

20030508

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15年度 総括・分担研究報告書

平成16(2004)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	1
中村秀分		
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	9
宮坂勝之		
2. 新生児における術前、術中の評価	13
尾原秀史		
3. 小児における術前・術中の評価	17
木内恵子		
4. 新生児集中治療領域における評価	23
中村知夫		
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	27
越前宏俊		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	31
iv. 研究成果の刊行物・別刷	33
v. その他の資料	59

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、臨床試験のプロトコル案、症例報告書案、治験薬概要書案の完成、治験実施に向けてのデータマネジメント、モニタリング、施設長や主任研究者への副作用報告の準備等を主に行い、パイロット的に、実施可能性についての検討を行った。プロトコルの検討では、これまでほとんど治験が行われてこなかった領域であることから、有効性や安全性の評価方法などの詳細な検討が必要であった。また評価法のバリデーションも行われていないことから、本試験を実施しながらある程度同時に評価方法のバリデートを行うこととなりそうである。

本来は、今年度中に医師主導治験として開始する予定であったが、大規模治験ネットワークによる以外に医師主導治験として実施することは不可能であったために、日本小児科学会、日本麻酔学会等より候補薬として推薦いただき、平成 15 年度の治験薬に選定された。現在大規模治験ネットワークで医師主導治験として実施するべく、プロトコルや症例報告書の内容の確認や修正、手順書の作成、施設選定などの準備中である。来年度も質の高い臨床試験としての実施は本研究班で準備された通りに行うこととし、また本研究班の参加 4 施設のモニタリングなども、現在の研究班の枠組みで行うこととし、夏頃の開始を目標に、各種手順等を確定したい。

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

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。

B. 研究方法

フェンタニルのプロトコル案・症例報告書案の作成は、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：吉永）、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、デー

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

タマネジメント担当者、製薬企業担当者、モニタリング担当者と、頻回の会合を持ち、1月に行われた医薬品機構との治験相談の結果も踏まえて行われた。

インフラの整備、クオリティコントロールについては、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の担当者、委託先であるモスインスティテュート、HCRと連携して行った。

(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、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。

C. 研究結果

「新生児及び小児(6歳以下)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・非対照、非盲検試験」について、治験に準じた品質管理を行うべく、プロトコルの詳細の検討、症例報告書の完成、データマネジメントとモニタリングの手順の決定等を行った。

臨床試験の目的は、新生児(低出生体重児を含む)から6歳以下の小児患者を対象として、クエン酸フェンタニルを全身麻酔の補助として使用した際の、至適投与量・有効性・作用時間の確認

と、安全性の評価とし、また可能な限り薬物動態を検討することとした。さらに安全性については、年齢によって、特に2歳以下(3歳未満)の児で3歳以上の小児に比べて大きな問題がないかの検討も行うとした。

投与期間は術中の麻酔期間、術直後観察期間の評価は抜管までの評価及び抜管後15時間迄の評価としたが、低出生体重児などで術後すぐの抜管が難しい場合、手術室退出後15時間までの評価を行うこととした。最終観察日は、退院時もしくは退院後(術後3日から14日後)の調査としたが、術後すぐに抜管できなかった症例では、抜管後安定した状態での調査で代用することとした。

対象患者を、1)受胎後週数45週未満の児:20症例、2)受胎後週数45週以上、2歳以下(3歳未満):40症例、3)3歳以上7歳未満:40症例、と3群に分け、可能な範囲で主に安全性の年齢による比較も行うこととした。

組み入れ基準は、1)入院患者で手術中の呼吸管理・全身麻酔を受ける症例で、麻薬系鎮痛薬・鎮静薬の補助的投与が必要と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。臨床なる患者、2)6歳以下(7歳未満)の症例、3)同意:保護者から文書による承諾(インフォームドコンセント)が得られた児とした。除外基準のうち特に本試験に特徴的な点は、1)先天性心疾患、横隔膜ヘルニアなどで、循環動態が不安定な患者を除外すること、2)長期(24時間以上)の呼吸管理が必要、又は術後に麻薬系鎮痛薬や鎮静薬の投与が必要と予測される患者を除外すること(ただし低出生体重児では呼吸中枢の未熟性から、短期の挿管が必要となる可能性がある)などである。

併用麻酔としては臨床現場の使用実態を踏まえて、吸入麻酔薬による麻酔維持(酸素33%+笑気

66%+セボフルラン(0-3%))、静脈麻酔薬による麻酔維持(酸素+空気+プロポフォール)の両方を可とした。

クエン酸フェンタニルの初回投与は、場合により導入時の気管挿管の前に1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を、また麻酔導入後、手術開始約10分前に導入時の投与量と併せて2.10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与することとした。クエン酸フェンタニルは原液をそのまま、あるいは1アンブル(2ml)を生食あるいは水で5.20mlに希釈し、側管からゆっくり投与後、輸液を数ml流す(時間としてトータル30秒から1分かける)ことにより確実に血管内に全薬液が入るようにすることとしたが、治験相談により投与法の統一が必要でないかという指摘を受け現在その適切な記載方法について検討中である。追加投与については、臨床現場では一定の基準で投与されていないことから、医師の裁量により行いその根拠を記載することとした。投与量は1.10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲内とし、フェンタニルの希釈及び投与法は初回投与と同様とした。

主要評価項目をどうするかについてはさまざまな議論があったものの、挿管後のクエン酸フェンタニル初回投与後の最初の外科侵襲の後20分以内の鎮痛効果として、最大収縮期血圧並びに最大脈拍数(心拍数)を勘案した上での担当医師の総合判断(有効、あるいは無効)とした。また副次的評価項目として、収縮期血圧、心拍の上昇が手術侵襲に対して20%未満であることとした。

安全性の評価項目としては、投与開始から術後15時間までの因果関係を否定できない有害事象(自覚症状・他覚所見等の発現又は悪化、臨床検査値異常変動)の発現頻度と、投与開始から退院後のフォローアップまでの亜急性の有害事象(肝機能障害、腎機能傷害を明らかに疑わせる所見など)とした。

本臨床試験のプロトコルデザインで最も困難だったのは、有効性・安全性ともに評価の指標として定められた(バリデートされた)ものがないという点であった。このためプロトコルにあるように、有効性の評価、また安全性のうち特に問題となると考えられる代表的な有害事象の評価項目の評価については、研究班内で頻回の検討を行い、中村(友)分担研究者の報告にあるように新生児を対象とすることを念頭に、文献的情報を加味して行った。例えば、収縮期血圧の低下については変化率で評価することとしたが、クエン酸フェンタニル投与前の5分(5分 \pm 1分)間隔で測定された収縮期血圧2回の平均値と、クエン酸フェンタニル投与後20分以内の投与前値から最も変化した値との比較を行うこととし、Grade 0は15%未満の変化、Grade 1は治療を要さない15%以上の変化、Grade 2は生理機能に影響しない25%以上の低下、Grade 3は40%以上の低下、Grade 4はショックとした。この評価法が妥当か否かの判断も、本臨床試験の結果を持ってある程度評価できるものとするが、このような曖昧さがあるゆえに、主要評価項目はあえて、血圧と心拍数の変化を指標とした医師の判断によることとした。

尾原分担研究者は、文献的調査と神戸大学附属病院における実際の症例経験から、本臨床試験の用量、有効性の評価法について検討した。用量については、今回他の麻酔薬との併用となっていることもあり1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ という単回投与量は妥当であると判断された。Yaster等の報告を参考とし、血圧及び心拍数の20%の上昇を痛みの指標として用いることは妥当であろうと判断された。

本試験の評価項目の妥当性については、大阪府立母子保健総合医療センター(木内分担研究者及び盤井研究協力者)及び国立岡山医療センター(中村信研究協力者)にて検討いただいた。大阪府立母

子保健総合医療センターでは 30 症例で予備試験を行ったが、手術開始 20 分以内の最大心拍数変化率は平均+0.58%で、最も上昇した症例でも +11.4%にとどまったが、30 症例のうち 5 症例において 20%以上の上昇がみられ（最大 35.4%）、そのうち 3 症例は 25%以上の上昇であった。3 症例のうち 1 症例は浅麻酔による血圧上昇が疑われたが、他の 2 例に関しては血圧上昇率は高いものの、総合的にみてフェンタニルは有効であったと医師が判断している。安全性については、例えばフェンタニル投与後の血圧変化率は Grade 1 が 3 例、Grade 2 が 1 例であり、その他は全て Grade 0 であり、また心拍数の変化率でみると Grade 1 が 8 例、Grade 2 が 1 例でその他は Grade 0 で、心拍数や血圧が軽度低下する症例は多いものの、治療を要した症例は 1 例だけ、という結果であった。全体的に大きな安全性上の問題はないようであった。国立岡山医療センターでは新生児 2 症例について検討されたが特に心拍数・血圧の大きな変化は無かったとされた。

分担研究者の越前は、フェンタニルの薬物動態研究の可能性を、臨床試験のデザイン上の制限、倫理的な制限等も考慮して、検討した。フェンタニルの主要代謝酵素は CYP3A4 でありその 1 歳以下での発達の情報はあまり無いことから、フェンタニルのクリアランスを算出することにより、CYP3A4 の活性の発達による変化を検討することは有意義であるものの、術中の鎮痛作用を評価するデザインにおいては、医療処置が集中するために正確な時間採血が困難であること、投与後効果が発現している時間は主に分布相にあり、効果が切れるとすぐに追加投与をされるために消失相の血中濃度を経時的に評価することは困難であること、特に新生児においては多量の採血は好ましくないことなどの理由により、実施可能性の観

点から投与 1-1.5 時間後の消失層に移行した時点での一点採血を行うこととした。この時点での血中濃度にはクリアランスよりもむしろ分布容積の個体差が反映されることから、CYP3A4 の活性の発達による変化を評価することは断念したものの、濃度対鎮痛効果と循環動態指標との関係に基づく薬力学的解析は可能であろうとしている。

データマネジメントについては、医療施設側で端末にデータ入力を行う EDC を実施することとしたが、特に国立成育医療センターでは電子カルテによる治験支援を行っていることから、電子カルテ上から電子的に治験データを抽出しそれを電子媒体の形でデータセンターへ中間媒体を用いて送ることが出来ないかの検討を宮坂分担研究者と進めている。

尾原分担研究者は、日本全国でのクエン酸フェンタニルの使用実態を把握するために、小児麻酔学会員を中心に小児外科患者を取り扱っている施設の麻酔科医にアンケート調査を実施することとした。内容は年齢ごとの使用実態、適応、年間症例数と、承認された際の年間予測使用症例数である。これらデータは三共株式会社が承認申請を行う際の参考データとして使用されるものであり、三共株式会社における内容の微修正が終わり次第、発送予定である。また尾原分担研究者は日米小児麻酔会議、米国麻酔会議における情報収集を行った。米国においてはフェンタニルの使用は減少し、より半減期の短いレミフェンタニルに移行しているとのことであった。

医師主導型治験に向けての対応

医師主導型治験といってもその品質管理は、質の高い臨床試験とあまり変わらない。そういう意味において治験と同等の品質管理を行うための、データマネジメント、モニタリング、副作用報告

の手順等は確認し、すでに最終準備中であるが、厚生労働省への副作用報告は書類が煩雑であり、その処理を迅速に行うことは研究班単独で行うことは恐らく不可能である。

昨年度解決すべき具体的な事項として以下の様な点を挙げた。

- ・ 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

以上の問題点について検討を重ねたが、本邦において GCP に準拠して治験として実施する際の障害として、補償の問題がクリアされないこと、外部組織による厳密な監査が必要であること、迅速な副作用報告はかなり実際上困難であること等が明らかとなった。そこで、当初目標としていた医師主導治験として実施するという目標を達成するためには、日本医師会治験促進センターの大規模治験ネットワークにより治験薬に選定される以外に方法はないという結論に達し、日本小児科学会、日本麻酔学会等より候補薬として推薦いただき、平成 15 年度の治験薬に選定された。現在大規模治験ネットワークで医師主導治験として実施するべく、プロトコルや症例報告書の内容の確認や修正、手順書の作成、施設選定などの準備中である。来年度も質の高い臨床試験としての実施は本研究班で準備された通りに行うこととし、また本研究班の参加 4 施設のモニタリングなども、現在の研究班の枠組みで行うこととしたい。

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、プロトコルは二重盲検比較試験などとはせずに、きわめて単純なものとはしたが、これまで治験があまり行われてこなかった領域だけに、有効性や安全性の評価方法など逐一検討が必要であり、またそのバリデーションも行われていないことから、本試験を実施しながらある程度同時に評価方法のバリデーションを行わざるをえないと考えている。現在考えている評価方法は、パイロット試験の結果概ね妥当という判断をしているが、単に心拍数や血圧だけで有効性を評価できない症例があることから、医師の総合判断はやはり重要であろうと考えている。今回の副次的評価項目である血圧及び心拍数の 20%の上昇と、主要評価項目の評価との間にどの程度の一致が見られるかという点も、評価すべき大切な点であると考えている。

フェンタニルの血中濃度採血については、実施可能性の観点から投与 1-1.5 時間後の消失層に移行した時点での一点採血を行うこととした。この時点での血中濃度にはクリアランスよりもむしろ分布容積の個体差が反映されることから、CYP 3A4 の活性の発達による変化を評価することは難しい。濃度対鎮痛効果と循環動態指標との関係に基づく薬力学的解析を中心に行いたいと考えている。

米国においてはフェンタニルの使用は減少し、より半減期の短いレミフェンタニルに移行していることである。確かに、海外ではレミフェンタニル等のより半減期の短い麻薬の開発が進んでいるが、この背景には小児治験をやった製薬企業に対する特許権の延長というインセンティブや、小児に必要な医薬品の治験の FDA による要請権などの法的整備がある。本邦でもそのような法的

整備がない限り、小児に必要な新規医薬品の開発は進まないと考えている。本研究で行った医師主導治験によって実際にクエン酸フェンタニルの小児への適応拡大を行うことができれば、今回のプロトコルを他の医薬品の小児麻酔領域における開発の際の参考とすることが可能であり、その点でも本研究は重要な意味合いを持つと考えている。

本来は、今年度中に医師主導治験として開始する予定であったが、上記理由により大規模治験ネットワークに載る以外に医師主導治験として実施することは不可能であったために、やむを得ず治験開始が遅れている。また、医師主導治験のGCPの実際の運用について規定されたQ&Aも今だ発出されておらず(4月5日付で厚生労働省よりパブリックコメントのために公開)、これらが確定して初めて医師主導治験は実施可能となると考えられている。来年度の夏を目標に準備をすすめたいと考えている。

国立成育医療センターにおいては、治験・臨床試験支援体制の大幅な拡充を行っている。現時点では、本研究とその他の質の高い臨床試験・治験の支援では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、データマネジメント体制も含む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、特に人員の確保は厚生労働科学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ている。

E. 結論

プロトコル案及び症例報告書案等を完成した。これまで治験があまり行われてこなかった領域だけに、有効性や安全性の評価方法など逐一検

討が必要であり、またそのバリデーションも行われていないことから、本試験を実施しながらある程度同時に評価方法のバリデーションを行うこととなる。今回の副次的評価項目である血圧及び心拍数の20%の上昇と、主要評価項目の評価との間にどの程度の一致が見られるか等も重要な評価対象となる。

本来は、今年度中に医師主導治験として開始する予定であったが、大規模治験ネットワークに載る以外に医師主導治験として実施することは不可能であったために、治験開始が遅れることとなったが、現在各種手順などについて整備中であり、平成16年夏開始を目標に準備を進めている。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 中村秀文：知っておきたい用語の解説 トランスレーショナルリサーチ. 小児科臨床 2003;56(8):1724-1726
- ・ 蟻川勝, 花満裕, 中村秀文：小児薬物療法の留意点, Pharma vision, 2003 April;7(4):41-45
- ・ 中村秀文：小児臨床試験の現況とこれから—総論から各論へ—「2.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」、臨床薬理 Jpn J Clin Pharmacol Ther 2003 May;34(3)
- ・ 中村秀文：「医師主導治験の実施と小児臨床試験の動向について」、臨床評価, 2003 Sep;30(2,3):321-327
- ・ 中村秀文：「適応外使用と治験・臨床試験—よりよい薬物治療のために」、医学のあゆみ,

2003.8.30:206(9):701-706

2. 学会発表

- Nakamura H : Pediatric Drug Research and Development: Japanese Situation. 3rd Congress on Child & Youth Health, Vancouver. 2003. 5.14
- Nakamura H : Research in Children and Other Vulnerable Population. Ethics in Practice and Policy for Japanese-American Clinical Trials, Tokyo. 2003. 5.29
- Nakamura H: The Development of a Specialised Approach to Clinical Research in Children: The Japanese Experience of a Regulatory and Scientific Approach to Convergence. Forum Discussion on International Collaboration in Paediatric Research, London. 2003. 11.19
- Nakamura H: Ethics as a Bridge Between Research and Practice in National Healthcare. An International Conference on Ethical Review in Asia & Western Pacific, Bangkok, 2003. 12.15
- Nakamura H: Japanese Perspective on Paediatric Drug Development. 2nd Annual Regulatory, Legislative and Practical Aspects of Global Paediatric Drug Development, London, 2004. 1. 19
- 中村秀文 : 薬剤師生涯教育講座, 「小児の薬物治療の考え方ーより良い医薬品情報提供のために」, 朱鷺メッセ, 2003. 5.17
- 中村秀文 : 医薬品機構技術研修, 「小児医療における薬物治療」, 医薬品医療機器審査センター内 医薬品機構分室, 2003. 5.21
- 中村秀文 : 「適応外使用の解決と治療・臨床試験」, 神奈川県立こども医療センター講堂, 2003. 5.27
- 中村秀文 : 「治験支援体制 (事務・CRC) に望まれること」, 平成 15 年度治験研修会, 国立国際医療センター, 2003. 7. 3
- 中村秀文 : 「医師主導治験と小児臨床試験」, COTEC/市販後臨床試験の情報交換会総会, 塩野義製薬株式会社 東京支店 レクチャーホール, 2003. 7.18
- 中村秀文 : EDC の可能性を考える 「電子カルテと EDC との可能性について」, MOSS EDC セミナー, 水天宮ロイヤルパークホテル, 2003. 7.30
- 中村秀文 : 「ICH E-11 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」, 第 3 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2003 in 東京, 簡易保険ホールゆうぼうと, 2003.9.5
- 中村秀文 : 「小児適応外使用解決の方策」, 小児への適応外 (off label) 医薬品使用上の問題点について, 日本小児麻酔学会第9回大会, あいれふホール, 2003.9.13

分担研究報告

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
研究協力者 近藤陽一 国立成育医療センター・手術集中治療部
鈴木康之 国立成育医療センター・手術集中治療部

研究要旨

1970年代初頭より用いられてきたフェンタニルは、添付文書上2歳以下では禁忌とされている。しかしフェンタニルは、実際に麻酔中、新生児患者も含め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、フェンタニルの小児での安全性の評価と有用性の確立に向けて、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われる基盤作りを目指すとともに、実施に向けての具体的なプロトコル作成を目指す。

A. 研究目的

全身麻酔を、鎮静作用を持った薬剤と鎮痛作用を持った薬剤、そして必要に応じての筋弛緩薬剤との組み合わせることで、患者に適切な麻酔深度を保つバランス麻酔法は、重篤な患者や開心術など重症患者の麻酔だけでなく、予備力の少ない新生児、小児麻酔では重要な麻酔手法である。

小児麻酔領域では、このバランス麻酔での鎮痛作用部分に、短期間作用性のフェンタニルを使用するケースが多く、今や必須の薬剤である状況にもかかわらず、禁忌条項が付帯されている。この薬の必要性を認識しているわれわれ小児麻酔、集中治療領域で医療に従事する立場から、必要としている小児患者に代わって、客観的に安全性、有用性を示す必要がある。

初年度である昨年は、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の基盤作りを行った。

小児に限らず痛みに対する医学的対応が不十分であり、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わが国では十分ではなく医療従事者側からの抵抗感があること、などにその例が見られる。

昨年度の研究からも、十分とは言えないまでも、小児麻酔、集中治療領域では、疼痛を伴う処置時に何らかの鎮痛対策を行う割合が比較的高いのに対し、新生児集中治療領域ではほとんどそうした対応はなされていない。

二年度である本年は、従って小児麻酔の立場から、客観的にフェンタニルの麻酔中使用する有効性と安全性を確認できる手段を

検討し、実際の日常臨床の流れを妨げない中で、患者の安全を確保しつつ、かつ臨床治験として適応できるプロトコル作成を目指した。

更に、当班員の施設は医療情報が全て電子化されていることから、電子化したデータを現状の治験の中で取り扱う際の問題点についても検討した。麻酔・集中治療領域では病院全体の患者情報を取り扱う HIS と呼ばれるシステムの不十分さを補う形で Mighty Comp という別途システムが稼働しており、実際の麻酔記録が存在する Mighty Comp から治験に必要とされるデータを収集するプロセスが求められた。

B. 研究方法

1) プロトコル作成作業

電子メールを通じての情報交換、および班員全体が集まる班会議を複数回開催し直接の討論による検討を行った。また、各施設の麻酔記録例を持ち寄った具体的な取得記録解析の検討を全体の班会議とは別に行った。

必要に応じて、担当部分を割り振り、文献的な検討、日本小児麻酔研究会会員へのアンケート調査を行った。

日米小児麻酔ジョイントミーティング（サンフランシスコ）では、欧米でのフェンタニル使用実態の聞き取りを行った。

2) 電子カルテとの連携

当然のことながら、どのデータをどのレベルで取り出す必要があるのかは、プロトコルとの密接な関連がある。そして、実際の取り出し方に関して、その後どのように解析するかも問題であり、Mighty Comp 開発に関わった立場とし

て、サービスエンジニアと複数回の検討を行った。

(倫理面への配慮)

本年度までは、実際に患者、家族に対するインターベンションはなかったが、電子カルテからの情報の二次利用に関しては、国立成育医療センター内の委員会での検討が必要であると考えている。実際には、得られたデータは個人情報と同定できない形で利用され、また患者が臨床治験にアサインされる状態のインフォームドコンセントで、二次利用の説明および同意を得る機会がある。

C. 研究結果

1) プロトコル作成作業

実際の日常臨床の流れを妨げない中で、患者の安全を確保しつつ行なう臨床治験」という本研究の根本的な命題から、プロトコル作成は、現場の実状を把握した上で、応用可能な方策を探るという、通常とは異なるアプローチが求められ、最初に班員の関与する施設での小児麻酔症例の具体的な取り扱い方法の聞き取り調査を行った結果、麻酔法の選択は、単に症例の医学的な背景だけでなく、施設の置かれた状況、設備、外科医の考え方などで大きく違うことが明らかにされ、標準化作業に手間取る結果となった。

臨床治験として、フェンタニルの安全性と有効性を客観的に評価でき、また比較できる形で臨床麻酔を進めるために、検討薬であるフェンタニル投与前後一定期間（20分）に関しては、他の薬剤を投与せず、純粹に皮膚切開による心拍数、収縮期血圧の変動（呼吸数は筋弛緩薬使用により調節換気がなされている）を指

標とすることが妥当であろうとの判断が得られた。

生理学的な変動はいずれも 20%程度とされているが、外科侵襲に対する心拍数変動、血圧値変動の正常範囲は明確に定義されていない。実際の治験実施までに更にデータを検討する必要がある。

2) 電子カルテとの連携

麻酔中のバイタルサインは、少なくとも 5 分に 1 回は記録される。基本的に 1 日 3 回程度のバイタルサインの記録でも十分な病院情報システムのデータは即効性を持った麻酔関連薬の治験利用には不十分である。今回の研究では、フェンタニルが投与されてから 20 分間は、少なくとも 5 分ごとの心拍数、収縮期血圧データを確保する。実際の症例では、オンライン収集された場合データは 6 秒ごとに抽出され、最高値と最低値が除かれた残りの平均値が 1 分単位で保存されるため、間引いたデータ収集を行えば良く、この処理を自動化するか否かは今後の検討対象である。

オフラインで記入された諸データ（手術進行、薬剤投与など）に関しては、HIS には時間情報がないまま送付されるため、Mighty Comp で取り込んだデータを時間データとともに収集することになる。Mighty Comp 自身は本来治験データに特化してデータ送出する機能がないが、現時点で世界的にも麻酔記録と患者電子記録が完全連動したシステムを動かしている施設がないことから、今後のこの領域の治験の発展性を考え、データ抽出のフォーマットの検討を標準化につなげられることも視野に入れられると考えられた。

D. 考察

今年度は、主には小児麻酔でのフェンタニル使用の臨床治験プロトコル作成および電子カルテとの連携を中心に、実務的な研究を行った。日常臨床の流れの中で実施可能な治験プロトコル作成ということ、およびまだ発展途上の電子カルテとの連携を目指すという大きな目標は一応の成果をあげており、今後は治験後の行政的な審査を視野に入れた具体的な方策の検討、そして実施の臨床治験の実施とへと向かう目途がたった。

E. 結論

小児麻酔でのフェンタニル使用に関わる臨床治験を行うための、プロトコル作成および電子カルテからのデータ収集の枠組みを検討し、一応の目途がつけられた。実際にこのプロトコルで臨床治験を実施することで良い結果が得られれば、小児でもより客観的なデータに基づく使用が可能となり、現実には広く用いられているフェンタニルの禁忌条項が外される可能性がある。

新生児における術前、術中の評価

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

麻酔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検討を行った。また日米小児麻酔シンポジウム、米国麻酔学会、スタンフォード小児病院を訪問し米国における麻薬の使用、並びに小児における治験の現状に附いて調査した。

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、多施設臨床研究が立案された。小児におけるフェンタニル使用の適応を取得するための用法、用量の確立と有効性、安全性等の評価のため以下の研究、調査を行った。

B. 研究方法

1) フェンタニル使用調査

神戸大学附属病院にて昨年一年間に行った小児麻酔で、3歳以下のフェンタニルを使用した症例の用法、用量、血圧に対する影響を後方的に調査した。

2) アンケート調査

日本において小児麻酔、周術期に麻薬がどのように使用されているかについて調査するため別紙のアンケート用紙を作成した。主な項目としては（1）現在使用が禁忌とされている未熟児、新

生児を含む2歳以下の使用状況、（2）麻酔補助薬以外の用方法、たとえば硬膜外麻酔、術後の鎮痛薬、処置時の鎮痛薬として使用されているか、（3）年間どのくらいの症例に使用し、今後適応が拡大されれば症例数としてどのくらい増加するのか等であった。

3) 海外での調査

2003年10月サンフランシスコで開催された日米小児麻酔会議、2003年米国麻酔科会議ならびに米国における代表的な小児病院であるスタンフォード小児病院を訪問し小児周術期に使用する薬剤の治験の現況、麻薬の使用状況、研究の現状について調査した。

C. 研究結果

1) フェンタニル使用調査

（1）フェンタニルの用法、用量、血圧に対する影響について

昨年麻酔薬としてフェンタニルを使用した3歳以下の15症例を対象とした。それらの内5例が新生児であった。

麻酔法は新生児2例のみが酸素＋フェンタニルであとの13例は酸素＋セボフルラン＋フェンタニルであった。

用法について調べてみると2例のみ麻酔中静脈内持続注入が行われており、他の症例はボーラス投与であった。投与回数は麻酔時間によって相違するが最高5回まで投与されていた。

投与量は持続注入で平均 2.2ug/Kg/h, ボーラス一回投与で平均 2.0ug/Kg であった。またこれら用量では投与後著明な血圧低下は見られなかった。

(2) 考察、結論

文献によると、初回投与量は 2.5ug/Kg から 150ug/Kg と大きな幅が見られるが、10ug/Kg から 50ug/Kg の間の投与量が最も多い。これは麻酔方法がフェンタニル+酸素+筋弛緩薬あるいはフェンタニル+酸素+筋弛緩薬+笑気によるものと考えられる。維持に必要な単回投与量は 1-5ug/Kg であった。

今回の治験デザインでは麻酔法として笑気+酸素+セボフルランの吸入ガス麻酔薬を使用しフェンタニルは麻酔補助薬として使用する。フェンタニルは強力な鎮痛作用は持っているが、麻酔作用は弱く他の麻酔薬と併用する必要がある。そのためフェンタニル投与量は上記麻酔法に比べて少なくても良い。我々の後方的な調査では、単回投与量の平均は 2.0ug/Kg であり、文献による単回投与量 1-5ug/Kg とも合致する。また今回の治験デザインの単回投与量は 1-5ug/Kg であるので、妥当な用量であると考えられる。

今回の治験デザインでは初回投与に加えて、ボーラスによる追加投与が設定されている。投与されたフェンタニルの鎮痛、鎮静作用をみる指標として臨床的には1) 血圧、心拍数等の循環動態の変動、2) ストレスホルモンの変動をみる2つが文献的に報告されている。しかし後者は簡便で無く、時間を要するので臨床的ではない。

臨床的には手術等の痛みに反応して変動する血圧、心拍数が良い指標となると考えられる。この点に関する報告は Yaster の文献のみである。彼らは血圧、心拍数が前値より 20%以上増加すれば 2.5ug/Kg ずつ追加投与している。初回投与量が 75ug/Kg 以下であれば皮膚切開時追加投与が

必要であり、10ug/Kg 以上であれば追加投与が 75分以上必要でなかったと述べている。一方血圧低下に関しては Friesenr らは 25%以上の低下を有意とみなしている。

(3) 引用した文献

- 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.

2) アンケート調査

アンケートは小児麻酔学会員を中心に小児外科患者を取り扱っている施設の麻酔科医に別紙の用紙を送り、調査協力をお願いする。

調査項目は次のごとくである。

(1) 問1 フェンタニルを小児に使用していますか。

添付文書ではフェンタニルの使用は2歳以下は禁忌である。特に2歳以下にも使用しているかどうかについて問う。

(2) 未熟児、新生児、低体重児に対して使用しているか。

(3) 使用方法 (適応)、年間使用症例数について問う。

使用法は麻酔補助薬、硬膜外麻酔、術後、検査、処置時の鎮静、鎮痛に使用しているかについて問う。

(4) 熟児、新生児、2歳以下、3歳以上それぞれの年間症例数について問う。

現在のところアンケート調査用紙は配付していない。聞き取り調査より推測すると以下の結果が予想される。

小児病院をはじめわが国のほとんどの麻酔科医が麻酔補助薬として、フェンタニルを2歳以下の小児をはじめ未熟児、新生児に通常使用している。年間使用する症例数は病院によって著しく相違する。

使用方法としては麻酔補助薬として麻酔時静脈内投与がほとんどであり、また術後疼痛対策として使用されることもある。術後鎮痛のためモルフィンの静脈内投与を使用する施設もある。

わが国においては硬膜外腔への注入、検査、処置時の鎮静、鎮痛にはほとんど使用されていない。

3) 海外での調査

(1) 日米小児麻酔会議、米国麻酔会議

日米小児麻酔会議では麻薬に関する演題はなかったが、Lerman らによる dexmedetomidine の発表が一題あった (2003SPA/JSPA Joint Meeting SR36 Pharmacology of Dexmedetomidine Lerman J. et al)。この薬剤は本年1月本邦においても成人には許可された。しかし米国においても現在成人のみの使用が許可され、小児の適応を習得するため臨床治験がおこなわれている。

Dr. Lerman によると新薬で米国で適応を取るためには、小児においても採血して薬物動態を調べることが要求される。この演題はそれらの臨床治験の一部である。

現在米国においても小児で採血をし、薬物動態を調べる事は困難で、なかなか親の同意が得られないということであった。そのため本治験は南アフリカで行われたと Dr. Lerman は述べている。

米国麻酔会議では小児麻酔のセッションではフェンタニル、レミフェンタニル、モルフィンに関する演題がそれぞれ1、6、1題の発表があった。発表内容はさまざまであったが、一つ言えることは欧米では作用時間の長いフェンタニルの使用は減少し、作用時間が短く調節性に富んだレミフェンタニルにほとんどの施設が変わって来ている。

<米国麻酔会議にて発表された麻薬に関する演題>

A- 1373: Hemodynamic Effects of Remifentanil in

Children with and without Atropine. Chavanaz, C. et al.

A- 1378: Effect of Remifentanil on Heart Rate Variability and RR Interval in Children During General Anesthesia with Sevoflurane. Tirel O. et al.

A- 1379: Total Intravenous Anesthesia Using Propofol Using Sevoflurane and Remifentanil in Ambulatory and Inpatient Pediatric Surgery. Albrecht S. et al.

A- 1382: Endotracheal Intubation without Neuromuscular Blockade- A Comparison of Remifentanil Infusion versus Alfentanil Bolus In Pediatric Anesthesia. Francis M. et al.

A- 1385: Myocardial Performance Index with Sevoflurane versus Fentanyl/Midazolam in infants With a Single Systemic Ventricle. Andropoulos DB/ et al.

A- 1401: Effect of Remifentanil-based Anesthesia on Morphine Consumption after Pediatric Scoliosis Surgery. Hickey C. et al.

A- 1404: Effects of Perioperative Low-dose S-Ketamine on Postoperative Pain and Morphine Consumption after Major Urological Surgery in Children. Albrecht S. et al.

A- 1419: The Effect of Remifentanil on

Cerebral Blood Flow Velocity in Children Anesthetized with Propofol. Lagace A. et al.

(2) スタンフォード小児病院訪問

Dr. Hammer は現在スタンフォード小児病院で小児麻酔科医として働いている。彼は米国で小児に行った Remifentanil の治験実施者の一人である。その他小児において oxycodone, fenoldopam mesylatedexmedetomidine 等の臨床治験を行っている。

彼の話によると今後出される新薬は、小児と言えども薬物動態を調べた治験を実施しないかぎり米国では許可されない。今回検討しているフェンタニルの治験デザインにおいても、血中濃度測定から薬物動態が検討される。はたして親の同意が得られるかどうか、大きな問題である。米国においても小児における治験の際、親の同意を得ることはなかなか困難であり、問題点の一つとして上げられている。

Dr. Hammer によると Remifentanil の治験においては、採血による血中濃度測定、薬物動態の検討が行われた。親との長時間に渡る話し合い、即ち親との良いコミュニケーションを作り信頼を得ることが、小児治験を達成、終了するに最も重要であると指摘している。

D. 研究発表

1、論文

- 1) Kojitani A., Obara H.: Subcutaneous epinephrine administration decreases lower esophageal sphincter pressure and gastro-esophageal pressure gradient in children under general anesthesia. Eur J Anaesth 19;189, 2002.
- 2) 三住拓樓誉、坂井啓一、森川修、塩谷聡、香川哲郎、尾原秀史：小児麻酔の実際。外科治療 87 ; 146、2002.

3) 武木田佐代子、岡田直子、久次米依子、坂井啓一、志賀真、尾原秀史：喉頭気管分離、食道気管吻合術の麻酔。麻酔 51 ; 988、2002.

2、著書

- 1) 臨床小児麻酔ハンドブック、尾原秀史監修、香川哲郎、鈴木毅、診断と治療社、東京、3月5日発行、2003、

小児における術前・術中の評価

分担研究者 木内恵子 大阪府立母子保健総合医療センター麻酔科 部長

研究要旨

平成 16 年度開始予定であるフェンタニルの用法・用量の確立と有効性、安全性の評価のための臨床試験のプロトコールを作成中である。全ての参加施設で施行可能なプロトコールを作成するために予備試験を実施し、そのプロトコールの妥当性を検討した。予備試験は平成 15 年 6 月から平成 16 年 2 月までに 30 症例実施し、その結果、安全性に関してはフェンタニル投与により血圧低下を認めて治療を必要とした症例が 1 症例あったが、それ以外は臨床上問題となる有害事象は認めなかった。有効性に関しては投与量の不足により手術開始時に血圧の上昇を認めた症例が 1 症例あったが、その他の症例に関しては十分な鎮痛効果が得られた。さらにこれらの結果を整理して今後のプロトコール作成の参考とし、小児における有効性や安全性の評価方法の妥当性についても考察した。

A. 研究目的

フェンタニルの用法・用量の確立と有効性、安全性の評価のための臨床試験を平成 16 年度に開始するために、現在はそのプロトコール作成の最終段階にある。しかし多施設共同試験であるため実際の麻酔の現状に即して、麻酔方法や周術期の管理方法の異なる全ての参加施設で同時に施行可能なプロトコールを作成することは非常に困難である。また小児全身麻酔時の鎮痛については、ほとんど治験が実施されていない領域であることから、評価方法などは文献等を参考に決定し、本試験で得られた結果からその妥当性を検討する形にならざるを得ない。そこで今年度の研究では、予備試験として現段階で決定しているプロトコールを参考にして実際にフェンタニルを小児の手術麻酔に使用し、血行動態の変化や副作用の発現状況を調べてそのプロトコールが実際に実施可能かどうかを検討した。さらにその結果を整理して今後のプロトコール作成の参考とし、小児における有効性や安全性の評価方法の妥当性についても考察した。

研究方法（予備試験）

対象：6 歳以下の手術中の呼吸管理、全身麻酔を受ける症例で、麻薬系鎮痛・鎮静薬の補助的投与が必要となる患者。

方法：生後 3 ヶ月以上の症例は全症例前投薬として入室 30 分前にミダゾラム 0.5mg/kg とファモチジン 1mg/kg を経口投与した。手術室入室後、酸素 2l/min、亜酸化窒素 4l/min、セボフルラン 5~7% で緩徐導入した後に末梢静脈ルートを確保し、気管挿管した。すでに末梢静脈ルートが確保されていた症例ではチアミラール 4~5mg/kg とベクロニウム 0.1~0.2mg/kg で急速導入し、気管挿管した。麻酔維持は酸素、亜酸化窒素、セボフルランあるいは酸素、空気、セボフルランで行い、導入時と手術開始約 10 分前の 2 回に分けて、あるいは手術開始約 10 分前に一括でフェンタニル 2~5 μ g/kg を投与した。フェンタニル投与前後、及び手術開始後 20 分間の血圧や心拍数の変化を記録し、その変化率を計算した。また術後の悪心嘔吐、搔痒、呼吸抑制など副作用発現の有無とその程度を調べた。

B. 研究結果

平成 15 年 6 月に予備試験を開始し、現在平成 16 年 2 月の段階で 30 症例施行した。対象の年齢と手術部位を表 1 に示す。フェンタニル投与前に術野に浸潤麻酔を施行した症例 7 症例と仙骨硬膜外麻酔を併用した症例 3 症例も、実際のプロトコールでは除外されるが今回の予備試験では対象とした。全ての症例において術前の呼吸循環動態は安定しており、術前の検血、生化学検査は全症例で実施していたが、異常を認めた症例はなかった。

表 1：予備試験対象症例

	頭頸部	四肢	開腹術	肛門 会陰
在胎45週未満			3	1
45週以上2歳未満	5	9	3	1
2歳以上6歳以下	2	5	1	

1. 有効性の評価

最初の外科侵襲後 20 分以内の最高収縮期血圧並びに最大脈拍数（心拍数）の、挿管後でフェンタニル投与後の安定した値からの変化率を計算することで鎮痛効果の指標とし、会議で決定したとおり、その変化率が 20%未満であれば有効であると判断した。

手術開始 20 分以内の最大心拍数変化率は平均 +0.58%で、最も上昇した症例でも +11.4%にとどまった。一方、血圧変化率は平均 +7.9%で、30 症例のうち 5 症例において 20%以上の上昇がみられ（最大 35.4%）、

そのうち 3 症例は 25%以上の上昇であった。

3 症例のうち 1 症例は浅麻酔による血圧上昇が疑われ、その後も麻酔維持に通常よりも多量の麻酔薬を要した。他の 1 症例はフェンタニル投与後に血圧が低下しており、輸液増量や吸入麻酔薬の減量によりフェンタニル投与前の血圧に戻ったところであった。残りの 1 症例も体位変換後低下気味であった血圧が元に戻っただけで、臨床的に問

題となる上昇ではなかった。これら 2 例に関しては血圧上昇率は高いものの、総合的にみてフェンタニルは有効であったと思われる。

2. 安全性の評価

主に血行動態に及ぼす影響と、術中術後の副作用を調べた。

(1) 血行動態の変化

フェンタニル投与後 3~5 分おきに血圧、心拍数を測定して投与前の baseline からの変化率を計算した。フェンタニルを使用して血行動態を測定した文献をいくつか調べてみると、ほぼ全てにおいて血圧、心拍数は低下するが臨床的に問題になるほどではないという結論であった¹⁾²⁾。今回の予備試験ではフェンタニル初回投与後の血圧変化率は Grade1 (15%以上で治療を要さない変化) が 3 症例、Grade2 (25%以上の低下) が 1 症例あり、その他は全て Grade0 (15%未満の変化) であった。平均の変化率は -7.87%で、最も低下した症例は生後 15 日に十二指腸閉鎖の根治術を行った症例で、-32.4%の変化率であった。この症例はフェンタニル 2 μ g/kg 投与後に血圧の低下を認めため吸入麻酔薬の減量や輸液の増量による対処を行い、元のレベルに戻った。他の症例は治療を要さず、経過観察のみであった。心拍数の変化率は平均 -9.8%で Grade1 が 8 症例、Grade2 が 1 症例、その他は Grade0 であった。心拍数に関しては、導入時は普段よりも高い場合が多いのでむしろフェンタニル投与により安静時に近づいた状態であり、徐脈の治療を要する症例はなかった。以上の結果からすると、今回投与した量の範囲においては心拍数や血圧は低下する症例が多いものの、その低下に対して治療を要した症例は 1 症例のみであった。

(2) 副作用

悪心・嘔吐、掻痒、発赤、便秘、呼吸抑制、発汗、不整脈、期外収縮、筋強直などがあるが頻度が高くよく問題となるのが嘔気嘔吐である³⁾。

今回の予備試験では掻痒や発赤を認めた症例はなかった。呼吸抑制に関しては、術後酸素投与を