

「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

UMIN 試験 ID：000000XXXXX

研究責任者 氏名：湯島 一郎

所属・職：婦人科・助教

研究実施場所：東京医療大学医学部附属病院

研究遂行者（研究責任者・代表者・分担研究者・研究補助者等）

コメントの追加 [e1]: タイトルは研究の目的をもっとも端的に表しているはずである。PICO を使うと、
P：BRCA1/2 遺伝子変異保持者
I：待機的予防的卵管切除
C：一期的卵巣・卵管切除との比較
O：QOL 改善の有無
これを踏まえて、本研究の倫理的妥当性、科学的合理性をチェックする。

コメントの追加 [e2]: 本研究は分担施設として参加している。分担施設における研究責任者を記載する。

コメントの追加 [e3]: 分担施設における実施場所を記載する

【研究体制】

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	研究者	〃

神田 太郎	帝都大学医学部附属病院 婦人科	教授	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。

コメントの追加 [e4]: この部分は事務局として、あるいは委員としてあまり修正を要求することはないかもしれない。この部分は研究者が一番よく知っているはずであるから。
上述の PICO から、ここに記載される内容は、*BRCA1/2* 保因者という「健常人」に対する予防的切除の妥当性について、エビデンスとともに記載されているはずである。

コメントの追加 [e5]: 遺伝子名はアルファベット 3~4 文字程度で、正式にはイタリックで表される。

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。

コメントの追加 [e6]: 目的から、健常人に対し、卵管・卵巣を一度に取る手術と、卵管手術と卵巣手術を時期を変えて二度行う手術を比較することだとわかる。

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 : 000000XXXXX)
- ・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)
※主たる施設は帝都大学医学部附属病院婦人科
- ・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

コメントの追加 [e7]: 2 群に分けた研究であり、介入研究である。UMIN 登録が義務付けられている。

コメントの追加 [e8]: 健常人に対し、1 度、あるいは 2 度手術するという侵襲を伴う。複数回の腹部手術はイレウスなどのリスクになりうるものであり、相当な理由が必要となるだろう。

コメントの追加 [e9]: 多施設共同研究の分担施設

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のいずれかを研究対象者の希望に合わせて選択する。

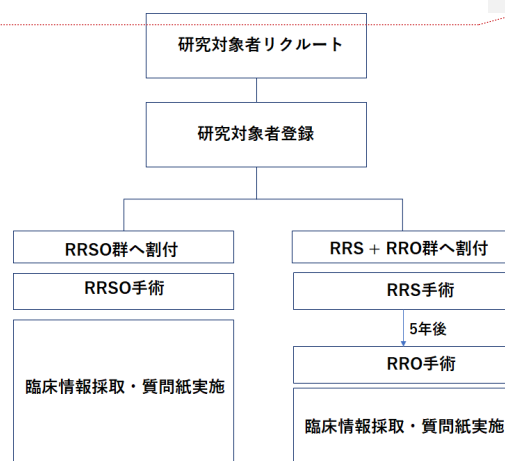
術式①: 標準的 RRSO の実施 (BRCA1 遺伝子変異を有する場合は 35～40 歳で実施、BRCA2 遺伝子変異を有する場合は 40～45 歳で実施、かつ術後ホルモン補充療法を実施しない)

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)

コメントの追加 [e10]: 【委員向け】
割付方法として、必要に応じてランダム化などの方法の例示などを行う。

< 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 例程度が術式②RRS+RRO (計≥30 例) を選択するものと予想している。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。



コメントの追加 [e11]: このような研究の場合、フローチャートを添付することで、理解しやすくなる。

3-4. 実施手順・方法

< 評価項目 >

○主要評価項目：

- 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。

コメントの追加 [e12]: 主要評価項目は一つである。

○副次評価項目：

- SF-36（HRQOL；Health-related QOL）：一般的な QoL を測定する。
- 卵巣癌、腹膜癌の発生率
- 術後合併症の有無、頻度
- 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
- 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。

主要評価項目について、15 年経過したところで QOL の尺度については t 検定、癌や術後合併症、心血管イベントの発生率については χ^2 乗検定で統計解析を行う。

コメントの追加 [WU13]: 具体的な解析方法を記載する

a.術前評価

- 一般情報：家族歴、自覚症状（のぼせ、動悸、抑うつ、焦燥感などの更年期症状）
- 身体所見：血圧、Body-Mass Index (体重／身長²の二乗)
- 検査所見（女性ホルモン）：エストロゲン、LH、FSH
- 質問紙：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。

コメントの追加 [e14]: 実際に採取する一般情報や身体所見、検査所見などのデータについて具体的にすべての項目を記載する

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。

コメントの追加 [e15]: 【委員向け】スケジュールを表にすることが望ましい。また、非専門化の委員に配慮し、検査項目についてできるだけ分かりやすく記載する。

		Pre	6w	3M	1yr	3yr	5yr	15yr
全員	一般所見	○	○				○	
	身体所見	○	○				○	

	Estr	○	○				○	
	LH	○	○				○	
	FSH	○	○				○	
RRSO	Estr			○	○	○	○	○
	GCS			○	○	○	○	○
	SF-36			○	○	○	○	○
	CWS			○	○	○	○	○
	FSDS				○	○	○	○
	DCS			○	○	○	○	○
	GCS			○	○	○	○	○
RRS	SF-36			○	○	○	○	○
RRO	CWS			○	○	○	○	○
	FSDS						○	○
	DCS						○	○
	DRS						○	

一質問紙：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

コメントの追加 [e16]: それぞれの機関の運用に依存する。

指針に従えば、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。

コメントの追加 [e17]: 資料や臨床情報を他施設へ送付するときには、試料の送付先に関する情報、研究責任者の名前を記載する。

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

コメントの追加 [e18]: 本研究は既に *BRCA1/2* の遺伝子変異を同定された人を対象としているため新たに偶発的所見を認める可能性はない。

3-8.業務委託について

モニタリング及び監査については帝都大学医学部附属病院臨床試験管理センターに委託する。

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. 25-40 歳の *BRCA1* 変異保持女性または 25-45 歳の *BRCA2* 変異保持女性
2. 閉経前である者
3. RRSO を実施していない者
4. 将来的に挙児希望がない者
5. 少なくとも1つ以上のフォローピウス管を有する者
6. 同意能力を有する者
7. 日本人

コメントの追加 [WU19]: 研究対象者のリスクとベネフィットのバランスを考慮した基準であるか、また、基準の理由を記載する。

コメントの追加 [e20]: 【委員向け】
本研究は手術の時期によって更年期障害の程度の相違を評価する研究なので、妊孕可能年齢であることが望ましい。

コメントの追加 [WU21]: 海外での健常人第一相試験の場合、国籍を特定する場合は、3世代前までの人間を確認している。移住者の二世でも、日本国籍なら日本人となる。遺伝情報を日本人に限るのであれば、この部分は整理しておくこと。

4-2.除外基準

以下のいずれかを満たす者

1. 閉経後状態にある女性
2. RRS 実施の2年以内に RRO 実施を望む者
3. 同意能力がない者
4. 既に両側卵管切除術を施行している者
5. 卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の既往のある者

コメントの追加 [e22]: 卵巣を残すことで、卵巣がんリスクを心配する被験者には治療を優先する。

コメントの追加 [e23]: 自己決定の困難なものを含めるかどうかの記載

6. 登録時点で悪性所見が見られた者
7. 現在、悪性疾患の治療中である者
8. その他、担当医が適切でないとと思われる者

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

東京医科大学医学倫理審査委員会承認後～ 2022 年 3 月 31 日まで

（術後 15 年間追跡調査を実施するため、症例登録期間終了の 15 年後を全体期間として設定している）

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】

BRCA1/2 遺伝子変異に起因する卵巣癌の早期発見は困難であるため、本邦のガイドラインでも RRSO の施行が推奨されており、卵巣癌発症リスクを 80～85%程度、全死亡率を 60%程度低減させることがこれまで報告されている。一方で、RRSO 後に原発性腹膜癌を発症するリスクが 1～6%ほど存在すること、摘出した卵巣・卵管にオカルト癌が 2～10%の頻度で発見されることも同時に報告されている。さらに、RRSO 施術後には外科的早発閉経により、骨粗しょう症リスク、心血管系疾患リスクに影響を与えることが知られているが、日本人について詳細なデータは得られていない。

コメントの追加 [e24]: 卵巣摘出の影響を観察する研究であり、長期になりうることが予想される。そのため観察期間は 15 年を予定している。ただし、医学の進歩により、倫理規定や社会情勢などが変わる可能性もあるため、15 年の間に再審査を受ける必要があると考え、このような記載としている。

また、手術に伴うリスクとしては、出血（輸血が必要となるのは5－10%、術後出血1%未満）、感染（5－10%）、周辺臓器損傷（5%未満）、術後腸閉塞（5－10%、再手術が必要となるのは1%未満）、創部離開（5%未満）、血栓塞栓症（5%未満）、更年期障害（頻度不明）、機械脱落（頻度不明）、皮下気腫（頻度不明）などが挙げられる。

【危険や不利益に対する対応】

手術に伴う合併症については通常診療の場合と同様に対処する。オカルト癌については、手術時に腹水洗浄細胞診および摘出した卵巣及び卵管組織について2～3mm 間隔の標本作製し、詳細な病理診断を行う。オカルト癌が確認された場合には通常診療に切り替えて対応を行う。外科的早発閉経については、術後のフォローアップで確認を行い、適切に対処する。

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

9.研究対象者の費用負担・謝礼

・謝礼：☐あり ☒なし

標準的 RRSO は BRC41/2 変異保持者のうち希望者に対し通常診療（自費）として実施しており、本研究の手術に要する費用も参加者負担とする。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し、同意説明の際に費用についても説明を行う。なお、当院における費用は標準的 RRSO では約 60 万円であり、RRS+RRO は約 80 万円程度要するが、対象者への請求は標準的 RRSO と同額とする。差額分については研究費より支出する。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 を付与し、対応表を作成する。対応表は各施設の研究責任者が管理する。

11.研究に関する情報公開

・研究情報は UMIN に登録した（UMIN 試験 ID：000000XXXXX）。研究計画の変更、終了、結果については UMIN に随時登録する。

・得られた研究成果は国内外の学会、学術誌等で公表する。

コメントの追加 [e25]: 本研究は侵襲を伴う観察研究と考えられる。

ガイドラインで進められている治療であるが、まだ確立した治療方法とは言えないかもしれない。そのため、手術をせずに癌を発症する可能性として不利益を記載し、かつ手術を実施した場合のリスクと両方記載すべきであろう。

コメントの追加 [e26]: 【委員向け】

保険適用外診療であるため、保険診療とはならない。研究にかかわる有害事象であれば、補償保険から支払うことになる。

コメントの追加 [e27]: 【委員向け】

保険診療の診療報酬は社会保障審議会によって診療報酬医療点数表（価格）が定められている。保険診療としてカバーされる医療行為は有効性が明確なものであり、通常予防切除や美容目的などは含まれていないことが多い。

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）
研究代表者：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××町
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

・担当者名： 所属：帝都大学医学部附属病院臨床試験管理センター

氏名：佐藤秋子

・頻度： 各施設の初めの3症例、及び年1回の定期モニタリングを実施する

※詳細なモニタリング計画は、別添資料・主施設のモニタリング計画書を参照のこと

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）

コメントの追加 [e28]:【委員向け】

モニタリングや監査の内容は研究デザインに大きく依存する。今回の研究のように、侵襲の大きい研究の場合、研究開始前に研究体制や要件に関するモニタリングが必要となるだろう。

またリスクに応じたモニタリングとして、症例数を多くモニタリングする必要がある。

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 34 年 3 月 31 日

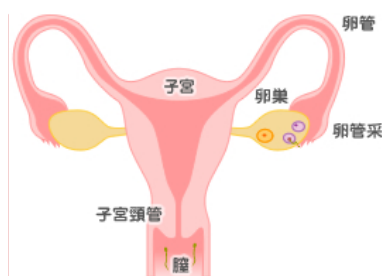
研究責任者: 湯島 一郎 東京医療大学医学部附属病院婦人科 助教

主施設の研究代表者: 神田 太郎 帝都大学医学部附属病院婦人科 教授

< 研究の概略 >

卵巣がんはがんの中でも生存率の低い悪性腫瘍と考えられています。卵巣がんは遺伝が関係していると言われています。そのうち *BRCA1* 遺伝子もしくは *BRCA2* 遺伝子 (以下、*BRCA1/2* 遺伝子) という遺伝子の配列に異常 (変異といいます) を持っている女性は卵巣がんのリスクが上がるとされており、*BRCA1* 遺伝子の変異を持つ人は約 40%、*BRCA2* 遺伝子の変異を持つ人は 20% 近いと報告されています。そのため、そのような遺伝子変異を持つ人の卵巣がんのリスクを下げるための手術があります。それが、低減卵巣・卵管切除術 (RRSO) という手術で、卵巣がんを発症する前に卵巣や卵管を取ってしまう方法です。この手術により、将来の卵巣がんのリスクを 9 割低減することが示されていることからガイドラインでも勧められています。一方で、その主な合併症として、卵巣を取ってしまうことで更年期のような症状が出てしまいます。ホットフラッシュ、睡眠障害のような症状や、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、抑鬱性などが起こります。

この手術は健康な人に行われるため、このような合併症に対して、新たな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。



コメントの追加 [e1]: 本研究はどの部分を切除するのかについて分かりやすく説明するために、このような絵があると理解の助けとなる。

(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。両者の方法やメリット・デメリットは下記です。

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。

メリットは単回手術であるため、手術による合併症の可能性が相対的に低いと考えられます。一方、デメリットとして卵巣から女性ホルモンの分泌がなくなるため、早期に更年期障害が出現する可能性があります。

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)

メリットは卵巣をしばらく温存するため、更年期障害の症状を抑えることができます。一方、デメリットは卵巣がんの発症リスクを上げる可能性があります。

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. 25–40 歳の *BRCA1* 変異保持女性または 25–45 歳の *BRCA2* 変異保持女性
2. 閉経前である者
3. RRSO を実施していない者
4. 将来的に育児希望がない者
5. 少なくとも 1 つ以上の卵管を有する者
6. 同意能力を有する者
7. 日本人

以下の方々は研究に参加できません

1. 閉経後状態にある女性
2. RRS 実施の 2 年以内に RRO 実施を望む者
3. 同意能力がない者
4. 既に両側卵管切除術を施行している者
5. 卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の既往のある者
6. 登録時点で悪性所見が見られた者
7. 現在、悪性疾患の治療中である者
8. 担当医が適切でないと考えられた者

(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

BRCA1/2 遺伝子変異に起因する卵巣癌の早期発見は困難であることから、本邦のガイドラインでも RRSO の施行が推奨されております。卵巣癌発症リスクを 80～85%、全死亡率を 60%程度低減させることがこれまで報告されています。一方で、欧米での報告によりますと RRSO 施術後には外科的早発閉経により、骨粗しょう症リスク、心血管系疾患リスクに影響を与えることが知られています。

予測される利益や不利益として、術式①を選択された方々は RRSO によって卵巣がんのリスクを低減できる可能性があります。一方、卵巣摘出に伴う早期の更年期障害を発症する可能性があります。一方、術式②を選択された方々は標準的な治療に比べ、更年期障害の発症を遅らせることができるかもしれませんが。ただし、RRS と RRO の手術を時期を変えて 2 回受けていただく必要が出てくるので、手術に伴うリスクが生じます。

その他、手術に伴うリスクとしまして、出血(輸血が必要となるのは 5～10%、術後出血 1%未満)、感染(5～10%)、周辺臓器損傷(5%未満)、術後腸閉塞(5～10%、再手術が必要となるのは 1%未満)、創部離開(5%未満)、血栓塞栓症(5%未満)、更年期障害(頻度不明)、機械脱落(頻度不明)、皮下気腫(頻度不明)などが挙げられます。

(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。手術を受ける前であれば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。手術を受けた方のうち、卵巣と卵管、あるいは卵管のみの切除を受けた方についてはデータを削除いたしますが、健康状態を把握するために 1 年間の通院についてご協力をお願いいたします。ただし、研究成果として公開されたのちの撤回はできませんので、ご了承ください。

(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、取得した臨床情報は匿名化されているため、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

本研究について、UMIN 臨床試験登録システムに研究概要を公開しています(登録番号 UMIN000000XXXXX)。また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通常診療(自費)として実施しており、本研究の手術に要する費用も参加者負担となります。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ますが、当院における費用は標準的 RRSO では約 60 万円であり、RRS+RRO は約 80 万円程度要します。RRS+RRO を受けられる方は標準的 RRSO と同額となり、差額分については研究費より支出されます。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ます。また主施設の研究代表者である神田太郎宛の奨学寄附金を用いて行われています。この寄附金には本研究で使用する医療機器を製造する XYZ 株式会社からの寄附金も含まれています。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（**自費診療**）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にお願いいたします。~~

採取した研究データの使用について

☐ 使用してよい ☐ すでに採取したものについては使用してよい ☐ 使用してほしくない

手術を受けた方の通院について

☐ 通院を希望する ☐ 通院を希望しない

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 _____