

# マイクロRNAバイオマーカーに関する国際標準化

---

特定非営利法人バイオ計測技術コンソーシアム

JMAC

中江 裕樹

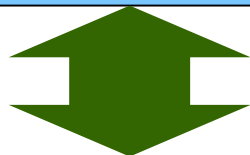
- **マイクロRNAに関連する国際標準化の動向**
- **遺伝子検査分野での標準化の必要性**
- **境界組織としてのJMACの活動**
- **広がるバイオテクノロジー産業分野の連携と産業基盤構築**
- **まとめ**

# 国際標準化とは

## ■ バイオ分野の計測技術が、研究用から産業用へとシフト

### 研究用途市場

- ・ 顕在化市場
- ・ **同じ測定を繰り返して確認**
- ・ 職人芸も許容



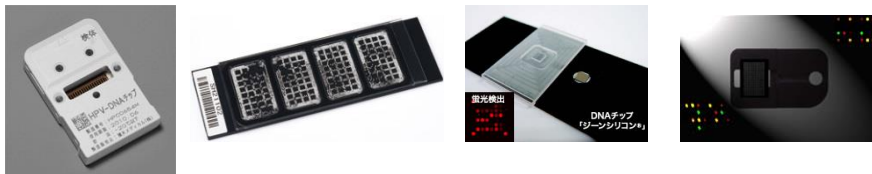
### 産業用途市場

- ・ 成長市場
- ・ **1度の解析で結論を出す必要**
- ・ 日常精度管理、外部精度管理が必要



**標準化**

産業化を目指すプロジェクトの  
出口戦略には、欠かすことができない。



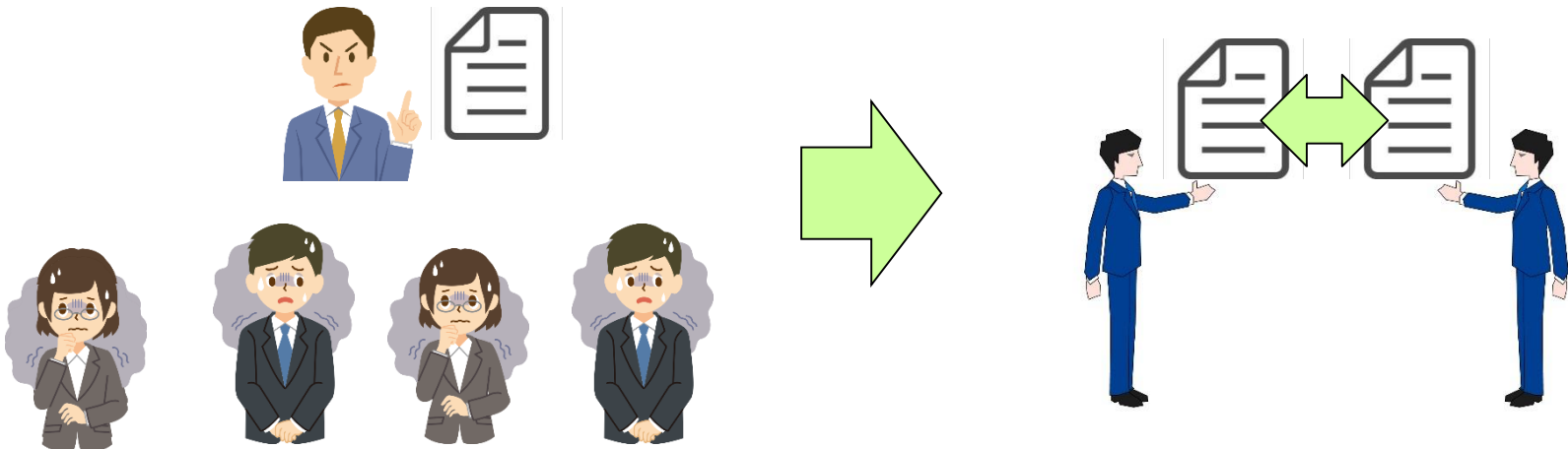
# 標準化とは？

- standardization
- activity of establishing, with regard to actual or potential problems, **provisions for common and repeated use**, aimed at the achievement of the optimum degree of order in a given context
- ISO/IEC Guide 2:2004, 1.1



実在の問題又は起こる可能性がある問題に関して、与えられた状況において最適な秩序を得ることを目的として、**共通に、かつ、繰り返して使用するための記述事項**を確立する活動。

- Note to the definition of “standardization”
  - NOTE 2 Important benefits of standardization are improvement of the suitability of products, processes and services for their intended purposes, prevention of barriers to trade and facilitation of technological cooperation.
- **標準化の恩恵は、目的適合性の改善、貿易障壁の防止、技術連携の促進です。**
- “標準化”とは全く**同一の手段の強制ではありません**。データのフォーマットや解釈の指針を与えることで、相互理解のための、いわば**共通言語**を提供する役割があります。



- ISO (International Organization for Standardization)
- 1926 ISA; International Federation of the National Standardizing Associations
  - Cessation of activity in 1944 by WWII.
- 1946 ISO Established by integrating ISA and NSCC



## ■ Overview

- Scale of ISO is expanding according to global economical growth sustained by international trade.
- International standardization except electrical, electronic and related technologies
- 163 national standards bodies
- Number of Standards over 22,481
- Japan (JISC) joined in 1952.

(2019.01.21)

マイクロRNAをバイオマーカーとする体外診断薬の開発

# 遺伝子検査分野での 標準化の必要性



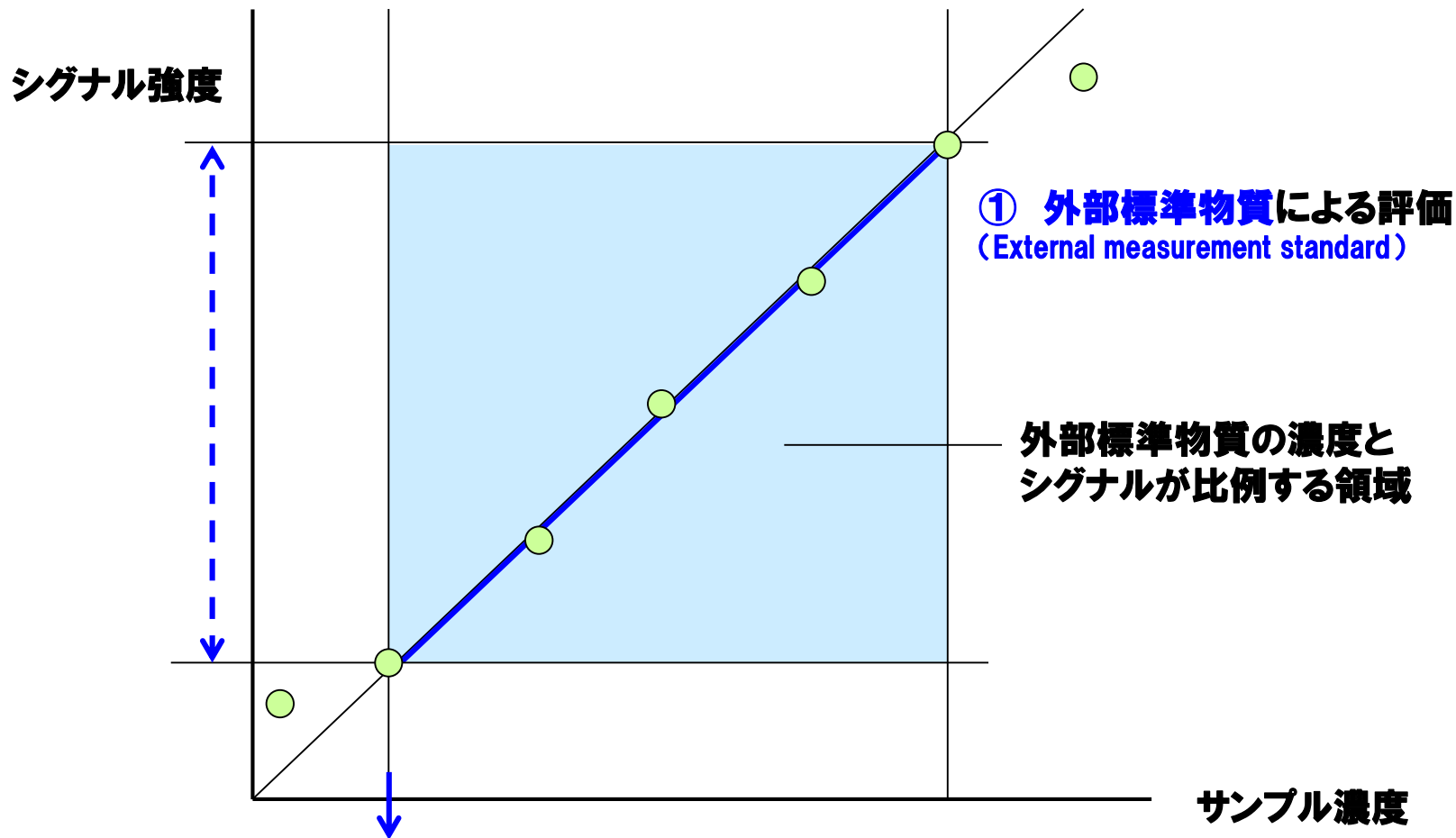
# 遺伝子検査市場の広がり

Category	Target	Products (Multiplex PCR → Probe Hybridization → Microarray)
Microbiology	Pathogens Microbials	<p><b>HPV Roche</b> <b>Cervista</b></p> <p><b>HPV Qiagen</b> <b>PCR (multiplex PCR)</b></p> <p><b>DDH</b> <b>DNA-DNA Hybridization</b></p> <p><b>microplate hybridization</b></p> <p><b>Clinichip</b> <b>DNA Chip (Microarray)</b></p>
Oncology	Cancer cells Somatic cells	<p><b>Oncotype DX</b> <b>MEBGEN</b></p> <p><b>Therescreen</b> <b>Pharmacogenomix</b></p> <p><b>Mammaprint</b> <b>Tissue of Origin</b></p> <p><b>CancerTYPE ID</b> <b>DNA Chip (Microarray)</b></p>
Genetics	Germline	<p><b>UGT1A1</b> <b>CYP2C9</b> <b>VKORC1</b> <b>Amplichip</b></p> <p><b>CGH array</b></p>
Others		<p><b>Allomap</b> <b>PCR (qRT-PCR)</b></p> <p><b>MS-array</b></p>

- ✓ Categories are expanding to include multiplex typing, expression profiling and so on.
- ✓ Over 200 tests are under development at the moment.



## 規格名「DNAマイクロアレイを用いた特定核酸配列の検出に関する一般的定義と要求事項」



The screenshot shows the ISO website interface. At the top left is the ISO logo (a globe with 'ISO' text). To its right is the text 'International Organization for Standardization' and the slogan 'When the world agrees'. A navigation bar contains links for 'Standards', 'All about ISO', 'Taking part', and 'Store'. A search bar is located on the right. Below the navigation bar, there are links for 'Standards catalogue' and 'Publications and products'. A breadcrumb trail reads: 'Home > Store > Standards catalogue > Browse by ICS > 67 > 67.050 > ISO 16578:2013'. The main heading is 'ISO 16578:2013' with a 'Preview' button. The description below reads: 'Molecular biomarker analysis -- General definitions and requirements for microarray detection of specific nucleic acid sequences'.

## NGS

**TC 34/SC 9  
/WG 25**

**Microbiology  
Whole Genome**

**TC 34/SC 16  
/WG 8**

**Meat Speciation  
ISO/NP 22949**

**TC 276/WG 3&5**

**Data Quality ISO/AWI 20397-2  
Upstream ISO/PWI 20397-1**

## PCR等

**TC 212/WG 4**

**Pathogen ISO/TS 17822-1:2014  
Pathogen ISO/NP 17822**

**TC 276/WG 3**

**PCR Performance ISO/AWI 20395  
Synthetic NA ISO/AWI 20688-1  
Synthetic Genome ISO/PWI 20688-2**

**TC 34/SC 16**

**PCR ISO 22174:2005 etc.**

## Sample

**TC 212/WG 1**

**Pre-examination  
ISO/TS 20658:2017**

**TC 212/WG 4**

**Multiplex Quality of NA ISO/CD 21474-1  
Multiplex Quality of NA ISO/CD 21474-2**

**ISO/DIS 20166-1,2,3 FFPE RNA, protein, DNA  
ISO/DIS 20184-1,2 frozen RNA, Protein  
ISO/DIS 20186-1,2,3 whole blood  
RNA, genomic DNA, ccfDNA**

ISO International Organization for Standardization  
When the world agrees

Standards | All about ISO | Taking part | **Store**

Standards catalogue | Publications and products

Home > Store > Standards catalogue > Browse by TC > ISO/TC 212

## ISO/TC 212

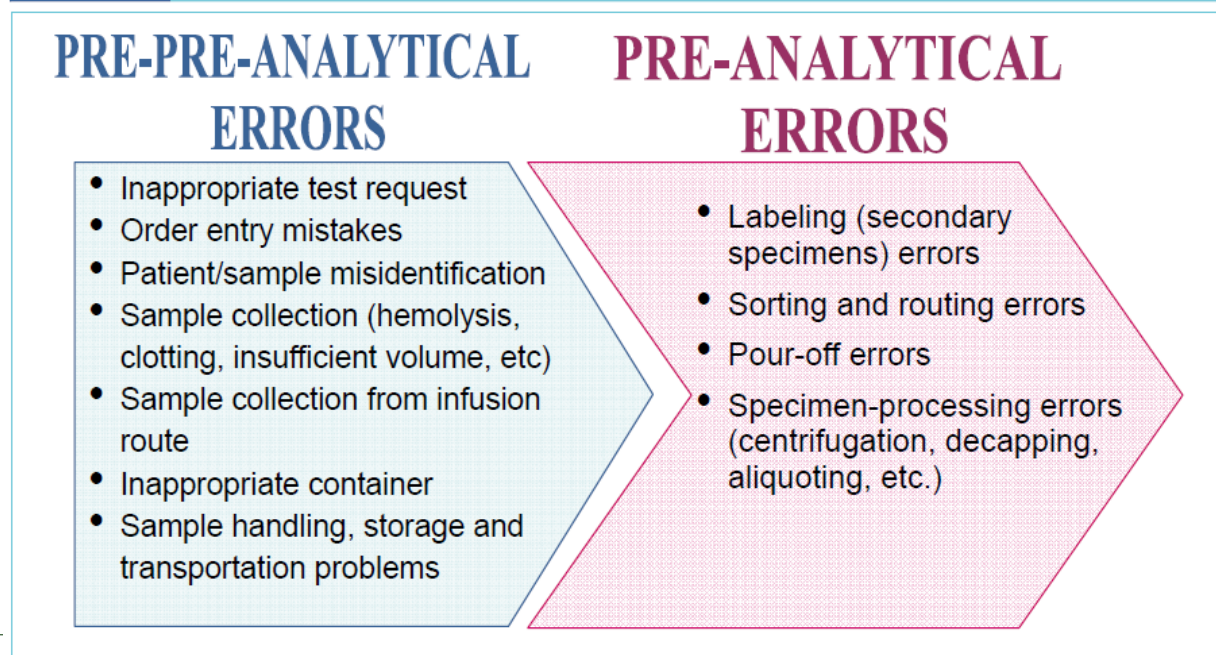
Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems

- 設立は1994年 国内審議団体はJCCLS
- 臨床検査と体外診断検査システムに関わる国際規格開発を行う。
- ISO 15189:「臨床検査－品質と能力に関する特定要求事項」の開発
- 幹事国:US

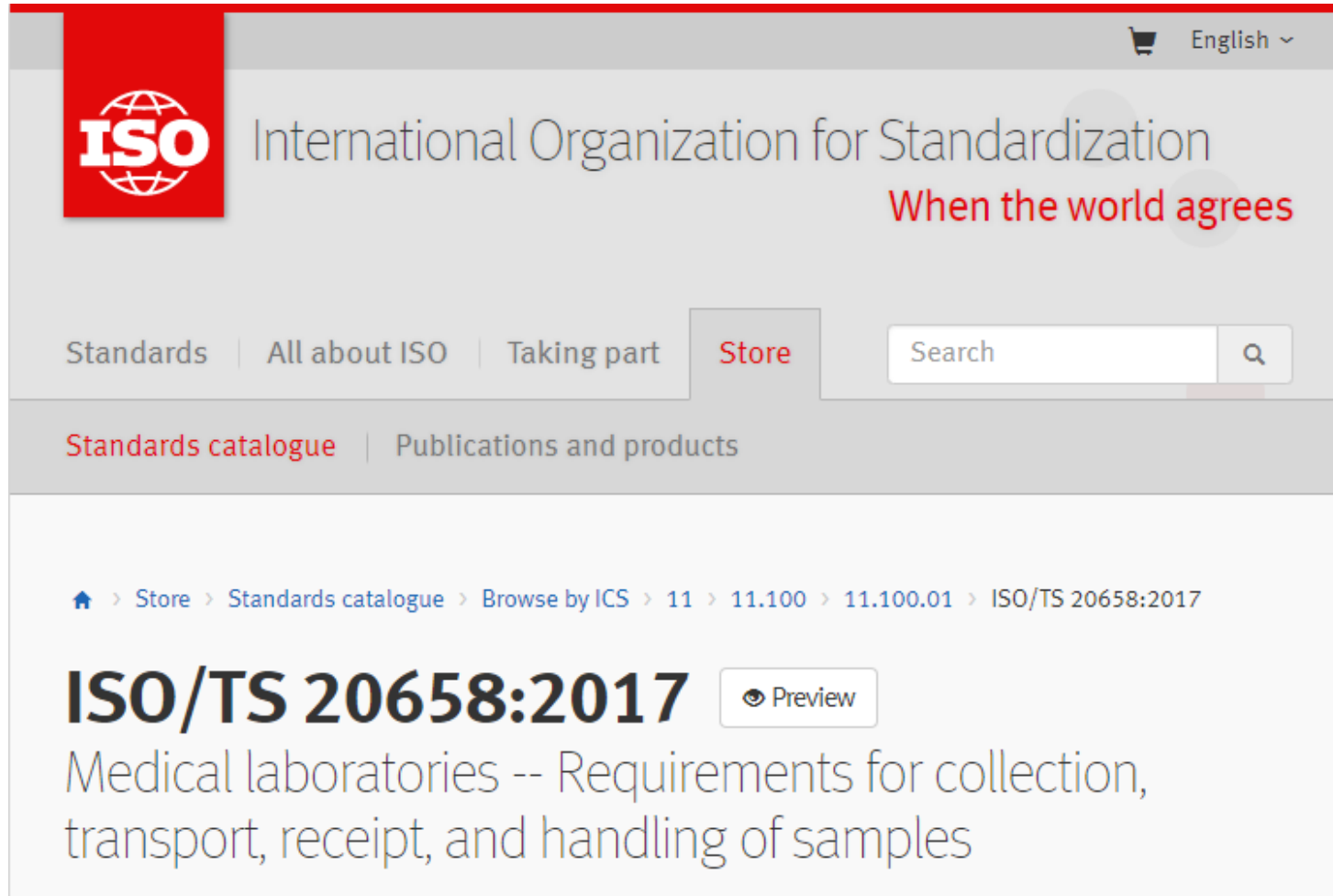


**eJIFCC2015Vol26No1pp007-014**

**Figure 1** Most frequent sources of errors in the pre-pre- and pre-analytical steps (accounting for 48%–62% of total errors in laboratory medicine)



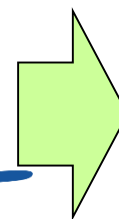
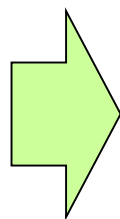
## ■ Pre-examination process の国際標準化



The screenshot shows the ISO website interface. At the top left is the ISO logo (a red square with a white globe and the letters 'ISO'). To its right is the text 'International Organization for Standardization' and the slogan 'When the world agrees'. Below this is a navigation bar with links for 'Standards', 'All about ISO', 'Taking part', and 'Store'. A search bar is also present. Below the navigation bar is a secondary navigation bar with 'Standards catalogue' and 'Publications and products'. The main content area shows a breadcrumb trail: 'Home > Store > Standards catalogue > Browse by ICS > 11 > 11.100 > 11.100.01 > ISO/TS 20658:2017'. The product title 'ISO/TS 20658:2017' is displayed in large, bold letters, followed by a 'Preview' button. Below the title is the subtitle 'Medical laboratories -- Requirements for collection, transport, receipt, and handling of samples'.



## ■ 遺伝子検査に関する国際標準化動向

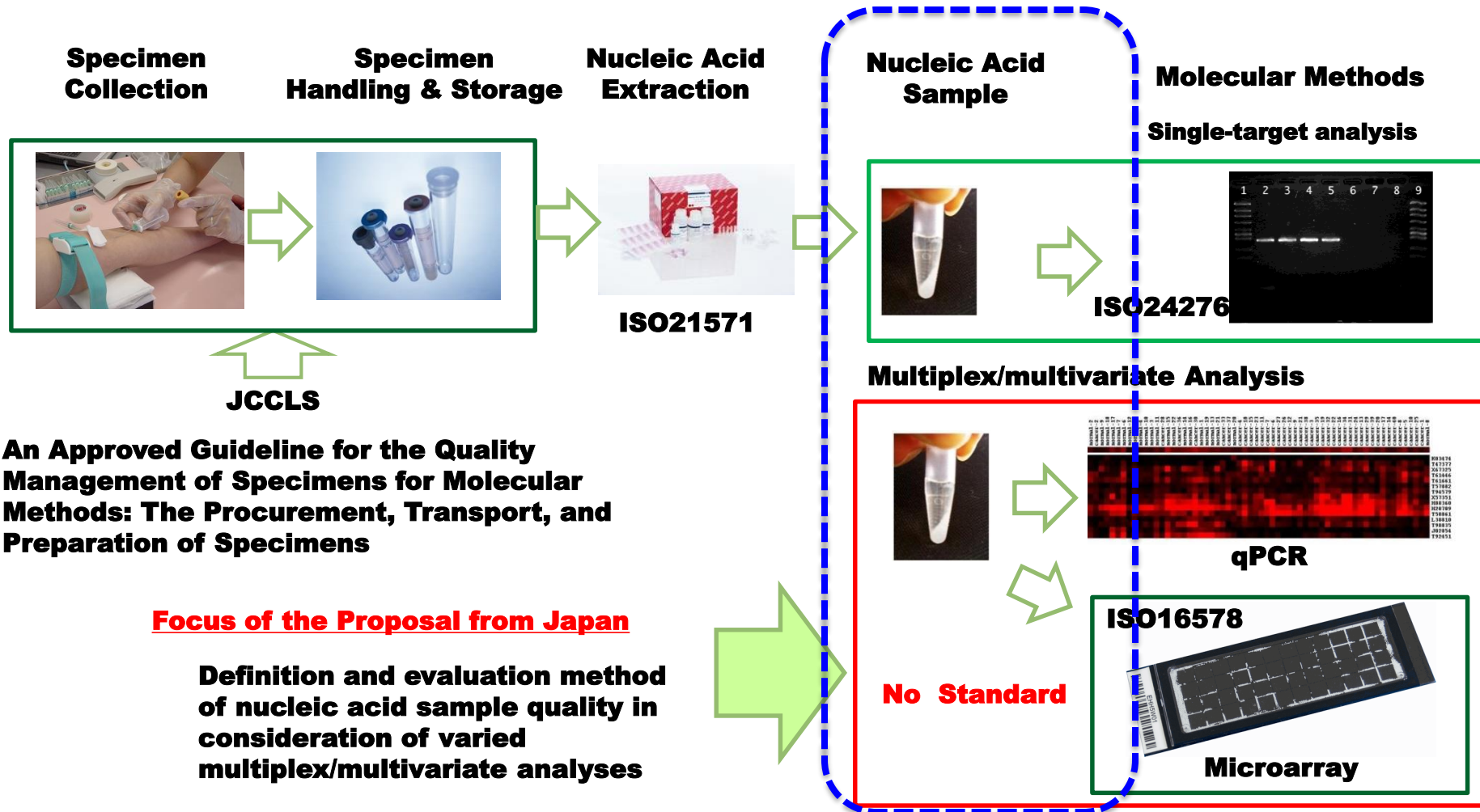




- ISO 20166
- Molecular in vitro diagnostic examinations --  
Specifications for pre-examination processes for  
formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) tissue
- Part 1: Isolated RNA
- Part 2: Isolated proteins
- Part 3: Isolated DNA
- Part 4: in situ detection techniques (AWI, 20.00)

- ISO 20184
- Molecular in vitro diagnostic examinations --  
Specifications for pre-examination processes for  
frozen tissue
- Part 1: Isolated RNA
- Part 2: Isolated proteins
- Part 3: Isolated DNA (PWI, 00.00)

- ISO 20186
- Molecular in vitro diagnostic examinations --  
Specifications for pre-examination processes for  
venous whole blood
- Part 1: Isolated cellular RNA
- Part 2: Isolated genomic DNA
- Part 3: Isolated circulating cell free DNA from plasma  
(DIS, 40.99)



**An Approved Guideline for the Quality Management of Specimens for Molecular Methods: The Procurement, Transport, and Preparation of Specimens**

**Focus of the Proposal from Japan**

**Definition and evaluation method of nucleic acid sample quality in consideration of varied multiplex/multivariate analyses**

- **ISO/CD 21474-1 “In vitro diagnostic medical devices – Multiplex molecular testing for nucleic acids – Part 1 – Terminology and general requirements for nucleic acid quality evaluation”**

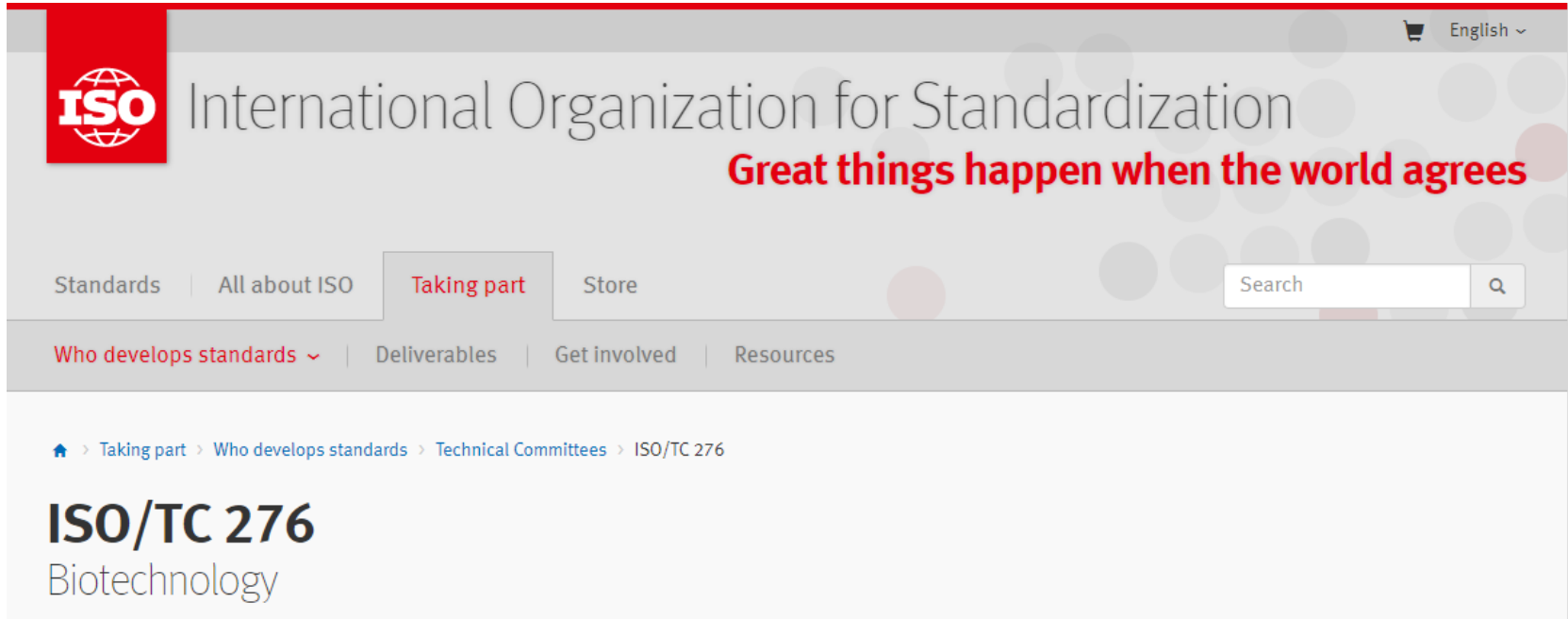
Dr. Miyachi will review the document and provide with CD3 draft by end of January 2019. The CD3 ballot It will be initiated by 8 February 2019 (8 weeks).

- **マイクロRNA解析のためのサンプル品質についてのAnnexを開発**

- **ISO/CD2 21474-2, In vitro diagnostic medical devices – Multiplex molecular testing for nucleic acids – Part 2 – Requirements for validation and verification**

The updated Form04 (new form) and draft document will be reviewed for one month.

- **ISO/NP 23118, Molecular in vitro diagnostic examinations -- Specifications for pre examination processes for metabolomics in urine, venous blood serum and plasma**
- **ISO/CD 17822-2, In vitro diagnostic testing — Nucleic acid amplification-based examination procedures for microbial pathogens — Part 2: Laboratory quality practice requirements**



ISO International Organization for Standardization  
Great things happen when the world agrees

Standards | All about ISO | **Taking part** | Store

Who develops standards ▾ | Deliverables | Get involved | Resources

Home > Taking part > Who develops standards > Technical Committees > ISO/TC 276

## ISO/TC 276

Biotechnology

- 2013年設立 国内審議団体はFIRM
- バイオテクノロジー全般に関わる国際規格開発を行う。
- 用語、バイオバンク、分析法、バイオプロセス、バイオインフォマティクス、計測学をスコープとする。

## ISO/DIS 20395-1

ISO/TC 276

Secretariat: DIN

Voting begins on:  
2018-09-14

Voting terminates on:  
2018-12-07

---

---

### **Biotechnology — Requirements for evaluating the performance of quantification methods for nucleic acid target sequences —**

#### **Part 1: qPCR and dPCR**

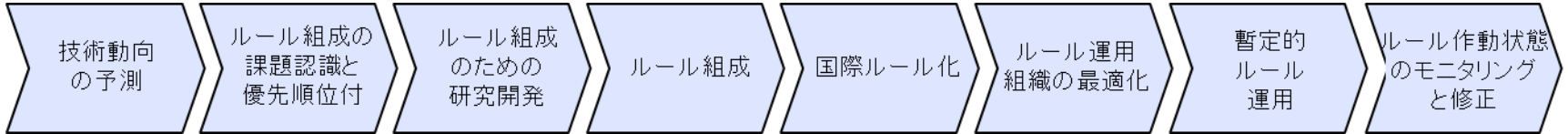
*Biotechnologie — Aspects liés à la qualité à prendre en compte pour les méthodes de quantification des acides nucléiques cibles —*



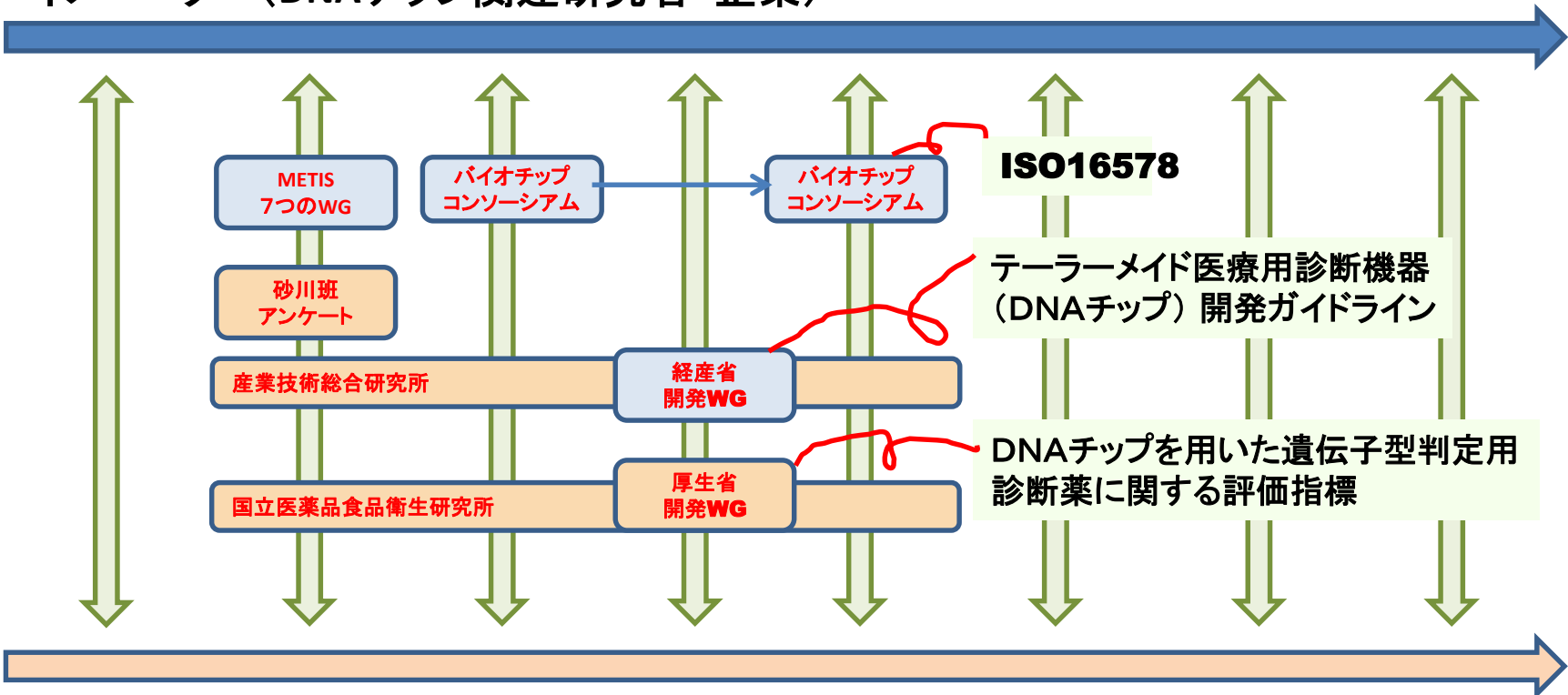
# 境界組織としてのJMACの活動

# 診断用DNAチップに関連した境界組織：日本

## プロセス定義と境界組織のマッピング：DNAチップの場合



## イノベーター（DNAチップ関連研究者・企業）



## レギュレーター（厚生労働省、PMDA, 経済産業省）

# 世界各国のISO開発機能

必要な機能	ドイツ	イギリス	フランス	US	日本
規格販売	DIN	BSI	Afnor	ANSI	日本規格協会
国際会議運営	DIN	BSI	Afnor	NIST, USDA, ILSI, CLSI, AOOC, USDA, etc.	なし
国際規格開発	DIN	BSI	Afnor	NIST, USDA, ILSI, CLSI, AOOC, USDA, etc.	なし
戦略策定	DIN	BSI	Afnor	US-TAG (Adhoc)	国内審議委員会
国内意見調整	分野毎 企業コンソ など	分野毎 企業コンソ など	分野毎 企業コンソ など	SCBなど	国内審議委員会
標準化の題材	企業・研究 機関	企業・研究 機関	企業・研究 機関	企業・研究 機関	研究機関・ 企業

**設立目的：** バイオチップ関連の産業促進、市場創出  
— 21世紀の健康産業の発展を担う事業創出につながる活動 —

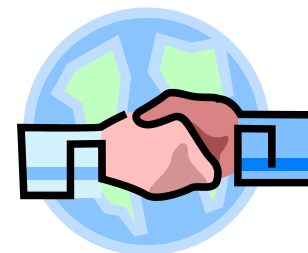
2007年10月19日 任意団体  
2008年10月24日 NPO  
2018年10月29日 名称変更



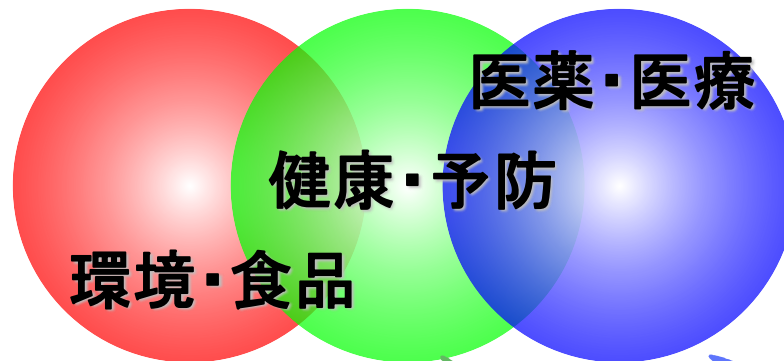
ビジネス・マッチング



モノサシの整備：核酸標準物質の整備、  
および基準値の設定



World-Wideマーケット  
相互協力推進



精度管理  
専門部会



合成核酸  
専門部会



研究部



JMACは、各関係機関と連携して、ISO規格立案、実証実験を行う。

## ISO/TC 34/SC 16

食品専門委員会 分子生物指標の分析に係る横断的手法に係る分科委員会

国内審議団体: **農林水産消費安全技術センター (FAMIC)**

キーワード: **マイクロアレイ、プラットフォーム検出限界 (LODP)、信頼性区間**

## ISO/TC 212

臨床検査と体外診断用検査システム専門委員会

国内審議団体: **日本臨床検査標準協議会 (JCCLS)**

キーワード: **臨床検査、多項目解析、マイクロアレイ、NGS ほか**

## ISO/TC 276

バイオテクノロジー専門委員会

国内審議団体: **再生医療イノベーションフォーラム (FIRM)**

キーワード: **用語の定義、オリゴ品質 ほか**

## ISO/TC 229

ナノテクノロジー専門委員会

国内審議団体: **国立研究開発法人産業技術総合研究所(産総研、AIST)**

キーワード: **ナノ標準物質、環境・安全性 ほか**

## JMAC会員企業 技術・製品・サービス

バイオ: 遺伝子・核酸・たんぱく・生体分子に関する  
モノやサービス

ビッグデータ

検査室要件

GMO

微生物

検査サービス

データ解析

マイクロRNA

ウイルス、病原菌

マイクロ流路

合成核酸

デバイス

PCR/マイクロアレイ

次世代シーケンサー

食品分野  
TC34

医療分野  
TC212

バイオテクノロジー分野  
TC276

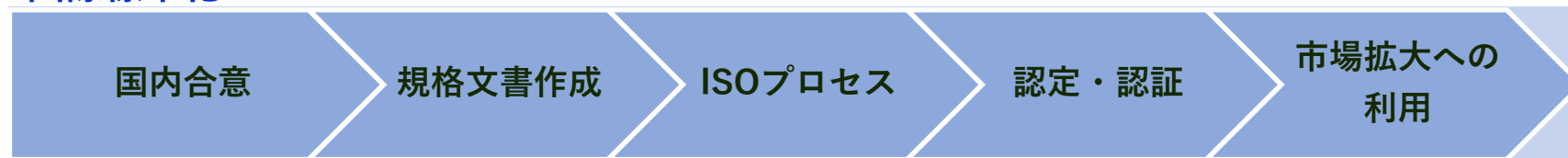
ナノバイオ分野  
TC229

No.	概要	No. in ISO	会議体	状態	関連団体
1	マイクロアレイに関する定義と要求事項	ISO 16578	TC 34/SC 16	90.20	FAMIC
2	肉種判別	ISO/FDIS 20813	TC 34/SC 16	50.00	FAMIC
3	合成核酸の品質評価	ISO/DIS 20688-1	TC 276/WG 3	40.00	FIRM
4	臨床検査室への新規技術導入ガイダンス		TC 212/WG 1	-	JCCLS
5	ナノテクノロジー	ISO/PWI 23366	TC 229/WG 5	00.00	産総研
6	データベース品質		TC 276/WG 5	-	FIRM
7	ゲノム標準物質	ISO/NP 21474-2	TC 212/WG 4	-	産総研・JCCLS
8	1分子標準物質開発		TC 34/SC 16	-	FAMIC

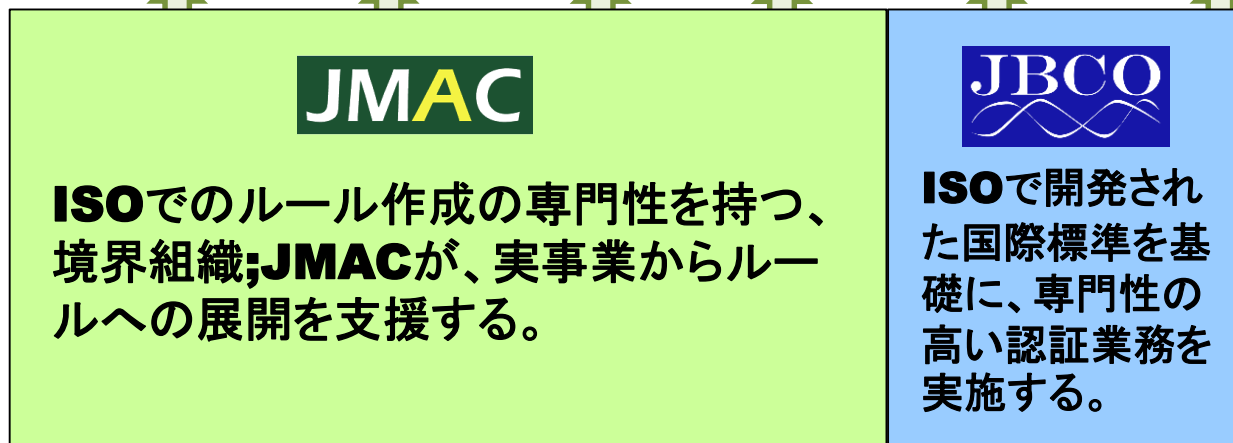
# 国際標準化とその活用におけるJMACの役割



## 国際標準化



境界組織



各企業：事業開発



# 広がるバイオテクノロジー分野の 連携と産業基盤整備

# 標準・規制に関わる国際ネットワーク

# JMAC



再生医療イノベーションフォーラム



バイオ計測技術コンソーシアム



日本臨床検査標準協議会



日本医療研究開発機構



日本適合性認定協会



産業技術  
総合研究所



国立医薬品食品衛生研究所

ガイダンス



アメリカ食品医薬品局



欧州医薬品庁



欧州標準化委員会



国立標準技術研究所

核酸標準物質



SPIDIAプロジェクト

前処理プロセス

国際標準化



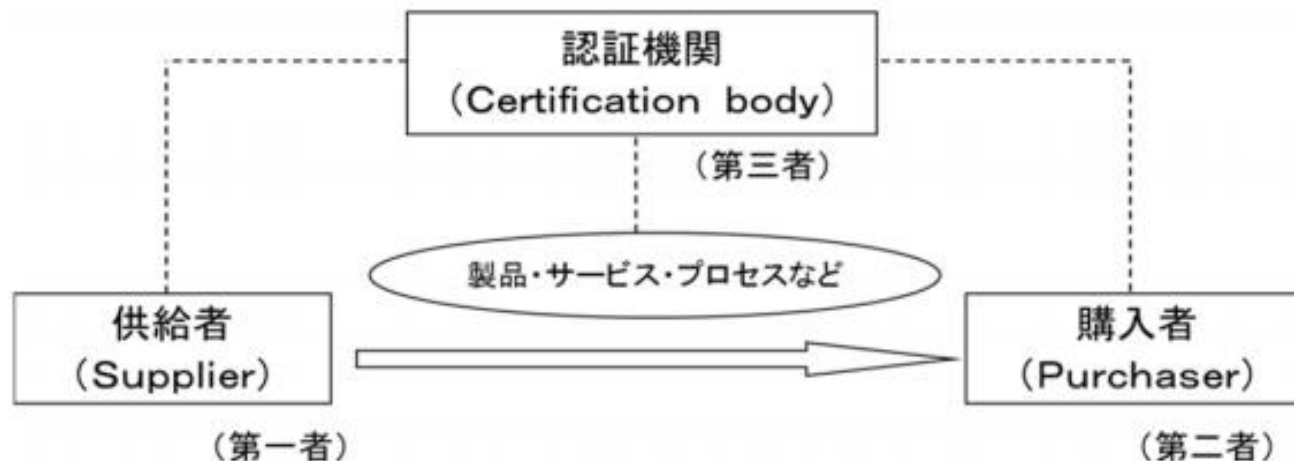
**TC 34/SC 16** 分子生物指標の分析に係る横断的手法

**TC 212** 臨床検査及び体外診断検査システム

**TC 276** バイオテクノロジー

**TC 229** ナノテクノロジー

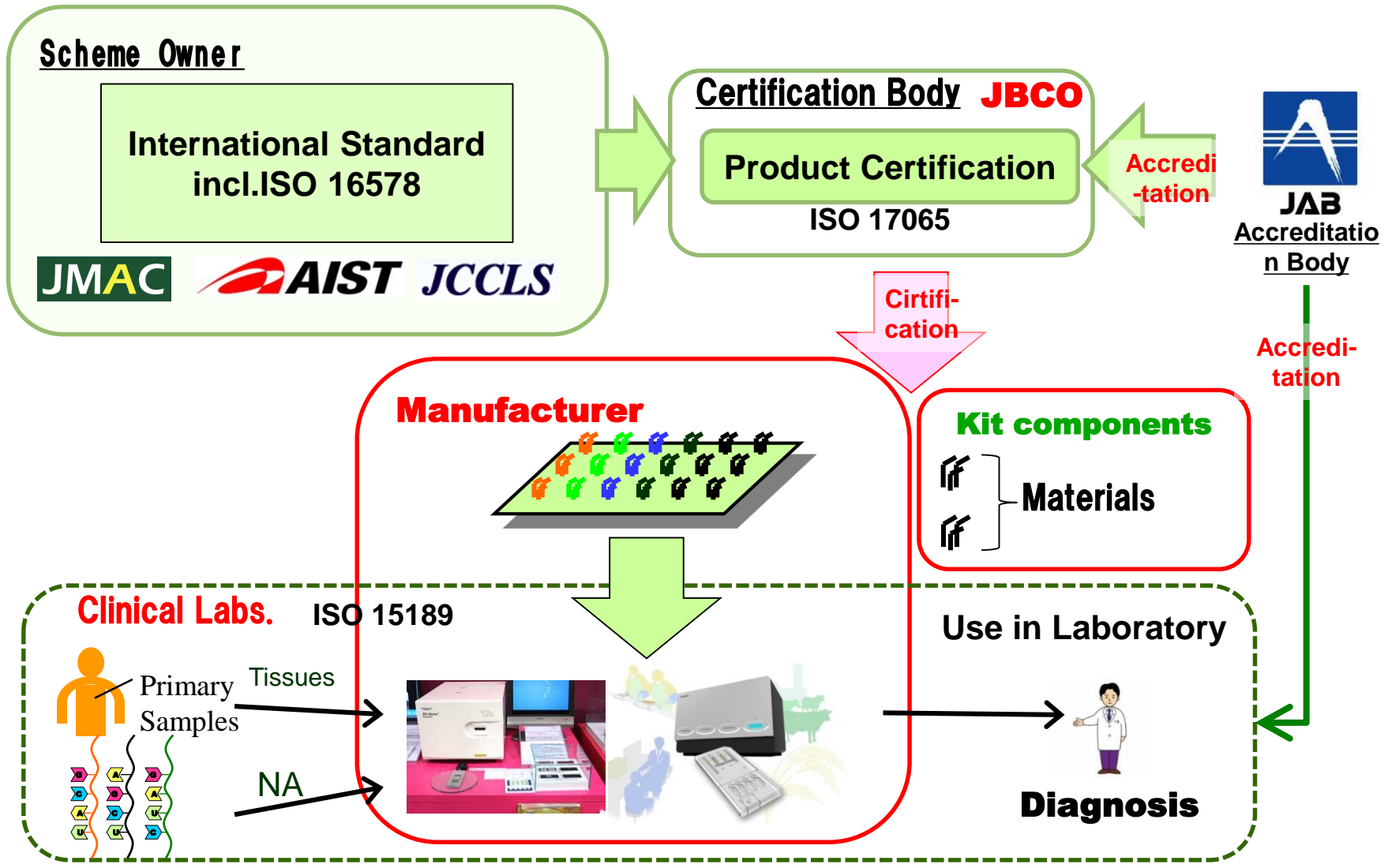
- 認証制度には、国際標準を使って、自分を自分で認証する第一者認証、取引先を認証する第三者認証、認証機関を用いる第三者認証がある。
- 自己適合宣言（第一者認証）では、認証機関への認証費用の支払いは発生しない。






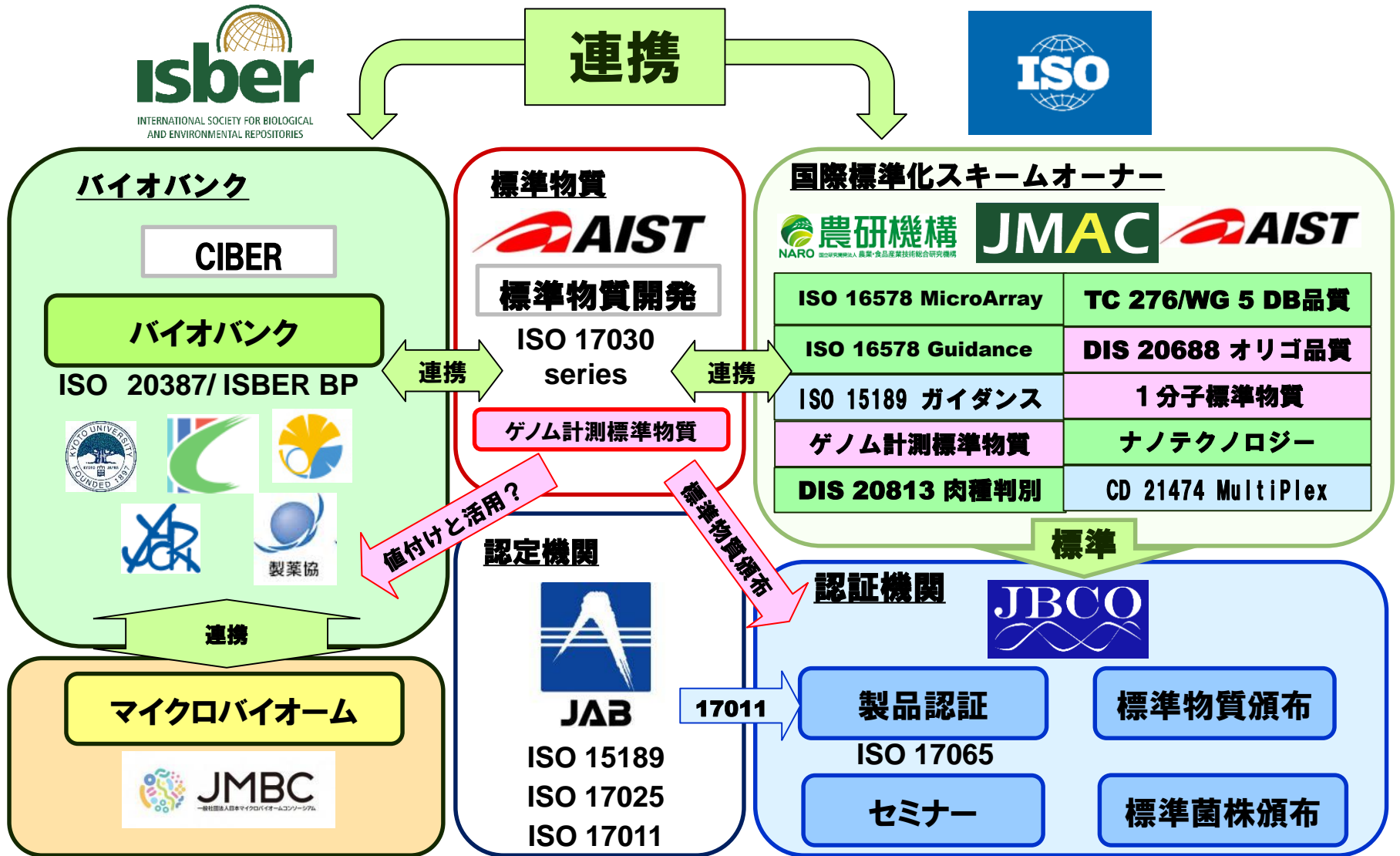
【図の出典】

標準化実務入門（標準化教材） 産業技術環境局基準認証ユニット 平成28年1月7日改訂  
[http://www.meti.go.jp/policy/standards\\_conformity/files/2015text\\_zenbun.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/standards_conformity/files/2015text_zenbun.pdf)

# Certification Schema



機関	内容
	<p><b>国際標準規格文書開発のための常設機関</b> Permanent Organization for Standard Development</p> <p>DIN, AFNORなど日本以外では、規格開発の常設機関がタイムリーな標準開発を支援している。日本には、このような常設機関がないため、JMACにより標準開発をサポートする。</p>
	<p><b>バイオテクノロジー産業化のためのツールプロバイダ</b> Tool Provider for Industrialization of Biotechnology</p> <p>専門性の高い、バイオテクノロジー分野の製品に関する製品認証を実現する。標準物質の値付けと頒布についても実施の予定。</p>
	<p><b>バイオ分野の科学・産業を支えるプラットフォームプロバイダ</b> Platform Provider Supporting Bio-science and Industry</p> <p>バイオバンキングのための国際情報ハブとなる組織。アカデミアと産業を橋渡しし、バイオ分野の科学と産業化を支援する。</p>



# まとめ

- JMACは、境界組織として、産業基盤構築を推進
- 産業化を狙うこのプロジェクトの出口戦略として、**標準化は不可欠**である。
- **核酸検査、サンプルの前処理**にかかわる国際標準化が急速に進んでいる。
- これまで不得意だった国際標準化を進めるためには、**境界組織の確立**が必要である。
- **認証基盤の構築**は、標準で産業を活性化するための基となる。



**特定非営利活動法人  
バイオ計測技術コンソーシアム  
(JMAC: Japan bio Measurement & Analysis Consortium)**