

厚生科学研究費補助金（こども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

「超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究」

分担研究者 藤村正哲 大阪府立母子保健総合医療センター
共同研究者 青谷裕文、中西範幸、船戸正久、板橋家頭夫、
西川正則、平野慎也（施設参加代表は表 2 に記載）

研究要旨：新生児医療における臨床研究を推進するため、新生児集中治療の専門医療機関群によってネットワークを構築し、新生児治療医学に Evidence-based Medicine を確立するためのインフラストラクチャーを整備する。そのため具体的課題についてネットワークによる無作為割付盲検試験を組織し、同時に研究を進める過程で生起する諸問題について具体的に研究を進めることにより、臨床医学研究の方法論確立を目指す。

A. 研究目的

- 1)新生児医療の未解決臨床課題に関する無作為割付盲検試験組織を遂行するネットワークを設立し運営すること。
- 2)具体的なネットワークの課題として、平成 10 年度から「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防試験」を実施すること。
- 3)ネットワークの整備と無作為割付盲検試験の方法に関する改善を進めると共に、次年度の新規追加課題について準備すること。

B. 研究方法

- 1)多施設臨床試験組織 - Neonatal Research Network -(表 1)

臨床試験組織（ネットワーク）を中央運営組織と試験参加施設で構成した。中央運営組織としては分担研究者を責任者とし、共同研究者による班会議（決定機関）、研究諮問委員会（委員：厚生科学研究班の主任研究者と分担研究者）、プロトコル委員会、データコーディネータ、症例登録委員、薬理学委員、有害事象モニター委員、超音波画像委員、試験コーディネータをおいた。

- 2)研究班へ参加するための施設条件（表 2）試験参加施設の参加条件を示した。
- 3)臨床試験の準備と年次計画（表 3, 表 4）参加条件に合意した施設によって、研究班の準備検討課題と研究班の研究年次計画を作成した。

- 4)回顧的データを用いた脳室内出血、動脈管開存症の発症と周産期因子の解析
サンプルにとった 1 施設の過去 15 年間の全超低出

生体重児症例の周産期データを回顧的に解析して、脳室内出血・動脈管開存症に関わる主な要因を調べる。その結果から本研究に必要な症例数を推計する。

C. 研究結果

臨床試験テーマ「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防試験」について、そのプロトコルを作成した。またその過程において、準備・実施・モニター・データ収集・解析などの方法について具体的に組織・分担委員・実施方法を作成し、ネットワークと当該試験に必要な知識の集積を行った。

中央運営組織および研究組織の妥当性、臨床試験運用の科学性・倫理性・その他について、班会議・研究諮問委員会・プロトコル委員会で検討した。

各施設が臨床試験に参加できる条件について検討し、各施設自身がその体制整備を行うことによって施設の研究環境整備を進め、新生児臨床試験を遂行するネットワーク組織を確立した。

- 1)施設（候補）の試験参加コンプライアンス
各施設の参加条件満足度を表 2 に示す。大部分の条件について各施設の受け入れ度（コンプライアンス）は概ね良好であったが、研究従事看護婦 Clinical Research Coordinator は現状では未成熟と考えられた。
- 2)研究班全体の 1997 年入院数、脳室内出血・動脈管開存症発症数

調査結果を表 5 に示した。年間入院の超低出生体重児数は 532 名であり、わが国の年間出生数の約 20%をカバーしており、超低出生体重児

を対象とする臨床研究として必要かつ十分の組織であると考えられる。

3) 参加施設（候補）の研究対象患者の入院実績

表6に試験参加施設別1997年入院数と脳室内出血の発症数、重症度別発症率を示した。施設間のばらつきが認められた。すなわち臨床試験の層別化因子として施設を組込む必要性が示された。

4) 研究計画作成手順

「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究」の研究計画（プロトコール）作成の手順を検討した上で、プロトコール作成を行った。検討の過程で、実務的な要検討事項が明らかになり、それぞれ検討の上で結論を得た（表7）。

5) 層別化因子と患者の必要数推定について

本多施設共同比較盲検試験のPrimary endpointsは脳室内出血と動脈管開存症の発症予防である。また本研究班の特徴として1)症例数において大規模ではないこと、2)無作為割付けを監督する登録委員が選任されていること、3)信頼性のある治療に影響する要因が明確にできる可能性のあること、などにより層別化無作為割付けが適していると考えられる。

まず、多施設共同比較盲検試験の実施に際して最も重要な課題となる層別化要因については、1981～98年において大阪府立母子保健総合医療センターに入院した超低出生体重児（400～999g）798例を用いて検討し、ロジスティックモデルを用いた多変量解析から、脳室内出血に対してはアプガー1分値、在胎週数、出生場所（表8）、また動脈管開存症に対しては性、在胎週数が独立した因子となることが示され、層別化因子として性、アプガー1分値、在胎週数、出生場所を用いるのが妥当と考えられた。なお、本班は多施設共同比較盲検試験であることから、医療機関も層別化因子として含める必要がある。

本班の検討に際して必要な症例数については、大阪府立母子総合医療センターの1981～98年のデータ、および本班の研究参加施設から提出された資料から、超低出生体重児における脳室内出血（+）の発症の割合はブラシーボ群で約14%、インドメタシン投与群では約7%と推定され、本班のPrimary endpointsに必要な症例数は300例×2群＝600例と算出される（表9）。なお、脳室内出血（+）の発症をも含めた場合でも、わが国でのこれまでの経験から、インドメタシ

ン投与群の発症はブラシーボ群よりも10%低く押さえることが可能と考えられ、脳室内出血（+）の検討と同様、ブラシーボ群とインドメタシン投与群にそれぞれ300例ずつ割付けることでPrimary endpointsを達成することが可能であると考えられる。

6) 「患者登録」と「振り分け・層別化」におけるインターネットシステムの開発

インターネットを用いて、randomized control trialにおける患者登録と治療群などの振り分けを行うシステムを構築した。インターネット技術を利用したこのような患者登録システムは類例をみない。

登録は専用のホームページ（world wide web）を入力装置として用い、登録振り分けなどの操作はバックグラウンドであらかじめ登録されたプログラムによって行う。結果はまた同ホームページを用いて直ちに研究者に通知される。利点としては以下のものがあげられる。

1. 人手を要せず24時間稼働が可能である。
2. 低コストである。
3. 振り分け手法として必要に応じて層別化法や、最小化法、そのほかのactive randomization手法など複雑な手法も使用できる。
4. 人手による誤りやバイアスを避けることができる。

7) 研究計画の内容

「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究」の計画概要（プロトコール）を（表11）に示す。

プロトコールの冒頭部分を（表12）に示す。

同意説明文書の一部を（表13）に示す。

症例登録に始まる診療現場での実際をFlow chart（表14）として示す。

8) 新規課題について

新規研究課題の要件を（表15）に示す

以上のような平成10年度の準備過程を経て、臨床試験テーマ「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する多施設による無作為割付盲検試験」は平成11年度から実施するネットワーク内部の体制が整備できた。引き続き各施設における施設内委員会承認手続きを進め、かつ試験薬の提供を受ける準備に進んでいる。

D. 考察

わが国における臨床試験の現状をみると、製薬企業による GCP 準拠の治験が大部分を占める。しかし臨床試験に必要な臨床的課題は治験に留まるわけではない。臨床施設自らのイニシアチブによる研究の推進は、今後の臨床医学の信頼性向上に不可欠の当面する課題とされている。

新生児学における臨床的研究のうち、過去の多施設による臨床試験は企業が研究費を負担したものであった。本研究班が目指すのは研究費を公費に依拠した自主的な臨床試験組織の設立と運営である。同時に新生児集中治療医学の目的である「疾病新生児の救命と予後改善」に直接回答を提出できるようなインパクトの大きい研究課題に取り組むことである。本研究班は超低出生体重児を対象とした研究で承認されているので、それに取り組む課題を検討した結果、現時点で同対象の生命予後と発達予後改善にもっとも大きな効果が期待できるテーマを選定したものである。その主な理由は表9に解説したとおりである。

多施設の無作為割付盲検試験を実施するにあたって、プロトコルに必要不可欠な事項のうち、対象の必要数と randomization の方法は試験の成否に関わる重要な準備事項である。本研究では最小化法が適していることを実証的に確認した。この方法によっても数パーセントの確率で研究群と対照群に大きな分布差が生じることが予測されるが、臨床研究においてこれに優る方法はないとされている。

インターネットを活用して、年間を通して昼夜24時間自動的に割り付けを行うシステムを開発した。世界的に多数の臨床試験が現在も実施中であるが、まだこのような方法による割り付けを実施したとの報告はなく、独創的なものである。本法が成功すれば今後の臨床試験の推進に大きく貢献できることが期待される。

既に述べたとおり本研究班が構成したネットワークは新生児医療分野では例のない大きな規模の対象数をリクルートできる。それは米国・欧州の同様な新生児ネットワークに比肩できる。迅速で正確な研究結果を得ることを目的として平成11年度に試験を開始するが、その過程で生じてくる諸問題自体が当班の研究課題であり、問題を回避して結論を急ぐのではなく、積極的にその根本的な解決に向かって取り組むことを企図している。

E. 結論

本年度の研究で新生児臨床研究を全国的に遂行するネットワークの準備を完了した。その検討過程において、参加施設の共同研究者に多施設による無作為割付盲検試験の基本的な考え方についての理解を深め得たと考えられる。平成11年度に臨床試験

を開始し、準備段階で予測できなかった問題点も生じると考えられるので、慎重に本試験を進めたい。

F. 研究発表

論文発表

1. 藤村正哲、梶原真人、板橋家頭夫。子どものための医薬品 現状と課題。日本医事新報 1998;No 3860;73-77.
2. 藤村正哲。小児薬物療法の開発 日本における現況。日本小児臨床薬理学会雑誌 1998;11:21-30.
3. 藤村正哲。未承認薬物療法の現状と問題。日本新生児学会雑誌 1998;34:700-704.

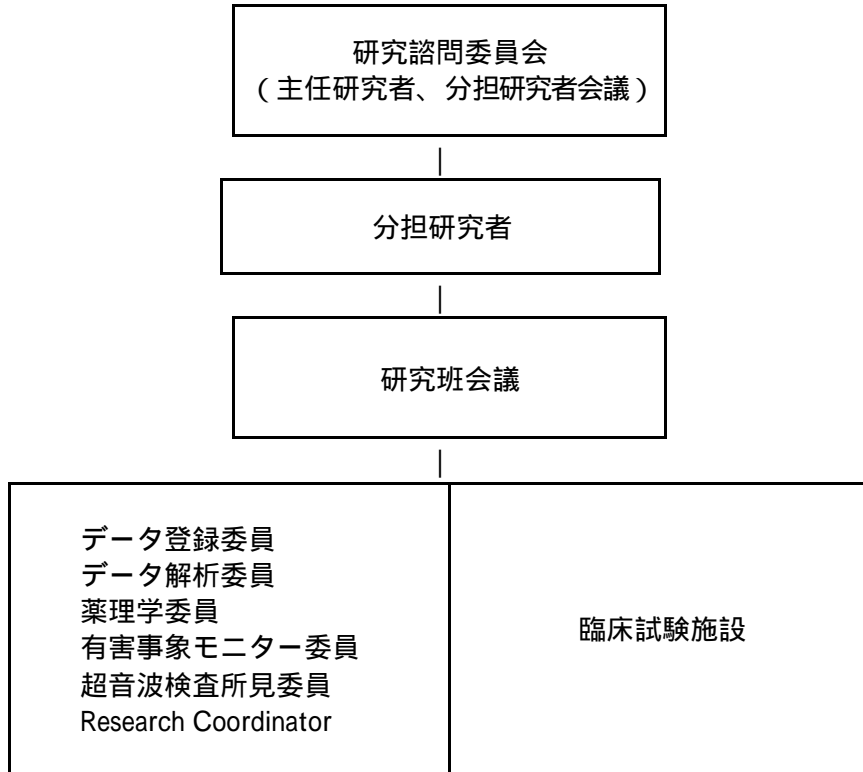
学会発表

1. 藤村正哲。小児科学の専門分科と統合。第101回日本小児科学会。シンポジウム 1998
2. 藤村正哲。未承認薬物療法の現状と問題。第34回日本新生児学会。教育講演。7月 1998
3. 藤村正哲、梶原真人、板橋家頭夫。小児用医薬品の off-label 問題解決のための課題。第25回日本小児臨床薬理学会 シンポジウム 1998
4. 藤村正哲。Off-label use の現状と解決のための課題。第35回日本小児アレルギー学会。シンポジウム 1998
5. 藤村正哲。小児治療薬の開発：現状と問題点。第5回日本臨床薬理学会 1998
6. 藤村正哲、住田 裕、北島博之、二木 康之、中農浩子、金沢忠博。新生児予後からみた周産期因子。第17回日本周産期学会 1999

Randomized Controlled Trial

(表1) 無作為割付盲検試験組織

- Neonatal Research Network -



(表2) 研究班へ参加するための施設条件

1. 極低出生体重児の年間入院数が40名以上の新生児集中治療室を有すること
2. 研究計画と研究プロトコルを遵守する意志が明確であること
3. 施設内研究審査、データ作成と管理、データ報告などを速やかに行えること
4. 研究に従事する看護婦 research nurse (非常勤で可) を育成する意志があること
5. E-mail を用いて症例登録ができること (未設置施設には指導予定)
6. 将来は研究班への参加は競争原理に基づく方向へ。例えば、施設の臨床研究活動の実績 (過去3年間)、論文 RCT 参加の実績など。またスタッフ数、研究に時間を割り当てられることなど。さらに母体搬送、胎児管理が可能な産科有無も考慮の対象になる。
7. 本年度のテーマへの参加追加条件
 - a. PDA ligation が自施設で可能であること
 - b. 施設規模が上記を満たしていなくても PDA 研究の実績があるもの

参加候補施設の参加条件満足度 (年度当初調査結果)

施設番号	共同研究者	VLBW 入院年 間40人 以上	プロトコル 遵守の見 通し	施設内承 認の整備 状況	臨床研究 看護婦の 見通し	Internet 設 置状況	Ligation 可否	PDA 研究歴
1	小泉 武宣				×			
2	山南 貞夫						×	
3	大野 勉							
4	喜田善和				×			
5	与田仁志				×			
6	猪谷 泰史				×			
7	田村 正徳							
8	志村 浩二				×			
9	楠田 聡							
10	住田 裕							
11	中尾 秀人				×			
12	近藤 裕一				×			
13	梶原 真人				×			
14	大塚春美							
15	藤森 健				×		×	
16	本間洋子							
17	小川雄之亮							
18	長谷川 功	×						

: 可、 : ほぼ可、 × : 不可、 - : 不明

(表3) 研究班の準備検討課題

研究期間	毎年の評価により次年度継続が決定される (予定;平成10年、11年、12年)
研究目的	新生児臨床テーマに関する多施設共同比較試験組織の運営 超低出生体重児の後障害なき救命に関するテーマ研究
研究組織	<p>分担研究者の役割</p> <ul style="list-style-type: none">研究班を組織研究費の受け入れと管理研究班会議の主催研究進捗管理研究データの管理 <p>共同研究者の役割</p> <ul style="list-style-type: none">承諾した研究テーマへの参加研究プロトコルの実施研究症例の報告研究班会議出席研究費の支出と精算研究テーマ、プロトコルの提案専任の登録管理委員、データ解析委員の参加 <p>研究班会議の役割</p> <ul style="list-style-type: none">研究組織の協議研究テーマとプロトコルの協議研究手順の協議研究データの検討研究発表についての協議 <p>諮問委員会の構成と役割</p> <ul style="list-style-type: none">主任研究者と分担研究者に委員を委嘱研究についての全般的監理と助言
研究テーマとプロトコルの協議	研究テーマとプロトコルは分担研究者、共同研究者が研究班会議に提案する。 共同研究者は研究テーマへの参加、不参加を決定する。
研究費	<p>研究費を基本研究費と症例研究費に分類する。</p> <p>基本研究費は研究テーマ参加者に等分に支払う。</p> <p>症例研究費は報告症例一件当たり単価で支払う。</p> <p>委員である班員(データ登録委員、統計解析委員など)には委員研究費を支払う。</p> <p>研究費を受理した共同研究者は年度毎に分担研究者に対して精算を行う。</p>

(表4) 研究年次計画

平成10年度

1. 班参加施設の基礎データ調査
2. 研究テーマの決定
3. 予備研究の終了
4. 研究プロトコル審議と決定
5. 参加施設の決定
6. 各施設での研究開始準備(倫理委員会審議などの終了)
7. インターネットによる症例登録の演習
8. データベースの有効性の点検、統計解析準備
9. Pharmacokinetics の検討
10. 製薬企業との調整

平成11年度

1. 平成11年度4月から臨床試験開始
2. 進行状況の逐次レポート
3. 中間集計結果の検討(11月)

平成12年度(最終年度)

1. 平成12年9月で臨床試験を終了と予定
2. データ解析
3. 研究結果検討会の開催

以後、フォローアップのためにさらに3年間、平成15年度末まで継続する。

(表5) 研究班全体の1997年入院数

		出生体重(g)							
		<500	500-	600-	700-	800-	900-	超低出生 体重児計	1000-1249
入院総数									
院内	生存	4	19	55	73	63	61	275	178
	死亡	27	20	24	12	6	6	95	7
院外	生存	0	7	23	30	36	33	129	80
	死亡	2	8	11	8	2	2	33	2
合計	生存	4	26	78	103	99	94	404	258
	死亡	29	28	35	20	8	8	128	9
	計	33	54	113	123	107	102	532	267
脳室内出血									
生存	度	0	2	3	12	7	8	32	4
	度	5	0	1	3	3	8	20	7
	度	1	5	2	3	1	3	15	3
	度	0	2	4	4	4	2	16	6
	合計	3	11	21	17	21	16	89	19
死亡	度	3	0	1	1	0	0	5	1
	度	0	0	3	1	0	1	5	0
	度	3	3	4	1	1	0	12	0
	度	8	7	5	9	0	2	31	1
	合計	14	10	13	12	1	3	53	2
総計		17	21	34	29	22	19	142	21
動脈管開存症									
生存	治療不要	0	1	3	6	7	7	24	25
	水分制限	1	6	17	26	20	15	85	22
	PG inhibitor	3	9	23	21	29	24	109	46
	Ligation	0	1	2	8	6	2	19	6
	合計	4	17	45	61	62	48	237	98
死亡	治療不要	0	2	1	0	0	0	3	2
	水分制限	2	5	5	4	0	1	17	1
	PG inhibitor	6	7	9	6	1	2	31	1
	Ligation	0	0	1	0	0	3	4	0
	合計	8	14	16	10	1	6	55	4
総計		12	31	61	71	63	54	292	102

(表6) 試験参加施設別 1997年入院数と脳室内出血

施設番号	<700 入院数	<1000 入院数	<1000 院 内 出生数	<1000 全 IVH 数	<1000 IVH3,4 発症数	<1000 IVH 発症率	<1000 IVH3,4 発症率	IVH 中 3,4 度 の 比率	院内出生 児の比率
1	6	22	0	12	5	55%	23%	42%	0%
2	8	21	10	8	3	38%	14%	38%	48%
3	6	17	16	1	1	6%	6%	100%	94%
4	3	18	14	5	2	28%	11%	40%	78%
5	20	47	37	10	8	21%	17%	80%	79%
6	10	34	32	6	4	18%	12%	67%	94%
7	5	18	0	5	4	28%	22%	80%	0%
8	8	29	0	5	2	17%	7%	40%	0%
9	28	53	42	17	11	32%	21%	65%	79%
10	26	58	53	26	9	45%	16%	35%	91%
11	20	41	38	8	4	20%	10%	50%	93%
12	21	48	41	0	0	0%	0%		85%
13	7	21	20	0	0	0%	0%	—	95%
14	7	23	16	15	6	65%	26%	40%	70%
15	7	16	16	8	6	50%	38%	75%	100%
16	5	22	22	6	4	27%	18%	67%	100%
17	8	29	0	9	5	31%	17%	56%	0%
18	5	15	13	1	0	7%	0%	0%	87%
計	200	532	370	142	74	27%	14%	52%	70%

(表7) 実務的検討事項

1. 医薬品に関する臨床試験の場合の問題点として、厚生科学研究として、製薬企業がGCPに基づいて実施する従来の治験とは違った形で行うことになる。
2. 現在の薬事の仕組みの下では、研究の結果が出ても適応拡大などに直接結びつける方法はない。
3. GCP条件整備
 - GCPに沿った臨床試験として実施するか、単に研究として実施するか
 - GCPに沿ってやる場合は医療費の負担が出てくるので、企業の全面協力なしには難しい
 - 適応拡大(効能追加)についての政府補助金の道がある。
4. 企業からの実薬提供について
オーダー出してから1ヵ月、日本では製剤試験、受け入れ試験が必要であり、早期オーダーが必要。商品と同じバイアルをラベル巻きの前に提供を受ける予定。
5. 事故対策
インフォームドコンセントをしっかりとること。
試験における事故に関する文書同意を試験薬提供製造業者と交わす。
被害が出た場合の対策を講じるため、治験保険に入る。研究班で入ることもできる。適応外使用に関する保険である。製造責任は試験薬製造会社にある。
6. 調査票の記載要否について
今回の試験では、白箱で実施するなら医薬品とならず、適応外使用である。その場合は有害事象報告の義務はない。その他、予防投与であること、PDAない症例にも使用することなどが不必要の理由。
7. 成果の活用。
研究成果を薬事にどう活用するか、日本には方法がない。(米国にはある。)
8. プロトコル改訂とIRB
患者負担の増えないプロトコルの改訂はIRBに届けない。
9. Placeboについて
Vialを何で溶かすか?

(表8) ロジスティックモデルによる脳室内出血の発症に対する分娩時の状況、およびIndomethacin治療のオッズ比 多変量解析

項目		オッズ比	95%信頼区間	P値
性	男	1.00		
	女	1.12	0.63 - 1.97	.703
アプガ-スコア1(点)	1~3	1.00		
	4~6	0.28	0.15 - 0.52	<.001
	7~10	0.18	0.07 - 0.45	<.001
妊娠期間(週)	<25	1.00		
	25~29	0.34	0.16 - 0.75	.008
	30	0.04	0.00 - 0.45	.008
出生時体重(kg)	400~599	1.00		
	600~799	0.58	0.23 - 1.43	.234
	800~999	0.51	0.18 - 1.44	.204
出生時体重(SD)	<-1.0	1.00		
	-1.0~0.0	1.52	0.71 - 3.26	.279
	0.0	1.56	0.61 - 3.99	.354
医療機関	外	1.00		
	内	0.23	0.11 - 0.52	<.001
Indomethacin治療	なし	1.00		
	あり	0.22	0.11 - 0.42	<.001

出生時に脳室内出血を既に発症していた37人を除く。

脳室内出血の発症：なし vs 重症度3+4。

なお、『脳室内出血の発症：なし vs 重症度1+2』での分析では、Indomethacin治療のオッズ比は0.72 (p=.115)である。

(表9) 必要な1群当たりの症例数(両側検定)： $\alpha = 0.05$ 、 $1 - \beta = 0.80$

対照群の 発症割合	治療群の発症割合														
	0%	1%	2%	3%	4%	5%	6%	7%	8%	9%	10%	11%	12%	13%	14%
13%	55	70	89	114	150	200	274	391	589	960	1,775	4,144	17,173	-	-
14%	51	63	79	100	127	165	220	300	426	638	1,035	1,907	4,439	18,335	-
15%	47	58	71	88	110	140	181	239	325	459	686	1,109	2,036	4,775	19,466

例：脳室内出血(III, IV)発症率が対照群14%、治療群7%であれば、1群当たりの必要症例数は300。

(表10) インターネット技術を利用した患者登録システム

The screenshot shows a web browser window with the address bar displaying `http://nmce.shiga-med.ac.jp/rdm/`. The page title is "症例振り分け登録のテスト (模擬登録)" and the subtitle is "[indomethacin の早期投与によるIVH,PDA予防試験]". Below the title, there is a link: "バグレポート/ご意見ご要望は[こちら](#)をお願いします。"

The registration form consists of several sections:

- Facility and Patient Information:** A table with three rows: "施設名" (dropdown), "患者識別名 (イニシャルあるいはID)" (text input), and "説明と同意の結果 (同意を得られなかった場合にも以下に記入して登録してください。)" (dropdown).
- Birth Information:** A table with rows for "出生年月日" (year, month, day dropdowns), "出生時刻(hh:mm)" (text input with instructions: "半角で入力して下さい。24時間制。例: 18:09 生後47時間以降は本研究の対象外です。"), "在胎週数" (week, day dropdowns with instruction: "在胎27週以降は本研究の対象外です。"), "出生体重(g)" (text input with instruction: "半角で入力して下さい。"), "性別" (dropdown), "Apgarスコア" (1分値 and 5分値 dropdowns), "経産か帝王切開か" (dropdown), "院内出生か院外出生か" (dropdown), "出生後早期の血液ガス上のbase excess値" (text input with instruction: "半角数字で入力して下さい。例:-12.3 -15より悪い場合は本研究の対象外です。"), "単胎か多胎か" (dropdown with instruction: "多胎は本研究の対象外です。"), "頭蓋内出血がある" (dropdown with instruction: "頭に頭蓋内出血がある場合は本研究の対象外です。"), and "先天異常がある" (dropdown with instruction: "先天異常がある場合は本研究の対象外です。").
- Authentication:** A text input field for a password with the instruction: "パスワードを入力してください。(模擬登録なので入力の必要ありません。)" and two buttons: "上記の内容で登録" and "やりなおし".

The browser's status bar at the bottom shows "Document: Done".

(表11) 「脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究」

研究計画概要 (プロトコール)

1. 目的

極低出生体重児に静脈用インドメサシンを出生後早期から低用量で投与することにより、動脈管開存症と脳室内出血発症予防の効果を検討する。多施設による無作為割付盲検試験とする。

2. 対象症例 インターネットを通じた 24 時間登録システム

1) 選択基準

- (1) 出生体重が 400g 以上、1,000g 未満の超低出生体重児
- (2) 投与開始予定が生後 6 時間以内。
- (3) 本試験に参加することの同意が保護者から得られている症例。

2) 除外基準

- (1) 対象選択時に既に脳室内出血 3 度または 4 度が診断された症例。
- (2) 大奇形のある症例
- (3) その他担当医が対象として不適切と判断した症例。

3. 被験者の保護者に対する説明と同意

4. 試験薬

- (1) 静注用インドメサシン (試験薬、擬薬とも万有製薬から提供予定とする)

5. 試験方法 (詳細は本年度の班会議で定める)

- (1) 投与開始時間 生後 6 時間以内

(1) 投与方法

持続投与方法 0.1mg(0.2mg)/kg を 6 時間(または 12 時間)かけて持続静注、
以後 24 時間毎に追加投与 2 回

投与の中止

IVH-3, IVH-4 の出現
出血傾向の出現
血小板 < 50000
壊死性腸炎 (臨床的、またはレントゲンの) の出現
(投与後 24 時間の乏尿 < 0.5ml/kg/hr)

6. 層別化

7. 調査項目

血中濃度測定

8. Endpoint

Primary endpoint

A, Indomethacin 予防投与群において統計学的に有意に

- 1) 死亡率の低下 (0-27 日齢新生児死亡、乳児死亡)
- 2) 動脈管開存症 grade 軽減と閉鎖、閉鎖日齢
- 3) grade 3,4 脳室内出血の回避
- 4) 動脈管開存症外科的閉鎖の回避

B, 有害事象が不変

Secondary endpoint

- 1) 1 歳半発達障害が不変または回避
- 2) 3 歳発達障害が不変または回避

(表12) プロトコールの一部から

・研究の概要

超低出生体重児の死亡と発達障害の大きな原因である脳室内出血と動脈管開存症の発症予防方法を研究する。そのために静注用インドメタシンナトリウムを出生後早期から3回低用量で投与する。多施設による無作為割付盲検試験とする。本研究は製薬企業の医薬品開発臨床試験(GCP)に準拠するものではないが、厚生科学研究費(厚生省児童家庭局主管分)の指定を受け、GCPに匹敵する厳密な科学性、倫理性を維持しつつ実施するものである。

医学研究の面における本研究の新機軸は従来法より早期投与であること、6時間の持続投与である。特に によってインドメタシンの有害事象をさらに軽減することを企図している。本研究が所期の成果を収めた場合、世界的にも超低出生体重児の集中治療医学に新しい方法が提起できることを期待している。

本研究の責任者は厚生科学研究費を受託した分担研究者である。分担研究者は研究の実施にあたり、研究諮問委員会(p11)の承認のもとに、本研究に参加の意志をもち参加条件を満たす新生児集中治療医療機関の共同研究者で構成する研究班会議で検討した上で実施する。本研究の企画・運営は民主的に行い、研究貢献度に応じた発表 authorship を認め、また個々の医療機関の自院データ発表は自由である。個人情報以外は公開を原則とする。Evidence-based Medicineの趣旨を尊重し、科学的かつ倫理的であることを遵守し、多施設無作為割付盲検試験の方法論を厳密に踏襲する。臨床医学の進歩に貢献する姿勢を堅持しつつ、対象患者の利益擁護を最大原則として行う。

・研究の意義と目的

脳室内出血は脳への実質障害をもたらす、その頻度は超低出生体重児(年間出生約2,600名)全体の26%に達するという重要な疾患である(班参加の18施設に1997年入院の超低出生体重児532名の調査結果)。脳室内出血例のうち、特に死亡あるいは脳性まひと精神発達遅延をもたらす危険の大きい重症の出血は52%を占めており、わが国全体で年間に約350名と推計される。近年、動脈管開存症に適応とされるインドメタシンを出生後早期から低用量で数日投与することによって脳室内出血の発症が予防されることが報告されている。本研究班ではこの治療法を確立するため、多施設による無作為割付盲検試験の方法を採用して、インドメタシンを出生後早期から低用量で投与し、脳室内出血と動脈管開存症の発症予防の効果を検討する。本研究によって治療方法が確立すれば、わが国における超低出生体重児の重症脳室内出血発症数を最大で50%減少させ、その結果超低出生体重児の死亡を大きく減少させると共に、生存児の発達予後を改善することが期待される。

インドメタシンの静脈投与は低出生体重児の動脈管開存症の治療に有効であり、わが国では1994年にその適応でオーファンドラッグとして発売認可された。これに代わる静脈注射薬はわが国では発売されていない。一方、本剤は超低出生体重児にいくつかの有害事象をもたらすことが判っている。それらには脳、腸、腎臓への血流の減少が含まれ、そのため脳の低酸素症、壊死性腸炎、腎機能低下と乏尿が招来される可能性がある。さらにインドメタシンは血小板凝集を障害して止血機能に悪影響を及ぼす可能性があり、また血糖値の低下、感染症の不顕性化に注意しなければならない。現在、静注用インドメタシンナトリウムは、こうした有害事象による不利益の可能性をも凌駕する大きな利益が新生児に得られると期待されるとき、つまり動脈管開存症の閉鎖が児に緊要であり、本剤による児への不利益の可能性をも受容しなければならないと判断できる時のみ用

いられている。一方今日に至るまで、インドメタシンを投与して脳室内出血を予防しようとする治療法は、その有効性を示す信頼性の高い報告にもかかわらず、上記のような有害性のリスクがあるため、世界的にもなお普及するに至っていない。

冒頭に述べたように、脳室内出血は超低出生体重児の生命予後と発達予後を障害する因子のうち、最も重要な疾患のひとつである。しかも脳室内出血は超低出生体重児では非常に高頻度に発病する。しかし現在に至るまで、脳室内出血を予防する方法の多くは一般的治療に委ねられてきた。つまり周産期管理法の改善の間接的な結果として本症が減少することが期待されてきたのであり、特異的な予防方法に関してはその有効性は確定しておらず、一般に実用化されるに至っていない。つまりこのように重篤な疾患に対する治療戦略としては余りに受動的であったと言わざるを得ない。そうした観点からは、静注用インドメタシンは今までに研究され報告されている脳室内出血の特異的予防法の中では、最も効果的な薬物療法であると期待されている¹⁾。

本研究において、子どもの利益の確保を最優先したうえでのインドメタシンの静脈投与という点では、動脈管開存症に投与するのと同じ立場である。しかし超低出生体重児の脳室内出血を予防するために、出血の危険性の高いすべての超低出生体重児にインドメタシンを投与する点で、すでに動脈管開存症を発症した児にその閉鎖を目的として投与するのとは異なっている。つまり必ずしも脳室内出血が既に発症したのではなく、そのリスクが非常に大きいと判明している超低出生体重児に、有害事象の明らかなインドメタシンを投与する予防的投与である。したがって本研究ではインドメタシンの有害事象を大きく軽減する方法としての低用量持続静脈投与方法を採用して、血中濃度を通常使用方法の約 1/3～1/6 となるように改めることにより、新生児に対する不利益を最大限度回避しつつ、なおかつインドメタシンの脳室内出血予防効果の利益を証明しようとするものである。本研究が初期の目的を達成すれば、脳室内出血予防法としての新しい医療の道が開かれるので、将来生まれてくる超低出生体重児の intact survival 向上に寄与することが期待される。

この研究に関連する国外における研究状況としては、同一テーマで大規模な比較試験が二つ実施されている。1994年に発表された米国NIHのコーディネートする「低用量インドメタシンによる脳室内出血予防試験」の結果では脳室内出血を有意に減少させ、中でも死亡と発達障害に関わる重症の3度・4度の出血を有意に減少させ、同時に動脈管開存症の閉鎖を有意に促進したとの結果を得て、同治療法は超低出生体重児に有効であると結論している²⁾。この研究において、インドメタシンは0.1mg/kgを数十分以内に静脈投与されたが、有害事象に関しては一時的な尿量減少の傾向以外は認められていない。1995年に開始されたMedical Research Council of Canadaの主管するインドメタシン国際無作為割付盲検試験³⁾は1998年4月に超低出生体重児1,200例をエントリーして終了し、フォローアップ期間中である。国際的に評価の高いCochrane Systematic Reviewで本課題が取り上げられており、その結論は(1)インドメタシン早期投与は重症脳室内出血の発症予防に有効であること、(2)投与対象と投与方法をさらに詳細に検討するための比較盲検試験がなお必要であること、を明記している¹⁾。懸念された有害事象に関しては、重篤な副作用は報告されておらず、腎機能低下があっても可逆的で投与後に正常化しており、比較的安全に所期の目的が達成されたとしている。

(表13) **同意説明文書**

保護者の方へご協力をお願い

「脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究」について

この文書は、当科に入院される出生体重 1000g 未満の赤ちゃんについて、国の研究費を受けて実施しています「脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究」について説明しております。この研究では該当する体重の赤ちゃんで保護者のご同意がある方に、インドメタシンという薬を投与することを計画しています。なぜこういう研究が必要なのか、赤ちゃんにはどういう効果があるのか、副作用はどうかなど、以下の説明をお読みいただき、医師の説明を聞かれ、十分納得いただければ同意書に署名（又は記名・捺印）をお願いいたします。

なお、もしご同意いただかず、この研究にご参加いただけない場合でも、赤ちゃんには当科で行っている最善の治療をさせていただきますので、何ら赤ちゃんに不利益になることはありません。

(どういう研究ですか？) 中略

(インドメタシン静注とはどういう薬ですか？) 中略

(アメリカで効くことが証明されたのなら、なぜ日本で再度研究するのですか？) 中略

(実際には赤ちゃんにどういうことをするのですか？) 中略

もう一度まとめますと

同意された場合：インドメタシンが赤ちゃんに投与される確率は50%で、投与されない場合が50%です。投与された場合、今までの研究結果から推定すると、脳室内出血と動脈管開存症が発症する危険率は投与しない場合に比べておよそ半分以下になります。死亡率もおよそ半分になります。一方ではインドメタシンの副作用の危険が生じます。また決まった検査事項の実施に協力いただきます。

同意されない場合：従来から当科で行っている最善の治療を行います。その場合脳室内出血と動脈管開存症が発症する危険率、あるいは検査事項などすべて当科に入院されている他の同じような体重の赤ちゃんと同じです。

(研究への参加、拒否および撤回の自由) 中略

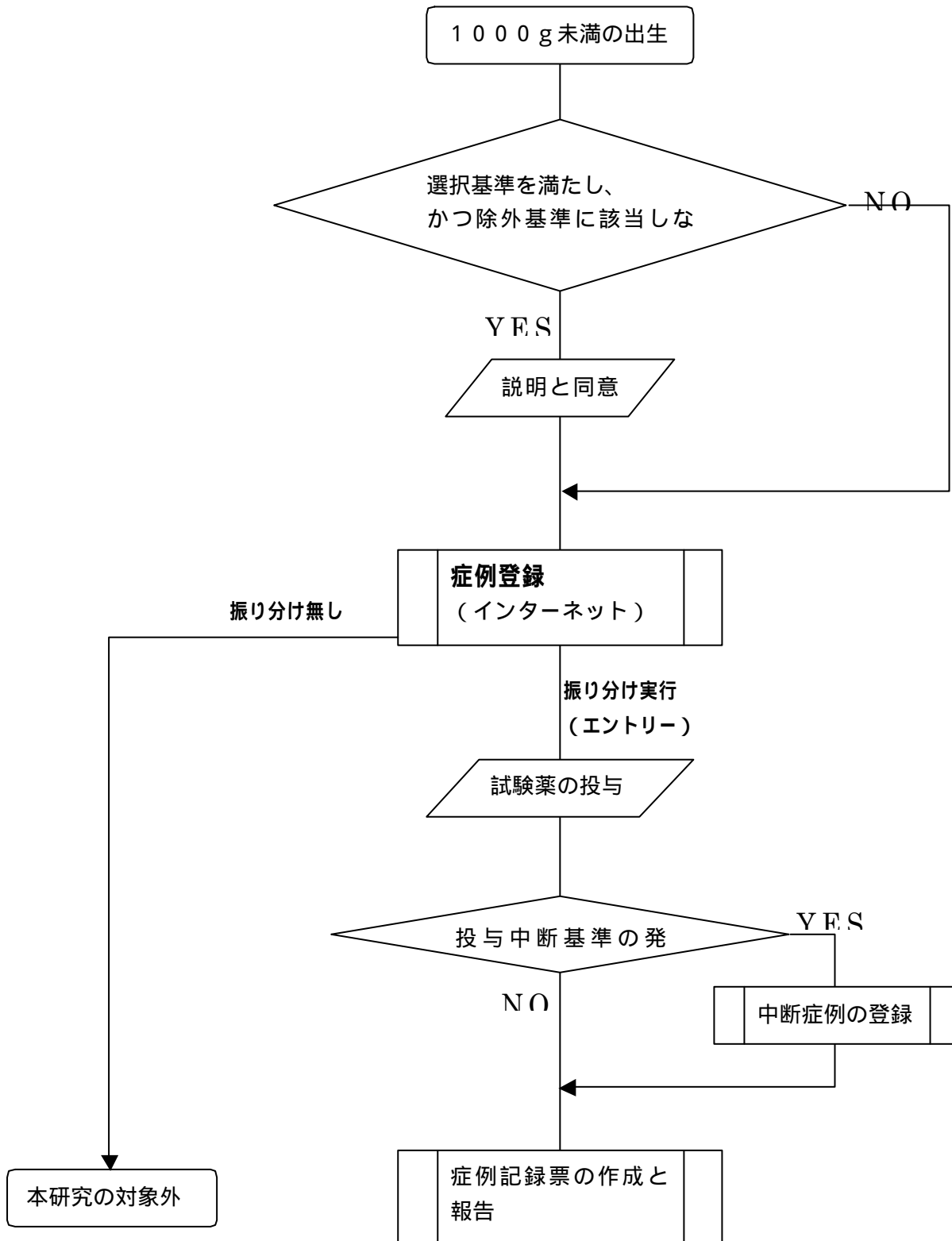
(疑問的の相談は？) 中略

この研究について疑問な点や不明な点があった場合、いつでも主治医にご相談ください。

以上の説明をお読みいただき、医師の説明を聞かれ、十分納得のうえで研究にご協力いただける場合は、同意書に署名（又は記名・捺印）下さい。

(表14) Flow chart

症例登録の流れ



(表15) 新規研究課題の要件

1. 臨床的に重要な課題であること。その意義を明記する。
2. ネットワークで取り組む条件がそろっていること。
症例数、実施の難易度、endpoint の明確さなどについて明記すること。
3. 十分な文献考察が終了していること。
文献 review のまとめを添付すること。
その中で当該課題のこれまでの evidence を明記すること。
4. 提案が具体的であること。

審査方法

分担研究者が検討のうえ、NRN プロトコール委員会で審議する。その内容、結論を主任研究者が主催する諮問委員会に提出し、承認を得る。