

200401344A

厚生労働科学研究費補助金

小児疾患臨床研究事業(若手医師・協力者活用等に要する研究)

小児・新生児におけるフェンタニルの用法・用量の確立と、
有効性・安全性の評価

平成16年度研究報告書

分担研究者 木内 恵子

平成17(2005)年3月

厚生労働科学研究費補助金
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業（臨床研究実施チームの整備）

小児・新生児におけるフェンタニルの用法・用量の確立と、
有効性・安全性の評価

平成16年度研究報告書

分担研究者 木内 恵子

平成17(2005)年3月

目 次

研究報告書

小児・新生児におけるフェンタニルの用法・用量の確立と、有効性・安全性の評価

(臨床試験実施チームの整備) (H14ーチーム (小児) -004)

分担研究者 木内 恵子

研究要旨	1
A. 採択された効果的医療技術の確立推進臨床研究事業での研究概要	1
①小児の手術麻酔におけるフェンタニルの適正な用量の把握と 術中・術後の有効性・安全性の評価	1
②多施設ランダム化比較対照試験「難治性てんかんWest症候群に対する ゾニサミド単剤療法の有効性、安全性および長期予後に関する研究」	2
③「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管閉存症の発症予防を目的とした、 インドメタシン低用量持続投与の多施設共同無作為割り付け二重盲検比較試験」	2
④多施設共同ランダム化比較試験「良性乳児けいれんの発作群発に対する 少量カルバマゼピンの有効性・安全性に関する研究」	2
⑤「小児のステロイド誘発性骨粗鬆症における 骨粗鬆症治療薬の有用性・安全性に関する検討」	3
B. 採択された効果的医療技術の確立推進臨床研究事業での研究実績	3
①小児の手術麻酔におけるフェンタニルの適正な用量の把握と 術中・術後の有効性・安全性の評価	3
②多施設ランダム化比較対照試験「難治性てんかんWest症候群に対する ゾニサミド単剤療法の有効性、安全性および長期予後に関する研究」	5
③「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管閉存症の発症予防を目的とした、 インドメタシン低用量持続投与の多施設共同無作為割り付け二重盲検比較試験」	7
④多施設共同ランダム化比較試験「良性乳児けいれんの発作群発に対する 少量カルバマゼピンの有効性・安全性に関する研究」	12
⑤「小児のステロイド誘発性骨粗鬆症における 骨粗鬆症治療薬の有用性・安全性に関する検討」	14
C. まとめ	15

厚生労働科学研究費補助金
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業（臨床研究実施チームの整備）

平成16年度 研究報告書

研究要旨

臨床研究実施チームにおいて ①小児の手術麻酔におけるフェンタニルの適正な用量の把握と術中・術後の有効性・安全性の評価 ②多施設ランダム化比較対照試験「難治性てんかんWest症候群に対するゾニサミド単剤療法の有効性、安全性および長期予後に関する研究」 ③多施設ランダム化二重盲検試験「インドメタシンの早期投与による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」 ④多施設共同ランダム化比較試験「良性乳児けいれんの発作群発に対する少量カルバマゼピンの有効性・安全性に関する研究」 ⑤「小児のステロイド誘発性骨粗鬆症における骨粗鬆症治療薬の有用性・安全性に関する検討」を計画、実施している。またそれらを実施する主体として臨床試験支援室（治験管理室）の整備も継続しておこなった。

A. 採択された効果的医療技術の確立推進臨床研究事業での研究概要

① 小児の手術麻酔におけるフェンタニルの適正な用量の把握と術中・術後の有効性・安全性の評価

本研究は、フェンタニルの用法・用量、有効性・安全性等のデータを、厳格な研究計画書に基づく前向き多施設臨床研究で収集することを主要な目的とする。その遂行にあたっては、可能な限りGCPに準拠し、また薬事法改正後の医師主導型治験の制度に則って適正に行い、臨床試験ネットワークと各参加施設の体制整備を行うことも目標とする。

新生児（低出生体重児を含む）から6歳以下の小児患者を対象としてフェンタニルを全身麻酔の補助として使用した際の、至適投与量・有効性・作用時間の確認と、安全性の評価、また可能な症例ではフェンタニルの血中濃度を測定

して薬物動態を検討する。安全性は麻酔導入時、及び麻酔維持中に鎮痛薬としてフェンタニルを静脈内投与し、薬剤投与時の血行動態の変化と術後の副作用（呼吸抑制、循環抑制、悪心嘔吐、掻痒）の有無やその程度を評価する。さらに2歳以下の児で3歳以上の小児に比べて大きな問題がないかの検討を行う。また有効性の評価としては外科侵襲時の血行動態の変化の程度を指標とする。

より質の高い臨床試験のプロトコルを作成するため、参加施設で会議を行い各施設におけるフェンタニルの使用実態や麻酔方法の現状と問題点を協議し、実際に全ての参加施設で施行可能なプロトコルを目指した。臨床試験の開始に先行して予備試験を行い、その結果や試験実施中に気づいた問題点を整理し、プロトコル作成に反映させた。また、現時点で決定しているプロトコルが実際に施行可能であるかどうかの確

認を行った。臨床研究、治験に関する院内の整備を引き続き行った。その後実際に治験を開始し12例の登録を得た。

② 多施設ランダム化比較対照試験「難治性てんかんWest症候群に対するゾニサミド単剤療法の有効性、安全性および長期予後に関する研究」

West症候群は乳児期に発症する予後不良なてんかん性脳症である。ACTH療法は現在のところ最も有効な治療法ではあるが、重篤な副作用（感染、頭蓋内出血等）が問題となる。また、ACTH療法中に脳退縮、ホルモン異常、髄液NSEの上昇が報告され、これがたとえ一過性にしても発達段階の乳児脳に悪影響を与え、長期予後を悪くする可能性は否定出来ない。近年、我々はWest症候群のゾニサミド（ZNS）の有効性を報告してきた。*本研究ではWest症候群の初発例を対象に2群に分け、ZNSとACTH療法を第1選択薬に用い、その有効性（短期）、安全性について比較検討を行い、さらに、ZNS有効例とACTH有効例の長期予後（発作、発達）についても検討する。

* Long-term response to zonisamide in patients with West syndrome, NEUROLOGY 2002;58: 1556-1559

③ 「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を目的とした、インドメタシン低用量持続投与の多施設共同無作為割り付け二重盲検比較試験」（厚生労働科学研究「超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究班—新生児臨床研究ネットワーク—」による）
脳室内出血は脳への実質障害をもたらし、

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。本研究ではこの治療法を確立するため、多施設による無作為割り付け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。在胎期間22週以後の出生体重1000g未満の超低出生体重児で静注用インドメタシンまたは偽薬の少量早期持続投与（試験薬0.1mg/kgを6時間かけて持続静注）を生後6時間以内に行う。以後24時間毎に追加の6時間持続投与を2回、24時間毎に合計3回の投与をおこなう。研究の方法として無作為化二重盲検対照比較試験を用い、超低出生体重児の重症脳室内出血の減少、1才半、3才時の発達予後の改善をエンドポイントとしたものである。

④ 多施設共同ランダム化比較試験「良性乳児けいれんの発作群発に対する少量カルバマゼピンの有効性・安全性に関する研究」

けいれん群発時の治療に関しては国内外で統一された基準はなく、けいれん重積に準じて注射薬や座薬を使用することが一般的であった。良性乳児けいれんの症例における最近の我々の検討で、けいれん重積に対し一般的に第一選択として用いられるジアゼパムが効きにくいこと、内服薬であるカルバマゼピンが、他の薬剤でけいれん群発がおさまらなかった良性乳児けいれんの患者において少量ですみやかに群発をおさえることが判明した。カルバマゼピンは、現在局在関連てんかんに広く使用されている薬物で、乳児にも安全に用いられている。そこで本研究では、良性乳児けいれんにおける発作群発時の急性期治療のひとつとして経口少量カルバマゼ

ピンを用い、現存の治療と比較してその効果を前方視的に検討する。

⑤ 「小児のステロイド誘発性骨粗鬆症における骨粗鬆症治療薬の有用性・安全性に関する検討」

ステロイドによる副作用のなかで、骨に対する影響はもっとも重要なものの一つであり、特に成長期の小児では骨粗鬆症や成長障害は大きな問題である。欧米では成人のステロイド投与患者に対して、ビスホスホネート製剤を予防的に投与することが既にガイドラインとして示されているが、小児患者については、その有効性について明らかでない点が多い。また、従来から行われている活性型ビタミンDを用いた治療法は、その効果が十分でないことも多い。そこで、本研究では、ステロイドの投与量およびビスホスホネート製剤（アンドロネート）投与の方法を中心とした薬物治療の有効性・安全性を、多施設間共同の臨床研究として検討する。

B. 採択された効果的医療技術の確立推進臨床研究事業での研究実績

① 小児の手術麻酔におけるフェンタニルの適正な用量の把握と術中・術後の有効性・安全性の評価

目 的

近年、フェンタニルは手術中の麻酔や集中治療室での鎮痛、鎮静に広く用いられるようになったが、国内では小児、新生児における使用では有効性、安全性の確立や用法用量の統一がなされておらず、依然として2歳以下への投与は禁忌のままである。本研究はフェンタニルの小

児適応取得を目的として、新生児（低出生体重児を含む）から6歳以下の小児患者を対象としてフェンタニルを全身麻酔の補助として使用した際の、至適投与量・有効性・作用時間の確認と、安全性の評価、また可能な症例ではフェンタニルの血中濃度を測定して薬物動態を検討することを目的とした。安全性は麻酔導入時、及び麻酔維持中に鎮痛薬としてフェンタニルを静脈内投与し、薬剤投与時の血行動態の変化と術後の副作用（呼吸抑制、循環抑制、悪心嘔吐、搔痒）の有無やその程度を評価する。さらに2歳以下の児で3歳以上の小児に比べて大きな問題がないかの検討を行う。また有効性の評価としては外科侵襲時の血行動態の変化の程度を指標とする本研究は、フェンタニルの用法・用量、有効性・安全性等のデータを、厳格な研究計画書に基づく前向き多施設臨床研究で収集することを主要な目的とする。より質の高い臨床試験のプロトコルを作成するため、参加施設で会議を行い各施設におけるフェンタニルの使用実態や麻酔方法の現状と問題点を協議し、実際に全ての参加施設で施行可能なプロトコルを目指した。臨床試験の開始に先行して予備試験を行い、その結果や試験実施中に気づいた問題点を整理し、プロトコル作成に反映させた。その遂行にあたっては、可能な限りGCPに準拠し、また薬事法改正後の医師主導型治験の制度に則って適正に行い、臨床試験ネットワークと各参加施設の治験および臨床試験実施体制整備を行うことも目標とする。

方 法

平成14年度は研究計画の立案にあたり、臨床研究、治験に関する院内の整備に着手し、班会

議を開催してプロトコル作成を開始した。安全性は麻酔導入時、及び麻酔維持中に鎮痛薬としてフェンタニルを静脈内投与し、薬剤投与時の血行動態の変化と術後の副作用（呼吸抑制、循環抑制、悪心嘔吐、掻痒）の有無やその程度を評価する。有効性の評価としては外科侵襲時の変化の程度を指標とする。平成15年度はさらに質の高いプロトコル作成と体制整備を目指した。医薬品機構に治験相談を行い、さらにいくつかの施設で予備試験を実施し、その結果をプロトコル作成にフィードバックした。また、各施設の倫理委員会への審査の依頼を開始した。平成16年度はプロトコルと症例報告書、その他の必要書類、患者データを入力するEDC（Electric Data Capturing）システムが完成し、全ての参加施設で倫理委員会の承認が得られた。EDCシステムの試用運行期間を設けてシステム上の問題点を指摘して改良した。薬剤部、検査部、医事課、病棟看護師など実際に治験に携わる全ての部署と綿密な打ち合わせが完了した後に、平成17年2月末より治験を開始した。進行中に施設間訪問によるモニタリング・直接閲覧等、その質の維持に必要な作業を行うための手順も決定した。治験終了後、データ集計と解析を行い、小児分野における有効性と安全性の評価を行う。また、本研究での評価方法の適切性、多施設ネットワークのあり方、クオリティーコントロールの方法等についても評価する予定である。倫理面への配慮については、可能な限りGCPに準拠し、薬事法改正後の医師主導型治験の制度に則って適正に行う。倫理委員会にプロトコルを提出し、厳密な審査を依頼した。治験の対象の適格条件を厳密にし、治験中の有害事象には十分に注意して発生時には直ちに主任

研究者、分担研究者、規制当局に報告し、評価を行えるような体制整備を行った。

結果及び考察

プロトコル、症例報告書、同意説明文書、手順書、その他の書類が完成し、体制の整備も完了した後、平成17年2月末より治験を開始した。現在平成17年3月末までに12症例を実施した。プロトコル作成段階から多施設共同の試験ということで全ての参加施設で無理なく実施可能な、実際の麻酔の現状に即したプロトコルを目指したために、今のところ円滑に実施できている。作成段階でも最も困難で時間を要したのは有効性安全性の評価方法、gradingの決定であった。本邦では小児麻酔領域の治験としては殆ど前例がないため、海外の文献や麻酔科医の経験、予備試験の結果を参考に何度も議論を重ねて決定した。現段階において得られている結果から考えると、我々に決定した評価項目やgradingではほぼ妥当なのではないかと思われる。しかし、脱落症例を減らすために最初は問題点の少ない新生児以外の症例から治験を開始しているため、まだ受胎後週数45週未満の症例では実施していない。これらの症例においては血行動態の変動も大きく、最も問題となる有害事象である呼吸抑制の頻度も高いことが予測される。同様の指標で有効性や安全性を判断してよいのかどうかは、これから症例数を重ね、様々な症例で実施した後に判断しなくてはいけない。

② 多施設ランダム化比較対照試験「難治性てんかんWest症候群に対するゾニサミド単剤療法の有効性、安全性および長期予後に関する研究」

ウエスト症候群は乳児期に発症する予後不良なてんかん性脳症である。現在、ウエスト症候群の治療にvalproic acid、benzodiazepines、zonisamide (ZNS) をはじめとする抗てんかん薬療法、ビタミンB6大量療法あるいはACTH療法が一般に試みられている。しかし、どの薬剤が長期予後を含め有効であるか十分比較検討されていないため、その治療法は国際的に統一されたものはない。

目 的

1) ウエスト症候群に対する2つの薬剤 (ZNSとACTH) による初期治療の有効性・安全性の比較 (研究I)、2) 両薬剤有効例の長期予後の比較 (研究II) である。

方 法

本研究は多施設が共同で行う前方視的なランダム化比較検討試験である。

研究I 短期治療効果

対象：選択基準 (①初発症例、②今までに無治療、③発作が発症から3日以上続いている) のすべてを満たすウエスト症候群症例である。除外基準 (①全身状態あるいは呼吸状態が悪いと判断された症例、②著明な脳萎縮のある症例、③脳出血のある症例、④ZNSを服用中あるいは服用の既往のある症例、⑤その他担当医が対象として不適切と判断した) のひとつでも該当する症例は対象から除外した。

保護者に十分な説明を行い、同意 (同意書)

を取得した後に、ホームページ (<http://nrnshiga-med.ac.jp/zwest>) を用いて症例の登録と同時に無作為に2群 (ZNS群とACTH群) に割り当てる。短期治療期間中に定期的に診察、体重測定、血圧測定、検査 (血液、尿、画像) を行い、有害事象の早期発見に努める。両群の治療プロトコールは以下の通りである

- (1) ZNS群：ZNS (商品名：エクセグラン) は1日3 - 4 mg/kg (分2) から開始し、発作が止まるまで3 mg/kgずつ4 ~ 5日毎に漸増する。治療期間は3週間とする (血中ZNS濃度を参考に、最大投与量は12mg/kg/日前後が目安)。
- (2) ACTH群：ACTH-Z (商品名：コートロシン-Z) を1回量 0.025 mg/kg、(最大1回量は0.25mg) を隔日に7回左右の臀部に交互に筋注する (2週間)。

【短期治療効果判定】

短期治療効果は治療終了時に、発作頻度および脳波変化で評価する。発作頻度は①消失、②改善 (50%以上の減少)、③無効 (50%未満の減少)、④悪化の4段階で評価した。脳波は治療開始前と治療終了時に行い、①正常、②焦点性のもてんかん波、③多焦点性のもてんかん波、④広範性の棘徐波複合、⑤hypsarrhythmia、⑥その他の6段階に分類し評価した。

研究II 長期予後

初期治療 (研究I) にて発作が2週間以上消失した症例 (消失例) を研究IIの対象とする。初期治療 (研究I) 終了後、ZNS消失例は消失時のZNS1日量を維持したまま、ACTH消失例は原則として無投薬で追跡期間に入る。有害事象の有無をチェックするため、少なくとも1 -

2ヵ月毎に診察を行い定期的（最低年2回）に血液・尿検査を行う。また観察期間中に1回は腎臓超音波検査で結石の有無をチェックする。

【長期治療効果判定】

長期予後は①発作の再発、②脳波、③発達検査（1歳半、3歳時、6歳時）、④調査時の最終発達（歩行、言語）で判定する。

倫理面への配慮として保護者への説明書を作成し、以下の点を十分説明した。

- 1) 第一選択薬で発作消失しない場合は、第2選択薬以後の選択薬剤として振り分けられなかった他方の薬剤の使用が可能である。
- 2) 本研究の成績（結果）は集計した上で報告するが、個人名が使われることはなくプライバシーは遵守する。
- 3) 本研究への参加は保護者が決定する。

発作頻度と脳波変化

症例番号	分類	振り分け群	短期効果 発作頻度	短期効果 脳波
1	潜因性	ZNS	改善	多焦点性
2	症候性	ACTH	消失	焦点性
3	症候性	ZNS	無効	多焦点性
4	症候性	ZNS	無効	焦点性
5	症候性	ACTH	無効	多焦点性

(2) 長期予後

(2) の対象はACTHで発作消失した1例（症例2）のみで、現在経過観察中である。

考 察

年間15-20例を目標としたが、現時点では5症例の登録であった。その理由として①本研究を開始するにあたり、症例登録・振り分け専用の

4) 本研究に参加しない場合も 今後の治療になんら不利益を被ることがない。

5) 本研究（研究IおよびII）中でも申立てによりいつでも中止可能である。

6) 治療中に有害事象が発生すれば直ちに適切な処置を行い、担当医が試験の継続が困難と判断した時には中止する。

結 果

(1) 短期治療効果

現時までの登録症例は5例（潜因性1例、症候性4例）で、ZNS群3例、ACTH2例に振り分けられた。全例において短期治療期間中には副作用は認めず、短期効果の結果は以下の通りである。

ホームページの作成ならび各施設での倫理委員会への答申に時間を要し、研究の開始時期が遅れた。②ウエスト症候群の症例が例年より少なかった。③同意が得られない症例があった。等である。ACTH療法は短期間の発作の抑制の観点からは最も有効な治療法ではあるが、重篤な副作用（感染、頭蓋内出血等）が問題となる。また、ACTH療法中に脳退縮、ホルモン異常、

髄液NSEの上昇が報告され、これがたとえ一過性のしても発達段階の乳児脳に悪影響を与え、長期予後を悪くする可能性は否定出来ない。近年、我々はウエスト症候群のZNSの有効性を報告してきた。本研究で治療薬である2剤（ZNSとACTH）の効果を長期的に比較することはウエスト症候群の治療を確立するのに意義がある。多施設の共同研究であり、インターネット上で症例登録と無作為に振り分けが可能となるホー

ムページを作成した。各施設で原則として倫理委員会に諮問し承諾が得られた後に本臨床研究を開始出来た。今後症例を集積していく予定である。

参加施設

本試験は多施設からなる研究班（大阪大学小児神経共同研究グループと称す）で行っている。現時点で以下の18施設が参加している。

大阪大学大学院医学研究科	小児発達医学講座
大阪府立母子保健総合医療センター	
小児神経大阪厚生年金病院	小 児 科
大阪府立病院	小 児 科
大阪警察病院	小 児 科
大手前病院	小 児 科
近畿中央病院	小 児 科
県立西宮病院	小 児 科
市立堺病院	小 児 科
市立吹田市民病院	小 児 科
市立豊中病院	小 児 科
住友病院	小 児 科
箕面市立病院	小 児 科
ポバース記念病院	小児神経科
南大阪療育園	
明和病院	小 児 科
N T T 西日本大阪病院	小 児 科
静岡市立清水病院	小 児 科

- ③ 多施設ランダム化二重盲検試験「インドメタシンの早期投与による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」（厚生労働科学研究「超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究班—新生児臨床研究ネットワーク—」による）

目 的

脳室内出血は大脳への実質障害をもたらし、その頻度は超低出生体重児（出生体重1000g未満、本邦の年間出生約2,600名）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 (IVH) と動脈管開存症 (PDA) の発症予防の効果を検討する。

方法

(I) 対象症例の選定基準

- 1) 選択基準 下記5項目のすべてを満足すること
 1. 出生体重が400g以上、1,000g未満の超低出生体重児
 2. 在胎期間22週0日以上の上出生。
 3. 在胎別出生体重基準値の標準偏差-1.99sd以上。但し24週未満は全例。
 4. 投与開始予定が生後6時間以内。
 5. 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. 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。
 2. 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
 3. 出血傾向の明らかな症例
 4. 血小板数 50,000/mm³未満の症例
 5. 壊死性腸炎 (臨床的、またはレントゲンの) の症例

6. 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
7. 母体に分娩前48時間以内にインドメタシンやプロスタグランディン阻害剤を投与した例
8. その他担当医が対象として不適切と判断した症例。

(II) インターネットを用いた登録の方法

1. 選定基準 (選択基準および除外基準) に適合するか否かにかかわらず出生体重1000g未満の症例は、後のデータ解析に備えてすべて登録を行う。
2. 登録はインターネットを用いてNeonatal Research Network のホームページ上で行う。
3. 症例登録が行われると、選定基準に該当する症例には直ちに試験薬番号の割付が行われ、インターネット上で登録者に通知される。
4. 割り付けは最小化法により、以下の層別化因子を用いて行われる。指定された試験薬が治療薬か偽薬かは登録者 (治療者) に通知されない (2重盲検法)。層別化因子: 施設、1分後アプガースコア、在胎期間、性別、出生場所 (院内、院外)

(III) 投与方法

1. 投与開始時間出生後6時間以内
2. 投与方法
持続投与方法試験薬0.1mg/kgを6時間かけて持続静注 (1回目) 以後24時間毎に追加の6時間持続投与を2回。投与終了24時間毎に合計3回の投与が終わったとき

(IV) 試験薬投与の中止

投与中止基準

- 1) 脳室内出血3度または4度が診断された症例。
- 2) 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
- 3) 出血傾向の明らかな症例
- 4) 血小板数 50,000/mm³未満の症例
- 5) 壊死性腸炎（臨床的、またはレントゲンの）の症例
- 6) 生後24時間以降で、8時間連続して尿量が0.5ml/kg/hrのエピソード
- 7) 保護者からの申し出に基づく試験の中止（中断）
- 8) その他全身状態の変化にともない、試験の継続が困難と主治医が判断したとき

(倫理面への配慮)

1. 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法を採用して、新生児に対する不利益を最大限度回避する。
2. 研究計画は新生児医学有識者によって構成

される研究諮問委員会による承認を受ける。

3. 実施については、各施設の定める臨床研究承認手続きを遵守しつつ、施設としての承認が得られた場合にのみ実施する。研究計画は参加施設の然るべき委員会(IRB等)において承認を受ける。
4. 文書による患者の保護者への説明と同意を実施する。

結果及び考察

平成11年11月に開始し平成15年9月までの47ヶ月間に出生体重1000g未満の症例が860例登録された。そのうち同意の項目以外の選択条件に718例が合致し、そのうち除外条件が存在しなかった601例について試験参加の同意の得られた469例(54.6%)が試験にエントリーされた。その後164例は試験中止条件に該当して試験薬投与を中止した。現時点では新規登録を終了し、登録症例の修正年齢1才半、3才の発達予後評価を逐次行っている。

1. 臨床試験参加施設

以下の21施設が参加した。

大阪府立母子保健総合医療センター	新生児科	松戸市立病院	新生児未熟児科
大阪市立総合医療センター	新生児科	倉敷中央病院	周産母子センター
群馬県立小児医療センター	新生児集中治療科	高槻病院	小児科
長野県立こども病院	新生児科	東京医科大学病院	小児科
埼玉医大総合医療センター	小児科	J A 尾道総合病院	小児科
京都府立医科大学	小児科	旭川厚生病院	小児科
大分県立病院	新生児科	都立墨東病院	新生児科
千葉市立海浜病院	小児科	都立豊島病院	小児科
埼玉県立小児医療センター	新生児科	群馬大学附属病院	小児科
熊本市市民病院	新生児科	鹿児島市立病院	周産期医療センター
自治医科大学附属病院	小児科		

2. 施設別登録数（平成11年11月～平成15年9月）

HOSPITAL	登録数	エントリー数	中止数
大阪府立母子保健総合医療センター	108	78	31
大分県立病院	67	53	32
大阪市立総合医療センター	110	48	16
長野県立こども病院	48	33	5
熊本市市民病院	87	32	3
東京都立墨東病院周産期センター	43	32	6
埼玉県立小児医療センター	46	30	12
群馬県立小児医療センター	54	24	14
高槻病院	35	24	8
旭川厚生病院	32	23	2
京都府立医科大学	32	18	9
群馬大学附属病院	28	13	5
千葉市立海浜病院	55	10	4
倉敷中央病院	12	10	4
自治医科大学附属病院	26	9	6
J A 尾道総合病院	10	8	2
埼玉医科大学総合医療センター	21	8	1
東京医科大学病院	19	6	2
鹿児島市立病院	16	5	2
都立豊島病院	5	5	
松戸市立病院	6	1	

3. 症例登録の推移

○エントリー状況について

NRN独自で開発したインターネット登録システムを用いておこなった。本研究班におけるエントリー率（エントリー症例/登録対象症例数）は60%前後で、同意取得率は研究開始当初60%前後、以後80%前後であった。また、インターネット登録、自動割付システムはほとんどトラブルなく非常に有効で信頼できるものであり治療群、対象群に偏りなく振り分けが行われていた。

○有害事象について

中止登録もインターネットにて、ホームページを通じて行われた。中止理由は、プラセボ投与時の動脈管開存また試験薬（実薬）に関係した薬理作用に基づくもの（乏尿等）との関係がほとんどであった。

○死亡症例について

治療群 18例 対象群 24例であった。

特にこの試験において死亡率の増加は認めなかった。

○患者背景

	治療群 (235)	対照群 (234)
在胎期間	26.0±1.5	26.1±1.6
出生体重	775.0±130.0	784±139.8
男子	105	105
院内出生	190	190
単胎	189	188
SGA<-1.5	28	30

○プライマリーエンドポイント

	治療群	対照群
IVH I度	25	18
IVH II度	14	17
IVH III度	4	13
IVH IV度	11	19
死亡	18 (7.7%)	24 (10.3%)

	治療群	対照群
IVH III, IV度	15 (6.4%)	32 (13.7%)
IVH I, II度, なし	220	202

P = 0.01

	治療群	対照群
PDA	75	125 (53.4%)

<0.001

本研究は新生児臨床研究ネットワークにて行われた。そこで開発されたインターネットによる登録システム、および割付システムは非常に有効かつ信頼できるものであった。登録症例の症例調査票の回収率は100%であった。プライマリーエンドポイントに関しては、海外での発表と同様に、インドメタシンの重症脳室内出血予防効果、動脈間開存症発症予防効果が認められた。セカンダリーエンドポイントである運動

神経発達などの長期予後評価は現在継続中である。

日本の新生児医療は新生児死亡率などを比べてみても世界的にもトップレベルにあると自負できるものであるが、今まで海外に向けてその事実がなかなか認められてこなかった。今回この無作為対照比較試験の実施および結果を国内外の学術誌に公表することにより日本の新生児医療のレベルが再認識される。

(The 2005 Pediatric Academic Societies' Annual Meeting in Washington, DC, May 14-17にて発表予定)

新生児臨床研究ネットワークのシステムは、新生児医学だけでなく、他の領域においても臨床研究に役立てることができうる安定性、信頼性を十分に確認できた。さらに今後は、新生児医療に必要でかつ生命予後および神経学的予後に大きく影響を及ぼすと考えられる課題につきこのノウハウを利用しつつRCTを行っていきたい。

4. 発達予後フォローアップについて

エンドポイントとしての1才半、3才時の発達予後評価の症例数（フォローアップ症例数）は平成14年度までに197例の対照症例が発生した。各施設におけるフォローアップ状況の調査、確認を行い、新版K式による発達検査の施行できない施設においては、新生児臨床研究ネットワークから心理検査員を派遣し、検査を実施した。平成15年度は71例、計268例がフォローアップの対象症例となった。現在結果を集積中である。

④ 多施設共同ランダム化比較試験「良性乳児けいれんの発作群発に対する少量カルバマゼピンの有効性・安全性に関する研究」

目 的

けいれん群発時の治療は海外、国内とも現在まで統一された基準はなく、けいれん重積に準じて注射薬や座薬を使用することが一般的であった。しかし良性乳児けいれんの症例における最近の検討では、けいれん重積に対し一般的に第一選択として用いられるジアゼパムがほぼ無効であること、けいれん群発時に用いられる従

来の注射薬や座薬ではおさまらない症例が存在すること、内服薬であるカルバマゼピンが他剤無効例において少量ですみやかに群発をおさえる可能性があることがわかってきた。カルバマゼピンは、現在局在関連てんかんに広く使用されている薬物で、乳児にも安全に用いられている。そこで本研究では、良性乳児けいれんにおける発作群発時の急性期治療として経口少量カルバマゼピンを用い、現存の治療と比較してその効果を前方視的に検討することを目標とした。

方 法

(1) 経口少量カルバマゼピンの有効性の後方視的検討

良性乳児けいれんの多施設における症例で、後方視的に治療薬投与時刻と発作間隔が明確に確認できる症例のみを解析し、発作群発に対するカルバマゼピンの有効性を確認する。

(2) カルバマゼピン初回内服後早期の薬物動態の検討

カルバマゼピンは慢性疾患（てんかん発作・三叉神経痛）に対する使用しか考慮されていなかったため、これまで内服数時間以後かつ反復内服における体内動態しか報告されていない。良性乳児けいれんでは初回カルバマゼピン内服後数十分以内に群発が押さえられることが臨床的に経験されているので、前方視的試験の開始前に早期薬物動態を確認する。

(3) 経口少量カルバマゼピンの有効性の多施設共同ランダム化比較試験

カルバマゼピンと現存治療との有効性、安全性を多施設共同ランダム化比較試験で比較検討する。

結果及び考察

(1) 後方視的検討

下痢を伴わない良性乳児けいれん14例（うち8例にカルバマゼピン投与）、下痢を伴う良性乳児けいれん4例（4例ともカルバマゼピン投与）での治療効果についてまとめた。カルバマゼピン投与例は全例で発作群発が数十分以内にすみやかに停止した。カルバマゼピンは内服治療ではあるが、1回内服後に群発が完全に停止した奨励が12例中10例、残る2例も数十分以内の数回の発作後完全に停止し、従来の静注薬や座薬に匹敵あるいはそれ以上の効果が期待できた。他剤を使用した症例は、群発がおさまらない症例もあった。良性乳児けいれんの発作群発時において、経口カルバマゼピンは少なくとも有効な薬剤の1つであると考えられた。

(2) カルバマゼピンの薬物動態について

ヒトで体内薬物動態の検討を行った。文書による同意を得た医療従事者5名において、カルバマゼピン初回内服数十分以内に全員血中濃度が上昇することを確認し、カルバマゼピンを用いた前方視的試験の論理的根拠を薬理学的にも確認した。

(3) 多施設共同ランダム化比較試験による少量カルバマゼピン有効性の前方視的検討

本試験は実際の実施までに解決すべき問題点が多く、合同検討会を3回開催して協議した。

①救急時のインフォームドコンセントの取得

現在の日本では、法律で認められているアメリカと違い自主臨床試験の場合インフォームドコンセントを取得せずに試験を行うことは不可

能である。緊急時にはあるが可能な範囲で説明し文書による同意を得ることとした。

②ランダム振り分けの手段

インターネットを用いた即時振り分けとした。

③試験内容について

現時点で良性乳児けいれんの発作群発時に特に有効な治療が報告されていないことから、カルバマゼピンと比較する治療を限定することは不可能であった。また、発作群発時にまず経口薬を用いることに抵抗を感じる意見もあり、他の抗てんかん剤を用いた後群発がおさまらなかった症例を試験の対象とした。

④試験の同意説明

本試験の対象患者は休日や夜間の救急外来を受診する例が多いと考えられるが、臨床試験であるため試験責任医師が勤務時間内に説明しエントリーすることとした。

考察

本年度中の試験開始をめざしていたが、参加予定施設の最終合同検討会が年度内に開催できず、残念ながら開始は不可能であった。2005年度の開始をめざしている。

本研究は、これまで慢性疾患の対してしか使用されてこなかったカルバマゼピンをけいれん群発の屯用として使用するという全く独創的な研究である。これまで良性乳児けいれんの治療に関する前方視的研究は全く行われておらず、けいれん群発を繰り返した結果、発達予後不良の症例がたとえあったとしても後方視的に本疾患から除外されている可能性も否定できない。今後本研究が良性乳児けいれんのより良い治療のエビデンスとなるだけでなく、疾患としての「良性乳児けいれん」の本来の予後解明につな

がる可能性がある。

少量経口カルバマゼピンは、良性乳児けいれんと同家系に出現することが多い発作性運動誘発性ジスキネジアに著効するため、もし少量カルバマゼピンが本疾患において他剤と比べ有効であれば、これらの疾患の共通の原因がカルバマゼピンの作用機序（Naチャンネル）に起因する可能性が考えられ、原因解明につながる可能性がある。また、慢性けいれん性疾患は発作別に細やかな治療方針があるが、けいれん発作急性期の初期治療は原因にかかわらずほとんど一律であり、発作が数十回も群発する可能性のある本疾患において、急性期に有効な疾患独自の治療を確立するという意味で今後のけいれん群発時急性期治療の発展にもつながる可能性がある。

今年度までの研究では、カルバマゼピンが良性乳児けいれんの発作群発時に有効な薬剤のひとつであることの確認しかできなかった。カルバマゼピン内服が他の抗てんかん剤と比較して有効であるかどうか、今後前方視的比較試験を開始しぜひ結論を出したいと考える。

⑤ 「小児のステロイド誘発性骨粗鬆症における骨粗鬆症治療薬の有用性・安全性に関する検討」

ステロイドの投与量およびビスホスホネート（アンドロネート）投与のタイミングを中心とした薬物治療の有効性・安全性を検討する。

方 法

1. 研究の種類・デザイン

多施設共同無作為割り付け比較試験

2. 研究のアウトライン

A群；（アルファカルシドール+ビスホスホネート）

原疾患の治療薬+アルファカルシドール+ビスホスホネート

B群；（アルファカルシドール）

原疾患の治療薬+アルファカルシドール

3. 試験薬の用法、用量、投与期間

体重20 kg未満；アルファカルシドール 0.25 mg/日 朝1回 2年間投与

ビスホスホネート 5 mg/2日 朝1回 2年間投与

体重20kg以上；アルファカルシドール 0.5 mg/日 朝1回 2年間投与

ビスホスホネート 5 mg/日 朝1回 2年間投与

4. 選択基準

以下のすべての基準を満たすもの

1) ステロイドを投与中で使用量が以下のいずれかの基準を満たす、

(1) プレドニゾロン7.5 mg/日を6ヶ月以上服用している患者

(2) プレドニゾロン15 mg/日以上服用している患者

(3) パルス療法施行患者においては1日投与量に換算し、プレドニゾロン15 mg/日以上となる患者

2) 継続投与が予想される患者

3) 5歳以上かつ18歳以下

5. 評価方法（エンドポイント）

1) 主要評価項目

(1) 有効性の評価

骨粗鬆症の発症抑止率

【サロゲートエンドポイント】- 2年後に評価・腰椎DEXA法による腰椎正面（L2～L4）

の骨密度の変化率

- ・骨代謝マーカー（NTx、骨型アルカリフォスファターゼ）の変化率
- ・脊椎X線像による新たな骨折の有無
- ・身長の変化率
- ・骨年齢
- ・症状の改善（疼痛）

2) 安全性の評価

有害事象、その他の臨床検査値の異常変動を投与開始前、投与4週、12週、6ヶ月、1年、1年半、2年後に評価する

結果及び考察

現在、症例の集積中であり（当センター2例、）本年の6月に全体の中間解析結果が発表される予定。

小児のステロイド骨粗鬆症に対する安全で有効な治療指針はいま確定されていない。今研究の結果、小児のステロイド骨粗鬆症に対する治療方針が示されることが期待される。

ま と め

臨床研究実施チームにおいて①小児の手術麻酔におけるフェンタニルの適正な用量の把握と術中・術後の有効性・安全性の評価 ②多施設ランダム化比較対照試験「難治性てんかんWest症候群に対するゾニサミド単剤療法の有効性、安全性および長期予後に関する研究」③多施設ランダム化二重盲検試験「インドメタシンの早期投与による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」④多施設共同ランダム化比較試験「良性乳児けいれんの発作群発に対する少量カルバマゼピン

の有効性・安全性に関する研究」⑤「小児のステロイド誘発性骨粗鬆症における骨粗鬆症治療薬の有効性・安全性に関する検討」の体制を整えた。

①については、研究計画書の作成に関しての予備試験を行い、その結果あるいは試験実施中における問題点を整理し、プロトコル作成に反映させ、施行可能であるかどうかの確認を行った。実際治験として実施し、12例の参加があった。

②については、登録症例のさらなる蓄積と臨床試験実施体制の強化を、現在倫理委員会でも継続審査中。現時点での登録症例数は5例、短期効果ならびに安全性（副作用）を逐次モニタリング中である。

③については、平成11年11月に開始し平成15年9月までの47ヶ月間で、新規登録を終了し、安全性についてのモニタリングを続行しつつ、登録症例の修正年齢1才半、3才の発達予後評価を逐次行っている。またプライマリーエンドポイントに関し、分析をおこない重症脳室内出血発症について統計学的に有意差をもって、予防効果が認められた。

④については、各施設との意見の統一や協力体制の検討、プロトコル整備、ランダム振り分けの実際の手段の検討、倫理委員会への申請準備など実際の立ち上げに関する業務を遂行中である。

⑤については、多施設間共同の臨床研究であり、当施設の予定症例数は4例のところ2例がエントリーされ、継続中である。

また、上記研究を実施、支援する主体として、1. 課題研究において成果を収める。2. 大阪府立母子保健総合医療センター各科の治験を援助・推進する。3. 臨床試験実施体制を確立する。

4. 治験管理室を育成強化する。ことを目的として臨床研究支援室の体制整備（具体的には、対象患者への説明補助、データ整理、患者の追跡など）を継続しておこなった。

論文発表；

- ・平野慎也・超低出生体重児におけるインドメタシン低用量持続投与による脳室内出血及び動脈管開存症発症予防の臨床試験について・大阪府立母子保健総合医療センター雑誌・第20巻第1号、2004年、P8 - P12
- ・平野慎也 超低出生体重児におけるインドメタシン低用量持続投与による脳室内出血及び動脈管開存症発症予防の臨床試験・小児外科・Vol.36 No7 P886 - P891
- ・Yanagihara K, Terada H, Imai K. Carbamazepine can be an effective drug against repetitive seizures. (Epilepsia Supplement, in Press)

学会発表

- ・新生児多施設臨床試験におけるネットワークコーディネーション-新生児多施設臨床試験を終了して
小児臨床薬理学会 2003.9. 26 高槻
- ・新生児臨床研究ネットワークの取り組み
日本臨床薬理学会 2003.12. 12 東京
- ・新生児臨床試験ネットワーク（脳室内出血予防班）における問題点と課題
第40回日本周産期・新生児医学会
2004.7. 13

・良性乳児けいれんの発作群発時には少量カルバマゼピン内服が有効である。

第46回日本小児神経学会（2004、東京）

・けいれん群発急性期におけるカルバマゼピン少量内服の有用性の検討 —初回投与後の薬物動態について—

第38回日本てんかん学会（2004、静岡）

・Efficacy of low dose Carbamazepine on the cluster of seizures in benign infantile convulsions.

25th International Epilepsy Congress (2003, Lisbon)