



研究計画書

在胎 36 週 0 日以降に出生した新生児・乳児における
ビタミン K 欠乏性出血症の予防法ならびに症例に関する全国調査

研究代表者
さいたま市立病院 周産期母子医療センター長
公益社団法人日本小児科学会 新生児委員会委員長
飛弾麻里子

2025 年 5 月 23 日 第 1 版作成

目次

0.	研究の概要	3
1.	本研究で遵守する規則・倫理指針等	4
2.	研究の背景・意義	4
3.	研究の目的	4
4.	研究対象者の選択基準	5
5.	評価項目	5
6.	研究の実施手順	5
7.	解析の方法	6
8.	予定症例数もしくはデータ収集範囲とその設定根拠	7
9.	研究の期間	7
10.	研究の実施体制	7
11.	研究の対象となる者に理解を求め同意を得る方法	8
12.	個人情報等の取扱い	8
13.	研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスクおよび利益	9
14.	研究対象者等の経済的負担または謝礼	9
15.	重篤な有害事象が発生した際の対応	9
16.	本研究によって生じた健康被害に対する補償	9
17.	研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応	9
18.	研究により得られた結果等の取り扱い	8
19.	研究対象者等およびその関係者からの相談等への対応	9
20.	試料・情報の保管および廃棄の方法	9
21.	研究機関の長および倫理委員会への報告内容および方法	10
22.	実施計画書等の変更	10
23.	研究に関する情報公開の方法	10
24.	研究に関する業務の委託	10
25.	試料・情報の将来の研究利用または他の研究機関への提供の可能性	10
26.	モニタリングおよび監査の実施体制および実施手順	10
27.	クリニカルデータマネジメントの実施体制および実施手順	11
28.	本研究の資金源等および利益相反について	11
29.	参考資料・文献一覧	11

0. 研究の概要

(1) 研究課題名

在胎 36 週 0 日以降に出生した新生児・乳児における、ビタミン K 欠乏性出血症の予防法ならびに症例に関する全国調査

(2) 研究の目的

新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症は、とりわけ頭蓋内出血例では予後不良であるが、ビタミン K 補充で予防可能である。日本小児科学会では本症の疫学調査と経口ビタミン K 製剤を用いた予防法の改訂を進めてきた。2021 年に本学会を含めた関連学会は、肝胆道系疾患の早期発見に努めつつ、出生時より生後 3 か月まで週 1 回経口内服する方法（経口 13 回法）を共同で提言した。経口 13 回法の有効性は示されていない。海外では出生後にビタミン K 製剤を 1 回筋注する方法が推奨されているが、本邦では筋注製剤は販売されていない。本症で測定されてきた腫瘍マーカー/PIVKA-II は保険適用外である。

日本小児科学会／新生児委員会／新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症の調査研究のための小委員会では、ビタミン K 欠乏性出血症における診療の課題、ならびに経口 13 回法が普及したと推測される状況での本症の疫学を調査する。

(3) 研究の種類・デザイン

多機関共同横断研究 Multi-Centered Cross Sectional Study

(4) 研究の性格

記述的研究

(5) 解析の方法

本研究は特定の仮説を設けない記述的研究であり、統計的仮説検定は実施しない。測定した項目のそれぞれについて散布図と平均値のグラフを作成することで、各研究対象者間に特定の傾向が見られるか検討する。

(6) 研究の形態

日本小児科学会／新生児委員会／新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症の調査研究のための小委員会が主幹であり、香川大学が共同研究機関となる多機関共同研究である。

日本小児科学会には一括審査できる倫理審査委員会が設置されていないため、香川大学にて本研究計画の一括審査を含めた倫理審査を行う。

香川大学の研究責任者である日下 隆は、主幹委員会の担当理事である。

(7) 予定症例数もしくはデータ収集範囲

前回の全国調査では、2015－17 年の 3 年間に 13 例の頭蓋内出血例が報告された。予防法の改定により減少が予想される為、10 例を予定とする。

1. 本研究で遵守する規則・倫理指針等

本研究は「ヘルシンキ宣言（2024 年ヘルシンキ改訂）」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和 3 年 3 月 23 日制定、令和 5 年 3 月 27 日一部改正）」を遵守の上で実施する。

2. 研究の背景・意義

日本小児科学会等では新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症の疫学調査、ならびに経口ビタミン K 製剤を用いた予防法を啓発してきた。当初、本邦では「哺乳が確立したことを確かめてから、ビタミン K 製剤を経口投与する。その後 2 回目として生後 1 週間または産科退院時のいずれか早い時期、3 回目として生後 1 か月時にそれぞれ経口投与する」、経口 3 回法が採用された。しかしながら経口 3 回法では、肝胆道系疾患をもつ新生児・乳児で本症が予防できなかった(1)。そこで 2011 年に、「ビタミン K 製剤を哺乳確立時、生後 1 週または産科退院時のいずれか早い時期、その後は生後 3 ヶ月まで週 1 回経口投与する」、経口 13 回法が提案された(2)。この方法は運用の煩雑さ、費用、服薬コンプライアンス等に課題があり当初普及しなかったが、経口 13 回法を受けた肝胆道系疾患をもつ新生児・乳児で頭蓋内出血例がないことが報告され(3)、2021 年に日本小児科学会を含めた関連学会が、「肝胆道系疾患の早期発見のため、母子手帳の便カラーカードの意義を医療者は理解し、この活用方法を保護者に指導すること」に留意しつつ、経口 13 回法を推奨することを共同で提言した(4)。現時点で経口 13 回法の有益性を示すエビデンスはない。経口 3 回法と 13 回法との比較試験は、発症率の低さと予後の観点から実施困難である。

米國小児科学会では養育者による経口差し控えへの懸念を表明しており、出生後にビタミン K を 1 回筋注する方法を推奨している(5)。近年、新生児への筋注医薬品も普及しており、筋注の安全性も実証されているが、本邦でビタミン K 筋注製剤は販売されていない。

本症で測定されてきたトロロンテスト・ヘパプラスチンテストは、保険算定の終了に伴い、国内で測定できない。クエン酸血漿を用いて測定する出血・凝固検査/PIVKA-II が本症で保険適用であるが、測定件数の減少に伴い、国内で測定できなくなった。血清を用いた腫瘍マーカー/PIVKA-II は適用外である。

3. 研究の目的

一次調査では、新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症の診療に関わる施設の代表医師を対象に、本症の診療に関わる課題を調査する。調査結果をもとに、日本小児科学会新生児委員会が筋注製剤の国内販売、ならびに腫瘍マーカー/PIVKA-II の保険適用への需要を検討する。

二次調査では、過去 3 年間（2022 年 1 月 1 日～2024 年 12 月 31 日）に、在胎 36 週 0 日以降に出生した新生児・乳児で、ビタミン K 欠乏症が原因と思われる出血性疾患（頭蓋内出血、消化管出血など）の症例を対象に、予防法や児の基礎疾患を含めた臨床情報を集積し、経口 13 回法が普及していると推測される状況での本症の疫学を調査する。肝胆道系疾患をもつ新生児・乳児が経口 13 回法で本症を予防できるか検証する。

4. 研究対象者の選択基準

(1) 研究実施担当者

小児・周産期診療施設（20 床以上の病床を有する病院）の小児科代表者、あるいは代表者より指名された本症の診療に関わる医師が、一次調査ならびに二次調査を実施する。

(2) 研究対象者

研究期間内（2022 年 1 月 1 日～2024 年 12 月 31 日）に、ビタミン K 欠乏症が原因と思われる

出血性疾患（頭蓋内出血、消化管出血など）を発症した、在胎 36 週 0 日以降に出生した新生児・乳児とする。

(3) 選択基準

イ) 一次調査

研究実施担当者より一次調査への同意が得られている。

ロ) 二次調査

研究実施担当者より二次調査への同意が得られている、かつ以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

- 1) 研究期間内（2022年1月1日～2024年12月31日）に、ビタミンK欠乏症が原因と思われる出血性疾患（頭蓋内出血、消化管出血など）を発症した。
- 2) 発症時が1歳未満である。
- 3) 在胎36週0日以降に出生した。
- 4) 必要なデータ収集項目（後述）が電子カルテ上に記録されている。

(4) 除外基準

イ) 一次調査

研究実施担当者より一次調査の同意が得られていない。

ロ) 二次調査

研究実施担当者より二次調査の同意が得られていない、あるいは以下の患者は除外する。

- 1) 血友病、外傷、血管奇形・腫瘍、腸重積、消化管アレルギーなど、ビタミンK欠乏性出血症以外の病因が明確である。

5. 評価項目

(1) 主要評価項目

イ) 一次調査

研究実施担当者の施設における研究期間内における研究対象者の有無

ロ) 二次調査

研究実施担当者の施設における研究期間内における研究対象者の実数
うち経口 13 回法を受けた肝胆道系疾患をもつ研究対象者の実数

(2) 副次的評価項目

イ) 一次調査

研究実施担当者の施設における研究期間内に採用していたビタミン K 補充療法
PIVKA-II の査定経験、ならびに筋注剤の要望

ロ) 二次調査

母の基礎疾患をもつビタミン K 欠乏性出血症の実数
ビタミン K 欠乏性出血症の予後

(3) 安全性評価項目

該当なし

6. 研究の実施手順

(1) 対象患者の選定方法

イ) 本研究の対象者は過去に通院していた患者であり、個別に同意を取得して研究を行うこと

ができないため、本研究に関する情報を研究実施担当者の所属施設のホームページ上で公開する（オプトアウト）。

- ロ) 日本小児科学会／事務局は、日本小児科学会／情報管理委員会より全国の小児科標榜施設リストの提供を受けて、一次調査の依頼状（添付文書 1）を郵送にて送付する。
- ハ) 依頼状には一次調査に接続する URL・QR コードが記載されている。一次調査に同意した研究実施担当者は、WEB サイト Survey Monkey を用いた一次調査票（添付文書 2）にオンラインで入力する。
- ニ) 日本小児科学会／事務局は、二次調査を承認した研究実施担当者へ、二次調査回答ページ URL をメール送付する。
- ホ) 研究実施担当者は、研究対象者に関する下記の情報を診療録から取得し、WEB サイト Survey Monkey を用いた二次調査票（添付資料 3）にオンラインで登録する。

(2) 観察・測定項目

イ) 一次調査票（添付文書 2）

一次調査票には本症の有無と診療に関わる課題が含まれている。
個人情報に含まれておらず、5 分程度で回答できる内容である。
また、一次調査票には二次調査への同意確認が含まれている。

ロ) 二次調査票（添付資料 3）

二次調査には研究対象者の診療情報が含まれている。以下の情報を取得する。
発症日（＊年＊月まで）、発症年齢（月齢、生後 1 か月未満は日齢）、性別、児の基礎疾患、母の基礎疾患、栄養方法、ビタミン K 補充療法、病変部位、発症時の便カラーカード、発症時検査値（血小板数、APTT、PT-INR、トロンボテスト、ヘパプラスチンテスト、フィブリノーゲン、D-ダイマー、FDP、PIVKA-II、D-bil、AST、ALT）、治療、予後

(3) データの収集方法

研究者の所属機関の電子カルテに記録されている保険病名を参照し、研究対象者のリストを作成する。対象者それぞれについて、発症日より調査時までの期間の電子カルテ記録を調査し、前述の観察・測定項目のデータを収集する。

7. 解析の方法

本研究は記述的研究であり、データの集計と要約を行うことで対象疾患に現在行われている診療と予後を示す。

8. 予定症例数もしくはデータ収集範囲とその設定根拠

(1) 予定症例数

10 症例

(2) 設定根拠

前回の全国調査では、2015－2017 年の 3 年間に 13 例の頭蓋内出血例が報告された(3)。予防法の改定により減少が予想される。

9. 研究の期間

倫理委員会承認日から 2030 年 3 月 31 日

10. 研究の実施体制

【研究代表者】

(氏名) 飛弾 麻里子 (所属) さいたま市立病院 / 公益社団法人日本小児科学会

(職名) 周産期母子医療センター長 / 新生児委員会委員長

(住所) 〒336-8522 埼玉県さいたま市緑区三室 2460 番地 / 〒112-0004 文京区後楽 1-1-5 水道橋外堀通ビル 4 階

電話 048-873-4111 (代表) / 03-3818-0091 E-mail hidamariko@mac.com

【共同研究機関およびその機関の研究責任者】

(機関名) 香川大学 (氏名) 日下 隆 (所属) 医学部小児科 (職名) 教授

(機関名) 日本大学 (氏名) 森岡一朗 (所属) 医学部小児科 (職名) 教授

日本小児科学会／新生児委員会・担当事務

(機関名) 九州大学 (氏名) 落合正行 (所属) 環境発達医学研究センター (職名) 特任准教授
日本小児科学会／新生児委員会

新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の調査研究のための小委員会・小委員長

(機関名) NHO 四国こどもとおとなの医療センター (氏名) 久保井徹 (所属) 新生児内科

(職名) 診療部長

(機関名) 名古屋大学医学部附属病院 (氏名) 佐藤義朗 (所属) 総合周産期母子医療センター

(職名) 病院准教授

(機関名) 順天堂大学附属順天堂医院 (氏名) 東海林宏道 (所属) 小児科・思春期科 (職名) 教授

(機関名) 淀川キリスト教病院 (氏名) 豊奈々絵 (所属) 周産期母子医療センター (職名) 診療部長

日本小児科学会／新生児委員会

新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の調査研究のための小委員会・委員

【既存試料・情報の提供のみを行う施設およびその施設の提供責任者】

全国の小児科標榜施設約 2,500 施設にて調査を実施する。既存資料・情報の提供を行うのはそのうち一次調査に協力が得られ、二次調査の対象となった施設・研究実施担当者である。現時点では未定のため、決定次第別紙に記載する。

【研究事務局】

公益社団法人日本小児科学会 事務局 新生児委員会担当

住所 〒112-0004 文京区後楽 1-1-5 水道橋外堀通ビル 4 階

11. 研究の対象となる者に理解を求め同意を得る方法

(1) インフォームド・コンセントを受けるための手続き

調査対象医療機関の回答者については、文書による説明および同意に代えて、同意説明文書（調査用紙）に記載をもって説明とする。回答者による、同意説明文書（調査用紙）に記載した同意確認欄へのチェックにより研究参加の同意確認とし、調査の回答をもって同意とみなす。

既存の情報の帰属する患者については、全ての研究対象者から直接インフォームド・コンセントを受けることは困難である。また、本研究は、学術研究機関等に該当する研究機関が学術研究目的で実施する研究に該当し、本研究の実施によって、研究対象者の権利利益を不当に侵害するおそれはない。よって、インフォームド・コンセントを受ける代わりに研究についての情報を各研究機関で定められた方法で公開し、必要に応じて研究への参加を拒否できる機会（オプトアウト）を保障する。

(2) 研究対象者本人からインフォームド・コンセントを受けることが困難な場合の代諾者の選定

本研究は研究対象者から直接インフォームド・コンセントを受けることを予定していないため、代諾者については規定を定めない。

(3) 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の実施

本研究は既存の試料・情報を対象とする研究であり、緊急かつ明白な生命の危機が生じる可能性はないため、特に対応を定めない。

(4) インフォームド・アセントを受ける場合の手続き

本研究は、研究対象者から直接インフォームド・コンセントを受けることを予定していないため、インフォームド・アセントについては特に定めない。

12. 個人情報等の取扱い

本研究で二次調査は研究対象者から得る情報には要配慮個人情報が含まれる。

一次調査票、ならびに二次調査票には研究対象者のカルテ ID・氏名・住所などは含まれておらず、研究実施担当者が各機関で保存されている診療録より、WEB サイト Survey Monkey を用いた一次・二次調査票にオンラインで入力する。Survey Monkey の ID/PW は日本小児科学会事務局が管理する。各研究機関からの臨床情報は「調査実施・調査データ管理運用規程」に沿って、学会事務局内で保管する。臨床情報を集約したデータファイルは日本小児科学会事務局のパスワードが設定された PC 内で保管する。

日本小児科学会／新生児委員会／新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症の調査研究のための小委員会の共同機関でデータファイルを解析する。

各研究機関における情報の保管方法、提供記録の作成方法およびデータの照会があった場合の対応は各機関で定められた手順書に従う。各機関で手順書が定められていない場合は、香川大学の手順に準じて研究を実施する。また、本研究計画書を、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の定める試料・情報の提供に関する記録として取り扱う。

なお、提供を受ける研究機関と情報は以下のとおりである。

- ・提供元の研究機関の名称：公益社団法人日本小児科学会／新生児委員会
- ・提供元の研究責任者の氏名：飛弾麻里子
- ・情報の項目：発症日（＊年＊月まで）、発症年齢（月齢、生後 1 か月未満は日齢）、性別、児の基

礎疾患、母の基礎疾患、栄養方法、ビタミン K 補充療法、病変部位、発症時の便カラーカード、発症時検査値（血小板数、APTT、PT -INR、トロンボテスト、ヘパプラスチンテスト、フィブリノーゲン、D-ダイマー、FDP、PIVKA-II、D-bil、AST、ALT）、治療、予後

13. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスクおよび利益

(1) 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク

本研究は既存の情報を対象とする研究であるため、研究対象者に特定の負担やリスクは生じない。

(2) 研究対象者に直接もたらされる利益

本研究へ参加することによる研究対象者への直接の利益は生じない。

14. 研究対象者等の経済的負担または謝礼

本研究は既存の情報を対象とする研究であるため経済的負担は生じない。また研究対象者への謝礼はない。

15. 重篤な有害事象が発生した際の対応

本研究は既存の情報を対象とする研究であり、研究対象者に重篤な有害事象が生じる可能性はないため、特に対応を定めない。

16. 本研究によって生じた健康被害に対する補償

本研究は既存の情報を対象とする研究であり、研究対象者に健康被害が生じる可能性はないため、補償については特に定めない。

17. 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

本研究は医療行為を伴わないため、特に対応を定めない。

18. 研究により得られた結果等の取り扱い

本研究で得られる結果は、研究対象者の健康状態等を評価するための情報としての精度や確実性が十分でないため、原則として結果は開示しない。なお、偶発的に、研究対象者等の生命に重大な影響を与える結果が得られた場合は、香川大学医学部倫理委員会に報告し、研究対象者への開示についてはその決定に従う。

19. 研究対象者等およびその関係者からの相談等への対応

研究対象者等およびその関係者からの相談等には下記の窓口にて対応する。

主幹機関の相談窓口

住 所：文京区後楽 1-1-5 水道橋外堀通ビル 4 階

施設名：公益社団法人日本小児科学会 事務局 新生児委員会担当

電 話：03-3818-0091 FAX：03-3816-6036

E-mail：jps-pmed@jped.s.or.jp

20. 試料・情報の保管および廃棄の方法

(1) 本研究で取り扱う試料・情報の保管責任者

公益社団法人日本小児科学会 事務局 新生児委員会 飛弾 麻里子

(2) 試料・情報の保管場所

本研究で収集された情報のうち、紙に記載されたものについては公益社団法人日本小児科学会事務局内の鍵のかかるキャビネットに保管する。公益社団法人日本小児科学会事務局、インターネット接続のないパスワード管理されたPC内に保存する。バックアップは暗号化されたファイルとしてUSBメモリ内に保存し、香川大学小児科医局内の鍵のかかるキャビネットに保管する。

(3) 試料・情報の保管期間

本研究で使用した情報については、少なくとも、本研究の終了を報告した日から10年を経過した日または本研究の最終結果が公表された日から10年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。試料については、本研究の終了を報告した日から5年を経過した日または本研究の最終結果が公表された日から5年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。
上記の期間終了後は、対応表を処分した上で保管を続ける。

(4) 試料・情報の保管期間終了後の廃棄方法

情報の廃棄を行う必要が生じた際、紙に記録された情報は機密書類として所定の方法で処分する。電子データについては電子的に消去する。

21. 研究機関の長および倫理委員会への報告内容および方法

- (1) 研究の進捗状況および研究の実施に伴う有害事象の発生状況を、倫理委員会および研究機関の長に文書により年1回報告する。
- (2) 研究を終了（中止の場合を含む）した場合、その旨および研究の結果概要を、倫理委員会および研究機関の長に文書により研究終了後速やかに報告する。
- (3) 研究の倫理的妥当性や科学的合理性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合、研究機関の長に文書により速やかに報告する。
- (4) 研究の実施の適正性や研究結果の信頼性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合、研究機関の長に文書により速やかに報告する。
- (5) 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点または研究の実施上の観点において重大な懸念が生じた場合、研究機関の長に文書により速やかに報告する。

22. 実施計画書等の変更

実施計画書や情報公開文書の変更（改訂）を行う場合は、変更内容について香川大学医学部倫理委員会の承認を得る。

23. 研究に関する情報公開の方法

(1) 公開データベースへの登録

本研究は公開データベースへの登録は行わない。

(2) 研究の結果の公表

研究代表者・研究分担者は本研究の成果を日本小児科学会誌に掲載される委員会報告及び論文、関連学会等において発表することにより公表する。

24. 研究に関する業務の委託

本研究では研究に関する業務の委託は行わない。

25. 試料・情報の将来の研究利用または他の研究機関への提供の可能性

本研究において得られた試料や情報のうち、あらかじめ文書で同意を得られたものについては、将来別の医学研究に二次利用する目的で「試料・情報の保管および破棄の方法」で定めた保存期間を超えて保存する。二次利用もしくは他の研究機関へ提供は、必要が生じたときにその内容に

ついて倫理審査委員会での承認を得た後に行う。

26. モニタリングおよび監査の実施体制および実施手順

本研究ではモニタリングおよび監査を実施しない。

27. クリニカルデータマネジメントの実施体制および実施手順

本研究ではクリニカルデータマネジメントを実施しない。

28. 本研究の資金源等および利益相反について

(1) 資金源等について

本研究の実施主体である公益社団法人日本小児科学会は、小児科学に関する研究と小児医療との進歩、発展をはかるとともに会員相互の交流を促進し、小児医療の充実、子どもの健康、人権および福祉の向上、さらにこれらを社会へ普及啓発することを目的とする。本法人は、会費収入により運営している。本研究は本法人の運営資金より供出された資金によって実施される。

(2) 利益相反について

本研究の研究者には開示すべき利益相反はない。

29. 参考資料・文献一覧

- 1) 白幡聡ら. 日児誌. 2011;115(3):705-12.
- 2) Takahashi D et al. Pediatr Int. 2011;53:897-901.
- 3) 早川昌弘ら. 日児誌. 2021;125(1):99-101.
- 4) 日本小児科学会. 日児誌. 2022;126(1):120-1.
- 5) Hand I et al. Pediatrics 2022;149: e2021056036.