

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

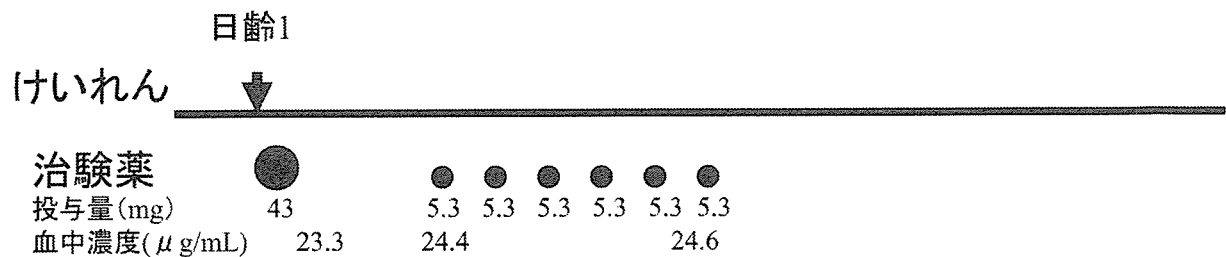
けいれん発作型 ミオクローヌス

けいれんの原因 低酸素性虚血性脳症

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

合併症 新生児仮死

有害事象 体温・血圧の低下傾向

投与薬剤 塩酸モルヒネ

ビクシリン

ブレカシン

症例 5 KING02

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

発症 日齢4 治験薬投与 日齢4 治験薬投与回数 8

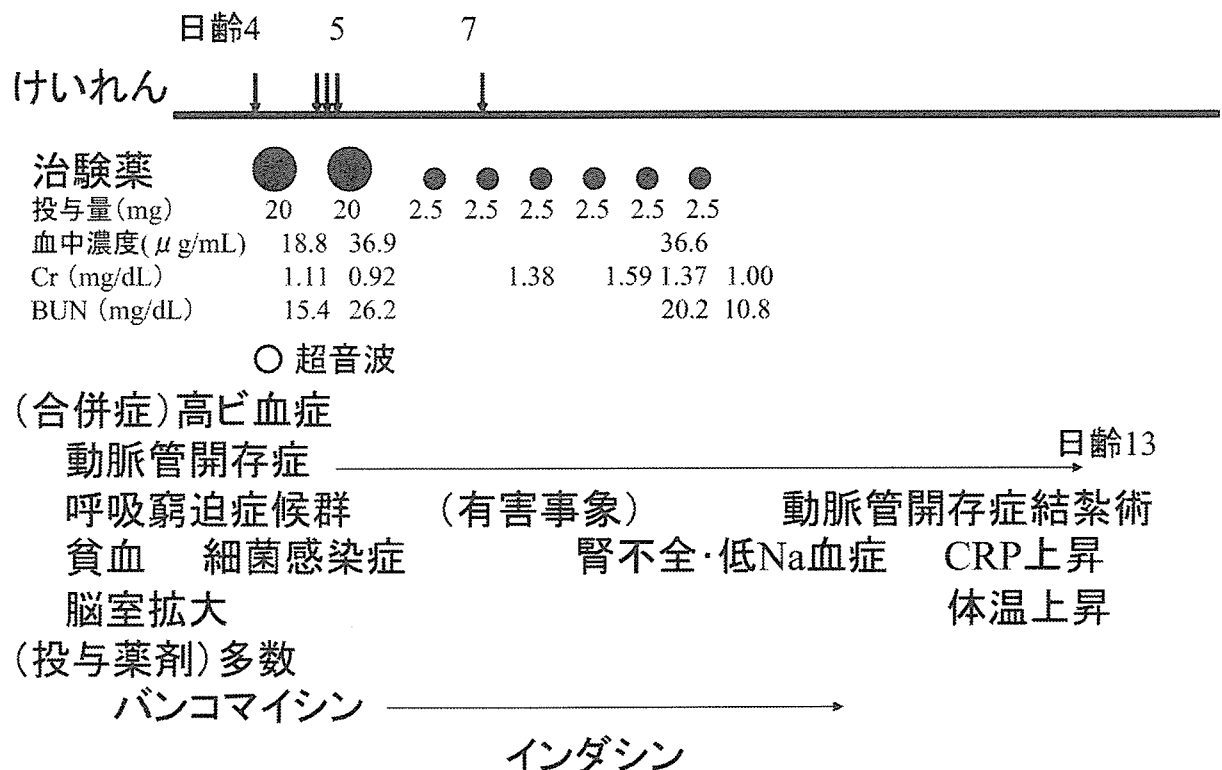
けいれん発作型 微細発作

けいれんの原因 不明(推定 胎児ジストレス)

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)



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

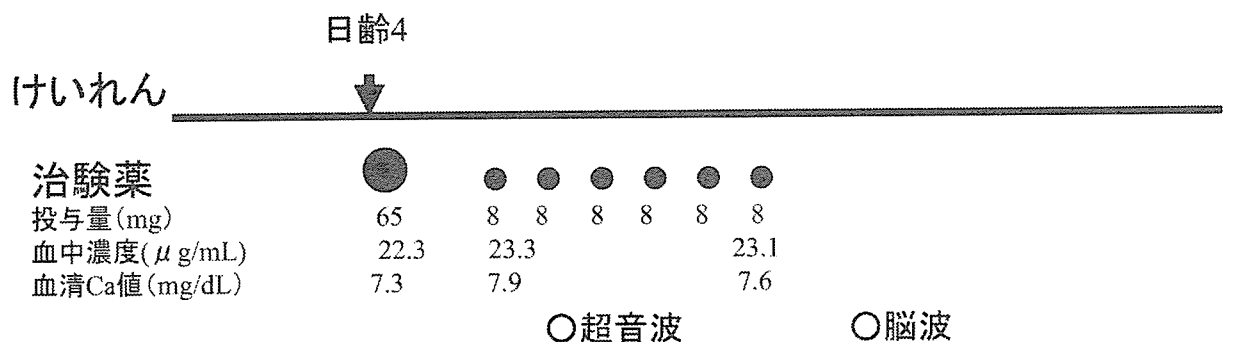
けいれん発作型 間代性

けいれんの原因 不明(推定 カルシウム異常)

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



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

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-O

産科合併症 羊水混濁

児既往歴 なし 児合併症 重度新生児仮死

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

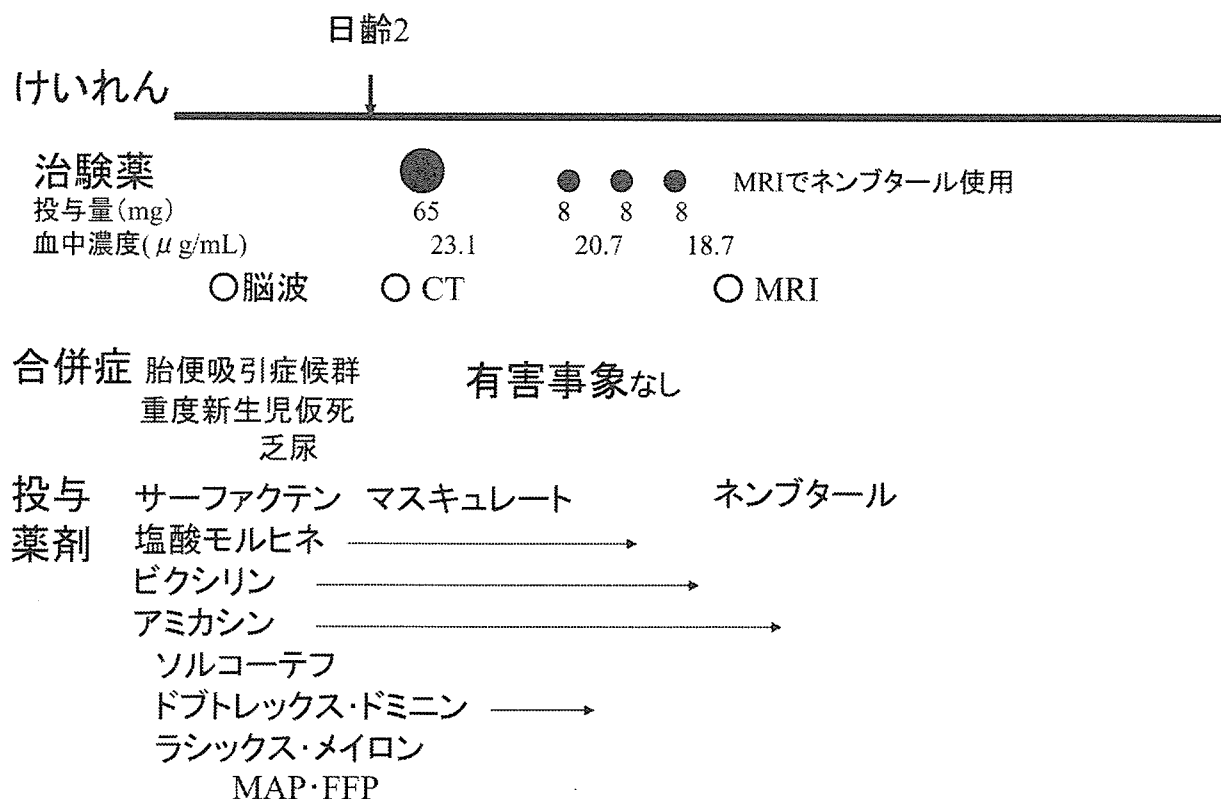
けいれん発作型 微細発作

けいれんの原因 低酸素性虚血性脳症

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 8 OKA01

在胎 39週6日 出生体重 3530g 男児

院外出生 Apgar score 10/10(1分/5分)

母体合併症 妊娠高血圧症候群

母体薬剤 なし

産科合併症 なし

児既往歴 なし 児合併症 なし

発症 日齢2 治験薬投与 日齢2 治験薬投与回数 7

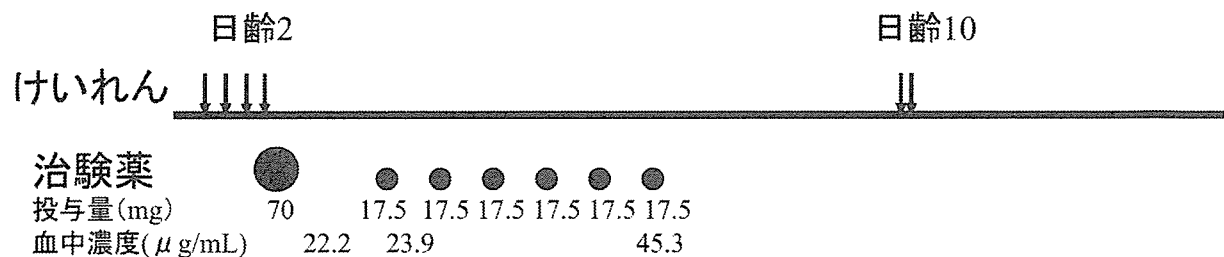
けいれん発作型 強直性・間代性・微細発作

けいれんの原因 不明(推定 胎児ジストレス)

けいれんの停止 日齢13

退院時処方 フェノバルエレキシル内服

### 経過 症例8 体重3530g 日齢2 (推定胎児ジストレス)



○ CT

合併症

有害事象

投与薬剤

ケイツーN

ワコビタール坐

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

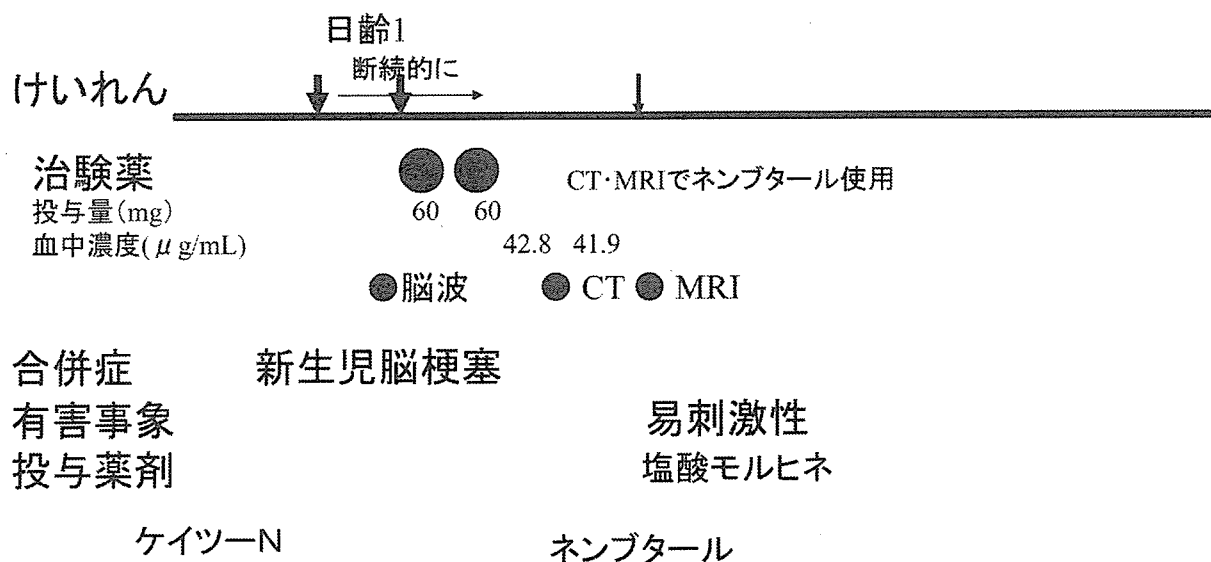
けいれん発作型 強直間代性・微細発作

けいれんの原因 新生児脳梗塞

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



症例 10 KGW02

在胎 39週3日 出生体重 3796g 男児

院内出生 Apgar score 9/10(1分/5分)

母体合併症 妊娠高血圧症候群・妊娠糖尿病

母体薬剤 アトニン-O 産科合併症 羊水混濁

児既往歴 なし

児合併症 クモ膜下出血・肺炎・乏尿・低Na傾向

低Ca傾向・カンジダ皮膚炎

発症 日齢5 治験薬投与 日齢5 治験薬投与回数 7

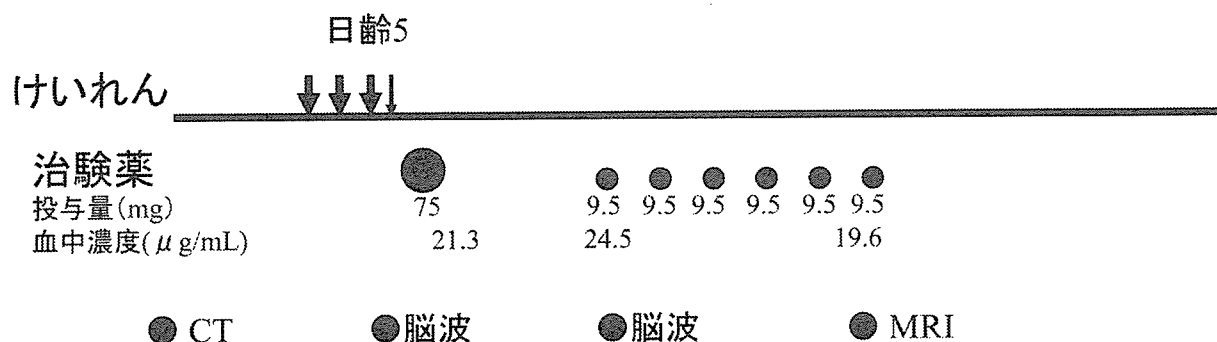
けいれん発作型 間代性・微細発作

けいれんの原因 クモ膜下出血

けいれんの停止 日齢5

退院時処方 フェノバル散内服

### 経過 症例10 体重3796g 日齢5 クモ膜下出血



合併症 SAH 乏尿・低Na傾向  
肺炎 低Ca傾向

有害事象

投与薬剤

ケイツーN  
ビクシリンS →  
アミカシン →  
ラシックス →  
生食 →  
フェノバル散20mg

# 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

所 属 地方独立行政法人大阪府立病院機構  
大阪府立母子保健総合医療センター

研究者 平野 慎也

研究期間 平成 18 年 4 月 1 日～平成 19 年 3 月 31 日

## 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について医師主導型治験を実施した。治験実施期間中、各治験実施 8 施設の新生児けいれん患者についてアンケートを行い、治験の進捗の確認、治験計画等の検討を行った。

### 1.目的

各治験実施期間の新生児けいれん患者（疑いを含む）について詳細なアンケートを実施する。アンケートの結果から静注用フェノバルビタールの治験進捗の確認および治験期間の検討を行い、治験実施計画等の改訂を行う。

### 2.方法

各治験実施施設の治験責任医師へ、施設の新生児けいれん患者（疑いを含む）について、計 4 回のアンケートを行った。2006 年 6 月、9 月には、「新生児けいれん患者数」「治験期間終了までの予定患者数」「新生児けいれんがあったが被験者登録に至らなかった理由について」のアンケート、2007 年 1 月、2 月には治験期間中に「本治験の説明を行った症例について」「新生児けいれん症例のうち、対象とならず説明を行なわなかったものについて」のアンケートを行った。

### 3.結果

2006 年 6 月、9 月のアンケートで、各治験実施施設の新生児けいれん患者発生の状況および症例組入れ数の予測を行い、治験期間の延長（2006 年 12 月 31 日から 2007 年 3 月 31 日）を計画し、治験実施計画書の改訂を行った（2006 年 9 月 19 日 ver2.4 作成）。2007 年 1 月、2 月のアンケートでは、治験実施が可能になって以降の新生児けいれん（疑い含む）入院患者についてのまとめを作成した。

- ・フェノバルビタール責任医師アンケート結果（2006 年 6 月まとめ）
- ・フェノバルビタール責任医師アンケート結果（2006 年 9 月まとめ）
- ・アンケート結果（2007 年 1 月まとめ）
- ・アンケート結果（2007 年 3 月まとめ）



#### 4.考察

2006年6月、9月のアンケート結果から、各治験実施施設の新生児けいれん患者の発生状況と、当治験実施上での問題点が一部明らかになった。また、2007年1月、2月のアンケート結果では、予定症例数に満たない症例数（予定症例数30、投与症例10）で当治験が終了することとなった背景が明確に示された。

#### 5.結論

治験実施期間を延長した治験実施計画書 ver2.4 を作成した。

予定症例数に満たない症例数で当治験を終了することについて、医薬品医療機器総合機構へ事前相談を行う際の資料として、アンケート結果（2007年1月まとめ）を作成提示した。本アンケート結果は申請資料の一部となる予定である。

#### 6.研究発表

該当なし。

#### 7.その他

## フェノバルビタール治験責任医師アンケート（2006年6月）まとめ

### ① けいれん患者数

施設名	平成 18 年 1～4 月				
	けいれん患者数	BW2500g 以上	BW2500g 未満	組入可	同意取得可能
大阪	3	2	1(搬送)	2(院内出生)	0
神奈川	2	1	1	2	2
熊本	3	2	1	0	不明
成育	0	0	0	0	0
昭和	2	1	3	1	不明
東大	0	0	0	0	0
岡山	3	2	1	1	1
香川	1	0	1	1	1

### ② 従来治療無効例と詳細

施設名	例数	行った治療・効果
大阪	1	院外出生の低出生体重児。胎児心拍異常のため、緊急帝王切開にて出生。 Apgar score 5/10。 前医にて日齢 1 より痙攣発症し、DZP、PB、MDZ、VitB6 投与も無効、日齢 16 に当センター搬送入院。EEG にて suppression burst を認め、早期乳児てんかん性脳症が疑われた。さらに PHT、lidocaine を投与追加も痙攣コントロールに難渋し、小児神経科に転科、入院加療を継続している。
神奈川	0	セルシン 0.3mg/kg 静注 無効 フェノバル 15mg/kg 筋注 フェノバル 20mg/kg 筋注有効 コンクライト Mg 0.8ml/kg 有効
熊本	1	原因不明の新生児けいれん 出生体重 3188 g 仮死なし 前医にて、1. ワコビタール坐薬 30mg 2ヶ 2. ホリゾン静注 7回 3. ドルミカム 0.5mg/kg/時間まで増量 無効のため当院に紹介された。 4. 当 NICU で、アレビアチン 60mg 静注しけいれんは止まった。
成育	0	けいれん患児なし。
昭和	1	フェノバルビタール坐剤の効果なし。他の治療へ移行。
東大	0	けいれん患児なし。
岡山	0	フェノバル静注、ミダゾラム持続投与
香川	0	1例事前説明を行ったが、けいれん発症せず。

### ③ その他意見（被験者登録が予定通り進まない理由等）

施設名	その他意見（被験者登録が予定通り進まない理由等）
大阪	平成 18 年 2 月以降、対象患者の発生がないため。 治験組入可能症例について院内出生の患者であるが、殆どが生直後の発症で分娩前の状況からも予測出来ないため事前説明は難しく、いずれも実際の治験実施は困難な症例と思われる。なお、うち 1 例は通常の治療も拒否された。
神奈川	無回答
熊本	入院数の減少：年間入院数が、2002 年 527 名、2005 年 342 名、今年 6 月 19 日までに 138 名。出生数の減少、他に NICU が開設された、当 NICU には小児外科、心臓外科疾患が多く長期に病床を占拠し新たな入院を受けにくい状況などが考えられる。 重症仮死が常位胎盤早期剥離に限られてきた。産科管理が良くなり重症仮死が減っている。 脳低温療法：上記 3 名中の 2 名は、常位胎盤早期剥離で生まれ脳低温をした。除外項目のためエントリーできない。
成育	仮死の症例が少ない。低出生体重児の鎮静としてフェノバルビタールを使用している。成熟児では挿管時にミダゾラムを使用しており、もしその後けいれんが起きても対象とならない。
昭和	度重なるプロトコールの変更。機会を失った。
東大	該当期間に新生児痙攣で治療対象となった児はなし。その間、重症仮死の児が 2 例、あるいは脳梁欠損＋脳室拡大の児、染色体異常の児の入院、事前説明の対象に、と思ったが、痙攣は発症しなかった。また、重症仮死とはいっても院内出生で、出生直後から十分な治療は行えており、院内出生の重症仮死で痙攣を発症する児は非常に少なくなっている。
岡山	実際に登録未の段階だが、同意書を得るまでの過程が不確定か。
香川	無回答

# フェノバルビタール治験責任医師アンケート（2006年9月）まとめ

## ① けいれん患者数

施設名	平成 18 年 4～8 月				
	けいれん患者数	BW2500g 以上	BW2500g 未満	治験薬投与	事前同意取得
大阪	0	0	0	0	0
神奈川	6	3	3	2	1
熊本	0	0	0	0	0
成育	0	0	0	0	0
昭和	3	1	2	0	1
東大	1	0	1	0	1
岡山	4	0	1	1	0
香川	1	1	0	0	0

## ② 平成 19 年 2 月末までの目標患者数と施設 IRB 報告登録予定数

施設名	目標患者数	IRB 報告登録予定数	治験届	IRB 資料
大阪	2	2	5	全体で 30
神奈川	3	2	5	5
熊本	2	8	7	8
成育	2	3	4	3
昭和	2	6	6	6
東大	3	3	4	3
岡山	5～6	3	3	3
香川	2	2	2	2

## ③ 「～ならば登録できた」ものについて

施設名	例数	条件
大阪	0	日齢 28 を少し越えた時点での痙攣発症の児が 1 名
神奈川	1	当院 IRB 承認が早く済んでいれば
	1	脳低体温療法なければ
	2	糖電解質異常によるもの
熊本	0	
成育	1	低出生児で循環状態が悪くなければ
昭和	2	頭蓋内出血に伴うけいれんであり、治験ができる状態ではありませんでした
	1	土曜の夕方です人手がたりない時間帯でしたので、当直医の数が確保できませんでした
東大	1	前投薬がなければ（しかし在胎 24 週、出生体重 500g の児で、MD 双胎の子宮内一児死亡で出生。出生直後に 3 度の IVH をきたした児でしたので、実際に可能だったとして、同意取得ができたか、あるいは主治医がその気になったか、という少々疑問）
岡山	1	院内出生で前投薬がなければ
香川	1	当直医の対応が異なれば（院外出生）

## ④ その他意見

<ul style="list-style-type: none"> <li>仮死（重症）もおらず、対象となる児は少ない</li> <li>報告登録予定とはどういう意味でしょうか？（③の質問の内容がよくわからなかったので、当院の予定例数を記載しました）</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>通常行っている重症仮死の抗けいれん剤の予防投与（30～40mg/kg）、超低出生体重児の鎮静目的の少量投与（5mg/kg）により、新生児けいれんの発症の可能性のある症例の中で治験登録症例が限定されてしまう。</li> <li>重症仮死児では脳低体温療法施行例が多くなり、治験しづらい</li> <li>重症仮死の症例がない</li> <li>事前説明</li> </ul>
<p>重症仮死の双胎児は、事前説明で断られました。母体の全身麻酔による SLEEPING BABY でした。水頭症で出生前診断された 2 例は、髄膜瘤があり、すぐに手術となり、事前説明の対象であることを失念していました。頭蓋骨骨折の 1 例は、仮死はなく、頭部の変形を主訴に紹介されて来ました。分娩外傷ですが、全身状態がよく、この例も事前説明をしませんでした。</p>

アンケート(2007/2/1回収:2006/3/1~2007/1/31までの  
 新生児けいれん(疑い含む)入院患者について)まとめ  
 (2月末日までに収集した情報を追記)

(資料1)

1 治験薬投与症例

	施設名	体重	転帰	事前同意	登録番号	
1	香川	2274	回復	JNR002	KGW01	治験薬投与
2	岡山	3530	回復	P-01	OKA01	治験薬投与
3	神奈川	2121	回復(退院)	K-PB02	KNG01	治験薬投与
4	神奈川	1144	回復(退院)	K-PB03	KNG02	治験薬投与
5	神奈川	3122	回復(退院)	K-PB04	KNG03	治験薬投与
6	神奈川	3178		K-PB06	KNG04	治験薬投与
7	大阪	3650	回復	PBBOSHI01	OSK01	治験薬投与
8	大阪	2880	回復	PBBOSHI02	OSK02	治験薬投与
9	神奈川	2982		K-PB07	KNG05	治験薬投与
10	香川		治験実施中	JNR004	KGW02	治験薬投与

2 新生児けいれんがあった例のうち治験にならなかった例

	施設名	体重	転帰	事前同意	登録番号	説明対象にならなかった理由
1	東大	591	回復	せず	-	けいれん発症前より全身状態不良で、各種鎮静薬投与を行っていたため。
2	東大	2398	回復	せず	-	重症奇形症候群のため、治験対象とはしなかった。
3	東大	871	死亡	せず	-	重症奇形症候群で積極的治療を行わず、日齢1で死亡。
4	昭和	527	死亡	せず	-	救急処置の必要があったため治験実施不可能
5	昭和	477	死亡	せず	-	救急処置の必要があったため治験実施不可能
6	昭和	2790	回復	せず	-	土曜夕方の緊急入院であったため、当直医の数が確保できず。
7	香川	3156	回復	せず	-	他剤の使用があったため
8	熊本	3188	回復	せず	-	前医にて他剤投与があったため
9	熊本	3416	回復	せず	-	人工換気中に鎮静をかけていたため。日齢1にけいれん有。
10	熊本	3352	回復	せず	-	新生児科と異なる病棟に入院のため説明せず。入院後けいれんなし。
11	熊本	3626	未回復	せず	-	重症仮死で脳低温療法施行。
12	岡山	1898	死亡	取得できず	-	同意取得得られず。けいれんあり
13	岡山	2726	回復	せず	-	前投薬あり
14	岡山	3000	回復	せず	-	入院後けいれんなし
15	岡山	3074	回復	せず	-	入院後けいれんなし
16	岡山	2165	回復	せず	-	低血糖によるもので、補正後けいれんなし
17	神奈川	1912	入院中	準備前	-	脳低温療法予定。当院準備前
18	神奈川	3550	退院	準備前	-	当院準備前
19	神奈川	3312	退院	せず	-	HIE, 脳低温療法予定
20	神奈川	3495	退院	せず	-	HIE, 前医にてPB投与あり

3 事前同意取得したが、治験薬投与されなかった症例

	施設名	体重	転帰	事前同意	登録番号	投与にならなかった理由
1	東大	1734	回復	1	-	けいれんは生後1ヶ月以上経過した後に発症
2	東大	3063	未回復	2	-	けいれん未発症
3	東大	2733	未回復	3	-	けいれん未発症
4	東大	2423	回復	4	-	けいれん未発症
5	昭和	3070	不変	001	-	けいれん未発症
6	昭和	3025	回復	002	-	けいれん未発症
7	香川	2104	回復	JNR001	-	SAHあったが、けいれんなし。
8	神奈川	2462	退院	K-PB01	-	低血糖症によるけいれん
9	神奈川	3316	死亡	K-PB05	-	低Ca血症によるけいれん
10	大阪	2880	退院	PBBOSHI03	-	けいれん未発症。後日同意撤回。
11	昭和			003	-	
12	香川	3408		JNR003	-	けいれん未発症

4 同意取得できなかった症例(けいれん発症なし)

	施設名	体重	転帰	事前同意	登録番号	
1	東大	3500	未回復	取得できず	-	同意取得できず。けいれん未発症
2	東大	2667	回復	取得できず	-	同意取得できず。生後1ヶ月以上経過した後にけいれん発症
3	熊本	2480	回復	取得できず	-	事前説明で拒否された。けいれん未発症。
4	熊本	2550	回復	取得できず	-	事前説明で拒否された。けいれん未発症。
5	成育	3176	不明	取得できず	-	事前説明で拒否された。けいれん未発症。

アンケート(2006/3/1~2007/2/28までの  
 新生児けいれん(疑い含む)入院患者について)まとめ

(資料1)

1 治験薬投与症例

施設名	体重	転帰	事前同意	登録番号	
1 香川	2274	回復	JNR002	KGW01	治験薬投与
2 岡山	3530	回復	P-01	OKA01	治験薬投与
3 神奈川	2121	回復(退院)	K-PB02	KNG01	治験薬投与
4 神奈川	1144	回復(退院)	K-PB03	KNG02	治験薬投与
5 神奈川	3122	回復(退院)	K-PB04	KNG03	治験薬投与
6 神奈川	3178	回復(退院)	K-PB06	KNG04	治験薬投与
7 大阪	3650	回復	PBBOSHI01	OSK01	治験薬投与
8 大阪	2880	回復	PBBOSHI02	OSK02	治験薬投与
9 神奈川	2982	回復(退院)	K-PB07	KNG05	治験薬投与
10 香川	3796	回復(退院)	JNR004	KGW02	治験薬投与

2 新生児けいれんがあった例のうち治験にならなかった例

施設名	体重	転帰	事前同意	登録番号	説明対象にならなかった理由
1 東大	591	回復	せず	-	けいれん発症前より全身状態不良で、各種鎮静薬投与を行っていたため。
2 東大	2398	回復	せず	-	重症奇形症候群のため、治験対象とはしなかった。
3 東大	871	死亡	せず	-	重症奇形症候群で積極的治療を行わず、日齢1で死亡。
4 昭和	527	死亡	せず	-	救急処置の必要があったため治験実施不可能
5 昭和	477	死亡	せず	-	救急処置の必要があったため治験実施不可能
6 昭和	2790	回復	せず	-	土曜夕方緊急入院であったため、当直医の数が確保できず。
7 香川	3156	回復	せず	-	他剤の使用があったため
8 熊本	3188	回復	せず	-	前医にて他剤投与があったため
9 熊本	3416	回復	せず	-	人工換気中に鎮静をかけていたため。日齢1にけいれん有。
10 熊本	3352	回復	せず	-	新生児科と異なる病棟に入院のため説明せず。入院後けいれんなし。
11 熊本	3626	未回復	せず	-	重症仮死で脳低温療法施行。
12 岡山	1898	死亡	取得できず	-	同意取得得られず。けいれんあり
13 岡山	2726	回復	せず	-	前投薬あり
14 岡山	3000	回復	せず	-	入院後けいれんなし
15 岡山	3074	回復	せず	-	入院後けいれんなし
16 岡山	2165	回復	せず	-	低血糖によるもので、補正後けいれんなし
17 神奈川	1912	入院中	準備前	-	脳低温療法予定。当院準備前
18 神奈川	3550	退院	準備前	-	当院準備前
19 神奈川	3312	退院	せず	-	HIE、脳低温療法予定
20 神奈川	3495	退院	せず	-	HIE、前医にてPB投与あり
21 大阪	3384	回復	取得できず	-	けいれん発症。同意取れず
22 神奈川	2144	入院中	せず	-	状態不良のため治療を優先
23 神奈川	3210	退院	せず	-	低Ca血症によるけいれん。補正後消失
24 神奈川	1418	転院	せず	-	夜間で緊急性高く、治験担当医師不足

3 事前同意取得したが、治験薬投与されなかった症例

施設名	体重	転帰	事前同意	登録番号	投与にならなかった理由
1 東大	1734	回復	1	-	けいれんは生後1ヶ月以上経過した後に発症
2 東大	3063	未回復	2	-	けいれん未発症
3 東大	2733	未回復	3	-	けいれん未発症
4 東大	2423	回復	4	-	けいれん未発症
5 昭和	3070	不変	001	-	けいれん未発症
6 昭和	3025	回復	002	-	けいれん未発症
7 香川	2104	回復	JNR001	-	SAHあったが、けいれんなし。
8 神奈川	2462	退院	K-PB01	-	低血糖症によるけいれん
9 神奈川	3316	死亡	K-PB05	-	低Ca血症によるけいれん
10 大阪	2880	退院	PBBOSHI03	-	けいれん未発症。後日同意撤回。
11 昭和			003	-	けいれん未発症
12 香川	3408		JNR003	-	けいれん未発症

4 同意取得できなかった症例(けいれん発症なし)

施設名	体重	転帰	事前同意	登録番号	
1 東大	3500	未回復	取得できず	-	同意取得できず。けいれん未発症
2 東大	2667	回復	取得できず	-	同意取得できず。生後1ヶ月以上経過した後にけいれん発症
3 熊本	2480	回復	取得できず	-	事前説明で拒否された。けいれん未発症。
4 熊本	2550	回復	取得できず	-	事前説明で拒否された。けいれん未発症。
5 成育	3176	不明	取得できず	-	事前説明で拒否された。けいれん未発症。

# 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

地方独立行政法人 大阪府立病院機構

所 属 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科

研究者 北島 博之

研究期間 平成18年4月～平成19年3月

## 研究要旨

日本医師会治験促進センターにより医師主導治験の課題として採択された「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」に治験実施施設として、研究計画書に基づき、院内での実施体制および支援体制の整備の後、治験を実施した。対象となる患者は治験実施期間内に4例発生し、2例が登録され治験薬投与、1例が同意取得したがけいれん発症せず治験薬投与なし、1例は同意得られずの症例であった。治験薬が投与された症例は、全例著効であり、特に重篤な有害事象は認められなかった。併用薬の投与等で治験実施計画書よりの若干の逸脱はあったものの安全に実施することができた。

## 1. 目的

新生児けいれんに対してフェノバルビタールを静脈内投与し、けいれんを治療することは、欧米など世界中で標準的治療となっている。日本では、フェノバルビタールの筋肉内・皮下注射用製剤および坐剤は市販され安全に用いられているが、静脈内注射用製剤は販売されていない。筋肉内・皮下注射用のフェノバルビタール注射剤を、同意を得たうえで静脈注射として使用している現状もある。このたび適切なフェノバルビタール静脈内注射用製剤の開発、製造販売の許認可申請の意思を表明した製薬会社の協力が得られ、日本医師会治験促進センターにより医師主導治験の課題として採択された「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」に参加し、静注用フェノバルビタールの有効性、安全性について検討することを目的とする。

## 2. 方法

日本医師会治験促進センターの治験実施医療機関の要件を満たしていることを再度確認する。また、「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」の研究計画書を治験調整事務局、責任医師・分担医師のミーティングおよび参加施設間との電子メールなどを通しての協議をおこない確定させる。また治験薬の受領に関し、院内外の手続きを確認し、受領をおこなう。院内でのフェノバルビタール血中濃度測定を含む臨床検査項目についても測定法、測定機器などにつき、関連部署との連携をさらにはかりつつ確認する。試験実施に向けての院内関連部署、担当部署（新生児科）での最終調整をおこない、「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」の研究計画書に基づき試験を実施する。

## 3. 結果

### 1) 試験実施に関して（臨床業務）

試験開始にあたり、同意取得から試験薬の投与、観察項目など実施計画書に基づき、新生児科内でのスタートアップミーティングを持った。また看護師向けにも概要を提示し、協力体制を確認した。

新生児集中治療室に、それぞれの対象患者に対して、事前説明、同意取得から実施まで試験がより円滑に実施できるよう計画書、説明文書、同意書などをファイルした病棟用ファイルが予定症例数分作成され、準備されていることを確認した。薬局血中濃度測定部門の写真を取込んだ、大阪府立母子保健総合医療センターでのフェノバルビタール血中濃度マニュアルの確認を行った。

平成17年7月、治験実施の承認が当センター治験審査委員会によりなされたが、全体としての症例組み込みが遅延していたことに対し、本治験の進捗状況確認のため医師会からの訪問を受け、遅延は、治験特有の問題なのか、あるいは医師主導治験に共通する問題を含んでいるのかなどを確認するために、治験責任医師のみならず分担医師も交え意見提供、意見交換を行った。

対象症例について；

平成17年9月18日に第1例目の症例が登録された。

在胎40週2日、出生体重3650gの院外出生男児。Apgar score 9/10 (1分/5分)。母体合併症、母体薬剤投与、産科合併症は特になし。対象児のけいれんの発症は日齢3、同日新生児搬送となり同意取得をへて治験薬投与となった。治験薬は著効であり、追加投与の必要性は認めなかった。けいれん発作型は強直性発作→間代性・強直性で、けいれんの原因は不明(推定 胎児ジストレス)である。その後けいれんを発症することなくフェノバルエレキシル内服にて退院となった。

第2例目は平成17年10月8日に登録された。

在胎39週2日、出生体重2880gの院外出生男児。Apgar score 8/9 (1分/5分)。母体合併症、産科合併症なく、母体にはリトドリン、ダクチルが投与されていた。対象児のけいれん発症は日齢2、同日新生児搬送となり同意取得を経て治験薬投与となった。治験薬は著効であり、追加投与の必要性は認めなかった。けいれん発作型は間代性で、けいれんの原因は不明(推定 胎児ジストレス)であった。その後けいれんを発症することなくフェノバルエレキシル内服にて退院となった。

第3例目は正期産の院外出生児でけいれんを主訴に新生児搬送され入院となった症例であった。同意取得が得られたもののけいれんを発症せず、治験薬の投与は行なわれなかった。後日同意撤回があった。

第4例目は正期産の院内出生児であったが治験参加の同意が得られなかった。

計画書からの逸脱について；

2例の登録症例においていくつかの治験実施計画書からの逸脱がみとめられた。

- ・ 治験薬投与時間(静脈内投与速度)が実施計画書に規定されていた時間よりも早く投与し、逸脱となった。
- ・ 血中濃度測定あるいは血液検査の時間が遅れ逸脱となった。
- ・ 脳波測定のためにトリクロロールを投与し併用禁止薬と判断され逸脱となった。
- ・ 検査項目において、イオン化カルシウム測定のみで代用し血清カルシウム濃度を測定しておらず逸脱となった。

## 2) 試験実施に関して(事務局業務)

主に院内治験審査委員会への対応であった。治験調整事務局からの報告を受けての試験計画書、同意説明文書概略版、および分担医師追加・削除、履歴書作成、職名変更についての申請、モニタリング実施の報告を行った。本治験は平成17年7月に承認されているが、その後の試験計画書の変更等につき随時書類作成、申請を行った。その他、東京シーアールオー株式会社により複数回行なわれたモニタリングに立ち会い、応対し、モニタリング報告書を治験審査委員会報告の資料として整理した。

また、調整事務局からのアンケートに対し、新生児けいれんの患者数、十分な準備が出来ていたとして治験に組み入れられたであるはずの患者数、及び治療効果について院内の調査をおこなった。

## 3) 治験薬に関して

当センターへの治験薬の運搬、搬入に関して治験調整事務局との電子メールによる相互連絡、及び治験薬提供者との話し合いをへて、治験薬提供者に治験薬提供依頼書を送付し、前年度搬入の治験薬の有効期限切れに伴う入れ替えを行った。

また、治験薬管理表を作成、管理用ファイルを作成した。実際の投与現場である病棟においての治験薬管理表も作成し、治験薬の出納に当たっては適切に管理することができた。

#### 4. 考察

実施計画書に基づき実際に治験を実施した。治験薬は著効であると判断でき、重篤な有害事象も生じず、安全に行うことができた。しかし、試験計画段階から多くの時間をかけて議論されていた、発症のそれほど多くない疾患で、緊急時の同意取得、緊急である状況における治験の実施という点からは、いくつかの問題点も確認することができた。

対象症例の組み入れについて：平成17年7月に治験実施の承認を受けてから約2ヶ月後、第1例目が登録された。実際に対象となる症例の発症がなく、当初治験全体としての症例組み入れの遅延があり医師会からの治験進捗状況の確認の訪問も受けたが、当施設に限っては、偶然によるところのものが大きいと思われる。実際に新生児けいれんを起こして入院してきた4症例についてはすべて同意取得のための説明がなされた。

同意取得について：当センターで登録した2症例は、同意取得から治験薬投与までの時間的なずれはそれほどなく、説明と同意にあたっては、説明文書正式版を用いて（1例目は同時に概略版用いたが）同意取得することができた。しかし新生児けいれんという緊急の状況下での同意取得にあたり、説明の際に、2種類の説明文書（概略版、正式版）が存在していたため、若干の混乱があった。特に正式版の内容が多く、緊急時の説明にはそぐわないと考える。そのために概略版を用いて説明を行ったが、特に理解が困難な様子はなく、その後の正式版の理解がより容易であったと考えられた。今後は緊急的な状況での治験計画の際にはより簡便で確実な同意取得の方法に改善の余地があると思われる。

概略版で承諾とサインを得た後に治験は開始し、対象児の状況が落ち着いて、治療も一段落したところで、正式版をより詳細な説明書という形でお渡しする方が、承諾書へのサインの重複も避けられてより良い方法ではないのかという現場の医師からの意見も聞かれた。

治験実施計画書からの逸脱について：緊急的に対処しなければならない疾患の治療の治験であること、また、新生児集中治療室において担当する医師は、その他多くの患者をカバーする必要がある多忙な状況であることなどから、いくつか治験計画書からの逸脱が生じた。トリクロリールの投与以外の逸脱については、血液検査の時間、治験薬投与時間などにいくぶん酌量の余地があるのではないかとと思われる。トリクロリール投与に関しては、当初の計画書には併用禁止薬として規定されていなかったのであるが、規定されていた薬物と同効であるということで、逸脱となった。計画段階での熟考が必要であったのではないかとと思われる。

その他、特記すべきこととしては、当センターでは、夜間や休日において血中濃度測定を治験責任医師および分担医師で対処する必要があったわけであるが、独自に作成した母子センター版血中濃度測定マニュアルはその際、非常に効果的に利用できた。

当施設では、超低出生体重児の入院数も多く、そのケア、処置に忙殺される集中治療室で、この治験にどれだけ専任の人材、時間を確保できるかが成功の大きなポイントではないかと考えていたが、2例の対象児の入院時点で、一人あるいは二人のそのために動ける医師を動員することができたため、ひとまず大きな問題なく終了することができた。

治験審査委員会申請・報告の準備など事務的な手続きに関しては、当センターですでに行なわれていた医師主導治験である「新生児および小児におけるクエン酸フェンタニルの投与量、有効性の確認と安全性の評価」の経験（大阪府立母子保健総合医療センター臨床試験支援室の支援を含む）を有効に活用することができた。

しかし臨床現場に則した該当施設でのより細かな支援体制や先行治験の経験ももちろんではあるが、治験促進センターを含めた行政的な立場からの各施設での治験支援体制を人的な面からもさらに強力に支援していく必要があるのではないかと考える。

#### 5. 結論

日本医師会治験促進センターにより医師主導治験の課題として採択された「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」に治験実施施設として参加し、研究計画書に基づき、院内での試験実施体制および試験支援体制の整備をおこない、院内治験事務部門（大阪府立母子保健総合医療センター臨床試験支援室を含む）の協力を得て、2症例を登録し実施し治験を完了することができた。



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 香川大学医学部 小児科

研究者 伊藤 進

研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

### 研究要旨

平成 16 年 9 月に治験実施計画届提出後、医薬品医療機器総合機構からの照会により、同意取得方法を変更し、平成 17 年 11 月に治験実施施設の香川大学医学部附属病院 IRB で同意取得方法の変更に関する承認を得て、平成 18 年 3 月 24 日に最初の被験者登録を開始した。治験薬管理、治験薬投与開始前の被験者の選定から始まり、後観察期終了まで治験実施計画書に基づいた治験実施と管理が行われた。特に投与開始時のエントリー基準の確認、同意説明と代諾者の署名確認、治験薬投与開始前後の検査やバイタル所見確認、治験薬の調製、動画（DVD）撮影準備、けいれんの確認・判定などの緊急時に相当する業務を本治験における最初の被験者へ実施した。さらに治験実施に伴う治験実施計画書の改訂、安全性情報による治験薬概要書の改訂、治験薬の交換・回収、症例報告書作成を行った。治験実施期間中に被験者 2 例に治験薬を投与し、ハイリスク患者 2 例に事前説明を実施した。

本邦における医師主導治験のひとつとしての治験実施における幾多の課題を浮き彫りにして平成 19 年 2 月 28 日に全 8 施設における被験者登録を終了した（治験登録被験者数 10 症例）。被験者登録された当施設においても症例報告書の作成、モニタリング、監査が実施され、平成 19 年 4 月には症例検討会を実施、その平成 19 年度初旬に総括報告書が完成される予定である。

### 1. 目的

医師主導治験として静注用フェノバルビタールの治験を、香川大学医学部附属病院において治験を実施する。

### 2. 方法

平成 17 年度に引き続き、「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」等の通知・新 GCP 省令等に則り、治験を実施した。治験業務委託先や日本医師会治験促進センター、治験薬提供者と連携し、治験実施の継続終了について IRB へ報告を行った。治験実施計画書の改訂、治験薬概要書の改訂、治験薬の交換・回収、監査、モニタリング、データマネジメント及び副作用報告を実施した。また、治験責任医師会議、全体会議に参加した。

### 3. 結果

治験責任医師として河田興が治験実施業務を統括した。治験薬管理者芳地一、治験薬管理担当

者向井栄治、及び治験分担医師として7名が参加した。

#### 1) 治験実施期間と被験者数

当初、治験実施期間を平成17年9月1日～平成18年12月31日とした。また、予定被験者数は、発症頻度の低いと予想される疾患(希少疾病用医薬品として指定)であるため、実施実現可能性等から症例数を2名と設定した。平成17年9月の治験実施計画届提出後に治験同意方法、治験薬概要書の記載内容等の照会事項が発生し、治験実施計画書や同意説明書の改訂を行い、IRB審議終了後、治験薬搬入を行った。最初の被験者登録が平成18年3月24日に行われた。平成18年12月31日までの予定実施期間中の被験者登録はこの1例のみで、治験実施期間を延長する治験計画変更届を医薬品医療機器総合機構へ提出を行い、被験者登録期間を平成19年2月末まで延長(治験期間を本年度末まで延長)した。最終的に登録被験者数は2例に達し、本年度末に、IRBへ治験終了報告手続きを行った。この間、新生児けいれん症例の治験実施における課題が浮き彫りになった。

#### 2) 治験実施計画変更届

治験期間延長などに伴い医薬品医療機器総合機構に治験実施計画変更届を提出した。

#### 3) 治験薬管理

治験薬提供者、及び当施設の治験薬管理に関する標準業務手順書に則り、治験薬交換・回収を行った。治験薬の有効期限が平成18年10月12日であったため治験薬交換は治験薬提供者と直接行った。日本通運アイコンポを利用して回収を行った。治験薬を輸送業者が搬入回収する場合、実施医療機関との契約内容の問題と、治験薬回収が年度末には研究費の都合で行えなくなるなどの問題があった。昨年度の治験薬搬入に際し、治験薬受け取りが治験薬管理担当者名になっていた点が治験薬に関するモニタリングで判明した。

#### 4) 初回被験者登録

治験実施計画書で予定していた治験薬投与開始から1時間の動画(DVD)撮影は、機材の機能(50数分の録画時間)及び新生児けいれんが撮影開始のタイミングと一致しないなどの状況が初回投与被験者で判明した。それを受けて実際に動画判定を行えるように調整事務局に改善点を報告し、治験実施計画書を修正・変更した。調整事務局から各医療機関へ治験実施上の問題点・改善点を連絡し、実施計画書変更を行った。さらに具体的な各施設の対応可能な準備方法について連絡・報告した。

#### 5) 治験実施上の問題点

治験実施上は大きな問題は生じなかったが、治験実施期間中24時間いつでも治験担当医師に必ず連絡がとれるよう方法をとることが治験実施成功の鍵であった。治験同意説明はすべて治験責任医師が実施した。また、治験薬投与開始時には治験責任医師や分担医師だけではなく多数のスタッフの協力が必要であった。特に治験薬投与開始時のエントリー基準の確認、同意説明と代諾者の署名確認、治験薬投与開始前後の検査・採血やバイタル所見確認、治験薬の調製、動画(DVD)

撮影準備、けいれんの確認・判定、脳波記録、血中濃度測定、FAXサーバへの登録送付など重症患者発生の緊急時に相当する人員確保と院内他部門との協力が不可欠であった。そのために治験開始時の説明会だけでなく、定期的な当治験に関する報告を小児科医師、事務官、看護師や治験管理センタースタッフに繰り返し行った。

#### 6) 治験実施計画書・治験薬概要書の改訂

安全性情報や治験実施施設からの疑義解釈に基づき、併用禁止薬、併用注意薬、及び副作用の内容を中心に治験実施計画書・治験薬概要書の改訂を行い、IRBへ報告した。

#### 7) 症例報告書作成

症例報告書作成に、症例報告書記入の手引き、症例報告書のチェックリストを利用した。FAXサーバを介して症例報告書の2次チェックを調整事務局が行った上で、モニターによるSDVを行った。症例報告書記入は治験責任医師がほとんど記入したが、その記入内容確認のチェック機構の必要性を実感した。

#### 8) 監査、モニタリング、データマネジメント

各委託先と協力し、その業務が実施された。

#### 9) 安全性情報

FAXサーバを用いた安全性情報の伝達・収集システムを確立し運用した。

#### 10) 治験費用

初年度と異なり治験実施に関わる費用は研究費の配分を待たず使用することが可能となったが、出張費用などは立替だけでなく研究費の規定上の多くの規制を受けて不合理なものであった。事務作業の経費を成果物として評価するなどの問題だけでなく、消耗品について治験における特殊な物品は研究費という理由で購入できないなど大きく制約を受けた。治験の山場である3月末に会議参加もできず、費用のかかる業務も中断が必要となった。さらに、実施施設においては研究費を受け取る研究者から治験協力を必要とする他部門への積極的な治験準備環境改善要請がないと治験実施実現は困難である。治験実施における成功の鍵は資金ではなく人材にあると言える。

#### 4. 考案

種々の問題は生じながらも治験期間の延長により被験者数を確保し、治験実施が可能となった。本治験を通じて、当施設における新生児領域における治験基盤整備がなされた。当施設での第1症例の経験・情報を広く他施設に連絡することで他施設の円滑な被験者対応が可能となった。さらに、資金では充足することの出来ない人材の養成などの問題が浮き彫りになった。

#### 5. 結論

治験実施期間を延長し、被験者2例に治験を実施、ハイリスク患者2例に事前説明を行った。