

20020582A

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進研究事業

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・安全性の評価に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

平成15（2003）年 4月

主任研究者 中村 秀文

## 目 次

I. 総括研究報告	
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 中村秀文	1
II. 分担研究報告	
1. 小児集中治療領域における評価、臨床総括評価に関する 研究 宮坂勝之	9
2. 術中新生児における鎮静、鎮痛の有効性、安全性の評価 方法についての研究 尾原秀史	13
3. 術中小児(新生児以外)における鎮静・鎮痛の有効性・安全 性の評価方法についての文献的考察 木内恵子	17
4. 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・安全性の評価に関する研究 中村知夫	22
5. 肝薬物代謝酵素分子種特異的な小児および新生児の薬物動 態発達変化に関する研究 越前宏俊	S-1・S-2
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	25
IV. 研究成果の刊行物・別刷・その他資料	27

# I . 総括研究報告

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

主任研究者 中村秀文 国立成育医療センター治験管理室長

研究要旨

今年度は、フェンタニルの使用実態調査、中心的な臨床試験のプロトコール案の作成、臨床試験実施に必要な国内外の情報収集、文献調査、各種インフラの整備、などを行った。現在のところ中心となる臨床試験である「術中麻酔補助としての静注フェンタニルの用量、有効性、安全性」は、医師主導型治験として実施するべく、プロトコール作成、体制整備等を行っており、7月に医師主導型治験の実施が可能となった後できるだけ早期に、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構の治験相談を受け、治験届けの提出を行いたいと考えている。また、ICUにおける小児・新生児の鎮痛については、別立てのプロトコールで臨床試験を実施する予定である。

分担研究者

- ・ 宮坂勝之  
国立成育医療センター手術集中治療部・部長
- ・ 尾原秀史  
神戸大学大学院医学系研究科循環動態医学講座周術期管理分野・教授
- ・ 木内恵子  
大阪府立母子総合医療センター麻酔科・部長
- ・ 中村知夫  
国立成育医療センター周産期診療部新生児科・医長
- ・ 越前宏俊  
明治薬科大学薬物治療学教室・教授

となる治験（あるいはそれにほぼ匹敵する質の高い臨床試験）をデザイン・実施し、また同時に、今後の本領域での治験（製薬企業及びに医師主導）やそれに品質管理の面で匹敵する質の高い臨床試験を実施可能とするためのインフラを整備することにある。

本年度は、参加予定施設におけるフェンタニルの使用実態調査、プロトコール案の作成、文献調査、医師主導型治験として実施するための情報収集と、各種インフラの整備などを行った。

B. 研究方法

フェンタニルの使用実態調査やプロトコール案の作成は、各分担研究者の分担研究内容、国内外の公表論文、他の同種医薬品の承認申請資料や審査報告書などを参考に、行われた。作成には、主任・分担研究者はもちろんのこと生物統計専門家（研究協力者：船渡川）、臨床薬理学専門家（分担研究者：越前、主任研究者：中村）、CRC（臨床研究チーム）、各参加予定施設の医師と若手医師などが参加して行われた。現在さらに詳細な変更が行われているところである。

インフラの整備、クオリティコントロールについては、国立がんセンター研究所にデータ

A. 研究目的

小児麻酔集中治療領域における治験は、本邦ではほとんど行われていない。このために、本領域におけるほとんどの医薬品について、添付文書上には「小児における安全性は確立していない」との記載がなされており、また今回の中心テーマとなる医薬品であるフェンタニルは、「2歳以下の乳児・小児について禁忌」とされている。本研究の最も重要な目的は、フェンタニルの小児適応取得の核

センターを置く JCOG、医師主導の臨床試験の支援を行っている日本臨床研究支援ユニット、フェンタニルの発売元である三共株式会社など製薬企業の開発担当者からの情報などをもとに検討し、学会等での情報収集も活用した。

また海外における情報収集、情報交換も行い、さらに欧米から来日された臨床薬理学や臨床試験の専門家とも意見交換を行い、将来的な国際共同臨床試験実施に向けての問題点と解決法などについても検討を行った。

多くの研究協力者に応援いただいているが、特に臨床試験実施施設の国立岡山医療センター小児科・新生児科・情報管理室の室長である中村 信氏、及びに統計支援としての東京大学生物統計学研究室の研究生である船渡川伊久子氏には、分担研究者に準じた研究協力をいただいた。

#### （倫理面への配慮）

対象が小児・新生児であり、また2歳以下が禁忌とされていることから、研究に際しては特段の倫理的配慮を行い、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う方向で準備を進めた。試験の実施前には、試験実施機関に対して研究プロトコルを提出し、倫理委員会あるいは治験審査委員会等による厳密な審査を依頼することとしている。ICH E-11 に則りインフォームドアセント（口頭又は文書）とインフォームドコンセント（文書）の取得を行うべく準備中である。臨床試験に際しては対象の適格条件を厳密にし、試験中の有害事象には十分に注意し、重篤な有害事象の発生時は、直ちに主任研究者、分担研究者に報告しその評価を行えるよう体制整備を行った。

さらに国際協調にむけて、国際的な臨床試験の倫理面での枠組みを整備するべく、European Forum for Good Clinical Practice(ベルギー)の Francis Crawley 氏や Children's Hospital of Philadelphia (米国)の Robert Nelson 氏等と、情報交換を継続している。

#### C. 研究結果

##### 使用実態調査とプロトコル作成

教科書的にみれば、成人のみならず小児・新生児においても、手術中の麻酔補助はもちろんのこと、さまざまな手技（骨髄穿刺、挿管、髄液穿刺など）の際の鎮痛に用いられているフェンタニルであるが、本邦においては、その使用方法にかなりの施設間格差があることが明らかとなった。分担研究者及びに研究協力者との討議の結果、「術中におけるフェンタニル静脈内投与」が、最も一般的かつ頻回に行われており、現場での適応取得の要望も高いであろう、という結論に達した。これは同時に、臨床試験の実施が比較的容易で、各施設の医師からの受け入れも得やすいということの意味する。このことから、本研究の中心となる臨床試験では、「術中におけるフェンタニル静脈内投与」について、その用量・有効性の確認と、安全性の評価を行うこととした。本臨床試験の目的は、厳密な品質管理の下に、新生児・小児におけるフェンタニル使用のエビデンス収集を行うことであるが、本研究班ではさらに、本臨床試験で得られたエビデンスを評価資料として、本邦におけるフェンタニルの新生児・小児に対する適応取得を目指している。

フェンタニルは海外では新生児に対しても有効で安全であると評価されている一方で、本邦では2歳以下に対して禁忌とされていることから、本試験の対象患者を、1) 新生児・低出生体重児、2) 新生児期以降2歳以下、3) 2歳を超えて6歳以下、と3群に分けて、群間において安全性の比較も行うこととした。各群20-40症例をエントリーする予定であるが、実施可能性と、安全性評価に統計学的に必要と考えられる症例数等を秤にかけて、最終的な症例数を決定する方向で調整中である。

モルヒネやプラセボなどを対照とした二重盲検比較試験の実施可能性についても慎

重に検討したが、1) 海外ですでに承認されており、エビデンスレベルも高く、参加施設ではすでにかなり適応外使用されていることから、いまさらプラセボ対照試験は倫理的にも難しい、2) 効果によって投与量を増減する医薬品であるために他剤との比較が非常に困難である、3) 二重盲検比較試験を行うと症例数も増え、また経費が高くなり、医師主導治験として品質管理を十分に行うためには予算不足である、4) 海外ですでに承認されているために、「禁忌」をとり国内で適応を取得するためには、オープン試験による安全性の評価と、投与量、有効性の確認を行えば十分であると判断される、5) 小児科領域でもっとも臨床試験が難しい領域であり、まずはGCPに準拠した臨床試験を確実に成功させることが、その体制整備のために重要である、という理由によりその実施をあきらめ、GCP準拠を目標とした厳格な品質管理を行うオープン試験とすることとした。

本試験においては、海外において承認されており、国際的標準と考えられる教科書等に記載されているフェンタニルの静脈内投与の用量を、術中麻酔中に鎮痛・鎮静目的で投与し、その用量、有効性の確認と、安全性の評価を行う。術中の安全性の評価は血圧、心拍等の変動を中心に行い、有効性の評価は、痛覚刺激に対する反応等で行い、同意の得られた患者においては薬物血中濃度の評価を行うこととした。

ICUにおける小児・新生児の鎮痛については、すべての施設でフェンタニルが使用されているわけではないものの、国際的に見ると頻用されており、一部施設では臨床試験の実施が可能であると判断された。このことから来年度には別にプロトコールを作成して、さまざまな処置の際の鎮痛におけるフェンタニル静脈内投与の用量・有効性・安全性の評価を臨床試験(医師主導型治験ではない)として行うこととした。

#### 肝薬物代謝酵素分子種の発達変化

分担研究者の越前が、チトクロームP450(CYP)分子種特異的な発達変化に関する文献的及びに理論的な検討を行った。特に1歳以下のデータは少ないが、CYP1A2は生後の急速な発達が起きると推測される一方、CYP2C9は生直後から成人に近い活性があるなど、分子種によって発達の影響が異なることが明らかとなった。

本研究の対象年齢である新生児から6歳までの小児について、フェンタニルの薬物動態を評価し、同時に代謝酵素であるCYP3A4の活性・発現等を評価することは、小児のCYP3A4の発達変化を評価するために有効であると考えられた。

#### インフラの整備

インフラ整備の一環として、本研究の中心的役割を担い、開発本部的な機能も果たすことになる国立成育医療センター治験管理室の体制整備を行った。本治験管理室は、病院の組織上は「治験管理室」とされているが、製薬企業主導の治験の支援のみならず、近い将来に医師主導型治験や質の高い臨床試験の支援も行うことを念頭において、院内での表示は「治験・臨床試験管理室」とした。平成14年3月の病院開設時には地下1階の約42平米1室(6名まで収容可能)であったが、その後資料保存のための移動書架を地下倉庫(20.6平米)に設置し、さらに平成15年1月には病院側の全面的な理解と支援のもと、本研究の間接経費をその工事及び設備費として有効利用し、12階の64.9平米の部屋に治験・臨床試験管理室を移転し、倉庫12.6平米、モニタリング室18平米、移動書架倉庫20.6平米とあわせて、総面積116.1平米のスペースを今後の治験およびに臨床試験の支援のために確保・整備した。新しい治験・臨床試験管理室には13の電子カルテ端末、コンピューターネットワークとサーバー(無停電電源に接続)を設置し、12-14名のスタッフが作業可能であり、資料保存のスペース

も拡張した。将来的にデータマネジメントや電子的な治験情報の授受を行うようになることも念頭に置いており、また複数の医師主導型治験や大規模臨床試験の支援を行う場合、機能拡大もある程度は可能であろうと考えている。

臨床研究チームとして、若手医師 4 名を病棟に配置し、臨床研究協力者 4 名のうち 1 名は外来、残りの 3 名は治験管理室に配置し、本研究を含めた治験・臨床試験の支援体制も拡充した。さらに、医師主導型治験を実施する際の事務処理、副作用情報処理のための人員を 2 名（うち 1 名は製薬企業の開発部門経験者）をパートタイムで確保し、来年度には少なくとももう 1 名補充することにより、医師主導型治験の実施支援を可能にしたいと考えている。

プロトコール作成については、生物統計家の支援が不可欠であるが、日本臨床研究支援ユニットを介して、経験豊富な生物統計家である船渡川氏を紹介いただき、日本臨床研究支援ユニットと共に、プロトコール作成支援、CRF 作成支援、統計支援等を行っていただいている。

データマネジメントについては、自前のスタッフ養成と体制整備が、今回の臨床試験実施には間に合わないと判断したために、モスインスティテュートに外部委託を行うこととした。現在、electronic data capturing (EDC) を行う方向で作業を進めている。

モニタリング、監査については、JCOG のように、中央モニタリングと施設間監査を行うことも検討したが、医師主導型治験として実施する場合には、モニタリング・監査を行う部門は、治験を行う施設と独立しておらねばならないと考えられることから、今回はモニタリングはエイチ・シー・アール社に委託し、監査については承認申請を実際に行う三共株式会社が担当することとした。

## 製薬企業との連携

医師主導型治験を実施するためには、製薬企業との連携が不可欠である。承認申請を行うのは製薬企業（フェンタニルの場合は三共株式会社）であり、申請資料には治験薬概要書はもとより、非臨床データや海外の臨床データ、成人のデータなども必要となる。承認申請のデータパッケージを考える際には、本試験の内容のみを単独に考えては意味がなく、国内外の現在得られる臨床データの中で、承認のために何が不足しているかを吟味した上で、そのデータを収集するための治験を企画せねばならない。そこで、本研究の研究計画書作成当初から、国内でのフェンタニル販売元である三共株式会社に相談を行い、度重なる話し合いの末に、平成 15 年 3 月 7 日に、医師主導型治験としての実施に協力いただく旨、回答をいただいた。これにより、治験薬の製造及び提供、治験薬概要書の準備、CRF 作成の際のアドバイス、医師主導型治験として実施する際の監査、などについて、可能な限り支援いただけることとなり、また治験終了後の承認申請も三共株式会社に行っていただけることとなった。製造元が Janssen であることから、米国の Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development の小児医薬品開発部門のトップで副社長の Stephen P. Spielberg 氏にも協力を依頼し、現在必要な海外での治験データの収集なども行おうとしているところである。

## 医師主導型治験に向けての対応

医師主導型治験に向けて、前述のような対応準備は進行しており、またプロトコール完成しだい医師主導型治験として、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構の治験相談を行ってアドバイスを受けたと考えている。さらに今後整備していかねばならない点も多いが、その多くについては、最終的な医師主導型治験 GCP の完成、7 月以降の各担当行政部門の決定事項などを待って、対応を決

定することになりそうである。解決するべき具体的な事項としては以下の様な点が考えられる。

- ・ 補償と賠償をどうするか
- ・ 各病院での契約手続きをどうするか
- ・ 特定療養費制度がどう適応されるか。これによってどれだけ検査費などを研究費から支出せねばならないかが変わってくる。
- ・ 製薬企業との契約をどうするか
- ・ 中央 IRB 機能をどうするか
- ・ 効果安全性評価委員会の設立

医師主導型治験を無事に開始するまでには、まだ越えるべきハードルも多い。もし、何らかの理由により本研究の中心となる、フェンタニルの術中麻酔補助の臨床試験が、医師主導の治験として実施できないと判断された場合にも、それに順ずる質の高い臨床試験を行うことにより、「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日発出、研第 4 号、医薬審第 104 号)に則った承認申請の資料としたいと考えている。

#### 海外視察、海外の情報収集、海外との連携

平成 14 年 10 月 22 日・23 日に、フランス、パリの Hopital Robert-Debre (Prof. Evalyn Jacqz- Aigrain) において視察及び情報交換を、10 月 24 日-28 日にベルギー、リエージュで行われた欧州発達薬理学会において情報収集および国際共同臨床試験実施のための情報交換を、また 10 月 29 日にスウェーデン、ストックホルムの Karolinska Institute、Huddinge University (Prof. Anders Rane) において、視察・情報交換と講義を行った。

欧州においては小児治験はさほど進んでいないものの、医師主導の臨床試験の支援体制は日本より整備されているという印象を受けた。リエージュでは、米国及び欧州の小児臨床薬理学者と国際共同臨床試験実施を実現するための解決するべき問題点につい

て討議を行った。添加剤の標準化、味の好みの違いにどう対応するか、などが議論され、カナダの Michael Reader 氏らと、日米欧の経口抗生物質のテイストテスト(こどもに味見をしてもらい点数をつけてもらう)を行い、日米欧のこども達の薬の味の好みの違いについて評価する方向で話し合いが進んでいる。

また、今年度に来日された、米国 NICHD の Linda Wright 氏、Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development の Stephen P. Spielberg 氏、Children's Hospital of Philadelphia の Robert Nelson 氏らと、情報交換を行った。小児の多施設大規模臨床試験を実施するためには、データマネジメント、効果安全性評価委員会などの中央機能の存在が重要であること、小児のアセント取得の際の説明の内容については、米国においても施設間や地域間での格差が大きく、今後検討されていくべき問題であること、国際共同臨床試験に向けて欧米との話し合いが必要であること、などが明らかとなった。

#### 大西班普及啓発事業共催

医薬安全総合研究事業大西班「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」及び日本公定書協会による普及啓発事業「Therapeutic Orphan からの脱却の道」を平成 14 年 12 月 13 日に国立成育医療センター講堂で共催し、中村がプログラム作成、事務局などを担当した。当研究班の班会議も同日に開催し、分担研究者・研究協力者にも出席いただいた。

当日の配布資料を別添で示すが、適応外使用通知に則った承認申請、医師主導型治験、米国における治験の現状と国際共同治験への動き、小児多施設臨床試験への取り組みと問題点(シンポジウム)、小児臨床試験における生命倫理(パネルディスカッション)などについて、活発な議論が行われた。

前述の NICHD の Linda Wright 氏、Johnson



& Johnson Pharmaceutical Research and Development の Stephen P. Spielberg 氏、Children's Hospital of Philadelphia の Robert Nelson 氏と国内の専門家との間でも積極的な情報交換を行うことができた。学会関係者、当班の分担研究者と研究協力者、行政関係者、製薬企業の開発関係者、報道関係者など約 250 名が出席し盛会であった。

#### D. 考察

これまで、治験がほとんど行われてこなかった、小児の麻酔集中治療領域での医師主導型治験ということで、プロトコルをきわめて単純なものとし、オープン試験で術中の麻酔補助としてのフェンタニルの投与量と有効性の確認と、安全性の評価を行うこととした。本試験の実施が、第一目標であるが、それ以外に、ICUにおける、新生児及びに小児における処置時などの鎮痛の評価を、CYP3A4 の発現の評価などとあわせて行いたいと考えている。

国立成育医療センターにおいては、その治験・臨床試験支援体制の大幅な拡充を行った。現時点では、本研究とその他の臨床試験・治験の支援でほぼ手一杯の状態であるが、今後本邦の治験・臨床試験を多角的に支援できるような体制整備が行われることが望ましいと考えている。現状では、特に人員の確保は本研究補助金に依存している。本研究終了後も継続して、多角的に本邦の小児臨床試験を支援するためには、さらなる人員（可能な限り常勤）の配置と経済的支援が必要であると考える。

GCP に準拠したデータマネジメント、モニタリングを行うためには、1 プロトコルあたり年間億単位の予算が必要となる。一方、国立がんセンター研究所にデータセンターを置く JCOG では、医師主導臨床試験のデータマネジメントや中央監査を行っているが、このスタイルでは 1 本の臨床試験でプロトコルあたり年間数千万の予算で質の高い

臨床試験の実施も、工夫次第では可能であろう。本研究では、研究補助金の額内でなんとか医師主導型治験を行いたいということで、通常の治験に比べて安い単価で、データマネジメントやモニタリングの委託を引き受けていただくことになったが、今後医師主導型治験を定着させるためには経費の問題も解決せねばならないであろう。

データマネジメントについては、今回自前で行うことはしないが、将来的には特に医師主導の臨床試験の支援体制のひとつとして、データマネジメントを行なう体制が必要となると考えている。例えばその体制整備に JCOG は、優秀な人材、億単位の予算と 10 年以上の歳月をかけており、小児科領域において同様の体制を整備するためには、人材と予算が必要な上に、その体制整備を完了するには少なくとも数年の期間が必要であると考えられる。

小児治験・臨床試験の体制整備は米国が突出して進んでいるが、それを欧州が追いかけている形である。日本においても欧米と同時に小児医薬品が開発されるようになるためには、国際共同臨床試験のインフラを整備することが肝要であると考えている。このために、すでに欧米の専門家との間で意見交換を開始しているが、今後もこの意見交換を継続し、近い将来、本研究で確立したインフラを使用して、国際共同臨床試験を行えるようにできればと願っている。また、国際的な倫理の枠組み作りの一環として、アセント取得のための説明内容の検討も、今後 Robert Nelson 氏等と共同で進めていきたいと考えている。

今回体制整備を行っている、多施設臨床試験のプラットフォームは、同時にトランスレーショナルサイエンスや発達生理学研究所のプラットフォームとしても活用可能である。本研究においても、副次的なプロトコルで、チトクローム P450 (CYP) の分子種特異的な発達変化について検討を行う予定であ

る。

#### E. 結論

今年度は、フェンタニルの使用実態調査、プロトコル案の作成、臨床試験実施に必要な国内外の情報収集、文献調査、各種インフラの整備、医師主導型治験に向けての対応準備などを行った。中心となる臨床試験である「術中麻酔補助としての静注フェンタニルの用量、有効性、安全性」は、医師主導型治験として実施するべく、プロトコル案作成を行い、また体制整備等を行っている。さらに、ICUにおける小児・新生児の鎮痛については、別立てのプロトコルで臨床試験を実施する予定である。

インフラとしては、中央機能としての国立成育医療センター治験管理室の体制整備、データマネジメント・モニタリングの外部委託、統計支援・CRF作成支援とプロトコル作成支援の委託などを行い、今後さらに体制整備を継続する。また、本研究で整備する臨床試験のインフラを将来国際共同臨床試験のプラットフォームとしても利用できるように、海外の研究者との意見交換も開始している。

#### F. 研究危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- ・ 石川洋一、中村秀文：電子カルテを活用した治験業務。月刊薬事。2002 44(11):2099-2105
- ・ 中村秀文：治験責任医師から薬剤師への期待。月刊薬事。2002 44(6):1055-1058
- ・ 中村秀文：小児用医薬品開発の留意点。医薬品研究 2002 33:248-255
- ・ 中村秀文：治療の原則。私はこう考える：適応外医薬品の使用。小児科診療。2002 65 (suppl.):24-26.
- ・ Crawley FP, Kurz R, Nakamura H: Testing Medications in Children (Correspondence letter). N Engl J Med. 2003;348:763.

##### 学会発表

- ・ 中村秀文：ICH E-11と小児臨床試験の現状。「小児臨床試験のあり方」。第4回臨床薬理試験研究会。アクトシティ浜松コンgresセンター、2002年6月22日
- ・ 中村秀文：小児臨床試験の現況。「エビデンス収集のための小児多施設共同臨床試験の推進」。第29回日本小児臨床薬理学会。東京慈恵会医科大学、2002年9月19日
- ・ 中村秀文：治験責任医師の立場から。「治験責任医師の立場からみたグローバルプロトコルの問題点」。第7回医薬品開発基礎研究会学術集会。昭和大学上條講堂、2002年11月1日
- ・ 中村秀文：小児臨床試験の現況と国立成育医療センターを中心とした取り組み。「小児臨床試験の現況とこれから - 総論から各論へ -」。第23回日本臨床薬理学会年会。大阪国際会議場。2002年12月10日
- ・ 中村秀文：臨床試験の基盤整備をどうするか。第2回小児がん学術講演会。ホテル虎ノ門パストラル。2002年12月21日
- ・ 中村秀文：臨床試験における小児の特性。小児がん学術講演会 - 小児がん臨床試験 -。笹川記念会館。2002年6月29日
- ・ 中村秀文：小児における適応外使用解決の方法論。第29回日本小児臨床薬理学会。東京慈恵会医科大学、2002年9月19日
- ・ 中村秀文：新薬誕生を促進する治験コーディネーター：薬剤師としての職能を生かして。日本薬学会関東支部シンポジウム。2002年12月14日
- ・ 中村秀文：小児用医薬品適応外使用の現状と未来。第22回 Hongo Health Economic Forum 東京大学薬学図書館。2003年1月15日

- ・ 相良眞一、飯島道生、石川洋一、山口正和、吉野信次、中村秀文、櫛田賢次、本村恭一：処方オーダーと治験管理システム。日本病院薬剤師会関東ブロック学術大会。2002年8月17日。
- ・ 石川洋一、中村秀文、清水裕子、相良眞一、本村恭一：国立成育医療センターにおける小児治験の電子化への取り組み。第29回日本小児臨床薬理学会。東京慈恵会医科大学、2002年9月20日
- ・ 山口正和、石川洋一、中村秀文、加藤裕久、寺門宏之、渋谷昌彦、櫛田賢次、岩崎利信：小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について。第29回日本小児臨床薬理学会。東京慈恵会医科大学、2002年9月20日
- ・ 石川洋一、清水裕子、相良眞一、本村恭一、吉野信次、中村秀文：完全電子カルテシステム上における電子媒体による治験情報管理の問題点の検討。第24回日本臨床薬理学会年会。大阪国際会議場。2002年12月11日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## II. 分担研究報告

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）  
分担研究報告書

小児集中治療領域における評価、臨床総括評価に関する研究

分担研究者 宮坂勝之 国立成育医療センター・手術集中治療部長

研究要旨

現在用いられる最も強力な鎮痛薬である麻薬の中でも、調節性に富み使いやすいフェンタニールの使用は2歳以下では禁忌とされ、その背景は十分な臨床経験が蓄積されていないこととされる。しかしフェンタニールは、実際には麻酔中を中心に相当数の小児患者で、かつ広い適応で安全に使用されている。問題は小児患者の臨床治験として、明確な計画性と客観性を持ったプロトコルに基づいた使用がなされていないことにある。本研究では、フェンタニールの小児での安全性の評価と有用性の確立に向けての臨床治験を計画する中で、小児集中治療領域で用いられる同様な状況の薬剤の、小児領域での臨床治験が適切に行なわれる基盤作りを目指す。

A.研究目的

小児に限らず痛みに対する医学的対応が、わが国では十分でない現状がある。欧米では80%近い自然分娩に対して用いられている硬膜外無痛分娩法の実施率も我が国では数%以下であること、術後の痛みに対しても患者が直接疼痛レベルに応じて麻薬を適宜投与できるPCAの普及が極めて限られていること、病棟で麻薬の処方および使用に対する、医療従事者側からの抵抗感があること、などにその例がみられる。

この背景としては、麻薬に対する一般的な偏見と、実際の使用に際しての不要な煩雑さに加えて、特に小児においては、フェンタニールのように添付文書上で禁忌とされているなど、必要な小児患者に適切な麻薬投与を行う基盤が整えられていない。

こうした状況ではあるものの、小児麻酔領域では、バランス麻酔の一部として、短期間作用性のフェンタニールの使用は今やルーティンであるだけでなく、必須であるとまで言える状況であるにもかかわらず、禁忌条項が外される動きはない。この薬の必要性を認識している小児集中治療領域で医療に従事する立場が、必要とされる小児患者に代わって、安全性、有用性を社会に認めさせることが重要である。

初年度である今年は、小児領域での鎮痛薬の用いられ方の実態把握とともに、臨床治験で必要とされる投与プロトコルの作成を行なった。

B.研究方法

1) 新生児、小児集中治療での痛みを伴う処置に対する、痛み止め（麻薬投与

あるいは局所麻酔、全身麻酔使用) 使用の実態および麻酔におけるフェンタニール投与の実態を、小児医療専門施設麻酔科を対象とした聞き取り調査を行った。対象は、小児 ICU を持つ小児医療専門施設 6 施設

2) 麻酔中のフェンタニール投与の安全性を確認するための、プロトコル案作成を行った。

#### 倫理面

初年度は直接患者やその家族にインターベンションを加えることはないため、倫理的な問題は生じないと考えた。次年度以降に関しては、実際に患者にフェンタニールを投与することは、通常の医療の範囲内ではあるが、その後血中濃度採血を行うことなど、通常の臨床では行なわない処置が含まれる際には、予め施設内倫理委員会での検討を経た後、それぞれについて患者への得失、利点、欠点を説明した上で、同意を得てから行う。

### C. 研究結果

1) 新生児、小児集中治療領域での痛みを伴う処置に対する、痛み止め(麻薬投与あるいは局所麻酔薬)使用の実態  
小児 ICU を有する小児医療専門施設 6 施設で何らかの鎮痛措置使用の割合 (%)

表 1 処置と鎮痛利用施設の割合

疼痛を伴う処置例など	小児 ICU	新生児 ICU
静脈穿刺	17%	0%
末梢カテーテル留置	34%	0%
動脈ライン留置	17%	0%
緊急胸腔ドレーン挿入	100%	0%

表 2 麻薬使用実態 PICU NICU

	PICU	NICU
IV フェンタニール使用	100%	34%
IV モルヒネ使用	50%	17%
硬膜外フェンタニール	34%	0%
硬膜外モルヒネ使用	50%	0%

2) 新生児を含む小児で、フェンタニール使用が安全であることを確認するプロトコル案作成

2 歳以下の小児麻酔症例で、フェンタニールが使用される麻酔計画の症例を対象としたオープン試験を立案した。多施設 (4 施設) 共同試験とすることから、統計学的なパワーを考慮し 100-200 例を集積する。

安全性の面からは、呼吸および循環系に及ぼす影響から検討する。外科刺激が加わらない時点での、フェンタニール投与による術中の心拍数、血圧の変動率を検討する。有効性の面からも、同じく皮切など一定の外科刺激に対しての心拍数、血圧の変動を検討する。

さらに可能であれば術後期における安全性を、特に呼吸抑制に関して検討を試みたい。本来、カプノメータと呼吸波形情報を解析したいところであるが、今回は SpO<sub>2</sub> の経時変化を用いることになる。有効性に関しては小児用に我々が開発し、既に臨床で用いてきている、小児疼痛評価用顔表情スコアを用いた評価を試みる。

現在臨床で用いられている麻酔方法を基準に、安全性の確認を最優先の目的とする。このため今回は、モルヒネ使用のバランス麻酔との比較、吸入麻酔薬 (セボフルラン) との鎮痛効果の比較試験とはしない。

本研究の特徴として、成果の一部を社会的に還元するための、一般向け研究成果発表会の開催が認められている。今後こうした研究への一般患者の参加協力を得る上では極めて大きな意義があると考え、今年度それを実施した。テーマは「こどもの事故防止」という内容であったが、チャイルドシートやバイセクルヘルメットの使用推奨とともに、病院内での鎮静検査の安全性の確保に関する啓蒙とともに、小児での薬剤の誤飲事故を防止する目的での、チャイルドセーフボトルなどの啓蒙を通じ、我々医療関係者ができあがった患者を診るだけでなく、安全なこどもの医療、事故防止に積極的にかかわっていることを知って貰った。

#### D. 考察

もっぱら患者の生きる権利だけが追求されてきた時代とは異なり、医療の質、生活の質の確保が叫ばれるようになった昨今、患者の苦痛を受けない権利も当然考慮されなければならない。しかしこの点に関して我が国の医療は極めて後進性が強い。

小児の麻酔科医として、患者の身体的情緒的な苦痛の排除を専門に仕事をしてきた立場として、日本の成人医療での患者の痛みに対する感覚の鈍さが、圧倒的に少ないこどもの医療に大いなる足枷となっていることは、基本的に成人病院との統合という経験を経て強く感じている。

それは、小児医療ではごく当然のこととして行う、静脈カテーテル留置の際の局所麻酔にさえ、看護部として反対を唱えたりする風潮からも明らかであり、医

療関係者全般に「少しの痛みは我慢させて当然」、との風潮や、痛みを感じる事が美德だとさえ考えさせ、強要する風潮までができています。この背景が、我が国で無痛分娩が一向に普及しない基底にあると考えられ、事実患者が希望しても医師や助産師から積極的に反対されたところば患者もいる。

加えて、長年にわたり、新生児は痛みを感じないと考えられてきたことの影響も大きい。押さえつけられる小児の場合には、短時間の処置であればごく当然のように押さえつけて、痛みを我慢させて処置が行われる。

今回の調査でも、調査する痛みを伴う小処置を、全く痛みに対する考慮なしに行っている施設が多いことに改めて驚いた。また、今回詳細な結果を報告しないが、ジアゼパム、トリクロリールやペンバルビタールなどの「眠り薬」には、鎮痛作用が全くないことを理解せず、せっかくの善意がありながら「眠っているから感じていない」、と勘違いしているNICU施設もあった。

今回調査した項目の中で、動脈ラインに関しては特に問題が複雑である。視診で行う末梢静脈穿刺の場合と異なり、専ら触診が頼りの動脈ライン留置の場合、確かに局所麻酔は挿入を困難にすることから、状況によっては穿刺時に局麻薬を用いない場合もあり得る。

しかし、約10年前の1992年に米国で行われた調査(Bauchner H, et al)では、その時点でPICUの66%、NICUでも26%で局所麻酔薬を用いて動脈ライン留置を行っていたことが報告されている。

今回の我々の調査では米国の10年前のレベルにも達していないことが明らかである。加えて、表には示さなかったが、我が国ではPICUの1施設を除き、全てのNICUを含めて、検査のための腰椎穿刺時に局所麻酔を用いている施設がほぼ皆無であったことも指摘しておきたい。

上記のBaurerらの報告でも、米国では既に10年前であっても、50%の小児ICUでは局所麻酔下に腰椎穿刺を行っていたとされ、NICUでも7%で局所麻酔薬が用いられている。患者を安全に苦痛から守ってあげることが、目の前の患者の苦しみを緩和するだけでなく、生存率にも影響を与えるとの報告もある。麻酔中そしてNICUも含めて、麻薬の適切な使用が可能な環境が必要である。

次に新生児を含む小児で、フェンタニール使用が安全であることを確認するプロトコル案作成について概説する。

今回の検討の結果からも明らかなように、新生児も含め、フェンタニールが既に相当に臨床で用いられてきているのは事実である。しかし一方で小児医療専門施設であっても、我が国ではまだ十分に使用されていないことも事実であり、どちらが先とはいええないものの、2歳以下でその使用が「禁忌」とされている現状は、患者の快適な環境整備には役立っていない。

今回の研究は、既に十分な使用経験のある施設で、現在の使用法が安全であることを改めて客観的に示すことが目的になることから、日常的な使用方法の中でその目的に沿ったプロトコルを作成する必要があった。幸い今回臨床に参加する

施設での使用方法に大きな差異はなく、検討の中心は、評価項目の設定と、評価方法であった。

患者に余計な負担をかけないことから、採血検査や採尿など比較的侵襲的な項目を最大限に削減する摺り合わせが行われ、結果として呼吸器系と循環系に対する影響を中心に測定項目を選ぶことになった。

評価方法の中でも、有効性に関しては、麻酔中の鎮痛効果の判定は間接的な循環系の反応からパラメータが限られることから、さらなる検討が必要と考えられたが、麻酔後、あるいはICUでの鎮痛効果の判定では、小児領域で長年使用されてきた顔表情を中心としたペインスコアが有用であろうとの結論に達した。侵襲に対するカテコラミンあるいはステロイドホルモン分泌からストレス反応を評価する生化学的な方法は、客観的な数値の収集には有益ではあるが、臨床的ではないとの考えから、今回のプロトコルへの採用は当面見送ることとした。

今回検討したプロトコル案をさらに整理し、各施設の倫理委員会にかけた後に、臨床治験に入ることになると考えている。現状は施設間の医療情報の電算化に温度差があり、また従来治験とは異なる行政的な問題の解決が課題として残る。

## E. 結論

小児領域では使用が禁忌とされている麻薬フェンタニールの小児での安全性の認知過程を通じ、小児集中治療領域で用いられる薬剤の臨床評価基盤作りを試み、初年度として一定の成果を得たと考えている。



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）  
研究報告書

術中新生児における鎮静、鎮痛の有効性、安全性の評価方法についての研究  
分担研究者 尾原秀史 神戸大学大学院医学系研究科周術期管理学教授  
協力研究者 木村好江 神戸大学大学院医学系研究科周術期管理学助手  
森川修 神戸大学医学部附属病院集中治療部助手  
塩谷聡 神戸大学大学院医学系研究科周術期管理学助手

研究要旨

術中新生児のフェンタニル使用における用法、用量、安全性、有効性の評価方法についての文献的考察を行った。

A. 研究目的

わが国においてフェンタニルの小児使用は安全性が確立していないため、特に2歳以下は禁忌とされている。しかし世界的に見るとフェンタニルは未熟児、新生児をはじめ小児一般に麻酔薬単独として、あるいは補助薬（鎮静、鎮痛薬）として広く使用されている。

本研究ではフェンタニルの小児における適応を習得するため、他施設臨床研究が立案された。未熟児、新生児におけるフェンタニル使用の臨床研究のための用法、用量、有効性、安全性等の評価プロトコール作成のため、文献的考察を行った。

B. 研究方法

Pub. Med. を使用しキーワード fenntanyl, neonate, anesthesia で検索したところ203編の論文が検索された。それらの中で麻酔中に使用した論文は15編であり、それらの論文の検討を行った。

C. 研究結果

1) 用法

今回の臨床試験では静脈内投与とする。使用方法（麻酔法）に関しては fentanyl+酸素+ pancuronium 群が最も多く、fentanyl+酸素+笑気+ pancuronium(あるいは d-tubocurarine)群が次ぎに多かった。その他一編において fentanyl+midazolam+酸素+ panncuronium の使用が見られた。

2) 用量

使用量も文献によって大きな差が見られる。初回投与量としては 2.5mcg/kg から 150mcg/kg が投与されており、必ずしも投与基準が明確でない。これらは在胎週数、生下時体重、手術術式、人工心肺を使用するかによって違ってくると考えられる。初回投与量としては 10mcg/kg から 50mcg/kg が最も多く見られた。

維持には必要時単回投与（1~5mcg/kg）する方法と持続静注法（10mcg / kg / hr）が報告されている。

### 3) 有効性

投与されたフェンタニルが鎮静、鎮痛作用を発揮しているかについて調べることは困難である。文献的には(1)循環動態の変動と(2)ストレスホルモン動態を調べることによって検討されている。しかし後者は測定に時間を要し簡便でなく、臨床的には使用困難である。

#### (1) 循環動態の変動

Yasterらは7)新生児小児外科患者に25~12,0mcg/kgを投与し、皮膚切開をはじめ手術中20%以上の血圧上昇がない有効投与量は10mcg/kg以上必要とすると述べている。一方Robinsonらは8)の報告によると動脈管結紮術において30~50mcg/kg投与したところ皮膚切開時血圧の上昇は認められなかったが心拍出数は3%増加した。Collinsらも10)同様の手術において30mcg/kg投与し同じ結果を得ている。

#### (2) ストレスホルモン動態

手術侵襲によってステロイドホルモン、カテコールアミン等が分泌される。過大分泌は生体にとって種々の弊害を引き起こすが、それではどの程度抑制したらよいかについては明確でない。また抑制度は投与量にも影響される。

10mcg/kgのフェンタニルでもストレス反応は抑えるが14)、25mcg/kg投与でもストレスフリーの状態にはならなかったと報告されている1)。一方Duncanら2)は25mcg/kg以上投与すればほぼグルコース、コルチゾール、カテコールアミンの上昇を抑制したと述べている。

### 4) 安全性

安全性の評価には(1)循環系、(2)呼吸系、(3)中枢神経系、(4)合併症についての検討が必要である。

#### (1) 循環系

フェンタニルの投与は投与量によって差があるが、循環系の抑制を起こす。Muratらは3)循環系に問題のない新生児に10mcg/kgのフェンタニルを投与しbaroreflexを調べた結果、著明に抑制されたと述べている。

Yasterらは7)25~12,0mcg/kgを静注したところすべての投与量で血圧、心拍数が低下したという報告、30~50mcg/kgでは血圧、心拍数とも5%低下したという報告8)、25mcg/kgでは心拍数、心拍出量には変化なく血圧、抹消血管抵抗が有意に低下したという報告が見られる。Friesenらは15)重症小児外科患者にハロタン、イソフルラン、フェンタニル、ケタミンの4つの麻酔薬を使用しそれぞれ血圧の低下度は25%、30%、21%、16%であった。

また従来の麻酔方法に比べてフェンタニル使用は、心臓手術中における心室細動の発生を減少させた12)。

#### (2) 呼吸系

麻酔は呼吸抑制を起こす。小児におけるフェンタニルのクリアランスは成人に比べて大きい4)、6)。そのため術後の呼吸抑制、特に無呼吸発作の回数は年齢が増すほど増加する5)。新生児におられる抜管後のPsCO<sub>2</sub>は血中濃度と比例する。

#### (3) 中枢神経系

フェンタニル20mcg/kg投与は大泉門圧(脳圧)を10%低下させたという一過のみである11)。即ち脳圧亢進患者にも安全に使用できる。

#### (4) 合併症

安全性の評価の一つとして他の麻酔薬に比べて、合併症の発症率が低いことも重要である。Anandらは14)フェンタニル(10mcg/kg<sup>9</sup>)を使用した群と使用しない群に

分け検討した結果、前者ではストレスホルモンの上昇が抑制され、人工換気に要する日数、頭蓋内出血、抹消循環不全、アシドーシスの発症率が減少した。同じように従来の吸入麻酔薬に比べてフェンタニル使用は術中死亡率、全体の死亡率を低下させた12)。

Anandらは13)フェンタニルと同様な麻酔薬であるスフェンタニルとハロタンを比較した結果前者のほうがよりストレス反応を抑制し、術後の敗血症、アシドーシス、DICの発症率を低下させ、一例の死亡率もなかったと報告している。

#### D. 結論

小児におけるフェンタニル臨床研究のプロトコールを作成するため文献的考察を行った。

- 1) 新生児、乳児では麻酔法としてフェンタニル+酸素+pancuroniumが最も多く使用され、初回投与用量として2.5~50mcg/kgであった。
- 2) 有効性、安全性を評価する項目として循環系では血圧、心拍数、呼吸系では呼吸抑制、無呼吸を調べるのが簡便で臨床的である。
- 3) 術後の合併症を調べるのも安全性の面から有効と考えられた。

#### E. 引用文献

1. Gruber EV et al. Anesth Analg 92;882,2001.
2. Duncan HP et al. British J Anaesth 84;556,2000.
3. Murat IM et al. Anesthesiology 68;717,1988.
4. Gauntlett IS et al. Anesthesiology 69;683,1988.
5. Hertzka RE et al. Anesthesiology 70;213,1989.
6. Singleton MA et al. Can J Anaesth 34;152,1987.

7. Yaster M et al. Anesthesiology 66;433,1987.

8. Robinson R et al. Anesth Analg 60;331,1981.

9. Hickey PR et al. Anesth Analg 64;483,1985.

10. Collins C et al. Anesth Analg 64;1078,1985.

11. Friesen RH et al. Anesth Analg 66;431,1987.

12. Hansen DD et al. Anesth Analg 65;127,1986.

13. Anand KJS et al. New Engl J Med 326;1,1992.

14. Anand KJS et al. Lancet January 10;62,1987.

15. Friesen R et al Anesthesiology 64;238,1986.

#### D. 研究発表

##### 1. 論文

1) Mikawa K., Nishina K., Maekawa N., Obara H.: Oral clonidine premedication reduces postoperative pain in children. Anesth Analg 82;225,1996.

2) Nishina K., Mikawa K., Shiga M., Maekawa N., Obara H.: Oral clonidine premedication reduces minimum alveolar concentration of Sevoflurane for tracheal intubation in children. Anesthesiology 87;1324,1997.

3) Nishina K., Mikawa K., Shiga M., Obara H.: Review article. Clonidine in paediatric anaesthesia. Paediatric Anaesthesia 9;202,1999.

4) Shiga M., Nishina K., Mikawa K., Uesugi T., Maekawa N., Obara H.: Oral clonidine premedication does not change efficacy of simulated epidural test dose in sevoflurane-anesthetized children. Anesthesiology 93;954,2000.

##### 2. 著書

1) 各科の麻酔—小児麻酔、標準麻酔科学、分担執筆、熊沢光生、弓削孟文、古屋仁編、

医学書院、p289～295、2000年4月  
15日発行。

2) 小児麻酔、分担執筆、麻酔蘇生学、土肥  
修司、澄川耕二編、南山堂、2001年6月20  
日発行、