

201118062A

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

遺伝子多型解析による乳癌ホルモン療法の有効性及び
副作用予測診断システムの確立

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 前佛 均

平成 24 (2012) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

遺伝子多型解析による乳癌ホルモン療法の有効性及び
副作用予測診断システムの確立

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 前佛 均

平成 24 (2012) 年 5 月

研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告	
遺伝子多型解析による乳癌ホルモン療法の 有効性及び副作用予測診断システムの確立 -----	1
前佛 均 (資料) 倫理審査委員会提出研究計画書	
II. 分担研究報告	
乳癌非浸潤性乳管癌における微小浸潤予測のためのバイオマーカーの検討 ---	32
中村清吾 (資料) 倫理審査委員会提出研究計画書	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	37
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	38

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
総括研究報告書

遺伝子多型解析による乳癌ホルモン療法の有効性及び副作用予測診断システムの確立

研究代表者 前佛 均

東京大学・医科学研究所 助教

研究要旨

乳癌内分泌療法は効果的な治療法であるが、十分な薬剤効果が認められない症例も少なくない。本事業ではタモキシフェン治療の反応性と同薬剤の代謝酵素であるCYP2D6の遺伝子型などとの関係を検討し遺伝子診断による効果的な乳癌ホルモン療法を開発し乳癌再発率・死亡率の低下を目指す。

<p>A. 研究目的：</p> <p>我々は、遺伝子多型情報解析により乳癌タモキシフェン治療による有効性の予測マーカーとして同薬剤の活性代謝物の生成に重要なCYP2D6遺伝子の多型及び薬剤輸送に関わるABCC2遺伝子の多型を同定し、更に現在ゲノムワイド関連解析により新たなマーカーを同定し報告した。本研究ではタモキシフェン適応症例を対象とし、CYP2D6など後ろ向き試験の結果からタモキシフェンの有効性・副作用と関連する可能性が強い遺伝子多型について前向きに検証することで、臨床応用可能なタモキシフェン有効性診断、副作用診断システムの確立を目標とする。術前ホルモン治療が行われる症例を対象に血液検体より抽出されたゲノムDNAを用いてCYP2D6などのgenotypeを行い、治療反応性との関係を前向きに検討する。この結果を踏まえながら術後タモキシフェン治療適応症例については、genotypeによる治療介入を行う。つまり、介入群についてはCYP2D6等タモキシフェンの有効性・副作用と関連があるとされる遺伝子多型についてgenotypingを行い、genotypeに応じタモキシフェン投与量を調節（40mg, 30mg, 20mg）のうえ治療を行い、非介入群（対照群）については、タモキシフェン20mgで治療を開始する。その後、有効性や副作用などの臨床情報を収集のうえ、腫瘍縮小率、Ki-67 index、無再発生存率などをタモキシフェン治療の有効性の指標とし、遺伝子型による適切な投与量の調節がタモキシフェン治療の有効性にどのような影響を与えているのか検討する。更に副作用情報についても遺伝子多型との関連について検討を行う。</p>	<p>これらの結果については現在主に米国と行われている共同研究の結果とも比較しつつ、アジア諸国との連携のもと、大規模集団によるデータの検証も行う。研究参加者には研究は匿名化の上行われ、同意・撤回が自由であり不参加による不利益等はないことなどを十分に説明し配慮する。本研究により乳癌ホルモン剤治療の効果・副作用の予測診断が確立した場合、女性最多の癌である乳癌患者の経済的負担を軽減し、かつ概ね年間115億円の医療費抑制につながるものと期待される。</p> <p>B. 研究方法</p> <p>分担研究者は浸潤性乳癌と診断を受け、根治手術が予定され術前後補助療法としてタモキシフェンによるホルモン療法が適応となる症例に対し本研究について説明の上、文書による同意を取得し本試験に登録する。連結可能匿名化の後、登録された症例は術後補助内分泌療法試験についてはランダム化比較試験のため無作為に遺伝子多型情報による治療介入群と非介入群（対照群）に割り付けられる。</p> <p>分担研究者、研究協力者は本試験登録に同意の得られた症例から5mlの採血を行い研究代表者に遅滞なく送付する。研究代表者は血液サンプルよりDNAを抽出し、今までのCYP2D6等後ろ向き研究の結果タモキシフェンの有効性・副作用と関連があるとされる遺伝子多型についてgenotypingを行い、術前内分泌療法の治療反応性とgenotypingの関係について解析を行う。術後補助療法については、分担研究者はgenotypeに応じタモキシフェン投与量を調節（CYP2D6低代謝群:40mg, 中等度代謝群:30mg, 正常代謝</p>
---	--

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
〔総括〕・分担）研究報告書

<p>群:20mg) のうえ治療を行う。非介入群 (対照群) については、タモキシフェン20mgで治療を行う。</p> <p>術前ホルモン療法を対象とした試験については、診断時の生検組織と手術摘出標本を用いてKi-67 Labeling Indexを含め組織学的・臨床効果とCYP2D6のgenotypeの関係について検討を行う。さらに、術後補助ホルモン療法を対象とした試験の解析については、まず遺伝子型による治療介入群及び非介入群それぞれにつき、臨床病理学的情報（年齢、性別、全生存期間、無再発生存期間、再発形式、腫瘍径、リンパ節転移、遠隔転移、有害事象情報等）を収集し、データベース化する。臨床情報データベースは連結可能匿名化のもと研究代表者に送られる。研究代表者は全生存率や無再発生存率をタモキシフェン治療の有効性の指標とし、CYP2D6等後ろ向き研究で有効性マーカーの候補とされた遺伝子多型との関連を検討する。つまり、CYP2D6などの遺伝子型を判定し適切な投与量に調節することで、タモキシフェン治療の有効性にどのような影響を与えているのかについて検討を行う。更にタモキシフェン投与による副作用情報についてもCYP2D6などの遺伝子多型との関連について、遺伝子型による治療介入群、非介入群ともに検討を行う。現在タモキシフェンの薬理遺伝学に関する国際共同研究として、米国Mayo Clinicを中心に7カ国20施設からなる International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium (ITPC) に参加しており、約5,000例のタモキシフェン治療症例を集積して解析を進めており、本研究で新たにタモキシフェンの有効性や副作用と関連する</p>	<p>遺伝子多型が同定された際には、これらの大規模集団を用いてデータの再現性を確認する予定である。また、GAP (NIHとの共同研究組織 Global Alliance for Pharmacogenomics) においてもほぼ同様の大規模集団を用いてタモキシフェンの効果、副作用と関連する遺伝子多型同定のためのゲノムワイド関連解析が行われてきており、これらの研究成果と本研究成果を比較検討することでデータの再現性を確認する予定である。</p> <p>(倫理面への配慮)</p> <p>分担研究者は乳がんであることを患者に伝えた後から、ホルモン剤治療を開始するまでの期間で本試験の説明を行う。本試験への参加につき即答を求めることはせずに十分に考える時間的猶予を与える。患者本人の独断では決めかねる様子であれば、周囲の近親者や場合によっては他の医師との相談の後、本試験参加の有無を決めることができることを十分に知らせる。ホルモン剤治療を開始すべき時点において本研究への参加の有無について、分担研究者が問い合わせる。あくまで自由意思であることを再度説明し、不参加による患者一医師を含む医療従事者との関係に影響は全くないことを説明する。また、不参加を表明した場合診療録に記載し、再度参加を求めることのないように配慮する。更に、同意後も撤回が可能であることを十分説明し、所定の同意撤回書に署名のうえ、いつでも提出できることを説明する。同意撤回はいつでも表明することができ、同意撤回書に署名の上医療機関担当者に書類を提出する。医療機関において可能な限り医師が対象患者に</p>
--	---

<p>他の検査目的で採血を要すると判断した際に、本研究分担研究者及び同医療機関の医師が本研究用の採血を同時に行うこととする。本研究における身体的な危険は5mlの採血だけであり、健康上無視できる範囲である。このほかに、本研究に参加するにあたり新たに侵襲的な検査等により身体的な不利益、危険を被る可能性はない。また参加しない場合においても治療などあらゆる事に不利益を被ることがないことを保証する。個人識別情報は、個人情報管理者により分担研究施設にて管理され、研究実施機関には情報の伝達は行われない。個人情報管理者は、患者に対して独自のIDを付与し、病院での患者ID、患者氏名、住所、電話番号、生年月日を削除する連結可能匿名化を行う。研究代表者は、匿名化された診療情報およびヒト由来試料（血液）のみを受けとる。</p> <p>C. 研究結果：約20名の乳腺専門医に本研究の協力を依頼し、解析結果のエビデンスレベルが高くかつ試験そのものの実現性・完結性が高いものになるよう、議論を重ねた結果、比較的少ない症例数かつ短期間で解析結果が明らかになると予想される術前ホルモン療法症例を対象に検討を行う方針とした。現在のところ、タモキシフェンの活性本体であるエンドキシフェンの血中濃度とCYP2D6のgenotypeの間には強い相関があることが判明しており、さらにCYP2D6 genotypingに応じたタモキシフェン投与量調節により、血中エンドキシフェン濃度はコントロールされることが判明している。</p>	<p>D. 考察</p> <p>CYP2D6の遺伝子型とタモキシフェン治療の反応性には深い関係があるという報告と、関連を見いだせなかったという報告が世界的に混在している状況である。われわれの研究結果では、強い相関があることを報告してきており、さらにタモキシフェンの活性本体であるエンドキシフェンの血中濃度はCYP2D6の遺伝子型により規定される可能性が強く示唆され、さらに同薬剤の投与量調節によりタモキシフェンの適切な治療が可能となることが示唆された。</p> <p>本研究では、エンドポイントとして、予後と強い相関があると考えられているKi-67値、腫瘍縮小効果などを指標とし、CYP2D6の遺伝子検査が患者にもたらす臨床的有益性を前向きに比較検討する。乳癌組織の性質も考慮した解析により治療後の予後予測診断精度の向上が期待される。</p> <p>E. 結論</p> <p>CYP2D6の遺伝子型とタモキシフェンの治療反応性の間には相関がある可能性が高く、今後術前ホルモン療法を対象とした試験結果を見ながら、臨床有用性を検証する必要性がある。その結果を踏まえたうえで、術後ホルモン療法を受ける症例を対象とした試験を行っていく必要があるものと考えられる。</p>
---	---

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
 (総括・分担) 研究報告書

<p>F. 健康危険情報 特記事項なし</p> <p>G. 研究発表 1. 論文発表 1-1. A genome-wide association study identifies four genetic markers for hematological toxicities in cancer patients receiving gemcitabine therapy.</p> <p>Kiyotani K, Uno S, Mushiroda T, Takahashi A, Kubo M, Mitsuhata N, Ina S, Kihara C, Kimura Y, Yamaue H, Hirata K, Nakamura Y, Zembutsu H.</p> <p>Pharmacogenet Genomics. 2012 Apr;22(4):229-35.</p> <p>1-2. Pharmacogenomics of tamoxifen: roles of drug metabolizing enzymes and transporters.</p> <p>Kiyotani K, Mushiroda T, Nakamura Y, Zembutsu H.</p> <p>Drug Metab Pharmacokinet. 2012;27(1):122-31.</p> <p>1-3. Dose-adjustment study of tamoxifen based on CYP2D6 genotypes in Japanese breast cancer patients.</p> <p>Kiyotani K, Mushiroda T, Imamura CK, Tanigawara Y, Hosono N, Kubo M, Sasa</p>	<p>M, Nakamura Y, Zembutsu H.</p> <p>Breast Cancer Res Treat. 2012 Jan;131(1):137-45.</p> <p>2. 学会発表 第70回日本癌学会総会,2011.10.3 名古屋 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association -PROGRAM- pp. 67, 2011</p> <p>H. 知的財産権の出願・登録状況 1. 特許取得 該当なし 2. 実用新案登録 該当なし 3.その他 なし</p>
--	---

ヒトゲノム・遺伝子解析研究 計画書

研究課題

CYP2D6 遺伝子型と術前タモキシフェン治療効果の
関係を解明する前向き臨床研究

研究責任者 所 属： 札幌医科大学医学部 外科学第一講座
職・氏名： 特任講師・前佛 均

2011年6月28日初版作成
2011年7月12日第二版作成
2011年8月18日第三版作成
2011年8月23日第四版作成
2011年9月17日第五版作成
2011年11月26日第六版作成
2011年12月6日第七版作成
2012年1月7日第八版作成
2012年1月23日第九版作成
2012年5月6日第十版作成

臨床研究の概要

目的

CYP2D6 遺伝子型がホルモンレセプター陽性乳がん患者における術前タモキシフェン療法に対する反応性に与える影響を前向きに検討する。

選択基準

下記の基準をすべて満たす患者とする。

- 1) 生検などにより病理組織学的に浸潤性乳癌と診断されている
- 2) エストロゲン受容体陽性(免疫組織学法にて陽性細胞 10%以上)
- 3) Stage I - IIIA
- 4) Her2 陰性(2+かつ FISH 陰性または 1+以下)
- 5) 治療開始年齢: 20 歳以上
- 6) Ki67 測定のための治療開始前組織標本を有する
- 7) 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解のうえ、術前タモキシフェン治療に対し患者本人の自由意志による文書同意が得られた症例

除外基準

下記の除外基準のいずれかに該当する患者は、本研究の対象から除外する。

- 1) 非浸潤癌
- 2) 腎機能障害 (血清クレアチニン 2.5 mg/dL 以上および透析患者)
- 3) 高度肝機能障害の患者 (AST、ALT、総ビリルビン値のすべてが施設基準値の上限の 1.5 倍以上)
- 4) 実施計画に規定された処置、観察等の遵守が難しいと考えられる症例
- 5) 試験担当医師が本調査の対象として不適当と判断した症例

試験薬

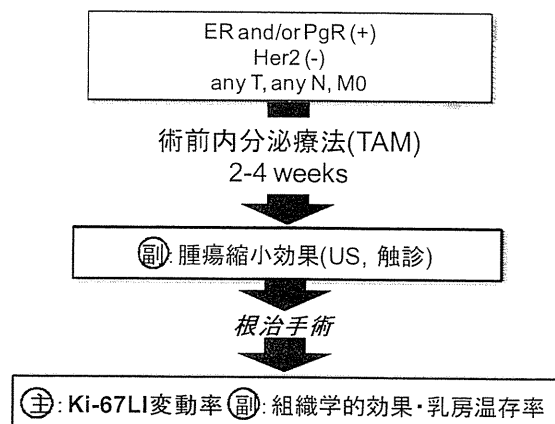
クエン酸タモキシフェン錠 10mg、20mg 錠 (ジェネリック薬も使用可とする)

併用禁止薬

以下の薬剤を併用禁止とし、それ以外の薬剤の併用は制限しない。

- 1) パロキセチン
- 2) フルオキセチン
- 3) プロピオン
- 4) デュロキセチン

研究のアウトライン



研究のスケジュール

時期	Day 1	Day 14-28 ^b	手術日	~Day 90
選択・除外基準の確認	○			
自覚所見	○			
文書による同意	○			
遺伝子検査用採血	○			
年齢・性別・身長・体重 ^a	○			
試験薬(タモキシフェン)投薬開始	○			
試験薬による治療終了		○		
未染薄切スライドの作成・提出(治療前+手術標本)				○

a: 年齢、性別はカルテより転記し、身長及び体重は実測する。体重は着衣のままで測定し、着衣分として 1 kg を減じた値を採用する。

b: 試験薬の内服期間は手術前 14-28 日間とし、手術前日まで内服する。

評価項目

- 1) 主要評価項目
タモキシフェン治療前後における Ki67 labeling index の変動
- 2) 副次評価項目
 - ① 組織学的効果
 - ② 腫瘍縮小効果
 - ③ 乳房温存率

目標症例数、実施期間

目標症例数: 308 例

研究実施期間: 2012 年 7 月 ~ 2014 年 3 月 (予定)

登録締切: 2013 年 9 月 (予定)

統計解析手法

CYP2D6 遺伝子型に応じた 3 群(活性低下型、中間型、正常型)の間で、主要および副次評価項目を比較し、CYP2D6 遺伝子検査の有用性を検討する。連続量については t 検定を、離散量についてはカイニ乗検定または Fisher の正確確率検定を用いて比較する。いずれも両側検定とし、有意水準は 0.05 とする。

1. 背景

抗エストロゲン薬として知られているタモキシフェンは、乳癌組織などのエストロゲンレセプターに対してエストロゲンと競合的に結合し、抗腫瘍作用を発揮すると考えられている。タモキシフェンはエストロゲンレセプター陽性乳癌に対し主に術後投与されるホルモン剤であるが、タモキシフェンの効果が不十分なために再発を来たしてしまう症例が少なくない。タモキシフェンは代謝酵素の活性によりエンドキシフェンという物質に変換されて抗腫瘍効果を発揮するが、その代謝経路において主に Cytochrome P450 2D6(CYP2D6)が重要な働きをすることが知られている。近年、欧米及びアジア諸国において、後ろ向き試験によりタモキシフェンの有効性及び副作用と CYP2D6 の酵素活性を低下または消失させる遺伝子多型との間に有意な関連を見出したという報告がなされているが、一方で関連を認めなかったという報告も存在し統一された見解に至っていないのが現状である。また、CYP2D6 の遺伝子型とタモキシフェン内服後の同薬剤活性体の血中濃度の間には有意な関連があることが証明されつつあり、遺伝子型に基づいた投与量調節の臨床的有用性の検証が期待されている。更に近年、組織での Ki67 標識率がホルモンレセプター陽性乳癌の悪性度の指標となり、また術前ホルモン療法後の Ki67 減少率が治療効果、予後予測の surrogate marker となり得ることが示されつつある¹⁻⁴。

2. 目的

主目的

- 1) CYP2D6 遺伝子型の違いが、術前タモキシフェン療法の効果に与える影響について Ki67 を surrogate marker として前向きに検証すること。

副次目的

- 1) CYP2D6 遺伝子型が術前タモキシフェン療法による組織学的効果に与える影響を前向きに検証する。
- 2) CYP2D6 遺伝子型が術前タモキシフェン療法による腫瘍縮小効果に与える影響を前向きに検証する。
- 3) CYP2D6 遺伝子型が術前タモキシフェン療法による乳房温存効果に与える影響を前向きに検証する。

3. 研究デザイン

多施設共同前向き臨床研究

4. 統計解析方法、目標症例数及び研究実施期間

4.1 統計解析方法

CYP2D6 遺伝子型に応じた 3 群(活性低下型、中間型、正常型)の間で、主要および副次評

価項目を比較し、CYP2D6 遺伝子検査の有用性を検討する。連続量については t 検定を、離散量についてはカイニ乗検定または Fisher の正確確率検定を用いて比較する。いずれも両側検定とし、有意水準は 0.05 とする。

4.2 目標症例数

308 例

症例数設定の根拠:

術前タモキシフェン治療を 2 週間行った際、過去の報告¹によると治療前と比較して Ki67 発現変動率の平均値は-59.5%になるものと考えられる。一方 CYP2D6 酵素活性正常型の Ki-67 変動率が術前アロマターゼ阻害剤治療後と同程度の-76.0%になるものと仮定し、検出力を 0.8、有意水準 0.05、標準偏差(σ)を 50 とした場合、必要な症例数は 292 例となる。なお、150 例実施時点で中間解析を実施し、目標症例数の再設定を行うものとする。脱落・中止率 5%程度として必要な症例数を合計 308 例と設定した。

3.2 研究実施期間

2012 年 7 月 ~ 2014 年 3 月(予定)

5. 対象疾患、選択・除外基準

5.1 対象疾患:乳癌

5.2 選択基準

下記の基準をすべて満たす患者とする。

- 1) 生検などにより病理組織学的に浸潤性乳癌と診断されている
- 2) エストロゲン受容体陽性(免疫組織学法にて陽性細胞 10%以上)
- 3) Stage I - IIIA
- 4) Her2 陰性(2+かつ FISH 陰性または 1+以下)
- 5) 治療開始年齢: 20 歳以上
- 6) Ki67 測定のための治療開始前組織標本を有する
- 7) 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解のうえ、術前タモキシフェン治療に対し患者本人の自由意志による文書同意が得られた症例

5.3 除外基準

下記の除外基準のいずれかに該当する患者は、本研究の対象から除外する。

- 1) 非浸潤癌
- 2) 腎機能障害 (血清クレアチニン 2.5 mg/dL 以上および透析患者)

- 3) 高度肝機能障害の患者 (AST、ALT、総ビリルビン値のすべてが施設基準値の上限の1.5倍以上)
- 4) 実施計画に規定された処置、観察等の遵守が難しいと考えられる症例
- 5) 試験担当医師が本調査の対象として不相当と判断した症例

5.4 その他

腫瘍径、リンパ節転移の有無、Her-2 発現、遺伝子発現による分類については問わない

6. 試験薬剤

6.1 試験薬

クエン酸タモキシフェン錠 10mg、20mg 錠 (ジェネリック薬も使用可とする)

6.2 併用禁止薬

以下の薬剤を併用禁止とし、それ以外の薬剤の併用は制限しない。

- 1) パロキセチン
- 2) フルオキセチン
- 3) プロピオン
- 4) デュロキセチン

7. 研究実施手順

分担医師は、研究責任者の指導・監督の下、これらの作業の全部または一部を、研究の内容や意義等について十分に理解している者 (メディカル・コーディネーター等) に行わせる事ができる。

- 1) 選択基準に合致し、除外基準に抵触しないことを確認する。
- 2) 対象患者の同意を取得した後、研究事務局に患者登録用紙を FAX にて送付する。事務局において本試験の適格基準、除外基準に基づき、登録の可否を医療機関へ FAX にて通知する。
- 3) 試料等の採取方法及び取り扱い
試料等の採取は以下の手順で行う。
 - A) 研究開始時
研究開始時における試料等の採取は以下の手順で行う。
 - ① 研究実施機関の分担医師は文書による同意の得られた患者から、通常の方法で末梢血を採取する。採血は、EDTA 入りの真空採血管を使用し 5mL を採取する。
 - ② 採取した血液は、静かに数回反転させ、完全に混合させる。
 - ③ 血液サンプル (5mL) に匿名化のため登録時に付けられた番号 (登録 ID) を付記し提携

検査会社に送られ、DNA の後 CYP2D6 の遺伝子型が判定される。CYP2D6 の遺伝子型は検体採取から概ね 6 カ月以内に、研究代表者に FAX 及び電子メールにて伝えられる。

- ④ 血液サンプル(5mL)は、個人情報管理者が匿名化の上、匿名化 ID を付記する。匿名化は連結可能匿名化とし、個人を特定できる番号(カルテ番号等)と匿名化 ID の対応表は、個人情報管理者が厳重に保管・管理する。
 - ⑤ CYP2D6 タイピングに使われた後、残った DNA については匿名化 ID を付記のうえ、札幌医科大学外科学第一講座において厳重に保管・管理する。
- 4) 本試験に登録された症例は 20mg の術前タモキシフェン内服治療を 2-4 週間継続する。

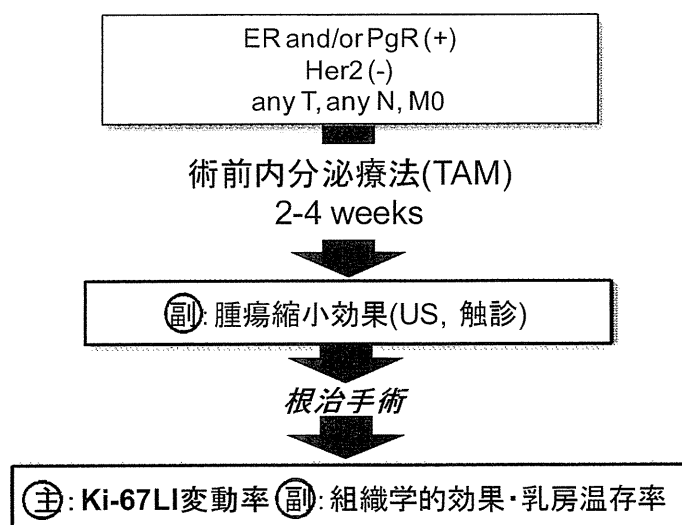
5) 手術時期については、原則としてタモキシフェン治療終了翌日とする。手術摘出標本より Ki67 測定及び組織学的効果判定のための未染薄切スライド標本を登録から 3 カ月以内に作製し、中央組織判定機関(札幌医科大学 外科学第一講座)に送付する。タモキシフェン治療前の標本についても同様に登録から 3 カ月以内に中央組織判定機関に送付する。

6) 手術時の組織採取及び組織学的評価

乳癌手術時に摘出された組織標本について、以下の組織学的検査を実施する。

- ① Ki67 labeling index
- ② 乳癌取り扱い規約に沿った組織学的診断
- ③ ER, PgR (Allred score), Her2
- ④ 乳癌取り扱い規約に基づく組織学的治療効果判定

研究のアウトライン



研究スケジュール

時期	Day 1	Day 14-28 ^b	手術日	~Day 90
選択・除外基準の確認	○			
自他覚所見	○			
文書による同意	○			
遺伝子検査用採血	○			
年齢・性別・身長・体重 ^a	○			
試験薬(タモキシフェン)投薬開始	○			
試験薬による治療終了		○		
未染薄切スライドの作成・提出(治療前+手術標本)				○

a: 年齢、性別はカルテより転記し、身長及び体重は実測する。体重は着衣のまま測定し、着衣分として 1 kg を減じた値を採用する。

b: 試験薬の内服期間は手術前 14-28 日間とし、手術前日まで内服する。

8. 観察・調査項目及び実施時期

8.1 患者背景

調査開始時に以下の項目について調査する。

被験者識別コード番号、性別、妊娠既往の有無、生年月日、体重、投与開始時の一般状態(PS)、患者の同意、薬剤アレルギーの有無とその内容、合併症の有無とその内容、既往歴の有無とその内容、診断名、発病推定時期、初診年月日、乳癌生検施行日、生検方法、生検施行時における所見[腫瘍径、TNM 分類、Stage、組織学的分類(腫瘍の発育様式、細胞型、異型度、浸潤増殖様式)、ホルモンレセプター(ER, PgR (Allred score), Her2)], 前治療の有無とその内容、併用薬、内分泌療法(タモキシフェン)以外の乳癌に対する術前治療内容・治療期間

8.2 評価内容

以下の主要および副次評価項目を比較し、CYP2D6 遺伝子検査の有用性を検討する。

8.2.1 主要評価項目

・Ki67 labeling Index

タモキシフェン治療前の生検組織と治療後手術摘出組織における Ki67 標識率の変動を治療効果の surrogate marker として用いる。組織中の癌細胞を 2,000 細胞以上カウントし、陽性細胞数を比率(%)で表すこととする。

8.2.2 副次評価項目

1) 組織学的効果

乳癌取り扱い規約に沿った組織学的診断、ER, PgR, Her2 の発現を検討し、更に乳癌取り

扱い規約に従い組織学的治療効果判定で効果を判定する。

2) 腫瘍縮小効果

CYP2D6 の遺伝子型と超音波診断による腫瘍縮小率の関連を検討する。

3) 乳房温存効果

CYP2D6 の遺伝子型と乳房温存率の関連を検討する。

8.2.3 サブグループ解析

上記評価項目につき、解析対象症例の中で、下記因子についてそれぞれサブグループ解析を行う。

1) Allred Score (ER, PgR)

2) 閉経状況

3) 病期

9. 中止基準

研究実施期間中に以下の事例が発生した場合には、担当医師の判断により薬剤の投与を中止し、適切な処置を行うとともに、中止の日付、理由、経過を患者記録用紙に記載する。

1) 副作用または臨床検査値の異常が認められ、継続投与が困難である場合

2) 患者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合

3) 研究全体が中止された場合

4) 遠隔転移など新たな病変が認められた場合または否定できない場合

5) その他の理由により、担当医師が研究を中止することが適当と判断した場合

10. 有害事象発生時の取扱

10. 1 有害事象発生時の患者への対応

担当医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに患者記録用紙に齟齬なく記載する。また、試験薬の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、患者にその旨を伝える。

10. 2 重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象の定義

1) 死亡または死亡につながるおそれ

2) 治療のための入院または入院期間の延長

3) 障害または障害につながるおそれ

4) 1)–3) に準じて重篤

5) 後世代または先天性の疾病または異常

研究分担者は、研究実施期間中の全ての重篤な有害事象、及び研究終了（中止）後に試験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象を速やかに各機関の長に報告するとともに、本研究と重篤な有害事象の因果関係を否定できない場合は、各機関の長との連名により、運営委員会に報告する。報告は第一報（緊急報告）および第二報（詳細報告）とする。また、厚生労働省の医薬品等安全性情報報告制度により厚生労働省に報告する。

10. 3 その他の有害事象

その他の有害事象は、患者記録用紙にその内容を記載し、可能な限り追跡調査を行う。

11. 研究実施計画書からの逸脱の報告

研究分担者は、運営委員会の事前の合意および倫理審査委員会等の事前の審査に基づく各機関の長の承認を得る前に、研究実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。研究分担者または担当医師は、緊急回避等のやむを得ない理由により、運営委員会との事前の合意および倫理審査委員会等の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、逸脱または変更の内容および理由ならびに研究実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、運営委員会および倫理審査委員会等に提出し、運営委員会、倫理審査委員会等および各機関の長の承認を得るものとする。研究分担者または担当医師は、研究実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録しなければならない。

12. 研究の終了、中止、中断

12.1 研究の終了

各施設での研究の終了時には、研究分担者は、速やかに試験終了報告書を各機関の長および運営委員会に提出する。

12.2 研究の中止、中断

運営委員会は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する。

- 1) 試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られた場合。
- 2) 患者のリクルートが困難で予定症例を達成することが困難であると判断された場合。
- 3) 予定症例数または予定期間に達する前に、中間解析等により研究の目的が達成された場合。

以下の場合には、研究を中止し、速やかに各機関の長にその理由とともに文書で報告する。

- 1) 倫理審査委員会より、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判

断された場合。

2) 倫理審査委員会より、中止の勧告あるいは指示があった場合

13. 患者の費用負担

この臨床研究で行う検査等は、遺伝子検査と Ki-67 Labeling Index 測定を除いて、通常の診療の枠を超えた特殊な検査をするものではなく、費用負担については全て保険診療範囲内で行う。遺伝子検査および Ki-67 Labeling Index 測定は研究費から拠出する。

14. 研究資金および利益相反

本研究は、厚生労働省の「第 3 次対がん総合戦略研究事業」の研究助成を得て実施する。本研究の計画・実施・報告において、研究結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益相反」は存在しないこと、および研究の実施が患者の権利・利益をそこねることがないことを確認する。

15. 研究実施計画書等の変更

研究実施計画書や説明文書・同意文書の変更（改訂）を行う場合は予め各機関の倫理審査委員会等の承認を必要とする。各機関に固有な研究実施計画書の変更が必要な場合は、研究分担者は、運営委員会との合意の上、当該機関での試験実施計画書を変更することができる。

16. 調査の倫理的実施

16.1 倫理審査委員会

本調査はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 16 年 12 月 28 日全部改正 文部科学省 厚生労働省 経済産業省）および臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日全部改正、厚生労働省）に従う。調査の実施にあたっては調査実施医療機関等の倫理委員会で審査・承認された後に医療機関の長の許可を得て実施する。

16.2 被験者の機密保護

患者記録用紙の作成、取扱いなどにおいては、患者の機密保護に配慮する。被験者は被験者識別コード等で特定する。

16.3 インフォームドコンセント

本調査開始前に分担医師は、以下の事項について十分説明し、患者本人の自由意思による同意を文書で得る。

1) 本調査への参加は任意である

- 2) 本調査への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けない
- 3) 本調査に同意後、不利益を受けることなく撤回することができる
- 4) 被験者として選定された理由
- 5) 本調査の意義、目的、方法及び期間
- 6) 調査担当医師の氏名及び職名
- 7) 予想される結果、期待される利益及び起こり得る危険性
- 8) 被験者の個人情報の取扱い及び本調査の成果が公表される可能性があること
- 9) 本調査に伴う補償の有無

16.4 同意取得方法

研究分担者は、試験開始前に、本試験の被験者として適切と考える患者に対して説明・同意文書を用いて、前項に記載の説明事項について説明し、被験者として試験に参加することについて本人の自由意思による文書同意を得る。患者記録用紙には同意を得た年月日を記入する。

16.5 同意撤回時の対応

被験者より同意取消しの申し出があり、同時に試料の使用に関する同意の取消しがあった場合には、次の 1)、2)の対応を行う。

- 1) 研究分担者は、同意取消しの申し出があった場合には、「試料廃棄依頼書」を研究担当者に FAX などで連絡する。
- 2) 研究責任者は、遺伝子解析機関に試料がある場合には、試料の廃棄を行う。

16.6 カウンセリングの必要性およびその体制

本研究では、希望があれば CYP2D6 の遺伝子型を開示するが、試料等提供者に開示する遺伝子解析結果は CYP2D6 の多型のみである。対象は単一遺伝子疾患ではなく、タモキシフェンの治療効果向上に寄与するかどうか検討することを目的としているため、遺伝カウンセリングが必要になる状況は少ないと思われる。しかし、遺伝子を解析することにより、提供者が不安を生じ、または相談したいことができた場合のために、臨床遺伝専門医(外科学第一講座前佛 均)が提供者に誠意を持って対応する。

16.7 予測される提供者に対する危険・不利益に対する配慮

遺伝子解析への不安などの心理的問題、プライバシーの秘密保持に対する不安などが考えられる。本研究において遺伝子を解析することにより試料提供者に不安が生じ、または相談したいことができた場合のために、各医療機関にインフォームド・コンセント担当者もしくは相談窓口を確保し、提供者に誠意を持って対応する。また、プライバシーの侵害に対しては、後述のような方法で個人情報を保護する。