

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。

## 6. 研究発表

### 学会発表等

- ・ 河田興、伊藤進、大久保賢介：新生児・未熟児における医師主導型治験「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」実施にあたって．第109回日本小児科学会学術集会、石川県．2006.4.21
- ・ 大久保賢介、河田興、伊藤進、板橋家頭夫、近藤裕一、山崎俊夫、中村秀文、藤村正哲：「小児科学会各分科会での off-label drug 承認への戦略 ～小児薬物療法検討会検討候補薬の選出と報告書作成進捗状況」日本未熟児新生児学会での off-label drug 承認への取り組み．第33回日本小児臨床薬理学会、東京都．2006.11.30
- ・ 河田興、伊藤進、大久保賢介：「医師主導型治験の現状」新生児領域における取り組み．第33回日本小児臨床薬理学会、東京都．2006.11.30
- ・ 河田興、久保井徹、大久保賢介、小谷野耕佑、中村信嗣、日下隆、磯部健一、伊藤進：小児の高機能患者シュミレータによる新生児蘇生の解説・実習．香川県総合周産期母子医療研修会、香川県．2006.11.18

### 論文発表等

- ・ 河田興、大久保賢介、伊藤進：特集 適応外使用のエビデンス 小児科領域における適応外使用解決への取り組み ―その現状と展望、EBM ジャーナル、7,3,86-91,2006
- ・ 河田興：シンポジウムⅡ：医師主導型治験―スタート後の問題点― 調整と問題点「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」実施にあたって、日本小児臨床薬理学会雑誌、19,1,46-48,2007.3
- ・ 大久保賢介、河田興、岡田仁、安田真之、吉野修司、日下隆、磯部健一、伊藤進：新生児適応外使用医薬品のカテゴリー分類について、日本小児臨床薬理学会雑誌、19,1,150,2007.3
- ・ 伊藤進、河田興：医薬品と特殊領域における開発フェーズ 小児の治験、日本医師会雑誌 臨床試験のABC、135,87-92,2006.11

## 7. その他

特になし

## 治験の実施に関する研究[フェノバルビタール]

所 属 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18年4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

当年度は、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 KING01

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

日齢1

けいれん



治験薬

投与量(mg)

血中濃度(μg/mL)



43

23.3



5.3

24.4



5.3



5.3



5.3



5.3



5.3



5.3

24.6

○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

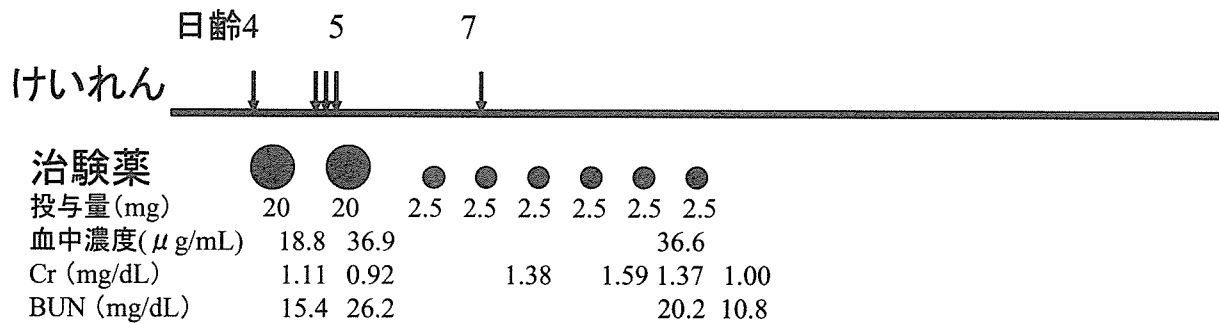
けいれん発作型 微細発作

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

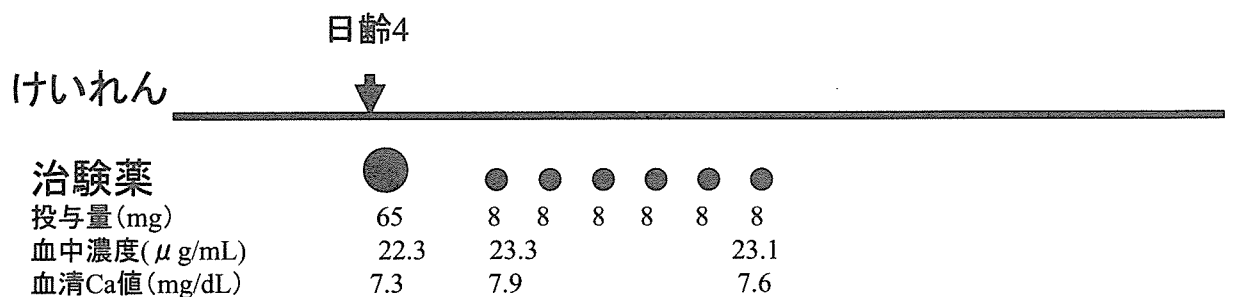
けいれん発作型 間代性(脳波 退院時異常なし)

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ないところ、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

日齢2

けいれん

治験薬

投与量(mg)

血中濃度(μg/mL)



65  
23.1



8



8



8

MRIでネンブタール使用

18.7

○脳波

○CT・MRI

○脳波

合併症 胎便吸引症候群  
重症新生児仮死  
乏尿

有害事象なし

投与  
薬剤

サーファクテン マスキュレート

ネンブタール

塩酸モルヒネ →

ビクシリン →

アミカシン →

ソルコーテフ

ドブトレックス・ドミニン →

ラシックス・メイロン

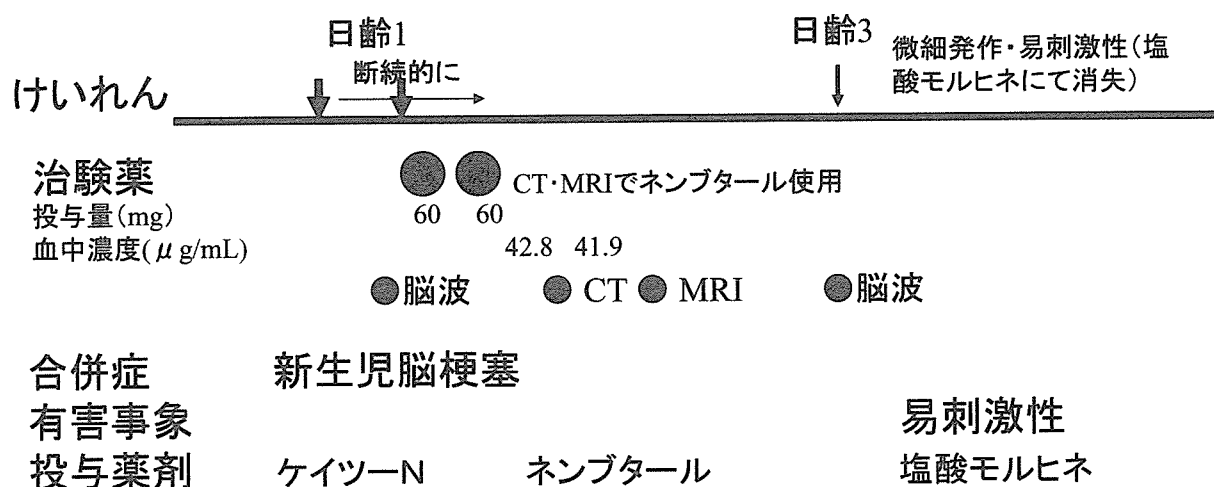
MAP・FFP

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 18 年 4 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。

対象症例 治験対象数 8 例

3.結果

1.フェノバルビタールが到着した平成 17 年 11 月 24 日が、実質的なスタートの日であった。

2.過去の当科における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) 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は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となってしまった。

	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



2) 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 SLEEPNG BABY で、新生児に痙攣は起こらなかった。

#### 5.結論

当熊本市立熊本市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 18 年 4 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

本年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ー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

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ー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、早急なプロトコー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ー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。

## 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 伊藤裕司  
研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

### 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、本治験のために新しい電子カルテを使った臨床試験のシステムを構築して臨床試験を実施する。

### 2.方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験。

### 3.結果

本年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。そのひとつの原因として、早産児、低出生体重児では、痙攣を発症する原疾患および痙攣によって容易に、呼吸循環状態が不安定になっており、そのように新生児に成熟児と同様なプロトコルに従ってフェノバルビタールを投与するのは困難と判断した。また、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た。

### 4.考察

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かった。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

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 伊藤直樹  
研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

### 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、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、修正を行なった。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なった。

### 2.方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験。

### 3.結果

本年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

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。

### 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、早急なプロトコー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、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

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 藤永英志  
研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

### 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、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、修正を行なった。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なった。

### 2.方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験。

### 3.結果

本年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

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。

### 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、早急なプロトコー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、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

なし

## 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 18 年 4 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

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及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。

### 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及び安全性に関する第 III 相臨床試験」

### 2. 方法

治験プロトコールに準拠

### 3. 結果（表 1、表 2）

#### 1) 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

2) 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