
13. 品質管理・品質保証

13.1. モニタリング

13.1.1. 目的

試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する。

13.1.2. 中央モニタリング

データセンターに収集された症例報告書の記載内容を対象とし、電子化されたデータの処理結果を参考として、データセンターが中央モニタリングを行う。データセンターは、中央モニタリングの結果に基づきモニタリングレポートを作成する。施設訪問によるモニタリングは予定していない。

13.1.3. 症例単位のモニタリング項目

- (1) 症例集積状況
- (2) 適格性
- (3) プロトコル治療状況、特に中止
- (4) 有害事象、特に重篤な有害事象とその報告状況

13.2. 記録の保存

被験者の同意に関する記録、報告書作成のための基礎データ（検査データ等）、倫理審査委員会の承認書、医療機関で作成された記録文書については、担当医が保管する。保管期間は、試験全体の終了後5年を経過した日までとする。

14. 臨床試験登録

本試験は UMIN 臨床試験登録システム [UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR) <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>] に登録し、情報公開する。登録は、最初の被験者の組み入れまでに行うこととする。

15. 利益相反と研究資金源

利益相反 (conflict of interest) とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人の間接的関係を含む。本試験の計画、実施、発表に関して可能性のある利益相反はない。本試験は、厚生労働科学研究費を研究資金源とする。

16. 治療参加者の費用負担と健康被害への対応

16.1. 試験参加者の費用負担

本試験のプロトコル治療は先進医療であり、被験者の自己負担によって支払われる。プロトコル治療に関わる治療、診療に関しては通常の診療と同様であり、日常診療の範囲で行われることから、健康保険および自己負担によって支払われる。

16.2. 健康被害への対応

有害事象が発生した場合、担当医師は速やかに必要な対応（検査、治療など）を行い、被験者の安全確保に努める。有害事象に対する治療は、保険診療で行うものとする。補償はない。

17. プロトコルの遵守と変更

17.1. プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、被験者の安全と人権を損なわない限りにおいて本プロトコルを遵守する。

17.2. プロトコルからの逸脱

- (1) 担当医師は、研究代表者の事前の合意および施設の指定する倫理審査委員会の審査に基づく施設長の承認を得る前に、プロトコルからの逸脱あるいは変更を行ってはならない。
- (2) 担当医師は、緊急回避等のやむを得ない理由があると判断した場合、研究代表者の事前の合意および当該施設の指定する倫理審査委員会の審査に基づく施設長の承認を得る前に、プロトコルからの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際、担当医師は逸脱または変更の内容、理由、プロトコル等の改訂が必要であればその案を速やかに研究代表者に提出し、研究代表者、倫理審査委員会および研究参加施設の長の承認を得るものとする。
- (3) 担当医師は、プロトコルからの逸脱があった場合は逸脱事項をその理由とともにすべて記録する。施設研究責任医師は、逸脱事項を研究代表者に報告し、その写しを保存しなければならない。

17.3. プロトコルの変更

17.3.1. プロトコルの内容変更の区分

プロトコル内容変更の際には、変更内容の実行（activation）に先だって「プロトコル改訂申請」を効果安全性評価委員会に提出し、承認を得なければならない。

試験開始後のプロトコル内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱う。また、プロトコル内容の変更に関連しない補足説明の追加を、メモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおりである。

(1) 改正（Amendment）

試験に参加する被験者の危険（risk）を増大させる可能性のある、または試験の主要評価に関連するプロトコルの部分的変更。効果安全性評価委員会および施設毎に施設の指定する倫理審査委員会の審査承認を要する。表紙に効果安全性評価委員会の承認日を記載する。

(2) 改訂（Revision）

試験に参加する被験者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価にも関連しないプロトコルの変更。効果安全性評価委員長の承認を要する。なお、「研究組織」の記載変更は、誤記訂正な

どの内容の変更を伴わないものを除き、改訂とする。ただし、倫理審査委員会の審査承認については、各施設の取り決めに従う。表紙に効果安全性評価委員会の承認日を記載する。

(3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らす、特に注意を喚起する、などの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。配布前もしくは配布後速やかに効果安全性評価委員会への報告を行う。表紙への実施日の記載は行わない。

17.3.2. プロトコル改正/改訂時の倫理審査委員会承認

試験中に効果安全性評価委員会の承認を得て本プロトコルまたは被験者への説明文書の改正がなされた場合は、改正されたプロトコルおよび説明文書が各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。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に倫理審査委員会の審査承認を要するか否かは、各施設の取り決めに従う。

改正に対する倫理審査委員会承認が得られた場合、施設コーディネーター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し、コピーは研究事務局が保管する。

17.3.3. 記録用紙の修正

試験開始後に、記録用紙に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリ分類等の不備が判明した場合「7. 評価項目」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ記録用紙の修正により登録被験者の負担を増やさないと判断される限りにおいて、記録用紙の修正を行う。記録用紙の修正に関する倫理審査委員会への報告については、施設の規定に従う（プロトコル本文の改訂を要さない場合は、国立成育医療センターではプロトコル改訂としない）。

18. 研究組織

本研究組織に変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全研究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。

18.1. 本試験を実施する研究班

・ 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
「胎児不整脈に対する胎児治療の臨床研究」（平成 23 年度）
主任研究者：国立成育医療研究センター 周産期センター 左合 治彦

18.2. 研究代表者

左合 治彦

国立成育医療研究センター 周産期センター
〒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、プロトコル各章で規定する業務を行う。

18.3. 研究事務局

研究事務局：石井 桂介
大阪府立母子保健総合医療センター 産科 副部長
〒594-1101 大阪府和泉市室堂町 840
TEL： 0725-56-1220 (代)
E-mail： keisui@mch.pref.osaka.jp

研究代表者を補助する。プロトコ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ル解釈上の疑義の調整等の業務を行う。

18.4. 研究組織

国立成育医療研究センター

胎児治療担当：左合治彦、林聡、

胎児・被験者治療およびフォローアップなどの実施およびアドバイス

新生児科担当：伊藤 裕司（新生児科）

新生児治療およびフォローアップなどの実施およびアドバイス

横浜市立大学大学院医学研究科附属市民総合医療センター

統計解析担当：斉藤 真梨

プロトコルおよび改訂案の作成、試験デザイン・最終解析計画立案、試験実施中の対応、結果公表時の校正

聖隷浜松病院

胎児治療・新生児科担当：村越毅

国立病院機構長良医療センター

胎児治療・新生児科担当：高橋雄一郎

大阪府立母子保健総合医療センター

胎児治療・新生児科担当：石井桂介

徳山中央病院

胎児治療・新生児科担当：中田雅彦

18.5. データセンター

NPO 日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU)

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 西山興業御茶ノ水ビル3F

電話：03-5297-6258, FAX：.03-5297-6259

プロトコル開発を支援、症例報告書の開発などを行い、試験開始後はモニタリング、統計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、研究者の情報管理などを行う。

・18.7 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。

委員長	与田仁志	東邦大学大森病院新生児科教授	（新生児医療の専門家）
委員	黒田達夫	慶応義塾大学小児外科教授	（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准教授	（産科医療の専門家）

19. 研究成果の発表

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以外は、効果安全性評価委員会の承認を得た場合を除き、発表は行わない。

ただし、研究代表者または研究事務局、統計解析担当者は、エンドポイントの解析結果を含まない研究紹介目的の学会・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筆頭著者は研究代表者もしくは研究事務局とし、共著者は録数の多い施設順にその施設研究責任医師、統計解析担当とする。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、研究代表者は合意しない研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表が複数回に及ぶ場合、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の施設研究責任医師が、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、データセンターとの連絡は原則として研究事務局が行う。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。

20.略号の定義

AE	Adverse event	有害事象
ALT(GPT)	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AR	Amnioreduction	羊水除去術
AST(GOT)	Aspartate aminotrasferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AS 比	Atrial nadir/systolic velocity ratio	心房収縮・心室収縮血流比
BNP	Brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
Cl	Chrorine	塩素濃度
CoA	Coarctation of the aorta	大動脈縮窄症
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CT	Coputed 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準 v3.0
CTAR	Cardiothoracic ratio	心胸郭断面積比
DIC	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固
EF	Ejection fraction	左室駆出分画
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
HBe	Hepatitis B e	B 型肝炎 e 抗原
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
IVH	Intraventricular hemorrhage	脳室内出血
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
MV	Mean velocity	平均血流速度
MVP	Maximal vertical pocket	最大羊水深度
NAG	N-acetylglucosaminidase	N-アセチルグルコサミニダーゼ
NCI-CTC	National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria	米国国立癌研究所 - 共通毒性規準
P	Phosphate	リン酸濃度
PDA	Patent ductus arteriosus	動脈管開存症
PI	Pulsate index	
PIH	Pregnancy-induced hypertension	妊娠誘発性高血圧
PPHN	Persistant pulmonary hypertension of the newborn	新生児遷延性肺高血圧症
PS	Pulmonary stenosis	肺動脈狭窄症
PVL	Periventricular leukomalacia	脳質周囲白質軟化症
RDS	Respiratory distress syndrome	呼吸窮迫症候群
RI	Resistance index	
TR	tricuspid regurgitation	三尖弁逆流
TTN	Transient tachypnea of the new born	新生児一過性多呼吸

21. 参考文献

1. Hecher K, Plath H, Bregenzler T, Hansmann M, Hackeloer BJ. Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Mar;180(3 Pt 1):717-24.
2. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 2004 Jul 8;351(2):136-44.
3. Sago H, Hayashi S, Saito M, Hasegawa H, Kawamoto H, Kato N, et al. The outcome and prognostic factors of twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. *Prenat Diagn.* 2010 Dec;30(12-13):1185-91.
4. Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Bermudez C, Cincotta R, et al. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 May;188(5):1333-40.
5. Ville Y, Hecher K, Gagnon A, Sebire N, Hyett J, Nicolaides K. Endoscopic laser coagulation in the management of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Apr;105(4):446-53.
6. Gratacos E, Lewi L, Munoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Jul;30(1):28-34.
7. Ishii K, Murakoshi T, Takahashi Y, Shinno T, Matsushita M, Naruse H, et al. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery Doppler under expectant management. *Fetal Diagn Ther.* 2009;26(3):157-61.
8. Ishii K, Murakoshi T, Hayashi S, Saito M, Sago H, Takahashi Y, et al. Ultrasound predictors of mortality in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Jan;37(1):22-6.
9. Quintero RA, Bornick PW, Morales WJ, Allen MH. Selective photocoagulation of communicating vessels in the treatment of monochorionic twins with selective growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Sep;185(3):689-96.
10. Okamura K, Murotsuki J, Tanigawara S, Uehara S, Yajima A. Funipuncture for evaluation of hematologic and coagulation indices in the surviving twin following co-twin's death. *Obstet Gynecol.* 1994 Jun;83(6):975-8.
11. Nicolini U, Pisoni MP, Cela E, Roberts A. Fetal blood sampling immediately before and within 24 hours of death in monochorionic twin pregnancies complicated by single intrauterine death. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Sep;179(3 Pt 1):800-3.
12. Lees CC, Schwarzler P, Ville Y, Campbell S. Stuck twin syndrome without signs of twin-to-twin transfusion. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Sep;12(3):211-4.
13. Gratacos E, Antolin E, Lewi L, Martinez JM, Hernandez-Andrade E, Acosta-Rojas R, et al. Monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic flow (Type III): feasibility and perinatal outcome of fetoscopic placental laser coagulation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Jun;31(6):669-75.

説明文書・同意書

重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対する
胎児鏡下レーザー手術の早期安全性試験

説明文書

1. はじめに

この説明文書は、一絨毛膜二羊膜双胎の二人の赤ちゃんの間に発育の差があり、特に小さい胎児の状態が良くない場合（重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎）に対する胎児鏡下レーザー手術の早期安全性試験に対する治療について内容を説明したものです。この治療を受け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遠慮なくお尋ねください。

2. 病名とその病態、推測される予後

一絨毛膜二羊膜双胎の胎児（赤ちゃん）は1つの胎盤を共有し、羊膜で囲まれたそれぞれのお部屋のなかで大きくなります。双方の胎児の臍帯からひろがる血管のうちのいくつかは胎盤表面でつながっています。通常は、この血管のつながり（吻合血管）をとおして二人の間の血液の流れはバランスがとれ、その結果羊水量もほぼ同じ量で保たれています。しかし、この吻合血管をとおして血液の流れのバランスが崩れた場合、二人の羊水量に差を生じることがあり、この状態がさらに進行すると双胎間輸血症候群（Twin-twin transfusion syndrome、以下 TTTS）になると考えられています。血液が失われる側の赤ちゃんを供血児と呼びますが、TTTS に進行した場合、供血児は体の中の血液量が減少し、尿量の減少による羊水量の著しい減少と発育不全をひきおこします。一方、血液を受ける側の受血児は体の中の血液量が増加し、多尿による羊水の増量とともに心不全となり、さらに進行するとむくんできてしまいます。TTTS が妊娠 26 週未満に発症した場合には、新生児治療が困難であり、さらに無治療では全胎児の死亡割合が 90%以上となると言われていましたが、最近では胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術（Fetoscopic Laser Photocoagulation、以下レーザー手術）という治療により多くの赤ちゃんが助かるようになりました。レーザー手術とは内視鏡（胎児鏡）をお母さんの子宮の中に挿入し、二人の胎児の間の胎盤の吻合血管をレーザー光線で凝固する治療法です。この治療法は我が国においてすでに 600 例以上のお母さんに治療され、TTTS181 例（362 児）でまとめた成績では、良い成績（一人または二人の児が生きる率 90%、生存児のうち神経学的後遺症ない率（95%））が得られています。

通常、レーザー手術は妊娠 26 週になる前に TTTS と診断された方のみに行われております。供血児の羊水過少（羊水最大深度 2 c m 以下）と受血児の羊水過多（羊水最大深度 8 c m 以上）を同時に認める場合に TTTS と診断しますが、一方で今回のように TTTS の基準を満たさないけれども胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎はレーザー手術が行っていないのが現状です。

胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎は TTTS に関連した病態ですが、TTTS に進行するものから TTTS に進行しないものまでさまざまなものが含まれています。典型的な TTTS でない胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎の背景はまだ明らかにされていませんが、吻合血管を介する血流の不均衡と胎盤の占有領域の不均衡の両方が関連していると考えられています。我が国での胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎症例の予後調査では、両方の赤ちゃんともに後遺症がなく生存したケースは、臍帯動脈血流に異常が無い場合は約 90% であったが、臍帯動脈血流に異常がある場合は約 35% であり、両方の赤ちゃんともに予後不良（死亡または後遺症）は臍帯動脈血流異常が無い場合は約 4% であったが、臍帯動脈血流異常がある場合は約 40% でした。またさらに国内の研究によって、臍帯動脈血流異常に加えて羊水過少が高度な場合は、小さい赤ちゃんの約 91% が死亡し、また大きい赤ちゃんの約 55% も死亡に至っていました。さらに生存した小さな赤ちゃんにも脳神経の後遺症が認められました。つまり臍帯動脈血流異常と高度な羊水過少があるケースは予後が悪く、重症例として注意が必要であることがわかりました。なお一絨毛膜双胎において一方の胎児が子宮内で死亡した場合には、他方の生存している胎児の血液が吻合血管を介して死亡した胎児に向けて急速に流れるために重症貧血やショック状態を引き起こすことがあり、このことが生存していた胎児の死亡や後遺症を引き起こす危険があります。したがってレーザー手術によって吻合血管を凝固して双方の血流を遮断することにより、病状そのものの改善だけでなく、万一一方の胎児が子宮内で死亡した場合でも、生存している胎児の死亡や後遺症を予防できる可能性が想定されます。

3. 本治療は臨床試験です

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。将来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、「^{ちけん}治験」と呼ばれる臨床試験ではありません。

3. 本治療のデザインおよび根拠

重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎は前述のように極めて予後不良であることが多い疾患で、治療法の確立が課題となっています。

本試験は、この重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎の患者さんのうち、妊娠 20～25 週未満の方を対象に、お子さんの予後の改善を目的としたレーザー手術を行い、手術の実施可能性や術後 14 日間の安全性を検討するために実施します。参加される患者さんは治療後最低 2 週間、最大 4 週間入院となります。赤ちゃんが生まれて 3 歳になるまでの経過についても調査させていただく予定です。

試験は 2011 年 9 月頃から開始し、10 人の患者さんに参加して頂く予定です。

4. 本治療の内容と術後管理方針

本治療を同意された場合、レーザー手術は治療が終わってから最低 2 週間、治療実施施設で入院していただき、超音波検査、血液検査などを行います。その間、症状に応じて必要な治療を行います。14 日間の観察期間ののち、可能であれば退院となりますが、それ以降も引き続き診察や治療をいたします。

レーザー手術は、現在行われている TTTS に対するレーザー手術に準じて行います。

麻酔法は区域麻酔あるいは静脈麻酔を用いますが、必要に応じ局所麻酔あるいは全身麻酔を併用することもあります。レーザー手術は胎児と胎盤を避け、そして子宮壁の血管のない部位から胎児鏡を挿入し、子宮内を観察して胎盤表面の吻合血管である動脈-静脈吻合、動脈-動脈吻合、静脈-静脈吻合を同定し、吻合血管をYAGレーザーにて凝固を行います。術中、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することもあります。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、羊水除去後手術を終了とします。術後の管理は早産などの一般的な産科管理と特にかわりありません。術後当日からは、子宮収縮の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た切迫流産あるいは切迫早産に対する治療を開始します。子宮収縮のコントロールが良好であれば、翌日からこれらの薬剤の使用の中止を考慮いたします。また分娩方法は医師の判断により選択されますが帝王切開術となる可能性もあります。

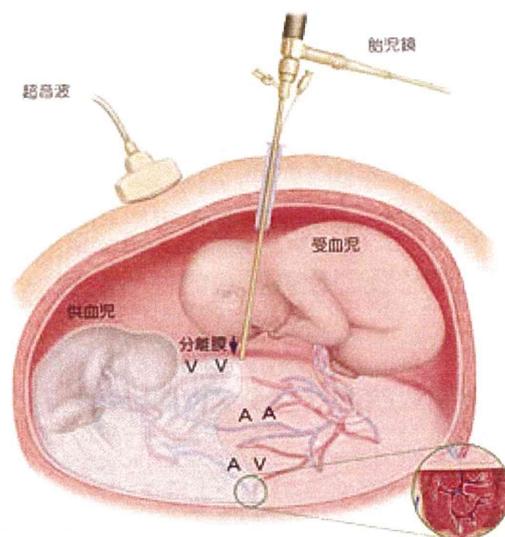


図 TAVCに対するレーザー手術の模式図

5. 本治療により期待される効果

レーザー手術により胎児同士の血流の不均衡が改善されることにより、子宮内での赤ちゃんの死亡を防ぐことが可能となるばかりでなく、妊娠期間の延長が可能となるため、

胎児の成長が期待でき、生後の経過が順調となることが期待されます。また万が一一方の胎児が死亡した場合でも、生存している胎児の血流の変動を防ぐことで、引き続き死亡や脳障害を予防できることが期待されます。

6. 予期される合併症と、それらへの対応

合併症の程度は妊娠の状態や赤ちゃんの状態によりそれぞれです。どのような合併症が現れるかはある程度予測できますが、個人差がありますので、それぞれの患者さんに現れる合併症を完全に予測することはできません。そのため、治療はあなたのお身体の状態をみながら慎重にすすめます。ご自身でも、体調がいつもと違うと感じた時などは担当医師にお知らせください。重い合併症が出たとき、命にかかわるような危険な合併症が現れた場合は、レーザー手術を中止し、合併症に対する治療を行います。また合併症によっては赤ちゃんの生命に危険が及ぶこともあり得ます。

TTTS に対する治療法としてのレーザー手術の合併症は下記の表 1 に示す通りです。これらの合併症は TTTS に対するレーザー手術後にみられるものですが、経過観察でもおこるものがあります。重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対する有効性、安全性は、TTTS と同等であることを期待してはおりますが、実証された先行研究は未だありません。母体と胎児におこる主な合併症については、下記の表を参照してください。

表 1 主な合併症

合併症の主体	合併症の種類
母体	流産あるいは早産 ぜんきはすい 前期破水 母体穿刺部出血、子宮内感染、羊水腹腔内漏出 (以下治療と関連があるとは限らないもの) 胎盤早期剥離、肺水腫、羊水塞栓 ^{ようすいそくせん} 、静脈血栓症など
胎児	子宮内胎児死亡、胎児機能不全

●たまにおこる合併症

流産・早産：

レーザー手術をおこなうときの刺激が誘因となることもあります。本来の赤ちゃんの状態やご自身の状態などにより早めに出産することになる場合が少なくありません。妊娠 22 週未満での分娩は流産といますが、胎外での生命維持が困難な時期なため、有効な治療法がありませんが、妊娠 22 以降の早産の場合は、重症胎児発育不全による影響（赤ちゃんの発育不良や低酸素状態など）以外では、通常の早産で生まれた赤ちゃんと同じように必要な治療をおこなうことになります。

前期破水：

分娩が始まる前に破水^{はすい}することです。通常の妊娠でもおこりますが、この処置では、子宮に胎児鏡を刺すので通常よりはおこりやすいと考えられます。破水すると陣痛がはじまりやすくなります。また羊水に細菌が入りやすくなり、子宮内感染の危険があります。入院して抗生剤治療や子宮収縮抑制剤の投与を行います。

●まれにしか起こらない合併症

母体穿刺部出血、羊水腹腔内流出：

この処置では母体のお腹から子宮を通じて胎児鏡を挿入します。したがって胎児鏡がさされた、母体の子宮の壁や胎児自身から出血することがあります。通常は自然に血がとまります。血が止まらない場合は、ご自身の子宮壁の場合は、その部分をおなかの上からおさえることで大部分が止まります。また胎児鏡を刺した部位から子宮内の羊水がお母さんのおなかの中に漏れることもまれにありますが、通常は少量であり、翌日には吸収されてなくなりますので影響はありません。

子宮内感染：

子宮内の羊水に細菌などが入って感染することです。抗生剤を投与することで治る場合もあります。また感染が胎児に及ぶ場合は、胎児を早く取り出して治療が必要になります。

●可能性はあるが報告などはない、重い合併症

羊水塞栓：

内視鏡を刺しておこなう手法のため、羊水中の赤ちゃんの体の成分が母体の血液内に紛れ込んで、それが肺に詰まって生命を脅かす(おびやかす)呼吸障害が起こる事

が考えられます。しかしこれまでに、羊水塞栓の報告はありません。呼吸障害に応じて、必要な呼吸補助などをおこなうなどの治療を行うこととなります。

7. 費用負担について

現在、レーザー手術を行うために要する直接の費用は先進医療における自己負担分（約 45 万円）となりますが、胎児診断あるいはレーザー手術後の切迫早産治療にかかる入院費用、治療費に関しては保険診療となります。

8. 代替治療法について

現在、重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対しては待機的管理（経過観察）を行っております。その成績については前述の調査結果が予想されます。TTTS においてはレーザー手術が優れていることは明らかにされていますが、今回の重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対してはレーザー手術と待機的管理を比較してどちらが有用であるかはわかりません。

9. 試験に参加することで被検者に予想される利益と可能性のある不利益

この臨床試験に参加する患者さんには、「6. 予期される合併症と、それらへの対応」にあるような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。また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、レーザー手術を施行した場合、レーザー手術の費用（先進医療）、レーザー手術後の入院費用あるいは治療費の負担（保険診療）が必要となります。

10. 病歴の直接の閲覧について

正しくこの試験が行われているかどうかを確認するために、試験の関係者があなたのカルテなどの医療記録を閲覧することがあります。ただし、試験の関係者（病院の職員、厚生労働省の関係者など）には秘密を守る義務があり、あなたの個人情報に関係者以外の人に漏れることはありません。試験に参加することに同意された場合は、あなたの医

療記録を試験の関係者が閲覧することについても承諾していただいたこととなりますので、ご了承ください。

11. 同意拒否と同意撤回

治療を選択され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けます。治療を選択されない場合にも何ら不利益はありません。その場合も、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。また、いったん同意された後でも、いつでも同意を撤回することができます（レーザー手術後に同意撤回された場合は、あなたの画像・カルテ情報の活用を中止するという対応をとります）。

まず担当医師が治療内容について説明を行いますので、あなたがこの治療を選択され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。本治療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。

この治療を選択される場合は、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。

12. 治療結果の学術的発表と個人情報の保護について

一般に、新しい治療法を臨床に導入した際には、その効果や安全性についてのデータを正しく蓄積し、学問的に公表していくことが必要です。本治療は、日本ではまだ行われていないことから、その経過・結果などは、医療の進歩にかかわる大切な情報となります。そのため、治療・治療後の経過を写真あるいはビデオに記録させていただくこと、カルテ情報を収集させていただくことがあります。またそれらを含めて、学術集会・論文などで発表させていただきます。その場合には妊婦さん個人を特定できるような情報は完全に削除し、個人情報の保護には十分な配慮を講じます。

また臨床試験のため、医療情報は外部にあるデータセンターに送られますが、個人を特定できるような情報は削除し、個人情報の保護には十分な配慮を講じます。

13. テータの二次利用

この臨床試験が実施されている間または臨床試験が終了した後に、国立成育医療センター内の審査を経て、この臨床試験のために集めたデータをこの臨床試験の目的とは別の研究に利用させていただくことがあります。今はまだ計画・予想されていないものの、将来、非常に重要な検討が必要となるような場合です。こうした二次利用を行う場合にも、検討結果の公表の際に、あなたのお名前など直接個人を特定できるような情報が使われることはありません。

また、このような目的で検討を行う際に、この臨床試験のために集めたデータだけでは必要な情報が足りない場合に、担当医師を通じて追加の調査を行わせていただくことがあります。その調査では、担当医師があなたのカルテなどを見て必要な情報を集めますので、特にあなたの負担になることはありません。

また、あなたのお身体から採取した検体（分娩時に娩出された胎盤など）を利用させていただき、今回の臨床試験の安全性の検討に使わせていただくことがあります。

この臨床試験に参加される際に説明いたしました目的・項目の範囲を超えてデータを利用させていただく場合は、国立成育医療センター倫理委員会の承認を得て、日本胎児治療グループのホームページ (<http://www.fetusjapan.jp/project.html>) でお知らせいたします。ご自分の情報を他の研究に使ってほしくないなどのご希望があれば、担当医師にお申し出ください。

14. 研究組織と研究費について

この臨床試験は、新生児科が併設された、熟練した医師を擁する周産期センターが共同でおこなう研究です。以下の施設です。

国立成育医療研究センター、聖隷浜松病院、国立病院機構長良医療センター、大阪府立母子保健総合医療センター、徳山中央病院

この臨床試験は医療機器メーカーその他民間企業からの資金援助は受けておりません。

15. 健康被害と補償

この臨床試験に参加している期間中または終了後に、予測できなかった重い合併症な

どの健康被害が生じる可能性があります。その場合は通常の診療における健康被害に対する治療と同様に適切な対応をいたします。通常の治療と同様に保険診療として治療いたしますので、治療費に関して患者さんの自己負担は生じます。

この臨床試験に参加したことによって通常の治療では発生しない何らかの健康被害にあったと感じられた場合は、担当医師に遠慮なくお伝えください。なお、この臨床試験では、お見舞い金や各種手当など健康被害に対して特別に経済的な補償は準備しておりません。詳しくは担当医師または病院の担当者にお尋ねください。

16. どんなことでも質問してください

この臨床試験についてわからないことや心配に思うことがあれば、いつでも遠慮なく担当医師にお尋ねください。

17. 担当医師の連絡先、研究代表者、事務局

この臨床試験全体の責任者・連絡窓口は以下の通りです。

研究責任者：左合 治彦

国立成育医療研究センター 周産期センター センター長

〒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：石井 桂介

大阪府立母子保健総合医療センター 産科 副部長

〒594-1101 大阪府和泉市室堂町 840

TEL： 0725-56-1220 (代)

E-mail： keisui@mch.pref.osaka.jp

重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対する

大阪府立母子保健総合医療センター 総長 殿

説明内容：

- 重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎の病態と推測される予後
- この治療手技を提案する背景
- この試験は臨床試験であること
- この治療の具体的な内容と術後管理方針
- この治療により期待される効果
- 予期される合併症と、それらへの対応
- 本治療に伴う費用負担
- 他の治療法の有無
- 本治療で予想される利益と不利益
- 病歴の直接閲覧について
- ご両親（妊婦である当事者および配偶者）の治療選択（拒否・撤回）の自由
- 治療結果の学術的利用と個人情報保護
- データの二次利用について
- 健康被害と補償について
- いつでも質問できること、ならびにその問い合わせ先

上記の臨床試験について、私が説明しました。

説明担当医署名： _____

説明年月日： 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

上記の治療について、担当医師から説明を受けよく理解しましたので、この治療を受諾することにいたします。

患者本人署名： _____

同意年月日： 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

配偶者署名： _____

同意年月日： 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

平成23年11月18日
医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

審議結果報告書

[類別] 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[一般的名称] 胎児胸水排出用シャント
[販売名] 胎児シャント
[申請者] 株式会社 八光
[申請日] 平成22年11月25日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成23年11月18日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

次の条件を付した上で、再審査期間を7年間として承認することが適当である。高度管理医療機器に該当し、特定保守管理医療機器、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

承認条件

1. 本品を用いた治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講じること。
2. 適応領域の治療に関する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた手技に伴う緊急時の対応を含めた十分な体制が整った医療機関で、本品が使用されるように必要な措置を講じること。
3. 再審査期間中は、本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査により、本品の使用による有効性及び安全性に関する情報を収集し、必要により適切な措置を講じること。