

てんかん重積後の痙攣再発予防における
ペランパネル早期投与の有効性と安全性
の探索的研究
—多施設前向き介入研究—

研究代表医師：丸島愛樹

筑波大学附属病院 脳卒中科、救急・集中治療科、脳神経外科 准教授

研究事務局：田中駿

筑波大学附属病院 脳卒中科 病院助教

実施予定期間

実施計画の jRCT 公表日～ 2026 年 5 月 31 日

作成日

第 1.2 版 2024 年 11 月 12 日 研究計画書作成

改訂履歴

第 1.2 版 研究計画書作成

概要

課題名：	てんかん重積後の痙攣再発予防におけるペランパネル早期投与の有効性と安全性の探索的研究-多施設前向き介入研究-
臨床研究法上の研究区分（特定臨床研究または努力義務対象臨床研究）とその根拠：	努力義務対象臨床研究 既承認医薬品の適応内の使用として実施する介入研究であるため
目的：	てんかん重積停止後にペランパネルを投与することで痙攣再発が抑制できないかを検討する
対象患者：	てんかん重積と診断される救急搬送患者または院内発症患者
症例数：	60 例
選択基準・除外基準、中止基準：	選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とする。 ① 痙攣性てんかん重積患者 ② 救急搬送患者ないし院内発症の患者 ③ 第 1 選択薬としてベンゾジアゼピン系薬剤投与 ④ 第 2 選択薬として LEV or FPHT のいずれかを投与 ⑤ 痙攣発作が消失したと研究責任医師ないし分担医師が判断したもの 除外基準：以下のいずれかに抵触する患者は本研究の対象から除外する。 ① 18 歳未満 ② 過去にてんかん重積患者を対象とした臨床研究に参加した患者 ③ 治療開始前にすでに気管 挿管されている患者 ④ 試験薬ペランパネルにアレルギーのある患者 ⑤ 過去 1 カ月以内にペランパネルの内服歴あるいは点滴投与歴があるもの ⑥ 妊婦 ⑦ 偽痙攣 ⑧ その他、研究責任医師、研究分担医師が被験者として不適当と判断した患者 中止基準： ① 被験者、代諾者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合 ② 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合 ③ 試験全体が中止された場合 ④ PER 投与後 24 時間以内に被験者が投与された第二段階治療薬（LEV or FPHT）、PER、もともと内服している抗てんかん薬以外の抗てんかん薬が投与された場合 ⑤ 併存する致死的な疾患の治療のために鎮静挿管管理が必要と主治医が判断した場合（心筋梗塞、大動脈解離、くも膜下出血など）
用法・用量：	てんかん重積停止を確認後にペランパネル 2 mg を 30 分かけて点滴静注実施する
併用禁止薬：	特になし
試験期間、被験者登録期間：	試験期間：実施計画の公表日～2026 年 5 月 31 日 被験者登録期間：実施計画の公表日～2025 年 12 月 31 日
主要評価項目、副次評価項目：	主要評価項目： てんかん重積停止後ペランパネル投与から 24 時間以内の痙攣再発割合

	副次評価項目： ・ 24 時間以内の気管挿管の実施割合 ・ 24 時間以内の第 3 段階治療の実施割合 (てんかん診療ガイドライン 2018 第 3 段階治療：ミダゾラム、プロポフォール、バルビツール系薬剤による全身麻酔療法) ・ 7 日以内の痙攣再発割合 ・ 7 日以内の気管挿管の実施割合 ・ 7 日以内の第 3 段階治療の実施割合 ・ 7 日目の modified Rankin Scale (mRS) 中央値 ・ 静脈投与した抗てんかん薬と同剤の抗てんかん薬内服薬への移行率 (FPHT 点滴静注→フェニトイン内服、LEV 点滴静注→LEV 内服、PER 点滴静注→PER 内服) ・ PER の点滴投与期間 ・ 7 日目の PER 総投与量 ・ 24 時間以内の脳波の実施率 ・ 24 時間以内の脳波異常の検出率 ・ 7 日以内の脳波の実施率 ・ 7 日以内の脳波異常の検出率 (脳波異常は棘波、棘徐波、鋭徐波、周期性発射、律動的デルタ活動、その他のてんかん性異常波とする) ・ 重篤な有害事象（心停止、心室細動などの致死的不整脈、呼吸停止、血圧低下など） ・ 新規の精神症状（攻撃性、易刺激性、希死念慮など）
フローチャート： 第1選択薬 医師の裁量で右記 ベンゾジアゼピン薬剤投与 第2選択薬 医師の裁量で右記 レベチラセタムあるいは ホスフェニトイン投与 医師がてんかん重積停止を 確認後速やかにペランパネル 投与を行う	<pre> graph TD A[痙攣発作] --> B[てんかん重積の診断] B --> C["ジアゼパム投与2.5～20mg もしくは ロラゼパム投与1～8mg もしくは ミダゾラム投与 2.5～20mg"] C --> D["レベチラセタム投与 1000～3000mg静注 2-5mg/kg/分で投与"] C --> E["ホスフェニトイン投与 22.5mg/kg静注 3mg/kg/分もしくは150mg/分以下のいずれ か低い方を超えない速度で投与"] D --> F[てんかん重積停止確認] E --> F F --> G["ペランパネル追加投与 2mg点滴投与 30分以上かけて投与"] G --> H["本研究と先行研究のヒストリカルデータの結果 (24時間以内の痙攣再発率16.2%) とを比較検討する"] </pre> 同意取得 患者登録 本研究と先行研究のヒストリカルデータの結果 (24時間以内の痙攣再発率16.2%) とを比較検討する

スケジュール表

項 目	前観察期間	試験薬投与 ^a		後観察期間	
時 期	救急搬送直後 ～30 分	PER 投与中	投与後	投与開始後 24 時間	入院 7 日目 または退院日
ベンゾジアゼピン系薬剤 (ジアゼパム、ロラゼパ ム、ミダゾラム) 投与 LEV or FPHT 投与	○				
同意取得	○ (代諾者も可)		● (本人)	● (本人)	●
mRS					●
患者背景の確認	○			●	●
痙攣再発の有無	○	●	●	●	●
気管挿管の有無	○		●	●	●
第三段階治療の有無	○		●	●	●
血清 Cre 値	○				
有害事象の観察 ^b		●	●	●	●
脳波検査 ^c	○	●	●	●	●

○印は試験薬投与開始前に行う項目、●印は試験薬投与開始後に行う項目

a: 試験薬はペランパネル使用する

b: 有害事象は、ペランパネルと因果関係を否定できない有害事象（疾病）とする

c: 脳波検査は実施できる場合のみ行う

目次

1. 背景	7
2. 目的と必要性	8
3. 試験薬の概要	8
4. 対象患者	9
5. 患者に説明し同意を得る方法	9
6. 試験の方法	11
7. 評価項目	13
8. 観察および検査項目	14
9. 脱落基準・中止基準	15
10. 疾病等発生時の取扱い	16
11. 研究計画書からの不適合の取扱い	17
12. 試験の終了・中止・中断	17
13. 試験実施期間	18
14. 統計学的事項	18
15. 原資料の閲覧に関する事項	19
16. モニタリングと監査	19
17. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮	20
18. 被験者の費用負担（および謝金等の支払い）	20
19. 健康被害の補償および保険への加入	20
20. 関連規制への対応	21
21. 試料・情報の長期保存および廃棄の方法、および他の機関への提供の記録	21
22. 研究計画の登録および研究結果の公表	21
23. 実施体制	22
24. 研究資金および利益相反	23
25. 研究計画書等の変更	23
26. 参考資料・文献リスト	23

1. 背景

1.1 背景

てんかん重積は痙攣が持続して停止しない緊急病態である。痙攣の持続は呼吸、循環に影響を与え生命の危険がある。一方で脳に不可逆な障害を生じうるため、てんかん重積は蘇生とともに一刻も早く確実な痙攣停止のため抗てんかん薬を投与しなくてはならない。てんかん重積の痙攣停止には強い GABA 作動が必要であるため、てんかん重積に対する薬剤の第 1 選択はベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム）である。その効果はすでに実証され全世界的に推奨されている[1] [2]。しかしジアゼパムをはじめとするてんかん重積に対して使用されるベンゾジアゼピンは、即効性のためにいずれも短時間作用型でありその後の痙攣再発抑制を持続して期待することができず、また痙攣が 1 剤のみで停止できるかはわからない。よって確実な痙攣停止と持続再発抑制のために、てんかん重積には長時間作用する第 2 選択薬剤を同時に投与する必要がある。

てんかん重積の第 2 選択薬剤として本邦で推奨されているのは、フェニトインの副作用を軽減したホスフェニトイン (Fosphenytoine; FPHT) とレベチラセタム (Levetiracetam; LEV) である[3]。FPHT には血圧低下や中毒症状などの重篤な副作用があり、より副作用が少なく、薬物相互作用が少ない LEV の使用が好まれる傾向にある。本研究の申請者らの先行研究である、国内におけるてんかん重積状態に対する第 2 選択薬剤としての LEV の有効性の検討をした特定臨床研究では、FPHT と比較して 30 分以内の発作停止率は同等で、有害事象発生率も同等であった[4]。一方で同研究では FPHT 投与群の 15%、LEV 投与群の 17.2%が 24 時間以内に発作を再発し、FPHT 群の 15%、LEV 投与群の 16.1%が 24 時間以内に挿管が実施されていた。また投与後 30 分以内に一度発作停止を確認した症例においても 24 時間以内の痙攣再発が 11.8%に認められた。LEV、FPHT、バロプロ酸 (Valproate; VPA) の 3 剤のてんかん重積への有効性を検討した RCT においても、第 2 選択薬剤投与後、1~12 時間後に痙攣を再発する症例が 10.7~11.2%に認められた[5]。発作の反復や発作の持続は、初回治療が十分に効果的でなかった可能性があり、難治性のてんかん重積状態（1 剤のベンゾジアゼピン薬剤、1 剤の抗てんかん薬の使用にも関わらず持続するてんかん重積 Refractory SE; RSE）に移行するリスクが高まる。繰り返しの発作は神経細胞保護の観点からも避けるべきであり、痙攣の再発、持続を抑えることが重要である。そのため 1 剤目の抗てんかん薬（FPHT or LEV）に加えて異なる作用機序の抗てんかん薬を早期に投与することは、痙攣の再発を防ぎ、患者の神経学的機能予後改善に寄与する可能性がある。

ペランパネル (Perampanel; PER) は AMPA 受容体拮抗薬としてシナプス後膜に作用して神経の過剰興奮を抑制するその他の抗てんかん薬にはない作用機序を有する。国内ではてんかん患者の部分発作（二次性全般化含む）とその他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法に対して適応がある。2024 年 4 月には点滴製剤が薬価収載され、経口投与ができないてんかん患者への使用にも期待が高まっている。実臨床においても PER の有効性と忍容性は評価されており、治療開始 3 カ月時点での治療継続率は 90.5%、12 カ月時点での 50%以上の発作減少率は 58.3%と良好な結果が得られている。てんかん重積への適応は満たさないもの 52.7%が PER の治療に反応したとする報告がある[6]。当院においても PER の急性期脳損傷（脳梗塞、脳出血、てんかん重積など）への使用経験が蓄積されており、問題となるような有害事象は確認されていない。

そこで本研究では、救急搬送されたあるいは院内発症のてんかん重積患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム）を第 1 選択薬として投与した上で、第 2 選択薬の LEV あるいは FPHT を投与して、てんかん重積状態を止めた後、なるべく早期にてんかん再発予防のために PER 2mg の点滴投与を実施する前向き介入研究を行い、24 時間以内の痙攣の再発が減少するかを検討する。当院も含めた

先の多施設前向き無作為化非盲検化比較試験（てんかん重積に対するレベチラセタムとホスフェニトイン有効性の比較、2019 年 3 月～2022 年 12 月まで実施、第 2 選択薬として LEV あるいは FPHT が投与された 173 例、再痙攣率 16.2%）のヒストリカルデータ[4]との比較を実施する。

1.2 臨床研究法上における、特定臨床研究あるいは努力義務対象臨床研究の該当性

本試験は、既承認医薬品の適応内の使用として実施する介入研究であるため、臨床研究法上の努力義務対象臨床研究に該当する。

2. 目的と必要性

救急搬送されたあるいは院内発症のてんかん重積患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム）を第 1 選択薬として投与した上で第 2 選択薬として LEV or FPHT を投与しててんかん重積状態を止めた症例に、PER 2mg の点滴静注を実施し、24 時間以内の痙攣再発、24 時間以内の挿管が減少するかを検討する。痙攣の再発や、SE が RSE に移行した場合には院内死亡率、30 日死亡率、ICU 滞在期間、人工呼吸器装着期間、神経学的機能予後不良、てんかん再発例が増加するとされ、痙攣の再発を防ぐことがてんかん重積患者の予後改善に寄与する。

3. 試験薬の概要

3.1 試験薬情報

1) 当該医薬品等の名称（一般名および販売名）

一般名：ペランパネル水和物 販売名：フィコンパ静注

2) 投与経路、用法・用量および治療期間

投与経路：静注

用法容量：1 日 1 回 2mg を 30 分以上かけて点滴静脈内投与する。

3) 対象集団（年齢層、性別、疾患等）

一時的に経口投与ができない患者における、てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）あるいは他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法に対して、ペランパネル経口製剤の代替療法として使用される。

4) 当該医薬品等の有効性および安全性に関して、非臨床試験、他の臨床研究等から得られている臨床的に重要な所見

海外ではてんかん重積に対するペランパネルの有効性に関する報告も散見されており、てんかん重積に対しても 36.6%～52.7%がペランパネルに反応したとされる[6][7]。ただし投与量や投与期間に関しては報告によりばらつきがあり、質の高いエビデンスは不足している。

ペランパネル静注の添付文書を添付する。

3.2 当該医薬品等の投与等による利益および不利益

てんかん重積状態が停止したあとで早期に PER を投与することで再痙攣を予防することができれば、痙攣再発にともなう神経損傷や、挿管の回避、人工呼吸器管理をさけることによる重症病棟の滞在期間の短縮などが期待できる。

PER の副作用として易刺激性、攻撃性・敵意、不安、自殺企図等の精神症状があらわれ、自殺に至った例も報告されているので、本剤投与中及び投与終了後一定期間は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察する。

浮動性めまいや傾眠も高頻度に生じるがてんかん重積状態では意識障害を伴うため問題となる症状は少ないことが見込まれる。

4. 対象患者

痙攣性てんかん重積状態にある患者に対して第1選択薬、第2選択薬投与後に痙攣が停止したと担当医が判断した症例

選択基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を試験登録適格例とする。

4.1 選択基準

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

- ① 痙攣性てんかん重積患者
- ② 救急搬送患者ないし院内発症の患者
- ③ 第1選択薬としてベンゾジアゼピン系薬剤投与
- ④ 第2選択薬としてLEV or FPHTのいずれかを投与
- ⑤ 痙攣発作が消失したと研究責任医師ないし分担医師が判断したもの

注) ①てんかん重積の定義は「5分以上継続する痙攣または2分以上の別々の痙攣が合間にJCSⅡ-30以上の意識障害を伴いながら持続するもの」とする

② ベンゾジアゼピン系薬剤投与量はジアゼパム2.5～20mg、ロラゼパム1～8mg、ミダゾラム2.5～20mgとする

③ LEVは1000～3000mgを2-5mg/kg/hrを超えない速度で点滴静脈注射、FPHTは22.5mg/kgを3mg/kg/分もしくは150mg/分を超えない速度で投与する

4.2 除外基準

- ① 18歳未満
- ② 過去にてんかん重積患者を対象とした臨床研究に参加した患者
- ③ 治療開始前にすでに気管挿管されている患者
- ④ 試験薬ペランパネルにアレルギーのある患者
- ⑤ 過去1カ月以内にペランパネルの内服歴あるいは点滴投与歴があるもの
- ⑥ 妊婦
- ⑦ 偽痙攣
- ⑧ その他、研究責任医師、研究分担医師が被験者として不適当と判断した患者

5. 患者に説明し同意を得る方法

5.1 インフォームド・コンセントを得る手続等

1) 認定臨床研究審査委員会で承認の得られた説明文書・同意書を代諾者に渡し、文書による十分な説明を行い、同意を文書で得る。文書による説明・同意が困難な場合は口頭による説明を行い同意の記録を残す。

2) 説明文書・同意書には、代諾者や患者が理解しやすい表現に配慮し、以下の説明事項を含めて記載する。

- ① 実施する臨床研究の名称、臨床研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨及び厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
- ② 実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名及び職名
- ③ 対象者として選定された理由

- ④ 予期される利益及び不利益
- ⑤ 臨床研究への参加を拒否することは任意である旨
- ⑥ 同意の撤回に関する事項
- ⑦ 臨床研究への参加を拒否することまたは同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
- ⑧ 臨床研究に関する情報公開の方法
- ⑨ 対象者またはその代諾者（対象者等）の求めに応じて、研究計画書その他の臨床研究の実施に関する資料を入手または閲覧できる旨及びその入手または閲覧の方法
- ⑩ 対象者の個人情報の保護に関する事項
- ⑪ 試料等の保管及び廃棄の方法
- ⑫ 医薬品等製造販売業者等の関与に関する状況
- ⑬ 苦情及び問合せへの対応に関する体制
- ⑭ 臨床研究の実施に係る費用に関する事項
- ⑮ 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較
- ⑯ 臨床研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
- ⑰ 臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
- ⑱ その他臨床研究の実施に関し必要な事項

3) 本研究の実施医療機関は、研究実施エリアの所管の消防署に対して、本研究実施に関して予め連絡をし、てんかん重積患者の情報共有（既往歴や薬歴などの患者情報、痙攣発症時間や持続時間の聴取、適切な代諾者など）につき連携を図る。

5.2 代諾者の特定や選定方針等

てんかん重積状態を伴う痙攣発作では、痙攣発作を脱したあとも意識障害を合併するため患者本人からの同意は難しく、代諾者からの同意を基本とする。代諾者は後見人その他これに準ずる者（家族、同居人など）で本人の意思決定に十分に関わると判断される方を対象とする。研究責任医師及び研究分担医師は、対象者等から事前の同意を得る最大限の努力を行い、その場に代諾者がいない場合も電話連絡などによる事前説明に努める。

本人あるいは代諾者からの事前同意が得られた場合も、痙攣発作の治療後に患者本人の意識がはっきりした時点で本人に改めて説明し同意を得ることとする（ただし患者本人の意思決定が困難な場合はその限りではない）。

5.3 被験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

研究責任医師及び研究分担医師は、臨床研究法施行規則第 50 条（以下）に基づき次に掲げる要件の全てに該当すると判断したときは、被験者の同意を受けずに研究を実施することができる。ただし、臨床研究の対象者又は代諾者から同意取得が可能となった場合においては、速やかに当該臨床研究の説明を行い、文書にて同意を得る。

- ① 対象者となるべき者に緊急かつ明白な生命の危険が生じていて、対象者／代諾者から事前の同意を得ることが不可能である。

- ② その他の治療方法では十分な効果が期待できない。
- ③ 臨床研究を実施することにより生命の危険が回避できる可能性が十分にあると認められる。
- ④ 対象者となるべき者に対する予測される不利益が必要な最小限度のものである。
- ⑤ 代諾者となるべき者と直ちに連絡を取ることができない。

てんかん重積状態を伴う痙攣発作は緊急病態であり、痙攣発作治療後、止痙が得られた後でも対象者・代諾者からの同意を取ることが困難な場合があるが、本臨床研究を実施することにより生命の危険および神経学的後遺症を回避できる可能性があり、本研究のプロトコルは臨床研究法施行規則第 50 条（以下）に該当するものとして研究を実施する。臨床研究の対象者又は代諾者から同意取得が可能となった場合においては、速やかに当該臨床研究の説明を行い、文書にて同意を得る。同様の理由から海外のてんかん重積の治療薬の無作為化比較臨床試験においても同様に事後承諾が採用されている。

PER は第二段階治療としての LEV、FPHT 投与後てんかん重積の止痙が得られた状態であるべく早期に投与する。急性期に異なる作用機序の抗てんかん薬を投与することで 24 時間以内の痙攣再発予防が期待される。使用に際しては適応内での投与となり、懸念される副作用として浮動性めまいや傾眠があるものの、一般診療でも対処可能な範疇であり不利益は最小限であると考えられる。

臨床研究法施行規則第50条

（特定臨床研究を行う場合に説明及び同意が不要な場合等）

第五十条 法第九条の厚生労働省令で定めるときは、研究計画書に定めるところにより、次に掲げる事項のいずれも満たすと判断した場合とする。ただし、当該特定臨床研究を実施した場合には、速やかに、法第九条の規定に基づく手続を行わなければならない。

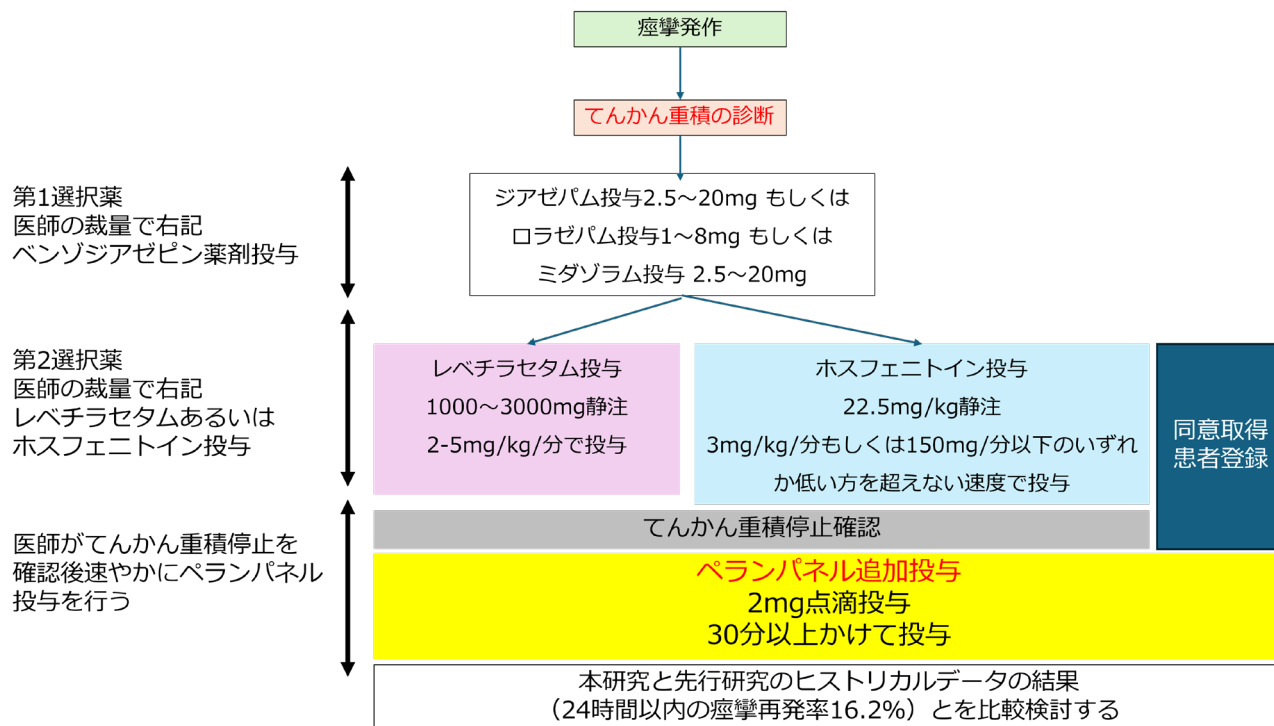
- 一 当該特定臨床研究の対象者となるべき者に緊急かつ明白な生命の危険が生じていること。
- 二 その他の治療方法では十分な効果が期待できないこと。
- 三 当該特定臨床研究を実施することにより生命の危険が回避できる可能性が十分にあると認められること。
- 四 当該特定臨床研究の対象者となるべき者に対する予測される不利益が必要な最小限度のものであること。
- 五 代諾者となるべき者と直ちに連絡を取ることができないこと。

6. 試験の方法

6.1 試験の種類・デザイン

単一群・非盲検・ヒストリカルコントロール対照・単群比較・多施設共同探索的試験

6.2 試験のアウトライン（試験のフローチャート参照）



てんかん重積の診断ののちにベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム）投与、第2段階の治療としてLEVあるいはFPHTの点滴投与を行う。てんかん重積の停止を確認してなるべく早期にPER2mgを30分かけて点滴静注を実施する。24時間以内の痙攣再発率を、当院も含めた先の多施設前向き無作為化非盲検比較試験（てんかん重積に対するレベチラセタムとホスフェニトイン有効性の比較、2019年3月～2022年12月まで実施、第2選択薬としてLEVあるいはFPHTが投与された173例）のヒストリカルデータ[4]と比較する。

発症翌日以降の抗てんかん薬の継続期間、選択薬については担当医判断とする。

6.3 被験者の試験参加予定期間

介入はてんかん重積停止後早期のPER投与のみで、その後薬剤投与から24時間以内の痙攣再発の有無を観察する。発症翌日以降の抗てんかん薬の継続・選択については担当医判断とする。患者観察項目、検査項目、安全性評価項目は7日目（それより早期退院する場合は退院日）のmRS評価日を最終評価日として、試験参加期間の終了日とする。

6.4 試験薬の用法・用量、投与期間

ベンゾジアゼピン系薬剤であるジアゼパム2.5～20mg、もしくはロラゼパム1～8mg投与、もしくはミダゾラム2.5mg～20mg投与後、続けて第2選択薬としてFPHT22.5mg/kg＋生理食塩水100mLとして、3mg/kg/分、もしくは150mg/分のいずれか低い方を超えない速度で投与、あるいはLEV静注1000～3000mg＋生理食塩水100mLとして、2～5mg/kg/分に投与を実施する。第2選択薬投与後にてんかん重積停止を確認し、早期にPER2mg＋生理食塩水100mLを30分かけて点滴静注を実施する。

ジアゼパム投与量、LEV投与量に関しては痙攣停止に十分と思われる量を主治医の判断で選択できる。

2日目以降に関しては担当医の判断で適切と思われる抗てんかん薬を適宜選択して使用する。PERを2日目以

降も継続する場合は、添付文書の用法用量通り、1日2mgの点滴静脈投与、もしくは2mg錠剤、細粒の投与の投与を行う。

PER投与中、もしくは投与終了後に痙攣が再燃する場合には、患者の安全性を考慮し、てんかん重積の第三段階の治療（プロポフォール、ミダゾラムなどを使用した持続深鎮静管理）を速やかに実施し、試験中止とする。

6.5 試験薬の剤形・含有量、性状、包装、表示、貯法

フィコンパ®（ペランパネル）点滴静注用、2mg、注射液、フィコンパ®（ペランパネル）点滴静注用2mg：

6バイアル、室温保存

6.6 併用薬（療法）に関する規定

PER投与に際して特に併用禁止薬はない。添付文書上はその他の抗てんかん薬との薬物相互作用において血中濃度が低下する可能性があり、特にカルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトインとの併用の際は慎重に臨床経過を観察する。

6.7 休薬の方法

休薬の必要性なし

6.8 試験薬の管理・交付手順

保険診療内で実施されるため特別な管理、交付手順は要さない。盲検化の必要性もない。

6.9 服薬指導情報

本試験は救急外来での単回の静注薬剤投与なので該当しない。

6.10 症例登録、割付方法

臨床研究支援システム（ACReSS）を用いて症例登録を行う。本研究はシングルアーム試験であり対照群は設定されない。本研究の結果と当院も含めた先の多施設前向き無作為化非盲検化比較試験[4]（J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2023. 94(1): p. 42-48.）のヒストリカルコホートとする。登録日は選択基準、除外基準を確認した日とする。

6.11 試料等の採取と取扱い

本研究において特別な試料、検体は取得しない。脳波検査を実施した場合、脳波検査データは個人名や個人情報にならないよう匿名化して診療情報としてカルテに保管する。各施設で管理、保管し、5年（筑波大学附属病院では10年）後にデータを廃棄する。

7. 評価項目

7.1 主要評価項目（Primary endpoint）

てんかん重積停止後ペランパネル投与から24時間以内の痙攣再発割合

痙攣の再発は、焦点起始発作、全般起始発作、起始不明発作の全ての痙攣とし、非痙攣性てんかんは痙攣の再発には含めないものとする

7.2 副次評価項目 (Secondary endpoint)

- ・ 24 時間以内の気管挿管の実施割合
- ・ 24 時間以内の第 3 段階治療の実施割合
(てんかん診療ガイドライン 2018 第 3 段階治療：ミダゾラム、プロポフォール、バルビツール系薬剤による全身麻酔療法)
- ・ 7 日以内の痙攣再発割合
- ・ 7 日以内の気管挿管の実施割合
- ・ 7 日以内の第 3 段階治療の実施割合
- ・ 7 日目の mRS 中央値
- ・ 静脈投与した抗てんかん薬と同剤の抗てんかん薬内服薬への移行率
(FPHT 点滴静注→フェニトイン内服、LEV 点滴静注→LEV 内服、PER 点滴静注→PER 内服)
- ・ PER の点滴投与期間
- ・ 7 日目の PER 総投与量
- ・ 24 時間以内の脳波の実施率
- ・ 24 時間以内の脳波異常の検出率
- ・ 7 日以内の脳波の実施率
- ・ 7 日以内の脳波異常の検出率
(脳波異常は棘波、棘徐波、鋭徐波、周期性発射、律動的デルタ活動、その他のてんかん性異常波とする)
- ・ 重篤な有害事象 (心停止、心室細動などの致死的不整脈、呼吸停止、血圧低下など)
- ・ 新規の精神症状 (攻撃性、易刺激性、希死念慮など)

8. 観察および検査項目

1) 患者背景：被験者識別コード、性別、年齢、身長、体重

- ①患者基本情報：年齢、性別、体重 (推定でも可)
- ②てんかん重積分類 (強直性間代性発作、強直性発作、間代性発作、ミオクロニー発作、焦点意識保持発作、焦点意識減損発作、起始不明発作、その他の発作)
- ③痙攣持続時間 (医療スタッフ、救急隊または家族から信憑性の高い証言を得たもの)
- ④てんかん重積の原因分類 (特発性てんかん、急性脳卒中、陳旧性脳卒中後遺症、脳腫瘍、急性期頭部外傷、頭部外傷既往、その他)
- ⑤肝疾患既往
- ⑥7 日目の mRS

2) 自覚症状・他覚所見の確認

めまい、眠気、頭痛、嘔気、ふらつき、注意力・集中力低下、攻撃性、易刺激性、希死念慮などを問診にて確認する。

3) 併用薬の服薬状況の確認

- ① ベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム）投与量
- ② ベンゾジアゼピン系薬剤投与から第2選択薬投与までの時間
- ③ FPHT、LEV 投与量（初回投与量）
- ④ FPHT、LEV 投与から PER 投与までの時間
- ⑤ もととの内服していた抗てんかん薬の種類

4) 血液検査

入院時の採血検査として血清 Cre 値を確認する

スケジュール表

項 目	前観察期間	試験薬投与 ^a		後観察期間	
時 期	救急搬送直後 ～30 分	PER 投与中	投与後	投与開始後 24 時間	入院 7 日目 または退院日
ベンゾジアゼピン系薬剤 （ジアゼパム、ロラゼパ ム、ミダゾラム）投与 LEV or FPHT 投与	○				
同意取得	○（代諾者も可）		●（本人）	●（本人）	●
mRS					●
患者背景の確認	○			●	●
痙攣再発の有無	○	●	●	●	●
気管挿管の有無	○		●	●	●
第三段階治療の有無	○		●	●	●
血清 Cre 値	○				
有害事象の観察 ^b		●	●	●	●
脳波検査 ^c	○	●	●	●	●

○印は試験薬投与開始前に行う項目、●印は試験薬投与開始後に行う項目

a: 試験薬はペランパネルを使用する

b: 有害事象は、ペランパネルと因果関係を否定できない有害事象（疾病）とする

c: 脳波検査は実施できる場合のみ行う

9. 脱落基準・中止基準

1) 脱落基準・中止基準（プロトコル治療の中止）

1) 中止基準

- ①被験者、代諾者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ②登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- ③試験全体が中止された場合
- ④PER 投与後 24 時間以内に被験者が投与された第二段階治療薬（LEV or FPHT）と PER 以外の抗てんかん薬が投与された場合、もともと内服している抗てんかん薬以外の抗てんかん薬が投与された場合

⑤ 併存する致死的な疾患の治療のために鎮静挿管管理が必要と主治医が判断した場合（心筋梗塞、大動脈解離、くも膜下出血など）

2) 脱落基準

- ①PER 投与前に痙攣を再発した場合
- ②PER 投与前に挿管が行われた場合
- ③PER 投与前に第三段階治療が行われた場合

10. 疾病等発生時の取扱い

10.1 「疾病等」の定義

「疾病等」とは、特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症に加え、臨床検査値の異常や諸症状を含む（研究との因果関係が否定できない有害事象）

10.2 疾病等発生時の被験者への対応

研究責任医師または研究分担医師は、疾病等を認めた時は、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に齟齬なく記載する。また、試験薬の投与を中止した場合や、疾病等に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

10.3 疾病等の評価

研究責任医師は、疾病等について重篤度、予測性、因果関係を評価する。特に未承認・適応外の特定臨床研究の場合、既知/未知、因果関係あり/なしの判断によっては当局報告が必要となる。評価に迷う場合は、T-CReDO コンサルテーション室 安全管理・指導部門に相談する。

1) 因果関係の評価

発生した有害事象と試験との因果関係は、現在までに得られている知見や臨床経過、症状、所見等と照らし合わせて判断する。

2) 重篤度の評価

発生した疾病等が、次に掲げるいずれかに該当する場合は、報告対象として取り扱う。

- ① 死亡
- ② 死亡につながるおそれのある疾病等
- ③ 治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等
- ④ 障害
- ⑤ 障害につながるおそれのある疾病等
- ⑥ 3) から5) まで並びに死亡および死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等
- ⑦ 後世代における先天性の疾病又は異常

3) 予測性の評価

発生した疾病等について、次に掲げる文書等に記載されておらず、予測することができない場合は「予測できない」ものとして扱う。また、研究に適用可能な情報から予測可能であっても、その発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生もしくは拡大のおそれを示すものは、「予測できない」ものとして扱う。

- ① 研究計画書・同意説明文書
- ② 試験薬概要書

③ 添付文書（既承認医薬品・医療機器を用いる場合）

てんかん重積の死亡率は10～20%とされる[8]。死亡にはてんかん重積状態が長時間に及んだことによる低酸素脳症や、てんかん重積に至った原疾患（感染症、脳血管障害、脳腫瘍など）が関連するとされ、因果関係の有無評価として参考にする。また先の研究[4]では7日時点の死亡が3%、自立度mRS0～1の割合（症状が全くない、症候があっても明らかな障害はない）が44%、mRS2～5の割合（軽度～重度の障害を残す）が53%であり重篤度の評価として参考にする。

10.4 重篤な「疾病等」への対応

詳細は別紙1「疾病等の発生に対する対応手順」に従って対応する。

10.5 疾病等発生後の臨床研究の対象者の観察期間

疾病等発生後の研究対象者の観察については、疾病等の事象が消失または安定するまで、追跡調査を行う。

11. 研究計画書からの不適合の取扱い

- 1) 研究責任医師は、臨床研究が臨床研究法又は研究計画書に適合していない状態（不適合）であると知ったときは、速やかに実施医療機関の管理者（および研究代表医師）に報告する。
- 2) 研究分担医師は、臨床研究が不適合であると知ったときは、速やかに研究責任医師に報告する。
- 3) 研究代表医師は、不適合であって、特に重大なもの※が判明した場合においては、速やかに認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。
- 4) 研究代表医師は、不適合であることを知ったときはその旨を、速やかに他の研究責任医師に情報提供する。この場合において、他の研究責任医師は、速やかにその内容を実施医療機関の管理者に報告する。

※「重大な不適合」とは、試験の対象者の人権や安全性および研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。例えば、選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守をいい、試験の対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により研究計画書に従わなかったものについては含まない。

12. 試験の終了・中止・中断

12.1 試験の中止・中断

- 1) 研究責任医師は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。
 - ① 試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られた時
 - ② 試験の実施の適正性や信頼性を損なう事実または情報等が得られた場合
 - ③ 被験者のリクルートが困難で、予定症例数を達成することが困難であると判断された時
 - ④ 認定臨床研究審査委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断された時
- 2) 研究責任医師は、上記1)に該当する場合は、速やかに実施医療機関の管理者に報告し、必要に応じて研究計画書を変更する。

- 3) 認定臨床研究審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、試験を中止する。
- 4) 多施設共同研究の場合、研究代表医師あるいは研究計画書で規定する委員会等で、上記の事項を検討し、試験の継続の可否を検討する。
- 5) 試験の中止または中断を決定した時は、速やかに実施医療機関の管理者（および各施設の研究責任医師）にその理由とともに文書で報告する。

12.2 試験中止後の対応手順

研究代表医師は、試験を中止する場合、以下の対応を行う。特定臨床研究中止届書は、厚生労働省のホームページ掲載「様式第四 特定臨床研究中止届書」を用いて作成する。

- 1) 中止日から10日以内に、認定臨床研究審査委員会に通知するとともに、厚生労働大臣に届け出る。
- 2) 対象者に適切な措置を講じる。必要に応じて対象者の措置に伴う研究終了時期やその方法について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。中止届を提出した場合も、試験が終了するまでの間、疾病等報告、定期報告等を行う。
- 3) 中止後の試験の終了時期は、対象者の措置を終え、試験が終了するときをいう。
- 4) 中止届を提出し対象者の措置を終えた場合、中止日または全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了した日のいずれか遅い日から、原則1年以内に研究計画書につき一の総括報告書を提出する。
- 5) 中止届には、観察を要する対象者の有無を記載する。

中止届の提出をした場合も、その後臨床研究が終了するまでの間、臨床研究の進捗状況に関する事項の変更に該当する場合、実施計画の変更の届出を行う。

12.3 試験の終了後の対応手順

試験の終了時に研究代表医師は、速やかに終了届書を厚生労働大臣に提出する。提出後、jRCTに結果を公表する。終了届書は、厚生労働省のホームページ掲載「別紙様式1 終了届書」を用いて作成する。

12.4 試験中止・終了後の被験者への対応

継続しててんかん重積の治療をつづける。

13. 試験実施期間

実施計画の公表日～西暦2026年5月31日（登録締切2025年12月31日）

14. 統計学的事項

14.1 目標症例数および設定根拠

目標症例数：60例

4施設で月に1例前後の症例があると仮定した場合に1年で収集できる実施可能な症例数とした。なお、この症例数において、主要評価項目の真の割合を10%とすると、主解析の信頼区間幅が20%以下になる確率が90%を超え、十分な精度が確保できると考えられる。

14.2 解析対象集団

有効性解析対象集団：試験治療を受けた被験者で、介入後の有効性データが存在し、かつ選択除外基準に抵触しない被験者の集団

安全性解析対象集団：試験治療を受けた被験者の集団

14.3 解析項目、方法

主要評価項目の解析：割合の点推定値および Clopper-Pearson の信頼区間を推定する。信頼水準を 95% とする。その他、探索的に既存研究との比較を行う。

副次評価項目の解析：項目の特性に応じて頻度集計及び要約統計量の算出を行う。その他、探索的な解析を行う。

14.4 中間解析

中間解析は実施しない

14.5 当初の統計的な解析計画を変更する場合の手順

当初の統計的な解析計画からの変更がある場合は、研究計画書又は統計解析計画書を改訂し、試験の総括報告書においても説明する。

15. 原資料の閲覧に関する事項

15.1 「原資料」（臨床研究により得られたデータその他の記録で、締結した契約の内容を含む）の閲覧について

研究責任医師および実施医療機関は、試験に関連するモニタリング、監査並びに認定臨床研究審査委員会および規制当局の調査の際に、原資料等の全ての試験関連記録の直接閲覧に協力する。

15.2 「原資料」および「症例報告書に直接記入され、かつ原資料と解すべき内容」の特定

本試験における原資料とは、直接 CRF の記載をもって原資料とする。

なお、主要評価項目である試験薬投与開始後 24 時間以内の痙攣再発割合、副次評価項目である 24 時間以内の挿管割合、重篤な有害事象、は CRF に直接記載するものとし、うち重篤な有害事象に関してはカルテへの記載を必須とする。

16. モニタリングと監査

16.1 モニタリング

1) モニタリング担当者

23「実施体制」に記載

2) モニタリングの手順

研究責任医師は、以下手順により、モニタリング従事者にモニタリングを実施させる。

- ① 研究計画書ごとに、モニタリング手順書を作成する。
- ② モニタリング手順書、研究計画書に従い、モニタリング従事者にモニタリングを実施させる。
- ③ モニタリングの対象となる試験に従事する者には、当該モニタリングを担当させない。

- ④ モニタリング従事者より、モニタリング結果の報告を受ける。
- ⑤ モニタリング従事者が行うモニタリングに関し、必要な指導・管理^{*1}を行う。

^{*1} 必要な指導・管理：モニタリング計画通りに適切に履行されていることを確認する。

モニタリングを実施する場合にあっては、次に掲げる事項について留意する。

- ① 試験の対象者の人権の保護、安全の確保が図られていること。
- ② 試験が最新の実施計画、研究計画書および本規則を遵守して実施されていること。
- ③ 試験の実施について試験の対象者から文書により同意を得ていること。
- ④ 記録等が正確であることについて原資料等に照らして検証すること。

3) モニタリングの結果の報告

モニタリング担当者は、モニタリングの結果を当該研究機関の研究責任医師（研究代表医師および研究責任医師）に提出する。

17. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

17.1 人権への配慮（個人情報保護、目的外使用の禁止等）

試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する報告書等では、氏名や ID 等、個人を特定できる情報を削除のうえ、被験者識別コード等を用いて行う。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。

本試験で得られたデータを本研究以外で利用する場合は筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得たうえで行い、患者さんの個人情報は保護されるように留意する。

17.2 安全性・不利益への配慮

PER の副作用として浮動性めまいや傾眠を生じうるがてんかん重積状態加療後では意識障害を伴うため問題となる症状は少ないことが見込まれる。また易刺激性、攻撃性・敵意、不安、自殺企図等の精神症状を認める場合があるが通常診療でも対応可能な範疇であり、症状も慎重にモニタリングするとともに、症状出現時は速やかに抗てんかん薬の中止、変更を行う。

18. 被験者の費用負担（および謝金等の支払い）

当試験は、通常の診療の範囲内で行われるため、保険診療による自己負担が発生する。疾病等の治療を患者の健康保険を使用して行うことにより、自己負担が発生する可能性がある。被験者に対する謝金等の支払いはない。

19. 健康被害の補償および保険への加入

19.1 健康被害の補償

本試験は通常の診療の範囲を超える医療行為には該当しないため、臨床研究保険には加入しない。本試験への参加に起因して健康被害が生じた場合には、最善の治療を行い、その他必要な措置を講じる。本試験参加により生じた健康被害については、患者の健康保険を使用して治療を行う。

19.2 賠償責任保険への加入

賠償責任に備え、研究責任医師または研究分担医師は医師賠償責任保険に加入する。

20. 関連規制への対応

本試験は「臨床研究法」、「個人情報の保護に関する法律」（個人情報保護法）」、ヘルシンキ宣言および各実施医療機関の規則等を遵守して実施する。

21. 試料・情報の長期保存および廃棄の方法、および他の機関への提供の記録

研究の公正さを証明するため、および将来の研究への利用のため、必要な試料・情報を以下のように保存する。

21.1 情報の長期保存

本試験に関する資料・情報は、氏名、診療 ID 等の直接的に個人を特定できる情報を削除した上で、被験者識別コードを付与することで管理する（容易照合性のある仮名加工情報）。これは個人情報に該当するため、削除情報や被験者識別コード表は各施設で別のファイルに保管する。データへのアクセスは windows の監査機能を用いてログを残す。記録媒体は、施錠可能な部屋（筑波大学附属病院 B1144 室）で施錠可能な棚に保管し、常に施錠を行う。保管期間は研究終了後 10 年間とする。保管期間終了後は当院規定に基づいて廃棄する。

21.2 試料等の長期保存

本臨床研究では、試料・情報の提供・取得は行わない。

＜記載事項 A＞本実施計画書は提供先にて研究終了報告後 5 年保管することとする。

1) 提供先の研究機関の名称と研究責任者の氏名

データ送付先：筑波大学附属病院 脳卒中科、救急・集中治療科、脳神経外科
准教授 丸島愛樹

2) 提供元の研究機関の名称と研究責任者の名称等

データの送付元：水戸医療センター 脳神経外科 責任医師 加藤徳之
土浦協同病院 脳神経外科 責任医師 伊藤慧
茨城県立中央病院 脳神経外科 責任医師 木村 泰

3) 情報の項目と取得の経緯

資料・情報の名称と採取時期については、本実施計画書「8. 観察および検査項目」を参照のこと。これらは、被験者の適格性の確認時、研究の実施・経過観察時、有害事象の発生時等において、本研究の実施に伴って取得したものである。

＜記載事項 B＞以下の同意の記録は提供元にて提供後 5 年保存することとする。

1) 研究対象者等の氏名および当該対象者の同意文書

22. 研究計画の登録および研究結果の公表

22.1 研究の概要および結果の登録

研究代表医師は、厚生労働省が整備するデータベース（jRCT: Japan Registry of Clinical Trials）に記録することにより、当該事項を公表する（変更時も同様）。特定臨床研究以外の法対応の試験を実施す

る場合も、jRCTに当該事項を公表する（変更時も同様）。

22.2 研究結果の公表

本試験終了後、研究結果は学会発表、投稿論文の形で公表する。予定する最終の公表を行ったときは、その内容とともに遅滞なく研究機関の長（提出先は T-CReD0）に報告する。また、投稿論文が掲載された時も（その写しとともに）研究機関の長（提出先は T-CReD0）に報告する。

23. 実施体制

23.1 研究代表医師

丸島愛樹

筑波大学附属病院 脳卒中科、救急・集中治療科、脳神経外科 准教授

〒305-8575 茨城県つくば天久保 2-1-1

TEL : 029-853-3210、FAX : 029-853-3081、E-mail : aiki.marushima@md.tsukuba.ac.jp

23.2 研究責任医師

筑波大学附属病院 脳卒中科、救急・集中治療科、脳神経外科 准教授 丸島愛樹

茨城県つくば市天久保 1-1-1

TEL : 029-853-3220、FAX : 029-853-3214、E-mail : aiki.marushima@md.tsukuba.ac.jp

水戸医療センター 脳神経外科部長 救命救急センター長 加藤徳之

〒311-3193 茨城県東茨城郡茨城町桜の郷 2 8 0

TEL : 029-240-7711、FAX : 029-240-7788、E-mail : kato.noriyuki.hb@mail.hosp.go.jp

土浦協同病院 脳神経外科 伊藤慧

〒300-0028 茨城県土浦市おおつ野 4 丁目 1-1

TEL : 029-830-3711、FAX : 029-846-3721、E-mail : itokei.nsr@gmail.com

茨城県立中央病院 脳神経外科 部長 木村 泰

〒309-1703 茨城県笠間市鯉淵 6528

TEL : 0296-77-1121、FAX : 0296-77-2886、E-mail : h-kimura@chubyo.in.pref.ibaraki.jp

23.3 データマネジメント責任者

筑波大学附属病院 脳卒中科 病院助教 田中駿

茨城県つくば市天久保 2-1-1

TEL : 029-853-3220、FAX : 029-853-3214、E-mail : tanaka.shun.ge@ms.hosp.tsukuba.ac.jp

23.4 統計解析責任者

筑波大学 生物統計学 准教授 丸尾和司

茨城県つくば市天久保 2-1-1

TEL : 029-853-3210、FAX : 029-853-3081、E-mail : maruo@md.tsukuba.ac.jp

23.5 モニタリング責任者

筑波大学つくば臨床医学研究開発機構 病院講師 高嶋泰之

茨城県つくば市天久保2-1-1

TEL : 029-853-3914、FAX : 029-853-5669、E-mail : ytakashima@md.tsukuba.ac.jp

23.6 調整・管理実務担当者（研究事務局）

筑波大学附属病院 脳卒中科 病院助教 田中駿

茨城県つくば市天久保 2-1-1

TEL : 029-853-3220、FAX : 029-853-3214、E-mail : tanaka.shun.ge@ms.hosp.tsukuba.ac.jp

24. 研究資金および利益相反

24.1 本試験に関わる利益相反管理について

本試験に関わる利益相反は「臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について」（平成 30 年 11 月 30 日医政研発 1130 第 17 号 厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）（以下、利益相反管理通知）に従い、別紙 3 のとおり手続きを進める。

24.2 本試験と関わりのある企業等との利益相反について

1) 研究資金および研究組織の利益相反

試験薬ペランパネルの製造販売元であるエーザイ株式会社からの資金や寄付金、便益等の提供はなく、研究者が企業とは独立に計画し実施するものである。

筑波大学附属病院の先進的医療推進支援制度 (GIAM) の助成により実施する。

2) 研究者の利益相反

本試験の研究代表医師および各施設の研究責任医師ならびに研究分担医師には開示すべき利益相反はない。

3) 開示事項の更新

研究代表医師は、本試験の計画・実施・報告において、試験の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような新たな「利益相反」が生じていないか研究者に継続的に（1 年に 1 度）確認し、試験の実施が被験者の権利・利益をそこねることがないことを確認する。

25. 研究計画書等の変更

本試験中に研究計画書の変更の必要性が生じた場合は、研究代表医師は変更内容を決定し、認定臨床研究審査委員会の承認、実施医療機関の管理者の許可を得て、変更後の実施計画を厚生労働大臣に提出の上で、速やかに変更内容とその理由を参加施設研究責任医師に文書により報告する。

26. 参考資料・文献リスト

1. Treiman, D.M., et al., *A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group.* N Engl J Med, 1998. **339**(12): p. 792-8.

2. Brophy, G.M., et al., *Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus*. Neurocrit Care, 2012. **17**(1): p. 3–23.
3. てんかん診療ガイドライン.
4. Nakamura, K., et al., *Levetiracetam versus fosphenytoin as a second-line treatment after diazepam for adult convulsive status epilepticus: a multicentre non-inferiority randomised control trial*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2023. **94**(1): p. 42–48.
5. Kapur, J., et al., *Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus*. N Engl J Med, 2019. **381**(22): p. 2103–2113.
6. Villanueva, V., et al., *PERMIT study: a global pooled analysis study of the effectiveness and tolerability of perampanel in routine clinical practice*. J Neurol, 2022. **269**(4): p. 1957–1977.
7. Perez, D.Q., A.I. Espiritu, and R.D.G. Jamora, *Perampanel in achieving status epilepticus cessation: A systematic review*. Epilepsy Behav, 2022. **128**: p. 108583.
8. Logroscino, G., et al., *Short-term mortality after a first episode of status epilepticus*. Epilepsia, 1997. **38**(12): p. 1344–9.

<添付資料>

- 別紙 1 疾病等の発生に対する対応手順
- 別紙 2 定期報告に関する対応手順
- 別紙 3 利益相反管理の手順

疾病等の発生に対する対応手順

1) 疾病等発生時の必要な措置

研究責任医師等は、研究計画書の規定に従い、研究対象者の安全を優先し必要な処置を行う。研究責任医師へ疾病等の発現を報告する。また、試験の中止その他の必要な措置を講じる。

2) 実施医療機関の管理者への疾病等報告

- ① 研究責任医師は、疾病等（不具合も含む）の発生を知った場合、表 1「認定臨床研究審査委員会への疾病等報告対象と報告期限」に定める期限内に、疾病等報告書（報告内容に応じて以下書式のいずれかを使用）を作成し、実施医療機関の管理者に報告する。

- ・ 筑波大書式 1 医薬品の疾病等報告書
- ・ 筑波大書式 2 医療機器の疾病等の不具合報告書
- ・ 筑波大書式 3 再生医療等製品の疾病等又は不具合報告書

- ②（多施設共同研究の場合）研究責任医師は、上記①の報告を行った後、その旨を研究代表医師に通知する。報告を受けた研究代表医師は、自施設の実施医療機関の管理者に報告する。
- ③（多施設共同研究の場合）研究責任医師は、他の実施医療機関で発生した疾病等（不具合を含む）について、研究代表医師より認定臨床研究審査委員会に報告を行った旨の連絡を受けた場合、速やかに、当該情報提供の内容を自施設の実施医療機関の管理者に報告する。

3) 認定臨床研究審査委員会への疾病等報告

- ① 研究責任医師は、疾病等（不具合を含む）の発生を知った場合、上記 2) ①の実施医療機関の管理者へ報告を行った上で、以下の期限内に認定臨床研究審査委員会に報告する（表 1、表 2）。多施設共同研究を実施する場合は、上記 2) ②の実施医療機関の管理者へ報告を行った上で、研究責任医師から報告された疾病等（不具合も含む）報告を研究代表医師が認定臨床研究審査委員会に報告する。
- ② 認定臨床研究審査委員会へ提出する疾病等報告書は、上記 2) ①で作成した報告書とする。表 3 に記載された厚生労働大臣への疾病等の報告対象に該当する場合は、厚生労働省のホームページ掲載「別紙様式 2-1 疾病等報告書（医薬品）」「別紙様式 2-2 疾病等報告書（医療機器）」を作成し、併せて提出する。
- ③ 疾病等の発生の要因等が明らかではない場合でも、期間内にそれまでに判明している範囲で第 1 報として報告を行う。この場合、その後速やかに詳細な要因等について続報として報告を行い、続報は必ずしも定める期間内でなくてもよい。
- ④ 報告を受けた認定臨床研究審査委員会が研究責任医師に対し意見を述べた場合、研究責任医師は、意見を尊重して必要な措置をとる。

4) 厚生労働大臣への疾病等報告

- ① 研究責任医師は、疾病等の発生を知った場合、表 3 に記載された期限内に、厚生労働大臣に報告する。
- ② 提出する疾病等報告書は、3) ②で作成した厚生労働省のホームページ掲載「別紙様式 2-1 疾病等報告書（医薬品）」「別紙様式 2-2 疾病等報告書（医療機器）」を用いる。
- ③ 上記②の疾病等報告書を作成する際、厚生労働省のホームページに掲載されている jRCT（臨床研

究実施計画・研究概要公開システム）にログイン後、ページ下部の疾病等報告より報告書を作成しPMDAに送信する。

送信先：医薬品医療機器総合機構安全性情報・企画管理部 情報管理課宛（trk-shippeitouhokoku@pmda.go.jp）

5) 記録の保存

研究責任医師は、研究計画書に定める原資料の特定および記録の保存に関する事項に従い、この手順書、疾病等報告書（写）および委員会からの意見書その他必要な書類を保存する。

表 1 認定臨床研究審査委員会への疾病等の報告対象と報告期限

研究分類	報告対象	報告期限
(i) 未承認・適応外医薬品等を用いる特定臨床研究	ア 以下の疾病等の発生のうち、臨床研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの ① 死亡 ② 死亡につながるおそれのある疾病等	7日
	イ 以下の疾病等の発生のうち、臨床研究の実施によるものと疑われるもの（アを除く） ① 死亡 ② 死亡につながるおそれのある疾病等	15日
	ウ 以下の疾病等の発生のうち、臨床研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの（アを除く） ① 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等 ② 障害 ③ 障害につながるおそれのある疾病等 ④ ①から③並びに死亡および死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等 ⑤ 後世代における先天性の疾病または異常	15日
(ii) (i) 以外の特定臨床研究	ア 死亡（感染症 ^{*1} によるものを除く）の発生のうち、臨床研究の実施によるものと疑われるもの	15日
	イ 以下の疾病等（感染症 ^{*1} を除く）の発生のうち、臨床研究の実施によるものと疑われるものであって、かつ、臨床研究に用いた医薬品等の添付文書または容器若しくは被包に記載された使用上の注意（使用上の注意等）から予測することができないものまたは医薬品等の使用上の注意等から予測することができるものであって、その発生傾向を予測することができないもの若しくはその発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生若しくは拡大のおそれを示すもの ① 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等 ② 障害 ③ 死亡または障害につながるおそれのある疾病等 ④ 死亡または①から③の疾病等に準じて重篤である疾病等 ⑤ 後世代における先天性の疾病または異常	15日
	ウ 臨床研究の実施によるものと疑われる感染症 ^{*1} による疾病等の発生のうち、医薬品等の使用上の注意等から予測することができないもの エ 臨床研究の実施によるものと疑われる感染症 ^{*1} による死亡またはイ①から⑤の	15日

	疾病等の発生（ウを除く）	
	オ イ①から⑤の疾病等のうち、臨床研究の実施によるものと疑われるもの（イを除く）	30日
（iii）臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生 ：（i）（ii）のすべてを除いたもの		定期報告時 ^{※2}

※1 感染症

生物由来製品の生物由来原料／材料から、当該医薬品等への病原体の混入が疑われる場合等。HBV、HCV、HIV等のウイルスマーカーの陽性化も感染症報告対象となる。

※2 定期報告時

認定臨床研究審査委員会への定期報告時

表 2 認定臨床研究審査委員会への不具合の報告対象と報告期限

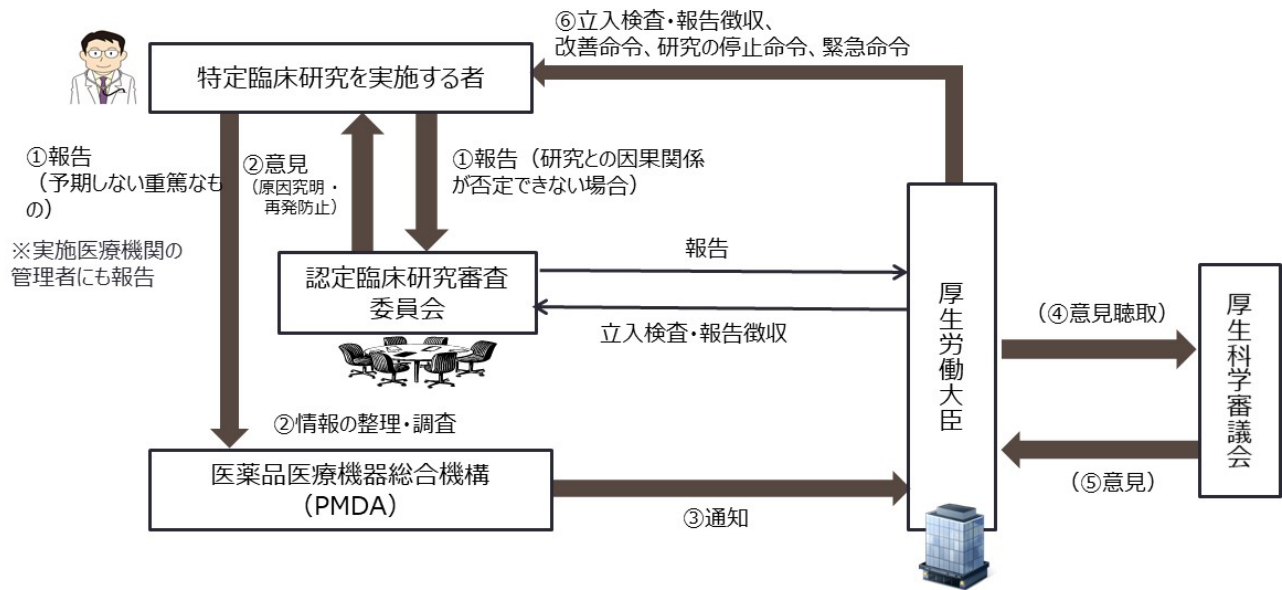
研究分類	報告対象	報告期限
医療機器・再生医療等製品を用いる臨床研究	不具合によって以下の疾病等が発生するおそれのあるもの ① 死亡 ② 死亡につながるおそれのある疾病等 ③ 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等 ④ 障害 ⑤ 障害につながるおそれのある疾病等 ⑥ ③から⑤並びに死亡および死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等 ⑦ 後世代における先天性の疾病または異常	30日

表 3 厚生労働大臣への疾病等の報告対象と報告期限

研究分類	報告対象	報告期限
未承認・適応外医薬品等を用いる臨床研究	ア 以下の疾病等の発生のうち、臨床研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの ① 死亡 ② 死亡につながるおそれのある疾病等	7日
	イ 以下の疾病等の発生のうち、臨床研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの ① 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等 ② 障害 ③ 障害につながるおそれのある疾病等 ④ ①から③並びに死亡および死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等 ⑤ 後世代における先天性の疾病または異常	15日

（参考）

疾病等が発生した場合の報告の流れ図



定期報告に関する対応手順

1) 認定臨床研究審査委員会への定期報告（表 4、表 5）

- ① 研究責任医師（多施設共同研究の場合は研究代表医師）は、定期的に臨床研究の実施状況について、以下の期限内に、認定臨床研究審査委員会に報告する。多施設共同研究を実施する場合、研究代表医師が行う。
- ② 定期報告書は、厚生労働省のホームページ掲載「統一書式 5 定期報告書」を用いて作成する。
- ③ 定期疾病等報告書は、厚生労働省のホームページ掲載「統一書式 6 定期疾病等報告書」を用いて作成する。
- ④ 報告を受けた認定臨床研究審査委員会が研究責任医師（多施設共同研究の場合は研究代表医師）に対し意見を述べた場合、研究責任医師は、意見を尊重して必要な措置をとる。

2) 厚生労働大臣への定期報告（表 6）

- ① 研究責任医師（多施設共同研究の場合は研究代表医師）は、定期的に臨床研究の実施状況について、以下の期限内に、厚生労働大臣に報告する。
- ② 定期報告書は、厚生労働省のホームページ掲載「別紙様式 3 定期報告書」を用いて作成する。
- ③ JRCTへの記録により報告したものとみなす。厚生労働大臣への報告概要は公表される。

表 4 認定臨床研究審査委員会への定期報告事項と報告期限

報告事項	報告期限
① 参加した対象者数 ^{*1} ② 疾病等の発生状況、その後の経過 ^{*2} ③ 規則、研究計画書に対する不適合の発生状況、その後の対応 ④ 安全性・科学的妥当性についての評価 ^{*3} ⑤ 医薬品等製造販売業者等の関与に関する事項 ^{*4}	実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して、1年ごとに、期間満了後2月以内（原則として）

^{*1} 参加した対象者数

予定症例数、同意取得症例数、実施症例数、完了症例数、中止症例数、補償を行った件数

^{*2} 疾病等の発生状況、その後の経過

既に報告・審査されているものも含め、研究全体の疾病等の発生状況の要約（簡潔に記載）

^{*3} 安全性・科学的妥当性についての評価

疾病等の発生状況・その後の経過、不適合事案の発生状況・その後の対応等を含む臨床研究の実施状況、当該期間中に発表された研究報告等における臨床研究に用いる医薬品等に関連する有効／無効の情報を踏まえ、臨床研究の安全性・科学的妥当性の評価を記載する。

^{*4} 医薬品等製造販売業者等の関与に関する事項

当該研究責任医師が実施する臨床研究に従事する者（研究責任医師・研究分担医師、統計的解析責任者）、研究計画書に記載されている者で当該臨床研究を実施することによって利益を得ることが明白な者は、報告を行う時点における関与に関する事項を再度確認し、利益相反管理基準・利益相反管理計画を提出する。

確認の結果、利益相反管理基準・利益相反管理計画に変更がない場合、その旨を認定臨床研究審査委員会に報告する。経過措置が適用された臨床研究について初めて報告する場合、関与に関する事項についての利益相反管理基準および関与に関する事項についての利益相反管理計画を含む。なお、実施状況に係る②～⑤の事項については、別紙（形式は問わない）の添付も差し支えない。

表 5 認定臨床研究審査委員会への定期疾病等報告事項と報告期限

報告事項	報告期限
① 参加した対象者数 ^{*1} ② 疾病等 ^{*2}	実施計画を厚生労働大臣に 提出した日から起算して、 1年ごとに、期間満了後2月以内 (原則として)

^{*1} 参加した対象者数

予定症例数、同意取得症例数、実施症例数、完了症例数、中止症例数、補償を行った件数

^{*2} 疾病等

「統一書式5 定期報告書」で報告している疾病等以外の疾病等（すなわち、単位期間内に発生した疾病等のうち認定臨床研究審査委員会に報告していない非重篤な疾病等）を記載する。

高頻度に発生している疾病等や通常診療に比べて特筆すべき事項を簡潔に記載することで差し支えない。

表 6 厚生労働大臣への定期報告事項と報告期限

報告事項	報告期限 ^{*1}
① 認定臨床研究審査委員会の名称 ② 認定臨床研究審査委員会による臨床研究の継続の適否 ③ 参加した対象者数	認定臨床研究審査委員会が意見を 述べた日から起算して、 1月以内

^{*1} 報告期限

国際共同研究の場合、他国と定期報告の時期を合わせるため、認定臨床研究審査委員会が認めた場合に限り、実施計画を厚生労働大臣に提出した1年以内の他国の起算日を起算日とすることを可とする。その際、初回報告は、実施計画提出日から当該起算日までの内容を取りまとめて報告する。

利益相反管理の手順

研究責任医師、実施医療機関の管理者／所属機関の長は、以下により、利益相反を管理する。必要に応じて、「臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について（平成30年11月30日、医政研発1130第17号）」を参照する。

- ① 研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）は、当該臨床研究の「利益相反管理基準（様式A）」を策定する。
- ② 研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）は、研究への製薬企業等の関与を確定し、関係企業等報告書（様式B）を作成する。
- ③ 研究責任医師は、所属する実施医療機関又は所属機関における利益相反申告者を確定し、当該利益相反申告者に対して様式Bを提供するとともに研究者利益相反自己申告書（様式C）の作成を依頼する。多施設共同研究の場合は、これに先だって、研究代表医師は、各研究責任医師に様式Aおよび様式Bを提供する。
- ④ 利益相反申告者は、様式Cを作成し、実施医療機関の管理者または所属機関の長に提出する。その際、研究責任医師は併せて様式Aを提出する。
- ⑤ 実施医療機関の管理者又は所属機関の長は、様式Cについて事実確認を行い、必要に応じて助言・勧告等を検討し、利益相反状況確認報告書（様式D）を作成する。様式Dは、研究責任医師に提出するとともに、その他の利益相反申告者に提出するとともに、その他の利益相反申告者に対してその写しを提供する。
- ⑥ 研究責任医師は、様式A、様式Bおよび様式Dの内容を踏まえ、利益相反管理計画（様式E）を作成する。多施設共同研究の場合は、研究責任医師は、様式Eを研究代表医師に提出する。研究責任医師（多施設共同研究の場合は研究代表医師）は、様式Eを踏まえ、説明文書の修正等の必要な措置を講じた上で、様式Eについて認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。

利益相反管理基準とは臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について（医政研発 1130 第 17 号）別添 1「臨床研究法における利益相反管理ガイダンス」（ガイダンス）に以下のように規定されている。

- （1）研究責任医師は、本試験と関わりのある企業との COI（詳細は、ガイダンス参照）について、研究計画書および説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示する。研究責任医師以外の者が研究成果を公表する場合も、同様に開示する。
- （2）本試験について、当該臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者等（対象薬剤製薬企業等）から研究資金等の提供を受ける場合は、臨床研究法第 32 条に基づき必要な契約を締結する。
- （3）研究責任医師・研究代表医師は、研究開始後、新たに本試験に関与する企業が生じた場合には、利益相反管理計画書（様式 E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。また、利益相反申告者（研究責任医師、分担研究医師、統計解析責任者、利益を得ることが明白な者）は、対象薬剤製薬企業等からの関与に変更があった場合には、研究者利益相反自己申告書（様式 C）を再度作成し、所属機関の確認を受ける。その際、当該確認の結果、申告内容が（4）～（8）に該当する場合には、研究責任医師は、利益相反管理計画（様式 E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。また、定期報告の際に最新の状況を適切に報告する。
- （4）研究責任医師は、利益相反の申告年度およびその前年度において、以下に該当する場合、原則として研究責任医師から外れる。
 - ① 対象薬剤製薬企業等の寄附講座に所属し、かつ当該医薬品等製造販売業者等が拠出した資金で給与を得ている。
 - ② 対象薬剤製薬企業等から、年間合計 250 万円以上の個人的な利益を得ている。
 - ③ 対象薬剤製薬企業等の役員に就任している。

- ④ 対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあつては５％以上、未公開株式にあつては１株以上、新株予約権にあつては１個以上）を保有している。
- ⑤ 臨床研究に用いる医薬品等（医薬品等製造販売業者が製造販売し、又はしようとするものに限る。）に関する知的財産権に関与している。
- （５）（４）の①～⑤の要件に該当する者が研究責任医師となる場合には、研究期間中に監査を受けるものとする。ただし、この場合であってもデータ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリングおよび統計・解析に関与する業務に従事しないものとする。
- （６）研究責任医師は、生計を同じにする自身の配偶者や一親等の親族（親・子）が、（４）の②～⑤のいずれかに該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリングおよび統計・解析に関与する業務に従事しないものとする。
- （７）研究分担医師は、（４）の①～⑤に該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリングおよび統計・解析に関与する業務に従事しないものとする。
- （８）研究責任医師は、対象薬剤製薬企業等に在籍している者および過去２年間在籍していた者が研究に従事する場合、原則としてこれらの者に被験者のリクルート、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリングおよび統計・解析に関与する業務に従事させないものとする。ただし、必要がある場合には、データ管理又は統計・解析に関与する業務には従事させて差し支えないが、その場合、研究期間中に監査を受けるものとする。

様式Ａから様式Ｅのひな形については、以下厚労省HPより最新版を入手すること。

HP アドレス <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

利益相反関係「参考資料：ガイダンス様式部分のみ」参照