

患者さんへ

臨床研究：
「若年女性がん、免疫疾患における
妊孕性温存を目的とした卵巣組織凍結ならびに自家移植」
についてのご説明

これは臨床研究の参加についての同意・説明文書です。
この臨床研究について分かりやすくご説明いたしますので、内容を
十分ご理解された上で、御参加するかどうかをお決めください。
なお、決めるのはあなた自身の自由意思です。
また、ご不明な点などがございましたら遠慮なくご質問ください。

埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科

2015年08月版
2017年11月版
2018年02月版
2021年04月版

1. 研究の名称・概要について

本研究の名称は、「若年女性がん、免疫疾患における妊孕性温存を目的とした卵巣組織凍結ならびに自家移植」です。

本研究は埼玉医科大学総合医療センター病院長の許可を受けて行われます。

この臨床研究は、悪性腫瘍や免疫疾患に対する化学療法・放射線療法によって卵巣機能が低下し、その後の妊娠が困難となる可能性がある女性に対して、卵巣組織をあらかじめ凍結保存することによって、治療後に妊娠できる可能性を高めるためのものです。この臨床研究にご協力いただけるかどうか担当の医師の説明をお受けになり、更に以下の文章をお読みになってからゆっくりお考えの上でお決めください。臨床研究に参加するかどうかはあなたが以下の説明を理解し、納得された上での自発的な意思に基づきます。また、お断りになって不利益を受けることはありません。臨床研究への参加に同意した場合、いつでも臨床研究への参加を辞退することができます。その場合もいっさい不利益を受けることはありません。

2. 研究機関の名称及び研究責任者の氏名

埼玉医科大学総合医療センター産婦人科・教授

高井 泰

3. 研究の意義・背景について

1) 悪性腫瘍患者に対する妊孕能温存(「がん・生殖医療」)の現況

悪性腫瘍に対する治療では、化学療法、放射線照射、手術などにより治療成績が改善されてきています。全身性エリテマトーデス(SLE)などの免疫疾患に対しても化学療法が行われることがあります。しかしその反面、抗癌剤・放射線の卵巣毒性や卵巣切除により卵巣機能が失われ、不妊症となってしまう症例も少なくありません。近年、このような症例に対して、原疾患に対する治療と妊孕性温存の両立を目指す「がん・生殖医療」が注目されています。卵子凍結、卵巣凍結、GnRH アゴニストなど種々の妊孕能温存方法が各国で取り組まれています。現時点ではいずれの方法も単独では全ての症例に妊娠をもたらすことは困難であるため、症例ごとに複数の方法を組み合わせて妊孕能を温存することが望ましいと考えられています。

2) 卵子凍結保存の利点と問題点

不妊症患者に対して広く行われている生殖補助医療技術を悪性腫瘍患者に応用することにより、排卵誘発した卵巣から成熟した未受精卵子を採取することが可能です。成熟卵子の採卵・凍結保存は、近年の凍結技術の進歩により非凍結新鮮卵子とほぼ同等の妊娠率が達成されるようになり、我が国を含めて既に数百人以上の児が出生しています。しかしながら、排卵誘発剤による卵巣刺激には少なくとも1-2週間を要するため、悪性腫瘍の治療開始が遅れることが懸念されること、多くとも10個程度の卵子しか得られず、現状では卵子1個あたり10-20%程度の症例しか妊娠できないことが問題です。

3) 卵巣凍結保存の利点と問題点

一方、卵巣組織の凍結保存は、低侵襲な腹腔鏡下手術を用いて比較的早期に検体が採取できるとともに、卵巣皮質に何千という卵子を含むため、凍結できる卵子の数が飛躍的に高くなることが期待できます。凍結した卵巣を融解して自家移植することによって、これまでに少なくとも100名以上の健常児が出生しています。私たちもこれまで卵巣組織凍結保存の基礎研究に取り組み、成果を上げています(2012年2月に各種メディアで報道されました)。

しかしながら、自家移植による妊娠率は20-30%程度で、移植した組織に腫瘍細胞が残存している可能性も指摘されています。これまで自家移植によって腫瘍が再発したとの報告はありませんが、将来の自家移植にあたっては改めて慎重な検討が必要です。

一方、卵巣には排卵誘発を行わない状態でも直径数 mm 程度の卵胞が存在し、卵巣組織の採取時に10-20個程度の未成熟卵子を採取し、凍結できます。この凍結した未成熟卵子を融解し、体外培養して成熟卵子に発育させ、受精させることにより、健常児も得られていますが、その成績は2)でご紹介した成熟卵子よりも低いのが現状です。

その他、卵巣を凍結保存しておくことにより、卵巣組織の体外培養や卵子幹細胞の分離など、これからの研究の発展の恩恵を受けられる可能性があります。

表1に受精卵凍結、卵子凍結、卵巣凍結の対象疾患、対象年齢、特徴などをまとめました。

①既婚者の場合は、受精卵凍結が最も妊娠率が高い方法です。卵子凍結・卵巣凍結を併用することも可能です。

②未婚の場合は、卵子凍結・卵巣凍結のいずれか、またはその両方を施行することが可能です。

③卵子凍結・卵巣凍結の両方を施行する場合、まず腹腔鏡下手術で片側の卵巣を摘出・凍結した後に、反対側の卵巣に対して排卵誘発を行い、採卵・卵子凍結を行います。卵子凍結のみ、卵巣凍結のみに比べて妊娠率が高いことが期待されます。

④凍結卵巣を用いた医療は将来の技術的発展が期待されますが、現時点では研究段階であり、自家移植による悪性腫瘍再発の危険性があります。

表1 受精卵凍結、卵子凍結、卵巣凍結の比較

	受精卵凍結	卵子凍結	卵巣凍結
対象となる主な疾患	白血病, 乳がん, リンパ腫, 消化器がん, 婦人科がん, 悪性黒色腫, 胚細胞腫瘍, 脳腫瘍, 肉腫など	白血病, 乳がん, リンパ腫, 消化器がん, 婦人科がん, 悪性黒色腫, 胚細胞腫瘍, 脳腫瘍, 肉腫など	乳がん, リンパ腫など (自己移植を考慮する場合)
対象年齢	16-45歳	初経以降-42歳	0-42歳(小児でも可能)
婚姻	既婚	未婚, 既婚	未婚, 既婚
治療期間	2-8週間	2-8週間	1-2週間
凍結方法	ガラス化法	ガラス化法	緩慢凍結法 ガラス化法
費用	30-50万円	20-40万円	60-70万円 (+移植 60-70万円)
出産例	日本だけで年4万例	世界で6000例以上	世界で100例以上【研究段階】
特徴 問題点	受精卵1個あたり妊娠率30-40%	卵子1個あたり妊娠率4.5-12%	移植1回あたり妊娠率20-30% 移植で再発する可能性

4) 日本産科婦人科学会による「見解」の策定とわが国における卵巣凍結実施施設の増加

以上のように、現在のヒト卵巣組織の凍結保存および融解自家移植には様々な克服すべき問題点がありますが、悪性腫瘍や免疫疾患の治療により生殖機能の傷害が懸念される若年女性にとって、我々産婦人科医が取り組むべき切実かつ喫緊の課題であるため、2014年4月、日本産科婦人科学会によって「医学的適応による未受精卵子および卵巣組織の採取・凍結・保存に関する見解」が策定され、全国の施設で卵巣組織凍結保存・移植が施行可能となっており(※)、徐々にその症例数が増加してきています。

※日本産科婦人科学会の施設検索サイト(http://www.jsog.or.jp/facility_program/search_facility.php)で「医学的適応による未受精卵子[1]、胚(受精卵)[2]および卵巣組織[3]の凍結・保存に関する登録施設」を検索して下さい。

4. 研究の方法について

1) 患者さんの負担は自費診療扱いとなり、料金に関しては別途ご説明申し上げます。

2) 研究期間・症例数

研究期間は倫理委員会承認日から2025年3月31日までで、対象症例数は50症例です。

患者さんの増加・研究の進展によっては、院内倫理委員会による承認を得て研究期間を延長し、症例数を増やします。

3) 対象症例

適格規準を全てみだし、除外規準のいずれにも該当しない患者さんに限ってこの臨床研究の対象となります。

1. 適格基準

1) 対象疾患

- ①乳癌
- ②白血病
- ③リンパ腫(ホジキン・非ホジキン)
- ④その他造血器腫瘍・疾患(再生不良性貧血、MDS、myeloma)
- ⑤肉腫
- ⑥全身性エリテマトーデス
- ⑦関節リウマチ
- ⑧その他、原疾患の担当医が必要性を判断の上依頼があった疾患

2) 対象年齢

- ①採取凍結時中学生以上43歳未満
※20歳未満の場合、法定代理人からの同意も必要となる。
- ②自家移植時45歳未満

3) 同意取得など

- ①書面による説明同意が取得されている。移植にあたっては、説明同意が改めて取得されていることが必要である。
- ②凍結保存期間中は原則として1年に1回の外来受診を必要とする。
- ③原疾患の担当医と随時連絡をとることができ、下記について記載された文書(診療情報提供書、返事など)が診療録に保存されている。なお、凍結した未成熟卵子を用いた生殖補助医療(受精卵の作成や子宮への胚移植)や、凍結した卵巣の自家移植にあたっては、原疾患の担当医からの文書(診療情報提供書、返事など)によ

る許可が改めて必要である。

(1) 卵巣の採取を行うことが原疾患治療に及ぼす影響を把握するために、原疾患の状態、今後の治療計画や見通しなどに関して、原疾患主治医から適切な情報提供がなされている。

(2) (1)の情報に基づき、原疾患の治療により卵巣機能の低下が予想され、この臨床研究を施行することが被実施者の原疾患の治療の実施に著しい不利益とならないと判断される。

2. 除外規準

1) 凍結

- ①重篤な合併症のある患者
- ②文書による同意が得られない患者
- ③この臨床研究のために原疾患の治療開始が著しく遅延してしまう患者
- ④その他担当医師がこの臨床研究の対象として不相当と判断した患者

2) 自家移植

- ①重篤な合併症のある患者
- ②文書による同意が得られない患者
- ③移植により本人が危険な状況にさらされる可能性があるとして判断される場合
- ④その他担当医師がこの臨床研究の対象として不相当と判断した患者

3. この臨床研究への参加を中止する場合の条件について

実施期間中に下記の項目に該当するような事象が発生した場合には、担当医師の判断により臨床研究の継続を中止し必要な処置を講じます。

- ①移植後に有害事象が発生した場合
- ②移植後に原疾患の症状が悪化した場合
- ③本治療開始後に患者または親族が中止を申し出た場合
- ④本治療開始後に転院などにより治療の継続が困難な場合
- ⑤その他、担当医師が本治療を中止すべきと判断した場合
- ⑥卵巣凍結期間中に患者が死亡あるいは行方不明、または45歳以上になった場合

4) 実施計画:

①患者さん(患者が中学生の場合は、法的保護者)へのご説明と同意

この説明書(患者が中学生の場合は、別紙インフォームド・アセント文書)をあらかじめお読みいただき、ご質問などにお答えした上で、同意書にご署名をいただき、いつ頃に治療を行うかを決定します。

将来、凍結した卵巣を融解して自家移植を施行したり、未成熟未卵子を融解し、成熟・受精させ、子宮への胚移植などを行う場合は、改めて説明書をお読み戴き、同意書にご署名いただく必要があります。

②麻酔を安全にお受けいただくための検査

血液検査ならびに心電図検査、場合により胸部レントゲン検査などが追加されます。血液検査には、HIVウイルス(エイズウイルス)抗体の検査(私費、約4,000円)が含まれます。あらかじめHIV検査同意書にご署名いただきます。

③開腹術あるいは腹腔鏡下手術により片側の卵巣を摘出します。

④摘出前あるいは摘出した卵巣の胞状卵胞を穿刺し、未成熟卵子を得て、ガラス化凍結

保存します。

⑤ガラス化法により卵巣組織を凍結します。

⑥がん患者さんの場合は免疫不全マウスへの卵巣組織切片の移植によるがん細胞の有無の調査を追加します。

⑦開腹術あるいは腹腔鏡下で卵巣組織の自家移植を行います。

⑧**卵巣組織等凍結保存契約について**

未成熟卵子や卵巣組織(以下「卵巣組織等」といいます)を凍結してお預かりするにあたっては、卵巣組織等凍結保存契約を結ばせていただくことになります。以下、その詳細について説明致します。

1) 卵巣組織等を凍結した日をもって胚凍結保存契約開始日とさせていただきます。契約期間は1年間です。

2) 凍結処理の過程で保存不可能となる場合があります。

卵巣組織等が良好な状態と判断された場合、これらを凍結保護液で処理した後に、ガラス化法で凍結しますが、この過程で卵巣組織等の変性などにより凍結処理を中止することがあります。凍結処理および収納の完了をもって凍結保存の料金を戴きます。

3) 保存期間は1年ごとの更新が必要です。

当病院に登録されている患者様住所に封書をお送りしますので、住所変更の場合は当科にご連絡下さい。更新保存料として所定の金額を所定の口座にお振り込みいただきます。3ヶ月間以上更新意思の確認が得られない場合や音信不通の場合、更新保存料を1年間以上滞納した場合は、卵巣組織等を廃棄させていただきます。物価の変動その他の理由により保存維持管理料が変更となる場合には、凍結保存契約更新時に協議することとします。

4) 日本産科婦人科学会、日本生殖医学会のガイドラインに従い、45歳以上になった場合、死亡した場合、行方不明の場合の卵巣組織等は廃棄されます。

原則として凍結している卵巣組織等は倫理的に適切な方法で廃棄します。

5) 患者様の方から凍結保存の終了を希望する場合には、当科から説明の上で、廃棄同意書を提出していただきます。

6) 凍結保存中のトラブルについて

液体窒素の不足や保存容器のトラブルなどによって卵巣組織等の使用が不可能になった場合の補償額の上限は、手術料、入院料、凍結料およびそれまでの凍結保存維持管理料の合計額とさせていただきます。それ以上の補償はありません。

自然災害などのやむを得ない事情により凍結中の卵巣組織等が使用不能になった場合の補償はありません。

当院の事情で凍結した卵巣組織等を用いた治療が困難となった場合、凍結卵巣組織等を他のしかるべき医療機関に搬送する場合があります。

7) 卵巣組織等の搬送により卵巣組織に障害がおきる可能性があります。

卵巣組織等の搬送時の障害により卵巣組織等が使用不能であった場合の補償はありません。

8) 個人情報の保護を厳守することを条件に、医学・医療の向上を目的として、治療成績などの統計結果が学会に発表されることがあります。

9) 廃棄予定の卵巣組織等を不妊臨床研究へ使用する可能性があります。

不妊治療技術の進歩のため、廃棄予定の凍結卵巣組織等を研究に使用する可能性があります。研究の内容をあらためて患者さんに説明し、同意を得てから使用します。

10) 当院で保存している卵巣組織等の売買や本人以外への譲渡は認めません。

11) 卵巣組織等の融解と自家移植手術・生殖補助医療

卵巣組織等の融解およびその後の自家移植手術・生殖補助医療などについては改めて説明いたします。以下の点につき、あらかじめご了解ください。

凍結と融解の際にダメージを受けることがあるため、融解処理の過程で卵巣組織等の変性を認めたりすることがあります。この場合、その後の自家移植手術などを中止することがあります。

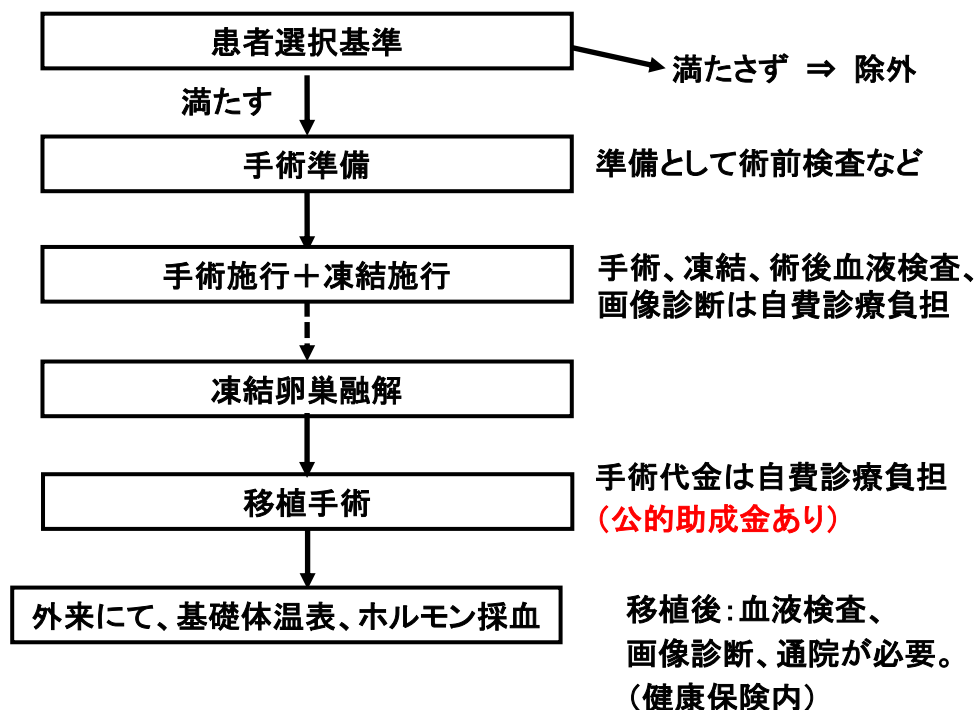


図 1 卵巣凍結・自家移植の流れ

5. 研究対象者として選定された理由

本研究の対象は、悪性腫瘍や免疫疾患に対する化学療法・放射線療法によって卵巣機能が低下し、その後の妊娠が困難となる可能性がある43歳未満の女性です。

6. 研究に参加することの利益と不利益について

この臨床研究によって卵巣や未成熟卵子を凍結保存しておくことによって、妊孕性の温存や早発閉経の回避などの利益を得られる可能性があります。

一方、卵巣凍結を施行しても、融解後の自家移植が必ずしも生着するわけではありません。また、自家移植による妊娠率はまだ低く(10%以下)、効率的な方法は確立されていません。自家移植は卵巣への転移率が低い症例のみを対象としていますが、凍結卵巣組織への癌細胞の混入を完全に否定することはできず、原疾患が再発する可能性は否定できません。

白血病など卵巣への転移率が高い疾患に対して卵巣凍結を行う場合は自家移植を行わず、摘出卵巣から採取される未成熟卵子や卵子幹細胞などを用いた生殖補助医療が考えられますが、現時点ではいずれも研究段階であり、将来の研究の進展に期待するしか無いのが現状です。

また、卵巣組織採取、再移植による術後の合併症(他臓器の癒着、腸閉塞、感染症、出血による再手術、麻酔による合併症など)が引き起こされる可能性もあります。

7. 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できること

臨床研究への参加に同意した場合でも、治療からの中止を希望する場合は遠慮なくお知らせ下さい。患者さんが未成年の場合は、親権者が中止を希望する場合も遠慮なくお知らせください。たとえそれが実施中であっても、いつでも臨床研究への参加を中止することができます。その場合でも何ら不利益を受けることなく、いままでに使われている他の治療を受けることができます。中止した場合は中止時までのデータを集計し解析に用いさせて戴くことがあります。

8. 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けないこと

この臨床研究への参加を希望する場合は、治療開始前にこの臨床研究の内容について説明をお聞きいただき、内容をよく理解していただいた上で同意書に自筆署名によって治療への参加に同意していただきます。患者さんが未成年の場合は、親権者も説明をお聞きいただき、同意書に署名していただきます。

この臨床研究に参加するかどうかはあなたの意思が尊重されます。たとえ参加をお断りになってもそのために不利益を受けることはなく、今後の治療にも差し支えることはありません。

9. 研究に関する情報公開の方法

この臨床研究によって得られた結果などは、医学専門学会や医学専門誌などへの発表や日本がん・生殖医療学会参加施設間で情報共有されることがあります。

10. 研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手・閲覧できること並びにその方法

研究対象者等が希望すれば、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、研究計画書及び研究の方法に関する資料を閲覧できます。

閲覧をご希望の方は、担当医にお伝え下さい。

11. 個人情報の保護について

この臨床研究においてあなたの個人情報(氏名、住所、電話番号、試料採取機関におけるカルテ番号、個人を特定できる情報など)は埼玉医科大学総合医療センター産婦人科において厳重に管理されます。また研究成果を公開する場合、あなたの名前、住所、電話番号などの個人情報はわからないように配慮されます。知り得た事実は外部に漏らさないように、法律でも規制されています。

12. 試料・情報の取扱いについて

卵巣組織等の試料や研究のために記録されたデータは、匿名化されたまま厳重に保存されます。

廃棄対象となった卵巣組織や未成熟卵子(前述した「卵巣組織等凍結保存契約」をご参

照くください)は、匿名化されたまま密封容器に廃棄あるいは焼却処分します。

もしあなたに同意していただければ、廃棄予定の卵巣組織等やデータを将来の研究のための貴重な資源として、匿名化されたまま保管させていただきます。

将来、これらの試料を新たな医学研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し、倫理委員会の承認を受けます。

1 3. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

この臨床研究には、企業や団体は関与しません。企業等との利害関係はないため、利害の衝突によって研究の透明性や信頼性が損なわれるような状況は生じません。

1 4. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

ご希望の方には、生殖医療専門医によるカウンセリングを行っております。また、当科では、がん・生殖医療に関する研修を受けた臨床心理士によるカウンセリングも可能ですので、ご希望の場合はお申し出ください。

1 5. 研究対象者等の経済的負担について

臨床研究期間中の卵巣凍結に関わる手術、入院費用等の全てが自費扱いとなります。凍結卵巣を融解し移植する予定の患者さんにおいても、凍結卵巣融解移植術費用も自費扱いの患者負担となります。術後の臨床検査費用、画像検査費用とも自費扱いの患者負担となります。移植後の卵巣組織や未成熟卵子を用いた生殖補助医療も自費扱いの患者負担となります。

卵巣摘出および凍結保存にかかる費用は約 59 万円(税別)、摘出卵巣からの未成熟卵子の採取および凍結保存にかかる費用は 8~11 万円(税別)です(別紙参照)。

原疾患の治療、手術中の合併症(当科手術同意書に記載されている)が発生した場合は適切な診療を行います。一部または全部の治療費が患者負担となります。

移植後ホルモン値測定にかかる費用は、保険治療にて治療費が患者負担となります(ホルモン値測定回数が増えると自費診療となります)。

1 6. 他の治療方法等に関する事項

妊孕性温存を目的とした他の治療法としては、卵巣凍結や GnRH アゴニスト製剤による卵巣保護などがありますが、表 1 のように一長一短があります。また、他者の卵子を用いた生殖補助医療や養子・里親などの制度も、一定の条件のもとに利用可能です。

1 7. 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

この研究に参加してもしなくても治療そのものの方針は変わりありません。

1 8. 研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

この臨床研究に参加されたことによって健康被害が生じた場合は、適切な診療を行います。医療者に過失が無い場合、これに伴う賠償や補償は受けられません。

埼玉医科大学総合医療センターでは善良なる管理者の注意義務をもって凍結卵巣組織等を管理しますが、卵巣組織等凍結保存契約でも述べたように、液体窒素の不足や保存容器のトラブルなどによって卵巣の使用が不可能になった場合の補償額の上限は、卵巣採取

にかかった手術料、入院料、卵巣凍結料およびそれまでの卵巣凍結保存維持管理料の合計額とさせていただきます。それ以上の補償はありません。自然災害などのやむを得ない事情により凍結中の卵巣が使用不能になった場合の補償はありません。

19. 知的財産権について

この臨床研究の成果により特許権等の知的財産権が生じる可能性があります。その権利は、学校法人埼玉医科大学に帰属し、試料提供者には帰属しません。

20. 研究の問い合わせ先について

この臨床研究について何かお聞きになりたいことがありましたら、いつでもご遠慮なく下記の責任医師、担当医師または相談窓口にお問い合わせください。

研究責任医師 高井 泰

埼玉医科大学総合医療センター産婦人科

〒350-8550 川越市鴨田 1981 049-228-3681

yastakai@saitama-med.ac.jp