

伝子研究は含まない)ものとする。」と規定している。また提供者(被験者)へは下記のような文面を使用し、その旨を説明している。

「研究 17-88」の提供者(被験者)への説明文書からの抜粋。

■9. 「提供した血液は保存されますか？」

提供された血清と血漿は、研究が終了した後も国立がんセンター研究所において引き続き凍結保存され、(福岡大学病院臨床研究審査委員会及び)国立がんセンター倫理審査委員会が審査を行い、医学的な妥当性があり、倫理的な問題点がないことを認めた同様のタンパク質解析研究において活用される可能性があります。

上記の括弧内の記載は福岡大学病院でのみ使用された。

このように本研究は、「研究 17-88」と同様のタンパク質解析研究への活用についても同意の下に集められた検体を利用するものであり、また膀胱がん患者の多くは既に死亡しているものと考えられ、再同意を得ることが不可能な場合が多く、さらに提供者(被験者)に対して過度の負担となる可能性があるため、本研究の実施にあたっては再同意を求めない。

9. 評価方法とその基準、解析方法、判定の指標とその判定基準は明示されるか。

研究組織に共同研究として学術論文や学会発表として発表する際に明示される。

10. 有害事象のチェック項目とチェック方法、報告方法

本研究は、「研究 17-88」にて集積された症例の検体を利用して行うものであり、新たに採血は行わない。従って、提供者(被験者)の身体的な危険や精神的・経済的な負担が新たに生じない。

本研究で解析するのは血中のペプチドとタンパク質のみであり、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に定められている生殖細胞系のゲノム・遺伝子情報は含まれない。

本研究は既に匿名化された状態で収集された臨床情報・病理診断と血漿のプロテオーム解析結果をレトロスペクティブに比較する研究であり、解析結果は提供者の診断や治療方針に一切影響を与えない。

解析は匿名化・符号化された検体番号のみを使用して行われるため、プロテオームの解析結果と姓名などの個人情報に関連付けられることもない。

以上により提供者に対し、本研究により新たに生じる提供者個人の不利益で予測されるものはない。

#### 1 1. 集計表（記録表）とその保管

国立がん研究センター研究所創薬臨床研究分野には、「研究 17-88」で収集された既に匿名化・符号化された臨床情報が保管されており、本研究ではそれを再利用する。解析室は作業中以外常時施錠し、関係者以外を入室させない。プロテオーム解析を行うのは法的に守秘義務をもつ医師または歯科医師の国立がん研究センター研究所の職員と、その監督・指導下に業務を行う国立がん研究センターの職員と登録された常勤の研究補助員、癌研究振興財団のリサーチレジデントと医師または歯科医師の研修者に限られる。匿名化措置とこのような情報の厳密な管理により、個人情報が遺漏する可能性はないと考えられる。また解析後の検体は適切な方法で破棄する。

#### 1 2. 予後の追跡方法、期間

本研究には該当しない。

#### 1 3. 最終集計・解析方法

膵がんおよび他の消化器がんについて、新規診断腫瘍マーカーを探索し、その感度・特異度を計算する。既に血清を用い測定済みの既存の腫瘍マーカー(CEA、CA19-9、DuPan-2)との感度・特異度の優劣比較し、臨床応用可能性を検討する。

#### 1 4. 研究成果の発表方法

本研究の成果は特許申請の可能性を検討後、多施設共同研究として学術論文や学会発表として発表し、その成果を広く医療の進歩のために還元する。これらの情報の公開に際しては、個人情報が含まれることはない。

## 15. 研究費の出所

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）の研究課題「がん検診に有用な腫瘍マーカーの開発」および（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）の研究課題「血液検体のゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム解析に基づく、膵がん・肺がん等の高危険度群の捕捉のためのバイオマーカーの同定」、文部科学省「次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム」「マルチオームコホートによる膵がんに対する早期・リスクマルチマーカーの開発」

## 16. 病歴の記載：プロトコール番号、実施年月、後の調査に必要な記録など 実施年月

本研究の承認日から平成32年3月31日まで

病歴の記載：プロトコール番号、後の調査に必要な記録など  
該当しない。

## 17. モニタリングの内容及び方法

該当しない。

## 18. 特許に関連したとりきめ（得られたデータの帰属）

本研究で臨床応用の可能性と市場性のある成果が得られた場合に限り、上記の研究組織に記載した者全員で協議し、互いの同意を得た上で、特許を出願する。

## 19. 参考文献

**1: Honda K, Hayashida Y, Umaki T, Okusaka T, Kosuge T, Kikuchi S, Endo M, Tsuchida A, Aoki T, Itoi T, Moriyasu F, Hirohashi S, Yamada T.**

Possible detection of pancreatic cancer by plasma protein profiling.

*Cancer Res.* 2005 Nov 15;65(22):10613-22.

**2: Ono M, Shitashige M, Honda K, Isobe T, Kuwabara H, Matsuzuki H, Hirohashi S, Yamada T.**

Label-free quantitative proteomics using large peptide data sets generated by nanoflow

liquid chromatography and mass spectrometry.

*Mol Cell Proteomics*. 2006 Jul;5(7):1338-47.

**3: Kakisaka T, Kondo T, Okano T, Fujii K, Honda K, Endo M, Tsuchida A, Aoki T, Itoi T, Moriyasu F, Yamada T, Kato H, Nishimura T, Todo S, Hirohashi S.**

Plasma proteomics of pancreatic cancer patients by multi-dimensional liquid chromatography and two-dimensional difference gel electrophoresis (2D-DIGE): up-regulation of leucine-rich alpha-2-glycoprotein in pancreatic cancer.

*J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 852(1-2):257-67, 2007.

「多施設共同研究で集積された血液試料を2次利用して、がん検診に有用な腫瘍マーカーの開発研究」

## 研究計画書

### 副題

「多施設集積血液試料からの腫瘍マーカー研究」

国立がん研究センター研究所 創薬臨床研究分野  
本田一文

平成26年11月11日 初版  
平成26年12月10日 第2版

### 添付資料

1. 説明文書例
2. 同意文書例
3. 関連研究計画書【20-003】【21-140】研究計画書

# 目次

1、研究の背景	26
2、研究の意義	26
3、研究目的	27
4、研究の対象、選択基準	27
5、研究組織	27
6、研究組織と役割	27
7、各研究機関の責任者と連絡先	28
8、予定症例数	29
9、算定根拠	30
10、対象選定基準	30
11、研究実施場所	30
12、実験方法	31
13、研究材料と検査キット	31
14、観察項目、臨床検査項目、観察方法、追跡期間、匿名化の方法	32
15、患者家族および家族に対する説明と同意を得る方法	32
16、集計表とその保管・個人情報保護への取り組み	34
17、評価方法とその基準、解析方法、判定の指標とその判定基準は明示されるか？	34
18、有害事象のチェック項目とチェック方法、報告方法	34
19、最終集計・解析方法	34
20、研究の発表方法	34
21、研究対象者に対する予測される危険や不利益・利益、被験者の福利に対する配慮と科学性及び社会的利益の比較	34
22、研究費、研究費算定根拠	35
23、研究期間・保存期間	35
24、別研究への再利用	35
25、廃棄方法	35
26、利益相反	35
27、特許に関連したとりきめ（得られたデータの帰属）	35
28、研究者等の関連組織との関わり	35
29、参考文献	36

## 1、研究の背景

がん検診で早期がんを発見し治療を開始できれば、その死亡率を改善する。血清または血漿を用いて、要精密検査群を効率よくスクリーニングするための腫瘍マーカーを開発は、被験者の負担が少ない方法で、非侵襲的にがんの早期発見を促し、死亡率の改善、医療費の削減、医療均てん化にも貢献できる。

平成18年度より開始された第3次対がん総合戦略研究事業の課題名「がん検診に有用な新しい腫瘍マーカーの開発」でおこなわれた多施設共同研究「プロテオーム解析による新しい膵がん血液診断法の有用性を検討する多施設共同研究(国立がんセンター倫理審査委員会(倫理審査受付番号17-88)」(以下【17-88】とする)にて、浸潤性膵管がん患者、他臓器の悪性疾患患者、良性疾患患者(膵良性疾患を含む)、および健常者の血漿・血清検体が、臨床情報とともに前向きに集積され、探索・検証実験が行われてきた経緯がある。【17-88】から膵がんバイオマーカー等が新規に開発され、実用化を見据えた研究が展開中である。

その後、【17-88】で集積した血清・血漿検体を二次利用し、プロテオーム解析から膵がんや他臓器がんの診断のための新規腫瘍マーカーの開発を行う「新しいプロテオーム解析技術を用いた腫瘍マーカーの探索(【20-003】)」研究と、さらに血液試料の集積を続ける「がん検診に有用な腫瘍マーカーの開発(【21-140】)」研究に引き継がれ、現在に至っている。

最近ではプロテオーム解析にのみならず、糖鎖を一斉解析するグライコーム解析や代謝物を一斉解析するメタボローム解析技術が急速な発展を遂げ、血液腫瘍マーカー探索に威力発揮し始めた。先の【20-003】【21-140】では、プロテオーム解析に焦点をあててきたが、グライコーム解析やメタボローム解析には言及をしてこなかった。

本研究計画では、【20-003】【21-140】で平成26年9月1日までに集積を終了した血清・血漿の二次利用として、【20-003】【21-140】では包含できなかったグライコーム、メタボローム解析も含んだ、タンパク質・糖鎖・代謝物等の網羅的解析による血液腫瘍マーカーの開発を検討する。

## 2、研究の意義

本研究により早期がん診断のための血液バイオマーカーが開発されれば、治癒切除可能な患者を拾い上げることが可能になり、日本国民のがん死亡率の低減に貢献できる可能性がある。

### 3、研究目的

【20-003】【21-140】で集積された血液試料を二次利用して、プロテオーム、グライコーム、メタボローム解析を行い、早期がんの検出に貢献する血液診断バイオマーカーを開発する。

### 4、研究の対象、選択基準

【20-003】【21-140】にて平成26年9月1日までに集積を終了し、匿名化され国立がん研究センターで凍結保存されているがん患者、炎症性疾患、健常者の血清・血漿試料とする。

### 5、研究組織

#### 研究参加施設

国立がん研究センター研究所創薬臨床研究分野  
医薬基盤研究所 プロテオームリサーチセンター  
東レ株式会社 先端融合研究所  
東北大学大学院薬学研究科 薬物送達学分野  
熊本大学大学院 生命科学研究部  
東京大学大学院新領域創成科学研究科  
神戸大学大学院医学研究科病因病態解析学病因病態解析学  
独立行政法人産業技術総合研究所糖鎖創薬技術研究センター

### 6、研究組織と役割

#### 研究総括

本田一文（国立がん研究センター研究所創薬臨床研究分野 ユニット長）、(国立がん研究センター研究所、研究総括、研究デザイン、プロテオーム解析)

#### プロテオーム、グライコーム、メタボローム解析

#### 検体前処理・免疫学的測定法の開発

東レ株式会社 先端融合研究所

主任研究員 小林道元

#### プロテオーム解析、統計解析

国立がん研究センター研究所 創薬臨床研究分野

ユニット長 本田一文

ユニット長 尾野雅哉



分野長 山田哲司

東北大学大学院薬学研究科 薬物送達学分野

教授 寺崎哲也  
准教授 立川正憲

熊本大学大学院生命科学研究部  
東京大学大学院新領域創成科学研究科  
医薬基盤研究所 プロテオームリサーチセンター

教授 大槻純男  
特任准教授 植田幸嗣

センター長 朝長 毅

メタボローム解析

神戸大学大学院医学研究科病因病態解析学病因病態解析学

准教授 吉田優

グライコーム解析

独立行政法人産業技術総合研究所糖鎖創薬技術研究センター

上級主任研究員 久野 敦

7、各研究機関の責任者と連絡先

国立がん研究センター研究所創薬臨床研究分野

本田一文

東京都中央区築地 5-1-1

03-3542-2511 内線 4265

東北大学大学院薬学研究科 薬学送達学分野

寺崎哲也

〒980-8578 せんだいしあおばくあらまきあざあおば 仙台市青葉区荒巻字青葉6-3

TEL 022-795-6831

熊本大学大学院生命科学研究部

大槻純男

くまもとけんくまもとしちゅうおうくおおえほんまちらばん1ごう 熊本県熊本市中央区大江本町5番1号

神戸大学大学院医学研究科病因病態解析学病因病態解析学

吉田 優

ひょうごけん こうべしちゅうおうくすのまちょう  
兵庫県神戸市中央区 楠 町 7-5-1

東京大学大学院新領域創成科学研究科

植田幸嗣

東京都港区白金台 4-6-1

東京大学医科学研究所 クレストホール 1 階

独立行政法人 産業技術総合研究所 糖鎖創薬技術研究センター

久野 敦

つくば市梅園 1-1-1 中央第 2 OSL 棟

医薬基盤研究所 プロテオームリサーチセンター

朝長 毅

〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ 7 丁目 6-8

#### 8、予定症例数

【20-003】【21-140】にて平成 26 年 9 月 1 日までに匿名化の上、集積された血液試料である。

健常者	272	検体
浸潤性膵臓管がん	397	検体
上記以外の膵臓疾患	110	検体
胃がん	306	検体
大腸がん	323	検体
肺がん	104	検体
婦人科がん	20	検体
口腔がん	23	検体
肝がん	53	検体
肝内胆管がん	29	検体
食道がん	44	検体
胆のうがん	7	検体
胆道がん	53	検体
その他の疾患	323	検体
合計	2064	検体

上記血清・血漿の約 5 mL である。

## 9、算定根拠

【20-003】【21-140】にて平成 26 年 9 月 1 日までに集積され、すでにプロテオーム解析が行われた残余検体、または解析予定の実数である。

## 10、対象選定基準

1) 健常者、浸潤性膵管がん、膵臓の良性腫瘍、嚢胞、慢性膵炎、口腔がん、肺がん、食道がん、胃がん、大腸がん、十二指腸がん、胆道・胆のうがん、肝細胞癌、婦人科がん等のために【20-003】【21-140】にて集積された血清・血漿試料のうち、がんの早期診断血液バイオマーカー（検診に有用な血液バイオマーカー）の開発研を目的とした研究への使用に同意が得られ、されに【20-003】【21-140】研究終了後も保管された他の研究にも使用の許可が得られている検体を選定する。

【20-003】【21-140】の選定基準は下記のとおりである。

20 歳以上で、本研究の参加について添付した説明文を用いて、十分な説明を行った後、自由意志に基づいて書面により同意を得ていること。提供者よりの同意の撤回があった場合は迅速に対象から除外し、検体は適切な方法で破棄する。

腫瘍患者（肺がん、膵がん、胃がん、大腸がん、卵巣がん、口腔がん、その他の臓器のがんおよび良性腫瘍）

病理学的診断がなされているか、または 3 ヶ月以内に病理学的診断が予定されている  
悪性腫瘍に対する前治療歴のある例は除外する  
他のがんの既往や合併のある例は除外する

炎症性疾患患者、良性疾患患者

診断基準に沿った臨床診断がなされている確診例  
悪性腫瘍に対する前治療歴のある例は除外する  
他のがんの既往や合併のある例は除外する

健常者

各施設を検診や歯科治療、インプラント治療などの目的で受診した例  
がんの既往のある例は除外する

## 11、研究実施場所

国立がん研究センター研究所創薬臨床研究分野  
医薬基盤研究所 プロテオームリサーチセンター  
東レ株式会社 先端融合研究所  
東北大学大学院薬学研究科 薬物送達学分野  
熊本大学大学院 生命科学研究部  
東京大学大学院新領域創成科学研究科  
神戸大学大学院医学研究科病因病態解析学病因病態解析学  
独立行政法人産業技術総合研究所糖鎖創薬技術研究センター

## 12、実験方法

### プロテオーム

血漿・血清マイクロアレイ、質量分析を用いたショットガンプロテオミクス、安定同位体ラベル用いた Multiple Reaction Monitoring (MRM)を用いて、たんぱく質の網羅的解析を行う。

### メタボローム

ガスクロマトグラフィーや液体クロマトグラフィーと質量分析を組み合わせて、血漿・血清内の代謝物やアミノ酸、外来摂取産物やその代謝物等の量比を一斉解析する。

### グライコーム

ショットガンプロテオミクスやレクチンアレイを用いて、血液中の糖鎖や糖鎖修飾等を一斉解析する。

### バイオインフォマティクス

多層オミクス情報を、すでに登録済みの臨床情報と相関解析を行い、がん早期診断バイオマーカーを抽出する。プロテオーム、メタボローム、グライコームのオミクス情報を多層に統合し、マルチオミクスバイオ診断法を確立する。

## 13、研究材料と検査キット

研究材料：【20-003】【21-140】で平成26年9月1日までに集積済みで、すでに解析が終了した残余検体、または平成26年9月1日の時点でプロテオーム解析を待つ検体である。プロテオーム、メタボローム、グライコームで新規バイオマーカー候補が抽出された場合で、すでに使用できる既存検査キットが開発されている場合は、それら検査キットを使って大規模な検証を試みる。

本研究班のみならず、国内外で見出された新規検査キットについての検証研究にも利用する。

14、観察項目、臨床検査項目、観察方法、追跡期間、匿名化の方法

創薬臨床研究分野に提供された観察項目、臨床検査項目

臨床情報は、担当医師から検体とは別途郵送される検体識別番号により符号化された採血前確認書と症例報告書を用いて郵送にて収集した。個人の特定につながるような情報は含まれていない。患者を特定するための対応表は、国立がん研究センター研究所および本研究班の解析機関では所有せず、連結不可能匿名化がなされている。

採血前確認書

生年月日、年齢、性別、採血日、採血前診断名、病理学的診断の有無（予定）、前治療の有無、がんの既往や合併の有無

症例報告書

全例に共通の情報

病理学的診断の有無（組織型）、最終診断名

がん患者からの情報

原発部位、UICC-TNM 分類（各がんの最新版）、原発巣の最大径、転移臓器

良性腫瘍患者からの情報

原発部位、病名、原発巣の最大径

他の良性疾患患者からの情報

病名

全症例からの情報

逸脱事項の有無、研究試料の再利用の了承

既存血清バイオマーカーの情報

C a 1 9-9, C E A, Dupan2, ビリルビン

本研究では追跡調査は行わない。

15、患者家族および家族に対する説明と同意を得る方法。

別添付「血液タンパク質解析による新規膵がん診断法の有用性を検討する研究」

<<協力をお願い説明書>>を利用して、検体採取前に、担当医師あるいは担当医師が指導・指定した代理人により、研究の内容・目的、不同意による不利益がないこと、さら

に同意がいつでも撤回できること、個人情報 は 厳重に管理されることを平易な言葉と説明文書で十分に詳しく説明し、文書にて同意を得ている。【20-003】【21-140】研究計画書では「検体は研究期間終了後も同所に保管され、国立がんセンターの倫理審査委員会による審査と承認後、別の研究に使用される場合がある。ただし、更なる研究の目的は腫瘍マーカーの開発に限定した（遺伝子研究は含まない）ものとする。」と規定している。また提供者（被験者）へは下記のような文面を使用し、その旨を説明している。

「提供した血液は保存されますか？」

提供された血清と血漿は、研究が終了した後も国立がんセンター研究所において引き続き冷凍保存され、国立がんセンター倫理審査委員会が審査を行い、医学的な妥当性があり、倫理的な問題点がないことを認めた同様のタンパク質解析研究において活用される可能性があります。

協力のお願いの説明書には、「医学的な妥当性があり、倫理的な問題点がないことを認めた同様のタンパク質解析研究において活用される可能性がある。」とあるが、今回の研究計画ではタンパク質のみならず、代謝産物やアミノ酸等のメタボローム解析や糖鎖や糖鎖修飾体などのグライコーム解析を同時に行う。

本研究を行ううえで、被験者からの再同意の取得は行わない。

その理由は、下記のとおりである。

- ①国立がん研究センター研究所には匿名化を解除するための連結表が存在せず、連結不可能匿名化が行われていること。
- ②当初の計画では、タンパク質を網羅的に解析するプロテオーム解析だけに着目してきたが、最近ではプロテオーム解析等で利用される質量分析装置を利用することによって、代謝産物の一斉解析であるメタボローム解析や、糖鎖の一斉解析であるグライコーム解析ができるようになってきたこと。
- ③研究目的は、検診に有用な早期がんの診断マーカーをタンパク質、糖鎖、代謝物解析で単利する計画で、当初の研究目的や研究計画と本質的にかかわらず、医学的な妥当性のある研究であること。
- ④被験者の中には、膵がんや肺がんなどの難治がん患者が含まれており、死亡例も多く、最同意取得に多大な困難が予測されること。
- ⑤早期がん検出に有用な血液腫瘍マーカーが開発された場合、がんの非侵襲的スクリーニングが可能になり、がんの死亡率の低減に効果を発揮する社会的に意義深い研究であること。
- ⑥体細胞に対するゲノム研究を行わないこと。

⑦国立がん研究センターのホームページ上に本研究の概要を公開すること。

#### 16、集計表とその保管・個人情報保護への取り組み

国立がん研究センター研究所創薬臨床研究分野には、【20-003】【21-140】で収集された既に匿名化・符号化された臨床情報が保管されており、本研究ではそれを再利用する。解析室は作業中以外常時施錠し、関係者以外を入室させない。

患者個人を特定するための匿名化表は、国立がん研究センター研究所と本研究に参加する解析拠点には存在せず、匿名化の解除は不可能である。

匿名化措置とこのような情報の厳密な管理により、個人情報が増漏する可能性はないと考えられる。

#### 17、評価方法とその基準、解析方法、判定の指標とその判定基準は明示されるか？

国立がん研究センター研究所あるいは、参加解析拠点のメンバーとの共同研究として、学術論文や学会発表、インターネット、ニュース等で発表される。

#### 18、有害事象のチェック項目とチェック方法、報告方法

本研究で用いる検体はすべて既に採取が終了し、プロテオーム解析後または解析予定の凍結保存血漿および血清のみであり、提供者への身体的な危険性は全くない。

新しい試料採取を行わない。患者情報の追跡も行わない。

よって有害事象のチェック項目、方法、報告方法は想定しない。

#### 19、最終集計・解析方法

血液試料をプロテオーム、メタボローム、グライコームで解析し、感度、特異度、ROC解析、陰性予測的中率、陽性予測的中率等を計算する。各種バイオマーカーを統合しマルチバイオマーカーによる新しい診断法の臨床性能を評価する。

#### 20. 研究の発表方法

研究の実施は、国立がん研究センターのホームページ上に公開される

本研究の成果は特許申請の可能性を検討後、国立がん研究センター研究所または解析研究機関の共同研究として、論文、学会等で発表される。

#### 21、研究対象者に対する予測される危険や不利益・利益、被験者の福利に対する配慮と科学性及び社会的利益の比較

本研究に関連する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言の精神および「疫学研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省）」を遵守し、研究を遂行する。

本研究の実施によって提供者へもたらされることが予測される明らかな身体的あるいは精

神的な不利益はない。一方、本研究の実施により早期がんの血漿診断マーカーが確立されれば、がんの死亡率の改善に貢献できる可能性がある。被験者個人に対する利益はない。

## 22. 研究費、研究費算定根拠

既に解析に使用する機器は取得済みであるので、研究費として必要なものは消耗品のみである。再解析分を見込んで、本研究の施行には 1000 - 2000 症例分の消耗品費の準備・確保が必要である。

厚生労働科学研究費補助金 「革新的がん実用化研究事業」 主任研究者 本田一文  
次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム 「がん臨床シーズ育成領域」 主任研究者 寺崎哲也

## 23. 研究期間・保存期間

### 実施年月

研究許可日から 5 年間

## 24. 別研究への再利用

研究期間終了後も研究試料を保存し、医学的に妥当性のある研究に対しては、国立がんセンター研究倫理審査委員会の承認を得て、再利用を行う。

## 25. 廃棄方法

廃棄する場合は十分な量の水と薄めて廃棄し、チューブのラベルはアルコール等で清拭の上、匿名化番号を消去する。

## 26. 利益相反

記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。

## 27. 特許に関連したとりきめ（得られたデータの帰属）

本研究で臨床応用の可能性と市場性のある成果が得られた場合に限り、特許を出願する。出願者は研究に直接関わったもの、および出資者に限る。

## 28. 研究者等の関連組織との関わり

本研究は、厚労科学研究費などの公的研究費で行う。

東レ株式会社と国立がん研究センター研究所創薬臨床研究分野では、国立がん研究センター研究所で発見されたアポリポプロテイン AII ダイマー C 末端アミノ酸認識抗体診断キットの開発を進めている。国立がん研究センターで職務発明され、共同で特許出願を行う



ている。東レから研究費の資金援助は受けていない。

バイオマーカーを計測するためのELISAキット（国立がん研究センター、東レによる共同開発）の提供を受ける。

本研究における利益相反の管理は、参加施設それぞれが自施設の研究者に関して行う。当センターにおける利益相反の管理は、国立がん研究センター利益相反委員会が行う。

## 29、参考文献

1: Honda K, Ono M, Shitashige M, Masuda M, Kamita M, Miura N, Yamada T. Proteomic approaches to the discovery of cancer biomarkers for early detection and personalized medicine. *Jpn J Clin Oncol*. 2013 Feb;43(2):103-9.

2: Honda K, Okusaka T, Felix K, Nakamori S, Sata N, Nagai H, Ioka T, Tsuchida A, Shimahara T, Shimahara M, Yasunami Y, Kuwabara H, Sakuma T, Otsuka Y, Ota N, Shitashige M, Kosuge T, Büchler MW, Yamada T. Altered plasma apolipoprotein modifications in patients with pancreatic cancer: protein characterization and multi-institutional validation. *PLoS One*. 2012;7(10):e46908.

3: Honda K, Hayashida Y, Umaki T, Okusaka T, Kosuge T, Kikuchi S, Endo M, Tsuchida A, Aoki T, Itoi T, Moriyasu F, Hirohashi S, Yamada T. Possible detection of pancreatic cancer by plasma protein profiling. *Cancer Res*. 2005 Nov 15;65(22):10613-22.

「NCI EDRN との共同研究による膵がん血清バイオマーカー  
の検証研究」

研究計画書

国立がん研究センター研究所  
創薬臨床研究分野

本田一文

第1版 平成26年6月12日

第2版 平成26年8月4日

添付資料

- 1, Early Detection Research Network Part 1: Request for Specimen Reference Sets.
- 2, Proposal of collaboration for NCI.
- 3, Agreement for Requesting the Transfer of Materials from NCI
- 4, OHSR RESPONSE TO REQUEST FOR REVIEW OF RESEARCH ACTIVITY INVOLVING HUMAN SUBJECTS

## 目次

1. 研究の背景 .....	39
2. 研究の意義 .....	39
3. 研究目的 .....	39
4. 研究の対象 .....	40
5. 研究組織 .....	40
6. 全体の組織と役割 .....	40
7. 各研究機関の責任者と連絡先 .....	41
8. 予定症例数・検体量 .....	42
9. 算定根拠 .....	42
10. 対象選定基準 .....	42
11. 研究の実施の場所 .....	43
12. 実験方法 .....	43
13. 研究材料と検査キット .....	43
14. 観察項目、臨床検査項目、観察方法、追跡観察期間 .....	43
15. 患者およびその家族に対する説明と同意を得る方法 .....	44
16. 集計表（記録表）とその保管 .....	44
17. 評価方法とその基準、解析方法、判定の指標とその判定基準は明示されるか。 .....	44
18. 有害事象のチェック項目とチェック方法、報告方法 .....	45
19. 最終集計・解析方法 .....	45
20. 研究の発表方法 .....	45
21. 研究対象者に対する予測される危険や不利益・利益、被験者の福利に対する配慮と科学性及び社会的利益の比較 .....	45
22. 研究費、研究費算定根拠 .....	46
23. 研究期間・保存期間 .....	46
24. 別研究への再利用 .....	35
25. 廃棄方法 .....	35
26. 利益相反 .....	35
27. 特許に関連したとりきめ（得られたデータの帰属） .....	35
28. 研究者等の関連組織との関わり .....	35
29. 参考文献 .....	47

## 1. 研究の背景

膵がんは非常に予後の不良な固形腫瘍である。予後の改善には、早期膵がんやその発症リスク疾患を低侵襲な方法で検出するバイオマーカの開発が望まれている。国立がん研究センター研究所では、早期膵がんまたはそのリスク疾患に対するバイオマーカとして血漿・血清アポリポプロテイン A2 アイソフォーム(apoAII-2)の診断学的有用性を明らかにし、その有用性を、1000 例を超える後ろ向き・前向きの検証研究で実証してきた。現在体外診断医薬品として apoAII-2 の血清内濃度を測定するための ELISA キットが東レ株式会社との共同研究のもとに開発中で、臨床現場への実用化を見据えた研究段階に到達している(1-3)。

米国国立がん研究所 (National Cancer Institute) には、がん早期発見バイオマーカの探索と検証を支援するための公的研究機関 (Early Detection Research Network ; EDRN) が設置されている。EDRN のミッションのひとつとして、米国内外で開発されたがん早期発見バイオマーカ候補の検証研究と、有望なバイオマーカの米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) への推薦があげられている。NCI EDRN には、膵がん診断用バイオマーカを評価するために Pancreatic Cancer Reference Set がすでに用意されており、米国内や海外の研究者に配布しバイオマーカの有用性のブライドテストが行われている。

ApoAII-2 の診断学的有用性を検証するための共同研究が国立がん研究センター研究所、東レ、NCI EDRN がスタートし、NCI EDRN Pancreatic Cancer Reference Set で実証することが合意されている

## 2. 研究の意義

本共同研究により、国立がん研究センター研究所で開発された早期膵がん・膵がんリスク疾患診断用血液バイオマーカである apoAII-2 の診断学的有用性を盲検できる。

日本人のみならず米国での検証が可能な場合は、人種を超えたマーカの普遍性を証明でき、米国における体外診断医薬品としての承認申請に向けた道筋を示せる。

米国・日本国民における膵がんの死亡率の低下に寄与できる可能性がある。

## 3. 研究目的

国立がん研究センター研究所と東レ株式会社の共同研究で開発された血清 ApoAII-2 ELISA 検査キットの早期膵がん・膵がんリスク疾患に対する診断学的有用性を明らかにする。