

せつじょふのうしんこう さいはつだいちょうがん
切除 不能 進行 ・ 再発 大腸 癌 における

びーらふいでんしへんい かん たしせつきょうどうかんさつけんきゅう
BRAF 遺伝子 変異 に関する 多施設 共同 観察 研究

説明 ・ 同意文書

1. はじめに

この説明文書は、大腸がんにおける BRAF 遺伝子変異の状態を調べる多施設共同観察研究について説明したものです。この臨床研究に参加するか決めていただく際に、担当医による説明を補い、患者さんにこの研究を理解していただくために用意しました。担当医の話やこの説明文書の内容でわからないことや疑問点がありましたら、担当医に遠慮なく質問してください。

2. 本臨床研究の実施にあたって

臨床研究は、治療・診断法の有効性・安全性を科学的に確かめる研究です。現在、標準的な方法として実施されている治療・診断法の多くも、国内及び海外で行われた臨床研究により有用性が確認、実際の医療現場で実施されています。

この研究は、人を対象とする医学研究の倫理原則を示した「ヘルシンキ宣言」や、本邦の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」などに則って計画され、愛知県がんセンター倫理審査委員会で、研究の科学性及び倫理性が審議・承認され、当医療機関の長の許可を受けています。

3. あなたに研究参加をお願いする理由

大腸がんに対する治療には、「手術」と「抗がん剤による治療（化学療法）」などがあります。がんの進行度合いや患者さんの体の状態に応じて、最適な治療法を選択します。今のあなたは、手術ではがんを完全に取り除けない（切除不能）大腸がんであり、フッ化ピリミジン系抗がん剤（フルオロウラシル、カペシタビン、S-1 など）など大腸がんの有効な抗がん剤治療を実施中もしくは計画中です。本研究は、あなたのようながんの状態の方に参加をお願いしています。

4. 研究の目的と意義

大腸がんの抗がん剤治療は、大腸がんの遺伝子の変化（変異）によって選択する治療薬が違います。たとえば、大腸がんの約 50%には、RAS 遺伝子に異常（変異）を認め、RAS 変異のある大腸がんでは、抗 EGFR 抗体薬という種類のお薬が効かない可能性が高いことが知られています。現在、大腸がんの患者さんに抗 EGFR 抗体薬を投与するかどうかを、投与前に RAS 遺伝子検査を実施し決定しています。

※ 遺伝子について

「遺伝」とは、「親の体質が子に伝わること」です。「体質」には、顔かたち、体つきのほか、病気に罹りやすいことなどが含まれます。人の体の状態は、遺伝とともに、生まれ育った環境によって決まりますが、遺伝は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。「遺伝」に「子」という字が付き「遺伝子」となると、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。ほとんど全ての生物では、遺伝子の本体は「DNA」という物質です。人体は約60兆個の細胞から成り立っていて、細胞の一つ一つにすべての遺伝子が含まれています。

遺伝子には精密な「体の設計図」という働きと「種の保存」という働きがあります。正常細胞ががん細胞になるときに、さまざまな遺伝子にいろいろな異常（変異）が起こります。この遺伝子に起きる異常の違いによって、個々のがんの性格（悪性度や抗がん剤の効果）に差があると考えられています。

最近、がんに対する研究が進み、RAS だけでなく、BRAF という別の遺伝子の異常が大腸がん治療の効果に影響することがわかってきました。また、BRAF には「V600E」という特定のタイプの変異が多いことが知られていましたが、最近 V600E 以外の別のタイプの変異もあることが報告されました。しかし、BRAF 遺伝子異常は比較的頻度が低いため、現時点でまだ確定的な情報は得られていません。BRAF 変異のタイプ別の大腸がんの特徴や、治療効果、最適な抗がん剤治療の種類など、まだまだ不明な点が多いのが現状です。

この研究は、本邦の切除不能大腸がんにどのようなタイプの BRAF 変異が、どのくらい頻度で認められ、どのような特徴があるかを明らかにすることで、今後の大腸がんの診断・治療に役立てることを研究目的としています。

5. 研究実施形態、研究期間および参加人数

この臨床研究の研究期間として、2016 年 10 月から 2018 年 9 月末日までを登録期間、その後に3年間の追跡期間が予定されています。追跡期間中は特にこの研究のための検査などは無く、あなたの治療の経過や副作用の様子を見ていきます。

当院を含めて約 100 施設で本研究が実施され、RAS 野生型（RAS 遺伝子に変異が無い）の患者さん 1000 人にこの研究に参加していただく予定です。当院からは 70 名の患者さんに参加いただく予定です。

この研究は愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部 谷口浩也が研究代表者となり実施する臨床研究で、全国約 100 施設の参加により共同で実施されます。

6. 研究の方法

この研究では、過去にあなたの診断あるいは手術の際に採取されたがん組織の一部を検体として研究に使用します。あなたの検体は、愛知県がんセンター中央病院（〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1）もしくは G&G サイエンス株式会社（〒960-1242 福島市松川町美郷 4-1-1）、ファルコバイオシステムズ（〒613-0036 京都府久世郡久御山町田井西荒見 17-1）に送付されます。愛知県がんセンター中央病院もしくは G&G 社において、RAS 遺伝子、BRAF 遺伝子の有無が検査されます。その後、検査結果が担当医と研究代表者へ報告されます。BRAF 遺伝子に異常があった検体のみ、ファルコバイオシステムズでマイクロサテライト不安定性（MSI）検査が追加で実施されます。

※ マイクロサテライト不安定性（MSI）検査 について

細胞が分裂するときに細胞の中に存在している DNA は、複製（コピー）されますが、その時ミスが起こってマイクロサテライトと呼ばれる 1 から数塩基単位の繰り返し配列の反復数に変化が起こることがあります。本来、これらの変化は修復され、もとどおりになりますが、一部の大腸がんでは、修復できずにこの変化が残ってしまいます。この変化が起こりやすくなっている状態をマイクロサテライト不安定性（MSI）と呼びます。この変化は日本人大腸がんの約 6% に認められ、その一部は、遺伝性腫瘍症候群であるリンチ症候群であることがわかっています。リンチ症候群とは、比較的若い年齢で大腸や子宮、胃などさまざまな臓器にがんができやすくなる遺伝性疾患であり、患者さんのお子さんやご兄弟（姉妹）に 50% の確率で同じ体質が受け継がれます。

BRAF 変異のある大腸がんでは、MSI を調べる検査（MSI 検査）で比較的高頻度（約 30%）に異常が認められます。本研究では BRAF 変異のある大腸がんに限って MSI 検査を追加実施します。

MSI 検査は、リンチ症候群を拾い上げるための補助検査として実施されています。MSI 検査で異常が認められた場合、リンチ症候群と診断される確率は 20~50% 程度と考えられています。しかし、確定のためには、さらに詳しく家族歴の聞き取りや遺伝子診断を行う必要があります。ですので、本研究で実施される MSI 検査だけで遺伝性腫瘍症候群であるリンチ症候群と確定されるわけではありません。

今回の研究はリンチ症候群を見つけることが目的ではありませんが、MSI 検査が異常の場合にはリンチ症候群の可能性もでてくるため、必要な方には、結果の解釈について改めて説明の時間を設けます。心配や不安などがある場合、遺伝相談（遺伝カウンセリング）の機会を提供いたします。また、がんの家族歴等からリンチ症候群が強く疑われる方は、本研究への参加の有無によらず、保険診療として MSI 検査が実施可能な場合があります。詳しくは担当医にお尋ねください。

本研究では、がんの遺伝子検査を実施しますが、その他の画像・血液検査や実際の治療内容は本研究内で決まっているものではありません。研究の参加に関係なく、最善の治療があなたと担当医で決定します。本研究では、あなたの現在の大腸がんの状態や今後の治療の結果、重大な

副作用等についての情報が、診療録（カルテ）を通じて収集されます。収集されたデータと、遺伝子検査の結果を合わせて研究のための解析が行われます。

本研究の概要は以下のホームページで公開されております。

UMIN 臨床試験登録システム：<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>
(UMIN 試験 ID：UMIN000021002)

7. 本研究に参加した場合に考えられる利益および不利益

現時点では、今回解析する遺伝子検査と特定の抗がん剤との有効性は明らかではありません。あなたが本研究に参加した場合に、参加しない場合と比べてより良い治療が受けられるなどの確定的な利益はありません。また、本研究参加により、あなたに謝礼が支払われることはありません。

本研究は、既に採取されているがん組織を用います。本研究のために、新たに内視鏡検査を実施し組織を採取したりする不利益を受けることはありません。

検査にかかる費用は、研究代表者が負担しますので、あなたの経済的な不利益となることはありません。なお、本研究では、お見舞い金や各種手当など、健康被害に対する特別な経済的な補償は準備しておりませんのでご了承ください。

8. 個人情報の保護

研究に利用するあなたの検体や診療情報は、氏名などの個人情報が削除され、代わりに新しく登録番号がつけられ（この作業を匿名化といいます）、あなたを特定する情報が登録番号に置き換えられた後で、検査実施施設やデータセンターなどの外部に送付されます。あなたとこの番号とを結びつける対応表は、当院の担当者が厳重に保管します。ですので、あなたの遺伝子検査やデータ解析を行う外部の者には番号しかわからず、個人を特定することはできません。

また、この研究が適切に行われているかどうかを第三者の立場で確認するために、外部担当者があなたのカルテやその他の診療記録などを拝見することがあります。このような場合でも、担当者には、守秘義務があり、あなたの個人情報は守られます。

9. 自由意思による研究への参加と同意の撤回

この臨床研究への参加はあなたの自由意思に基づくものです。本研究に参加されない場合でも、不利益を被ることはありません。担当医はあなたと病状に合う最適な診断・治療法を実施します。

また、本研究に参加いただいたあとでも、理由に関係なく、研究参加を取りやめること（同意撤回）ができますので、担当医にご相談ください。ただし、既に公表された研究成果につきましては、途中からあなたの情報だけを削除することが困難な場合がありますので、その際には同意撤回までに公表された研究結果は利用させていただきますようお願いいたします。同意撤回以降の研究、あなたの情報は使用しません。

10. 遺伝子検査結果の開示と遺伝カウンセリング

本研究での BRAF 検査/MSI 検査は、研究目的のためだけに認められた検査法で実施します。ですので、得られた結果は必ずしも確定的なものであるとは言えませんので、原則あなたにお知らせしません。ただし、結果を知りたい方は担当医を通じて結果をお伝えすることが可能です。検査結果を知りたいか知りたくないかの意思は、途中で変更する事もできますので、いつでも担当医にその旨をお伝え下さい。

また、MSI 検査は、遺伝性疾患であるリンチ症候群の拾い上げのための補助的検査として利用されており、MSI 検査で異常があると判定された方の一部には、リンチ症候群である可能性があります。ただし、MSI に異常があるというだけではリンチ症候群と診断することはできず、さらに詳しく家族歴の聞き取りやリンチ症候群の原因となる遺伝子の詳細な遺伝子検査を行う必要があります。そのために、リンチ症候群が疑われる場合には、担当医から遺伝カウンセリング（遺伝相談外来）を受診することをお勧めする場合があります。また、あなたが MSI 検査について不安を感じ、相談したいことがある場合には、当院の遺伝カウンセリング担当者に相談することも可能です。詳しくは担当医にご相談ください。

11. 検体の保管と二次利用

検体は、匿名化されたまま厳重に保存され、本研究のためだけに使用し、研究終了後は廃棄されます。もし、将来の医学研究のために使うこと（二次利用）に同意していただければ、貴重な検体として本研究終了後 10 年間、研究事務局（愛知県がんセンター）で保管させていただきます。将来の医学研究には、国内外の医療施設、大学、研究所、治療のための薬や医療機器（診断薬を含む）を作る企業などが行う医療の発展のための研究が含まれます。この場合も、誰の検体かわからないように匿名化したまま、保管します。検体を廃棄する場合も、匿名のまま焼却処分します。

検体を二次利用する場合や研究終了後 10 年を超えて保管する場合には、研究代表者または研究代表者が任命した研究者が、改めて研究計画書を提出し、当院の倫理審査委員会の承認を受けます。

12. データの保管と二次利用

この研究に参加されますと、診療記録情報の一部は、当院の他、外部のデータセンターに保管されます。当院とデータセンターとのやり取りの際も、匿名化された登録番号を使用します。当院とデータセンターでは情報が外部にもれたり、本研究以外に使われたりしないよう最大の努力をします。

本研究のために集められた情報は、個人情報保護のもと、各施設及び研究代表者で当該研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日又は当該研究の結果の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管されます。

また、本研究で得られたデータを二次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、BRAAF 検査結果や匿名化されたデータが別の研究等に二次利用される可能性があることをご了解ください。この場合も個人が特定されることはありません。

登録データセンター

横浜市立大学附属病院 次世代臨床研究センター データセンター

責任者： データセンター長 山中 竹春

13. 研究登録、結果公表、成果物およびその権利の帰属先

本研究は、以下のホームページに概要が公開されています。研究結果は、学術論文や学会等で発表されます。また、本研究で得られたデータについては、公的なデータベース等に公開することがあります。ただし、あなたの氏名や個人を識別できるような情報は、この研究結果の報告書、論文やデータベース等に使用されることはありません。

UMIN（大学病院医療情報ネットワーク研究センター）

臨床試験登録システム：<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>

（UMIN 試験 ID：UMIN000021002）

また、本研究により得られた成果から、何らかの特許権が生み出された場合には、その特許権は主たる研究施設（愛知県がんセンター中央病院）に帰属することになり、あなたには帰属しませんのでご了承ください。

14. 研究資金と利益相反

利益相反とは研究成果に影響する可能性のある利害関係を指し、金銭及び人的、物的関係を含みます。本研究の一部は企業、財団等より資金提供等を受けて実施しています。研究成果に影響を及ぼすような利益相反が発生する可能性もありますが、その内容について適正に管理されており、愛知県がんセンターおよび当院の利益相反審査委員会の審査のうえ、倫理審査委員会により確認されています。

この臨床研究は、武田薬品工業株式会社からの資金提供（研究助成契約）により愛知県がんセンター中央病院が実施する研究です。検査実施施設やデータセンターには、検査やデータ管理等にかかる費用が愛知県がんセンター中央病院から支払われます。

15. 本研究に関する資料の閲覧

あなたのご希望により、本研究に参加いただいた患者さんの個人情報保護および本研究の独創性の確保に支障がない範囲で、本研究の計画書や方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料閲覧を希望される方は、担当医にお申し出ください。

16. 守っていただきたいこと

① 他の病院で治療を受けている場合は教えてください。

あなたが他の病院でがんや他の病気に対して治療を受けている場合、併用することにより危険な副作用が出る場合や、治療効果がなくなるものがあります。それらが続けるかどうかは担当医とご相談下さい。また、摂取されている健康食品等があれば担当医にお伝え下さい。

② あなたもしくはあなたのパートナーが妊娠された場合は知らせてください。

抗がん剤治療薬の中には、胎児への影響がある可能性のある薬剤がありますので、原則避妊してください。この研究の参加中、あなたもしくはあなたのパートナーが妊娠した場合には、速やかに担当医に伝えてください。また、産婦人科医師にも本研究に参加していることを伝えてください。また、担当医を通じて、産婦人科医師から、妊娠の状態やその転帰についてお伺いすることがあります。

③ 定期的に来院してください

治療効果の確認だけでなく、副作用が現れていないかどうかを確認するために定期的な来院が必要となりますので、ご都合が悪くなったときは、必ずご連絡をお願いします。

④ いつもと体調が違うときはご連絡ください

担当医に詳しくお話しください。適切に対応いたします。

⑤ 連絡先が変わった場合はお知らせください

引っ越しなどにより、住所や電話番号などの連絡先が変更になる場合は、必ず担当医までお知らせください。

17. 相談等の連絡窓口と質問の自由

この臨床試験について、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院内の責任医師にご相談ください。

★当院におけるお問い合わせ先

担当診療科	東京医科歯科大学医学部附属病院 消化器化学療法外科 住所：東京都文京区湯島1-5-45 電話：03-5803-5675（外来）
当院における 研究統括医師	医師名：植竹宏之（教授） 診療科：消化器化学療法外科 電話：03-5803-5261 FAX：03-5803-0138 E-Mail：h-uetake.srg2@tmd.ac.jp
研究分担医師	医師名：石川敏昭 ¹ ，石黒めぐみ ¹ ，岡崎 聡 ¹ 絹笠祐介 ² ，松山貴俊 ² ，山内慎一 ² ，菊池章史 ² 診療科： ¹ 消化器化学療法外科／ ² 大腸・肛門外科 電話：03-5803-6111（代表）→医師PHS呼出（直通） E-Mail：h-uetake.srg2@tmd.ac.jp
担当医師	医師名：_____ 診療科：消化器化学療法外科 連絡先：_____
当院における 苦情窓口	東京医科歯科大学医学部総務掛 電話番号：03-5803-5096 平日（月～金）9:00～17:00
夜間休日の 緊急連絡先	東京医科歯科大学医学部附属病院 救急部 電話番号：03-5803-0099 ※外科当直医が必ず院内に待機しており、対応可能です。

本研究全体の責任者は下記のとおりです。当院の医師に尋ねにくい場合や本臨床研究の責任者に直接質問されたい場合は、下記の研究代表者にお問い合わせください。

＜研究代表者＞： むろ けい
室 圭

愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部 部長
〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿1-1
TEL: 052-762-6111（代表）

＜研究事務局＞： たにぐち ひろや
谷口 浩也

愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部 医長
〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿1-1
TEL: 052-762-6111（代表）