

16. 治験に関する相談窓口

この説明を受けた後でも、この治験に関する疑問がある場合は、いつでも下記の相談窓口へお問い合わせください。また、治験期間中だけではなく、治験が終わった後でも、この治験に関連していると思われる良くない症状がでた場合は、直ちに担当医師（下記の治験責任医師又は治験分担医師）へご連絡ください。

①治験責任医師の氏名・連絡先

治験責任医師：宮坂 勝之

所 属：手術・集中治療部

連 絡 先：03-3416-0181（代表）

②治験分担医師の氏名・連絡先

治験分担医師： _____

所 属： _____

連 絡 先：03-3416-0181（代表）

③相談窓口

相談窓口：治験管理室

連絡先：03-3416-0181（代表）

同意書

国立成育医療センター総長 殿

治験課題名：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-

私は、患者「_____」がこの治験に参加するにあたり、この説明文書による説明を受け、十分に理解しましたので、自らの自由意思によりこの治験への参加に同意します。また、その証として以下に署名し、説明文書と同意書の写しを受け取ります。

【代諾者（保護者）署名欄】 同意される本人がご署名ください。また、参加にあたり1名以上の署名が必要となります。

氏名：_____ 続柄：_____

同意日：200__年__月__日

氏名：_____ 続柄：_____

同意日：200__年__月__日

【治験薬（CS-1401E）濃度測定用の採血について】（〇をつけてください。）

治験薬濃度測定用の採血を行うことに（同意する・同意しない）

【負担軽減費振込先】

負担軽減費	希望する・希望しない（〇をつけてください。また、「希望する」の場合は振込先を記載してください。）		
金融機関名	銀行 信用金庫	支店名	支店 出張所
預金種別	普通・当座（〇をつけてください）		
ふりがな			
□座名義			
□座番号			

【説明者署名欄】

担当医師名：_____ 所属：_____

説明日：200__年__月__日

治験協力者名：_____ 所属：_____

説明日：200__年__月__日

同意書

国立成育医療センター総長 殿

治験課題名：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-

私は、患者「_____」がこの治験に参加するにあたり、この説明文書による説明を受け、十分に理解しましたので、自らの自由意思によりこの治験への参加に同意します。また、その証として以下に署名し、説明文書と同意書の写しを受け取ります。

【代諾者（保護者）署名欄】 同意される本人がご署名ください。また、参加にあたり1名以上の署名が必要となります。

氏名：_____ 続柄：_____
 同意日：200__年__月__日

氏名：_____ 続柄：_____
 同意日：200__年__月__日

【治験薬（CS-1401E）濃度測定用の採血について】（〇をつけてください。）
 治験薬濃度測定用の採血を行うことに（同意する・同意しない）

【負担軽減費振込先】

負担軽減費	希望する・希望しない（〇をつけてください。また、「希望する」の場合は振込先を記載してください。）		
金融機関名	銀行 信用金庫	支店名	支店 出張所
預金種別	普通・当座（〇をつけてください）		
ふりがな			
<input type="checkbox"/> 座名義			
<input type="checkbox"/> 座番号			

【説明者署名欄】

担当医師名：_____ 所属：_____
 説明日：200__年__月__日

治験協力者名：_____ 所属：_____
 説明日：200__年__月__日

同意書

国立成育医療センター総長 殿

治験課題名：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-

私は、患者「_____」がこの治験に参加するにあたり、この説明文書による説明を受け、十分に理解しましたので、自らの自由意思によりこの治験への参加に同意します。また、その証として以下に署名し、説明文書と同意書の写しを受け取ります。

【代諾者（保護者）署名欄】 同意される本人がご署名ください。また、参加にあたり1名以上の署名が必要となります。

氏名：_____ 続柄：_____
同意日：200__年__月__日

氏名：_____ 続柄：_____
同意日：200__年__月__日

【治験薬（CS-1401E）濃度測定用の採血について】（〇をつけてください。）
治験薬濃度測定用の採血を行うことに（同意する・同意しない）

【負担軽減費振込先】

負担軽減費	希望する・希望しない（〇をつけてください。また、「希望する」の場合は振込先を記載してください。）		
金融機関名	銀行 信用金庫	支店名	支店 出張所
預金種別	普通・当座（〇をつけてください）		
ふりがな			
□座名義			
□座番号			

【説明者署名欄】

担当医師名：_____ 所属：_____
説明日：200__年__月__日

治験協力者名：_____ 所属：_____
説明日：200__年__月__日

資料4. 統計解析計画書 Ver.1.0

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—
統計解析計画書

Version 1.0

作成日： 年 月 日

作成者

所属： _____

署名： _____

承認日： 年 月 日

統計責任者

所属： _____

署名： _____

承認日： 年 月 日

担当者

所属： _____

署名： _____

目次

1. 作成及び改訂の履歴	3
2. 目的	3
3. 治験の要約	3
4. 略号	7
5. 被験者及びデータの取り扱い	8
6. 中間解析	10
7. 目標被験者数	10
8. 解析方法に関する全般的事項	10
9. 解析に使用するソフトウェア	11
10. 治験対象被験者の要約	12
10.1 被験者の概要	12
10.2 治験実施計画書からの逸脱	12
11. 有効性の評価	13
11.1 解析したデータセット	13
11.2 人口統計学的及び他の基準値の特性	13
11.3 治療の遵守状況の測定	14
11.4 有効性に関する成績及び個別被験者データ一覧表	14
12. 安全性の評価	19
12.1 治験薬が投与された被験者数, 期間及び用量	19
12.2 有害事象	21
12.3 死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象	22
12.4 臨床検査値の評価	23
12.5 バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	24
12.6 安全性の結論	25
13. 考察と全般的結論	25
14. 本文中には含めないが, 引用する表, 図及びグラフ	25
14.1 人口統計学的データ	25
14.2 有効性データ	26
14.3 安全性データ	26
15. 参考文献	27
16. 付録	27
16.1 治験に関する情報	27
16.2 被験者データ一覧表	27
16.3 被験者記録	30
17. 治験実施計画書に記載した解析に関連する事項に対する改変	30

1. 作成及び改訂の履歴

Version	承認日	承認者	改訂理由
1.0	2004年12月6日	スタットコム株式会社 代表取締役 甘利裕邦	初案のため、該当せず

2. 目的

「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－統計解析計画書」（以下、本解析計画書）の目的は、「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－治験実施計画書」（以下、治験実施計画書）に基づき、「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－」（以下、本治験）の統計解析、及び統計解析のためのデータの取り扱いに関する詳細を規定することである。

3. 治験の要約

治験の標題： 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－

開発品目コード： CS-1401E

開発のフェーズ： 第Ⅲ相

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。

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。

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, 手術室入室後 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)

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)

被験者数: 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

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。

主な組み入れ基準:

- 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
- 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

治験薬の投与方法:

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。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 $1-5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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2-15 μ g/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。

追加投与：

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。1度の投与量は1-10 μ g/kgとする。希釈及び投与方法は初回投与時と同様とする。

有効性の評価項目：

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)。

副次評価項目：

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：

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)の発現頻度

治験薬投与開始後からフォローアップまで：

重急性の有害事象(肝機能障害、腎機能障害を明らかに疑わせる所見など)

統計手法：

有効性：

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)を指標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。また、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う。

安全性：

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)については、発現症例の一覧表を作成し、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。

実施医療機関： 多施設共同治験
(大阪府立母子保健総合医療センター，北里大学病院，神戸大学医学部附属病院，国立成育医療センター，東京大学医学部附属病院，独立行政法人国立病院機構岡山医療センター)

治験実施期間： 2004年9月30日～2005年3月31日

自ら治験を実施する者： 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 医局長 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 新生児科 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

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：03-5494-7120（内線 5373） FAX：03-3417-5691

治験スケジュール（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

4. 略号

略号	省略していない表現・定義
ALT	alanine aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)

AST	aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
BUN	blood urea nitrogen (血中尿素窒素)
CPAP	continuous positive airway pressure (持続陽圧呼吸)
CRP	C-reactive protein (C反応性蛋白)
ETCO ₂	end-tidal carbon dioxide (呼気終末炭酸ガス分圧)
GCP	Good Clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施に関する基準) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (厚生省令第 28 号 平成 9 年 3 月 27 日)、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について (薬発第 430 号 平成 9 年 3 月 27 日)、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)、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の施行について (医薬発第 06120001 号 平成 15 年 6 月 12 日)、医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について (薬食審査発第 0722014 号 平成 16 年 7 月 22 日)
IRB	Institutional Review Board (治験審査委員会)
NCI-CTC	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (米国国立がん研究所の共通毒性規準)
NICU	neonatal intensive care unit (新生児集中治療室)
SpO ₂	oxygen saturation of arterial blood measured (動脈血酸素飽和度)

5. 被験者及びデータの取り扱い

(1) 被験者の定義

1) 適格被験者

実施計画書「4.1 選択基準」に合致し、「4.2 除外基準」に抵触しない被験者。

2) 不適格被験者

実施計画書「4.1 選択基準」に合致しない、あるいは「4.2 除外基準」に抵触している被験者。

3) 未投与被験者

治験薬の投与が 1 回も行われなかった被験者。

4) 中止・脱落被験者

実施計画書「10. 中止基準」に従って中止、あるいは脱落した被験者。

5) 逸脱被験者

用法・容量違反、併用薬の規約違反等、治験方法に違反した被験者。

(2) 解析対象集団

1) 有効性

● 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : 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集団。

● 治験実施計画書適合集団 (Per Protocol Set : 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集団。

有効性の主解析については、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頑健性を検討するため、参考としてFASによる解析も同様に行う。

2) 安全性

● 安全性解析対象集団 (Safety Analysis Set : Safety)

治験薬の投与を少なくとも1回以上受けた被験者集団。

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。

(3) 検討に用いる群

新生児群：受胎後週数45週未満の被験者群

乳児群：受胎後週数45週以上、2歳以下（3歳未満）の被験者群

小児群：3歳以上6歳以下（7歳未満）の被験者群

(4) 有害事象

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

臨床的に有意と判断される臨床検査値異常

なお、治験薬との因果関係が、「明らかに関連性あり」、「関連性あり」、「関連性があり得る」に該当する有害事象を、「因果関係を否定できない有害事象」（副作用）として定義する。また、以下のいずれかに該当する有害事象を、「重篤な有害事象」と定義する。

- 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

更に、死亡・その他重篤な有害事象を除き、中止の原因となった有害事象を、「その他の重要な有害事象」と定義する。

有害事象の集計・解析にあたっては、XXXXXXを用いる。

(5) 連続データに対するカテゴリー

被験者背景因子等の連続データに対するカテゴリー区分については、データ固定前に、それぞれの要約等計量、分布を検討して決定する。

(6) 欠測データ及び不採用データの取り扱い

個々の解析項目の詳細に規定のない限り、欠測データに対する補完は行わない。また、データを不採用とする場合には、該当データ及び不採用の理由を一覧にて明らかにする。異常値を解析から除外する場合も同様とする。

6. 中間解析

本治験では実施しない。

治験開始後2ヶ月ごとに、治験への登録被験者数の推移を確認する。

7. 目標被験者数

以下の各年齢群を合わせて、全体で120名を目標被験者数とする。

- 新生児群：24名
- 乳児群：48名
- 小児群：48名

なお、各年齢群を定めるにあたり、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。

8. 解析方法に関する全般的事項

カテゴリーデータについては頻度を集計する。また、連続データについては、要約統計量（測定例数、欠測例数、平均値、標準偏差、最小値、最大値、中央値）を算出する。検定を行う場合の有意水準は両側5%とする。

検定統計量の有効桁は、小数点以下5桁目を切り捨て、小数点以下4桁として結果の考察に用いる。検定において算出されるP値については、切り捨てにより、小数点以下4桁として結果の考察に用いる。また、割合の有効桁は、小数点以下2桁目を四捨五入し、小数点以下1桁として結果の考察に用いる。

9. 解析に使用するソフトウェア

原則として The SAS System (Ver.8 以上) を用いて解析を実施する。解析結果の保存形態、解析に使用するデータセット形式等については、別途作成される統計解析業務の作業手順書に従う。

10. 治験対象被験者の要約

10.1 被験者の概要

10.1.1 被験者の内訳

(1) 解析対象集団

登録例

(2) 解析方法

治験に登録された被験者の内訳（年齢群別被験者数及び総数）を樹形図にて示す。また、登録後、治験薬を投与されなかった被験者の一覧表を、本解析計画書「16.2.1.1 治験薬未投与の被験者」の項で示す。

[内訳に表示する項目]

登録被験者数、治験薬投与・未投与被験者数、治験完了・中止・脱落被験者数それぞれの年齢群別被験者数及び総数

[参照]

16.2.1.1 治験薬未投与の被験者

10.1.2 中止・脱落の理由

(1) 解析対象集団

登録例

(2) 解析方法

中止・脱落被験者について、その理由別頻度を集計する。また、治験薬投与後に中止した被験者の一覧表を本解析計画書「16.2.1.2 治験薬投与後に中止した被験者」の項で示す。

[参照]

16.2.1.2 治験薬投与後に中止した被験者

10.2 治験実施計画書からの逸脱

(1) 解析対象集団

登録例

(2) 解析方法

治験実施計画書から逸脱した被験者数及び登録例に対する割合を逸脱分類別に算出する。逸脱分類は下記に従う。また、逸脱被験者の一覧表を本解析計画書「16.2.2 治験実施計画書から逸脱した被験者」の項で示す。

[逸脱分類]

- a: 組み入れ基準を満たしていないにも関わらず、治験薬を投与された被験者
- b: 治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった被験者
(ただし、被験者の安全性確保のための処置を行った被験者は除く)
- c: 投与方法あるいは投与量違反であった被験者
- d: 併用薬違反であった被験者
- e: 観察・検査違反であった被験者

[参照]

16.2.2 治験実施計画書から逸脱した被験者

11. 有効性の評価

11.1 解析したデータセット

(1) 解析対象集団

登録例

(2) 解析方法

有効性評価における被験者の取り扱いについて、FAS・FAS 対象外被験者数、PPS・PPS 対象外被験者数、被験者の内訳を樹形図にて示す。また、FAS 対象外となった被験者、あるいは PPS 対象外となった被験者については、その除外理由と主要な背景情報を併記した一覧表を、本解析計画書「16.2.3 有効性の解析から除外された被験者」の項で示す。

[参照]

16.2.3 有効性の解析から除外された被験者

11.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

(1) 解析対象集団

FAS 及び PPS

(2) 解析方法

被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性（被験者背景因子）について、カテゴリデータについては頻度を算出し、連続データについては要約統計量を算出する。集計は、それぞれ年齢群別並びに合計に対して行う。連続データに関するカテゴリ分けについては、必要に応じ、データ固定前までに、分布を検討して決定する。また、人口統計学的変数の一覧表を、本解析計画書「16.2.4 人口統計学的データ」の項で示す。

[人口統計学的特性及び他の基準値の特性項目]

カテゴリデータ

性別（男・女）

出生時のアプガースコア（点）

手術の理由となる原疾患・診断名
手術・手技名
その他の合併症（無・有：有の場合はその内訳）
既往歴（無・有：有の場合はその内訳）
薬物治療以外の併用療法（無・有：有の場合はその内訳）
手術3日前から術直前までに使用した薬剤（無・有：有の場合はその内訳）
手術3日前から術直前までに使用した血液製剤・輸血（無・有：有の場合はその内訳）
手術3日前から術直前までに使用した輸液（無・有：有の場合はその内訳）

連続データ

年齢（投与時）
身長（手術前7日以内）
体重（受胎後週数45週未満の場合は手術前2日以内，受胎後45週以上の場合は，手術前7日以内）

11.3 治療の遵守状況の測定

(1) 解析対象集団

FAS

(2) 解析方法

導入期から最終追加投与までの全ての治験薬投与について，被験者ごとに，最初の外科・処置侵襲時を基点とした経過時間，投与量の一覧表を示す。

11.4 有効性に関する成績及び個別被験者データ一覧表

11.4.1 有効性の解析

11.4.1.1 主要評価項目に関する解析

(1) 解析対象集団

PPS，参考としてFAS

(2) 解析方法

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）を元とした医師の総合判定（有効又は無効）による有効率の点推定値，並びに有効率の正確な95%信頼区間を算出する。集計は，年齢群別並びに合計に対して行う。PPSによる結果を主要な有効性の解析結果とするが，参考としてFASを対象とした同様の解析も行い，被験者の取り扱いによる結果の頑健性を検討する。

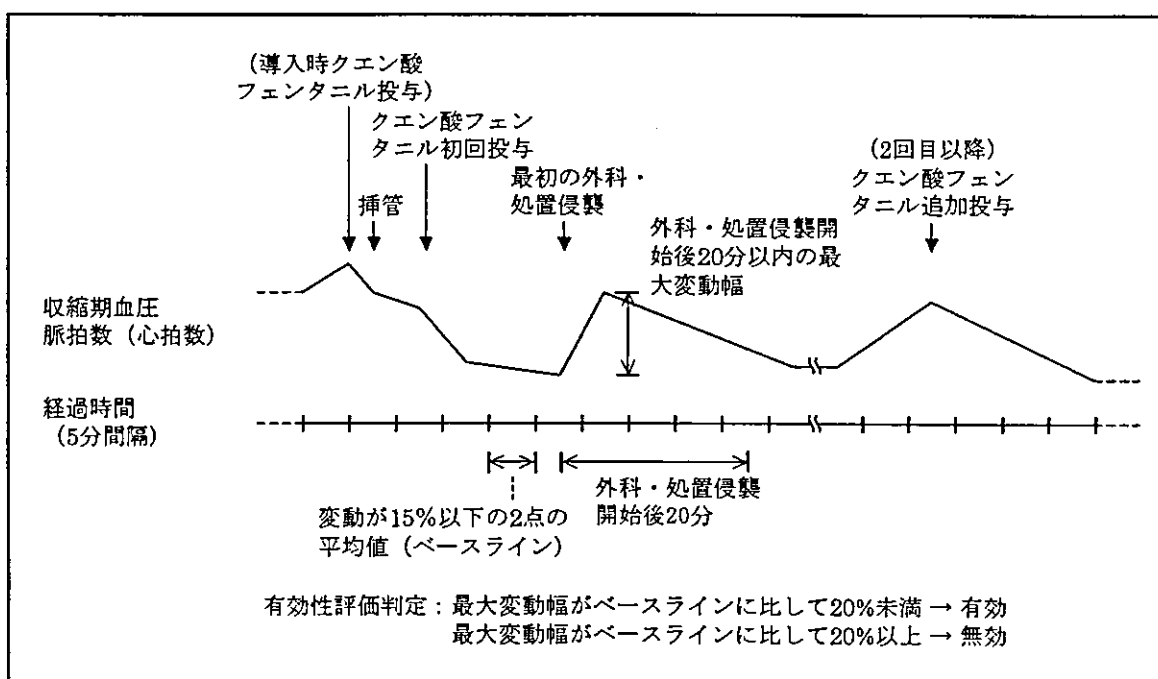
$$\text{医師の総合判定による有効率(\%)} = \frac{\text{医師の総合判定により有効と判定された被験者数}}{\text{医師の総合判定がなされた被験者数 (判定不能被験者数を除く)}} \times 100$$

[参考：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、原則として該当被験者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



11.4.1.2 副次的評価項目に関する解析

11.4.1.2.1 収縮期血圧による有効率

(1) 解析対象集団

PPS, 参考として FAS

(2) 解析方法

治験薬初回投与後における、最初の外科・処置侵襲開始後 20 分以内の収縮期血圧の最大変動率の点推定値、並びに変動率の正確な 95%信頼区間を算出し、年齢群別並びに全体で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+20%未満の場合を「有効」、小数点以下切り捨て+20%以上の場合を「無効」とした有効率の点推定値、並びに有効率の正確な 95%信頼区間を算出し、医師の総合判定による有効率との差異について検討