

進行消化器がんの治療のため、当院に入院・通院された患者さん の試料・情報を用いた医学系研究に対するご協力のお願い

研究責任者 所属 腫瘍センター 職名 専任講師
氏名 平田 賢郎
連絡先電話番号 03-5363-3288
実務責任者 所属 腫瘍センター 職名 専任講師
氏名 平田 賢郎
連絡先電話番号 03-5363-3288

このたび当院では、上記のご病気で入院・通院された患者さんの試料・情報を用いた下記の医学系研究を、医学部倫理委員会の承認ならびに病院長の許可のもと、倫理指針および法令を遵守して実施しますので、ご協力をお願いいたします。

この研究を実施することによる、患者さんへの新たな負担は一切ありません。また患者さんのプライバシー保護については最善を尽くします。

本研究への協力を望まれない患者さんは、その旨を「8 お問い合わせ」に示しました連絡先までお申し出下さいますようお願いいたします。

1 対象となる方

- 慶應義塾大学病院に通院中の患者さんで、胃がん、食道がん、ミスマッチ修復機構の欠損(dMMRと略します)またはマイクロサテライト不安定性の高い(MSI-Highと言います)消化器がんに対して抗PD-1抗体を使用される患者さん(抗がん剤との併用療法を含む)が本研究の対象になります。新しく試料(血液・糞便など)を採取させていただく場合は、担当医より本研究について説明し同意をされた方のみが対象となります。
- 前向きの比較対象として、非がん患者さん、初回治療を受けていない全てのステージの消化器がん患者さんのなかで、担当医より本研究について説明を受け同意をいただけた方も、この研究の対象になります。
- これまでに抗PD-1抗体や他治療をすでに受けられた消化器がんの患者さんは、過去の臨床情報・保存試料を用いた研究の対象となります。

2 研究課題名

承認番号 20170322

研究課題名 消化器癌に対する抗PD-1抗体のバイオマーカーを探索する前向き観察研究

3 研究実施機関

慶應義塾大学医学部内科学（消化器）・慶應義塾大学医学部腫瘍センター

| <u>共同研究機関</u> | <u>研究責任者</u> |
|----------------|--------------|
| 済生会中央病院 腫瘍内科 | 船越 信介 |
| 東京医療センター 臨床腫瘍科 | 須河 恭敬 |

4 本研究の意義、目的、方法

抗PD-1抗体は2種類以上の抗がん剤治療を受けられた胃がん患者さんに対して有効性が認められ、2017年9月より胃がんの患者さんに対して使用可能となりました。その後、1種類以上の抗がん剤治療を受けられた食道がんの患者さん、ミスマッチ修復機構の欠損(dMMRと略します)またはマイクロサテライト不安定性が高い(MSI-Highと言います)消化器がんの患者さんに対してもその有効性が確認されました。さらに、抗がん剤との併用治療を行うことで、抗PD-1抗体の効果が高まると言われており、消化器がんでも近年同様の研究結果が報告されています。しかし、恩恵を受けられる患者さんはまだ限られている事がわかっており、効果を予測するための因子（バイオマーカー）の開発が世界中ですすめられています。

抗PD-1抗体は、”がん細胞”が患者さん自身の免疫細胞による攻撃から身を守るために利用しているPD-1というタンパクを抑える薬剤です。本薬剤により患者さん自身の免疫細胞が”がん細胞”を攻撃できるようになり、病気の進行を抑えることができるようになると考えられています。そのため、患者さんの免疫細胞の働きが本薬剤の効果と大きく関連すると考えられています。また、活性化された免疫細胞が、がんに対してだけでなく患者さん自身の正常な細胞にも影響をあたえ、自己免疫疾患のような副作用（腸炎、糖尿病、副腎皮質不全など、irAEと略称しています）をおこすことも知られており、慎重なフォローが必要とされています。

これまでの研究で、免疫が活性化することによる血液中のアミノ酸の変化や、腸内細菌と免疫反応の関連が報告されており、我々はこの点に着目し、治療を受けられる患者さんの治療前後の血液検体および治療前の腸内細菌の状態を評価することで、治療の効果や副作用の発生を予測することができないかを検討するために本研究を計画しました。

本研究では血液検体、糞便、過去に採取されたがん組織（手術検体もしくは内視鏡生検検体など）を用いて、免疫反応に関連する因子を測定し、これから受けられる抗PD-1抗体の効果や副作用の発生と関連するものがあるかどうかを検討します。

5 協力をお願いする内容

<抗PD-1抗体による治療を予定されている患者さん（前向き研究 抗PD-1抗体治療群）>

- ・ 抗PD-1抗体治療開始日および、2回目投与日の通常臨床上必要な採血を行う際に、研究用に最大14ml余分に血液をいただき、研究用に提供していただきます。本研究で測定する項目が食事の影響をうけるため、採血前8時間の絶食（水・お茶などの飲水は可）をお願いいたします。
- ・ 腸内細菌を調べるために初回治療前の糞便の提出をお願いすることができます。
- ・ 尿中の代謝物マーカーの値を調べるために初回治療前の尿の提出をお願いすることができます。

す。

- ・ 抗 PD-1 抗体治療中に重篤な副作用が発生した場合に、追加で採血、組織、便検体の提出をお願いすることがあります。
- ・ 過去に手術や内視鏡検査で病変部の組織の保存検体がある場合は、そこから研究用に組織の一部を提供していただき、蛋白の発現などを解析させていただきます。また、抗 PD-1 抗体治療前に内視鏡検査やほか生検検査を予定している患者さんについては、同意をいただける場合、研究用に 5-6 箇所生検検体を採取させていただきます。
- ・ 担当医より年齢、性別、病名、病期、治療内容・経過といった情報を研究のために提供していただきます。解析データは、個人情報管理者によって、施錠と入室・出室管理のできる研究室内において厳重に管理します。

<非がん患者さん、消化器がんと診断された全ての患者さん（前向き研究 コントロール群）>

- ・ 消化器がんと診断された全てのステージの患者さんの中で、同意をいただけた患者さんは、がんに対する治療が始まる前に最大 14ml 余分に血液をいただき、研究用に提供していただきます。また、必要に応じて、2 週間後にも同様に採血を依頼することができます。本研究で測定する項目が食事の影響をうけるため、採血前 8 時間の絶食（水・お茶などの飲水は可）をお願いいたします。なお、すでに他研究で保管検体がある場合は、そちらの検体を当研究に利用させていただくことがあります。
- ・ 非がん患者さんの中で、同意をいただけた患者さんは、適切なタイミングで、最大 14ml 余分に血液をいただき、研究用に提供していただきます。また、必要に応じて、2 週間後にも同様に採血を依頼することができます。なお、すでに他研究で保管検体がある場合は、そちらの検体を当研究に利用させていただくことがあります。
- ・ 腸内細菌を調べるために初回治療前の糞便の提出をお願いすることができます。
- ・ 尿中の代謝物マーカーの値を調べるために初回治療前の尿の提出をお願いすることができます。
- ・ 過去に手術や内視鏡検査で病変部の組織の保存検体がある場合は、そこから研究用に組織の一部を提供していただき、蛋白の発現などを解析させていただきます。また、内視鏡検査およびほか生検検査、外科的治療を予定している患者さんについては、同意をいただける場合、生検の場合は研究用に 5-6 箇所、外科的治療の場合は切除標本の一部を研究用に採取させていただきます。
- ・
- ・ 担当医より年齢、性別、病名、病期、治療内容・経過といった情報を研究のために提供していただきます。解析データは、個人情報管理者によって、施錠と入室・出室管理のできる研究室内において厳重に管理します。

<消化器癌と診断され、治療を受けた全ての患者さん（後ろ向き研究）>

- ・ 過去に別研究にて採取された血液、尿、便の保管検体を本研究に使用させて頂く場合があります。
- ・ 過去に手術や内視鏡検査で病変部の組織の保存検体がある場合は、そこから研究用に組織の一

部を提供していただき、蛋白の発現などを解析させていただきます。

- 担当医より年齢、性別、病名、病期、治療内容・経過といった情報を研究のために提供していただきます。解析データは、個人情報管理者によって、施錠と入室・出室管理のできる研究室内において厳重に管理します。

6 本研究の実施期間

西暦2018年2月5日～2027年3月31日

(患者登録期間：～2026年3月31日)

7 プライバシーの保護について

- 本研究で取り扱う患者さんの個人情報は、氏名および患者番号のみです。その他の個人情報（住所、電話番号など）は一切取り扱いません。
- 本研究で取り扱う患者さんの試料・情報は、個人情報をすべて削除し、第3者にはどなたのものか一切わからぬ形で使用します。
- 患者さんの個人情報と、匿名化した試料・情報結びつける情報（連結情報）は、本研究の個人情報管理者が研究終了まで厳重に管理し、研究の実施に必要な場合のみに参照します。また研究計画書に記載された所定の時点で完全に抹消し、破棄します。
- なお連結情報は当院内のみで管理し、他の共同研究機関等には一切公開いたしません。

8 お問い合わせ

本研究に関する質問や確認のご依頼は、下記へご連絡下さい。

また本研究の対象となる方またはその代理人（ご本人より本研究に関する委任を受けた方など）より、試料・情報の利用や他の研究機関への提供の停止を求める旨のお申し出があった場合は、適切な措置を行いますので、その場合も下記へのご連絡をお願いいたします。

<問い合わせ先>

津軽 開

慶應義塾大学医学部 内科学（消化器） 助教

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

TEL 03-5363-3288

平田 賢郎

慶應義塾大学医学部 腫瘍センター 専任講師

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

TEL 03-5363-3288

以上