

賛育会病院倫理審査申請書

2024 年 3 月 8 日提出

賛育会病院倫理委員会委員長 様

所 属 産婦人科

職 名 管理医長

申請者 田中 沙織



以下の医療行為・研究を行いたいと思いますので審査の申請を行います。

*受付番号 194

1. 審査課題名	RhD 陰性妊婦の母体血を用いた胎児 RhD 血液型診断法の確立
2. 責任者名	高橋健 東京慈恵会医科大学 産婦人科学講座 助教
3. 分担者名	賛育会病院 田中 沙織 他 周産期センターなど 約 59 施設
4. 概要	本邦においてRhD陰性妊婦がどの程度の割合でRhD陰性胎児を妊娠しているかの情報が無いため、本全国調査を通じて、その実態を明らかにすることを目的として、研究を行う。
5. 目的・意義	・本邦においては RhD 血液型陰性妊婦全例に対して血液製剤である抗 D 免疫グロブリン投与を行っているが、胎児が RhD 血液型陰性であればその投与は不要である。 ・これまでの研究により、母体血を用いて無侵襲的に胎児の RhD 血液型を判定する方法が開発されてきており、臨床応用に向けての採用が期待される二種類の遺伝型決定 (ジェノタイピング) プロトコールが定まりつつある。 ・全国 59 箇所の研究分担機関と協力して症例を集積し、6-12 か月程度の一定期間で 100 例規模の胎児 RhD 遺伝型決定 (ジェノタイピング) を上述の二種類の方法について実施し、各方法の診断精度 (感度・特異度) を決定する。精度がより高かった方法の臨床応用を最終的な目的・目標とする。

	・無侵襲胎児 RhD 遺伝型決定法が本邦で臨床検査として導入された場合、胎児血液型が不明な妊婦への度重なる検査・予防的血液製剤投与によるリスクと医療コストの軽減が見込まれる。 ・本法が日本で臨床応用されれば、医療資源の適正使用、不必要な医療介入の回避という点でメリットが非常に大きく、さらに本法は日本人だけでなく遺伝型がほぼ同一である東アジア人（中国人・韓国人・台湾人）の RhD 陰性妊婦にも適用が可能であり、さらに白人の <i>RHD</i> 欠失変異の検出にも有効である。本法の感度・特異度を評価し、精度を最終確認することが必要なため、本研究を通じ診断精度を明らかにし、臨床応用へ向けた最終的な確認を行う。
6. 対象・期間・方法	研究対象者：年間100-200検体の解析を想定。 1) 出産時に20歳以上の妊婦。 2) 倫理委員会承認後に研究分担施設で周産期管理を行ったRhD陰性の妊婦のうち研究参加に同意を得た妊婦。 除外基準： 1) 上記選択基準を満たさない場合 2) 同意が得られなかった患者 研究期間：倫理審査委員会承認後から2029年3月31日まで 具体的な方法：賛育会病院及び、全国の研究分担機関において、同意が得られた患者（RhD陰性妊婦）と児の血液検体（末梢血10mlと臍帯血2-10ml）と臨床情報（母体のABO・Rh血液型、新生児のABO・Rh血液型、分娩週数、血液採取週数等）を収集する。それらの試料を国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部で解析する。解析には下記のPCR増幅方法①②③のいずれかを用いる。 増幅方法①：<i>RHD</i>遺伝子、<i>RHCE</i>遺伝子の特定の4領域を二組のプライマーペアを用いてPCR増幅 増幅方法②：<i>RHD</i>遺伝子、<i>RHCE</i>遺伝子の特定の4領域に加えて、35カ所の遺伝子間領域ゲノム多型部位を標的としたマルチプレックスPCR 増幅方法③：<i>RHD</i>遺伝子、<i>RHCE</i>遺伝子の特定の4領域に加

	えて、180カ所の遺伝子間領域ゲノム多型部位を標的としたマルチプレックスPCR 増幅方法②および③では、妊婦血中遊離核酸に含まれる胎児由来核酸の比率（Fetal fraction, FF）を決定するために複数のゲノム多型部位をPCR増幅する。増幅PCR産物（アンプリコン）を小型次世代シーケンサーでシーケンスし、そのデータを解析することで胎児<i>RHD</i>遺伝型とFetal fractionを推定する。増幅方法②・③についてはいずれかを臨床検査として応用することを検討していることから、一定期間（6-12か月）中に100検体規模の<i>RhD</i>遺伝型決定（ジェノタイピング）を行い、その精度を評価する。 増幅方法②および③で解析するゲノム領域は、<i>RHD</i>・<i>RHCE</i>遺伝子領域、遺伝子イントロン内多型領域、遺伝子間多型領域であり、偶発的所見・二次的所見は想定されない。
7. 倫理的課題	・インフォームド・コンセント： 同意の取得に関しては、研究責任者、研究分担者の医師、その代理の医師が、本研究の対象患者に対して説明文書を用いて説明したうえで、患者自身の自由意思による本研究参加の同意を文書にて取得する。 説明には以下の点を含む。 1. 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けていること 2. 研究機関の名称及び研究責任者の氏名 3. 研究の目的及び意義 4. 研究の方法及び期間 5. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益 6. 研究の実施や継続に一度同意した場合でも随時撤回できること（同意撤回書） 7. 研究に参加しないこと、同意を撤回することによる不利益はないこと 8. 研究に関する情報公開の方法 9. 研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できること 10. 個人情報等の取扱い

	11. 試料・情報の保管及び廃棄の方法 12. 研究の資金源、研究者の利益相反状況とその管理方法 13. 研究により得られた結果等の取扱い 14. 研究対象者の経済的負担がないこと・研究対象者への謝礼もないこと 15. 研究対象者から取得された試料・情報が、研究対象者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 16. 公的データベースへの情報登録 17. モニタリング・監査について 19. 本研究の研究責任者氏名と所属機関 18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応 ・個人情報等の取扱い： 研究者等及び研究機関の長は、個人情報の取扱いに関して、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」や研究機関の定める規定・手順書のほか、個人情報保護法、条例等を遵守する。研究者等は、研究の実施に伴って取得された個人情報等であって当該研究者等の所属する研究機関が保有しているものについて、漏えい、滅失又はき損の防止その他の安全管理のため、適切に取り扱う。研究責任者は、研究の実施に際して、保有する個人情報等が適切に取り扱われるよう、研究機関の長と協力しつつ、当該情報を取り扱う他の研究者等に対して、必要な指導・管理を行う。本研究の結果を公表する際は、研究対象者にプライバシー上の不利益が生じないよう、適切に特定の個人を識別できないように加工されていることを確認した上で公表を行う。本研究に係る研究対象者の特定の個人を識別できる情報は、他の研究機関等と共有しない。 研究対象者をリクルートする研究分担者は、対象試料・情報から、氏名、イニシャル、患者IDなどの個人情報を削除し、研究代表者が定めた符号割当てルールに従って研究のための符号（以下、研究用検体符号）を付与して取扱い、特定の個人を識別できないようにする。その際、
--	---

	個人情報と研究用検体符号を対応させる表(以下、対応表)を作成する。対応表は、研究対象者から結果開示請求や同意撤回あった場合など、必要に応じて研究用検体符号を個人情報に復元する際に用いられる。対応表は各研究分担者の責任の下、研究機関内の施錠されたキャビネット内、パスワードによりアクセスが制限されたサーバーやクラウド上、パスワードでロックされたパソコン上で保管される。本研究の結果を公表する際は、特定の研究対象者が識別できない形で公表する。 ・ 試料・情報の保管及び廃棄の方法： 保管：検体は、国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部の所定の保管庫に入れ所定の方法で管理する。保存の方法は、①血液のまま保存、②核酸を抽出して保存、のいずれかとする。データ（診療情報、解析結果等）は、スタンドアローンのコンピュータおよび院内のイントラネット内でパスワードロックをかけた状態で保管する。 廃棄：研究実施期間終了後5年間が過ぎた時点で試料等を廃棄する。検体は密封容器に入れて医療廃棄物として廃棄するか、焼却処分を行う。臨床情報、研究結果は焼却処分する。但し、研究対象者の同意が得られた場合は、将来の研究のために廃棄せず保管する。 本研究によって得られた結果等の取り扱いについて：結果の開示は試料提供者に直接の利益をもたらさないことから、研究対象者への結果開示は行わない。但し、研究対象者が解析結果の開示を希望する場合は、出産後に結果を開示する場合がある。本研究の結果は、学術論文、学会発表などで公表する。
8. その他 (当院窓口責任者) *外部からの依頼の場合	国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部（研究に関する相談窓口） 住所：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1 電話：0 3-3416-0181（内線：7746/4584） 担当者：中林一彦

1. 研究の名称

RhD 陰性妊婦の母体血を用いた胎児 RhD 血液型診断法の確立

2. 研究の実施体制

研究責任者：中林一彦	国立成育医療研究センター周産期病態研究部
研究分担者：高橋健	東京慈恵会医科大学産婦人科学講座
研究分担者：秦健一郎	国立成育医療研究センター周産期病態研究部 群馬大学医学部分子細胞生物学教室
研究分担者：堀あすか	国立成育医療研究センター周産期病態研究部
研究分担者：岡本愛光	東京慈恵会医科大学産婦人科教室
研究分担者：佐村修	東京慈恵会医科大学産婦人科教室
研究分担者：和田誠司	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター
研究分担者：佐々木愛子	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター
研究分担者：関沢明彦	昭和大学医学部産婦人科学講座
研究分担者：川嶋章弘	昭和大学医学部産婦人科学講座

その他の研究分担機関（52 機関）と責任者名は 別紙 1（研究実施医療機関・研究者等リスト）に記載した。

3. 研究の目的及び意義

- ・本邦においてはRhD血液型陰性妊婦全例に対して血液製剤である抗D免疫グロブリン投与を行っているが、胎児がRhD血液型陰性であればその投与は不要である。我々はこれまでに母体血を用いて無侵襲的に胎児のRhD血液型を判定する方法を開発し、さらに方法の改良を継続している。これまでの研究により、臨床応用に向けての採用が期待される二種類の遺伝型決定（ジェノタイピング）プロトコールが定まりつつある。
- ・全国約60箇所の研究分担機関と協力し日本全国より症例を集積し、6-12か月程度の一定期間で100例規模の胎児RhD遺伝型決定（ジェノタイピング）を上述の二種類の方法について実施し、各方法の診断精度（感度・特異度）を決定する。精度がより高かった方法の臨床応用を最終的な目的・目標とする。
- ・無侵襲胎児RhD遺伝型決定法が本邦で臨床検査として導入された場合、胎児血液型が不明な妊婦への度重なる検査・予防的血液製剤投与によるリスクと医療コストの軽減が見込まれる。

1. Takahashi K, Migita O, Sasaki A, Nasu M, Kawashima A, Sekizawa A, Sato T, Ito Y, Sago H, Okamoto A, Nakabayashi K, Hata K. Amplicon Sequencing-Based Noninvasive Fetal Genotyping for RHD-Positive D Antigen-Negative Alleles. *Clin Chem*. 65:1307-1316, 2019
2. Hori A, Ogata-Kawata H, Sasaki A, Takahashi K, Taniguchi K, Migita O, Kawashima A, Okamoto A, Sekizawa A, Sago H, Takada F, Nakabayashi K, Hata K. Improved library preparation protocols for amplicon sequencing-based noninvasive fetal genotyping for RHD-positive D antigen-negative alleles. *BMC Res Notes*. 14:380, 2021

4. 研究の方法及び期間

研究期間：倫理審査委員会承認後から 2029 年 3 月 31 日まで

具体的な方法：国立成育医療研究センター病院及び、全国の研究分担機関において、同意が得られた患者（RhD 陰性妊婦）と児の血液検体（末梢血 10ml と臍帯血 2-10ml）と臨床情報（母体の ABO・Rh 血液型、新生児の ABO・Rh 血液型、分娩週数、血液採取週数等）を収集する。それらの試料を国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部で解析する。解析には下記の PCR 増幅方法①②③のいずれかを用いる。

増幅方法① RHD 遺伝子、RHCE 遺伝子の特定の 4 領域を二組のプライマーペアを用いて PCR 増幅

増幅方法② RHD 遺伝子、RHCE 遺伝子の特定の 4 領域に加えて、35 カ所の遺伝子間領域ゲノム多型部位を標的としたマルチプレックス PCR

増幅方法③ RHD 遺伝子、RHCE 遺伝子の特定の 4 領域に加えて、180 カ所の遺伝子間領域ゲノム多型部位を標的としたマルチプレックス PCR

増幅方法②および③では、妊婦血中遊離核酸に含まれる胎児由来核酸の比率（Fetal fraction, FF）を決定するために複数のゲノム多型部位を PCR 増幅する。増幅 PCR 産物（アンプリコン）を小型次世代シーケンサーでシーケンスし、そのデータを解析することで胎児 RHD 遺伝型と Fetal fraction を推定する。増幅方法②・③についてはいずれかを臨床検査として応用することを検討していることから、一定期間（6-12 か月）中に 100 検体規模の RhD 遺伝型決定（ジェノタイプング）を行い、その精度を評価する。

増幅方法②および③で解析するゲノム領域は、RHD・RHCE 遺伝子領域、遺伝子イントロン内多型領域、遺伝子間多型領域であり、偶発的所見・二次的所見は想定されない。

具体的な手順：

- ① 国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部での解析可能な件数に上限があるため、研究対象候補者が出た時点で、研究分担者が国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部（中林一彦）、東京慈恵会医科大学産婦人科学講座（高橋健）、群馬大学医学部分子細胞生物学講座（秦健一郎）に電子メールで連絡する。受け入れ可能な場合は、中林が研究分担者に検体の送付を依頼する。
- ② 採血に必要な採血管は、国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部から各施設に送付する。
- ③ 研究代表者・研究分担者あるいは代理の医師・遺伝カウンセラーが、外来もしくは病棟で説明文書を用いて説明したうえでインフォームド・コンセントを受ける。
- ④ 外来患者の場合は採血室等、入院患者の場合は病室等で採血する。採血の時期は、臨床上必要な血液検査を行う時期に合わせるため、本研究のためだけに採血を行うことは無い。臍帯血は、分娩後にカットされた臍帯から回収する。
- ⑤ 研究分担者は、採取した末梢血または臍帯血を国立成育医療研究センター・周産期病態研

究部に送付する。研究分担者は臨床情報（母年齢/妊娠週数/新生児 RhD 血液型）を「情報記入用紙 A・B」に記載し血液検体と併せて送付する。

- ⑥ 研究代表者が後述のルールに従い研究用検体符号を付与し、各研究分担者に通知する。各研究分担者は研究用検体符号を「研究用検体符号対応表」に記載して保管する。
- ⑦ 国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部での解析が完了した後、胎児 RhD 遺伝型推定結果を東京慈恵会医科大学産婦人科学講座（高橋健）、群馬大学医学部分子細胞生物学講座（秦健一郎）と共有し、結果解釈の妥当性に対する評価を受ける。
- ⑧ 研究対象者（RhD 陰性妊婦）の分娩後に国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部において、胎児 RhD 遺伝型推定結果と分担研究機関より入手した児の RhD 血液型情報を照合し、東京慈恵会医科大学産婦人科学講座（高橋）と情報共有する。
- ⑨ 東京慈恵会医科大学産婦人科学講座（高橋）が研究分担者に胎児 RhD 遺伝型推定結果を報告する。研究対象者への結果開示は基本的には行わない。但し、研究対象者が解析結果の開示を希望する場合は、出産後に結果を開示する場合がある。

5. 研究対象者の選定方針

研究対象者：

- 1) 出産時に 20 歳以上の妊婦。
- 2) 倫理委員会承認後に、国立成育医療研究センター病院及び研究分担施設で周産期管理を行った RhD 陰性の妊婦のうち、研究参加に同意を得た妊婦。

被験者数の設定：

- 1) 遺伝学検査としての精度（感度・特異度）を検証するのに必要な解析規模と研究資金規模を考慮し、年間 100-200 検体の解析を想定している。

除外基準：

- 1) 上記選択基準を満たさない場合
- 2) 同意が得られなかった患者

6. 研究の科学的合理性の根拠

本法が日本で臨床応用されれば、医療資源の適正使用、不必要な医療介入の回避という点でメリットが非常に大きく、さらに本法は日本人だけでなく遺伝型がほぼ同一である東アジア人（中国人・韓国人・台湾人）の RhD 陰性妊婦にも適用が可能であり、さらに白人の RHD 欠失変異の検出にも有効である。本法の感度・特異度を評価し、精度を最終確認することが必要なため、本研究を通じ診断精度を明らかにし、臨床応用へ向けた最終的な確認を行う。

7. インフォームド・コンセントを受ける手続等

同意の取得に関しては、研究責任者、研究分担者の医師、その代理の医師、あるいは遺伝カウンセラーが、本研究の対象患者に対して説明文書を用いて説明したうえで、患者自身の自由意思による本研究参加の同意を文書にて取得する。

説明には以下の点を含む

1. 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けていること
2. 研究機関の名称及び研究責任者の氏名
3. 研究の目的及び意義
4. 研究の方法及び期間
5. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
6. 研究の実施や継続に一度同意した場合でも随時撤回できること（同意撤回書）
7. 研究に参加しないこと、同意を撤回することによる不利益はないこと
8. 研究に関する情報公開の方法
9. 研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できること
10. 個人情報等の取扱い
11. 試料・情報の保管及び廃棄の方法
12. 研究の資金源、研究者の利益相反状況とその管理方法
13. 研究により得られた結果等の取扱い
14. 研究対象者の経済的負担がないこと・研究対象者への謝礼もないこと
15. 研究対象者から取得された試料・情報が、研究対象者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
16. 公的データベースへの情報登録
17. モニタリング・監査について
19. 本研究の研究責任者氏名と所属機関
18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

8. 個人情報等の取扱い

研究者等及び研究機関の長は、個人情報の取扱いに関して、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」や研究機関の定める規定・手順書のほか、個人情報保護法、条例等を遵守する。

研究者等は、研究の実施に伴って取得された個人情報等であって当該研究者等の所属する研究機関が保有しているものについて、漏えい、滅失又はき損の防止その他の安全管理のため、適切に取り扱う。

研究責任者は、研究の実施に際して、保有する個人情報等が適切に取り扱われるよう、研究機関の長と協力しつつ、当該情報を取り扱う他の研究者等に対して、必要な指導・管理を行う。

本研究の結果を公表する際は、研究対象者にプライバシー上の不利益が生じないように、適切に特定の個人を識別できないように加工されていることを確認した上で公表を行う。

本研究に係る研究対象者の特定の個人を識別できる情報は、他の研究機関等と共有しない。

研究対象者をリクルートする研究分担者は、対象試料・情報から、氏名、イニシャル、患者 ID などの個人情報を削除し、研究代表者が定めた符号割当てルールに従って研究のための符号（以下、研究用検体符号）を付与して取扱い、特定の個人を識別できないようにする。その際、個人情報と研究用検体符号を対応させる表（以下、対応表）を作成する。対応表は、研究対象者から結果開示

請求や同意撤回あった場合など、必要に応じて研究用検体符号を個人情報に復元する際に用いられる。対応表は各研究分担者の責任の下、研究機関内の施錠されたキャビネット内、パスワードによりアクセスが制限されたサーバーやクラウド上、パスワードでロックされたパソコン上で保管される。本研究の結果を公表する際は、特定の研究対象者が識別できない形で公表する。

研究用検体符号割当てルール

研究代表者が研究対象者をリクルートする研究分担者から連絡を受けた際、研究全体の通し番号（ccf1xxx）を研究分担者に伝える。予め定めた研究分担施設を表す英文字 3-4 文字（Yyyy）と施設内通し番号（0zz）を研究用検体符号に含める（ccf1xxx_Yyyy0zz）。例えば ccf1001_Jike001 のような符号が付与される。

例) 患者 A	ID : 30000000	施設 : 東京慈恵会医科大学付属病院	→	検体符号 ccf1001_Jike001
例) 患者 B	ID : 157821	施設 : 慶応義塾大学病院	→	検体符号 ccf1002_Keio001
例) 患者 C	ID : A12345	施設 : 茅ヶ崎市立病院	→	検体符号 ccf1003_Chig001

9. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

9.1. 予測される利益

本研究へ参加することによる研究対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

9.2. 予測される負担・不利益・リスク

採血の時期は、臨床上必要な採血実施時期に合わせている。また、採取血液量は 10ml であり研究対象者に生ずる負担並びに予測されるリスク、有害事象は無いと考えられる。

9.3.1. 個々の症例の中止基準

患者本人より研究参加への中止の申し出があった場合。

9.3.2. 研究全体の中止基準

研究責任者は、以下の事項に該当する場合は、検討の上、必要に応じて、研究の中止・中断を決定する。

- (1) 目標対象者数または研究実施予定期間に達する前に研究の目的が達成されたとき
- (2) 倫理委員会により中止の勧告または指示があった場合

10. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

保管：

検体は、国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部の所定の保管庫に入れ所定の方法で管理する。保存の方法は、①血液のまま保存、②核酸を抽出して保存、のいずれかとする。データ（診療情報、解析結果等）は、スタンドアローンのコンピュータおよび院内のイントラネット内でパスワードロックをかけた状態で保管する。

廃棄：

研究実施期間終了後 5 年間が過ぎた時点で試料等を廃棄する。検体は密封容器に入れて医療廃棄物として廃棄するか、焼却処分を行う。臨床情報、研究結果は焼却処分する。

但し、項目 24 で述べるように研究対象者の同意が得られた場合は、将来の研究のために廃棄せず保管する。

11. 研究機関の長への報告内容及び方法

年次報告書の提出予定日：毎年度末

研究終了届の提出予定日：2029 年 3 月 31 日

12. 研究の資金源等、利益相反等

本研究は、周産期病態研究部、東京慈恵会医科大学産婦人科学講座で獲得する公的研究費、民間財団研究費、成育医療研究開発費などを使用して実施する。

本研究に係る利益相反に関する状況は、研究代表者および各研究分担者が所属する機関の利益相反マネジメント委員会に報告する。現在、本研究に係る利益相反となる企業などとの関係はない。

13. 研究に関する情報公開の方法

本研究の結果は、学会発表、学術論文などで公表する。近年、学術誌に論文を掲載する条件として次世代シーケンスデータを公的データベースに登録することを求められる場合が多い。本研究においても、研究対象者の同意が得られた場合は、解析結果（シーケンスデータ）と臨床情報（性別、年齢分類、妊娠週数、RhD 血液型）を個人が特定できない形で公的データベースに登録する場合がある。個人識別符号に該当するシーケンスデータは、NBDC/JGA あるいは同等のセキュリティ環境・データ管理体制を整えた運営団体による制限公開データベース（dbGaP、EGA など）に登録する。制限公開データは運営団体ヒトデータ審査委員会による審査および承認を受けた者のみが利用できる。

NBDC	National Bioscience Database Center（JST/NBDC 事業推進部）
JGA	NBDC が運営するヒトゲノム情報制限公開データベース
dbGaP	The database of Genotypes and Phenotypes
EGA	European Genome-Phenome Archive

NBDC などのデータ共有ポリシーにより、それらに登録した制限公開データは個人が特定できない形で国内外の公的研究機関や製薬会社などの民間企業の研究者により利活用される可能性があるため、その点について研究対象者より同意を得る。

14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部（研究に関する相談窓口）

住所：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

電話：03-3416-0181 (内線：7746/4584)

担当者：中林一彦

15. インフォームド・コンセントを受ける場合の手続

同意の取得に関しては、研究責任者、研究分担者あるいはその代理の医師、あるいは遺伝カウンセラーが、本研究の対象となると考えられる患者に対して、説明文書を用いて説明したうえで、患者自身の自由意思による本研究参加の同意を文書にて取得する。

16. インフォームド・アセントを得る場合の手続

本研究は、20 歳未満の患者は研究対象外のため、該当しない。

17. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危険が生じる場合

該当しない

18. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合

該当しない

19. 重篤な有害事象が発生した際の対応

該当しない

20. 当該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

該当しない

21. 承認等を受けていない医薬品又は医療機器の使用等

該当しない

22. 本研究によって得られた結果等の取り扱いについて

本研究では、RhD 陰性妊婦由来の血中遊離核酸を対象に *RHD* 遺伝型決定を行うことで胎児の RhD 血液型を推定する。胎児の RhD 血液型は出生後に血清学的方法で検査されることから、本研究での解析による胎児 RhD 血液型推定結果が正しかったか確認できる。

胎児 RhD 遺伝型決定の診断精度を評価するのが本研究の目的であり、現時点では解析結果の正確性、妥当性が保証されていない。そのため、結果の開示は試料提供者に直接の利益をもたらさないことから、研究対象者への結果開示は行わない。但し、研究対象者が解析結果の開示を希望する場合は、出産後に結果を開示する場合がある。

本研究の結果は、学術論文、学会発表などで公表する。

項目 13 で記載したように、研究対象者の同意が得られた場合は、解析結果（シーケンスデータ）と臨床情報（性別、年齢分類、妊娠週数、RH 血液型）を個人が特定できない形で公的データベースに登録する場合がある。

23. 業務委託の場合

本研究は、国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部内で解析を行うため、該当しない。

24. 将来の研究のために用いられる試料・情報について

研究実施期間終了後の試料等は、研究対象者の同意が得られた場合は、将来の研究のための貴重な試料とするため保存する。例えば、血中遊離核酸に対して新たなシーケンス技術が応用され、異常妊娠発症早期予測マーカーが開発される可能性が考えられ、本研究で収集する検体はそのような新規技術の検証研究に極めて有用であることが予見される。検体保存の方法は、①血漿のまま保存、②核酸を抽出して保存、のいずれかとする。試料・情報を将来の研究のために二次利用する場合は、新たに倫理審査委員会の審査を得てから行う。

シーケンスデータは「13.研究に関する情報公開の方法」に記載した公的データベースに登録する場合がある。

25. モニタリング及び監査について

該当しない

RhD陰性妊婦の母体血を用いた胎児RhD血液型診断法の確立

研究分担機関リスト (59箇所)

2024/1/7現在 (2024/1/25承認)

研究分担機関(施設)名	機関(施設)責任者	記載日
浜松医療センター	芹沢麻里子	2023/12/11
岐阜大学医学部附属病院	志賀 友美	2023/12/11
東京都立墨東病院	兵藤博信	2023/12/11
社会福祉法人賛育会 賛育会病院	田中沙織	2023/12/11
九州大学病院	蜂須賀信孝	2023/12/11
奈良県総合医療センター	佐道俊幸	2023/12/11
平塚市民病院	藤本喜展	2023/12/11
石巻赤十字病院	黒澤靖大	2023/12/11
益田赤十字病院	片桐浩	2023/12/11
大阪母子医療センター	笹原淳	2023/12/11
国立病院機構岩国医療センター	杉井裕和	2023/12/11
済生会横浜市東部病院	佐々木拓幸	2023/12/11
千葉大学医学部附属病院	佐藤美香	2023/12/11
兵庫県立尼崎総合医療センター	佐藤 浩	2023/12/11
医療法人徳洲会湘南鎌倉総合病院	井上裕美	2023/12/11
埼玉医科大学病院	田丸 俊輔	2023/12/11
市立豊中病院	吉田 晋	2023/12/11
北九州市立医療センター	原枝美子	2023/12/11
昭和大学	新垣達也	2023/12/11
信州大学医学部附属病院	菊地範彦	2023/12/11
佐賀大学医学部附属病院	山本徒子	2023/12/11
独立行政法人国立病院機構岡山医療センター	塚原紗耶	2023/12/11
日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院	加藤 紀子	2023/12/11
滋賀医科大学	所 伸介	2023/12/11
琉球大学病院	金城忠嗣	2023/12/11
東京医科歯科大学	江川真希子	2023/12/11
亀田総合病院	門岡みずほ	2023/12/11
福井大学	玉村千代	2023/12/11
松江赤十字病院	洪川 昇平	2023/12/11
八戸市立市民病院	高橋聡太	2023/12/11
慶應義塾大学病院	春日義史	2023/12/11
東京慈恵会医科大学産婦人科学講座	高橋健	2023/12/11
東京慈恵会医科大学産婦人科教室	岡本愛光	2023/12/11
東京慈恵会医科大学産婦人科教室	佐村修	2023/12/11
昭和大学医学部産婦人科学講座	関沢明彦	2023/12/11
昭和大学医学部産婦人科学講座	川嶋章弘	2023/12/11
帝京大学付属病院	紀平力	2023/12/11
名古屋大学産婦人科	田野 翔	2023/12/11
日本医科大学多摩永山病院	菊地恵理子	2023/12/11
日本医科大学武蔵小杉病院	倉品隆平	2023/12/11
新潟県厚生連長岡中央総合病院	古俣大	2023/12/11
杏林大学産科婦人科	谷垣伸治	2023/12/11
長崎みなとメディカルセンター	小寺 宏平	2023/12/11
獨協医科大学埼玉医療センター	飯塚真	2023/12/11
横浜医療センター	向田一憲	2023/12/11
飯田市立病院	池田 枝里	2023/12/11
日本赤十字社和歌山医療センター	豊福 彩	2023/12/11
福岡市立こども病院	中並 尚幸	2023/12/11
埼玉医科大学総合医療センター	矢部慎一郎	2023/12/11
秋田大学医学部附属病院	藤嶋明子	2023/12/11
県立宮崎病院	城戸咲	2023/12/11
和歌山県立医科大学附属病院	溝口美佳	2023/12/11
神戸市立医療センター中央市民病院	松林彩	2023/12/11
山口県立総合医療センター	三輪一知郎	2023/12/11
川崎医科大学附属病院	杉原弥香	2023/12/11
茨城西南医療センター病院	野口里枝	2023/12/11
三重大学医学部附属病院	高倉 翔	2023/12/11
群馬大学	秦健一郎	2023/12/11
長崎大学産婦人科	長谷川ゆり	2024/1/7

「RhD 陰性妊婦の母体血を用いた胎児 RhD 血液型診断法の確立」
研究に関する説明書

更新履歴

1.0 版	作成年月日 :	2023 年 10 月 27 日
1.1 版	作成年月日 :	2023 年 11 月 20 日
1.1.1 版	作成年月日 :	2023 年 12 月 14 日
1.1.2 版	作成年月日 :	2023 年 12 月 19 日
1.1.3 版	作成年月日 :	2024 年 1 月 6 日
	承認日	2024 年 1 月 25 日

「RhD 陰性妊婦の母体血を用いた胎児 RhD 血液型診断法の確立」

研究に関する説明書

1. 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けていること

研究名称：RhD 陰性妊婦の母体血を用いた胎児 RhD 血液型診断法の確立

この研究の内容は、研究に参加される方（「研究対象者」）の権利を守るため、研究を実施することの適否について、国立成育医療研究センター倫理審査委員会の審査を受け承認されています。また、研究分担施設でも申請を行い、研究実施の許可を得ています。

2. 研究機関の名称及び研究責任者の氏名

研究責任者：中林一彦	国立成育医療研究センター周産期病態研究部
研究分担者：高橋健	東京慈恵会医科大学産婦人科学講座
研究分担者：秦健一郎	国立成育医療研究センター周産期病態研究部 群馬大学医学部分子細胞生物学教室
研究分担者：堀あすか	国立成育医療研究センター周産期病態研究部
研究分担者：岡本愛光	東京慈恵会医科大学産婦人科教室
研究分担者：佐村修	東京慈恵会医科大学産婦人科教室
研究分担者：和田誠司	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター
研究分担者：佐々木愛子	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター
研究分担者：関沢明彦	昭和大学医学部産婦人科学講座
研究分担者：川嶋章弘	昭和大学医学部産婦人科学講座

その他の研究分担機関（52 機関）と責任者名は 別紙 1（研究実施医療機関・研究者等リスト）に記載した。

3. 研究の目的及び意義

母体血中の胎児由来の遊離核酸を用いる無侵襲的出生前診断は、胎児異数性診断（NIPT 検査）だけでなく単一遺伝子疾患の検査にも応用されています。

欧米では出生前胎児 RhD 血液型診断が臨床応用されており、RhD 陰性妊婦のうち胎児 RhD 血液型が陽性の場合のみ、抗 D 免疫グロブリンが感作予防を目的として投与されます。一方、日本では RhD 陰性妊婦全症例に対し抗 D 免疫グロブリンを投与するため、本来は血液製剤投与が不要な方にも投与されている場合があります。

欧米人は RhD 陰性者の遺伝型が単純（99%異常が欠失変異）なため、その出生前遺伝型診断が容易なのに対し、日本人や東アジア人集団の RhD 陰性者の遺伝型はより複雑で 3 種類の RHD 遺伝子変異（欠失変異、点変異、組み換え変異）が混在しています。日本で出生前胎児 RhD 血液型診断を臨床応用するためには、新しい遺伝型決定（ジェノタイピング）方法の開発が必要でした。

研究代表者のグループは、次世代シーケンサーを用いた高解像度・高感度の多型解析を行い、微量に混在する胎児 RHD 遺伝型を定量的に判別する手法を開発しました。この手法により、妊娠母体血中の遊離核酸を用いて、日本人をはじめとする東アジア人集団に適合した出生前胎児 RhD 血液型決定を可能としました。

《この研究の目的と意義》

この研究の目的は、あなたの妊娠中の血液を用いて、我々が開発した方法が、どの程度正確に胎児の RhD 血液型を判定できるかどうかを調べるものです。この研究によって、将来、RhD 陰性妊婦さんを対象とし、母体血液を使用した胎児の RhD 血液型の正確な診断が可能になると期待されます。

《遺伝・遺伝子・遺伝子解析とは》

「遺伝」という言葉は、「親の体質が子に伝わること」を言います。ここでいう「体質」の中には、顔かたち、体つきのほか、性格や病気に罹りやすいことなども含まれます。「遺伝」という言葉に「子」という字が付き「遺伝子」となりますと、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。人間の場合、約 3 万個の遺伝子が働いていますが、その本体は「DNA」という物質です。遺伝子は染色体という構造物の上に載っています。RhD 血液型（陽性・陰性）は、RHD 遺伝子のタイプにより決まります。本研究における遺伝子解析とは、妊婦さんの血液に含まれる遊離 DNA を用いて胎児が持つ RHD 遺伝子のタイプ（遺伝型）を調べるための解析を意味します。

4. 研究の方法及び期間

《研究対象》

本研究では、妊娠中に母親の RhD 血液型が陰性と診断された妊婦さんの中で、研究への参加について同意を得た方を対象といたします。

《選択基準》

- ① 出産時に 20 歳以上の妊婦
- ② 倫理委員会承認後に、国立成育医療研究センター病院及び研究分担機関で周産期管理を行った RhD 陰性の妊婦のうち、研究参加に同意を得た妊婦。

《除外基準》 上記選択基準を満たさない方

《検体および診療情報の提供》

この研究にご同意いただいた方からは、妊娠中に血液を 5-10 mL 採取させていただきます。可能な限り、他の検査時に一緒に採血をするようにします。採血にともなう身体の危険性はほとんどありません。また、分娩後に新生児より切り離した臍帯より臍帯血を 2-10ml 採取させていただきます。これらの試料を、国立成育医療研究センター周産期病態研究部で解析します。

あなたの診療情報の一部（母体の ABO・Rh 血液型、新生児の ABO・Rh 血液型、分娩週数、血液採取週数等）についても、あわせてご提供をお願いいたします。

《研究方法》

国立成育医療研究センター周産期病態研究部では、母体末梢血を使って RHD 遺伝子と RHCE 遺伝子の特定の 4 領域を、次世代シーケンサーを用いたアンプリコンシーケンス法によって解析し、その 4 領域に含まれる塩基配列の組み合わせによって、胎児の RhD 血液型を判定します。RhD 遺伝型判定結果は、血清学的検査で調

べた新生児の RhD 血液型と照らし合わせて判定結果の答え合わせを行うことで、我々が開発した手法の精度を評価いたします。臍帯血検体を使った同様の遺伝子解析を行い、胎児 RhD 遺伝型の判定結果と臍帯血で調べた RhD 遺伝型が一致するか確認する場合もあります。

《試料の外部研究機関への提供について》

頂いた試料と診療情報は、国立成育医療研究センター周産期病態研究部と各研究分担機関においてのみ共有いたします。

《研究期間》

この研究の実施期間は、2029 年 3 月 31 日までの予定です。しかし、終了時に期間を延長して研究を継続する必要があると判断したときには、研究の継続を当センターの倫理委員会に申請し、承認を受けたうえで延長することがあります。

5. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

本研究へ参加することによる研究対象者に直接の利益は生じませんが、研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性が考えられます。提供していただく採血量は通常の検査での採血量と比べて特に多い量ではありませんので、健康への影響はほとんどないと考えられます。臍帯血の採取は、母親・新生児共に負担やリスクはありません。本研究に参加されることによる、社会的な差別等、社会生活上の不利益が生じないようにあなたの個人情報厳重に保護します。

6. 研究の実施や継続に一度同意した場合でも随時撤回できること（同意撤回書）

この研究に参加するかしないかは、あなたの自由な意思で決めることができます。一旦同意して頂いた後でも、いつでも同意を撤回することができます。撤回の場合は、同意撤回書をご提出願います。

同意撤回の場合は、採取した検体や解析結果などは廃棄され、診療情報などもそれ以降、研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などにまとめられていた場合やデータベースへの登録をした場合など、試料や研究結果を破棄することができない場合があります。

7. 研究に参加しないこと、同意を撤回することによる不利益はないこと

研究に参加しない場合や同意撤回する場合でも、あなたが不利益を受けることはありません。

8. 研究に関する情報公開の方法

本研究の結果は、個人が特定できない形で、学術論文や学会発表などで公表します。近年、トロント協定などで推奨されたデータ共有行動規範に則り、論文発表に伴い次世代シーケンスデータを公的データベースに登録することを義務付ける学術雑誌が増加しています。ヒトデータに関してはプライバシー保護の観点からアクセス制限を施したデータベースへの登録が推奨されています。

あなたの同意が得られた場合は、遺伝学的解析結果（シーケンスデータ）と診療情報（年齢、採血時の妊娠週数、あなたと新生児の RhD 血液型）をデータベースに登録する場合があります。提供するの解析結果と特定の個人を識別することができないようにした診療情報だけであり、氏名や住所などの情報を提供することはありません。登録先はナショナルバイオバンクデータベースセンターなどセキュリティ環境・データ管理体制を整えた運営団体によるデータベースに限定します。

データベースに登録された情報は、個人が特定できない形で企業等を含む国内外の研

究機関によって RhD 遺伝型決定技術の確立・改良などに活用される可能性があります。

9. 研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できること

あなたのご希望があれば、他の研究対象者の個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、この研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手または閲覧することができますので、お申し出ください。

10. 個人情報等の取扱い

あなたの検体と臨床情報を各研究分担機関から国立成育医療研究センター周産期病態研究部に情報を提供するに当たり、氏名、イニシャル、患者 ID などの個人情報は削除し、研究のために割り当てた符号を付けて提供するため、あなたの個人情報が特定されることはありません。また、診療情報、解析結果等のデータは、インターネットにつながっていないコンピュータあるいは成育イントラネット内でパスワードロックをかけた状態で保管します。紙媒体は研究室内の鍵のかかるキャビネットで管理します。

11. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

あなたの検体は、国立成育医療研究センター周産期病態研究部の保管庫に入れ所定の方法で管理します。診療情報、解析結果等のデータは、インターネットにつながっていないコンピュータあるいは成育のイントラネット内でパスワードロックをかけた状態で保管します。試料は、研究終了後 5 年間保管し、その後破棄する予定です。しかし、項目 16 で述べるように同意が得られた場合は、将来の研究のために保管します。

12. 研究の資金源、研究者の利益相反状況とその管理方法

本研究で行われる解析に必要な費用は、公的機関の研究資金・民間財団からの研究助成金から出されます。本研究にかかる研究者の利益相反はありません。本研究の利益相反に関しては、研究代表者および各研究分担者が所属する機関の利益相反委員会で管理します。

13. 研究により得られた結果等の取扱い

本研究では、胎児の RhD 血液型が推定されます。本研究は、我々が開発した *RHD* 遺伝型決定法がどの程度正確に胎児の RhD 血液型を判定できるかどうかを調べることを目的としており、現時点では解析結果の正確性・妥当性が保証されないことから、あなたへの結果開示は基本的に行いません。あなたからのご希望があった場合は各施設の担当者が結果を開示する場合があります。胎児の RhD 血液型は出生後の血清学的検査で確定されるため、あなたは本研究の結果と血清学的検査で確定した児の RhD 血液型を比較することができます。

本研究では、胎児の RhD 血液型推定のために *RHD* 遺伝子及び *RHCE* 遺伝子の特定の 4 領域を解析します。また、妊婦さん血漿中の遊離核酸における胎児由来 DNA の比率を決定するために 35 箇所あるいは 180 箇所のゲノム領域を解析します。後者の 35 ないし 180 箇所に特定の疾患の発症に関係することが知られているゲノム領域は含まれていないため、偶発的所見など、不利益になり得る結果を得ることはありません。

本研究の結果は、学術論文、学会発表などで公表する場合があります。

14. 研究対象者の経済的負担がないこと・研究対象者への謝礼もないこと

研究協力にあたって特別な費用がかかることはありません。また、交通費や試料のご提供に対する謝礼はありません。

15. 研究対象者から取得された試料・情報が、研究対象者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

将来、医学の発展にともなって、血中遊離核酸を対象とした新たなバイオマーカー探索技術が開発される可能性があります。あなたに同意を頂けましたら、血漿・核酸試料を保存し、将来、新たな技術を試行するために使わせていただきます。保存は国立成育医療研究センターで行います。なお、保存された試料を用いて行う新たな研究は、国立成育医療研究センター倫理審査委員会の審査を受け、承認された場合にのみ実施されます。

16. 公的データベースへの情報登録

あなたに同意を頂けましたら、あなたの遺伝学的解析結果と診療情報を公的データベースに登録します。

登録するのは遺伝学的解析結果と特定の個人を識別することができないようにした診療情報（年齢、採血時の妊娠週数、あなたと新生児の RhD 血液型）だけであり、氏名や住所などの情報を提供することはありません。登録先は、ナショナルバイオサイエンスデータベースセンターが運営するヒトゲノム情報制限公開データベースなど、セキュリティ環境・データ管理体制を整えた運営団体によるデータベースに限定します。データベースに登録された情報は、個人が特定できない形で企業等を含む国内外の研究機関によって RHD 遺伝型決定技術の確立・改良などに活用される可能性があります。

17. モニタリング・監査について

本研究ではモニタリングと監査の実施は予定していません。

18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

《問い合わせの窓口》

本研究への参加のご同意の撤回、提供された個人情報の訂正、苦情、その他この研究に関することわからないことや、心配なことなどがありましたら、いつでもご遠慮なく下記の問い合わせ窓口にお尋ねください。

国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部（研究に関する相談窓口）

住所：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

電話：03-3416-0181 (内線：4584/7746)

担当者：中林 一彦

同意書 (成人用)

国立成育医療研究センター理事長 殿

1. 私は「RhD 陰性妊婦の母体血を用いた胎児 RhD 血液型診断法の確立」について、以下の項目について十分説明を受けました。

- | | |
|---|--|
| ☐ 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨 | ☐ 研究資金源、利益相反に関する状況 |
| ☐ 研究機関の名称及び研究責任者の氏名 | ☐ 研究により得られた結果の取扱い |
| ☐ 研究の目的及び意義 | ☐ 研究対象者等からの相談への対応 |
| ☐ 研究の方法 | ☐ 研究対象者への経済的負担または謝礼について |
| ☐ 研究対象者として選定された理由 | ☐ 他の治療方法について |
| ☐ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益 | ☐ 研究実施後における医療の提供について |
| ☐ 同意の撤回権 | ☐ 健康被害に対する補償の有無等 |
| ☐ 不同意又は同意撤回の取扱い | ☐ 試料・情報を将来の研究に用いる又は他の研究機関に提供する可能性について |
| ☐ 研究に関する情報公開の方法 | ☐ モニタリング・監査について |
| ☐ 研究計画書等の入手・閲覧の方法 | ☐ |
| ☐ 個人情報の取扱い | |
| ☐ 試料・情報の保管及び廃棄の方法 | |

*上記の項目の中で理解できたものに☑チェックして下さい。

上記のすべての説明事項について理解した上で、自らの自由意思により本研究に参加することについて、（ 同意します 同意しません ）。

2. 今回の解析終了後、試料の一部が保存され、将来の研究に使用されることに同意します。(ただし使用に関しては、新たに倫理審査委員会の承認を得ます。)

☐はい ☐いいえ

3. 個人を識別することができないようにした診療情報（妊娠週数や RhD 血液型）と遺伝学的解析結果が公的データベースに登録されることに同意します。データベースに登録された情報は、企業等を含む国内外の研究機関によって RHD 遺伝型決定技術の確立・改良などに活用される可能性があります。

☐はい ☐いいえ

4. 児の臍帯血を本研究の試料とすることについて、（ 代諾します 代諾しません ）

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

ご署名： _____

説明した研究者（自署）： _____

同意撤回書（成人用）

国立成育医療研究センター理事長 殿

私は「RhD 陰性妊婦の母体血を用いた胎児 RhD 血液型診断法の確立」に関して、その同意を撤回します。

同意撤回日： _____年____月____日

ご署名 _____

確認日： _____年____月____日

確認した研究者： _____

研究計画書（研究用）

RhD 陰性妊婦の母体血を用いた胎児 RhD 血液型診断法の確立

更新履歴

研究計画書 1.0 版	作成年月日：	2023 年 10 月 27 日
研究計画書 1.1.0 版	作成年月日：	2023 年 11 月 20 日
研究計画書 1.1.1 版	作成年月日：	2023 年 12 月 14 日
研究計画書 1.1.2 版	作成年月日：	2023 年 12 月 19 日
研究計画書 1.1.3 版	作成年月日：	2024 年 1 月 6 日
	承認日：	2024 年 1 月 25 日