

2.7.1. 後治療

プロトコール治療終了後は、分娩前である場合と分娩後である場合が考えられる。分娩前はプロトコール治療中止の場合で、結果として本治療無効の胎児胸水症例となる。TC療法の再試行、試験的治療（pleurodesisなど）、経過観察、胎児の状態悪化などがあれば緊急娩出などが考えられるが、いずれも高い有効性をもつとされる治療はない。そのため治療評価に大きな影響と考え、シャント術の再試行以外の後治療は規定しない。ただ後治療内容は調査し、有効性・安全性への影響は確認する。

プロトコール治療終了後、分娩後である場合は、分娩時死亡を除き、プロトコール治療完了例となる。この時は胸水貯留への対応を中心に新生児管理がなされる(2.3.参照)。分娩様式と同様の理由で、各新生児施設での最良な方法とするが、胸水に対する試験治療への参加は治療評価に影響するため許容しないものとする。なお、分娩前のプロトコール治療終了後生産した新生児についても同様に考える。

2.8. 試験デザイン

本試験治療は、欧米の調査でも生存割合について一定した有効性が伝えられており、胎児治療可能な専門施設では、欧米では標準的に施行されている。本邦でも、2007年11月現在時限的先進医療になっており、先進医療実施施設を含む数専門施設での標準的治療となっている。しかし、欧米も含め世界的に試験設定での精度の高い情報はなく、本邦では調査報告としても症例報告を超えるものがみられない。この状況を鑑み、試験設定で行うことでモニタリング上、生じる問題などへの対応による治療法の最適化、および、これまでに得られている調査よりも高い有効性、安全性に関する情報の獲得が必要と考え、同時にこれらを実地臨床として本試験治療を継続する科学的根拠とすることを主たる目的として本研究を計画した。このため、エンドポイントについて一定の精度で推定できるように症例設定をする単治療群の試験デザインが適切と考え、治療法のスクリーニングに頻用される多段階デザインは用いず、有効性評価に対して通常行う多重性調整をしない簡単なデザインを採用した。有効中止、無効中止を想定しないため、中間解析は行わないが、エンドポイントの定義に問題がないかどうかなど内的妥当性を確認のために、登録症例数を加味して適切な時期にモニタリングにあわせて施行する。

本試験に引き続く試験

本試験は「使用確認試験」で治療開発の最終段階の位置づけであるため、現時点では後継試験は予定していない。本試験治療の有効性が想定よりも大幅に下回ることがあれば、TC療法や経過観察などとの比較試験を検討する。安全性について重要な問題が明らかになる、もしくは、他の治療との併用でより高い有用性が得られる可能性が示唆されることがあれば、引き続き治療法開発を検討する。

2.8.1. エンドポイントの設定根拠

Primary endpoint

本試験対象の重症胎児胸水例での死亡リスクは、胎児水腫例とほぼ同様と考えられる。2.2.から調査研究ベースでは新生児生存("perinatal survival")が、胎児治療を施行しない場合 35%、TC療法施行の場合 50%、シャント術施行の場合 62%のとされ、治療により改善傾向にあるものの生命予後不良である。リスクベネフィットを計る上で最優先にすべきは生存といえるが、現在までに確立した標準的 survival endpoint はなく、胎児治療が比較的新しく開発途上技術であることから、長期の生存は適切な指標とはいえない。ただ短期生存が正当性をもつには、「短期」以降の死亡リスクを正常集団と同一程度とみなす根拠が必要となる。これについては、2つのkeyレポートに求められる。

- ・ Nicolaidis(1990)⁵の胎児胸水に対する介入の調査研究: 43例中、14死亡例はすべて胎児期もしくは新生児期であり、残りの生存例は3ヶ月~6歳までの追跡で呼吸障害もなく死亡はみられない
- ・ Bernaschek(1994)¹²の文献レビュー: 報告されている死亡例はすべて胎児期および新生児期であるさらにprimary endpointとするには、過去の報告で採用されていることが結果解釈の上で重要である。これについては、胎児治療のsystematic reviewにおいて、Knox(2006)²²が'gross perinatal survival'、Deurloo(2007)²³が'perinatal survival(生後24時間以上)'を、胎児胸水の自然歴報告においてはLonaker(1989)¹、Weber and Philipson(1992)²⁴、Aubard(1998)²が'perinatal mortality'を用いていることに求められる。以上より本試験では「新生児生存」をprimary endpointとして設定する。生存をエンドポイントとする場合、登録時を起点とするtime-to-event型の変数を定義して推定することがほとんどの医学領域で標準である。しかし本試験対象は分娩という特殊なイベントが存在すること、起点を診断時とした場合の生存期間の解釈が困難であり、妊娠週数が臨床的にも大きな意味をもつことから、単純な割合を採用することにした。そのため期間設定に

は妥当性が問われる。上記から「新生児生存」の観察期間は1日～1ヶ月が考えられるが、新生児管理の発達によって一定時間の生命維持が可能である点から、長めの「1ヶ月」を採用し「生後28日以上生存した児の割合」とした。

Secondary Endpoints (有効性評価)

本試験治療は①胸腔内の胸水を羊水腔にドレナージすることで、②胸腔内臓器圧迫を排除することを目的とした対症療法であり、治癒を目指すのではなく③できるだけ正常な妊娠経過を目指すものである。胎児治療としての有用性は生存で計るべきだが、本治療の直接的な効果(①)やそれにより現れる一次的(②)、二次的(③)な結果についても確認しておくことが有用性の解釈を容易にする。またprimary endpointでは生存しか問題にしていなが、さまざまな支持療法の発達から20年前には生存が難しかった状態での長期生存も可能となっている。そこで□どのような状態で生存するかが治療の有用性で重要な情報になりつつある。①～④に関して、それぞれをsecondary endpointsとするが以下に設定根拠を述べる。

① ドレナージの効果

これまでの研究報告ではシャント術のドレナージ効果の直接評価は見あたらない。ドレナージ効果に関して、現在実地臨床で参考になっているのは、(A)超音波所見上、挿入後のチューブ先端付近にシャント流が検出できるかどうか、(B)シャント術を施行した胸腔の胸水が減少したかどうか、である。

(A)については本試験の調査項目とはするが、シャント流を検出するには胎児胸腔-羊水腔圧が高いことが必要条件となるため、ドレナージ効果を過小評価する。(B)については術中の胸水減量を考慮しなければならない。カテーテル留置は胸水が多い方が容易であることからエラスト挿入時に胸水吸引しないが、術中のエラスト針からの漏れなどで多少は胸水が失われる。ただ胸水は常に産生されるため、通常少ないドレナージ効果であっても存在しなければ、効果判定する翌日ですら治療前に比しての減少状態を維持できない。従って、治療前に比して少ない状態を維持できているかどうかを効果の判断とすることは比較的感度の高い方法である。また実地臨床でも術翌日の効果判定が(胎児水腫症が不変であることを前提として)胸水の減少がみられなければ追加シャント術をする。以上よりsecondary endpointとしてはシャント術を単位とした術翌日の胸水量減少の割合を「術翌日にドレナージ効果がみられた割合」として設定することとした。なお、胸水減量の評価については標準的な測定法がないため、評価規準は臨床的に増量、不変、明らかに減量(軽快)、消失、評価不能を定義して用いる(11.2.1.「一側胸水臨床評価」)。定量性をもつ超音波計測値について、本試験で定義した胸水深度のほか、他の疾患(先天性横隔膜ヘルニアなど)で用いられるものなどがあるが、臨床解釈が現時点で困難である。本試験でのendpointの構成要素としては用いないが、胸水の臨床評価にあわせて測定しておき、試験終了後、臨床評価との関係を検討し、超音波計測値を利用した評価規準・評価法の提案を行う(11.1)。

② 胸腔内圧迫を排除する効果

胸腔内圧迫の排除で得られる効果は(A)心不全徴候の軽減・消失と(B)正常な肺の成熟にある。いずれに対してのこれまでの調査研究では評価指標はみられないため、臨床的に解釈しやすい指標を定義して用いる。

(A)心不全徴候として臨床で確立しているのは皮下浮腫、腹水の胎児水腫徴候のみであり、超音波所見で確立したものはない。そこで現段階で有用な評価として、胎児水腫徴候の軽減・消失をエンドポイントにすることとした。①のドレナージ効果とは異なり、胎児水腫徴候は症状であるため、即時的な反応が見られるわけではない。また胸腔内圧迫の排除効果は一時的に胸水が減量したかどうかは関心事ではない。以上より、1回のシャント術による(シャント術施行後から次のシャント術もしくは分娩の早いほうまでの期間における)最大の胎児水腫徴候改善の割合、および、プロトコル治療終了直後の心不全状態(臨床的心不全があるかどうか)をそれぞれエンドポイントに設定する。①同様、胎児水腫徴候の軽減効果について標準的な評価法がないため、評価基準は超音波検査上、増悪、不変、軽快、消失、評価不能を定義して用いる(11.2.3.「胎児水腫徴候評価」)。なお①同様、心不全と関連する超音波計測の行い、臨床評価との関連を探索する。加えて、生直後の心不全状態が胎児治療の循環系に対する成果といえるが、これを臨床的解釈が容易な、総合的心不全診断とも言えるカテコラミン適応を指標として評価する。本疾患はDown症を除き全身的な基礎疾患が無いことが前提なので、極度の心不全でもカテコラミンが控えられることはないと考え。さらに補助的情報として生直後に超音波心機能評価(EF、FS、ELVDD)、血清心不全マーカー(BNP、hANP)確認をする。

(B) 胸水貯留がある場合、胸水貯留がある胸郭の肺は通常成人でいう「虚脱」した状態であるため、超音波上の肺面積・容積が肺成熟の良い指標にはなりにくい。また肺実質の大きさが十分であっても(未熟性を含め)呼吸機能が十分でなければ治療目標達成といえない。その他の方法でも、妊娠中に妊娠維持に影響を及ぼすことのない非侵襲的な方法で肺成熟を推測する方法もないことから、プロトコール治療終了・分娩後の呼吸機能を肺低形成予防効果の指標とする。一般に呼吸機能は成人でも最も有用なのは症状に関する評価とされ、次いで整理検査としての呼吸機能検査、血ガスなどとなるが評価は容易ではない。ただし本試験対象では生後生存できるかどうか、成長に大きな支障が生まれない状態かどうかが問題であるため、微細な異常等を検出するような感度は不要である。以上より、本試験対象が肺分画症を除き、基礎疾患がないことを考慮すると、呼吸器依存かどうか、酸素投与が必要かどうかを指標にすれば一応の評価が可能と考えられる。早産の場合は未熟性のために正常な肺成熟でも呼吸器、酸素は必要となるものの、本治療は妊娠期間の延長も目的としていることから、本治療の肺低形成予防に対する有用性評価が可能と考えた。ただ呼吸器管理、酸素投与期間がどの程度であれば肺低形成を反映するかは不明のため、呼吸器管理(+CPAP管理)不要となる期間、酸素投与不要となる期間そのものを、いずれも不要と判断した日をイベントとする time-to-event 型変数を設定し、Kalpan-Meier 法を応用した累積曲線から推定することとした。なお、生直後の酸素化が非常に悪いなど検査所見でも重症の肺機能不全を評価することは可能と考えられるため、新生児科で臨的に用いられている $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、Oxidation Index= $(\text{FiO}_2 \times \text{平均気道内圧}) \times 100 / \text{PaO}_2$ は補助的な評価に用いる。

シャント術の総合効果

胸水と胎児水腫徴候をどちらの胎児症状も含んだ、総合的なシャント効果について、シャント術ごとの評価を行う。実地臨床では、この評価に近い規準で、治療効果やシャント術追加を判断している。具体的には胎児胸水の臨床評価と胎児水腫徴候評価を組み合わせたもので、11.2.2.のように定義した。プロトコール治療終了直前のシャント術総合効果を「プロトコール治療の奏効割合」として評価する。なお、この規準は治療評価目的に定義したものであるが、臨床診断を元に行っているため、治療変更の規準にも用いる。

③ 正常な妊娠経過の達成について

本試験治療が妊娠管理の一法であることから、児の成長と妊娠経過の評価は主たる目的の一つである。ただ児の成長評価で通常用いられるのは推定体重があるが、浮腫等のため信頼性のある評価が難しく適切とはいえない。一方、妊娠・分娩に関しては、未治療例における自然経過では妊娠 35 週未満の早産の場合の死亡率は 70%(Longaker 1989¹⁾)、本邦では宮下(2004)²⁵が妊娠 33 週未満で娩出せざるを得なかった症例では 6 例中 1 例でしか救命できなかったと報告している(妊娠 33 週以降では 6 例 5 例の救命が可能であった)ことなどから、分娩週数は臨床的に解釈しやすいエンドポイントとなる。分娩様式も参考にする。分娩は母体、胎児の状況により適切な時期が異なる場合があることから、妊娠週数が一定時期を超える症例割合よりも、産科的に「通常の分娩」を達成で定義したプロトコール治療完了の症例割合を評価することが現実に即した妊娠・分娩管理の評価になると考え、「治療完了割合」もエンドポイントとして設定する。

本試験では週数によらず、IC 療法無効という時点で、ある程度死亡リスクを均一化している、本来プロトコール治療が有用であれば、妊娠週数がどうあれ、死亡リスクを同様に減じるであろうことから、登録時を起算日とした「児生存期間」も評価項目とした。

④ どのような状態で生存するか

本試験対象で生後臨床問題となるのは心不全、呼吸不全である。呼吸不全については②の(B)でも「生産児が呼吸器不要となる期間」として評価している。心不全、呼吸不全いずれの場合も要請される介入には入院管理を挙げることができる。これより②の(B)と同様の評価法で、入院管理不要となる期間=退院までの期間をエンドポイント設定する。さらに入院管理が必要な期間に、大きな影響がある生後の胸水貯留期間も評価する。これらいずれも時間を加味した推定を行えるよう time-to-event 型の変数を採用する。

以上、有効性に関する secondary endpoints を設定した。なお、本試験対象疾患に対しての先行研究ではこれらエンドポイントに対しての評価はないが、2.7. 8)で述べた呼吸促進症候群予防の胎児治療(ステロイド)の評価として 2 つ以上の大規模比較試験で、本試験同様の新生児生存、退院までの機関、呼吸器・酸素投与が必要な期間など本試験と同様のエンドポイントでの評価はみられ、得られる推定値の解釈は可能と考えた。

Secondary endpoints (安全性評価)

TC 療法下での妊娠に比しての侵襲程度と有害事象の発生頻度と程度が評価できればよい。侵襲の程度に関しては、2.7.の 3)の通り、プロトコル治療としてシャント術の繰り返し回数に制限は設けており、TC 療法を超えることはないが、実際にシャント回数が多い場合はシャント術の有効性にも関わる。これを見あたりのシャント術施行回数として評価する。この場合胎児死亡がシャント術安全性の過大評価につながるが、術まもなくの胎児死亡は実地臨床上ほとんどないと想定されることから、特に調整は考えない。

またシャント術中断は結果として無駄な侵襲であるため、より直接的にデメリットを把握できシャント術の実行可能性の検討にもつながることから、全シャント術中のシャント術中断の割合の評価も行う。これに対して、カテーテル留置は成功後のトラブルで結果として無駄な侵襲となってしまう可能性のある、カテーテル閉塞(2 回までのシャント術後再貯留と同値)、(生後外科的侵襲が発生する可能性のある)カテーテル脱落の全シャント術中に占める割合もエンドポイントとする。

有害事象については、通常の試験の通り、シャント術中、妊娠中、分娩時、生後の重要な(CRF 上、発生の有無の確認を要する)有害事象項目それぞれの母体、児を単位とする発生割合と被験者単位の重篤な有害事象発生割合はエンドポイント設定するが、本試験が妊娠管理を前提とした治療であることから、術後の妊娠継続破綻を有害事象と考えて、シャント術施行後 1 週間以内の娩出割合を検討することとした。

なお、両側胸水・片側胸水でシャント術回数が必然的に異なるため、全てのエンドポイントについて両側・片側それぞれにも算出する。

2.8.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験対象はTC療法後の再貯留例を対象としており、この場合、TC療法を続けても自然経過の上限程度であると想定される。そこで症例数については、本試験治療の primary endpoint について自然経過を上回る信頼限界をえる精度とすることが適切と考えた。2.1.2.から過去の調査報告によると胎児胸水全体での生存割合は上限で約 50%、一般に 30%程度とされる。一方、本試験治療を施行した場合は、2.2.より米国の調査研究では 70%前後の生存割合が報告されており、当センターでの平成 14 年から 19 年までの 5 年間の 14 例の施行においては、全例胎児水腫を伴っていたが、その中 9 例(64%)に胎児水腫の軽減をみとめ、12 例(86%)が生存という結果を得ている。

以上より、Primary endpoint である出生後 28 日生存割合の真値が 70%と仮定する。このとき、90%信頼区間の下限が 50%を超える精度を得るためには 20 例が必要である。

安全性情報に関しても、発現頻度が高いことが予測される有害事象(カテーテルトラブル:3 例/12 例(25%))は 95%以上の確率で検出可能である。その他の頻度不明あるいは低頻度な有害事象について、発生頻度が稀な有害事象を 95%の確率で検出するために必要な症例数は 3/発生頻度であるという統計的根拠に基づく法則(rule of three (Porta&Hartzema198726))を用いて検討すると、例えば発生頻度が 3%の有害事象なら約 100 例、1%なら 300 例が必要となる。本試験中にこの規模の症例数を確保し安全性を検証することは現実的ではないため、安全性情報に対しては精度をもとめず、必要ならば有害事象発生例についての詳細な検討を行うものとする。また有害事象の発生頻度について、より詳細に検討が必要となった場合は、症例数追加を考慮するとともに、本試験の結果に加え、過去の使用実績も含めての検討、必要ならば試験終了後も継続的に調査施行について検討する。

2.8.3. 被験者集積見込みと研究参加施設選定、試験期間設定の根拠

過去 5 年程度の実績から、本試験参加施設でそれぞれ試算した結果、重症胎児胸水例は年間 10 例(16.5) + α 程度と推測される。シャント術はこの対象には標準的となっていることから試験的要素が少ないため、通常の試験と比して、同意取得率は高いと想定される。本試験では年間登録適格例を 10 例と見込む。予定登録数が 20 例より登録期間を 2 年と設定した。シャント術に要するのは 1 日であるが、妊娠・分娩管理法の検討であるため妊娠期間はプロトコル治療期間である。従って、登録時妊娠週数が 18 週の場合では最大 5 ヶ月程度をプロトコル治療期間として要する事になる。primary endpoint の評価に要する生後 1 ヶ月の期間と併せて登録終了後の追跡期間は 6 ヶ月とする。以上より総試験実施期間を 2.5 年とすることにした。なお、中間解析は下記の通り実施するが、無効中止は想定しないため、登録休止は予定しない。

2.9. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

診療上の利益と不利益

本試験に参加することで、本試験治療を受けることができる。また、本試験治療により生じた有害事象等の補償は、通常の一般診療同様に適切な医療対応による。したがって、陣痛抑制などの保存的治療を選択した場合と比して、試験参加に伴う診療上の利益・不利益はない。参加しない場合に、本試験治療と同様の医療を受けることは自由診療としてのみ可能であり、有害事象が生じたときの補償も施設対応となるため、本試験治療と同様の治療を試験参加しないで行うことは、原則として、各医療機関での定めに従い個別に承認を得る必要がある。また、本試験では出生後の評価として血液検査を行なうが、日常診療で行われる範囲上限と考えられる。一部の児に対しては日常診療を少し超える採血量となる可能性がある。これにより児の診療上、多少負担が増加する可能性がある。

経済上の利益と不利益

本試験の試験治療は評価療養指定の医療技術であり、平成 20 年 3 月末日までは「時限的先進医療」、その後は「臨床的な使用確認試験」として行われる。そのため、先進医療実施施設として厚生労働省から許可された施設では評価療養として行われる。また、2008 年 1 月現在で先進医療実施施設として許可を得ていない施設も、許可申請を提出するもしくは提出予定であり、試験開始予定の 3 月 1 日には本試験に参加する全施設で許可が得られる予定である。なお、2008 年 4 月 1 日以降は全参加施設が、臨床的な使用確認試験参加施設として厚生労働省に承認を受けているため、シャント術に関わる経費を除く医療費は保険診療として行うことが可能となる。そのため、本試験参加者は、自由診療ではなく行うことができ、経済上の利益となる。保険診療部分については、日常診療の範囲内で行われるため、本試験に参加することにより、通常の一般診療と比して特別に負担する費用が発生することはない。経済上の利益・不利益は存在しない。

施設(医療機関)に対する注意事項

医療機関には評価療養として行うことの対価を得るため経済上の損失はない。

2.10. 本試験の意義

本試験は重症胎児胸水に対する、シャント術の介入試験であり、本邦のみならず世界的にもはじめての臨床試験である。シャント術の治療例の蓄積^{2, 5}から、大量胎児胸水に対してシャント術が有用であるだろうという専門医のコンセンサスが形成されており、世界的な標準治療とみなされているが、その根拠となる精度の高い有用性評価は存在しなかった。本試験によりそのエビデンスを確立することができる。また本邦で用いているダブルバスケットカテーテルは、欧米で用いているカテーテルとは異なっている。ダブルバスケットカテーテルは現在、薬事法上規定される厚生労働省による承認を得ていないため、シャント術は高度先進医療に認定されながら、先進医療への移行に伴い「時限的」という扱いになった。本試験によりダブルバスケットカテーテルを用いたシャント術の安全性、有用性が証明されれば、胎児シャントチューブ(ダブルバスケットカテーテル挿入に用いるセット)の承認に向けての貴重な基礎資料となる。

3. 本試験で用いる規準・定義

3.1. 用語の定義

胎児治療は妊娠・分娩に関わる用語はが多い。以下に用語の定義を記載する。なお、本試験では胎児を、被験者と胎盤を通じてつながっている一個体と考えることを前提とする。

用語	定義
児	被験者が妊娠する胎児に対して、胎児期及び生後を通して、妊娠0日から生存している個体と考えた場合の呼称
母体	胎児を別の個体として被験者に含まないものとして考えたときの被験者の身体
新生児	生後 28 日を超えない出生後の児
乳児	生後 28 日を超え、1 歳未満の出生後の児
早産	37 週未満の妊娠の終結
死産	娩出時に胎児死亡を確認
子宮内胎児死亡	分娩開始時点以前に確認された児の死亡
分娩時死亡	分娩開始時から分娩終了時まで確認された児の死亡

3.2. 試験に関連する機関・組織・施設・人の名称に関する定義

機関・組織・施設には、研究実施する「施設」、「施設」の所在である「医療機関」、中央組織の「データセンター」、「オペレーティングセンター」、各種委員会（「効果・安全性評価委員会」、「監査委員会」、「臨床研究センター運営委員会」）がある。

人については、研究者の役割名称として、「研究代表者」、「研究事務局」、「施設研究責任者」、「施設コーディネーター」、「担当医」、「CRC」が、中央組織の「担当データマネージャー」、「統計担当」、「プロトコルコーディネーター」、「有害事象報告事務局」、「委員会事務局」の用語を用いる。

これらの定義の詳細については、16 章および別添（「施設・研究者の定義」）もしくは国立成育医療センター 臨床研究センターのウェブ・サイト(<http://www.ncchd.go.jp>)を参照。

4. 選択規準

登録時に、以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない被験者を登録適格例とする。

4.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 1) 妊娠 18 週 0 日から妊娠 33 週 6 日
- 2) 16 歳以上 45 歳未満
- 3) 単胎である
- 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
 - ① 片側または両側の大量胸水
 - ② 以下のいずれの項目も確認できない
 - 以下を除く形態異常: 肺分画症、口唇口蓋裂、指趾の奇形
 - 200/分以上の頻脈
 - 60/分以下の徐脈
 - 頭蓋内石灰化
 - 胎児貧血を示唆する、中大脳動脈最大血流速度の上昇
- 5) 胎児胸水穿刺吸引後 7 日以内に穿刺前とほぼ同等あるいはそれ以上の胸水の再貯留を来した既往がある
- 6) TC 療法以外に胎児胸水に対する前治療はない
- 7) 間接クームス陰性である
- 8) 胎児に関して、Down 症以外の染色体異常と診断されてない。診断に染色体検査は必須ではない
- 9) Mirror 症候群ではない
- 10) 重症妊娠高血圧症候群[収縮期血圧 160mmHg 以上、かつ、拡張期血圧 110mmHg 以上、かつ、24 時間尿タンパク 2g 以上]ではない
- 11) 性器出血がない
- 12) 破水していない
- 13) 子宮頸管長が 10mm 以上である
- 14) 試験参加について被験者本人と配偶者のいずれからも文書で同意が得られている。

4.2. 除外規準

- 1) 治療を要する感染症を有する。治療には軟膏塗布は含めない
- 2) HIV 抗体陽性、HCV 抗体陽性、HBe 抗原陽性、いずれかがある
- 3) 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

5. 登録・割付

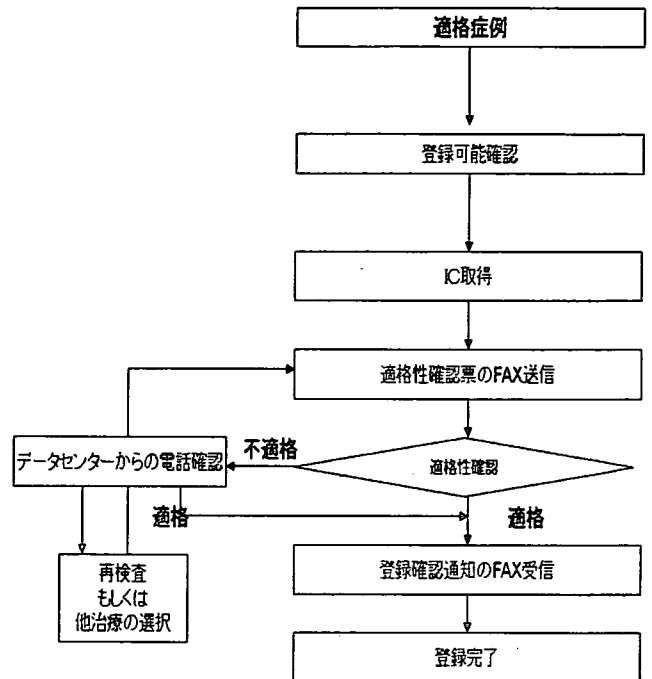
5.1. 登録

5.1.1. 登録方法

以下に従って登録を進める。症例登録はオペレーションセンターに登録した担当医もしくはCRCが行う。

1. 対象者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、適格性確認票 (<http://www.ncchd.go.jp/ccr/>でダウンロード可)に必要事項を記入の上、データセンターにFAX送信する*
2. データセンターでは適格性確認票を受信した後、記載不備がなく、選択規準を満たすことを確認の上、登録番号を発行し、FAX受信日翌日(受診日翌日がデータセンター受付時間外の場合は、FAX受信日から最も近い登録受付日)までに、登録確認通知をFAX送信する
3. 施設の研究者は登録確認通知をFAXで受領後、登録確認通知の記載内容に誤りや不明点がないのを確認して、登録完了とする

*登録を急ぐ場合に、登録適格性確認票をFAX送信の上、データセンターに電話連絡し、登録番号の通知を受けることで登録完了とすることも可とする。この場合もデータセンターから登録確認通知はFAX送信される。



5.1.2. 登録に際しての必要事項

適格性確認票に記載する必要事項: イニシャル、生年月日、性別、ID(カルテ番号などカルテ保存期間中施設内で一意に個人同定可能なID)、登録施設名、記入年月日、治療開始予定日、選択規準の各項目に対する確認、登録確認通知の送付先FAX番号、記載者の氏名、施設研究代表者またはコーディネーターの署名

被験者登録の連絡先と受付時間:

データセンター: 国立成育医療センター 臨床研究センター
 TEL: 03-5494-7298 FAX: 03-3415-6230
 E-mail: ccr@ncchd.go.jp
 平日9~17時(祝祭日、土曜・日曜は受け付けない)

登録可能状況の確認ウェブ・サイト:

データセンター: 国立成育医療センター 臨床研究センター 研究者サイト
 URL: <http://www.ncchd.go.jp/ccr/member/>

選択規準に関する問い合わせ先:

国立成育医療センター 臨床研究センター: 左合 治彦
 TEL: 03-5494-7298
 E-mail: sagou-h@ncchd.go.jp

登録確認通知に記載される事項:

登録番号、施設名、担当医氏名、被験者イニシャル、被験者生年月日も登録確認通知に記載する。

5.1.3. 登録に際しての注意事項

- 1) 被験者登録はオペレーションセンターによる施設の倫理審査委員会(または IRB)承認書の確認後可能となる。
- 2) プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 3) 適格性確認票の記載が不十分な時は登録されない。この場合、データセンターから適格性確認票の記載者もしくは署名者に、電話連絡し記載内容の確認を行う。
- 4) 登録確認通知は、登録適格性確認票に記載の FAX 番号に施設コーディネーター宛で送信される。この通知は必ず保管すること。
- 5) 登録確認通知の記載内容に誤りや不明点がある場合は、速やかにデータセンターに連絡すること。
- 6) 一度登録された被験者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号)を採用する。
- 7) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

5.2. 割付

割り付けはない。

6. 治療計画と治療変更規準

6.1. プロトコール治療

下記に従いプロトコール治療を行う。本章で記載される内容は「6.5.1. 推奨される併用療法・支持療法」を除き、すべてモニタリング対象(CRF 記載項目)になりうる。

以下にプロトコール治療を進める上で特に注意する点、本章内でのみ用いる概念・用語の定義について列挙した。

(有害事象の表現と評価などの際の解釈に関すること)

- 有害事象の評価およびプロトコール治療との関連については、それぞれ「7.3 有害事象/有害反応の評価」、「7.4.有害事象と治療との因果関係および死亡の場合の有害事象との因果関係」を参照。
- 本試験での有害事象の日数の数え方は、ある有害事象が認められた日から、grade の変化なく、初めて臨床的に改善と考えられる異なる grade(例えば Grade3 など)が得られた日の前日まで、「ある grade」(例えば Grade4)が継続しているとみなす。また、「ある grade」の有害事象が臨床的に悪化して異なる別の grade となった(例えば Grade3 が Grade4 になった)場合、「ある grade」が最後に確認された日の翌日から臨床的に悪化した grade が発生し、継続していると考え

(被験者の有効性、安全性評価に関すること)

- プロトコール治療の評価のために設定しているエンドポイントを得るに必要な安全性、有効性評価項目は 8 章に記載されている。本章には治療を進める上での規準が記載されるのみで、評価に必要な項目は記載されていない

6.1.1. プロトコール治療の進め方

プロトコール治療は治療評価を行うため治療法を規定したもので確定したエビデンスからなるガイドラインとは異なる。そのため、プロトコールに記載とは異なることや反することに相当する処置や治療等を行うことが、被験者の安全性(有効性ではない)を確保するためやむを得ない場合は、医師の判断で変更等を行う。

プロトコールからの逸脱はモニタリング対象であるが、プロトコール遵守の程度の評価という目的以外に、プロトコール内容の妥当性を検討することも目的としている(14.1.3.参照)。

- 登録後治療開始まで：
 - ・登録後 7 日以内に入院下で 6.1.2.シャント術に従い、プロトコール治療を開始する。片側胸水、両側胸水によらず大量胸水が存在する胎児胸腔を対象とする。両側胸水の場合、1 回のシャント術で両側にシャント挿入を試みる。
 - ・なんらかの理由で治療開始が登録後 8 日以上経過した場合はその理由を「治療経過報告」に記載する。プロトコール治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。
 - ・登録後、プロトコール治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合に、治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。
- プロトコール治療開始後：
 - ・シャント術施行後は「6.1.3. 妊娠管理」に従って妊娠管理を行う。妊娠管理は、必ずしも入院管理は必須ではなく、「6.3.3. 外来管理可能規準」を満たした場合は外来管理も可能とする。
 - ・一側の胎児胸腔のシャント挿入回数はシャント術数によらず合計 3 回までとする。
 - ・妊娠管理中、「6.3.4. 標準的な胎児娩出規準」を満たした場合、「6.1.4. 分娩」に従い胎児娩出を行う。
 - ・「6.2.2. プロトコール治療中止の規準」に該当する場合、他の規準に優先して、プロトコール治療を終了する。
 - ・シャント術施行中、「6.3.1. シャント術中断の規準」を満たした場合はシャント術を中止する。
 - ・「6.3.2. シャント挿入規準」を満たした場合、満たしたことを確認した日から 4 日以内にシャント術を施行する。シャント術中断の場合は、中断した日にシャント挿入規準を満たしている場合、中断日を確認日とする。
- プロトコール治療終了後：
 - ・カテーテルは分娩後抜去または胸腔ドレーン目的のカテーテルなどへの入れ替えを行うことになるが、プロトコール治療とはしない。後治療の調査対象とし CRF には内容の記載はする。
 - ・妊娠中にプロトコール治療中止となった場合、以後胸水への治療、妊娠管理、分娩いずれも後治療として施行する。このためプロトコール治療の「6.1.3. 妊娠管理」「6.1.4. 分娩」は遵守の必要はないが、同じ処置が推奨される
 - ・プロトコール治療は完了の場合も中止の場合も、追跡は行う。追跡終了ではないことに注意。

6.1.2. シヤント術

以下に従い入院下でシヤント術を施行する。術前の処置(麻酔を含む)はプロトコール治療とはしないが、許容されない薬剤または処置に注意する。使用薬剤や投与方法についてはCRFに記載する。また感染予防目的の抗生剤投与はプロトコール治療であるが詳細を規定しない。これも使用薬剤についてCRFに記載する。さらに早産の時のステロイド投与は分娩時の処置としてプロトコール治療とし、マグネシウムの投与は推奨される支持療法として6.4.1.1に記載した。

1. 術前の母体の鎮痛、鎮静および胎児の鎮静を目的とした投薬処置(麻酔を含む)は規定しない。製剤や投与量、投与法は規定しないが、承認用量・用法に従う。
2. 術対象となる胸腔に以下の一連の処置を施行する。この一連の処置を1回の「シヤント挿入」とする。
超音波で観察しながら、母体腹壁からエラストマー注入穿刺針を用いて子宮を穿通して、胸水を有する胎児胸腔内に挿入する。胎児胸腔内に到達した穿刺針の中に胎児用シヤントチューブを挿入し、その両端が、それぞれ胎児の胸腔と羊水腔となるよう留置する。胎児用シヤントチューブは3種あるが(7.1.1.)、適応についてはシヤント術施行医の判断とする。使用チューブはCRFに記載する。
3. 大量胸水が認められる胸腔にシヤント挿入を試みる。なお、シヤント挿入でチューブ留置がうまくいかない場合、一側胸腔について3回まで繰り返し施行可能とする。
4. 術施行後は、超音波でシヤント流の確認、胎児や子宮壁からの出血等の確認を行う。
5. 感染予防目的で抗生剤投与をおこなう。詳細は規定しない。
6. 術中術後、切迫流早産予防として、塩酸リドリンを投与する。投与量は通常投与量(点滴の場合、毎分200 μ g以下)で、投与期間は3日以内とする。

6.1.3. 妊娠管理

妊娠期間中、留置したカテーテルはどんな場合も抜去しない。その他の妊娠管理法については施設の日常診療によるものとし、プロトコール治療として詳細を規定しない。妊娠経過の把握(診察)については、「8.2. 治療期間中の安全性評価」および「8.3. 治療期間中の有効性評価」で規定する評価間隔・時期を下回ることがないように、検査等を施行する。羊水吸引術に関しては「6.4.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法」を参照する。

6.1.4. 分娩

1. 分娩方法はシヤントカテーテルが挿入されていても経膈分娩は可能であり、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. 分娩時期は、分娩予定日以前とする。
3. 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)を行う。

6.2. プロトコール治療中止・完了規準

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

プロトコール治療中止となることなく、「6.3.4. 標準的な胎児娩出規準」により分娩に至った場合にプロトコール治療完了と定義する。

6.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

1. プロトコール治療無効の場合。以下のいずれか。
 - ・胎児症状の軽快がみられず、かつ、胎児機能不全(胸水以外の産科的原因によらない)がみられる
 - ・片側胸水で3回のシヤント挿入施行後、胎児症状が臨床的に増悪
 - ・両側胸水で、プロトコール治療開始後、少なくとも一側の胸腔に合計3回のシヤント挿入を施行した後の妊娠期間中、胎児症状が臨床的に増悪し、かつ、以下のいずれかを満たす場合。
 - ・ 反対側のシヤント挿入回数が3回
 - ・ 反対側に大量胸水が認められない

2. 有害事象が出現または出現リスクが高いために、プロトコール治療が継続できない場合。以下のいずれか
 - ・mirror 症候群の出現
 - ・Grade4 の有害事象 (CTC-AE および付表「産科有害事象」参照)
 - ・「6.3.1. シヤント術中断の規準」の 2. を満たした
 - ・「6.3.1. シヤント術中断の規準」の 3. を満たした
 - ・「6.3.1. シヤント術中断の規準」を満たしてシヤント術を中止した後、4 日以内にシヤント術を施行できない
 - ・上記によらず、かつ、「胎児娩出規準」によらない娩出が必要と判断
 3. 有害事象との関連が否定できない理由により、被験者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 4. 有害事象との関連が否定できる理由により、被験者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 5. 胎児死亡
 6. 被験者本人の死亡
 7. その他、登録後治療開始前の増悪や状態変化(このためプロトコール治療が開始できなかった)、プロトコール違反が判明した、登録後染色体検査や血清検査などから続発性胎児水腫に診断変更など不適格性が判明した場合
- プロトコール治療中止/完了日は、6.2.1. の場合最終コースの完了日 (day21)、6.2.2. ⑤ の場合死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.3. プロトコール治療中の治療変更関連の規準

6.3.1. シヤント術中断の規準

シヤント術施行中以下のいずれかを満たす。

1. 開始後 2 時間以内に、カテーテルが胎児胸腔に挿入できない
2. 片側胸水の場合、プロトコール治療開始後、シヤント挿入施行回数が合計 3 回となり、3 回目も適切な位置に留置できない
3. 両側胸水の場合、プロトコール治療開始後、少なくとも一側の胸腔に合計 3 回のシヤント挿入を行ったが、適切な位置に留置できず、かつ、
 - ・ 反対側胸腔に、プロトコール治療開始後合計 3 回のシヤント挿入を既に施行
 - ・ 反対側に大量胸水が認められない
4. 切迫流早産徴候が悪化する
5. 母体腹壁・子宮壁もしくは胎児からの出血が多量
6. 1~4. には当てはまらないが、有害事象により医師が中止するのが適切と判断した

6.3.2. シヤント挿入規準：

妊娠継続中に、「6.3.4. 標準的な胎児娩出規準」を満たさず、以下の規準を全て満たす。

1. 妊娠 33 週 6 日以前
2. シヤント挿入対象となる胸腔に大量胸水がある
3. シヤント挿入対象となる胸腔へのシヤント挿入施行回数が、プロトコール治療開始後、合計 2 回以内
4. 直近のシヤント術施行翌日以降に「11.2.4. シヤント総合効果」で「増悪」
5. 直近のシヤント術施行日の翌々日以降の超音波検査について、以下の全てを満たす。
 - (1) 直近の超音波検査施行日は 2 日以内である。
 - (2) 直近の超音波検査日より前に施行した、6 日以内の超音波検査がある。
 - (3) (2) の超音波検査以降の「11.2.4. シヤント総合効果」がすべて「不変」
6. 切迫流早産兆候を認めない
7. 以下のいずれの項目も満たさない
 - ・妊娠高血圧症候群
 - ・性器出血がない
 - ・破水していない
 - ・子宮頸管長が 10mm 以上である

6.3.3. 外来管理可能規準

以下のいずれかを満たす。

1. カテーテル術施行後 4 日目で降である
2. 胎児胸水の著明な減少を認める
3. 胎児水腫を有する例では水腫の改善を認める
4. 入院管理を有する切迫流早産徴候を認めない

6.3.4. 標準的な胎児娩出規準

以下の項目のいずれかを満たす

1. 妊娠 26 週以上 28 週未満で、以下の項目のいずれかを満たす
 - ・陣痛抑制困難
 - ・前期破水
 - ・子宮内感染
2. 妊娠 28 週から 36 週で、以下の項目のいずれかを満たす
 - ・陣痛抑制困難
 - ・前期破水
 - ・子宮内感染
 - ・胎児機能不全
3. 妊娠 36 週以降

6.4. 併用療法・支持療法

6.4.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法は行わなくてもプロトコール逸脱とはしない。

本試験治療は薬物療法ではないため、薬物療法による支持療法と本試験治療との相互作用を考慮する必要性は少ないが、一般的注意として薬物を使用する際には十分に注意する。また、合併基礎疾患および有害事象の治療において必要と判断される場合の薬剤(降圧剤、血糖降下剤、緩下剤、止痢剤、鎮痛剤、等)の使用が、妊娠管理に用いる薬剤と相互作用をもつ場合もあるため、これらの薬剤を使用する際も同様の注意が必要である。

1) シヤント術時の麻酔

麻酔は穿刺部となる母体腹壁の局所麻酔とし、キシロカインや塩酸プロカインを10-20ml用いて十分に行う。

2) シヤント術時の母体鎮静

母体に鎮静が必要な場合は、塩酸ペンタゾシン(15mg/30mg)の筋肉注射やジアゼパム(5mg/10mg)の静脈注射を用いて鎮静を行う。

3) シヤント術時/後の感染・感染予防

予防的抗生剤投与として術中にセフェム系(セファメジン 1gなど)の静注または持続点滴注を行い、術後はセフェム系経口抗生剤を3日間投与する。

4) シヤント術による発熱

シヤント術後に発熱がみられた場合は血液検査を行い、感染の有無を検索する。対症的な cooling のみで、解熱鎮痛剤は併用しない。

5) 子宮収縮時の対応

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、リトドリン持続点滴またはマグネシウム持続点滴を行う。妊娠28週以降は胎児心拍モニタリングで子宮収縮をモニターする。子宮収縮が軽快したら使用を中止する。明らかな子宮収縮がみられなくても、シヤント術後は予防的に経口リトドリン薬を3日間投与する。6)の羊水吸引術も含め CRF で対応について調査する。

6) 羊水過多時の対応

羊水過多の際は5)に準じて結果として生じる子宮収縮への対応が勧められる。5)による効果みられない際も、

羊水吸引術は推奨しない。ただしシャント術の効果によらず、Grade3 の羊水過多の場合、羊水吸引術の施行を有害事象対策として検討する。

6.4.2. 許容されない併用療法・支持療法

ここでは、本プロトコル治療に特異的なもの、特異的ではないがプロトコル治療との併用可能性が高いものについて記載する。従って以下に示すもの以外にも、添付文書にて禁忌薬となっているなど一般診療として許容されないものがあることに注意する。不明な場合は国立成育医療センター 妊娠と薬情報センター (<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>)に問い合わせることが推奨される。

- 1) ピンバニール胎児胸腔内注入療法
- 2) TC 療法
- 3) シャント術施行に際して予防的に行う以下の薬剤の投与もしくは処置。ただし有害事象発生に伴い、適切な処置を行うことを目的とした使用は予防的とはしない。
 - 人工換気を要する全身麻酔
 - プロポフォール(ディプリバン®、プロポフォール注[「マルイシ」®、「ホスピーラ」®、「メルク」®、「F」®]、フレゾフォール®)
 - スキサメニウム(サクシン®、レラキシニ®)
 - 臭化ベクロニウム(マスキュラックス®、マスキュレート®)
 - 臭化パンクロニウム(ミオブロック®)
 - 臭化ロクロニウム(エスラックス®)
- 4) その他、乳幼児・小児に対する禁忌薬

6.5. 後治療

プロトコル治療中止、完了後の治療は規定しない。ただしシャント術、出生後の胸水に対する試験的治療は許容されない

注:プロトコル治療中止・完了後、本試験レジメンを施行した場合、「プロトコル治療中止/完了して後治療」ではなく、「中止規準/完了の定義を逸脱し、プロトコル治療を継続した」とみなす。

7. 医療機器情報と予期される有害反応

7.1. 医療機器

ここでは医療機器情報の主なもので、本試験で重要と思われるものを記述する。

7.1.1. ダブルバスケットカテーテル

シャントカテーテルセット((株)八光:東京)はエラスター注入穿刺針と胎児用シャントチューブ(内瘻化カテーテルセット)からなる。胎児用シャントチューブの先端にダブルバスケットカテーテルがあり、この部分が胎児胸腔と羊水腔をつなぐように留置される。

1、エラスター注入穿刺針 (承認済)

製品コード 25114510 EV16GX144mm レギュラー

製品コード 25114520 EV16GX250mm 胸水用

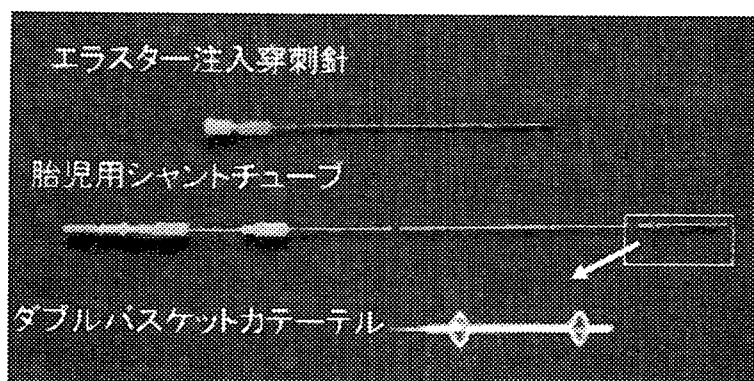
製品コード 25114530 EV16GX150mm 胸水用ショート

2、胎児用シャントチューブ (未承認)

製品コード 22112510 4.5Fr. ダブルバスケット レギュラー

製品コード 22112520 4.5Fr. ダブルバスケット 胸水用

製品コード 22112530 4.5Fr. ダブルバスケット 胸水用ショート



7.2. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。

7.2.1. シャント術によって予期される有害事象

児(胎児・新生児)にみられる場合と、母体(妊娠経過を含む)にみられる場合がある。

胎児: 胎児穿刺部出血、胎児機能不全、胎児胸腔内カテーテル脱落

新生児: 刺入部癒痕、四肢絞扼、低タンパク血症、

母体: 早産、前期破水、母体穿刺部出血、子宮内感染、絨毛羊膜炎、常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症、羊水腔内カテーテル脱落

頻度と重症度を以下にまとめた(Picone)

有害事象の発生頻度	重篤な有害事象	軽症な有害事象
起こりやすい(20%以上)		早産、羊水腔内カテーテル脱落
まれにしか起こらない(5%未満)	胎児穿刺部出血、胎児機能不全	前期破水、子宮内感染、絨毛羊膜炎、母体穿刺部出血、胎児胸腔内カテーテル脱落、児刺入部癒痕、児四肢絞扼、児低タンパク血症
可能性はあるが、報告がない	羊水塞栓症	

7.2.2. 胸水増悪および胸水再貯留によって予期される有害事象

原病の増悪形式毎に予期される有害事象について記載する。児(胎児・新生児)にみられる場合と、母体(妊娠経過を含む)にみられる場合がある。これらの有害事象は、胸水貯留が確認できている場合にのみ「予期される」とし、確認できていない場合は、該当しないことに注意する。

胎児に予期される有害事象

胎児水腫、胎児機能不全

新生児に予期される有害事象

新生児仮死、心不全、呼吸不全、胸水

母体に予期される有害事象

切迫早産、前期破水、早産、Mirror 症候群

7.2.3. 併用薬によって予期される有害反応

ここではプロトコール治療で規定した前投薬に用いられることが想定されるもしくは頻繁に用いられる併用薬について、「重篤」として記載されている有害反応を抜粋して記載している。詳細については、各併用薬剤の薬剤添付文書を参照すること。これらの有害反応は、該当する併用薬を併用している場合のみ「予期される」ことに注意する。

副腎皮質ホルモン

薬剤: ベタメタゾン(リンデロン®)

(重篤な有害反応): ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)、誘発感染症・感染症の増悪(頻度不明)、続発性副腎皮質機能不全・糖尿病(頻度不明)、消化管潰瘍・消化管穿孔(頻度不明)、肺炎(頻度不明)、精神変調、うつ状態(頻度不明)、骨粗鬆症・大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー(頻度不明)、緑内障・後囊白内障(頻度不明)

(児に対する影響): 新生児に副腎不全を起こすことがある。また、血圧上昇、心筋壁の肥厚を起こすとの報告がある。動物試験(マウス)で催奇形作用が報告されている。低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児の発育抑制があらわれることがある。

陣痛抑制剤

薬剤: リトドリン(ウテメリン®)

有害反応: (重篤な有害反応) ショック、アナフィラキシー様症状、汎血球減少、無顆粒球症、再生不良性貧血、溶血性貧血、皮膚粘膜症候群、中毒性表皮壊死症、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、QT 延長、心室頻拍(Torsades de Pointes を含む)、心室細動、意識障害、痙攣、間質性腎炎、急性腎不全、間質性肺炎、不全収縮

(児に対する影響): 胎児不整脈、新生児頻脈、新生児低血糖症、新生児腎機能障害、新生児呼吸障害(多呼吸等)

薬剤: マグネシウム(マグネソール®)

有害反応: (重篤な有害反応) マグネシウム中毒(眼瞼下垂、膝蓋腱反射の消失、筋緊張低下、心電図異常、呼吸困難)、悪心、嘔吐、電解質異常、筋緊張低下

(児に対する影響): 新生児高マグネシウム血症

鎮静剤(シャント術の前投薬)

薬剤: ジアゼパム(セルシン®、ホリゾン®)

有害反応: (重篤な有害反応) ショック、アナフィラキシー様症状、汎血球減少、無顆粒球症、再生不良性貧血、溶血性貧血、皮膚粘膜症候群、中毒性表皮壊死症、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、QT 延長、心室頻拍(Torsades de Pointes を含む)、心室細動、意識障害、痙攣、間質性腎炎、急性腎不全、間質性肺炎、不全収縮

(児に対する影響): 新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠、黄疸の増強等の症状を起こすことがある

疼痛緩和剤(シャント術の前投薬)

薬剤: ペンタゾジン(ペンタジン® 静注製剤)

有害反応: (重篤な有害反応) ショック、アナフィラキシー様症状、呼吸抑制、依存性、中毒性表皮壊死症、無顆粒球症、神経原性筋障害、痙攣

(児に対する影響): 分娩前に投与した場合、出産後新生児に禁断症状(神経過敏、振せん、嘔吐等)があらわれることがある。

薬剤: リドカイン(キシロカイン®、リドカイン®、フリードカイン® 局麻用製剤)

有害反応: (重篤な有害反応) ショック: 徐脈、不整脈、血圧低下、呼吸抑制、チアノーゼ、意識障害、振戦、痙攣、意識障害、振戦、痙攣、異常感覚、知覚・運動障害、悪性高熱

薬剤: プロカイン(プロカイン®、オムニカイン®、プロカニン® 局麻用製剤)

有害反応: (重篤な有害反応) ショック、血圧低下、顔面蒼白、脈拍の異常、呼吸抑制、振戦、痙攣

抗生剤(シャント術による感染予防)

薬剤: セファゾリン(セファメジンα®)

有害反応: (重篤な有害反応) ショック、アナフィラキシー様症状、汎血球減少、無顆粒球症、再生不良性貧血、溶血性貧血、血小板減少、黄疸、AST・ALT・ALP の上昇、急性腎不全など腎障害、偽膜性大腸炎等の血便を伴う大腸炎、皮膚粘膜症候群、中毒性表皮壊死症、間質性肺炎、PIE 症候群、痙攣等の神経症状

7.3. 有害事象(Adverse Event: AE)/有害反応(Adverse Reaction: AR)の評価

有害事象(Adverse Event: AE)/有害反応(Adverse Reaction: AR)の評価に既存の有害事象共通用語規準を用いない。ただし、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。軽度、中等度、高度の目安を[]に記載した。Gradeを決定する際は、行った治療行為によるのではなく、臨床的に最も近い状態を選択することに注意する(例えば輸液を行ったとしても、予防的要素が強い場合は必ずしも輸液が必要となる grade3ではなく、grade2とする)。

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 高度の 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

なお、以下に注意する。

1. Grade5については原因不明の場合や、突然死など Grade1~4 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使用する。
2. CRF 記載において、有害事象項目ごとに Grade 表記することになっている場合、当該有害事象が発生していない場合も、評価したことを記載することが必要である。有害事象が発生していない場合、便宜上 Grade0 と記載する。

7.4. 有害事象と治療との因果関係および死亡の場合の有害事象との因果関係

AE/AD/ADR とプロトコールで規定された治療内容との因果関係の程度は下記の 6 つのいずれかに分類する。また死亡の場合では、これらの AE/AD/ADR と死亡との因果関係の程度も下記の用語を用いて分類する。但し、死因が NCI-CTC の有害事象と関係ない場合は、「事故 (Accident)、殺人 (Homicide)、腫瘍増悪 (Progressive Disease)、急死 (Sudden Death)、自殺 (Suicide)、不明 (Unknown)」の用語で死因を記載する。

1. definite(certain): 明確に[プロトコール治療との因果関係は、明らか(plausible)で、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等では説明できないもの]
2. probable(likely): 多分、十中八九は[プロトコール治療との因果関係は妥当であり(reasonable)、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等によるものではなさそう(unlikely)なもの]
3. possible: ありそうな[プロトコール治療との因果関係は妥当で(reasonable)あるが、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等でも説明できる]
4. unlikely: ありそうにない[プロトコール治療との因果関係は明らかでなく(improbable)、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等で説明されるもの]
5. not related (unrelated): 関係ない(プロトコール治療との因果関係はなく、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等で明らかに説明できるもの)
6. unassessable (conditional): 分類不能[判断するデータが不十分で、より詳細なデータが必要なもの、又は評価困難なもの]

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

- ・ 以下は治療評価およびモニタリングに必要な項目であり、データ収集を目的とするものである。プロトコール治療を進める上で実地臨床上必要な検査や評価とは必ずしも一致しないことに注意する
- ・ 安全性評価項目で規定する頻度は「〇〇に1回以上」と表現し、「〇〇に1回」が治療評価上標準的な頻度になるようにしている。密な頻度での検査施行は安全性を過小評価することにしかない。そのため実地臨床上の必要性に応じて、担当医判断により、適切に頻度は密にする。低頻度とすることは許容されない
- ・ CRFに記載する項目は、必ず医療記録(カルテなど)に記録する。監査対象となる。
- ・ 以下で使用する用語の一部は「11.1.効果判定するための測定法や指標についての定義」に従う。
- ・ 以下の検査は、全てプロトコール治療施設で行う。

8.1. 治療前評価項目

下記に従って各項目をプロトコール治療開始前までに評価する。下線の項目は登録に必須である。

・登録前4日以内に施行する検査または所見

- 1) 全身状態: 体重、血圧、浮腫
- 2) 内診所見: 破水、出血、Bishop スコア、頸管長
- 3) 尿検査: 尿タンパク、尿糖
- 4) 胎児超音波所見: 単胎・多胎の別、胎児心拍数、胎児頭蓋内石灰化の有無、胎児形態異常の有無、最大羊水深度、推定児体重、胸水貯留の有無(両側それぞれ)、胸水深度(両側それぞれ)、一側胸水断面積(両側それぞれ)、肺胸郭断面積比(L/T 比)、胸水胸郭断面積比(P/T 比)、胎児皮下浮腫・腹水の有無、臍帯動脈血流異常の有無、静脈管血流異常の有無、PLI、三尖弁逆流(TR)、僧帽弁逆流(MR)、心胸郭断面積比(CTAR)、中大脳動脈最大血流速度(MCAPSV)
- 5) 胎児心拍モニタリング(妊娠28週以降)

・登録前2週間(14日)以内に施行する検査または所見

- 6) 母体合併症の有無:心不全、腎不全、呼吸器障害、その他
- 7) 血液型、間接クームス
- 8) 血液感染症検査:胎児感染症(風疹、サイトメガロ、パルボB19、トキソプラズマ)検査
- 9) 血液検査:血算、AST、ALT、TP、CRP

・調査項目

- 10) 血液感染症検査:一般感染症(梅毒、HBV、HCV、HIV)検査
- 11) 胎児染色体異常の有無(超音波診断か、染色体検査結果かは問わない): ダウン症については有無を記載
- 12) TC 施行時の胎児胸水所見(判明している直近のもの):色、混濁の有無、細胞数、リンパ球数
- 13) 妊娠経過:分娩予定日、経産回数、破水歴、胎盤位置
- 14) 胎児胸水に対する治療歴(穿刺術、その他)

8.2. 治療期間中の安全性評価

下記の項目を評価は必須とする。また下記の項目以外で、登録時に存在したもしくは治療開始後生じた他覚症状の異常や血液・随時尿検査での異常は、3日に1回以上評価する。CRFへの記載は評価日ごと評価項目毎に有害事象の程度(Grade)をCRFに記載する(発生してない場合もGrade0として記載)。これにより有害事象の持続期間についての情報を得ることも目的とする。

8.2.1. 術中、術直後の安全性評価項目

・シャント術当日中評価する:

- ・ 疼痛(穿刺部、下腹部)

[Grade1:機能障害のない軽度の疼痛、Grade2:中等度の疼痛;疼痛または鎮痛薬使用による機能障害はあるが、日常生活には支障がない、Grade3:高度の疼痛;疼痛または鎮痛薬使用により日常生活に重大な支障あり、Grade4:活動不能/動作不能]

- ・ 胎児出血
[Grade1:超音波検査で出血をみとめるが、5分以内で止血する軽度の出血、Grade2:止血に5分以上を要するが、胎児機能に影響のない中等度の出血、Grade3:出血により胎児徐脈となるが、児の状態は良好な高度の出血、Grade4:胎児の生命にかかわる]
- ・ 母体出血
[Grade1:出血をみとめるが、5分以内で止血する軽度の出血、Grade2:止血に5分以上を要する中等度の出血、Grade3:輸血を必要とするが保存的治療で管理できる高度の出血 Grade4: 生命にかかわり、出血に対して手術療法を必要とする]
- ・ 胎児徐脈(胎児出血によるものを除く)
[Grade1:単発ですぐ軽快する軽度の徐脈、Grade2:複数回出現するが、軽快する中等度の徐脈、Grade3:高度遷延性徐脈で娩出を余儀なくされるが、児の状態は良好な高度の徐脈、Grade4:胎児の生命にかかわる]
- ・ 破水
[Grade1:破水を認めるが、持続しない軽度の破水、Grade2:破水は持続するが、羊水量が保たれている中等度の破水、Grade3:羊水過少を認める高度の破水、Grade4: 胎児の生命にかかわる]
- ・ 切迫早産
[Grade1:内服治療を要する、Grade2:単剤での点滴治療を要する、Grade3:単剤での通常量を超える使用や多剤併用療法を要する Grade4: 早産]

なお、登録後術前日までの期間は項目設定しない。ただし特に鎮痛・鎮静・睡眠・麻酔などシャント術を行うために行った処置と関連がある場合は CRF 記載する。

8.2.2. 術後の安全性評価項目

妊娠管理に関する検査や評価は、本試験治療が妊娠管理・分娩を含むことから、有効性評価とも言えるが、理想的には産科臨床一般通念上の"通常分娩"までは異常なことが起こらないことが前提であるので、シャント術との関連の有無とは関連が多くなっても、本試験では安全性評価とし、CRFの構造もこれに従う。

・入院中は毎日の理学所見、7日に1回以上以下を評価する。外来管理中は14日に1回以上なお、評価には血液・尿検査、内診(子宮頸管長)、超音波検査、胎児心拍モニタリング(妊娠28週以降)施行する。

- ・ 破水
- ・ 切迫早産
- ・ 羊水過多
[Grade1:最大羊水深度8cm以上10cm未満、Grade2:最大羊水深度10cm以上で母体全身症状なし、Grade3:最大羊水深度10cm以上で母体全身症状を認める、Grade4:母体の生命にかかわる]
- ・ 子宮内感染
[Grade1:一、Grade2:母体の発熱(38℃以上)、悪臭帯下、子宮圧痛のうち2つ以上を認める、Grade3:Grade2に加え、炎症所見(WBC 20,000/mm³以上またはCRP 2.0mg/dl以上)を認める、Grade4:母児の生命にかかわる]
- ・ 妊娠高血圧症候群
[Grade1:軽症 BP140-160/90-110mmHg かつたんぱく尿 300mg/日以上2g/日未満、Grade2:一、Grade3:重症 BP160/110mmHg 以上かつたんぱく尿2g/日以上 Grade4: 母体の生命にかかわる]
- ・ 常位胎盤早期剥離
[Grade1:胎盤剥離が部分的で母体、胎児の状態が安定している、Grade2:一 Grade3:娩出を余儀なくされるが、母体ならびに胎児の状態は良好 Grade4: 母体または胎児の生命が脅かされる]
- ・ 胎児機能不全
[Grade1:CTGの異常を認めるが、すぐ回復する、Grade2:一 Grade3:娩出を要するCTGの異常をみとめる、Grade4: 胎児の生命にかかわる]
- ・ カテーテル脱落(全留置チューブそれぞれについて)
[Grade1:カテーテルの先端が胎児胸壁内に埋没している Grade2:カテーテルが子宮内に脱落 Grade3:カテーテルが胎児胸腔内に脱落しているが胎児に状態に影響なし Grade4:カテーテルが胎児の体内にあり、生命が脅かされる]