

8.2.3. 分娩時の安全性評価項目

分娩管理に関する検査や評価は 8.2.2.同様、本試験治療が妊娠管理・分娩を含むことから、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。

- ・ 分娩時出血
[Grade1: 500ml 以上 1000ml 未満、Grade2: 1000ml 以上だが輸血を必要としない、Grade3: 出血が大量で輸血を必要とする、Grade4: 出血が大量で子宮摘出を必要とする]
- ・ 癒着胎盤の有無
[Grade1: 胎盤癒着あるが胎盤用手剥離が可能で出血は多くない、Grade2:胎盤用手剥離が可能だが、出血量が多い、Grade3: 胎盤用手剥離が可能だが、出血が大量で輸血を必要とする、Grade4: 胎盤が剥離できない、または子宮摘出を必要とする]

8.3. 治療期間中の有効性評価

8.3.1. 術中の有効性評価項目

- ・シャントチューブ留置が終了した直後に評価する
 - ・ドレナージ流の有無

8.3.2. 1回のシャント術後妊娠中の有効性評価項目

術後 1 日、3~4 日、7±1 日、以降入院中は 7 日に 1 回以上、外来管理中は 14 日に 1 回以上評価する。1 回のシャント術を規準に、この評価間隔で評価する。つまり追加シャント術を施行した場合は前回のシャント術を規準とすると 7 日に 1 回以上となっても、新たに追加シャント術施行日を規準として 1 日、3~4 日・・・と考える。

* は超音波所見により確認の項目

- ・ 超音波検査: 胸水貯留の有無(両側それぞれ)、最大羊水深度、胸水深度(両側それぞれ)、一側胸水断面積(両側それぞれ)、全胸水断面積、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、一側胸水臨床評価、胸水臨床評価、胎児水腫徴候評価、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)

8.4. 治療終了後の安全性評価

以下の他、自他覚症状の異常、血液・尿検査の異常が存在する場合はそれを CRF に記載する。

母体に関する項目:

- ・妊娠中は「8.2.2. 術後の安全性評価項目」と同じとする。分娩時は「8.2.3. 分娩時の安全性評価項目」と同じとする。以下は分娩後 5 日目に評価する:
 - ・ 浮腫:四肢
[Grade1:軽度の圧痕、Grade2: 高度の圧痕、Grade3: 日常生活に支障、Grade4: 生命を脅かす]
 - ・ 高血圧
[Grade1:140-159/90-109mmHg、Grade2:160/110mmHg 以上、Grade3: 薬物療法を要する、Grade4: 生命を脅かす]

児に関する項目:

- ・生後 28 日以内、かつ、児が入院期間中は 7 日に 1 回以上評価する
 - ・ 感染
[Grade1: 体温が一時的に高くなるが持続しないなど介入の必要はない、Grade2: 抗生剤投与は行うが持続的な使用は必要ない、Grade3: 抗生剤の持続投与が必要、菌血症、Grade4: 抗生剤以外に呼吸循環維持に介入が必要、致命的]
 - ・ 黄疸
[Grade1:治療の必要なし、Grade2: 光線療法を行うが短期間、Grade3: 長期間の光線療

法が必要 Grade4: 交換輸血が必要、致命的]

- ・生後 28 日の時点で評価する
 - ・ 体重増加不良
 - [Grade1: 出生体重を越えない、Grade2: 体重減少傾向が横ばいとなる、Grade3: 体重減少傾向が持続、Grade4: 体重減少傾向が持続し、生命が脅かされる]
- ・児の入院期間中に 1 回以上評価する
 - ・ 未熟児網膜症の有無(32 週未満で出生の児のみ)
 - [Grade1: 眼底所見で境界線の形成または隆起 Grade2: 網膜外線維血管増殖 Grade3: 部分的網膜剥離 Grade4: 網膜全剥離]
 - ・ 中枢神経障害
 - [Grade1: 症状ないが、画像上の異常をみとめる Grade2: 体動が少ないなど軽度の症状を認める Grade3: けいれんを伴う Grade4: 呼吸抑制または動作不能]

8.5. 治療中止後、妊娠中の有効性評価

- ・治療終了後、1 週間に 1 回以上評価する。評価項目は 8.3.2 と同じ。

8.6. 治療中止し分娩後、もしくは、治療完了後の有効性評価

- ・分娩に関する項目: 生産・死産の別、分娩日、分娩週数、分娩理由、分娩様式、児性別、出生時体重、Apgar スコア
- ・児出生後 24 時間以内に評価する(すべて児に関する項目)
 - ・ 超音波検査: 胸水貯留の有無、LVEF、LVFS、左室内径(LVDd)
 - ・ 血清検査: CK、BNP(臍帯血)、
 - ・ 動脈血ガス: PaO₂* (呼吸器管理がない場合はSp O₂)
 - ・ 胸部 X 線: 肺低形成を疑う所見の有無(ベル型胸郭、肺含気低下など)
 - ・ 呼吸機能検査: FiO₂*, 平均気道内圧*
- * PaO₂、FiO₂、平均気道内圧は呼吸器設定後最初の測定値とし、可能な限り同時とみなせる時間内に測定する。
- ・児の入院中 1 週間に 1 回以上評価する:
 - ・ 胸部 X 線: 胸水貯留の有無

8.7. 後治療に関する項目

- ・ 新生児に関する項目: シヤントチューブの状態、脱落シヤントチューブがある場合の対処(用手除去、局所的外科治療、開胸を要する外科治療、それ以外)、胸水ドレナージの有無、カテコラミン継続投与の有無、胸水持続ドレナージを不要と判断した日、胸水ドレナージ終了日(複数回)、その他の胎児胸水に対する治療の有無(食事療法、オクトレオチド、ステロイドなど)、呼吸器管理の有無、呼吸器管理不要と判断した日、呼吸器管理終了日、CPAP 管理の有無、CPAP 管理不要と判断した日、CPAP 管理終了日(複数回)、酸素投与の有無、酸素投与不要と判断した日、酸素投与最終日(複数回)、退院日
- ・ 母体に関する項目: 退院日

8.8. スタディカレンダー

評価項目		登録前	登録前 14日 以内	登録前 4日 以内	プロトコール治療中、妊娠期間					妊娠 中治 療了 後	分娩 時	分娩 後24 時間 以内	分娩 後
					第1 日	第2 日	第3 日 (15 日)	第4 日 (16 日)	第5 日 (17 日)				
理学所見													
体重				○									
内診所見													
Bishopスコア				○				○	◎	◎			
子宮頸管長				○				○	◎	◎			
臨床検査													
尿検査	尿蛋白, 尿糖			○				○	◎	◎			
血液検査	血算, AST, ALT, TP, CRP		○					○	◎	◎			
血液型	血液型, 間接クームス		○										
血液感染症検査	一般感染症 (TP, HBV, HCV, HIV)	○											
	胎児感染症 (風疹, CMV, パルボB19, トキソプラズマ)		○										
染色体検査	胎児染色体異常の有無(※)	○											
胎児検査													
胎児超音波所見	単児・多児の別, 胎児心拍数胎児頭蓋内石灰化, 胎児形態異常の有無			○									
胎児心拍モニタリング				○	☆			○	◎	◎	○		
胎児胸水所見	色細胞数リンパ数	○											
安全性評価													
自他覚症状													
母体状態	血圧, 浮腫			○				○	◎	◎			◎
	破水			○	☆			○	◎	◎			
	出血			○									
	疼痛, 穿刺部出血				☆								
	切迫早産				☆			○	◎	◎			
	羊水過多							○	◎	◎			
	子宮内感染							○	◎	◎			
胎児状態	常位胎盤早期剥離の有無							○	◎	◎			
	分娩時出血, 癒着胎盤										○		
出生児状態	胎児出血				☆								
	胎児徐脈				☆								
	胎児機能不全							○	◎	◎	○		
	カテーテル脱落の有無				☆			○	◎	◎	○		
有効性評価	感染症, 体重増加, 黄疸												△
	未熟児網膜症・中枢神経障害の有無, カテーテルに対する処置による有害事象の有無												○
ドレナージ流の有無													
超音波検査	最大羊水深度, 推定児体重, 胸水貯留の有無, 胸水深度, 一側胸水断面積, L/T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, PLITR, MRCTAR, MCAPCV				☆								
出生児状態	理学所見												☆
	超音波検査												☆
	血清検査												☆
	血ガス												☆
	胸部X線												☆
呼吸機能検査												◎	

評価項目	登録前	登録前 14日 以内	登録前 4日 以内	プロトコル治療中、妊娠期間						妊娠 中治 療終 了後	分娩 時	分娩 後24 時間 以内	分娩 後
				1日	2日	3日	4日	5日	6日				
調査項目													
母体合併症の有無	心不全腎不全呼吸障害その他	○											
妊娠経過	分娩予定日、経産回数、破水歴 退院日	○											
胎児胸水に対する治療	治療法(穿刺術、ドレナージ、その他) 治療日 穿刺回数、治療日、使用シャント チューブの種類、麻酔薬、抗生剤、開 始時間、終了時間、その他の併用療 法など	○						○					○
分娩関連	生産・死産の別、分娩週数、分娩様 式												○
新生児に対する治療	脱落シャントチューブがある場合の対 処、胸水ドレナージ、呼吸器管理、 CPAP管理、酸素投与、その他の胎児 胸水および呼吸不全に対する治療												○
新生児関連	胸水持続ドレナージを不要と判断した 日、胸水ドレナージ終了日、呼吸器管 理不要と判断した日、呼吸器管理終 了日、CPAP管理不要と判断した日、 CPAP管理終了日、酸素投与不要と 判断した日、酸素投与最終日、退院 日												○
記録用紙提出													
適格性確認票	登録時												
治療前報告	登録後2週間以内												
治療経過記録(1)	プロトコル治療中止/完了後 2週間以内												
治療経過記録(2)	母体及び新生児退 院後2週間以内												
治療終了報告	プロトコル治療中止/完了後2週間以内												
追跡調査報告	登録後、追跡終了まで年2回定期的にデータセンターから郵送												

評価の指定表示：○→少なくとも1回以上、◎→7日に1回以上、△→3日に1回以上、☆→24時間以内

9. データ収集

9.1. 記録用紙 (Case Report Form:CRF)

9.1.1. 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙(Case Report Form : CRF)と提出期限は以下のとおり。

- 1) 適格性確認票 — データセンターに FAX
- 2) 治療前報告 — 登録後 2 週間以内
 - 2)-1 背景因子(母体)
 - 2)-2 背景因子(胎児)
 - 2)-3 治療前検査
- 3) 治療経過記録 — プロトコル治療中止/終了後 2 週間以内
 - 3)-1 治療(シャント術)
 - 3)-2 検査有害事象
 - 3)-3 毒性評価
- 4) 治療終了報告 — プロトコル治療中止/終了後 2 週間以内
- 5) 後治療報告 — 出生後 6 週間以内
 - 5)-1 分娩所見
 - 5)-2 新生児所見
- 6) 追跡調査 — 追跡調査依頼書に記載された期限内に

- ・「1)適格性確認票」は、試験開始前に予めプロトコルとともに研究事務局から各施設に配布される。臨床研究センターホームページ(<http://www.ncchd.go.jp/ccr/>)にても入手できる
- ・「2)治療前記録」～「5)治療評価報告」は、登録後、データセンターより被験者基本情報(登録番号、施設名など)がプレプリントされた記録用紙が郵送される。登録後 5 日経過しても郵送されてこない場合、あるいは記録用紙を紛失・破損した場合は、再発行可能なためデータセンターに電話などで連絡する
- ・「6)追跡調査」は、データセンターで行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される

9.1.2. 記録用紙の送付方法

- ・登録適格性確認票を除き、すべての CRF はデータセンターに郵送もしくは直接届ける。登録時の登録適格性確認票および登録確認通知のみ、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信とする。
- ・被験者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF 送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、被験者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いない。

9.1.3. 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ー分類等の不備が判明した場合、「8.評価項目・臨床検査・評価スケジュール」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者の医学的・経済的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。プロトコル本文の改訂を要さない記録用紙の修正はプロトコル改訂としない。記録用紙の修正に関する施設 IRB への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

10. 有害事象の報告

“重篤な有害事象”または“予期されない有害事象”が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局へ通知、報告する。通知、報告書式は臨床研究センターホームページ(<http://www.ncchd.go.jp/ccr/>)にて入手できる。なお、薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先:厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX:03-3508-4364。書式は <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>)、臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第255号 <http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>)にもとづく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの医療機関の規定に従って各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

10.1. 発現通知、報告義務のある有害事象

10.1.1. 発現通知および有害事象報告の義務がある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は発現通知および報告を行う対象となる。

① プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から30日以内の死亡

プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から30日以内であれば発現通知を行う対象となる。

(「30日」とは、最終プロトコール治療日を day0 とし、その翌日から数えて30日を指す)

なお、本試験開始後に、通知頻度が多く、かつ、周知の必要性が乏しい内容が多い場合には、「30日」という規準を再検討する場合がある。

② 生命を脅かす、かつ、予期されない有害事象

「7.2. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されていない Grade4 の有害事象。

プロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものが発現通知の対象となる。

なお、「羊水塞栓」については、②として扱う。

10.1.2. 報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象で、プロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものは報告の対象とする。

① 最終プロトコール治療日から31日以降の死亡

明らかな原病死は該当しない。

② 生命を脅かすもの、かつ、予期される有害事象

「7.2. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されている有害事象。

③ 治療のため入院または入院期間の延長が必要、かつ、予期されないもの

「7.2. 予期される有害反応」のいずれにも記載されていない Grade3 の有害事象。

④ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、かつ、予期されないもの

「7.2. 予期される有害反応」のいずれにも記載されていない「永続的または顕著な障害・機能不全」と判断される有害事象。

⑤ 先天異常を来すもの、かつ、予期されないもの

「7.2. 予期される有害反応」のいずれにも記載されていない「先天異常を来す」と判断される有害事象。本試験治療では想定されない。

※なお、10.1.1.の①②、10.1.2.の①～④のいずれにも該当しないが、研究グループで共有すべきと思われる重要な情報と判断されるものは⑥と分類して報告する。

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

発現通知および報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは担当医が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

10.2.1. 発現通知

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 72 時間以内に「発現通知書」に記載する内容を参考に、研究事務局へ通知する。速やかに情報を伝えることを優先させるため、通知方法(FAX、電話など)は問わない。

「発現通知」記載内容：施設名、症例登録番号、研究責任者氏名(ID)、記載日、最も重要な有害事象の分類と程度と発生日、プロトコル治療との因果関係、プロトコル治療中止／継続の判断と決定日、有害事象発現から現在までの経過概略、その他重要な医療上の問題(研究事務局が施設研究責任者からの情報を用いて記載)

10.2.2. 報告

施設研究責任者は「AE 報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した症例報告(A4 自由書式)を別紙として作成し、両者を有害事象発生確認から 15 日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。

「AE 報告書」記載内容：施設名、症例登録番号、研究責任者氏名(ID)、記載日、すべての有害事象の分類と程度および有害事象が確認された最初の日、有害事象発現から現在までの経過(発現前の母体・胎児または新生児の状態(母体の全身状態、胎児の超音波所見、新生児の全身状態)、発現時の妊娠週数、発現時の母体・胎児または新生児の全身状態と胸部所見、発現時の術回数、発現時対応、転帰および現在の状況、重要な併用薬や処置など)、プロトコル治療との因果関係、プロトコル治療中止／継続の判断と決定日、その他重要な医療上の問題(以上施設研究責任者記載内容)、発現した有害事象に対して既知の情報と比しての考察(研究事務局記載内容)。

10.3. 研究代表者/研究事務局の責務

10.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から通知、報告を受けた研究事務局は、研究代表者へ連絡するとともに、通知、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを研究代表者とともに判断し、必要に応じて登録の一時停止や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。この場合の対策は、効果・安全性評価委員会の承認を必要としない。施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書(FAX・郵送・電子メール)による連絡も行う。オペレーションセンター安全性情報担当へは施設からの通知、報告それぞれについて、所定の書式(「発現通知書」、「AE 報告書」)を用いて、通知、報告を受けてから 5 日以内に FAX もしくは郵送する。

10.3.2. 有害事象への対策の検討

研究事務局は、研究代表者や研究グループと相談の上、試験中止/続行、プロトコル・CRF 変更やモニタリング方法変更の必要性について判断し、すみやかに対応を決定する。決定内容は「AE 対応報告書」に記載し、速やかに FAX もしくは郵送でオペレーションセンター安全性情報担当へ送付する。「AE 対応報告書」提出については、有害事象内容や対策内容によりかかる日数が異なるため、有害事象発生確認からの日数での規定はしないが、できるだけ「AE 報告書」がオペレーションセンターに送付された日から 30 日を超えないようにする(30 日を目的にオペレーションセンターが督促を行う場合もある)。

「AE 対応報告書」に記載した対策は、効果・安全性評価委員会の承認後発行することが可能となる。なお、10.3.1.で行った緊急度が高く、登録症例の安全性を確保するための即時的な対策の継続・中止についても「有害事象対応報告」に記載し、効果・安全性評価委員会の承認を得る。

「AE 報告書」には、10.1.1 ①の 30 日以内の死亡、10.1.2. ①の 31 日以降のプロトコル治療と関連が否定で生かない死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び、10.1.2 ②予期される重篤な有害事象については、個々の被験者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察が必要となる。

10.3.3. 対策内容および対策開始する日程についての施設研究者への通知

研究事務局は、効果・安全性評価委員会の審査結果の内容を研究代表者および試験参加全施設の施設研究責

任者に文書にて通知する。勧告に対しては、研究代表者や研究グループと相談し必要な対応を行う。「AE 対応報告書」とは異なる内容の、試験中止/続行の決定、プロトコル等の変更による改訂・改正が新たに生じた場合などは効果・安全性評価委員会に審査依頼を提出する。

10.3.4. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際し、研究代表者/研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートに対する研究グループの検討結果記載箇所に明記する。

10.4. オペレーションセンター・データセンターの責務

10.4.1. 効果・安全性評価委員会への提出と報告書の保管

研究事務局から「発現通知報告書」、「AE 報告書」、「AE 対応報告書」のいずれを受け取った場合も、オペレーションセンター安全性情報担当は報告書を保管し、データセンター試験担当データマネージャーは「AE 報告書」の内容を適切にモニタリングレポートに反映する。効果・安全性評価委員会審査は「AE 対応報告書」が提出された後、安全性情報担当から委員会事務局に依頼して行う。試験担当データマネージャーは承認された「AE 対応報告書」の内容を研究グループの検討結果記載箇所に明記する。

10.5. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会には、「発現通知報告書」(オペレーションセンターに送付されている場合)、「AE 報告書」、「AE 対応報告書」が提出される。委員会は研究グループの有害事象対策が適切かどうかを審査し、承認または必要な勧告をおこなう。安全性情報担当は審査結果を研究事務局に郵送にて通知する。なお、「AE 対応報告書」が臨床研究センターを受け取った後、受領日から 10 日以内に効果・安全性評価委員会の審査が行われる。

11. 効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 効果判定するための測定法や指標についての定義

11.1.1. 胎児胸水に関する超音波所見の定義

- **胎児四腔断面の定義**
超音波検査にて胎児の心臓の四腔が描出される時の超音波画像を胎児四腔断面とする。
- **胸水深度の定義**
超音波検査上、胎児四腔断面において、胸膜中隔と交差しない様に、胎児胸壁から胎児胸壁の接戦方向に垂直に延ばし胎児肺もしくは心臓に至るまでの距離の最大値を胸水深度と定義する。
- **一側胸水断面積の定義**
超音波検査上、胎児四腔断面において、一側の胎児胸郭内の胸水部の断面積と定義する。
- **全胸水断面積の定義**
超音波検査上、胎児四腔断面において、胎児胸郭内の胸水全体の断面積と定義する。
- **肺胸郭断面積比の定義**
超音波検査で胎児四腔断面において測定した、両側の胎児肺断面積の和と胎児胸郭内の断面積の比の値(両側肺断面積和/胸郭断面積)を肺胸郭断面積比(L/T比)と定義する。
- **胸水胸郭断面積比の定義**
超音波検査で胎児四腔断面において測定した、両側の胸水の断面積和と胸郭断面積の比の値(胸水断面積/胸郭断面積)を胸水胸郭断面積比(P/T比)と定義する。

11.1.2. 胎児心機能・循環状態に関する超音波所見の定義

- **臍帯動脈血流異常**
臍帯動脈拡張期血流の途絶または逆流
- **静脈管血流異常**
静脈管血流の逆流
- **PLI(Preload Index)**
下大静脈血流において、収縮期逆流最大血流速度と拡張期逆流最大血流速度の比(収縮期逆流最大血流速度/拡張期逆流最大血流速度)と定義する。
- **心胸郭断面積比(CTAR)**
四腔断面において測定した、心臓の断面積と胸郭の断面積の比(心臓断面積/胸郭断面積)と定義する。

11.2. シャント効果判定(Response Evaluation Criteria for Shunting)

11.2.1. 一側胸水臨床評価

評価対象側の胎児胸腔に対して、超音波検査上、直近のシャント術施行前に比しての、胸水量の変化について医師が臨床的に判断する。これは以下のいずれかに分類する。

1. 消失: 胸水をほとんど認めない
2. 軽快: 胸水量の明らかな減少を認める
3. 不変: 胸水量の減少も増量も認めない
4. 増悪: 胸水量の明らかな増量を認める
5. 評価不能: 超音波検査未施行もしくは何らかの理由で胸水量の変化を判断できない

11.2.2. 全胸水臨床評価

両側の胸腔全体に対して、超音波検査上、直近のシャント術施行前に比して、全胸水量の変化についての医師の臨床的に判断する。これは以下のいずれかに分類する。なお、一側の胸水の増減を考慮する必要はなく、一側胸水臨床評価とは異なってもかまわない。

1. 消失：胸水をほとんど認めない
2. 軽快：胸水量の明らかな減少を認める
3. 不変：胸水量の減少も増量も認めない
4. 増悪：胸水量の明らかな増量を認める
5. 評価不能：超音波検査未施行もしくは何らかの理由で胸水量の変化を判断できない

11.2.3. 胎児水腫徴候評価

評価対象の胎児に対して、超音波検査上、直近のシャント術施行前に比して、胎児皮下浮腫および胎児腹水の総合的な変化についての医師の臨床的な判断。これは以下のいずれかに分類するが、1から4の順に判定していく。下表は以下の定義を図解したものである。

1. 水腫なし：皮下浮腫、腹水のどちらもほとんど認めない
2. 増悪：皮下浮腫、腹水が新たに出現、または、皮下浮腫もしくは腹水の少なくともどちらかの明らかな進行を認める
3. 軽快：皮下浮腫または腹水のどちらかの明らかな程度の減少。または皮下浮腫かつ腹水を認める場合にどちらかをほとんど認めなくなった
4. 不変：皮下浮腫、腹水の程度の大きな変化を認めない
5. 評価不能：超音波検査未施行もしくは何らかの理由で皮下浮腫、腹水の変化を判断できない

胎児水腫徴候判定規準

	腹水	増悪	不変	軽快	水腫なし
皮下浮腫					
増悪	増悪	増悪	不変	不変	不変
不変	増悪	不変	軽快	軽快	軽快
軽快	不変	軽快	軽快	軽快	軽快
水腫なし	不変	軽快	軽快	軽快	水腫なし

11.2.4. シャント総合効果

評価対象の胎児に対して、超音波検査上、直近のシャント術施行前に比して、胸水評価、胎児水腫徴候評価を総合的な変化についての医師の臨床的な判断。これは以下のいずれかに分類する。

シャント総合効果判定基準

	水腫徴候	増悪	不変	軽快	消失
全胸水					
増悪	増悪	増悪	判定不能	判定不能	判定不能
不変	増悪	不変	判定不能	判定不能	判定不能
軽快	判定不能	判定不能	軽快	軽快	軽快
消失	判定不能	判定不能	軽快	寛解	寛解

11.3. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、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。ただし、定期モニタリングの集計においては、不適格の判定、プロトコル治療実施の有無についての情報の確実性に欠けるため、全登録例を用いる。

11.3.1. 全登録例

「5.1.登録の手順」に従って登録された被験者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

11.3.2. 全適格例

全登録例から、研究グループでの検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。

担当医・施設コーディネーター・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。

研究グループによる「不適格例」の決定に際しては、最終解析においては代表者の承認を要するが、中間解析や定期モニタリング、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、全適格例に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

11.3.3. 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を「全治療例」とする。

プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定してよい。

11.3.4. 全胸腔

全適格例のうち、シャント術を施行した全胸腔。登録後プロトコル治療開始前にプロトコル治療中止となった場合はシャント術を「施行した」としない。

11.3.5. 全シャント術

全適格例に行った全シャント術

11.4. エンドポイントの定義

中間解析、最終解析で算出するエンドポイントの定義を以下に示す。解析法や解析対象については12章を参照。

11.4.1. Primary Endpoint: 児が出生後28日以上生存した割合

全適格例を分母とし、出生後28日以上生存した児をもつ被験者数を分子とした割合。

中間解析時は、出生後生存しているが28日に満たない児が存在する場合、児の生死が不明な場合がある。この例については分母、分子より除いて算出する。

11.4.2. Secondary Endpoints (有効性評価)

- 術翌日にドレナージ効果がみられた割合

中断したシャント術を除く全シャント術を分母とし、術翌日の一側胸水臨床評価で「軽快」または「消失」と判断されたシャント術を分子とした割合。

- 1回のシャント術によって胎児水腫徴候が軽減した割合

あるシャント術に対してシャント術施行日から次のシャント術施行日前日もしくは分娩日までの早いほうまでの期間をシャント術間とした場合、中断したシャント術を除く全シャント術を分母とし、シャント術間の胎児水腫徴候評価で一回以上「軽快」または「水腫なし」と判断されたことがあるシャント術を分子とする割合。なお次のシャント術は中断したかしなかったかによらない。

- プロトコル治療によって胎児水腫徴候が軽減した割合

全胸腔を分母とし、プロトコル治療終了日を含む最終の胎児水腫徴候評価で「軽快」または「水腫なし」と判断されたことがあるシャント術を分子とする割合。

- 生後24時間以内にカテコラミンの継続投与開始が不要であった割合

全適格例を分母とし、生後24時間以内にカテコラミンの継続投与を開始することが無かった児の数を分子とする割合。

- 生産児が呼吸器管理不要となる期間

全適格例のうち生産した例を対象に、出産日を起算日として、呼吸器管理不要と判断した日をイベント発生日とする期間。出産日に呼吸器管理を開始したかどうかにより起算日を変更しない。死亡および最新の調査で呼吸器管理を終了していない場合はそれぞれ死亡日および最終調査日で打ち切りとする。また副次的に、死亡をネガティブイベントに変更した場合、「呼吸器管理不要と判断した日」を「CPAP管理もしくは呼吸器管理不要と判断した日」に変更した場合についても求める。この場合、以下の項目についても「呼吸器管理」を「CPAP管理もしくは呼吸器管理」に変更する。

- ・ 呼吸器管理を不要と判断した日は必ずしも挿管チューブ抜去日ではなく、実際の挿管チューブを抜去した日が呼吸器管理不要と診断した日の翌日以降となった場合も、呼吸器管理不要とした診断日をイベント発生日とする。

- ・ 挿管チューブトラブルや定期的なチューブ入れ替えにより、呼吸器管理が不要と判断する前にチューブ抜去が必要となった後、チューブ再挿入の判断を保留とした結果、再挿入を行わず挿管チューブ再挿入不要と判断した場合は、このチューブ不要と判断した日をイベント発生日とする。この場合に、最初にチューブ再挿入不要と判断した後、要因によらず結果としてチューブ再挿入が必要となった場合も、結果ではなく、医師がチューブ再挿入不要と判断した最初の日をイベントとする。
- ・ 挿管チューブトラブルや定期的なチューブ入れ替えにより、呼吸器管理が不要と判断する前にチューブ抜去が必要となった後、チューブ再挿入の判断を保留とした結果、チューブ再挿入必要と判断した場合も、チューブ再挿入後、医師が呼吸器管理不要と判断した最初の日をイベント発生日とする。
- ・ 児が生直後呼吸器管理不要、もしくは、不要と判断した場合は、児の出生日をイベント発生日とする。

(生産児が酸素投与不要となる期間)

「呼吸器管理不要となる期間」において、イベント発生日を「酸素投与を終了した日の翌日」に変更した場合、打ち切りも同じ。副次的に死亡をネガティブイベントに変更した場合についても求める。これは「呼吸器管理不要となる期間」に対する参考評価とする。この場合も「生産児が呼吸器管理不要となる期間」と同様のイベントの定義とする。

● プロトコル治療の奏効割合

全適格例を分母とし、プロトコル治療終了直近のシャント総合効果が「軽快」もしくは「寛解」であった例を分子とする割合

● 分娩週数

全適格例のうち生産した例の分娩週数。35週以降に分娩できた割合と分娩週数中央値、4分位点も算出する。

● 分娩様式

生産・死産にかかわらず、分娩した全適格例を対象に、分娩様式毎の例数を算出。

● 治療完了割合

全適格例を分母とし、プロトコル治療完了した例を分子とする割合

● 児生存期間

全適格例を対象に、登録日を起算日とし、あらゆる原因による胎児死亡もしくは生後の児の死亡をイベントとした生存期間。追跡不能および最新の調査で生存している場合は、最終生存確認日をもって打ち切りとする。

● 生後入院期間

全適格例のうち生産した例を対象に、出産日を起算日として、退院日をイベント発生日とする期間。死亡および最新の調査で入院中の場合はそれぞれ死亡日および最終調査日で打ちきりとする。

● 生後胸水貯留期間

全適格例のうち生産した例を対象に、出産日を起算日として、胸水持続ドレナージ不要と判断した日をイベント発生日とする期間。最新の調査で胸水持続ドレナージ不要と判断されていない生存例については、最終生存確認日をもって打ち切りとする。

- ・ 胸水ドレナージチューブを抜去した日は必ずしも挿管チューブ抜去日とは一致しない。実際の胸水ドレナージのチューブを抜去した日が胸水ドレナージ不要と診断した日の翌日以降となった場合も、胸水ドレナージ不要とした診断日をイベント発生日とする。
- ・ 胸水ドレナージが閉塞したなどチューブトラブルにより、胸水ドレナージが不要と判断する前にチューブ抜去が必要となった後、チューブ再挿入の判断を保留とした結果、再挿入を行わず挿管チューブ再挿入不要と判断した場合は、このチューブ不要と判断した日をイベント発生日とする。この場合に、最初にチューブ再挿入不要と判断した後、要因によらず結果としてチューブ再挿入が必要となった場合も、結果ではなく、医師がチューブ再挿入不要と判断した最初の日をイベントとする。
- ・ 胸水ドレナージが閉塞したなどチューブトラブルにより、胸水ドレナージが不要と判断する前にチューブ抜去が必要となった後、チューブ再挿入の判断を保留とした結果、チューブ再挿入必要と判断した場合も、チューブ再挿入後、医師が胸水ドレナージ不要と判断した最初の日をイベント発生日とする。
- ・ 児が生直後胸水ドレナージ不要で、胎児胸水—羊水腔シャントチューブ抜去後、胸水ドレナージチューブの挿入が不要だった、もしくは、不要と判断した場合は、児の出生日をイベント発生日とする。

11.4.3. Secondary Endpoints (安全性評価)

- **有害事象（有害反応）発生割合**

対象とする集団の全治療例を分母とし、一定期間に対して、有害事象が発生した被験者（児を対象とした有害事象も含む）を分子とする割合。Grade 定義のある有害事象は Grade 毎の頻度を求める。一定期間とは①シャント術中、②妊娠中（シャント術後プロトコール治療中＋プロトコール治療中止後妊娠中）、③分娩時、④生後（プロトコール治療中止後分娩後＋プロトコール治療完了後）のことを意味し、それぞれに算出する。

上記以外の有害事象（毒性）については、有害事象が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

- **重篤な有害事象発生割合**

対象とする集団の全治療例を分母として、以下のいずれかの重篤な有害事象が児および本人にひとつ以上観察された数を分子とする割合。

1) プロトコール治療期間中、あるいは最終シャント術施行日から 30 日以内の全ての死亡。

（死因は治療との因果関係を問わない）

2) 最終シャント術施行日から 31 日以降ではあるが、治療との因果関係を否定できない死亡。

3) Grade 4 の有害事象（切迫流産を除く）

両側胸水・片側胸水それぞれについても算出する。両側胸水であっても治療開始時は片側しか治療対象でなかった場合も両側胸水とする。

- **児あたりのシャント術施行回数**

全適格例に対して、シャント術を施行した回数を集計。中央値も算出する。

- **シャント術中断の割合**

全シャント術を分母とし、中断したシャント術を分子とする割合。

- **カテーテルトラブルの割合**

全シャント術を分母とし、シャント術後の再貯留数（一側胸郭で 1 人に 2 回までの再貯留）とカテーテル脱落した数の和を分子とする割合。カテーテル脱落のみを分子とする「カテーテル脱落の割合」も算出。

- **シャント術施行後 1 週間以内の娩出割合**

全シャント術を分母とし、1 週間以内に、児が死産・生産にかかわらず、娩出した（分娩開始ではない）数を分子とする割合

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

本試験は、みなし標準とされる本試験治療について、有効性、安全性に関してより精度の高い情報を得ることが主たる目的である。

Primary endpoint である児が出生後 28 日以上生存した割合を算出し、その 90%信頼区間の推定を二項分布に基づく正確な方法により行う。

また、参考までに、観察された割合に基づき「真の 28 日生存割合が、無効と判断する閾値(P0)以下である」という帰無仮説(H0)の検定を二項分布に基づいて行う。帰無仮説が棄却されれば試験治療を有効と判断する。2.6 より、28 日生存割合の閾値(P0)は 50%、有意水準は片側 5%とする。

主たる解析は、全参加者が出産後 28 日を経過した時点(最終登録後 25 週以内)をめどに臨床研究センターデータセンターが行い、解析結果を「主たる解析レポート」としてまとめ、臨床試験審査委員会に提出する。

評価対象は、グループでの検討を経て決定した不適格例を除く全適格例(12.2.2.)とするが、全登録例(12.2.1.)での集計も参考として行う。

12.2. 中間解析と試験の早期中止

12.2.1. 中間解析の目的と時期

安全性のモニタリングおよび有効性の確認を目的とした中間解析を登録開始後 1 年時に行う。無効中止は想定しないため、登録休止は予定せず、有効性評価についても有意水準の多重性の調整は行わない。

12.2.2. 中間解析の方法

中間解析は 12.2.1 に準じて臨床研究センター データセンターで行う。データセンターは胎児死亡数、新生児死亡数の集計および有害事象の集計を行う。中間解析の詳細については、統計担当者が研究代表者・研究事務局と協力して、中間解析の時点までに解析計画書を作成する。

評価対象は、グループでの検討を経て決定した不適格例を除く全適格例(12.2.2.)とするが、全登録例(12.2.1.)での集計も参考として行う。

12.2.3. 中間解析結果の報告と審査

中間解析結果は中間解析レポートとしてデータセンターより効果・安全性評価委員会に提出される。効果・安全性評価委員会は、会議により試験継続に関して承認し、研究代表者に伝達する。

中間解析レポートの審査により、効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。試験を中止または試験の一部変更を行う場合には、研究代表者は効果・安全性評価委員会に「試験中止許可願い」または「プロトコール改訂願い」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表者は試験を中止または試験の一部を変更することができる。

研究代表者は効果・安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てができるが、効果・安全性評価委員会との間で意見の調整ができなかった場合、研究代表者が最終判断を行うが、結果公表の際には、効果・安全性評価委員会の勧告を記載することを必須とする。

12.3. Secondary endpointsの解析

12.3.1. 安全性のsecondary endpointsの解析

安全性の Secondary endpoints は児あたりのシャント術施行回数、シャント術中断の割合、カテーテルトラブルの割合、シャント術施行後 1 週間以内の娩出割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合である。

児あたりのシャント術施行回数、シャント術中断の割合、カテーテルトラブルの割合、シャント術施行後 1 週間以内の娩出割合は片側胸水、両側胸水それぞれについても集計する。両側胸水であっても治療開始時は片側しか治療対象でなかった場合も両側胸水とする。重篤な有害事象発生割合の分母は全治療例であるが、有害事象の発生割合は胎児、母体それぞれについて集計する。

信頼区間は全て 90%とする。割合の区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。

12.3.2. 有効性のsecondary endpointsの解析

有効性の Secondary endpoints は術翌日にドレナージ効果がみられた割合、1 回のシャント術によって胎児水

腫徴候が軽減した割合、プロトコル治療によって胎児水腫徴候が軽減した割合、生後 24 時間以内にカテコラミンの継続投与を開始した割合、生後 24 時間以内にカテコラミンの継続投与開始が不要であった割合、生産児が呼吸器不要となる期間、プロトコル治療の奏効割合、治療完了割合、分娩週数、分娩様式、児生存期間、生後入院期間、生後胸水貯留期間である。信頼区間は全て 90%とする。割合の区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。

術翌日にドレナージ効果がみられた割合は両肺病変の場合、肺ごとに集計する。胎児／新生児生存期間は Kaplan-Meier 法を用いて行い生存曲線を推定し、Green-wood の公式を用いて 90%信頼区間を求める。Secondary endpoints の解析は探索的であるので多重性の調整は行わない。生産児が呼吸器不要となる期間、生後入院期間、生後胸水貯留期間は累積達成期間を Kaplan-Meier 法を応用して算出する。打ち切りの定義は解析前に再検討する。

評価対象は、グループでの検討を経て決定した不適格例を除く全適格例(11.2.2.)とするが、全登録例(11.2.1)での集計も参考として行う。

12.4. 最終解析

最終登録参加者の出産後6ヶ月の追跡を予定する。追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後にすべ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のぞき、primary endpoint の評価、有効性の secondary endpoints の評価は行わない。

最終解析結果はデータセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者に提出する。

研究代表者/研究事務局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、結果の解釈と考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、臨床研究センター運営委員会に提出する。臨床研究センター運営委員会の総括報告書承認をもって「試験終了」とする。

13. 倫理的事項

13.1. 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（厚生労働省告示第255号：<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>）に従って本試験を実施する。

13.2. インフォームドコンセント

13.2.1. 被験者への説明

登録に先立って、担当医は被験者本人に施設のIRB承認が得られた説明文書（付表の説明文書または施設で改変を加えた説明文書）を被験者本人に渡し、配偶者とともに、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病名、病期、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。
- 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(rationale:意義、登録数、必要性、目的、割付など)
- 4) プロトコール治療の内容
シャント術の方法、術失敗時の再試行回数、経過観察方法、プロトコール治療全体の期間など。
- 5) プロトコール治療により期待される効果
胎児胸水による胎児心不全症状の改善、胎児肺低形成予防、妊娠期間延長、胎児・新生児生存など。
- 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
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評価療養がみとめる混合診療によること、特に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、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) 試験に参加することで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
「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明。
- 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
氏名や個人情報は守秘され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、雑誌などに、公表されること。また適応外薬品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
臨床研究センターの運営委員会が承認した場合に限り、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っていること。適応外薬品について無償提供を受けることになった場合に、無償提供について、特許等が生み出される可能性について。
- 16) 健康被害と補償
健康被害が生じた場合の実施医療機関の連絡先、および対処(必要な治療がなされること)。

17) 質問の自由

担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、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を説明する。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ない範囲で可能である

13.2.2. 同意

試験についての説明を行った翌日以降に、被験者および配偶者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。被験者および配偶者が試験参加に同意した場合、付表の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した被験者名、同意を得た日付を記載し、医師、被験者、配偶者、各々が署名する。

同意文書は1部コピーし、1部は被験者本人に手渡し、原本は医療機関で保管する。

13.3. プライバシーの保護と被験者識別

登録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。

登録被験者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、被験者イニシャル、性別、生年月日、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)を用いて行う。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。データセンターは、国立成育医療センターの個人情報取り扱いの規準をみたした形での情報管理を行う。

「医療機関内で一意に個人同定可能なID」を用いることについて:

医師主導臨床試験は承認申請が主たる目的ではないため、臨床的に有用な情報が得られる場合、長期の追跡調査など晩期合併症調査も必要に応じて計画される。そのため試験期間はもとよりできるだけ長期にわたり被験者同定が可能である必要がある。しかし被験者同定に上記IDを用いない場合、被験者の同定可能性が施設研究者の個人情報管理(医師が独自に作成するリストやデータベース、記憶など)に依存することになり、研究者の転勤、保存・管理媒体の障害などにより被験者の同定不可能となることが、これまで行われた同様の試験で多くみられている。

以上より、個人情報漏洩の危険は常に存在するものの、研究結果の信頼性確保と追加で臨床情報が確実に得られることの意義を優先し、本試験では「医療機関内で一意に個人同定可能なID」を研究遂行上最小限保持すべき識別情報と考えた。研究参加施設のすべての研究者は、こうしたリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の努力を払う。

施設、データセンター、研究事務局間の被験者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかにかわらず、被験者登録時と有害事象報告を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

13.4. プロトコールの遵守

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ールを遵守する。

13.5. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認

13.5.1. 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および被験者への説明文書が各施設の倫理審査委員会またはIRB(機関審査委員会:Institutional Review Board)で承認されなければならない。本プロトコールでは、倫理審査委員会とIRBは区別せずIRBと記載する。

IRB承認が得られた場合、各施設の施設研究責任者はIRB承認文書のコピーをオペレーションセンターへ送付する。IRB承認文書原本は施設研究責任者が保管、コピーはオペレーションセンターが保管する。

なお、被験者への説明文書は、その一部については施設毎に変更を加えたものを当該施設IRBの承認を得て用いることができるが、研究実施計画書(プロトコール)については施設毎の内容変更は許容されない。全施設共通のプロトコールを用いる。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコールとして改正もしくは改訂を行う。

13.5.2. IRB承認の年次更新

本研究実施計画書および被験者への説明文書の施設 IRB の審査承認の年次更新は各参加施設の規定に従う。オペレーションセンターに施設 IRB の年次更新承認書を提出する必要はない。試験結果報告も各参加施設の規程を優先するが、可能な限り報告は、臨床研究センター運営委員会承認後の「総括報告書」(12.6.)で行う。

13.6. プロトコールの内容変更について

13.6.1. プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容変更の際には、変更内容の実行 (activation) に先だって「プロトコール改訂申請」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ール内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。また、プロトコール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。

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 primary endpoint に関連するプロトコールの部分的変更。効果・安全性評価委員会および施設毎に施設 IRB の審査承認を要する。カバーページに効果・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 primary endpoint にも関連しないプロトコールの変更。効果・安全性評価委員長の承認を要する (従来の「委員長決裁」に相当する)。尚、「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、施設 IRB の審査承認については各施設の取り決めに従う。

カバーページに効果・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)

プロトコール内容の変更ではなく、文面の解釈上のパラツキを減らす、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ールの補足説明。

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。

カバーページへの記載は行わない。

13.6.2. プロトコール改正/改訂時の施設IRB承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本研究実施計画書または被験者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書および説明文書が各施設の施設 IRB 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、施設 IRB の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。

改正に対する施設 IRB 承認が得られた場合、施設コーディネーターは IRB 承認文書のコピーをオペレーションセンターへ送付する。IRB 承認文書原本は施設研究責任者が保管、コピーはオペレーションセンターが保管する。

13.6.3. 記録用紙の修正 (9.1.3.を再掲)

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ー分類等の不備が判明した場合、「8.評価項目・臨床検査・評価スケジュール」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医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で記録用紙の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない記録用紙の修正はデータセンターが所属する国立成育医療センター臨床研究センターとしてはプロトコール改訂としない。記録用紙の修正に関する施設 IRB への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

14. モニタリングと監査

14.1. モニタリング

試験が安全に、かつプロトコー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目的で6ヶ月ごとの定期モニタリングを行う。ただし試験開始直後の第1回モニタリングはプロトコールの不備訂正、CRF最適化も目的として、最初の5例登録直後もしくは試験開始から6ヶ月以内のいずれか早い方にあわせて施行する。

モニタリングはデータセンターに収集される記録用紙(CRF)の記入データに基づいて行われる中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは行わない。

データセンターが作成するモニタリングレポートは、研究事務局、研究代表者、効果・安全性評価委員会に提出され、主に安全性と実施上の問題点および試験進捗について、効果・安全性評価委員会の承認を得る。

モニタリングの目的は、安全性の確認を主たる目的とするが、試験実施上の問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることも目的としており、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではない。

14.1.1. モニタリングの項目

以下の項目は必ずモニタリングに含む。その他必要に応じてモニタリング項目は追加・削除する。

- ① 集積達成状況:登録数-累積/期間別、全施設/施設別
- ② 適格性:不適格例/不適格の可能性のある被験者:施設別
- ③ プロトコール治療中/治療終了の別、中止/終了理由:施設別
- ④ 治療前背景因子
- ⑤ 重篤な有害事象(+重篤な有害事象発生割合):施設別
- ⑥ 有害反応/有害事象(+有害事象発生割合)
- ⑦ プロトコール逸脱:施設別
- ⑧ 児の生存期間
- ⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

14.1.2. 有害事象の許容範囲

シャント術との関連が強い(definite もしくは probable)胎児死亡が15%を明らかに超えていることが観察された場合、本試験治療の再設定、試験継続の可否をグループ内検討し、検討結果を効果・安全性評価委員会に報告することを必須とする。

14.1.3. プロトコール逸脱・違反

1) 違反 violation

臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコール規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- ② 担当医/施設に原因がある
- ③ 故意または系統的
- ④ 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

2) 逸脱 deviation

1)の違反にも、3)の許容範囲にも該当しない逸脱

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載する内容となる。

逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては被験者の安全が第一優先であるため、プロトコールの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。被験者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合はモニタリングレポートに「臨床的に妥当な逸脱」と記載される。

「臨床的に妥当な逸脱」が少数例見られる場合は特に問題とする必要はないが、多発している場合にはプロトコールの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコール改訂を検討する必要がある。

3) 許容範囲 acceptable deviation

プロトコールからの逸脱のうち、事前にまたは事後的に、研究代表者/研究事務局とデータセンター間でモニタリング対象にしないとしたもの。モニタリング対象にしない規準をモニタリングレポートに記載し、「許容範囲」の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。ただし担当データマネージャーや研究事務局の判断で第I、II相のはじめの数症例については記載する場合もある。

14.2. 施設訪問監査

本試験では、現在の先進医療実施施設認定(予定)をうけた医療機関に限定しており、各参加施設は、治療実行可能性について先進医療施設認定要件を満たしている。また、臨床試験実施に際して要請される基本的要件についても試験参加施設は8施設のみであるため臨床研究センターによる説明による十分なコンプライアンスが期待できる。そのため、施設訪問監査は全施設で行うのではなく、初回モニタリングにあわせて1~2施設のみで行うものとする。この監査結果およびモニタリングで違反が特定の施設に多くみられた場合、効果・安全性評価委員会の勧告があった場合に行うことがある。施設訪問監査を行う場合は以下に従う。

監査担当者: 研究代表者もしくは効果・安全性評価委員会により指名された、当該研究参加施設の担当医以外の産科もしくは新生児科医1人、もしくは刑法上の罰則を伴う守秘義務のある医療資格を有するもの1人以上を担当者とする。担当者は臨床研究センター運営委員会が指名する。

監査内容: 施設IRB承認文書の確認、被験者同意文書の確認、CRFとカルテなど原資料との照合(直接閲覧による)を行う。監査方法や手順は、監査担当者が事前に作成し、監査報告書に内容を記載する。

監査結果: 当該施設の施設研究責任者、当該医療機関の長、研究事務局と研究代表者に報告される。これら以外に公表される場合、施設名は伏せられる。