

る若年がん患者およびその家族に対して、適切な検診・診断、治療のオプションが提示できるような遺伝カウンセリングの体制を構築することにより、治療成績の向上、すなわち、乳がん・卵巣がんでの死亡率の低下につながる事が予想される。

また、本研究ではデータベースの作成にあたり新たに患者に侵襲を与えることはなく、それによって患者に大きな不利益が生じることはないが、遺伝子解析結果が外部に漏れた場合は将来、様々な不利益を被る可能性がある。これを防ぐためプライバシーと人権の擁護には10.3. で述べる方法で最大限の配慮を行う。

## 2.6. 予定症例数と研究期間

1,000 例以上の情報を収集し、わが国に根ざした信頼度の高いデータベース構築を行う。

本研究のデータ収集期間は、

平成 26 年〇月（倫理審査委員会承認後）～ 平成 27 年 10 月 31 日

研究終了期日は暫定的に定めているが、本研究は継続的にデータを集積しデータベースの更新を行うべきものであるため、1 年毎に研究計画の見直しを行い、研究計画を改訂、更新して倫理審査の承認を得て継続する。予防的乳房切除による生命予後の改善の評価では、海外の先行研究で最長 20 年の観察を行うことにより有意に有効であったとの報告があり、相当期間の研究の継続が必要である。

## 3. 本研究で用いる規準・定義

本研究は臨床検査として実施された *BRCA* 遺伝子検査の結果と標準的方法によって行われた診断ならびに治療によって得られた臨床情報を集計解析することを目的とし、医療介入を行わない研究である。「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省）、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」（3 省合同指針）および「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省）を遵守して実施する。

本研究実施計画書に使用する用語の定義を以下に記す。

**HBOC**：生殖細胞系列の *BRCA1* 遺伝子または *BRCA2* 遺伝子に病的変異を有するがん発症者

***BRCA* 遺伝子検査**：*BRCA1* 遺伝子および *BRCA2* 遺伝子の遺伝学的検査を示し、がん細胞などの体細胞系列の遺伝子検査は含まれない。解析方法は PCR-direct sequence および MLPA による。

**発端者**：最初に遺伝相談を受診した遺伝性乳がん卵巣がんを疑う患者で、*BRCA* 遺伝子検査（スクリーニング検査）を受検した人を示す。尚、実際の臨床現場では、家系内にがんを発症した人で *BRCA* 遺伝子検査を受検する適切な人がいない場合に、がんを発症していなくても *BRCA* 遺伝子検査（スクリーニング検査）を希望する人がいるので、それらについても、登録に関しては発端者と同等に扱う。

**血縁者**：*BRCA* 遺伝子検査を受検した人と血縁関係にある人を示し、本人が *BRCA* 遺伝子検査を受検したかどうかは問わない。

**個人情報管理者**：本研究の全体組織において個人情報の保護に関する統括的な管理をする。匿名化等の作業は、各施設で行われるので、自身で匿名符号の対応表の管理を行うことはなく、各施設の個人情報分担管理者を通じて管理を行う。

**個人情報分担管理者**：研究に参加する各施設で個人情報の管理を行うものを指す。各施設で研究実施計画書の申請を行うに当たり、施設固有の名称を施設計画書に記載する必

要があれば適宜出来るものとする。

#### 4. 被験者選択規準

##### 4.1. 適格規準

- 1) 遺伝カウンセリングを受けた者
- 2) *BRCA* 遺伝子検査を受検した者 (\*1)
- 3) 文書による説明・同意 (別紙 2, 3, 4 参照) を得た者 (\*2)
- 4) 未成年者において、その後見人とともに説明を行い、本人の informed assent が得られ、かつ後見人の同意が得られた場合は本研究の対象とする。

(\*1) 本人が乳がんあるいは卵巣がん罹患したか否かを問わない。すなわち、乳がんあるいは卵巣がんは未発症だが、*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性者の血縁に当たる者、がんの家族歴が濃厚等の理由で遺伝性乳がん卵巣がん症候群が疑われ、*BRCA* 遺伝子検査を受検したした者も対象とする。

また、男性の *BRCA* 遺伝子検査の受検者も対象である。男性の場合も、本人が男性乳がんや前立腺がんなどのがんに罹患したか否かを問わない。

(\*2) 過去に *BRCA* 遺伝子検査を受検し、すでに死亡している症例や連絡が不能な症例に関しては、所定の説明・同意が得られていない場合でも、連結可能匿名化の上登録を行うので、適格者としても問題が生じる可能性は極めて少ないと考えられる。日本 HBOC コンソーシアムのホームページ (URL) 所属医療機関のホームページに本研究計画を実施していることを周知の上、連絡が取れない対象者に拒否の機会を提供することとする。

また、過去の研究で、他の研究での情報 (試料等) の利用に同意を得ている者についても、同意がえられているとして適格者とする。ただし、その後診療とて、説明の機会が得られれば、本研究の説明をして再同意を得るとことを原則とする。

##### 4.2. 除外規準

- 1) 身体的もしくは精神的な理由により適切な判断できない者

#### 5. 登録

##### 5.1. 登録の手順

各参加施設にて対象被験者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、日本 HBOC コンソーシアムが提供する HBOC 家系登録システム (マイクロソフト・アクセス) に対象者の診療録、カウンセリング記録から対象者および血縁者の臨床情報 (別紙 5 HBOC 登録項目参照) を入力する。

入力したデータを 1 年に 1 回 (8 月) に HBOC 家系登録システムから連結可能匿名化済みのデータ (マイクロソフト・エクセル形式) を抽出し、データファイルを暗号化した後データセンターに送付する。送付方法は CD 等の電子媒体による郵送または暗号化ファイルを添付した電子メールとする。

データファイルを送付する際に、登録した対象者が適格基準に合致していることを確認

したチェックシート（別紙 7 適格規準チェックシート）をデータファイルに添えて提出する。

データセンターにて送付されたデータファイルとチェックシートの内容を確認し、項目の入力漏れや間違いなどのデータの不備がないか確認する。不備があればデータセンターから各施設の担当者にデータの不備を指摘し、正しく修正してデータファイルの再提出を依頼する。

各施設の修正が完了したデータファイルをデータセンターにて、登録症例のデータとして受付を行う。各施設のデータファイルは HBOC 家系登録システム（データセンター用）を用いて集約してデータベースを作成し、解析評価に供する。

## 5.2. 登録の連絡先と受付時間

### データセンター

昭和大学医学部 乳腺外科

〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8

TEL : 03-3784-8996

FAX : 03-3784-8816

E-mail: hboc@med.showa-u.ac.jp

データマネージャ：渡邊知映

担当：吉田玲子

横山士郎

受付時間：10:00～16:00

### 被験者選択規準に関する問い合わせ先

#### 研究事務局

責任者：新井正美

がん研有明病院 遺伝子診療部

住所：〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31

TEL : 03-3520-0111（大代表）

FAX : 03-3520-0141

E-mail: hboc\_registration@ml.jfcr.or.jp

担当：喜多 瑞穂

## 5.3. 登録に際しての注意事項

- 1) 対象被験者への遺伝カウンセリング・遺伝子検査が適切に行われている（BRCA 遺伝子検査については各施設の審査機関にて承認済であること）施設で実施する。
- 2) 昭和大学医学部乳腺外科にデータセンターを設置してデータベースの管理を行う。
- 3) 本研究は多施設共同研究であり、研究の主体となっているのは昭和大学医学部乳腺外科である。
- 4) 日本 HBOC コンソーシアムの会員施設で本研究に参加する事の承認が得られた施設にて日本 HBOC コンソーシアムが提供する HBOC 家系登録システムを用いてデータベースを作成する。
- 5) その際、被験者データは各施設で連結可能匿名化し、データセンターへのデータ転送には暗号化した符号にて行う。

## 6. 評価項目

BRCA 遺伝子検査の受検者とその家族に関する遺伝子検査の結果および臨床情報（別紙 5HBOC 登録項目参照）を用いて以下の項目について解析を行い評価する。

### 6.1. 解析評価項目

#### 1). 遺伝子変異検出率に関する評価

発端者と血縁者の下記の病歴情報と変異検出率の関連を解析し、海外および国内の先行研究と比較評価する。

発端者の乳がん（50歳以上、未満）卵巣がん、男性乳がんの発症

血縁者の乳がん（50歳以上、未満）卵巣がんの発症とその人数

発端者および血縁者の両側乳がん

発端者および血縁者のトリプルネガティブ乳がんとその他背景因子

血縁者の前立腺がん

#### 2). がんの発症率に関する評価

登録者のフォローアップデータから下記の発症率を解析し、海外の先行研究と比較評価する。

片側乳がん発症者の対側乳がん発症率

乳房温存手術実施者の同側乳房内の乳がん発症率

未発症 BRCA1/2 遺伝子変異保因者の乳がん、卵巣がん発症率

RRM 実施者の術後乳がん発症率

RRSO 実施者の術後卵巣がん（腹膜がん）発症率

#### 3). がんの治療効果に関する評価

BRCA1/2 遺伝子変異陽性卵巣がん患者の化学療法奏効率を解析し、海外および国内の先行研究と比較評価する。

#### 4). その他

登録情報より下記の項目を解析し、海外および国内の先行研究と比較評価する。

BRCA1/2 遺伝子変異と乳がん、卵巣がんの発症年齢

BRCA 遺伝子検査の結果と乳がんの術式選択

RRM、RRSO 実施時におけるオカルトがんの検出率

BRCA 遺伝子の Uncertain Variant 検出率

### 6.2. 解析項目の追加

上記以外に解析に有用性が期待できる項目が考案された場合は、日本 HBOC コンソーシアム登録委員会にて解析の妥当性を検討し、追加することとする。追加した解析評価項目は、研究計画書の更新時に倫理審査を受けることとし、倫理審査の承認が得られるまでは公表しないこととする。

## 7. データ収集

### 7.1. 症例報告書

#### 1) データ入力の形式

データの登録のために日本 HBOC コンソーシアムが提供する HBOC 家系登録システムを用いる。当該システムの対象者の臨床情報を入力する画面（別紙 8 個人登録画面）から入力する。

## 2) 提出データファイルの形式

データセンターに提出するデータファイルは、HBOC 家系登録システムによりエクセルファイルの形式で抽出され、更に暗号化ソフト (Attache Case Ver. 2.8) によりファイル全体が暗号化されたものを用いる。なお、別紙 8 個人登録画面にある施設用検索キー-1, 2, 3 および備考 1, 2 (施設用) は提出用のデータとして抽出されない。

## 7.2. データ収集方法

- 1) 研究参加の各施設にて行われた BRCA 遺伝子検査の受検者 に対し、説明文書をもとに研究の説明を行い、完全な自由意思を持って同意が得られた場合にデータの収集を行うことができる。
- 2) 実施された BRCA 遺伝子検査の結果、および患者や血縁者のがん発生などの臨床情報を診療録と遺伝カウンセリング記録から収集する。

## 7.3. データの取扱い

- 1) 各施設で入力したデータは、毎年 8 月末までに指定の方法で暗号化してデータセンターに送付する。
- 2) データセンターでは、送られたデータ (1 次データ) をデータマネージャの管理下で、スタンドアローンの PC で保管する。1 次データは集計解析に直接関与する関係者以外のアクセスを禁止し、厳重に管理する。
- 3) 集計解析を行う項目は、日本 HBOC コンソーシアム登録委員会にて検討し、定める。必要に応じ、データ解析の専門家に秘密保持契約を添えて委託できるものとする。
- 4) 集計解析は毎年、学術総会までに行うものとし、集計解析データ (2 次データ) を専用のサイトを設け、登録事業参加施設に開示する。
- 5) 登録事業参加施設は、集計解析する項目の追加を提案できるものとし、登録委員会にて追加の可否を検討し、可と判断された項目の解析結果は登録事業参加施設に開示する
- 6) 2 次データで、特に有用なものについては、日本 HBOC コンソーシアム学術集会で登録委員会の年次報告として報告することとし、報告した資料は日本 HBOC コンソーシアムのホームページ (会員限定サイト) に掲示する。
- 7) 登録事業参加施設の会員は、報告済みの 2 次データに関しては、他の学会の講演等において、引用元を明確にして使用できるものとする。ただし、未公開の 2 次データについては、事前に事務局に申請し、登録委員会の承認が得られた場合にのみ公表できるものとする。
- 8) 論文発表については、日本 HBOC コンソーシアム登録委員会名で公表するものとし、公表する論文の集計に 1 家系以上の登録が行われた施設を参加施設一覧に表記する。
- 9) 上記の論文発表における筆頭著者は、公表するデータに最も寄与した施設の代表者を指名することとする。

## 7.4. データ収集項目と情報更新

- 1) BRCA 遺伝子検査の受検者とその血縁者に関する遺伝子検査の結果および臨床情報 (別紙 5HBOC 家系登録項目参照)、データの登録は、同意を取得した後に行う。尚、受検者と血縁者の入力必須項目を別紙 5 に示す。
- 2) 重複登録を可及的に避けるために、データセンター送付時に少なくとも第 2 度近親者まで記された匿名化した家系図を添付する。

- 3) 受検者および血縁者の他の施設での重複登録が明らかとなった時は、それぞれの施設で受検者の同意を得て、該当する登録者の識別コード（施設コード、家系番号、個人番号）を相手施設に開示し、相手施設の識別コードを登録システムに入力する。重複登録の識別コードが入力された症例は、データセンターにてデータの統合を図り解析に用いることとする。
- 4) その後年1回のデータ更新を行う。そのため、最終面談日を記載して、最新の情報を登録することにする。本登録は被験者が各施設を受診している限り、更新を行うこととする。

## 8. 統計的事項

集計解析を行った各項目（6. 評価項目）について、それぞれ統計評価が可能なサンプル数が登録された段階で、疫学的統計評価を行い、先行する海外での研究結果と有意な差があるか評価し、日本人の HBOC の特徴を明らかにする。

海外の予測モデルとの変異検出率の差の検定は McNemar 検定、がん発症率の検定は、 $\chi^2$  乗検定、化学療法奏効率の差については、trend test を用いて検定する。病歴情報と変異検出率の関連については、多変量解析を用いる。

統計担当：渡邊知映（データマネージャ）

## 9. 倫理的事項

### 9.1. 被験者の保護

1) 本研究に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言 [2013 年ブラジル改訂]」および「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」（3 省合同指針）、「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省）、「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省）を遵守し本研究を実施する。

2) 被験者の識別情報は各施設の個人情報分担管理者の管理の基、連結可能匿名化し、個人と記号の対照表を電子化媒体として作成し、移動媒体内に保存管理する。臨床情報と解析結果（以下臨床資料）は各施設内の外部から切り離されたコンピューター内に保存する。その移動媒体ならびに臨床資料は、それぞれ暗証番号を付与したファイルとして保管する。また、移動媒体と同 PC は鍵のかかる保管場所にて厳重に管理する。

### 9.2. インフォームドコンセント

#### 9.2.1. 被験者への説明

被験者登録に先立って、担当医は施設の倫理審査委員会の承認が得られた説明文書（別紙 2）を患者本人に手渡し、以下の内容を詳しく説明する。

- 1) 遺伝性乳がん・卵巣がん症候群について
- 2) 本研究が、昭和大学医学部乳腺外科および日本 HBOC コンソーシアムが実施する研究であること
- 3) 本研究のデザインおよび根拠（rationale：意義、登録数、必要性、目的など）
- 4) 提供していただく情報
- 5) 提供に伴う利益・不利益
- 6) 自由意思による同意と同意撤回の自由

- 7) 研究への参加を断っても診療上の不利益は受けないこと
- 8) プライバシーの保護
- 9) 個人の解析結果は原則的に開示しないこと
- 10) 倫理性の審査
- 11) 研究に関わる費用
- 12) 研究結果の公開
- 13) 知的財産権
- 14) 質問の自由

### 9.2.2. 同意

研究についての説明を行い、十分に考える時間を与え、被験者が研究の内容をよく理解した上で、研究の参加について依頼する。被験者本人が研究参加に同意した場合、付表の同意書（別紙3）を2通用意し、被験者本人による署名を得る。担当医は同意書に、説明を行った医師名と説明日、説明を受け同意した被験者名、同意日の記載があることを確認する。

2通のうち、1通は被験者本人に手渡し、1通は各施設の実施責任者が管理・保管する。

### 9.3. 個人情報の保護と被験者識別

被験者の氏名は参加施設から研究事務局、データセンターに知らされることはない。臨床情報は各施設の個人情報担当管理者の管理の基、連結可能匿名化する。すなわち、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、独自の符号を付したのち、データセンターにデータを提出する。

なお、得られた成果は学会や論文に発表されるが、個人識別情報あるいは個人および家系の特定につながる全ての情報は開示されない。

\* 各施設の個人情報担当管理者は研究組織の個人情報管理者（昭和大学医学部 公衆衛生学 小風暁）に対し、研究期間中定期的に匿名化作業の実施状況や情報の管理体制について文書で報告を行う。

#### 9.3.1. 同意の撤回時の情報・データの取扱いについて

同意撤回時には、各施設の研究実施責任者は速やかに同意撤回があったことを、匿名化記号を用いてデータセンターに通知する。データセンターでは、データベースから被験者の臨床情報、遺伝情報全てを匿名化されたまま削除し、データ廃棄の記録（別紙9 情報の廃棄記録簿）を作成し、個人情報管理者（昭和大学医学部 公衆衛生学 小風暁）に報告する。各施設の研究者は被験者から意思表示のあった撤回書に対しその対応を書面に記録し保存しなければならない。

#### 9.3.2. 血縁者への配慮

本研究の登録は当該施設で BRCA 遺伝子検査を受けた本人の同意に基づいて行う。本人の登録において家族歴に関する情報や家系図も重要なデータであることから、血縁者の情報も登録することになる。本研究では、血縁者が大きな不利益を被る可能性は極めて低いと判断しており、「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>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き等>(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>ア既存試料等以外の情報に係る資料を用いる観察研究、を根拠として、対象者からの同意も必ずしも必要ないものと考えており、本人以外に血縁者の同意を得ることは特に要求していない。しかし、日本 HBOC コンソーシアムおよび各医療機関のホームページで本登録事業の研究を公示して血縁者にも意思表示の機会があることを示し、血縁者からデータベースからの削除の要請があった場合には、家系情報を削除し、家系図を廃棄するなどしてすみやかに情報を削除することとする。

血縁者から削除の要望があった場合も、被検者の同意撤回の場合と同様の記録を作成する。

### 9.3.3. 研究終了後の情報・データの取扱いについて

本研究終了時には、情報はすべて廃棄されることを原則とする。研究者は情報の収集・廃棄の記録を徹底し、保存する必要がある。

### 9.3.4. 研究終了後の情報・データの二次使用について

被験者から、自身の情報を長期保存し、将来の新たな研究に使用することに同意が得られている場合に限り、研究者は被験者の思いを尊重し、それらを継続して保存管理する手立てを講じる必要がある。

情報を将来の遺伝子研究に使用することに同意されている場合は、主任研究者である昭和大学医学部乳腺外科中村清吾の責任のもと、再度各研究施設に情報提供を依頼する。各研究施設の責任者は同意書を確認の上、改めてデータセンターに情報を提供する。新たに企画された遺伝子研究を実施する前には昭和大学ヒトゲノム遺伝子解析倫理委員会および各施設の倫理審査委員会に申請し審査を受ける。同意後も、被験者本人（あるいは代諾者）からの同意撤回があれば直ちに情報を廃棄する。

## 9.4. プロトコールの遵守

本研究に参加する研究者は、被験者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコールを遵守する。

## 9.5. 施設の倫理審査委員会の承認

### 9.5.1. 研究参加開始時の承認

本研究の参加に際しては、本研究実施計画書および被験者への説明文書を雛形として用いて各施設の研究実施計画書および説明文書を作成し研究を実施することを各施設の倫理審査委員会（IRB：Institutional Review Board）に申請して承認を得ていなければならない。

IRB 承認が得られた場合、各施設の実施責任者は、施設の研究実施計画書および IRB 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。承認文書原本は施設実施責任者が保管し、コピーは研究事務局が保管する。

### 9.5.2. 各施設の承認の年次更新

本研究実施計画書および被験者説明文書について、各施設の倫理審査委員会の審査承認を1年毎に年次更新するか否かについては、各参加施設の規定に従う。



## 9.6. プロトコールの内容変更について

本研究は 1 年ごとに研究計画の見直しを行い、変更が必要な場合は研究計画を改訂し、日本 HBOC コンソーシアムの倫理委員会の承認を得ることとする。

研究計画に変更があった場合は、その内容を研究事務局から各施設に速やかに通知し、各施設の実施責任者は各施設の倫理審査委員会の審査承認を得ることとする。

## 9.7. 本研究に関わる者の利益相反 (COI) の管理について

本研究に参加するものは全て、BRCA 遺伝子検査を取り扱う企業並びに卵巣がんの治療薬を扱う企業など本研究の利益相反の対象となる企業との利益相反の状態を毎年、研究事務局に自己申告することとする。

### 9.7.1. 利益相反の自己申告

自己申告する内容については、日本医学会の「医学研究の COI マネージメントに関するガイドライン」を参考にし、過去 1 年間の以下の要件に当てはまる項目の状態を、様式 1 (別紙 10 利益相反自己申告書) を用いて申告することとする。

- ①企業・法人組織や営利を目的とした団体（以下、企業・組織や団体という）の役員、顧問職については、1つの企業・組織や団体からの報酬額が年間 100 万円以上とする。
- ②産学連携活動の相手先のエクイティ（株など）の種類（例、公開・未公開を問わず、株式、出資金、ストックオプション、受益権など）と数量の記載。株式の保有については、1つの企業についての 1 年間の株式による利益（配当、売却益の総和）が 100 万円以上の場合、あるいは当該全株式の 5%以上を所有する場合に申告する。
- ③企業・組織や団体からの特許権使用料については、1つの権利使用料が年間 100 万円以上とする。
- ④企業・組織や団体から会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当（講演料など）については、1つの企業・団体からの年間の講演料が合計 50 万円以上とする。
- ⑤企業・組織や団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料については、1つの企業・組織や団体からの年間の原稿料が合計 50 万円以上とする。
- ⑥企業・組織や団体が提供する研究費については、1つの企業・団体から臨床研究（受託研究費、共同研究費など）に対して支払われた総額が年間 200 万円以上とする。
- ⑦企業・組織や団体が提供する奨学（奨励）寄附金については、1つの企業・組織や団体から、申告者個人または申告者が所属する部局（講座・分野）あるいは研究室の代表者に支払われた総額が年間 200 万円以上の場合とする。
- ⑧企業・組織や団体が提供する寄附講座に申告者らが所属している場合とする。
- ⑨その他、研究とは直接無関係な旅行、贈答品などの提供については、1つの企業・組織や団体から受けた総額が年間 5 万円以上とする。

ただし、研究参加者が①～⑨の全ての項目について該当しない「無」の場合は、各施設の実施責任者がそれを確認し、様式 2 (別紙 10 利益相反自己申告確認報告書) を用いて施設ごとにまとめて報告できることとする。

また、各施設においても研究参加者は関連企業等とのかかわりについては各施設の倫理審査委員会に申告し、研究に参加することの承認を得ておくこととする。

### 9.7.2. 利益相反の判断

各施設から提出された利益相反自己申告書（様式 1,2）は、研究事務局において研究期間中保管することとする。自己申告において「有」の報告があったものについては、倫理委員会に定期的にその内容を報告することとし、利益相反状態が深刻であると倫理委員会が判断した場合は、研究代表者、研究事務局と該当施設の実施責任者とで協議の上、該当者の役割分担の変更や監査機能の補強など適切な処置を行うこととする。

## 10. モニタリングと監査

本研究の信頼性を確保するために、研究事務局、データセンターおよび各施設でモニタリング担当者を定め、本研究がプロトコルを遵守して実施され、関連する資料が適切に保管されているか調査し、所定様式（別紙 11,12,13 モニタリング報告書）を用い年 1 回、監査責任者に報告することとする。尚、各施設の実施責任者はモニタリング担当者を兼務できないこととする。

監査責任者はモニタリング報告書を精査し、重大なプロトコル違反が認められた場合は、研究代表者と研究事務局にその内容を適時報告する。

研究代表者と研究事務局は、該当施設の実施責任者と協議し、プロトコル違反状態の改善を図り、登録されたデータの使用の可否を検討することとする。

## 11. 研究組織

日本 HBOC コンソーシアムの登録事業が本研究の母体組織となる。本研究は日本 HBOC コンソーシアムの倫理委員会の審査を受け、承認を得られている。

### 11.1. 研究組織

特定非営利活動法人日本 HBOC コンソーシアム

理事長 中村清吾

昭和大学医学部 乳腺外科

住所：〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8

TEL：03-3784-8707

FAX：03-3784-8707

E-mail：[seigonak@med.showa-u.ac.jp](mailto:seigonak@med.showa-u.ac.jp)

HP：<http://hboc.jp/>

### 11.2. 研究代表者

昭和大学乳腺外科 中村清吾

住所：〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8

TEL：03-3784-8707

FAX：03-3784-8707

E-mail：[seigonak@med.showa-u.ac.jp](mailto:seigonak@med.showa-u.ac.jp)

### 11.3. 研究事務局

がん研有明病院 遺伝子診療部

責任者：新井正美  
住所：〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31  
TEL：03-3520-0111（大代表）  
FAX：03-3520-0141  
E-mail：[marai@jfcr.or.jp](mailto:marai@jfcr.or.jp)  
担当：喜多瑞穂  
モニタリング担当者：岩瀬拓士

#### 11.4. 日本 HBOC コンソーシアム事務局

住所：〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8  
昭和大学医学部 乳腺外科 教授室内  
TEL/FAX：03-3784-8707  
E-mail：[hboc-office@mopera.net](mailto:hboc-office@mopera.net)  
HP：<http://hboc.jp/>

#### 11.5. 参加施設

現段階での本研究の参加施設は、日本 HBOC コンソーシアムの登録委員会で研究計画作成に参加した下記の 6 施設が参加の意思を表明している。

本研究計画が承認されたのと、日本 HBOC コンソーシアム会員に研究参加募集を告知し、本研究計画に従った各施設の承認手続きが完了した施設を随時追加することとし、追加施設の情報を下記に準じ整理し、一覧表にて研究計画の改定時に倫理委員会に報告することとする。

昭和大学医学部

実施責任者：乳腺外科 中村清吾  
住所：〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8  
TEL：03-3784-8707  
FAX：03-3784-8707  
E-mail：[seigonak@med.showa-u.ac.jp](mailto:seigonak@med.showa-u.ac.jp)

担当者：乳腺外科 吉田玲子  
          乳腺外科 四元淳子  
          乳腺外科 渡邊知映  
          乳腺外科 犬塚真由子  
          産婦人科 清水華子

個人情報分担管理者：公衆衛生学 小風 暁  
モニタリング担当者：乳腺外科 榎戸克年

星総合病院

実施責任者：外科 野水 整  
住所：〒963-8501 福島県郡山市向河原町 1 5 9 番 1 号  
TEL：024-983-5511（代表）  
FAX：024-983-5588  
E-mail：[nomizu@hoshospital.jp](mailto:nomizu@hoshospital.jp)

担当者：看護部 赤間孝典  
外科 松崎正實  
外科 片方直人

個人情報分担管理者：外科 渡部文明  
モニタリング担当者：総長院長 丸山幸夫

がん研有明病院

実施責任者：遺伝子診療部 新井正美  
住所：〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31 (臨海副都心)  
TEL：03-3520-0111 (大代表)  
FAX：03-3520-0141  
E-mail：[marai@jfcr.or.jp](mailto:marai@jfcr.or.jp)

担当者：遺伝子診療部 喜多瑞穂  
遺伝子診療部 竹内抄興子  
乳腺センター 北川 大  
婦人科 谷口智子  
個人情報分担管理者：呼吸器外科 奥村 栄  
モニタリング担当者：乳腺センター 岩瀬拓士

聖路加国際病院

実施責任者：乳腺外科 山内英子  
住所：〒104-8560 東京都中央区明石町 9-1  
TEL：03-3541-5151 (代表)  
FAX：03-5550-2554  
E-mail：[hideyama@luke.ac.jp](mailto:hideyama@luke.ac.jp)

担当者：プレストセンター 吉田 敦  
プレストセンター 金井久子  
遺伝診療部 青木美紀子  
遺伝診療部 大川 恵  
個人情報分担管理者：遺伝診療部 大川 恵  
モニタリング担当者：遺伝診療部 中山美智子

新潟大学医学部

実施責任者：産婦人科学教室 榎本隆之  
住所：〒951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通一番町 757  
TEL：025-227-2320  
FAX：025-227-0789  
E-mail：[enomoto@med.niigata-u.ac.jp](mailto:enomoto@med.niigata-u.ac.jp)

担当者：産婦人科 関根正幸  
個人情報分担管理者：産婦人科 吉原弘祐  
モニタリング担当者：産婦人科 石黒竜也

札幌医科大学医学部

実施責任者：遺伝医学 櫻井晃洋  
住所：〒060-8556 北海道札幌市中央区南1条西17丁目  
TEL：011-611-2111（内2790）  
FAX：011-688-5354  
E-mail：sakurai.akihiro@sapmed.ac.jp  
担当者：遺伝医学 石川亜貴  
個人情報分担管理者：産婦人科 寺本瑞絵  
モニタリング担当者：第1外科 九富五郎

#### 11.6. 個人情報管理者

昭和大学医学部 公衆衛生学 小風 暁  
住所：〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8  
TEL：03-3784-8000  
FAX：03-3784-7733  
E-mail：akokaze@med.showa-u.ac.jp

#### 11.7 データセンター

昭和大学医学部 乳腺外科  
データマネージャ：渡邊知映  
住所：〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8  
TEL：03-3784-8996  
FAX：03-3784-8816  
E-mail：hboc@med.showa-u.ac.jp  
担当者：吉田玲子  
横山士郎  
モニタリング担当者：犬塚真由子

#### 11.8. 監査責任者

お茶の水女子大学 大学院 人間文化創成科学研究科 沼部博直  
住所：〒112-8610 東京都文京区大塚2-1-1  
TEL：03-5978-5587（直通）  
FAX：03-5978-5131  
E-mail：numabe.hironao@ocha.ac.jp

### 12. 研究結果の発表と知的財産権の帰属

解析したデータは日本乳癌学会等の関連学会および専門誌で発表し社会に還元していく。発表に際し、個別の症例を例示する場合には、患者が特定されないように患者および血縁者の情報の表記に最大限の配慮をする。

論文発表については、日本 HBOC コンソーシアム登録委員会名で公表するものとし、公表する論文の集計に1家系以上の登録が行われた施設を参加施設一覧に表記する。論文発表における筆頭著者は、公表するデータに最も寄与した施設の代表者を指名することとする。

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、臨床および遺伝子情報提供者がこの権利を持つこ

とはない。

なお、本研究は公的資金の補助をえており、結果の一部は科学技術振興機構（JST）を通し、JSTHP への公開を予定している。また、その一部においては非公開とするが、部分的には主任研究者および各分担研究者との話し合いによりその公開、非公開を決定するものとする。

### 13. 利益相反（Conflict of Interest:COI）と研究資金

#### 利益相反

本研究に参加する研究組織および各参加施設の参加者の利益相反は、「9. 7. 1. 利益相反の自己申告」に定める項目については、別紙 14 利益相反状況報告の通りである。

#### 研究資金

公的補助：厚生労働省科研費補助金（がん対策推進総合研究事業（がん政策研究事業））

私的補助：日本 HBOC コンソーシアム運営費

### 14. 参考文献

1. Nakamura Seigo, Takahashi Masato, Tozaki Mitsuhiro et al.: Prevalence and differentiation of hereditary breast and ovarian cancers in Japan. Breast Cancer 2013. Nov19. [Epub ahead of print].
2. 中村清吾：BRCA1/2 陽性乳癌に対する米国の現状と我が国における今後の課題 家族性腫瘍 0:A31, 2009
3. 中村清吾：遺伝子診断：研究から診療への課題 家族性腫瘍 9:A59, 2009
4. Sugano kokichi, Nakamura Seigo, Ando Jiro et. al.: Cross-Sectional analysis of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients suspected to have hereditary breast/ovarian cancer. Cancer Science 99:1967-1976, 2008

### 15. 添付資料

- (別紙 1) 特定非営利活動法人日本 HBOC コンソーシアムの組織
- (別紙 2) 患者説明文書
- (別紙 3) 患者同意書
- (別紙 4) 患者同意撤回書
- (別紙 5) HBOC 家系登録項目
- (別紙 6) HBOC 家系登録・参加要綱
- (別紙 7) 適格規準チェックシート
- (別紙 8) 個人登録画面
- (別紙 9) 情報の廃棄記録簿
- (別紙 10) 利益相反自己申告書
- (別紙 11) モニタリング報告書（研究事務局）
- (別紙 12) モニタリング報告書（データセンター）
- (別紙 13) モニタリング報告書（施設）
- (別紙 14) 利益相反状況報告

## 別紙 2

「BRCA 遺伝子検査に関するデータベースの作成」への御協力をお願い

当院（〇〇病院）では遺伝性乳がん卵巣がん（HBOC）の原因解明と将来のよりよい治療法の開発のために患者様に御協力をいただき、「BRCA 遺伝子検査に関するデータベースの作成」の研究を行っております。本研究は昭和大学乳腺外科の中村清吾教授が統括研究代表者を務める多施設共同研究で特定非営利活動法人日本 HBOC コンソーシアムが研究活動の母体となって行います。以下の説明文をお読みいただき、充分ご納得していただいたうえ、研究にご参加されるかのご判断をしていただければ幸いです。

この説明文書を読まれて、ご納得の上でこの研究にご協力いただける場合は、同意書にご署名をお願いいたします。研究にご参加されるかどうかはあなたの自由意思でお決め下さい。この研究にご参加されない場合でもあなたが診療などで不利益を受けることは一切ありません。また、この研究は直ちにあなたの治療に役立つものでなく、診療とも関係はありません。

### 研究の目的

BRCA 遺伝子検査につきましては別紙「BRCA1/2 遺伝子検査に関する説明書」をご参照ください。遺伝性乳がん卵巣がん症候群の方々に対し、適切な治療、注意深い経過観察ができる体制を作り、さらなる治療成績の向上、乳癌死亡率の低下に結び付くよう、遺伝性乳がん卵巣がん症候群のデータベースを作成していくことが目的です。このデータベース作成のために、BRCA 遺伝子検査を行う日本の多くの施設が参加する日本 HBOC コンソーシアム (<http://hboc.jp>/参照) が設立され、データ集計することとなりました。

### 研究の対象となる方

BRCA 遺伝子検査を受けた方が対象となります。癌に罹患しているか否かや遺伝子検査の結果を問いません。また、本研究の意義についてご理解いただき、同意を得られた方です。すでに病院へ通院していなかったり連絡が取れない方には、日本 HBOC コンソーシアムや各医療機関で本研究を実施していることとお知らせし、参加に同意いただけない方にはご連絡いただくことにしています。

### 提供していただく情報

- ・ BRCA 遺伝子検査の結果
  - ・ あなたの病気の状態、ご家族の癌の病歴など（カルテ上の情報から参照いたします）
- 上記の情報を入力したデータファイルを暗号化して、日本 HBOC コンソーシアムのデータセンター（昭和大学医学部乳腺外科内に設置）に送付し、この研究に参加している他の施設と情報を合わせて集計データを解析していきます。また、家系を重複して登録することをチェックするため、匿名化した家系図を添付します。

患者さんのデータは院内（担当部署名を記載）にて氏名や生年月日など個人識別情報はすべて削除され（匿名化といいます）、個人を特定できない状態にして昭和大学のデータセンタ

## 別紙 2

一に登録します。

患者さんが当院を受診している期間は、治療歴などの最新のデータを年1回更新します。

### 情報の使用方法

集計した情報をもとにデータベースを作成し、この研究に参加している施設のデータを統合し、日本における *BRCA1/2* 遺伝子変異関連乳癌の発生状況などを解析します。更に、国際 HBOC 研究機関である CIMBA (The Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2*: *BRCA1/2* 遺伝子変異調査コンソーシアム) 並びにアジアの研究組織 ABRCA (Asian Hereditary Breast Cancer Consortium: アジア遺伝性乳がんコンソーシアム) に解析データの一部を登録し、民族間の差異を検討し日本人の特性を解析します。

### 情報の管理と保管、プライバシーの保護

あなたのお名前・検査結果やご家族の癌の病歴など、あなたとご家族のプライバシーの保護には十分配慮いたします。

個人情報の保護のため、臨床情報からあなたを識別できる情報(氏名、住所、生年月日、電話番号など)を削除し、独自の記号に変えてデータセンターにてデータベースを作成します。情報が保存されたコンピューターはインターネット等からは切り離され、厳重に管理されます。

### 自由意思による同意と同意撤回の自由、

このデータベース作成に同意されるかどうかは、あなたの自由な意思でお決めください。一度同意しても途中で同意を撤回することもできます。登録データベースからは削除いたします。しかしその場合、既に研究成果を公表したデータについては変更することができませんので、ご注意ください。データの公表については個人を特定できるようなデータを公表することはなく、頻度などの数値での公開となります。

### 参加有無による診療上の不利益を被らないこと、質問の自由

同意をされなくてもそのことによる不利益(例えば、当病院での今後の診療に支障をきたすこと)は一切ありません。疑問な点をご遠慮なくお尋ねください。

### 研究計画書の開示

あなたをご希望される場合は、研究計画書を開示いたします。

### 倫理性の審査、研究者と製薬会社・検査会社との関係について

本研究の倫理性については、当院の倫理委員会(各施設の審査機関名を記入)、昭和大学ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査委員会および日本 HBOC コンソーシアム倫理委員会において審査を受け、承認を得ています。また、本研究における企業との関係は適切に管理されている旨、



## 別紙2

昭和大学利益相反委員会の承認を受けています。

### 研究結果の公開、知的財産権

将来、遺伝子検査の結果が特許権などの知的財産権を生み出す可能性があります。その権利は国や研究機関、当院などに属し、あなたには属しません。またこの情報が遺伝医学の進歩や患者さんの利益など学術的に有用と判断された場合、雑誌に発表したり、公的な機関に公表される場合がありますが、その場合もあなた個人を特定する情報があきらかになることはありません。

### 個人の解析結果の開示に関する方針

先述のようにあなたの個人情報が開示されることはありません。また、途中で同意を破棄した場合は、あなたの情報を消去します。ただし、あなたの情報を含めた統計結果などの解析結果を破棄することはできません。

### 本研究の研究費

公的補助：厚生労働省科学研究費

私的補助：日本 HBOC コンソーシアム研究費

### 本研究終了後の取り扱い方針

この研究が終了した後、情報を将来の遺伝子研究に使用することに同意されている場合は、これを研究代表者の責任のもとに保管します。同意されていない場合は情報を破棄します。保管された情報をもとに新たに企画された研究を実施する時は、当院の倫理委員会などで審査を行います。同意後も、あなたからの申し出があれば情報を破棄いたします。

なお、本研究の当院の実施責任者および多施設を統括する研究代表者の氏名ならびに連絡先は以下の通りです。

実施責任者：〇〇病院〇〇科 〇〇〇

住所：

電話：

研究代表者：昭和大学医学部乳腺外科 教授 中村 清吾

住所：〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8

電話：03-3784-8511

## 同意書

〇〇病院病院長 〇〇 殿

研究課題名：BRCA 遺伝子検査に関するデータベースの作成

下記の各項目について担当者から説明を受けて納得しましたので、研究に参加することを同意いたします。

(説明を受け納得した項目の□をチェックしてください)

- (1)  研究の目的
- (2)  提供していただく情報
- (3)  情報の使用方法
- (4)  情報の管理と保管
- (5)  情報提供に伴う利益・不利益
- (6)  自由意思による同意と同意撤回の自由、質問の自由
- (7)  研究への参加を断っても診療上の不利益は受けないこと
- (8)  プライバシーの保護
- (9)  個人の解析結果の開示に関する方針
- (10)  研究計画の開示
- (11)  倫理性の審査、研究者と製薬会社・検査会社等との関係について
- (12)  研究結果の公開
- (13)  知的財産権

上記全ての項目について納得しました

研究への参加へ同意された方は情報等の保存について次の( )のいずれかに○をつけて下さい。

- ( ) 本研究の終了後は速やかに情報を廃棄し、他の目的には使用しないでください。
- ( ) 本研究終了後も、情報が保存され、将来新たに計画される遺伝子解析を含む研究に使用されることに同意します。

同意日

平成 年 月 日

同意者署名 \_\_\_\_\_

(代諾者署名 \_\_\_\_\_) 代諾は必要な場合に限る

研究参加者との関係 \_\_\_\_\_

説明日

平成 年 月 日

説明者署名 \_\_\_\_\_

所属医療機関名 〇〇病院

## データベース登録に関する同意撤回書

この書面をもって先般同意された「BRCA 遺伝子検査に関するデータベースの作成」への参加同意を撤回することができます。同意撤回はご本人の自由な意思により可能です。原則として同意撤回者は参加者ご本人となります。

私は以下の研究について参加を同意しましたが、これを撤回いたします。

研究課題名：「BRCA 遺伝子検査に関するデータベースの作成」

参加者住所 〒 \_\_\_\_\_

参加者 TEL： \_\_\_\_\_

同意撤回者氏名（自署） \_\_\_\_\_ 印

（※代諾者署名 \_\_\_\_\_ 印）

※代諾は必要な場合に限る

研究参加者との関係 \_\_\_\_\_

記載年月日 平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

## 同意撤回書への対応

本同意撤回書に対し、以下のように応じた。

同撤回の意思通りに対応した。

その他の特記事項： \_\_\_\_\_

研究担当者 氏名 \_\_\_\_\_ 印

記載年月日 平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

# 遺伝性乳がん卵巣がん

— 遺伝子情報をがんの診療に活用する —

## プログラム

### ◎開会のごあいさつ

がん研有明病院 名誉院長 中川 健

### ◎遺伝性乳がん卵巣がんの概要と班研究の取り組み

がん研有明病院 部長 新井 正美

### ◎遺伝性乳がんの診療の現状

昭和大学医学部 教授 中村 清吾

### ◎遺伝性乳がん卵巣がんの全国登録事業

札幌医科大学 教授 櫻井 晃洋

(休憩)

### ◎遺伝性乳がんの遺伝子検査

東京医科歯科大学 教授 三木 義男

### ◎MRIを遺伝性乳がん卵巣がんの診療に活かす

亀田京橋クリニック 部長 戸崎 光宏

### ◎どこで遺伝性乳がん卵巣がんの診療が可能でしょうか

北里大学大学院 教授 高田 史男

### ◎卵巣がんの遺伝と予防的な卵巣卵管切除

慶應義塾大学医学部 教授 青木 大輔

### ◎質疑応答

### ◎閉会のごあいさつ