

患者さんへ

自主臨床研究

「バイオインフォマティクスの解析ツールを用いた

おみつくす べーすど じゃぱん あいびーでいー ぱねる
Omics-Based Japan I B D panelの開発

の前向き観察研究」

についての同意説明文書

札幌医科大学附属病院

2020年10月5日 第1.0版作成

2020年12月14日 第2.0版作成

2021年2月26日 第2.1版作成

1. 表題

自主臨床研究「バイオインフォマティクスの解析ツールを用いた Omics-Based Japan IBD panel^{おみっくす ベーすど じゃぱん あいびーでいー ぱねる}の開発の前向き観察研究」についての同意説明文書

2. はじめに

(1) 自主臨床研究についての説明

臨床研究により新しい知見を得ることは大学病院の使命であり、患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。今回参加をお願いする臨床研究は“自主臨床研究”と呼ばれるもので、実際の診療に携わる医師が医学的必要性・重要性を鑑みて、立案・計画して行うものです。この臨床研究においては、当院の臨床研究審査委員会の審議に基づく病院長の許可を得ています。臨床研究に参加されるかどうかはあなたの自由意志で決めてください。参加されなくてもあなたが不利益を被ることはありません。

(2) 患者さんの病気(炎症性腸疾患)について

大腸及び小腸の粘膜に慢性的な炎症または潰瘍をひきおこす原因不明の疾患の総称を炎症性腸疾患といいます。クローン病と潰瘍性大腸炎もこの炎症性腸疾患のひとつです。原因に関してははっきりと分かっておりませんが、様々な要因が関与していると予想されています。いくつかの治療方法はあるものの、症状が良くなったり悪くなったりを繰り返しながら経過する難治性の慢性疾患です。

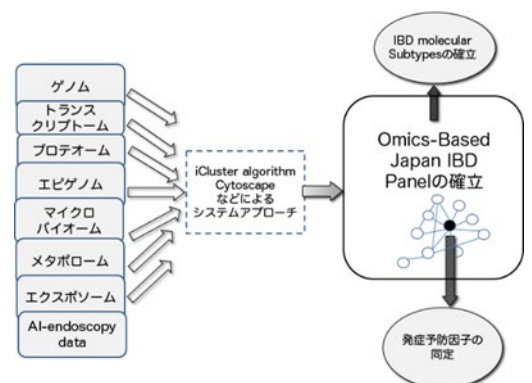
3. この臨床研究の目的

(1) 臨床研究の目的と意義（臨床研究を行う必要性）

潰瘍性大腸炎やクローン病をはじめとする炎症性腸疾患（以下 IBD）の患者数が近年増加しています。若い方に多く発症するため生涯治療の継続が必要とされる難治性の疾患です。IBD は、遺伝子や環境因子の影響により腸内細菌の変化が生じ、その結果腸管の免疫機能が破綻することから発症すると考えられています。しかし、その原因については明らかではなく、いまだ根本的治療は確立されてはいません。日本を含めたアジアにおける IBD の家系内発症の頻度は低く、欧米とアジアに共通した IBD に関連する遺伝子はほとんどありません。したがって、遺伝子以外の要素の検討もとても重要です。

これまでの研究で、ゲノム(遺伝子の配列情報)だけではなく、エピゲノム(ゲノムに加えられた修飾。例：メチル化)、腸内細菌の数や種類の解析(メタゲノム解析)、腸内細菌の産生する物質の解析(メタボローム解析)、血液や大腸粘膜中における炎症に影響を及ぼす物質(サイトカイン)の遺伝子発現(トランスクリプトーム解析)やタンパク質同定(プロテオーム)、なども IBD と関連があると報告されています。しかし、それぞれ別々に研究が取り組まれてきたのが現状です。IBD を含む原因不明の慢性疾患は、様々な原因が複雑に関わって発症・進行すると考えられます。そこで複数の解析結果を統合して理解を深める手法が重要となります。この手法を omics 手法といいます。

本研究では、IBD 患者さんの詳細な臨床情報(環境因子(エクスポソーム)・症状・内視鏡所見・治療歴など)とゲノム・エピゲノム・マイクロバイオーム・トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボロームデータを蓄積し、システムバイオロジー(生物のシステムレベルの原理を理解しようとする研究分野)、バイオインフォマティクス(膨大で複雑なデータに埋もれている生命現象を、情報科学や統計学などのアルゴリズムを用いて解き明かしていく学問)の解析ツールを用いて、Omics-Based Japan IBD panel を開発することを目的としています。このことにより、IBD の診断・治療に有用なバイオマーカーの探索と、患者さんのグループ毎に基づく治療開発、最終的には疾患発症予防因子を探索できると考えます。



4. この臨床研究の方法

病院長承認日～2025年12月31日の間に札幌医科大学附属病院 消化器内科および研究に協力している医療機関に通院中もしくは入院中のIBD（潰瘍性大腸炎・クローン病）患者さんで、下部消化管内視鏡検査（以下、大腸カメラ）を施行予定している患者さんを対象とします。16歳以上の患者さんを対象とします。診断未確定の患者さん、出血しやすい患者さん、血をさらさらにする薬（＝抗血栓薬）を飲んでいる患者さん、手術で大腸を全て切除している患者さん、ご本人もしくは介助者によっても便採取が困難な患者さんは対象となりません。

<研究の流れ>

(1) 臨床研究の説明をさせていただき、同意いただいた場合には同意書にサインをいただきます。

(2) 以下の患者さんの臨床データを収集します

(a) 一般的な患者さん情報

- ・患者さんの背景(年齢、性別、身長、体重、家族構成、職業、職業、居住環境、身体活動、睡眠、母乳摂取歴、口腔衛生、過去1年ライフ・イベント、ストレス等に関する質問を含むなど)
- ・既往症、合併症、併用薬、喫煙歴、飲酒歴、アレルギー歴
- ・血液検査所見: 白血球、ヘモグロビン、血小板、総タンパク質、アルブミン、肝機能、腎機能、酵素、炎症反応、糖尿病検査、中性脂肪、コレステロール、ビタミン状態など
- ・臨床症状(発熱、腹痛、血便の有無、便回数など)

(b) IBDの臨床分類

(c) 腸管外合併症

(d) IBDの治療歴

(e) 食事内容

(3) 糞便を用いた腸内細菌のメタゲノム解析・メタボローム解析

予定している大腸カメラ検査日から14日以内に便を採取していただきます。外来患者さんの場合には採取した便を常温で保存し次回来院時に持参していただきます。なお、大腸カメラの前処置(下剤)にて出た便は用いないでください。

(a) 採便にはテクノスルガ・ラボ社の採便キット（ブラシタイプ）を使用します

(b) 採便キット付属の採便シートを便器に設置し、排便後に便をブラシで採取します。

(c) 採取後、ブラシを保存液の入ったチューブに戻し、容器を5～6回振って中身を撈拌します。

(d) 各研究施設にて冷蔵保存します。

(e) 個人情報除去したうえで、札幌医科大学医学部消化器内科学講座へ試料を冷蔵輸送します。

(f) 札幌医科大学消化器内科学講座にて、試料をそのまま冷蔵保管します。

(g) 外部機関に委託しメタゲノム解析およびメタボローム解析を行います。

(4) 血液検体を用いた遺伝子解析

内視鏡検査日に通常の検査に必要な分に追加して血液を7ml採取します。疾患や形質に関連するゲノム領域を同定します。

(5) 血液検体を用いたトランスクリプトーム解析・プロテオーム解析

内視鏡検査日に通常の検査に必要な分に追加して、トランスクリプトーム解析用、プロテオーム解析用にそれぞれ7mlずつ血液を採取します。血液内のサイトカインの遺伝子発現やタンパク質同定の解析を行います

(6) 大腸カメラによる炎症性腸疾患の内視鏡的評価

研究全体の申請予定症例数 100 例

当院の申請予定症例数 40 例

7. 臨床研究への参加について

- 1) 研究への協力は皆様の自由意思に基づくものです。
- 2) 同意した後でもいつでも取り消すことができます。ただし、ご連絡をいただいた時点で既に研究結果が論文などに公表されている場合や、研究データの解析が終了している場合には、解析結果等からあなたに関するデータを取り除くことが出来ず、研究参加を取りやめることが出来なくなります。
- 3) 参加しない場合や同意を取り消した場合でも、患者さんに最も適した治療を行い、治療上の不利な扱いを受けたり、不利益を被ったりすることはないことはありません。

8. 研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱いについて

本研究では、血液を用いて疾患や形質に関連するゲノム領域を同定します。IBD の発症や進展は複合的な要素が関わっており、本研究で得られた結果のみによる完全な予測は不可能であり、さらなる多数の症例による検討が必要です。そのため本研究は、遺伝子解析結果を開示しません。しかし、研究の過程で患者さんおよび家族への健康影響上重要と思われる結果が判明した場合、意思表示書に従い対応させていただきます。また、この意思表示書で「知らせないでください」を選ばれた場合でも、健康影響が明らかな結果が判明し、かつそれに有効な対処法があると考えられる場合には、開示の可否について、札幌医科大学附属病院の臨床研究審査委員会に相談させていただきます。

上述の理由で原則として遺伝カウンセリングは行いませんが、患者さんから希望があった場合で、かつ、研究代表者が妥当であると判断した場合、札幌医科大学附属病院 遺伝子診療科 特任助教 室田 文子により遺伝カウンセリングを行わせていただきます。

9. 情報の保管及び廃棄の方法について

本研究で得られた情報は、施錠が可能な札幌医科大学 医学部 消化器内科学講座の研究室の施錠される棚で厳重に管理されます。電子データについては外部から切り離されたコンピューターのハードディスク内に保存し、コンピューターはパスワード管理を行い、情報の紛失・漏えい等に十分配慮した取扱いの上で保管します。また、研究の正当性の評価が後々まで可能なように、データはできるだけ長期的に（最低5年）保管されます。データの破棄は札幌医科大学附属病院で定められた決まりにのっとり行われます。なお、研究対象者の氏名および説明と同意の記録については、提供元で同意書を保管します。

10. カルテなどの医療記録の閲覧について

患者さんの人権が守られながら、きちんとこの臨床研究が行われているかを確認するために、この臨床研究の関係者（この病院の職員など）があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。しかし、あなたから得られたデータが、報告書などであなたのデータであると特定されることはありません。

11. 研究対象者から取得された情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供される可能性がある場合について

将来の研究のための貴重な資源として、提供いただいた情報を、研究終了後も匿名化したまま最低5年保管させていただきます。医療現場に応用できる研究成果を一日も早く得るためには、過去にいただいた情報を活用することは極めて重要です。これらの情報によりあなたに危険や不利益が及ぶ可能性が極めて小さいものと考えられます。

将来、情報を研究に用いる場合は、改めてその研究計画を該当する臨床研究審査委員会に諮り、承認をうけた上で「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した上で利用します。また、保管期間中に他機関から提供の申し出があっ

た場合についても、同様にその研究計画を臨床研究審査委員会に諮り、承認を得た上で当該研究機関に提供します。患者さんから改めて同意書をいただく代わりに、情報を通知・公開し、拒否機会を保障させていただきます。あなたの個人情報は当該機関には送付しませんので、個人情報が漏洩する心配はありません。

12. 研究内容の情報公開の方法について

研究結果は、学会・研究会や学術論文として報告・掲載されます。研究代表者、研究分担医師は、本臨床研究で得られた情報を専門の学会・専門誌等外部に公表する場合には、共同研究者の承認を得た後、共同研究である旨を明示した上で報告します。また、研究結果が初期の予想のものでない場合でも投稿等でデータを公表します。

13. 個人情報の保護について

この研究では外部機関に解析を委託することがありますが、あなたの名前などの個人情報は一切わからないようにします。また、この臨床研究で得られた成績は、医学雑誌などで公表されることがありますが、あなたの名前などの個人情報は一切わからないようにします。また、この臨床研究で得られたデータが、本臨床研究の目的以外に使用されることはありません。

この研究で使用する情報は、以下の責任者が管理します。

札幌医科大学附属病院 消化器内科 講師 阿久津 典之

14. 臨床研究への参加に同意された場合の注意点について

この研究では大腸カメラを行いその際に大腸粘膜から生検を行います。大腸カメラは IBD 患者さんの病状把握やがんの有無を調べるために必要な検査であり、かつこの研究では日常診療で大腸カメラを行う予定の患者さんを対象としています。また、大腸からの生検も、同じく IBD 患者さん病状把握やがんの有無を調べるために必要な検査です。ただし、本研究での生検の回数は最大 12 回(約 60mg)となり、日常診療の範囲を超えるものです。少しでも出血のリスクを少なくするために出血しやすい患者さんや血をさらさらにする薬(抗血栓薬)内服中の患者さんは研究に参加できなくなっています。また、生検の回数が 12 回に達する前でも、生検の途中で出血量が増えた場合には、それ以上生検回数を増やすことは避けるなどの対応を徹底させていただきます。以上の対応により、出血のリスクはあるものの、出血量などを含めて重い合併症が生じる可能性は少ないと考えております。万一、合併症が生じた場合には、大腸カメラによる止血や閉鎖、輸血や手術などが必要となる場合があります。その際の医療行為は保険診療となります。生検の回数が多いことや出血のリスクに関して十分な説明を受けた後に、研究内容に同意をいただきましたら臨床研究に参加をしてください。

また、生検に伴う合併症以外にも、2008 年～2012 年の日本内視鏡学会での全国調査では、前処置による合併症では 0.0028%、大腸内視鏡自体では 0.011%の確率で合併症が起りえます(極めてまれに死亡例もあります)。合併症の内容は、次のようなものがあります。(a)内視鏡、生検あるいは止血処置による消化管穿孔や出血。(b)前処置によるアレルギー、血管炎、および呼吸抑制や低血圧など薬剤そのものによる作用。(c)検査前にあった疾患の悪化、特に腸管穿孔、腸閉塞、心筋梗塞、高血圧、緑内障、前立腺肥大など。

その他に、本研究では日常臨床に必要な一般採血の他に、ゲノム解析、トランスクリプトーム解析、プロテオーム解析の追加採血合計 21 mL が必要となりますが、有害事象を来す可能性は極めて低いと考えられます。採血の際の血管痛、血管迷走神経反射は生じ得るが日常臨床と同程度です。有害事象が出現した場合は通常の保険診療による対応とさせていただきます。

15. 費用負担及び謝礼について

大腸カメラや一般血液検査は日常診療の範囲内で行う検査で保険診療となります。検査により合併症が生じた際の対応も保険診療となります。

(a)血液検査によるゲノム解析、トランスクリプトーム解析、プロテオーム解析、(b)腸内細菌のメタゲノム解析および糞便メタボローム解析、(c)消化管上皮生検によるトランスクリプトーム解析、プロテオーム解析、DNA メチル化プロファイ

リング、に関しては、研究費用を用いて試料の採取・保存・解析を行うため患者さんへの費用負担は生じません。以上から本研究による新たな費用負担は発生しません。

謝礼や交通費の支給はありません。

16. 健康被害の補償および保険への加入

「14. 臨床研究への参加に同意された場合の注意点について」に記載していますように、本研究での大腸カメラ検査時の生検の回数は最大12回(約60mg)となり、日常診療の範囲を超えるものです。少しでも出血のリスクを少なくするために出血しやすい患者さんや血をさらさらにする薬(抗血栓薬)内服中の患者さんは研究に参加できなくなっています。また、生検の回数が12回に達する前でも、生検の途中で出血量が増えた場合には、それ以上生検回数を増やすことは避けるなどの対応を徹底させていただきます。以上の対応により、出血のリスクはあるものの、出血量などを含めて重い合併症が生じる可能性は少ないと考えております。そのため、健康被害の補償や保険への加入はありません。

17. 知的財産権について

本研究の結果が特許権等の知的財産を生み出す可能性があります。その場合の知的財産権は研究者もしくは所属する研究機関に帰属します。

18. 研究の資金源及び利益相反について

本研究は、札幌医科大学消化器内科学講座の奨学研究費や、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の研究費用を使用する。また、現在申請中である、「日本学術振興会(JSPS) 科研費 基盤研究(B)」が採択された際には、その研究費用も使用します。メタゲノム解析やメタボローム解析は外部機関に委託しますが、同社からの資金等の提供はありません。本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益相反」は存在せず、研究の実施が患者さんの権利・利益を損ねることはありません。

19. 共同研究施設、施設研究責任者について

この研究に協力している医療機関および責任者は以下のとおりです。

京都大学大学院医学研究科・消化器内科学	助教	山本 修司
佐賀大学医学部消化器内科	教授	江崎 幹宏
兵庫医科大学 炎症性腸疾患センター 内科	准教授	渡辺 憲治
福岡大学医学部 消化器内科学講座	主任教授	平井 郁仁
札幌IBDクリニック	院長	田中 浩紀

20. 相談窓口、担当者について

本研究について知りたいことや、ご心配なことがありましたら、遠慮なく担当者にご相談ください。ご希望により他の患者さんの個人情報保護や臨床研究の独自性の確保に支障のない範囲で本研究計画書及び臨床研究の方法に関する資料の一部を閲覧することも可能です。

札幌医科大学附属病院

担当医師	消化器内科	教授	仲瀬 裕志	(研究責任者)
	附属フロンティア医学研究所	ゲノム医科学部門	教授	時野 隆至 (研究分担者)
	分子生物学講座	教授	鈴木 拓	(研究分担者)
	遺伝子診療科	特任助教	室田 文子	(研究分担者)
	消化器内科	助教	我妻 康平	(研究分担者)

消化器内科	助教	吉井 新二	(研究分担者)
消化器内科	助教	本谷 雅代	(研究分担者)
消化器内科	診療医	平山 大輔	(研究分担者)
消化器内科	診療医	風間 友江	(研究分担者)
消化器内科	診療医	横山 佳浩	(研究分担者)
消化器内科	診療医	山川 司	(研究分担者)
消化器内科	診療医	一宮 匡	(研究分担者)
消化器内科	診療医	大和田 紗恵	(研究分担者)
消化器内科	診療医	林 優希	(研究協力者)

連絡先 平日日中 消化器内科学講座 電話 011-611-2111 (内線：32110)
 夜間休日 9階西病棟 電話 011-611-2111 (内線：39390)

21. 臨床研究審査委員会の業務手順書、委員名簿及び会議の記録の概要公開について

この臨床研究の実施に際して、当院の臨床研究審査委員会において、この研究が科学的及び倫理的に妥当であることや、当院において行うのが適当であることが審議を受けて承認を得ております。

臨床研究審査委員会がどのように運営されているかを示した手順書、委員会名簿及び会議の記録の概要については公開されていますので、次にお問い合わせください。

名称：札幌医科大学附属病院 臨床研究審査委員会

設置者：札幌医科大学附属病院病院長

所在地：札幌市中央区南1条西16丁目

お問い合わせ先：札幌医科大学事務局 研究支援課臨床研究係

電話 011-611-2111 内線 31460、31470

ホームページでも確認できます。

<http://web.sapmed.ac.jp/byoin/chiken/index.html>