

作用はTorsades de pointes と他の重篤な新たな心室性不整脈の発現で、発現率は心室頻拍及び心室細動患者でそれぞれ約4%、1%であった。副作用により本剤の投与を中止した症例は、全体の17%であり、本剤中止の原因となった主な副作用は、疲労(4%)、徐脈(50拍/分未満、3%)、呼吸困難(3%)、催不整脈(3%)、無力症(2%)、めまい(2%)であった。また、1,292例の持続性心室頻拍及び心室細動患者を対象とした臨床試験において、本剤投与後に認められた有害事象(関連性の有無を問わず)のうち発現率が2%以上の有害事象とそれにより本剤の投与を中止した症例の比率を次表に記載した。

器官系有害事象：()内は投与中止患者の百分率(n = 1,292)

全身感染：(1)、発熱(1) 局所の疼痛(1)

心臓血管系：呼吸困難(2) 徐脈(2) 胸痛(1) 動悸(1) 浮腫(1) 心電図異常(1) 低血圧(2) 催不整脈(3) 失神(1) 心不全(1)、失神前状態(1) 末梢血管障害(1) 心臓血管障害(1) 血管拡張(1) 植込み型除細動器放電(1) 高血圧(1)

神経系：疲労(2) めまい(1) 無力症(1) 頭のふらつき(1) 頭痛(1) 睡眠障害(1) 発汗(1) 異常精神状態(1) 抑うつ(1) 感覚異常(1) 不安(1)、気分変化(1) 食欲障害(1) 脳卒中発作(1)

消化器系：悪心/嘔吐(1) 下痢(1) 消化不良(1) 腹痛(1) 結腸障害(1) 鼓腸放屁(1)

呼吸器系：肺障害(1) 上気道障害(1) 喘息(1)

生殖器系：尿生殖器障害(1) 性的機能不全(1)

代謝系：検査値異常(1) 体重変化(1)

筋骨格系：四肢の疼痛(1) 背部痛(1)

皮膚及び付属器系：発疹(1)

血液：出血(1)

特殊感覚：視覚障害(1)

(9) 被験者の利益及び不利益

① 利益：

調査対象となった胎児およびその家族については、胎児治療をうけ、同治療が有効であった場合には、効果的に不整脈治療が受けられる。

② 不利益：

本治療は、母体を通じて、胎児に対する抗不整脈薬治療を行うため、治療対象は胎児であるものの、母体もまた同薬剤に暴露される。よって安全性に関しては両対象に関して留意が必要である。特に、胎盤移行性を考えた場合、母体に対しては通常より高容量の薬剤投与が必要であるため、母体への副作用の危険がある。具体的な危険の内容に関しては「(8) 予測される危険性」に記載したが、こうした危険性をさけるために、できる限りの薬物血中濃度測定や、母体の症状、心電図、電解質チェックなどの血液検査を行う。こうした副作用が出現した場合には、治療中止を含めたすみやかな対応がなされるものとし、母体の危険性が強い場合には、治療の中止が胎児の治療継続に優先される。

*なお、本臨床試験により、被験者になんらかの副作用が生じた場合には、通常の医療行為(保険医療)により、対応される。臨床試験に関する保険については現在のところ、利用は不可能である。

(10) 費用負担に関する事項

本研究費は、研究責任者である池田智明の研究費（厚生労働科学研究費補助金、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（左合班）」H19-臨床試験-一般-009、主任研究者 左合治彦）により支出される。本研究費は、診療以外の研究に関連した項目（データの管理、保管、解析、その他）に対し支払われる。

診療に関する費用は、本研究が高度医療の承認を受けていることより、保険外診療である胎児治療と通常の産科、小児科保険医療との併用である混合診療が認められる。保険外診療分は胎児治療に関連した薬剤費用と薬物血中濃度測定費用（ジゴキシン、ソタコール、フレカイニド）と考える。このうち、薬剤費用と、ジゴキシンの血中濃度測定を本研究に準じた期間・回数で計算したものが以下の金額である。本金額は共同研究施設において共通とする。また、ソタコール、フレカイニドの血中濃度に関しては通常医療の範囲（内科的使用の際等）で必須とされるものではないが、本研究では安全性の確保のために測定することが必要であると考えられる。したがって、研究的意味合いが強いと考えて、本研究においては上記研究費よりまかなうものとする。

ジゴキシン錠	6049 円
ジゴキシン注	2638 円
ソタロール錠	23924 円
タンボコール錠	26751 円

(11) 知的所有権に関する事項

本研究に関する知的所有権は原則的に国立循環器病センターで管理する。

また、本研究に関して起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わりは、特に認められない。

(12) 倫理的配慮

本研究計画は、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正）」（(14) 参考文献-（4））に従って作成されている。事前に本研究の主旨を、対象施設に十分に説明した上で実施する。厳密には、本基準は胎児に対しては適応されるものではないが、治療に参加する対象であり、同意を得る対象である母体にこの基準が適応される事より、胎児にも間接的にこの基準が適応され得るものとする。

また、本研究は高度医療制度を利用した出生前診断・治療に関する研究であり、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針（H20.7.31改正）」（(14) 参考文献-（4）参照）に基づき、別紙に記す患者説明、同意書によって同意を得る。同意の対象は本来胎児であるが、上記のごとく母体を介した間接的な基準適応がなされていることをふまえ、母体からの同意をもって代諾とする。

(13) 行政機関個人情報保護法に基づく追記事項

1. 集積データ

集積データは匿名化して電子記録媒体に取り込まれる。匿名化されたデータの解析は、国立循環器病センター内で行われ、検討は研究協力者によって行われる

2. データの管理方法とその件数：

収集した検査情報の解析結果は、国立循環器病センター内の事務局において、厳重に保管する。

3. データ保存媒体の安全管理方法：

解析結果は電子記録媒体に集積し、国立循環器病センター内の、施錠した保管室において厳重に保管する。保管責任者は主任研究者である。また、情報へのアクセスは主任研究者に加え、国立循環器病センター内事務局においても可能とする。

4. 匿名化の方法およびそのタイミング：

調査対象施設において登録番号によって匿名化する。取り込まれたデータに個人データは含まない。

5. 解析結果の報告：患者自身に解析結果を紹介することはない。

6. 利用目的を変更された場合：新たに国立循環器病センター倫理委員会に対応を諮る。

(14) 参考文献, その他

(1) 胎児治療の安全性を論述した論文、著書

Ulrich Gembruch "fetal tachyarrhythmia" Fetal Cardiology Embryology, genetics, Physioloosy, Echocardiographic Evaluation, Diagnosis and Perinatal Management od Cardiac Disease. Simcha Yagel et.al. London New York Taylor and Francis 2005

(2) 胎児治療の内容、有効性を論述した論文

M Krapp, T Kohl, JM Simpson, Review of diagnosis, treatment and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia Heart 2003;89(1): 913-917

(3) その他の参考となる論文

① Larmay HJ, Strasburger JF, Differential Diagnosis and Management of the Fetus and Newborn with an Irregular or Abnormal Heart Rate. Pediat. Clin N Am 2004 51 1033-1051

② Jaeggi E, Nii M, Fetal Brady- and Tachyarrhythmias: New and Accepted Diagnostic and Treatment Methods. Seminars in Fetal Neonatal Medicine. 2005;10(6):504-514

③ Ueda K, Ikeda T, Maeno Y, et.al., Impact of the Intrauterine Treatment to the Clinical Course of Fetal Tachycardia. Retrospective Analysis from National Survey in Japan (not submitting)

④ インタビューフォーム

1) 医薬品インタビューフォーム (改訂第6版) ジゴキシシン 2009;23

- 2) 医薬品インタビューフォーム（新様式第4版）ソタコール 2008;32
- 3) 医薬品インタビューフォーム（改訂第7版）タンゴコール 2009;27

⑤フレカイニド生殖試験についての参考文献

- 1) 餅田久利 酢酸フレカイニドの生殖試験（第1報）ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験 基礎と臨床 23巻5号 1989 p1785-1795
- 2) 西村修 酢酸フレカイニドの生殖試験（第2報）ラットにおける胎仔の期間形成期投与試験 基礎と臨床 23巻5号 1989 p1797-1814
- 3) 大角勇 酢酸フレカイニドの生殖試験（第3報）ウサギにおける胎仔の期間形成期投与試験 基礎と臨床 23巻5号 1989 p1815-1822
- 4) 松原孝雄 酢酸フレカイニドの生殖試験（第4報）ラットにおける周産期および授乳期投与試験 基礎と臨床 23巻5号 1989 p1823-1835

(4) 臨床研究に関する倫理指針 (H20.7.31 改正)

(5) 「臨床研究に関する倫理指針Q&A」及び「医薬品企業法務研究会・補償のガイドライン」

(6) 胎児不整脈班第4・5回タスクミーティング議事録（資料1）

(7) 本臨床試験に使用する各薬剤の添付文書（資料2）

(8) 高度医療申請書類（資料3）

(別紙 3)

「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験」参加のお願い

【はじめに】

あなたのおなかの中の赤ちゃんは現在、胎児頻脈性不整脈の状態です。これから、その病気に対する治療方法の研究について説明します。

①②③

この研究へ参加するかどうかはあなたの自由意思で決めてください。ご家族でも十分に話し合ってください。強制はいたしません。同意されなくてもあなたの不利益になるようなことはありません。

また、一旦同意された後でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができます。その場合は採取した血液やあなたの検査結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、調査結果などを廃棄することができない場合があります。

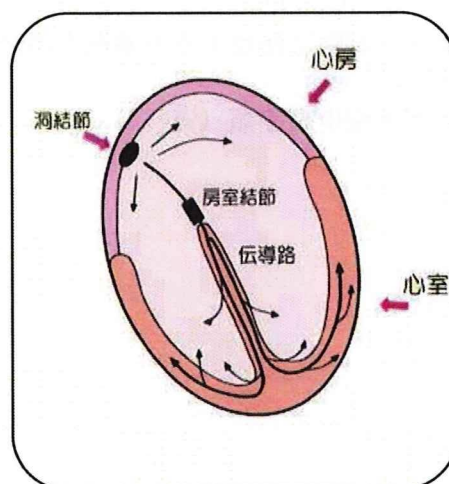
【胎児頻脈性不整脈とは】

1. 心臓の働きについて

心臓は、血液を体中に送り出すポンプの働きをしています。心臓は規則的に洞結節から電気刺激が発生し、これが伝導路を通ることによって収縮、拡張の心拍動が繰り返されこの心拍動を繰り返すことで全身に血液を送り出しています。

通常、心臓は大人では1分間に約60～80回程度、おなかの赤ちゃんの場合は1分間に120～160回程度、拍動を繰り返しています。

この刺激や伝導路に異常がおきると不整脈の原因になります。



心臓の刺激の伝わり方

2. 胎児頻脈性不整脈

1) 胎児頻脈性不整脈とは

おなかの赤ちゃんの心臓の拍動が何らかの理由で正常を大きくはずれて速くなる状態を言います。これは全ての妊娠の1000件に1件の割合で起こるといわれており、軽度のものから、脈の速い状態が続く重度のものまであります。脈の速い状態が続くと、それによって赤ちゃんの心臓の機能が低下して(心不全)、むくんで(胎児水腫)、赤ちゃんが死亡(子宮内胎児死亡)、にまでいたる危険が高くなります。

そのため早期に診断をして治療する必要があります。

2) 胎児頻脈性不整脈の診断

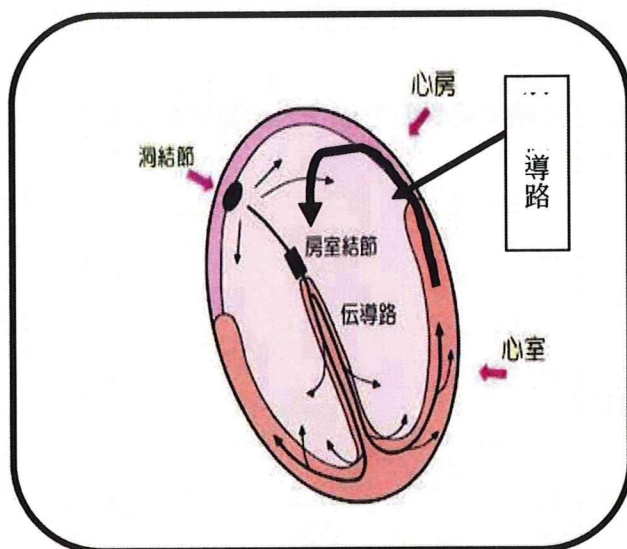
医療機器の発展により診断技術が向上し、おなかの赤ちゃんの診断も可能になってきました。しかし、あなたの体調や赤ちゃんの体の位置と動き方、また赤ちゃんは胎脂に守られた状態のため検査をしても不明確な部分がたくさんあります。現時点でおなかの赤ちゃんに行える検査は、胎児心エコー(一部では心磁図)だけですので、必ずしも正確に診断できるとは限りません。現段階で最も適切と考えられる診断をします。

3) 胎児頻脈性不整脈の分類

胎児心拍が1分間に180回以上の状態が40分以上、胎児心エコーでは30分以上、あるいは、半分以上に頻脈が認められた場合をいいます。

(1) 上室性頻拍(shortVA、longVA)とは

刺激が、心室よりうえの一か所から、1分間に200～300回と規則正しく速い頻度で発生されます。そのため、1分間に200-300回と速い速度で心室が拍動するものをいいます



上室性頻拍には大きくshortVAタイプ、longVAタイプがあります。

これは、胎児心エコーの所見で心房をあらわす波と心室をあらわす波の間隔による分類です。心室の波と心房の波の間隔が短いものをshortVA、長いものをlongVAと呼びます。

代表的なものに(ShortVA)、通常の興奮の伝導路とは別の伝導路があるために、よけいな伝導が伝わってしまうタイプがあります。

代表的な胎児上室性頻拍

ただし、どちらの場合にも上記以外のタイプがあります。あなたの赤ちゃんの詳しい不整脈の病態については、主治医より説明します。

(2) 心房粗動とは

心房の1ヶ所が、1分間に250～350回と通常よりも速い頻度で、規則正しく刺激を発生します。心房の興奮回数が多いため、興奮の全てが心室には伝わっていない状態です。

4) 胎児頻脈性不整脈の治療とその重要性⑮

赤ちゃんが胎児頻脈性不整脈のとき、以前は赤ちゃんを早急におなかから出して治療していました⑯。このような場合は、早産になる事も多いため未熟児に対する治療も合わせて必要になっていましたが、一般的にあまり予後はよくないといわれています。

しかし、診断技術の向上に伴いおなかの中で赤ちゃんを治療できるようになりました。胎児頻脈性不整脈に対しては、不整脈の治療薬をお母さんが飲むことで、胎盤を通して薬が赤ちゃんに届き、効果があるといわれています。こうした治療はアメリカやカナダにおいても行われています。

日本でも胎児頻脈性不整脈治療の調査を行った結果、お母さんの飲んだ薬が胎盤を通して赤ちゃんに効かせる同じような治療を個々の施設の中でそれぞれの経験をもとに治療が行われている現状であることがわかりました。

【研究目的及び内容】

1.目的⑮

このたび胎児頻脈性不整脈の治療について、個々の施設がそれぞれに行っている治療をひとつの治療方法に統一しました。その統一された胎児不整脈治療法による治療方法が安全で有効かどうかを確かめることです。

2.対象④

3年間で50人の方にご参加いただく予定です。

- 1) 赤ちゃんの心拍数が1分間に180回以上が持続するもので以下と診断されるもの
上室性頻拍 shortVA
longVA
心房粗動
- 2) 妊娠22週以降37週未満
- 3) 赤ちゃんが双子や三つ子ではない
- 4) 赤ちゃんに重篤な合併奇形が無い
- 5) あなたに使用する薬物のアレルギーが無い
- 6) 文書による同意が得られている
- 7) 主治医が適格と判断している

3.方法

以下のような手順にそって行われます。詳しくはスケジュール表もご覧ください。

- 1) この研究治療は入院して行います。
- 2) この研究治療に参加できるかどうか検査等で確認します。
- 3) 不整脈の種類を調べ、使う薬剤の種類や量を定めます。
(詳しくは治療方法の図もご覧ください)
- 4) 内服あるいは点滴注射で不整脈の治療を始めます。
- 5) その際、常に心電図モニターを着けて、状態を確かめながら研究治療をすすめます。
- 6) 検査によって胎児治療による頻脈や胎児水腫の状態を観察します。
- 7) 赤ちゃんが生まれた後の状態や不整脈がないかなどの経過をみていきます。
- 8) 3歳までの、成長発達の様子を確認します。

【スケジュール表】

あなたのスケジュール

評価項目	評価時期	同意後7日以内	治療直前	治療中、妊娠期間				7日後	7日後	分娩直前・分娩時	分娩後	
				治療12週間後	24週間後	7日後	7日後				24週間以内	5日目または退院前
症状	破水・出血・腹満	●	●					●	○			
	動悸・脈の不整	●	●	●	●			●	○		●	●
血圧・脈・体温・体重		●						●	○		●	●
臨床検査	尿	●						●	○			
	血液	●			●							
	心超音波・心電図	●			●	●		●	●		●	●
	羊水(染色体)	*										
	薬物血中濃度(注射)				●		●	●	●	○	●	
	薬物血中濃度(内服)						●	●	●	○	●	
	胎児	超音波検査	●	●	●	●	●		●	○		
心拍モニタリング	●	●		●			●		○	●		
胎児心磁図	*							*				

* 可能なら実施

○ 7日ごと

赤ちゃんのスケジュール

評価時期		生後1日目	2日目	7日目	1カ月	1歳半	歳
評価項目	簡以内						
	血圧・脈拍・体温	●	●		●		
体重・身長・頭囲・胸囲	●			●	●	●	●
検査	臍帯血・薬物血中濃度	●					
	血液検査・薬物血中濃度	●	*				
胸部レントゲン写真	●						
超音波検査	●	●		●			
心電図検査(24時間)	●			○			
発達評価					●	●	●
頭部MRI					*		

* 可能なら実施
7日以上入院
○ の場合7日ごとに

・早産の場合、評価時期を生後1カ月からは予定日で数える

【治療方法】

1.胎児頻脈性不整脈の分類による治療方法

胎児頻脈性不整脈は胎児心エコー図検査で 上室性頻拍 (shortVA、longVA) 心房粗動に分類されます。

1)上室性頻拍(SVT)と診断された場合

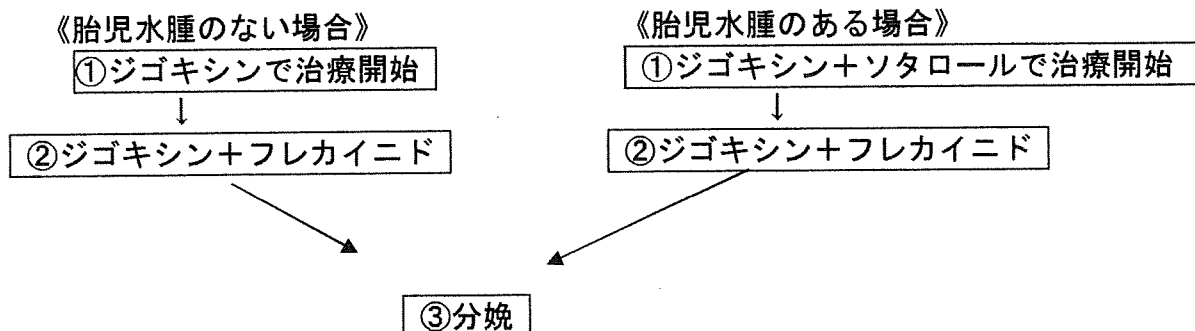
上室性頻拍は shortVA、longVA という2つのタイプにわかれます。

2)心房粗動と診断された場合

shortVA のときと同様に治療します。

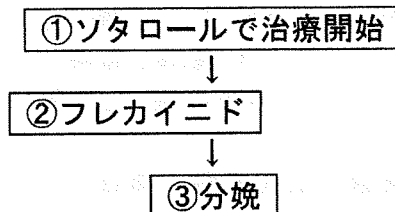
上室性頻拍 ShortVA・心房粗動と診断された場合

Short VA



上室性頻拍 LongVA の場合

LongVA



胎児頻脈性不整脈の治療方法

各段階で、状態を見ながら薬を増量していき、胎児の不整脈が改善、あるいは消失しなければ次の薬に切り替えていきます。

胎児の不整脈が改善、あるいは消失した場合は、そのままの治療方法を出産まで継続していきます。

【治療に使用する薬について】

今回の研究治療では、以下のお薬を使用します。どれも認可されている薬ですが、妊婦に対しての安全性などは確認されていないので、検査やモニタリングなどで異常の早期発見に努めながら使用します。

ジゴキシンの（商品名：ジゴシン、ジゴキシン）

作用：脈を整える働きがあります。また、心臓の収縮力を強める作用もあります。

副作用：ジギタリス薬は内服する量が多いと、血液中のジギタリス薬の濃度が高くなりすぎて食欲不振、吐き気、嘔吐、下痢、動機、脈の乱れ、視覚異常（チカチカする、二重に

見えるなど)、頭痛などの症状が出る場合があります。これをジギタリス中毒といって、時として命に関わる重い不整脈を誘発することがあります。このような状態にならないように、薬の血中濃度を確認する検査を行いジギタリス中毒の早期発見と治療を行います。なお、ジギタリス中毒の発生頻度は不明です。

注意：妊婦への投与に関する安全性は確立していませんが、治療上の利益が危険を上回ると判断された場合のみ投与します。

ソタロール(商品名:ソタコール)

作用：脈のリズムを整えるお薬です。他の薬が効かない重い不整脈にも有効だと言われています。

副作用：強力な不整脈の治療の作用がある反面、新たな不整脈の誘発や心臓の機能を低下させるおそれがありますので、心電図にて確認していきます。その他、めまいやふらつき、動悸、頭痛などがみられる場合があります。

注意：妊婦への投与に関する安全性は確立していませんが、海外でも胎児頻脈性不整脈の治療として使用され、その有効性が報告されています。一方で、多くはありませんが、使用中におなかの赤ちゃんが死亡したという報告もあります。

フレカイド(商品名:タンボコール)

作用：脈のリズムを整える働きがあります。脈拍が病的に速くなる頻脈性の不整脈に用いられています。

副作用：強力な不整脈の治療の作用がある反面、新たな不整脈の誘発や心臓の機能を低下させるおそれがありますので、心臓超音波(心エコー)や心電図で確認します。その他、めまいやふらつき、動悸、頭痛などがみられる場合があります。また、肝臓の重い症状(だるさ、食欲不振、吐き気、皮膚や白目が黄色くなる)などがあります。

注意：妊娠した動物実験で胎児奇形の報告があったことから、妊婦には使用禁忌と表示された薬です。また多くはありませんが、フレカイドの使用量が多い時に(今回の試験治療の最大量)、使用開始後 1 週間以内におなかの赤ちゃんが死亡したという報告もあります。

今回の胎児治療を開始する時期は早くても 22 週であり、ヒトの妊娠期間で言う奇形の発症が心配される時期には重ならないこと、また、最新の報告でフレカイドによる胎児頻脈性不整脈の治療は有効であり、厳重な管理のもとで安全に行えたと、多数報告されています。

副作用の項目に書いたような症状だけでなく、普段と違う症状がありましたら、すぐにお知らせください。

【研究の中止について】

一度参加された後に以下のような理由で試験を中止する場合があります。

1. なんらかの理由により治療が継続できない場合
 - ・使用した抗不整脈薬の重篤な副作用が出現した場合
 - ・胎児不整脈治療以外の治療を優先すると主治医が判断した場合
2. あなたが同意を撤回した場合

【研究計画書等の開示】⑧

あなたが希望される場合、この研究計画の内容を見ることができます。

【予測される危険性及びその対応】

胎児の治療には、現時点で可能な限りの検査を行っていきますが、必ずしも正確な診断ではない部分があることをご承知ください。治療は胎盤を通して薬を胎児にまで効かせるために通常の場合よりも薬の量を多く使用します。一般的には、薬の種類にもよりますが、飲んだ薬の50～90%がおなかの赤ちゃんに届くといわれています。そのため入院中は副作用や心電図の確認などを行い十分注意しながらこの治療を進めます。副作用の出現には個人差がありますのであなたや赤ちゃんにあらわれる副作用を完全に予測することはできません。ご自身でも、体調不良や何か変わった点に気づかれたときは、いつでもお知らせください。副作用が出現した場合には、その時の最善の治療をいたします。⑦

【研究協力者にもたらされる利益及び不利益】

今回行う不整脈胎児治療法が有効ならば効果的に不整脈を抑えることが期待できます。しかし、お腹の赤ちゃんにまで効かせるために通常より多い量の薬を使用しますので、あなたや赤ちゃんに予測出来ない副作用が起こる可能性があります。こうした副作用を早期に発見し最小限にとどめるよう最大限の努力をいたします。それでも副作用がおこった場合には適切に対処いたします。

あなたに研究に参加していただくことが、今後のより有効な胎児不整脈治療の確立につながっていきます。

当研究に関連した金銭的な補償はありませんが、何か問題が発症した際には現在の通常行われている医療の範囲でできる限りの対応をとります。⑬⑭

【費用負担に関すること】⑫⑯

胎児に行う治療は、現在まだ保険が適用されていません。しかし、本研究は、研究そのものが「高度医療制度」として認められています。

1. [高度医療制度]とは

薬事法(保険適用を認める薬品・医療機器についての法律)で、未承認や適用外の使用を伴う医療技術を対象とした制度です。

医療は、日々、進歩しており、新しい治療法や技術の開発が進んでいます。しかし、限られた施設、条件のもとでしか利用できない現状があります。

また、新しい技術や治療法は安全性や有効性が評価されるまでは保険適用は認められず認められるまでには長い年月がかかります。合わせて、こうした保険外診療と保険診療との混合(混合診療)も認められていません。

そのため、全額自己負担となり、高額な自費診療につながるものも多いのが現状です。(図1)

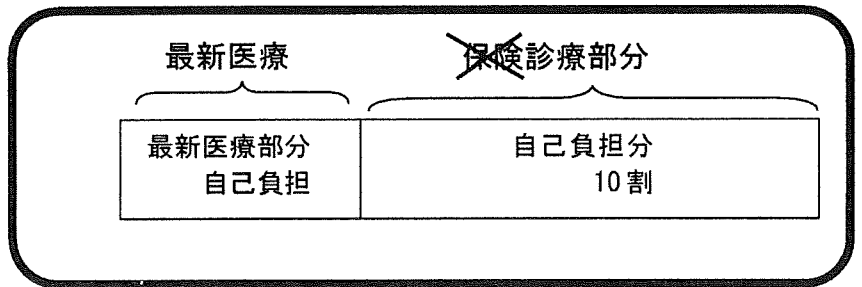


図1 保険適応となっていない新しい技術や治療法を選択した場合

新しい技術や治療法が広まって、保険適用となるためにはしばらく時間がかかります。しかし、こうした医療技術や薬品は患者さまにとって有益であることが多く、できるだけはやく、患者さまがこうした医療を受けられるようにする必要があります。

そこで、「高度医療制度」ができました。

これはこうした最先端の医療のなかで、特に、厚生労働大臣が認めたものについて、安全性と有効性を評価していくことを条件に、医療保険の適用には認められていなくても、他の保険制度と併用して利用する事を可能にした制度です。

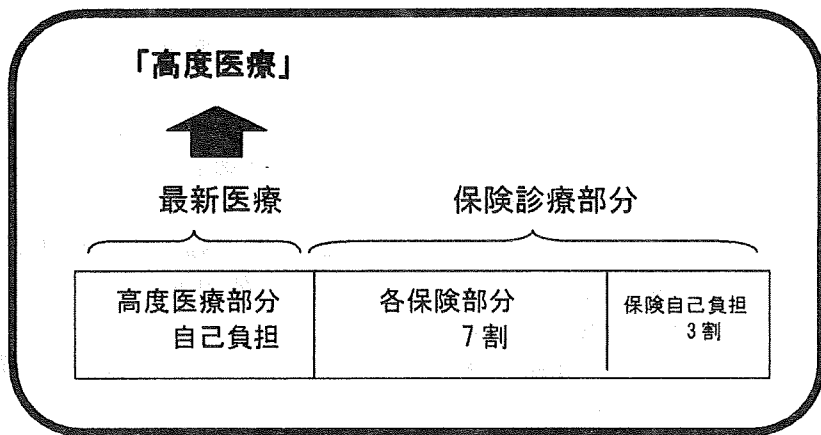


図2 高度医療として認められた場合

「高度医療」として認められた場合は、保険制度との併用が可能になります。(図2)

2.本研究における「高度医療制度」の適用について

「胎児頻脈性不整脈治療に対する経胎盤的抗不整脈薬投与(胎児不整脈治療)」は、厚生労働省において有用性、安全性を審議され、しかるべき施設で、臨床研究のかたちをとり、医療技術が評価されることが条件として「高度医療制度」と認められました。

これによって、本研究に参加し治療を受ける場合、この制度を利用することになります。

なお、高度医療適応分の金額については協力施設で一定の金額となります。(図3)

算定価格(決定後)

研究以外のあなたの病気に対する通常の診療費については、これまで通り保険診療部分となります。

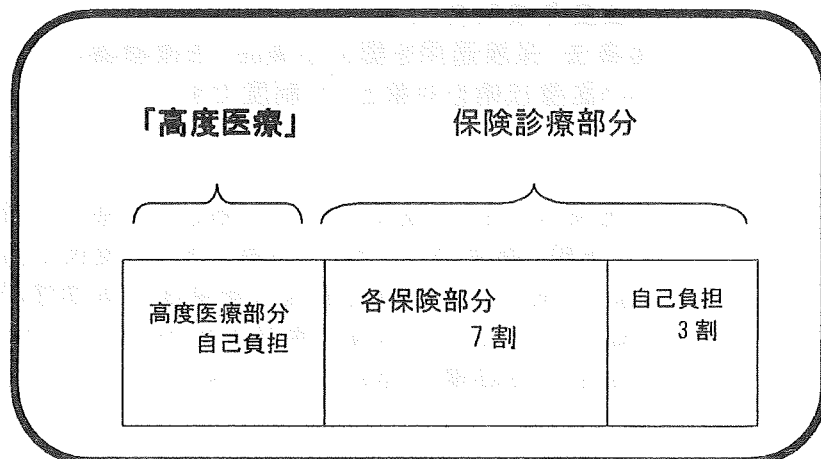


図3 研究における胎児不整脈治療の場合

【研究費に関すること】⑫

この研究に必要な費用(診療とは違う諸費用)は、厚生労働科学研究費補助金、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(左合班)」より支出します。その他の利害に関連する組織や研究者との関わりはありません。

【知的所有権に関すること】⑩

この研究の結果として特許権等が生じる可能性があります。その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関及び研究遂行者などに属し、あなたには属しません。また、その特許権等に関して経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれらについても権利はありません。

【倫理的配慮】⑨⑱

この臨床試験は倫理委員会等で研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議され承認されています。また、研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮をいたします。

【個人情報の保護に関すること】⑨

この治療の成果は、医療の進歩に関わる重要な情報になりますので、学会や論文で公表される事があります。その際には、匿名化により個人の特定は出来ないようになっています。

⑪ しかし、研究の進行段階で診療録の調査などが必要な際には、しかるべき手順のもとこれを公開する事があります。この際にも個人情報が他の目的のために、漏洩されることはありません。⑰

国立循環器病センター臨床試験事務局においては、その個人情報を管理保存する必要性が生じます。これは研究責任者のもとで厳重に管理され、これらの情報の外部流出、目的外使用の防止に努めます。

【データの処理に関すること】

匿名化された電子データの統計学的、数学的解析は、国立循環器病センターにおいて行われます

平成 年 月 日

(説明者)

所属 _____

氏名 _____

(署名または記名・押印)

研究責任者:国立循環器病センター⑭

吹田市藤白台5-7-1 TEL(06)6833-5012

周産期治療部長 池田 智明(内線8148)⑥

問い合わせ先:

1.研究全体について

「胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する臨床研究」

国立循環器病センター内事務局 ⑭

吹田市藤白台5-7-1

TEL(06)6833-5012)上田恵子 内線8270 ⑥

(夜間休日:(06)6833-5015)

email: tajitx@hsp.ncvc.go.jp

2.各協力研究施設へのお問い合わせについては、以下に
お問い合わせください

施設名 _____

責任者名 _____

住所 _____

電話 _____

「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験」
研究協力に関する同意書

国立循環器病センター 病院長 殿

私は、当該研究の目的、内容、安全性及び危険性等について、説明文書に基づき説明しました。

平成 年 月 日

(説明者)

所 属

氏 名 _____

(署名または記名・押印)

(実施者)説明者と同様の場合は記載の必要なし

所 属

氏 名 _____

(署名または記名・押印)

私(_____)は、「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験」(研究代表者 池田智明)に関して、その目的、内容、利益及び不利益を含む下記の事項について担当者から説明文書を用いて説明を受け、理解しました。

また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによって何ら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。

つきましては、私自身の自由意思により研究への協力に同意します。

- ・ 研究への協力の任意性と撤回の自由
- ・ 胎児治療の特殊性の理解
- ・ 研究目的及び内容
- ・ 研究計画書等の開示
- ・ 予測される危険性及びその対応
- ・ 研究協力者にもたらされる利益及び不利益
- ・ 費用負担に関すること
- ・ 知的所有権に関すること
- ・ 倫理的配慮
- ・ 個人情報の保護に関すること
- ・ データの処理に関すること

平成 年 月 日

研究協力者氏名 _____

(署名または記名・押印)

住 所 _____

電話番号 () _____

「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する
臨床試験」研究協力に関する同意変更・撤回書

国立循環器病センター 病院長 殿

私は、貴センター「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験」(研究代表者 池田智明)に関して協力する事を同意しておりましたが、この度、前回の同意に関して下記のとおり変更しますので、対象となる治療および、試料の取り扱いと、それに付随する情報を適切に処理していただきますようお願い致します。

- 当該研究への参加同意を撤回します。
- 当該研究中の試料及び情報は全て破棄、削除してください。
- 当該研究終了後の試料及び情報は破棄、削除してください。

平成 年 月 日

研究協力者氏名 _____
(署名または記名・押印)

住 所 _____

電話番号 () _____

(以下は国立循環器病センターが記入します。治療中止後、あるいは試料等の廃棄が完了後本用紙のうつしをお送り致します。) 上記のごとく(_____)様(ID番号_____)から申し出がありましたので、当該研究のために収集した資料の廃棄及びそれに付随する全ての情報の削除の手続きをお願いします。

研究計画責任者: _____ (署名または記名・押印)

同意の説明を行った医師: _____ (署名または記名・押印)

上記の治療が中止されました事を確認しました。

平成 年 月 日

治療責任者: _____ (署名または記名・押印)

上記の個人情報が無効化されました事を確認しました。

平成 年 月 日

個人情報管理者: _____ (署名または記名・押印)

上記の検体が破棄された事を確認しました。

平成 年 月 日

検体責任者: _____ (署名または記名・押印)

上記の情報が削除された事を確認しました。

平成 年 月 日

解析責任者: _____ (署名または記名・押印)

_____)様の治療の中止、あるいは試料の廃棄およびそれに付随する情報の削除、無効化の手続きが全て完了した事を確認しました。

平成 年 月 日

研究責任者: _____ (署名または記名・押印)

厚生労働科学研究：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

胎児診断により出生直後から治療し得た先
天性横隔膜ヘルニアの治療成績：
胎児治療の適応基準に向けて

研究実施計画書

Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH)

Retrospective Cohort Study 2008

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

研究事務局：北野 良博
埼玉県立小児医療センター 小児外科
〒339-8551 埼玉県さいたま市岩槻区馬込 2100
TEL: 048-758-1811
E-mail: a2006726@pref.saitama.lg.jp

実施計画書 (ver. 1.0) : 2008 年 6 月 23 日作成

0 概要

0.1. 研究デザイン

多施設共同調査研究、retrospective cohort study

0.2. 目的

先天性横隔膜ヘルニア (congenital diaphragmatic hernia; CDH) に対する理想的な生後治療 (胎児診断により可能となった、高次医療施設における生直後からの治療) の成績を把握する。生命予後あるいは機能的予後が不良となる患児の集団 (胎児治療の適応) を同定し、予後因子を特定する。

プライマリ・アウトカム:

90 日生存割合

セカンダリ・アウトカム:

新生児生命予後 (生存期間)

新生児機能予後 (6 ヶ月、18 ヶ月、3 歳の時点で重篤な合併症がない
児の割合)

新生児神経学的予後 (6 ヶ月、18 ヶ月、3 歳の時点で神経学的障害が
ない児の割合)

重篤な合併症なく退院した割合

初回入院時の入院期間

初回酸素投与期間

初回一酸化窒素 (NO) 投与期間

根治術施行割合

根治術後のヘルニア再発割合

その他の合併症 (上記「新生児機能予後」の「重篤な合併症」および
「新生児神経学的予後」の「神経学的障害」以外) 発生件数

0.3. 対象

各調査実施施設 (0.6.) で出生した新生児のうち、以下の規準をすべて満たす全患児を調査対象とする。

- 1) 2002 年 1 月 1 日～2007 年 12 月 31 日に出生した。
- 2) CDH と出生前診断された (疑診を含む)。
- 3) 単胎である。
- 4) 当該疾患以外の重篤な胎児奇形 (染色体異常、致命的な心疾患) がない。

- 5) 出生直後から gentle ventilation による呼吸管理を含む集中治療が行われた。

0.4. 調査方法

2008年8月～10月の間に、調査実施施設で、全対象児の診療情報記録を元に症例調査票を作成し、CDH治療成績についての調査を行う。

0.5. 解析

- 1) 児の生存割合・期間、合併症のない生存割合などについての推定
- 2) 出生前検査による予後因子解析
- 3) 生存例の退院時および遠隔期(18ヵ月および3歳時)の重篤な合併症、神経学的障害
- 4) その他探索的解析

0.6. 調査実施施設

国立成育医療センター 胎児診療科、新生児科、外科
神奈川県立こども医療センター 新生児科、産科
大阪大学附属病院 小児外科
大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科
九州大学附属病院 小児外科

0.7. 問い合わせ先

研究内容に関すること、症例調査票の記載に関すること：

研究事務局 北野 良博

埼玉県立小児医療センター 小児外科

〒339-8551

埼玉県さいたま市岩槻区馬込 2100

TEL: 048-758-1811

E-mail: a2006726@pref.saitama.lg.jp

症例調査票の問い合わせや調査方法に関すること：

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