

## INFORMED CONSENT STATEMENT

Name of Journal: World Journal of Gastrointestinal Surgery

Manuscript NO: 81563

Manuscript Type: Retrospective Study

Title:

**Rikkunshito increases appetite by enhancing gastrointestinal and incretin hormone levels in patients who underwent pylorus-preserving pancreatico-duodenectomy: a retrospective study**

Authors:

**Hiroshi Kono, Naohiro Hosomura, Hidetake Amemiya, Katsutoshi Shoda, Shinji Furuya, Hidenori Akaike, Yoshihiko Kawaguchi, Hiromichi Kawaida and Daisuke Ichikawa**

**Informed consent statement:** Patients were not required to give informed consent to the study because the analysis used anonymous data that were obtained after each patient agreed to treatment by written consent (please see an attached file).

Name: Hiroshi Kono

Signature:



Date:

Feb 24, 2023

Corresponding to:  
Hiroshi Kono, M.D., Ph.D., Hiroshi Kono  
First Department of Surgery,  
Faculty of Medicine,  
University of Yamanashi  
1110 Shimokato, Chuo,  
Yamanashi 409-3898, Japan  
Phone#: (055) 273-7390  
FAX#: (055) 273-7390  
E-mail: [hkouno@yamanashi.ac.jp](mailto:hkouno@yamanashi.ac.jp)

---

(研究参加者保管用)

## 同意書

山梨大学外科学講座第一教室・教授・市川大輔 殿

私は、「がん組織ならびに担がん患者の体液保存プロジェクト」の実施に際し、同研究に関する説明を担当者から受け、下記の点を確認した上、参加することに同意します。

1. 研究の目的と意義
2. 研究の方法
3. 対象となる患者さん
4. この研究の予想される効果と起こるかもしれない副作用及び不利益について
5. 研究への参加とその撤回について
6. 研究に関する情報公開の方法
7. この研究に関する情報の提供について
8. プライバシーの保護について
9. 試料・情報の保管及び廃棄の方法
10. この研究にかかる資金源および利益相反について
11. 経済的負担、謝礼について
12. この研究に関するご質問について
13. 研究実施に伴う重要な知見が得られた場合について
14. 知的財産権の帰属について
15. 健康被害が発生した場合について

説明日 平成 年 月 日

同意日 平成 年 月 日

本人署名または記名・押印 \_\_\_\_\_

代諾者署名または記名・押印 \_\_\_\_\_

研究参加者の氏名 \_\_\_\_\_ (研究参加者との関係)

同意確認日 平成 年 月 日

本臨床研究に関する説明を行い、自由意思による同意が得られたことを確認しました。

施設名・所属 \_\_\_\_\_

説明者署名 \_\_\_\_\_

## 研究名称

がん組織ならびに担がん患者の体液保存プロジェクト

### 1. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

#### 【研究責任者】

所属：山梨大学医学部 外科学講座第一教室 職名：教授 氏名：市川 大輔

#### 【分担研究者】

所属：山梨大学医学部 外科学講座第一教室 職名：准教授 氏名：河野 寛  
所属：山梨大学医学部 外科学講座第一教室 職名：学内講師氏名：井上 慎吾  
所属：山梨大学医学部 外科学講座第一教室 職名：学内講師氏名：川井田 博充  
所属：山梨大学医学部 外科学講座第一教室 職名：学内講師氏名：河口 賀彦  
所属：山梨大学医学部 外科学講座第一教室 職名：助教 氏名：須藤 誠  
所属：山梨大学医学部 外科学講座第一教室 職名：助教 氏名：雨宮 秀武  
所属：山梨大学医学部 外科学講座第一教室 職名：特任助教氏名：赤池 英憲  
所属：山梨大学医学部 外科学講座第一教室 職名：助教 氏名：細村 直弘  
所属：山梨大学医学部 外科学講座第一教室 職名：助教 氏名：渡邊 光章

#### 【個人情報管理責任者】

所属：山梨大学医学部 外科学講座第一教室 職名：准教授 氏名：河野 寛

### 2. 研究の目的及び意義

#### (1) 研究の背景

消化器がんや乳がんは、我が国において罹患率・死亡率ともに高く、有効なバイオマーカーや治療法の確立が急がれている。これまでの研究から多くのがん遺伝子やがん抑制遺伝子が同定され、VEGF、EGFR、EGFなどを標的とした新しい分子標的治療薬が登場した。しかし、その抗腫瘍効果は当初予想されたより限定的であり、これらの薬剤に対する抵抗性獲得の分子機構については不明な点も多い。近年、ゲノム配列の異常に加え、クロマチン構造やDNAメチル化などによるエピジェネティック制御、選択的スプライシングや選択的ポリアダニレーションによるRNAプロセッシング、RNA結合蛋白質やnon-coding RNAによる転写後調節など、ゲノム配列の異常を伴わない遺伝子発現の制御機構の破綻が、細胞のがん化に重要であることが明らかとなりつつある。これらの異常は、分子標的薬による治療効果を減退させる分子機構の一つであると考えられるが、現在も不明点が多いのが現状である。このため、がんの発生・進展や治療抵抗性獲得などの分子機構の理解には、ゲノム異常とともに「エピゲノム・RNAプロセッシング・転写後調節と発がん」などの解明が、これからの重要な研究課題となっている。

#### (2) 研究の目的と意義

本研究では、消化器がんや乳がんと診断された担がん患者の切除・生検・剖検標本（がん部・非がん部）ならびに採取された体液試料の一部を凍結保存すると共に、各々の症例の臨床病理学的データの蓄積を行う。これにより、現在のみでなく将来の様々な検討から必要になると考えられる、ゲノムワイドな遺伝子解析、がん細胞に特異的なゲノム配列・構造の解析、non-coding RNAを含めた全転写産物や選択的スプライシング・選択的ポリアダニレーションなどのトランスクリプトーム解析、DNAメチル化を含むエピゲノム解析などの網羅的解析を、必要時に必要な規模で実施できる体制を整える事を目的とする。これらの解析によって、がんの発生や進展のメカニズムを明らかにするとともに、新規の診断バイオマーカーや治療標的分子の同定など、より正確で信頼度が高い診断・治療法の開発が、それぞれの時期に合わせて可能

になると考えられる。

### 3. 研究の方法及び期間

(1) 研究実施期間：研究機関の長の許可日～平成34年3月31日

(2) 研究のデザイン  
前向き観察研究

(3) 研究のアウトライン

本研究では、新規に診断された消化器がん・乳がん患者の手術切除・生検による組織試料、また血液検体や胸腹水などの体液試料を採取し、 $-80^{\circ}\text{C}$ の冷凍保存を行う。具体的には、切除標本の正常組織部分ならびにがん病巣組織部分から5mm角程度の組織採取を行い、個別に凍結保存を行う。また、生検組織に関しては、化学・放射線療法などの非手術治療前の標本についても、従来の病理診断用組織採取に加えて、1~3個程度を組織保存用に採取・保存する予定である。一方、血液に関しては、担がん患者の末梢血液を7ml程度採取するが、採取については他の検査時や全身麻酔下に行うなど、患者の苦痛に配慮した採血方法を選択する。また、化学・放射線治療の経過中ならびに術後外来フォロー中の血液検体も保存の対象とし、検体は遠心処理後に血漿成分ならびに有核細胞層成分を $-80^{\circ}\text{C}$ で凍結保存する予定である。さらに、胸腹水や洗浄腹水などの体液検体についても、通常病理診断への提出後の検体を利用し、遠心処理による有核細胞層と非細胞層の分離後、各々の検体の $-80^{\circ}\text{C}$ での保存を行う予定である。今後は、これらの検体を採取した様々ながん種で、マイクロアレイ・次世代シーケンサーなどの網羅的な解析手法を用い、臨床病理学的データから得られる解析結果をもとに、各々の検体におけるゲノムワイドな解析(全ゲノム配列・構造解析、non-coding RNAを含めた全転写産物や選択的スプライシング・選択的ポリアデニレーションなどのトランスクリプトーム解析、DNAメチル化を含むエピゲノム解析)を行う予定である。各解析の詳細に関しては、各々の検討課題について再度当施設の倫理委員会において承認を受ける予定である。

(4) 観察および検査項目とデータの収集方法

患者基本情報(年齢、性別、診断名)について診療録より取得し、採取された組織・体液サンプルについては匿名化した上で保存することとする。

がん組織および非がん組織：

切除標本のがん組織ならびに正常組織部分の約5mm角の検体。生検の場合には、診断目的に採取する組織以外の1~3個の生検鉗子で採取された組織。

体液検体：

採取血液は7mlとし、通常の採血方法による。提供者の負担を軽減するため、可能な限り日常臨床における検査が必要な採血と同時に進行。また、胸水・腹水や洗浄腹水検体については、術中の採取時に行い、診断目的の採取の後に約10ml程度採取することとする。

### 4. 評価項目

【主要評価項目】

非該当

### 5. 研究対象者の選定方法

(1) 選択基準

- ① 20歳以上の消化器がんもしくは乳がんと診断された患者
- ② がんの診断が確定されており、患者もしくはその家族に診断名が告知されている
- ③ 本研究の参加に関して同意が文書で得られる患者

(2) 除外基準

特に無し。

(3) 代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由

患者本人ではなく家族（法定代理人）から同意をえる場合としては、認知症等の理由により患者本人から実施計画へのインフォームド・コンセントが得られない場合や、家族（法定代理人）の希望等により患者本人へ正確な診断を開示していない場合等が考えられる。

6. 研究の科学的合理性の根拠

(1) 目標症例数とその設定根拠

収集したサンプルについて、今後の新たな研究を行う際にサンプルが多いほど有利であると思われるため、特に目標症例数は設定せず、当施設での治療例のうち同意が得られた症例については継続的に採取する予定である。

(2) 統計解析方法

非該当

7. 研究の変更

本研究の研究計画書や同意説明文書等の変更又は改訂を行う場合は、あらかじめ医学部倫理委員会の承認及び病院長の許可を必要とする。

8. インフォームド・コンセントを受ける手続等

(1) インフォームド・コンセントの手順

本研究前に研究責任者または分担研究者は、事前に医学部倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で得る。

なお、患者本人ではなく家族（法定代理人）から同意をえる場合としては、認知症等の理由により患者本人から実施計画へのインフォームド・コンセントが得られない場合や、家族（法定代理人）の希望等により患者本人へ正確な診断を開示していない場合等が考えられる。

(2) 同意説明文書の内容

インフォームド・コンセントを受ける際に研究対象者に対し説明する事項は、以下のとおりとする。

- ① 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- ② 研究機関の名称及び研究責任者の氏名
- ③ 研究の目的及び意義
- ④ 研究の方法及び期間
- ⑤ 研究対象者として選定された理由
- ⑥ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- ⑦ 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨
- ⑧ 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者が不利益な取り扱いを受けない旨
- ⑨ 研究に関する情報公開の方法
- ⑩ 研究対象者の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法



- ⑪ 個人情報等の取扱い
- ⑫ 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- ⑬ 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する情報
- ⑭ 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応
- ⑮ 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者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する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

(3) 代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

- ① 代諾者の選定方針  
代諾者は、研究対象者の意思および利益を代弁できると考えられる者を選択することを基本とし、以下の者とする。  
代諾者：研究対象者の法定代理人
- ② 代諾者への説明事項  
同意説明文書に記載された内容と同じものとする。

9. 個人情報等の取扱い

本研究は、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、本研究実施計画書を遵守して実施する。本研究で取り扱う試料・情報等は、研究責任者が匿名化した上で、研究・解析に使用する。匿名化の方法については、試料・情報から個人を識別できる情報を削除し独自の符号を付す作業を行う。個人情報と符号の対応表は、個人情報管理責任者（外科学講座第一教室・准教授・河野寛）が厳重に保管する。全ての情報は、ネットワークから隔絶されたパスワードロックのかかるスタンドアローンのパソコン上で管理する。本試験に参加するすべての研究者は、個人情報の保護のために最大限の努力を払う。また、将来において遺伝子検索を行う際には、再度番号を振り直し、外科学講座第一教室以外の学内の情報管理者に管理を委託することとする。また、本研究の成果を学会発表及び論文発表する際には、研究対象者の個人を特定できる情報は一切使用しない。

10. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価ならびに当該負担及びリスクを最小化する対策

(1) 予測される利益

本研究は、直接の解析結果をもたらす研究プロジェクトではないが、今後の実地臨床における様々な検討課題について、患者のゲノムワイドな遺伝子異常の検索を可能とするものであり、間接的にがん発生や進展のメカニズムの解明、診断バイオマーカーならびに治療標的分子の同定などを可能にすると考ええる。また、同一患者の治療経過中の異常検出の推移の解析や、治療効果との比較検討によって、消化器がん患者の治療における更なる効率化を実現するものと考ええる。研究対象者が本研究に参加することで得られる特別な診療上、経済上の利益はない。

(2) 予測される危険と不利益

本研究において、がん組織などの採取は、診断・治療目的のための手術や生検により切除・摘出された組織のうち、あらかじめ診療・診断に必要な検体を確保した後の検体を用いるものであり、本研究による身体的あるいは診療上の不利益はない。生検組織については、本研究の目的のために追加の組織採取を行うが、通常の医療行為として行われている手技であり、それに伴う身体的不利益は小さいと考える。また、血液等の体液検体の採取においても、今回の解析

で必要とする採血量は極めて少なく、できる限り手術時の動脈血ラインからの採血を試みるため、被験者自身が受ける不利益及び危険性は極めて低いと考えられる。外来受診時の採血についても、定期的な全身状態チェックと同時にを行うため、不利益及び危険性は極めて低いと考えられる。

今回の計画を行なうにあたって、試料提供者やその家族の人権及び利益の保護については十分配慮して上記試料・資料の保管・解析を行う予定であり、かかる費用等については外科学講座第一教室において全て負担する予定である。なお、健康被害が生じた場合は保険診療による対応を行う予定である。

また一方で、組織・体液の処理ならびに保管においては、アイガード、マスクならびに手袋の着用を義務付け、研究者の感染予防の徹底を図る予定である。

#### 11. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

研究対象者の本研究終了後に継続する通常医療活動において活用される従来の診療情報については、医師法等の関連法規に従い保管する。本研究の実施のために匿名化され取得した研究関連情報については、研究責任者の所属する講座内の外部から切り離されたコンピュータのハードディスク内に保存する。情報を取扱う研究者は、研究情報を取扱うコンピュータをパスワード管理し、情報の紛失・遺漏等に十分配慮した取扱いの上での保管を行う。

本研究で得られた試料・情報については、本研究の次の段階として行われる予定の将来の研究において活用、あるいは別の研究目的で活用する場合がある。またその場合、本学以外の研究機関にて測定、解析を行うことも想定されるが、その際には改めて倫理審査申請を行い、目的を含む研究の実施についての情報を医学部倫理委員会ホームページおよび外来に掲示し、研究対象者が参加を拒否する機会を保障する。これらの活用においても研究対象者の個人情報明らかになることはない。

#### 12. 研究機関の長への報告内容及び方法

##### (1) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実等の情報を得た場合

研究責任者は、研究の実施の適正性若しくは、研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかにその旨を病院長に報告する。

##### (2) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合

研究責任者は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって、研究の継続に影響を与えらるるものを得た場合は、遅滞なくその旨を病院長に報告する。

##### (3) 進捗状況等の報告

年1回研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を病院長に文書で報告する。

##### (4) 研究終了の報告

研究責任者は、研究を終了したときは、その旨及び研究の結果概要を文書により病院長に報告する。

##### (5) 研究に用いる試料及び情報の管理状況

研究責任者は、人体から取得された試料及び情報等の保管について、必要な管理を行い、管理状況について病院長に報告する。

#### 13. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等研究に係る利益相反に関する状況

##### (1) 研究資金

本研究は、山梨大学が管理する公的研究費を用いて実施する。

(2) 利益相反

本研究の計画・実施・報告において、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりうる利害の衝突」は存在しない。企業からの資金や装置などの供与はなく、対象となる患者への謝金も発生しない。

14. 研究に関する情報公開の方法

本研究自体では特に情報公開の予定はないが、今後、収集された試料を用いて新たな研究が行われた際には、その成果は国際・国内学会発表及び論文発表をする可能性を有している。

15. 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談については、以下の相談窓口にて対応する。

【相談窓口】

研究責任者 山梨大学医学部外科学講座第一教室 准教授 河野 寛

〒409-3898

山梨県中央市下河東 1110

山梨大学医学部 外科学講座第一教室

Tel : 055-273-7390

16. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

本研究は、保険適用の範囲内で行われ、試料の採取もすべて日常診療の範囲内であることから、通常通りの保険診療とし、研究に参加することによる研究対象者の経済的負担及び謝礼はない。

17. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

原則として採血は7mlと少なく、また、日常臨床における採血の際に同時に採血するため、本研究への参加によって新たに発生する有害事象は殆ど無いと考えられる。発生した場合には、研究責任者は誠意をもって対処し、適切な医療を提供する。その費用は研究対象者の保険診療で行い、本研究による特別の補償は行わない。以上の点をあらかじめ研究対象者に説明し、同意を得ることとする。

18. 研究実施に伴う重要な知見が得られた場合に関する研究結果の取り扱い

本研究は、資料の採取を主目的とするため、知見が得られることはない。しかしながら、今後は、収集した資料を用いた新たな解析を行う可能性がある。その場合には何らかの重要な知見が発見される可能性は否定できない。研究参加の同意取得の際に、今後の新たな研究による解析結果について「開示を希望するかどうか」を確認しておく。希望する場合には、研究責任者、分担研究者によって開示を行う。ただし、生命の危機があるという結果が明らかになった場合は開示し、偶発的に発見された医療上の問題点に関する専門医への相談・紹介等を行う。