

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

分担研究報告書

研究③ がん・生殖医療に係る医療従事者の人材育成と普及に関する研究

鈴木 直 聖マリアンナ医科大学産婦人科学 主任教授

がん治療医による薬剤の性腺毒性や妊孕性温存の知識不足による患者への情報提供不足により、情報提供を受けないまま性腺機能低下に至る患者は一定数存在する。小児・AYA 世代がん患者に対する妊孕性温存療法は、令和 3（2021）年度に開始した公的助成金の拠出（小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業）も開始し、現在日本全国に支援が広がっている。しかし、がん治療医が必ずしも妊孕性温存に関する知識が十分であるとは限らず、まだまだ情報提供が不十分な施設がみられる。しかし、医師のみに負担をかけるのではなく医療従事者も性腺毒性の知識、妊孕性温存の知識を持つことで、多くの患者に情報提供出来る可能性がある。特に薬剤師は、抗がん剤の毒性等の知識も豊富で、患者への情報提供も的確に出来る可能性がある。さらに、遺伝カウンセラーは、遺伝性腫瘍の罹患が小児・AYA 世代に少なくないことから、性腺毒性や妊孕性温存の知識不足による患者への情報提供を行う医療従事者としての役割が望まれている。一方、本法における小児・AYA 世代がん患者に対する妊孕性温存の診療ガイドラインは、日本癌治療学会から初版（小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン、以下 2017 年版癌治ガイドライン）が刊行され、国と自治体による「小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業」においても妊孕性温存の適応を検討する際の参考となっている。2017 年版癌治ガイドラインの「性腺毒性のリスク分類（女性）および（男性）」は、米国臨床腫瘍学会（ASCO）が 2006 年に初めて公表し、2013 年の改訂情報を反映した内容であり、治療プロトコール、患者および薬物投与量など妊孕性に及ぼす因子、使用対象疾患別の不妊リスク（女性は治療後無月経になるリスク、男性は治療後無精子症になるリスク）を高リスク群、中間リスク群、低リスク群、超低リスク群、不明に分類し男女別に一覧表としたものであった。その後、ASCO における性腺毒性のリスク分類表の更新はないものの、欧州臨床腫瘍学会（ESMO）、スペイン臨床腫瘍学会などが、性腺毒性に関して最新のエビデンスに基づいたガイドラインを発出し、性腺毒性に関するリスク分類表が公表されている。そこで、「研究③「がん・生殖医療に係る医療従事者の人材育成と普及に関する研究」では、令和 5（2023）年度においては、以下の研究を進めた；1) 医療従事者（薬剤師）の役割に関する研究、2) 医療従事者（遺伝カウンセラー）の役割に関する研究、3) 新たな抗がん剤による性腺毒性に関する指針を作成する（日本癌治療学会と連携）。

研究分担者

前沢 忠志（三重大学）

片桐 由起子（東邦大学）

伊東 雅美（富山大学）

岩谷 胤生（岡山大学病院）

秋田 直洋（日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院）

米村 雅人（国立がん研究センター東病院）

歌野 智之（国立成育医療研究センター）

網野 一真（諏訪赤十字病院）

研究協力者：

玉置 優子（東邦大学）

A. 研究目的

がん・生殖医療に精通する医療従事者（薬剤師、遺伝カウンセラー等）を育成することで、本領域に関する情報提供や相談支援の質を向上させ、様々な心理社会的状況下の小児・AYA 世代がん患者に対して、個々の状況に応じた多様なニーズへの対応が期待できる。そこで、本年度は本研究では医療従事者の中でも、薬剤師と遺伝カウンセラーを対象とした人材育成を目的とした研究を進めた。さらに、日本癌治療学会の2017年版癌治ガイドライン改訂WGの薬剤師を中心として、新たな抗がん剤による性腺毒性に関する指針作成を目的とした研究を進めた。

B. 研究方法

1) 医療従事者（薬剤師）の役割に関する研究：若年がん患者に対する性腺毒性、妊孕性温存に関する情報提供の一翼を薬剤師が担えるよう、全国のがん診療に携わる薬剤師への啓発活動、説明資料の作成、性腺毒性及び妊孕性への影響、妊孕性温存に関する検索ツールの開発を行い、薬剤師のスキルアップを図ることで、若年がん患者への妊孕性に関する情報提供の機会を増やすことを目的とする。そこで、令和5（2023）年度までに、医師と薬剤師の妊孕性温存に関する連携についての全国調査を行った。その中で明らかになった問題点は、患者への説明ツールの不足、困ったときの検索ツールの不足、どのように関わっていいかわからないといった意見がみられた。そのため、今年度は薬剤師が若年がん患者に関わった時に受けやすい質問への回答例、対応例等をQ&A方式で回答している検索ツールを作成する。

2) 医療従事者（遺伝カウンセラー）の役割に関する

研究：小児・AYA 世代のがん生存者は、妊孕性喪失に対する多岐・長期に渡る不安と苦悩が強いと報告されており（Gorman, 2010）、がん診断時から妊孕性に関する医療情報を提供し、サポートも行う、多職種連携による支援体制の構築が、がんサバイバーシップ向上の為に喫緊の課題となっている。多職種連携体制を担う専門職の一つとして、日本人類遺伝学会および日本遺伝カウンセリング学会により認定されている認定遺伝カウンセラー[®]が存在する。認定遺伝カウンセラー[®]は、周産期領域のみならず、若年発症のがんの背景として代表される遺伝性腫瘍に関わるカウンセリングや情報提供においても活躍している。そこで、本研究においては、がん・生殖医療に係る医療従事者の人材育成と普及を志向して、認定遺伝カウンセラー[®]が、がん・生殖医療のカウンセリングや情報提供に係っていくことを目指し、認定遺伝カウンセラー[®]のがん・生殖医療へのかかわりの現状を把握することを目的とした。そして、認定遺伝カウンセラー[®]（318名、2021年12月現在）と日本がん・生殖医学会に所属する医師（474名）を対象とし、アンケート調査を実施した。

3) 新たな抗がん剤による性腺毒性に関する指針を作成する（日本癌治療学会と連携）：初版（2017年版）において記載していた「性腺毒性のリスク分類（女性）および（男性）」について、情報新をおこなった。初版で掲載した性腺毒性のリスク分類は、米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology：ASCO）が2006年に初めて公表し、2013年の改訂情報を反映した内容であり、治療プロトコール、患者および薬物投与量など妊孕性に及ぼす因子、使用対象疾患別の不妊リスクを高リスク群、中間リスク群、低リスク群、超低リスク群、不明に分類し男女別に一覧表としたものであった。その後、ASCOにおける性腺毒性のリスク分類表の更新はないものの、欧州臨床腫瘍学会（ESMO）、スペイン臨床腫瘍学会などが、性腺毒性に関して最新のエビデンスに基づいたガイドライ

ンを発出し、性腺毒性に関するリスク分類表を公表されている。我々は、今回の本ガイドライン改訂に伴い性腺毒性のリスク分類表を更新した。

(倫理面への配慮)

医療従事者（遺伝カウンセラー）の役割に関する研究は、東邦大学医療センター大森病院の倫理委員会での承認を得て実施された（承認番号：M21141）。

C. 研究結果

1) 医療従事者（薬剤師）の役割に関する研究：令和 5(2023)年度までに、妊孕性温存に関する医師と薬剤師の連携についての全国調査を行い、薬剤師が妊孕性温存に関わる上での課題について明らかにした。医師は、妊孕性等に疑問があるときに他職種や他医師に質問することが多かったが、薬剤師は自分で調べて回答する方が約30%みられた。また、薬剤師は、添付文書やガイドラインだけでなくインタビューフォーム等薬剤師特有の調査ツールを使用していた。しかし、がん・生殖医療にどのように関わっているのかわからない薬剤師も多かった。

2) 医療従事者（遺伝カウンセラー）の役割に関する研究：認定遺伝カウンセラー[®]の回答率は26%（83名）、医師の回答率は34%（161名）であった。遺伝カウンセラーに対するアンケート結果では、遺伝カウンセラーの76%が、AYA世代（15-39歳）やCAYA（childhood, adolescent and young adult）世代（0-39歳）の遺伝性腫瘍にかかわった経験があったが、がん・生殖医療の情報提供を自らが行った事がある者は36%であった。しかしその一方で、回答した全ての遺伝カウンセラーが、がん治療を開始する前に妊孕性温存に関する適切なカウンセリングの機会を医療従事者は提供すべきであることに賛同し、70%の遺伝カウンセラーがその情報提供を機会があれば施行したいと回答した。医師に対するアンケート結果では、遺伝性腫瘍につい

てのみならずがん・生殖医療に関連した内容を遺伝カウンセラーが情報提供するように期待する回答を多く認めた。

3) 新たな抗がん剤による性腺毒性に関する指針を作成する（日本癌治療学会と連携）：初版（2017年版）における無月経のリスクとする記載について、一時的であるか永続的であるかを明確にしておく意図として、今版では早発卵巣不全（POI）リスクとして修正を行うこととした。また「治療後に無月経となるリスク」の閾値の記載について、ASCO2013版及びESMO GLにおいて引用元において推奨内容の変更は確認できなかったことから、引用元の閾値に合わせた記載に修正することとした。さらに明確な閾値記載が困難であることも踏まえ、「低・中・高リスク」として記載していたが、「概ね20%未満程度・半数程度・80%以上」とする注釈を付すこととした。一方、新規抗がん薬であるチロシンキナーゼ阻害薬、PARP阻害薬、モノクローナル抗体、免疫チェックポイント阻害薬については、ヒトに対する性腺毒性に関するリスク指標に関する情報がほとんど得られていないため、ヒト及び動物における現時点におけるリスク評価情報をハンドサーチにて収集し、掲載することとした。現在日本癌治療学会によって、日本癌治療学会の他、日本がん看護学会、日本がん・生殖医療学会、日本血液学会、日本産科婦人科学会、日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会、日本小児血液・がん学会、日本整形外科学会、日本生殖看護学会、日本造血・免疫細胞療法学会、日本乳癌学会、日本脳腫瘍学会、日本肺癌学会、日本泌尿器科学会、日本泌尿器腫瘍学会、日本婦人科腫瘍学会、日本臨床腫瘍学会、日本臨床腫瘍薬学会、日本臨床免疫学会の各学会と全国がん患者団体連合会にパブリックコメントの協力を打診した（別紙1）

D. 考察

1) 医療従事者（薬剤師）の役割に関する研究：医師と薬剤師の連携には、薬剤師がより多くの性

腺毒性や妊孕性温存に関する知識を得ることで、情報共有を円滑にすることが出来ると考えられた。また、どのように関わってよいかわからない薬剤師も多く、薬剤師向けの情報提供ツールだけでなく、患者への関わり方の実例を示す方法が有用であると考察された。

2) 医療従事者（遺伝カウンセラー）の役割に関する研究：認定遺伝カウンセラー®はがん・生殖医療の対象となる小児・AYA 世代の患者の診療や遺伝カウンセリングに携わっているが、がん・生殖医療の情報提供には、関わっていない現状が存在する。しかし、妊孕性温存についてのカウンセリングを遺伝カウンセラーが今後実施していくことへの関心は高いことから、多職種でがん・生殖医療に取り組んでいくうえで、遺伝カウンセラーからのがん・生殖医療の情報提供は、大切な取り組みの一つとなる発展性が示唆された。また、医師から遺伝カウンセラーへがん・生殖医療の関与への期待も認められた。

3) 新たな抗がん剤による性腺毒性に関する指針を作成する（日本癌治療学会と連携）：新しい、「性腺毒性のリスク分類表を作成した。近年、さまざまな分子標的薬ががん治療に導入され、新規抗がん薬の治験において生殖発生毒性試験が省略されるのみならず、精子産生や排卵など性腺機能に関するアウトカムが収集されておらず、多くの新規抗がん薬の生殖機能や妊娠・出産転帰への影響が不明な状況がある。

E. 結論

1) 医療従事者（薬剤師）の役割に関する研究：妊孕性温存に関する関わり方の実例や性腺毒性の説明の方法等を Q&A で検索出来るシステムが有用ではないかと考えられた。

2) 医療従事者（遺伝カウンセラー）の役割に関する研究：小児・AYA 世代のがん患者のために、認定遺伝カウンセラー®ががん・生殖医療で活躍できる可能性は高く、重要な役割を果たしうると考えら

れた。研究結果より、認定遺伝カウンセラー®のがん・生殖医療の関与が期待されたが、その一方で70%の遺伝カウンセラーがその情報提供の機会を求めていることから、認定遺伝カウンセラー®のがん・生殖医療の関与を啓発・推進することを目的とした動画およびリーフレットを作成した（別紙2）。

3) 新たな抗がん剤による性腺毒性に関する指針を作成する（日本癌治療学会と連携）：挙児を希望する小児・AYA 世代のがん患者の、妊孕性温存に関する意思決定には、がん薬物療法の性腺機能への影響は必須の情報であり、少ない情報の中から、情報を最大限に活用したリスクコミュニケーションが必要となる。今後、新規抗がん薬の性腺機能への影響を市販後早期に確実に収集していくことは困難を極めるだけでなく、生殖年齢にある患者に性腺機能に関する情報が届けられるまでの時間をいたずらに延ばすことにもなるため、開発段階の臨床試験から、性腺機能や周産期、次世代への影響に関するアウトカムを確実に拾える枠組みが急務である。

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

- 1) Tadashi Maezawa, Masahito Yonemura, Kaede Baba, Hiroki Takeuchi, Miki Hioki, Aya ko Nishimura, Hiroko Minatogawa, Tomoyuki Utano, Kazuma Amino, Masami Ito, Naohiro Akita, Tsuguo Iwatani, Nao Suzuki. Current Status and Issues of Collaboration Between Physicians and Pharmacists in Fertility Preservation J Adolesc Young Adult Oncol. 2024 Apr 3. doi: 10.1089/jayo.2023.0161. Online ahead of print.
- 2) Yuko Tamaki, Yukiko Katagiri, Kumiko Ose

to, Yukiko Yoshimoto, Sanae Numata, Kuniaki Ota, Akemi Kataoka, Seido Takae, Nao Suzuki. Role of Genetic Counselors in Oncofertility in Japan: A Nationwide Survey. Japanese Journal of Genetic Counseling. 44:299-309, 2023

2. 学会発表

- 1) 第 14 回日本がん・生殖医療学会学術集会：
JSFP 薬剤師部門セッション「がん・生殖医療における医師・薬剤師の相互理解を深めるために～連携の在り方を考える～」2024/2/11
座長：前沢忠志、歌野智之
演者 1：伊東雅美，がん・生殖医療における医師と薬剤師の連携を考える～医師側が取るべき行動とは～
演者 2：網野一真，がん・生殖医療における医師と薬剤師の連携を考える～それぞれの立場から見えてくるもの～
- 2) Yuko Tamaki, Yukiko Katagiri, Kumiko Oseto, Yukiko Yoshimoto, Sanae Numata, Kuniaki Ota, Akemi Kataoka, Seido Takae, Nao Suzuki. Role of Genetic Counselors in Oncofertility in Japan: A Nationwide Survey, Human Genetics Asia 2023 (HGA2023) 東京 2023. 10. 11-10. 14.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

総論

総説

リスク分類表

初版（2017年版）において記載していた「性腺毒性のリスク分類（女性）および（男性）」について、情報新をおこなった。初版で掲載した性腺毒性のリスク分類は、米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology：ASCO）が2006年に初めて公表し、2013年の改訂情報を反映した内容であり、治療プロトコール、患者および薬物投与量など妊孕性に及ぼす因子、使用対象疾患別の不妊リスクを高リスク群、中間リスク群、低リスク群、超低リスク群、不明に分類し男女別に一覧表としたものであった。その後、ASCOにおける性腺毒性のリスク分類表の更新はないものの、欧州臨床腫瘍学会（European Society of Clinical Oncology:ESMO）、スペイン臨床腫瘍学会などが、性腺毒性に関して最新のエビデンスに基づいたガイドラインを発出し、性腺毒性に関するリスク分類表を公表されている。我々は、今回の本ガイドライン改訂に伴い性腺毒性のリスク分類表を更新するにあたり、以下の手順に沿って情報を確認し作業を進めた。

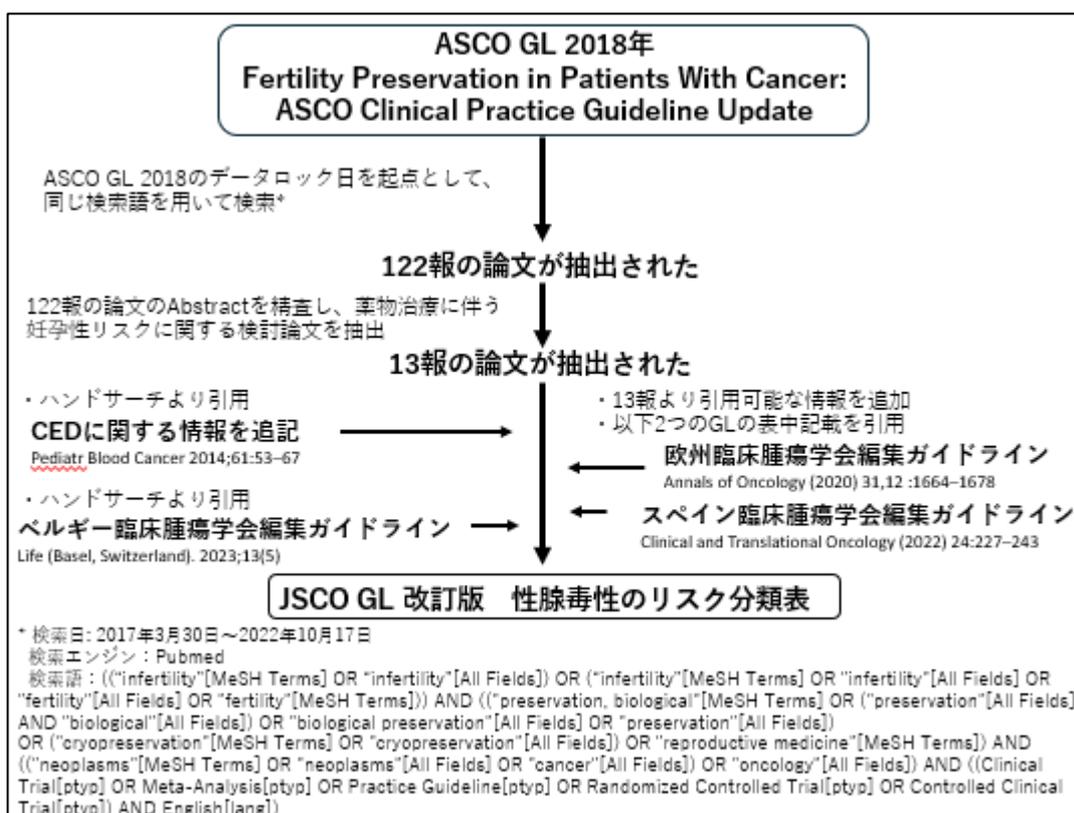


図 1 情報更新のための論文検索に関する Consort デイアグラム

初版（2017年版）における無月経のリスクとする記載について、一時的であるか永続的であるかを明確にしておく意図として、今版では早発卵巣不全（POI）リスクとして修正を行うこととした。また

「治療後に無月経となるリスク」の閾値の記載について、ASCO2013 版及び ESMO GL において引用元において推奨内容の変更は確認できなかったことから、引用元の閾値に合わせた記載に修正することとした。さらに明確な閾値記載が困難であることも踏まえ、「低・中・高リスク」として記載していたが、「概ね 20%未満程度・半数程度・80%以上」とする注釈を付すこととした。

新規抗がん薬であるチロシンキナーゼ阻害薬、PARP 阻害薬、モノクローナル抗体、免疫チェックポイント阻害薬については、ヒトに対する性腺毒性に関するリスク指標に関する情報がほとんど得られていないため、ヒト及び動物における現時点におけるリスク評価情報をハンドサーチにて収集し、掲載することとした。

表 2-1

女性 (治療による早発卵巣不全 (POI) リスク)		POI リスク「低」*	POI リスク「中」**	POI リスク「高」***	
化学療法	Cyclophosphamide equivalent dose (CED [†]) ¹	<4,000 mg/m ²	4,000-8,000 mg/m ²	>8,000 mg/m ²	
		思春期前 (月経未発来) の場合には以下の範囲となる。初経後しばらくは明確な線引きが困難			
		<8,000 mg/m ²	8,000-12,000 mg/m ²	>12,000 mg/m ²	
	薬剤別	アルキル化薬	CED 参照		
		白金製剤 [‡]		CDDP <600 mg/m ² CBDCA	CDDP >600 mg/m ²
		代謝拮抗薬	Ara-C, MTX, GEM, 6-MP		
		ピンカアルカロイド	VCR		
		モノクローナル抗体	Bev		
	レジメン別	AC/EC±タキサン [§]	AC×4 サイクル (40 歳未満)	AC×4 サイクル (40 歳以上)	
			AC/EC×4 サイクル →タキサン (35 歳未満)	AC/EC×4 サイクル →タキサン (35 歳以上)	
				(F)EC×4 サイクル → dose dense タキサン	
		CMF、CEF、CAF、TAC	CMF、CEF、CAF、TAC 6 サイクル (30 歳未満)	CMF、CEF、CAF、TAC 6 サイクル (30-39 歳)	CMF、CEF、CAF、TAC 6 サイクル (40 歳以上)
		FOLFOX	FOLFOX (40 歳未満)	FOLFOX (40 歳以上)	
		Escalated BEACOPP	Escalated BEACOPP 2 サイクル	Escalated BEACOPP 6-8 サイクル (30 歳未満)	Escalated BEACOPP 6-8 サイクル (30 歳以上)
CHOP		CHOP 6 サイクル (35 歳未満)	CHOP 6 サイクル (35 歳以上)		
Dose-adjusted EPOCH		Dose-adjusted EPOCH 6 サイクル (35 歳未満)	Dose-adjusted EPOCH 6 サイクル (35 歳以上)		

		その他	ABVD, CVP BEP, EP (30歳未満)				
	疾患別治療 ^{§§}		AML 治療 ALL 治療 骨肉腫治療 (35歳未満) Ewing 肉腫治療 (35歳未満)				
化学療法+放射線治療						TMZ+頭蓋照射 BCNU+頭蓋照射	
						アルキル化薬+骨盤照射	
造血細胞移植						CY, Bu, L-PAM を含むレジメン	
						全身照射を含むレジメン	
放射線療法			放射性ヨウ素 (I-131)				
						頭蓋照射 >40Gy	
				腹部/骨盤	思春期前 10-15Gy	腹部/骨盤	思春期前 ≥15Gy
					思春期後 5-10Gy		思春期後 ≥10Gy
						成人女性 >6Gy	

*早発卵巣不全 (POI, 40歳未満で卵巣機能が低下して無月経となること) を発症する可能性は概ね 20%未満と考えられる。ただし、不妊リスクはやや増加する。

**POI を発症する可能性は半数程度と考えられる。不妊リスクは有意に増加する。

***POI を発症する可能性は 80%以上と考えられる。10-20%が直後から永続的な無月経に、月経が再開した症例であっても不妊リスクは有意に著しく増加する。

†CED (mg/m²)²

$$= 1.0(\text{cumulative cyclophamide dose (mg/m}^2\text{)}) + 0.244(\text{cumulative ifosfamide dose (mg/m}^2\text{)}) \\ + 0.857(\text{cumulative procarbazine dose (mg/m}^2\text{)}) + 14.286(\text{cumulative chlorambucil dose (mg/m}^2\text{)}) \\ + 15.0(\text{cumulative BCNU dose (mg/m}^2\text{)}) + 16.0(\text{cumulative CCNU dose (mg/m}^2\text{)}) \\ + 40(\text{cumulative melphalan dose (mg/m}^2\text{)}) + 50(\text{cumulative Thio-TEPA dose (mg/m}^2\text{)}) \\ + 100(\text{cumulative nitrogen mustard dose (mg/m}^2\text{)}) + 8.823(\text{cumulative busulfan dose (mg/m}^2\text{)})$$

CED: Meacham らの報告¹では、不妊に関する適切な研究がないことから、リスク分類を確率ではなく「最小限に増加、有意に増加、高レベルで増加」の3つの用語で分けている。この報告をもとに、リスクが最小限に増加の場合: POI リスク「低」、有意に増加の場合: POI リスク「中」、有意に著しく増加の場合: POI リスク「高」に分類した。また、年齢記載のあるものは、CED 分類に加えて年齢や AMH 値の考慮も必要

† 白金製剤における POI リスクについて、文献において記載内容に差異があり、得られる情報に対する解釈が異なるため、直近となるスペイン臨床腫瘍学会ガイドライン¹⁰の推奨を引用した。リスク評価の使用においては、年齢・併用薬剤などに留意し最終的に判断すること。

§ AC/EC×4 サイクル→タキサン: ESMO Clinical Practice Guidelines 2020³では年齢別のリスク分類は

設定しておらず、中間リスクとしているが、Poorvu らの報告⁴に基づいて年齢別にリスクを設定した
§§ AML 治療：アントラサイクリン+Ara-C、ALL 治療：多剤併用、骨肉腫治療：DOX+CDDP+MTX+IFO、
Ewing 肉腫治療：VCR+DOX+Act-D+CY+IFO+VP-16

◇エビデンスが乏しい新規抗がん薬に関する情報更新について（女性）

1. チロシンキナーゼ阻害薬

チロシンキナーゼの多くは、卵形成、原始卵胞の活性化、卵胞形成、黄体形成の調節に関与しているため、これらを阻害すると正常な卵巣機能が妨げられる可能性がある。主に卵巣機能に関与するチロシンキナーゼは、c-KIT、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）、血管内皮増殖因子（VEGF）および上皮増殖因子受容体（EGFR）が挙げられる⁵。またこれらは、内分泌機能、特に甲状腺機能に対する影響の可能性があり、VEGF と EGFR の阻害は、プロラクチン分泌への影響があることが知られ、さらに VEGF の阻害は視床下部-下垂体-卵巣系の機能不全を生じさせる可能性がある⁶。ただし、卵巣機能に対するチロシンキナーゼ阻害薬の影響は、治療中断後に可逆的であると考えられている一方、最適な休薬期間は不明である⁷。

✓ チロシンキナーゼ阻害薬（ヒト）

イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブには甲状腺機能亢進症または甲状腺機能低下症を誘発し、成長ホルモン分泌を減少させる可能性がある。またイマチニブを長期的に服用したことで稀発月経や無月経が誘発された報告⁸やパゾパニブ服用に伴う無月経の報告⁹などがある。

✓ チロシンキナーゼ阻害薬（動物）

イマチニブはマウスの卵巣予備能と胚の質を低下させる可能性があり、原始卵胞が減少した。ただ一次卵胞と二次卵胞は増加したが、排卵や受精率への影響はなかった。また抗血管新生活性を持つチロシンキナーゼ阻害薬（ソラフェニブ、パゾパニブ、スニチニブなど）は、女性の生殖能力への影響は中程度に留まることなどが示されている¹⁰。

2. PARP 阻害薬

PARP 阻害は DNA 修復の欠損による原始卵胞の喪失を引き起こし、生殖能力が損なわれる可能性がある⁵。

✓ PARP 阻害薬（ヒト）

ヒトに関する報告はない

✓ PARP 阻害薬（動物）

オラパリブはマウスの原始卵胞の予備能を劇的に減少させるとする報告があり¹¹、オラパリブは卵胞に対して直接的（血管新生に影響を及ぼさない）および間接的（血管新生に影響を与える）影響を及ぼす

ことで、卵胞の生存と卵胞形成を低下させるため、不妊症を引き起こす可能性について示唆された報告がある¹²。

3. モノクローナル抗体

卵巣機能への有害な副作用のメカニズムに関する情報はない。しかしながら上皮成長因子（EGF）シグナル伝達経路は、卵母細胞の成熟と排卵を制御する複雑なシグナル伝達ネットワークにおいて重要な役割を果たすとされている。

✓ モノクローナル抗体（ヒト）

がん薬物療法にリツキシマブを上乗せしても特に40歳未満の女性において、卵巣機能障害のリスクは増加しなかったとする報告や¹³、トラスツズマブやラパチニブの使用によって生じる性線毒性のリスクは低いことが示唆されている。また、結腸がん補助化学療法にベバシズマブを追加する臨床試験において、閉経前女性の卵巣不全の発生率が投与しなかった場合には3%、投与した場合には39%であったが、治療終了後には、患者の86%に卵巣機能の回復が見られている¹⁰。

✓ モノクローナル抗体（動物）

HER2 阻害は理論的には、卵胞の活性化とそれに続く卵胞の成長速度に影響を与える可能性がある

4. 免疫チェックポイント阻害薬

性腺毒性に対する影響についての情報がほとんどなく、生殖機能障害のリスクを評価した臨床研究がない。しかしながら、免疫チェックポイント阻害薬による治療には免疫関連有害事象（irAE）が起こり得ることが知られており、内分泌系を含む基本的にあらゆる臓器に影響を与える可能性がある。

✓ 免疫チェックポイント阻害薬（ヒト）

甲状腺機能低下症や下垂体炎などの内分泌免疫関連のirAEについては多く報告されており、ゴナドトロピン分泌の低下により卵巣機能不全を引き起こす可能性がある。免疫チェックポイント阻害薬投与による下垂体炎の発生率は、イピリムマブ（CTLA4 阻害薬）で5.6%、ニボルマブ（PD-1 阻害薬）で0.5%、ペムブロリズマブ（PD-1 阻害薬）で1.1%、併用療法で8.8～10%であったとの報告がある¹⁴。

✓ 免疫チェックポイント阻害薬（動物）

免疫チェックポイント阻害薬は、卵巣内の免疫細胞浸潤とTNF- α の発現を増加させ、卵胞予備能を減少させ、卵母細胞の成熟および排卵能力が損なわれる可能性について報告がある¹⁵。

5. その他

BRAF-MEK 阻害薬、BRAF 変異黒色腫に使用されるプロテインキナーゼ阻害薬（ダブラフェニブやトラメチニブなど）に関しては、女性の生殖能力に及ぼす影響は不明である¹⁶。

サイクリン依存性キナーゼ（CDK）4/6 阻害剤の生殖能力への影響は依然として不明である^{5,17}

表 2-2

男性 (治療関連による無精子症になるリスク)		低リスク	中間リスク	高リスク		
化学療法	Cyclophosphamide equivalent dose (CED*†) ^{1, 18}	<4,000 mg/m ²	—	≥4,000 mg/m ²		
		<4,000 mg/m ² : 約90%は精液所見正常	—	≥4,000 mg/m ² : 精子運動性低下 ≥8,000 mg/m ² : 無精子症が遷延・永続		
	薬剤別	アルキル化薬	CED 参照			
		白金製剤		CDDP <600mg/m ²	CDDP >600mg/m ²	
				CBDCA L-OHP		
		アントラサイクリン		DOX Ida DNR MIT		
		代謝拮抗薬	6-MP MTX Flu	Ara-C GEM		
		ピンカアルカロイド	VCR VBL			
その他	VP-16 BLM Act-D MMC					
レジメン別	ABVD, CHOP, COP	BEP 2-4 サイクル	BEACOPP: >6 サイクル			
化学療法+放射線治療				アルキル化薬+骨盤照射 アルキル化薬+精巣照射		
				TMZ+頭蓋照射 BCNU+頭蓋照射		
造血細胞移植				Bu+CY Flu+L-PAM		
				アルキル化薬+全身照射		
放射線療法	全身照射			○		
	頭蓋照射			≥40Gy		
	骨盤照射			○		
	精巣照射	<0.7Gy	1-6Gy	成人男性	>2.5Gy	
			小児	≥6Gy		

*CED (mg/m²)²

$$= 1.0(\text{cumulative cyclophamide dose (mg/m}^2\text{)}) + 0.244(\text{cumulative ifosfamide dose (mg/m}^2\text{)}) \\ + 0.857(\text{cumulative procarbazine dose (mg/m}^2\text{)}) + 14.286(\text{cumulative chlorambucil dose (mg/m}^2\text{)}) \\ + 15.0(\text{cumulative BCNU dose (mg/m}^2\text{)}) + 16.0(\text{cumulative CCNU dose (mg/m}^2\text{)}) \\ + 40(\text{cumulative melphalan dose (mg/m}^2\text{)}) + 50(\text{cumulative Thio-TEPA dose (mg/m}^2\text{)}) \\ + 100(\text{cumulative nitrogen mustard dose (mg/m}^2\text{)}) + 8.823(\text{cumulative busulfan dose (mg/m}^2\text{)})$$

†CED: Meacham らの報告¹では、不妊に関する適切な研究がないことから、リスク分類を確率ではなく「最小限に増加、有意に増加、高レベルで増加」の3つの用語で分けている。この報告をもとに、リスクが最小限に増加の場合：低リスク、有意に増加の場合：中リスク、高レベルで増加の場合：高リスクに分類した。

◇エビデンスが乏しい新規抗がん薬に関する情報更新について（男性）

1. チロシンキナーゼ阻害薬

c-KIT および PDGFR 経路は精巣の発育、ホルモン産生、精子形成に重要である。チロシンキナーゼ阻害薬によるこれらの経路の阻害は、精子形成の減少を引き起こす可能性があるが、多くの症例報告では、男性の生殖能力に対するチロシンキナーゼ阻害薬の全体的な影響は可逆的であることが示されている。

✓ チロシンキナーゼ阻害薬（ヒト）

イマチニブによる治療によって PDGFR 経路を遮断すると、これらの細胞のアポトーシスが誘導され、テストステロン濃度の低下につながる可能性がある一方で、ニロチニブやボスチニブは血液-精巣関門を通過しない可能性があるため、男性の生殖能力やテストステロン産生に対する影響は最小限であることが示唆されている⁷。ただし服用によって催達形性のリスクがあるため、慎重に臨床的な判断を行う必要がある。ゲフィチニブではアンドロゲン値の抑制、クリゾチニブではテストステロン値の抑制についても報告がある。ブレンツキシマブベドチン、抗血管新生阻害作用を有するチロシンキナーゼ阻害薬の臨床効果は不明である。

✓ チロシンキナーゼ阻害薬（動物）

ダサチニブでは、曝露ラットで試験された薬物のさまざまな投与量において、雄の生殖能力に影響を及ぼさず、ダサチニブへの曝露は出生率・胎児致死率等に変化がないことが実証された¹⁹。

2. モノクローナル抗体

精巣機能への有害な副作用のメカニズムに関する情報は無い。血管新生は生殖腺の発達に重要だが、リツキシマブの臨床効果は不明である²⁰。

3. 免疫チェックポイント阻害薬

精巣毒性に対する影響についての情報がほとんどなく、生殖機能障害のリスクを評価した臨床研究がない。しかしながら、免疫チェックポイント阻害薬による治療においては、免疫関連有害事象（irAE）に留意する必要がある。内分泌系を含む基本的にあらゆる臓器に影響を与える可能性がある。

✓ 免疫チェックポイント阻害薬（ヒト）

男性における免疫チェックポイント阻害薬の性腺毒性のリスクは依然として不明である。甲状腺機能低下症や腎機能低下症などの irAE は、二次性の性腺機能低下症によるテストステロン値の低下を引き起

こす可能性がある¹⁰。女性とは異なり、免疫チェックポイント阻害薬による一次性の腺機能低下を引き起こす可能性があることを示唆するデータもある²⁰。

4. その他

エベロリムスにおいて、がん患者ではないが腎移植を受けた男性を対象に性腺毒性リスクの調査が実施されており、テストステロンレベルを低下させ、精子形成を妨害することが示されている²⁰。

<略語一覧>

レジメン	ABVD	ドキシソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン
	AC	ドキシソルビシン、シクロホスファミド
	BEACOPP	ブレオマイシン、エトポシド、ドキシソルビシン、シクロホスファミド ビンクリスチン、プレドニゾロン、プロカルバジン
	BEP	ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン
	CAF	シクロホスファミド、ドキシソルビシン、フルオロウラシル
	CEF	シクロホスファミド、エピルビシン、フルオロウラシル
	CHOP	シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン
	CMF	シクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシル
	COP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロン
	CVP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニン
	EPOCH	エトポシド、プレドニゾロン、ビンクリスチン シクロホスファミド、ドキシソルビシン
	EC	エピルビシン、シクロホスファミド
	EP	エトポシド、シスプラチン
	FOLFOX	レボホリナート、フルオロウラシル、オキサリプラチン
	TAC	ドセタキセル、ドキシソルビシン、シクロホスファミド
薬剤	Act-D	アクチノマイシンD
	Ara-C	シタラビン
	Bev	ベバシズマブ
	BCNU	カルムスチン
	BLM	ブレオマイシン
	Bu	ブスルファン
	CBDCA	カルボプラチン
	CDDP	シスプラチン
	CY	シクロホスファミド
	DNR	ダウノルビシン
	DOX	ドキシソルビシン
	GEM	ゲムシタビン
	Flu	フルダラ

	Ida	イダルビシン
	L-OHP	オキサリプラチン
	L-PAM	メルファラン
	MIT	ミトキサントロン
	MMC	マイトマイシンC
	6-MP	メルカプトプリン
	MTX	メトトレキサート
	TAM	タモキシフェン
	TMZ	テモゾロミド
	TZB	トラスツズマブ
	VBL	ビンブラスチン
	VCR	ビンクリスチン
	VP-16	エトポシド
疾患	AML	急性骨髄性白血病
	ALL	急性リンパ性白血病

<Reference>

1. Meacham LR, Burns K, Orwig KE, Levine J. Standardizing Risk Assessment for Treatment-Related Gonadal Insufficiency and Infertility in Childhood Adolescent and Young Adult Cancer: The Pediatric Initiative Network Risk Stratification System. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2020;9(6):662-666.
2. Green DM, Nolan VG, Goodman PJ, et al. The Cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: A report from the childhood cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(1):53-67.
3. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1664-1678.
4. Poorvu PD, Frazier AL, Feraco AM, et al. Cancer Treatment-Related Infertility: A Critical Review of the Evidence. *JNCI cancer Spectr*. 2019;3(1):pkz008.
5. Alesi LR, Winship AL, Hutt KJ. Evaluating the impacts of emerging cancer therapies on ovarian function. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2021;18:15-28.
6. Bussies PL, Richards EG, Rotz SJ, Falcone T. Targeted cancer treatment and fertility: effect of immunotherapy and small molecule inhibitors on female reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2022;44(1):81-92. doi:10.1016/j.rbmo.2021.09.004
7. Rambhatla A, Strug MR, De Paredes JG, Cordoba Munoz MI, Thakur M. Fertility considerations in targeted biologic therapy with tyrosine kinase inhibitors: a review. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(8):1897-1908.
8. Christopoulos C, Dimakopoulou V, Rotas E. Primary ovarian insufficiency associated with imatinib therapy. *N Engl J Med*. 2008;358(10):1079-1080.
9. De Sanctis R, Lorenzi E, Agostinetti E, D'Amico T, Simonelli M, Santoro A. Primary ovarian insufficiency

- associated with pazopanib therapy in a breast angiosarcoma patient: A CARE-compliant case report. *Med (United States)*. 2019;98(50):1-4.
10. Santaballa A, Márquez-Vega C, Rodríguez-Lescure, et al. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2022;24(2):227-243.
 11. Winship AL, Griffiths M, Requesens CL, Sarma U, Phillips K-A, Hutt KJ. The PARP inhibitor, olaparib, depletes the ovarian reserve in mice: implications for fertility preservation. *Hum Reprod*. 2020;35(8):1864-1874.
 12. Nakamura K, Takae S, Shiraishi E, Shinya K, Igualada AJ, Suzuki N. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor exposure reduces ovarian reserve followed by dysfunction in granulosa cells. *Sci Rep*. 2020;10(1):17058.
 13. Gharwan H, Lai C, Grant C, et al. Female fertility following dose-adjusted EPOCH-R chemotherapy in primary mediastinal B-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(7):1616-1624.
 14. De Filette J, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res*. 2019;51(3):145-156.
 15. Winship AL, Alesi LR, Sant S, et al. Checkpoint inhibitor immunotherapy diminishes oocyte number and quality in mice. *Nat cancer*. 2022;3(8):1-13.
 16. Di Meglio A., Vaz-Luis I., Pistilli B., Di Meglio A., Vaz-Luis I. PB. *Fertility Challenges and Solutions in Women with Cancer*. Springer Berlin Heidelberg; 2020. Impact of Systemic Anticancer Therapy on Fertility; pp. 74.
 17. Martelli V, Latocca MM, Ruelle T, et al. Comparing the gonadotoxicity of multiple breast cancer regimens: Important understanding for managing breast cancer in pre-menopausal women. *Breast Cancer Targets Ther*. 2021;13(February):341-351.
 18. Green DM, Liu W, Kutteh WH, et al. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: A report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1215-1223.
 19. Cortes JE, Abruzzese E, Chelysheva E, Guha M, Wallis N, Apperley JF. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. *Am J Hematol*. 2015;90(12):1111-1115.
 20. Himpe J, Lammerant S, Van den Bergh L, Lapeire L, De Roo C. The Impact of Systemic Oncological Treatments on the Fertility of Adolescents and Young Adults-A Systematic Review. *Life (Basel, Switzerland)*. 2023;13(5).

日々の診療で小児・AYA世代の
患者さんに向きあうことの多い
遺伝カウンセラーのみなさんから
がん・生殖医療の情報提供 専門家へ
の橋渡しをしませんか？

- * がん診断時に生殖医療の専門家から妊孕性温存の説明を受けておくことが、その後のQOL向上につながると報告されています
- * 認定遺伝カウンセラーは、
日本がん・生殖医療学会認定ナビゲーター制度の資格要件の一つです



一般社団法人

日本がん・生殖医療学会

Japan Society for Fertility Preservation JSFP

<https://www.j-sfp.org/about/navigator.html>

