

〈研究の名称〉

リンパ系腫瘍のバイオマーカー検索を目的とした 多施設後方視的観察研究 OHSG-CS19

研究実施計画書

研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究責任者】

| 研究機関の名称 | 岡山大学 |
|---------------------------------|---------------|
| 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器内科学分野 | 職名：教授 氏名：前田嘉信 |

【本学における研究分担者】

| 所属 | 職名 | 氏名 |
|---------------------------------|------|-------|
| 岡山大学病院 ゲノム医療総合推進センター | 准教授 | 遠西 大輔 |
| 岡山大学病院 血液腫瘍内科 | 助教 | 藤原 英晃 |
| 岡山大学病院 血液腫瘍内科 | 助教 | 浅田 騰 |
| 岡山大学病院 血液腫瘍内科 | 助教 | 西森 久和 |
| 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器内科学分野 | 准教授 | 松岡 賢市 |
| 岡山大学病院 輸血部 | 講師 | 藤井 伸治 |
| 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器内科学分野 | 大学院生 | 浦田 知宏 |
| 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器内科学分野 | 大学院生 | 小林 宏紀 |
| 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器内科学分野 | 大学院生 | 谷 勝真 |
| 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器内科学分野 | 大学院生 | 池内 一廣 |

【研究事務局】

遠西大輔
〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1
岡山大学病院 ゲノム医療総合推進センター
TEL:086-235-7227
FAX:086-232-8226
E-mail: daisukeennishi@okayama-u.ac.jp

【共同研究機関】

| | | |
|----------|--------|--------|
| 愛媛県立中央病院 | 血液内科 | 名和 由一郎 |
| 岡山医療センター | 血液内科 | 角南 一貴 |
| 岡山赤十字病院 | 血液内科 | 竹内 誠 |
| 岡山市市民病院 | 血液内科 | 廻 勇輔 |
| 岡山ろうさい病院 | 血液内科 | 矢野 朋文 |
| 金田病院 | 内科 | 海野 正俊 |
| 高知医療センター | 血液内科 | 今井 利 |
| 四国がんセンター | 血液腫瘍内科 | 吉田 功 |
| 中国中央病院 | 血液内科 | 増成 太郎 |
| 姫路赤十字病院 | 血液腫瘍内科 | 平松 靖史 |
| 広島市民病院 | 血液内科 | 塩手 康弘 |

※海外の共同研究機関で解析の予定（現在、交渉中で機関名は未定）

【試料提供のみを行う機関】

岡山済生会総合病院 病理部 能勢 聡一郎
津山中央病院 内科 武田 洋正
福山医療センター
福山市市民病院
JA 尾道総合病院

作成日 2019年12月4日
計画書案 第1.2版作成
作成日 2020年5月22日
計画書案 第1.3版作成
作成日 2020年11月17日
計画書案 第1.4版作成
作成日 2020年12月15日
計画書案 第1.5版作成

1. 研究の目的及び意義

(1) 研究の背景及び目的

リンパ系腫瘍は造血器腫瘍の中で、リンパ球が腫瘍化した疾患であり、主に悪性リンパ腫、多発骨髄腫からなり、腫瘍の形態学的、分子学的特徴により更に 50 を超える疾患単位に細分類される。この中で本邦では、びまん性大細胞型リンパ腫 (Diffuse Large B-cell lymphoma; DLBCL)、濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma; FL)、マンテル細胞性リンパ腫 (mantle cell lymphoma; MCL)、末梢性 T 細胞性リンパ腫 (peripheral T-cell lymphoma, PTCL)、多発性骨髄腫 (multiple myeloma, MM) の頻度が高く、臨床的には固形癌に比べて化学療法の感受性が高い。またリツキシマブをはじめとした抗体療法なども早期から導入され、治療成績が改善してきている。しかしながら未だに治療抵抗を示す予後不良症例がいずれも 40-60% 含まれ、これらの症例を治療前に同定できるような生物学的予後予測因子 (バイオマーカー) の同定が急務である。さらに、悪性リンパ腫患者のさらなる予後の改善には分子標的薬を含む個別化医療の発展が望まれるが、そのためにもバイオマーカーをはじめとした疾患の分子病態のさらなる理解が必須である。

一方、信頼性の高いバイオマーカーの同定には、腫瘍細胞の病理学的特徴や遺伝子発現、また遺伝子解析データを組み合わせて、包括的に検討していく必要があるが、造血器腫瘍はその発生頻度の低さと多岐にわたる分類により、疾患別で行うような従来の研究では、症例数の制限により正確な解析が困難であった。またリンパ系腫瘍は人種による腫瘍の生物学的特徴が大きく異なる事が知られており、日本人にとって最適なバイオマーカー検索には、日本人を対象とした大規模コホートにおける解析が必要であるが、これまで本邦では各疾患で 100 例を超えるような検討はなされていない。

以上の問題点を解決するために、本研究は岡山大学を中心とした岡山造血器腫瘍研究会に属する関連施設の協力の元、2000 年以降に当該施設で化学療法を施行されたリンパ系腫瘍を対象に、診断時と再発時のがん組織の生検材料を用いて遺伝子発現や遺伝子異常を含んだ解析を行い、予後との相関を観察する事によって、臨床応用可能なバイオマーカーを同定する事を目的とする。

(2) 予想される医学上の貢献及び意義

本研究を通じて、中国・四国地方はもとより日本人としての悪性リンパ腫の分子病態を包括的に把握をすることで、標準治療の導入や確認など適切な診療へ結びつき、最終的には当該地域の医療レベルを引き上げる事になる。また本研究で収集する臨床データと組織検体は今後行われる国際研究のデータ基盤となることが予想され、最終的にはそれがもたらす研究成果により、日本人に特徴的なエビデンス創出と、医療の進歩に大きく貢献できる可能性がある。

2. 研究の科学的合理性の根拠

本研究の主要評価目的は、臨床病理学的情報、癌細胞分子異常情報の把握である。副次評価目的は、上記で述べた臨床病理学的情報、癌細胞分子異常情報による奏効割合無増悪生存期間を含めた治療効果、全生存期間、臨床患者情報の特徴の解析である。中国・四国地方における実地診療行為に関する包括的な解析のために、当該地域で血液診療における中核的役割を果たす施設による多施設共同研究とした。これら

の評価目的を達成するためには、この研究デザインのように後向き観察研究として研究期間内における観察研究を行った結果を解析することは、効率的かつ妥当と考えられる。また、血液診療における中核病院を設定しており、該当地域の患者層を反映したものであることが推定される他、研究倫理審査委員会などの研究倫理の側面からしても、実施体制は適切である。これらの点において、本研究は科学的妥当性を有する。

3. 研究の方法及び期間

(1) 研究方法の概要

本研究は、岡山大学を中心とした岡山造血器腫瘍研究会に属する関連施設で、化学療法を施行されたリンパ系腫瘍を対象に、診断時に採取された生検組織（パラフィンブロック検体）の残余検体を用いて病的タンパク解析、遺伝子発現解析、遺伝子異常解析を行い、同定したバイオマーカーと予後の相関を観察する。当研究は介入なし・侵襲なしの後向き観察研究である。本研究では、企業からの資金提供は受けず、特許および経済的利益を直接に生み出すことはない。

(2) 研究のデザイン

岡山大学主管・多施設共同・後向き観察研究

(3) 研究対象者の選定方針

1) 選択基準

岡山造血器腫瘍研究会に属する関連施設で、2000年1月1日以降に診断され、化学療法を施行されたリンパ系腫瘍。対象疾患は診断時のWHO分類に準じて病理学的に分類された症例とする。

2) 除外基準

研究参加拒否の意思を示した患者

(4) 予定する研究対象者数

全体で約10,000人。岡山大学では計1,200人の登録予定

(5) 対象者数の設定根拠

本研究は既存試料・情報のみ用いる観察研究であり、研究期間内での実施可能数として設定した。

(6) 評価の項目及び方法

1) 主要評価項目／主要エンドポイント／主要アウトカム

臨床病理学的情報、癌細胞分子異常情報

2) 副次的評価項目／副次エンドポイント／副次アウトカム

上記生物学的特徴による奏効割合無増悪生存期間を含めた治療効果、全生存期間、患者背景の差

(7) 統計解析方法

患者背景・診療実態(治療実施割合含む)等について記述疫学的解析を行う。また、

カイ 2 乗検定 (Fisher の正確検定)、t 検定またはマンホイットニー-u 検定、ロジスティック回帰分析・ログランク検定・コックス回帰分析を含む検定を行う。積み上げ発症率は gray, fine-gray 検定などを行う。予後情報については Kaplan-Meier 法を用いた生存率の推定等を行う。途中で研究対象者の追跡が不可能になった場合は打ち切り、生存の有無に関しては欠測値とし、同意の撤回があった場合には脱落とし、結果に反映を行わない。

(8) 観察の対象となる治療方法

本研究は観察研究であるため、介入を行う治療方法は存在しない。

(9) 観察および検査項目 (用いる試料・情報) とその実施方法

本研究では臨床情報とがん組織の残余検体を使用する。

がん組織からは DNA, RNA の抽出を行い、それぞれ体細胞由来の遺伝子異常解析、遺伝子発現解析を行う。またタンパク発現の解析も行う。これらの解析の一部は海外の研究施設にて行われる。

臨床情報に関しては以下の項目に関する情報について、観察および検査を実施し、また、質問紙への回答を依頼し、そのデータを本研究に利用する。これらはすべて日常診療で実施される項目であり、その頻度も日常診療と同等である。

データの回収は症例報告書 (Case Report Form : CRF) を用いて回収する。施設理由で提供不可の場合はその限りではない。CRF には患者背景因子: 生年月、性別、変換 ID、組織型、Ann Arbor 分類、ECOG-PS、IPI スコアリングなどの予後因子を規定する検査項目、治療薬などの内容、転機情報 生存確認 生死の別、などを含めた日常診療で得られる範囲の患者情報である。CRF は、施設責任医師・施設担当医師あるいは施設内で施設責任医師より指名された CRC (臨床研究コーディネータ)、大学院生を含む研究者、あるいは ローカルデータマネジャーは CRF を記入作成し、データセンターへ送付する。データセンターは送付 CRF を随時受け付ける。

研究開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を大きく増やさないと判断される限りにおいて、研究事務局とデータセンターの合意の上で CRF の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない CRF の修正は改正や改訂の対象としない。セキュリティ対策のされたサーバー上に入力環境を設定し、共同研究施設に ID とパスワードを付与の上、各施設で対応表を作成し匿名化されたデータを収集する。(電子的データ収集 (Electronic Data Capture: EDC) システム所在地: 大阪市立大学医学部附属病院医薬品・食品効能評価センター REDCap グループ 大阪市阿倍野区旭町 1-2-7)。収集されたデータは解析を行う施設 (海外施設も含む) に提供される。なお各施設で作成された対応表は同施設内で厳重に管理され、外部に提供されることはない。また、海外の機関に情報を提供する場合には当該情報の提供に関する記録を作成し 5 年間その記録を保管する。

試料提供のみを行う機関 (2 ページ目参照) からの試料授受の方法は以下の通りである。

・試料提供機関の長に「他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する届出書」を用いて届出を行って提供を受けること。

・試料提供機関において、上記届出書を試料提供の記録として、試料提供から3年が経過する日まで保管すること

(10) 研究対象者の研究参加予定期間

該当しない

(11) 研究参加者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

該当しない

(12) 研究参加の中止基準

1) 研究中止時の対応

該当しない

2) 中止基準

該当しない

(13) 研究の変更，中断・中止，終了

1) 研究の変更

本研究の研究実施計画書や同意説明文書等の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ倫理審査委員会（以下、委員会）の承認を必要とする。

2) 研究の中断・中止

研究責任者は、以下の事項に該当する場合は、研究実施継続の可否を検討する。

① 研究対象者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。

② 委員会により、研究実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。研究責任者は、委員会により停止又は中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。

また、研究の中断または中止を決定した時は、遅滞なく病院長及び研究科長にその理由とともに文書で報告する。

3) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は遅滞なく研究終了報告書を病院長及び研究科長に提出する。

(14) 研究実施期間

委員会承認日～2030年3月31日

(15) 他機関への試料・情報の提供

共同研究施設からの閲覧等要請に対して、データを提供する。この際、要請目的として、自施設での診療活動報告・紹介等に用いる場合も想定される。既存の倫理指針等に該当する場合は、同指針に確実に準拠することと、データ提供を受けた施設はその取扱いに最大限留意を行い、個人情報保護に努める。

本研究で得られたデータは、岡山血液疾患研究グループ(OHSG)参加施設外で、国内外の別研究データとの比較・統合研究等に使用することがある。また薬剤開発等を目的として官公庁や企業へ情報提供することがある。この場合、施設名をコード化し、適切に匿名化した上で提供される。既存の倫理指針あるいは契約内容に照ら

し合わせ、倫理審査を別途に行う等、適切な倫理性を担保する。

4. インフォームド・コンセントを受ける手続き

(1) 手続き方法

本研究は、人体から採取された試料・情報を用いるがその採取は侵襲性を有しないため、倫理指針に則り、原則、口頭同意を取得する。

(ただし、本研究で使用する予定の既存試料は10年以上前の古い検体が多く含まれ、更に10,000例という多数例を対象とし、また既に死亡されているもしくは連絡が途絶えている症例も多く含まれている事も予想される。全ての研究対象者の同意を得る事は非常に困難である事から、各研究機関の状況を考慮した上で、倫理委員会が認めた場合は、手続きが困難な対象者について、拒否機会を設けた情報公開を行うことを許容する。ただし、すでにデータが解析され、個人を特定できない場合は情報を削除できない場合がある。)

(2) 同意取得の具体的方法

【口頭同意】 (原則)

研究責任者は、委員会で承認の得られた説明項目について、口頭により十分な説明を行い、研究対象者等(代諾者が必要な場合は代諾者を含む、以下同じ)の自由意思による同意を口頭で取得する。また、下記記録事項に関する記録をカルテに記載する。研究責任者は、研究対象者等の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、研究対象者等の同意に影響を及ぼすような研究実施計画等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者等に情報提供し、研究に参加するか否かについて研究対象者等の意思を予め確認する。

口頭での説明内容は、情報公開文書を参照のこと。

<記録事項>

- ・ 同意の日付
- ・ 説明の方法及び内容
- ・ 受けた同意の内容
- ・ 説明者
- ・ 海外の共同研究機関でデータと試料の解析を行うこと

【拒否機会を設けた情報公開】

委員会で承認の得られた文書を各機関のホームページ等に掲載することにより、情報公開を行うこととする。

公開内容については、情報公開文書参照のこと。

5. 個人情報等の取扱いと匿名化の方法

(1) 個人情報の取扱い

本研究に係わるすべての研究者は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。研究実施に係る試料・情報を取扱う際は、研究独自の番号を付して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。試料・情報を研究事務局等の関連機関（海外の共同研究機関も含む）に送付する場合はこの番号を使用し、研究対象者の氏名、生年月日などの情報が院外に漏れないよう十分配慮する。また、研究の結果を公表する際は、氏名、生年月日などの研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の試料・情報を使用しない。

（２）匿名化の方法

研究対象者には、研究用 ID を割振り、氏名と研究用 ID との対応表を作成する。元データからは、氏名を削除し、研究に用いる。研究期間を通して対応表ファイルはパスワードをかけ、漏洩しないように厳重に保管する。

対応表を作成する理由：研究対象者の臨床データが必要であるため。

(ID は、施設ごとのアルファベットと、通し番号によって割振る)

6. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

（１）研究対象者に生じる負担

（２）予測されるリスク

本研究は日常診療による観察研究であり、検査項目や頻度も日常診療と同等である。本研究に参加することによる負担やリスクは生じないと考えられる。

（３）予測される利益

本研究は日常診療による観察研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。

（４）総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

本研究は日常診療による観察研究であり、検査項目や頻度も日常診療と同等のため、特段の対策は講じない。

7. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法

（１）本研究で得られた試料・情報

本研究で収集した情報は、研究の中止または研究終了後 10 年が経過した日までの間施錠可能な場所(岡山大学 鹿田キャンパス 臨床研究棟 3F 血液・腫瘍・呼吸器内科学医局及び各共同研究機関の定められた保管場所)もしくはパスワード管理のされたコンピュータ・サーバー内にて保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。情報はコンピュータから専用ソフトを用いて完全抹消し、紙媒体(資料)はシュレッダーにて裁断し廃棄する。また海外で解析した試料・情報に関しても、解析後速やかに研究事務局に返却され、上記と同様の方法で保管および破棄をする。保管が必要な理由：研究終了後も論文作成やデータ確認を行う事が想定されるため。

(2) 研究に用いられる情報に係る資料

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、病院長・研究科長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、同意書、その他、データ修正履歴、実験ノートなど研究に用いられる情報の裏付けとなる資料または記録等）を、研究の中止または研究終了後5年が経過した日までの間施錠可能な場所で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。

8. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は以下について文書により研究機関の長に報告する。なお、①については、年1回の報告を行い、②以降の項目は、適宜報告するものとする。

- ① 研究の進捗状況
- ② 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合
- ③ 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- ④ 研究が終了(停止・中止)した場合
- ⑤ 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合

9. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究は、研究責任者が所属する診療科の研究費(奨学寄付金および科学研究費補助金)、および日本医療研究開発機構 (AMED) 次世代がん医療創生研究事業 (マルチオミクス解析による初発ならびに再発 DLBCL の治療特異的バイオマーカーの開発研究) の委託研究費で実施する。また、本研究の研究担当者は、各施設における「利益相反マネジメント委員会内規」の規定に従って、利益相反マネジメント委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。

10. 公的データベースへの登録

観察研究であり該当しない。

11. 研究結果の発表・公開

研究結果・成果は論文発表・学会発表・インターネット掲載などで行う。研究における結果の解析や公表に関して、研究代表者、総研究事務局、研究事務局、共同研究者の本研究関係者へ第三者の団体・企業等が影響を及ぼす可能性は一切存在しない。

12. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応方法

本研究では、下記の連絡先および相談窓口を設ける。

遠西 大輔

岡山大学病院 ゲノム医療総合推進センター 電話：086-235-7227（平日 9:00~17:00）

1 3. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

- (1) 代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由：本研究では拒否機会を設けた情報公開を行う。未成年者や既に死亡された患者が、代諾者による参加への拒否が必要な研究対象者である。これらの研究対象者に正しく研究内容を説明する機会が無い、もしくは説明しても研究対象者が合理的な判断を行うことは難しいと考えられる。
- (2) 代諾者等の選定方針：研究対象者の親権者又は未成年後見人、配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれら近親者に準ずると考えられる者（未成年者を除く。）
- (3) 代諾者等への説明事項：別紙「情報公開文書」を参照のこと。
- (4) 当該者を研究対象者とする必要がある理由：未成年者や死亡した患者のデータのみを使用しない事は重大な選択バイアスをもたらすため、小児に好発する疾患に関する研究であるため、未成年者や死亡した患者を研究対象とする事が必須である。

1 4. インフォームド・アセントを受ける場合の手続き

該当しない

1 5. 緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況での研究に関する要件の全てを満たしていることについて判断する方法

本研究は観察研究であり、該当しない。

1 6. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

本研究は、通常の保険診療内で行われるため、研究に参加することによる患者の費用負担は発生しない。

1 7. 重篤な有害事象が発生した際の対応

該当しない

1 8. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究は観察研究であり、日常診療を行って研究対象者の試料・情報を利用するものである。

また、試料・情報の採取に侵襲性を有していない。従って、本研究に伴う研究対象者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

19. 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

該当しない

20. 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い

本研究で行なう検査や解析の結果はあくまでも研究として行い、臨床検査としての意義や精度が保障されているものではないので、原則、本研究に参加した患者本人に検査や解析の結果は通知しないこととする。

21. 委託業務内容及び委託先の監督方法

委託先はなく、該当しない。

22. 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性

本研究で得られた情報は、将来、OHSG 参加施設外で、国内外の別研究データとの比較・統合研究等に使用することがある。また、薬剤開発等を目的として官公庁や企業へ情報提供することがある。この場合、施設名をコード化し、適切に匿名化した上で提供される。既存の倫理指針あるいは契約内容に照らし合わせ、適切な倫理性を担保する。

23. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

観察研究であり該当しない。

24. 参考資料・文献リスト

なし