

治験の実施に関する研究[フェノバルビタール]

所 属 神奈川県立こども医療センター新生児科
研 究 者 猪谷泰史
研究期間 平成17年2月～平成19年3月

研究要旨

静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性・安全性に関する研究

1.目的

静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性と安全性を検討する。併せて、本治験薬の血中濃度と有効性・安全性の関係も検討する。

2.方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験

3.結果

5名の患者に治験薬を投与した。詳細については別紙のとおり。

症例 4 KNG01

在胎 34週5日 出生体重 2121g 男児

院外出生 Apgar score 3/4(1分/5分)

母体合併症 なし

母体薬剤 なし

産科合併症 切迫早産・前期破水 で緊急母体搬送

児既往歴 なし 児合併症 重症新生児仮死

発症 日齢1 治験薬投与 日齢1 治験薬投与回数 7

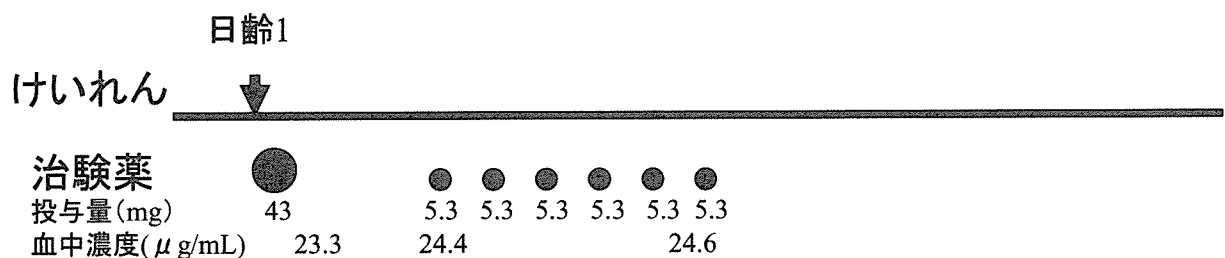
けいれん発作型 ミオクローヌス(脳波異常なし)

けいれんの原因 低酸素性虚血性脳症(CT・MRI異常なし)

けいれんの停止 日齢1

退院時処方 なし

経過 症例4 体重2121g 日齢1 低酸素性虚血性脳症



○脳波 ○CT・MRI

合併症 新生児仮死

有害事象 体温・血圧の低下傾向(未熟性に加え治験薬による鎮静が加わったためか、

翌日沐浴時に低体温・血圧低下傾向)

投与薬剤 塩酸モルヒネ

ビクシリン

ブレカシン

逸脱: 本来1時間弱撮影されるべきDVD画像を設定を間違えて30分ほどしか撮影できなかった。

症例 5 KNG02

在胎 33週1日 出生体重 1144g 男児

院外出生 Apgar score 8/9(1分/5分)

母体合併症 なし 母体薬剤 緊急帝切で薬剤使用

産科合併症 羊水過少 児既往歴 なし

児合併症 呼吸窮迫症候群・細菌感染症・高ビリルビン血症・

5p-症候群

発症 日齢4 治験薬投与 日齢4 治験薬投与回数 8

けいれん発作型 微細発作

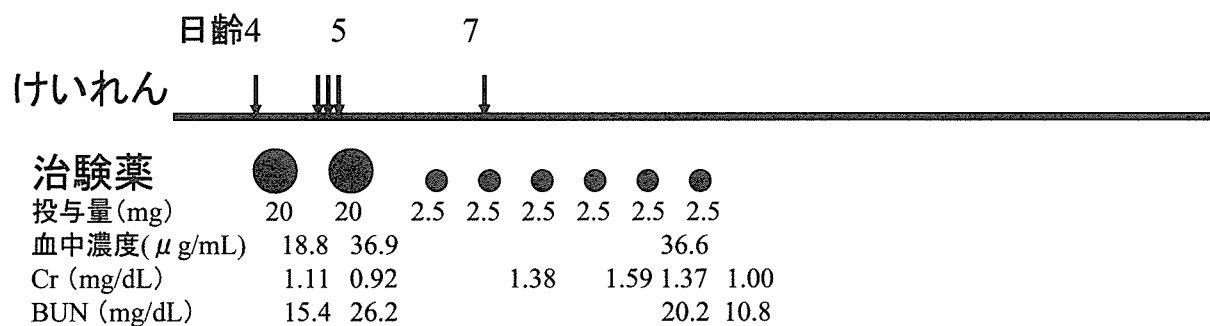
けいれんの原因 不明(推定 胎児ジストレスまたは5p-症候群に伴う

脳奇形)MRI上大脳白質容量低下, 脳室拡大

けいれんの停止 日齢7

退院時処方 なし

経過 症例5 体重1144g 日齢4 (推定胎児ジストレス)



○ MRI

(合併症)高ビ血症

動脈管開存症(5p-症候群に合併した先天性動脈間開存症) 日齢13

呼吸窮迫症候群 (有害事象) 動脈管開存症結紮術

貧血 細菌感染症 腎不全・低Na血症 CRP上昇

脳室拡大 体温上昇

(投与薬剤)多数

バンコマイシン

→ イндаシン

症例 6 KNG03

在胎 38週1日 出生体重 3122g 男児

院内出生 Apgar score 8/9(1分/5分)

母体合併症 副甲状腺機能低下症

母体薬剤 ワンアルファ(活性型ビタミンD3)

産科合併症 なし

児既往歴 なし 児合併症 低カルシウム血症

発症 日齢4 治験薬投与 日齢4 治験薬投与回数 7

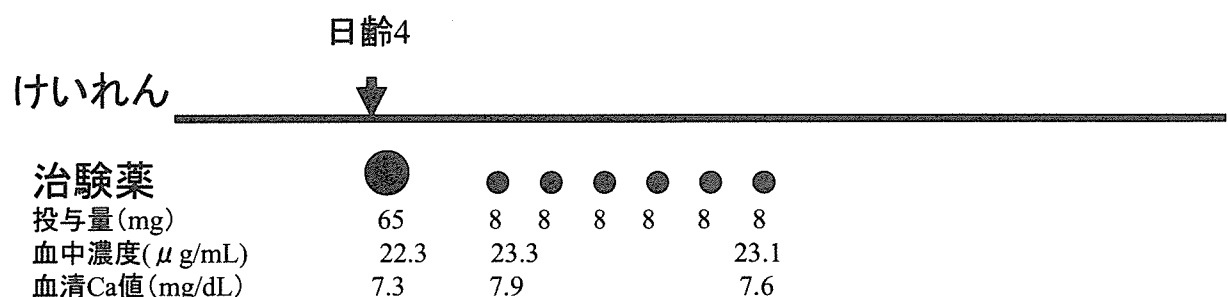
けいれん発作型 間代性(脳波 退院時異常なし)

けいれんの原因 不明(推定 カルシウム異常
カルシウム補正後もけいれん続いた)

けいれんの停止 日齢4

退院時処方 なし

経過 症例6 体重3122g 日齢4 推定カルシウム異常



○脳波○MRI

合併症 低カルシウム血症

MRSA保菌 →

有害事象

高リン・低カルシウム状態

投与薬剤 ケイツーsy

アルファロール →

カルチコール → 乳酸カルシウム →

コンクライトMg バクトロバン

逸脱: 治験薬投与開始時の患者録画において、およそ投与開始より1時間録画しなければならぬところ、治験薬投与起因痙攣状態を録画したため、それに続く薬品準備時間の15分間が無駄となり、撮影時間が少なくなりました。

症例 7 KNG04

在胎 41週1日 出生体重 3178g 男児

院外出生 Apgar score 3/3(1分/5分)

母体合併症 なし

母体薬剤 アトニン

産科合併症 羊水混濁

児既往歴 なし 児合併症 重症新生児仮死

胎便吸引症候群・心不全

発症 日齢2 治験薬投与 日齢2 治験薬投与回数 4

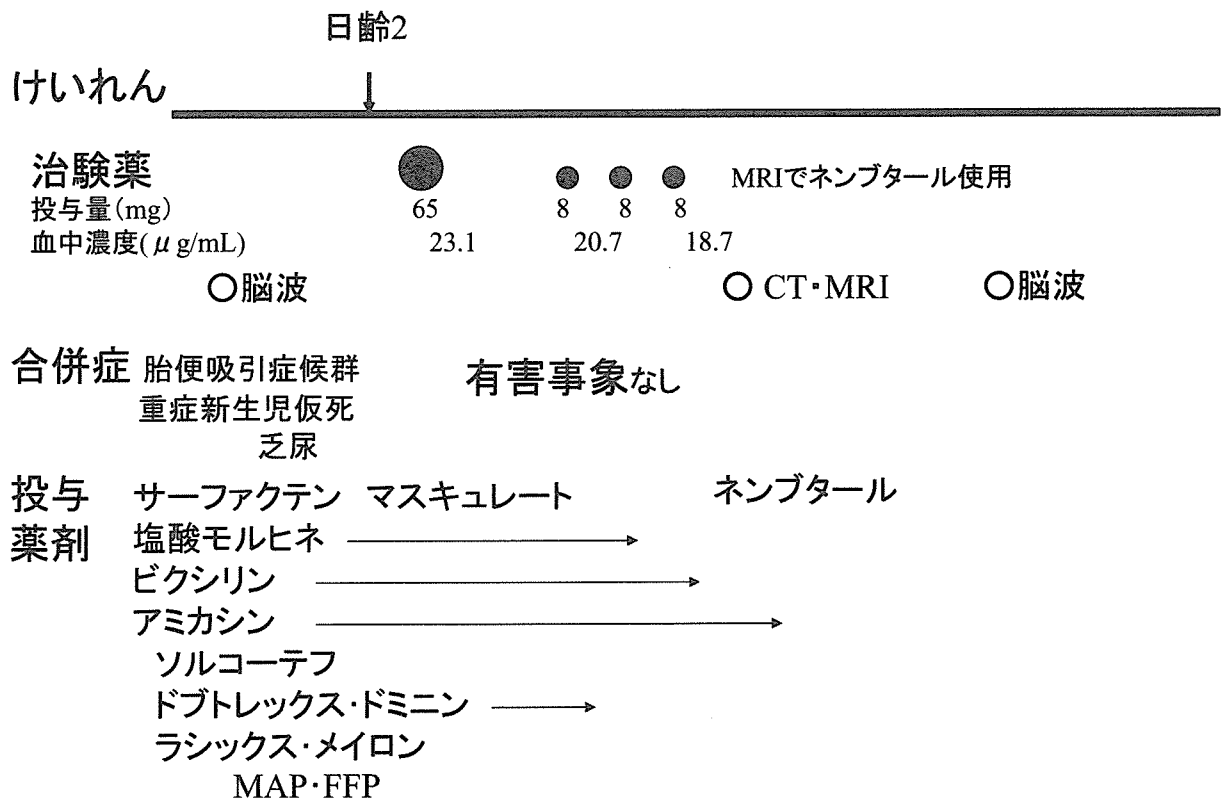
けいれん発作型 微細発作(入退院時脳波異常なし)

けいれんの原因 低酸素性虚血性脳症(CT・MRI異常なし)

けいれんの停止 日齢2

退院時処方 なし

経過 症例7 体重3178g 日齢2 低酸素性虚血性脳症

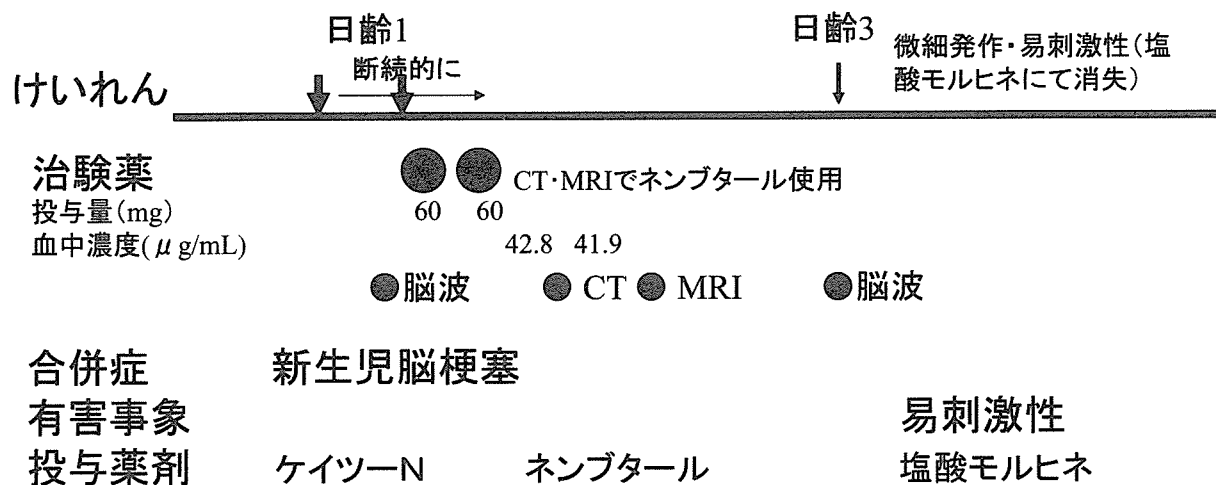


症例 9 KNG05
 在胎 38週3日 出生体重 2982g 女児
 院外出生 Apgar score 9/10(1分/5分)

母体合併症 なし
 母体薬剤 予定帝切で使用
 産科合併症 なし
 児既往歴 なし 児合併症 新生児脳梗塞

発症 日齢1 治験薬投与 日齢1 治験薬投与回数 2
 けいれん発作型 強直性・片側間代性・微細発作(投与前脳波で右半球にデルタバースト頻発, 背景脳波で右半球連続性低下。投与後発作時脳波消失。日齢3発作時脳波なし)
 けいれんの原因 新生児脳梗塞(CT・MRIにて右半球中大脳動脈皮質枝領域の広範な脳梗塞)
 けいれんの停止 日齢3
 退院時処方 なし

経過 症例9 体重2982g 日齢1 新生児脳梗塞



口頭同意によるDVD録画開始と約15分間の録画時間のずれ
 患者の父に、投与開始日(2月14日)に治験前同意取得をする際、口頭で同意を取得した後すぐにDVD録画を開始してしまった。約15分後に文書同意取得後、直ちに治験薬投与を開始した。このため、録画時間が投与開始15分前より約1時間程度となり、終了時間も15分程度早く終了してしまった。

治験の実施に関する研究〔フェノバルビタール〕

所 属 熊本市立熊本市市民病院新生児科

研究者 近藤 裕一

研究期間 平成 17 年 2 月～平成 19 年 3 月

分担研究者

なし

研究要旨

医師主導治験において静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性に関する研究：第Ⅲ相臨床試験。

1.目的

静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性を検討する。

2.方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験。

3.結果

1)医師主導治験を実施する体制の整備を院内に整備した。

①新生児集中治療室（NICU）を 15 床有し、新生児痙攣の検査・治療が可能である。

②小児科医が 10－12 名勤務し、うち 7 名は小児科専門医である。

③新 GCP 下の小児治験の経験がある。

④治験審査委員会、治験管理室があり、新 GCP に沿った治験を行うことが可能である。

⑤静脈用フェノバルビタールの血中濃度測定は、当院薬剤部にて従来よりルーチン業務として、TDX にて行っており、緊急時の測定も可能である。

2)本治験の経過

①院内の IRB において、平成 17 年 7 月 13 日に、本治験の実施が承認された。

②静脈用フェノバルビタールを提供するノーベルファーマ株式会社と、平成 17 年 6 月 30 日に契約を締結した。

③CRC 業務委託の契約を、株式会社熊本メディスと、平成 17 年 9 月 21 日に、締結した。

④静脈用フェノバルビタールの当院への到着は平成 17 年 11 月 24 日であった。

⑤対象症例 治験対象数 8 例

⑥過去の新生児痙攣の入院数から、目標治験症例数を 8 例としたが、治験は実施できなかった。

4.考察

治験が実施できなかった原因として、以下のことが考えられた。

1) 県の出生数の減少および当新生児科の入院数が減少した。

県の出生数の減少に加えて、平成 14 年 10 月に熊本大学附属病院に、NICU3 床、平成 15 年 11 月に福田病院に NICU6 床（平成 18 年 4 月 9 床に増床）が開設され、熊本県の新生児医療の機能分担が可能となった。当院は、超低出生体重児と心臓外科疾患、小児外科疾患を担っている。

平成(年)	12 年	13 年	14 年	15 年	16 年	17 年	18 年
熊本県の出生数	17262	16960	16839	16339	16313	15645	未
新生児科総入院数	590	544	527	463	412	342	309

2)他の治療法の実施が除外項目となった。

平成18年1月から平成19年2月までの13ヶ月間の新生児痙攣は以下の6例であった。
重症仮死の3例には、脳低温療法を施行した。呼吸管理中の鎮静も最近ルーチンとなってきた。このような当科での治療法の変遷が、本治験では除外項目であった。

3)新しい薬剤に対して家族の不安が強く同意が得られなかった。

重症仮死の双胎児は、事前説明で断られました。
仮死の原因は、母体の全身麻酔による sleeping baby であり、新生児に痙攣は起こらなかった。

	出生体重	転帰*	説明対象にならなかった理由
1	2410 g	未回復	重症新生児仮死で出生し、脳低温療法施行中に痙攣あり。
2	2838 g	未回復	重症新生児仮死で出生したため、脳低温療法施行した。
3	3188 g	回復	前医にてワコピタール坐薬、ホリゾン、ドルミカム投与されていた。
4	3416 g	回復	胎便吸引症候群で人工呼吸管理の鎮静にドルミカム投与中に痙攣が発症した。
5	3352 g	回復	生後5日目に痙攣あり小児科病棟に入院。診療科、病棟が異なるため説明せず。入院後、痙攣なし。
6	3626 g	未回復	重症新生児仮死で出生したため、脳低温療法施行した

5.結論

当熊本市立熊本市民病院には医師主導型治験の実施の体制が備わった。
治験体制が備わった後に新生児痙攣症例の入院があったが、除外項目のために治験は実施できなかった。

6.研究発表

なし。

7.その他

なし。

治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]

所 属 国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科
研 究 者 中村知夫
研究期間 平成 17 年 2 月～平成 19 年 3 月

分担研究者

- (1) 国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科 伊藤裕司
- (2) 国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科 伊藤直樹
- (3) 国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科 藤永英志

研究要旨

医師主導治験において静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性に関する研究：第Ⅲ相臨床試験。

1.目的

静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性を検討する。併せて、本治験薬の血中濃度と有効性・安全性の関係も検討する。

2.方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験。

3.結果

初年度年は臨床試験を行う準備期間としてプロトコルの確定、施設間の検査法、検査試料、検査場所、検査機器、標準物質、フェノバルビタール血中濃度測定法についてアンケートを行った。研究費を用いてプロトコルにある痙攣記録のための環境の整備をおこなった。当院では、フェンタネストの医師主導型治験が既に動いていることもあり、治験審査委員会は既に過去に開催されており、現在も毎月第 3 木曜日されており、IRB 審議、承認は問題がない。治験業務標準手順書の子細について多施設間で検討中であり、今後治験相談の結果を踏まえて詳細な検討を行った。

次年度は臨床試験実施を目標としていたが、治験を実施することができなかった。その原因として、新生児が痙攣を起こしているという切迫した臨床の現場で行うために、治験調節医師と話し合いを重ねてプロトコル、治験薬概要書、症例報告書、同意・説明文、モニタリング手順書、動画の取り扱いに関する手順書などの書類の修正と、それに伴う IRB 審議、承認を繰り返し行なう必要があった。さらに、現場での治験が行えるように、治験管理室、治験薬剤師、治験看護婦、東京 CRO (株)と協議し、症例ファイルの作成、修正を行った。また、現場医師、看護師への説明、生化学検査、生理検査部への協力の依頼と治験説明を行った。当院はすべてのオーダ、記録を病院、部門各々違った電子カルテシステムで行っているため、今回の治験のために新たなシステムを構築する必要があった。治験薬搬入も終了し、実施に向けての現場での作業、数回の IRB 審議、承認、電子カルテシステムに基づく新たなインフラの整備も同時に行った。

最終年度は臨床試験実施を目標とし、新生児仮死に伴う痙攣が予想され、治験実施を考慮した症例は 2 件あったがどちらの症例も痙攣の発症はなく、実際に治験を実施することができなかった。1 件に関しては早産児、低出生体重児で、循環も不安定なためにフェノバルビタールをプロトコルに従って投与するのは困難と判断した。他の 1 件については事前説明を行ったが、親の同意を得ることができなかった。当院において実際に治験を実施することができなかった原因として、当院新生児科に入院する患者の 70%が院内出生であり、そのような患者に関しては周産期管理、出生前評価管理が十分に行われているうえに、出産時にはすべての出産に産科だけでなく、新生児科医が分娩に立ち会っており仮死後痙攣となる症例が皆無であること。成育医療センターの病院の機能上、

院外出生の多くは生後すぐの手術を必要とするがけ症例である上に、ほとんどの院外出生の症例が搬送前、搬送時にすでになんらの処置、投薬がなされており、その状況下でフェノバルビタールの治験対象となる症例が非常に限定されていたことが考えられる。また、新生児、小児に関する治験への関心、理解を得る体制が病院としても、社会的にも十分とは言えず、患者のご両親に緊急時に同意を得る本治験を行うのは非常に難しいと考えられた。実際、事前説明を行ったが症例では、説明をご両親、母方の祖母に行い、母親と祖母は薬剤師であったために治験に対して十分理解され、前向きであったが、父親は治験に対してまったく否定的であり、最終的には親の同意を得ることができなかった。

4. 考察

初年度は新生児が痙攣を起こしているという切迫した臨床の現場で事前説明、同意を問題なく親から取るかも含めてプロトコルの検討を行う必要がある。また、模擬臨床試験を繰り返し、実施時の問題点を明らかにした。

次年度は新生児が痙攣を起こしているという切迫した臨床の現場で親への臨床試験への理解、参加を促すために事前説明、同意を取る患者説明の部分と、電子カルテシステム上で逸脱なく臨床試験を行なえるかのシステム運用の部分で問題がないかの確認を行い、臨床試験の準備を行った。

最終年度では、実際治験を実施することができなかった。その理由としては、生直後の新生児が痙攣を起こしているという切迫した臨床の現場で親に臨床試験への理解と参加を促すことは容易ではなく、親への説明の際には、治験をあまり押し付けけないなどの話し方も必要と考えられた。同時に、成育医療センターとして、日ごろより新生児、小児の治験を含めた高度医療を行っていること、治験の重要性と参加を積極的に呼びかけ、それらのことで新生児、小児医療を向上させることを、市民に訴えて行く必要性も痛感した。また、治験の症例組み入れ終了後 5 日後に、生後 2 日目の院内出生児が脳梗塞のために痙攣を発症し今回の治験の対象者であり、治験を行える高度な医療機関で十分な症例数を集めるには短期間では難しいと考えられた。また、他の施設と同様容易に、痙攣の際に呼吸循環不全に陥りやすい早産児、低出生体重児では、フェノバルビタールを成熟児と同じプロトコルに従って投与するのは困難であると考えられた。

5. 結論

新生児で、夜間、休日を問わず発生することが予想される痙攣患者を治験対象とする場合には、早急なプロトコルにのっとりた治験を行うための、医師、看護師、薬剤師、看護師への理解、教育や、電子カルテを使った臨床試験のシステムを構築という表面的なことだけでなく、医療従事者が余裕を持って治験に望める現場の改革、平素からの治験対象となる患者の親への呼びかけ、意識改革も重要であると考えられた。また、同じ新生児、小児でも年齢、体重によりさまざまに違った患者の状態がありこれらを考慮してプロトコルを作成する必要がある。また、質の高い治験症例を限られた施設から集めるためには短期間の治験だけでは難しいと考えられた。

6. 研究発表

中村知夫、藤永英志、伊藤裕司、新生児の鎮痛と鎮静、周産期医学、東京医学社 周産期医学必修知識 第 6 版 2006 vol.36 増刊号 P815-817

7. その他

初年度は臨床試験を行う準備として痙攣状態、薬剤の抗痙攣作用の確認のための動画撮影、記録装置を許可を得て消耗品費を使って購入した。

静注用フェノバルビタールの治験の実施に関する研究

所 属 昭和大学医学部小児科
研 究 者 板橋 家頭夫
研究期間 平成 17 年 2 月～平成 19 年 3 月

分担研究者

昭和大学病院総合周産期母子医療センター新生児部門
水野 克巳、水谷 佳世、澤田 まどか、三浦 文宏、櫻井 基一郎、佐藤 祐子、村瀬 正彦、
宮沢 篤生、日比野 聡

研究要旨

研究期間を通じて、医師主導治験「静注用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性および安全性に関する第 III 相臨床試験」を実施のための準備、および治験導入を試みた。治験プロトコルの度々の変更で実際の治験開始体制が整ったのは、平成 18 年の半ばからであった。この間、当院の臨床試験支援センターの協力の下に、分担医師に対しては新 GCP の教育を行い、数回のシミュレーションも実施した。また、本治験に関わる他部門の担当者（薬局、検査室、看護部門）との協議を二度に亘って行った。とくに問題となったのは、フェノバルビタール血中濃度測定が、夜間や休日では困難であるという点で、検査室にはできるだけ譲歩してもらったものの、測定できない時間帯は残ったままの治験開始であった。我々の施設では、痙攣発症のリスクの高い 3 名の患者の保護者に治験の事前説明を行ったが、3 名ともに新生児痙攣を認めず治験は実施されなかった。また、別の 3 名が新生児痙攣を認めたものの、そのうち 2 名は極めて重篤で治験の対象から除外、残り 1 名も診療体制上の理由により除外された。

1. 目的

医師主導治験「静注用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性および安全性に関する第 III 相臨床試験」の実施

2. 方法

1) 準備

これまでに昭和大学病院総合周産期母子医療センターNICU に入院した新生児痙攣症例を検討した。また、当院の臨床試験支援センターの協力の下に、分担医師に対しては新 GCP の教育を行い、数回のシミュレーションも実施した。また、本治験に関わる他部門の担当者（薬局、検査室、看護部門）との協議を二度に亘って行い、想定される問題点を抽出した。

2) 治験

本治験プロトコールに準拠

3. 結果

1) 準備

- ・ 当院ではこれまで年間 5 例程度の新生児痙攣の入院があるが、多くが夜間や休日の入院であること、ときに新生児痙攣かどうか明らかでない症例もあり診断に苦慮する場合があることが示された。
- ・ 新 GCP に関する講義および講義終了後のセルフアセスメントにより、治験に関わる法冶についての理解が深まった。
- ・ 関連部門との協議で最も問題となったのが、フェノバルビタール血中濃度の測定についてであった。当院では夜間や休日の緊急検査項目に、フェノバルビタール血中濃度測定が含まれておらず、また測定担当者を常時配備することが困難である。話し合いにより、平日夜間の測定時間を 3~4 時間延長することで妥協点を見出せたが、それでも休日・深夜帯の測定の対応は困難であった。そのため、治験対象者のリクルートには時間帯などの制約を伴うこととなった。
- ・ 複数回に亘りプロトコールに準拠してシミュレーションを実施した。

2) 治験開始

- ・ 静注用フェノバルビタール治験の説明を行った 3 症例（表 1）
3 症例の保護者に対して事前説明を行ったが、新生児痙攣を発症せず、治験は実施されなかった。

症例	在胎週数・出生体重	臨床診断および経過	対応
1	在胎 41 週 3 日 出生体重 3070g (院内出生)	臨床診断：全前脳胞症・口唇口蓋裂 新生児痙攣は認めていなかったが生後 6 時間の時点で保護者に治験について説明を行ったが、その後 NICU 退院まで痙攣発症はなかった。	新生児痙攣の発症がなく、治験を実施しなかった
2	在胎 40 週 3 日 出生体重 3025g (院内出生)	臨床診断：無呼吸発作 新生児仮死なく出生。日齢 1 に反復する無呼吸発作が認められたために NICU 入院となった。当初、微細発作の可能性が否定できず、入院後 2 時間の時点で保護者に治験について説明を行ったが、微細発作である可能性は否定された。	微細発作の可能性が否定され、治験を実施しなかった
3	在胎 37 週 1 日 出生体重 2199g (院内出生)	臨床診断：13 トリソミー（全前脳胞症、口唇口蓋裂、臍帯ヘルニア、両大血管右室起始症、VSD） 新生児痙攣は認めていなかったが生後 4 時間の時点で保護者に治験について説明を行ったが、その後痙攣発症はなかった。 現在、NICU 入院中である。	新生児痙攣の発症がなく、治験を実施しなかった

・新生児痙攣発症例であったが除外された 3 症例（表 2）

3 症例が新生児痙攣を発症したが、2 例は全身状態が極度に不良であったこと、残り 1 例は診療体制の理由により、治験対象から除外された。

症例	在胎週数・出生体重	臨床診断および経過	除外理由
1	在胎 24 週 3 日 出生体重 527g (院内出生)	臨床診断：超低出生体重児、重症新生児仮死、新生児痙攣、RDS、出血性ショック、播種性血管内凝固症候群、腹腔内出血 生後 3 時間ごろよりショック状態となり、生後 4 時間に痙攣が出現した。全身状態が極めて不良で、治験から除外した。日齢 1 に死亡。	全身状態が極度に悪く、治験実施が極めて困難であったため
2	在胎 23 週 0 日 出生体重 477g (院内出生)	臨床診断：超低出生体重児、重症新生児仮死、RDS、子宮内感染、脳室内出血 (III 度)、新生児痙攣、遷延性肺高血圧症、急性腎不全、高カリウム血症、心室性頻拍症 出生時より脳室内出血を認め、生後 4 時間に新生児痙攣を認めた。脳室内出血が拡大し、乏尿、高カリウム血症およびそれに伴う心室性頻拍症を認め、全身状態が不良であったため、治験の対象から除外した。日齢 2 に死亡。	全身状態が極度に悪く、治験実施が極めて困難であったため
3	在胎 40 週 4 日 2199g (院外出生)	臨床診断：脳室内出血、右視床出血、網膜出血、新生児痙攣、出血後水頭症 日齢 1 より哺乳不良、日齢 2 に新生児痙攣を認め NICU に搬送入院となった。休日前の夕刻の入院で、プロトコールに準拠したフェノバルビタール血中濃度の測定が困難であったため、治験対象から除外した。新生児痙攣に対しては、フェノバルビタール座剤を使用し、翌日には痙攣が消失した。その後、フェノバルビタールを経口投与し痙攣はコントロールされている。	診療体制上の理由により、治験対象から除外された

4. 考察

本治験に関する最終的なプロトコールが確定し治験開始に至るまでには多くの時間を要し、我々の施設における実質的な治験期間は 1 年程度であった。結局、この 1 年間の間に

我々の施設において治験を実施できた症例はいなかった。新生児痙攣のリスクがある児の保護者に対する事前説明については、3例とも事前説明は比較的円滑に行われ、内諾を得ることが容易であった。もし、この3症例に痙攣を認めても、比較的スムーズに治験が開始されていた可能性が高いと思われる。

新生児痙攣を認めた3症例のうち、2症例は超低出生体重児で痙攣出現時の状態が極めて悪く、プロトコールに準拠した治験実施は、児の安全性の点から見ても、また、様々な治療を、緊急に行わなければならなかった状況では止むを得ないことであったと考えられる。残り1例(表2.症例3)については、体制上の問題で治験対象から除外した。これは当初から予想された事態で、休日・夜間ではフェノバルビタール血中濃度測定が困難であるという当院の診療体制に起因するものであった。つまり、入院時間帯や曜日によっては、フェノバルビタール血中濃度測定ができず、血中濃度を基にして静注用フェノバルビタールを追加投与するという安全性を担保したプロトコールを遵守することが困難であったことが最大の理由である。今後、今回の治験と類似するような、緊急性があり、昼夜を問わず治験担当以外の診療科の支援が必要な治験においては、いかにこれをサポートするかが重要な課題となると考えられる。

治験において重要なのが、治験に関わる法令や様々な手続きなどであるが、これまで分担医師の意識が必ずしも高いとはいえなかった。しかしながら、準備期間を通じて担当者の認識が深まったと思われる。本来であれば、治験に参加する意思決定がなされる前に熟知しておくべきことと考えられ、今後は、専門医試験などを通じてこの点を評価していくことも一法であると思われた。

5. 結論

静注用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性および安全性に関する第III相臨床試験が開始された。我々の施設では、痙攣発症のリスクの高い3名の患者の保護者に治験の事前説明を行ったが、3名ともに新生児痙攣を認めず治験は実施されなかった。また、別の3名が新生児痙攣を認めたものの、そのうち2名は極めて重篤で治験の対象から除外、残り1名も診療体制上の理由により除外された。今後、今回の治験と類似するような、緊急性があり、昼夜を問わず治験担当以外の診療科の支援が必要な治験においては、いかにこれをサポートするかが重要な課題である。

6. 研究発表

とくになし

7. その他

とくになし

治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]

所 属 東京大学医学部附属病院小児科
研究者 五石 圭司
研究期間 平成17年2月～平成19年3月

分担研究者

- | | |
|--------------------|-------|
| (1) 東京大学医学部附属病院小児科 | 土田 晋也 |
| (2) 東京大学医学部附属病院小児科 | 石黒 秋生 |
| (3) 東京大学医学部附属病院小児科 | 垣内 五月 |

研究要旨

新生児けいれんに対する治験の実施の研究 [フェノバルビタール] として、医師主導治験を準備し、自施設の治験審査委員会へ申請して承諾を得、症例の登録を開始した。結果的に6症例に対し事前説明を行い、4症例のご両親から承諾を得られたが、全4症例ともに新生児期間内にけいれんの発症は認められなかった。また、症例登録期間に新生児けいれんを発症した児は3症例あったが、いずれも治験実施計画書の除外基準に該当し、治験薬投与には至らなかった。結果的には新生児を対象とした治験、救急医療の現場での治験、稀な疾患での治験、1施設に集約され難い疾患での治験といった困難な状況での治験、特に医師主導治験の困難さを浮き彫りにさせる結果となった。

1.目的

フェノバルビタールは新生児けいれんに対する第一選択の抗けいれん薬として、国内外で広く使用されている薬剤である。しかし、国内で発売されているフェノバルビタールの注射剤には局所麻酔剤、溶解補助剤などの有機溶剤が添加されており、静脈内投与は不可とされている。また、これら有機溶剤の危険性についての報告もある。また、経口投与ができない小児に用いることのできる坐剤は、新生児・乳児では直腸粘膜からの吸収に個人差が大きいと、使用し難いものとなっている。このような状況下、ノーベルファーマ(株)により新たに、添加物を含まない静脈内注射用フェノバルビタールナトリウム製剤の開発が行われた背景をふまえ、「新生児けいれん」に対するフェノバルビタール静脈内注射の第Ⅲ相試験を医師主導治験として行うことを目的とする。

2.方法

1) 治験調整医師から提供された文書の検討

治験調整医師のもと、他施設の治験責任医師とも協力して①治験薬概要書、②症例報告書、③治験薬の管理に関する手順書、④監査手順書、⑤モニタリング手順書、⑥動画判定委員会の手順書、⑦動画取扱手順書を検討する。

2) 自施設の治験実施において必要となる文書の作成

治験調整医師、CROらと協議を行い、自施設における治験実施において必要となる①症例ファイル、②同意説明文書の作成、③同意の取り方に関する手順書を作成する。

3) 自施設の治験審査委員会への治験申請

「静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性・安全性に関する研究」として自施設の治験審査委員会へ治験申請を行う。

4) 自施設における治験実施の体制を整える

分担研究者、臨床試験部、薬剤部、NICU病棟看護師、産婦人科病棟助産師その他、治験に携わる各部署のスタッフと連絡を取り合い、治験実施の際に必要な体制の維持、強化を重ねる。

5) 治験薬投与の症例登録を行う

新生児けいれんを発症した児が認められた場合、治験登録の対象となるかどうかを検討し、対象となると判断された場合は代諾者へ説明を行い同意を取得する。同意が得られた場合は速やかに治験

薬の投与を開始し、その結果を実施計画書に則って詳細に記録する。

事前説明同意取得の対象となる児が認められた場合は、代諾者へ文書で説明を行い同意を得る。その後、新生児けいれんが発症した場合は上記に準じて対処する。

3.結果

(1) 治験審査委員会への申請

平成 17 年 6 月 28 日、院内でのピアレビューを経て、平成 17 年 7 月 28 日に開催された IRB へ治験申請を行い、「条件付で承認する」との決定を得た。その後、主に同意取得の方法、必要書類の扱い等について、各施設の IRB から指摘された点をまとめて治験実施計画書、自施設における説明同意文書等の改善を行った。そして同年 9 月、10 月、12 月、平成 18 年 4 月に治験実施計画書の改訂、治験薬概要書の改訂、モニタリング手順書の改訂、治験分担医師の変更、説明同意文書の改訂、治験薬の管理に関する手順書の改訂等を行い、それぞれ承認を得た。

(2) スタートアップミーティング

治験実施のための準備が整ったと判断し、平成 18 年 5 月 12 日、治験責任医師、治験分担医師 2 名、治験協力医師 2 名、NICU 病棟看護師 8 名、臨床試験部治験コーディネータ 8 名、臨床試験部薬剤師 1 名、薬剤部血中濃度測定担当薬剤師 1 名、モニタリング担当者（東京 CRO）3 名計 26 名が集まってスタートアップミーティングを行った。

その際、自施設における治験の進め方についてさらに議論を進め、各部署のスタッフ間での立場の違いや負担を確認した上で、意見統一を図った。

(3) 治験登録

実施目標症例は 3 症例で、治験登録期間として平成 18 年 12 月 31 日（後に平成 19 年 2 月 28 日まで変更した）までを設定していたが、その間に最終的に治験薬投与開始となった症例は 0 例であった。上記期間中（平成 19 年 2 月 28 日まで）に自施設において新生児けいれんが認められた症例は計 3 例あった（表 1）が、けいれんが認められた時点で治験実施計画書の除外基準の「3)抗けいれん薬又はバルビツール酸系製剤が既に投与されている患者」に該当していた症例が 1 例、「治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加が不相当と判断する患者」に該当した症例が 2 例あり、いずれも治験への参加は見送られた。

また、それ以外に事前説明を行い、同意が得られた症例が 4 例、同意が得られなかった症例が 2 例あったが、いずれも新生児期にけいれんは認められず、治験開始には至らなかった。

表1 対象期間中に新生児けいれんを発症した症例

在胎週数	出生体重	けいれん発症日令	転帰	症例の詳細 治験実施に至らなかった理由
24w3d	591g	日令 2	軽快	重症仮死に伴う呼吸循環不全のため、日令 0 より PB、ミダゾラム投与していた。日令 1 に頭蓋内出血を来した。
38w5d	2398g	日令 21	軽快	出生前診断にて両大血管右室起始症と診断されていた児。出生直後、特異顔貌（眼間狭小、耳介低位、小顎症）多指趾症、関節拘縮を認め、染色体検査にて 13 トリソミーと診断された。出生直後より両親の児の受け入れが優先と考えた。
31w5d	873g	日令 0	死亡	出生前に子宮内発育遅延、臍帯ヘルニア、心室中隔欠損症を認め、羊水検査にて 18 トリソミーと診断されていた児。両親の希望で侵襲的治療は極力避け、出生後は愛護的ケアのみに努める方針となった。出生後、臍帯ヘルニアの還納術のみ行い、その後は両親と同室で観察し、日令 1 に死亡した。

表2 事前同意の対象となったが、けいれんを発症しなかった症例

在胎週数	出生体重	事前同意	事前同意の対象疾患
37w2d	1734g	あり	片側脳室拡大、PDHC 欠損症の疑い。月齢 2 にけいれん発症
41w0d	3063g	あり	脳皮質結節、結節性硬化症
39w2d	2733g	あり	片側性水頭症、Monro 孔狭窄の疑い
40w6d	2427g	あり	重症新生児仮死
40w4d	2667g	取得できず	片側性水頭症、胎児頭蓋内出血の疑い。月齢 6 にけいれん発症。
40w0d	3500g	取得できず	脊髄髄膜瘤、水頭症、キアリ奇形

4.考察

東京大学医学部附属病院においては、今回の治験の前にすでにいくつかの医師主導治験が実施されていた。そのため特に臨床試験部をはじめとして院内スタッフは経験もあり、他施設に比較すると非常に恵まれた環境で医師主導治験を準備することが出来たと思われる。それにもかかわらず、治験薬投与症例が結果的に 0 であったことは非常に残念であった。

自施設において経験した新生児けいれん症例、事前同意取得症例について解析を行ったが、今回の治験薬投与症例を増やすことは、自施設の特性と今回の治験実施計画書による限り非常に困難であったといわざるを得ない。いくつか改善できた可能性のある要因を挙げるとすると、

1) 症例登録期間の短さ

3年間の研究ということであったが、研究開始は平成 17 年 2 月であり、実質は 2 年間程度しか研究期間が得られなかった。自施設の IRB で承認が得られた後、治験実施計画書、特に説明同意取得の方法や文書内容が大幅に変更となり、なかなか症例登録を開始できず、結果的に症例登録期間が 9 か月余りしか無かった。もう少し時間的な余裕を持って治験に当たる必要があったのではないかとと思われる。

2) 新生児医療現場における今回の治験の特殊性

今回の治験は、

- 1) 救急医療の現場での治験であったこと
- 2) 「新生児けいれん」症例自体が多くはない疾患であること

- 3) 疾患の重症度は必ずしも高くはなく、一つの施設に集約されにくい疾患であること
- 4) 診断されてから治療開始までの時間的余裕が短く、診断後に両親に説明する時間的余裕が乏しいこと
- 5) キーパーソンとなる母親の体調によっては、治験の説明の前に母親が児のベッドサイドまで赴くことが困難な場合があること
- 6) 出生直後のため、まだ親子関係が十分に成立していない可能性があること
- 7) 父親だけに話をする場合、その場で判断ができない場合が多いこと

など、困難な点、特殊な点が多い治験であった。そして、これらの特殊性を十分に治験実施計画書に織り込むことができなかった。それが結果的に、自施設の IRB で承認を得た後に説明同意文書や説明同意取得の方法などを大幅に変更せざるを得なかったり、事前説明同意が得られた症例では新生児けいれんが発症せず、逆に新生児けいれんを発症した症例は治験登録ができない、といった解離が生じる要因となってしまったと考えられる。

5.結論

自施設においては結果的に、治験薬投与症例はないままに治験を終了せざるを得なかった。ただ、新生児対象の治験、救急医療の現場での治験、症例数の少ない疾患での治験、1施設に集約され難い疾患での治験、といったさまざまな困難な状況下での治験の問題点を明らかにすることができた。今回の反省を元に、今後新生児医療現場における治験を実施する上での糧とすることが今後求められることであろう。

6.研究発表

なし。

7.その他

なし。

治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]

所 属 独立行政法人国立病院機構
岡山医療センター 新生児科
研究者 吉尾 博之
研究期間 平成17年2月～平成19年3月

分担研究者

(1) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	新生児科	影山 操
(2) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	新生児科	駒沢 徹
(3) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	新生児科	竹内章人
(4) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	新生児科	中村 信
(5) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	新生児科	丸山秀彦
(6) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	新生児科	塚原紘平
(7) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	新生児科	森田啓督
(8) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	新生児科	上田優子

研究要旨

新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタールの臨床応用のため、第Ⅲ相臨床試験を行った。対象児は日齢2の男児で痙攣を主訴に入院となった。本研究目的を家族に説明し同意を得た後治験薬投与を定められたプロトコール通りに行った。その結果指定された治験期間中では明らかな有害事象もなく効果も有効と判断された。今回の治験薬は新生児けいれんに対し安全で有効であると考えられた。

1.目的

新生児痙攣は重篤な疾患であり従来から治療薬としてフェノバルビタールの有効性が考えられていたにもかかわらず、速効性のある静注用製剤が保険適応になっていないのが現状である。今回の治験薬は速効性が期待できる静注用製剤であり保険適応として使用可能になることへの臨床的意義は非常に大きい。

2.方法

静注用フェノバルビタール治験薬を用いて定められたプロトコールに従い患児に投与した。即ち日齢2に痙攣を主訴に入院となった児に対して、家族の説明同意書を得た後、治験薬 20mg/kg を静注した。追加投与の必要性を検討した後、6回の維持投与（5mg/kg）を行ない更に1週間の後観察を行った。

3.結果

治験薬1回投与により痙攣はおさまり追加投与の必要はなかった。その後5mg/kgの維持投与を計6回行い後観察に入ったが、後観察期間中も明らかな痙攣は認められなかった。プロトコールに指定された投与期間および経過観察中において効果は有効で、また治験薬との関連性のある副作用、有害事象は認められなかった。

4.考察

今回の結果は当院では1例のみであったが、経験的にフェノバルビタール自体の新生児痙攣に対する有効性の評価とも考え合わせれば、今回の結果は納得のいくものであり、期待された速効性も十分満足のいくものであった。また治験薬との明らかな因果関係を示す副作用、有害事象も認められなかったことより、新生児に対しても安全に使用できると思われるが、フェノバルビタールの血中濃度については定期的に検査する必要があると思われる。