独立行政法人国立成育医療研究センター倫理予備審査委員会審査判定通知書

平成26年1月6日

申請者　左合　治彦　殿

（独）国立成育医療研究センター
倫理予備審査委員会
治療研究部会長　斎藤　博久

受付番号　７５９
課題名　母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究
申請者　左合　治彦

上記課題を、平成26年1月6日の部会で審議し、下記のとおり判定したので通知する。

記

判定	承　認　○　条件付承認　継続審査　非該当 ＊修正確認は部会長一任
理由	本研究の意義を認め、以下の点について加筆・修正を条件に承認とし、審議を倫理委員会に委ねる。 ① 先行研究（受付番号６０２）の報告を添付すること。 ② 当該研究参加資格に対する日本医学会の見解を添付すること。 ③ P18:6. 研究に参加することによる利益と不利益 表現を検討すること。 修正確認　平成２６年 1 月 9 日 倫理予備審査委員会 治療研究部会長　斎藤　博久

回答書

受付番号　７５９
課題名　母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究
申請者　左合　治彦

① 先行研究（受付番号６０２）の報告を添付すること。

回答：別紙のごとく、書面ならびに図表にてご報告申し上げます。

② 当該研究参加資格に対する日本医学会の見解を添付すること。

回答：別紙にて添付いたします。また、ご参考までに関連する５団体（日本医師会、日本医学会、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本人類遺伝学会）の「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査についての共同声明」も添付しております。

③ P18:6. 研究に参加することによる利益と不利益

表現を検討すること。

回答：「この研究に参加することによる利益は検査を希望する場合に受けられることです」を削除し、「本研究の予測される成果として、本研究が適切に運用され、将来検査を受けられる方へ貢献することができるといえます。」に変更いたしました。

倫理審査委員会御中

治療研究部会において、別紙指摘事項以外に前向きコホート研究として仮説が不明瞭であるとの指摘があり議論になりました。しかしながら、「例えば、中絶の比率の変化などと具体的に仮説を記載すると社会問題になりかねない」との申請者からの意見があり、結局、添付資料「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」に記載されている「この検査の問題点とあり方について検討する」などの表現に留めざるを得ないということで部会委員の意見が一致しました。また、申請者によれば本研究が4月までに実施できないときは、上記指針を無視した医師や業者による診断行為が発生する恐れもあるとのことで、この点についても倫理委員会において検討していただきたいとの結論になりました。以上、２点、申し添えます。

[redacted]

（様式 1-a）　　受付番号　759

国立成育医療センター倫理審査申請書（平成 21 年 4 月改定）

国立成育医療センター倫理委員会委員長　殿	初回申請日　平成　25 年　12 月　24 日
申請者氏名：左合　治彦　所属：周産期・母性診療センター　PHS,内線※1：[redacted] 職名：センター長	
国立成育医療センター倫理委員会規程による審査を申請します □ 基礎医学研究部会　■ 治療研究部会　□ 社会医学研究部会	
1　研究課題名	母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究
2　研究代表者	所属：周産期・母性診療センター　職名：センター長 氏名：左合　治彦 教育・講習受講履歴：（平成 22 年 12 月 23 日　修了）
3　共同研究者	機関内：　4　名、　機関外：　□ 無　■ 有（　2　名） 教育・講習受講履歴： ■ 全員あり □ 一部あり・全員なし※2　→　全員終了日（平成　年　月　日）
4　多施設共同研究	共同研究機関：　□ 無　■ 有（共同研究契約書、MTA：　■ 無　□ 有） 主たる研究機関：　■ センター □ センター以外（倫理委員会承認通知書（写）　□ 無　□ 有）
	業務委託機関：　■ 無　□ 有（業務委託契約書・覚書等：　□ 無　□ 有）
5　研究概要 （複数回答可）	□ 介入研究 □ 侵襲あり→要データベース登録（予定：□UMIN, □JAPIC, □JMACCT） □ 医薬品・医療機器の使用（使用する医薬品等：　） □ 診断・手術手技等 □ 侵襲なし □ 医薬品・医療機器の使用（使用する医薬品等：　） □ 体外診断薬等の使用 □ 診断・手技等 ■ 観察研究→データベース登録（予定：□UMIN, □JAPIC, □JMACCT） 登録番号（　） ■ 人体試料の利用あり（■ 侵襲あり　□ 侵襲なし　□ 既存試料） □ 人体試料以外の利用あり（□ 新規収集情報　□ 既存情報）
6　利益相反	利益相反委員会申請日　（平成 25 年 12 月 24 日）
7　研究概要　計画書公開　□ 可　■ 不可　（理由：■新規性　□個人情報保護　□その他）	

（1）研究目的（50 字以内）：

母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査を臨床で適切に運用し、帰結を把握して解析する前向きコホート研究。当センターおよび研究協力施設で臨床研究として実施する。

（2）対象と方法（200 字以内）：

妊娠 10 週以降で児の染色体疾患のリスクが高いと思われる妊婦で、母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査を希望する者を対象とする。遺伝カウンセリングを行い自発的な研究参加希望があった場合に、末梢より採血（約 20mL）して検体を[redacted]等に送り胎児の 21 番、18 番、13 番染色体

の数的変化の有無を検査する。検査結果は、遺伝カウンセリング外来で説明する。各症例について、検査結果や妊娠帰結、児の状況などを把握して解析する。
（3）研究期間：倫理委員会承認後～平成 31 年　　月（約 5 年間）
（4）実施場所：当施設特殊外来（遺伝カウンセリング）
（5）研究費　：[redacted]
（6）結果の公表方法：学会、研究会、学術論文等で公表し、その際、研究参加者の個人情報は保護する
（7）倫理的配慮： □ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針(H25.2.8)、　□疫学研究に関する倫理指針(H19.8.16)、 ■臨床研究に関する倫理指針(H20.7.31)、　□遺伝子治療臨床研究に関する指針(H16.12.28)、 ■独立行政法人等個人情報保護法(H23.8.10)、□ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針(H21.8.21)、 □ヒト ES 細胞の使用に関する指針(H22.5.20)、□ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(H25.10) ■その他の指針等（名称：独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」 日本産科婦人科学会「出生前に行われる検査および診断に関する見解」 日本人類遺伝学会「遺伝カウンセリング・出生前診断に関するガイドライン」 遺伝医学関連１０学会「遺伝的検査に関するガイドライン」）
（その他参考事項）

1．以下の文書を必ず添付すること。

＊申請時チェック表

＊研究計画書

＊説明書及び同意書（外部機関から研究試料の提供を受ける場合は、外部機関における倫理審査承認書、説明書及び同意書を添付）

＊掲示用ポスター（個別同意を得ず、情報公開して拒否の機会を保障するケースがあるとき）

＊研究に利用する臨床情報の一覧

＊研究試料及び個人情報の流れ図

＊先行研究等の関連する文献（外国文献は日本語による要約を添付）

＊利益相反申請概要（様式 1-1）利益相反自己申告書（様式 1-2）のコピー

＊共同研究契約書、MTA、業務委託契約書又は覚書等を結ぶ場合はそのコピー

＊主たる研究機関において倫理委員会の審査が終了している場合はそのコピー

＊研究代表者の教育・講習受講を証明するもの（各年度最初の申請時のみ）

2．申請に当たっての手順書は必ず読むこと。

※1　申請者がセンター外の所属の場合、電話番号及びメールアドレスを記載のこと

※2　臨床研究指針に基づく研究を実施する際には、臨床研究に携わる全ての研究者等について教育・講習受講の修了が必須となります。

研　究　計　画　書

1.　研究課題名

母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究

2.　研究責任者

左合治彦：　国立成育医療研究センター　周産期・母性診療センター長

3.　研究組織

共同研究者

[redacted]

研究協力者

[redacted]

[redacted]

4. 研究目的：

胎児の染色体疾患や遺伝子疾患を診断するためには、羊水穿刺や絨毛採取などにより胎児細胞を採取して検査する必要がある。しかし、これらの侵襲的な方法は羊水検査には約0.3%、絨毛検査には約1%の流産のリスクや、ごく稀ではあるが腸管の損傷や感染などの母体合併症があることから、リスクを伴わない無侵襲的な胎児遺伝学的検査法の開発が期待されてきた。1997年に母体血漿中に胎児由来のcell-free DNAが循環していることが報告され、それを用いた胎児診断が研究されてきた。そこに次世代シークエンサーが登場して研究が加速された。胎児由来のcell-free DNAは母体血漿

中のDNA断片の約10％を占めている。母体血漿中のDNA断片を網羅的にシークエンスし、各々のDNA断片が何番染色体に由来しているかを同定して各染色体に由来するDNA断片量の変化から胎児の21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーの診断を行う方法が開発された。国際的な臨床試験で、ハイリスク妊婦においては、侵襲的検査を回避して流産などの検査に関連した合併症を減らすのに有効であったと報告された（Palomaki, 2011, 2012）。羊水検査や絨毛検査を受ける多くの妊婦にとっては、この検査法により安全に信頼度の高い検査結果が得られるというメリットがある。欧米ではハイリスク妊婦を対象に本検査が提供されており(ACOG, 2012)、羊水検査や絨毛検査の件数が有意に減少傾向にあることも報告されている(Chetty, 2013)。

米国とアジアの一部では、胎児染色体疾患の検出法としてすでに臨床検査サービスが始まっている。しかし、母体血中cell-free DNAを用いた検査は、無侵襲的あるため安易に検査がひろまり、適切な遺伝カウンセリングもなく出生前診断が行われることが強く危惧されている。日本産科婦人科学会は、遺伝カウンセリングを必要とする妊婦に対して臨床遺伝学の知識を備えた専門医が遺伝カウンセリングを適切に行う体制が整うまでは、広く一般産婦人科臨床に導入すべきではないとしている。そこで、十分な遺伝カウンセリングの提供が可能な限られた施設において限定的に行われるにとどめるべきであるとし、日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会の下に設置された「母体血を用いた出生前遺伝学的検査」施設認定・登録部会に認定・登録された施設で、2013年4月から臨床研究として開始された。

当センターならびに研究協力施設でも、「無侵襲的出生前遺伝学的検査である母体血中cell-free DNA胎児染色体検査の遺伝カウンセリングに関する研究」（倫理委員会受付番号：602）として2013年4月から開始したところ、被検者数は2013年9月末時点で設定数の1000例を上回る計3500例を越えたため、2014年3月で終了する予定である。この研究結果に基づいて、遺伝カウンセリング体制の妥当性の評価ならびに問題点が検証され、無侵襲的出生前遺伝学的検査を臨床で適切に運用するための遺伝カウンセリングの基礎資料が作成されている。ただし、日本産科婦人科学会では、本検査は認定・登録された施設において臨床研究として行われるべきであるとしている。そこで、本研究は、当センターならびに研究協力施設において、検査に際しては適切な遺伝カウンセリングを行い、検査後の妊娠帰結や児の状況を継続的に把握して解析する前向きコホート研究として実施する。

5. 研究対象：

母体血中 cell-free DNA を用いた検査を希望する妊婦のうち、以下の条件をすべて満たす者

1） 妊娠 10 週以降の妊婦

2） 「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」（日本産科婦人科学会、日本医学会）で定める以下のいずれかに該当する者

- 胎児超音波検査で、胎児が染色体数的異常を有する可能性が示唆された者。
- 母体血清マーカー検査で、胎児が染色体数的異常を有する可能性が示唆された者。
- 染色体数的異常を有する児を妊娠した既往のある者。
- 高齢妊娠の者。
- 両親のいずれかが均衡型ロバートソン転座を有していて、胎児が 13 トリソミーまたは 21 トリソミーとなる可能性が示唆される者。

3） 夫婦またはカップルからの希望があり、研究参加の意義について十分な遺伝カウンセリングによる理解の後、同意が得られた場合

6. 被験者数の設定：

18,000 例　2013 年 4 月から 9 月までの検査受検者数から推定

7. 研究期間：

倫理委員会承認から 5 年間

8. 研究方法：

母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査を希望する妊婦に下記の施設条件を満たす各研究実施施設において遺伝カウンセリングを行う。遺伝カウンセリングは臨床遺伝専門医ならびに認定遺伝カウンセラーが担当し、専門外来にて行う。自発的な研究参加希望があった場合に、末梢より約 20mL を採血する。検体を[redacted]社等に送り、胎児の 21 番、18 番、13 番染色体の数的変化の有無を母体血漿中の胎児由来の cell-free DNA を次世代シークエンサーを用いて検査する。検査結果は、遺伝カウンセリング外来で説明し、妊婦が自律的にその後の追加検査を含めた選択が行えるように支援する。各症例について、妊娠の帰結や児の状況など（症例報告項目）を研究事務局へ集計し、解析する。

【施設条件】

「母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する指針」（日本産科婦人科学会、日本医学会）で定める要件をすべて満たす施設

1. 出生前診断、とくに13 番、18 番、21 番染色体の数的異常例について、自然史や支援体制を含めた十分な知識および豊富な診療経験を有する産婦人科医師（産婦人科専門医）と、出生前診断、とくに13 番、18 番、21 番染色体の数的異常例について、自然史や支援体制を含めた十分な知識および豊富な診療経験を有する小児科医師（小児科専門医）がともに

常時勤務していることを要し、医師以外の認定遺伝カウンセラーまたは遺伝看護専門職が在籍していることが望ましい。上記の産婦人科医師（産婦人科専門医）は臨床遺伝専門医であることが望ましく、上記の小児科医師（小児科専門医）は臨床遺伝専門医または周産期（新生児）専門医であることが望ましい。上記の産婦人科医師（産婦人科専門医）、小児科医師（小児科専門医）の少なくとも一方は臨床遺伝専門医の資格を有することを要する。

2．遺伝に関する専門外来を設置し、1項に述べた産婦人科医師と小児科医師（および認定遺伝カウンセラーまたは遺伝看護専門職）が協力して診療を行っていること。

3．検査を希望する妊婦に対する検査施行前の遺伝カウンセリングと検査施行後に結果を説明する遺伝カウンセリングのいずれについても、十分な時間をとって行う体制が整えられていること。なお、検査施行前後の遺伝カウンセリングには、1 項で挙げた専門職のすべてが直接関与することが望ましい。また検査施行前の遺伝カウンセリングから検査の実施までには、被検妊婦自身が検査受検の要否について十分に考慮する時間をもつことができるよう配慮すること。

4．検査施行後の妊娠経過の観察を自施設において続けることが可能であること。

5．絨毛検査や羊水検査などの侵襲を伴う胎児染色体検査を、妊婦の意向に応じて適切に施行することが可能であること。

6．妊婦が侵襲を伴う胎児染色体検査を受けた後も、妊婦のその後の判断に対して支援し、適切なカウンセリングを継続できること。

7．出生後の医療やケアを実施できる、またはそのような施設と密に連携する体制を有すること。

【症例報告項目】

症例情報

1. 施設名
2. 記載者氏名
3. 記載日
4. 病院 ID
5. 検査日
6. 検査日年齢
7. 検査理由
8. 検査結果
9. 妊娠歴
10. 不妊治療歴
11. その他出生前診断受検歴

検査後の転帰

1. 妊娠合併症

2. 妊娠帰結
3. 分娩施設
4. 分娩様式
5. 分娩日
6. 出生体重
7. 出生時の児の異常
8. 1か月検診時の児の異常

9. 予測される成果・研究の意義：

無侵襲であるために安易に受検することが懸念される妊婦に、適切な遺伝カウンセリングを提供できる施設で、適切に検査が運用できる体制が確立される。

10. 研究参加のメリット・デメリット

メリット：研究参加を希望すれば検査を受けることができ、絨毛検査や羊水検査などの侵襲的な検査が回避できる。

デメリット：検査における採血（約 20mL）と自費診療であること。

11. 研究参加の自由と撤回権：

① 同意の取得は、無侵襲的出生前遺伝学的検査の施行前に臨床遺伝専門医または認定遺伝カウンセラーが、遺伝カウンセリング外来で行う。

② 同意の撤回は、同意をした後でも可能である。ただし、血液検体が検査会社に提出された後であれば検査費用は発生する。

③ 説明書・同意書・同意撤回書は添付資料参照。

12. 費用負担・研究費：

本研究で実施する検査費用[redacted]は患者負担とする。データ解析などは[redacted]を使用する。

13. 個人情報の保護・研究成果の取扱い：

事務局へ送付される症例報告内容は無記名であり、個人情報は含まない。各施設において検査結果を含む臨床データおよび同意書等を取扱う際は、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。

研究成果は、被験者を特定できる情報は使用せず、学会や学術雑誌へ公表する。

*個人情報分担管理者　左合治彦　周産期・母性診療センター　センター長

14. 研究終了後の資料・試料の取扱い：

該当しない。

15. 試料及び情報の流れ・撤回に関する手続き：

添付資料参照。

16. 医療情報の利用：

8. 研究方法の症例報告項目を参照。

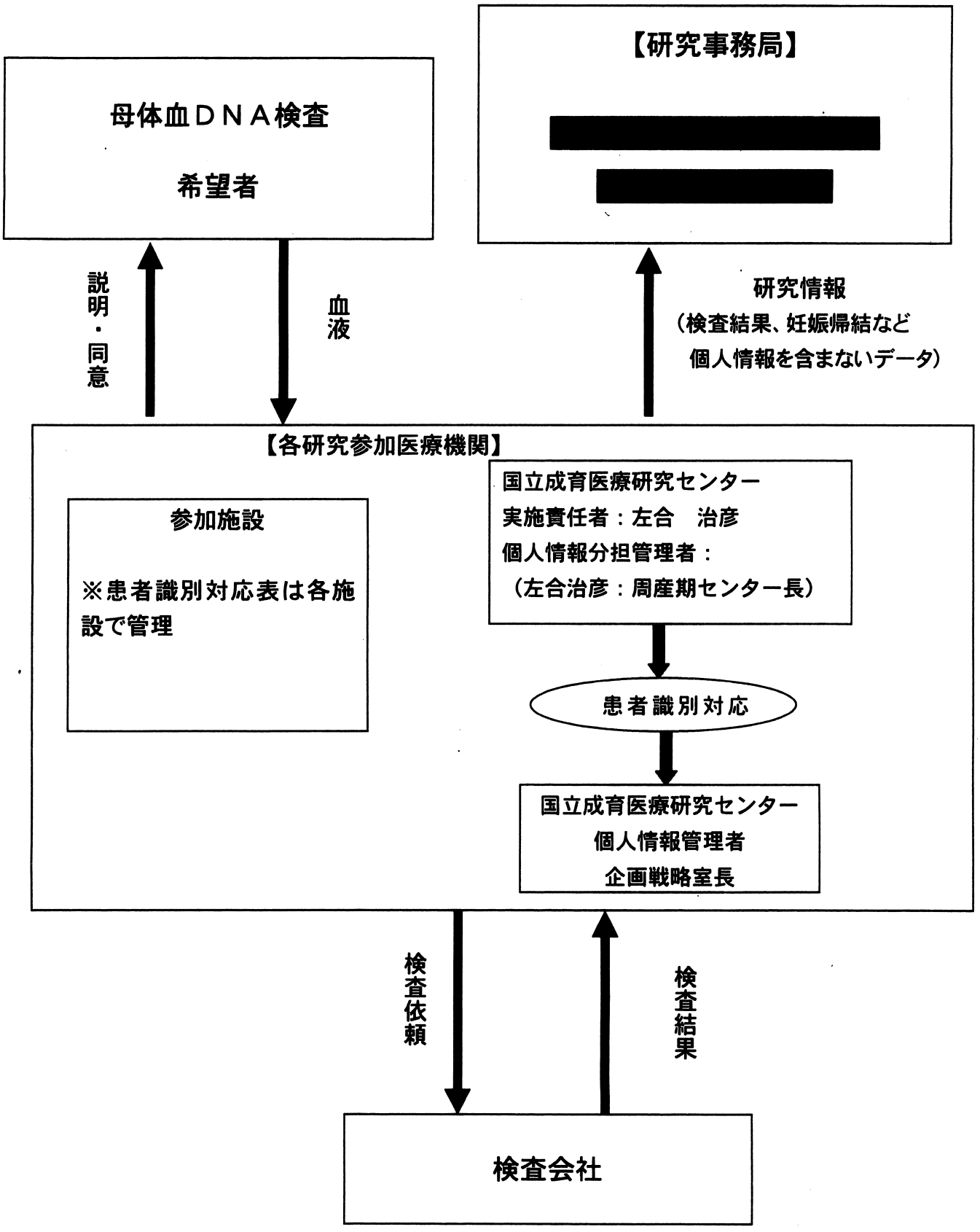
17. 研究計画終了届「様式６」の提出予定日

研究終了後１ヶ月内

18. 参考文献等の添付

1) Palomaki, 2011
2) Palomaki, 2012
3) ACOG, 2012
4) Chetty, 2013

検体および個人情報の流れ



説明文書

母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究

1. はじめに

この説明文書は、「母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究」について内容を説明したものです。この研究に参加するかどうかをお決めいただく際に、遺伝カウンセリングの内容を補い、研究内容のご自身の理解を助けるために用意されています。この説明文書の内容でわからないことや疑問点などがありましたら遠慮なくお尋ねください。

2. 母体血中 cell-free DNA 胎児染色体検査について

近年、高齢妊娠の増加に伴い、赤ちゃんの染色体疾患を危惧する妊婦さんの数は増加しています。また、超音波診断装置の性能の向上や診断技術の進歩により、妊娠の早い時期に染色体疾患と関連する赤ちゃんの超音波所見が見つかることもあります。実際に、このような状況におかれた妊婦さんは羊水穿刺や絨毛採取による染色体検査を行うかどうかを検討することになります。しかし、羊水検査には 0.3%、絨毛検査には 1%の流産リスクがあり、母体にとっても胎児にとっても侵襲の少ない検査法の開発が検討されていました。

1997 年に妊婦さんの血液の血漿成分中に胎盤に由来する浮遊 DNA が含まれていることが報告され、それを用いて赤ちゃんの性別や遺伝子病を診断する研究が行われてきました。また、赤ちゃんの染色体疾患の診断に応用する研究も行われていました。そこに、高速度に遺伝子配列を読む研究装置が開発され、この研究分野に応用されるようになりました。この装置を用いて、母体血漿中の浮遊 DNA の断片の遺伝子配列を解読することで、DNA 断片が何番染色体に由来しているかを判定することができます。そして、染色体ごとにその断片数を集計して、赤ちゃんの染色体の数の変化、その代表的疾患がダウン症候群（21 トリソミー）や 18 トリソミー、13 トリソミーですが、その検出を行います（母体血中 cell-free DNA 胎児染色体検査：母体血胎児染色体検査と略す）。この検査の精度ですが、検査結果が陰性の場合、赤ちゃんにその染色体疾患がみられる確率は 0.1%以下といえます。検査結果が陽性の場合、赤ちゃんにその染色体疾患のみられる確率は相当高くなりますが、年齢や異常所見の有無によって異なります。通常の適応で羊水検査をうける方（今回この検査を受ける方に相当します）の場合は、この検査の陽性適中率（検査が陽性とでた場合に実際に染色体疾患が見られる率）は約 80-95%です。

このように本検査は、母体と赤ちゃんの双方にとって侵襲がなく、生まれてくる赤ちゃんに見られる主な染色体疾患である21番、18番、13番染色体の数の変化を高い精度で検出する検査です。検査には、赤ちゃんに疾患があるのに陰性と出る（偽陰性）ことや、疾患がないのに陽性と出る（偽陽性）ことが稀にあります。よって、確実な診断には羊水穿刺や絨毛採取による染色体検査が必要になります。また母体の血漿中に浮遊する胎児のDNA断片量が少ないとうまく結果がでなくて判定保留となることがあります。その場合は再度検査することとなります（再検査の費用はかかりません）。

この検査で検出できる染色体疾患はダウン症、18トリソミー、13トリソミーの3種類のみです。ダウン症は21番染色体が1本多い染色体疾患です。そこで21トリソミーとも呼ばれます。ダウン症候群は常染色体の変化による疾患の中では最も頻度が高い疾患です。ダウン症の人には知的発達や運動発達の遅れがみられたり、先天性心疾患などの病気の合併がみられますが、その程度は一人一人で異なります。発達は全体的にゆっくりな傾向があります。根本的な治療法は今のところありませんが、最近の医療や療育、教育の進歩によりほとんどの方が学校生活や社会生活を送っています。中には趣味を生かし、画家や書道家、俳優として活躍している人もいます。

18トリソミーは、１８番染色体が一本多い染色体疾患です。子宮内から赤ちゃんの体重発育が遅れることが多く、90％に先天性の心臓病があり、その重症度が赤ちゃんの生命力に大きく影響すると考えられています。また運動面、知的な発達は強い遅れを認めます。出生1ヶ月で約半数が亡くなり、1年後の生存率は約10％といわれていますが、中学生になるまで成長した方もいらっしゃいます。

13トリソミーは、13番染色体が一本多い染色体疾患です。複数の先天的な内臓疾患などを合併します。80％以上が重篤な先天性心疾患を合併するとされ、運動や知的な発達は強い遅れを認めます。生命的な予後は内臓合併症によりますが、1年後の生存率は約10％といわれています。

どの赤ちゃんにも先天的な疾患などの障がいをもって生まれてくる可能性があります。先天的な疾患の頻度は3－5％とされています。染色体疾患の赤ちゃんの出生頻度は約0.6％です。染色体疾患を持つ赤ちゃんの障がいの程度には個人差が大きく、普通となんら変わりなく発育する赤ちゃんもいますが、障がいの程度が重篤で生後まもなく亡くなる場合もあります。生まれつき障がいをもっていることは、その子どもの個性の一面でしかなく、障がいをもつことと本人および家族の幸、不幸は本質的には関連がないといわれています。障がいには上記のような先天的なものもありますが、生後に起こる障がいもあり、我々すべてがいつかはなんらかの障がいをもって生活する可能性があるといえます。

3．検査の方法について

本検査は、妊婦さんが検査や検査でわかる疾患、検査結果によって起きうる状況について十分理解した上で研究参加を希望される場合に行われる検査です。

高齢妊娠、前のお子様が染色体疾患であった、超音波検査で染色体疾患を疑う所見があるなど、赤ちゃんに染色体疾患（ダウン症［21 トリソミー］、18 トリソミー、13 トリソミー）がみられる可能性が通常の妊婦さんに比べて高いと考えられる妊婦さんを対象とした検査です。検査を希望される場合は、本検査とともに羊水検査や絨毛検査などの確定的検査も説明して遺伝カウンセリングを行います。本検査は確定的検査ではないので、超音波所見などでダウン症［21 トリソミー］、18 トリソミー、13 トリソミーが極めて高く疑われる場合や他の染色体疾患が疑われる場合は、本検査を受ける意味がありません。それらの説明を理解した上で、本検査を自らの意思で希望する場合に約 20mL 採血します。血液は[redacted]検査会社（[redacted]等）に送られて検査されます。

検査でわかることは、赤ちゃんの染色体の中で21 番、18 番、13 番染色体の数的変化の有無です。検査結果がでるまでには約 2 週間かかります。検査結果は遺伝カウンセリング外来で説明します。検査結果が染色体疾患を疑うという結果であった場合には、その結果の意味やその後の確定的検査を受けるかどうかの判断などについて、自ら判断できるように遺伝カウンセリングを行いながらサポートいたします。

4．検査に伴う利益と不利益

本検査のメリットは、赤ちゃんの 21 番、18 番、13 番染色体の数的変化による疾患の有無の可能性を知りたい場合に、絨毛検査や羊水検査などの流産のリスクのある侵襲的な検査を行わないで結果を得ることができることです。

本検査のデメリットは、採血が必要なことと自費診療になることです。また望まない結果が得られてショックを感じたり、混乱したり、不安や心配になる可能性があります。

5．本検査は臨床研究として行われます

羊水検査や絨毛検査と同様に、母体血胎児染色体検査を受ける前後の遺伝カウンセリングは不可欠です。特に新しい検査であり、検査を受ける意味、検査の限界、検査の結果とその後の対応など、いままで以上に細心な注意を払った遺伝カウンセリングが必要となります。母体血胎児染色体検査は、侵襲がなく流産のリスクがないため、適切な遺伝カウンセリングを受けないで安易に検査を受けることが懸念されます。そのため、十分な遺伝カウンセリングの提供が可能な限られた施設で限定的に行われるべきとされています。そこで当センターならびに研究協力施設において十分な遺伝カウンセリング体制を整えて臨床検査として実施し、検査結果とその後の対応や転帰を調べます。この研究の目標は、ただ検査を受けて頂くだけではなく、検査の実態（検査を受けた方の結果とその後の対応

や転帰など)を継続的に把握して、その成果をフィードバックすることを目的としています。

研究は母体血胎児染色体検査を希望する妊婦さんを対象として、2014 年 4 月頃から開始し、18,000 人の妊婦さんに参加して頂く予定です。

6．研究に参加することによる利益と不利益

この研究に参加することによる利益は検査を希望する場合に受けられることです。また本研究の予測される成果として、本検査が適切に運用され、将来検査を受けられる方へ貢献することができるといえます。

7．研究参加の自由と同意撤回の自由

検査を選択され研究に参加するかどうかは自由で、ご自身および配偶者に相当する方お二人でお決めいただきます。研究参加を選択されない場合にも何ら不利益はありません。また、いったん同意された後でも、いつでも同意を撤回することができます（検査を受けた後に同意撤回された場合は、検査結果を伝えないようにいたします。血液が検査会社に送られた以降の検査費用の返金はできません。）。

本研究では配偶者の方も同意をいただく必要があるため、配偶者の方とは一緒によくお読みください。他の家族の方と一緒にご覧いただいても結構です。

この検査を選択される場合は、「同意書」にご自身および配偶者の方のお二人の署名をお願いします。

8．費用負担

本研究で実施する検査は自己負担の検査で自費診療となります。検査費用は、[redacted]です。

9．研究結果の学術的発表と個人情報の保護

一般に、新しい検査法を臨床に導入した際には、その精度や利用価値についてのデータを正しく蓄積し、学問的に公表していくことが必要です。本研究で実施する検査は、日本では 2013 年 4 月に開始されたばかりであり、その結果やその後の対応と帰結などは、医療の進歩にかかわる大切な情報となります。そのため、カルテ情報を収集させていただきます。またそれらを含めて、学術集会・論文などで発表させていただきます。その場合には妊婦さん個人を特定できるような情報は完全に削除し、個人情報の保護には十分な配慮を講じます。

10. 研究組織

この臨床研究は、出生前診断に精通した臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラーが複数名所属し、専門外来を設置して診療している施設が共同でおこなう研究です。当センターの他には[redacted]などの複数の施設で行います。

この臨床研究は臨床検査会社その他民間企業からの資金援助は受けておりません。

11. 問い合わせ先

この臨床研究全体の責任者・連絡窓口は以下の通りです。

研究責任者：左合　治彦

国立成育医療研究センター　周産期・母性診療センター長

〒157-8535　東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL：　03-5494-0181（代）

研究事務局：[redacted]

施設内担当医師

左合　治彦：国立成育医療研究センター　周産期・母性診療センター　センター長

[redacted]

同　意　書

独立行政法人　国立成育医療研究センター　総長　殿

私は、「母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究」について、以下の項目について十分説明を受けました。

※下記の項目の中で理解できたものに☑チェックして下さい。

- □ はじめに
- □ 胎児血中 cell-free DNA 胎児染色体検査について
- □ 検査の方法について
- □ 検査に伴う利益と不利益
- □ 本検査は臨床研究として行われます
- □ 研究に参加することによる利益と不利益
- □ 研究参加の自由と同意撤回の自由
- □ 費用負担について
- □ 治療結果の学術的発表と個人情報の保護
- □ 研究組織
- □ 問い合わせ先

上記のすべての事項について担当医師から説明を受けよく理解しましたので、この検査を受諾することにいたします。

平成　　年　　月　　日

患者本人署名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

配偶者署名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

説明担当医署名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

同　意　撤　回　書

独立行政法人　国立成育医療研究センター　総長　殿

私は、「母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究」に関して、その同意を撤回します。

同意撤回日：平成＿年＿月＿日

ご署名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

確認医師　確認日：平成＿年＿月＿日

確認者：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

独立行政法人国立成育医療研究センター倫理委員会審査判定通知書

平成２６年２月３日

申請者　左合　治彦　殿

（独）国立成育医療研究センター
総長　五十嵐　隆

受付番号　７５９
課 題 名　母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究
申 請 者　左合　治彦

上記課題を、平成２６年１月３１日の委員会で審議し、下記のとおり判定したので通知する。

記

判定	承　認　　○条件付承認　　不承認　　継続審査　　非該当 ※修正確認は委員長一任
理由	本研究の医療・医学上の意義を認め、かつ倫理的に妥当と判断し、承認する。 但し、以下の点について修正すること。 ※〈修正申請書〉 ①「P8. 研究方法欄、P28:3. 検査の方法欄」の検査会社について 検査会社の選択基準について記載すること。 ②P28:3. 検査の方法欄 登録をすることで、個人情報が外部にでることについて記載すること。 ③検査をするが、登録は拒否するという場合の対応を確認すること。 ④当該研究の研究結果を日本産科婦人科学会が主導の制度作成のために 提供することを記載すること。 修正確認　平成 26 年 3 月 12 日 独立行政法人 国立成育医療研究センター 倫理委員会委員長　河原 和夫

回　答　書

倫理委員会　殿

受付番号　７５９
課 題 名　母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究
申 請 者　左合　治彦

指摘事項①「P8. 研究方法欄、P28:3. 検査の方法欄」の検査会社について
検査会社の選択基準について記載すること。

回答：

・研究計画書上の 8. 研究方法欄には、以下の文を加筆しました。

「検体は下記の施設条件を満たして日本医学会から認定・登録された施設とのみ契約締結をする信頼できる検査会社（[redacted]）のいずれかに送り、胎児の 21 番、18 番、13 番染色体の数的変化の有無を母体血漿中の胎児由来の cell-free DNA を次世代シークエンサーを用いて検査する。」

・説明文書上の 3. 検査の方法欄には、以下の文を加筆しました。

「これらは、十分な遺伝カウンセリングができる施設からの検体のみを受領している信頼できる検査会社です。」

指摘事項②P28:3. 検査の方法欄
登録をすることで、個人情報が外部にでることについて記載すること。

回答：

・説明文書上の 3. 検査の方法欄には、以下の文を加筆しました。

「後述のように、本研究は臨床研究として行われ、検査を受けた方の結果や転帰などを把握してその内容は研究事務局へ送付されます。事務局へ送付される報告内容は無記名ですので個人情報は含まれません。なお、研究への参加を希望しない場合には、検査を受けることはできません。」

指摘事項③検査をするが、登録は拒否するという場合の対応を確認すること。

回答：

・研究計画書上の 11. 研究参加の自由と撤回権欄には、以下の文を加筆しました。

「研究参加の同意がない場合（例：症例登録を拒否する場合）には、検査を行うことはできない。」

・説明文書上の 3. 検査の方法欄には、以下の文を加筆しました。

「研究への参加を希望しない場合には、検査を受けることはできません。」

指摘事項④当該研究の研究結果を日本産科婦人科学会が主導の制度作成のために提供することを記載すること。

回答：

・研究計画書上の 4. 研究目的欄には、以下の文を加筆しました。

「そして、本研究の研究結果を日本産科婦人科学会が主導の制度を作成するために提供する。」

・説明文書上の 5. 本検査は臨床研究として行われます欄には、以下の文を加筆しました。

「この研究の研究結果は、日本産科婦人科学会が将来的に行う症例登録制度の作成のために、学会に提供されます。」

研　究　計　画　書

1.　研究課題名

母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究

2.　研究責任者

左合治彦：　国立成育医療研究センター　周産期・母性診療センター長

3.　研究組織

共同研究者

[redacted]

研究協力者

[redacted]

[redacted]

4. 研究目的：

胎児の染色体疾患や遺伝子疾患を診断するためには、羊水穿刺や絨毛採取などにより胎児細胞を採取して検査する必要がある。しかし、これらの侵襲的な方法は羊水検査には約0.3%、絨毛検査には約1%の流産のリスクや、ごく稀ではあるが腸管の損傷や感染などの母体合併症があることから、リスクを伴わない無侵襲的な胎児遺伝学的検査法の開発が期待されてきた。1997年に母体血漿中に胎児由来のcell-free DNAが循環していることが報告され、それを用いた胎児診断が研究されてきた。そこに次世代シークエンサーが登場して研究が加速された。胎児由来のcell-free DNAは母体血漿

中のDNA断片の約10％を占めている。母体血漿中のDNA断片を網羅的にシークエンスし、各々のDNA断片が何番染色体に由来しているかを同定して各染色体に由来するDNA断片量の変化から胎児の21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーの診断を行う方法が開発された。国際的な臨床試験で、ハイリスク妊婦においては、侵襲的検査を回避して流産などの検査に関連した合併症を減らすのに有効であったと報告された（Palomaki, 2011, 2012）。羊水検査や絨毛検査を受ける多くの妊婦にとっては、この検査法により安全に信頼度の高い検査結果が得られるというメリットがある。欧米ではハイリスク妊婦を対象に本検査が提供されており(ACOG, 2012)、羊水検査や絨毛検査の件数が有意に減少傾向にあることも報告されている(Chetty, 2013)。

米国とアジアの一部では、胎児染色体疾患の検出法としてすでに臨床検査サービスが始まっている。しかし、母体血中cell-free DNAを用いた検査は、無侵襲的であるため安易に検査がひろまり、適切な遺伝カウンセリングもなく出生前診断が行われることが強く危惧されている。日本産科婦人科学会は、遺伝カウンセリングを必要とする妊婦に対して臨床遺伝学の知識を備えた専門医が遺伝カウンセリングを適切に行う体制が整うまでは、広く一般産婦人科臨床に導入すべきではないとしている。そこで、十分な遺伝カウンセリングの提供が可能な限られた施設において限定的に行われるにとどめるべきであるとし、日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会の下に設置された「母体血を用いた出生前遺伝学的検査」施設認定・登録部会に認定・登録された施設で、2013年4月から臨床研究として開始された。

当センターならびに研究協力施設でも、「無侵襲的出生前遺伝学的検査である母体血中cell-free DNA胎児染色体検査の遺伝カウンセリングに関する研究」（倫理委員会受付番号：602）として2013年4月から開始したところ、被検者数は2013年9月末時点で設定数の1000例を上回る計3500例を越えたため、2014年3月で終了する予定である。この研究結果に基づいて、遺伝カウンセリング体制の妥当性の評価ならびに問題点が検証され、無侵襲的出生前遺伝学的検査を臨床で適切に運用するための遺伝カウンセリングの基礎資料が作成されている。ただし、日本産科婦人科学会では、本検査は認定・登録された施設において臨床研究として行われるべきであるとしている。そこで、本研究は、当センターならびに研究協力施設において、検査に際しては適切な遺伝カウンセリングを行い、検査後の妊娠帰結や児の状況を把握して解析する登録制度を確立することを目的として実施する。そして、本研究の研究結果を日本産科婦人科学会が主導の制度を作成するために提供する。

5. 研究対象：

母体血中 cell-free DNA を用いた検査を希望する妊婦のうち、以下の条件をすべて満たす者

1） 妊娠 10 週以降の妊婦

2） 「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」（日本産科婦人

科学会、日本医学会）で定める以下のいずれかに該当する者

- 胎児超音波検査で、胎児が染色体数的異常を有する可能性が示唆された者。
- 母体血清マーカー検査で、胎児が染色体数的異常を有する可能性が示唆された者。
- 染色体数的異常を有する児を妊娠した既往のある者。
- 高齢妊娠の者（分娩時 35 歳以上）。
- 両親のいずれかが均衡型ロバートソン転座を有していて、胎児が 13 トリソミーまたは 21 トリソミーとなる可能性が示唆される者。

3） 夫婦またはカップルからの希望があり、研究参加の意義について十分な遺伝カウンセリングによる理解の後、同意が得られた場合

6. 被験者数の設定：

35,000 例　2013 年 4 月から 9 月までの検査受検者数から推定

7. 研究期間：

倫理委員会承認から 5 年間

8. 研究方法：

母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査を希望する妊婦に下記の施設条件を満たす各研究実施施設において遺伝カウンセリングを行う。遺伝カウンセリングは臨床遺伝専門医ならびに認定遺伝カウンセラーが担当し、専門外来にて行う。自発的な研究参加希望があった場合に、末梢より約 20mL を採血する。検体は下記の施設条件を満たして日本医学会から認定・登録された施設とのみ契約締結をする信頼できる検査会社（を[redacted]）のいずれかに送り、胎児の 21 番、18 番、13 番染色体の数的変化の有無を母体血漿中の胎児由来の cell-free DNA を次世代シークエンサーを用いて検査する。検査結果は、遺伝カウンセリング外来で説明し、妊婦が自律的にその後の追加検査を含めた選択が行えるように支援する。各症例について、妊娠の帰結や児の状況など（症例報告項目）を研究事務局へ集計し、解析する。

【施設条件】

「母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する指針」（日本産科婦人科学会、日本医学会）で定める要件をすべて満たす施設

1． 出生前診断、とくに13 番、18 番、21 番染色体の数的異常例について、自然史や支援体制

を含めた十分な知識および豊富な診療経験を有する産婦人科医師（産婦人科専門医）と、出生前診断、とくに13 番、18 番、21 番染色体の数的異常例について、自然史や支援体制を含めた十分な知識および豊富な診療経験を有する小児科医師（小児科専門医）がともに常時勤務していることを要し、医師以外の認定遺伝カウンセラーまたは遺伝看護専門職が在籍していることが望ましい。上記の産婦人科医師（産婦人科専門医）は臨床遺伝専門医であることが望ましく、上記の小児科医師（小児科専門医）は臨床遺伝専門医または周産期（新生児）専門医であることが望ましい。上記の産婦人科医師（産婦人科専門医）、小児科医師（小児科専門医）の少なくとも一方は臨床遺伝専門医の資格を有することを要する。

2．遺伝に関する専門外来を設置し、1 項に述べた産婦人科医師と小児科医師（および認定遺伝カウンセラーまたは遺伝看護専門職）が協力して診療を行っていること。

3．検査を希望する妊婦に対する検査施行前の遺伝カウンセリングと検査施行後に結果を説明する遺伝カウンセリングのいずれについても、十分な時間をとって行う体制が整えられていること。なお、検査施行前後の遺伝カウンセリングには、1 項で挙げた専門職のすべてが直接関与することが望ましい。また検査施行前の遺伝カウンセリングから検査の実施までには、被検妊婦自身が検査受検の要否について十分に考慮する時間をもつことができるよう配慮すること。

4．検査施行後の妊娠経過の観察を自施設において続けることが可能であること。

5．絨毛検査や羊水検査などの侵襲を伴う胎児染色体検査を、妊婦の意向に応じて適切に施行することが可能であること。

6．妊婦が侵襲を伴う胎児染色体検査を受けた後も、妊婦のその後の判断に対して支援し、適切なカウンセリングを継続できること。

7．出生後の医療やケアを実施できる、またはそのような施設と密に連携する体制を有すること。

【症例報告項目】

症例情報

1. 施設名
2. 記載者氏名
3. 記載日
4. 病院 ID
5. 検査日
6. 検査日年齢
7. 検査理由
8. 検査結果
9. 妊娠歴
10. 不妊治療歴

11.　その他出生前診断受検歴

検査後の転帰

1.　妊娠合併症
2.　妊娠帰結
3.　分娩施設
4.　分娩様式
5.　分娩日
6.　出生体重
7.　出生時の児の異常
8.　1か月検診時の児の異常

9.　予測される成果・研究の意義：

無侵襲であるために安易に受検することが懸念される妊婦に検査に際して適切な遺伝カウンセリングを行い、検査後の妊娠帰結や児の状況を把握して解析する登録制度を確立することができる。

10. 研究参加のメリット・デメリット

メリット：研究参加を希望すれば検査を受けることができ、絨毛検査や羊水検査などの侵襲的な検査が回避できる。また、本検査に際して適切な遺伝カウンセリングを行って検査後の妊娠帰結や児の状況を登録する体制が整うことで、将来本検査を受検する妊婦に貢献できる。

デメリット：検査における採血（約 20mL）と自費診療であること。

11. 研究参加の自由と撤回権：

①　同意の取得は、無侵襲的出生前遺伝学的検査の施行前に臨床遺伝専門医または認定遺伝カウンセラーが、遺伝カウンセリング外来で行う。

~~①~~②　研究参加の同意がない場合（例：症例登録を拒否する場合）には、検査を行うことはできない。

~~②~~③　同意の撤回は、同意をした後でも可能である。ただし、血液検体が検査会社に提出された後であれば検査費用は発生する。

~~③~~④　説明書・同意書・同意撤回書は添付資料参照。

12. 費用負担・研究費：

本研究で実施する検査費用（[redacted]）は患者負担とする。データ解析などは[redacted]を使用する。

13. 個人情報の保護・研究成果の取扱い：

事務局へ送付される症例報告内容は無記名であり、個人情報は含まない。各施設において検査結果を含む臨床データおよび同意書等を取扱う際は、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。

研究成果は、被験者を特定できる情報は使用せず、学会や学術雑誌へ公表する。

*個人情報分担管理者　左合治彦　周産期・母性診療センター　センター長

14. 研究終了後の資料・試料の取扱い：

資料は研究終了後に廃棄する。試料は全て検査のために検査会社に送るため残らない。

15. 試料及び情報の流れ・撤回に関する手続き：

添付資料参照。

16. 医療情報の利用：

8. 研究方法の症例報告項目を参照。

17. 研究計画終了届「様式６」の提出予定日

研究終了後１ヶ月内

18. 参考文献等の添付

1) Palomaki, 2011
2) Palomaki, 2012
3) ACOG, 2012
4) Chetty, 2013
5) 先行研究（受付番号６０２）の報告
6) 母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する指針
7) 「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」についての共同声明

説明文書

母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究

1. はじめに

この説明文書は、「母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究」について内容を説明したものです。この研究に参加するかどうかをお決めいただく際に、遺伝カウンセリングの内容を補い、研究内容のご自身の理解を助けるために用意されています。この説明文書の内容でわからないことや疑問点などがありましたら遠慮なくお尋ねください。

2. 母体血中 cell-free DNA 胎児染色体検査について

近年、高齢妊娠の増加に伴い、赤ちゃんの染色体疾患を危惧する妊婦さんの数は増加しています。また、超音波診断装置の性能の向上や診断技術の進歩により、妊娠の早い時期に染色体疾患と関連する赤ちゃんの超音波所見が見つかることもあります。実際に、このような状況におかれた妊婦さんは羊水穿刺や絨毛採取による染色体検査を行うかどうかを検討することになります。しかし、羊水検査には 0.3%、絨毛検査には 1%の流産リスクがあり、母体にとっても胎児にとっても侵襲の少ない検査法の開発が検討されていました。

1997 年に妊婦さんの血液の血漿成分中に胎盤に由来する浮遊 DNA が含まれていることが報告され、それを用いて赤ちゃんの性別や遺伝子病を診断する研究が行われてきました。また、赤ちゃんの染色体疾患の診断に応用する研究も行われていました。そこに、高速度に遺伝子配列を読む研究装置が開発され、この研究分野に応用されるようになりました。この装置を用いて、母体血漿中の浮遊 DNA の断片の遺伝子配列を解読することで、DNA 断片が何番染色体に由来しているかを判定することができます。そして、染色体ごとにその断片数を集計して、赤ちゃんの染色体の数の変化、その代表的疾患がダウン症候群（21 トリソミー）や 18 トリソミー、13 トリソミーですが、その検出を行います（母体血中 cell-free DNA 胎児染色体検査：母体血胎児染色体検査と略す）。この検査の精度ですが、検査結果が陰性の場合、赤ちゃんにその染色体疾患がみられる確率は 0.1%以下といえます。検査結果が陽性の場合、赤ちゃんにその染色体疾患のみられる確率は相当高くなりますが、年齢や異常所見の有無によって異なります。通常の適応で羊水検査をうける方（今回この検査を受ける方に相当します）の場合は、この検査の陽性適中率（検査が陽性とでた場合に実際に染色体疾患が見られる率）は約 80-95%です。

このように本検査は、母体と赤ちゃんの双方にとって侵襲がなく、生まれてくる赤ちゃんに見られる主な染色体疾患である21番、18番、13番染色体の数の変化を高い精度で検出する検査です。検査には、赤ちゃんに疾患があるのに陰性と出る（偽陰性）ことや、疾患がないのに陽性と出る（偽陽性）ことが稀にあります。よって、確実な診断には羊水穿刺や絨毛採取による染色体検査が必要になります。また母体の血漿中に浮遊する胎児のDNA断片量が少ないとうまく結果がでなくて判定保留となることがあります。その場合はもう一度採血をして再度検査することとなります。再検査による追加の費用は発生しません。。

この検査で検出できる染色体疾患はダウン症、18トリソミー、13トリソミーの3種類のみです。ダウン症は21番染色体が1本多い染色体疾患です。そこで21トリソミーとも呼ばれます。ダウン症候群は常染色体の変化による疾患の中では最も頻度が高い疾患です。ダウン症の人には知的発達や運動発達の遅れがみられたり、先天性心疾患などの病気の合併がみられますが、その程度は一人一人で異なります。発達は全体的にゆっくりな傾向があります。根本的な治療法は今のところありませんが、最近の医療や療育、教育の進歩によりほとんどの方が学校生活や社会生活を送っています。中には趣味を生かし、画家や書道家、俳優として活躍している人もいます。

18トリソミーは、１８番染色体が一本多い染色体疾患です。子宮内から赤ちゃんの体重発育が遅れることが多く、90％に先天性の心臓病があり、その重症度が赤ちゃんの生命力に大きく影響すると考えられています。また運動面、知的な発達は強い遅れを認めます。出生1ヶ月で約半数が亡くなり、1年後の生存率は約10％といわれていますが、中学生になるまで成長した方もいらっしゃいます。

13トリソミーは、13番染色体が一本多い染色体疾患です。複数の先天的な内臓疾患などを合併します。80％以上が重篤な先天性心疾患を合併するとされ、運動や知的な発達は強い遅れを認めます。生命的な予後は内臓合併症によりますが、1年後の生存率は約10％といわれています。

どの赤ちゃんにも先天的な疾患などの障がいをもって生まれてくる可能性があります。先天的な疾患の頻度は3－5％とされています。染色体疾患の赤ちゃんの出生頻度は約0.6％です。染色体疾患を持つ赤ちゃんの障がいの程度には個人差が大きく、普通となんら変わりなく発育する赤ちゃんもいますが、障がいの程度が重篤で生後まもなく亡くなる場合もあります。生まれつき障がいをもっていることは、その子どもの個性の一面でしかなく、障がいをもつことと本人および家族の幸、不幸は本質的には関連がないといわれています。障がいには上記のような先天的なものもありますが、生後に起こる障がいもあり、我々すべてがいつかはなんらかの障がいをもって生活する可能性があるといえます。

3．検査の方法について

本検査は、妊婦さんが検査や検査でわかる疾患、検査結果によって起きうる状況について十分理解した上で研究参加を希望される場合に行われる検査です。

高齢妊娠、前のお子様が染色体疾患であった、超音波検査で染色体疾患を疑う所見があるなど、赤ちゃんに染色体疾患（ダウン症［21 トリソミー］、18 トリソミー、13 トリソミー）がみられる可能性が通常の妊婦さんに比べて高いと考えられる妊婦さんを対象とした検査です。検査を希望される場合は、本検査とともに羊水検査や絨毛検査などの確定的検査も説明して遺伝カウンセリングを行います。本検査は確定的検査ではないので、超音波所見などでダウン症［21 トリソミー］、18 トリソミー、13 トリソミーが極めて高く疑われる場合や他の染色体疾患が疑われる場合は、本検査を受ける意味がありません。それらの説明を理解した上で、本検査を自らの意思で希望する場合に約 20mL 採血します。血液は[redacted]検査会社([redacted]のいずれか）に送られて検査されます。これらは、十分な遺伝カウンセリングができる施設からの検体のみを受領している信頼できる検査会社です。

検査でわかることは、赤ちゃんの染色体の中で21 番、18 番、13 番染色体の数的変化の有無です。検査結果がでるまでには約 2 週間かかります。検査結果は遺伝カウンセリング外来で説明します。検査結果が染色体疾患を疑うという結果であった場合には、その結果の意味やその後の確定的検査を受けるかどうかの判断などについて、自ら判断できるように遺伝カウンセリングを行いながらサポートいたします。

後述のように、本研究は臨床研究として行われ、検査を受けた方の結果や転帰などを把握してその内容は研究事務局へ送付されます。事務局へ送付される報告内容は無記名ですので個人情報は含まれません。なお、研究への参加を希望しない場合には、検査を受けることはできません。

4．検査に伴う利益と不利益

本検査のメリットは、赤ちゃんの 21 番、18 番、13 番染色体の数的変化による疾患の有無の可能性を知りたい場合に、絨毛検査や羊水検査などの流産のリスクのある侵襲的な検査を行わないで結果を得ることができることです。

本検査のデメリットは、採血が必要なことと自費診療になることです。また検査の結果に動揺したり、混乱したり、不安や心配になる可能性があります。

5．本検査は臨床研究として行われます

羊水検査や絨毛検査と同様に、母体血胎児染色体検査を受ける前後の遺伝カウンセリングは不可欠です。特に新しい検査であり、検査を受ける意味、検査の限界、検査の結果とその後の対応など、いままで以上に細心な注意を払った遺伝カウンセリングが必要となります。母体血胎児染色体検査は、侵襲がなく流産のリスクがないため、適切な遺

伝カウンセリングを受けないで安易に検査を受けることが懸念されます。そのため、十分な遺伝カウンセリングの提供が可能な限られた施設で限定的に行われるべきとされています。そこで当センターならびに研究協力施設において十分な遺伝カウンセリング体制を整えて臨床検査として実施し、検査結果とその後の対応や転帰を調べます。この研究の目標は、ただ検査を受けて頂くだけではなく、検査の実態(検査を受けた方の結果とその後の対応や転帰など)を把握して解析できる体制を整備することを目的としています。なお、研究結果は、日本産科婦人科学会が将来的に行う症例登録制度の作成のために、学会に提供されます。

研究は母体血胎児染色体検査を希望する妊婦さんを対象として、2014 年 4 月頃から開始し、35,000 人の妊婦さんに参加して頂く予定です。

6．研究に参加することによる利益と不利益

本研究の予測される成果として、検査を受けるに際して遺伝カウンセリングを適切に行って検査の実態を登録する体制が整うことで、将来検査を受けられる方へ貢献することができるといえます。

7．研究参加の自由と同意撤回の自由

検査を選択され研究に参加するかどうかは自由で、ご自身および配偶者に相当する方お二人でお決めいただきます。研究参加を選択されない場合にも何ら不利益はありません。また、いったん同意された後でも、いつでも同意を撤回することができます（検査を受けた後に同意撤回された場合は、検査結果を伝えないようにいたします。採血をした翌日以降に同意撤回のご連絡をいただいた場合には、血液がすでに検査会社に送られているため、検査費用の返金はできません。）。

本研究では配偶者の方も同意をいただく必要があるため、配偶者の方とは一緒によくお読みください。他の家族の方と一緒にご覧いただいても結構です。

この検査を選択される場合は、「同意書」にご自身および配偶者の方のお二人の署名をお願いします。

8．費用負担

本研究で実施する検査は自己負担の検査で自費診療となります。検査費用は、[redacted]です。

9．研究結果の学術的発表と個人情報の保護

一般に、新しい検査法を臨床に導入した際には、その精度や利用価値についてのデータを正しく蓄積し、学問的に公表していくことが必要です。本研究で実施する検査は、日本では 2013 年 4 月に開始されたばかりであり、その結果やその後の対応と帰結など

は、医療の進歩にかかわる大切な情報となります。そのため、カルテ情報を収集させていただきます。またそれらを含めて、学術集会・論文などで発表させていただきます。その場合には妊婦さん個人を特定できるような情報は完全に削除し、個人情報の保護には十分な配慮を講じます。

10. 研究組織

この臨床研究は、出生前診断に精通した臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラーが複数名所属し、専門外来を設置して診療している施設が共同でおこなう研究です。当センターの他に以下のような複数の施設で行います。

この臨床研究は臨床検査会社その他民間企業からの資金援助は受けておりません。

研究実施施設（2013 年 11 月 30 日現在）

[redacted]

11. 問い合わせ先

この臨床研究全体の責任者・連絡窓口は以下の通りです。

研究責任者：左合　治彦
国立成育医療研究センター　周産期・母性診療センター長
〒157-8535　東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL：　03-5494-0181（代）

研究事務局：[redacted]

施設内担当医師

左合　治彦：国立成育医療研究センター　周産期・母性診療センター　センター長

[redacted]

同　意　書

独立行政法人　国立成育医療研究センター　総長　殿

私は、「母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究」について、以下の項目について十分説明を受けました。

※下記の項目の中で理解できたものに☑チェックして下さい。

- □ はじめに
- □ 胎児血中 cell-free DNA 胎児染色体検査について
- □ 検査の方法について
- □ 検査に伴う利益と不利益
- □ 本検査は臨床研究として行われます
- □ 研究に参加することによる利益と不利益
- □ 研究参加の自由と同意撤回の自由
- □ 費用負担について
- □ 研究結果の学術的発表と個人情報の保護
- □ 研究組織
- □ 問い合わせ先

上記のすべての事項について担当医師から説明を受けよく理解しましたので、この検査を受諾することにいたします。

平成　　年　　月　　日

患者本人署名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

配偶者署名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

説明担当医署名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

同　意　撤　回　書

独立行政法人　国立成育医療研究センター　総長　殿

私は、「母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究」に関して、その同意を撤回します。

同意撤回日：平成＿年＿月＿日

ご署名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

確認医師　確認日：平成＿年＿月＿日

確認者：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

回答書

受付番号　７５９
課 題 名　母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究
申 請 者　左合　治彦

<1>　本研究は本来であれば学会の倫理委員会で審査すべきものと思う。その理由は、学会の声明や指針では研究とすべきとしているが、その理由が明確に記載されていないため、何を基準に審査してよいのかわからない。
回答：日本産科婦人科学会の倫理委員会では審査対象外となるため、各施設の倫理委員会に判断を委ねられています。

<2>　この研究で何を明らかにしようとしているのかが不明確。
当該検査は当面研究として行うべきと「母体血を用いた・・・・指針」（日本産科婦人科学会）が述べているし、日本医学会の声明もこの指針の考えを踏襲している。この指針や声明では研究とするべき理由として、①倫理的に考慮されるべき点があること、②試料を分析する検査会社がいまだ国内にはないこと、③わが国独自の解析結果が存在しないこと、を大きな理由としているが、ではこの研究では、この３つの課題のうちどれを解決しようとしているのか、そのための方法論としてどのようにしようとしているのかがわからない。
回答：本研究は、本検査の実施には倫理的に考慮されるべき点があることの解決の一助になると考えております。2013 年 4 月 1 日から当センターならびに研究協力施設にて開始した「無侵襲的出生前遺伝学的検査である母体血中 cell-free DNA 胎児染色体検査の遺伝カウンセリングに関する研究」（受付番号６０２）の結果、遺伝カウンセリングに習熟した者が、適切に遺伝カウンセリングを行う事はきわめて重要であることがわかってきました。本検査の倫理的問題は検査の是非ではなく検査に至るまでのプロセスにあります。したがって、倫理的に考慮されるべき点がある本検査が適正・適切に行われるためには、検査の前後に遺伝カウンセリングを行うと共に、実施例の評価・検証が可能な透明性のある登録制度が必要です。

<3>　日本医学会の声明では本検査は「ヒトゲノム・・・倫理指針」に則って行われるべき（P33:1.）と述べているが、本研究計画はその様式に従っていないのはなぜか。
回答：本研究は遺伝カウンセリングを行って実態調査をする登録制度を確立する研究です。「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」では、「診療において実施され、解析結果が提供者及びその血縁者の診療に直接生かされることが医学的に確立されている臨床検査及びそれに準ずるヒトゲノム・遺伝子解析は、医療に関する事項として、今後、慎重に検討されるべき課題であり、本指針の対象としない。」とあり、本検査は本指針の対象外となります。本指針では「試料・情報は匿名化して外部の機関に提供する」ため、臨床検査の場合は指針の対象外となっております。

<4>　高齢妊娠は何か定義があるか。
回答：日本産科婦人科学会等での定義はありませんが、本研究では、分娩時 35 歳以上を高齢妊娠と定義しています。その旨、研究計画書にも記載しました。

<5>　P12:4.研究目的

臨床研究の目的が不明瞭である。先行研究で遺伝カウンセリングの研究をしたと思うが、遺伝カウンセリングの研究との目的の違いと、何を目指して行う研究なのかが分かりにくい。

回答：先行研究では遺伝カウンセリングの妥当性を評価して遺伝カウンセリング体制の臨床応用に際しての問題点を検討して、無侵襲的出生前遺伝学的検査を臨床において適切に運用するための遺伝カウンセリングの基礎資料を作成することを目的としてきました。その結果、本検査の倫理的な側面、ダウン症の特徴や成長、染色体数的異常症など理解が低い項目を把握することができ、今後の遺伝カウンセリングに生かすことができると考えます。本研究では、こうした先行研究の結果を踏まえて、検査に際しては適切な遺伝カウンセリングを行って、検査後の妊娠帰結や児の状況を把握して解析する登録制度を確立することを目的としています。

<6>　P14:6.被験者数の設定

受付番号602では半年で3,500例であったから、本研究5年間では35,000例ぐらいになろうかと思われるが、18,000例とした理由は何か。

回答：研究計画書ならびに説明文書について、35,000例に変更いたしました。

<7>　P14:8.研究方法

① 先行研究（602）とは違う課題なので、検体を検査する[redacted]等との契約関係を示す書類が必要ではないか。また、「等」とあるが、ほかにも検体の検査をするところがあるということか。

回答：現在[redacted]以外にも米国の[redacted]が日本に参入しており、[redacted]を利用している医療機関があります。また、今後、米国の他の検査会社が新たに日本に参入する可能性も否定できません。具体的には[redacted]です。そのため、[redacted]以外の検査会社を利用する研究協力施設が出てくる可能性もあり、「[redacted]等」とさせていただきました。P.14, P.23の該当箇所の記載については、「[redacted]のいずれか」に変更させていただき、決まり次第契約書を提出します。[redacted]

② [redacted]等（P14、P23）となっているが，その他の会社は特定されないのか。

回答：具体的には、[redacted]です。研究計画書や説明文書上の記載も、「[redacted]のいずれか」としました。

<8>　P15:3.3行目

「1項で挙げた専門職のすべてが直接関与することが望ましい」の「すべてが直接関与」とはすべての職種が同じ席について、複数人でカウンセリングを行うという意味か。

回答：その通りです。

<9>　P15:【症例報告事項目】

そもそもこの研究の目的がわからないので的外れな質問かもしれないが、妊婦の職業、パートナーの職業、家庭の環境や収入、学歴などは調査する必要はないのか。

回答：ご指摘いただいた項目は、先行研究で調査済みであるため、本研究の調査項目からは除外しております。

<10> P16:8.

「1か月検診時の児の異常」をチェックするとあるが、P13の研究目的の最後から2行目には「児の状況を継続的に把握する」となっている。継続的に把握するとは具体的にはどのようにフォローすることか。

回答：1か月検診以降の児の異常は調査する予定はございませんので、「継続的に」を削除いたしました。

<11> P16:9. 予想される成果や研究の意義

① この研究を行うことによってなぜこの成果が出せるのかはっきりしない。具体的な研究計画が何も記載されていないことが原因だと思う。

回答：本研究で予測される成果・研究の意義を下記のように訂正しました。「無侵襲であるために安易に受検することが懸念される妊婦に検査に際して適切な遺伝カウンセリングを行い、検査後の妊娠帰結や児の状況を把握して解析する登録制度を確立することができる点です。」

② "無侵襲であるために安易に受検することが懸念される妊婦に・・・・・確立されている。"という文章が、予測される成果・研究の意義とは、読み取れない。研究の目的とも関係していることなので、検討すること。

回答：検討の上で上記のように変更させていただきました。

<12> P16:10. メリット・デメリット

内容が説明文の該当部分（P24:6. 研究に参加することによる利益と不利益）と一致していないのはなぜか。

回答：研究参加者となる妊婦にとっては、検査の利益と不利益と、研究に参加することの利益と不利益は異なるため、説明文書ではこれらを分けて記載しております。なお、研究計画書ならびに説明文書の該当箇所を以下のように加筆いたしました。

研究計画書「メリット：研究参加を希望すれば検査を受けることができ、絨毛検査や羊水検査などの侵襲的な検査が回避できる。また、本検査に際して適切な遺伝カウンセリングを行って検査後の妊娠帰結や児の状況を登録する体制が整うことで、将来本検査を受検する妊婦に貢献できる。」

説明文書（P. 24, 6. 研究に参加することによる利益と不利益）「本研究の予測される成果として、検査を受けるに際して遺伝カウンセリングを適切に行って検査の実態を登録する体制が整うことで、将来検査を受けらえる方へ貢献することができるといえます。」

<13> P17:14. 研究終了後の資料・試料の取扱い

① これは、[redacted]との契約内容になっているのか。

回答：そのようになっています。

② "試料は該当しない。"との記載は、<試料は全て検査のために[redacted]等に送るため残らない。>というような記載にしてはいかがか。

回答：「試料は全て検査のために検査会社に送るため残らない。」と変更させていただきました。

<14>　P19:検体及び個人情報の流れ

本研究の総括責任者は左合先生だという理解だが、この図だと研究事務局が研究情報の取りまとめをするように見え、最終的な情報が左合先生に集まるということはないと理解してよいか。

回答：左合にも最終的な情報は集まりますので図を変更しました。

<15>　P22:第1パラグラフ

判定保留となると再検査、と書かれているが、もう一度母体血液を採取するところから始まるのか。そしてそれは全て、無料なのか。

回答：判定保留となった場合には、再採血の上で再検査となります。その場合、追加の費用は発生いたしません。その旨、説明文書でも明確になるように以下のように変更しました。

「・・判定保留となることがあります。その場合はもう一度採血をして再度検査することになります。再検査による追加の費用は発生しません。」

<16>　P23:4.検査に伴う利益と不利益

“また望まない結果が得られてショックを感じたり、混乱したり、不安や心配になる可能性があります。”について

「望まない」との主観的な表現は、説明文書では避け、具体的に予想される状況のみの記述にする必要があることより、下記のような表現が望ましい。

＜検査の結果に動揺したり、混乱したり、不安や心配になる可能性があります。＞

回答：そのように変更させていただきました。

<17>　P23:5.下から2行目から次ページ

この研究でなにをするのか、また目標は何かが記載されているが、次ページの1行目には「その成果をフィードバックする」と書いてあり、何をどこにフィードバックするのかが研究計画に記載されていない。

回答：説明文書を以下のように修正しました。「検査の実態（検査を受けた方の結果とその後の対応や転帰など）を把握して解析できる体制を整備することを目的としています。

<18>　P24:7.研究参加の自由と同意撤回の自由

“血液が検査会社に送られた以降の検査費用の返金はできません。”と、あるが、撤回期間に時間的な余裕はどのくらいあるのか。

回答：返金をご希望の場合には、採血をした同日中に同意撤回のご連絡をいただく必要がございます。この点を明確にするために、説明文書上の記載を以下のように変更しました。「採血をした翌日以降に同意撤回のご連絡をいただいた場合には、血液がすでに検査会社に送られているため、検査費用の返金はできません。」

<19>　P25:の2行目

研究に参加する施設名として「[redacted]など複数」とのみ記載されているが、参加施設の一覧を載せるほうがよい。

回答：2013年11月30日現在の参加施設を記載いたしました。

<20> P27:同意書について

治療結果の学術的発表と個人情報の保護とあるが、「治療結果」という言葉に違和感を覚える。「結果」では、ダメなのか。

回答：説明文書の「9．研究結果の学術的発表と個人情報の保護」にあわせて「研究結果」に修正いたしました。

<21> 研究参加者の出産状況等についての、追跡調査は計画されていないのか。

回答：検査後の転帰として妊娠帰結や出生時の児の異常を把握するために、追跡調査の実施を予定しております。その際に把握する情報として、P.15【症例報告項目】検査後の転帰（1－8）に記載しております。

<22> 本研究が開始されることによって、他のルートを通って[redacted]等に対する我が国からの検査依頼はカットできるのか。

回答：そのように考えています。

研　究　計　画　書

1.　研究課題名

母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究

2.　研究責任者

左合治彦：　国立成育医療研究センター　周産期・母性診療センター長

3.　研究組織

共同研究者

[redacted]

研究協力者

[redacted]

[redacted]

4. 研究目的：

胎児の染色体疾患や遺伝子疾患を診断するためには、羊水穿刺や絨毛採取などにより胎児細胞を採取して検査する必要がある。しかし、これらの侵襲的な方法は羊水検査には約0.3%、絨毛検査には約1%の流産のリスクや、ごく稀ではあるが腸管の損傷や感染などの母体合併症があることから、リスクを伴わない無侵襲的な胎児遺伝学的検査法の開発が期待されてきた。1997年に母体血漿中に胎児由来のcell-free DNAが循環していることが報告され、それを用いた胎児診断が研究されてきた。そこに次世代シークエンサーが登場して研究が加速された。胎児由来のcell-free DNAは母体血漿

中のDNA断片の約10％を占めている。母体血漿中のDNA断片を網羅的にシークエンスし、各々のDNA断片が何番染色体に由来しているかを同定して各染色体に由来するDNA断片量の変化から胎児の21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーの診断を行う方法が開発された。国際的な臨床試験で、ハイリスク妊婦においては、侵襲的検査を回避して流産などの検査に関連した合併症を減らすのに有効であったと報告された（Palomaki, 2011, 2012）。羊水検査や絨毛検査を受ける多くの妊婦にとっては、この検査法により安全に信頼度の高い検査結果が得られるというメリットがある。欧米ではハイリスク妊婦を対象に本検査が提供されており(ACOG, 2012)、羊水検査や絨毛検査の件数が有意に減少傾向にあることも報告されている(Chetty, 2013)。

米国とアジアの一部では、胎児染色体疾患の検出法としてすでに臨床検査サービスが始まっている。しかし、母体血中cell-free DNAを用いた検査は、無侵襲的であるため安易に検査がひろまり、適切な遺伝カウンセリングもなく出生前診断が行われることが強く危惧されている。日本産科婦人科学会は、遺伝カウンセリングを必要とする妊婦に対して臨床遺伝学の知識を備えた専門医が遺伝カウンセリングを適切に行う体制が整うまでは、広く一般産婦人科臨床に導入すべきではないとしている。そこで、十分な遺伝カウンセリングの提供が可能な限られた施設において限定的に行われるにとどめるべきであるとし、日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会の下に設置された「母体血を用いた出生前遺伝学的検査」施設認定・登録部会に認定・登録された施設で、2013年4月から臨床研究として開始された。

当センターならびに研究協力施設でも、「無侵襲的出生前遺伝学的検査である母体血中cell-free DNA胎児染色体検査の遺伝カウンセリングに関する研究」（倫理委員会受付番号：602）として2013年4月から開始したところ、被検者数は2013年9月末時点で設定数の1000例を上回る計3500例を越えたため、2014年3月で終了する予定である。この研究結果に基づいて、遺伝カウンセリング体制の妥当性の評価ならびに問題点が検証され、無侵襲的出生前遺伝学的検査を臨床で適切に運用するための遺伝カウンセリングの基礎資料が作成されている。ただし、日本産科婦人科学会では、本検査は認定・登録された施設において臨床研究として行われるべきであるとしている。そこで、本研究は、当センターならびに研究協力施設において、検査に際しては適切な遺伝カウンセリングを行い、検査後の妊娠帰結や児の状況を~~継続的に~~把握して解析する登録制度を確立することを目的~~前向きコホート研究~~として実施する。

5. 研究対象：

母体血中 cell-free DNA を用いた検査を希望する妊婦のうち、以下の条件をすべて満たす者

1） 妊娠 10 週以降の妊婦

2） 「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」（日本産科婦人科学会、日本医学会）で定める以下のいずれかに該当する者

- 胎児超音波検査で、胎児が染色体数的異常を有する可能性が示唆された者。
- 母体血清マーカー検査で、胎児が染色体数的異常を有する可能性が示唆された者。
- 染色体数的異常を有する児を妊娠した既往のある者。
- 高齢妊娠の者（分娩時 35 歳以上）。
- 両親のいずれかが均衡型ロバートソン転座を有していて、胎児が 13 トリソミーまたは 21 トリソミーとなる可能性が示唆される者。

3） 夫婦またはカップルからの希望があり、研究参加の意義について十分な遺伝カウンセリングによる理解の後、同意が得られた場合

6. 被験者数の設定：

35~~18~~,000 例　2013 年 4 月から 9 月までの検査受検者数から推定

7. 研究期間：

倫理委員会承認から 5 年間

8. 研究方法：

母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査を希望する妊婦に下記の施設条件を満たす各研究実施施設において遺伝カウンセリングを行う。遺伝カウンセリングは臨床遺伝専門医ならびに認定遺伝カウンセラーが担当し、専門外来にて行う。自発的な研究参加希望があった場合に、末梢より約 20mL を採血する。検体を[redacted]等に送り、胎児の 21 番、18 番、13 番染色体の数的変化の有無を母体血漿中の胎児由来の cell-free DNA を次世代シークエンサーを用いて検査する。検査結果は、遺伝カウンセリング外来で説明し、妊婦が自律的にその後の追加検査を含めた選択が行えるように支援する。各症例について、妊娠の帰結や児の状況など（症例報告項目）を研究事務局へ集計し、解析する。

【施設条件】

「母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する指針」（日本産科婦人科学会、日本医学会）で定める要件をすべて満たす施設

1. 出生前診断、とくに13 番、18 番、21 番染色体の数的異常例について、自然史や支援体制を含めた十分な知識および豊富な診療経験を有する産婦人科医師（産婦人科専門医）と、出生前診断、とくに13 番、18 番、21 番染色体の数的異常例について、自然史や支援体制を含めた十分な知識および豊富な診療経験を有する小児科医師（小児科専門医）がともに

常時勤務していることを要し、医師以外の認定遺伝カウンセラーまたは遺伝看護専門職が在籍していることが望ましい。上記の産婦人科医師（産婦人科専門医）は臨床遺伝専門医であることが望ましく、上記の小児科医師（小児科専門医）は臨床遺伝専門医または周産期（新生児）専門医であることが望ましい。上記の産婦人科医師（産婦人科専門医）、小児科医師（小児科専門医）の少なくとも一方は臨床遺伝専門医の資格を有することを要する。

2．遺伝に関する専門外来を設置し、1項に述べた産婦人科医師と小児科医師（および認定遺伝カウンセラーまたは遺伝看護専門職）が協力して診療を行っていること。

3．検査を希望する妊婦に対する検査施行前の遺伝カウンセリングと検査施行後に結果を説明する遺伝カウンセリングのいずれについても、十分な時間をとって行う体制が整えられていること。なお、検査施行前後の遺伝カウンセリングには、1 項で挙げた専門職のすべてが直接関与することが望ましい。また検査施行前の遺伝カウンセリングから検査の実施までには、被検妊婦自身が検査受検の要否について十分に考慮する時間をもつことができるよう配慮すること。

4．検査施行後の妊娠経過の観察を自施設において続けることが可能であること。

5．絨毛検査や羊水検査などの侵襲を伴う胎児染色体検査を、妊婦の意向に応じて適切に施行することが可能であること。

6．妊婦が侵襲を伴う胎児染色体検査を受けた後も、妊婦のその後の判断に対して支援し、適切なカウンセリングを継続できること。

7．出生後の医療やケアを実施できる、またはそのような施設と密に連携する体制を有すること。

【症例報告項目】

症例情報

1. 施設名
2. 記載者氏名
3. 記載日
4. 病院 ID
5. 検査日
6. 検査日年齢
7. 検査理由
8. 検査結果
9. 妊娠歴
10. 不妊治療歴
11. その他出生前診断受検歴

検査後の転帰

1. 妊娠合併症

2. 妊娠帰結
3. 分娩施設
4. 分娩様式
5. 分娩日
6. 出生体重
7. 出生時の児の異常
8. 1か月検診時の児の異常

9. 予測される成果・研究の意義：

無侵襲であるために安易に受検することが懸念される妊婦に検査に際して適切な遺伝カウンセリングを行い、検査後の妊娠帰結や児の状況を把握して解析する登録制度を確立することができる。

~~無侵襲であるために安易に受検することが懸念される妊婦に、適切な遺伝カウンセリングを提供できる施設で、適切に検査が運用できる体制が確立される。~~

10. 研究参加のメリット・デメリット

メリット：研究参加を希望すれば検査を受けることができ、絨毛検査や羊水検査などの侵襲的な検査が回避できる。また、本検査に際して適切な遺伝カウンセリングを行って検査後の妊娠帰結や児の状況を登録する体制が整うことで、将来本検査を受検する妊婦に貢献できる。~~研究参加を希望すれば検査を受けることができ、絨毛検査や羊水検査などの侵襲的な検査が回避できる。~~

デメリット：検査における採血（約20mL）と自費診療であること。

11. 研究参加の自由と撤回権：

① 同意の取得は、無侵襲的出生前遺伝学的検査の施行前に臨床遺伝専門医または認定遺伝カウンセラーが、遺伝カウンセリング外来で行う。

② 同意の撤回は、同意をした後でも可能である。ただし、血液検体が検査会社に提出された後であれば検査費用は発生する。

③ 説明書・同意書・同意撤回書は添付資料参照。

12. 費用負担・研究費：

本研究で実施する検査費用[redacted]は患者負担とする。データ解析などは[redacted]を使用する。

13. 個人情報の保護・研究成果の取扱い：

事務局へ送付される症例報告内容は無記名であり、個人情報は含まない。各施設において検査結果を含む臨床データおよび同意書等を取扱う際は、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。

研究成果は、被験者を特定できる情報は使用せず、学会や学術雑誌へ公表する。

*個人情報分担管理者　左合治彦　周産期・母性診療センター　センター長

14. 研究終了後の資料・試料の取扱い：

資料は研究終了後に廃棄する。試料は全て検査のために検査会社に送るため残らない。~~該当しない。~~

15. 試料及び情報の流れ・撤回に関する手続き：

添付資料参照。

16. 医療情報の利用：

8. 研究方法の症例報告項目を参照。

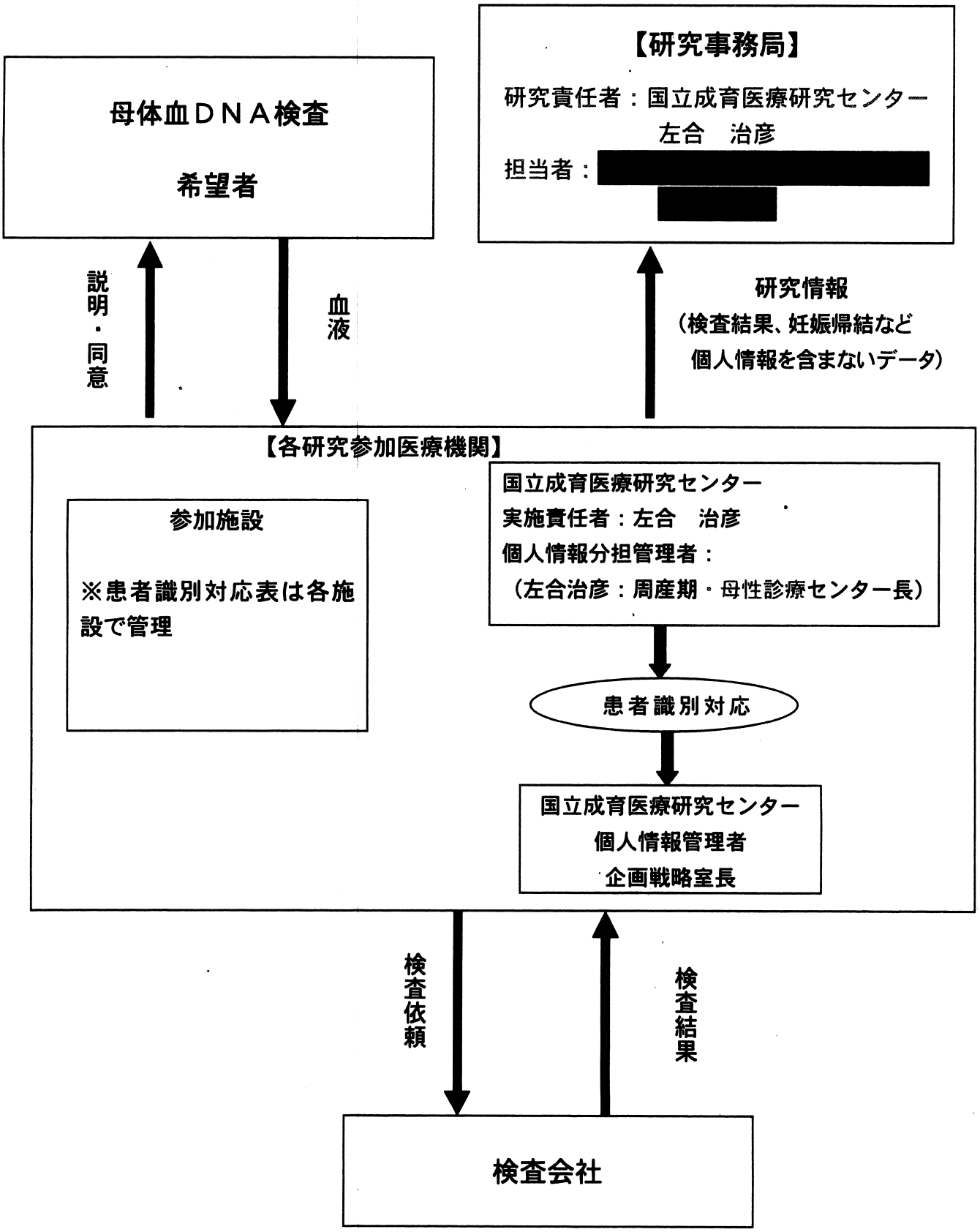
17. 研究計画終了届「様式６」の提出予定日

研究終了後１ヶ月内

18. 参考文献等の添付

1) Palomaki, 2011
2) Palomaki, 2012
3) ACOG, 2012
4) Chetty, 2013
5) 先行研究（受付番号６０２）の報告
6) 母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する指針
7) 「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」についての共同声明

検体および個人情報の流れ



説明文書

母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究

1. はじめに

この説明文書は、「母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究」について内容を説明したものです。この研究に参加するかどうかをお決めいただく際に、遺伝カウンセリングの内容を補い、研究内容のご自身の理解を助けるために用意されています。この説明文書の内容でわからないことや疑問点などがありましたら遠慮なくお尋ねください。

2. 母体血中 cell-free DNA 胎児染色体検査について

近年、高齢妊娠の増加に伴い、赤ちゃんの染色体疾患を危惧する妊婦さんの数は増加しています。また、超音波診断装置の性能の向上や診断技術の進歩により、妊娠の早い時期に染色体疾患と関連する赤ちゃんの超音波所見が見つかることもあります。実際に、このような状況におかれた妊婦さんは羊水穿刺や絨毛採取による染色体検査を行うかどうかを検討することになります。しかし、羊水検査には 0.3%、絨毛検査には 1%の流産リスクがあり、母体にとっても胎児にとっても侵襲の少ない検査法の開発が検討されていました。

1997 年に妊婦さんの血液の血漿成分中に胎盤に由来する浮遊 DNA が含まれていることが報告され、それを用いて赤ちゃんの性別や遺伝子病を診断する研究が行われてきました。また、赤ちゃんの染色体疾患の診断に応用する研究も行われていました。そこに、高速度に遺伝子配列を読む研究装置が開発され、この研究分野に応用されるようになりました。この装置を用いて、母体血漿中の浮遊 DNA の断片の遺伝子配列を解読することで、DNA 断片が何番染色体に由来しているかを判定することができます。そして、染色体ごとにその断片数を集計して、赤ちゃんの染色体の数の変化、その代表的疾患がダウン症候群（21 トリソミー）や 18 トリソミー、13 トリソミーですが、その検出を行います（母体血中 cell-free DNA 胎児染色体検査：母体血胎児染色体検査と略す）。この検査の精度ですが、検査結果が陰性の場合、赤ちゃんにその染色体疾患がみられる確率は 0.1%以下といえます。検査結果が陽性の場合、赤ちゃんにその染色体疾患のみられる確率は相当高くなりますが、年齢や異常所見の有無によって異なります。通常の適応で羊水検査をうける方（今回この検査を受ける方に相当します）の場合は、この検査の陽性適中率（検査が陽性とでた場合に実際に染色体疾患が見られる率）は約 80-95%です。

このように本検査は、母体と赤ちゃんの双方にとって侵襲がなく、生まれてくる赤ちゃんに見られる主な染色体疾患である21番、18番、13番染色体の数の変化を高い精度で検出する検査です。検査には、赤ちゃんに疾患があるのに陰性と出る（偽陰性）ことや、疾患がないのに陽性と出る（偽陽性）ことが稀にあります。よって、確実な診断には羊水穿刺や絨毛採取による染色体検査が必要になります。また母体の血漿中に浮遊する胎児のDNA断片量が少ないとうまく結果がでなくて判定保留となることがあります。その場合はもう一度採血をして再度検査することとなります。再検査による追加の費用は発生しません。~~（再検査の費用はかかりません）~~。

この検査で検出できる染色体疾患はダウン症、18トリソミー、13トリソミーの3種類のみです。ダウン症は21番染色体が1本多い染色体疾患です。そこで21トリソミーとも呼ばれます。ダウン症候群は常染色体の変化による疾患の中では最も頻度が高い疾患です。ダウン症の人には知的発達や運動発達の遅れがみられたり、先天性心疾患などの病気の合併がみられますが、その程度は一人一人で異なります。発達は全体的にゆっくりな傾向があります。根本的な治療法は今のところありませんが、最近の医療や療育、教育の進歩によりほとんどの方が学校生活や社会生活を送っています。中には趣味を生かし、画家や書道家、俳優として活躍している人もいます。

18トリソミーは、１８番染色体が一本多い染色体疾患です。子宮内から赤ちゃんの体重発育が遅れることが多く、90％に先天性の心臓病があり、その重症度が赤ちゃんの生命力に大きく影響すると考えられています。また運動面、知的な発達は強い遅れを認めます。出生1ヶ月で約半数が亡くなり、1年後の生存率は約10％といわれていますが、中学生になるまで成長した方もいらっしゃいます。

13トリソミーは、13番染色体が一本多い染色体疾患です。複数の先天的な内臓疾患などを合併します。80％以上が重篤な先天性心疾患を合併するとされ、運動や知的な発達は強い遅れを認めます。生命的な予後は内臓合併症によりますが、1年後の生存率は約10％といわれています。

どの赤ちゃんにも先天的な疾患などの障がいをもって生まれてくる可能性があります。先天的な疾患の頻度は3－5％とされています。染色体疾患の赤ちゃんの出生頻度は約0.6％です。染色体疾患を持つ赤ちゃんの障がいの程度には個人差が大きく、普通となんら変わりなく発育する赤ちゃんもいますが、障がいの程度が重篤で生後まもなく亡くなる場合もあります。生まれつき障がいをもっていることは、その子どもの個性の一面でしかなく、障がいをもつことと本人および家族の幸、不幸は本質的には関連がないといわれています。障がいには上記のような先天的なものもありますが、生後に起こる障がいもあり、我々すべてがいつかはなんらかの障がいをもって生活する可能性があるといえます。

3．検査の方法について

本検査は、妊婦さんが検査や検査でわかる疾患、検査結果によって起きうる状況について十分理解した上で研究参加を希望される場合に行われる検査です。

高齢妊娠、前のお子様が染色体疾患であった、超音波検査で染色体疾患を疑う所見があるなど、赤ちゃんに染色体疾患（ダウン症［21 トリソミー］、18 トリソミー、13 トリソミー）がみられる可能性が通常の妊婦さんに比べて高いと考えられる妊婦さんを対象とした検査です。検査を希望される場合は、本検査とともに羊水検査や絨毛検査などの確定的検査も説明して遺伝カウンセリングを行います。本検査は確定的検査ではないので、超音波所見などでダウン症［21 トリソミー］、18 トリソミー、13 トリソミーが極めて高く疑われる場合や他の染色体疾患が疑われる場合は、本検査を受ける意味がありません。それらの説明を理解した上で、本検査を自らの意思で希望する場合に約 20mL 採血します。血液は[redacted]検査会社[redacted]のいずれか[redacted]等）に送られて検査されます。

検査でわかることは、赤ちゃんの染色体の中で21 番、18 番、13 番染色体の数的変化の有無です。検査結果がでるまでには約 2 週間かかります。検査結果は遺伝カウンセリング外来で説明します。検査結果が染色体疾患を疑うという結果であった場合には、その結果の意味やその後の確定的検査を受けるかどうかの判断などについて、自ら判断できるように遺伝カウンセリングを行いながらサポートいたします。

4．検査に伴う利益と不利益

本検査のメリットは、赤ちゃんの 21 番、18 番、13 番染色体の数的変化による疾患の有無の可能性を知りたい場合に、絨毛検査や羊水検査などの流産のリスクのある侵襲的な検査を行わないで結果を得ることができることです。

本検査のデメリットは、採血が必要なことと自費診療になることです。また検査の結果に動揺したり、混乱したり、不安や心配になる可能性があります。~~望まない結果が得られてショックを感じたり、混乱したり、不安や心配になる可能性があります。~~

5．本検査は臨床研究として行われます

羊水検査や絨毛検査と同様に、母体血胎児染色体検査を受ける前後の遺伝カウンセリングは不可欠です。特に新しい検査であり、検査を受ける意味、検査の限界、検査の結果とその後の対応など、いままで以上に細心な注意を払った遺伝カウンセリングが必要となります。母体血胎児染色体検査は、侵襲がなく流産のリスクがないため、適切な遺伝カウンセリングを受けないで安易に検査を受けることが懸念されます。そのため、十分な遺伝カウンセリングの提供が可能な限られた施設で限定的に行われるべきとされています。そこで当センターならびに研究協力施設において十分な遺伝カウンセリング体制を整えて臨床検査として実施し、検査結果とその後の対応や転帰を調べます。この研究の目標

は、ただ検査を受けて頂くだけではなく、検査の実態（検査を受けた方の結果とその後の対応や転帰など）を把握して解析できる体制を整備継続的に~~把握して、その成果をフィードバック~~することを目的としています。

研究は母体血胎児染色体検査を希望する妊婦さんを対象として、2014 年 4 月頃から開始し、35~~18~~,000 人の妊婦さんに参加して頂く予定です。

6．研究に参加することによる利益と不利益

本研究の予測される成果として、検査を受けるに際して遺伝カウンセリングを適切に行って検査の実態を登録する体制が整うことで、~~本検査が適切に運用され、~~将来検査を受けられる方へ貢献することができるといえます。

7．研究参加の自由と同意撤回の自由

検査を選択され研究に参加するかどうかは自由で、ご自身および配偶者に相当する方お二人でお決めいただきます。研究参加を選択されない場合にも何ら不利益はありません。また、いったん同意された後でも、いつでも同意を撤回することができます（検査を受けた後に同意撤回された場合は、検査結果を伝えないようにいたします。採血をした翌日以降に同意撤回のご連絡をいただいた場合には、血液がすでに検査会社に送られているため、検査費用の返金は~~血液が検査会社に送られた以降の検査費用の返金は~~できません。）。

本研究では配偶者の方も同意をいただく必要があるため、配偶者の方とは一緒によくお読みください。他の家族の方と一緒にご覧いただいても結構です。

この検査を選択される場合は、「同意書」にご自身および配偶者の方のお二人の署名をお願いします。

8．費用負担

本研究で実施する検査は自己負担の検査で自費診療となります。検査費用は、[redacted]です。

9．研究結果の学術的発表と個人情報の保護

一般に、新しい検査法を臨床に導入した際には、その精度や利用価値についてのデータを正しく蓄積し、学問的に公表していくことが必要です。本研究で実施する検査は、日本では 2013 年 4 月に開始されたばかりであり、その結果やその後の対応と帰結などは、医療の進歩にかかわる大切な情報となります。そのため、カルテ情報を収集させていただきます。またそれらを含めて、学術集会・論文などで発表させていただきます。その場合には妊婦さん個人を特定できるような情報は完全に削除し、個人情報の保護に

は十分な配慮を講じます。

10. 研究組織

この臨床研究は、出生前診断に精通した臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラーが複数名所属し、専門外来を設置して診療している施設が共同でおこなう研究です。当センターの他に以下のような[redacted]~~などの~~複数の施設で行います。

この臨床研究は臨床検査会社その他民間企業からの資金援助は受けておりません。

研究実施施設（2013 年 11 月 30 日現在）

[redacted]

11. 問い合わせ先

この臨床研究全体の責任者・連絡窓口は以下の通りです。

研究責任者：左合　治彦
国立成育医療研究センター　周産期・母性診療センター長
〒157-8535　東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL：　03-5494-0181（代）

研究事務局：[redacted]

施設内担当医師
左合　治彦：国立成育医療研究センター　周産期・母性診療センター　センター長
[redacted]

[redacted]

同　意　書

独立行政法人　国立成育医療研究センター　総長　殿

私は、「母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究」について、以下の項目について十分説明を受けました。

※下記の項目の中で理解できたものに☑チェックして下さい。

- □ はじめに
- □ 胎児血中 cell-free DNA 胎児染色体検査について
- □ 検査の方法について
- □ 検査に伴う利益と不利益
- □ 本検査は臨床研究として行われます
- □ 研究に参加することによる利益と不利益
- □ 研究参加の自由と同意撤回の自由
- □ 費用負担について
- □ 研究治療結果の学術的発表と個人情報の保護
- □ 研究組織
- □ 問い合わせ先

上記のすべての事項について担当医師から説明を受けよく理解しましたので、この検査を受諾することにいたします。

平成　　年　　月　　日

患者本人署名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

配偶者署名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

説明担当医署名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

同　意　撤　回　書

独立行政法人　国立成育医療研究センター　総長　殿

私は、「母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究」に関して、その同意を撤回します。

同意撤回日：平成＿年＿月＿日

ご署名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

確認医師　確認日：平成＿年＿月＿日

確認者：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

（様式２）

平成 2年 10月 8 日

研究責任者(申請者)　左合　治彦　殿

国立成育医療研究センター
理事長　五十嵐　隆

研究許可申請について

貴殿から申請のあった下記研究について、以下のとおり決定したので、通知する。

受付番号：７５９
課 題 名 ：母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究
申 請 者 ：左合　治彦

判定	■承認　□条件付承認　□不承認　□継続審査　□非該当

（様式 2-2）

国立成育医療研究センター倫理審査委員会判定通知書
（迅速審査）

平成２７年９月２９日

国立成育医療研究センター
理事長　　五十嵐　隆　殿

国立成育医療研究センター
倫理審査委員会副委員長

受付番号：７５９
課 題 名 ：母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究
申 請 者 ：左合　治彦

上記課題を、平成２７年９月２９日の倫理審査委員会で審議し、下記のとおり判定したので報告する。

記

判定	承　認　　条件付承認　　不承認　　継続審査　　非該当
理由	本研究の医療・医学上の意義を認め、かつ倫理的に妥当と判断し、承認する。

（様式２－迅）

国立成育医療研究センター倫理審査委員会審査判定通知書
（迅速審査）

平成２７年９月７日

申請者　左合　治彦　　殿

国立成育医療研究センター
理事長　五十嵐　隆

受付番号　：７５９（迅速審査）
課 題 名　：母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究
申 請 者　：左合　治彦

上記課題を、迅速審査で審議し、下記のとおり判定したので通知する。

記

判定	承　認　　条件付承認　　不承認　　継続審査　　非該当
理由	国立成育医療研究センター倫理審査委員会規程第７条第３項に基づき申請された、「研究計画の軽微な変更に関する審査」について適切と判断し、承認する。

平成２７年９月７日

国立成育医療研究センター
倫理審査委員会委員長　殿

国立成育医療研究センター
倫理審査委員会委員
治療研究部会

倫理審査委員会迅速審査の審査結果について（報告）

標記について、依頼のあった迅速審査の結果を下記のとおり報告致します。

記

【審査課題及び審査結果】

【審査課題】

受付番号：７５９
課　題　名：母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究
申　請　者：左合　治彦

【迅速審査に委ねることができる事項】

□　他の研究機関と共同して実施される研究であって、既に当該研究の全体について共同研究機関において倫理審査委員会の審査を受け、その実施について適当である旨の意見を得ている場合の審査
■　研究計画の軽微な変更に関する審査
□　侵襲を伴わない研究であって介入を行わないものに関する審査
□　軽微な侵襲を伴う研究であって介入を行わないものに関する審査
□　その他細則に定めるものに関する審査

【審査結果】

国立成育医療研究センター倫理審査委員会規程に基づき申請された本研究を審査した結果、適切と判断し、承認とする。

(様式１)

国立成育医療研究センター倫理予備審査委員会審査判定通知書
(迅速審査)

平成２７年９月７日

申請者： 左合 治彦 殿

国立成育医療研究センター
倫理予備審査委員会
治療研究部会

受付番号： ７５９
課題名： 母体血中cell-free DNAを用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究
申請者： 左合 治彦

上記課題を、平成２７年９月７日の部会で審議し、下記のとおり判定したので通知する。

記

判定	(承認) 条件付承認 継続審査 非該当
理由	本研究の意義を認め、承認とする。

（様式４-1）
（平成 27 年 4 月改定）

国立成育医療研究センター倫理審査承認事項変更願

平成 27 年 8 月 17 日提出

国立成育医療研究センター倫理審査委員会委員長　殿

所　　属　周産期・母性診療センター
職　　名　周産期・母性診療センター長
申 請 者　左合　治彦

平成 26 年 2 月 12 日付（受付番号 759 ）で承認された事項を一部変更いたしたく、国立成育医療研究センター倫理審査委員会規程第７条第３項に基づき迅速審査をお願いします。

変更事項（該当するものに〇を付けること）

1　研究課題名	変更事項の内容： 変更を必要とする理由：
2　研究責任者	変更事項の内容： 変更を必要とする理由：
3　申請者	変更事項の内容： 変更を必要とする理由：
④　共同研究者	変更事項の内容： 共同研究者　追加 [redacted] 研究協力者　追加： [redacted]

[redacted]

研究協力者　変更：

[redacted]

変更を必要とする理由：

研究協力施設（研究協力者）が新たに追加されたため

既申請の研究協力者の転勤による所属・職名が変更となったため

5　研究概要 （1）研究目的	変更事項の内容：
	変更を必要とする理由：
(②) 対象及び方法	変更事項の内容： 「研究方法」中の「検査会社」に関する記載 検査会社（[redacted]） → 検査会社（[redacted]など、および、これらの会社と技術提携して日本国内で検査を行う会社）
	変更を必要とする理由： 既申請の検査会社と技術提携によって日本国内で検査を実施できる施設が増加したため
（3）実施場所	変更事項の内容：
	変更を必要とする理由：
（4）研究期間	変更事項の内容：
	変更を必要とする理由：
（5）その他	変更事項の内容：
	変更を必要とする理由：

（様式 1-a）　　受付番号　759

国立成育医療センター倫理審査申請書（平成 21 年 4 月改定）

国立成育医療センター倫理委員会委員長　殿	初回申請日　平成　25 年　12 月　24 日

申請者氏名：左合　治彦　　所属：周産期・母性診療センター　PHS,内線※1：[redacted]
職名：センター長

国立成育医療センター倫理委員会規程による審査を申請します
□ 基礎医学研究部会　■ 治療研究部会　□ 社会医学研究部会

1　研究課題名	母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究
2　研究代表者	所属：周産期・母性診療センター　職名：センター長 氏名：左合　治彦 教育・講習受講履歴：（平成 22 年 12 月 23 日　修了）
3　共同研究者	機関内：~~4~~ 5 名、　機関外：□ 無　■ 有（ 2 名） 教育・講習受講履歴： ■ 全員あり □ 一部あり・全員なし※2　→　全員終了日（平成　年　月　日）
4　多施設共同研究	共同研究機関：□ 無　■ 有（共同研究契約書、MTA：■ 無　□ 有） 主たる研究機関：■ センター □ センター以外（倫理委員会承認通知書（写）　□ 無　□ 有） 業務委託機関：■ 無　□ 有（業務委託契約書・覚書等：□ 無　□ 有）
5　研究概要 （複数回答可）	□ 介入研究 □ 侵襲あり→要データベース登録（予定：□UMIN, □JAPIC, □JMACCT） □ 医薬品・医療機器の使用（使用する医薬品等：　） □ 診断・手術手技等 □ 侵襲なし □ 医薬品・医療機器の使用（使用する医薬品等：　） □ 体外診断薬等の使用 □ 診断・手技等 ■ 観察研究→データベース登録（予定：□UMIN, □JAPIC, □JMACCT） 登録番号（　） ■ 人体試料の利用あり（■ 侵襲あり　□ 侵襲なし　□ 既存試料） □ 人体試料以外の利用あり（□ 新規収集情報　□ 既存情報）
6　利益相反	利益相反委員会申請日　（平成 25 年 12 月 24 日）

7　研究概要　計画書公開　□ 可　■ 不可　（理由：■新規性　□個人情報保護　□その他）

（1）研究目的（50 字以内）：
母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査を臨床で適切に運用し、帰結を把握して解析する前向きコホート研究。当センターおよび研究協力施設で臨床研究として実施する。

（2）対象と方法（200 字以内）：
妊娠 10 週以降で児の染色体疾患のリスクが高いと思われる妊婦で、母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査を希望する者を対象とする。遺伝カウンセリングを行い自発的な研究参加希望があった場合に、末梢より採血（約 20mL）して検体を[redacted]等に送り胎児の 21 番、18 番、13 番染色体

の数的変化の有無を検査する。検査結果は、遺伝カウンセリング外来で説明する。各症例について、検査結果や妊娠帰結、児の状況などを把握して解析する。
（3）研究期間：平成 26 年 2 月 12 日～平成 31 年　月（約 5 年間）
（4）実施場所：当施設特殊外来（遺伝カウンセリング）
（5）研究費　：[redacted]
（6）結果の公表方法：学会、研究会、学術論文等で公表し、その際、研究参加者の個人情報は保護する
（7）倫理的配慮： □ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針(H25.2.8)、　□疫学研究に関する倫理指針(H19.8.16)、 ■臨床研究に関する倫理指針(H20.7.31)、　□遺伝子治療臨床研究に関する指針(H16.12.28)、 ■独立行政法人等個人情報保護法(H23.8.10)、□ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針(H21.8.21)、 □ヒト ES 細胞の使用に関する指針(H22.5.20)、□ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(H25.10) ■その他の指針等（名称：独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」 日本産科婦人科学会「出生前に行われる検査および診断に関する見解」 日本人類遺伝学会「遺伝カウンセリング・出生前診断に関するガイドライン」 遺伝医学関連１０学会「遺伝的検査に関するガイドライン」）
（その他参考事項）

1．以下の文書を必ず添付すること。

＊申請時チェック表

＊研究計画書

＊説明書及び同意書（外部機関から研究試料の提供を受ける場合は、外部機関における倫理審査承認書、説明書及び同意書を添付）

＊掲示用ポスター（個別同意を得ず、情報公開して拒否の機会を保障するケースがあるとき）

＊研究に利用する臨床情報の一覧

＊研究試料及び個人情報の流れ図

＊先行研究等の関連する文献（外国文献は日本語による要約を添付）

＊利益相反申請概要（様式 1-1）利益相反自己申告書（様式 1-2）のコピー

＊共同研究契約書、MTA、業務委託契約書又は覚書等を結ぶ場合はそのコピー

＊主たる研究機関において倫理委員会の審査が終了している場合はそのコピー

＊研究代表者の教育・講習受講を証明するもの（各年度最初の申請時のみ）

2．申請に当たっての手順書は必ず読むこと。

※1　申請者がセンター外の所属の場合、電話番号及びメールアドレスを記載のこと

※2　臨床研究指針に基づく研究を実施する際には、臨床研究に携わる全ての研究者等について教育・講習受講の修了が必須となります。

研　究　計　画　書

1.　研究課題名

母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究

2.　研究責任者

左合治彦：　国立成育医療研究センター　周産期・母性診療センター長

3.　研究組織

共同研究者

[redacted]

研究協力者

[redacted]

[redacted]

[redacted]

4. 研究目的：

胎児の染色体疾患や遺伝子疾患を診断するためには、羊水穿刺や絨毛採取などにより胎児細胞を採取して検査する必要がある。しかし、これらの侵襲的な方法は羊水検査には約0.3%、絨毛検査には約1%の流産のリスクや、ごく稀ではあるが腸管の損傷や感染などの母体合併症があることから、リスクを伴わない無侵襲的な胎児遺伝学的検査法の開発が期待されてきた。1997年に母体血漿中に胎児由来のcell-free DNAが循環していることが報告され、それを用いた胎児診断が研究されてきた。そこに次世代シークエンサーが登場して研究が加速された。胎児由来のcell-free DNAは母体血漿中のDNA断片の約10%を占めている。母体血漿中のDNA断片を網羅的にシークエンスし、各々のDNA断片が何番染色体に由来しているかを同定して各染色体に由来するDNA断片

量の変化から胎児の21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーの診断を行う方法が開発された。国際的な臨床試験で、ハイリスク妊婦においては、侵襲的検査を回避して流産などの検査に関連した合併症を減らすのに有効であったと報告された（Palomaki, 2011, 2012）。羊水検査や絨毛検査を受ける多くの妊婦にとっては、この検査法により安全に信頼度の高い検査結果が得られるというメリットがある。欧米ではハイリスク妊婦を対象に本検査が提供されており(ACOG, 2012)、羊水検査や絨毛検査の件数が有意に減少傾向にあることも報告されている(Chetty, 2013)。

米国とアジアの一部では、胎児染色体疾患の検出法としてすでに臨床検査サービスが始まっている。しかし、母体血中cell-free DNAを用いた検査は、無侵襲的であるため安易に検査がひろまり、適切な遺伝カウンセリングもなく出生前診断が行われることが強く危惧されている。日本産科婦人科学会は、遺伝カウンセリングを必要とする妊婦に対して臨床遺伝学の知識を備えた専門医が遺伝カウンセリングを適切に行う体制が整うまでは、広く一般産婦人科臨床に導入すべきではないとしている。そこで、十分な遺伝カウンセリングの提供が可能な限られた施設において限定的に行われるにとどめるべきであるとし、日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会の下に設置された「母体血を用いた出生前遺伝学的検査」施設認定・登録部会に認定・登録された施設で、2013年4月から臨床研究として開始された。

当センターならびに研究協力施設でも、「無侵襲的出生前遺伝学的検査である母体血中cell-free DNA胎児染色体検査の遺伝カウンセリングに関する研究」（倫理委員会受付番号：602）として2013年4月から開始したところ、被検者数は2013年9月末時点で設定数の1000例を上回る計3500例を越えたため、2014年3月で終了する予定である。この研究結果に基づいて、遺伝カウンセリング体制の妥当性の評価ならびに問題点が検証され、無侵襲的出生前遺伝学的検査を臨床で適切に運用するための遺伝カウンセリングの基礎資料が作成されている。ただし、日本産科婦人科学会では、本検査は認定・登録された施設において臨床研究として行われるべきであるとしている。そこで、本研究は、当センターならびに研究協力施設において、検査に際しては適切な遺伝カウンセリングを行い、検査後の妊娠帰結や児の状況を把握して解析する登録制度を確立することを目的として実施する。そして、本研究の研究結果を日本産科婦人科学会が主導の制度を作成するために提供する。

5. 研究対象：

母体血中 cell-free DNA を用いた検査を希望する妊婦のうち、以下の条件をすべて満たす者

1） 妊娠 10 週以降の妊婦

2） 「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」（日本産科婦人科学会、日本医学会）で定める以下のいずれかに該当する者

- 胎児超音波検査で、胎児が染色体数的異常を有する可能性が示唆された

者。

- 母体血清マーカー検査で、胎児が染色体数的異常を有する可能性が示唆された者。
- 染色体数的異常を有する児を妊娠した既往のある者。
- 高齢妊娠の者（分娩時 35 歳以上）。
- 両親のいずれかが均衡型ロバートソン転座を有していて、胎児が 13 トリソミーまたは 21 トリソミーとなる可能性が示唆される者。

3） 夫婦またはカップルからの希望があり、研究参加の意義について十分な遺伝カウンセリングによる理解の後、同意が得られた場合

6. 被験者数の設定：

35,000 例　2013 年 4 月から 9 月までの検査受検者数から推定

7. 研究期間：

平成 26 年 2 月 12 日から 5 年間

8. 研究方法：

母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査を希望する妊婦に下記の施設条件を満たす各研究実施施設において遺伝カウンセリングを行う。遺伝カウンセリングは臨床遺伝専門医ならびに認定遺伝カウンセラーが担当し、専門外来にて行う。自発的な研究参加希望があった場合に、末梢より約 20mL を採血する。検体は下記の施設条件を満たして日本医学会から認定・登録された施設とのみ契約締結をする信頼できる検査会社（[redacted]など、および、これらの会社と技術提携して日本国内で検査を行う会社のいずれか）に送り、胎児の 21 番、18 番、13 番染色体の数的変化の有無を母体血漿中の胎児由来の cell-free DNA を次世代シークエンサーを用いて検査する。検査結果は、遺伝カウンセリング外来で説明し、妊婦が自律的にその後の追加検査を含めた選択が行えるように支援する。各症例について、妊娠の帰結や児の状況など（症例報告項目）を研究事務局へ集計し、解析する。

【施設条件】

「母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する指針」（日本産科婦人科学会、日本医学会）で定める要件をすべて満たす施設

1． 出生前診断、とくに13 番、18 番、21 番染色体の数的異常例について、自然史や支援体制を含めた十分な知識および豊富な診療経験を有する産婦人科医師（産婦人科専門医）と、出生前診断、とくに13 番、18 番、21 番染色体の数的異常例について、自然史や支援体制

を含めた十分な知識および豊富な診療経験を有する小児科医師（小児科専門医）がともに常時勤務していることを要し、医師以外の認定遺伝カウンセラーまたは遺伝看護専門職が在籍していることが望ましい。上記の産婦人科医師（産婦人科専門医）は臨床遺伝専門医であることが望ましく、上記の小児科医師（小児科専門医）は臨床遺伝専門医または周産期（新生児）専門医であることが望ましい。上記の産婦人科医師（産婦人科専門医）、小児科医師（小児科専門医）の少なくとも一方は臨床遺伝専門医の資格を有することを要する。

2．遺伝に関する専門外来を設置し、1項に述べた産婦人科医師と小児科医師（および認定遺伝カウンセラーまたは遺伝看護専門職）が協力して診療を行っていること。

3．検査を希望する妊婦に対する検査施行前の遺伝カウンセリングと検査施行後に結果を説明する遺伝カウンセリングのいずれについても、十分な時間をとって行う体制が整えられていること。なお、検査施行前後の遺伝カウンセリングには、1 項で挙げた専門職のすべてが直接関与することが望ましい。また検査施行前の遺伝カウンセリングから検査の実施までには、被検妊婦自身が検査受検の要否について十分に考慮する時間をもつことができるよう配慮すること。

4．検査施行後の妊娠経過の観察を自施設において続けることが可能であること。

5．絨毛検査や羊水検査などの侵襲を伴う胎児染色体検査を、妊婦の意向に応じて適切に施行することが可能であること。

6．妊婦が侵襲を伴う胎児染色体検査を受けた後も、妊婦のその後の判断に対して支援し、適切なカウンセリングを継続できること。

7．出生後の医療やケアを実施できる、またはそのような施設と密に連携する体制を有すること。

【症例報告項目】

症例情報

1. 施設名
2. 記載者氏名
3. 記載日
4. 病院 ID
5. 検査日
6. 検査日年齢
7. 検査理由
8. 検査結果
9. 妊娠歴
10. 不妊治療歴
11. その他出生前診断受検歴

検査後の転帰

1. 妊娠合併症
2. 妊娠帰結
3. 分娩施設
4. 分娩様式
5. 分娩日
6. 出生体重
7. 出生時の児の異常
8. 1か月検診時の児の異常

9. 予測される成果・研究の意義：

無侵襲であるために安易に受検することが懸念される妊婦に検査に際して適切な遺伝カウンセリングを行い、検査後の妊娠帰結や児の状況を把握して解析する登録制度を確立することができる。

10. 研究参加のメリット・デメリット

メリット：研究参加を希望すれば検査を受けることができ、絨毛検査や羊水検査などの侵襲的な検査が回避できる。また、本検査に際して適切な遺伝カウンセリングを行って検査後の妊娠帰結や児の状況を登録する体制が整うことで、将来本検査を受検する妊婦に貢献できる。

デメリット：検査における採血（約 20mL）と自費診療であること。

11. 研究参加の自由と撤回権：

① 同意の取得は、無侵襲的出生前遺伝学的検査の施行前に臨床遺伝専門医または認定遺伝カウンセラーが、遺伝カウンセリング外来で行う。

② 研究参加の同意がない場合（例：症例登録を拒否する場合）には、検査を行うことはできない。

③ 同意の撤回は、同意をした後でも可能である。ただし、血液検体が検査会社に提出された後であれば検査費用は発生する。

④ 説明書・同意書・同意撤回書は添付資料参照。

12. 費用負担・研究費：

本研究で実施する検査費用（[redacted]）は患者負担とする。データ解析などは[redacted]

13. 個人情報の保護・研究成果の取扱い：

事務局へ送付される症例報告内容は無記名であり、個人情報は含まない。各施設において検査結果を含む臨床データおよび同意書等を取扱う際は、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。

研究成果は、被験者を特定できる情報は使用せず、学会や学術雑誌へ公表する。

*個人情報分担管理者　左合治彦　周産期・母性診療センター　センター長

14. 研究終了後の資料・試料の取扱い：

資料は研究終了後に廃棄する。試料は全て検査のために検査会社に送るため残らない。

15. 試料及び情報の流れ・撤回に関する手続き：

添付資料参照。

16. 医療情報の利用：

8. 研究方法の症例報告項目を参照。

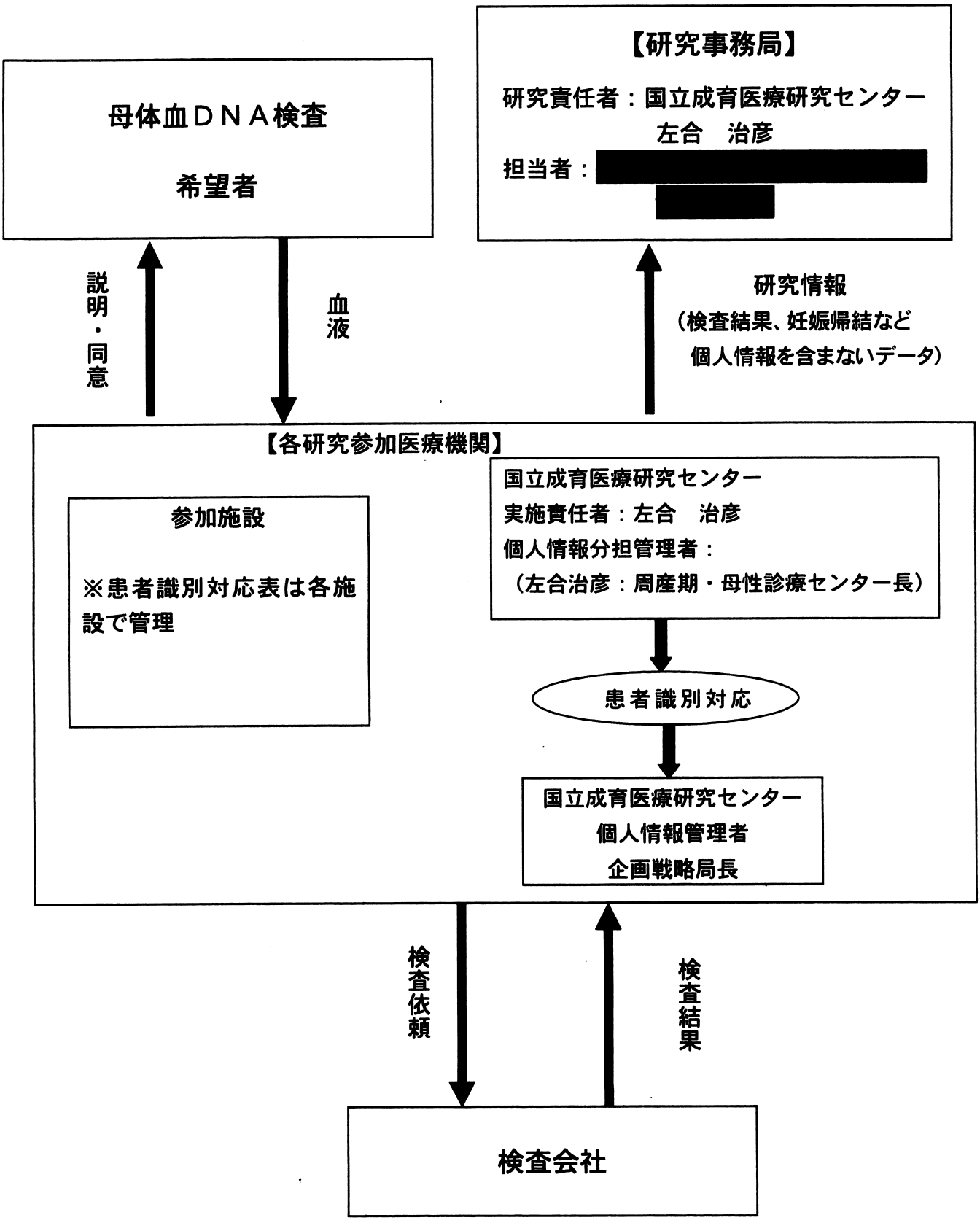
17. 研究計画終了届「様式６」の提出予定日

研究終了後１ヶ月内

18. 参考文献等の添付

1) Palomaki, 2011
2) Palomaki, 2012
3) ACOG, 2012
4) Chetty, 2013
5) 先行研究（受付番号６０２）の報告
6) 母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する指針
7) 「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」についての共同声明

検体および個人情報の流れ



説明文書

母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究

1. はじめに

この説明文書は、「母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究」について内容を説明したものです。この研究に参加するかどうかをお決めいただく際に、遺伝カウンセリングの内容を補い、研究内容のご自身の理解を助けるために用意されています。この説明文書の内容でわからないことや疑問点などがありましたら遠慮なくお尋ねください。

2. 母体血中 cell-free DNA 胎児染色体検査について

近年、高齢妊娠の増加に伴い、赤ちゃんの染色体疾患を危惧する妊婦さんの数は増加しています。また、超音波診断装置の性能の向上や診断技術の進歩により、妊娠の早い時期に染色体疾患と関連する赤ちゃんの超音波所見が見つかることもあります。実際に、このような状況におかれた妊婦さんは羊水穿刺や絨毛採取による染色体検査を行うかどうかを検討することになります。しかし、羊水検査には 0.3%、絨毛検査には 1%の流産リスクがあり、母体にとっても胎児にとっても侵襲の少ない検査法の開発が検討されていました。

1997 年に妊婦さんの血液の血漿成分中に胎盤に由来する浮遊 DNA が含まれていることが報告され、それを用いて赤ちゃんの性別や遺伝子病を診断する研究が行われてきました。また、赤ちゃんの染色体疾患の診断に応用する研究も行われていました。そこに、高速度に遺伝子配列を読む研究装置が開発され、この研究分野に応用されるようになりました。この装置を用いて、母体血漿中の浮遊 DNA の断片の遺伝子配列を解読することで、DNA 断片が何番染色体に由来しているかを判定することができます。そして、染色体ごとにその断片数を集計して、赤ちゃんの染色体の数の変化、その代表的疾患がダウン症候群（21 トリソミー）や 18 トリソミー、13 トリソミーですが、その検出を行います（母体血中 cell-free DNA 胎児染色体検査：母体血胎児染色体検査と略す）。この検査の精度ですが、検査結果が陰性の場合、赤ちゃんにその染色体疾患がみられる確率は 0.1%以下といえます。検査結果が陽性の場合、赤ちゃんにその染色体疾患のみられる確率は相当高くなりますが、年齢や異常所見の有無によって異なります。通常の適応で羊水検査をうける方（今回この検査を受ける方に相当します）の場合は、この検査の陽性適中率（検査が陽性とでた場合に実際に染色体疾患が見られる率）は約 80-95%です。

このように本検査は、母体と赤ちゃんの双方にとって侵襲がなく、生まれてくる赤ちゃんに見られる主な染色体疾患である21番、18番、13番染色体の数の変化を高い精度で検出する検査です。検査には、赤ちゃんに疾患があるのに陰性と出る（偽陰性）ことや、疾患がないのに陽性と出る（偽陽性）ことが稀にあります。よって、確実な診断には羊水穿刺や絨毛採取による染色体検査が必要になります。また母体の血漿中に浮遊する胎児のDNA断片量が少ないとうまく結果がでなくて判定保留となることがあります。その場合はもう一度採血をして再度検査することとなります。再検査による追加の費用は発生しません。

この検査で検出できる染色体疾患はダウン症、18トリソミー、13トリソミーの3種類のみです。ダウン症は21番染色体が1本多い染色体疾患です。そこで21トリソミーとも呼ばれます。ダウン症候群は常染色体の変化による疾患の中では最も頻度が高い疾患です。ダウン症の人には知的発達や運動発達の遅れがみられたり、先天性心疾患などの病気の合併がみられますが、その程度は一人一人で異なります。発達は全体的にゆっくりな傾向があります。根本的な治療法は今のところありませんが、最近の医療や療育、教育の進歩によりほとんどの方が学校生活や社会生活を送っています。中には趣味を生かし、画家や書道家、俳優として活躍している人もいます。

18トリソミーは、１８番染色体が一本多い染色体疾患です。子宮内から赤ちゃんの体重発育が遅れることが多く、90％に先天性の心臓病があり、その重症度が赤ちゃんの生命力に大きく影響すると考えられています。また運動面、知的な発達は強い遅れを認めます。出生1ヶ月で約半数が亡くなり、1年後の生存率は約10％といわれていますが、中学生になるまで成長した方もいらっしゃいます。

13トリソミーは、13番染色体が一本多い染色体疾患です。複数の先天的な内臓疾患などを合併します。80％以上が重篤な先天性心疾患を合併するとされ、運動や知的な発達は強い遅れを認めます。生命的な予後は内臓合併症によりますが、1年後の生存率は約10％といわれています。

どの赤ちゃんにも先天的な疾患などの障がいをもって生まれてくる可能性があります。先天的な疾患の頻度は3－5％とされています。染色体疾患の赤ちゃんの出生頻度は約0.6％です。染色体疾患を持つ赤ちゃんの障がいの程度には個人差が大きく、普通となんら変わりなく発育する赤ちゃんもいますが、障がいの程度が重篤で生後まもなく亡くなる場合もあります。生まれつき障がいをもっていることは、その子どもの個性の一面でしかなく、障がいをもつことと本人および家族の幸、不幸は本質的には関連がないといわれています。障がいには上記のような先天的なものもありますが、生後に起こる障がいもあり、我々すべてがいつかはなんらかの障がいをもって生活する可能性があるといえます。

3．検査の方法について

本検査は、妊婦さんが検査や検査でわかる疾患、検査結果によって起きうる状況について十分理解した上で研究参加を希望される場合に行われる検査です。

高齢妊娠、前のお子様が染色体疾患であった、超音波検査で染色体疾患を疑う所見があるなど、赤ちゃんに染色体疾患(ダウン症 [21 トリソミー]、18 トリソミー、13 トリソミー)がみられる可能性が通常の妊婦さんに比べて高いと考えられる妊婦さんを対象とした検査です。検査を希望される場合は、本検査とともに羊水検査や絨毛検査などの確定的検査も説明して遺伝カウンセリングを行います。本検査は確定的検査ではないので、超音波所見などでダウン症 [21 トリソミー]、18 トリソミー、13 トリソミーが極めて高く疑われる場合や他の染色体疾患が疑われる場合は、本検査を受ける意味がありません。それらの説明を理解した上で、本検査を自らの意思で希望する場合に約 20mL 採血します。血液は[redacted]検査会社([redacted]など、および、これらの会社と技術提携して日本国内で検査を行う会社のいずれか)に送られて検査されます。これらは、十分な遺伝カウンセリングができる施設からの検体のみを受領している信頼できる検査会社です。

検査でわかることは、赤ちゃんの染色体の中で21 番、18 番、13 番染色体の数的変化の有無です。検査結果がでるまでには約 2 週間かかります。検査結果は遺伝カウンセリング外来で説明します。検査結果が染色体疾患を疑うという結果であった場合には、その結果の意味やその後の確定的検査を受けるかどうかの判断などについて、自ら判断できるように遺伝カウンセリングを行いながらサポートいたします。

後述のように、本研究は臨床研究として行われ、検査を受けた方の結果や転帰などを把握してその内容は研究事務局へ送付されます。事務局へ送付される報告内容は無記名ですので個人情報は含まれません。なお、研究への参加を希望しない場合には、検査を受けることはできません。

4．検査に伴う利益と不利益

本検査のメリットは、赤ちゃんの 21 番、18 番、13 番染色体の数的変化による疾患の有無の可能性を知りたい場合に、絨毛検査や羊水検査などの流産のリスクのある侵襲的な検査を行わないで結果を得ることができることです。

本検査のデメリットは、採血が必要なことと自費診療になることです。また検査の結果に動揺したり、混乱したり、不安や心配になる可能性があります。

5．本検査は臨床研究として行われます

羊水検査や絨毛検査と同様に、母体血胎児染色体検査を受ける前後の遺伝カウンセリングは不可欠です。特に新しい検査であり、検査を受ける意味、検査の限界、検査の結

果とその後の対応など、いままで以上に細心な注意を払った遺伝カウンセリングが必要となります。母体血胎児染色体検査は、侵襲がなく流産のリスクがないため、適切な遺伝カウンセリングを受けないで安易に検査を受けることが懸念されます。そのため、十分な遺伝カウンセリングの提供が可能な限られた施設で限定的に行われるべきとされています。そこで当センターならびに研究協力施設において十分な遺伝カウンセリング体制を整えて臨床検査として実施し、検査結果とその後の対応や転帰を調べます。この研究の目標は、ただ検査を受けて頂くだけではなく、検査の実態(検査を受けた方の結果とその後の対応や転帰など)を把握して解析できる体制を整備することを目的としています。なお、研究結果は、日本産科婦人科学会が将来的に行う症例登録制度の作成のために、学会に提供されます。

研究は母体血胎児染色体検査を希望する妊婦さんを対象として、2014 年 4 月頃から開始し、35,000 人の妊婦さんに参加して頂く予定です。

6．研究に参加することによる利益と不利益

本研究の予測される成果として、検査を受けるに際して遺伝カウンセリングを適切に行って検査の実態を登録する体制が整うことで、将来検査を受けられる方へ貢献することができるといえます。

7．研究参加の自由と同意撤回の自由

検査を選択され研究に参加するかどうかは自由で、ご自身および配偶者に相当する方お二人でお決めいただきます。研究参加を選択されない場合にも何ら不利益はありません。また、いったん同意された後でも、いつでも同意を撤回することができます（検査を受けた後に同意撤回された場合は、検査結果を伝えないようにいたします。採血をした翌日以降に同意撤回のご連絡をいただいた場合には、血液がすでに検査会社に送られているため、検査費用の返金はできません。）。

本研究では配偶者の方も同意をいただく必要があるため、配偶者の方とは一緒によくお読みください。他の家族の方と一緒にご覧いただいても結構です。

この検査を選択される場合は、「同意書」にご自身および配偶者の方のお二人の署名をお願いします。

8．費用負担

本研究で実施する検査は自己負担の検査で自費診療となります。検査費用は、約 [redacted] です。

9．研究結果の学術的発表と個人情報の保護

一般に、新しい検査法を臨床に導入した際には、その精度や利用価値についてのデー

タを正しく蓄積し、学問的に公表していくことが必要です。本研究で実施する検査は、日本では2013年4月に開始されたばかりであり、その結果やその後の対応と帰結などは、医療の進歩にかかわる大切な情報となります。そのため、カルテ情報を収集させていただきます。またそれらを含めて、学術集会・論文などで発表させていただきます。その場合には妊婦さん個人を特定できるような情報は完全に削除し、個人情報の保護には十分な配慮を講じます。

10. 研究組織

この臨床研究は、出生前診断に精通した臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラーが複数名所属し、専門外来を設置して診療している施設が共同でおこなう研究です。当センターの他に以下のような複数の施設で行います。

この臨床研究は臨床検査会社その他民間企業からの資金援助は受けておりません。

研究実施施設（2013年11月30日現在）

[redacted]

11. 問い合わせ先

この臨床研究全体の責任者・連絡窓口は以下の通りです。

研究責任者：左合　治彦
国立成育医療研究センター　周産期・母性診療センター長
〒157-8535　東京都世田谷区大蔵2-10-1
TEL：　03-5494-0181（代）

研究事務局：[redacted]

施設内担当医師

左合　治彦：国立成育医療研究センター　周産期・母性診療センター　センター長

[redacted]

同　意　書

国立成育医療研究センター　理事長　殿

私は、「母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究」について、以下の項目について十分説明を受けました。

※下記の項目の中で理解できたものに☑チェックして下さい。

- □ はじめに
- □ 胎児血中 cell-free DNA 胎児染色体検査について
- □ 検査の方法について
- □ 検査に伴う利益と不利益
- □ 本検査は臨床研究として行われます
- □ 研究に参加することによる利益と不利益
- □ 研究参加の自由と同意撤回の自由
- □ 費用負担について
- □ 研究結果の学術的発表と個人情報の保護
- □ 研究組織
- □ 問い合わせ先

上記のすべての事項について担当医師から説明を受けよく理解しましたので、この検査を受諾することにいたします。

平成　　年　　月　　日

患者本人署名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

配偶者署名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

説明担当医署名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

同　意　撤　回　書

国立成育医療研究センター　理事長　殿

私は、「母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究」に関して、その同意を撤回します。

同意撤回日：平成___年___月___日

ご署名：_____

確認医師　確認日：平成___年___月___日

確認者：_____