

**特定臨床研究「未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法の安全性及び有効性に
関する多施設共同ランダム化比較試験」(iPAPP trial) について**

研究開発課題名「未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法に関する研究」が、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 令和 4 年度「成育疾患克服等総合研究事業 (BIRTHDAY)」に採択され、多施設共同ランダム化試験が特定臨床研究として実施されます。

共同研究機関を募集しています。別添の研究計画書 (第 1 版) を参照の上、参加に興味のある学会員は、以下の連絡先に問い合わせてください。

連絡先：

350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981
埼玉医科大学総合医療センター小児科
難波 文彦
電話番号：049-228-3727
Email：nambaf@saitama-med.ac.jp

未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法の安全性
及び有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験

研究計画書（第1版）

(Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and
Efficacy of Intravenous Paracetamol for Treatment of Patent
Ductus Arteriosus in Preterm Infants)
(iPAPP trial)

研究代表医師

難波文彦

埼玉医科大学総合医療センター 小児科

〒350-8550

電話 049-228-3622 FAX 049-228-3622

E-mail nambaf@saitama-med.ac.jp

研究事務局

宮崎雅美

埼玉医科大学総合医療センター 小児科

〒350-8550

電話 049-228-3622 FAX 049-228-3622

E-mail masamix@saitama-med.ac.jp

20XX年XX月XX日 埼玉医科大学臨床研究審査委員会承認

20XX年XX月XX日 jRCT登録

制定・改訂履歴

版番号	制定・改訂日	作成者	改訂内容
0.1	2022年03月15日	難波 文彦	研究計画書初案
1.0	2022年03月27日	難波 文彦	

目次

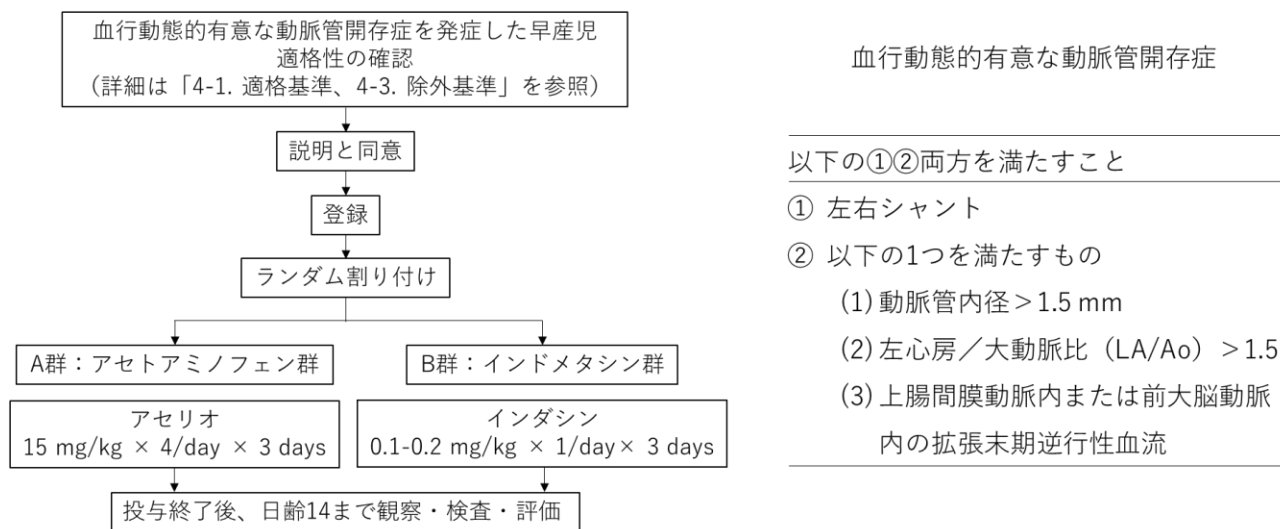
0. 概要	1
1. 背景	4
1-1. 対象疾患における背景情報	4
1-2. 対象疾患に対する標準治療とその問題点	4
1-3. プロトコル治療を提供する理論的根拠	4
1-4. 本研究の結果が社会にもたらす利益	4
2. 目的	4
3. 医薬品・医療機器の概要	5
4. 対象集団	6
4-1. 選択基準	6
4-2. 選択基準の設定根拠	6
4-3. 除外基準	6
4-4. 除外基準の設定根拠	7
5. 同意取得	7
5-1. 説明と同意取得の方法	7
5-2. 同意の撤回	7
5-3. 説明文書・同意書の作成と改訂	8
6. 治療計画	9
6-1. プロトコル治療	9
6-2. プロトコル治療の変更基準	9
6-3. プロトコル治療の中止基準	10
6-4. 併用治療・支持療法	10
6-4-1. 併用禁止治療	10
6-4-2. 併用制限治療	10
6-4-3. 支持療法	10
6-5. プロトコル治療終了後における医療の提供	10
7. 研究方法と手順	11
7-1. 被験者の研究期間	11
7-2. 症例登録・割付	11
7-2-1. 症例登録	11
7-2-2. 割付方法と割付調整因子	11
7-3. 観察・検査・報告項目とスケジュール	12
7-3-1. 観察・検査・報告項目に関連する定義	12
7-3-2. 研究スケジュール	12
7-3-3. 観察・検査項目及び報告すべき情報	13
8. 評価項目	15

9. 有害事象の評価・報告	16
9-1. 有害事象等の定義.....	16
9-2. 有害事象の評価と報告.....	17
9-3. 予測される有害事象等.....	17
9-4. 有害事象・疾病等の緊急報告.....	18
10. 予測される利益・不利益及びリスクを最小化する方法	19
10-1. 予測される利益.....	19
10-2. 予測される不利益.....	19
10-3. リスクを最小化する方法.....	19
11. データ収集	19
11-1. 様式・送付方法・提出期限.....	19
11-2. 症例報告書内容の確認と問合せ.....	19
12. 目標症例数と研究期間	20
12-1. 目標登録症例数.....	20
12-2. 研究期間.....	20
13. 統計解析	20
13-1. 解析対象集団.....	20
13-2. 解析項目・方法.....	20
13-3. 中間解析.....	21
14. 倫理的事項	21
14-1. 遵守すべき諸規則.....	21
14-2. 臨床研究審査委員会及び実施医療機関における実施許可の取得.....	21
14-3. 個人情報の保護.....	21
14-4. 将来の研究のために用いられる試料・情報について.....	22
14-5. 被験者の費用負担.....	22
14-6. 健康被害に対する補償.....	22
14-7. 資金源及び利益相反.....	22
15. 研究計画書の改訂	23
16. 中止と終了	23
16-1. 被験者の参加中止.....	23
16-2. 研究の中止.....	23
16-3. 研究の終了.....	24
17. 品質管理及び品質保証	24
17-1. モニタリング.....	24
17-2. 監査.....	24
18. 臨床研究審査委員会及び厚生労働大臣並びに実施医療機関の管理者への報告	24
18-1. 定期報告.....	24
18-2. 不適合報告.....	25

19. 記録の保存	25
20. 研究の公表と成果の帰属	25
20-1. 臨床研究の登録	25
20-2. 結果の公表.....	26
20-3. 成果の帰属.....	26
21. 各種委員会	26
21-1.効果安全性評価委員会	26
22. 実施体制	26
23. 文献	28
24. 付録	29

0. 概要

0-1. シェーマ



0-2. 目的

早産児の血行動態的有意な未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法が、標準治療であるインドメタシン静注療法よりも腎機能障害発生割合が少ないことをランダム化比較試験にて検証すること。

0-3. 主要評価項目

治療開始から治療終了後 48 時間以内の腎機能障害発生率

腎機能障害：以下の内 1 つを満たすもの

- ① 血清クレアチニン値 > 1.5 mg/dL
- ② 尿量 ≤ 1 mL/kg/H (24 時間)

0-4. 対象

0-4-1. 選択基準

- ① 在胎期間 24 週以上 35 週未満かつ出生体重 500 g 以上 2,000 g 未満
- ② 生後 24 時間～14 日に試験薬の投与を開始できる児
- ③ 以下の (1) (2) 両方を満たす血行動態的有意な動脈管開存症
 - (1) 左右シャント
 - (2) 以下の 1 つを満たすもの
 - 1) 動脈管内径 > 1.5 mm
 - 2) 左心房／大動脈比 (LA/Ao) > 1.5
 - 3) 上腸間膜動脈内または前大脳動脈内の拡張末期逆行性血流
- ④ 代諾者から文書によって同意が得られている児

0-4-2. 除外基準

- ① 動脈管開存症に対する薬物療法治療歴
(ただし脳室内出血予防のためのインドメタシン少量予防投与は許容する)
- ② 登録時点 24 時間以内のステロイド薬の全身投与歴
- ③ 先天性心疾患 (卵円孔開存・左上大静脈遺残は含まず)
- ④ 先天奇形
- ⑤ 胎児水腫
- ⑥ 重篤な感染症 (出生時血液培養陽性)
- ⑦ 心臓超音波検査により診断された肺高血圧症 (卵円孔または動脈管の右左短絡の存在)
- ⑧ 脳室内出血 (グレード 3 または 4)
- ⑨ 交換輸血を要する高ビリルビン血症
- ⑩ 壊死性腸炎 (Bell 分類 2 または 3)
- ⑪ 胃・消化管穿孔
- ⑫ 出血傾向 (血尿、気管吸引液・胃吸引液・便への血液混入、穿刺部位からの持続する出血)
- ⑬ 血清クレアチニン (Cr) 値 > 1.5 mg/dL
- ⑭ 24 時間尿量 < 1 mL/kg/H または生後 24 時間尿量 < 0.5 mL/kg/H
- ⑮ 血小板数 < 50,000 / μ l
- ⑯ ALT または AST の正常値の 2 倍以上上昇
(正常値 : ALT 6-50 U/L; AST 35-140 U/L)
- ⑰ 担当医師が本研究への参加に不適格と判断した児
(なお、除外基準の判断に使用する検査値は、同意前の検査結果を使用してもよい。)

0-5. 研究デザイン

多施設共同ランダム化非盲検比較試験

A 群 : アセトアミノフェン静注療法

アセトアミノフェン 1回 15 mg/kg を 15 分かけて 6 時間ごと 1 日 4 回投与する。投与は 3 日間連続で行う。アセトアミノフェン静注療法中に動脈管の閉鎖が得られた場合は、以後の投与は行わずに経過を観察してもよい。アセリオ® 静注液 1000mg を希釈せず原液で投与する。

アセトアミノフェン静注療法終了後 48 時間以内に動脈管の閉鎖が得られない場合、または動脈管が再開通した場合、最終投与後 48 時間を開けて、研究責任医師もしくは研究分担医師が最適と考える後治療 (アセトアミノフェン静注療法、インドメタシン静注療法、閉鎖術 等) を行う。

投与量 (mg/kg)											
1 日目				2 日目				3 日目			
1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15

B 群 : インドメタシン静注療法

インドメタシンを、患児の生後時間に応じ、下記の用量を 1 時間かけて 24 時間間隔で、3 回静脈

内投与する。投与後に無尿又は著明な乏尿（尿量： $<0.6 \text{ mL/kg/hr}$ ）があらわれたら、インドメタシンを投与せず、インドメタシン静注療法を取り止める。インドメタシン静注療法中に動脈管の閉鎖が得られた場合は、以後の投与は行わずに経過を観察してもよい。インダシン®静注用1mgを10 mLで溶解し使用する（ 0.1 mg/mL ）。希釈溶液（生食、注射用水、5%グルコース等）は施設の方針に従う。

インドメタシン静注療法終了後48時間以内に動脈管の閉鎖が得られない場合、または動脈管が再開通した場合、最終投与後48時間を開けて、研究責任医師もしくは研究分担医師が最適と考える後治療（アセトアミノフェン静注療法、インドメタシン静注療法、閉鎖術 等）を行う。

初回投与時の生後時間	投与量 (mg/kg)		
	1日目	2日目	3日目
生後48時間未満	0.2	0.1	0.1
生後2日以上	0.2	0.2	0.2

0-6. 目標登録症例数

目標登録症例数：110人

0-7. 研究期間

研究期間：jRCT公表後～2026年12月31日

登録期間：2022年10月～2025年9月

観察期間：2022年10月～2025年10月

0-8. 連絡先

基準・治療変更基準など臨床的判断を要するもの：研究事務局（連絡先：049-228-3622）

有害事象報告：研究事務局（連絡先：049-228-3622）

登録手順・CRF入力など：データセンター（連絡先：03-3416-0181（内線5083））

*受付時間等の詳細は7-2-1の項を参照

1. 背景

1-1. 対象疾患における背景情報

未熟児動脈管開存症 (patent ductus arteriosus, PDA) は、胎児期の動脈管が出生後一定時間経過後も閉鎖しないまま残った状態であり、遷延すれば心負荷の増大により心不全を来す。極低出生体重児 (<1,500 g) の 30%に認められ(1)、未熟性が強いほど自然閉鎖は望めず、早期に心不全に進行し、早産、低出生体重児に対する集中治療に加えて薬物治療や外科的手術を必要とする。日本国内で年間 5,000 例の極低出生体重児が出生しているため(2)、発症数は 1,500 例と考えられる。

1-2. 対象疾患に対する標準治療とその問題点

治療法としては、薬物治療としてインドメタシンが知られている。これらは広く標準的に普及した治療法であるが、腎機能障害や血小板減少といった副作用が強いことと、30%ほどに不応例が認められることが問題となっている(3, 4)。近年、保存療法が無効である症候性 PDA に対しイブプロフェンが承認され、副作用軽減等への期待が高まっているが、報告によってはインドメタシンと同様に腎機能障害を認め、黄疸を増悪させるとされ、禁忌症例は依然としてかわっていない(3-6)。

1-3. プロトコル治療を提供する理論的根拠

近年、既存の薬物治療に加え、新たにアセトアミノフェンが注目されている。アセトアミノフェンは鎮痛薬で一般に使用されている。新生児に対するアセトアミノフェン投与の有害事象の報告はほとんどない(7)。PDA に対し、アセトアミノフェンを用いた報告が近年散見され、2020 年には Cochrane review により PDA に対してアセトアミノフェンは、プラセボまたは無治療よりも有効で (low-quality evidence)、シクロオキシゲナーゼ阻害薬と同等の治療効果が得られ、腎機能障害等の副作用が少ないという報告がなされた (それぞれ moderate-quality、low-quality evidence) (6)。また同療法は、海外では一般に未承認薬として使用されており、英国・トルコ等ではガイドラインに用法・用量とともに記載されている。現在、多くの臨床試験が登録されているが、本邦においては使用経験や報告が少なく、薬事承認もえられていない。

われわれは、アセトアミノフェンによる PDA 治療の日本人における安全性を確認すべく、少数例の pilot 研究を実施した。アセトアミノフェン 7.5 mg/kg または 15 mg/kg を用いて、既存の薬物治療法に抵抗性あるいは禁忌の PDA 症例への投与を行った。7.5 mg/kg を投与した 3 例全例で外科的治療による閉鎖が必要となったが、有害事象は認めなかった(8)。15 mg/kg を投与した 16 例中 9 例 (56%) で手術の回避に成功し、有効性が示唆された(9)。

1-4. 本研究の結果が社会にもたらす利益

本研究期間終了後には、PDA 合併早産児に対するアセトアミノフェン静注療法の安全性についてのエビデンスが確立され、PDA 治療ガイドラインの改訂が期待される。

2. 目的

早産児の血行動態的有意な未熟児動脈管開存症に対するアセトアミノフェン静注療法が、標準治療

であるインドメタシン静注療法よりも腎機能障害発生割合が少ないことをランダム化比較試験にて検証すること。

3. 医薬品の概要

A) アセトアミノフェン（アセリオ®静注液 1000mg（テルモ株式会社））

① 製品概要

一般名：アセトアミノフェン (Acetaminophen)

化学名：N-(4-Hydroxyphenyl) acetamide

分子式：C₈H₉NO₂

分子量：151.16

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

② 効能及び効果

経口製剤及び坐剤の投与が困難な場合における疼痛及び発熱

③ 主な使用上の注意

低出生体重児、新生児及び3カ月未満の乳児に対する使用経験が少なく、安全性は確立していない。

④ 副作用

重大な副作用：ショック、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症（TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Steven-Johnson 症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症、喘息発作の誘発、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、顆粒球減少症、間質性肺炎、間質性腎炎、急性腎障害

その他の副作用：血小板減少、チアノーゼ、血小板機能低下、悪心、嘔吐、食欲不振、血圧低下、過敏症、発汗

B) インドメタシン（インダシン®静注用 1mg（ノーベルファーマ株式会社））

① 製品概要

一般名：インドメタシンナトリウム (Indometacin sodium)

化学名：Sodium 1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindole-3-acetate trihydrate

分子式：C₁₉H₁₅ClINNaO₄ · 3H₂O

分子量：433.82

性状：白色～淡黄色の結晶性の粉末で、においはない。水又はエタノール（95）にやや溶けやすく、アセトニトリル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

② 効能及び効果

下記疾患で保存療法（水分制限、利尿剤投与等）が無効の場合

未熟児の動脈管開存症

③ 主な使用上の注意

1. 本剤の使用に際しては、親又はそれに代わり得る適切な者に本剤の副作用等についてよく説明し、理解させた後、書面による同意を得てから使用すること。
2. 新生児医療及び動脈管開存症の患児（未熟児）の管理に習熟した医師が使用するか、又はそれら医師の監督下で使用すること。

④ 副作用

重大な副作用：ショック、胃腸出血、下血、小腸及び大腸等における消化管穿孔、イレウス、壊死性腸炎、急性腎不全、無尿、尿毒症、血尿、播種性血管内凝固症候群等の凝固障害、頭蓋内出血、肺出血、肺高血圧、低血糖

その他の副作用：腹部膨満、嘔吐、肝機能異常、尿中ナトリウム減少、尿中カリウム減少、尿中塩素減少、自由水クリアランス又は糸球体ろ過率の減少、尿量減少、腎機能異常、血清カリウム上昇、低ナトリウム血症、蛋白尿、尿浸透圧の低下、血小板減少、貧血、白血球減少、血小板凝集能低下、感染症の増悪、針穿刺後の皮膚出血、黄疸、ビリルビン上昇、体重増加

4. 対象集団

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない被験者を登録適格例とする。

4-1. 選択基準

- ① 在胎期間 24 週以上 35 週未満かつ出生体重 500 g 以上 2,000 g 未満
- ② 生後 24 時間～14 日に試験薬の投与を開始できる児
- ③ 以下の (1) (2) 両方を満たす血行動態的有意な動脈管開存症
 - (1) 左右シャント
 - (2) 以下の 1 つを満たすもの
 - 1) 動脈管内径 $> 1.5 \text{ mm}$
 - 2) 左心房／大動脈比 (LA/Ao) > 1.5
 - 3) 上腸間膜動脈内または前大脳動脈内の拡張末期逆行性血流
- ④ 代諾者から文書によって同意が得られている児

4-2. 選択基準の設定根拠

- ①-③ 本試験薬の治療対象となる患者を選択するため
- ④ 本試験を倫理的に遂行するため

4-3. 除外基準

- ① 動脈管開存症に対する薬物療法治療歴
(ただし脳室内出血予防のためのインドメタシン少量予防投与は許容する)
- ② 登録時点 24 時間以内のステロイド薬の全身投与歴
- ③ 先天性心疾患 (卵円孔開存・左上大静脈遺残は含まず)
- ④ 先天奇形

- ⑤ 胎児水腫
- ⑥ 重篤な感染症（出生時血液培養陽性）
- ⑦ 心臓超音波検査により診断された肺高血圧症（卵円孔または動脈管の右左短絡の存在）
- ⑧ 脳室内出血（グレード3または4）
- ⑨ 交換輸血を要する高ビリルビン血症
- ⑩ 壊死性腸炎（Bell分類2または3）
- ⑪ 胃・消化管穿孔
- ⑫ 出血傾向（血尿、気管吸引液・胃吸引液・便への血液混入、穿刺部位からの持続する出血）
- ⑬ 血清クレアチニン（Cr）値 >1.5 mg/dL
- ⑭ 24時間尿量 <1 mL/kg/Hまたは生後24時間尿量 <0.5 mL/kg/H
- ⑮ 血小板数 $<50,000/\mu$ l
- ⑯ ALTまたはASTの正常値の2倍以上上昇
（正常値：ALT 6-50 U/L; AST 35-140 U/L）
- ⑰ 研究責任医師もしくは研究分担医師が本研究への参加に不適格と判断した児
（なお、除外基準の判断に使用する検査値は、同意前の検査結果を使用してもよい。）

4-4. 除外基準の設定根拠

- ①, ② 本試験薬による有効性と安全性を適切に評価するため
- ③-⑰ 試験の対象として適当でない患者を除外するため

5. 同意取得

5-1. 説明と同意取得の方法

研究責任医師又は研究分担医師は、研究の開始に先立ち、臨床研究法に準じて作成され、臨床研究審査委員会で承認された説明文書・同意書を用いて、代諾者にわかりやすく説明し、研究参加について自由意思による同意を文書で得る。同意を得る際には、代諾者に研究に参加するか否を判断するのに十分な時間と質問する機会を設け、質問には十分に答える。

説明した研究責任医師もしくは研究分担医師ならびに代諾者は、同意書に記名・捺印又は署名し、各自日付を記入する。同意書の写し及び説明文書は代諾者に渡し、同意書の原本は実施医療機関で保存する。

研究責任医師は当該試験薬の安全性などに関する新たな重要な情報を得た場合や、代諾者同意の意思に影響を及ぼす可能性のある重要な情報が得られた場合には、その旨を速やかに代諾者に説明し、プロトコル治療継続の意思を確認する。研究責任医師又は研究分担医師は説明日、説明者、説明内容、継続の意思及び確認日をカルテなどの文書に記録する。さらに、研究責任医師は説明文書及び同意書を改訂し、臨床研究審査委員会と実施医療機関の管理者の承認後に、代諾者に変更の内容を説明し、参加の継続について改めて同意を取得する。

5-2. 同意の撤回

代諾者より研究への協力に対する同意の撤回の申し出があった場合には、以下に従って対応する。

- ① 研究責任医師もしくは研究分担医師は、代諾者の研究参加への同意撤回を文書で確認する。
- ② 実施医療機関の研究責任医師もしくは研究分担医師は、研究事務局に研究参加への同意撤回ならびに該当する試料の破棄を依頼する。
- ③ 研究事務局は該当する被験者の試料の破棄を試料保存センターに依頼し、試料保存センターは試料（血清）を破棄する。
- ④ 試料保存センターは試料の破棄を研究事務局に別紙 XX を用いて連絡する。研究事務局は同意撤回の申し出があった実施医療機関の研究責任医師に資料の破棄を FAX または電子メールにより通知する。

5-3. 説明文書・同意書の作成と改訂

本研究の研究責任医師もしくは研究分担医師は、代諾者から臨床研究への参加の同意を得るために臨床研究法に準じて以下の項目について記載された説明文書・同意書を用いて、分かりやすい言葉で説明し、文書による同意を取得する。説明文書・同意書が改訂された場合には、再度、説明を行い、文書による同意を取得する。なお、作成又は改訂された当該文書は、代諾者から臨床研究への参加の同意を得る前、あらかじめ臨床研究審査委員会の承認を得るものとする。

【説明事項】

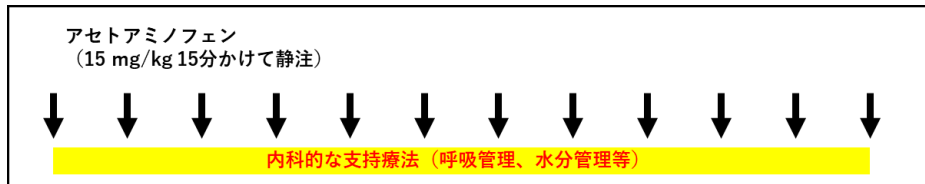
- ① 実施する特定臨床研究の名称、当該特定臨床研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨及び厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
- ② 実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名及び職名
- ③ 対象者として選定された理由
- ④ 予期される利益及び不利益
- ⑤ 参加を拒否することは任意である旨
- ⑥ 同意の撤回に関する事項
- ⑦ 参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
- ⑧ 特定臨床研究に関する情報公開の方法
- ⑨ 特定臨床研究の対象者又はその代諾者（以下「特定臨床研究の対象者等」という。）の求めに応じて、研究計画書その他の特定臨床研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法
- ⑩ 個人情報の保護に関する事項
- ⑪ 試料等の保管及び廃棄の方法
- ⑫ 医薬品等製造販売業者等からの資金提供、その他報酬などに関する利益相反の状況
- ⑬ 苦情及び問合せへの対応に関する体制
- ⑭ 特定臨床研究の実施に係る費用に関する事項
- ⑮ 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較
- ⑯ 健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
- ⑰ 臨床研究審査委員会における審査事項、その他臨床研究審査委員会に関する事項
- ⑱ 取得された試料・情報について、将来の研究のために用いられる可能性と現時点において

想定される内容

6. 治療計画

6-1. プロトコル治療

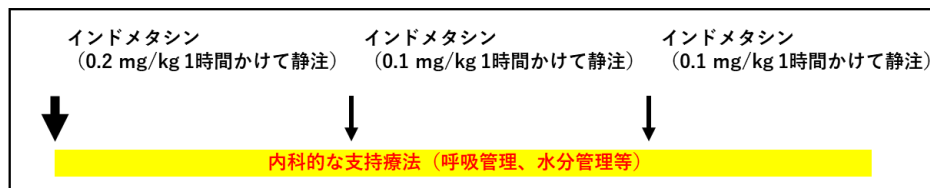
<A 群：アセトアミノフェン静注療法>



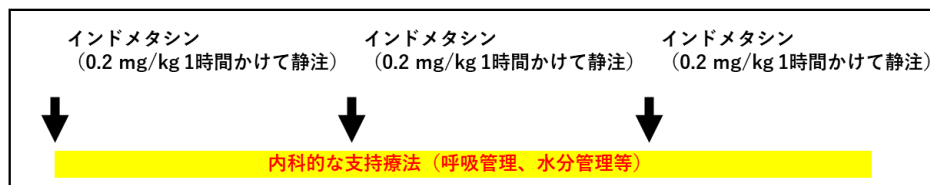
アセトアミノフェン 1 回 15 mg/kg を 15 分かけて 6 時間ごと 1 日 4 回投与する。投与は 3 日間連続で行う。アセトアミノフェン静注療法中に動脈管の閉鎖が得られた場合は、以後の投与は行わずに経過を観察してもよい。アセトアミノフェン静注療法終了後 48 時間以内に動脈管の閉鎖が得られない場合、または動脈管が再開通した場合、最終投与後 48 時間を開けて、研究責任医師もしくは研究分担医師が最適と考える後治療（アセトアミノフェン静注療法、インドメタシン静注療法、閉鎖術等）を行う。

<B 群：インドメタシン静注療法>

初回投与時 生後48時間未満



初回投与時 2日以上



インドメタシンを、初回投与時の患児の生後時間に応じ、0.2 または 0.1 mg/kg を 24 時間間隔で、3 回静脈内投与する。投与後に無尿又は著明な乏尿（尿量： $< 0.6 \text{ mL/kg/hr}$ ）があらわれたら、インドメタシンを投与せず、インドメタシン静注療法を取り止める。インドメタシン静注療法中に動脈管の閉鎖が得られた場合は、以後の投与は行わずに経過を観察してもよい。インドメタシン静注療法終了後 48 時間以内に動脈管の閉鎖が得られない場合、または動脈管が再開通した場合、最終投与後 48 時間を開けて、研究責任医師もしくは研究分担医師が最適と考える後治療（アセトアミノフェン静注療法、インドメタシン静注療法、閉鎖術 等）を行う。

6-2. プロトコル治療の変更基準

特に設けない。

6-3. プロトコル治療の中止基準

- ① 登録後に生じた医療上の理由により試験薬の投与が困難であると医師が判断した場合
- ② 投与前 24 時間の尿量が、無尿又は著明な乏尿（尿量： $<0.6 \text{ mL/kg/hr}$ ）の時は、インドメタシンを投与せず、インドメタシン静注療法を取り止める。

6-4. 併用治療・支持療法

6-4-1. 併用禁止治療

プロトコル治療中および投与後 48 時間は以下の薬剤の併用を禁止する。

- ① イブプロフェン L-リシン注射液（イブリーフ®静注 20mg）
- ② ステロイド静注療法（ハイドロコルチゾン、デキサメサゾン等）
- ③ インドメタシン（インダシン®静注用 1mg）（脳室内出血予防目的）

禁止理由

- ① 動脈管開存症の治療薬であり、安全性及び有効性に影響を及ぼす可能性があるため。
- ② 併用することで、壊死性腸炎・消化管穿孔のリスクを増加させる可能性があるため。
- ③ 対照薬と同一薬剤であるため。なお、プロトコル治療開始前の脳室内出血予防のためのインドメタシン少量投与に関しては施設の方針に従う。

6-4-2. 併用制限治療

プロトコル治療中および投与後 48 時間は、尿量 $\leq 1 \text{ mL/kg/H}$ （24 時間）に限って以下の薬剤の使用を許容する。

- ① 利尿剤（フロセミド等）

制限理由

- ① 主要評価項目に直接影響を与える可能性があるため。

6-4-3. 支持療法

- ① カテコラミン（ドパミンとドブタミン）投与及び投与量の決定に関しては施設の方針に従う。
- ② 輸液量及び経腸栄養量の決定に関しては施設の方針に従う。
- ③ 赤血球輸血基準に関しては施設の方針に従う。

6-5. プロトコル治療終了後における医療の提供

プロトコル治療完了後に、動脈管の閉鎖が得られた場合、施設の方針に従い、早産児に対する標準的な支持療法を行う。プロトコル治療完了後に、動脈管の閉鎖が得られない場合、または動脈管が再開通した場合、最終投与後 48 時間を開けて、研究責任医師もしくは研究分担医師が最適と考える後治療（アセトアミノフェン静注療法、インドメタシン静注療法、閉鎖術 等）を行う。

7. 研究方法と手順

7-1. 被験者の研究期間

被験者の研究期間は同意取得後から追跡期間の終了までとする。試験薬を＜A群：アセトアミノフェン静注療法＞12回、＜B群：インドメタシン静注療法＞3回投与する3日間を治療期間とする。治療期間終了後11日間を観察期間とする。有害事象等の理由によって観察期間終了後も有害事象に対する治療が継続された場合には、当該治療が完了するまでを追跡期間とする。ただし、これ以上の回復が困難または追跡不能であると研究責任医師が判断した時点で追跡を終了とする。

7-2. 症例登録・割付

7-2-1. 症例登録

本研究の登録には、Electronic Data Capture (EDC) を使用し、対象者の登録とランダム割付を実施する。

- 1) 研究責任医師又は研究分担医師は、定められた書式を用いて代諾者から研究参加同意を文書で取得した後、被験者候補となる患者が選択基準をすべて満たし、除外基準のすべてに抵触しないことを確認する。
- 2) 研究責任医師又は研究分担医師等は、適格と判断した患者について、EDC に適格基準に関するデータおよび被験者背景情報等を入力する。入力後 EDC で直ちに適格基準データがチェックされ、適格性を満たした場合は被験者識別コードが発番され、治療群が割り付けられる。
- 3) 適格性を満たしている場合、EDC から自動的に実施医療機関の研究責任医師、研究分担医師、研究協力者、およびモニター、データセンター等に E メールで登録確認通知が送信される。
- 4) 研究責任医師又は研究分担医師は、EDC 画面もしくは登録確認通知にて、割り付け結果を確認し、割り付けられた治療群のプロトコル治療を行う。

【登録に際しての注意事項】

- 1) 不適格及び登録前に同意撤回された患者については、EDC へ入力を行わない。
- 2) 登録割付に必要な情報の入力不完全なときは、すべての項目が入力されるまで登録は受け付けられない。
- 3) 登録確認通知のメール受信をもって登録完了とする。
- 4) 誤登録、重複登録等が判明した際は、速やかにデータセンターに連絡する。
- 5) 重複登録がなされた場合は、原則として先の登録を優先する。

＜データセンター連絡先と受付時間＞

国立研究開発法人国立成育医療研究センター

病院臨床研究センター データサイエンス部門 データ管理ユニット

E-mail : dcc@ncchd.go.jp、電話番号 : 03-3416-0181 (内線 5083)

受付時間 : 月～金 (9 : 00-17 : 00) <祝日及び年末年始 12/29-1/3 を除く>

7-2-2. 割付方法と割付調整因子

被験者は、EDC を用いて登録時に＜A群：アセトアミノフェン静注療法＞又は＜B群：インドメタ

シン静注療法>に 1:1 の比で割り付けられる。本研究における割付方法は在胎期間 (28 週 0 日未満・28 週 0 日以上)、インドメタシン予防投与 (あり・なし)、投与開始日齢 (日齢 7 以下・日齢 8 以上) を層別因子としたブロックランダム化を用いる。

7-3. 観察・検査・報告項目とスケジュール

7-3-1. 観察・検査・報告項目に関連する定義

血行動態的有意な動脈管開存症の判定

本研究では、心臓超音波検査により、以下の①②両方を満たすものを血行動態的有意な動脈管開存症と判断する。

- ① 左右シャント
- ② 以下の 1 つを満たすもの
 - (1) 動脈管内径 > 1.5 mm
 - (2) 左心房／大動脈比 (LA/Ao) > 1.5
 - (3) 上腸間膜動脈内または前大脳動脈内の拡張末期逆行性血流

7-3-2. 研究スケジュール

観察項目	スクリーニング期間 (生後24時間～14日)	治療期間			観察期間				試験中止時
		Day1	Day2	Day3	最終投与後 24時間	最終投与後 48時間	Day7	Day14	
許容範囲 (時間)					±6	±6	±24	±48	+24
選択/除外基準	●								
文書同意	●								
被験者背景	●								
妊娠・分娩歴	●								
バイタル ¹⁾	●	●	●	●	● ⁹⁾	● ¹⁰⁾	●	●	●
体重 ²⁾	●	●							
登録	●								
試験薬投与		●	●	●					
心臓超音波検査 ¹⁾	●	●	●	●	●	●		●	●
頭部超音波検査 ¹⁾	●	●	●	●	●	●			●
胸部レントゲン検査 ¹⁾	●								
血液学的検査 ¹⁾	●	● ⁴⁾	● ⁴⁾	● ⁴⁾	●	●			
生化学検査 ¹⁾	●	● ⁴⁾	● ⁴⁾	● ⁴⁾	●	●			
尿量測定 ³⁾	●	● ⁵⁾	● ⁵⁾	● ⁵⁾	●	●	● ⁶⁾	● ⁶⁾	
薬物血中濃度 (アセト アミノフェン) ⁷⁾					●				
NTproBNP 測定		●			●				

併用薬・併用療法	←																		→
後治療 ⁸⁾																			
有害事象	←																		→

- 1) 複数回実施した場合は、正午に最も近い値・所見を研究のデータとする。
- 2) 体重測定方法は施設の方針に従う。体重測定が行えない場合は直近の体重を使用して薬物投与量を決定する。
- 3) 尿量測定方法は施設の方針に従う。
- 4) 研究責任医師もしくは研究分担医師が不必要と判断した場合、実施しなくともよい。
- 5) アセトアミノフェン：1回、5回、9回投与開始後、インドメタシン：1回、2回、3回投与開始後24時間尿量を算出する。
- 6) 0時から23時59分の24時間尿量を算出する。
- 7) 薬物血中濃度：アセトアミノフェンの血中濃度。
- 8) 投与終了後48時間以内に動脈管の閉鎖が得られない場合、または動脈管が再開通した場合、最終投与後48時間を開けて、研究責任医師もしくは研究分担医師が最適と考える後治療(アセトアミノフェン静注療法、インドメタシン静注療法、閉鎖術 等)を行う。
- 9) Day4中の実施でよい。
- 10) Day5中の実施でよい。

7-3-3. 観察・検査項目及び報告すべき情報

7-3-3-1. 被験者背景情報の調査

研究責任医師もしくは研究分担医師は、同意取得後、試験薬投与前までの期間に以下の被験者背景を調査する。なお、登録日までに治癒していない疾病を合併症、治癒している疾病を既往症と定義する。

- 生年月日
- 性別
- 在胎期間
- 出生体重
- アプガースコア (1分値/5分値)
- 血行動態的有意な動脈管開存症診断日
- 前治療歴
- 既往・合併症

7-3-3-2. 妊娠・分娩歴の調査

研究責任医師もしくは研究分担医師は、同意取得後、試験薬投与前までの期間に以下の妊娠・分娩歴を調査する。

- 母体年齢
- 妊娠回数/出産回数
- 分娩様式：経膣分娩、帝王切開
- 胎児数
- 前治療歴：出生前母体ステロイド投与

- 既往・合併症：妊娠高血圧症候群、前期破水（>18 時間）

7-3-3-3. 併用薬・併用療法の調査

研究責任医師もしくは研究分担医師は、スクリーニング期開始より観察期間終了日までの併用薬ならびに対象疾患に対する併用療法について調査する。

7-3-3-4. 検査・観察

バイタルサイン

研究責任医師もしくは研究分担医師は、スクリーニング期、プロトコル治療開始後 Day1、2、3、4、5、7、14 に、以下のバイタルサインを測定する。尿量測定方法は施設の方針に従う。Day1、2、3 の尿量はアセトアミノフェン：1 回、5 回、9 回投与開始後、インドメタシン：1 回、2 回、3 回投与開始後 24 時間尿量を算出する。

測定項目	内容
バイタルサイン	体温、血圧（観血的または非観血的）、脈拍数、尿量

体重

研究責任医師もしくは研究分担医師は、スクリーニング期、プロトコル治療開始後 Day1 に、体重を測定する。体重測定方法は施設の方針に従う。体重測定が行えない場合は直近の体重を使用して薬物投与量を決定する。

超音波検査

研究責任医師もしくは研究分担医師は、スクリーニング期、プロトコル治療開始後 Day1、2、3、最終投与 24 時間後及び 48 時間後に、以下の超音波検査を実施する。

検査項目	内容
心臓超音波検査	動脈管径、左心房／大動脈比（LA/Ao）、上腸間膜動脈内または前大脳動脈内の拡張末期逆行性血流の有無
頭部超音波検査	脳室内出血の有無及びグレード（Papile らの分類）

胸部レントゲン検査

研究責任医師もしくは研究分担医師は、スクリーニング期に、以下の胸部レントゲン検査を実施する。

検査項目	内容
胸部レントゲン検査	異常の有無、異常ありの場合は所見詳細

臨床検査

研究責任医師もしくは研究分担医師は、スクリーニング期、プロトコル治療開始後 Day1、2、3、4、5、7、14 に、以下の臨床検査を実施する（アセトアミノフェン血中濃度は最終投与後 24 時間のみ、NTproBNP 測定は Day1、最終投与後 24 時間のみ実施）。

検査項目	内容
血液学的検査	赤血球数、ヘモグロビン、白血球数、血小板数
血液生化学検査	BUN、クレアチニン、総ビリルビン、AST、ALT、Na、K、Cl、血糖

8. 評価項目

8-1. 主要評価項目

治療開始から治療終了後 48 時間以内の腎機能障害発生割合

8-2. 副次評価項目

- ① 試験薬投与終了 24 時間後の動脈管閉鎖割合
- ② 試験薬投与終了 24 時間後の治療成功割合（血行動態的有意な動脈管開存症からの離脱割合）
- ③ 試験薬投与終了 24 時間～48 時間の動脈管再開通割合
- ④ 試験薬投与開始から投与終了 48 時間後までの胃・消化管出血
- ⑤ 試験薬投与開始から投与終了 48 時間後までの胃・消化管穿孔
- ⑥ 試験薬投与開始から投与終了 48 時間後までの副作用発現割合
- ⑦ 試験薬投与開始日と投与終了 24 時間後及び 48 時間後における以下の検査値の変化
 - (1) 血小板数
 - (2) 血清尿素窒素 (BUN) 値
 - (3) 血清クレアチニン (Cr) 値
 - (4) 血清ビリルビン (Bil) 値
 - (5) 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 値
 - (6) 血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値
 - (7) 血糖値
 - (8) 24 時間尿量 (mL/kg/H)
 - (9) 血中 NTproBNP

8-3. 評価項目の定義

8-3-1. 腎機能障害の定義

血清クレアチニン値及び尿量を測定し、治療終了後 24 時間、48 時間の 2 点を評価の対象とする。腎機能障害の定義は以下の内 1 つを満たすものとする。

- ① 血清クレアチニン値 > 1.5 mg/dL

- ② 尿量 \leq 1 mL/kg/H (24 時間)

8-3-2. 治療成功の定義

心臓超音波検査を行い、治療終了後 24 時間の 1 点を評価の対象とする。治療成功は、血行動態的有意な動脈管開存症からの離脱と定義する。血行動態的有意な動脈管開存症は、以下の①②両方を満たすものとする。

- ① 左右シャント
- ② 以下の 1 つを満たすもの
- (1) 動脈管内径 $>$ 1.5 mm
 - (2) 左心房/大動脈比 (LA/Ao) $>$ 1.5
 - (3) 上腸間膜動脈内または前大脳動脈内の拡張末期逆行性血流

9. 有害事象の評価・報告

9-1. 有害事象等の定義

9-1-1. 有害事象の定義

有害事象とは、被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、必ずしも試験薬との因果関係があるもののみを示すものではない。すなわち、有害事象とは、試験薬の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（例えば臨床検査値の異常）、症状又は疾病のことであり、試験薬との因果関係の有無は問わない。プロトコル治療開始を基点として、観察期間終了までに発現したものを有害事象とする。

9-1-2. 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象の定義は下記の 6 分類に従うが、有害事象の発現を伴わない検査のための入院又は入院期間の延長は重篤な有害事象としては取り扱わないこととする。

【重篤な有害事象の定義】

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
(ここでいう「生命を脅かすもの」とは、その事象の発現時点において被験者が死の危険にさらされている場合をいい、仮にもっと重度であれば死を招いたかもしれないという意味ではない。)
3. 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
4. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
5. 先天異常を来すもの
6. その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

9-1-3. 疾病等の定義

本研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症。つまり、本研究との因果関係が否定できない有害事象をいう。

9-1-4. 予測性の定義

当該事象の発生又は発生数、発生頻度、発生条件などの発生傾向が添付文書から予測できないものを未知、予測できるものを既知の有害事象とする。

9-1-5. 重症度の定義

重症度 Grade は、新生児の有害事象 INC neonatal AE severity scale (NAESS) V.1.0 日本語訳を用いる。

9-1-6. 因果関係

有害事象が発現した場合、研究責任医師又は研究分担医師は、試験薬との因果関係を因果関係なし、因果関係あり、のいずれかの区分で判定する。

9-2. 有害事象の評価と報告

本研究ではプロトコル治療開始から観察期間終了までに発現したすべての有害事象を調査対象とする。有害事象が発現した場合、研究責任医師及び研究分担医師は、有害事象の重症度（Grade）と重篤度を判定し、診断名、重症度、重篤度、発現日、消失日、転帰、試験薬との因果関係を EDC に入力する。

9-3. 予測される有害事象等

<A 群：アセトアミノフェン静注療法>

市販後の使用成績調査および乳幼児を対象とした特定使用成績調査における安全性解析対象症例 433 例中、副作用発現症例は 37 例（8.5%）で、主な副作用は肝機能検査値異常 15 例（3.5%）、肝機能障害 7 例（1.6%）、悪心・嘔吐 5 例（1.2%）、血小板減少 3 例（0.7%）であった（再審査終了時）。低出生体重児、新生児及び 3 カ月未満の乳児に対する使用経験が少なく、安全性は確立していない。

① 重大な副作用

- (1) ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）
- (2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）
- (3) 喘息発作の誘発（頻度不明）
- (4) 劇症肝炎（0.2%）、肝機能障害（1.6%）、黄疸（頻度不明）
- (5) 顆粒球減少症（頻度不明）
- (6) 間質性肺炎（頻度不明）
- (7) 間質性腎炎（頻度不明）

② その他の副作用

- (1) 血小板減少（0.1～1%未満）、チアノーゼ（頻度不明）、血小板機能低下（出血時間の延長）（頻度不明）
- (2) 悪心（1%以上）、嘔吐（1%以上）、食欲不振（頻度不明）

- (3) 血圧低下 (0.1～1%未満)
- (4) 過敏症 (0.1～1%未満)、発汗 (頻度不明)

<B群：インドメタシン静注療法>

臨床試験 (治験)

安全性評価対象症例 23 例中、副作用が報告されたのは 10 例 (43.5%) であった。主な副作用は、尿量減少 3 件 (13.0%)、低血糖 3 件 (13.0%)、血清クレアチニン上昇 3 件 (13.0%) であった。

使用成績調査 (再審査終了時)

安全性評価対象症例 3,491 例中、副作用が報告されたのは 1,689 例 (48.4%) であった。主な副作用は、尿量減少 944 件 (27.0%)、血清クレアチニン上昇 334 件 (9.6%)、低血糖 286 件 (8.2%)、BUN 上昇 214 件 (6.1%)、腎機能異常 184 件 (5.3%) であった。

① 重大な副作用

- (1) ショック (0.1%)
- (2) 胃腸出血 (3.2%)、下血 (0.6%)、小腸及び大腸等における消化管穿孔 (1.0%)、イレウス (0.6%)、壊死性腸炎 (0.8%)
- (3) 急性腎不全 (0.4%)、無尿 (0.4%)、尿毒症 (頻度不明)、血尿 (0.7%)
- (4) 播種性血管内凝固症候群等の凝固障害 (0.6%)、頭蓋内出血 (1.9%)、肺出血 (1.0%)
- (5) 肺高血圧 (0.03%)
- (6) 低血糖 (8.2%)

② その他の副作用

- (1) 腹部膨満 (0.1～5%未満)、嘔吐 (0.1～5%未満)
- (2) 肝機能異常 (AST、ALT 上昇) (0.1～5%未満)
- (3) 尿中ナトリウム減少 (頻度不明)、尿中カリウム減少 (頻度不明)、尿中塩素減少 (頻度不明)、自由水クリアランス又は糸球体ろ過率の減少 (頻度不明)、尿量減少 (5%以上)、腎機能異常 (BUN 上昇、血清クレアチニン上昇等) (5%以上)、血清カリウム上昇 (0.1～5%未満)、低ナトリウム血症 (0.1～5%未満)、蛋白尿 (0.1～5%未満)、尿浸透圧の低下 (0.1%未満)
- (4) 血小板減少 (0.1～5%未満)、貧血 (0.1～5%未満)、白血球減少 (0.1～5%未満)、血小板凝集能低下 (0.1%未満)
- (5) 感染症の増悪 (0.1～5%未満)
- (6) 針穿刺後の皮膚出血 (頻度不明)、黄疸 (0.1～5%未満)、ビリルビン上昇 (0.1～5%未満)、体重増加 (体液貯留) (0.1～5%未満)

9-4. 有害事象・疾病等の緊急報告

緊急報告の対象となる重篤な有害事象が発生した場合、研究分担医師は速やかに当該実施医療機関の研究責任医師に伝える。当該実施医療機関の研究責任医師に連絡が取れない場合、研究分担医師は研究責任医師の責務を代行しなければならない。

実施医療機関の研究責任医師は、直ちに研究代表医師及び当該実施医療機関の管理者に通知する。また重篤な有害事象緊急報告書 (別紙●) に所定事項を入力し、速やかに研究代表医師に提出す

る。

その他詳細は別途定める「疾病等に関する手順書」に従う。

10. 予測される利益・不利益及びリスクを最小化する方法

10-1. 予測される利益

<A 群：アセトアミノフェン静注療法>

本研究に参加することにより、アセトアミノフェンに割り付けられた場合、被験者は標準治療よりも腎機能障害の発生割合の低い可能性のある PDA 治療を受けることが可能になる。アセトアミノフェン投与による安全性及び有効性データの取得と評価が可能になることにより、将来の患者集団に有害事象の発生割合の低い治療法を受けることができるという利益が期待される。

<B 群：インドメタシン静注療法>

本研究に参加することにより、インドメタシンに割り付けられた場合、被験者は現在日本国内で標準的と考えられている PDA 治療を受けることが可能になる。

10-2. 予測される不利益

研究に参加することにより、被験者が費やす労力、時間、経済的出費についての不利益が生じることは予測されない。なお、予測される有害事象については、「9-3 予測される有害事象等」の項を参照する。

10-3. リスクを最小化する方法

研究計画時は十分検討し、統計的な有意差が出せ、かつ臨床的に実施可能な症例数を設定する。研究実施中は検査スケジュールを病院内各部門と事前に調整し、画像検査、検体の保管温度、輸送方法、薬剤の受け渡し方法等を事前に確認しておく。

研究の実施で予測される「侵襲」「経済的負担」「研究参加を取りやめた際の治療継続に伴う不利益」「研究参加時と結果公表時の個人情報保護」に関連した説明を代諾者が理解できるよう十分に配慮した説明文書・同意書を作成し、同意取得の際は説明文書・同意書の内容を十分に説明した後に同意を取得する。

11. データ収集

11-1. 様式・入力期限

本研究のデータ収集は、Electronic Data Capture (EDC) を使用する。研究責任医師、研究分担医師および研究協力者は、各検査及び観察時点から 1 ヶ月以内に、EDC ヘデータを入力する。

11-2. 症例報告書内容の確認と問合せ

電子症例報告書 (eCRF) の内容に疑義があるときは、データセンターから EDC を用いて研究責任医師等に直接照会する。照会事項を受け取った研究責任医師等は EDC にて回答する。

12. 目標症例数と研究期間

12-1. 目標登録症例数

目標登録症例数：110名

設定根拠：

インドメタシン静注療法群の腎機能障害発生割合を25%と仮定し(10, 11)、アセトアミノフェン静注療法群のそれが20%下回るかどうかを検出する優越性の検証的デザインとした。有意水準 (α エラー) を片側2.5%としたとき、割合の差の片側Z検定で、検出力80%を達成するために必要な登録数は一群あたり49例となる。10%程度の脱落例、不適格例の発生を見込み、目標登録症例数を各群55例、合計110例と設定した。

12-2. 研究期間

研究期間：jRCT公表後～2026年12月31日（総括報告書の概要が公表されるまでの期間とする）

登録期間：2022年10月～2025年9月

観察期間：2022年10月～2025年10月

13. 統計解析

13-1. 解析対象集団

解析には以下のデータセットを用いる。有効性評価項目の主たる解析の対象集団は Full Analysis Set (FAS) とし、副次的に Per Protocol Set (PPS)でも解析を行う。安全性評価項目の解析対象集団は、安全性の解析対象集団とする。

① Full Analysis Set (FAS)

無作為化が行われたすべての参加者から、以下に該当する参加者を除いた集団

- ① プロトコル治療が一度も行われていない参加者
- ② プロトコル治療開始後のデータが得られていない参加者
- ③ 適格性の基準に違反することが事後に判明した参加者

② Per Protocol Set (PPS)

FASのうち、研究計画書からの重要な逸脱がない参加者からなる集団

③ 安全性の解析対象集団

プロトコル治療が一度でも行われたすべての参加者からなる集団

13-2. 解析項目・方法

13-2-1 研究参加者の背景情報

離散型データ（性別、病歴、既往歴等）に関しては群別に各カテゴリーの頻度及び割合を、連続型データ（日齢、在胎期間、出生体重等）に関しては群別に要約統計量（平均値、標準偏差、最小値、第1四分位点、中央値、第3四分位点、最大値）をそれぞれ算出する。

13-2-2 主要評価項目

Intention-to-Treat の原則に従い、実際に行われた治療ではなく、割り付けられた治療に基づいて解析を行う。主として Full Analysis Set (FAS、最大の解析対象集団) で解析を行い、副次的に Per Protocol Set (PPS、プロトコル遵守集団) でも解析を行う。FAS を用いた解析において、腎機能障害の有無が欠測している参加者は、理由を問わずすべて「腎機能障害なし」として扱う。PPS を用いた解析で腎機能障害の有無が欠測している参加者は、解析から除外する。

研究仮説「腎機能障害の割合がインドメタシン静注療法群に対してアセトアミノフェン静注療法群で低いこと」を検証するために、主たる比較は、「アセトアミノフェン静注療法群とインドメタシン静注療法群の腎機能障害の割合が等しい」を帰無仮説、とし、割合の差の片側 Z 検定で P_p 値を算出する。有意水準は片側 2.5%とする。また、アセトアミノフェン静注療法群とインドメタシン静注療法群のそれぞれで腎機能障害の割合とその両側 95%信頼区間を算出する。あわせて、各群の割合の差と比を算出し、その両側 95%信頼区間を算出する。

13-2-3 副次的評価項目

主として FAS で解析を行い、副次的に PPS でも解析を行う。解析方法の詳細は統計解析計画書に記載する。

13-2-4 有害事象及び副作用の発現状況

安全性の解析対象集団で解析を行う。各群で有害事象及び副作用の発現件数・発現例数・発現割合を算出する。必要に応じて発現割合の 95%信頼区間を算出する。

13-3. 中間解析

本研究においては中間解析を実施しない。

14. 倫理的事項

14-1. 遵守すべき諸規則

本研究は、小児の疼痛及び発熱に対して承認されているものの、未熟児動脈管開存症への適応は有していない医薬品を試験薬とし、その安全性及び有効性を評価する臨床研究のため、臨床研究法における特定臨床研究に該当する。そのため、本研究に関係するすべての研究者は臨床研究法を遵守して研究を実施する。さらに、本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に則り研究を実施する。

14-2. 臨床研究審査委員会及び実施医療機関における実施許可の取得

本臨床研究の実施について臨床研究審査委員会で審査し承認を得る。その後、各研究責任医師は実施医療機関の管理者による承認を得る。

14-3. 個人情報の保護

研究責任医師及び研究分担医師と研究協力者は研究の実施に当たっては不正や強制により個人情報等を取得してはならない。また、本研究で収集したデータは代諾者から同意を受けている範囲内で個人情報等を取り扱う。研究の結果の公表時も同様である。

研究実施中は診療データや同意書の取り扱いのプライバシー保護に十分配慮し、研究の範囲においては被験者識別コードを付与し、対応表を作成することで匿名化する。対応表は、個人情報管理者（研究責任医師）が、施錠された書庫にて厳重に保管する。実施医療機関外に提出する症例報告書や画像データ、検体スピッツに氏名、診察券 ID などの個人を特定する情報は記載しない。

研究責任医師、研究分担医師、研究コーディネーター等の協力者は、研究計画時、実施時、終了後も原資料の閲覧によって知り得た被験者の個人情報を研究関係者以外の第三者に漏洩しない。

研究実施中、終了後に保有する個人情報の開示の求めが代諾者からあった場合は、被験者又は代諾者の生命、財産、実施医療機関の権利や正当な利益を害する恐れがある場合を除き、開示の求めに応じる。

14-4. 将来の研究のために用いられる試料・情報について

本研究で取得した試料・情報を将来の研究に用いる場合は、別途研究計画書を作成して新たに倫理審査委員会での承認申請の上、適正に使用する。

14-5. 被験者の費用負担

本研究では試験薬（アセトアミノフェン・インドメタシン）は購入しないため、被験者の自己負担とならない。本研究で実施する通常診療範囲内の検査や外用薬の処方は全て保険診療範囲内で行い、参加者が加入する健康保険及び自己負担により支払われる。通常診療範囲外であるアセトアミノフェン血中濃度及び NTproBNP 検査に関連する検査費用、検体輸送費用は研究資金源から拠出する。そのため本研究の参加者やその代諾者に追加の費用負担は発生しない。本研究は参加者及びその代諾者の本研究への協力に対しての参加協力費は提供しない。

14-6. 健康被害に対する補償

本研究で有害事象が発現した場合は適切な治療を行い、その費用は通常の診療と同様に被験者の保険及び自己負担によって支払われる。

本研究の実施に伴い、各実施医療機関の研究責任医師及び研究分担医師は、研究開始前に医師賠償責任保険に加入する。また被験者に生じた、本研究と因果関係を否定できない健康被害の補償に備えて、研究責任医師等、本研究に携わるすべての者を被保険者として臨床研究保険に加入する。この保険は、本研究に起因して、研究期間中又は終了後 1 年以内に被験者に健康被害（死亡又は医薬品副作用被害救済制度基準の後遺障害 1 級又は 2 級）が生じた場合に、研究責任医師等が負担する補償責任、又は本研究に起因して被験者に身体障害が生じた場合に研究責任医師等が法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に対し保険金を支払うものである。

14-7. 資金源及び利益相反

14-7-1. 資金源

本研究は日本医療研究開発機構の成育疾患克服等総合研究事業—BIRTHDAY の助成金を用いて実施する。試験薬は購入しない。

14-7-2. 利益相反の状況

本研究に関する利益相反及び研究責任医師・研究分担医師の個人の利益相反は、研究開始前に各々の所属機関に利益相反状況を申告し事実確認を行う。

各実施医療機関の研究責任医師は実施医療機関ごとに利益相反管理計画書を作成する。

研究代表医師は利益相反管理基準及び利益相反管理計画書について、臨床研究審査委員会の承認を得たうえで利益相反の管理・公表を行う。

研究実施中に利益相反状態に変更が生じた場合には、利益相反状況・利益相反管理計画等について見直しを行い、各実施医療機関に再申告した上で再度、臨床研究審査委員会の承認を得る。

15. 研究計画書の改訂

研究計画書の改訂を行う場合は予め臨床研究審査委員会の承認を得る。その後、各研究責任医師は実施医療機関の管理者の承認を得る。実施計画の変更を伴わない変更の場合には、実施医療機関の管理者の承認後、変更を発効する。

実施計画の変更を伴う場合には、臨床研究審査委員会と実施医療機関の管理者の承認後、臨床研究法に準じて、jRCTへの申請及び厚生労働大臣への届け出を行う。この場合には、jRCTでの公表をもって変更を発効する。

16. 中止と終了

16-1. 被験者の参加中止

研究責任医師又は研究分担医師は、以下の事項に該当することが判明した場合、当該被験者の研究への参加を中止する。

- ① 代諾者から同意撤回の申し出があった場合
- ② 原疾患の増悪・再発によって継続が困難である場合
- ③ 研究責任医師が中止する必要があると判断した場合
- ④ 併存疾患・合併症の増悪によって継続が困難である場合
- ⑤ 登録後、診断・重症度分類の誤り等被験者の不適格性が判明した場合
- ⑥ 転院により試験参加が困難である場合
- ⑦ 効果・安全性評価委員会から中止の指示があった場合

16-2. 研究の中止

研究責任医師は、以下の事項に該当する場合は効果安全性評価委員会と協議の上、研究継続の可否（継続・中止・中断）を検討する。

- ① 試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られた場合
- ② 規制当局から中止の勧告があった場合
- ③ 実施医療機関の臨床研究審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合
- ④ その他、研究の一部又は全体の中止又は中断を必要とする状況が発生した場合

協議の結果、研究を早期に中止する場合、研究代表医師は速やかに各研究責任医師、実施医療機関

の管理者及び臨床研究審査委員会に報告する。中止の報告を受けた研究責任医師と研究分担医師は速やかに代諾者に連絡して中止時検査を行う。

研究代表医師は中止日より 10 日以内に、臨床研究審査委員会に通知するとともに、厚生労働大臣に届け出る。研究を中止した場合であっても、総括報告書及びその概要については適切に作成し、研究終了の手続きが終わるまでは、定期報告等を行う。

16-3. 研究の終了

研究代表医師は全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了してから 1 年以内に総括報告書及びその概要（別紙様式 1 終了届出書）を作成し、臨床研究審査委員会の意見を聴く。臨床研究審査委員会の意見を聴いた後、すみやかに研究代表医師は研究責任医師にその旨を伝え、研究責任医師は、各実施医療機関の管理者に総括報告書とその概要を提出する。また、研究代表医師は臨床研究審査委員会が意見を述べてから 1 か月以下に総括報告書の概要を厚生労働大臣（厚生局）へ提出する。これにより、総括報告書の概要が jRCT に公表される。jRCT において公表された日を本研究の終了日とする。

なお、研究代表医師は総括報告書が jRCT に公表されたことを研究責任医師へ伝え、研究責任医師は、その旨を実施医療機関の管理者に報告する。

17. 品質管理及び品質保証

17-1. モニタリング

被験者の人権が保護されているか、研究が安全にかつ研究計画書を遵守し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ために、本研究では中央モニタリング及びサイトモニタリングを組み合わせで行う。中央モニタリングは、EDC にて収集された電子症例報告書のデータを対象として行う。サイトモニタリングは、研究代表医師の所属医療機関において、本研究の実施体制、実施手続き、研究代表医師による記録の作成及び保存状況を対象として行う。モニタリングは研究代表医師が指名した者が担当することとし、モニタリングの内容及び手順は、モニタリングに関する手順書に別途定める。モニタリング報告書は、研究代表医師、モニタリングを実施した実施医療機関の研究責任医師、研究事務局に提出する。

17-2. 監査

本研究では監査は実施しない。

18. 臨床研究審査委員会及び厚生労働大臣並びに実施医療機関の管理者への報告

18-1. 定期報告

研究代表医師及び研究責任医師は、実施計画を厚生労働大臣（厚生局）へ提出した日を基点として 1 年毎、当該期間満了後 2 か月以内に、実施医療機関の管理者に報告したうえで、臨床研究審査委員会へ定期報告を行う。臨床研究審査委員会に報告後、研究代表医師は各研究責任医師へ情報提供し、各研究責任医師は、研究代表医師からの情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告する。

また、研究代表医師は、臨床研究審査委員会から意見を聴いた日から1ヵ月以内に厚生労働大臣（厚生局）に対して定期報告書を提出する。

18-2. 不適合報告

本研究が規制、研究計画書又は手順書等に適合していないことや研究データの改ざん、ねつ造が明らかとなった場合、知り得た研究分担医師は、研究責任医師に報告し、研究責任医師は実施医療機関の管理者及び研究代表医師に報告する。研究代表医師は、全ての研究責任医師に情報提供する。研究代表医師が重大な不適合であると判断した場合、研究代表医師は速やかに臨床研究審査委員会の意見を聴く。

不適合のうち、被験者の緊急の危険を回避するため、その他医療上やむを得ない理由により研究計画書に従わなかったものに関しては、重篤な不適合には含まない。

以下の場合を重大な不適合と判断する。

- ・ 重大な適格基準・除外基準違反
- ・ 被験者の安全性を脅かすおそれのある中止基準違反
- ・ データのねつ造、改ざん
- ・ 同意を得ない状態での被験者登録（同意書の紛失含む）
- ・ 研究代表医師が重大と判断したもの

19. 記録の保存

研究代表医師、実施医療機関の研究責任医師又は保存責任者は以下の記録を研究の中止もしくは終了後5年間保存する。研究実施中及び研究終了後の保管期間中に紛失又は破棄されることがないように、また、求めに応じて提示できるよう措置を講じる。

- ① 研究計画書、実施計画、説明文書・同意書、総括報告書、
- ② その他のこの省令の規定により研究責任医師が作成した文書
- ③ 臨床研究審査委員会から受け取った審査意見業務に係る文書
- ④ モニタリングに関する文書
- ⑤ 原資料等
- ⑥ 特定臨床研究の実施に係る契約書
- ⑦ 試験薬概要書
- ⑧ 本研究に関する重要な文書として研究代表医師が指定した文書

20. 研究の公表と成果の帰属

20-1. 臨床研究の登録

臨床研究実施計画・研究概要公開システム（jRCT：<https://jrct.niph.go.jp/>）に登録し、厚生労働大臣（厚生局）に実施計画を提出する。実施計画が厚生労働大臣（厚生局）に受理されるとjRCTで公表される。実施計画に変更が生じた場合には情報を更新する。

20-2. 結果の公表

全ての評価項目に係るデータの収集終了後 1 年以内に研究結果等をまとめた総括報告書の概要を作成し、厚生労働大臣（厚生局）へ提出する。これにより、総括報告書の概要が jRCT で公表される。

20-3. 成果の帰属

本研究で得られた成果は学校法人埼玉医科大学に帰属する。主たる研究結果は、最終解析終了後に英文学術雑誌に投稿及び国際会議・国内学会で発表する。

原則として、研究結果の主たる論文の筆頭著者は研究責任医師が決定する。共著者は、International Committee of Medical Journal Editors の Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals に従い、研究責任医師が決定する。全ての共著者は投稿前に論文内容を確認し、発表内容に合意するものとする。内容に関して異議のある研究者とは議論を行い、それでも合意が得られない場合、研究責任医師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可能性があるため、研究事務局、研究代表医師、登録の多い実施医療機関の研究責任医師又は施設コーディネーターの中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表医師が決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備及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、研究事務局と研究代表医師の了承なく、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。

21. 各種委員会

21-1. 効果安全性評価委員会

本研究の安全性と有効性を適切に評価するため、効果安全性評価委員会を設置する。効果安全性評価委員会の役割と手順は別途定める。

22. 実施体制

22-1. 研究代表医師

埼玉医科大学総合医療センター・小児科

研究代表医師：准教授・難波 文彦

連絡先：〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981 049-228-3622

nambaf@saitama-med.ac.jp

22-2. 実施医療機関および研究責任医師

実施医療機関	職名・氏名
研究機関の名称・所属部署の名称	研究責任者の職名
郵便番号・住所・電話番号・メールアドレス	氏名
埼玉医科大学病院・小児科 〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38 049-276-1218 mhonda@saitama-med.ac.jp	講師 本多 正和

島根大学医学部附属病院・小児科 〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1 0853-20-2219 glory010162@yahoo.co.jp	助教 山本 慧
福島県立医科大学附属病院・小児科 〒960-1295 福島県福島市光が丘1番地 024-547-1227 gohayato2525@gmail.com	講師 郷 勇人
茨城県立こども病院・新生児科 〒311-4145 茨城県水戸市双葉台3丁目3番地の1 029-254-1151 goppi314@yahoo.co.jp	医長 梶川 大悟
京都第一赤十字病院・新生児科 〒605-0981 京都市東山区本町15-749 075-561-1121 daisukekinoshita04@gmail.com	副部長 木下 大介
旭川厚生病院・小児科 〒078-8211 旭川市1条通24丁目111番地 0166-33-7171 taka46492002@yahoo.co.jp	主任部長 佐藤 敬
石川県立中央病院・新生児科 〒920-8530 石川県金沢市鞍月東2丁目1番地 076-238-2337 yoshikatsu0922@gmail.com	医員 竹田 義克
聖マリアンナ医科大学病院・小児科 〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1 044-977-8111 isamuhokuto@gmail.com	教授 北東 功
山形済生病院・小児科 〒990-8545 山形市沖町79-1 023(682)1111 kuraoki@hotmail.co.jp	青木 倉揚

(参加する実施医療機関の要件)

研究責任医師及び実施医療機関は、参考書式2-1（実施医療機関の要件）に記載のある要件を満たしていること。

22-3.研究責任医師以外の臨床研究に従事する者の氏名・役割

① データマネジメント責任者

清家 美和子

国立成育医療研究センター 病院臨床研究センター データサイエンス部門
データ管理ユニット ユニット長

② 統計解析責任者

三上 剛史

国立成育医療研究センター 病院臨床研究センター データサイエンス部門
生物統計ユニット ユニット長

③ モニタリング責任者

佐古 まゆみ

国立成育医療研究センター 病院臨床研究センター データサイエンス部門
モニタリングユニット ユニット長

(業務委託内容及び監督方法) 各実施医療機関でのモニタリング業務を国立成育医療研究センターに委託する。個人情報等への配慮や知り得た情報の取り扱い等については委託契約書において規定する。委託業務の実施状況等は、委受託契約書に基づいて監督する。

④ 研究・開発計画支援担当者

菊地 佳代子

国立成育医療研究センター 病院臨床研究センター 研究推進部門
プロジェクトマネジメントユニット ユニット長

⑤ 調整管理実務担当者

難波 文彦

埼玉医科大学総合医療センター 小児科 研究部門 准教授

23. 文献

1. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2001;107(1):E1.
2. Nakanishi H, Suenaga H, Uchiyama A, Kono Y, Kusuda S. Trends in the neurodevelopmental outcomes among preterm infants from 2003-2012: a retrospective cohort study in Japan. *J Perinatol*. 2018;38(7):917-28.
3. El-Mashad AE, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendy M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr*. 2017;176(2):233-40.
4. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med*. 2000;343(10):674-81.
5. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):Cd004213.
6. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):Cd010061.
7. Jasani B, Weisz DE, McNamara PJ. Evidence-based use of acetaminophen for hemodynamically significant ductus arteriosus in preterm infants. *Seminars in perinatology*. 2018;42(4):243-52.
8. Matsumura S, Oshima A, Fujinuma S, Tanaka K, Nagano N, Miyake F, et al. Low-Dose Intravenous Paracetamol for Patent Ductus Arteriosus in Indomethacin-Resistant or Contraindicated Preterm Infants: Three Cases Reports. *AJP reports*. 2017;7(4):e230-e3.
9. Oshima A, Matsumura S, Iwatani A, Morita M, Fujinuma S, Motojima Y, et al. Safety and Feasibility of

Intravenous Paracetamol for Patent Ductus Arteriosus in Indomethacin-/Ibuprofen-Resistant or -Contraindicated Preterm Infants: A Case Series. *AJP reports*. 2020;10(1):e49-e53.

10. Waldherr S, Fichtner A, Beedgen B, Bruckner T, Schaefer F, Tönshoff B, et al. Urinary acute kidney injury biomarkers in very low-birth-weight infants on indomethacin for patent ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 2019;85(5):678-86.

11. Akima S, Kent A, Reynolds GJ, Gallagher M, Falk MC. Indomethacin and renal impairment in neonates. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(5):490-3.

24. 付録

- 実施医療機関登録依頼書
- 対応表
- 重篤な有害事象発現時の報告・対応マニュアル
- 説明文書・同意書