

栃木県立がんセンター
栃木キャンサーバイオバンク

Tochigi Cancaer Center

Tochigi Cancer Biobank

研究実施計画書

- 研究代表者** : 菊田 一貴
栃木県立がんセンター
栃木キャンサーバイオバンク センター長
〒〒320-0834 栃木県宇都宮市陽南4-9-13
TEL: 028-658-5151
E-mail: kkikuta922@gmail.com
- 研究事務局** : 栃木県立がんセンター
栃木キャンサーバイオバンク
〒〒320-0834 栃木県宇都宮市陽南4-9-13
TEL: 028-611-5449
tcc-tcb@tochigi-cc.jp

- 【2020年5月28日 第1.3案作成】
【2020年7月07日 第1.4案作成】
【2020年8月23日 第1.5案作成】
【2020年9月16日 第1.6案作成】
【2020年11月30日 第1.7案作成】
【2021年1月14日 第1.8案作成】
【2021年1月15日 第1.9案作成】

目次

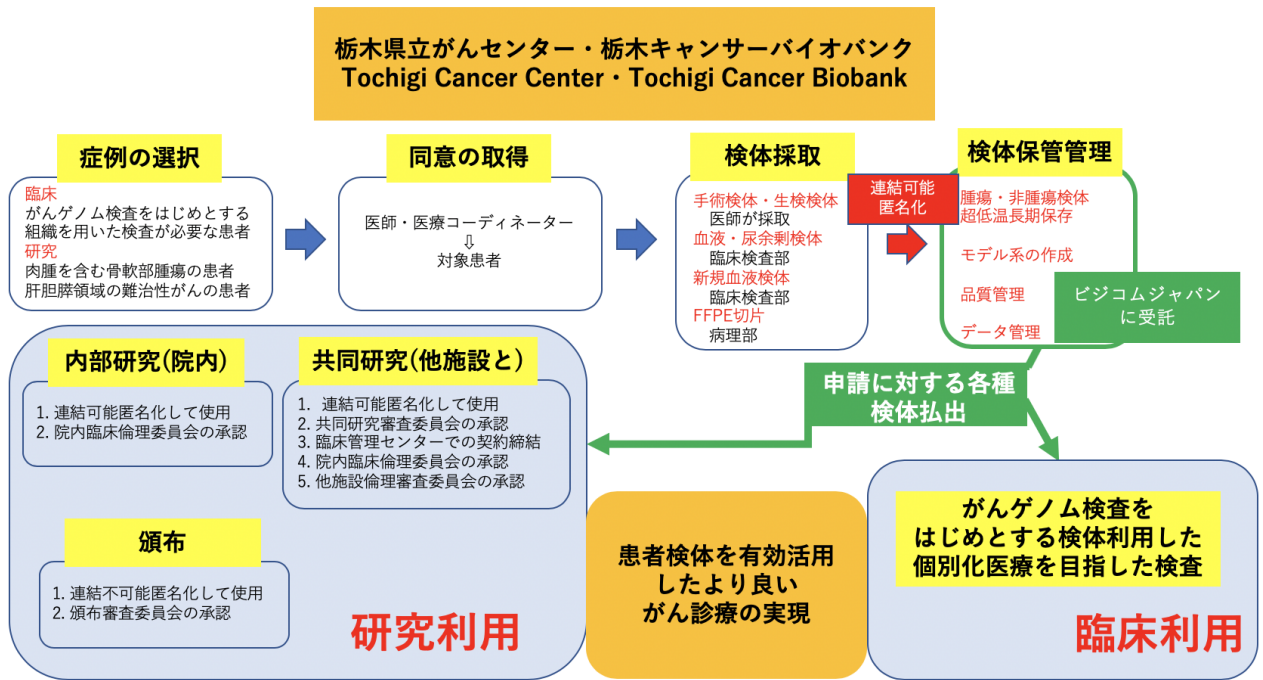
0.	概要	1
0.1.	シエーマ	1
0.2.	要約	1
0.3.	目的	1
0.4.	対象	1
0.5.	研究期間と予定登録数	2
0.6.	登録方法	2
0.7.	問い合わせ先	2
1.	意義	4
2.	目的	4
3.	背景と試験計画の根拠	4
3.1.	対象	4
3.2.	対象に対する標準的な検査	5
3.3.	試験デザイン	5
3.4.	研究参加に伴って予想されるリスク・ベネフィットのまとめ	5
4.	患者選択規準	6
4.1.	適格規準(組み入れ基準)	6
5.	登録	6
5.1.	登録手順	6
5.2.	登録に際しての問い合わせ	7
6.	検体採取および臨床情報管理の方法	7
6.1.	組織検体	7
6.2.	検体採取のスケジュール	7
6.3.	検体の処理、管理	7

6.4.	検体の廃棄.....	13
6.5.	研究終了後の対応.....	13
6.6.	臨床情報.....	13
6.7.	記録の保存.....	14
7.	予期される有害事象.....	14
8.	有害事象の報告.....	14
8.1.	研究責任者の報告義務と報告手順.....	14
8.2.	有害事象、偶発症への対応.....	14
8.3.	費用の負担および健康被害が生じた場合の治療と補償.....	14
9.	倫理的事項.....	14
9.1.	患者の保護.....	14
9.2.	インフォームド・コンセント.....	14
9.3.	検体及び臨床情報の匿名化.....	15
9.4.	プロトコルの遵守.....	15
9.5.	知的財産.....	15
9.6.	利益相反.....	15
10.	遺伝カウセリングの必要性およびその体制.....	15
11.	評価項目と統計学的事項.....	15
11.1.	評価項目.....	15
11.2.	登録数設定根拠.....	16
11.3.	研究期間と予定登録数.....	16
12.	研究機関の長に対する研究計画実施状況の報告と監査.....	16
12.1.	研究計画実施状況の項目.....	16
12.2.	監査.....	16
13.	特記事項.....	16

13.1. 未承認薬・未承認医療機器、適応外医薬品・適応外医療機器、保険診療で認められていない医療行為の有無について	16
13.2. 研究に関する情報公開の方法	16
13.3. ヒト細胞・遺伝子・組織バンクに検体等を提供する場合には、バンク名、匿名化の方法等....	16
13.4. 遺伝情報の開示に関する考え方(必要に応じ開示の求めを受け付ける方法を含む)	17
13.5. その他特記事項	17
14. 研究組織	17
14.1. 本研究の主たる資金源	17
14.2. 研究実施施設.....	17
14.3. 研究代表者	17
14.4. 研究事務局およびバイオバンクの受託運営管理	17
14.5. 研究管理者	17
14.6. その他.....	17

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 要約

本研究は、臨床医および研究者が意義があると考えられる症例を対象とする。具体的には、臨床医の視点からは、がんゲノム検査をはじめとする組織を用いた検査が必要と判断される患者を対象とする。そして、研究者の視点からは希少な腫瘍および難治な腫瘍を患う患者を主な対象とし、具体的には、肉腫を含む骨軟部腫瘍、肝胆膵領域の難治性がんを有する患者を対象とする。診療の過程で得られる患者臨床検体として「血液、腫瘍組織、正常組織、血液、尿、ホルマリン固定包埋切片 (FFPE 切片)」について、がんゲノム検査をはじめとする組織を用いた臨床検査あるいは研究利用を目的として保存することについて説明を受け、説明内容について同意が得られた症例を対象として、それら患者臨床検体を保存する。また、患者臨床検体から患者由来がんモデル(細胞株、オルガノイド、ゼノグラフトなど)を作成し保存する。保存した患者臨床検体および患者由来がんモデルはバンク化し、将来実施される探索的解析研究やがんゲノム検査をはじめとする組織を用いた臨床検査および研究に用いる。研究面としては、具体的には、ゲノム情報に基づく抗がん剤治療のためのゲノム解析を行ったり、新規がん関連遺伝子の機能を解析したり、および抗悪性腫瘍薬剤の作用機序や効果予測等につながるバイオマーカーを探索したりする。バンク化した試料のうち探索的な解析に使用することが可能な試料は公開し、外部の機関(大学や研究所などの公的学術機関および製薬企業などの民間企業など)に提供する。外部の機関に提供する場合は、研究の科学的な妥当性を審査し、患者臨床検体の使用が適切に行われることを確認して提供する。栃木県立がんセンターが中心となって行う研究においては連結可能匿名化し、それ以外に外部に提供する試料は連結可能不可能匿名化を行う。提供者である患者さんには不利益が及ぶことがないよう、個人の特定につながる情報は厳重に管理し研究には使用しない。

0.3. 目的

本研究は、将来的な探索的研究およびゲノム医学を推進するためのバイオバンクを確立し運用することで、医学研究およびがん診療の推進に貢献することを目的とする。臨床医および研究者が意義があると考えられる症例を対象とする。具体的には、臨床医の視点からは、がんゲノム検査をはじめとする組織を用いた検査が必要と判断される患者を対象とする。そして、研究者の視点からは希少な腫瘍および難治な腫瘍を患う患者を主な対象とし、具体的には、肉腫を含む骨軟部腫瘍、肝胆膵領域の難治性がんを有する患者を対象とする。患者臨床検体を一定の手順に従い採取したり、患者由来がんモデルを作成したりして、バンク化することで臨床検体の有効活用を図る。

0.4. 対象

研究許可日以降に、栃木県立がんセンターを受診し治療を受けたがん患者のうち以下の適格基準を満たす症例を対象

とする。

0.4.1. 適格規準(組み入れ基準)

- 1) がんゲノム検査をはじめとする組織を用いた臨床検査が必要となる悪性腫瘍(全ての cStage)を有する患者、中学生以上の肉腫を含む骨軟部腫瘍、肝胆膵領域の難治性がんを有する患者
- 2) 以下の腫瘍組織、非腫瘍組織が得られる患者

1. 腫瘍組織

- ① 手術時あるいは生検時の摘出腫瘍の余剰組織
- ② ホルマリン固定包埋切片 (FFPE 切片)
診断用・診療用に保存されている FFPE 切片のうち、再検査の必要がないと病理医が判断した余剰検体。本検体の管理は病理部において、病理部での管理となる。必要に応じて、病理部に依頼をおこなう。

2. 非腫瘍組織

- ① 血液・尿検体の余剰血液
診断用・診療用に採取された血液検体のうち、再検査のために保存していたものの、再検査の必要がなくなった余剰組織
- ② バイオバンク用に採血した新規血液検体
1 回の採血量は 12-14ml かつ 1 週間に 40mL 以下、かつ 1 ヶ月の総量は 100mL 以下となるように調整する
- ③ 非腫瘍検体(血液検体以外)の余剰検体
正常組織(手術時に腫瘍とともに摘出された腫瘍周囲の非腫瘍組織)

- 3) バイオバンクにおける保存およびその臨床利用・医学研究への使用について文書による同意(informed consent)が得られた患者
- 4) 病理診断など診療行為に支障をきたさないサンプリングが可能な症例を対象とする(検体が十分量ない場合や、断端評価や剥離面などの検証が困難になる場合は採取しない)。検体採取については、日本病理学会ゲノム研究用病理組織検体取り扱い規約に準拠する

0.5. 研究期間と予定登録数

研究期間: 研究許可日から 20 年

登録期間: 20 年間

予定登録数: 年間に 500 例程度、20 年で 10000 例程度を対象とする

症例集積の経過によっては登録期間を変更する可能性がある。また、登録後、検体を使い切られるまで保管予定だが、当バイオバンクが閉鎖される場合は、保管されていた試料や情報は倫理審査委員会の判断に従って保管あるいは廃棄する。

0.6. 登録方法

担当者(医師および医療コーディネーター)は、本研究参加について患者に説明を行い、文書で同意を得る。担当者は、文書で同意が得られた患者に関して研究事務局へ登録を依頼する。

0.7. 問い合わせ先

研究代表者

菊田 一貴

栃木県立がんセンター

栃木キャンサーバイオバンク センター長

〒320-0834 栃木県宇都宮市陽南4-9-13

TEL: 028-658-5151

E-mail: kkikuta922@gmail.com

研究事務局

仲谷 博安 (株式会社 ビジコムジャパン 専務取締役)

佐々木 里菜 (株式会社 ビジコムジャパン)

栃木県立がんセンター栃木キャンサーバイオバンク

〒320-0834 栃木県宇都宮市陽南4-9-13

TEL: 028-611-5449

E-mail: tcc-tcb@tochigi-cc.jp

1. 意義

近年、多層のオミクス解析や、幹細胞、再生医学等の科学技術革新が進み、新しいがん治療法が次々と開発されている。新しい治療法を開発を促進したり、症例ごとに最適な治療を実施したりするためには、腫瘍組織のがん関連遺伝子の異常を網羅的に調べ、治療方針の決定に役立つ情報を得る必要がある。そのために、生体試料および情報のバイオバンク化やデータベース化はますます重要になっている。具体的には、分子標的薬の薬効を検討するためには標的となる遺伝子の異常の情報には不可欠である。また、ゲノム～プロテオームを調べる多層のオミクス解析については、少ない数の症例の個別的なデータからはその疾患全般に通じる普遍的な仮説を立てることは困難であり、多数の症例を研究対象にする必要が増している。多層のオミクス解析によって疾患の分子背景が詳細に理解され、より精緻な分類が可能になったため、発症頻度の低い悪性腫瘍を解析対象とする機会が増えた。さらに、抗がん剤の開発が今までにないスピードで行われるようになり、適切な抗がん剤および症例を選択するための前臨床試験の重要性が著しく向上した。そして、がんゲノム検査をはじめとする患者組織を用いた検査にそなえて患者臨床検体を保存する必要が発生した。このような時代背景に対応するために、バイオバンクやデータベースの重要性が増している。バイオバンクやデータベースを活用することで、分子情報をもとに個々の症例に最適な治療を選択したり、少数の症例からは得ることができない普遍的な情報を得たり、希少ながんやとりわけ難治性がんの研究を行ったりすることが可能になる。

栃木県立がんセンターはがん診療の基幹病院として多くのがん患者の診療を行ってきた。このようなバイオバンクやデータベースの構築が可能な医療機関は限られており、栃木県立がんセンターに期待される場所である。ゲノム医学に基づく個別化医療を推進するためには、診療の過程で得ることができる臨床検体はきわめて貴重であり、治療前・中・後の腫瘍組織や血液などの非腫瘍組織を採取・保存（バイオバンク）して、臨床面では、がんゲノム検査をはじめとする患者組織を用いた検査に備える必要がある。また、そのような試料は、研究面では、栃木県立がんセンターにおけるトランスレーショナル・リサーチを推進するためにも重要である。また、バイオバンクに保存された臨床検体の有用性は計り知れないことから、しかるべき外部の機関（公的研究機関および民間企業など）が行う医学研究に患者臨床検体を提供することで、がんの基礎研究および治療法の開発に貢献することができる。

2. 目的

本研究は、臨床医および研究者が臨床面では、がんゲノム検査をはじめとする組織を用いた検査が必要と判断される患者、研究面では、肉腫を含む骨軟部腫瘍、肝胆膵領域の難治性がんを有する症例から患者検体を採取・保存する。そして、臨床面ではがんゲノム検査をはじめとする組織を用いた検査のための試料として、研究面では探索的研究の研究基盤として、保管・活用することで、個別化医療や医学研究の推進に貢献することを目的とする。

3. 背景と試験計画の根拠

3.1. 対象

3.1.1. 疫学

がんは、わが国の死因の第1位を占める。2017年には約980,000人が新たにがんを診断され、2018年のがんによる年間死亡数は約37万人に及んだ。今や日本人の2人に1人ががんに罹患し、3人に1人ががんで死亡する時代を迎えている。2000年代に入り、従来の殺細胞性の抗悪性腫瘍薬に加えて分子標的薬や免疫療法の開発が進み、新しい治療法が導入されてきた。しかしながら、2009年から2011年にがんと診断された人の5年相対生存率は約64%に留まっており、新しい治療法に向けたさらなる研究開発が求められている。中でも、症例が少ない希少がんや有効な治療法が未だ得られていない難治ながんについては、医師と研究者が一体となった長期的な取り組み、産官学が協調して取り組む学際的な研究基盤の構築が必要である。

3.1.2 対象とする悪性腫瘍の種類、臨床病期、病理分類、再発/増悪形式

さまざまながん種において、がんの分子背景の理解を基盤とした新しい治療法が開発が行われ、毎年多くの抗がん剤が承認されている。個々のがんには独自の生物学的背景が存在し、がん関連遺伝子の異常に基づいてそれぞれに固有の臨床経過をたどる。また、治療法の適応は臨床病期や病理学的病期に依存する。したがって、新しい治療法の開発においては、それぞれの悪性腫瘍ごとに、臨床病期や病理分類を考慮にいれて腫瘍組織を選択し、抗がん剤の標的分子の発現を調べたり、作用機序に関する仮説を検証したり、患者由来がんモデルを用いて候補化合物をスクリーニングしたりする必要がある。

具体的には次のような悪性腫瘍を対象としている。ただし、研究の発展や診療体制の変更に伴って、対象とする悪性腫瘍は将来的には変更・追加される可能性がある。

症例としては、臨床面ではがんゲノム検査をはじめとする組織を用いた検査の対象となる悪性腫瘍を有する患者。研究面では、骨軟部腫瘍(肉腫を含む)、肝胆膵領域の難治性がんを有する患者を対象とする。

3.1.3 対象集団選択の根拠

対象とするのは、治療選択にがんゲノム検査をはじめとする組織を用いた検査の活用が有用と考えられる悪性腫瘍、希少がんである骨軟部腫瘍(肉腫を含む)あるいは肝胆膵領域の悪性腫瘍のような難治な悪性腫瘍を患う症例である。そのような症例から得られる患者臨床検体は、臨床面では、後のがんゲノム検査をはじめとする組織を用いた検査に備えて保管することで個別化医療の可能性が高まること、そして研究面では、新しい治療法の開発に有用であること、などがその根拠である。

3.2. 対象に対する標準的な検査

診断のための検査として、血生化学検査、画像検査、病理学的検査を行う。一方、対象の選定のために、治療効果及び毒性と関連する研究段階のバイオマーカーなどを使用することはない。

3.3. 試験デザイン

3.3.1. 検体保存

栃木県立がんセンターにおいて治療を受けている症例のうち、臨床面ではがんゲノム検査をはじめとする組織を用いた検査の対象となる悪性腫瘍、研究面では、骨軟部腫瘍(肉腫を含む)、肝胆膵領域の難治性がんを対象とする。患者臨床検体のバイオバンクにおける保管、およびその医学研究への使用、あるいはがんゲノム検査をはじめとする組織を用いた検査のための使用について同意を得られた症例を対象として、検体採取の方法、タイミング、採取量、保管方法などを規定し、患者臨床検体を採取し保存する。

3.3.1. 検体活用

本研究にて採取・保存された患者臨床検体は、臨床面ではがんゲノム検査をはじめとする組織を用いた検査、研究面では将来的な探索的解析研究に利用することを前提とする。臨床面および研究面の両方に同意が得られない場合、たとえば臨床面のがんゲノム検査のみ、あるいは研究面の探索的解析研究のみに同意が得られた場合には、同意が得られた用途のみに使用する。保管後に同意が撤回された場合には、提供者である患者あるいはその代諾者の意思を尊重する。バイオバンクに保管される患者臨床検体は、栃木県立がんセンターを中心として実施されるトランスレーショナル・リサーチにおいて活用される。また、バイオバンク試料として適切に匿名化した患者臨床検体を外部の機関(公的研究機関および民間企業など)に提供することで、がんの基礎研究および治療法の開発に貢献する。

3.4. 研究参加に伴って予想されるリスク・ベネフィットのまとめ

3.4.1. 予想されるベネフィットの要約

バイオバンクに臨床検体を保存することに同意することで得られる特別な診療上および経済上の利益は、提供者である患者には一切ない。がんゲノム検査をはじめとする組織を用いた検査のために保存された患者臨床検体については、検査を実施し提供者である患者の診療の質を向上させることで、提供者である患者の利益につながる可能性がある。探索的研究から知的財産および産業上の利益が発生する可能性があるが、それらは研究当事者に帰属し、提供者である患者に利益を配分することはしない。一方で、本研究により保存された検体を用いて行う探索的研究解析において、疾患の基盤となる分子機構の解明、治療標的の同定や抗がん剤の開発、治療選択に有用なバイオマーカーの開発につながる知見が得られれば、診療に有用な結果が得られることが期待され、それらの知見は長期的には提供者の利益になる可能性はある。

3.4.2. 予想されるリスクの要約

余剰検体を使用する場合、組織採取に伴って本バイオバンクのために追加される侵襲はない。新規に採血検体を保存する場合には、診療時に行われる採血にバイオバンク用の採血が追加されるため、採血量の増加による負担が考えられる。

4. 患者選択規準

4.1. 適格規準(組み入れ基準)

- 4.1.1. **がんゲノム検査の対象となる悪性腫瘍(全ての cStage)、中学生以上の骨軟部腫瘍(肉腫を含む)、肝胆膵領域の難治性がんを有する患者**
- 4.1.2. 栃木県立がんセンターにおいて診療を受ける患者
- 4.1.3. 以下の検体のうち、腫瘍、非腫瘍組織のうちいずれかひとつ一つ以上が得られる患者

1. 腫瘍組織

- ① 手術時あるいは生検時の摘出腫瘍の余剰組織
- ② ホルマリン固定包埋切片 (FFPE 切片)
診断用・診療用に保存されている FFPE 切片のうち、再検査の必要がないと病理医が判断した余剰検体。本検体の管理は病理部において、病理部での管理となる。必要に応じて、病理部に依頼をおこなう。

2. 非腫瘍組織

- ① 血液・尿検体の余剰血液
診断用・診療用に採取された血液検体のうち、再検査のために保存していたものの、再検査の必要がなくなった余剰組織
- ② バイオバンク用に採血した新規血液検体
1 回の採血量は 12-14ml かつ 1 週間に 40mL 以下、かつ 1 ヶ月の総量は 100mL 以下となるように調整する
- ③ 非腫瘍検体(血液検体以外)の余剰検体
正常組織(手術時に腫瘍とともに摘出された腫瘍周囲の非腫瘍組織)

4.1.4 本研究の参加について文書同意(informed consent)が得られた患者

4.1.5 病理診断など診療行為に支障をきたさないサンプリングが可能な症例を対象とする(検体が十分量ない場合や、断端評価や剥離面などの検証が困難になる場合は採取しない)。検体採取については、日本病理学会 ゲノム研究用病理組織検体取り扱い規約に準拠する。

5. 登録

5.1. 登録手順

患者が本研究の内容をよく理解したことを確認した上で、患者の自由意思で研究へ参加するものとする。必要な場合は代諾者を選定する。代諾者の考え方は以下の通りである。

1. 精神障害や知的障害のために理解し判断する能力を欠いている場合
その患者に一番・近い家族・親族から文書での署名を得る、成年後見制度は対象外
2. 死者・死体の場合
遺族から文書での署名を得る
3. 中学生以上の未成年の場合
患者本人および代諾者(親)から文書での署名を得る
4. 16 歳未満の未成年者の場合
 - A. 中学生以上
患者本人および代諾者(親)から文書での署名を得る
 - B. 小学生以上中学生未満
原則は、患者本人および代諾者(親)から文書での署名を得る。患者本人の署名が難しい場合は、本人の同意の意向を確認した上で、代諾者(親)から文書での署名を得る。
 - C. 小学生未満
代諾者(親)から文書で署名を得るとともに、患者本人の理解能力に応じて説明し、患者本人の理解を得るように努める。本人の同意の意向を確認した上で、代諾者(親)が、本人の署名をおこなう。

上記以外で代諾者の適性の可否に関して、判断が必要な場合には、病院臨床倫理委員会で審査をする。患者本人あるいは代諾者が研究参加に同意した場合、添付の同意書を用い、患者本人あるいは代諾者による署名を得る。担当医あるいはバイオバンク医療コーディネーターは同意書に、説明を行った者の氏名と説明日、説明を受け同意した患者

名、同意した日の記載があることを確認する。担当医あるいはバイオバンク医療コーディネーターは文書で同意が得られた患者に関して研究事務局へ登録を依頼する。医療コーディネーターに関しては、栃木県立がんセンターで規定された講習会を受講し、ICR 臨床研究入門の e-learning を受講し修了書を有する者とする。

5.2. 登録に際しての問い合わせ

研究事務局:

佐々木 里菜 (株式会社 ビジコムジャパン)

栃木県立がんセンター栃木キャンサーバイオバンク

〒320-0834 栃木県宇都宮市陽南4-9-13

TEL: 028-658-5151

E-mail: tcc-tcb@tochigi-cc.jp

6. 検体採取および臨床情報管理の方法

6.1. 組織検体

6.1.1. 腫瘍組織

手術時あるいは生検時の摘出腫瘍の余剰組織

手術等により摘出された組織のうち、「患者に由来する病理検体の保管・管理・利用に関する日本病理学会倫理委員会の見解(<http://pathology.or.jp/jigyoushishin/guideline-20050401.html>)」による「病理臓器」に由来する余剰組織である。

診断用・診療用に採取されたまたは採取される生検検体の余剰組織

日常診療において必要な生検を実施し、再検査を予定して保管していたものの、疾患が完治したり患者が亡くなったりするなどして再検査の必要性がないと医師が判断した試料を余剰検体と定義する。

6.1.2. 非腫瘍組織

手術時の腫瘍摘出に伴って切除される非腫瘍組織

手術等により摘出された組織のうち、「患者に由来する病理検体の保管・管理・利用に関する日本病理学会倫理委員会の見解(<http://pathology.or.jp/jigyoushishin/guideline-20050401.html>)」による「病理臓器」に由来する余剰組織である。

本研究同意後に採取される血液検体

患者から同意を得た後に採取した血液検体である。血液検体の採取は日常の診療で血液検体を採取する際に同時に実施する(最大でも週に1回程度を想定している)。本研究参加による採取回数の増加あるいは採血量の増量が予想される。

本研究同意後に診療用に採取される血液検体・尿検体の余剰検体

本研究の意義に関して説明を行い患者から同意を得た後に診療用に採取した血液検体・尿検体のうち、再検査を予定して保管していたものの、その必要がなくなったと医師が判断した試料を余剰検体と定義する。本研究参加によって、日常診療に加え採取手技の回数は増加しない。

6.2. 検体採取の時期

治療前であれば期間は特定せず、日常診療の余剰検体を使用する。治療実施後、病状増悪時、毒性発生時、そのほか臨床的に意義のある時期については、個別に患者負担、患者病状に応じた医学的判断、担当医と患者の協議等により臨床検体採取実施の適切性が判断され、最終的な採取時期が決定される。

6.3. 検体の処理、管理

6.3.1. 本研究における作業の流れ

日常診療の中で収集され診療記録として保管されている臨床情報を、本研究の同意を得て、試料に付随する臨床情報等として研究に用いる。患者臨床検体を保存する際には、診療録番号や氏名等の個人情報、連結可能匿名化されているため、手術時の摘出腫瘍の余剰組織および診断用に採取された生検検体の余剰組織との連結・照合が可能である。腫瘍検体、血液・尿検体、非腫瘍検体に関しても同様である。一方、バイオバンクの試料として外部に提供する際には、提供者個人の特定ができないように連結不可能匿名化が行われる。

6.3.2. 検体の処理

手術時あるいは生検時の摘出腫瘍の余剰組織

手術等により摘出された組織のうち、「患者に由来する病理検体の保管・管理・利用に関する日本病理学会倫理委員会の見解 (<http://pathology.or.jp/jigyoushishin/guideline-20050401.html>)」による「病理臓器」に由来する余剰組織は、医師の肉眼診断に基づいて採取する。検体採取については、日本病理学会「ゲノム研究用病理組織検体取扱い規定」に準拠する。余剰組織の採取は臨床医が手術室内で行う。適切な採取が困難な場合は、病理検査室(切り出し室)にて手術日の担当病理医の立会いの下、臨床医が採取を行う。

適切な採取が困難な場合とは、検体が十分量なかったり、断端評価や剥離面などの検証が困難になったり可能性がある場合である。そのような場合は、採取を行わない可能性を含めて病理医と協議し判断をする。

診断・診療用に採取された生検検体の余剰組織

腫瘍検体は原則としてホルマリンなどで適切に固定され、病理部に検体が提出され、病理診断が行われる。病理診断を改めて行う可能性を想定して保管していたものの、再検査の必要がないと病理医が判断した組織を余剰検体と定義する。

余剰組織の保存は、検体管理者のもとで栃木県立がんセンターにて低温で保存する。

一部の症例については、患者由来がんモデル(細胞株、オルガノイド、ゼノグラフトなど)を作成したり、あるいはそのための試料を同様に保存したりする。

本研究同意後に採取される余剰組織からの DNA、RNA、タンパク質の抽出

栃木県立がんセンターにて以下の作業を予定している。共同研究を行う機関にて実施される可能性もある。

- 1) 組織を液体窒素で凍結し、粉末状に破砕する。
- 2) DNA、RNA、タンパク質、それぞれ用のサンプルについて専用の溶解液・プロトコルを用いて処理する。
- 3) プロトコルにしたがい、遠心するなどして DNA、RNA、タンパク質を分離し、回収する。
- 4) サンプルを分注・凍結する。その際、作業担当者は、保管用チューブには、あらかじめ用意された、もしくは新たに発行された匿名化番号ラベルを貼る。匿名化番号対応表は検体管理補助者が作成する。匿名化の対応表は、検体管理責任者が、パスワードをかけたパソコン上で厳重に保管、管理する。

本研究同意後に採取される余剰組織を用いたモデル化研究

栃木県立がんセンターにて以下の作業を予定している。共同研究を行う機関にて実施される可能性もある。

- 1) 組織を DMSO など超低温凍結保存液につけてあるいはそのまま凍結処理を行い、超低温で保存する。
- 2) 培養やゼノグラフト化に使用するときには融解して使用する。あるいは、凍結することなく培養やゼノグラフト化を行い、作成したモデル系を保存する場合もある。
- 3) 保存する際、作業担当者は、あらかじめ匿名化番号ラベルが貼付された保管用チューブを使用する、もしくは保管用チューブに新たに発行された匿名化番号ラベルを貼る。匿名化番号対応表は検体管理補助者が作成する。匿名化の対応表は、検体管理責任者が、パスワードをかけたパソコン上で厳重に保管、管理する。
- 4) 上記と並行して、未処理の余剰検体を新鮮なまま、モデル化する場合がある。
- 5) 各個研究のモデル化研究に使用する際は、各個研究への移動に使用する保管用コンテナに、あらかじめ用意された、もしくは新たに発行された匿名化番号ラベルを貼る。匿名化番号対応表は検体管理補助者が作成する。匿名化の対応表は、検体管理責任者が、パスワードをかけたコンピューター上で厳重に保管、管理する。

本研究同意後に採取される血液検体

栃木県立がんセンターにて以下の作業を予定している。外来にて、看護師ないし臨床検査技師が採血を行う。血液検体は以下に示す血液量の範囲内で採取され、回数の上限は設けない。但し、1 回の採血量は 12-14mL かつ 1 週間に 40mL 以下、かつ 1 ヶ月の総量は 100mL 以下となるように調整する(例えば(1)と(2)の採血を必要とする場合には総量を 100mL 以下とするために、(1)と(2)をそれぞれ 40mL とする、(1)で 40mL、(2)に 20mL ずつ採血する、(2)を(1)から一ヶ月経過し後に調整するなど)。100mL の採血は体重 60kg・Hb10g/dL の患者で Hb 0.2g/dL の低下となる。

- 1) 血漿と血球成分を分離し、血漿を分注・凍結する。その際、作業担当者は、あらかじめ匿名化番号ラベルが貼付された血漿保管用チューブを使用するかもしくは新たに発行された匿名化番号ラベルを血漿保管用チューブに貼る。匿名化番号対応表は検体管理補助者で作成し、匿名化の対応表は、検体管理責任者が、パスワード

をかけたパソコン上で厳重に保管、管理する。同室内で保管する。

- 2) 一部の患者臨床検体については、血中 CTC、血中単核球を共同研究機器によって、全血から分離する。その後、残った全血に対して遠心分離(10-15 分程度)を行う。
- 3) RNA 抽出用に、1)で分離された血球成分の一部を Ficoll 入り遠心管に移し、遠心・細胞分取・PBS 洗浄し、Isogen を入れて凍結する。あらかじめ匿名化番号ラベルが貼付された凍結保管用チューブを使用するか、もしくは新たに発行された匿名化番号ラベルを凍結保管用チューブに貼る。
- 4) DNA 抽出用に、2)を除いた後の 3)の血球成分の一部を凍結する。あらかじめ匿名化番号ラベルが貼付された凍結保管用チューブを使用するか、もしくは新たに発行された匿名化番号ラベルを凍結保管用チューブに貼る。
- 5) 4)の残りの血球成分を全て凍結する。あらかじめ匿名化番号ラベルが貼付された凍結保管用チューブを使用するか、もしくは新たに発行された匿名化番号ラベルを凍結保管用チューブに貼る。
- 6) 上記の 3)、4)で作成された凍結保管用チューブから、DNA(Qiagen の FlexiGene 等)及び RNA 抽出操作を行う。

上記の全ての工程において栃木県立がんセンターで規定した手順書(SOP)に準ずる。

本研究同意後に診療用に採取される血液検体・尿検体の余剰検体

栃木県立がんセンターにて超低温で保存する。

<検体管理責任者>

栃木県立がんセンター バイオバンク センター長 菊田 一貴

6.3.3. 検体の管理

患者から提供された検体および臨床情報(ID、性別、年齢、部位、臨床診断、病理診断(免疫組織化学データ)、ステージ、大きさ・重量、採取日・臓器摘出時間・検体採取時間、投薬情報など)は検体管理責任者が匿名化 ID を付与し、連結可能匿名化する。連結可能匿名化には患者の同定や照会のために最低限必要と思われる情報として、患者の年齢、性別、悪性腫瘍の種類、匿名化 ID を用いる。匿名化の対応表は、検体管理責任者が、パスワードをかけたコンピューター上で厳重に保管、管理する。研究者などから検体などの提供照会が行われた場合には、検体管理責任者は、照会に対する回答として、匿名化 ID を介して研究者などに渡すことによって、個人情報保護に努める。

遺伝子解析などの実験を行う場合、匿名化番号のみを試料に貼付して遺伝子解析を進め、実験担当者には通知されないようにする。

バイオバンク試料の保管および外部への提供は、Bizcom Japanへ業務委託し、Bizcom Japanの選任職員が行う。患者臨床検体を保管する場所は栃木県立がんセンターである。バイオバンク試料の外部への提供に際しては、患者臨床検体を使用される予定の研究の概略を申込者にあらかじめ届け出ていただき、その内容が適切であると研究責任者が認めた場合に限られる。

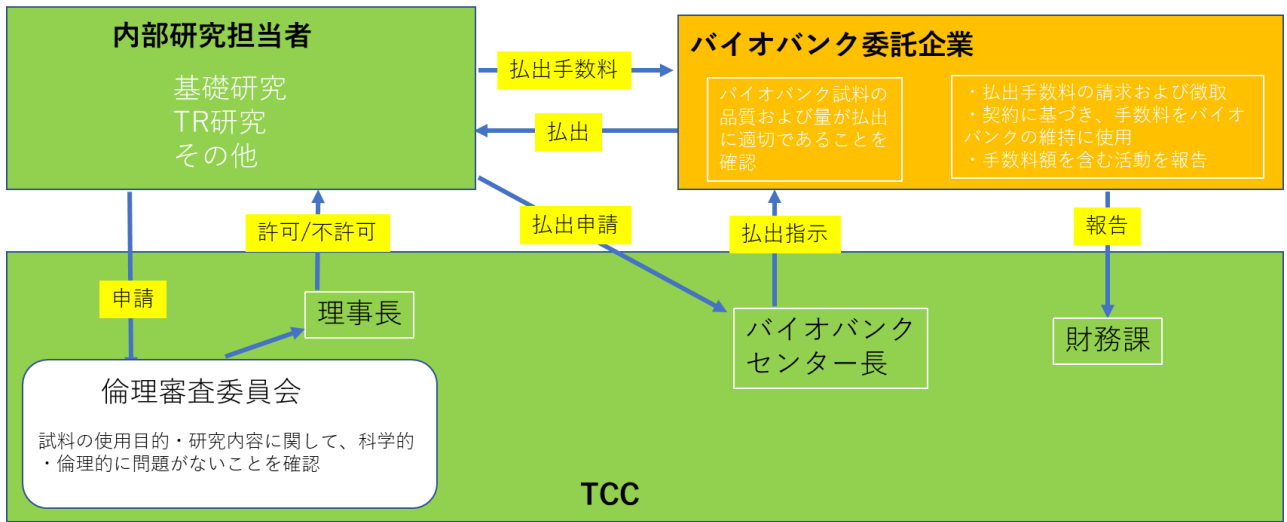
6.3.4 検体の払出し

研究利用

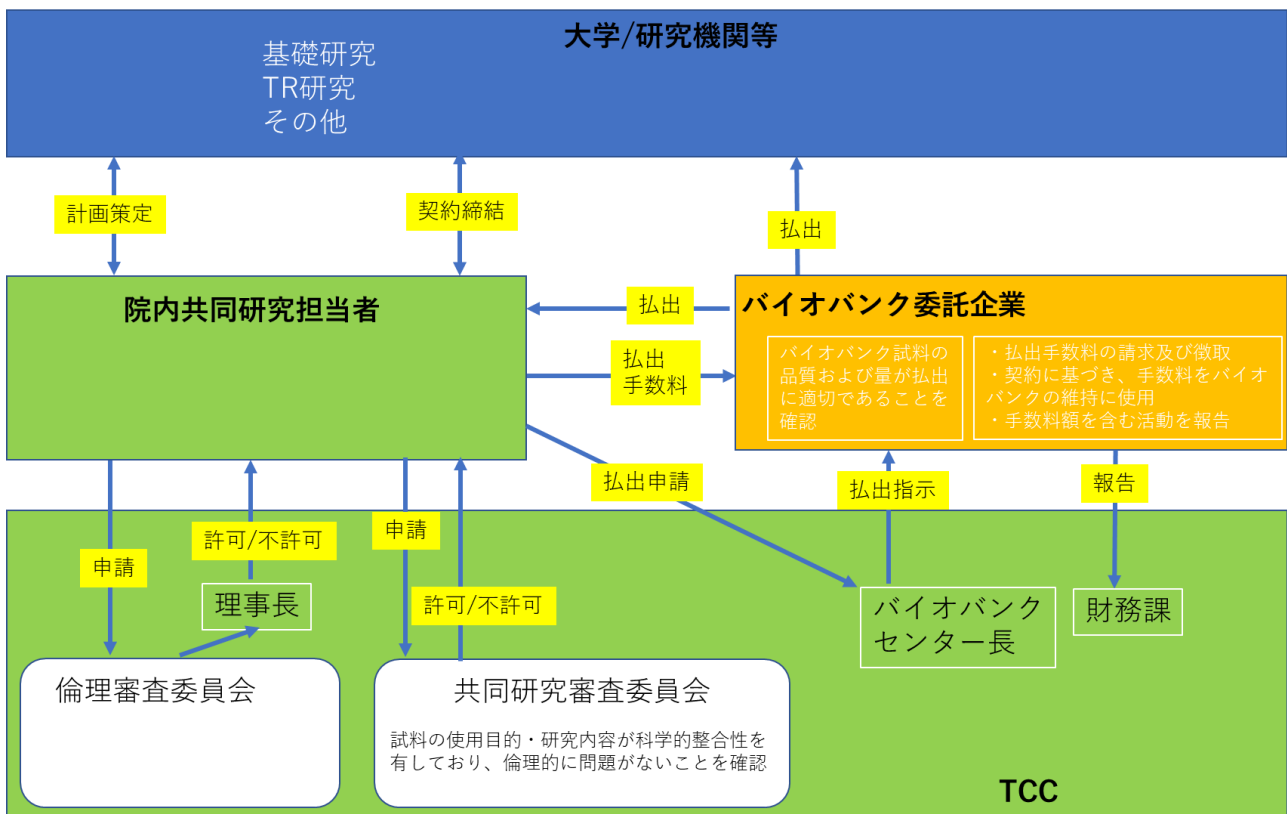
A. 栃木県立がんセンター内部研究および外部との共同研究の場合

栃木県立がんセンターの内部での研究および外部との共同研究での使用を目的として、バイオバンク試料の払出しを行う。連結可能匿名化が行われた試料を使用する。外部との共同研究においては、バイオバンク試料の使用目的および研究内容が科学的な整合性を有しており、倫理的に問題のないことを共同研究審査委員会(理事長、副理事長(2名)、臨床試験管理センター長、院外委員: 栃木県立がんセンター共同研究取扱規程に準ずる)で確認する。個々の研究については内部研究、外部研究ともに個別に倫理委員会にて研究内容の審査を受け、承認を得てから実施する。バイオバンク試料の品質および量を確認して、払い出しを行う。払い出しに際しては、あらかじめ設定した手数料を請求・徴取し、バイオバンクの維持・発展に使用する。

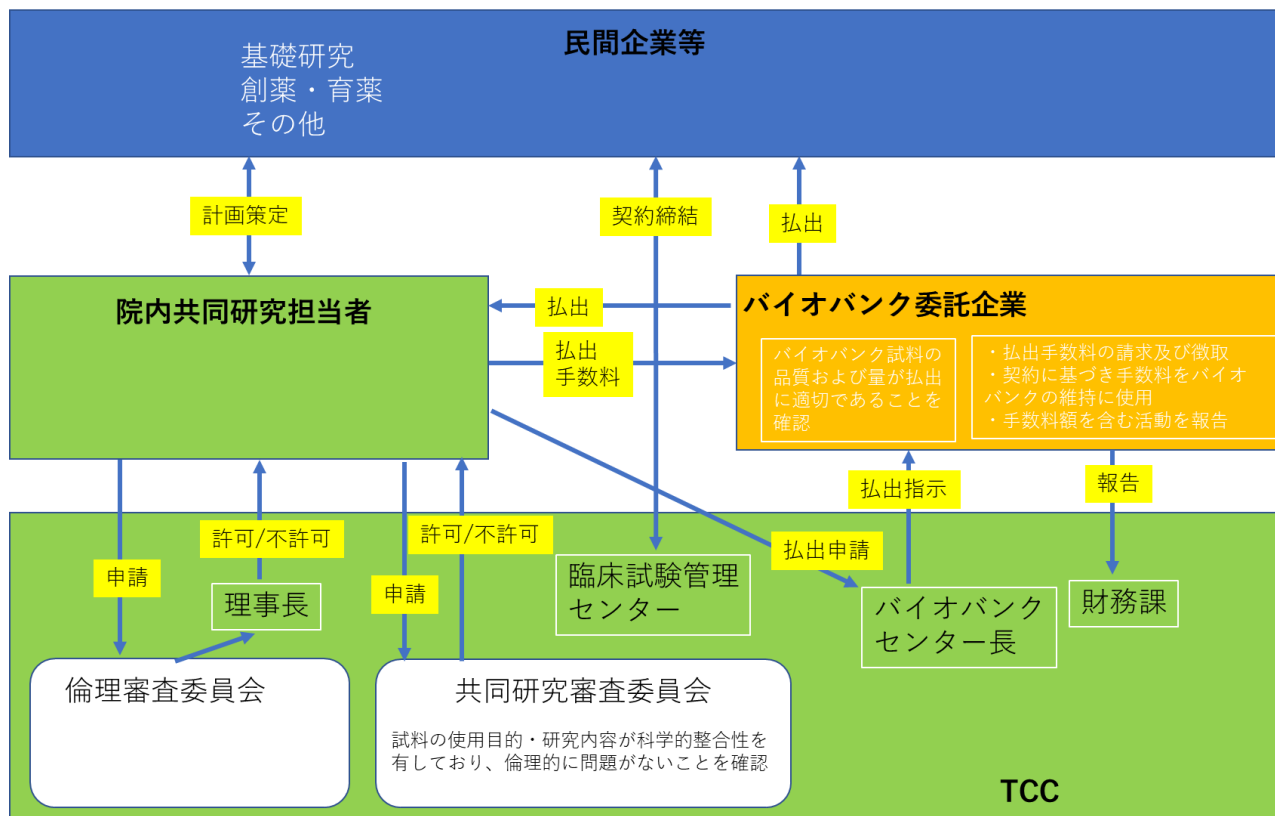
内部研究の場合



アカデミアとの共同研究の場合



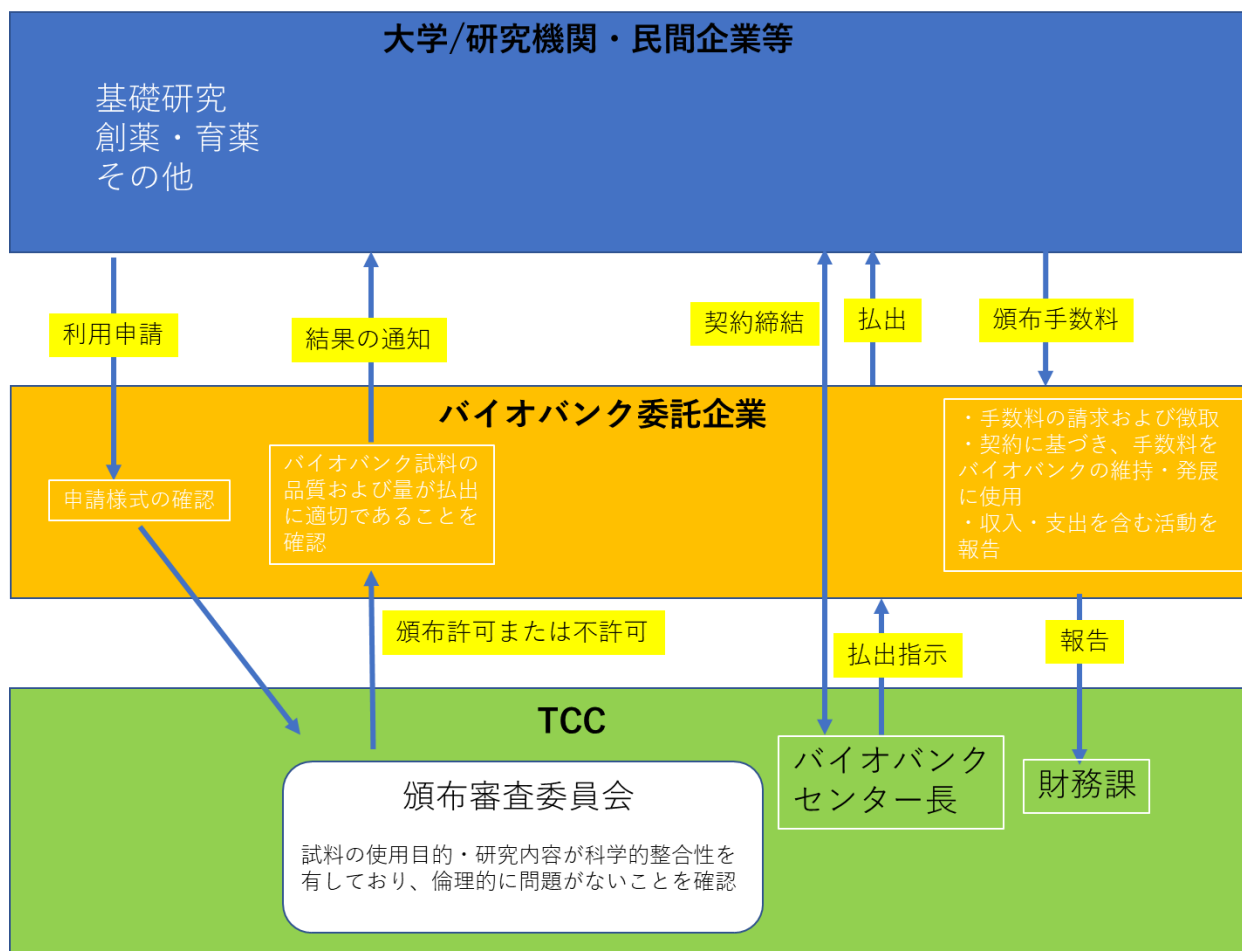
民間企業との共同研究の場合



B. 頒布の場合

大学や民間企業などで、栃木県立がんセンターとは共同研究を行っていない外部機関での使用を目的として、バイオバンク試料の払出しを行う。連結不可能匿名化が行われた試料を使用する。個々の研究に関して倫理審査は行わないが、バイオバンク試料の使用目的および研究内容が科学的な整合性を有しており、倫理的に問題のないことを頒布審査委員会(バイオバンクセンター長、バイオバンクジェネラルマネージャー)、病院長、臨床試験管理センター長、バイオバンクアドバイザー)にて確認する。バイオバンク試料の品質および量を確認して、払い出しを行う。払い出しに際しては、あらかじめ設定した手数料を請求・徴取し、バイオバンクの維持・発展に使用する。

頒布の場合

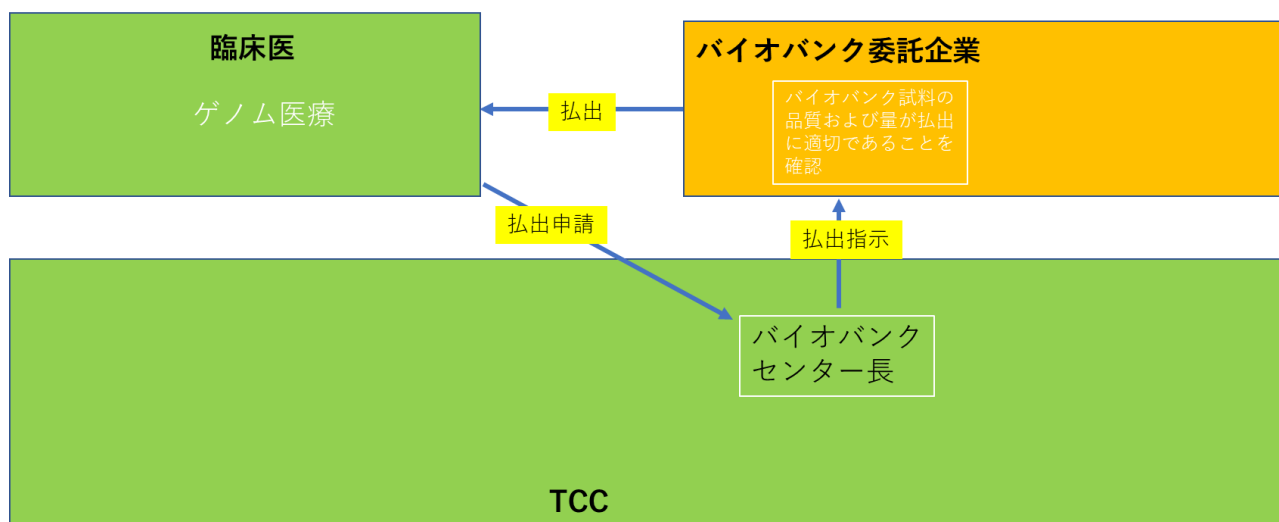


臨床利用

A. がんゲノム検査をはじめとする組織を用いた検査の場合

がんゲノム検査をはじめとする組織を用いた検査を目的として、バイオバンク試料の払出しを行う。連結可能匿名化が行われた試料を使用する。個別の検査に対して、同意が得られていることを確認し、バイオバンク試料の使用目的に問題のないことを確認し、バイオバンク試料の品質および量を確認して、払い出しを行う。がんゲノム検査をはじめとする組織を用いた検査に関しては、バイオバンクからの検体の払い出し以外は、個々の検査における手続きに準ずる。

臨床利用の場合



本研究において採取、保存された検体は、発表した成果の確認や追加の解析の必要性が生じた場合などに対応するため、原則として研究終了後、最長 20 年間又は検体が使い切られるまで保存される。使用权および所有権は栃木県立がんセンターに所属する。

<検体管理責任者>

菊田 一貴

栃木県立がんセンター栃木キャンサーバイオバンク センター長

〒320-0834 栃木県宇都宮市陽南4-9-13

TEL: 028-658-5151

<個人情報管理責任者>

菱沼 正一

栃木県立がんセンター理事長

〒320-0834 栃木県宇都宮市陽南4-9-13

TEL: 028-658-5151

6.4. 検体の廃棄

廃棄の際は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針第3の10の(10)を遵守して、しかるべき破壊処理を施したのちに、医療用廃棄物として廃棄する。その場合、匿名化番号を含む検体番号などを完全に削除したうえで破棄する。また、検体等は、研究責任者の判断により、必要に応じて廃棄される場合がある。具体的には、検体番号が読み取れなくなった場合、検体の取り違えや混入が起きたような場合、物理的に収納が出来なくなった場合、その他研究責任者が必要と認めた場合などである。検体は、医療用廃棄物として廃棄する。検体から抽出した核酸等の廃棄は、検体の匿名番号を含む検体番号などのラベルを完全に削除し、次亜塩素酸ナトリウムなどでDNAを破壊した上で医療用廃棄物として廃棄する。

6.5. 研究終了後の対応

本研究において採取・保存された検体は、発表した成果の確認など、追加の解析の必要性が生じた場合などに対応するため、原則として研究終了後も検体が使い切られるまで保存される。

6.6. 臨床情報

6.6.1. 臨床情報の管理

臨床情報による解析をする場合には、研究代表者の指導のもと、病院に所属するしかるべきスタッフが診療録から必要項目を抽出し解析する。

6.6.2. 患者背景因子

研究登録番号、カルテ番号、性別、年齢(登録時)、ECOG-PS、病名、組織型、病期(TNM 分類)、家族歴、喫煙歴、前治療歴、臨床検査値など。悪性腫瘍ごとに重要な臨床病情報は異なるため、適宜対応する。

6.6.3. 治療に関する情報

治療内容、副作用、治療効果、治療奏効期間、死亡日、最終生存確認日など

6.7. 記録の保存

実施医療機関の長および研究責任者は、本研究に係る文書または記録(必須文書)を、本研究の中止または終了後5年が経過した日までの期間、適切に保存する。

7. 予期される有害事象

腫瘍組織として診断用に採取された組織の余剰検体を用いる場合は、新たな危険はないものと考えられる。本バイオバンクのために生検を行うことはしない。再検査を想定して保管していたものの、その必要性がなくなった生検試料を用いることがあるが、その場合には新たに侵襲を加えるものではないため危険はないと考えられる。採血量の増加による患者負担が考えられる。採血作業に伴う針穿刺などの痛みを伴うため、日常診療での採血と同時に採取するなどの配慮をすることで侵襲を必要最小限にする。血液検体は1回の採血量は12-14mlとなるように調整する。

血液量の範囲内で採取され、回数の上限は設けない。採血量については1週間に40mL以下、かつ1ヶ月の総量は100mL以下となるように調整する(例えば(1)と(2)の採血を必要とする場合には総量を100mL以下とするために、(1)と(2)をそれぞれ40mLとする、(1)で40mL、(2)に20mLずつ採血する、(2)を(1)から一ヶ月経過後に調整するなど)。100mLの採血は体重60kg・Hb10g/dLの患者でHb 0.2g/dLの低下となる。

8. 有害事象の報告

8.1. 研究責任者の報告義務と報告手順

なにかしらの重大な医学的事象が生じた場合には担当医師および研究代表者は、重篤な有害事象の発生を知った場合、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、速やかに被験者への必要な措置を講じるとともに、栃木県立がんセンター理事長に報告する。必要に応じ規制当局への報告も行う。

8.2. 有害事象、偶発症への対応

生検、組織採取に伴う有害事象、偶発症が発生した場合には、日常診療上適切と考えられる医学的処置を保険診療として行う。

8.3. 費用の負担および健康被害が生じた場合の治療と補償

本研究期間中に有害事象が発現した場合、担当医師は速やかに必要な対応(検査、治療あるいは研究中止など)を行い、患者の安全の確保に努める。その際、保険診療の範囲内での最善の医療を提供するものとする。本試験に参加すること、または本試験によって生じた健康被害に対して、被験者に補償金が支払われることはない。

9. 倫理的事項

9.1. 患者の保護

本研究を実施するにあたり、文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する指針」および文部科学省・厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、患者の人権、福祉および安全を最大限に確保することとする。本研究に関する、有害事象、研究結果その他関連データを報告する場合には、患者の身元の秘密を保全し、人権保護について十分配慮する。栃木県立がんセンター臨床研究審査委員会の承認のもとに行われる。

9.2. インフォームド・コンセント

担当医あるいは医療コーディネーターは、本研究の実施にあたり、対象となる患者に説明文書にもとづき、下記の項目に従って説明し、患者の自由意思による同意を文書(同意文書)にて得る。複数の抗悪性腫瘍薬の早期臨床試験に

参加する患者であっても、本研究参加への同意は一度とする。同意文書の写しは患者に渡し、原本はカルテ内に保管する。説明同意文書の項目は下記の通りである。

1. はじめに 本研究の概要
2. 「臨床用バイオバンク」の説明
3. 「研究用バイオバンク」の説明 試料を用いた医学研究の原則
4. 臨床研究審査委員会等の役割
5. 医学研究の内容
6. 個人情報と厳重に保護されることについて
7. 同意の自由、同意撤回の自由
8. 研究結果の開示
9. その他
10. さらに情報を希望される方へ
11. 最後に

9.3. 検体及び臨床情報の匿名化

検体の匿名化は「研究者側の個人情報管理者」である栃木県立がんセンターの個人情報管理担当者が行う。診療録におけるカルテ番号と検体の解析時に用いる匿名化番号の対応表は、栃木県立がんセンターの個人情報管理担当者が、規定部署の施錠された室内において、パスワードで保護され暗号化されたコンピューター内もしくは施錠された書類棚でのみ管理される。検体の解析においては匿名化番号のみを検体に貼付して解析を進める。栃木県立がんセンターが推進する研究においては、連結可能匿名化が行われた患者臨床検体を使用する。外部に供出する患者臨床検体については、連結不可能匿名化を行う。

9.4. プロトコルの遵守

本研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコルを遵守する。

9.5. 知的財産

共同研究(もしくは受委託研究)に係る契約においては、栃木県立がんセンター・臨床試験管理センターの協力によって進める。なお、本研究の結果から特許権などが発生した場合、その権利は本研究の研究者と協議の上で決定されることとする。共同研究を行っている場合には共同研究契約に基づき決定されることとする。

9.6. 利益相反

本研究の利益相反については、栃木県立がんセンターの研究者においては、「栃木県立がんセンターにおける利益相反(COI)管理指針」に基づいて厳密に管理する。また、COI 状態を定期的に栃木県立がんセンターの COI 委員会へ報告することにより、研究者の利益相反についての公正性を保つ。

10. 遺伝カウンセリングの必要性およびその体制

本研究自体は検体の採取および保存を目的とし、ヒトゲノム・遺伝子解析を直接実施しないため、原則として遺伝カウンセリングの必要性は発生しないと考えられる。しかし本研究の協力に関する説明を受けた結果、がんや遺伝に関する不安が強くなった場合は、検体等提供者あるいは家族の希望に基づき、しかるべき遺伝相談外来を紹介する。具体的には、栃木県立がんセンターの遺伝外来である。

11. 評価項目と統計的事項

11.1. 評価項目

11.1.1. 主要評価項目

標準化した手順を用いて患者の腫瘍組織、非腫瘍組織を採取、保存すること

採取された患者検体を臨床面、研究面に有効に活用される標準化した手順を構築すること

11.2. 登録数設定根拠

本研究は臨床面においては、がんゲノム検査をはじめとする組織を用いた検査、研究面では探索的研究を目的とした患者臨床検体の採取・保存を行うものであるため、統計学的手法に基づき症例数を設定すること、仮説に対する検出力を事前に特定することが困難である。統計的考察に基づいた患者数設定は行わない。

11.3. 研究期間と予定登録数

研究期間: 研究許可日から 20 年

登録期間: 20 年間

予定登録数: 年間に 500 例程度、20 年で 10000 例程度を対象とする

症例集積の経過によっては登録期間を変更する可能性がある。また、登録後、検体を使い切られるまで保管予定だが、当バイオバンクが閉鎖される場合は、保管されていた試料や情報は倫理審査委員会の判断に従って保管あるいは廃棄する。

12. 研究機関の長に対する研究計画実施状況の報告と監査

本研究が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年 1 回年度末(3 月)に、研究機関の長(栃木県立がんセンター理事長)に対してバイオバンクセンター長が研究計画実施状況の報告を行うものとする。

12.1. 研究計画実施状況の項目

- ① 登録状況: 登録数(累積・期間別)
- ② 適格性: 不適格例・不適格の可能性のある患者
- ③ 登録前背景因子
- ④ プロトコル逸脱
- ⑤ 重篤な有害事象
- ⑥ 有害事象
- ⑦ その他、試験の進捗や安全性に関する問題

12.2. 監査

本研究に関して、栃木県立がんセンターの内部監査の対象となれば、受け入れるものとする。

13. 特記事項

13.1. 未承認薬・未承認医療機器、適応外医薬品・適応外医療機器、保険診療で認められていない医療行為の有無について

本研究では使用する予定はない。

13.2. 研究に関する情報公開の方法

本研究の IRB 承認後に、栃木県立がんセンターのホームページにおいて研究情報の公開を行う。バイオバンクおよびバイオバンクに保存された試料を用いた研究結果の公表は、研究者あるいは共同研究者が学術論文発表および学会発表、ならびに学術的データベースへの登録の形で実施する。個々人の解析結果を発表する際、対象者の名前および個人情報にはマスクされる。いかなる場合にも、提供者の個人情報が外部に伝わることを最大限の配慮を払う。

13.3. ヒト細胞・遺伝子・組織バンクに検体等を提供する場合には、バンク名、匿名化の方法等

本研究で採取、保存した患者臨床検体および関連するデータは、非営利的事業として栃木県立がんセンター外部の機関に提供する。提供に関する実務はビジコムジャパンに委託する。バンク名は、栃木県立がんセンター・栃木がんセンターバイオバンク(Tochigi Cancer Center, Tochigi Cancer Biobank, TCC, TCB)とする。バイオバンクから患者臨床検体を外部に提供する段階で、連結不可能匿名化を行う。

13.4. 遺伝情報の開示に関する考え方(必要に応じ開示の求めを受け付ける方法を含む)

本研究では患者臨床検体およびデータの採取と保存を行う。本研究においてヒトゲノム・遺伝子解析研究を実施するわけではない。本研究で採取され、保存された患者臨床検体等を用いる各個研究のうち、ヒトゲノム・遺伝子解析を含む研究で得られた遺伝情報の開示に関しては、当該個別研究の研究計画書の記載に従う。一般的には、個別研究で得られるデータは提供者の健康状態等を評価するための情報としての精度や確実性は低いため、検体等提供者に遺伝子情報を開示しない。しかしながら、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究の指針」に対応し、研究の過程で明らかになった遺伝情報が「提供者及び血縁者の生命に重大な影響を与えることが判明し、かつ、有効な対処方法があるとき」等には、可能な限り速やかに適切な処置がとれるようにする可能性がある。

13.5. その他特記事項

共同研究(もしくは受委託研究)に係る契約においては、栃木県立がんセンター・臨床試験管理センターの協力・指導下によって進める。なお、本研究の結果から特許権などが発生した場合、その権利は当該研究の研究者および共同研究を行う企業との間の協議の上決定されることとする。

14. 研究組織**14.1. 本研究の主たる資金源**

本研究における患者臨床検体の採取と保存に必要な資金は、非営利の事業として受託業務を委託するビジコムジャパンからのバイオバンクの管理運営費および外部の機関に提供する際に徴収する手数料を資金源とする。また、共同研究費・受託研究費・施設研究費および公的研究費も活用、さらにはバイオバンク事業に理解を得られる寄付を基にバイオバンク試料の質を高めるよう努める。

14.2. 研究実施施設

栃木県立がんセンター 栃木キャンサーバイオバンク
〒320-0834 栃木県宇都宮市陽南4-9-13
TEL: 028-611-5449

14.3. 研究代表者

栃木県立がんセンター バイオバンク センター長 菊田 一貴

14.4. 研究事務局およびバイオバンクの受託運営管理

ビジコムジャパン 専務取締役 仲谷 博安
佐々木 里菜

14.5. 研究管理者

<検体管理責任者>

栃木県立がんセンター バイオバンク センター長 菊田 一貴

<個人情報管理責任者>

栃木県立がんセンター 理事長 菱沼 正一

14.6. その他

バイオバンクアドバイザースタッフ 国立がん研究センター希少がん研究分野分野長 近藤 格