

#### 10. 治験計画等の届出（法第80条の2第2項・改正局長通知）業務

治験調整医師は、自ら治験を実施する者から本治験の実施、変更、中止、終了のいずれかの承認に関する連絡を受けた場合には、平成15年6月12日付医薬審発第0612001号医薬局審査管理課長通知「自ら実施する薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」に従い、以下に示す治験計画届書等の届出業務を行う。

- a) 治験計画届書
- b) 治験計画変更届書
- c) 治験中止届書
- d) 治験終了届書

#### 11. 治験薬の管理（GCP第26条の2）に係る調整業務

- 1) 治験調整医師は、治験薬の製造に関する調整業務を行う。
- 2) 治験調整医師は、治験薬の提供・回収・廃棄等の時期に関し、治験薬提供者、自ら治験を実施する者、実施医療機関の三者間で調整を行う。

#### 12. 副作用情報等（GCP第26条の6、法第80条の2第6項、薬事法施行規則66条の7）の報告業務

- 1) 治験調整医師は、別途定められた「安全性情報の取扱いに関する手順書」に基づき、有害事象及び安全性情報を伝達する。なお、独立行政法人医薬品医療機器総合機構への治験副作用等の報告は、平成16年3月30日医薬食品局長通知「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」及び平成16年3月30日付薬食審査発第0330011号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」に従い、行う。

- 2) 治験調整医師は、自ら治験を実施する者から得た有害事象報告について、以下に示す通りに取り扱う。

##### ①初回報告

治験調整医師は、重篤な有害事象発生の報告を受けた際には、厚生労働省の定める治験薬副作用・感染症症例報告書を作成し、

- 厚生労働省の定める次の報告期限に従って、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）に届け出る。
- 全ての実施医療機関の長及び治験責任医師に報告する。

①未知の死亡もしくは生命を脅かす有害事象：有害事象の発生を知ってから7日以内

②既知の死亡もしくは生命を脅かす有害事象及び①以外の未知で重篤な有害事象：発生を知ってから15日以内

##### ②追加報告

- 治験調整医師は治験責任医師より有害事象に関する追加の情報を得、総合機構の求めに応じて、適宜報告を行う。
  - 上記の内容を、全ての実施医療機関の長及び治験責任医師に報告する。
- 3) 治験調整医師は、自ら治験を実施する者あるいは治験薬提供者から治験薬に関わる安全性情報を入手し、その安全性情報に重篤で予測できない副作用が含まれる場合、厚生労働省の定める次の報告期限に従って、総合機構に届け出る。
- 未知の死亡もしくは生命を脅かすもの：有害事象の発生を知ってから7日以内
  - 既知の死亡もしくは生命を脅かすもの及び①以外の未知で重篤なもの：発生を知ってから15日以内

### 1 3. モニタリングの実施 (GCP 第 26 条の 7) に係る調整業務

治験調整医師は、別途定められた「モニタリングに関する手順書」に基づき、モニタリングに関する調整業務を行う。

### 1 4. 監査 (GCP 第 26 条の 9) に係る調整業務

治験調整医師は、別途定められた「監査に関する手順書」に基づき、監査に関する調整業務を行う。

### 1 5. 治験の中止等 (GCP 第 26 条の 10) に係る調整業務

- 1) 治験調整医師は、自ら治験を実施する者から治験を中断又は中止する旨の連絡を受けた場合、速やかにその旨及びその理由を記載した文書にて他の自ら治験を実施する者へ連絡する。
- 2) 治験調整医師は、治験薬提供者から当該治験により収集された臨床試験の試験成績に関する資料が法第 14 条第 3 項に規定する申請書に添付されないことを知り得た場合には、速やかにその旨及びその理由を記載した文書にて自ら治験を実施する者へ連絡する。

### 1 6. 総括報告書 (GCP 第 26 条の 11) に係る調整業務

治験調整医師は、別途定められた「治験総括報告書作成に関する手順書」に従い、治験総括報告書に関する調整業務を行う。

### 1 7. 記録の保存等 (GCP 第 26 条の 12) に係る調整業務

治験調整医師は、別途定められた「記録の保存等に関する手順書」に基づき、自ら治験を実施する者が保存すべき本治験に関する記録の保存に関する調整業務を行う。

### 1 8. 問題症例の取扱い、症例情報の取扱いに係る調整業務

治験調整医師は、問題症例の取扱い、症例情報の取扱いに係る調整業務を行う。

## 19. その他多施設間の調整業務

治験調整医師は、その他必要に応じ、多施設間の調整業務を行う。

## 20. 治験調整医師に関する記録の保存

治験調整医師は、本手順書に従って実施した業務に関わって作成又は入手した全ての記録（以下、「治験調整医師に関する記録」という）を、以下の期間のうち最も遅い日まで適切に保存する。なお、治験調整医師に関する記録の保存については、CS-1401E 治験事務局へ代行させることができるものとする。

- 1) 当該治験薬にかかわる製造（輸入）承認日から5年が経過した日（開発が中止された場合には開発中止が決定された日から3年が経過した日）又は再審査が終了する日
- 2) 治験の中止又は終了後3年が経過した日

## 21. 本手順書の改訂

治験調整医師あるいは自ら治験を実施する者は、本手順書に関して見直しが必要であると判断した場合には、治験調整医師並びに自ら治験を実施する者の全ての合意を得て、本手順書の改訂を行うことができる。この場合、治験調整医師及び自ら治験を実施する者は、改訂理由、改訂内容及び改訂日を附則として本手順書に記載し、改訂された本手順書の内容に関する合意の記録を作成する。

## 附則

### （施行期日）

この規定は平成16年5月20日から施行する。

資料9. 小児血漿中フェンタニル濃度測定法の  
確立のための血漿採取を目的とした  
プロトコール

## 「小児血漿中フェンタニル濃度測定法の確立」のための 血漿採取を目的とした採血プロトコール

### 1. 実施責任者名

治験管理室長	中村 秀文
手術集中治療部部長	宮坂 勝之
手術集中治療部医長	鈴木 康之
手術集中治療部医員	阿部 世紀
手術集中治療部レジデント	長尾 総一郎
手術集中治療部レジデント	木下 樹
総合診療部医員	土田 尚

### 2. 目的

小児血漿のフェンタニル濃度測定法における、特異性、検量線の直線性、測定限界及び精度について検証するために、小児血漿を必要とする。このためにフェンタニルを投与されていない小児から少量の血液の提供をいただく。

### 3. 背景・本研究の妥当性

小児患者の血漿中フェンタニル濃度測定法のバリデーションを行うためにはフェンタニルの投与を受けていない小児の血漿が必要となる。今回確立する測定法を用いて、平成16年5月に開始予定の医師主導治験「新生児及び小児（6歳以下）における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 -」（追って治験審査委員会或いは倫理委員会に審議依頼予定）においてGLPに準拠してフェンタニル血漿中濃度を測定する予定である。さらに、この医師主導治験の終了後、データ解析、評価を行い、本試験データを申請資料の一部として、発売元である三共株式会社より一部変更申請する旨合意を得ている。すなわち、本研究の最終的な目的は、本邦における小児患者に対するフェンタニルの適応取得であり、これにより特に2歳以下には禁忌とされているフェンタニルを小児患者に使用できるようにし、小児医療の改善に資することである。

### 4. 方法

#### 対象患者

6歳以下の手術時に全身麻酔を受けるために点滴（静脈ライン確保）を必要とする小児

症例数：6名程度（血漿として3ml：一人あたり約0.5ml）

#### 収集する患者情報

1) 採血日、2) お子様の年齢、3) 性別、4) 採血をさせていただいた日からさかのぼって過去3日以内に服用・投与された薬品名

#### 採血及び検体保存の手順

同意取得の後、手術の麻酔処置の前に点滴を確保する際に、注射器を用いる（抗凝固剤はヘパリン Na）など、通常の採血手技に準じて約 1ml の採血を行う。採血された血液は、院内ラボにて遠心分離の後、-20 度にて凍結保存し、3ml の血漿が得られ次第、まとめて科学技術研究所へ移送する。

#### 採取された血漿の使用目的

採取された血漿は、以下の測定法確立のための試験の際のブランク血漿として用い、それ以外の目的には使用しない。

#### LC/MS/MS 法

- ・ 特異性試験（6 個体）
- ・ 検量線の直線性確認試験（9 濃度, n=1）
- ・ 検量線の精度試験（4 濃度, n=5）

#### 5. 倫理的配慮

保護者に書面で説明を行い同意書にサインをいただいた患者のみ対象とする。患者本人にも理解可能な範囲での説明を行うが 6 歳以下の児童である事からアセント取得は原則として行わないこととする。あくまで、静脈ライン確保の必要な患者のみを対象とし、採血の目的のみのために針を新たに刺すことは行わない。また 1ml の採血量が問題となると考えられる低出生体重児は対象としない。測定者側には最低限の必要情報のみ伝え、それ以外の個人情報提供はしない。血漿は本目的のみに使用し、それ以外の目的には使用しない。

#### 6. 研究経費について

本研究にかかる経費は、厚生労働科学研究 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「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）」によって負担される。

## 資料 10. 試験計画書・試験報告書

# 試 験 計 画 書

小児患者における血漿中フェンタニル濃度測定条件の検討(LC/MS/MS 法)

試験計画書番号 : PKN-0402

株式会社 科学技術研究所



1. 表題

小児患者における血漿中フェンタニル濃度測定条件の検討(LC/MS/MS法)

2. 目的

国立成育医療センター 治験管理室の依頼により、LC/MS/MSを用いた小児患者血漿中フェンタニル濃度の測定条件を検討する。また、得られた結果より小児患者血漿と成人血漿の使用の妥当性を確認する。

3. 試験委託者

名称：国立成育医療センター 治験管理室 中村秀文  
所在地：東京都世田谷区大蔵2丁目10番地1号

4. 試験施設

名称：株式会社 科学技術研究所  
所在地：東京都品川区北品川3丁目10番地2号

5. 試験責任者

氏名：森本 奈々子  
所属：株式会社 科学技術研究所 生物第一部

6. 試験計画

6-1 概要

小児患者血漿中フェンタニル濃度測定条件の検討を LC/MS/MS 法により行う。検討項目は特異性、検量線の直線性、精度とする。また、得られた結果より、「LC-MS/MS によるヒト血漿中フェンタニル濃度測定法バリデーション」(試験計画書番号 PKG-0305, 試験実施中)と比較し、小児患者血漿と成人血漿の使用の妥当性を確認する。

6-2 実施予定期間

2004年2月\*\*日～2004年4月30日

6-3 試験材料

(1) 標準物質

クエン酸フェンタニル (Lot 23001, 含量 99.9%, 三共(株)平塚工場より譲渡)

薬科学技術研究所 麻薬保管庫にて室温で保存する。なお、標準物質の化学構造式を Fig.1 に示す。

フェンタニルは次式により秤量値の補正を行う。

$$\text{フェンタニル (mg)} = \frac{\text{フェンタニルの分子量 (336.46)}}{\text{クエン酸フェンタニルの分子量 (528.59)}} \times \text{秤取量 (mg)}$$

(2) 内標準物質

スピペロン (Lot 033K4085, SIGMA)

室温に保存する。なお、内標準物質の化学構造式を Fig.1 に示す。

秤量値の補正は行わない。

(3) ブランク血漿

ヘパリン処理した小児患者の血漿 (国立成育医療センター)

ブランク血漿は冷凍庫(設定温度 -20 °C)に保存する。

使用する冷凍庫は、冷凍庫(1号機)(SC-31F2, 日本フリーザー(株), 以下冷凍庫(1))又は冷

凍庫(2号機)(GS-5203AF3, 日本フリーザー(株), 以下冷凍庫(2))とする。

(4) 試薬

水 (精製水, 三共エール薬品(株))

メタノール (高速液体クロマトグラフ用, ナカライテスク(株))

アセトニトリル (高速液体クロマトグラフ用, ナカライテスク(株))

t-ブチルメチルエーテル (高速液体クロマトグラフ用, 和光純薬工業(株))

酢酸アンモニウム (試薬特級, 関東化学(株))

1 mol/L-水酸化ナトリウム溶液 (ナカライテスク(株))

インスタント磷酸緩衝液 3® (pH 7.0, ヤトロン(株))

6-3 分析装置及び分析条件

(1) 分析装置

高速液体クロマトグラフ/質量分析装置 (LC/MS/MS) (3号機)

《 質量分析装置 (Applied Biosystems / MDS SCIEX) 》

API 3000 LC/MS/MS System

《 HPLC 装置 (株)島津製作所 》



(3) HPLC 用移動相

アセトニトリルと水と 1 M 酢酸アンモニウム溶液を 800 : 200 : 1 の割合で混和し、脱気する。

6-5 標準液及び試験用検体の調製法

(1) 標準液(原液)

クエン酸フェンタニル約 15.7 mg (フェンタニルとして約 10 mg: 換算係数=フェンタニルの分子量(336.46)/クエン酸フェンタニルの分子量(528.59)=0.637)を電子天秤(AT-261, 株式会社津製作所, 以下電子天秤とする)にて精秤し、メタノールに溶解して 100  $\mu$ g/mL の溶液とする (Table 1)。本溶液は用時調製とし、調製後速やかに使用する。

(2) 検量線用標準液

標準液(原液, 6-6(1)項)を Table 2 に示した希釈手順に従い、終濃度 0.1, 0.2, 1, 5, 10, 20, 50, 100 ng/mL の溶液を作製する。本溶液は用時調製とし、調製後速やかに使用する。

(3) 内標準保存液

スピペロン約 10 mg を電子天秤にて精秤し、メタノールに溶解して 100  $\mu$ g/mL の溶液を作製する (Table 3)。本溶液は冷蔵庫 (RC-M501 F2, 日本フリーザー(株), KXI-301(1), 設定温度 4°C) に保存する。

(4) 内標準液

内標準保存液(6-6(3)項)を水で希釈し、10 ng/mL の溶液を作製する (Table 4)。本溶液は用時調製とし、調製後速やかに使用する。

(5) 精度試験用標準液

標準液(原液, 6-6(1)項)を Table 5 に示した希釈手順に従い、終濃度 0.1, 0.2, 5, 80 ng/mL の溶液とする。

6-6 測定方法

(1) 特異性試験

小児患者プラーク血漿 50  $\mu$ L に水 100  $\mu$ L, 1 mol/L-水酸化ナトリウム溶液 25  $\mu$ L および t-ブチルメチルエーテル 3 mL を加え、レシプロシエーカー (SR-II, タイテック(株)) で 5 分間振盪後、冷却遠心機 (05PR-22, 日立工機(株)) で 3000 rpm, 5 分間遠心分離し、t-ブチルメチルエ

ーテル層を分取する。t-ブチルメチルエーテル層をチソガス濃縮装置 (TurboVap LV, Zymark Co.) で窒素ガス気流下において蒸発乾固する。残渣に LC/MS/MS 用移動相 100  $\mu$ L を加えて溶解し, LC/MS/MS に注入する。

## (2) 検量線の直線性及び精度試験

小児患者ヒトブランク血漿 50  $\mu$ L に内標準液 50  $\mu$ L, 各濃度に調製した各試験の標準液 50  $\mu$ L (ただし, 0 ng/mL は水 50  $\mu$ L), 1 mol/L-水酸化ナトリウム溶液 25  $\mu$ L 及び t-ブチルメチルエーテル 3 mL を加え, レシプロシェーカーで 5 分間振盪後, 冷却遠心機で 3000 rpm, 5 分間遠心分離し, t-ブチルメチルエーテル層を分取する。t-ブチルメチルエーテル層をチソガス濃縮装置で窒素ガス気流下において蒸発乾固する。残渣に LC/MS/MS 用移動相 100  $\mu$ L を加えて溶解し, LC/MS/MS に注入する。

## 7. 実施項目

### 7-1 特異性試験

小児患者 6 名より得られた血漿につき測定方法に従って測定し, 測定に影響をおよぼす生体由来の妨害ピークがクロマトグラム上に無いことを確認する。

### 7-2 検量線の直線性

標準物質 0, 0.1, 0.2, 1, 5, 10, 20, 50, 100 ng/mL の検量線を作製し, その直線性を確認する。

許容基準は相関係数が 0.995 以上であることを要する。

### 7-3 精度試験

標準物質 0.1, 0.2, 5, 80 ng/mL の 4 濃度につき測定例数は 5 で同時再現性試験を実施し, 測定方法の真度と精度を求める。

許容基準は 0.1 ng/mL では真度が  $\pm 20\%$  以内, 精度が  $20\%$  以内, また, それ以外の濃度では真度が  $\pm 15\%$  以内, 精度が  $15\%$  以内であることを要する。

真度及び精度は次式より求める。

$$\text{真度} = (\text{実測値の平均} - \text{理論値}) / \text{理論値} \times 100 (\%)$$

$$\text{精度} = \text{S.D.} / \text{実測値の平均} \times 100 (\%)$$

### 7-4 定量計算

定量計算はすべて MacQuan 1.6 (Applied Biosystems / MDS SCIEX) により行う。検量線は測定対象物質と内標準物質のピーク面積比を y, 測定対象物質濃度を x として  $1/x$  の重みづけをし,

直線回帰を行い, 求められた回帰式に被験試料のピーク面積比を代入し, 定量値を得る。得られ

た

定量値は Microsoft® Excel 2000 で統計処理し、報告値とし、4桁目を四捨五入して有効数字3桁で

表す。濃度に関する報告値は表示単位を ng/mL とする。

8. 試験報告書

試験委託者に対し、試験報告書案は 2004 年 5 月 10 日までに提示し、試験報告書の写しを提出する。

9. 記録の保存

試験計画書、生データ、記録文書及び試験報告書は、株式会社 科学技術研究所に保存する。

10. 試験責任者の署名

年 月 日

試験責任者 : \_\_\_\_\_

11. 試験管理者の試験計画書承認日

年 月 日

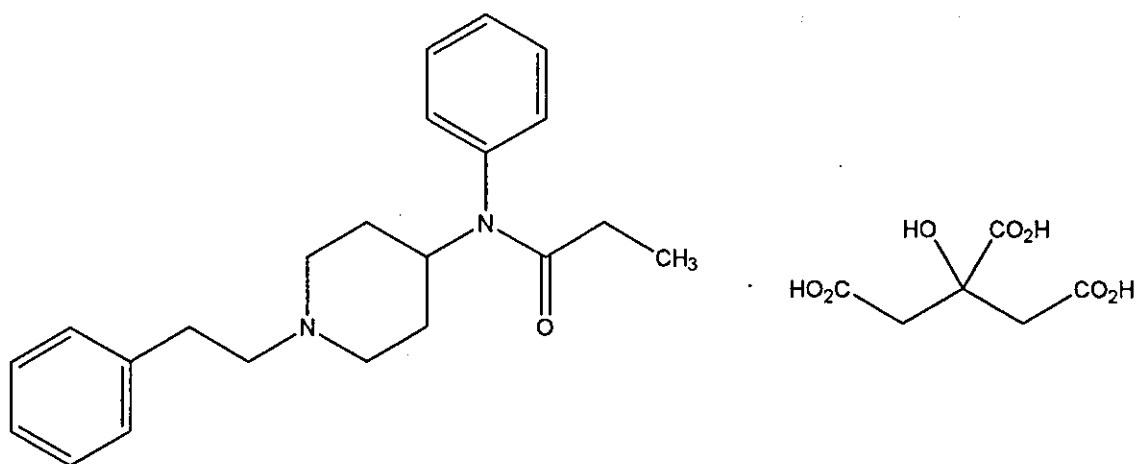
試験管理者 : \_\_\_\_\_

12. 試験委託者の試験計画書承認日

年 月 日

試験委託者 : \_\_\_\_\_

## Fentanyl Citrate



## Spiperone

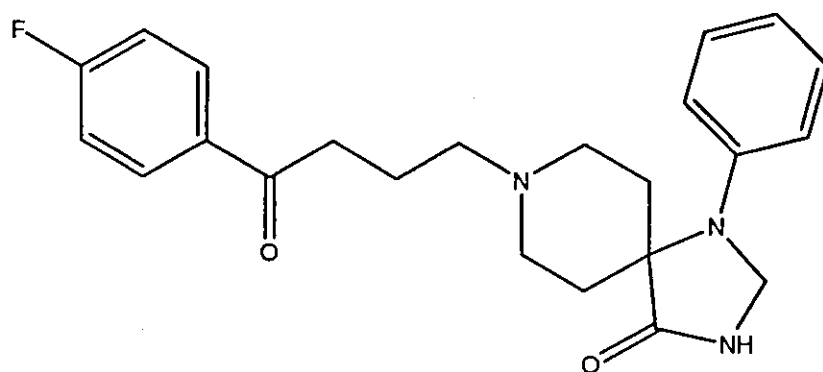


Fig.1 Chemical structures of fentanyl citrate and spiperone.

Table 1 Preparation of the standard concentrated solution

Solution No.	Target Conc. (ng/mL)	Sampling			Dilution			Instrument	Total Volume
		Compound	Instrument	Weight (mg)	Dilution Solvent	Instrument	Volume (mL)		
1	100,000	fentanyl citrate	balance	15.7*	methanol	-	-	volumetric flask	up to 100 mL

$$* \text{ actual weight (mg)} = \frac{336.46 \text{ (mass of fentanyl)}}{528.59 \text{ (mass of fentanyl citrate)}} \times \text{weight (mg)}$$



Table 2 Preparation of the standard solutions

Solution No.	Target Conc. (ng/mL)	Sampling			Dilution			Instrument	Total Volume
		Solution No.	Instrument	Volume (mL)	Dilution Solvent	Instrument	Volume (mL)		
1	100,000 ( concentrated solutions of fentanyl ( Table 1 ) )								
2	5,000	1	glass pipette	1.0	water	-	-	volumetric flask	up to 20 mL
3	100	2	glass pipette	1.0	water	-	-	volumetric flask	up to 50 mL
4	50	3	glass pipette	2.0	water	glass pipette	2.0	glass tube	-
5	20	4	glass pipette	2.0	water	glass pipette	3.0	glass tube	-
6	10	5	glass pipette	2.0	water	glass pipette	2.0	glass tube	-
7	5	6	glass pipette	2.0	water	glass pipette	2.0	glass tube	-
8	1	7	glass pipette	1.0	water	glass pipette	4.0	glass tube	-
9	0.2	8	glass pipette	1.0	water	glass pipette	4.0	glass tube	-
10	0.1	9	glass pipette	2.0	water	glass pipette	2.0	glass tube	-

Table 3 Preparation of the internal standard concentrated solution

Solution No.	Target Conc. (ng/mL)	Sampling			Dilution			Instrument	Total Volume
		Compound	Instrument	Weight (mg)	Dilution Solvent	Instrument	Volume (mL)		
11	100,000	spiperone	balance	10	methanol	-	-	volumetric flask	up to 100 mL

Table 4 Preparation of the internal standard solutions

Solution No.	Target Conc. (ng/mL)	Sampling			Dilution			Instrument	Total Volume
		Solution No.	Instrument	Volume (mL)	Dilution Solvent	Instrument	Volume (mL)		
11	100,000 ( concentrated solutions of spiperone ( Table 3 ))								
12	1,000	11	glass pipette	1.0	water	-	-	volumetric flask	up to 100 mL
13	10	12	glass pipette	1.0	water	-	-	volumetric flask	up to 100 mL

Table 5 Preparation of the working solutions for the precision test

Solution No.	Target Conc. (ng/mL)	Sampling			Dilution			Instrument	Total Volume
		Solution No.	Instrument	Volume (mL)	Dilution Solvent	Instrument	Volume (mL)		
1	100,000 ( concentrated solutions of fentanyl ( Table 1 ) )								
14	4,000	1	glass pipette	1.0	water	-	-	volumetric flask	up to 25 mL
15	80	14	glass pipette	1.0	water	-	-	volumetric flask	up to 50 mL
16	5	15	glass pipette	2.5	water	-	-	volumetric flask	up to 40 mL
17	0.2	16	glass pipette	2.0	water	-	-	volumetric flask	up to 50 mL
18	0.1	17	glass pipette	2.0	water	glass pipette	2.0	glass tube	-