

第4版 2020年7月20日作成

第5版 2020年12月1日作成

第6版 2021年11月1日作成

「反復体外受精・胚移植(ART)不成功例、習慣流産例(反復流産を含む)、染色体構造異常例を対象とした着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)の有用性に関する多施設共同研究」への参加のお願い

この説明文書は、これから医師がお話しする臨床研究について書かれたものです。この PGT-A 臨床研究への参加は、この説明文書をよく読んでから検討してください。説明を受けたその場で決める必要はありません。この説明文書を持ち帰っていただき、ご家族などのまわりの方と相談してから決めることもできます。参加してもよいとお考えの場合は、最終ページの「同意書」に、ご自身と配偶者(夫)お二人とものご署名が必要です。(日本産科婦人科学会の見解により、通常の体外受精や、受精卵を対象とした研究では夫婦の同意、署名が必須です。)また、体外受精を行う方は「挙児を強く希望する夫婦で、心身ともに妊娠・分娩・育児に耐え得る状態にあるもの」とされており、戸籍上の夫婦であれば未成年であっても、年齢に制限はありません。今回あなたに参加をお願いする臨床研究は、日本産科婦人科学会および各医療機関の臨床研究倫理審査委員会の承認を受けて行われるものです。

1. 臨床研究について

臨床研究とは、一般の方にご協力いただき、新しい治療法が有効かどうかを調べることです。現在、普通に行われている治療の中には、普通に行われる治療となる前に、臨床研究としてその効果を調べながら発展してきたものがたくさんあります。

2. 研究参加の任意性と撤回の自由

この研究に参加するかどうかは、あなたの自由意志で決めて下さい。研究への参加は決して強制ではありません。研究に参加されなくても、不利益になるようなことはありません。一旦同意された場合でも、いつでも同意を撤回することができます。その場合にも、あなたの不利益になるようなことはありません。同意を撤回した場合には、それまで保管されている検体や解析結果などを廃棄し、診療記録などをそれ以降に研究目的として用いることはありません。ただし、同意を撤回した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、全体をまとめた結果などを廃棄することができない場合があります。同意書の原本は、体外受精を行う病院で保管し、あなたには、その写し一部をお渡しします。

3. この臨床研究の目的、概要について

この臨床研究の題名は「反復体外受精・胚移植(ART)不成功例、習慣流産例(反復流産を含む)、染色体構造異常例を対象とした着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)の有用性に関する多施設共同研究」です。

第4版 2020年7月20日作成

第5版 2020年12月1日作成

第6版 2021年11月1日作成

体外受精は不妊治療として広く行われており、わが国では年間4万人以上の赤ちゃんが体外受精により生まれています。治療を受ける女性の高齢化などにより、なかなか妊娠しない方や、流産を繰り返す方が最近増えています。その理由に受精卵の染色体が合わないこと(解説①)が理由として挙げられています。染色体の数に異常があると、その受精卵は着床できなかつたり、着床できたとしても妊娠初期に流産となつたりしてしまいます。染色体の数は受精卵の形を見ても判らないので、知らないまま子宮に戻し、何度も流産を繰り返したり、なかなか妊娠しなかつたりして、精神的、身体的な苦痛を経験する方がいます。そこで、最新の解析技術(解説②)を用いて受精卵の染色体数を調べ、数の異常がない受精卵を子宮に戻すことで、流産を減らし、妊娠率や出産率を高める試みが提案されています。諸外国では、受精卵の染色体数を調べるのがすでに行われており、理論的にはうまく行きそうに思えるのですが、実は本当に一人一人の女性にとって出産できる可能性が高くなるのか、いまだ結論が出ていません。

PGT-Aでは、体外受精によって得られた受精卵の一部をちぎりとって(生検して)、子宮に戻す前に検査します。生検した一部に異常がなくても、移植する受精卵の全てに異常がないとは言えないため、思ったほど成功率が高くないと言われていています。また、受精卵はとてもデリケートなので、受精卵の生検は、残った受精卵に大きなダメージとなり、もともと妊娠できるはずだった受精卵が、妊娠できる力を失う危険性があることが指摘されています。また、検査方法は完璧では無いため、判別がつかず、そのまま移植すれば妊娠するかもしれない受精卵に疑いを持って、捨ててしまう危険性も指摘されています。

PGT-Aを含む着床前診断は、これまで日本産科婦人科学会が示す「着床前診断に関する見解」により禁止していたため、日本ではその有効性を検討することも行われていませんでした。しかし、最近の遺伝学的解析法の進歩により、染色体の量を正確に検査しながら、遺伝情報は扱わない検査方法(アレイCGH、NGSなど)が開発され、現在、日本以外の国でPGT-Aを行う事で妊娠率や流産率が改善するかどうかを検討しています。期待できる結果を発表している施設もありますが、そうでもないとの意見があり、現在の所、多くの国、および各国の専門の学会でも未だ確定的な結果が得られていません。

2016年から日本産科婦人科学会は、PGT-Aの有効性を調べるためのパイロット試験(ごく少人数の方に参加していただき、有効性を示すための本研究では、どれくらいの方が参加していただかないといけないかを検討する試験)を行いました。合計83名の方がPGT-Aを実施し、移植あたりの妊娠率は約70%(PGT-A非実施では約30%)と明らかに高いことが判りましたが、流産率や一人あたりの妊娠成功率が高くなるかどうかは不明でした。そこで今回、PGT-Aを行う事で、流産率や一人あたりの妊娠成功率が高くなるかどうかを確かめるために、本研究を行うことになりました(解説③)。

なお、PGT-AがART治療成績の向上に果たす役割は大きいと考えられることから、今後本法は先進医療として実施される予定です。

解説

①染色体異常について

受精卵には遺伝情報を含む染色体が入っています。人間の染色体は1つの受精卵に23ペア、46本入っています。この数が少ない場合や多い場合には、受精卵が子宮にたどり着く5日目までに発育出来なかったり、発育できても子宮に着床できなかったり、着床しても妊娠12週までに胎児の寿命が尽きて流産してしまうことが大半であることが判ってきました。受精卵の染色体の異常には様々な形がありますが、本研究でいう「染色体異常」とは染色体全体の数的異常や、大きな部分的過不足を指すこととします。

②最新の遺伝子解析技術と着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)

体外受精では、採卵した卵子と精子を体外で受精させ(受精卵)、子宮に移植する前に5-6日間体外で育てることが一般的です。十分に発育した受精卵(胚盤胞)から一部の細胞を取り出し、必要な検査を行う技術を着床前診断(PGT)と呼んでいます。このうち、胚の染色体の数的異常の有無を検出する技術を着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)と呼びます。この研究では染色体の数的異常の有無を調べ(解析方法はアレイCGH法(array comparative genomic hybridization)やNGS法(next generation sequencing)、またはそれらと同等の改正方法とし、施設毎に設定する)、得られた結果を一カ所に持ち寄り、複数の専門家が判定することで、一定の精度を保ちながら解析を行います。数に異常がないと判定された胚を子宮に戻すことにより着床不全や流産を防ごうとする技術です。

③遺伝子解析技術と胚染色体異数性に関わる課題

染色体の数的異常があっても、日常生活を送っている人はおられます。染色体の数的異常があっても全例が着床しない、流産するとは断定できません。性染色体などの一部の染色体は、数に多い少ないがあっても、概ね日常生活に支障がないことが判っています。また、染色体の種類やアンバランスの程度によっても、その状態は大きく異なります。常染色体が少ないと着床しない、あるいは流産することが経験上判っています。常染色体が多い場合も、ほとんどは着床しない、あるいは流産することが判っていますが、ごく一部の染色体では流産を免れることができることが判っています。同じ染色体数でも生まれてくることができる赤ちゃんがいる一方で、大半の受精卵が流産してしまうのは、お母さんと赤ちゃん(受精卵)の個人差によるものだと理解されています。従って、受精卵の染色体数を検査するPGT-Aの実施が、社会にどんな影響をもたらすのか、医学的側面以外においても検討していく必要があることが指摘されています。今回の臨床研究は、ARTにおける成功率が低い方や流産を繰り返す方、あるいはそのような可能性が高いことが事前に明らかとなっている方が、無事妊娠・出産するため

第4版 2020年7月20日作成
第5版 2020年12月1日作成
第6版 2021年11月1日作成

に、PGT-Aが有効であるかどうかを医学的に検証するために、施設を限定して行うことを認めたものです。

4. 本研究の研究組織

このPGT-Aの有用性を検討する臨床研究は、日本産科婦人科学会で承認され、実際にあなたが体外受精を行う病院でも臨床研究倫理審査委員会で個別に承認され、本学においては、徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会にて承認されて研究機関の長の許可を得て行われるものです。

4-1. 研究責任者

日本産科婦人科学会着床前胚異数性検査に関する小委員会委員長
徳島大学医歯薬研究部長 苛原 稔

4-2. 共同研究者

日本医科大学名誉教授 竹下 俊行
東京女子医科大学大学院医学系研究科先端生命医科学系専攻遺伝子医学分野・教授
山本 俊至

4-3. 本臨床研究参加施設

あなたが現在体外受精治療を行っている施設を含む日本国内の多施設で本臨床研究は実施されています。

5. あなたが研究対象者として選ばれた理由

以下に示す基準に該当する方に、本研究への参加をお願いするものです。

【反復ART不成功】

選択基準

- 1) 日本産科婦人科学会の定めるART適応基準に合致する方
- 2) 体外受精・胚移植実施中で、直近の胚移植で2回以上連続して臨床的妊娠が成立していない方
- 3) 臨床研究の参加に配偶者と共に文書による同意の取得が可能な方

除外基準

- 1) 夫婦両方の染色体検査(必須ではありませんが)の結果、いずれかに均衡型構造異常が認められる方
- 2) 重篤な合併症を有する方

第4版 2020年7月20日作成

第5版 2020年12月1日作成

第6版 2021年11月1日作成

3) その他、臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師が不適切と判断した方

【習慣流産(反復流産を含む)】

選択基準

- 1) 日本産科婦人科学会の定めるART適応基準に合致する方
- 2) 過去の妊娠で臨床的流産を2回以上経験し、流産時の臨床情報が得られている方
- 3) 臨床研究の参加に配偶者と共に文書による同意の取得が可能な方

除外基準

- 1) 夫婦両方の染色体検査の結果、いずれかに均衡型構造異常が認められる方
- 2) 重篤な合併症を有する方
- 3) 明らかに流産の原因となる子宮形態異常や抗リン脂質抗体症候群と診断された方
- 4) その他、臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師が不適切と判断した方

【染色体構造異常】

選択基準

- 1) 日本産科婦人科学会の定めるART適応基準に合致する方
- 2) 夫婦いずれかにリプロダクションに影響する染色体構造異常を有する方
- 3) 臨床研究の参加に配偶者と共に文書による同意の取得が可能な方

除外基準

- 1) 重篤な合併症を有する方
- 2) その他、臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師が不適切と判断した方

6. 本研究に参加して頂く患者さんの人数

2回以上胚移植を行っても妊娠しない方(反復ART不成功)2500例、習慣流産の方1000例としています。染色体構造異常例は患者さんが希なため上限を設定せず、本研究が終了する時点で登録を締め切ることとしています。徳島大学病院でご参加いただく方は70例程度(反復ART不成功症例で50例、習慣流産症例で10例、染色体異常症例で10例)の予定です。

尚、反復ART不成功例では、症例数が1,000例になる毎に中間解析を行い、主要評価項目に有意な結果がえられることが明らかであることが確認された時点で症例登録を終了することがあります。

7. 本研究の流れ

◆前述の「5. あなたが研究対象者として選ばれた理由」で示したように、あなたが研究対象者として適格であり、参加を希望し同意書に署名し提出された時点で、本研究への登録を行います。

第4版 2020年7月20日作成

第5版 2020年12月1日作成

第6版 2021年11月1日作成

◆登録された方が、研究期間内に行う、PGT-Aを伴う複数回の採卵、胚移植を研究対象としています。

◆採卵、体外受精、培養、胚盤胞までの過程は、通常当院で実施する治療(体外受精)と全く同じです。

1) 体外受精のために過排卵刺激して卵子を回収します。

2) 回収した卵子の体外受精(または顕微授精)を確認し培養します。

◆胚盤胞が得られた場合にPGT-A検査のための生検を実施することが本研究に特有のプロセスです。

3) 胚盤胞が得られたら、数個の細胞を生検します。

本研究では、採卵5日目の胚盤胞期の栄養外胚葉(将来胎盤になる部分)から、顕微鏡下で胚盤胞を把持し透明帯に穴を開けて中の数細胞を生検します。

4) 胚盤胞から採取した細胞(生検細胞)をPGT-A解析施設(別紙参照)に輸送します。

5) 生検後の胚盤胞は一旦凍結します。

6) 生検細胞の染色体解析により、染色体の数が正常かどうかの判定を行います。

検査施設では、この細胞からDNAを増殖させて、適切な方法で染色体の数の異常を調べます。

◆移植及び移植後の手順については通常当院で実施する治療方法(凍結胚移植)と同じです。

7) 移植に適する胚と判定された胚盤胞を融解して子宮内に移植します。

8) 妊娠が成立した場合は、妊娠12週前後まで注意深く診察を継続します。

9) 以後の妊婦健診、分娩(ART施設と妊婦健診、分娩施設が異なる場合を含め)は通常の体外受精と同じです。尚、分娩までの経過は、通常どおり体外受精を行った患者さんと同じように日本産科婦人科学会への登録をお願いしています。

8. 研究期間について

登録期間は各体外受精を行う病院の倫理委員会で承認された日から2022年12月末日までとなります。なお、胚移植を行い妊娠された場合は、12週時に妊娠が継続しているかどうかを調査させていただきます。妊娠・分娩経過を確認する調査期間は2023年12月末日までとなります。

9. 胚移植に用いる胚(胚盤胞)について

PGT-Aの解析で移植に適するとされる胚は、PGT-A解析結果により染色体の数的異常がないと判断された胚です。その胚が本当に移植に適するかの判定には、高度な専門的知識が必要です。移植に適すると判定された胚について、体外受精を行う病院でもう一度移植に適するかどうかを慎重に判断し、説明を行ったうえで胚移植を行います。複数の胚が移植に適すると判定された場合には、その中から最も適していると判断した胚を1個だけ子宮に移植します。

第4版 2020年7月20日作成

第5版 2020年12月1日作成

第6版 2021年11月1日作成

PGT-A 解析では、移植には適さないと判断された胚の中に必ずしも妊娠しない、または流産するとは限らない胚が含まれることがあります。そのような胚しか無い場合の対応は、担当の医師と相談が必要となります。

10. 生まれてくる子供の性別に関する情報の取り扱いについて

PGT-A の解析結果には生まれてくるお子さんの性別に関する情報が含まれています。女の子であれば 46,XX、男の子であれば 46,XY となります。今回の研究では、この技術が男女の産み分けにつながることを避けるために、染色体の数が 46 である場合は、性染色体に関する情報はご夫婦には開示されません。一方で、性染色体の解析結果に注意が必要な場合は、治療されている施設の遺伝専門医(あるいは連携している施設の遺伝専門医など)が、性染色体の解析結果も含めた解析結果を開示しながら慎重に遺伝カウンセリングを提供します。

11. 研究協力事項について

1) 患者さん本人の情報のご提供

夫満年齢、妻満年齢、身長、体重、不妊期間、ART の適応、既往臨床妊娠回数、生児数、既往流産回数、既往採卵回数、既往胚移植回数、既往胚移植で妊娠が成立していない回数、PGT-A 同意前の最終採卵年月日、PGT-A 同意前の胚移植年月日とその転帰、夫婦染色体異常の有無、抗リン脂質抗体症候群の有無、既往妊娠歴の詳細、既往流・死産時の染色体異常の有無とその詳細、子宮形態異常の有無、重篤な合併症の有無、喫煙歴、通算採卵回数、通算移植回数

採卵時の ART 症例登録番号、採卵年月日、治療方法(授精方法)、精子回収法、卵巣刺激法、AMH、FSH、ゴナドトロピン投与量、最大 E2、採卵数、MII 卵数、受精卵数、胚盤胞数、生検実施胚数、生検サンプルの種別、生検成功胚数、凍結胚数(生検実施胚)、凍結胚数(生検非実施胚)

移植時の ART 症例登録番号、移植年月日、移植周期の管理方法、HCG 使用の有無、移植された胚の分類、PGT-A 結果の詳細、移植された胚の分類、移植時子宮内膜厚

妊娠 4 週の HCG 値、妊娠 5 週の HCG 値、GS 数、胎児数、12 週時点での心拍陽性胎児数、流産時染色体解析結果、分娩週数、児体重、性別、先天異常有無と詳細

2) 検査用の検体採取

PGT-A のために受精卵の細胞を一部採取します。

3) 費用

第4版 2020年7月20日作成

第5版 2020年12月1日作成

第6版 2021年11月1日作成

体外受精は健康保険適応がありませんので、これにかかる費用は自費負担となり、通常の治療と同等の費用がかかります。得られた受精卵の解析にかかる費用も病院が定める費用を自費負担して頂きます。当院では胚1個につき、9万円(税別)の費用負担が発生します。

12. 研究対象者にもたらされる利益および不利益

予想される利益

PGT-Aを実施すると移植あたり妊娠率が上昇すること(パイロット試験では60%程度)、流産率が低下すること(パイロット試験では10%程度)、さらには患者さんが出産できる可能性が高くなる可能性があること(パイロット試験では30-40%程度)が期待されます

予想される不利益

胚生検時のダメージによる着床不全、流産などの可能性は否定できません。そのため、PGT-Aを実施した場合に生児獲得率が低下することも起こり得ます。諸外国のデータによると、PGT-Aの誤判定は5~15%と報告されています。本臨床研究では染色体数の異常を調べることを目的としています。検査結果に含まれる判定不能な所見は告知されません。

4歳の時の発達、5~6歳の時の心理社会因子について調べた調査では着床前診断を受けた児と受けていない児の差はないと報告されています。しかし、長期的な経過観察の結果はまだ十分わかっていません。

・検査の限界

今回の方法では流産の15%を占める3倍体、4倍体(染色体全体が1.5倍、2倍に増えている状態)などの判定はできません。さらに、反復流産の25%は胎児染色体正常流産です。したがって、判定が正しくても流産が起こり得ます。父あるいは母の年齢が高いと自然妊娠に比して、生まれてくる児に先天異常が見つかる可能性が若干高くなりますが、それは年齢による影響と考えられています。

本研究により生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

万一本研究に参加することで健康被害が生じた場合は、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供しますが、その際の医療費の自費負担分は患者さんの負担となります。また、見舞金や各種手当などの経済的な補償は行いません。

13. 個人情報の保護

本研究であなたのデータを取り扱う際は、名前や住所などの個人情報を削除して、あなたの個人情報が特定できないように研究用のIDをつけて識別します。さらに、あなたとこの研究対象者識別コードと

第4版 2020年7月20日作成

第5版 2020年12月1日作成

第6版 2021年11月1日作成

を結びつける対応表は、検体を採取した病院で個人情報の管理担当医が厳重に保管します。パスワードをつけたり鍵をかけたりして、個人情報が外部に漏れないよう厳重に管理します。

研究成果が学術目的のために公表されることがありますが、その場合もあなたの個人情報の秘密は厳重に守られ、第三者には絶対にわからないように配慮されます。

また、この研究が正しく行われているかどうかを確認するために、この研究の関係者(病院の職員、モニタリング担当者、監査担当者、臨床研究審査委員会委員、厚生労働省の関係者、研究事務局担当者)などが、あなたのカルテや研究の記録などを見ることがあります。このような場合でも、これらの関係者には守秘義務(記録内容を外部に漏らさないこと)が課せられています。

こうすることによって、あなたの遺伝子の解析を行う者には研究対象者識別コードしか分からず、誰の検体を解析しているのか分かりません。

本研究により得ることとなるあなたのデータは、独自に割り付けた研究対象者識別コードで管理されます。また、いかなる情報であっても本院の外に提供する際には、匿名化された研究対象者識別コードを付し、本院以外の者が患者さんを特定できる情報(氏名、住所、電話番号等)は記載しません。対応表は個人情報管理者および個人情報分担管理者が管理し、管理者以外の者が容易に閲覧できないように保管します。

また、研究に係る関係者は患者さんの個人情報保護に最大限の努力を払います。患者さんの特定は、個人情報管理者および個人情報分担管理者が管理する研究対象者識別コードまたは登録番号を用いて行います。原資料の直接閲覧を行うモニタリング担当者、監査担当者、規制当局の担当者等は、そこで得られた情報を外部に漏えいすることはありません。臨床研究責任医師等が研究で得られた情報を公表する際には、研究対象者が特定できないように十分配慮します。

14. 研究計画書等の開示・研究に関する情報公開の方法

本研究の情報は、大学病院医療情報ネットワーク研究センター・臨床試験登録システム(UMIN-CTR)に登録します。なお、あなたの希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障を来さない範囲内で、この研究計画の内容を見ることができます。また、研究の方法等に関する資料が必要な場合も用意し、説明いたします。

15. 研究参加者への結果の開示

本研究では、PGT-A 解析結果評価委員会の移植に適するか否かの判定結果以外の情報は、研究対象者(患者さんご本人)、ご家族、及び生まれてくるお子さんに開示しません。加えて、ご本人および家族からの開示請求があった場合にも開示されないことをご了承ください。

16. PGT-A に関するカウンセリング

第4版 2020年7月20日作成

第5版 2020年12月1日作成

第6版 2021年11月1日作成

本研究の参加前と、移植に適するか否かの結果の開示の時には、生殖医療専門医とPGT-Aに必要な臨床遺伝の知識を持った遺伝専門医、または認定遺伝カウンセラーがカウンセリングを行います。十分なカウンセリングを受けた上で実施を決定してください。また、事前あるいは治療途中でも希望がありましたら、さらに遺伝カウンセリングを受けることができます。

17. 研究成果の公表

あなたの参加によって得られた研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

18. 研究から生じる知的財産権の帰属

本研究の結果として特許権などが生じる可能性があります、その権利は研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権などをもとして経済的利益が生じる可能性があります、あなたはこれにも権利があるとは言えません。

19. 研究終了後の試料取扱の方針

移植しなかった胚については、通常の体外受精と同様に取り扱います。

PGT-A 解析施設に保管された生検細胞もしくは増幅した産物は、研究期間が終了したら直ちに破棄されます。廃棄は保管していた PGT-A 解析施設の指針に従い廃棄されます。

20. 費用負担および利益相反に関する事項

本研究では、体外受精・胚移植および PGT-A にかかる直接費用は、前述した自費負担分をあなたにご負担していただくこととなります。

尚、研究の実施のために必要な経費（データを集めるシステムの開発と維持、モニタリング、得られた情報の統計解析、解析結果の品質管理のために行われる PGT-A 解析結果評価委員会の運営、研究統括評価委員会の運営）は日本産科婦人科学会が負担することとし、この部分での患者さんの自己負担はありません。

したがって本研究によって組織全体として起こりうる利益相反はありません。また、研究代表者および研究事務局が開示すべき利益相反もありません。本学における本研究の利害関係については、臨床研究利益相反審査委員会の審査を受け、承認を得ております。

21. 問い合わせ先

英ウィメンズクリニック 理事長 塩谷雅英（電話番号:078-392-8723）