

5. 登録・割付

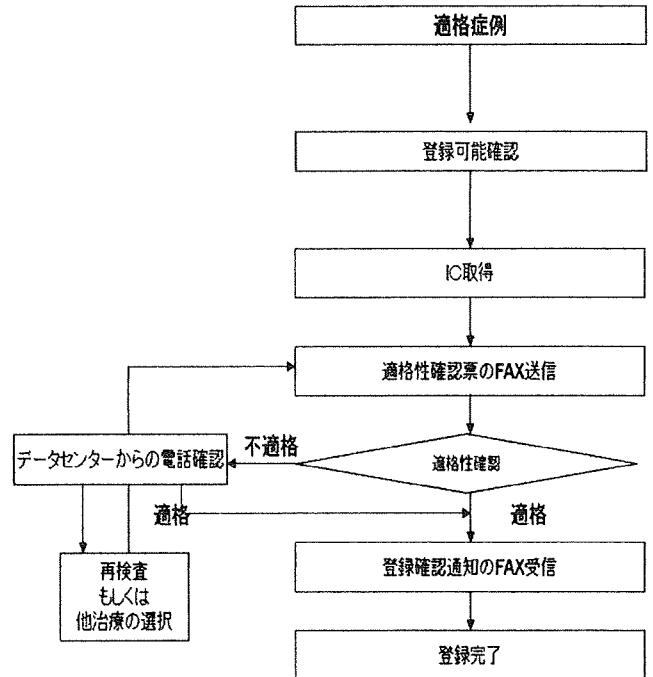
5.1. 登録

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. 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.を満した
 - ・「6.3.1. シヤント術中断の規準」の 3.を満した
 - ・「6.3.1. シヤント術中断の規準」を満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 日目以降である
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) ピシ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」®)、プレゾフォール®)
 - スキサメニウム(サクシン®、レラキシン®)
 - 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

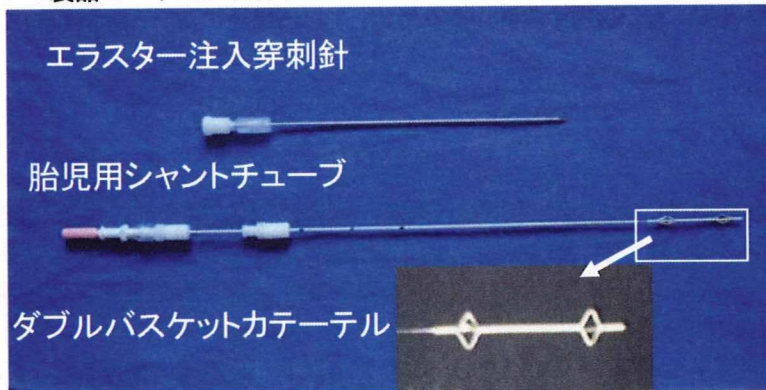
7.1. 医療機器

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)はエラスト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、エラストー注入穿刺針 (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)、膵炎(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・後嚢白内障(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(マグネゾール®)

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。

- 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のみ使用する。
- 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に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らない。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)、一側胸水断面面積(両側それぞれ)、肺胸郭断面面積比(L/T 比)、胸水胸郭断面面積比(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自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(発生していない場合も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:—、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:—、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:— 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:— 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]

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はなった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 療終 了後	分娩 時	分娩 後24 時間 以内	分娩 後
				術 中 編 織 後	術後 1日	術後 3~4 日	術後 7日 (±1 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	血压, 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						○	◎	◎		
	常位胎盤早期剥離の有無						○	◎	◎		
胎児状態	分娩時出血, 癒着胎盤									○	
	胎児出血				☆						
	胎児徐脈				☆						
	胎児機能不全						○	◎	◎	○	
出生児状態	カテーテル脱落の有無				☆		○	◎	◎	○	
	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										△ ○
有効性評価											
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 治療 終了後	分娩 時	分娩 後24 時間 以内	分娩 後
				術 中 術 直 後	術 後 1日	術 後 3~4 日	術 後 7日 (±1 日)				
調査項目											
母体合併症の有無		○									
妊娠経過		○									○
胎児胸水に対する治療		○				○					○
分娩関連											○
新生児に対する治療											○
新生児関連											○
記録用紙提出											
適格性確認票											
治療前報告											
治療経過記録(1)											
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											
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 — プロトコール治療中止/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 — プロトコール治療中止/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ー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いない場合、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。プロトコール本文の改訂を要さない記録用紙の修正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。

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/csr/>)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、プロトコール治療との因果関係、プロトコール治療中止／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)、プロトコール治療との因果関係、プロトコール治療中止／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、プロトコール・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 日を目安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 日以降のプロトコー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