

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<20 mm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適当と判断した方

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