

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 2 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(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。

### 12.2. 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(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。

#### 12.2.3. 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、プロトコー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、プロトコール治療の奏効割合、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、プロトコー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われていること。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。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、電子媒体のいかににかかわらず、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。

### 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改変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。

#### 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。

## 15. 特記事項

2008年1月時点で付随研究の予定はない。

### 15.1. シャント効果判定 (Response Evaluation Criteria for Shunting) の施設外校閲

全ての症例のシャント効果判定に用いた超音波画像について、グループ内で画像中の断面の選択、計測法など判定法について評価する。検討はグループ会議(左合班班会議など)の際に、画像を各施設の施設研究責任者が持参して行うものとする。症例毎の検討結果はデータセンターにて保管するが、画像については特定の場所に収集することはしない。具体的な検討方法については、1例目の症例登録がみられて以後最初に行われるグループ会議で確定することとする。

### 15.2. 「臨床的な使用確認試験」として施行することに関連する事項

本試験は時限的先進医療の後継として、「臨床的な使用確認試験」に関する検討会にて「適」とされ実施が…とされた。「臨床的な使用確認試験」として特別に課せられる事項について以下に記載した。

1. 本プロトコルおよび内容変更した場合のプロトコルについて厚生労働省研究開発振興課(「臨床的な使用確認試験」事務局)への提出
2. 本試験参加施設を追加する場合は、「厚生労働大臣の定める先進医療および施設基準第三項の規定に基づき厚生労働大臣の定める医療及び施設基準」(厚生労働省告示第五百七十五号)の十四(下記参照)に示される施設基準をみだし、社会保険事務局に届け出た後に、厚生労働省の事務局に許可を求める必要がある。
3. 本試験では試験実施中に厚生労働省が事前の通告なく、実施中のプロトコル、症例記録の確認、臨床研究倫理指針の適合状況の確認のために、調査に立ち入る場合がある。
4. 本試験終了後、「臨床的な使用確認試験」に関する検討会に結果を報告する。
5. 使用確認試験実施中に胎児シャントチューブの承認が得られた場合は、本試験継続とは原則として関係ないが、本試験治療は「先進医療」の対象となる。評価療養であることに違いはないため、診療上も経済上も特に変わりがない。

参考:

十四 胎児胸腔・羊水腔シャントチューブ留置術(特発性又は既知の胎児先天性感染による胸水を主たる徴候とする非免疫性胎児水腫症(NIHf)例であって、胸腔穿刺後一週間以降に胸水の再貯留が認められるもの(妊娠二十週から三十四週未満に限る。)に係るものに限る。)の施設基準

イ 主として実施する医師に係る基準

- (1) 専ら小児科又は産科に従事していること。
- (2) 日本産科婦人科学会の認定する産婦人科専門医であること。
- (3) 当該療養について五年以上の経験を有すること。
- (4) 当該療養について五例以上の症例を実施していること。

ロ 保険医療機関に係る基準

- (1) 小児科、産科及び麻酔科を標榜していること。
- (2) 当該療養を実施する診療科において、常勤の医師が二名以上配置されていること。
- (3) 小児科、産科及び麻酔科において、医師が配置されていること。
- (4) 当該療養を実施する診療科において、当直体制が整備されていること。
- (5) 緊急の場合における手術を実施する体制が整備されていること。
- (6) 二十四時間院内検査を実施する体制が整備されていること。
- (7) 医療機器の保守管理を行う体制が整備されていること。
- (8) 倫理委員会が設置されていること。
- (9) 医療安全管理委員会が設置されていること。
- (10) 当該療養について五例以上の症例を実施していること

**16. 研究組織**

変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全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。

**16.1. 本試験を実施する研究班**

本試験は下記の研究班で施行する。

- ・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 胎児診療科 左合 治彦

**16.2. 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「臨床研究基盤整備推進研究事業」(平成 18 年度)  
「小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究」  
主任研究者: 国立成育医療センター 治験管理室 中村 秀文

**16.3. 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 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: 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。

**16.4. 研究事務局**

林 聡 (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

難波 由喜子 (新生児担当)

国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: 03-3416-0181 (代)

E-mail: nanba-y@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(モニタリング手順書、治験薬管理手順書)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。

**16.5. 参加施設**

本試験は以下の施設で施行する。以下の施設以外の参加施設の追加や研究責任者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(2008年1月現在)

施設名(医療機関)	科名	役職	施設研究責任者	施設コーディネーター	年間登録数見込み
国立成育医療センター	胎児診療科	医長	左合治彦	林 聡	2
国立循環器病センター	周産期科	部長	池田智明	根木玲子	1
神奈川県立こども医療センター	産婦人科	部長	山中美智子	石川浩史	1
筑波大学附属病院	産婦人科	教授	吉川裕之	濱田洋実	1
聖隷浜松病院	周産期科	部長	村越毅	石井桂介	2
山口大学医学部附属病院	周産母子センター	准教授	中田雅彦	中田雅彦	1
国立病院機構長良医療センター	産科	部長	川鐸市郎	高橋雄一郎	1
東北大学医学部附属病院	産婦人科	准教授	室月淳	室月淳	1

本試験を実施する医療機関の診療グループを「参加施設」と呼ぶ。参加施設は、本試験に係る業務を統括し、当該施設内で試験実施することについての責任をもつとともに、試験に携わる当該施設内スタッフの指導・監督を行う施設研究責任者、施設研究責任者を補助し業務執行責任をもつとともに、研究事務局、データセンター、オペレーションセンターとの連絡をおこなう施設コーディネーター、プロトコル治療を行う担当医や治療計画実行管理などを行うCRCからなる。参加施設の業務は、当該施設の医療機関の長への試験実施の申請、被験者の選定および同意の取得、当該施設でプロトコル治療の実施、症例報告書の作成(記入)・修正、重篤な有害事象の報告、試験で用いる適応外薬品の管理責任、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。

#### 16.6. 本試験の研究グループ

本試験の研究グループは、研究代表者、研究事務局、参加施設の施設研究責任者、施設コーディネーター、担当医、CRCで構成される試験実施主体と定義する。

#### 16.7. 臨床試験審査委員会

本試験は時限的先進医療の後継としての臨床的な使用確認試験として厚生労働省に評価療養継続承認されているため、特別に臨床試験審査委員会を設置しない。

#### 16.8. 効果・安全性評価委員会

効果・安全性評価委員会(以下、効安委員会)の構成は以下である(構成は2008年1月現在)。

委員長	猪谷泰史	神奈川県立こども医療センター副院長	(新生児医療の専門家)
委員	黒田達夫	国立成育医療センター小児外科	(小児外科医療の専門家)
委員	大浦訓章	東京慈恵会医科大学産婦人科講師	(産科医療の専門家)
委員	松山 裕	東京大学大学院医学系研究科准教授	(生物統計学の専門家)

##### 委員会事務局

国立成育医療センター 臨床研究センター オペレーションセンター

TEL: 03-5494-7296 FAX: 03-3415-6230

効安委員会は、試験の進行、安全性データ及び重要な有効性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、及び中止又は中断などの提言を行う。効安委員会の構成委員は、本試験実施において効安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なる。研究代表者が選定依頼した委員であるが、国立成育医療センター臨床研究センター運営委員会(以下運営委員会)により委員選定の過程および委員としての適正は監視され、利害関係があるなど委員としての適正が問題となる場合、運営委員会から研究代表者が勧告を受ける。

本試験の研究期間中は効安委員会による監視を受ける。本試験に関する効安委員会での決定事項は、効安委員会委員長より研究代表者へ報告され、研究代表者および参加施設はこれに対し適切な対応をとらなければならない。

効安委員会委員長は、効安委員会の開催、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。効安委員が試験の一部業務をおこなうことになった等、委員としての資質を満たさなくなった場合、委員長は効安委員を罷免および変更することができる。効安委員会に係る連絡・調整業務と書類管理(議事録など)は委員会事務局が行う。

### 16.9. 監査委員会

14.2.記載の施設訪問監査を行う目的で監査委員会は設けるが必要時に臨床研究センター運営委員会が一時的に設置する。なお、データセンター／オペレーションセンターに対する監査は臨床研究センター運営委員会が必要時にこれを行うこととし、監査委員会の監査対象としない。

### 16.10. データセンター／オペレーションセンター

いずれのセンターも、国立成育医療センター 臨床研究センター内の多施設臨床試験支援部門に設置されている。

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1  
 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](mailto:ccr@ncchd.go.jp)  
 Web: <http://www.ncchd.go.jp/ccr/>

(2008年1月現在の担当)

臨床研究センター長	藤本 純一郎
データセンター／オペレーションセンター長	飯島 一誠
試験デザイン・統計担当:	斎藤 真梨
実施計画書開発担当:	河本 博
説明同意文書作成支援担当:	河本 博
データマネージャー:	上丸 澄子／長谷川 裕美
ケースレポートフォーム作成:	長谷川 裕美
試験組織管理担当:	上丸 澄子／長谷川 裕美

プロトコル開発を支援、統計記載、CRF 開発などを行い、試験開始後はモニタリング、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。

本試験は運営委員会により支援が承認されている。データセンター／オペレーションセンターの本試験に対する支援業務は運営委員会による監視を受ける。

### 16.11. 国立成育医療センター臨床研究センター運営委員会

国立成育医療センター 臨床研究センター

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: 03-5494-7296 FAX: 03-5494-7296

(構成は 2008 年 1 月現在)

委員長	藤本 純一郎
副委員長	中村 秀文
委員	飯島 一誠
委員	横谷 進
委員	榎田 賢次

運営委員会は、データセンター／オペレーションセンターの支援依頼に対して、研究コンセプトを審査し、支援の可否を決定する。さらにモニタリングレポートや各種解析レポートから支援状況や試験実施状況を監視し、必要時データセンター／オペレーションセンターまたは研究者へ提言や指導を行う。また効安委員会の委員が不適切と考えられる場合、研究代表者に勧告する。

## 17. 研究結果の発表

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。

プロトコー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ー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いて発表は行わない。

ただし、研究代表者または研究事務局、データセンター試験デザイン・統計担当は、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・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著者は筆頭を研究代表者もしくは研究事務局とし、以下、データセンターの試験デザイン・統計担当、登録数の多い順に施設研究責任者とする。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、研究代表者はその研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及ぶ場合、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者中から、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、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。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. 略号の定義

ADR	Adverse Drug Reaction	薬物有害反応/副作用
AE	Adverse Event	有害事象
Alb	Albumin	アルブミン濃度
Alp	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT(GPT)	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AR	Adverse Reaction	有害反応
AST(GOT)	Aspartate Aminotrasferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BNP	Brain Natriuretic Peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BP	Blood Pressure	血圧
Ca	Calcium	カルシウム濃度
CCAM	Congenital Cystic Adenomatoid Malformation	先天性肺嚢胞性腺腫様奇形
CCr	Creatinine Clearance	クレアチンクリアランス
CK-MB	Creatine Kinase - myoglobin	クレアチンキナーゼ (心筋型)
Cl	Chlorine	塩素濃度
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure	持続気道陽圧療法
CR	Complete response	完全奏効
CRC	Clinical Research Coordinator	臨床試験コーディネーター
CRE	Creatinine	クレアチニン
CRF	Case Report Form	記録用紙
CRP	C-reactive Protein	C反応性タンパク
CT	Coputed Tomography	コンピュータ断層撮影法
CTCAEv3.0	Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0	有害事象共通用語規準 v3.0
CTAR	cardiothoracic ratio	心胸断面積比
EF	Ejection Fraction	左室駆出分画
FiO2	Fraction of inspired oxygen in a gas mixture	吸入ガス酸素濃度
FS	Fractional Shortening	左室内径短縮率
GOT (AST)	Glutamic - Oxaloacetic Transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT (ALT)	Glutamic - Pyruvic Transaminase	グルタミン酸ピルビン酸転移酵素
hANP	Human Atrial Natriuretic Peptide	心房性ナトリウム利尿ペプチド
HBV	Hepatitis B Virus	B型肝炎ウイルス
hCG	Human Chorionic Gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HCV	Hepatitis C Virus	C型肝炎ウイルス
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
IC	Informed consent	インフォームドコンセント
IRB	Institutional Review Board	治験審査委員会
K	Kalium	カリウム濃度
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
L/T 比	Lung-thorax transverse area ratio	肺・胸断面積比
MCAPSV	middle cerebral artery - peak systolic velocity	中大脳動脈最大血流速度
MR	Mitral regurgitation	僧帽弁逆流
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
Na	Sodium	ナトリウム濃度
NCI-CTC	National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria	米国国立癌研究所 - 共通毒性規準
NICE	National Institute for Clinical Excellence	英国国立臨床研究機構
NST	Non-Stress Test	胎児心拍検査
OI	Oxidation Index	酸素化指数
P	Phosphate	リン濃度
PaO2	Partial Pressure of Oxygen in Arterial Blood	動脈血酸素分圧
PLI	Preload Index	プレロードインデックス
PS	performance status	全身一般状態
P/T 比	Pleural effusion - thorax transverse area ratio	胸水・胸断面積比
TAS	Thoraco-Amniotic Shunting	胸腔-羊水腔シャント術
T-Bil	Total Bilirubin	総ビリルビン濃度
TC 療法	thoracocentesis	胸腔穿刺術
TP	Total Protein	総タンパク量
TR	tricuspid regurgitation	三尖弁逆流
X-P	X - ray	X線検査

## 19. 参考文献

1. Longaker MT, Laberge JM, Dansereau J, et al. Primary fetal hydrothorax: natural history and management. *J Pediatr Surg* 1989;24:573-6.
2. Aubard Y, Derouineau I, Aubard V, Chalifour V, Preux PM. Primary fetal hydrothorax: A literature review and proposed antenatal clinical strategy. *Fetal Diagn Ther* 1998;13:325-33.
3. Rustico MA, Lanna M, Coviello D, Smoleniec J, Nicolini U. Fetal pleural effusion. *Prenat Diagn* 2007;27:793-9.
4. Seeds JW, Bowes WA, Jr. Results of treatment of severe fetal hydrothorax with bilateral pleuroamniotic catheters. *Obstet Gynecol* 1986;68:577-80.
5. Nicolaidis KH, Azar GB. Thoraco-amniotic shunting. *Fetal Diagn Ther* 1990;5:153-64.
6. Tanemura M, Nishikawa N, Kojima K, Suzuki Y, Suzumori K. A case of successful fetal therapy for congenital chylothorax by intrapleural injection of OK-432. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:371-5.
7. Okawa T, Takano Y, Fujimori K, Yanagida K, Sato A. A new fetal therapy for chylothorax: pleurodesis with OK-432. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:376-7.
8. Jorgensen C, Brocks V, Bang J, Jorgensen FS, Ronsbro L. Treatment of severe fetal chylothorax associated with pronounced hydrops with intrapleural injection of OK-432. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:66-9.
9. Tsukihara A, Tanemura M, Suzuki Y, Sato T, Tanaka T, Suzumori K. Reduction of pleural effusion by OK-432 in a fetus complicated with congenital hydrothorax. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:327-31.
10. Chen M, Chen CP, Shih JC, et al. Antenatal treatment of chylothorax and cystic hygroma with OK-432 in nonimmune hydrops fetalis. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:309-15.
11. Chen M, Shih JC, Wang BT, Chen CP, Yu CL. Fetal OK-432 pleurodesis: complete or incomplete? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:791-3.
12. Bernaschek G, Deutinger J, Hansmann M, Bald R, Holzgreve W, Bollmann R. Feto-amniotic shunting--report of the experience of four European centres. *Prenat Diagn* 1994;14:821-33.
13. Sepulveda W, Galindo A, Sosa A, Diaz L, Flores X, de la Fuente P. Intrathoracic dislodgement of pleuro-amniotic shunt. Three case reports with long-term follow-up. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:102-5.
14. Wilson RD, Baxter JK, Johnson MP, et al. Thoracoamniotic shunts: fetal treatment of pleural effusions and congenital cystic adenomatoid malformations. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:413-20.
15. Smith RP, Illanes S, Denbow ML, Soothill PW. Outcome of fetal pleural effusions treated by thoracoamniotic shunting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:63-6.
16. Picone O, Benachi A, Mandelbrot L, Ruano R, Dumez Y, Dommergues M. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions with hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2047-50.
17. Adzick NS, Harrison MR, Flake AW, Howell LJ, Golbus MS, Filly RA. Fetal surgery for cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg* 1993;28:806-12.
18. Hayashi S, Sago H, Kitano Y, et al. Fetal pleuroamniotic shunting for bronchopulmonary sequestration with hydrops. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:963-7.
19. Battin MR, Bevan C, Harding JE. Repeat doses of antenatal steroids and hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) function. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:40 e1-6.
20. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1913-9.
21. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, Harding JE, Robinson JS. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357:1179-89.
22. Knox EM, Kilby MD, Martin WL, Khan KS. In-utero pulmonary drainage in the management of primary hydrothorax and congenital cystic lung lesion: a systematic review. *Ultrasound Obstet*