

Neo-weekly PTX

経過報告書 (術後経過)

記入日 []年 []月 []日

国立がんセンター中央病院 乳腺・腫瘍内科 担当医

患者イニシャル

姓 []

名 []

性別

生年月日

カルテ番号

症例番号

[][][][]

Herceptin併用 あり・なし

手術の有無

有

無 (理由:)

術後放射線療法

無

有 (詳細を下欄に記載)

総線量(Gy) / Fr _____ / _____

照射開始日 _____年 _____月 _____日

術後内分泌療法

無

有 (TAM Arimidex)

投与期間 _____年 _____月 _____日 ~ _____年 _____月 _____日

投与中止日 _____年 _____月 _____日

試験中止の有無

無

有 (試験中止: 詳細を下欄に記載)

1 死亡

→ (生存状態)欄へ記載

2 転移・再発

→ (転移・再発)欄へ記載

3 合併症の
発症・増悪

中止日 _____年 _____月 _____日

合併症 _____

4 有害事象

中止日 _____年 _____月 _____日

詳細 _____

5 同意撤回

同意撤回日 _____年 _____月 _____日

理由 _____

6 その他

中止日 _____年 _____月 _____日

理由 _____

生存状態

生存

生存確認日 _____年 _____月 _____日

死亡

死亡日 _____年 _____月 _____日

死因

1 原病死

2 他癌死 部位: _____

3 他病死 疾患名: _____

4 その他 詳細: _____

5 不明 詳細: _____

消息不明

最終生存確認日 _____年 _____月 _____日

転移・再発

転移・再発の有無

無

有 (詳細を下欄に記載)

転移・再発確認日 _____年 _____月 _____日

転移・再発部位: _____

備考

7. 適用上の注意

薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの連続により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

8. その他の注意

- (1)本剤との関連性は明確ではないが、臨床試験において無力症や傾眠等が報告されているので、自動車の運転や機械の操作には注意すること。
- (2)本剤との関連性は明確ではないが、臨床試験において血栓塞栓症が報告されている。
- (3)ラット2年間がん原性試験において高用量（25mg/kg/日）のみで雄の肝臓腫瘍及び雄の甲状腺腫瘍増加が認められた。この変化はヒトへの治療用量投与時の暴露の雄で約80倍以上、雌で約90倍以上の時にのみ増加することから、患者への本剤投与時の臨床的安全性との関連性は低いと考えられる。マウス2年間がん原性試験では良性卵巣腫瘍の増加が認められた。この変化はアロマトラーゼ阻害によるマウスに特異的な変化であると考えられ患者への本剤投与時の臨床的安全性との関連性は低いと考えられる。
- (4)ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、本剤の薬理作用に起因すると考えられる着床数、妊娠率及び出生児数の低下、胎盤の肥大等が認められている。

【薬物動態】

1. 吸収¹⁾

閉経後健康女性にアナストロゾール1mgを空腹時に単回経口投与したとき、速やかに吸収され、投与後2時間以内に最高血漿中濃度17.8ng/mLに達し、血中半減期は約56時間であった。また、反復投与（1日1回1mg）による血中濃度の推移は、投与後7～10日目まで上昇し、その後はほぼ一定であった。定常状態における蓄積率は3～4であった。

表 閉経後健康女性における本剤1mg経口投与時の薬物動態パラメータ（平均値±標準誤差、n=6）

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
単回	17.8±1.0	1.3±0.2	1.04±0.12 ^{a)}	56.3±4.5
反復	47.6±3.8	3.4±0.3	4.13±0.63	55.9±4.3

a) n=5

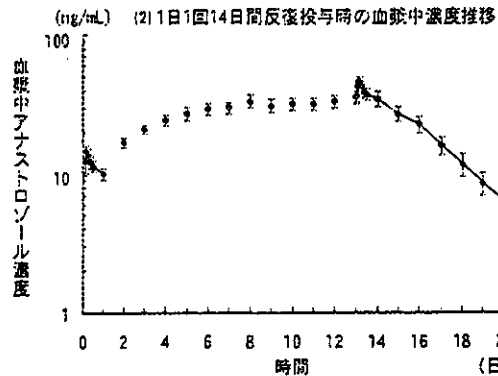
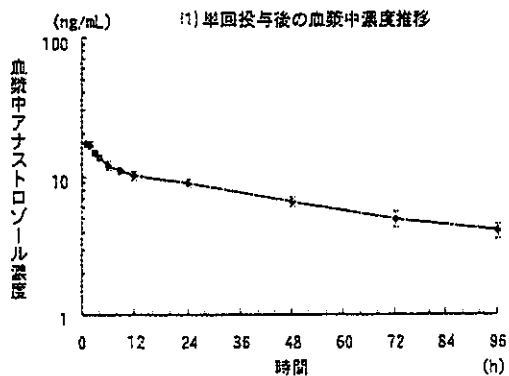


図 閉経後健康女性における本剤1mg経口投与時の血漿中アナストロゾール濃度推移（平均値±標準誤差、n=6）

2. 代謝・排泄

閉経後健康女性にアナストロゾールの放射性標識体10mgを単回経口投与したとき、主要代謝物は、トリアゾール、グルクロン酸抱合体、アナストロゾール水酸化物のグルクロン酸抱合体であった。また、336時間後までに、70%以上が尿中に排泄された。さらに、本剤の約75%以上が肝代謝を受けて消失するものと考えられた（英国での成績）。

3. 蛋白結合

ヒトにおけるアナストロゾールの血漿蛋白結合率は約40%であった（*in vitro*）。

4. 薬物相互作用²⁾³⁾

*in vitro*試験において本剤はCYP1A2、CYP2C8/9及びCYP3A4の活性を阻害したが、アンチピリン、ワルファリン及びタモキシフェンとの相互作用を検討する臨床試験において、その阻害能は本剤の臨床使用において問題となるものではないことが確認された。

5. 自己酵素誘導

（参考）ラット及びイヌでは1mg/kg以上の用量で酵素誘導作用が認められているが、外国人閉経後乳癌患者に本剤1日1回1mg或いは10mg（計508例）を長期投与（投与期間の中央値142日間、最長534日間）した臨床試験において、定常状態における本剤の最小血漿中濃度を評価した結果、酵素誘導はみられなかった。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験¹⁾⁴⁾⁵⁾

第1相試験及び前期第II相試験では、0.5mg/日～10mg/日までの用量で合計90例の閉経後乳癌患者において、本剤の有効性及び安全性が検討されている。また、閉経後健康女性（単回、反復各12例）を対象とした臨床薬理試験において本剤0.5mg/日及び1mg/日における薬力学的作用（血中エストロゲン濃度低下作用）について検討された。

2. ブリッジング試験⁶⁾⁷⁾⁸⁾

海外臨床データを国内へ外挿する妥当性を確認するために臨床薬理及び薬効に関するブリッジング試験が実施されている。

本剤の薬力学的作用及び薬物動態に人種間で差がないことを確認する目的で実施した臨床薬理に関するブリッジング試験においては、日本人と白人の閉経後健康女性（各24例）を比較し、本剤の薬力学的効果及び薬物動態は日本人と白人で同様であることが確認された。

また、日本人における本剤の有効性の確認を目的として、閉経後進行・再発乳癌患者（日本人31例）を対象に下記欧州試験と同様のデザインで実施した薬効に関するブリッジング試験では、日本人における本剤の有効性及び安全性が白人と同程度であることが確認された。

欧州で実施された閉経後進行・再発乳癌患者を対象とした三重盲検比較試験（対照薬：クエン酸タモキシフェン）を上記薬物に関するブリッジング試験と合わせて解析した結果、評価対象例699例（欧州668例、日本31例）のUICC判定基準にもとづく抗腫瘍効果は奏効率でタモキシフェン群32.8%（114/348例）に対し、アナストロゾール群で33.3%（117/351例）であった。また、病勢の進行までの期間（Time to progression）の中央値は251日間（約8.3ヵ月）に対し252日間（約8.3ヵ月）であり、本薬はタモキシフェンと少なくとも同等の有用性が認められた（追跡期間の中央値：約18ヵ月）。

実施国 (試験番号)	抗腫瘍効果 奏効率 ¹⁾ (奏効例/評価例)		病勢の進行までの期間 (TTP)の中央値(評価例) ²⁾	
	アナストロゾール群	タモキシフェン群	アナストロゾール群	タモキシフェン群
	日本 (JP0027)	45.5% (5/11)	35.0% (7/20)	-
欧州 (IL0027)	32.9% (112/340)	32.6% (107/328)	251日間 (340)	252日間 (328)
日本+欧州 (JP0027+IL0027)	33.3% (117/351)	32.6% (114/348)	251日間 (351)	252日間 (348)

- 1) 奏効率=(CR例数+PR例数)/(評価例数)×100
- 2) 1999年3月データカットオフ時の評価
- 3) ブリッジングにより、欧州で実施した試験データを日本人データ（JP0027）と合わせて解析した。

3. 外国術後補助療法大規模比較試験³⁾

世界21ヵ国で実施した閉経後早期乳癌患者の術後補助療法大規模比較試験において、追跡期間の中央値約33ヵ月、治療期間の中央値約31ヵ月時点での再発・死亡・対側乳癌の発生率は、アナストロゾール群10.2%（318/3125例）及びタモキシフェン群12.2%（379/3116例）であった。無病期間のハザード比は0.83（信頼区間0.71-0.96、 $p=0.01$ ）であり、アナストロゾール群はタモキシフェン群と比較して乳癌再発リスクを17%低下させた。また、対側乳癌に関しては、オッズ比0.42（信頼区間0.22-0.79、 $p=0.007$ ）であり、アナストロゾール群はタモキシフェン群と比較して対側乳癌発生リスクを58%低下させた。なお、アナストロゾール・タモキシフェン併用群とタモキシフェン群との比較においては、無病期間のハザード比1.02（信頼区間0.89-1.18、 $p=0.77$ ）であり、アナストロゾールの併用による追加効果は認められなかった。⁴⁾

【薬効薬理】

アナストロゾールはアロマターゼの活性を阻害することにより、アンドロゲンからのエストロゲン生成を阻害し、乳癌の増殖を抑制する。

1. アロマターゼ阻害作用¹⁾

閉経後進行乳癌患者にアナストロゾール1日1mgを反復投与したとき、アロマターゼ活性は約96%阻害された（ノルウエーでの成績）。

2. 血漿中エストラジオール濃度低下作用⁴⁾

閉経後進行乳癌患者にアナストロゾール1日1回1mg及び10mgを反復投与したときの血漿中エストラジオール濃度は投与前値に対してそれぞれ約90%低下し、本薬の血漿中エストラジオール濃度低下作用は両用量でほぼ同程度であった。

3. 抗腫瘍効果¹⁾¹²⁾

(1)DMBA（7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene）により誘発したラットの乳癌に対し、アナストロゾールは10mg/kg/日の反復経口投与により、腫瘍の増殖を有意に抑制した。

(2)卵巣摘除ヌードマウスに移植したヒト乳癌細胞株MCF-7caに対し、アナストロゾールは5μg/日の反復皮下投与により、エストロゲン依存性の増殖を有意に抑制した。

4. 作用の選択性¹³⁾

ラット、イヌ、サルを用いた試験で、アナストロゾールはアロマターゼを阻害する用量でステロイドホルモン生成に関与する他のチトクロームP450酵素に対し阻害作用を示さなかった。

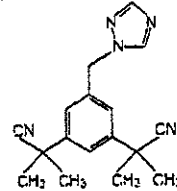
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アナストロゾール（anastrozole）（JAN）

化学名：2-[3-(1-Cyano-1-methylethyl)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)phenyl]-2-methylpropanenitrile

分子式：C₁₇H₁₆N₂；293.37

構造式：



性状：白色の粉末。アセトニトリルに極めて溶けやすく、メタノール、エタノール（99.5）、アセトン及びテトラヒドロフランに溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点：約84℃

【包装】

アリミデックス錠：30錠、100錠（PTP）

【主要文献】

- 1) Nomura Y. et al. : Clinical Drug Invest., 20(5), 357-369, 2000
- 2) Scott WG and Martin CD : Drug Metab. Dispos., 25, 598-602, 1997
- 3) Dowsett M, et al. : Eur. J. Cancer, 34(S1), Abs100, S39-S40, 1998
- 4) 小山博紀 他：乳癌の臨床, 15(5), 577-583, 2000
- 5) 小山博紀 他：乳癌の臨床, 15(5), 587-576, 2000
- 6) Dowsett M, et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 46, 35-39, 2000
- 7) Watanabe T. et al. : Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 19, Abs396, 103a, 2000
- 8) Bonnetterre J. et al. : J. Clin. Oncol., 18(22), 3748-3757, 2000
- 9) 社内資料⁶⁾
- 10) Geisler J. et al. : Br. J. Cancer, 74, 1286-1291, 1996
- 11) Dukes M. : Oncology, 54, 6-10, 1997
- 12) Lu Q. et al. : Breast Cancer Res. Treat., 57, 183-192, 1999
- 13) Dukes M. et al. : J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 58, 439-445, 1996

【文献請求先】

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号

本剤は厚生省告示第73号（平成12年3月17日付）に基づき、1回30日間分投薬が認められています。⁶⁾

ホルモン高感受性の閉経後乳癌に対する
アナストロゾール投与による
術前内分泌療法の第 II 相試験
附随研究
「DNA アレイによる原発性乳癌の
術前内分泌療法におけるホルモン剤感
受性決定遺伝子の検索」

研究代表者

藤原康弘

国立がんセンター中央病院 内科

連絡先：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL : 03-3542-2511

FAX : 03-3542-3815

E-mail : yfujiwar@ncc.go.jp

試験計画書第 1 案作成

平成 14 年 8 月 16 日

試験計画書第 2 案作成

平成 14 年 10 月 17 日

国立がんセンター IRB 承認

平成 14 年 11 月 27 日

目次

1. 研究の意義	3
2. 研究の目的	4
3. 提供者の選択	4
4. 研究方法	4
5. 予想される結果および危険	7
6. 提供者によるインフォームドコンセント	8
7. 検体等の保存および廃棄	8
8. 個人識別情報の管理と匿名化の方法	8
9. 説明・同意文書	9
10. 遺伝情報の開示に関する考え方	9
11. 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制	9
12. 本研究の grant support について	9
13. 研究結果の発表	9
14. 研究組織および研究責任者	10
15. 参考文献	11
添付 説明同意文書	

1. 研究の意義

臨床試験により得られたエビデンスでは、原発性乳癌に対して、大多数の患者群には全身治療として術後補助療法が推奨されている^{1,2}。乳癌に対する全身治療には化学療法と内分泌療法があり、両治療法共に重要な役割を担っている。一方で、既存の予後分類による術後補助療法の選択法では、補助療法を施行しなくても長期生存が期待できる多くの患者に対して over-treatment が施されていることになる³。長期生存に伴い、術後補助療法の晩期毒性（二次癌、不妊、認知障害、易疲労感など）が問題となっており、薬剤の感受性に基づいた tailored chemotherapy の開発は急務であるといえる。

原発性乳癌に対する術前化学療法は大規模な臨床試験において術後化学療法と同等の再発抑制効果があることが証明されている^{4,5}。現時点では術前薬物療法としては化学療法が行われることが多いが、術前内分泌療法についてもいくつかの検討が行われている⁶⁻¹²。術前内分泌療法は in vivo で薬剤感受性を検討する系として最適であるが、今のところ腫瘍縮小効果を的確に予測する因子はホルモン受容体(エストロゲンレセプター(ER)およびプロゲステロンレセプター(PgR))以外に知られていない¹³。内分泌療法に対する感受性を前もって精確に予測することができれば、腫瘍縮小により手術など侵襲的で乳房の整容性を損なう治療法を回避でき、さらに全身療法として化学療法を行わなくても内分泌療法のみで再発を抑制する効果が得られる可能性がある。

cDNA array は、検体より抽出した RNA の蛍光あるいは RI 標識した cDNA を、array 上に配置させた target DNA と hybridization させることにより、検体と target との DNA の発現量の差から、数百-数万個の遺伝子の発現パターンを一度に包括的に解析することを可能にした新しい技術である。近年の欧米からの報告では、乳癌原発巣における遺伝子発現プロファイルが予後予測に有用である可能性が示唆された^{14,15}。cDNA array を用いた in vivo の抗癌剤の効果予測に関しては、食道癌の術前化学療法においてその有用性が示唆されている¹⁶が、乳癌領域では術前・術後薬物療法の効果予測に関する cDNA array の有用性についての報告はまだない。

また、最近では薬物代謝に関わる遺伝子の発現を解析し、その発現の程度により薬剤の投与量を調整し、有害事象を軽減することも試みられている¹⁷。

以上より、cDNA array により、治療効果と有害事象の発現の程度に関わる複数の遺伝子を検索することにより、将来、個別の症例に応じた有効性がより高く、より有害事象の程度が軽度な治療を選択することが可能となることが予想される。

本研究は、国立がんセンター中央病院 乳腺グループの院内研究であるホルモン高感受性の閉経後乳癌に対するアナストロゾール投与による術前内分泌療法の第 II 相試験(平成 14 年 8 月 21 日 国立がんセンター倫理審査委員会へ承認審査中)の附随研究である。術前の全身療法として一定のプロトコール治療が行われた患者より、内分泌療法前後に採取した腫瘍組織について、薬剤感受性・耐性に関与すると考えられる custom cDNA filter array による解析を行い、臨床的腫瘍縮小効果や有害事象等との対比を行うこと

により、原発性乳癌の初期治療の個別化、最適化を目指す探索的研究である。

なお、本研究は RNA を用いて遺伝子発現を解析するため、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理的指針¹⁸の適応範囲外であり、本指針には準拠していない。

2. 研究の目的

本研究では以下の項目について検討する。

a. cDNA filter array を用いた乳癌術前内分泌療法の臨床的腫瘍縮小効果の予測因子となりうる遺伝子発現プロファイルの検索。

b. DNA 発現プロファイルと既知の予後・予測因子との相関、および遺伝子発現プロファイルと病理学的効果の相関

検討する予後・予測因子（当院ではルーチン検査として病理組織学的評価を行っている）：組織学的異型度、核異型度、mitotic index、ER、PgR、HER2-neu、p53、Ki67 など

c. 内分泌療法前後における DNA 発現プロファイルの変化による薬力学的評価

d. DNA 発現プロファイルと薬物有害事象の発現との相関

3. 提供者の選択

対象はホルモン高感受性の閉経後乳癌に対するアナストロゾール投与による術前内分泌療法の第 II 相試験に参加する患者のうち、本研究に参加することへのインフォームドコンセントを取得し得た患者とする。

4. 研究方法

1) 研究期間

2002 年 10 月より 2 年間（予定症例数 45 例）

2) 試料の種類・量

術前内分泌療法症例においては、内分泌療法施行前のルーチン検査として、乳癌原発巣より core needle biopsy (CNB) 標本(14-16G、22mm 長)を 3 本採取する。本研究の参加に同意を取得できた症例においては、同時に microarray 用に CNB 標本を 2 本採取する。CNB は手技に習熟した担当医が、安全かつ確実に施行するものであり、2 本追加することによる提供者への身体的影響はほとんどない。またプロトコール治療施行後には、同じ患者の治療のために施行される手術時の新鮮手術標本より、残存腫瘍組織（pCR 例以外）及び正常乳腺組織を各 100-500mg ずつ採取

する。

また第1回化学療法施行時および入院日に各10mLの静脈血採血を行なう。

* 末梢血の単核球をCNB施行時および入院日に採取する目的について

本研究の主目的は腫瘍組織での治療効果の薬力学的評価にある。しかし治療前の検体では、組織型が原因で細胞成分が少ない、あるいは採取できたつもりでも腫瘍成分が含まれていない、治療後の検体では腫瘍消失・縮小により検体の量が不十分である、など目的とする評価を行えない可能性がある。また厳密には、治療前のコントロールとして術前内分泌療法前の正常乳腺組織を用いるべきであるが、治療前に正常乳腺組織を採取することは倫理的に不可能である。一方、末梢血単核球は、比較的確実に検体の採取が実施可能であり、原発巣における薬物投与前後の遺伝子発現変動の評価としては不十分であるが、その遺伝子発現がある程度腫瘍細胞での変化を反映する予想されるため、サロゲート組織として前後サンプルの変化を評価するのは適切であると考えられる。以上より末梢血単核球をCNB施行時と術前内分泌療法終了後の手術目的入院時に末梢血単核球の採取を行うものとする。

3) 検体の保存方法

採取されたCNB及び手術検体はRNA stabilization reagentを直ちにに加え室温で24時間浸透後、ISOGENで処理する。やむを得ず保存する場合は、室温浸透後、そのまま -20°C にて凍結保存する。

一方、CNB施行時および手術日採取された血液はLymphocyte Separation Medium (LSN[®], ICN Biochemical Inc.) 処置により末梢血単核球層を分離し、ISOGENを加え、同日RNA抽出し70%エタノールで -80°C で保存する。

組織試料保存チューブには、検体の種類、採取日・時刻、研究プロトコール番号、提供者識別番号を記入する。

4) RNAの増幅と処置

国立がんセンター研究所 薬効試験部 西尾らにより、上記試料より抽出したtotal RNA(100-1000ng)より、T7 RNA増幅法を用いてRNAを検体採取後1週間以内に増幅する。RNA→DNA→RNAの増幅サイクルは2回繰り返す、50 μg 以上のRNAを得る。cDNA probeを作成し、Custom Atlas[™] Array(CLONTECH社)を用いて遺伝子解析を行う。反応水はRnase free(DPEC処理済)のものを用い、RNAは必ず70%エタノールにて保存する。

5) 測定項目

三菱化学安全科学研究所 関島らにより増幅した RNA から 32P でラベルした cDNA プローブを作成し、Custom ATLAS™ Array (Clontech 社) にハイブリダイズさせる。本 array は、薬剤感受性に関与する可能性のあるヒト癌に関連の深い 775 種類の遺伝子をスポットした filter array である。(array 上の遺伝子は別途添付) BAS system (FUJIFILM 社) により各スポットのシグナル強度を数値化する。

6) 解析

国立がんセンター研究所 薬効試験部 西尾ら、および東京大学大学院医学系研究科健康化学 大橋らにより、腫瘍縮小効果、病理学的効果および有害事象の程度と、内分泌療法施行前の乳癌組織および末梢血リンパ球の遺伝子発現量との関係を、多変量解析をベースにした統計学手法（クラスタリング、Q-Q プロット、Bi-プロット解析）を用いて解析し、臨床像を予測する遺伝子を選択する。また内分泌療法前後の遺伝子発現を比較し、遺伝子発現に及ぼす薬力学的効果の検討も行う。

a) 乳癌術前内分泌療法の臨床的腫瘍縮小効果の予測因子となりうる遺伝子群、および薬物有害事象を予測する遺伝子群の選択

(用いる検体) 内分泌療法施行前の乳癌組織、末梢血リンパ球

825 個の乳癌組織の遺伝子発現値を用いて主成分解析をおこない、臨床像と解析結果を比較し、臨床効果、有害事象を反映する主成分を見出し、遺伝子を選択する。選択された遺伝子については、既知の予後予測因子との相関を検討する。またリンパ球の遺伝子発現値、および両組織を併せた発現値を用いた同解析を行い、各主成分の意味付けを、臨床像と比較して行う。この解析から、リンパ球の、内分泌療法の感受性、有害事象予測のサロゲート組織としての可能性についても検討する。

b) 内分泌療法前後の遺伝子発現変化による薬力学的評価

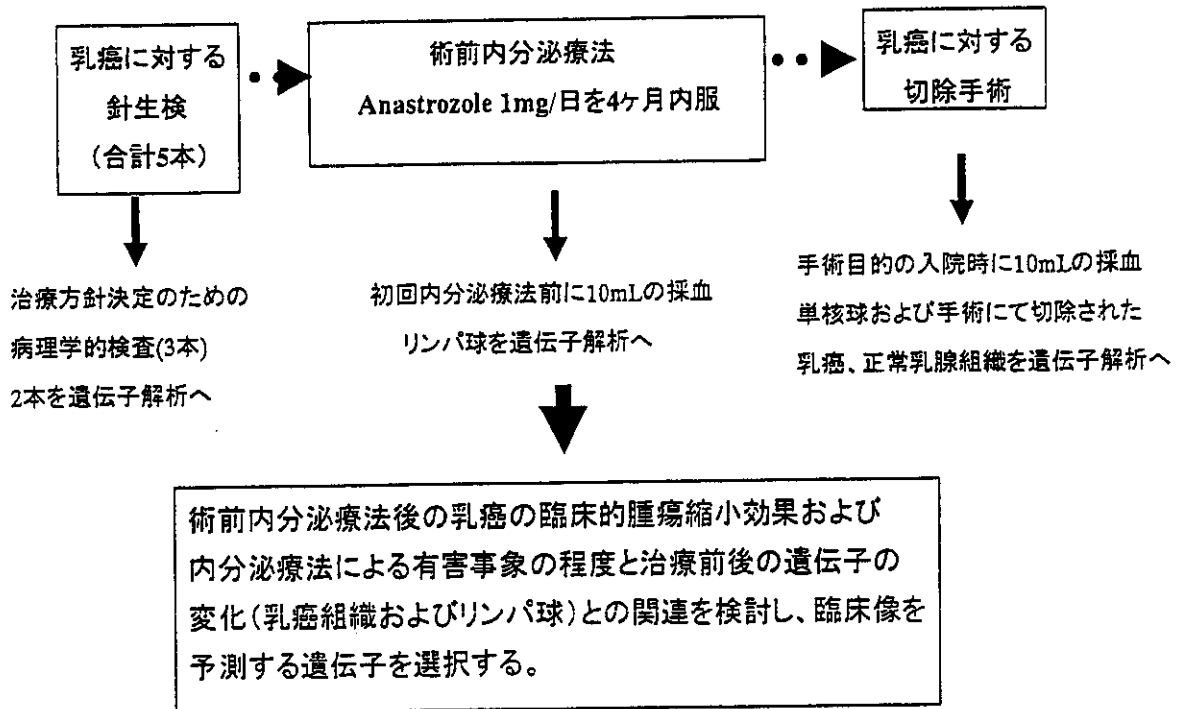
(用いる検体) 内分泌療法施行前後の乳癌組織、末梢血リンパ球、

内分泌療法施行後の正常乳腺組織 (内分泌療法施行前の検体があるときのみ)

内分泌療法施行前後の遺伝子発現値を用いて Q-Q plot 解析を行い、薬剤が遺伝子発現に影響を及ぼしたかを検証する。また同解析法を用いて、どの遺伝子カテゴリーが最も薬剤の影響を受けるかを見出す。併せて癌組織と、リンパ球の薬剤反応性の違いも検討する。その後主成分解析を行い、薬剤によって最も影響を受ける遺伝子を選択する。可能であれば、a) で選択された遺伝子の、内分泌療法後

の発現変化についても検討する。

本研究の流れ



5. 予想される結果および危険

本研究の主たる目的は腫瘍の術前内分泌療法(ホルモン高感受性の閉経後乳癌に対するアナストロゾール投与)に対する感受性予測に関わる遺伝子情報の検索である。術前内分泌療法による臨床的腫瘍縮小効果を予測することができれば、将来乳がん初期治療において、切除手術の省略や、予後因子や薬剤感受性に応じた術前・術後内分泌療法のレジメンの選択など、治療の個別化が実現されることが期待される。

本研究に用いる cDNA array はヒト癌との関連性が高い遺伝子を選択し作成されたフィルターアレイで、各遺伝子の発現量を半定量的に解析するものである。したがって特定の遺伝子変異を検出する性質のものではなくゲノム解析にはあたらない。また本研究による提供者の遺伝子発現解析結果が外部に漏洩したとしても、提供者およびその家族が社会的差別を受ける可能性や、精神的・心理的不利益を蒙る可能性はない。また本研究は探索的なものであり、現時点で本研究による解析結果をもって治療方法が変更されることはない。

6. 提供者によるインフォームドコンセント

研究責任者または研究担当者は提供者に対し、本研究の意義、目的、方法、予想される結果、提供者が蒙る可能性のある不利益、資料の保存及び使用方法などについて、十分な説明を行い、文書による同意を取得する。

提供者は自らが与えた同意について、随時、不利益を受けることなく撤回することができる。研究責任者は提供者から同意の撤回があった場合には、当該提供者に関わる資料や結果を廃棄する。ただし、すでに結果が公表されている場合には、研究結果については廃棄しなくてもよい。

7. 検体等の保存および廃棄

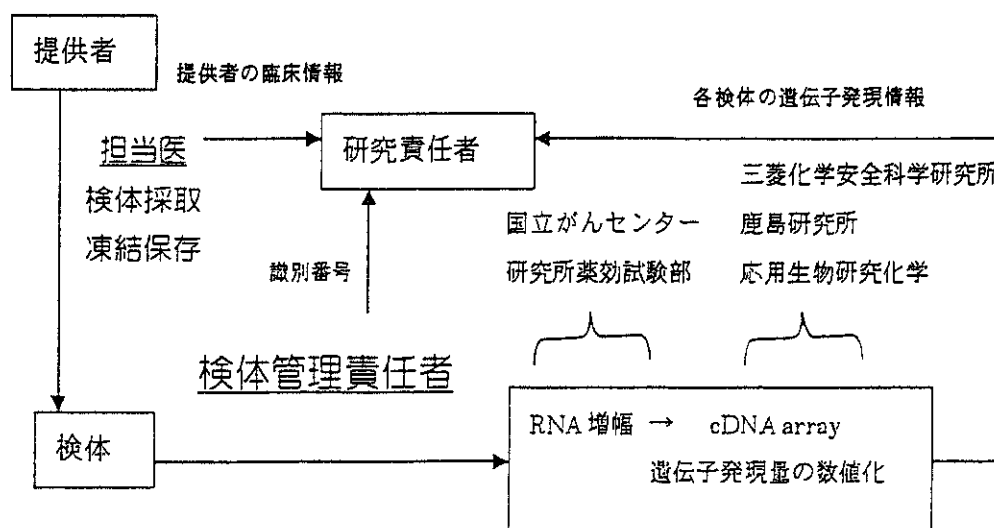
研究期間中は研究実施担当者が研究実施機関である国立がんセンター中央病院内研究支援施設内の冷凍庫内に保管する。提供者の同意が得られた場合には、更なる遺伝子研究の貴重な資源として、研究期間終了後も同所に保管する。

ただし、更なる遺伝子研究の目的は乳癌の内分泌療法の効果や有害事象に関連した遺伝子の研究に限定したものとする。

提供者との同意事項により試料を廃棄する場合には、しかるべき破壊処理を施した後、廃棄する。

8. 個人識別情報の管理と匿名化の方法

保存した検体は一定数に達したのち、検体管理責任者が検体識別番号により符号化する。符号化された検体は研究支援施設内で RNA の増幅および cDNA array とのハイブリダイゼーションを行い、測定機関(三菱化学安全研究所 鹿島研究所)に搬入する。症例・符号対照表は、国立がんセンター中央病院乳腺内科の検体管理責任者により厳重に保管するものとし、RNA の増幅や cDNA array 測定の担当者には個人を特定するような臨床情報は伝えない。



9. 説明・同意文書

説明同意文書は本研究計画書に添付する。説明・同意文書は原本を診療記録へ保管する。また、コピーを患者本人へ手渡す。

10. 遺伝情報の開示に関する考え方

本研究は得られる遺伝情報が提供者の状態を評価するための情報として精度や確実性に欠く可能性があり、原則として提供者に解析結果は開示しない。ただし、提供者本人が開示を希望する場合には、情報の精度や確実性に留意し、説明する。提供者本人の同意がない場合には、提供者以外の人に対し情報は開示しない。

11. 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制

本研究の位置付けは、腫瘍組織における抗癌剤感受性・耐性に関する探索的研究の段階にあり、遺伝子カウンセリングの対象とならない。

12. 本研究の grant support について

平成 14 年度厚生労働省科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）（研究代表者：藤原康弘 研究課題名：cDNA アレイを用いた新しい乳癌治療体系の構築（H14-トキシコ-007））（平成 14 年 7 月 22 日承認）により本研究は support される。

13. 研究結果の発表

試験終了後に遺伝子発現プロファイルの解析を行い、研究結果を公表する。

公表は研究代表者、あるいは試験担当医師がしかるべき英語論文発表及び学会発表の形で発表する。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。

1 4 . 研究組織および研究責任者

研究責任者

国立がんセンター中央病院 内科：藤原康弘

共同研究者

国立がんセンター研究所 薬効試験部：西尾和人

国立がんセンター中央病院 内科：渡辺 亨

東京大学大学院 医学系研究科健康科学：大橋靖雄

(株)三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所 応用生物化学研究化学：関島 勝

研究協力者

国立がんセンター中央病院 内科：勝俣範之

安藤正志（検体管理責任者）

チーフレジデント：清水千佳子

山中康弘

徳永伸也

国立がんセンター中央病院 外科：福富隆志

明石定子

1 5 . 参 考 文 献

- 1) Eifel P et al. National institutes of health consensus development conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1, 2000. J Natl Cancer Inst 93, 979-989, 2001.
- 2) Goldhirsch A et al. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. J ClinOncol 19, 3817, 2001.
- 3) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 352, 930, 1998.
- 4) Fisher B et al: Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 . J Clin Oncol 15, 2483, 1997.
- 5) Hage JA, Velde CJH, Julien JP, et al: Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902, J Clin Oncol 19, 4224, 2001
- 6) Mansi JL, Smith IE, Walsh G, et al. Primary medical therapy for operable breast cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 25: 1623, 1989.
- 7) Hoff PM, Valero V, Buzdar AU, et al. Combined modality treatment of locally advanced breast carcinoma in elderly patients or patients with severe comorbid conditions using tamoxifen as the primary therapy. Cancer 88: 2054, 2000.
- 8) Mauriac L, Debled M, Durand M et al. Neoadjuvant tamoxifen for hormone-sensitive non-metastatic breast carcinomas in early postmenopausal women. Ann Oncol 13: 293, 2002.
- 9) Gazet LC, Ford HT, Coombs RC, et al. Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. Eur J Surg Oncol 20: 207, 1994.
- 10) Mustacchi G, Milani S, Pluchinotta A, et al. Tamoxifen or surgery plus tamoxifen as primary treatment for elderly patients with operable breast cancer: The G.R.E.T.A. Trial. Group for Research on Endocrine Therapy in the Elderly. Anticancer Res 14:2197, 1994.
- 11) Dixon JM, Renshaw L, Bellamy C, et al. The effects of neoadjuvant anastrozole(Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized double-blind, single-center study. Clin Cancer Res 6: 2229, 2000
- 12) Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1 and/or ErbB-2-positive , estrogen receptor-positive primary breast cancer. evidence from a phase III randomized trial..

J Clin Oncol 19: 3808, 2001.

- 13) Ravdin PM, Green SM, Dorr TM, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 10: 1284, 1992.
- 14) Van't Veer LJ et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature 415, 530, 2002.
- 15) Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. PNAS 98, 10869, 2001.
- 16) Kihara C, Tsunoda T, Tanaka T et al. Prediction of sensitivity of esophageal tumors to adjuvant chemotherapy by cDNA microarray analysis of gene expression profiles. Cancer Res 61, 2129, 2001.
- 17) Evans WE, Yi HY, Bomgaars L, et al. Preponderance of Thiopurine S-Methyltransferase Deficiency and Heterozygosity Among Patients Intolerant to Mercaptopurine or Azathioprine. J Clin Oncol 19, 2293-2301, 2001
- 18) 文部科学省、厚生労働省、経済産業省。 ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針ホームページ (URL: <http://www2.ncc.go.jp/elsi/>)

ホルモン高感受性の閉経後乳癌に対するアナストロゾール投与による術前内分泌療法
の第Ⅱ相試験
附随研究
「DNA アレイによる原発性乳癌の術前内分泌療法におけるホルモン剤感受性決定遺伝子の検討」
説明文書

《オーダーメイド医療を目指して》

現在、乳癌の初期治療はしこりの大きさや性質などに応じて手術とホルモン剤や抗癌剤などの内科的な治療の組み合わせて行うことが標準になっています。それは大勢の患者さんの参加した臨床試験の結果によって、再発リスクの高い患者さんへの術前・術後のお薬の治療が再発予防に有効であることが証明されてきたからです。

しかし、患者さん一人一人について考えるとき、例えばAさんは抗癌剤やホルモン剤が非常によく効いて手術のときに細胞がひとつも残っていなかったので手術は不要だったかもしれない、Bさんでは再発するまでの期間を延ばす効果はあったかもしれない、Cさんは手術だけで十分再発しなかったかもしれない、またDさんは抗癌剤やホルモン剤にはまったく再発予防効果がなくて副作用ばかり強かった、などいろいろな状況が考えられます。現在の科学では抗癌剤やホルモン剤の効きやすさ、効きにくさ、およびお薬の治療による副作用を正確に予測することはできませんが、もしそれを前もって知ることができれば、患者さん個人個人に応じて安全で有効性の高い治療を提供できるようになると考えられます。こうした治療法はオーダーメイド医療といわれ、21世紀の究極の癌治療として、全世界的に先端的な研究への取り組みが始まったところです。

遺伝子とは、染色体中に一定の順序で配列されて、各々一つずつの遺伝子の特徴となる性質を決定し、両親から子孫へ、細胞から細胞へと伝えられる遺伝因子です。遺伝子の本体は、多くの場合、DNA（デオキシリボ核酸）であり、DNAの配列の小単位によって特定の性質を発現したり、調節したりする情報が伝えられます。ホルモン剤の効きやすさ、効きにくさは、癌の組織での遺伝子の働きの程度によって決まっていることが予想されています。遺伝子とは生物の構造や機能に関する情報をのせた最小の単位であり、ヒトには約20,000 - 30,000 個の遺伝子があると報告されています。多数の遺伝子をいちどに解析する方法はありませんでした。しかし、近年cDNA マイクロアレイという新しい技術の導入とコンピュータ技術の発達により、数百から数万の遺伝子の解析をいっぺんに行うことが可能になりました。また、最近ではあるお薬の治療による副作用の程度と遺伝子の関係を調べる研究が行われています。

私たちはこの手法を用いて、様々な遺伝子を解析し、ホルモン剤の効果および副作用を予測できるようになり、将来乳癌にかかる患者さんに、より安全で有効な治療を提供することができるようになるのではないかと考えています。この研究はその第一歩として大変

意義深い研究であるといえます。

《この附随研究の目的》

国立がんセンター中央病院乳腺グループで行っているホルモン高感受性の閉経後乳癌に対するアナストロゾール投与による術前内分泌療法第II相試験に参加される患者さんのうち、さらにこの研究にもご協力いただける患者さんを対象に、乳癌の細胞とリンパ球の遺伝子の働きとホルモン剤の効果および副作用の程度との関連をみる研究を行い、これらの研究より乳癌に対する術前内分泌療法の治療効果と副作用の程度を予測する様々な遺伝子の関連を見つけ出します。その結果、将来、乳癌の術前内分泌療法を受ける患者さんに対してより安全で有効性の高い治療を選択するための手がかりを得ることを目的としています。

《方法》 *図 本研究の流れを参照して下さい。

術前内分泌療法を受けていただく際には、治療方針の決定のために通常行う検査として、乳房の腫瘍に対して針生検を行い、3本の検体（癌組織）を採取します。本研究の参加に同意をいただいた患者さんには、さらに2本の針生検の検体を採取させていただき、本研究のために凍結保存させていただきます。（研究に参加されない場合は、通常の病理検査用にすべてホルマリン固定にします。）針生検では、まず痛みを予防するために皮膚に局所麻酔の注射をおこないます。麻酔をした皮膚に数ミリメートルの傷をつくり、そこから太い針（直径が14Gあるいは16G）を刺入して組織を採取します。この研究のために追加して採取する検体も、続けて同じ皮膚の傷穴から採取します。検体の採取にあたり出血をすることがありますが、体への影響はほとんどありません。痛みのある場合は局所麻酔薬を追加します。検査後に皮下出血となるのを予防するために、傷の上を丸めたガーゼで圧迫します。当日は飲酒・入浴は控えてください。

さらに、術前のホルモン剤投与開始日と手術目的に入院された当日に、通常の採血のほかに約10mLの採血を余分にさせていただきます。この採血による体への悪い影響はありません。

また、手術時に切除した乳腺組織から残っている乳癌組織と正常の乳腺組織を一部凍結保存します。

ご提供いただいた血液や組織について、cDNAマイクロアレイという方法で、癌に関連する約800の遺伝子がどれくらい機能しているかを術前の内分泌治療の前後で比較します。それらの遺伝子の機能のしかたや、治療による変化が治療効果および副作用とどのように関連していくかを調べるのです。実際にcDNAマイクロアレイの測定を行うのは三菱化学という外部機関になりますが、検体の搬入の際には患者さん個人名等のプライバシーに関する情報は伏せられ、検体をいれた容器に患者さんを区別するための番号のみが記されます。

《予想される結果と不利益》

この研究の主たる目的は乳癌の術前内分泌療法に対する効きやすさ、効きにくさ、および抗癌剤の副作用のやすさや、でにくさの予測に関わる遺伝子を探し出すことにあります。内分泌治療により癌細胞が完全に消失するような患者さんには、将来、乳癌の治療において、手術を行わなくてもよい、あるいは再発予防のために抗癌剤を使わなくてもよいことも考えられますし、そうでなくても、効果の期待できないホルモン剤は使用しないなど、オーダーメイド治療が実現されることが期待されます。また、個々の患者さんに対して副作用のやすいお薬の使用を控えることも可能となることが予想されます。もちろん、この研究自体はまだまだ探索的なものであり、この附随研究による結果をもって現時点で患者さんの治療方法が変更されることはありません。また、この附随研究への参加によって患者さん本人が直接受ける利益はありません。しかし、将来の患者さんがオーダーメイド医療を受けることによる理想の医療を実現するには今後も多くの臨床研究を行っていかなくてはなりません。

なお、この研究は特定の遺伝子の異常を検出し、癌になりやすさを調べるという性質の研究ではありません。したがって万一の研究の結果が外部に漏洩したとしても、あなたやご家族が社会的差別を受ける可能性や、精神的・心理的不利益を蒙る可能性はほとんどないといえます。

《この附随研究への参加について》

この附随研究への参加の同意はあなたの自由意思にもとづきます。ご協力いただいた場合の謝礼等は一切ありません。ご希望があれば研究計画書や資料を閲覧することも可能です。研究の結果はしかるべき学会または誌上に発表することになりますが、その際に個人名等プライバシーに関わる情報は一切公表されません。

この附随研究にご協力いただけない場合も、治療などの対応について不利益を得ることはまったくありません。本研究には参加せずに「ホルモン高感受性の閉経後乳癌に対するアナストロゾール投与による術前内分泌療法の第Ⅱ相試験」にのみ参加することも可能です。また、一度ご協力に同意いただけた場合も、いつでもこの附随研究への参加の同意を取り下げることができます。同意を取り下げたい場合には、担当医または本附随研究に関する問い合わせ先に口答でお伝えください。その場合は研究目的に保存した血液や組織を、個人が特定できないような処理を施した後に廃棄します。ただし、同意を取り消したときにすでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、結果などを廃棄できないことがあります。

《研究期間とご提供いただいた検体の保存について》

研究の期間は 2002 年 10 月より約 2 年間の予定です。この附随研究が終了した後も国立

がんセンター中央病院 研究支援施設内にご提供いただいた検体を保存させていただき、将来乳癌治療に関わる重要な知見が得られた際には、乳癌の内分泌療法の効果や副作用に関する研究目的にご提供いただいた検体を使用させていただく可能性があります。ただし、ご提供いただいた検体の保存に関して同意いただけない場合には、血液や組織を、個人が特定できないような処理を施した後に廃棄します。その場合にも患者さんの不利益となることはありません。

《研究施設ならびに責任者》

研究責任者

国立がんセンター中央病院 内科 藤原康弘

検体管理責任者

国立がんセンター中央病院 内科 安藤正志

《この附随研究に関する問い合わせ先》

国立がんセンター中央病院

内科

藤原康弘

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

電話 03-2542-2511 (代表)

ホルモン高感受性の閉経後乳癌に対するアナストロゾール投与による術前内分泌療法の第 II 相試験 附随研究「DNA アレイによる原発性乳癌の術前内分泌療法におけるホルモン剤感受性決定遺伝子の検索」

同意書

私はホルモン高感受性の閉経後乳癌に対するアナストロゾール投与による術前内分泌療法の第 II 相試験の附随研究「DNA アレイによる原発性乳癌の術前内分泌療法におけるホルモン剤感受性決定遺伝子の検索」について、担当医師より以下の項目について文書を用いた説明を受け、十分理解いたしましたので、研究への参加に同意します。

- ① 研究の意義
- ② 研究の目的
- ③ 研究の方法
- ④ 予想される結果と不利益
- ⑤ 研究参加の同意は私の自由意志にもとづくこと
- ⑥ 同意の撤回について
- ⑦ プライバシーの保護と研究結果の発表について
- ⑧ 研究計画書や資料の閲覧について
- ⑨ 検体の保存について（将来乳癌治療に関わる研究目的に利用するためご提供いただいた検体を保存いたします。）
- ⑩ 研究組織および責任者
- ⑪ 問い合わせ先

ご提供いただいた血液や乳癌組織の保存について、

- 同意する
 同意しない

平成 年 月 日

氏名 _____

私はホルモン高感受性の閉経後乳癌に対するアナストロゾール投与による術前内分泌療法の第 II 相試験附随研究「DNA アレイによる原発性乳癌の術前内分泌療法におけるホルモン剤感受性決定遺伝子の検索」について、上記事項につき文書を用いて説明を行いました。

平成 年 月 日

説明医師 氏名 _____