

- (2) 生命を脅かすもの（その事象が起こった際に被験者または胎児が死の危険にさらされていた場合）
- (3) 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの
- (4) 被験者または胎児が永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 胎児の先天異常を来すもの
- (6) その他の医学的に重要な状態（即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、患者を危機にさらしたり、上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象）

#### 8.1.4. 予期しない AE

以下に含まれない事象を予期しないAEとする。

妊娠女性：羊水過多、疼痛（穿刺部、下腹部）、母体出血、胎盤出血、破水、切迫早産、羊水混濁、肺水腫、子宮内感染、PIH、常位胎盤早期剥離、以前からある自覚症状の重症化、検査値の異常の重症化、分娩時出血（弛緩出血、産道裂傷）、癒着胎盤、肺塞栓

児：胎児出血、胎児徐脈、胎児機能不全（妊娠週数 30 w 以降）、以前からある他覚症状の異常の重症化、検査値の異常の重症化

## 8.2. AE の報告

以下に該当する報告義務のある AE が発生した場合、施設研究責任医師は事務局へ報告を行う。

### 8.2.1. 施設研究責任医師の報告義務と報告手順

#### (1) 緊急報告

以下のいずれかに該当する AE を、緊急報告義務のある AE とする。

- FLP 群の、プロトコル治療終了日当日～プロトコル治療終了後 30 日以内のすべての死亡。因果関係は問わない。また、後治療が既に開始されていても緊急報告の対象となる。
- 登録施設入院期間中に発生し、Grade 4 以上で、因果関係が否定できず、予期しない AE（9.1.4.）

緊急報告義務のある AE が発生した場合、担当医師は速やかに施設研究責任医師に伝える。施設研究責任医師に連絡が取れない場合、担当医師は施設研究責任医師の責務を代行する。

施設研究責任医師は、直ちに医療機関の長に報告するとともに、24 時間以内に事務局へ口頭で報告する。また、AE 発生を知ってから 72 時間以内に「有害事象緊急報告書」（院内書式の使用可）に所定事項を記入し、データセンターへ FAX 送信する。さらに、より詳しい情報を記載した症例報告を別紙として作成し、AE 発生を知ってから 15 日以内にデータセンターへ FAX 送信または郵送する。

#### (2) 通常報告

施設研究責任医師は当該 AE の発生時期に対応する症例報告書に所定事項を記載し、経過報告の提出時期にデータセンターへ送付する。

### 8.3. 研究代表者/事務局の責務

#### 8.3.1. 緊急通知の必要性の判断

施設研究責任医師から報告を受けた事務局は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等について研究代表者あるいはその代行者の判断を仰ぎ、必要に応じて参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。

#### 8.3.2. 効果安全性評価委員会への報告

研究代表者は、施設から緊急報告もしくは通常報告された AE が報告義務のある AE に該当すると判断した場合、AE の発生を知り得て から 15 日以内に効果安全性評価委員会に文書で報告し、同時に当該 AE に対する研究代表者の見解と AE への対応の妥当性についての審査を依頼する。

### 8.4. 効果安全性評価委員会での検討

効果安全性評価委員会は報告内容を審査し、症例の取り扱いなど今後の対応について研究代表者に文書で勧告する。

## 9. データ収集

### 9.1. データの提出

本試験では、FAXによる登録と紙ベースの症例報告書を用いる。担当医師は、試験に登録されたすべての患者を対象とし、試験完了まで試験の進捗にあわせてデータセンターにデータを提出する。

調査票の種類、送付・提出の手段および時期を以下に示す。

必須	種類	施設への配布手段 時期	提出する施設*	提出手段 時期
○	症例登録票	研究開始時 郵送	症例登録施設	FAX 症例登録時
○	治療前報告書	研究開始時 郵送	症例登録施設	郵送 症例登録後2週間以内
○	プロトコル治療後 14日間経過報告書	研究開始時 郵送	プロトコル治療施設	郵送 登録後1カ月以内
	FLP後14日間経過 報告書	研究開始時 郵送	症例登録施設	郵送 TTTSに対するFLPを行 った場合
○	追跡期間経過報告書	研究開始時 郵送	フォローアップ施設	郵送 被験者分娩後2週間以内 または追加FLP施行後2 週間以内
○	分娩経過報告書	研究開始時 郵送	フォローアップ施設	郵送 被験者分娩後2週間以内
○	出生直後経過報告書	研究開始時 郵送	フォローアップ施設	郵送 児の出生後2週間以内
○	生後28日生命予後 報告書	研究開始時 郵送	フォローアップ施設	郵送 児の出生後6週間以内 (出生後28日経過次第 速やかに)
○	出生児経過報告書	研究開始時 郵送	フォローアップ施設	郵送 児の出生後24週以内
○	出生児退院・転院所 見報告書	研究開始時 郵送	フォローアップ施設	郵送 児ごとに退院後2週間以 内
○	修正6ヶ月転帰調査 票	研究開始時 郵送	フォローアップ施設	郵送 出生後1年以内
	修正1歳半転帰調査 票	修正6ヶ月転帰調査票 提出時 郵送	フォローアップ施設	郵送 出生後2年以内
	修正3歳転帰調査票	修正1歳半転帰調査票 提出時 郵送	フォローアップ施設	郵送 前回の転帰調査から2年 以内

\*21.6. 参加施設 参照。

## 9.2. データマネジメント

データセンターは別に定めるデータマネジメント計画（Standard Operating Procedure とマニュアル）に従って、提出されないデータの督促、提出されたデータの精査と問い合わせ、問い合わせ結果に基づくデータ修正、データベース管理を行う。また、データセンターは入力されたデータをもとにモニタリング用の資料を作成し、統計解析用データセットを作成する。

## 10. 解析対象集団とエンドポイント

### 10.1. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、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。

最終解析および中間解析におけるエンドポイントの解析には全適格例を、定期モニタリングの集計には全登録例を用いる。

#### 10.1.1. 全登録例

登録の手順（5.1.）に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団。

#### 10.1.2. 全適格例

全登録例から、研究グループ（21.5.）の検討によって決定された「不適格例」を除く集団。「不適格例」の決定は、最終解析においては研究代表者の決定を要するが、中間解析や最終解析以前の学会発表の際の解析では、研究事務局判定による「不適格例」を採用できる。

#### 10.1.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全被験者。

## 10.2. プライマリエンドポイント

出生後 28 日の生存児割合

受血児／供血児を区別せず、生存児数を分子、全胎児数（全被験者数×2）を分母とする。

受血児／供血児の生存数とその割合（分母は全被験者数）も算出する。

〔設定根拠〕

TTTS 周辺疾患の研究で出生後 1 カ月の生存が一般的であること、TTTS 調査研究<sup>10)</sup>において新生児期より後の死亡がほとんど見られないことから、出生後 28 日まで生存した割合をプライマリエンドポイントとした。

また、「重篤な合併症のない児の生存」は胎児治療の最終目的ではあるが、合併症評価は発達や評価者間のバラツキの影響を受けやすい。信頼性の高い評価を得るためには 3 歳以降までの追跡、スキルのある同一の専門医による統一的な評価が必要であるが、試験デザインとコストの観点からプライマリエンドポイントとするのは現実的でないと考えた。

## 10.3. 安全性のセカンダリエンドポイント

以下の事象の発生件数と全被験者数を分母とした割合を算出する。

- (1) 胎児死亡（分母は被験者の胎児数）
- (2) 被験者の死亡
- (3) 妊娠中の事象

疼痛（穿刺部、下腹部）、母体出血、胎盤出血、破水、切迫早産、羊水混濁、ミラー症候群、子宮内感染、妊娠高血圧症候群、常位胎盤早期剥離、胎児出血、胎児徐脈、その他

- (4) 分娩後の事象  
四肢の浮腫、高血圧、その他

## 10.4. 有効性のセカンダリエンドポイント

### 10.4.1. 短期の指標

全被験者数を分母とする。14日未満にプロトコル治療以外のFLPを受けた被験者については、FLP直前のデータで代用する。

- (1) プロトコル治療終了後14日の全体的な改善割合（MVP改善および血流異常消失）  
妊娠が継続し、MVPが「3cm<供血児側または受血児側<7cm」を満たし、UA血流異常・DV血流異常がともに消失し、胎児が2児とも生存する被験者の割合。
- (2) プロトコル治療終了後14日のMVP改善割合  
妊娠が継続し、MVPが「3cm<供血児側または受血児側<7cm」を満たし、胎児が2児とも生存する被験者の割合。
- (3) プロトコル治療終了後14日の血流異常の消失割合  
妊娠が継続し、登録時に観察されたUA血流異常（途絶または逆流）・DV血流異常（逆流）がともに消失し、胎児が2児とも生存する被験者の割合。
- (4) プロトコル治療終了後14日の血流異常の改善割合  
妊娠が継続し、UA血流異常・DV血流異常のいずれも悪化せず、いずれかが改善し、胎児が2児とも生存する被験者の割合。
- (5) 供血児・受血児の標準化推定体重の推移

### 10.4.2. 長期の指標

修正40週の神経学的合併症所見には、MRI画像を用いて2名の専門医が判定・協議のうえ決定した評価を用いる。

- (1) 修正40週の重篤な神経学的合併症がない生存児の割合  
以下の重篤な神経学的合併症をいずれももたない児数を分子、全胎児数を分母とする。供血児、受血児別でも算出する。
  - IVHG Grade 3以上、PVL、水頭症、大脳萎縮、脳梗塞、多小脳回症、髄鞘発達遅延
- (2) 子宮内胎児死亡の割合  
全胎児数を分母とする。分娩時死亡は分子に含めない。供血児、受血児別でも算出する。
- (3) 分娩時死亡割合  
子宮内死亡が確認されず、出生直後死亡が確認された児数を分子、全胎児数を分母とする。供血児、受血児別でも算出する。
- (4) TTTS移行割合  
プロトコル治療終了後にTTTSと診断された被験者数を分子、全被験者数を分母とする。診断時期が26週未満と26週以降に分けて集計する。プロトコル治療でないFLP術を受けた人数と割合（TTTSと診断された被験者数が分母）も算出する。
- (5) 分娩週数  
児の生存・死亡は問わない。「予定日-280」から娩出日までの期間。
- (6) 供血児・受血児の生後体重増加の推移

(7) 児の入院期間

出生日（当日を含む）から初回退院までの日数。退院せず生後死亡した場合および退院日不明の場合は、最終確認日をもって打ち切りとする。他施設への転院は、退院として扱う。胎児死亡・分娩時死亡は解析対象に含まない。

(8) 生後 24 時間の合併症発生割合

分母には胎児死亡・分娩時死亡を含まない。供血児、受血児別でも算出する。

① 以下の症状のいずれかを合併した生存児の割合

② 合併した症状別の生存児の割合

貧血（Hb<12 g/dL）、多血（22 g/dL<Hb）、敗血症、治療を要する持続低血圧、厳密な管理を要する心不全、治療を要する肺高血圧、肺出血、消化管穿孔、胎便栓、DIC、静脈血栓、腎不全、尿道下裂、停留精巣、多指症、皮膚病変・欠損

(9) 修正 40 週合併症発生割合

① 以下の合併症のいずれもなく、11.4.2（1）の重篤な神経合併症もない生存児の割合。割合の分母は胎児数とする。供血児、受血児別でも算出する。

② 以下の各合併症をもつ生存児数と割合

③ 各合併症のカッコ内の各症状をもつ生存児数と割合

\*②③の割合の分母は、修正 40 週まで生存した全児数とする。供血児、受血児別でも算出する。

- 中枢神経合併症（水頭症、Grade 3 以上の IVH、大脳萎縮、多小脳回症、孔脳症、脳梗塞、髄鞘発達遅延、PVL）
- 循環器系合併症（手術を要する CoA、治療を要する PS、PDA ligation、三尖弁異形成、肺高血圧症）
- 呼吸器系合併症（腹膜炎、消化管穿孔、壊死性腸炎、胎便栓）
- 消化器系合併症（腹膜炎、消化管穿孔、壊死性腸炎、小腸閉鎖、胎便栓、胎便性腹膜炎）
- 凝固系合併症（DIC、静脈血栓）
- 腎機能合併症（腎不全）
- 未熟性（レーザー治療を要した網膜症、ミルクアレルギー、骨折を伴うくる病変化）
- 感染症合併症（肺炎、敗血症）
- 聴覚異常

## 11. 統計解析

### 11.1. プライマリエンドポイントの解析と判断規準

本試験の主たる解析の目的は「保存治療群に対して FLP 群が、児の出生後 28 日の生存割合において有意に上回るかどうかを検証すること」である。

主たる解析における、帰無仮説「両群の出生後 28 日の生存割合が等しい」の検定は全適格例を対象に行う。FLP 群が保存治療群を統計学的に有意に上回った場合、FLP 術が有用な治療法であると結論する。有意に上回らなかった場合は保存的治療が有用な治療法であると結論する。参考として、全登録例を対象とした解析も行う。

最終解析の群間比較には Fisher の exact 検定を用いる。有意水準は両側 5%とする。治療効果の推定値として、対数線形モデルを用いて群間の治療効果のリスク比とその 95%信頼区間を求める。必要に応じて、割付調整因子や偏りが見られた背景因子で調整も行う。

参考として、被験者数を分母とし、生存児数（2 児/1 児/0 児）をカテゴリとした頻度と割合を算出する。また、登録日を起点とした 2 児生存期間および 1 児以上生存期間の累積生存曲線は Kaplan-Meier 法によって作成し、生存率の 95%信頼区間を Greenwood の公式を用いて推定する。

### 11.2. 安全性のエンドポイントの解析

各項目の最悪 Grade、FLP との因果関係、児死亡との関連を集計する。群ごと、期間ごとに新規発生した事象の最悪時点を用いる。期間の分類は [プロトコル治療当日/翌日~7 日後/8~14 日後/それ以降] とする。持続期間がこの分類をまたぐ場合、発生時点に数える（例：当日発生し 3 日後最悪値 Grade3 になった場合、当日発生した Grade3 とする）。

プロトコル治療以外の FLP を行った対象者は FLP 施行日以降の分子・分母から除外する。多重性の調整は行わない。

### 11.3. 有効性のセカンダリエンドポイントの解析

試験の主たる解析結果を補足する目的でセカンダリエンドポイントの解析を行う。以下の解析は探索的であるので、多重性の調整は行わない。群間比較の結果が有意でない場合にも差がないことを意味しない。最終解析においてのみ解析する。

#### 11.3.1. 短期の指標

割合および二項分布の exact な 95%信頼区間を推定し、群間比較にはプライマリエンドポイントと同じ p 値を用いる。

#### 11.3.2. 長期の指標

「修正 40 週の重篤な神経学的合併症がない児数」「子宮内胎児死亡数」「TTTS 移行数」「修正 40 週合併症いずれもなし①」は 12.3.1. と同様に解析する。

「分娩時死亡数」「生後 24 時間の合併症発生数①②」「修正 40 週合併症②③」は割合の算出にとどめ、群間比較しない。

「児の在胎週数」は要約統計量と[28 週 6 日以下/29 週-31 週 6 日/32 週以上]の各カテゴリの頻度及び割合を算出する。不明は解析対象に含めない。



「供血児の標準化推定体重推移」は、時期〔在胎 24w 未満/ 24~28w 未満/ 28~32w 未満/ 32~34w 未満/ 34~36w 未満/ 36w 以上〕ごとに要約統計量を算出する。在胎週数を横軸、標準化推定体重を縦軸にした散布図を作成する。

「児の入院期間」は Kaplan-Meier 法を用いて累積入院率を推定し Greenwood の公式で 95%信頼区間を求める。検定は行わない。

#### 11.4. 中間解析

本試験の主たる目的が達成されるかを評価し、検出力を確保するために、有効性の中間解析を 1 回行う。時期は登録順で 60 番目までの被験者の児の生後 28 日経過報告書が提出された時点、対象は事務局が判断した全適格例とする。登録順で 61 例目以降の情報は用いない。

被験者の安全性を担保するために、安全性の中間解析を 2 回行う。1 回目は FLP 群のプロトコル治療終了後 14 日の安全性データが 10 例から回収された時点、2 回目は有効性の中間解析と同時に行う。

中間解析作業中は登録を中断する。結果は中間解析レポートとして、解析担当者が効果安全性評価委員会に提出する。効果安全性評価委員は速やかに審査し、研究代表者に試験継続の可否等を勧告する。試験の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、試験の中止または変更を行うか否かを決定する。効果安全性評価委員会から中止の勧告が出されないかぎり、試験終了まで研究代表者、事務局、参加施設の研究者は有効性の中間解析結果を知ることができない。

##### 11.4.1. 安全性の中間解析

プロトコル治療終了後 14 日以内の事象について集計する。ここでの FLP はプロトコル治療としての FLP を指す。1 回目、2 回目ともに以下を評価する。

- FLP 術中安全性評価項目、FLP 術の不完遂、分娩、児の死亡、術後安全性評価項目

##### 11.4.2. 有効性の中間解析

Proschan ら(2,3)の circular conditional error function を用いて、症例数再設計と有意水準の調整を行う。中間解析で観察される群間差を片側  $p$  値で表し、これに対し以下のルールを設定する。

④  $P_{fut} < \text{片側 } p \text{ 値}$  の場合、試験を見込みなし中止とする。

⑤  $P_{eff} < \text{片側 } p \text{ 値} \leq P_{fut}$  の場合、試験を継続する。

観察された群間差に基づいて、empirical conditional power (このまま継続して有意差がでる確率) が 50%以上になるよう例数再設計を行う。ただし追加が見込める最大被験者数 (60 人/群) 追加しても empirical conditional power がこれを下回る場合は、見込みなし中止とすることがどうかを効果安全性評価委員会で検討する。

⑥ 片側  $p \text{ 値} \leq P_{eff}$  の場合、有意水準両側 5%下で有効中止とする。

$P_{fut} = 0.20$  とする。これ以上では後半ステージに 57~85/群の被験者を追加しても empirical conditional power が 30%を超えないからである。 $P_{eff}$  は  $P_{fut}$  をもとに、 $\alpha$  エラーが片側 2.5%を超えない最大値  $P_{eff} = 0.01426$  とした。最終解析における棄却限界値は  $P_{eff}$  と症例数に基づいて設定する。

中間解析の詳細を記載した中間解析計画書は試験開始までに作成する。

## 11.5. 最終解析

全被験者の追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後に全てのエンドポイントに対する解析を行う。それ以外の時期は、プロトコルに記載した場合、または効果安全性評価委員会の許可を得た場合を除き、プライマリエンドポイントの群間比較、有効性のセカンダリエンドポイントの群間比較を行わない。

最終解析結果は解析担当者が「最終解析レポート」としてまとめ、研究代表者、事務局、研究グループに提出する。研究代表者、事務局、研究グループは最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈、考察、今後の方針などをまとめた総括報告書を作成し合意をもって試験終了とする。

### 11.5.1. 最終解析の方法

最終解析の検定には前半の群間差と後ステージの例数に基づいた棄却限界値を用いる。最終解析における推定では、前ステージと後ステージをプールした全データにおける点推定値と 95%信頼区間を報告する。ただし、前ステージと後ステージで結果の方向性が異なる場合（後ステージで FLP 群の方がプライマリエンドポイントで劣る場合）はステージ別の結果を示す。

## 12. 倫理的事項

### 12.1. 被験者の保護

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言（日本医師会：<http://www.med.or.jp/wma/>）および臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>）に従って本試験を実施する。

### 12.2. インフォームドコンセント

#### 12.2.1. 被験者への説明および同意の取得

担当医師は、被験者が試験に参加する前に、被験者に対し施設の指定する倫理審査委員会で承認の得られた説明文書を渡し、被験者および配偶者に対し、本試験について口頭で十分に説明する。試験の説明を行った後、被験者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で試験への参加を依頼し、本人の自由意思による同意を文書で得るものとする。

同意書には、説明を行った担当医師のほか、試験協力者が補足的な説明を行った場合には当該試験協力者が各々その日付を記入の上記名捺印または署名し、被験者および配偶者は同意日を記入の上記名捺印または署名する。同意書の写しは被験者に提供し、担当医師は原本を保存する。

説明文書および口頭説明の内容は以下を含む。

- (1) 病名、推測される予後に関する説明  
通常診療内で医師が十分な説明をすることを前提として、簡単に記載する。
- (2) 本試験が臨床試験であること  
臨床試験（Clinical trial）と一般診療（Clinical practice）との違い。倫理審査委員会の承認を受けたものであること。
- (3) 本試験のデザインおよび根拠（意義、ランダム化、登録数、必要性、目的、割付など）
- (4) プロトコル治療の内容  
FLPの方法、術失敗時の対応、経過観察方法、プロトコル治療全体の期間など。
- (5) プロトコル治療により期待される効果  
TAFDの改善、母体自覚症状の改善、妊娠期間延長、胎児・新生児生存など。
- (6) 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として認められる混合診療によること。自己負担費用に関する説明。割付群によって自己負担費用が異なること。
- (8) 代替治療法  
他の治療法の内容、期待される効果、有害事象など。代替治療を選択した場合の利益と不利益。
- (9) 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考えられる利益と被る可能性のある不利益。
- (10) 病歴の直接閲覧について

研究の信頼性を保つため、他施設の関係者や厚生労働省が、施設長の許可を得て病歴などを直接閲覧する可能性があること。

(11) 同意拒否と同意撤回

試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。

(12) 個人情報保護

氏名や個人情報を保護するための最大限の努力が払われること。

(13) 結果の公表

試験結果が学会・雑誌などで公表されること。また、適応外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

個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する（メタアナリシスなど）可能性があること。

(15) 研究費と起こりうる利害の衝突

複数の厚生労働省科学研究としておこなわれていること。

健康被害と補償

(16) 質問の自由

担当医の連絡先、施設研究責任医師、試験の研究代表者（または研究事務局）の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できること。試験関連資料の閲覧は、被験者および配偶者に限り、他の被験者の個人情報保護や試験遂行に支障のない範囲で可能であること。

### 12.2.2. 試験への継続参加について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合

(7) 担当医師は、被験者が試験に参加している間に、本試験への継続参加について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報を入手した場合には、直ちに当該情報を被験者に提供し、本試験への継続参加については自由であることを説明する。

(8) 担当医師は、説明文書・同意書を改訂し、必要に応じ施設の指定する倫理審査委員会の承認を得た後、被験者に改訂された説明文書・同意書を用いて改めて説明し、本試験への参加の継続について被験者から自由意思による同意を文書により得る。その際、担当医師は当該同意書に説明日を記入の上記名捺印または署名し、被験者も同意日を記入の上記名捺印または署名する。同意文書の写しは被験者に提供し、担当医師は原本を保存する。

## 12.3. プライバシーの保護と被験者識別

### 12.3.1. 人権への配慮（プライバシーの保護）

試験実施に係わる生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。また、病院外に提出する症例報告書の作成、取扱い等においても、被験者を被験者コードにより特定し、そのプライバシー保護について配慮する。なお、試験の結果を公表する際も被験者を特定できる情報は使用しない。

登録された被験者の氏名は、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と識別コード（施設内で一意に個人同定可能な ID）、生年月日を用いて行う。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に直接被験者を識別できる情報がデータセンターのデータベースに登録されることはない。

〔施設内で一意に個人同定可能な ID〕を用いることについて〕

臨床的に有用な情報が得られる場合、長期の追跡調査を計画する可能性があり、長期間被験者同定が可能である必要がある。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情報入手の意義を優先し、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。

#### 12.3.2. 安全性・不利益に対する配慮

本試験参加中の被験者になんらかの有害事象が発現した場合、担当医師は速やかに必要な対応（検査、治療、試験中止など）を行い、被験者の安全の確保に努める。本試験参加に関する不利益の可能性は、通常診療と変わらないことが予想されている。

### 12.4. 倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認

本試験を審査する倫理審査委員会は、基本的には参加施設の設置する倫理審査委員会を想定する。しかし、参加施設長があらかじめ文書により他の機関の倫理審査委員会の設置者に審査を依頼している場合〔臨床研究に関する倫理指針第2.3(5)〕、依頼された機関の倫理審査委員会を「施設の指定する倫理審査委員会」とし、その承認に基づいて研究を行うことができるものとする。本プロトコルではまとめて「施設の指定する倫理審査委員会」とよぶ。

#### 12.4.1. 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本プロトコルおよび被験者への説明文書が施設の指定する倫理審査委員会で承認されなければならない。

倫理審査委員会の承認が得られた場合、各施設の施設研究責任医師は承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設研究責任医師が保管、コピーはデータセンターが保管する。なお、被験者への説明文書は、施設毎に一部改変を加えたものを倫理審査委員会の承認を得て用いることができるが、施設毎のプロトコルの内容変更は許容しない。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコルとして改正もしくは改訂を行う。

#### 12.4.2. 倫理審査委員会承認の年次更新

本プロトコルおよび被験者への説明文書の審査承認の年次更新は、各参加施設の規定に従う。データセンターに年次更新承認書を提出する必要はない。

## 13. 品質管理・品質保証

### 13.1. モニタリング

#### 13.1.1. 目的

試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する。

#### 13.1.2. 中央モニタリング

データセンターに収集された症例報告書の記載内容を対象とし、電子化されたデータの処理結果を参考として、データセンターが中央モニタリングを行う。データセンターは、中央モニタリングの結果に基づきモニタリングレポートを作成する。施設訪問によるモニタリングは予定していない。

#### 13.1.3. 症例単位のモニタリング項目

- (1) 適格性
- (2) プロトコル治療状況、特に中止
- (3) 有害事象、特に重篤な有害事象とその報告状況
- (4) その他

#### 13.1.4. 群別の集積結果に基づくモニタリング項目

- (1) 症例集積状況
- (2) 適格性
- (3) プロトコル治療状況
- (4) 有害事象の発生状況
- (5) TTTS の発生状況

### 13.2. 記録の保存

被験者の同意に関する記録、報告書作成のための基礎データ（検査データ等）、倫理審査委員会の承認書、医療機関で作成された記録文書については、担当医が保管する。保管期間は、試験全体の終了後5年を経過した日までとする。

## 14. 臨床試験登録

本試験は UMIN 臨床試験登録システム [ UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR) <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>] に登録し、情報公開する。登録は、最初の被験者の組み入れまでに行うこととする。

## 15. 利益相反と研究資金源

利益相反 (conflict of interest) とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人の間接関係を含む。本試験の計画、実施、発表に関して可能性のある利益相反はない。本試験は、厚生労働科学研究費を研究資金源とする。

## 16. 試験参加者の費用負担と健康被害への対応

### 16.1. 試験参加者の費用負担

本試験の診療内容は通常の診療と同様であり、日常診療の範囲で行われることから、試験期間中の薬剤、検査を含む診療費は、すべて試験に参加する患者の健康保険および自己負担によって支払われる。なお、本試験参加に対する被験者への謝礼等はない。

### 16.2. 健康被害への対応

本試験期間中に有害事象が発生した場合、担当医師は速やかに必要な対応（検査、治療など）を行い、被験者の安全確保に努める。有害事象に対する治療は、保険診療で行うものとする。担当医師は、賠償責任に備え本試験開始前に賠償責任保険に加入する。

## 17. 研究成果の発表

主たる公表論文は、最終解析終了後に英文誌に投稿する。

プロトコルで規定された最終解析または公表目的での中間解析がプロトコルに明記されている以外は、効果安全性評価委員会の承認を得た場合を除き、発表は行わない。

ただし、研究代表者または研究事務局、試験デザイン・統計解析担当者は、エンドポイントの解析結果を含まない研究紹介目的の学会・論文（総説）発表は行うことができる。

原則として、研究結果の主たる公表論文の筆頭著者は研究代表者もしくは研究事務局とし、共著者は以下、試験デザイン・統計解析担当、登録数の多い施設順にその施設研究責任医師とする。なお著者数は論文の投稿規定による制限に従う。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にても合意が得られない場合、研究代表者は合意しない研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表が複数回に及ぶ場合、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の施設研究責任医師が、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者が決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、データセンターとの連絡は原則として研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究代表者の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

## 18. 試験の終了、中止、中断

### 18.1. 試験の終了

すべての研究参加施設において、最終症例の追跡期間（修正 44 週まで）が終了した時点の本試験終了とする。各研究参加施設の試験終了時には、施設研究責任医師は速やかに試験終了報告を研究参加施設の長ならびに研究代表者に提出する。

### 18.2. 試験の中止、中断

- (1) 効果安全性評価委員会は、必要に応じ試験継続の妥当性を検討する。同委員会は、試験の継続が適切でないと判断した場合、研究代表者に試験の中止あるいは中断を勧告する。研究代表者が勧告に従い試験の中止を決定した場合、速やかに中止または中断とその理由、試験中の参加者に対する対応方法を施設研究責任医師に通知する。施設研究責任医師は、試験中止または中断の経緯を研究参加施設の長に文書で報告すると同時に、当該施設の指定する倫理審査委員会に報告する。施設研究責任医師は、研究代表者と倫理審査委員会の指示に従い、試験中の参加者に対して適切な対応を行う。
- (2) 施設の指定する倫理審査委員会から施設研究責任医師に対して試験中止または中断の勧告あるいは指示があった場合、施設研究責任医師は速やかに研究代表者に報告する。報告を受けた研究代表者は効果安全性評価委員会に報告し、効果安全性評価委員会は試験継続の妥当性を検討する。施設研究責任医師は、当該施設の指定する倫理審査委員会からの勧告または指示に基づき試験の中止または中断を決定したときは、速やかに研究参加施設の長に決定した旨および理由を文書で報告する。
- (3) 施設研究責任医師は、以下の場合に試験実施継続の可否を検討する。
  - ① 全研究参加施設で被験者のリクルートが困難で、予定被験者数の達成が到底困難であると判断したとき
  - ② 予定する被験者数に達する前または試験実施期間が終了する前に、（中間解析等により）試験の目的が達成されたとき
  - ③ 効果安全性評価委員会、もしくは施設の指定する倫理審査委員会により試験計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断されたとき

## 19. プロトコルの遵守と変更

### 19.1. プロトコルの遵守

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ルを遵守する。

### 19.2. プロトコルからの逸脱

- (1) 担当医師は、研究代表者の事前の合意および施設の指定する倫理審査委員会の審査に基づく施設長の承認を得る前に、プロトコルからの逸脱あるいは変更を行ってはならない。
- (2) 担当医師は、緊急回避等のやむを得ない理由があると判断した場合、研究代表者の事前の合意および当該施設の指定する倫理審査委員会の審査に基づく施設長の承認を得る前に、プロトコルからの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際、担当医師は逸脱または変更の内容、理由、プロトコル等の改訂が必要



であればその案を速やかに研究代表者および倫理審査委員会に提出し、両者および研究参加施設の長の承認を得るものとする。

- (3) 担当医師は、プロトコルからの逸脱があった場合は逸脱事項をその理由とともにすべて記録する。施設研究責任医師は、逸脱事項を研究代表者に報告し、その写しを保存しなければならない。

### 19.3. プロトコルの変更

#### 19.3.1. プロトコルの内容変更の区分

プロトコ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、プロトコル内容の変更に関連しない補足説明の追加を、メモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおりである。

##### (1) 改正（Amendment）

試験に参加する被験者の危険（risk）を増大させる可能性のある、または試験の主要評価に関連するプロトコルの部分的変更。効果安全性評価委員会および施設毎に施設の指定する倫理審査委員会の審査承認を要する。表紙に効果安全性評価委員会の承認日を記載する。

##### (2) 改訂（Revision）

試験に参加する被験者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価にも関連しないプロトコルの変更。効果安全性評価委員長の承認を要する。なお、「研究組織」の記載変更は、誤記訂正などの内容の変更を伴わないものを除き、改訂とする。ただし、倫理審査委員会の審査承認については、各施設の取り決めに従う。表紙に効果安全性評価委員会の承認日を記載する。

##### (3) メモランダム/覚え書き（Memorandum）

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らす、特に注意を喚起する、などの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。配布前もしくは配布後速やかに効果安全性評価委員会への報告を行う。表紙への実施日の記載は行わない。

#### 19.3.2. プロトコル改正/改訂時の倫理審査委員会承認

試験中に効果安全性評価委員会の承認を得て本プロトコルまたは被験者への説明文書の改正がなされた場合は、改正されたプロトコルおよび説明文書が各施設の指定する倫理審査委員会で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に倫理審査委員会の審査承認を要するか否かは、各施設の取り決めに従う。

改正に対する倫理審査委員会承認が得られた場合、施設コーディネーターは承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設研究責任医師が保管し、コピーは研究事務局が保管する。

#### 19.3.3. 記録用紙の修正

試験開始後に、記録用紙に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリ分類等の不備が判明した場合、「8. 観察・検査・評価」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ記録用紙の修正により登録被験者の負担を増やさないと判断される限りにおいて、記録用紙の修正を行う。記録用紙の修正に関する倫理審査委員会への報告については、施設の規定に従う（プロトコル本文の改訂を要さない場合は、国立成育医療センターではプロトコル改訂としない）。

## 20. 研究組織

本研究組織に変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全研究参加施設およびデータセンターに変更内容を文書ですみやかに通知する。

### 20.1. 本試験を実施する研究班

・ 厚生労働省 厚生労働科学研究費 医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究

「科学的根拠に基づく胎児治療法の臨床応用に関する研究」（平成 19 年度）

主任研究者：国立成育医療センター 周産期診療部 左合 治彦

### 20.2. 本試験を支援する組織・研究班

・ 厚生労働省 厚生労働科学研究費「医療技術実用化総合研究事業(臨床研究基盤整備推進研究事業)」

「中核病院としての小児治療・臨床研究体制の整備」（平成 21 年度）

主任研究者：国立成育医療センター 松井 陽

### 20.3. 研究代表者

左合 治彦

国立成育医療センター 周産期診療部

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL： 03-3416-0181 (代)

E-mail： sagou-h@ncchd.go.jp

本試験の責任者。本試験の発案、運営・管理および資金等の責任を負う。具体的には、研究事務局の行う業務を監督し、業務上発生する承認事項や連絡事項、調整事項、作成文書の最終責任を担う。また、プロトコル各章で規定する業務を行う。

### 20.4. 研究事務局

林 聡（胎児治療・産科担当）

国立成育医療センター 周産期診療部 胎児診療科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL： 03-3416-0181 (代)

E-mail： hayashi-s@ncchd.go.jp

研究代表者を補助する。プロトコルおよび改訂案の作成、同意・説明文書の作成および改訂案の作成、各種手順書の作成、効果安全性評価委員会への審査依頼書作成、参加施設間の連絡調整と会議時期の設定、総括報告書の作成、試験中に生じたプロトコル解釈上の疑義の調整等の業務を行う。

## 20.5. 研究グループ

胎児治療担当：左合治彦、村越毅、中田雅彦、林 聡、石井桂介、高橋雄一郎、室月淳

胎児・被験者治療およびフォローアップなどの実施およびアドバイス

産科：フォローアップ施設産婦人科、新生児科・小児科

新生児科担当：伊藤 裕司 国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科

難波 由喜子 国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科

北島 博之 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科

新生児治療、発達調査、フォローアップなどの実施およびアドバイス

統計解析担当：斉藤 真梨 国立成育医療センター 試験管理室/臨床研究センター

プロトコルおよび改訂案の作成、試験デザイン、中間・最終解析計画立案、試験実施中の対応、結果公表時の校正

## 20.6. 研究参加施設

本試験は以下の施設で施行する。以下の施設以外の研究参加施設の追加や施設研究責任医師の変更などによる内容変更は、プロトコル改訂・改正申請時に合わせて行い、それ以外の時に記載の変更は行わない（2009年12月現在）。2010年1月以降に参加したフォローアップ施設は別紙に記述する。

### (1) プロトコル治療実施施設

当該施設の医療機関の長への試験実施の申請、被験者の選定、説明と同意の取得、被験者の登録、プロトコル治療（TAFDに対するFLP術）の実施、経過報告書の作成・修正、重篤な有害事象の報告、必須文書の保存、その他プロトコルに規定された業務とする。

### (2) 症例登録施設

プロトコル治療実施施設の業務のうちプロトコル治療（TAFDに対するFLP術）の実施以外の全てを実施する。

### (3) フォローアップ施設

フォローアップのみを行う。当該施設の医療機関の長への試験実施の申請、経過報告書の作成・修正、必須文書の保存をする。

	施設名・科名	施設責任医師	施設コディネータ	年間登録見込
①	国立成育医療センター 周産期診療部	左合治彦	林 聡	10
①	聖隷浜松病院 周産期科	村越毅	石井桂介	10
①	山口大学医学部附属病院 周産母子センター	中田雅彦	住江正大	10
②	国立病院機構長良医療センター 産科	川鱈市郎	高橋雄一郎	5
②	東北大学医学部附属病院 産婦人科	室月淳	室月淳	5
③				—
③				—

## 20.7. 効果安全性評価委員会

効果安全性評価委員会の構成は以下である（構成は2009年XX月現在）。

委員長、副委員長、氏名、所属

効果安全性評価委員会は、試験の進行、安全性データ及び重要なエンドポイントをプロトコル規定に準じて評価し、研究代表者へ試験の継続、変更および中止又は中断などの提言を行う。効果安全性評価委員会の構成委員は、本試験実施において同委員会以外の業務を行うことがなく、上述の事項を適切に評価できる医師および生物統計家から成る。効果安全性評価委員会での決定事項は、同委員会委員長より研究代表者へ報告され、研究代表者および研究参加施設はこれに対し適切な対応をとるものとする。

効果安全性評価委員会委員長は、効果安全性評価委員会の開催、進行、意見のとりまとめ、研究代表者もしくは研究事務局への報告を行う。副委員長は委員長が不在など委員長の責務を果たすことができない場合、委員長にかわって責務を担う。効果安全性評価委員が試験の一部業務をおこなうことになった等、委員としての資格を満たさなくなった場合、委員長は当該委員を罷免および変更することができる。

## 20.8. 委託業務

### 20.8.1. データセンター

NPO 日本臨床研究支援ユニット（J-CRSU）

大橋 靖雄（東京大学大学院医学系研究科）

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 西山興業御茶ノ水ビル3F

電話：03-5297-6258, FAX：03-5297-6259

プロトコル開発を支援、統計記載、症例報告書の開発などを行い、試験開始後はモニタリング、統計解析を中心に試験管理を行う。また有害事象の報告システムの管理や研究グループを構成する施設、研究者の情報管理、施設基準値の収集などを行う。

### 20.8.2. 統計解析業務・関連文書作成支援

スタットコム株式会社

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-10-5 湯島 D&A ビル 5F

電話：03-5840-7729, FAX: 03-5840-7769