

研究計画書

「患者報告アウトカムや全国がん登録と連携した、思春期・若年がん患者等を対象とした日本がん・生殖医療登録システムによる治療成績解析」

病院名・所属部署

埼玉医科大学総合医療センター・産婦人科

申請者氏名 高井 泰

研究計画書

1. 研究の名称

「患者報告アウトカムや全国がん登録と連携した、思春期・若年がん患者等を対象とした日本がん・生殖医療登録システムによる治療成績解析」

2. 研究組織について

研究母体組織

一般社団法人日本がん・生殖医療学会

副理事長・登録委員会委員長 高井 泰 埼玉医科大学総合医療センター産婦人科

住所：〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981

TEL：049-228-3681 FAX：049-226-1495

代表研究者

高井 泰 埼玉医科大学総合医療センター産婦人科

住所：〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981

TEL：049-228-3681 FAX：049-226-1495

E-mail：yastakai@saitama-med.ac.jp

日本がん・生殖医療学会（JSFP）登録委員会事務局

責任者 高井 泰 埼玉医科大学総合医療センター産婦人科

住所：〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981

TEL：049-228-3681 FAX：049-226-1495

E-mail：yastakai@saitama-med.ac.jp

埼玉医科大学総合医療センター（代表研究機関）での研究責任者・実施者・協力者

研究責任者

高井 泰 産婦人科・教授

住所：〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981

TEL：049-228-3681 FAX：049-226-1495

E-mail：yastakai@saitama-med.ac.jp

研究実施者

板谷 雪子 産婦人科・助教

重松 幸佑 産婦人科・助教

研究協力者

田淵 希栄 産婦人科・胚培養士

宮前 愛 産婦人科・胚培養士

円谷 生美 産婦人科・実験助手

共同研究機関 (131 施設)

研究機関一覧 (資料 6)

研究機関はすべて、多機関共同研究の代表および共同研究機関として、一括倫理審査を受ける。

3. 研究の背景・意義と目的

研究の背景

2017 年、日本癌治療学会は『小児、思春期・若年 (CAYA) がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン』を発刊した。日本産科婦人科学会 (日産婦学会) も、同年に発刊した診療ガイドラインの中で、「受精卵・卵子の凍結保存などを希望する (がん) 患者に対しては、対応可能な生殖医療施設などを紹介する」を推奨グレード B としている。しかしながら、このようなガイドラインや推奨が実効性を持つためには、カウンセリングや妊孕性温存を行うがん・生殖医療提供体制が整備されていることが前提となる。2017 年 10 月に閣議決定された第 3 期がん対策推進基本計画では、国が「適切な生殖医療を専門とする施設に紹介できるための体制」を構築することを明文化しており、がん・生殖医療の均てん化は「国策」ともいえる喫緊の課題である。

第 3 期がん対策基本計画 (AYA がんの充実) が導入されたことによって、地域におけるがん診療連携拠点病院のがん・生殖医療に関する連携体制構築などが進み、日産婦学会へ登録申請された未受精卵・胚および卵巣組織凍結保存実施施設は増加している。しかしながら、妊孕性温存実施施設がある地域においても、がん・生殖医療提供体制の整備は一朝一夕に達成されるものではないため、がん・生殖医療連携の実態を把握し、それぞれの地域にとって必要な施策をとることが重要であり、症例登録システムの必要性が指摘されるようになった。更に、子ども・子育て支援推進調査研究事業 (鈴木班) (H28) において、妊孕性温存には最大で年間 5,600 人、年間約 9 億円の公的支援が望まれると試算したが、公的支援に対する国民の理解を得るためにも、症例登録制度を定着させ、わが国におけるがん・生殖医療のトレーサビリティを確立することが必須であると思われた。

ドイツ・スイス・オーストリアの 3 か国では、101 の施設 (2015 年現在) からなる FertiPROTEKT というがん・生殖医療ネットワークが 2006 年に設立され、2015 年までに各々 500 例以上の卵子凍結および受精卵凍結、その数倍に及ぶ 2500 例以上の卵巣凍結を施行している。また、ネットワークにおける独自の症例登録システムを持ち、2015 年までの症例数などがウェブ上で公開されている。一方、オーストラリア及びニュージーランドでは、オーストラリアがん・生殖医療コンソーシアム憲章に基づき、オーストラリアがん・生殖医療症例登録システム (AOFr) が開設され、患者の治療内容や予後の把握・追跡を開始している。わが国では、2016 年 1 月から全国がん登録制度が開始され、これを応用した様々ながん情報データベースが構築されつつある。日産婦学会では 2007 年から国内における ART 全例を対象としたオンライン登録システムが構築され、2015 年からは若年がん患者に対する卵子凍結を、2017 年からは受精卵凍結を一般不妊症とは別に登録することとなった。しかしながら、日産婦の ART 登録システムでは卵巣組織凍結や精子凍結は登録されないため、上記 2 地域におけるがん・生殖医療登録システムを参考に、わが国の既存のシステムに適合したががん・生殖医療登録システムを構築するため、日本がん・生殖医療学会 (JSFP) ではがん患者、弁護士などを含む登録委員会を設けて協議を行い、日本がん・生殖医療登録システム (Japan

Oncofertility Registry; JOFR) (<https://database.j-sfp.org>) を設立した。

2021年4月からは厚生労働省による「小児・AYA世代のがん患者等に対する妊孕性温存療法研究促進事業」(資料9参照)が開始された。本研究促進事業では、都道府県および学会(日本産科婦人科学会または日本泌尿器科学会)によって妊孕性温存療法施設を新たに認定し、認定施設における妊孕性温存療法を受けた患者に対して公的助成金が支出されるとともに、妊孕性温存療法施設は本研究促進事業協力施設として年1回以上定期的に患者をフォローアップし、患者からも患者報告アウトカム(PRO)を得て、医療者・患者の双方から、原疾患の状態並びに自然妊娠を含む妊娠・出産・検体保管状況等の情報をJOFRに登録することが求められることとなった。更に、本研究促進事業では、2021年の初発がん症例が全国がん登録に反映される2023年から、全国がん登録データのリンケージ利用によってJOFRに登録されたデータを補完することを計画している(この新しいJOFRを、既存JOFRに対して「新JOFR」と呼称する。資料10「旧JOFRと新JOFR」参照)。また、2021年3月以前の症例や、2021年4月以降に妊孕性温存療法施設を受診したが妊孕性温存療法を受けなかった患者は、原則として既存の旧JOFR(「思春期・若年がん患者等を対象とした日本がん・生殖医療登録システムによる治療成績解析」参照)に登録されるが、患者から同意が得られれば、新JOFRに登録することができる。

研究の意義と目的

JOFRは我々日本がん・生殖医療学会(JSFP)が設立したわが国唯一のがん・生殖医療登録システムであり、従来の調査研究では得られなかった量と質の研究が可能となる。

第3期がん対策推進基本計画に従い、思春期、若年成人(AYA)世代がん患者の生殖機能の温存等に関する相談支援や情報提供のあり方を検討するために、日本がん・生殖医療学会が提唱した地域完結型がん・生殖医療連携(地域医療連携)の実態を、JOFRへの全例登録を通じて明らかにする。更に、妊孕性温存療法施設、患者、全国がん登録からの情報を得て症例データを更新し、原疾患の状態・予後や妊娠率や次世代の健康状態を明らかにする。将来的には、新たな倫理委員会での承認などを得ることによって、登録されたデータに関する二次調査を行ったり、登録されたデータを臓器別がん登録情報のデータと連携させるなどして、がん種、進行期、治療内容ごとの成績(予後、妊娠率など)を明らかとする。

4. 研究方法

研究のデザイン

観察研究 症例集積 情報の収集・登録

予定研究対象者数とその設定根拠

わが国全体で年間500-1000例を想定。(2021年4月1日～2026年3月24日までに妊孕性温存を受けた症例など:下記8. 適格基準、除外規準を参照)

データ収集・入力・登録方法

1. 研究機関による入力

- 1) 対象被験者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、対象者の診療録、カウンセリング記録から臨床情報を収集する。
- 2) 日本がん・生殖医療学会が提供する日本がん・生殖医療登録システム(旧JOGR)に研究機

固有の ID およびパスワードでログインして、収集した臨床情報をオンライン入力する（資料5「旧 JOFR 登録項目表」参照）。

- 3) 1年に1回（2月）、JOFR から匿名化済みのデータ（CSV形式）をダウンロードする。

項目の入力漏れや間違いなどのデータの不備がある場合は JSFP 登録委員会事務局から再提出の依頼があるので、正しく修正して再入力をする。

2. 対象被験者による入力

- 1) JOFR 初回入力時、その後1年に1回、日本がん・生殖医療学会が提供する患者報告アウトカム電子システム（ePRO）に被験者固有の ID およびパスワードでログインして、自分の体調や挙児の有無などをオンライン入力する（資料11「ePRO 登録項目表」参照）。被験者による2回目以後の入力は、毎回、入力に同意した被験者が入力する。ePRO に入力された氏名・住所・電話番号・電子メールアドレス以外の情報は研究機関や JOFR 事務局からも随時閲覧が可能であるが、氏名・住所は3. 全国がん登録のリンケージ利用の際のみ JOFR 事務局担当者が利用する。

3. 全国がん登録のリンケージ利用

- 1) 1年に1回、ePRO に登録された被験者の個人情報を用いて、全国がん登録に登録された当該被験者のがんの罹患状況を調査する。なお、この調査は「全国がん登録 情報の提供マニュアル」に定められた手続きに従う。全国がん登録に登録された当該被験者のデータがリンケージ利用可能となるには2年程度かかるため、2023年度から開始する。

5. 研究期間

研究期間 倫理委員会承認後～2026年3月31日

研究終了期日を暫定的に定めているが、本研究は継続的にデータを収集しデータベースの更新を行うべきものであるため、適宜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をする。若年がん患者の妊孕性温存においては、患者が子どもを持つ年齢に達するまで20年以上の観察期間を要する場合もあり、相当期間の研究の継続が必要である。

症例登録期間：倫理委員会承認後～2026年3月24日

症例観察期間：倫理委員会承認後～2026年3月31日

調査対象期間：2021年4月1日 ～ 2026年3月24日までの診療録を用いる。

6. 予定症例数

全体 5,000 例

7. 研究の実施場所

総合医療センター 産婦人科リプロダクションセンター、産婦人科教授室、産婦人科外来、産婦人科研究室

8. 被験者の適格基準・除外基準

適格基準

悪性腫瘍、血液腫瘍もしくは免疫疾患、卵巣腫瘍などに罹患し、それらの治療によって妊孕性が

低下する恐れのある患者のうち、以下の 2 項目を満たす者

① 妊孕性温存を受けた者

注) 妊孕性温存とは、未受精卵子・受精卵・卵巣組織・精子・精巣組織の凍結保存を指す。

② 文書による説明・同意を得た者

注 1) 未成年者において、法的保護者と共に説明を行い、本人の **informed consent** または **informed assent** が得られ、かつ法的保護者の同意が得られた場合は、本研究の対象とする。

除外基準

身体的もしくは精神的な理由により適切な判断ができない者

9. 研究の科学的合理性の根拠

第 3 期がん対策推進基本計画に従い、思春期、若年成人 (AYA) 世代がん患者の生殖機能の温存等に関する相談支援や情報提供のあり方を検討するために、日本がん・生殖医療学会が提唱した地域完結型がん・生殖医療連携（地域医療連携）の実態を、JOFR への全例登録を通じて明らかにすることができる。更に、将来的には、新たな倫理委員会での承認などを得ることによって、登録されたデータに関する二次調査を行ったり、登録されたデータを臓器別がん登録のデータと連携させることにより、がん種、進行期、治療内容ごとの成績（予後、妊娠率など）を明らかとすることができる。

10. 被験者に理解を求め同意を得る方法

適格基準となる対象者に研究者（代表研究者または共同研究者）が説明文書（資料 2）を用いて研究の主旨を説明する。本研究の主旨をご理解いただき協力が得られた場合は、研究同意書（資料 3）を用いて同意を取得する（被験者が高校生以上の場合）。同意書は 2 部作成し、一部は研究対象者が保管し、一部は同意を取得した研究機関で保管する。

被験者が未成年（20 歳未満、2022 年 4 月以降は 18 歳未満）の場合は、法的保護者の同意を得る。また、被験者が成人に達した時点（20 歳、2022 年 4 月以降は 18 歳）で改めて同意を得る。

小学生・中学生の被験者に対しては、インフォームド・アセント用の説明文書と意思確認書を用いる（資料 7 および 8 参照）。また、小学生の小児被験者に対しても、できる限り被験者本人が同意の署名と年月日をアセント文書に記入することが望ましいとされているが、被験者本人による記入が困難な場合は、口頭でアセントを取り、代諾者が署名した同意文書に、本人からアセントが取られたことを記載する。

ePRO への被験者による入力は一初回入力時、その後少なくとも 1 年に 1 回必要とされるが、2 回目以降は同意した被験者のみが入力する。2 回目以降の入力に同意しない場合でも、本研究への同意が撤回されなければ、研究機関による入力および患者情報の管理は継続される。

11. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取り扱い

本研究は、同意を得た後のデータの登録であり、同意後に研究対象者が緊急かつ明白な生命の危機が生じているか否かには無関係である。

12. 個人情報の取扱いについて

臨床情報から生年月日以外の個人を識別できる情報（氏名、住所、電話番号など）を削除し、独自の

符号を付したのち、研究機関固有の ID およびパスワードで保護された JOFR にオンライン入力する。データを収集する際に作成する対応表は移動媒体内に保存する。移動媒体は暗証番号を付与したファイルとし、産婦人科教授室の施錠可能な机に保管する。産婦人科教授室の対応表の保管期間は、下記に示す収集された臨床情報の保管期間と同様とする。

全国がん登録のリンケージ利用に必要な被験者の氏名・住所は ePRO に入力・保存・管理される。ePRO は ISO27001 に準拠したシステム (3H P-Guardian, 3H-クリニカルトライアル社) を利用する。同一患者の JOFR に入力されたデータと、ePRO に入力されたデータを突合させるためには ePRO 会員番号を用いる。氏名・住所・電話番号・電子メールアドレスとそれ以外のデータは別々の国内サーバに保存・管理され、全国がん登録のリンケージ利用時以外は、研究機関の担当者にも、JOFR 事務局の担当者も患者の氏名・住所・電話番号・電子メールアドレスを閲覧することはできない (資料 10 参照)。

専用の国内サーバに保存された氏名・住所は、1 年に 1 度、全国がん登録のリンケージ利用時のみ、「全国がん登録 情報の提供マニュアル」に定められた手続きに従い、JOFR 事務局内にあるインターネットに接続していないスタンドアロンの PC を用いて他のデータと突合される。

本研究終了後、入力データ等研究に関する情報は、研究の信頼性、再現性を確保するために代表研究機関の代表研究者 (高井) のもと、データセンター及び研究事務局で厳重に保管される。保管期間は、研究全体の中止、本研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日、または本研究の結果最終の公表について公表された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間とする。保管期間終了時、情報はすべて廃棄されることが原則とされている。廃棄については、すべてのデータファイルを削除する。紙媒体が残っていればシュレッダーなどにより粉砕する。廃棄時は廃棄簿に実施者及び第 3 者の署名捺印を行う。

1 3. 当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態

本研究に参加した場合に予想される利益

悪性腫瘍、血液腫瘍もしくは免疫疾患、卵巣腫瘍などに罹患し、それらの治療によって妊孕性が低下する恐れのある患者にとって、適切なカウンセリングや妊孕性温存の選択肢が提示できるようながん・生殖医療体制が整備されることが期待される。また、ドイツ・スイス・オーストリアのがん・生殖医療連携体制である FertiPROTEKT では年間症例数などをホームページで公開しているが、日本がん・生殖医療学会でもこれに倣ってデータの一部を公開することを計画している。

不利益

本研究ではデータベースの作成にあたり、新たに被験者に侵襲を与えることはなく、それによって被験者に大きな不利益が生じることはないが、ePRO へ入力することによる精神的負担が考えられる。これに対して、2 回目以降の入力にあたっては毎回同意の有無を尋ねられること、同意しない場合は入力する必要がないこと、同意した場合でも必ずしもすべての質問に回答する必要はないことを ePRO 画面で明確に伝えることで、負担の軽減を図る。また、データベース入力情報が外部に漏れた場合、将来様々な不利益を被る可能性がある。これを防ぐためにプライバシーと人権の擁護には最大限の配慮を行う。

1 4. 試料の取扱いについて

本研究での試料の取扱いはない。

1 5. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なう恐れのある情報であって研究の継続に影響を与えられらるるものを得た場合には、遅滞なく、研究機関の長に対して文書にて報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。

研究責任者は、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なう恐れのある情報を得た場合には、速やかに研究機関の長に文書にて報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。

研究責任者は、研究計画書に定めるところにより、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を研究機関の長に文書にて報告する。

研究責任者は、研究を終了（中止の場合を含む）したときは、研究機関の長に必要な事項について文書にて報告する。

研究責任者は、年1回、研究の進捗に関する報告書および情報の提供に関する届出書を作成し、倫理委員会を通して研究機関の長に提出する。（届出書の保管期間は、当該情報の提供をした日から3年を経過した日まで）

1 6. 利益相反について

当該臨床研究に係る資金源（企業等からの研究費、薬品、医療機器の提供等）について、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

本研究は、厚生労働科学研究費19DA1004「医学的適応による生殖機能維持の支援と普及に向けた総合的研究」（研究代表者：大須賀穰）、厚生労働科学研究費21EA2004「小児・AYA世代のがん患者等に対する妊孕性温存療法のエビデンス確立を目指した研究」（研究代表者：鈴木直）、日本がん・生殖医療学会研究費、当科一般研究費から研究資金を得て施行される。

本研究に参加するものは全て、生殖補助医療等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。

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年間の要件に当てはまる項目の状態を、指定の様式にて自己申告する。

1 7. 研究に関する情報の公開の方法

日本がん・生殖医療学会および総合医療センター倫理委員会のホームページにて登録事業開始のお知らせを公開する。

希望があれば研究計画書の開示をする。

治療成績の解析結果等は、個人情報を除いた上で、日本がん・生殖医療学会ホームページや厚生労働科学研究成果データベース、日本がん・生殖医療学会等の学術集会での学会発表、日本がん・

生殖医療学会雑誌等の学術雑誌での論文掲載、メディア等で公開される。

18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

本研究の当院の実施責任者および多機関共同研究を統括する代表研究者の氏名並びに連絡先

研究責任者：埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科 教授 高井 泰
住 所：〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981
電 話：049-228-3681

研究代表者：埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科 教授 高井 泰

住 所：〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981
電 話：049-228-3681

19. 費用負担及び謝礼について

費用負担：対象者の費用負担なし

謝 礼：なし

20. 健康被害や有害事象への対応

侵襲を伴う研究ではない。

通常の診療を超える医療行為はない。

21. 期待される成果、医学上の貢献の予測について

新旧 JOFR を用いて 1 万例超の情報を収集し、信頼度の高いデータベース構築することで、原疾患の状態並びに自然妊娠を含む妊娠・出産・検体保管状況を明らかにする。また、日本がん・生殖医療学会等が提唱した地域完結型がん・生殖医療連携（地域医療連携）の実態を明らかにする。更に、将来的には、新たな倫理委員会での承認などを得ることによって、登録されたデータに関する二次調査を行ったり、登録されたデータを臓器別がん登録のデータと連携させることにより、がん種、進行期、治療内容ごとの成績（予後、妊娠率など）を明らかにする。

22. 知的財産権について

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学校法人埼玉医科大学に属し、臨床情報提供者がこの権利を持つことはない。

23. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継が得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的発見も含む。）の取り扱い

本研究では可能性はない。

24. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、業務内容及び委託先の監督方法

研究業務の委託はなし

25. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

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必要がある。同意をされている場合には、代表研究者である日本がん・生殖医療学会登録委員長・高井泰の責任のもと、共同研究機関に情報提供が依頼される。研究責任者（総合医療センター 産婦人科 高井泰）は同意書を確認の上、JOFRに登録された情報の利用を承認する。被験者データを他学会のデータベース等に提供する際には、埼玉医科大学総合医療センター倫理委員会に申請し、審査を受ける。同意後も被験者本人からの同意撤回があれば直ちに情報を破棄する。

26. 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行う研究においてモニタリング（研究責任者が行う）及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順

モニタリングと監査 該当なし

27. 教育・研修受講（e-learningも可）状況と研究期間中の受講予定について（少なくとも年に一度の受講は必要）

受講済み（資料8）として修了証を添付