

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) 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、海外で承認されたまた教科書的に一般的に推奨されている範囲内の用法・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、安全性について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。

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。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。

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困難だった場合、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困難だった場合、抜管後安定した状態での調査）

用法用量：本治験では気管内挿管後の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）に治験薬として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 μ g/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クエン酸フェンタニルとして0.04-0.3ml/kg（フェンタニルとして2-15 μ g/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クエン酸フェンタニルとして0.02-0.2ml/kg（フェンタニルとして1-10 μ g/kg）（5分以内での分割投与は可：一回の投与量はクエン酸フェンタニルとして0.02-0.06ml/kg（フェンタニルとして1-3 μ g/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)をブドウ糖液などで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、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、外科・処置侵襲開始後20分以内の最大収縮期血圧、脈拍数(心拍数)の変動率からの判定

安全性の評価項目：治験薬投与開始後から術後15時間までに発現した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)。また、治験薬投与開始後から最終観察日(フォローアップ)までに発現した亜急性の有害事象(肝機能障害、腎機能障害を明らかに疑わせる所見など)。

[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) 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) 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：全体で120症例

- 1) 受胎後週数^{*}45週未満：全体で24症例
- 2) 受胎後週数^{*}45週以上、2歳以下(3歳未満)：全体で48症例
- 3) 3歳以上6歳以下(7歳未満)：全体で48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：

全体で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

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、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症例のうち、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：代諾者（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。

[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. 高度な肝機能障害、又は腎機能障害のある患者
9. 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
10. リトナビル投与を受けている、あるいは受けていた患者
11. 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
12. 本治験に参加したことのある患者
13. 心理的、家庭的、社会的要因などにより治験責任医師又は治験分担医師（以下「治験責任医師等」という）が治験への参加が不適切であると判断した患者
14. その他、治験責任医師等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. 術後の経過観察ができないため
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できないため
4. 術前からの麻薬の影響により、治験中の適切な評価ができないため。
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できないため。
7. 有害事象との鑑別ができなくなるため
8. 被験者に対する安全性を考慮の上、本剤の有効性、安全性を適性に評価するため
9. 過敏反応の再発の可能性があるため
10. 薬物相互作用を起こすことが知られているため
- 11-14. 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

	術前	術中	術後	
			抜管後次の日の診察まで/ 手術室出室後次の日の診察まで	最終観察日 (フォローアップ)
診察	●	○	●	●
同意取得	●	—	—	—
選択・除外基準確認	●	—	—	—
被験者背景の確認	●	—	—	—
登録	●	—	—	—
治験薬投与	—	●	—	—
併用薬・併用療法の確認	●	●	●	●
収縮期血圧	●	●	●	●
脈拍数（心拍数）	●	●	●	●
心電図	—	●	—	—
SpO ₂	—	●	—/●	—
ETCO ₂	—	●	—	—
体温	●	●	—	●
呼吸数	●	—	●/—	●
自覚症状・他覚所見	●	●	●	●
臨床検査	血液学的検査	○	—	○
	血液生化学検査	○	—	○
	尿検査	○	—	○
血中薬物濃度測定用採血 (クエン酸フェンタニル初回投与後 1~1.5hr)	—	◇	—	—

「術前」は手術室に入る前まで、「術中」は手術室に滞在している期間、「術後」は手術室を退出した時点以降とする。

●：必須実施事項、○：必要に応じて実施

◇：代諾者（保護者）の同意のもと、可能な限り実施

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（ただし低出生体重児などで術後すぐの抜管が困難だった場合、抜管後安定した時点）

5.1.2 被験者の登録手順

治験責任医師等は、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（株式会社モスインス

ティテュート) 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、代諾者(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(受胎後週数 45 週未満の児は手術前 2 日以内のデータ、受胎後週数 45 週以上の児は手術前 7 日以内のデータ)、生後 180 日までの児については 1) 在胎週数、2) 妊娠末期(28 週 0 日以降)の母体の状況(合併症、投薬の有無)、3) 出生時のアプガースコア
- ・ 併用薬、併用療法
- ・ 手術手技名
- ・ 他の合併疾患(疾患名、発現時期)
- ・ 既往歴(原疾患と関連する疾病、気管支喘息、アレルギー、熱性痙攣、てんかん、染色体異常、先天異常、その他麻酔時のリスクを引き起こす又は増大させるような疾患、手術・入院歴)
- ・ 自他覚所見
- ・ 収縮期血圧(臥位)、脈拍数(心拍数)、呼吸数、体温(腋窩、鼓膜、直腸、咽頭、食道のいずれか)
- ・ 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(原則として測定する):
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(原則として測定する):
AST、ALT、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、CRP(CRP のみ 7 日以内で最近に治験実施施設で行われた検査結果)
 - ・ 測定していれば尿検査:
タンパク、糖、ウロビリノーゲン

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、脈拍数(心拍数)、体温の異常、及び呼吸抑制の有無(呼吸抑制があった場合それに対する処置と転帰等を記載)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）、体温（直腸、咽頭、食道のいずれか）、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。また、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。心電図はモニター上で観察し、異常があれば記録する。

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・脈拍数（心拍数）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・処置侵襲の前の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・処置侵襲の後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の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）、体温（直腸、咽頭、食道のいずれか）、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・処置侵襲の後も5分（5分±1分）間隔で、最初の外科・処置侵襲開始後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）、体温（直腸、咽頭、食道のいずれか）、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、これらに係わらず、SpO₂が90%以下へ低下するエピソードがあった際には、その時間、それに対する処置と転帰について記載する。心電図はモニター上で観察し、異常があれば記録する。

術後すぐに抜管が可能であった場合は d)、e)、f) (抜管が困難だった場合は 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）、抜管後の1) 十分な自発呼吸の有無、2) チアノーゼの有無、3) 咽頭反射などの合目的な反射の有無

呼吸抑制の有無（呼吸抑制があった場合それに対する処置と転帰等を記載）、投与された薬剤

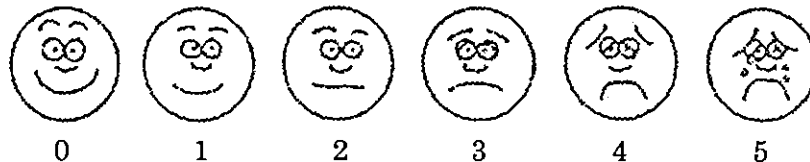
e) 抜管後次の日の診察まで

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、前のチェック時間以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処置と転帰等を記載）、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に使用した薬剤の種類と投与量、投与時刻
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）、前のチェック時間以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処置と転帰等を記載）、悪心、嘔吐、掻痒、排尿、排便の有無（悪心は有りか無しか、嘔吐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（術後3日～14日）のフォローアップ

悪心・嘔吐（程度）、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）、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

フォローアップ時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（収縮期血圧、脈拍数（心拍数）、呼吸数、体温（腋窩、鼓膜、直腸、咽頭、食道のいずれか））

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）

血液学的検査（できる限り測定する）：

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（できる限り測定する）：

AST、ALT、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、CRP

術後に測定していれば尿検査：

タンパク、糖、ウロビリノーゲン

術後すぐ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) 手術室出室後次の日の診察まで

術後すぐに抜管できなかった理由を以下から選択する。

- 1) 被験者の呼吸中枢の未熟性
- 2) クエン酸フェンタニルの影響

- 3) その他の薬剤の影響 (コメントを記載)
- 4) 被験者の病態の影響 (コメントを記載)
- 5) その他 (コメント記載)

手術室を出室した時刻 (最終クエン酸フェンタニル投与からの時間も)

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)、前のチェック時間以降の SpO₂ の 90% 以下への低下エピソードの有無 (あった場合その対応と転帰)、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に使用した薬剤の種類と投与量、投与時刻

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)、前のチェック時間以降の SpO₂ の 90% 以下への低下エピソードの有無とその対応・転帰 (抜管している場合は呼吸抑制の有無とその対応・転帰)、抜管していれば呼吸数、悪心、嘔吐、掻痒、排尿、排便の有無 (悪心は有りか無しか、嘔吐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、抜管した時刻、抜管後の 1) 十分な自発呼吸の有無、2) チアノーゼの有無、3) 咽頭反射などの合目的な反射の有無、4) 呼吸抑制の有無 (呼吸抑制があった場合それに対する処置と転帰等を記載)、5) その他有害事象の有無

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 (原則として抜管の翌日) でのフォローアップ

悪心・嘔吐 (程度)、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)、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

フォローアップ時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 (収縮期血圧、脈拍数 (心拍数)、呼吸数、体温 (腋窩、鼓膜、直腸、咽頭、食道のいずれか))

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)

血液学的検査 (できる限り測定する):

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 (できる限り測定する):

AST、ALT、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、CRP

術後に測定していれば尿検査:

タンパク、糖、ウロビリノーゲン

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
- ・血液生化学検査：AST、ALT、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、CRP
- ・尿検査：タンパク、糖、ウロビリノーゲン

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分で次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異なる上下肢（例：左上肢からフェンタニルが投与されている場合、左上肢以外）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・動脈ラインとする。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、全体で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。

6. 治験方法

6.1 治験方法

6.1.1 術前の脱水補正

術前の経口中止などで脱水状態にあるので適切な脱水補正を行っておく。

6.1.2 クエン酸フェンタニルの投与量、投与方法

初回投与

本治験における初回投与は、気管内挿管後の最初のクエン酸フェンタニル投与と規定し、導入時の気管内挿管前のクエン酸フェンタニル投与は初回投与とはしない。

1) 投与量

クエン酸フェンタニルは、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 μ 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0.04-0.3ml/kg（フェンタニルとして2-15 μ g/kg）を投与する。

2) 投与方法

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）をブドウ糖液などで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。

各施設における希釈、投与方法はこれまで施設で行われてきた方法で統一し、その記録を残しておくこととする。

追加投与

医師の裁量により行い、その根拠（1.血圧の変化、2.脈拍数（心拍数）の変化、3.体動又は自発呼吸の発現、4.より強い外科・処置侵襲前で麻酔投与を要する、5.その他：内容を記載）を記載する。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。

1) 投与量

1度の追加投与における投与量はクエン酸フェンタニルとして0.02-0.2ml/kg（フェンタニルとして1-10 μ g/kg）とする。ただし、5分以内での分割投与は可とする。1回あたりの投与量はクエン酸フェンタニルとして0.02-0.06ml/kg（フェンタニルとして1-3 μ g/kg）が推奨される。

2) 投与方法

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）をブドウ糖液などで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。

各施設における希釈、投与方法は初回投与時と同様とし、これまで施設で行われてきた方法で統一し、その記録を残しておくこととする。

[設定根拠]

米国における小児に対する承認用量は、総投与量でフェンタニルとして2 μ g/kg-50 μ g/kgと幅があるが、2歳から12歳の小児に対する1回投与量はフェンタニルとして2-3 μ g/kgが推奨されている²⁾。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はフェンタニルとして3-5 μ g/kg、追加投与量はフェンタニルとして1 μ g/kg、また人工換気時は初回投与量はフェンタニルとして15 μ g/kg、追加投与量はフェンタニルとして1-3 μ g/kgとされている¹⁾。これらの承認された用法・用量及び日本麻酔学会により作成された麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドライン⁶⁾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。

6.1.3 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0.01mg/kg（最大量0.5mg）を静脈内投与する。

6.1.4 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保する。末梢静脈ルートよりベクロニウム（又はパンクロニウム）0.1-0.2mg/kgと場合により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 μ g/kg）を投与し、気管内挿管を行う。

すでに静脈ルートが確保されている場合

チアミラールナトリウム 4・5mg/kg あるいはプロポフォール 2mg/kg (1分かけて) と場合により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 μ g/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) 0.1-0.2mg/kg で筋弛緩を得、気管内挿管を行う。

6.1.5 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 FiO₂の細かい調節が必要な症例では酸素+空気で適切な FiO₂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クエン酸フェンタニルとして 0.04-0.3ml/kg (フェンタニルとして 2-15 μ g/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脈拍数 (心拍数) 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として 0.02-0.2ml/kg (フェンタニルとして 1-10 μ g/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、筋弛緩の状況を慎重に観察しながら 0.1mg/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 μ g/kg/min から開始し、10 分後までに 100 μ g/kg/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クエン酸フェンタニルとして 0.04-0.3ml/kg (フェンタニルとして 2-15 μ g/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脈拍数 (心拍数) 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として 0.02-0.2ml/kg (フェンタニルとして 1-10 μ g/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、筋弛緩の状況を慎重に観察しながら 0.1mg/kg ずつ追加投与する。

6.1.6 術中補液・失血量の補正

術中補液はクリスタロイド 10 ml/kg/hr 程度 (5~15 ml/kg/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 20ml/kg を超えた場合、あるいは Hb 8g/dl 以下になる場合、血液製剤の使用にあたって⁸⁾に従って、輸血又は血液製剤の投与を行う。

6.1.7 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（例：左上肢からフェンタニルが投与されている場合、左上肢以外）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・動脈ラインとする。

6.1.8 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、明らかに投与量変更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、投与量変更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（有効性、安全性の評価が困難となる）、リトナビル（CYP3A4 阻害薬）、及びエピネフリン（脈拍数（心拍数）、血圧に影響する可能性がある）は局所投与も含めて併用禁止とする。また、局所麻酔はクエン酸フェンタニル初回投与後の最初の外科・処置侵襲後 20 分まで使用しない。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、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、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、術前に投与していれば術前と同じ用量を用いる。手術中に、明らかに投与量変更、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、投与量変更／開始せざるを得なかった根拠を記載することとする。クエン酸フェンタニルの初回投与前 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。

抜管後は NSAIDs、アセトアミノフェン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等をして呼吸抑制が強い場合、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

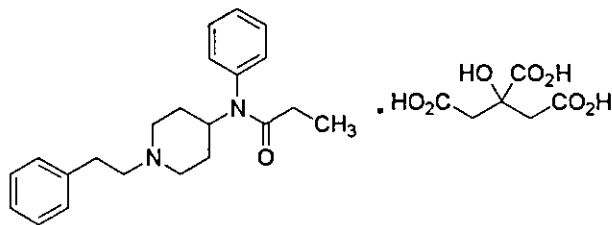
7.2 化学式等

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

分子式： $C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_6H_8O_7$

分子量：528.59

構造式：



7.3 治験薬

含量・剤型：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) を含有する注射剤 (1 アンプル=2 ml)。

治験薬名：CS-1401E

治験薬提供者：三共株式会社

治験薬ロット番号、有効期限は「治験薬管理手順書」を参照。

7.4 包装

10 アンプルごとに箱に納める。外箱には「治験用」と記入し、治験薬名、治験薬ロット番号、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入したラベルを表示する。

7.5 管理・保管

7.5.1 納品・管理・回収

治験薬提供者は、自ら治験を実施する者が承認書を受領後、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、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) 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)、2) の一方あるいは両方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、外科・処置侵襲開始後 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外科・処置侵襲開始前の収縮期血圧平均値からの最大変動率が小数点以下切り捨てで+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、外科・処置侵襲開始後 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外科・処置侵襲開始前の脈拍数（心拍数）平均値からの最大変動率が小数点以下切り捨てで+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、外科・処置侵襲開始後 20 分以内の最大収縮期血圧、脈拍数（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、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し、その根拠（1.血圧が安定（有効の場合）、2.脈拍数（心拍数）が安定（有効の場合）、3.その他）を記録する。

8.1.2 薬物濃度の測定

血漿中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、疾患等
 - 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 15 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、最終観察日（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（共通毒性規準）日本語訳 JCOG 版（第 2 版）^{9,10}を参考として行う。

麻酔導入時のクエン酸フェンタニル投与後の安全性の総合評価は、医師の判断によって行い、その評価の根拠について記載する。また、治験薬投与開始後から最終観察日（フォローアップ）までを通してのクエン酸フェンタニルの安全性の総合評価は、1) 安全性に問題なし、2) やや安全性に問題あり、3) 安全性に重大な問題ありのいずれかとし、その判定の根拠について記載する。

悪心・嘔吐：

Grade 0：なし

Grade 1：悪心

Grade 2：嘔吐がある

Grade 3：嘔吐があり、静注による補整を要する

Grade 4：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

掻痒：

評価不能

Grade 0：なし

Grade 1：軽度又は限局性、自然に又は局所療法によっておさまる

Grade 2：強度又は広範、自然に又は全身療法によっておさまる

Grade 3：強度又は広範、治療に拘わらずおさまらない

Grade 4：－

発赤：

Grade 0：なし

Grade 1：軽度又は限局性、自然に又は局所療法によっておさまる

Grade 2：強度又は広範、自然に又は全身療法によっておさまる

Grade 3：強度又は広範、治療に拘わらずおさまらない

Grade 4：－

便秘：

評価不能

Grade 0：なし

Grade 1：便軟化剤又は食事の工夫を要する

- Grade 2 : 緩下剤投与又は食事の中止を要する
- Grade 3 : 摘便又は浣腸を要する頑固な便秘
- Grade 4 : 腸閉塞又は中毒性巨大結腸症

呼吸抑制 :

- Grade 0 : なし又は予防的に酸素投与、肩枕など
- Grade 1 : 時々SpO₂の90%以下への低下がみられるが、特別な治療の必要なし
- Grade 2 : SpO₂の90%以下への低下がみられ治療的な持続的酸素投与、気道確保、エアウェイ（受胎後週数45週未満の時ではnasal CPAPも）又は用手換気を要する
- Grade 3 : 挿管・人工呼吸補助又は薬剤（ナロキソン等）の投与を要する
- Grade 4 : 回復したが後遺症あり又は死亡

挿管時の SpO₂ の 90% 以下への低下 :

- Grade 0 : SpO₂ の 90% 以下への低下なし
- Grade 1 : 短期間（5 秒程度以下）の SpO₂ 90% 以下への低下があるが処置を要さない
- Grade 2 : 5 秒程度以上の SpO₂ 90% 以下への低下があり酸素濃度を上げる等換気条件の変更を要する
- Grade 3 : 換気条件の変更にも係わらず 30 秒以上の SpO₂ の 90% 以下への低下がある
- Grade 4 : 生命を脅かす SpO₂ の低下

収縮期血圧と脈拍数（心拍数）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。

- Grade 0 : 15%未満の変化
- Grade 1 : 治療を要さない変化（15%以上の変化）
- Grade 2 : 25%以上の低下、生理機能に影響しない。
- Grade 3 : 治療を要する低下
- Grade 4 : 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。

- Grade 0 : 15%未満の変化

- Grade 1 : 治療を要さない変化 (15%以上の変化)
- Grade 2 : 25%以上の低下、生理機能に影響しない。
- Grade 3 : 治療を要する低下
- Grade 4 : 生命を脅かす脈拍数 (心拍数) 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。

- Grade 0 : 15%未満の変化
- Grade 1 : 治療を要さない変化 (15%以上の変化)
- Grade 2 : 40%以上の上昇、生理機能に影響しない。
- Grade 3 : 治療を要する上昇
- Grade 4 : 生命を脅かす血圧上昇

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。

- Grade 0 : 15%未満の変化
- Grade 1 : 治療を要さない変化 (15%以上の変化)
- Grade 2 : 40%以上の上昇、生理機能に影響しない。
- Grade 3 : 治療を要する上昇
- Grade 4 : 生命を脅かす脈拍数 (心拍数) 上昇

心電図変化 :

NCI-CTCのグレードで行う (日本語訳 p7)。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、鼓膜、直腸、咽頭、食道のいずれかで、挿管後外科・処置侵襲前・後は直腸、咽頭、食道のいずれかで測定した体温を記録する。また、フォローアップ時は腋窩、鼓膜、直腸、咽頭、食道のいずれかで記録する。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、治験責任医師等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

- ・血液生化学検査：AST、ALT、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、CRP
- ・尿検査：タンパク、糖、ウロビリノーゲン

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 Grade 1、中等度が Grade 2、重度が Grade 3、生命を脅かす重度が Grade 4 に対応するものとする。収縮期血圧と脈拍数（心拍数）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。Grade 3 以上であるのに中等症以下、Grade 2 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、測定値が参考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 7)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)