

---

## 目次

0. 概要	2
0.1. 目的	2
0.2. デザイン	2
0.3. 対象	2
0.4. 治療	2
0.5. 評価項目	3
0.6. 予定登録数と研究期間	3
0.7. 問い合わせ先	3
1. 背景	6
1.1. 重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎の概要	6
1.2. FLPの有効性・安全性	7
2. 目的	9
3. 適格規準	9
3.1. 選択規準	9
3.2. 目標被験者数と試験実施予定期間	10
4. 胎児鏡下レーザー手術	10
4.1. プロトコル治療	10
4.2. プロトコル治療完了後	10
4.3. プロトコル治療の中止基準と中止後	10
4.4. 併用禁止療法	11
4.5. 推奨する後治療	11
5. 登録	13
5.1. 登録票の送付	13
5.2. データセンターでの登録	13
6. 試験デザイン	13
7. 評価項目	13
7.1. 治療前評価項目	13
7.2. FLP術中所見	14
7.3. 術後14日間	14
8. 有害事象の評価と報告	16
8.1. AEの評価	16
8.2. AEの報告	17
9. データ収集	18
9.1. データの提出	18
9.2. データマネジメント	18
10. 解析対象集団とエンドポイント	19
10.1. 解析対象集団の定義	19
10.2. プライマリエンドポイント	19
10.3. セカンダリエンドポイント	19
11. 統計解析	20
11.1. プライマリエンドポイントの解析と判断基準	20

---

11.2.	セカンダリエンドポイントの解析.....	20
11.3.	最終解析.....	20
12.	倫理的事項.....	21
12.1.	被験者の保護.....	21
12.2.	インフォームドコンセント.....	21
12.3.	プライバシーの保護と被験者識別.....	22
12.4.	倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認.....	23
13.	品質管理・品質保証.....	24
13.1.	モニタリング.....	24
13.2.	記録の保存.....	24
14.	臨床試験登録.....	24
15.	利益相反と研究資金源.....	24
16.	治療参加者の費用負担と健康被害への対応.....	25
16.1.	試験参加者の費用負担.....	25
16.2.	健康被害への対応.....	25
17.	プロトコルの遵守と変更.....	25
17.1.	プロトコルの遵守.....	25
17.2.	プロトコルからの逸脱.....	25
17.3.	プロトコルの変更.....	25
18.	研究組織.....	27
18.1.	本試験を実施する研究班.....	27
18.2.	研究代表者.....	27
18.3.	研究事務局.....	27
18.4.	研究組織.....	27
18.5.	データセンター.....	28
19.	研究成果の発表.....	28
20.	略号の定義.....	29
21.	参考文献.....	30

---

## 1. 背景

### 1.1. 重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎の概要

#### 1.1.1. はじめに

昨今、少子化、成育医療の供給不足が社会問題となっており、解決されるべき課題の一つにハイリスク妊娠への対応が挙げられる。なかでも不妊治療の普及に伴い急増する多胎妊娠の管理がハイリスク妊娠の大きな課題の一つである。多胎妊娠の多くは双胎妊娠であり、双胎妊娠には二絨毛膜二羊膜（Dichorionic diamniotic；DD）双胎と一絨毛膜二羊膜（Monochorionic diamniotic；MD）双胎があるが、MD双胎はDD双胎と比較し、胎児死亡リスク、新生児期以降の心身障害の発生リスクが高く、予後の改善が重要課題である。MD双胎が胎児/新生児死亡や新生児期以降における障害のハイリスクとされる主な原因は、一児の羊水過少（羊水最大深度2cm以下）と他児の羊水過多（羊水最大深度8cm以上）を呈する双胎間輸血症候群（Twin-twin transfusion syndrome；TTTS）であったが、胎児鏡下に胎盤吻合血管を凝固する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術（Fetoscopic laser photocoagulation；FLP）によりTTTSの予後は著しく改善された(1-5)。しかし現在のTTTSの診断基準を満たさないが、一児が胎児発育不全であり両児の発育の不均衡を示す古典的なTTTSに該当する症例に対しては、現在FLPは適応とされていない。またその他の有効な治療法もないため、その周産期管理に苦慮しているのが現状である。特に発育不全児に臍帯動脈拡張期血流異常を呈する症例や羊水過少が高度の症例は予後不良であり重症例と言える(6-8)。重症例では胎児発育不全児の生存率は低く、また大きい児も一絨毛膜双胎であるがゆえ予後不良となるケースが少なくない。そのため現在ではTTTSに代わってMD双胎の主な予後増悪因子となっている。TTTSの予後が改善された今日、重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎症例に対する治療の確立は取り組むべき重要課題であり、先進医療であるFLPによる治療を臨床研究で行う。

#### 病態と予後

MD双胎は双胎間で1つの胎盤を共有するため、程度の差はあるが両児の胎盤血管に吻合を認める。また1つの胎盤のなかでそれぞれの胎児の占有領域に不均衡な差がある場合がある。胎盤吻合血管により双胎間に血流不均衡がひきおこされると羊水不均衡を生じることがあり、その典型例がTTTSと考えられる。しかし羊水不均衡は高度でないが、一児が胎児発育不全の状態では体重差を示すものが存在し、これは胎盤吻合血管を介した血流不均衡と胎盤占有領域の不均衡の両者が関与している可能性がある(6, 9)。胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎では、発育不全児が低酸素状態から胎児死亡や胎児機能不全を呈することがあり、またその場合は吻合血管を介した血流の移動のために大きい児にも循環血液量の変動から胎児死亡や神経学的後遺症を来すことがある(10, 11)。また発育不全児が胎児機能不全と判断され人工早産（帝王切開）とした場合には、未熟性によって両方の児に死亡や神経学的後遺症のリスクがある。

胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎は、超音波検査による推定体重で一児が発育不全の場合に診断される。TTTSの診断基準は供血児の羊水過少と受血児の羊水過多とされており、この場合は一児が発育不全に該当してもTTTSと診断される。胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎の中でも、特に妊娠早期から臍帯動脈拡張期血流異常を呈するものでは、発育不全児の死亡あるいは神経学的後遺症の頻度が高く、また大きい児でも死亡あるいは神経学的後遺症の頻度が高いことが示されている(6, 8)。また高度な羊水過少も伴う場合はいわゆるStuck twinと呼ばれるが、その場合発育不全児の死亡が高率であり、それに伴い大きい児の死亡と後遺症のリスクもある(12)。すなわち発育不全児が臍帯動

脈拡張期血流異常や羊水過少を呈する場合は、より予後不良のハイリスク状態と考えられ、これを重症型としてなんらかの介入が望まれる(8)。

### 1.1.2. 重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対する管理の現状

現在、重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎症例では保存的に経過観察をするのみであり、有効な治療法がない。

TTTS に対する治療法として、双胎間の血流不均衡の原因となる胎盤吻合血管を胎児鏡下にレーザーで凝固する FLP が導入されて以来良好な成績が報告されるようになり、現在では FLP は TTTS に対する第一選択治療法として考えられるようになってきている(1-5)。現在 FLP は妊娠 26 週未満の TTTS 症例においてのみ適応とされているため、一児が羊水過少で臍帯動脈拡張期血流異常のある重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎でも、TTTS の診断基準を満たさない場合は適応外とされる。このため現状は待機的管理による管理がなされている。しかし Ishii らの報告でみられるように、重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対する待機的管理では、発育不全児の胎児死亡は 7 例(64%)、新生児死亡は 3 例(27%)、神経学的後遺症が 1 例(9%)で、大きい児の胎児死亡は 4 例(36%)、新生児死亡は 3 例(27%)であり、極めて予後不良である(8)。(表 1.1)

## 1.2. FLPの有効性・安全性

FLP は TTTS に対する治療法として考案されたものであるが、当初は FLP の有効性に関するレトロスペクティブな研究が報告され(1, 4, 5)、2004 年には Eurofetus による FLP 72 例と羊水除去術(amnioreduction; AR) 70 例のランダム化比較試験が報告された。その結果、児生存率 (FLP:57%、AR:41%)、少なくとも 1 児が生存する率 (FLP:76%、AR:56%)、脳障害率 (FLP:7%、AR:20%) のすべてにおいて FLP が優ることが示され、妊娠 26 週未満の重症な TTTS に対しては FLP がより有効な治療法であることが明らかとなった(2)。(表 2.1)

FLP の安全性に関し、Hecher らは FLP 73 例中、子宮壁からの出血 2 例、胎盤血管からの出血 1 例のうち、2 例は術中に視野が得られず中絶となったと報告している(1)。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(2)。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。

また日本におけるレーザー手術の治療成績について、平成 19-20 年度厚生科学研究費補助金：医療技術実用化総合研究事業「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)で横断的調査研究を実施した。2002 年 7 月から 2006 年 12 月までに 4 施設にてレーザー手術を施行し、分娩に至った 181 例を対象とした。妊娠 26 週未満の TTTS stage I から IV の症例をレーザー手術の適応とした。手術施行妊娠週数の平均は 21 週で、術後の分娩週数の中間値は 33 週であった。生後 28 日の少なくとも 1 児生存割合は 91.2%で、生後 6 ヶ月の少なくとも 1 児生存割合は 90.1%であった。生後 6 か月の生存児の 5%に重症脳神経障害を認めた。また母体死亡はなく、FLP の有効性と安全性が確認された(3)。日本においても欧米の胎児治療の専門施設と同じくレーザー手術が TTTS の第一選択治療法として実行可能であることが示された。

胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎は TTTS の一亜型と考えられ、FLP によって胎盤吻合血管を凝固し両胎児間の血流を遮断することにより、少なくとも吻合血管を介した血流不均衡は是正され、かつ万一、一児が胎児死亡を起こした場合でも、他方の胎児の合併症を防ぐ効果が期待できる。特に臍帯動脈拡張期血流異常と高度の羊水過少を伴う重症例では、発育不全児の死亡率は極めて高率であり、

胎児期の有効な介入方法が期待され、FLP が有効である可能性が示唆される。ところが胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対する FLP の有効性、安全性に関する先行研究はごく少数の case series を除いて十分でない。Quintero らの報告では臍帯動脈拡張期血流異常を伴う 11 例に FLP を施行し、発育不全児の 5 例 (45.5%) と大きい児の 7 例 (63.6%) が生存した (9)。一方 Gratacos らは同様に臍帯動脈拡張期血流異常を間欠的に認める 18 例に FLP を行い、新生児発育不全児の 6 例 (33.3%) と大きい児の 17 例 (94.4%) が生存したが、発育不全児の 3 児と大きい児の 1 児は神経学的な異常を認めた。31 例の待機的管理をした症例との比較では、発育不全児の死亡率が高かったが、大きい児の死亡が無く後遺症は少なかったという結果であった (13)。しかし臍帯動脈拡張期血流異常と羊水過少を伴う重症例に限定した報告はなく、効果と FLP の実行可能性は不明である。

表 2.1. TTTS における FLP の有効性

	Hecher 6)		Quintero 7)		Eurofetus 8)		US 9)		左含ら 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	-	-	33w
脳異常所見	6%	18%	4%	24%	9%	21%	-	-	5%

表 2.2. TTTS における FLP の安全性

	Hecher6)		Quintero 7)		Eurofetus RCT 8)		US RCT 9)		左含ら 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%

## 2. 目的

妊娠 18～26 週未満の MD で重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎症例を対象に、児の予後の改善を目的とした FLP を行い、FLP 実施可能性および術後 14 日間の安全性を評価する。

## 3. 適格規準

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

### 3.1. 選択規準

〔選択規準〕

- 1) 妊娠 20 週 0 日～24 週 6 日
- 2) 16 歳以上 45 歳未満で本人および配偶者の同意が得られている
- 3) MD 双胎である
- 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
  - I) 一児が推定体重（日本超音波医学会の推定体重式） $-1.5SD$  以下の発育不全児で、他方の胎児は発育不全児でない
  - II) 典型的な双胎間輸血症候群（Twin-twin transfusion syndrome；TTTS：供血児側が 2cm 以下かつ受血児 8cm 以上）あるいは双胎間羊水不均衡（Twin Amniotic Fluid Discordance；TAFD：供血児側が 3cm 以下かつ受血児 7cm 以上）でない
  - III) 胎児発育不全児の羊水深度が 1cm 以下の重症羊水過少である
  - IV) 胎児発育不全児の臍帯動脈拡張期血流異常がある
- 5) 明らかな胎児形態異常は認めない
- 6) 妊娠高血圧症候群（Pregnancy-induced hypertension；PIH）ではない
- 7) 性器出血がない
- 8) 破水していない
- 9) 子宮頸管長が 20 mm 以上である

〔除外規準〕

- 1) 本人または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 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ないもの。

Class 6：脳死患者

### 3.2. 目標被験者数と試験実施予定期間

被験者数：10 例

登録予定期間：2011 年 9 月～2012 年 8 月まで 1 年間

試験実施期間：最終症例登録後最大 4 週まで

ただし、被験者の分娩まで、および出生児の転帰調査も予定する。

[被験者数の設定根拠]

本試験は治療開発における早期の試験であり、主たる目的は実施可能性を調べることで、統計的意味づけは重要ではない。そこで参加する施設が、先進医療の評価に必要とされる 3~4 例を経験できる被験者数を設定した。

## 4. 胎児鏡下レーザー手術

### 4.1. プロトコル治療

適格規準を満たした患者に対して FLP 治療についての説明を行い、治療の同意が得られた患者を登録する。治療開始は登録後 4 日以内とする。

手術方法は基本的に TTTS に対する FLP の手技に準ずる。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 10~60W 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。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。

### 4.2. プロトコル治療完了後

FLP 終了時に治療完了とする。治療完了後、治療実施施設で 14 日間の観察を行う。その後は各施設で担当医の判断に基づき治療、観察を行う。

### 4.3. プロトコル治療の中止基準と中止後

- 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) 登録後から術前まで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)

---

中止後は、通常の周産期管理に準じた治療を行う。

#### 4.4. 併用禁止療法

併用禁止治療はない。

#### 4.5. 推奨する後治療

##### 4.5.1. 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。妊娠経過の把握についても同様とする。日常診療に基づく治療に関しては以下を推奨する。

1) FLP

術後、妊娠週数 26 週未満に TTTS の基準を満たした場合は、再度 FLP を行ってもよい。

2) 羊水吸引術 (AR)

原則は行わずに観察とするが、羊水深度が 10cm 以上で母体全身症状を呈する場合は行ってもよい。

3) 抗生剤投与

予防的投与として術中・術後 3 日間まで抗生剤 (セファゾリンナトリウム：セフェム系) の静注を使用してもよい。

4) 頸管縫縮術

頸管無力症の治療において必要と判断された場合、行ってもよい。

5) 子宮収縮抑制剤

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。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) を適宜行ってもよい。

##### 4.5.2. 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
- ・ 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
    - ・その他（母体の健康にとって分娩が望ましいと判断される場合）
  - 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。

---

## 5. 登録

### 5.1. 登録票の送付

対象患者が登録の選択規準（3.1）を満たし、除外規準（3.1）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（18.5）へFAX送信する。

### 5.2. 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。

## 6. 試験デザイン

多施設共同単群早期安全性試験

〔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おり、臨床的に標準治療の位置づけにある。本試験の対象となる重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎はTTTSの類縁疾患と言えるが、重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対するFLPの治療成績の報告および施行経験はほとんどない。本グループ（18.4）では被験者および胎児の安全に慎重を期すため、まず少数例で安全性試験を実施することとした。なお、本試験によりFLPの実施可能性、安全性が高いことが示された場合は、多施設ランダム化比較試験の実施を予定している。

## 7. 評価項目

### 7.1. 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。

身長と血液型以外の評価は、治療前7日以内に実施する。

- 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、HBV、HCV、HIV）検査
- 重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対する治療歴
- 胎児超音波所見：

---

胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎として初診日、胎盤の位置、内視鏡穿刺部位と胎盤の端の距離  
発育不全児・大きい児それぞれ：形態異常有無、胎児心拍数、臍帯胎盤付着部位、羊水深度、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、臍帯フリーループ  
での臍帯動脈血流異常（順行性・一定した途絶・一定した逆流・周期的変化、PI、RI）、胎児膀胱  
脇での右臍動脈血流異常（順行性・一定した途絶・一定した逆流・周期的変化、PI、RI）、胎  
児膀胱脇での左臍動脈血流異常（順行性・一定した途絶・一定した逆流・周期的変化、PI、RI）、  
静脈管血流異常（途絶・逆流、PI）、臍帯静脈血流異常（拍動有無、MV、静脈径）、TR、MR、  
Ellipse 法による CTAR、中大脳動脈血流（PI、RI、MCAPSV）

- 安全性評価（ベースライン）：

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、その他の自他覚症状の異常・検査値異常

## 7.2. 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
- non-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（有無、程度、FLP との因果関係）  
重篤な母体有害事象：母体出血、胎盤出血、ミラー症候群、常位胎盤早期剥離  
子宮内感染、PIH、破水、切迫早産、羊水混濁、  
胎児出血、胎児徐脈（胎児出血によらない）  
その他（以前からある自他覚症状の異常・検査値の異常の重症化も含む）

## 7.3. 術後 14 日間

治療中止または完了後 4 日・7 日・14 日を目安に下記の評価を行う。

- 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：  
発育不全児・大きい児それぞれ：形態異常有無、胎児心拍数、臍帯胎盤付着部位、羊水深度、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、臍帯フリーループ

---

での臍帯動脈血流異常（順行性・一定した途絶・一定した逆流・周期的変化、PI、RI）、胎児膀胱脇での右臍動脈血流異常（順行性・一定した途絶・一定した逆流・周期的変化、PI、RI）、胎児膀胱脇での左臍動脈血流異常（順行性・一定した途絶・一定した逆流・周期的変化、PI、RI）、静脈管血流異常（途絶・逆流、PI）、臍帯静脈血流異常（拍動有無、MV、静脈径）、TR、MR、Ellipse 法による CTAR、中大脳動脈血流（PI、RI、MCAPSV）

- 安全性評価：治療中止または完了後 7 日・14 日（有無、程度、FLP との因果関係）  
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  
被験者の死亡  
胎児出血、胎児徐脈  
胎児死亡  
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）

## 8. 有害事象の評価と報告

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。術後に 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本試験の 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、本グループ（18.4）で作成した Grade 基準を用いる。その他の 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。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）。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。

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

#### 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。なお、1)と 2)の死亡に明らかな原病死は該当しない。

- 1) 死に至るもの（プロトコル治療中の死亡、プロトコル治療終了後の死亡でプロトコル治療との因果関係が否定できない死亡。）
- 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。含まれていても、その特殊性や重篤度が今までに知られていない場合は、「予期しない」とみなす。

被験者：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

胎児：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

### 8.2.1. 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。

施設研究責任医師は、毎年一回、臨床研究の進捗状況並びに AE の発生状況を臨床研究機関の長に報告する（付録 1.1）。報告時期は、各々の臨床研究機関において、適切な時期を定める（臨床研究に関する倫理指針 第 2 2(9)）。

### 8.2.2. 因果関係の否定できない、重篤なAEが発生した場合

#### 1) 発生施設の施設研究責任医師→機関長→倫理審査委員会

発生施設の施設研究責任医師は直ちに研究機関長に報告する。研究機関長は、速やかに必要な対応を行い、倫理審査委員会に報告・意見聴取・機関内措置をとる（同第 2-3(8)）。

#### 2) 発生施設の施設研究責任医師→データセンター→研究代表者

発生施設の施設研究責任医師は発生を知ってから 72 時間以内に簡易報告書（付録 1.2）を作成し、データセンターに送付する。また、担当医師は 15 日以内に詳細報告書（付録 1.3）を作成し、データセンターに送付する。データセンターは受領後速やかに研究代表者に連絡する。

#### 3) 研究代表者→参加施設、効果安全性評価委員会

研究代表者は、報告書（付録 1-2 または 1-3）をもとに当該 AE に対する緊急性、重要性及び影響の程度等について検討し、見解を添えて、参加施設に文書で報告する（同第 2-2(10), 第 2-3(8)）。さらに効果安全性評価委員会にも文書で報告し、必要に応じて審査を依頼する。

#### 4) 効果安全性評価委員会

効果安全性評価委員会は、研究代表者からの審査の依頼を受けた場合、試験の中止、実施計画書の改定などについて検討し、研究代表者に文書で勧告する。

5) 参加施設

報告を受けた他の施設の施設研究責任医師は、施設内で 8.2.2. 1)の対応をとる。

6) 研究代表者→厚生労働大臣

研究代表者が「予期しない重篤で因果関係の否定できない AE 又は重要と判断される AE」と判断した場合、厚生労働大臣に文書で報告する（薬事法第 77 条 4 の 2 第 2 項）。

## 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	提出手段 時期
○	症例登録票	研究開始時 郵送	FAX 症例登録時
○	治療前報告書		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		郵送 登録後 1 カ月以内
	転帰調査票（在胎修正 40 週、生後 6 カ月、 1 歳半、3 歳まで）	14 日間経過報告 書提出後	郵送 当該時期から半年以内

### 9.2. データマネジメント

データセンターは別に定めるデータマネジメント計画（Standard Operating Procedure とマニュアル）に従って、提出されないデータの督促、提出されたデータの精査と問い合わせ、問い合わせ結果に基づくデータ修正、データベース管理を行う。また、データセンターは入力されたデータをもとにモニタリング用の資料を作成し、統計解析用データセットを作成する。

---

## 10. 解析対象集団とエンドポイント

### 10.1. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。最終解析におけるエンドポイントの解析には全適格例を、定期モニタリングの集計には全登録例を用いる。

1) 全登録例

登録の手順（5）に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団。

2) 全適格例

全登録例から、研究グループ（18.4）の検討によって決定された「不適格例」を除く集団。「不適格例」の決定は、最終解析においては研究代表者の決定を要する。

3) 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全被験者。

### 10.2. プライマリエンドポイント

1) FLP 術完遂

2) 重篤な母体有害事象

### 10.3. セカンダリエンドポイント

14 日未満にプロトコル治療以外の FLP を受けた被験者については、FLP 直前のデータで代用する。

1) 術後 14 日の全体的な改善割合

妊娠が継続し、発育不全児の MVP が 1cm 以上に改善し、かつ発育不全児の UA 血流異常が消失し、胎児が 2 児ともあるいは 1 児が生存する被験者の割合。全被験者数を分母とする。

2) 術後 14 日の MVP 改善割合

妊娠が継続し、発育不全児の MVP が 1cm 以上を満たし、胎児が 2 児ともあるいは 1 児が生存する被験者の割合。

3) 術後 14 日の血流異常の消失割合

妊娠が継続し、発育不全児の UA 血流異常（途絶または逆流）が消失し、胎児が 2 児とも生存する被験者の割合。

4) 術後 14 日以内の TTTS 発生割合

TTTS と診断された被験者の割合。

5) 術後 14 日以内の有害事象発生件数

各有害事象（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、被験者の死亡、胎児出血、胎児徐脈、胎児死亡、その他）の、のべ発生件数。



---

## 11. 統計解析

### 11.1. プライマリエンドポイントの解析と判断基準

本試験は重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対するFLP実施可能性を評価することであり、検定に耐える症例数は設定していないが、判断の一助とするため重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対するFLP完遂割合、被験者割合を算出する。

### 11.2. セカンダリエンドポイントの解析

各エンドポイントを集計し割合を算出する。有害事象については、FLPとの因果関係、児死亡との関連も集計する。

### 11.3. 最終解析

全被験者の術後14日間の観察終了後、データを確定した後に全てのエンドポイントに対する解析を行う。それ以外の時期は、プロトコルに記載した場合、または効果安全性評価委員会の許可を得た場合を除き行わない。

最終解析結果は解析担当者が「最終解析レポート」としてまとめ、研究代表者、事務局、研究グループに提出する。研究代表者、事務局、研究グループは最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈、考察、今後の方針などをまとめた総括報告書を作成し合意をもって試験終了とする。

## 12. 倫理的事項

### 12.1. 被験者の保護

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言（日本医師会：<http://www.med.or.jp/wma/>）および臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>）に従って本試験を実施する。

### 12.2. インフォームドコンセント

#### 12.2.1. 被験者への説明および同意の取得

担当医師は、被験者が試験に参加する前に、被験者に対し施設の指定する倫理審査委員会で承認の得られた説明文書を渡し、被験者および配偶者に対し、本試験について口頭で十分に説明する。試験の説明を行った後、被験者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で試験への参加を依頼し、本人の自由意思による同意を文書で得るものとする。

同意書には、説明を行った担当医師のほか、試験協力者が補足的な説明を行った場合には当該試験協力者が各々その日付を記入の上記名捺印または署名し、被験者および配偶者は同意日を記入の上記名捺印または署名する。同意書の写しは被験者に提供し、担当医師は原本を保存する。

説明文書および口頭説明の内容は以下を含む。

- (1) 病名、推測される予後に関する説明  
通常診療内で医師が十分な説明をすることを前提として、簡単に記載する。
- (2) 本試験が臨床試験であること  
臨床試験（Clinical trial）と一般診療（Clinical practice）との違い。倫理審査委員会の承認を受けたものであること。
- (3) 本試験のデザインおよび根拠  
意義、目的、登録数、全体の試験期間、最大 3 歳まで追跡調査があることなど。
- (4) プロトコル治療の内容  
FLP の方法、術失敗時の対応、経過観察方法など。
- (5) プロトコル治療により期待される効果  
TAFD の改善、母体自覚症状の改善、妊娠期間延長、胎児・新生児生存など。
- (6) 健康被害  
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、及びそれらが生じた際の対処法について。
- (7) 費用負担  
治療にかかる費用は先進医療として認められる混合診療によること。自己負担費用に関する説明。
- (8) 代替治療法  
他の治療法の内容、期待される効果、有害事象など。代替治療を選択した場合の利益と不利益。
- (9) 被験者に予想される利益と可能性のある不利益  
試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益。
- (10) 病歴の直接閲覧について  
研究の信頼性を保つため、他施設の関係者や厚生労働省が、施設長の許可を得て病歴などを直接閲覧する可能性があること。

(11) 同意拒否と同意撤回

試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。

(12) 個人情報保護

氏名や個人情報を保護するための最大限の努力が払われること。

(13) 結果の公表

試験結果が学会・雑誌などで公表されること。また、適応外医薬品・医療機器の承認などのために使用される場合があること。いずれも被験者個人が同定できない形で行われること。

(14) データの二次利用

個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する（メタアナリシスなど）可能性があること。

(15) 研究費と起こりうる利害の衝突

複数の厚生労働省科学研究としておこなわれていること。

(16) 補償

金銭による補償は行わないこと。

(17) 質問の自由

担当医の連絡先、施設研究責任医師、試験の研究代表者（または研究事務局）の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できること。試験関連資料の閲覧は、被験者および配偶者に限り、他の被験者の個人情報保護や試験遂行に支障のでない範囲で可能であること。

### 12.2.2. 試験への継続参加について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合

(1) 担当医師は、被験者が試験に参加している間に、本試験への継続参加について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報を入手した場合には、直ちに当該情報を被験者に提供し、本試験への継続参加については自由であることを説明する。

(2) 担当医師は、説明文書・同意書を改訂し、必要に応じ施設の指定する倫理審査委員会の承認を得た後、被験者に改訂された説明文書・同意書を用いて改めて説明し、本試験への参加の継続について被験者から自由意思による同意を文書により得る。その際、担当医師は当該同意書に説明日を記入の上記名捺印または署名し、被験者も同意日を記入の上記名捺印または署名する。同意文書の写しは被験者に提供し、担当医師は原本を保存する。

## 12.3. プライバシーの保護と被験者識別

### 12.3.1. 人権への配慮（プライバシーの保護）

試験実施に係わる生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。また、病院外に提出する症例報告書の作成、取扱い等においても、被験者を登録番号により特定し、被験者の氏名は、参加施設からデータセンターへ知らされることはない。データに関する照会は、登録時に発行される登録番号と識別コード（施設内のカルテID）、生年月日を院内で用いて行う。被験者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接被験者を識別できる情報がデータセンターのデータベースに登録されることはない。

なお、試験の結果を公表する際も被験者を特定できる情報は使用しない。

---

### 12.3.2. 安全性・不利益に対する配慮

本試験参加中の被験者になんらかの有害事象が発現した場合、担当医師は速やかに必要な対応（検査、治療、試験中止など）を行い、被験者の安全の確保に努める。本試験参加に関する不利益の可能性は、通常診療と変わらないことが予想されている。

### 12.4. 倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認

本試験を審査する倫理審査委員会は、基本的には参加施設の設置する倫理審査委員会を想定する。しかし、参加施設長があらかじめ文書により他の機関の倫理審査委員会の設置者に審査を依頼している場合〔臨床研究に関する倫理指針第2.3（5）〕、依頼された機関の倫理審査委員会を「施設の指定する倫理審査委員会」とし、その承認に基づいて研究を行うことができるものとする。本プロトコルではまとめて「施設の指定する倫理審査委員会」とよぶ。

#### 12.4.1. 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本プロトコルおよび被験者への説明文書が施設の指定する倫理審査委員会で承認されなければならない。

倫理審査委員会の承認が得られた場合、各施設の施設研究責任医師は承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設研究責任医師が保管、コピーはデータセンターが保管する。なお、被験者への説明文書は、施設毎に一部改変を加えたものを倫理審査委員会の承認を得て用いることができるが、施設毎のプロトコルの内容変更は許容しない。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコルとして改正もしくは改訂を行う。

#### 12.4.2. 倫理審査委員会承認の年次更新

本プロトコルおよび被験者への説明文書の審査承認の年次更新は、各参加施設の規定に従う。データセンターに年次更新承認書を提出する必要はない。