

薬物療法を要する妊娠可能年齢の乳癌患者を対象にし
た妊孕性温存支援に関する前向きコホート研究

研究実施計画書

研究代表者

〇〇 〇〇

広島大学原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科

〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3

TEL ×××-×××-×××××、FAX ×××-×××-×××××

E-mail: △△△@□□□

研究実施責任者

〇〇 〇〇

広島大学原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科

〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3

TEL ×××-×××-×××××、FAX ×××-×××-×××××

E-mail: □□□@△△△

研究事務局

広島大学原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科

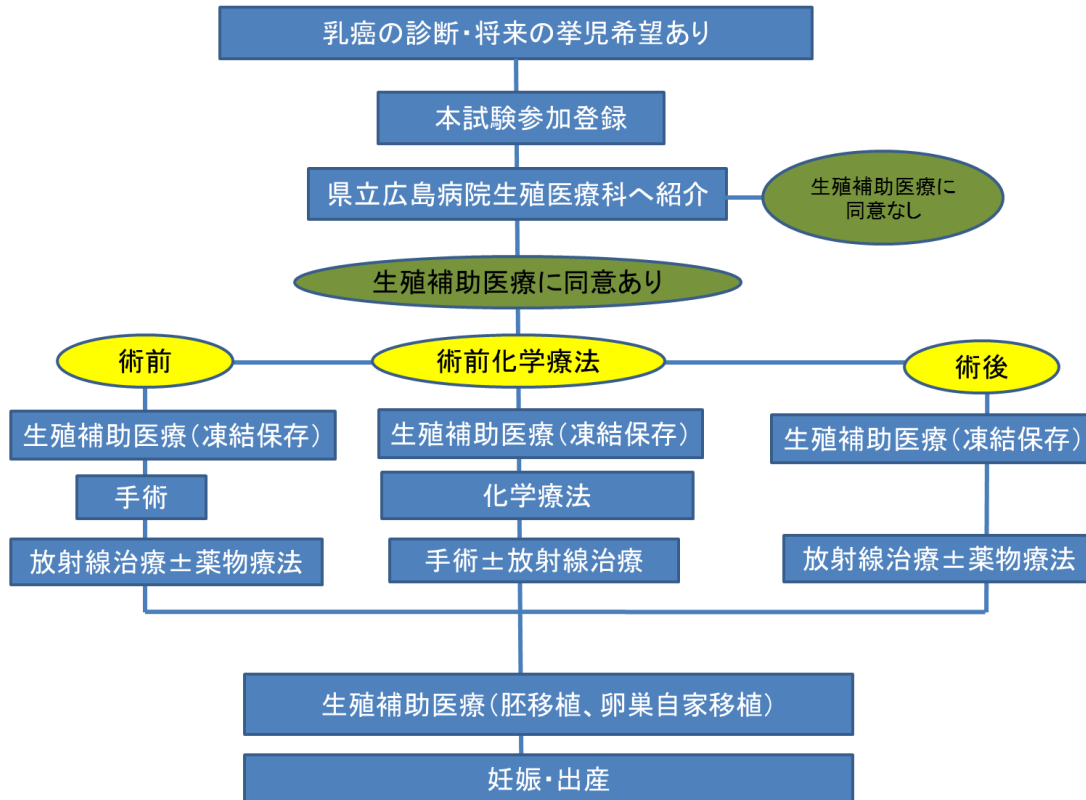
〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3

TEL ×××-×××-×××××、FAX ×××-×××-×××××

〇年〇月〇日

0.研究概要

0.1.Scheme



0.2.目的

妊娠可能年齢で発症し、かつ薬物療法によって今後の妊娠に支障をきたす可能性のある乳癌患者を対象に妊孕性温存を支援することで、その有用性と安全性を評価する。

0.3..評価項目

Primary endpoint

生殖補助医療を受けた症例数とその方法の内訳

Secondary endpoint

生殖補助医療に伴う合併症、移植に至った患者数、妊娠に至った患者数、生児を獲得した患者数
乳癌の予後

0.4.適格基準

- 診断時の年齢 40 歳以下の原発性乳癌女性症例
- 生検にて組織学的に確認された浸潤性乳癌
- 手術、放射線治療および薬物療法によって根治が望める乳癌
- 育児希望がある

- 他の悪性疾患がない
- 本研究の参加について、被験者本人の自由意思による同意が文書にて得られている症例

0.5.除外基準

- 転移再発乳癌
- 診断から治療の期間を通じて挙児希望がない
- 生殖補助医療や妊娠に著しく支障となる合併症や事情がある
- その他、研究責任医師が不相当と判断する場合

0.6.目標症例数 5年間の研究で30例の参加を見込む。

【症例数設定根拠】

本研究の主たる目的は、妊娠可能年齢で発症し、かつ薬物療法によって今後の妊娠に支障をきたす可能性のある乳癌患者を対象に妊孕性温存を支援することで、その有用性と安全性を評価することである。本研究では妊娠可能年齢を40歳以下と定義した。我が国の40歳以下の乳癌発症率は全年代の約5%と報告されており、関連施設の合計年間手術症例は約600例であるために、年間におよそ30名、3年間で90名の患者と推定した。期待値を50%とし、除外、脱落例を考慮し目標症例数を30例と決定した。

0.7.研究期間

登録期間:2015年1月～2020年1月

研究期間:2015年1月～2020年1月

0.8.問い合わせ先

研究事務局

角舎学行 広島大学病院 乳腺外科 講師

〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3

FAX: ×××-×××-×××× 電話: ×××-×××-××××

1.研究の実施

本臨床研究は、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則を遵守し、「臨床研究に関する倫理指針」を尊重する。

2.目的

妊娠可能年齢で発症し、かつ薬物療法によって今後の妊娠に支障をきたす可能性のある乳癌患者を対象に妊孕性温存を支援することで、その有用性と安全性を評価する。

3.評価項目

Primary endpoint

生殖補助医療を受けた症例数とその方法の内訳

Secondary endpoint

生殖補助医療に伴う合併症、移植に至った患者数、妊娠に至った患者数、生児を獲得した患者数
乳癌の予後

4.背景

4.1 我が国の乳癌の発症率は20代後半から発症率が増加し40代でピークとなる。妊娠可能年齢に発症した乳癌患者は、薬物療法や内分泌療法によって治療中の妊娠が妨げられその後の自然妊娠の適齢期を逸する、あるいは化学療法によって引き起こされた早期閉経等によって妊孕性(妊娠できる能力)を喪失してしまう可能性を有している。乳癌の集学的治療の進歩によって乳癌の根治を望める患者において、治療後の生活の質(QOL=quality of life)の一つとして子供を産む可能性を残すこの支援は急務の課題と言える。近年では生殖補助医療技術の目覚ましい発展により、一定の制限付きながらも妊孕性温存支援に有望な手段が普及されつつある。2014年6月に日本産科婦人科学会より「医学的適応による未受精卵子および卵巣組織の採取・凍結・保存について、「悪性腫瘍などに罹患した女性に対し、その原疾患治療を目的として外科的療法、化学療法、放射線療法などを行うことにより、その女性が妊娠・出産を経験する前に卵巣機能が低下し、その結果、妊孕性が失われると予測される場合、妊孕性を温存する方法として、女性本人の意思に基づき、未受精卵子を採取・凍結・保存することが考えられる。—中略—なお、同じ目的で行われる卵巣組織の採取・凍結・保存については未受精卵子の場合と同じ医療行為に属するものであり、基本的に本法に含まれるものと考え、本見解を準用する」との見解が示された。卵巣組織凍結保存の歴史はまだ浅く、2004年に最初の出産例が報告された後、現在までに約30例の報告と稀少であるものの、卵巣組織を移植された60症例に関する検討では、93%の患者で卵巣機能が回復したと報告されており、その有効性がしめされつつある。2014年8月時点で、12施設で卵巣組織凍結保存・移植が施行可能となっており、広島県では県立広島病院生殖医療科で施行されている。我々は、乳癌患者における妊孕性温存支援において受精卵/未受精卵、および卵巣組織の凍結保存の3つの方法を考え、

この3つの方法全てに対応している県立広島病院生殖医療科との連携によって、データ蓄積と妊娠可能年齢の乳癌患者に対する妊孕性温存支援の実態と有効性を明らかにする。

4.2.治療計画の設定根拠

本研究の主たる目的は、妊娠可能年齢で発症し、かつ薬物療法によって今後の妊娠に支障をきたす可能性のある乳癌患者を対象に妊孕性温存を支援することで、その有用性と安全性を評価することである。本研究では妊娠可能年齢を40歳以下と定義した。我が国の40歳以下の乳癌発症率は全年代の約5%と報告されており、関連施設の合計年間手術症例は約600例であるために、年間におよそ30名、3年間で90名の患者と推定した。期待値を50%とし、除外、脱落例を考慮し目標症例数を30例と決定した。

5.本臨床研究で用いる基準

乳癌の情報（病期、組織型、ホルモン受容体、HER2受容体、核異型度など）

乳癌治療情報（術式、化学療法レジメン、内分泌療法、放射線治療、抗HER2療法内容）

乳癌治療における妊娠不許可期間

生殖補助医療の手段：受精卵保存、未受精卵保存、卵巣組織保存に引き続く体外受精、胚移植および卵巣移植

県立広島病院生殖医療科の受診から採卵までに要した期間

生殖補助医療の合併症：卵巣過刺激症候群など

生殖補助医療を希望しても弊害となった因子：例）経済的理由、乳癌の病状など

乳癌の予後

6.症例選択基準

6.1.適格基準

以下の基準をすべて満たす症例とする。

- 遠隔転移を有さない手術可能な原発性乳がん女性症例（初診時：T1a-3N0-2M0）
- 生検にて組織学的に確認された浸潤性乳癌
- エストロゲン受容体（ER）およびプロゲステロン受容体（PgR）の発現が免疫組織染色（IHC）法にて評価されている
- HER2がIHC法またはFISH法にて評価されている
- 40歳以下
- 測定可能病変を有する症例
- 主要臓器（骨髄、心、肝、腎など）の機能が保持されている症例
- 一般状態 ECOG Performance Status（P.S.）が0-1の症例
- 本研究の参加について、被験者本人の自由意思による同意が文書にて得られている症例
- 凍結保存中は原則として1年に1回の外来受診を必要とする

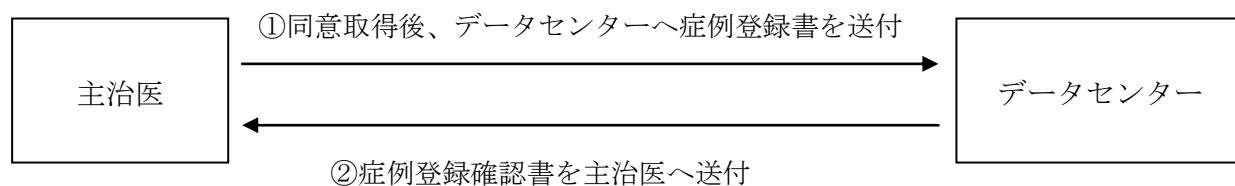
6.2.除外基準

- 診断から術後を通じて挙児希望がない
- 転移性乳癌
- 再発乳癌
- 移植や妊娠に著しく支障をきたしうる婦人科疾患および全身性疾患がある
- その他、研究責任医師が不相当と判断する場合

7.症例登録

担当医師は対象症例が選択基準に該当し、除外基準に該当しないことを確認し、下記の手順で症例の登録を行う

- 文書により患者から同意を取得し、症例登録書に必要事項を記載してデータセンターに症例の登録を行う。
- データセンターは、症例登録書の記載内容について対象としての適格性を確認し、症例登録を行う。データセンターは症例登録確認書を施設に送付する



データセンター

広島大学病院 乳腺外科

担当:〇〇〇〇

FAX: ×××-×××-×××× 電話: ×××-×××-××××

E-mail: □□△@□□□

受付時間:月～金 9~17時。国民の祝日・年末年始 12/29-1/3 を除く。

8.観察計画

同意撤回あるいは死亡を認めた場合を除き、すべての症例を対象に5年間追跡調査を行う。

8.1.

乳癌について:

- 1.) 手術実施日、手術術式(原発巣およびリンパ節)、センチネルリンパ節生検の有無、郭清の有無
- 2.) 切除組織における病理学的診断
 - (ア) 手術で切除された組織(原発巣およびリンパ節)はホルマリン固定およびパラフィンブロックを作成し、診断に用いる。可能であれば切除組織全体からH&E染色標本を作成する。
 - (イ) 組織学的効果の評価は12.2に記載の基準に従って行う。
 - (ウ) 原発巣におけるER、PgR発現状況、HER2発現状況(IHC法もしくはFISH法)、組織学的リンパ節転移個数

(エ) 原発巣の切除断端状況

(オ) その他病理所見コメント

- 3.) 断端陰性目的の追加切除を施行した場合は、その術日と病理結果、最終断端状況
- 4.) 術後放射線治療(部位、線量、時期)
- 5.) 術後薬物療法
- 6.) 転帰:6 ヶ月、1 年、2 年、3 年、4 年、5 年
- 7.) その他:研究終了・中止日、終了・中止の区分・理由

8.2.生殖補助医療について

- 1) 県立広島病院生殖医療科 初診日
- 2) 生殖補助医療の選択と選択理由(希望しなかった場合もその旨と理由を記載する)
- 3) 生殖補助医療開始日(卵胞刺激開始日、採卵日、卵巣組織採取日など)
- 4) 胚移植日、卵巣自家移植日
- 5) 妊娠確認日
- 6) 出産日

8.3. 緊急報告手順

研究担当医は観察期間中に何らかの緊急報告の対象となる重篤な有害事象が観察された場合は、「重篤な有害事象に関する報告書」に所定事項を記載し直ちに医療機関の長に報告するとともに、24時間以内に、データセンターへ口頭で報告し、有害事象発生を知ってから 72 時間以内にデータセンターへ FAX にて送信する。報告された重篤な有害事象は研究事務局で必要に応じて、効果・安全性委員会に評価を依頼し、本研究の継続・中止などについて検討する。また、有害事象情報を記述した症例報告(A4 自由書式)を作成する。

緊急連絡先:

研究事務局

広島大学病院 乳腺外科

担当:〇〇〇〇

FAX:×××-×××-×××× 電話:×××-×××-××××

E-mail:〇〇□@□△△

8.4. 解析対象集団

全登録症例から、登録後に不適格と判明した症例を除いた集団を対象とする。

9. 倫理的事項

9.1. 患者の保護

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則を遵守し、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に従って実施する。また、「臨床研究に関する倫理指針」を尊重す

る。

9.2. 研究参加により期待される利益及び起こり得る危険の要約

9.3. 予想される利益

本研究で対象とする患者、家族に生殖補助医療の情報を享受することができ、選択肢を増やすことができるという利益が期待される。

9.4. 予想される危険と不利益

生殖補助医療の歴史は浅く、卵胞刺激が乳癌の再発や予後に影響するかどうかの明確なエビデンスはない。採卵に要する期間が乳癌薬物治療開始を遅らせる可能性がある。卵巣組織凍結保存は先進的技術であり、未知の合併症の可能性がある。

9.5. 説明と同意(インフォームド・コンセント)

登録に先立って、担当医は患者本人に各施設の審査委員会(治験審査委員会、臨床研究委員会、倫理委員会など、施設の規定による)の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明し、患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、研究への参加について依頼する。患者本人が研究参加に同意した場合、付表の同意書を用い、説明した医師名、説明を受けた患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。

【説明内容】

- この説明文書について
- 臨床研究について
- 臨床研究の概要について
- 臨床研究の内容
- 予想される効果と副作用
- 研究参加の留意点について
- 費用負担について
- 資金源および利益相反について
- 同意書について
- 同意しない場合であっても不利益を受けないこと
- 同意した場合でも随時これを撤回できること
- 重大な健康被害への対応について
- プライバシーについて
- 本研究の科学的・倫理的な妥当性について
- 連絡先または相談窓口患者の人権の保護に関し必要な事項

9.6. 個人情報の保護

9.6.1. 個人情報保護の方法

本研究において得られたデータは連結可能匿名化を行う。提供者の個人識別情報(氏名、カルテ番

号)およびその対応表は、データセンターにより管理され、匿名化した状態のデータのみを収集する。個人情報管理者は外部とは独立したパーソナルコンピュータで管理し、個人情報管理者しか知らないパスワードを設定し、コンピュータをセキュリティーの厳重な部屋に保管することにより、情報の漏洩に対する安全対策を講じる。また、対応表は外部には提供することはない。なお、本研究結果が公表される際には、患者の個人情報は一切公表されない。

9.6.2. 個人情報開示の考え方

被験者又は代理人から、当該被験者が識別される保有する個人情報の開示を求められたときは、原則として被験者に対し、遅滞なく、当該保有する個人情報を開示する。

10. 研究計画書の変更、研究の中止

10.1. 研究実施計画書の変更

本研究の研究実施計画書や同意説明文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ広島大学臨床研究倫理審査委員会の承認を必要とする。

10.2. 研究の早期中止基準

本研究中に研究全体を中止せざるを得ない理由が生じた場合、すみやかに研究の中止ならびにその理由を研究責任医師に文書にて報告する。

10.3. 研究の終了

研究責任医師は、必要な場合は当該医療機関の長に終了報告書を提出する。

11. 調査票などの記入および提出要領

11.1. 調査票の記入

黒のボールペンまたはペンにて記入する。訂正がある場合には二重線で消し、再記入する。表紙の担当医師名の欄には担当医師が自筆署名を行う。

11.2. 調査票などの提出要領

本研究で用いる記録用紙(Case Report Form:CRF)と提出期限は以下のとおりである。

承認通過連絡書:承認通過時にデータセンターに FAX 送付

症例登録書:同意が得られた1か月以内にデータセンターに FAX 送付

登録確認書(登録番号を記載):データセンターより FAX 送付

中止報告書:重篤または未知の有害事象や死亡症例が出現した場合は48時間以内に FAX 送付

12. 研究結果の帰属

本研究の成果は、広島大学病院 乳腺外科に帰属するものとする。

研究結果については、国内の主要学会もしくは国際学会で発表するとともに、雑誌への論文投稿を行う

ことを目的とする。

学会発表および論文投稿は、原則として症例数の多い施設(登録医師)、研究代表者、プロトコール作成者の順とするが、研究参加施設の承認を得て行うことができる。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は、筆頭を研究事務局とし、以下、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設責任者、統計担当、最後に研究代表者を記載する順を基本とする。

いずれにおいても、発表前に研究代表者とプロトコール責任者の承認を得る。

13. 研究の資金源および利益相反について

本研究は広島大学原爆放射線医科学研究所腫瘍外科研究分野の資金により実施する。なお、利害の衝突に関しては、医療機関内の規定に従い対応する。

14. 研究組織

14.1 研究代表者

広島大学病院 腫瘍外科 教授 ○○○○

14.2. 研究事務局

広島大学病院 乳腺外科

○○○○

〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3 霞総合研究棟 5階

FAX: ×××-×××-×××× 電話: ×××-×××-××××

14.3.研究分担者

病院乳腺外科 医科診療医 ○○○○

病院乳腺外科 医科診療医 ○○○○

病院乳腺外科 講師 ○○○○

病院乳腺外科 助教 ○○○○

病院乳腺外科 助教 ○○○○

病院乳腺外科 医科診療医 ○○○○

病院乳腺外科 医科診療医 ○○○○

県立広島病院 生殖医療科 主任部長 ○○○○

県立広島病院 生殖医療科 部長 ○○○○

14.4. 研究参加予定施設

広島大学病院

県立広島病院

JA 広島総合病院

JA 尾道総合病院

呉医療センター

広島市立安佐市民病院

14.5. 効果・安全性評価委員

広島大学病院 乳腺外科 ○○○○

14.6. データセンター

広島大学病院 乳腺外科

担当:○○○○

FAX:×××-×××-×××× 電話: ×××-×××-××××

E-mail:△△△@□□□

受付時間:月～金 9～17時。国民の祝日・年末年始 12/29-1/3を除く。

15.参考文献

- ・特定非営利活動法人日本がん・生殖医療研究会 <http://www.j-sfp.org/index.html>
- ・平成24年度厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん戦略事業)
「乳癌患者における妊孕性保持支援のための治療選択および患者支援プログラム・関係ガイドライン策定の開発」班 編。乳がん治療にあたり将来の出産をご希望の患者さんへ