

目次

1. 緒言	1
1.1 背景・経緯	1
1.2 本治験の位置づけ・妥当性	1
2. 治験の目的	2
3. 治験デザイン	2
3.1 治験デザイン	2
3.2 対象疾患	3
4. 選択・除外基準	3
4.1 選択基準	3
4.2 除外基準	4
5. 治験スケジュール	6
5.1 観察・検査スケジュール（未更新、最終案にあわせて更新する予定）	6
5.1.1 治験期間	6
5.1.2 被験者の登録手順	6
5.1.3 実施手順（観察、検査手順）	6
5.1.4 観察・検査項目（5.1.3.の内容の反復になるため、現時点では作成せず）	10
5.2 臨床検体の採取	10
5.2.1 臨床検査	10
5.2.2 薬物血中濃度測定	10
6. 治験方法	11
6.1 治験方法	11
6.1.1 クエン酸フェンタニルの投与量、投与方法	11
6.1.2 前投薬	11
6.1.3 麻酔導入法	11
6.1.4 麻酔維持	12
6.1.5 術中補液・失血量の補正	12
6.1.6 採血部位	12
6.1.7 気管内チューブの抜管の基準	12
6.2 併用薬・併用療法及びその他の制限事項	13
6.2.1 前治療薬及び併用薬・併用療法	13
6.2.2 併用禁止薬	13
6.2.3 併用制限薬	13
6.2.4 ナロキシソンの使用について	13
7. 治験薬	13

7.1	名称	13
7.2	化学式等	13
7.3	剤型	14
7.4	包装	14
7.5	管理・保管	14
7.5.1	納品・管理・回収	14
7.5.2	保存条件	14
8.	有効性の評価	14
8.1	評価項目及び判定基準	14
8.1.1	鎮痛効果	14
8.1.2	薬物濃度の測定	15
9.	安全性の評価	15
9.1	評価項目及び判定基準	15
9.2	有害事象発現時の対応	21
9.2.1	有害事象	21
9.2.2	重篤な有害事象	21
10.	中止基準	21
11.	統計解析計画	22
11.1	解析対象	22
11.1.1	最大の解析対象集団 (FAS)	22
11.1.2	治験実施計画書適合集団 (PPS)	22
11.1.3	安全性解析対象集団 (Safety)	22
11.2	解析方法	22
11.2.1	全般的事項	22
11.2.2	人口統計学的データの解析	23
11.2.3	有効性の解析	23
11.2.4	安全性の解析	25
11.2.5	その他探索的な解析	26
11.2.6	中間解析	26
11.3	目標症例数	26
12.	データマネジメント及び記録の保存	27
12.1	データマネジメント	27
12.2	記録の保存	27
12.2.1	治験審査委員会 (IRB)	27
12.2.2	実施医療機関	27
12.2.3	治験責任医師等	28
12.2.4	自ら治験を実施する者	28
12.3	症例報告書	28

13. 直接閲覧	28
13.1 直接閲覧の受け入れ.....	28
13.2 原資料の定義.....	28
14. データの品質管理及び品質保証	29
14.1 データの品質管理.....	29
14.2 GCP 監査.....	29
15. 倫理及び GCP 遵守	30
15.1 治験の倫理的実施.....	30
15.2 治験審査委員会 (IRB).....	30
15.3 被験者の同意.....	30
15.4 被験者の機密保護.....	31
15.5 治験の中止.....	31
16. 費用の支払い	31
16.1 健康被害補償.....	31
16.2 被験者への支払い及び予定される治験費用.....	32
17. 公表に関する取り決め	32
18. 治験管理に関する情報	32
18.1 治験実施計画書の変更.....	32
18.2 治験の中止又は中断.....	32
18.2.1 治験全体中止又は中断.....	32
18.2.2 実施医療機関での中止又は中断.....	33
18.3 治験組織.....	33
18.3.1 自ら治験を実施する者.....	33
18.3.2 治験調整医師.....	33
18.3.3 薬物動態責任者.....	33
18.3.4 統計解析責任者.....	33
18.3.5 CS-1041E 治験事務局.....	33
18.3.6 治験薬提供者.....	34
18.3.7 開発業務受託機関 (CRO).....	34
18.3.8 検査・測定施設.....	35
18.4 治験実施期間.....	35
19. 引用文献	35
20. 治験責任医師の合意書	35
21. 付録	35

1. 緒言

1.1 背景・経緯

クエン酸フェンタニルは小児・新生児領域の鎮痛・鎮静、麻酔補助に不可欠な医薬品である。本薬の小児科領域におけるエビデンスレベルは高く、静脈内投与については英国（小児用量の記載あり）や米国（2歳以上の用量の記載あり）で承認されている。しかし、その国内臨床データの不足から本邦においては適応が取得されず、また特に2歳以下に対して禁忌とされており、その小児適応取得が日本未熟児新生児学会や日本麻酔学会等から強く望まれている。これをうけ、中村秀文を主任研究者として、厚生労働科学研究費補助金による効果的医療技術の確立推進臨床研究事業として、「小児・新生児におけるクエン酸フェンタニルの用法・用量の確立と、有効性・安全性の評価（H14・小児・001）」の研究班が発足し、小児・新生児におけるクエン酸フェンタニルの至適用量、有効性の確認と安全性の評価を行うこととした。このプロジェクトのうち、術中の麻酔補助薬としての評価を行う本臨床試験については、平成15年7月から実施可能となった医師主導型治験として、医師主導型治験のGCPに準拠して実施することとした。試験終了・データ解析、評価の後、適切と考えられる場合は本試験データを申請資料の一部として、発売元である三共株式会社より一変申請する旨合意を得ている。

1.2 本治験の位置づけ・妥当性

クエン酸フェンタニルは小児、新生児領域での、鎮痛・鎮静、術中麻酔補助における、用法・用量、有効性、安全性について海外では十分なエビデンスがあると考えられる医薬品である。しかしながら、国内においてはドロペリドールとの併用あるいは併用による導入後の投与に適応が限定されており、また小児における安全性の評価は不十分であり、特に2歳以下の乳児・小児については「安全性が確立していないために禁忌」とであるとされている。

現在、三共株式会社は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（適応外使用通知：研第4号、医薬審第104号、平成11年2月1日発出）に則って、バランス麻酔時の鎮痛などの適応について、一部変更承認申請中であり、本試験はこの申請により拡大されることが期待されている適応について、さらに小児（特に2歳以下の小児）に対する適応を取得する（禁忌をとる）ことを目的としている。

そこで本試験では、海外で承認されているあるいは教科書的に認められているクエン酸フェンタニルの用法・用量を用いた、麻酔補助におけるクエン酸フェンタニルの有効性の確認と、安全性の評価を行う。臨床試験デザインについては、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、国内でもかなり適応外使用されており、また術中の鎮痛という必要不可欠の目的で使用される医薬品であることから、プラセボ対照試験は倫理的に許されない、2）効果によって投与量を増減する医薬品であるためにモルヒネ等との比較が極めて困難である、3）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、という判断によりオープン試験により、海外で承認された範囲内の用法・用量における有効性の確認と、安全性の評価を行うこととした。

この治験で得られた結果を評価資料とし、海外における用法・用量、有効性、安全性に

ついでの情報とあわせて評価し、また国内外でこれまでに実施された小児・新生児集中治療領域や術後における本剤の用法・用量、有効性、安全性の評価のための臨床試験の結果を参考資料とし、適応拡大のための申請を行うことを三共株式会社に要望することとする。本治験は、この申請の際に小児における安全性を評価するための重要な評価資料としてのデータを得るために実施されるものである。

2. 治験の目的

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。

3. 治験デザイン

3.1 治験デザイン

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験

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時間までの評価（ただし低出生体重児などで術後すぐの抜管が難しい場合、手術室出室後15時間までの評価）

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（ただし低出生体重児などで術後すぐの抜管が難しい場合、抜管後安定した状態での調査）

用法用量：本プロトコールでは麻酔導入後最初のクエン酸フェンタニル投与のことを初回投与と規定する。クエン酸フェンタニルは医師の判断により気管内挿管前（麻酔導入時）に投与することもあるがこれは初回投与と規定しない。麻酔導入時気管内挿管前に投与する場合の投与量は $1\text{--}5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 、麻酔導入後の初回投与量は導入時の投与量とあわせて $2\text{--}10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ とする。初回投与後は必要に応じて追加投与を行うがその投与量は一回 $1\text{--}10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ （5分以内での分割投与は可：一回の投与量は $1\text{--}3\ \mu\text{g}/\text{kg}$ が推奨される）とする。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。

主要評価項目：挿管後のクエン酸フェンタニル初回投与後における鎮痛効果を示す指標として、手術侵襲開始後20分以内の最大変動を示す収縮期血圧、脈拍（心拍）数を元とした医師の総合判定（有効又は無効）

副次的評価項目：挿管後のクエン酸フェンタニル初回投与後における鎮痛効果を示す指標として、手術侵襲開始後20分以内の最大収縮期血圧、脈拍（心拍）数の変動率、挿管後のクエン酸フェンタニル初回投与後に確認された有害事象

[デザインの設定根拠]

以下の理由により本デザインを採用した。

- 1) 外ですでに承認されており、エビデンスレベルも高く、国内でもかなり適応外使用されており、また術中の鎮痛という必要不可欠の目的で使用する医薬品であることから、プラセボ対照試験は倫理的に許されない。
- 2) 果によって投与量を増減する医薬品であるためにモルヒネ等との比較が困難である。
- 3) 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。

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

※受胎後週数（在胎週数）の決定方法は以下の通りとし、上位の方法の信頼性が低い場合、下位の方法による在胎期間を採用する。

- 1) 第一位：妊娠第 8~11 週前後の超音波による胎児頭臀長（CRL）にもとづく在胎期間
- 2) 第二位：最終月経第 1 日から起算した在胎期間
- 3) 第三位：Ballard の評価法による在胎期間

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。

3.2 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。

4. 選択・除外基準

4.1 選択基準

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（同意取得時）
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。5 - 6 歳の児で理解可能な児には、口頭で理解できる範囲で説明を行い了解（インフォームドアセント）を得、その事実を保護者の承諾書に記載する。

[設定根拠]

1. については、本邦において最もよく使用されている状況を考慮して設定した。年齢は、2歳以下が禁忌とされていることから、2歳以下と3歳以上6歳以下程度までの安全性の比較が必要であると判断した。3. については「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」（医薬審第1334号、平成12年12月15日発出）等の通知に従った。

4.2 除外基準

以下のいずれかの条件に該当する場合は、治験の組み入れ対象としない。

1. 外来麻酔の患者
2. 硬膜外麻酔を行う患者
3. 術前から挿管されている患者
4. 術前からモルヒネ、クエン酸フェンタニルなどの麻薬の投与を受けている患者
5. 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
6. 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
7. 臨床検査、他覚所見などから、手術の対象となる疾患(例:虫垂炎)以外の合併感染症が疑われる患者
8. 腎機能障害（血清クレアチニン値が施設基準上限の1.5倍以上、あるいは腎補助療法を受けている）患者
9. 肝機能障害（AST/ALT値が施設基準上限の1.5倍である場合など）を合併している患者
10. 本剤の成分、又は他の医薬品に対して過敏反応の既往がある患者
11. リトナビル投与を受けている、あるいは受けていた患者
12. 6ヶ月以内に他の治験薬、未承認のワクチン及び未承認の医療機器を使用した、あるいは治験期間中に使用予定である患者
13. 本治験に参加したことのある患者
14. 心理的、家庭的、社会的要因などにより治験責任（分担）医師が治験への参加が不適切であると判断した患者
15. その他、治験責任（分担）医師が本治験への参加が不適切であると判断した患者

[設定根拠]

1. 術後の経過観察が出来ないため
2. 治験薬の有効性、安全性の判定が不可能になるため
3. 術前の意識状態の評価が出来ないため
4. 術前からの麻薬の影響により、治験中の適切な評価が出来ないため。
5. 循環状態がもともと不安定である場合、治験薬の効果・安全性の評価が困難になるため
6. 術後の回復、呼吸状態などの評価が出来ないため。
7. 有害事象との鑑別が出来なくなるため

8. 小児で初めての本剤の治験として、まず正常腎機能による評価が必要なため
9. 小児で初めての本剤の治験として、まず正常肝機能による評価が必要なため
10. 過敏反応の再発の可能性が高いため
11. 薬物相互作用を起こすことが知られているため
- 12-14. 被験者が低出生体重児から小児であることを考慮し、倫理的な配慮から設定した

5. 治験スケジュール

5.1 観察・検査スケジュール（未更新、最終案にあわせて更新する予定）

	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 ₂ 、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

5.1.1 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

5.1.2 被験者の登録手順

治験責任医師、分担医師は、選択基準、除外基準に基づき、被験者を選択する。続いて、必要事項を指定されたウェブサイトの症例開始登録画面でデータセンターに送付する。また、治験開始前に被験者が他の医師から医療行為を受けているか否かを確認し、受けている場合は、保護者の同意のもと、その担当医に被験者の治験への参加について連絡する。

5.1.3 実施手順（観察、検査手順）

1) 術前

- ・ 選択基準、除外基準の確認、同意取得
- ・ 手術の理由となる原疾患、その他の診断名（保険病名ではなく正しい診断名）
- ・ 被験者背景の確認：性別、生年月日、年齢、身長（手術前 7 日以内のデータ）、体

重（手術前7日以内のデータ）、在胎週数、妊娠末期（28週0日以降）の母体の状況（合併症、投薬の有無）、出生児のアップガースコア

- ・併用薬
- ・手術手技名
- ・他の合併疾患（疾患名、発現時期）
- ・自他覚所見
- ・収縮期血圧（臥位）、脈拍数（心拍数）、呼吸数、腋窩温
- ・以下の項目については術前30日以内で最近に治験実施施設で行われた検査結果を記載する。
 - ・血液学的検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数）
 - ・血液生化学検査（AST、ALT、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、CRP）
 - ・もし行われていれば尿検査（各施設に確認後、内容を記載する）

表 5-1 アプガースコア

表 5-1 は見本として。
インターネットからの引用であるため、内容の確認が必要である。

判定基準	スコア*		
	0	1	2
色調	全て青、蒼白	体部は淡紅色、 四肢は青	全て淡紅色
心拍数	なし	<100/分	>100/分
呼吸	なし	不規則、 ゆっくり	良好、啼泣
鼻カテーテル／触覚刺激に対する反射反応	なし	顔をしかめる	くしゃみ、咳
筋緊張	ぐにゃぐにゃ	四肢やや屈曲	活動的

2) 手術室及び術後の回復期にて

a) 麻酔導入・挿管前

多くの元気な児では麻酔導入までバイタルサインの評価が難しいために数値は記録しない。収縮期血圧、心拍、体温の異常、及び SpO₂ の 90% 以下への低下（測定上のエラーではないもの：処置と転帰も記載）等明らかな異常が認められた場合は異常を記録し、本治験からの脱落症例として取り扱う。この場合、一部の一覧表類を除いて、該当症例については、有効性・安全性の評価対象としない。

b) 麻酔導入・挿管後でクエン酸フェンタニル初回投与前

収縮期血圧、脈拍数（心拍数）、心電図異常（モニター上での異常）、体温（直腸、咽頭、食道のいずれか）、SpO₂、ETCO₂、を5分（5±1分）間隔で少なくとも2回測定する。投与された薬剤があれば記録する。SpO₂ が 90% 以下へ低下するエピソードがあればその時間、処置と転帰も記載する。

c) 挿管後のクエン酸フェンタニル投与後（手術中）

挿管後のクエン酸フェンタニル初回投与後に収縮期血圧・脈拍数（心拍数）が安定した状態（5分（5分±1分）間隔での収縮期血圧・心拍の2回の変動が小数点以下切捨てで15%以下〔16%未満〕）で、最初の外科侵襲の前の5分（5分±1分）間隔で測定された収縮期血圧・脈拍数（心拍数）2回の平均値と、その外科侵襲の後20分以内の5分（5分±1分）間隔で測定された収縮期血圧・脈拍数（心拍数）のうち投与前値から変動が最大の値への変化を有効性の評価に用いる。

収縮期血圧、脈拍数（心拍数）、心電図異常（モニター上での異常）、体温（直腸、咽頭、食道のいずれか）、SpO₂、ETCO₂は挿管後のクエン酸フェンタニル初回投与直前に5分（5分±1分）間隔で少なくとも2回、またその後、最初の外科侵襲の後も5分（5分±1分）間隔で、最初の外科侵襲開始後20分後まで測定する。

初回投与後、クエン酸フェンタニル追加投与を行う際には、収縮期血圧、脈拍数（心拍数）、心電図異常（モニター上での異常）、体温（直腸、咽頭、食道のいずれか）、SpO₂、ETCO₂をクエン酸フェンタニル投与直前に5分（5分±1分）間隔で2回、またその後も5分（5分±1分）間隔で、投与後20分後（分割投与を行った場合は1回目の投与開始から20分後）まで測定する。

またこれらに関わらず、SpO₂が90%以下となるイベントが有った際には、その時間、それに対する処置と転帰について記載する。

術後すぐに抜管が可能であった場合は d)、e)、f) (抜管できなかった場合は g)、h))

d) 抜管時

抜管した時刻（最終クエン酸フェンタニル投与からの時間も）

収縮期血圧、脈拍数（心拍数）、体温（直腸、咽頭、食道のいずれか）、SpO₂ [90%以下への低下エピソードの有無（処置と転帰）]、投与された薬剤

e) 術後数時間以内の抜管が可能であった場合：抜管後次の日の診察まで

抜管後10から15分後：痛み顔スコア

抜管後10から20分後、及び45から75分後：収縮期血圧、脈拍数（心拍数）、呼吸数、

SpO₂ [90%以下への低下エピソードの有無（処置と転帰）]、悪心（有りか無しか）、

嘔吐（その前のチェック以降の回数）、掻痒の有無と程度、その前のチェック以降上

気道閉塞予防処置（肩枕、エアウェイなど）をしていたか、酸素投与・用手換気の有

無、ナロキソン使用の有無（時間、投与量など、またナロキソン使用前後の所見他）

抜管後3から15時間後（3～6、7～10、11～15時間後の3時点で確認）：収縮期血圧、

脈拍数（心拍数）、SpO₂ [90%以下への低下エピソードの有無（処置と転帰）]、そ

の前のチェック以降上気道閉塞予防処置（肩枕、エアウェイなど）をしていたか、

酸素投与・用手換気の有無、ナロキソン使用の有無（時間、投与量、またナロキソン

使用前後の所見他）、悪心、嘔吐、掻痒の有無、排尿回数、排便回数（悪心は有りか

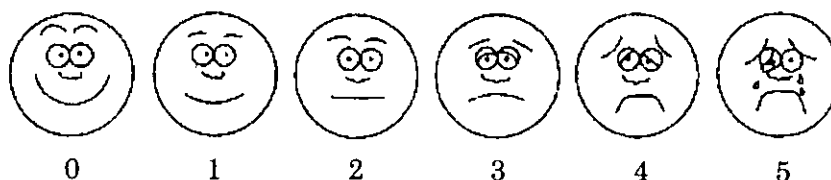
無しか、嘔吐、排尿回数、排便回数についてはその前のチェック以降の回数、掻痒

は9.1.の判定基準を用いる）、その前のチェック以降に使用した薬剤の種類と投与量、

投与時刻

手術の次の日の診察上の異常所見（特に、全身倦怠感、肝腫大、黄疸、浮腫などの異常所見の有無）

[痛み顔スコア]



0. No Hurt
1. Hurts Little Bit
2. Hurts Little More
3. Hurts Even More
4. Hurts Whole Lot
5. Hurts Worst

f) 退院日あるいは退院後（3日～14日後）のフォローアップ

悪心（有りか無しか）、嘔吐（回数）、掻痒（程度）、便秘（程度）などの症状が、抜管後 15 時間以降フォローアップ日までなかったか（期間と回数あるいは程度の記載が重要）

フォローアップ日にチェックすることは以下の通りとする

バイタルサイン（脈拍、収縮期血圧、呼吸数、腋窩温）

診察所見（特に、全身倦怠感、肝腫大、黄疸、浮腫などの異常所見の有無）

術後に測定していれば尿検査（各施設に確認後、内容を記載する）、血液学的検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数）、血液生化学検査（CRP、AST、ALT、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン）（出来る限り測定する）。

NICU・病室への帰室までに抜管が困難だった場合（原則として低出生体重児）は g)、h)

g) 手術室出室時から 15 時間後まで

手術室を出室した時点から 10 から 20 分後、及び 45 から 75 分後：収縮期血圧、脈拍数（心拍数）、SpO₂ [90%以下への低下エピソードの有無（処置と転帰）]、悪心（有りか無しか）、嘔吐（その前のチェック以降の回数）、掻痒の有無と程度、ナロキソン使用の有無（時間、投与量など、またナロキソン使用前後の所見他）

手術室を出室した時点から 3 から 15 時間後（3～6、7～10、11～15 時間後の 3 時点で確認）：収縮期血圧、脈拍数（心拍数）、SpO₂ [90%以下への低下エピソードの有無（処置と転帰）]、抜管していれば呼吸数、ナロキソン使用の有無（時間、投与量、またナロキソン使用前後の所見他）、悪心、嘔吐、掻痒の有無、排尿回数、排便回数（悪心は有りか無しか、嘔吐、排尿回数、排便回数についてはその前のチェック以降の回数、掻痒は 9.1.の判定基準を用いる）、その前のチェック以降に使用した薬剤の種類と投与量、投与時刻

抜管した場合には、抜管時間、抜管後の呼吸抑制の有無、呼吸抑制があった場合それに対する対応を記載（例：上気道閉塞予防処置（肩枕、エアウェイなど）をしていたか、酸素投与・用手換気の有無、ナロキソン使用の有無(時間、投与量、またナロキソン使用前後の所見他)）

手術の次の日の診察上の異常所見（特に、全身倦怠感、肝腫大、黄疸、浮腫などの異常所見の有無）

h) 抜管後児が安定した時点（原則として翌日）でのフォローアップ

悪心（有りか無しか）、嘔吐（回数）、掻痒（程度）、便秘（程度）などの症状が、フォローアップの時点までなかったか（期間と回数あるいは程度の記載が重要）

フォローアップ時にチェックすること

バイタルサイン（脈拍、収縮期血圧、呼吸数、腋窩温）

診察所見（特に、全身倦怠感、肝腫大、黄疸、浮腫などの異常所見の有無）

術後に測定していれば尿検査（各施設に確認後、内容を記載する）、血液学的検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数）、血液生化学検査（CRP、AST、ALT、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン）（出来る限り測定する）

5.1.4 観察・検査項目（5.1.3.の内容の反復になるため、現時点では作成せず）

5.2 臨床検体の採取

5.2.1 臨床検査

臨床検査は各医療機関で実施する。この際、必要に応じて自動血球計測装置、臨床化学自動分析装置を使用する。測定項目は以下のとおりとする。

・血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数

・血液生化学的検査：AST、ALT、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、CRP

5.2.2 薬物血中濃度測定

血中薬物濃度測定に関する同意が得られた患者において、術中のクエン酸フェンタニル初回投与後1時間～1時間30分後で次回のクエン酸フェンタニル投与前に血中濃度測定のための採血を行う。採血部位は、耳朶、足底、クエン酸フェンタニルを投与されている部位と反対側の上下肢の末梢静脈、あるいはクエン酸フェンタニルの投与が行われていない中心静脈ラインとする。採血法及び採血後の検体ハンドリングについては別途マニュアルに則って行う。血中濃度採血を実施する症例数は、1) 群 5 症例以上、2) 群 10 症例以上、3) 群 10 症例以上を目標とする。（本来は海外における PK 症例数なども考慮して n 数を決定すべき：情報をベルギーのヤンセンに依頼中）

6. 治験方法

6.1 治験方法

6.1.1 クエン酸フェンタニルの投与量、投与方法

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 $1\text{-}5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 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あわせて $2\text{-}10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $5\text{-}20\text{ml}$ 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。その後の追加投与については、医師の裁量により行いその根拠を記載する。投与量は $1\text{-}10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ (5 分以内での分割投与は可：一回の投与量は $1\text{-}3\ \mu\text{g}/\text{kg}$ が推奨される) の範囲内とする。この際も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 $5\text{-}20\text{ml}$ 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。一般的には 2-3 時間は鎮痛効果が持続するとされているが、必要に応じて適宜追加投与し、その投与時間と投与量を必ず記録することとする。

[設定根拠]

米国における小児に対する承認用量は、総投与量で $2\ \mu\text{g}/\text{kg}\sim 50\ \mu\text{g}/\text{kg}$ と幅があるが、2 歳から 12 歳の小児に対する 1 回投与量は $2\text{-}3\ \mu\text{g}/\text{kg}$ が推奨されている。英国における承認用量は、自発呼吸がある際には初回投与量 $3\text{-}5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 、追加投与量 $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 、また人工換気時は初回投与量 $15\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 、追加投与量 $1\text{-}3\ \mu\text{g}/\text{kg}$ とされている。これらの承認された用法・用量に基づき、また治験参加施設における通常の投与方法、用法・用量を考慮して上述のような投与量、投与方法とすることにした。

6.1.2 前投薬

ジアゼパムなどの前投薬は行わない。アトロピンを投与する場合には麻酔導入、点滴確保後 $0.01\text{mg}/\text{kg}$ (最大量 0.5mg) を静脈内投与する。

6.1.3 麻酔導入法

末梢静脈ルートがない場合

酸素 2L (33%) + 笑気 4L (66%) + セボフルラン (1.7%) の吸入麻酔薬で緩徐導入した後、末梢静脈ルートを確認する。末梢静脈ルートよりベクロニウム (又はパンクロニウム) $0.1\text{-}0.2\text{mg}/\text{kg}$ と場合によりクエン酸フェンタニル $1\text{-}5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ を投与し、気管挿管を行う。

すでに静脈ルートが確保されている場合

チアミラール $4\text{-}5\text{mg}/\text{kg}$ あるいはプロポフォール $2\text{mg}/\text{kg}$ (1 分かけて) と場合によりクエン酸フェンタニル $1\text{-}5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脈内投与にて麻酔を導入した後、ベクロニウム (又はパンクロニウム) $0.1\text{-}0.2\text{mg}/\text{kg}$ で筋弛緩を得、気管挿管を行う。

6.1.4 麻酔維持

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%)で麻酔の維持を行う。笑気の投与が望ましくない症例や未熟児など FiO_2 の細かい調節が必要な症例では酸素+空気で適切な FiO_2 に調節する。

手術開始約 10 分前にクエン酸フェンタニルを導入時の投与量とあわせて $2\text{--}10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ となるように投与する。痛み刺激に対する収縮期血圧や心拍の変動が 20%以上の場合は、6.1.1.に従いクエン酸フェンタニル $1\text{--}10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ の追加投与を行う。またベクロニウム（又はパンクロニウム）は、筋弛緩モニターなどを参考に $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ずつ追加投与する。クエン酸フェンタニルの投与前 10 分及び投与後 20 分間は極力他の薬剤を投与しないこととし、やむを得ず投与した場合にはその根拠を明確にすることとする。

静脈麻酔薬による麻酔維持

酸素+空気+プロポフォールで麻酔の維持を行う。

プロポフォール $200\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ から開始し、10 分後までに $100\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ に減量維持する。

手術開始約 10 分前にクエン酸フェンタニルを導入時の投与量とあわせて $2\text{--}10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ となるように投与する。痛み刺激に対する収縮期血圧や心拍の変動が 20%以上の場合は、6.1.1.に従いクエン酸フェンタニル $1\text{--}10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ の追加投与を行う。またベクロニウム（又はパンクロニウム）は、筋弛緩モニターを見ながら $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ずつ追加投与する。

6.1.5 術中補液・失血量の補正

術中補液はクリスタロイド $10\ \text{ml}/\text{kg}/\text{hr}$ 程度（ $5\text{--}15\ \text{ml}/\text{kg}/\text{hr}$ ）を目安に循環動態や尿量を見ながら適宜増減する。

失血量の補正は、失血量 1ml に対してクリスタロイド 3ml を投与する。失血量 $20\text{ml}/\text{kg}$ を超えた場合、あるいは Hb $8\text{g}/\text{dl}$ 以下になる場合、添付の血液製剤使用ガイドラインに従って、輸血又は血液製剤の投与を行う。

6.1.6 採血部位

血中濃度測定のための採血部位は、耳朶、足底、クエン酸フェンタニルを投与されていない上下肢の末梢静脈、あるいはクエン酸フェンタニルの投与が行われていない中心静脈ラインとする。

6.1.7 気管内チューブの抜管の基準

呼吸循環動態が安定している、筋弛緩薬の効果が十分に切れている (train of four が 4/4)、意識レベルが回復している (命令に応じて手を握る)、自発呼吸がある、強い咳をする、四肢の動きが十分、などが観察されれば、抜管を試みるものとする。

6.2 併用薬・併用療法及びその他の制限事項

6.2.1 前治療薬及び併用薬・併用療法

術前（手術3日前）から投与を受けている医薬品、その他の併用療法については、一般的な手術の場合に準じて、術中も投与を継続あるいは、術中のみ投与中止などとする。手術中に、明らかに増量が必要となる昇圧薬等の医薬品がある場合、それを記載し、増量せざるを得なかった根拠を記載することとする。中枢神経系抑制剤（バルビツール酸系薬剤、向精神薬）は相加的に中枢抑制作用を増強することが知られているので、併用に注意する。

6.2.2 併用禁止薬

クエン酸フェンタニル投与中は、モルヒネ等の他の麻薬、及びリトナビルは併用禁止とする。やむを得ず使用した場合は、症例報告書に記入するとともに、被験者の利益性を考慮の上、治験を中止する。術後にも、クエン酸フェンタニル、ペンタゾシン、モルヒネ等の麻薬系鎮痛剤は使用しない。やむを得ず使用した場合は、症例報告書に記入するとともに、被験者の利益性を考慮の上、治験を中止する。

6.2.3 併用制限薬

NSAIDs、アセトアミノフェン等の鎮痛を目的とした併用薬は原則として手術中は使用しない。やむを得ず投与する場合には、術前と同じ用量を用いる。手術中に、明らかに増量、開始が必要となる昇圧薬等の医薬品がある場合、その用法・用量などと共に、増量せざるを得なかった根拠を記載することとする。抜管後はNSAIDs、アセトアミノフェン等の使用は制限しない。

6.2.4 ナロキシソンの使用について

術後のナロキシソン使用は酸素投与及び刺激をしても無呼吸によりSpO₂が90%を切る場合、医師の判断によって行う。

7. 治験薬

7.1 名称

開発品目コード：CS-1401E

一般名（INN）：Fentanyl

一般名（JAN）：クエン酸フェンタニル

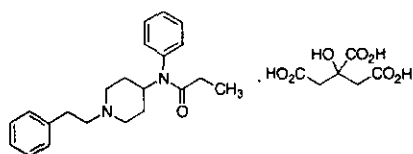
7.2 化学式等

化学名：N-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylpropionamide monocation

分子式：C₂₂H₂₈N₂O · C₆H₈O₇

分子量：528.59

構造式：



7.3 剤型

内容量：1 ml 中クエン酸フェンタニル（日局）0.0785 mg（フェンタニルとして 0.05 mg）を含有。

治験薬名	内容量・剤型	治験薬提供者	ロット番号	有効期限
CS-1401E	2ml アンプル	三共株式会社	****	200*年**月**日

7.4 包装

アンプル 10 本を 1 つの箱に入れる。箱には、治験薬名、ロット番号、内容量、自ら治験を実施する者の氏名、職名及び住所等を記載したラベルを貼付する。

7.5 管理・保管

7.5.1 納品・管理・回収

治験薬提供者は、治験責任医師が承認書を受領後、治験薬管理者に治験薬を提供する。治験薬の納品・管理・回収は、「治験薬管理手順書」に従って行うものとする。

7.5.2 保存条件

麻薬金庫において、室温保存する。

8. 有効性の評価

8.1 評価項目及び判定基準

8.1.1 鎮痛効果

有効性の主要評価項目は、挿管後のクエン酸フェンタニル初回投与後における鎮痛効果を示す指標として、手術侵襲開始後 20 分以内の最大変動を示す収縮期血圧、脈拍（心拍）数を元とした医師の総合判定（有効又は無効）によって行う。医師の判定にあたっては、下記に示すガイドラインを参照とし、ガイドラインに記載されない状況を加味した総合的な判定を行った場合は、その根拠を必ず記載することとする。

[鎮痛効果に対する医師の「有効」判定へのガイドライン]

以下に示す 1) 並びに 2) が該当する場合、原則として該当症例に対する鎮痛効果は「有効」と判定する。ただし、1) もしくは 2) が該当しない場合でも、担当医師が「有効」と判定するに足る根拠を明記できる場合は、その根拠（1.血圧が安定、2.脈拍数（心拍数）が安定、3.その他）を記録した上で総合的に判定可能とする。

- 1) クエン酸フェンタニル初回投与後における、手術侵襲開始後 20 分以内での収縮期血圧の、クエン酸フェンタニル初回投与後かつ手術侵襲開始前の収縮期血圧平

均値からの最大変動率が切り捨て+20%未満の場合

- 2) クエン酸フェンタニル初回投与後における、手術侵襲開始後 20 分以内での脈拍（心拍）数の、クエン酸フェンタニル初回投与後かつ手術侵襲開始前の脈拍（心拍）数平均値からの最大変動率が切り捨て+20%未満の場合

また、副次的評価項目は、挿管後のクエン酸フェンタニル初回投与後における鎮痛効果を示す指標として、手術侵襲開始後 20 分以内の最大収縮期血圧、脈拍（心拍）数の変動率からの判定によって行い、主要評価の信頼性、並びに上述した「有効」判定へのガイドラインの妥当性についても検討する。クエン酸フェンタニル初回投与後、「無効」と判定され、追加投与が行われた場合は、医師による総合判定によってその有効性を検討する。

8.1.2 薬物濃度の測定

血漿中クエン酸フェンタニル濃度は株式会社科学技術研究所にて集中測定を行う。

9. 安全性の評価

9.1 評価項目及び判定基準

有害事象とは、治験薬投与開始後に被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事で、治験薬との因果関係を問わない。本治験では、有害事象を以下の 2 つに分類する。

- 1) 自覚症状・他覚所見等の発現又は悪化
 - a) 治験薬投与開始前に認められず、新たに出現した自覚症状、他覚所見、疾患など
 - b) 治験薬投与開始前から認められ、悪化した自覚症状、他覚所見、疾患等
- 2) 臨床検査値異常変動(可能な限り実施)

臨床的に有意と判断される臨床検査値変動

治験薬投与開始後から、術後 12 時間までの有害事象の評価を行う。また肝機能障害、腎機能障害を明らかに疑わせる所見など、亜急性期の有害事象についての評価を、退院後のフォローアップ時まで行う。

発現した有害事象については、症状・診断名又は検査項目(上昇、下降を含む)、発現日時又は検査日、転帰日時又は転帰日、コメント(処置、転帰の詳細、治験薬との因果関係の判定とその根拠)を症例報告書に記入する。

それぞれの有害事象のグレードは、以下のとおりとし、その他の有害事象のグレーディングは NCI-CTC Version2.0（共通毒性規準）を参考として行う。

麻酔導入時のフェンタニル投与及び挿管後のフェンタニル初回投与後の安全性の評価は、医師の判断によって総合的に行い、その評価の根拠について記載する。追加投与前後については、各種パラメーターについて以下の評価法を用いて評価する。

悪心・嘔吐：

Grade0：なし

Grade1：悪心

Grade2：嘔吐がある

Grade3：嘔吐があり、静注による補整を要する

Grade4：中心静脈栄養を要する、あるいは集中治療を要するような状態

搔痒：

評価不能

Grade0：なし

Grade1：軽度又は限局性、自然に又は局所療法によっておさまる

Grade2：強度又は広範、自然に又は全身療法によっておさまる

Grade3：強度又は広範、治療に拘わらずおさまらない

Grade4：－

発赤：

Grade0：なし

Grade1：軽度又は限局性、自然に又は局所療法によっておさまる

Grade2：強度又は広範、自然に又は全身療法によっておさまる

Grade3：強度又は広範、治療に拘わらずおさまらない

Grade4：－

便秘：(術後 15 時間は排便の有無のみのチェックとする)

評価不能

Grade0：なし

Grade1：便軟化剤又は食事の工夫を要する

Grade2：緩下剤投与又は食事の中止を要する

Grade3：摘便又は浣腸を要する頑固な便秘

Grade4：腸閉塞又は中毒性巨大結腸症

過剰鎮静：SpO₂ が 90%以下になったイベントが何回あったか、再挿管やナロキソン使用が必要であったかどうかで評価する。

収縮期血圧と心拍の変化：

収縮期血圧の低下:変化率で評価する。「クエン酸フェンタニル投与前の 5 分 (5 分±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。鎮痛効果と判断される可能性もあるため、その評価を明記することとする。

Grade0：15%未満の変化

Grade1：治療を要さない変化(15%以上の変化)

Grade2：25%以上の低下

Grade3：40%以上の低下

Grade4：ショック (酸血症と、組織還流低下による臓器機能障害を伴う)

脈拍数(心拍数)の低下：変化率で評価する。「クエン酸フェンタニル投与前の5分(5分±1分)間隔で測定された脈拍数(心拍数)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。鎮痛効果と判断される可能性もあるため、その評価を明記することとする。

Grade0：15%未満の変化

Grade1：治療を要さない変化(15%以上の変化)

Grade2：25%以上の低下

Grade3：40%以上の低下

Grade4：生命を脅かす心拍低下

収縮期血圧の上昇：収縮期血圧の変化率で評価する。「クエン酸フェンタニル投与前の5分(5分±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。

Grade0：15%未満の変化

Grade1：治療を要さない変化(15%以上の変化)

Grade2：40%以上の上昇、生理機能に影響しない。

Grade3：70%以上の上昇

脈拍数(心拍数)の上昇：変化率で評価する。「クエン酸フェンタニル投与前の5分(5分±1分)間隔で測定された脈拍数(心拍数)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。

Grade0：15%未満の変化

Grade1：治療を要さない変化(15%以上の変化)

Grade2：40%以上の上昇

Grade3：80%以上の上昇

Grade4：生命を脅かす心拍上昇

心電図変化：

CTCのグレードで行う(日本語訳p6)。モニター上の異常についてグレーディングし、明らかな異常があった場合には、医師の判断により12誘導で確認を行う。

体温：

手術室搬入前は腋窩温、挿管後外科侵襲前・後は直腸温、咽頭温及び食道温のいずれかで記録する。また、退院日(又は退院後3~14日後)は腋窩温で記録する。治験期間中の明らかな体温上昇(医師の判断による)については有害事象とする。

臨床検査：

原則として、手術前に以下の臨床検査を実施し、採血、採尿日、及び検査結果を症例報告書に記入する。この際、臨床検査値異常が認められた場合、治験責任(分担)