

「*BRCA1/2* 遺伝子変異保持者に対する QOL 改善を目的とした予防
的卵巣切除に先立つ卵管切除の効果に関する検討」

研究計画書

承認番号 00000

主施設責任者 氏名： 神田 太郎

所属・職： 帝都大学医学部附属病院婦人科・教授

研究実施場所： 帝都大学附属病院、東京医療大学附属病院

研究遂行者（研究責任者・代表者・分担研究者・研究補助者等）

氏名	所属	職	研究責任者等の別	役割分担
湯島 一郎	東京医療大学医学部 附属病院 婦人科	助教	研究責任者	リクルート、手術実施、 データ収集等
御茶ノ水 華	〃	教授	研究代表者	〃
東京 大輔	〃	医員	研究者	〃
大手 春美	〃	医員	研究者	〃
明神 太	〃	大学院生	研究者	〃
田中 秋男	東京医療大学医学部 附属病院 病理部	講師	研究者	病理診断
本郷 次郎	東京医療大学医学部 附属病院 遺伝子診 療科	教授	研究者	遺伝カウンセリング
淡路 雪子	〃	遺伝カウ ンセラー 教授	研究者	〃
神田 太郎	帝都大学医学部附属 病院 婦人科		主施設の研究代表 者	研究統括

研究目的

1. 研究の背景と実施の意義・必要性

卵巣癌は婦人科腫瘍の中で最も予後不良の悪性腫瘍である。*BRCA1* 遺伝子もしくは *BRCA2* 遺伝子（以下、*BRCA1/2* 遺伝子）に変異を有する女性は乳癌及び卵巣癌のリスクが増大することが知られており、70 歳までの累積発症リスクは、乳癌について *BRCA1* 遺伝子

変異保持者において 57–65%、*BRCA2* 遺伝子変異保持者において 45–49%であり、卵巣癌ではそれぞれ 39–40%、11–18%と報告されている。*BRCA1/2* 遺伝子変異保持者における卵巣癌の発症は一般集団よりも早く、また漿液性卵巣癌の割合が 65%程度とされる。*BRCA1/2* 遺伝子変異保持者に対する乳癌のサーベイランスと比較し、卵巣癌では有効な手法が確立されておらず、予防的に卵巣及び卵管を切除するリスク低減卵巣・卵管切除術 (RRSO: risk-reducing salpingo-oophorectomy) の実施が国内のガイドラインでも推奨されている。RRSO の施行により卵巣癌リスクを 80–96%低減することが可能であり、近年の RRSO 実施推奨年齢は *BRCA1* 遺伝子変異保持者で 35–40 歳、*BRCA2* 遺伝子変異保持者で 40–45 歳とされている。一方、RRSO に伴う主要な合併症として、卵巣摘出により生じるホットフラッシュ、睡眠障害等の短期的な影響を含む早発性閉経に関連する更年期症状や、長期的影響として骨粗鬆症、心血管疾患のリスク増加、認知障害、抑鬱性などが挙げられる。これらの術後合併症のリスクに対し、新たな手術戦略を確立する必要がある。そこで、妊娠終了後の早期のリスク低減卵管摘出 (RRS) と推奨年齢を 5 年以上超えてから実施されるリスク低減卵巣摘出 (RRO) を実施することにより、標準的 RRSO に伴う早発閉経の合併症、非癌関連の合併症、生活の質 (QoL) に対してメリットが期待される。

2.研究の目的

RRO に先立って実施される妊娠終了後の早期 RRS が、標準治療である RRSO (推奨年齢での実施) と比較して、*BRCA1/2* 遺伝子変異保持者において乳癌および卵巣癌の発症リスク及び閉経に関連する QoL に対して、どのような効果をもたらすかを前向きに検討することとした。

■ 研究方法 (内容、方法の選択肢、方針、基準を含む)

3.研究の方法

3-1.研究の種別

- ・人体試料を採取するか? 採取する 採取しない
- ・介入研究か観察研究か? 観察研究 介入研究 (UMIN 試験 ID なし)
- ・侵襲はあるか? 侵襲あり 軽微な侵襲あり 侵襲なし
- ・多施設共同研究か? 本学のみ 多施設 (本学が主) 多施設 (本学が分担)

- ・他施設からの試料・情報の授受はあるか?
あり なし
- ・海外へ試料・情報の提供を行う予定はあるか?
あり (国名: 施設名:) なし

3-2.研究対象者の症例登録期間

医学部倫理審査委員会承認日～2022年3月31日

3-3.症例登録、割付方法など

本研究は多施設非無作為割付試験として実施する。基準に合致し本研究への参加に同意した対象者に、下記術式①もしくは術式②のいずれかを選択してもらう。

術式①:標準的 RRSO の実施 (*BRCA1* 遺伝子変異を有する場合は 35-40 歳で実施、*BRCA2* 遺伝子変異を有する場合は 40-45 歳で実施、かつ術後ホルモン補充療法を実施しない)

術式②:妊娠・出産終了後 RRS + *BRCA1* 遺伝子変異を有する場合は 40-45 歳で RRO 実施、*BRCA2* 遺伝子変異を有する場合は 45-50 歳で実施 (以下、RRS+RRO)

<症例数>

本研究の参加施設は 10 施設あり、各施設 50 例のリクルートを行う (合計 500 症例)。各施設において、少なくとも 3 例が術式②RRS+RRO (計 \geq 30 例) を選択すると予想される。主要評価項目である閉経関連 QoL 尺度について、標準偏差 7.37、相関係数 0.10 以下として、上記シナリオを想定すると検定力 80%が得られる。

3-4.実施手順・方法

<評価項目>

○主要評価項目:

- 一閉経関連 QoL 尺度 (GCS: Greene Climacteric Scale): 21 項目から構成される 4 段階のリックカート尺度で、0~63 点の合計値が得られる。得点と閉経期の症状が相関を示す。
- 一卵巣癌、腹膜癌の発生率

○副次評価項目:

- 一SF-36 (HRQOL ; Health-related QOL): 一般的な QoL を測定する。
 - 一術後合併症の有無、頻度
 - 一病理組織診断による摘出した卵巣及び卵管内の悪性病変の有無
 - 一心血管イベントの発生率

<データ収集・評価/解析>

臨床情報は、研究者が主施設が管理・運営するデータセンターのウェブサイトに直接登録する (情報管理責任者: 帝都大学医学部附属病院婦人科 教授 神田太郎)。質問紙調査は参加者本人によるウェブ上での自記式アンケートであり、入力情報はデータセンターに収集される。データ登録を行う際は個人名を記載せず、参加時に主施設が発行する固有の匿名

化 ID を用いるため、データの連結・対応は可能であるが、ウェブ上のデータのみから直接個人を特定することはできない。得られた情報は主施設に集約され解析が行われる。

a.術前評価

家族歴や自覚症状などの一般情報、身体所見、検査所見、参加者本人にウェブベースのアンケート調査として、GCS, SF-36, 癌関連不安尺度 (CWS) , Female Sexual Distress Scale (FSDS) , 決定に関する葛藤尺度 (DCS: Decision Conflict Scale) に回答してもらう。

b.追跡調査

—臨床情報：術後 6 週間時点での術後合併症及び病理組織診断の結果、5 年経過時点での心血管疾患の評価、血液検査の結果を収集する。

—質問紙：RRSO 実施後、参加者本人にウェブベースのアンケート調査として、術後 3 か月時点で DCS を除く術前評価で使用した質問紙、12 か月経過時点で全質問紙に回答する。1 年、3 年、5 年、15 年経過時点での調査には、日本語版 Decision Regret Scale (DRS) を追加する。RRS 実施後は、同様のウェブ調査を 3 か月、1 年、3 年 (DCS、DRS 以外)、5 年経過時点で実施する。RRO 実施後には、RRSO 実施後と同様の調査を行う。

3-5.本学での試料・情報・記録等の保管・廃棄、他の機関等での試料・情報等の利用

【本学】

- ・試料・情報・記録等の保管場所：婦人科医局の鍵のかかるキャビネットもしくはパスワードを設定した PC
- ・保管責任者（教員）：婦人科 助教 湯島一郎
- ・保存期間：本学規定 10 年（同意書、対応表）
- ・廃棄方法：個人を特定できる情報を取り除き、書類はシュレッダーで廃棄し、データは復元不可能な状態で削除する。
- ・二次利用の可能性 あり なし

【他の機関】

- ・試料・情報・記録等の保管場所：帝都大学医学部附属病院婦人科
- ・保管責任者（教員）：教授 神田太郎
- ・保存期間：少なくとも、研究終了から 5 年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保管する。
- ・二次利用の可能性 あり なし

【提供の記録に関する保管】

- ・ 計画書に記載 別紙に記載 MTA 該当なし

3-6.研究終了後の研究参加者への対応

- 該当せず

なお、術後に必要な通常の診察・検査は研究終了後も継続して実施する。

3-7.偶発的所見について

- 該当せず

3-8.業務委託について

- 該当せず

4.研究対象者（対象患者）

4-1.選択基準

以下のすべてを満たす者

1. *BRCA1* 変異保持女性または *BRCA2* 変異保持女性
2. *RRSO* を実施していない者
3. 将来的に挙児希望がない者
4. 少なくとも1つ以上のフォローピウス管を有する者
5. 同意能力を有する者
6. 日本人

4-2.除外基準

以下のいずれかを満たす者

1. 既に両側卵管切除術を施行している者
2. 卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の既往のある者
3. 登録時点で悪性所見が見られた者
4. 現在、悪性疾患の治療中である者

5.研究対象者に同意を得る方法

選択基準に合致する女性に対し、同意説明文書を用いて本研究の科学的根拠、研究デザイン、目的等の説明を行う。本研究の参加に関する決定については、説明から最低1週間以上、参加を検討する十分な時間を設け、参加前に文書による同意を得る。

6.研究機関の長への報告と方法

- 少なくとも年1回、実施状況報告書を提出する。

- 重篤な有害事象が発生した場合には研究機関の長に速やかに報告する。
- 研究の継続に影響する事実・情報を得た場合や研究の逸脱があった場合には、研究実施継続の可否を検討する。中止・中断の際には、速やかに研究機関の長にその理由とともに文書で報告する。
- 術式により、有害事象の発生頻度に明らかな有意差が認められた場合は、速やかに研究機関の長並びに倫理審査委員会に報告するとともに研究を中止する。
- 研究終了時は研究結果報告書を用い、研究機関の長に報告する。

7.研究実施期間

東京医療大学医学倫理審査委員会承認後～ 2037年3月31日まで

8.研究対象者への配慮

本研究は最新版の「ヘルシンキ宣言」および「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。

8-1.安全性・不利益への配慮

【予想される研究対象者への危険や不利益】

該当なし

【危険や不利益に対する対応】

該当なし

8-2.有害事象への対応、補償の有無

・補償保険の加入予定： あり なし

通常の保険診療を用いるため、加入の必要はないと考えられる。

9.研究対象者の費用負担・謝礼

・謝礼： あり なし

標準的 RRSO は BRCA1/2 変異保持者のうち希望者に対し保険診療で実施する。費用は各施設において保険診療の保険点数に基づき設定されており、同意説明の際に費用についても説明を行う。なお、謝礼を支払う予定はない。

10.個人情報の取扱い

匿名化の方法： 対応表あり

対応表なし 特定の個人の識別が可能

特定の個人の識別が不可能

データを登録する際は氏名等の個人を特定できる情報を取り除き、本研究の匿名化 ID を付与する。

11.研究に関する情報公開

- ・得られた研究成果は国内外の学会、学術誌等で公表する。

12.研究の実施体制・相談等への対応

【研究の実施体制】

研究責任者・データ管理責任者：湯島 一郎 東京医療大学医学部附属病院 婦人科
所在地：東京都●●区××町
電話番号（直通）：03-5803-XXXX FAX：03-5803-XXXX e-mail: ○
yushima@XXX.ac.jp

研究代表者：御茶ノ水 華 東京医療大学医学部附属病院 婦人科
所在地：東京都●●区××町
電話番号（直通）：03-5803-XXXX FAX：03-5803-XXXX e-mail: Ocha@XXX.ac.jp

（主施設の研究代表者、データ管理責任者）

主施設責任者：神田 太郎 帝都大学医学部附属病院 婦人科
所在地：東京都●●区 x-x-x
電話番号（直通）：000-000-0000 FAX：000-000-0000 e-mail： taro@teito-univ.ac.jp

【研究対象者等及びその関係者からの対応】

研究対象者等及びその関係者からの相談は、説明文書等に記載する研究者問い合わせ先にて対応する。

13.モニタリング・監査

- ・モニタリング： 実施する 実施しない
- ・監査： 実施する 実施しない

14.研究資金および利益相反

運営費

（多施設共同研究の主施設の資金：第 30 回 XYZ 株式会社研究助成 代表者：神田太郎）

利益相反自己申告書 提出済（申請書と同時に提出）

15. 参考資料・文献リスト・研究に関連した実績

【参考資料・文献リスト】

1. Harmsen MG et al., Early salpingectomy (Tubectomy) with delayed oophorectomy to improve quality of life as alternative for risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1/2* mutation carriers (TUBA study): a prospective non-randomised multicentre study. *BMC Cancer*. 2015 Aug 19;15:593. doi: 10.1186/s12885-015-1597-y.
2. 中村清吾編著、遺伝性乳がん・卵巣がんの基礎と臨床、2012年、篠原出版社

「課題名：*BRCA1/2* 遺伝子変異保持者に対する QOL 改善を
目的とした予防的卵巣切除に先立つ卵管切除の効果に関する検討」に
ご協力いただく方への説明書

(1) 研究の概要について

承認番号：00000

研究期間：医学部倫理審査委員会承認後から平成 49 年 3 月 31 日

研究責任者：神田 太郎 帝都大学医学部附属病院婦人科

<研究の概略>

卵巣癌は婦人科腫瘍の中で最も生存率の低い悪性腫瘍です。*BRCA1* 遺伝子もしくは *BRCA2* 遺伝子 (以下、*BRCA1/2* 遺伝子) に変異を有する女性は卵巣癌のリスクが増大することが知られており、70 歳までの累積発症リスクは、*BRCA1* 遺伝子変異保持者において 39–40%、*BRCA2* 遺伝子変異保持者において 11–18%と報告されています。リスク低減卵巣・卵管切除術 (RRSO) により卵巣癌リスクを 80–96%低減することが可能と考えられており、予防的に卵巣及び卵管の切除が国内のガイドラインでも推奨されています。一方、その主要な合併症として、卵巣摘出により生じるホットフラッシュ、睡眠障害等の短期的な影響を含む早発性閉経に関連する更年期症状や、長期的影響として骨粗鬆症、心血管疾患のリスク増加、認知障害、抑鬱性などが挙げられるため、これらの術後合併症のリスクに対し、新たな手術戦略を確立する必要があります。そこで、妊娠終了後の早期のリスク低減卵管摘出 (RRS) と推奨年齢を 5 年以上超えてから実施されるリスク低減卵巣摘出 (RRO) を実施することにより、標準的なリスク低減卵巣・卵管切除術に伴う早発閉経の合併症、非癌関連の合併症、生活の質に対してメリットが期待されます。

(2) 研究の意義・目的について

RRO に先立って実施される妊娠終了後の早期 RRS が、標準治療である RRSO (推奨年齢での実施) と比較して、*BRCA1/2* 遺伝子変異保持者において乳癌および卵巣癌の発症リスク及び閉経に関連する QoL に対して、どのような効果をもたらすかを前向きに検討します。

(3) 研究の方法について

リスク低減手術のうち、標準的な治療方法である術式①、あるいは新しい術式②のいずれかを選択していただきます。

術式①：標準的 RRSO の実施

BRCA1 遺伝子変異を有する場合は 35–40 歳で実施、*BRCA2* 遺伝子変異を有する場合は 40–45 歳で実施します。術後ホルモン補充療法を実施しません。

術式②：妊娠・出産終了後 RRS + *BRCA1* 遺伝子変異を有する場合は 40–45 歳で RRO 実施、*BRCA2* 遺伝子変異を有する場合は 45–50 歳で実施します。

(以下、RRS+RRO と呼びます)

研究の対象となる方は以下の基準をすべて満たす方々です。

1. *BRCA1* または *BRCA2* 変異保持女性
2. RRSO を実施していない者
3. 将来的に挙児希望がない者
4. 少なくとも1つ以上の卵管を有する者
5. 同意能力を有する者
6. 日本人

以下の方々は研究に参加できません

1. 既に両側卵管切除術を施行している者
2. 卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の既往のある者
3. 登録時点で悪性所見が見られた者
4. 現在、悪性疾患の治療中である者

(4) 試料等の保管と、他の研究への利用について

取得した上記の情報は婦人科医局のパーソナル・コンピュータで、研究責任者が保管・管理します。また採取したデータは 10 年間保管します。今後、この情報を別の研究で用いる場合は、改めて倫理審査委員会の承認を得たうえで使用することがあります。

(5) 予測される結果(利益・不利益)について

本研究はガイドラインで勧められている診療の効果を追跡する観察研究であるので、明らかなリスクはないと考えられる。

(6) 研究協力の任意性と撤回の自由について

本研究への参加は対象となる方の自由意思によるものであり、一旦同意されてもその後の撤回は自由です。また研究参加をしない場合、もしくは同意を撤回しても、診療上一切の不利益を被ることはありません。同意を撤回された後は、採取した情報をすべて削除いたします。

(7) 個人情報の保護について

患者さんの人権が守られながら、きちんとこの研究が行われているかを確認するために、この臨床研究の関係者(研究者や病院の職員など)があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。しかし、報告書などであなたのデータであると特定されることはありません。

(8) 研究に関する情報公開について

研究の成果は国内外の学術雑誌、あるいは学術集会を通して公表する予定ですが、その際も参加された方々の個人情報などが分からない状態で発表いたします。

(9) 費用について

標準的 RRSO は *BRCA1/2* 変異保持者のうち希望者に対し保険診療として実施します。費用は各施設において保険診療の保険点数に基づき設定されています。なお、謝礼はありません。

(10) 研究資金および利益相反について

本研究は本学の運営費を用いて行われています。実施にあたっては、医学部臨床研究利益相反委員会及び倫理審査委員会で審議され、利益相反状態が存在することによって、被験者に不利益が及ぶこと、または研究の公平性に悪影響が及ぶおそれはないと判断されました。また、学会発表や論文の公表にあたっては、資金について公表し、研究の透明化を図って参ります。

(11) 問い合わせ等の連絡先:

東京医療大学医学部附属病院(婦人科・助教・湯島 一郎)

〒000-0000 東京都●●区××町

03-0000-XXXX(ダイヤルイン)(対応可能時間帯: 平日 9:00~17:00)

苦情窓口: 東京医療大学医学部総務掛

03-5803-XXXX(対応可能時間帯: 平日 9:00~17:00)

東京医療大学医学部長 殿
研究代表者 御茶ノ水 華（婦人科） 殿

同意書

私は「BRCA1/2 遺伝子変異保持者に対する QOL 改善を目的とした予防的卵巣切除に先立つ卵管切除の効果に関する検討」（承認番号：00000）について、別紙説明文書を用いて下記の説明を受け、その方法、危険性、研究結果の取り扱い等について十分理解しましたので、自らの自由意思で研究協力に同意しました。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でチェック（レ印）をつけてください。）

- 本研究が倫理審査委員会の審査・承認を受けていることについて
- 研究の概要について
- 研究の意義・目的について
- 研究の方法について
- 試料等の保管と、他の研究への利用について
- 予想される結果（利益・不利益）について
- 研究協力の任意性と撤回の自由について
- 個人情報の保護について
- 研究に関する情報公開について
- 費用について
- 研究資金および利益相反について
- 問い合わせ等の連絡先

同意日：平成 年 月 日

患者氏名（自署） _____

同意書の控えを受け取りました

代諾者氏名（自署） _____

代諾者 住所 _____

説明日： 平成 年 月 日

説明者署名 _____

東京医療大学医学部長 殿
研究代表者 御茶ノ水 華 殿

同意撤回書

私は「BRCA1/2 遺伝子変異保持者に対する QOL 改善を目的とした予防的卵巣切除に先立つ卵管切除の効果に関する検討」(承認番号:00000)について、参加に同意しましたが、同意を撤回します。今後、わたしの試料・情報を研究に使用しないようお願いいたします。

同意撤回日：平成 年 月 日

患者氏名（署名） _____

親権者/保護者（署名） _____

住所 _____

代諾者（署名） _____

住所 _____

研究責任者または分担研究者確認日：平成 年 月 日

確認者署名 _____