

1 例のうち、2 例は術中に視野が得られず中絶に終わったと報告している⁶⁾。流産率は 12%であった。Senat ら (Eurofetus) は FLP 72 例での破水率は術後 7 日以内が 6%、術後 28 日以内が 9%で、羊水腹腔内流出を 2 例 (3%)、常位胎盤早期剥離を 1 例 (1%) に認めたと報告した⁸⁾。これらの合併症は保存的治療においても発症しており、FLP の有効性を考慮すると許容されうるものと判断される。

このように、TTTS に対する治療法としての FLP は有効性と安全性ともに証明されているが、TAFD に対しての FLP の有効性、安全性に関する実証された先行研究は未だない。しかし、前述のように TAFD は TTTS 関連疾患として考えられ、TTTS 前段階と位置づけることができるため、FLP は技術的に問題なく施行することが可能と考えられる。

表 2.1. TTTS における FLP の有効性

	Hecher 6)		Quintero 7)		Eurofetus 8)		US 9)		左合ら 10)
	Laser	AR	Laser	AR	Laser	AR	Laser	AR	Laser
	73 例	43 例	95 例	78 例	72 例	70 例	20 例	20 例	181 例
2 児生存	42%	42%	44%	49%	36%	26%	-	-	61%
1 児生存	37%	19%	38%	18%	41%	26%	-	-	29%
児生存数 (/全ての 児)	61%	51%	64%	58%	56%	39%	60%	45%	76%
分娩週数中央値	33w	30w	32w	29w	33w	29w	-	-	32w
脳異常所見	6%	18%	4%	24%	9%	21%	-	-	13%

表 2.2. TTTS における FLP の安全性

	Hecher6)		Quintero 7)		Eurofetus RCT 8)		US RCT 9)		左合ら 10)
	Laser	AR	Laser	AR	Laser	AR	Laser	AR	Laser
子宮壁出血	3%	0%	-	-	-	-	5%	0%	6%
胎盤血管出血	1%	0%	-	-	-	-	-	-	0%
羊水腹腔内流出	-	-	-	-	3%	0%	-	-	9%
胎盤早期剥離	-	-	-	-	1%	3%	-	-	0%

1.3. 本研究の意義

TTTS と類似した病態を示す TAFD 症例に対する治療として FLP は論理的に有効であると考えられる。しかし、現在の FLP の適応基準に TAFD 症例は含まれていないため、従来の保存的治療が行われているのが現状である。現在の治療法による TAFD 症例の予後が不良であることは前述のごとくである。よって、本研究の意義は本邦における TAFD に対し、FLP と従来行われている保存的治療法との臨床比較試験を行い、TAFD 症例に対して FLP が有効な治療法となりうるか否かについて検討を行うことである。

2. 用語の定義

以下に用語の定義を記載する。

用語	定義
児	被験者が妊娠する胎児に対して、胎児期及び生後を通して、妊娠 0 日から生存している個体と考えた場合の呼称
母体	胎児を別の個体として被験者に含まないものとして考えたときの被験者の身体
新生児	生後 28 日を超えない児
乳児	生後 28 日を超え、1 歳未満の児
早産	37 週未満の妊娠の終結
死産	娩出時に胎児死亡を確認
子宮内胎児死亡	分娩開始時点以前に確認された児の死亡
分娩時死亡	分娩開始時から分娩終了時まで確認された児の死亡
双胎間輸血症候群 (TTTS)	一児の羊水過少 (羊水最大深度 2 cm 以下) および他児の羊水過多 (羊水最大深度 8 cm 以上)
TAFD	両児の羊水量の不均衡を認めるが双胎間輸血症候群の診断基準を満たさない一絨毛膜双胎
登録施設入院期間	登録施設入院から、プロトコル治療終了後 14 日するまで
追跡期間	登録施設を退院してから児の出生後 28 日もしくは児の修正 40 週まで

3. 目的

3.1. 本研究の目的

妊娠 20～25 週未満の MD 双胎で 2 児間の羊水量不均衡を認める TAFD 症例を対象に、児の予後の改善を目的とした FLP と保存的治療の臨床比較試験を行い、生後 28 日目の生存率の改善について検討する。

3.2. 臨床的仮説

TTTS に対する標準治療である FLP を受けた TAFD 症例の生後 28 日目の生存率は、現在の TAFD に対する標準治療である保存的治療（必要に応じ AR 併用）を受けた症例の生後 28 日目の生存率を上回る。

4. 適格基準

以下の選択基準をすべて満たし、かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない患者。

4.1. 選択基準

- (1) 妊娠 20 週 0 日～24 週 6 日
- (2) 16 歳以上 45 歳未満で配偶者の同意が得られている
- (3) MD である
- (4) 4 日以内の直近の超音波検査で胎児所見が以下のすべてを満たしている
 - (ア) 最大羊水深度 (Maximal vertical pocket ; MVP) : 供血児側 3cm 以下かつ受血児側 7cm 以上で、双胎間輸血症候群 (Twin-twin transfusion syndrome ; TTTS : 供血児側が 2cm 以下かつ受血児 8cm 以上) でない
 - ① Olygo-border/poly-hydraminos (OB/P) : 2 cm < 供血児 MVP ≤ 3 cm、8 cm ≤ 受血児 MVP
 - ② Olygo-border/poly-border hydraminos (OB/PB) : 2 cm < 供血児 MVP ≤ 3 cm、7 cm ≤ 受血児 MVP < 8 cm
 - ③ O/PB: 供血児 MVP ≤ 2 cm、7 cm ≤ 受血児 < 8 cm
 - (イ) 血流異常 (供血児もしくは受血児の臍帯動脈拡張期血流の途絶または逆流、静脈管血流の途絶または逆流のうちいずれか)
- (5) 前治療として羊水除去術 (Amnioreduction ; AR) はない
- (6) 明らかな胎児形態異常は認めない。
- (7) 妊娠高血圧症候群 (Pregnancy-induced hypertension ; PIH) ではない
- (8) 性器出血がない
- (9) 破水していない
- (10) 子宮頸管長が 20 mm 以上である

4.2. 除外基準

- (1) 配偶者から治療に対する同意が得られない
- (2) 内視鏡穿刺部位から胎盤の端までの距離が 1cm 未満である

- (3) 治療を要する感染症を有する。治療には外用剤塗布は含めない
- (4) HIV 抗体陽性、HCV 抗体陽性、HBe 抗原陽性のいずれかがある
- (5) 精神病または精神症状を合併しており、試験への参加が困難と判断される
- (6) 母体の全身状態が下記に示す American Society of Anesthesiology (ASA) Physical Status Classification (米国麻酔学会術前状態分類) で Class 3、4、5、6 である
 - Class 1：器質的、生理的、生化学的あるいは精神的な異常がない。手術の対象となる疾患は局在的であって、全身的（系統的）な障害を惹き起こさないもの。
 - Class 2：軽度～中等度の系統的な障害がある。その原因としては外科的治療の対象となった疾患または、それ以外の病態生理学的な原因によるもの。
 - Class 3：重症の系統的疾患があるもの。この場合、系統的な障害を起こす原因は何であっても良いしはっきりした障害の程度を決められない場合も差し支えない。
 - Class 4：それによって生命が脅かされつつあるような高度の系統的疾患があって、手術をしたからといって、その病変を治療できるとは限らないもの。
 - Class 5：瀕死の状態の患者で助かる可能性は少ないが、手術をしなければならぬもの。
 - Class 6：脳死患者

適格基準・除外基準の設定根拠

本臨床試験における適格基準・除外基準は、基本的には、現在実施されている TTTS に対する FLP の適応基準に準じたものである。本臨床試験においては TTTS に診断を満たさない羊水不均衡症例を対象としたものであり、林らの調査研究結果をもとに羊水最大深度と超音波血流異常の有無について設定した。

登録・割付

4.3. 登録

4.3.1. 登録票の送付

対象患者が登録の選択基準（4.1.）を満たし、除外基準（4.2.）に該当しないことを確認し、症例登録票に必要事項を記載の上、データセンターへFAX送信する。

データセンター

FAX: 03-5297-6259 電話：03-5297-6258

受付時間：平日 10 時～17 時（祝祭日、土曜、日曜、年末年始は受け付けない）

4.3.2. データセンターでの登録

データセンターは、受領した症例登録票に基づき患者の適格性を確認し、登録する。

- 1) 登録票の記載が不十分な場合は、登録しない。
- 2) 登録日は一連の登録手続きが完了した日とし、登録確認書に記載する。データセンターに登録票をFAXした時点では「登録」とはならない。
- 3) 研究目的でのデータ利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除き、一度登録された患者の登録は取り消さない（データベースから抹消しない）。重複登録があった場合は、初回の登録情報（登録番号）を採用する。
- 4) 誤登録や重複登録が判明した場合、担当医師は速やかにデータセンターに連絡する。

4.4. ランダム割付と割付調整因子

被験者は、データセンターにて以下を割付調整因子とする動的割付により、FLP 群または保存治療群に割りつける。全体の割付比は1：1とする。割付アルゴリズムは統計解析責任者が決定する。

- 1) 介入時期（妊娠週数 23 週未満/23 週以降）
- 2) MVP（供血児側<2cm かつ 7cm≤受血児側<8cm/2cm<供血児側≤3cm かつ 7cm≤受血児側<8cm/2cm<供血児側≤3cm かつ 8cm≤受血児側）
- 3) 施設

〔設定根拠〕

妊娠週数はFLPの手技の困難さと関連するため、1)を設定した。本研究で対象とするTAFD症例に関する明確な予後因子は存在しないが、TAFDとほぼ同様であるSelective intrauterine growth retardation (IUGR)では生命予後に影響する因子としてMVP、血流異常の有無が挙げられている。前述の林らの報告においても、FLPによる介入を行わない場合、MVPによって生命予後が異なることが示唆されていることから2)を設定した。

4.5. 登録、登録時割付結果の連絡

データセンターは、症例登録票に記載された担当医師宛てに登録確認書をFAX送信する。

5. 試験計画

5.1. 試験デザイン

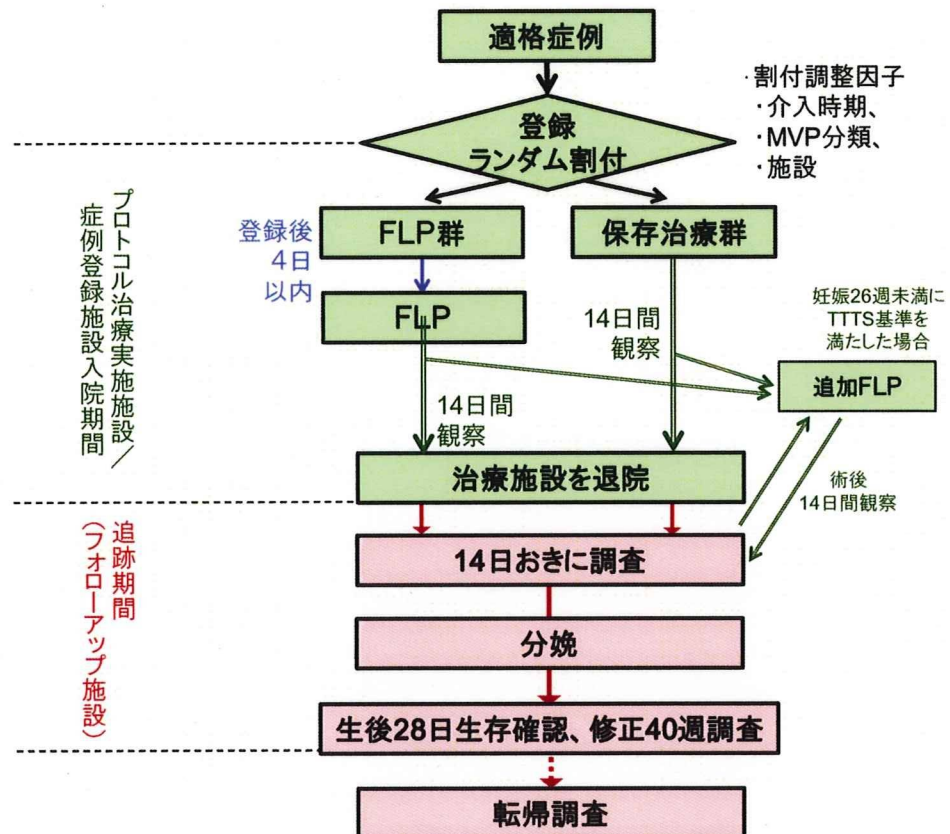
多施設共同ランダム化比較試験

〔設定根拠〕

現在、TTTS の定義および FLP の適応基準は国際的に統一されているが、本試験の対象となる TAFD に対する治療成績の報告はない。FLP は臨床的には TTTS に対する標準治療の位置づけにあること、TAFD は TTTS と類似した病態であること、本研究は FLP 実施件数の多い施設で行うことから、安全性を確認するための第 1 相試験は不要と判断した。TAFD に対する FLP の施行経験が乏しいことを勘案し、被験者の安全に慎重を期すため、「FLP 群の FLP 施行後 14 日の安全性データが 10 例から回収された時点で登録を中断し、FLP 実施施設の研究者および効果安全性評価委員会が安全性データに基づき安全性を検討・協議し、その結果を受けて研究代表者が試験継続の可否を決定する」という段階を設定する。〈安全性の中間評価〉

また、検出力の確保および倫理的な理由から、有効性についても被験者 60 例からの出生児の生後 28 日経過報告書が提出された時点で中間解析を行い、見込みなし中止／継続／症例数の見直し／有効中止を検討する。詳細は 12.4. に記載する。〈有効性の中間解析〉

5.2. 試験全体のアウトライン



5.3. 目標被験者数と試験実施予定期間

被験者数：120 例

登録予定期間：2010年4月～2012年3月まで 3年間

試験実施期間：登録期間終了後最大24週まで

ただし、出生児は修正6ヵ月、修正1歳半、3歳時に転帰調査を予定する。

予定症例数の設定根拠

林らの報告(表 1.1)では TTTS に移行せず FLP を行わなかった症例の生存割合は 60%、TTTS になり FLP を行った症例の生存割合は 82%であった。FLP 施行例に期待する生存確率を 80%、無治療の場合の生存確率を 60%、対照群の 3 割が妊娠 26 週未満に TTTS になり FLP を受けると仮定すると、対照群の生存割合はおよそ 65% (3 割×80%+7 割×60%) である。これを検出力 75% で検出するには各群 61 例が必要である。

6. 試験治療

6.1. プロトコル治療

適格基準を満たした患者に対して臨床試験についての説明を行い、治療の同意が得られた患者の登録を行う。登録後に割付が行われ、治療開始は登録後 4 日以内とする。

6.1.1. プロトコル治療

〔FLP 治療群〕

基本的に TTTS に対する FLP の手技に準じて行う。麻酔法は区域麻酔あるいは静脈麻酔を用い、必要に応じ局所麻酔または吸入麻酔を併用する。FLP は胎児と胎盤を避け、子宮壁の血管のない部位から直径 4 mm の外套 (Richard Wolf 社あるいは Cook 社) を超音波ガイド下に経母体腹壁的に受血児の羊水腔に挿入する。挿入した外套にレーザーファイバーのチャンネルを有した胎児鏡 (Karl Storz 社あるいは Richard Wolf 社) を挿入し、子宮内を観察する。胎盤表面の動脈と静脈を同定し、吻合血管である動脈-静脈吻合、動脈-動脈吻合、静脈-静脈吻合を YAG レーザーにより 10~60 w の出力で凝固を行う。視野を確保するため、必要に応じ人工羊水 (乳酸化リンゲル液) を子宮腔内に注入してもよい。すべての吻合血管の凝固が終了した後、残った吻合血管がないかどうか再度確認し、羊水除去後、外套を抜去して手術を終了とする。羊水除去量は母体、胎児の状態により判断されるが、超音波検査で MVP 6 cm を目標とする。術後当日は、子宮収縮コントロールのため硫酸マグネシウムもしくは塩酸リトドリンを使用し、子宮収縮コントロールが良好であれば、翌日からこれらの薬剤を中止してもよい。

〔対照群〕

登録後、TAFD に対する FLP を行わない。

母体症状を有する羊水過多症の場合、羊水除去術 (AR) を行ってもよい。妊娠管理中の治療に関しては、前治療、後治療 (7.3.) の章を参照。

6.1.2. プロトコル治療完了後

FLP 治療群では FLP 終了時に治療完了とし、対照群では登録完了時に治療完了とする。FLP 治療群は、治療完了後 14 日間、プロトコル治療実施施設で観察を行う。対照群は、治療完了後 14 日間、症例登録施設で観察を行う。その後は、被験者が連携施設 (フォローアップ施設) へ転院し、引き続き経過観察となる。分娩に至った場合、生後の新生児の評価・観察を行う。プロトコル治療実施施設、症例登録施設、フォローアップ施設については 21.6 参照。

- ◆ 推奨される妊娠管理

妊娠管理法は施設の日常診療によるものとし、プロトコル治療として詳細を規定しない。妊娠経過の把握 (診察) については、「治療期間中の安全性評価」および「治療期間中の有効性評価」で規定する時期に検査等を実施する。

- ◆ 胎児娩出基準

- 1) 分娩方法

通常の産科的適応に従い、母児ともに安全に娩出できる方法 (経膈分娩、帝王切開) を選択

する。

2) 分娩時期

① 妊娠26週以上30週未満で、以下の項目のいずれかを満たす

母体適応

- ・PIH
- ・溶血・肝酵素上昇・血小板減少（HELLP）症候群
- ・常位胎盤早期剥離
- ・前置胎盤の出血例
- ・その他

胎児適応

- ・陣痛抑制困難
- ・子宮内感染
- ・胎児機能不全（胎児心拍数モニタリングで判断する）

② 妊娠30週から36週で、以下の項目のいずれかを満たす

母体適応

- ・PIH
- ・HELLP症候群
- ・常位胎盤早期剥離
- ・前置胎盤の出血例
- ・その他

胎児適応

- ・陣痛抑制困難
- ・子宮内感染
- ・胎児機能不全
- ・胎児発育停止（胎児発育を2週間以上認めない場合）

③ 妊娠36週以降

通常の産科的適応に従う

- ◇ 34週未満の早産となる場合は、分娩前に児の肺成熟促進目的で母体にステロイド投与（リソデロン12 mg 筋注、24時間毎2回）を行う。

6.2. プロトコル治療の中止

6.2.1. プロトコル治療中止の基準

- ① 有害事象が出現または出現リスクが高いために、プロトコル治療が継続できない場合
- ② 被験者が治療中止を希望した場合
- ③ 被験者本人の死亡
- ④ 登録後から術前の期間に一児あるいは両児の子宮内胎児死亡が確認された場合
- ⑤ 吻合血管あるいは胎盤表面からの出血により手術を実施することが困難な場合
- ⑥ 手術中の破水

⑦ 手術中の母体全身状態の悪化（肺水腫など）

6.2.2. プロトコル治療開始前の中止

登録後、プロトコル治療開始前に中止となった患者についても、経過報告書は回収する。同意撤回や来院中止によりプロトコル治療開始前に中止となった場合は、背景情報の収集と中止時の調査を行うとともに、以降の観察、検査、調査も行う。

6.2.3. プロトコル治療中止後の対応（処置）

通常の周産期管理に準じた治療を行う。

6.3. 前治療、後治療

6.3.1. 前治療

ARIは原則行わない。

切迫早産症状が強い症例に対しては、プロトコル治療開始前から切迫早産治療を行ってもよい。

6.3.2. 後治療

① FLP

FLP 治療群、対照群において 26 週未満に TTTS の診断を満たした場合に FLP を行ってもよい。

② AR

原則 AR を行わないで観察とするが、羊水深度が 10 cm 以上で、母体全身症状を呈する場合、AR を行ってもよい。

③ 術後の抗生剤（ペニシリン系、セフェム系）

予防的投与として術中・術後 3 日間まで抗生剤（セファメジン：セフェム系）の静注または持続点滴注を使用してもよい。

④ 頸管縫縮術

切迫早産治療において必要と判断された場合、頸管縫縮術を行ってもよい。

⑤ 子宮収縮抑制剤（塩酸リトドリン、硫酸マグネシウム）

子宮収縮がみられ、流早産予防のために必要であると判断された場合は、塩酸リトドリン持続点滴または硫酸マグネシウム持続点滴を行う。妊娠 28 週以降は胎児心拍モニタリングで子宮収縮をモニターする。子宮収縮が軽快したら使用を中止する。

⑥ ステロイド治療

34 週未満の早産となる場合は、分娩前に児の肺成熟促進目的で母体にステロイド投与（リンデロン 12mg 筋注、24 時間毎 2 回）を行う。

6.3.3. 併用禁止療法

併用が禁止される治療はない。

7. 観察・検査・評価

本試験では、被験者に術後～分娩までに生じた医学的に好ましくない症状及び徴候（検査値異常含む）、分娩、胎児死亡を安全性評価として統一的継続的に評価する。

胎児の超音波所見（TTTS への移行も含む）および出生児の合併症は安全性評価項目でなく、有効性評価項目として扱う。

7.1. スタディカレンダー

	登録前 4日以内	FLP 術中	保存群：登録後 FLP 群：術後 4,7 (±1), 14 (±2) 日	TTTS へ の FLP 後 7,14 日	A R 後 当日	登録後 3 週以 降 隔週	分娩～ 24 時 間	修正 36～43 週 (生後 28 日)	退院・ 転院時	転 帰 調 査
分娩予定日、生年月日、経産回数、不妊治療歴、TAFD 診断治療歴、登録施設初診日	○									
全身状態（母体）										
身長、ASA 術前状態	○									
体重、血圧、浮腫	○		○	○		○				
内診所見										
子宮頸管長、Bishop score、 (破水、出血：登録前のみ)	○		○	○		○				
臨床検査										
尿検査（尿蛋白定性・尿糖定性）	○*		○	○		○				
血液型 (RH)、間接クームス、陽性血液感染症	○*									
血液検査（血算・AST・ALT・TP・CRP・(HCG)）	○		○	○						
胎児超音波所見										
胎盤検査（胎盤位置、穿刺部位と胎盤の距離）	○									
胎児心拍数	○	○ 終了後	○	○						
最大羊水深度	○	○ 終了後	○	○	○ 術前・後	○				
推定児体重、胎児水腫	○		○	○		○				
血流異常（UA, DV, UV）、臍帯胎盤附着部位、膀胱内尿貯留、静脈直径、TR、MR、CTAR、中大脳動脈血流	○		○	○						
胎児心拍モニタリング (GA28 週以降)			○	○		○				
FLP 手術所見										
FLP 術中所見、胎盤所見		○								
A R 術中所見					○					
安全性評価										
被験者安全性評価項目	○	○	○ 7, 14 日	○	○	○	○			
胎時安全性評価項目										

* 血液型、間接クームス、陽性感染症は登録前 28 日以内。

	登録前 4日以内	FLP 術中	保存群：登録後 FLP群：術後 4,7,14日	TTTSへ のFLP後 7,14日	AR後 当日	登録後 3週以 降 隔週	分娩～ 24時 間	修正40週 (生後28日)	退院・ 転院時	転 帰 調 査
分娩以降										
分娩有無			○							
分娩日・様式・理由、PIH・ 肺塞栓・癒着胎盤・弛緩出 血・産道裂傷・分娩時出血							○			
四肢の浮腫、高血圧							○退院 まで			
児の予後										
児の死亡/生存			○					○		
全身状態、心エコー、合併 症							○	○		
性別、胸部レントゲン、腹 部レントゲン、頭部エコー、 腎エコー、血液検査							○			
身長、体重、頭囲、胸囲、 血圧、合併症								○		○
尿検査、聴力検査、頭部MRI								○		
入院状況								○		○
医療行為、合併疾患									○	○

7.2. 治療前評価項目

以下の項目をプロトコル治療開始前までに評価する。下線の項目は登録に必須である。

身長と血液型以外の評価は、登録前4日以内に実施する。*のついた尿糖定性、感染症検査は登録前28日以内の検査値を用いる。

- 妊娠経過：生年月日、分娩予定日、経産回数、不妊治療歴
- 全身状態：身長、体重、血圧、浮腫、全身状態 (ASA physical Status Classification)
- 内診所見：子宮頸管長、破水、出血、Bishopスコア
- 尿検査：尿蛋白定性、尿糖定性
- 血液検査：血液型 (RH(D)型)、間接クームスもしくは不規則抗体*、血算 (PLT、Hb、Ht、RBC、WBC、WBC分画 (好中球))、AST、ALT、TP、CRP、HCG
- 感染症検査：一般感染症 (梅毒、HBe、HCV、HIV) 検査
- TAFDに対する治療歴
- 胎児超音波所見：
 - 羊水不均衡初診日、胎盤の位置、形状、内視鏡穿刺部位と胎盤の端の距離
 - 供血児・受血児それぞれ：形態異常有無、胎児心拍数、臍帯胎盤付着部位、MVP、推定児体重、胎児水腫有無 (胸水、腹水、頭皮皮下浮腫厚み)、膀胱内の尿貯留、臍帯動脈血流異常 (途絶・逆流、PI、RI)、静脈管血流異常 (途絶・逆流、PI、AST比、臍帯静脈血流異常 (拍動有無、MV、静脈径)、三尖弁逆流 (Tricuspid regurgitation; TR)、僧帽弁逆流 (Mitral regurgitation; MR)、Ellipse法による心胸郭断面積比 (Cardiothoracic ratio; CTAR)、中大脳動脈血流 [Pulsate index (PI)、Resistance index (RI)、Middle cerebral artery-peak systolic velocity

(MCAPSV)]

- 安全性評価：母体出血、胎盤出血、破水、切迫早産、羊水混濁、ミラー症候群、子宮内感染、PIH、常位胎盤早期剥離、胎児出血、胎児徐脈、その他の自覚症状の異常・検査値異常

なお、登録後～術前までの期間は項目設定しない。ただし特に鎮痛・鎮静・睡眠・麻酔など FLP 術を行うために行った処置と関連がある場合は、症例報告書に記載する。

7.3. 治療中所見

7.3.1. FLP 術中所見

- 前処置
- 術中麻酔
- 手術時間
- 残存吻合血管の有無
- inside trocar 法の使用の有無
- selective 法の有無
- 吻合血管の順序
- 人工羊水注入の有無、注入量、除去量
- 治療終了時の両児の MVP
- 治療終了時の両児の心拍数、生存
- FLP 完遂、不完遂理由

安全性評価：術中～終了後 24 時間中の、以下の Grade と FLP との因果関係を評価する。発生していない場合は Grade 0 と記載する。

- 母体出血、胎盤出血、破水、切迫早産、羊水混濁、ミラー症候群、子宮内感染、PIH、常位胎盤早期剥離
- 胎児出血、胎児徐脈（胎児出血によらない）
- その他（以前からある自覚症状の異常・検査値の異常の重症化も含む）

7.3.2. AR 治療中所見

- 前処置
- 術中麻酔
- 術前最大羊水深度（供血児・受血児）
- 手術時間
- 治療終了時羊水除去量
- 治療終了時最大羊水深度
- 児の生存

術中～終了後 24 時間は、以下の Grade と AR との因果関係を評価する。発生していない場合は Grade 0 と記載する。

- 母体出血、破水、切迫早産、ミラー症候群
- 胎児出血、胎児徐脈（胎児出血によらない）、胎児機能不全（28 週以降）

- その他（以前からある自他覚症状の異常・検査値の異常の重症化も含む）

7.4. 登録施設入院期間

FLP 治療群はプロトコル治療終了後、保存治療群は登録後 4±1 日・7±1 日・14±2 日に下記の評価を行う。TTTS に対する FLP 術を施行した場合は直前の FLP 終了後 7±1 日・14±2 日にも評価する（重複する場合は省略可）。

- 全身状態：体重、血圧、浮腫
- 内診所見：Bishop スコア、子宮頸管長
- 尿検査：尿蛋白定性、尿糖定性
- 血液検査：血算、AST、ALT、TP、CRP
- 分娩
- 胎児の生存、死亡確認日
- 胎児超音波所見：
 - 供血児・受血児それぞれ：胎児心拍数、臍帯胎盤付着部位、MVP、推定児体重、胎児水腫有無、膀胱内の尿貯留、臍帯動脈血流異常、静脈管血流異常、臍帯静脈血流異常、TR、MR、CTAR、中大脳動脈血流

安全性評価：7±1 日・14±2 日に期間中の最悪 Grade、発生日、FLP との因果関係、児の死亡との関連、分娩との関連を評価する。発生していない場合は Grade 0 と記載する。（FLP を行っていない場合は FLP との因果関係不要）

- 疼痛、母体出血、胎盤出血、破水、切迫早産、羊水混濁
- ミラー症候群、子宮内感染、PIH、常位胎盤早期剥離、
- 胎児出血、胎児徐脈
- その他（以前からある自他覚症状の異常・検査値の異常の重症化も含む）

7.5. 追跡期間

14 日に 1 回以上の間隔で下記の評価を行う。ただし、妊娠 26 週未満で TTTS の診断基準を満たした場合は、FLP を実施し、術後の調査を行う。

- 母体所見：体重、血圧、浮腫、子宮頸管長、尿蛋白定性、尿糖定性、Bishop スコア
- 胎児の生存、死亡確認日
- 分娩有無、分娩日
- 児超音波所見：
 - 供血児・受血児それぞれ：MVP、推定児体重、胎児水腫有無
- 胎児心拍モニタリング(Non-stress test；NST)
- 疼痛、母体出血、胎盤出血、破水、切迫早産、羊水混濁、ミラー症候群
- 子宮内感染、PIH、常位胎盤早期剥離
- 胎児出血、胎児徐脈、胎児機能不全（28w 以降）
- その他（以前からある自他覚症状の異常・検査値の異常の重症化も含む）

7.6. 分娩時所見

- 分娩日、分娩様式、分娩理由
- 産道裂傷、弛緩出血
- 出生児所見：児の性別、生存・死亡
- 被験者の退院・転院日

以下は期間中の最悪 Grade、転帰を評価する。発生していない場合は Grade 0 と記載する。

分娩中：PIH、分娩時出血（弛緩出血、産道裂傷）、癒着胎盤、肺塞栓、その他（以前からある自他覚症状の異常・検査値の異常の重症化も含む）

退院まで：四肢の浮腫、高血圧、その他（以前からある自他覚症状の異常・検査値の異常の重症化も含む）

7.7. 児の出生後 24 時間以内

以下供血児・受血児それぞれについて評価する。

- 供血児・受血児それぞれ
- 在胎週数、性別、アプガースコア
- 全身状態：身長、体重、頭囲、胸囲、浮腫あるいは水腫
- 血液検査：採血した血液、CBC、BNP
- 頭部エコー所見：IVH、PVL、梗塞、脳室拡大、脳奇形
- 胸部レントゲン所見：心拡大、気胸
- 腹部レントゲン：腹部ポウマン、腹水、石灰化、ガス分布の異常
- 心エコー所見：左室駆出分画（Ejection fraction；EF）、左室内径短縮率（Fraction shortening；FS）、合併心奇形、肺動脈狭窄症（Pulmonary stenosis；PS）、動脈管開存症（Patent ductus arteriosus；PDA）、左心室拡張期最大径（Left ventricular internal dimension at end-diastole；LVIDd）、左心室後壁の厚さ（拡張期、収縮期）（Left ventricular diameter in diastole and systole；LVPWd/s）、TR、MR
- 腎エコー所見：輝度亢進、水腎症〔Society for Fetal Urology (SFU)分類〕

7.8. 修正 44 週まで

〔生後 28 日〕

- 児の生存、生存／死亡確認日

〔修正 36-43 週〕

- 児の生存、生存／死亡確認日、入院状況
- 全身状態：身長、体重、頭囲、胸囲、血圧
- 尿検査：尿糖定性、尿蛋白定性、尿中クレアチニン、 $\beta 2$ ミクログロブリン、N-アセチルグルコサミナーゼ（N-acetylglucosaminidase；NAG）
- 心エコー：検査日、EF、FS、PDA、LVIDd、LVPWd/s、TR、MR
- 聴力検査：聴覚異常、検査法
- 合併症（有無、発見日、修正 40 週所見、死亡原因の可能性）

- 中枢神経系：脳室拡大、水頭症、Grade 3 以上の IVH、大脳委縮、多小脳回症、孔脳症、多発脳梗塞、髄鞘発達遅延、PVL
- 循環器系：手術を要する大動脈狭窄症（Coarctation of the aorta；CoA）、治療を要する PS、PDA ligation、三尖弁異形成、出生後 24 時間以内の治療を要する持続性低血圧、出生後 24 時間以内の厳密な管理を要する心不全、肺高血圧、肺高血圧治療
- 呼吸器系：治療を要する気道狭窄、気胸、肺出血、慢性肺疾患、呼吸窮迫症候群（Respiratory distress syndrome；RDS）、新生児一過性多呼吸（Transient tachypnea of the newborn；TTN）
- 消化器系：腹膜炎、消化管穿孔、壊死性腸炎、小腸閉鎖、胎便栓、胎便性腹膜炎
- 凝固系：DIC、静脈血栓
- 泌尿器系：腎不全、水腎症
- 未熟性：レーザー治療を要した網膜症、ミルクアレルギー、骨折を伴うくる病変化
- 奇形：尿道下裂、多指症、その他、皮膚潰瘍・欠損
- 感染症：肺炎、敗血症
- その他

〔修正 40±3 週〕

- 頭部 MRI 検査（画像の中央評価（国立成育医療センター、東京大学小児科）を行う）

7.9. 胎盤所見

分娩時に娩出された胎盤は成育医療センターで病理検査を行う。

- 吻合血管の残存の有無、種類
- 胎盤重量
- 供血児側・受血児側それぞれの臍帯胎盤付着部位（中央・辺縁・卵膜・その他）

7.10. 退院・転院時調査

以下供血児・受血児それぞれについて評価する。

- 退院・転院日
- 当該施設での今後の調査の可否
- 転院の場合、連絡先
- 身長、体重、頭囲、血圧
- 継続中の医療行為（注入栄養、呼吸補助、気管切開、吸引、透析、その他）

7.11. 転帰調査

修正 6 ヶ月時（±1 ヶ月）、1 歳半（±2 ヶ月）、3 歳（±2 ヶ月）に以下の項目を評価する。

- 児の生存、確認日
- 入院状況
- 身長、体重、頭囲、血圧
- 継続中の医療行為（注入栄養、呼吸補助、気管切開、吸引、透析、その他）
- 合併疾患（発育不良、発達遅滞、その他）
- 発達：Denver-II

8. 有害事象の評価と報告

プロトコル治療は妊娠管理・分娩を含まないため、本試験の有害事象（AE）はプロトコル治療完了後 14 日間に生じた被験者および胎児のあらゆる好ましくない症状、徴候（臨床検査値の異常を含む）及び分娩と定義する。治療との因果関係は問わない。治療期間終了後に TTTS の基準を満たして FLP 治療を受けた場合、それ以降の合併症はプロトコル治療の AE としては扱わない。AE が生じた場合、担当医師は速やかに必要な措置（検査、治療、プロトコル治療中止など）を行い、被験者の安全の確保に努める。また、以下に定める手順に従い AE を評価する。

8.1. AE の評価

8.1.1. Grade

AE の評価には、本試験で作成した Grade 基準（周産期 Criteria v1.0）を用いる。AE の重症度 に関しては、Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0（CTCAE v3.0）に準じて、以下のように Grade を定義する。軽度、中等度、重度の目安を[]内に記載した。Grade は行った治療行為によって決定するのではなく、臨床的に最も近い状態の Grade を選択することに注意する（例：軽度の AE に対して予防的に薬物投与を行った場合は、Grade 2 でなく Grade 1）。

Grade 1 軽度の AE [有害事象は確認できるが、治療介入の必要はない]

Grade 2 中等度の AE [有害事象に対して、外来薬物治療などの治療介入が必要]

Grade 3 重度の AE [有害事象に対して、入院管理での診療が必要。日常生活にも支障がある]

Grade 4 生命を脅かすまたは活動不能とする AE

Grade 5 死亡

なお、Grade 5 は、原因不明の場合や突然死など、Grade 1～4 の有害事象が先行していることが確認できない場合にのみ選択する。

8.1.2. AE と治療の因果関係および死亡の場合の AE との因果関係

担当医師は、AE とプロトコル治療との因果関係の程度を下記の 3 つのいずれかに分類する。また、死亡の場合はこれらの AE と死亡との因果関係の程度も下記の分類に基づいて判断する。

1. 関連あり：プロトコル治療との因果関係は妥当（reasonable）で、原疾患の増悪、合併症、他の薬剤・治療等が原因ではないと考えられる
2. 関連が否定できない：プロトコル治療との因果関係は明らかでない。原疾患の増悪、合併症、他の薬剤・治療等で説明しうる
3. 関連なし：プロトコル治療との因果関係はなく、原疾患の増悪、合併症、他の薬剤・治療等で明らかに説明できるもの

8.1.3. 重篤な AE

以下のいずれかに該当する AE は「重篤」とする

- (1) 死に至るもの

- (2) 生命を脅かすもの（その事象が起こった際に被験者または胎児が死の危険にさらされていた場合）
- (3) 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの
- (4) 被験者または胎児が永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 胎児の先天異常を来すもの
- (6) その他の医学的に重要な状態（即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、患者を危機にさらしたり、上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象）

8.1.4. 予期しないAE

以下に含まれない事象を予期しないAEとする。

妊娠女性：羊水過多、疼痛（穿刺部、下腹部）、母体出血、胎盤出血、破水、切迫早産、羊水混濁、肺水腫、子宮内感染、PIH、常位胎盤早期剥離、以前からある自覚症状の重症化、検査値の異常の重症化、分娩時出血（弛緩出血、産道裂傷）、癒着胎盤、肺塞栓

児：胎児出血、胎児徐脈、胎児機能不全（妊娠週数 30 w 以降）、以前からある他覚症状の異常の重症化、検査値の異常の重症化

8.2. AEの報告

以下に該当する報告義務のあるAEが発生した場合、施設研究責任医師は事務局へ報告を行う。

8.2.1. 施設研究責任医師の報告義務と報告手順

(1) 緊急報告

以下のいずれかに該当するAEを、緊急報告義務のあるAEとする。

- FLP群の、プロトコル治療終了日当日～プロトコル治療終了後30日以内のすべての死亡。因果関係は問わない。また、後治療が既に開始されていても緊急報告の対象となる。
- 登録施設入院期間中に発生し、Grade 4以上で、因果関係が否定できず、予期しないAE（9.1.4.）

緊急報告義務のあるAEが発生した場合、担当医師は速やかに施設研究責任医師に伝える。施設研究責任医師に連絡が取れない場合、担当医師は施設研究責任医師の責務を代行する。

施設研究責任医師は、直ちに医療機関の長に報告するとともに、24時間以内に事務局へ口頭で報告する。また、AE発生を知ってから72時間以内に「有害事象緊急報告書」（院内書式の使用可）に所定事項を記入し、データセンターへFAX送信する。さらに、より詳しい情報を記載した症例報告を別紙として作成し、AE発生を知ってから15日以内にデータセンターへFAX送信または郵送する。

(2) 通常報告

施設研究責任医師は当該AEの発生時期に対応する症例報告書に所定事項を記載し、経過報告の提出時期にデータセンターへ送付する。

8.3. 研究代表者/事務局の責務

8.3.1. 緊急通知の必要性の判断

施設研究責任医師から報告を受けた事務局は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等について研究代表者あるいはその代行者の判断を仰ぎ、必要に応じて参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。

8.3.2. 効果安全性評価委員会への報告

研究代表者は、施設から緊急報告もしくは通常報告された AE が報告義務のある AE に該当すると判断した場合、AE の発生を知り得て から 15 日以内に効果安全性評価委員会に文書で報告し、同時に当該 AE に対する研究代表者の見解と AE への対応の妥当性についての審査を依頼する。

8.4. 効果安全性評価委員会での検討

効果安全性評価委員会は報告内容を審査し、症例の取り扱いなど今後の対応について研究代表者に文書で勧告する。

9. データ収集

9.1. データの提出

本試験では、FAXによる登録と紙ベースの症例報告書を用いる。担当医師は、試験に登録されたすべての患者を対象とし、試験完了まで試験の進捗にあわせてデータセンターにデータを提出する。

調査票の種類、送付・提出の手段および時期を以下に示す。

必須	種類	施設への配布手段 時期	提出する施設*	提出手段 時期
○	症例登録票	研究開始時 郵送	症例登録施設	FAX 症例登録時
○	治療前報告書	研究開始時 郵送	症例登録施設	郵送 症例登録後2週間以内
○	プロトコル治療後 14日間経過報告書	研究開始時 郵送	プロトコル治療施設	郵送 登録後1カ月以内
	FLP後14日間経過 報告書	研究開始時 郵送	症例登録施設	郵送 TTTSに対するFLPを行 った場合
○	追跡期間経過報告書	研究開始時 郵送	フォローアップ施設	郵送 被験者分娩後2週間以内 または追加FLP施行後2 週間以内
○	分娩経過報告書	研究開始時 郵送	フォローアップ施設	郵送 被験者分娩後2週間以内
○	出生直後経過報告書	研究開始時 郵送	フォローアップ施設	郵送 児の出生後2週間以内
○	生後28日生命予後 報告書	研究開始時 郵送	フォローアップ施設	郵送 児の出生後6週間以内 (出生後28日経過次第 速やかに)
○	出生児経過報告書	研究開始時 郵送	フォローアップ施設	郵送 児の出生後24週以内
○	出生児退院・転院所 見報告書	研究開始時 郵送	フォローアップ施設	郵送 児ごとに退院後2週間以 内
○	修正6ヶ月転帰調査 票	研究開始時 郵送	フォローアップ施設	郵送 出生後1年以内
	修正1歳半転帰調査 票	修正6ヶ月転帰調査票 提出時 郵送	フォローアップ施設	郵送 出生後2年以内
	修正3歳転帰調査票	修正1歳半転帰調査票 提出時 郵送	フォローアップ施設	郵送 前回の転帰調査から2年 以内