

験支援室との打ち合わせを行い、倫理委員会への提出を行って承認を得、さらに治験に携わる全ての部署と連絡を取り注意事項や手順を確認した。麻酔科をはじめ各科医師や手術室及び病棟の看護師にも説明の機会を持ち、治験実施計画書からの逸脱やデータ採取漏れによる脱落症例ができる限り発生しないよう細心の注意を払うよう呼びかけた。その他製薬企業の担当者や薬剤部の代表者とともに治験薬の搬入を行い、治験薬の取り扱い手順を確認した。検査部の担当者とは血中濃度測定のために採血した検体の取り扱い手順や搬送のために必要な事項を確認した。以上のように院内各部署との打ち合わせを行い、治験開始に必要な体制の最終整備を行った。

### 3. 結果

平成17年2月末から治験を開始し、現在平成17年3月末までに12症例実施した。治験実施計画書を遵守して、しかも日常の臨床業務の流れを妨げないように麻酔管理を行い、同時に患者データを採取するのは非常に集中力が必要で常に細心の注意を払わなければならない。麻酔方法に関してはプロトコール作成段階で各施設の現状と照らし合わせて決めたので、ほぼ通常通りで無理はなかったが、治験薬投与のタイミングやバイタルサイン測定のタイミングが計画書から逸脱しないように注意が必要であった。また術後の患者データの採取は病棟の看護師に任せることになったが、通常の業務よりも煩雑となるため理解を得るのに努力を要した。

#### 1. 有効性の評価

プロトコール上では最初の外科侵襲後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、その変化率が20%未満であれば有効であると判断する。昨年度に実施した予備試験30症例においては手術開始後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。今回治験を実施した症例においては2症例を除き全てが20%以下の上昇あるいは低下で、有効であったと考えられた。それら2症例も心拍数の変動は少なく、血圧も経過観察のみで、すぐに投与前の値まで戻ったことから総合的にみてこの症例においても有効性に問題はなかったと思われる。今後も症例数を増やして20%という数値の妥当性を評価しなくてはならない。

#### 2. 安全性の評価

安全性の評価の指標としては主に血行動態に及ぼす影響と、術中術後の副作用の頻度と程度を調べることになっている。

##### (1) 血行動態の変化

昨年度の予備試験30症例ではフェンタニル初回投与後の投与前からの血圧変化率は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、生理機能に影響しない)が1症例、その他の26症例は全てGrade0(15%未満の変化)であり、平均の変化率は-7.87%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、21症例がGrade0であった。今までに治験を実施した症例においては全てGrade1か2で、治療を要する低血圧や徐脈には遭遇していない。しかし血行動態の変動が大きいと予測されるI群(受胎後週数45週未満)の患者にはまだ治験を行っていないため、今後新生児や低出生体重児を対象とする際の結果が注目される。

##### (2) 副作用

主な副作用としては悪心・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。今回の治験ではまだ重篤な副作用は認めていない。呼吸抑制に関しては、術後数秒間経皮的酸素飽和度が90%以下となった症例があったが、児が激しく啼泣している間の数秒間のみで、経過観察で元に戻った。おそらく治験薬との因果関係はないと思われる。問題となるような呼吸抑制は今のところ起こっていないが、これも呼吸中枢の未熟性が大きく関与してくると考えられるI群では高い確率で起こることが予想される。

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、予備試験でも今回実施した症例でも今のところみられていない。

#### 4. 考察

##### (1) 準備段階で気づいた問題点、改善すべき点

今回治験を開始するための準備として最も問題となったのは、やはりプロトコルの作成であった。小児麻酔集中治療領域の治験は本邦では殆ど前例がなく安全性や有効性の評価方法として定められたものがなかったことや、多施設共同試験であるために見解の統一を図るのが困難であったために頻回の班会議を開催し、プロトコル作成のためにかなりの時間を要した。実際に実施可能かどうかの予測や評価方法、grading の決定には予備試験がきわめて有効であったと思われる。

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、実際にシミュレーションで入力してみて初めて分かる問題点や、実際の現場で使用しやすいうように改善すべき点が多かった。試験運用の期間に浮上したこれらの問題点の解消や細部の修正に時間を要した。またシミュレーション入力のみでは見いだせなかった不備が本運用開始後に発見され、さらなる改善が必要である。

今回の治験では医師主導型治験として実施するという当初からの目標を達成するために、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平成 15 年度の治験薬に選定され、大規模治験ネットワークの枠組みで実施することとなった。そのために治験参加施設が 2 施設増えるなどいくつかの点で方向転換を余儀なくされることとなった。これらも治験実施開始時期を遅らせる原因の一つとなった。以上のように様々な要因で治験開始時期が大幅に遅れ、今年度中に目標症例数（25 例）をクリアすることは不可能であった。

##### (2) 実施上の問題点

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、日常の業務に応じてプロトコルを決定したので無理なく実施可能であった。しかし新生児や未熟児など、より手のかかるストレスの多い症例で治験を実施する場合にはかなりの注意が必要であることが予測される。手術の種類によっては体位変換等の麻酔以外の因子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。安定した循環動態を得、それを記録するという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てもらう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。我々は脱落症例を少なくするために、まずは問題点の少ない新生児以外の症例から開始した。今後症例数を重ねて手順に慣れた後に、よりリスクの高い症例で実施する予定である。

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、現在我々の施設で通常測定している回数よりも多く煩雑であるために、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、病棟の看護師に十分に理解をしてもらったうえで意思の疎通を図り、注意を喚起する必要がある。麻酔科医や治験管理室がしっかりとフォローする体制の構築が必要である。

#### 5. 結論

プロトコルと症例報告書、EDC システムの作成を完了し、院内の体制やモニタリングシステムなど各部門の整備も行い、平成 17 年 2 月より治験を開始した。本年度中に目標症例数に達することはできなかったが、小児麻酔における医師主導型治験の基盤が確立され、現時点ではほぼ順調に施行開始できている。

今後目標とする症例数をクリアするまでは細心の注意を払いつつ治験を実施しなくてはならない。さらに症例数を重ね、終了後には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評価を行う予定である。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし

研究の組織一覧表（様式8）

木内 恵子（大阪府立母子保健総合医療センター 病院麻酔科部長）

研究成果の官公に関する一覧表（様式9）

なし

## 医師主導型治験の実施に関する研究 [クエン酸フェンタニル]

所 属 国立大学法人神戸大学医学部附属病院 麻酔科

研究者 尾原 秀史

研究期間 平成 16 年 5 月～平成 17 年 3 月

### 研究要旨

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、本邦における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」とされている。

そのため、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、安全性の評価を行い、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）ためのデータを収集することとする。

試験デザインについては、1) 海外では既承認であり、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) 効果により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) 海外では既承認であるため、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て行うこととした。

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。

### 1.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時の鎮痛薬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。更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。

### 2.方法

業務手順書、治験薬概要書、治験実施計画書、同意説明文書等の作成を行った後、当院 IRB に本研究の実施に関する申請を行った。承認が得られた後、同一の治験実施計画書にて実施する他の医療機関の責任医師とともに治験計画の届出を行い、本研究を開始した。なお、治験実施計画書の概略は以下の通りである。

- (1) 対象：挿管、呼吸管理、全身麻酔のもとに、手術もしくは処置を受ける6歳以下（7歳未満）の症例（同意取得時）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、局所麻酔を受ける患者は含む。
- (2) 治験デザイン：非対照、非盲検、多施設共同臨床試験
- (3) 用法・用量：気管内挿管後の最初のクエン酸フェンタニル投与を初回投与と規定し、導入時の気管内挿管前の投与は初回投与とはしない。場合により導入時の気管内挿管の前にクエン酸フェンタニルとして 0.02-0.1ml/kg（フェンタニルとして 1-5 $\mu$ g/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クエン酸フェンタニルとして 0.04-0.3 ml/kg（フェンタニルとして 2-15 $\mu$ g/kg）を投与する。追加投与は、医師の裁量により行い、その根拠を記載する。1 度の投与量はクエン酸フェンタニルとして 0.02-0.2 ml/kg（フェンタニルとして 1-10 $\mu$ g/kg）とする。
- (4) 有効性の主要評価項目：挿管後のクエン酸フェンタニル初回投与後の最初の外科・処置侵襲開始後 20 分以内の最大変動を示す収縮期血圧、脈拍数（心拍数）を指標とした医師の総合判定（有効又は無効）。

### 3.結果

平成16年9月15日及び同年10月20日に当院において開催された治験審査委員会に当該治験の実施に関する申請を行ったが、審議結果は共に「保留」であった。その後、平成16年11月17日に再々度申請を行った結果、当該治験の実施に関して承認された。これを受け、他の5施設の治験責任医師と共に、平成16年12月17日に治験計画の届出を行った。平成16年度中の実施予定症例数は5症例であったが、実際に同意が得られ、組入れた被験者は2症例であった。

### 4.考察

治験を開始するまでに、自ら治験を実施しようとする者が作成すべき業務手順書、治験薬概要書、治験実施計画書、同意説明文書等の作成に多くの時間と労力を要した。医師主導型治験が実施できるようになったとは言え、改正GCPに対する理解が不足している部分も少なからずあったため、先述の文書類に関して整備不十分な部分も残されている可能性も考えられる。従って、平成17年度においては、当該治験を実施しながら並行して先述の文書類の整備も継続して行っていく必要があると考える。また、研究費を年度内に使い切る必要があるにもかかわらず、厚生科学研究費の性質上、本研究の開始よりも数ヶ月遅れて納入されたため、本院での事務手続き上の問題もあったが、研究費の使途に苦勞した。平成17年度は、研究費の執行面において工夫する必要があると考える。

### 5.結論

現時点では、当該治験が開始されたばかりであり、終了には至っていないため、記載できる事項はなし。

### 6.研究発表

現時点ではなし。

### 7.その他

特になし。

## 医師主導型治験の実施に関する研究 [クエン酸フェンタニル]

所 属 独立行政法人国立病院機構

岡山医療センター 小児科

研究者 国井 陽子

研究期間 平成 16 年 5 月～平成 17 年 3 月

### 分担研究者

(1) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	臨床研究部	山内芳忠
(2) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	小児科	吉尾博之
(3) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	小児科	横井順子
(4) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	小児科	影山 操
(5) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	小児科	難波文彦
(6) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	小児外科	後藤隆文
(7) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	小児外科	秋山卓士

### 研究要旨

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 ー非対照、非盲検試験ー

### 1.目的

この研究は、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時の鎮痛薬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し、更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ことを目的とする。

### 2.方法

今年度は、治験実施体制（院内体制、電子的に症例報告書を作成するシステム（EDC : Electronic Data Capturing）、安全性情報等の収集システム）の構築・整備および治験実施に必要な文書等を作成する。その後、実施医療機関での IRB での承認を得た後を治験届けを提出し治験を実施する。

### 3.結果

#### 【実施体制の整備・構築】

＜院内における医師主導治験に対しての SOP、規定の作成について＞

当院臨床研究部受託研究管理室（以下、当院管理室）の協力を得て、医師主導治験に対しての院内 SOP、規定等の作成及び改訂を行い、平成 16 年 7、9 月の IRB にて承認を得た。

＜電子的に症例報告書を作成するシステム（EDC : Electronic Data Capturing）の構築について＞

データマネジメントとして株式会社モスインスティテュートにてデータマネジメント業務、被験者登録のシステム（ウェブサイトによる登録システム）の構築、症例報告書作成のシステム（EDC）の構築がなされた。

＜安全性情報等の収集システム＞

日本医師会治験促進センターにてシステムの構築がなされた。

#### 【治験実施に必要な文書等を作成】

＜当該研究の研究実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書、当該研究における手順書等の治験届けに必要な文書等の作成について＞

当院管理室の協力を得て、CS-1401E 治験事務局や各実施機関の治験担当医師、事務局等の尽

力にてブロック会議、メール等での改訂を繰り返しながら作成を行った。

#### 【IRBでの承認】

平成16年9月のIRBにて審議

9月の時点で作成された必須文書（当該研究の研究実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書等）について審議

審議結果：「了承となるが、今回の治験を実施する他施設の審議結果等を見て再検討する内容があれば次回再審議とする。」という条件付承認となった。

平成16年11月のIRBにて審議

9月以降に作成された文書や各施設のIRBでの指摘事項を研究実施計画書、同意説明文書等に反映・改訂した文書を審議にかける。

審議結果：承認

#### 【治験届けの提出・受理】

平成16年12月、治験調整医師・中村秀文（国立成育医療センター）らにより当局に治験届けを提出し受理される。

#### 【治験の実施】

##### <治験麻薬の搬入>

平成17年2月、治験薬であるCS-1401E（クエン酸フェンタニル）搬入。

##### <症例ファイル、治験実施に必要な資材の搬入>

平成17年2月より治験実施に必要な資材等が搬入され治験実施の院内体制が整う。

##### <治験の実施>

平成17年2月28日、第1例目となる被験者（代諾者）の同意説明を行い同意取得がされ、3月2日に実施した。（被験者番号：F-01）

実施に際して特に有害事象を認めることはなかった。

#### 4.考察

今回の研究の実施にあたって

- 1)「実施体制の整備・構築」：当院管理室の協力を得ることにより、企業治験のみならず医師主導における治験に対しても実施体制が構築されたことは、当院においても今後の臨床研究の発展の一助となることができた。
- 2)「治験の実施」：症例の組み入れ、モニタリングが進むにつれ、逐次各症例に対して逸脱等の有無、問題点の抽出を行い当該研究の倫理性、信頼性及び科学性の担保を行う必要があると考える。

#### 5.結論

次年度も引き続き、研究の実施の過程において問題点の抽出及び解決を行い、被験者の倫理性、安全性に留意し治験を実施していくこととする。

#### 6.研究発表

なし

#### 7.その他

なし

## 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—に関する研究

所属	北里大学病院麻酔科
研究者	外 須美夫
研究期間	平成16年12月—平成17年3月

### 分担研究者

1)	北里大学病院麻酔科	岡本浩嗣
2)	北里大学病院麻酔科	小澤章子
3)	北里大学病院麻酔科	磯野雅子
4)	北里大学病院麻酔科	近藤洋
5)	北里大学病院麻酔科	肝付洋
6)	北里大学病院麻酔科	上野哲生

### 研究要旨

新生児及び小児(6歳以下)において上記臨床試験のプロトコールに従ってクエン酸フェンタニルの投与を行い、有効性と安全性の評価を行った。

#### 1. 目的

新生児及び小児(6歳以下)においてクエン酸フェンタニルを全身麻酔時の鎮痛薬として使用した際の至適投与量、有効性の確認と安全性の評価を行うことを目的とする。

#### 2. 方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験の形態のもと、6歳以下の新生児及び小児において気管挿管・全身麻酔のもとに手術を受ける症例を対象とした。

臨床試験のプロトコールに従って患者選択を行い、術前診察および同意書の取得を行った。手術当日、前投薬は施行せずに手術室に搬入、麻酔を導入した。導入は亜酸化窒素・セボフルランあるいはベントバルビタールを用い、ベクロニウムにて筋弛緩を得た後気管挿管を行った。血行動態の安定を得た後、クエン酸フェンタニルを体重あたり2 $\mu$ gを外科手術開始10分前に静脈内投与し、手術を開始した。手術終了後覚醒させ、抜管基準を満たしておれば抜管し翌日まで観察を行った。フェンタニルの投与前後、手術開始後20分間の血圧、心拍数の変化を記録し、また呼気終末炭酸ガス濃度(ETCO<sub>2</sub>)や中樞温、パルスオキシメータで測定した経皮的酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)の変化も同時に記録した。抜管後は上記のバイタルサインズに加えて呼吸抑制がないかどうかを呼吸数とその大きさを観察し、痛みの程度(痛み顔スコアを使用)、悪心、嘔吐、搔痒感、便秘その他考えられるすべての副作用発現の有無とその程度(Grade 1-5)を調べた。術後15時間まで以上の観察を経時的に行い、翌日または退院時にフォローアップを行った。

#### 3. 研究結果

6名の小児が対象症例として選択された。45週以上2歳未満5例、2歳以上6歳以下1例であり、施行された手術は臍ヘル

ニア根治術1例、鼠径ヘルニア根治術5例であった。

有効性の評価は本研究が多施設共同臨床試験の形態をとっているため、現時点では統計的評価を含む有効性の正確な評価は施行不可能であるが、その概要を以下に示す。

血行動態については外科手術時に、血圧と脈拍同時に20%の変動を起こした症例はなく(1例に血圧のみ上昇)、特別な治療を必要とした症例はなかった。クエン酸フェンタニルの投与後は全例で安定した血行動態保持でき、おおむね有効と判断された。その他のバイタルサインズにおいても術中は大きな変動はなかった。

覚醒や抜管については覚醒遅延や抜管遅延を生じた症例はなく、全例手術終了後30分以内に抜管することができた。抜管直後から、全例で自発呼吸は十分であり、咽頭反射も保たれており、呼吸抑制はなかった。術後においても呼吸抑制やそれによるSpO<sub>2</sub>の低下は1例も生じなかった。

術後の痛みについては、全例で痛み顔スコア2以内であり優れた鎮痛効果をもたらした。その他の術後フォローアップまでのバイタルサインズにおいては、1例で軽度の一過性の体温上昇を認めた(腋下温度38度、冷却のみにて改善)が他症例で変動はなかった。

副作用(有害事象)においては、まず重篤な有害事象は生じなかった。1例で、抜管時から背部を中心とした皮膚に蕁麻疹様の皮疹がみられたが、掻痒感を伴っておらず抗ヒスタミン薬の静脈注射にて軽快した。また1例の乳児において術後2時間ほどしてミルクの嘔吐が認められたが、溢乳との区別が難しい事象であり、3時間後には軽快した。上記2つの有害事象ともクエン酸フェンタニルの投与との因果関係は否定できなかったが、軽症であると考えられた。

退院は全例手術翌日(フェンタニルの投与翌日)に行われたが、バイタルサインズやその他の以上な診察所見(全身倦怠感、肝腫大、浮腫、黄疸等)はなかった。2例で術前から存在した鼻汁などの軽い感冒症状が継続していたが変化は認められなかった。

#### 4. 考察

臨床試験のプロトコールについてはよく練られた完成度の高いものであったためその施行に関して大きな問題点はなかった。プロトコールには薬物動態の検討のため採血の事項が入っているが代諾者からの同意が得られず施行されなかった。来年度施行する予定である。また同意取得の際に2人の方から、本臨床試験最終結果を知らせてほしい旨の要請があったため、本件に関しては調整医師である中村秀文医師に検討を依頼した。

クエン酸フェンタニル投与の安全性・有効性に関しては前述したように6例のみで結論を出すのは早計であると考えられるが、6例を経験した範囲内では、安定した血行動態が得られ、優れた鎮痛効果があり大きな合併症もなく安全で有効と判断される。軽度ながらも2つの有害事象、蕁麻疹・嘔吐、が生じているので今後の症例とも慎重な観察を行っていく必要がある。

#### 5. 結論

6歳以下の小児6例においてクエン酸フェンタニルを全身麻酔時の鎮痛薬として使用した。6例を経験した範囲内では、安定した血行動態が得られ、優れた鎮痛効果があり大きな合併症もなく安全で有効と判断される。今後症例を重ね、多施設での結果を総合し正確な安全性・有効性の判断をしていく予定である。

#### 6. 研究発表

該当なし

#### 7. その他

なし

## 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—に関する研究

所属	北里大学病院麻酔科
研究者	岡本 浩嗣
研究期間	平成 16 年 12 月—平成 17 年 3 月

### 研究要旨

新生児及び小児(6歳以下)において上記臨床試験のプロトコールに従ってクエン酸フェンタニルの投与を行い、有効性と安全性の評価を行った。

### 1. 目的

新生児及び小児(6歳以下)においてクエン酸フェンタニルを全身麻酔時の鎮痛薬として使用した際の至適投与量、有効性の確認と安全性の評価を行うことを目的とする。

### 2. 方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験の形態のもと、6歳以下の新生児及び小児において気管挿管・全身麻酔のもとに手術を受ける症例を対象とした。

臨床試験のプロトコールに従って患者選択を行い、術前診察および同意書の取得を行った。手術当日、前投薬は施行せずに手術室に搬入、麻酔を導入した。導入は亜酸化窒素・セボフルランあるいはペントバルビタールを用い、ベクロニウムにて筋弛緩を得た後気管挿管を行った。血行動態の安定を得た後、クエン酸フェンタニルを体重あたり2 $\mu$ g を外科手術開始10分前に静脈内投与し、手術を開始した。手術終了後覚醒させ、抜管基準を満たしておれば抜管し翌日まで観察を行った。フェンタニルの投与前後、手術開始後20分間の血圧、心拍数の変化を記録し、また呼気終末炭酸ガス濃度(ETCO<sub>2</sub>)や中枢温、パルスオキシメータで測定した経皮的酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)の変化も同時に記録した。抜管後は上記のバイタルサインズに加えて呼吸抑制がないかどうかを呼吸数とその大きさを観察し、痛みの程度(痛み顔スコアを使用)、悪心、嘔吐、搔痒感、便秘その他考えられるすべての副作用発現の有無とその程度(Grade 1-5)を調べた。術後15時間まで以上の観察を経時的に行い、翌日または退院時にフォローアップを行った。

### 3. 研究結果

6名の小児が対象症例として選択された。45週以上2歳未満5例、2歳以上6歳以下1例であり、施行された手術は嚔ヘルニア根治術1例、鼠径ヘルニア根治術5例であった。

有効性の評価は本研究が多施設共同臨床試験の形態をとっているため、現時点では統計的評価を含む有効性の正確な評価は施行不可能であるが、その概要を以下に示す。

血行動態については外科手術時に、血圧と脈拍同時に20%の変動を起こした症例はなく(1例に血圧のみ上昇)、特別な治療を必要とした症例はなかった。クエン酸フェンタニルの投与後は全例で安定した血行動態保持でき、おおむね有効と判断された。その他のバイタルサインズにおいても術中は大きな変動はなかった。

覚醒や抜管については覚醒遅延や抜管遅延を生じた症例はなく、全例手術終了後30分以内に抜管することができた。

抜管直後から、全例で自発呼吸は十分であり、咽頭反射も保たれており、呼吸抑制はなかった。術後においても呼吸抑制やそれによるSpO<sub>2</sub>の低下は1例も生じなかった。

術後の痛みについては、全例で痛み顔スコア2以内であり優れた鎮痛効果をもたらした。その他の術後フォローアップまでのバイタルサインズにおいては、1例で軽度の一過性の体温上昇を認めた(腋下温度38度、冷却のみにて改善)が他症例で変動はなかった。

副作用(有害事象)においては、まず重篤な有害事象は生じなかった。1例で、抜管時から背部を中心とした皮膚に蕁麻疹様の皮疹がみられたが、掻痒感は伴っておらず抗ヒスタミン薬の静脈注射にて軽快した。また1例の乳児において術後2時間ほどしてミルクの嘔吐が認められたが、溢乳との区別が難しい事象であり、3時間後には軽快した。上記2つの有害事象ともクエン酸フェンタニルの投与との因果関係は否定できなかったが、軽症であると考えられた。

退院は全例手術翌日(フェンタニルの投与翌日)に行われたが、バイタルサインやその他の以上な診察所見(全身倦怠感、肝腫大、浮腫、黄疸等)はなかった。2例で術前から存在した鼻汁などの軽い感冒症状が持続していたが変化は認められなかった。

#### 4. 考察

臨床試験のプロトコールについてはよく練られた完成度の高いものであったためその施行に関して大きな問題点はなかった。プロトコールには薬物動態の検討のため採血の事項が入っているが代諾者からの同意が得られず施行されなかった。来年度施行する予定である。また同意取得の際に2人の方から、本臨床試験最終結果を知らせてほしい由の要請があったため、本作に関しては調整医師である中村秀文医師に検討を依頼した。

クエン酸フェンタニル投与の安全性・有効性に関しては前述したように6例のみで結論を出すのは早計であると考えられるが、6例を経験した範囲内では、安定した血行動態が得られ、優れた鎮痛効果があり大きな合併症もなく安全で有効と判断される。軽度ながらも2つの有害事象、蕁麻疹・嘔吐、が生じているので今後の症例とも慎重な観察を行っていく必要がある。

#### 5. 結論

6歳以下の小児6例においてクエン酸フェンタニルを全身麻酔時の鎮痛薬として使用した。6例を経験した範囲内では、安定した血行動態が得られ、優れた鎮痛効果があり大きな合併症もなく安全で有効と判断される。今後症例を重ね、多施設での結果を総合し正確な安全性・有効性の判断をしていく予定である。

#### 6. 研究発表

該当なし

#### 7. その他

なし

## 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—に関する研究

所属	北里大学病院麻酔科
研究者	小澤章子
研究期間	平成16年12月—平成17年3月

### 研究要旨

新生児及び小児(6歳以下)において上記臨床試験のプロトコールに従ってクエン酸フェンタニルの投与を行い、有効性と安全性の評価を行った。

#### 1. 目的

新生児及び小児(6歳以下)においてクエン酸フェンタニルを全身麻酔時の鎮痛薬として使用した際の至適投与量、有効性の確認と安全性の評価を行うことを目的とする。

#### 2. 方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験の形態のもと、6歳以下の新生児及び小児において気管挿管・全身麻酔のもとに手術を受ける症例を対象とした。

臨床試験のプロトコールに従って患者選択を行い、術前診察および同意書の取得を行った。手術当日、前投薬は施行せずに手術室に搬入、麻酔を導入した。導入は亜酸化窒素・セボフルランあるいはペンタバルビタールを用い、ベクロニウムにて筋弛緩を得た後気管挿管を行った。血行動態の安定を得た後、クエン酸フェンタニルを体重あたり2 $\mu$ gを外科手術開始10分前に静脈内投与し、手術を開始した。手術終了後覚醒させ、抜管基準を満たしておれば抜管し翌日まで観察を行った。フェンタニルの投与前後、手術開始後20分間の血圧、心拍数の変化を記録し、また呼吸終末炭酸ガス濃度(ETCO<sub>2</sub>)や中脳温、パルスオキシメータで測定した経皮的酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)の変化も同時に記録した。抜管後は上記のバイタルサインズに加えて呼吸抑制がないかどうかを呼吸数とその大きさを観察し、痛みの程度(痛み顔面スコアを使用)、悪心、嘔吐、掻痒感、便秘その他考えられるすべての副作用発現の有無とその程度(Grade 1-5)を調べた。術後15時間まで以上の観察を経時的に行い、翌日または退院時にフォローアップを行った。

#### 3. 研究結果

1名の小児を臨床試験した。45週以上2歳未満で施行された手術は鼠径ヘルニア根治術であった。

血行動態については外科手術時に、血圧と脈拍とも20%の変動は起こさず、特別な治療を必要とした症例はなかった。クエン酸フェンタニルの投与後も安定した血行動態保持でき、おおむね有効と判断された。その他のバイタルサインズにおいても術中は大きな変動はなかった。

覚醒や抜管については覚醒遅延や抜管遅延を生じた症例はなく、手術終了後30分以内に抜管することができた。

抜管直後から、全例で自発呼吸は十分であり、嘔吐反射も保たれており、呼吸抑制はなかった。術後においても呼吸抑制やそれによるSpO<sub>2</sub>の低下は生じなかった。

術後の痛みについては、痛み顔面スコア2以内であり優れた鎮痛効果をもたらした。その他の術後フォローアップまでのバ

イタルサインズにおいては、変動はなかった。

副作用(有害事象)においては、有害事象は生じなかった。

退院は手術翌日(フェンタニルの投与翌日)に行われたが、バイタルサインやその他の以上な診察所見(全身倦怠感、肝腫大、浮腫、黄疸等)はなかった。

#### 4. 考察

臨床試験のプロトコールについてはよく練られた完成度の高いものであったためその施行に関して大きな問題点はなかった。

クエン酸フェンタニル投与の安全性・有効性に関しては 1 例を経験した範囲内では、安定した血行動態が得られ、優れた鎮痛効果があり大きな合併症もなく安全で有効と判断される。

#### 5. 結論

6歳以下の小児1例においてクエン酸フェンタニルを全身麻酔時の鎮痛薬として使用した。1例を経験した範囲内では、安定した血行動態が得られ、優れた鎮痛効果があり大きな合併症もなく安全で有効と判断される。今後症例を重ね、多施設での結果を総合し正確な安全性・有効性の判断をしていく予定である。

#### 6. 研究発表

該当なし

#### 7. その他

なし

## 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—に関する研究

所属	北里大学病院麻酔科
研究者	磯野雅子
研究期間	平成16年12月～平成17年3月

### 研究要旨

新生児及び小児(6歳以下)において上記臨床試験のプロトコールに従ってクエン酸フェンタニルの投与を行い、有効性と安全性の評価を行った。

### 1. 目的

新生児及び小児(6歳以下)においてクエン酸フェンタニルを全身麻酔時の鎮痛薬として使用した際の至適投与量、有効性の確認と安全性の評価を行うことを目的とする。

### 2. 方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験の形態のもと、6歳以下の新生児及び小児において気管挿管・全身麻酔のもとに手術を受ける症例を対象とした。

臨床試験のプロトコールに従って患者選択を行い、術前診察および同意書の取得を行った。手術当日、前投薬は施行せずに手術室に搬入、麻酔を導入した。導入は亜酸化窒素・セボフルランあるいはペンタバルビタールを用い、ベクロニウムにて筋弛緩を得た後気管挿管を行った。血行動態の安定を得た後、クエン酸フェンタニルを体重あたり2 $\mu$ gを外科手術開始10分前に静脈内投与し、手術を開始した。手術終了後覚醒させ、抜管基準を満たしておれば抜管し翌日まで観察を行った。フェンタニルの投与前後、手術開始後20分間の血圧、心拍数の変化を記録し、また呼吸終末炭酸ガス濃度(ETCO<sub>2</sub>)や中樞温、パルスオキシメータで測定した経皮的酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)の変化も同時に記録した。抜管後は上記のバイタルサインズに加えて呼吸抑制がないかどうかを呼吸数とその大きさを観察し、痛みの程度(痛み顔面スコアを使用)、悪心、嘔吐、掻痒感、便秘その他考えられるすべての副作用発現の有無とその程度(Grade 1~5)を調べた。術後15時間まで以上の観察を経時的に行い、翌日または退院時にフォローアップを行った。

### 3. 研究結果

1名の小児を臨床試験した。45週以上2歳未満で施行された手術は鼠径ヘルニア根治術であった。

血行動態については外科手術開始に、血圧と脈拍とも20%の変動は起こさず、特別な治療を必要とした症例はなかった。クエン酸フェンタニルの投与後も安定した血行動態保持でき、おおむね有効と判断された。その他のバイタルサインズにおいても術中は大きな変動はなかった。

覚醒や抜管については覚醒遅延や抜管遅延を生じた症例はなく、手術終了後30分以内に抜管することができた。

抜管直後から、全例で自発呼吸は十分であり、嘔吐反射も保たれており、呼吸抑制はなかった。術後においても呼吸抑制やそれによるSpO<sub>2</sub>の低下は生じなかった。

術後の痛みについては、痛み顔面スコア2以内であり優れた鎮痛効果をもたらした。その他の術後フォローアップまでのバ

イタルサインズ)においては、変動はなかった。

副作用(有害事象)においては、有害事象は生じなかった。

退院は手術翌日(フェンタニルの投与翌日)に行われたが、バイタルサインやその他の以上の診察所見(全身倦怠感、肝腫大、浮腫、黄疸等)はなかった。

#### 4. 考察

臨床試験のプロトコールについてはよく練られた完成度の高いものであったためその施行に関して大きな問題点はなかった。

クエン酸フェンタニル投与の安全性・有効性に関しては 1例を経験した範囲内では、安定した血行動態が得られ、優れた鎮痛効果があり大きな合併症もなく安全で有効と判断される。

#### 5. 結論

6歳以下の小児1例においてクエン酸フェンタニルを全身麻酔時の鎮痛薬として使用した。1例を経験した範囲内では、安定した血行動態が得られ、優れた鎮痛効果があり大きな合併症もなく安全で有効と判断される。今後症例を重ね、多施設での結果を総合し正確な安全性・有効性の判断をしていく予定である。

#### 6. 研究発表

該当なし

#### 7. その他

なし

## 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—に関する研究

所属	北里大学病院麻酔科
研究者	肝付洋
研究期間	平成16年12月～平成17年3月

### 研究要旨

新生児及び小児(6歳以下)において上記臨床試験のプロトコールに従ってクエン酸フェンタニルの投与を行い、有効性と安全性の評価を行った。

### 1. 目的

新生児及び小児(6歳以下)においてクエン酸フェンタニルを全身麻酔時の鎮痛薬として使用した際の至適投与量、有効性の確認と安全性の評価を行うことを目的とする。

### 2. 方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験の形態のもと、6歳以下の新生児及び小児において気管挿管・全身麻酔のもとに手術を受ける症例を対象とした。

臨床試験のプロトコールに従って患者選択を行い、術前診察および同意書の取得を行った。手術当日、前投薬は施行せずに手術室に搬入、麻酔を導入した。導入は亜酸化窒素・セボフルランあるいはペンタバルビタールを用い、ベクロナウムにて筋弛緩を得た後気管挿管を行った。血行動態の安定を得た後、クエン酸フェンタニルを体重あたり2 $\mu$ gを外科手術開始10分前に静脈内投与し、手術を開始した。手術終了後覚醒させ、抜管基準を満たしておれば抜管し翌日まで観察を行った。フェンタニルの投与前後、手術開始後20分間の血圧、心拍数の変化を記録し、また呼気終末炭酸ガス濃度(ETCO<sub>2</sub>)や中脳温、パルスオキシメータで測定した経皮的酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)の変化も同時に記録した。抜管後は上記のバイタルサインズに加えて呼吸抑制がないかどうかを呼吸数とその大きさを観察し、痛みの程度(痛み顔面スコアを使用)、悪心、嘔吐、掻痒感、便秘その他考えられるすべての副作用発現の有無とその程度(Grade 1-5)を調べた。術後15時間まで以上の観察を軽微に行い、翌日または退院時にフォローアップを行った。

### 3. 研究結果

6名の小児が対象症例として選択された。45週以上2歳未満5例、2歳以上6歳以下1例であり、施行された手術は顎ヘルニア根治術1例、鼠径ヘルニア根治術5例であった。

本研究分担者は血行動態(血圧心拍数)以外のバイタルサインズにおいて主に観察したが術中は大きな変動はなかった。また、抜管から術後フォローアップまでの副作用や鎮痛効果についても追跡した。

覚醒や抜管については覚醒遅延や抜管遅延を生じた症例はなく、全例手術終了後30分以内に抜管することができた。

抜管直後から、全例で自発呼吸は十分であり、嘔吐反射も保たれており、呼吸抑制はなかった。術後においても呼吸抑制やそれによるSpO<sub>2</sub>の低下は1例も生じなかった。

術後の痛みについては、全例で痛み顔面スコア2以内であり優れた鎮痛効果をもたらした。その他の術後フォローアップまでのバイタルサインズにおいては、1例で軽度の一過性の体温上昇を認めた(腋下温度38度、冷却のみにて改善)が他の

症例で変動はなかった。

副作用(有害事象)においては、まず重篤な有害事象は生じなかった。1例で、抜管時から背部を中心とした皮膚に尋常疹様の皮疹がみられたが、掻痒感は伴っておらず抗ヒスタミン薬の静脈注射にて軽快した。また1例の乳児において術後2時間ほどしてミルクの嘔吐が認められたが、溢乳との区別が難しい事象であり、3時間後には軽快した。上記2つの有害事象ともクエン酸フェンタニルの投与との因果関係は否定できなかったが、軽症であると考えられた。

退院は全例手術翌日(フェンタニルの投与翌日)に行われたが、バイタルサインやその他の以上な診察所見(全身倦怠感、肝腫大、浮腫、黄疸等)はなかった。2例で術前から存在した鼻汁などの軽い感冒症状が持続していたが変化は認められなかった。

#### 4. 考察

6例を経験した範囲内では、優れた鎮痛効果があり大きな合併症もなく安全で有効と判断される。軽度ながらも2つの有害事象、蕁麻疹・嘔吐、が生じているので今後の症例とも慎重な観察を行っていく必要がある。

#### 5. 結論

6歳以下の小児6例においてクエン酸フェンタニルを全身麻酔時の鎮痛薬として使用した。6例を経験した範囲内では優れた鎮痛効果があり大きな合併症もなく安全で有効と判断される。今後症例を重ね、多施設での結果を総合し正確な安全性・有効性の判断をしていく予定である。

#### 6. 研究発表

該当なし

#### 7. その他

なし

## 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—に関する研究

所属	北里大学病院麻酔科
研究者	上野哲生
研究期間	平成16年12月—平成17年3月

### 研究要旨

新生児及び小児(6歳以下)において上記臨床試験のプロトコールに従ってクエン酸フェンタニルの投与を行い、有効性と安全性の評価を行った。

#### 1. 目的

新生児及び小児(6歳以下)においてクエン酸フェンタニルを全身麻酔時の鎮痛薬として使用した際の至適投与量、有効性の確認と安全性の評価を行うことを目的とする。

#### 2. 方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験の形態のもと、6歳以下の新生児及び小児において気管挿管・全身麻酔のもとに手術を受ける症例を対象とした。

臨床試験のプロトコールに従って患者選択を行い、術前診察および同意書の取得を行った。手術当日、前投薬は施行せずに手術室に搬入、麻酔を導入した。導入は亜酸化窒素・セボフルランあるいはペントバルビタールを用い、ベクロナウムにて筋弛緩を得た後気管挿管を行った。血行動態の安定を得た後、クエン酸フェンタニルを体重あたり2 $\mu$ gを外科手術開始10分前に静脈内投与し、手術を開始した。手術終了後覚醒させ、抜管基準を満たしておれば抜管し翌日まで観察を行った。フェンタニルの投与前後、手術開始後20分間の血圧、心拍数の変化を記録し、また呼気終末炭酸ガス濃度(ETCO<sub>2</sub>)や中枢温、パルスオキシメータで測定した経皮的酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)の変化も同時に記録した。抜管後は上記のバイタルサインズに加えて呼吸抑制がないかどうかを呼吸数とその大きさを観察し、痛みの程度(痛み顔スコアを使用)、悪心、嘔吐、搔痒感、便秘その他考えられるすべての副作用発現の有無とその程度(Grade 1-5)を調べた。術後15時間まで以上の観察を経時的に行い、翌日または退院時にフォローアップを行った。

#### 3. 研究結果

本研究分担者の研究期間中は症例が登録されなかったため、主としてプロトコールの検討や運用について治験管理室と会議を行なった。また病棟でも説明会を行ない、症例登録後スムーズに運用できるようにした。

#### 4. 考察

臨床試験のプロトコールについてはよく練られた完成度の高いものであったためその運用は非常にスムーズであった。

#### 5. 結論

プロトコールの運用について事前と病棟および治験管理室と会議や説明会を行ない、スムーズに運用できるようにすることは重要であることが示唆された。

6. 研究発表  
該当なし

7. その他  
なし

## 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—に関する研究

所属	北里大学病院麻酔科
研究者	近藤洋
研究期間	平成16年12月—平成17年3月

### 研究要旨

新生児及び小児(6歳以下)において上記臨床試験のプロトコールに従ってクエン酸フェンタニルの投与を行い、有効性と安全性の評価を行った。

### 1. 目的

新生児及び小児(6歳以下)においてクエン酸フェンタニルを全身麻酔時の鎮痛薬として使用した際の至適投与量、有効性の確認と安全性の評価を行うことを目的とする。

### 2. 方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験の形態のもと、6歳以下の新生児及び小児において気管挿管・全身麻酔のもとに手術を受ける症例を対象とした。

臨床試験のプロトコールに従って患者選択を行い、術前診察および同意書の取得を行った。手術当日、前投薬は施行せずに手術室に搬入、麻酔を導入した。導入は亜酸化窒素・セボフルランあるいはペントバルビタールを用い、ベクロニウムにて筋弛緩を得た後気管挿管を行った。血行動態の安定を得た後、クエン酸フェンタニルを体重あたり2 $\mu$ gを外科手術開始10分前に静脈内投与し、手術を開始した。手術終了後覚醒させ、抜管基準を満たしておれば抜管し翌日まで観察を行った。フェンタニルの投与前後、手術開始後20分間の血圧、心拍数の変化を記録し、また呼気終末炭酸ガス濃度(ETCO<sub>2</sub>)や中脳温、パルスオキシメータで測定した経皮的酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)の変化も同時に記録した。抜管後は上記のバイタルサインズに加えて呼吸抑制がないかどうかを呼吸数とその大きさを観察し、痛みの程度(痛み顔スコアを使用)、悪心、嘔吐、搔痒感、便秘その他考えられるすべての副作用発現の有無とその程度(Grade 1-5)を調べた。術後15時間まで以上の観察を経時的に行い、翌日または退院時にフォローアップを行った。

### 3. 研究結果

6名の小児が対象症例として選択された。45週以上2歳未満5例、2歳以上6歳以下1例であり、施行された手術は膈ヘルニア根治術1例、鼠径ヘルニア根治術5例であった。

血行動態について分担検討した。外科手術時に、血圧と脈拍同時に20%の変動を起こした症例はなく(1例に血圧のみ上昇)、特別な治療を必要とした症例はなかった。クエン酸フェンタニルの投与後は全例で安定した血行動態保持でき、おおむね有効と判断された。

### 4. 考察

6例を経験した範囲内では、安定した血行動態が得られ、優れた鎮痛効果があり大きな合併症もなく安全で有効と判断された。