

賛育会病院倫理審査申請書

2023 年 7 月 20 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 192

1. 審査課題名	本邦における RhD 陰性妊娠の周産期転帰と管理法の実態調査
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 70 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、RhD 陰性血液型の妊婦は全例に対して、血製製剤である抗 D ヒト免疫グロブリン投与を行っているが、胎児が RhD 陰性血液型であれば、投与は不要である。慈恵医科大学産婦人科学講座では、次世代シーケンサーを用いた、高解像度・高感度の多型解析により、母体血中の遊離核酸から胎児 RHD 遺伝子型を正確に定量性を持って判別する手法を開発した。さらに一般臨床への応用を目標とし研究を続け、より簡便化かつコストダウンをすることに成功し研究を継続している。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い。 ・胎児 RhD 血液型の出生前診断の有用性を評価するに当たり、本邦において、RhD 陰性妊婦から RhD 陰性新生児がど

	の程度出生しているか（抗 D 免疫グロブリン投与不要症例）の情報が、臨床応用にあたり必須となるため、本研究を通じ本邦における実態調査を行う。
6. 対象・期間・方法	対象：2018 年 04 月～2023 年 03 月までの間に、研究実施機関で周産期管理を行った出産時に 20 歳以上の RhD 陰性妊婦 期間：倫理委員会承認より西暦 2025 年 3 月 31 日まで。2024 年 8 月 31 日までは情報提供期限とする。調査対象期間は 2018 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日。 方法：研究実施機関の診療記録より抽出し、必要な臨床情報を抽出する。
7. 倫理的課題	個人情報、匿名加工情報及び仮名加工情報及び個人関連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、本研究で収集する試料・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た上で、研究のための ID あるいは番号（以下、研究 ID 等）を新たに付与して取扱い、特定の個人を識別できないように加工する。 特定の個人を識別できないように加工する際は、個人情報と研究用 ID・番号を対応させる表や記録を作成して、特定の個人を識別できないように加工された情報（仮名加工情報）を個人情報に復元できるようにする。 対応表は、研究対象者からの同意撤回や参加拒否の申し出があった場合など、必要に応じて仮名加工情報を個人情報に復元し、該当の研究対象者の試料や情報を破棄する際に用いられる。対応表の管理は、研究機関内のパスワードでロックされたパソコン上で保管される。
8. その他 (当院窓口責任者) *外部からの依頼の場合	機関名：東京慈恵会医科大学 産婦人科学講座 研究責任者：助教 高橋健（たかはし けん） 窓口担当者：助教 高橋健（たかはし けん） 電話番号：070-3914-1151 (2748) 対応時間：平日 9:00 ～ 17:30

西暦2023年08月08日

審査結果通知書

研究責任者
産婦人科学
高橋 健 殿

東京慈恵会医科大学
学長 松藤千弥 (公印省略)

東京慈恵会医科大学
倫理委員会 (公印省略)

審査依頼のあった件についての審査結果を下記のとおり通知いたします。

記

受付番号	35-188(11817)
研究課題名	本邦におけるRhD陰性妊娠の周産期転帰と管理法の実態調査
審査事項	■実施の適否 ☐継続の適否 変更事項 ☐プロトコル改訂 ☐研究内容の変更 ☐研究者の変更 ☐研究期間の延長 ☐症例数の変更 ☐実施機関の変更 (本学における実施場所) ☐その他変更 () ☐その他審査書類の変更 () ☐重篤な有害事象等 ☐中止/終了報告 ☐その他 ()
審査区分	☐委員会審査 (審査 日: 西暦 年 月 日) ☒迅速審査 (審査 日: 西暦2023年08月02日)
審査結果	☒認める ☐認めない ☐修正を要する ☐申請を要しない
審査内容	別紙参照
備考	* 各附属病院が実施施設の場合は各附属病院にて必要な手続きを行うこと。

*審査内容の別紙については、倫理審査申請システムの質疑応答【審査内容】の記録を確認すること。
*委員の出欠状況は、公開の倫理委員会会議録要旨から確認すること。

西暦2023年08月08日

講座担当教授または所属長
産婦人科学
教授 岡本 愛光 殿

審査結果について以上のとおり報告します。

研究責任者
産婦人科学
高橋 健

中央一括審査

本学の倫理委員会で審査された施設数 24施設

	研究機関名	実施体制要件確認	教育研修受講状況 利益相反申告状況
1	榊原記念病院	■確認済み	■確認済み
2	埼玉医科大学病院	■確認済み	■確認済み
3	京都府立医科大学	■確認済み	■確認済み
4	大阪母子医療センター	■確認済み	■確認済み
5	岐阜大学医学部附属病院	■確認済み	■確認済み
6	松江赤十字病院	■確認済み	■確認済み
7	北海道大学病院	■確認済み	■確認済み
8	慶応義塾大学病院	■確認済み	■確認済み
9	国立病院機構 四国こどもとおとなの医療センター	■確認済み	■確認済み
10	神奈川県立こども医療センター	■確認済み	■確認済み
11	福岡大学病院	■確認済み	■確認済み
12	岩国医療センター	■確認済み	■確認済み
13	益田赤十字病院	■確認済み	■確認済み
14	岩手県立中部病院	■確認済み	■確認済み
15	岡山医療センター	■確認済み	■確認済み
16	島根大学病院	■確認済み	■確認済み
17	日本バプテスト病院	■確認済み	■確認済み
18	愛媛大学病院	■確認済み	■確認済み
19	鳥取県立厚生病院	■確認済み	■確認済み
20	東京医科歯科大学	■確認済み	■確認済み
21	福井大学	■確認済み	■確認済み
22	札幌医科大学	■確認済み	■確認済み
23	兵庫県立尼崎総合医療センター	■確認済み	■確認済み
24	奈良県総合医療センター	■確認済み	■確認済み

西暦2023年09月11日

審査結果通知書

研究責任者

産婦人科学
高橋 健 殿

東京慈恵会医科大学
学長 松藤千弥 (公印省略)

東京慈恵会医科大学
倫理委員会 (公印省略)

審査依頼のあった件についての審査結果を下記のとおり通知いたします。

記

受付番号	35-188(11817)
研究課題名	本邦におけるRhD陰性妊娠の周産期転帰と管理法の実態調査
審査事項	☐ 実施の適否 ☒ 継続の適否 変更事項 ☒ プロトコル改訂 ☐ 研究内容の変更 ☐ 研究者の変更 ☐ 研究期間の延長 ☐ 症例数の変更 ☐ 実施機関の変更(本学における実施場所) ☒ その他変更 (共同研究機関の追加) ☐ その他審査書類の変更 () ☐ 重篤な有害事象等 ☐ 中止/終了報告 ☐ その他()
審査区分	☒ 委員会審査(審査日:西暦2023年09月04日) ☐ 迅速審査(審査日:西暦 年 月 日)
審査結果	☒ 認める ☐ 認めない ☐ 修正を要する ☐ 申請を要しない
審査内容	特記事項なし
備考	*各附属病院が実施施設の場合は各附属病院にて必要な手続きを行うこと。

*審査内容の別紙については、倫理審査申請システムの質疑応答【審査内容】の記録を確認すること。

*委員の出欠状況は、公開の倫理委員会会議録要旨から確認すること。

西暦2023年09月11日

講座担当教授または所属長

産婦人科学
教授 岡本 愛光 殿

審査結果について以上のとおり報告します。

研究責任者
産婦人科学
高橋 健

中央一括審査

本学の倫理委員会で審査された施設数 27施設

	研究機関名	実施体制要件確認	教育研修受講状況 利益相反申告状況
1	九州大学病院	■確認済み	■確認済み
2	宇治徳州会病院	■確認済み	■確認済み
3	賛育会病院	■確認済み	■確認済み
4	浜松医療センター	■確認済み	■確認済み
5	滋賀医科大学病院	■確認済み	■確認済み
6	琉球大学病院	■確認済み	■確認済み
7	千葉大学医学部附属病院	■確認済み	■確認済み
8	愛媛県立中央病院	■確認済み	■確認済み
9	石巻赤十字病院	■確認済み	■確認済み
10	平塚市民病院	■確認済み	■確認済み
11	済生会横浜市東部病院	■確認済み	■確認済み
12	信州大学医学部附属病院	■確認済み	■確認済み
13	北九州市立医療センター	■確認済み	■確認済み
14	市立豊中病院	■確認済み	■確認済み
15	昭和大学病院	■確認済み	■確認済み
16	国立成育医療研究センター	■確認済み	■確認済み
17	日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院	■確認済み	■確認済み
18	佐賀大学医学部附属病院	■確認済み	■確認済み
19	安城更生病院	■確認済み	■確認済み
20	呉医療センター・中国がんセンター	■確認済み	■確認済み
21	東京都立墨東病院	■確認済み	■確認済み
22	横浜市立大学附属市民総合医療センター	■確認済み	■確認済み
23	八戸市立市民病院	■確認済み	■確認済み
24	広島大学病院	■確認済み	■確認済み
25	東京衛生アドベンチスト病院	■確認済み	■確認済み
26	厚生連高岡病院	■確認済み	■確認済み
27	茅ヶ崎市立病院	■確認済み	■確認済み

生命科学・医学系研究実施のお知らせ

東京慈恵会医科大学倫理委員会の審査を受け、以下の研究を実施しております。

本研究に関する内容の詳細等、お知りになりたい方は下記【問い合わせ先】までご連絡ください。なお、試料・情報が本研究に用いられることについて、研究の対象となる方（もしくは代理人の方）にご了承いただけない場合は研究対象から除外いたしますので、下記【問い合わせ先】までお申し出ください。

【研究課題名】	本邦における RhD 陰性妊娠の周産期転帰と管理法の実態調査	
1. 研究の目的と方法	血液型には代表的な ABO 血液型以外にも、RhD 血液型があります。赤血球の表面に D 抗原が存在するかしないかで、RhD 陽性・陰性を判断します。RhD 陰性血液型の妊婦は全員、体内で D 抗原に対する抗体ができるのを予防するために、妊娠中に血液製剤を投与しますが、もし胎児も RhD 陰性血液型であれば、投与は不要です。妊娠中の母体血を用いて、胎児の RhD 血液型を判定する方法が開発されたため、その方法を日本で導入するにあたり、実際に投与が不要な症例数が、日本でのどの程度いらっしゃるかを調査しています。	
2. 研究期間	倫理委員会承認日～2025 年 3 月 31 日まで、研究の実施を予定しています。	
3. 対象となる方等	RhD 陰性妊婦のうち、2018 年 4 月から 2023 年 3 月の間に当院で周産期管理を行った 20 歳以上の妊婦の方々。	
4. 研究に利用する試料・情報について	(1) 試料の種類	試料は使用しません。
	(2) 試料の取得の方法	試料は使用しないため、該当しません。
	(3) 情報の種類	抗 D ヒト免疫グロブリン投与状況・合併症、不規則抗体関連情報、RhD 陰性妊婦の背景情報・周産期予後、新生児の周産期予後
	(4) 情報の取得の方法	診療録から診療時のデータを収集します。
5. 研究の実施体制	あなたの試料・情報は、以下の研究者が研究のために利用します。 試料・情報は、(2)の管理責任者が責任をもって、保管・管理します。	
	(1) 研究責任者 または研究 代表者	研究機関名 東京慈恵会医科大学 産婦人科学講座
		氏名 高橋健
	(2) 当施設の長	東京慈恵会医科大学 学長 松藤千弥
	(2) 試料・情報の 管理責任 者	(1)の研究責任者と同じ
	(3) 共同で研究 を実施する 機関とその 責任者	岐阜大学医学部附属病院 志賀 友美 榊原記念病院 堀内 縁 奈良県総合医療センター 佐道俊幸 岩手県立中部病院 秋元義弘 愛媛大学 松原裕子

北海道大学病院	馬詰 武
日本バプテスト病院	原田文
神奈川県立こども医療センター	長瀬寛美
国立病院機構 四国こどもとおとなの医療センター	前田和寿
益田赤十字病院	片桐浩
大阪母子医療センター	笹原淳
国立病院機構岩国医療センター	杉井裕和
埼玉医科大学病院	亀井良政
京都府立医科大学	藁谷 深洋子
独立行政法人国立病院機構岡山医療センター	塚原紗耶
松江赤十字病院	渋川 昇平
鳥取県立厚生病院	木山智義
福岡大学病院	倉眞正光
慶応義塾大学病院	春日義史
島根大学病院	皆本敏子
湘南鎌倉総合病院	井上裕美
東京医科歯科大学	江川真希子
札幌医科大学	染谷 真行
兵庫県立尼崎総合医療センター	佐藤 浩
福井大学	吉田好雄
九州大学病院	加藤 聖子
市立豊中病院	辻江 智子
宇治徳州会病院	青木昭和
賛育会病院	田中沙織
昭和大学病院	新垣達也
国立成育医療研究センター	和田誠司
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
茅ヶ崎市立病院	高梨 裕子
浜松医療センター	芹沢 麻里子
滋賀医科大学病院	所 伸介
佐賀大学医学部附属病院	横山 正俊
琉球大学病院	銘刈桂子

	安城厚生病院	中村 紀友喜
	呉医療センター・中国がんセンター	水之江 知哉
	東京都立墨東病院	兵藤 博信
	千葉大学医学部附属病院	佐藤美香
	愛媛県立中央病院	阿部恵美子
	横浜市立大学附属市民総合医療センター	中西沙由理
	石巻赤十字病院	黒澤靖大
	平塚市民病院	藤本 喜展
	八戸市立市民病院	高橋聡太
	済生会横浜市東部病院	佐々木 拓幸
	広島大学病院	向井 百合香
	東京衛生アドベンチスト病院	原 澄子
	厚生連高岡病院	福田 香織
	信州大学医学部附属病院	菊地範彦
	北九州市立医療センター	高島 健

6. 試料・情報を他機関とやり取りすることについて	この研究で収集・取得された試料・情報は、患者さんのお名前やカルテ番号などの個人情報を削除し、新たに研究用の ID や番号をつけてから、5(1)に記載された研究代表者のもとに、以下の方法で集められます。 提供方法：質問項目を書面に記載し追跡可能な方法で郵送いたします。 試料・情報の利用または提供予定開始日：2023年8月頃～	
【問い合わせ先】	機関名：社会福祉法人賛育会 賛育会病院 研究責任者：田中 沙織 電話番号：03-3622-9191	

※利用する情報等からは、お名前、住所、電話番号、カルテ番号など、個人を特定できる情報は削除いたします。

研究成果を学会や論文で発表する際も個人が特定できる情報は利用いたしません。

西暦2023年7月20日

東京慈恵会医科大学 学長 殿
東京慈恵会医科大学倫理委員会 委員長 殿

研究 責任者	所属機関名	社会福祉法人賛育会 賛育会 病院
	職名	管理医長
	氏名	田中 沙織

倫理審査依頼書

「人を対象とした生命科学・医学系研究」第6 2(2)に基づき、以下の内容について、一括した倫理審査委員会の審査を依頼いたします。

研究課題名	本邦におけるRhD陰性妊娠の周産期転帰と管理法の実態調査
研究代表機関	東京慈恵会医科大学 産婦人科学講座
研究代表者氏名	高橋健
添付書類	■研究者等リスト ■研究機関要件概要書 ☐ その他 []

西暦2023年7月20日

研究者等リスト

東京慈恵会医科大学 学長 殿

東京慈恵会医科大学倫理委員会 委員長 殿

研究 責任者	所属機関名	社会福祉法人賛育会 賛育会 病院
	職名	管理医長
	氏名	田中 沙織

下記の研究において、下に示す者を研究者等として申請いたします。

記

研究課題名	本邦におけるRhD陰性妊娠の周産期転帰と管理法の実態調査
-------	------------------------------

研究責任者・研究者等の氏名、及び利益相反に関する確認状況、教育・研修記録

役割	氏 名	所属又は職名	利益相反状況*1	教育・研修*2・3
研究責任者	田中 沙織	社会福祉法人賛育会 賛育会病院	■確認済	■受講済
研究者等			□確認済	□受講済
研究者等			□確認済	□受講済
研究者等			□確認済	□受講済
研究者等			□確認済	□受講済
研究者等			□確認済	□受講済

注) 行が足りない場合は追加すること。

特記事項	■なし □研究者等の利益相反確認は、審査後、機関の長の許可を得る際に行う □その他（ ）
------	--

*1 利益相反状況の確認は、所属機関の利益相反管理の方針に従うこと。

*2 教育・研修の形態としては、各々の研究機関内で開催される研修会や、他の機関（学会等を含む。）で開催される研修会の受講、e-learning（例えば、CITI Japan（文部科学省大学間連携共同教育推進事業）、臨床試験のためのe-Training center（日本医師会治験促進センター）、ICR 臨床研究入門等）などが考えられる。（「医学系指針 第4の3の規定」のガイダンス参照）

*3 少なくとも年に1回程度は教育・研修を受けていくことが望ましい。（「医学系指針 第4の3の規定」のガイダンス参照）

※利益相反に関する書類、教育記録は保管し、委員会が必要とした場合は提出する。

研究機関要件確認書

研究課題名	本邦におけるRhD陰性妊娠の周産期転帰と管理法の実態調査
-------	------------------------------

(1) 研究実施機関に関する確認事項

要件	研究実施機関による確認
① 研究機関の長の責務（医学系指針「第5」関連） 1. 研究に関する総括的な監督 2. 研究の実施のための体制・規程の整備等 3. 研究の許可等	■医学系指針を遵守して研究を実施できる体制がある
② 手順書の整備	以下の手順書を整備している ■研究の実施に関する手順書（責務や機関における実施許可等の手続きについての規程等） ■試料・情報の保存に関する手順書 ■個人情報の管理に関する手順書 ■安全性情報・有害事象に関する手順書
③ 機関外の倫理審査委員会での審査（一括審査含む）が可能と規定した文書	■あり [文書名：賛育会病院倫理審査申請書] □文書はないが、研究機関の長は了承している
⑥ 研究対象者の相談窓口の設置状況	■あり □特定の窓口は設置されていないが、当該研究のために設置予定である

(2) 当該研究の実施体制に関する確認事項

要件	研究実施機関による確認
① 当該研究機関概要	■ホームページがある [URL : https://www.sankaiikai.or.jp/sumida/hospital_sanka/] □（ホームページがない場合）パンフレット添付
② 研究情報・試料の保管管理体制	保管責任者： □研究責任者 ■ その他 [産婦人科部長 山田美恵] 保管場所： [賛育会病院産婦人科医局内ある記録保管用のキャビネットで鍵か管理をしている] 備考： []
③ 個人情報保護	■医学系指針を遵守して実施できる（適切な安全管理措置を含む）
④ 仮名加工化の実施の有無	仮名加工化の方法： ■仮名加工化する（対応表を作成する） □仮名加工化する（対応表を作成しない） □仮名加工化しない → 同意説明文書・情報公開文書への記載 □あり □なし
⑤ 下記における原資料等全ての医学系研究関連	■直接閲覧の受け入れ可能である

記録の直接閲覧の受け入れ ・モニタリング、監査（実施する場合） ・倫理審査委員会の調査、規制当局の調査	
⑥ 当該研究への企業等の資金提供の有無	☐ 資金提供はあるが適切に管理している ☒ なし
⑦ 当該研究における事務連絡窓口	担当所属・氏名：[田中 沙織] 電話番号：[03-3622-9191] メールアドレス：[saori68@juntendo.ac.jp]

(3) 研究責任者の要件に関する確認事項

要件	研究実施機関による確認
研究の適正実施に必要な教育研修 (生命・医学系指針「第4」関連)	☒ 研究適正実施に必要な教育研修を受けている
当該研究の利益相反関係の管理 (生命・医学系指針「第12」関連)	研究責任者の利益相反管理 ☒ 生命・医学系指針を遵守して適切に対応している
	研究者等の利益相反の管理 ☒ 研究者等の利益相反関係を把握し、医学系指針を遵守して適切に対応している ☐ (分担研究者がいない場合) 該当しない
研究責任者の研究実施経験の有無	☒ あり ☐ なし

(4) 記入者・記入日

記入日	[2023] 年 [7] 月 [20] 日		
研究責任者	機関名	社会福祉法人賛育会 賛育会病院	
	部署名	産婦人科	
	役職名	管理医長	
	氏名	田中 沙織	

生命科学・医学系研究実施のお知らせ

東京慈恵会医科大学倫理委員会の審査を受け、以下の研究を実施しております。

本研究に関する内容の詳細等、お知りになりたい方は下記【問い合わせ先】までご連絡ください。なお、試料・情報が本研究に用いられることについて、研究の対象となる方（もしくは代理人の方）にご了承いただけない場合は研究対象から除外いたしますので、下記【問い合わせ先】までお申し出ください。

【研究課題名】	本邦における RhD 陰性妊娠の周産期転帰と管理法の実態調査		
1. 研究の目的と方法	血液型には代表的な ABO 血液型以外にも、RhD 血液型があります。赤血球の表面に D 抗原が存在するかないかで、RhD 陽性・陰性を判断します。RhD 陰性血液型の妊婦は全員、体内で D 抗原に対する抗体ができるのを予防するために、妊娠中に血液製剤を投与しますが、もし胎児も RhD 陰性血液型であれば、投与は不要です。妊娠中の母体血を用いて、胎児の RhD 血液型を判定する方法が開発されたため、その方法を日本で導入するにあたり、実際に投与が不要な症例数が、日本でどの程度いらっしゃるかを調査しています。		
2. 研究期間	倫理委員会承認日～2025 年 3 月 31 日まで、研究の実施を予定しています。		
3. 対象となる方等	RhD 陰性妊婦のうち、2018 年 4 月から 2023 年 3 月の間に当院で周産期管理を行った 20 歳以上の妊婦の方々。		
4. 研究に利用する試料・情報について	(1) 試料の種類	試料は使用しません。	
	(2) 試料の取得の方法	試料は使用しないため、該当しません。	
	(3) 情報の種類	抗 D ヒト免疫グロブリン投与状況・合併症、不規則抗体関連情報、RhD 陰性妊婦の背景情報・周産期予後、新生児の周産期予後	
	(4) 情報の取得の方法	診療録から診療時のデータを収集します。	
5. 研究の実施体制	あなたの試料・情報は、以下の研究者が研究のために利用します。 試料・情報は、(2) の管理責任者が責任をもって、保管・管理します。		
	(1) 研究責任者 または研究代表者	研究機関名	東京慈恵会医科大学 産婦人科学講座
		氏名	高橋健
	(2) 試料・情報の管理責任者	(1) の研究責任者と同じ	
	(3) 共同で研究を実施する機関とその責任者	岐阜大学医学部附属病院	志賀 友美
		榊原記念病院	堀内 縁
奈良県総合医療センター		佐道俊幸	

	岩手県立中部病院	秋元義弘
	愛媛大学	松原裕子
	北海道大学病院	馬詰 武
	日本バプテスト病院	原田文
	神奈川県立こども医療センター	長瀬寛美
	国立病院機構 四国こどもとおとな の医療センター	前田和寿
	益田赤十字病院	片桐浩
	大阪母子医療センター	笹原淳
	国立病院機構岩国医療センター	杉井裕和
	埼玉医科大学病院	田丸 俊輔
	京都府立医科大学	藁谷 深洋子
	独立行政法人国立病院機構岡山医療 センター	塚原紗耶
	松江赤十字病院	渋川 昇平
	鳥取県立厚生病院	木山智義
	福岡大学病院	倉員正光
	慶応義塾大学病院	春日義史
	島根大学病院	皆本敏子
	湘南鎌倉総合病院	井上裕美
	東京医科歯科大学	江川真希子

		札幌医科大学	染谷 真行
		兵庫県立尼崎総合医療センター	佐藤 浩
		福井大学	玉村千代
6. 試料・情報を他機関とやり取りすることについて	この研究で収集・取得された試料・情報は、患者さんのお名前やカルテ番号などの個人情報を削除し、新たに研究用の ID や番号をつけてから、5(1)に記載された研究代表者のもとに、以下の方法で集められます。 提供方法：質問項目を書面に記載し追跡可能な方法で郵送いたします。		
【問い合わせ先】	機関名：東京慈恵会医科大学 産婦人科学講座 研究責任者：助教 高橋健（たかはし けん） 窓口担当者：助教 高橋健（たかはし けん） 電話番号：070-3914-1151（2748） 対応時間：平日 9：00 ～ 17：30		

※利用する情報等からは、お名前、住所、電話番号、カルテ番号など、個人を特定できる情報は削除いたします。

研究成果を学会や論文で発表する際も個人が特定できる情報は利用いたしません。

研究実施計画書

研究課題名 本邦における RhD 陰性妊娠の周産期転帰と管理法の実態調査

第 1.0 版	作成日：2023 年 06 月 27 日
第 2.0 版	作成日：2023 年 07 月 18 日
第 3.0 版	作成日：2023 年 08 月 07 日

研究責任者：

氏名 高橋健

研究機関名・東京慈恵会医科大学

所属・職位 産婦人科学講座・助教

目次

1. 研究の組織・実施体制	3
2. 研究の目的及び意義	3-4
3. 研究の方法	4-6
4. 目標症例数及び予定期間	6
5. 研究対象者の選定方針	7
6. 研究の科学的合理性の根拠	7
7. インフォームド・コンセントを受ける手続等	7-9
8. 個人情報等の取扱い	9
9. 予測されるリスク及び利益	10
10. 試料・情報の保管及び廃棄の方法	10-11
11. 研究機関の長への報告内容及び方法	11
12. 研究の資金源と利益相反	11-112
13. 研究に関する情報公開の方法	12
14. 研究結果等の取扱い	12
15. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応	12
16. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける手続	12
17. インフォームド・アセントの手続	12
18. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究を実施しようとする場合	12
19. 研究対象者等の経済的負担および謝礼	13
20. 重篤な有害事象が発生した際の対応（侵襲を伴う研究の場合）	13
21. 健康被害に対する補償（侵襲を伴う研究の場合）	13
22. 研究対象者への研究実施後における医療の提供（介入を行う研究の場合）	13
23. 委託業務内容及び委託先の監督方法（業務委託をする場合）	13
24. 研究対象者から取得された試料・情報の二次利用について	13
25. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順（侵襲・介入を伴う研究の場合）	13
26. 参考文献	13-14

1. 研究の組織・実施体制

1.1. 研究責任者

高橋健 東京慈恵会医科大学 産婦人科学講座 助教

役割：プロトコールの作成責任者、データ管理責任者、データ収集、論文作成

1.2. 学内における研究分担者

東京慈恵会医科大学 産婦人科 教授 岡本愛光 データ収集

東京慈恵会医科大学 産婦人科 教授 佐村修 データ収集

1.3. 共同研究機関の研究責任者

共同研究機関および研究責任者の一覧を別添「共同研究機関および研究責任者一覧」に示す。

2. 研究の目的及び意義

2.1. 目的

- ・本邦において、RhD陰性血液型の妊婦は全例に対して、血液製剤である抗D抗体免疫グロブリン投与を行っているが、胎児がRhD陰性血液型であれば、投与は不要である。我々は、先攻研究によって、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た¹⁾。
- ・本邦の臨床応用を最終的な目的。目標としているが、その事前準備として、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。

1.2. 背景と意義

背景

- ・妊娠母体血中の遊離核酸を用いることで無侵襲的に胎児の遺伝学的検査を行うことが可能であり、本邦においては胎児異数性の出生前診断が一般臨床に应用されている。
- ・母体血中の遊離核酸を用いる出生前診断は、胎児異数性の検査だけでなく単一遺伝子疾患の検査にも応用され、欧米では胎児 RhD 血液型の出生前診断が一般臨床に用いられており、RhD 陰性妊婦のうち必要な症例に対してのみ、感作予防目的に抗 D 抗体免疫グロブリンの投与が行われている。
- ・欧州では RhD 陰性者の 99%以上が *RHD* 欠失変異が占める単純な遺伝子型ため、定性的 PCR による出生前診断が容易に行える一方、日本人や東アジア人集団の RhD 陰性者は、3 種類の *RHD* 遺伝子変異（欠失変異、点変異、組み換え変異）が 99%以上を占める複雑な遺伝子型のため¹⁾、我が国で胎児 RhD 血液型の出生前診断を臨床応用するためには、従来の定性的 PCR 法とは異なる、新たな診断方法を開発する必要があった。
- ・我々は、次世代シーケンサーを用いた、高解像度・高感度の多型解析により、正確に定量性を持って判別する手法を開発した²⁾。この結果、母体血中の遊離核酸から胎児 *RHD* 遺伝子型を正確に同定し、日本人をはじめとする東アジア人集団に適合した胎児 RhD 血液型の出生前診断を行うことを可能とした。
- ・さらに一般臨床への応用を目標とし研究を続け、より簡便化かつコストダウンをすることに成功し³⁾、

研究を継続している。

意義

- ・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子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陰性妊婦にも対象を広げることが可能であり、さらに白人のRHD欠失変異にも有効である。
- ・胎児 RhD 血液型の出生前診断の有用性を評価するに当たり、本邦において、RhD 陰性妊婦から RhD 陰性新生児がどの程度出生しているか（抗 D ヒト免疫グロブリン投与不要症例）の情報が、臨床応用にあたり必須となるため、本研究を通じ本邦における実態調査を行う。

3. 研究の方法

3.1. 研究デザイン

RhD 陰性妊婦のうち抗 D ヒト免疫グロブリンの投与が必要な症例数と投与不要な症例数を調査するため、診療記録を使用した後ろ向き、コホート、多機関共同研究を実施する。

3.2. 研究のアウトライン

RhD 陰性妊婦のうち抗 D ヒト免疫グロブリンの投与が必要な症例数と投与不要な症例数を調査するため、2018 年 04 月～2023 年 03 月までの間に、研究実施機関で周産期管理を行った RhD 陰性妊婦を対象として、研究実施機関の診療記録より抽出し、必要な臨床情報を抽出する。東京慈恵会医科大学において中央一括申請を行う。尚、一括審査が実施できない施設においては、各施設で倫理審査を行う。

- ・データを収集するにあたり、共同研究機関に添付ファイル（本邦における RhD 陰性妊娠の周産期転帰と管理法の実態調査_調査項目(年度)ver3.0、本邦における RhD 陰性妊娠の周産期転帰と管理法の実態調査_調査項目(症例毎)ver3.0）を送付する。
- ・共同研究機関で、記入をしていただいた後に、東京慈恵会医科大学産婦人科学講座、高橋健宛に書面で郵送していただく。
- ・郵送していただいた書類は産婦人科学講座に保管する。

3.3. 評価項目

主要評価項目（Primary endpoint）

RhD 陰性妊婦のうち、抗 D ヒト免疫グロブリンの投与が必要な症例数と投与が不要な症例数

副次的評価項目（Secondary endpoint）

産科ガイドライン 2020 の順守率及び、3.4. 観察・検査項目に記載した項目とする。本邦妊婦における RhD 陰性妊娠の頻度、抗 D ヒト免疫グロブリン投与状況・合併症、不規則抗体関連情報、RhD 陰性妊婦の背景情報・周産期予後、新生児の周産期予後。

3.4. 観察・検査項目

●本邦妊婦における RhD 陰性妊娠の頻度に関して

- 1) 各施設での年間分娩数
- 2) 各施設での年間の RhD 陰性妊婦の分娩数

●抗 D ヒト免疫グロブリン投与状況・合併症に関して

- 1) 妊娠中の抗 D ヒト免疫グロブリン投与妊娠週数
- 2) 産後の抗 D ヒト免疫グロブリン投与日
- 3) 抗 D ヒト免疫グロブリン投与に伴う合併症の有無
有りの場合はその詳細について

●抗体関連情報に関して

- 1) 妊娠初期の間接クームス検査結果
陽性の場合は不規則抗体の種類と抗体価、判明していれば IgG or IgM
- 2) 妊娠 28 週前後の間接クームス検査結果
陽性の場合は不規則抗体の種類と抗体価、判明していれば IgG or IgM
- 3) 産後の間接クームス検査結果
陽性の場合は不規則抗体の種類と抗体価、判明していれば IgG or IgM

●RhD 陰性妊婦の背景情報・周産期予後に関して

- 1) 母体の血液型
- 2) 妊娠前・妊娠中・出産後の輸血の有無
有りの場合はその時期
- 3) 経妊回数（今回の妊娠を含む）
- 4) 経産回数（今回の妊娠を含む）
- 5) 妊娠中の胎児貧血の有無
- 6) 妊娠中の胎児輸血の有無
- 7) 妊娠中の母体治療の有無
- 7) 出産週数
- 8) 分娩方法（帝王切開・経膈分娩）

●新生児の周産期予後に関して

- 1) 生産・死産かどうか
- 2) 出生児の数
- 3) 出生体重(g) 多胎妊娠の場合はそれぞれについて
- 4) 出生身長(cm) 多胎妊娠の場合はそれぞれについて
- 5) 性別 多胎妊娠の場合はそれぞれについて
- 6) 新生児の血液型について ABO 型と RhD 型について 多胎妊娠の場合はそれぞれについて

- 7) 新生児の Apgar Score (1 分/5 分)
- 8) 新生児の臍帯動脈血 pH
- 9) 形態異常の有無 多胎妊娠の場合はそれぞれについて
- 10) 新生児の溶血性疾患の有無 あった場合はその治療について
- 11) NICU への入院の有無 多胎妊娠の場合はそれぞれについて

3.5. データ管理

- ① データを収集するにあたり、共同研究機関に添付ファイル（本邦における RhD 陰性妊娠の周産期転帰と管理法の実態調査_調査項目(年度)ver3.0、本邦における RhD 陰性妊娠の周産期転帰と管理法の実態調査_調査項目(症例毎)ver3.0)を送付する。
- ② 共同研究機関で、記入をしていただいた後に、東京慈恵会医科大学産婦人科学講座、高橋健宛に書面で郵送していただく。
- ③ 郵送していただいた書類は産婦人科学講座に保管する。

なお、各共同研究機関の症例は、各共同研究機関で仮名加工化していただく（対応表を作成する）。仮名加工化は以下の例のように行う。

- | | | | | |
|---------|---------------|--------------------|---|----------------------|
| 例) 患者 A | ID : 30000000 | 施設 : 東京慈恵会医科大学付属病院 | → | 症例管理 No Jikei001 |
| 例) 患者 B | ID : 157821 | 施設 : 慶応義塾大学病院 | → | 症例管理 No Keio001 |
| 例) 患者 C | ID : A12345 | 施設 : 茅ヶ崎市立病院 | → | 症例管理 No Chigasaki001 |

原則として登録された症例については、研究代表者及び統計解析責任者が協議の上、症例の取扱いを決定する。新たな問題が起こった場合の症例の取り扱いについても、研究代表者及び統計解析責任者が協議の上、決定する。データ集計・解析時にデータに疑義が生じた場合は、研究責任者及び統計解析責任者が協議の上、決定する。欠測値に対しては、必要に応じて補完を行う。

3.6. 統計解析

本研究では評価項目の解析として、統計的仮説検定は行わないが、集計や平均値、中央値の計算、相関係数の算出等の記述統計を行う予定である。

4. 目標症例数及び予定期間

4.1. 目標症例数

合計目標症例数 : 1500 症例

4.2. 目標症例数の設定根拠

研究参加予定施設が約 70 施設で、各施設の年間の RhD 陰性妊婦が約 5 例である。
過去 5 年間の症例データを集める予定のため、上記設定とした。

4.3. 研究実施予定期間

倫理委員会承認より西暦 2025 年 3 月 31 日まで。具体的には 2024 年 8 月 31 日までを本学への情報提

供期限とし、2025年3月31日までに学術論文や学会発表を終える予定である。調査対象期間：2018年4月1日～2023年3月31日。

5 研究対象者の選定方針

5.1. 選択基準

- 1) 出産時に20歳以上の妊婦。
 - 2) 2018年04月～2023年03月の間に当院及び共同研究機関で周産期管理（流産・死産を含む）を行ったRhD陰性の妊婦。
- 上記1)～2)を満たした妊婦を登録する。

5.1.1. 選択基準の設定根拠

本研究の対象集団を特定するために設定した。

5.2. 除外基準

- 1) 上記選択基準を満たさない場合
- 2) オプトアウトにより参加拒否を申し出た者

5.2.1. 除外基準の設定根拠

- 1) 本研究の対象集団を特定するために設定した。
- 2) 倫理的配慮のため設定した。

5.3. ボランティアのリクルート方法

ボランティアはリクルートしない。

6 研究の科学的合理性の根拠

本法においてRhD陰性妊婦の周産期転帰を検討した研究は、我々が知りうる限り存在しない。我々が行う国内多施設共同研究は、日本における極めて貴重なエビデンスとなる可能性が高い。RhD陰性妊婦の周産期転帰を把握することは、我々が開発した新規診断法の有用性を評価する上重要なだけでなく、現在日本の産科ガイドラインに記載されている内容が、本法で遵守されているかどうかを調査するという観点からも極めて重要であり、よりよい周産期管理を提供する一助となる。本研究は対象患者の診療録を調査するのみの非侵襲的な研究であり、患者に有害事象を生じる可能性は無い。また、設定した研究目的を達成するに妥当な研究デザインであり、研究の主要評価項目は研究目的と合致している。全国調査にあたり、各共同研究機関は研究を実施するのに適切な機関であり、約70の機関が参加予定であり、設定した研究対象期間で十分な症例数を集めることが可能と判断した。

7. インフォームド・コンセントを受ける手続等

7.1. 研究の倫理的配慮に関する記述

7.1.1. 規制の遵守

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省・経済産業省 令和5年3月27日一部改）」を遵守して研究を実施する。

7.1.2. 研究計画書の遵守

本研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り本研究計画書を遵守する。

7.1.3. 研究実施計画書からの逸脱

研究者等は、倫理委員会の事前の審査に基づく研究機関の長の許可を得る前に、研究実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。

研究責任者は、逸脱あるいは変更の事実を知ったときは、逸脱または変更の内容および理由ならびに研究計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、倫理委員会に提出し、倫理委員会および研究機関の長に報告を行う。

研究責任者は、研究計画書からの逸脱があった場合は逸脱事項をその理由および措置とともに全て記録する。

7.2. インフォームド・コンセントの方法

本研究は、以下に該当する研究である。

1.	☐ 侵襲あり（軽微な侵襲を含む） ☒ 侵襲なし
2.	☐ 介入あり ☒ 介入なし
3.	☐ (1) 研究目的で新たに取得した試料と情報を使用する ☐ (2) 研究目的で新たに取得した情報のみを使用する ☐ (3) 既存試料と情報を使用する ☒ (4) 既存情報のみを使用する
4.	☒ (1) 他機関と試料・情報の授受がある ☐ (2) 他機関と試料・情報の授受がない

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の規定より、研究者等は、本研究について必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しないと判断されるが、当該研究の実施について下記①から⑩の事項を研究対象者等に可能な限り直接通知するよう努め、または、倫理委員会で承認が得られた文書をホームページ上や外来に掲載・掲示するなど、研究対象者が容易に知り得る状態に置き、研究が実施又は継続されることについて研究対象者が拒否できる機会を保障する。

なお、掲載・掲示する文書は以下の事項を含めることとする。

- ① 試料・情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
- ② 利用し、又は提供する試料・情報の項目
- ③ 利用又は提供を開始する予定日
- ④ 試料・情報の提供を行う機関の名称及びその長の氏名

- ⑤ 提供する試料・情報の取得の方法
- ⑥ 提供する試料・情報を用いる研究に係る研究責任者（多機関共同研究にあつては、研究代表者）の氏名及び当該者が所属する研究機関の名称
- ⑦ 利用する者の範囲
- ⑧ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- ⑨ 研究対象者等の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止する旨
- ⑩ ⑨の研究対象者等の求めを受け付ける方法
- ⑪ 外国にある者に対して試料・情報を提供する場合について

8. 個人情報等の取扱い

8.1. 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、匿名加工情報及び仮名加工情報及び個人関連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つ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。

〈個人情報保護相談窓口〉

附属病院本院：03-5400-1272(直通) 9:00-16:00 (休日を除く)

8.2. 個人を識別できないように加工する方法

研究者等は、本研究で収集する試料・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た上で、研究のための ID あるいは番号（以下、研究 ID 等）を新たに付与して取扱い、特定の個人を識別できないように加工する。

特定の個人を識別できないように加工する際は、個人情報と研究用 ID・番号を対応させる表や記録（以下、対応表）を作成して、特定の個人を識別できないように加工された情報（仮名加工情報）を個人情報に復元できるようにする。

対応表は、研究対象者からの同意撤回や参加拒否の申し出があつた場合など、必要に応じて仮名加工情報を個人情報に復元し、該当の研究対象者の試料や情報を破棄する際に用いられる。対応表の管理は、研究責任者の責任の下、研究機関内の施錠されたキャビネット内、あるいは、保護されたサーバーやクラウド上、あるいは、パスワードでロックされたパソコン上で保管される。

なお、本研究の結果を公表する際は、特定の研究対象者を識別できる情報を含まないようにする。

当施設を含む、研究施設の症例は、各施設で仮名加工化していただく（対応表を作成する）。仮名加工化は以下の例のように行う。対応表は各施設で保管していただく。

例）患者 A ID：30000000 施設：東京慈恵会医科大学附属病院 → 症例管理 No Jikei001

例) 患者 B ID : 157821 施設 : 慶応義塾大学病院 → 症例管理 No Keio001
例) 患者 C ID : A12345 施設 : 茅ヶ崎市立病院 → 症例管理 No Chigasaki001

8. 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

診療録を用いた後方視な観察研究であり、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. 予測されるリスク

診療録を用いた後方視な観察研究であり、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。

9.4.1. 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。

9.4.2. 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

10.1. 試料の保管について

本研究では試料は用いない。

10.2. 情報の保管について

10.2.1. 保管する情報の定義

各種申請書・報告書の控え、倫理委員会・研究機関の長からの通知書、対応表、症例報告書等の控え、試料・情報の提供に関する記録、その他診療記録を含むデータの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など

10.2.2. 情報の保管方法、保管期間、廃棄方法

研究責任者は、10.2.1.で定義した原資料を、本研究が終了した日から5年間又は本研究の結果の最終

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保存する。但し、この期間を超えた保管期間を定めている研究機関においては、機関内の規定に則った期間保存する。

なお、保存は、施錠可能な保管庫で行うものとし、その他事項は各機関の手順に従い適切に保存する。また、本研究で収集する情報・データは、氏名、イニシャル、患者IDなどの個人情報を削除し、新たに研究ID等をつけ、特定の個人が識別できないように仮名加工情報にした上で、各機関の記録保管責任者が適切に保管する。なお、対応表は各機関の研究責任者の責任の下、漏えいや紛失の防止策を講じた上で厳重に管理する。

保存期間終了後に廃棄する場合は、パソコン内のデータについては消去ソフトを使用して消去し、また紙資料については個人情報に注意しシュレッダーで裁断する他、別途各機関に手順がある場合はその手順に従い適切に廃棄する。

10.3. 他機関との試料・情報の授受について

本研究は、他機関と試料・情報の授受があるため、試料・情報の提供元と提供先との間で別添2の「試料・情報の授受に関する記録の作成及び保管について」の通りとする。

11. 研究機関の長への報告内容及び方法

1) 研究責任者は、研究を実施（研究計画書を変更して実施する場合を含む。以下同じ。）しようとするときは、あらかじめ研究計画書を作成し、倫理委員会の承認を得た上で、研究機関の長ならびに研究実施機関の長の許可を受ける。

2) 研究責任者は、研究の倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう事実もしくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えられとされるものを得た場合には、遅滞なく、機関の長ならびに研究実施機関の長に対して報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。

3) 研究責任者は、研究の実施の適正性もしくは研究結果の信頼を損なう事実もしくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに研究機関の長ならびに研究実施機関の長に報告し、必要に応じて、研究を停止し、もしくは中止し、又は研究計画書を変更する。

4) 研究責任者は、原則として年に1回、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況、人体から取得された試料及び情報等の保管・管理状況について研究機関の長に報告する。

5) 研究責任者は、研究を終了（中止の場合を含む。以下同じ。）したときは、研究機関の長ならびに研究実施機関の長に報告する。また、侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究であって介入を行うものについては、結果の最終の公表を行ったときは、遅滞なく研究機関の長へ報告する。

12. 研究の資金源と利益相反

12.1. 研究の資金源

この研究に関する経費は、研究責任者が所属する講座・研究室の研究費で賄われる。

研究責任者が獲得した「2022年度周産期臨床研究AWARD」も用いる。

12.2. 利益相反および個人の収益等

この研究は、特定の企業・団体との関与はない。研究の実施に当たり、研究の透明性および公平性の確保に努める。なお、研究者等は研究機関の利益相反管理に関する規定を遵守し、利益相反を管理する委員会への手続きを行っている。

13. 研究に関する情報公開の方法

介入を行う研究ではないため、公開データベースへの登録は行わない。

14. 研究結果等の取扱い

本研究では、研究目的の検査や治療は行わないため、該当しない。但し、研究の成果が公表された後は、研究対象者の求めがあれば説明を行う。研究結果は論文発表や学会発表で公表する予定である。

15. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

本研究に関する質問および相談の窓口は以下のとおりである。

部署：東京慈恵会医科大学産科婦人科学講座

担当者：高橋健（たかはし けん）

電話番号：03-3433-1111(代表) （内線 3521）

16. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける手続

本研究では、未成年者または判断能力不十分な成人を対象としないため、該当せず。

17. インフォームド・アセントの手続

本研究では、学齢期の未成年者を研究対象者に含まないため、該当しない。

18. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究を実施しようとする場合

診療録を用いた観察研究であり、研究対象者に生命の危機は生じないため該当せず。

19. 研究対象者等の経済的負担および謝礼

本研究における研究対象者への経済的負担および謝礼は生じない。

20. 重篤な有害事象が発生した際の対応（侵襲を伴う研究の場合）

侵襲を伴わず有害事象は生じないため、該当せず。

21. 健康被害に対する補償（侵襲を伴う研究の場合）

健康被害は生じないため該当せず。

22. 研究対象者への研究実施後における医療の提供（介入を行う研究の場合）

介入を伴わない研究のため、該当せず。

23. 委託業務内容及び委託先の監督方法（業務委託をする場合）

業務委託を伴わない研究のため、該当せず。

24. 研究対象者から取得された試料・情報の二次利用について

二次利用は行わない。

25. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順（侵襲・介入を伴う研究の場合）

侵襲を伴う研究では無いため、該当せず。

26. 参考文献

1) Ogasawara K, Suzuki Y, Sasaki K, Osabe T, Isa K, Tsuneyama H, et al. Molecular basis for D-Japanese: identification of novel DEL and D-alleles. Vox Sang 2015; 109:359 – 65.

2) **Takahashi K**, Migita O, Sasaki A, Nasu M, Kawashima A, et al. Amplicon sequencing-based noninvasive fetal genotyping for RHD-positive D antigen-negative alleles. Clin Chem. 2019;65(10):1307–16.

3) Hori A, Hiroko O, Sasaki A, **Takahashi K**, Taniguchi K, et al. Improved library preparation protocols

for amplicon sequencing-based noninvasive fetal genotyping for RHD-positive D antigen-negative alleles.

BMC Res Notes. 2021 Sep 26;14(1):380.

別添 1

東京慈恵会医科大学における個人情報の取扱い

1-1. 個人を識別できないようにする加工の有無	☒ 加工を行う ☐ 加工を行わない [理由:]
1-2. 個人情報と研究 ID 等に対応させる表（対応表）の有無	☒ 対応表を作成する ☐ 対応表を作成しない ☐ 本学以外で対応表が作成されている（本学では加工された試料・情報のみを取り扱う） ☐ データ取得時点で既に加工されている（過去の研究の二次利用や無記名のアンケートの場合など） ☐ その他 [詳細:]
1-3. 対応表の管理者 （本研究における本学の個人情報管理者）	所属：産婦人科学講座 氏名：高橋健
1-4. 対応表の保管場所	産婦人科医局内の施錠可能なキャビネット
1-5. 個人情報保護相談窓口	研究責任者 ならびに、 附属病院本院：03-5400-1272（直通）

別添2 他機関との試料・情報の授受に関する記録の作成及び保管について

本研究において、共同研究機関／試料・情報の提供のみを行う機関／研究協力機関との間で取り扱う試料・情報の授受の記録作成及び保管については、以下のように定める。なお、各共同研究機関及び各機関の研究責任者／試料・情報の提供のみを行う者／研究協力機関とその所属機関の一覧については、研究計画書のとおり。

提供元となる機関での取扱い		提供を受ける機関での取扱い	
①提供する情報	☒ 研究実施計画書に記載の通り。 ☐ その他 []	⑫提供を受ける情報(項目)	☒ ①に同じ ☐ その他 []
②情報の取得経緯	☒ 診療過程で取得されるものである。 ☐ 本研究で利用することについて本人からインフォームド・コンセントを得たうえで無償にて取得している。	⑬提供元機関での情報の取得経緯	☒ ②に同じ ☐ その他 []
③提供する情報の由来者	☐ 同意書に記載された通り。 ☒ 仮名加工を施したものを提供する。	⑭提供を受ける情報の由来者	☒ 提供を受けた試料・情報そのものを保管 ☐ その他 []
④提供記録の作成時期	☒ 提供を行う度に作成 ☐ 継続審査または終了時に一括で作成 ☐ その他 []	⑮收受記録の作成時期	☒ 提供を行う度に作成 ☐ 継続審査または終了時に一括で作成 ☐ その他 []
⑤提供記録の記録媒体	☐ PC 内の電子ファイル ⇒PC の設置場所 [] ☐ DVD-ROM、USB メモリ等の電子記録媒体 ☒ 紙媒体 ☐ その他 []	⑯收受記録の記録媒体	☐ PC 内の電子ファイル ⇒PC の設置場所 [] ☐ DVD-ROM、USB メモリ等の電子記録媒体 ☒ 紙媒体 ☐ その他 []
⑥提供記録の作成者	☐ 提供元機関の記録の作成者は以下の通り 機関名 [] 所属 [] 氏名 [] 職位 [] ☒ (※別に一覧表がある場合) 別添の一覧表に記載の通り ☐ その他 []	⑰收受記録の作成者	☐ 提供先機関の記録の作成者は以下の通り 機関名 [] 所属 [] 氏名 [] 職位 [] ☒ (※計画書に記載されている場合) 研究実施計画書に記載の通り ☐ その他 []
⑦提供記録の代用書類	☒ 無 ☐ 有 (MTA/DTA 及び同意書をもって提供記録代用とする) ☐ 有 (本研究計画書及び同意書をもって提供記録の代用とする。) ☐ 有 (他機関への試料・情報の提供届出書をもって記録の代用とする。) 	⑱收受記録の代用書類有無	☐ 無 ☐ 有 (MTA/DTA 及び同意書をもって提供記録代用とする) ☐ 有 (本研究計画書及び同意書をもって提供記録の代用とする。) ☒ 有 (他機関への試料・情報の提供届出書をもって記録の代用とする。)

	☐ EDC での log 記録をもって提供記録の代用とする。 ☐ その他 []		☐ EDC での log 記録をもって提供記録の代用とする。 ☐ その他 []
⑧提供記録の保管場所	☒ 東京慈恵会医科大学産婦人科学講座の記録管理用キャビネットに保管される。 ☐ 提供先機関における EDC サーバー内に、提供に関する log が記録・保管される。 ☐ その他 []	⑨収受記録の保管場所	☐ [例：〇〇大学〇〇講座の記録管理用キャビネット] に保管される。 ☐ EDC サーバー内に、提供に関する log が記録・保管される。 ☒ その他 [各施設の研究機関要件確認書参照]
⑨対応表の管理責任者・管理場	☐ (※提供元機関が本学の場合) 別添 1 に記載の通り。 ☒ (※提供元機関が他機関の場合) 研究実施計画書に記載の通り。 ☐ その他 []	⑩提供を受ける機関・責任者	☐ (※提供先機関が他機関の場合) [例：〇〇大学〇講座 浪速花子 (教授)] ☒ (※提供元機関が他機関の場合) 研究実施計画書に記載の通り。 ☐ その他 []
⑩提供先機関・責任者	☐ (※提供先機関が他機関の場合) 研究実施計画書に記載の通り。 ☒ 提供先機関・責任者は以下の通り。 機関名 [東京慈恵会医科大学] 所属 [産婦人科学講座] 氏名 [高橋健] 職位 [助教]	⑪提供元機関・責任者	☒ ※提供元機関が他機関の場合) 研究実施計画書に記載の通り。 ☐ 提供元機関・責任者は以下の通り。 機関名 [] 所属 [] 氏名 [] 職位 []
⑪提供記録の保管期間	☒ 少なくとも本研究の終了報告 [2025 年 3 月末予定] から [5] 年を超える期間。 ☐ 少なくとも提供予定日 [〇〇〇〇年〇月] から [3] 年。 ☐ その他 []	⑫収受記録の保管期間	☒ なくとも本研究の終了報告 [2025 年 3 月末予定] から [5] 年を超える期間。 ☐ その他 []

本邦における RhD 陰性妊娠の周産期転帰と管理法の実態調査 (症例毎)

貴施設での症例管理 No : ()

●抗 D ヒト免疫グロブリン投与状況・合併症に関して調査を行います。

1) 妊娠中の抗 D ヒト免疫グロブリン投与妊娠週数を教えてください。投与しなかった場合は、投与なしと記載し、その理由を記載してください。

() 週

(投与しなかった場合はその理由を記載してください：)

2) 産後の抗 D ヒト免疫グロブリン投与日を教えてください。下から選択し○をつけてください。

A:分娩から 24 時間以内 B:分娩から 24-48 時間 C:分娩から 48-72 時間

D:分娩から 72 時間以上 E:投与していない

(投与しなかった理由を記載してください：)

3) 抗 D ヒト免疫グロブリン投与に伴う合併症の有無について教えてください。下から選択し○をつけてください。あった場合は、その症例につき記載をお願いいたします。

A:あり B:なし

あった場合は以下に詳細を記載して下さい。

●抗体関連情報に関して調査を行います。

1)妊娠初期の間接クームス検査結果について教えてください。下から選択し○をつけてください。検査を行った場合はその週数を記載してください。

A:陽性 B:陰性 C:実施無し 検査を行った週数 () 週

陽性の場合は抗体の種類と抗体価、また判明していれば IgG or IgM を以下に記載してください。

2)妊娠 28 週前後の間接クームス検査結果について教えてください。下から選択し○をつけてください。検査を行った場合はその週数を記載してください。

A:陽性 B:陰性 C:実施無し 検査を行った週数 () 週

陽性の場合は抗体の種類と抗体価、また判明していれば IgG or IgM を以下に記載してください。

3) 産後の間接クームス検査結果について教えてください。下から選択し○をつけてください。

A:陽性 B:陰性 C:実施無し

陽性の場合は抗体の種類と抗体価、また判明していれば IgG or IgM を以下に記載してください。

●RhD 陰性妊婦の背景情報・周産期予後に関して調査を行います。

1) 母親の血液型について教えてください。

ABO 型 () 型 RhD 陰性

2) 母体への輸血歴の有無について教えてください。下から選択し○をつけてください。

A:あり B:なし C:不明

ありの場合は、下からその時期を選択して下さい。

A: 今回の妊娠前 B: 今回の妊娠中 C: 今回の出産後

3) 経妊回数 (今回の妊娠を含む) 経産回数 (今回の分娩は含まない) を教えてください。
妊 産

4) 妊娠中の胎児貧血の有無について教えてください。下から選択し○をつけてください。
あった場合は、診断の根拠に○をつけてください。

A: あり B: なし

診断根拠

A: MCA-PSV 高値 B: 胎児採血 C: MCA-PSV 高値と胎児採血 D: その他
(その他を選択された場合は詳細を記載ください:)

5) 妊娠中の胎児輸血の有無について教えてください。下から選択し○をつけてください。

A: あり B: なし

ありの場合は行った妊娠週数を以下に記載してください。複数回行った場合は、全て記載ください。

6) 妊娠前から、もしくは妊娠中に母体が感作された場合で、母体に以下の治療を行ったかどうか教えてください。
選択し○をつけてください。

A: 血漿交換療法 B: 免疫抑制剤 C: その他の治療 D: 妊娠中は治療無し

治療を行った妊娠週数を以下に記載してください。複数回行った場合は、全て記載ください。C (その他の治療) を選択された場合、その詳細を教えてください。

7) 出産週数と出産年月を教えてください。

() 週 () 日 () 年 () 月

8) 分娩方法について教えてください。下から選択し○をつけてください。

A: 帝王切開 (適応:) B: 経膈分娩

●新生児の周産期予後に関して調査を行います。

1) 出産時の状況を教えてください。

A: 生産 B:死産

死産の場合可能な範囲で原因を記載してください。不明の場合は不明と記載してください。

2) 出生児の数を教えてください。下から選択し○をつけてください。

A:単胎 B:多胎

多胎の場合はありの場合は、下からその数を選択して下さい。

A: 双胎 B:品胎 C:それ以上

3) 出生体重(g) を教えてください。多胎妊娠の場合はそれぞれについて記載してください。

() g

3)出生身長(cm) を教えてください。多胎妊娠の場合はそれぞれについて記載してください。

() c m

4)性別を教えてください。多胎妊娠の場合はそれぞれについて記載してください。

()

5)新生児の血液型について教えてください。多胎妊娠の場合はそれぞれについて記載してください。

ABO 型 () 型

RhD 型 () *陽性 or 陰性を記載ください。

6)新生児の Apgar Score (1 分/5 分) を教えてください。多胎妊娠の場合はそれぞれについて記載してください。

()

7)新生児の臍帯動脈血 pH を教えてください。検査していない場合は無し、と記載してください。多胎妊娠の場合はそれぞれについて記載してください。

()

あった場合はいかに詳細を記載して下さい。

A:あり B:なし

(その他を選択された場合は詳細を記載ください：)

あった場合は以下にその理由を記載して下さい。

以上で質問は終わりになります。ご協力いただき誠にありがとうございました。

本邦における RhD 陰性妊娠の周産期転帰と管理法の実態調査 (年度毎)

() 年度

●本邦妊婦における RhD 陰性妊娠の頻度に関して調査を行います。

1)貴施設での該当年度(4月から翌3月まで)の1年間の分娩数はいくつでしょうか?(多胎妊娠も1とカウントしてください。妊娠22週以降の死産も含みます) *流産は除く

() 件

2)貴施設での該当年度(4月から翌3月まで)の1年間のRhD陰性妊婦の分娩数はいくつでしょうか?(多胎妊娠も1とカウントしてください。妊娠22週以降の死産も含みます) *流産は除く

() 件

研究実施計画書

研究課題名 本邦における RhD 陰性妊娠の周産期転帰と管理法の実態調査

第 1.0 版 作成日：2023 年 06 月 27 日

研究責任者：

氏名 高橋健

研究機関名・ 東京慈恵会医科大学

所属・職位 産婦人科学講座・助教

目次

1. 研究の組織・実施体制	3
2. 研究の目的及び意義	3
3. 研究の方法	4
4. 目標症例数及び予定期間	6
5. 研究対象者の選定方針	7
6. 研究の科学的合理性の根拠	7
7. インフォームド・コンセントを受ける手続等	7
8. 個人情報等の取扱い	9
9. 予測されるリスク及び利益	10
10. 試料・情報の保管及び廃棄の方法	10
11. 研究機関の長への報告内容及び方法	11
12. 研究の資金源と利益相反	12
13. 研究に関する情報公開の方法	12
14. 研究結果等の取扱い	12
15. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応	12
16. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける手続	12
17. インフォームド・アセントの手続	12
18. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究を実施しようとする場合 12	
19. 研究対象者等の経済的負担および謝礼	13
20. 重篤な有害事象が発生した際の対応（侵襲を伴う研究の場合）	13
21. 健康被害に対する補償（侵襲を伴う研究の場合）	13
22. 研究対象者への研究実施後における医療の提供（介入を行う研究の場合）	13
23. 委託業務内容及び委託先の監督方法（業務委託をする場合）	13
24. 研究対象者から取得された試料・情報の二次利用について	13
25. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順（侵襲・介入を伴う研究の場合）	13
26. 参考文献	13

研究の組織・実施体制

1.1. 研究責任者

高橋健 東京慈恵会医科大学 産婦人科学講座 助教

役割：プロトコルの作成責任者、データ管理責任者、データ収集、論文作成

1.2. 学内における研究分担者

東京慈恵会医科大学 産婦人科 教授 岡本愛光 データ収集

東京慈恵会医科大学 産婦人科 教授 佐村修 データ収集

1.3. 共同研究機関の研究責任者

共同研究機関および研究責任者の一覧を別添「共同研究機関および研究責任者一覧」に示す。

1. 研究の目的及び意義

2.1. 目的

- ・本邦において、RhD陰性血液型の妊婦は全例に対して、血液製剤である抗Dヒト免疫グロブリン投与を行っているが、胎児がRhD陰性血液型であれば、投与は不要である。我々は、先攻研究によって、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た¹⁾。
- ・本邦の臨床応用を最終的な目的。目標としているが、その事前準備として、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。

1.2. 背景と意義

背景

- ・妊娠母体血中の遊離核酸を用いることで無侵襲的に胎児の遺伝学的検査を行うことが可能であり、本邦においては胎児異数性の出生前診断が一般臨床に応用されている。
- ・母体血中の遊離核酸を用いる出生前診断は、胎児異数性の検査だけでなく単一遺伝子疾患の検査にも応用され、欧米では胎児 RhD 血液型の出生前診断が一般臨床に用いられており、RhD 陰性妊婦のうち必要な症例に対してのみ、感作予防目的に抗 D ヒト免疫グロブリンの投与が行われている。
- ・欧州では RhD 陰性者の 99%以上が *RHD* 欠失変異が占める単純な遺伝子型ため、定性的 PCR による出生前診断が容易に行える一方、日本人や東アジア人集団の RhD 陰性者は、3 種類の *RHD* 遺伝子変異（欠失変異、点変異、組み換え変異）が 99%以上を占める複雑な遺伝子型のため¹⁾、我が国で胎児 RhD 血液型の出生前診断を臨床応用するためには、従来の定性的 PCR 法とは異なる、新たな診断方法を開発する必要があった。
- ・我々は、次世代シーケンサーを用いた、高解像度・高感度の多型解析により、正確に定量性を持って判別する手法を開発した²⁾。この結果、母体血中の遊離核酸から胎児 *RHD* 遺伝子型を正確に同定し、日本人をはじめとする東アジア人集団に適合した胎児 RhD 血液型の出生前診断を行うことを可能とした。
- ・さらに一般臨床への応用を目標とし研究を続け、より簡便化かつコストダウンをすることに成功し³⁾、研究を継続している。

意義

- ・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子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陰性妊婦にも対象を広げることが可能であり、さらに白人のRHD欠失変異にも有効である。
- ・胎児 RhD 血液型の出生前診断の有用性を評価するに当たり、本邦において、RhD 陰性妊婦から RhD 陰性新生児がどの程度出生しているか（抗 D ヒト免疫グロブリン投与不要症例）の情報が、臨床応用にあたり必須となるため、本研究を通じ本邦における実態調査を行う。

2. 研究の方法

3.1. 研究デザイン

RhD 陰性妊婦のうち抗 D ヒト免疫グロブリンの投与が必要な症例数と投与不要な症例数を調査するため、診療記録を使用した後ろ向き、コホート、多機関共同研究を実施する。

3.2. 研究のアウトライン

RhD 陰性妊婦のうち抗 D ヒト免疫グロブリンの投与が必要な症例数と投与不要な症例数を調査するため、2018 年 04 月～2023 年 03 月までの間に、研究実施機関で周産期管理を行った RhD 陰性妊婦を対象として、研究実施機関の診療記録より抽出し、必要な臨床情報を抽出する。東京慈恵会医科大学において中央一括申請を行う。

- ・データを収集するにあたり、共同研究機関に添付ファイル（本邦における RhD 陰性妊娠の周産期転帰と管理法の実態調査_調査項目(年度)ver2.0、本邦における RhD 陰性妊娠の周産期転帰と管理法の実態調査_調査項目(症例毎)ver2.0）を送付する。
- ・共同研究機関で、記入をしていただいた後に、東京慈恵会医科大学産婦人科学講座、高橋健宛に書面で郵送していただく。
- ・郵送していただいた書類は産婦人科学講座に保管する。

3.3. 評価項目

主要評価項目 (Primary endpoint)

RhD 陰性妊婦のうち、抗 D ヒト免疫グロブリンの投与が必要な症例数と投与が不要な症例数

副次的評価項目 (Secondary endpoint)

産科ガイドライン 2020 の順守率及び、3.4. 観察・検査項目に記載した項目とする。本邦妊婦における RhD 陰性妊娠の頻度、抗 D ヒト免疫グロブリン投与状況・合併症、不規則抗体関連情報、RhD 陰性妊婦の背景情報・周産期予後、新生児の周産期予後。

3.4. 観察・検査項目

●本邦妊婦における RhD 陰性妊娠の頻度に関して

- 1) 各施設での年間分娩数
- 2) 各施設での年間の RhD 陰性妊婦の分娩数

●抗 D ヒト免疫グロブリン投与状況・合併症に関して

- 1) 妊娠中の抗 D ヒト免疫グロブリン投与妊娠週数
- 2) 産後の抗 D ヒト免疫グロブリン投与日
- 3) 抗 D ヒト免疫グロブリン投与に伴う合併症の有無
有りの場合はその詳細について

●不規則抗体関連情報に関して

- 1) 妊娠初期の間接クームス検査結果
陽性の場合は不規則抗体の種類と抗体価
- 2) 妊娠 28 週前後の間接クームス検査結果
陽性の場合は不規則抗体の種類と抗体価
- 3) 産後の間接クームス検査結果
陽性の場合は不規則抗体の種類と抗体価

●RhD 陰性妊婦の背景情報・周産期予後に関して

- 1) 母体の血液型
- 2) 妊娠前・妊娠中・出産後の輸血の有無
有りの場合はその時期
- 3) 経妊回数（今回の妊娠を含む）
- 4) 経産回数（今回の妊娠を含む）
- 5) 妊娠中の胎児貧血の有無
- 6) 妊娠中の胎児輸血の有無
- 7) 出産週数
- 8) 分娩方法（帝王切開・経膣分娩）
- 9) 妊娠合併症
- 10) 妊娠以外の合併症・既往歴

●新生児の周産期予後に関して

- 1) 生産・流産・死産かどうか
- 2) 出生児の数
- 3) 出生体重(g) 多胎妊娠の場合はそれぞれについて
- 4) 出生身長(cm) 多胎妊娠の場合はそれぞれについて
- 5) 性別 多胎妊娠の場合はそれぞれについて
- 6) 新生児の血液型について ABO 型と RhD 型について 多胎妊娠の場合はそれぞれについて

- 7) 新生児の Apgar Score (1 分/5 分)
- 8) 新生児の臍帯動脈血 pH
- 9) 形態異常の有無 多胎妊娠の場合はそれぞれについて
- 10) NICU への入院の有無 多胎妊娠の場合はそれぞれについて

3.5. データ管理

- ① データを収集するにあたり、共同研究機関に添付ファイル（本邦における RhD 陰性妊娠の周産期転帰と管理法の実態調査_調査項目(年度)ver2.0、本邦における RhD 陰性妊娠の周産期転帰と管理法の実態調査_調査項目(症例毎)ver2.0）を送付する。
- ② 共同研究機関で、記入をしていただいた後に、東京慈恵会医科大学産婦人科学講座、高橋健宛に書面で郵送していただく。
- ③ 郵送していただいた書類は産婦人科学講座に保管する。

なお、各共同研究機関の症例は、各共同研究機関で仮名加工化していただく（対応表を作成する）。仮名加工化は以下の例のように行う。

例) 患者 A	ID : 30000000	施設 : 東京慈恵会医科大学付属病院	→	症例管理 No Jikei001
例) 患者 B	ID : 157821	施設 : 慶応義塾大学病院	→	症例管理 No Keio001
例) 患者 C	ID : A12345	施設 : 茅ヶ崎市立病院	→	症例管理 No Chigasaki001

原則として登録された症例については、研究代表者及び統計解析責任者が協議の上、症例の取扱いを決定する。新たな問題が起こった場合の症例の取り扱いについても、研究代表者及び統計解析責任者が協議の上、決定する。データ集計・解析時にデータに疑義が生じた場合は、研究責任者及び統計解析責任者が協議の上、決定する。欠測値に対しては、必要に応じて補完を行う。

3.6. 統計解析

本研究では評価項目の解析として、統計的仮説検定は行わないが、集計や平均値、中央値の計算、相関係数の算出等の記述統計を行う予定である。

3. 目標症例数及び予定期間

4.1. 目標症例数

合計目標症例数：1500 症例

4.2. 目標症例数の設定根拠

研究参加予定施設が約 70 施設で、各施設の年間の RhD 陰性妊婦が約 5 例である。
過去 5 年間の症例データを集める予定のため、上記設定とした。

4.3. 研究実施予定期間

倫理委員会承認より西暦 2025 年 3 月 31 日まで。具体的には 2024 年 8 月 31 日までを本学への情報提

供期限とし、2025年3月31日までに学術論文や学会発表を終える予定である。調査対象期間：2018年4月1日～2023年3月31日。

4. 研究対象者の選定方針

5.1. 選択基準

- 1) 出産時に20歳以上の妊婦。
 - 2) 2018年04月～2023年03月の間に当院及び共同研究機関で周産期管理（流産・死産を含む）を行ったRhD陰性の妊婦。
- 上記1)～2)を満たした妊婦を登録する。

5.1.1. 選択基準の設定根拠

本研究の対象集団を特定するために設定した。

5.2. 除外基準

- 1) 上記選択基準を満たさない場合
- 2) オプトアウトにより参加拒否を申し出た者

5.2.1. 除外基準の設定根拠

- 1) 本研究の対象集団を特定するために設定した。
- 2) 倫理的配慮のため設定した。

5.3. ボランティアのリクルート方法

ボランティアはリクルートしない。

5. 研究の科学的合理性の根拠

本法においてRhD陰性妊婦の周産期転帰を検討した研究は、我々が知りうる限り存在しない。我々が行う国内多施設共同研究は、日本における極めて貴重なエビデンスとなる可能性が高い。RhD陰性妊婦の周産期転帰を把握することは、我々が開発した新規診断法の有用性を評価する上重要なだけでなく、現在日本の産科ガイドラインに記載されている内容が、本法で遵守されているかどうかを調査するという観点からも極めて重要であり、よりよい周産期管理を提供する一助となる。本研究は対象患者の診療録を調査するのみの非侵襲的な研究であり、患者に有害事象を生じる可能性は無い。また、設定した研究目的を達成するに妥当な研究デザインであり、研究の主要評価項目は研究目的と合致している。全国調査にあたり、各共同研究機関は研究を実施するのに適切な機関であり、約70の機関が参加予定であり、設定した研究対象期間で十分な症例数を集めることが可能と判断した。

6. インフォームド・コンセントを受ける手続等

7.1. 研究の倫理的配慮に関する記述

7.1.1. 規制の遵守

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省・経済産業省 令和4年3月10日一部改正）」を遵守して研究を実施する。

7.1.2. 研究計画書の遵守

本研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り本研究計画書を遵守する。

7.1.3. 研究実施計画書からの逸脱

研究者等は、倫理委員会の事前の審査に基づく研究機関の長の許可を得る前に、研究実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。

研究責任者は、逸脱あるいは変更の事実を知ったときは、逸脱または変更の内容および理由ならびに研究計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、倫理委員会に提出し、倫理委員会および研究機関の長に報告を行う。

研究責任者は、研究計画書からの逸脱があった場合は逸脱事項をその理由および措置とともに全て記録する。

7.2. インフォームド・コンセントの方法

本研究は、以下に該当する研究である。

1.	☐ 侵襲あり（軽微な侵襲を含む） ☒ 侵襲なし
2.	☐ 介入あり ☒ 介入なし
3.	☐ (1) 研究目的で新たに取得した試料と情報を使用する ☐ (2) 研究目的で新たに取得した情報のみを使用する ☐ (3) 既存試料と情報を使用する ☒ (4) 既存情報のみを使用する
4.	☒ (1) 他機関と試料・情報の授受がある ☐ (2) 他機関と試料・情報の授受がない

本研究は人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針の規定より、研究者等は、必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しないと判断されるが、当該研究の実施について①から⑨の事項を研究対象者等に可能な限り直接通知に努める、または、倫理委員会で承認が得られた文書をホームページ上や外来に掲載・掲示するなど、研究対象者が容易に知り得る状態に置き、研究が実施又は継続されることについて研究対象者が拒否できる機会を保障する。

なお、掲載・掲示する文書は以下の事項を含めることとする。

- ① 試料・情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
- ② 利用し、又は提供する試料・情報の項目
- ③ 試料・情報の提供を行う機関の名称及びその長の氏名

- ④ 提供する試料・情報の取得の方法
- ⑤ 提供する試料・情報を用いる研究に係る研究責任者（多機関共同研究にあつては、研究代表者）の氏名及び当該者が所属する研究機関の名称
- ⑥ 利用する者の範囲
- ⑦ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- ⑧ 研究対象者等の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止する旨
- ⑨ ⑧の研究対象者等の求めを受け付ける方法

7. 個人情報等の取扱い

8.1. 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、匿名加工情報及び仮名加工情報及び個人関連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つ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。

＜個人情報保護相談窓口＞

附属病院本院：03-5400-1272(直通) 9:00-16:00（休日を除く）

8.2. 個人を識別できないように加工する方法

研究者等は、本研究で収集する試料・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た上で、研究のための ID あるいは番号（以下、研究 ID 等）を新たに付与して取扱い、特定の個人を識別できないように加工する。

特定の個人を識別できないように加工する際は、個人情報と研究用 ID・番号を対応させる表や記録（以下、対応表）を作成して、特定の個人を識別できないように加工された情報（仮名加工情報）を個人情報に復元できるようにする。

対応表は、研究対象者からの同意撤回や参加拒否の申し出があつた場合など、必要に応じて仮名加工情報を個人情報に復元し、該当の研究対象者の試料や情報を破棄する際に用いられる。対応表の管理は、研究責任者の責任の下、研究機関内の施錠されたキャビネット内、あるいは、保護されたサーバーやクラウド上、あるいは、パスワードでロックされたパソコン上で保管される。

なお、本研究の結果を公表する際は、特定の研究対象者を識別できる情報を含まないようにする。

当施設を含む、研究施設の症例は、各施設で仮名加工化していただく（対応表を作成する）。仮名加工化は以下の例のように行う。対応表は各施設で保管していただく。

例）患者 A	ID : 30000000	施設 : 東京慈恵会医科大学付属病院	→	症例管理 No	Jikei001
例）患者 B	ID : 157821	施設 : 慶応義塾大学病院	→	症例管理 No	Keio001
例）患者 C	ID : A12345	施設 : 茅ヶ崎市立病院	→	症例管理 No	Chigasaki001

8. 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

診療録を用いた後方視な観察研究であり、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. 予測されるリスク

診療録を用いた後方視な観察研究であり、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。

9.4.1. 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。

9.4.2. 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

9. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

10.1. 試料の保管について

本研究では試料は用いない。

10.2. 情報の保管について

10.2.1. 保管する情報の定義

各種申請書・報告書の控え、倫理委員会・研究機関の長からの通知書、対応表、症例報告書等の控え、試料・情報の提供に関する記録、その他診療記録を含むデータの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など

10.2.2. 情報の保管方法、保管期間、廃棄方法

研究責任者は、10.2.1. で定義した原資料を、本研究が終了した日から5年間又は本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保存する。但し、この期間を超えた保管期間を定めている研究機関においては、機関内の規定に則った期間保存する。

なお、保存は、施設可能な保管庫で行うものとし、その他事項は各機関の手順に従い適切に保存する。また、本研究で収集する情報・データは、氏名、イニシャル、患者IDなどの個人情報を削除し、新たに研究ID等をつけ、特定の個人が識別できないように仮名加工情報にした上で、各機関の記録保管責任者が適切に保管する。なお、対応表は各機関の研究責任者の責任の下、漏えいや紛失の防止策を講じた上で厳重に管理する。

保存期間終了後に廃棄する場合は、パソコン内のデータについては消去ソフトを使用して消去し、また紙資料については個人情報に注意しシュレッダーで裁断する他、別途各機関に手順がある場合はその手順に従い適切に廃棄する。

10.3. 他機関との試料・情報の授受について

本研究は、他機関と試料・情報の授受があるため、試料・情報の提供元と提供先との間で別添2の「試料・情報の授受に関する記録の作成及び保管について」の通りとする。

10. 研究機関の長への報告内容及び方法

- 1) 研究責任者は、研究を実施（研究計画書を変更して実施する場合を含む。以下同じ。）しようとするときは、あらかじめ研究計画書を作成し、倫理委員会の承認を得た上で、研究機関の長ならびに研究実施機関の長の許可を受ける。
- 2) 研究責任者は、研究の倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう事実もしくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合には、遅滞なく、機関の長ならびに研究実施機関の長に対して報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。
- 3) 研究責任者は、研究の実施の適正性もしくは研究結果の信頼を損なう事実もしくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに研究機関の長ならびに研究実施機関の長に報告し、必要に応じて、研究を停止し、もしくは中止し、又は研究計画書を変更する。
- 4) 研究責任者は、原則として年に1回、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況、人体から取得された試料及び情報等の保管・管理状況について研究機関の長に報告する。
- 5) 研究責任者は、研究を終了（中止の場合を含む。以下同じ。）したときは、研究機関の長ならびに研究実施機関の長に報告する。また、侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究であって介入を行うものについては、結果の最終の公表を行ったときは、遅滞なく研究機関の長へ報告する。

11. 研究の資金源と利益相反

12.1. 研究の資金源

この研究に関する経費は、研究責任者が所属する講座・研究室の研究費で賄われる。
研究責任者が獲得した「2022年度周産期臨床研究AWARD」も用いる。

12.2. 利益相反および個人の収益等

この研究は、特定の企業・団体との関与はない。研究の実施に当たり、研究の透明性および公平性の確保に努める。なお、研究者等は研究機関の利益相反管理に関する規定を遵守し、利益相反を管理する委員会への手続きを行っている。

12. 研究に関する情報公開の方法

介入を行う研究ではないため、公開データベースへの登録は行わない。

13. 研究結果等の取扱い

本研究では、研究目的の検査や治療は行わないため、該当しない。但し、研究の成果が公表された後は、研究対象者の求めがあれば説明を行う。研究結果は論文発表や学会発表で公表する予定である。

14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

本研究に関する質問および相談の窓口は以下のとおりである。

部署：東京慈恵会医科大学産科婦人科学講座

担当者：高橋健（たかはし けん）

電話番号：03-3433-1111(代表)（内線 3521）

15. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける手続

本研究では、未成年者または判断能力不十分な成人を対象としないため、該当せず。

16. インフォームド・アセントの手続

本研究では、学齢期の未成年者を研究対象者に含まないため、該当しない。

17. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究を実施しようとする

場合

診療録を用いた観察研究であり、研究対象者に生命の危機は生じないため該当せず。

18. 研究対象者等の経済的負担および謝礼

本研究における研究対象者への経済的負担および謝礼は生じない。

19. 重篤な有害事象が発生した際の対応（侵襲を伴う研究の場合）

侵襲を伴わず有害事象は生じないため、該当せず。

20. 健康被害に対する補償（侵襲を伴う研究の場合）

健康被害は生じないため該当せず。

21. 研究対象者への研究実施後における医療の提供（介入を行う研究の場合）

介入を伴わない研究のため、該当せず。

22. 委託業務内容及び委託先の監督方法（業務委託をする場合）

業務委託を伴わない研究のため、該当せず。

23. 研究対象者から取得された試料・情報の二次利用について

二次利用は行わない。

24. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順（侵襲・介入を伴う研究の場合）

侵襲を伴う研究では無いため、該当せず。

25. 参考文献

1) Ogasawara K, Suzuki Y, Sasaki K, Osabe T, Isa K, Tsuneyama H, et al. Molecular basis for D-Japanese: identification of novel DEL and D-alleles. Vox Sang 2015; 109:359 – 65.

2) **Takahashi K**, Migita O, Sasaki A, Nasu M, Kawashima A, et al. Amplicon sequencing-based noninvasive fetal genotyping for RHD-positive D antigen-negative alleles. Clin Chem. 2019;65(10):1307–

16.

3) Hori A, Hiroko O, Sasaki A, **Takahashi K**, Taniguchi K, et al. Improved library preparation protocols for amplicon sequencing-based noninvasive fetal genotyping for RHD-positive D antigen-negative alleles. BMC Res Notes. 2021 Sep 26;14(1):380.

別添 1

東京慈恵会医科大学における個人情報の取扱い

1-1. 個人を識別できないようにする加工の有無	☒ 加工を行う ☐ 加工を行わない [理由:]
1-2. 個人情報と研究 ID 等を対応させる表（対応表）の有無	☒ 対応表を作成する ☐ 対応表を作成しない ☐ 本学以外で対応表が作成されている（本学では加工された試料・情報のみを取り扱う） ☐ データ取得時点で既に加工されている（過去の研究の二次利用や無記名のアンケートの場合など） ☐ その他 [詳細:]
1-3. 対応表の管理者 （本研究における本学の個人情報管理者）	所属：産婦人科学講座 氏名：高橋健
1-4. 対応表の保管場所	産婦人科学講座医局内
1-5. 個人情報保護相談窓口	研究責任者 ならびに、 附属病院本院：03-5400-1272（直通）

別添2 他機関との試料・情報の授受に関する記録の作成及び保管について

本研究において、共同研究機関／試料・情報の提供のみを行う機関／研究協力機関との間で取り扱う試料・情報の授受の記録作成及び保管については、以下のように定める。なお、各共同研究機関及び各機関の研究責任者／試料・情報の提供のみを行う者／研究協力機関とその所属機関の一覧については、研究計画書のとおり。

提供元となる機関での取扱い		提供を受ける機関での取扱い	
①提供する情報	☒ 研究実施計画書に記載の通り。 ☐ その他 []	⑫提供を受ける情報(項目)	☒ ①に同じ ☐ その他 []
②情報の取得経緯	☒ 診療過程で取得されるものである。 ☐ 本研究で利用することについて本人からインフォームド・コンセントを得たうえで無償にて取得している。	⑬提供元機関での情報の取得経緯	☒ ②に同じ ☐ その他 []
③提供する情報の由来者	☐ 同意書に記載された通り。 ☒ 仮名加工を施したものを提供する。	⑭提供を受ける情報の由来者	☒ 提供を受けた試料・情報そのものを保管 ☐ その他 []
④提供記録の作成時期	☒ 提供を行う度に作成 ☐ 継続審査または終了時に一括で作成 ☐ その他 []	⑮收受記録の作成時期	☒ 提供を行う度に作成 ☐ 継続審査または終了時に一括で作成 ☐ その他 []
⑤提供記録の記録媒体	☐ PC 内の電子ファイル ⇒PC の設置場所 [] ☐ DVD-ROM、USB メモリ等の電子記録媒体 ☒ 紙媒体 ☐ その他 []	⑯收受記録の記録媒体	☐ PC 内の電子ファイル ⇒PC の設置場所 [] ☐ DVD-ROM、USB メモリ等の電子記録媒体 ☒ 紙媒体 ☐ その他 []
⑥提供記録の作成者	☐ 提供元機関の記録の作成者は以下の通り 機関名 [] 所属 [] 氏名 [] 職位 [] ☒ (※別に一覧表がある場合) 別添の一覧表に記載の通り ☐ その他 []	⑰收受記録の作成者	☐ 提供先機関の記録の作成者は以下の通り 機関名 [] 所属 [] 氏名 [] 職位 [] ☒ (※計画書に記載されている場合) 研究実施計画書に記載の通り ☐ その他 []
⑦提供記録の代用書類	☒ 無 ☐ 有 (MTA/DTA 及び同意書をもって提供記録代用とする) ☐ 有 (本研究計画書及び同意書をもって提供記録の代用とする。) ☐ 有 (他機関への試料・情報の提供届出書をもって記録の代用とする。)	⑱收受記録の代用書類有無	☐ 無 ☐ 有 (MTA/DTA 及び同意書をもって提供記録代用とする) ☐ 有 (本研究計画書及び同意書をもって提供記録の代用とする。) ☒ 有 (他機関への試料・情報の提供届出書をもって記録の代用とする。)

	☐ EDC での log 記録をもって提供記録の代用とする。 ☐ その他 []		☐ EDC での log 記録をもって提供記録の代用とする。 ☐ その他 []
⑧提供記録の保管場所	☒ 東京慈恵会医科大学産婦人科学講座の記録管理用キャビネットに保管される。 ☐ 提供先機関における EDC サーバー内に、提供に関する log が記録・保管される。 ☐ その他 []	⑨收受記録の保管場所	☐ [例：〇〇大学〇〇講座の記録管理用キャビネット] に保管される。 ☐ EDC サーバー内に、提供に関する log が記録・保管される。 ☒ その他 [各施設の研究機関要件確認書参照]
⑨対応表の管理責任者・管理場	☐ (※提供元機関が本学の場合) 別添 1 に記載の通り。 ☒ (※提供元機関が他機関の場合) 研究実施計画書に記載の通り。 ☐ その他 []	⑩提供を受ける機関・責任者	☐ (※提供先機関が他機関の場合) [例：〇〇大学〇講座 浪速花子 (教授)] ☒ (※提供元機関が他機関の場合) 研究実施計画書に記載の通り。 ☐ その他 []
⑩提供先機関・責任者	☐ (※提供先機関が他機関の場合) 研究実施計画書に記載の通り。 ☒ 提供先機関・責任者は以下の通り。 機関名 [東京慈恵会医科大学] 所属 [産婦人科学講座] 氏名 [高橋健] 職位 [助教]	⑪提供元機関・責任者	☒ (※提供元機関が他機関の場合) 研究実施計画書に記載の通り。 ☐ 提供元機関・責任者は以下の通り。 機関名 [] 所属 [] 氏名 [] 職位 []
⑪提供記録の保管期間	☒ 少なくとも本研究の終了報告 [2025 年 3 月末予定] から [5] 年を超える期間。 ☐ 少なくとも提供予定日 [〇〇〇〇年〇月] から [3] 年。 ☐ その他 []	⑫收受記録の保管期間	☒ 少なくとも本研究の終了報告 [2025 年 3 月末予定] から [5] 年を超える期間。 ☐ その他 []