

-
- 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 週以降）、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 ヶ月、 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日未滿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、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

本試験は妊娠 26・27 週の TTTS に対する FLP 実施可能性を評価することであり、検定に耐えうる症例数は設定していないが、判断の一助とするため妊娠 26・27 週の TTTS 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
TTTS 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。

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、金銭および個人との関係を含む。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 Protokol 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。Protokol 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. Protokolの遵守と変更

17.1. Protokol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 Protokol を遵守する。

17.2. Protokol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、Protokol 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、Protokol 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、Protokol 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、Protokol 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. Protokolの変更

17.3.1. Protokolの内容変更の区分

Protokol 内容変更の際には、変更内容の実行（activation）に先だって「Protokol 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 Protokol 内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱う。また、Protokol 内容の変更該当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 Protokol 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 Protokol 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：中田 雅彦
総合病院社会保険 徳山中央病院 産婦人科副主任部長・周産期母子医療センター長
〒745-8522 山口県周南市孝田町 1-1
TEL： 0834-28-4411 (代)
E-mail： masahiko.nakata@tokuchuhp.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、住江正大

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（構成は2011年12月現在）。

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, Bregenzer 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. Middeldorp JM, Lopriore E, Sueters M, Klumper FJ, Kanhai HH, Vandenbussche FP, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation: is there a role for fetoscopic laser surgery? *Bjog.* 2007 Jun;114(6):694-8.
7. Valsky DV, Eixarch E, Martinez-Crespo JM, Acosta ER, Lewi L, Deprest J, et al. Fetoscopic Laser Surgery for Twin-to-Twin Transfusion Syndrome after 26 Weeks of Gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2011 Dec 9.

説明文書・同意書

妊娠 26・27 週の一絨毛膜双胎に合併した
双胎間輸血症候群に対する
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、妊娠 26 週から 27 週の双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー手術の早期安全性試験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、双胎間輸血症候群に進行した場合、供血児は体の中の血液量が減少し、尿量の減少によって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。

双胎間輸血症候群が妊娠 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%以上とも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、181 妊婦（362 胎児）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のない率（95%））が得られています。

通常、レーザー手術は妊娠 26 週になる前に双胎間輸血症候群と診断された方のみに行われております。今回のように双胎間輸血症候群の基準（羊水量 8 センチ以上、かつ、2 センチ以下）を満たすけれども妊娠 26 週を越えた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。レーザー治療を行わない場合は、早めに分娩として新生児管理を行うか、羊水除去などの治療を行って妊娠期間を延長する方法がとられています。しかし、その予後は決していいとはいええず、妊娠 26 週以降の双胎間輸血症候群の患者さんに対してもレーザー治療を行うことで、母体内で児の状態を改善させることが望ましいのではないかという意見が出ています。世界的にはヨーロッパの医師達のグループが妊娠 26 週から 29 週までの双胎間輸血症候群に対してレーザー手術を行い、26 週未満の場合と同じ効果があると報告していますが、一つのグループからの報告のため、その効果についてははっきりとしたことは言えません。妊娠 28 週以降は分娩となっても予後が悪くない場合もあり、そこで妊娠 26 週から 27 週の双胎間輸血症候群に対してレーザー手術を行い児の予後を改善しようとするものです。

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、医療の 1 つとして選択していただけるように評価するものです。

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。

3. 本治療のデザインおよび根拠

本試験は、双胎間輸血症候群の一絨毛膜双胎の患者さんのうち、妊娠 26～27 週（28 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 2012 年 1 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、現在行われている双胎間輸血症候群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 Nd: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。