



希望の虹プロジェクト

0. 概要

0.1 研究デザイン

N-SAS BC05 (閉経後乳がんの術後内分泌療法5年終了患者に対する治療終了とアナストロゾール5年延長のランダム化比較試験)に登録される乳がん患者2500人を対象に、生活習慣(食事・肥満・運動)や相補代替療法を含む支持療法、ストレスやうつなどがその後の予後(再発やQOLなど)に与える影響を調べる前向き観察コホート研究を行う。

0.2 目的

本研究では以下の項目の予後(無病生存期間、生存期間、QOLなど)への影響を評価することを目的とする。

- 1) 食事・運動をはじめとした生活習慣
 - 2) ヒタミンを中心としたサプリメントや健康補助食品、鍼、灸、ヨガなどの健康法を含む相補代替療法の利用頻度
 - 3) ストレス、うつ、psychological well-being、コーピングなど心理社会的要因
 - 4) 緩和ケアなどの支持療法
- あわせて、乳がん患者を支援するための情報として、対象者の情報ニーズ・支援ニーズも調査することとする。

主要評価項目

無病生存期間 (Disease-free survival, DFS)

副次的評価項目

生存期間 (Overall Survival, OS)

HRQOL (Health-related QOL)

0.3 対象

N-SAS BC05 (閉経後乳がんの術後内分泌療法5年終了患者に対する治療終了とアナストロゾール5年延長のランダム化比較試験)に参加する患者

0.4 調査方法

N-SAS BC05登録時に無記名自記式質問票を配布し、返送してもらう。質問票は妥当性を検証された項目群を含む30ページ程度のものである。

質問項目は生活習慣、相補代替療法の利用、ストレス、うつ、QOL、psychological well-being、情報・支援ニーズなど。

乳がん患者の多目的コホート研究 05

Breast cancer cohort study in Japan with N-SAS BC05

実施計画書

研究代表者

山本 精一郎

国立がんセンターがん対策情報センター がん情報・統計部

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

電話：03-3542-2511 (内線 3373)

FAX：03-3547-8577

E-mail：siyamamo@ncc.go.jp

研究事務局

山本 精一郎、薄田 友里

国立がんセンターがん対策情報センター がん情報・統計部

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

電話：03-3542-2511 (内線 3373)

FAX：03-3547-8577

ドラフト:

2006年 10月 24日

独立モニタリング委員会承認:

2007年 7月 27日

第1.0版:

2007年 8月 8日

第1.1版:

2007年 8月 24日

第1.2版:

2007年 9月 9日

第1.3版:

2009年 7月 9日

0.5 解析方法

質問票に回答した患者集団をコホートとし、臨床試験の情報（治療、臨床情報、予後に関する情報など）とリンクさせることによって、質問票項目とその後の予後との関連を調べる。

0.6 予定登録数と調査期間

N-SAS BC05 に準じる。

予定登録数：2500 人

登録期間：（最初の対象者登録から）5 年

追跡期間：（最後の対象者登録から）5 年

研究期間：10 年

N-SAS BC05 で上記期間に変更があった場合には、それに従う。

0.7 問い合わせ先

研究全般について：研究事務局

山本 精一郎、澤田 友里

国立がんセンター がん対策情報センター がん情報・統計部

〒104-0045 中央区築地 5-1-1

電話：03-3542-2511（内線 3373）

FAX：03-3547-8577

登録等担当医師からの問い合わせ：CSPOR・疫学データセンター

NPO 法人日本臨床研究支援ユニット（J-CRSU）内

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 西山興業御茶ノ水ビル5階

電話：03-3254-8029

FAX：03-5298-8536

対象者からの問い合わせ：コールセンター コホート 05 担当

NPO 法人日本臨床研究支援ユニット（J-CRSU）内

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-9-5 御茶ノ水小柳出ビル5階

電話：0120-717-411, 0120-711-595

目次

0. 概要	2
0.1 研究デザイン	2
0.2 目的	2
0.3 対象	2
0.4 調査方法	2
0.5 解析方法	3
0.6 予定登録数と調査期間	3
0.7 問い合わせ先	3
目次	4
1. 目的	6
1.1 主要評価項目 (Primary endpoint)	6
1.2 副次的評価項目 (Secondary endpoint)	6
2. 背景	7
2.1 乳がん患者における疫学研究	7
2.2 コホート研究設定の根拠	9
2.3 研究参加者に予想される利益と不利益の要約	10
2.4 本研究の意義	10
2.5 N-SAS BC	10
3. 本研究で用いる規準と定義	12
4. 対象者選択規準、除外規準	12
4.1 選択規準	12
4.2 除外規準	13
5. 登録	14
5.1 登録手順	14
6. 研究計画	15
6.1 調査内容	15
6.2 調査方法	15
6.3 調査スケジュール	15
7. 調査項目	16
7.1. 生活習慣や代替療法に関する質問票	16
7.2. 治療、臨床情報、予後に関する情報	17
7.3. HRQOLに関する情報	18
7.4. その他の情報	18
8. エンドポイントの定義	19
8.1 主要評価項目 (Primary endpoint)	19
8.2 副次的評価項目 (Secondary endpoint)	19

9. 統計的事項	21
9.1 主たる解析と判断基準	21
9.2 予定登録数と研究期間	21
9.3 サンプルサイズ設計	21
9.4 データの解析	21
10. 倫理的事項	22
10.1 患者の保護	22
10.2 インフォームド・コンセント	22
10.3 プライバシーの保護と患者識別	23
10.4 プロトコルの遵守	24
10.5 施設の倫理審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) の承認	24
11. 記録等の保管	24
12. 利益相反 (conflict of interest) と研究資金源	24
13. 研究組織	25
13.1 乳がん患者の多目的コホート研究実行委員会	25
13.2 N-SAS BC05 実行委員会	26
13.3 運営委員会	26
13.4 諮問委員会	27
13.5 臨床試験小委員会	27
13.6 疫学研究小委員会	28
13.7 教育研修小委員会	28
13.8 広報小委員会	29
13.9 独立モニタリング委員会 (臨床試験プロトコル審査委員会)	30
13.10 データマネジメント委員会	30
13.11 CSPOR・疫学データセンター	31
13.12 がん臨床研究支援事業事務局	31
14. 研究計画の中止・改訂	32
14.1 プロトコルの内容変更について	32
15. 参加医療機関一覧	32
16. プロトコル作成者	33
17. 問い合わせ先	33
17.1 研究事務局 (研究全般)	33
17.2 CSPOR・疫学データセンター (登録等担当医師からの問い合わせ)	33
17.3 コールセンター コホート 05 担当 (対象者からの問い合わせ)	33
18. 研究成果の発表	33
19. 参考文献	34

付表 (Appendix)

Appendix A. 生活習慣や代替療法に関する質問票 (対象者登録票を含む)

Appendix B. 登録票受領確認書

Appendix C. 説明同意文書

1. 目的

本研究では以下の項目の予後 (無病生存期間、生存期間、QOL など) への影響を評価することを目的とする。

- 1) 食事・運動をはじめとした生活習慣
- 2) ビタミン剤を中心としたサプリメントや健康補助食品、ヨガや鍼などの健康法を含む相補代替療法の利用頻度
- 3) ストレス、うつ、psychological well-being、コーピングなど心理社会的要因
- 4) 緩和ケアなどの支持療法

あわせて、乳がん患者を支援するための情報として、対象者の情報ニーズ・支援ニーズも調査することとする。

1.1 主要評価項目 (Primary endpoint)

無病生存期間 (Disease-free survival, DFS)

1.2 副次的評価項目 (Secondary endpoint)

生存期間 (Overall Survival, OS)

HRQOL (Health-related QOL)

2. 背景

2.1 乳がん患者における疫学研究

乳がんは我が国で近年増加している疾病であるが、発症した患者の5年生存割合は約80%であり¹⁾、他のがんに比べると比較的患者の予後は良いとされる。そのため、乳がんを経験した多くのがん生存者（cancer survivor）が存在し、今後ますます増えていくことが予想される。乳がんの再発予防には、化学療法やホルモン療法が有効であるが、患者の立場からは、それに加えて、日常的な生活の中においても再発を防ぐ努力をしたいという思いが強い。

欧米では乳がん患者における食事や肥満の再発への影響を評価する臨床試験やコホート研究が計画され実施されている²⁻⁵⁾ものの、数も少なく、十分なエビデンスは得られていない。また、わが国においては、乳がん患者を対象とした大規模な疫学研究はほとんど存在していない。しかし、日本人などのアジア系民族の乳がん患者は欧米諸国の乳がん患者よりも予後が良いという結果⁶⁾などから、遺伝的要因や生活要因などが乳がん患者の予後に強く影響することが示唆されており、欧米諸国の研究結果をそのまま日本人に適用することはできないと考えられる。そのため、生活習慣と乳がん再発の関連に対する日本人におけるエビデンスが必要であると考えられる。

2.1.1 食事習慣

乳がんの発症には、さまざまな生活習慣、例えば低脂肪食や肥満防止、運動などとの関連が多くの研究によって示されている⁷⁾。その中でも大豆製品摂取はその中に含まれる植物エストロゲンであるイソフラボンの抗エストロゲン作用により、乳がん予防に関連するということが、*in vitro*、*in vivo*、およびヒトに対する疫学研究において実証されつつある⁸⁾。

それに対し、乳がん患者におけるがんの再発と生活習慣の関連に関しては、それほど多くの研究がなされていない。先に例を挙げた大豆イソフラボンの乳がん患者に対する影響については、その抗エストロゲン作用から再発抑制を示す報告^{9,10)}がある一方、エストロゲン作用のために腫瘍促進を増強するという報告¹⁵⁻²⁰⁾もあり、いくつかの学会などでは乳がん患者の大豆やイソフラボンサプリメントの摂取に警告を發している²¹⁻²³⁾。しかし、これらはほとんどすべて *in vitro* や *in vivo* の実験におけるエビデンスのみであり、ヒトに対する効果が調べられたものはほとんどない³¹⁾。日本を含むアジアでは大豆食品は日常的に多く摂取されており、医師の食事制限や生活習慣指導の観点からも、大豆などの食品摂取を始めとする生活習慣と乳がん再発の関連に対するヒトにおけるエビデンスが必要と考えられる。

本研究のパイロット研究として、国立がんセンターに通う乳がん患者約120人に対し、食事摂取頻度と乳がんになってからの食事の変化について尋ねたところ、多くの

患者が、肉類を減らし、緑黄色野菜・果物・大豆製品を多く摂るようになったと回答した。このように、食生活の予後への影響に関するエビデンスが少ないにも関わらず、患者は食事習慣に変わりを起こしており、このことから、乳がん患者に対し、エビデンスに基づいた食事習慣に関する情報を発信することは重要と考えられる。

2.1.2 肥満と運動

乳がん患者において、化学療法などによる体重の増加や肥満がみられることが報告されており³²⁻³⁵⁾、乳がん患者の体重増加や肥満は、再発や心疾患のリスクであるという議論も多い³⁶⁾。3385人の乳がん患者を対象とした前向きのコホート研究では、BMI30以上と定義された肥満患者は肥満のない患者と比べて、乳がんの再発には差が見られなかったが、全生存期間については肥満患者のほうが短かったことが報告されている³⁷⁾。また、乳がん患者における肥満と、心疾患のリスクとされる高血圧・高脂血症との関連も報告されている³⁸⁾。

運動は、健常者に対し肥満を抑制するとともに、がんや循環器疾患を予防する因子として期待されている。乳がん患者においても、身体活動量と肥満の関連が検討され、患者に身体活動量の低下がみられること、および身体活動量と肥満との関連が明らかになされた³⁾。

運動は介入や医師による指導など対策が行える要因であることから、運動と乳がん予後との関連に関する更なる研究が期待される。しかし、運動や肥満と乳がん予後の前向き疫学研究は計画、実施されているものの、数は少なく、また全て欧米のものである。日本人と欧米人では肥満の程度などに差がみられることから、欧米の結果をそのまま用いることはできないと考えられるため、日本における研究が必要である。

2.1.3 相補代替療法

乳がんを含む多くのがん患者が利用しているのが、さまざまな健康補助食品をはじめとする相補代替療法（complementary and alternative medicine；以下代替療法）である。代替療法とは、健康保険による診療行為の中で行われている治療以外の飲み薬、貼り薬、塗り薬等の使用や、鍼、灸、ヨガ等の健康法などを指す。Hyodoら³⁹⁾は、がん患者を対象とし、代替療法利用に関する自記式質問票を用いた調査を実施した。この研究の対象者には、乳がん患者532人も含まれており、そのうち51%が何らかの代替療法を使用したことがあると回答している。先に述べたパイロット研究でも、乳がん患者125人のうち49%が代替療法を利用した経験を有し、うち3割以上の回答者が1カ月あたり1万円～5万円、1割の回答者が5万円以上の費用をかけたことが明らかになり、代替療法への関心の高さがうかがわれた。

このように、多くの患者が代替療法を利用しているにも関わらず、代替療法を使用することが乳がん患者の予後の改善に有効であるかどうかに関しての十分なエビデンスは得られていない³⁹⁾。安全性という点においても、動物実験による評価をもとに行

われており、ヒトにおける科学的な評価はほとんど行われていない。さらに、治療との相互作用により悪影響をもたらす可能性や副作用などの問題も考えられ、信頼できるエビデンスに基づいた有効性の検討と情報の発信が求められる。

2.1.4 心理社会的要因

乳がん患者における心理社会的な問題として、抑うつ傾向や hopeless、回避・逃避的なコーピングスタイル、社会経済的な変化等に伴うストレスなどが多くの研究によって示されている^{40, 41)}。数は少ないながらも、これらの抑うつや hopeless、回避・逃避型や問題焦点型などのコーピングスタイル、ストレスフルなライフイベントと、乳がん患者の予後との関連が検討されてきた。これらの研究により、hopeless や回避・逃避型コーピングスタイル、ストレスフルなライフイベントと、再発などの予後との関連が認められたという結果が示される一方、関連がないという結果も示されており、一貫した結果は得られていない⁴²⁻⁴⁶⁾。これまで行われてきた研究には方法論的に問題があるものが多いため、十分なエビデンスが得られておらず、医療の場において患者の心理社会的な問題への対応はほとんど行われてこなかった。しかし、長期におよぶ闘病を余儀なくされる乳がん患者においては、医学的な治療だけでなく、心理社会的な側面への支援も含む QOL 向上を目指したケアが望まれる。そのような支援への示唆を得るためには、エビデンスに基づいた、心理社会的要因と予後との関連の検討が必要であると考えられる。

2.1.5 緩和ケア

がん治療の早期から、痛みなどに対する治療として緩和ケアの導入の必要性が主張されている。緩和ケアは痛みなどが発生した時点での患者の苦痛を取り除くことに効果があるのももちろんであるが、QOL を含む長期的な予後を改善する可能性もある。しかしながら、本邦において緩和ケアの長期影響を前向き研究として調べられた報告はほとんどない。現在、緩和ケアが乳がんの治療においてどのくらい普及しているかについて系統的に調べるとともに、その長期影響を調べることは意義があると考えられる。

2.2 コホート研究設定の根拠

がん患者における生活習慣や代替療法の利用などが予後に与える影響についてのエビデンスがほとんどないことは、がん患者に関する研究が、新しい治療法の開発に偏重してきたことによると考えられる。これは相対的に見て、新しい治療法に比べ、生活習慣や代替療法などの患者の予後への影響がそれほど大きくないと考えられるからであろう。新しい治療法の開発ががん患者にとって最も重要なことは論を待たないが、治療法の改善によってがん生存者が増え、それでもがんを完全に治せない現在において、患者のために、また医療者のために、生活習慣など患者自身による改善の

取り組みが可能な要因の予後への影響の有無を調べることは、大きな意味のあることであると考ええる。

ある要因の乳がんの予後への効果を調べる研究では、介入研究によって行うことがもっとも科学的なエビデンスレベルの高い方法である。しかし、生活習慣の一つ一つに介入を行うことは現実問題として不可能である。また、ほぼ影響がないと思われるもの、さらに悪い影響を持つ可能性があるものについては介入研究を行うことは非倫理的である。従って、これらの影響を調べるための最善の方法は、患者を対象とした大規模前向き観察研究といえる。

2.3 研究参加者に予想される利益と不利益の要約

本研究では、参加者に質問票への記入を依頼するため、それが参加者にとって負担となる可能性がある。しかし、本研究の実施可能性を評価するために行ったパイロット研究では、乳がん患者 125 人のうち、全食事項目の 20% 以上欠測であった回答者は 12% となっており、多くの患者において、質問票への記入は負担を考慮しても十分可能であることが示唆された。また、回答者に対しては、謝礼 (1000 円) を支払うとともに、各自の食生活に関して分析した結果の返却を行うため、食生活の改善への情報提供として、研究参加者の利益になる可能性がある。

2.4 本研究の意義

本研究は、乳がん患者に対する治療評価の一連の臨床試験と協力して行うことにより、日本全国の乳がん患者を対象とした、生活習慣や代替療法などと乳がん患者の予後との関連を調べるコホート研究 (プロジェクト名: 希望の虹プロジェクト) の一部である。これらの要因の乳がん再発への影響を調べることを目的として行われた大規模コホート研究は少なく、国内では初である。このコホート研究を行うことにより、生活習慣や代替療法などが患者の予後 (再発、生存、QOL などを含む) に与える影響に関して、観察研究によるエビデンスを作ることができ、患者自らの生活習慣や代替療法への取り組みや、医師による生活習慣指導等に関する情報提供が可能になると考えられる。さらに、大きな影響を与える可能性がある要因が抽出できれば、より詳細に研究を行うことによって、科学的に有益な情報につながることも予想される。

2.5 N-SAS BC

National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer (N-SAS BC) は、1993 年度に発足した厚生省 (現厚生労働省) 委託研究事業「薬剤疫学的手法検討事業」のうち、「抗がん剤市販後研究班」に所属する「乳がん術後補助療法研究委員会」の英語名称およびその略称である。1996 年より、実施主体が財団法人パブリックヘルスリサーチセンター (CSPOR) となり、すでに 4 つの試験が実施されている。本研究は、現在計画中の試験

である「N-SAS BC05（閉経後乳がんの術後内分泌療法5年終了患者に対する治療終了とアナストロゾール5年延長のランダム化比較試験、試験略称 AERAS : Arimidex Extended adjuvant Randomized Study）」の附随研究と位置付けられる。

本研究は、N-SAS BC05との協力に加えて、今後開始される CSPOR の臨床試験、並びに現在 CSPOR によって行われている臨床試験との協力も企画しており、全体として様々な時期の乳がん患者に対して、その生活習慣や代替療法利用、心理社会的要因などが再発、生存、QOL などといった予後に与える影響を調べる一連の研究となる。

3. 本研究で用いる規準と定義

臨床病期 (stage) 分類、組織学的分類、組織学的分類、Performance Status (PS) の評価、再発の評価は N-SAS BC05 に準じる。詳細は N-SAS BC05 実施計画書参照。

4. 対象者選択規準、除外規準 4.1 選択規準

組織学的診断が得られた女性原発乳がん患者で、N-SAS BC05 に参加している症例。N-SAS BC05 の選択規準は以下のとおり。

<N-SAS BC05 実施計画書より抜粋>

以下のすべてを満たすもの

1) 浸潤性乳がんと組織学的に診断され、手術を受けた原発性女性乳癌であり、登録時に閉経している

閉経の条件は、以下の少なくとも1つを満たすこと。

- ① 55 歳以上
- ② 45 歳以上で無月経が2年以上
ただし、子宮摘出を受けていないこと
- ③ 両側卵巢摘出を受けている

2) 術後内分泌療法について、LHRHa の使用歴がなく、かつ以下のいずれかに該当する

- ① 初回療法としてアナストロゾールを5年投与中 (ANA) (登録時に満4年9ヶ月～5年2ヶ月投与中は許容する)
- ② 初回療法としてタモキシフェン投与後にアナストロゾールを満2年以上投与し、術後内分泌療法として5年治療中 (TAM→ANA) (登録時に満4年9ヶ月～5年2ヶ月治療中は許容する)
- 3) 初診時 (手術前) の TNM 分類: T1～3, N0～2, M0 (3.1 臨床病期分類)
- 4) ホルモン受容体 (エストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプター) の少なくともいずれか一方が陽性

PS (ECOG): 0 または 1 (3.3 Performance Status の評価)

6) 登録時の年齢が80歳以下

7) 登録前6ヶ月以内の検査で再発および対側乳がんを認めない

検査は、両側マンモグラフィまたは乳房超音波検査 (乳房切除術施行患者は片側) のみ必須とする。乳房以外 (胸部、腹部、骨等) の検査は各施設の通常診療の方針に準じる。

8) 適切な臓器機能を有する患者

以下のすべてを満たす (登録前3ヶ月以内の臨床検査結果を用いる)。

- ① 白血球数 3,000/mm³ 以上
- ② 血小板数 100,000/mm³ 以上
- ③ ヘモグロビン 9.0g/dl 以上
- ④ 総ビリルビン 1.5mg/dl 以下

- ⑥ GOT, GPT 施設基準値上限の 2.5 倍以下
- ⑥ クレアチニン 1.5mg/dl 以下
- ⑦ 心筋梗塞, うっ血性心不全の既往がない
- ⑧ 治療を要する虚血性心疾患, 弁膜症がない
- 9) 患者本人から本試験参加への同意が文書で得られている

4.2 除外規準

N-SAS BC05 に準じる。N-SAS BC05 の選択規準は以下のとおり。

<N-SAS BC05 実施計画書より抜粋>

選択規準を満たしていても、以下のいずれかに該当する患者は本試験の対象としない。

- 1) 異時または同時両側乳がんを有する
- 2) 治療終了後 5 年未満の他臓器浸潤がんを有する
- 3) 深部静脈血栓症の既往
- 4) 骨粗鬆症に起因する骨折の既往があり、かつ登録時に有症状
- 5) ホルモン補充療法または選択的エストロゲン受容体調節薬 (selective estrogen receptor modulator, SERM) により治療中
- 6) 乳がん術後の再発予防を目的とした他の臨床試験に参加中
- 7) その他、担当医師が不適切と判断した場合

5. 登録

5.1 登録手順

5.1.1 対象者登録票の送付

各施設の担当医師は、N-SAS BC05 について、適格性を確認の上、登録を行う際に、本研究についても、主旨を説明のうえ説明同意文書と質問票を手渡す。対象者同症のための共通情報として、担当医師は、N-SAS BC05 の「症例登録票」に本研究のコホート質問票番号を記入し、本研究の「対象者登録票 (Appendix A の表紙部分)」には N-SAS BC05 の被験者識別コードを記入の上、両登録票を CSPOR・疫学データセンターへ FAX 送信する。

登録先と受付時間

CSPOR・疫学データセンター

FAX : 03-5298-8536

電話 : 03-3254-8029

受付時間 : 平日 10 時~17 時 (祝祭日、年末年始を除く)

5.1.2 対象者の確認と確認結果の連絡

CSPOR・疫学データセンターでは、「対象者登録票」を確認し、対象者登録票に記載された担当医師宛てに「登録票受領確認書 (Appendix B)」を FAX 送信する。

6. 研究計画

6.1 調査内容

本研究では、N-SAS BC05 参加者に、無記名自記式質問票（調査前 1 年間の生活習慣・代替療法利用、現在のストレス・うつ・QOL・well-being、痛みと緩和ケア、情報・支援ニーズなどについて妥当性を検証された質問票 30 ページ程度）に回答してもらう。また、N-SAS BC05 臨床試験により得られた情報も利用する。

6.2 調査方法

N-SAS BC05 への参加に同意した患者に対し、担当医師は本研究の説明同意文書および質問票を手渡す。患者はその後、自宅等で質問票に回答し、同封の返信用封筒を用いて CSPOR・疫学データベースに郵送する。



6.3 調査スケジュール

期間の定義は N-SAS BC05 に準じる。登録後 2 週間をめどに調査を行うことを原則とするが、時期がずれてもよいこととする。登録期間は、N-SAS BC05 に準じる（計画では最初の被験者登録から 2 年）。

登録後、対象者から返送された質問票のデータ固定終了の後すみやかに、食生活に関して分析した結果を担当医師を通じて対象者に返却する。対象者からの質問票の返送が確認できていない場合は、CSPOR・疫学データベースから担当医師に連絡し、担当医師は対象者の次回受診時に、説明文書および質問票を再度手渡す。

7. 調査項目

7.1. 生活習慣や代替療法に関する質問票

7.1.1 食生活

厚生労働省多目的コホート研究（Japan Public Health Center-based Prospective Study：以下 JPHC Study, <http://epi.ncc.go.jp/jphc/>）では、生活習慣における質問票を作成し、多種のがんの罹患に対する生活習慣の影響を検討している。例として、乳がん罹患に対する大豆食品摂取の効果を評価した研究などが挙げられる⁴⁶⁾。この JPHC Study における質問票は既に健康人に対する妥当性研究も行われており⁴⁷⁾、食生活の状況を評価する上で、有用な質問票と考えられるため、この質問票をベースとした質問票を用いる。

- ・過去 1 年間の食生活：各食品の摂取頻度と摂取量
- ・飲酒
- ・喫煙

上記に加え、乳がん発症のリスクである植物エストロゲンへの暴露は、思春期前のものが影響するという報告⁴⁸⁾があるため、思春期以前の食生活についても尋ねる。

7.1.2 代替療法

本研究では、Hyodo ら³⁸⁾の質問票を参考に、サプリメントなどの健康補助食品および鍼、灸、ヨガなどの健康法やその他の代替療法について尋ねる。

- ・健康補助食品：過去 1 年間および現在の使用の有無、内容、頻度、費用、利用期間、開始および中止の理由
- ・健康法・その他の代替療法：過去 1 年間および現在の使用の有無、内容、頻度、費用、利用期間、開始および中止の理由

7.1.3 身体活動

JPHC Study によって妥当性・信頼性が検討された過去 1 年の身体活動状況に関する質問に加え、小学生・中学生の頃の身体活動状況についても尋ねる。

- ・過去 1 年間の身体活動状況
- ・小学生・中学生の頃の身体活動状況

7.1.4 心理社会的要因

先行研究によって妥当性・信頼性が検討されている下記の尺度に加え、ストレスフルなライフイベントおよび主観的健康状態についても尋ねる。

- ・ストレスフルなライフイベント
- ・ストレス：ストレスに関する評価尺度（Public Health Research Foundation: PHRF-SCLA⁴⁹⁾）
- ・うつ：抑うつ症状の評価尺度（CES-D^{50, 51)}）
- ・psychological well-being：HOPE レベルに関する評価尺度（Herth Hope Index^{52, 53)}）

- ・コーピングに関する評価尺度⁵⁴⁾
- ・ソーシャルサポート
- ・全般的 QOL

7.1.5 社会・人口学的因子

- ・身長、体重
- ・小学生・中学生の頃の体格
- ・婚姻状況、同居家族
- ・収入
- ・学歴
- ・就労

7.1.6 生殖要因

- ・初潮・閉経年齢
- ・妊娠・出産経験（回数、年齢）
- ・ホルモン剤の使用

7.1.7 その他

予後との関連を調べるといふ本研究の目的とは必ずしも一致しないが、本研究を実施する根源的な理由である、乳がん患者の必要とする情報を提供するという立場から、乳がん罹患後の時期に応じた患者の情報ニーズと支援ニーズ、ならびにそれらの充足状況を調べる。これらは、将来の情報発信並びに患者支援のために利用される。

- ・緩和ケアに関する項目
- ・情報ニーズ、支援ニーズに関する項目

7.2 治療、臨床情報、予後に関する情報

対象者の治療、臨床情報、予後に関する情報については、N-SAS BC05にて取得する情報を利用する。主な項目は以下のとおり。

- ・基本情報：生年月日など
- ・臨床所見：病期、部位など
- ・生殖要因：結婚歴、出産回数、重複癌、両側乳癌
- ・治療：術前治療、手術、薬物療法、放射線療法

7.3 HRQOLに関する情報

がん治療によって得られるトータルパネフィットを評価するという観点から、HRQOL (Health-related QOL) を中心とした患者報告アウトカムの評価は生存期間の評価と並んで極めて重要である。生存期間が量的側面の評価であるのに対し、HRQOL は質的側面の評価であるといえる。N-SAS BC05 においても、治療と HRQOL との関連を評価する予定である。本研究は、N-SAS BC05 で得られた HRQOL に関するデータを用い、生活習慣や代替療法の利用などが HRQOL に与える影響についても検討を行う。

7.4 その他の情報

上記に挙げた以外に N-SAS BC05 で収集される情報についても生活習慣や代替療法利用などとの関連を検討する。その他の項目には、対象者の基本属性、医療費などが含まれる。

8. エンドポイントの定義

8.1 主要評価項目 (Primary endpoint)

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

N-SAS BC05 に準じる。N-SAS BC05 における定義、イベント、打ち切りについては以下のとおり。

<N-SAS BC05 実施計画書より抜粋>

(1) 定義

ランダム割付日を起算日とし、最初のイベントがおきた日までの期間

(2) イベント

以下のうちいずれかが発生したものをイベントと定義する。

- 1) 温存乳房再発、局所（乳腺腫瘍）再発、所属リンパ節再発、遠隔臓器転移の診断 (8.2)
- 2) 異時性乳がん、二次がん（皮膚基底細胞がん・有棘細胞がん、子宮の上皮内がんを除く）の診断
- 3) すべての死亡（原因を問わない）
- (3) 打ち切り
 - 1) 上記イベントがないことを確認した最終日
 - 2) 生存例では最終生存確認日

8.2 副次的評価項目 (Secondary endpoint)

8.2.1 全生存期間 (Overall survival, OS)

N-SAS BC05 に準じる。N-SAS BC05 における定義、イベント、打ち切りについては以下のとおり。

<N-SAS BC05 実施計画書より抜粋>

(1) 定義

ランダム割付日を起算日とし、原因を問わず死亡した日までの期間

(2) イベント

すべての死亡（原因を問わない）

(3) 打ち切り

- 1) 生存例では最終生存確認日
- 2) 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存確認した最終日

8.2.2 HRQOL

N-SAS BC05 の副次的評価項目のひとつである、患者の主観による HRQOL を用いる。詳細は N-SAS BC05 に準じる。N-SAS BC05 における尺度、調査スケジュール、調査方法、被験者数は以下のとおり。

<N-SAS BC05 実施計画書より抜粋>

1) 尺度（調査票）

HRQOL の評価尺度として、以下の調査票を用いる (N-SAS BC05 の実施計画書 Appendix C)。

- (1) SF-36[®] (Medical Outcome Study Short-Form 36-Item Health Survey) : HRQOL の包括的尺度。調査票は SF-36v2TM 日本語版^{55,56)} を使用する
- (2) FACT-ES^{57,58)} subscale : 内分泌関連の症状評価用追加尺度（サブスケール部分のみ）
- (3) EQ-5D (EuroQol 5 Dimension)^{59,61)} : 嗜好に基づく尺度として、医療経済評価における効用値測定目的に用いる（5項目法のみ、VAS は除く）

2) 調査スケジュール

登録時、1 年後、2 年後、3 年後、4 年後、5 年後、6 年後（追跡開始 1 年後）まで調査する。登録時は「同意取得後～症例登録票 FAX 送信前」に調査することとし、登録時以外の調査日の許容範囲は各時点の±6 ヶ月以内とする。観察開始後 6 年（追跡開始後 1 年）の調査は、可能な範囲で実施する。生存中は患者の拒否がない限り調査を継続し、再発した場合には SF-36、FACT-ES による調査は終了とし、EQ-5D のみ継続する。

3) 調査方法

担当医師は、予め郵送により調査票を入手する。担当医師は HRQOL の調査対象患者へ調査票を配布して各時点での記入および提出を依頼する。調査票の提出は、担当医師が定められた時期に調査票を回収しデータセンターに郵送する。対象患者がデータセンターに直接郵送により提出してもよいが、その場合は担当医師が実施、提出状況を確認する。

患者の病状の悪化等により患者本人が調査票に記入できない場合は CRC 等や家族を含む第三者が調査票を読み上げて調査票に記入することも可とする。ただし、この場合はその旨を調査票に記載する。第三者が調査を行う際の注意点や、記入漏れなどに関する対応については N-SAS BC05 の実施計画書の Appendix C を参照する。

4) 被験者数

HRQOL 解析に必要な被験者数は、N-SAS BC 03 の経験から各群 150 名程度と考えられることから、本試験では HRQOL の被験者数は組み入れ 1 例目から連続して各群 150 名、計 300 名までを予定する。

9. 統計的事項

9.1 主たる解析と判断基準

本研究の主たる目的は、乳がん患者において食事などの生活習慣や代替療法の使用の有無と再発・死亡との関連を評価することである。従って、7章に挙げた要因と8章に挙げたエンドポイントとの関連を評価することが主たる解析となる。それぞれの要因に対し、他の要因を調整し、エンドポイントとの関連を調べる。

また、副次的に、それぞれの要因ごとの関連も調べ、それぞれがどのような形でエンドポイントに影響しているのかも検討する。

9.2 予定登録数と研究期間

N-SAS BC05 に準じる。

予定登録数：2,500 人

登録期間：(最初の対象者登録から) 5年

追跡期間：(最後の対象者登録から) 5年

研究期間：10年

N-SAS BC05 で上記期間に変更があった場合には、それに従う。

9.3 サンプルサイズ設計

サンプルサイズ設計は N-SAS BC05 に準じる。N-SAS BC05 では、ハザード比 0.66 を $\alpha=0.05$ 、検出力 80% で調べられるようにサンプルサイズ設計を行っている。同様のサンプルサイズを用いることによって、N-SAS BC05 で想定している治療効果以上の差がある要因は同程度以上の検出力を持って調べることができる。また、今後共同研究を予定している臨床試験のデータと合わせて解析することによって、より小さい効果の有無も調べることができる。

9.4 データの解析

データの解析は CSPOR・疫学データセンターと協力し、研究事務局で行う。追跡に関するデータを確定した後に、全てのエンドポイントに対する解析を行う。

10. 倫理的事項

10.1 患者の保護

本研究に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言、および文部科学省と厚生労働省が共同して策定した「疫学研究に関する倫理指針」(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/ekigaku/0504sisin.html>) に従って本研究を実施する。

10.2 インフォームド・コンセント

10.2.1 患者への説明

患者登録に先立ち、各施設の研究責任医師は各施設の倫理委員会(Institutional Review Board：以下 IRB) で本研究の実施に関する承認を得る。その後、担当医師は、患者に対して説明同意文書を渡して以下の内容について口頭で説明し、患者が研究の内容をよく理解した上で直接質問票を手渡す。

1) 本研究のデザインの意義と背景

本研究は、生活習慣（食事・肥満・運動）や代替療法を含む支持療法、ストレスやうつなどがその後の予後（再発や QOL など）に与える影響を調べるための前向き観察コホート研究であること。

2) プロトコルの内容

質問票による評価の方法、スケジュールについて。

3) 人権保護

氏名や個人情報が守秘されるための最大限の努力が払われること。

4) 参加の自由

本研究への参加の同意はいつでも撤回でき、同意を撤回しても治療や診療の不利益は生じないこと。

5) 質問の自由

患者からの問い合わせ用コールセンターの連絡先を文書で知らせ、研究内容について自由に質問できること。

10.2.2 患者の同意取得

本研究は、下記文部科学省および厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」の第3 インフォームド・コンセント等 1 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等 (2) 観察研究を行う場合 [2] 人体から採取された試料を用いない場合 [ア] 既存資料等以外の情報に係る資料を用いる観察研究にあたり、当該研究の実施について公開すべき事項に関する細則を満たしているため、必ずしも文書による同意を必要としない場合に該当する。そこで、その旨を説明同意文書に明記するとともに患者本

人に説明を行い、質問票に回答し返送することをもって、患者本人の同意を得たものとす。同意を撤回する場合は、担当医師を通じて CSPOR・疫学データセンターに連絡し、連絡を受けた CSPOR・疫学データセンターは該当者のデータを破壊する。

<「疫学研究に関する倫理指針」

(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/kenkyu/kenkyu/ekigaku/0504sisin.htm>)より抜粋>

第3 インフォームド・コンセント等

1 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等

(2) 観察研究を行う場合

[2] 人体から採取された試料を用いない場合

ア 既存資料等以外の情報に係る資料を用いる観察研究の場合

研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。この場合において、研究者等は、当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開し、及び研究対象者となる者が研究対象者となることを拒否できるようにしなければならない。

<インフォームド・コンセントを受けない場合において、当該研究の実施について公開すべき事項に関する細則>

インフォームド・コンセントを受けない場合に、研究の実施について情報公開する場合は、以下の事項が含まれていること。なお、これらの事項については、研究計画に記載すること。

- ・当該研究の意義、目的、方法
- ・研究機関名
- ・保有する個人情報に関して、第4の1(10) [2]、(11) [1]、(12) [1]又は(13)の [1]若しくは[2]の規定による求めに應じる手続(16)の規定により手数料の額を定めたときは、その手数料の額を含む)
- ・保有する個人情報に関して、第4の1(17)の規定による、問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先に関する情報
- ・第4の1(10) [2]の規定による利用目的の通知、(11)の規定による開示又は(14)の規定による理由の説明を行うことができない場合は当該事項及びその理由

10.3 プライバシーの保護と患者識別

患者の同意や照会、初回同意時には、被験者識別コードやコホート質問票番号など N-SAS BC05 と本研究の共通情報を用いて行い、本研究では取得しない情報である患者のイニシャルや生年月日は用いない。一度対象者が同意されれば、以降は N-SAS BC05 登録時に発行される登録番号を対象者の識別に用いる。施設、事務局間の対象者

データのやり取りは、紙、電子媒体のいかにかわからず、対象者登録票を除き、郵送あるいは直接手渡しをすること原則とする。

10.4 プロトコルの遵守

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において本研究実施計画書を遵守する。

10.5 施設の倫理審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) の承認

10.5.1 研究開始時の承認

本研究の参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会 (IRB)、および独立モニタリング委員会で承認されなければならない。IRB 承認が得られた場合、IRB 承認文書原本は各施設で保管し、コピーは事務局で保管する。

11. 記録等の保管

登録記録作成のための基礎データ、IRB による審査の記録、医療機関において作成された記録文書については、CSPOR・疫学データセンターが適切に保管する。

研究実施計画書、研究総括報告書等については研究事務局が適切に保管する。保管期間は試験の中止もしくは終了の後3年を経過した日までとする。

12. 利益相反 (conflict of interest) と研究資金源

本研究の計画、実施、発表に関して可能性のある利益相反 (conflict of interest) はない。利益相反とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人の関係を含む。

本研究は、平成19年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業(研究課題名「生活習慣や治療法などが乳がん患者の QOL に与える影響を調べる多目的コホート研究 (H19-がん臨床-一般-006)」研究代表者：山本精一郎)等による研究である。

13. 研究組織

本研究は、12章に述べた厚生労働科学研究補助金による研究であるが、その性格上、臨床試験の附随研究となることから、臨床試験の実施母体であるCSPORの一環として実施される疫学研究の1つとしても位置づけられる。以下では、最初に本研究に固有の組織である実行委員会および研究事務局、続いてCSPORの組織・委員会等について記載する。

13.1 乳がん患者の多目的コホート研究実行委員会

実行委員長（研究代表者）

山本 精一郎（国立がんセンターがん対策情報センター がん情報・統計部）

試験統計家（生物統計解析）

山本 精一郎（国立がんセンターがん対策情報センター がん情報・統計部）

実行委員（50音順）

安藤 正志（国立がんセンター中央病院）

岩崎 基（国立がんセンターがん予防・検診研究センター 予防研究部）

岩瀬 哲（東京大学医学部付属病院）

岩瀬 拓士（財団法人癌研究会有明病院）

大橋 靖雄（東京大学大学院医学系研究科）

溝田 友里（国立がんセンターがん対策情報センター がん情報・統計部）

13.1.1 実行委員会のミッション

- ・ テーサセンターおよび事務局と協力して行う、研究実施に関わる調整作業
- ・ 研究実施状況の臨床試験委員会への報告
- ・ 研究全体の品質管理・品質保証に必要な事項
- ・ 研究に参加する施設の質評価
- ・ テーサセンターに対するデータ管理の支援
- ・ 試験統計家に対する統計解析の支援
- ・ 報告書の作成
- ・ その他、各研究の円滑かつ効果的な実施に必要な事項

13.1.2 研究事務局

山本 精一郎、溝田 友里

国立がんセンターがん対策情報センター がん情報・統計部

〒104-0045 中央区築地 5-1-1

電話：03-3542-2511（内線 3373）

FAX：03-3547-8577

13.2 N-SAS BC05 実行委員会

委員長（研究代表者）

岩瀬 拓士（財団法人癌研究会有明病院レディースセンター乳腺科）

試験統計家（生物統計解析責任者）

大津 洋（東京大学大学院医学系研究科臨床試験データ管理学）

実行委員（50音順）

菟池 佳史（大阪府立成人病センター乳腺・内分泌外科）

佐治 重衛（東京都立駒込病院外科）

武井 寛幸（埼玉県立がんセンター乳腺外科）

矢形 寛（聖路加国際病院乳腺外科）

アドバイザー

中村 利孝（骨代謝アドバイザー：産業医科大学整形外科）

13.2.1 N-SAS BC05 実行委員会のミッション

- ・ テーサセンターおよび事務局と協力して行う、研究実施に関わる調整作業
- ・ 研究実施状況の臨床試験委員会への報告
- ・ 研究全体の品質管理・品質保証に必要な事項
- ・ 研究に参加する施設の質評価
- ・ テーサセンターに対するデータ管理の支援
- ・ 試験統計家に対する統計解析の支援
- ・ 報告書の作成
- ・ その他、各研究の円滑かつ効果的な実施に必要な事項

13.3 運営委員会

運営委員長

大橋 靖雄（東京大学大学院医学系研究科）

副運営委員長

下妻 晃二郎（立命館大学理工学部化学系生物工学科）

運営委員

渡辺 亨（浜松オノンコロジーセンター）

池田 正（帝京大学医学部外科）

戸井 雅和（京都大学医学部附属病院乳腺外科）

岩瀬 拓士（財団法人癌研究会有明病院レディースセンター乳腺科）

高塚 雄一（労働者健康福祉機構関西労災病院外科）

野口 眞三郎（大阪大学医学部乳腺内分泌外科）

大野 真司（国立病院機構九州がんセンター乳腺科）

岩田 広治 (愛知県がんセンター中央病院乳腺科)
山本精一郎 (国立がんセンターがん対策情報センター)

13.3.1 運営委員会のミッション

- ・ 事業の長期計画、年次計画の策定と活動状況の財団への報告
- ・ 事業遂行のための予算案の策定と、決算の財団への報告
- ・ 事業を遂行するための各種小委員会の設立・改廃と小委員会委員の任命
- ・ 小委員会の活動状況の監督
- ・ その他、本事業の目的遂行に必要な事項

13.4 諮問委員会

諮問委員

高嶋 成光 (国立病院機構四国がんセンター乳腺内分泌科)
小山 博記 (大阪府立成人病センター外科)
田島 知郎 (東海大学医学部付属東京病院乳腺クリニック外科)
小幡 裕 (財団法人パブリックヘルスリサーチセンター)

13.4.1 諮問委員会のミッション

- ・ 運営委員会の活動の監督および財団からの諮問に対する回答
- ・ 運営委員会および小委員会に対する助言
- ・ その他、本事業の透明性の確保と目的の合致性を保証するために必要な事項

13.5 臨床試験小委員会

委員長

戸井 雅和 (京都大学医学部附属病院乳腺外科)

副委員長

田口 哲也 (大阪大学医学部附属病院乳腺内分泌外科)

委員

渡辺 亨 (浜松コンコロジーセンター)
岩瀬 拓士 (癌研究会有明病院レディースセンター乳腺科)
山口 拓洋 (東京大学大学院医学系研究科臨床試験データ管理学)
大野 真司 (国立病院機構九州がんセンター乳腺科)
岩田 広治 (愛知県がんセンター中央病院乳腺科)

オブザーバー

大橋 靖雄 (東京大学大学院医学系研究科)
下妻 晃二郎 (立命館大学理工学部化学系生物工学科)

甘利 裕邦 (財団法人パブリックヘルスリサーチセンター客員研究員)

13.5.1 臨床試験小委員会のミッション

- ・ 新規に開始する臨床試験および附随研究の決定、および研究を公募する場合の公募要綱の決定と研究の採択
- ・ 臨床試験および附随研究毎の実行委員会委員の任命
- ・ 臨床試験および附随研究の実施状況の監督
- ・ 臨床試験および附随研究に関する口頭発表・論文発表の承認
- ・ その他、事業で行う臨床試験および附随研究の円滑な実施と研究間の調整に必要な事項

13.6 疫学研究小委員会

委員長

黒井 克昌 (東京都立駒込病院外科)

委員

岩崎 基 (国立がんセンターがん予防・検診研究センター)
岩田 広治 (愛知県がんセンター中央病院乳腺科)
下妻 晃二郎 (立命館大学理工学部化学系生物工学科)
広瀬 かおる (愛知県衛生研究所)

オブザーバー

大橋 靖雄 (東京大学大学院医学系研究科)

13.6.1 疫学研究小委員会のミッション

- ・ 新規に開始する疫学研究の決定、および研究を公募する場合の公募要綱の決定と研究の採択、採択した研究の運営委員会への報告
- ・ 疫学研究毎の実行委員会委員の任命
- ・ 疫学研究の実地状況の監督
- ・ 疫学研究に関する口頭発表・論文発表の承認
- ・ その他、事業で行う疫学調査・研究の円滑な実施と研究間の調整に必要な事項

13.7 教育研修小委員会

委員長

渡辺 亨 (浜松コンコロジーセンター)

副委員長

下妻 晃二郎 (立命館大学理工学部化学系生物工学科)

委員

大橋 靖雄 (東京大学大学院医学系研究科)
斎藤 裕子 (静岡県立静岡がんセンター臨床試験支援室)

向井 博文 (国立がんセンター東病院化学療法科)
 勝俣 範之 (国立がんセンター中央病院内科)
 青谷 恵利子 (北里研究所 臨床薬理研究所)
 福谷 美紀 (北里研究所 臨床薬理研究所)
 一木 龍彦 (イーピーエス株式会社)
 高木 茂 (大鵬薬品工業株式会社)
 玉岡 悦健 (ノバルティスファーマ株式会社)

13.7.1 教育研修小委員会のミッション

- ・ 医師・CRC 教育のためのセミナーの計画と実施
- ・ 医師・CRC 教育を行っている内外各種機関との連携
- ・ 活動状況の運営委員会への報告
- ・ その他、医師・CRC 教育の質の向上と活性化に必要な事項

13.8 広報小委員会

委員長

福内 敦 (三井記念病院乳腺内分泌外科)

副委員長

中村 清吾 (聖路加国際病院乳腺外科)

委員

下妻 晃二郎 (立命館大学理工学部化学生物工学科)
 村上 茂 (広島大学原爆放射線医科学研究所腫瘍外科)
 宮内 充 (プレストサービス社)

13.8.1 広報小委員会のミッション

- ・ 本事業が支援する臨床試験実施のための情報提供
- ・ 乳がん情報ネットの内容検討
- ・ 実際の情報提供のためのワーキンググループ設立と活動状況の監督
- ・ 事業に関する広報活動 (マスコミ、学会、患者団体)
- ・ 活動状況の運営委員会への報告
- ・ その他、乳がん患者に対する有益な情報提供と乳がんに関する研究の円滑な実施に貢献する活動事項

13.9 独立モニタリング委員会 (臨床試験プロトコル審査委員会)

委員長

田島 知郎 (東海大学医学部付属東京病院乳腺クリニック外科)

委員

雷永 祐民 (愛知県健康づくりの振興事業団)
 霞 富士雄 (順天堂大学医学部付属順天堂病院乳腺センター)
 内田 絵子 (NPO 法人ブーゲンビリア)
 瀬尾 信雄 (東京八丁堀法律事務所弁護士)

13.10 データマネジメント委員会

委員長

大橋 靖雄 (東京大学大学院医学系研究科)

委員

利根 みずき (ノバルティスファーマ株式会社)
 斎藤 裕子 (静岡県立静岡がんセンター臨床試験支援室)
 黒井 克昌 (東京都立駒込病院外科)
 大庭 幸治 (京都大学医学研究科)
 大津 洋 (東京大学大学院医学系研究科臨床試験データ管理学)
 加幡 晴美 (国立がんセンター)
 早瀬 茂 (日本臨床研究支援ユニット)
 福井 直仁 (日本臨床研究支援ユニット)
 太田 肇夫 (日本臨床研究支援ユニット)

13.11 CSPOR・疫学データセンター

症例登録業務、試験進捗管理業務、モニタリング業務、データマネジメント業務を行う。

NPO 法人日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU) 内

代表 (データセンター長)

大橋 靖雄 (東京大学大学院医学系研究科)

住所: 〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 西山興業御茶ノ水ビル 5 階

電話: 03-3254-8029

FAX: 03-5298-8536

E-mail: support@csp.or.jp

住所: 〒113-0034 東京都文京区湯島 1-9-5 御茶ノ水小柳ビル 1 階

電話: 03-5842-2581

FAX: 03-5842-2580

13.12 がん臨床研究支援事業事務局

事業部長

増田 均

住所: 〒169-0051 東京都新宿区西早稲田 1-7-7 3 階

財団法人パブリックヘルルスリサーチセンター

電話: 03-5287-2633

FAX: 03-5287-2634

E-mail: info@csp.or.jp

14. 研究計画の中止・改訂

14.1 プロトコルの内容変更について

14.1.1 プロトコルの内容変更の区分

疫学小委員会承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱う。定義と取扱いは以下の通り。

1) 改正 (Amendment)

研究の primary endpoint に関連するプロトコルの部分的変更、独立モニタリング委員会および各施設の倫理審査委員会 (IRB) の審査承認を要する。

承認を受けた場合は、カバページに独立モニタリング委員会の承認日を記載する。

2) 改訂 (Revision)

研究の primary endpoint に関連しないプロトコルの変更。独立モニタリング委員会の審査は不要だが、実行委員長 (研究代表者) の承認と独立モニタリング委員会への報告を要する。施設の倫理審査委員会の審査承認については各施設の取り決めに従う。承認を受けた場合は、カバページに実行委員長の承認日を記載する。

14.1.2 プロトコル改正改訂時の施設倫理審査委員会承認

研究中に独立モニタリング委員会の承認を得て本研究実施計画書もしくは患者への説明同意文書、質問票の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書および説明同意文書、質問票が各施設の倫理審査委員会 (IRB) で承認されなければならない。内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会 (IRB) の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。

改正に対する IRB 承認が得られた場合、各施設の研究責任医師は IRB 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB 承認文書原本は研究責任医師が保管、コピーは研究事務局が保管する。

15. 参加医療機関一覧

参加予定医療機関を含む、参加医療機関の一覧を示す。

施設名	診療科	研究責任医師

(最新の参加医療機関一覧は <http://www.csp.or.jp>)

16. プロトコール作成者

山本 精一郎 (国立がんセンターがん対策情報センター がん情報・統計部)
 田中 佐智子 (国立がんセンターがん対策情報センター がん情報・統計部)
 溝田 友里 (国立がんセンターがん対策情報センター がん情報・統計部)

17. 問い合わせ先

17.1 研究事務局 (研究全般)

山本 精一郎、溝田 友里
 国立がんセンターがん対策情報センター がん情報・統計部
 〒104-0045 中央区築地 5-1-1
 電話：03-3542-2511 (内線 3373)
 FAX：03-3547-8577

17.2 CSPOR・疫学データベースセンター (登録等担当医師からの問い合わせ)

NPO 法人日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU) 内
 〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 西山興業御茶ノ水ビル 5 階
 電話：03-3254-8029
 FAX：03-5298-8536
 E-mail: support@jsp.or.jp

17.3 コールセンター コホート 05 担当 (対象者からの問い合わせ)

NPO 法人日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU) 内
 〒113-0034 東京都文京区湯島 1-9-5 御茶ノ水小柳出ビル 5 階
 電話：0120-717-411, 0120-711-595

18. 研究成果の発表

研究成果の発表は、疫学研究小委員会が作成するポリシーに沿って行う。また、最終解析結果は関連学会で発表するとともに、国際誌に投稿する。

19. 参考文献

1. 大島明, 黒石哲夫, 田島和雄. がん・統計白書. 2004, 癌原出版新社. 東京, pp.193-5.
2. Caan B, Sternfeld B, Gunderson E, et al. Life After Cancer Epidemiology (LACE) Study: a cohort of early stage breast cancer survivors (United States). Cancer Causes Control 2005;16(5):545-56.
3. Irwin ML, Crumley D, McTiernan A, et al. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma. The Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) Study. Cancer 2003;97(7):1746-57.
4. Kushi LH, Kwan ML, Lee MM, et al. Lifestyle factors and survival in women with breast cancer. J Nutr 2007;137(1 Suppl):236S-42S.
5. Rock CL. Diet and breast cancer: can dietary factors influence survival? J Mammary Gland Biol Neoplasia 2003;8(1):119-32.
6. Meng L, Maskarinec G, Wilkens L. Ethnic differences and factor related to breast cancer survival in Hawaii. Int J Epidemiol 1997;26(6):1151-8.
7. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective, 1997.
8. Yamamoto S, Tsugane S. Soy and breast cancer prevention. In Sugano M (Ed.), SOY in Health and Disease Prevention. 2005, Taylor & Francis, Boca Raton, pp.43-72.
9. Messina M, Fieking B. Hypothesized anticancer effects of soy: evidence points to isoflavones as the primary anticarcinogens. Pharmaceutical Biology 2002;40(Suppl 1):6S-23S.
10. Messina MJ, Loprinzi CL. Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. J Nutr 2001;141(11):3095S-108S.
11. Lee SK, Song L, Mata-Greenwood E, et al. Modulation of in vitro biomarkers of the carcinogenic process by chemopreventive agents. Anticancer Res 1999;19(1A):35-44.
12. Committee CB&AD. Clinical development plan: genistein. J Cell Biochem Suppl 1996;26:114-26.
13. Messina M, Barnes S. The role of soy products in reducing risk of cancer. J Natl Cancer Inst 1991;83(8):541-6.
14. Greenwald P. Cancer chemoprevention. BMJ 2002;324(7339):714-8.
15. Bouker KB, Hilakivi-Clarke L. Genistein: Does it Prevent or Promote Breast Cancer? Environ Health Perspect 2000;108(8):701-8.
16. Sathyamoorthy N, Wang TT, Phang JM. Stimulation of pS2 expression by diet-derived compounds. Cancer Res 1994;54(4):957-61.

17. Wang TT, Sathyamoorthy N, Phang JM. Molecular effects of genistein on estrogen receptor mediated pathways. *Carcinogenesis* 1996;17(2):271-5.
18. Dees C, Foster JS, Ahamed S, et al. Dietary estrogens stimulate human breast cells to enter the cell cycle. *Environ Health Perspect* 1997;105(Suppl 3):633-6.
19. Sathyamoorthy N, Wang TT. Differential effects of dietary phyto-oestrogens daidzein and equol on human breast cancer MCF-7 cells. *Eur J Cancer* 1997;33(14):2384-9.
20. Wang C, Kurzer MS. Phytoestrogen concentration determines effects on DNA synthesis in human breast cancer cells. *Nutr Cancer* 1997;28(3):236-47.
21. Zava DT, Duwe G. Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells in vitro. *Nutr Cancer* 1997;27(1):31-40.
22. Hsieh CY, Santell RC, Haslam SZ, et al. Estrogenic effects of genistein on the growth of estrogen receptor- positive human breast cancer (MCF-7) cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1998;58(17):3833-8.
23. Wang C, Kurzer MS. Effects of phytoestrogens on DNA synthesis in MCF-7 cells in the presence of estradiol or growth factors. *Nutr Cancer* 1998;31(2):90-100.
24. Miodini P, Fioravanti L, Di Fronzo G, et al. The two phyto-oestrogens genistein and quercetin exert different effects on oestrogen receptor function. *Br J Cancer* 1999;80(8):1150-5.
25. Petrakis NL, Barnes S, King EB, et al. Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5(10):785-94.
26. Hargreaves DF, Potten CS, Harding C, et al. Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):4017-24.
27. Chlebowski RT, Col N, Winer EP, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3328-43.
28. Brown J, Byers T, Thompson K, et al. Nutrition during and after cancer treatment: a guide for informed choices by cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2001;51(3):153-87.
29. Affenito SG, Kerstetter J. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: women's health and nutrition. *J Am Diet Assoc* 1999;99(6):738-51.
30. American College of Obstetricians and Gynecologists. Use of botanicals for management of menopausal symptoms. *ACOG Practice Bulletin* 2001;28(June):1-11.
31. Boyapati SM, Shu XO, Ruan ZX, et al. Soyfood intake and breast cancer survival: a followup of the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res Treat* 2005;92(1):11-7.
32. Demark-Wahnefried W, Peterson B, Winer E, et al. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19(9):2381-9.
33. Irwin ML, McTiernan A, Baumgartner RN, et al. Changes in body fat and weight after a breast cancer diagnosis: influence of demographic, prognostic, and lifestyle factors. *J Clin Oncol* 2005;23(4):774-82.
34. McInnes J, Knobf M. Weight gain and quality of life in women treated with adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 2001;28(4):675-84.
35. Rock C, Flatt S, Newman V, et al. Factors associated with weight gain in women after diagnosis of breast cancer. *Woman's Healthy Eating and Living Study Group. J Am Diet Assoc* 1999;99(10):1212-21.
36. Herman DR, Ganz PA, Petersen L, et al. Obesity and cardiovascular risk factors in younger breast cancer survivors: The Cancer and Menopause Study (CAMS). *Breast Cancer Res Treat* 2005;93(1):13-23.
37. Dignam JJ, Wicand K, Johnson KA, et al. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(19):1467-76.
38. Hyodo I, Amano N, Eguchi K, et al. , Nationwide survey on complementary and alternative medicine in cancer patients in Japan. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2645-54.
39. Ernst E, Schmidt K, Baum M. Complementary/Alternative therapies for the treatment of breast cancer. A systematic review of randomized clinical trials and a critique of current terminology. *Breast J* 2006;12(6):526-30.
40. Knobf MT. Psychosocial responses in breast cancer survivors. *Semin Oncol Nurs* 2007;23(1):71-83.
41. Kornblith AB, Ligoibel J. Psychosocial and sexual functioning of survivors of breast cancer. *Semin Oncol* 2003;30(6):799-813.
42. McKenna MC, Zebon MA, Corn B, et al. Psychosocial factors and the development of breast cancer: a meta-analysis. *Health Psychol* 1999;18(5):520-31.
43. Nielsen NR, Gronbaek M. Stress and breast cancer: a systematic update on the current knowledge. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3(11):612-20.
44. Siegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003;54(3):269-82.
45. Watson M, Homewood J, Haviland J, et al. Influence of psychological response on breast cancer survival: 10-year follow-up of a population-based cohort. *Eur J Cancer* 2005;41(12):1710-4.
46. Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M, et al. Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(12):906-14.

47. Tsugane S, Kobayashi M, Sasaki S. Validity of the self-administered food frequency questionnaire used in the 5-year follow-up survey of the JPHC Study Cohort I: comparison with dietary records for main nutrients. *J Epidemiol* 2003;14(1 Suppl):S51-6.
48. Shu XO, Jin F, Dai Q, et al. Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(5):483-8.
49. 今津秀恵, 村上正人, 小林恵 他. Public Health Research Foundation ストレスチェックリスト・ショートフォームの作成 ―信頼性・妥当性の検討― 心身医学 2006;46(4):301-8.
50. Radloff LS. The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general Population. *Applied Psychological Measurement* 1977;1(3):385-401.
51. 島悟, 鹿野達男, 北村俊則 他. 新しい抑うつ性自己評価尺度について. 精神医学 1985;27(6):717-23.
52. Herth K. Abbreviated instrument to measure hope: development and psychometric evaluation. *J Adv Nurs* 1992;17(10):1251-9.
53. 八巻知香子. Herth Hope Index (HHI)日本語版作成の取り組み. 患者・障害者・高齢者およびその家族のライフに関する研究会報告. 2003.
54. 尾関友佳子. 大学生用ストレス自己評価尺度の改定: トランスアクショナル分析に向けて. 久留米大学大学院比較文化研究科年報 1993;1:95-114.
55. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE. How to Score Version Two of the SF-36 Health Survey. 2000, Lincoln, RI: QualityMetric, Incorporated.
56. Fukuhara S, Bito S, Green J, et al. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol* 1998;51(11):1037-44.
57. Brady MJ, Cella DF, Mo F, et al. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument. *J Clin Oncol* 1997;15(3):974-86.
58. Fallowfield LJ, Leaty SK, Howell A, et al. Assessment of quality of life in women undergoing hormonal therapy for breast cancer: validation of an endocrine symptom subscale for the FACT-B. *Breast Cancer Res Treat* 1999;55(2):189-99.
59. Brooks R with the EuroQol Group. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996;37(1):58-72.
60. 日本語版 EuroQol 開発委員会. 日本語版 Euro Qol の開発. 医療と社会 1998;8(1):109-23.
61. Tsuchiya A, Ikeda S, Ikegami N, et al. Estimating an EQ-5D population value set: the case of Japan. *Health Econ* 2002;11(4):341-53.

生活習慣や代替療法に関する調査研究 へのご協力をお願い

乳がん患者の多目的コホート研究実行委員会

1. 研究の目的

乳がんは比較的治療後の経過のよいがんですが、再発を防ぐために、患者さんがどのような生活（食事や運動など）を送ればよいのか、サプリメントや健康補助食品、ヨガ、鍼（はり）などの代替療法を利用することは良いのか悪いのかなど、治療以外の健康情報に関して、科学的な証拠は十分には得られていません。



そこで私たちは、乳がん患者さんの生活習慣や代替療法、ストレスなどの心理状態とその後の経過（再発までの期間など）や QOL（クオリティオブライフ、生活の質）との関連を調べる研究を企画いたしました。この研究で得られる結果は、患者さんご自身やご家族、医療従事者などへの重要な情報発信となることも、科学的に重要な証拠にもなります。

さらに、生活習慣や代替療法などとともに、情報や支援への要望についてもお尋ねし、患者さんの支援に役立てていく予定です。

2. 研究を行う理由

1) 生活習慣

乳がんの予防については、これまでにたくさん研究が行われ、低脂肪食や大豆製品の摂取、肥満防止や運動を行うことなどが乳がん予防に効果があるという科学的な証拠が蓄積されています。それに比べると、乳がん患者さんにおける再発予防と食事や運動などの生活習慣との関係については、患者さんの関心が高いにも関わらず、十分に研究が行われていません。



2) 代替療法

生活習慣と並んで乳がん患者さんの関心が高いのが代替療法です。多くの患者さんが再発や進行を予防するために、サプリメントや健康補助食品、ヨガ、鍼などさまざまな代替療法を利用されているようです。私たちがこの研究に先駆けで行った乳がん患者さん 125 名を対象とした研究では、半数の方が代替療法を利用した経験があり、そのうち 3 割以上の方が 1 カ月あたり 1 万円～5 万円、1 割の方が 5 万円以上の費用をかけたことが明らかになりました。



しかし、今のところ、再発を予防する効果について十分な証拠のある代替療法はなく、また、乳がん患者さんに効果があることを調べた研究はほとんどありません。さらに、代替療法は費用が高額であるということだけでなく、逆に治療に悪い影響を与えてしまう可能性があることや、副作用の情報も不足していることも問題となっています。

そのため、さまざまな代替療法の効果を調べることは、患者さんにとっても重要であると言えます。



3) ストレスなどの心理状態

乳がん患者さんの生活には、治療に関するだけでなく、仕事や家事、家庭生活、周囲の人たちとの関係などにおいて、さまざまなストレスが伴うことが知られています。また、将来に対して希望が持たなくなったり、うつ状態になってしまう患者さんも少なからずいらっしゃいます。

しかしながら、ストレスが多いことや将来に希望がもてないこと、うつ傾向にあることなどが、患者さんのその後の経過に影響を与えるのかどうかを明らかにする研究は十分に行われていません。そのため、患者さんの支援において、そのような心理状態に対するサポートが後まわしにされてしまう傾向にあります。

4) 本研究の概要

私たちは、以上のような現状を背景として、患者さんがご自身で行える再発予防の方法や QOL を高めるような方法を明らかにし、科学的な証拠に基づいた情報を提供するとともに、患者さんの支援に役立てるために、この研究を企画しました。

この研究では、乳がん患者さんにご協力いただき、まずこの 1 年間の生活習慣や代替療法利用などの状況を調べ、その後、長期間にわたってその方々の健康状態を追跡して把握していきます。そのようにすることによって、どのような生活習慣を持つ人や代替療法を利用する人、どのような心理状態にある人が再発までの期間が長いかなどを明らかにします。

研究のために新たに何かを行っていただく必要はありませんので、普段どおりに生活していただいでかまいません。この研究のように、その後の追跡を行っていく特定の方々の集団をコホートとよび、大規模なコホートに基づいた追跡研究は、質の高い研究であると認められています。

コホート研究とは？

