

医師の判断により必要に応じて追跡調査を行う。

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

有害事象の重症度については、軽度、中等度、重度、生命を脅かす重度に分けることとし、原則として、上述の Grade では軽度が Grade1、中等度が Grade2、重度が Grade3、生命を脅かす重度が Grade4 に対応するものとする。収縮期血圧と心拍の変化については、いずれの有害事象についても上述のグレーディングを参考に担当医師の判断で重症度の評価を行うこととする。Grade3 以上であるのに中等症以下、Grade2 以下であるのに重症以上の変化と医師が判断した場合、その理由を明記することとする。

重篤度、治験薬投与の変更、処置、転帰、治験薬との因果関係については、表 9-1 に従って判定し、症例報告書に記入する。

表 9-1 有害事象の評価項目

項目	判定
重症度	1.軽度 2.中等度 3.重度 4.生命を脅かす重度
重篤度	0.非重篤 1.重篤
治験薬投与の変更*	1.変更なし 2.減量 3.投与中止
処置	1.なし 2.投薬 3.入院又は入院の延長 4.その他
転帰	1.回復（軽快を含む） 2.回復したが後遺症あり 3.未回復 4.死亡 5.不明
治験薬との因果関係	1.明らかに関連性あり 2.関連性あり 3.関連性があり得る 4.多分関連性なし 5.関連性なし
因果関係のありうる併用薬	0.なし 1.あり

\*：臨床検査については記載の必要なし

治験薬との因果関係については、被験者の状態、既往、併用薬、治験薬投与と発現の時間的關係等を勘案し、表 9-2 の基準を参考に判定する。なお、治験薬との因果関係が 1～3 のものを因果関係を否定できない有害事象、4、5 のものを因果関係が否定できる有害事象として扱う。

臨床検査値については、治験薬投与開始後に、測定値が実施医療機関の基準値から逸脱した場合、その理由（1. 生理的変動、2. 測定に問題あり、3. その他、4. 臨床的に有意な異常変動）を症例報告書に記入する。2、3 の場合はその詳細、4 の場合は有害事象としてその内容をそれぞれ症例報告書に記入する。

表 9-2 有害事象の治験薬との因果関係の判定基準

治験薬との因果関係	基準
1. 明らかに関連性あり	a) 治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当である。 b) 治験薬投与中止後、当該有害事象が減弱する。
2. 関連性あり	a) 治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当である。 b) 治験薬投与中止後、当該有害事象が減弱する。 c) 被験者の原疾患、合併症、併用薬、併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できない。
3. 関連性があり得る	a) 治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当である。 b) 被験者の原疾患、合併症、併用薬、併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できうる。
4. 多分関連性なし	a) 治験薬投与後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当である。 b) 当該有害事象と治験薬とは、ほとんど関連性がない。
5. 関連性なし	a) 当該有害事象は治験薬と明らかに関連性がない。

添付文書に記載されている副作用について以下に列記する。

\*総症例 7,249 例中副作用が報告されたのは 1,174 例 (16.20%) であった。

その主なものは、発汗 (3.31%)、悪心・嘔吐 (2.44%)、血圧降下 (1.77%)、呼吸抑制 (1.36%) 等であった。〔承認時及び承認後 3 年間の市販後調査結果〕

#### 重大な副作用

##### 1. 依存性

頻度不明

モルヒネ様の薬物依存を起こすことがある。

##### 2. 呼吸抑制、無呼吸

呼吸抑制 (1.36%)、無呼吸 (頻度不明)

呼吸抑制、無呼吸があらわれることがある。

##### 3. 換気困難

頻度不明

筋強直による換気困難がみられることがある。

##### 4. 血圧降下

1.77%

血圧降下がみられることがある。

##### 5. 不整脈、期外収縮、心停止

不整脈（頻度不明）、期外収縮（頻度不明）、心停止（頻度不明）  
不整脈、期外収縮、心停止があらわれることがある。

6. 興奮、筋強直

興奮（0.1%未満）、筋強直（0.1%未満）

興奮、筋強直があらわれることがある。

7. チアノーゼ

0.48%

チアノーゼがあらわれることがある。

8. ショック

0.1%未満

ショックがあらわれることがある。

その他の副作用

1. 循環器系

頻度不明又は1%以上

起立性低血圧<sup>注1)</sup>、頻脈、徐脈

2. 循環器系

0.1～1%未満

血圧上昇

3. 精神神経系

頻度不明又は1%以上

視力障害、多幸症、譫言

4. 精神神経系

0.1～1%未満

頭痛、ふるえ

5. 精神神経系

0.1%未満

錐体外路症状、精神症状、不眠、後睡眠、気分の動揺、眩暈、四肢振戦

6. 皮膚

0.1%未満

蕁麻疹

7. その他

頻度不明又は1%以上

悪心・嘔吐<sup>注2)</sup>、発汗<sup>注2)</sup>

8. その他

0.1～1%未満

咽頭痛、喀痰排出増加、喀痰排出困難、体温降下・悪寒、四肢冷感、喘鳴、吃逆、口渴

9. その他

0.1%未満

嘔声、発熱

注 1) 術後患者を動かしたり、体位を変えるときには注意すること。

注 2) 発現頻度 1%以上

## 9.2 有害事象発現時の対応

### 9.2.1 有害事象

有害事象が発現した被験者については、直ちに適切な措置を講じるとともに、被験者の安全確保の観点から治験開始直前の状態もしくは正常に回復するまで追跡検査を行うこととし、実施日とその結果を症例報告書に記入する。ただし、治験責任医師等が、当該有害事象と治験薬の因果関係を否定できる等の理由により、さらなる追跡検査は不要と判断した場合、又は被験者が拒否した場合は、追跡検査を打ち切るものとし、その理由を症例報告書に記入する。

### 9.2.2 重篤な有害事象

本治験中に重篤な有害事象、又は治験薬への病原体混入が疑われその結果治験薬との因果関係を否定できない感染症が発現した場合、治験責任医師等は、直ちに適切な措置を講じるとともに、医療機関の長に「重篤有害事象・感染症報告書（第一報）」で報告し、また他の実施医療機関の長及び治験責任医師にも通知しなければならない。さらに治験責任医師等は、規制当局への報告の必要性を判断するとともに、詳細な情報を収集し対応を行う。

なお、重篤な有害事象とは、治験期間中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のうち、以下のものをいい、定められた報告期限内に規制当局へ報告する。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのあるもの
- 3) 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの  
(再検査、追跡検査のための入院又は入院期間の延長はこれに該当しない)
- 4) 障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現）
- 5) 障害につながるおそれのあるもの
- 6) 1)～5)に準ずるもの
- 7) 後世代における先天性の疾病又は異常

1)、2) については、予測できない事象：7日以内、予測できる事象：15日以内

3)～7) については、予測できない事象：15日以内

## 10. 中止基準

治験責任医師等は、以下の理由により治験の継続が困難となった被験者について治験を中止し、被験者の利益性に基づいた適切な処置をすることとする。また、中止した時点で投与終了時に予定されている診察、検査を実施し、判定を行う（同意撤回等により実施できない場合を除く）。さらに必要に応じて追跡検査を実施し、被験者の安全を確認する。中止症例に関するデータの取り扱いについては、別途作成する解析計画書に定義する。なお、中止例の補充は行わない。

治験責任医師等は、中止日時、中止理由、コメントを症例報告書に記入する。中止日は、

投与期間中の場合は最終投与日、投与終了後の場合は治験責任医師等が中止を決定又は確認した日とする。

- 1) 有害事象の発現（治験責任医師等が継続困難と判断した場合）
- 2) 効果不十分
- 3) 同意撤回
- 4) その他の被験者側の理由（多忙、転院、転居等）
- 5) 選択基準違反、除外基準抵触の判明
- 6) 併用禁止薬の使用
- 7) その他の重大な治験実施計画書違反の判明
- 8) その他、治験責任医師等の判断

## 11. 統計解析計画

### 11.1 解析対象

各解析対象集団を以下に定義する。なお、被験者の各解析対象例としての適切性については、データ固定前に症例検討委員会にて決定するものとする。

#### 11.1.1 最大の解析対象集団（FAS）

治験薬の投与を少なくとも1回以上受け、投与後の主要評価に必要なデータが測定されている被験者を最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）と定義する。

#### 11.1.2 治験実施計画書適合集団（PPS）

重大な治験実施計画書違反がなく、治験実施計画書遵守例として判定され、かつ治験薬の投与を少なくとも1回以上受け、投与後の主要評価に必要なデータが測定されている被験者を治験実施計画書適合集団（Per Protocol Set：PPS）と定義する。

なお、有効性の各解析については、PPSによる結果を主として採用するが、被験者の取り扱いによる結果の差異の有無を確認するため、参考としてFASによる解析も同様に行うものとする。

#### 11.1.3 安全性解析対象集団（Safety）

治験薬の投与を少なくとも1回以上受けた被験者を安全性解析対象集団（Safety）と定義する。安全性の各解析は、一部の一覧表作表項目を除き、安全性解析対象集団を対象として行うものとする。

### 11.2 解析方法

#### 11.2.1 全般的事項

カテゴリカルデータについては、年齢群別に頻度を集計する。また、連続データについては、年齢群別に要約等軽量として、即定例数、欠測例数、平均値、標準偏差、最小値、最大値、中央値（以降、要約統計量とは本項目を示すものとする）を算出する。なお、有効桁については、原則として、平均値、標準偏差などの算出値は四捨五入により実測桁数+1桁詳細に丸め、最小値、最大値などは実測桁数と同桁に丸める。また、検定結果に関

する p 値については切り捨てにより小数点以下 4 桁に丸める。

### 11.2.2 人口統計学的データの解析

性別、術前 3 日までに使用した薬剤の有無並びにその内訳、合併症、既往歴、手術の対象となった原疾患名当、別途定める統計解析計画書に定義された被験者背景項目について、年齢群別の頻度・要約統計量等を算出し、分布の検討を行う。

### 11.2.3 有効性の解析

#### 11.2.3.1 主要評価項目

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）による有効率とする。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。医師の総合判定による有効率、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。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い、症例の取り扱いによる結果の頑強性も検討する。

#### [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) 及び 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) 又は 2) が該当しない場合あるいは 1) 及び 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、その根拠を記録した上で総合的に判定可能とする。

また、1) 及び 2) が該当する場合でも、担当医師が「無効」と判定するに足る根拠を明記できる場合は、その根拠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

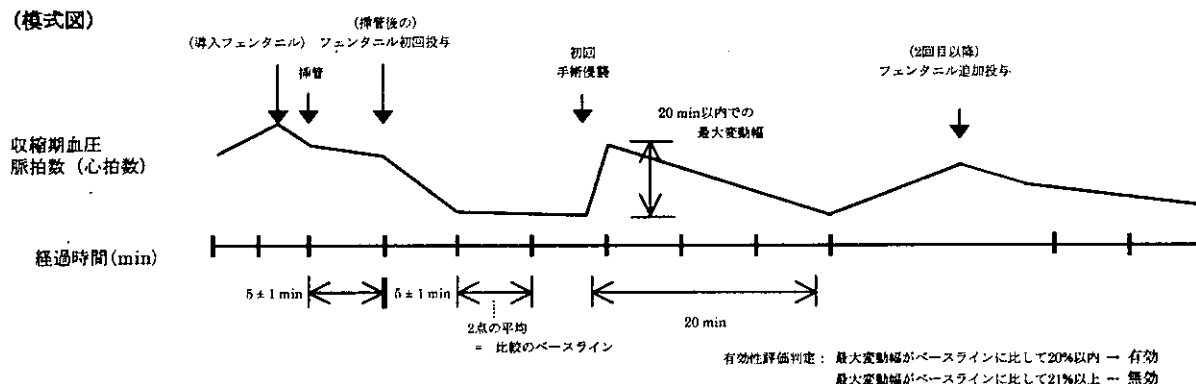
#### [主要評価項目の設定根拠]

鎮痛薬の効果判定は、その患者の年齢（週数・月齢）によって基準が異なり、一意に定義することは現実的でない。そこで実際の医療現場に即し、主要評価項目については医師の総合判定による有効率とした。なお、医師の判定に当たっては、手術侵襲開始後 20 分以内の最大収縮期血圧並びに最大脈拍数（心拍数）を考慮した上で総合的に判定するものとし、医師の総合判定の妥当性・客観性については副次的に検討を行うものとする。

### 11.2.3.2 副次的評価項目

- 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を算出し、年齢群別の要約統計量を算出する。また、変動率が切り捨て +20%未満の場合を有効、切り捨て +20%以上の場合を無効とした有効率、二項分布に基づいた正確な両側 95%信頼区間を算出し、医師の総合判断による有効率との差異について検討する。なお解析対象は PPS 並びに FAS とし、挿管後、クエン酸フェンタニル初回投与前に 5±1 分間隔で隣接する 2 時点の収縮期血圧の変動が切り捨て ±15%以内となった症例を有効率の分母とする。

(模式図)



$$\text{収縮期血圧による有効率(\%)} = \frac{\text{クエン酸フェンタニル初回投与前の収縮期血圧平均値からの最大変動率が切り捨て+20\%未満の症例数}}{\text{クエン酸フェンタニル初回投与前に5\pm1分間隔で隣接する時点の収縮期血圧の変動率が切り捨て\pm15\%以内となった症例数}} \times 100$$

クエン酸フェンタニル初回投与前の収縮期血圧平均値：

挿管後、クエン酸フェンタニル初回投与前に 5±1 分間隔で隣接する 2 時点の収縮期血圧の切り捨て算術平均値

- 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 分以内での脈拍数 (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数 (心拍数) 平均値からの最大変動率を算出し、年齢群別の要約統計量を算出する。また、変動率が切り捨て +20%未満の場合を有効、切り捨て +20%以上の場合を無効とした有効率、二項分布に基づいた正確な両側 95%信頼区間を算出し、医師の総合判断による有効率との差異について検討する。なお解析対象は PPS 並びに FAS とし、挿管後、クエン酸フェンタニル初回投与前に 5±1 分間隔で隣接する 2 時点の脈拍数 (心拍数) の変動が切り捨て ±15%以内となった症例を有効率の分母とする。

$$\text{脈拍数(心拍数)による有効率(\%)} = \frac{\text{クエン酸フェンタニル初回投与前の脈拍数(心拍数)平均値からの最大変動率が切り捨て+20\%未満の症例数}}{\text{クエン酸フェンタニル初回投与前に5\pm1分間隔で隣接する時点の脈拍数(心拍数)の変動率が切り捨て\pm15\%以内となった症例数}} \times 100$$

クエン酸フェンタニル初回投与前の脈拍数（心拍数）平均値：

挿管後、クエン酸フェンタニル初回投与前に 5 分±1 分間隔で隣接する 2 時点の脈拍数（心拍数）の切り捨て算術平均値

- 3) 医師の総合判定と収縮期血圧並びに脈拍数（心拍数）による鎮痛効果判定それぞれについて分割表を作成し、医師の総合判定との関連性について検討する。
- 4) 医師の総合判定を目的変数とし、最大収縮期血圧、最大脈拍数（心拍数）、年齢を説明変数としたロジスティック回帰分析を行い、それぞれの説明変数が与える影響について検討する。
- 5) 追加クエン酸フェンタニル投与に関して、追加投与された症例を対象として、医師の総合判定に基づいた有効率を算出し、その効果について検討する。
- 6) 収縮期血圧並びに脈拍数（心拍数）について、症例ごと並びに年齢群別にその推移を検討する。

#### 11.2.4 安全性の解析

##### 1) 有害事象

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する。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。更に、全体及び因果関係を否定できない事象について、年齢群別に事象別発現頻度、事象別・重症度別発現頻度を算出する。

##### 2) 臨床検査項目

臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）については、年齢群別、各測定項目別、測定時点別に、連続データについては要約統計量を、カテゴリカルデータについては頻度を算出し、クエン酸フェンタニル投与前後の異常変動の有無について検討する。また、投与前値から投与後の各測定値の差について、年齢群内の変動の有無については Wilcoxon 符号付順位検定を用いて、また年齢群間の変動に関し、差異の有無については Wilcoxon 順位和検定を用いて検討する。更に、年齢群別、測定項目別、測定時点別にボックスプロット、投与前後の散布図を作成する。

なお、上下の逸脱については、実際の医療現場に即し、年齢（週数・月齢）で大別された基準値に従って判断する。



### 11.2.5 その他探索的な解析

#### 1) 有効性に関する探索的な解析

主要な被験者背景項目がクエン酸フェンタニル初回投与後の有効率に及ぼす影響の有無について、必要に応じ探索的な検討を行う。また、収縮期血圧並びに脈拍数（心拍数）それぞれの効果判定の閾値（変動率+20%）に関し、その妥当性についても必要に応じ探索的な検討を行う。

#### 2) 安全性に関する探索的な解析

有効性と同様、主要な被験者背景項目が安全性に及ぼす影響の有無について、必要に応じ探索的な検討を行う。また、有効性と安全性の関連性についても、必要に応じ探索的な検討を行う。

### 11.2.6 中間解析

治験開始後2ヶ月ごとに、治験への登録症例数の推移を確認する。

なお、10症例が治験スケジュールを完了した時点で、別途定める中間解析計画書に従って解析結果をレビューする。レビューの結果治験責任者が必要と判断した場合は、治験実施計画書を改訂する。

### 11.3 目標症例数

以下に示す各年齢群を合わせて合計100症例とする。

- 1) 受胎後週数45週未満の症例：20症例
- 2) 受胎後週数45週以上、2歳以下（3歳未満）の症例：40症例
- 3) 3歳以上7歳未満の症例：40症例

なお、受胎後週数（在胎週数）の決定方法は以下に示すより上位の定義を採用し、上位の定義に基づいた場合の信頼性が明らかに低いと判断される場合は、次位の方法に基づいて受胎後週数（在胎週数）を決定する。

第1位：妊娠第8・11週前後の超音波による胎児頭臀長（CRL）に基づく在胎期間

第2位：最終月経第1日から起算した在胎期間

第3位：Ballardの評価法による在胎期間

#### [症例数及び年齢群の設定根拠]

本治験薬は海外において既に十分に成人及び小児における有効性・安全性のデータが存在し、海外のデータ並びに日本での使用成績から、投与量が適切であればほぼ100%有効であることが知られている。また本治験薬は、効果によって適宜漸増・漸減する医薬品であり、有効性の主要評価を症例数設定の根拠とはせず、実施可能性を重視して症例数を設定した。

なお、有害事象に関し、発現率Pの有害事象が認められない確率は、症例数がnの時、 $(1-P)^n$ にて表される。症例数100症例で有害事象が認められなかった場合、 $\alpha=0.05$ （片側）として、その事象の発現率は3%未満であることが確認できる。また、同様に年齢

群別に見た場合、症例数 40 症例で有害事象が認められなかった場合、その事象の発現率は 8%未満、症例数 20 症例で有害事象が認められなかった場合、その事象の発現率は 14%未満であることが確認できる。

年齢群については、クエン酸フェンタニルが本邦において 2 歳以下では禁忌とされている現状を考慮し、安全性について特に 2 歳以下と 3 歳以上での差異の有無を検討する目的から、新生児期とされる受胎後週数 45 週未満及び受胎後週数 45 週以上 2 歳以下、3 歳以上 7 歳未満の 3 群を設定した。各年齢群別の症例数については実施可能性を重視した。

2 歳以下（3 歳未満）60 症例と 3 歳以上 40 症例の有害事象の頻度を比較することによって、年齢群間での発現頻度差の有無を検討することが可能である。

## 12. データマネジメント及び記録の保存

### 12.1 データマネジメント

治験責任医師等は、「データマネジメントに関する手順書」に従い症例報告書に記入されたデータをデータベースに入力し、管理する。また、全症例のデータ入力完了し、取り扱いを決定した上でデータ固定を行う。なお、データマネジメントに関する業務全般については、株式会社モスインスティテュートに委託し、治験責任医師等は委託した業務の遂行及び管理を実施する。

### 12.2 記録の保存

#### 12.2.1 治験審査委員会（IRB）

IRB の設置者は、標準業務手順書、委員名簿（各委員の資格を含む）、委員の職業及び所属のリスト、提出された文書、会議の議事録要旨及び書簡等の記録を、以下の 1)、2)のいずれか遅い日まで保存する。ただし、治験薬提供者がこれよりも長期間の保存を必要とする場合は、保存期間及び保存方法について治験薬提供者と協議する。

- 1) 本治験に基づく申請の承認日（開発を中止した場合は開発中止が決定された日から 3 年が経過した日）
- 2) 治験の中止又は終了後 3 年が経過した日

#### 12.2.2 実施医療機関

医療機関の長は、実施医療機関において保存すべき必須文書を、以下の 1)、2)のいずれか遅い日まで保存する。ただし、治験薬提供者がこれより長期間の保存を必要とする場合は、保存期間及び保存方法について治験薬提供者と協議する。記録の保存に際してはそれぞれの記録毎に保管責任者を定めて保存する。

医療機関の長又は記録の保管責任者はこれらの記録がこの保存義務中に紛失又は廃棄されることがないように、また求めに応じて提示できるような措置を講じる。

- 1) 本治験に基づく申請の承認日（開発を中止した場合は開発中止が決定された日から 3 年が経過した日）
- 2) 治験の中止又は終了後 3 年が経過した日

### 12.2.3 治験責任医師等

治験責任医師等は、治験の実施に係わる必須文書を保存する。

### 12.2.4 自ら治験を実施する者

自ら治験を実施する者は、保存すべき必須文書\*を以下の 1)、2)のいずれか遅い日まで保存する。ただし、治験薬提供者がこれより長期間の保存を必要とする場合は、保存期間及び保存方法について治験薬提供者と協議する。記録の保存に際してはそれぞれの記録毎に保管責任者を定めて保存する。また、保存の期限が終了した際、医療機関の長又は IRB の設置者にその旨を通知する。

- 1) 本治験による申請の承認日から 5 年が経過した日又は再審査が終了した日  
(開発を中止した場合は開発中止が決定された日から 3 年が経過した日)
- 2) 治験の中止又は終了後 3 年が経過した日

\*：保存すべき必須文書

- ・ 治験実施計画書、承認書、総括報告書その他、自ら治験を実施する者が作成した文書又はその写し
- ・ 症例報告書、その他実施医療機関の長又は治験分担医師から入手した記録
- ・ モニタリング、監査その他の治験の実施の基準及び管理に係わる業務の記録
- ・ 治験を行うことにより得られたデータ
- ・ 治験薬提供の記録

## 12.3 症例報告書

治験責任医師等は、治験薬を投与した被験者について、「症例報告書の記入、変更及び修正の手引き」に従って症例報告書を作成する。

## 13. 直接閲覧

### 13.1 直接閲覧の受け入れ

医療機関の長及び治験責任医師は、自ら治験を実施する者が指定したモニタリング担当者や監査担当者、並びに IRB 及び規制当局による調査を受け入れ、原資料等の全ての治験関連記録を直接閲覧に供する。

モニタリング担当者は、症例報告書の内容が正確かつ完全に記載され、それらが原資料と一致していることを確認するために、全実施医療機関において原資料等の治験関連記録の直接閲覧を実施する。また、実施医療機関において保存すべき治験関連記録が正確かつ完全に作成、保存されていることを確認するために、全医療機関において必須文書の直接閲覧を実施する。

### 13.2 原資料の定義

以下の治験関連記録を、症例報告書の原資料とする。⇒以下の記載は、各実施医療機関の事情により変更がありうる。実施医療機関別の原資料リスト作成の可能性あり。

- 1) 診療録（検査伝票等を含む）

- 2) 同意書
- 3) 治験薬管理表、治験薬納品書、治験薬回収書
- 4) 看護記録
- 5) 退院日あるいは退院後（3日～14日後）の抜糸時に外科医師へ渡すフォローアップチェックリスト
- 6) シール及び印鑑での対応

以下の項目は、症例報告書の該当箇所を原資料とする。

- 1) 被験者背景（重症度）
- 2) 他剤の使用の有無
- 3) 自覚症状、他覚所見の有無
- 4) 臨床検査実施の有無、正異（実施医療機関における検査結果に正異判定が記載されていない場合）
- 5) 有害事象の有無、程度、重篤度、治験薬の投与状況、治験薬との因果関係、因果関係のあり得る併用薬、コメント
- 6) 中止の有無、コメント
- 7) 評価判定
- 8) 特記事項の有無、コメント

## 14. データの品質管理及び品質保証

### 14.1 データの品質管理

自ら治験を実施する者は、本治験の実施、症例報告書の作成及び報告が「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令（厚生労働省令第106号 平成15年6月12日）」及び治験実施計画書を遵守して行われていることを確認し、データの正確性、完全性及び信頼性を保証するため、治験の進捗状況に応じたモニタリング、品質管理を実施する。

モニタリング担当者は、実施医療機関を定期的に訪問し、治験実施計画書の遵守状況、症例報告書と原資料の整合性及び必須文書を確認する。

主任研究者及びモニターは、治験開始前に治験責任医師等に対して、治験実施計画書の内容、症例報告書の作成手順等について説明する。また、治験薬管理者に対して治験薬の管理方法を説明する。治験実施中は、モニターは実施医療機関を定期的に訪問し、治験実施計画書の遵守状況、症例報告書と原資料の整合性及び必須文書を確認する。

品質管理担当者は、症例報告書の内容を点検し、不整合、記入ミス等の有無を確認する。これにより、症例報告書の作成及び報告における誤りを防止する。

### 14.2 GCP 監査

本治験の品質が確保されているか否かを検証することを目的に、品質保証活動の一環として、自ら治験を実施する者により指定された監査担当者が GCP 監査を実施する。

## 15. 倫理及び GCP 遵守

### 15.1 治験の倫理的実施

本治験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づいて実施する。また、薬事法第 14 条第 3 項及び同法第 80 条の 2 及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及び「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令（厚生労働省令第 106 号、2003 年 6 月 12 日）」及び治験実施計画書を遵守して実施する。

### 15.2 治験審査委員会（IRB）

自ら治験を実施する者は、治験の実施に先立ち、実施医療機関における IRB の承認を得る。また、被験者の安全や治験の実施に影響を与える可能性のある情報を得た場合には、他の治験責任医師及び医療機関の長に速やかに報告し、IRB より治験継続の承認を得ることとする。

### 15.3 被験者の同意

治験責任医師等は、治験の参加に先立ち、保護者に以下の項目について、同意説明文書を用いて十分に説明し、自由意思による本治験参加の同意を文書にて得る。また、理解できると考えられる小児に対しては、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。今回の治験は同意取得時で 6 歳以下を対象とするために、ICH E-11 Q&A 上では、アセント取得を行う必要はなく、説明が理解できると考えられる患者に対してのみ、アセント取得を行うこととする。

同意書には、説明を行った治験責任医師等の署名及び日付、被験者の署名及び同意日を記入し、治験協力者が補足的な説明を行った場合には当該治験協力者も署名と日付を記入する。治験責任医師等は各署名と日付の入った同意書の写しを被験者に渡し、同意取得日を症例報告書に記入する。

- 1) 治験が研究を伴うこと
- 2) 治験の目的
- 3) 治験の方法
- 4) 被験者の治験への参加予定期間
- 5) 治験に参加する予定の被験者数
- 6) 予期される臨床上的利益及び危険性又は不便
- 7) 当該疾患に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性
- 8) 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療
- 9) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者又はその代諾者は治験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと。
- 10) 治験への参加の継続について被験者又はその代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、速やかに被験者又はその代諾者に伝えられるこ

と。

- 11) 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由
- 12) モニター、監査担当者、IRB 及び規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者又はその代諾者が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。
- 13) 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること
- 14) 被験者が費用を負担する必要がある場合にはその内容
- 15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容
- 16) 治験責任医師等の氏名、職名及び連絡先
- 17) 被験者が治験及び被験者の権利に関して、さらに情報が欲しい場合又は治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口
- 18) 被験者が守るべき事項

なお、治験責任医師は、治験参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報を得た場合には、他の治験責任医師及び医療機関の長に速やかに報告する。治験責任医師は、必要に応じて同意文書を改訂し、IRB の承認を得た上で、当該情報を速やかに被験者に知らせ、治験への参加継続の意思を確認後、再度文書による同意を得ることとする。

#### 15.4 被験者の機密保護

被験者の機密保護について、以下の事項を遵守するものとする。

- 1) 症例報告書の作成、取り扱いについては、被験者の機密保護に配慮する。
- 2) 被験者は、被験者識別コードで特定する。
- 3) IRB、モニタリング担当者、監査担当者、及び規制当局は、原資料を直接閲覧する際に被験者の秘密を保全する。
- 4) 治験結果を公表する場合も同様に機密保護に配慮する。

#### 15.5 治験の中止

治験責任医師は、治験の進行中に治験全体を中止また中断する場合、速やかにその理由を添えて医療機関の長に文書で連絡するとともに、他の治験責任医師に連絡する。

医療機関の長は、IRB に対し、速やかにその旨を文書で通知し説明する。また、治験責任医師等は被験者に対し速やかにその旨を説明するとともに、適切な治療及び措置を講ずる。

### 16. 費用の支払い

#### 16.1 健康被害補償

本治験の実施により被験者に健康被害が発生した場合、実施医療機関は十分な治療その他適切な措置を行う。その際、当該健康被害について治験責任医師等が治験薬の適正使用により生じ、治験薬との因果関係を否定できないと判断した場合、治験責任医師等はその

補償費用を負担する。また、実施医療機関と被験者との間に問題が生じる又は生じる恐れが発生した場合、治験責任医師等は解決にあたって実施医療機関に協力し、被験者の損失を補償する。

前述の健康被害に関し、被験者に対する実施医療機関の賠償責任が確定し、損害賠償金を支払う必要が生じた場合、治験責任医師等はその賠償責任に要した費用を負担する。ただし、その健康被害に関し、実施医療機関が薬事法、GCP 省令又は本治験実施計画書から著しく逸脱して治験を実施した場合、実施医療機関が故意又は重大な過失を犯したことにより発生した場合、又は治験薬との因果関係を否定できる場合は、その損害賠償金負担額について、治験責任医師等は実施医療機関と協議を行い決定する。

## **16.2 被験者への支払い及び予定される治験費用**

本治験において被験者に支払われる治験協力費に関しては、実施医療機関及び治験責任医師等が事前に協議し、IRB の承認を得る。また、予定される治験費用については、治験に係わる診療の特定療養費制度に則し、各実施医療機関との委受託契約に従って治験責任医師等が実施医療機関に支払う。

## **17. 公表に関する取り決め**

本治験で得られた情報は、他の治験責任医師等と事前に協議することなくその一部又は全部を公表することはできない。公表の方法については、自ら治験を実施する者と治験薬提供者の協議の上で決定する。

## **18. 治験管理に関する情報**

### **18.1 治験実施計画書の変更**

治験責任医師等が被験者の緊急の危険を回避する又はその他医療上やむを得ない理由により治験実施計画書の変更を余儀なくされた場合、治験責任医師等は変更案を作成し、治験責任医師の合意を得た後、変更内容を文書で医療機関の長に提出、IRB の承認を得る。一方、治験実施計画書の変更が軽微である場合（事務的事項やモニターの変更等）、治験責任医師等は変更後速やかに各医療機関の長、他の治験責任医師等に連絡する。

### **18.2 治験の中止又は中断**

#### **18.2.1 治験全体の中止又は中断**

治験責任医師は、治験の進行中に重篤な副作用の発現により治験の継続が不可能となった場合、他の治験責任医師とも協議の上、治験全体を中止また中断する。この場合、速やかにその理由を添えて各医療機関の長に文書で連絡するとともに、治験薬提供者に連絡する。

医療機関の長は、IRB に対し、速やかにその旨を文書で通知し説明する。また、治験責任医師等は被験者に対し速やかにその旨を説明するとともに、適切な治療及び措置を講ずる。

## 18.2.2 実施医療機関での中止又は中断

治験責任医師は、治験の進行中に以下の項目該当する事項が生じた場合、当該医療機関における治験を中止また中断する。この場合、速やかにその理由を添えて医療機関の長に文書で連絡するとともに、他の治験責任医師及び治験薬提供者に連絡する。

医療機関の長は、IRB に対し、速やかにその旨を文書で通知し説明する。また、治験責任医師等は被験者に対し速やかにその旨を説明するとともに、適切な治療及び措置を講ずる。

- 1) 重篤な副作用の発現により治験の継続が不可能となった場合
- 2) 治験責任医師等、実施医療機関又は治験に係わるその他の施設による重大な又は継続した治験実施計画書の不遵守が発見された場合

## 18.3 治験組織

### 18.3.1 自ら治験を実施する者

選定中

### 18.3.2 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

[役割]

治験実施計画書の内容の細目についての多施設間の調整、治験中に生じた治験実施計画書上の疑義の調整、治験中に起こった事態への対応についての多施設間の調整、治験実施全般に係わる助言、問題例の検討に関する助言等を行う。

### 18.3.3 薬物動態責任者

明治薬科大学薬物治療学教授 越前 宏俊

〒204-8588 東京都清瀬市野塩 2-522-1

TEL : 0424-95-8611 (代表)

### 18.3.4 統計解析責任者

NPO 法人 日本臨床研究支援ユニット 理事長 大橋靖雄

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 西山興業お茶の水ビル 3F

TEL : 03-5297-6258 FAX : 03-5297-6259

### 18.3.5 CS-1041E 治験事務局

国立成育医療センター治験管理室

担当者：(中村秀文)、斎藤秀和、鈴木健夫、森永千恵子

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL : 03-5494-7120 (内線 5371、5372、5373) FAX : 03-3417-5691

緊急連絡先：



国立成育医療センター治験管理室長 中村秀文 TEL 03-5494-7120 (内線 5373、7063)

[役割]

- ・本治験全体の進捗管理を行う。
- ・自ら治験を実施する者における必須文書管理を行う。
- ・安全性情報の管理を行う。

### 18.3.6 治験薬提供者

三共株式会社

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1

提供責任者：医薬開発本部長 中村 暁一

### 18.3.7 開発業務受託機関 (CRO)

#### 18.3.7.1 統計解析

NPO 法人 日本臨床研究支援ユニット

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 西山興業お茶の水ビル 3F

TEL：03-5297-6258 FAX：03-5297-6259

統計解析担当者：吉永陽子

#### 18.3.7.2 データマネジメント

株式会社モスインスティテュート

〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町 3-8-1 TT-2ビル 5F

TEL：03-5623-7207

データマネジメント担当者：

#### 18.3.7.3 モニタリング

株式会社エイチ・シー・アール

〒163-1009 東京都新宿区西新宿 3-7-1 新宿パークタワー9F

TEL：03-5321-6157 FAX：03-3343-7515

担当責任者：

モニター：「モニター一覧」参照

[役割]

モニタリング業務を行う。

#### 18.3.7.4 監査

\*\*株式会社

〒140-\*\*\*\* 東京都\*\*区\*\*\*\*\*

TEL：03-\*\*\*\*-\*\*\*\*\* FAX：03-\*\*\*\*-\*\*\*\*\*

監査担当者：

### **18.3.8 検査・測定施設**

#### **18.3.8.1 薬物濃度測定**

株式会社科学技術研究所

〒140-0001 東京都品川区北品川 3-10-2

TEL : 03-3474-6652 FAX : 03-3474-6661

測定責任者 :

[役割]

血漿中フェンタニル濃度を測定する。

### **18.4 治験実施期間**

2004年7月1日～2004年12月29日

### **19. 治験責任医師の合意書**

別途保存する。

### **20. 付録**

1. モニター一覧(作成中)
2. 実施医療機関及び治験責任医師一覧(作成中)

医療機関	
被験者識別コード	

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-

症例報告書(案)

治験責任医師	記名・捺印又は署名	印
治験分担医師	記名・捺印又は署名	印
	記名・捺印又は署名	印
	記名・捺印又は署名	印
治験協力者	記名・捺印又は署名	印
	記名・捺印又は署名	印
	記名・捺印又は署名	印
治験責任医師 初回確認日	年 月 日	記名・捺印又は署名 印

治験責任医師確認日*	年 月 日	記名・捺印又は署名 印
	年 月 日	記名・捺印又は署名 印
	年 月 日	記名・捺印又は署名 印

\*: 治験責任医師初回確認日以降で、治験分担医師又は治験協力者による修正があった場合、修正内容についての確認日を記入し、記名・捺印又は署名する。

医療機関	
被験者識別コード	

有害事象(自他覚症状等) (1)

有害事象(自他覚症状等)	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (下欄に記載)	
No.	項目	内容
	症状・診断名	
	発現日時	年    月    日    時    分
	重症度	<input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 重度 <input type="checkbox"/> 生命を脅かす重度
	重篤度	<input type="checkbox"/> 非重篤 <input type="checkbox"/> 重篤 (重篤度区分を記載)
		重篤度区分 <input type="checkbox"/> 1. 死亡 <input type="checkbox"/> 2. 死亡につながるおそれのあるもの <input type="checkbox"/> 3. 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの <input type="checkbox"/> 4. 障害 <input type="checkbox"/> 5. 障害につながるおそれのあるもの <input type="checkbox"/> 6. 1~5に準ずるもの <input type="checkbox"/> 7. 後世代における先天性の疾病又は異常
	治験薬投与の変更	<input type="checkbox"/> 変更なし <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 投与中止
	処置	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 投薬 <input type="checkbox"/> 入院又は入院の延長 <input type="checkbox"/> その他 (コメント欄に記載)
	転帰	年    月    日    時    分 <input type="checkbox"/> 回復(軽快を含む) <input type="checkbox"/> 回復したが後遺症あり <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明 (コメント欄に記載)
	治験薬との因果関係	<input type="checkbox"/> 明らかに関連性あり <input type="checkbox"/> 関連性あり <input type="checkbox"/> 関連性があり得る <input type="checkbox"/> 多分関連性なし <input type="checkbox"/> 関連性なし
	因果関係のあり得る併用薬	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (下欄に記載)
		薬剤名
コメント:		