

同意説明文書

臨床試験「Poor responder 症例に対する Hippo シグナル抑制を
基盤とする卵胞発育誘導」

についてのご説明

1. はじめに

・臨床試験について

臨床研究により新しい治療法を確立することは医師の使命であり、患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。今回参加をお願いする臨床研究は“臨床試験”と呼ばれるもので、実際の診療に携わる医師が医学的必要性・重要性に鑑みて、立案・計画して行うものです。製薬会社などが行う新薬の安全性・有用性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床試験、いわゆる治験ではありません。

この説明文書は、あなたが参加しようとする研究の内容について記述したものです。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、納得されたうえでの自発的な意思に基づきます。したがって、研究への参加をお断りになっても何ら不利益を受けることもありませんし、参加に同意した場合でも、被験者であるあなたの自由意思で随時これを撤回できます。

研究参加の同意書に署名または記名捺印される前に、必ずこの説明書を熟読してください。研究担当医師は、この説明文書にしたがって口頭で説明を加えますので、わからないことがありましたら、どんなことでも気軽に質問してください。この試験については当院の倫理委員会の審議にもとづく倫理委員会委員長の許可を得ています。

・Poor responder について

不妊症の治療方法として、体外受精が行われています。元来、人は1個の卵子を排卵しますが、体外受精ではその成功率を高めるため、お薬をつかって卵巣を刺激し、複数の卵子を採取することが行われています。個々の卵子の質は様々で、若い人ほど質の高い卵子の割合が高く、高齢の方ほど質の低い卵子の割合が高いことがわかっています。ですので、高齢の患者さんでは、より多くの卵子を得ることができれば、妊娠のチャンスは増えます。しかし、残念ながら卵巣内の卵子のもと＝卵胞の数は加齢とともに減少することから、高齢の患者さんでは、お薬をつかって卵巣を刺激しても採卵できる卵子の数はわずかです。また、高齢以外の方でも、様々な原因により、卵巣内の卵胞が減少する病気があり、この場合も、お薬をつかって卵巣を刺激しても採卵できる卵子の数はわずかとなります。このような患者さんをお薬の刺激に反応が悪い poor responder と呼びます。Poor responder 患者さんでは、体外受精による妊娠率は低く、妊娠率を上げるための方法の開発が望まれていました。

・従来の治療法とその問題点について

卵胞は原始卵胞という一番初期の段階の卵胞から、1次卵胞、2次卵胞、胞状卵胞と育ち、最後は排卵前卵胞となりますこれまで、お薬をつかって卵巣を刺激し、採卵数を増やす方法として、飲み薬や注射薬などが開発されてきましたが、これらのお薬は胞状卵胞から排卵前卵胞までの発育を促進することで、採卵数を増やします。

健康な女性の方の場合、定期的に数百個の原始卵胞が発育を開始しますが、多くの卵胞は発育の途中で死んでしまい、胞状卵胞の段階まで到達できるのは、20-30 個と言われています。この胞状卵胞は、お薬の効果で発育し、多数の卵子が採卵できることとなります。Poor responder 患者さんの多くは、胞状卵胞は 5-7 個未満しかないと言われており、お薬を使っても反応する胞状卵胞の数が少ないため、3 個以下の卵子しか採卵できません。

2. この研究の目的と具体的方法

① 研究目的:

この臨床研究の共同研究者である聖マリアンナ医科大学の河村和弘博士は、卵巣を体外に取り出し、細かく切って体内に戻すと、2次卵胞の発育が促進され、多数の胞状卵胞ができ採卵数が増える現象を発見しました。河村博士はこの方法を、原始卵胞を活性化するための薬を使った卵胞活性化療法と組み合わせることで、閉経して排卵がなくなってしまった早発閉経の患者さんでも卵胞が発育し、自分の卵子で妊娠出産することが可能となる方法を開発し、すでに妊娠分娩に成功しています。海外でも、この方法が行われ、すでにスペイン、中国でも妊娠例が報告されています。

この方法は2次卵胞がほとんどない早発閉経の患者さんの治療を行うために開発された方法ですが、Poor responder 患者さんにも応用が可能で、その場合には、原始卵胞を活性化する卵胞活性化療法は不要となります。そこで当院では、Poor responder 患者さんに対して、卵巣を体外に取り出し、細かく切って体内に戻すことで、2次卵胞の発育を促進させて胞状卵胞数を増やし、その後にお薬をつかって卵巣を刺激して採卵数を増やす試みを行い、Poor responder 患者さんの体外受精の治療成績を上げる臨床試験を行います。

② 研究方法

本試験は、

1. 腹腔鏡下卵巣摘出
2. 体外での卵巣断片化
3. 余剰卵巣組織の凍結保存

4. 体外卵巣組織培養
 5. 腹腔鏡下卵巣組織移植
 6. 調節卵巣刺激
 - 7 採卵
 8. 体外受精・胚移植
- からなります。

当院外来通院中の体外受精を受ける既婚女性の方で、20 歳以上 45 歳未満の Poor responder の患者さんを対象としています。Poor responder は以下の3つの事項を全て満たす方となります。

- 1)40 歳以上または他の Poor responder のリスクがある方
- 2)過去にお薬を使って十分な卵巣刺激を行って採卵をしたときに3個以下しか採卵できなかった方
- 3)卵巣の超音波検査で胞状卵胞が 5-7 個未満しか確認できない、または抗ミュラ一管ホルモン値 0.5-1.1ng/ml 未満の方

この試験では、卵巣刺激を行っても卵胞が発育しない早発閉経などの重度な卵巣機能不全の方は対象外となります。また、腹腔鏡手術が困難となる病気をお持ちの方も対象外となります。

本試験に参加頂ける患者さんは、一般的な問診、診察のあと、採血やレントゲン写真を撮影し、手術可能であるか全身状態を確認します。採血の一部は治療効果を判定する目的で様々な分子マーカーを測定します。これらの検査に問題がなければ、入院していただき腹腔鏡の手術を受けて頂きます。手術では、片側の卵巣全部、もしくは一部分を切除します。患者さんの卵巣の状態によっては、卵巣を摘出せずに卵巣表面に切開を入れることで卵胞への刺激を行います。

切除した卵巣から、卵胞がある皮質と呼ばれる部分を取り出し、これを細かく切り、1-2mm 位の断片にします。約 10%は皮質に含まれる卵胞数を調べるため、組織検査にまわし、顕微鏡で卵胞を調べます。卵巣断片を数時間から1日間体外で培養し、卵胞を発育させる効果を生み出します。一部の卵巣断片は、治療効果を判定する目的で回収し、様々な分子マーカーを測定します。卵巣皮質が余った場合は、凍結保存を行い、2回目以降の治療に用いることができます。

培養した卵巣断片は、生理食塩水できれいに洗浄したあと、再度腹腔鏡の手術で卵管漿膜下、残存卵巣、後腹膜下などに移植します。術後に採血を行い、治療効果を判定する目的で様々な分子マーカーを測定します。患者さんの卵巣機能によっては、培養を行わず直ぐに細かく切った卵巣断片を同様の部位に腹腔鏡の手術で移植します。

退院後はホルモン剤を使って生理をおこし、卵巣刺激を開始します。卵巣刺激はこれまで受けた通常の方法と同じです。その後採卵、胚移植を行います。こちらも全て通常の体外受精と同じです。

③本試験の評価方法

1)採卵数の評価

採卵時に卵子をとるために針を刺した卵胞数と採卵できた卵子の数を記録します。この評価は、体外受精の実施の際には、本試験の参加・不参加に関わらず、全ての採卵時に行っています。従って、本試験への参加により、あなたに不利益や危険が生じるものではありません。

2)臨床データの評価

卵子が得られ体外受精及び胚移植を施行した場合、成熟卵子数、受精卵子数、胚移植回数、妊娠成立数、流産数それぞれのデータを記録させていただきます。このデータの取得も、本試験の参加・不参加に関わらず、全ての採卵時に行っています。従って、本試験への参加により、あなたに不利益や危険が生じるものではありません。

3)提供サンプルによる評価

摘出した卵巣に治療に反応する2次卵胞が含まれているかを、準備できた卵巣皮質の10%を用いて、顕微鏡による組織検査を行います。また、卵巣断片化による2次卵胞発育の促進効果を評価するため、術前および術後に採血した血中の分子マーカーと培養前後の卵巣断片中の血中の分子マーカーの測定を行います。これらサンプルをご提供頂くことで患者さんが危険に曝されることはなく、治療に悪影響を及ぼすこともありません。

3. この試験の予定参加期間

この試験に参加された場合の予定参加期間は、手術後2年間となります。余剰卵巣組織を凍結保存した場合は、融解卵巣組織を使って再度移植手術を受けることも可能です。この場合は、2年間の追加参加期間となります。

また、この試験でお子さんを出産された場合には、乳児健診、1歳6か月健診、3歳時健診のデータを提出していただきます。

4. この試験の予想される効果と起こるかもしれない副作用

この試験により、Poor responder 患者さんの排卵数が増加し、最終的に妊娠率が上がるのが期待されます。

本試験では、片側の卵巣、もしくは卵巣の一部を摘出しますが、残っている卵巣から、女性ホルモンは作られるので、体に悪影響を及ぼすことはありません。卵巣組織の体外培養には、体外受精などで一般的な培養に使われている培養液を使用し、かつ卵巣移植前に体内に培養液が入らないように洗浄しますので、安全性は高いと考えられます。腹腔鏡手術は産婦人科で通常行われている手術方法を応用したもので、特に危険性の高い手術ではありませんが、一般的な腹腔鏡手術の際に起こりうる合併症（麻酔事故、血栓症、周囲臓器損傷など）が発生するリスクはあります。万が一、この研究によって身体や精神に障害がおきた場合、それに対する金銭的な補償は、他の臨床試験と同様に、原則として行われません。ただし、何らかの障害が起きた場合には、すみやかに適切な処置と治療をもって対応させていただきます。その際の医療処置にかかる費用は健康保険の対象となります。また、担当医師は、この試験によって排卵数が増加されることを期待していますが、それをお約束するものではありません。

5. この試験に参加しない場合の、他の治療方法

この試験に参加されない場合は、通常の不妊治療を受けて頂けます。

6. この試験中に、あなたの健康に被害が生じた場合について

本試験に参加することにより発生した健康被害は、医師が適切な診療と治療を行います。なお、これに伴う補償は行いません。

7. この試験への参加は、患者さんの自由意思によるものです

・同意の任意性

この研究への参加は、あくまでもあなたの自由です。たとえ参加することを断っても、そのためにあなたが治療を含む一切のことで不利益を被ることは今後とも決してありません。この研究の意義を含め、内容を十分ご理解されてからご参加いただけるかどうかを決めてください。

・同意撤回の自由

あなたがこの研究へ参加することに同意されても、いつでも自由にそれを取り消すことができます。もちろん、研究が開始された後でもかまいませんので、やめたくなったときは、いつでも遠慮なくお知らせください。

8. この試験を中止させていただく場合があります

以下の中止基準に触れた場合、試験を中止させて頂く事があります。

- 1) 被験者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- 2) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- 3) 有害事象により試験の継続が困難な場合
- 4) 試験全体が中止された場合
- 5) その他の理由により、医師が試験を中止することが適当と判断した場合

中止後の対応：不妊治療は、通常の体外受精の方法で患者さんの希望に従い継続または終了します。また有害事象発生により可能な限り原状に回復するまで経過観察を行います。

9. この試験に参加された場合、あなたのカルテなどが試験中あるいは試験終了後に調査されることがあります

患者さんの人権が守られながら、きちんとこの試験が行われているかを確認するために、当院の医師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が、これらの関係者には守秘義務が課せられています。

10. この試験結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはありません

この試験で得られた成績は、医学雑誌などに公表されることがありますが、あなたの名前などの個人的情報は一切わからないようにしますので、プライバシーは守られます。また、この試験で得られたデータが、本試験の目的以外に使用されることはありません。

11. あなたの費用負担について

この臨床試験の期間中の手術費用、卵巣組織体外培養術費用、卵巣凍結術費用、凍結卵巣融解術費用、臨床検査費用、画像検査費用はすべて自費診療でご負担頂きます。手術中の合併症の治療に関しては、保険診療で行います。卵巣移植後のホルモン値測定、卵巣刺激、採卵・体外受精・胚移植は自費診療でご負担頂きます。

この担当医師が、あなたを担当致しますので、いつでもご相談ください。

所属機関：セントマザー産婦人科医院 093-601-2000

責任者：田中 温（産婦人科 院長）

同意書

セントマザー産婦人科医院
院長 殿

課題名：「Poor responder 症例に対する Hippo シグナル抑制を基盤とする
卵胞発育誘導」

説明事項

- 1. はじめに
- 2. この研究の目的と具体的方法
- 3. この試験の予定参加期間
- 4. この試験の予想される効果と起こるかもしれない副作用
- 5. この試験に参加しない場合の、他の治療方法
- 6. この試験中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
- 7. この試験への参加の自思について
- 8. この試験を中止する場合と、中止後の対応について
- 9. この試験に参加された場合の、カルテの調査について
- 10. 試験結果が公表された場合の個人情報保護について
- 11. あなたの費用負担について

(□の中にご自分たちで☑を付けて下さい。)

本試験に参加することについて患者さんは何らの強制を受けておらず、自由意思に基づき提供に同意するものでなければなりません。各自が任意に撤回することができます。同意を撤回することによって、患者さんが何らの不利益を被るものではありません。

【患者さんの署名欄】

私たちはこの試験に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本試験に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日

患者氏名：(自署) _____ 印

配偶者氏名：(自署) _____ 印

【医師の署名欄】

私は上記患者さんに、この臨床試験について十分に説明いたしました。

同意日：平成 年 月 日

セントマザー産婦人科医院

氏名：(自署) _____