

15. 特記事項

2008年1月時点で付随研究の予定はない。

15.1. シャント効果判定 (Response Evaluation Criteria for Shunting) の施設外校閲

全ての症例のシャント効果判定に用いた超音波画像について、グループ内で画像中の断面の選択、計測法など判定法について評価する。検討はグループ会議(左合班班会議など)の際に、画像を各施設の施設研究責任者が持参して行うものとする。症例毎の検討結果はデータセンターにて保管するが、画像については特定の場所に収集することはしない。具体的な検討方法については、1例目の症例登録がみられて以後最初に行われるグループ会議で確定することとする。

15.2. 「臨床的な使用確認試験」として施行することに関連する事項

本試験は時限的先進医療の後継として、「臨床的な使用確認試験」に関する検討会にて「適」とされ実施が・・・とされた。「臨床的な使用確認試験」として特別に課せられる事項について以下に記載した。

1. 本プロトコールおよび内容変更した場合のプロトコールについて厚生労働省研究開発振興課(「臨床的な使用確認試験」事務局)への提出
2. 本試験参加施設を追加する場合は、「厚生労働大臣の定める先進医療および施設基準第三項の規定に基づき厚生労働大臣の定める医療及び施設基準」(厚生労働省告示第五百七十五号)の十四(下記参照)に示される施設基準をみだし、社会保険事務局に届け出た後に、厚生労働省の事務局に許可を求める必要がある。
3. 本試験では試験実施中に厚生労働省が事前の通告なく、実施中のプロトコール、症例記録の確認、臨床研究倫理指針の適合状況の確認のために、調査に立ち入る場合がある。
4. 本試験終了後、「臨床的な使用確認試験」に関する検討会に結果を報告する。
5. 使用確認試験実施中に胎児シャントチューブの承認が得られた場合は、本試験継続とは原則として関係ないが、本試験治療は「先進医療」の対象となる。評価療養であることに違いはないため、診療上も経済上も特に変わりがない。

参考:

十四 胎児胸腔・羊水腔シャントチューブ留置術(特異性又は既知の胎児先天性感染による胸水を主たる徴候とする非免疫性胎児水腫症(NIHf)例であって、胸腔穿刺後一週間以降に胸水の再貯留が認められるもの(妊娠二十週から三十四週未満に限る。))に係るものに限る。)の施設基準

イ 主として実施する医師に係る基準

- (1) 専ら小児科又は産科に従事していること。
- (2) 日本産科婦人科学会の認定する産婦人科専門医であること。
- (3) 当該療養について五年以上の経験を有すること。
- (4) 当該療養について五例以上の症例を実施していること。

ロ 保険医療機関に係る基準

- (1) 小児科、産科及び麻酔科を標榜していること。
- (2) 当該療養を実施する診療科において、常勤の医師が二名以上配置されていること。
- (3) 小児科、産科及び麻酔科において、医師が配置されていること。
- (4) 当該療養を実施する診療科において、当直体制が整備されていること。
- (5) 緊急の場合における手術を実施する体制が整備されていること。
- (6) 二十四時間院内検査を実施する体制が整備されていること。
- (7) 医療機器の保守管理を行う体制が整備されていること。
- (8) 倫理委員会が設置されていること。
- (9) 医療安全管理委員会が設置されていること。
- (10) 当該療養について五例以上の症例を実施していること

16. 研究組織

変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全参加施設およびデータセンターに変更内容を文書ですみやかに通知する。

16.1. 本試験を実施する研究班

本試験は下記の研究班で施行する。

- ・厚生労働省 厚生労働科学研究費 医療技術実用化総合研究事業:臨床試験推進研究:
「科学的根拠に基づく胎児治療法の臨床応用に関する研究」(平成 19 年度)
主任研究者: 国立成育医療センター 周産期診療部 胎児診療科 左合 治彦

16.2. 本試験を支援する組織・研究班

- ・厚生労働省 厚生労働科学研究費「臨床研究基盤整備推進研究事業」(平成 18 年度)
「小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究」
主任研究者: 国立成育医療センター 治験管理室 中村 秀文

16.3. 研究代表者

左合 治彦

国立成育医療センター 周産期診療部 胎児診療科
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL: 03-3416-0181 (代)
E-mail: sagou-h@ncchd.go.jp

本試験の責任者。本試験の発案、運営・管理および資金等の責任を負う。具体的には、研究事務局の行う業務を監督し、業務上発生する承認事項や連絡事項、調整事項、作成文書の最終責任を担う。また、プロトコール各章で規定する業務を行う。

16.4. 研究事務局

林 聡 (産科担当)

国立成育医療センター 周産期診療部 胎児診療科
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL: 03-3416-0181 (代)
E-mail: hayashi-s@ncchd.go.jp

難波 由喜子 (新生児担当)

国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL: 03-3416-0181 (代)
E-mail: nanba-y@ncchd.go.jp

研究代表者を補助する。プロトコールおよび改訂案の作成、同意・説明文書の作成および改訂案の作成、各種手順書(モニタリング手順書、治験薬管理手順書)の作成、効果・安全性評価委員会への審査依頼書作成、参加施設間の連絡調整と会議時期の設定、総括報告書の作成、試験中に生じたプロトコール解釈上の疑義の調整、等の業務を行う。

16.5. 参加施設

本試験は以下の施設で施行する。以下の施設以外の参加施設の追加や研究責任者の変更などによる内容変更は、プロトコール改訂・改正申請時に合わせて行い、それ以外の時に記載の変更は行わない(2008年1月現在)

施設名(医療機関)	科名	役職	施設研究責任者	施設コーディネーター	年間登録数見込み
国立成育医療センター	胎児診療科	医長	左合治彦	林 聡	2
国立循環器病センター	周産期科	部長	池田智明	根木玲子	1
神奈川県立こども医療センター	産婦人科	部長	山中美智子	石川浩史	1
筑波大学附属病院	産婦人科	教授	吉川裕之	濱田洋実	1
聖隷浜松病院	周産期科	部長	村越毅	石井桂介	2
山口大学医学部附属病院	周産母子センター	准教授	中田雅彦	中田雅彦	1
国立病院機構長良医療センター	産科	部長	川鶴市郎	高橋雄一郎	1
東北大学医学部附属病院	産婦人科	准教授	室月淳	室月淳	1

本試験を実施する医療機関の診療グループを「参加施設」と呼ぶ。参加施設は、本試験に係る業務を統括し、当該施設内で試験実施することについての責任をもつとともに、試験に携わる当該施設内スタッフの指導・監督を行う施設研究責任者、施設研究責任者を補助し業務執行責任をもつとともに、研究事務局、データセンター、オペレーションセンターとの連絡をおこなう施設コーディネーター、プロトコル治療を行う担当医や治療計画実行管理などを行うCRCからなる。参加施設の業務は、当該施設の医療機関の長への試験実施の申請、被験者の選定および同意の取得、当該施設でプロトコル治療の実施、症例報告書の作成(記入)・修正、重篤な有害事象の報告、試験で用いる適応外薬品の管理責任、必須文書の保存、その他プロトコルに規定された業務とする。

16.6. 本試験の研究グループ

本試験の研究グループは、研究代表者、研究事務局、参加施設の施設研究責任者、施設コーディネーター、担当医、CRCで構成される試験実施主体と定義する。

16.7. 臨床試験審査委員会

本試験は時限的先進医療の後継としての臨床的な使用確認試験として厚生労働省に評価療養継続承認されているため、特別に臨床試験審査委員会を設置しない。

16.8. 効果・安全性評価委員会

効果・安全性評価委員会(以下、効安委員会)の構成は以下である(構成は2008年1月現在)。

委員長	猪谷泰史	神奈川県立こども医療センター副院長	(新生児医療の専門家)
委員	黒田達夫	国立成育医療センター小児外科	(小児外科医療の専門家)
委員	大浦訓章	東京慈恵会医科大学産婦人科講師	(産科医療の専門家)
委員	松山 裕	東京大学大学院医学系研究科准教授	(生物統計学の専門家)

委員会事務局

国立成育医療センター 臨床研究センター オペレーションセンター

TEL: 03-5494-7296 FAX: 03-3415-6230

効安委員会は、試験の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントをプロトコル規定に準じて評価し、研究代表者へ試験の継続、変更、及び中止又は中断などの提言を行う。効安委員会の構成委員は、本試験実施において効安委員会以外の業務を行うことがなく、上述の事項を適切に評価できる医師および生物統計家からなる。研究代表者が選定依頼した委員であるが、国立成育医療センター臨床研究センター運営委員会(以下運営委員会)により委員選定の過程および委員としての適正は監視され、利害関係があるなど委員としての適正が問題となる場合、運営委員会から研究代表者が勧告を受ける。

本試験の研究期間中は効安委員会による監視を受ける。本試験に関する効安委員会での決定事項は、効安委員会委員長より研究代表者へ報告され、研究代表者および参加施設はこれに対し適切な対応をとらなければならない。

効安委員会委員長は、効安委員会の開催、進行、意見のとりまとめ、研究代表者もしくは研究事務局への報告を

行う。副委員長は委員長が不在など委員長の責務を果たすことができない場合、委員長にかわって責務を担う。効安委員が試験の一部業務をおこなうことになった等、委員としての資質を満たさなくなった場合、委員長は効安委員を罷免および変更することができる。効安委員会に係る連絡・調整業務と書類管理(議事録など)は委員会事務局が行う。

16.9. 監査委員会

14.2.記載の施設訪問監査を行う目的で監査委員会は設けるが必要時に臨床研究センター運営委員会が一時的に設置する。なお、データセンター/オペレーションセンターに対する監査は臨床研究センター運営委員会が必要時にこれを行うこととし、監査委員会の監査対象としない。

16.10. データセンター/オペレーションセンター

いずれのセンターも、国立成育医療センター 臨床研究センター内の多施設臨床試験支援部門に設置されている。

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

国立成育医療センター 臨床研究センター

TEL: 03-5494-7298 FAX: 03-3415-6230

E-mail: ccr@ncchd.go.jp

Web: <http://www.ncchd.go.jp/ccr/>

(2008年1月現在の担当)

臨床研究センター長	藤本 純一郎
データセンター/オペレーションセンター長	飯島 一誠
試験デザイン・統計担当:	斎藤 真梨
実施計画書開発担当:	河本 博
説明同意文書作成支援担当:	河本 博
データマネージャー:	上丸 澄子/長谷川 裕美
ケースレポートフォーム作成:	長谷川 裕美
試験組織管理担当:	上丸 澄子/長谷川 裕美

プロトコル開発を支援、統計記載、CRF 開発などを行い、試験開始後はモニタリング、解析を中心に試験管理を行う。また有害事象の報告システムの管理や研究グループを構成する施設、研究者の情報管理、施設基準値の収集などを行う。

本試験は運営委員会により支援が承認されている。データセンター/オペレーションセンターの本試験に対する支援業務は運営委員会による監視を受ける。

16.11. 国立成育医療センター臨床研究センター運営委員会

国立成育医療センター 臨床研究センター

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: 03-5494-7296 FAX: 03-5494-7296

(構成は2008年1月現在)

委員長	藤本 純一郎
副委員長	中村 秀文
委員	飯島 一誠
委員	横谷 進
委員	榎田 賢次

運営委員会は、データセンター/オペレーションセンターの支援依頼に対して、研究コンセプトを審査し、支援の可否を決定する。さらにモニタリングレポートや各種解析レポートから支援状況や試験実施状況を監視し、必要時データセンター/オペレーションセンターまたは研究者へ提言や指導を行う。また効安委員会の委員が不適切と考えられる場合、研究代表者に勧告する。

17. 研究結果の発表

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。

プロトコルで規定された最終解析または公表目的での中間解析がプロトコルに明記されている以外は、効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。

ただし、研究代表者または研究事務局、データセンター試験デザイン・統計担当は、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表は行うことができる。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究代表者もしくは研究事務局とし、以下、データセンターの試験デザイン・統計担当、登録数の多い順に施設研究責任者とする。なお著者数は論文の投稿規定による制限に従う。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にても合意が得られない場合、研究代表者はその研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及ぶ場合、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者が決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究代表者の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

18. 略号の定義

ADR	Adverse Drug Reaction	薬物有害反応/副作用
AE	Adverse Event	有害事象
Alb	Albumin	アルブミン濃度
Alp	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT(GPT)	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AR	Adverse Reaction	有害反応
AST(GOT)	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BNP	Brain Natriuretic Peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BP	Blood Pressure	血圧
Ca	Calcium	カルシウム濃度
CCAM	Congenital Cystic Adenomatoid Malformation	先天性肺嚢胞性腺腫様奇形
CCr	Creatinine Clearance	クレアチニークリアランス
CK-MB	Creatine Kinase - myoglobin	クレアチニンキナーゼ (心筋型)
Cl	Chlorine	塩素濃度
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure	持続気道陽圧療法
CR	Complete response	完全奏効
CRC	Clinical Research Coordinator	臨床試験コーディネーター
CRE	Creatinine	クレアチニン
CRF	Case Report Form	記録用紙
CRP	C-reactive Protein	C反応性タンパク
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影法
CTCAEv3.0	Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0	有害事象共通用語規程 v3.0
CTAR	cardiothoracic ratio	心胸断面積比
EF	Ejection Fraction	左室駆出分画
FiO2	Fraction of inspired oxygen in a gas mixture	吸入ガス酸素濃度
FS	Fractional Shortening	左室内径短縮率
GOT (AST)	Glutamic - Oxaloacetic Transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT (ALT)	Glutamic - Pyruvic Transaminase	グルタミン酸ピルビン酸転移酵素
hANP	Human Atrial Natriuretic Peptide	心房性ナトリウム利尿ペプチド
HBV	Hepatitis B Virus	B型肝炎ウイルス
hCG	Human Chorionic Gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HCV	Hepatitis C Virus	C型肝炎ウイルス
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
IC	Informed consent	インフォームドコンセント
IRB	Institutional Review Board	治験審査委員会
K	Kalium	カリウム濃度
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
L/T 比	Lung-thorax transverse area ratio	肺・胸断面積比
MCAPSV	middle cerebral artery - peak systolic velocity	中大脳動脈最大血流速度
MR	Mitral regurgitation	僧帽弁逆流
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
Na	Sodium	ナトリウム濃度
NCI-CTC	National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria	米国国立癌研究所 - 共通毒性規程
NICE	National Institute for Clinical Excellence	英国国立臨床研究機構
NST	Non-Stress Test	胎児心拍検査
OI	Oxidation Index	酸素化指数
P	Phosphate	リン濃度
PaO2	Partial Pressure of Oxygen in Arterial Blood	動脈血酸素分圧
PLI	Preload Index	プレロードインデックス
PS	performance status	全身一般状態
P/T 比	Pleural effusion - thorax transverse area ratio	胸水・胸断面積比
TAS	Thoraco-Amniotic Shunting	胸腔-羊水腔シャント術
T-Bil	Total Bilirubin	総ビリルビン濃度
TC 療法	thoracocentesis	胸腔穿刺術
TP	Total Protein	総タンパク量
TR	tricuspid regurgitation	三尖弁逆流
X-P	X-ray	X線検査

19. 参考文献

1. Longaker MT, Laberge JM, Dansereau J, et al. Primary fetal hydrothorax: natural history and management. *J Pediatr Surg* 1989;24:573-6.
2. Aubard Y, Derouineau I, Aubard V, Chalifour V, Preux PM. Primary fetal hydrothorax: A literature review and proposed antenatal clinical strategy. *Fetal Diagn Ther* 1998;13:325-33.
3. Rustico MA, Lanna M, Coviello D, Smoleniec J, Nicolini U. Fetal pleural effusion. *Prenat Diagn* 2007;27:793-9.
4. Seeds JW, Bowes WA, Jr. Results of treatment of severe fetal hydrothorax with bilateral pleuroamniotic catheters. *Obstet Gynecol* 1986;68:577-80.
5. Nicolaides KH, Azar GB. Thoraco-amniotic shunting. *Fetal Diagn Ther* 1990;5:153-64.
6. Tanemura M, Nishikawa N, Kojima K, Suzuki Y, Suzumori K. A case of successful fetal therapy for congenital chylothorax by intrapleural injection of OK-432. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:371-5.
7. Okawa T, Takano Y, Fujimori K, Yanagida K, Sato A. A new fetal therapy for chylothorax: pleurodesis with OK-432. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:376-7.
8. Jorgensen C, Brocks V, Bang J, Jorgensen FS, Ronsbro L. Treatment of severe fetal chylothorax associated with pronounced hydrops with intrapleural injection of OK-432. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:66-9.
9. Tsukihara A, Tanemura M, Suzuki Y, Sato T, Tanaka T, Suzumori K. Reduction of pleural effusion by OK-432 in a fetus complicated with congenital hydrothorax. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:327-31.
10. Chen M, Chen CP, Shih JC, et al. Antenatal treatment of chylothorax and cystic hygroma with OK-432 in nonimmune hydrops fetalis. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:309-15.
11. Chen M, Shih JC, Wang BT, Chen CP, Yu CL. Fetal OK-432 pleurodesis: complete or incomplete? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:791-3.
12. Bernaschek G, Deutinger J, Hansmann M, Bald R, Holzgreve W, Bollmann R. Feto-amniotic shunting--report of the experience of four European centres. *Prenat Diagn* 1994;14:821-33.
13. Sepulveda W, Galindo A, Sosa A, Diaz L, Flores X, de la Fuente P. Intrathoracic dislodgement of pleuro-amniotic shunt. Three case reports with long-term follow-up. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:102-5.
14. Wilson RD, Baxter JK, Johnson MP, et al. Thoracoamniotic shunts: fetal treatment of pleural effusions and congenital cystic adenomatoid malformations. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:413-20.
15. Smith RP, Illanes S, Denbow ML, Soothill PW. Outcome of fetal pleural effusions treated by thoracoamniotic shunting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:63-6.
16. Picone O, Benachi A, Mandelbrot L, Ruano R, Dumez Y, Dommergues M. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions with hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2047-50.
17. Adzick NS, Harrison MR, Flake AW, Howell LJ, Golbus MS, Filly RA. Fetal surgery for cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg* 1993;28:806-12.
18. Hayashi S, Sago H, Kitano Y, et al. Fetal pleuroamniotic shunting for bronchopulmonary sequestration with hydrops. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:963-7.
19. Battin MR, Bevan C, Harding JE. Repeat doses of antenatal steroids and hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) function. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:40 e1-6.
20. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1913-9.
21. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, Harding JE, Robinson JS. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357:1179-89.
22. Knox EM, Kilby MD, Martin WL, Khan KS. In-utero pulmonary drainage in the management of primary hydrothorax and congenital cystic lung lesion: a systematic review. *Ultrasound Obstet*

Gynecol 2006;28:726-34.

23. Deurloo KL, Devlieger R, Lopriore E, Klumper FJ, Oepkes D. Isolated fetal hydrothorax with hydrops: a systematic review of prenatal treatment options. *Prenat Diagn* 2007;27:893-9.
24. Weber AM, Philipson EH. Fetal pleural effusion: a review and meta-analysis for prognostic indicators. *Obstet Gynecol* 1992;79:281-6.
25. 宮下 進. 胎児胸腔-羊水腔シャント術後患者の転帰. *小児外科*. 2004 ;36:1477-1481.
26. Porta MS, Hartzema AG. The contribution of epidemiology to the study of drugs. *Drug Intell Clin Pharm* 1987;21:741-7.

20. 付表Appendix

- ・ 説明文書・同意書
- ・ ケースレポートフォーム一式

説明文書・同意書

「重症胎児胸水たいじきょうすいに対する胸腔きょうくう－羊水腔ようすいくうシャント術の臨床確認試験」 へのご協力をお願い

説明文書目次

1. はじめに	1
2. 臨床試験とは	1
3. この臨床試験への参加について	2
4. この臨床試験の参加対象となる方の赤ちゃんの状態について	2
5. この臨床試験の治療と意義	3
6. この臨床試験の目的と予定する試験期間、参加者人数	5
7. この臨床試験の内容	5
8. 臨床試験における治療の中止について	9
9. この臨床試験に参加しない場合の治療法	9
10. 臨床試験への参加に伴って期待される利益	10
11. 臨床試験への参加に伴う不利益	10
12. 予想される副作用や合併症と、それらへの対応	11
13. 臨床試験終了後の治療について	13
14. 費用について	13
15. 補償について	14
16. 研究組織と研究費について	15
17. この臨床試験の倫理審査および監査について	15
18. プライバシーの保護について	16
19. データの二次利用について	17
20. この臨床試験に参加している間をお願い	18
21. どんなことでも質問してください	18
22. 担当医師の連絡先、研究代表者、事務局	20

説明文書

1. はじめに

この説明文書は、おなかの中の赤ちゃんの胸にたまっている大量の水(胎児胸水^{たいじきょうすい})に対する治療の臨床試験について内容を説明したものです。この臨床試験に参加するかどうかをお決めいただく際に、担当医師による説明を補い、ご自身の理解を助けるために用意されています。担当医師の話や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、担当医師または臨床試験コーディネーター^{*}に遠慮なくお尋ねください。

^{*}: 臨床試験コーディネーター: 施設によっては、正式名称ではありませんが、“治療^{ちりょう}コーディネーター”や“^{シーアールシー}CRC”と呼ばれることもあります。

2. 臨床試験とは

多くの治療法や診断法は、国内および海外で行われたさまざまな研究によって生み出され、進歩してきました。新しい治療法や診断方法は、まず、いろいろな実験や動物などを用いた研究が行われますが、最後は人に対して直接試されます。それまでの治療法や診断法に比べて、実際に効果があるか、副作用が強くないかなどを調べ、広く使うことができるかどうかを決めるためです。このような研究を「臨床試験」といいます。現在、治療や診断を安心して受けることができるのは、このような研究の積み重ねがあるためです。今もさまざまな臨床試験がおこなわれ、よりよい治療法や診断法が生み出されています。

臨床試験は研究ですが、調べる治療法や診断法により利益をえると思われる人のみを慎重に選んでおこなわれます。参加いただく方にとっても、医療として選択していただけるように計画され、評価されているものなのです。

なお、この臨床試験は、臨床試験の中でも「研究者(医師)主導臨床試験」といいます。研究者(医師)が主体となって非営利で行うものです。最良の治療法や診断法を確立することを目的としています。未承認の薬剤や医療機器について厚生労働省による製造販売の承認を得ることを目的とし、製薬企業や医療機器製造販売業者が主体となって行う、「治療^{ちりょう}」と呼ばれる臨床試験ではありません。詳しくはこの文書の「15.費用について」と「16.補償^{ちげん}について」をご参照ください。

3. この臨床試験への参加について

参加するかどうかは自由で、ご自身および配偶者の方お二人でお決めいただきます。参加しない場合にも何ら不利益はありません。その場合も、参加した場合とかわりなく、他の最善と考えられる治療について担当医師と相談していただけます。

参加に同意いただきこの臨床試験の治療を始めた後でも、治療を続けたくないと思った場合は、いつでも治療をやめることができます。その場合も何ら不利益はありません。また、何かの理由で、それまでに得ているあなたの治療のデータを使わなくしてほしい場合は、担当医師もしくは施設研究責任者、研究代表者、研究事務局いずれでも結構です。お申し出ください。

まず担当医師が臨床試験の内容について説明を行いますので、あなたがこの臨床試験に参加して下さるかどうかをご検討ください。この説明文書はさしあげますので、よくお読みになって参加して下さるかどうかをお考えください。本試験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。

この臨床試験に参加していただける場合は、最終ページの「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。同意書はこの臨床試験を十分にご理解いただいて参加に同意されたことの確認のためのもので、担当医師の診療に関する責任を軽減するためのものではありません。

4. この臨床試験の参加対象となる方の赤ちゃんの状態について

この臨床試験の参加対象は、赤ちゃんが「胎児胸水」と診断されている方のうち、この臨床試験で行う治療が最適であると思われる方に限っています。

胎児胸水のくわしい説明は担当医師からおききいただきますが、胎児胸水について簡単にご説明します。胎児胸水はさまざまな原因で起こり、程度もさまざまです。1万人の出生に対して1人程度の比較的少ない病気です。赤ちゃんに①胸水がたまる②“むくみ”(皮下浮腫といいますが)がでたり“お腹に水が溜まる”(腹水といいますが)、③胸水により圧されている肺が成長できなくなる、といった症状が現れます。これらの症状は、赤ちゃんの心臓に負担がかかっている(心不全といいますが)ためにおこってくるものです。そのまま症状が強くなっていった場合、赤ちゃんの心臓への負担がより強くなって、赤ちゃんは命を落とすこともあります。

治療対象となる胎児胸水の原因とは？

胎児胸水には、胸水がどんどんたまるために他の症状が起こってくる場合(原発性胸水)^{げんばつせいきょうすい}と、他に原因があつて結果として他の症状とともに胸水もたまっている場合(続発性胸水)^{ぞくはつせいきょうすい}があります。胸水がたまってくることで起こる場合には、赤ちゃんから胸水をとりぞいであげられれば症状改善が期待できます。この臨床試験の治療の対象は、原発性胸水(および続発性ではあるが胸水がたまるのが症状の強い原因となっている場合)を対象とします。具体的には赤ちゃんが大きくなる過程でたまたまリンパ液が胸の中に流れ込むようになってしまった場合(先天性乳び胸)^{せんてんせいにゅうびきょう}や、肺の異常がある場合(肺分画症)^{はいぶんかくしやう}の胎児胸水です。

治療対象となる胎児胸水の程度とは？

また、胸水がたまるといっても一時的な場合や、何もしないもしくはすこし胸水をとりぞくだけで心臓に負担をかけるほどでもなく、肺も成長できる場合のような軽症の場合があります。このような軽症の人はこの試験の治療の対象にはなりません。そのためすでに行われたと思いますが、穿刺吸引術(赤ちゃんの胸水を母体外に取り除くことを目的として一時的にご自身のお腹から穿刺針を赤ちゃんの胸まで挿入して胸水を注射器で吸い出す処置)^{せんしきゅういんじゆつ}の後に再び赤ちゃんに胸水がたまってしまった場合に限っています。

治療対象となる妊娠週数とは？

妊娠 34 週未満としています。妊娠週数が 34 週を超えている場合、赤ちゃんがうまれても生きていく力が十分にあることが多いので、赤ちゃんを取り出して生まれた赤ちゃんに直接治療をおこなうことが適切とされています。

5. この臨床試験の治療と意義

この臨床試験の治療は赤ちゃんの胸の中(胸腔)^{きやうくう}と赤ちゃんが浮いている羊水のある子宮の中(羊水腔)^{ようすいくう}との間にカテーテル(チューブ)を置いておき、赤ちゃんのどんどんたまる胸水^{きょうすい}を羊水腔に流していくという方法(胎児胸腔—羊水腔シャント術:以後「シャント術」とよびます)です。

過去の胎児胸水^{たいじきょうすい}の治療法は早産を予防しながら慎重に観察するしかありませんでした。そのため多くの赤ちゃんが生を受けることができませんでした。超音波ができてからは穿刺吸引術^{せんしきゅういんじゆつ}をおこなうことで赤ちゃんの胸水を取り出す事ができるようになりましたが、それでも半数くらいの赤ちゃんしか生まれてくることができない状態でした。また生まれることができて

多くの赤ちゃんは大変な治療を受けなければなりません。そんな中しばらくして、シャント術が 1980 年代後半に米国で報告されました。以来いくつかの調査研究で、いずれも 7 割程度の赤ちゃんは出生すると報告されています。産道をとって生まれ、生まれた後も治療の必要がないといった、普通とかわりのない出産ができる赤ちゃんも少なからず認められるようになりました。そのため、現在では欧米では専門施設でシャント術は標準的に行われています。日本でも厚生労働省が認める「こうどせんしんいりょう高度先進医療」(現在「じげんてきせんしんいりょう時限的先進医療」となっていて、特定の専門施設(この臨床試験の参加施設と同じ)では実施されています。

このように、すでに使われている治療なので、効果と副作用については一定の情報を得ているのですが、これまで国内外を問わず、臨床試験は行われておりません。臨床試験で得られる情報は正確なもので、試験中に治療の改善点が見つかったりすることもあります。そこで国内のすべてのシャント術実施医療機関が共同でこの臨床試験を計画しました。

臨床試験を行う計画した理由はもう一つあります。欧米で用いられているカテーテルと日本で用いられているカテーテルは異なっていて、欧米で使用されているカテーテルを改良してこの治療のために日本で特別に開発した「ダブルバスケット」を使用しているのです。特に大きな違いがあるとは思われませんが、安全に使用できるかどうかを日本国内で確認しておくことは大切なことと考えています。

じげんてきせんしんいりょう りんしょうてき しょうかくにんしけん 時限的先進医療と臨床的な使用確認試験

(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryoy/index.html>)

シャント術は「胎児胸腔-羊水腔シャントチューブ留置術」として日本では国立循環器病センターが平成 17 年に高度先進医療として厚生労働省から認められたものです。高度先進医療は、効果と副作用がある程度以上はわかっている、厚生労働大臣が医療として認めていたものでした。しかし一般診療としておこなうようなものではないので、保険診療としては認められていませんでした。この場合、本来なら一連の入院費や検査費なども自費となってしまいます(混合診療禁止)が、高度先進医療は保険診療との併用が特別に認められていました。平成 18 年 10 月に「健康保険法等の一部を改正する法律」ですべての高度先進医療は先進医療に変更となり、保健診療との併用が法制化されています。そのとき、シャント術は未承認医療機器のカテーテルを使用するため平成 20 年 3 月までの「時限的先進医療」とされました。

みしょうにん
未承認医療機器を含んでも保険導入を検討すべき重要な医療技術として厚生労働省の専門

家会議での承認を得たため、平成 20 年 4 月以降は「臨床的な使用確認試験」として継続することが可能となりました。

6. この臨床試験の目的と予定する試験期間、参加者人数

この臨床試験の目的は、「^{せん し きゅういんじゅつ}穿刺吸引術をおこなっても^{きょうすい}胸水がたまってしま^{たいじきょうすい}う胎児胸水に対して、独自に開発したカテーテルを用いて、過去報告されているだけの十分な効果がみとめられ、安全に使用できるかどうか」を調べることです。20 人に参加していただく予定です。臨床試験の予定期間は、2008 年 3 月 1 日から 2 年 6 ヶ月です。

7. この臨床試験の内容

1) 臨床試験の流れ

これまでの診察や超音波検査をはじめとする検査から、あなたはこの試験の参加条件を満たしていると思われます。この臨床試験に参加することに同意をされると、担当医師は国立成育医療センターにある臨床研究センターに登録を行います。登録後 4 日以内にシャント術が行われます(図 7-1)。ただし、同意をされた時が、最後に検査してから少し時間がたっている場合は、登録前に再度参加条件を満たすことを確認するために検査や診察をおこなうことがあります。

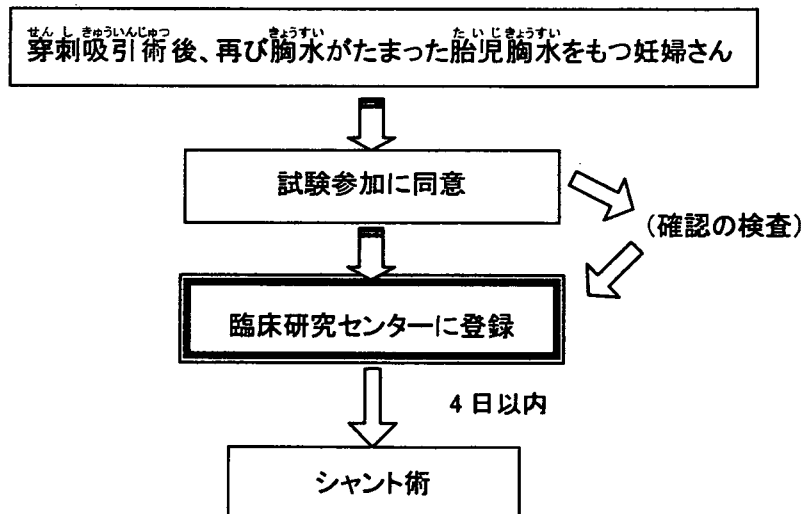


図 7-1 臨床試験全体の流れ

治療内容は、次のとおりです。

2) 治療内容と方法

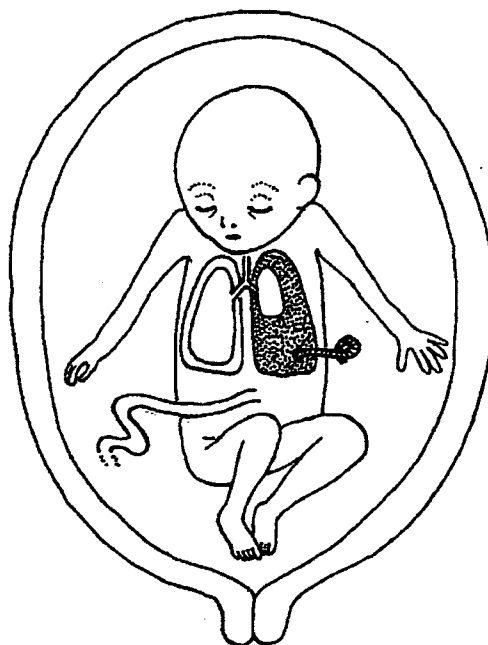
シャント術 次のように行います。

1. シャント術を始める前に、痛み止めと鎮静剤を投与します。鎮静剤はお腹の赤ちゃん

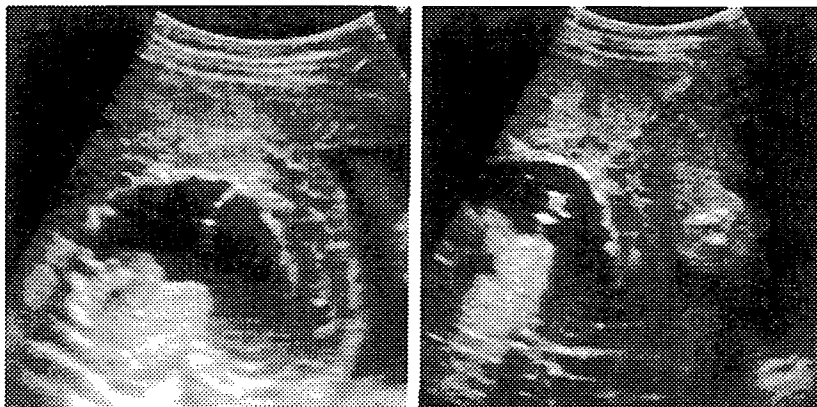
の動きを少なくする目的もあります。

2. 超音波でカテーテルを挿入する位置を確認する
3. お腹の挿入部分を消毒し、局所麻酔(皮膚にリドカインという麻酔薬を注射します)をおこなう
4. 穿刺針せんししん(注射針の外側にチューブがついているもの)を、超音波検査で確認しながら、お腹から、子宮を通して、赤ちゃんの胸の中に入るように挿入していく
5. 赤ちゃんの胸水きょうすいが穿刺針を通して吸入できることを確認して、穿刺針の内側の注射針を除き、外側のチューブのみを残す
6. 残ったチューブの中に「ダブルバスケット」カテーテルを入れていき、赤ちゃんの胸の中にカテーテルの一方の端を入れる
7. 穿刺針のチューブを取り除いて、カテーテルの他端が子宮の中ようすいくう(羊水腔)にとどまるようにする

注: 必要に応じて、感染予防のため当日から3日間抗生剤の内服もしくは点滴、早産予防として当日から数日間陣痛抑制剤じんつうよくせいざい(ウテミン®)をおこないます。術前の鎮静剤内服ちんせいざいや点滴などもおこないます。



超音波画像:胎児にシャントカテーテルを挿入しているところ



エラストマー穿刺針を挿入

バスケットカテーテルを挿入

なお、カテーテルが羊水腔内に落ちてしまった場合や赤ちゃんの胸の中に落ちてしまった場合など(これらはカテーテルトラブルといって起こりやすい合併症です:12 ページ参照)は、刺しなおします。また、穿刺針がうまく赤ちゃんの胸の中に入らない場合や、子宮や赤ちゃんから出血がみられる場合などは治療を中止し、4日以内に、再度シャント術を施行します。ただし最初のシャント術で再度行うことが危険であると判断された場合、シャント術は中止となります。シャント術(子宮への穿刺)を4回以上は行いません。ただし、赤ちゃんの胸水が両側にある場合は、それぞれの胸水に3回まで手術を行うことはあります。両方の肺に胸水がたまっている赤ちゃんの場合は、どちらの肺にも同じようにカテーテルをおきます。

シャント術後

シャント術後は、赤ちゃんの胸水が減ってくるかどうかを慎重に経過を観察します(検査については「3)検査の内容と期間」をご覧ください)。赤ちゃんの胸水が減って、症状が改善してくる場合は、経過観察を続けます。一方、赤ちゃんの胸水が減らないもしくは短期間に再び増えてくるような場合はもう一度だけシャント術を行います。カテーテルの中が詰まっていることが多いからです。またカテーテルが赤ちゃんの胸の中や羊水腔に抜け落ちてしまった場合にも、もう一度シャント術を行います。

シャント術を再度行う場合は、安全にできること、赤ちゃんを産むにはまだ早いことを診察

と超音波検査で確認した後に行われます。ただ2回再挿入した後に胸水がふたたびたまる場合は、治療による効果が十分に期待できないと考えられるため、シャント術は追加して行いません。

なお赤ちゃんの状態ともども妊娠経過がいい場合、シャント術後4日目以降であれば、退院して外来通院で経過観察を行うこともできます。

シャント術後赤ちゃんが生まれるまでカテーテルを抜くことはありません。生まれたときに胸水がみられなければカテーテルは抜いてしまいます。生まれた後も引き続き胸水を取り除く必要がある場合は、カテーテルを赤ちゃん用のものに入れ替えるなど、新生児科の先生の診察や赤ちゃんの状態により対応します。

分娩・出産

定期的な検査や妊娠週数や子宮の状態などから、出産が適切となれば、入院して出産することになります。^{ていおうせつがい}帝王切開(手術で赤ちゃんを取り出す)となることも少なくありませんが、赤ちゃんやご自身の状態が安定している場合、通常の出産となることもあります。出産や産後の処置などについても特別なことは予定していません。詳しくは担当医師におききください。

3) 検査の内容と期間

シャント術直後の1週間 治療効果とカテーテルの位置異常がないかなどを確認するために、翌日、3もしくは4日後、7日後に超音波検査を行います。

シャント術後2週目以降 入院中は週に1回の検査、外来通院では1~2週に1回の検査となります。検査内容は、診察、内診、尿検査、血液検査、超音波検査です。さらに入院中は赤ちゃんの状態をみるためNST(赤ちゃんの心拍数に変化をみます)といわれる検査を行う場合があります。外来通院となった場合は、必要な場合のみNST検査を行います。検査予定は以上のようなのですが、状態に応じて必要ならば追加で検査を行います。

出産 出産に必要な検査が行われます。この臨床試験では出産時の検査で特別なものは予定していません。検査内容などは担当医師におたずねください。通常は出産後、子宮の状態をみるために超音波検査などを行います。赤ちゃんの方は生まれたときの状態により実際に行われる検査はさまざまです。

出産後 この臨床試験では赤ちゃんの状態を生後しばらくの間、観察していきます。

お母さんについては、通常分娩と同様、産後健診をおこないます。その後は、必要に応じて外来通院していただくことになります。

なお、この臨床試験に参加している間に行う検査の回数は、この臨床試験に参加せずに同じ治療を受けた場合や、穿刺術などこの治療を受けなかった場合ともほぼ同じです。

8. 臨床試験における治療の中止について

前章 7.の 2)の治療の説明中で示したシャント術を行うのが困難な場合や、3度のシャント術にもかかわらず胸水がたまってくる場合などは、シャント術の追加は行いません。

陣痛が来てしまった場合や、赤ちゃんの症状悪化が止められなくて亡くなってしまった場合など、赤ちゃんを取り出すのが適切と判断された場合には経過観察を中止して分娩を含め必要・適切な治療を行うことになります。

また臨床試験の内容に変更があった場合はすみやかにお知らせして、臨床試験に引き続きご参加いただくかどうかについて、もう一度あなたの意思を確認させていただきます。そのほか、この臨床試験での治療の安全性に問題があることがわかった場合、臨床試験で定める人数に達する前に、新しく参加いただくことは中止する場合があります。臨床試験の治療が中止になった後の治療については、担当医師とよく相談して決めていくことになります。

どのような場合にも、この臨床試験の治療が続けられなくなった後も、分娩までおよび出産1ヶ月後のご自身と赤ちゃんの診察など、あらかじめ決められた期間までは定期的に検査を受けていただくことになります。すでに 7.のところでも書いていますが、検査間隔は試験に参加しない場合もほとんど変わりはありません。

9. この臨床試験に参加しない場合の治療法

胎児胸水に対して、この臨床試験以外の治療法として考えられるものは、経過観察と繰り返しおこなう穿刺吸引術です。

穿刺吸引術は、赤ちゃんの胸水を注射器で吸引します。シャント術では羊水腔の圧力が高く胸水を十分に取り除くことができない場合がありますが、この方法では確実に胸水を取り除くことができます。一方、シャント術のようにカテーテルを体の中に置いておくわけではなく、一時的に胸水を取り除くだけなので、持続的な効果は期待できません。そのため穿刺後は赤

ちゃんの力に期待してそのまま経過を観察するか、何回も穿刺するかを選択することになります。自然によくなる赤ちゃんもいるので、シャント術のように異物を体内に入れておく必要はありません。比較的短時間の簡単な処置でおわるため、1回の穿刺で終わる場合は負担の少ない治療です。

しかし繰り返し穿刺となった場合は、子宮に刺激を与えるため、早産の危険が増します。また感染症を発症する危険などが、処置する回数分増えることになります。治療を受けるご自身の負担も回数分だけ増えます。

また、赤ちゃんの胸水を取り除くことは赤ちゃんの体内の水分やタンパクを取り出すことになるので、吸引の早さや取り除く量によっては、心臓などに負担をかける可能性があります。これはシャント術の場合も同じですが、シャント術は羊水との圧力のバランスで胸水を取り除く速度があまり速くないため、頻度は低いものと思われます。シャント術はカテーテルを取り出さずに置いておくので、シャントによりタンパクが流れすぎた場合は簡単に止めることができない一方、穿刺術ではこのような難点はありません。

これらの治療法に関する詳しい情報は、担当医師にお尋ねください。

10. 臨床試験への参加に伴って期待される利益

現在までにエビデンスとしては十分な情報は得られていませんが、この臨床試験に参加してシャント術をお受けいただいた場合、その他の治療を受ける場合に比べてより効果があると考えております。

11. 臨床試験への参加に伴う不利益

この臨床試験に参加する患者さんには、「12. 予想される副作用や合併症と、それらへの対応」にある副作用による健康被害が及ぶ可能性があります。私たちはそれらの可能性を低くするために、この臨床試験を慎重に計画しており、臨床試験中も患者さんの不利益が最小になるよう努力をしています。シャント術を行うかぎり、試験参加しない場合もこのような不利益の可能性については同様です。

費用の点では、シャント術を施行した場合、「^{せんしんいりょう}先進医療部分」の自己負担がかかります。その他の治療の場合、保険診療内で行われるか、医療機関負担でおこなうものがほとんどな