

品質保証 (quality assurance: QA) 手順または物がその研究計画に必要とされる種類であり、質であることを確保するための総合的な管理活動システム。立案、実施、文書作成、評価および改善が含まれる。品質保証システム (QMS) と同義 (ISBER 2005)。

.....20,22,23,24,26,27,32,48

品質保証システム (QMS) 「品質保証 (quality assurance: QA)」を参照のこと。

..... 23,48

プライバシー (privacy) 1. 個人の行為または意志決定に対して侵害もしくは干渉という公の注目を受けない状態または状況 (Black's Law Dictionary)、2. 他者の影響力または意見から隔離されているということ。秘密にされている、または隠されている状態。自身に関する情報の利用あるいは開示についてその個人が管理できること (NCI Thesaurus)。

プロテオミクス (proteomics) ゲノムによってコードされた全てのタンパク質に関する研究。生物、器官または細胞内器官に存在する全てのタンパク質の種類、量、構造、生化学的機能および細胞での機能、ならびにそれらの性質が空間、時間および生理状態においてどのように変化するかを調べる研究 (Eiseman et al. 2003)。

..... 26,40

分析対象 (analyte) 分析されるサンプル (NCI実務要領での仮のでの仮の定義)。

..... 13,14,17,18

分注物 (aliquot) 全体の一部に属する、同じ体積と重量を持つある物の2つあるいはそれ以上数があるサンプルの1つ (NCI Thesaurus)。

..... 18,19,23,28

包装物 (package) 1個以上の容器と張り付けられたラベル材を収容する、ラベル表示されたボール箱、容器または包装物 (ISBER 2005)。

.....20

保管 (storage) 1. 将来の使用のために試料を保持すること (ISBER 2005)、2. 保管のための空間または場所 (Merriam-Webster Dictionary)。

保護された健康情報 (protected health information: PHI) 電子媒体によって送信された、電子媒体内に保持された、もしくは他の形態または媒体にて送信・保持された、個人識別可能な健康情報。Family Educational Rights and Privacy Act (改正版20 U.S.C. 1232g) の範疇である教育記録、20 U.S.C. 1232g(a) (4) (B) (iv) に規定されている記録、および適用対象事業体が雇用主としての役割において所有する雇用記録がPHIに含まれない (45 CFR § 160.103)。

.....28,30,37,38,48

保存 (preservation) 1. 試料の生物学的または物理的劣化を防ぐ過程で用いられる化学物質の使用、環境条件の変更、または他の手段 (ISBER 2005)、2. 保存または維持すること (Merriam-Webster Dictionary)。

.....50

ま

命名法 (nomenclature) ある特定の分野で用いられる言葉の体系 (NCI Thesaurus)。

..... 14

や

有病数 (prevalence) ある時点での特定集団内での所定疾患の総症例数。ある時点での特定集団内での新規症例数を指す「発症数 (incidence)」とは異なる (NCI Thesaurus)。

40

容器 (container) 1. 1つまたは複数の生物試料を収納する仕切りのある入れ物または容器 (箱、瓶、冷却器、包装容器など)。生物試料を安全かつ簡便に輸送するために用いられる (NCI実務要領での仮の定義)、2. 物の収納に用いることができる物 (NCI Thesaurus)。

18,19,25,27,28

ら

ラベル (label) 試料容器または包装物に貼付されている、手書きの、印字された、もしくは図が描かれた物 (ISBER 2005)。

20,21,23,27

リーチスルー権利 (reach-through rights) 試料受領者による発見が試料提供者から提供された試料に対する試料提供者の特許の範囲外である場合に、試料提供者から請求される、試料受領者の発明に対する権利。受領者が試料を使用する見返りに提供者が請求するリーチスルー権利の例としては、受領者による発明の所有権、占有実施権、発明の売却時の提供者への支払いなどが挙げられる。リーチスルー権利により、提供者はそうでなければ試料の所有権または特許権範囲を通じる権利のみでは持ち得ない対象について権利を獲得することができる。リーチスルー権利は、受領者による試料の研究目的利用に対して、提供者に不当に高い報酬を与える場合がある (NCI実務要領での仮の定義)。

29,42,43

利害関係者 (stakeholder) 利害関係を有する者。NCI実務要領との関連では、利害関係者という用語は、科学者に加え、研究参加者を擁護・代弁する者も含む (NCI実務要領での仮の定義)。

15

利害の衝突 (conflict of interest) 公衆衛生局 (Public Health Service) が資金援助する研究の設計、実施または報告に対して、重大な金銭的利益 (Significant Financial Interest) が直接的かつ重大な影響を及ぼす可能性がある、指定された役人が合理的に判断した場合に存在する。利害の衝突をうまく処理するために課される条件または制限の例として次のようなものが挙げられるが、その限りではない: (1) 重大な金銭的利益の公表、(2) 独立審査機関による研究の監視、(3) 研究計画の修正、(4) 公衆衛生局が資金援助する研究の全部または一部に参加する資格の剥奪、(5) 重大な金銭的利益の剥奪、または(6) 実際に衝突をもたらしている、もしくはその可能性がある関係の断絶 (42 CFR § 50.605)。

32

臨床研究 (clinical research) 被験者またはヒト由来試料を用いて実施され、かつ研究者が被験者と直接的接触し協力を得る研究。新技術の開発、ヒト疾患の機序、療法、臨床試験、疫学、行動および医療サービス研究などが含まれる (NCI Thesaurus)。

27,33,39,49

臨床情報 (clinical data) 1. 臨床試験、診断、治療に関連した推論、考察または計算の基礎として用いられる事実情報 (測定値や統計値として) もしくは観察結果 (NCI実務要領での仮の定義)、2. 患者の診察または治療から得られた情報 (NCI Thesaurus)。

21,22,27,28,32,35,36,37,39,40,49

連結不可能匿名(化)の(unidentifiable) 個人識別可能な情報が収集されなかったか、もしくは収集されたが保持されなかったために、(当該個人の試料や情報について提供要請があっても) レポジトリから取り出せないサンプルの (Eiseman et al. 2003)。

..... 42,50

連邦規則集 (Code of Federal Regulations: CFR) 日刊の官報で公布される執行機関規則の年間集成と、効力を維持している過去の規則を合わせた法典 (Black's Law Dictionary)。詳しい情報は <http://www.gpoaccess.gov/cfr/index.html> で入手できる。

序 文

近年、生体分子について技術の未曾有の進歩により、がん研究で用いられる分析方法の能力と精度が飛躍的に向上し、個別化医療への取り組みが加速している。ヒト試料はこのような発展途上にある新しい技術基盤の分析対象として注目を集めてきている。また、ヒト試料は基礎研究と応用研究における重要な資源であり、治療、診断、予防の標的となる分子の発見や、さらになんという病気の分類に利用できる分子の情報の提供に直接係る資源である。このような新しい分析基盤に由来する分子情報の信頼性は、分析対象となる生物試料の質と再現性 (consistency) に依存している。生物試料の質に対する要求基準が高まった結果、科学を基盤に置いた方法を駆使してヒト生物資源保管施設を標準化することが、研究事業全体にとって急務となっている。標準化された質の高い生物試料が存在しないことは、がん研究の重大な障害として広く認識されている。

ここ数年にわたり、米国国立がん研究所 (National Cancer Institute; NCI) は、同研究所が研究資金を提供したヒト生物資源保管施設の現状およびがん研究に用いられる生物試料の質を把握するために当然なされるべきである徹底的な一連の調査研究を行った。この一連の調査研究は、2002年のNCIによる調査および地域共同体の公開討論会 (Community forum) から始まった。2003年には “National Biospecimen Network Blueprint (米国生物資源ネットワーク計画)” と “Case Studies of Existing Human Tissue Repositories (現存するヒト組織レポジトリの事例報告)” を発行し、その翌年、NCIのヒト生物資源保管施設の現状を把握するための大規模な調査研究を実施した^{1,2}。このような課題に立ち向かい、段階的に課題解決する戦略的計画へと導き、連携を深めるため、2004年～2005年、NCIの各部門を横断するBiorepository Coordinating Committee (生物試料連携委員会: BCC) の創設に続いてOffice of Biorepositories and Biospecimen Research (生物試料レポジトリおよび生物試料を用いた研究事務局: OBRR) を設立した。BCCについては、OBRRの取り組みに助言を与え支援するように活動内容が拡大された。BCCの主な目的は、OBRRと連携して、巨大ながん研究者社会のために生物試料の質と利用しやすさを最適化するようにNCIのヒト生物資源保管施設を組織化することである。また、NCIは大規模なワークショップを2回開催し、さらなる具体的な勧告を作成する計画であることを通知した。2005年の夏にOBRRとBCCにより共同開催されたこの2回のワークショップでは、がん研究者社会の代表者のみならず、倫理、法律、政策の多様な専門家が一堂に会した。そこでは、ヒト生物資源保管施設にかかわる活動を結束させ (unify)、統合し (integrate)、改善する (improve) ことに役立つ取り組みについて議論され、提案がなされた。同ワークショップに基づいて作成された勧告では、今後調査研究すべき分野や未解決の課題が明らかにされた。これに関しては、“Harmonizing Processes and Policies for NCI-Supported Biorepositories (NCIが助成する生物試料レポジトリの連携のための実務と政策)”³ という報告書に要約されている。以上の取り組みは2005年作成の “First-Generation Guidelines for NCI-Supported Biorepositories (NCIが助成する生物試料レポジトリの第一世代指針)” として結実した。同書は、2006年4月28日付官報 (71 FR 25184) およびNCI OBRRのホームページで発表された暫定版指針である。その後、同ガイドラインは、民間の意見および当該課題の専門家からの助言に基づいて、“NCI Best Practices for Biospecimen Resources (米国国立がん研究所 ヒト生物資源保管施設のための実務要領) NCI実務

¹ <http://biospecimens.cancer.gov/nbn/blueprint.asp>

² <http://biospecimens.cancer.gov/nbn/rand.asp>

³ http://biospecimens.cancer.gov/biorepositories/bcc_summary.asp

要領 [NCI Best Practices] June 2007”として改訂された。

この当然なされるべき入念な検討の過程を通じて、科学的根拠に基づいた研究資源の取扱い、生物試料および試料情報の質の向上、倫理的・法的要件遵守を支援する重要な原則が明らかにされた。現行のNCI実務要領は、研究室での操作手順の詳細について触れるのではなく、ヒト生物資源保管施設が作成すべき実務手順の土台となる原則を提供する。本書に記述されている勧告は、必要に応じて、各々のヒト生物資源保管施設の設置目的や科学的要請を満たすように修正を加えて採用されることが意図されている。NCI実務要領を採用するか否かは任意であるが、本書に概説される原則が、がん研究用生物試料の最大限の利用という目標の達成を助けるものであるとNCIは考える。

NCIは、ヒト生物資源保管施設のための実務要領の原則を作成するだけでなく、がん研究者社会全体のヒト生物資源保管施設に対する要請に取り組むため、段階的かつ多面的な取り組みを行っている。まずはじめに、がん研究者間での情報のやり取りやプログラムの相互利用を促進するインフラ構築を目指したがん医学・生物学研究情報処理網 (cancer Biomedical Informatics Grid: caBIG™) という事業により、質の高い生物試料の収集、注釈付け、保管、配布を支援する情報処理ツールを現在開発中である⁴。一方、caBIG™は、生物試料の注釈付けのための一貫した重複しない試料の命名法、技術的な裏付けのある包括的な生物試料追跡手順、および複数のヒト生物資源保管施設またはそれらのネットワークの全体にわたる検索を可能にする、双方向の運用性を有する情報処理システムに関する手引きを提供することを目指している。このようなツールは、その研究費の支援機関がどこであるか、あるいは科学的目的が何であるかに関係なく、全てのヒト生物資源保管施設が公平に利用できるようにする予定である。

2番目として、NCIは、ヒト生物資源保管施設がその資源の質を評価し、監視できるような評価ツールをNCI実務要領に基づいて開発中である。自己評価の進展は、生物試料の質の向上と管理に不可欠な品質管理システムの開発を促進するであろう。

3番目に、根拠に基づいた基準による生物試料収集、処理、保管に向けて行動することが重要であるという認識に立ち、根拠に基づいた管理方法論に必要な生物試料情報を生み出すために、Biospecimen Research Network (生物試料研究ネットワーク: BRN) を立ち上げた⁵。BRNは臨床施設および多くの研究施設の両方、また、NIH内外の関係者、軍事および企業関係者によって構成されている。BRNはDNA、RNAおよびタンパク質の分析が、個々の生物試料の採取前の、あるいは採取後の様々な要因によってどのような影響を受けるかを調べる研究を行う予定である。今後、BRNが作成したデータは、ウェブベースの検索可能なツールによって科学研究者社会が利用できるようにする。NCIとしては、BRNの取り組みに歩調を合わせて、客観的な科学的データに基づいた標準業務手順の作成を奨励する。ヒト生物資源保管施設は、生物試料の取扱いについて、また分析の対象となる物質の質を可能な限り良く保存するために、それぞれの施設のプロトコルを作成すべきである。

生物試料についての生物学分野の進歩、新規の科学的、技術的、臨床的手法の進展、および新たな倫理上、法律上の方針や規制の制定 (国立衛生研究所 [National Institutes of Health: NIH])

⁴ <http://cabig.nci.nih.gov/>

⁵ <http://biospecimens.cancer.gov/sciences/symposium.asp>

および保健社会福祉省 [Department of Health and Human Services] の方針など) に伴って、NCI 実務要領は改訂されていく。今後、研究者社会が試料の種類と分析方法の両方に特化した、根拠に基づいたSOPの構築に向かうに従い、BRNの取り組みや他の同様の調査研究で得られた成果に基づいてNCI実務要領が改訂されるであろう。NCIとしては、ヒト生物資源保管施設のための科学的に正確な最新の実務要領の整備に力を注ぐとともに、がん研究者社会の利害関係者からの助言や情報提供を求め続けていくことを約束する。

米国国立がん研究所 ヒト生物資源保管施設のための実務要領

A. 目的、適応範囲および実務

A.1. 目的

本書では、生物試料の収集、処理、保管、収集物からの取り出し、およびその配布における最適な実務手順を明らかにし、全てのヒト生物資源保管施設にある程度の一貫性と標準化をもたらすために優良試験所基準（good laboratory practice: GLP）の基本的考え方を反映させる。ヒト生物資源保管施設は、研究目的のためのヒト試料と関連情報のコレクション、そのコレクションが保管されている物理的構造（建物や保存施設）、ならびに関連する全ての実務手順および管理方針と定義される。従って、ヒト生物資源保管施設は、公的機関から研究者個人の冷凍庫に保管されている試料のコレクションに至るまで多岐にわたる。

A.2. 適用範囲

「米国国立がん研究所（NCI）ヒト生物資源保管施設のための実務要領（NCI実務要領）」の実施は任意であり、NCI実務要領中の幾つかの勧告内容は、研究デザインまたはヒト生物資源保管施設の設置目的に即しておおざっぱにまたは厳格に適用することができる。

A.3. 実務

A.3.1. 教育支援プログラム

NCIは2007年に教育支援プログラムに着手する予定である。この支援プログラムの一環として、公開討論会を米国各地で開催し、NCIの内外の研究者社会の構成員にNCI実務要領について知らせ、質疑応答とフィードバックのための討論の機会を提供する。

A.3.2. ヒト生物資源保管施設

ヒト生物資源保管施設はその生物試料の運営計画において、NCI実務要領を考慮に入れることが推奨される。

B. 技術上および実践可能な実務手順

B.1. 生物試料の収集、処理、保管、取り出しおよび配布

ヒト生物資源保管施設の設置目的の違いによって収集法や処理法が異なるであろうが、共通原則はあらゆる種類の生物試料に適用される。以下の実務手順は現在公表されている情報に基づいたものであり、現在進行中の研究プロジェクトから新たな情報が生み出されるに従い定期的に改訂される。

B. 1. 1. 収集する生物試料の決定

- B. 1. 1. 1. 特定の研究を支援するため、ヒト生物資源保管施設はその明確な目的に基づいて、収集の優先順位を決定する。
- B. 1. 1. 2. 生物試料は研究の科学的目的に適した人口統計上の (demographic) 特徴および多様性を有する集団から収集する。

B. 1. 2. 生物試料の収集および処理

生物試料の収集は、外科手術、臓器提供と移植、剖検、静脈採血など、様々な状況で行われる。集団を対象とした研究では、病院や研究参加者の自宅など、研究が行われている現場で収集が行われることもある (Eiseman and Haga 1999) ⁶。

- B. 1. 2. 1. 収集法や処理法など、研究目的に関連し、かつ必要な情報は全てヒト生物資源保管施設が記録する。研究に必要であれば、あらゆる種類の生物試料について収集・処理の所要時間をヒト生物資源保管施設の情報処理システムに記録し、追跡できるようにする。

- 生物試料が固形組織の場合、収集の所要時間を最小限に抑え、収集後は生物試料の温度を可能な限り迅速に下げる。凍結により試料が安定化するならば生物試料の処理に要する時間を最小限に抑える。
- 血液のような生物試料では、迅速な処理は必ずしも重要ではない。最適な処理時間は生物試料を分析する方法によって異なる。

- B. 1. 2. 2. 最も多くの分析対象物を保存できる処理法を用いる。ただし、特定の研究目的によって他の処理法が必要とされる場合を除く。

B. 1. 3. ヒト生物資源保管施設に係る職員

ヒト生物資源保管施設の管理と使用に関与する職員 (研究者、専門技術者、看護師、外科医、病理医、麻酔科医、アシスタントなど) は、ヒト生物資源保管施設の用途および目的について認識している。質の高い研究のための生物試料を収集するため、職員は十分な能力を有し、該当する標準業務手順を遵守するために訓練されている。病理医または指名された職員は外科手術および剖検における生物試料の収集・処理に携わる。どの生物試料もしくはその生物試料のどの部分が病理学的診断に必要であり、どれが余剰で研究目的のためにヒト生物資源保管施設へ提供できるのかを病理医が決めることが重要である。これは十分な患者診療を行う上で非常に重要である。

B. 1. 4. 生物試料の保管

以下に示す一般的実務手順は、ホルマリン保存組織、凍結組織、パラフィン包埋組織、スライド標本、血液、血清、尿など、全ての種類の生物試料に適用される。そ

⁶ NCI は「研究参加者」と「被験者」の2つの用語を同義とみなしているが、45 CFR Part 46 Subpart A (共通規則) で規制について考察する際に後者の用語を用いている。

それぞれの種類の生物試料の取扱いは、各生物試料の特徴およびその生物試料の類型で分析される生体分子（RNA、DNA、タンパク質、脂質など）に適したSOPに従う。

- B. 1. 4. 1. 生物試料を準備、保存する際は常に標準化された手順を適用して、生物試料の質を確保し、研究に不安定な要素を持ち込まないようにする。ヒト生物資源保管施設の担当者は保管条件、とりわけ温度、解凍・再凍結の出来事、設備の故障といったSOPからの逸脱を記録する（International Society for Biological and Environmental Repositories [ISBER] 2005, Mager et al. 2004）。
- B. 1. 4. 2. 生物試料は安定した状態で保存する。凍結させた生物試料や生物試料から抽出し凍結させた生体分子サンプルの、不必要な解凍・再凍結を避けるために、適切な量に分注されたサンプルを用いる。解凍・再凍結が必要な場合は、ヒト生物資源保管施設は、研究の標的である分析対象物が継続して安定であることが確かめられた、一定の評価を受けた手順書に従う。在庫管理などの方法を定めて、サンプル取り出し中に生じる安定した保存環境の中断を最小限に抑える。

生物試料の保管温度を選択する際、生物試料の特徴、予定保管期間、分析対象となる生体分子、および研究目的の中に生細胞の保存が含まれているか否かを考慮する（Hayes et al. 2002, ISBER 2005, Holland et al. 2003）。パラフィンブロックは微生物や害をなす動物（ねずみやゴキブリなど）の侵入のない、湿度がコントロールされた場所で27℃未満で保存する。血液や尿などの液体の場合、生物試料の各成分を最適条件で保管するため、保管前に成分を分離する。大規模研究で生きた細胞を処理する場合は、全血（分画されていない）の凍結保存が効率的でコストパフォーマンスの高い方法と考えられる（Hayes et al. 2002）。今後の使用目的が不確かな場合、組織を気相の液体窒素冷凍庫で保存して生存能力を長期間維持する。生きた細胞を長期間維持するには、保管温度を低くし、抗凍結剤（ジメチルスルホキシドなど）を用いる（ISBER 2005）。予定された分析を行う際、（気相の）液体窒素冷凍庫の上部と下部の温度差を考慮に入れる。液体窒素冷凍庫の上部の温度は常に-140℃以下にする。

- B. 1. 4. 3. 保管容器は予定された保管条件下で安定であること（Caporaso and Vaught 2002, Grizzle 2004）。生物試料を入れる容器は分析の目的を考慮して選択する。保存容器の大きさと数は、標準的な分注量、予測される研究者の利用形態、研究者の人数に適したものとする。容器の容量とタイプは、サンプルのロスを出さず、収集・保管費用を最小限に抑えるものとする。長期間の低温保管にはスクリュウキャップ付クライオバイアルを用いる。ガラス製バイアルや上部がポップアップ式となっているバイアルは長期保管に適さない（Caporaso and Vaught 2002）。急速凍

結させた生物試料はアルミホイルで包むか、もしくは市販の保管容器に入れて乾燥を防ぐ (Grizzle 2004)。表示ラベルと印刷は、生物試料の長期保管に適した条件の下で安定であること。作業者は、保護用としてフェースシールドと適切な手袋を着用する。

- B. 1. 4. 4. 生物試料の各保管容器には、明瞭に記入され、保管条件に耐えうる、識別標示または識別標示の組み合わせを書いたラベルをしっかりと貼り付ける。研究参加者の個人情報の機密性 (confidentiality)、セキュリティおよびインフォームド・コンセントの条項に留意した上で、他の全ての関連情報とこの識別標示を関連づける。在庫管理システムを用いて、各試料と特定の冷凍庫、冷蔵庫または棚を関連づける。これは主として本書公表後に採取された生物試料のコレクションに適用される。
- B. 1. 4. 5. 自動セキュリティシステムにより、保管設備の稼働状態を常時監視する。必要に応じて、代替電源などのバックアップ設備を自動的に稼働させる。冷凍庫の故障、天候による緊急事態、その他の緊急事態に対応する一連の手順を整備する (Friede et al. 2003, Landi and Caporaso 1997, Caporaso and Vaught 2002, Eiseman et al. 2003)。

B. 1. 5. サンプルの出荷

- B. 1. 5. 1. **取り出し** サンプルの質を守るためのヒト生物資源保管施設のSOPに準じてサンプルを保管庫から取り出す。
- B. 1. 5. 2. **出荷条件** 輸送中のサンプルの温度管理をする場合は、サンプルの種類と使用目的の他に、出荷時間、距離、気候、季節、輸送方法、規制を考慮する (Landi and Caporaso 1997, ISBER 2005)。輸送中の温度を適切に保つには、適切な断熱材、ジェルパック、ドライアイスまたは液体窒素 (ドライシッパー dry shipper) を用いる。冷蔵温度 (2°C~8°C) の維持には、-15°Cに設定されたジェルパックもしくは低温輸送用の相変化材料を用いる。冷凍温度の維持には、-20°C以下に調節されたジェルパックを用いる。-70°Cの冷凍温度の場合は、ペレット状またはシート状のドライアイスを用いる。ドライアイスは、輸送目的上は有害物質とみなされている。-150°C以下の温度を維持するには、液体窒素を充填したドライシッパーを用いる (ISBER 2005)。極端に高温ないし低温の外気温から生物試料を保護するために断熱容器を用いる。サンプルの温度を外気温より低く維持したい場合は、輸送が予定より24時間遅れても大丈夫なように十分量の冷却剤を同梱する (ISBER 2005)。温度上昇に敏感な試料は、輸送が遅れた場合に冷却剤を補充できる配送業者を利用する (ISBER 2005)。

パラフィンブロックやスライド標本は断熱容器に入れて室温にて翌日配達便で出荷する。断熱容器を使用することは、温度変化の影響を最小

限に抑え、27℃以上の温度からパラフィンブロックを保護するという意味で重要と考える。吸収パッドやカード上に吸着された乾燥血液サンプルなど、平らな生物試料は防水ビニール袋で包み、頑丈な外箱もしくは市販の封筒に入れて出荷する。ガラス製やプラスチック製のスライドに貼り付けられたサンプルは頑丈な（たわんだり曲がったりしない）外箱に入れて出荷する。液体サンプルは三重に包装する。

1梱包当たりの生物試料の数も、輸送容器の中で全ての生物試料の温度が適切に保たれるか否かに影響する。きわめて貴重なサンプルの場合、事前に試験的な輸送（凍結した液体サンプルなど）を行って冷却剤が適切であるかなど、輸送の際に問題となりそうな点をチェックする。さらに、非常に重要な試料の輸送では、輸送中の温度を記録する装置を同梱して、全輸送過程での状態を監視する。サンプルは乾燥剤と一緒に密封バックに入れ湿度を抑える。

- B. 1. 5. 3. **文書作成** ヒト生物資源保管施設は、受取人が確実に出荷物を受け取り、サンプルを適切に保管できるように出荷前に受取人に通知する。出荷記録（紙文書または電子文書）により、ヒト生物資源保管施設における出荷と受領が追跡できるようにする（ISBER 2005）。記録すべき情報は次のとおり：出荷/送り状番号、発送先（または発送元）、出荷日（または受領日）、宅配便業者の名前と荷物追跡番号、サンプルの明細、出荷（受領）したサンプル数、到着時の状態、研究名と研究番号（もしあれば）、研究責任者の名前、生物試料の受取人の署名（ISBER 2005）。

出荷に伴って標準化された事務処理を行う。ヒト生物資源保管施設の職員は出荷目録、サンプルの識別番号リストおよびサンプルの明細を生物試料の受取人に電子的に送信し、出荷目録のハードコピーを出荷品に同封する。出荷品を特定するための情報は輸送業者や税関関係官も見られるようにする。輸送業者によっては、診断用生物試料の外箱と2番目の包装との間に内容物の明細書を同封することを要求する業者もいる。

ヒト生物資源保管施設の職員は生物試料のラベルと病理学的報告書を梱包リストと照合して、整合が取れているか、正確であるかをチェックする。

品質保証/品質管理（QA/QC）のため、受け取ったサンプルの質に関するフィードバックを依頼する質問票を各出荷品に同封する（Eiseman et al. 2003）。

- B. 1. 5. 4. **規制上の考慮事項** 国際輸送規制および輸送上のサンプル分類に関する情報については、ISBER（International Society for Biological and Environmental Repositories）の実務要領および国際航空運送協会

(International Air Transport Association: IATA) の規制を参照する。生物試料を他国に出荷したり他国から受け取ったりする場合は、生物試料の輸送に関する国および地域の(規制や習慣の)違いに配慮する。

ある試料にバイオハザードラベルの表示が必要であるか判断する際は、労働安全衛生管理局 (Occupational Safety and Health Administration: OSHA) の有毒・有害物質に関する規制 (29 CFR 1910 Subpart Z) を参照する。

- B. 1. 5. 5. 訓練 ヒト生物資源保管施設の職員はサンプルを適切に出荷できるように訓練されていること (ISBER 2005)。

B. 2. 臨床情報の収集および管理

生物試料に適切な注釈を付けることは、ヒト生物資源保管施設が科学研究のツールとして総合的に役に立つために決定的な重要性を持つ (Eiseman et al. 2003)。ヒト生物資源保管施設は収集された生物試料を様々な方法や手段を用いて保管する。収集された生物試料は、分子標的の発見・検証、予防研究、早期発見、遺伝子研究、疫学研究など、研究者の多種多様な研究目的に用いられる。研究者やヒト生物資源保管施設が記録する情報は、収集された生物試料の種類と研究目的によって異なる。

B. 2. 1. 臨床情報の収集

- B. 2. 1. 1. ヒト生物資源保管施設は、研究のデザインや研究参加者の承諾で許されるならば、生物試料に関連する全ての臨床情報を収集・保管する。NCIとしては、臨床情報の収集を、必ずしもヒト生物資源保管施設の責務とはみなしていない。
- B. 2. 1. 2. 米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) の要求事項 (21 CFR Part 11もしくはFDAの指針書 [http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/part11/] を参照) に準拠して臨床情報の収集が行われ、それが適切であるなら、新薬臨床試験開始届や治験医療機器に対する一部規制の適用免除申請に引用・使用できるようにする。
- B. 2. 1. 3. ヒト生物資源保管施設は、臨床情報に対して統一された、簡潔な用語 (caBIG™ 標準データ要素 [common data elements: CDEs] など) を使用する。
- B. 2. 1. 4. ヒト生物資源保管施設は、研究者が必要とする具体的な臨床情報を突き止め、当該資源の使用目的に基づいて適宜、臨床情報収集の改善を図る。
- B. 2. 1. 5. ヒト生物資源保管施設は試料を用いた科学研究の精度を確保するために、

収集された臨床情報を評価する。ヒト生物資源保管施設は評価法を開発するか、もしくは適切な評価法が整備されていることを確認する。

B. 2. 1. 6. ヒト生物資源保管施設は、生物試料および関連臨床情報の取得に適用されるプライバシー（個人情報保護）に関する法令・規則、ヒト被験者保護規制を遵守する（付加情報および参考のため、「C. 2. インフォームド・コンセント」および「C. 3. プライバシーの保護」を参照）。生物試料のみに関連する臨床情報は、該当する場合、1996年度医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律（Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996: HIPAA）および米国保健社会福祉省（U. S. Department of Health and Human Services: DHHS）ならびにFDAの被験者保護規制に準拠して研究目的のために使用・開示される。

B. 2. 2. 長期追跡臨床情報

B. 2. 2. 1. ヒト生物資源保管施設は、研究の要求事項に指示されている場合、該当するインフォームド・コンセントの要件を満たした上で長期追跡臨床情報を収集・保管する。

B. 2. 2. 2. ヒト生物資源保管施設の設置目的や研究のデザインによっては、生物試料に関連する情報には、人口統計学的情報、生活習慣要因、環境的・職業的曝露、がん既往歴、系統的な病理情報、追加的診断研究、初回病期判定手順に関する情報、治療情報の他、研究参加者の臨床転帰を知るための追跡調査に関する情報が含まれる。

B. 2. 2. 3. 長期追跡研究用に開発されたデータベースでは、生物試料との関連がコード化された臨床情報が用いられるが、法律および研究参加者の同意により許可された場合は、長期追跡情報を継続的に取得できるように研究参加者個人を特定するための確実な対応表が保管される。

B. 2. 2. 4. ヒト生物資源保管施設は方針および手順書を最適化して、研究参加者のプライバシーと機密性を保護しつつ、統一された長期追跡情報（必要に応じて治療・転帰情報など）の利用を促進する。

B. 2. 2. 5. 質の高い長期追跡情報を収集するため、ヒト生物資源保管施設は長期追跡臨床情報の検証作業および品質保証/品質管理を担当する訓練された専従職員を雇用する。

B. 2. 3. 情報の追跡を支援する情報処理

B. 2. 3. 1. ヒト生物資源保管施設の情報処理システムは、生物試料の収集、処理、配布のあらゆる側面を追跡して、混乱を防ぎ、注釈付けを支援する。

B. 2. 3. 2. ヒト生物資源保管施設は、生物試料および関連臨床情報の取得、保管、

使用に適用される被験者およびプライバシーに関する法令・規則のみならず、その施設が求める事項を遵守する（詳細については「C.2. インフォームド・コンセント」および「C.3. プライバシーの保護」を参照）。

B.3. 品質保証/品質管理 (QA/QC)

ヒト生物資源保管施設は、公式のQA/QC方針を策定して、科学的結果に悪影響を及ぼすおそれのある誤りを最小限に抑える。QA/QC方針は、そのヒト生物資源保管施設が目指した、あるいは潜在的な生物試料の使用目的に合わせた内容にする。

B.3.1. 品質管理システム

各ヒト生物資源保管施設は、品質管理システム (QMS) 文書を作成するか、もしくは同施設が連携する機関が公表したQMSを遵守する。QMSには、ヒト生物資源保管施設のQA/QCのプログラムとそのプログラムの要件が確実に満たされるための取り組みを記載する (ISBER 2005)。また、以下の領域における監査実施手順も記載する。

- 設備の保守および修理
- 訓練の記録および職員の訓練計画の遵守
- 情報の管理
- 記録管理
- SOPの遵守

B.3.2. 標準業務手順書 (SOPマニュアル)

各々のヒト生物資源保管施設は、方針を明記し、全ての手順を詳述したSOPマニュアルを作成する。

B.3.2.1. **内容** 具体的には、少なくとも以下の情報がSOPマニュアルに含まなければならない。

- 生物試料の取扱いに関する方針および手順（使用する消耗品、方法、設備を含む）
- 自施設で実施する検査の手順
- 生物試料の処理手順（生物試料の分注や分割を含む）
- 生物試料の出荷・受領に関する方針および手順（ヒト生物資源保管施設の提供契約 [material transfer agreements: MTAs]、その他の適切な契約を含む）
- 記録管理に関する方針
- 事務管理上、技術上、物理的セキュリティのための手順
- 情報システムのセキュリティのための手順 (Stoneburner et al. 2002)
- サンプルの取り出しおよび処理に用いる消耗品、設備、装置、試薬、ラベル、試料処理に関するQA/QC方針および手順
- 安全管理措置

- 緊急バイオセーフティ方針および手順（職員の負傷および潜在的血液媒介病原体の曝露の報告を含む）
- 事故、誤り、苦情の調査、記録および報告に関する方針および手順
- 設備の点検、保守、修理、較正に関する方針、手順および予定
- 医療廃棄物、その他のバイオハザード廃棄物の廃棄手順
- 技術およびQA/QC職員の訓練に関する方針および手順
- 生物試料のヒト生物資源保管施設からの譲渡手順
- 生物試料の廃棄に関する方針
- 連絡担当者および指名された予備の連絡担当職員の情報（名前、緊急連絡先を含む）

- B. 3. 2. 2. **実務** ヒト生物資源保管施設の長および/またはQA/QCプログラムの責任者は、実務に先立ち、全てのSOPおよび関連する手順検証試験を精査・承認する。実践時には、全てのSOPを書面どおりに遵守する。
- B. 3. 2. 3. **修正** 各ヒト生物資源保管施設は、文書管理プログラムおよびSOPの管理（governing）・変更・改訂に関する方針を策定する。全てのSOPを少なくとも2年に1回、かつ、実務、手順、技術または法律の重要な変更のために改正の必要性が生じた場合に見直す。
- B. 3. 2. 4. **職員による利用および閲覧** 現行のSOPマニュアルは指定された場所に保管し、職員が常時閲覧できるようにする。職員は実務に就く前に最新の方針および手順に目を通す。職員の閲覧および関連する訓練を記録する。

B. 4. バイオセーフティ

生物試料を扱う実験室やヒト生物資源保管施設の職員は、実験室の一般的危険のみならず、感染性病原体や化学物質の危険に曝される。ごく一部の生物試料であっても曝露が予測される場合、それを処理するヒト生物資源保管施設の職員にとってリスクとなる。従って、生物試料は全てバイオハザードとして扱うべきである（Grizzle and Fredenburgh 2001）。ヒト生物資源保管施設は、バイオセーフティの予防措置を講じるだけでなく、実験室の一般的安全管理措置の主原則を遵守しなければならない。

B. 4. 1. バイオハザードの予防措置

- B. 4. 1. 1. 実験室およびヒト生物資源保管施設は、あらゆるヒト試料を感染のおそれがあるバイオハザードと想定する（Grizzle and Fredenburgh 2001）。OSHA（Occupational Safety and Health Administration）規制（29 CFR § 1910.1030(f)）は雇用主に対して「職務上曝露する全ての従業員がB型肝炎ワクチンおよび一連のワクチン接種を受けられるようにし、かつ曝露した全ての従業員が曝露後の検査を受け、経過が観察され、追跡が行われるようにする」ことを義務づけている。乾燥血液、組織および唾

液に対しては万全な予防措置を講じ、OSHAの規定に従ってラベル表示する。ヒト生物資源保管施設での作業は、実験室や臨床現場で用いられる予防措置と同様の万全の予防措置を講じた作業に基づく。生物試料を扱う実験室およびヒト生物資源保管施設では、次の2つの基本的安全予防策を講じる。(1)手洗いの励行、(2)生物試料を扱うとき、および冷凍庫内や冷凍庫付近で作業するときは必ずフェースシールドと手袋を着用する。その他の一般的な望ましい実験作業実務については、GrizzleおよびFredenburgh (2001) が概説している。

B. 4. 1. 2. ヒト生物資源保管施設はリスクの高い生物試料の受入可否について明確な方針を策定する。例えば、感染性が知られていないヒト試料の場合、疾病対策予防センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) /NIH 発行の “Biosafety in Microbiological Biomedical Laboratories (微生物を取り扱う医学・生物学実験室における生物安全予防措置)” (BMBL) (CDC and NIH 1999) に概説されているとおり、飛沫やエアロゾルによって曝露する可能性の有無に応じて、バイオセーフティ・レベル2 (BSL-2) の規定に準じて扱う。BSL-2の規定では、処理のために生物試料が入った容器を開ける場合、BSL-2生物学的安全キャビネット (フード) で行うことになっている。ヒト試料を扱うヒト生物資源保管施設は必ずOSHAの血液媒介病原体基準に従って作業を行い、曝露抑制プランを策定する (29 CFR § 1910.1030)。BMBLに概説されているとおり、その他の予防措置も講じる。作業によっては、より高度な封じ込めが要求される場合もあれば、それほど厳格でない措置が許容される場合もある。従って、ヒト生物資源保管施設の職員はリスクを評価し、適切な封じ込めレベルを決定できるように訓練されていなければならない。

B. 4. 1. 3. ヒト生物資源保管施設はNIH Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules (組み換えDNA分子を対象とする研究に関するNIH指針)

(<http://www4.od.nih.gov/oba/rac/guidelines/guidelines.html>) およびCDCの “Additional Requirements for Facilities Transferring or Receiving Select Agents (特定感染因子の運搬と受入に係る追加的要請)” (42 CFR Part 72) に準じた方針を策定する。

B. 4. 2. バイオセーフティの実務要領

B. 4. 2. 1. ヒト生物資源保管施設は、安全および関連教育訓練に関する計画において全体的プログラムを作成する際、政府施設と認定機関が定めたバイオハザードに関する要求基準および実験室のバイオセーフティに関する最新の情報源を確認する (「B. 4. 1. バイオハザードの予防措置」で参考文献としたCDC/NIH文書を参照)。

- B. 4. 2. 2. ヒト生物資源保管施設はバイオセーフティのリスクおよびその他の一般事項を特定する。ヒト生物資源保管施設で日常的に行われる作業を特定し、各作業に付随する安全上の問題を検討し、適切な安全管理措置を講じる。
- B. 4. 2. 3. 連邦および州の要求基準、経験、公表済みの情報に基づいた作業ガイドライン文書を作成してバイオセーフティの向上を図る。作成したガイドラインは定期的に見直しと改訂を行い、問題点が発見されたり、ガイドラインの有効性が損なわれていることが明らかになったりした場合は改正を行う。
- B. 4. 2. 4. 教育訓練プログラムを作成・実施する。各従業員は作業を開始する前にバイオセーフティの該当分野の教育訓練を受ける。教育訓練は毎年更新する。
- B. 4. 2. 5. ヒト生物資源保管施設は、職員の全てのバイオハザードへの曝露や潜在的感染という事態に対する処置を手配し、記録する。

B. 4. 3. 実験室の一般的安全性

ヒト生物資源保管施設は、バイオセーフティの他にも、化学物質、電気、火災、建物などの物理的、放射線の安全に関する厳格な一般的安全性規制を遵守する (ISBER 2005; 29 CFR 1910)。

B. 5. ヒト生物資源保管施設の情報処理：データ管理および在庫管理と追跡

ゲノミクスとプロテオミクスで扱われる情報の膨大化に伴い、情報処理システムが研究事業にとって不可欠となった。ヒト生物資源保管施設を支援する情報処理システムは、日常業務を維持するために堅固で信頼できるものでなくてはならない。また、科学面での要請の変化にも対応できなければならない。システムの双方向の運用性は情報や生物試料のやり取りの要である。

情報処理システムはヒト生物資源保管施設が行う業務のあらゆる側面をサポートする必要がある。その業務には、研究参加者の登録と同意、生物試料の収集、処理、保管および配布、QA/QC、研究参加者の情報収集、情報のセキュリティ、評価文書の作成、管理報告機能が含まれるが、これらに限定されるわけではない。さらに、情報処理システムは生物試料の臨床面での注釈付けも管理すべきである。

ヒト生物資源保管施設の情報処理システムは、生物試料（保管あるいは使用場所など）と関連情報の使用の責任の所在を研究参加者に対して説明する際の重要なツールである。ヒト生物資源保管施設は、セキュリティへの要請が満たされるような対策が講じられた情報処理システムを導入・運用しなければならない。

NCI Center for Bioinformatics (NCICB) では、NCIが支援する研究事業全般、とりわけ臨床研究と橋渡し研究（トランスレーショナル・リサーチ）にわたって情報や研究に必要なツールを共有できるようにするための研究者個人と研究機関を結びつける自主参加の（voluntary）ネットワーク「caBIG™」を開発中である⁷。ヒト生物資源保管施設はcaBIG™を活用して、本項に記載された情報処理に関する勧告を実践することが推奨される。この実務要領やcaBIG™を支援するNCIの研究基盤に関する詳細情報については、補遺1を参照のこと。

B. 5. 1. 機能範囲—全般について

- B. 5. 1. 1. ヒト生物資源保管施設レベルでは、情報処理システムは在庫管理機能、すなわち、生物試料の取得、処理、取扱い、QA/QC、収集場所（研究参加者）から使用（研究者）への配布といったあらゆる段階の追跡に重点を置く。研究者から返却された未使用サンプルの再保管についても追跡を行う。追跡には、複数の、外部に貼り付けられた、物理的な生物試料の識別子、例えば匿名化情報を示すバーコードなどを記録することが含まれる。
- B. 5. 1. 2. 情報処理システムは、生物試料の物理的容器のラベル（紙製ラベル、バーコードなど）に、同じ情報システム内の他の情報を関連づけることができる。
- B. 5. 1. 3. 情報処理システムは生物試料と関連する臨床情報を追跡し、該当する場合には、生物試料の情報と外部から供給された臨床情報を関連づける。
- B. 5. 1. 4. 外科病理報告書といった自由記載による情報から体系的な情報を抽出するプログラムなどについては、抽出された情報が正確になるように機能評価を行う。ヒト生物資源保管施設はこのようなプログラムなどの性能を定期的に監視する。
- B. 5. 1. 5. 個々の研究機関にある全てのヒト生物資源データベースは安全な場所に設置し、各機関が監視する。情報処理システムの性能に影響を及ぼすおそれのある様々な状況に応じてデータを保管し、取り出せるように対応手順を用意する。ヒト生物資源保管施設は、安全が保証されていない応急のデータベースを消去し、中央情報処理システムを介して情報を管理する。このような基盤を構築する能力がない場合は、情報処理システムのホスト業務を外部に委託する。
- B. 5. 1. 6. ヒト生物資源保管施設の情報処理システムは、本書の別項に記載される科学面からの実務要領の観点によって生物試料の質を監視・報告する。
- B. 5. 1. 7. ヒト生物資源保管施設の情報処理システムは、システムの重要な事項の

⁷ <https://cabig.nci.nih.gov/>

集計結果およびデータベース内の保護された健康情報（Protected Health Information: PHI）についての全てのアクセスについて監査記録を提供する。

B. 5. 2. 機能範囲—生物試料の特定

- B. 5. 2. 1. 各生物試料には一意的識別子（番号やバーコードなど）または識別子の組み合わせを割り当てる。現存する生物試料コレクションに対してこの作業を行うことは多大な労力を要するため、この勧告は特に今後収集される生物試料に適用される。このような状況において、個々のシステムおよびそのシステムが支援するヒト生物資源保管施設の範囲内で識別子が一意的である。
- B. 5. 2. 2. 情報処理システムは、収集から処理、保管、配布される生物試料および関連する臨床・疫学情報を照合・追跡する能力を有する。
- B. 5. 2. 3. 生物試料がヒト生物資源保管施設内で移動したり、機関外に移動したりするたびにヒト生物資源保管施設のデータベースは更新される。
- B. 5. 2. 4. 情報処理においては、生物試料とは通常、ある容器に保存されている物理的に識別可能な一つのヒト試料を指す。抽出・精製によって生じた複数のサンプル（物理的部分）、分割・分注された試料、生物試料のその他の物理的に分割された一部は、新しいサンプルとみなし、各々に新たな識別子を割り当てなければならない。各サンプルの由来は記録される。

B. 5. 3. ローカルシステムとの統合

- B. 5. 3. 1. 各ヒト生物資源保管施設の情報処理システムは、ホスト機関の臨床情報システム（解剖病理検査情報システム、臨床病理検査情報システム、がん登録など）と統合できなければならない。臨床情報システムとの統合においては、該当する場合、HIPAAの規制および被験者保護規制に準拠する。

B. 5. 4. 双方向の運用性

- B. 5. 4. 1. ヒト生物資源保管施設によってワークフローが異なるために、情報処理システムの情報処理の要求基準も異なるであろうが、ヒト生物資源保管施設を、臨床情報と研究情報に対応させてネットワークに配置するため、研究と臨床の双方向からの運用が可能なシステムでなければならない。
- B. 5. 4. 2. ヒト生物資源保管施設の情報処理システムはCDE（標準データ要素、common data element: CDE）を用いる全てのシステムに提出できる最低限の標準質問項目を満たす。
- B. 5. 4. 3. 新しいヒト生物資源保管施設用に導入選定される或いはそのために開発

される情報処理システムは、他のシステムと双方向の運用を目標として、caBIG™のシルバーレベルの互換性を有する⁸。現存するヒト生物資源保管施設で用いられているシステムが入れ替えられたり、アップグレードされる場合、シルバーレベルの互換性を持つ。既存のソフトウェアについては、シルバーレベルの互換性へ移行する経路が既に割りだされている。

- B. 5. 4. 4. システムは、Cancer Data Standards Repository (caDSR) ⁹のような標準メタデータセンターの情報要素を使用する。

がん研究事業全体にわたる情報処理システムの双方向の運用性の向上を目的としたNCICB (NCI Center for Bioinformatics) のcaBIG™および関連ツールの導入計画についての議論は、補遺1を参照のこと。

B. 5. 5. 情報処理システムの開発

- B. 5. 5. 1. ヒト生物資源保管施設の情報処理管理システムは、使用の実情および生物資源を管理する際の要請をとらえる他の技術（データモデル、オブジェクトモデルなど）に基礎を置く。主として、ヒト生物資源保管施設で行われる業務のSOPによって情報処理システムの設計は決定される。

- B. 5. 5. 2. 初期開発および後続の修正は、ソフトウェア開発およびシステム開発の方法論に従う。

- B. 5. 5. 3. ソフトウェアおよびシステムを構築する機関は少なくともCapability Maturity Model Integration (CMMI) レベル3に適合することが推奨される。CMMIレベル3に関する情報は
<http://www.sei.cmu.edu/cmmi/general/general.html>で入手できる。

B. 5. 6. 情報処理システムに関連する倫理上および法律上の問題

- B. 5. 6. 1. 該当する全てのプライバシーに関する法令・規制（HIPAAなど）および被験者保護規制（45 CFR Part 46 Subpart A）に準拠して臨床情報や生物試料が適切に利用されるように、使用許可と使用責任を規定する。生物試料に関する情報は、生物試料を利用する最終使用者の知的所有権（IP）に対するリーチスルー権利なしに提供される（すなわち、NIH Principles and Guidelines for Sharing of Biomedical Resources [別名：NIH Research Tools Policy、
http://ott.od.nih.gov/policy/research_tool.html]
およびNIH Data Sharing Policy
[http://grants.nih.gov/grants/policy/data_sharing/] に準拠する)。
詳細については、「C. 5. 知的所有権および資源の共有」を参照のこと。

⁸ https://cabig.nci.nih.gov/guidelines_documentation

⁹ <http://ncicbsupport.nci.nih.gov/sw/content/caDSR.html>