

この説明文書は、あなたが現在かかられている大腸がん、胃がんあるいは肺がんについて、「将来、治療前にその治療効果や安全性を正確に予測する」ために行う、介入を伴わない観察型疫学研究の内容をご説明するものです。担当医師が直接ご説明いたしますが、さらにこの説明文を良くお読みになったうえで、ご参加されるかどうかをお決め下さい。内容をよくご理解いただき、本研究にご参加される場合には、別にお渡しする同意文書にご署名いただき、日付を記入して私どもにお渡し下さい。ご質問、ご相談があれば担当医師までお申し出下さい。

1. この研究の背景

日本は、平均余命の延長と少子化が相まって、かつてない高齢者社会を迎えています。がんは年齢が進むにつれて罹患率の高まる疾患であり、そのため近年高齢者のがん患者の割合が急増しています。

このような時代にあって、高齢者のがん治療の方針を明らかにすることは、「年々増大する医療費の抑制」ならびに「無意味な治療を避けて、より効果的で安全な治療を確立する」という国家的・世界的な医療課題の解決を目指すものであります。

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、例えば糖尿病などの併存症の重症度、を把握した上に、治療方針を決める上での道しるべとなる「高齢者独自のがん治療アルゴリズム」を作り上げる必要があります。

しかしながら、これまで高齢者のがん治療は医師が主観的・個別的に対応すべきものとして、我が国では公的な治療方針のガイドラインは定められてきませんでした。また、これを明らかにするための高齢者の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、高齢者のがんの特性を明らかにし、その治療が現在どのように行われているかの実態すら十分に把握されていないのが現状でした。

高齢者がん治療アルゴリズムは4つのステップ、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、そして④治療選択、からなります。

この意志決定において、客観的な判断をする上での指標、すなわち、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、e) がん治療に対する忍容性（治療リスク）、f) 治療応答（効果、合併症・有害事象）の予測・推定が可能となるような客観的かつ科学的な指標が必要となります。

この指標を作るためには2つのステップ、①どういうものが指標となり得るかという仮説の設定と、②それが本当に役に立つのかという検証・より良いものにするための補正、が必要です。

この研究と並行して行われる後ろ向き研究ではこれらのうち①を検討します。そこで得られた仮説について、この前向き研究では高齢者の社会・経済的背景情報や実態にそくした詳細な治療情報を収集し、検証と細江委を行い、高齢者がん治療アルゴリズムの確立を図ります。

2. この研究の目的

この研究では、高齢者のがんのうち、我が国における3大死因となっている、大腸がん・胃がん・肺がんについて、複数の医療機関における患者調査により、高齢者がん医療に関わる情報データベースを作成し、後ろ向き研究によって得られた仮説の検証・補正を行い、我が国における高齢者がん患者治療のアルゴリズムの作成を目的とします。

3. この研究の対象者、同意者、代諾者

この研究では、大腸がん、胃がん、肺がんのいずれかの診断が2009年9月1日以降（研究参加施設倫理委員会承認後）につき、診断時の年齢が40歳以上の方で、最善支持療法も含む治療が開始され、治療経過観察情報の収集が可能で、書面による患者本人（同意を得ることが客観的に見て不可能な場合は代諾者）の同意が得られたな症例を対象とします。

原則として研究への臨床情報の提供に関する同意は患者本人である、あなたからのみお願いいたします。ただし、今回の研究の目的が高齢者のがん治療に関する情報を明らかにすることから、試料の提供を受けるかたの中には、認知症等により客観的に有効な同意を得ることができないと判断される場合が含まれてきます。この場合に限り、患者のご家族である方に代諾者として研究試料・臨床情報の提供に同意していただけるかの判断を仰ぎます。

4. この研究の方法

4-1. 臨床情報の収集

あなたの以下の臨床情報について収集します。

1) 患者基盤情報

治療開始時の年齢、性別、身長、体重、一般状態（ECOG Performance Status）血圧、脈拍、体温（治療前）、主な既往歴、併存症の重症度、視覚障害の有無・程度、聴覚障害の有無・程度、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、後期高齢者医療制度、生活保護]、要介護度認定の有無・程度、アレルギー素因または薬剤過敏症の既往、喫煙歴、飲酒歴、生活状況：家族構成、同居人の有無

2) 疾患及び治療情報

診断名（組織診断名も）、診断確定日、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も）、病変部位（原発巣、転移巣）、主訴

3) 検査情報

末梢血算：白血球数、白血球分画、血小板数、血色素量、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、FBS（and/or Hb1Ac）、腫瘍マーカー、検尿（尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン、尿潜血、尿沈渣）、胸部レントゲン所見、心電図所見、CT・MRI所見その他、疾患の診断・治療に関わる検査の所見

4) 治療開始後患者情報

（登録後6カ月ごとに報告：死亡または2011年3月31日時点の最終報告まで）
身長・体重（体表面積）、PS（ECOG Grade 0-4）、血圧、脈拍、体温（報告時）、当該期間に行われたがんに対する治療法、新たな治療が開始された場合はその治療開始日、治療の休止・中止の有無と理由、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（標的病変）を有する場合]、再発・再燃の有無・確定日、がん治療による合併症、有害事象の有無、合併症・有害事象の程度、転帰及び発生日と転帰日、併存症の重症度併存症に対する治療法、併存症に対する治療法の効果、予後

5) 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。

a) 高齢者特性に関わる情報 [登録時（治療前）及び治療開始後必須項目報告時]

脆弱性評価、うつ状態、うつの有無・程度、認知機能障害の有無・程度、日常生活動作(食事、排尿・排便自制、移乗、排泄、更衣、入浴)、手段的日常生活動作(乗り物の利用、金銭管理、服薬、買物、食事の支度、洗濯、家事労働、電話)

b) 疾患及び治療情報

施行された支持・緩和療法(内容と期間)

c) 治療開始後の所見・検査結果

末梢血算：白血球数、白血球分画、血小板数、血色素量、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、検尿(尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン、尿潜血、尿沈渣)、胸部レントゲン所見、安静時12誘導心電図所見、CT・MRI所見その他、疾患の診断・治療に関わる検査の所見

これらのカルテに記載されているあなたの情報を、定められた書式(CRF)に書き写し、あなたのものとは絶対に分からないようにして、データセンターである一般社団法人 先進医療開発推進機構に送付され、データ解析に必要な形(データベース)にまとめられます。

4-2 アンケート調査

治療前および治療終了後(平成23年3月31日時点で治療継続中の場合は、その時点で)に無記名のアンケートを実施します。

アンケート調査は、患者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ます。

研究者が、アンケート調査票に研究登録番号を記載して、患者あるいは代諾者に直接手渡しします。

回答は、本人ないしは身近にいて本人に代われる方に依頼します

記入の終わった調査票は、郵送にてデータセンターである、一般社団法人 先進医療開発推進機構に送付され、データ解析に必要な形(データベース)にまとめられます。データセンターに送付されるアンケートには、あなたを特定する情報は一切含まれていません。

アンケートの評価項目は以下の通りです。

高齢者の生理学的特性：脆弱性、うつ状態、認知機能、日常生活動作、手段的日常生活動作

社会・経済的特性：生活状況、社会性、収入、医療費負担の方法、介護支援状況、医療機関への交通アクセス、宗教、喫煙歴、飲酒歴

データベースセンター/登録センター：

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

4-3 データの解析

臨床情報ならびにアンケート結果がまとめられたデータベースを利用して、高齢者のがん患者はどのような特性を持っているのか、また実際のがん治療において高齢者になるにつれて特徴的な変化があるかなどについて、国立がんセンター・がん予防検診センターならびに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において、統計学的な解析がなされます。

4-4 データベースの公開

臨床情報がまとめられたデータベースは、将来一般に公開されます。公開の方法、管理については、国立がんセンター・がん予防検診センターならびに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が担当します。

ご希望があれば、この研究の研究計画書の内容を見ることができます。

5. 共同研究機関名・研究責任者

この研究は、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）において承認された研究班（H21-3次がん一般-010）が共同して行います。参加研究機関ならびに研究責任者は下記の通りです。

参加研究機関名

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター
埼玉医科大学国際医療センター
国立がんセンター/中央病院 胃外科/外科
国立がんセンター東病院/呼吸器内科
北里大学医学部外科/北里大学病院 消化器外科
北里大学医学部外科/北里大学東病院 消化器外科
愛知県がんセンター中央病院/遺伝子診断部
愛知県がんセンター中央病院/胸部外科
静岡県がんセンター/消化器内科
国立病院機構大阪医療センター/外科
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
国立がんセンター/がん予防検診センター
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

研究責任者

埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター トランスレーショナルリサーチ部門
教授 西山正彦

6. 予測される研究結果と危険、利益と不利益

この研究により、高齢者の大腸がん・胃がん・肺がん患者の持つ特性が明らかになるとともに、現在日本で行われている高齢者がん治療の実態が把握できます。さらに、後ろ向き研究で得られた仮説の検証ならびに補正が可能となります。これにより、高齢者のがん治療方針をひとりひとりにあわせた形で客観的に決定するための治療アルゴリズムの作成において必須な情報を得られることが期待されます。

この研究に参加することにより、あなたの治療行為・方針が変わることはありません。この研究結果がすぐにあなたの治療に直接生かされることもありません。よってこの研究に参加することによってあなたに危険を及ぼす可能性はほとんどありません。この研究に参加していることにより、自分のことが誰だか分からないようにされていても、他の研究機関の研究者によって自分に関する情報が研究されることに対する漠然とした不安を抱かれる場合があるかもしれません。その場合は主治医あるいは研究責任者までご相談ください。

病気や健康に関わる情報を決して外部に漏れないように厳重に管理するために必要な対応策を以下の通り整えております。

7. プライバシーの保護、個人情報管理者

病気や健康に関わる研究は、様々な問題を引き起こす可能性があるため、取り扱いを慎重に行う必要があります。国が定めるガイドラインに従って行われます。あなたの臨床情報は、解析をする前に整理簿から、住所、氏名、生年月日、電話番号など個人を特定できる情報を削り、代わりに新しく符号をつけ、どこの誰の試料かが分からないようにします。これを匿名化（とくめいか）と呼びます。あなたの臨床情報は、それぞれの病院の担当者（個人情報管理者）の責任の下、あなたのものとは分からないような符号を付けて匿名化されます。あなたの個人情報と匿名化によって新たに付けられた符号との関係をまとめた対照表は、この研究に参加しない医師など職務上知り得た情報の守秘義務が刑法によって課せられている個人情報管理者によって厳重に管理します。これを連結可能匿名化と呼びます。あなたの個人を特定する情報は、あなたが試料を提供した医療機関外に出ることは決してありません。

アンケート調査につきましても、研究者が研究登録番号（匿名化番号）を記入したアンケート用紙をあなたに直接お配りします。このアンケート用紙にあなたを特定するような氏名・生年月日・電話番号等を記入することは決してありません。あなたの氏名などの個人情報とアンケートの匿名化番号を結びつける対照表は、診療情報と同様に各医療機関の個人情報管理者が管理し、医療機関外に出ることは決してありません。

実際の解析研究をする際には、個人を特定する情報を一切除いた、匿名化された臨床情報ならびにアンケート調査結果を扱うので、どこのだれの情報・アンケート結果を扱っているのか研究者には全く分かりません。また研究者はあなたの診療情報が書かれた報告書を見ることがありますが、報告書からあなたのお名前や、あなたとわかる個人情報は特定できないようになっています。

今回の研究を行ううえで、あるいは医学の進歩のために必要だと認められた場合のみ、あなたの個人情報と照らし合わせます。

個人情報の利用目的を詳しくお知りになりたい場合は、16. 研究に関する問い合わせ先・連絡先に記した研究責任者までご連絡ください。すみやかに通知申し上げます。

臨床情報を収集する各医療機関における個人情報管理者は下記の通りです。

所属	兵庫医科大学下部消化管外科		
職名	講師	氏名	松原長秀（個人情報管理者）
所属	兵庫医科大学臨床遺伝部		
職名	臨床講師	氏名	斎藤優子（個人情報分担管理者）
所属	北里大学東病院		
職名	病院長	氏名	菊池史郎（個人情報管理者）
所属	北里大学病院 消化器外科		
職名	専任講師	氏名	井原 厚（個人情報分担管理者）
所属	愛知県がんセンター中央病院集中治療部		
職名	部長	氏名	波戸岡俊三（個人情報管理者）
所属	静岡県がんセンター麻酔科		
職名	副院長	氏名	玉井 直（個人情報管理者）

所属 国立がんセンター東病院
職名 副院長 氏名 木下 平 (個人情報管理者)

所属 国立がんセンター東病院臨床開発センター
職名 センター長 氏名 大津 敦 (個人情報分担管理者)

所属 国立がんセンター東病院臨床開発センターがん治療開発部
職名 部長 氏名 松村 保広 (個人情報分担管理者)

所属 国立病院機構大阪医療センター外科
職名 研究助手 氏名 盛本 浩二 (個人情報管理者)

この研究では、臨床情報ならびにアンケート調査結果を集約したデータベースに個人情報が含まれていないことを確認するために、データベースの内容を、この研究に参加しない医師に確認を求め、個人情報が一切含まれていないことを確認したのち、解析を開始します。この任務に当たる医師の名前は下記の通りです。

所属 埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科
職名 助教 氏名 鈴木智成

8. 研究結果の公表

あなたの協力によって得られた研究の成果は、提供者本人であるあなたやそのご家族の氏名など個人を特定する情報が絶対に明らかにならないように匿名化した上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

9. 臨床情報の開示について

あなたの臨床情報は全てカルテに記載されている情報を抽出したもので、開示を行う場合には、各医療機関で定められたカルテ開示の方法に従って請求していただく必要がございます。請求に従って、情報をすみやかに開示いたします。

当医療機関では下記のように定めております。

(例 埼玉医科大学 国際医療センター、医療機関ごとに作成する)

開示請求者：患者本人、患者の同意を得た患者のご家族、
遺族(法的相続人の代表者)

対象カルテ：入院カルテ及び外来カルテ

開示方法：閲覧

開示手数料：10,500円(1時間まで)、21,000円(2時間まで)

謄写手数料※：10,500円

カルテコピー料※：白黒コピー、1枚あたり10円
カラーコピー 1枚あたり30円

※カルテのコピーを希望される場合は、謄写手数料とコピー料が別途かかります。

詳細はコンシェルジュまたは診療録開示相談室にお尋ね下さい。

連絡先：042-984-4108

10. 研究の期間について

この研究の期間は各施設倫理委員会の承認日から2012年3月31日までを予定しております。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、その旨を倫理審査委員会に申請し、承認を得てこれを継続する可能性があります。

11. 臨床情報・アンケート調査結果の保管・廃棄について

研究期間中、個人を特定する情報を含まないあなたの臨床情報ならびにアンケート調査票は、一般社団法人 先進医療開発推進機構にて厳重に保管します。研究期間終了とともに、定められた方法に従って回復不可能な状態にしてから、適切に廃棄いたします。なお必要に応じて、倫理委員会の承認の下研究期間が延長された場合は、その研究期間終了時に、上記の方法で廃棄します。

臨床情報ならびにアンケート調査結果をまとめたものを解析終了後、公的データベースとして公開します。このデータベースにはあなたを特定する情報は一切含まれません。

12. 臨床情報・アンケートの提供は任意であり、提供に同意しないことにより不利益を受けないこと

この研究への臨床情報ならびにアンケートの提供の同意はあなたの自由意志で決めてください。強制はいたしません。また、同意しなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。また、この研究への参加・不参加によってあなたの治療内容が変わることは全くありません。

13. 同意はいつでも撤回できること、撤回により不利益を受けないこと

一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができます。その場合は集められた臨床情報ならびにアンケート結果は廃棄され、これらの試料をそれ以降の研究に用いられることはありません。あなたから得られた情報が、この研究の目的以外に使用されている、不適正な手続きによって情報が取得された、あるいはあなたの情報が不適正に第三者に提供されている、などの正当な理由に基づいた場合にも、すみやかにあなたの情報の利用の停止または消去を行います。研究を開始していても、参加を取りやめなくなった時には遠慮なく担当医師にお話ください。定められた同意撤回文書にて撤回の意志を受け付けます。なお、同意の取り消しにあたっては、あなたの個人情報の照合が必要となりますので、個人情報管理者に对照表の照合を依頼します。

ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文やデータベースなどで公表されていた場合などのように、あなたの臨床情報やアンケート結果を廃棄することができない場合があります。あなたか研究への参加中止の申し出をされた場合でも、その後の診療については責任を持って対応いたします。

14. 診療録における個人情報の訂正について

診療録に記載されている氏名・生年月日等、あなたを特定する個人情報の内容が事実と異なる場合、あなたの書面による申し出に基づき、内容の訂正を行います。これにより、診療録から抽出した臨床情報についてもすみやかに訂正を行います。その際には個人情報管理者に对照表の照合を依頼します。

15. この研究にかかる費用・補償について

この研究に参加していただくことに対して、謝礼をお支払いすることはありません。また、研究に使われる臨床情報の提供も無償でお願いしており、対価は発生しません。この研究に要する費用は全て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）によってまかなわれます。

また、この研究に参加されることにより抱かれる不安に対しては、心理的なケアを主治医ならびに研究責任者が行いますが、経済的な補償は行いません。

16. 知的財産権について

提供された情報を使って行われた研究によって、将来、特許などの知的財産を生じる場合があるかもしれません。このような権利は全て研究者ならびに所属する研究機関に属し、あなたには属しません

また、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこのについても権利があるとは言えません。

17. 研究に関する問い合わせ先・連絡先

本研究についてご質問、ご要望、個人情報の訂正や同意の撤回等の問い合わせがございましたら、主治医あるいは下記の研究責任者までご連絡下さい。

この研究全体について

西山正彦 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター
トランスレーショナルリサーチ部門 教授
〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1
Tel: 042(984)4544 Fax: 042(984)4741
E-mail: yamacho@saitama-med.ac.jp

提供する臨床情報に関すること

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 大阪市中央区法円坂2-1-14
Tel: 06-6942-1331 Fax: 06-6943-6467
E-mail: nakamori@onh.go.jp

説明者： _____

日付： _____ 年 _____ 月 _____ 日

同意書（保管用）

課題名：「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—前向き研究—」

研究責任者 ○○ ○○殿

研究責任者 西山 正彦殿

私 _____（患者）は、 _____（医師）から、この研究に関する説明を別紙（研究へのご協力をお願い）により、次のことについて説明を受けました。

1. 研究の背景
2. 研究の目的
3. 研究の対象者、同意者、代諾者
4. 研究の方法
5. 共同研究機関名、研究責任者
6. 予測される研究結果と危険、利益・不利益
7. プライバシーの保護、個人情報管理者
8. 研究結果の公表
9. 臨床情報の開示について
10. 研究の期間について
11. 臨床情報・アンケート結果の保管・廃棄について
12. 臨床情報・アンケートの提供は任意であり、提供に同意しないことにより不利益を受けないこと
13. 同意はいつでも撤回できること、撤回により不利益を受けないこと
14. 診療録における個人情報の訂正について
15. この研究にかかる費用・補償について
16. 知的財産権について
17. 研究に関する問い合わせ先・連絡先

私は以上のことを十分に良く理解したうえで、自分自身の意思によりこの疫学研究に参加することに同意します。さらに、

1. 提供する臨床情報がこの疫学研究に利用されることに同意します。
() はい () いいえ
2. 提供するアンケート情報がこの疫学研究に利用されることに同意します。
() はい () いいえ

同意年月日 平成 年 月 日

患者氏名(自署) _____ 印

(必要時のみ)

代諾者氏名(代諾者自署) _____ 印 (患者本人との続柄: _____)

説明者(署名) _____ 印

同意取り消し文書（保管用）

課題名：「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—前向き研究—」

研究責任者 ○○ ○○殿

研究責任者 西山 正彦殿

私は、この研究に関する説明を担当医師 _____ から、別紙（説明文書「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—前向き研究—」へのご協力のお願ひ）によって受け、研究参加に同意し、

- 提供する臨床情報がこの疫学研究に利用されること
- 提供するアンケート情報がこの疫学研究に利用されることについて

同意文書に署名いたしましたが、

- 提供する臨床情報がこの疫学研究に利用されることの同意を撤回します。
- 提供するアンケート情報がこの疫学研究に利用されることの同意を撤回します。

- 私から得られた情報が、この研究の目的以外に使用されている
 - 不適正な手続きによって情報が取得されている
 - 私の情報が不適正に第三者に提供されている
- ことから、すみやかに私の情報の利用の停止または消去を

- 希望します

平成 年 月 日

患者氏名（自署） _____ 印

患者さんが署名出来ない場合

代諾者氏名（代諾者自署） _____ 印 続柄 _____

【資料4】

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

—ゲノム・遺伝子解析研究—

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

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. ゲノム・遺伝子情報解析.....	3
4. 解析対象（試料/資料）.....	6
5. 登録.....	7
6. 治療の有効性および安全性の評価.....	8
7. データベースの構築・管理.....	10
8. 情報解析.....	10
9. 倫理的事項.....	11
10. 試料等の保管と廃棄.....	14
11. 試験期間および予定症例数.....	15
12. 研究者および参加施設.....	16
13. 学会等での公表及び知的財産権の帰属先.....	19
14. 研究資金の調達法.....	19
15. 問い合わせ、苦情等の連絡先.....	19

1. 背景と目的

「治療前に正確に効果や安全性を予測する」、その実現は医療にとって極めて大きな意味を持つ。近年、その予測マーカーとして生体・生命応答の根源的情報であるゲノム、遺伝子、蛋白情報を用いる研究が活発化し、その高い可能性が一般にも広く認識されるようになった。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。高齢者がん治療アルゴリズムの確立を目指すには、高齢者がんの系統的治療関連情報の収集とともに、治療忍容性、治療選択をより客観的・科学的に行うためのバイオマーカー研究は必須項目といえる。がん薬物療法を中心に、すでに多くの予後・治療応答の予測に資する有用なゲノム・遺伝子マーカー候補が示唆されており、その有用性の評価とともにさらに有用な新規バイオマーカーの同定が希求されており、本研究が計画された。

2. 研究デザインおよび研究計画

2.1 研究デザイン

高齢者がん治療の応答予測を目的としたゲノム・遺伝子解析研究

2.2 研究計画

高齢者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。

- 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

試料/資料は、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）を通じて埼玉医科大学 ゲノム医学研究センターに搬送・集約され、解析は、同センター内のみで行われる。解析された情報は、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）に集約されてデータベース化され、研究期間中はこれを利用して、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解析が行われ、その後、公共データベースとして公開される。

3. ゲノム・遺伝子情報解析

3.1 腫瘍の生物学的/分子生物学的特性に関連するゲノム・遺伝子解析情報

腫瘍組織検体を用い、下記遺伝子異常について解析し、高齢者腫瘍に特徴的なゲノム・遺伝子情報を策定する。遺伝子異常が認められたものについては可能な範囲で同一臓器正常組織検体での解析も行う。体細胞変異はPCRによるDNA断片の増幅を行い、直接塩基配列決定法により決定し、メチル化はCOBRA (Combined bisulfite restriction analysis) 法により半定量的な解析を行う。組織切片からの標的（腫瘍）細胞の回収にはレーザーマイクロダイセクションシステムを用いる。

がん遺伝子

遺伝子	染色体上の位置	遺伝子異常	解析対象
<i>CTNNB</i> (β -catenin)	3p21.3-p22	点突然変異	大腸がん
<i>ERBB</i> (<i>EGFR</i>)	7q12-q13	遺伝子増幅/再構成/変異	肺腺がん
<i>MYC</i>	8q24	遺伝子増幅	肺がん
<i>KRAS</i>	12p12.1	点突然変異	大腸がん, 胃がん, 肺がん,
<i>ERBB2</i>	17q21	遺伝子増幅/変異	胃がん
<i>CCNE</i> (<i>Cyclin E</i>)	19q12	遺伝子増幅	大腸がん, 胃がん
<i>AURKA</i> (<i>Aurora-2</i>)	20q13	遺伝子増幅	大腸がん

がん抑制遺伝子

遺伝子	染色体上の位置	遺伝子異常	解析対象
<i>TGFBR2</i> (<i>TGFβ-RII</i>)	3p22	失活変異	大腸がん, 胃がん
<i>APC</i>	8q24.1	失活変異(メチル化)	大腸がん, 胃がん
<i>RB</i>	13q14.2	失活変異	肺がん
<i>CDH1</i> (<i>E-cadherin</i>)	16q22.1	失活変異(メチル化)	胃がん
<i>MLH1</i>	3p21.3	失活変異(メチル化)	大腸がん, 肺がん
<i>TP53</i>	17q13.1	失活変異	大腸がん, 胃がん
<i>P16</i>	9p21	失活変異	大腸がん

また、上記に加え、がんの進行度と関連して発現することが示唆されている2遺伝子*DNM3N*、*ASPRV1*の腫瘍組織における発現量をReal-time RT-PCR法により解析する。

3.2 薬物療法治療応答に関連するゲノム・遺伝子解析情報

血液ないしは組織検体を用い、薬物療法の治療応答に関連することが示唆されている下記ゲノム・遺伝子情報について解析する。遺伝子多型解析は、末梢血リンパ球よりゲノムDNAを抽出し、PCR増幅後のアガロースゲル電気泳動、PCR増幅断片の制限酵素消化後のアガロースゲル電気泳動、TaqMan® Probeを用いたReal-time PCR法、あるいはDNA直接塩基配列決定法により解析する。また、腫瘍および正常組織におけるmRNA発現量は、Real-time RT-PCR法により解析する。

3.2.1 薬物療法の有害事象（副作用）に関わる遺伝子多型情報

血液検体を用い、薬物療法（薬剤）の有害事象との関連が示唆されている下記ゲノム・遺伝子多型につき、本研究で対象となった治療に関連するものを解析する。

遺伝子	関連する遺伝子多型	対象となる薬物療法（薬剤）
<i>CYP2A6</i>	*2, *4, *5, *6, *7, *9, *10, *11, *12, *17 など	テガフル
<i>CYP2C8</i>	*3, *4,	パクリタキセル, テガフル
<i>CYP3A4</i>	*2, *4, *5, *6, *V,	パクリタキセル, ドセタキセル, ピンカアルカロイド, エトポシド, イリノテカン, トポテカン, ゲフィチニブ
<i>CYP3A5</i>	*1, *3, *6 など	イホスファミド, タモキシフェン, パクリタキセル
<i>UGT1A1</i>	*6, *7, *28,	イリノテカン
<i>DPYD</i>	*2A	5-フルオロウラシル
<i>ABCB1</i>	1236C>T, 3435C>T	イリノテカン
<i>ABCC1</i>	2012G>T	ドキシソルピシン
<i>ABCC2</i>	1271A>G, 3972C>T	メソトレキセート, イリノテカン

3.2.2 薬物療法の効果に関わるとされる遺伝子多型・変異情報

腫瘍組織検体を用い、薬物療法（薬剤）の効果との関連が示唆されている下記ゲノム・遺伝子多型につき、本研究で対象となった治療に関連するものを解析する。遺伝子異常が認められたものについては可能な範囲で同一臓器正常組織検体での解析も行う。

遺伝子	関連する遺伝子多型・変異	対象となる薬物療法（薬剤）
<i>GSTP1</i>	105 A>G, *B,	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>GSTP3</i>	*B	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>GSTA1</i>	*B	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>GSTM1</i>	Deletion (null allele)	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>GSTT1</i>	Deletion (null allele)	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>NQO1</i>	*2, *3, 609C>T, 465C>T	キノン系抗がん剤（マイトマイシンCなど）
<i>MTHFR</i>	677C>T, A1298A>C,	メソトレキセート, 5-フルオロウラシル
<i>TYMS</i>	6 bp insertion in 3' UTR, 3R VNTR in 5' UTR, G>C in 3R VNTR allele in 5' UTR (3RG)	5-フルオロウラシル, カペシタビン
<i>EGFR</i>	Exon 18-21 mutations など	ゲフィチニブ, エルロチニブ, セトキシマブ
<i>ABCB1</i>	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	イリノテカン, パクリタキセル, シスプラチン
<i>ABCC1</i>	128G>C, 1299G>T	ビンクリスチン, ドキソルビシン
<i>XRCC1</i>	194C>T, 399G>A	オキサリプラチン/5-フルオロウラシルなどプラチナム併用療法
<i>ERCC1</i>	118C>T など	プラチナム併用療法
<i>ERCC2/XPD</i>	312G>A	オキサリプラチン/5-フルオロウラシルなどプラチナム併用療法
<i>XRCC3</i>	241T>C	プラチナム併用療法

3.2.3 薬物療法の効果に関わるとされる遺伝子発現情報

腫瘍組織検体を用い、薬物療法（薬剤）の効果との関連が示唆されている下記遺伝子の発現につき、本研究で対象となった治療に関連するものを解析する。

遺伝子	関連する遺伝子発現	対象となる薬物療法（薬剤）
<i>GSTP</i>	低発現→高感受性	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>DPYD</i>	低発現→高感受性	5-フルオロウラシル
<i>OPRT</i>	低発現→低感受性	5-フルオロウラシル
<i>TYMS</i>	低発現→高感受性	5-フルオロウラシル, カペシタビン
<i>EGFR</i>	低発現→低感受性	ゲフィチニブ, エルロチニブ, セトキシマブ
<i>TOP1</i>	低発現→低感受性	イリノテカン
<i>Her2/neu</i>	低発現→低感受性	ハーセプチン
<i>ABCB1</i>	低発現→高感受性	ドキソルビシン, ビンクリスチン, イリノテカン, パクリタキセル, シスプラチン
<i>ABCC1</i>	低発現→高感受性	ビンクリスチン, ドキソルビシン
<i>ABCC2</i>	低発現→高感受性	メソトレキセート, イリノテカン
<i>ABCG2</i>	低発現→高感受性	トポテカン, メソトレキセート
<i>ERCC1</i>	低発現→高感受性	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>BCL-2</i>	低発現→低感受性	5-フルオロウラシル
<i>RRM1</i>	低発現→高感受性	ジェムシタビン（ジェムシタビン/シスプラチン）

3.2.4 網羅的遺伝子発現解析情報

腫瘍組織検体を用い、アジレント社製オリゴDNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行い、高齢者がんに特異的で、腫瘍縮小効果ないしは有害事象と関連する遺伝子ないしは遺伝子発現プロフィールを新たに策定する。

3.2.5 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。

4. 解析対象（試料/資料）

4.1 連結不可能匿名化A群試料及びその解析情報資料

4.1.1 対象試料/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) 提供対象となる保管試料について、患者本人ないしはその代諾者からヒトゲノム・遺伝子解析研究を含む他の研究への提供に対し、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）

4.1.2 提供の形態

次のうちいずれかの形態で搬送する。

- 1) パラフィン包埋腫瘍組織切片（ $\geq 5\mu\text{m}$ 切片10枚）
- 2) 同一臓器パラフィン包埋正常組織切片（ $\geq 5\mu\text{m}$ 切片10枚）
- 3) 凍結組織包埋剤（OCTコンパウンド）包埋腫瘍組織切片（ $\geq 10\mu\text{m}$ 切片10枚）
- 4) 同一臓器凍結組織包埋剤（OCTコンパウンド）包埋正常組織切片（ $\geq 10\mu\text{m}$ 切片10枚）
- 5) 新鮮摘出組織凍結試料[正常および腫瘍組織片： $\geq 5\text{mm}$ 大片2個:0.5-1g]
- 6) 治療開始前凍結血液、またはこれより抽出したDNAあるいはバッフィーコート
- 7) 4.1.1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（報告書にて提供）

4.2 連結可能匿名化新規採取試料

4.2.1 対象試料

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）

4.2.2 提供試料

次のうちいずれかの形態で搬送する。

- 1) パラフィン包埋腫瘍切片（ $\geq 5 \mu\text{m}$ 切片10枚）
- 2) 同一臓器パラフィン包埋正常組織切片（ $\geq 5 \mu\text{m}$ 切片10枚）
- 3) 凍結組織包埋剤（OCTコンパウンド）包埋腫瘍組織切片（ $\geq 10 \mu\text{m}$ 切片10枚）
- 4) 同一臓器凍結組織包埋剤（OCTコンパウンド）包埋正常組織切片（ $\geq 10 \mu\text{m}$ 切片10枚）
- 5) 手術あるいは生検時に摘出した正常組織片及び腫瘍組織片 [手術時： $\geq 5 \text{ mm}$ 大片2個:0.5-1 g;生検標本： $\geq 2\text{mm}$ 径小片3個]
- 6) 治療開始前に通常の採血手順により採取した血液（EDTA2Na加血7 ml）、凍結血液、またはこれより抽出したDNAあるいは Buffy コート

5. 登録

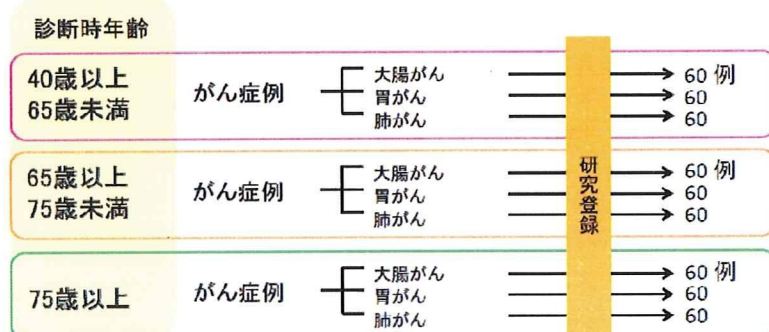
5.1 症例登録

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、提供試料の登録を開始する。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。

5.2 試料/資料の集積

登録は、試料/資料の提供症例の年齢のみで層別して行う。年齢の層別は、80歳以上の症例では積極的治療例、試料採取例ともに少数となることが予測されることから、後ろ向き及び前向き研究と異なり、40～64歳、65～74歳、75歳以上の3階層にわけて症例（試料）を収集する。解析目標症例数に達した時点で登録を終了する。

A 群試料：



新規採取試料：



6. 治療の有効性および安全性の評価

6.1 治療の有効性評価項目の定義

6.1.1 最良総合効果 (best overall response)

RECIST規準により判定する。

治療開始から増悪／再発までに記録された最良の効果（PD では治療開始以降に記録された最小の測定値を評価の比較対照とする）。原則として、その判定は、測定値の規準と確定の規準の双方を用いて行う。

表1 新病変出現の有無を含む標的病変と非標的病変の腫瘍縮小効果の組み合わせによる総合効果*

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR/SD	なし	PR
PR	PD 以外	なし	PR
SD	PD 以外	なし	SD
PD	いずれでもよい	いずれでもよい	PD
いずれでもよい	PD	いずれでもよい	PD
いずれでもよい	いずれでもよい	あり	PD

* CR=complete response (完全奏効), IR=incomplete response (不完全奏効), PR=partial response (部分奏効), SD=stable disease (安定), PD=progressive disease (進行)。詳細は本文を参照。

6.1.1.1 効果判定の対象

- 9) RECISTで定義された測定可能病変を対象とし、ベースライン評価時に選択した標的病変に対する最良効果の確定をもって最終的に判定結果とする。
- 10) 治療が手術単独ないしは測定可能病変がない場合はこれを効果の指標としない。
- 11) 測定可能病変とは少なくとも一次元で正確に測定可能であり（最長径が記録されること）、従来の検査法で $\geq 20\text{mm}$ 、ヘリカルCTで $\geq 10\text{mm}$ の病変である。測定不能病変には小病変（従来の検査法で $< 20\text{mm}$ 、ヘリカルCTで $< 10\text{mm}$ の病変）および最長径の評価ができない真の測定不能病変が含まれる。
- 12) 計測はCTないしはMRI一方の画像にて行う。

6.1.1.2 標的病変と非標的病変

すべての測定可能病変において1臓器につき最大5カ所、合計10病変を治療前に測定し、記録する。病変の選択には大きさと繰り返し測定が可能であることを参考にする。すべての標的病変の最長径の和を計算しベースライン最長径和baseline sum longest diameterとして記録する。標的病変以外のすべての病変（あるいは浸潤部位； site of disease）を非標的病変とする。

6.1.1.3 標的病変の評価

- 9) 完全奏効(Complete Response;CR)
- 10) 部分奏効(Partial Response;PR)
- 11) 進行(Progressive Disease;PD)
- 12) 安定(Stable Disease;SD)

6.1.1.4 判定結果の確定

あらかじめ定められた観察期間中の最良効果がCR, PRの場合は4週間、SDの場合は6週間後に再評価を行い、効果を確定することを原則とする。

6.1.2 全生存期間 (Overall survival, OS)

治療開始日を起算日とし、全原因による死亡までの時間と定義する。生存例では最終生存確認日(平成23年3月31日)をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前の最終生存確認日をもって打ち切りとする。

6.1.3 無病生存期間 (Disease free survival, DFS)

手術等により肉眼的病巣遺残が認められなくなった場合、手術日より再発が客観的に確認された最初の日までの期間とする。

6.1.4 無増悪生存期間 (progression free survival, PFS)

治療開始日を起算日とし、測定可能病変が存在する場合にはPDが確認された日までの期間、測定可能病変が存在していない状態からは再発が確認された日までの期間。増悪を認めない症例については最終無増悪確認日(平成23年3月31日)をもって打ち切りとする。増悪に関するイベントの定義とイベント日としては、1)全原因による死亡と死亡日、2)画像により増悪・再発を確認した場合と画像診断の検査日、3)画像診断によらない臨床的増悪とその診断日、とする。

6.2 治療の安全性評価項目の定義

6.2.1 手術合併症の定義

術後新たに発生し、再手術もしくは何らかの医療処置を要したあらゆる好ましくない、あるいは意図しない臨床上の出来事であり、術前併存症の悪化はこれに含まない。

6.2.2 有害事象の定義

有害事象とは治療されている患者に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない臨床上の出来事であり、治療との因果関係を問わない。

6.2.2.1 有害事象の評価

有害事象・有害反応の評価には「Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver3.0 日本語訳JCOG/JSCO版」を用いる。有害事象のGradingに際しては、それぞれGrade 0-4の定義内容に最も近いものにGradingする。治療関連死の場合には記録用紙にはGrade 4として報告する。治療関連死に際してみられた有害事象と死亡の因果関係の考察については、治療終了報告用紙の「死亡時の状況」欄に記述する。治療関連死については事後検討を加えた後にGrade 5とする。

7. データベースの構築・管理

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。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して行う。