

# 抗 PD-1 治療の日本人悪性黒色腫患者への有効性と有害事象に関連するゲノム DNA

## 多型の探索研究への参加のお願い

筑波大学医学医療系皮膚科  
筑波大学医学医療系分子遺伝疫学

### 遺伝子とは

「遺伝」という言葉は、「親の体質が子に伝わること」を言います。ここでいう「体質」の中には、顔かたち、体つきのほか、性格や病気にかかりやすいことなども含まれます。ある人の体の状態は、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。

親から子へ体質が「遺伝」するのは「遺伝子」が親から子へと伝えられるからです。この遺伝子には重要な働きがあります。その 1 つは、遺伝子が精密な「設計図」であるということです。この設計図のおかげで、ヒトの親の卵子と精子からヒトの子ができあがるのです。また、毎日からだで起きているほとんどすべてのことはこの遺伝子の働きと関係しています。

### 遺伝子と病気

このような遺伝子はヒトの顔かたちが異なるように少しずつ違います。そしてこの遺伝子の違いはさまざまな病気と関係があります。病気と関係がある遺伝子の違いが生れつきの場合には、その違いが子、孫へと伝わります。この場合、病気のかかりやすさが遺伝する可能性が生じます。また、生まれた後で遺伝子に変化が起きると、変化の起きた細胞を中心に病気が発生することがあります。こちらは遺伝しません。

### 遺伝子解析研究への協力について

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。あなたがこの説明をよく理解でき、研究に協力して血液や採取された体の組織の一部を提供することに同意しても良いと考える場合には、「遺伝子解析研究への協力の同意書」に署名することにより同意の表明をお願いいたします。

### 同意の表明の前提

(1) 研究に協力するかどうかは全く自由で、撤回も可能です

この研究への協力の同意はあなたの自由意思で決めてください。強制はいたしません。また、同意しなくても、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、その場合は採取した血液や遺伝子を調べた結果は廃棄され、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、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。

(2) 研究計画について

研究題目：

抗 PD-1 治療の日本人悪性黒色腫患者への有効性と有害事象に関連するゲノム DNA 多型の探索

この研究が行われる共同研究機関と責任者は下に示すとおりです。

| 研究機関名                   | 研究責任者    |
|-------------------------|----------|
| 筑波大学医学医療系 皮膚科           | 教授 藤本 学  |
| 筑波大学医学医療系 分子遺伝疫学        | 教授 土屋尚之  |
| 北海道大学 皮膚科               | 助教 秦 洋郎  |
| 札幌医科大学 皮膚科              | 助教 加藤潤史  |
| 東北大学 皮膚科                | 助教 藤村 卓  |
| 東北大学東北メディカル・メガバンク機構     | 機関長 山本雅之 |
| 新潟県立がんセンター新潟病院 皮膚科      | 部長 竹之内辰也 |
| 富山県立中央病院 皮膚科            | 部長 八田尚人  |
| 群馬大学 皮膚科                | 助教 安田正人  |
| 埼玉医科大学国際医療センター 皮膚・皮膚腫瘍科 | 准教授 中村泰大 |
| 慶応義塾大学医学病院 皮膚科          | 専任講師 舩越建 |
| 都立駒込病院 皮膚腫瘍科            | 医長 吉野公二  |
| 信州大学 皮膚科                | 准教授 宇原 久 |
| 京都大学 皮膚科                | 助教 大塚 篤  |
| 和歌山県立医科大学 皮膚科           | 准教授 山本有紀 |
| 大阪医療センター 皮膚科            | 部長 爲政大幾  |
| 九州大学 皮膚科                | 准教授 内 博史 |
| 久留米大学 皮膚科               | 助教 猿田 寛  |
| 鹿児島医療センター 皮膚科           | 医長 松下茂人  |

(ただし、この他に共同研究を行う研究機関や研究責任者が追加される可能性があります。)

#### 研究目的：

筑波大学医学医療系皮膚科・分子遺伝疫学および上記共同研究施設では、悪性黒色腫をはじめとして、抗 PD-1 治療が行われる癌の疾患関連遺伝子の研究を共同で行っています。免疫チェックポイント阻害薬である抗 PD-1 抗体は進行期の悪性黒色腫に対する治療に用いられますが、腫瘍縮小効果のメカニズムは未だ十分に解明されてはいません。また、抗 PD-1 抗体は、殺細胞性抗癌剤や分子標的薬とは異なる独特な副作用を生ずることがあります。これらは免疫関連副作用と呼ばれ、時に重篤化することが知られており、副作用による死亡例も報告されています。一方で、副作用を生じない患者さんもいらっしゃいます。つまり、抗 PD-1 抗体による治療効果や副作用の程度や種類は個人ごとに様々で異なります。ただし、何故そのように異なるかはいまだによくわからない点が多く、病気や薬剤に関する研究を進めることで有効性・安全性に即した治療法・予防法の確立が急がれています。また、抗 PD-1 抗体は肺がん、腎細胞癌の治療にも用いられており、胃がん、食道がん、膀胱がんなどのがん患者さんにも治療として用いられるようになる可能性があります。有効性・安全性に即した治療法・予防法の確立が大切である点で悪性黒色腫と共通点があり、今後の研究が必要です。

この研究は悪性黒色腫および上に挙げたような病気の発病・病態・治療の効き方が、生まれながらの体質と関係するかどうかをみるために、血液などから取り出した遺伝子を調べるものです。その成果をもとに、病気の解明、治療法および診断方法などの開発について研究を行います。また、病気のときにどのような遺伝子や分子が関与しているかを調べる研究も行います。これらの研究は、医薬品開発のため

の研究に使われることがあります。

#### 研究方法：

血液を通常診療の場合と同様の方法で約 15ml（通常の診療用採血と同等の量）採取します。採血にともなう身体の危険性はほとんどありません。また、これら病気の治療のために手術・検査を受ける場合には、取り出した体の組織の一部を使用します。この場合は、取り出された後の組織を用いますから、研究にともなう身体の危険性は全くありません。これらの組織に含まれる DNA および RNA という物質を取り出し、これを調べます。調べる対象となる遺伝子は、現在明らかではありません。そこで、関係する可能性のある遺伝子など数多くの遺伝子を調べることとなります。場合によっては、御家族が今までにかかった病気について詳しい説明をお願いすることもあります。特にあなたのご家族で同じ病気の方が複数名いらっしゃる場合には、同じ病気のご家族や病気を発症されていないご家族にもこの研究への参加をお願いし、病気を発症されている方と発症されていない方との間で遺伝子の比較をさせて頂くことがあります。将来、この病気の原因となる遺伝子が見つかった場合には、その遺伝子をさらに詳しく調べ、その際、あなたの診療記録を使わせていただきます。

また、遺伝子と病気の関係を調べるために、採血した血液などから取り出した白血球、血清などから、蛋白質や細胞の機能を調べることもあります。

#### 研究計画書等の開示：

希望があれば、この研究の研究計画書の内容を閲覧することができます。また、遺伝子を調べる方法等に関する資料が必要な場合も用意します。

#### （3） 試料提供者にもたらされる利益および不利益について

本遺伝子解析研究の結果があなたに直接有益な情報をもたらす可能性は非常に低いと考えられます。しかし、研究の成果は今後の医学の発展に寄与すると考えられます。その結果、将来あなたの病気の診断や予防、治療などがより効果的に行われることが期待されます。

#### （4） 個人情報(プライバシー)は厳重に保護されます

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、他人にもれないように、取り扱いを慎重に行う必要があります。あなたの血液などの試料や診療記録は、解析する前に住所、氏名、生年月日などを削り、代わりに新しく符号をつけ、どこの誰の試料かが分からないようにした上で、筑波大学もしくはこの研究に登録された共同研究施設において厳重に保管します。このどこの誰の試料かが分からないようにしたことにより、あなたの遺伝子の解析結果は、解析を行う研究者を含む誰にも、あなたのものであると分からなくなります。解析の一部は外部の施設で行われますが、あなたの試料につけた符号とあなたが誰であるかの対応表は送付されません。

#### （5） 遺伝子解析結果の個人への開示について

本遺伝子解析研究においては、あなたに直接有益な結果が出る可能性は極めて低く、また、結果が有益であったとしても、そのことが日常の臨床の現場において証明されるまでには、さらに時間がかかることが予測されます。したがって、あなたに解析結果をお教えすることは原則としてありません。また、

偶発的に得られる可能性のある、本研究の対象疾患ではない単一遺伝子疾患等に関連する遺伝子変異については、本研究における解析対象とは致しませんので、結果をお教えすることはありません。

しかし、将来的に、解析結果をお教えすることが、あなたにとって明らかに有益であると判断され、なおかつ、あなたが希望された場合は、主治医より解析結果をお教えする可能性もあります。計画書をご覧になりたい方はご相談ください。

#### (6) 遺伝カウンセリング

あなたが、病気のことや遺伝子解析研究に関して、不安に思うことがあったり、相談したいことがあるかも知れません。その場合には、遺伝カウンセリングを受けることが可能です。主治医、インフォームド・コンセント担当者にその旨申し出てください。

#### (7) 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研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

#### (8) 研究から生じる知的財産権はあなたにはありません

遺伝子解析研究の結果として特許権などが生じる可能性があります、その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、あなたはこの特許権などを持っていると言うことができません。また、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります、あなたはこれについても権利があるとは言えません。これは、遺伝子の働きを調べることそのものがとてもむずかしいことであるからです。

#### (9) 遺伝子解析研究終了後の試料等の取扱の方針

あなたの血液などの試料は、原則として本研究のために用いさせていただきます。しかし、もし、あなたが同意していただければ、試料が使い切られるまで保管します。この場合は、符号によってどこの誰の試料かが分からないようにしたまま、試料が使い切られるまで保管します。氏名などの情報と符号との対応表は引き続き厳重に保管し、必要が生じた場合にのみ、符号からもとの氏名などに戻す操作を行います。

なお、将来、試料を研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を倫理審査委員会において承認を受けた上で利用します。将来の研究において分かった遺伝子の新たな情報については、その情報があなたに医学的に重大な影響を及ぼす場合に限り、倫理審査委員会における審査を経て、さらにあなたの知りたいという希望を確認した上で、報告致します。

#### (10) 費用負担に関する事項

ここで行われる遺伝子解析研究に必要な費用は、あなたが負担することはありません。また、交通費・謝礼金などの支給は行いません。

## 抗 PD-1 治療の日本人悪性黒色腫患者への有効性と有害事象に関連するゲノム DNA 多型の探索研究へのご協力をお願いの要点

### 遺伝子解析研究への御協力について

遺伝子解析研究にご協力いただくにあたって、2 ページ目の研究目的・方法、及び下記留意事項を十分ご理解いただいた上で、同意する意思を書面で残すことが必要です。

### 御同意いただくにあたって御理解いただきたいこと

- (1) 遺伝子の解析を行います
- (2) 研究に協力するかどうかは全く自由で、撤回も可能です
- (3) 悪性黒色腫および抗 PD-1 治療を行う疾患で有効性と安全性に関連する遺伝子を見つけるための研究です
- (4) 血液などから取り出した DNA、RNA、細胞、血清などを用いて遺伝子と病気の関係を調べます
- (5) 研究計画書を見ることができます
- (6) 試料提供者にもたらされる利益および不利益

この遺伝子解析研究の結果が、あなたに個人的にかつすみやかに有益なことはほとんどありません。しかしこの研究の結果から病気の研究が進むことによって、将来患者の皆さんにとって有益になりうると思われます。

- (7) プライバシーは保護されます
- (8) 遺伝子解析の個人ごとの結果は原則としてお伝えすることはありません
- (9) 主治医に御相談の上、必要であれば遺伝カウンセリングを行います
- (10) 研究成果は学術的に公表されます
- (11) 研究により知的財産権が生じてもあなたにはその権利はありません
- (12) 遺伝子解析研究終了後の試料等は保存されます

その試料は将来の研究や医療に有用である可能性が高いので、もしこのたび御同意が得られれば、将来の研究や医療資源として使用させていただきたいと思ひます

- (13) 無料です また謝礼などはありません

- (14) 本件に関するお問い合わせ先

本研究について何かお知りになりたいことや、疑問な点がありましたら、担当医師に遠慮なくおたずねください。

本試験の責任医師：藤本 学 (皮膚科・教授)

あなたの担当医師： (皮膚科・ )

連絡先：筑波大学附属病院

住所：〒305-8576 茨城県つくば市天久保 2-1-1

電話：029-853-3128 (皮膚科医局、平日 9:00~17:00)

029-853-3525 (病院防災センター、上記以外の時間帯)

※皮膚科のあなたの担当医師または休日夜間には当番を呼び出してください。