

課題名：HLA 関連検査の院内施行に向けた精度確認試験

研究実施計画書

2022 年 3 月 29 日作成 第 1 版

0 概要

項目	内容
目的	HLA 関連検査（HLA 抗体検査およびリンパ球クロスマッチ試験）の院内施行のために、現行の外部検査機関の結果との一致度を確認する。
対象	生体腎移植予定患者およびドナー
予定参加者数	90（腎移植患者 20，ドナー 20、その他の臓器移植患者 50）
研究概要	HLA 関連検査およびリンパ球クロスマッチ試験は臓器移植において必須の検査である。現在、当院ではこれらの検査はすべて外部において行われているが、各科の利便性の向上および移植可能臓器の拡大のために院内で検査を行うことを予定している。本研究では、院内検査の精度確認のために、生体腎移植予定患者およびそのドナー、およびその他の臓器移植患者から検体（血液）をいただき、外部検査との一致率を確認する。
実施予定期間	研究機関の長の許可日～2024年 3月 31日

1 研究の実施体制

研究責任者

大阪大学医学部附属病院輸血部 柏木浩和

解析責任者

大阪大学医学部附属病院輸血部 清川知子

2 研究の目的及び意義

HLA 関連検査（HLA 抗体検査およびリンパ球クロスマッチ試験）は、臓器移植施行時に必須の検査である。現在、本邦では HLA 抗体検査にはマイクロビーズを使用した Luminox 法、リンパ球クロスマッチ試験にはフローサイトメトリーを用いたフローサイトクロスマッチ試験 (FCXM) が広く用いられている。しかしながら、これらの検査は当院においては外部施設にて施行されている状況にあり、検査費用の負担、検査結果報告の遅れなどが問題となっている。特に脳死移植時には迅速な検査が必要であることから、一部の脳死移植（髒島移植など）の当院における実施が不可能となっている。この状況を改善するため、これらの検査の院内実施への移行を予定しているが、検査精度の確認のために従来の外部検査との一致度を確認する必要がある。本研究では、当院で最も高頻度に行われている臓器移植である生体腎移植患者およびそのドナーの検体を用いて、院内にお

けるこれらの検査の精度を確認することを目的とする。

3 背景(研究の科学的合理性の根拠)

臓器移植においては、拒絶反応の危険を予測するため、レシピエントのHLA抗体検査および、ドナーリンパ球とレシピエントHLA抗体の反応性を検討するリンパ球クロスマッチ試験が必須である。HLA抗体検査にはLuminex法、リンパ球クロスマッチ試験にはFCXM法が広く用いられており、大阪大学における臓器移植においてもこれらの検査が外部施設においてなされてきた。これらの検査法は既に確立された方法ではあるが、今後、外部検査から院内検査に移行するにあたってその精度を確認する必要がある。これらには、一般に標準とされる試薬が存在しておらず、特にFCXMに関しては生細胞(リンパ球)を使用することから、実際の患者およびドナー検体を用いた検討が必須である。

4 研究の方法

● HLA抗体スクリーニングおよび同定検査

現在、本邦で標準的に用いられているLuminex法(マイクロビーズに解析対象と結合する物質を固定され、蛍光色素で染色し蛍光色素の含有量を検出する方法)にて測定する。検体としては、生化学などの検査に使用した残余検体(血清)を使用する。精製したHLA抗原がコーティングされたマイクロビーズと反応させた後、蛍光標識抗ヒトIgG抗体で染色し蛍光強度を測定することにより、抗HLA抗体を検出する。

● FCXM

ドナーより全血20mlを採血し、リンパ球分画を比重遠心法にて採取。移植患者血清(残余検体を使用)と反応させたのち、標識抗ヒトIgG抗体と反応させ、リンパ球に結合したIgG抗体をフローサイトメトリーを用いて検出する。

4.1 研究デザイン

該当しないため記載省略

4.2 対象(研究対象者の選定方針)

1) 2022年4月から2024年3月までに当該研究機関を受診した生体腎移植予定患者およびそのドナーで、以下の適格基準を満たし、除外基準に抵触しないものを対象とする。

<適格基準>

- ・同意取得時の年齢が18歳以上である者
- ・研究参加に関して文書による同意が得られた者

<除外基準>

・研究責任者・研究分担者が不適と認めた者

2) 2022年4月から2024年3月までに当該研究機関を受診し、外部HLA抗体検査を行った上記を除く臓器移植患者で、オプトアウトにて残余検体使用拒否の申し出がなかったもの。

〈予定症例数及びその設定根拠〉

90例（腎移植予定患者20例、およびそのドナー20例、その他の臓器移植患者 50例）

当院における年間腎移植症例数が40-50例程度であることから、腎移植患者およびそのドナー年間10例程度の同意が得られることが予定される。

またその他の臓器移植に関しては年間100例程度あることから、50例程度の検査を予定している。

4.3 観察・調査項目

1. 基本情報：患者およびドナーの年齢および性別
2. 既存情報：検査およびリンパ球クロスマッチ試験の外部検査結果、診療記録
3. 試料：腎移植予定患者および臓器移植患者からは、残余検体（血液）
ドナーからは診療の採血時あるいはその他の機会に研究用血液20mlを余分に採血する。

4.4 評価項目

HLA 抗体および FCXM 検査の外部検査結果との一致率の確認

5 研究期間

研究機関の長の許可日 ～2024年 3月 31日

6 インフォームド・コンセントを受ける手続等

1) 腎移植予定患者およびそのドナーに対しては、本研究実施に先立ち、倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を渡し、本研究の参加について自由意思による同意を文書で得る。説明文書に記載すべき事項は以下のとおりとする。

- ①研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- ②研究機関の名称及び研究責任者の氏名（多機関共同研究を実施する場合には、共同研究機関の名称及び研究責任者の氏名を含む）
- ③研究の目的及び意義
- ④研究の方法（研究対象者から取得された試料・情報の利用目的及び取扱いを含む）

む) 及び期間

- ⑤研究対象者として選定された理由
- ⑥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
- ⑦研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨（研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があるときは、その旨及びその理由を含む。）
- ⑧研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- ⑨研究に関する情報公開の方法
- ⑩研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- ⑪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。）
- ⑫試料・情報の保管及び廃棄の方法
- ⑬研究の資金源その他の研究機関の研究に係る利益相反、及び個人の収益その他の研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑭研究により得られた結果等の取扱い

2) その他の臓器移植患者に関しては、残余検体を用い外部検査との検査結果の一致の確認のみを行う研究のため、研究の実施について、以下の情報を研究対象者に公開して、研究対象者が参加することを拒否できるようにする。情報の公開は実施施設のホームページもしくは患者への資料配布にて行う。

- 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、または提供する試料・情報の項目
- ③利用する者の範囲
- ④試料・情報の管理について責任を有する者の氏名または名称
- ⑤研究対象者又はその代理人の求めに応じて、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こと
- ⑥ ⑤の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法

7 個人情報等の取扱い(匿名化する場合にはその方法を含む)

匿名化について

本研究で収集する研究対象者の個人情報を含むデータは、電子カルテから情報を収集

する際に氏名・住所等の個人情報を削除して、研究用の識別コードを付与し、対応表を作成する。付与した番号と患者の対応表については、個人情報管理責任者が管理する。

安全管理措置

物理的安全管理（データ管理PCは研究室内の保管庫にて鍵をかけて保管、記録媒体の持ち出し禁止等、盗難等・漏えい等の防止、個人データの削除及び機器、電子媒体等の廃棄）、技術的安全管理（データ管理PCへのアクセス制御、外部からの不正アクセス等の防止に対して不正ソフトウェア対策）、組織的安全管理（個人情報の取扱いの制限と権限を研究責任者と研究分担者に限定する）、人的安全管理（定期的に教育を受ける）を行う。

8 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

本研究のための採血は、通常診療の検査における採血と同程度の侵襲性を伴うが、通常診療以上の医学的な危険性はないと考えられる。万が一、本研究のための採血が原因で健康被害を生じた場合は、保険診療の範囲にて適切な治療を行う。

9 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 情報の保管及び廃棄の方法

研究終了報告日から5年間適切に保管後、規定に従って廃棄する。情報は本研究終了後10年間適切に保管後、適切に廃棄する

試料の保管及び廃棄の方法

末梢血単核球は、測定終了後、適切に廃棄する。血漿については、研究終了後、適切に廃棄する。

10 研究対象者から取得された試料・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

将来、輸血関連検査の研究のため、二次利用する可能性がある。その場合は改めて倫理委員会で承認を受けた上で使用する。

11 研究機関の長への報告内容及び方法

研究者等は当該研究機関のルールに則り、以下の報告を行う。

- ・本研究の進捗状況

- ・研究計画書からの逸脱
- ・研究計画書の変更
- ・研究終了の報告

12 研究の資金源等

本研究は奨学寄附金（輸血部研究助成金）を用いて行う。

13 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

研究機関の研究責任者、研究者が本研究に関わる利益相反に関して申告が必要な場合、当該研究者が所属する各研究機関が設置した利益相反審査委員会等の審査及び承認を受けるものとする。

14 研究に関する情報公開の方法

研究成果は、研究対象者を特定できないようにした上で、学会や学術雑誌等で公表する可能性がある。

15 研究により得られた結果等の取扱い

説明しない。

16 研究対象者等及びその関係者が研究に係る相談を行うことができる体制及び相談窓口（遺伝カウンセリングを含む。）

研究対象者等及びその関係者から相談等があった場合は、原則、当該研究対象者の医療機関の研究者等が対応する。対応に苦慮することがある場合には、研究代表者に相談し、措置を講じる。

17 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

該当しないため記載省略

18 侵襲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

1) 重篤な有害事象の定義

有害事象のうち、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの

⑤ 子孫に先天異常を来すもの

2) 重篤な有害事象の対応

研究者等は、侵襲を伴う研究の実施において重篤な有害事象の発生を知った場合には、当該研究機関の手順書等に従い、研究対象者等への説明等、必要な措置を講じるとともに、速やかに研究責任者に報告しなければならない。

19 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

本研究の実施に伴い、健康被害が生じた場合、研究担当医師は速やかに適切な治療、その他必要な措置を講じる。ただし、提供される治療には健康保険を適用し、金銭での補償は行わない。

20 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

該当しないため記載省略

21 研究に関する業務の一部を委託する場合の業務内容及び委託先の監督方法

該当しないため記載省略

22 モニタリング及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順

モニタリング

該当しないため記載省略

監査

該当しないため記載省略

23 研究計画書の承認(多機関共同研究の場合)

該当しないため記載省略