

研究実施計画書

1 研究の名称

母乳バンクからのドナーミルク提供システム構築に関する検討

2 研究の実施体制（研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む。）

2-1) 昭和大学内の研究体制（研究者名）

| | | | |
|-------|--------------------|------|-------|
| 研究責任者 | 医学部小児科学講座（江東豊洲病院） | 准教授 | 櫻井基一郎 |
| 分担研究者 | 医学部小児科学講座 | 教授 | 水野克己 |
| | 医学部小児科学講座 | 講師 | 宮沢篤生 |
| | 医学部産婦人科学講座（江東豊洲病院） | 教授 | 大槻克文 |
| | 医学部小児科学講座（江東豊洲病院） | 研究生 | 遠藤美緒 |
| | 成育医療研究センター病院 | 新生児科 | 和田 友香 |

2-1-1) 全体の研究体制

<研究代表者>

| | | |
|---------------|----|------|
| 昭和大学医学部小児科学講座 | 教授 | 水野克己 |
|---------------|----|------|

<実施施設・研究責任者>

| | | |
|-----------------------|-----|-------|
| 昭和大学医学部小児科学講座（江東豊洲病院） | 准教授 | 櫻井基一郎 |
| 東京薬科大学薬学部 臨床薬理学教室 | 教授 | 平野俊彦 |

<研究事務局>

昭和大学江東豊洲病院 小児内科
 櫻井基一郎（研究事務局代表）
 〒135-0061 東京都江東区豊洲 5-1-38
 電話：03-6204-6000

2-2) 個人情報管理責任者(昭和大学)

| | | |
|-------------------|----|------|
| 医学部小児科学講座（江東豊洲病院） | 講師 | 櫻井裕子 |
|-------------------|----|------|

2-3) 共同研究者

| | | |
|-------------------|----|------|
| 東京薬科大学薬学部 臨床薬理学教室 | 助教 | 田中祥子 |
|-------------------|----|------|

3 研究の背景及び目的

3-1) 研究の背景

超早産児に対する母乳栄養は、壊死性腸炎、重症感染症、未熟児網膜症、慢性肺疾患などの罹患率を低下させるため“薬”としての役割を持つ。中でも、壊死性腸炎は救命率の低い疾患であり、救命できても将来のQOLの低下につながるため、母乳栄養による予防が最も重要である。また、母乳栄養により輸液期間ならびに入院期間の短縮効果が期待されており、新生児医療にもたらす恩恵は大きい。早産児に対する母乳育児の重要性が認識された結果、この数年、豪州、中国、台湾、フィリピン、トルコ、ポーランドなど世界各国で母乳バンクが開設された。しかし、日本には母乳バンクがなく、母乳バンクとして満た

すべき基準も設けられていないのが現状である。現在、母乳が必要と判断された場合、母親の母乳が得られなければ、“もらい乳”（他の母親の母乳）を与えている。母乳は体液であり、感染性の問題からも推奨される方法ではなく、本邦でも母乳バンクの設立が喫緊の課題となっている。

3-2) 研究の目的

これまで、研究代表者・水野克己は、昭和大学病院にて医の倫理委員会の承認（承認番号 1431：平成 25 年 7 月 11 日受理）のもと、北米人乳協会（HMBANA）や英国の NICE ガイドラインに準じて、実際にドナーの選定、登録、母乳の検査ならびに低温殺菌処理を行いドナーミルクを提供できるように整備を行ってきた。並行して“母乳バンク運用ガイドライン”も作成した。昭和大学江東豊洲病院内に、この基準を満たした“認定”母乳バンクを開設し、ドナーミルクを必要とする児に提供するシステムを構築するとともにレシピエントの両親からの意見も取り入れてガイドラインの改訂につなげたい。また、レシピエントの入院中の臨床所見、治療内容を確認するとともに追跡調査し、ドナーミルクを使わない施設もしくは未使用期間との比較を行う。

また、母乳育児中の薬物療法について添付文書に安全性が明記された医薬品はほとんどないため、母乳育児中に母親が薬物療法を必要とする場合、母親が自身の薬物治療あるいは授乳のいずれかを自己中断することも珍しくない。母乳中の薬物濃度を測定し、母乳中への薬物の移行可能性を解析することができれば、母親は安心して授乳を継続することが可能となる。そのため、母乳バンクに提供された母乳のうち廃棄予定の母乳を研究目的で使用し、母乳中の薬物濃度の測定を実施する。なお、測定は、東京薬科大学薬学部臨床薬理学教室で実施する。

4 研究の方法及び期間

4-1) 対象

ドナー（母乳提供者）：昭和大学江東豊洲病院で出産され、HIV1/2、HTLV-1、B 型肝炎、C 型肝炎、梅毒の感染（キャリア）がない、輸血歴、移植歴がない、母乳提供に影響がある薬剤を使用していない、などの基準をクリアした女性（原則成人女性）を対象とする。

レシピエント（患児）：昭和大学江東豊洲病院に入院している新生児または乳児で母乳栄養の恩恵が大きいと担当医が判断した児。

4-2) 実施施設

昭和大学江東豊洲病院周産期センター（NICU）にてドナーの選定、登録を行う。昭和大学江東豊洲病院母乳バンク（周産期センター病棟薬局に併設）にて提供される母乳の保管、検査、低温殺菌処理、ならびに情報管理を行う。廃棄予定の母乳を使用した薬物濃度の測定は、東京薬科大学薬学部臨床薬理学教室で実施する。（廃棄予定の母乳：ドナーミルクとして登録された母乳のうち使用できない母乳）

4-3) 研究における介入の概要

対象となるレシピエントにドナーミルクを使用する。投与量は児の全身状態および日々の水分摂取量に準じて決定する。（経過中に、母親の母乳のたんぱく質濃度が低く、

成長発達に不適切と判断された場合は、母乳 100ml に対して凍結乾燥したドナーミルク（20ml 由来）を添加することでたんぱく質を強化する場合がある）得られた結果をドナーミルクを使用せず栄養管理を行っている時期、もしくは施設と比較検討を行う。また、本研究では、介入割付は行わない。

4-4) 評価項目

- 1) 主要評価項目
静脈栄養期間
- 2) 副次評価項目
身体計測値、血液生化学所見、臨床所見
- 3) 安全性の評価
 - ・臨床検査
 - ・有害事象（他覚所見）

4-5) 対象とする試料（資料）と入手方法

ドナー側：提供される搾母乳の細菌検査ならびに栄養素の分析を行う。搾乳行為自体は授乳中の女性の多くが経験するものであり、苦痛は伴わない。搾乳時に血液検査施行後 6 か月を超えている場合は、採血して HIV1/2, HTLV-1, B 型肝炎、C 型肝炎、梅毒検査が必要であることを説明する。これはレシピエントの安全性を確保するために行う献血と同様のプロセスであること、痛みを伴うこと、感染症の検査であることを説明する。

ドナーとして登録する際に、妊婦検査の結果、合併症の有無、使用薬剤を産科診療録から抽出し記録する。提供時の健康状態を確認するチェックリストを提供される母乳とともに受け取り、スキャンして PC 保存する。提供された搾母乳の細菌検査ならびに栄養素の分析を行う。

レシピエント側：在胎週数、出生体重、診断名、治療内容を入院診療録から入手する。実際に与えられた各栄養素（ドナーミルク、人工乳、母乳）の batch、量、期間を記録する。診療録から得られた資料（臨床情報）は、日本母乳バンク協会の Web データベースに登録を行い保存する。

4-6) 研究中止基準

4-6-1) 研究中止基準

研究担当医師は、研究期間中に下記に該当する研究対象者が発生した場合には、当該研究対象者に対する研究を中止する。また研究の中止又は中断を決定した時は、研究対象者に対する適切な対応をする。

- 1) 研究対象者（又は代諾者）より中止の申し入れがあった場合
- 2) 研究対象者の都合により研究が中断された場合（転居、転医・転院、多忙、追跡不能等）
- 3) 研究開始後、研究対象者が対象症例ではないことが判明した場合
- 4) 偶発的な事故が発生した場合
- 5) 有害事象が発現し（原疾患の増悪、合併症の増悪又は偶発症を含む）、研究担当医師が中止すべきと判断した場合
- 6) 効果不十分又は症状悪化のため、研究の継続が困難となった場合
- 7) 本研究実施計画書から重大な逸脱があり評価不能と判断される場合

- 8) 研究対象者が研究担当医師の指示どおり服薬していないことが判明した場合
- 9) その他、研究担当医師が研究の継続を困難と判断し中止が妥当と判断した場合

4-6-2) 投与量の基準

研究担当医師は、試験薬投与後、1週間ごとに研究対象者の安全性を「4-4) 試料（情報）と入手方法」で定めた項目に従って確認する。研究対象者の安全性上に問題となる所見を認めない場合には、「4-3) 研究における介入の概要」にて定めた手順に従い増減する。

4-7) 解析方法

- ・細菌検査（必要があれば血液検査も）はBMLに依頼する。母乳成分は母乳分析器（Miris社製）を用いる。
- ・母乳中の薬物濃度は超高速高分離液体クロマトグラフィーにより測定する。

4-8) 研究期間

昭和大学江東豊洲病院臨床試験審査委員会承認後、病院長による研究実施許可を得てから **2030年12月31日**まで

5 研究対象者の選定方針

5-1) 選択基準

ドナー：昭和大学江東豊洲病院で出産され、HIV1/2、HTLV-1、B型肝炎、C型肝炎、梅毒の感染（キャリア）がない、輸血歴、移植歴がない、母乳提供に影響がある薬剤を使用していない、などの基準をクリアした女性（原則成人女性）を対象とする。

レシピエント：昭和大学江東豊洲病院に入院している新生児または乳児で母乳栄養の恩恵が大きいと担当医が判断した児。

5-2) 除外基準

- 1) ドナーの選択基準を満たさない成人女性
- 2) 母乳投与が禁忌の患児
- 3) 研究担当医師の判断により不適格と判断した患児。

5-3) 目標症例数

目標症例数は100例

5-4) 設定根拠

当院におけるレシピエント数が年間10-20名程度と考えられるため

6 研究の科学的合理性の根拠

本邦における母乳バンクからのドナーミルク提供システムを確立させることにより、自分の母親からの母乳が不足する早産児にとって最適な栄養を供給できるようになり、合併症の減少、発育発達の改善に寄与すると考えられる。

7 インフォームド・コンセントを受ける手続等

- 1) 事前に昭和大学江東豊洲病院の臨床試験審査委員会で承認の得られた説明文書・同意文書を代諾者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で得る。
- 2) 研究への参加は代諾者の自由意思により決定され、同意しない場合においても治療内容も含めいかなる不利益を被ることもなく、また、いつでも同意を撤回できる。
- 3) 代諾者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られた時は、速やかに研究対象者に情報提供し、研究等に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に臨床試験審査委員会（倫理委員会）の承認を得て説明文書・同意文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得る。
- 4) 説明文書・同意文書は、代諾者が理解しやすい表現に配慮し作成する。
- 5) 研究対象者が未成年のため、代諾者から同意を得る。
- 6) 本研究で得られた試料・情報を将来の研究のために用いる場合は、その旨を説明文書に明記する。

8 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法、匿名加工情報又は非識別加工情報を作成する場合にはその旨を含む。）

得られた資料は、日本母乳バンク協会のデータベースにWeb登録を行い保存する。患者個人情報（氏名、診療録番号）は、患児が入院した施設担当者の固有IDとパスワードでのみ管理され、日本母乳バンク協会の管理者が閲覧可能な情報の中には、個人が特定できる情報は含まない。施設担当者の固有IDとパスワードは、データベース利用の際の新規申し込み時に自動発行され、施設担当者のみにより保存される。

他施設への試料の授受の方法。試料は研究責任者水野克己の責任のもと、試料と臨床情報から個人を識別できる情報（氏名、住所、生年月日、電話番号など）を削除し、ユニークIDを付し、東京薬科大学薬学部臨床薬理学教室へ送付され冷凍保管される。連結可能匿名化では個人と符号の対応表を個人情報管理責任者が保管する。

9 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

本研究で実施する臨床検査は通常の経過観察で行なわれる検査及び治療目的の範囲を越えず、それによって研究対象者に本研究への参加による大きな不利益が生じることはない。

10 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法

10-1) 試料の保管期間及び廃棄の方法

個人情報保護のため、本研究で得られた試料（組織および血液検体など）は個人情報管理責任者が匿名化情報（個人情報を含む）にするとともに対応表を作成する。

同意はいつでも撤回できることを保証し、同意撤回時には本人の意向に沿って研究に伴う試料を廃棄し、個人情報管理責任者が保管している対応表から除かれる。本研究では他施設への試料の授受を行う。試料は研究責任者の責任のもと、東京薬科大学薬学部臨床薬理学教室へ送付され冷凍保管される。また、試料を保管する各施設（試料の提供元施設お

よび提供先施設)は、本研究終了後、原則として研究の中止または終了後 20 年間保管し、その後、個人情報保護に配慮し破棄される。得られた成果は個人情報保護に配慮し、学会や論文に発表される。

10-2) 情報の保管期間及び破棄の方法

個人情報保護のため、本研究で得られた情報は個人情報管理責任者が匿名化情報(個人情報を含む)にするとともに対応表を作成する。個人情報管理責任者は個人と記号の対応表を昭和大学江東豊洲病院小児内科の外部から切り離されたコンピューター及び USB(移動媒体)に保存する。USBは、研究責任者の責任のもと解析先の東京薬科大学薬学部臨床薬理学教室、教授 平野俊彦へ送付され保管される。なお、同意はいつでも撤回できることを保証し、同意撤回時には本人の意向に沿って情報を廃棄し、個人情報管理責任者が保存している対応表から除かれる。

日本母乳バンク協会のデータベースに保存された臨床情報は、各施設担当者の固有 ID、パスワードを持ちいた各施設の登録ページから常時編集、削除可能であり、同意撤回時にはいつでも削除が可能となる。

また、情報の保管期間について、情報を提供する施設および情報を提供される施設は、本研究終了後、原則として研究の中止または終了後少なくとも 20 年間保存し、その後、個人情報保護に配慮し破棄される。得られた成果は個人情報保護に配慮し、学会や論文に発表される。

11 研究機関の長への報告内容及び方法

研究で実施した医療介入との因果関係の有無にかかわらず、重篤な有害事象が発現した場合は、研究担当者は、安全確保を第一優先に迅速かつ適切な処置を講じた後、速やかに昭和大学江東豊洲病院 病院長及び昭和大学江東豊洲病院の臨床試験審査委員会 委員長に報告するとともに、病院長による厚生労働大臣への報告ならびに公表について協力する。

また、研究の実施状況について 1 年に 1 回以上「研究終了報告書/研究経過報告書」を用いて研究機関の長に報告する。

12 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究の計画、実施、発表に関して可能性のある利益相反(conflict of interest)はない。利益相反とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭及び個人の関係を含む。本研究は、昭和大学江東豊洲病院小児内科が計画し実施する自主臨床研究であり製薬会社をはじめ、他の団体からの資金的援助に基づいて行われるものではない。

13 研究に関する情報公開の方法

13-1) 研究実施計画書の登録

本臨床研究は、ヘルシンキ宣言ならびに人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(2017年2月28日厚生労働省)を遵守して実施することから、当該宣言・指針に従い研究計画を国立大学附属病院長会議(UMIN-CTR)が設置している公開データベースに登録し適切に公開する。

13-2) 知的財産権及び研究結果の公表について

この研究から特許権、また、それを基として経済的利益が生じる可能性があるが、その権利は研究を実施する研究機関や研究者に属し、本研究の研究対象者がこの権利を持つことはない。また本研究実施計画書に基づいて行われた研究結果は、実施医療機関の共有のものとする。成績の公表に関する事項は、実施医療機関により決定する。公表の際には研究対象者の個人情報を守る。

14 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

本研究に同意した後も、疑問や不明な点があった場合は、自由に研究者への質問を受け入れる。研究者がその時点で得られる情報をもとに返答する。また、本研究の計画及び方法についての資料はいつでも閲覧可能とする。

《連絡先》

担当者：櫻井基一郎（昭和大学江東豊洲病院小児内科 03-6204-6000）

受付時間：平日 9 時～17 時

15 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合

本研究では未成年が研究対象者であることから、未成年者の研究対象者の同意においては必ず代諾者となるべき者より同意を得て、当該研究対象者となるべき者を研究に参加させるものとする。

16 インフォームド・アセントを得る場合

本研究では対象に新生児、乳児のためアセントによる同意は該当しない。

17 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の実施（指針第 12 の 6）

本研究では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の実施を想定していないため、本項は該当しない。

18 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

本研究実施に伴う医療費は保険診療で行なうが、一部の研究費用は講座研究費を用いる。すなわち本研究にともない実施される保険適応外の特殊検査である母乳分析の費用については、当科が個別に測定依頼をした東京薬科大学薬学部臨床薬理学教室にて行い、その費用は当科が負担する。研究対象者への費用負担とならないよう、研究開始前に事前に病院医事課と調整を行う。特殊検査以外の通常診療行われている診察・検査・治療薬の処方等は、通常の保険診療に準じて支払うものとし、研究対象者に負担がかからないように配慮して行う。

19 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応

発生した有害事象の治療は、原則として通常の保険診療にて行うものとするが、治療においてはできる限り研究対象者の負担とならないよう十分に配慮する。なお、発現した有害事象に対して行なった治療は適切に診療録等に記録する。

20 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究の実施により研究対象者に健康被害が生じた場合には、研究責任者又は分担研究者は十分な治療等の適切な措置を行うとともに、その原因の究明に努める。医療費などの金銭的補償は行わない。

21 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

研究終了後における治療制限はない。研究担当医師は、当該研究対象者の研究期間終了後の治療効果を十分に勘案し、最善の治療の継続を行なうための治療選択を行なうこととする。

22 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い

本研究において実施を予定している評価・観察項目により偶発的に所見が見いだされることは想定されないことから本項は該当しない。

23 研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方

本研究において、母乳中の薬物濃度の測定については、診療科にて別途、個別に契約した東京薬科大学薬学部臨床薬理学教室に委託して行う。当該業務の実施の適切性については、委受託契約に基づいて確認・監督する。

24 研究対象者から取得した試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供される可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

何らかの理由で母乳をレシピエントに提供できない場合（細菌検査の結果や母親が薬を飲んでいる、使用期限が切れたなど）は、研究用に母乳を使うことがある。研究対象者より本研究終了後、試料・情報等を将来の研究で使用する事の同意を取得した場合は、これを研究責任者の責任のもと昭和大学江東豊洲病院小児内科の個人情報管理責任者が保存する。試料・情報の保管及び破棄の方法については、10 項の記載に準ずる。

また、本研究により取得した試料・情報等を、将来において新たに計画された研究に使用する場合は、新たに企画された研究を実施する前には必ず昭和大学江東豊洲病院の臨床試験審査委員会に研究実施申請を行ない審査承認を受け研究機関の長の許可を得たうえで実施する。加えて、計画の概要については昭和大学のホームページ（治験・臨床研究に関するポータルサイト）等を用いて通知・公表し、研究対象試料・情報の入手元に該当する研究対象者からの使用の中止の申し出があった場合には、当該試料・情報は使用しない（オプトアウトを適応）。

本研究の同意において研究実施後の試料・情報の保管・使用に関する同意を取得した後提供本人からの同意撤回があれば、直ちに本人の意向に沿って研究に伴う試料・情報を廃棄する。

25 モニタリング及び監査を実施（指針 第 21 の規定）する場合には、その実施体制及び
実施手順

本研究は侵襲を伴う研究に該当しないことから本項は該当しない。