

必要とした症例が5症例(うち2症例は新生児)、肩枕による上気道閉塞予防処置を必要とした症例が3症例あったが、ナロキソン投与を要した症例や、術後遅発性の呼吸抑制を生じた症例はなかった。ナロキソンを投与する場合には投与理由(呼吸抑制、覚醒不良、その他)を明確にし、縮腫の有無や呼吸抑制の有無、意識状態(覚醒、傾眠、刺激に反応せず)を投与前後でチェックすることとする。最後にフェンタニルを投与してから抜管までの時間は、1症例を除いて4~22分の間であった。生後1日の低位鎖肛の根治術を施行した症例のみ術後17時間の人工呼吸を要したが、フェンタニルによる呼吸抑制が遷延しただけでなく、新生児であるため患児の呼吸中枢の未熟性が大きく関与していると考えられる。

悪心嘔吐はフェンタニルの副作用としては比較的頻度が高く、また併用する吸入麻酔薬であるセボフルランの副作用の一つでもあるので、多数みられるのではないかと予測したが、今回実施した症例では1症例もなかった。しかし消化管の手術では全症例に術後胃管を留置して持続的に胃内の減圧をはかっているため、このことが影響している可能性は否定できない。便秘に関して、術後15時間は排便の有無のチェックを行うことになっているが、この時間に排便のあった症例はなかった。今回の予備試験では術翌日までの観察としたので、もっと長期にわたる便秘の有無は不明である。

術後(3~14日後)の血液検査に関しては会議の結果、全症例に課すのではなく出来るだけ測定するというに決めた。最近の周術期管理の方針として、詳細な問診や患者の診察が重要であり、医療費や時間の問題、患児に与えるストレスの面からも過度の検査を行わない傾向にある<sup>4)</sup>。実際の麻酔の現状に即したプロトコールを作成するという方針であるために術後の検査は必須とはしなかった。今回の予備試験ではどのくらいの症例で術後の採血が行われているのかを知るために特に術後の採血に関しては指示せずに各手術科の判断に任せた。その結果、術後採血し、検査

を行っていたのは21症例中7症例であり、新生児は全症例で測定していた。これらの症例に関しては検血、生化学とも異常は認められなかった。

### 3. 血中濃度の測定

今回の予備試験では血中濃度の測定は行わなかった。現段階で決定されているプロトコールでは、フェンタニル投与後1時間~1時間30分後に1回採血することになっているがその目的は薬物動態を調べるのではなく、投与後血中濃度が一旦上昇し、その後安定した時点での値をみることである。具体的には投与量が同じであるにもかかわらず血中濃度が極端に異なる症例が観察された場合にその原因を考察するためである。今回の予備試験の結果でも、他の症例と同様に3 $\mu$ g/kg投与し、皮膚切開部に局所麻酔をしていたにもかかわらず、手術開始時に29.5%の血圧上昇をきたした症例が1例あった。おそらく疼痛による反応であろうと思われ、この症例は手術終了までずっと麻酔の維持に他の症例よりも多量の麻酔薬を要した。このような症例が出現した場合には、同量を投与した他の症例に比べて血中濃度がどの程度違うのか調べてみる意義があるかもしれない。

### C. 考察

#### (1) プロトコールの実施可能性と予測される実施可能な症例数

当施設のみで、この治験の対象になりそうな症例を2003年の麻酔記録から数えると4ヶ月間実施するとして在胎45週未満の児が10症例、在胎45週以上2歳以下の児が30症例、3歳以上6歳以下の児が20症例程度あった。しかしこれらの症例から家族の同意が得られない症例を除外するので、実際はもっと少なくなるであろうと思われる。

麻酔方法やフェンタニル投与量、投与方法、麻酔中のチェック項目は、プロトコール作成段階で無理がないように作成しているため実施可能であると思われるが、実際手術の時は体位変換等により血圧が変動することもあるし、特に新生児など

ではもともと血圧が低いため、パーセントで表示した場合の血圧変動は大きい。フェンタニル投与までに何度か血圧測定を行い baseline の安定した値を確認し、フェンタニル投与後にも投与後の安定した値を得るために何度か血圧測定を行い平均値を算出する必要がある。これらの作業を手術室の看護師や手術者の業務の流れを全く中断させずに行うのは難しい症例もある。手術開始を遅らせてもらったり手術室の退室を遅らせたりすることが必要な時もあると予想される。日常の業務を停滞させないように、治験を進めるためには慣れが必要であると思われる。

また、術後病棟帰室後のバイタルサインの測定は各病棟の看護師に依頼せざるを得ず、現在我々の施設で測定している回数よりも多いために、測定漏れがでる可能性がある。脱落症例を減らすためにも、十分な注意が必要である。

#### (2) 小児における有効性安全性の評価方法の妥当性について

小児の全身麻酔時の鎮痛に関しては過去に殆ど治験が実施されておらず、その有効性や安全性の評価方法は海外の文献を参考に決定し、今後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。全身麻酔中で意識も体動もないことから鎮痛効果の判定には心拍数や血圧を用いる以外に、また鎮痛効果や副作用を客観的に評価するためには数値による grading が必要である。しかし未熟児、新生児を含む小児であるということや、手術、麻酔といった特殊な環境にある状態での評価であることから通常の成人で用いている grading を適用しにくい。そこで我々は NCI-CTC<sup>®</sup>を参考にし、このクライテリアで小児に対して評価法が不適切と考えられるものについては日常の麻酔経験に基づいて有効性安全性評価のためのチェック項目や有害事象の grading を決定した。今回の予備試験の結果をみるとほぼ妥当であろうと思われる。しかし先ほど有効性の評価のところで述べたように、単に心拍数や血圧の変動率の数字のみで有効無効を決められない症例もある。やはり担当医師の総合判

断が最も信頼性があり、重要であると思われる。来年度の目標として我々が決定した有効性や安全性の評価方法（数値化したものや grading）の妥当性についてもさらに評価を行う予定である。

#### D. 結論

平成 16 年度に臨床試験を開始するために現在は詳細なプロトコル作成の最終段階にある。予備試験で得た結果を参考にして、全ての参加施設で現状の麻酔方法に準じて無理なく施行可能なプロトコルを作成中である。さらに予備試験を続行し、有効性安全性の評価項目や評価方法に関してフィードバックして、さらに質の高いプロトコルを目指している。

できるだけ多数の予備試験を行うことにより、実際の臨床試験が開始した時にスムーズに実施できるように、慣れておくことも重要であると思われる。

#### 参考文献

- 1) Robinson S, Gregory GA:  
Fentanyl-air-oxygen anesthesia for ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Anesth Analg* 60: 331-334, 1981
- 2) Hickey PR, Hansen DD: Fentanyl- and sufentanil-oxygen-pancuronium anesthesia for cardiac surgery in infants. *Anesth Analg* 63: 117-124, 1984
- 3) Padda GS, Cruz OA, Krock JL: Comparison of postoperative emesis, recovery profile, and analgesia in pediatric strabismus repair. *Ophthalmology* 104: 419-424, 1997
- 4) Granzalez Alvarez MI, Reig del Moral C, Herrera Martin M, Cuadrado Bello P:  
Value of routine preoperative tests in children. *An Esp Pediatr* 23:26-30, 1985
- 5) O'Connor ME, Drasner K:  
Preoperative laboratory testing of children undergoing elective surgery.

Anesth Analg 70:176-180, 1990

6) National Cancer Institute-Common Toxicity  
Criteria

NCI-CTC Version 2.0, Jan. 30, 1998

## 新生児集中治療領域における評価

分担研究者 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

研究協力者 安田真之 国立病院岡山医療センター小児科

### 研究要旨

国内で禁忌となっている2歳以下の小児のうち、当担当では、新生児、低出生体重児へ有効かつ安全に使用するために、今年度の研究では新生児からみた用量の妥当性、新生児に関する安全性の評価項目、グレーディングについての検討を行ない、新生児でパイロットスタディを行った。文献的に小児麻酔の報告で10 µg/kgまでの間欠静脈内投与例では有効性と安全が報告されており、実際のパイロットスタディでも同様の結果が得られた。言葉による訴えない新生児、小児でベッドサイドでのフェンタニルの鎮痛鎮静効果及び安全性の評価を行うことは容易ではないが、呼吸状態が判断できない全身麻酔下では、血圧、心拍の変化が重要な指標である。また、大人のカテゴリを用いながら、その評価法に共通性を持たせた上に、年齢による変化の大きい新生児、小児でも用いることができ、臨床医が医療現場で短時間に判断することができる評価項目とグレーディングを作成した。これらの妥当性については今後も引き続き検討が必要である。

### A. 研究目的

海外では小児分野でも広く使用されているが、現在日本では安全性が確立していないとの理由で小児での使用が禁忌となっているフェンタニルを有効かつ安全に使用するために計画された他施設臨床試験ネットワークによる医師主導型の臨床試験を行うためのプロトコールとガイドラインの作成を行なっている。

今年度の研究では、新生児科の視点から新生児、低出生体重児での使用の際の用量、新生児に使用する際の安全性の評価項目のグレーディング、留意すべきことの文献的検証を行い、インフォームドコンセントの取得を行ったうえで、新生児でのパイロ

ットスタディーを行ない、これらの妥当性について検討した。

### B. 研究方法

プロトコールとガイドラインに Pub. Med. で Fentanyl, Neonate, Intensive Care をキーワードに新生児にフェンタニルを投与した文献を用いて投与量、投与経路、副作用、有効性の評価方法を決定し、平成15年1月より12月までの間、国立病院岡山医療センターで未熟児網膜症に対し光凝固術あるいは冷凍凝固術を施行され、麻酔薬として塩酸フェンタニル(フェンタネストTM)を使用した超低出生体重児2例でこれらの妥当性について検討した。

## C. 研究結果

### 1) 用法、用量

新生児集中治療領域においてはすべて全例持続静脈内投与であったが、新生児麻酔においては間欠的静脈投与の報告が多く見られ、その安全性にも問題なかった。初期投与を行なうもので、人工心肺を用いない症例ではフェンタネストを 10.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  使用しており、その他の小児麻酔の報告でも 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  使用例が報告されており、今回の新生児麻酔において静脈内投与を行う際にもこの量までの初期投与には問題ないと考えられた。

### 2) 有効性、安全性の評価

言葉による訴えのない新生児、小児でベッドサイドでのフェンタニルの鎮痛鎮静効果及び安全性の評価を行うことは容易ではない。しかし臨床では短時間に判断することが要求されており、呼吸状態が判断できない全身麻酔下では、血圧、心拍の変化が重要な指標となっている。しかし、大人と比較し正常血圧は低く、心拍数が多いばかりでなく、年齢により変動の大きい新生児、小児において参考となる文献は非常に少なかった。また、有害事象のグレーディングである NCI-CTV Version 2.0 も対象となっているのは大人であり新生児、新生児に適應するのが困難な項目や、グレーディングが多くみられ、新生児、小児に共通して用いることのできる効果判定、安全性の評価項目のグレーディングを新たに作り上げることが必要であった。

年齢により変動の大きい新生児、小児で大人と同様に変化の絶対値を示すことは困難である。そこで代謝も考慮し、手術

開始前 10 分に投与し、手術侵襲開始後 20 分以内での収縮期血圧、心拍数の変化が 20% 未満の場合を有効と判断することとした。

安全性の評価のための項目とグレーディングに関しても新生児、小児の特性を考慮して新たなものを作ることとした。

悪心、嘔吐に関して Grade 3 に静注による補正の項目を追加した。便秘に関して Grade 1, 3 に食事の工夫、食事の中止の項目を追加した。呼吸抑制の評価法に  $\text{SpO}_2$  90%以下となったイベント回数を追加した。収縮期血圧、脈拍数の低下に関して新生児、小児では低下速度が速い上に、短時間で重篤な後遺症を残す危険性があるために 15% 未満、15%以上、25%以上、40%以上の変化で Grade を分けた。一方、収縮期血圧、脈拍数の上昇に関して年齢により変動の大きい新生児、小児で大人と同様に変化の絶対値を示すことは低下と同様に困難であるが、低下と比べ大きな変化がなければ重篤な後遺症を残すことが少ないと考えた Grade 分類を行った。これらの分類は、大人の分類を用いながら、その評価法に共通性を持たせた上に、年齢による変化の大きい新生児、小児でも用いることができるか今後も引き続き検討が必要であると考えられた。

そこで、平成 15 年 1 月より 12 月までの間に国立病院岡山医療センター小児科で未熟児網膜症に対し光凝固術あるいは冷凍凝固術を施行され、麻酔薬として塩酸フェンタニル(フェンタネスト<sup>TM</sup>)、併用医薬品として硫酸アトロピン、臭化ベクロニウム、笑気を使用した超低出生体重児 2 例を対象として、保護者の同意を得て新生児でのパイロットスタディーを行ない、これらの妥当性について検討した。

### 症例 1

出生体重 978g、在胎週数 28 週 0 日

手術時日齢 64、

手術時修正在胎週数 37 週 1 日

手術時体重 1845g

麻酔内容

フェンタニル使用量：2.2  $\mu$ g/kg

投与回数：2 回

手術時間：70 分

麻酔時間：93 分

### 症例 2

出生体重 786g、在胎週数 26 週 2 日

手術時日齢 61、

手術時修正在胎週数 35 週 0 日

手術時体重 1426g

麻酔内容

フェンタニル使用量：2.8  $\mu$ g/kg

投与回数：2 回

手術時間：180 分

麻酔時間：109 分

この 2 症例においては手術中、フェンタニスト投与による明らかな心拍数、血圧の変化は認められなかった。

### D. 考察

低出生体重児、新生児、小児に対する文献的に安全性が確認されている投与量に基づき投与量、投与経路、副作用、有効性の評価方法を決定し、受胎後週数 45 週未満の新生児でパイロットスタディーを行ない、これらが新生児での使用において問題がないと考えられた。今回は未熟児網膜症に対して行う光凝固術あるいは冷凍凝固術施行症例を対象として行ったが、その他短時間の手術症例でフェンタニストを麻酔に使用できる新生児症例は、先天性胃幽門狭窄、未熟児網膜症硝子体手術、鼠径ヘルニア、鎖肛カッターバック、胃瘻形成、多指症、合指症手術などが考えられ、麻酔深度をふくめ副作用、有効性の評価方法を引き続き検討することが必要である。

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

分担研究者 越前 宏俊 明治薬科大学 教授

研究要旨

小児および新生児における薬物動態の発達変化は質的および量的に大きいため、薬物治療のあり方にも大きな影響がある。しかし、現時点では小児・新生児期における薬物動態はほとんど未知であり、合理的な薬物投与量設定の根拠はきわめて薄弱である。本年度は、臨床的に繁用されており、かつヒトの肝薬物代謝酵素の中でも最も高い発現量を示すシトクローム・P450 (CYP) 3A4 の基質であるフェンタニルをモデル薬物として新生児を含めた小児におけるこの薬物の臨床効果と耐受性の検討を医師主導型治験として実施する際の薬物動態検討がいかなる形で可能であるかを検討し、上記臨床試験のプロトコール作成に具現化させることを目的として検討を行い、医薬品 副作用被害救済・研究振興調査機構（以下、機構）相談の過程で最終的な形にまとめ上げた。この過程で、小児の治験における動態検討に特有の問題を検討し、今後の他の治験にも示唆的な知見を得た。

A. 研究目的

小児および新生児期における薬物動態の変化は、患児に対する薬物治療の適正化を考える際に大きな問題である。本年度は、世界的に小児の手術中の呼吸管理、全身麻酔をう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際に最も頻用されており、我が国においても日常的に使用されておりながら、添付文書上は2才以下の使用が禁忌となっているフェンタニルをモデル薬物として取り上げ、新生児を含む小児における日常医療と同一の使用形態のもとでのこの薬物の臨床効果と耐受性の検討を、医師主導型治験として実施するに際して、この薬物の体内動態を対象患児において検討する事を計画した。

また、小児の薬物動態の発達を検討する

に当たり好ましい動態特性を有する薬物についてもフェンタニルを対象として検討した結果から演繹して考察することとした。

B. 研究方法

まず、1966年から2002年までに報告された小児を対象とする薬物動態の研究を、電子データベースであるMedlineを用いて電子媒体のフェンタニルの動態情報を網羅的に解析した。また、この薬物が主として肝代謝により消失する薬物であることから、この薬物の薬物代謝に関わる薬物代謝酵素分子種活性の発達変化についても文献的に検討した。

次いで、フェンタニルの基本的な薬物動態特性に沿った臨床試験における薬物動態研究の可能性を考察した。対象が健常成人

とは異なる新生児を含む小児であることから必然的に生じる倫理的な観点からの制限、本試験が手術中に実施される観点からする臨床的に実施可能なおよび倫理的な観点から検討し、治験プロトコールの内、薬物動態検討の部分の原案を立案し、班会議での議論を経て、機構相談に臨み、機構委員の意見を反映し最終的な形にまとめ上げた。

### C. 研究結果

文献的な検討から、フェンタニルはほぼ100%肝代謝により消失する薬物であり、その代謝には、ヒト肝臓に存在する薬物代謝酵素の中で最も発現量の高い分子種であるCYP3A4が関係することが判明した。小児領域の薬物治療では、移植医療分野で免疫抑制薬として使用されるシクロスポリンが比較的動態的な特性の類似した薬物と考えられた。昨年度の検討から、シクロスポリンの全身クリアランスの絶対値は新生児期より年齢に伴い有意に増加する傾向が認められるが、1才以上の小児ではシクロスポリンの全身クリアランスを推定肝重量または体表面積で標準化した値は年齢に依らず一定の値を示すことが判明した。しかし、1才以下の小児に関する情報は少なく、一定の結論を導き出すには至らなかった。

プロトコール上、フェンタニルの効果と耐容性は、手術中の呼吸管理、全身麻酔を受ける患児で、麻薬系鎮痛・鎮静薬の補助的投与が必要となる者を対象とし、また、手術リスクの高い重症疾患を有する患者は対象としないこととなったため、手術時間は3時間内外が予測された。成人および年長児と比べて新生児のフェンタニルのクリアランスは低いとの報告があるため、半減

期は3時間あるいはそれ以上を推測された。

効果および副作用との薬物動態指標との関連検討は、麻酔導入後、皮膚切開などの手術侵襲の疼痛徐痛を目的に侵襲処置開始10分前に投与した第二回目のフェンタニル投与により侵襲刺激後に対する疼痛反応に関係する生体反応が投与後20分においてどの程度抑制されるかに設定されたため、同時に薬物濃度を測定する可能性も議論された。確かに、フェンタニルの鎮痛効果は投与後5分程度から発現するため鎮痛効果との対応として理想的であるが、手術開始直後には医療処置が集中するため正確な時間採血が困難であること、またその時点のフェンタニル血中濃度は分布相にあるため時間当たりの減少速度が大きく個人間変動がきわめて大きなデータとなる可能性が推定された。分布相と消失相における複数回の採血も検討したが、新生児も対象となるため採血量に制限があるため、実施可能性の観点から投与1から1.5時間の消失相に移行した時点での1点採血を行うのが現実的であると考えた。

### D. 考察

小児とくに新生児期の薬物動態変化の原因究明とその結果に基づく薬物投与ガイドラインの作成はきわめて重要である。しかし、現実的に小児を対象とする臨床試験を立案する過程で、小児期の薬物動態試験を新生児を含む小児治験を本邦初に行う状況では被験者の安全性確保と同意取得の可能性を鑑み実施者自ら種々の制限を行う事は止む終えざることであった。

本治験において行う副次的な評価項目としての小児におけるフェンタニルの動態に

については、投与が挿管時と手術侵襲前の計2回投与であり、採血時期が投与後1から1.5時間と消失相初期の1点採血であることから、その値は、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値であると推測された。その結果、受胎後週数45週未満の新生児群、3才未満群、7才未満群の3群でそれぞれ、5、10、10症例以上を期待できる症例数と設定した。

従来小児とくに3才未満の患児におけるフェンタニルの動態および濃度効果関係に基づく薬力学(pharmacodynamics)はほとんど未知である。3-6ヶ月も小児におけるモルヒネおよびフェンタニルによる鎮痛効果は成人と同等とする報告もあるが症例数は未だに不十分である。また、アジア人における検討は全く行われていない。従って、治験中に得られたフェンタニル濃度と効果あるいは循環動態指標との関係の検討は、従来の研究では得られなかった貴重なデータを提供するものと期待される。

フェンタニルの動態を新生児を含む小児において研究することを検討する過程から、小児の薬物動態を検討する際に好ましい動態特性を有する薬物を考察したい。主要消失経路としては肝代謝型薬物が望ましい。これは、腎機能の定量的評価がクレアチニンクリアランスにより可能であるのに対して肝薬物代謝酵素活性の発達変化を定量的に表す臨床的な指標が存在しないためである。また、肝消失型薬物でも、その薬物の代謝に関係する薬物代謝酵素分子種は出来るだけ単一であることが望ましい。これは、検討薬物で得られた結果を他の薬物に外挿する観点から重要である。また、ヒト肝薬物代謝酵素の中では発現量が最大であり、

かつ出生後主要な発現分子種が大きく変化するCYP3A群が最も重要な検討対象となると考えられる。この観点から、本研究で対象薬物として設定されたフェンタニルは多くの上記要件を満たす、理想的なモデル薬物であると言える。

小児における動態研究は1患児当たりの採血点が少ないため、健常成人で行われるような完全な動態試験を行うことは原理的に不可能である。この欠点を補う手法として母集団動態解析法が注目されている。この手法によれば、個別被験者から由来するデータ数が単一でも、対象者数が充分確保され、採血時間が適度に分散していれば集団としての動態解析が可能である。本試験でも、この手法の応用を検討したが、採血時間がきわめて短時間に限定されるため、この手法の応用は困難と推定された。しかし、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の余地は充分にあり、この観点から従来の年長児にて得られてデータとの対比が期待される。

## E. 結論

小児における臨床試験における臨床薬理学的な検討は、採血点と効果指標の定量が成人と比べ手技上および倫理的な制限が多く、成人において標準的に施行される手法が適応できないことが多い。この制限のなかでいかに薬物動態と感受性の小児特性を明らかとするかが問題である。本研究は、これらの観点を考慮の上、新生児を含む小児を対象とする意欲的な研究であり、次年度以降の試験実施と結果の解析に期待が持たれた。

F. 健康被害状況

本年度は、臨床試験前の段階であるため、この問題は適応されません。

G. 研究発表

本年度は特にありません。

H. 知的財産権の出願・登録状況

本年度の成果についてはありません。

研究成果の刊行に  
関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

別紙5

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中村秀文	知っておきたい用語の解説 トランスレーションリサーチ	小児科臨床	2003;56(8)	1724-1726	2003
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	2003
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)	483S-484S	2003
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	2003
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;2 06(9)	701-706	2003

20030508

以降 P.33-58は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

## その他資料

## 治験実施計画書（案）

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-

治験実施計画書番号： IISPedAne001

作成年月日： 2004年3月12日

版番号： 1.1

## 治験の要約

- 治験の標題： 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・
- 開発品目コード： CS-1401E
- 開発のフェーズ： 第Ⅲ相
- 対象疾患： 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。硬膜外麻酔を行う患者は除くが、局所麻酔（浸潤麻酔等）を受ける患者は含む。
- 目的： 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、また可能な限り薬物動態を検討する。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を行う。
- 治験デザイン： 非対照、非盲検臨床試験  
投与期間： 術中の麻酔期間  
術直後観察期間： 抜管までの評価及び抜管後15時間迄の評価\*  
最終観察日： 退院時もしくは退院後（術後3日から14日後）の調査\*\*
- \* ただし、低出産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
  - \*\* 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
- 治験期間： 手術前調査期： 1日  
治療期： 手術期間のみ、原則として24時間以内  
術後フォローアップ期： 術後3日～14日
- 被験者数： 目標症例数 100症例
- 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

### 血中濃度測定症例数

1) 群 5 症例以上、2) 群 10 症例以上、3) 群 10 症例以上を目標とし、可能な限り収集する。原則として投与後 1 時間 - 1 時間 30 分後の 1 点採血とする。検体量は全血で 0.5ml 程度 (一回測定に血漿 0.1ml 必要) である。

### 主な組み入れ基準:

- 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・鎮静薬の補助的投与が必要となる患者
- 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

### 治験薬の投与方法:

#### 初回投与

クエン酸フェンタニルは、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。クエン酸フェンタニルは原液をそのまま、あるいは 1 アンプル (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。

#### 追加投与

投与については、医師の裁量により行いその根拠を記載する。投与量は  $1.10 \mu\text{g}/\text{kg}$  の範囲内とする。その際、フェンタニルの希釈及び投与法は初回投与と同様。

### 有効性の評価項目:

主要: 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。最大収縮期血圧並びに最大脈拍数 (心拍数) を勘案した上で担当医師の総合判断 (有効、あるいは無効)。

副次: 収縮期血圧、心拍の上昇が手術侵襲に対して 20% 未満であることの評価。

### 安全性の評価項目:

#### 投与開始から術後 12 時間まで

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

#### 投与開始から退院後のフォローアップまで

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)

統計手法：

有効性：

主要評価項目は挿管後のクエン酸フェンタニル初回投与後の鎮痛効果であり、手術侵襲開始後 20 分以内の医師の総合判定（有効又は無効）による有効率とする。また、二項分布に基づいた正確な両側 95%信頼区間を算出する。解析対象は PPS とするが、参考として FAS による解析も同様に行う。

安全性：

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）について、発現症例の一覧表を作成し、重篤な有害事象については、別途重篤な有害事象発現症例の一覧表を作成する。また、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）について、年齢群別に発現の有無別頻度、発現率並びに二項分布に基づいた正確な両側 95%信頼区間を算出する。

実施医療機関：

多施設共同治験

治験実施期間：

2004 年\*\*月\*\*日～2004 年\*\*月\*\*日

自ら治験を実施する者：

選考中

治験調整医師：

国立成育医療センター治験管理室 室長 中村秀文  
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1  
TEL：03-5494-7120 FAX：03-3417-5691

治験スケジュール（観察・検査スケジュール）

	術前	術中	抜管後 12時間	最終日
被験者診察	●	○	●	●
同意取得	●			
選択・除外基準確認	●			
背景因子の確認	●			
登録	●			
治験薬		処方		
治験薬投与		↔	○	
併用薬・併用療法の確認	●	●	●	●
有効性の評価		●		
安全性の評価		●	●	●
収縮期血圧、心拍、心電図異常、SpO <sub>2</sub> 、瞳孔の大きさなど	●	↔	●	収縮期血圧、脈拍
悪心、嘔吐、掻痒、便秘、などの自他覚症状	●	●	●	●
臨床検査	●	○	○	○
血中薬物濃度の検討		●		

●： 必須実施事項、○：必要に応じて実施する

## 略号一覧

略号	省略していない表現・定義
ALT	alanine aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)
AST	aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
BUN	blood urea nitrogen (血中尿素窒素)
CRP	C-reactive protein (C反応性蛋白)
ETCO <sub>2</sub>	end-tidal carbon dioxide (呼気終末炭酸ガス分圧)
FAS	Full Analysis Set (最大の解析対象集団)
GCP	Good Clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施の基準)
IRB	Institutional Review Board (治験審査委員会)
NCI-CTC	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (共通毒性規準)
NICU	neonatal intensive care unit (新生児集中治療室)
PPS	Per Protocol Set (治験実施計画書適合集団)
SpO <sub>2</sub>	oxygen saturation of arterial blood measured (動脈血酸素飽和度)