

14.2. 試験にかかる費用負担

この研究は、厚生労働省科学研究費で行う。
企業から無償提供を受ける事項はない。

14.3. 健康被害の補償及び保険への加入

14.3.1. 健康被害の補償

今回の臨床研究では、既に生児獲得後や採卵より3年以上経過により不要となった余剰卵（廃棄卵）を使用するため、受精卵をヒトやヒト以外の動物に戻すことはなく、研究使用後は直ちに破棄する。そのため、患者に健康被害を及ぼすことはない。

14.3.2. 補償・賠償保険への加入

賠償・賠償保険などの加入はない。

15. モニタリングと監査

15.1. モニタリング

常に研究代表者と分担者が研究を担当し、個人を識別できない形で記録を記載する。

15.2. プロトコール違反・逸脱

モニタリングにより下記のプロトコール違反・逸脱が発見された場合は本症例を除外する。

違反 Violation

試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす、担当医に原因がある、故意または系統的、危険または逸脱の程度が著しい、臨床的に不適切であるなどのプロトコールの規定からの逸脱。

逸脱 Deviation

違反や許容範囲に含まれないプロトコールの規定からの逸脱。

許容範囲 Acceptable deviation

試験毎に設けた許容範囲内のプロトコールの規定からの逸脱。

15.3. 監査

施設訪問監査は実施しない。

16. プロトコールの内容変更

実施計画書の内容を変更する場合には、変更在先立ち、「プロトコールの内容変更申請書」を東北大学大学院医学系研究科倫理委員会に提出し、承認を得る必要がある。

変更内容が試験実施計画の重要な変更と考えられるか否かによって、以下の改正か改訂に相当するかは東北大学大学院医学系研究科倫理委員会が決定し承認する。

改正 Amendment

試験の被験者のリスクを増大させる、試験の主要評価項目に関係するなどの試験計画の重要な変更と考えられる変更。東北大学大学院医学系研究科倫理委員会及び参加施設の IRB の審査承認を要する。

改訂 Revision

試験の被験者のリスクを増大させる可能性がない、試験の主要評価項目に関係しないなどの試験計画の軽微な変更。東北大学大学院医学系研究科倫理委員会及び参加施設の IRB の審査承認を要する。

- 重大性に関わらず、全ての改定内容とその理由を主任研究者の所属する研究機関の倫理審査委員会に報告する。
- 改定内容が重大と判断される場合、主任研究者の所属する研究機関の倫理審査委員会での再審査および承認を要する。
- 重大と判断されるプロトコールの改正とは、以下のいずれかの項目が変更されることをいう。
 - 1) 試験デザイン
 - 2) 研究対象（適格基準）
 - 3) エンドポイント
 - 4) 目標症例数
 - 5) 予期される有害事象
- プロトコールに改定があった場合には、試験責任医師は、それに応じて被験者への説明文書を改定する。
- 改定内容が症例登録票や症例報告書の様式に影響する場合は、主任研究者はデータマネジメント責任者に症例登録票または症例報告書の様式の改定を依頼する。

17. 試験の終了と早期中止

25 例終了した段階で中間解析に移り、50 例終了した段階で試験を終了とし、最終データ解析に移る。

また、想定していないが何らかの重篤な有害事象が生じた場合は、研究を早期中止する。

18. 記録の保存

収集したデータについては研究代表者が本試験終了も保管するものとする。原資料（診療記録等）ならびに試験実施医療機関で保管される書類（実施計画書、同意説明文書等）については、実施医療機関が許可する最長期間保持するものとする。

19. 研究結果の帰属と発表

新たに得られた知見などは東北大学医学部産婦人科ホームページ (<http://www.ob-gy.med.tohoku.ac.jp/index.html>) に掲載し国民に広報する。そして、積極的に国内外の学術集会や一流雑誌を通じて報告していきたいと考えている。

また、臨床試験登録（臨床試験登録番号：UMIN000012692）を行っている。

20. 研究組織

研究代表者：宇都宮裕貴

研究担当者：志賀尚美

データ管理者：庄子美紀子

事務局：東北大学病院 産婦人科

住所：〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1

電話番号：022-717-7254

FAX 番号：022-717-7258

「研究協力施設」

弘前大学産婦人科

研究担当者：福井淳史

住所：〒036-8563 青森県弘前市本町 53

電話番号：0172-33-5111

秋田大学産婦人科

研究担当者：寺田幸弘

住所：〒010-8543 秋田県秋田市 広面字蓮沼 4 4-2

電話番号：018-834-1111

山形大学産婦人科

研究担当者：高橋俊文

住所：〒990-9585 山形県山形市飯田西 2 丁目 2-2

電話番号：023-633-1122

福島県立医科大学産婦人科

研究担当者：菅沼亮太

住所：〒960-1247 福島県福島市光が丘1

電話番号：024-547-1563

21. 文献

- (1) Okutsu O. Human embryo grading. *J Mamm Ova Res.* 2008. 25:90-7.
- (2) Yamanaka M, Abe H, et al. Prediction for developmental competence of human blastocyst based on its oxygen consumption. *Fertil Steril.* 2011. 26:3366-71.
- (3) Yamanaka M, Abe H, et al. Developmental assessment of human vitrified-warmed blastocysts based on oxygen consumption. *Hum Reprod.* 2011. 26:3366-71.
- (4) Abe H. A non-invasive and sensitive method for measuring cellular respiration with scanning electrochemical microscopy to evaluate embryo quality. *J Mamm Ova Res.* 2007. 24:70-8.
- (5) Utsunomiya T, Abe H, et al. Evaluating the quality of human embryos with a measurement of oxygen consumption by scanning electrochemical microscopy. *J Mamm Ova Res.* 2008. 25:2-7.

22. 付録

説明文書・同意書、添付文書は申請書に添付した。

臨床研究へのご協力に関する
説 明 文 書 （改訂版）

本臨床研究の課題名

「受精卵呼吸測定装置を用いた臨床試験に橋渡しするための安全性および有用性に関する研究」

1 本臨床研究の概要・背景

近年、晩婚化や出産希望年齢の上昇に伴い生殖医療の需要は著しく増加しています。しかしながら、多胎妊娠による母体合併症や低出生体重児の増加が大きな社会問題となり、生殖補助医療における多胎妊娠防止のため、原則として単一受精卵を移植することが提唱されました。しかしながら、法的な拘束力はないため、未だ症例によっては複数個の移植が行われているのが実情であります。また、2013年8月に不妊治療助成に年齢および回数制限が追加されることが決定し、今後は優良な受精卵を選別し妊娠率を向上させることが一層重要となりました。現在、獲得された複数の受精卵は形態のみで評価を行っていますが、観察者間での結果に差が生じてしまうことが多くあります（図1）。

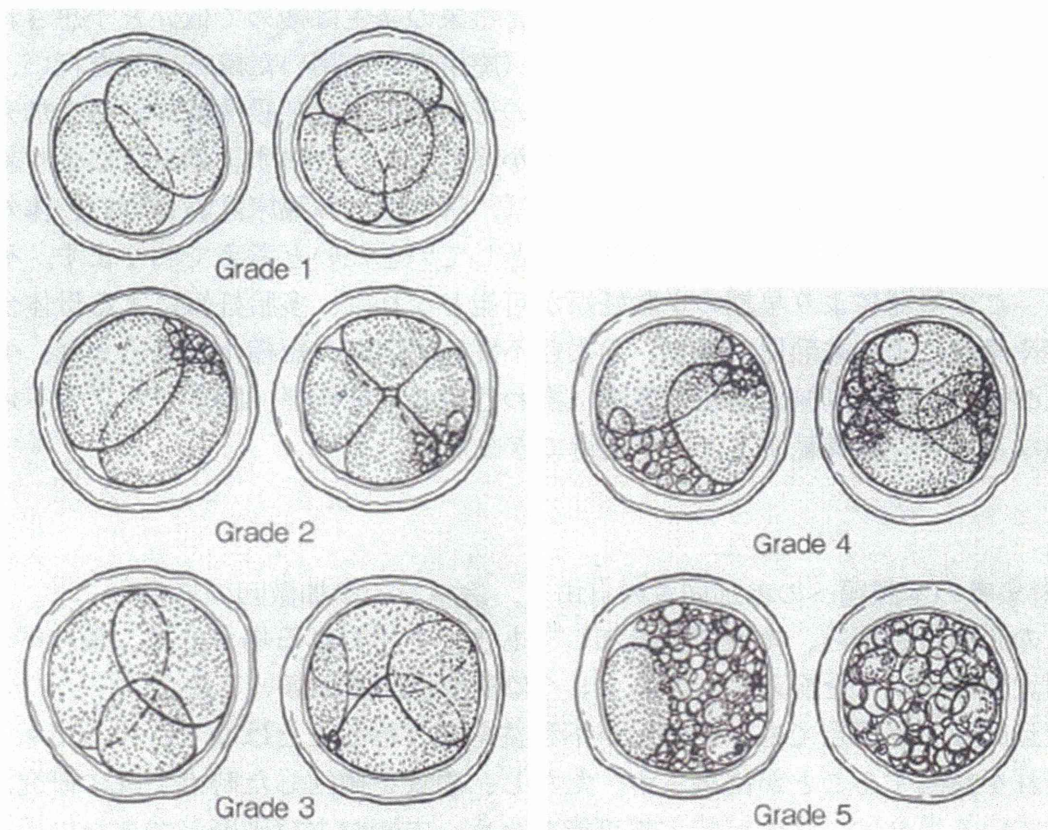


図1. 受精卵の形態学的な評価（Veeck分類）

我々はこれまでに受精卵の呼吸機能と卵品質が相関することに着目し、その有用性を報告してきました。この手法は非常に高感度である上に、受精卵に直接接触することもないため侵襲もない画期的な装置と考えています。この装置の原型は共同研究者らが開発し、既に測定機器（今後、従来機器と呼びます）として販売しています。これまでに動物の卵を用いて、その機器の有用性と安全性を確認しています。また、ヒト臨床検体においても、従来機器を用いた安全性および有効性が国内医療機関から報告されています。しかしながら、従来機器を用いた正確な呼吸量測定には長時間の訓練が必要ため、標準診療に取り入れるにはハードルが高く、普及の妨げになっています。そのため我々は、2年前より操作性および測定精度の向上を目的にパナソニック・ヘルスケア社と共同で新しい測定機器を開発してきました。

2 本課題の目的及び医学・医療における意義

新しい装置は卵を育てる培養器に受精卵を置き、煩雑な操作なしに受精卵の呼吸量を測定でき、従来機器において不可能であった操作の単純化を可能にしたものです。また、従来機器と同様に直接受精卵に触れることはなく、非常に弱い電流を流すのみで測定可能なため有害事象の発生は極めて低いと予想されます。今後、開発機器によるヒト余剰卵（廃棄卵）を用いた臨床研究を行い、その有用性および安全性を検討し、従来の形態の評価に呼吸機能の評価を加えることにより優良卵の選別が可能となるか検討していきます。本研究により新しい装置の有用性・安全性が確認されれば、将来的には臨床試験を行い、体外受精を行う際に本機器の使用を標準診療としていきたいと考えております。そして、この機器により早期の単胎妊娠が可能となれば、多胎妊娠による母体合併症や早産による未熟児の減少、および不妊診療期間の短縮化が見込まれ、少子化改善、医療費削減、周産期医療に携わる医師不足解消、医療インフラ不足解消などに大いに貢献することが期待できます。

3 対象者の本課題への参加同意の自由と、途中での参加撤回の自由

この説明書を読み、本研究に参加してもよいと思われる場合には、最終ページの同意文書に日付を記入し、署名もしくは記名捺印をお願いします。

一旦同意した場合でも、あなたが不利益をこうむることはなく、いつでも自由にそれを撤回することが出来ます。ただし、同意を撤回した時点で既に研究が開始している場合は、症例が特定不可能なため、中断および破棄ができない場合があります。

4 本課題の実施期間

登録は平成26年4月1日から1年間を予定しています。

5 本課題の実施体制（共同研究者等）

この臨床研究は東北大学産婦人科が中心となり、弘前大学産婦人科、秋田大学産婦人科、山形大学産婦人科、福島県立医科大学産婦人科と共同で行われます。

6 本課題の対象者（対象の受精卵）

既に生児獲得後や採卵後3年以上が経過し、不要となった余剰卵（廃棄卵）を所有している方が対象です。

7 本課題の実施方法

・測定方法

まず、受精卵を育てる培養器というものの中に開発した装置を設置します。次に受精卵を中央のチップと呼ばれる部分のくぼんだ場所に置きます（図2）。約5分間培養器内で静置し、微弱な電流を流すことにより受精卵の呼吸量を測定します。これは従来機器において不可能であった操作の単純化と培養器内環境下での測定を可能としたものです。

手順ですが、受精後3～7日目の卵を用いて呼吸量を測定し、通常の培養に戻します。さらに培養を継続しますと良好受精卵では分割を繰り返し、桑実胚（5日目頃）⇒胚盤胞（6日目頃）⇒孵化（7-8日目頃）、という形態の変化を起こします。一方、不良卵は途中で分割が停止してしまいます。

・評価方法

受精3～7日目に呼吸量測定と従来から行われている形態学評価をします。次に受精卵が孵化するまでの形態変化を確認し、呼吸量と比較検討します。また、従来からの顕微鏡による形態評価と本機器による呼吸量評価を比較検討します。さらに、呼吸量測定装置を用いた際の分割スピードの変化や夾雑物の増減を検討し、これまでの手法と比較した所見を調べます。

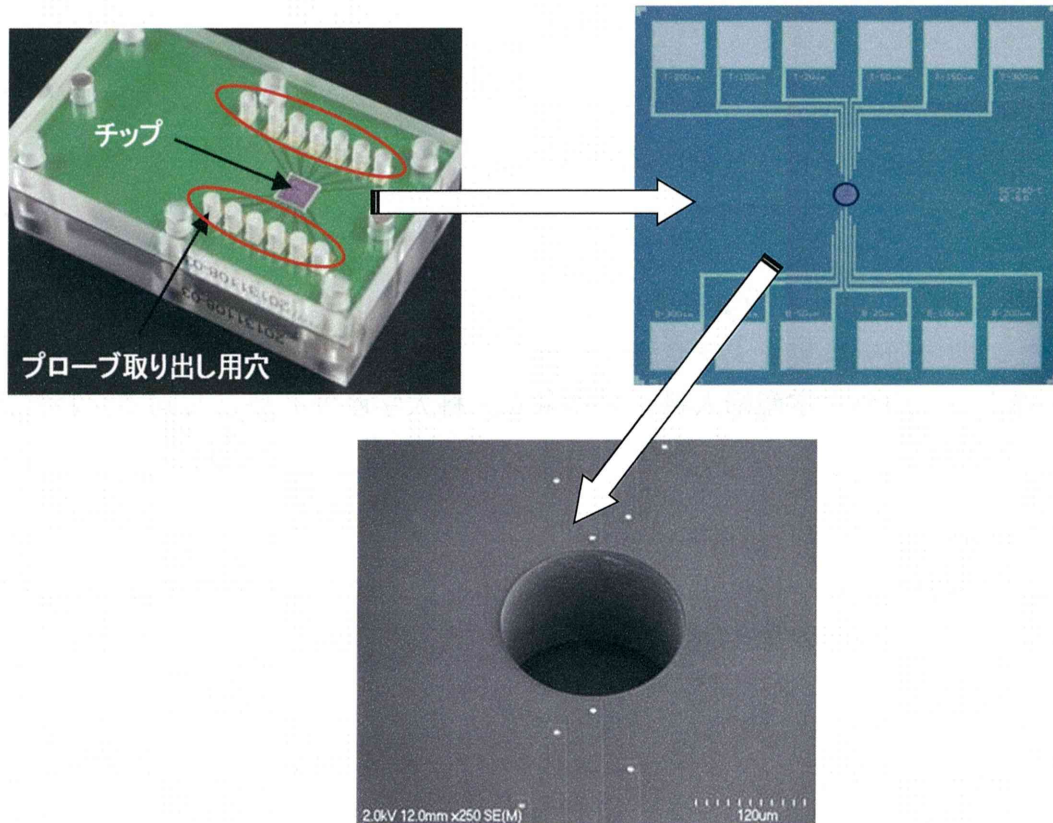


図 2. 開発した呼吸量測定装置 (左上段 ⇒ 右上段 ⇒ 下段 の順に拡大像)
中央の穴に受精後 3～7 日目の卵を置き、培養器の中で測定します。

・本機器使用による有害事象発現の可能性

今回の研究では余剰卵（廃棄卵）を使用するため、受精卵をヒトやヒト以外の動物に戻すことはなく、研究使用後は直ちに破棄します。そのため、本研究により受精卵の所有者に有害事象が発生することはありません。ただし、将来的な研究に反映するため、本機器使用により起こりうる有害事象についても併せて検討します。具体的には、下記のような事象が想定されます。

a) 微弱電流による受精卵への影響

今回開発した機器では、1 電極あたり 0.4-0.5nA（全体で 5-6nA で、従来機器の 1/5 程度）の非常に弱い電流を用いて約 5 分間計測を行います。従来機器では、ヒトおよび動物受精卵に明らかな異常所見（妊娠率、出生数、出生体重、奇形、染色体、生化学的検査など）は認められませんでした。本研究ではヒトやヒト以外の動物に戻すことはありませんので検討項目は限られますが、分割停止率や分割速度の変化、夾雑物の増減を検討します。

b) 測定ウェルからの有害物質溶出の可能性

開発機器が培養液と接する部分はすべてシリコンで覆われており、電流

負荷などにより培養液に溶出することは想定できません。また、それ以外の器具は、日常臨床で使用している機材と同じ成分のものを使用しますので、新しい有害事象が発現する可能性は極めて低いと考えております。しかしながら、予想外の事態も想定し上記の微弱電流と同様に、分割停止率や分割速度の変化、夾雑物の増減を検討します。

8 本課題の資金源，起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
この研究は厚生労働省の科学研究費で行い、患者様の負担は一切ありません。科学研究費の研究代表者が所属する東北大学が中心となり、分担研究者の所属する4つの研究協力施設と共同で研究を行います。

9 本課題の実施に伴う危険性及び問題が生じた場合の対処
今回の試験では、既に生児獲得後や採卵後3年以上が経過し不要となった余剰卵（廃棄卵）を使用します。所有する患者様には危険や問題が生じることはありません。

10 資料の保存と廃棄
これらの研究用に使用された受精卵は、本研究以外の目的で使用されることはありません。また、これらのサンプルはヒトやヒト以外の動物に戻すことはなく、本研究が終了次第すぐに破棄されます。尚、研究データに関しては研究終了後も保存します。

11 個人情報の保護
この臨床研究に参加した場合、患者様とその検体が同定できないように連結不可能匿名化されます。あなたを特定できる個人情報を取り扱うことはありませんので、あなたのプライバシーは完全に守られます。

研究結果は学術雑誌や学会で発表される予定です。その際にあなたのお名前や個人を特定できるような情報が使われることはありません。そのため、ご希望があれども、あなたにご自分の研究結果をお知らせすることはできません。

12 本課題に関する問い合わせ先
この研究について疑問や不安があるときや、何かご相談やご意見があればいつ

でもご連絡ください。相談窓口は以下の通りです。

東北大学病院 産婦人科

住所：仙台市青葉区星陵町 1-1

電話番号：022-717-7254

FAX 番号：022-717-7258

担当医師：宇都宮裕貴

13 経過中及び終了後の対象者からのクレームにつきまして

この研究の途中で協力を中止したいと思っても、ご本人の検体を特定できませんので中断することは不可能です。また、調査中に不快な思いをされた場合などは、必ず担当医師にお伝えください。担当医師に言いにくい事は他のスタッフにお伝えいただいても結構です。いずれの場合でも、あなたの今後の治療で不利益を受けることはありません。

説明年月日 平成 年 月 日

説明者所属 _____

説明者氏名 _____

