

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

分担研究者 宮坂勝之 国立成育医療センター・手術集中治療部長
研究協力者 近藤陽一 鈴木康之

研究要旨

新生児患者も含め広い範囲の小児集中治療。麻酔で安全に使用されてきたクエン酸フェンタニルを例に、添付文書上の二歳以下での禁忌事項の削除に向け、小児麻酔、集中治療領域での臨床治験を行い、安心して使用できる体制を整える試みを行ってきた。小児患者を対象、麻酔・集中治療領域の急性効果の強い薬剤、麻薬という一段と厳しい薬剤管理、そしてまだ発展途上の電子カルテ利用と、様々な課題を乗り越え、3年目で医師主導臨床治験の実施開始にまでこぎ着けることができた。

A. 研究目的

様々な背景から、成人領域で用いられている多くの薬剤が、小児では適応外あるいは禁忌とされているものの、実際には問題なく使用されてきているし、また良い医療のためにその使用が不可欠となっているものもある。小児医療に関わる医師は、患者あるいはその代諾者との納得の上で、独自の科学的な判断の上でそうした薬剤を長年にわたって使用してきているが、昨今の医療環境は、こうした個々の医師の判断に基づく医療が脆い基盤の上に乗っていることが示されてきている。クエン酸フェンタニルは、世界的にもそうであるが、わが国でも小児麻酔領域では30年以上にわたって臨床使用されてきている。当初は存在しなかった二歳以下での禁忌条項が、明確な理由がないまま企業側の理由で付記されても、医師の裁量で使用されてきており、特に新生児期の開心術の麻酔では、フェンタニル大量(100ug/kg)投与以外の選択肢がない状況とさえいえる。

初年度の小児領域での鎮痛薬の用いられ方の実態把握、2年度の臨床治験で必要とされる投与プロトコルの作成の基盤作りに続き、3年度は情報の電子利用に関する検討を行ない、医師主導臨床治験の開始にまで持ち込むことを目的とした。

B. 研究方法

本年度の研究の主眼は、麻酔に用いられるMighty Comp（フィリップス）システムと病院のHIS（富士通）との連携についての具体的な検討であった。

実際の麻酔症例をとりあげ、実際にそのデータHISにどのように取り込まれるかの検討を考えたところ、根本的に多くの問題があることが判明した。多くの問題は、技術的なこと、本質的な問題

ではなく、形式的、官僚的、あるいはたんなる理解不足によるものであったが、基本的に全国的に電子カルテが普及していない中、あるいはレセコン的な電子カルテが普及している中では、理解を得ながらの解決には時間がかかった。

（倫理的配慮）電子カルテ情報の二次利用となることから、当センタ倫理委員会の判断をあおいだ。通常の臨床医療以上のデータの利用がないことから問題はないとされた。ただし、データの真正性を確認する外部査察に関して、紙カルテでは問題にならなかった技術的な問題が生じた。外部からの査察者のデータ閲覧に関しては、書き換えや他の患者のカルテ情報へのアクセスを防止するために、閲覧権限のみのIDを発行するとともに、研究者が同席して電子カルテを操作する方式をとることで、倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

電子情報の取り扱い

一般臨床では、麻酔中のバイタルサインは、少なくとも5分に1回は記録される。成育医療センターで用いている電子システムでは、1分単位での生体情報の取り込みが可能であり、さらに、麻酔科医がデータを確認した際にはそれが確認できるシステムである。今回の研究では、フェンタニルが投与されてから20分間は、少なくとも5分ごとの心拍数、収縮期血圧データを確保することになっている。実際の症例では、オンライン収集された場合データは6秒ごとに抽出され、最高値と最低値が除かれた残りの平均値が1分単位で保存されるため、間引いたデータ収集を行えば良く、この処理を自動化することで、従来のデータシートへの転記作業は無くなった。

オフラインで記入された諸データ（手術進行、薬剤投与など）に関しては、基本的に1日3回程度のバイタルサインの記録でも十分な病院情報システムHISへは時間情報がないまま送付されるため、Mighty Compで取り込んだデータを時間データとともに収集することになる。Mighty Comp自身は本来治験データに特化してデータ送出する機能がないが、それを作ることによって現時点では存在しない麻酔記録と患者電子記録が完全連動したシステムを動かす、今後の麻酔領域の治験の標準化につながられる可能性を探った。

D. 考察

3年間を通じて、小児領域、麻酔領域、麻薬、電子カルテシステム、わが国では初めての医師主導治験、と多くの特殊性をかかえた薬剤であったにもかかわらず、治験を実際に実施するまでに至った過程を経験した。それぞれのステップで、最終的に問題解決につながられたのは、当センターに治験管理室があり、彼らの献身的な努力によるところが多い。

専ら企業主導で行われてきた治験には、企業側にそれなりのノウハウの蓄積があるが、一研究者として参加した医師の集団にはそうした蓄積がない。加えて、臨床病院には、直接臨床に関わる業務以外を補完する機能は全くなく、また患者側も臨床治験が行われる事自体を予想していない。予想していたとはいえ、実際には予想を超えて相当な時間を割かれる結果となった。

電子的なデータの取り扱いに関しては、折角当センターの麻酔に用いられるシステム（フィリップス）が、理想的な機能を有していたにもかかわらず、それを受ける病院情報システム（富士通）が専ら医事会計に特化したシステムであり、医学的なデータ収集に特化していないこと、そして何より薬事法を含め、現在の薬剤の取り扱い、許認可事業が電子化に対応していないことが、ネックとなり電子カルテからデータマネジメント部門への電子的データ転送については中間媒体を用いた転送にとどまったことは、今後の改善点であるが、本研究班の研究範囲を越えた内容であると考えられた。本研究活動内で行った海外視察においても、我々の取り組みの方向性が正しいことが示されたが、一方で海外で既に長年にわたり使用され、安全性が実証されてきたクエン酸フェンタニルの様な薬剤で、本当に改めて臨床治験をしなければならないのか、と感じさせられたことも事実である。

E. 結論

小児麻酔でのフェンタニル使用に関わる臨床治験を行うための、プロトコル作成および電子カルテからのデータ収集の枠組みを検討し、実際に臨床治験開始に至った。小児領域、麻酔領域、麻薬、電子カルテシステム利用、そしてわが国では初めての医師主導治験と多くの特殊性をかかえた薬剤であったにもかかわらず、蓄積された企業の応援がないまま問題克服が可能であった背景には、治験管理室の存在が大きい。

実際にこのプロトコルで臨床治験を実施することで良い結果が得られれば、小児でもより客観的なデータに基づく使用が可能となり、現実には広く用いられているフェンタニルの禁忌条項が外される可能性があり、さらに多くの小児がその恩恵を安心して受けられることになる。

分担総合研究報告

神戸大学 大学院 医学系研究科
循環動態医学講座
周術期管理学分野
教授 尾原 秀史

研究課題：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

分担課題：新生児における術前、術中の評価

課題番号：H14-小児-001

主任研究者：国立成育医療センター治験管理室

中村秀文

分担研究者：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学分野

尾原秀史、塩谷聡、森川修、木村好江

神戸大学附属病院治験管理センター

槇本博雄

平成14、15、16年度の研究成果についてまとめて報告する。

A. 目的

フェンタニルは麻酔補助剤として本邦においても20年来使用されてきた。しかしわが国の添付文書には“安全性が立証されていないので2歳以下の使用は禁忌である”と書かれている。特にに状態の悪い重症児では未熟児、新生児においても循環系の抑制が他の麻酔薬に比べて少ないため好んで使用されて来た。また現在まで欧米の文献でも新生児から年長児まで使用した多くの報告が見られ、フェンタニルの安全性、有効性が確立している。

またフェンタニルは麻薬系鎮痛薬として内科系、外科系を問わず小児領域で使用されている。そのため小児医療に携わる医師より新生児を含めた小児全般における使用、適応拡大が強く要望されている。

本研究は厚生労働科学研究費補助金を受けて本年度から開始される医師主導治験に対応するためのプロトコール作成、インフラ整備が行なわれた。

各年度における成果の概要は以下の通りである。詳細は各年度の報告書に記載されている。

B. 成果

平成14年度

術中新生児のフェンタニル使用における用法、用量、安全性、有効性の評価方法についての文献的考察を行った。

フェンタニルは新生児、乳児、幼児の小児外科、心臓外科等のすべての小児麻酔に使用されて来た。

1) 用法（麻酔法）

新生児、乳児では麻酔法としてフェンタニル＋酸素＋pancuroniumが最も多く、次いで前者に笑気を併用した麻酔法が使用されている。本治験ではセボフルラン使用による吸入ガス麻酔法とプロ

ポホールまたはバルビタール導入、プロポホール＋フェンタニル＋酸素＋笑気による静脈麻酔法が採用された。いずれも現在小児において最も良く使用されている麻酔法である。

2) 用量

文献的には初回投与用量として2.5～50mcg/kgが報告されている。新生児において外科的侵襲時血圧上昇を20%以下に押さえるためには10μg/Kg以上の投与量が必要である。またグルコース、コルチゾール、カテコールアミンの上昇を押さえるには25μg/Kg以上のフェンタニル投与が必要であると文献上報告されている。これらの報告は他の吸入ガス麻酔薬、静脈麻酔薬を併用しない単独使用の報告である。今回のプロトコールではフェンタニル単独使用ではなく、吸入麻酔薬、静脈麻酔薬との併用使用であるので、投与量は少なくてもよい。手術開始までに2～15μg/Kg、追加投与量は1～10μg/Kgであるが、外科的侵襲時ストレス反応をどの程度抑制出来るかについては不明であり、治験結果が待たれる。

有効性を評価する項目

フェンタニルは強い鎮痛作用を持つので、外科的侵襲時のストレス反応、疼痛をどの程度抑制したかの指標として血圧、心拍数の増加度、術後の鎮痛効果については痛み顔スケールを使用する。

4) 安全性を評価する項目

フェンタニルの麻酔中における副作用としては低血圧、徐脈がある。術後の副作用としては呼吸抑制、悪心、嘔吐、搔痒、便秘等が最も多く見られる。有害事象はすべてGrade化され評価される。しかしこれら有害事象の中で嘔心、搔痒感等は新生児、乳児では客観的に評価出来ない。

術後に最も多く見られ、重篤な副作用は呼吸抑制である。本治験では呼吸抑制の指標としてSpO₂と呼吸数が使用される。

平成15年度

麻酔中新生児のフェンタニル使用における用法、用量、安全性、有効性の評価方法について検討を行なうため神戸大学附属病院で経験した3歳以下のフェンタニル使用症例について調べた。また日米小児麻酔シンポジウム、米国麻酔学会、スタンフォード小児病院を訪問し米国における麻薬の使用、並びに小児における治験の現状に附いて調査した。

1) 神戸大学附属病院で経験した3歳以下のフェンタニル使用症例について

フェンタニルを使用した3歳以下の15症例を対象とした。それらの内5例が新生児であった。

麻酔法は新生児2例のみが酸素+フェンタニル+筋弛緩薬であとの13例は酸素+セボフルラン+フェンタニル+筋弛緩薬であった。

用法について調べてみると2例のみ麻酔中静脈内持続注入が行われており、他の症例はボーラス投与であった。投与回数は麻酔時間によって相違するが最高5回まで投与されていた。

投与量は持続注入で平均2.2ug/Kg/h、ボーラス一回投与で平均2.0ug/Kgであった。またこれら用量では投与後著明な血圧低下は見られなかった。

2) 海外調査

日米小児麻酔会議、米国麻酔科学会に出席、またスタンフォード大学小児病院を訪問し米国における麻薬使用状況について調査した。

麻酔科会議に提出された小児の麻薬使用に関する演題発表は合計8題あったが、その内6題がレミフェンタニルに関するものであった。欧米ではフェンタニルに比べて作用時間の短いレミレミフェンタニル持続注入が、麻酔中、術後の疼痛管理に使用されている。

米国においても小児における治験は年々むつかしくなっている。現在使用されている薬剤の多くはわが国と同様、正規の治験が行なわれていない。米国においても今後開発される新薬はすべて、治験が実施されないと正式に適応と使用許可がおりないということである。スタンフォード大学小児病院のHammer教授は米国における小児治験の多くを手掛けて来られた。Dr. Hammerによるとレミフェンタニルの治験においては、採血による血中濃度測定、薬物動態の検討が行われた。親との長時間に渡る話し合い、即ち親との良いコミュニケーションを作り信頼を得ることが、小児治験を達成、終了するに最も重要であると指摘している。

3、平成16年度

医師主導治験としての実施上の問題点と今後の改善点について検討した。特に本年度より実際の治験が開始されたので、種々の問題点が浮き彫り

になってきたので、治験管理センターの協力を得て述べる。

医師側より

実際に治験を開始して、親よりどのくらいの同意が得られるかが最大の関心事であった。現在まで5名の児をリストアップしたが（平成17年3月11日まで）、1名の同意しか得られていない。採血の同意を得るのはなかなか困難である。

プロトコル上の問題点として、治験対象者が新生児から学童期の6歳までと小児期で最も発達期が急激な時期を対照とするので、同じ用量、有害事象項目で良いかについて今後検討を要する。有害事象項目の中にある悪心、掻痒感、痛み等は特に意志疎通ができない新生児、乳児では客観的に情報を得る事がむづかしい。

2) 治験管理センターより

・GCP上では「自ら治験を実施しようとする者」が作成すべき数多くのSOPが定められている。日医治験促進センター、成育医療センターから多くの資料を提供していただいたが、当院での運用にあわせてそれらを一から作成する必要があった。

・改正GCPで追加になった箇所の理解不足のため、上記SOP作成に際して迷う部分が多かった。

各施設で準備したSOPをIRBで承認

てもらった後に、モニタリング担当者や監査担当者が修正の必要性を指摘してくれているが、内部で吟味を重ねた後に改めて修正することは2度手間と感じた。第3者が関わることは必要だと思うが、関わるのであれば最初から関わってもらうほうがIRB審議がスムーズにいくのではないかと考える。

2) 治験管理センターからの意見

通常、症例ファイルでチェックしていた項目（内容）が全てCRFに転記できるような形をとっているが、今回はCRF作成担当部門と症例ファイル担当部門が異なっていたために内容がリンクされておらず、症例ファイルで修正してもらいたい点が多かった。

今後は症例ファイル作成時にCRFの内容を吟味したうえで行う方が効率的ではないか。

今回のような安全性報告の手順（FAX

サーバーの利用）は初めてであったため、どの内容が最新の内容なのか分かりにくいところがあった。しかし、入手した内容を随時全施設に発信できるという点では、依頼者治験とは異なる方法で妥当ではないかと考える。

今後一般診療をしていくなかで得た安

全性情報をいかに早く発信できるかが課題となってくるのではないかと考える。

・今回は、厚生科学研究費補助金による事業であ

るため、費用の納入時期と準備開始時期とがずれ
ており、当院では準備段階で発生してくるもので
あっても研究費が配分された時点から遡って充当
することができないものもあった（例：人件
費）。

- ・3月に発生する特定療養費外費用（検査、画
像、同種同効薬に係る費用）や負担軽減費は翌月
払いであるため、4月に支払うこととなってい
まい、年度を跨いでの運用が不可であるので厚生科
学研究費からの支払いができなかった。

- ・予め全症例数が年度内に収集できることを想定
して研究費を算定しているが、今回の治験開始が
3月となってしまったため、年度内に全症例数を
収集できるか否か確定できず、年度内に予定症例
数を収集できなかった場合には翌年度に実施する
症例数が増加するにもかかわらず、翌年度にそれ
に見合っただけの研究費が納入されるかが不明で
ある。医師主導治験の場合の厚生科学研究費に限
っては年度内執行ではなく、研究期間を通じて研
究費の持越しができるようにして欲しい。

以上平成14年度、15年度、16年度厚生労働科学
研究費補助金（小児疾患臨床研究事業：小児疾患
臨床研究分野）による研究課題「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」の成果について報告した。

分担総合研究報告

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

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
（主任研究者） 中村秀文（国立成育医療センター治験管理室 室長）

（分担研究課題） 小児における術前・術中の評価
（分担研究者） 木内恵子（大阪府立母子保健総合医療センター麻酔科 部長）

研究要旨

クエン酸フェンタニルは手術中の麻酔や集中治療室での鎮痛、鎮静に広く用いられている。しかし国内では小児、新生児における使用ではいまだに有効性、安全性の確立や用法用量の統一がなされておらず、依然として2歳以下の小児への投与は禁忌のままである。フェンタニルの小児適応取得のために用法・用量の確立と有効性・安全性の評価に関する研究を行うこととなった。初年度はまずプロトコル作成の参考となる情報収集と国内外でのフェンタニルに関連する文献の考察、また小児領域での医師主導型臨床試験が適切に行えるような体制の整備に重点を置いた。次年度はさらに具体的に、全ての参加施設で実施可能な質の高いプロトコル作成を目指した。いくつかの施設で予備試験を実施し、その結果を参考に有効性や安全性の評価方法についても頻回に班会議を開き、決定した。最終年度である今年度はプロトコルや症例報告書、同意説明文書、EDC(Electric Data Capturing)システムの最終決定を行い、全ての参加施設で倫理委員会の承認を得た。モニタリングや治験薬取り扱い、採血した検体の処理方法、データ採取の方法、被験者への補償など具体的な事項を確認し、各種手順書を作成したのちに臨床試験を開始することができた。

準備段階や試験開始後における問題点を挙げ、今後改善すべき点について考察する。

A. 研究目的

クエン酸フェンタニルは現在手術中の麻酔や集中治療室での鎮痛、鎮静に広く用いられている。しかし国内では小児、新生児における使用ではいまだに有効性、安全性の確立や用法用量の統一がなされておらず、依然として2歳以下の小児への投与は禁忌のままである。そこでクエン酸フェンタニルの2歳以下の適応取得を目標として用法・用量の確立と有効性、安全性の評価のための臨床試験を行うこととなった。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とから安全性や有効性の評価方法、評価の指標として統一されたものがなく、海外の文献や麻酔科医の経験を参考にプロトコル作成を開始した。多施設共同試験ということもあり、全ての参加施設で実施可能な臨床試験をデザインするために頻回の班会議を開催して議論を重ね、さらにいくつかの施設で予備試験を行い、その結果も参考にしながらプロトコル作成を行ってきた。また同時に医師主導型治験を行うための基盤として院内の体制の整備も平行して行った。

B. 研究方法

プロトコル作成のための第一段階として、初年度(平成14年度)は国内外の文献を検索してフェンタニルの用法、用量の検討と有効性、安全性の評価方法に関して参考になりそうな点を挙げ、考察した。また各参加施設でのフェンタニル使用実態や麻酔方法についても討議し、相互理解をはか

った。

平成15年度もプロトコル作成を続行し、いくつかの施設で予備試験を行って血行動態の変化や副作用の発現状況を調べ、無理なく実施可能かどうか、安全性有効性の評価方法やgradingが妥当かどうかを調べた。そしてその結果をプロトコル作成にフィードバックした。その他にも医師主導型治験として医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構に治験相談を行ってアドバイスを受け、術前術後に必要とする検査項目や麻酔方法、治験薬投与手順、バイタルサイン記録のタイミング、術後にチェックすべき項目、血中濃度測定のための採血に関してなど詳細なプロトコルをほぼ完成させた。治験として実施するためにさらにプロトコルや症例報告書の内容の確認や修正、手順書の作成を行い、当初参加予定だった4施設にさらに2施設が加わり、6施設による共同研究となった。

平成16年度は実際に臨床試験を開始するための最終段階にあり、全ての施設において院内の倫理委員会の承認を得、準備を整えた。スムーズに臨床試験が施行できるようにプロトコルや症例報告書の最終決定と、実際に臨床の現場で治験に携わる治験分担医師間での手順や決定事項の確認、他科の医師や看護師への注意事項の周知を徹底して行った。さらに今回の治験でデータ収集のために使用するEDCシステムが完成し、試験運行期間を設けてデータ入力シミュレーションを行い、

システム上の不備や改良すべき点を指摘し、改修を行った。その他に監査業務や治験薬取り扱いの詳細な手順の確認、採血した検体の取り扱い手順、治験に必要な各種手順書の作成、院内各部署との最終打ち合わせを行い、治験開始に必要な体制の整備を行った。

平成17年3月半ばで6症例の治験を終えて、現段階でのプロトコール作成時に決定した安全性、有効性の指標の妥当性や準備段階における問題点や改善すべき点について考察する。また治験開始後に浮上した問題点についてもふれておく。

C. 研究結果

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とから安全性や有効性の評価方法、評価の指標として統一されたものがなく、しかも多施設共同試験のため全ての施設で無理なく、日常の業務を妨げずに施行できるプロトコールを作成するのに膨大な時間を要した。平成17年2月末より実際に治験を開始し、現在3月半ばまでに6症例実施したが、今のところ麻酔方法は現状と照らし合わせて決定したために無理なく施行できている。ただ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などが計画書から逸脱しないように細心の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、当センターで通常測定している頻度よりも多く、業務が煩雑となるために理解を得るのに苦労した。

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。予備試験30症例においては手術開始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。3症例のうち1症例は浅麻酔による血圧上昇が疑われたが、他の2症例に関しては血圧上昇率は高いものの、総合的にみてフェンタニルは有効であったと思われる。今回実施した6症例においては2症例で20%以上の上昇がみられた。しかしこれらの症例も心拍数の上昇率は低く、血圧の上昇も一時的なものであったことから、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

主に血行動態に及ぼす影響と、術中術後の副作用を調べた。

血行動態の変化

予備試験ではフェンタニル初回投与後の血圧変化率は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、その他の21症例はGrade0であった。心拍数に関しては、導入時は普段よりも高い場合が多いのでむしろフェンタニル投与により安静時に近づいた状態であり、徐脈の治療を要する症例はなかった。今までに治験を実施した症例においても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

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。呼吸抑制に関しては、術後数秒間経皮的酸素飽和度の低下を認めた症例があったが、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思われるI群では高い確率で起こることが予測される。

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みられていない。

D. 考察

(1) 準備段階で気づいた問題点、改善すべき点

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、やはりプロトコールの作成であった。プロトコール作成に膨大な時間を要した原因としては、小児麻酔集中治療領域での治験は本邦で殆ど前例がなく、参考とする指標に乏しかったことと、多施設共同試験であったために麻酔方法や周術期の管理方法が様々であり、見解の統一を得るのが難しく、さらに全ての施設で無理なく施行できるように標準化する作業が困難であったことが挙げられる。予備試験を実施し、その結果をプロトコール作成にフィードバックしたが、安全性や有効性の指標の参考となるだけではなく、実施可能性の予測や我々の治験実施のための練習として

も非常に有用であったと思われる。

データマネジメントに関し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、シミュレーションで入力してみて初めて浮上した問題点や、実際に現場で使用しやすいよう改善すべき点が多く、また入力方法に関しても解決しておくべき疑問点がたくさん見つかった。これらの修正や解決にもかなりの時間を要した。しかしシミュレーションで入力できる機会を持ったことは本運用開始後に発見される問題点を減らすためにはかなり有用であったと思われる。EDCシステムに関しては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治験薬に選定され、大規模治験ネットワークの枠組みで行うこととなった。そのために参加施設が途中から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当初の目標よりも大幅に遅れ、今年度中に目標症例数をクリアすることは不可能であった。麻酔方法やフェンタニル投与方法、投与量、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ために無理なく実施可能であった。しかし新生児や低出生体重児など、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元々血圧が低いため、パーセントで表示した場合の血圧変動は大きい。プロトコルを遵守しながら安定した循環動態を得、それを記録するという作業を日常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。手術開始や手術室の退室を遅らせる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ず治験を進めるためには慣れが必要であると思われる。我々は脱落症例を減らすために、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理解してもらった上で意思の疎通を図り、注意を喚起する必要がある。さらに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も必要である。

E. 結論

フェンタニルの小児適応取得を目標として平成14年にフェンタニルの用法・用量の確立と有効性、安全性の評価のための研究が開始された。小児の麻酔集中治療領域の治験は本邦では殆ど行われていないため、有効性や安全性の評価方法、gradingに参考とする指標が乏しく、予備試験を実施し、何度も議論を重ねて膨大な時間を費やし、プロトコルを決定した。同時に医師主導型治験を行うための院内の体制も整備し、モニタリングシステムや患者データを入力するEDCシステムも完成させ、平成17年2月末より治験を開始できた。本年度中に目標症例数に達することはできなかったが、小児麻酔領域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。今後も目標とする症例数をクリアするまで細心の注意を払いつつ治験を実施しなくてはならない。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。

分担総合研究報告

国立成育医療センター
周産期診療部 新生児科
医長 中村 知夫

新生児集中治療領域における評価

分担研究者 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
協力研究者 安田真之 国立病院岡山医療センター小児科

研究要旨

麻酔や集中治療領域で既に鎮痛、鎮静目的で幅広く使われていながら未だ、国内ではフェンタニルの2歳以下の小児への投与は未だ禁忌のままである。この主たる原因として本邦では大人とくらべ圧倒的に症例数が少ない上に、臨床試験を行う上で骨格となる評価法すら新生児ではなく、小児麻酔集中治療領域、特に新生児、低出生体重児への質の高い臨床試験が行われてこなかったことによるところが大きい。当分担では、海外で既に幅広く使用されているフェンタニルの新生児、低出生体重児に対する妥当な用法、用量、有効性、安全性についての文献的検討からはじめ、年齢による変化の大きい生理的指標を考慮した、臨床医が臨床現場で短時間に判断することのできる新生児における鎮痛鎮静効果、安全性の評価方法、項目、グレーディングの作成を行った。又同時に質の高い臨床試験が行われてこなかった新生児、低出生体重児で有効かつ安全に行う上でのプロトコルの検討、修正、また今後本研究を行ううえで臨床の現場で問題となる点、改善が必要となると考えられる点を明確にし、医療現場での理解と体制の整備を行った。今後とも、新生児、低出生体重児への臨床試験の質の維持のためには、厳格なプロトコルの作成とともに、患者、医療現場での理解を得るために大人以上に人的にも、時間的にも余裕のあることが必要であり、より質の高い臨床試験を小児、新生児に行う体制構築については今後も引き続き検討が必要である。

A. 研究目的

海外では小児分野でも広く使用されていながら、国内で禁忌となっているフェンタニルの2歳以下の小児麻酔集中治療領域、特に新生児、低出生体重児への質の高い臨床試験を有効かつ安全に行うことを目的として計画された他施設臨床試験ネットワークによる質の高い医師主導型の臨床試験を行うためのプロトコルとガイドラインの作成、医療現場での理解と体制の整備を行った。

B. 研究方法

新生児において、臨床研究をするに当たり次の5点について検討した。

1. フェンタニルの新生児、低出生体重児に対する妥当な用法、用量、有効性、安全性についての文献的検討。
2. 文献やNCI-CTCを参考に臨床医が臨床現場で短時間に判断することのできる新生児における鎮痛鎮静効果、安全性の評価方法、項目、グレーディングの作成
3. 新生児と小児で有効性や安全性を共通の評価法で行う上での問題点を明らかにする。
4. 新生児、特に低出生体重児で手術を必要としながら全身状態が安定しており、短期の薬剤の効果を判定できる症例の検討。
5. 今まで厳格な臨床試験が行われたことのない小児、新生児分野での臨床現場での理解

を得ながら、混乱なく行うための体制の構築のための検討。

C. 研究結果

- 1) フェンタニルの新生児、低出生体重児に対する妥当な用法、用量、有効性、安全性についての文献的検討。

● 用法、用量

新生児麻酔においては間欠的静脈投与の報告が多く見られ、その安全性にも問題なかった。初期投与を行なうもので、人工心肺を用いない症例ではフェンタニンを10.5 μ g/kg使用しており、その他の小児麻酔の報告でも10 μ g/kg使用例が報告されており、今回の新生児麻酔において静脈内投与を行う際にもこの量までの初期投与には問題ないと考えられ、このことがプロトコルに反映されている。

● 有効性、安全性の評価

言葉による訴えない新生児、小児でベッドサイドでのフェンタニルの鎮痛鎮静効果及び安全性の評価を行うことは容易ではない。しかし臨床では短時間に判断することが要求されており、呼吸状態が判断できない全身麻酔下では、血圧、心拍の変化が重要な指標となっている。新生児、低出生体重児では生理的に無呼吸を起こしやすく、そのために対象患者を受胎後週数45週未満と45週以上2歳までの2群に分ける必要があった。

- 2) 文献やNCI-CTCを参考に臨床医が臨床現場で短時間に判断することのできる新生児における鎮痛鎮静効果、安全性の評価方法、項目、グレーディングの作成

大人と比較し正常血圧は低く、心拍数が多いばかりでなく、年齢により変動の大きい新生児、小児においては変化量ではなく、変化率で全身状態との関係で医師が総合的に判断することが必要である。更に新生児、小児に共通して用いることのできる効果判定、安全性の評価項目のグレーディングを新たに作り上げることが必要であった。これらの点もプロトコールにもられている。安全性の評価のための項目とグレーディングについても新生児、小児の特性を考慮して新たなものを作ることとした。評価法としてGrade分類を行ったが、これらの分類は、大人のNCI-CTC分類を用いながら、その評価法に共通性を持たせた上に、年齢による変化の大きい新生児、小児でも用いることができるか引き続き検討を加えた。国立岡山医療センターにおいて、投与量、評価項目の妥当性について新生児2症例で検討を加えたが特に心拍数、血圧の大きな変化はなかった。

- 3) 新生児と小児で有効性及安全性を共通の評価法で行う上での問題点

新生児は小児以上に出生時の在胎週数、生後日齢により血圧、心拍数、呼吸数の正常値が異なるばかりでなく、予備力が少ないために、短時間に変動する。そのために絶対値での変化によって状態の把握を行うことが困難であるために、変化率によって評価することとした。また、悪心、嘔吐、便秘など新生児では判別不能な項目もあり、いくつかの点で新生児の評価を小児とは変えざる得ない点もあり、症状も原疾患によるものか、薬剤の影響であるかを全身状態から総合的に判断することが不可欠であり、全身状態を見ながら医師が総合的に判断することが必要であった。

- 4) 新生児、特に低出生体重児で手術を必要としながら全身状態が安定しており、短期の薬剤の効果を判定できる症例の検討。

新生児、特に低出生体重児で手術を必要としながらかつ状態が安定しており、短期の薬剤の効果を判定できる疾患を選択すると、未熟児網膜症に対する光凝固術、冷凍凝固術、硝子体手術、水頭症に対するVPシャント手術、先天性幽門狭窄に対するラムステッド手術、鼠径ヘルニア、鎖肛カットバック、胃瘻形成、多指症、合指症手術などの

限られた症例での検討となった。また、新生児、特に低出生体重児では慢性肺疾患や、中枢性又は閉塞性無呼吸の合併があるために抜管前後の呼吸状態の十分な観察が必要であり、術直後に抜管可能例と、副作用のためでなく原疾患により術後も挿管管理下で薬剤の効果、安全性を評価する必要があると考えられた。これらの群を病歴、レントゲン写真、呼吸循環状態、手術内容、手術時間、手術侵襲より術前からの確に医師が判断し、術直後に抜管不可能例でも、薬剤の副作用や、生理的な反応かを臨床医が総合的に判断する必要がある。

- 5) 今まで厳格な臨床試験が行われたことのない小児、新生児分野での臨床現場での理解を得ながら、混乱なく行うための体制の構築

新生児、低出生体重児への質の高い臨床試験を今後有効かつ安全に行う上で、臨床現場における医師、看護師の理解、協力は不可欠である。そこで、医師に対しては、成育医療センター治験管理室長 中村秀文先生と協力し、医師の講演会への参加、プロトコール打ち合わせへの参加、外国人医師によるベッドサイドレクチャー、本研究以外の臨床試験への参加を行うことで臨床試験の重要性、必要性の理解を深めることができた。看護師に対しては、臨床試験開始前に説明会を開催すると共に、治験管理看護師と協力し、プロトコールの理解の再確認、プロトコールに準じた患者観察、記録の項目及び時間を確認し、実際のカルテの記載方法も検討しその統一化を計った。

D. 考察

低出生体重児、新生児においては、小児とは異なる生体反応を示し、これらを考慮した薬剤の効果、安全評価を行う必要がある。小児患者は年齢的にも、病態的にも多岐に渡っており、その中で新生児、低出生体重児の患者を組み入れるためには、特別な配慮が必要と考えられた。臨床現場における医師、看護師の理解、協力は不可欠であり、小児において臨床試験を根付かせるためには様々な取り組みが必要と考えられた。今後とも、新生児、低出生体重児への臨床試験の質の維持のためには、厳格なプロトコールの作成とともに、大人以上に人的にも、時間的にも余裕のあることが必要であり、これらのことを考慮に入れた体制構築についても今後も引き続き検討を重ねる必要がある。

E. 今後の展望

近日中に新生児のエントリーが開始される予定であり、医師、看護師に対して開始前に現場での

プロトコール、患者観察、記録の項目及び時間、カルテの記載方法について再確認の予定である。今回の研究で培われたものは、現在新生児で計画されているフェノバルの医師主導治験にも引き継がれてゆく幅の広いものであると確信している。

分担総合研究報告

明治薬科大学
薬物治療学教室
教授 越前 宏俊

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

分担研究者 越前宏俊 明治薬科大学 教授

研究要旨 小児および新生児の薬物治療は、この時期の薬物体内動態および感受性に関係する機能性蛋白（薬物代謝酵素、薬物トランスポーター、血液脳関門）の発達変化により大きな影響を受ける事が知られている。薬物代謝酵素、とくに薬物酸化反応に最も重要な関与をするシトクロームP450(CYP)の分子種の発達変化は生後数ヶ月に大きくまた分子種特異的であることが主として動物実験により知られている。また、中枢神経に作用部位を持つ薬物では血液脳関門の薬物透過性および同所に発現している薬物トランスポーターの活性変化が薬物の作用部位への移行を規定しており、小児における血液脳関門の発達変化が薬物効果と毒性の発現に大きく影響する可能性がある。本研究では、小児・新生児におけるフェンタニルの用法・用量を確立する上で行われる臨床試験に先立ち、小児の薬物代謝酵素の発達について文献的な検討を行った。その結果に基づいてフェンタニルの臨床試験に対してどのような形で薬物体内動態試験を実施しうるか、また評価法はどうあるべきかについて検討した。

A. 研究目的

小児および新生児における薬物応答性に関係する機能蛋白（薬物代謝酵素蛋白、薬物トランスポーター、薬物標的蛋白など）に関する発達薬理学的な研究は少ない。動物実験においては数多く重要な報告があるが、臨床研究における検証が少ないために多くの添付文書上の小児・新生児に対する使用上の注意事項も多くは推測の域をでないものも多い。

フェンタニルは小児麻酔手技において欧米で標準的に使用されている薬物であり、血圧への影響がモルヒネなどよりも少ないため我が国でも小児麻酔における中枢性鎮痛薬として使用されているのが実態である。しかし、我が国においては同薬物の使用は、添付文書上、小児とくに2才以下の小児、新生児においては有効性と安全性に関する情報が収集報告されていないため使用が禁忌となっている。そこで、本分担研究では小児とくに新生児などにおいてフェンタニルの用法・用量の確立を目的として臨床試験を行う際にどのような体内動態試験が可能であるかを種々の角度から検討した。

また、フェンタニルの用法・用量設定試験に先立ち、同薬が典型的な肝代謝消失型の薬物であるため、小児の薬物代謝酵素の発達変化について系統的な文献情報に基づく臨床薬理的な検討を行い、本試験のプロトコルを安全かつ効果的に設定しうる基礎を確立することも目的とした。

B. 研究方法

1966年から2002年までに報告された書にを対象とする薬物動態研究を電子データベースである

medlineを用いて網羅的に検索しデータを採取した。検索対象としたのは、その薬物の肝代謝に関係する薬物代謝酵素分子種が明確であるテオフィリン(CYP1A2)、フェニトイン(CYP2C9)、シクロスポリン(CYP3A4)とした。これらの個別薬物名およびneonate, infant, children, child, pharmacokineticsをキーワードとして検索した。採取された論文のなかで、個別患者の動態値と年齢が記載されているものを採択し、各薬物の動態値の中で特に薬物代謝酵素活性の指標となる全身クリアランスを収集し、小児の各種成長指標との関係を検討した。

フェンタニルの体内動態について詳細な文献検索を行い、小児における既知の動態情報を検討した。また、この薬物の体外消失経路は肝臓薬物代謝とくにCYP3A4によることが知られているため、このCYP分子種の小児発達変化に関する情報も系統的に収集評価した。具体的には1966年から2004年までに報告された小児を対象とする薬物動態の研究を電子化データベースであるMedlineを用いて網羅的に検索した。本研究では対象薬物であるフェンタニルが基礎的な代謝実験からCYP3A4により代謝されるため、この酵素分子種については集中的な文献検索を行った。収集された文献中で個別患者の動態値と年齢が記載されているものを採択し、CYP3A4により代謝されるシクロスポリンについて、全身クリアランス値の年齢変化を調査した。また、それらの情報を基に本臨床研究事業が遂行される臨床試験のプロコルに合わせて、被験者小児への負担を最小限に抑えつついかに有益な薬物動態情報を収集しうるかを検討した。

C. 研究結果

CYP1A2, 2C9, 3A4の絶対的な活性は何れも年齢に伴い活性が増加した。しかし、この値を小児の体重で標準化するとむしろ1-2才以上の年齢では、体重当たりの酵素活性は年齢とともに低下する現象が観察された。一方、酵素活性の表現を推定肝重量または体表面積で標準化した値で比較すると、年齢と酵素活性には少なくとも2-3才以上の年齢では有意な変化が見られなかった。

成人においてフェンタニルは94%が肝臓で代謝消失し、尿中に未変化で排泄される割合は6%に過ぎない。分布容積は4-6L/kgと大きく、肝クリアランスは800ml/minと高クリアランス薬物である。主要な代謝体はN-位の脱アルキル化体であるノルフェンタニルであるが薬理活性はないため、薬効には関与しない。消失半減期は6時間程度と長いが、静脈内投与による麻酔導入期の効果はほぼ10分間の半減期を有する分布相に当たる急速分布期である。作用部位が血流豊富な中枢であるため、中枢へのフェンタニル移行は良好である。フェンタニルの肝クリアランスは血流律速であるため、薬物の肝臓除去は主として肝血流量の変化に支配され変動すると考えられた。事実先天性心疾患のある新生児のフェンタニルクリアランスは正常新生児よりも低い(Guay J et al. Can J Anaesth, 1992)とされている。特に血行動態に問題のない小児におけるフェンタニルの血中濃度変化は体重当たりで比較すると成人のそれとほぼ同等である(Singleton MA et al., Can J Anaesth, 1987)。フェンタニルと同様にCYP3A4により代謝されるシクロスポリン動態に対する文献検索からもこのデータを支持するものであった(Kanamori M et al, 2002)

フェンタニルの血液中濃度と効果および副作用の関係については知見が少ないが、鎮痛効果を生じる濃度はおよそ1-3ng/ml、バランス麻酔で6-20ng/mlとされている。フェンタニルの副作用である呼吸抑制作用に対する感受性は3ヶ月以上の小児では成人に比してやや大きい、3ヶ月以上の小児では成人と大差がないと報告されている(Hertzka RE et al, Anesthesiology, 1989)。

また、本臨床試験のプロトコールが検討された時点で、体重の少ない小児患者における採血を勘案し、採血は1回、麻酔導入後術中のフェンタニル初回投与後1-1.5時間の1点採血が採択された。従って同一小児から複数の採血は不可能であり個人内での消失動態の検討は不可能であると考えられた。従って、小児特に採血点の限られた新生児対象の臨床試験では、通常成人の臨床試験で用いられる体内動態解析法は用いる事ができず

各被験者から最低1点のデータでも多人数のデータがあれば、これを解析できる母集団解析法の応用が適切であると考えた。

以上の体内動態的特長付けの観点から小児における臨床試験に付随した体内動態試験の可能性を考えた。

D. 考察

小児における肝代謝型薬物の体内動態の発達変化に対する文献的な検討から肝重量もしくは体表面積で標準化した値で評価すれば、小児の肝薬物代謝酵素活性は少なくとも主要な3 CYP分子種について成人と大きな差はないことが明らかとなった。従来、小児薬物投与量を体重で標準化して考えた場合に、小児の薬用量は成人の薬用量よりも2倍程度高いとされて来たが、これは肝重量と全身体重との発達曲線がことなる生理的事実を無視しているために生じた問題である事が示唆された。肝重量の発達変化を考慮して、単位肝重量で標準化した酵素活性には小児と成人で大きな差異は認められない可能性が示唆された。臨床的には肝重量の発達変化と平行する体表面積によりクリアランスを標準化し投与量を推測するのが実際的であると考ええる。但し、文献的なデータは2-3才以上の小児によるものが多く、新生児期のデータは乏しかったため、この時期の小児に対する上記データの外挿は困難であると考えた。

小児とくに新生児における薬物血中濃度の活用法について考えた。本プロトコールでは採血点が静注投与後1-1.5時間であるため、ほぼ分布相は終了し消失相での採血となることが想定された。小児特に採血点の限られた新生児対象の臨床試験では、通常成人の臨床試験で用いられる体内動態解析法は不適であり、各被験者から最低1点のデータでも多人数のデータがあれば、これを解析できる母集団解析法の応用が適切である。しかし、本試験での採血時間は消失半減期である6時間よりも幅が狭いため、如何に母集団解析法を利用して新生児集団の消失半減期を正確に見積もることは困難を伴うと考えられた。一般に母集団解析といえども万能ではなく、投与後早い時間に採血点が集中すると分布容積に対する情報量は多いため正確な予測ができるが、消失に関係する情報は少ないためクリアランスの推測には誤差が大きくなるとされている。本プロトコールでのデータはまさにこの傾向があると考えられるので、母集団解析の結果はあくまでも参考値と考えるべきであると結論した。

一方、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。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た。

E. 結論

小児とくに新生児における臨床試験には種々の制約が存在するが、その中においても適切なプロトコールを立案することにより血中濃度を有効に利用することで臨床試験の質と付加的な情報を得られることが判明した。今後の臨床試験の進捗が期待された。

F. 健康危険情報

ありません

G. 研究発表

1. 論文発表：

Kanamori M, Takahashi H, Echizen H: Developmental changes in the liver weight- and body weight-normalized clearance of theophylline, phenytoin and cyclosporine in children. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 40:485-492, 2002.

2. 学会発表：越前宏俊：見直そう！自己流「薬の使い方」－小児科を中心に－第13回日本外来小児科学会ランチョンセミナー、仙台、8月31日、2003年

H. 知的財産権の出願・登録状況

ありません

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
宮坂勝之	全身麻酔は麻酔医がかかわることで安全に	香坂隆夫監修	赤ちゃんとおどもを病気から守る本	主婦の友社	東京	2002	268-269

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
中村秀文	電子カルテを活用した治験業務	月刊薬事	44(11)	2099-2105	2002
中村秀文	小児用医薬品開発の留意点	医薬品研究	33	248-255	2002
Kanamori M, Takahashi H, Echizen H	Developmental changes in the liver weight- and body weight-normalized clearance of theophylline, phenytoin and cyclosporine in children	Int J Clin Pharmacol Ther	40	485-492	2002
中村秀文	「医師主導治験の実施と小児臨床試験の動向について」	臨床評価	2003 Sep;30(2,3)	321-327	2003
中村秀文	「適応外使用と治験・臨床試験—よりよい薬物治療のために」	医学のあゆみ	2003. 8. 30;206(9)	701-706	2003
Miyasaka, K, Kondo Y, Tamura T, Sakai H	Anesthesia-compatible Magnetic Resonance Imaging	Anesthesiology	102(1)	235	2004
近藤陽一, 田村高子, 宮坂勝之	MRI検査の鎮静・麻酔	小児科診療	67(1)	45-50	2004
田村高子, 宮坂勝之	小児の術前評価とコントロール	小児看護	27(13)	1712-1717	2004
中村秀文	小児のくすり」の開発と治験の現況-医師主導體制の重要性-	小児内科	36	707-712	2004
中村秀文	治験と臨床試験：適応外使用を含めて	小児外科	36	839-845	2004