

## 0. 概要

### 0.1 研究デザイン

N-SAS BC06 (シトロゾールによる術前内分泌療法が奏効した閉経後乳がん患者に対する術後化学内分泌療法と内分泌単独療法のランダム化比較試験) に登録される乳がん患者 1700 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、ストレスやうつ痛みおよび緩和ケア、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) ビタミン剤を中心としたサプリメントや健康補助食品、鍼、灸、ヨカ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) 痛みおよび緩和ケアなどの支持療法  
また、ストレスやうつ、psychological well-being、情報ニーズ、支援ニーズなどについては、術前、術後 8 週以内、術後プロトコル治療開始 12 カ月後の 3 時点において調査し、3 時点での変化や、各時期に際したニーズの検討も行う。

#### 主要評価項目

無病生存期間 (Disease-free survival, DFS)

#### 副次的評価項目

全生存期間 (Overall Survival, OS)

HRQOL (Health-related QOL)

### 0.3 対象

N-SAS BC06 (シトロゾールによる術前内分泌療法が奏効した閉経後乳がん患者に対する術後化学内分泌療法と内分泌単独療法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 BC06 一次登録時 (1 回目調査)、二次登録時 (2 回目調査)、術後プロトコル治療開始 12 カ月後 (3 回目調査) 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「乳がん患者の多目的コホート研究 05」で用いたもの (妥当性を検証された

# 乳がん患者の多目的コホート研究 06

Breast cancer cohort study in Japan with N-SAS BC06

## 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：siyamamc@ncc.go.jp

研究事務局

山本 精一郎、清田 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：

2007 年 9 月 25 日

独立モニタリング委員会承認：2007 年 12 月 21 日

第 1.0 版：2008 年 2 月 1 日

項目群を含む 30 ページ程度) をベースとし、各時点で内容を適宜入れ替え 3 種類作成する。

主な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、痛み、緩和ケア、情報ニーズ、支援ニーズなど。

#### 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 BC06 に準じる。

予定登録数：1700 人

登録期間：(最初の被験者登録から) 3 年

研究期間：5 年

予定追跡期間：最長 8 年

#### 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 06 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	7
1.1 主要評価項目 (Primary endpoint)	7
1.2 副次的評価項目 (Secondary endpoint)	7
2. 背景	8
2.1 乳がん患者における疫学研究	8
2.2 コホート研究設定の根拠	11
2.3 研究参加者に予想される利益と不利益の要約	11
2.4 本研究の意義	12
2.5 N-SAS BC	12
3. 本研究で用いる規準と定義	14
4. 対象者選択規準、除外規準	14
5. 登録	16
5.1 登録手順	16
6. 研究計画	17
6.1 調査内容	17
6.2 調査方法	17
6.3 調査スケジュール	18
7. 調査項目	20
7.1 生活習慣や代替療法に関する質問票	20
7.2 治療、臨床情報、予後に関する情報	22
7.3 HRQOL に関する情報	23
7.4 その他の情報	23
7.5 調査時期と調査項目	23

8. エンドポイントの定義	24
8.1 主要評価項目 (Primary endpoint)	24
8.2 副次的評価項目 (Secondary endpoint)	24
9. 統計的事項	28
9.1 主たる解析と判断基準	28
9.2 サンプルサイズ設計	28
9.3 データの解析	28
10. 倫理的事項	29
10.1 患者の保護	29
10.2 インフォームド・コンセント	29
10.3 プライバシーの保護と患者識別	30
10.4 プロトコルの遵守	31
10.5 施設の倫理審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) の承認	31
11. 記録等の保管	31
12. 利益相反 (conflict of interest) と研究資金源	31
13. 研究組織	32
13.1 乳がん患者の多目的コホート研究実行委員会	32
13.2 N-SAS BC06 実行委員会	33
13.3 運営委員会	34
13.4 諮問委員会	34
13.5 臨床試験小委員会	35
13.6 疫学研究小委員会	35
13.7 教育研修小委員会	36
13.8 広報小委員会	37
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)	37
13.10 データマネジメント委員会	37
13.11 CSPOR・疫学データセンター	38
13.12 がん臨床研究支援事業事務局	38
14. 研究計画の中止・改訂	39
14.1 プロトコルの内容変更について	39
15. 参加医療機関一覧	39
16. プロトコル作成者	40
17. 問い合わせ先	40
17.1 研究事務局 (研究全般)	40
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)	40
17.3 コールセンター コホート 06 担当 (対象者からの問い合わせ)	40

18. 研究成果の発表	40
19. 参考文献	41
Appendix A. <1 回目調査用>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. <2 回目調査用>生活習慣や代替療法に関する質問票 (質問票配布連絡票を含む)	
Appendix C. <3 回目調査用>生活習慣や代替療法に関する質問票 (質問票配布連絡票を含む)	
Appendix D. 登録票受領確認書	
Appendix E. 同意説明文書	

## 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指す。

- 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) 痛みおよび緩和ケアなどの支持療法

また、ストレスやうつ、psychological well-being、情報ニーズ、支援ニーズなどについて、術前、術後8週以内、術後プロトコル治療開始12カ月後の3時点において調査し、3時点での変化や、各時期に応じたニーズの検討も行う。

### 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)

全生存期間 (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

乳がんは日本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<sup>1)</sup>、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<sup>2-4)</sup>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予後が良いという結果<sup>5)</sup>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、例えば飽脂肪食や肥満防止、運動などとの関連が多く研究によって検討されている<sup>6)</sup>。中でも大豆製品摂取は、その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<sup>8)</sup>。

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<sup>9-14)</sup>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<sup>15-26)</sup>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<sup>27-30)</sup>。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、ヒトに対しての効果が調べられたものはほとんどない<sup>31)</sup>。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、医療者による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くないにも関わらず、患者は食事習慣に変容を起こしており、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<sup>32-35)</sup>、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<sup>36)</sup>。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<sup>37)</sup>。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<sup>38)</sup>。

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った<sup>3)</sup>。

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、ヨカ等の健康法などを指す。Hyodoら<sup>39)</sup>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人のうち約半数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ていたことが明らかにあり、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する十分なエビデンスは得られていない<sup>39)</sup>。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、治療との交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、信頼できず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<sup>40, 41)</sup>。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<sup>42-45)</sup>。これまで行われてきた研究には方法的な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 痛みと緩和ケア

乳がんの手術後、転移を伴わない患側上肢の浮腫 (リンパ浮腫) や乳房切除後疼痛症候群 (Post-mastectomy pain syndrome; 以下 PMPS)、幻乳痛、運動障害に伴う筋肉性の痛みなどの慢性痛が起こることが知られている<sup>46)</sup>。乳がん手術後のリンパ浮腫や PMPS、幻乳痛については、発症割合や分布などに関する研究が行われているが、リンパ浮腫では 0～56%<sup>47)</sup>、PMPS は 13～68%<sup>48)</sup>、幻乳痛は 0～53%<sup>48)</sup> となっており、結果が一定ではない。これは、これらの慢性痛に関して、標準化された診断規準や定義、尺度が存在していないため、発症割合やその後の経過、関連要因などについて信頼性データは得られていないことが理由として考えられる。また、臨床の場においては、再発を防ぐことが重要な目標とされるため、患者の慢性痛が過小評価される可能性も指摘されている<sup>49)</sup>。

慢性的に続く痛みは患者の身体活動を妨げるのみならず、心理社会的な機能にも影響を与えることや、ストレス、抑うつ、不安などの精神的な問題を増加させることが知られており<sup>46, 49)</sup>、患者のQOLに大きな影響を与えると考えられる。

一方で、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。痛みなどが発生した時点で、患者の苦痛を取り除くことが重要であるのももちろん、慢性痛は一度発症すると長期化してしまうことも多いため、早期のケアが望まれる。さらに、QOLを含む長期的な予後を改善するうえでも、患者の痛みを早期にケアすることは重要と考えられる。

しかし、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存在せず、緩和ケアを早期導入することの効果は明らかになっていない。そのため、日本において緩和ケアの早期導入を促進するためにも、乳がん患者における痛みの発症頻度すなわち緩和ケアのニーズや、緩和ケアの普及の現状、緩和ケアの長期的な予後への影響を系統的に明らかにすることは重要と考えられる。

## 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、新しい治療方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。新しい治療方法の開発ががん患者にとって最も重要なことは言うまでもないが、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存において、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

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（質問票への回答 1 回につき 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を行う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の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り、科学的に有益な情報につながることも予想される。

また、調査時点における生活習慣だけでなく、診断前の生活習慣と予後との関連を検討することで、患者本人とともに、一般人口の生活習慣への取り組みについても示唆を得ることができると考えられる。

## 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がん臨床研究支援事業（Comprehensive Support Project for Oncology Research：以下 CSPOR）となり、すでに 4 つの試験が実施されている。

2007 年より開始された「乳がん患者の多目的コホート研究 05」は、「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 年延長ランダム化比較試験）」の附随研究として位置付けられ実施されている。続く本研究は、「乳がん患者の多目的コホート研究 05」で培った知識や経験をいかし、現在計画中の試験である「N-SAS BC06（レトロゾールによる術前内分泌療法が奏効した閉経後乳がん患者に対する術後化学内分泌療法と内分泌単独療法のランダム化比較試験）」の附随研究として行う。

本研究は、N-SAS BC05、N-SAS BC06 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他の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その後の再発、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 BC06 に準じる。詳細は N-SAS BC06 実施計画書参照。

### 4. 対象者選択規準、除外規準

N-SAS BC06 の一次登録の選択基準を満たし、かつ同除外規準に該当しない症例のうち、本研究の同意説明文書 (Appendix E) により、本研究への参加の同意が得られている患者、N-SAS BC06 一次登録の選択規準および除外規準は以下のとおり。

<N-SAS BC06 実施計画書より抜粋>

#### (1) 選択規準

以下の条件をすべてを満たす患者を一次登録の対象とする。

- 1) 浸潤性乳がんと組織学的に診断された閉経後の原発性女性乳がん  
なお、閉経の条件は以下の少なくとも1つを満たすこと

- ① 60 歳以上
- ② 60 歳未満で無月経が1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

被験者の閉経の有無が定かでない場合は、FSH および血漿エストロジール濃度が各施設基準で閉経後の範囲にあることを確認する。

(例：FSH は 30 mIU/mL 以上、エストロジールは 10 pg/mL 未満)

- 2) TNM 分類：T1c-T2, N0, M0 (3.1 臨床病期分類)
- 3) 治療開始前の針生検組織にてエストロゲン受容体陽性 (免疫組織学的方法 [IHC] にて陽性細胞10%以上と定算する)
- 4) 治療開始前の針生検組織にて HER2 が免疫組織化学法 (IHC) にて 2+以下  
ただし登録時に FISH 検査の結果が判明している場合は FISH 陰性であること
- 5) 一次登録時の年齢が 75 歳以下
- 6) PS (ECOG)：0 または 1 (3.3 Performance Status の評価)
- 7) 一次登録時までに乳がんに対する治療を受けていない
- 8) 以下の臓器機能を有すること (臨床検査値は一次登録前 4 週間以内の結果を用いる)
  - ① 白血球数 3,000 /mm<sup>3</sup> 以上
  - ② 血小板数 100,000 /mm<sup>3</sup> 以上
  - ③ GOT、GPT 施設基準値上限の 2.5 倍以下
  - ④ クレアチニン 1.5 mg/dL 以下
  - ⑤ 登録時に脳梗塞症の治療をうけていない
  - ⑥ 心筋梗塞、うっ血性心不全の既往がなく、治療を要する虚血性心疾患、弁膜疾患を伴わない

- 9) 説明文書 (N-SAS BC 06 Appendix A) により、患者本人から試験参加への同意が得られている
- (2) 除外規準  
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一次登録の対象としない。
- 1) 一次登録前にセンチネルリンパ節生検が施行された場合に、リンパ節転移陽性の診断
  - 2) 同時および異時両側性乳がん
  - 3) 複数の領域にまたがる多発乳がん
  - 4) 治療終了から5年未満の重複浸潤がん
  - 5) 乳がんの既往
  - 6) ステロイド剤の継続的な全身投与、エストロゲン含有製剤、選択的エストロゲン受容体調節薬 (selective estrogen receptor modulator, SERM) による治療中
  - 7) 乳がんに対する他の臨床試験に参加中
  - 8) その他、本臨床試験の参加を不適切と担当医師が判断した場合

## 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 BC06 の一次登録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同意説明文書と質問票を手渡す。対象者同定のための共通情報として、担当医師は、N-SAS BC06 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 BC06 の被験者識別コードを記入の上、両登録票を CSPOR・疫学データベースへ FAX 送信する。登録期間は、N-SAS BC06 に準じる (計画では最初の被験者登録から3年)。

#### 登録先と受付時間

CSPOR・疫学データベース

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・疫学データベースでは、「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 D)」を FAX 送信する。



6. 研究計画

6.1 調査内容

本研究では、N-SAS BC06 参加者に、1 回目調査 (N-SAS BC06 一次登録時)、2 回目調査 (N-SAS BC06 二次登録時)、3 回目 (N-SAS BC06 術後プロトコール開始 12 ヶ月後) の 3 時点において、それぞれの時期に応じて作成した無記名自記式質問票を配布し、回答してもらおう。調査項目は、調査前 1 年間の生活習慣と代替療法利用、現在のストレス、うつ、QOL、psychological well-being、痛みと緩和ケア、情報ニーズ、支援ニーズなどから成る。また、N-SAS BC06 臨床試験により得られた情報も利用する。

6.2 調査方法

1 回目調査時 (N-SAS BC06 一次登録時) に N-SAS BC06 への参加に同意し、登録された患者に対し、担当医師は本研究の同意説明文書および質問票を手渡す。患者が本研究への参加に同意した場合は、自宅等で質問票に回答し、同封の返信用封筒を用いて CSPOR・疫学データセンターに郵送する。2 回目調査 (N-SAS BC06 二次登録時)、3 回目調査 (N-SAS BC06 術後プロトコール開始 12 ヶ月後) については、それぞれの時期に、CSPOR・疫学データセンターより質問票が担当医師に郵送される。担当医師は質問票を患者に手渡し、質問票配布連絡票 (2 回目調査、3 回目調査の質問票表紙部分) を CSPOR・疫学データセンターに FAX 送信する。患者は、1 回目調査同様、自宅等で質問票に回答し、返信用封筒で CSPOR・疫学データセンターに郵送する。

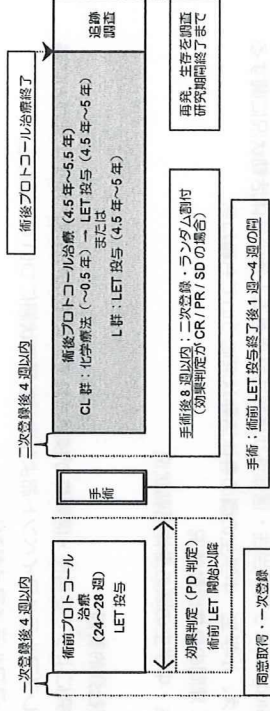


6.3 調査スケジュール

6.3.1 期間の定義

期間の定義は N-SAS BC06 に準じる。N-SAS BC06 の期間の定義は以下のとおり。

<N-SAS BC06 実施計画書より抜粋>



6.3.2 1 回目調査 (N-SAS BC06 一次登録時)

N-SAS BC06 一次登録時に、N-SAS BC06 に登録されたすべての患者に、本研究の 1 回目調査の質問票を担当医師を通じて手渡し、本研究参加への同意が得られた患者を登録する。

6.3.3 2 回目調査 (N-SAS BC06 二次登録時)

N-SAS BC06 の二次登録時に本研究の 2 回目の調査を行う。二次登録は手術後 8 週以内に行われるため、実際の登録期間は手術後すぐ~手術後 8 週間 (2 カ月) と考えられる。

6.3.4 3 回目調査 (N-SAS BC06 術後プロトコール治療開始 12 カ月後)

N-SAS BC06 術後プロトコール治療開始 12 カ月後に、術後プロトコール治療を行っているすべての患者に対し、本研究の 3 回目の調査を行う。実際の期間は手術後 12 カ月~15 カ月 (一次登録後 18 カ月~22 カ月) となる。



### 6.3.5 プロトコル治療中止患者に対する調査

N-SAS BC06 において、病勢の進行、合併症の発生や増悪、有害事象などによりプロトコル治療中止となった患者（PD 群を含む）に対しても、QOL 調査と同様に、患者の協力が得られる限りの本研究の調査を行う。また、転院の場合にも可能な限り調査を行う。追跡調査が不可能なためにプロトコル治療中止となった場合は、それ以後の調査は行わない。本研究の調査が中止となる場合には、中止の理由（病気の悪化、病気以外の理由による患者拒否、など）を調査する。プロトコル治療中止患者に対する調査の時期は、QOL 調査と同時期とし、2 回目調査を手術が行われた患者では手術から 3 週後に、3 回目調査を一次登録から 1 年 7 カ月後に行う。

### 6.3.6 調査の実施と結果の返却

調査は 3 時点とも、質問票配布後 2 週間をめぐり回答してもら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、食生活に関する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、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<sup>50)</sup>。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や信頼性研究も行われており<sup>51)</sup>、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。

・ 診断を受ける前および過去 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流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<sup>52)</sup>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<sup>38)</sup>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、乳がんに特有のストレスフルラ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。

・ ストレスフルラライフイベント

・ ストレス：ストレスに関する評価尺度（Public Health Research Foundation: PHRF-SCLA<sup>53)</sup>）

- ・うつ・抑うつ症状の評価尺度 (CES-D<sup>54, 55</sup>)
- ・ psychological well-being : HOPE レベルに関する評価尺度 (Herth Hope Index<sup>56, 57</sup>)
- ・ コーピングに関する評価尺度<sup>58</sup>)
- ・ Perceived positive change
- ・ ソーシャルサポート
- ・ 生きがい
- ・ 全般的 QOL

#### 7.1.5 手術後の痛みと緩和ケア

一般的に、患者の慢性痛に関する診断は、医療者による客観的な評価によって行われるが、早い段階での変化を発見するためにも、患者による主観的な評価も臨床的に重要であると考えられている<sup>49, 59</sup>)。そこで本研究では、慢性痛の有無を患者自身による主観的な評価によって行う。質問項目については、十分標準化された診断規準や尺度が存在しないため、National Cancer Institute の PDQ<sup>60-63</sup>) を参考に項目を作成した。また、それぞれに関して症状の継続期間や頻度、治療に関する項目も尋ねる。主観的評価項目の妥当性についても、別途検討を行う。

また、慢性痛は術後数ヶ月に渡り継続する痛みを指すが、術後 1 ヶ月以内に症状が認められることはリンパ浮腫発症のリスクであり<sup>60</sup>)、術後早い段階での痛みの評価が重要と考えられるため、本研究では 3 回目調査(術後プロトコル治療開始 12 ヶ月後)とともに、2 回目調査 (術後 8 週以内) においても、痛みの評価を行う。

本研究により、術後早い段階での痛みの発現割合、慢性化後の痛みの発現割合、累積罹患率を調べられるとともに、その時点での痛みの有無が他の項目に与える影響についても検討することが可能となる。

- ・ リンパ浮腫
- ・ PMPS
- ・ 幻乳痛
- ・ そのほかの痛み

#### 7.1.6 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

#### 7.1.7 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

#### 7.1.8 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拠的な理由である、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際し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。

- ・ 情報ニーズに関する項目
- ・ 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 BC06 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、重複感、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ベ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 BC06 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 BC06 で得られた HRQOL に関するデータを、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 BC06 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。

### 7.5 調査時期と調査項目

#### 7.5.1 3 時点共通の調査項目

上記調査項目のうち、うつ、psychological well-being、perceived positive change、コーピング、ソーシャルサポート、生きがい、全般的 QOL、情報ニーズ、支援ニーズについては、1 回目調査から 3 回目調査までの各時点で把握し、予後との関連だけでなく、3 時点における変化の検討も行う。

#### 7.5.2 1 回目調査

診断前について、食生活、運動、飲酒、喫煙など生活習慣、代替療法の利用を尋ねる。また、小学生・中学生の頃の食生活、運動についても尋ねる。現在については、身長、体重、家族構成、収入、就労、血液型、妊娠・出産経緯、ホルモン剤などの使用などの基本情報を尋ねる。

#### 7.5.3 2 回目調査

術後の痛みと緩和ケアについて尋ねる。

#### 7.5.4 3 回目調査

過去 1 年間（術後約 1 年）の食生活・運動など生活習慣、代替療法の利用について尋ねる。現在（調査時）については、痛みと緩和ケアについて尋ねる。また、食生活や運動習慣については、変化の有無とその時期についても尋ねる。

### 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 BC06 に準じる。N-SAS BC06 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 BC06 実施計画書より抜粋>

##### (1) 定義

一次登録日を起算日とし、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（患側胸壁）再発、所属リンパ節再発、遠隔臓器転移の診断 (3.5)
- 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) 全ての死亡（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 BC06 に準じる。N-SAS BC06 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 BC06 実施計画書より抜粋>

##### (1) 定義

一次登録日を起算日とし、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された最終日

## 8.2.2 HRQOL

N-SAS BC06 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 BC06 に準じる。N-SAS BC06 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 BC06 実施計画書より抜粋>

## 12.1.2 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 BC06 の実施計画書 Appendix C)。

- 1) FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy)- ES (Endocrine Symptom), B (Breast)<sup>(64-66)</sup> : がん臨床試験で一般的に用いられる QOL 尺度 FACT-G (General, 日本語版 29 項目) の追加尺度として ES (内分泌関連症状, 18 項目)、B (乳癌, 9 項目)
- 2) HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)<sup>(67, 68)</sup> : 不安、抑うつ症状の評価尺度 (14 項目)
- 3) EQ-5D (EuroQol 5 Dimension)<sup>(69-71)</sup> : 選択に基づく尺度として、医療経済評価における効用値測定に用いる (5 項目法のみ、VAS は除く)

## 12.1.3 調査スケジュールと許容期間

CL 群、L 群においては、一次登録時 (同意取得～一次登録票 FAX 送信前)、術前プロトコール治療開始 1 ヶ月後、4 ヶ月後、二次登録時 (二次登録票 FAX 送信前)、術後プロトコール治療開始 2 ヶ月後、1 年後の計 6 回の調査を行う。

登録時はベースラインとしての意識がある。術前内分泌療法が患者 QOL に及ぼす早期の影響を 1 ヶ月後に、安定期の影響を 4 ヶ月後に調査する。二次登録後の QOL 群間比較と経時的変化を捉えるため二次登録時、術後プロトコール治療開始 2 ヶ月後、1 年後に調査する。

PD 群においては、手術施行後かつ次治療に入る前の「術後 3 週」および「一次登録から 1 年 7 ヶ月後」(CL 群、L 群の術後プロトコール治療開始 1 年後に該当) に調査する。

各調査の許容期間は以下の通りとする。

- 1) 術前プロトコール治療期間
  - 一次登録時：同意取得～一次登録票 FAX 送信前
  - 術前プロトコール治療開始 1 ヶ月後：前後 2 週
  - 術前プロトコール治療開始 4 ヶ月後：前後 2 週

## 2) 術後プロトコール治療期間

- 二次登録時：二次登録票 FAX 送信前 2 週
- 術後プロトコール治療開始 2 ヶ月後：前後 2 週
- 術後プロトコール治療開始 1 年後：前後 2 ヶ月

## 3) PD 群

- 手術 3 週後：前後 2 週
- 一次登録から 1 年 7 ヶ月後：前後 2 ヶ月

## 12.1.4 調査方法

## (1) 一次登録時の調査

一次登録時の QOL 調査は、患者の同意取得～一次登録票 FAX 送信前に院内で実施する。外来にて調査を行う場合は、診察前に診察室とは別の静かな部屋で記入してもらうのが望ましい。

《手順》

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 BC06 実施計画書 Appendix C を参照する。

## (2) 術前プロトコール治療開始以降の調査

術前プロトコール治療開始以降の調査票は、一次登録後に予めデータセンターより郵送される。各調査時期は、データセンターより FAX にて施設に通知される。以下、手順は一次登録時と同様。

## (3) プロトコール治療中止患者に対する QOL 調査

病勢の進行、合併症の発生や増悪、有害事象などによりプロトコール治療中止となった場合には、患者の協力が得られる限り QOL 調査を行う。転院の場合にも、可能な限り QOL 調査を行う。追跡調査が不可能なためにプロトコール治療中止となった場合は、それ以後の QOL 調査は行わない。QOL 調査が中止となる場合には、中止の理由 (病気の悪化、病気以外の理由による患者拒否、など) を調査する。プロトコール治療中止患者に対する QOL 調査の時期は、手術が行われた患者では手術から 3 週後、および一次

登録から1年7ヶ月後とする。

#### 12.1.6 QOL調査予定被験者数と母集団

本調査はN-SAS BC 06 試験一次登録患者のうち約500名に対して実施する。全例術前プロトコール治療6ヶ月、および術後プロトコール治療1年の治療が終了した段階で、HRQOLの学会発表および英文誌への論文投稿を行う。

## 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かも検討する。

### 9.2 サンプルサイズ設計

サンプルサイズ設計はN-SAS BC06に準じる。N-SAS BC06では、ハザード比0.6を $\alpha=0.05$ 、検出力90%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 BC06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。

### 9.3 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、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、患者に対し同意説明文書を通じ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) 本研究のデザイナーの意義と背景

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

氏名や個人情報を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、その旨を同意説明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る。同意を撤回する場合は、担当医師を通じて CSPOP・疫学データベースに連絡し、連絡を受けた CSPOP・疫学データベースは該当者のデータを破棄する。

#### <「疫学研究に関する倫理指針」

(<http://www.niph.go.jp/wadai/ekigakurinn/shishim-all.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ぬ。

<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、研究計画書に記載すること。

- ・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際しての手続(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

患者の同意や照合は、初回定時には、被験者識別コードやコホート質問票番号と N-SAS BC06 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。一度対象者が同定されれば、以降はN-SAS BC06 登録時に発行される登録番号を対象者の識別に用いる。回答者に食生活について分析した結果を返却する際にも、N-SAS BC06 の登録番号を用い、密封した封筒に入れ、担当医師を通じて回答者に渡す。施設、事務局間の対象者データのやり取りは、紙、電子媒体のいかににかかわらず、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において本研究実施計画書を守る。

#### 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「生活習慣や支持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)」主任研究者：山本精一郎) 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、臨床試験の附属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 (生物統計解析責任者)

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)

###### 実行委員 (50 名順)

安藤 正志 (国立がんセンター 中央病院)

今津 芳恵 (財団法人パブリックヘルルスリサーチセンター・日本大学板橋病院心療内科)

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)

大橋 靖雄 (東京大学大学院医学系研究科)

下山 直人 (国立がんセンター 中央病院)

清田 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

- ・データ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
- ・データ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率的な実施に必要な事項

##### 13.1.2 研究事務局

山本 精一郎、清田 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 BC06 実行委員会

## 委員長 (研究代表者)

岩田 広治 (愛知県がんセンター中央病院乳腺科：研究代表者)

## 試験統計家 (生物統計解析責任者)

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)

## 実行委員 (50 音順)

柏葉 匡寛 (岩手医科大学付属病院外科)

佐治 重衛 (東京都立駒込病院外科)

平 成人 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍・胸部外科)

遠山 竜也 (名古屋市立大学病院乳腺・内分泌外科)

増田 慎三 (国立病院機構大阪医療センター外科)

山本 豊 (熊本大学医学部付属病院乳腺・内分泌外科)

## アドバイザー

HOR：大住 省三 (国立病院機構四国がんセンター乳腺・内分泌外科)

TR：笹野 公伸 (東北大学大学院医学系研究科 病理学講座病理診断学分野)

林 慎一 (東北大学医学部保健学科 検査技術科学専攻基礎検査学講座分子検査学分野)

中央病理判定：秋山 太 (財団法人癌研究会癌研究所病理部)

黒住 昌史 (中央病理判定：埼玉県立がんセンター病理科)

津田 均 (中央病理判定：防衛医科大学校病理学第二講座)

## 13.2.1 N-SAS BC06 実行委員会のミッション

- ・ データ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
- ・ データ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率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 昇二郎 (立命館大学理工学部化学系生物工学科)

## 運営委員

渡辺 亨 (浜松オゾ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 真三郎 (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 (浜松オンコロジーセンター)

岩瀬 拓土 (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 (浜松オ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)

藤原 恵一 (埼玉医科大学 国際医療センター 婦人科腫瘍科)

勝俣 範之 (国立がんセンター中央病院内科)

向井 博文 (国立がんセンター東病院化学療法科)

斎藤 裕子 (静岡県立静岡がんセンター臨床試験支援室)

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

富永 祐民 (愛知県健康づくり振興事業団)

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 法人フーゲンピリア)

瀬尾 信雄 (東京ハジ町法律事務所弁護士)

## 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 (ハ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 章夫 (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@esp.or.jp

住所：〒113-0034 東京都文京区湯島 1-9-5 御茶ノ水小柳出ビル 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スリサーチセンター

電話：03-5287-2633

FAX：03-5287-2634

E-mail: info@esp.or.jp

14. 研究計画の中止・改訂

14.1 プロトコールの内容変更について

14.1.1 プロトコールの内容変更の区分

疫学小委員会承認後のプロトコー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ールの部分的変更。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、カバー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ールの変更。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、カバーページに実行委員長の承認日を記載する。

14.1.2 プロトコー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同意説明文書、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同意説明文書、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)

清田 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、清田 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@csp.or.jp

17.3 コールセンター コホート 06 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。