

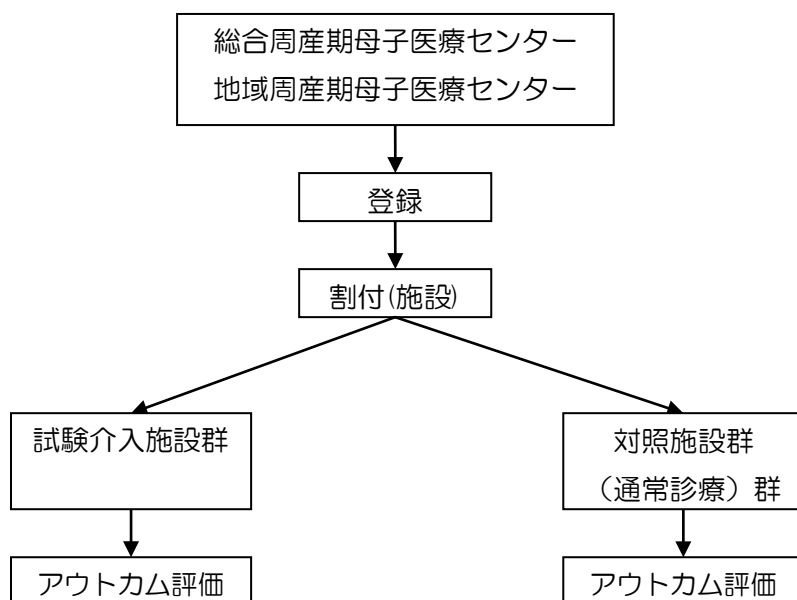
「周産期医療の質と安全の向上のための研究」

試験実施計画書

2011年7月7日作成
2014年1月14日改訂
2014年3月8日改訂
2016年12月21日改訂

1. 試験の概要

1.0 シェーマ



1.1 試験の目的

全国の総合周産期母子医療センターに入院した極低出生体重児のアウトカムには施設間差が存在する。そこで、本研究の主たる目的は、総合周産期母子医療センターおよび地域周産期母子医療センターにおいて、周産期医療質向上プログラム(試験介入)の実施により、対照施設群の児と比較して試験介入施設群の児のアウトカムが向上するかどうかを検証することである。

1.2 選択基準

1.2.1 施設選択基準

全国の総合周産期母子医療センターおよび地域周産期母子医療センターのうち、過去 3 年間の診療データが登録可能であり、新生児集中治療室(以下、NICU)勤務者全員に本研究への参加の説明と同意が得られ、施設登録時に代表者から承諾の書面が得られる施設

1.2.2 対象児選択基準

- 1) 周産期医療質向上プログラムの実施に同意した周産期母子医療センターに入院した出生体重 400g 以上 1500g 以下の児
- 2) 年齢: 対象施設への入院が生後 0 日
- 3) データ収集について同意説明文書を用いて説明し、代諾者より文書での同意が得られている症例

1.3 除外基準

1.3.1 施設除外基準

- 1) 研究への参加について参加拒否が表明された施設
- 2) 施設の構造、機能から、本研究への参加が困難と研究責任医師もしくは研究班運営委員会が判断した施設
- 3) 総合および地域周産期母子医療センターの指定が解除される予定が研究期間中にある施設

1.3.2 対象児除外基準

- 1) 出生後の新生児蘇生にも関わらず、心拍が確認できずに死産となった児

1.4 試験デザイン

総合および地域周産期母子医療センターを単位(クラスター)としたクラスターランダム化試験
周産期医療質向上プログラムを実施する試験介入施設群と、既存の通常診療を行う対照施設群を比較する。児および、施設医療従事者等のアウトカムを比較する。

1.5 介入

周産期医療質向上プログラムを実施する。施設特性を分析、把握し、施設訪問を行い、ワークショップで問題を抽出する。新生児蘇生、呼吸管理、循環管理、感染管理、栄養管理の5つから施設
の特性に応じて診療ガイドラインの導入を行い、改善目標を策定する。施設の特性に応じた施設
改善行動計画を策定し、実施状況をフォローアップする。

介入の実施手順は以下の通りである。

- 1) 診療プロフィール、資源プロフィール、組織プロフィールの作成と分析
- 2) 施設訪問
- 3) 施設ワークショップ
- 4) 施設改善行動計画策定と策定後のフォローアップ

1.6 主要評価項目

3歳での障害なき生存 (intact survival)

1.7 試験期間

研究期間 2011年7月～2018年8月

介入期間 2011年10月～2014年3月

登録期間 2012年1月～2014年3月

追跡期間 2012年1月～2017年3月

1.8 目標とする試験参加者数と予定対象施設数

各群 1400 名、合計 2800 名 計 40 施設

1.9 問い合わせ先

研究代表者 楠田聡 東京女子医科大学母子総合医療センター 教授

研究支援室(～2017年1月3日)

東京女子医科大学母子総合医療センター周産期研究事業支援室

担当者 三ツ橋偉子

電話:03-5269-7444、Fax:03-5269-7444

E-mail:nicu-intact@boshi.twmu.ac.jp

研究支援室(2017年1月4日～)

国立成育医療研究センター研究所政策科学研究部 INTACT 研究事務局

担当者 西田俊彦 三ツ橋偉子 佐々木八十子

電話:03-3416-0181(内線 4261)、Fax:03-3417-2694

E-mail:nicu-intact@ncchd.go.jp

0. 目次
1. 概要
 - 1.0 シェーマ
 - 1.1 試験の目的
 - 1.2 試験デザイン
 - 1.3 選択基準
 - 1.4 除外基準
 - 1.5 介入
 - 1.6 観察項目
 - 1.7 主要評価項目
 - 1.8 試験期間
 - 1.9 目標とする試験対象者数と対象施設数
2. 目次
3. 本文中で使用する略語の一覧
4. 背景と根拠
5. 試験の目的
6. 試験デザイン
 - 6.1 試験デザイン
 - 6.2 目標とする試験対象者数、試験期間
 - 6.3 試験デザインの設定根拠
 - 6.4 フィージビリティ研究
7. 選択、除外、中止基準
 - 7.1 参加施設の選択基準
 - 7.2 参加施設の除外基準
 - 7.3 参加施設の中止基準
 - 7.3.1 参加施設の医療スタッフの中止基準
 - 7.4 試験対象者の選択基準
 - 7.5 試験対象者の除外基準
 - 7.6 試験対象者の中止基準
8. 参加施設の募集、登録、割付け
 - 8.1 参加施設の募集
 - 8.2 参加施設の登録
 - 8.3 参加施設の割付け
9. 試験対象者の登録
10. 介入
11. 観察項目のスケジュール

- 12. 有効性の評価
 - 12.1 主要評価項目
 - 12.2 副次評価項目
 - 12.3 評価項目の定義
 - 12.4 評価項目の判定
 - 12.4.1 フォローアップの評価対象と実施場所
 - 12.4.2 フォローアップの呼び出しと実施場所
 - 12.4.3 評価年齢
 - 12.4.4 フォローアップ脱落例への対応
- 13. 安全性の評価
 - 13.1 用語の定義
 - 13.2 有害事象の収集
 - 13.3 重篤な有害事象
 - 13.4 有害事象のモニタリング
- 14. 統計解析
 - 14.1 目的
 - 14.2 解析の対象
 - 14.3 解析方法
 - 14.3.1 主たる解析
 - 14.3.2 副次解析
 - 14.3.3 その他の解析
 - 14.4 中間解析
- 15. 目標とする参加施設数および試験対象者数、その設定根拠
- 16. 倫理
 - 16.1 倫理指針の遵守
 - 16.2 倫理審査委員会
 - 16.3 参加施設および試験対象者への説明と同意
 - 16.3.1 介入施設代表者の同意
 - 16.3.2 介入施設部門長の同意
 - 16.3.3 登録児の保護者の同意
 - 16.3.4 同意説明文書等の作成
 - 16.4 プライバシー保護と個人情報
- 17. 品質マネジメント
 - 17.1 データベースの登録からデータ固定までの手順
 - 17.2 モニタリング
 - 17.3 監査

18. データの取り扱い及び記録の保存
19. 公表に関する取り決め
20. 試験計画からの逸脱、および計画書の改訂
 20. 1 緊急危機を回避するための試験計画からの逸脱
 20. 2 試験実施計画書の改訂、試験の中止
21. 追加研究
22. 実施体制
 22. 1 研究代表者
 22. 2 研究支援室
 22. 3 試験運営委員会
 22. 4 データ安全性評価委員会
 22. 5 諮問委員会
 22. 6 中央倫理委員会
 22. 7 データセンター
 22. 8 統計解析責任者
 22. 9 試験実施医療機関候補
23. 参考文献

3. 本文中で使用する略語の一覧

ITT 解析	Intention-to-Treat 解析(ランダム割り付けに基づく解析)
新生児	出生後 28 日未満の乳児
極低出生体重児	出生体重 1500g 未満の児
代諾者	被験者に十分な同意の能力がない場合に、被験者とともに、又は被験者に代わって同意することが正当なものと認められる者であり、被験者の親権を行う者、後見人その他これに準じる者
インフォームドコンセント	本研究の内容を書面により十分に説明し、その研究内容を十分に理解した後に、研究への参加の同意を得ること
Intact survival	障害なき生存(神経学的障害を伴わず生存した児)
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development (米国国立小児保健研究所)
EPICure	英国で 1995 年に開始された 26 週未満の早産児を対象としたコホート研究
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence (英国国立医療技術評価機構)
NICU	Neonatal intensive care unit(新生児集中治療室)
SPRAT	Sheffield Peer Review Assessment Tool
SND	Severe neurodevelopmental disability(重度神経学的障害)
NDI	Neurodevelopmental impairment(神経学的障害)

4. 背景と根拠

近年わが国の総出生数は減少しているが、低出生体重児の出生数が上昇しているため、結果的に低出生体重児等のハイリスク児の出生率はむしろ増加している¹⁾。一方で、このようなハイリスク児の増加にも関わらず、新生児死亡率は減少を続けており、わが国の新生児医療レベルは他の先進国と比べて高く、新生児死亡率は1980年代から、乳児死亡率は1990年代から世界最高水準を維持している。これは、新生児医療技術の進歩のみならず、わが国の医療環境整備の推進、国民全体の健康度や栄養状態の改善、妊産婦の予防的ケアの普及などの要因があると考えられる。さらに、総合周産期母子医療センターの指定、新生児症例登録事業や多施設共同研究により、診療体制整備と地域連携さらには診療の標準化が進められたこともあると思われる。しかしながら一方で、救命されたハイリスク児のなかに、長期に入院が必要な児、神経学的障害を伴った児が存在する。そこで、現在の新生児医療では、長期入院の回避、障害なき生存という目標に臨床の力点が移ってきた²⁾。

この障害なき生存をさらに改善させるためには、ハイリスク児を対象とした全国規模のデータベースを構築して医療水準の現状と経時的推移を把握し、その課題を科学のおよび客観的に分析する必要があった。そこで、厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業)アウトカムを指標としベンチマーク手法を用いた質の高いケアを提供する「周産期母子医療センターネットワーク」の構築に関する研究(主任研究者:藤村正哲、分担研究者:楠田 聡)において、総合周産期母子医療センターネットワークデータベースの構築を行った^{3,4)}。データベースには、2003年より全国の総合周産期母子医療センターに入院した出生体重1500g以下のハイリスク児を登録した。

このデータベースを分析した結果、死亡退院率を指標とする治療成績に大きな施設間格差が存在することが明らかとなった⁵⁾。この施設間の死亡退院率の差は、児の重症度を調整した後もなお存在した。すなわち、入院治療を受ける施設により、ハイリスク児の救命率が大きく異なることが示された。さらに、各施設の診療内容にもなお大きな施設間差が存在した。したがって、施設間のパフォーマンスの差はその施設の診療内容に起因するものであると推測した。そこで、全ての施設の診療内容の質を向上することで、この施設間格差を是正し、わが国のハイリスク児の予後をさらに改善できる可能性があると考えた。特に新生児医療においては、新生児蘇生、呼吸管理、循環管理、感染管理、栄養管理の5つの診療内容が関連する因子であることがデータベースの解析から明らかとなった⁵⁾。これらの5つの診療行為に対して診療ガイドラインを導入することで、診療の質を向上できる可能性がある。

診療ガイドライン導入の目的は、施設の医療スタッフの診療行動を変化させ、その結果患者のアウトカムを向上させるものである。新生児医療分野でも、ハイリスク児のアウトカムの改善を目的に、日本未熟児新生児学会が中心となって一部の疾患に対する診療ガイドラインが作成された。なかでも、未熟児動脈管開存症の診療ガイドラインは、英国のNICEでのガイドライン作成法に則り、臨床上の疑問の設定、網羅的かつ系統的な研究の探索、客観的な科学的根拠のまとめ、関係者間での総意形成、パブリックコメントを通じて、ガイドラインを完成させた⁶⁾。しかしながら、診療ガイドラインを作成し、印刷物あるいはWebサイトで公開するだけでは、医療施設でのその実践はあまり期

待できないといわれている 7)。なぜなら、診療ガイドラインを単に知っていても、その導入には種々の障壁が受け入れる医療スタッフ個人や施設の組織文化にあるためである 8)。そこで、上記の未熟児動脈管開存症診療ガイドラインでは、作成後にガイドライン導入のための施設訪問とワークショップの開催を行った。その結果、参加施設の動脈管管理に対する診療スキルの有意な上昇が認められた 6)。

このように、診療ガイドラインの導入の実行性を上げるために、実際に施設で勤務する医療スタッフの診療行動を実際に変容させる取り組みが重要である。そのための方策として、データベースによる診療プロファイルの提示とそのフィードバックによるベンチマーク手法、現地に赴いて開催する図や絵を使ったワークショップ技法、その地域や病院におけるローカルオピニオンリーダーの活用がある。これらの方策は全て、コクランレビューでも、保健・医療分野における組織的な質向上のための方法として有用であると示されている。しかしながら、各々の方法単独ではその効果は限定的であるとされている 9-12)。新生児医療の領域においても、診療の質の向上に関する同様の取り組みがイギリス、アメリカ、カナダなどで進められており、さまざまな対象の児、疾患に対する介入が提案され、その成果がすでに発表されている 13-19)。

そこで、本研究では、ハイリスク児の予後の改善に繋がる新生児医療の 5 つの診療ガイドラインの導入を図り、前述の方法を複数組み合わせた方法を介入とした。すなわち、施設の診療プロファイルを作成し、次に不得意分野について現地でワークショップを実施する。そして介入施設の自主的な取り組みを促すために施設が改善行動計画を策定し、実施する。さらに、計画の進捗をフォローアップする。なお、施設間差の一部は、施設の組織的問題が影響していると推測される 20)。このような施設ごとの組織としての課題についてもこのワークショップの中で検討する。

本研究の介入の有効性が検証されれば、全国の周産期医療施設の診療内容の改善の可能性が期待でき、周産期医療全体のさらなる向上のための有効な施策となるだろう。さらに、このような診療の質向上の手法は、周産期医療のみならず、エビデンスと実地診療のギャップ (evidence-practice gap) が存在する他領域にも応用が期待できる。

5. 試験の目的

全国の総合周産期母子医療センターに入院した極低出生体重児のアウトカムには施設間差が存在する。そこで、本研究の主たる目的は、総合周産期母子医療センターおよび地域周産期母子医療センターにおいて、周産期医療質向上プログラム(試験介入)の実施により、対照施設群の児と比較して試験介入施設群の児のアウトカムが向上するかどうかを検証することである。

6. 試験デザイン

6.1 試験デザイン

総合周産期母子医療センターおよび地域周産期母子医療センターを単位(クラスター)としたクラスターランダム化試験。周産期医療質向上プログラムを実施する試験介入施設群と、既存の通常診療を行う対照施設群の児および、施設医療従事者等のアウトカムを比較する。なお、対照施設群に割り付けられた場合には、施設の希望により登録期間終了後に介入を実施することができる。

6.2 試験期間

研究期間 2011年7月～2018年8月

介入期間 2011年10月～2014年3月

登録期間 2012年1月～2014年3月

追跡期間 2012年1月～2017年3月

6.3 試験デザインの設定根拠

本研究で評価を行う介入は、施設の診療行為の変革を促す周産期医療質向上プログラムであり、施設単位での介入であり、個人単位での介入やその比較は不可能である。またこのようなプログラムの比較を行う上での最も証拠の質の高い比較方法はランダム化による方法である。よって、施設単位のクラスターランダム化を選択することとした。

6.4 フィージビリティ研究

フィージビリティ研究は、研究の実施可能性を確認するために2011年7月～2011年10月に行う。介入のみを行い対照施設は設定しない。

7. 選択、除外、中止基準

7.1 参加施設の選択基準

全国の総合周産期母子医療センターおよび地域周産期母子医療センターのうち、過去3年間の診療データが登録可能であり、新生児集中治療室(以下、NICU)勤務者全員に本研究への参加の説明と同意が得られ、施設登録時に代表者から承諾の書面が得られる施設

7.2 参加施設の除外基準

- 1) 研究への参加について参加拒否が表明された施設
- 2) 施設の構造、機能から、本研究への参加が困難と研究責任医師もしくは研究班運営委員会が判断した施設
- 3) 総合周産期母子医療センターおよび地域周産期母子医療センターの指定が解除される予定が研究期間中にある施設

同時実施不可な他の臨床研究

周産期標準プログラムの実施と競合する可能性のある介入試験は、登録期間中には実施できない。具体的には、出生時蘇生法、肺サーファクタン投与と高頻度振動換気法の使用を含めた呼吸管理、動脈管開存症と脳室内出血を予防するための循環管理およびインドメタシン投与、感染症の予防と治療、経腸栄養および中心静脈栄養法に関する臨床試験には参加できない。

7.3 参加施設の中止基準

総合周産期母子医療センターおよび地域周産期母子医療センターの指定が解除された施設は介入を中止する。なお、介入を中止した場合であっても、その後の登録・観察・追跡は継続しデータを収集する。

7.3.1 参加施設の中止基準

- 1) 医療スタッフ間の協議の結果、施設長より研究参加の同意の撤回、中止の申し出があった場合
- 2) 偶発的な事故が発生し参加が困難となり、研究の継続が困難となった場合
- 3) 医療スタッフの勤務の継続が困難となるような有害事象が発現し、研究の継続が困難となった場合
- 4) 介入時の医療スタッフの過半数が人事異動および退職等で当該部署での勤務なくなり、研究の継続が困難となった場合
- 5) 本試験実施計画書からの重大な逸脱があり、研究の継続が困難と判断される場合
- 6) その他、研究運営委員会が中止を妥当とした場合

7.4 試験対象者の選択基準

- 1) 周産期医療質向上プログラムの実施に同意した総合周産期母子医療センターおよび地域周産期母子医療センターに入院した出生体重 400g 以上 1500g 以下の児
- 2) 年齢: 対象施設への入院が生後 0 日
- 3) データ収集について同意説明文書を用いて説明し、代諾者より文書での同意が得られている症例

7.5 試験対象者の除外基準

出生後の新生児蘇生にも関わらず心拍が確認できずに死産となった症例

7.6 試験対象者の中止基準

以下の項目に該当する場合にはその登録児のフォローアップを中止する。

- 1) 登録児の代諾者より研究参加の同意の撤回の申し出があった場合
- 2) 追跡不能等の登録児の都合による場合

なお、試験期間中に治療施設が変更された場合であっても、同意撤回以外は、その後の観察・追跡は継続しデータを収集する。

8. 参加施設の募集、登録、割付け

8.1 参加施設の募集

全国の総合周産期母子医療センターおよび地域周産期母子医療センターを対象に説明会を実施し、その後研究参加施設の公募を行う。

8.2 参加施設の登録

研究への参加意思を示した施設を登録する。登録に際しては、施設長および部門長の研究参加同意書への署名を必須とする。

8.3 参加施設の割付け

参加施設を施設規模(平均入院数)、リスク調整後の死亡退院率で層別し、ランダムに介入施設群と対照施設群に分ける。割付けは研究班メンバー以外の第3者が独立に行う。割付け方法については統計解析責任者が別途手順書で定める。

なお、介入群と対照群の施設間で医療スタッフが人事異動した場合でも、当初の割付け群として扱う。

9. 試験対象者の登録

症例の登録はWebを通じて実施する。また、登録後の症例報告書は、対象児が退院した時に、同様にWebを通じて登録する。

10. 介入

周産期医療質向上プログラムを実施する。施設特性を分析、把握し、施設訪問を行い、ワークショップで問題を抽出する。新生児蘇生、呼吸管理、循環管理、感染管理、栄養管理の5つから施設の特性に応じて診療ガイドラインの導入を行い、改善目標を策定する。施設の特性に応じた施設改善行動計画を策定し、実施状況をフォローアップする。

周産期医療質向上プログラムでの診療ガイドラインは、日本未熟児新生児学会にて作成された診療ガイドラインから、より根拠の確かな推奨を抽出し、デルファイ法によって総意形成を行い、パブリックコメントを経て、ガイドライン形式を統一したものを作成した。

介入の質を維持するために、介入担当者と周産期医療質向上プログラムの導入にあたる周産期医療各分野専門家が施設担当者に、研修プログラムを行う。

介入期間は、施設事前調査および1日のワークショップ開催(2週間)、その後2年間の施設別改善行動計画の策定(2週間)、および同行動計画の実施と支援(2年間)の合計2年1カ月を期間とする。

参加施設は、近隣2〜3施設で相互に介入を行う。

介入は以下の手順で行う。

- ・ 対象施設の決定
- ・ 当該施設における施設担当者の決定
- ・ 施設担当の介入担当者としての研修
- ・ 診療データから施設ごとの診療プロフィールを作成し、不得意診療分野2分野を選出
- ・ 施設ごとの資源プロフィールおよび組織プロフィールを作成し、資源・組織体制の弱点と強みを検討
- ・ ワorkshop開催(各プロフィール提示、新生児周産期医療各分野専門家による診療ガイドラインの講義、組織系フレームワークを用いた分析、回診、全体討議)
- ・ 介入担当者のサポート下で2年間の施設別改善行動計画を策定
- ・ 施設担当者は施設別改善行動計画を導入
- ・ 施設担当者・介入担当者・介入支援班によるテレビ電話会議や電子メールを使用した改善
- ・ 行動計画の進捗状況の確認や支援
- ・ 改善行動計画の進捗や浸透度の確認
- ・ 知識と経験の共有を促すため全国の施設担当者のメーリングリストを設置

なお、介入の詳細については、介入手順書で定義する。

介入開始基準

参加の同意取得後に施設の倫理委員会に研究実施の申請を行う。倫理委員会で研究実施の承認が得られた施設から介入を開始する。

11. 観察項目のスケジュール

	施設登録時	児登録時	児退院時	児3歳時
施設基本情報	○			
過去3年間の診療情報*	○			
症例登録		○	○	
症例報告書			○	○
未知の重篤な有害事象		→		

* 総合周産期母子医療センターネットワークデータベースの情報(参加していない施設は同項目のデータを登録する)

	介入前	介入中	介入後
医療スタッフの調査	○	○	○

12. 有効性の評価

12.1 主要評価項目

3歳での障害なき生存 (intact survival)

3歳での障害なき生存を主要評価項目とする根拠は、単なる死亡率の改善のみならず、神経学的予後についても改善が得られることが臨床的に最も重要であると考えられるためである。

12.2 副次評価項目

(児に関する項目)

生後28日までの死亡

1歳までの死亡

1歳半までの死亡

1歳半での障害なき生存

3歳までの死亡

3歳での神経学的評価

入院中の診療ガイドラインに関連する疾病の発症

入院中の上記以外の疾病の発症

入院中の診療ガイドラインに関連する診療行為 (プロセス指標)

生活の質 (Quality of Life) 21-23)

(医療スタッフに関する項目) [介入前、介入中、介入後に測定]

組織文化尺度 24)

組織内人間関係尺度 25,26)

労働意欲 27)

診療技量評価 (SPRAT) 28)

職業ストレス尺度 29)

勤務時間

医療スタッフに関する項目は、必要に応じてインタビュー調査や尺度などにより、指標の信頼性、妥当性を確認する。(詳細については、付属研究計画書の組織・医療スタッフに関する研究計画書を参照。)

総合周産期母子医療センターネットワークデータベースの解析の結果、生後 1 歳を過ぎて死亡退院するのは、死亡退院例 1843 例中 18 例であったので、1 歳までの死亡退院とすることで、極低出生体重児のアウトカムを評価することが可能である。

12.3 評価項目の定義

主要評価項目は、3 歳での障害なき生存 (intact survival) である

定義は、「死亡、重度神経学的障害 (SND)、神経学的障害 (NDI) がないこと」とする。

12.4 評価項目の判定

12.4.1 フォローアップの評価対象と実施場所

調査に登録されたすべての児を対象とする。

なお、可能な施設では、正常コントロールとして同施設で同研究期間に出生した正常産の正常出生体重児も対象とし、同方法で評価する。正常コントロールの目標数は約 200 名とする。

12.4.2 フォローアップの呼び出しと実施場所

原則、登録された研究対象施設で行う。対象が転居などで同施設でのフォローアップが不可能な場合は、他の研究参加施設に依頼する。評価対象が該当する年月齢になる期間に評価が実施できるよう、フォローアップの呼び出しを行う。

12.4.3 評価時期

主要な評価は暦 3 歳とする。

先行する総合周産期母子医療センターネットワークデータベースのフォローアップ調査は 3 歳で実施されている。海外の同様な研究での長期的な予後評価は米国 (NICHD) では修正 18-22 か月、英国 (EPICure) では修正 30 か月 (中央値) で評価が報告されている。日本では一般に「1 歳半健診」が行われ、わが国のフォローアップ研究会でのプロトコールでは修正 18 か月および暦 3 歳での評価を行っている。評価年齢は遅い方がより微細な障害や異常を検

出しやすく、また現在のフォローアップ体制で最も評価実績のある年齢が暦 3 歳であるため、最適と考える。

12.4.4 フォローアップ脱落例への対応

上記の受診によるフォローアップが実施できない場合、連絡および受診勧奨を行う。受診や連絡ができない場合、受診や連絡できない理由などの情報を収集し、別紙「受診不能・脱落症例報告書」を記載し、報告する。受診はできないが、連絡可能で、協力が得られる場合に限り、電話、メール、郵送などにより、予後情報を収集する（別紙「電話/メール/郵送による予後調査票」に記載の項目）。

13. 安全性の評価

13.1 用語の定義

有害事象とは、試験期間中に生じる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は疾患のことであり、試験との因果関係の有無は問わない。また、有害事象のうち、試験との因果関係が否定できないものを副作用とする。

13.2 有害事象の収集

有害事象のグレーディングは、以下のように重症度を評価する。

軽度：治療を要さない/ 症状がない画像所見異常/ 検査値異常など

中等度：最低限の治療/ 局所的治療/ 非侵襲的治療を要する事象

高度：侵襲的治療/ 輸血/ 手術などを要する事象

最重度：急性で生命を脅かす代謝性/ 心血管系の合併症など

なお、試験対象である極低出生体重児に通常認められる合併症（別紙「極低出生体重児の既知合併症で有害事象報告除外疾患リスト」に掲載の疾患）は有害事象として報告しない。ただし、本研究の登録事項として設定してあるものについては、症例登録用紙で登録する。

また、医療スタッフにおいては、試験期間中に生じる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状又は疾患のことであり、試験との因果関係の有無は問わない。また、有害事象のうち、試験との因果関係が否定できないものを副作用とする。

13.3 未知の重篤な有害事象

有害事象のうち、次のいずれかに該当するもので、未知のものを未知の重篤な有害事象とする。

1) 予期せず死亡に至ったもの

- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 再入院が必要となったもの
- 4) 永続的又は重大な機能不全に陥ったもの
- 5) 先天異常を来したもの
- 6) その他の重大な医学的事象

試験対象がハイリスク児であるため、種々の有害事象が発生する頻度は高い。そこで、極低出生体重児で通常は認められず、予期せず発生した未知の重篤な有害事象を発生都度報告することとした。

13.4 有害事象のモニタリング

症例報告書の有害事象欄に記入する。

なお、試験との因果関係の有無にかかわらず、未知の重篤な有害事象が発現した場合は、試験担当医師は、安全確保を第一優先に迅速かつ適切な処置を講じた後、当該医療機関により定められた手順に従い、速やかに研究者代表者に報告する。

研究代表者は、副作用による死亡例、死亡につながるおそれのある副作用、重篤で未知の副作用が発現した場合は、当該情報を必要に応じデータ安全性評価委員会に審議を依頼する。研究代表者はデータ安全性評価委員会からの提言に基づいて、試験続行の有無を決定し、必要に応じて試験参加施設に試験中断あるいは中止をすみやかに連絡する。

14. 統計解析

14.1 目的

試験の主たる目的は、既存の診療と比較して周産期医療質向上プログラムの優越性を検証することである。主要評価項目は 3 歳での障害なき生存であり、その割合が介入施設群の児で有意に増加するかどうかを検証する。

14.2 解析の対象

対象は試験に登録した施設で適格と判定されたすべての対象者とする。適格性の判定は、研究代表者、統計解析責任者が決定する。

副次的に試験に登録した施設のすべての対象者に対する解析も行い、結果の安定性を確認する。

14.3 解析方法

14.3.1 主たる解析

主たる解析は、主要評価項目について ITT 解析で全適格例を対象として行う。

施設内相関を考慮したモデルに基づいた解析を行う。モデルには介入の変数およびランダム

化での調整因子の変数を含める。介入効果のパラメーターの推定を行い、効果の指標とその95%信頼区間、p値を計算する。詳細については解析計画書で定める。

14.3.2 副次解析

主たる解析を補完する目的で行う。副次評価項目について主たる解析と同様の解析を行う。サブグループ解析をランダム化時の層別因子である、施設規模(平均入院数)の大小、リスク調整後の死亡退院率の高低、さらにセンター種別および地域で行う。

また、群内での介入期間前後での比較を行う。

外部妥当性の確認のため、介入に参加しない施設との比較を総合周産期ネットワークデータベース利用にて行う。詳細については解析計画書で定める。

14.3.3 その他の解析

必要に応じて、探索的な解析を追加する。探索的な解析を追加する場合は、その内容を解析計画書に記載する。

14.4 中間解析

計2回の中間解析を行う。第1回は2012年12月までに入手可能なデータで、第2回は全登録者の退院までのデータで行う。解析は主要評価項目ではなく、入院中に発生したあらゆる疾病の発症および死亡の複合指標で行う。そのため中間解析に伴う有意水準の調整は行わない。解析結果、登録数や介入の状況から、試験の最終的な実現可能性、主要評価項目において有効性が検証可能か判断する。中間解析の方法の詳細は中間解析計画書に定める。

15. 目標とする参加施設数および試験対象者数、その設定根拠

介入群の死亡または重度障害の合併の割合を20%とし、介入後の改善を15%と仮定する。そのとき障害なき生存は介入群で85%、対照群で80%となる。この割合の差を検出するためには、有意水準を両側5%、検出力80%とし、関連する領域の研究報告(13,30,31)を参考にして、クラスター効果による施設内相関を0.005と設定し、1施設平均70名、1群20施設、計40施設とすると、1群1400名、計2800名が最低必要となる。また施設内相関が0.02の場合では、1施設平均60名、1群20施設、計40施設、有意水準を両側5%、検出力80%とすると、介入群85%、対照群78%での割合の差を検出することができる。(32)参加施設の平均登録数がおおよそ40例/年と推定されるので、登録が終了するのは介入開始後約2年となる。

16. 倫理

16.1 倫理指針の遵守

本試験は、ランダム化を伴う介入研究であり、「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省平成15年7月30日施行、平成20年7月31日改正)を遵守して実施する。一方、介入研究に

は参加しないが、従来から厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業)アウトカムを指標としベンチマーク手法を用いた質の高いケアを提供する「周産期母子医療センターネットワーク」の構築に関する研究(主任研究者:藤村正哲、分担研究者:楠田 聡)でハイリスク児のネットワークデータベース登録を実施している施設についても、同様にデータ収集を続ける。これらの登録情報については、「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省 平成14年6月17日施行、平成16年12月28日改正、平成17年6月29日改正、平成19年8月16日改正、平成20年12月1日一部改正)を遵守する。

16.2 倫理審査委員会

本試験は、あらかじめ参加施設の臨床研究審査委員会等の適切な委員会にて本研究実施計画書、症例報告書調査票、同意説明文書・同意書等の内容等について審査を受け、臨床研究審査委員会が研究の実施を承認した後に実施する。なお、研究期間を通じ、臨床研究審査委員会の審査の対象となる文書が追加、更新又は改定された場合には、各医療機関の取り決めに従い、必要な場合には再審査を受けるものとする。

16.3 参加施設および試験対象者への説明と同意

16.3.1 参加施設代表者の同意

本研究への参加の意思を表明した施設に対して、説明文書を用いて十分に説明した後に書面による同意を得る。

16.3.2 参加施設部門長の同意

本研究への参加の意思を表明した施設で、施設長の同意が得られた施設では、説明文書を用いて病棟の全てのスタッフに研究内容を十分に説明する。そして、全てのスタッフが十分に本研究の内容を理解し、研究への参加を同意した場合には、同意者のリストを作成して、施設部門長が同意書に署名する。なお、同意者のリストも同意書とともに保管する。

16.3.3 登録児の保護者の同意

本研究の内容を書面で十分に説明し、本研究へのデータ登録について保護者の同意書を得る。

16.3.4 同意説明文書等の作成

同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

- 1) 本研究は厚生労働科学研究費補助金で実施されること
- 2) 本研究は周産期医療の質と安全の向上のために実施されること
- 3) 本研究は該当施設の倫理委員会で承認されたものであること
- 4) 本研究で収集された施設データは、本研究の目的以外には使用しないこと

- 5) 登録児のデータは、連結可能匿名化されてデータセンターに保存され、個人情報保護されること
- 6) 本研究の実施予定期間および予定期間であっても中止される可能性があること
- 7) 本研究への参加は自由意思であること
- 8) 本研究への参加に同意しない場合であっても、なんら不利益を受けないこと
- 9) 被験者が同意後であっても、いつでも同意を撤回することが可能であること
- 10) 本施設は介入あるいは対照施設であること

16.4 プライバシー保護と個人情報

症例登録書の作成とそのデータの取り扱い等については、対象者のプライバシーの保護に配慮する。対象者の氏名やイニシャルは使用せず、連結可能匿名化された識別コード(施設コードと症例番号)で特定するものとする。

16.5 健康被害発生時の対応

医療スタッフ

本研究の実施により健康被害が発生した場合には、研究担当医師は、適切な措置を行う。なお、治療は通常の保険診療にて行うものとする。

登録児

本研究の実施により被験者に健康被害が発生した場合には、研究担当医師は、適切な措置を行うと同時にその原因の究明に努める。また、発生した有害事象の治療は、原則として通常の保険診療にて行うものとする。

研究治療の医療費体系

本研究に伴う診察、処方、検査等は通常の保険診療に準じて行う。

17. 品質マネジメント

17.1 データベースの登録からデータ固定までの手順

研究担当医師は、同意を取得した症例すべてについて、個々の症例の入院時に速やかに症例登録を Web 上で行う。また、退院時に、退院時までのデータ登録を行う。さらに、3 歳の追跡終了までの症例報告書データを入力する。その際、症例報告書のデータのうち原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないものでなければならない。データセンターは入力データを確認し、疑義があれば施設に問い合わせを行い、最終データを固定する。

17.2 モニタリング

適宜試験の進行状況をモニタリングし、試験が実施計画書に従って実施されていることを保証

する。そのために、試験運営委員会が委託する者が、セントラルモニタリングおよびオンサイトモニタリングを実施する。

17.3 監査

本試験が正確に実施されたことを確認し保証することを目的として、試験運営委員会が委託する者が本試験にかかわる業務および文書を体系的かつ独立に検証する。

18. データの取り扱い及び記録の保存

連結可能匿名化されたデータのみを収集する。また、データはデータセンターで厳重に保管する。

19. 公表に関する取り決め

論文発表に関する **authorship** は、原則として、研究代表者に属する。なお、厚生労働省への研究報告書は研究代表者が作成する。

20. 試験計画からの逸脱、および計画書の改訂

20.1 試験計画からの逸脱

本研究実施計画書からの重大な逸脱とは、以下の通りとする。

- 1) 他の臨床比較研究に参加し、本研究のプロトコールが遵守できない場合。ただし、プロトコール遵守に抵触しない内容の他の臨床研究への参加については自由とする。
- 2) 行動計画書と実際の実施内容に乖離が大きく、介入内容を実施していないと運営委員会で判断された場合。
- 3) 登録内容に虚偽の記載が認められた場合。

20.2 試験実施計画書の改訂、試験の中止

計画書は内容に変更があった場合、改訂を行う。

本研究そのものの中止を考慮すべき事態、もしくは有害事象が発生した場合には、研究担当医師は研究代表者にすみやかに報告し、研究代表者は必要に応じデータ安全性評価委員会に審議を依頼する。研究代表者は、データ安全性評価委員会からの提言に基づいて、研究続行の有無を決定し、必要に応じて研究参加施設に試験中断あるいは中止をすみやかに連絡する。

また、以下の場合にも、研究予定期間中であっても研究を中止する。

- 1) 本研究の継続に著しい困難、問題が生じた時
- 2) 本研究の有効性を検証できる見込みが明らかとなった場合
- 3) 本研究の有効性を示せる可能性が無くなった場合

21. 追加研究

本研究の目的の達成に補完的である範囲において、並行して別途データ収集および研究データとの連携を行う追加研究を行うことができる。追加研究は追加研究計画書を作成する必要がある。追加研究計画書に基づき試験運営委員会が研究の妥当性を検討し、研究代表者がその実施可否を決定する。また追加研究は本研究とは別に倫理審査委員会の承認を得る必要がある。

22. 実施体制

22.1 研究代表者

研究代表者 楠田聡 東京女子医科大学母子総合医療センター教授

研究代表者は研究全体の総括を行う。

22.2 研究支援室

研究支援室は研究全体の実施、運営、その他業務に関する責任をもつ。研究支援室は、同室内に、専従の医師、事務職等の室員を配置し、研究実施に必要な各種業務を分担する。

担当者氏 三ツ橋偉子 東京女子医科大学母子総合医療センター助教

※2017年1月より、国立成育医療研究センター研究所へ、研究支援室を移転する。

22.3 試験運営委員会

研究代表者が招集し、研究実施上必要な事項を討議、決定する。もし、実施計画書の変更等が必要になった時には、変更箇所、変更理由等を明らかにし、修正後、速やかに参加施設に通知する。

委員名

楠田 聡	東京女子医科大学母子総合医療センター 教授
藤村正哲	大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センター 名誉総長
松田義雄	地域医療機能推進機構三島総合病院 病院長
豊島勝昭	神奈川県立こども医療センター周産期医療部新生児科 医長
池田智明	三重大学医学部産科婦人科学 教授
細野茂春	日本大学医学部小児科学系小児科学分野 准教授
米本直裕	京都大学医学研究科社会医学系専攻医療統計学 助教
河野由美	自治医科大学・小児科学 学内教授
森 臨太郎	国立成育医療研究センター研究所政策科学研究部 部長

22.4 データ安全性評価委員会

医学分野の専門家以外に、臨床試験の専門家、法律の専門家、一般人の立場を代表する人物で委員会を構成する。報告された有害事象について、対応方法、本研究との因果関係等につ

いて検討し、研究代表者に報告する。また、本研究継続について評価し、継続が困難と判断される時は、本研究の中止を研究代表者に勧告する。

委員名

堀内 勁 聖マリアンナ医科大学 名誉教授
伊藤裕司 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター新生児科 医長
隈本邦彦 江戸川大学メディアコミュニケーション学部 教授
米山万里枝 東京医療保健大学大学院医療保健学研究科 教授
稲葉一人 中京大学法科大学院 教授

22.5 諮問委員会

試験の計画、運営、進捗に関して研究代表者、試験運営委員会に助言を行う。

委員名

板橋家頭夫 昭和大学小児科 教授
齋藤 滋 富山大学医学部産婦人科 教授

22.6 中央倫理委員会

試験参加施設の倫理委員会とは別に、本研究の中央倫理委員会を設置する。

委員名

山崎光祥 読売新聞大阪本社科学医療部
増田聖子 増田・横山法律事務所
河原直人 九州大学病院臨床研究推進部門 特任講師
仁志田博司 東京女子医科大学 名誉教授
多田 裕 東邦大学 名誉教授

22.7 データセンター

データセンターを設置し、本研究に関するデータを集積し、データマネジメントを行う。統計解析実施のための支援を行う。

個人情報管理者:国立成育医療研究センター研究所政策科学研究部部長 森 臨太郎
サーバーの委託先:株式会社スタジオエッグ

22.8 統計解析責任者

米本 直裕 京都大学医学研究科社会医学系専攻医療統計学 助教

22.9 研究実施医療機関候補

全国の総合周産期母子医療センター(2011年1月現在 83施設)、および地域周産期母子医療センター

23. 参考文献

- 1) 母子保健の主なる統計. 2009年度刊
- 2) 周産期医療対策事業実施要綱. 平成8年5月10日(児発第四八八号) 厚生省児童家庭局長通知
- 3) 楠田 聡.「施設データベースの構築・解析、ベンチマーク法による標準化」分担研究報告書. 平成16年度厚生労働科学研究「アウトカムを指標としベンチマーク手法を用いた質の高いケアを提供する「周産期母子医療センターネットワーク」の構築に関する研究」(主任研究者: 藤村正哲)報告書
- 4) <http://plaza.umin.ac.jp/nrndata/>
- 5) Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, Aotani H, Kabe K, Itani Y, Ichiba H, Matsunami K, Nishida H; Neonatal Research Network, Japan. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics* 2006;118:e1130-8.
- 6) 豊島勝昭、未熟児動脈管開存症診療ガイドライン作成プロジェクトチーム(J-PreP). 根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドライン. *日本未熟児新生児学会雑誌* 2010;22:77-89.
- 7) Farmer AP, Légaré F, Turcot L, Grimshaw J, Harvey E, McGowan JL, Wolf F. Printed educational materials: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD004398.
- 8) Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282:1458-1465.
- 9) O'Brien MA, Rogers S, Jamtvedt G, Oxman AD, Odgaard-Jensen J, Kristoffersen DT, Forsetlund L, Bainbridge D, Freemantle N, Davis DA, Haynes RB, Harvey EL. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD000409.
- 10) Forsetlund L, Bjørndal A, Rashidian A, Jamtvedt G, O'Brien MA, Wolf F, Davis D, Odgaard-Jensen J, Oxman AD. Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD003030.
- 11) Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Haynes RB, Davis DA, Freemantle N, Harvey EL. Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes.

- Cochrane Database Syst Rev 2000;2:CD000125.
- 12) Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, O'Brien MA, Oxman AD. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2006;2:CD000259.
 - 13) Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, Soll RF, Suresh G, Bracken MB, Leviton LC, Plsek PE, Sinclair JC. Collaborative quality improvement to promote evidence based surfactant for preterm infants: a cluster randomised trial. *BMJ*. 2004 Oct 30;329(7473):1004.
 - 14) Walsh M, Lupton A, Kazzi SN, Engle WA, Yao Q, Rasmussen M, Buchter S, Heldt G, Rhine W, Higgins R, Poole K; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. A cluster-randomized trial of benchmarking and multimodal quality improvement to improve rates of survival free of bronchopulmonary dysplasia for infants with birth weights of less than 1250 grams. *Pediatrics*. 2007 May;119(5):876-90.
 - 15) Birenbaum HJ, Dentry A, Cirelli J, Helou S, Pane MA, Starr K, Melick CF, Updegraff L, Arnold C, Tamayo A, Torres V, Gungon N, Liverman S. Reduction in the incidence of chronic lung disease in very low birth weight infants: results of a quality improvement process in a tertiary level neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):44-50.
 - 16) Lee SK, Aziz K, Singhal N, Cronin CM, James A, Lee DS, Matthew D, Ohlsson A, Sankaran K, Seshia M, Synnes A, Walker R, Whyte R, Langley J, MacNab YC, Stevens B, von Dadelszen P. Improving the quality of care for infants: a cluster randomized controlled trial. *CMAJ*. 2009 Oct 13;181(8):469-76.
 - 17) Wirtschafter DD, Powers RJ, Pettit JS, Lee HC, Boscardin WJ, Ahmad Subeh M, Gould JB. Nosocomial infection reduction in VLBW infants with a statewide quality-improvement model. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):419-26.
 - 18) Kaplan HC, Lannon C, Walsh MC, Donovan EF; Ohio Perinatal Quality Collaborative. Ohio statewide quality-improvement collaborative to reduce late-onset sepsis in preterm infants. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):427-35.
 - 19) Schulman J, Stricof R, Stevens TP, Horgan M, Gase K, Holzman IR, Koppel RI, Nafday S, Gibbs K, Angert R, Simmonds A, Furdon SA, Saiman L; New York State Regional Perinatal Care Centers. Statewide NICU central-line-associated bloodstream infection rates decline after bundles and checklists. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):436-44.
 - 20) van Wijngaarden JD, Scholten GR, van Wijk KP. Strategic analysis for health care organizations: the suitability of the SWOT-analysis. *Int J Health Plann Manage* 2010; 5:

34-49.

- 21) Landgraf JM: The Infant/Toddler Child Health Questionnaire: Conceptual Framework, Logic Content, and Preliminary Psychometric Results. Boston: Health Act; 1994.
- 22) Klassen AF, Landgraf JM, Lee SK, Barer M, Raina P, Chan HW, Matthew D, Brabyn D: Health related quality of life in 3 and 4 year old children and their parents: Preliminary findings about a new questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2003; 1: 81.
- 23) Raat H, Landgraf JM, Oostenbrink R, Moll HA, Essink-Bot ML: Reliability and validity of the Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQOL) in a general population and respiratory disease sample. *Qual Life Res*. 2007; 16: 445-60.
- 24) Shortell SM, O'Brien JL, Carman JM, Foster RW, Hughes EF, Boerstler H, O'Connor EJ. Assessing the impact of continuous quality improvement/ total quality management: concept versus implementation. *Health Serv Res*. 1995, 30: 377-401.
- 25) Shortell SM, Rousseau DM, Gillies RR, Devers KJ, Simons TL: Organizational assessment in intensive care units (ICUs): construct development, reliability, and validity of the ICU nurse-Physician questionnaire. *Med Care* 1991, 29: 709.
- 26) Ushiro R: Nurse-Physician Collaboration Scale: Development and psychometric testing. *J Adv Nurs* 2009, 65: 1497-1508.
- 27) Shimazu A, Schaufeli WB, Kosugi S, Suzuki A, Nashiwa H, Kato A, Sakamoto M, Irimajiri H, Amano S, Hirohata K, Goto R, Kitaoka-Higashiguchi K: Work Engagement in Japan: Validation of the Japanese Version of the Utrecht Work Engagement Scale. *Appl Psycholo-Int Rev* 2008; 57: 510-523.
- 28) Archer JC, Norcini J, Davies HA. Use of SPRAT for peer review of paediatricians in training. *BMJ* 2005; 330: 1251-1254.
- 29) Tsutsumi A, Ishitake T, Peter R, Siegrist J, Matoba T: The Japanese version of the Effort-Reward Imbalance Questionnaire: a study in dental technicians. *Work and Stress* 2001; 15: 86-96.
- 30) Roudsari B, Fowler R, Nathens A. Intraclass correlation coefficient in multicenter childhood trauma studies. *Injury Prevention* 2007; 13(5):344-7.
- 31) Pagel C, Prost A, Lewycka S, Das S, Colbourm T, Mahapatra R, Azad K, Costello A, Osrin D. Intraclass correlation coefficients and coefficient of variation for perinatal outcomes from five cluster-randomised controlled trials in low and middle-income countries: results and methodological implications. *Trials* 2011; 12:151.

- 32) Rotondi M, Donner A. Sample size estimation in cluster randomized trials: An evidence-based perspective. *Computational Statistics and data analysis* 2013; 56: 1174-1187.