

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 近藤 晴彦 先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の名称	脊髄髄膜瘤胎児手術
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p>出生前手術(胎児治療)の本術式について本研究では、海外での研修経験のある医師が行うとされており、習熟している医師は現在少ない。保険収載においては術者や施設要件の設定も検討する必要がある。前期破水、出産時の子宮裂開や早産などの adverse effect も報告されているので、本研究結果で効果とのバランスも評価するべきであろう。</p> </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント: 胎児脊髄髄膜瘤閉鎖術は、米国での前向きランダム化試験(MOMS試験)において、標準治療である新生児期での髄膜瘤閉鎖術に比し、脳室腹腔シャント率減少、キアリII型奇形(後脳ヘルニア)合併率減少など神経予後の改善が報告されており、今後は、海外同様に本邦でも治療選択肢の一つとなっていくことが想定される。

「脊髄髄膜瘤胎児手術（整理番号B144）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 竹内 勤

大阪大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 申請医療機関からの申請に基づく先進医療の概要

先進医療の名称：脊髄髄膜瘤胎児手術
適応症：脊髄髄膜瘤
<p>内容：</p> <p>（概要・先進性）</p> <p>脊髄髄膜瘤とは、脊髄が外表に露出している先天性奇形であり、1/2000 人の頻度で生じる。生後 1-2 日目に髄膜瘤閉鎖術を行うのが標準治療（脊髄髄膜瘤新生児手術）であり、現在本邦で一般的に行われている。手術により髄膜瘤の感染（髄膜炎）を予防するが、残念ながら神経機能の温存には寄与しない。脊髄は既に子宮内で不可逆的な神経損傷を受けており、生下時には生涯に渡る下肢機能低下・膀胱直腸障害を呈している。又、Chiari II 奇形を高率に合併し、Hindbrain herniation や水頭症を生じ、治療を要する。近年の研究により、胎児期に髄膜瘤閉鎖術を行い（脊髄髄膜瘤胎児手術）、髄膜瘤を羊水から早期に遮断すると、脊髄神経の損傷を軽減させることができ、神経予後が改善する事が分かった。脊髄髄膜瘤胎児手術とは、従来新生児期に行っていた髄膜瘤閉鎖術を胎児中期に母体腹壁切開、子宮切開の後胎児に対して行い、その後胎児を子宮内に戻す方法である。この脊髄髄膜瘤胎児手術に対しては、2011 年に米国で施行されたランダム化比較試験（MOMS 試験）において、脊髄髄膜瘤胎児手術は、従来法である脊髄髄膜瘤新生児手術に比べて、脳室腹腔シャント率の減少、Hindbrain herniation 合併率、下肢運動機能、独立歩行率の改善、患者・家族の QOL の改善などの有効性がある事が示された。それ以来、海外の代表的胎児治療施設では、脊髄髄膜瘤胎児手術も治療選択肢の一つとなり、適応症例に対して積極的に行われており、今後本邦でも普及することが期待されている。</p> <p>○主要評価項目：</p> <p>脊髄髄膜瘤胎児手術の有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・出生 12 ヶ月後での後脳ヘルニアの有病割合 <p>○副次評価項目：</p> <p>1. 有効性評価項目</p>

(1)出生 12 ヶ月後での脳室腹腔内シャントの有無

(2)出生 12 ヶ月後までの乳児死亡

(3)手術の完遂

2. 安全性評価項目

(1) 母体に発生した有害事象

(2) 胎児/乳児に発生した有害事象

○その他の評価項目

(1) 母体に対する評価項目

・手術後 4 週間以内での早産の有無

・分娩時の妊娠週数

(2) 胎児/乳児に対する評価項目

・キアリ奇形の下垂長

・水頭症の有無

・下肢の変形の有無

・下肢運動機能

(3) 臨床検査値（血液検査、尿検査）

・血液学的検査（WBC、RBC、Hb、Ht、Plt、WBC 分画）

・生化学的検査（AST、ALT、TP、CRP、クレアチニン）

・尿検査(蛋白定性・糖定性)

○予定試験期間：先進医療告示日～4年間

○目標症例数：10 例

(効果)

MOMS 試験では脊髄髄膜瘤新生児手術に比べて脊髄髄膜瘤胎児手術では水頭症の改善に伴う脳室腹腔シャントの必要率が少ないこと（新生児手術：82%、胎児手術：40%）、キアリ II 型奇形に伴う小脳扁桃下垂の頻度が少ないこと（新生児手術：96%、胎児手術：64%）、下肢運動機能や独立歩行率が高いこと（新生児手術：21%、胎児手術：42%）などの胎児に対する有効性が報告されている。

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る総費用は 829,270 円である。先進医療に係る費用は 509,000 円で、全額が患者負担額となる。

申請医療機関	大阪大学医学部附属病院
協力医療機関	無し（今後追加予定）

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

【第 1 回目審議】

(1)開催日時：令和 6 年 11 月 20 日（木）16：00～

（第 168 回先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

大阪大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書類を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

審議の結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、再度、先進医療技術審査部会にて審議することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第168回 先進医療技術審査部会 資料1-2、1-3参照

※当該会議の議事録も参照のこと。

【第2回目審議】

(1)開催日時：令和7年1月16日(木) 16:00～

(第170回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

大阪大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書類を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙2) 第170回先進医療技術審査部会資料1-2、1-3参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

大阪大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として同意説明にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容について全構成員が確認を行った。その結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B144)

評価委員 主担当：坂井
副担当：一家 副担当：伊藤 技術専門委員：久慈

先進医療の名称	脊髄髄膜瘤胎児手術
申請医療機関	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>脊髄髄膜瘤とは、脊髄が外表に露出している先天性奇形であり、1/2000人の頻度で生じる。生後1-2日目に髄膜瘤閉鎖術を行うのが標準治療（脊髄髄膜瘤新生児手術）であり、現在本邦で一般的に行われている。手術により髄膜瘤の感染（髄膜炎）を予防するが、残念ながら神経機能の温存には寄与しない。脊髄は既に子宮内で不可逆的な神経損傷を受けており、生下時には生涯に渡る下肢機能低下・膀胱直腸障害を呈している。又、Chiari II 奇形を高率に合併し、Hindbrain herniation や水頭症を生じ、治療を要する。近年の研究により、胎児期に髄膜瘤閉鎖術を行い（脊髄髄膜瘤胎児手術）、髄膜瘤を羊水から早期に遮断すると、脊髄神経の損傷を軽減させることができ、神経予後が改善する事が分かった。脊髄髄膜瘤胎児手術とは、従来新生児期に行っていた髄膜瘤閉鎖術を胎児中期に母体腹壁切開、子宮切開の後胎児に対して行い、その後胎児を子宮内に戻す方法である。この脊髄髄膜瘤胎児手術に対しては、2011年に米国で施行されたランダム化比較試験（MOMS 試験）において、脊髄髄膜瘤胎児手術は、従来法である脊髄髄膜瘤新生児手術に比べて、脳室腹腔シャント率の減少、Hindbrain herniation 合併率、下肢運動機能、独立歩行率の改善、患者・家族の QOL の改善などの有効性がある事が示された。それ以来、海外の代表的胎児治療施設では、脊髄髄膜瘤胎児手術も治療選択肢の一つとなり、適応症例に対して積極的に行われており、今後本邦でも普及することが期待されている。</p> <p>○主要評価項目： 脊髄髄膜瘤胎児手術の有効性 ・出生12ヵ月後での後脳ヘルニアの有病割合</p> <p>○副次評価項目： 1. 有効性評価項目 (1) 出生12ヵ月後での脳室腹腔内シャントの有無 (2) 出生12ヵ月後までの乳児死亡 (3) 手術の完遂 2. 安全性評価項目 (1) 母体に発生した有害事象</p>

	<p>(2) 胎児/乳児に発生した有害事象</p> <p>○その他の評価項目</p> <p>(1) 母体に対する評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・手術後 4 週間以内での早産の有無 ・分娩時の妊娠週数 <p>(2) 胎児/乳児に対する評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・キアリ奇形の下垂長 ・水頭症の有無 ・下肢の変形の有無 ・下肢運動機能 <p>(3) 臨床検査値（血液検査、尿検査）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血液学的検査（WBC、RBC、Hb、Ht、Plt、WBC 分画） ・生化学的検査（AST、ALT、TP、CRP、クレアチニン） ・尿検査（蛋白定性・糖定性） <p>○予定試験期間：先進医療告示日～4年間</p> <p>○目標症例数：10例</p>
--	---

【実施体制の評価】 評価者： 坂井

1. 実施責任医師等の体制	○適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	○適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	○適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 本研究で行う手術手順は MOMS 試験を参考にして実施する計画であり、有用性は期待できると考えられる。先行研究である早期安全性試験は、目標症例数 15 例中 10 例に手技が実施され、1 例において子宮内感染による早産と生後合併症による死亡が発現したが、当該有害事象発現後に感染対策、羊水過少対策の方策を策定したことから、一定の安全性は確保されていると考える。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【実施体制の評価】 評価者： 久慈

1. 実施責任医師等の体制	○適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	○適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	○適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者： 一家

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ ○不適
5. 補償内容	○適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 説明文書 20 項の一文が母体保護法の解釈・運用として適切であるのか、疑義があるが、説明文書全体としては、本研究に参加するための必要な情報を提示する内容としては殆ど問題がないものとする。しかし、届出書 11 頁の「有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例」については説明文書に記載すべきと考えるので、現在の文書については「不適」と判断する。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 伊藤

6. 期待される適応症、効能及び効果	○適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	○適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	○適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	○適 ・ 不適

10. 有効性及び安全性の評価方法	○適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	○適 ・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の 対処方法	○適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	○適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	○適 ・ 不適
15. 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	○適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	○適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	○継続審議	不適
予定症例数	10例		予定試験期間	先進医療告示日～4年間
実施条件：下記コメントを参照のこと。				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>当該手技は、海外では治療選択の一つとなっており、一定の有効性と安全性が得られていると考える。一方、申請者らが実施している先行研究において、「有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例」が1例発現したが、感染防止等の具体的な対策がなされた上、説明文書には感染のリスクとそれに伴う早産、及び早産による合併症発生の可能性について追記されている。当該症例の家族への配慮から、具体例の説明文書への記載を控え口頭で説明する旨の回答がなされているが、現行の説明文書では当該事例が発生しうる可能性について理解することは困難であると考えられ、具体例の記載について再考を求めることとした。総合評価については、部会で審議した上で最終決定したい。</p>				

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：脊髄髄膜瘤胎児手術

2024 年 10 月 7 日

所属・氏名：

大阪大学 遠藤誠之

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 患者(被験者)用の説明文書の 20 項に関して

「現在の日本では妊娠を継続し新生児手術を行うか、中絶かの選択肢しかありません。」とあるのですが、母体保護法 14 条 1 項二号は「妊娠の継続または分娩が身体的または経済的理由により母体の健康を著しく害するおそれのあるもの」と定めており、脊髄髄膜瘤の胎児であることが中絶を可能にする理由になるのでしょうか？説明文書には、脊髄髄膜瘤の胎児を妊娠・出産することの母体にとっての危険性は示されておらず、その危険性がないのに中絶可能性を示すことは障害に基づく差別になりませんか？

【回答】

1. ご指摘の通り、日本の母体保護法上、脊髄髄膜瘤の胎児であることが中絶を可能にする理由にはなりません。修正いたします。

2. 患者(被験者)用の説明文書の 20 項に関して

「残念ながら、新生児手術を行っても脊髄神経の予後を改善させることはありません。」の 1 文は、研究者の思いが強くなりすぎている(患者・被験者にとっての強制力を持ちそうな)印象を受けましたが、この記述でよろしいでしょうか？ちなみに、過去に実施された臨床研究においては、臨床研究参加のリクルートをして、どのくらいの割合で参加協力を得られたのでしょうか？

【回答】

ご指摘ありがとうございます。そのようにも受け止められるということをお伝えいただきありがとうございます。我々としては強制力を極力ださないように、実際の診療の場でのカウンセリングに臨んでおります。医師が同席せず、臨床心理士のみとの面談時間も設けております。またできる限り、その場で決断するのではなく、一旦帰宅して、しっかりと考える時間をもつていただいた上で、判断していただくようにしております。2023 年度までの当該施設での集計になりますが、胎児治療コンサルト件数は 26 件でした。そのうち、胎児手術の適応ありが 16 件でした。16 件中、胎児手術を受けたのは 5 件、妊娠中断が 6 件、新生児手術を選択したのが 5 件でした。

3. 説明文書の全体的な書きぶり同意文書の同意署名欄を見て、疑問を持ち、研究者のお考えや倫理委員会での検討内容を伺いたと思います。というのは、説明文書全体を通じて、胎児のための手術を決定するのは母親であるという印象を受け、同意署名欄には 1 人分の欄しかありません。他方

で、母体保護法は胎児の中絶手術の同意には父母両方の同意を要求し、一般的な小児対象の臨床研究への参加については両親や家族向けの内容になっているように思い、これらのことを踏まえると、本研究への参加を胎児の母親一人で決めるような書きぶりの説明文書で良いのでしょうか？5 頁の参加条件に、胎児の父親に当たる人の同意が得られることは不要でしょうか？ただ、本研究に参加することでのリスクを負うのは母親であることを考えると、母親の自己決定権を重視するという考え方もあると思います。

【回答】

ご指摘のように、本研究は、「胎児」が研究介入の直接の対象である治療介入技術の臨床研究でありながら、説明文書、同意文書では、あくまでもその被験者は時に胎児と利益相反関係にある母体である妊婦になっております。これは、国際的にも、研究対象である被験胎児を適切に保護するための倫理的、法的、社会的枠組みが欠落している状況です。現在、この問題をどのように捉えていくのかという視点から、国立研究開発法人科学技術振興機構 社会技術研究開発センター(RISTEX)の松井健志先生ら研究グループと協力して ELSI の観点からも検討を進めているところです。ただし、現時点では、最後にご指摘いただいたように、本研究に参加することでのリスクを負うのは母親であることを考えて、母親の自己決定権を重視するという考え方で進めているところであり、このような説明文書・同意文書にしております。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：脊髄髄膜瘤胎児手術

2024年11月1日

所属・氏名：

大阪大学 遠藤 誠之

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 先行する臨床研究は 15 例を目標とされており、届出書の実績から推察しますとまだ集積中と考えられますが、先進医療と並行して継続されるのでしょうか？
また、先行研究と今回先進医療で実施する臨床研究とで、選択除外基準や評価項目等について相違があれば教えて下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘の通り現在、早期安全性試験を行っておりますが、先進医療に承認され次第、現行の早期安全性試験は終了し、先進医療として早期安全性試験を実施していく予定にしております。当初は、早期安全性試験を2症例程度行った後に、先進医療へと速やかに移行していく計画をしておりましたが、先進医療への申請が遅くなったため、現時点で早期安全性試験として2024年10月24日時点で、9症例行いました。

先行研究と、今回の先進医療で実施する臨床研究で、選択除外基準や評価項目等について大きな相違はありません。唯一、目標症例が先行研究で15症例であるところ、今回の先進医療では10症例にしました。その理由は、主要評価項目を「後脳ヘルニアの改善」としてはいますが、先行研究ではアメリカで行われた MOMS トライアルでの成績を元に症例数を算出したのに対して、先進医療では、これまでに日本で行ってきた脊髄髄膜瘤胎児手術による「後脳ヘルニアの改善」がほぼすべての症例で認められていることから、それに基づいて症例数を算出したことによります。

2. 届出書 p10 に実績の記述があり、「②有効性が認められなかった事例、安全性上の問題が発生した事例」として子宮内感染による早産と合併症による生後 3.5 ヶ月での死亡が報告されています。当該症例から、手技の手順等再発防止に向けて検討されたことがあれば教えて下さい。また、母体に発現した有害事象についての記載はありませんが、母体には重篤な有害事象は発現していないという理解で良いでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本症例が発生してから直ちに第三者委員会である、効果安全性評価委員会を開催しました。記述した内容のうち、「子宮内感染」および「早産」が母体における重篤な有害事象であったと判断しております。これらの点を踏まえ、特に「感染対策」と「羊水過小対策」について、再発防止に向けて検討するようにご指摘をいただきました。それに対して、研究班内で検討した結果が以下になります。

1. 感染対策について

① 皮膚消毒手順・方法の見直し

- 術前の術者消毒方法を統一する(術者は感染対策チームに手洗い方法の指導を受ける。)
- ダブルグラブにする。(さらに、開腹後に子宮操作前に手袋を交換する。)
- 母体当日朝にシャワーを浴びる。
- 母体皮膚消毒方法で、イソジンで5分以上かけて乾かす。

② 手術環境の見直し

- 術者数と術者以外に入室する人数は最小限にする。
- 手術室の温度は通常通りに設定する

③ 抗生剤の使用方法を変更

- 術前、術後抗生剤を3日間継続する。
- 術前母体皮膚培養結果にて耐性菌を認めた場合は適合する抗生剤に変更する。
- 術後抗生剤は、白血球正常化、CRP 低下傾向を確認するまで使用する。
- 術中羊水培養を提出し、耐性菌を認めた場合は術後適合する抗生剤に変更を考慮する。

④ 手術時間の短縮

- 皮膚切開は慣れた方法で行う。
- シミュレーションを行う際に、手術時間の短縮を意識しながら、問題点および連携すべきポイントを押さえて実施する。

2. 羊水過少対策について

羊水過少をきたす可能性のない、子宮収縮抑制剤を積極的に予防的に使用する。

3. 届出書 p15 の(概要)に、「入院前に胎児治療チームによる複数回の診断精査・カウンセリングとインフォームドコンセントを行う」とありますが、具体的な内容と手順を教えてください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ほとんどの症例が他院からの紹介症例になります。現在定めているカウンセリング手順およびインフォームド・コンセントを記載いたします。初回紹介時の妊娠週数や、紹介元の場所によって多少の違いはありますが、基本は次のように進めております。

- ① できれば、来院する前に、紹介元の医師の同席のもと、オンラインか電話で、胎児手術について説明し、実際に来院して、更に詳しい話を聞きたいか、どうかについて確認する。
- ② 来院してから、まず、産婦人科医師のみによる、面談と同意書取得を行う。
- ③ 同意が得られた場合、胎児超音波検査、胎児心臓超音波、胎児 MRI、採血、心電図、胸部レントゲンを行う。
- ④ 臨床心理士だけと面談する。
- ⑤ 産婦人科医、小児科医(新生児科)、小児外科医、脳神経外科医、助産師、臨床心理士が参加する多職種でのカウンセリング、インフォームド・コンセントを行う。

- ⑥ 当日は胎児手術を行うかどうかの最終判断はいただき、一度帰宅していただき、家族で相談してもらい、その上で、最終的な判断を電話連絡してもらおう。
- ⑦ 判断できない場合には、再度来院していただいたうえで、カウンセリングを行った上で帰宅してもらい、その上で、最終的な判断を電話連絡してもらおう。

4. 主要評価項目は出生 12 ヶ月での後脳ヘルニアの有病割合とされていますが、キアリ奇形の有無は、誰がどのような基準で判断するのか研究計画書から読み取れません。本研究に関与しない画像診断医が評価するのか、診断基準を含めてご説明ください。

【回答】

ご指摘の通り、本研究に関与しない独立した画像診断医に出生後 12 ヶ月時点での頭頸部 MRI から評価してもらいます。

質問5にも関連しますが、そもそも主要評価項目を「出生 12 ヶ月での後脳ヘルニアの有病割合」としたのは、画像診断のみで客観的に評価できるからです。「脳室腹腔内シャントの有無」には適応基準を設けているものの、最終的な判断や実施時期にどうしても恣意的な意図が関与する可能性が否定できないと判断しました。

5. 副次評価項目の有効性評価項目として、「脳室腹腔内シャントの有無」が挙げられていますが、シャント術の適応基準は設けていますでしょうか。できるだけ担当医の判断によらない評価が望ましいと考えますが、症例の状態によるということも考えられますので、シャント術の適応基準の設定についてお考えをお聞かせください。

【回答】

シャント留置基準は、MOMS trial の基準(資料1: supplementary Appendix(英文))に従い、判断しています(資料2: シャント留置基準(和訳))。

また、脳室拡大の進行については、frontal-occipital horn ratio を測定し判断しています(資料3: O'Hayon et al. Pediatr Neurosurg.1998(英文))。

さらに、脳室腹腔内シャントを留置するかどうかの最終的な判断は、医師一人の判断ではなく、必ず複数科でのカンファレンスを行い外科的治療介入の必要性について判断しています。

症例によっては居住地付近の病院でも同時にフォローアップしていただいておりますが、紹介先の脳神経外科・小児科医にも、留置基準について情報提供し、密に連絡を取りながら診療を行っています。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名: 脊髄髄膜瘤胎児手術

2024年11月12日

所属・氏名:

大阪大学 遠藤 誠之

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 届出書 11 頁の有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例について、患者用説明文書の「7.2) 予想される不利益」又は他の適切な項に記載した上で、研究対象者へ情報提供すべきと考えます。記載せずとも良いと考える場合には、その理由をご説明ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘の症例が発生してから直ちに第3者委員会である、効果安全性評価委員会を開催、倫理審査委員会にも報告し、同意説明文書の「7.2 予想される不利益」に以下の文言を追記してまいりました。

9頁 開腹手術を行うため、手術による感染のリスクとそれに伴う早産、さらには腹腔内臓器の損傷など、外科的手術に伴うリスクがあります。

10頁 また、極めて早い早産の場合は、重篤な合併症が起こる可能性があります。

当該症例の状況について、具体的に同意説明文書に記載することも検討しましたが、個人の特定につながる恐れがあること、記載することで当該症例のご家族に心理的なストレスとなる可能性があることを懸念し、控えました。ただし、同意説明文書を用いて研究参加について説明する際には、研究対象者に口頭で説明するようにしています。

以上

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B144)

評価委員 主担当：坂井
副担当：一家 副担当：伊藤 技術専門委員：久慈

先進医療の名称	脊髄髄膜瘤胎児手術
申請医療機関	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>脊髄髄膜瘤とは、脊髄が外表に露出している先天性奇形であり、1/2000人の頻度で生じる。生後1-2日目に髄膜瘤閉鎖術を行うのが標準治療（脊髄髄膜瘤新生児手術）であり、現在本邦で一般的に行われている。手術により髄膜瘤の感染（髄膜炎）を予防するが、残念ながら神経機能の温存には寄与しない。脊髄は既に子宮内で不可逆的な神経損傷を受けており、生下時には生涯に渡る下肢機能低下・膀胱直腸障害を呈している。又、Chiari II 奇形を高率に合併し、Hindbrain herniation や水頭症を生じ、治療を要する。近年の研究により、胎児期に髄膜瘤閉鎖術を行い（脊髄髄膜瘤胎児手術）、髄膜瘤を羊水から早期に遮断すると、脊髄神経の損傷を軽減させることができ、神経予後が改善する事が分かった。脊髄髄膜瘤胎児手術とは、従来新生児期に行っていた髄膜瘤閉鎖術を胎児中期に母体腹壁切開、子宮切開の後胎児に対して行い、その後胎児を子宮内に戻す方法である。この脊髄髄膜瘤胎児手術に対しては、2011年に米国で施行されたランダム化比較試験（MOMS 試験）において、脊髄髄膜瘤胎児手術は、従来法である脊髄髄膜瘤新生児手術に比べて、脳室腹腔シャント率の減少、Hindbrain herniation 合併率、下肢運動機能、独立歩行率の改善、患者・家族の QOL の改善などの有効性がある事が示された。それ以来、海外の代表的胎児治療施設では、脊髄髄膜瘤胎児手術も治療選択肢の一つとなり、適応症例に対して積極的に行われており、今後本邦でも普及することが期待されている。</p> <p>○主要評価項目： 脊髄髄膜瘤胎児手術の有効性 ・出生12ヵ月後での後脳ヘルニアの有病割合</p> <p>○副次評価項目： 1. 有効性評価項目 (1) 出生12ヵ月後での脳室腹腔内シャントの有無 (2) 出生12ヵ月後までの乳児死亡 (3) 手術の完遂 2. 安全性評価項目 (1) 母体に発生した有害事象</p>

<p>(2) 胎児/乳児に発生した有害事象</p> <p>○その他の評価項目</p> <p>(1) 母体に対する評価項目</p> <ul style="list-style-type: none">・手術後 4 週間以内での早産の有無・分娩時の妊娠週数 <p>(2) 胎児/乳児に対する評価項目</p> <ul style="list-style-type: none">・キアリ奇形の下垂長・水頭症の有無・下肢の変形の有無・下肢運動機能 <p>(3) 臨床検査値（血液検査、尿検査）</p> <ul style="list-style-type: none">・血液学的検査（WBC、RBC、Hb、Ht、Plt、WBC 分画）・生化学的検査（AST、ALT、TP、CRP、クレアチニン）・尿検査（蛋白定性・糖定性） <p>○予定試験期間：先進医療告示日～4年間</p> <p>○目標症例数：10例</p>

【実施体制の評価】 評価者： 坂井

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【実施体制の評価】 評価者： 久慈

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者： 一家

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 評価者他の部会構成員と申請者との検討過程は別紙を参照のこと。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 伊藤

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の 対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
15. 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適

16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	10例	予定試験期間	先進医療告示日～4年間	
実施条件：下記コメントを参照のこと。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				

先進医療技術審査部会からの指摘事項1

先進医療技術名: 脊髄髄膜瘤胎児手術

2024年12月10日

所属・氏名: 大阪大学 遠藤誠之

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答3-1」に「有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例」を説明文書に記載しない旨が回答されていますが、回答された内容では理由として不十分と考えます。当該事例に関しては説明文書に記載すべきと考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘に従い、下記(赤字部分)のように説明文書に追記致しました。

万が一、合併症が起こった場合、お子様は流産となり、結果的にお子様を救えないという可能性もあります。また、極めて早い早産の場合は、重篤な合併症が起こる可能性があります。大阪大学と国立成育医療研究センターの研究チームで実施した以前の臨床研究では、手術は順調に終了したものの、手術後の子宮内感染によって早産となり、不幸にも新生児が合併症で死亡に至った事例がありました。この事例を受けて、再発防止に向けた検討を行い、新たな感染対策と羊水過小対策を行ったうえでその後の手術を実施しています。

2. 上記1とあわせて、「有効性が認められた事例」として挙げられている結果について、可能な範囲でこの時点での総括を踏まえて、説明文書に追記いただいて良いと考えますが、いかがでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘に従い、下記(赤字部分)のように説明文書に追記致しました。

大阪大学と国立成育医療研究センターの研究チームで実施した以前の臨床研究では、10症例の胎児手術を行い、これまでに7症例が出生に至っています(3症例は妊娠継続中)。このうち、有効性の評価ができた新生児6症例*では、キアリII奇形は5症例で消失し1症例でほぼ消失しました。また、脳室腹腔内ドレナージ術が必要であったのは3症例でした(*:次項に記載した新生児は有効性の評価はできませんでした)。

3. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答1-1」に回答いただいたとおり、修正

案をお示しください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。先進医療審査の事前照会事項に対する回答1-1で記載しました通り、日本の母体保護法上、脊髄髄膜瘤の胎児であることが中絶を可能にする理由にはなりません。ご指摘を踏まえ、下記のように文章を修正致しました。

お子様が脊髄髄膜瘤と胎児診断された場合、海外では、生まれた後に行う新生児手術、胎児期に行う胎児手術、場合によっては中絶の選択肢があります。現在の日本では脊髄髄膜瘤への治療方法としては、新生児手術の選択肢しかありません。新生児手術を行っても脊髄神経の予後を改善させることはありません。繰り返しになりますが、本研究の目的は、日本における脊髄髄膜瘤の患者さんに恩恵のある脊髄髄膜瘤胎児手術を安全に行い、今後日本での脊髄髄膜瘤に対する治療選択を増やすようにすることです。

4. 同意撤回書には代諾者の署名欄がありますが、同意書には代諾者の署名欄がありません。2つの書面の形式は揃えることが望ましいと考えます。なお、本研究に参加することの同意取得について、次のことをご検討の上、ご対応をご判断ください。

・「先進医療審査の事前照会事項に対する回答1-3」で主張されたように、妊婦の自己決定権こそが重要であるならば、代諾者の同意でも可とする運用は適切でないと考えます。

・「先進医療審査の事前照会事項に対する回答1-3」に「本研究に参加することでのリスクを負うのは母親であることを考えて」とあるのですが、「先進医療審査の事前照会事項に対する回答1-1」で確認したように、説明文書にはそのようなリスクの記載はありませんので、妊婦にリスクがあるならば明記してください。妊婦にリスクがないならば、妊婦の自己決定権の重要性は相対的に低くなり、胎児のこと(利益)を将来両親になるカップルが検討し、両者がともに納得して研究参加に同意をすることを、研究者が確認するというプロセスが慎重で良いのではないのでしょうか。

・説明文書10頁には「その為、ご家族の方には、従来行われていた脊髄髄膜瘤新生児手術と本研究の脊髄髄膜瘤胎児手術をしっかりと理解していただき、予想されるお子様が受ける利益とあなた・お子様が受ける侵襲・危険性などのリスクを天秤にかけ判断していただく事が重要です。」と書いておられますが、「ご家族の方」とはパートナーのことでしょうか。ご家族という表現は曖昧です。パートナーであればその旨を、そうでなければ家族の定義(範囲)を明記して頂く必要があると考えます。

・同意書の様式のように妊婦「本人」の同意のみで当該研究への参加が可能ということであるならば、説明文書中においても、最終的に決めるのは当該手術を受けられる妊婦（あなた）であることに加え、胎児のこと（利益ならびに不利益）を将来両親になるカップルが共に検討し、併せて母体に対するリスクについても十分に検討した上で、両者が納得して研究参加に同意をすることが前提となる旨を明記してください。さらに、この意思決定のプロセスを研究者が確認することを手続きとして求めます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。以下、ご指摘いただいた点を抜粋し、回答いたします。

・「先進医療審査の事前照会事項に対する回答1—3」で主張されたように、妊婦の自己決定権こそが重要であるならば、代諾者の同意でも可とする運用は適切でないと考えます。

ご指摘の通り、また、先進医療審査の事前照会事項に対する回答1—3で回答させていただきました通り、母親の自己決定権が重視する考え方で進めております。同意撤回書の代諾者の署名欄は削除いたしました。

・「先進医療審査の事前照会事項に対する回答1—3」に「本研究に参加することでのリスクを負うのは母親であることを考えて」とあるのですが、「先進医療審査の事前照会事項に対する回答1—1」で確認したように、説明文書にはそのようなリスクの記載はありませんので、妊婦にリスクがあるならば明記してください。妊婦にリスクがないならば、妊婦の自己決定権の重要性は相対的に低くなり、胎児のこと（利益）を将来両親になるカップルが検討し、両者がともに納得して研究参加に同意をすることを、研究者が確認するというプロセスが慎重で良いのではないのでしょうか。

・説明文書 10 頁には「その為、ご家族の方には、従来行われていた脊髄髄膜瘤新生児手術と本研究の脊髄髄膜瘤胎児手術をしっかりと理解していただき、予想されるお子様が受ける利益とあなた・お子様が受ける侵襲・危険性などのリスクを天秤にかけ判断していただく事が重要です。」と書いておられますが、「ご家族の方」とはパートナーのことでしょうか。ご家族という表現は曖昧です。パートナーであればその旨を、そうでなければ家族の定義（範囲）を明記して頂く必要があると考えます。

・同意書の様式のように妊婦「本人」の同意のみで当該研究への参加が可能ということであるならば、説明文書中においても、最終的に決めるのは当該手術を受けられる妊婦（あなた）であることに加え、胎児のこと（利益ならびに不利益）を将来両親になるカップルが共に検討し、併せて母体に対するリスクについても十分に検討した上で、両者が納得して研究参加に同意をすることが前提となる旨を明記してください。さらに、この意思決定のプロセスを研究者が確認することを手続きとして求めます。

妊婦（母親）が負うリスクについては、説明文書 7. 2) 予想される不利益の項に記載しており

ます。妊婦「本人」の同意のみで当該研究への参加が可能という点について補足いたします。これまでの研究参加者の中に、シングルマザーの方がいらっしゃいました。元々の研究参加条件として、特に母親の条件として以下の条件を提示しています。

●母体（あなた）

主な参加条件

- (1) 同意取得時の年齢が18歳以上の方
- (2) 本研究の目的及び内容を説明し、同意文書に署名をいただいた方

主な参加していただけない条件

- (1) 子宮頸管長<20mmの方
- (2) 早産既往(<37週)の方
- (3) 子宮頸管無力症の方
- (4) 常位胎盤早期剥離の既往がある方
- (5) 前置胎盤の方
- (6) 肥満(BMI>35)の方
- (7) 妊娠前からのインスリン治療を要する糖尿病の方
- (8) Rh血液型不適合の方
- (9) 母体HIVウイルス陽性、B型肝炎ウイルスHBs抗原陽性、C型肝炎ウイルス抗体陽性の方
- (10) 子宮奇形の方
- (11) 既往子宮手術(帝王切開も含む)を受けたことがある方
- (12) **社会的サポートが得られない方**
- (13) 精神的疾患を有する方
- (14) その他、研究責任者、研究分担者が本研究の対象として不相当と判断した方

この「(12)社会的サポートが得られない方」に、このシングルマザーの妊婦さんが該当するかどうかと、我々研究者の間で、議論を行いました。その結果、複数の医師および臨床心理士で、本人およびご家族(実母や実姉)とも話をしたうえで、パートナーはいなくても、十分社会的サポートを得ることが可能と判断し、研究参加していただいた経緯もあります。そのことを踏まえても、同意取得は、本人(妊婦)だけでよいと判断いたします。

5. モニタリング手順書の「3. モニタリングの方法」に具体的な記載がありませんので、モニタリングの時期や頻度などをより詳細に記載することを検討してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘に従い、3.1項に記載した「サイトモニタリングにおける確認項目」のそれぞれを実施するタイミングについて下記を追記します。

1)2)7)については、研究開始時(各施設における 1 例目の同意取得前)および研究終了時(最終症例の最終観察終了後)にモニタリングを実施する。3)4)5)6)については、第 1 症例の登録後 2 ヶ月毎にモニタリングを実施する。

6. プロトコルの 7 ページに用語の定義がございしますが、ここで「本研究では胎児を含まない母親を被験者とする。」と書かれており、また母体の定義として「胎児は含まない母親の身体で、被験者のこと」と書かれていますが、胎児は出生 12 か月後まで評価され、その評価は母体内で受けた介入の結果であることから、胎児もしくは乳児(出生後の児)は、母親とは別の人格、人権を有する被験者であると考えます。

そういった観点からは、上記の被験者の定義は偏っているのではないかと思われますがいかがお考えでしょうか。

【回答】

ご指摘いただいた点は、確かにその通りです。しかし、医学領域で展開してきた従来の被験者保護の原理的及び規制上の枠組みでは、「胎児」が研究介入の直接の対象存在となる今日のような状況が想定されておらず、胎児に対する治療介入技術の臨床研究開発であっても、あくまでもその被験者は時に胎児と利益相反関係にある母体である妊婦のみとみなしてきたため、国際的にも、研究対象である被験胎児を適切に保護するための倫理的、法的、社会的枠組みが欠落しています。

現在、我々は「胎児—妊婦コンプレックス」への治療介入技術臨床研究開発に関わる ELSI (Ethical, Legal and Social Implications/Issues)の研究チームと協力して、胎児と妊婦を「胎児—妊婦コンプレックス」として捉え直したうえで、新たな被験者保護枠組みの理論的基盤の構築、倫理指針等の策定、立法を視野に入れた検討等を行っています。

ご指摘は重要な点と考えますが、記載した経緯もあり、今回のプロトコールのような記載になっています。

以上

先進医療技術審査部会からの指摘事項 2

先進医療技術名：脊髄髄膜瘤胎児手術

2025年1月6日

所属・氏名：大阪大学

遠藤 誠之

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 審査資料やこれまでのご回答からは、被験者が誰なのかという点についても研究者側で揺らぎがあるように見えますが、回答6の「胎児に対する治療介入技術の臨床研究開発であっても、あくまでもその被験者は時に胎児と利益相反関係にある母体である妊婦のみとみなしてきたため、研究対象である被験胎児を適切に保護するための倫理的、法的、社会的枠組みが欠落しています」という見解に基づくならば、胎児と利益相反関係にある母親だけに同意を求めるのは被験胎児の保護の観点から適切ではないのではないですか？また、母親の自己決定権を重視することと、母親とパートナー（胎児の父親）が胎児の研究参加に対する合意を得ることは、両立しえないのでしょうか？

なお、胎児のための手術を受ける母親が胎児と“利益相反関係”にあるという前提が適切なのでしょうか…実験的な手術の対象になる胎児のリスク・ベネフィットの難しい衡量を同じ手術の対象になる母親が担うことの二重の困難性と捉えるべきなのではないかと考えます。また、「国際的にも、研究対象である被験胎児を適切に保護するための倫理的、法的、社会的枠組みが欠落しています。」と書かれておられますが、これまで少なくとも国内の胎児治療では、複数の研究機関・医療機関において妊婦と胎児の双方を患者として保護するスタンスで実施されてきており、回答者の想定している状況を理解できませんでした。さらに、「胎児に対する治療介入技術の臨床研究開発であっても、あくまでもその被験者が時に胎児と利益相反関係にある母体である妊婦のみとみなしてきたため」という記載も、胎児治療の国際学会で”The Fetus as a Patient”の宣言を示し（1993年、2004年）、胎児と妊婦の双方の保護に懸命に努めてこられた事実に対する正しい認識でしょうか。一般的な臨床研究において胎児が研究介入の直接の対象存在となる状況が想定されていないとしても、胎児治療の領域においてはこのような状況を踏まえて新たな枠組みが構築され、それが実務的慣行となっていると考えます。これに敢えて別の枠組みを導入し、胎児もしくは出生後の児が被験者と位置づけられ保護されることをプロトコルに記載しないとするものの合理性が説明されていないように考えます。

回答6の「胎児—妊婦コンプレックス」についての説明もないのですが、ELSI面での理論的・制度的に不確かなものを本研究の実践に持ち込むことは避けるべきで、臨

床現場で実務的慣行になっていること、すなわち児に対する医療行為の実施に対する合意が両親にあることを確認し、その合意を表明する代表者としての母親の同意を得るという運用を採用する方が良いと考えます(シングルマザーの場合は除きます)。この研究の内容で、パートナーの意見を全く確認しない運用が、リスクのある研究実施の遂行に耐えるのか疑問があります。以前のご回答の中で、インフォームド・コンセントとカウンセリングの手順についての説明がありましたが、その手順プロセスの中で児の本研究参加に関する両親の合意があることを確認し、記録する方法を改めて研究計画書に記載してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

母親と胎児が利益相反関係になりうる、という表現は、胎児の疾患治療のみの目的で母体へ侵襲を加える(本研究のような開腹手術のみならず、子宮への穿刺や母体への薬剤投与も含みます)こととなるため、時に母体の健康を害する、もしくはそのリスクが高い手技が胎児治療には多く含まれることを意味しています。また、胎児は出生した時点から独立した個人として扱われますが、それまでは(医療保険上でも)母体の一部とみなされ、他の成人に対する手術と同様に、胎児に対する検査や治療は母体に対する侵襲に対して、母親の自己決定権に基づき、母親から同意取得を得ることが現場の運用として行われてまいりました。

しかし、これはあくまで「母体への侵襲」という観点のみに基づく対応であり、特に本件では出生した児も研究対象者となることから、社会的事情でパートナー同意を求めることが母親の判断を阻害しない限り、ご指摘のように産まれくる児に対する医療行為の実施に対する合意が両親にあることを確認したうえで合意形成を行ってもらい、侵襲を受ける対象である母親(=胎児を含む母体)から同意を取得する、という手続きが適切であることは言うまでもございません。

研究グループ内で具体策を検討させていただき、本研究では脊髄髄膜瘤胎児手術の適応と考えられる胎児の母親(被験者)及びパートナー(パートナーがいない場合には社会的サポートを行う家族)を対象に、本研究についての文書を持って説明を行い、研究の内容をよく理解したことを確認した上で、本研究への参加について依頼し、胎児の母親(被験者)が研究参加に同意した場合(パートナーがいる場合には、被験者とパートナーが合意していることを確認のうえで被験者から同意を得る)、代表者として母親(被験者)に署名いただくことにしました。

これらの手続きを明文化するため、研究計画書および説明文書を以下(赤)のように修正いたしました。

研究計画書

P6 研究方法

脊髄髄膜瘤胎児手術の適応と考えられる胎児の母親(被験者)及びパートナー(パートナーがいない場合には社会的サポートを行う家族)を対象に、本研究についての文書を持って説

明を行い、研究の内容をよく理解したことを確認、本研究への参加について依頼する。胎児の母親(被験者)が研究参加に同意した場合(パートナーがいる場合には、被験者とパートナーが合意していることを確認のうえで被験者から同意を得る)、本研究の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した被験者の氏名、同意した日付を記載する。

P7 1.1. 用語の定義

なお、本研究では、**妊娠中は妊娠中の胎児を含む母体を、産後は母体及び乳児の双方を被験者とする。**

用語	定義
母体	胎児を は含むまない 母親の身体で、 被験者のこと

P12 4.3 募集方法

先進医療承認日～3年間で、大阪大学産婦人科・国立成育医療研究センターを受診し、上記条件を満たす患者**及びパートナー(パートナーがいない場合には社会的サポートを行う家族)**に対し、本研究について説明文書を用いて説明し、参加を依頼する。

5.3.1 被験者登録の手順

1) 同意の取得

被験者**及びパートナー(パートナーがいない場合には社会的サポートを行う家族)**に対し、本研究について倫理審査委員会にて承認を得た説明文書を用いて説明を行い、**被験者から研究参加について文書にて同意を得る(パートナーがいる場合には、被験者とパートナーが合意していることを確認のうえで被験者から同意を得る)。**

P31 12. インフォームド・コンセントを受ける手続き等

本研究実施に先立ち、倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を用いて被験者**及びパートナー(パートナーがいない場合には社会的サポートを行う家族)**に説明を行い、本研究の参加について自由意思による同意を被験者から文書で得る**(パートナーがいる場合には、被験者とパートナーが合意していることを確認のうえで被験者から同意を得る)。**

研究計画書全体

「被験者又は胎児」という表現を、被験者の定義の見直しに伴う記載整備のため、「**被験者**」と修正しています。

説明文書

P10 2) 予想される不利益

大阪大学と国立成育医療研究センターの研究チームで実施した以前の臨床研究では、手術は順調に終了したものの、手術後の子宮内感染によって早産となり、不幸にも新生児が合併症で死亡に至った事例がありました。この事例を受けて、再発防止に向けた検討を行い、新たな感染対策と羊水過小対策を行ったうえでその後の手術を実施しています。

(略)

その為、**あなたやパートナーなど**のご家族の方には、従来行われていた脊髄髄膜瘤新生児手術と本研究の脊髄髄膜瘤胎児手術をしっかりと理解していただき、予想されるお子様が受ける利益とあなた・お子様が受ける侵襲・危険性などのリスクを天秤にかけ判断していただく事が重要です。

また、指摘事項1の問 6 で言及いたしました「『胎児-妊婦コンプレックス』への治療介入技術臨床研究開発に係る ELSI」は科学技術振興機構 Grant (JPMJRS22J2:2022~2025 年度) の元で現在進行中の、胎児治療介入技術に特化した胎児・妊婦双方を適切に保護するための理論的基盤の構築や倫理指針の策定を目指す研究です。未だ研究途中であり、本研究において理論的・制度的に不確かなものを引用したことは不適切であったと認識しております。

以上

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：脊髄髄膜瘤胎児手術
適応症：脊髄髄膜瘤
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>脊髄髄膜瘤とは、脊髄が外表に露出している先天性奇形であり、1/2000 人の頻度で生じる。生後 1-2 日目に髄膜瘤閉鎖術を行うのが標準治療（脊髄髄膜瘤新生児手術）であり、現在本邦で一般的に行われている。手術により髄膜瘤の感染（髄膜炎）を予防するが、残念ながら神経機能の温存には寄与しない。脊髄は既に子宮内で不可逆的な神経損傷を受けており、生下時には生涯に渡る下肢機能低下・膀胱直腸障害を呈している。又、Chiari II 奇形を高率に合併し、Hindbrain herniation や水頭症を生じ、治療を要する。近年の研究により、胎児期に髄膜瘤閉鎖術を行い（脊髄髄膜瘤胎児手術）、髄膜瘤を羊水から早期に遮断すると、脊髄神経の損傷を軽減させることができ、神経予後が改善する事が分かった。脊髄髄膜瘤胎児手術とは、従来新生児期に行っていた髄膜瘤閉鎖術を胎児中期に母体腹壁切開、子宮切開の後胎児に対して行い、その後胎児を子宮内に戻す方法である。この脊髄髄膜瘤胎児手術に対しては、2011 年に米国で施行されたランダム化比較試験（MOMS 試験）において、脊髄髄膜瘤胎児手術は、従来法である脊髄髄膜瘤新生児手術に比べて、脳室腹腔シャント率の減少、Hindbrain herniation 合併率、下肢運動機能、独立歩行率の改善、患者・家族の QOL の改善などの有効性がある事が示された。それ以来、海外の代表的胎児治療施設では、脊髄髄膜瘤胎児手術も治療選択肢の一つとなり、適応症例に対して積極的に行われており、今後本邦でも普及することが期待されている。</p> <p>(概要)</p> <p>具体的なスケジュールは以下のとおりである。</p> <p>入院前に胎児治療チームによる複数回の診断精査・カウンセリングとインフォームドコンセントを行う。</p> <p>手術前日に入院し、超音波検査による診察を行うとともに最終的な意思確認を行う。</p> <p>手術当日は朝から絶飲食とし、脊髄髄膜瘤胎児手術手順（プロトコール治療）に従って手術を行う。手術中、胎児心拍の異常や胎盤剥離等を認めた場合には胎児蘇生を行い、必要であれば速やかに児を娩出し、子宮外で蘇生を行う。急変時は、胎児・母体両方の全身管理・蘇生を行うが、困難な場合には母体の生命・安全を優先する。</p> <p>術直後、子宮収縮抑制などのコントロールを行う。超音波検査などによる胎児モニターを行う。術後 5-7 日で退院とする。2 週間毎に外来にて母体および胎児評価を行う。</p> <p>出生後、児の状況に応じた新生児管理を行う。プロトコール調査に従って、児の評価を行う。</p> <p>(効果)</p> <p>MOMS 試験では脊髄髄膜瘤新生児手術に比べて脊髄髄膜瘤胎児手術では水頭症の改善に伴う脳室腹腔シャントの必要率が少ないこと（新生児手術：82%、胎児手術：40%）、キアリ II 型奇形に伴う小脳扁桃下垂の頻度が少ないこと（新生児手術：96%、胎児手術：</p>

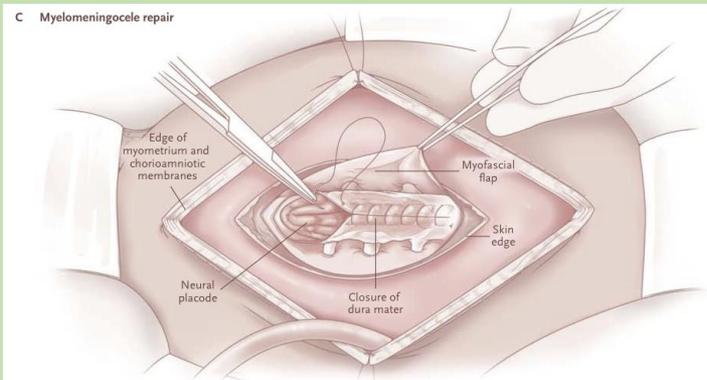
64%)、下肢運動機能や独立歩行率が高いこと（新生児手術：21%、胎児手術：42%）などの胎児に対する有効性が報告されている。

（先進医療にかかる費用）

本技術に係る総費用は 829,270 円である。先進医療に係る費用は 509,000 円で、全額が患者負担額となる。

概要：脊髄髄膜瘤胎児手術 適応症：脊髄髄膜瘤

従来新生児期に施行している脊髄髄膜瘤閉鎖術を胎児期に行い、**髄膜瘤への羊水による化学的刺激や子宮壁への接触による物理的な刺激を早期に途絶することで、脊髄神経損傷の程度を軽減でき、出生後の神経予後や水頭症やキアリ奇形II型などの合併症が改善する**

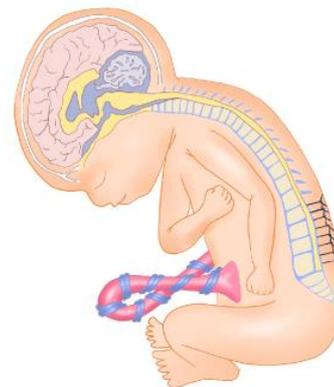


Japan Fetal Therapy Group 2013

正常



脊髄髄膜瘤



Japan Fetal Therapy Group 2013

脊髄髄膜瘤修復後

保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：脊髄髄膜瘤胎児手術

先進医療での適応症：脊髄髄膜瘤

臨床研究

- ・ 試験名：脊髄髄膜瘤胎児手術の早期安全性評価試験
- ・ 試験デザイン：非盲検非対照試験
- ・ 期間：2019年6月～2026年9月30日
- ・ 被験者数：15例
- ・ 結果の概要：2024年3月末までに実施された6例での検討の結果、脊髄髄膜瘤胎児手術は本邦でも実施可能であること、安全性や有効性は米国の臨床試験（MOMS試験）と同程度である可能性が示唆された。

先進医療

- ・ 試験名：脊髄髄膜瘤胎児手術の有効性及び安全性の検討
- ・ 試験デザイン：非盲検非対照試験
- ・ 期間：先進医療告示適用日より4年間
- ・ 被験者数：10例
- ・ 主要評価項目：出生12カ月後での後脳ヘルニアの有病割合
- ・ 副次評価項目：
出生12カ月後での脳室腹腔内シャントの有無
出生12カ月後までの乳児死亡
手術の完遂
母体、胎児/乳児に発生した有害事象

保険収載

当該先進医療における

選択基準：【胎児】1)胎児診断されたT1-S1レベルの脊髄髄膜瘤もしくは脊髄披裂、2)後脳ヘルニア合併症例、3)手術日が妊娠19週0日から25週6日、4)単胎である【母体】1)同意取得時の年齢が18歳以上、2)本研究の目的及び内容を説明し、同意文書を取得した症例

除外基準：【胎児】1)脊髄髄膜瘤に関連しない重篤な先天性奇形合併例、2)脊椎後弯30度以上、3)多胎である【母体】1)子宮頸管長<20mm、2)早産既往、3)子宮頸管無力症、4)常位胎盤早期剥離の既往、5)前置胎盤、6)肥満、7)妊娠前からのインスリン治療を要する糖尿病、8)Rh血液型不適合、9)母体HIVウイルス陽性、B型肝炎ウイルスHBs抗原陽性、C型肝炎ウイルス抗体陽性、10)子宮奇形、11)既往子宮手術、12)社会的サポートが得られない、13)精神的疾患を有する、14)その他、研究責任者、又は研究分担者が本研究の対象として不適当と判断したもの

予想される有害事象：①母体有害事象：母体死亡、子宮内感染、常位胎盤早期剥離、等 ②胎児有害事象：胎児死亡、等

海外での現状

保険適用：米国(有)、英国(有)、ベルギー(有)、オーストラリア(無)
ガイドライン記載：(有：米国)

→産科的リスクはあるが、脊髄髄膜瘤胎児手術は選択基準に適合した女性にとっては、治療選択の一つである。

Practice Bulletin No. 187: Neural Tube Defect

進行中の臨床試験(無)

本邦での現状

ガイドライン記載：(無)

進行中臨床試験(有)→上記の「脊髄髄膜瘤胎児手術の早期安全性評価試験」

【別添 1】「脊髄髄膜瘤胎児手術」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・大阪大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・国立成育医療研究センター

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添2】「脊髄髄膜瘤胎児手術」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：脊髄髄膜瘤

効能・効果：MOMS 試験では脊髄髄膜瘤新生児手術に比べて脊髄髄膜瘤胎児手術では水頭症の改善に伴う脳室腹腔シャントの必要率が少ないこと（新生児手術：82%、胎児手術：40%）、キアリ II 型奇形に伴う小脳扁桃下垂の頻度が少ないこと（新生児手術：96%、胎児手術：64%）、下肢運動機能や独立歩行率が高いこと（新生児手術：21%、胎児手術：42%）などの胎児に対する有効性が報告されている。

【別添3】「脊髄髄膜瘤胎児手術」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

【胎児】

〔選択基準〕

- 1) 胎児診断された T1-S1 レベルの脊髄髄膜瘤もしくは脊髄披裂
- 2) 後脳ヘルニア合併症例
- 3) 手術日が妊娠 19 週 0 日から 25 週 6 日
- 4) 単胎である

〔除外基準〕

- 1) 脊髄髄膜瘤に関連しない重篤な先天性奇形合併例
- 2) 脊椎後弯 30 度以上
- 3) 多胎である

【母体（被験者）】

〔選択基準〕

- 1) 同意取得時の年齢が 18 歳以上
- 2) 本研究の目的及び内容を説明し、同意文書を取得した症例

〔除外基準〕

- 1) 子宮頸管長 < 20 mm
- 2) 早産既往 (< 37 週)
- 3) 子宮頸管無力症
- 4) 常位胎盤早期剥離の既往
- 5) 前置胎盤
- 6) 肥満 (BMI > 35)
- 7) 妊娠前からのインスリン治療を要する糖尿病
- 8) Rh 血液型不適合
- 9) 母体 HIV ウイルス陽性、B 型肝炎ウイルス HBs 抗原陽性、C 型肝炎ウイルス抗体陽性
- 10) 子宮奇形
- 11) 既往子宮手術（帝王切開も含む）
- 12) 社会的サポートが得られない
- 13) 精神的疾患を有する
- 14) その他、研究責任者、又は研究分担者が本研究の対象として不相当と判断したもの

【別添4】「脊髄髄膜瘤胎児手術」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

【主要評価項目】

脊髄髄膜瘤胎児手術の有効性

- ・出生12ヵ月後での後脳ヘルニアの有病割合

【副次評価項目】

1. 有効性評価項目

- (1) 出生12ヵ月後での脳室腹腔内シャントの有無
- (2) 出生12ヵ月後までの乳児死亡
- (3) 手術の完遂

2. 安全性評価項目

- (1) 母体に発生した有害事象
- (2) 胎児/乳児に発生した有害事象

【その他の評価項目】

(1) 母体に対する評価項目

- ・手術後4週間以内での早産の有無
- ・分娩時の妊娠週数

(2) 胎児/乳児に対する評価項目

- ・キアリ奇形の下垂長
- ・水頭症の有無
- ・下肢の変形の有無
- ・下肢運動機能

(3) 臨床検査値（血液検査、尿検査）

- ・血液学的検査（WBC、RBC、Hb、Ht、Plt、WBC分画）
- ・生化学的検査（AST、ALT、TP、CRP、クレアチニン）
- ・尿検査（蛋白定性・糖定性）

【別添5】「脊髄髄膜瘤胎児手術」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：先進医療告示適用日より4年間

予定症例数：10例

既実績のある症例数：7例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	脊髄髄膜瘤 (L5)	(自) 2023年5月18日 (至) 2023年7月26日	34週出産。キアリ奇形は改善	令和5年5月に2例目の胎児手術を実施した(大阪大学医学部附属病院にて。3~5例目、7例目も)。妊娠25週に施行し、手術は順調に終了し、妊娠34週で陣痛発来のため、帝王切開で出生した。児はVPシャントなし、キアリ奇形II型は改善し、経過観察中である。
年齢 29歳 性別 女				
整理番号2	脊髄髄膜瘤 (L4)	(自) 2023年8月9日 (至) 2023年10月13日	34週出産。キアリ奇形は改善	令和5年8月に3例目の胎児手術を実施した。妊娠25週に施行し、手術は順調に終了し、妊娠34週で陣痛発来のため、帝王切開で出生した。児はVPシャントあり、キアリ奇形II型は改善し、経過観察中である。
年齢 36歳 性別 女				
整理番号3	脊髄髄膜瘤 (L2)	(自) 2023年9月7日 (至) 2023年12月4日	37週出産。キアリ奇形は改善	令和5年9月に4例目の胎児手術を実施した。妊娠25週に施行し、手術は順調に終了し、妊娠37週で予定帝王切開にて出生した。児はVPシャントあり、キアリ奇形II型は改善し、経過観察中である。
年齢 29歳 性別 女				
整理番号4	脊髄髄膜瘤 (L5)	(自) 2023年11月5日 (至) 2024年1月31日	37週出産。キアリ奇形は改善	令和5年10月に5例目の胎児手術を実施した。妊娠25週に施行し、手術は順調に終了し、妊娠37週で予定帝王切開にて出生した。児はVPシャントなし、キアリ奇形II型は改善し、経過観察中である。
年齢 24歳 性別 女				
整理番号5	脊髄髄膜瘤 (L3)	(自) 2024年3月8日 (至) 2024年6月7日	37週出産。キアリ奇形は改善	令和6年3月に6例目(国立成育医療研究センターでは1例目)の胎児手術を実施した。妊娠25週に施行し、手術は順調に終了し、妊娠37週で予定帝王切開にて出生した。児はVPシャントなし、キアリ奇形II型は改善し、経過観察中である。
年齢 29歳 性別 女				
整理番号6	脊髄髄膜瘤 (L3)	(自) 2024年6月24日 (至) 2024年7月9日	妊娠継続中	令和6年6月に7例目の胎児手術を実施した。妊娠25週に施行し、手術は順調に終了し、術後経過も良好で、現在妊娠継続中である。
年齢 31歳 性別 女				

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	脊髄髄膜瘤 (L2)	(自) 2021年4月23日 (至) 2021年5月7日	25週出産。生後3.5ヶ月で合併症により死亡	令和3年4月に1例目の胎児手術を大阪大学医学部附属病院で実施した。妊娠25週に施行し、手術は順調に終了したが、胎児手術後の子宮内感染により、術後5日目に早産で出生した。合併症により生後3.5ヶ月で死亡した。
年齢 29歳 性別 女				
整理番号 2		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				
整理番号 3		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本研究における主要評価項目である出生12ヵ月後の後脳ヘルニアの有病割合の期待値は、MOMS試験成績（64%=45/70例）から65%と見積り、従来の出生後新生児閉鎖術における有病割合については、MOMS試験の対照群及び成育医療研究センターでの治療成績（96～97%）から95%と設定し、有意水準（片側）5%、検出力80%とした場合に必要となる症例数は10例と算出された。

なお、超音波による胎児診断が可能な脊髄髄膜瘤の発生頻度は1/2,000人であり、実際日本では年間200～400例の脊髄髄膜瘤が出生しているが、本胎児手術適応症例は年間約50例であると考えられる。実施可能性も含め、その約1割が本研究に参加されると仮定し、研究開始時点ではリクルート期間3年間、評価期間1年間とし、研究期間は全体で約4年を計画した。

【別添6】「脊髄髄膜瘤胎児手術」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

【脊髄髄膜瘤胎児手術の実施方法】

・従来生後に行われて来た髄膜瘤閉鎖術を妊娠中期に母体開腹・子宮切開を介して行う。手術手順はMOMS試験を参考に以下の通りとし、可能な限り、この手順に従う。

・手術前、子宮収縮予防のために、子宮収縮抑制剤を投与する。

- ① 母体（被験者）に硬膜外麻酔・全身麻酔
- ② 母体下腹部横切開もしくは腹部正中縦切開による開腹
- ③ 子宮を露出、必要あれば子宮脱転
- ④ 超音波による胎盤位置確認
- ⑤ 胎盤辺縁から離れた場所で子宮切開
- ⑥ 子宮切開創直下に胎児脊髄髄膜瘤が位置するように胎児をポジショニング
- ⑦ 胎児への超音波診断装置によるモニタリング開始
- ⑧ 胎児への鎮痛剤・筋弛緩薬投与
- ⑨ 胎児髄膜瘤閉鎖
- ⑩ 温乳酸化リンゲル液を用いて子宮内羊水置換
- ⑪ 母体抗生剤投与
- ⑫ 子宮壁閉鎖
- ⑬ 子宮収縮抑制剤を開始する。
- ⑭ 母体腹壁閉鎖

・手術中、胎児心拍の異常を認めた場合には胎児蘇生を行い、胎盤剥離等、必要あれば速やかに児を娩出し、子宮外で蘇生を行う。急変時は、胎児・母体両方の全身管理・蘇生を行うが、困難な場合には母体の生命・安全を優先する。

・周術期では、胎児状態の確認及び子宮収縮抑制のため、胎児モニタリングや子宮収縮抑制剤を適宜使用しながら、入院管理を行う。

術後安定し、退院した場合の外来フォローアップでは、子宮収縮抑制剤で切迫早産の予防をしながら、適宜超音波診断装置によって評価を行う。

【脊髄髄膜瘤胎児手術後】

術後管理は原則以下の通り。

- ・手術終了後、治療実施施設で分娩、また出生後の観察を行う。
- ・術後～妊娠 36 週 胎児脊髄髄膜瘤胎児手術周術期管理プロトコールに従って子宮収縮抑制などのコントロールを行う。超音波検査などによる胎児モニターを行う。
- ・術後 30 日くらいを目処に退院とする。以後外来にて母体及び胎児評価を行う。
- ・必要があれば適宜入院の延長や入院管理も考慮する。
- ・妊娠 37 週以降もしくは分娩時 帝王切開により児を娩出する。
- ・生後、乳児の状況に応じた管理を行う。

【別添 7】「脊髄髄膜瘤胎児手術」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：脊髄髄膜瘤胎児手術、胎児脊髄髄膜瘤	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (産婦人科、産科、婦人科、またはこれらに準じる科)・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (日本産科婦人科学会認定産婦人科専門医)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (7) 年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕又は助手として (3) 例以上
その他 (上記以外の要件)	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (産婦人科、産科、婦人科、またはこれらに準じる科かつ脳神経外科かつ小児外科かつ小児科かつ麻酔科)・不要
実施診療科の医師数 注 2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：実施責任医師を含む常勤の医師が 2 名以上
他診療科の医師数 注 2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：脳神経外科医 (日本脳神経外科学会認定脳神経外科専門医)、小児外科医、麻酔科常勤医師各 1 名以上、小児科医 2 名以上
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (薬剤師、臨床工学技士)・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> (400 床以上)・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> (7 対 1 看護以上)・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> (産科・婦人科医師、小児科医師がそれぞれ毎日 1 名以上)・ 不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査 (24 時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件：原則月 1 回の開催
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> (1 症例以上)・不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	総合周産期医療センターを設置している

Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。