

切除不能進行性胃癌症例における
ニボルマブのバイオマーカー探索を含めた観察研究
(DELIVER 試験) : JACCRO GC-08
についてのご説明

説明・同意文書

Ver. 1.0

作成日： 2018 年 2 月 12 日

施設名：東京医科大学八王子医療センター

この文書は説明同意文書の一例として添付されています。
貴施設の審査委員会に適合するように改訂して下さい。

1. はじめに

この文書は、当院で実施している『切除不能進行性胃癌症例におけるニボルマブのバイオマーカー探索を含めた観察研究（^{デリバリー}DELIVER試験）：^{ジャクロ}JACCRO GC-08』という臨床研究について説明したものです。

この文書と私の説明のなかで、わかりにくいところや説明が不十分と思われるところがあるかも知れません。わからないところは遠慮なくお尋ねください。

この研究は「特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構」（以下、JACCROと表記します。）の倫理審査委員会で、この研究を実施することが医学の進歩に役立つか、患者さんが不利益を被らないかなど、研究内容の科学性、倫理性について審査され承認を受けており、さらに当院の倫理審査委員会でも同様な審査が行われ当院院長の許可を得ています。

まず、あなたにこの研究への協力をお願いするため、研究の内容を含め、あなたが同意するための手続きについて説明を行います。次に、あなたがこの説明をよく理解し、この研究に参加しても良いと考えられた場合には、「同意書」にご署名いただきますようお願い致します。

2. 臨床研究について

JACCRO では、がん治療をより良いものとし、最善の治療を患者さんに提供するために、がんの診断法、治療法の改善に努めています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「臨床研究」といいます。その一つとして、現在あなたのような胃がんの患者さんを対象として、1) ニボルマブ治療の効き具合（有効性）と副作用の起こりやすさ（安全性）を調査し、2) 治療の有効性・副作用を予測する因子（バイオマーカー）を見つける臨床研究を行っています。

3. この臨床研究の目的について

現在色々な抗がん剤が使用されておりますが、全ての患者さんに効果が認められる治療ではありません。そのため、従来と違った特徴を持った抗がん剤の開発が行われており、ニボルマブもその一つです。胃がんにおけるニボルマブ治療の有効性は、日本人を含めた臨床研究で確認され、その結果をもとに日本でも保険承認されました。

この臨床研究では、日常診療でニボルマブ治療を受ける患者さんに参加いただき、実際の治療経過を観察し、有効性と安全性のデータを集めるとともに、患者さんの便と血液を用いて、抗がん剤の効果が見込める患者さんを予測する因子（バイオマーカー）を見つけることが目的です。

4. 腸内細菌について

ヒトの腸管内の常在菌のことを「腸内細菌」といい、腸内フローラとも呼ばれています。腸内細菌は宿主であるヒトと共生関係にあり、ヒトが摂取した食餌しょくじに含まれる栄養分を主な栄養源として増殖したり、同時にさまざまな代謝物を産生します。また、食物繊維の消化、ビタミン類の生成などに加えて、病原体の侵入を防ぐ感染防御の役割も果たしています。最近の研究では、腸内細菌の種類と発がんが関連していること、一部の抗がん剤の効果と腸内細菌が関連していることが報告されています。

5. 遺伝子について

「遺伝子」は生物の体を作る「設計図」にたとえられます。遺伝子は「DNA」という物質から成っており、細胞の核の中に存在しています。ヒトの体は、約 60

兆個の細胞から成り、両親から受け継がれた遺伝子（設計図）に基づいてさまざまな機能をもつものが作られます。1 つ 1 つの細胞については「これは鼻の細胞」、「これは手の細胞」と決まりながら、最終的に 60 兆個まで分裂を繰り返して増え、体が作られます。

ヒトは、全ての人が同じ遺伝子を持っているのではなく、またいくつかの遺伝子に変化（違い）を認める場合があります。その遺伝子の変化が原因となり、細胞で働くためのたんぱく質等が作られなくなったり、逆に作りすぎてしまったり、機能がおかしくなることがあります。そして、ある一定の割合で病気になってしまったり、なりやすくなったりすることが明らかになってきました。

体を作る細胞で遺伝子の変化が起きると、変化した細胞を中心にその人限りの（こどもには遺伝しない）病気が生じることがあります。これを体細胞変異といい、がんがその代表的な病気です。一方、ある遺伝子に生まれつき変化がある場合には、その変化が子、孫へと伝わるのがわかっています。さらに、一人一人の顔や指紋が違っているのと同じように、生まれつき人によって遺伝子に変化が見られ、その大部分は病気との直接の関わりがないこともわかっています。

遺伝子の体細胞変異は正常な細胞をがん化するヒトにとってよくない現象ですが、これらを解明してがんの診断や治療に応用する研究が急速に進んでいます。

6. 抗がん剤治療におけるバイオマーカー研究の特徴について

薬に対する反応には個人差があり、その反応に関連するものとして個々の遺伝子が考えられています。個の特徴を決めるだけでなく、薬の吸収や代謝などに関わるものもあり、個人がもつ遺伝子により抗がん剤の効果が変わる可能性があります。また、最近では個々がもつ腸内細菌の機能により薬の効果が変わってくる可能性があることも報告されています。したがって、遺伝子や腸内細菌を測定することによ

り、「薬の効き具合」や「薬の副作用の起こりやすさ」を予測することが可能になるかもしれません。

このように、治療を始める前の患者さんに対し、薬に関連する遺伝子などを測ることによって、治療効果や副作用が予測できるようになることがこれからの医療の一つの目標になっています。このような効果予測因子を見つける研究が重要であり、最近では世界的にこのような研究が多数行われています。本臨床研究もそのひとつです。

7. この臨床研究の方法について

(1) 対象となる患者さん

この研究に参加できる条件および参加いただけない条件は以下のとおりです。

<参加できる条件>

- 切除不能な進行または再発胃がん（食道胃接合部がんを含む）の方
- ニボルマブ単剤療法による治療を行う方
- 年齢が20歳以上の方
- 便の提供および採血の実施が可能な方
- 研究内容について十分な説明を受け本人の文書による同意が得られた方

<参加いただけない主な条件>

- 以前に、ニボルマブによる治療を行ったことがある方
- HBs 抗原、HCV 抗体が陽性の方

(2) 研究方法

この研究の全体の流れは以下のとおりです。ニボルマブによる治療中、あなたの

治療経過（有効性と安全性）を観察させていただきます（ニボルマブ治療終了後も経過を観察させていただきます）。また、治療の有効性・副作用を予測する因子（バイオマーカー）を見つけるためにニボルマブ治療開始前とニボルマブ治療が終了になった後に便と血液を採取します。

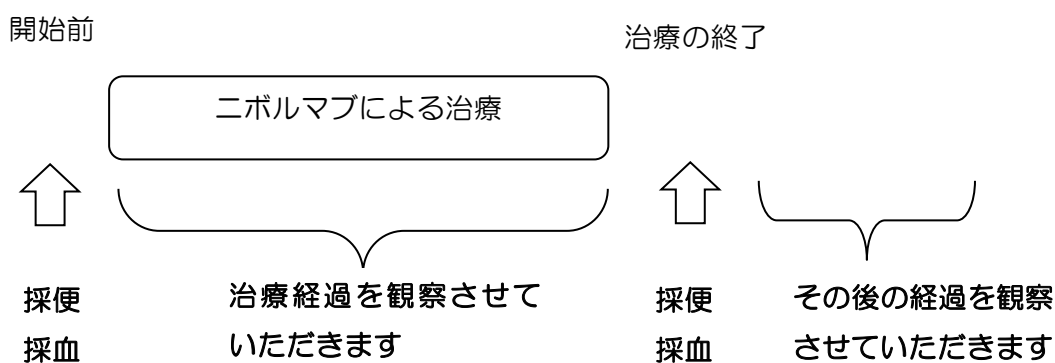


図 1 研究の全体のながれ

表 1 便の採取スケジュールと採取量

	治療前	ニボルマブ治療終了後
採取時期 /採取方法	ニボルマブによる治療開始日1週間前から治療開始日までに、自宅で便を採取し、ニボルマブ治療開始日に当院に持参してください	ニボルマブによる治療終了後4週間以内に、自宅で便を採取し、採取後1週間以内に当院に持参してください
回数	1回	1回
量	小豆くらいの大きさ	小豆くらいの大きさ

表 2 血液の採取スケジュールと採取量

	治療前	ニボルマブ治療終了後
採取時期 /採取方法	ニボルマブによる治療開始日までに、当院で採血します	ニボルマブによる治療終了後4週間以内に、当院で採血します
採血量（代謝物測定用）	20ml	20ml
採血量（遺伝子解析用）	10ml	10ml

便からは、便に含まれている腸内細菌の遺伝子を抽出し、機能を解析し、ニボルマ

ブの治療効果と関わりがあるかどうかを調べます。血液からは、血液中の代謝物を測定するとともに、遺伝子を抽出し解析を行います。あなたの持つ遺伝子の型を調べ、ニボルマブ治療が効きやすいのかどうか、副作用が起こりやすいのかどうかを調べ、考えられる遺伝子について解析します。

測定は国内にある測定施設で行います。試料（血液、便およびそれらから抽出された遺伝子等）の送付に際しては、個人を特定できない符号を用い、残った試料は測定施設からすべて回収し研究代表者の施設に保管されます。

（3）参加される患者さんの人数

別紙に記載されている参加施設から、胃がん患者さん500名に参加いただく予定です。

（4）研究期間

この研究の登録期間は2018年3月から2020年2月までの2年間を、観察期間は2018年3月から2022年2月までの4年間を予定しています。よって、最短2年、最長4年観察させていただきます。

（5）研究計画等の閲覧

あなたの希望により、他の患者さんの個人情報保護などに差し障りのない範囲内で、この研究の計画や方法についての資料を見ることができます。閲覧を希望する場合は、担当医師に申し出てください。

8. 研究参加者にもたらされる利益および不利益について

まだ薬の効果に関する腸内細菌の情報および遺伝子が明らかになっていないた

め、この研究に協力いただいても、あなた自身の診療方針が大きく変わることはありません。従って、あなたにもたらされる利益は特にありません。

将来には、ニボルマブ治療による治療効果の個人差の原因となる腸内細菌機能や遺伝子との関連性がつきとめられる可能性があります。

また、「11. 個人情報の保護について」で述べるように、あなたの個人情報は厳重に保護されておりますので、本臨床研究に参加されることによる、社会的な差別等、社会生活上の不利益をこうむることはありません。

9. 研究協力の任意性と同意撤回の自由について

この研究への協力の同意はあなたの自由意志で決めてください。強制いたしません。この研究に参加されない場合でも、参加された場合と同様の治療を受けることができます。またこの研究に参加されなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。

一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができ、その場合は腸内細菌や遺伝子を調べた結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、腸内細菌や遺伝子を調べた結果などを廃棄することができない場合があります。

10. 費用負担について

採使用の容器および血液採取用の採血管等は、JACCROが用意します。また、この臨床研究で行われる測定に必要な費用はJACCROが負担するため、あなたの負担はありません。

11. 個人情報の保護について

血液を用いた遺伝子の研究結果は、様々な問題を引き起こす可能性があるため、他の人に漏れないように、慎重に取扱う必要があります。この臨床研究でも、個人情報の管理を厳重に行います。たとえば、あなたから採取された便と血液は、測定施設に送付する前に、当院で氏名、生年月日などの情報を削り、代わりに新しく符号をつけます。あなたとこの符号を結びつける対応表は、この当院で厳重に保管します。あなたの便と血液は他の人の便と血液とともに、国内にある測定施設へ送付します。その際、新しくつけた符号のみが送付され、あなたの名前などは送付されません。このようにすることによって、あなたの遺伝子の解析結果は、データの解析を行う研究者にも、あなたのものであるとわからなくなります。

また、この臨床研究では、研究がただしく行われているか、あなたの人権が守られているかを確認する目的で、当院の倫理審査委員会の委員、本臨床研究の監査担当者などが、あなたのカルテや検査記録等を直接閲覧することがあります。しかし、このような場合もあなたの個人情報は厳重に守られ、外部に漏れることはありません。

12. あなたの人権保護について

この臨床研究は、ヘルシンキ宣言をふまえ、国などが定めた規則や指針を守り、患者さんの権利を侵害しないような配慮のもとに計画、実施されます。また、JACCRO の倫理審査委員会で、患者さんを対象とした臨床研究として、医学的に適切であり、患者さんの権利、健康が守られていることが審査され承認を受けています。さらに当院でも、同じような手続きを経て承認されています。

この臨床研究で得られたデータは、医学雑誌などに公表されることがありますが、あなたの名前などの個人的情報は匿名化され一切わからないようにしますので、プ

ライバシーは守られます。また、この臨床研究で得られたデータが、研究の目的以外に使用されることはありません。

最後のページにあります同意書に署名されますと、本臨床研究関係者による直接閲覧、および私たちが必要と判断したあなたの診療情報を入手することについてご了解いただいたこととなります。

13. この臨床研究の情報開示について

この臨床研究の概要は、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）に登録されています。また進捗等はJACCROホームページにも掲載しております。

14. 血中の遺伝子解析結果の開示について

近年の遺伝子解析技術の進歩により、1つの遺伝子ではなく、ヒト一人の持つ全ての遺伝情報と病気の関わりについて調べることができるようになりました。これによって、これまで原因を調べるのが困難であった疾患についても究明できる可能性が広がっています。

この臨床研究では、血液を用いた遺伝子解析を実施した場合、胃がんに関連する遺伝子の異常だけではなく、そのヒトの持つ病気の原因がわかってしまう可能性があります。この臨床研究では、抗がん剤の効果が見込める患者さんを予測する因子（バイオマーカー）を見つけることが目的であり、この臨床研究で得られる遺伝子解析の結果は、ご協力いただいた多くの方々の集団としての研究結果であるため、個々の患者さんの治療を目的として解析する事はしておりません。また、この臨床研究の成果を実際の治療効果と結びつけるには、今後さらに研究を進める必要があり、今すぐ個人の病気の治療などに役立つものではありません。以上のことから、

あなたに関するこの臨床研究の遺伝子解析結果をお知らせすることは想定しておりません。

しかしながら、将来的に重大な疾患もしくは何らかの病態に関する遺伝子の変異が特定される場合があります。その時にはあなたが説明を望まれる場合に限り、あなたもしくはご家族に遺伝子解析結果についての説明を行います。説明を望まれる場合は、同意書のチェック欄にチェックを付けてください。

15. この臨床研究終了後の検体等の取扱いの方針について

採取した便と血液は、本臨床研究のために使用させていただきますが、本臨床研究で得られた結果をさらに検証するための新たな研究に使用することがあります。そのため、「11. 個人情報の保護について」で説明した方法により、解析を行う研究者にはどこの誰の試料かわからないようにした上で、この研究終了後5年間、研究代表者の施設で保管します。

なお将来、試料をその新たな研究に用いる場合は、改めてその研究計画が倫理審査委員会において承認を受けた上で利用します。また、保管期間終了後、残った試料は、個人情報がわからないようにして、慎重に廃棄いたします。

測定結果およびあなたの診療情報は、研究事務局にて、本臨床研究終了後5年間を経過した日もしくは最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで保存されます。

16. 研究成果の公表について

あなたの協力によって得られたこの臨床研究の成果は、結果のいかんを問わず、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公表されます。公表に際し、あなたのお名前などを使用することはありません。

17. データの二次利用について

この臨床研究で得られたデータを二次利用すること（他の研究で利用すること）が有益であると研究代表者が判断した場合は、この臨床研究で得たあなたの診療情報および測定結果が利用される可能性があることをご承知おきください。その際には改めて実施計画書を作成し、必要な場合には改めて倫理審査委員会の承認を受けます。その場合もあなたの個人情報には厳重に守られますのでご安心ください。

18. 研究資金について

この臨床研究は、小野薬品工業株式会社とブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社による資金提供によりJACCROが主体となり実施され、具体的な研究の推進は研究代表者によって実施されます。JACCROは、がん征圧による福祉の増進を目指す組織で、その趣旨に賛同する会員からの会費および企業からの寄付金等によって運営されています。資金提供側の意見によって結果が左右されることはありません。

19. 研究から生じる知的財産権の帰属について

この臨床研究の結果により特許などの知的財産権が生み出される可能性があります。その権利は JACCRO および小野薬品工業株式会社等に属し、あなたはその権利を主張できないことをご承知おきください。

20. 利益相反について

この臨床研究の研究代表者および共同研究者等、本臨床研究の実施に中心的な役割をもって関わる者の利益相反については、JACCRO利益相反委員会および

JACCRO理事長にて管理されています。

当院の研究責任医師等の利益相反については、当院の規定により管理されています。

21. 健康被害に対する治療と補償の有無について

この臨床研究は、科学的に計画され慎重に行われますが、採血を行うことによって健康被害が生じる可能性があります。そのような場合には最善の処置を行います。その際の医療費は通常健康保険より支払われ、患者さんには健康保険で定められた自己負担が伴います。この臨床研究から、特別な経済面での補償はありません。

22. カウンセリングの体制について

《遺伝カウンセリングの体制が整っている施設の場合》

あなたが、この臨床研究に関して不安に思うことがあったり、相談したいことがあったりする場合、診療を担当する医師等に申し出てください。また、当院には、遺伝カウンセリング制度があります。ここでは、遺伝カウンセリング担当者があなたの相談を受けることが可能です。遺伝に関するカウンセリングを希望する場合は、診療を担当する医師、インフォームド・コンセント担当者、あるいは医事課職員にその旨申し出てください。

《遺伝カウンセリングの体制が整っていない施設の場合》

あなたが、この臨床研究に関して不安に思うことがあったり、相談したいことがあったりする場合、診療を担当する医師等に申し出てください。また、遺伝についてのカウンセリングを希望する場合は、遺伝カウンセリングを行っている病院を紹介しますので、診療を担当する医師、インフォームド・コンセント担当者、あるいは医事課職員にその旨申し出てください。

23. 質問の自由および相談窓口について

この研究について、何かわからないこと、もっと知りたいこと、不安や心配なことがありましたら、遠慮なく担当医師または当院の責任医師にご相談ください。

<連絡先>

あなたの担当医師氏名：

所属・職名：東京医科大学八王子医療センター 消化器外科・移植外科

連絡先： 042-665-5611

当院の研究責任医師氏名：片柳 創

所属・職名：東京医科大学八王子医療センター 消化器外科・移植外科 講師

連絡先： 042-665-5611

24. この臨床研究の実施体制について

<研究代表者>

砂川 優（聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座 准教授）

住所：〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1

TEL：044-977-8111

<参加施設および研究責任医師>

別紙をご参照ください

<研究事務局>

特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構（JACCRO）

住所：〒104-0061 東京都中央区銀座1-14-5 銀座ウイングビル7F

TEL：03-5579-9882 FAX：03-5579-9884

同意書

東京医科大学八王子医療センター 病院長 殿

このたび私は以下の説明を受け、『切除不能進行性胃癌症例におけるニボルマブのバイオマーカー探索を含めた観察研究（DELIVER 試験）：JACCRO GC-08』に参加するにあたり、担当の医師より十分に説明を受け、また説明文書を熟読したうえで了承しましたので、その実施について同意します。

<説明内容>

1. はじめに
2. 臨床研究について
3. この臨床研究の目的について
4. 腸内細菌について
5. 遺伝子について
6. 抗がん剤治療におけるバイオマーカー研究の特徴について
7. この臨床研究の方法について
8. 研究参加者にもたらされる利益および不利益について
9. 研究協力の任意性と同意撤回の自由について
10. 費用負担について
11. 個人情報の保護について
12. あなたの人権保護について
13. この臨床研究の情報開示について
14. 血中の遺伝子解析結果の開示について
15. この臨床研究終了後の検体等の取扱いの方針について
16. 研究成果の公表について
17. データの二次利用について
18. 研究資金について
19. 研究から生じる知的財産権の帰属について
20. 利益相反について
21. 健康被害に対する治療と補償の有無について
22. カウンセリングの体制について
23. 質問の自由および相談窓口について
24. この臨床研究の実施体制について

患者さんご本人署名： _____

署名年月日：西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

私は、今回の研究について上記事項を説明し、同意が得られたことを認めます。

担当医署名または記名押印： _____

署名年月日：西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

同意書

東京医科大学八王子医療センター 病院長 殿

このたび私は、『切除不能進行性胃癌症例におけるニボルマブのバイオマーカー探索を含めた観察研究（DELIVER 試験）：JACCRO GC-08』に参加し、血液をもちいた遺伝子解析研究にも了承しましたので、その実施について同意します。

《遺伝子解析結果の開示に関して》

- 将来的に重大な疾患もしくは何らかの病態に関する遺伝子の変異が特定された場合、私もしくは家族への開示を希望します。

- 将来的に重大な疾患もしくは何らかの病態に関する遺伝子の変異が特定された場合、開示を希望しません。

患者さんご本人署名： _____

署名年月日：西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

私は、今回の研究における遺伝子解析について説明し、同意が得られたことを認めます。

担当医署名または記名押印： _____

署名年月日：西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

同意撤回確認書

私は、『切除不能進行性胃癌症例におけるニボルマブのバイオマーカー探索を含めた
観察研究（DELIVER 試験）：JACCRO GC-08』の研究参加への

_____様の同意が（文書により・口頭で）撤回されたことを確認
しました。

（文書による同意撤回がなされた場合には、その文書を添付すること）

同意撤回確認日：西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

確認者氏名 : _____ (印)