

WJOG13320GPS

未治療切除不能進行・再発胃癌に対するマイクロサテライト不安定性を評価する観察研究

説明文書

1. はじめに

人の病気に対するより良い治療方法を研究開発するためには、その病気の患者さんに協力していただく必要があります。このような、人を対象とした研究を 臨床研究 といいます。

臨床研究は、患者さんに直接研究にご参加いただく「臨床試験」と、検査データや血液サンプルの提供などをお願いする「観察研究」の2つに分けることができます。本研究は、「観察研究」に該当します。

「観察研究」は、患者さんに血液・尿などのサンプルや診療記録（カルテや検査結果など）のデータをご提供頂いたり、アンケートや定期的調査へのご協力をお願いすることによって、病気の予防・診断・治療に関する情報を集め、これを詳しく調べて、医療の改善につながる新たな医学知識を発見するための研究です。観察研究にご協力いただく患者さんには、プライバシーの保護に充分配慮した上で、病気の性質や治療に関して一定の情報をご提供いただき、これを研究者がさまざまな角度から研究します。観察研究によって突き止められた新しい医学的知識は、直ちに実際の医療に応用されることもあれば、次の段階へと研究を進めるヒントとなることもあります。いずれの場合でも、研究の成果は学術誌への論文発表や学会などでの発表を通じて公開され、広く日本や世界の医療従事者に共有されて、患者さんの医療の向上につながります。当院では、最新の治療を患者さんに提供するとともに、さらに効果の優れた治療方法の開発を試みています。

これから説明する臨床研究は、特定非営利活動法人 西日本がん研究機構(WJOG)

により行われるものです。

臨床研究には大変多くの患者さんのご協力が必要で、一つの施設だけで行うことが難しいため、通常は数多くの病院（施設）が協力して試験を実施します。このような多施設による共同作業のコントロールには、そのための組織が必要ですので、平成 12 年に研究者・医師が中心となり、この WJOG を設立しました。

WJOG は、がんに対する臨床研究の実施・支援を主な目的として活動しており、企業および個人からの寄付と会員から集められる会費、ならびに受託研究による収益で運営されています。

臨床研究の実施にあたっては、その研究の理論や実施の手順などについて、臨床研究実施計画書（プロトコル）を作成します。臨床研究の科学的・倫理的な妥当性は、このプロトコルを審査することにより確保されます。これから説明する研究のプロトコルについては、WJOG のプロトコル審査委員会等により、科学性や倫理性が審議され、承認されています。さらに、当院の倫理審査機関の審査も受け、研究についての科学性、倫理性に対する配慮が妥当であること、ならびに患者さんの人権が守られていることが確認され、承認されています。

この説明文は、患者さんに臨床研究への参加をお願いするにあたり、担当医師の説明を補足し、患者さんの理解を助けるために用意されたものです。担当医師の説明に加えてこの説明文をよくお読みください。本臨床研究について十分理解していただいたうえで、臨床研究に参加しても良いかどうかをご判断ください。参加の同意についてはご自身の意思で決めてください。

参加されなくても、あなたが他の治療を受けられる場合に不利になることはありません。同意していただける場合は、この説明文書の最後に付いている同意書に署名し、日付を記入して担当医師に渡してください。わかりにくいことや不安な点がある場合は、ご遠慮なく担当医師にお聞きください。

2. 研究の背景

1) バイオマーカーとは

バイオマーカーとは、病気の進行や薬剤の効果など、からだの中の様々な変化を定量的に把握するための指標をいいます。バイオマーカーは非常に多様で分類の仕方も

様々ですが、生化学検査、血液検査、腫瘍マーカーといった臨床検査値や CT、MRI、PET などの画像診断データのほか、広い意味に捉えた場合には体温や脈拍など日常の診察に使われるバイタルサインまでも含みます。

この研究では、免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカーと期待される高頻度マイクロサテライト不安定性の有無を調査します。

1) マイクロサテライト不安定性とは

私たちの細胞には、遺伝情報（DNA）が含まれており、重要な働きを担っているので傷ついたり変化したりしないようにしっかりと管理されています。また、たとえ遺伝情報に傷や変化が生じて、細胞にはもとどおりに修復してくれる働きが備わっています。その 1 つにミスマッチ修復機能があります。がん細胞のなかには、このミスマッチ修復機能を失っているものがあり、その場合、がん細胞の中の遺伝情報にたくさんの変化が生じることが知られています。遺伝情報の中でも特に変化を起こしやすい場所がマイクロサテライトといわれる領域であり、実際に変化が検出された場合をマイクロサテライト不安定性（microsatellite instability: MSI）といいます。

2) 胃癌における高頻度マイクロサテライト不安定性

近年、胃癌の患者さんに対する抗がん剤治療の開発において、免疫調整に作用する薬（ニボルマブやペムブロリズマブ、アベルマブ、イピリムマブなど）を用いた臨床試験が数多く行われています。これらの臨床試験の結果から、胃癌の患者さんでは既に 2 つ以上の抗がん剤治療を受けている場合には、バイオマーカーにかかわらずニボルマブ（オプジーボ®）の治療を受けることができます。また、PD-L1 というタンパク質を細胞表面に発現している胃癌の患者さんでは、今後、初回の抗癌剤治療としてペムブロリズマブ（キートルーダ®）の治療を受けられるようになると考えられています。ただし、これらの治療の効果は限定的であり、全ての患者さんで有効というわけではありません。適切なバイオマーカーにより、免疫調整に作用する薬に効果がある患者さんと効果がない患者さんを適切に判断することが求められています。マイクロサテライト不安定性が高頻度に認められる場合（MSI-High と言います）はバイオマーカーの中で最も期待されているもののひとつです。

高頻度マイクロサテライト不安定性をもつ胃癌では、免疫調整に作用する薬の治療効果が高いことが報告されており、1 つ以上の抗がん剤治療を受けた MSI-High をも

つ胃癌患者さんでは、すでにペムブロリズマブによる治療を受けることができます。今後は、MSI-High をもつ胃癌患者さんでは初回の治療から積極的に免疫を調整する薬を投与する治療方法が開発されていくことが予想されます。

そこで、今回の研究では、患者さんからいただいた初回の抗がん剤治療前の腫瘍組織を用いて MSI-High の有無を調査し、胃癌における MSI-High の頻度や、患者さんや腫瘍の特徴を明らかにしたいと考えています。これにより、抗がん剤治療を受ける予定の胃癌患者さんにより良い治療法や検査を提供することができるようになるのではないかと考えています。

3. あなたの病気について

あなたの病気は、切除不能・進行再発胃癌または食道胃接合部癌です。

4. 本臨床研究の対象と目的および検査

1) 対象

本研究は、切除不能進行または再発胃癌および食道胃接合部癌に対して、初回治療としての抗がん剤を行う予定の患者さんを対象としています。

本研究に参加していただくためには、以下の条件を満たしていることが必要です。これらの条件を満たしているかを細かく確認するために、事前の診察・検査を行います。同意いただく前の検査で代用できる場合は、追加の検査は必要ありません。担当医が適格性を確認したのち、本研究への登録を行います。

主な条件は以下の通りです。

- ① 病理検査で胃または食道胃接合部の腺癌と診断されている
- ② 転移性または局所進行癌であり切除不能と診断されている
- ③ 年齢が 20 歳以上
- ④ パフォーマンスステータスが 0 または 1

参考：

パフォーマンスステータス

- 0 全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。

- 1 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例:軽い家事、事務作業
- 2 歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
- 3 限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
- 4 全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

⑤ 評価可能病変を有する

⑥ 切除不能の転移性または局所進行胃癌に対する全身化学療法歴がない

⑦ 根治切除術の前または後で行った補助化学療法は許容される

⑧ 登録前 28 日以内の検査で以下の基準を満たしている。

好中球数： $\geq 1500 /\text{mm}^3$

ヘモグロビン： $\geq 7.0 \text{ g/dL}$

血小板数： $\geq 7.5 \times 10,000 /\text{mm}^3$

総ビリルビン： $\leq 5.0 \text{ mg/dL}$

AST： $\leq 200 \text{ IU/L}$

ALT： $\leq 200 \text{ IU/L}$

血清クレアチニン： \leq 共用基準値の 1.5 倍、もしくは

クレアチニンクリアランス： $> 40 \text{ mL/min}$ (測定値または Cockcroft-Gault

の式で算出)

⑨ 患者本人から文書による同意が得られている

・以下の条件に当てはまらない

① 活動性の重複がんがある

② ステロイド剤または免疫抑制剤の継続的な全身投与(内服または静脈注射)を受けている

③ 免疫チェックポイント阻害薬を含む免疫に関連した分子を標的とした抗体薬の投与を受けたことがある

④ その他、担当医師が本研究の対象として不適当と判断する

2) 目的

本研究の目的は、上記対象における MSI-High の頻度と特徴を明らかにすることです。

3) 検査法

本研究では、患者さんの組織検体を利用させていただきます。提供していただく検体は、匿名化された番号で管理されます。

① 検査法

すでに胃癌または食道胃接合部癌の診断に用いられた腫瘍検体を、MSI 検査キット (FALCO) を用いて株式会社エスアールエルの測定施設で行われます。

MSI 検査キット (FALCO) は、キイトルーダ® (一般名：ペムプロリズマブ (遺伝子組換え)) の局所進行性又は転移性の MSI-High 固形癌患者さまへの適応を判定するための診断薬として、2018 年 9 月 10 日に体外診断用医薬品の製造販売承認を受け 2018 年 12 月 1 日より保険適応となっています。

5. 本臨床試験全体の期間と参加人数

本臨床試験は、開始から終了まで 3 年を予定しています。

患者さんの参加登録を令和 2 年 10 月から 2 年、全ての患者さんの登録終了後の調査期間及び最終のデータを収集し解析する期間が 1 年です。

全国の本臨床試験参加施設で、合計 1000 人の患者さんに参加していただく予定です。

6. 本臨床試験に参加することによる利益と不利益

MSI 検査を実施するためには、腫瘍組織が必要です。通常、過去に行った手術や生検の検体が利用されます (各施設で保管してあります)。検体がない場合や検査に十分な量の検体が残っていない場合は、新たに検体を採取して検査を行います (検体採取可能な場合に限ります)。まれに、正常組織が必要となる場合があります。通常、腫瘍組織周囲の正常部分が利用されますが、十分な量が採取されない場合は、採血 (2ml 程度) が必要となる場合があります。

本臨床研究は、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社から援助を受けて実施されます。検査を受けるのにあなたの支払いはありません。

今回の検査によって MSI-High と診断された場合、リンチ症候群という遺伝性の腫瘍の可能性が高まります。海外の研究では、固形がんの約 2.2%が MSI-high であり、その中の 16.3%がリンチ症候群であったとの報告があります。このように MSI-High であっても、多くの方はリンチ症候群ではありません。またリンチ症候群であっても予防や検診によるがんの早期発見に努めることが可能です。

MSI-high と診断された場合、リンチ症候群の可能性を再評価し、必要に応じてご本人やご家族にリンチ症候群に関する情報提供やがんの遺伝に詳しい専門家による相談の機会を提供することが可能ですので担当医と相談してください。

連絡先：がんゲノム医療事務局

MSI 検査を受ける場合は、この点をご了解いただいた上で実施させていただきます。一方、MSI-high でなかった場合、リンチ症候群の可能性はほぼ否定的ですが、リンチ症候群であるケースもまれにあること、他の遺伝性腫瘍の可能性については調べられていないため、遺伝性腫瘍やリンチ症候群である可能性が完全に否定されるわけではありません。

検査を受けない場合は、リンチ症候群の可能性についても知ることはありません。

7. 参加の同意と検査の中止および同意撤回

1) 参加の同意

本臨床試験に参加していただくかどうかは、あなたの自由な気持ちで決めていただくものであり、ご自身の判断を大切にしてください。同意されなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。

2) 同意の撤回と本臨床研究の検査の中止をあなたが希望される場合

同意の撤回とは、本研究の検査を中止した上で、検査結果などのデータ提供すべてについての協力を取り消される場合を言います。参加に同意された後で、たとえ検査の途中であっても、自由に同意を撤回することができます。検体を検査機関へ送付し

た後でも、検査の中止を希望される場合は、遠慮なくお申し出ください。この場合には、検査結果が出る前であれば検査を中止します。同意を撤回された場合でも、今後の治療に差し支えたり、不利益になるようなことはありません。

本研究の参加継続について、あなたの意思決定に影響する可能性のある新たな情報が発生した場合は、担当医師からあなたに速やかにお伝えします。

なお、同意を撤回された場合でも、収集させていただいたデータを用いた結果が既に公表されていた場合は取り消すことができませんが、同意撤回後以降に新たな結果を公表する際にはあなたのデータは用いません。

8. 本臨床研究の中止について

ここでは、本臨床試験そのものの中止について説明します。既にああなたの検査が始まっている場合でも、本臨床研究自体が中止になることがあります。これは、なんらかの理由により本臨床研究を継続するべきではないと判断された場合などです。

9. 本臨床研究の倫理面について

本臨床試験は、WJOG の審査委員会と当院の倫理委員会によって、臨床試験計画の妥当性が評価されています。そこでは、患者さんの権利が守られていることや医学の発展に役立つ情報が得られることなどが検討され、計画が適切であることが審査され、最終的に承認されています。

また、試験の実施中は、WJOG の効果安全性評価委員会が患者さんの安全が確保されているかどうかを監視することになっています。

10. 検体の保存と残余検体の利用について

検体の測定は、株式会社エスアールエルの測定施設で行います。いただいた検体および検体から取り出された試料は匿名化され、この研究のために使用されます。残余検体が出た場合は、原則エスアールエルの手順書に従って、適切に破棄されます。

11. 病歴等の直接閲覧およびデータの二次利用

本臨床研究では、この試験が適正かつ安全に実施され、患者さんの人権が守られ、かつ検査や診断の結果が正しく報告されていることを確認する目的で、WJOG の指名する別の医療機関や研究機関の研究者や WJOG の担当者が、当院の院長の許可を

得て、あなたのカルテ、検査記録、レントゲン、CT などの医療記録を直接閲覧することがあります。

また、本臨床試験で得られたデータを二次利用すること（他の研究に利用すること）が有益であると WJOG が判断した場合は、本臨床試験で得たあなたの臨床データが利用される可能性がありますことをご了解ください。

どちらの場合もあなたの個人情報厳重に守られます。

12. プライバシーの保護について

プライバシーは厳重に守られます。あなたの名前や個人を識別する情報は病院の外に漏らされることはなく、一切公開されません。あなたの診療情報は、匿名化されたかたちで本臨床研究に参加する他施設の研究者にも公開され、研究目的で使用されますが、あなたを特定することはできません。

13. 知的財産権について

本臨床試験で特許権などの知的財産が発生した場合、その権利は本臨床試験の企画・運営・支援を行った WJOG、本研究参加施設、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社および共同研究機関との間で協議し、その寄与度に応じて配分されます。なお、その際にもあなたの個人情報は病院の外に漏らされることなく、一切公開されません。

14. 本臨床試験の運営費用について

本臨床試験は、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社から援助を受けて運営されます。

15. 利益相反について

臨床試験を行うに際し、企業の利益のために公正で適正な判断が妨げられている状態、または損なわれるのではないかと第三者に疑われる状態になることがあります。このような状態を「利益相反」と呼びます。

公正かつ適正な判断が妨げられた状態としては、資金等の提供を受けた特定の企業に有利なようにデータを解釈することや、都合の悪いデータを無視してしまう傾向にあ

る状態などが考えられます。

WJOG は、企業および個人からの寄付と会員から集められる会費、ならびに受託研究による収益で運営されています。寄付に関する情報は WJOG のホームページにて公開しています。(WJOG ホームページ: <http://www.wjog.org/support.html>)

本臨床試験は、これに加え、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社から資金援助を受けて運営されます。しかし、本臨床試験に中心的な役割として関わる研究者は、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社との間に開示すべき利害関係はなく、試験の実施や報告の際に、金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のために専門的な判断を曲げるようなことはありません。

なお、本臨床試験に中心的役割として関わる研究者の「利益相反」の管理は、WJOG 事務局ならびに各施設によって適切に管理されています。

16. 検査に関わる費用負担について

本臨床研究は、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社から援助を受けており、MSI 検査を受けることによるあなたの支払いはありません。

17. 質問の自由

本臨床研究でわからないことや、気になること、不安なこと、さらに情報が欲しい場合は、担当医師または当院における本臨床研究の責任医師にご質問ください。

また、当院の医師に尋ねにくい場合や、本臨床試験の責任者に直接質問されたい場合は、19. 問い合わせ窓口に記載のある研究実施責任者、または研究事務局までお問い合わせください。

18. あなたに守っていただきたいこと

1) 連絡先が変更になる場合

引越しなどで住所や電話などの連絡先が変更になる場合は、必ず担当医師までお知らせ下さい。

2) 本臨床研究の検査中に新たに他院を受診される場合

その病院名、病名、投与された薬剤名をお知らせください。また、受診された病院に

あなたが本臨床試験に参加されていることをお知らせしたり、他院におけるあなたの診療情報を提供していただいたりすることがありますので、ご了承ください。

19. 問い合わせ窓口

もし、あなたが本臨床試験に同意することを決める前でも、同意した後でも、本臨床試験についてわからないことがありましたら、いつでも担当医師または当院における本臨床試験の責任医師に質問して下さい。

あなたの担当医師

所属 : 外科

担当医師名 : 杉山 陽一

TEL : 0829-36-3111

当院における責任医師

所属 : 外科

責任医師名 : 杉山 陽一

TEL : 0829-36-3111

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、下記の研究実施責任者または研究事務局までお問い合わせください。

研究機関名

西日本がん研究機構 (WJOG)

理事長 中川 和彦

〒556-0016

大阪府大阪市浪速区元町 1 丁目 5 番 7 号 ナンバプラザビル 304 号

Tel 06-6633-7400

研究実施責任者

医師名 廣中 秀一

施設名 大分大学医学部 腫瘍血液内科学講座

〒879-5593

大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1 丁目 1 番地

Tel 097(586)6275

研究事務局

医師名 小森 梓

施設名 大分大学医学部附属病院 腫瘍内科

〒879-5593

大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1 丁目 1 番地

Tel 097(586)6275

20. 文書による同意

以上の説明を十分にご理解いただけましたでしょうか。十分に理解したうえで本臨床研究へ参加してもよいとお考えになりましたら、同意書に同意日をご記入の上、ご署名をお願いします。担当（説明）医師が署名した同意書の写しをあなたにお渡しします。