

17. 調査の中止

調査責任医師が次の理由等で調査を中止又は中断した場合には、当該医療機関の倫理審査委員会へその旨を通知するものとする。

- 1) 調査責任医師が本調査実施計画書に違反し、適正な調査の実施に支障を及ぼした場合
- 2) 規定の調査が終了した場合
- 3) 病態の明らかな進行又は併発疾患のために調査を継続できない場合
- 4) 被験者から中止の申し出(同意撤回)があった場合
- 5) 選択基準を満たさない又は除外基準に該当することが判明した場合
- 6) その他、調査責任医師が必要と判断した場合

18. 患者データの取扱い及び記録の保存

18.1 患者データの取扱い

研究分担者は患者記録用紙を作成後、研究代表者に提出する。研究代表者は、患者記録用紙の記載内容を確認・修正後、記載されたデータを電子化する。

18.2 記録の保存

患者記録用紙は全ての解析が終了するまで、札幌医科大学外科学第一講座にて研究代表者が保管管理する。解析が終了した後は適切に廃棄する。

18.3 個人情報の保護の方法

提供者の臨床情報は、個人情報管理者が匿名化した後、研究代表者に提供する。匿名化は、連結可能匿名化としその対応表は個人情報管理者が医療機関内で厳重に保管・管理する。遺伝子型データと臨床情報データを用いた解析は、匿名化された情報のみを用いて外科学第一講座において行う。

18.4 試料の保存

研究期間内の DNA の保存は、セキュリティの高い外科学第一講座、冷蔵室にて行う。また、保管する同意を得た提供者より試料破棄の申し出があった場合は、試料等の廃棄方法に基づいて、速やかに保管試料を廃棄する。

18.5 試料等の廃棄方法およびその際の匿名化の方法

本研究終了後の提供試料の取扱いについては患者の同意が得られた場合のみ、将来新たに計画・実施される遺伝子解析を含む医学研究に使用し、同意が得られない場合は、試料を廃棄する。酸にて試料または DNA を細断の上、複数の試料を混合することによって匿名化し、医療廃棄物として廃棄する。また、患者より試料等の廃棄の申し出があった場合や同意撤回が

あった場合、試料を廃棄する場合がある。

18.6 実施前提供試料等を使用する場合の同意の有無、内容、提供時期、本指針への適合性試料等の保存方法及びその必要性

本研究は提供者の同意のもと血液検体を用いてゲノム DNA を抽出し解析することを原則とする前向き臨床試験であるため、実施前試料を使用することはない。

18.7 ヒト細胞・遺伝子・組織バンクに試料等を提供する場合、バンク名、匿名化の方法等。

本研究ではヒト細胞・遺伝子・組織バンクに試料等を提供しない。

18.8 遺伝情報の開示の考え方

本研究では、CYP2D6 遺伝子解析結果を試験参加者(患者)に開示するが、未だ同遺伝子多型情報による投与量の調節が治療効果に影響するかどうかは確定していない事、及び治療効果への影響を検証するための研究であることを十分に説明する。

18.9 研究結果の公表

本研究の未発表データ等の情報および本研究の結果の一部または全部を学会、雑誌等外部に発表する場合には、研究代表者の責任のもと取り扱うこととする。

なお、公表に際しては、集団としての解析結果のみを公表し、個人が特定できないよう、プライバシーの保護に十分配慮する。

臨床情報調査項目

- 1 年齢
- 2 性別
- 3 確定診断日
- 4 閉経状況
- 5 治療開始前臨床 Stage(TNM)
- 6 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
- 7 タモキシフェン内服開始日・終了日・生検日・手術日
- 8 治療前画像評価(腫瘍径・リンパ節転移・遠隔転移)
- 9 視触診所見
- 10 組織型
- 11 手術標本における組織学的 Stage(pTNM)
- 12 レセプター(ER・PgR・Her2)、Allred score
- 13 術式(乳癌取り扱い規約に従う)
- 14 根治度
- 15 タモキシフェン開始日
- 16 タモキシフェン投与量
- 17 タモキシフェン投与量変更日、変更量
- 18 血中ホルモン量(E2, LH, FSH 等)
- 19 コンプライアンス

19. 研究実施体制

19.1 研究責任者

〒060-8543 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目
札幌医科大学外科学第一講座 前佛 均
TEL : (011) 611-2111 (内線 3281)
FAX : (011) 613-1678

19.2 研究実施機関及び研究責任者、個人情報管理者

別紙 1、2 参照

19.3 遺伝子解析担当者

〒060-8543 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目
札幌医科大学外科学第一講座 前佛 均
TEL : (011) 611-2111 (内線 3281)
FAX : (011) 613-1678

19.4 統計解析担当者

〒060-8543 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目
札幌医科大学外科学第一講座 九富五郎
TEL : (011) 611-2111 (内線 3281)
FAX : (011) 613-1678

19.5 DNA 抽出・CYP2D6 解析機関

株式会社メディビックグループ
代表:橋本康弘
〒150-0031
東京都渋谷区桜丘町 27-2 第二シバビル 3 階
TEL 03-6415-4031 / FAX 03-6415-4034

19.6 中央組織判定機関

〒060-8543 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目
札幌医科大学外科学第一講座 前佛 均
TEL : (011) 611-2111 (内線 3281)
FAX : (011) 613-1678

19.7 Ki-67 測定機関

株式会社ジェネティックラボ
〒 060-0009
札幌市中央区北9条西15丁目28-196
札幌ITフロントビル3F
TEL: 011-644-7302
FAX:011-644-7611

20 参考文献

1. Mitch Dowsett, Ian E. Smith, Steve R. Ebbs, J. Michael Dixon, Anthony Skene, Clive Griffith, Irene Boeddinghaus, Janine Salter, Simone Detre, Margaret Hills, Susan Ashley, Stephen Francis, Geraldine Walsh and on behalf of the IMPACT Trialists. Short-Term Changes in Ki-67 during Neoadjuvant Treatment of Primary Breast Cancer with Anastrozole or Tamoxifen Alone or Combined Correlate with Recurrence-Free Survival. Clin Can Res. 2005 Jan 15. 951s-958

2. Kiyotani K, Mushiroda T, Hosono N, Tsunoda T, Kubo M, Aki F, Okazaki Y, Hirata K, Takatsuka Y, Okazaki M, Ohsumi S, Yamakawa T, Sasa M, Nakamura Y, Zembutsu H. Lessons for pharmacogenomics studies: association study between CYP2D6 genotype and tamoxifen response. *Pharmacogenet Genomics*. 2010 Sep;20(9):565-8.
3. Kiyotani K, Mushiroda T, Imamura CK, Hosono N, Tsunoda T, Kubo M, Tanigawara Y, Flockhart DA, Desta Z, Skaar TC, Aki F, Hirata K, Takatsuka Y, Okazaki M, Ohsumi S, Yamakawa T, Sasa M, Nakamura Y, Zembutsu H. Significant effect of polymorphisms in CYP2D6 and ABCC2 on clinical outcomes of adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 10;28(8):1287-93.
4. Kiyotani K, Mushiroda T, Sasa M, Bando Y, Sumitomo I, Hosono N, Kubo M, Nakamura Y, Zembutsu H. Impact of CYP2D6*10 on recurrence-free survival in breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Sci*. 2008 May;99(5):995-9.

試料および臨床情報提供機関および担当者

試料提供機関		担当者		連絡先
1 札幌医科大学	第一外科	教授	平田 公一	TEL:011-611-2111(内3280) メール:a.narita@sapmed.ac.jp
2 札幌乳癌外科クリニック	乳癌外科	院長	岡崎 稔	TEL: 011-640-2626 メール:sap-brsc@violin.ocn.ne.jp
3 東札幌病院	外科	副院長	大村 東生	
4 ことに乳癌クリニック	外科	副院長	増岡 秀次	
5 埼玉県立がんセンター	乳癌外科	科長兼部長	武井 寛幸	TEL:048-722-1111(代) メール:h-takei@cancer-c.pref.saitama.jp
6 昭和大学医学部	乳癌外科	教授	中村 清吾	TEL:03-3784-8707 メール:s.eigonak@med.showa-u.ac.jp
7 相良病院	乳癌科	乳癌科部長・研究教育センター長	相良 安昭	TEL:099-224-1800(代) メール:yasuaki@sagara.or.jp

「薬の代謝酵素 CYP2D6 の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への御協力のお願い」

この書類をよく読まれたうえで、この研究に協力してもよいと思われましたら『同意書』に署名をお願い申し上げます。この研究に協力するかどうかは全くあなたの自由です。もし協力しなくても、あなたの不利益になるようなことは一切ありません。

1. タモキシフェンとは

タモキシフェンとは、性ホルモンの一種であるエストロゲンというホルモンに似た物質です。乳癌細胞の中でもエストロゲン受容体が多く発現しているタイプの場合、体内のエストロゲンがこの受容体を通じて癌細胞の増殖を促進することが知られています。しかしタモキシフェンは乳房の中では、エストロゲンよりも先にごん細胞の受容体に結合してエストロゲンの働きを防ぎます。代表的な副作用としては、更年期症状（寝汗、顔面紅潮、女性器のかゆみ、分泌、乾燥など）が知られています。また頻度は少ないですが、より深刻な副作用として、肺塞栓、深部静脈血栓症、子宮内膜癌（体癌）などがあります。

2. タモキシフェンの有効性

タモキシフェンは特にエストロゲン受容体を多く発現するタイプの乳癌に効果が高いと言われていています。しかし、同じような病状の進行程度にも関わらず、手術の後、この薬の効果もあって乳癌が完全に治ってしまう場合もあれば、一部の患者さんでは再発する場合があります。

3. タモキシフェンの効果・副作用と遺伝子の関係を調べる調査

タモキシフェンは有効な薬ですが、その効果には個人差があることが分かってきました。最近の研究でタモキシフェンを服用している女性のうち 10%-20% のひとが、タモキシフェンの代謝に関係する遺伝子(チトクローム P450 2D6; CYP2D6 と略します)のタイプの違いによって、目的の効果が得られない可能性があることが示されました。

私たちはタモキシフェンの効果の強さを CYP2D6 遺伝子を調べることで前もって予測することで個人個人に最適な用量で治療を受けられるように、あるいは適切な薬剤で治療を受けられるような方法を開発したいと考えております。この臨床研究では CYP2D6 という薬の代謝酵素を作り出す遺伝子のタイプによってどの程度治療効果に影響があるのか確かめることを目的としています。

4. 遺伝子（体質）の個人差を調べることの意義

「遺伝」は「親の体質が子に伝わること」をいいますが、その体質を決定する小単位を「遺伝子」といい、人間の体を作る設計図に相当するものです。人間の体はたくさんの細胞からできていますが、この細胞一個一個の中に遺伝子の本体である DNA が存在しています。そして最近、人間には約3万個の遺伝子があることが明らかにされました。各々の遺伝子にはいくつかの「型」があり、「遺伝子多型」と呼ばれています。この遺伝子の型の違いによって、血液型（A, B, O 型など）や、お酒を飲んで赤くなる人とならない人などの体質が決まります。同じように、薬が効く人と効かない人、薬に対する副作用を起こす人と起こさない人も体質、つまり遺伝子多型によって決まることがあります。これまではその薬がその患者さんに十分な効果を発揮するか、あるいは副作用を起こさせるかどうかはわからなかったため、まず薬を出してみても効果があるかどうか、あるいは副作用を起こした場合に別の薬に代えるという方法しかありませんでした。今後遺伝子多型の研究が進むと、どの遺伝子多型がどの薬の効果や副作用に関わっているかがわかり、より適切な治療が受けられるようになる可能性があります。

5. 当院と札幌医科大学で行う共同研究

個人個人に適した医療を実現するためには、病気や薬剤に対する反応性の個人差を解明する必要があるものと考えられます。そこで、当院では札幌医科大学と共同で薬剤に対する反応性の個人差の原因となっている体質を解明することを目的とした臨床研究を行っています。その結果をもとに一日も早く患者さん個人個人にあった最適な医療を提供していきたいと考えています。このため、皆様にご協力をお願いすることに致しました。当院と札幌医科大学で行う研究は次の通りです。

6. 研究計画

【研究題目】

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

【研究機関名および研究責任者氏名】

研究機関名：○○○○○○○○○

研究責任者名：○○○○○

【共同研究者】

【研究目的と内容】

この研究は手術の後に乳がんの再発予防を目的として「タモキシフェン」という薬を内服する方を対象に行います。タモキシフェンは乳がんの再発予防効果をもつことが既に分かっていますが、最近の遺伝子研究の結果、この薬を代謝する酵素を作り出す遺伝子（CYP2D6 という遺伝子です）の個人差で再発予防の効果に違いがあったという報告と、効果に違いが認められなかったという報告があり、研究者の間でも意見が分かれています。つまり仮に、CYP2D6 遺伝子の個人差（遺伝子多型）で効果に違いがあるとしたら、薬がうまく代謝されないタイプをもつ人は薬の量を増やしたり、薬を変更したほうが効果に期待を持てるかもしれないのです。この研究は、CYP2D6 という代謝酵素を作り出す遺伝子のタイプと手術の前に飲んでもらうタモキシフェンの治療効果の関係を患者さんごとに比較することによって、この遺伝子テストが乳がん患者さんにとって役に立つのかどうかを調べるのが目的です。

【遺伝子解析の方法】

この臨床試験は、乳がんと診断された際、女性ホルモンと関係の深いタイプの乳がんで細胞増殖を盛んにする受容体（Her-2 受容体）の発現がない患者さんを対象にしています。試験参加に同意いただいた場合、CYP2D6 の遺伝子タイプを調べるために 5ml の採血を行います。その後、手術を受けられるまでの間 14 日～28 日程度、タモキシフェンというホルモン剤を飲んでいただきます。

乳がんに対する手術を行う際に摘出される癌組織と乳がんの診断の際に採取したがん組織の両者を使って、予後と関連する物質（Ki-67）や治療効果などを調べ、CYP2D6 の遺伝子タイプとの関係を解析します。

この際、共同研究施設にはあなたのお名前、連絡先などの個人情報はないように匿名化を行います。今後、病院で定期的に検査や投薬を行っていく中で得られていく臨床情報（タモキシフェン内服用量、内服期間、効果、副作用などの情報）とあなたの遺伝子多型（体質）の情報を統合してデータベースを作り、それを使って分析をおこなうことがあります。このような臨床情報を今後 10 年程度追跡させていただいた上で、将来あらためて解析させていただくことがあります。

【研究計画等の開示】

希望があれば、研究計画書や研究方法の内容を見ることができます。

【研究に協力することによる利益と不利益】

本研究の結果が、現在のあなたの病気の予防・診断・治療に直接役立つ可能性は低いと考えられます。しかし、この研究は今後の医学の発展に大きく寄与することが期待され、将来のあなたの病気の予防・診断・治療に役立つと考えられます。また、解析結果は外部に漏れないように厳重に管理・保管され、全ての遺伝データは匿名化されるので、あなたがこの研究に参加することによって不利益が生じる可能性はほとんどないと思われます。なお、研究成果を公表する際は個人が特定される形では公表いたしません。また、乳癌のホルモン剤治療に関して不安なことがありましたら、担当医と御相談ください。

【研究から生じる権利について】

この研究の結果から特許権、またはそれを基として経済的利益が生じる可能性があります。あなたがこの知的財産を持つことはできないことを御了承ください。

【臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療および補償について】

この臨床研究に参加されている間に、あなたの身体に何らかの症状や身体の不調がありましたら、すぐに担当医師にご連絡ください。速やかに適切な診察と治療が受けられます。

また、あなたの身体になんらかの健康被害が発生した場合には、国が定めた医薬品副作用被害救済制度により補償を受けられることもあります。ただし、抗がん剤による副作用や故意に担当医師の指示を守らなかった場合、補償はされませんのでご注意ください。あなたが健康被害と臨床研究との関連性を証明する必要はありません。しかし、このようなことが起こらないように、常にあなたの状態について観察し、異常と判断された場合には即座に臨床研究を中止し、治療を含めて適切な対応をとらせていただきます。

【個人情報の保護】

プライバシー保護のために血液または DNA や遺伝子の解析結果は誰のものかわからないようにして研究され、個人情報は鍵をかけて厳重に保管されます。

【遺伝子解析終了後の試料について】

提供していただいた血液は原則として本研究のみに使用させていただきます。DNA は下記の札幌医科大学 外科学第一講座で保管させていただき、もし、あなたの同意がいただければ、〇〇〇〇病院倫理審査委員会の審査を経たうえで、本研究に関連する今後の研究に使用させていただきます。同意が得られない場合は、研究終了後 DNA を廃棄します。

札幌医科大学 外科学第1講座
〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目
TEL：(011) 611-2111 (内線 3281)
FAX：(011) 613-1678

【研究協力の任意性と撤回の自由】

この研究への協力の同意はあなたの自由意思で決めてください。決して強制は致しません。また、いつでも同意を取り消すことができます。また、同意しなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。

一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができ、その場合は採取した試料や遺伝子を調べた結果は廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、遺伝子を調べた結果などを廃棄することができない場合があります。

【遺伝子解析結果の開示】

この遺伝子検査の結果は、御希望するすべての患者さんにお伝えすることができますが、もし、あなたが遺伝子検査の結果を知りたくないとお考えの場合は、遺伝子検査の結果はお知らせしません。この遺伝子検査の結果は、タモキシフェンなどの薬で治療を受けていない人に対しては特別な意味を持たないので、あなた以外の血縁者のために開示することはありません。

【研究成果の公表について】

あなたの協力によって得られた研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

【費用負担に関して】

この研究は保険診療に基づき行われ、その診療（検査、お薬）にかかる費用は通常通りあなたの自己負担となります。また、通院のための交通費なども同様です。ただし、この研究において、遺伝子検査や特別な測定（がん組織のKi-67値測定）に関しては研究費から支払われますので、この研究にご協力いただくことであなたの負担が増えることはありません。

【カウンセリング】

ヒトゲノム・遺伝子解析研究 同意書

研究責任者 様

1. 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
2. 研究責任者： 所属 外科学第一講座 職 特任講師 氏名 前佛 均
3. 説明者： 所属 外科学第一講座 職 氏名 印
4. 試料等提供者： 氏名 生年月日 (M・T・S・H)

私は本ヒトゲノム・遺伝子解析研究について、説明文書を用いて説明を受け、その方法、危険性、分析結果の通知方法等について十分理解しました。ついては、次の条件で研究協力に同意します。

(該当するものについて、□の中にご自分でレを付してください)

- | | | |
|--------------|---|--|
| 説明を受け、理解した項目 | <input type="checkbox"/> 遺伝子の分析を行うこと | <input type="checkbox"/> 遺伝子解析結果の開示 |
| | <input type="checkbox"/> 研究協力の任意性と撤回の自由 | <input type="checkbox"/> 研究成果の公表 |
| | <input type="checkbox"/> 研究目的 | <input type="checkbox"/> 研究から生じる知的財産権の帰属 |
| | <input type="checkbox"/> 研究方法 | <input type="checkbox"/> 遺伝子解析研究終了後の試料等の取扱方針 |
| | <input type="checkbox"/> 研究計画書等の開示 | <input type="checkbox"/> 費用負担に関する事項 |
| | <input type="checkbox"/> 試料等提供者にもたらされる利益及び不利益 | <input type="checkbox"/> 遺伝カウンセリングの体制 |
| | <input type="checkbox"/> 個人情報の保護 | |
- 同意の内容
- ①のみ同 ① 提供する試料等が本遺伝子解析研究に使用されることのみに同意します。本研究が終了した時、速やかに試料を廃棄してください。
- ②のみ同 ② 提供する試料等が本遺伝子研究に使用されるとともに、長期間保存され、将来、新たに計画・実施される遺伝子の分析を含む医学研究に使用されることに同意します。
- ②③に同意します ③ 提供する試料等を、匿名化した上で研究機関が行うバンク事業に提供し種々の研究に使用されることに同意します。

その他

平成 年 月 日

本人の署名又は記名・捺印： _____ 印

代諾者の署名または記名・捺印： _____ 印
(代諾者の場合本人との関係： _____)

住 所：

同意撤回通知書

_____ (施設名)

代表者_____ 殿

私は「CYP2D6の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」への協力への同意を撤回し、検体使用の即時中止と、検体の廃棄をすみやかに行うことを請求します。

〈該当する項目に○印をつけてください〉

- () 検体を遺伝子解析に使用する事を中止する。
- () 検体の保存を中止する。

平成 年 月 日

本人の署名または記名・捺印

_____ (印)

住 所 _____

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）
分担研究報告書

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

研究分担者 中村清吾 昭和大学・医学部 教授

研究要旨

内分泌療法を含む乳癌治療後の予後と関係する遺伝子を乳癌組織の遺伝子発現情報により検討し、患者が生来もっている薬剤代謝酵素などの遺伝子型などと組み合わせることで、乳癌の予後予測精度を向上させ、遺伝子診断による効果的な乳癌治療を開発し乳癌再発率・死亡率の低下を目指す。

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>A. 研究目的：</p> <p>マンモグラフィ検診の普及に伴い、乳癌における非浸潤がんは増加している。非浸潤性乳管癌のbiologyを考える時、半永久的に非浸潤癌のまま乳管の中を進展する癌と、乳管外に浸潤をきたしてくる乳癌とが存在する。その両者の鑑別が可能となれば、①ホルモン受容体陽性の非浸潤性乳管癌に対し、手術せずにホルモン剤内服のみで経過観察が可能という新しいストラテジーが登場する。②センチネルリンパ節生検の要不要の判断が可能。③術後の乳房に対する放射線照射の要不要の判断にも有用となる。以上より非浸潤性乳癌に対し、微小浸潤を予測するバイオマーカーは今後の乳癌治療に必要である。</p> <p>B. 研究方法</p> <p>非浸潤性乳管癌の乳房温存術後、乳房内再発を予測するバイオマーカー（Oncotype DCIS）の有用性が報告された。腫瘍組織内の9遺伝子発現の組み合わせにより低リスク群、高リスク群にわけることにより、10年での乳房内再発率は低リスク v s 高リスク 12.0% vs 27.3% (p=0.002)、10年での乳房内浸潤癌再発率は5.1% vs 19.1% (p=0.01) と、リスク分類により乳房内再発率の予測が可能であった。当院にて術前の針生検にて非浸潤癌の診断で手術標本で微小浸潤を認めた症例、最終病理も非浸潤癌であった症例に対し、Oncotype DCISを計測、微小浸潤の有無とOncotype DCIS scoreとの関連を見る。</p>	<p>（倫理面への配慮）</p> <p>当院医の倫理委員会にて承認を得ている。すでに存在する標本を用いての検討のため、患者本人にはなんら危害、不利益を与えるものでない。また本試験は匿名化して実施した。</p> <p>C. 研究結果：</p> <p>微小浸潤を有する症例6例、純粋な非浸潤癌に対し5例 Oncotype DCISを計測した。</p> <p>D: 考察：</p> <p>本試験はまだ試験途中であり、今後症例を増やして検討予定である。</p> <p>E: 結論：検討中である。</p> <p>F: 健康危険情報：特記事項なし</p> <p>G：研究発表：なし</p> <p>H：知財の登録：なし</p>
--	--

研究実施計画書

研究課題名: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

1 研究者名

主任研究者 医学部 乳腺外科 教授 中村 清吾

分担研究者 医学部 乳腺外科 准教授 明石 定子

医学部 第二病理学 瀧本雅文

2 個人情報管理責任者

医学部 乳腺外科 講師 沢田 晃暢

3 研究期間

平成 24 年 2 月 17 日ー平成 24 年 12 月 29 日

4 目的

1. 背景

マンモグラフィ検診の普及に伴い、乳癌における非浸潤がんは増加している。非浸潤性乳管癌の biology を考える時、半永久的に非浸潤癌のまま乳管の中を進展する癌と、乳管外に浸潤をきたしてくる乳癌とが存在する。その両者の鑑別が可能となれば、ホルモン受容体陽性の非浸潤性乳管癌に対し、手術せずにホルモン剤内服のみで経過観察が可能という新しいストラテジーも登場してくる。

また非浸潤癌に乳房温存術が施行した場合、術後に乳房内再発予防のため通常放射線照射を行い、更にホルモン剤を投与することもある。しかし、元々乳房内再発リスクの低い症例では照射やホルモン剤のメリットは少なく、overtreatment の恐れもある。非浸潤癌という名称であっても予後は様々であり、必要な治療にも違いがあるはずである。また 100%非浸潤癌であれば理論的にリンパ節転移は生じないので、術前に浸潤の有無が予測可能であれば、手術時センチネルリンパ節生検が必要かどうかも決定可能となる。こうした幾つかの治療法の選択のため、非浸潤癌を主体とする症例において微小浸潤の有無の予測が必要である。

昨年末、非浸潤性乳管癌の乳房温存術後、乳房内再発を予測するバイオマーカー

(Oncotype DCIS) の有用性が報告された。腫瘍組織内の 9 遺伝子発現の組み合わせにより低リスク群、高リスク群にわけることにより、10 年での乳房内再発率は低リスク vs 高リスク 12.0% vs 27.3% ($p=0.002$)、10 年での乳房内浸潤癌再発率は 5.1% vs 19.1% ($p=0.01$) と、リスク分類により乳房内再発率の予測が可能であった。

本研究では、このマーカーが非浸潤癌における浸潤の有無の予測にも使用できる可能性を検証する。

また、増殖マーカーである Ki67 は、ホルモン感受性乳癌のタイプ判定に用いられることが多くなってきた。非浸潤癌においても浸潤の有無との相関が期待される。また術前内分泌療法において投与早期における Ki67 の低下が長期予後と相関するとの報告もあり、診療場面における重要性が高まっている。しかし Ki67 に関して、再現性の低さが大きな問題であり、染色法の均質化、組織内において発現強度のばらつきが大きいことによる測定誤差を無くするため count 部位の確立など、Ki67 count の validation も必要な状況である。

2. 目的

非浸潤癌における微小浸潤の予測に使えるバイオマーカー(Oncotype DCIS, Ki67)を検索する。

5 方法

1) 対象

【採用基準】

1. 本院における針生検標本で非浸潤癌と診断されている
2. 当院の手術標本にて 0.5 mm以下の浸潤部が認められたもしくは、浸潤部が認められなかった。
3. 年齢 20 歳以上

【除外基準】

1. 乳房内再発患者
2. その他、担当医師が不適切と判断する場合

目標症例数： oncotype DCIS 30 例
 Ki67 100 例

2) 実施施設

昭和大学病院乳腺外科にて、針生検が行われた症例を用いる。

予後予測バイオマーカーである oncotype DCIS は genomic health 社にて測定する。

Ki67は当学病理部門に依頼する。

3) 対象とする試料（資料）と入手方法

- ・通常の診療で診断目的に実施した針生検と治療目的に施行した手術標本を用いる。いずれも病理に保存されている検体である。本研究のための新たな組織採取は必要ない。「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に記されているA群試料に相当するので細則1にのっとり、連結可能匿名化して行う。患者本人に及ぼす不利益や危険はなく、背景に記したように社会への貢献度も大きい。
- ・針生検、手術に際しては説明文書を用いて文書による同意を得ている。

4) 解析方法

- ・OncotypeDCIS およびKi67 と微小浸潤の有無との関連性について検討する。
- ・Ki67 は当学病理部門に依頼し、新しく導入される自動計測器にて行う。カウントされた proportion の一致率を解析することで、Ki67 の再現性について検討する。

6 倫理的配慮

- ・インフォームド・コンセントのための手続きと方法。本研究は通常の診療において採取した病理検体に対しての再検査であり、患者本人にはなんら危害、不利益を与えるものではない。よって説明文書、同意文書は不要である。
- ・匿名化の方法。匿名化については個人情報管理責任者が、試料と臨床情報から個人を識別できる情報（氏名、住所、生年月日、電話番号など）を削除し、独自の符号を付す作業を行う。連結可能匿名化では個人と符号の対応表を個人情報管理責任者が保管する。連結可能匿名化では解析結果から個人へ、あるいは個人から解析結果へ遡ることができる。
- ・試料と臨床情報、解析結果の保存、管理法。情報は原則として主任あるいは分担研究者の所属する施設のコンピューターを用いて移動媒体内に保存するか、外部から切り離されたコンピューターのハードディスク内に保存される。研究終了時には、原則として全ての試料と情報は速やかに破棄される。

7 研究から生じる知的財産権について

この研究から特許権、また、それを基として経済的利益が生じる可能性があるが、その権利は研究を実施する研究機関や研究者に属し、試料提供者がこの権利を持つことはない。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kiyotani K, Uno S, Mushiroda T, Takahashi A, Kubo M, Mitsuhata N, Ina S, Kihara C, Kimura Y, Yamaue H, Hirata K, Nakamura Y, <u>Zembutsu H.</u>	A genome-wide association study identifies four genetic markers for hematological toxicities in cancer patients receiving gemcitabine therapy.	Pharmacogenetics and Genomics.	22(4)	229-35.	2012 Apr
Kiyotani K, Mushiroda T, Nakamura Y, <u>Zembutsu H.</u>	Pharmacogenomics of tamoxifen: roles of drug metabolizing enzymes and transporters.	Drug Metabolism and Pharmacokinetics.	27(1)	122-31.	2012
Kiyotani K, Mushiroda T, Imamura CK, Tanigawara Y, Hosono N, Kubo M, Sasa, M, Nakamura Y, <u>Zembutsu H.</u>	Dose-adjustment study of tamoxifen based on CYP2D6 genotypes in Japanese breast cancer patients.	Breast Cancer Res. Treat.	131(1)	137-145.	2012 Jan
清谷一馬、薙田泰誠、今村知世、細野直哉、角田達彦、久保充明、谷川原祐介、笹 三徳、前佛均、中村祐輔	網羅的遺伝子多型解析による乳がんホルモン療法の治療効果予測	臨床薬理の進歩	32	99-106	2011