

## 1. 背景（研究の必要性、特色、意義及び予想される結果）

本邦は高齢化社会である。65歳以上の人口はすでに全人口の20%を超え、その医療費も国民全体の52%を占めている。がんは加齢とともに増加し、人口高齢化の進む国々では、様々ながん腫の初診時年齢（中央値）が65歳を超えるに至っている。本邦でも、65歳以上のがん罹患患者数は実に全がん罹患患者数の63%を占めており（厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録研究班」1996～2000年のデータ）、医療費も高齢者全体の12%が新生物に対するものとなっている（厚生労働省平成18年度国民医療費の概況参考資料）。高齢者がんは国家的、全世界的な医療課題であり、その治療指針の確立は急務である。

しかしながら、高齢者がん治療にはきわめて複雑な背景がある。余命が短く、生理的機能の低下があり、しかも、それら臓器機能や予備能には著明な個体差が認められる。同一がん種、同一ステージ、十分な臓器機能が治療前検査で確認された症例であったとしても、治療に対する応答にはきわめて大きな差が認められる。これに、様々な併存症、認知機能障害、うつ、社会的・経済的な問題などの高齢者に特徴的な要素が加わる。加齢は疾病ではないが、高齢者には高齢であることそのものによる健康リスクがあり、そのリスクを正確に客観的に評価できる決定的な指標はない。このため、長きにわたり、高齢者がん治療は、個別に対応すべきものとされ、臨床研究の対象外とされてきた。

しかしながら、医療進歩の利益は年齢に関わらず享受されねばならない。高齢者の特性に配慮した独自の治療アルゴリズムの構築が強く求められるようになり（高齢者腫瘍学）、近年、欧米を中心に、高齢者を対象とした臨床研究が積極的に実施されるようになってきた（2007 Educational book, Am Soc Clin Oncol）。しかしながら、いまだエビデンスの蓄積は少なく、その治療アルゴリズムも、またその構築のためのビジョンも確定されるには至っていない。本邦でも（世界有数の長寿国である本邦であるからこそさらに）積極的なアプローチが必要であるが、研究の遅れは明らかで、臨床研究以前に高齢者がんを対象とした専門的な公共データベースも整備されておらず、その特性の検討どころか治療実態すら十分に把握されているとは言いがたい。一刻も早く、高齢者がん症例の臓器機能、脆弱性、併存症の評価に基づき、前向き臨床研究を行ってエビデンスを蓄積し、高齢者医療の専門医のコンセンサスを得て、治療アルゴリズムを確定していかなければならない。そのためには、まずは、今後展開されるべき多様な臨床試験の証明仮説の設定や対象症例の決定などに資する基盤情報の収集が不可欠となる。ここに本研究が計画されるに至った。

本研究の目的は、1) 後ろ向き、前向きに、高齢者がん症例の臨床情報、アンケート調査による社会・生活情報、及びゲノム・遺伝子解析情報を収集してデータベースを構築し、2) 年齢階層別比較研究などを通じて、高齢者及び高齢者がん症例の生理的特性、高齢者腫瘍の特性、治療応答特性を策定し、3) 有効な治療の候補、臓器予備能、治療リスク、効果の推定初期モデルを確立することにあり、平成21年度からの3年間で後ろ向き研究：胃、大腸、肺の3がん腫各320例、非がん症例960例（循環器疾患、呼吸器疾患、糖尿病・腎障害各320例）、計1,920例；前向き研究：胃、大腸、肺の3がん腫各240例、計720例、総計2,640例の解析を目指す。

本研究は、将来の高齢者がん医療に向けての基盤となるゲノム・遺伝子解析情報を収集し、公共活用データベースを構築するのみではなく、近年のゲノム医学（ゲノム薬理学）研究の急速な進展を背景に、個別治療選択のためのバイオマーカーの示唆をも試みる新規性に富んだ分子・疫学的研究である。バイオマーカーにより「無意味な治療を回避し、効果的かつ安全な治療を症例個々に選択する」、このことは臓器機能の個体差、治療応答の個性が際立つ高齢者にとって最も適した治療戦略と考えられる。その実現のために、多領域の専門家が結集し地域性にも配慮して行う本邦高齢者がんの先駆的、系統的複合的な多要因解析研究である。高齢者がんの腫瘍特性が確定できれば、これを標的とした新たな創薬へも発展する。本研究では、データベース構築をはじめ標準的治療候補の確定や治療リスク、治療効果バイオマーカーの示唆など、ほぼすべての目的が達成されるものと期待され、高齢者がん治療アルゴリズム確立へ向けて大きく前進する貴重な礎になりうるものと考えられる。

## 2. 目的

高齢者のがん治療アルゴリズムの構築を大目的とし、

- 1) 高齢者がん医療に関わる情報データベース（ガイドポスト・データベース）を構築し、
- 2) これを利用して、高齢者がん症例における各種治療法の有用性の検証と治療リスク予測指標、臓器予備能、治療応答の初期推定モデルを策定する。

具体的には、

高齢者のがん治療関連情報とともに、治療に大きな影響を及ぼす、①短い余命、②生理機能の低下、③様々な疾患の併存、④認知機能の低下、⑤社会・経済的自立の制限、⑥著明な個体差・多様性、などの“高齢者であることによる”身体的、社会的特性に関わる情報を収集し、

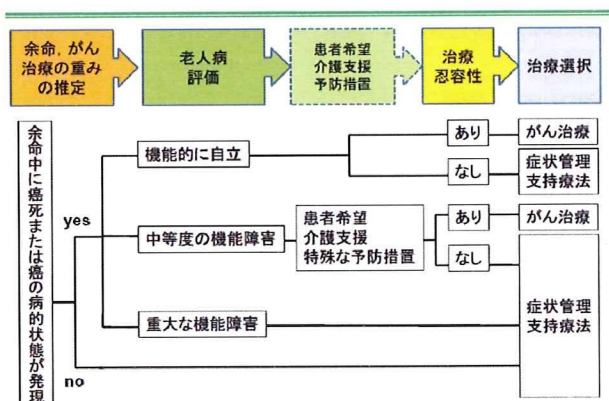
構築したデータベース（ガイドポスト・データベース）を利用して、

高齢者がん治療アルゴリズムの骨格となる4ステップ[①余命の推定からみたがん治療の重みづけ→②老人病評価→③治療忍容性評価→④治療選択]における decision makingに必要不可欠な、

- a) 生体機能および併存症病態からみた一般高齢者の余命
- b) 同等な生体機能および併存症病態を有するがん症例の病態出現時期と予後
- c) 有用な高齢者がん治療オプション
- d) 老人病評価及び重要臓器（循環器、呼吸器、糖尿病・腎）の予備能
- d) がん治療に対する忍容性（治療リスク）
- e) 治療応答（効果，合併症・有害事象）

の予測・推定に資する客観的・科学的指標（初期推定モデル）の同定を目指す。

### 高齢者のがん治療の進め方



## 3. 研究デザインおよび研究計画

### 3.1 研究デザイン

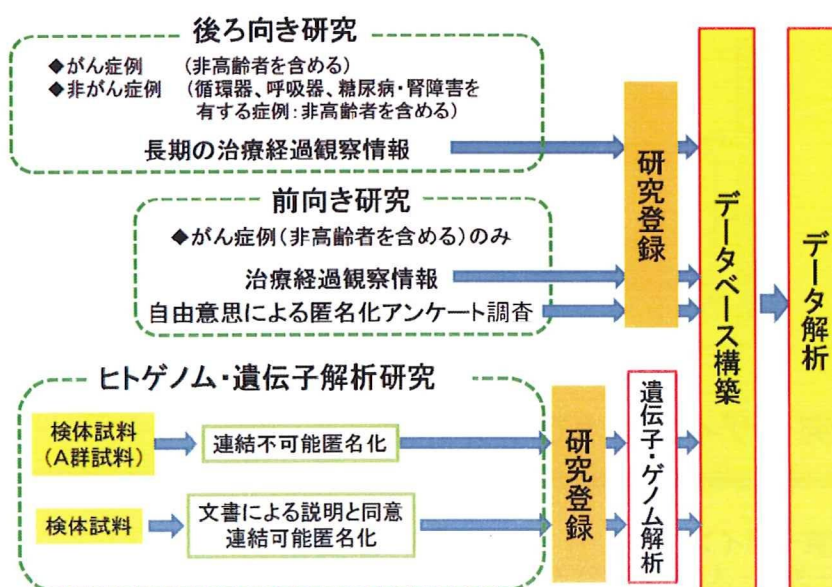
- 1) データベースの構築, 2) その利用による高齢者がん治療の適正治療の選択に資する客観的・科学的指標（初期推定モデル）の策定解析、からなる疫学及びヒトゲノム・遺伝子解析研究

## 3.2 研究計画・方法

### 3.2.1 基盤情報データベース（ガイドポスト・データベース）の構築

以下の3研究（個別計画書参照）に分けて関連情報の収集を進め、これを統合してデータベースを構築する。

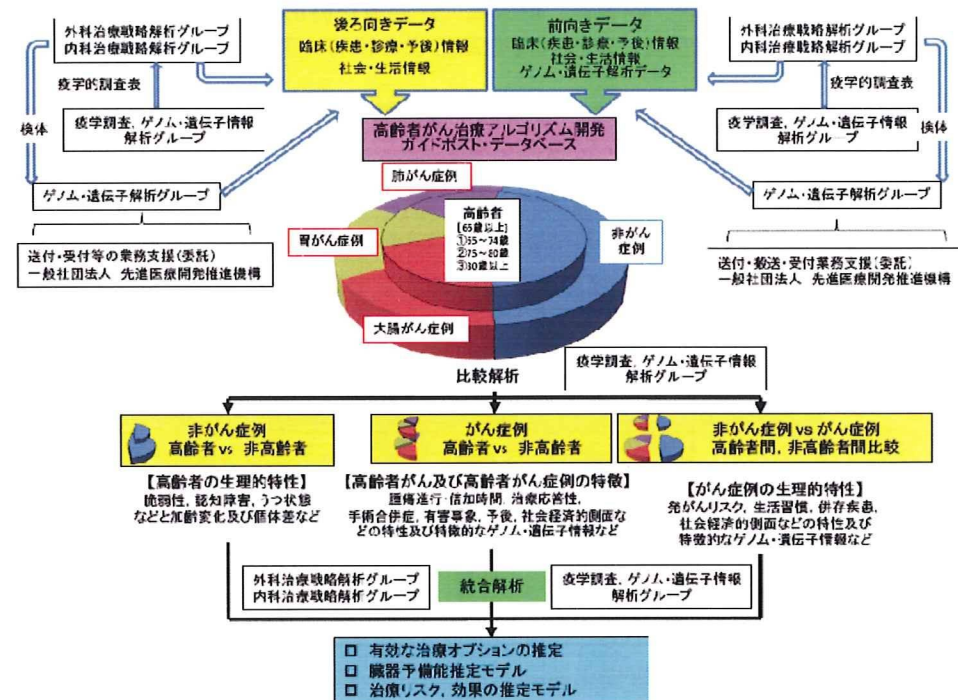
- 1) 後ろ向き研究（疫学研究：患者調査）  
2002年9月1日から2005年8月31日までの間に治療を行ったがん症例（非高齢者を含める）及び非がん症例（循環器、呼吸器、糖尿病・腎障害を有する症例：非高齢者を含める）を対象とし、複数の医療機関に依頼して患者調査を行い、5年以上（死亡例では死亡時まで）の長期の治療経過観察情報を収集する。
- 2) 前向き研究（疫学研究：患者調査および任意アンケート調査）  
2009年9月1日以降（研究参加施設倫理委員会承認後）新たに治療を開始するがん症例（非高齢者を含める）のみを対象とし、複数の医療機関に依頼して患者調査を行い、治療経過観察情報を収集する。また、本人または代諾者の自由意思による匿名化アンケート調査を行い、高齢者の生理的、社会・経済的特性に関わる情報を収集する。
- 3) ヒトゲノム・遺伝子解析研究  
高齢者ががん症例または高齢者腫瘍に特徴的なゲノム・遺伝子情報を明らかにするため、下記、a、bの2種にわけ、対応可能な医療機関より提供可能な試料（/資料）のみを収集し、遺伝子発現/多型/変異/メチル化解析を行う。（遺伝子発現解析は可能な場合のみ網羅的遺伝子発現解析も含み、遺伝子異常解析は既知のもののみ限定する）。
  - a. 試料提供時に、ヒトゲノム・遺伝子解析研究を含む研究への試料提供について、患者本人ないしはその代諾者から文書による同意が得られ、連結不可能匿名化により個人情報保護が確立されている保管試料（A群試料）またはその試料を用いて解析され、研究参加各施設で連結不可能匿名化データベース化されているゲノム遺伝子解析情報のうち本研究の対象となる解析情報資料
  - b. 提供者の文書による提供の承認を得て、連結可能匿名化された新規採取試料



### 3.2.2 情報解析

データベースを利用し、後ろ向き及び前向き（コホート）研究データ及びヒトゲノム・遺伝子解析データを用いて、1) 非がん症例を対象とした年齢階層別比較解析（横断研究）、2) 各がん症例を対象とした症例研究（ケースオンリー研究）、3) がん症例と非がん症例を対象とした症例対照研究を行い、高齢者がん治療アルゴリズムの骨格となる、①余命の推定からみたがん治療の重みづけ→②老人病評価→③治療忍容性評価→④治療選択、の各ステップでのdecision makingに必要な不可欠な、余命、臓器予備能、治療リスク、治療効果などの初期推定モデル（ないしは臨床情報予測因子）を策定する（国立がんセンター/がん予防検診センター）。また、バイオインフォマティクスにより、これに関連するゲノム・遺伝子情報を策定する（大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構/ライフサイエンス統合データベースセンター）。

後ろ向き研究にて仮説を設定し、前向き研究により検証・補正する。



#### 3.2.2.1 生体機能および併存症の病態の把握に基づく高齢者余命の推定

高齢者がん治療の選択プロセスの起点は、個々の余命の推定からみたがん治療の重みづけ、すなわち「がんによる病的状態が発現する前に余命が尽きるか否か」の評価である。下記項目の解析により、個体差の著明な余命を推定する初期推定モデルないしはその予測指標の策定を試みる。

##### 3.2.2.1.1 非がん症例（循環器、呼吸器、糖尿病・腎障害を有する）の予後の推定

対象症例：非がん症例

非がん	非高齢		高齢		
	循環器	呼吸器	循環器	呼吸器	糖尿病・腎
	≥40歳	≥40歳	≥65歳	≥75歳	≥80歳
	<65歳	<65歳	<75歳	<80歳	

生命予後に重大な影響を及ぼすと考えられる循環器、呼吸器、糖尿病・腎疾患について、生体機能障害の程度を同一にした症例群間比較により、非高齢者及び各年齢層の高齢者

の併存症別、重症度別の予後を推計する。なお、重症度の程度分類には、疾患・分類が多岐にわたることからNCI-CTCAE v3.0によるgradingを用いる。また、これがそぐわないときにはPSによる分類を行う。

### 3.2.2.1.2 がん症例の予後の推定

対象症例：大腸、胃、肺がん症例

		非高齢		高齢		
坦がん	大腸	≥40歳 <65歳	大腸	≥65歳 <75歳	≥75歳 <80歳	≥80歳
	胃		胃			
	肺		肺			

#### 3.2.2.1.2.1 がん症例の予後の推定

大腸、胃、肺がん症例を対象に、各々の予後（全症例）、併存症を有しないがん症例の予後、及び循環器、呼吸器、糖尿病・腎疾患以外の併存症を有するがん症例の予後について、非高齢者及び各年齢層の高齢者の併存症別、重症度別の予後を算出する。

#### 3.2.2.1.2.2 循環器、呼吸器、糖尿病・腎障害を有するがん症例の予後の推定

循環器、呼吸器、糖尿病・腎障害を有するがん症例を対象とし、生体機能障害の程度を同一にした症例群間比較により、非高齢者及び各年齢層の高齢者の併存症別、重症度別の予後を推計する。

### 3.2.2.1.3 循環器、呼吸器、糖尿病・腎障害を有する非がん症例、がん症例の予後の推定に資する客観指標の策定

対象症例：全症例

		非高齢		高齢		
非がん	循環器	≥40歳 <65歳	循環器	≥65歳 <75歳	≥75歳 <80歳	≥80歳
	呼吸器		呼吸器			
	糖尿病・腎		糖尿病・腎			
坦がん	大腸	≥40歳 <65歳	大腸	≥65歳 <75歳	≥75歳 <80歳	≥80歳
	胃		胃			
	肺		肺			

循環器、呼吸器、糖尿病・腎疾患を有する非がん症例及び大腸がん、胃がん、肺がん症例ごとに、患者調査情報の全項目から、非高齢者及び各年齢層の高齢者の予後に影響を及ぼす因子を策定・抽出する。

### 3.2.2.2 各種治療法の有用性の検証と治療リスク予測指標の策定

施行された手術、薬物療法、放射線療法につき各々の治療法の効果と安全性を明らかにするとともに、治療リスク予測指標を策定する。

#### 3.2.2.2.1 手術療法

対象症例：がん症例のうち手術を施行された症例

		非高齢		高齢		
坦がん	大腸	≥40歳 <65歳	大腸	≥65歳 <75歳	≥75歳 <80歳	≥80歳
	胃		胃			
	肺		肺			

### 3.2.2.2.1.1 治療有用性の検証

同一がん腫、同一進行度（ステージ）で施行された手術につき、術式ごとに、①術後合併症・術死の頻度、②無病生存期間（Disease free survival, DFS）または無増悪生存期間（Progression free survival, PFS）、③全生存期間（Overall survival, OS）を求め、全症例及び各年齢層での比較を行う。

### 3.2.2.2.1.2 治療リスク予測マーカーの策定

術式別に、①術後合併症・術死の頻度、②無病生存期間（DFS）または無増悪生存期間（PFS）、③全生存期間（OS）の各々について、対象症例を高リスク群と低リスク群に分類し、両者間で有意差を認める因子を患者調査情報の全項目から策定・抽出する。全症例及び各年齢層で解析を行う。

### 3.2.2.2.2 薬物療法・放射線療法

対象症例：がん症例のうち薬物療法・放射線療法を施行された症例

	非高齢		高齢			
	大腸	≥40歳 <65歳	大腸	≥65歳 <75歳	≥75歳 <80歳	≥80歳
がん	胃					
	肺		肺			

### 3.2.2.2.2.1 治療有用性の検証

同一がん腫、同一進行度（ステージ）で施行された薬物療法・放射線療法につき、治療法ごとに、①治療期間、②休止・中止の有無と理由、③最良総合効果（RECIST）、④無病生存期間（DFS）または無増悪生存期間（PFS）、⑤全生存期間（OS）、⑥grade 3/4 (CTCAE v3.0)の有害事象、を求め、全症例及び各年齢層で比較する。安全性・効果について優位性が示唆された治療につき、各年齢層の非がん患者とがん患者において併存症の種類、重症度をマッチングさせ、その効果・安全性を検討し、併存症に応じたがん治療の選択についての初期仮説を形成する。

### 3.2.2.2.2.2 治療リスク予測マーカーの策定

治療法別に、①最良総合効果（RECIST）、②無病生存期間（DFS）または無増悪生存期間（PFS）、③全生存期間（OS）、④grade 3/4 (CTCAE v3.0)の有害事象、の各々について対象症例を高リスク群と低リスク群に分類し、両者間で有意差を認める因子を患者調査情報の全項目から策定・抽出する。全症例及び各年齢層で解析を行う。

### 3.2.2.3 臓器予備能の初期推定モデルの策定

前向き研究の全症例を対象に、がん腫別、治療別に、治療経過中の臓器機能検査所見を比較し、各年齢層の治療別臓器忍容性・臓器機能予備能を推定する。治療法別に、全治療経過中の臓器機能（検査所見）を観察し、 $\chi^2$ 検定、Fisherの直接法などを用いてその著明な低下の有無と関連する治療前臨床・検査所見、高齢者機能評価、社会・生活情報の異常（値）を求め、治療による臓器機能低下の指標候補として抽出する。

### 3.2.2.4 高齢者腫瘍の生物学的/分子生物学的特性解析（治療応答初期推定モデルの策定）

①がんによる病的状態の発現時期、②治療効果、に深く関与する高齢者腫瘍に特徴的な生物学的/分子生物学的因子について解析する。

対象症例：がん症例

	非高齢		高齢			
	坦がん	大腸	≥40歳 <65歳	大腸	≥65歳 <75歳	≥75歳 <80歳
胃		胃				
肺		肺				

### 3.2.2.4.1 腫瘍倍加時間の推定

無治療例での比較が必要とされるが、きわめて少数となることが予想されるため、同一がん腫、同一ステージ、同一治療群で解析を行い、その腫瘍径観察情報より、非高齢者、高齢者（各年齢層）における腫瘍倍加時間を推計する。

### 3.2.2.4.2 予後予測ゲノム・遺伝子マーカーの策定

腫瘍組織のがん遺伝子、がん抑制遺伝子の遺伝子異常及び網羅的遺伝子発現情報などの解析を通じて、同一のがん腫、同一のステージの予後、及び各治療の予後に深く関連するゲノム・遺伝子情報（遺伝子発現プロフィールも含めて）を策定・抽出する。また、同様な解析を非高齢、高齢者（各年齢層及び65歳以上全例）に分けて行い、高齢者に特徴的な予後予測ゲノム・遺伝子マーカーを策定する。予後における高リスク群と低リスク群の区分基準は非高齢者の中央値（本研究解析結果または文献的情報）とする。

### 3.2.2.4.3 薬物療法応答予測ゲノム・遺伝子マーカーの策定

対象症例：がん症例のうち薬物療法を施行された症例

	非高齢		高齢			
	坦がん	大腸	≥40歳 <65歳	大腸	≥65歳 <75歳	≥75歳 <80歳
胃		胃				
肺		肺				

### 3.2.2.4.3.1 既知ゲノム・遺伝子マーカーの有用性検証

対象症例に対して行われた薬物療法（薬剤）の各々につき、その効果や有害事象との関連が示唆されているゲノム・遺伝子マーカー候補の治療応答予測性を、全症例および各年齢層に別の解析で検証する。効果に関しては、腫瘍縮小効果（割合）（RECIST）、無病生存期間（DFS）または無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）につき、有害事象に関しては、NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v3.0) に基づき、有害事象をgradingし、各々の有害事象につき、症例をgrade 1,2症例とgrade 3,4症例とにわけ、 $\chi^2$ 検定、Fisherの直接法などを用い、重篤な有害事象の発生と解析対象の遺伝子多型（wild, hetero, homo）との関連性を解析する。

### 3.2.2.4.3.2 新規マーカーの策定

網羅的遺伝子発現解析を行い、腫瘍縮小効果などの薬物療法の効果予測に資する新たなゲノム・遺伝子マーカー候補を策定する。また、同様な解析を非高齢、高齢者に分けて行い、高齢者に特徴的なマーカーの有無についても検証する。腫瘍縮小効果（割合）（RECIST）、無病生存期間（DFS）、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）などにつき、各々の実測値と関連した発現を示す遺伝子群を順位相関解析、クラスター解析、二値化などの統計手法を用いて抽出する。また、抽出された候補遺伝子群のうちRT-PCR法により測定された定量的遺伝子発現量においても各々の効果実測値との関連性に再現性が認められた遺伝子を最終候補とし、それらの発現量から各効果指標を予測可能な予測式を重回帰分析によって設定する。

### 3.2.2.4.3.3 追加解析

網羅的遺伝子発現解析により、高齢者がんで特異的な発現を示す遺伝子及び薬物療法において腫瘍縮小効果ないしは有害事象と関連する遺伝子が策定された場合、また、新たにこれらに関わる重要な遺伝子が示唆された場合、倫理委員会にその旨申請し、承認を受けて、それら遺伝子の解析を追加する。

### 3.2.2.5 高齢者がん治療に影響を及ぼす身体的・社会的要因の策定

高齢者に特徴的な身体的所見である、①脆弱性、②併存症、③うつ状態、④認知機能障害、⑤日常生活動作(ADL)、⑥手段的日常生活動作(IADL)、及び社会・経済的特性に関わる情報(①生活状況：家族構成、同居人、②社会性：地域・社会での役割、③収入、④医療費負担の方法：保健・保険その他、⑤介護支援状況：介護人の有無および適切さ、⑥医療機関への交通アクセス、⑦宗教、⑧喫煙歴、⑨飲酒歴)などにつき、後ろ向き研究で収集可能であった客観的情報および前向き研究における自答式アンケートの結果から、がん治療による予後、治療効果に有意に影響する因子を策定する。

### 3.2.2.6 統合解析

高齢者がんは比較的進行が遅い；高齢者がん症例ではフッ化ピリミジンに対する忍容性が低下している；高齢者大腸がん患者は糖尿病があると予後不良である；きちんとした高齢者腫瘍学のプログラムに沿ってやれば、認知障害のある患者も認知障害がない患者と同様の治療は可能である；「うつ」は高齢者“がん”患者において予後と関係する；70歳以上のがん患者も自立、併存症やQOLのレベルに制限があるが、通常の化学療法に耐える、などの既報告を証明仮説として仮説推定モデルを確定し、妥当性検証を行うとともに、比較解析から新規仮説を設定し、仮説推定モデルを確定し、妥当性検証を行う。

## 4. 対象症例及び解析対象試料

---

---

### 4.1 対象症例（患者調査：後ろ向き・前向き研究）

#### 4.1.1 後ろ向き研究

##### 4.1.1.1 非がん症例（死亡例を含む）

- 1) 循環器、呼吸器、糖尿病・腎障害のいずれかの疾患と診断された症例
- 2) がんの既往のない、または、がんの既往があっても2002年9月1日以前に治癒したと判断された症例
- 3) 2002年9月1日から2005年8月31日までの間に循環器、呼吸器、糖尿病・腎障害の治療が行われた症例
- 4) 上記治療の開始時の年齢が40歳以上の症例
- 5) 5年以上（死亡例では死亡時まで）の治療経過観察情報の提供が可能な症例

##### 4.1.1.2 がん症例（死亡例を含む）

- 1) 大腸がん、胃がん、肺がんいずれかの確定診断が得られた症例
- 2) 2002年9月1日から2005年8月31日までの間にがん治療（最善支持療法を含む）が行なわれた症例
- 3) 上記治療の開始時の年齢が40歳以上の症例
- 4) 5年以上（死亡例では死亡時まで）の治療経過観察情報の提供が可能な症例

#### 4.1.2 前向き研究(コホート研究)

(がん症例のみ)

- 1) 大腸がん、胃がん、肺がんいずれかの確定診断が得られている症例



- 2) 2009年9月1日以降（研究参加施設倫理委員会承認後）に診断され、治療（最善支持療法を含む）が開始された症例
- 3) 上記診断時の年齢が40歳以上の症例
- 4) 治療経過観察情報の収集が可能な症例
- 5) 登録前に、本研究への参加について、患者本人ないしはその代諾者から文書による同意が得られている症例

## 4.2 対象試料/資料（ヒトゲノム・遺伝子解析研究）

### 4.2.1 連結不可能匿名化A群試料/資料

試料提供時に、ヒトゲノム・遺伝子解析研究を含む研究への試料提供について、患者本人ないしはその代諾者から文書による同意が得られ、連結不可能匿名化により個人情報保護が確立されている保管試料（A群試料）で下記要件を満たす症例（死亡例も含む）よりの採取試料、または、この条件を満たした試料を用いて解析され、研究参加各施設で連結不可能匿名化されてデータベース化されているゲノム遺伝子解析情報のうち本研究の対象となるもの

- 1) 大腸がん、胃がん、肺がんいずれかの確定診断が得られている症例
- 2) 2002年9月1日以降にがん治療（最善支持療法を含む）が行なわれた症例
- 3) 上記治療の開始時の年齢が40歳以上の症例
- 4) 本研究登録前に、ヒトゲノム・遺伝子解析研究を含む研究への試料提供について、患者本人ないしはその代諾者から文書による同意が得られている症例
- 5) 年齢、性別、ステージ、予後（5年以上:死亡例では死亡時まで）が明らかな症例、ないしは年齢、性別、ステージ、治療内容、治療応答\*、予後（5年以上:死亡例では死亡時まで）が明らかな症例

\* 治療応答：

- 1) 治療の最良総合効果（best overall response）（RECIST）[薬物療法及び放射線療法の施行例で、測定可能病変（標的病変）を有する場合]
- 2) 再発・再燃確定日
- 3) 治療による合併症・有害事象の有無・程度〔NCI-CTCAE v3.0〕によるgrading]、その転帰（早期回復、遅延も回復、回復せず、致死）

### 4.2.2 連結可能匿名化新規採取試料

下記要件を満たす症例よりの採取試料

- 1) 大腸がん、胃がん、肺がんいずれかの確定診断が得られている症例
- 2) 2009年9月1日以降（研究参加施設倫理委員会承認後）に診断され、治療（最善支持療法を含む）が開始された症例
- 3) 上記診断時の年齢が40歳以上の症例
- 4) 治療経過観察情報の収集が可能な症例
- 5) 登録前に、本研究への検体試料の提供について、患者本人ないしはその代諾者から文書による同意が得られている症例

\* 治療経過観察情報（死亡または2011年3月31日時点の最終報告まで6カ月ごとに報告）

- 1) 治療の最良総合効果（best overall response）（RECIST）[薬物療法及び放射線療法の施行例で、測定可能病変（標的病変）を有する場合]
- 2) 再発・再燃確認日
- 3) 治療による合併症・有害事象の有無・程度〔NCI-CTCAE v3.0〕によるgrading]、その転帰（早期回復、遅延も回復、回復せず、致死）

## 5. 症例の登録

---

---

本研究の実施について、各施設倫理委員会の承認が得られた後、症例登録を開始する。参加施設の研究責任者は、症例登録開始前に、倫理委員会の承認書のコピーを登録センター（登録センター/データセンター 一般社団法人 先進医療開発推進機構）に送付する。登録時に不適格と判断される症例については解析にこれを含めない。

## 6. データベースの構築・管理

---

---

後ろ向き、前向き研究を通じ、臨床情報、アンケート調査による社会・生活情報、及びゲノム・遺伝子解析情報を収集してデータベースを構築する。個人情報管理の観点から、データベースの構築は、登録センター/データセンターとなる一般社団法人 先進医療開発推進機構に委託し、これを利用した解析及びその後の管理・公開は、国立がんセンター/がん予防検診センターおよび大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構/ライフサイエンス統合データベースセンターで共同で行う。

## 7. 倫理的事項

---

---

### 7.1 遵守すべき諸規則

- 「ヘルシンキ宣言」
- 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」
- 「疫学研究に関する倫理指針」
- 「臨床研究に関する倫理指針」

本研究は、各々独立した、①5年以上（死亡例では死亡時まで）の長期の治療経過観察情報を収集する後ろ向き研究（疫学研究）、②研究参加施設倫理委員会承認後に新たに治療を開始するがん症例（非高齢者を含める）を対象とし、治療経過観察情報と本人または代諾者の自由意思による匿名化アンケートによりその社会・経済的特性に関わる情報を収集する前向き研究（疫学研究）、及び、③ a) 試料等のうち連結不可能匿名化された診療情報（死者に係るものを含む）のみを用いる研究（A群試料）と b) 連結可能匿名化された新規採取試料および臨床情報を用いる研究とからなるヒトゲノム・遺伝子解析研究、3研究によって構成される。

後ろ向き研究、前向き研究については、「疫学研究に関する倫理指針」に、ヒトゲノム・遺伝子解析研究では、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則り、関連諸規則すべてを遵守して研究を実施する。

### 7.2 研究参加者の保護

本研究に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言（エジンバラ改訂）に従って本研究を実施する。

### 7.3 プロトコールの遵守

本研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り本実施計画書を遵守する。

#### 7.4 施設倫理審査委員会（IRB）の承認

本研究の実施に際しては、本研究実施計画書および研究参加者への説明文書が施設の倫理審査委員会（IRB：institutional review board）に承認されなければならない。また、本研究は、ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づいて適切な審査を受けて承認され、その内容を逸脱することが無いように実施されなければならない。

#### 7.5 説明と同意（インフォームド・コンセント）

後ろ向き研究では、個人情報扱わないことなど「疫学研究に関する倫理指針」に示された諸条件を満たすことから、研究対象者が含まれる集団に対し資料の収集・利用の目的及び内容をその方法も含めて広報することとし、説明と同意（インフォームド・コンセント）は行わない。

前向き研究については、「疫学研究に関する倫理指針」に、ヒトゲノム・遺伝子解析研究では、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に示された説明と同意（インフォームド・コンセント）に関する事項を遵守する。

（3研究で内容・対応が異なるので、個別の研究計画書に詳細を記載）

#### 7.6 個人情報の保護（遺伝子解析情報、臨床情報の匿名化の方法）

後ろ向き研究における患者調査においては、症例報告書等における対象被験者の記載は被験者識別コードで特定することとなっており、ヒトゲノム・遺伝子解析研究のうち、連結不可能匿名化されて提供されるA群試料を用いる研究とともに、第三者は直接患者を識別できないようになっている。前向き研究（コホート研究）では、各医療機関での連結可能匿名化の後、情報をデータセンターに送付する。また、前向き研究における患者調査/アンケート調査は、本人またはその代諾者の自由意思によって同意を得た者のみを対象に行い、第三者は直接患者を識別することができないよう、患者調査では各研究参加施設に個人情報管理者（または個人情報分担管理者）を置いて連結可能匿名化し、またアンケート調査では、研究者が、被験者識別コード（研究登録番号）を記載して、直接手渡し、郵送にてこれを収集する。新鮮摘出組織ならびに血液試料および臨床情報を用いるヒトゲノム・遺伝子解析研究については、遺伝子解析情報については連結可能匿名化により個人情報を保護する。（対象となるヒトゲノム・遺伝子解析研究個別計画書に個人情報管理者を含め、個別計画書に詳細を記載）

#### 7.7 資料/試料の保管と廃棄

3研究で内容・対応が異なるので、個別の研究計画書に詳細を記載

#### 7.8 遺伝情報の開示、遺伝カウンセリング、及び提供試料の保管と廃棄

ヒトゲノム・遺伝子解析研究のみが対象となるので、個別計画書に詳細を記載

## 8. 試験期間および予定症例数

---

---

### 8.1 試験期間

- 1) 研究期間：2009年4月より2012年3月（各施設倫理委員会承認日より2012年3月まで）
- 2) 症例集積期間：2年間（2009年4月より2011年3月）（各施設倫理委員会承認日より2011年3月まで）
- 3) 追跡期間：登録終了後1年間

ただし、研究の進展状況により研究機関の延長が必要と判断された場合には、その旨、倫理審査委員会に申請し、承認を得てこれを継続する。

## 8.2 予定症例数

後ろ向き研究では、胃がん、大腸がん、肺がん各 320 例、非がん症例（循環器疾患）、非がん症例（呼吸器疾患）、非がん症例（糖尿病・腎障害）各 320 例の、計 1,920 例、前向き研究では、胃がん、大腸がん、肺がん各 240 例、計 720 例、総計 2,640 例を目標とする。

## 9. 研究者および参加施設

---

---

### 9.1. 研究代表者

西山 正彦 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター/教授  
〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1  
Tel: 042(984)4668 Fax: 042(984)4741  
E-mail: yamacho@saitama-med.ac.jp

### 9.2 研究分担者

岡崎 康司 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター/教授  
〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1  
Tel: 042-984-0318 Fax: 042-984-0349  
E-mail: okazaki@saitama-med.ac.jp

笹子 三津留 兵庫医科大学医学部外科学（上部消化管）/教授  
〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1番1号  
Tel: 0798-45-6767 Fax: 0798-45-6764  
E-mail: msasako@hyo-med.ac.jp

渡邊昌彦 北里大学医学部外科/教授  
〒228-8555 相模原市北里1-15-1  
Tel & Fax: 042-778-8735  
E-mail: gekaw@med.kitasato-u.ac.jp

光富徹哉 愛知県がんセンター中央病院/胸部外科/副院長兼部長  
〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿1-1  
Tel: 052-762-6111(ext 3002) Fax: 052-764-2963  
E-mail: mitsudom@aichi-cc.jp

朴 成和 静岡県がんセンター/消化器内科/部長  
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007  
Tel: 055-989-5222 Fax: 055-989-5634  
E-mail: n.boku@scchr.jp

大江 裕一郎 国立がんセンター東病院/呼吸器内科/通院治療部長  
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1  
Tel & Fax: 04-7134-6916  
E-mail: yohe@east.ncc.go.jp

- 中森正二 国立病院機構大阪医療センター/外科/総括診療部長  
〒540-0006 大阪府中央区法円坂2-1-14  
Tel: 06-6942-1331 Fax: 06-6943-6467  
E-mail: nakamori@onh.go.jp
- 岩崎 基 国立がんセンター/がん予防検診センター/室長  
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1  
Tel: 03-3542-2511 (ext3391) Fax: 03-3547-8578  
E-mail: moiwasak@ncc.go.jp
- 坊農秀雅 大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構  
ライフサイエンス統合データベースセンター/特任准教授  
〒113-0032 東京都文京区弥生2-11-16 東京大学工学部12号館508  
Tel: 03(5841)7957 Fax: 03(5841)8091  
E-mail: bono@DBCLS.jp

### 9.3 研究参加（協力）者

- 江口 英孝 埼玉医科大学国際医療センター/准教授  
〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1  
Tel: 042-984-4581 Fax: 042-984-4741  
E-mail: eguchi@saitama-med.ac.jp
- 仲地 豊 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター/研究員  
〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1  
Tel: 042-984-0318 Fax: 042-984-0349  
E-mail: nakachiy@saitama-med.ac.jp
- 深川 剛生 国立がんセンター/中央病院 胃外科/外科医長  
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1  
Tel: 03-3542-2511 (ext7098) Fax: 03-3542-3815  
E-mail: tfukagaw@ncc.go.jp
- 菊池正二郎 兵庫医科大学医学部外科学（上部消化管）/助教  
〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1番1号  
Tel: 0798-45-6372 Fax: 0798-45-6373  
E-mail: skikuchi@hyo-med.ac.jp
- 佐藤 武郎 北里大学医学部外科/北里大学東病院 消化器外科/診療講師  
〒228-8520 神奈川県相模原市麻溝台2-1-1  
Tel & Fax: 042-748-9111/042-748-9119  
E-mail: takeo@kitasato-u.ac.jp
- 小澤 平太 北里大学医学部外科/北里大学東病院 消化器外科/診療講師  
〒228-8520 神奈川県相模原市麻溝台2-1-1  
Tel & Fax: 042-748-9111/042-748-9119  
E-mail: ojawah@kitasato-u.ac.jp

- 中村 俊隆 北里大学医学部外科/北里大学病院 消化器外科/診療講師  
〒228-8555 神奈川県相模原市北里1-15-1  
Tel & Fax: 042-778-8746/042-778-9556  
E-mail: n-toshi@kitasato-u.ac.jp
- 内藤 正規 北里大学医学部外科/北里大学東病院 消化器外科/助教  
〒228-8520 神奈川県相模原市麻溝台2-1-1  
Tel & Fax: 042-748-9111/042-748-9119  
E-mail: mnaito@kitasato-u.ac.jp
- 小野里 航 北里大学医学部外科/北里大学病院 消化器外科/助教  
〒228-8555 神奈川県相模原市北里1-15-1  
Tel & Fax: 042-778-8746/042-778-9556  
E-mail: wonozato@med.kitasato-u.ac.jp
- 池田 篤 北里大学医学部外科/北里大学東病院 消化器外科/助教  
〒228-8520 神奈川県相模原市麻溝台2-1-1  
Tel & Fax: 042-748-9111/042-748-9119  
E-mail: a.ikeda@kitasato-u.ac.jp
- 谷田部 恭 愛知県がんセンター中央病院/遺伝子診断部 /部長  
〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿1-1  
Tel: 052-762-6111(ext 3002) Fax: 052-764-2963  
E-mail: yyatabe@aichi-cc.jp
- 須田 健一 愛知県がんセンター中央病院/胸部外科/レジデント  
〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿1-1  
Tel: 052-762-6111(ext 3002) Fax: 052-764-2963  
E-mail: ksuda@aichi-cc.jp
- 安井 博史 静岡県がんセンター/消化器内科/医長  
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007  
Tel: 055-989-5222(ext 6315) Fax: 055-989-5634  
E-mail: h.yasui@scchr.jp
- 山崎健太郎 静岡県がんセンター/消化器内科/副医長  
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007  
Tel: 055-989-5222(ext 6241) Fax: 055-989-5634  
E-mail: k.yamazaki@scchr.jp
- 松林 宏行 静岡県がんセンター/内視鏡科/医長  
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007  
Tel: 055-989-5222(ext 6118) Fax: 055-989-5634  
E-mail: k.yamazaki@scchr.jp
- 中島 孝 静岡県がんセンター/病理診断科/部長  
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007  
Tel: 055-989-5222(ext2350) Fax: 055-989-5634  
E-mail: t.nakajima@scchr.jp

山地 太樹 国立がんセンター/がん予防検診センター/研究員  
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1  
Tel: 03-3542-2511 (ext3391) Fax: 03-3547-8578  
E-mail: tyamaji@gan2.res.ncc.go.jp

谷山 清己 国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター/臨床研究部・腫瘍  
病理/臨床研究部長  
〒737-0023 呉市青山町3-1  
Tel: 0823-22-3111 Fax: 0823-22-3273  
E-mail: tanaiyamak@kure-nh.go.jp

#### 9.4 登録センター/データセンター及び試料の回収と搬送の委託先

一般社団法人 先進医療開発推進機構  
〒160-0023 東京都新宿区西新宿7-17-7 廣田ビル403  
TEL: 03(6431)8220  
FAX: 03(6431)8221  
E-mail: dofmet-office@umin.ac.jp  
理事長: 山本 康彦

## 10. 学会等での公表および知的財産権の帰属先

---

---

得られた結果については研究責任者の協議のもと共同研究として論文あるいは学会で発表する。また、得られた結果から特許などの知的財産権が生み出された場合、その権利は研究者あるいは研究者の所属する研究機関に帰属する。

## 11. 研究資金の調達法

---

---

研究は厚生労働省厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）によって行われる。

## 12. 問い合わせ、苦情等の連絡先

---

---

西山 正彦 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター/教授  
〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1  
Tel: 042(984)4668 Fax: 042(984)4741  
E-mail: yamacho@saitama-med.ac.jp

## 13. 参考文献

---

---

- 1) NCCN 腫瘍学実践ガイドライン2007年第2版

- 2) Yesavage JA et al.: Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. J Psychiat Res 17: 37-49, 1983.
- 3) 柄澤昭秀: 行動評価による老人知能の臨床的判定基準。老年期痴呆 3: 81-85, 1989
- 4) Katz S et al: Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. JAMA 185:914-919, 1963.
- 5) Lawton MP and Brody EM: Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 9: 168-179, 1969.



【資料2】

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金  
(第 3 次対がん総合戦略研究事業)  
研究計画書

—後ろ向き研究—

高齢者がん治療アルゴリズム開発のための  
ガイドポスト・データベースの構築と  
必須情報及びその推定モデルの策定  
(H21-3 次がん一般-010)

Ver. 1.0.0 平成 21 年 8 月 05 日

Ver. 1.0.1 平成 21 年 8 月 28 日

Ver. 1.0.2 平成 21 年 9 月 08 日

Ver. 1.0.3 平成 21 年 9 月 11 日

## 目次

1. 背景と目的.....	3
2. 研究デザインおよび研究計画.....	3
3. 患者調査.....	3
4. 対象症例.....	5
5. 症例の登録.....	6
6. 治療の有効性および安全性の評価.....	7
7. データベースの構築・管理.....	8
8. 情報解析.....	9
9. 倫理的事項.....	11
10 試験期間および予定症例数.....	13
11 研究者および参加施設.....	13
12. 学会等での公表及び知的財産権の帰属先.....	16
13. 研究資金の調達法.....	16
14. 問い合わせ、苦情等の連絡先.....	17
15. 参考文献.....	17

## 1. 背景と目的

---

---

本研究「高齢者がん治療アルゴリズム開発のためのガイドポスト・データベースの構築と必須情報及びその推定モデルの策定」は国家的、全世界的な医療課題である高齢者がん治療指針の確立を目指すものである。これを実現するためには、高齢であることそのものによる健康リスクの把握の上に独自の治療アルゴリズムを構築する必要がある。しかしながら、長きにわたり、高齢者がん治療は個別に対応すべきものとされ、高齢者がんを対象とした専門的な公共データベースも整備されておらず、その特性の検討どころか治療実態すら十分に把握されてはいない。治療アルゴリズム確立への第一歩として、患者調査による正確な臨床情報の収集が強く求められている。

本後ろ向き研究では、高齢者がん医療に関わる情報データベース（ガイドポスト・データベース）の構築を目指し、高齢者のがんのうち、本邦の3大死因となっている、大腸がん、胃がん、肺がんに集中し、複数の医療機関における患者調査によりその治療関連情報を収集する。

## 2. 研究デザインおよび研究計画

---

---

### 2.1 研究デザイン

複数の医療機関における死亡例を含めた患者調査（疫学研究）

### 2.2 研究計画・方法

2002年9月1日から2005年8月31日までの間に治療を行ったがん症例（非高齢者を含める）及び非がん症例（循環器、呼吸器、糖尿病・腎障害を有する症例：非高齢者を含める）を対象とし、患者調査により5年以上（死亡例では死亡時まで）の長期の治療経過観察情報を収集、連結不可能匿名化して、登録センター/データセンター（一般社団法人 先進医療開発推進機構）に集約し、データベースを構築する。

このデータベースを利用して、

- a) 生体機能および併存症病態からみた一般高齢者の余命
- b) 同等な生体機能および併存症病態を有するがん症例の病態出現時期と予後
- c) 有用な高齢者がん治療オプション
- d) 老人病評価及び重要臓器（循環器、呼吸器、糖尿病・腎）の予備能
- d) がん治療に対する忍容性（治療リスク）
- e) 治療応答（効果、合併症・有害事象）

の予測・推定に資する客観的・科学的指標（初期推定モデル）を策定する。

## 3. 患者調査

---

---

### 3.1 必須項目

#### 3.1.1 患者基盤情報（治療前）

- 1) 年齢（対象となる治療の開始時の年齢）、性別
- 2) 身長・体重（体表面積）、PS（ECOG Grade 0-4）、血圧、脈拍、体温（治療前）
- 3) 主な既往歴・併存症

#### 3.1.2 疾患及び治療情報

##### 3.1.1.1 非がん症例

- 1) 診断名（循環器、呼吸器、糖尿病・腎障害のうちもっとも重篤なもの）
- 2) 診断確定日
- 3) 疾患重症度：米国National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (NCI-CTCAE v3.0)によるgrading

- 4) 主訴
- 5) 主疾患に対する治療法（術式、投与薬剤・量、その他）
- 6) 主疾患に対する治療法の効果（治癒、改善、不変、悪化など）
- 7) 併存症に対する治療法（術式、投与薬剤・量、その他）
- 8) 併存症に対する治療法の効果（治癒、改善、不変、悪化など）
- 9) 予後（生死：死亡の場合、死亡日）

### 3.1.1.2 がん症例（大腸がん、胃がん、肺がん）

- 4) 診断名（組織診断名も）
- 5) 診断確定日
- 6) ステージ分類（肉眼的ステージ：可能であれば病理学的ステージ）
- 7) 病変部位（原発巣、転移巣）
- 8) 主訴
- 9) 主疾患に対する治療法（術式・根治度、投与薬剤・量、使用放射線・量、その他）
- 10) 主疾患に対する治療の開始日
- 11) 治療の最良総合効果（best overall response）（REGIST）[薬物療法及び放射線療法の施行例で、測定可能病変（標的的病変）を有する場合]
- 12) 再発・再燃確定日
- 13) 主疾患に対する治療法による合併症・有害事象の有無・程度、その転帰（早期回復、遅延も回復、回復せず、致死など）
- 14) 後療法
- 15) 併存症重症度：米国National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (NCI-CTCAE v3.0)によるgrading
- 16) 併存症に対する治療法（術式、投与薬剤・量、その他）
- 17) 併存症に対する治療法の効果（早期回復、遅延も回復、回復せず、致死）
- 18) 予後（生死：死亡の場合、死亡日）

### 3.1.3 治療開始前検査情報

- 1) 末梢血算：白血球数、白血球分画、血小板数、血色素量
- 2) 血液生化学検査：総蛋白量(TP)、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、BUN、クレアチニン(Cre)、Na、K、Cl、CRP、尿酸
- 3) 腫瘍マーカー（がん症例のみ）

## 3.2 参考項目

以下の項目のうち調査可能なものがあれば情報を収集する。

### 3.2.1 患者基盤情報

- 1) 使用された医療保険の種類 [健康（社会）保険、組合管掌健康保険、国民健康保険、共済組合、船員保険、老人保健（2008年4月1日から後期高齢者医療制度）、生活保護]
- 2) 喫煙歴
- 3) 飲酒歴
- 4) 視覚障害の有無・程度
- 5) 聴覚障害の有無・程度
- 6) 要介護度認定の有無・程度
- 7) アレルギー素因または薬剤過敏症の既往

### 3.2.2 高齢者特性に関わる情報

- 1) 生活状況：家族構成、同居人
- 2) 脆弱性評価  
脆弱性を規定するための調査基準変数及び高齢者脆弱性調査スコア<sup>1)</sup> などに対応する項目評価ないしは簡易評価
- 3) うつ状態、うつの有無・程度  
GDS(Geriatric Depression Scale: 高齢者うつ病診断尺度)スコア<sup>2)</sup> などに対応する項目評価ないしは簡易評価