

20040/343A

厚生労働科学研究費補助金

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・安全性の評価に関する研究（臨床研究実施チームの整備）
（H14-チーム(小児)-003）

平成16年度 研究報告書

平成17（2005）年 4月

主任研究者 中村 秀文

目 次

I. 総括研究報告

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（臨床研究実施チームの整備） …………… 1

中村 秀文

（資料1）小児医師主導治験（クエン酸フェンタニル）における重篤な有害事象
の取り扱い手順

（資料2）治験薬管理に関する手順

（資料3）監査受入に関する標準業務手順書

（資料4）直接閲覧を伴うモニタリングの受入に関する標準業務手順書

（資料5）医師主導治験におけるモニタリングに関わる標準業務手順書

（資料6）医師主導治験における自ら治験を実施する者に関わる標準業務手順書

（資料7）医師主導治験等に関わる標準業務手順書

（資料8）治験調整医師に関する業務手順書

I. 総括研究報告

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（臨床研究実施チームの整備）

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

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。昨年度に作成された治験実施計画書、症例報告書、説明同意文書その他について、さらに各施設での実態、実施可能性を詳細に検討し、最終版を完成した。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。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5症例(全体で約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。このような本格的な臨床試験の準備、実施とインフラ整備に、若手医師・協力者を活用し、またこれらの活動を通して臨床試験についての教育を行った。

A. 採択された研究事業での研究概要

昨年度に作成された治験実施計画書、症例報告書、説明同意文書その他について、さらに各施設での実態、実施可能性を詳細に検討し、最終版を完成した。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。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5症例(全体で約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。

B. 採択された研究事業での研究実績

各分野の専門家の協力のもと臨床研究チームが主体となって、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 $1\text{--}5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $2\text{--}10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $1\text{--}10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 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、腎機能傷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、臨床研究チーム及び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) 等) して行った。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 ± 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こととし、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、30 症例で予備試験を行ったが、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% にとどまったが、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 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医師が判断している。安全性については、例えばフェンタニル投与後の血圧変化率は Grade 1 が 3 例、Grade 2 が 1 例であり、その他は全て Grade 0 であり、また心拍数の変化率でみると Grade 1 が 8 例、Grade 2 が 1 例でその他は Grade 0 で、心拍数や血圧が軽度低下する症例は多いものの、治療を要した症例は 1 例だけ、という結果であった。全体的に大きな安全性上の問題はないようであった。

フェンタニルの薬物動態研究については、術中の鎮痛作用を評価するデザインにおいては、医療処置が集中するために正確な時間採血が困難であること、投与後効果が発現している時間は主に分布相にあり、効果が切れるとすぐに追加投与をされるために消失相の血中濃度を経時的に評価することは困難であること、特に新生児においては多量の採血は好ましくないことなどの理由により、実施可能性の観点から投与 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。

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（宮坂及び臨床研究チーム）。

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。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、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。

（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（作成は臨床研究チーム）、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。この調整業務体制の確立も土田及び奥山と共に臨床研究チームが中心となって行った。

C. 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

る、医師主導治験体制を整備し、治験開始(3月末現在、全体で約25例、国立成育医療センターで5例がEDC画面上登録済み)まで何とか漕ぎ着けることが出来た。これらの作業は、臨床研究チームがあつて初めて可能となる膨大な作業であつた。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は評価されてしかるべきと考える。

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、最終年度である今年度中に終了することは不可能(治験期間として6ヶ月)であるが、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、この枠組みによ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、試験的な評価まで行った点では、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製薬企業主導及びに医師主導の治験に活用可能であろう。

医師主導治験準備には、膨大な作業が必要であつたが、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関係者に提供し、多角的なアドバイスを発行しており、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。また本研究に関わった臨床研究チームのメンバーにとっても臨床試験についての on the job training の良い機会であつた。

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にしており、この点でも大きな社会的意義があろう。

今後、本研究で修得した評価方法は、麻酔及び集中治療領域における臨床試験に応用していきたいと考えている。また、今後参画する他の臨床試験についても、同様の臨床試験体制を引くことにより、治験以外の臨床試験についてもその質の向上に貢献したい。臨床研究チームによって構築された臨床試験実施支援及び調整業務のノウハウは、今後も他の医師主導治験に応用していきたいと願っている。

本試験は大規模治験ネットワークへと引き継

ぐが、終了後には解析を行い、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、治験期間の短さから、本邦において初の、「医師主導治験を活用した適応拡大のための一部変更承認申請」を行うことになるであろうと考えている。

D. 健康危険情報 特に無し

E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

臨床研究の実施状況

- 1) 研究課題「成長ホルモン・低身長 の遺伝学および神経内分泌学的国際調査」
特発性低身長小児における成長ホルモン長期投与における安全性・有効性の確認、QOL 調査、遺伝子解析による病因の解明、および成長予測モデルの作成。
臨床試験の総対象患者数：毎年 1000 例
当院の年間症例数：4 例
- 2) 研究課題「我が国における妊娠糖尿病に対するスクリーニング法に関する検討」
妊娠初期および中期における妊娠中毒症スクリーニング方法についての比較検討を行う。
臨床試験の総対象患者数：2000 例/3 年
当院の年間症例数：10 例
- 3) 研究課題「特発性低身長：genome-wide scan と候補遺伝子アプローチによる成長関連遺伝子の解明：『低身長』と『薬剤反応性異常』に関する遺伝子解析研究」
総対象患者数：200 例（200 組）
当院の年間症例数：10 例（10 組）
- 4) 研究課題名「成育医療における遺伝子診療の普及に関する研究」
本年度の総対象患者数：30 例
当院の年間症例数：15 例

小児科関連治験の実施状況

- 1) ロイコトリエン受容体拮抗薬の非盲検比較市販後臨床試験－吸入ステロイドとの併用－（症例数：3）
- 2) 植込み型ポンプシステムを使用した抗痙縮剤（注射剤）の髄腔内投与による第Ⅲ相臨床試験－脊髄由来および脳由来の重度痙性麻痺を対象とした検証的試験－（症例数：1）
- 3) 6 ヶ月～4 歳の日本人小児気管支喘息患者を対象としたステロイド吸入用懸濁液の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相臨床試験

（症例数：14）

- 4) 子宮内発育遅延（SGA）性低身長患児を対象とした 2 用量の成長ホルモン製剤の有効性及び安全性の検討（症例数：4）
- 5) 日本人小児気管支喘息患者を対象としたステロイド吸入用懸濁液の長期使用時における有効性及び安全性の検討（長期オープン継続試験）（症例数：11）
- 6) 植込み型ポンプシステムを使用した抗痙縮剤（注射剤）の髄腔内投与による第Ⅲ相臨床試験－脊髄由来および脳由来の重度痙性麻痺を対象とした長期安全性試験－（症例数：1）
- 7) 非ステロイド外用剤の小児アトピー性皮膚炎に対する検証試験（症例数：5）
- 8) 成人の成長ホルモン欠乏症を対象とした成長ホルモン製剤の有効性及び安全性の検討（症例数：2）
- 9) 子宮内発育遅延（SGA）性低身長患児を対象とした 2 用量の成長ホルモン製剤の有効性及び安全性の検討（症例数：1）
- 10) 成人の成長ホルモン欠乏症患者を対象とした成長ホルモン製剤の有効性及び安全性の検討（症例数：2）
- 11) 非ステロイド外用剤の小児アトピー性皮膚炎に対する検証試験からの継続試験総（症例数：5）
- 12) 骨端線閉鎖を伴わない子宮内発育遅延（SGA）性低身長に対する成長ホルモン製剤の有効性及び安全性の検討（症例数：4）
- 13) 小児潰瘍性大腸炎患者に対する白血球除去療法（吸着型血液浄化器）の有効性及び安全性の検討（症例数：1）
- 14) 注意欠陥/多動性障害（AD/HD）患児を対象とした中枢神経興奮剤（徐放剤）のランダム化プラセボ対照比較検討試験（症例数：4）
- 15) 注意欠陥/多動性障害（AD/HD）患児を対象とした中枢神経興奮剤（徐放剤）の長期試験（症例数：6）
- 16) 成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）に対する成長ホルモン製剤のプラセボ対照二重盲検群間比較試験（症例数：1）
- 17) 銅吸収阻害剤のウィルソン病に対する第Ⅲ相臨床試験（症例数：4）
- 18) 新生児及び小児（6 歳以下）における麻酔用鎮痛剤の投与量、有効性の確認と安全性の評価－非対照、非盲検試験－（症例数：15）

さらに、効果的医療技術の確立推進臨床研究事業として以下に示す 6 件の臨床試験行われている。

- 1) 研究課題「小児期発症のミトコンドリア脳筋症に対するLアルギニンおよびジクロロ酢酸両方の効果判定と分子病体をふまえた新しい治療法開発に関する臨床研究」
主任研究者名：久留米医科大学小児科 古賀 靖敏
分担研究者名：第一専門診療部神経内科医長 二瓶健次
年間症例数：5 例程度
- 2) 研究課題「小児科診療における効果的薬剤使用のための遺伝子多型スクリーニングシステムの構築」
主任研究者名：慶應義塾大学小児科講師 小崎 健次郎
分担研究者名：特殊診療部遺伝診療科医長 奥山 虎之、第一専門診療部循環器科医長 百々秀心、特殊診療部小児腫瘍科医師 熊谷 昌明
年間総症例数：120 例程度
- 3) 研究課題名「先天性心疾患における大血管狭窄に対するカテーテルインターベンションによる拡大術の短・長期予後に関する多施設共同研究」
主任研究者名：国立循環器病センター小児科 越後茂之
分担研究者名：第一専門診療部長 石澤 瞭
年間症例数：15 例程度
- 4) 研究課題名「小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究」
主任研究者名：国立がんセンター 牧本 敦
分担研究者名：特殊診療部小児腫瘍科医師 熊谷 昌明
年間症例数：10 例程度
- 5) 研究課題名「小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同研究と臨床試験体制整備」
主任研究者：和歌山県立医大小児科 吉川 徳茂
分担研究者：第一診療部腎臓科 飯島一誠、治験管理室 中村秀文
当院症例数：5 症例程度
- 6) 研究課題名「小児 2 型糖尿病に関する経口血糖降下のエビデンスの確立の研究」
主任研究者：北里大学小児科 松浦信夫
分担研究者：第一診療部内分泌科 田中敏章、治験管理室 中村秀文
当院症例数：5 症例程度

資料 1. 小児医師主導治験における重篤な有害事象の取り扱い手順

小児医師主導治験（クエン酸フェンタニル）における 重篤な有害事象の取り扱い手順

用語の定義

本手順書において、自ら治験を実施する者を治験責任医師、治験責任医師及び治験分担医師を治験責任医師等とする。

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

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（但し、既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、当該事象の発現を治験責任医師が知った日を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

合

治験調整医師は、治験中に生じた治験実施計画書上の疑義の調整、治験中に起こった事態への対応についての他施設間の調整、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。

CS-1401E 治験事務局は、本治験における自ら治験を実施する者における有害事象報告に係る必須文書管理並びに安全性情報の管理を行う。

I. 治験中に認められた重篤な有害事象

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・安全確保を行うとともに、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) 被験薬の特定
 - 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（医療機関内の様式あるいは当該医師主導治験用重篤な有害事象報告書（様式 1））を作成

し、因果関係にかかわらず、可能な限り速やかに医療機関の長に報告するとともに、治験調整医師及び治験薬提供者に対しても当該医師主導治験用重篤な有害事象報告書及び当該重篤な有害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を記載した重篤な有害事象連絡票（様式 2）を 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治験責任医師の判断を確認し、規制当局への副作用報告の必要性についての判断結果を重篤な有害事象連絡票（様式 2）に記録する。この際、報告対象に該当すると判断した場合、治験薬副作用・感染症症例報告書（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「副作用報告書様式第 7 及び第 8」）作成に必要な医学的評価（報告者の意見、今後の対応、その他参考事項等）を、当該医師主導治験用重篤な有害事象報告書の該当箇所に日付、記名とともに追記するか、あるいは医学的評価記入票 1（様式 5）に記入する。
治験調整医師は様式 1（必要に応じて追記したもの、様式 1 に追記していない場合には様式 1 及び様式 5）、重篤な有害事象連絡票（様式 2）及び重篤な有害事象協議記録（様式 4）をすべての医療機関の治験責任医師に送付し、医学的評価を協議する。
4. 治験調整医師より当該情報入手した各医療機関の治験責任医師は、有害事象報告書の内容を確認し、治験調整医師の医学的評価について、必要に応じ治験調整医師と協議し、治験責任医師としての意見（同意・不同意）を重篤な有害事象協議記録（様式 4）に記入し、Fax にて治験調整医師に連絡する。なお、治験調整医師の医学的評価に不同意の場合、その内容を重篤な有害事象協議記録に記載する。
5. 治験調整医師は、当該報告が規制当局への報告対象に該当する可能性があるとして判断した場合、様式 1（医学的評価を追記したもの、様式 1 に追記していない場合には様式 1 及び様式 5）を所定の項目を記入した副作用報告書作成依頼（様式 3）とともに、副作用報告書作成支援者に Fax する。また治験調整医師は評価に同意した治験責任医師名並びに異なる評価を行った治験責任医師名及びその評価内容を副作用報告書作成支援者に連絡する。
6. 副作用報告書作成支援者は治験調整医師より入手した有害事象報告書等をもとに、「副作用報告書様式第 7 及び第 8」を作成し、治験調整医師に提出する。
7. 治験調整医師は副作用報告書作成支援者より入手した「副作用報告書様式第 7 及び第 8」の内容を確認し、必要に応じて修正した後、連名で副作用報告を行うすべての治験責任医師について 1 名あたり 1 枚、副作用報告書様式第 7 を作成（正 1 部、副 1 部、控 1 部）する。なお副作用報告書様式第 8 は当該事象発現施設の治験責任医師による報告書 1 部を正とし、副 1 部及び控 1 部を準備する。連名で提出しない治験責任医師による報告書は、副作用報告書様式第 7 を作成（正 1 部、副 1 部、控 1 部）し、副作用報告書様式第 8 は治験調整医師の評価に不同意の治験責任医師による報告書 1 部を正とし、副 1 部及び控 1 部を準備する。
控は、有害事象報告書とともに CS-1401E 治験事務局で保管する。
8. 治験調整医師は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）への「副作用報告書様式第 7 及び第 8」の提出に関して、すべての治験責任医師について 1 名あたり 1 枚、治験副作用等報告整理票（平成 16 年 3 月 30 日付薬食審査発第 0330011 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立後の自ら治験を実施した者による治験副作用等報告について」別紙 1、以下「整理票」）を作成する。
「副作用報告書様式第 7 及び第 8」正・副各 1 部、返信用切手を貼付した返信用封筒 1 通、及びすべての整理票を、総合機構に持参あるいは郵送する。
9. CS-1401E 治験事務局は「副作用報告書様式第 7 及び第 8」（控）及び総合機構より返送された整理票をすべての治験責任医師に Fax するとともに、それらを保存する。

10. 治験責任医師は、治験調整医師より入手した「副作用報告書様式第7及び第8」(控)について、医療機関の長に当該内容を報告する。
11. 治験責任医師等は、追加情報を入手した場合、前回作成した有害事象報告書に追加・訂正・削除などの変更(変更日、署名追記)を行うか、あるいは新たに有害事象報告書を作成し、可能な限り速やかに医療機関の長に追加報告を行うとともに、追加情報により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再度判断した結果(様式2)及び追加の当該医師主導治験用重篤な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。
12. 治験調整医師は当該事象について、追加・変更内容を確認し、事象の追加・削除・変更、重篤性の変更、因果関係の変更等の場合には薬事法施行規則第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する。当該事象をすでに総合機構へ報告した場合には、追加情報について追加報告の必要性を確認する。
当該情報について、I. 3~8 に準じて治験責任医師への連絡、並びに必要に応じて総合機構への副作用報告等を行う。なお、「副作用報告書様式第7及び第8」及び整理票の受付番号には前回報告時に返送された整理票中の当該事象に付与された受付番号を記載する。

II. 治験中に入手した外国情報等

治験調整医師は治験薬提供者より治験薬に関する外国情報等(CIOMS、外国での措置報告：外国で使用されている物であって被験薬と成分が同一性を有すると認められるものに係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置の実施、研究報告：当該被験薬等の副作用若しくはそれらの使用による感染症によりがんその他の重大な疾病、障害若しくは死亡が発生するおそれがあること、当該被験薬等の副作用によるものと疑われる疾病等若しくはそれらの使用によるものと疑われる感染症の発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が著しく変化したこと又は当該被験薬等が治験の対象となる疾患に対して効能若しくは効果を有しないことを示す研究報告、国内での措置報告：既に国内で承認されている医薬品について、治験又は申請の内容に影響を及ぼすと考えられる措置等が国内で市販されている同一成分の医薬品に対してなされた場合)を Fax にて入手する。

1. CIOMS

- 1) 治験調整医師は事象名(MedDRA/J)について治験薬概要書の記載状況を確認(予測可能性)し、重篤性、因果関係などを含め、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評価し、医学的評価記入票2(様式6)に記載する。この際、報告対象に該当すると判断した場合、「副作用報告書様式第7及び第8」作成に必要な医学的評価(報告者の意見、今後の対応)を医学的評価記入票2(様式6)に記載する。
治験調整医師は、入手したすべてのCIOMSについて、CIOMS、医学的評価記入票2(様式6)及び重篤な有害事象協議記録(様式4)をすべての医療機関の治験責任医師に Fax にて報告し、医学的評価を協議する。
- 2) 治験調整医師より当該情報を入手した各医療機関の治験責任医師は、当該情報の内容を確認し、治験調整医師の医学的評価について、必要に応じ治験調整医師と協議し、治験責任医師としての意見(同意・不同意)を重篤な有害事象協議記録(様式4)に記入し、Fax にて治験調整医師に連絡する。なお、治験調整医師の医学的評価に不同意の場合、その内容を重篤な有害事象協議記録に記載する。
- 3) 治験調整医師は当該報告が規制当局への報告対象に該当する可能性があるとして判断した場合、当該CIOMS、所定の項目を記入した副作用報告書作成依頼(様式3)及び医学的評価記録票2(様式6)を副作用報告書作成支援者に Fax する。また、治験調整医師は評価に同意した治験責任医師名並びに異なる評価を行った治験責任医師名及びその評価内容を副作用報告作成支援者に連絡する。

- 4) 副作用報告書作成支援者は治験調整医師より入手した CIOMS 及び医学的評価記録票 2 をもとに、「副作用報告書様式第 7 及び第 8」を作成し、治験調整医師に提出する。
 - 5) 治験調整医師は副作用報告書作成支援者より入手した副作用報告書の内容を確認し、必要に応じて修正した後、連名で報告書を提出するすべての治験責任医師について 1 名あたり 1 枚、副作用報告書様式第 7 を作成（正 1 部、副 1 部、控 1 部）する。なお副作用報告書様式第 8 は 1 部を正とし、副 1 部及び控 1 部を準備する。連名で提出しない治験責任医師による報告書は、副作用報告書様式第 7 を作成（正 1 部、副 1 部、控 1 部）し、副作用報告書様式第 8 は治験調整医師の評価に不同意の治験責任医師による報告書 1 部を正とし、副 1 部及び控 1 部を準備する。
控は、CIOMS とともに CS-1401E 治験事務局で保管する。
 - 6) 治験調整医師は総合機構への「副作用報告書様式第 7 及び第 8」の提出に関して、すべての治験責任医師について 1 名あたり 1 枚、整理票を作成する。
「副作用報告書様式第 7 及び第 8」正・副各 1 部、返信用切手を貼付した返信用封筒 1 通、整理票を、総合機構に持参あるいは郵送する。
 - 7) CS-1401E 治験事務局は「副作用報告書様式第 7 及び第 8」（控）及び総合機構より返送された整理票をすべての治験責任医師に Fax するとともに、それらを保存する。
 - 8) 治験責任医師は、治験調整医師より入手した「副作用報告書様式第 7 及び第 8」（控）について、医療機関の長に当該内容を報告する。
 - 9) 治験調整医師は治験薬提供者より追加情報を入手した場合、当該事象について、追加・変更内容を確認し、事象の追加、変更、重篤性の変更、因果関係の変更等の場合には薬事法施行規則第 66 条の 7 に規定される報告対象に該当するかどうかを評価する。当該事象をすでに総合機構へ報告した場合には、追加報告あるいは取り下げ報告の必要性について確認する。
当該事象について、II. 1. 1) ～6) に準じて治験責任医師への連絡、並びに必要なに応じて総合機構への副作用報告等を行う。なお追加報告の際には前回報告時に返送された整理票中の当該事象に付与された受付番号を記載する。
2. CIOMS 以外の外国情報（研究報告、外国措置報告、国内措置報告等）
- 1) 治験調整医師は治験薬提供者より入手した外国情報等に関しては、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評価し、医学的評価記入票 3（様式 7）に記載する。この際、報告対象に該当すると判断した場合、治験薬研究報告書（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 9 及び第 10、以下「研究報告書様式第 9 及び第 10」）あるいは治験薬 外国における製造等の中止、回収、廃棄等の措置報告書（同別紙様式第 11 及び第 12、以下「外国措置報告書様式第 11 及び第 12」）作成に必要な医学的評価（研究報告あるいは外国における措置の概要、報告者の意見及び今後の対応）を医学的評価記入票 3（様式 7）に記載する。
治験調整医師は、入手したすべての情報について、医学的評価記入票 3（様式 7）を重篤な有害事象協議記録（様式 4）とともにすべての医療機関の治験責任医師に Fax にて報告し、医学的評価を協議する。
 - 2) 治験調整医師より当該情報を入手した各医療機関の治験責任医師は、当該情報の内容を確認し、治験調整医師の医学的評価について、必要に応じ治験調整医師と協議し、治験責任医師としての意見（同意・不同意）を重篤な有害事象協議記録（様式 4）に記入し、Fax にて治験調整医師に連絡する。なお、治験調整医師の医学的評価に不同意の場合、その内

容を重篤な有害事象協議記録に記載する。

- 3) 治験調整医師は当該報告が規制当局への報告対象に該当する可能性があると判断した場合、当該情報、所定の項目を記入した副作用報告書作成依頼（様式 3）及び医学的評価記入票 3（様式 7）を副作用報告書作成支援者に Fax する。この際、治験調整医師は評価に同意した治験責任医師名並びに異なる評価を行った治験責任医師名及びその評価内容を副作用報告書作成支援者に連絡する。
- 4) 副作用報告書作成支援者は治験調整医師より入手した情報及び医学的評価記録票 3 をもとに、「研究報告書様式第 9 及び第 10」あるいは「外国措置報告書様式第 11 及び第 12」を作成し、治験調整医師に提出する。
- 5) 治験調整医師は副作用報告書作成支援者より入手した「研究報告書様式第 9 及び第 10」あるいは「外国措置報告書様式第 11 及び第 12」の内容を確認し、必要に応じて修正した後、連名で報告書を提出するすべての治験責任医師について 1 名あたり 1 枚、研究報告書様式第 9 あるいは外国措置報告書様式第 11 を作成（正 1 部、副 1 部、控 1 部）する。なお研究報告書様式第 10 あるいは外国措置報告書様式第 12 は 1 部を正とし、副 1 部及び控 1 部を準備する。連名で提出しない治験責任医師による報告書は、研究報告書様式第 9 あるいは外国措置報告書第 11（正 1 部、副 1 部、控 1 部）を作成し、研究報告書様式第 10 あるいは外国措置報告書様式第 12 は治験調整医師の評価に不同意の治験責任医師による報告書 1 部を正とし、副 1 部及び控それぞれ 1 部を準備する。控は、当該情報とともに CS-1401E 治験事務局で保管する。
- 6) 治験調整医師は総合機構への「研究報告書様式第 9 及び第 10」あるいは「外国措置報告書様式第 11 及び第 12」の提出に関して、すべての治験責任医師について 1 名あたり 1 枚、整理票を作成する。追加報告の際には前回報告時に返送された整理票中の当該報告に付与された受付番号を記載する。
「研究報告書様式第 9 及び第 10」あるいは「外国措置報告書様式第 11 及び第 12」正・副各 1 部、返信用切手を貼付した返信用封筒 1 通、整理票を、総合機構に持参あるいは郵送する。
- 7) CS-1401E 治験事務局は「研究報告書様式第 9 及び第 10」（控）あるいは「外国措置報告書様式第 11 及び第 12」（控）及び総合機構より返送された整理票をすべての治験責任医師に Fax するとともに、それらを保存する。
- 8) 治験責任医師は、治験調整医師より入手した「研究報告書様式第 9 及び第 10」（控）あるいは「外国措置報告書様式第 11 及び第 12」（控）について、医療機関の長に当該内容を報告する。
- 9) 治験調整医師は治験薬提供者より追加情報を入手した場合、当該情報について、追加・変更内容を確認し、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評価する。当該情報をすでに総合機構へ報告した場合には、追加報告あるいは取り下げ報告の必要性について確認する。
当該情報について、II. 2. 1) ～6) に準じて治験責任医師への連絡、並びに必要に応じて総合機構への報告等を行う。

資料2. 治験薬管理に関する手順

新生児及び小児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を目的とする医師主導治験
(非盲検試験)

治験薬管理に関する手順書

医師主導型治験

自ら治験を実施する者：国立成育医療センター 手術集中治療部
部長 宮坂 勝之

確認日：平成 年 月 日
治験薬管理者：
施設名：国立成育医療センター
第1版 2004年10月20日作成

はじめに

自ら治験を実施する者による治験の管理に関する基準については、厚生省令第28号及び厚生労働省令第106号の第26条の2、第39条において治験薬を適切に管理することが規定されている。本条項に基づき、本治験に供される治験薬の取扱い、保管並びにそれらの記録の作成についての指示を本手順書に規定する。

本治験薬は麻薬に該当するため、その取り扱いにおいては麻薬管理規定を遵守すること。

なお、治験実施医療機関における独自の治験薬管理手順書に、本手順書との相違点、不足事項が認められた場合においても、やむを得ないと判断される場合を除き本手順書の記載内容が優先されるものとする。

1. 治験の概要

治験デザイン：多施設共同オープン試験

目標症例数：35症例（全体で120症例）

投与量：（場合により）導入時の気管内挿管の前に1-5 μ g/kg投与する。

初回投与*：導入時の投与量とあわせて2-15 μ g/kgとする。

追加投与：1度の投与量は1-10 μ g/kgとする。

※ 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。

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。

投与期間：術中の麻酔期間

入院・外来の区別：入院

2. 治験薬の概要

治験薬名：CS-1401E

一般名：クエン酸フェンタニル

治験薬提供者：三共株式会社

治験薬の剤形および含有量：アンプル注射剤（2mL/A）

1mL中にクエン酸フェンタニル（日局）0.0785mgを含有

製造ロット番号：D1401I0-04T01

有効期限：2007年8月18日

保存方法：麻薬金庫に室温にて保存

包装形態：10アンプル/箱

【アンプルラベル】

治験用	0.1mg/2mL	麻
CS-1401E		
治験用	0.1mg/2mL	麻
CS-1401E		
治験薬ロット番号：D1401I0-04T01		
国立成育医療センター 手術集中治療部 部長 宮坂 勝之 東京都世田谷区天蔵 2-10-1		

【中函ラベル】

治験用

(0.1mg/2mL) × 10 本 ㊞

CS-1401E

治験薬ロット番号：D1401I0-04T01

貯法：室温

国立成育医療センター

手術集中治療部 部長 宮坂 勝之

東京都世田谷区大蔵 2-10-1

3. 他剤の使用

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。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。

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、リトナビル、及びエピネフリンは局所投与も含めて併用禁止とする。また、局所麻酔（浸潤麻酔）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。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。

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。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。

4) ナロキソンの使用：

術後のナロキ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。

4. 治験薬の交付・受領

治験薬管理者は、治験薬の受入の前に、実施医療機関と自ら治験を実施する者との間で治験の実施に関する承認手続き及び院内の必要な手続きが終了していることを確認する。

治験薬提供者は、自ら治験を実施する者からの依頼に基づき、治験薬管理者に治験薬を直接持参し、治験用薬剤納品書を添付して治験薬の交付を行う。治験薬管理者及び自ら治験を実施する者は、治験薬の交付数量と治験用薬剤納品書の記載内容との整合性を確認した後、治験用薬剤受領書に医療機関名、治験薬管理者の所属および受領日を記入し、署名あるいは記名・捺印をする。

5. 治験薬の管理

本治験薬は、他の麻薬、医療用医薬品と区別して治験薬管理者の管理する麻薬金庫に保管することとする。また治験薬は、当該治験以外の目的では使用してはならない。

1) 治験薬管理記録の記載

治験実施医療機関の治験薬管理者は、日付、治験薬名、治験薬ロット番号、納品された数量等を治験薬管理記録に記入し、以後の治験薬の使用状況を管理する。なお、モニターが使用状況の確認を申し出た場合には、これを受け入れる。

なお、本治験では麻薬管理簿を治験薬管理記録とする。

2) 治験薬の仮渡し

治験薬の与薬に先立ち、治験責任医師もしくは治験分担医師は、予定する治験薬の必要数量を治験麻薬仮渡票に記入し治験薬管理者に提出する。治験薬管理者と治験責任医師および治験分担医師は、治験麻薬仮渡票の記載について予め協議しておく。

治験薬管理者は、治験麻薬仮渡票に従い治験薬の仮渡しを行ない、その数量を治験薬出納記録票に記録し、麻薬金庫からの出納を管理する。

3) 治験薬の処方

治験責任医師もしくは予め指名された治験分担医師は、実際の治験薬の使用状況に合わせ麻薬処方せんを作成する。治験薬管理者と治験責任医師および当該治験分担医師は、治験薬の処方名および処方の記載について予め協議しておく。なお、麻薬処方せん、治験薬管理記録に記載する品名は、原則として治験薬名及び一般名を用いることとする。治験薬管理者は、治験薬が治験実施計画書に従って

適正に使用されていない場合、直ちに治験責任医師にその旨を連絡し、原因を確認する。

4) 仮渡し治験薬の返却

治験薬の与薬終了後、治験責任医師もしくは治験分担医師は、使用されなかった治験薬を速やかに治験管理者に返却する。

治験薬管理者は、麻薬処方せんの記載内容と返却数量及び返却の理由を確認し治験薬出納記録票に記録の上、麻薬金庫に戻し再保管する。

6. 治験薬(残液)の廃棄

アンプル開封後の残液は、麻薬の取り扱い基準に従って治験薬管理者が廃棄する。

7. 治験薬(未使用治験薬)の返却

治験薬管理者は治験終了後、麻薬処方せん及び治験薬管理記録と搬入治験薬数量、未使用治験薬の数量に矛盾がないことをモニターと共に確認する。治験薬管理記録等から算出される未使用治験薬数量と実際の数量に不整合が認められた場合、治験薬管理者は、その理由書を作成し、作成日を記入し署名あるいは記名・捺印のうえ自ら治験を実施する者に提出ならびに麻薬の取り扱い基準に従って報告を行う。

治験薬管理者は、治験薬の返却の前に、麻薬譲渡手続きが終了していることを確認する。

治験薬管理者は自ら治験を実施する者からの依頼に基づき、治験薬提供者に直接、治験用薬剤返却書とともに未使用治験薬を返却する。また、治験薬管理記録の写しを自ら治験を実施する者に提出する。

治験薬提供者及び自ら治験を実施する者は、治験薬の返却数量と治験用薬剤返却書の記載内容等の整合性を確認した後、治験用薬剤回収書に治験薬提供者の所属および受領日を記入し、署名あるいは記名・捺印をする。

8. 記録の保存

1) 実施医療機関の長が定めた保存責任者は、実施医療機関において保存すべき文書を、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。

- (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てから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

2) 自ら治験を実施する者が保存すべき文書を実施医療機関にて保管する場合、依頼を受けた者は、以下の(1)、(2)のいずれか遅い日まで保存する。

- (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てから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

【保存する記録】

	実施医療機関	自ら治験を実施する者
(1) 治験用薬剤納品書	○	
(2) 治験薬管理記録 (麻薬管理簿)	○	○ (写)
(3) 治験薬管理手順書 (本手順書)	○	○
(4) 治験用薬剤回収書	○	
(5) その他実施医療機関にて 必要な記録	○	