

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>註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、傾眠

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

頻度不明又は1%以上

掻痒

7. 皮膚

0.1%未満

蕁麻疹

8. その他

頻度不明又は1%以上

悪心・嘔吐<sup>註2</sup>、発汗<sup>註2</sup>

9. 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、口渇

10. 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調査を行うこととし、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、さらなる追跡調査は不要と判断した場合、又は被験者が拒否した場合は、追跡調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

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、以下のいずれかに該当するものとする。

- 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、追跡調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

また、予測可能性について、当該症例等の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が被験薬の治験薬概要書（ただし、すでに各治験責任医師及び規制当局へ報告した副作用を含む）から予測できないものを未知、予測できるものを既知とする。

規制当局への副作用報告と報告期限は薬事法施行規則第 66 条の 7 に規定され、以下の通りである。なお報告期限の起算日は、当該事象の発現を自ら治験を実施する者が知った日を 0 日とする。

- 1) 報告期限 7 日：死亡あるいは死亡につながるおそれのあるもので、未知の場合
- 2) 報告期限 15 日：死亡あるいは死亡につながるおそれのあるもので、既知の場合  
死亡あるいは死亡につながるおそれのあるもの以外の重篤で、未知の場合

### 9.2.3 重篤な有害事象の報告手順

1. 治験薬投与中の被験者において何らかの有害事象が発現した場合、治験責任医師等はまず被験者の治療・安全を確保するとともに、発現事象について以下の項目を判断する。有害事象が複数発現した場合には事象毎に判断する。

- 1) 被疑薬の特定

- 2) 発現事象の重篤性
  - 3) 重篤な場合、治験薬との因果関係の有無
  - 4) 予測可能性
2. 1において、治験責任医師等が重篤と判断した事象について、治験責任医師は重篤な有害事象報告書（以下「有害事象報告書」という）を作成し、因果関係に係わらず、可能な限り速やかに医療機関の長に報告するとともに、当該事象が薬事法施行規則第66条の7に規定される報告対象かどうかを判断した結果及び有害事象報告書を治験調整医師及び治験薬提供者にFaxにて報告する。
3. 治験調整医師は治験責任医師より報告を受けた重篤な有害事象について、薬事法施行規則第66条の7に規定される報告対象に該当するかどうかを確認し、その情報をすべての医療機関の治験責任医師に伝達し、医学的評価について協議する。報告対象に該当すると判断した場合、治験薬副作用・感染症報告書（平成16年3月30日付薬食発第0330001号厚生労働省医薬食品局長通知「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告について」別紙様式第7及び第8、以下「様式第7及び第8」という）を作成する。更に、副作用報告を行うすべての治験責任医師について、様式第7及び第8を作成し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という）に持参あるいは郵送する。総合機構より返送された整理票を様式第7及び第8の控とともに保存する。
4. 治験責任医師等は、追加情報を入手した場合、医療機関の長、治験薬提供者及び治験調整医師に追加報告を行う。治験調整医師は追加情報を他の医療機関の治験責任医師に伝達するとともに、追加情報が副作用報告の追加報告又は取り下げ報告あるいは新たに報告対象であると判断した場合には、前項に準ずる。

## 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）。更に必要に応じて追跡調査を実施し、被験者の安全性を確認する。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)

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、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、年齢群別に要約統計量として、測定例数、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、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)、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

#### [主要評価項目の設定根拠]

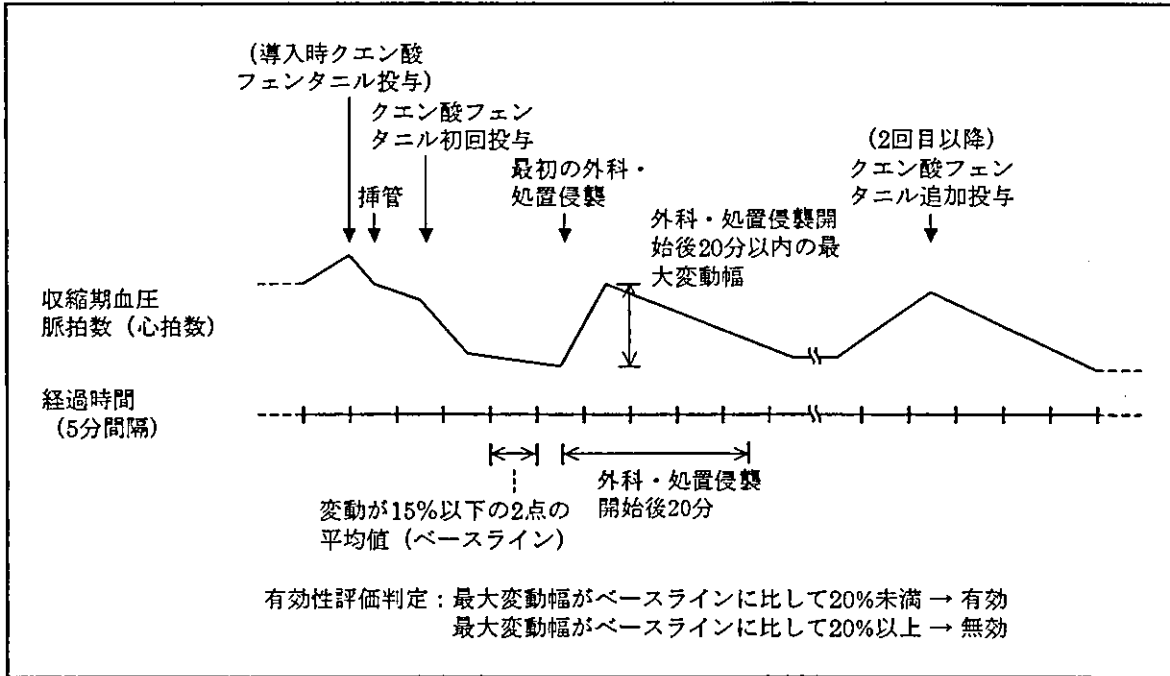
鎮痛薬の効果判定は、その患者の年齢（週数・月齢）によって基準が異なり、一意に定義することは現実的でない。そこで実際の医療現場に即し、主要評価項目については医師の総合判定による有効率とした。なお、医師の判定にあたっては、外科・処置侵襲開始後 20 分以内の最大収縮期血圧並びに最大脈拍数（心拍数）を考慮した上で総合的に判定するものとし、医師の総合判定の妥当性・客観性については副次的に検討を行うものとする。なお、「有効」判定へのガイドラインは、Yaster の報告<sup>11)</sup>に基づき、臨床現場で妥当性についてパイロット的に検討した上で作成した。

#### 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、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、変動率が小数点以下切り捨てで +20%未満の場合を有効、小数点以下切り捨てで +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後に 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)



$$\text{収縮期血圧による有効率 (\%)} = \frac{\text{クエン酸フェンタニル初回投与後の収縮期血圧平均値からの最大変動率が切り捨て+20\%未満の症例数}}{\text{クエン酸フェンタニル初回投与後に 5±1 分間隔で隣接する時点の収縮血圧の変動率が切り捨て±15\%以内となった症例数}} \times 100$$

クエン酸フェンタニル初回投与後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後に 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

- 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、小数点以下切り捨てで+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後に 5±1 分間隔で隣接する 2 時点の脈拍数 (心拍数) の変動が小数点以下切り捨てで±15%以内となった症例を有

効率の分母とする。

$$\text{脈拍数（心拍数）} \\ \text{よる有効率（\%）} = \frac{\text{クエン酸フェンタニル初回投与後の脈拍数（心拍数）} \\ \text{平均値からの最大変動率が切り捨て+20\%未} \\ \text{満の症例数}}{\text{クエン酸フェンタニル初回投与後に } 5 \pm 1 \text{ 分間隔} \\ \text{で隣接する時点の脈拍数（心拍数）の変動率が切} \\ \text{り捨て } \pm 15\% \text{ 以内となった症例数}} \times 100$$

クエン酸フェンタニル初回投与後の脈拍数（心拍数）平均値：

挿管後、クエン酸フェンタニル初回投与後に 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) クエン酸フェンタニル追加投与に関して、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、年齢（週数・月齢）で大別された参考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

中間解析は予定していない。

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。

### 11.3 目標症例数

以下に示す各年齢群を合わせて全体で 120 症例とする。

- 1) 受胎後週数 45 週未満の症例：全体で 24 症例
- 2) 受胎後週数 45 週以上、2 歳以下（3 歳未満）の症例：全体で 48 症例
- 3) 3 歳以上 6 歳以下（7 歳未満）の症例：全体で 48 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すで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 120 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 48 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 24 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 6 歳以下 (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) 72 症例と 3 歳以上 48 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

株式会社モスインスティテュートは、あらかじめ定めた「データマネジメントに関する手順書」に従ってデータマネジメント業務を実施する。

### 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 (各委員の業務資格及び所属を含む)、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、自ら治験を実施する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自ら治験を実施する者と協議する。

- 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、又は臨床試験の試験成績書に関する資料が添付されないことを決定した旨の通知を受けた場合にはその通知を受けた日)
- 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、自ら治験を実施する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自ら治験を実施する者と協議する。記録の保存に際してはそれぞれの記録毎に保存責任者を定めて保存する。

医療機関の長又は記録の保存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、

又は臨床試験の試験成績書に関する資料が添付されないことを決定した旨の通知を受けた場合にはその通知を受けたから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 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。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のいずれか遅い日

(開発を中止した場合は開発中止が決定された日又は臨床試験の試験成績書に関する資料が添付されないことを決定した旨の通知を受けた場合にはその通知を受けた日から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、「症例報告書の作成、変更及び修正の手引き」に従って症例報告書を作成する。なお、本治験では電子的に症例報告書を作成するシステム(EDC: Electronic Data Capturing)を用いる。

## 13. 直接閲覧

### 13.1 直接閲覧の受け入れ

医療機関の長、治験責任医師等、治験薬管理者、記録保存責任者、治験事務局等は、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。

- 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) 被験者識別コード一覧表
- 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。

自ら治験を実施する者及びモニタリング担当者は、治験開始前に治験分担医師等に対して、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。

品質管理担当者は、症例報告書の内容を点検し、あらかじめ定められた範囲での不整合、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、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、代諾者（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。なお、本治験は同意取得時で 6 歳以下を対象とし、「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に関する質疑応答集（Q&A）について」（事務連絡、平成 13 年 6 月 22 日）上ではアセント取得を行う必要はないとされているため、アセント取得は行わないこととする。

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、代諾者（保護者）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) 予期される臨床上の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（保護者）は、被験者の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（保護者）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（保護者）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（保護者）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、更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、治験責任医師等は、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並びに治験薬提供者が承認申請する場合も同様に機密保護に配慮する。

#### 15.5 治験の中止

##### 15.5.1 治験全体中止又は中断

自ら治験を実施する者は、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、他の自ら治験を実施する者とも協議の上、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。

### 15.5.2 実施医療機関での中止又は中断

自ら治験を実施する者は、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) 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 GCP 省令又は治験実施計画書の不遵守が発見された場合

## 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、当該健康被害が治験薬の適正使用により生じ、治験薬との因果関係があると治験責任医師等が判断した場合、治験責任医師はその補償費用を負担する。なお、健康被害が被験者又はその代諾者（保護者）の故意又は重大な過失によるものと判断した場合には、補償の対象外となる場合がある。

治験責任医師及び実施医療機関は、被験者の健康被害に対する補償措置として保険への加入等の必要な措置を講ずることとする。なお、補償措置の一部として加入する保険に関しては治験責任医師又は実施医療機関と社団法人日本医師会治験促進センターとの契約の上で、治験責任医師等は社団法人日本医師会治験促進センターが保険契約者となる保険の被保険者となる。

### 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、治験責任医師、実施医療機関及び社団法人日本医師会治験促進センターが事前に協議し、IRB の承認を得る。また、予定される治験費用については、治験推進研究事業「医師主導型治験の実施に関する研究 [小児]」等によって助成される。

## 17. 公表に関する取り決め

本治験で得られた情報は、他の自ら治験を実施する者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

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、自ら治験を実施する者は治験実施計画書を変更し、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 治験組織

#### 18.2.1 自ら治験を実施する者（治験責任医師）

大阪府立母子保健総合医療センター 麻酔科 部長 木内 恵子  
〒594-1101 大阪府和泉市室堂町 840  
TEL : 0725-56-1220 FAX : 0725-56-5682

北里大学病院 麻酔科 助教授 岡本 浩嗣  
〒228-8555 神奈川県相模原市北里 1-15-1  
TEL : 042-778-8111 FAX : 042-778-9371

神戸大学医学部附属病院 麻酔科 教授 尾原 秀史  
〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-2  
TEL : 078-382-5111 FAX : 078-382-6189

国立成育医療センター 手術集中治療部 部長 宮坂 勝之  
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1  
TEL : 03-3416-0181 FAX : 03-3416-2222

東京大学医学部附属病院 麻酔科 助手 金 信秀  
〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1  
TEL : 03-3815-5411 FAX : 03-5800-8938

独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター 小児科 医員 國井 陽子  
〒701-1192 岡山県岡山市田益 1711-1  
TEL : 086-294-9911 FAX : 086-294-9255

#### 18.2.2 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  
国立成育医療センター 総合診療部 土田 尚  
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1  
TEL : 03-3416-0181 FAX : 03-3417-5691

[役割]

治験実施計画書等の内容の細目についての多施設間の調整、開発業務受託機関との契約業務、治験計画届の届出、厚生労働大臣への副作用等報告の業務、治験中に生じた治験実施計画書の解釈上の疑義の調整、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。

### 18.2.3 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)

### 18.2.4 統計解析責任者

東京大学大学院医学系研究科生物統計学/疫学・予防保健学 教授 大橋 靖雄  
〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1  
TEL : 03-5841-3518 FAX : 03-3814-2779

### 18.2.5 CS-1401E 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、土田 尚、齊藤 秀和、鈴木 健夫  
〒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 : 03-3416-0181 (内線 5373、7063 あるいは院外呼出)  
国立成育医療センター 総合診療部 土田 尚  
TEL : 03-3416-0181 (院内あるいは院外呼出)

[役割]

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

### 18.2.6 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 院一  
担当者：臨床開発部 森田 耕平  
TEL : 03-5740-3416 FAX : 03-5740-3604  
安全性情報連絡先  
三共株式会社 安全性情報部 ADR事務局  
TEL : 03-5740-3436 FAX : 03-5740-3635



## 18.2.7 開発業務受託機関（CRO）

### 18.2.7.1 統計解析

スタットコム株式会社 統計解析部

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-9-5 お茶の水小柳出ビル 3F

TEL：03-5840-7729 FAX：03-5840-7769

統計解析担当者：吉永 陽子

### 18.2.7.2 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：加藤 晋

[役割]

- ・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

### 18.2.7.3 モニタリング

株式会社ハイテック・エイチシーアール

〒163-0806 東京都新宿区西新宿 2-4-1 新宿 NS ビル 6F

TEL：03-5324-8296 FAX：03-5324-5259

モニター

担当責任者：八木澤 尚正

担当者：風戸 知子、角舘 京子、岡部 利英子

モニター連絡先

株式会社ハイテック・エイチシーアール 東京開発センター

〒124-0024 東京都葛飾区新小岩 1-18-6 エクシード新小岩 302

TEL：03-3656-5229 FAX：03-3656-5229

緊急連絡先：八木澤 尚正

TEL：090-3342-4304（携帯電話）

[役割]

モニタリング業務を行う。

### 18.2.7.4 監査

シミック株式会社

〒141-0031 東京都品川区西五反田 2-8-1 五反田ファーストビル

TEL：03-5745-7045 FAX：03-5745-7095

監査責任者：鈴木 徳昭

[役割]

監査業務を行う。

#### 18.2.7.5 メディカルライティング

シミック株式会社

〒141-0031 東京都品川区西五反田 2-8-1 五反田ファーストビル

TEL : 03-5719-6466 FAX : 03-5435-8513

担当責任者：根本 由美子

[役割]

- ・ 治験計画届（案）の作成
- ・ 治験総括報告書（案）の作成

#### 18.2.7.6 副作用報告書作成

NPO 日本医薬品安全性研究ユニット

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 お茶の水ビル 4F

TEL : 03-5297-5860 FAX : 03-5297-5890

担当責任者：久保田 潔

[役割]

副作用・感染症症例報告書等の作成支援

#### 18.2.7.7 その他

社団法人日本医師会 治験促進センター長 寺岡 暉

〒113-0021 東京都文京区本駒込 2-28-8 文京グリーンコート 17F

TEL : 03-5319-3781 FAX : 03-5319-3790

[役割]

- ・ 研究費の交付
- ・ 賠償補償保険
- ・ 副作用・感染症症例報告書等の作成支援
- ・ その他医師主導治験の実施に関するアドバイス

#### 18.2.8 検査・測定施設

##### 18.2.8.1 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 : 03-3474-6657 FAX : 03-3474-6650

測定責任者：生物第一部 森本 奈々子

[役割]

血漿中フェンタンニル濃度を測定する。

#### 18.3 治験実施期間

2004年12月～2005年9月

## 19. 引用文献

- 1) フェンタニル (Sublimaze) 英国添付文書 (Janssen-Cilag Ltd)
- 2) フェンタニル (Sublimaze) 米国添付文書 (Janssen-Cilag Ltd)
- 3) American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, Committee on Drugs, Section of Anesthesiology, Section on Surgery, and Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Prevention and management of pain and stress in the neonate. *Pediatrics* 2000;105:454-461
- 4) Cook DR, Davis PJ, Lerman J. Pharmacology of pediatric anesthesia. In: Motoyama EK, Davis PJ, editors. *SMITH'S Anesthesia for Infants and Children*. 6th ed. St.Louis: Mosby; 1996; 170-6.
- 5) Reich A, Beland B, Aken V H. Intravenous narcotics and analgesic agents. In: Bissonnette B, Dalens J B, editors. *Pediatric anesthesia : principles and practice*. New York / Tronto:McGraw-Hill; 2002; 259-65.
- 6) 与五沢 利夫 総責任者. 医薬品等適正使用推進施行事業 -麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン- 改訂第2版. 社団法人 日本麻酔科学会, 2004年5月
- 7) フェンタニル (フェンタネスト) 添付文書 2004年7月改訂 第7版
- 8) 血液製剤調査機構. 血液製剤の使用にあたって 第2版.1999.薬事時報社
- 9) 西條長宏、下山正徳、福田治彦、他：癌と化学療法、第28巻 第13号：1993-2027, 2001.癌と化学療法社
- 10) <http://www.jcog.jp/index.htm> (Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ) ホームページ)
- 11) Yaster M. The dose response of fentanyl in neonatal anesthesia. *Anesthesiol.* 1987;66:433-435.

## 20. 実施医療機関の長の承認書

別途保存する。

## 21. 付録

1. 観察・検査項目及びその時期
2. 臨床検査 参考値一覧
3. 血液製剤の使用にあたって (第2版)
4. NCI-CTC (共通毒性規準) 日本語訳 JCOG 版 (第2版)

## 資料2. 症例報告書 Ver.1.3