

## 6.3 調査スケジュール

## 6.3.1 質問票によるデータ収集の実施と結果の返却

調査は各時点とも、質問票配布後 2 週間をめぐりに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または CRC 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、疫学データセンターから CRC に連絡し、担当医師または CRC は対象者の次回受診時に確認し、質問票を紛失している場合は質問票を再度手渡す。

## 6.3.2 試料の採取

血液の採取は登録時、術後治療開始 1 年後に行う。また、対象者の同意取得の上、可能な限り術後治療開始 2 年後以降も、1 年ごとの検査による採血時に、本研究のために 1 本多く採血を行う。

組織については、手術時に採取する。

## 6.3.3 骨密度の測定

骨密度の測定は、登録時に実施し、術後治療開始 1 年後以降も 1 年ごとの検査時に行う。

	登録時	手術時	術後治療開始 1 年後	術後治療開始 2 年後	術後治療開始 3 年後	術後治療開始 4 年後	術後治療開始 5 年後
質問票	○		○	○	○	○	○
血液	○		○	○	○	○	○
組織		○					
骨密度	○		○	○	○	○	○

## 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>67)</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も行われており<sup>68)</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エストロゲンへの曝露は、思春期前のものが影響するという報告<sup>69)</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。

- ・ ストレスフルライフイベント

- ・うつつ抑うつ症状の評価尺度 (CES-D<sup>70, 71)</sup>)
- ・psychological well-being : HOPE レベルに関する評価尺度 (Hearth Hope Index<sup>72, 73)</sup>)
- ・コーピングに関する評価尺度<sup>74)</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>48, 75)</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>®</sup>や先行研究<sup>76, 79)</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、治療に関しても尋ねる。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～数年に渡り継続する痛みを指すが、術後1ヶ月以内の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>75)</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2回目調査以降、毎回痛みの評価を行う。

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。

- ・情報ニーズに関する項目
- ・支援ニーズに関する項目

#### 7.2 質問票による調査時期と調査項目

##### 7.2.1 各時点で共通の調査項目

上記調査項目のうち、ストレス、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6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、6時点における変化の検討も行う。

##### 7.2.2 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・出産経験、ホルモン剤などの使用などの基本情報を尋ねる。

##### 7.2.3 2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。

##### 7.2.4 3回目調査～6回目調査

上記共通項目のみの簡単な調査とする。



## 7.3 治療、臨床情報・病理情報、予後に関する情報

## 7.3.1 治療

## ・ 手術前治療

- 1) 治療内容
- 2) 臨床効果

## ・ 手術

- 1) 乳房：Bt, Bp, Bq
- 2) 腋窩：
  - a) センチネル生検（あり・なし）、迅速病理提出リンパ節（転移リンパ節）提出リンパ節）
  - b) 腋窩郭清：郭清レベル（I、I+α、II、III）
- 3) 合併症：後出血・患肢のしびれ・運動障害・むくみ

## ・ 術後治療

- 1) ホルモン療法（LH-RH agonist、タモキシフェン、アロマターゼ阻害剤、その他）：期間・副作用
- 2) 化学療法：内容・回数・副作用
- 3) 分子標的治療：内容・回数・副作用
- 4) 放射線治療：照射部位・総線量
- 5) CTCAE ver.3.0：
 

有害事象の評価には CTCAE ver.3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いる。

## 7.3.2 病理情報

## ・ 病理データ

- 1) 生検材：組織型、Grade、Nuclear grade、ER、PgR、HER2
- 2) 手術材：組織型、腫瘍径、郭清リンパ節数、転移リンパ節数、Grade、Nuclear grade、ER、PgR、HER2、断端、治療効果（術前化学・ホルモン療法例のみ）、Ki67

## 7.3.3 患者背景データ

## ・ 臨床データ

- 1) 年齢、閉経状況、身長・体重（定期的子エック）、乳癌・卵巣癌家族歴（第一近親者・第二近親者・人数）、他癌の既往歴
- 2) cTNM、cStage（腫瘍径、皮膚所見の有無、腋窩・鎖骨下リンパ節転移の有無）
- 3) 術前・術後化学・ホルモン療法の内容、治療効果
- 4) 有害事象の有無
- 5) 精神科薬剤や眼剤の服用歴
- 6) 術式、放射線治療の有無
- 7) 再発年月日（再発部位）・無再発確認日

- 8) 死亡年月日（乳がん死・他病死）・最終来院日
- 9) 再発後の治療
- 10) 重とくなくな病気の発生 など

## 7.4 分析項目

## 7.4.1 血漿・血漿試料の分析項目

- 1) 内因性ホルモン（E1、E2、SHBG、アンドロゲンなど）
- 2) インスリン・IGF 関連（C-peptide、IGF-1、IGFBP-3、IGFBP-1）
- 3) アディポサイトカイン関連（アディポネクチン、レプチンなど）
- 4) 炎症関連（高感度 CRP など）
- 5) 栄養素関連（イソフラボン類、葉酸、ビタミンD など）
- 6) その他（酸化ストレスマーカーなど）

## 7.4.2 生殖細胞系列のゲノム・遺伝子の分析

上記の血漿試料分析項目に対応する遺伝子多型（SNPs）を中心に

- 1) ホルモン合成・代謝関連酵素の遺伝子多型
- 2) エストロゲン受容体遺伝子多型
- 3) IGF 関連の遺伝子多型
- 4) 葉酸代謝関連酵素の遺伝子多型
- 5) ビタミンD 受容体遺伝子多型
- 6) 酸化ストレス関連遺伝子多型
- 7) 薬剤など化学物質代謝関連酵素の遺伝子多型 など。

## 7.4.3 体細胞（がん細胞）ゲノム・遺伝子・蛋白質等の分析

国立がん研究センター中央病院「初診患者さんへの御願い」（いわゆる包括的同意）に基づいて提供されるがん組織凍結試料やパライフィン包埋ブロックなどをを用いて以下の解析を行う。

- 1) 乳がん関連遺伝子等の構造異常、遺伝子発現（mRNA 及び蛋白質）の変化
- 2) ゲノム網羅的な構造異常の検索
- 3) 遺伝子網羅的な発現プロファイル解析
- 4) プロテオーム解析 など。

## 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)

##### 1) 定義

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。

- a) 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. 定義)
- b) 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
- c) 全ての死亡 (原因を問わない)

##### 3) 打ち切り

- a) 上記イベントがないことを確認した最終日
- b) 生存例では最終生存確認日

### 8.2 副次的評価項目 (Secondary endpoints)

#### 8.2.1 全生存期間 (Overall survival, OS)

##### 1) 定義

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

- a) 生存例では最終生存確認日
- b) 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

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。そこで本研究では、副次的評価項目として、HRQOL を測定し、生活習慣や代替療法の利用などが患者の長期的な HRQOL に与える影響についても検討を行う。

##### 1) 尺度

HRQOL の評価尺度として、以下の尺度を用いる。

- FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy)- ES (Endocrine Symptom),  
 B (Breast)<sup>(80-82)</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) 測定時期と許容期間

生活習慣や代替療法に関する質問票とあわせて QOL 調査も実施する。登録時および、手術後毎年測定を行う。

登録時はベースラインとしての意義がある。生活習慣や代替療法の利用などが患者の短期および長期的な HRQOL に与える影響について検討するため、毎年測定する。

#### 8.2.3 その他の評価項目

- 1) 有害事象
- 2) 骨密度



## 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。

ポイントに影響しているかも検討する。

### 9.2 予定登録数と研究期間

予定登録数：1000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

統計的検出力は要因の予後に対する関連の大きささとイベントの数に依存する。多様な要因の予後への影響を調べる探索的研究であるため、解析時期は仮説に合わせて設定する。また、集めたデータや検体はバンクやデータベースとして将来的な利用を念頭に置いており、永続的なシステムが構築できた場合には、予定登録数の増加およびそれに伴う登録期間の延長を検討する。

### 9.3 サンプルサイズ設計

主要評価項目である無病生存期間に対する曝露要因（7章に挙げた要因）の効果を検討するための解析について検出力を求めた結果を示す。

検出力算出のためには、追跡期間、登録者数、ベースラインリスク、相対リスク、曝露要因の分布、有意水準を考慮する必要がある。さらに、これらの値は興味のある曝露要因や登録者の部分集団によって変わり得る。本研究では、実現可能性の点から対象者数1000人を目標としているので、有意水準両側5%、曝露要因の割合を50%（連続変数の場合、中央値で2群に分けることに対応）、登録期間5年、追跡期間さらに5年と固定し、それに対して、曝露群の非曝露群に対するハザード比を1.2~1.5、非曝露群の10年無再発生存率を60%から80%に変化した場合に対象者数1000人でどの位の検出力を得られるかを計算したものを表に示す。また、80%の検出力を得るために必要なイベント数も示す。この結果により、ハザード比が1.4以上あれば十分な検出力が得られること、1.3でも非曝露群の10年無再発生存率が70%であれば十分な検出力が得られることがわかる。また、ハザード比が1.2の場合には、イベント数が951

必要であり、これを表現するためには国立がん研究センター中央病院における本コホートのみでは不十分であるが、他のコホートとの併合解析をし、数千人規模のサンプルサイズとなれば実現可能であることが分かる<sup>83)</sup>。

表. 対象者数を1000人とした場合の各種パラメータと検出力の関係

非曝露群の10年無再発生存率	ハザード比	検出力	80%の検出力を得るのに必要なイベント数
80%	1.5	95%	198
80%	1.4	85%	284
80%	1.3	64%	463
70%	1.3	82%	463
70%	1.2	<60%	951
60%	1.2	63%	951

### 9.4 データの解析

興味のある曝露要因に対し、収集したデータより得られる交絡因子をモデルに含めた回帰モデルによる相対リスクの推定、検定を主要な解析とする。交互作用に関するも同様とする。主な評価項目のアウトカムに対して、標準的には以下の検討を行うが、モデルに含める交絡因子の選択やモデルの当てはまりなどに関する詳細な検討、より探索的な解析は個々の研究目的に応じて適宜行う。

#### 1) Time-to-event<sup>84)</sup>

無病生存期間のように興味のあるアウトカムがtime-to-eventである場合、記述的な解析として Kaplan-Meier 生存曲線の推定を行う。曝露水準間を比較するためにログランク検定を行う。また、交絡因子を調整するためにコックス比例ハザードモデルを用いてハザード比とその95%信頼区間の推定、ワルド検定を行う。

#### 2) 2値データ<sup>85)</sup>

合併症の有無のように興味のあるアウトカムが2値である場合には、ある期間におけるイベント割合の比較を行う。分割表に基づくピアソンの $\chi^2$ 乗検定、オッズ比とその95%信頼区間の推定を行う。他の共変量で層別した解析が必要であれば、マンテル・ハントゼル検定、マンテル・ハントゼルオッズ比とその95%信頼区間を推定する。層間に異質性がみられる場合には、層ごとに検定、推定を行う。また、交絡因子を調整するためにロジスティック回帰モデルを用いてオッズ比とその95%信頼区間の推定、ワルド検定を行う。

3) カウントデータ<sup>85)</sup>

ある期間における骨折回数のように興味のあるアウトカムがイベントの回数である場合、単位人年あたりの発症率としてデータを要約し、発症率比とその95%信頼区間を推定する。曝露水準間の比較は $\chi^2$ 乗検定により行う。また、交絡因子を調整するためにポアソン回帰モデルを用いて発症率比とその95%信頼区間の推定、ワルド検定を行う。

4) 量的データ<sup>86)</sup>

FACT から得られる summary score のように興味のあるアウトカムが量的データである場合、単純な曝露水準間の比較は、t検定、あるいは分散分析により行う。量的変数が正規分布から大きく逸脱する場合には、ウィルコクソン順位和検定、あるいはクラスカル・ウォリス検定を行う。また、量的変数に正規性が仮定できず、交絡因子を調整するために一般線型モデルを用いてアウトカムの平均値を曝露水準間で比較する。

## 10. 倫理的事項

## 10.1 研究の対象とする個人の人權の擁護

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言、および文部科学省・厚生労働省・経済産業省のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（以下、「遺伝子解析指針」）を順守して本研究を実施する。なお、本研究に関係するすべての研究者は三省指針に従って研究を実施するが、本研究は、生活習慣などと予後との関連を検討する一因として遺伝子解析も行うため、文部科学省・厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針も遵守する。

この研究に参加する、しないは患者の自由意志に基づいており、研究への参加依頼を断った場合でも不利益になる事はない。また一旦同意してもいつでも撤回できる旨を説明し、説明文書で確認する。

## 10.2 インフォームド・コンセント

## 10.2.1 本研究の同意

本研究では、7.4.3で述べたとおり、いわゆる包括的同意に基づいて提供されるがん組織を用いるが、遺伝子解析を行うため、遺伝子解析および血液の提供に関して同意を取得する。

## 10.2.2 対象者への説明

対象者への説明は、守秘義務を有する医療従事者または、本研究の実行委員（14.2コホート研究 NCC 実行委員会）が行う。説明者は説明文書（Appendix D）を対象者に渡し、以下の説明項目について、適切かつ十分に口頭で説明を行い、対象者が自由意志で研究協力を表明できるようにする。

- 1) 研究の意義、目的
  - 2) 研究協力が任意であること、同意しないことで不利益を被らないこと
  - 3) 同意の撤回も自由であり、撤回により不利益を被らないこと
  - 4) 同意が撤回された場合は試料等が可能な限り破棄されること
- ただし、すでに研究結果が公表されている時は解析結果の破棄は行われないうちもあること
- 5) 研究対象者として選ばれた理由
  - 6) 提供をうける試料等の種類およびその匿名化の方法など個人情報保護の保護
  - 7) 研究の方法
  - 8) 研究期間と提供された試料および診療情報、質問票データの使用者、保管、廃棄
  - 9) 研究終了後も試料等は保存され、使用されることがあること
  - 10) 本研究の研究計画が倫理審査委員会で審査されていること
  - 11) 研究から生じる知的財産権の帰属先
  - 12) 研究成果は匿名化された上で公表されること
  - 13) 予測される研究結果、および研究参加者に対して予測される利益と不利益



- 14) その他、研究参加者の権利など（研究計画・方法の開示、試料等提供の対価）
- 15) 研究資金の調達方法、費用負担
- 16) 研究機関名と研究責任者の氏名および職名
- 17) 問い合わせ、苦情等の窓口
- 18) 遺伝子解析研究に関する特記事項
  - (1) 解析対象遺伝子について
  - (2) 試料等またはそれから得られた遺伝情報を他の機関へ提供する可能性と、その場合の倫理審査
  - (3) 研究の一部を委託する場合の匿名化
  - (4) 遺伝子解析結果の開示について
  - (5) 遺伝カウンセリングの利用に関する情報提供について

### 10.2.3 研究参加者の同意取得

本研究への協力の同意は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従って、説明文書（Appendix D）を用いて 10.2.1 の項目を説明し、同意書（Appendix D）を用いて文書で同意を確認する。同意書は同意年月日、研究参加者および説明者が署名した原本を 2 部作成し、1 部を説明文書とともに研究参加者に渡し、もう 1 部をカルテに保管する。また原本の写しを一部、研究責任者が保管する。同意は対象者本人から得るものとし代諾は認めない。

## 10.3 研究参加者に予測される危険、不利益、および予想される利益の要約

### 10.3.1 質問票への回答に関して

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 2006 年に国立がん研究センターで実施し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、本研究の対象者は 20 歳以上の患者とするため、高齢患者も含まれることが予想される。そこで、高齢患者の回答の可否を評価するために、2009 年に岡山大学にて 70 歳以上の乳がん患者を対象に改めてパイロット研究を実施した。このパイロット研究では、16 人中 13 人が、負担はないまたは負担はあるが答えられると回答し、文字の大きさや行間、回答方法などについてもほとんどの回答者が問題なく答えられると回答しており、本研究の実施可能性が示された。回答の欠損値の数についても、先行して行っているコホート研究 05、06 による他の年代（40 歳代～60 歳代）の乳がん患者の回答と比較して特に欠損値の数に大きな違いはなく、これをもって本研究の妥当性が担保されたと考えている。

また、回答者に対しては、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。

### 10.3.2 がん組織、血液・血清等の収集と体細胞分子情報解析に関して

がん組織における遺伝子発現・ゲノム構造異常の情報や、血液中の蛋白質等の分子の情報など、いわゆる体細胞分子情報の解析は、手術や臨床検査等、診療行為の一環として切除あるいは収集された検体の剰余分を用いて行う。従って試料の収集操作にあたって、被験者に研究のためにあらたに危険や不利益を及ぼすことはない（但し、血液・血清については、次項 10.3.3 で提供を受ける血液試料から分離される検体も用いる）。また、これらの試料等の提供は中央病院が行っているいわゆる包括同意（「検査試料、生検組織、摘出標本などの研究利用についての意思表示書」）に基づいて行われるので、インフォームド・コンセントを与える上での追加の負担も無い。

一方、個々の研究参加者には、直接の利益もない。これは当該試料の提供が無償で行われること、本研究が疫学研究として集団の特性を解明し、その要因の解析を行うため、個々の研究参加者には原則として結果を開示しないことによる。一方、研究はその成果を学会発表・論文・データベース等として公開することにより、我が国の乳がん患者の死亡率や QOL の改善に広く貢献することを目指しており、間接的に個々の研究参加者の健康増進上の利益となる可能性がある。

### 10.3.3 血液の採取と生殖細胞系列遺伝子解析に関して

本研究で行う生殖細胞系列遺伝子解析のための試料は (1) 研究のために追加で採血する約 10ml の末梢血試料と、(2) 診療のために切除された手術組織等の保管剰余試料のうち、非がん部組織である。このうち (2) については、試料採取操作のために研究参加者に新たに追加される身体的な不利益は無い。一方、(1) については、一般的な末梢血採血としての一時的な痛み、皮下出血等の不利益が考えられるが、今回の採血は原則として、診療のために必要な採血時に同時に約 10ml の追加採血を予定しているため、本研究のために新たに追加される不利益は最小限であると考える。

本研究における遺伝子解析により、研究参加者およびその家族等に身体的なもの以外の危険や不利益がおよぶ可能性もまた、極めて小さいと考える。その理由は以下のとおりである。

個人の識別につながる情報は、個人情報管理者により厳重に管理・匿名化された上で遺伝子解析等が行われ、個人情報と連結した遺伝子解析情報が第三者に渡ることはない。また、本研究においては、日本人一般集団に一定の頻度を持って存在する遺伝的多型と各種評価項目との統計学的関連の評価を行うことを主眼としており、本解析により社会的差別を受ける理由となる遺伝的背景が明らかになる可能性は低いと思われる。したがって、本研究で明らかとなった遺伝子解析情報が万一漏洩したとしても、研究参加者やその家族に対する差別などの不利益行為につながる可能性は極めて小さいと考えられる。



非常に稀な場合として、遺伝子の分析研究の結果、偶然に重大な病気との関係が見つかるとは否定できない。この場合、患者やその家族、血縁者がその結果を知ることが有益であると判断される場合に限り、遺伝子解析研究倫理審査委員会の意見に基づき、患者やその血縁者にその情報の開示への同意に関する照会をすることがある。その場合には、患者に心理的な負担を与えたり、就職、結婚、保険への加入など日常生活上の問題を生じたりする可能性は否定できない。

## 10.4 プライバシーの保護と研究参加者の識別

### 10.4.1 個人情報の保護の方法

提供を受けた個人情報を含む試料や、質問票により収集する生活習慣等の情報・カルテ等から収集する診療情報などの個人情報、**「遺伝子解析指針」**に定める個人情報管理者が連結可能匿名化し、遺伝子解析担当研究者に提供される。

**「遺伝子解析指針」**第4条第(3)項に定められているように、個人情報管理者は刑法及び国家公務員法で業務上知り得た秘密の漏洩を禁じられており、他の研究者等と同様、**「遺伝子解析指針」**、研究計画等に反した場合には懲戒処分などの不利益処分がなされ得ることを良く理解している。かつ国立がん研究センターにおいては副院長等の要職にある医師が個人情報管理者の任に付いており、不当に個人情報外部機関に漏洩されることは考えられない。

個人情報管理者は匿名化などの個人情報の管理を、「国立がん研究センター個人情報管理者運用細則」に従って行っている。

### 10.4.2 研究参加者の識別の方法

試料等は、個人情報情報管理者により連結可能匿名化され、遺伝子解析担当の研究者に受け渡され、各種解析が行われる。その結果、特定の症例に関する追加診療情報の請求が必要になったなどの場合は、連結可能匿名化番号を氏名・カルテ番号等の個人情報に変換して臨床側研究者に作業指示をする必要がある。その際は個人情報管理室において定められている所定の様式を提出し、申請を行う。

## 10.5 研究計画書の遵守

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。

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

本研究の開始に際しては、本研究実施計画書および対象者への説明文書が国立がん研究センターの遺伝子解析研究倫理審査委員会 (IRB) で審議され、総長により承認されなければならない。

## 11. 遺伝情報の開示に関する考え方

個々の症例に関する遺伝子等分子情報解析結果は、その試料等の提供者に原則として開示しないという時点で最初に同意を求め、その同意にもかかわらず当該提供者が事後に開示を希望した場合は、研究データを開示しない下記の理由を分かりやすく説明する；

本研究で対象にするがんは、単一遺伝子病のように特定の遺伝子変異等により一意に決定されるのではなく、多種多様ながんの病態、遺伝子多型及び生活習慣や合併症等その他の患者背景因子、診断・治療の内容などが互いに関係し合って規定されている。遺伝病でない、いわゆる「普通の」がんであり、従ってそれらの多くの多くの要因を解明するためには、多数の遺伝子について多くの研究参加者人の解析結果をまとめて集団として統計学的に解析される必要がある。さらに、このような「普通の」がんについては、単に遺伝素因のみではなく、複数の環境要因も重要な影響を及ぼす。従って個々の研究参加提供者の分子情報解析結果は、多くの場合その人の健康状態などを評価するための情報としての精度や確実性に欠けており、匿名化されている遺伝子解析結果と個人情報とを連結させ、提供者個人または代諾者に知らせるに足る十分な意義がない。従って個々の提供者には本研究で得られる遺伝情報を原則として開示しない。

上記の説明にもかかわらず当該提供者がなお開示を希望した場合は、その時期・方法・内容等について個別に相談しつつ、開示する。

ただし、提供者の分子解析の結果が提供者の生命に重大な影響を与えることが判明し、かつ、有効な対処方法があるときは、IRB や主治医の意見に基づき、総長の判断により、提供者やその血縁者に対し、その情報の開示への同意に関する照会がなされる場合もある。

## 12. 遺伝カウンセリングの担当者とその役割

本研究では原則として研究参加者一人一人に遺伝子解析情報を開示しないので、遺伝カウンセリングが必要になる例はほとんど無いと考えられる。しかし、本研究への参加への御願いを聞いた結果、遺伝に関する不安が高まったなど、患者や家族などから求めがあった場合には、倫理的、法的、社会的または精神心理的諸問題の解消または緩和を旨として援助や支援をするための遺伝カウンセリングを、国立がん研究センター中央病院の遺伝相談外来で対応する。

国立がん研究センター中央病院 遺伝相談外来

菅野 康吉、吉田 輝彦

## 13. 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) 」研究代表者：山本精一郎 (国立がん研究センターがん対策情報センター)) 等による研究である。

## 14. 研究組織

### 14.1 希望の虹プロジェクト実行委員会

実行委員長 (研究代表者)

山本 精一郎 (国立がん研究センターがん対策情報センター)

試験統計家 (生物統計解析責任者)

山本 精一郎 (国立がん研究センターがん対策情報センター)

実行委員 (50 音順)

安藤 正志 (国立がん研究センター中央病院)

岩崎 基 (国立がん研究センターがん予防・検診研究センター)

大橋 靖雄 (東京大学大学院医学系研究科)

溝田 友里 (国立がん研究センターがん対策情報センター)

希望の虹プロジェクトは、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一連のコホート研究である。コホート研究 NCC も、プロジェクトの一部に含まれる。

### 14.2 コホート研究 NCC 実行委員会

実行委員長 (研究代表者)

山本 精一郎 (国立がん研究センターがん対策情報センター)

試験統計家 (生物統計解析責任者)

山本 精一郎 (国立がん研究センターがん対策情報センター)

実行委員 (50 音順)

安藤 正志 (国立がん研究センター中央病院)

岩崎 基 (国立がん研究センターがん予防・検診研究センター)

小野 麻紀子 (国立がん研究センター中央病院)

口羽 文 (国立がん研究センター研究所)

小泉 史明 (国立がん研究センター研究所)

小林 典子 (国立がん研究センター中央病院)

田村 研治 (国立がん研究センター中央病院)

津田 均 (国立がん研究センター中央病院)

北條 隆 (国立がん研究センター中央病院)

溝田 友里 (国立がん研究センターがん対策情報センター)

吉田 輝彦 (国立がん研究センター研究所)

コホート研究 NCC 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

#### 14.3 研究事務局

山本 精一郎、溝田 友里  
 国立がん研究センター 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）

研究事務局では、希望の虹プロジェクト全体および個々のコホート研究（コホート研究 05、コホート研究 NCC など）の事務局業務を行う。

#### 14.4 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（委託）。

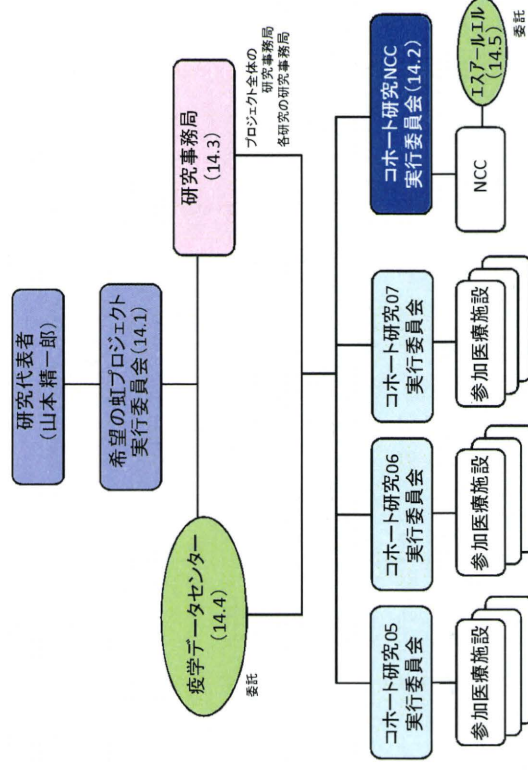
NPO 法人日本臨床研究支援ユニット（J-CRSU）内  
 代表（データセンター長）  
 大橋 靖雄（東京大学大学院医学系研究科）  
 〒113-0034 東京都文京区湯島 1-9-5 御茶ノ水小柳出ビル  
 電話：03-5842-7471  
 FAX：03-5842-7472

#### 14.5 エスアールエル

検体の搬送および核磁抽出業務を行う（委託）。

株式会社エスアールエル  
 首都圏第一営業部東京第一営業所  
 〒103-0007 中央区日本橋浜町 2-62-5  
 電話：03-5642-7651  
 FAX：03-5642-7657

#### 14.6 組織図





## 15. 研究計画の中止・改訂

## 15.1 プロトコールの内容変更について

## 15.1.1 プロトコールの内容変更の区分

IRB 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。施設の 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 IRB 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。実行委員長 (研究代表者) の承認を要する。IRB の審査承認については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。

## 15.1.2 プロトコール改正・改訂時の IRB 承認

研究中に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 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、IRB の審査承認を要するか否かは施設の取り決めに従う。

改正に対する IRB の承認が得られた場合、IRB 承認文書原本は研究事務局が保管する。

## 16. プロトコール作成者

山本 精一郎 (国立がん研究センターがん対策情報センター)

溝田 友里 (国立がん研究センターがん対策情報センター)

## 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

国立がん研究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

E-mail：slyamamo@ncc.go.jp (山本)

ymizota@ncc.go.jp (溝田)

## 17.2 疫学データベース (対象者登録等に関する問い合わせ)

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

電話：03-5842-7471

FAX：03-5842-7472

## 17.3 コーセルセンター コホート NCC 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 1-2-12 ライオンズプラザお茶の水ビル

電話：0120-717-411, 0120-711-595

## 18. 研究から生じる知的財産権の帰属

本研究の結果として、特許権など知的財産権が生じる可能性があるが、その場合、当該知的財産権は国、研究機関および研究遂行者等に帰属する。

## 19. 研究成果の発表

研究成果の発表は、乳がん患者の多目的コホート NCC 実行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。



## 20. 補遺

本研究で具体的に検討する予定の遺伝子多型と治療の交互作用の一例

### ① CYP2D6

乳がんに対する補助療法としてタモキシフェンによる治療は長く行われている。近年タモキシフェンの代謝の相違により治療効果に差があり、その主たる代謝産物である endoxifen を産生させる酵素である CYP2D6 には遺伝子多型があることが報告されている<sup>1)</sup>。そして他型の違いにより代謝産物産生に違いがあり、代謝産物の違いが治療効果や副作用の出現に関係があると報告されている<sup>1)-2)</sup>。また乳がん術後にタモキシフェン単独投与した患者において、CYP2D6 の遺伝子多型および CYP2D6 を阻害する薬剤の投与した患者とそれ以外の代謝ができる女性と比べ、無再発期間は有意に短かったところ、タモキシフェンを正常に代謝できる女性と比べ、無再発期間は有意に短く、無病生存率も有意に低かったといった結果が報告された<sup>3)</sup>。それらの結果より米国においては FDA の承認のもとタモキシフェンの添付文書に CYP2D6 遺伝子検査を行う選択肢について言及することが推奨され、本邦の添付文書にも記載されている事から CYP2D6 が乳癌患者の予後に強く影響すると考えられる。しかし、欧米人と日本人では他型の状況が異なるため、欧米諸国の結果をそのまま日本人に適用することは出来ないと考えられる。また CYP2D6 の遺伝子多型に基づいて、タモキシフェン治療を受ける乳がん患者を選択することが、臨床転帰の改善につながるかを否かを検証するには、前向き研究が必要と考えられる。

### ② CYP19A1

閉経後の乳がん患者に対する補助療法は、アロマターゼ阻害剤あるいはタモキシフェンがあるが、近年アロマターゼ阻害剤は術後内分泌療法において標準治療としての地位を確立している。閉経後女性のエストロゲンの産生は末梢脂肪中あるいは乳房内のアロマターゼが主に関与しており、アロマターゼ阻害剤はテストステロンから estradiol(E2)への変換を触媒するアロマターゼ酵素を阻害することによって抗腫瘍効果を発揮する。アロマターゼ P450 をコードしている遺伝子である CYP19 はアミノ酸 503 個よりなるチトクローム P450 のスーパーファミリーに属する。CYP19 には 275 の SNP が存在しており、CYP19 の SNP と乳がんの発生との関係<sup>4),5),6),7)</sup>や CYP19 の SNP とアロマターゼ活性との関係<sup>8)</sup>、CYP19 の SNP と骨密度との関係<sup>9)</sup>そして CYP19 の SNP とアロマターゼ阻害剤との関係の報告がある<sup>10)</sup>。このことから CYP19 の SNP と乳がんとしてアロマターゼ阻害剤との関連が明らかになってきている。しかし、CYP19 と乳がんの予後や、アロマターゼ阻害剤の効果、副作用との関連を調べた研究はほとんどなく、国内での研究も少ないため、日本での前向き研究が必要と考えられる。

- 1) Jin Y, Desta Z, Stearns V et al (2005) CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 97(1):30-39
- 2) Goetz MP, Rae JM, Suman VJ et al (2005) Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol*. 23(36):9312-9318
- 3) Matthew P. Goetz, Stacey K. Vera J et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* (2007) 101:113-121
- 4) Yasuo MIYOSHI, Kyoko IWAO, Noriko IKEDA et al. BREAST CANCER RISK ASSOCIATED WITH POLYMORPHISM IN CYP19 IN JAPANESE WOMEN. *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.)*; 89, 325-328 (2000)
- 5) Kathryn E. Talbot, A Marilee D. et al. A CYP19 (aromatase) polymorphism is associated with increased premenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2007
- 6) Kaoru Hirose, Keitaro Matsuo, Tetsuya Toyama et al. The CYP19 Gene Codon 39 Trp/Arg Polymorphism Increases Breast Cancer Risk in Subsets of Premenopausal Japanese. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(8): August 2004
- 7) Christopher A. Haiman, Daniel O. Stram, Malcolm C. Pike et al. A comprehensive haplotype analysis of CYP19 and breast cancer risk: the Multiethnic Cohort. *Human Molecular Genetics*, 2003, Vol. 12, No. 20
- 8) Cynthia X. Ma, Araba A. Adjei, Oreste E. et al. Human Aromatase: Gene Resequencing and Functional Genomics. *Cancer Res* 2005; 65: (23), December 1, 2005
- 9) Anna Enjuanes, Natalia Garcia-Giralta, August Supervia et al. A new SNP in a negative regulatory region of the CYP19A1 gene is associated with lumbar spine BMD in postmenopausal women. *Bone* 38 (2006) 738-743
- 10) Ramon Colomer, Mariano Monzo, Ignasi Tusquets et al. A Single-Nucleotide Polymorphism in the Aromatase Gene Is Associated with the Efficacy of the Aromatase Inhibitor Letrozole in Advanced Breast Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14(3) February 1, 2008



## 21. 参考文献

1. がんの統計編集委員会 (編) . がんの統計 2007 年度版. 2007, 財団法人がん研究振興財団, 東京, p.18.
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, Flickinger 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 CBaAD. 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, Hlalkivi-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, Santelli 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, Knopf 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, Wieand 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. Knopf MT. Psychosocial responses in breast cancer survivors. *Semin Oncol Nurs* 2007;23(1):71-83.
41. Kornblith AB, Liguori 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, Grønbaek 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. Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, et al. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain* 2003;104(1):1-13.
47. Ericson VS, Pearson ML, Ganz PA, et al. Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(2):96-111.
48. Dijkstra PU, Rietman JS, Geertzen JHB. Phantom breast sensations and phantom breast pain: A 2-year prospective study and a methodological analysis of literature. *Eur J Pain* 2007;11(1):99-108.
49. Sakorafas GH, Peros G, Cataliotti L, et al. Lymphedema following axillary lymph node dissection for breast cancer. *Surgical Oncology* 2006;15(3):153-65.
50. The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: Reanalysis of nine prospective studies. *JNCI* 2002;94:606-16.
51. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121:856-62.
52. Bruning PF, Bonfrer JMG, vanNoord PAH, et al. Insulin resistance and breast-cancer risk. *Int J Cancer* 1992;52:511-6.
53. Muti P, Quattrin T, Grant BJB, et al. Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: A prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1361-8.
54. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004;363:1346-53.

55. Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev* 2004;5:153-65.
56. Caan BJ, Emond JA, Natarajan L et al. Post-diagnosis weight gain and breast cancer recurrence in women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;99:47-57.
57. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005;293:2479-86.
58. Boyd NF, Stone J, Vogt KN et al. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer* 2003;89:1672-85.
59. Trock BJ, Hlilakivi-Clarke L, Clarke R. Meta-Analysis of Soy Intake and Breast Cancer Risk. *JNCI* 2006;98:459-71.
60. Wu AH, Yu MC, Tseng C-C et al. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2008;98:9-14.
61. Doyle C, Kushi LH, Byers T et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: An American Cancer Society Guide for informed choices. *CA Cancer J Clin* 2006;56:323-53.
62. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L et al. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991;63:963-6.
63. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer. *N Engl J Med* 2000;343:78-85.
64. Jin Y, Desta Z, Stearns V et al. CYP2D6 Genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:30-9.
65. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:113-21.
66. Schroth W, Antoniadou L, Fritz P et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol* 2007;25:5187-93.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 島悟, 鹿野達男, 北村俊則 他. 新しい抑うつ自己評価尺度について. *精神医学* 1985;27(6):717-23.
72. Herth K. Abbreviated instrument to measure hope: development and psychometric evaluation. *J Adv Nurs* 1992;17(10):1251-9.
73. 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.
74. 尾関友佳子. 大学生用ストレス自己評価尺度の改定: トランスアクシヨナルな分析に向けて. 久留米大学大学院比較文化研究科年報 1993;1:95-114.
75. Rockson SG, Miller LT, Sentie R, et al. American Cancer Society Lymphedema Workshop. Workgroup III, Diagnosis and management of lymphedema. *Cancer* 1998;83(Suppl):2882-5.
76. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. *Lymphology* 2003;36(2):84-91.
77. Starritt EC, Joseph D, McKinnon JG, et al. Lymphedema after complete axillary node dissection for melanoma. *Ann Surg* 2004;240(5):866-74.
78. Harold M, Nikolai B. Postmastectomy pain syndrome. In *Classification of Chronic Pain*. 1994. IASP Press, Seattle, p142.
79. Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JHB, et al. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain* 2000;87(1):33-41.
80. 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.
81. Cella DF, Tuisky DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11(3):570-9.



82. 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.
83. Lakatos E. Sample sizes based on the Log-Rank Statistic in complex clinical trials. *Biometrics* 1988;44:229-41.
84. Agresti A. *Categorical Data Analysis* Second Edition. 2002. New York: John Wiley and Sons.
85. Kalbfleisch JD, Prentice RL. *The Statistical Analysis of Failure Time Data* Second Edition. 2002. New York: John Wiley & Sons.
86. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. *Statistical Methods in Medical Research* Fourth Edition. 2002. Oxford : Blackwell Scientific Publications.



# 乳がん患者の多目的コホート研究NCC へのご協力をお願い

コホート研究 NCC 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、ヨ力、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、科学的根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、重要な科学的根拠にもなります。

さらに、生活習慣や代替療法などとともに、術後の痛みやそれに対するケアの状況、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、肥満防止や運動などと、乳がんの予防との関連に関する科学的根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、再発や再発を予防するために、サプリメントや健康補助食品、ヨ力、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て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てい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科学的根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、治療に関することだけでなく、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生ずる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) 血中バイオマーカーと遺伝子多型

ホルモンや栄養素などの体の状態を示すバイオマーカーや遺伝子の特性が乳がんの予後（治療との交互作用）や治療による副作用のやすさに関連している可能性が示唆されていますが、十分な研究が行われていません。

血液検査や遺伝子の情報と、治療、生活習慣のような環境要因などとの関係をさまざまな角度から検討することによって、それぞれ患者さんにとって、副作用の少ない治療や、有効な治療法を選択するための示唆が得られると考えられます。

## 5) 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、科学的な根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、乳がん患者さんに協力いただき、診断を受ける前の1年間や手術を受けた後5年間の、生活習慣や代替療法利用などの状況、および血液検査や遺伝子の情報を調べ、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、生活習慣や代替療法、心理状態、遺伝子多型などと、その後の経過（再発までの期間など）やQOLとの関連を明らかにします。

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、ある集団（コホート）について、コホート内の方々の生活習慣や環境要因などがどのように異なるのかをアンケート調査などによって調べ、それらの違い（ある食品を食べている人といない人など）によって、その後の経過がどのように変わっていくかを調べる研究をコホート研究と言います（次ページの図をご参照ください）。この研究のように、多くの方々が対象とする大規模なコホート研究は、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？



### 3. 研究の方法

この研究は、国立がん研究センター中央病院で手術を受ける予定の乳がん患者さん全員に、研究へのご協力をお願いしています。研究期間は2010年からの10年間を予定しています。

### 4. あなたにお願いすること

この研究の期間は10年間ですが、あなたに実際にお願いしたいことは、①手術前、②手術後5年間、毎年1回ずつの計6回「生活習慣や代替療法に関する質問票」に回答していただくことです。6回すべてへのご回答をお願いしておりますが、体調がすぐれないなどの事情でどうしてもご回答いただけない場合は、無理をせず、可能な範囲でもかまいません。

質問票は、ご自宅などでお時間があるときに回答してください。1回目と2回目の質問票には多くの質問が盛り込まれているため、回答には時間がかかると思いますが（3回目以降の質問票は短めになります）。しかし、お尋ねする質問はいずれも、生活習慣や代替療法利用の実態を知るために最低限必要な情報です。また、これまでの研究によって、無駄な項目はなく、優れた質問票であることが確かめられています。研究の趣旨をご理解いただき、ぜひご協力くださいようお願いいたします。

本研究に含まれる質問は、すべて乳がんの方の生活習慣に関連していると考えられています。ご回答いただくことによって、あなたご自身の生活習慣をささげかけていただければと思います。特に食事に関しては、食品の摂取状況についておひとりずつ分析した結果を、担当医師を通じて毎回ご返却させていただきます。このようにお把握することができ、あなたの生活やその変化などを把握することができ、食生活の維持や改善への情報として、お役立てください。

また、研究に用いるために、手術時の点滴の際や検査のための採血時に血液を19mlと、手術で取り除いたがん組織の一部をご提供ください。採血は手術時と、手術後5年間、毎年1回の検査の採血時に追加させていただきます。検査時に採血を行わない方からはいたしません。この研究のために新たに針を刺すことはありません。血液と組織は凍結保存され、血中バイオマーカーや遺伝子の解析を行います。このような研究の多くは、研究で得られたデータとみなさまの今後の経過の情報が結びつけられて初めて有意義な研究となります。データの解析は、匿名化（個人を特定できない状態）にした後、数十人もしくはそれ以上の患者さんの情報を集め、統計的に生活習慣情報や血中バイオマーカー

一、遺伝子などの比較を行います。おひとりおひとりの遺伝子解析の情報は、その方の健康状態を明確に決定するものではありませんので、原則として遺伝子解析の結果はお返ししないことをご了承ください。

あなたには、治療に関する情報、血液と組織、およびその後の経過に関するフォローアップ情報をこのような研究に利用することの許可をお願いいたします。お預かりする個人情報の保護には細心の注意を払い、研究を行う場合は、個人情報管理者の責任において、匿名化（個人を特定できない状態）された血液や組織、治療情報などを用います。

研究協力に同意していただいた方の質問票データ、血液や組織、治療情報、フォローアップ情報は、研究の実行委員会において保管されます。

なお、提供いただいた血液や組織、治療情報は、研究期間終了後も保存し、将来、他の研究機関や医療機関との共同研究を含め、上記の研究以外の医学研究に活用させていただく可能性があります。その場合は、あらかじめ研究計画書が作られ、国立がん研究センター遺伝子解析研究倫理審査委員会あるいは倫理審査委員会で、個人情報や人権の保護を含めて審査され、施設長の承認が得られた研究のみが行われます。



### 5. 研究に参加されなくても、治療上の不利益をこうむることはありません

研究への参加は、あなたご自身が決めることであり、あなたの自由です。研究への参加を拒否したら担当医師に悪いのではないだろうか、適切な治療が行われなくなるのではないだろうか、臨床試験に支障がでるのではないだろうかといった心配をされる方もいらっしゃいますが、決してそんなことはありません。たとえ研究への参加に同意しない場合でも、あなたの治療や看護の内容が変わるようなことはありません。あなたがゆっくりにお考えになり、必要があればご家族とも話し合った上で自由にお決めいただけます。

### 6. 研究に参加することの利益と不利益

研究に参加することの、あなたの直接的な利益はほとんどありません。しかし、期待される研究成果として、将来の乳がんのよりよい予防・治療法の確立に貢献することが挙げられます。

また、予測されるあなたの危険や不利益は極めて小さいです。その理由は、①嚴重な匿名化により個人のプライバシーが保護されていること、②上記「4. あなたにお願いすること」でご説明したように、本研究で用いる試料（血液と手術で取り除いた細胞）は手術や検査時にいただくため、この研究のために新たに針を刺すことはありません。なお、末梢血19mlの採血による体への影響はほとんどありません。

### 7. 研究の参加への同意について

この説明文書の内容を理解し、研究参加に同意してくださる場合は、「同意文書」にご自身でご署名ください。

ただし、いつでも研究協力をとりやめることが可能です。担当医師にご連絡ください。もし、研究協力をとりやめる場合でも、それまでいただいた情報は研究に使わせていただきます。どうしても情報を放棄することを希望される場合は、申し出ていただければ、個人を特定できる血液および病理組織については、遺伝子情報を解読不能とした後、検体番号などの一切の標識番号・記号などを削除して、医療廃棄物として廃棄します。紙媒体で保管されている質問票、治療情報、フォローアップ情報についても、シュレッダー等で処理し廃棄し、デジタル化された情報があれば、それも消去します。



### 8. あなたのプライバシーを守ります

この研究では、あなたの健康状態やあなた自身に関するいろいろな情報が集められます。主なものは、質問票の回答、治療情報、血液（検査のための採血に追加した血液）、病理組織（手術の際に取り除いたがん組織の一部）、フォロワーアップ情報（国立がん研究センター中央病院での診療録）などです。

この研究では、あなたの健康状態やあなた自身に関するいろいろな情報はすべて、文部科学省・厚生労働省・経済産業省の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、個人情報管理者が管理します。

また、国立がん研究センターでは、個人情報・安全管理マニュアルを作成し、これらの情報を適切な管理体制により保管しています。このため、研究上の必要性から許可された者だけがその情報を閲覧できるように限定しています。プライバシーの侵害や第三者に漏洩（ろうえい）した場合は就職、結婚、保険加入等の際に不利益の生じる可能性のある個人情報についても、個人情報管理者が管理を徹底し、情報の漏洩を防止します。

食品摂取状況の分析結果は、番号のみ記して厳封した封筒に入れてお返ししますので、内容を担当医師に知られることもありません。

この研究ではあなたのプライバシーを守るために細心の注意を払います。

最終的な研究結果は、学術雑誌や学会にて公表し、乳がん患者さんの支援や医学の発展に役立てていく予定ですが、公表する際にあなたのお名前や個人を特定できるような情報が使用されることはありません。また、ご希望の場合には、担当医師を通じてご連絡いただければ、あなたにもその結果をお知らせします。

### 9. 測定・解析結果をお知らせすることについて

この研究は、ホルモンや栄養素などの体の状態を示すバイオマーカーと同じように、遺伝子の特性が、乳がんの予後や副作用のやすさといった治療の効果を影響するかどうかを調べるものであり、ごく少数の人にしか見られない特殊な特性を調べるものではありません。また、多少の個人差があるという結果が示されても、確定的な証拠を得るためには、さらなる研究が必要となります。したがって、この研究の結果から、直接あなた個人の病気の治療や、あなたのご家族にとって有益な結果が出る可能性は極めて低いため、原則として、あなたを含め、誰にも解析結果をお知らせすることはありません。

### 10. 遺伝カウンセリング

もし、遺伝子を解析することで不安に思われるようなことがありましたら、国立がん研究センター中央病院遺伝相談外来にご相談ください。

### 11. 研究から生じる知的財産権の帰属

今回の研究の結果として、特許権などの知的財産権が生じる可能性、および、それをもととした経済的利益が生じる可能性があります。その権利は国、研究機関および研究者行者などに属します。

### 12. 研究倫理のルールを守って研究を行います

この研究は、「ハルシニキ宣言」や、「疫学研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して行います。また、国立がん研究センターの遺伝子解析研究倫理審査委員会の審査を受け、この研究に参加するみなさんの不利益にならないかということや、目的や方法が科学的に妥当であるか、結果として医学の発展に役立つ

情報が得られるかどうかなどが確認され、承認を受けました。

### 13. 研究の責任者とお問い合わせ先

この研究は、国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報・統計部が研究事務局を担当し、「乳がん患者の多目的コホート研究実行委員会」を組織して運営にあたっています。研究責任者は、山本精一郎（国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報・統計部）です。また、この研究は、厚生労働省から研究助成を受けて実施されます（平成19年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床総合戦略研究事業（研究代表者：山本精一郎）など）。

この研究に関するより詳しい説明や、この研究の途中経過、研究結果をご覧になりたい方は、下記までご連絡ください。また、ご不明な点や疑問、不安があるときなども、担当CRCや、下記コールセンター、研究事務局にいつでもお気軽にご連絡ください。

## ○担当CRC 高井 美佳（たかい みか）

電話：03-3542-2511（PHS:7743）

## ○コールセンター コホートNCC担当

NPO法人日本臨床研究支援ユニット（J-CRSU）内

電話：0120-717-411, 0120-711-595

住所：〒113-0034 東京都文京区湯島1-2-12 ライオンズプラザお茶の水ビル

## ○研究事務局

国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報・統計部  
（担当：山本精一郎、溝田友里）

電話：03-3542-2511（内線 3373, 7871）

住所：〒104-0045 中央区築地5-1-1

\* お問い合わせは平日 10時～17時でお願いします（祝祭日、年末年始を除く）



この研究についてご理解のうえ、ご協力いただける場合は、  
同意書にご署名ください。  
ぜひとも研究にご協力いただけますようよろしくお願いいたします。

## 「乳がん患者の多目的コホート研究 NCC」

### 研究への協力の同意文書

国立がん研究センター中央病院 病院長 殿

私は、「乳がん患者の多目的コホート研究 NCC」について、下記に記した説明者により説明文書を用いて説明を受け、以下の項目について十分理解しましたので、本研究に参加します。

#### 【説明を受け理解した項目】

1. 研究の目的
2. 研究を行う理由
3. 研究の方法
4. あなたにお願ひすること
5. 研究に参加されなくても、治療上の不利益をこうむることはありません
6. 研究に参加することの利益と不利益
7. 研究の参加への同意について
8. あなたのプライバシーを守ります
9. 測定・解析結果をお知らせすることについて
10. 遺伝カウンセリング
11. 研究から生じる知的財産権の帰属
12. 研究倫理のルールを守って研究を行います
13. 研究の責任者とお問ひ合わせ先

患者さんご自身でご記入ください

同意日： 年 月 日

氏名（自署）：

説明者が記入

説明日： 年 月 日

氏名（自署）：