

21号,平成9年3月26日付)を遵守して実施する.

7-2 実施予定期間

2005年2月21日～2005年10月31日

なお,採血後,血漿中でのフェンタニルの安定性が保証されている12週間(-20℃)以内に測定する.

7-3 試験検体

7-3-1 検体の内容

試験名: 「新生児及び小児(6才以下)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)

治験実施施設: 1) 大阪府立母子保健総合医療センター
2) 北里大学病院
3) 神戸大学医学部附属病院
4) 国立成育医療センター
5) 東京大学医学部附属病院
6) 独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター

治験薬: CS-1401E(クエン酸フェンタニル)
1 mL 中クエン酸フェンタニル 0.0785 mg(フェンタニルとして 0.05 mg)を含む注射剤

投与用量: クエン酸フェンタニルとして 0.02～0.1 mL/kg(フェンタニルとして 1～5 μg/kg)
ただし,追加投与する場合は,1度の投与量を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 μg/kg)とする.

採血ポイント: 術中のクエン酸フェンタニル初回投与後1時間～1時間30分で,次回のクエン酸フェンタニル投与前の時点で採血する

検体の種類: ヘパリン処理ヒト血漿

7-3-2 検体の入手方法(SOP/KXE-002(1))

治験実施施設より当施設にドライアイス凍結状態で送付された検体を受領する.

7-3-3 検体の保存方法(SOP/KXE-002(1))

冷凍庫(TSF-880V, 樹テイオン, SOP/KXI-306(1), -25～-15℃, 以下冷凍庫(4)とする),または冷凍庫(TSF-880V, 樹テイオン, SOP/KXI-307(1), -25～-15℃, 以下冷凍庫(5)とする)に,試験実施まで凍結保存する. 残検体については試験委託者の指示に従い処置する.

7-4 試験材料

(5) 標準物質(SOP/KXE-001(1))

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)

(株)科学技術研究所 麻薬保管庫にて室温で保管する。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。

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

(6) 内標準物質(SOP/KXE-001(1))

スピペロン (Lot 033K4085, SIGMA)

室温に保管する。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。

(7) ブランク血漿(SOP/KXE-002(1))

ヘパリン処理した健常人の血漿 (Biopredic International より購入)

ブランク血漿は冷凍庫(5)(-25~-15°C)に保管する。

(8) 試薬(SOP/KGM-009(1))

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))

ト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, (株)三菱化学ヤトロン)

7-5 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)

(Applied Biosystems/MDS SCIEX, SOP/KXI-203(3))

《 質量分析装置 》

API 3000 LC/MS/MS System

《 HPLC 装置 (株)島津製作所 》

送液ユニット : LC-10ADvp

システムコントローラ : SCL-10Avp

7-7 標準液及び試験用検体の調製法 (SOP/KXE-003(1))

(6) 標準液(原液)

クエン酸フェンタニル 約 7.8 mg (フェンタニルとして約 5 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, 榊島津製作所, SOP/KXI-102(1), 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 $\mu\text{g/mL}$ の溶液とする. 用時調製とする.

(7) 検量線用標準液

標準液(原液, 6-6(1)項)を Table 1 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. 本操作は測定毎に実施し, 調製後直ちに使用する.

(8) 内標準保存液

スピペロン 約 5 mg を電子天秤にて精秤し, メタノールに溶解して 100 $\mu\text{g/mL}$ 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), SOP/KXI-301(2), 2~8 $^{\circ}\text{C}$, 以下冷蔵庫とする)に保管する. 尚, 内標準保存液の有効期限は, 冷蔵(4 $^{\circ}\text{C}$)保存で安定性の保証されている 12 週間とする.

(9) 内標準液

内標準保存液(7-7(3)項)を水で希釈し, 10 ng/mL の溶液を作製する(Table 2). 本操作は測定毎に実施し, 調製後直ちに使用する.

(10) QC サンプル用標準液

標準液(原液, 7-7(1)項)を Table 5 に示した希釈手順に従い, 終濃度 0.2, 5, 80 ng/mL の溶液とする. 本操作は測定毎に実施し, 調製後直ちに使用する.

7-8 試験方法(SOP/KXE-003(1))

被験物質の濃度測定

- ① 小児患者血漿 50 μ L を試験管に分取する。
ただし、検量線及び QC サンプルはブランク血漿 50 μ L とする。
- ② これに内標準液 50 μ L, 水 50 μ L, 1 mol/L-水酸化ナトリウム溶液 25 μ L 及び *t*-ブチルメチルエーテル 3 mL を加える。
ただし、検量線及び QC サンプルは水にかえて各濃度に調製した標準液 50 μ L とする。
- ③ レシプロシエーカー(SR-II, タイテック㈱, SOP/KXI-601(1))で 5 分間振盪後, 冷却遠心機(05PR-22, 日立工機㈱, SOP/KXI-501(1))で 3000 rpm, 5 分間遠心分離する。
- ④ *t*-ブチルメチルエーテル層を分取し, チツソガス濃縮装置(TurboVap LV, Zymark Co., SOP/KXI-403(1))で窒素ガス気流下において蒸発乾固する。
- ⑤ 残渣に LC/MS/MS 用移動相 100 μ L を加え溶解し, LC/MS/MS に注入する。

なお, 検体は使用する前に冷却遠心機で 5°C, 3000 rpm, 5 分間遠心分離し, その上清を用いる。

7-9 濃度の算出方法, 測定範囲及び再測定

(1) 濃度の算出方法

検量線は 0, 0.1, 0.2, 1, 5, 10, 20, 50, 100 ng/mL とし, 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。

得られた定量値は小数第 2 位を四捨五入して小数第 1 位で表し, 表示単位は ng/mL を用いる。

使用ソフト: MacQuan 1.6 (Applied Biosystems/MDS SCIEX)

(2) 測定範囲

測定限界は 0.1 ng/mL とし, それ未満の値については BLQ (Below the Limit of Quantitation) と表示する。測定の上限は 100 ng/mL とする。

(3) 再測定 (SOP/KXE-004 (1))

クロマトグラフに異常が認められる検体, 薬物動態的に説明できない値を示した検体については再測定を実施することとし, その判断は試験責任者が行う。

8. 精度管理 (SOP/KXE-004 (1))

8-1 QC サンプル

0.2, 5, 80 ng/mL の 3 濃度の QC サンプルを検量線用試料測定後に各 1 サンプル, 検体測定後各 1 サンプル測定する.

6 本のうち 4 本以上は理論値の±20%の範囲にあり, かつ 2 本が理論値から±20%以上はずれた場合, それらが同一濃度ではない条件下で測定する.

8-2 検量線

検量線の相関係数が 0.995 以上となる条件下で測定する.

9. 最終報告書提出予定日 (SOP/KGM-013 (1))

試験委託者に対し, 最終報告書の写しを 2005 年 *月 **日までに提出する.

10. 記録の保管 (SOP/KGM-014 (1))

試験計画書, 生データ, 記録文書及び最終報告書の原本は, 株式会社 科学技術研究所資料保存施設に保管する.

11. 試験責任者の署名

年 月 日

試験責任者 :

12. 運営管理者の試験計画書承認日

年 月 日

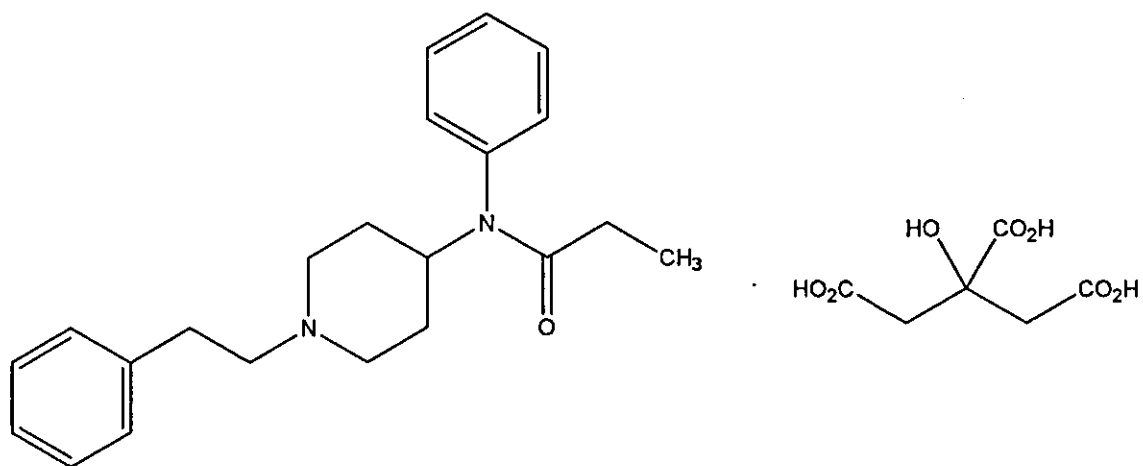
運営管理者 :

13. 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

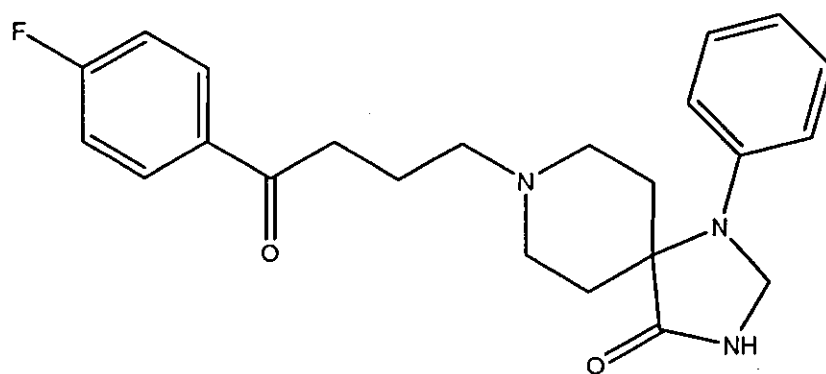


Fig.1 Chemical structures of fentanyl citrate and spiperone.

Table 1 Preparation of the standard 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 solution of fentanyl)								
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 2 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 solution of spiperone)								
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 3 Preparation of the working solutions for QC samples

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 solution of fentanyl)								
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

資料 1 1. EDC-System 概要設計書 (案)

プロジェクトNo: 066001
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

概要設計書 (案)

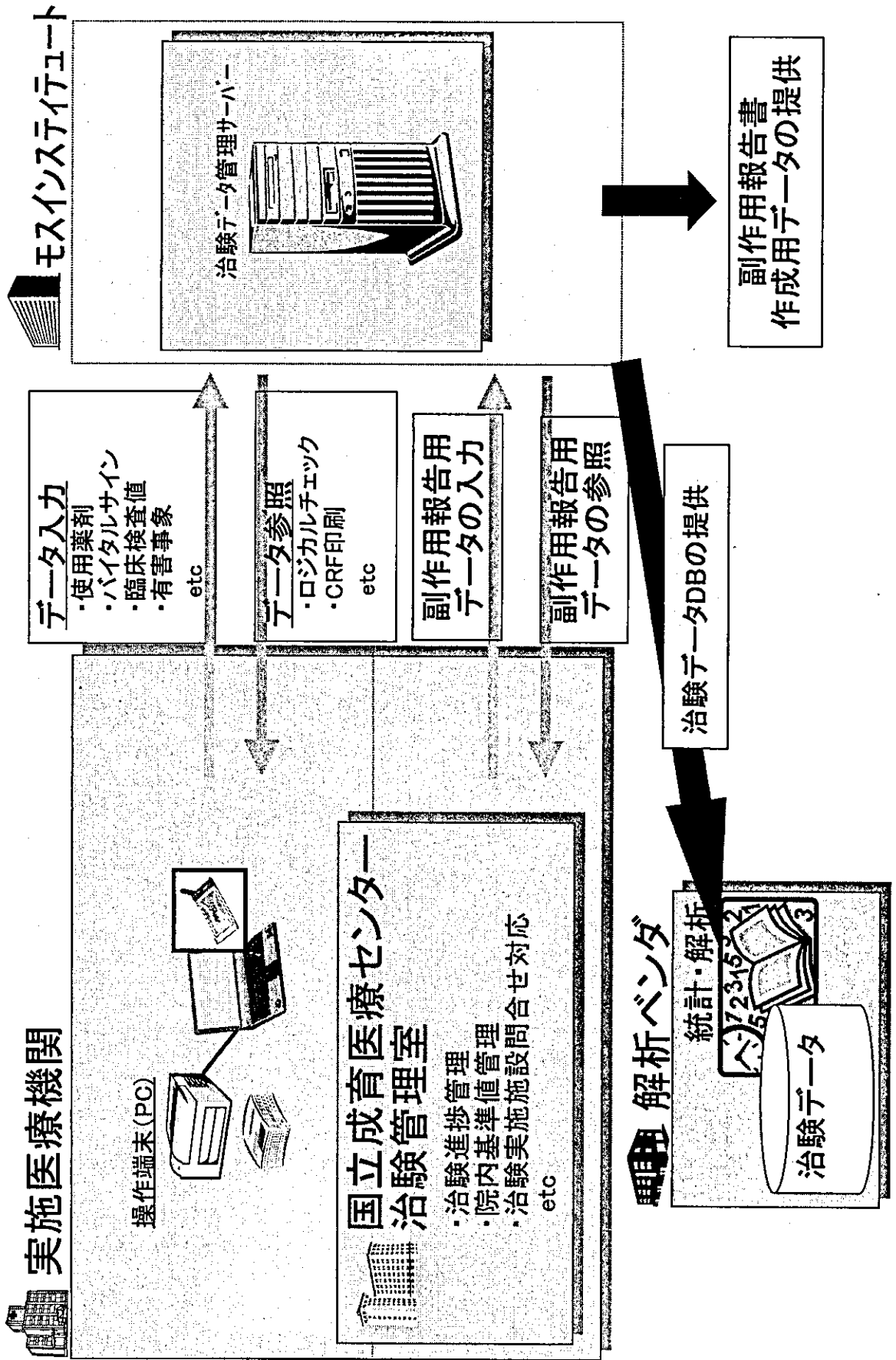
承認者	確認者	確認者	作成者

第1版
作成日：2004年 3月 12日

情報システム部

株式会社 モスインスティテュート

EDCを用いた治験の全体イメージ



項番	修正日付	修正者	確認日付	確認者	承認日付	承認者	修正バージョン	備考
1	2004/03/12	森谷和浩					1.0	・新規
2								
3								

CLASSY 概要設計書

目次

- 1. システム開発の目的
- 2. 開発方針
- 3. 開発目標
- 4. EDC動作環境
- 5. 関連法規
- 6. 業務概要
 - 6.1 データエントリ
 - 6.2 症例報告書出力
 - 6.2 入力チェック、EDCチェック
 - 6.3 電子データの提供
 - 6.4 電子データの解析、分析
 - 6.5 医療機関様へハードウェア設置
 - 6.6 医療機関様への説明会
 - 6.7 マスタデータの更新
 - 6.8 各施設からの問い合わせ対応
 - 6.9 サーバ運用保守
- 7. EDC標準機能
 - 7.1 CLASSY標準機能
- 8. EDCリリースまでの作業項目
 - 8.1 業務内容確定作業
 - 8.2 症例報告書レビュー作業
 - 8.3 初期情報設定作業
 - 8.4 入力画面仕様作成作業
 - 8.5 DB仕様書作成作業
 - 8.6 ロジカルチェック仕様作成作業
 - 8.7 電子データ提供仕様作成作業
 - 8.8 開発
 - 8.9 総合テスト
 - 8.10 EDC操作トレーニング
- 9. 作成ドキュメント

1. システム開発の目的

- 本開発は国立成育医療センター治験管理室の「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-」を実施するにあたり、治験実施医療機関からの治験データ収集、データ修正における作業負担の軽減・処理時間の短縮・品質の確保を実現し、高品質な症例報告書を早期に入手するため、株式会社モスインスティテュートが開発したCLASSYシステムをカスタマイズすることを目指す。なお、CLASSYの主なカスタマイズは入力画面、症例報告書出力、入力チェック・EDCチェックであり、国立成育医療センター治験管理室が作成した治験実施計画書「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-」に適合したものである。

2. 開発方針

- 操作性
 - PC操作に不慣れなユーザーでも簡単に操作できるインターフェイスを提供する。
- 守秘性
 - 第三者の不正操作、改竄、情報漏れに対する被害を防止する。
 - データの登録・修正・削除には必ず履歴を記録し、改竄に対する被害を防止する。
- 信頼性
 - システム障害等に起因するデータの消失・誤登録を最小限にとどめる。
- その他
 - CRFに対する記述と大きな相違を感じる事なくデータの入力が行えるシステム設計を目指す。

3. 開発目標

開発方針に加え、以下を目標とする。

- 操作者の負荷を極力軽減させるインターフェース、画面遷移を実現すること。
- 解析、分析を十分考慮したデータベース構造とすること。

4. EDC動作環境

- 各施設で設置済みのPC、または配布するノートPC又はタワーPCを利用し、インターネット接続環境でデータエントリー業務、症例報告書作成業務等の各種業務が可能である。
- 画面サイズは1024*768を推奨する。
- OSプラットフォームはWindows2000を推奨する。
- ブラウザーはIE5.0以上を推奨する。

5. 関連法規

- 本システムは治験業務を支援するものであり、以下のGCPに適合したシステムを構築する。

- 薬事法
- 薬事法施行規則
- 中央薬事審議会答申（平成9年3月13日中薬審第40号）
- 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年3月27日厚生省令第28号）
- 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（平成9年3月27日薬務第430号薬務局長通知）
- 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について（平成9年5月29日薬審第445号・薬安第68号薬務局審査課長・安全課長通知）
- 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（平成15年6月12日厚生労働省令第106号）
- 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（平成15年6月12日 厚生労働省医薬局長通知 医薬発第0612001号）

CLASSY概要設計書

6. 業務概要

6.1 データエントリ

症例報告書のレイアウトに沿った入力画面でデータのエントリを行う。
入力画面は各時点毎に入力画面を管理。必要に応じて表示、非表示が行われる。
手術中の時点で発生したデータについては、手術後に入力することを想定する。
入力画面仕様の詳細情報は画面仕様書を参照。

6.2 症例報告書出力

症例報告書の出力は、治験終了後に冊子単位で行う。
症例報告書の出力は各施設でプリントアウトを行う。

6.3 入力チェック、EDCチェック

入力チェックとEDCチェックはロジカルチェック仕様書に沿ってEDC機能に反映される。
ロジカルチェックの仕様書はモスが作成し、国立成育医療センターと打合せの結果、詳細内容を決定する。

入力チェック：データ入力後入力完了ボタンを押下後実行される。
EDCチェック：入力ロックボタン押下後実行される。

各チェック後は必要に応じて疑義事項が表示されるので、疑義事項に沿ってデータ修正を行う。

6.4 電子データの解析、分析

本業務はNPO法人日本臨床研究支援ユニットが行う。
MOSSはNPO法人日本臨床研究支援ユニットと打合せを行い、電子データのデータ構造や受け渡し方法について決定する。

6.5 医療機関様へのハードウェア設置

各施設で設置済みのPCに対しては環境設定を、MOSSにて配布するPCを使用する施設については環境設定とハードウェアの設置を行う。
各施設への設置日時と詳細な場所は国立成育医療センターと相談して決定する。

※各治験実施施設に対するPC配布の有無については、現在調整中。

6.6 EDC利用者への説明会

国立成育医療センターにおけるEDC責任者に対し、操作説明会を実施する。
操作説明会にはトレーニング資料を用意し、1時間～2時間程度の操作トレーニングを行う。
各治験実施施設に対する操作説明は国立成育医療センターが行う。

※操作説明会の実施時期、実施場所については国立成育医療センターと相談して決定する。

6.7 マスタデータの更新

EDC運用開始後のマスタデータの追加、変更、削除は国立成育医療センターが行う。

対象マスタデータは下記の通り。

- ・EDC利用ユーザ
- ・臨床検査基準値