

を、各施設の倫理委員会又は Institutional Review Board IRB において実施した。

5) 研究計画書の作成

研究計画書は提案者が原案を作成した。まず、プロトコル委員会が示す試験計画書見本を示し、提案者がそれを参考に原案を作成した。原案はプロトコル委員会に審議加筆し、班会議に提出して協議し、その後さらに修正を重ねて、最終的に各施設 IRB に提出する試験計画書とした。

6) 試験進行中のモニタリング

試験実施中に生じる有害事象はインターネットホームページを用いて即時的に登録し、試験モニタリング委員、コーディネータ、分担研究者に常時（毎日）メールで通報するシステムとした。

C. 研究結果

1) 臨床試験の実施

- a. 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多施設ランダム化比較盲検試験」について、平成 11 年 11 月から試験を開始した。研究計画書は前年度報告書に記載。現在 21 施設において実施中、1 施設において IRB 審査中である。試験経過の詳細は別に報告する。
- b. 臨床試験テーマ「超低出生体重児の超早期哺乳による罹病軽減と発達予後改善に関する多施設ランダム化比較試験」平成 11 年 9 月から試験を開始した。現在 9 施設において実施し、さらに 9 施設は IRB にて審査中である。試験経過の詳細は別に報告する。

2) 新規課題の準備検討

本研究では新規の課題を公募し、十分な予備的研究を経た後に多施設による比較試験を開始することとしている。平成 10、11 年度に公募に応募して研究班で採択された課題は次の通りである。その概要は昨年度に報告した。

Beclomethasone 吸入療法による新生児慢性肺障害発症予防に関する研究

3) Beclomethasone 気道到達量に関する検討

現在計画中の厚生省研究班の臨床研究「超低出生体重児の慢性肺障害(CLD)の発症ならびに重症化予防に対する早期 Beclomethasone 吸入療法の安全性とエンドポイント設定のための確認研究」における、人工換気療法中の新生児に対する Beclomethasone の至適投与法を確立するために、各種投与法における Beclomethasone の気道内到達量を測定検討した。さらに現在は予備試験を実施して研究計画を整備中である。

D. 考察

わが国における医学研究の問題点のひとつに、多施設による臨床試験の体制が不十分であることが指摘されている。そのため臨床医学におけるエビデンス確立が遅延し、臨床での Evidence-based Medicine の推進に障害となっている。本研究班が目指すのは新生児医療の場における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」のために、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。

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。平成 11、12 年度において本法によって円滑に症例登録を実施しており、この方法の有用性と信頼性が確立しつつある。

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。試験実施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

昨年度以来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により2課題について試験を実施している。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。臨床試験を実施する過程において、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. Fujimura M. Readiness of Japan to participate in international collaborative studies. *Early Human Development* 1992;29:317-22.
2. 青谷裕文. 新生児医療に活かすインターネット—新生児搬送ネットワークとして—*Neonatal Care* 1997;10:10-14
3. 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.
4. 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.
5. 藤村正哲. 新生児期の頭蓋内出血. *小児科診療* 1999;62:1761-68.
6. 藤村正哲. 超低出生体重児の精神運動発達と周産期因子. *Neonatal Care* 2000;13:10-20.
7. 藤村正哲. 子どもに未承認のくすりの現状. *小児科診療* 2000;63:727-732.
8. Fujimura M, Kitajima H, Sumida H, Nakano H, Kanazawa T. Perinatal Factors Which Affect The Cognitive Function Of School Age Children Born In Extremely Preterm. *Pediatric Research* 2000;47part 2/2;310A.
9. 金澤忠博、中農浩子、清水聡、鎌田次郎、山本悦代、糸魚川直祐、南徹弘、藤村正哲. 超低出生体重児の知能発達の長期予後. *小児科* 2000;41:803-813.

学会発表

1. 藤村正哲. 新生児医薬品開発のインフラストラクチャー. 第103回日本小児科学会 4月和歌山 シンポジウム。
2. Fujimura M, Comprehensive Care for Extremely Low Birthweight Infants. Annual Meeting of the Taiwan Neonatal Society. Tainan. March 2000. Special Lecture.
3. Fujimura M, Kanazawa. Factors Affecting The Neurodevelopmental Outcome of Extremely Low Birthweight Infants. The 10th Asia-Oceania Congress of Perinatal Medicine. March 2000. Taipei. Symposium
4. Perinatal Factors Which Affect The Cognitive Function Of School Age Children Born In Extremely Preterm. Fujimura M, Kitajima H, Sumida H, Nakano H, Kanazawa T. Society for Pediatric Research Annual Meeting, May, 2000, Boston. Poster Presentation.



ランダム化比較試験 Randomized Controlled Trials

厚生省児童家庭局 こども家庭総合研究事業

平成10, 11, 12年度厚生科学研究
「後障害防止に向けた新生児医療のあり方に関する研究」
主任研究者 小川雄之亮

「超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究班」
Neonatal Research Network
分担研究者 藤村正哲

ランダム化比較試験の要諦

-Society for Pediatric Research セミナから-
Klebanoff M, Division of Epidemiology Statistics and Prevention,
National Institute for Child Health and Human Development, Bethesda



- 1) 試験が必要になる状況 従前の治療法 A と新しい治療法 B の競合
- 2) 仮説の設定
- 3) RCT 4 つの基本要素
 - a. 患者
 - b. 従前の治療法 A と新しい治療法 B
 - c. 治療効果 (エンドポイント) の測定・判定
 - d. ランダム化した治療法の振り分け
- 4) 必要症例数の算定
- 5) 盲検化 blinding
- 6) データ精度
- 7) 試験進行中のモニタリング
- 8) データ解析の鉄則: ランダム化した群が解析対象群
= intent-to-treatの原則

ランダム化比較試験

2) 事前の仮説

できるだけ具体的に（どんな対象に、治療 A を、
 こういう方法で実施した場合、治療 B をこういう方法で
 実施した場合に比較して、**病が、この長さの期間で減少する）

3)-a. 患者

- 誰を含める？ 疾患の定義は緩やかに
 （でない十分な数が見つからない）
 しかし治療すれば効果が出るような病態を
 （でない治療しても効果が不明瞭）
- 誰を除外？ 治療 A or B の禁忌、ないし絶対適応
 （どちらの治療も受けてよいことが絶対条件）
 結果判定ができない見込み
 （転居予定、予後に影響するような状態の発生が予測
 される、最近 A or B の治療を受けていた）
- 狭義、広義？ 均一な集団 対 比較的不均一な集団
 （研究終了後の結果適応範囲に影響）
 結果判定ができない見込み
 （転居予定、予後に影響するような状態の発生が予測
 される、最近 A or B の治療を受けていた）

ランダム化比較試験の要諦

患者リクルート

リクルート目標を設定
 エントリー状況を観察

もしエントリーが目標より少ない場合、

⇒とり得る手段は：

- a. 症例数が少ないままで実施、有意差証明力は減少
- b. 選択基準を緩和する
- c. 研究期間の延長、参加施設の追加

科学性では c. がベストの方法

b. 従前の治療法 A と新しい治療法 B

1. A と B は異なる治療法であること
2. 医学的、倫理的に全患者に適用して支障ないこと
3. 両方とも患者、医師に受容されること

c. 治療効果（エンドポイント）の測定・判定

Yes or Noで答えられる簡単明瞭な治療効果の指標
測定項目の定義にあいまいさが無いこと

d. 対象の振り分け：Randomization

1. なぜランダム化するのか？ 選択バイスの回避
2. 良い振り分け どちらの治療を受けるか予知不能
3. 振り分け過程の監査が必要

e. 振り分けの方法 封筒法、中央電話指示、コンピュータ、薬局

f. 振り分け者は現場から独立

ルール 一度振り分けた後は最後まで試験解析対象である。
(たとえ事後に選択基準から外れていたことが判明しても)
従って対象選択時にしっかり選定基準を満たすことを
確認すること。

g. 振り分けは治療実施直前に 開始前のドロップアウト予防

4. 仮説ができあがったら、サンプルサイズを計算する

エンドポイントの頻度（一般集団と試験介入群）を推定した上で、
有意水準 α と検出力 $1-\beta$ を指定（通常 $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.08$ ）
ドロップアウト数と不同意数を勘定に入れる

「エンドポイント事象の発生数」、「どの程度の治療効果？」は現実的に

5. Blinding 無作為抽出

- a. なぜ必要？（患者）治療群別が判明していると症状・有害事象の報告率が変わる、脱落率が変わる、対照群患者は自分で別治療を追加する
（医師）治療群別が判明していると他の治療法を変える、症状の解釈が変わる
- b. blindできない場合 例：禁煙クラス、擬似手術、超早期授乳
- c. blind性の維持は意外に難しい 味、色、臭いなど

6. データ精度

a. 試験実施マニュアル

1. 選択基準、エンドポイント判定基準など明瞭に定義
2. 調査用紙記載方法の解説
3. “どうする”との質問への回答
4. 試験でやるべきことのリスト作成
5. 現場測定がある場合、その測定法明記

b. 試験実施者への研修の実施

7. 試験進行中の試験結果モニタリング

a. 調査用紙は常時チェック

プロトコルからの逸脱は早期に発見して対策を実施

b. 予定より早い試験中止

1. 管理的理由 — 患者リクルート数が少ない、サンプルサイズ計算の仮定に大きな誤り
2. 有効な結果が既に得られたので中止 stopping for efficacy
3. 中止の最終判断は臨床判断 2次エンドポイント有意で中止した例
4. 有害事象による中止 予期される事象はモニター

c. 外部モニタリング委員会

1. 試験実施に関与しない統計専門家と医師
2. 試験進行をモニターして試験の進行/中止を勧告

8. データ解析の要諦

a. ランダム選択した群が解析群

試験後に振り分けをいじらない

b. intent-to-treat

1. 症例はすべて最初に振り分けた通りにグループ化する。例えば治療を受けていなくても。
2. 各群の母数は最初にその群に振り分けた数。逸脱しても外してはならない。
3. 重要な事項はすべて主解析でカウントすること。恣意的に外さない。

「インドメタシンによる脳室内出血予防試験」に当てはめると.... *NRN*

- 1) 試験が必要になる状況 脳室内出血予防に決め手がない
- 2) 仮説の設定 インドメタシンがIVH予防に有効
- 3) RCT 4つの基本要素
 - a. 患者 出生体重<1000g: IVH(3,4)のリスク14%
 - b. 従前の治療法 A と新しい治療法 B インドメタシン非予防投与群、予防投与群
 - c. 治療効果 (エンドポイント) の測定・判定 超音波検査によるIVH(3,4)
 - d. ランダム化した治療法の振り分け 層別化 (施設、1分アプガースコア (0-3), (4-10)、在胎期間(22w-, 24w-, 27w-)、性別、出生場所) の後、ランダム振り分け
- 4) 必要症例数の算定 プラシーボとインドメタシン投与群の脳室内出血 (3,4度) 発症率をそれぞれ14%, 7%と推定し $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.80$ に設定したときの必要症例数は $300 \times 2群 = 600$ 例
- 5) 盲検化 blinding 試験用インドメタシンパイル特製、プラセボパイル、色付けによる盲検化
- 6) データ精度 主に脳室内出血の診断精度に依存
- 7) 試験進行中のモニタリング インターネット登録、登録委員への自動報告+常時監視
- 8) データ解析の鉄則: ランダム化した群が解析対象群 今回の試験ではPDA中断例が該当
= intent-to-treatの原則

「超早期授乳試験」に当てはめると.... *NRN*

- 1) 試験が必要になる状況 新生児壊死性腸炎、重症感染症、新生児慢性肺疾患の軽減
- 2) 仮説の設定 早期授乳が3疾患の予防に有効
- 3) RCT 4つの基本要素
 - a. 患者 出生体重400g-1000g
 - b. 従前の治療法 A と新しい治療法 B 従来法授乳群、24時間以内授乳群
 - c. 治療効果 (エンドポイント) の測定・判定 疾患診断基準の設定
 - d. ランダム化した治療法の振り分け 層別化 (施設、1分アプガースコア (0-3), (4-10)、在胎期間(22w-, 24w-, 27w-)、性別、出生場所) の後、ランダム振り分け
- 4) 必要症例数の算定 早期授乳群と対照群のCLD, NEC, 胆汁鬱滞、重症感染症の発症率をそれぞれに推定し、 $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.80$ に設定したときの必要症例数は $188 \times 2群 = 376$ 例
- 5) 盲検化 blinding 盲検は不可
- 6) データ精度 主に診断基準の精度に依存
- 7) 試験進行中のモニタリング インターネット登録、登録委員への自動報告+常時監視
- 8) データ解析の鉄則: ランダム化した群が解析対象群
= intent-to-treatの原則

NRN

Special Communication-

Improving the Quality of Reporting of Randomized Controlled Trials

The CONSORT Statement
(Consolidation of Standards for Reporting Trials)

Begg C, Eastwood S, Horton R et al.
JAMA 1996;276:637-639.

NRN

Consolidation of Standards for Reporting Trials CONSORT-(1)

Title	ランダム化試験であることを明記
Abstract	Structured format
Introduction	仮説、臨床目的、群別予定、を明記

Consolidation of Standards for Reporting Trials
CONSORT- (2)

NRN

Methods フォトコール 対象選定基準、選択基準、除外基準
介入（治療等）事項、介入時期
Primary, Secondaryエンドポイント
有意差レベル、対象数設定の根拠
統計解析方法と、その妥当性
完遂したのか
intention-to-treat basisか
中止基準の明記

振り分け- ランダム化の単位（個別、層別、地域別など）
群指定 振り分けの方法
振り分けの秘匿と患者指定時期
振り分け者と患者指定者の隔離方法

Consolidation of Standards for Reporting Trials
CONSORT- (3)

NRN

Methods Blinding blindingの仕掛け（カプセル、錠剤など）
識別・類似性（外見、味など）
振り分け手段制御方法（コードの所在と開封）
試験実施中のblinding保証
（患者、現場実施者、予後判定者、データ解析者）

Consolidation of Standards for Reporting Trials
CONSORT- (4)

NRN

Results	患者フローと試験の全体（患者フロー）のまとめを図示。 フォローアップ 各群についてランダム振り分け、介入実施、 測定対象の数と時期。
解析	介入がエンドポイントに与えた効果の推計（信頼限界） 結果は症例数で示すこと（例 50%でなく10/20） 総括データの提示、統計解析法の詳細（追試可） 治療群別の予後、データ調整の場合その内容 プロトコルからの偏移（予見）と理由
Comment	研究結果の解釈、バイアスの余地、不正確性の検討 すべてのエビデンスから得られるデータの総合解釈

超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究

多施設無作為割付二重盲検試験

脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究

試験データ中間解析（エンドポイント項目を除く）

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）
研究協力者 平野慎也（大阪大学大学院医学系 小児科学）

分担研究者	大阪府立母子保健総合医療センター	病院長	藤村正哲	
登録	滋賀医科大学	小児科	青谷裕文	
データコーディネータ	大阪大学大学院医学系	社会環境医学	中西範幸	
薬物モニター	淀川キリスト教病院	小児科	船戸正久	
イントロメーション専門委員	埼玉医科大学総合医療センター 総合周産期母子医療センター	新生児部門	板橋家頭夫	
画像診断委員	大阪府立母子保健総合医療センター	放射線科	西川正則	
Coordinator	大阪大学医学部	小児科	平野慎也	

脳室内出血班	所属		共同研究者	
1	大阪府立母子保健総合医療センター	新生児科	住田 裕	
2	大阪市立総合医療センター	新生児科	楠田 聡	
3	群馬県立小児医療センター	新生児集中治療科	小泉 武宣	丸山 憲一
4	長野県立こども病院	新生児科	田村 正徳	中村 友彦
5	埼玉医大総合医療センター	小児科	小川雄之亮	中村 利彦
6	京都府立医科大学	小児科	長谷川 功	
7	大分県立病院	大分県立病院	梶原 真人	
8	千葉市立海浜病院	小児科	大塚春美	岩松 利至
9	埼玉県立小児医療センター	新生児科	大野 勉	清水 正樹
10	熊本市市民病院	新生児科	近藤 裕一	川瀬昭彦
11	自治医科大学附属病院	小児科	本間洋子	
12	松戸市立病院	新生児未熟児科	喜田善和	
13	倉敷中央病院	周産母子センター	亀山 順治	
14	高槻病院	小児科	根岸宏邦	李 容桂
15	東京医科大学病院	小児科	武井 章人	
16	JA尾道総合病院	小児科	佐々木伸孝	
17	旭川厚生病院	小児科	丸山 静男	小久保雅代
18	都立墨東病院	新生児科	渡辺とよ子	
19	東邦大学医学部大森病院	新生児学教室	多田 裕	川瀬
20	都立豊島病院	小児科	高田 昌亮	
21	群馬大学附属病院	小児科	名古 靖	

研究要旨

平成11年度研究計画書に基づき、平成11年11月8日から、安全性を確認しつつ9施設で試験を実施し、約1年が経過した。平成12年度当初に参加施設を追加して21施設となった。本研究の特徴でもあるインターネットによる症例登録およびコンピュータによる試験群、対照群への振り分け機能については、平成12年8月、サーバにトラブルが発生したが、迅速な対応により復旧し、その後支障なく試験は継続している。

1. 症例数およびエントリー率の推移

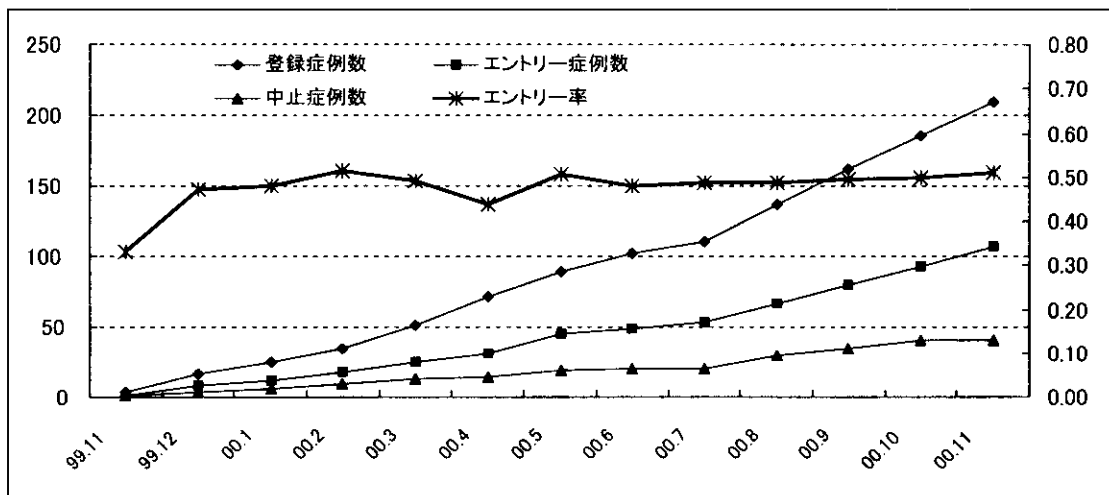
平成12年12月19日現在で各施設に入院して本研究の対象候補に該当した224例（出生体重1000g未満）に対し、同意の項目以外の、選択条件に合致しない症例（39例、17%）、同意以外の選択条件に合致するも除外条件が存在する症例（33例、14%）を除き、その上で同意が得られている症例（=試験エントリー）は114

例（エントリー率50%）であった。

また試験経過中、中止条件に該当した症例は、試験薬の投与中止がなされ、群別が開示された。（後述）

平成12年12月19日までの症例数、およびエントリー率の推移はグラフ1に示す通りであり、エントリー率は、50%を推移している。

グラフ1



1-a 選択基準に合致しなかった症例（計34例、15.1%）

登録対象症例において選択基準に合致しなかった症例の内訳は、表1のごとくであり、ほとんどの症例が在胎期間別出生体重基準値の標準偏差-1.99SD未満の症例である。

表1

出生体重が400g未満の超低出生体重児	1
在胎期間別出生体重基準値の標準偏差-1.99SD未満	33

1-b 除外基準を満たした症例（計48例、21.4%）

登録対象症例において除外基準をみたした症例は、表2に示す通りである。（重複あり）

表2

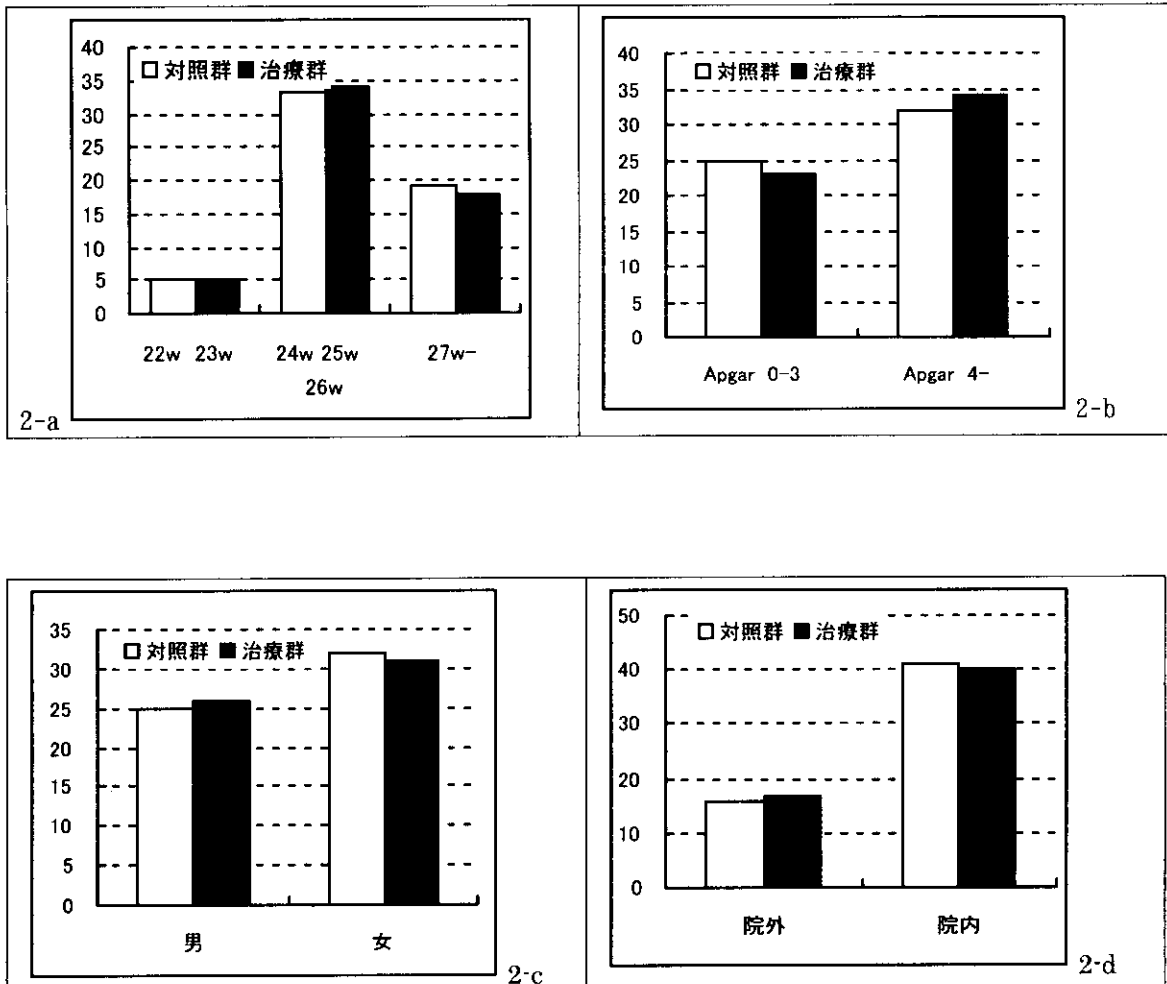
生後6時間以内に脳室内出血3度または4度が診断された症例	3
積極的治療の適応となる動脈管開存症の判明している症例	4
出血傾向の明らかな症例	7
血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 未満の症例	4
壊死性腸炎（臨床的、またはレントゲンの）の症例	0
大奇形、あるいは心臓・腎臓など内臓形態異常のある症例、胎児水腫	4
母体に分娩前48時間以内にインドメタシヤやプロスタグランジン阻害剤を投与した例	16
その他担当医が対象として不適切と判断した症例	24

2. エントリー症例の振り分け状況について

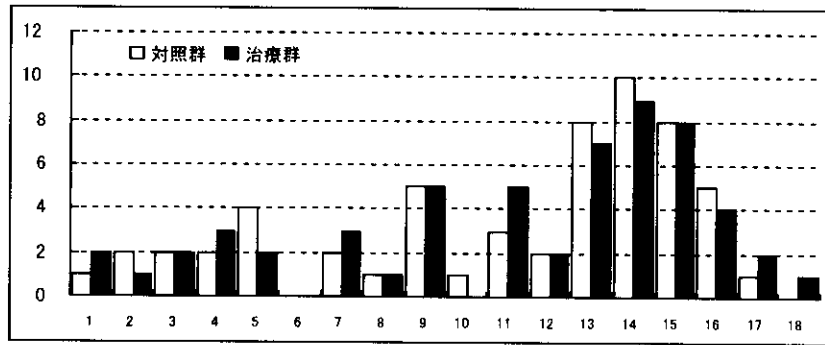
登録症例は、同意の項目以外の選択条件に合致→除外条件が存在しない→同意がえられている-の順で、すべてを満たすものが試験参加症例（エントリー症例）となる。

エントリー症例は、施設、1分後アプガースコア（0-3）（4-10）、在胎期間（22-23）（24,25,26）（27週以上）、性別、出生場

所（院内、院外）の各層別化因子を用いてコンピュータにより自動的に振り分けられている。平成12年12月19日現在（エントリー症例114例（治療群57例、対照群57例））その状況はグラフ2-a、2-b、2-c、2-d、2-eのごとく試験群、対照群への振り分けは、各層別化因子において、偏ることなく振り分けられている。



2-e (施設別)



平成13年1月15日現在、登録症例のうち61例が退院し、症例調査用紙の回収ができた。
 現状では以下の3つの表に示すように、治療群、対照群の間に各因子において有意差は認めていない。また、有害事象においても両群に差は見られない。

表3 対象の特徴

	治療群	対照群
N	31	30
在胎期間 w (平均)	25.9	26.1
出生体重 g (平均)	787.3	781.3
男子	13	14
院内出生	21	19
単胎	25	22
SGA	5	3

表4 有害事象

	治療群	対照群
クレアチン > 1.8	11	10
血小板 < 50000	0	1
尿量 < 0.5ml/kg/h	16	21
出血傾向	1	4(29)
壊死性腸炎	1(28)	2(28)

(クレアチン、血小板、尿量、出血傾向は日齢

6まで、壊死性腸炎は退院までの期間を対象とした)

表5. 周産期因子:()内は N 数

	治療群	対照群
妊娠中毒症	4	4
前早期破水	11(30)	9
絨毛膜羊膜炎	6(30)	6(28)
母体ストローク	12(30)	12
母体インフルエンザ	0	0
母体硫酸マグネシウム	14	10
胎児仮死所見	5(23)	7(20)
胎位-頭位	20	18
-骨盤位	9	8
-横位/不明	2	3
経膣分娩	12	10
帝王切開	19	20

臍帯血pH;平均	7.309(14)	7.287(15)
アプガースコア 1	4.7	3.9
アプガースコア 5	7.16	7

サーファクタント投与	28	27
------------	----	----

3.中止症例について

エントリー症例114例（治療群57例、対照群57例）の内43例（治療群13例、対照群30例）は中止条件に該当し、試験薬の投与中止および群別が開示された。中止症例の中止理由は表6の通りである。

表6 中止理由

中止理由	症例数
積極的治療の適応となる動脈管開存症の判明している症例	27
投与後24時間で0.5ml/kg/hr以下の乏尿	1
出血傾向の明らかな症例	2
壊死性腸炎（臨床的またはレントゲンの）の症例	0
血小板数50000/mm ³ の症例	2
脳室内出血3度または4度が診断された症例	5
試験継続が困難と主治医が判断したとき	6
保護者からの申し出に基づく試験の中止（中断）	0
計	43

中止理由としては、治療の適応となる動脈管開存症によるものが、多数（27/43、62.7%）を占めた。エントリー症例114例全体で見ると、動脈管開存症が問題とされたのは27例（23.7%）であり、これは、積極的な治療を要する動脈管開存症（薬物治療、外科的結紮要と診断された動脈管開存症）の発生率は超低出生体重児において約30%である（164/532、大阪府立母子保健総合医療センターの1997以前のデ

ータによる）ことと比較すると、本試験での発症率は一般頻度を上回るものではないと考えられる。

4.脳室内出血3° 4°の発症について

平成12年11月時点でのエントリー症例数93例において、その時点での脳室内出血の発症について質問し、88例につき回答が得られた。その結果は、以下の表の通りである。

脳室内出血3° および4°	11
脳室内出血1° 2° およびなし	77

今も試験実施中であり、群別の数、頻度は試験モニター委員以外には開示されていない。

5.死亡症例について

死亡症例は平成12年12月現在で5例（対照群2例、治療群3例）である。

治療群： 真菌感染症（日齢18）

細菌感染症、播種性血管内凝固症候群（日齢31）

敗血症、播種性血管内凝固症候群（日齢2）

対照群： 腎不全（日齢32）

脳室内出血（日齢47）

治療群の日齢18、日齢31で死亡した2例は

インドメタシン投与終了後、遠隔期の死亡であり、試験薬投与との因果関係は希薄であると考えられる。また敗血症で日齢2に死亡した1例は、臨床経過の後方視的な検討の結果、出生時に既に感染していた可能性が高く、試験薬投与との関係は少ないと考えられた。

6.同意取得について

登録症例は、

1) 同意の項目以外の選択条件に合致有無
→

2) 除外条件の存在有無→

3) 同意の有無

の順で振り分けられ、登録される。

平成 12 年 12 月 19 日現在

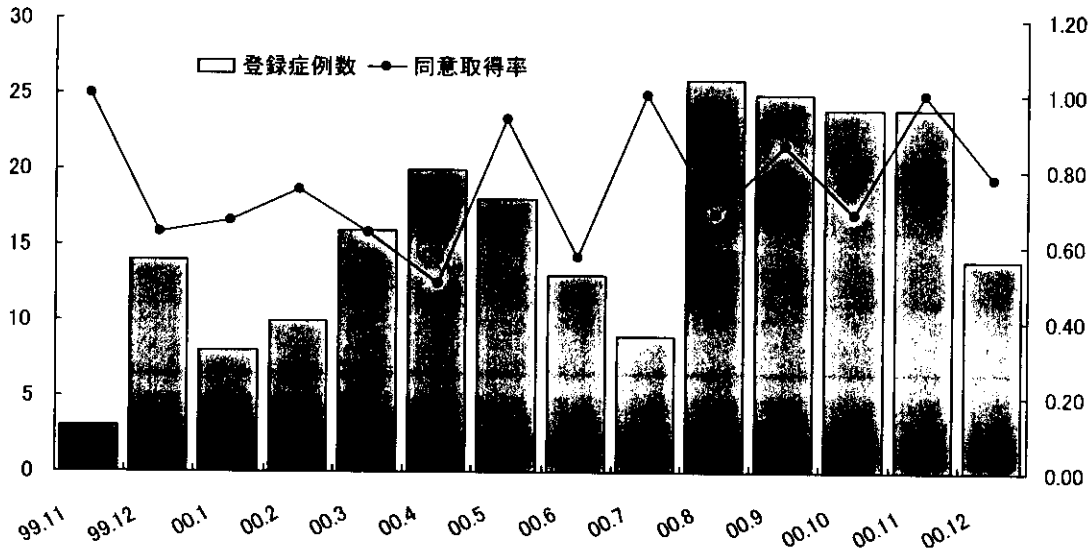
出生体重 1000g 未満の入院登録数	224 例
うち同意の項目以外の選択条件に合致しない症例	39 例
うち除外条件が存在する症例	33 例
うち同意の取得できなかった症例 (小計)	38 例 (100)
エントリー数	114 例

同意取得率 = (エントリー数) / (エントリー数 + 同意以外の条件をみたま症例) とすると、この時点でこの研究への参加同意取得率は 75%(114/152)ということになる。各施設別同意取得状況を以下に示す。

各施設別同意取得状況

	同意あり	%	同意なし	計
大阪府立母子保健総合医療センター	19	79	5	24
大阪市立総合医療センター	15	65	8	23
熊本市市民病院	5	71	2	7
埼玉県立小児医療センター	10	77	3	13
千葉市立海浜病院	8	88	1	9
群馬県立小児医療センター	6	50	6	12
長野県立こども病院	9	100	0	9
自治医科大学附属病院	1	100	0	1
埼玉医科大学総合医療センター	2	22	7	9
京都府立医科大学	4	50	4	8
大分県立病院	16	100	0	16
倉敷中央病院	4	100	0	4
高槻病院	5	83	1	6
東京医科大学病院	1	100	0	1
都立豊島病院	3	100	0	3
群馬大学附属病院	0	0	1	1
JA 尾道総合病院	3	100	0	3
旭川厚生病院	3	100	0	3
計	114	75	38	152

5-a. 同意取得率の推移について



試験開始以

降の登録症例数および同意取得率の推移は上記のようである。同意取得率の平均は76%である。

5-b 同意取得に影響を及ぼしうる因子について

	同意あり (平均) 114 例	同意なし (平均) 38 例	p
APGAR 1	4.19	3.65	0.38
APGAR 5	6.82	6.15	0.44
WEIGHT	791.8	743.	0.10
GAGE	26.0	25.5	0.36

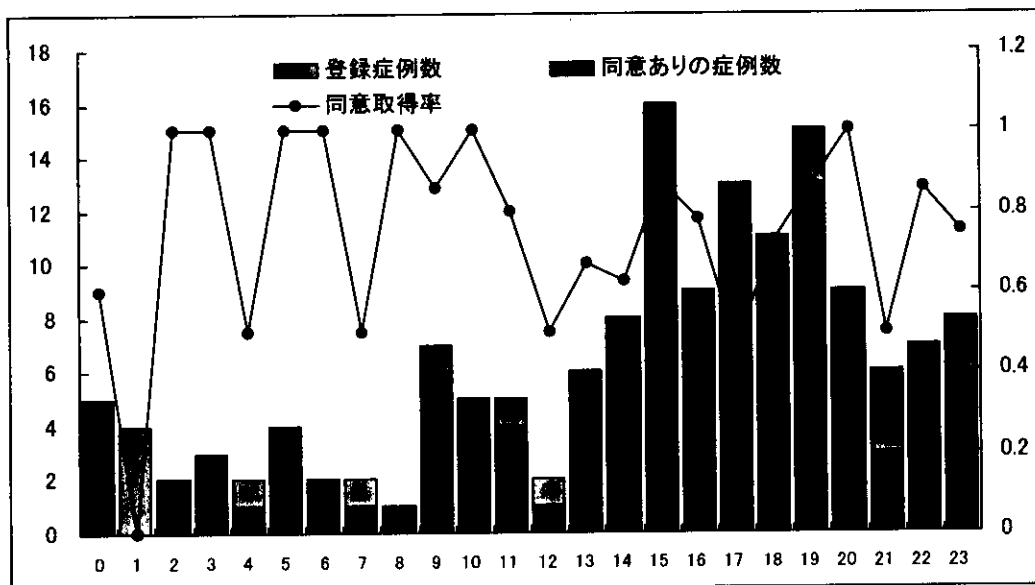
(在胎期間、出生時体重の内訳)

	同意あり(114)	同意なし(38)
22-23w	10	3
24-26w	67	26
27w-	37	9
400-599g	9	7
600-899g	80	22
900-999g	25	9

	同意あり 114	同意なし 38	計 152	p
女	63	21	84	
男	51	17	68	1.00
経産	58	19	77	
初産	56	19	75	0.92
多胎	20	11	31	
単胎	94	27	121	0.20
経膣	37	13	50	
帝切	77	25	102	0.84
院外	33	15	48	
院内	81	23	104	0.31

登録時刻別同意取得の有無

登録時刻	数	同意あり	同意なし
0	5	3	2
1	4	0	4
2	2	2	0
3	3	3	0
4	2	1	1
5	4	4	0
6	2	2	0
7	2	1	1
8	1	1	0
9	7	6	1
10	5	5	0
11	5	4	1
12	2	1	1
13	6	4	2
14	8	5	3
15	16	14	2
16	9	7	2
17	13	6	7
18	11	8	3
19	15	13	2
20	9	9	0
21	6	3	3
22	7	6	1
23	8	6	2



上記のように調べた範囲の変数では、同意取得に影響を与えている有意な因子は見られない。