

「RAS 遺伝子野生型切除不能進行・再発大腸癌における二次
治療 FOLFIRI+ラムシルマブ併用療法の第Ⅱ相試験」
におけるバイオマーカー研究（JACCRO CC-16AR）
についてのご説明

説明・同意文書

Ver. 1.0

作成日：2018年10月24日

施設名：大分赤十字病院

1. はじめに

この文書は、当院で実施している『「^{ラス}RAS遺伝子野生型切除不能進行・再発大腸癌における二次治療^{フォルフィリ}FOLFIRI+ラムシルマブ併用療法の第Ⅱ相試験」におけるバイオマーカー研究（^{ジャクロ}JACCRO CC-16AR）』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、さらに当院の臨床研究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FOLFIRI+ラムシルマブ併用療法で治療を行う大腸がんの患者さんを対象として、その治療の有効性を予測する因子（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、大腸がんでは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ものではありません。そのため、治療による効果を認める患者さんもいれば、効果を認めない患者さんもいます。治療を始める前に効果を予測することができれば、効く患者さんに積極的に使用したり、逆に効かない患者さんには違う治療法を検討することが可能となります。この臨床研究では、FOLFIRI+ラムシルマブ併用療法の有効性を検証する試験に参加いただいた患者さんを対象に、あなたの血液とすでに採取済みの腫瘍組織標本を使用し、FOLFIRI+ラムシルマブ併用療法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。治療開始前と治療経過中に、通常の血液検査に追加してあなたから3回血液を採取させていただきます。

4. 血液中のタンパク質について

血液中にあるタンパク質のうち、腫瘍の増大に関連する血管増殖因子というタンパク質が注目されています。がんが増大するためには、血管が新たに形成され栄養分を取り込むことが必要です。そのために、がんやその周りの組織は新たな血管を作るための信号（シグナル）となるような複数の物質を産生することが知られています。これらを血管増殖因子と呼び、代表的なものに血管内皮細胞増殖因子（^{ヴィージーエフ}VEGF）があります。血管新生阻害薬であるラムシルマブの効果を検証した臨床試験のバイオマーカー研究で、血中にある血管増殖因子のひとつである「VEGF-D」が、ラムシルマブの効果予測因子になる可能性があることが最近報告されました。

通常の採血で採取した血液を用いてタンパク質を測定することで、これらの血管増殖因子を定量することができます。今回の臨床研究では、これらのタンパク質を測定し、治療効果と相関するかどうかを調べます。

5. 遺伝子について

遺伝子は親から子供へ受け継がれる遺伝情報をふくみ、顔かたちや体つきなどの一人ひとりの特徴を決めている設計図です。ヒトはみな同じ「遺伝子のまとめり」をもっていますが、一人ひとりには「同じ遺伝子の違った型（タイプ）」をもつことがあります。このような遺伝子は、子孫に受け継がれる遺伝子であり、これに関する研究に対しては厳密な規定が定められています。

一方、今回の臨床研究は、がんの病変部位にのみ後天的に出現し、子孫に受け継がれない遺伝子を主に解析する研究であり、子孫に受け継がれ、疾患に結びつくような遺伝子を対象にはしておりません。同じがんでも薬に対する反応にはそれぞれ差があり、その反応に関連するものとして腫瘍内の遺伝子異常が考えられています。腫瘍内に特定の遺伝子異常を認めると薬が反応し効果を示すことや、ある遺伝子異常があると、がんの悪性度が高くなり薬剤が反応しないことが分かってきています。したがって、腫瘍内の遺伝子を測定することにより、「薬の効き具合」を予測することが可能になるかもしれません。

腫瘍内の遺伝子異常を解析する際、従来であれば、腫瘍の組織に針を刺したり手術をして腫瘍の組織を採取する必要がありました。しかし、最近、腫瘍組織から血液内にほんのわずかですが腫瘍の遺伝子がこぼれだしていることがわかりました。この研究では、腕などから通常の採血を行わせていただき、腫瘍に関する遺伝子の変異や機能も測定します。

6. この臨床研究の方法について

(1) 対象となる患者さん

この臨床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>

- ・「*RAS* 遺伝子野生型切除不能進行・再発大腸癌における二次治療 FOLFIRI+ラムシルマブ併用療法の第Ⅱ相試験（JACCRO CC-16）」に登録され、本バイオマーカー研究への参加について同意を得られた方
- ・臨床研究審査委員会等において、患者さんの検体を本研究のために外部提供することが承認された施設の方

<参加いただけない主な条件>

- ・研究責任医師が本研究への参加は不適切と判断した方
- ・検体の研究利用を拒否した方

(2) 研究方法

この臨床研究の全体の流れは以下のとおりです。診断時に用いた腫瘍組織標本を利用します。また、治療前と治療開始 15 日後、そして治療中止時、計 3 回の血液を採取させていただきます。1 回の採取量は 22mL です。

表 血液の採取スケジュール

	治療前	治療中	治療中止時
採取時期	同意取得後、治療開始までの間 (治療開始当日も可)	治療開始から 15 日後	治療を中止した時点

この腫瘍組織標本から腫瘍の遺伝子を取り出し、腫瘍の変異や増幅の異常を測定して遺伝子異常を調べます。また、血液中からも遺伝子を取り出し、腫瘍関連遺伝子の異常を調べます。血液は、血中のタンパク質測定のためにも使用されます。

測定は、国内にある測定施設および海外（アメリカ）で行います。試料（血腫瘍組織標本および血液等）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実施医療機関から、80名に参加いただく予定です。

（4）研究期間

この臨床研究は2018年11月から2022年9月まで（JACCRO CC-16試験の症例登録期間終了後2年まで）です。本体試験であるJACCRO CC-16試験の症例登録期間が延長された際は、それに準じます。

（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。

7. 研究参加者にもたらされる利益および不利益について

まだ薬の効きに関する血中のタンパク質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、FOLFIRI+ラムシルマブ併用療法による治療効果の原因となる血中のタンパク質や腫瘍の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、「10. 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。

8. 研究協力の任意性と同意撤回の自由について

この臨床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、その場合は血中のタンパク質や腫瘍の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、タンパク質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。

9. 費用負担について

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。

10. 個人情報の保護について

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。本研究でも、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腫瘍組織・血液は、研究施設に送付する前に、当院で氏名、生年月日など個人を特定する情報を全て削り、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、JACCRO CC-16試験に参与した担当医師が保管します。検体の測定やデータ解析はこの符号で取り扱われるため、個人を特定する情報は、この研究に携わる研究者、測定業者、共同研究者、データ解析者には一切提供されません。このようにすることによって、あなたの腫瘍の遺伝子の分析結果は、分析およびデータの解析を行う研究者にも、あなたのものであると分からなくなります。

また、この臨床研究では、研究がただしく行われ、あなたの人権が守られていることや、検査や診断が正しく報告されていることを確認する目的で、他の医療機関の研究者、当院の臨床研究審査委員会の委員、JACCROの研究事務局担当者などが、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。

11. 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。

12. 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。

13. 解析結果の開示について

あなたの血中タンパク質や腫瘍の遺伝子を調べた結果についての説明は、現時点でははっきりした薬物効果との関係が分かっていないため、その結果の報告はいたしません。

14. この臨床研究終了後の検体等の取扱いの方針について

採取した血液と腫瘍組織標本は、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、「10. 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3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、個人情報が出ないようにして、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。

15. 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。

16. 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は厳重に守られますのでご安心ください。

17. 研究資金について

この臨床研究は、日本イーライリリー株式会社より提供された資金および JACCRO の資金により、JACCRO が主体となり実施されます。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。

18. 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 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。

19. 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。

20. 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。

21. 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。

22. 質問の自由および相談窓口について

この臨床研究について、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研究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：大分赤十字病院外科

連絡先： tel 097-532-6181

当院の研究責任医師氏名： 福澤謙吾

所属・職名：大分赤十字病院外科 副院長、統括外科部長

連絡先： tel 097-532-6181

本試験に関する実務担当責任医師氏名： 高橋郁雄

所属・職名：大分赤十字病院外科 総合外科部長

連絡先： tel 097-532-6181

23. 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

<実施医療機関の名称および研究責任医師>

別紙の通りです。

ただし、他の実施医療機関が追加される可能性があります。

<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

病院長 殿

このたび私は以下の説明を受け、『「RAS 遺伝子野生型切除不能進行・再発大腸癌における二次治療 FOLFIRI+ラムシルマブ併用療法の第Ⅱ相試験」におけるバイオマーカー研究 (JACCRO CC-16AR)』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. 血液中のタンパク質について
5. 遺伝子について
6. この臨床研究の方法について
7. 研究参加者にもたらされる利益および不利益について
8. 研究協力の任意性と同意撤回の自由について
9. 費用負担について
10. 個人情報の保護について
11. あなたの人権保護について
12. この臨床研究の情報開示について
13. 解析結果の開示について
14. この臨床研究終了後の検体等の取扱いの方針について
15. 研究成果の公表について
16. データの二次利用について
17. 研究資金について
18. 研究から生じる知的財産権の帰属について
19. 利益相反について
20. 健康被害に対する治療と補償の有無について
21. カウンセリングの体制について
22. 質問の自由および相談窓口について
23. 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： _____ 年 ____ 月 ____ 日

私は、今回の臨床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。

研究責任医師あるいは研究分担医師

署名または記名捺印： _____

署名年月日： _____ 年 ____ 月 ____ 日

同意撤回書

このたび私は『「RAS 遺伝子野生型切除不能進行・再発大腸癌における二次治療 FOLFIRI+ラムシルマブ併用療法の第Ⅱ相試験」におけるバイオマーカー研究 (JACCRO CC-16AR)」』について、説明文書による十分な説明を受け自分の意思によって参加することに同意しましたが、このたび同意を撤回いたします。

患者さんご本人署名： _____

署名年月日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

同意撤回の意思を確認いたしました。

研究責任医師あるいは研究分担医師

署名または記名捺印： _____

署名年月日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

JACCRO CC-16AR 研究参加施設および研究責任医師

2018年11月29日時点

施設名	診療科名	研究責任医師
西宮市立中央病院	外科	吉岡 慎一
神戸市立西神戸医療センター	外科・消化器外科	京極 高久
徳島赤十字病院	消化器外科	沖津 宏
香川大学医学部附属病院	腫瘍内科	辻 晃仁
産業医科大学病院	消化器・内分泌外科	平田 敬治
地方独立行政法人 佐賀県医療センター好生館	腫瘍内科	嬉野 紀夫
長崎大学病院	移植・消化器外科	小林 和真
釧路労災病院	腫瘍内科	小林 良充
東京慈恵会医科大学葛飾医療センター	外科	小川 匡市
聖マリアンナ医科大学病院	腫瘍内科	砂川 優
神奈川県立がんセンター	消化器外科	塩澤 学
慈泉会相澤病院	がん集学治療センター化 学療法科	中村 将人
地方独立行政法人神戸市民病院機構 神戸市立医療センター中央市民病院	腫瘍内科	安井 久晃
兵庫県立西宮病院	外科	福永 睦
医療法人薫風会 佐野病院	消化器がんセンター	小高 雅人
岡山労災病院	外科	吉田 亮介
国立病院機構 福山医療センター	消化器内科	豊川 達也
佐賀大学医学部附属病院	血液・腫瘍内科	柏田 知美
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	石田 秀行
刈谷豊田総合病院	消化器外科	小林 建司
市立池田病院	消化器外科	太田 博文
大阪医科大学附属病院	化学療法センター	後藤 昌弘
独立行政法人 労働者健康安全機構 関西労災病院	外科	村田 幸平
岡山大学病院	消化管外科	藤原 俊義
独立行政法人国立病院機構岡山医療センター	消化器内科	山下 晴弘
小倉記念病院	外科	古谷 卓三
琉球大学医学部附属病院	第一外科	西巻 正
独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター	外科	片岡 政人
藤田医科大学病院	総合消化器外科	松岡 宏
独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター	消化器内科	佐川 保

手稻溪仁会病院	腫瘍内科	石黒 敦
医療法人明和会 中通総合病院	消化器外科	進藤 吉明
東北大学病院	総合外科	海野 倫明
石川県立中央病院	消化器外科	伴登 宏行
金沢医科大学病院	一般・消化器外科	小坂 健夫
滋賀医科大学医学部附属病院	消化器外科	谷 眞至
地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪国際がんセンター	腫瘍内科	杉本 直俊
市立豊中病院	外科	能浦 真吾
大阪府済生会中津病院	外科	芦谷 博史
市立川西病院	外科	向坂 英樹
姫路赤十字病院	外科	渡邊 貴紀
山口大学医学部附属病院	消化器・腫瘍外科	永野 浩昭
一般社団法人福岡県社会保険医療協会 社会保険田川病院	外科	弓削 浩太郎
久留米大学病院	がん集学治療センター	三輪 啓介
大分赤十字病院	外科	福澤 謙吾
公益社団法人鹿児島共済会 南風病院	外科・消化器外科	北菌 正樹
地方独立行政法人岐阜県総合医療センター	外科	國枝 克行