

200400426B

厚生労働科学研究研究費補助金

小児疾患臨床研究事業

小児・新生児におけるフェンタニルの用法・用量の確立と
有効性・安全性の評価（H14-小児-001）に関する研究

平成14年度～16年度 総合研究報告書

平成17（2005）年 4月

主任研究者 中村 秀文

目 次

I. 総合研究報告

小児・新生児におけるフェンタニルの用法・用量の確立と、
有効性・安全性の評価に関する研究 1

中村 秀文

(資料) 治験実施計画書 版番号：1.7

(資料) 症例報告書 Ver. 1.3

(資料) 同意説明文書 版番号：1.0

(資料) 統計解析計画書 Ver. 1.0

(資料) 東京大学病院臨床試験セミナー

医師主導の治験：現状と課題

分担総合研究報告 157

小児集中治療領域における評価、臨床総括評価に関する研究 宮坂 勝之

新生児における術前、術中の評価 尾原 秀史

小児における術前、術中の評価 木内 恵子

新生児集中治療領域における評価 中村 知夫

薬物動態解析発達薬理学的評価 越前 宏俊

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 185

III. 研究成果の刊行物・別刷 187

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）
総括研究報告書

小児・新生児におけるフェンタニルの
用法・用量の確立と、有効性・安全性の評価

主任研究者 中村秀文 国立成育医療センター治験管理室長

研究要旨

治験実施計画書、症例報告書、説明同意文書その他について、各施設での実態、実施可能性までも詳細に検討し完成した。また、手順書案を作成し、その他参加施設及び調整事務局の体制整備と治験開始準備を行い、各施設での治験審査承認後に治験届を作成・提出し、平成17年2月28日に第一症例をエントリーしその後順調に治験が進行している。治験開始後も、プロトコル、症例報告書、各種手順の実態にあった見直し作業が進行している。本邦で初めての小児科領域の医師主導治験の実施準備には想像を絶する、膨大な作業が必要であった。当初目標としていた医師主導治験として実施するという目標を達成するために、補償などの体制を整備した治験の実施については治験推進研究事業の枠組みで行うこととなった。平成17年2月末に治験開始、3月末の段階で約25症例のエントリーが終わっている。さらに来年度は治験推進研究事業の枠組みで、モニタリングの結果も踏まえて、各施設の体制について適宜修正を行い、治験の終了後は製薬企業と連携して申請資料（総括報告書）の作成を行い、小児に対する適応拡大を試みることにする。

分担研究者

- ・宮坂勝之
国立成育医療センター手術集中治療部・部長
- ・尾原秀史
神戸大学大学院医学系研究科循環動態医学講座
周術期管理分野・教授
- ・木内恵子
大阪府立母子総合医療センター麻酔科・部長
- ・中村知夫
国立成育医療センター周産期診療部新生児科・
医長
- ・越前宏俊
明治薬科大学薬物治療学教室・教授

A. 研究目的

小児麻酔集中治療領域における治験は、本邦ではほとんど行われていない。このために、本領域におけるほとんどの医薬品について、添付文書上には「小児における安全性は確立していない」等の記載がなされており、またフェンタニルは、「2歳以下の乳児・小児について禁忌」とされている。本研究の目的は、フェンタニルの小児適応取得の核となる、治験あるいはそれにほぼ匹敵する質の高い臨床試験をデザイン・実施し、また同時に、今後の本領域での治験（製薬企業及びに医師主導）やそれに品質管理の面で匹敵する質の高い臨床試験を実施可能とするためのインフラを整備することである。

B. 研究方法

平成14年度は、使用実態調査、国内外の情報収集、プロトコルの骨子作成を行った。さらにプロトコル、症例報告書等の作成は平成16年度には入るまで続いたが、これには主任・分担研究者はもちろんのこと生物統計専門家（研究協力者：吉永、船渡川）、臨床薬理学専門家（分担研究者：越前、主任研究者：中村）、CRC（臨床研究チーム）、各参加予定施設の医師（分担研究者を含む）と若手医師、データマネジメント担当者、製薬企業担当者、モニタリング担当者と、頻回の会合を持ち、平成16年1月に行われた医薬品機構との治験相談の結果も踏まえて行われ、各施設の治験としての実施可能性も検討の上で最終とし、各施設での倫理委員会あるいは治験審査委員会で承認を得た。

インフラの整備（クオリティコントロール、モニタリング、統計支援など）については、医師主導の臨床試験の支援を行っている日本臨床研究支援ユニット、フェンタニルの発売元である三共株式会社、stattcom、モスイnstiテュート、ハイテックHCR社等と連携して行った。医師主導治験を実施するためには、自ら治験を実施するものの各種手順書が必要となるが、これらについては新GCP省令及び平成16年7月22日に発出された「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）に基づいて作成し、国立成育医療センター治験審査委員会において全ての必須とされる標準業務手順書について

て承認を得た後に参加予定施設に配布されさらに必要な改訂が行われた。

治験の開始後も、さらに手順書、プロトコル、症例報告書の記載方法等の改訂の必要性について、各施設と頻回の情報交換を行った。

(倫理面への配慮)

対象が小児・新生児であり、また2歳以下で禁忌とされていることから、研究に際しては特段の倫理的配慮を行い、新GCPに準拠し、また薬事法改正後の医師主導型治験の制度に則って適正に行うこととした。本試験の実施前には、治験審査委員会等による厳密な審査を受け承認された。説明書、同意書は研究班として作成し、個々の実施施設は審査において評価を行なった上で、研究班の説明書、同意書に必要な変更を加えた。臨床試験においては対象の適格条件を厳密にし、また特に安全性の検討が重要な課題であるため、有害事象には十分に注意し、重篤な有害事象の発生時は、直ちに主任研究者、分担研究者、規制当局に報告し、その評価を行い、試験の中止を含めた対応を検討し、必要であれば家族に対する説明も行う体制を確立した。

C. 研究結果

各分野の専門家と参加施設関係者の協力のもと、プロトコル、症例報告書、同意説明文書、標準業務手順書、その他関連書類と体制整備が終了し、治験を開始した。

臨床試験の目的は、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、安全性の評価とし、また可能な限り薬物動態を検討することとした。さら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も行うとした。

投与期間は術中の麻酔期間、術直後観察期間の評価は抜管までの評価及び抜管後15時間迄の評価としたが、低出生体重児などで術後すぐの抜管が難しい場合、手術室退出後15時間までの評価を行うこととした。最終観察日は、退院時もしくは退院後（術後3日から14日後）の調査としたが、術後すぐに抜管できなかった症例では、抜管後安定した状態での調査で代用することとした。

対象患者を、1) 受胎後週数45週未満の児：24症例、2) 受胎後週数45週以上、2歳以下（3歳未満）：48症例、3) 3歳以上7歳未満：48症例、と3群に分け、可能な範囲で主に安全性の年齢による比較も行うこととした。

組み入れ基準は、1) 入院患者で手術中の呼吸管理・全身麻酔を受ける症例で、麻薬系鎮痛・鎮静薬の補助的投与が必要となる患者、2) 6歳以下（7歳未

満）の症例、3) 同意：保護者から文書による承諾（インフォームドコンセント）が得られた児とした。除外基準のうち特に本試験に特徴的な点は、1) 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を除外すること、2) 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を除外すること（ただし低出生体重児では呼吸中枢の未熟性から、短期の挿管が必要となる可能性がある）などである。

併用麻酔としては臨床現場の使用実態を踏まえて、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%)）、静脈麻酔薬による麻酔維持（酸素+空気+プロポフォール）の両方を可とした。

クエン酸フェンタニルの初回投与は、場合により導入時の気管挿管の前に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併せて2-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与することとした。追加投与については、臨床現場では一定の基準で投与されていないことから、医師の裁量により行いその根拠を記載することとした。投与量は1-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲内とし、フェンタニルの希釈及び投与法は初回投与と同様とした。

主要評価項目をどうするかについてはさまざまな議論があったものの、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侵襲の後20分以内の鎮痛効果として、最大収縮期血圧並びに最大脈拍数（心拍数）を勘案した上での担当医師の総合判断（有効、あるいは無効）とした。また副次的評価項目として、収縮期血圧、心拍の上昇が手術侵襲に対して20%未満であることとした。

安全性の評価項目としては、投与開始から術後15時間までの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）の発現頻度と、投与開始から退院後のフォローアップまでの亜急性の有害事象（肝機能障害、腎機能障害を明らかに疑わせる所見など）とした。

本臨床試験のプロトコルデザインで最も困難だったのは、有効性・安全性ともに評価の指標として定められた（バリデートされた）ものがないという点であった。このため、有効性の評価、また安全性のうち特に問題となると考えられる代表的な有害事象の評価項目の評価については、研究班内で頻回の検討を行い、新生児も対象とすることを念頭に、文献的情報を加味（中村(知)及び尾原分担研究者)して全研究者で行った。例えば、収縮期血圧の低下については変化率で評価することとしたが、クエン酸フェンタニル投与前の5分(5分 \pm 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を行うこととし、Grade 0 は15%未満の変化、Grade 1 は治療を要さない15%以上の変化、Grade 2

は生理機能に影響しない25%以上の低下、Grade 3は40%以上の低下、Grade 4はショックとした。

このような曖昧さがあるゆえに、主要評価項目はあえて、血圧と心拍数の変化(副次的評価項目)を指標としたうえで医師の総合判断によるとし、主要評価項目と副次的評価項目の評価がどの程度一致するかも検討することとした。

本試験の評価項目の妥当性については、平成16年度に大阪府立母子保健総合医療センター(木内分担任研究者及び盤井研究協力者)及び国立岡山医療センター(中村信研究協力者)にて検討いただいたが、全体的に大きな安全性上の問題はなく、有効性評価にも活用可能であると判断された。

分担任研究者の越前は、フェンタニルの薬物動態研究の可能性を、臨床試験のデザイン上の制限、倫理的な制限等も考慮して、検討した。実施可能性の観点から投与1-1.5時間後の消失層に移行した時点での一点採血を行うこととし、濃度対鎮痛効果と循環動態指標との関係に基づく薬力学的解析を行うこととした。越前の検討によると、静注投与後1-1.5時間の血中濃度は薬効の指標である初回手術侵襲に対する血圧変動を評価する時点と血中濃度測定時点が近接しているため、両者の関係を検討する上で貴重なデータであると考えられた。また、本研究の結果を文献値である、鎮痛効果濃度1-3ng/ml, バランス麻酔濃度6-20ng/mlと対比させることにより、今回の投与量が文献的な濃度を基準として、鎮痛効果を目的として小児でも妥当な投与量であるか否かが検証できるものと考えている。医師主導治験の終了後の薬物動態解析は越前分担任研究者が行う。

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、特に国立成育医療センターでは電子カルテによる治験支援を行っていることから、電子カルテ上から電子的に治験データを抽出しそれを電子媒体の形でデータセンターへ中間媒体を用いて送る準備が終了した(宮坂分担任研究者)。

医師主導試験を実施するための問題点解決にも膨大な時間を割いた(全分担任研究者)。しかしながら本邦においてGCPに準拠して治験として実施する際の障害として、補償の問題がクリアされないこと、外部組織による厳密な監査が必要であること、迅速な副作用報告はかなり実際上困難であること等が明らかとなった。そこで、当初目標としていた医師主導治験として実施するという目標を達成するためには、治験推進研究事業により治験薬に選定される以外に方法はないという結論に達し、補償などの体制を整備した治験の実施についてはこの枠組みで行うこととなった。平成16年12月17日に治験届提出、平成17年2月28日に第1症例エントリー、その後も順調に症例登録されており、並行して、プロトコル、症例報

告書、各種手順の実態にあった見直し作業が進行している。

D. 考察

本邦の小児科領域において、医師主導治験としての治験届を提出したのは本研究によるものが初めてである。その準備過程で、データマネジメント、モニタリング、統計支援などの体制を整備し、また小児における麻酔中の鎮痛という、最も臨床試験実施が困難である領域における、医師主導治験体制を整備し、治験開始(平成17年3月末で約25症例エントリー済み)まで何とか漕ぎ着けることが出来た。治験の実施準備がどの程度大変であるかは、なかなか一般の先生方にはご理解いただけないかもしれないが、多くの製薬企業関係者が「まず不可能である」と考えていた、医師主導治験の体制を、小児麻酔という難しい領域で整備した事実も評価されてしかるべきであると考ええる。

本邦で初めての小児科領域の医師主導治験の実施準備には想像を絶する、膨大な作業が必要であった。本治験が困難であった原因は多々あるが、大きなものだけでも以下のようなものが考えられる：1) 小児治験自体が、検査値の標準値などもなく全般的に実施困難である、2) 製薬企業がなかなか手を出さない、小児麻酔という難しい領域の治験であり、評価法等も確立していない、3) 新GCPでの治験の経験がない領域であった、4) 適応外使用されており現場での使用実態にあわせた複雑な(例えば吸入麻酔と静脈麻酔の両方を可とする等)治験デザインにせざるを得ない、5) 小児と新生児の両方を評価できるプロトコルにせねばならない、6) 現場医師に治験の計画・立案、モニタリング、データマネジメント、副作用報告等を理解した者がほとんどいなかった、7) データマネジメント、モニタリングなどの委託先も医師主導治験の特殊性を理解していなかった、8) 調整事務局側も医師主導治験として各委託先及びに施設に対してどのように調整管理を行うべきかのノウハウがなかった、9) 各施設共に医師主導治験の経験がなく、協力体制もまったく出来ていなかった、10) 補償・賠償の問題や、副作用報告の手順、その他の基本的な新GCPへの対応も同時進行で行われた、11) 新GCPが製薬企業治験の読み替えでしかなく、医師が行うには無駄あるいは過大な作業も散見される。

このように当初想定したよりも医師主導治験のハードルははるかに高く、問題点解決にも時間がかかったために、3年間で終了することは不可能であったが、日本医師会治験促進センターによる治験推進研究事業に参画し、補償や治験経費の問題も解決し、この枠組みにのって治験を完遂する予定である。

臨床試験は終了していないものの、最も臨床試験

が難しいと考えられる小児麻酔領域における臨床試験の方法論を検討し、プロトコルを作成し、試験的な評価を行った点では、学術的に評価できると考える。今回の方法論は他の治験の参考とすることも可能であり、今後の本領域における治験がより容易になろう。医師主導治験準備には、膨大な作業が必要であったが、標準業務手順書や必要な業務、スタッフの業務分担など、全てのノウハウは、現在治験準備が進行中である小児科領域の他の医師主導治験の関係者に提供し、多角的なアドバイスを行っており、小児科領域における医師主導治験推進のための意義は大きいと考えている。

本治験終了後には、製薬企業と連携して申請資料（総括報告書）の作成を行い、小児に対する適応拡大を試みることであり、この点でも大きな社会的意義がある。

E. 結論

治験実施計画書、症例報告書、説明同意文書その他を、各施設の治験としての実施可能性まで詳細に検討して、完成した。また、手順書案を作成し、その他全体の治験開始準備を行い、各施設での治験審査承認後に治験届を作成・提出し、平成17年2月28日に第一症例をエントリーしその後順調に治験が進行している。治験開始後も、プロトコル、症例報告書、各種手順の実態にあった見直し作業が進行している。

当初目標としていた医師主導治験として実施するという目標を達成するためには、治験推進研究事業により治験薬に選定される以外に方法はないという結論に達し、補償などの体制を整備した治験の実施についてはこの枠組みで行うこととなった。本邦における先行する医師主導治験のひとつとして、様々な困難と遭遇したが、何とか治験を開始し、平成17年3月末の段階で約25症例のエントリーが終わっている。今後、モニタリングの結果等を受けて、各施設の体制について適宜修正を行っていきたい。

F. 健康危険情報

特になし(重篤な有害事象については医薬品医療機器総合機構に報告しているが、新たにここに報告すべき危険情報は無い)

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・中村秀文：「小児のくすり」の開発と治験の現況-医師主導体制の重要性-。小児内科。2004;36;707-712.
- ・中村秀文：治験と臨床試験：適応外使用を含めて。小児外科。2004;36;839-845.
- ・荻原正嗣、中島研、中村秀文：妊婦および小児の薬のnot to do. レジデントノート2004;6;1299-

1303.

- ・中村秀文：適応外使用を解決しよう。メディカル朝日。2005 Jan, 42-43.
- ### 2. 学会発表
- ・中村秀文：TDM研究、現状の留意点(倫理性)。第20回日本TDM学会学術集会(シンポジウム)。大阪。2004. 6. 5.
 - ・中村秀文：治験と臨床試験-小児医療の質の向上のために-。第39回日本小児腎臓病学会学術集会(特別講演)、熊本、2004. 7. 1
 - ・Hidefumi Nakamura: Pediatric Research in Children. International Course on Research Ethics. 長崎 2004. 7. 27
 - ・中村秀文：EBMと治験・臨床試験を通じた小児医療の改善-科学から臨床へ-。第34回JAEP0特別講演。東京。2004. 8. 12
 - ・中村秀文：EBMと治験・臨床試験を通じた適応外使用の解決と小児医療の改善。第31回日本小児臨床薬理学会年会(会長講演)。静岡。2004. 9. 18.
 - ・中村秀文、土田尚：小児薬物治療適正化のための方向性。第20回新薬審査部門定期説明会。東京。2004. 10. 22.
 - ・中村秀文：医師主導型治験。独立行政法人国立病院機構治験研修会。国立病院機構本部、東京。2004. 10. 28.
 - ・中村秀文：小児適応外使用の現状と解決のための方策。第36回日本小児感染症学会(ワークショップ「オフラベルの薬をどうするか」)。2004. 11. 13.
 - ・中村秀文：成育領域における治験と臨床試験-適応外使用解決と医療レベルの向上のために-。成育医療研修会 2004. 11. 18.
 - ・Hidefumi Nakamura: The development of a clinical research network for medicines for children in Japan. EFGCP Annual Conference. Brussels 2005. 1. 26.
 - ・中村秀文：小児科学会薬事委員会アクションプランと今年度の大西班の活動について。適応外使用からの脱却の道 その3：本格的解決の開始に向けて。東京。2005. 1. 28.
 - ・中村秀文：医師主導治験取り組みの現状：フェンタニル。適応外使用からの脱却の道 その3：本格的解決の開始に向けて。東京。2005. 1. 28.
 - ・中村秀文：医師主導の治験：現状と課題、医師主導の治験の調整・管理「クエン酸フェンタニルの治験」。第5回東大病院臨床試験セミナー「臨床試験の新しい展開」。東京。2005. 3. 25.

資料 1. 治験実施計画書 版番号：1.7

治験実施計画書

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-

治験実施計画書番号： IISPedAne001

作成年月日： 2005年2月3日

版番号： 1.7

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 0.04-0.3 ml/kg（フェンタニルとして 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 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：

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）

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 12 月～2005 年 9 月

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 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

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/ 手術室入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

略号一覧

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)
FAS	Full Analysis Set (最大の解析対象集団)
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)
PPS	Per Protocol Set (治験実施計画書適合集団)
SpO ₂	oxygen saturation of arterial blood measured (動脈血酸素飽和度)

目次

1. 緒言	1
1.1 背景・経緯	1
1.2 本治験の位置づけ・妥当性	1
2. 治験の目的	2
3. 治験デザイン	2
3.1 治験デザイン	2
3.2 対象疾患	4
4. 選択・除外基準	4
4.1 選択基準	4
4.2 除外基準	4
5. 治験スケジュール	6
5.1 観察・検査スケジュール	6
5.1.1 治験期間	6
5.1.2 被験者の登録手順	6
5.1.3 実施手順（観察、検査手順）	7
5.2 臨床検体の採取	11
5.2.1 臨床検査	11
5.2.2 薬物血中濃度測定	11
6. 治験方法	11
6.1 治験方法	11
6.1.1 術前の脱水補正	11
6.1.2 クエン酸フェンタニルの投与量、投与方法	11
6.1.3 前投薬	12
6.1.4 麻酔導入法	12
6.1.5 麻酔維持	13
6.1.6 術中補液・失血量の補正	13
6.1.7 採血部位	13
6.1.8 気管内チューブの抜管の基準	14
6.2 併用薬・併用療法及びその他の制限事項	14
6.2.1 前治療薬及び併用薬・併用療法	14
6.2.2 併用禁止薬	14
6.2.3 併用制限薬	14
6.2.4 ナロキシソンの使用について	14
7. 治験薬	15

7.1	名称	15
7.2	化学式等	15
7.3	治験薬	15
7.4	包装	15
7.5	管理・保管	15
7.5.1	納品・管理・回収	15
7.5.2	保存条件	15
8.	有効性の評価	15
8.1	評価項目及び判定基準	15
8.1.1	鎮痛効果	15
8.1.2	薬物濃度の測定	16
9.	安全性の評価	16
9.1	評価項目及び判定基準	16
9.2	有害事象発現時の対応	23
9.2.1	有害事象	23
9.2.2	重篤な有害事象	23
9.2.3	重篤な有害事象の報告手順	23
10.	中止基準	24
11.	統計解析計画	25
11.1	解析対象	25
11.1.1	最大の解析対象集団 (FAS)	25
11.1.2	治験実施計画書適合集団 (PPS)	25
11.1.3	安全性解析対象集団 (Safety)	25
11.2	解析方法	25
11.2.1	全般的事項	25
11.2.2	人口統計学的データの解析	25
11.2.3	有効性の解析	26
11.2.4	安全性の解析	28
11.2.5	その他探索的な解析	29
11.2.6	中間解析	29
11.3	目標症例数	29
12.	データマネジメント及び記録の保存	30
12.1	データマネジメント	30
12.2	記録の保存	30
12.2.1	治験審査委員会 (IRB)	30
12.2.2	実施医療機関	30
12.2.3	自ら治験を実施する者	31
12.3	症例報告書	31

13. 直接閲覧.....	31
13.1 直接閲覧の受け入れ.....	31
13.2 原資料の定義.....	32
14. データの品質管理及び品質保証.....	32
14.1 データの品質管理.....	32
14.2 GCP 監査.....	33
15. 倫理及びGCP 遵守.....	33
15.1 治験の倫理的実施.....	33
15.2 治験審査委員会（IRB）.....	33
15.3 被験者の同意.....	33
15.4 被験者の機密保護.....	34
15.5 治験の中止.....	34
15.5.1 治験全体中止又は中断.....	34
15.5.2 実施医療機関での中止又は中断.....	35
16. 費用の支払い.....	35
16.1 健康被害補償.....	35
16.2 被験者への支払い及び予定される治験費用.....	35
17. 公表に関する取り決め.....	35
18. 治験管理に関する情報.....	36
18.1 治験実施計画書の変更.....	36
18.2 治験組織.....	36
18.2.1 自ら治験を実施する者（治験責任医師）.....	36
18.2.2 治験調整医師.....	36
18.2.3 薬物動態責任者.....	37
18.2.4 統計解析責任者.....	37
18.2.5 CS-1401E 治験事務局.....	37
18.2.6 治験薬提供者.....	37
18.2.7 開発業務受託機関（CRO）.....	38
18.2.8 検査・測定施設.....	39
18.3 治験実施期間.....	39
19. 引用文献.....	40
20. 実施医療機関の長の承認書.....	40
21. 付録.....	40

1. 緒言

1.1 背景・経緯

クエン酸フェンタニルは小児・新生児領域の鎮痛・鎮静、麻酔補助に不可欠な医薬品である。本薬の小児科領域におけるエビデンスレベルは高く、静脈内投与については英国（小児用量の記載あり）¹⁾や米国（2歳以上の用量の記載あり）²⁾で承認されている。米国の添付文書では2歳以下の小児に対する安全性と効果は確立していないとされているが、アメリカ小児科学会及びカナダ小児科学会の関連委員会は、opioidはFDAから公式な小児適応の承認がなされていないが、小児の全ての年齢層に対して適応がある³⁾としており、世界的な正書にもその小児及び新生児の用法用量が記載されている^{4,5)}。また、本邦においてもクエン酸フェンタニルは新生児を含む小児に使用されており、日本麻酔科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⁾においても、小児麻酔薬の一つにクエン酸フェンタニルが記載されており（国立成育医療センター 田村高子先生）、小児使用時に必要とされる情報がまとめられている。

しかし、その国内治験データの不足から本邦においては適応が取得されず、また特に2歳以下に対して禁忌とされており⁷⁾、その小児適応取得が日本未熟児新生児学会や日本麻酔学会等から強く望まれている。これをうけ、中村秀文を主任研究者として、厚生労働科学研究費補助金による効果的医療技術の確立推進臨床研究事業として、「小児・新生児におけるフェンタニルの用法・用量の確立と、有効性・安全性の評価（H14-小児-001）」の研究班が発足し、小児・新生児におけるクエン酸フェンタニルの至適用量、有効性の確認と安全性の評価を行うこととした。このプロジェクトのうち、術中の麻酔補助薬としての評価を行う本臨床試験については、社団法人日本医師会治験促進センターによって支援される大規模治験ネットワークの小児領域における医師主導治験に選定され、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）を遵守して実施することとした。試験終了・データ解析、評価の後、適切と考えられる場合は本試験データを申請資料の一部として、製造販売元である三共株式会社より一変申請する旨合意を得ている。

1.2 本治験の位置づけ・妥当性

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¹⁻⁶⁾。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」であるとされている⁷⁾。

三共株式会社は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（適応外使用通知：研第4号、医薬審第104号、平成11年2月1日発出）に則って一部変更承認申請を行い、平成16年2月27日にこれまでドロペリドールとの併用あるいは併用による導入後の投与に限定されていた適応が、1.全身麻酔、全身麻酔における鎮痛、2.局所麻酔における鎮痛の補助、3.激しい疼痛（術後疼痛、癌性疼痛など）に対する鎮痛に拡大された⁷⁾。本試験は更に小児（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を目的としている。

そこで本試験では、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、