

付表:ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)

## ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則

- 1964年6月、フィンランド、ヘルシンキの第18回WMA総会で採択  
 1975年10月、東京の第29回WMA総会で修正  
 1983年10月、イタリア、ベニスの第35回WMA総会で修正  
 1989年9月、香港、九龍の第41回WMA総会で修正  
 1996年10月、南アフリカ共和国、サマーセットウエストの第48回WMA総会で修正  
 2000年10月、英国、エジンバラの第52回WMA総会で修正

### A. 序言

- 1.世界医師会は、ヒトを対象とする医学研究に関わる医師、その他の関係者に対する指針を示す倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。ヒトを対象とする医学研究には、個人を特定できるヒト由来の材料及び個人を特定できるデータの研究を含む。
- 2.人類の健康を向上させ、守ることは、医師の責務である。医師の知識と良心は、この責務達成のために捧げられる。
- 3.世界医師会のジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の倫理の国際綱領は、「医師は患者の身体的及び精神的な状態を弱める影響をもつ可能性のある医療に際しては、患者の利益のためのみ行動すべきである」と宣言している。
- 4.医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とする試験に一部依存せざるを得ない研究に基づく。
- 5.ヒトを対象とする医学研究においては、被験者の福利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先させなければならない。
- 6.ヒトを対象とする医学研究の第一の目的は、予防、診断及び治療方法の改善並びに疾病原因及び病理の理解の向上にある。最善であると証明された予防、診断及び治療方法であっても、その有効性、効果、利用し易さ及び質に関する研究を通じて、絶えず再検証されなければならない。
- 7.現在行われている医療や医学研究においては、ほとんどの予防、診断及び治療方法に危険及び負担が伴う。
- 8.医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康及び権利を擁護する倫理基準に従わなければならない。弱い立場にあり、特別な保護を必要とする研究対象集団もある。経済的及び医学的に不利な立場の人々が有する特別のニーズを認識する必要がある。また、自ら同意することができないまたは拒否することができない人々、強制下で同意を求められるおそれのある人々、研究からは個人的に利益を得られない人々及びその研究が自分のケアと結びついている人々に対しても、特別な注意が必要である。
- 9.研究者は適用される国際的規制はもとより、ヒトを対象とする研究に関する自国の倫理、法及び規制上の要請も知らなければならない。いかなる自国の倫理、法及び規制上の要請も、この宣言が示す被験者に対する保護を弱め、無視することが許されてはならない。

### B. すべての医学研究のための基本原則

- 10.被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることは、医学研究に携わる医師の責務である。
- 11.ヒトを対象とする医学研究は、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献の十分な知識、他の関連した情報源及び十分な実験並びに適切な場合には動物実験に基づかなければならない。
- 12.環境に影響を及ぼすおそれのある研究を実施する際の取扱いには十分な配慮が必要であり、また研究に使用される動物の生活環境も配慮されなければならない。
- 13.すべてヒトを対象とする実験手続の計画及び作業内容は、実験計画書の中に明示されていなければならない。この計画書は、考察、論評、助言及び適切な場合には承認を得るために、特別に指名された倫理審査委員会に提出されなければならない。この委員会は、研究者、スポンサー及びそれ以外の不適当な影響を及ぼすすべてのものから独立であることを要する。この独立した委員会は、研究が行われる国の法律及び規制に適合していなければならない。委員会は進行中の実験をモニターする権利を有する。研究者は委員会に対し、モニターの情報、特にすべての重篤な有害事象について報告する義務がある。研究者は、資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり、その他起こり得る利害の衝突及び被験者に対する報奨についても、審査のために委員会に報告しなければならない。
- 14.研究計画書は、必ず倫理的配慮に関する言明を含み、またこの宣言が言明する諸原則に従っていることを明示しなければならない。
- 15.ヒトを対象とする医学研究は、科学的な資格のある人によって、臨床的に有能な医療担当者の監督下においてのみ行われな

なければならない。被験者に対する責任は、常に医学的に資格のある人に所在し、被験者が同意を与えた場合でも、決してその被験者にはない。

16. ヒトを対象とするすべての医学研究プロジェクトは、被験者または第三者に対する予想し得る危険及び負担を、予見不能な利益と比較する注意深い評価が事前に行われていなければならない。このことは医学研究における健康なボランティアの参加を排除しない。すべての研究計画は一般に公開されていなければならない。
17. 医師は、内在する危険が十分に評価され、しかもその危険を適切に管理できることが確信できない場合には、ヒトを対象とする医学研究に従事することを控えるべきである。医師は、利益よりも潜在する危険が高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合には、すべての実験を中止しなければならない。
18. ヒトを対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に伴う被験者の危険と負担にまさる場合にのみ行われるべきである。これは、被験者が健康なボランティアである場合は特に重要である。
19. 医学研究は、研究が行われる対象集団が、その研究の結果から利益を得られる相当な可能性がある場合にのみ正当とされる。
20. 被験者はボランティアであり、かつ十分説明を受けた上でその研究プロジェクトに参加するものであることを要する。
21. 被験者の完全無欠性を守る権利は常に尊重されることを要する。被験者のプライバシー、患者情報の機密性に対する注意及び被験者の身体的、精神的完全無欠性及びその人格に関する研究の影響を最小限に留めるために、あらゆる予防手段が講じられなければならない。
22. ヒトを対象とする研究はすべて、それぞれの被験予定者に対して、目的、方法、資金源、起こり得る利害の衝突、研究者の関連組織との関わり、研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態について十分な説明がなされなければならない。対象者はいつでも報復なしに、この研究への参加を取りやめ、または参加の同意を撤回する権利を有することを知らされなければならない。対象者がこの情報を理解したことを確認した上で、医師は対象者の自由意志によるインフォームド・コンセントを、望ましくは文書で得なければならない。文書による同意を得ることができない場合には、その同意は正式な文書に記録され、証人によって証明されることを要する。
23. 医師は、研究プロジェクトに関してインフォームド・コンセントを得る場合には、被験者が医師に依存した関係にあるか否か、または強制の下に同意するおそれがあるか否かについて、特に注意を払わなければならない。もしそのようなことがある場合には、インフォームド・コンセントは、よく内容を知り、その研究に従事しておらず、かつそうした関係からまったく独立した医師によって取得されなければならない。
24. 法的無能力者、身体的若しくは精神的に同意ができない者、または法的に無能力な未成年者を研究対象とするときには、研究者は適用法の下で法的な資格のある代理人からインフォームド・コンセントを取得することを要する。これらのグループは、研究がグループ全体の健康を増進させるのに必要であり、かつこの研究が法的な能力者では代替して行うことが不可能である場合に限り、研究対象に含めることができる。
25. 未成年者のように法的無能力であるとみられる被験者が、研究参加についての決定に賛意を表すことができる場合には、研究者は、法的な資格のある代理人からの同意のほかさらに未成年者の賛意を得ることを要する。
26. 代理人の同意または事前の同意を含めて、同意を得ることができない個人被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントの取得を妨げる身体的／精神的状況がその対象集団の必然的な特徴であるとすれば、その場合に限り行わなければならない。実験計画書の中には、審査委員会の検討と証人を得るために、インフォームド・コンセントを与えることができない状態にある被験者を対象にする明確な理由が述べられていなければならない。その計画書には、本人あるいは法的な資格のある代理人から、引き続き研究に参加する同意をできるだけ早く得ることが明示されていなければならない。
27. 著者及び発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務づけられている。ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない。この刊行物中には、資金提供の財源、関連組織との関わり及び可能性のあるすべての利害関係の衝突が明示されていなければならない。この宣言が策定した原則に沿わない実験報告書は、公刊のために受理されてはならない。

### C. メディカル・ケアと結びついた医学研究のための追加原則

28. 医師が医学研究をメディカル・ケアと結びつけることができるのは、その研究が予防、診断または治療上価値があり得るとして正当であるとされる範囲に限られる。医学研究がメディカル・ケアと結びつく場合には、被験者である患者を守るためにさらなる基準が適用される。
29. 新しい方法の利益、危険、負担及び有効性は、現在最善とされている予防、診断及び治療方法と比較考量されなければならない。ただし、証明された予防、診断及び治療方法が存在しない場合の研究において、プラシーボまたは治療しないことを選択を排除するものではない。
30. 研究終了後、研究に参加したすべての患者は、その研究によって最善と証明された予防、診断及び治療方法を利用できるこ

---

とが保障されなければならない。

31. 医師はケアのどの部分が研究に関連しているかを患者に十分説明しなければならない。患者の研究参加の拒否が、患者と医師の関係を断じて妨げるべきではない。
32. 患者治療の際に、証明された予防、診断及び治療方法が存在しないときまたは効果がないとされているときに、その患者からインフォームド・コンセントを得た医師は、まだ証明されていないまたは新しい予防、診断及び治療方法が、生命を救い、健康を回復し、あるいは苦痛を緩和する望みがあると判断した場合には、それらの方法を利用する自由があるというべきである。可能であれば、これらの方法は、その安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。すべての例において、新しい情報は記録され、また適切な場合には、刊行されなければならない。この宣言の他の関連するガイドラインは、この項においても遵守されなければならない。

（分担）研究報告書

付随研究(1)

MRI、PET等の画像診断法による化学療法、放射線療法の効果判定可能性の検討

分担研究者

中村清吾

聖路加国際病院外科医長

A. 研究目的

乳癌手術における術前薬物療法の主たる目的は、（1）使用薬剤の感受性を把握（2）予後の予測（pCRを達成した場合は最も予後が良好である）（3）乳房温存手術施行率の向上の3点が挙げられる。さらに、pCRを達成した場合は、非手術への可能性がでてくる。そこで、術前に腫瘍量の変化を客観的に計測し、残存腫瘍の広がりや正確に評価することが重要となる。そこで、pCRであることを最も正確に予測できる画像診断の手段と、その指標について検討した。

B. 研究方法

乳癌の診断において用いられる代表的な画像診断、すなわちマンモグラフィ、超音波、CT、MRI、PETのうち、大きさの計測が容易で、どの施設でも有すると考えられる超音波画像を基本とし、CT、MRI、PETに関しては、それぞれを広がり診断として定期的に撮影している3施設（国立がんセンター中央病院、国立がんセンター東病院、聖路加国

際病院）が集まって、どの方法が最も有用性が高いかを評価するための共同研究を始めることとなった。本年度は、本研究班のプロトコール実施にあたり、各画像診断の撮影および診断基準を作成した。

C. 研究結果と考察

本臨床研究に参加予定施設に対して、癌の広がり診断に際し、どのような画像診断を用いているかということに関する予備調査を実施した。その結果に基づき、画像診断小班を結成し、以下の画像診断に関するプロトコールを作成した。

D. 超音波検査研究計画（概略）

- 患側の方の下に枕をいれて、胸郭を水平にした半側臥位で行う。
- 腫瘍径は腫瘍の低エコー部分のみでなく、周囲の高エコー部分（境界部高エコー像）の部分を含んで計測する。
- 化学療法後、計測困難になることがあるので、低エコー腫瘍として認識でき

る領域の範囲の測定と、それを含めた構築の乱れの部分とを両方計測する。

その際、確実に病変がある場合と、疑わしい場合とをはっきり明記しておく。

- 浸潤部分と考えられる腫瘤の大きさと乳管内成分と考えられる所見の広がりとは別に記載する。
- 腫瘍径は 3 dimension で計測する。すなわち、病変の最大径（長径）とこれに直交する断面の最大径（短径）、長軸に直交する深さ方向の最大径（高さ）で表現する。
- 長径 x 短径 x 高さ cm で記載する。探触子の幅より大きいものについては、細かく計測しても正確性に欠けるので、約 5.5 cm のように 0.5cm 単位でおおよその数値を記入する。その際、探触子より over scale であることを書き加えておく。
- 乳頭腫瘍間距離：乳頭直下から腫瘤の乳頭側辺縁までの距離を計測する。
- リンパ節についても最大断面での長径 x 短径で記載する。
- リンパ節門の脂肪沈着の有無を記載し、転移なし、おそらくなし、おそらくあり、あり、の 4 段階で判定する。
- 腋窩レベル I, II, III、鎖骨上、胸骨傍のそれぞれについて評価する

#### E. CT 検査研究計画（概略）

- CT 装置：Aquilion (MSCT) 東芝社製
- 体位：仰臥位
- 造影剤：非イオン性ヨード造影剤
- 造影剤投与方法：健側肘静脈より注入

	単純	早期相	後期相
撮像範囲	150mm 乳房全体	150mm 乳房全体	210mm 乳房全体と腋窩リンパ節領域
撮影厚	3mm 4列	0.5mm 4列 0.5mm 16列	3mm 4列 3mm 16列
ピッチ			
4列	5	5	5
16列	11	11	11
撮像開始		造影剤注入開始後 60秒	造影剤注入開始後 180秒
画像厚	5mm		
サイズ	左右別々に1.5倍で拡大再構成		

#### F. PET 検査研究計画（概略）

- FDG 投与量：250～300MBq
- 撮像時間：Transmission1 分、Emission5 分（CT-PET 導入後も不変）
- 計 7 フレームで頭蓋底から鼠径部までを撮影する。
- 撮像開始は、投与 1 時間後とする。
- 投与直前の血糖値を測定し記録する。
- SUV<sub>max</sub> を測定する。

#### G. MRI 検査研究計画（概略）

- 使用機器(MRI)：GE 社製 SIGNA1.5T
- Coil：Breast phased array coil、
- 撮影シーケンス：EFGRE3D(Enhanced Fast Gradient Echo 3D) TR6.7ms, TE1.7ms,TI40ms,FA15° 256x160

matrix, 実効 slice 厚 1mm、FOV:16cm

- G d 造影：あり（オートインフューザによる静注）スキャンオプションとして、SPECIAL(Special Inversion at lipids) を使用（より良い脂肪抑制画像を得るため）3D画像収集時間：約 90 秒（聖路加国際病院）

#### H. 結論

今回は、画像診断機器及び診断基準が統一化されていることを前提に解析を行い、画像診断におけるCRの評価基準や手順を定めることを最終目的としている。したがって、限られた施設によるパイロットスタディであり、本格的な活用と評価に関しては、別の臨床試験に委ねることとなる。

#### I. 論文発表

- 中村清吾、術前薬物療法の効果判定、（監修）小山博記、霞富士雄（編集委員）飯野佑一、大内憲明、長村義之、

野口眞三郎、平岡眞寛、森政樹、渡辺亨、先端医療シリーズ 21 癌、乳癌の最新医療、先端医療技術研究所、東京 2003 年

- 中村清吾、画像診断に基づく術式選択-三次元 MRI による広がりしんだんと画像ガイド下手術、日本外科学会雑誌 103(11),794-798, 2002
- Yasuhiro Tamaki, Sadako Akashi-Tanaka, Seigo Nakamura, et al. 3D Imaging of intraductal spread of breast cancer and its clinical application for navigation surgery. Breast Cancer. 9(4)289-295, 2002
- 中村清吾 MRI 三次元画像 乳癌の臨床 17(6),524-531, 2002

（分担）研究報告書

付随研究 (2)

多施設共同臨床試験におけるcDNAマイクロアレイによる遺伝子発現プロファイル検討の実現可能性に関する研究

分担研究者

西尾和人

国立がんセンター研究所薬効試験部室長

研究要旨

原発性乳癌に対する術前化学療法とそれに続く放射線治療の有効性・安全性を評価する第Ⅱ相試験に付随する研究として、腫瘍組織、末梢血単核球を採取し、DNAマイクロアレイを用いて治療効果を予測する遺伝子群探索を行う実施可能性を検討する。

の研究者と協議、各施設倫理委員会に提出。

A. 研究目的

- 1) 治療前の乳癌組織、末梢血単核球を用いて、放射線化学療法の病理学的完全奏効率の予測因子となり得る遺伝子群を探索する。
- 2) 治療前後の末梢血単核球の遺伝子発現変化を検出し、薬力学的評価を行うと同時に、放射線化学療法における病理学的完全奏効率の予測因子となり得る遺伝子群を探索する。

(倫理面への配慮)

本研究で行われる遺伝子発現解析はゲノムの解析ではないため、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理的指針」の対象ではない。しかし、その趣旨を踏まえた対応を行い、検体の提供者およびその家族への不利益を最小限に留めるよう配慮する。

B. 研究方法

遺伝子発現解析を付随研究として実施する目的で、その研究体制の確立を検討し、プロトコル案の作製をおこなった。実施概要は、臨床検体採取、保管、精製、匿名化に関する統一プロトコルの作製、全施設

C. 研究結果

本年度は①プロトコル案の完成、②臨床医、病理医、基礎研究者間の匿名化を含む検体及び患者情報管理システムの確立、③多施設間において検体のクオリティコントロールのためのシステムの確立④遺伝子発現解析に用いるプラットフォームの確立を行った。

各施設において同意を得た症例を対象に、治療前に生検組織治療前後に末梢血を採取、匿名化後、臨床検体を、単核球を分離、遺伝子発現解析担当研究者に送付、RNAを抽出、増幅後、遺伝子発現解析を実施する。

#### D. 考察

本年度目標である研究実施体制の確立は、達成した。多施設共同研究のためクオリティコントロールをいかに保つかが課題であるが、サンプル採取以降の操作を単一施設で行うことで解決できる。また腫瘍組織が採取できない症例であっても、末梢血単核球をサロゲート組織として用いることで、評価可能となる可能性がある。術前放射線化学療法によって手術をする必要のない（病理学的完全奏効）症例を、遺伝子発現解析により予測することは有用なアプローチと考えられたが、多施設共同研究として実施する場合、検体処理の問題、被験者個人情報保護の問題など、解決すべき問題が多く当面、限定施設での実施を模索する必要がある。

#### E. 結論

原発性乳癌に対する術前化学療法とそれに続く放射線治療の有効性・安全性を評価する第Ⅱ相試験の付随研究として、網羅的遺伝子発現解析の多施設共同研究の研究体制の確立を目指して検討し、問題点が明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1)Nishiyama N, Okazaki S, Cabral H, Miyamoto M, Kato Y, Sugiyama Y, Nishio K, Matsumura Y, Kataoka K. Novel cisplatin-incorporated polymeric micelles can eradicate solid tumors in Mice. *Cancer Res.* 2003 63:8977-8983.

(2)Tsunoda T, Koh Y, Koizumi F, Tsukiyama S, Ueda H, Taguchi F, Saijo N, Nishio K. Differential gene expression profiles and identification of the genes relevant to clinicopathologic factors in colorectal cancer selected by cDNA array method in combination with principal component analysis. *2003 Int J Oncol.* 23:49-59.

(3)Nishiyama N, Koizumi F, Okazaki S, Matsumura Y, Nishio K, Kataoka K. Differential gene expression profile between PC-14 cells treated with free cisplatin and cisplatin-incorporated polymeric micelles. *Bioconjug. Chem.* 2003 14:449-457.

(4)Yamanaka R, Akutagawa S, Taguchi F, Yajima N, Tsuchiya N, Uzuka T, Morii K, Takahashi H, Tanaka R, Saijo N, Nishio K. Selection of surrogate marker genes in primary central nervous system lymphomas for radio-chemotherapy by DNA array analysis of gene expression profiles. *Int J Oncol.* 2003 23:913-923.

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

（分担）研究報告書

術前化学療法、放射線治療に引き続き実施する乳癌外科手術の品質管理に関する研究

分担研究者

岩田広治

愛知県がんセンター乳癌外科部長

研究要旨

「腫瘍径2cm以上のI-III期原発乳癌に対する術前化学療法とそれに続く放射線照射の有効性・安全性試験」における外科手術の位置付け、安全性評価を通して、術前化学療法および放射線照射後の外科手術の標準的手技を検討する。

A. 研究目的

「腫瘍径2cm以上のI-III期原発乳癌に対する術前化学療法とそれに続く放射線照射の有効性・安全性試験」における外科手術の有効性（必要性）と安全性の評価を行う。

B. 研究方法

本試験に登録された患者において化学療法施行前の腫瘍マーキングの有効性、外科手術の有効性（必要性）・安全性の評価をセントラルレビューとして行う。

（倫理面への配慮）

本試験のプロトコルは全ての参加施設のIRBにて承認を得てから施行予定である。

C. 研究結果

本年度は、本試験のプロトコル作成段階

において、外科手術のパートを担当した。特にcCR症例の出現を予想して化学療法施行前の腫瘍存在部位のマーキングを行うことを決め、センチネルリンパ節生検の位置付けを決定した。さらに化学療法、放射線治療後の手術であり、安全性の評価基準を定めた。また、当院では現在までに既に別のプロトコルで術前化学療法後の手術が多く施行されている。

D. 考察

現段階では、本試験への実際の登録はまだであり手術を行う段階までには今後約1年の歳月が必要になる。そこで、別のプロトコルにおける術前化学療法後の外科手術の有効性（必要性）・安全性に関するデータをretrospectiveに集積することにする。

## E. 結論

術前化学療法および放射線照射後の手術の有効性・安全性に関しては今後の症例登録とデータの集積を待つて評価する。

## F. 研究発表

- 学会発表

重盛千香、岩田広治、術前化学療法にてpCRになった局所進行乳癌の一例 第266回、東海外科学会 2003

（分担）研究報告書

臨床試験計画書作成過程における科学性保持のための具体的方法に関する研究

分担研究者

向井博文

国立がんセンター東病院化学療法科

研究要旨

「乳がん初期治療において化学療法、放射線療法による非外科治療は外科治療を置換しうるか否かを検証すること」を目標とし、化学療法と放射線療法により十分な病理学的完全寛解率が達成しうるかを多施設共同試験で検討する。このために、科学および倫理の両面に配慮した綿密な研究計画書を作成した。また付随研究として「MRI（核磁気共鳴断層撮影法）およびPET（ポジトロン断層撮影法）による腫瘍縮小効果と病理学的抗腫瘍効果の関連の検討」を計画した。

A. 研究目的

再発高危険度群乳がん症例に対して微小転移撲滅のために化学療法は必須である。化学療法は術前に行うこと（術前化学療法）が標準的治療とされている。しかし、手術の後遺症として乳房喪失等の美容上の問題、上腕浮腫等の機能上の問題があり、これを改善するために乳房への放射線療法の併用が考案され切除範囲を縮小させる傾向にある。本研究は「乳がんの非外科治療の有効性、安全性の確立」を目標とし「全身治療としての化学療法、局所治療としての放射線療法を併用し、再発高危険度群乳がん症例の生命予後を改善し、さらに外科手術を割愛することにより、美容上、機能上の合

併症を予防しうるか」を検証する。これが検証されれば、乳がん罹患女性の治療後の心理的、機能的重圧を解除し、女性の社会、個人生活を充実させることができる。

B. 研究方法

内科、放射線療法、外科、病理の複数の専門医からなる多施設共同研究体制を整備し「術前化学療法・放射線療法の病理学的効果検討のための臨床試験」の研究計画書を作成する。付随研究として「MRI（核磁気共鳴断層撮影法）およびPET（ポジトロン断層撮影法）による腫瘍縮小効果と摘出標本における病理学的抗腫瘍効果の関連に関する研究」を計画する。

### C. 研究結果

内科、放射線療法、外科、病理の専門医よりなる研究計画書(プロトコール)作成委員会を組織し、次のようなプロトコールを作成した。「術前化学療法、放射線療法により病理学的完全寛解率は50%を越える」を研究仮説に置き、病理学的完全奏効率 (pathological complete response rate; pCR rate)を評価指標とした。Core needle biopsy 検体による組織診で浸潤性乳がんと診断された、年齢20才以上70才以下の女性症例のうち、臨床病期I~IIIA期で腫瘍径(超音波計測)2cm以上、PS 0-1、化学療法、放射線療法の既往のない、十分な諸臓器機能を有する、文書による同意が得られた症例を対象とし、以下の「化学療法、放射線療法、外科手術」を研究治療とした。

化学療法：

adriamycin(60mg/m<sup>2</sup>)+cyclophosphamide(600mg/m<sup>2</sup>)を3週毎に4サイクル投与後、Paclitaxel(80mg/m<sup>2</sup>)を1週毎に12サイクル投与する。

放射線療法：化学療法最終投与日から1週以降3週以内に乳房・胸壁に1日1回1.8Gy、週5回、総線量45Gy、総治療期間5週間の照射を施行する。その後、原発腫瘍のあった部位に10Gyのboost照射を行う。

外科手術：手術は放射線療法終了後12~16週の間に行う。乳房切除術または温存術と腋窩リンパ節郭清を施行する。またセンチネルリンパ節生検を施行して陰性の場合には腋窩リンパ節郭清を省略も可とする。

効果判定方法と判定規準：臨床的効果は① paclitaxel 初回と②最終投与日、③照射最終日、④外科手術施行直前、に触診により

判定する。病理学的効果は手術標本を用いて、①がん細胞の完全消失または完全壊死、②乳管内にのみがん細胞が残存、③浸潤がんの残存、の三段階に分類する。本研究におけるpCRは①+②を指す。登録予定症例数は期待pCR率50%、閾値pCR率30%、 $\alpha$ エラー.05、 $\beta$ エラー.1に設定し、算定すると必要症例数は93例となる。途中中止例等を考慮し104例を目標症例数とし2年間で集積する。

また、本研究の実施グループは、厚生労働省がん研究助成金等によるJCOG乳がん研究グループを中心に、放射線療法医との協力体制の整備状況を考慮して全国30施設で構成することとなった。

倫理面への配慮

被験者の安全性確保については対象選択条件、研究治療の中止変更規準を厳密に設定しており、試験参加による不利益は最小化される。またヘルシンキ宣言、ICH-GCP等の国際的倫理原則に従い以下を遵守する旨、プロトコールに明記した。

① 試験計画書はJCOG臨床試験審査委員会の承認をうける。

② 試験実施のためにはIRBの承認を義務づける。

③ 被験者に対しては登録前に十分な説明を行い、本人の理解に基づく自発的文書同意を必須とする。

④ データの取り扱いに際し、患者氏名等個人を識別できる情報は用いない。

⑤ データベースのセキュリティを確保し、個人情報(プライバシー)保護を厳守する。

⑥ 研究の第三者的監視：本研究グループ内に監査チームを組織し、自発的に施設訪問

を行い、試験計画遵守状況等を監査する。  
また適宜JCOG 効果・安全性評価委員会、  
監査委員会の監視を受ける。

#### D. 考察

1980年代には手術不能局所進行乳がん  
(IIIB期)を術前化学療法により手術可能  
に転換することが可能となり、1990年代に  
は早期乳がん(I-III A期)に対し、術前化学療  
法(AC: Adriamycin + Cyclophosphamide4  
サイクル)により乳房温存率を向上できる事が検  
証された。ACによる病理学的完全寛解率  
(pathological Complete Response rate ;pCR  
率)は13%であった。最近ではadriamycin と  
paclitaxel を併用したレジメンにより約  
30%のpCR率が報告されている。術前放射  
線療法は1980年代後半から検討されpCR  
率は5%程度、合併症は軽度である。術前化  
学療法とそれに続く放射線療法についての  
今までの検討では必ずしも十分な効果が得  
られていない。その理由は化学療法レジメ  
ンの効果が不十分であり、放射線療法終了  
から手術までの期間が短いことなどである。  
以上のような国内外の研究状況から本研究  
の特色な点は、①現時点で最も高いpCR率  
が得られる化学療法を用いること、②厳密  
なQuality Control 下で放射線療法を行う  
こと、③照射終了から手術までの期間を、  
照射効果を十分に発揮させるために十分な  
期間とること、④付随研究として最新の画  
像診断の有用性を検討すること、等である。  
いよいよ平成16年度より症例登録が開始さ  
れる。今後登録された症例毎にプロトコー  
ル治療の効果、および安全性について厳重  
にモニターしていく必要がある。今後の研  
究展開が期待される。

（分担）研究報告書

術前放射線照射の品質管理、品質保証手順作成に関する研究

分担研究者

光森通英

京都大学大学院医学研究科放射線医学講座講師

研究要旨

「腫瘍径2cm以上のI-III期 原発乳癌に対する術前化学療法とそれに続く放射線照射の有効性・安全性試験」臨床試験研究計画のうち、放射線治療の部分の作成を行った。

A. 研究目的

現在手術可能乳癌に対する標準治療は、「手術→術後補助化学療法→放射線治療」の順番で行われている。また、「術前化学療法→手術→放射線治療」もランダム化比較試験によって前者と同等の生存率が得られ、乳房温存率が高まることが示されている。それに対して本研究では「術前化学療法→放射線治療→手術」という順番で治療を行う。術前治療の強度を増すことにより、より高い乳房温存率が得られる可能性があり、究極的には一部の症例で手術を省略できる可能性がある。本研究の目的はこの新しい治療法の有効性・安全性を第二相臨床試験により検証することである。

B. 研究方法

本年度は研究グループとして臨床試験プロトコルの作成を行い、分担研究者はこの

うち放射線治療部分のプロトコル作成を行った。同様の順番で行われた臨床試験の文献を検索し、全乳房照射およびブースト照射の線量について検討した。また、ブースト照射の部位決定についても検討した。全体として現在標準的に行われている術後照射に対して極端な乖離を生じないように配慮した。

倫理面への配慮

臨床試験全体としてヘルシンキ宣言に準拠した倫理的配慮が行われる。

C. 研究結果

策定された放射線治療プロトコルの要旨は以下の通りである。

1. 放射線治療は化学療法最終投与日より8-22日以内に開始する。

2. 全乳房への照射は総線量45Gy、一回線量1.8Gyとする。

3. 原発腫瘍部をターゲットとした総線量10Gy、一回線量2Gyのブースト照射を行う。

4. 全乳房照射のターゲットは胸骨切痕から乳房下溝より1cm尾側までの患側胸壁。内側縁は正中線、外側縁は後腋窩線とする。

5. ブースト照射のターゲットは治療開始前に原発腫瘍の存在した部位とする。具体的には治療開始前に患者に放射線治療体位をとらせ、患側胸壁に置いた透明OHPシートに触診上の腫瘍部位を転写する。化学療法後このシートを用いて腫瘍部位を再現し、ブースト照射の照射野を作成する。

6. 全乳房照射には $^{60}\text{Co}$ - $\gamma$ 線あるいは6MV以下のX線発生装置を用いる。

7. ブースト照射には7MeV以上13MeVを越えないエネルギーの電子線を用いる。電子線では深部の線量が不足する場合は光子線の接線照射を用いてもよい。

#### D. 考察

本研究で予定されている治療法と類似のプロトコールはこれまでにいくつか報告されているが、それらと比較して本研究のプロトコールで用いられている化学療法の強度は強い。その点を考慮して全乳房照射の総線量・一回線量とともに現在標準とされている線量のうち最も低いものにあわせた。また、ブースト照射の放射線治療計画のために原発腫瘍部位を記録する方法について、当初金属マーカの埋め込みなども検討されたが、マーカが医療用具として認可を受けていないことや、埋め込みから放射線

治療までの約4ヶ月間に移動してしまう可能性を考慮して澄明OHPシートを利用した方法を採用した。

#### E. 結論

「腫瘍径2cm以上のI-III期 原発乳癌に対する術前化学療法とそれに続く放射線照射の有効性・安全性試験」のプロトコールを作成に参加した。プロトコールはJCOG乳癌グループで検討の上承認され、JCOGプロトコール審査委員会に提出された。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1.) S. Okumura, M. Mitsumori, M. Kokubo, C. Yamauchi, S. Kawamura, N. Oya, Y. Nagata and M. Hiraoka, Late skin and subcutaneous soft tissue changes after 10-gy boost for breast conserving therapy. *Breast Cancer*, 10, 2, 129-33, 2003.

2.) S. Okumura, M. Mitsumori, C. Yamauchi, S. Kawamura, N. Oya, Y. Nagata, M. Hiraoka, M. Kokubo, K. Mise, and H. Kodama, Feasibility of breast-conserving therapy for macroscopically multiple ipsilateral breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, in press.

3.) 光森通英, 平岡真寛, EBMに基づく放射線治療 乳癌, 癌と化学療法, 30, 339-342, 2003.

4.) 光森通英, 平岡真寛, 非浸潤性乳管癌に対する乳房温存療法における放射線治療の役割, 臨床放射線, 48, 835-841,

2003.

5.) 光森通英, 科学的根拠に基づく乳がん放射線療法診療ガイドラインの作成, 血液・腫瘍科, 47, 603-608, 2003.

6.) 光森通英, 第11章 放射線療法  
1.放射線療法の現状と展望, 先端医療シリーズ21・癌 乳癌の最新医療, (小山博記、霞富士雄 編), 337-339, (先端医療技術研究所, 東京, 2003)

## 2. 学会発表

1.) 乳房温存手術後放射線治療の推移に関するPCS(Patterns of Care Study)による検討 日本放射線腫瘍学会学術大会2003

（分担）研究報告書

腫瘍径2cm以上のI-III期 原発乳癌に対する術前化学療法とそれに続く放射線照射の有効性・安全性試験実施計画の科学性、倫理性確保に関する研究

青儀健二郎

国立病院四国がんセンター外科

研究要旨

再発高危険度群乳がんの予後改善を目指して、局所進行乳癌に対する術前化学放射線療法の確立を目指して、臨床試験「腫瘍径2cm以上のI-III期原発乳癌に対する術前化学療法とそれに続く放射線照射の有効性・安全性試験」計画を作成し、とくに被験者保護の観点から倫理性確保のための手順を具体的に検討した。

A. 研究目的

再発高危険度群乳がんの予後改善を目指して、局所進行乳癌に対する術前化学放射線療法の確立のための臨床研究実施を目指した。

始の予定である。当院においては平成15年5月の倫理委員会で審議・承認されれば、同年6月より登録可能となる予定である。当分担研究者は本研究は化学療法、放射線療法、外科療法の集学的治療を行う特殊性から、各施設における治療が緊密な連携を保たれているかを検証し、適正な研究の実施に寄与するために、施設訪問モニタリングの部門を担当する。

B. 研究方法

臨床試験「腫瘍径2cm以上のI-III期原発乳癌に対する術前化学療法とそれに続く放射線照射の有効性・安全性試験」のプロトコールを作成した。今後は、当院倫理委員会での審査承認後、登録開始予定である。

D. 考察

局所進行乳癌に対する新しい集学的治療法の確立を推進するため、本研究の意義は大きい。ただし本邦初の集学的治療に基づく臨床研究であるため、そのクオリティを維持する必要がある。

（倫理面への配慮）

化学療法後放射線照射を行うため、有害事象のモニタリング、治療変更基準を明確にし、登録患者の安全確保に留意した。

E. 結論

本研究により局所進行乳癌に対する新しい治療法の確立が期待できる。

C. 研究結果

現在、本プロトコールはJCOG審査が終了し、2004年4月のキックオフミーティング後、各施設の倫理委員会で審議・承認後、登録開

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 1. 乳癌術後補助化学療法のカリニカルパス

ス：青儀健二郎、大住省三：臨床外科

58(11):79-82, 2003

#### 2. QOL向上を目指した癌の外来化学療法マ

ニュアル第2章乳癌：青儀健二郎、高嶋成

光、p 194-203、メディカルレビュー社、大

阪、2003.

### 2. 学会発表

#### 1. Weekly docetaxelによるneoadjuvant療

法の有用性とサーモグラフィによる効果予

測：青儀健二郎、沖田理貴他：第16回中国

四国乳癌研究会、広島、2003.

#### 2. 乳癌化学療法用カリニカルパスを用い

た安全かつ的確な化学療法実施の取組み：

青儀健二郎、高嶋成光他：第41回日本癌治

療学会総会、札幌、2003

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

（総括・分担）研究報告書

術前化学療法の品質管理および品質保証に関する研究

分担研究者

大野真司

九州がんセンター

研究要旨

原発性乳がんに対する術前化学療法とそれに続く放射線照射の有効性・安全性試験において、術前化学療法の品質管理、品質保証について検討し、本臨床試験の計画、実施、結果解析の各段階での具体的手順を策定する。

## A. 研究目的

試験がプロトコールに従って正しく実施、適切な薬物療法の施行を実行するQuality Controlための方法を検討・構築する。

## B. 研究方法

(1)各施設における薬物療法の適切な施行状況を把握する。

(2)各施設の担当医からの薬物療法に関する質問・疑問に対応する。

(倫理面への配慮)

院内倫理委員会の検討と承認を取得する。

## C. 研究結果

1) Quality Controlのために、適格症例のチェック、有害事象・有害反応のチェック、プロトコール継続・延期・現用・中止の評価を行うマニュアルを検討中である。

## D. 考察

化学療法のQuality Controlの目標である、プロトコールの順守と問題点の早期抽出と迅速な対応が研究の質を高く保つために必要である。

## E. 結論

化学療法のQuality Controlの目標である、プロトコールの順守と問題点の早期抽出と迅速な対応が研究の質を高く保つために必要である。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

### 2. 学会発表

(1) 大野真司他、第39回九州内分科外科学会シンポジウム、術後補助療法のインフォームド・コンセント、

(2) 村上茂、大野真司 第11回日本乳癌学会、新潟乳癌患者がより良く抗癌剤治療を受けるための我々の取り組み

(3) 村上茂、大野真司 第41回日本癌治療学会ワークショップ、乳癌化学療法におけるセイフティマネージメント