

株式会社日本遺伝子研究所

- CTC 測定
- cell free DNA 測定

説明書

測定概要

<解析名>

- ・CTC 測定
- ・cell free DNA 濃度断片長の測定

Circulating Tumor Cells: 血中循環腫瘍細胞

<測定方法> 微小流路デバイス (Microfluidic Chip) 法

Microfluidic Chip を用いたマイクロ流路デバイス法を採用。

trapping chamber に、がん細胞を捕捉、免疫染色後、蛍光顕微鏡にて分析します。

マイクロ流路の基本特許は BIO-RAD 社 (Celsee) が有しています。

日本遺伝子研究所は血液処理試薬や測定に関するアルゴリズムなどをクローズド特許戦略としています。

<CTC の種類>

	DAPI	CD45	Cytokeratin	Vimentin
Type1	+	—	+	—
ハイブリット E/M	+	—	+	+
Type2	+	—	—	+

Type1: 上皮系がん細胞

ハイブリット E/M (Metastable): Type1 と Type2 の両方の性質を有する細胞

Type2: 間葉系がん細胞

DAPI: 細胞の核染色

CD45: すべてのヒト白血球 (リンパ球、好酸球、単球、好塩基球、好中球) に発現

Cytokeratin: 上皮細胞や上皮由来細胞、上皮由来悪性腫瘍細胞に発現

オプション抗体

Vimentin: EMT マーカー

AR-v7: アンドロゲン受容体シグナル伝達 (ARS) 阻害薬に対する反応性判定の補助

HER2: 抗 HER2 薬に対する反応性判定の補助

PD-L1: 免疫チェックポイント阻害薬に対する反応性判定の補助

<血液量> 10mL 専用採血管: Streck 社 Cell-Free DNA BCT[®] 指定

<受付日> 平日の火曜日から金曜日、原則午前中必着

<報告日数> 10 営業日以内

<ご依頼> 共同研究契約の締結後、受付開始となります。

説明～同意

本測定は「研究検査」であるため、受託は測定の限界について十分に理解し、測定結果について患者様への適切な説明責任を持つ医師から依頼される検体のみとなります。何卒ご了承ください。

【別紙：重要事項説明書（患者様保管用）】

【別紙：同意書（医師保管用）】

予約

■本測定は原則 2 週間前までの「完全予約制」で、検体受付は平日の（火）～（金）、原則午前必着としております。

	月	火	水	木	金
午前	×	●	●	●	●
午後	×	×	×	×	×

■弊社では、宅配業者および弊社作業担当者の安全を確保するため、国立感染症研究所病原体等安全管理規定に準じ、バイオセーフティレベル 3 以上の微生物や安全性が確認できない検体は受付できかねますので、何卒ご了承ください。

■血液の安全性（バイオセーフティレベル 3 以上に該当しないこと）を確認の上、必要事項を記入した「検体情報確認書兼予約票」を E メールまたは FAX にてお送りください。検体の安全性と受付可能日であることを確認後に受付となります。

受付可能数が上限に達している際は、別の日程をお願いする場合がございます。また予約なく検体を送付された場合、すでに他の医療機関からの検体もあるため受付不可となります。

■受付後は予約枠を確保の上、海外より輸入した試薬を使用し実施しますので、原則キャンセルは不可となります。

【別紙：検体情報確認書兼予約票】

宅配業者の確認

弊社にて下記について確認の上、ご案内申し上げます。

- ・最寄営業所
- ・翌日午前着のための最終集荷時間
- ・送付伝票発行依頼

※その後の集荷依頼はお客様にて行っていただきます。

採血～検体送付

■本測定における検体は、採血時から測定開始までの「時間」と「温度」が非常に重要です。採血時から 24 時間以内、かつ常温(15～30℃)を保ちつつ CTC ラボに到着し測定を開始することが条件であり、少しでも条件から外れた場合、凝固などにより細胞に影響が出て測定不可となりますので、ご注意ください。

■採血管は弊社指定の専用採血管(Streck 社)「Cell-Free DNA BCT[®]」のみで、これ以外の採血管は受付不可となります。

依頼書のご記入【別紙:依頼書】



採血

※注意事項説明書参照



下記3点の送付

※注意事項説明書参照

- ・検体
- ・依頼書
- ・検体情報確認書兼予約票



配送状況を追跡確認するため、弊社より宅配便送り状番号の確認の連絡を申し上げます。

「同意書」は医師保管資料ですので、送付せずに保管いただきますようお願いいたします。

詳しい注意事項は、下記書類および動画を必ずご確認ください。

【別紙:採血管保管および採血時注意事項】

【別紙:血液検体の梱包発送方法】



動画 URL: <https://youtu.be/HaqMrod0v9o=/p> QRコード

測定～解析～報告

- 報告書納期: 10 営業日以内
- 納品内容: PDF(暗号化ファイル転送システムにより送付)

報告書は、医師が総合的に解釈し、患者様へのご説明を行っていただきますので、トラブルを避けるため患者様にはお渡ししておりません。報告書への加筆修正は禁止となります。加筆修正された報告書についての責任は一切負いませんので、ご注意ください。

ご請求

毎月末日締切、翌月初日起算 30 日以内、銀行振込

CTC(血中循環腫瘍細胞)測定 重要事項説明書

- 1) 測定の目的
血液中を循環する血中循環腫瘍細胞(CTC)を微小流路デバイス法により補足し、測定します。
- 2) 血中循環腫瘍細胞(CTC)とは
CTCとは「Circulating Tumor Cells」の略称で(以下「CTC」という)、原発腫瘍組織または転移腫瘍組織から遊離し、血中へ浸潤した細胞とされています。このCTCは、固形がん患者の末梢血中に極少量存在しており、他部位への転移能を有する細胞を含んでいると考えられています。
- 3) 測定の限界と測定結果の解釈について **※最重要事項**
 - ・CTC測定は、がんを100パーセント検出するわけではありません。
 - ・CTCが検出されないからといって、がんや転移が無いという保証はありません。

本測定の結果のみをもって、がんであると断定したり、将来がん罹患しない事をお約束するものではありません。また、測定結果が陰性である場合においても、がん罹患していないことを証明するものではありません。

CTC測定の結果は、CTスキャンなどの画像検査や腫瘍マーカーなど他の検査結果と併せて総合的に医師が行いますので、担当医師へご相談ください。
- 4) 微小流路デバイス(Microfluidic Chip)法について
Celsee社のマイクロ流体回路チップ技術により、これまでにない高いCTC検出感度や、高い特異性が可能となりました。また、細胞にダメージを極力与えない工夫がされています。総合システムとして試料の調製からイメージングまでを自動化し、血液中の循環腫瘍細胞をエンリッチして計測する新規の方法です。Celsee社システムによるこの斬新な循環腫瘍細胞の検出技術によって、高感度、高特異性を可能にしました。
- 5) 試料の取り扱い(個人情報の保護)について
本測定における血液検体は、個人を特定できない形式に暗号化した番号により管理され、ご依頼者の個人情報外部に漏れることが無いよう厳重に管理されます。検体は日本遺伝子研究所へ搬送されますが、測定終了後は、その検体が誰のものかわからない状態で、しかるべき破壊処理を行った後に廃棄されます。
- 6) 測定結果の公表とプライバシーの保護について
本測定で得られた結果は、学会や医学系雑誌に公表される場合がありますが、ご依頼者のプライバシーは保護されます。また、ご依頼者の疾患に関連した、過去の病歴・検査結果・治療内容、治療後に実施される診察や検査結果などが公表されることはありません。ご依頼者の住所、氏名等の個人が特定される危険性のある情報は厳重に管理され、外部漏洩を防ぐため最大限の注意を払います。
- 7) 免責事項
天候・天災、交通事情、不慮の出来事等により測定を実施できなかった場合(検体が破損、変質等により測定に適さない状態になった場合も含みます)、測定機関はご依頼者に対し、一切の責任を負わないことをご了承ください。なお、測定を実施できず報告書が納品されなかった場合には、測定料金は発生しません。

上記重要事項についてご承諾いただける場合、所定の同意書に氏名、同意年月日をご記入の上、担当医師へご提出ください。

CTC(血中循環腫瘍細胞)測定 同 意 書

重要事項

1) 測定の目的

血液中を循環する血中循環腫瘍細胞 (CTC) を微小流路デバイス法により補足し、測定します。

2) CTC (血中循環腫瘍細胞) とは

CTC とは「Circulating Tumor Cells」の略称で、原発腫瘍組織または転移腫瘍組織から遊離し、血中へ浸潤した細胞とされています。この血中循環腫瘍細胞 (CTC) は、固形がん患者の末梢血中に極少量存在しており、他部位への転移能を有する細胞を含んでいると考えられています。

3) 測定の限界と測定結果の解釈について ※最重要事項

・CTC測定は、がんを100パーセント検出するわけではありません。

・CTCが検出されないからといって、がんや転移が無いという保証はありません。

本測定の結果のみをもって、がんであると断定したり、将来がん罹患しない事をお約束するものではありません。また、測定結果が陰性である場合においても、がん罹患していないことを証明するものではありません。

CTC測定の結果は、CTスキャンなどの画像検査や腫瘍マーカーなど他の検査結果と併せて総合的に医師が行いますので、担当医師へご相談ください。

4) 微小流路デバイス (Microfluidic chip) 法について

Celsee社のマイクロ流体回路チップ技術により、これまでにない高いCTC検出感度や高い特異性が可能となりました。また、細胞にダメージを極力与えない工夫がされています。総合システムとして試料の調製からイメージングまでを自動化し、血液中の循環腫瘍細胞をエンリッチして計測する新規の方法です。Celsee社システムによるこの斬新な循環腫瘍細胞の検出技術によって高感度、高特異性を可能にしました。

5) 試料の取り扱い (個人情報の保護) について

本測定における血液検体は、個人を特定できない形式に暗号化した番号により管理され、ご依頼者の個人情報が外部に漏れることが無いよう厳重に管理されます。検体は日本遺伝子研究所へ搬送されますが、測定終了後は、その検体が誰のものか判らない状態で、しかるべき破壊処理を行った後に廃棄されます。

6) 測定結果の公表とプライバシーの保護について

本測定で得られた結果は、学会や医学系雑誌に公表される場合がありますが、ご依頼者のプライバシーは保護されます。また、ご依頼者の疾患に関連した過去の病歴・検査結果・治療内容、治療後に実施される診察や検査結果などが公表されることはありません。ご依頼者の住所、氏名等の個人が特定される危険性のある情報は厳重に管理され、外部漏洩を防ぐため、最大限の注意を払います。

7) 免責事項

天候・天災、交通事情、不慮の出来事等により測定を実施できなかった場合（検体が破損、変質等により測定に適さない状態になった場合も含みます）、測定機関はご依頼者に対し、一切の責任を負わないことをご了承ください。なお、測定を実施できず報告書が納品されなかった場合には、測定料金は発生しません。

上記重要事項についてご承諾いただける場合、本同意書に氏名、同意年月日をご記入の上、担当医師へご提出ください。

上記内容について担当医師より説明を受け、よく理解し、承諾しましたので、CTC (血中循環腫瘍細胞) 測定を本人の意思において受けることに同意します。

また、重要事項および署名済みの本同意書の写しを受け取りました。

〈選択事項〉（必ずどちらかに○印をご記入ください。どちらを選択しても不利益が生じることはありません。）			
CTC 測定結果を研究目的に使用することがあります。研究目的の使用に、 同意します ・ 同意しません			
同意年月日	西暦 年 月 日	ご依頼者氏名	Ⓔ
ご依頼者住所			
重要事項説明者名	(担当医師)		

検体情報確認書 兼 予約票

株式会社日本遺伝子研究所
TEL:022-388-9741 FAX:022-388-9740
患者様の個人情報は記載しないようお願いいたします

FAX:022-388-9740 株式会社日本遺伝子研究所 CTC ラボ宛

予約内容	
依頼内容	☐ CTC 測定 (オプション抗体 ☐ Vimentin ☐ PD-L1 ☐ AR-v7 ☐ HER2)
	☐ cell free DNA 測定
検体名	抹消血液
採血日	予定: 年 月 日
到着日	予定: 年 月 日 ☐ AM ☐ PM
検体数	健常人[]名 疾患患者[]名 合計[]名分
感染性の情報	
バイオセーフティレベル ☐ BSL3 ☐ BSL2 ☐ BSL1 ☐ 非該当	
▼バイオセーフティレベル3以上のウイルス(HIVを含む)、微生物等の感染の有無	
☐ 臨床検査で否定されている	☐ 臨床所見から可能性は極めて低い
☐ 感染の可能性がある	☐ 感染が確認されている(種類:)
▼HBV, HCV感染の有無	
☐ 臨床検査で否定されている	☐ 臨床所見から可能性は極めて低い
☐ 感染の可能性がある	☐ 感染が確認されている(種類:)
▼その他バイオセーフティレベル 2 以下のウイルス、微生物等の感染の有無	
☐ 臨床検査で否定されている	☐ 臨床所見から可能性は極めて低い
☐ 感染の可能性がある	☐ 感染が確認されている(種類:)
▼その他:	
担当医師ご記入欄	
記入日	年 月 日
ご所属	
お名前	
連絡先	TEL: FAX: E-mail:

本書類は、宅配業者および弊社作業者の安全を確保することを目的としておりますので、必要事項を必ずご記入くださいますようお願い申し上げます。

弊社ではバイオセーフティレベル 3 以上の微生物や安全性が確認できない以下の検体は受付できかねますので何卒ご了承ください。

- (1) 「国立感染症研究所病原体等安全管理規定」(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/byougen-kanri.html>) に準じ、ヒトに対する病原性レベルがバイオセーフティレベル 3 以上の微生物等に感染している、あるいは感染している疑いのある検体
- (2) その他、宅配業者および弊社作業者の安全性確保が難しいと判断される検体

予約回答欄		
回答日	年 月 日	担当者:
☐ 上記予約について受付いたしました		
☐ 次の理由により受付できかねます()		

依 頼 書 (共同研究契約先)

※の項は必ずご記入下さい

※依頼項目	☐ CTC測定 ☐ Cell Free DNA 濃度・断片長の測定				
※CTC 測定 使用抗体	☐ Vimentin	☐ PD-L1	☐ AR-v7	☐ HER2	
※医療機関名		カルテ No		※採血日時	年 月 日 時 分
診療科		担当医	先生	受付・処理日	(弊社記入欄) /
				報告日	(弊社記入欄) /
※ ^{フリガナ} 患者氏名 採血管にも必ず ご記入下さい		※年齢	歳	※性別	男 ・ 女
※測定結果の研究目的使用に関する同意の有無 (署名済み同意書をご確認いただき、必ずご記入ください)			あり ・ なし		
※病歴	☐ なし ☐ あり 病名: <がん患者様の場合> ※解析上非常に重要なポイントとなりますので、できるだけご記入ください。 静脈深部血栓の有無 : ☐ 有 ☐ 無 治療について : ☐ 治療前 ☐ 治療中				
	服用中の薬:				
※検体材料	☐ 末梢血 ☐ その他 ()				

下記注意事項に同意の上、本サービスをご依頼ください。※詳細は別紙「同意書」重要事項をご確認ください

① 測定の限界と測定結果の解釈について

- ・CTC測定は、がんを100パーセント検出するわけではありません。
- ・CTCが検出されないからといって、がんや転移が無いという保証はありません。

本測定の結果のみをもって、がんであると断定したり、将来がん罹患しない事をお約束するものではありません。また、測定結果が陰性である場合においても、がん罹患していないことを証明するものではありません。CTC測定の結果は、CTスキャンなどの画像検査や腫瘍マーカーなど他の検査結果と併せて総合的に医師が行いますので、担当医師へご相談ください。

- ② 本測定は保険適応外となります。患者様が自己責任において承諾した場合のみ、お申し込みください。
- ③ ご依頼は、重要事項をご説明の上、患者様の同意が得られていることが前提となります。
- ④ 本測定はコンタミネーションの影響が大きくなりますので取り扱いには十分注意してください。
- ⑤ 輸送機関、保管上の事故等、不可抗力により生じた損害については責任を負いかねます。

【予約】完全予約制です。メールまたはFAXにてご連絡ください。なお、万が一予約が一杯の際には、日程変更のお願いをさせていただきます。場合もございますので、何卒ご了承ください。

【容器・保存方法】※詳細は別紙「保管方法・採血時注意事項」をご確認ください

弊社指定の採血保存容器「Cell-Free DNA BCT[®] (Streck 社) 10ml」へ採取後すぐに10回転倒混和し常温で保存してください。

- ・採血前の容器→冷蔵保存
- ・採血直前の容器→常温に戻す
- ・採血後の容器→常温保存 ※採血管には必ず名前を記入してください。

採血後は常温(15～30℃)で48時間安定です。採血後の冷蔵および冷凍保存は禁止となります。

【梱包・発送】※詳細は別紙「梱包発送方法」をご確認ください

検体は引き続き15～30℃の常温を保つよう梱包の上、採血時から24時間以内に弊社に必着するようお送りください。

【受付日・時間帯】平日の(火)～(金)、午前中必着

【お問合せ・送付先】

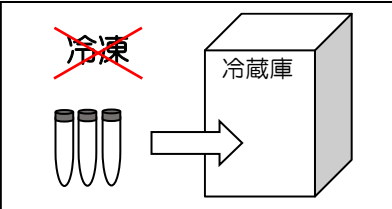
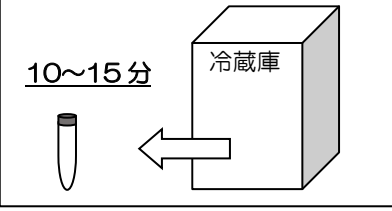
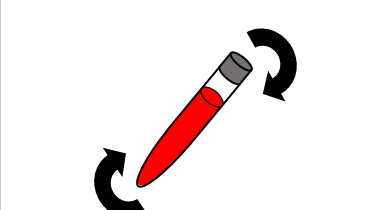
株式会社日本遺伝子研究所 CTC ラボ 〒983-0013 宮城県仙台市宮城野区中野 1-5-28

TEL:022-388-9741 FAX:022-388-9740 E-mail: ctc-lab@ngrl.co.jp

専用採血管保管および採血時注意事項

※CTC 測定専用採血管 Streck 社「Cell-Free DNA BCT®」10 mlおよび梱包資材は、ご希望の検体数分を弊社より事前にお送りいたします。

※採血管の蓋は、どの時点においても絶対に開けないでください。

◆ご使用前の保管 → 冷蔵	
	ご使用前の採血管は冷蔵にて保管してください。CTC 測定専用採血管「Cell-Free DNA BCT®」は 2～30℃までの温度内で保管するよう定められています。この温度以外で保管した場合、有効期限が2週間程度まで大幅に減少しますのでご注意ください。一般の冷蔵庫内であれば概ね 5～10℃ですので、安定して保管できます。
◆採血直前 → 常温に戻す	
	採血前は、採血管を常温(15～30℃)に戻す必要があります。冷蔵庫から取り出した後、最低 10 分～15 分、室温に置いてください。採血直前には<u>採血管が常温に戻ったことを必ず確認の上、採血してください。</u> ※冷暖房や直射日光に当たる場所、車中など、想定外の温度変化にはくれぐれもご注意ください。
◆採血時	
 ●8.5～10 ml ●採血後すぐに！ ●ゆっくりと 10 回以上！ ●試薬と血液を均一に混ぜる！	・真空採血のガイドラインに従い、<u>空腹時に採血してください。</u> ・採血管ラベルに<u>氏名を必ず記入してください。</u> ・採血量(採血管内の試薬に対して最も適切な血液量)は原則 <u>10 ml</u>です。8.5～9.0 mlあれば概ね測定可能ですが、8.5 ml未満または 10 mlより多い場合や、試薬との混和が不十分な場合、凝固が発生し測定に影響を及ぼします。 目安として、キャップを含めずに上から 2.8 cm 下(500 円玉 1 個分)のラインが 10 mlです。 ・万が一、凝固が発生しており測定不能の場合は再度採血をお願いする場合がございます。 ・<u>試薬と血液が均一に混ざるように、採血後速やかに、転倒混和をゆっくりと 10 回以上、確実に実施してください。</u>
◆採血後の保管 → 常温を保つ	
	採血後の採血管は引き続き常温にて保管してください。冷蔵および冷凍保管は禁止です。がん細胞は、常温以外の高温および低温いずれにおいても非常に影響を受けやすいため、採血時から弊社への検体到着時まで、15～30℃の常温を一定に保つことが非常に重要となります。 梱包発送方法も同様に重要となりますので、こちらについては別紙「梱包・発送方法」を必ずご確認ください。

血液検体の梱包発送方法

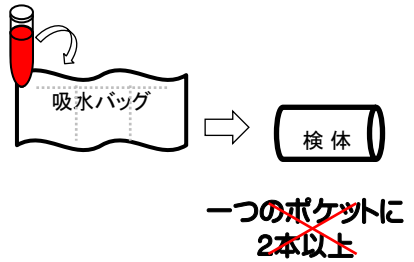
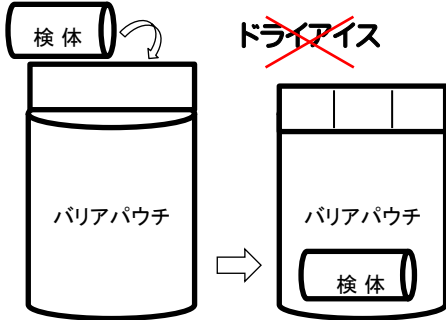
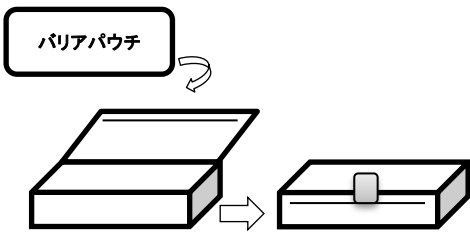
■事前の準備

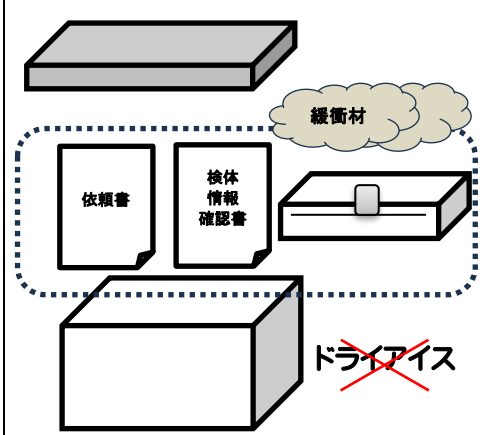
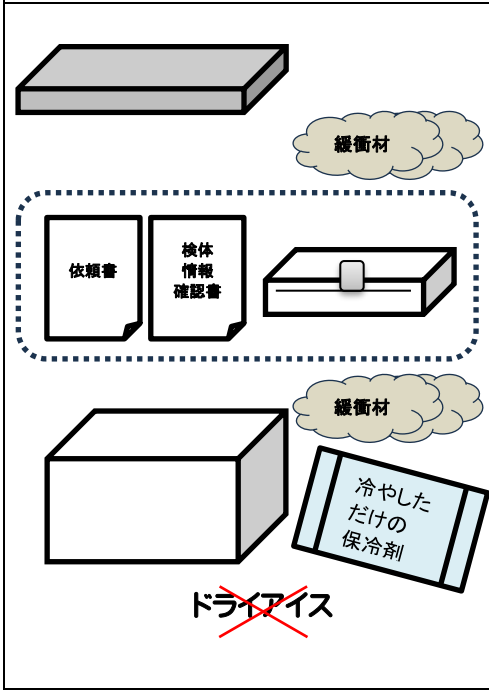
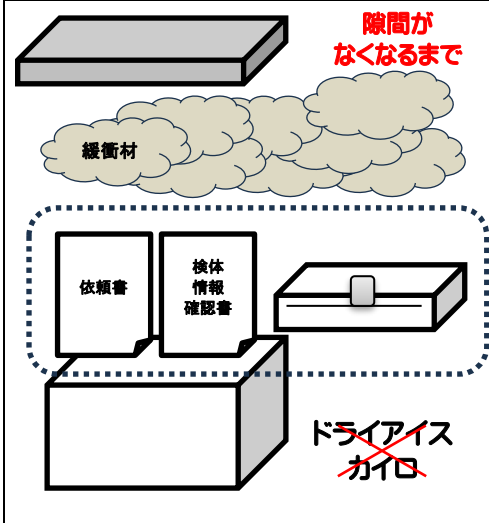
- 梱包資材や外箱は弊社より事前に送付、送付伝票は日通最寄営業所より配達されるよう手配します
- ・株式会社スギヤマゲンの梱包資材
(バリアパウチ、吸水バッグ、バリアボックス、セキュリティーシール)
- ・発砲スチロールの外箱(バリアボックスが入るサイズ)
医療機関にてご用意できない場合は弊社よりお送りします
- ・日通エクスプレスハイスピード便 着払送付伝票

■日本通運エクスプレスハイスピード便の注意事項

- ・品名欄には「適用免除検体」とご記入ください。冷蔵冷凍便は不可となります。
- ・採血時から24時間以内に弊社へ必着するよう、必ず伝票の「お届け希望日」のご記入と「時間内サービスAM8-9時」にチェックを入れてお送りください。
- ・受付日・時間帯は、祝祭日を除く平日の火曜日～金曜日、午前必着となります。
事前に宅配業者の対応可能な集荷時間と、梱包作業を遅くとも何時までに終えるべきかをご確認いただき、採血日程を調整してください。

■梱包手順

	・血液が入った採血管を、吸水バッグのいずれかのポケットに収納します。ポケットの数分の検体を収納できますが、ひとつのポケットには1本のみを収納してください。 ・採血管を覆うように端から巻いてテープなどでとめます。
	・これをバリアパウチの底の方へおさめます。 ・余分な空気を抜いたあと、ジッパーの中央部から左右方向におさえて、しっかりと密閉します。※バリアパウチの中に、ドライアイス、その他検体以外のものは絶対に入れないようご注意ください。 ・フラップの接着面にかぶせてある白い剥離紙をはがし、折り線で手前に折り曲げ、おもてと裏の三本線をぴったり重ねます。 ・フラップの中央部を強く押し付け、左右両端へ押し込んでいき、密閉します。
	・バリアボックスを組み立てます。 ・検体を入れ密閉したバリアパウチをコンパクトにたたんでバリアボックスにおさめます。 ・セキュリティーシールを貼付位置に貼ります。 ここまでの作業は、バリアパウチ表面のQRコードからも参照いただけます。

	外箱梱包方法① 気温の影響を受けない時期 ・先程のバリアボックスが入るサイズで、密閉できるふた付きの発砲スチロールの箱を用意します。 ・検体を入れたバリアボックス、依頼書、検体情報確認書の3点を入れてください。 ・すき間は新聞紙などの緩衝材でうめてください。 ・ドライアイスは絶対に入れないでください。 ・ふたを完全に閉めた後、ふたが開かないようテープでしっかり固定します。 ・最後に、日本通運の送付伝票に必要事項を記入、見やすい場所に貼付し、発送します。
	外箱梱包方法② 夏の非常に暑い時期 ・密閉できるふた付きの発砲スチロールの箱を用意します。 ・<u>凍らせていない「冷蔵庫で冷やしただけ」の保冷剤</u>を用意し、発砲スチロールの箱の底に置きます。冷凍庫で凍らせた保冷剤の場合、検体が冷えずぎて測定に影響を及ぼしたり、測定不能となる場合もございますので、絶対に入れないようご注意ください。 ・次に緩衝材をその上に入れます。 ・検体を入れたバリアボックス、依頼書、検体情報確認書の3点を入れてください。 ・すき間は新聞紙などの緩衝材でうめてください。 ・ドライアイスは絶対に入れないでください。 ・ふたを完全にしめたあと、ふたが開かないようテープでしっかり固定します。 ・最後に、日本通運の送付伝票に必要事項を記入、見やすい場所に貼付し、発送します。
	外箱梱包方法③ 冬の非常に寒い時期 ・密閉できるふた付きの発砲スチロールの箱を用意します。 ・検体を入れたバリアボックス、依頼書、検体情報確認書の3点を入れてください。 ・次に、保温効果をもたせるために、新聞紙などの緩衝材を、<u>箱の中の隙間がなくなるぐらいの量</u>をしっかりと入れていきます。 ・ドライアイス、使い捨てカイロなど、緩衝材以外のものは絶対に入れないでください。 ・ふたを完全にしめたあと、ふたが開かないようテープでしっかり固定します。 ・最後に、日本通運の送付伝票に必要事項を記入、見やすい場所に貼付し、発送します。