

よくお読みください

早期膵がん発見を目指した研究 へのご協力のお願い

—説明・同意文書—

研究代表者

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科

奥坂拓志

研究事務局

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科

肱岡 範、森実千種

「家族性膵がん家系または遺伝性腫瘍症候群に対する早期膵がん発見を目指したサーベイランス方法の確立に関する試験」略称名：Diamond study

説明同意文書の作成日： 2018年11月25日 第1.0版

2019年1月6日 第1.1版

2019年2月9日 第1.2版

2019年3月23日 第1.3版

2020年3月1日 第2.0版

2020年3月28日 第2.2版

2020年6月1日 第2.3版

臨床試験とこの説明文書について

病気の診断や治療の方法の開発のためには多くの研究が必要です。現在行われている診断や治療の方法も長い時間をかけて研究され、進歩してきました。国立がん研究センターも、がん医療の発展に貢献するため、さまざまな研究に積極的に取り組んでいます。こうした研究の中でも、患者さんにご協力頂いて行うものを、「臨床試験」といいます。

臨床試験は、皆様のご理解とご協力によって初めて成り立つものであり、現在ある治療法もこれまで研究に参加して下さった多くの方々のご協力の結果によるものです。

今回ご説明するこの説明文書は、「家族性膵がん家系または遺伝性腫瘍症候群に対する早期膵がん発見を目指したサーベイランス方法の確立に関する試験」という臨床試験について説明したものです。

担当医の話やこの説明文書の内容で分からないことや疑問点などがありましたら、担当医に遠慮なくおたずねください。

2. 参加の自由について

この研究に参加するかしないかは、あなたの自由な意思で決めることができます。信頼している人に相談されるなどし、よくお考えの上、ご自分の意思で決めて下さい。たとえ研究への参加をお断りになっても、その後の治療などに何ら不利益を受けることはなく、治療にも差し支えることはありません。また、試験の参加に同意したあとでも、いつでも、またどんな理由でも試験参加をとりやめることができます。その場合も、あなたはなんら不利益を受けません。

これから、この臨床試験についての詳しい説明をお読みにになり、また、担当医からの説明を受け、臨床試験の内容を理解し、参加を希望する場合は、最後のページの同意書にサインをお願いいたします。また、この研究につきましては、ご家族皆さんでよく相談されたうえ

で参加するかどうかを決定されることをお勧めいたします。

3. この研究の背景と目的

この研究は、早期発見が難しい疾患といわれている膵がんをより早期に発見するために、家族性膵がん家系ならびに遺伝性腫瘍症候群など、膵がんの高危険群として知られているリスク因子をもつ方を、膵臓の検査を定期的に行うことで、膵がんの早期診断に有望であるかどうかを明らかにすることを目的としています。

膵がんは、内科的治療で完全に治すことは難しく、切除が唯一治癒の期待できる治療です。しかし、膵がんは、医学の進歩した今でも5年生存率は7.9%と報告されており、極めて予後不良の疾患であります。これは、切除が可能な段階で発見される頻度が20～30%程度と極めて少ないのが理由の一つです。膵がんを早期に発見し、切除可能な段階で診断できる患者さんを増やすことが、膵がんの生存率を改善させる有効な手段と考えられています。したがって膵がんの克服にも、早期発見に役立つ診断法や健診システムを確立させることが大きな課題となっています。

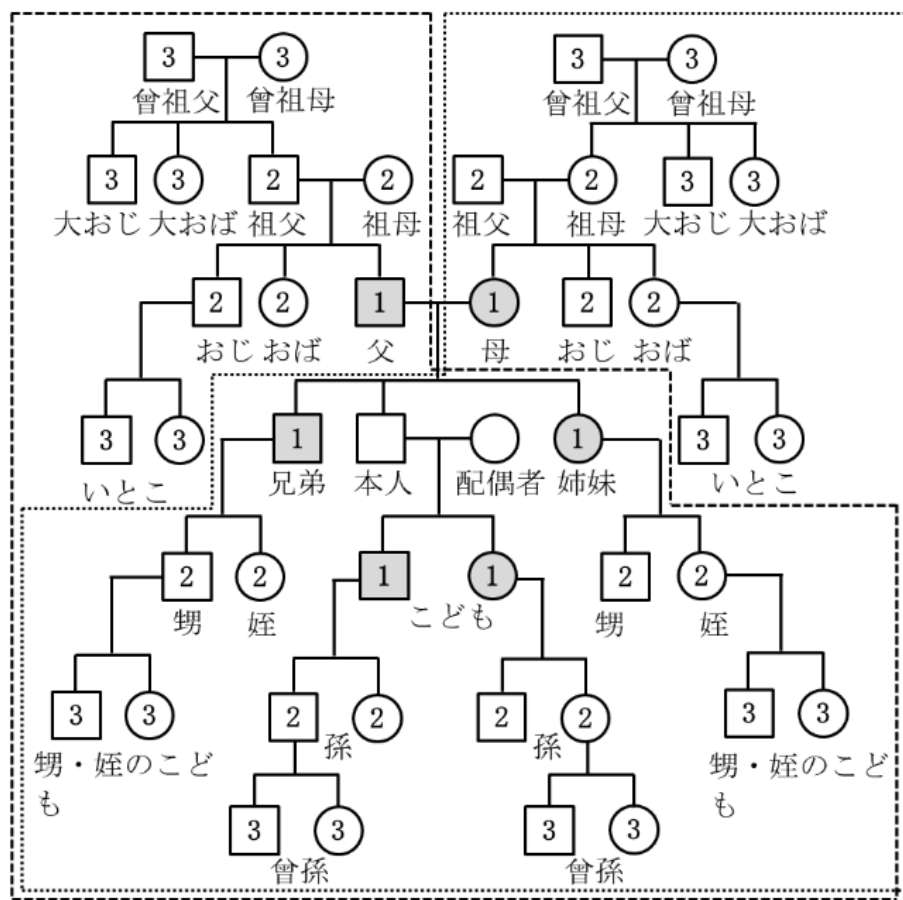
このためには、膵がんを発症するリスクが高い因子を持った方（高リスク群）に対して定期的な検診（サーベイランス）を行うことが有効と考えられます。

膵癌診療ガイドライン2019版においても、膵がんのリスクファクターとして家族歴（膵癌家族歴、家族性膵癌）、遺伝性膵癌症候群があげられています。

家族性膵がん家系とは

膵がんは家系内発症が認められることが知られており、とくに、第一度近親者（親子または兄弟・姉妹）（図1）に2人以上の膵癌患者さんのいる家系の方に発症した膵癌を、家族性膵がんとして定義されています。

図1 第一度、第二度、第三度近親者の家系図



注1) 「1」が第一度近親者、「2」が第二度近親者、「3」が第三度近親者となります。

注2) 第一親等、第二親等などの法律の分野で用いられる用語とは異なります。

家族性膵がんの定義は、環境要因や遺伝的な要因、さらにその他の要因で統計的にその家系に対して膵がんを発症するリスクが高いということであり、必ずしも遺伝性であるということではありません。(家族性膵癌登録制度公式ページ参照:

<http://jfpcr.com/risk.html>)

欧米では各国に膵腫瘍や膵がんの患者さんおよびその家族の情報を調べる登録制度があります。アメリカでの家族性膵腫瘍レジストリ研究(National Familial Pancreatic Tumor Registry ; NFPTR)では、家族性膵がん家系では、膵がん発症のリスクが9.0倍であることが示されています。さらに、第一度近親者内に膵がん罹患者が3人以上いる場

合の膵がん発症リスクは32倍、2人の場合は6.4倍、1人では4.5倍となると報告されています。

本邦においても、家族性膵がんの頻度は膵がん全体の6.9%~7.3%との報告されており、膵がん患者全体における家族性膵がん家系の頻度は欧米と同様で、家族性膵がんの既往を有する場合は膵がん発症の高リスクであると考えられます。

膵がんのリスクになる遺伝性疾患について

多くのがんでは、がんの原因になる遺伝子の変異はがんになった細胞だけに後天的に生じるもの（体細胞変異^{たいさいぼうへんい}といいます）ですが、がん患者さんの中には、生まれつき「がんにかかりやすい性質を持っている人」がいます。お父さんやお母さんから受け継いだ「がんに関連する遺伝子」に変異があった場合（生殖細胞系列変異^{せいじくさいせうけい}といいます）、その人は、変異のない遺伝子を受け継いだ人よりもがんにかかりやすいということがわかってきました。がんの患者さん 20 人のうち 1 人ぐらい（5%）が、がんの遺伝子に生まれつき変異があるために「がんにかかりやすい性質」を持っていると言われていました。現在、「両親から受け継ぐがんにかかりやすい性質」に関連する遺伝子は数多く見つかっておりますが、膵がんの発症に大きく関与しているものはまだ十分知られていません。しかし、遺伝性膵炎、遺伝性乳がん卵巣がん症候群、Peutz-Jeghers 症候群、家族性異型多発母斑黒色腫症候群、遺伝性非ポリポーシス大腸がん、家族性大腸腺腫ポリポーシスなどの遺伝性腫瘍においては、膵がんの発症率が高いことが知られています。

欧米では、このような高リスクの方に対するサーベイランスに関する研究がすでに行われています。その報告では、切除可能膵発見率は33-100%とばらつきはあるものの、通常の切除可能膵がん発見率の20~30%と比べると高く、またその他、何らかの膵疾患（慢性膵炎や膵嚢胞）が見つかる割合も7-33%と高頻度で発見されており、このような

サーベイランスは、一定の効果があると認識されています。

本邦においても、全国規模の家族性膵癌登録制度が2014年11月に開始されております。この登録制度では膵腫瘍・膵がんの患者さんやそのご家族、膵がんのリスクが高いとされる遺伝性疾患家系の方々の実態調査を行い、生活習慣、家族の情報などに応じた家族内の膵がん発症頻度を明らかにすることを目的に登録が行われています。しかし膵がんの高リスクの方に対するサーベイランスに関する検討は今まで十分に行われていませんでした。そこで今回我々はこの研究を計画し、膵がんの早期発見の実現に向けて取り組んでいきたいと考えております。

4. この研究の対象となる方

この研究の対象となる方は、先に挙げた家族性膵がん家系もしくは遺伝性腫瘍症候群を有する方で、膵がん発症のリスクがある一定以上（膵がん発症のリスクが一般人の5倍以上を想定）の方を対象としています。具体的には下記に示す方々が対象です。

年齢は、50歳～75歳を基本としていますが、40歳以下で膵がんを発症したご家族がいらっしゃる方は、40歳以上も対象となります。

・ 本研究の対象となる方（主な適格規準）

1) 以下の①～⑥のいずれかの項目を満たす膵がん発症高リスク因子を有している。

- ① あなたの家系に、第一度近親者（両親、兄弟、姉妹、または子供）の関係にある方の中に膵がん罹患された方が2人以上いて、膵がん罹患された方の少なくともお一人と、あなたが第一度近親者の関係にある、年齢50歳以上の方。
- ② あなたの家系に、第一度近親者（両親、兄弟、姉妹、または子供）の関係にある方の中に膵がん罹患された方が2人以上いて、かつその方のうち、少なくともお

一人の膵がん発症年齢が40歳以下であり、膵がん罹患された方の少なくともお一人と、第一度近親者の関係にある、年齢40歳以上の方。

③ あなたの家系に、第一度近親者内（両親、兄弟、姉妹、または子供）の関係にある方の中に膵がん罹患された方が1人以上いて、かつあなたが、BRCA2, PALB2, ATM、ミスマッチ修復遺伝子変異のいずれかの変異を有する、年齢50歳以上の方。

④ がんの家族歴の有無によらず、Peutz-Jeghers症候群（STK11遺伝子変異）の家系で、年齢50歳以上の方（遺伝子診断もしくは診断基準を満たす）。

⑤ がんの家族歴の有無によらず、遺伝性膵炎（PRSS1, SPINK1遺伝子変異）の家系で、年齢50歳以上の方（遺伝子診断もしくは診断基準を満たす）。

⑥ がんの家族歴の有無によらず、家族性多発性メラノーマ症候群（CDKN2A/p16遺伝子変異）の家系の、年齢50歳以上の方。

2) 登録時の年齢が50歳以上75歳以下である（上記1）②の場合のみ40歳以上）。

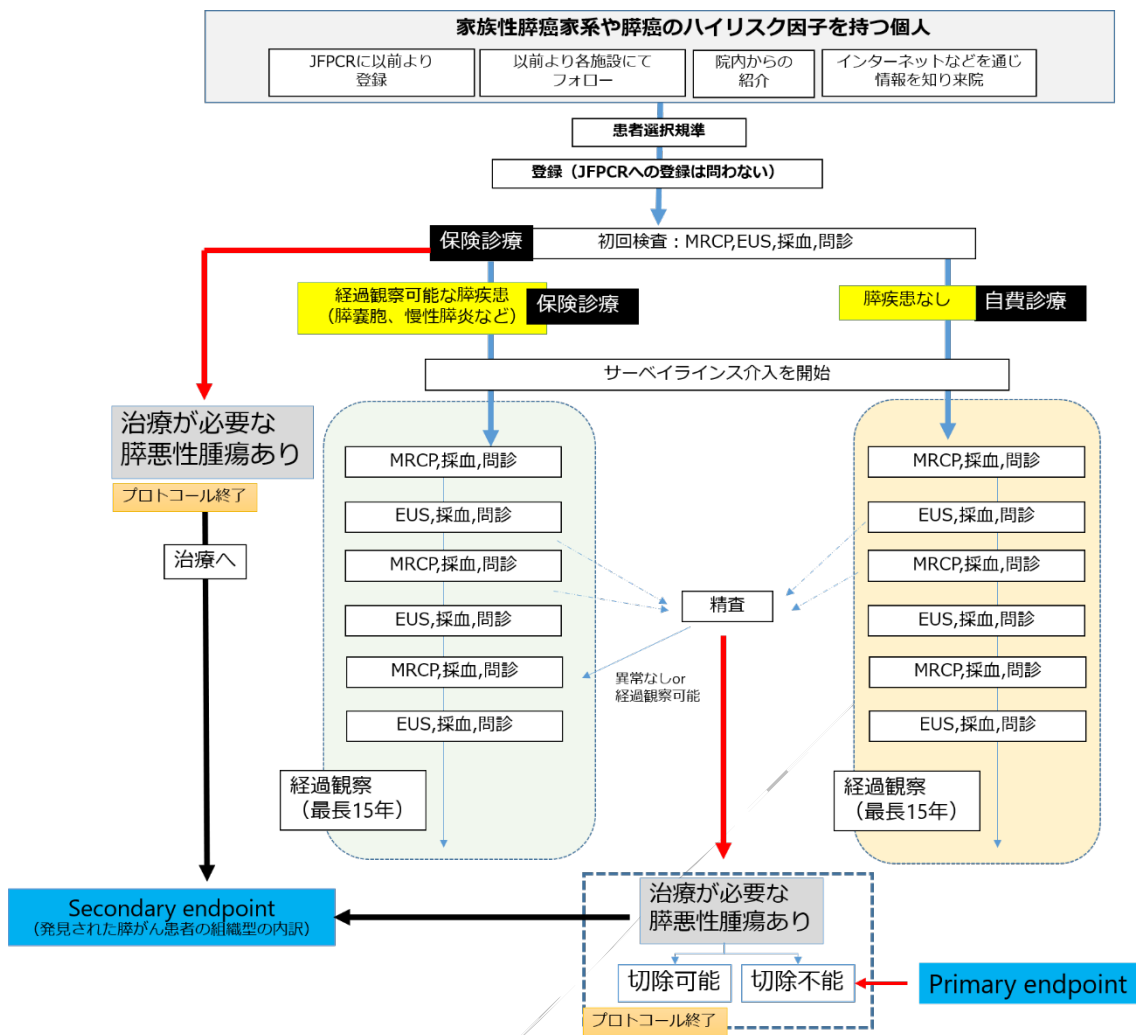


図2 この研究の対象となる方および保険診療体制について

5. この研究の方法、期間

膵臓の精密検査を、血液検査の他、造影CT検査、MRI (MRCP、T1強調画像、T2強調画像、拡散強調) 検査、超音波内視鏡 (EUS) 検査を用いて、年2回の検査を最低5年間 (最長15年間) 行います。

初回検査は、医療面接、腫瘍マーカー (CEA, CA19-9)、アミラーゼを含む血液検査および画像検査を行います。画像検査は、初回は、MRIとEUSの両者を行い、膵病変の有無を確認します。これは保険診療として行います。ただし、現在の本邦の診療保険制度

は、何らかの異常所見がないと保険診療として検査を行うことが認められていませんので、自費診療となります。

サーベイランスの途中で精査やフォローアップが必要な病変が見つかった場合には、保険診療による精査を行います。自費診療の場合は、その後、6か月毎に血液検査および画像検査として、MRI→EUS→MRIと交互に行っていきます。

初回検査にて膵に何らかの異常所見を認めた場合には、保険診療として必要に応じた精査を行います。

初回および6か月毎の検査において、膵がんや外科治療もしくは薬物治療を必要とする膵腫瘍が見つかった場合には、サーベイランスはそこで中止し、診断確定後に、それらの治療を行います。一方、定期的な検査の結果、経過観察可能な膵疾患が見つかった場合は、引き続き6か月毎に画像検査として、MRI→EUS→MRIと交互に行っていきます。5年間以上の予定されている観察期間が終了したら、何らかの異常所見がある場合には、通常の保険診療として必要に応じて定期的に経過観察とします。何も異常がなければ、その後は、ご自身で検診や人間ドックなどを受けていただきます。また、サーベイランス中に、膵疾患以外の悪性腫瘍が見つかった場合、膵サーベイランスを継続した方が有益と判断した場合はサーベイランスを継続とし、膵疾患以外の悪性腫瘍の治療に時間を要するなどの場合で、膵サーベイランスを行う事が、あまり有益ではないと判断される場合は、サーベイランスは中止します。

6. 遺伝カウンセリングについて

また、このような研究を行うことで、膵がんに対する不安が強くなる可能性もあるかと思えます。このため、初回検査の時に医療者による医療面接を行います。経過観察期間中も含め、必要に応じて遺伝カウンセリングなどへの紹介も行いますので、病気に対して不

安がある場合には、遠慮なく教えて下さい。

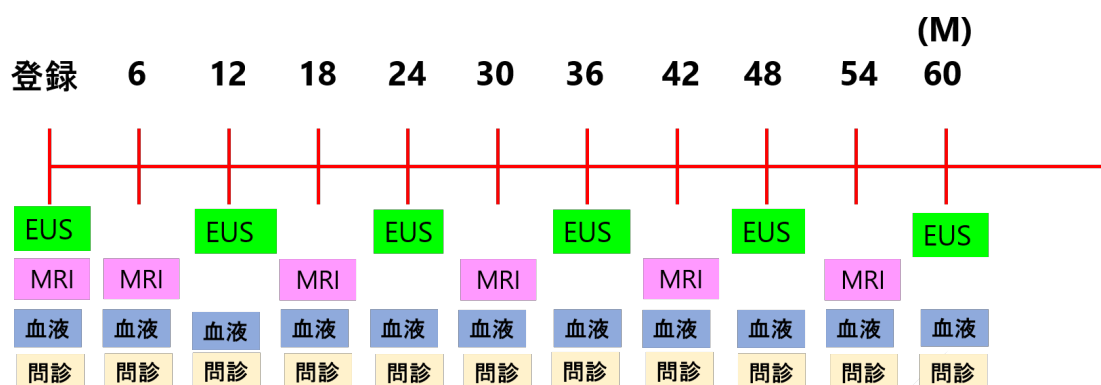


図3 この研究の検査方法および期間について

7. この研究の予定期間、人数、参加施設

本研究は、当院での実施許可日から2035年3月まで行う予定です。また、参加していただく人数は、400人の登録を予定しています。国立がん研究センター中央病院のみでの研究で開始しましたが、研究開始後、国内の多施設共同研究へ移行しております。

8. 研究への参加によってあなたが受ける利益

本研究への参加によって、早期に膵疾患が発見され、根治的な治療を享受できる可能性があります。また、本試験へ参加することにより、新しい検査法の確立に貢献することができます。

9. 予測される不利益および副作用（偶発症）について

研究のために採血させていただく血液の量は、通常の血液検査と同じで、10-15mL程度採取します。また、画像検査でMRI（MRCP）検査は、放射線被曝や造影剤の注射があ

りませんので、閉所恐怖症がなければ身体への侵襲は基本的にはありません。EUSに関しては、スコープ挿入に伴う偶発症（出血、穿孔など）の発生率が0.024%、咽頭麻酔によるアレルギー、鎮静剤による呼吸抑制など前処置による偶発症の発生率が0.0059%(消化器内視鏡関連の偶発症に関する第4回全国調査報告)とされています。

また、初回検査で異常が指摘されなかった場合、保険診療としてサーベイランス検査は認められないため、以降の半年ごとの検査は自費診療となります。この場合、1回当たりの検査費用は約3万円程度をご負担して頂くこととなります。

10. 本研究に参加しない場合の検査

あなたが膵がんを発生するリスクが高いことがわかっているにもかかわらず、経過観察のための血液検査や画像検査などが保険診療で認められていないため、現時点では、保険診療で行える検査はありません。このため、ご自身で検診や人間ドックなどを受けていただくことになります。

11. 本研究参加後の中止について

本研究の参加に同意をいただいた後でも、以下の場合には研究を中止します。

- 1) あなたからの中止の申し出があった場合
- 2) あなたの体調が悪化した場合などのため、担当医師がサーベイランスを中止する必要があると判断した場合
- 3) 本研究に参加できる条件にあてはまらないことが事後的に判明した場合

12. 補償と治療について

MRI、EUSなどの検査において偶発症がおこった場合など、本研究に参加したことで健康被害が発生した場合には、通常診療と同様に適切に対処いたします。本研究では、お見舞い金や各種手当（医療手当、後遺障害が残った場合や死亡の場合の障害補償金や遺族補償金）といった特別な経済的な補償は準備しておりませんので、健康被害に対する補償は、副作用（偶発症）に対する治療としての医療の提供になります。その際の医療費にはあなたが加入している健康保険が使用されますので、一部をご負担いただくこととなります。

13. 新しい重要な情報が得られた場合

あなたが本研究に参加されている間に、検査の内容に何か変更が生じた場合や、あなたが本研究を続けるかどうかの意思に影響する可能性がある、新しい情報が得られた場合には、速やかにお知らせいたします。その場合、本研究への参加を続けるかどうかについて、再度あなたの意思を確認させていただきます。

14. 本研究の倫理審査について

この研究は、研究の妥当性や方法について多くの専門医によって十分検討され、国立がん研究センター研究倫理審査委員会および獨協医科大学病院臨床研究審査委員会で審査され、参加する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認められ、承認を受け、獨協医科大学病院 病院長の許可を受けています。また、臨床研究を行う際のガイドラインである「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って計画された試験であることも審査されています。

15. 個人情報の保護について

この臨床試験にご参加いただいた場合、登録番号、患者 ID（カルテ番号）、生年月日、イニシャルなど、この研究に関するデータは、個人を特定できないように記号化した番号により管理され、研究事務局に提出されますが、あなたの個人情報を個人が特定できる形で使用することはありません。

また、あなたの診療に関する記録は、研究の結果を公表するまでは研究事務局により厳重に保管され、公表後に破棄されます。研究で明らかになった成果は、医学雑誌や学会で報告しますが、その場合も、あなたの氏名など個人が特定される情報を公表することはありません。本研究に関する情報は、UMIN (University hospital Medical Information Network) 臨床試験登録システム (<https://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>) に公開されます。このウェブサイトはどなたでも、試験内容や進捗状況等をご覧いただけます。試験終了後、試験結果の概要が公開されますが、あなたを特定する情報は一切含まれません。家族性膵癌登録制度（公式ホームページ <http://jfpcr.com/>）にも結果の概略を掲載することを予定しています。

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、国立がん研究センター臨床研究監査部門の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。

16. 研究参加時の費用について

図1に記載しましたように、初回検査は保険診療として行いますので、一般診療の費用がかかります。この検査で特に異常所見を認めなければ、保険診療としてサーベイランス検査は認められないため、自費診療となります。この場合、1回当たりの検査費用は約3万円程度となります。5年間、全く異常所見がない場合は、合計で30万円程度の自己負担が必要となります。サーベイランスの途中で、何らかの異常所見が出現した場合（慢性膵炎、膵嚢胞、糖尿病など）は、その後のサーベイランスは保険診療となります。

17. 研究の資金源と利益相反について

この研究は、以下の研究費の支援を受けて運営されています。

- ・ がん研究開発費
- ・ 「IVR と内視鏡を融合した革新的ハイブリッド低侵襲治療開発基盤構築のための研究」
- ・ 国立研究開発法人 国立がん研究センター研究開発費 希少がんの発生に關与する遺伝要因の解明のための多施設共同研究体制の構築と關与遺伝子の探索（25-A-1）（吉田班）

この他に、特定の団体からの資金提供や薬剤等の無償提供などは受けておりませんので、研究組織全体に關して起こりうる利益相反はありません。研究者の利益相反の管理は、参加施設それぞれが自施設の研究者に關して行っています。国立がん研究センターの研究者の利益相反の管理は国立がん研究センター利益相反委員会が行っていますので、詳細をお知りになりたい場合は、担当医までお問い合わせください。

利益相反とは研究成果に影響する可能性のある利害關係を指し、金銭及び人的、物的關係を含みます。本研究は、所属機関の規定に則り、利益相反審査委員会へ、上記のような問題となる利益相反の状態にはないことを報告し、倫理審査委員会により確認されています。

18. 研究結果の公表について

この臨床試験から得られた結果は、医学關係の学会や医学雑誌などで公表いたします。発表に際しあなたのお名前など個人を特定できる情報を使用することはありません。なお、この臨床試験の結果から特許權等が生まれることもありますが、その權利は研究者に歸属します。

19. どんなことでも質問してください

この臨床研究の内容について知りたいことや、膵がん、膵疾患、遺伝のことについて、わからないことやお聞きになりたいことがありましたら、遠慮なく担当医におたずねください。

これまでの説明をよくご理解いただいた上で、あなたがこの研究への参加に同意していただける場合には、「同意文書」にご署名の上、担当医にお渡しくださいますようお願いいたします。

20. 研究組織および当院での連絡先（相談窓口）

医療機関名	施設研究責任者
手稲溪仁会病院	潟沼 朗生
北海道大学	栞谷 将城
札幌医大	本谷 雅代
斗南病院	矢根 圭
東北大学	正宗 淳
仙台市医療センター	伊藤 啓
自治医科大学	菅野 敦
獨協医科大学病院	入澤 篤志
筑波大学	遠藤 壮登
国立がん研究センター東病院	池田 公史
自治医科大学さいたま医療センター	関根 匡成
東京医科大学	糸井 隆夫
東京女子医科大学	清水 京子
東京医科歯科大学	小林 正典
東京大学医学部	中井 陽介
慶應大学附属病院	岩崎 栄典

順天堂大学	伊佐山 浩通
がん研究会有明病院	笹平 直樹
国立がん研究センター中央病院	奥坂 拓志
がん・感染症センター都立駒込病院	菊山 正隆
都立墨東病院	小林 克誠
東京都立多摩総合医療センター	井上 大
神奈川県立がんセンター	上野 誠
横浜市大	細野 邦広
横浜市大市民総合医療センター	杉森 一哉
横浜労災病院	川名 憲一
山梨大学	深澤 光晴
北里大学	木田 光広
静岡県立静岡がんセンター	松林 宏行
新潟がんセンター	塩路 和彦
岐阜大学	岩下 拓司
浜松医科大学	川田 一仁
愛知県がんセンター中央病院	原 和生
名古屋大学	大野 栄三郎
名古屋市立大学	内藤 格
三重大学	山田 玲子
鈴鹿中央総合病院	松崎 晋平
和歌山大学	北野 雅之

市立長浜病院	西田 淳史
滋賀医科大学	稲富 理
京都大学	福田 晃久
大阪大学	重川 稔
大阪医科大学	小倉 健
北野病院	八隅 秀二郎
大阪市立総合医療センター	根引 浩子
近畿大学	竹中 完
神戸大学	児玉 裕三
岡山大学	加藤 博也
岡山赤十字病院	原田 亮
広島大学	芹川 正浩
JA 尾道総合病院 消化器内科	花田 敬士
広島赤十字原爆病院	岡崎 彰仁
九州大学	藤森 尚
九州がんセンター	古川 正幸
福岡大学筑紫病院	植木 敏晴
久留米大学	岡部 義信
福岡大学	石田 祐介
長崎大学	小澤 栄介
熊本大学	階子 俊平
鹿児島大学	岩屋 博道

鹿児島市立病院	岩下 祐司
浦添総合病院	小橋川嘉泉
沖縄県立中央病院	知念 健司

この臨床研究全体の責任者・連絡窓口は以下のとおりです。
質問や苦情がある場合には、下記までご連絡ください。

研究責任者：奥坂 拓志

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 科長

研究事務局（連絡先）

肱岡 範、森実千種

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511

相談支援センター（03-3547-5293）

当院の連絡先（相談窓口）

山宮 知

獨協医科大学病院 消化器内科

TEL：0282-86-1111（平日9:00～16:00）

施設研究責任者： 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 科長 奥坂拓志

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511