

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
小児・若年がん長期生存者に対する妊孕性のエビデンスと
生殖医療ネットワーク構築に関する研究
総合研究報告書

「若年早期乳癌患者に対する生殖技術の安全性および治療後の
妊孕性に関するデータベース構築に関するパイロット研究」

研究分担者 清水千佳子 国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科 医長

研究要旨

乳癌治療に伴う不妊は、挙児希望のある若年乳癌患者のクオリティ・オブ・ライフに大きな影響をもたらすことが知られている。国内では、2014年に先行研究により作成した診療ガイドライン「乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療の手引き」（金原出版）が刊行され、若年乳癌患者に関わる医療者への啓発が進み、一部の地域においてはがん・生殖医療ネットワークが構築されつつある。

しかし乳癌治療に関連した妊孕性対策に関しては、乳癌治療後の生殖医療の利用や妊娠出産の安全性、および生殖医療のアウトカムに関するエビデンスの不足が課題である。術後ホルモン療法の中止の安全性に関しては、国際的な医師主導臨床研究として **POSITIVE** 試験が開始しているが、それ以外にも乳癌患者の妊孕性に関しては様々なクリニカルクエスチョンがある。

そこで本研究では、国内の乳癌患者の妊孕性に関する実態を把握するだけでなく、乳癌治療後の生殖医療の利用や妊娠出産の安全性、生殖医療に関するアウトカムについてのエビデンスを創出し得るデータベースを構築すべく、多角的な検討を行いながら前向き観察研究の研究計画の素案作りを行った。

A. 研究目的

女性の社会進出にともなう晩婚・晩産化の影響で、乳癌と診断された時点で妊娠・出産を経験していない若年乳癌患者も少なくない。乳癌治療に伴う不妊は、挙児希望のある若年乳癌患者のクオリティ・オブ・ライフに大きな影響をもたらすことが知られている。I期、II期であれ

ば5年生存割合は90%を超えるような時代になってきており、乳がんと診断されてからの人生をより豊かに生きたいと願う患者ニーズに応えるような形で、近年、がん治療医の中でも乳癌患者の妊娠・出産、妊孕性保持といった問題への関心が高まっている。2014年には清水らの先行研究により作成した診療ガイドライン

「乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療の手引き」(金原出版)が刊行された。しかし乳癌患者の妊孕性対策に関しては、乳癌治療後の生殖医療の利用や妊娠出産の安全性、および生殖医療のアウトカムに関するエビデンスが不足しており、国内外の研究者が臨床研究に取り組んでいる。

妊娠・出産に関する意思決定は、医学的エビデンスのみによるわけではない。患者個人の価値観や、患者の置かれた社会経済的状況に大きく依存する。したがって、乳癌患者の妊孕性に関する介入の多くは、ランダム化比較試験での検証が不可能であり、様々な症例の経験をもとに前向きデータベース(レジストリー)を構築し、背景因子を調整した解析を行うのが最適な方法論と考えられる。

そこで本研究では、国内の乳癌患者の妊孕性に関する実態を把握するだけでなく、妊娠・出産や生殖医療の安全性の乳癌治療後の生殖医療の利用や妊娠出産の安全性、生殖医療に関するアウトカムについての有用なエビデンスを創出し得るデータベースを構築すべく、前向き観察研究の研究計画を策定した。

B. 研究方法

(1) 海外の動向の調査

海外の乳癌患者の妊孕性に関する研究の動向を調査するため、International Breast Cancer Study Group (IBCSG)の研究者会議に参加し、同研究グループが計画している国際多施設共同試験Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer (POSITIVE)試験(IBCSG48-14/BIG8-13)

に関する情報を収集、さらに米国 Dana Farber 研究所の Ann Partridge 博士を招聘し、乳癌患者の生殖医療を中心テーマとしたがんサバイバーシップに関するシンポジウムを開催した。

(2) 乳癌患者の生殖に関する施設間連携についての後方視的検討

2007年1月から2015年11月までに国立がん研究センター中央病院から聖路加国際病院生殖医療センターに紹介した乳がん患者を対象に、カルテ調査による後方視的検討を行った。

(3) 前向き観察研究の計画

国内において、根治的治療を受ける若年乳癌患者に対して実施されている妊孕性対策の実態を明らかにし、さらに若年早期乳癌患者に対する乳癌治療開始前生殖医療の安全性を検討するための前向きデータベースを構築することを目的に、観察研究を計画した。

この観察研究は、妊孕性についての情報提供が若年乳癌患者に与える心理社会的影響について明らかにすることも目的とする[心理社会的影響に関する検討は、学術振興会学術研究助成基金助成金基盤研究(C) 課題番号 15K11642(研究代表者渡邊知映)において行う。]。

本研究ではまず前向き観察研究の素案を作成した。また、研究計画のブラッシュアップを目的に、実地臨床のモデル症例を用いた多領域・多職種による症例検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究で実施した後方視的検討および計画の前向き研究計画は、いずれも人を

対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して実施する。

C. 研究結果

乳癌患者の妊孕性に関する海外の臨床研究の動向、施設間連携の検討、多角的な検討を踏まえ、前向き観察研究の研究計画を策定した。2017年3月17日現在の研究計画は、別紙1の通りである。

D. 考察

乳癌患者の妊孕性に関連したエビデンス創出に役立つデータベースの構築に向けて、前向き観察研究を計画した。本研究を完遂することにより、日本人若年乳癌患者の妊孕性に関する医療の実態が明らかになり、若年乳癌患者の意思決定に役立つものと思われる。

E. 結論

本研究では、国内の乳癌患者の妊孕性に関する実態を把握するだけでなく、乳癌治療後の生殖医療の利用や妊娠出産の安全性、生殖医療に関するアウトカムについてのエビデンスを創出し得るデータベースを構築すべく、多角的な検討を行いながら、前向き観察研究の研究計画の素案を策定した。次年度、研究計画の最終案が確定次第、実際の症例集積を開始する。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

Shimizu C. Breast cancer in young

women: its biological and clinical uniqueness and needs of comprehensive care. *Breast Cancer* 2014; 21: 641-642.

北野敦子、清水千佳子。乳癌患者におけるサバイバーシップの問題とその支援。*乳癌の臨床* 2014; 29: 469-480

清水千佳子。若年乳癌患者の妊孕性に関する支援。*Cancer Board 乳癌* 2014; 73:72-75

北野敦子、清水千佳子。乳がん患者における医療連携の現状と問題点。産婦人科の実際 64; 1009-1013, 2015。

清水千佳子。化学療法・腫瘍内科の現状 抗がん剤の晩期毒性 不妊とその対策。*医学のあゆみ* 254; 673-676, 2015。

清水千佳子。乳癌治療後の妊娠・出産。*日本医事新報* 4749; 59-60, 2015。

清水千佳子。乳癌患者と生殖医療ー「診療の手引き」の作成。癌と化学療法 42; 2441-2443, 2015。

清水千佳子。若年成人がん患者の支援。*癌と化学療法* 2017; 44: 24-27.

河知あすか、清水千佳子。抗がん剤治療後のフォローアップ①：治療がひと段落した「がんサバイバー」の身体症状と社会生活。*ホスピタリスト* 2016; 4 巻 3号 Page 483-489.

2. 学会発表

清水千佳子。EBM 再考ー乳癌、妊孕性、サバイバーシップ、チーム医療。第23回

日本乳癌学会総会シンポジウム（東京）。
平成 27 年 7 月。

清水千佳子。乳癌患者・サバイバーのヘルスケア。第 29 回日本女性医学学会シンポジウム（東京）平成 26 年 11 月

北野 敦子, 清水 千佳子, 加藤 友康, 塩田 恭子, 秋谷 文, 百枝 幹雄, 藤原 康弘
がん専門病院におけるがん・生殖病院連携の実際と今後の展望 充実したがん・生殖連携に向けたモデル開発。第 24 回日本乳癌学会総会プログラム抄録集
Page352(2016.06)

Kitano A, Shimizu C. Factors associated with treatment delay in women with primary breast cancer who were referred to reproductive specialist. The 2nd Asian Breast Cancer Conference (2016.10)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

若年早期乳癌患者に対する乳癌治療開始前妊孕性対策の実態と影響因子の探索

研究実施計画書

研究代表者： 清水 千佳子

国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科

研究事務局： 渡邊 知映

上智大学 総合人間科学部 看護学科内

〒102-8854

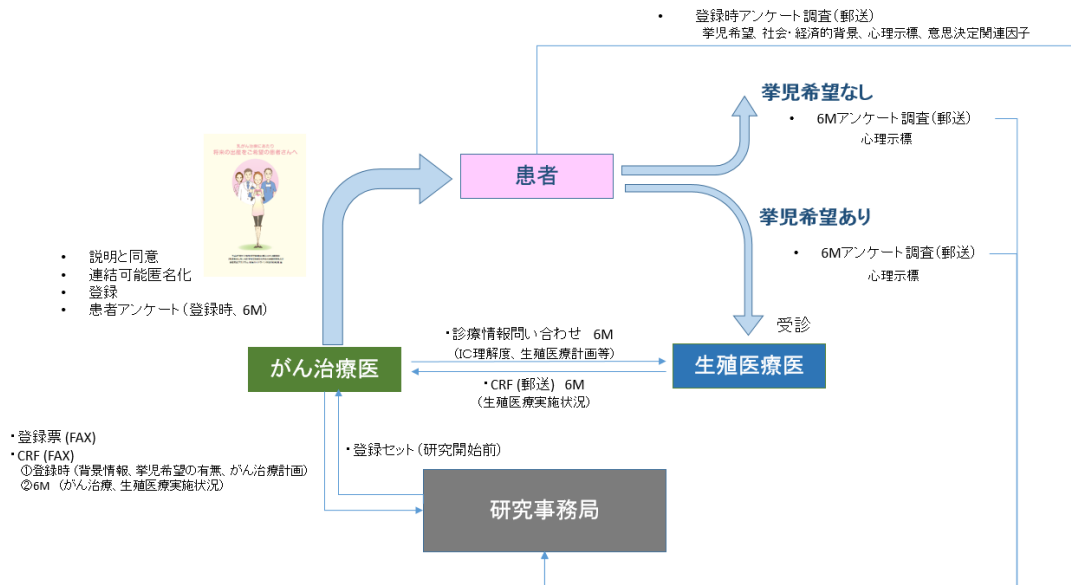
東京都千代田区紀尾井町 7-1

TEL:03-3238-4669[直通]

Ver 1.0 2015.06.25

Ver 1.1 2017.03.17

0 シェーマ



1 目的

- 1) 我が国における若年乳癌患者に対する妊孕性対策の実態とその影響因子について明らかにする。
- 2) 若年早期乳癌患者に対する乳癌治療開始前生殖医療の安全性と若年乳癌患者に与える心理社会的影響について明らかにする。
- 3) 妊孕性対策が若年乳癌患者の予後に与える影響を検討する。

2 背景と研究計画の根拠

2.1 若年性乳癌の疫学と乳癌治療後の妊娠出産について

本邦において、年間乳癌罹患者数 60000 例のうち、40 歳未満の若年女性は 4000 人に及び、なかでも 35-39 歳の年齢層での罹患者数は増加している。乳癌初期治療における薬物療法は、生命予後を改善するが、化学療法による卵巣機能障害や長期内分泌療法は妊孕性の保持を困難にするため、育児希望のある患者のサバイバースhipにおいて大きな影響をもつ。2006 年には、American Society of Clinical Oncology からすべてのがん患者に対し、妊孕性保持の支援を推奨するガイドラインが提出された。ドイツでは、主要医療機関の癌治療医と生殖医療医により、FertiPROTEKT が組織され、ガイドラインの作成や登録システム、オンラインコンサルテーションシステムを通じて、がん患者の妊孕性保持の品質管理を目指している。

本邦においては、2012 年に日本がん・生殖医療研究会が発足され、癌治療医と生殖医療医との連携システムの構築が進みつつある。さらに、2014 年には厚労科研第 3 次対がん総合戦略研究事業清水班では「乳癌患者の妊娠出産と生殖医療に関する診療の手引き」が診療ガイドラインとして刊行され、乳癌治療医および生殖医療医の相互の専門領域のエビデ

ンスへの理解が深まってきた。

2.2 乳癌患者に対する生殖医療について

2013年に改定された American Society of Clinical Oncology のガイドラインによれば、生殖年齢にある癌患者に対して提供される標準的妊孕性対策として、受精卵・未受精卵・卵巣組織の凍結保存等が挙げられている。国内においても、癌治療医と生殖医療医との連携体制の強化や「乳癌患者の妊娠出産と生殖医療に関する診療の手引き」刊行にともない、乳癌患者に対する情報提供や生殖医療の実施が増加傾向にある。しかし、これらの生殖医療に関する選択肢は必ずしも挙児希望を有するすべての乳癌患者に提示されておらず、またこれらの生殖技術の有効性や適応条件、安全性については、十分に検討されているとはいえない。さらに、乳癌治療前に乳癌治療医より情報提供され妊孕性対策を実施に至るかどうかにかかわらずどのような患者背景・情報提供内容のありかた、および心理社会的要因が関与しているかについても明らかになっていない。

2.3 本研究を計画した理由

本研究は、現在国内において、根治的治療を受ける若年乳癌患者に対して実施されている妊孕性対策の実態を明らかにし、生殖医療への受診契機に影響を及ぼす要因について、原疾患因子、医療者からの情報提供のあり方、患者自身の心理社会的背景等から多角的な因子構造を明らかにすることを目的として計画した。本研究によって、実際に国内の臨床現場でどのような患者に、どのような妊孕性対策が行われているのか、その実態を明らかにすることができれば、若年乳癌患者に対する妊孕性対策支援のあり方について重要な示唆が得られるとともに、今後、乳癌患者における生殖医療を利用した妊孕性保持の安全性に関する検討を行ううえで重要な基礎データとなると考えられる。

3 対象

40歳未満で診断をうけた初発乳癌女性患者

3.1 適格基準

- ① 乳癌診断時年齢が40歳未満である
- ② Stage 0期-III期
- ③ 原発性乳癌に対する治療が予定されている
- ④ 診断時に月経を認めている
- ⑤ 本研究への参加について本人の文書による同意が得られている

3.2 除外基準

- ① 主治医より本研究への参加が不適切であると判断された患者

3.3 適格基準の設定根拠

①の年齢設定については、薬物治療終了時に生殖可能年齢にあることを前提とするため、40歳未満とした。

4.4 研究の方法

4.4.1 研究デザイン

登録観察研究とし、中央登録方式で実施する。

4.4.2 研究の流れ

4.4.2.1 乳癌に対する治療の決定

原発性乳癌に対する標準治療に準ずる。薬物療法の選択は担当医の判断に委ねる。担当医は登録後6ヶ月の時点で、乳癌および乳癌治療に関する臨床情報（臨床情報 2-1）を収集し、研究事務局に FAX にて送付する。

4.4.2.2 患者への情報提供と調査

癌治療についての情報提供時に、平成24年度公正労働科学研究費補助金（第3次対がん事業）「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」班が作成した患者用冊子「乳がん治療にあたり将来の出産をご希望の患者さんへ」のパンフレットを用いて、癌治療による妊孕性への影響、生殖医療等妊孕性保持の意思決定にあたり必要な情報を提供する。このとき本研究についての説明を行い、参加への同意が得られた患者については登録票を用いて登録し、将来の挙児希望の有無を含め背景情報を収集する（登録時患者情報）。また患者にベースラインの調査用紙（登録時アンケート）を配布し、郵送にて研究事務局に回収する。また登録後6ヶ月の時点で、担当医より再度調査調査（6ヵ月後アンケート）を配布し、郵送にて研究事務局に回収する。

4.4.2.3 生殖医療医への紹介と生殖医療に関する調査

将来の挙児を希望、あるいは不明との意思を表示した患者は、生殖医療医に紹介する。乳癌治療開始前に生殖医療を実施する期間は、術前化学療法が施行される場合は、原則として治療開始前8週間以内とする。術後補助療法開始前の場合は、最大12週まで許容される。登録後6ヶ月の時点で担当医は生殖医療医に診療内容についての情報収集を行う（臨床情報 2-2）。収集した情報は研究事務局に FAX にて送付する。

4.5 観察項目

4.5.1

1) 登録前のスクリーニングとして以下の項目を調査する。

- ① 年齢、婚姻、挙児希望、経済状況、就労状況
- ② 既往歴、現病歴、家族歴、不妊治療歴
- ③ 妊娠・出産歴・月経状況
- ④ 妊孕性対策として説明された内容
- ⑤ 精神健康度 Hospital Anxiety and Depression Scale : HADS 日本語版 14 項目
- ⑥ 意思決定に対する満足度 Decisional Conflict Scale :DCS 日本版
- ⑦ がん治療と妊孕性に関する意識 Reproductive Concerns After Cancer Scale
- ⑧ 母性に対する意識 母性理念尺度

4.5.2 登録 6 か月後のフォローアップ項目

1) 原発巣の病巣所見(登録 6 か月後のみ)

- TNM 分類、グレード分類、Ki-67 発現状況、組織学的リンパ節転移個数
- ホルモン受容体発現状況、HER2 受容体発現状況
原発病巣に対する治療
- 手術歴、手術日
- 化学療法歴、内分泌療法歴、放射線治療歴
再発の有無（再発確認日、確認方法 等）

4.5.3 登録後 1 年後以降のフォローアップ項目（登録後 10 年目まで 1 年毎）

- ① 再発の有無、死亡の有無
- ② 妊娠の有無、妊娠の方法（自然妊娠/凍結卵・凍結胚利用）、妊娠の転帰、妊娠合併症の有無
- ③ 児の転帰
- ④ パートナーの有無、就労状況

2) 妊孕性対策関連項目

乳癌治療医より紹介状とともに、以下の事項に関する調査用紙を同封し、生殖医療医が記入乳癌治療医に送付する（登録後 6 ヶ月時に回収）。継続している場合は、本研究終了時に追加報告を依頼する。

- ① 妊孕性対策の実施の有無とその主な理由
- ② 生殖医療が実施された場合は、その実施状況
凍結保存された卵・胚・卵巣組織の種類、個数、卵巣刺激方法
生殖医療初診日から癌治療が開始されるまでの日数
生殖医療にともなう有害事象の有無とその内容

AMH

3) 心理社会的関連因子

- ① 精神健康度 Hospital Anxiety and Depression Scale : HADS 日本語版 14 項目
- ② 意思決定に対する満足度 Decisional Conflict Scale :DCS 日本版
- ③ がん治療と妊孕性に関する意識 Reproductive Concerns After Cancer Scale

5 登録

観察研究とし、中央登録方式にて実施する。

5.1 登録手順

- ① 研究担当医師は、「4.1 適格基準」に合致し、「4.2 除外基準」に該当しないことを確認する。
- ② 「参加者への説明文書および同意文書」を用いて本研究への同意説明をおこない、患者が試験の内容を十分に理解したことを確認した上で、患者本人の自由意思による研究参加の同意を、記名捺印または署名された同意文書により取得する。
- ③ 「患者登録票」に必要な事項をすべて記入の上、研究事務局へ FAX (メールも可) により送付する。
- ④ 事務局は適格性を確認した後、「登録確認通知書」に登録番号、を記入の上、施設責任医師に FAX (メールも可) にて連絡する。

5.2 研究事務局

渡邊 知映

上智大学総合人間科学部看護学科内上智大学 総合人間科学部 看護学科内

〒102-8854

東京都千代田区紀尾井町 7-1

TEL・Fax:03-3238-4669[直通]

受付時間：9 時～17 時

(祝祭日、土曜、日曜、年末年始 12/29~1/3 を除く)

5.3 登録に際しての注意事項

- ① 研究事務局で適格性が確認された後に登録番号が発行され、この通知をもって登録とする。
- ② 一度登録された患者は登録取り消しはなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報を採用する。
- ③ 誤登録・重複登録が判明した際には速やかに研究事務局に連絡すること。

6 観察・検査・報告項目とスケジュール

	登録時	6か月後
属性(年齢・妊娠出産歴・家族歴・不妊治療歴・母性に対する意識)	○	
原発巣の病巣所見 TNM分類、グレード分類、Ki-67発現状況、組織学的リンパ節転移個数 ホルモン受容体発現状況、HER2受容体発現状況		○
原発病巣に対する治療 手術歴、手術日、化学療法歴、内分泌療法歴、放射線治療歴		○
予後調査 再発・転移の有無		○
月経状況・挙児希望・婚姻状況・経済状況・就労状況	○	○
生殖医療実施の有無とその主な理由 生殖医療実施状況(凍結胚、卵子、組織・卵巣刺激法・有害事象・治療後ART)	○	○
精神健康度(HADS)・意思決定への評価(DCS) がん治療と妊孕性に関する意識(RCACs)	○	○

6.1 評価項目

6.1.1 患者背景因子

- ① 年齢、婚姻、挙児希望、経済状況、就労状況
- ② 既往歴、現病歴、家族歴、不妊治療歴
- ③ 妊娠・出産歴・月経状況
- ④ 妊孕性対策として説明された内容
- ⑤ 母性に対する意識 母性理念尺度

6.2 乳癌治療開始前妊孕性対策関連

- ① 乳癌治療医より説明された妊孕性対策の内容と理解度
- ② 妊孕性対策の実施の有無とその主な理由
- ③ 生殖医療が実施された場合は、その実施状況
 - (ア) 凍結保存された卵・胚・卵巣組織の種類、個数、卵巣刺激方法
 - (イ) 生殖医療初診日から癌治療が開始されるまでの日数
 - (ウ) 生殖医療にともなう有害事象の内容
- ④ 月経状況・AMH・挙児希望の有無

6.3 心理社会的関連因子

- ① 精神健康度 Hospital Anxiety and Depression Scale : HADS 日本語版 14 項目
- ② 意思決定に対する満足度 Decisional Conflict Scale :DCS 日本版
- ③ がん治療と妊孕性に関する意識 Reproductive Concerns After Cancer Scale

6.4 乳癌関連因子

①原発巣の病巣所見(登録 6 か月後のみ)

- TNM 分類、グレード分類、Ki-67 発現状況、組織学的リンパ節転移個数
- ホルモン受容体発現状況、HER2 受容体発現状況

②原発病巣に対する治療

- 手術歴、手術日
- 化学療法歴、内分泌療法歴、放射線治療歴

④再発の有無（再発確認日、確認方法 等）

6.5 治療中および治療中止後のスケジュール

本研究は観察研究のため、観察・検査に関するスケジュールは規定しない。標準的な観察・検査スケジュールに従って行うこと。また、他の臨床試験に参加している場合は、その実施計画書に準ずる。

7 本研究で用いる基準と定義

7.1 臨床病期 (stage) 分類

「乳癌取り扱い規約（第 17 版，2012 年）」を用いる。

UICC-TNM 分類（第 7 版）準拠

7.2 ホルモン受容体発現状況の判定

ER 陽性：免疫組織染色にて染色陽性細胞占有率 1%以上と判定されたものを陽性と定義する。

PgR 陽性：免疫組織染色にて染色陽性細胞占有率 1%以上と判定されたものを陽性と定義する。

7.3 HER2 発現状況の判定

HER2 発現状況について、Immunohistochemistry (IHC) 法および Fluorescence in situ hybridization (FISH) 法による判定基準は、トラスツズマブ病理部会作成の HER2 検査ガイド乳癌編改訂第 3 版 15)に従うこととする。

8 目標症例数と研究期間

8.1 目標症例数

目標症例数 300 例

8.2 研究期間

総研究実施期間：研究許可日より 11 年間

登録期間：1 年間

観察期間：10 年間

8.3 目標症例数設定の根拠

パイロット研究 300 例

症例数は研究参加 11 施設における 40 歳未満の年間初発乳癌患者数は総計 400 例ほどと見積もられ、うち 75%が本研究に同意すると仮定し、登録可能数を基に 300 例を目標とする。なお影響因子の探索に用いるロジスティック回帰モデルでは、慣習的にアウトカム人数の 10 分の 1 程度の説明変数が検討できるといわれていることから、100 人が受診すると仮定すると 10 個程度の因子を検討できる。なお、独立な説明変数を 10 個用いたロジスティック回帰ではオッズ比 1.5 の因子を統計学的有意に検出できる確率は約 75%である。

8.4 解析集団の定義

定期モニタリング、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

全適格例：「8.1 登録手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全適格例」とする。

9 データ収集の方法

9.1 データ収集及び提出

担当医師または臨床試験コーディネーター（CRC）は、本研究に登録された全ての症例を対象として研究完了まで、研究の進捗にあわせてデータの提出を行う。CRC が記入あるいは入力を行う場合には担当医師の確認を得る。提出するデータの内容、提出時期を以下に示す。

- ① 登録は各施設担当医師が適格基準・除外基準を確認後、対象者への文書を用いた同意が得られたのち、Fax で登録票を事務局に送付する。同意が得られた対象者に対して、パンフレットを用いた情報提供を行う。
- ②事務局は適格性を確認した後、「登録確認通知書」に登録番号、を記入の上、施設責任医師に FAX（メールも可）にて連絡する。後日 CRF 一式を郵送する。
- ① 担当医師は送付された CRF に登録時情報(上記 6.1)を記入し、事務局に送付する。
- ② 患者アンケートは担当医より対象者に手渡しされ、後日事務局に直接郵送するように依頼する。
- ⑤生殖医療へ紹介する際には、担当医より生殖医に対して、本研究に参加していることと生殖医療実施状況に関する CRF を郵送する。生殖医療医は必要事項を記入し、担当医に返送する。
- ⑥ 6 か月後調査は乳癌治療状況については担当医が記載し、生殖医療実施状況については、

生殖医から返送されたものを担当医が事務局に郵送する。

患者アンケートは担当医より対象者に手渡しされ、後日事務局に直接郵送するように依頼する。

9.2 データマネジメント

研究事務局は別に定めるデータマネジメント計画に従って、提出されないデータの督促、提出されたデータの精査と問い合わせ、問い合わせ結果に基づくデータ修正、データベース管理を行う。また研究事務局は入力されたデータをもとにモニタリングのための資料を作成し、統計解析のための解析用データセットを作成する。

9.3 データの保管

本研究のデータは、研究期間終了後 5 年間保管する。

10 統計的事項

全ての統計解析は、統計解析計画書に従って実施する。統計解析は統計解析責任者が実施する。新たな統計解析計画の必要性が生じた場合は、研究組織内で検討・承認されたうえで実施する。

- ① 主要評価項目：全適格症例における治療開始前の生殖医療の受診率
- ② 副次評価項目：生殖医療の受診および妊孕性対策の実施への関連要因
- ③ 安全性の評価：乳癌治療前に行われた生殖医療にともなう有害事象の発現件数・内容

10.1 主たる解析

主要評価項目である生殖医療の受診率は点推定値と信頼区間を算出する。信頼区間は二項分布に基づく正確な方法で計算する。

10.2 副次的な解析

生殖医療の受診率の関連要因について、ロジスティック回帰モデルを用いて探索する。背景因子、乳がん関連因子、治療歴、心理社会的関連因子（各スケールの合計点、またはドメイン合計点）等を説明因子として用いる。

妊孕性対策の実施についても、受診率と同様の検討を行う。

乳癌治療前に行われた生殖医療の安全性の評価として、有害事象の発現件数・内容を因果関係・発現時期別等に集計する。

挙児希望有無別に乳がん治療内容を集計する。

11 倫理的事項

11.1 研究参加者の権利の保護

本試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（2014年12月22日厚生労働省）に従い、本試験実施計画書を遵守して実施する。本研究で取り扱う試料・情報等は、研究責任者が連結可能匿名化したうえで、研究・解析に使用する。匿名化の方法については、試料・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。個人と符号の対応表は個人情報管理責任者が保管する。

11.2 インフォームド・コンセントを受ける手続等

- ①事前に倫理委員会で承認の得られた説明文書・同意文書を研究対象者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で得る。
- ②研究対象者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られた時や、研究対象者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われる時は、速やかに研究対象者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に倫理委員会（臨床試験審査委員会）の承認を得て説明文書・同意文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得る。

11.3 個人情報等の取扱い

登録患者の氏名は参加施設から登録事務局へ知らされることはない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、被験者イニシャル、被験者識別コードを用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、研究事務局のデータベースに登録されることはない。なお、本研究結果を公表の際には、患者の個人情報は一切公表されない。

11.4 プロトコールの遵守

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本実施計画書を遵守する。

11.5 倫理審査委員会の承認

11.5.1 研究参加開始時の承認

本研究の参加に先立ち、施設責任医師は当該施設の倫理審査委員会において本研究への参加を承認されなければならない。施設の倫理審査委員会の承認が得られた場合、施設長の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で保管し、コピーは研究事務局で保管する。

11.5.2 倫理審査委員会承認の年次更新

施設責任医師は、年1回以上、本試験の継続について各施設の倫理審査委員会の審査・承認を得なければならない。契約の年次更新の手続きについては、各施設の規定に従う。

12 研究の費用負担

本研究は日常診療下の観察研究であり、既承認の薬剤を使用し日常診療の範囲で行われる。従って、研究期間中の薬剤、検査を含む診療費はすべて本研究に参加する患者の保険診療および自己負担によって支払われる。妊孕性対策として実施される生殖医療はすべて従来の不妊治療と同様に自費診療としておこなわれる。
なお、本研究参加に対する患者への謝礼等はない。

13 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

本研究に同意した後でも、疑問や不明な点があった場合は、自由に研究者への質問を受け入れる。研究者がその時点で得られる情報をもとに返答する。また、本研究の計画及び方法についての資料はいつでも閲覧可能とする。

《連絡先》

渡邊 知映

上智大学総合人間科学部看護学科内上智大学 総合人間科学部 看護学科
〒102-8854

東京都千代田区紀尾井町 7-1

TEL/FAX:03-3238-4669 (平日 9:00-17:00)

14 臨床研究の終了と早期中止

14.1 試験の中止

本研究中に中止せざるを得ない理由が生じた場合、研究代表者は、速やかに施設責任医師に試験の中止およびその理由を文書により報告する。

14.2 研究の終了

必要な場合、施設責任医師は当該医療機関の長に終了報告を提出する。

15. 研究参加者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

本研究は日常診療下の観察研究であり、本研究で実施する臨床検査は通常の経過観察で行なわれる検査及び治療目的の範囲を越えず、それによって患者が大きな不利益が生じることはない。アンケート調査は精神的負担を一時的に課す可能性はあるが、当調査の実施により若年乳癌患者の妊孕性に関するニーズの詳細な把握が可能となり、有用な情報提供へのつながるものであり本研究への参加のメリットの一つとして考えられる。本研究への参加により不安等の症状が増悪した場合には、精神腫瘍科にコンサルテーションを行うなど、適切に対応する。

本研究によって、実際に国内の臨床現場における乳癌患者に対する妊孕性対策の実態と、妊孕性保持に関する患者の心理が明らかになれば、今後の乳癌患者に対する妊孕性対策支援のあり方についての重要な示唆が得られると考えられ、その社会的利益は大きい。

16 研究に関する情報公開の方法

16.1 臨床試験のデータベース登録について

本臨床研究は、ヘルシンキ宣言ならびに人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（2014年12月22日厚生労働省）を遵守して実施することから、当該臨床研究の内容を公表するため、国立大学附属病院長会議(UMIN-CTR)が設置している公開データベースに臨床研究計画の登録を行う。

16.2 研究資金源

本研究は、厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業（研究代表者 三善陽子）および学術振興会学術研究助成基金助成金基盤研究(C) 課題番号 15K11642（研究代表者渡邊知映）を研究資金源とする。

16.3 研究成果の帰属と結果の公表

研究結果は、しかるべき学会に発表し、論文として報告する。

本研究結果の発表（学会発表および論文投稿）については、登録症例数など研究進捗への貢献度に応じて、共同研究者での合議の上、その分担を決定する。また発表の際には患者の秘密の保全に留意する。

17 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究の計画、実施、発表に関して可能性のある利益相反はない。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、金銭および個人の間接的な関係を含む。

18 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法

18.1 情報の保管及び破棄の方法

被験者の本研究終了後に継続する通常医療活動において活用される従来の診療情報については、医師法等の関連法規に従い保管する。本研究の実施のために匿名化され取得した研究関連情報については、研究責任者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する。情報を取り扱う研究者は、研究情報を取り扱うコンピューター及び移動媒体をパスワード管理するなどにより、情報の紛失・漏洩等に十分配慮した取扱いの上での保管を行う。

18.2 情報の保管期間

研究責任者は、試験終了後、速やかに医療機関の長に試験の終了報告書を提出するとともに、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、同意書、症例報告書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録等）を、研究の中止又は終了後少なくとも 5 年間、あるいは研究結果発表後 3 年が経過した日までの間のどちらか遅い期日まで保存する。

19.1 研究組織

研究代表者

研究代表者： 清水 千佳子

国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科

19.2 研究実施医療機関および試験責任医師/分担医師

国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科 清水 千佳子

聖マリアンナ医科大学乳腺内分泌外科 津川 浩一郎/小嶋康幸

聖マリアンナ医科大学産科婦人科 鈴木 直

昭和大学医学部乳腺外科 中村 清吾

癌研有明病院乳腺センター 大野 真司/片岡明美

筑波大学附属病院乳腺甲状腺内分泌外科 坂東 裕子/岡崎舞

聖路加国際病院ブレストセンター 山内 英子/北野敦子（聖路加国際大学大学院公衆衛生学研究科修士課程）

虎の門病院乳腺内分泌外科 田村 宜子

岡山大学乳腺・内分泌外科 枝園 忠彦

九州がんセンター乳腺科 徳永えり子

国立病院機構大阪医療センター乳腺外科 増田 慎三

関西ろうさい病院乳腺外科 柄川 千代美

上智大学総合人間科学部看護学科 渡邊知映

統計解析担当

東邦大学医学部医学科 社会医学講座医療統計学分野 大庭 真梨

アドバイザー

キャンサー・ソリューション 桜井なおみ

19.3 研究事務局

渡邊 知映

上智大学総合人間科学部看護学科内上智大学 総合人間科学部 看護学科

〒102-8854

東京都千代田区紀尾井町 7-1

TEL/Fax:03-3238-4669[直通]

chiewata@sophia.ac.jp

20 参考文献

- 1) がんの統計編集委員会: がんの統計' 10
- 2) 日本癌治療学会 (2004) 悪性腫瘍治療前患者の配偶子凍結保存に関する倫理委員会の見解 http://jsco.umin.ac.jp/outline/hozon_k.html
- 3) Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients J Clin Oncol. 31(13)2500-10,2013
- 4) Von Wolff, M., Montag, M., Dittrich, R., Denschlag, D., Nawroth, F., & Lawrenz, B. Fertility preservation in women-a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. Archives of Gynecology and Obstetrics, 284(2) 427-35, 2011