	32
3.7 トレーサビリティ	32
3.8 引出の決定	34
3.9 輸送	34
3.10 試料と情報の廃棄	35
3.11 報告書の作成	36

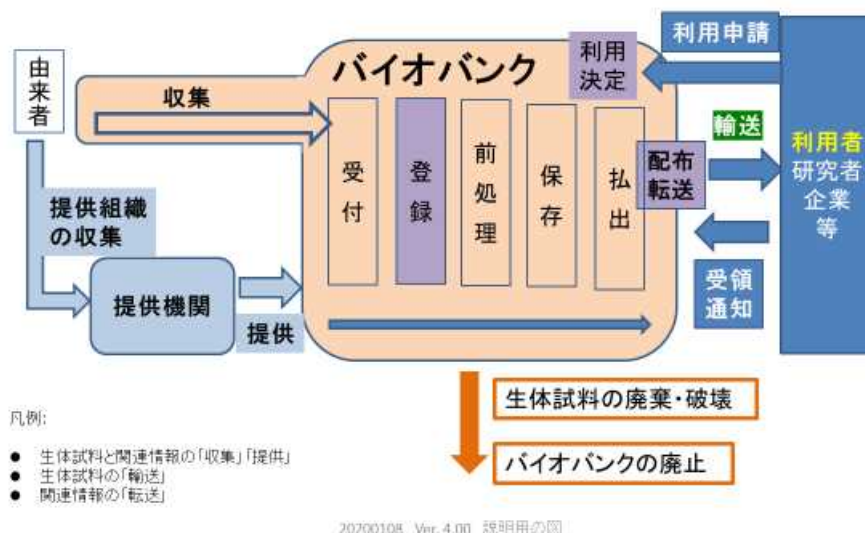
このバイオバンク自己点検票自身は、点検項目が文書化されているかを問うという形で、それが遵守されているかという確認のところは含んでいません。そういう意味で ISO 規格の運用とは随分違った性質のもので、自分の活動の入り口のところをチェックしてみるという形です。今回つくった点検票は SOP 的なものを含んでいません。どちらかというと、管理、運営の点検が主な目的になっています。

バイオバンク自己点検票は手順を決めて、文書化しているかしか聞いていません。文書については三つ重要な点がある。規定を作って、文書化した手順があって、それからその記録用紙がある。記録用紙というのは、記録項目が明確であって、そしてぶれないために重要だということです。いずれにしても、このバイオバンク自己点検票自身は、運営と業務には寄与します。ただ、技術的な問題についてはバイオバンク自身が考えなければいけないし、その鍵になる多くの文書が公開されています。

点検票は、手順が作成され、共有され、記録されるという意味では、多様なバイオバンクの試料の比較可能性に貢献します。しかし、例えばドイツのバイオバンクは国の資金が入ることで SOP も統一したということをして ISO/TC276 WG2 の議長が、去年のヨーロッパのバイオバンクウィークのときに発言していました。そのような SOP の統一とは異なった意味で、標準化のシステムは比較性を得ることができます。

バイオバンク自己点検票では、バイオバンクの業務フロー言葉の定義をしています（図 2）。

図2. バイオバンク活動の業務フロー図



8.5 バイオバンク自己点検票を使う前に

点検票を使う前には、手順が文書化され、手順の関係がある程度整理されている必要があります。一番大事な点は、現時点での自らの業務内容を文書として著すことです。いろいろなところで、格好のいい文書というのは出ているのですが、それをただ自分たちのところに導入しても、自分たちができないこともたくさんあるし、やっていないこともあるし、目的ではないことも入っていたりする。あるいは、実際にそんな手間のかかることをできるような体制になっていなかったりする。そのような自分たちとかけ離れた文書導入しても、力にはならないのです。私も幾つかの事例でそんなものを見て、「え、こんなことを本当にやっているのですか。ここの部分はできますか」とか、そういう質問をした覚えがあります。なので、自分たちが何をやっているのか。それが本当に文書にするとどうなるのかということをやってみることは、大事です。

8.6 バイオバンク自己点検票の形式

実際にはどのようなものかという、非常に単純なものです(図3)。最初の項目は、バイオバンクの目的についての記載はあるかということを確認しています。ただ、目的の定義を「成し遂げたい内容」しました(図4)。

これに続いて、目標というものがあるか。目標は「限られたリソースと時間範囲の中で何をやるのか」という具体的なものとその判断基準」と定義しました。数値目標というのがすぐに出てくるのですけれども、数値目標だけの話ではないということを書いています。

図3. どのようなものか？

1 遵守	バイオバンクの目的について記載はあるか？	Yes
		No
		N/A
備考	記載文書名、記載箇所。例：バイオバンク設置規程。 「目的」はバイオバンクが「成し遂げたい内容」。例：設立理念、 設立方針。	
回答		

注：「規程」とは、機関の予め決められた手続きを経て、一定の権威付けをもって定められた文書。

図4. 自己点検票

2.1 バイオバンクの設置と組織

2.1.1 目的と目標

1 推	バイオバンクの目的について記載はあるか？	Yes
		No
		N/A
備考 4.1.3	記載文書名、記載箇所。および記載箇所。例：バイオバンク規程。 「目的」はバイオバンクが「成し遂げたい内容」。例：設立理念、設立方針。	
回答		

注：「規程」とは、機関の予め決められた手続きを経て、一定の権威付けをもって定められた文書。

2 外	バイオバンクの目標についての文書化されているか？	Yes
		No
		N/A
備考	記載文書名、記載箇所 例：バイオバンク規程。 「目標」は「目的を達成するための、期限とリソースを定めた具体的な達成基準」。例：短期計画、長期計画。数値目標だけを意味しない。	
回答		

8.7 Impartiality (公正性) について

先ほど服部から詳しく話がありましたし、井上、佐藤からも話があった公平性 (impartiality) です。バイオバンクは現実に利益相反の固まりみたいなところがあります。そのことについてどう対処するかという問題について解説します。点検票では「公正性」という言葉を使っています。実際にここで挙げているように、「バイオバンクが企業から運営の支援を受けている場合に、その企業へそれ相応の優先権を持たせることが公正な場合もあり得る」というようなことを書いています。ただ、どんな場合であっても、外部に対して説明責任を果たせるかどうかということが大事なのだという視点を貫いています。

8.8 おわりに、再現性について

最後に、国際標準化の目的として、再現性に寄与するということがいわれています。この点について、少しお話をしたいと思います。

これは昨年10月に、ある学会に頼まれて、細胞を使った実験の reproducibility について話をしてくれと言われて、僕自身はすごく前に、ヒトのプライマリ細胞を使った実験での同じ増殖因子や増殖抑制因子が、全く逆の効果を示すという課題について総説を書いたことがあります。プライマリ細胞を使ったのは通常の培養細胞では継代により性質が変化するからです。そして、どうして一つのペプチド因子の作用がプラスになったり、マイナスになったりするのかをいろいろな角度から考え、説明を試みました。

このセミナーの準備で読んでみたものの中で一番面白かった論文の文章が以下です。

「再現性のある研究を構成するものに関して明確なコンセンサスはありません。生物学的システムに固有の変動性は、結果が必ずしも正確に再現されると期待できないことを意味します。そのため、研究レポートの各コンポーネントが完全に詳細に再現されることを期待するのは合理的ではありません。しかし、科学報告書から出てくる1つまたは2つの大きなアイデアや主要な結論が検証 (validate) し、厳密な審問 (interrogation という珍しい言葉を使ってある) に耐えることは大変に理に合ったことと思われまます」。

こういう言い方をしているのです。われわれは、やはり本当に再現性とは何であるかということについて、もう少し落ち着いて考えてもいいかもしれないと考えています。

標準化によってできること、先ほど服部から明確に話がありましたように、ISO の標準化文書からできることは本当に運営が永続的に、そして安定してできること。それから、ある種の比較可能性を保てることではあると思います。ただ、その先にまだいろいろとあるのだなということを考えています。ですから、ドイツがやったように、国の資金によって SOP を統一するようなことというのは、フランスにとっても「すごい、あれはうらやましいんだよな」という話は非常に印象的でしたけれども、われわれが何を指すのか、何をやっていくのかということ、異なった解決策があるかもしれません。実際に最終的に reproducibility、やはり説得力のある結論を得ていくために何ができるか。それがバイオバンクだけの仕事ではなくて、現在の臨床研究全体にも当てはまる非常に大きな裾野を持つ課題だということです。このような問題を、バイオバンク自己点検票を作りながら意識しました。

以上

【質疑応答】

(堤) あまのじゃくですみません。このバイオバンク自己点検票の妥当性というかは、何が根拠になるのでしょうか。ISO を持ってきているから妥当だと、そういうのではないですよ。

(増井) 妥当性というものについては、ほぼ何もないというような形です。ISO の文書をそのまま持ってきて解説を書けば、それはその ISO にのっとった妥当性という。ただ、それが妥当かどうか分かりませんが。だけど、妥当性という言い方ができるかもしれません。ISO の文書自身、国際的コンセンサスという随分複雑なフィルターを通してこしらえてきたものだということではあります。ただ、僕自身の先ほどお話ししたいろいろな経

験からすると、バイオバンク自己点検票でも役に立つ部分はあるなと考えています。だから、この方向でやるのか、実際に ISO の 20387 の解説文書をつくるのかは今後の課題です。国際的にみると明確にドイツのバイオバンクは認定の方向に動いているのですが、フランスはどうかというところも分らないところもあります。実際に他のヨーロッパの人たちに聞いても認定を取るところがどのぐらいの数あるのか。日本でも 10 あれば、十幾つあれば、二桁あれば JAB は動きたいと言っていて、取るところはそのぐらい出てくると思うのですが、維持するところとなるとどのぐらいか。バンク自身が、お金が回るシステムではなくて、どちらかというと、消費的な活動なので、心配です。

(堤) そうですね。先ほど森田先生が言われたように、ISO 15189 はどちらかというと産業寄りとおっしゃっていただけたけれども確かにそうで、あれは取るのにお金がかかって、維持するのにお金がかかるので、大学の研究室では無理だろうという話にもなってしまうのですけれども。だから多分、20 年近くの前井先生の歴史が、このバイオバンク自己点検票に集約されてきたのかなと思って。

(増井) それはあります。ただ、本当にそういう意味では何の権威もない。ただ使ってみて、参考になる部分はあるだろうという程度です。何かいいかげんなことを言っているようで、随分時間は使ってやったのですけれども、こういう形になるのだなと思いました。ISO ができてしまうと、国際的なブランドの意味とはこのようなものなのだなと強く感じました。国際標準化に対して日本がどうかかわっていくのかというときに、国際標準ができてしまうと、それ以外のものの権威は急速に失われるということでもあるのだなということを感じて、それ自身は面白いことでした。

(森田) あまり質問ではないかもしれないのですけれども、岡山でこれを使わせていただきまして、1 回ひととおり点検しましたので、ちょっと細かい話は個別に結構お話しさせていただきましたので、大きなところで感想を言わせていただきますと、やはり小さいバイオバンクにとってこれはありがたいなと思っていて、ISO が入っていて、先ほど服部先生のお話にもありましたけれども、50 個中 10 個ももう多分取りにいけないと思うのですけれども、そうすると、ISO か否かという区分をされてしまうと、残りのわれわれみたいな小さいところは非常に苦しい。何か大きな目で見ると価値がないように見えてしまうというのはつらいなと。われわれ自身もやる気を失ってしまうかなと。

そういった中で、ここぐらいまで来ているよねという段階的な点数付けができる仕組みというのは、やはり必要かなと。それは僕らだけに必要なわけではなくて、日本のそういった生体試料の品質を上げていく。バイオバンクとか、もしくは臨床研究で使う品質を段階的に上げていくのに、やはり ISO か否か以外の仕組みというのは絶対に必要かなというふうに感じました。

そう考えたときに、ただ、要望としましては、そう考えると、われわれにとってガイドラインになってほしいなと。これをやっていけば確実に向上していくのだという道しるべに、こういったものがさらに発展していただきたいなと思っています。例えば、ベストプラクティスとかがたくさん付いていたらいいよなというふうに元々考えていたのですけれども、備考の例をたくさん増やしていただくとか、もしくは、ISBER とか NCI から既にベストプラクティス、グッドプラクティスですかね、が出ているので、そういったところのリンクが貼られていると、それを見にいけばよいので、特に ISBER の方は翻訳もされてい

るので、そうするとわれわれにとっては、あそこに書いてあるのだなということで参照しやすいかなというふうに感じました。

あと、そういうふうには日本全体として ISO か否か以外のものとして使ったときに、その権威付けがやはり問題になると思っています。海外から見たときに、何か日本は中のごちゃごちゃやっていて、何か見えてこないみたいになっても困るのかなと。BBMRI-ERIC の仕組みみたいに、バイオバンク一覧にこれでちゃんと点数を付けたということが表示されたりとか、何かそういったふうになっていくと、もうちょっと公的な仕組みに見えるのかなと。横断検索そのものにこれが入るわけではないと思うのですが、横断検索があって、バイオバンク一覧を AMED が公開していますので、横断検索、バイオバンク一覧とこれが混ざっていくような形になっていくと、全体の仕組みとして、日本としてこういうふうになっているのだというのが言いやすくなるのかなと考えました。

最後に、ちょっとこれはかなり飛躍した話かもしれないのですが、再現性 (reproducibility) というのを考えたときに、最終的には一般の研究室、一般のというのは医局であったり普通の実験室、研究室での手技というのはかなり安定していないのかなというふうに考えています。そういったところにも何かこういったものが適用されるようになっていくと裾野が、こういったものでみんなやればいいのねというふうに波及するといいなと思ったのですが、それはちょっと実際に見ながらやっていると、やはりだいぶ違うところもあるのかなと思いましたが、なかなかそこは完全にはリンクしないのかなと思いつつも、ただ、やはり波及効果を考えながらやる必要があるのかなということを感じました。以上です。

(増井) どうもありがとうございます。本当に随分時間を頂いた。そのことに関して、二つちょっとお話をしておいた方がいいと思います。BBMRI の Self-Assessment Survey と呼ばれているものは、やはり CEN というヨーロッパ標準化機構が出している Technical Specification の文章というのをほぼそのまま使っているのですね。それと、そのアセスメントをするために、ISO 9001 の審査員の資格を持った人が関わっているというような形になっています。なので、やはり ISO の権威システムにのっとってやっているのですね。その代わり、あれは著作権の交渉が大変だったと言っていました。確かに、買うと 15 万円ぐらいするのです。さらに、我々はメンバーステイトではないので、買わせてもらうために随分いろいろな言い訳文書を書きました。そのために皆さんに回覧できなかつたりするのです。また、CAP のときもそうでした、CAP のバイオレポジトリ認定プログラムの文書を買うときは、ものすごいいろいろなやりとりがあって、「それを買うからには、おまえの施設 (慶應病院) は CAP のアクレディテーションを取るつもりなのだな」というような話になって、「いや、これは研究用です」と。まさか慶應病院が取るわけがないのでそういう話をり、結局 CAP の担当理事が許可のメールをくれて悶着は収まりました。随分、やはり標準化の文書の取り扱いは泣かされます。もう少しその垣根が低いと使いやすいのですけれども。

もう一つ、研究のための標準化ということについて、ドイツの Charité というところの Department of Experimental Neurology が面白い活動をやっています。PREMIER という活動なのですけれども、彼らは 2014 年から 2017 年まで、ISO 9001 を自分たちの研究システムに入れて運営をしたのだそうです。だけど、ISO 9001 を入れたからといって、手間は掛

かるけれども実験の質が上がるわけではない。だからということで、自分たちでLIMSを活用したガバナンスシステムを研究室に構築することで研究の質を高める。また、いろいろな資源の、研究での相互利用性と比較性を高めるというような活動をしています。なので、いろいろな試みが今やられているということでもあります。

以上

個々の研究室・施設における 遺伝子関連検査・遺伝子解析について の調査

遺伝子関連検査・解析に係る研究室・施設関係者各位

皆様方にはご清祥のことと思います。

検体検査の精度の確保について医療法が改正され（改正医療法）2018年12月から施行されました。遺伝子関連検査の実施についても、責任者の配置などその改正の中に含まれています。我が国での遺伝子関連検査は個々の研究室・施設にて発展してきた経緯がありますが、改正医療法の施行以降は研究と診療の用に供する検査を区別し対応を行うことが求められています。

現状としては、研究として行われた遺伝子解析の結果を診療の参考情報にしている場合も多く、診療の用に供する実施体制の充実が課題です。これに対して、難病領域に関しては、「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（難波班）」が検討を行っています。難波班の検討は遺伝子関連検査・遺伝子解析全般について検討・調査したものではありません。

そこで本調査では、「遺伝子関連検査・遺伝子解析」の実態（特に精度に関する）を調査し、本邦の遺伝子医療が滞りなく継続できる体制構築のために活用したいと考え、実施いたします。なお、診療の参考情報として実施している研究についても記載いただけますと幸いです。

何卒ご協力をお願いいたします。

* ここでは診療の用に供する病原体核酸検査、体細胞遺伝子検査、遺伝学的検査（生殖細胞系列遺伝子検査）等の検体検査を「遺伝子関連検査」とし、その他の診療の用に供しない検体検査を「遺伝子解析」と呼ぶことにします。

調査回答者：

貴施設・研究室名
部署名
責任者名
記入者氏名
連絡先メールアドレス：

注）「遺伝子関連検査および遺伝子解析」は、1）病原体核酸検査、2）体細胞遺伝子検査、3）遺伝学的検査（生殖細胞系列遺伝子検査）の3つに分類され、2）は子孫に遺伝型を伝えないもの、3）は子孫に遺伝型を伝える可能性のあるものとしします。

「貴施設・研究室」とは病院の臨床検査部や登録衛生検査所であればそれを1施設と捉えてください。大学の研究室であればそれを1施設・研究室と捉えてください。

以下の質問をお聞きしますが、該当しない質問は空欄で構いません。

回答方法は、当てはまる項目に☑をつける。自由記載の項目は、自らの状況を自由に記載ください。

1. 保険収載されていない病原体核酸検査についてお聞きします。
1. 貴施設・研究室で保険収載されていない病原体核酸検査を実施していま

すか。

- a) はい
- b) いいえ
- c) その他自由記載 ()

b)の場合はIIへ、b)以外の場合は2へお進みください。

2. 貴施設・研究室は保険収載されていない病原体核酸検査について外部施設からの解析依頼を受け付けていますか

- a) はい
- b) いいえ
- c) その他自由記載 ()

3. 貴施設・研究室で保険収載されていない病原体核酸検査に使用する機器は研究用機器か臨床検査用機器かどちらですか。

- a) 研究用機器
- b) 臨床検査用機器
- c) その他自由記載 ()

*ここで言う医療用機器とはアプライドバイオシステムズ 3500 Dx (キャピラリーDNA シークエンサー)、アプライドバイオシステムズ 7500 Fast Dx (リアルタイム PCR 装置) のような医薬品医療機器法における取扱いにあたるものを指します (薬生機発 0428 第 1 号、薬生監麻発 0428 第 1 号)。
(<https://www.pmda.go.jp/files/000213137.pdf>)。

4. 貴施設・研究室で保険収載されていない病原体核酸検査に使用する試薬類の調整は。

- a) kit 化されたものを購入
- b) 自己調整
- c) その他自由記載 ()

5. 貴施設・研究室での保険収載されていない病原体核酸検査について、内部精度管理を実施していますか

- a) はい
- b) いいえ
- c) その他自由記載 ()

6. 5でaと答えた方へ。貴施設・研究室での内部精度管理の実際について。

- a) 陰性コントロールを同時測定する。
- b) 陽性コントロールを同時測定する。
- c) 同じサンプルを別人で測定・比較する。
- d) 同じサンプルを同一の機器で2回測定する。
- e) 同じサンプルを別の手法で2回測定する (例: ダイレクトシークエンスと次世代シークエンサー)。
- f) 統計学的検討をしている。
- g) その他自由記載 ()

7. 貴施設・研究室での保険収載されていない病原体核酸検査について、外部精度管理 (評価) を実施していますか

- a) はい
- b) いいえ
- c) その他自由記載 ()

8. 7でaと答えた方へ。貴施設・研究室での外部精度管理 (評価) の実際について。

- a) CAP サーベイの遺伝学的検査の精度管理を受けている。

* CAP サーベイとは米国病理医協会 (College of American Pathologists: CAP) が行っている国際的な外部精度管理 (評価) です。「CAP サーベイ」は、世界で最も規模が大きく、現在 108 カ国、約 22,000 の臨床検査施設が参加しています。

遺伝学的検査では個々の遺伝病や遺伝子のいくつかを選択して申し込むと、ゲノムサンプルが郵送されてきます。プライマーは送られてこないで自分で用意します。1か月程度で、塩基配列を決定しバリエーションの結果をFAXやメールで回答すると後日正解と参加証明書が送られてきます。

b) GenQA の遺伝学的検査の精度管理を受けている。

* GenQA とはイギリスの UK National External Quality Assessment Service (UK NEQAS) コンソーシアムの一部で、ゲノミクスに関する国際的な外部精度評価を行っています。

c) その他の外部精度管理（評価）を受けている（プログラム名）。

d) 他施設間とのクロスチェックを実施している。

e) その他自由記載（ ）

9. 貴施設・研究室での保険収載されていない病原体核酸検査について実施費用についてお聞きします。

a) 研究費・医局費など

b) 施設・研究室が含まれる全体の組織（病院・大学など）の予算

c) 患者さん・クライアントさんの自費

d) その他自由記載（ ）

10. 貴施設・研究室での保険収載されていない病原体核酸検査について貴施設・研究室で揃えている書類につきお聞きします。

① 血清分離標準作業書

② 検査機器保守管理標準作業書

③ 測定標準作業書（＝標準作業手順書）

④ 試薬管理台帳

⑤ 統計学的精度管理台帳（内部精度管理）

⑥ 外部精度管理台帳

⑦ 検査機器保守管理作業日誌

⑧ 測定作業日誌

a) ①から⑧まですべて揃えている。

b) ②から⑧を揃えている。

c) a、b 以外の方は揃えている書類の番号を記載してください。
（ ）

- II. 保険収載されていない体細胞遺伝子検査についてお聞きします。
- 1 1. 貴施設・研究室で保険収載されていない体細胞遺伝子検査を実施していますか。
- a) はい
 - b) いいえ
 - c) その他自由記載 ()
- b)の場合は III へ、b)以外の場合は 1 2 へお進みください。
- 1 2. 貴施設・研究室は保険収載されていない体細胞遺伝子検査について外部施設からの解析依頼を受け付けていますか
- a) はい
 - b) いいえ
 - c) その他自由記載 ()
- 1 3. 貴施設・研究室で保険収載されていない体細胞遺伝子検査に使用する機器は研究用機器か臨床検査用機器かどちらですか。
- a) 研究用機器
 - b) 臨床検査用機器
 - c) その他自由記載 ()
- 1 4. 貴施設・研究室で保険収載されていない体細胞遺伝子検査に使用する試薬類の調整は。
- a) kit 化されたものを購入
 - b) 自己調整
 - c) その他自由記載 ()
- 1 5. 貴施設・研究室での保険収載されていない体細胞遺伝子検査について、内部精度管理を実施していますか
- a) はい
 - b) いいえ
 - c) その他自由記載 ()
- 1 6. 1 5 で a と答えた方へ。貴施設・研究室での内部精度管理の実際について。
- a) 陰性コントロールを同時測定する。
 - b) 陽性コントロールを同時測定する。
 - c) 同じサンプルを別人で測定・比較する。
 - d) 同じサンプルを同一の機器で 2 回測定する。
 - e) 同じサンプルを別の手法で 2 回測定する (例: ダイレクトシーケンスと次世代シーケンサー)。
 - f) 統計学的検討をしている。
 - g) その他自由記載 ()
- 1 7. 貴施設・研究室での保険収載されていない体細胞遺伝子検査について、外部精度管理 (評価) を実施していますか
- a) はい
 - b) いいえ
 - c) その他自由記載 ()
- 1 8. 1 7 で a と答えた方へ。貴施設・研究室での外部精度管理 (評価) の実際について。
- a) CAP サーベイの遺伝学的検査の精度管理を受けている。
 - b) GenQA の遺伝学的検査の精度管理を受けている。
- *(前出、項目 8 参照)

c) その他の外部精度管理（評価）を受けている（プログラム名）。

d) 他施設間とのクロスチェックを実施している。

e) その他自由記載（ ）

19. 貴施設・研究室での保険収載されていない体細胞遺伝子検査について実施費用についてお聞きします。

a) 研究費・医局費など

b) 施設・研究室が含まれる全体の組織（病院・大学など）の予算

c) 患者さん・クライアントさんの自費

d) その他自由記載（ ）

20. 貴施設・研究室での保険収載されていない体細胞遺伝子検査について貴施設・研究室で揃えている書類につきお聞きします。

① 血清分離標準作業書

② 検査機器保守管理標準作業書

③ 測定標準作業書（＝標準作業手順書）

④ 試薬管理台帳

⑤ 統計学的精度管理台帳（内部精度管理）

⑥ 外部精度管理台帳

⑦ 検査機器保守管理作業日誌

⑧ 測定作業日誌

a) ①から⑧まですべて揃えている。

b) ②から⑧を揃えている。

c) a、b 以外の方は揃えている書類の番号を記載してください。
（ ）

- III. 保険収載されていない遺伝学的検査についてお聞きします。
- 2 1. 貴施設・研究室で保険収載されていない遺伝学的検査を実施していますか。
- a) はい
 - b) いいえ
 - c) その他自由記載 ()
- b) の場合は IV へ、b) 以外の場合は 2 2 へお進みください。
- 2 2. 貴施設・研究室は保険収載されていない遺伝学的検査について外部施設からの解析依頼を受け付けていますか
- a) はい
 - b) いいえ
 - c) その他自由記載 ()
- 2 3. 貴施設・研究室で保険収載されていない遺伝学的検査に使用する機器は研究用機器か臨床検査用機器かどちらですか。
- a) 研究用機器
 - b) 臨床検査用機器
 - c) その他自由記載 ()
- 2 4. 貴施設・研究室で保険収載されていない遺伝学的検査に使用する試薬類の調整は。
- a) kit 化されたものを購入
 - b) 自己調整
 - c) その他自由記載 ()
- 2 5. 貴施設・研究室での保険収載されていない遺伝学的検査について、内部精度管理を実施していますか
- a) はい
 - b) いいえ
 - c) その他自由記載 ()
- *内部精度管理とは検査を行っている施設・研究室ごとに行なう検査の精度管理のことである。
- 2 6. 2 5 で a と答えた方へ。貴施設・研究室での内部精度管理の実際について。
- a) 陰性コントロールを同時測定する。
 - b) 陽性コントロールを同時測定する。
 - c) 同じサンプルを別人で測定・比較する。
 - d) 同じサンプルを同一の機器で 2 回測定する。
 - e) 同じサンプルを別の手法で 2 回測定する (例: ダイレクトシーケンスと次世代シーケンサー)。
 - f) 統計学的検討をしている。
 - g) その他自由記載 ()
- 2 7. 貴施設・研究室での保険収載されていない遺伝学的検査について、外部精度管理 (評価) を実施していますか
- a) はい
 - b) いいえ
 - c) その他自由記載 ()
- 2 8. 2 7 で a と答えた方へ。貴施設・研究室での外部精度管理 (評価) の実際について。
- a) CAP サーベイの遺伝学的検査の精度管理を受けている。
 - b) GenQA の遺伝学的検査の精度管理を受けている。
- * (前出、項目 8 参照)

- c) その他の外部精度管理（評価）を受けている（プログラム名）。
- d) 他施設間とのクロスチェックを実施している。
- e) その他自由記載（ ）

29. 貴施設・研究室での保険収載されていない遺伝学的検査について実施費用についてお聞きします。

- a) 研究費・医局費など
- b) 施設・研究室が含まれる全体の組織（病院・大学など）の予算
- c) 患者さん・クライアントさんの自費
- d) その他自由記載（ ）

30. 貴施設・研究室での保険収載されていない遺伝学的検査について貴施設・研究室で揃えている書類につきお聞きします。

- ① 血清分離標準作業書、
- ② 検査機器保守管理標準作業書
- ③ 測定標準作業書（＝標準作業手順書）
- ④ 試薬管理台帳
- ⑤ 統計学的精度管理台帳（内部精度管理）
- ⑥ 外部精度管理台帳
- ⑦ 検査機器保守管理作業日誌
- ⑧ 測定作業日誌

- a) ①から⑧まですべて揃えている。
- b) ②から⑧を揃えている。
- c) a、b 以外の方は揃えている書類の番号を記載してください。
（ ）

IV. 施設

遺伝子関連検査・遺伝子解析については、施設認定の仕組みが動いています。その現況について伺いたいと存じます。

31. 貴施設・研究室の運営形態はどれですか。

- a) 大学付属病院の臨床検査部（室）
 - b) その他病院の臨床検査部（室）
 - c) 大学付属病院の遺伝子診療部（室）
 - d) その他病院の遺伝子診療部（室）
 - e) 登録衛生検査所
 - f) その他の臨床検査室
 - g) 大学の医局・研究室
 - h) その他医育機関の医局・研究室
 - i) 公的機関の研究室
 - j) 民間機関の研究室
 - k) その他自由記載（ ）
- e) の場合は33へ、e) 以外の場合は32へお進みください。

32. 貴施設・研究室は登録衛生検査所を取る予定がありますか。

- a) はい
- b) いいえ
- c) その他自由記載（ ）

33. 遺伝子関連検査・遺伝子解析を行っている施設・研究室の方にお聞きします。遺伝子関連検査・遺伝子解析を貴施設・研究室で実施した際に発行する報告書に*「これは研究の結果であり、臨床検査結果ではありません。研究目的のため精度管理の確保に係る基準を遵守する必要がありません。」旨の記載をしていますか。

- a) はい
- b) いいえ
- c) その他自由記載 ()

*厚生労働省医政局 医政総発 1129 第 1 号、医政地発 1129 第 1 号、平成 30 年 11 月 29 日 「疾病の診断や、治療効果の評価などの診療の用に供する目的ではなく、研究目的で検体検査を実施する場合においても、精度管理に努めることが望ましいが、医療法に基づく精度の確保に係る基準を遵守する必要はない。」(Q4-1)

http://www.pref.ibaraki.jp/hokenfukushi/ryuho/chiiki/ryuho/suishinshitsu/hp-tachirikensa/documents/52kentaikensa_jyutaku.pdf

*小杉真司：ゲノム医療の現状と手続的課題：ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針と人を対象とする医学系研究に関する倫理指針について第3回医学研究等に係る倫理指針の見直しに関する合同会議平成31年2月14日
http://www.mext.go.jp/kaigisiryu/2019/02/_icsFiles/afieldfile/2019/02/13/1413293_004.pdf

34. 遺伝子関連検査・遺伝子解析を行っている施設・研究室の方にお聞きします。遺伝子関連検査・遺伝子解析の精度確保に関して特に行っているのはどれですか(複数回答可)。

- a) 内部精度管理の充実
- b) 施設内(施設関連)の(中央)臨床検査部(室)との連携
- c) 外部精度管理を含む外部機関による認定などの取得
- d) その他自由記載 ()

35. 貴施設・研究室の遺伝子関連検査の責任者の職種は何ですか。

- a) 医師
- b) 臨床検査技師
- c) その他自由記載 ()

お問合せ先：

173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1

日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野 中山智祥

電話：03-3972-8111 内線 2570 あるいは 8205

e-mail: nakayama.tomohiro@nihon-u.ac.jp

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

ゲノム創薬研究の推進に係る課題解決に関する研究 (A 課題)

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

研究開発代表者 国立精神・神経医療研究センター 増井 徹

研究開発分担者 日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野 中山智祥

以上
ご協力いただき誠にありがとうございました。

ご回答の際はファイル名の最後に記入者の氏名を日本語で入れ、2019 年 12 月 20 日(金)までに web 上のホームページに記入をしていただければ幸いです。