

(様式1)

平成30年 2月 9日

## 審査申請書

学 長 殿

所 属 医学部産婦人科学

所 属 長 鈴木 直

申 請 者 小泉 智恵

印

印

下記の臨床試験の審査を申請します。

記

課 題 名	若年成人未婚女性乳がん患者を対象とした妊孕性温存に関する心理カウンセリングの効果					
実施期間	承認後 ～ 平成 34 年 3 月 31 日					
実施施設	<input type="checkbox"/> 大学 <input checked="" type="checkbox"/> 大学病院 <input type="checkbox"/> 東横病院 <input type="checkbox"/> 西部病院 <input type="checkbox"/> 川崎市立多摩病院 <input checked="" type="checkbox"/> プレスト&イメージング先端医療センター附属クリニック					
区 分	講 座 名	所 属	職 名	氏 名	受講証番号	本研究における 利益相反の有無
実施責任者	産婦人科学	医学部	教授	鈴木 直	20140114117 A	無
	産婦人科学	医学部	助教	杉下 陽堂	20140114115 A	無
	産婦人科学	医学部	非常勤講師	近藤 春裕	20140114084	無
	産婦人科学	医学部	臨床心理士	小泉 智恵	国立成育医療研究センター20170830023	無
	産婦人科学	医学部	臨床心理士	吹谷 和代	国立成育医療研究センター20170830025	無
	乳腺・内分泌外科学	医学部	教授	津川 浩一郎	20130511048 1	無
	乳腺・内分泌外科学	医学部	助教	小島 康幸	20160712008 17	無
	乳腺・内分泌外科学	プレスト&イメージング先端医療センター附属クリニック	院長	福田 護	20130925122 A	無
	乳腺・内分泌外科学	プレスト&イメージング先端医療センター附属クリニック	医師	川本 久紀	20130511028 17	無

※ 分担者欄が不足する場合は、任意様式により研究組織を記載

※ 所属欄は「大学」「大学病院」「東横病院」「西部病院」「多摩病院」「プレスト」を記入してください。

※ 職名欄は、「教授」、「准教授」、「課長」、「係長」等と記入

※ 本研究における利益相反の有無欄には、研究者ごとに「有」又は「無」と記入

## ※ 試験に係る基本情報

該当箇所の口にチェックを記入

1.	適用となる指針 <input checked="" type="checkbox"/> 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 <input type="checkbox"/> ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 <input type="checkbox"/> その他の倫理指針 ( )
2.	被験者への介入の有無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無    ※「有」の場合は以下により種別を選択 <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="font-size: 2em; margin-right: 10px;">{</div> <div style="margin-right: 10px;">→</div> <div style="border-left: 1px solid black; padding-left: 5px;"> <input type="checkbox"/> 医薬品  <input type="checkbox"/> 医療機器  <input type="checkbox"/> 手術  <input type="checkbox"/> 放射線等  <input type="checkbox"/> 看護ケア  <input type="checkbox"/> 栄養指導  <input checked="" type="checkbox"/> その他 ( 心理カウンセリング )         </div> </div>
3.	ヒト由来の試料の利用の有無 <input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無
4.	研究資金の有無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="font-size: 2em; margin-right: 10px;">{</div> <div style="margin-right: 10px;">→</div> <div style="border-left: 1px solid black; padding-left: 5px;"> <p>[公的研究費]</p> <input type="checkbox"/> 文科省科学研究費補助金  <input checked="" type="checkbox"/> 厚労科学研究費補助金 (厚労省所管独立行政法人からの支給分を含む)  <input type="checkbox"/> 上記以外の公的研究費 (資金名: )  <p>[企業等から配分を受ける研究費等]</p> <p>(企業等名称: )</p> <input type="checkbox"/> 奨学寄付金  <input type="checkbox"/> 受託研究費  <input type="checkbox"/> 共同研究費         </div> </div> <p style="margin-left: 150px;">} → 契約書締結の有無    <input type="checkbox"/> 有    <input type="checkbox"/> 無</p> <p>[上記以外の研究費等]</p> <input type="checkbox"/> 大学から配分される研究費 (講座費等) <input type="checkbox"/> その他 ( )
5.	単施設研究、多施設共同研究の別 <input type="checkbox"/> 単施設 (学内の複数講座及び附属病院等を含む) <input checked="" type="checkbox"/> 多施設 (学外施設との共同研究) <div style="margin-left: 20px;">       (代表機関名: <u>聖マリアンナ医科大学</u>)        代表機関での倫理審査委員会への申請  <input type="checkbox"/> 申請済 (平成    年    月    日)    <input type="checkbox"/> 予定なし  <input type="checkbox"/> 申請予定 (平成    年    月    日)        ※ <u>申請済の場合は、代表研究機関における倫理審査委員会審査結果通知書を提出</u> </div>
6.	臨床試験登録の有無 <input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 登録予定 <input type="checkbox"/> 無 <div style="margin-left: 20px;">       ※ 「有」又は「登録予定」の場合は登録先等を以下に記載  <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="font-size: 2em; margin-right: 10px;">{</div> <div style="margin-right: 10px;">→</div> <div style="border-left: 1px solid black; padding-left: 5px;"> <p>[登録先]</p> <input checked="" type="checkbox"/> UMIN-CTR  <input type="checkbox"/> 日本医師会治験促進センター  <input type="checkbox"/> JAPIC         </div> </div> <p style="margin-left: 150px;">} → 登録No.: _____        ※ <u>申請時に登録No.が付されていない場合は未記入</u></p> </div>

## 試験の要旨

### 1. 背景：（本試験を実施するに至った経緯を含め具体的に記載）

一般に、がんと診断されると、多くの人は精神的に強いショックと不安に襲われる。乳がん患者はがんの告知後から数か月の間に、23%は PTSD 症状を呈し 1、31%は大うつ病を発症する 2 という報告も見られる。また、がん診断後に抑うつ状態になった乳がん患者は抑うつにならなかった者に比べて、医師の推奨する術後化学療法を拒否する割合が約 2 倍となった 3。このように、がん診断がメンタルヘルスの低下、それによる意思決定の困難へと影響する。

小児・若年がん患者は、がん治療による性腺毒性やがん治療期間の加齢による妊孕性喪失の可能性も発生するため、妊孕性喪失に関して多岐にかつ長期に渡る不安と苦悩が強い 4。特に、若年未婚女性は、将来の仕事、結婚、出産、育児など一般的なライフイベントについて不確定要素が大きいと、抑うつ・不安が強くなり、妊孕性温存について適切な対処行動が難しくなり、意思決定困難に陥りやすいという報告がある 5。つまり、多くの患者は、がん診断後、がん治療による妊孕性低下・喪失の可能性が伝えられたあとで、精神的なショックや不安に対処しながらも、日常生活や仕事を営みながら、妊孕性温存について知り、自身の将来の家族像、人生の意味を顧みて、大切な他者との関係を考慮しながら妊孕性温存を受けるかどうか意思決定をし、その後はがん治療に立ち向かっていくという一般的な心理社会的経過を経験していくが、不確定要素が多いと不安、抑うつによって落ち着いて考えられなくなったり、将来を過小評価、悲観して、消極的、回避的になったりしやすい。

こうした心理社会的困難が予想されるため、アメリカ臨床腫瘍学会ガイドラインは、がん患者が妊孕性について不安を感じたら心理専門職を紹介することを推奨している 6。また、アメリカ生殖医学会も、がん患者の妊孕性に関して十分訓練された心理専門家が担当することを推奨している 7。若年がん患者にとって妊孕性温存を検討する際に心理支援が必要であるという認識が形成、普及してきている。しかし、どのような心理カウンセリングが効果的であるかについては、まだ実証研究がほとんどされていない。そこで、本試験は、若年成人未婚女性を対象とした、妊孕性温存の意思決定に特化した心理カウンセリングを開発し、それによる介入を行い、意思決定葛藤、精神的健康、精神的回復力に対して改善効果があるか否かを検討する心理カウンセリングの開発は、がん診断後、がん治療による妊孕性低下・喪失の可能性が伝えられたあとで、上述した心理社会的経過に合わせて、妊孕性温存の意思決定支援を中心とする。具体的には、まず妊孕性温存の意思決定における心理専門家による心理カウンセリングの 6 要素 8 である、1) 患者の直近の心理状況をアセスメントする、2) 妊孕性温存の文脈で、患者と直近のパートナーとの関係が安定しているかについて話し合う、3) 非配偶者間生殖医療を使うことにおける心理社会的な問題について話し合う、4) 患者の妊孕性温存・生殖医療に対する期待について話し合う、5) 生殖医療の倫理的な問題について話し合う、6) 患者の意思決定方略について話し合い、将来後悔する可能性があることと治療に影響することについて話し合う、を考慮する必要がある。また、意思決定支援の方略 9 として、ア) 意思決定が必要な問題を明確にする、イ) 可能性のあるすべての選択肢のリストづくり、ウ) 選択肢のベネフィットとリスクを評価、エ) 選択肢を選んだ結果を想像する、オ) 意思決定における心理的影響（リスク認知の多様性）に注意してじっくりと選ぶ、カ) 意思決定の支援を得る、キ) 意思決定における葛藤やジレンマを解決する、を考慮して開発する。

### 2. 目的：（5行以内で記載）

若年成人未婚女性を対象とした、妊孕性温存の意思決定に特化した心理カウンセリングを開発し、それによる介入を行い、意思決定葛藤、精神的健康、精神的回復力に対して改善効果があるか否かを検討する。具体的には、ランダム化比較試験で妊孕性温存の意思決定に特化した、2 回シリーズの心理カウンセリング（RESPECT と命名）による介入をおこない、介入の事前と事後で意思決定葛藤、精神的健康、精神的回復力をたずねるアンケートを実施し、得点差があるか解析する。

### 3. 試験方法：（試験方法の概要を記載）

研究デザインはランダム化比較試験で、被験者は介入群か統制群に無作為に割り当てられる。介入群はがん治療開始前に2回シリーズの妊孕性温存に特化した心理カウンセリングに参加するが、統制群はなんら介入を受けない。ただし、統制群で心理カウンセリングを希望する場合はウェイトリリストコントロールとし、2回目アンケート記入後に介入群と同じ心理カウンセリングを受けることができる。

全ての被験者は、2回または3回の自記式アンケートに回答、提出する。1回目アンケートは同意取得時で割り付け前（心理カウンセリングによる介入前）に実施する。2回目アンケートは1回目アンケート回答日を1日目と数えて6日目以降かつがん治療開始前に実施する。なおかつ、介入群は2回目の心理カウンセリング直後に実施する。

もし、統制群で心理カウンセリングを希望する場合は、同意日から60日以内に各施設の担当者に申し出ることができ、任意参加である。心理カウンセリングの実施日は、2回目アンケート記入後となる。もし統制群で心理カウンセリングを受けた場合は3回目アンケートを実施する。

自記式アンケートによって、妊孕性温存の意思決定葛藤、精神的回復力、精神的健康を測定する。

予定症例数（本学症例数 50、全体症例数 154）

※ 多施設共同研究の場合は、本学症例数と全体症例数を分けて記載。

### 4. 被験者の配慮：（以下の(1)から(4)について、簡潔に記載）

(1) 被験者人権擁護について：被験者の研究への参加は自由意思に基づくものであり、研究への参加を断ったり、途中で中断した場合であっても、診療上何ら不利益は被ることはないことを説明する。アンケートの質問項目で回答したくない質問がある場合は、無理に答える必要はないことを説明する。研究で得られた試料は厳重に保管する。試料は研究目的以外で使用せず、研究終了後に破棄する。

(2) 予想される効果及び危険性について：本試験への参加によって参加者が直接的に享受する効果はない。社会的には、被験者の協力によって将来、乳がん患者の心理社会的支援体制を構築することが可能になるという効果がある。他方、本試験は心理介入、アンケート記入による時間と労力、心理的な軽微な侵襲性があることを説明し、もし本試験参加により心身の不調が生じた場合は健康回復を第1とする。

(3) 本試験に参加しない場合の、他の治療法の有無・内容について：本試験への参加・不参加によって、診療はなんら制限を受けない。

(4) 同意を得る方法について：

■ 被験者より文書同意

□ 被験者の法定代理人より文書同意

（その理由：\_\_\_\_\_）

□ 被験者より口頭による同意（記録を残す）

（その理由：\_\_\_\_\_）

□ 被験者からの同意は得ないが、当該研究の情報を公開する

（その理由：\_\_\_\_\_）

□ アンケート等の回答をもって同意とする

（その理由：\_\_\_\_\_）

受付番号	第 号	承認年月日	平成 年 月 日
審議機関	臨床試験部会	審議年月日	平成 年 月 日

## 実施計画書

<研究課題名>

若年成人未婚女性乳がん患者を対象とした  
妊孕性温存に関する心理カウンセリングの効果

研究代表者 鈴木 直

申請者 小泉 智恵

実施責任者 鈴木 直

所属：聖マリアンナ医科大学産婦人科学

住所：神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1

電話番号：044-977-8111 (3327)

FAX 番号：044-977-2944

E メールアドレス：nao@marianna-u.ac.jp

臨床研究実施予定期間：承認後より平成 34 年 3 月 31 日

作成日：平成 30 年 2 月 9 日

## 1. 試験の背景

一般に、がんと診断されると、多くの人は精神的に強いショックと不安に襲われる。乳がん患者はがんの告知後から数か月の間に、23%はPTSD症状を呈し<sup>1</sup>、31%は大うつ病を発症する<sup>2</sup>という報告も見られる。また、がん診断後に抑うつ状態になった乳がん患者は抑うつにならなかった者に比べて、医師の推奨する術後化学療法を拒否する割合が約2倍となった<sup>3</sup>。このように、がん診断がメンタルヘルスの低下、それによる意思決定の困難へと影響する。

小児・若年がん患者は、がん治療による性腺毒性やがん治療期間の加齢による妊孕性喪失の可能性も発生するため、妊孕性喪失に関して多岐にかつ長期に渡る不安と苦悩が強い<sup>4</sup>。特に、若年未婚女性は、将来の仕事、結婚、出産、育児など一般的なライフイベントについて不確定要素が大きいため、抑うつ・不安が強くなり、妊孕性温存について適切な対処行動が難しくなり、意思決定困難に陥りやすいという報告がある<sup>5</sup>。つまり、多くの患者は、がん診断後、がん治療による妊孕性低下・喪失の可能性が伝えられたあとで、精神的なショックや不安に対処しながらも、日常生活や仕事を営みながら、妊孕性温存について知り、自身の将来の家族像、人生の意味を顧みて、大切な他者との関係を考慮しながら妊孕性温存を受けるかどうか意思決定をし、その後はがん治療に立ち向かっていくという一般的な心理社会的経過を経験していくが、不確定要素が多いと不安、抑うつによって落ち着いて考えられなくなったり、将来を過小評価、悲観して、消極的、回避的になったりしやすい。

こうした心理社会的困難が予想されるため、アメリカ臨床腫瘍学会ガイドラインは、がん患者が妊孕性について不安を感じたら心理専門職を紹介することを推奨している<sup>6</sup>。また、アメリカ生殖医学会も、がん患者の妊孕性に関して十分訓練された心理専門家が担当することを推奨している<sup>7</sup>。若年がん患者にとって妊孕性温存を検討する際に心理支援が必要であるという認識が形成、普及してきている。しかし、どのような心理カウンセリングが効果的であるかについては、まだ実証研究がほとんどされていない。そこで、本試験は、若年成人未婚女性を対象とした、妊孕性温存の意思決定に特化した心理カウンセリングを開発し、それによる介入を行い、意思決定葛藤、精神的健康、精神的回復力に対して改善効果があるか否かを検討する。

心理カウンセリングの開発は、がん診断後、がん治療による妊孕性低下・喪失の可能性が伝えられたあとで、上述した心理社会的経過に合わせて、妊孕性温存の意思決定支援を中心とする。具体的には、まず妊孕性温存の意思決定における心理専門家による心理カウンセリングの6要素<sup>8</sup>である、1) 患者の直近の心理状況をアセスメントする、2) 妊孕性温存の文脈で、患者と直近のパートナーとの関係が安定しているかについて話し合う、3) 非配偶者間生殖医療を使うことにおける心理社会的な問題について話し合う、4) 患者の妊孕性温存・生殖医療に対する期待について話し合う、5) 生殖医療の倫理的な問題について話し合う、6) 患者の意思決定方略について話し合い、将来後悔する可能性があることと治療に影響することについて話し合う、を考慮する必要がある。また、意思決定支援の方略<sup>9</sup>として、ア) 意思決定が必要な問題を明確にする、イ) 可能性のあるすべての選択肢のリストづくり、ウ) 選択肢のベネフィットとリスクを評価、エ) 選択肢を選んだ結果を想像する、オ) 意思決定における心理的影響(リスク認知の多様性)に注意してじっくりと選ぶ、カ) 意思決定の支援を得る、キ) 意思決定における葛藤やジレンマを解決する、を考慮して開発する。

## 2. 試験の目的と必然性

### (1) 目的

若年成人未婚女性を対象とした、妊孕性温存の意思決定に特化した心理カウンセリングを開発し、それによる介入を行い、意思決定葛藤、精神的健康、精神的回復力に対して改善効果があるか否かを検討する。

具体的には、ランダム化比較試験で妊孕性温存の意思決定に特化した、2回シリーズの心理カウンセリング([心理エンパワメントカウンセリングチームによる立ち直りと意思決定] Recovery and Shared-decision-making by Psychological Empowerment Counseling Team: 臨床試験名 RESPECT

と命名)による介入をおこない、介入の事前と事後で意思決定葛藤、精神的健康、精神的回復力をたずねるアンケートを実施し、事前と2回目アンケートの得点差について解析する。

#### (2) 本試験の必要性

がん・生殖医療が展開しつつある我が国においても、カウンセリングの質や担当者の精度を向上させる試みは急務と言える。平成26-28年度厚労科研・鈴木班では、「がん・生殖医療専門心理士」を養成することで、質の高いがん・生殖医療にかかわる心理カウンセリングを提供できる土壌を築いた<sup>10</sup>。さらに若年乳がん女性患者とその配偶者を対象とした妊孕性温存に関する心理教育とカップル充実セラピー (Oncofertility! Psycho-Education And Couple Enrichment therapy : O!PEACE 試験)を開発し、多施設合同ランダム化比較試験を実施した<sup>10</sup>。O!PEACE 試験は、世界初の若年がん患者に対する妊孕性温存の心理支援の効果評価に関する独創的な研究であり、その成果や心理士養成の経験を踏まえて、患者数の多い未婚者を対象としたがんサバイバーシップ向上に資するエビデンス構築を志向した臨床試験を行うことが国内外で求められている。

### 3. 試験薬の概要

本試験では試験薬を使用しない。

### 4. 対象患者

本試験の対象者は、以下の基準をすべて満たす患者とする。

#### (1) 選択基準

- ① 参加時点で遠隔転移を認めない、初発・初期の乳がんである
- ② 20歳以上39歳以下である
- ③ これまで配偶者がいない
- ④ 試験実施施設または実施協力施設の乳腺・内分泌外科外来、がん・生殖医療外来のうち少なくとも1か所を受診している
- ⑤ 同意取得日を1日目と数えて、がん治療開始まで6日以上ある

#### (2) 除外基準

以下のいずれかに抵触する患者は本試験に組み入れないこととする

- ① 文書同意が得られない (インフォームド・コンセントが得られない)
- ② 自記式調査 (アンケート) を実施することが困難である (身体的不調が著しい、統合失調症などの重症精神障害、中程度以上の書字・読字障害や精神発達遅滞がある)
- ③ 同意取得日を1日目と数えて、5日以内にがん治療が開始する予定である

### 5. 被験者に説明し同意を得る方法

本試験の開始前に、研究スタッフから説明文書 (別添) を用いて、当該臨床試験の目的、方法及び資金源、起こりうる利害の衝突、研究者等の関連組織との関わり、当該臨床試験に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険、必然的に伴う不快な状態、当該臨床試験終了後の対応、答えたくない質問には答えなくてもよい権利といつでも質問できる権利を有すること、さらに同意した場合でも同意撤回して途中放棄できること、被験者が本試験に同意しない場合であっても当院の診療に何ら不利益は受けないこと、被験者の人権保護など必要事項について十分説明し、被験者の自由意思による同意を文書で得る。

被験者の同意に影響を及ぼすような実験計画等の変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し試験等に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認するとともに、事前に学長の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

同意を撤回する場合は、所定の同意撤回書にて被験者から文書で得る。原則として被験者に関する、保存しているデータは削除される。しかし、結果公表後は、データの削除ができない。

### 6. 試験の方法

### (1) 試験のデザイン

研究デザインはランダム化比較試験で、被験者は介入群か統制群に無作為に割り当てられる。介入群はがん治療開始前に2回シリーズの妊孕性温存に特化した心理カウンセリングに参加するが、統制群はなんら介入を受けない。ただし、統制群で心理カウンセリングを希望する場合はウェイトリングリストコントロールとし、2回目アンケート記入後に介入群と同じ心理カウンセリングを受けることができる。

全ての被験者は、2回または3回の自記式アンケートに回答、提出する。1回目アンケートは同意取得時で割り付け前（心理カウンセリングによる介入前）に実施する。2回目アンケートは1回目アンケート回答日を1日目と数えて6日目以降かつがん治療開始前に実施する。なおかつ、介入群は2回目の心理カウンセリング直後に実施する。

もし、統制群で心理カウンセリングを希望する場合は、同意日から60日以内に各施設の担当者に申し出ることができ、任意参加である。心理カウンセリングの実施日は、2回目アンケート記入後となる。もし統制群で心理カウンセリングを受けた場合は3回目アンケートを実施する。

自記式アンケートによって、妊孕性温存の意思決定葛藤、精神的回復力、精神的健康を測定する。

### (2) 試験のアウトライン（別添 プロトコル図参照）

遠隔転移を認めない初期乳がん初発で20歳以上39歳以下の未婚女性を対象として、ランダム化比較研究を行う。

まず、医療者は対象者に通常診療としてがんと診断されたときに知っておくべき精神状態の変化、仕事の調整、がん治療と身体状態や外見の変化、がん治療と妊孕性の関係を簡単にまとめた冊子を配布する。

次に、冊子について詳しく話す心理カウンセリング（以下 RESPECT）があることを主治医がチラシを渡して本臨床試験を紹介する。もし対象者が興味を示したら担当スタッフが詳細説明し、参加を希望したら同意取得をする。

同意取得後、被験者はみな1回目アンケートに自身で記入する。記入し終わったら、ランダム割り付けを実施し、介入群か統制群かに振り分ける。

- 介入群（Aコース）：通常診療に加え、RESPECT教材を用いた、2回の対面式心理カウンセリングをがん治療開始前までに実施され、終了時の自記式アンケート実施に割り当てられた群
- 統制群（Bコース）：通常診療として上述した冊子が配布されるだけで、その他の介入は一切なく、介入群と同じタイミングでアンケートのみ2回回答するという方式に割り当てられた群。ただし、RESPECTを希望した場合は、2回目アンケートを実施した後にRESPECTを受けることができる（任意参加）。もしRESPECTを受けた場合は3回目アンケートを実施する。

2回目アンケートは、1回目アンケート実施日（つまり参加日で同意取得日）を1日目と数えた時、6日目以降に実施することを原則とする。

統制群は2回目アンケート記入後であれば、患者自身が同意取得から2ヶ月以内に希望を各施設担当者に連絡すればAコースと同様のRESPECTを受けることができる。2回目アンケート記入後はがん治療開始直前あるいはがん治療開始後になると予想する。そのため、患者の体調、来院日等、患者都合により任意参加とする。もしRESPECTを受けた場合は3回目アンケートを記入する。

### (3) 被験者の試験参加予定期間

被験者はがん告知後からがん治療開始6日前まで参加登録することができ、かつ参加登録時に1回目アンケートを記入し、がん治療開始前までに2回目アンケートを記入する。

参加日を1日目と数えると最短は6日間である。最長期間はがん治療開始日によるが、もし統制群に割り付けられた被験者が同意取得後60日頃にRESPECTを希望し実施した場合を想定して、70日前後と予想する。

#### (4) 症例登録、割付方法

- ① 対象者はがん告知後からがん治療開始6日前までにおいて、妊孕性温存をするか否かにかかわらず、本試験の募集を見聞し、参加を希望し、詳細説明を受けて署名を以って同意をする。本試験への参加を承諾し、詳細説明を受けて同意をした被験者は同意書に記入日、氏名、連絡先を記載する。
- ② その後、被験者は介入群、統制群のいずれかに無作為に割り付けられる。無作為化は、各施設からアクセスできるよう契約したランダム割り付けサイトにて登録、割り付けを行う
- ③ 実施責任者は個人情報管理者の管理下に、各外来から被験者の同意書を回収した後、ネットワークから独立したコンピューターを用いて照合表を作成する。その一覧表に入力する際に、被験者に順番に研究用 ID を付与する。照合表は産婦人科医局にて、厳重に管理する。
- ④ データの連結方法は、第1回目と第2回目アンケートにおいて、実施責任者は個人情報管理者の管理下に各外来内の照合表を用いて被験者の研究 ID を特定し、質問票に研究 ID を追加して被験者に配布・回収する。実施責任者がアンケートなどデータの管理をし、研究 ID を用いて、それぞれのアンケート時のデータの連結、およびアンケートの実施状況の確認を行う。
- ⑤ 同意撤回、中止、脱落が生じた時は、速やかに報告する。
- ⑥ UMIN に研究概要登録を行う。また、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新を行い、研究を終了したときは遅滞なく本試験の結果を登録する。研究概要として登録する内容は、研究の名称、目的、方法、実施体制、研究対象者の選定方針等を含むものとする。

#### 7. 評価項目

プライマリエンドポイントは妊孕性温存の意思決定葛藤の軽減、セカンダリエンドポイントは精神的回復力、精神的健康の改善とする。

#### 8. 観察および検査項目

##### (1) アンケート

- がんと生殖・妊娠についての知識；乳がんの治療、療養生活、妊娠の仕組み、生殖医療、がん患者の生殖保存についての知識がどの程度あるかについて、本試験の介入内容にあわせて作成した項目でたずねる。
- がんと生殖・妊娠についての意識；妊娠・出産についてがんになる前とがんになってからでは意識や考えにどのような変化があったかについて、本試験の介入内容にあわせて作成した項目でたずねる。
- 既往歴・現在症；身体疾患、産婦人科や生殖内分泌科、精神科や心療内科の既往歴と現在症についてたずねる。
- がんの治療状況；がんの告知時期、がんの種類や状態、がんの治療予定についてたずねる。
- 精神的健康（IES-R、K6、HADS）；精神的健康は PTSD 症状（IES-R）、大うつ病症状（K6）、不安と抑うつ症状（HADS）の3側面からそれぞれ測定する。これら3つの尺度は日本を含めて各国で標準化されている国際的共通尺度である。
- ストレスコーピング（TAC-24）；ストレスに対する対処方略を多角的にみる測度で、問題焦点型－問題回避型、積極的－回避的、認知系－行動系の3軸によりそれぞれ測定する。
- レジリエンス（CD-RISC）；精神的回復力のある思考や行動への変容を測定する。元の尺度はアメリカで開発されたもので、日本語に翻訳されて信頼性と妥当性が確認されている。
- WHO-Five Well-Being Index；QOL を測定する尺度で、世界的に標準化されている。
- 決定葛藤；がん治療、および妊孕性温存について、Decisional Conflict Scale（日本語

版)を用いて測定する。

- 感情制御(日本語版 CERQ; 状況やできごとの意味を認知的に変化させることによって感情の強さや種類を変える、認知的感情制御に関して測定する。認知的感情制御は、精神的健康との密接な関連が指摘されている。
- 属性; 年齢、同居家族(同居者)、パートナー・重要他者、職業、学歴、年収、今後のライフイベント予定(結婚・転職)についてそれぞれたずねる。

#### 第2回アンケート、第3回アンケート

第1回アンケートと同様である、がんと生殖・妊娠についての知識、がんと生殖・妊娠についての意識、精神的健康、ストレスコーピング、レジリエンス、決定葛藤、感情制御を尋ねる。属性については、学歴を除き、同居家族(同居者)、パートナー・重要他者、職業、学歴、年収、今後のライフイベント予定(結婚・転職)についてそれぞれたずねる。RESPECT 実施後は RESPECT に対する感想を尋ねる。

#### (2) 医療情報収集シート:

患者の第2回アンケート回収後に、患者の診療記録を閲覧し、がん診断、がん診療経過、生殖保存の診療経過についてデータ収集する。

### 9. 中止基準

中止基準は下記とする。

- ① 被検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
- ② 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- ③ 原疾患の悪化のため、試験の継続が好ましくないと判断した場合
- ④ 有害事象により試験の継続が困難な場合
- ⑤ 著しくコンプライアンスが不良の場合
- ⑥ 試験全体が中止された場合
- ⑦ その他の理由により、医師が試験を中止することが適切と判断した場合

なお、有害事象の発生により試験を中止した場合は、可能な限り原状に回復するまでフォローする。

### 10. 有害事象発生時の取扱

#### (1) 有害事象発生時の被検者の対応

試験責任医師または試験分担医師は、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、カルテならびに症例報告書に齟齬なく記載する。

#### (2) 重篤な有害事象の報告

試験責任医師は、重篤な有害事象の発生を認めたときは、速やかに生命倫理委員長及び、臨床試験部会に報告するとともに、多施設で試験を実施している場合は、その実施期間の長に通知する。

### 11. 実施計画書から逸脱の報告

試験責任医師または試験分担医師は、緊急回避等のやむを得ない理由により、病院長(生命倫理委員長)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、試験責任医師または試験分担医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、臨床試験部会に提出し、審議の上、学長の承認を得るものとする。

試験責任医師または試験分担医師は、試験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、試験責任医師は、学長に報告しなければならない。

## 1 2. 試験の終了、中止、中断

### (1) 試験の終了

各施設での試験の終了時には、試験責任医師は、速やかに試験終了報告書を学長に提出する。

### (2) 試験の中止、中断

試験責任医師は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。

- ① 本試験の結果に影響するような重大な逸脱があったとき。
- ② 被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき。
- ③ 予定症例数または予定期間に達する前に、試験の目的が達成されたとき。

## 1 3. 試験実施期間

倫理委員会承認後より平成 34 年 3 月 31 日（登録締切平成 34 年 1 月 31 日）

## 1 4. データの集計および統計解析方法

まず、データクリーニングを行い、基礎統計によりデータの特徴を把握する。もし正規分布していない場合は対数変換するなど分布の歪みを調整する。

もし脱落症例があれば、完遂した症例と脱落症例でどのような点が異なるか、検討し、試験の性質に問題がなかったかを検討する。

次に、介入群、統制群に分けて記述統計を算出し、2 群間の差異がないことを確認する。もし差異があれば、交絡因子である可能性について検討し、もし交絡因子であれば次に説明する共分散分析の共変量に投入することを検討する。

最後に、本試験の目的について統計解析を行う。プレーポストデザインの試験なので、解析方法は 1 回目と 2 回目の同じ変数・尺度得点の差を検討する場合、1 回目を共変量に投入し 2 回目を従属変数とし、介入群、統制群を独立変数とした共分散分析を行う。有意差が見られた場合には、その群間に多重比較を行う。

## 1 5. 目標症例数および設定根拠

当院の申請目標症例数：介入群、統制群それぞれ 25 人。

試験全体：目標症例数は介入群、統制群それぞれ 77 人（合計 154 人）。

その根拠は以下のとおりである。一般に、心理療法の効果量は概ね中程度とされている。本試験のデザインはプレーポストデザインであることから、共分散分析が予定されている。その場合のサンプルサイズは、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.8$ としたとき、Cohenによると、効果量  $f$  が小さい場合は 787 人、中程度の場合は 128 人、大きい場合は 52 人と、G\*power 3 ソフトウェアにより算出された。効果量  $f$  が中程度の場合を想定し、脱落者 2 割を見込んで加えて、本試験の必要サンプルは 154 人とする。

## 1 6. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

被験者の試験への参加は自由意思に基づくものであり、試験への参加を断ったり、途中で中断した場合であっても、診療上何ら不利益は被ることはないことを説明する。アンケートの質問項目で回答したくない質問がある場合は、無理に答える必要はないことを説明する。試験で得られた試料は厳重に保管する。試料は試験目的以外で使用せず、試験終了後に破棄する。

介入において被験者の人権が守られながら安全に正しく行われているかについて確認する必要がある旨を介入担当心理士が被験者に心理カウンセリングの開始時に説明し、被験者の同意が得られたら介入を IC レコーダーに録音し、データ管理者がデータを受け取り管理する。データが 40 本蓄積されるごとにデータ管理者が介入担当者ごとに同数抽出するように置換ブロック法で無作為抽出してスーパーバイズ担当者に上述した評価項目一覧を用いて評価してもらう。有害事象があれば速やかに実施責任者に報告される。

全てのデータ及び同意書は、被験者の秘密保護に十分配慮する。個人情報を取り除き症例登録時の ID 番号を付与して連結可能な形式で管理する。

試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないように厳重に注意する。

また、試験の目的以外に試験で得られた被験者のデータを使用しない。

### 17. 患者の費用負担

本試験参加にあたり、アンケートの回答、心理カウンセリングの冊子教材などに係る費用については、被験者の負担は全くない。また、試験の説明日、心理カウンセリング実施日はできる限り受診日に合わせて行うことで、被験者の交通費の負担が最小限で済むよう配慮する。試験参加のための来院時の交通費、諸経費は補助しない。

謝礼は、介入群（Aコース）、統制群（Bコース）ともに試験参加終了後の年度末までに、QUOカード 2000 円分を研究代表者が購入し、各施設同意書管理者から郵送にて配布する。

### 18. 健康被害の補償および保険への加入

本試験において予測される健康被害に関するリスクは、アンケートによる心理的な軽微な侵襲があげられる。アンケートの質問項目によって、ネガティブな経験の想起、否定的な気づきや葛藤が表面化する可能性があり、こうした心理的反応はアンケート開始時からアンケート終了後も含めて見られることが予測される。本アンケートにより深刻な精神症状が見つかった場合、医学倫理的に介入や連携などが必要と思われる。いずれの場合においても早期に周囲との綿密な連携や受診の勧めにより、その好ましくない反応を最小限にし、それ以上の医療、心理、社会的利益を得られるように努める。万が一、予期せぬ反応が起こった場合は、医療機関、相談機関、関係施設などとの緊密な連携をとり、状態の改善を第一目標とする。もし医療機関等で診断、加療に係る費用が発生した場合は、本人の負担とする。本試験は軽微な侵襲であるため、臨床試験のための保険への加入は行わない。

### 19. ヘルシンキ宣言への対応

本試験は「ヘルシンキ宣言（2013 年改訂）」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」「ニュールンベルグ綱領」「個人情報保護法」を遵守して実施する。

### 20. 記録の保存

試験責任医師は、試験等の実施に関わる必須文書を、当院産婦人科が所有する厳重に鍵のかかる書庫にて保管する。研究終了後 5 年間保管した後、個人情報に配慮して廃棄する。

保管責任者：近藤春裕（産婦人科学 助教）

本試験に係るデータ類及び、同意書等を取り扱い際は、被験者の秘密保持に十分に配慮する。被験者は、研究協力同意後のランダム割り付けの段階で研究用 ID が付与され、匿名化（どの被験者の試料・情報であるか直ちに判別できないよう、加工または管理）されている。照合表は、産婦人科医局にて厳重に管理する。共同研究機関における個人情報の移動や受け渡しではすべて研究 ID を用いり、共同研究機関や機関間移動中には、当産婦人科医局内で管理されている照合表との連結は原則として不可能な状態とする。

本試験は多施設合同臨床試験であるため、他の施設でも各施設の倫理審査で承認された方法あるいは上記と同様の方法で匿名化し、照合表は各施設で管理する。匿名化されたデータは、研究主幹である本学データセンター（または外部委託契約のデータセンター）に送られ、入力や管理がなされる。

### 21. 研究結果の公表

学術発表、報道発表を通して広く社会に広報する。

## 2.2. 研究組織（研究責任者は○をつけて示す）

本学では、聖マリアンナ医科大学病院、聖マリアンナ医科大学附属研究所・ブレスト&イメージング先端医療センター附属クリニックで実施する予定である。

（氏名）	（所属機関・診療科・職名）	（連絡先）
○鈴木 直	聖マリアンナ医科大学（産婦人科学 教授）	044-977-8111 (PHS 0873)
津川 浩一郎	聖マリアンナ医科大学（乳腺・内分泌外科学 教授）	044-977-8111 (PHS 1419)
杉下 陽堂	聖マリアンナ医科大学（産婦人科学 助教）	044-977-8111 (PHS 0680)
小泉 智恵	聖マリアンナ医科大学（産婦人科学 非常勤講師）	044-977-8111 (内線 3332)
吹谷 和代	聖マリアンナ医科大学（産婦人科学 臨床心理士）	044-977-8111 (内線 3332)
小島 康幸	聖マリアンナ医科大学（乳腺・内分泌外科学 助教）	044-977-8111 (PHS 1463)
福田 護	聖マリアンナ医科大学附属研究所・ブレスト&イメージング先端医療センター附属 クリニック（乳腺・内分泌外科学 院長）	044-977-8111 (PHS 0452)
川本 久紀	聖マリアンナ医科大学附属研究所・ブレスト&イメージング先端医療センター附属 クリニック（乳腺・内分泌外科学 医師）	044-977-8111 (PHS 0647)

### 【個人情報管理者】

戸澤 晃子 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター（診断治療法開発創薬部門 准教授）  
044-977-8111 (PHS 1010)

### 【保管責任者】

近藤 春裕 聖マリアンナ医科大学（産婦人科学 助教） 044-977-8111 (PHS 1257)

多施設合同臨床試験のため、他施設の状況は下記表のとおりである。

施設番号	施設名	診療科	試験責任者(●印)・担当者
1	聖マリアンナ医科大学病院	産婦人科	鈴木直 ●
		産婦人科	杉下陽堂
		産婦人科	近藤春裕
		産婦人科	澤田紫乃
		産婦人科	鈴木由妃
		産婦人科	洞下由紀
		産婦人科	吹谷和代
		産婦人科	小泉智恵
		乳腺・内分泌外科	津川浩一郎
		乳腺・内分泌外科	小島康幸
2	聖マリアンナ医科大学附属研究所ブレストアンドイメーシング先端医療センター附属クリニック	乳腺・内分泌外科	福田護 ●
			川本久紀
3	がん研究会有明病院	乳腺センター	大野真司 ●
			片岡明美
			阿部朋未
			武田美鈴
4	聖路加国際病院	ブレストセンター	山内英子 ●
			固武りな
5	亀田総合病院	乳腺科	福間英祐 ●
		不妊診療科	川井清考 ●
		臨床心理士室	奈良和子 宮川智子
6	埼玉県立がんセンター	乳腺外科	松本広志 ●
			林祐二
			清水美津江
7	埼玉医科大学総合医療センター	産婦人科	高井泰 ●
		ブレストケア科	重松幸佑
		メンタルクリニック	矢形寛 小林清香
8	東京慈恵会医科大学	乳腺外科	野木裕子 ●
		産婦人科	拝野貴之
9	岐阜大学医学部附属病院	乳腺外科	二村学 ●
			森龍太郎
		産科婦人科	古井辰郎 伊藤由夏
10	滋賀医科大学医学部附属病院	産婦人科	木村文則 ●
11	獨協大学埼玉医療センター	リプロダクションセンター婦人科	杉本公平 ●
12	東京大学医学部附属病院	女性診療科・産科	大須賀穰 ●
			原田美由紀
			田辺真彦 矢神智美
13	横浜労災病院	乳腺外科	千島隆司 ●
		心療内科	塚野佳世子
14	横浜みなと赤十字病院	乳腺外科	清水大輔 ●
		心療内科	京野穂積
		心療内科	福栄みか
上記施設の心理カウンセリング介入担当者(施設番号5,7,13,14を除く)	聖マリアンナ医科大学産婦人科学	臨床心理士、がん・生殖医療専門心理士	小泉智恵
	聖マリアンナ医科大学産婦人科学	臨床心理士、生殖心理カウンセラー	吹谷和代
	木場公園クリニック	臨床心理士、がん・生殖医療専門心理士	中島美佐子
	国立がん研究センターがん対策情報センター	臨床心理士、社会福祉士	山谷佳子
	東京都スクールカウンセラー	臨床心理士、がん・生殖医療専門心理士	菅野貴子

## 23. 参考資料・文献リスト

1. Vin-Raviv N, Hillyer GC, Hershman DL, et al. Racial disparities in posttraumatic stress after diagnosis of localized breast cancer: the BQUAL study. *Journal of the National Cancer Institute* 2013; **105**(8): 563-72.
2. 川瀬和美, 田部井功, 角徳文, 神尾麻紀子, 内田賢. 乳癌患者の心のケア 術前後のアンケート調査 うつ状態は 30.8%. *乳癌の臨床* 2012; **27**(1): 110-1.
3. Colleoni M, Mandala M, Peruzzotti G, Robertson C, Bredart A, Goldhirsch A. Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic drugs. *Lancet* 2000; **356**(9238): 1326-7.
4. Gorman JR, Malcarne VL, Roesch SC, Madlensky L, Pierce JP. Depressive symptoms among young breast cancer survivors: the importance of reproductive concerns. *Breast cancer research and treatment* 2010; **123**(2): 477-85.
5. Block R. The fertility preservation explorer: A decision-making tool for young women. In: Woodruff T, editor. 2013 Oncofertility conference: Cancer and fertility around the Globe; 2013 September 9-10, 2013; Chicago, Illinois; 2013. p. 5.
6. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; **31**(19): 2500-10.
7. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertility and Sterility* 2013; **100**(5): 1214-23.
8. Lawson AK, Klock SC, Pavone ME, Hirshfeld-Cytron J, Smith KN, Kazer RR. Psychological Counseling of Female Fertility Preservation Patients. *Journal of psychosocial oncology* 2015; **33**(4): 333-53.
9. 中山和弘. 患者中心の意思決定支援とガイドの開発. 地域相談支援フォーラム in 松本. 長野県; 2014.
10. Suzuki N. Oncofertility in Japan: advances in research and the roles of oncofertility consortia. *Future oncology (London, England)* 2016; **12**(20): 2307-11.