

令和元年度  
次世代医療機器・再生医療等製品  
評価指標作成事業

麻酔支援装置分野  
審査WG報告書

令和2年3月

審査WG座長 稲田 英一  
順天堂大学

## 目 次

I. はしがき.....	1
II. WG 委員等名簿.....	3
III. クローズドループシステムを有する麻酔支援装置の臨床評価における考え方 (案)..	5
IV. 自動麻酔支援装置及び類似機器に関する調査報告.....	13
IV-1 総論 (重見委員).....	13
IV-2 非臨床評価	
① 閉ループ制御装置を用いた麻酔支援装置の非臨床評価に関する留意点 (古谷委員).....	19
② 類似機器の調査と必要となる評価項目について (白石委員).....	22
IV-3 医薬品評価の観点からの麻酔支援装置の次世代評価 (中村委員).....	26
V. 参考資料.....	31
V-1 合同検討会報告資料.....	31
V-2 講演資料.....	33
① 医療機器の承認審査について (PMDA 医療機器審査第二部).....	33
② ロボット麻酔システム (自動麻酔薬投与装置の安全性審査基準作成の ための基調講演 (重見委員).....	44
③ 生体情報モニタなどの医療機器のインターフェイスについて (古谷委員)..	54
④ BIS モニターの位置づけと BIS と術中覚醒に関する研究 (稲田座長).....	59
V-3 関連資料入手先情報.....	66
VI. 令和元年度 WG 会議議事概要.....	67

## I. はしがき

## はしがき

順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座

稲田英一

全身麻酔は、麻酔薬やオピオイド、筋弛緩薬などの薬物により作り出される可逆的な意識喪失、痛覚を含む感覚喪失や鈍麻、運動機能の喪失や低下を起こした状態である。さらに、全身麻酔による自律神経系の抑制により、血行動態変化や、体温低下なども起こりうる。しかし、全身麻酔のない状態での手術は、患者に苦痛を与えるだけでなく、過度の交感神経系緊張による高血圧や頻脈、炎症反応の惹起などにより脳や心臓、腎臓などの臓器障害を起こすほか、術後の鎮痛も困難になる。安全な全身麻酔にあたっては、麻酔薬やオピオイド、筋弛緩薬などを患者の状況や、手術の進行状況などに合わせ、血圧、心拍数、体温などのバイタルサインモニターや、パルスオキシメータやカプノグラフィなどの呼吸器モニター、中枢神経系の状態を把握するための脳波モニターや誘発電位モニターなどの特殊モニターを用いながら適切に調整をする必要がある。

患者の術中・術後の安定性や安全を守るため、麻酔科医は麻酔関連薬物や手術侵襲によりもたらされる身体反応を制御する。1950年代には麻酔を原因とする患者の死亡は1000症例に1例程度と報告されていた。麻酔科認定病院において麻酔科医による麻酔を受けた約201万人の患者を対象とした2018年麻酔関連偶発症例調査によれば、麻酔を原因とする患者の死亡は1万症例中0.03例となっている。これは、麻酔関連薬やモニター機器の開発や発達、ガイドラインや最新の知見を中心とした標準的麻酔科診療の導入の影響もあるが、術中にマルチタスクを担う麻酔科医の努力の結果である。

麻酔支援装置は、術中に必要とされる意識喪失（健忘）や、鎮痛、筋弛緩などを、モニター機器から得られる情報（インプット）に基づいて、効果器（エフェクター）ともいえるシリンジポンプをクローズドループによりコントロールして静脈麻酔薬や、オピオイド、筋弛緩薬の投与を実施するプログラムである。モニター機器からの情報は常にアップデートされ、その患者にあった適切な投与量が設定され、さらにフィードバックがコンスタントに繰り返される。このようなロボット支援麻酔システムは、麻酔科医の負担を軽減し、麻酔科医がよりきめ細かい患者にあった（Patient centered）の麻酔管理を行うことを可能にし、麻酔の安全性をさらに高めることが期待される。

今回、麻酔科医を含む医学、工学、薬理学の専門家を委員としたワーキンググループを立ち上げ、さらにPMDAや厚生労働省などの専門家を交えて安全なロボット支援システム構築に向けての議論を行ってきた。薬物の薬力学や薬物動態などの薬理学的特徴、モニタリング機器やシリンジポンプとのインターフェイス、インプットとアウトプットの調整をするプログラムの設定の適切さなどの指標について、広く情報を収集し検討を重ねてきた。本年度は、麻酔支援装置が期待される効果を発揮するかを評価するための臨床指標についての検討結果について報告する。



## II. WG 委員等名簿

## 麻酔支援装置分野審査WG委員等名簿（敬称略）

### 座長

稲田 英一 順天堂大学医学部 麻酔科学・ペインクリニック講座 主任教授  
(日本麻酔科学会推薦)

### 委員（五十音順）

重見 研司 福井大学学術研究院医学系部門医学領域器官制御医学講座 麻酔・蘇生学分野  
教授（日本臨床麻酔学会推薦）

白石 泰之 東北大学加齢医学研究所 心臓病電子医学分野 准教授  
(日本生体医工学会推薦)

中村 秀文 国立成育医療研究センター 臨床研究センター 開発企画主幹  
(日本小児臨床薬理学会推薦)

古谷 栄光 兵庫県立大学大学院工学研究科 電気物性工学専攻 教授  
(計測自動制御学会推薦)

### 厚生労働省

河野 典厚 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 課長

大原 拓 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 課長補佐

高梨 文人 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 医療機器規制国際調整官

森 恩 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 先進医療機器審査調整官

宮坂 知幸 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課

### 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

石井 健介 医療機器審査第二部 部長

河原崎 秀一 医療機器審査第二部 審査専門員（臨床医学担当）

一二三 奏 医療機器審査第二部 審査専門員

小野寺 陽一 医療機器調査・基準部 部長

水上 良明 医療機器調査・基準部 課長

今川 邦樹 医療機器調査・基準部 主任専門員

### 国立医薬品食品衛生研究所（事務局）

齋島 由二 医療機器部 部長

中岡 竜介 医療機器部 室長

植松 美幸 医療機器部 主任研究官

産業技術総合研究所（オブザーバー）

鎮西 清行 健康工学研究部門 副研究部門長

小関 義彦 健康工学研究部門 セラノスティックデバイス研究グループ 研究グループ長

### Ⅲ. クローズドループシステムを有する麻酔支援装置 の臨床評価における考え方（案）

## クローズドループシステムを有する麻酔支援装置の 臨床評価における考え方（案）

麻酔支援装置分野審査 WG

### 1. はじめに

手術等の外科的処置により身体に加わる侵襲に対しては、生体の防御機構が発動し、患者の疼痛感覚及び交感神経系が賦活化や炎症反応が惹起される。過剰な防御反応は、むしろ生体にとって有害となることがある。そのため、手術に際してはこれらの過剰反応を抑制するとともにバイタルサインを安定させるため麻酔が必要となる。健忘、鎮痛及び不動が全身麻酔の基本3要素とされ、さらに侵襲刺激に対する有害反応の抑制が重要な要素として加わる。疼痛感覚及び交感神経系の賦活化を抑制し、手術可能な麻酔状態とするには、麻酔薬やオピオイド等の強力な薬物が必要である。

手術においては、麻酔中に患者が不動であり、術野の筋弛緩が必要である。揮発性吸入麻酔薬は全身麻酔の基本3要素を有していることから、広く麻酔維持に用いられている。基本3要素を異なった薬物で制御するバランス麻酔も行われる。調節性が良好で、体内分布モデルも構築され薬物動態が明確な鎮静薬（プロポフォール）、鎮痛薬（レミフェンタニル）及び筋弛緩薬（ロクロニウム）が開発され、全静脈麻酔が行われるようになってきている。レミフェンタニルとプロポフォールの組み合わせにより、侵襲刺激に対する過剰な生体反応の抑制も可能である。ロクロニウムについては、特異的な拮抗薬（スガマデクス）も開発され、その使用は容易になった。

本評価指標案の対象となる麻酔支援装置は、これら3種類の薬物投与をコンピュータにより適切にフィードバック制御することにより、適用患者に対する安全且つ有効な麻酔状態の維持することを第一目的とし、将来的には、麻酔科医の負担を軽減させてより複雑な作業への注力を可能にすることも目的とする。本評価指標における麻酔支援装置は、バイスペクトラルインデックス (Bispectral Index: BIS) 値を利用した鎮静の評価、四連刺激 (Train of Four: TOF) に対する筋弛緩の評価に基づいて適切な麻酔状態を制御・維持するための薬物量を自動的に算出し、適宜投与するシステムとする。

クローズドループシステムを利用した医療機器により薬物を投与する場合には、期待される効能を発揮する血中濃度に達するまでの初期段階、一定の血中濃度を保ち効能を維持する段階、血中の薬物が期待される機能を消失するまでの覚醒段階の各々における安全性及び有効性評価が必要となる。本評価指標案の対象となる麻酔支援装置については、導入段階、維持段階及び覚醒段階における安全性及び有効性を総合的に評価することが求められる。

臨床評価においては、対象とする麻酔支援装置が期待される機能を発揮することを確認する。対象とする麻酔支援装置を使用する試験群、熟練した麻酔科医（麻酔科標榜医等）が従来通り管理する対照群の2群についての比較や、多施設共同での比較による安全性及び有効性評価が望ましいが、対象とする装置の目的、適応等によっては必ずしも必要でない。

## 2. 総論

臨床試験（治験）は、医療機器の臨床的な有効性及び安全性が、性能試験、動物試験等の非臨床試験成績又は既存の文献等のみによっては評価できない場合に実施が必要となり、その成績に関する資料の提出が求められる。又、その使用目的、手術手技、性能、構造等が既存の医療機器と明らかに異なる場合については、原則として臨床試験の成績に関する資料の提出が必要である。

臨床評価を実施する場合においては、対象とする治療手技が実施できることを示すとともに、有害事象の程度及び頻度を含む適切なエンドポイントを設定してその有効性及び安全性を評価する。臨床試験を実施する場合は、以下の事項に留意して臨床試験計画を立案すべきである。

- ・ 麻酔支援装置の特性

麻酔は、手術によって生じる苦痛を取り、有害で過剰な生体反応を抑制するため、薬物を投与する行為である。麻酔の導入及び維持において、麻酔科医は生体情報の変化に応じて薬物量を適宜変化させながら投与する。当該装置においては、クローズドループシステムを利用して、入力される生体情報を生体にとって適切な範囲に維持するために必要な薬物投与量をソフトウェアにより決定し、制御することで医師の麻酔行為を支援する。その支援として想定される範囲は、装置に示される薬物推奨投与量に従って麻酔科医が薬物を投与する場合から、装置が自動的に薬物投与を実施し、麻酔科医は緊急事態が発生した場合にのみ対応を行う場合まで幅がある。麻酔支援装置の有効性及び安全性の評価にあたっては、装置を使用する医師と装置の関与度合いに応じて適切な項目を設定して評価することが必要である。

- ・ 適用する患者の条件

適用対象となる患者群を考慮した上で、いかに代表性を持った病態及び重症度を選定するかが重要となる。

- ・ 麻酔支援装置を適用する手術の範囲

臨床試験として実施する手術（又は比較対象となる手術）の選定にあたっては、当該装置が適用される手術の対象範囲、使用目的、効能又は効果を明らかにした上で、装置の特性、性能を踏まえて判断することが必要である。汎用性を意図した装置の場合は、適用しうる手術の範囲が広い場合、全ての手術について臨床試験を実施することは現実的でない場合がある。そのため、いかに代表性を持った手術を選定するかが重要となる。なお、臨床試験として実施する手術の選定の妥当性については、十分に説明できることが必要である。

- ・ 当該機器の使用に関する理解及びトレーニングの必要性

当該機器の使用により、麻酔科医毎の麻酔結果の差を最小限にすることが期待される。しかしながら、当該装置の操作が複雑な場合には、麻酔科医の操作理解度のばらつき等による装置評価への影響を防ぐため、システムの原理や操作に関する理解を助ける文書等の提示や一定のトレーニング等を受けた麻酔科医により臨床試験を行う等の配慮が必要である。

- ・ 医療従事者（麻酔科医）の負担軽減の評価

麻酔支援装置に期待できる利点の一つとして、手術に携わる麻酔科医の負担軽減が考えられる。例えば、薬物の自動投与により、麻酔科医は心拍数や血圧等のバイタルサインの維持、出血量、尿量、体温及び呼吸状態の管理により、他の作業により多くの時間を割けるように

なり、異常が発生した際の適切な対応も可能になるため、麻酔の安全性が向上すると共に、麻酔薬や筋弛緩薬投与時におけるヒューマンエラーの防止にもつながる。装置の有効性及び安全性に直接関係しないこともあるが、医療従事者の負担軽減に関して考察することも有用である。

### 3. 導入段階

#### 3.1. 基本的考え方

全身麻酔の導入にあたっては、麻酔薬の投与により短時間で覚醒状態の患者を人為的に無痛状態で意識消失させ、不動状態とする必要がある。しかしながら、麻酔薬を過剰投与すると、循環抑制の副作用が現れて徐脈や低血圧を惹起し、循環停止を生じる危険性がある。全身麻酔時には、麻酔科医の知識と経験に基づいた慎重且つ迅速な各種薬物の投与により速やかに副作用なく麻酔導入することが望ましい。麻酔支援装置を用いた試験群については、これらの観点から適切な指標を用いた評価が必要である。

なお、麻酔手技上、対象患者の呼吸確保のために気管挿管は導入段階終了後に行われるが、本評価指標案においてはその段階は導入段階との一連行為として行うものとして取り扱い、必要な留意事項については導入段階における評価対象として記載する。

#### 3.2. 評価項目

麻酔導入及び挿管段階において評価すべき項目を以下に示す。

##### (1) 主要評価項目

##### 1) 導入に要する時間

麻酔の導入段階では患者が速やかに意識消失状態となることが望ましい。例えば、熟練した麻酔科医が鎮静度の指標として用いている BIS 値が目標範囲（35～55）に到達するまでの時間を用いて評価する。

##### 2) 筋弛緩状態

気管挿管段階においては、患者が十分な筋弛緩状態であることが重要である。例えば、挿管時における条件（開口の容易さ、声帯の固定など）を満たすこと、その段階で生じる咳及び体動がないことを確認することで筋弛緩状態を評価する。

##### 3) 血圧及び心拍数の安定性

麻酔導入及び気管挿管時は、血圧や心拍数が大きく変動しないことが望ましい。特に、導入段階では、麻酔維持及び覚醒段階と異なり、手術操作に伴う侵襲や輸液・昇圧剤投与等、その他の要因による影響が小さく、麻酔に用いる薬物の投与量と投与速度等が直接的に血圧及び心拍数の変化に反映されると考えられる。

導入段階においては、投与された薬物の副作用によって循環器系が抑制される可能性がある。麻酔導入における最終段階では、気管挿管や声門上器具による気道確保が一般的に実施される。麻酔の深度が不十分な場合には、気管挿管刺激により自律神経系が過剰に賦活され、高血圧、頻脈や気管支痙攣が起こり得る。時には、迷走神経反射による低血圧や徐脈等の有

害反射も惹起される。

## (2)副次的評価項目

### 1) 使用薬物による有害事象の有無

導入段階で使用する薬物が引き起こし得る種々の有害事象の有無、発症頻度及び程度等も評価項目となりうる。

### 2) 最大投与速度及び総投与量

導入段階において、添付文書に準じて薬物を投与しても、BIS 値が目標範囲に到達せず、結果として添付文書の推奨範囲以上の投与量が必要となる場合も存在する。対象患者の背景等も影響するため一様な評価は難しいことを考慮した上で、導入段階で使用した薬物の最大投与速度及び総投与量についての評価が必要となる場合がある。

## 4. 維持段階

### 4.1. 基本的考え方

麻酔の維持段階においては、患者の麻酔深度を適切に制御し、維持することが望ましい。一般に麻酔深度とは、鎮静、鎮痛及び筋弛緩状態がバランス良く調節された状態の尺度である。現在、鎮痛の術中評価の指標は存在しないため、BIS 値により十分な鎮静度が維持できた状況下において、血圧上昇や心拍数増加の抑制を代替指標として評価するのが現実的な対応である。筋弛緩状態は、筋弛緩モニタを用いて評価する。

### 4.2. 評価項目

維持段階において評価すべき項目を以下に示す。

#### (1)主要評価項目

##### 1) 維持段階における麻酔深度の安定性

例えば、手術時間（執刀時から終刀時）に対する BIS 値が 35～55 の範囲で安定していた時間の割合を指標として評価する。理想的には、維持段階全体を通して BIS 値が基準とした目標範囲に収まっていることが求められる。

##### 2) 筋弛緩状態

手術時間に対する維持段階における適切な筋弛緩状態の時間の割合を指標として評価する。例えば、筋弛緩モニタである TOF ウオッチ<sup>®</sup>を用い、四連刺激を尺骨神経に与え拇指先端に装着した加速度センサによって観測される運動（TOF カウント）を指標に利用する。TOF カウントが 1 未満の場合、拇指の運動が認められないことを意味するため、適切な筋弛緩状態が確保できていると判断できるが、その値が小さい場合は筋弛緩が過剰である可能性がある。一方、TOF カウントが 2 以上の場合には筋弛緩が不十分な場合が多いため、理想的な筋弛緩状態を反映する TOF カウント 1 の時間の割合を指標として評価する。



## (2)副次的評価項目

### 1) 最大投与速度及び総投与量

対象患者の背景等も影響するため一様な評価は難しいことを考慮した上で、維持段階で使用した薬物の最大投与速度及び総投与量についての評価が必要となる場合がある。

### 2) 血圧及び心拍数

維持段階における鎮痛・鎮静状態が不十分な場合、手術侵襲による痛み刺激が交感神経系を賦活し、結果として血圧及び心拍数が上昇する。そのため、血圧及び心拍数を指標とした評価が可能である。しかしながら、手術の侵襲度、輸液や昇圧剤の使用程度、手術中に生じた想定外の事象等、血圧及び心拍数への影響要因は多く、その変動の主たる要因が評価対象の装置に起因しているとは限らないため、その評価が必要な場合には十分な考察が必要である。

## 5. 覚醒段階

### 5.1. 基本的考え方

全身麻酔の終了にあたっては、麻酔薬やオピオイド（この検討においてはレミフェンタニル）等の投与を中止、あるいは減量し、円滑に患者が覚醒するようにすることが要求される。麻酔支援装置においては、手術進行過程をフィードバック機構によって感知することが困難であり、手術終了まで麻酔薬の投与が持続され、手術終了と同時に又は手術終了後に準備が整い次第、その投与を停止することになる。麻酔薬投与終了後、各薬物は代謝・排泄され、血中濃度（効果部位濃度）が低下して覚醒に至る。この過程は、薬物の context-sensitive half time に依存するが、過量投与されていた場合は覚醒に要する時間が増大する。そのため、覚醒段階における麻酔支援装置の有効性及び安全性は覚醒に要する時間を指標として評価できる。

### 5.2. 評価項目

覚醒段階は覚醒期と覚醒後に分けられるが、ここでは覚醒期において評価すべき項目を以下に示す。

#### (1)主要評価項目

##### 1) 覚醒までに要する時間

麻酔薬投与停止後、BIS 値が 90 以上に回復するまでに要する時間を客観的な指標として評価する。また、呼びかけに対して開眼するまでの時間を副次的な臨床指標とする。

#### (2)副次的評価項目

##### 1) 筋弛緩状態

覚醒段階では患者の十分な自発的呼吸が可能となるよう、筋弛緩状態から速やかに回復することが望ましい。その時間はより早い方が望ましいため、覚醒時の筋弛緩状態は TOF カウントの回復時間を指標として評価する。例えば、四連刺激時における初回刺激に対する運動反応 (T1) が 100%に回復する時間、もしくは、TOF 比が 0.9 に回復する時間を評価する。前

述のとおり、筋弛緩薬としてロクロニウムを用いる場合は、拮抗薬であるスガマデクスを投与することによって筋弛緩状態から速やかに回復することが期待される。この場合にも、TOF比が0.9以上に回復するまでに要する時間を指標として評価する。

## 2) 拮抗薬の投与量

筋弛緩薬としてロクロニウムを用いた場合の覚醒段階においては、拮抗薬であるスガマデクスを用いることがあるが、対象患者の背景等も影響するため一様な評価は難しいことを考慮した上で、その投与量についての評価が必要となる場合がある。

## 6. 麻酔支援装置離脱後

### 6.1. 基本的考え方

麻酔から覚醒した患者は、鎮痛が除去され、手術による創痛を感受するようになるが、麻酔の質の観点からは、覚醒と同時に患者が激しい創痛を訴えることは好ましくない。

スガマデクスは血中のロクロニウムと特異的に結合してこれを除去する。しかし、十分量のスガマデクスが投与されていない場合、ロクロニウム濃度は呼吸抑制をきたす程度にまで達する危険性がある（再クラーレ化）。ロクロニウム残存による呼吸抑制や気道反射の低下が手術後に生じた場合には、誤嚥や呼吸不全を起こし得る。覚醒段階においては筋弛緩モニタのデータに基づいて麻酔科医が適切な量のスガマデクスを投与するが、まれに再クラーレ化を生じるため、装置離脱後の評価においてもその最終投与量及び再クラーレ化発生の有無を指標とした評価が可能である。

### 6.2. 評価項目

#### (1) 主要評価項目

##### 1) 患者が鎮痛を得るのに必要とした鎮痛薬の最終投与量

覚醒後、患者が鎮痛を得るために必要な鎮痛薬の最終投与量について評価する。

#### (2) 副次的評価項目

##### 1) 術中の患者の記憶の有無

0.2%の患者に術中記憶があることが報告されていることから、術後に患者へ直接尋ねた結果を基に術中記憶の有無を評価する。

##### 2) 筋弛緩薬の拮抗薬の最終投与量及び筋弛緩薬の有害事象としての呼吸抑制

覚醒後に再クラーレ化が生じないよう十分な拮抗量となるスガマデクス最終投与量も評価の対象となる。再クラーレ化等による呼吸抑制の有無についても評価の対象となる。

## 7. その他

### 7.1. 有害事象の発生頻度（麻酔支援装置自体の評価とは異なると思われる事項）

- ・ 術後の悪心：致命的ではないが、術後の患者が平穏・快適な入院生活を実現する上で克服すべき課題である。

- ・ 術後の嘔吐：誤嚥や窒息の可能性があるので、非常に危険な有害事象である。
- ・ シバリング：体温低下時に生じる筋肉のふるえである。患者にとって不快であり、痛みを増したりするほか、酸素消費量の増加を起こす。
- ・ せん妄や覚醒時・術後の興奮：一過性の見当識障害であり、ベッドからの転落や四肢の周辺構造物への衝突などのリスクがある。

## 7.2. 緊急事態への対応策

手術中の危機的状況は、麻酔支援装置の不適切な使用によって生じることもある。しかしながら、患者に対して重大な有害事象を引き起こすため、当該装置における想定外且つ不適切な動作の発生は避けなければならない。万一、そのような動作が生じた場合には、麻酔科医に異常を感知させると同時に動作を緊急停止させる等の機構を備えておくことが求められる。

## IV. 自動麻酔支援装置及び類似機器に関する調査報告

1：総論（重見委員）

2：非臨床評価

① 閉ループ制御装置を用いた麻酔支援装置の非臨床評価に関する留意点（古谷委員）

② 類似機器の調査と必要となる評価項目について（白石委員）

3：医薬品評価の観点からの麻酔支援装置の次世代評価（中村委員）

## IV-1 総論：全身麻酔支援機器の安全性及び性能評価

福井大学学術研究院医医学系部門学領域気管制御医学講座麻酔・蘇生学分野  
重見研司

### 1. はじめに

本評価の対象となる全身麻酔支援機器（ロボット麻酔支援システム）とは、麻酔関連薬剤の自動投与システムである。本システムは、患者モニタより得られる各種バイタルサイン等をもとに、パーソナルコンピュータによって、鎮静薬・鎮痛薬および筋弛緩薬の個体毎の至適濃度を個体間変動や個体内変動に応じてリアルタイムに推定して、各薬剤投与に用いるシリンジポンプを外部制御することにより、安全で快適な全身麻酔状態を実現するものである。

### 2. 臨床的意義

#### 2.1. 全身麻酔の必要性

だれもが、いつでも、どこにいても、痛みや苦痛を伴う処置が必要なときは、眠っている間にすませてもらいたい。華岡青洲は、通仙散（麻沸散）という煎じ薬にて乳がんを始め多くの手術に成功したが、症例や傷病により効果が一定せず、匙加減が難しかった。知識と技術の継承が困難で、明治維新の西洋医学導入によって廃れた。欧米では、副作用もあり、特殊な器具や技術を要したが、亜酸化窒素（笑気）やエーテルによる吸入麻酔が始まった。長い歴史を持つ権威ある医学雑誌の *The New England Journal of Medicine* の読者が選んだ歴代の論文の中で最も重要な 1 本は、1846 年に掲載された HJ Bigelow によるエーテル麻酔の公開実験の報告であった。

人為的に痛覚を麻痺させると、呼吸や血液循環が抑制されるので、それらに対応するためのモニタや器具・技術も開発された。第二次世界大戦中に気管挿管の技術が開発され、全身麻酔の安全性は格段に改善した。無酸素症をきたす純笑気事故は、麻酔器のフローメータの改良により根絶され、ヒューマンエラーは精神論で発生率をゼロにできないことも明らかとなった。最近では、パルスオキシメータの普及により、周術期死亡症例が 10 分の 1 に減少したとの報告もある。また、性能のよい精度の高い耐久性のある自動血圧計や人工呼吸器も開発され、電子麻酔記録も急速に普及し、麻酔科医がマニュアルで操作する作業も減少した。新しい薬剤の開発とその副作用の克服については現在でも変わらず探求されている。

国内の医師不足地域で、適時に必要な外科的処置を施行するために、全身麻酔の供給は喫緊の課題である。これは、世界的に見ても必要なことで、麻酔がないために必要なときに必要な外科的処置が受けられない人がたくさん存在する。飲み水の供給や公衆衛生、感染症、食糧問題などマスとしての健康福祉課題に加え、難病や稀少疾患、遺伝子異常など個々への対応などの課題は、わかりやすく、明瞭に記述できるのでニュースにもドラマにもなりやすい。しかし、麻酔科医の不足のため、手術開始まで痛みをこらえて待つ患者や、本人の苦痛をわがことのように感じる家族、休む間もなく時間外労働する医師や看護師の疲労は簡単に文字にすることができず、ニュースやドラマになって世間に広報されることも少ない。いわゆる「サイレント・マジョリティー」

と言って良い課題で、医師が取り組むべき価値があると考ええる。

麻酔の初心者は、各種モニタの示す波形や値の変化を、外科的侵襲の影響か、麻酔関連薬剤の影響か、出血や脱水、あるいは輸液が過剰なのか、的確に判断しなくてはならないが、迅速に正確に評価するには、経験の積み重ねが必要である。また、麻酔初心者である医師は、指導医の指示の下、各種モニタや支援器機に助けられて全身麻酔を実行するが、各種モニタの表示の解釈や、言語による指示の受け渡し、器機の操作にはヒトの認知、解釈、行動が介在する。すなわち、チーム医療は二重確認による安全性の向上が認められる反面、ヒューマンエラーの温床でもある。

## 2.2. 自動投与の利点

本装置は、自動車のオートクルーズ、飛行機のオートパイロットと同じようなもので、侵襲の小さい手術で、出血も少ない症例など、比較的平穏な麻酔で使用することを想定している。全身麻酔に必要な三剤の自動投与が可能となるので、麻酔担当医は、心拍数や血圧など他のバイタルサインの維持、出血量や尿量、体温、呼吸関連モニタ項目などその他の重要項目に注意をより多く向けることができ、それに比例して患者の安全性が向上する。また、麻酔担当医が全身麻酔開始後に、中心静脈穿刺や局所麻酔を追加する場合など、その手技に注意が向けられ、バイタルサインの点検が遅れて適切な麻酔深度が保てなければ、予定外に低血圧や徐脈、また覚醒状態から体動が生じることもあるが、こういった危険も防止できる。また、麻酔科医の高齢化により体力や視力、聴力などが衰え、本人も気づきにくい想定外の不都合についても支援することができる。これは、麻酔科医の暦年齢による現役引退を遅らせ、結果として麻酔科医の総数を増加させる。

## 2.3. ヒューマンエラーの軽減

目視によるモニタ確認や、用手による薬剤投与では、見間違いや思い違い、思い込み、また指示の聞き間違いや魔が差すことがあって、ヒューマンエラーの発生は避けられない。しかし、機器のよる閉鎖回路制御では、人為的判断や行為が介入しないので、ヒューマンエラーは根絶される。しかし、装置を組み立てる段階では、人為的行為が介入するので、このレベルでのヒューマンエラーの可能性については細心の注意を払う必要がある。薬剤をシリンジに充填する時の間違いや、そのシリンジをポンプに搭載するときの間違いなど、想定されるヒューマンエラーについては、これを防止する工夫が必要である。また、万一想定外の事態によって、例えば短時間で薬剤が全量投与された場合については、フェールセーフの考え方から致死量以下の薬剤を充填するなど、危険な状態に陥ったとしても致命的にならない工夫が必要である。

## 2.4. 過不足のない適正な薬剤投与

自動投与の最大の利点は、適切な薬剤投与によって必要最小限の薬剤が使用されることである。加えて、血中および体内に残存した薬物の総量を予測しているので、この精度の研究が進めば、筋弛緩薬のリバースにおいて、必要十分な投与量を求められるので、筋弛緩薬のリクラリゼーションの予防ができ、この点についても安全性が向上する。



## 2.5. 並列麻酔の可能性

現在、一人の麻酔担当医が複数の症例を並列して全身麻酔することは難しい。それは、これまで縷々述べたように、多数の観察項目があり、それぞれ、滴定することで麻酔を維持するため、複数の症例を同時に麻酔することは、注意散漫や情報の混同などが憂慮され、危険な行為である。全身麻酔の機械化によって、将来的には、一人の麻酔科医が複数の症例を麻酔することも可能になると考えられるが、その為に克服すべき課題は多い。

## 3. 薬剤投与のための制御アルゴリズム

### 3.1. プロポフォールの自動投与方法

プロポフォールは、短時間作用性の鎮静薬として約 30 年前から本邦で臨床使用されてきた。TCI 理論を用いて予測血中濃度を算定して投与する場合、TCI 理論の理解と特殊なシリンジポンプを必要とする。臨床的に鎮静状態は脳波モニタ (BIS モニタ) を用いて評価される。BIS モニタが鎮静度を 0~100 の数値として表示することから、この数値を目標値として、シリンジポンプをフィードバック制御する。

### 3.2. レミフェンタニルの自動投与方法

鎮静の指標として BIS 値が用いられているが、一般的に認められた鎮痛のモニタはない。独自に鎮痛のモニタを開発して用いた装置が試行されているが、広く普及するには至っていない。

スマートパイロットビュー (ドレーゲル社製、ドイツ) では、鎮静薬と鎮痛薬のそれぞれの予測効果部位濃度 (Ce) の関係において、肩を揺すり大声で名前を呼ぶ刺激に反応するレベル (TOSS)、および喉頭展開の刺激に反応するレベル (TOL) について、50%から 90%の症例が含まれる範囲をアイソボログラムで示す。これを用いると、50~90%の症例が大丈夫な麻酔の組み合わせが得られ、その範囲内で麻酔を維持すると 50~90%の確率で安定した麻酔が得られる。しかし、鎮静薬と鎮痛薬の組み合わせのパターンは無数に存在し、その選択は担当麻酔科医に委ねられている。

### 3.3. ロクロニウムの自動投与方法

筋弛緩薬は、特異的な拮抗薬が開発されたロクロニウムを用い、筋弛緩モニタを用いることができ、合わせて Ce を計算することもできれば、最初に投与したロクロニウムの Ce が漸減し、適切な TOF 値や %T1 値が認められたときの Ce を維持するようにロクロニウムを投与すれば、持続的でも間欠的でも適切な筋弛緩状態が保たれる。

## 4. 使用環境要件

本装置の使用は、麻酔器を用いた全身麻酔を支援・補助することを目的としているので、手術室内を想定している。用手にてシリンジポンプを操作する代わりにパソコンが電氣的にシリンジポンプを駆動するので、医療使用に特化したパソコンが必要である。また、モニタとパソコン、シリンジポンプを接続する電氣的信号は、院内 LAN を経由する場合、その設備が必要である。

## 5. 全身麻酔支援装置の構成および対象範囲

### 5.1. 装置の構成

本稿で対象とする全身麻酔支援装置は、以下に挙げる各部材から構成される。

- (1) バイタルサインを測定し、そのうちの催眠レベルの数値、筋弛緩状態を出力するモニタ。
  - ・脳波モニタ：バイスペクトラル・インデックス（Bispectral Index : BIS）。
  - ・筋弛緩モニタ：四連刺激（Train of Four: TOF）。
- (2) 制御用のコンピュータ。
  - ・情報を集約し、それを処理し、結果を指示する。
- (3) 麻酔の鎮静・鎮痛・筋弛緩の3薬を静脈に注入するシリンジポンプ等。
  - ・シリンジポンプ。
  - ・シリンジ。
  - ・睡眠薬（プロポフォール）、鎮痛薬（レミフェンタニル）、筋弛緩薬（ロクロニウム）。
  - ・延長チューブが接続できる三方活栓を装備した点滴回路。
  - ・点滴回路内を満たし、薬剤を運搬する役割を担う輸液。
  - ・点滴回路内に組み込まれた、輸液の速度を調節するクランプ。
- (4) 各機器を接続するケーブルやチューブ等。
  - ・睡眠状態と筋弛緩状態を表す数値を電気的信号で送信する電線。
  - ・パソコンとシリンジポンプを接続する電線。
  - ・シリンジと点滴回路を結ぶ延長チューブ。

脳波モニタと筋弛緩モニタから得られた睡眠状態と筋弛緩状態を示す値（BIS 値、TOF 値あるいは%T1 値）は、パソコンに入力される。パソコンは、その値と目標値の差を検出して適切な薬剤投与量を計算し、それが薬剤の添付文書の適正使用範囲を逸脱していないことを確認後、その値を出力する。この信号によって、薬剤を充填したシリンジを搭載したシリンジポンプが調節され、最適量の薬剤が静脈輸液回路に注入される。

### 5.2. 対象範囲

本システムは全静脈麻酔（TIVA）専用で、汎用の PC 上で動作するプログラム医療機器であり、動作するパソコンや接続する患者モニタ、シリンジポンプ等のハードウェアを一切含まない。また、動作時には、麻酔科標榜医等麻酔に熟練した医師が必ず立会うことを前提としており、無人運転を目指すものではない。

## 6. 現状の全身麻酔支援装置に関する技術的な限界・制限

### 6.1. 性能

#### (1) 迅速な反応速度

BIS 値が急激に上昇した場合には、急速に大量の麻酔薬を投与する必要があるが、オーバーシュートが生じないように、添付文書の適正使用範囲を逸脱しない範囲で、最大速度で投与しなくてはならない。反対に、麻酔が不要になった場合には、投与を即座に中止する。



## (2) 調節の振動の回避

たとえば、大きな痛み刺激が急に加えられたときなど、急激に BIS 値が上昇するが、これを目標値に戻すとき、麻酔薬の過量投与とならない工夫が必要である。

## (3) 測定値のノイズ対策

正しい測定値とノイズを的確に判別することが重要である。適正であるのに低値と判定しないように、逆に適正であるのに高値と判定しない工夫が必要である。また、間違った判定に従って動作した場合の対策も必要である。

## (4) 通信途絶時の対応

各機器間の電子通信だけでなく、輸液回路においても、クローズドループ制御のいずれかの箇所において不具合が生じたときは、当面、現状を維持して、まず、アラームを発すること。当該システムの運転者である麻酔担当医は、アラームの原因を検索し、適宜適切な処置を行うこと。

## 6.2. シミュレーションの妥当性

全身麻酔を行う方法として、ロボット麻酔システムによって管理される“自動調節群”と熟練した麻酔科医によって従来通り管理される“手動群”の有効性及び安全性を比較検討するため、多施設共同、無作為化、単盲検、並行群間比較試験を実施する。両群の手術中の BIS 値、TOF 値、バイタルサインなどを観察し、“自動調節群”が“手動群”と比較し非劣性であることを確認する必要がある。

## 7. 装置使用に係る留意事項

### 7.1. 脳波測定不良や筋弛緩検出不良に関する原因と対策

いずれも電極の装着不良が原因となるので、皮脂や汗を除去してから適切に装着するようにする。また、電気メスや自発的な体動、受動的な体動も電気信号の検出に不都合をもたらす。検出不能の原因を判断・評価する技能が、本装置の運転者には必要である。

### 7.2. 血圧や心拍数の変動に関する原因と対策

血圧や心拍数については、それを調節する機構は含まれていない。本システムを用いた麻酔の場合、全く別に調節する必要がある。輸液・輸血や人工呼吸の調節についても、今後の研究・開発が待たれる。

## 8. まとめ

本装置は最初から全自動調節を目的とするものではない。まずは、数あるマニュアル操作のうち、機械ができる操作を選択して順次代替するものである。当面、全自動で全身麻酔が実行できる可能性はないが、薬剤の改良・開発も含めて、知見を重ねることによって、全自動麻酔が実現することを期待する。

## 謝辞

本項の執筆にあたっては、共同研究者である国立国際医療研究センター病院麻酔科の長田理博士に多大なご協力をいただいた。ここに感謝の意を表す。

## IV-2 非臨床評価

### ①閉ループ制御装置を用いた麻酔支援装置の非臨床評価に関する留意点

兵庫県立大学

古谷栄光

#### 1. はじめに

閉ループ制御装置を用いた麻酔支援装置は、鎮静・鎮痛・筋弛緩の3要素を手術に適した状態に維持するために、患者の状態を何らかの方法で測定し、それに合わせて鎮静薬・鎮痛薬・筋弛緩薬の投与速度の一部あるいは全部を自動調整するものである。このような閉ループ制御装置を用いた医用電気機器や医用電子システムを対象とした規格として IEC 60601-1-10:2007+A1:2013 (生理学的変数を制御するための医用電気機器及び医用電子システムの生理学的閉ループ制御システム(physiologic closed-loop control system: PCLCS)に関する規格)がある。以下では、この規格を踏まえ、また同様のシステムの開発経験に基づいて、開発中のシステムを念頭に閉ループ制御装置を用いた麻酔支援装置の非臨床評価において留意すべき点を検討した。

#### 2. IEC 60601-1-10 に基づく留意点

IEC 60601-1-10 では、生理学的閉ループ制御装置(physiologic closed-loop controller: PCLC)の開発(解析, 設計, 検証, 妥当性確認)にかかる要件が与えられている。この規格において、閉ループ制御装置を用いた麻酔支援装置の非臨床評価で留意すべき点は以下のとおりである。

##### (1) 引用規格

引用規格としては、IEC 60601-1:2005+A1:2012, IEC 60601-1-6:2010+A1:2013, IEC 60601-1-8:2006+A1:2012, IEC 62366:2007, ISO 14971 があり、ユーザビリティを確保するための方法、警告システムの検証方法、リスクマネジメントの方法やネットワークに関する項目が含まれている。また、プログラム可能な電気医用機器については IEC 60601-1 Clause14 のライフサイクル、リスクマネジメント、ネットワークに関する規格に従うことが求められている。

##### (2) 対象となるシステム

この規格の対象となるシステムは、「生理状態変数」、「操作器」、「操作量」および「測定量」の4つの要素がそろっており、「生理状態変数」を目標値に制御・維持するための操作量を(操作器を介して)調整するために「生理状態変数」(あるいはそれに対応する量)を測定するものである。よって、開発中の麻酔支援装置の鎮静および筋弛緩の調整についてはこの規格の対象となるが、「生理状態変数」(あるいはそれに対応する量)が測定できないものは対象とならないため、鎮痛の調整についてはこの規格の対象外となる。

##### (3) 一般的要求

一般的要求として、時間遅れ(測定に関する遅れ、投与した薬剤に対する反応の遅れ)、ヒステリシスを含む応答特性、個人差・個人内変動および外乱等の影響を把握することが要求されている。

#### (4) 説明書

装置の動作の基礎理論と使用者が装置の動作特性を理解するために把握すべき仮定、条件、前提を示した説明書を提供することが求められ、必要に応じて動作特性を理解するためのトレーニングの実施も求められている。

#### (5) 制御や機器の精度、有害事象からの保護

制御や機器の精度の確認、有害事象からの保護のため、ユーザビリティの確保、警告システムの実装、ログの記録が求められている。とくに記録については、想定される使用時間やサンプリング周期、データや設定値の最小単位等、性能を解析するために必要な情報について記録することが要求されている。

#### (6) リスク回避

リスク回避については、通常モードおよび単一障害時に許容不能なリスクが発生しないこと、単一障害時に許容不能なリスクが起り得る場合には、Fallbackモード(クローズドループをオープンループに切り替えるなどにより、許容不能なリスクが起り得ないモード)に入ること、どのモードにあるかを使用者に知らせること、および機能テスト、リスクマネジメントファイル、使用説明書を通じた対応の確保が要求されている。また、生理学的閉ループ制御装置が動作しなくても、手動で動作させられるようになっていることが求められている。

#### (7) 仕様

仕様として、対象とする疾患、患者(年齢、体重、健康状態)、使用状態(使用環境、使用頻度、使用場所、移動可能性)、必要な装置、操作量の上下限などを示すことが要求されている。

#### (8) 制御性能

制御性能については、操作量、検出量、患者特性の最悪ケースを考慮し、応答の整定時間、オーバーシュート、応答時間、定常状態での変動、追従誤差等の仕様を与える必要がある。

#### (9) 多入出力システムへの適用

規格は多入出力システムも対象としているが、不十分な内容となっており、改訂が進められているところである。

### 3. その他の留意点

上記の規格に基づく点に加えて、以下の留意点が挙げられる。

#### (1) 多入出力システムとしての並立性及び干渉

麻酔支援装置は複数の機器を接続して複数の状態を調整する多入力多出力システムとなるので、規格では要求事項が明確に与えられていないことを考慮したうえで、多入出力システムとしての並立性及び操作量や生理状態変数の干渉について検討する必要がある。

#### (2) 相互接続性、相互運用性

複数の機器を接続して利用することから、接続の保証に加えて、設定最小単位や精度、送受信データの内容やインターフェイス等を検討する必要がある。

#### (3) 外部機器の接続排除

通信可能な機器を利用するため、有線又は無線を問わず外部接続が考えられる場合は侵入が

可能である。接続を意図しない機器の排除方法についても考慮が必要である。

#### (4) データ欠損への対応

通信を介してデータの送受信を行うシステムであることから、何らかの原因によるデータ欠損が起これると考えられる。とくに分単位のデータ欠損が生じた時の対応策について考えておく必要がある。

#### (5) 点滴の終了・停止の把握

点滴の終了・停止が起こるとシリンジポンプによる設定値どおりに薬剤が投与されない事態が生じ、正常なフィードバック制御が行われない。システムの正常動作を確認する上で、点滴投与の終了・停止状態の検知について検討する必要があると考えられる。

#### (6) 極端な状況への対応

極端な状況への対応が可能であること、例えば、想定外の計測値や患者のパラメータが入力された場合でも、システムが問題なく動作する（あるいは必要に応じて停止する）設計となっていることを確認する必要がある。

#### (7) 外乱等に対する性能

開発中のシステムは推定鎮痛薬効果部位濃度と推定鎮静薬効果部位濃度平面上のアイソボログラムに基づいて鎮静薬が投与される。よって、アイソボログラムが外乱等により変動した場合、必ずしも適切な投与が行われない可能性がある。このような外乱等の影響に対して問題のない性能を持つことを示すには、実制御時と手術終了後のデータから作成したアイソボログラムを比較するなどによる性能の検証が必要であると考えられる。

#### (8) 目標制御注入法(TCI)の精度

開発中のシステムでは、目標制御注入法(TCI)を自作プログラムにより行っている。このように自作プログラムによる目標制御注入法(TCI)に基づく薬剤投与を行う場合、精度及び動作の検証が必要である。

## 4. まとめ

以上、IEC 60601-1-10 及び開発中のシステムの現状に基づいて、閉ループ制御装置を用いた麻酔支援装置の非臨床評価において留意すべき点をまとめた。麻酔支援装置では安全性確保が重要であることを考慮しながら、上記の点に留意して麻酔支援装置についての一般的な評価項目を設定する必要があると考えられる。

## IV-2 非臨床評価

### ②類似機器の調査と必要となる評価項目について

東北大学加齢医学研究所

白石泰之

#### 1. はじめに

次世代医療機器としての麻酔支援機器に関して、自動支援を目的とした類似機器の構成と既存のシステム構成とそれらの調査し、生体医工学領域の観点から次世代非臨床評価につなげることを目的とする。

#### 2. 非臨床評価にあたっての類似機器の構成

##### 2.1. 機器間の通信手段と構成

自動麻酔支援装置の類似機器は、構成されるシステムのスケールを考慮すると、医用物理学的応用による比較的小さなものからさまざまな生体医工学分野の技術を融合した規模の大きなシステムまで、図示のごとく、機器の仕様、送受信方法、インターフェース、機器、システムのように分けられる。これらの構成は、それぞれ互換性を重視して機能設計に利用され、シリアルまたはパラレルの通信仕様によって、通信速度や電力を満たす規格（USB、RS232、RS422、RS485、JTAG、SPI、I2C）などで機器間、回路間、基板間の通信として使われている。

さらにこれらの要素技術は、機器の通信インターフェースとして利用され、システムとして統合される。

機能設計については、要素からシステムへとスケールが大きくなるにつれて、機器の安定性からソフトウェアの信頼性へ重点が置かれるようになると思われる。

本WGでの対象となる自動麻酔支援装置では、接続される機器の間で相互に情報のやりとりが行われる。したがって、医療機器の間で相互に情報のやりとりが行われることから、自動麻酔支援装置の非臨床評価は、構成する機器間のハードウェア接続整合性によって、データの同一性が確認されるプロセス評価に相当すると考えられる。

##### 2.2. ME 機器（生体医工学機器）の双方向通信

一般に複数のME機器間の双方向通信については、オープンループの構成で相互に制御フィードバックを用いないことが多い。国内で臨床使用されている類似機器においては、機器からPCなどへのデータ連携システムを用いて、装置動作状況の監視用アラームを発送信するための情報通信が行われている。また、携帯端末を用いた無線通信では、中央監視装置に対して多数端末へアラート送信を行うものが利用されている。

一方、医療機器への情報入力、初期設定値の登録やメンテナンス、時刻合わせなどに限定されていることが多い。



### 2.3. シリンジポンプ例について

#### (1) 次世代麻酔支援装置の制御要素

医療機器の入力と出力について、シリンジポンプの例でみると、基本的な入力としての操作は（一般に）オペレータによる機器のインターフェースを用いた手入力によって行われる。機器からの出力は、内部センサー等の出力（計測値）また、変位、流速、流量といった物理量として得られる。

自動麻酔支援装置の想定される構成では、機器内部のセンサー等による計測値がソフトウェアによって通信規格に則して電氣的に出力される。これらの計測値は、通常統合化された情報システム端末で可視化または観察でき、表示された値に基づいてオペレーターが入力値を調節する（フィードバック）。ソフトウェアによる調節系制御（フィードバックループ）は、出力値を基にして計算した値を入力信号とすることで具現化する。

#### (2) 医療機器を接続する統合ネットワークの例

既存のシステムでは、医療機器の計測値は、HIS（hospital information system）へ入力され、システム統合ののちに最終的に電磁的記録として使われる。

機器からの出力を統合するシステムの例はさまざま存在する。これらの情報統合は、安全性向上を目的としたもので、制御フィードバックは考慮されない。

物理量として得られた情報のフィードバックは、信号として取得され機器の駆動に対する入力として使われることもある（センサーなど；例-人工心肺のバブルディテクターなど）。しかし、出力信号として得ることは一般的ではなく、研究用途としてNDA（non-disclosure agreement）に基づいてのみ利用されることがあるが、機器に機能が備わっていないことも多い。

#### (3) システム統合安全性の事例（海外、輸液ポンプ例、2014年）

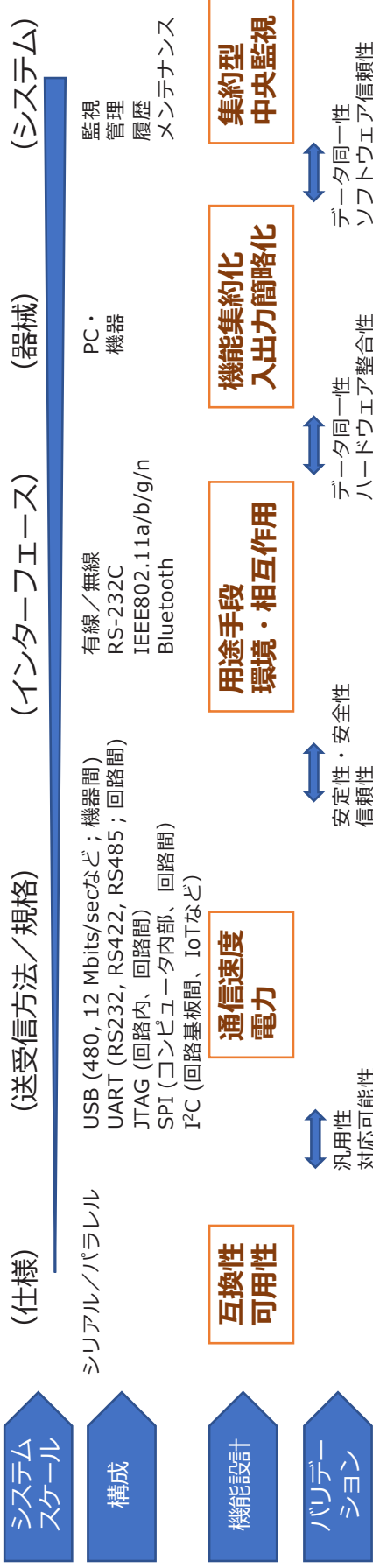
輸液ポンプを含む統合システムの安全性に関する海外の評価プロジェクト事例では、ユーザビリティ向上による安全性評価を目的とし、Phase 1-4までインターフェースの標準化からユーザビリティ評価および多施設評価が実施されたものがある。

### 3. まとめ

自動麻酔支援装置は、臨床現場における麻酔時の麻酔科医の負担を軽減させてより複雑な作業への注力を可能とする。一方で、複数の医療機器を接続し統合したシステムとして運用する場合には、接続される機器相互の整合性によって制御信号の信頼性と制御能の安定性を総合的に評価することが求められる。本評価指標案の対象となる麻酔支援装置については、装置の有効性及び安全性の臨床評価に繋がるための装置の特性に応じた非臨床評価実施が重要である。

## 非臨床評価 (類似機器の調査による)

### 機器間の通信手段



### 機器間 (PCとハードウェア機器またはPC以外の機器間) のデータ連携

- ・ 機器からPCへ (動作状況監視)  
無線LAN遠隔監視、アラーム送信
- ・ 機器から携帯端末へ (モニタリング)  
無線通信、認証端末へアラーム送信
- ・ PCから機器へ (設定情報共有)  
メンテナンス、時刻合わせ

### ME (生体工医学) 機器の現状運用 [Open-loopの双方向通信]

- ・ 機器からの出力  
多くの機器動作情報、ログ
- ・ 機器への入力  
初期設定値

### 安全性評価・システムバリデーション

- ・ 機器本体：電氣的安全性(IEC60601-1など)、二重化・冗長化
- ・ ソフトウェア：ライフサイクル (IEC62304) など、リスク対応

### ME機器closed-loop化

- ・ 統合システムのシステム評価
- ・ ユーザーテスト実施
- ・ 健全性・妥当性検証

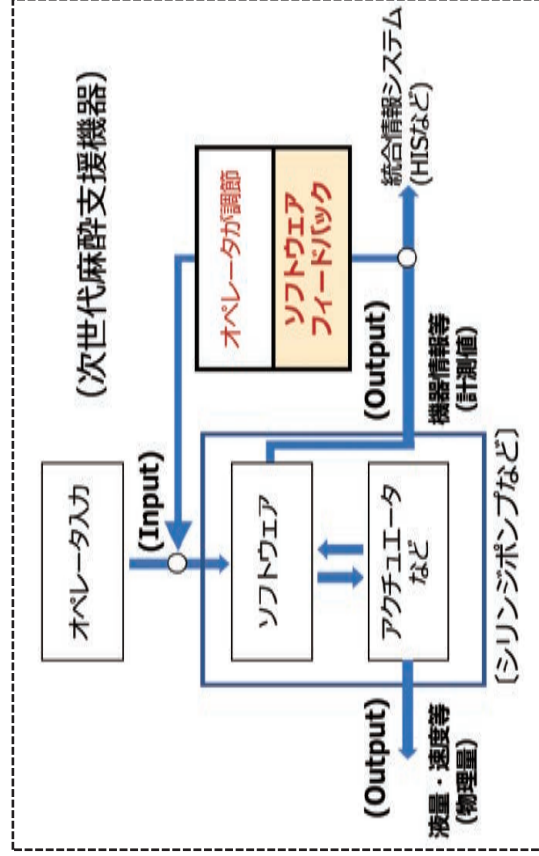


## 非臨床評価（類似機器の調査による）

シリンジポンプ等の機器外部からの入力：オペレータによる手入力  
出力：内部センサー等の出力（計測値）または物理量

### 機器の信号出力

- 計測値：HIS(hospital information system)等への入力信号（システム統合；outputは電磁的記録）
  - 国内外で独自の複数システム
- システム統合の方法論
- 物理量：内部システムへのフィードバック入力信号（機器システム内に含まれる）
  - バブルデテクター（人工心臓） など
- 機器内部の情報処理に使用（一般には出力信号は得られない）



### システム統合安全性評価の事例（輸液ポンプ） (Armstrong Institute, Johns Hopkins Institute) (2011-2014)

#### 【目的】システム統合による安全性向上

- Phase 1:ヒューマンインターフェース/緊急スイッチ (on/off) の標準化
- Phase 2:プログラミング
- Phase 3:ユーザビリティ評価（自動/マニュアルプログラム）
- Phase 4:多施設評価

## IV-3 医薬品評価の観点からの麻酔支援装置の次世代評価

国立成育医療研究センター臨床研究センター

中村秀文

### 1. はじめに

「クローズドループシステムを有する麻酔支援装置の臨床評価における考え方」については、麻酔及び機器に関わる様々な専門家がその検討に参加している。本報告書は、医薬品審査・臨床薬理学の視点から次世代評価の留意点について考察する。今回 WG でモデルとして検討したシステムで用いる麻酔薬はすべて静脈内投与で、鎮静薬としてプロポフォール、鎮痛薬としてレミフェンタニル塩酸塩、筋弛緩薬としてロクロニウム臭化物が用いられている。本報告ではこれらの静脈麻酔を主な例として考察する。

### 2. 評価指標、主要評価項目と試験デザイン

#### 2.1. 基本的留意点

同じカテゴリーの医薬品であっても、治験実施の際に用いられた主要評価項目・副次評価項目は必ずしも同じではない。また、麻酔支援装置により投与される医薬品は、すでに有効性と安全性が確認され、臨床現場で使用されている医薬品である。従って、複数の医薬品を組み合わせる投与する状況において、その全体的な有効性と安全性をどこまで確認すべきかは、その用途、目的によって異なる可能性が高い。過去に医薬品の主要評価項目として用いられたものをすべて厳密に評価する必要は必ずしもないと考えられるが、その詳細について規制当局との十分な相談・検討が必要であろう。

#### 2.2. 鎮静薬の評価指標

今回モデルとして議論されたプロポフォールは、麻酔領域では「全身麻酔の導入および維持」の適応で承認されている。古い医薬品でありキット製剤の審査報告書しか入手できず、最初の開発の際にどのような主要評価項目を用いられたか確認することが出来なかった。同じく鎮静薬であるミダゾラムの海外小児における麻酔前投薬としての二重盲検比較試験では、主要評価項目として「鎮静評価スケール」が用いられている<sup>1)</sup>。このスケールは、意識の程度と刺激に対する反応（反応が無い、反応がしがたい、容易に反応）を評価している。

#### 2.3. 鎮痛薬の評価指標

今回モデルとして議論されたレミフェンタニル塩酸塩は、麻酔に関しては「全身麻酔の導入および維持における鎮痛」の適応で承認されている<sup>2)</sup>。国内で実施された第Ⅲ相一般臨床試験における主要評価項目は「気管挿管後 5 分以内の気管挿管の刺激による反応率（血行動態[心拍数、血圧]の変動、身体反応[体動、咳嗽、顔をしかめる、開眼]及び自律神経性反応[流涙、発汗]の発現を元に判定）」とされており、特定時点の同程度の痛み刺激に対する鎮痛の評価であった。

## 2.4. 筋弛緩薬と拮抗薬の評価指標

今回モデルとして議論されたロクロニウム臭化物は、「麻酔時の筋弛緩、気管挿管時の筋弛緩」の適応で承認されている<sup>3)</sup>。2本の第Ⅲ相試験結果が評価されており、ベクロニウム群との対照試験では主要評価項目はITTにおける筋弛緩の作用発現時間、またセボフルランもしくはプロポフォール麻酔下で一般的な手術を受ける成人患者での非盲検試験での主要評価項目はITTにおける挿管用量投与後及び追加ボラス投与後の作用持続時間であった。今回WGで検討されたモデルでも、また実臨床でも、筋弛緩を拮抗するためにはスガマデクスナトリウム等を投与することが一般的であると理解している。スガマデクスナトリウムの海外第Ⅲ相試験の主要評価項目は、「ITTにおける本剤投与開始からT4/T1比0.9までの回復時間の幾何平均値」が用いられていた<sup>4)</sup>。TOF刺激を用いた筋弛緩の評価法は確立しているようである。

## 2.5. 吸入麻酔薬の評価指標とBIS

今回検討に用いたモデルは静脈麻酔であるが、吸入麻酔薬であるデスフルランについてBISを一部含む有効性評価指標が用いられていた<sup>5)</sup>。この有効性評価は、麻酔維持中における①体動、②覚醒・記憶、③救済措置、④血圧及び心拍数の4項目について評価し、優れた機能あり、十分な機能あり、機能あり、機能不十分、問題あり、及び評価可能の5段階6区分で評価している。そのうち「問題あり」の判断根拠の一つとして、血圧・心拍数・BIS値等の推移から手術施行に問題あるという内容が設定されているが、その他の項目の評価根拠にBIS値の記載は無い。

## 2.6. 主要評価項目選定や試験デザインにおける留意点

麻酔薬の審査報告書の内容を見る限り、鎮静・鎮痛の評価においては、医師の総合的な判断が重視されている印象があり、精度の高い機械的に定量化された評価指標は未だないという印象を受けた。将来的にはAIにより、複雑な情報を組み合わせて定量化する評価指標が現れるのかもしれない。

今回検討に用いた麻酔支援装置のモデルでは、鎮静・鎮痛の評価のツールとしてBISモニタにより測定されたBISを、また筋弛緩の評価のツールとしてTOFウォッチにより測定されたTOFを用いることが提案されていた。機器を用いて計測するBIS及びTOFはより定量的で客観性の高い指標であるという印象がある。しかし本邦で最初に承認されたBISモニタであるA-1050の添付文書を見ると「BISを催眠レベルの指標の一つとして、手術室あるいは集中治療室の患者のモニタリングに用いることが出来る」とされている<sup>6)</sup>。また最近承認されたBISモニタであるVista A-3000の添付文書では「必ず他の有効な臨床的サインを組み合わせてBIS値を評価し、臨床的判断を行うこと。BIS値のみに依存した術中麻酔管理は行わないこと。」とされている<sup>7)</sup>。BIS値のみを用いた主要評価項目で鎮静薬の効果を評価されたことはないようである。健常人を対象とした臨床試験では、BISスコアはOASSという鎮静のスコアと良く相関し、プロポフォールについてはその血中濃度とOASSとの相関より、より相関性が高いとする報告もある<sup>8)</sup>。BIS値のみを用いた主要評価項目を用いるのであれば、これらの試験結果も含めた妥当性の説明と必要と考えられれば追加の検証も必要となろう。一方、TOFウォッチについてはその添付文書にも、使用目

的として「麻酔時の筋弛緩薬の効果を判断するための電気刺激装置」と記載されており<sup>9)</sup>、筋弛緩の評価に使用可能と考えるが、最終的な判断は規制当局の担当者によることになる。

複数の薬剤の投与に関わる麻酔支援装置では、それぞれの医薬品の有効性評価指標を、副次評価項目として設定する必要があるかもしれない。また、もし麻酔支援装置を用いない状況での麻酔と比較した非劣性試験を計画する場合、麻酔科医として許容される非劣性マージンがどの程度であるか専門家の意見を調査する必要があるかもしれない。麻酔支援装置が、不十分な鎮静・鎮痛・筋弛緩を防ぐ目的の装置であると考えるのであれば、鎮静、鎮痛、筋弛緩のそれぞれの評価指標を定め、それらが不十分であった頻度や時間を or でつなぐような主要評価項目（鎮静が不足 or 鎮痛が不足 or 筋弛緩が不足、のいずれかであった頻度もしくは時間）を設定することが良いかもしれない。また過度な麻酔を防ぐことも支援装置の目的なのであれば、麻酔が覚めるまでの時間等の評価指標もあわせて主要評価項目（co-primary endpoint）とすることも妥当かもしれない。がん領域では主要評価項目を 3 個以上設定する試験も最近出てきたと聞いているが、それらの組み合わせのどこまでを有効とするかの判断が必要となり複雑化する。主要評価項目は多くても 2 項目程度にするのが妥当ではなかろうか。

将来的には、経験の浅い麻酔科医が習熟した麻酔科医とほぼ同等の麻酔をかけることを支援するような麻酔支援装置が出現する可能性もありえる。そのような場合には、麻酔支援装置を併用する経験の浅い医師による麻酔と、熟練した麻酔医師による麻酔を比較するようなデザインの検討も必要であろう。麻酔支援装置の複雑な評価において、これら様々な可能性を考え最適な試験デザインを組むためには、主要評価の方法や試験デザインに詳しい臨床試験統計家の参画が必要不可欠である。今後より良い評価指標、試験デザインが開発されることを期待する。

### 3. 導入・維持・覚醒の時期と臨床評価

導入時期においては「気管挿管後 5 分以内の気管挿管の刺激による反応」や「導入後の最初の皮切に対する反応」等、比較的患者間で侵襲の程度に差が無い状況での麻酔の評価が行いやすいものと考えられる。現時点では、導入は麻酔科医が行い、麻酔支援装置を使うことは想定されていないようであるが、将来的には更なるバイオマーカーの検討や AI の進歩により、安全な導入を自動で行うことが可能になるかもしれない。今回モデルとして検討された装置では、主に麻酔の維持の支援を行う装置であり、本検討でも維持の際の評価について主に検討した。

覚醒については、スガマデクスナトリウム等の投与により筋弛緩を拮抗することが一般的であるため、スガマデクスナトリウムの投与量の評価は必要であろう。また、鎮痛・鎮静についても完全に作用消失するまでの時間などが、麻酔の深度の評価には必要になると考えられる。

麻酔支援装置がこれら麻酔のどの過程をどのように支援する目的であるかによって、その評価指標や試験デザインは変わってくる。この点について規制当局と十分に議論し、必要であれば新たな評価指標を開発しその妥当性を検証する必要がある。

### 4. 薬物濃度測定の可能性について

薬物動態及び薬力学の評価はすでに各医薬品の治験で検討されているため、麻酔支援装置の評

価の際に再度行う必要は、一般的には無いと考えられる。将来的に麻酔支援装置の重要機能として血中やガス中の薬物濃度モニタが追加される場合は、モデリングとシミュレーションにより適切な投与量調節が行うことが出来るかの検証を行う必要があるであろう。

## 5. 高齢者・小児、特殊な病態などにおける使用について

麻酔の有効性・安全性は臨床試験では比較的均質な年齢・疾患・侵襲に対する投与について評価をし、他の疾患・侵襲に対する有効性・安全性も可能な限り推察することとなる。もし、高齢者・小児や特殊な病態に対して使用する場合には、別段の注意が必要となろう。「クローズドループシステムを有する麻酔支援装置」についても、医療現場での適応外使用の可能性や将来的な適応拡大も念頭に、承認前に可能な限り幅広い患者を念頭においた有効性・安全性についての検討を行い、必要であればその使用を制限し、また承認後の課題を明確にすることが望ましい。

## 6. まとめ

医薬品審査・臨床薬理学の視点から次世代評価の留意点について考察した。麻酔支援装置はその目的・臨床上の位置づけによって評価方法が異なる。複数の薬物の投与が行われるものの、その評価は単なる足し算ではなく、その目的に応じた評価指標を設定することとなろう。様々な可能性を考え、最適な試験デザインを組むためには、主要評価の方法や試験デザインに詳しい臨床試験統計家の参画が必要不可欠であろう。今後より良い評価指標、試験デザインが開発されることを期待する。

## 7. 引用文献

- 1) ドルミカム 10mg 審査報告書 平成 22 年 2 月 15 日 (2010 年 3 月 12 日)
  - 2) アルチバ静注用 2mg、同 5mg 審査報告書 平成 18 年 7 月 4 日 (2006 年 10 月 20 日)
  - 3) エスラックス静注 1% 審査報告書 平成 19 年 5 月 21 日 (2007 年 7 月 31 日)
  - 4) ブリディオ静注 200mg 及び同静注 500mg 審査報告書 平成 21 年 10 月 27 日 (2010 年 1 月 20 日)
  - 5) スープレックス吸入麻酔液審査報告書 平成 23 年 2 月 1 日 (2011 年 4 月 22 日)
  - 6) BIS モニタ A-1050 添付文書 (2000 年 11 月 7 日) 日本光電
  - 7) BIS モニタ Vista A-3000 添付文書改訂第 7 版 (2018 年 1 月改訂) コヴィディエンジャパン
  - 8) Glass PS, *et al.*: Bispectral Analysis Measures Sedation and Memory Effects of Propofol, Midazolam, Isoflurane, and Alfentanil in Healthy Volunteers. *Anesthesiology*. 1997;86:836-847.
  - 9) TOF ウォッチ添付文書第 6 版 (2017 年 4 月改訂) MSD 株式会社
- ※：審査報告書及び添付文書はすべて医薬品医療機器総合機構 HP の医薬品もしくは医療機器の情報検索ページ <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>にて確認した。

## V. 参考資料

- 1 : 合同検討会報告資料
- 2 : 講演資料
  - ① 医療機器の承認審査について
  - ② ロボット麻酔システム（自動麻酔薬投与装置の安全性審査基準作成のための基調講演）
  - ③ 生体情報モニタなどの医療機器のインターフェイスについて
  - ④ BIS モニタを用いた代表的な研究
- 3 : 関連資料入手先情報



## 委員構成(敬称略)

## 座長 稲田 英一(順天堂大学)

日本麻酔科学会推薦

医学系委員:3名  
工学系委員:2名

## 委員(五十音順)

重見 研司(福井大学)

日本臨床麻酔学会推薦

白石 泰之(東北大学)

日本生体医工学会推薦

中村 秀文(国立成育医療研究センター)

日本小児臨床薬理学会推薦

古谷 栄光(兵庫県立大学)

計測自動制御学会推薦

事務局(国立衛研)

龍島由二, 中岡竜介, 植松美幸

(独)医薬品医療機器総合機構

医療機器審査第二部

医療機器調査・基準部

## 麻酔支援装置例

## 米国開発品



## 国内で開発中の麻酔支援装置



## 本審査WGの概要

## &lt;目標&gt;

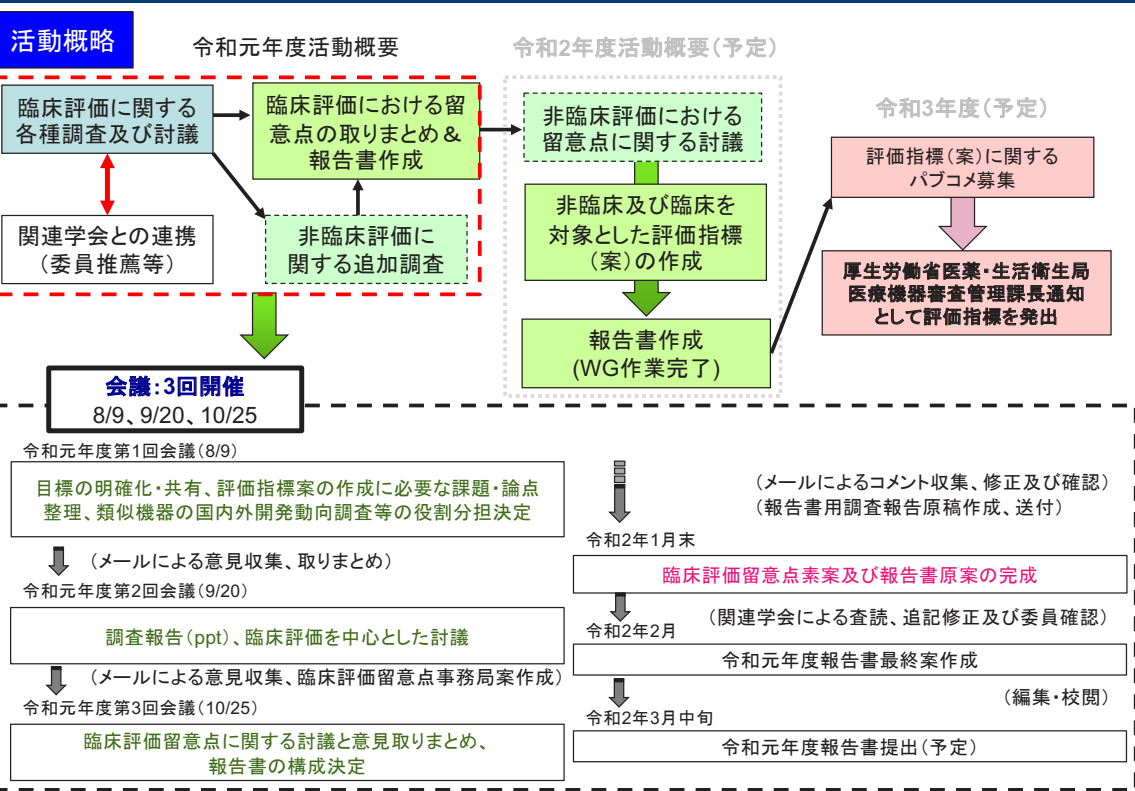
医療機器産業界を対象に行ったアンケート結果を検討し採択された対象である「麻酔支援装置」に対する評価指標案の作成

## &lt;背景&gt;

- 1) 日本における麻酔科医の不足
  - 手術件数の増加に伴い全国的に不足(緊急性が高い)
  - 都市部では複雑な手術が多く、麻酔管理が高度化
  - 医師の「働き方改革」が急務
- 2) 近年の技術的進歩
  - 短時間作用で調節性の良い薬物開発
  - 薬物の血中濃度予測の簡便化
  - 投与量を外部制御できるシリンジポンプ

上記背景により麻酔科医の作業を支援する装置の開発研究が進んでいることに鑑み、本WGを立ち上げ、当該支援装置の有効性と安全性を評価する際の問題点や留意すべき点について、現時点での考え方をとりまとめ、評価指標案を作成することとなった。

## 令和元年度活動内容



# 主な討議概要

## 今年度

当該機器の開発が進んでいることから、その臨床評価に必要な項目に関する討議を先行させて留意点を取りまとめることとなった。

- 対象は、主に生体情報をフィードバックして制御に使用する支援装置とする⇒**麻酔における3要素の「鎮静」、「鎮痛」、「不動」の制御を補助する複数の医薬品投与支援システムとして検討を進める**
- 試験毎の評価のばらつきを防ぐため、評価すべき項目等を具体的に定義する必要がある⇒**必要な用語は臨床評価項目案で定義する**
- 3要素の達成に係る安全性・有効性評価指標が必要となる⇒**麻酔を「導入」、「維持」、「覚醒」の3段階に分類し、各々に必要な評価指標を抽出・整理する**
- 麻酔操作実施前後に必要な評価項目はないか⇒**麻酔支援装置離脱後における患者の状態も評価指標になる**
- 臨床現場で使用されている生体情報指標を利用して投与量を制御している⇒**当該情報の使用が科学的に妥当か判断・整理する必要がある**

### <臨床評価における考え方(案)>

1. はじめに
2. 総論
3. 導入段階
  3. 1. 基本的考え方
  3. 2. 評価項目
4. 維持段階
  4. 1. 基本的考え方
  4. 2. 評価項目
5. 覚醒段階
  5. 1. 基本的考え方
  5. 2. 評価項目
6. 麻酔支援装置離脱後
  6. 1. 基本的考え方
  6. 2. 評価項目
7. その他
  7. 1. 有害事象の発生頻度
  7. 2. 緊急事態への対応策

# 令和元年度の成果概要

## その他の討議概要

- 有害事象の発生頻度も評価項目になりうる  
**医薬品に由来している可能性もあるため、当該装置との因果関係は慎重に検討すべきである**
- 麻酔における3要素を達成するために使用されている医薬品の種類は限定して良いか  
**叩き台作成段階では参考とした装置で使用されている医薬品に限定するのが良いが、来年度は新規医薬品の使用も考慮する**

## 来年度活動予定

- ・ 評価指標(案)作成に向けて調査報告の記載内容を整理し、非臨床評価に必要な項目を抽出する
- ・ 抽出項目を元に討議を行い、臨床評価項目案と合わせた評価指標(案)を完成させる

## <報告書>

- I はしがき(稲田座長)
- II 審査WG委員等名簿
- III **臨床評価における考え方(案)**
- IV 自動麻酔支援装置及び類似機器に関する調査報告
  - IV-1 総論(重見委員)
  - IV-2 非臨床評価
    - ① 閉ループ制御装置を用いた麻酔支援装置の非臨床評価に関する留意点(古谷委員)
    - ② 類似機器の調査と必要となる評価項目について(白石委員)
  - IV-3 医薬品評価の観点からの麻酔支援装置の次世代評価(中村委員)
- V 資料
  - V-1 合同検討会報告資料
  - V-2 講演資料(第1回会議、第2回会議)
  - V-3 関連資料入手先情報(HPへのリンク)
- VI 会議議事概要



# 医療機器の承認審査について

2019/8/9 麻酔支援装置分野審査WG第1回会議

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

医療機器審査第二部 審査専門員

一二三 奏



本講演には、個人の立場の内容も含まれており、  
PMDAを代表するものではありません。

## 本日の内容

1. 薬事上の「医療機器」とは
2. 承認審査の考え方について
  - 2-1. 一般的な流れと考え方
  - 2-2. 具体的な事例



# 1. 薬事上の「医療機器」とは



3

## 薬機法上※での医療機器の定義

※医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

- 人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等（再生医療等製品を除く。）であって、**政令で定めるもの**

（薬機法第2条）



使用目的：	疾病の診断、治療、予防 または 身体の構造、機能に影響を与える
条件：	政令で定められているもの



4





# 政令で定めるもの

- 機械器具  
(84項目：例；医療用消毒器、呼吸補助器、内臓機能代用器、理学診療用器具、体温計、体液検査用器具、電気手術器、医療用はさみ、注射針、注射筒、歯科用ユニット、視力矯正法レンズ等)
- 医療用品  
(6項目：例；エックス線フィルム、縫合糸、整形用品等)
- 歯科材料  
(9項目：例；歯科用金属、歯冠材料等)
- 衛生用品  
(4項目：例；月経処理用タンポン、コンドーム、避妊用具等)
- プログラム
- プログラムを記録した記録媒体  
(6項目：例；疾病診断用プログラム、疾病診断用プログラムを記録した記録媒体等)
- 動物専用医療機器  
(12項目：例；悪癖矯正用器具、受精卵移植用器具、製品蹄鉄等)



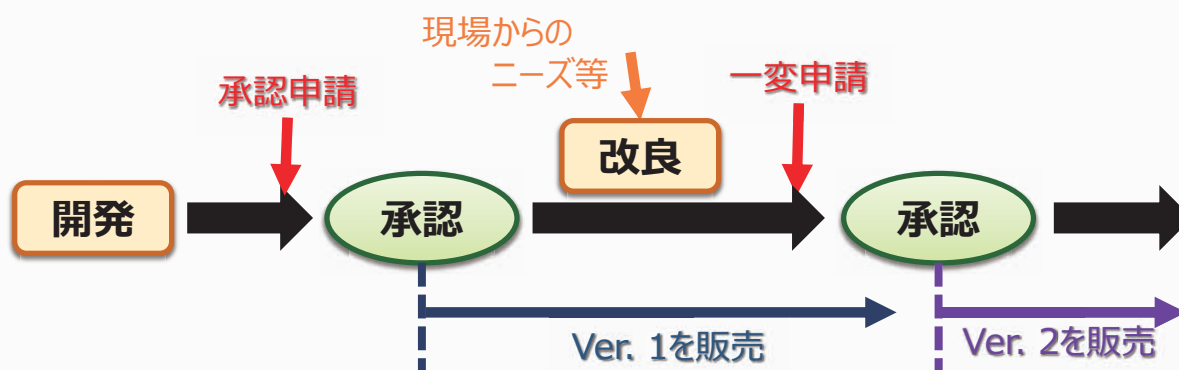
5

# 医療機器の分類と規制

小 ← リスク → 大				
分類	一般医療機器	管理医療機器	高度管理医療機器	
規制	承認等不要	第三者認証 (認証基準がある場合)	<b>大臣承認</b> (総合機構で審査)	
具体例	<p>不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いと考えられるもの</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 体外診断用機器</li> <li>● 鋼製小物 (ス・ピンセット等)</li> <li>● 医療ガーゼ、脱脂綿、</li> <li>● X線増感紙、</li> <li>● 歯科用印象材料</li> </ul>  <p>国際分類 クラス I</p>	<p>不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが比較的低いと考えられるもの</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● MRI装置ワークステーション</li> <li>● 眼科用内視鏡</li> <li>● 気管支カテーテル</li> <li>● 超音波血流計</li> <li>● 歯科用金属</li> </ul>  <p>クラス II</p>	<p>不具合が生じた場合、人体へのリスクが比較的高いと考えられるもの</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 透析器</li> <li>● 人工骨</li> <li>● 人工呼吸器</li> <li>● コンタクトレンズ</li> </ul>  <p>クラス III</p>	<p>患者への侵襲性が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結する恐れがあるもの</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 植込型人工心臓</li> <li>● ペースメカ</li> <li>● 冠動脈ステント</li> <li>● 大動脈用ステントグラフト</li> </ul>  <p>クラス IV</p>

# 製造販売承認申請・一部変更承認申請

- 医療機器の製造販売をしようとする者は、品目ごとに厚生労働大臣の承認を受けなければならない。(薬機法第23条の2の5 第1項)
- 承認事項の一部を変更しようとするとき※は、その変更について厚生労働大臣の承認を受けなければならない。(薬機法第23条の2の5 第11項)



※ 改良や変更があった際に、必ず申請が必要というわけではない。  
(基本的には、有効性又は安全性に影響がある場合に申請が必要)

7

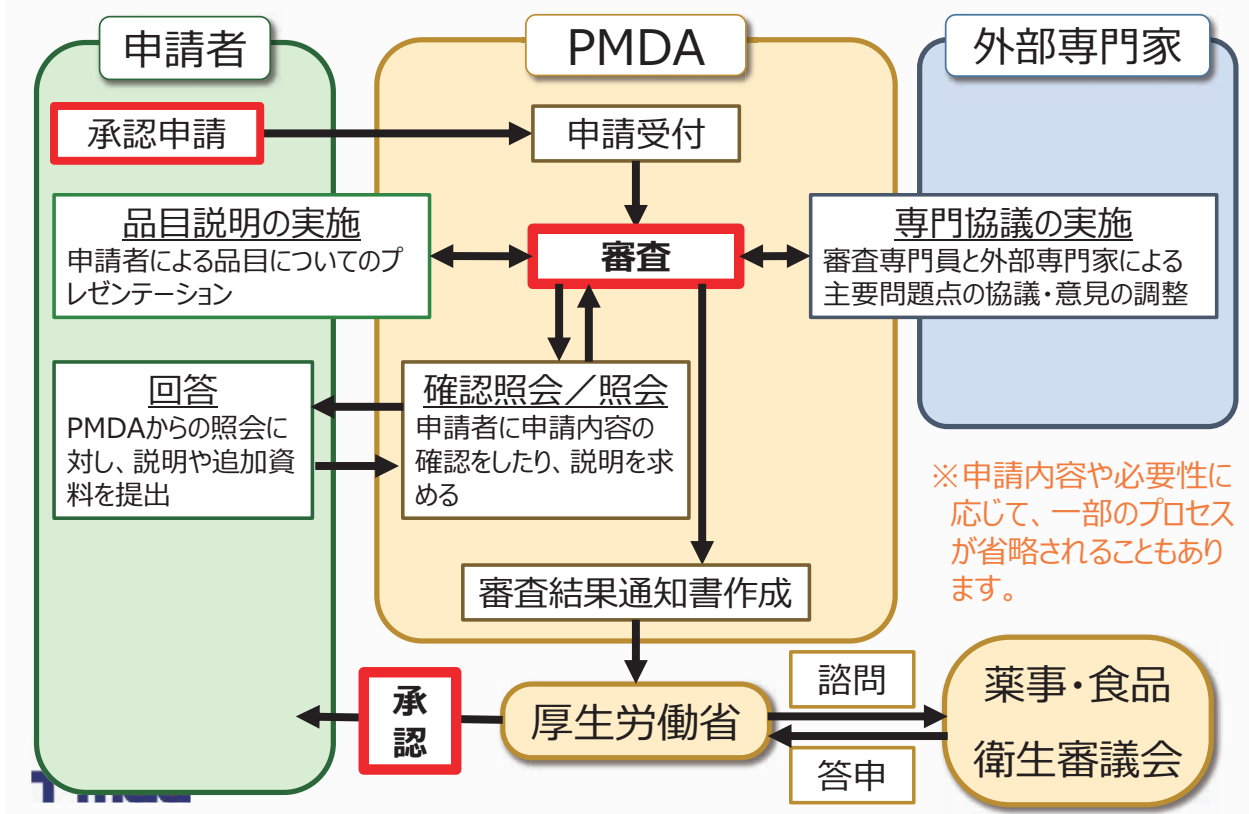
## 2. 承認審査の考え方について

### 2-1. 一般的な流れと考え方



8

# 医療機器の審査のプロセス



## 承認審査では何を確認するのか

### 承認拒否事由に該当するか？

- 医療機器の種類に応じた製造販売業の許可を受けていないとき
  - 当該医療機器を製造する製造所が製造業の登録を受けていないとき
- 申請品目の審査の結果、次のいずれかに該当するとき**
    - ① 効果又は性能を有すると認められないとき
    - ② 効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、使用価値がないと認められるとき
    - ③ 医療機器として不相当と厚生労働大臣が定めたものに該当するとき。
  - 医療機器の製造所における製造管理・品質管理の方法が、QMS基準に適合していると認められないとき



(薬機法第23条の2の5)

# 承認審査のポイント

審査では、信頼性の担保された申請資料に基づき、**有効性・安全性のリスクベネフィットバランス**を評価し、使用目的又は効果、使用方法、使用上の注意の妥当性が判断される。



- 臨床現場では、申請品はどのような（どの程度の）効果・結果が期待されているか？
- 申請品はその性能を有していることを確認できているか。足りていない試験内容はないか。
- その性能を発揮するためにどのようなリスクが介在するか。
- そのリスクは許容できるのか？

etc……

申請品がこのようになっていることを、申請者が**根拠（試験結果等）と共に申請資料で説明する。**

## 2. 承認審査の考え方について

### 2-2. 具体的な事例

## 臨床的位置づけと評価①



申請者

この装置は、  
うつ病の治療に使用します！

従来のうつ病の治療の中で、どういうフェーズで使うのですか？  
新しい治療フェーズを生み出すものですか？  
既存の治療方法に置き換わるものですか？

- どういう条件でどれくらいの治療効果があれば、「有効なもの」と言えるだろうか・・・
- どれくらいのリスクなら許容できるだろうか・・・



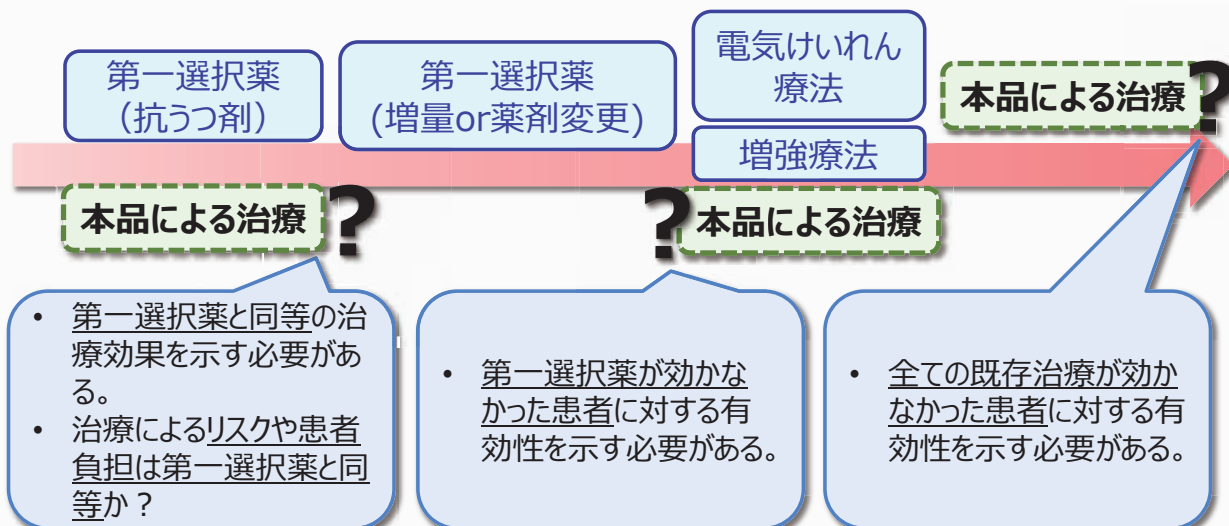
PMDA



13

## 臨床的位置づけと評価②

臨床上的位置付けによって、示すべき有効性・安全性のポイントが変わる。

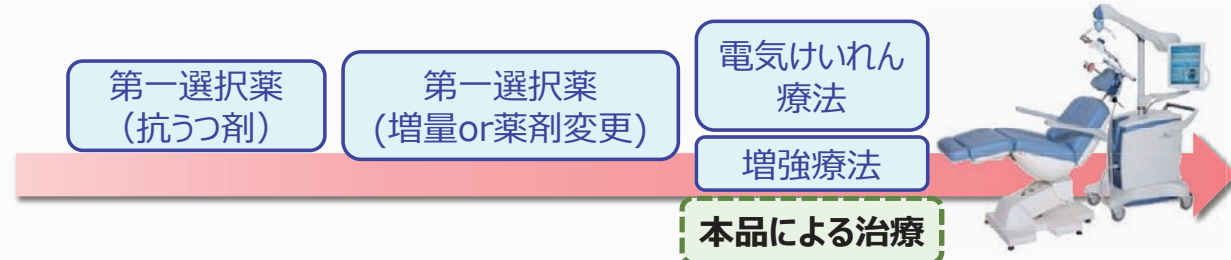


- 機器の臨床上的位置づけを理解し、どのような有効性・安全性を示すべきかを理解する。
- それらが、非臨床試験・臨床試験で示されているのかを考えて審査する。





## 審査の考え方（実例）



- 臨床試験の対象患者は第一選択薬が無効の患者。
- 治療効果は限定的（寛解率で14%程度）だが、副作用は頭痛、刺激部位疼痛以外には重篤なものは認められなかった。  
※低確率で痙攣発作の発生リスクはある。
- 薬物治療への反応性が悪い患者は3割程度おり、上記の位置づけに対する臨床現場のニーズはある。

- 既存の抗うつ剤治療が無効の患者に対する治療選択肢の一つとしての位置づけなら、リスクベネフィットバランスは保たれていると判断。
- 上記位置づけに対する有効性・安全性は評価されたと判断。

## 医療機器の評価方法

### STEP 1 製品の理解

- 何に（どのような疾患又は適応部位に）使用するのか？
- どのような原理、使用方法なのか？



### STEP 2 製品に求められる性能は何か

- どのような性能（出力、精度、機能等）が求められるのか？
- どのような有害作用（リスク）が存在するか？



### STEP 3 製品に求められる性能が評価されているか

- 性能を科学的に検証する方法は？
- リスク低減していることの科学的な検証法は？
- 残存リスクの除去手段はあるのか？



## 医療機器の評価方法

例) 輸液ポンプ (既存製品にはない機能を搭載)

- ①TCI(Target-Controlled Infusion)機能
- ②外部からのコントロール機能



### STEP 1 製品の理解

- 何に (どのような疾患又は適応部位に) 使用するのか?
- どのような原理、使用方法なのか?



- 医薬品等の溶液を持続的に投与する
- 設定した輸液精度を持ち、各種アラームが鳴る
- 併用機器が存在する (専用の輸液ルート、制御してくる機器)
- 作動原理はフィンガー方式 or ローラー方式

## 医療機器の評価方法

例) 輸液ポンプ (既存製品にはない機能を搭載)

- ①TCI(Target-Controlled Infusion)機能
- ②外部からのコントロール機能



### STEP 2 製品に求められる性能は何か

- どのような性能 (出力、精度、機能等) が求められるのか?
- どのような有害作用 (リスク) が存在するか?



- 正確な輸液注入 (ポンプ動作) ができる
- フリーフロー、気泡混入、ルート閉塞等のリスク
- リスク状態を回避及び対応する手段が必要 (アラーム機能、ロック機構 等)
- 既存製品と比較して、性能が同等である

## 医療機器の評価方法

例) 輸液ポンプ (既存製品にはない機能を搭載)

①TCI(Target-Controlled Infusion)機能

②外部からのコントロール機能



### STEP 2' 同等性の評価

- 既存製品と比較して差分となるのはどこか？
- 差分となる機能は臨床使用上でどの程度のインパクトがあるものなのか？



- 当該機能が意図した動作をする必要がある。  
例えば…
  - ① アルゴリズムに従って適切な投与量に制御できているか？  
違う薬剤が使われたらどのような影響があるか？
  - ② 外部からの指示通りに動くか？
- 当該機能のリスクとベネフィットのバランスを判断し、必要な評価ができていますか判断。

## 医療機器の評価方法

例) 輸液ポンプ (既存製品にはない機能を搭載)

①TCI(Target-Controlled Infusion)機能

②外部からのコントロール機能



### STEP 3

- 性能を科学的に検証する方法は？
- リスク低減していることの科学的な検証法は？
- 残存リスクの除去手段はあるのか？



#### 【性能検証方法】

流量精度試験、センサー精度試験、模擬使用試験

#### 【リスク低減手段の検証方法】

フリーフローロック機能、閉塞および気泡検出機能、  
バッテリーアラームの動作試験

#### 【残存するリスクに対する対応】

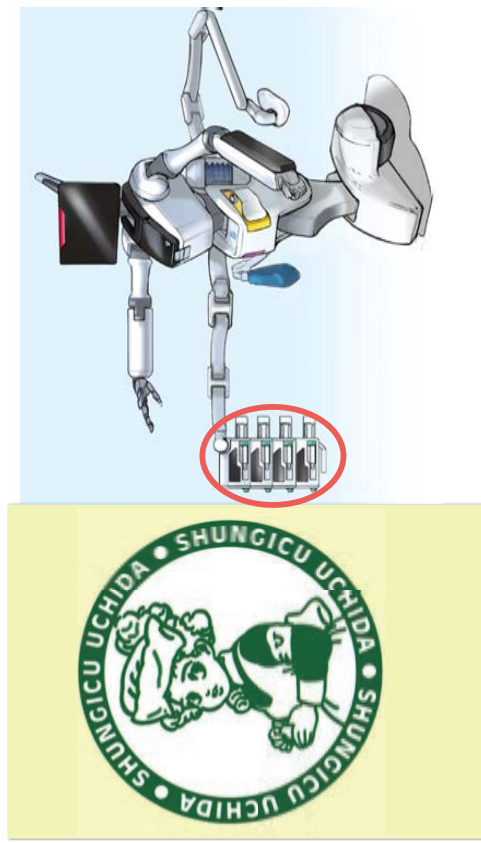
適正な使用方法の設定、禁忌事項等の注意喚起

ご静聴ありがとうございました。

- PMDAについては、ホームページをご活用ください
  - キーワード「PMDA」で検索
  - URL: <http://www.pmda.go.jp>を入力



# 自動麻酔薬投与システム



## 第一回麻酔支援装置審査委員会

令和元年8月9日(土) 14:00-16:00 順天堂大学医学部

## ロボット麻酔システム（自動麻酔薬投与装置）の 安全性審査基準作成のための基調報告

重見 研司：福井大学 学術研究院 医学系部門 麻酔・蘇生学分野

松木 悠佳：福井大学 学術研究院 医学系部門 麻酔・蘇生学分野

長田 理：国立国際医療研究センター 病院 麻酔科

荻野 芳弘：日本光電株式会社 呼吸器・麻酔器事業本部 第一技術部

## 従来の技術

(現在の全身麻酔の投薬調節方法)

1. 全身麻酔中の生体モニタ（バイタルサイン）から、  
心拍数・血圧・呼吸数・体動・脳波（BIS値）・・・
2. 痛みを推測し、  
交感神経活動・睡眠深度・・・
3. 通常投与量と勘案して、  
薬剤の添付文書・有効量・中毒量・半減期・副作用・  
薬物相互作用・禁忌・慎重投与・・・
4. 投与量を決定する。  
滴定（試行錯誤）する。

## 従来の技術の問題点

麻酔科医の養成に時間が必要である。

1. 症例により、薬物の効果や痛みに対する反応は千差万別。  
→ 経験・熟練・知識が必要である。
2. 症例に個人差があり、外科医の手技にも差がある。  
→ 毎回、試行錯誤する必要がある。



# 従来の技術の問題点への対策

1. **鎮静薬**（プロポフォール）の投与（既存技術の応用）  
鎮静薬のドーズ・レスポンス・カーブを逐次予測する。
2. **鎮痛薬**（レミフェンタニル）の投与（特許出願済）  
鎮静薬と鎮痛薬のバランスから鎮痛薬の投与量を予測する。
3. **筋弛緩薬**（ロクロニウム）の投与（既存技術の応用）  
初期投与の回復過程から持続投与量を予測する。

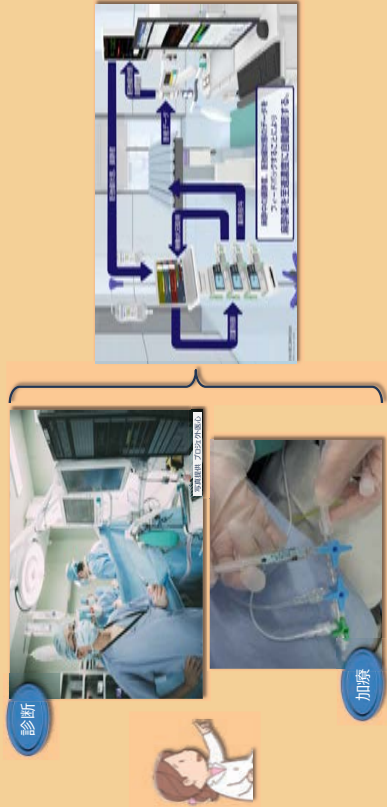
# 自動麻酔薬投与システム開発の意義

- 働き方改革**
- ① **麻酔科医の生産性向上**  
…麻酔薬の維持調節に必要な労力の軽減が期待できる
- 医療の質の担保**
- ② **患者安全への寄与**  
…ヒューマンエラーリスク軽減が期待できる
  - ③ **患者QOLの向上**  
…術後せん妄（深い麻酔）や術中覚醒（浅い麻酔）のリスク軽減が期待できる
- +**
- ④ **医療経済性の向上**  
…自動投与により薬剤の過量投与の減少が期待できる

2019/4/21

8

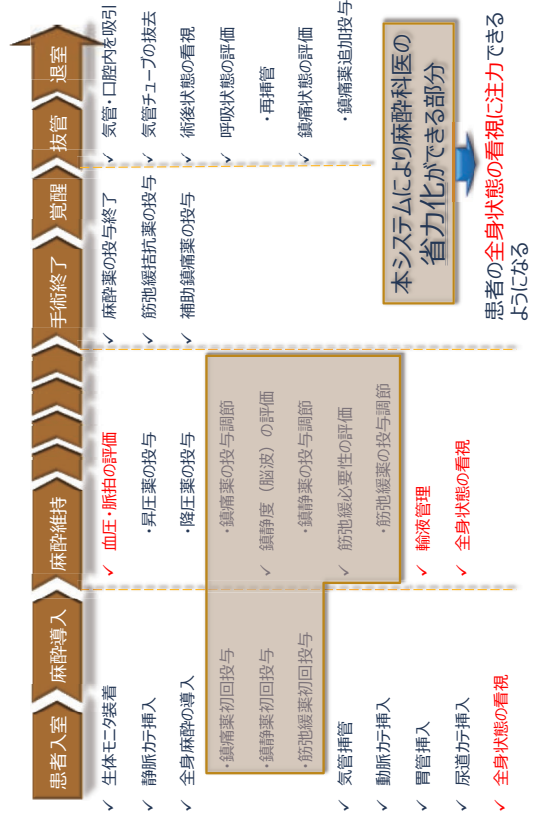
## ⑤ 「診断」して「加療」するシステム



2019/4/21

8

## ロボット麻酔システムによる期待できるワークフローの変化

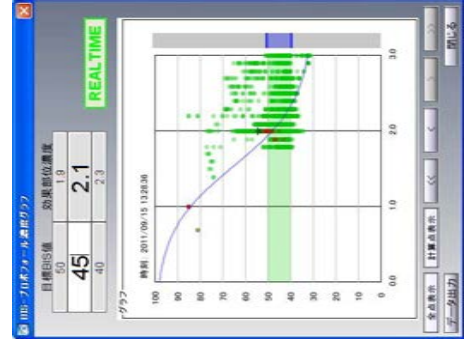


# 一般的な従来の全身麻酔



## (1) 鎮静薬の投与

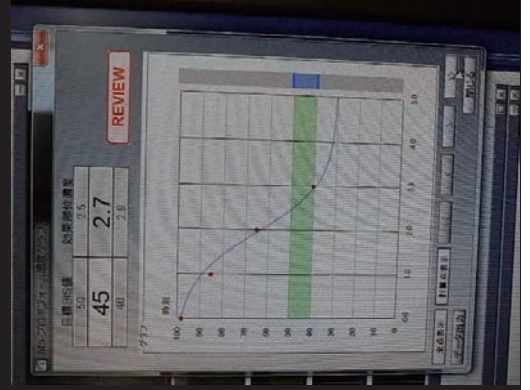
BIS値  
(反応・レスポンス)



ドースレスポンスカーブ  
(シグモイドカーブ)

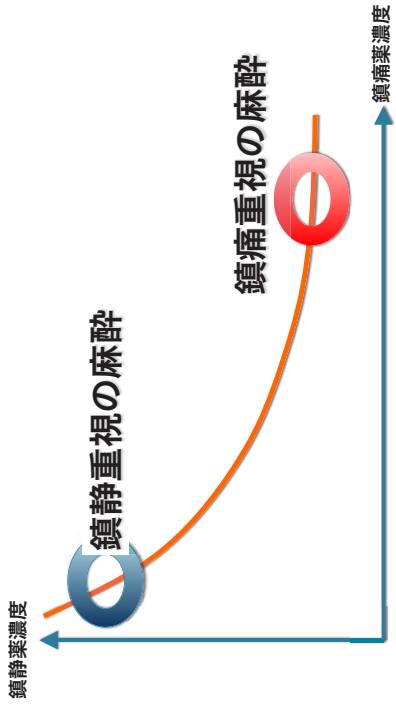
鎮静薬の Ce  
(投与量・ドース)

## (1) 鎮静薬の投与



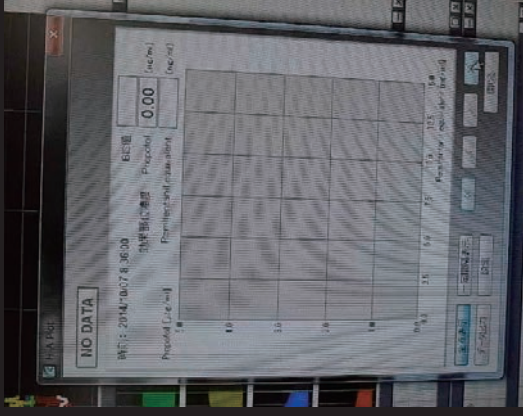


## (2) 鎮痛薬の投与



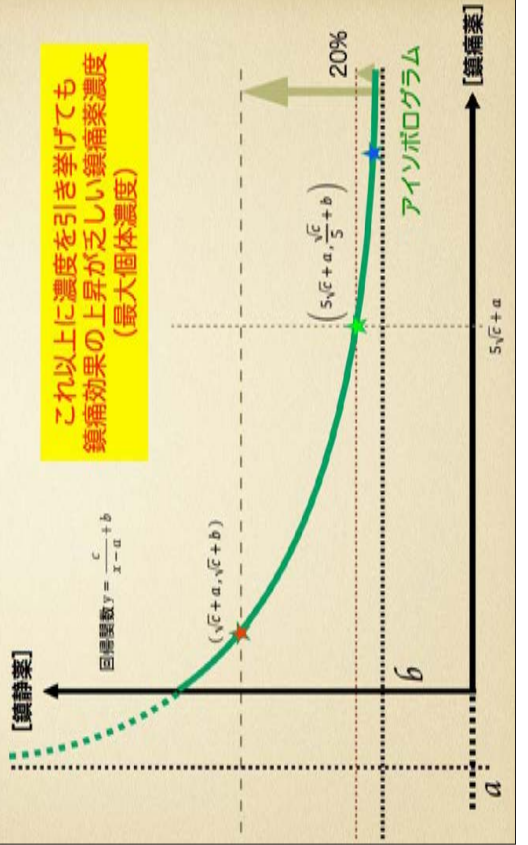
13

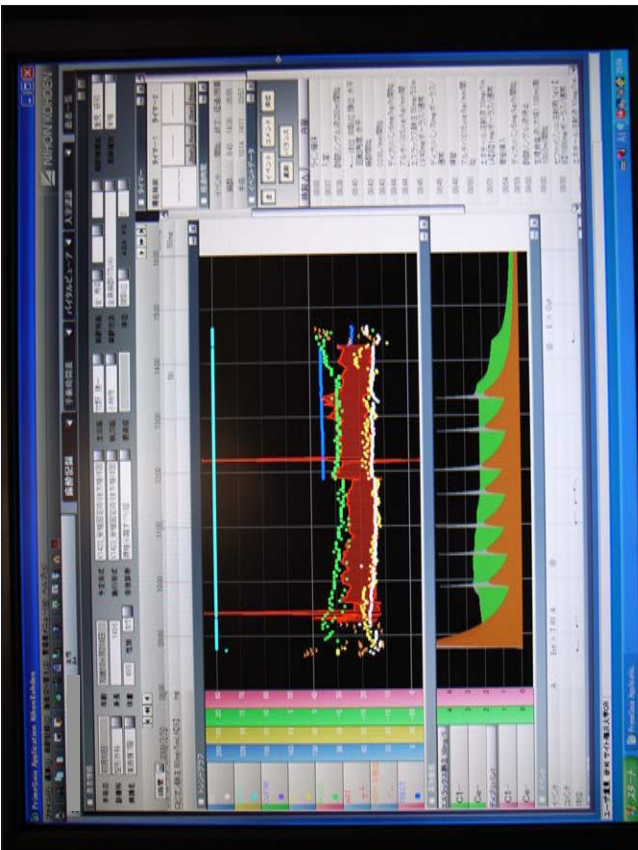
## (2) 鎮痛薬の投与



14

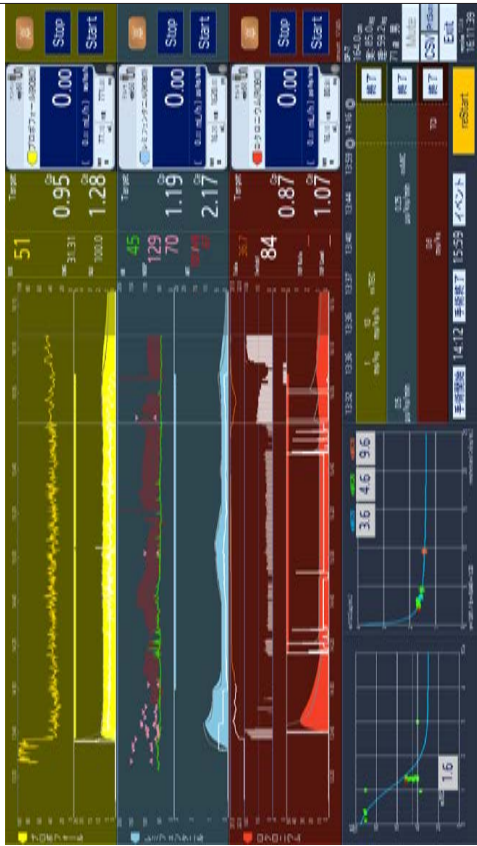
## レミフェンタニル投与量の決定方法







# システム開発中の画面



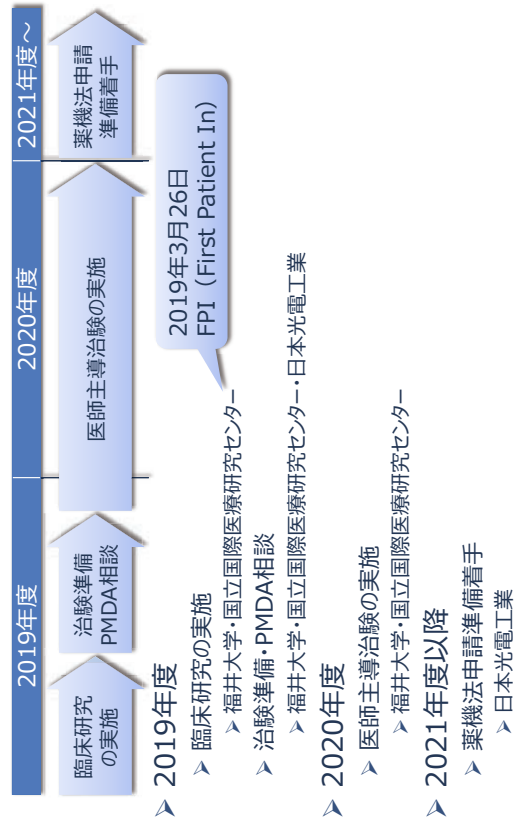
2019/4/21

13

# 遠隔操作も可能



# 自動麻酔薬投与システム開発スケジュール



2019/4/21

17

# 京都大学方式 (白神・古谷、2008)

ENGINEERING, VOL. 55, NO. 3, MARCH 2008

## A Model-Predictive Hypnosis Control System Under Total Intravenous Anesthesia

Toshiko Saitoh, Naohiro Ito, Etsuo Furuta, Goro Saitoh, Yoshiko Isaki, Fellow, IEEE, and Kazuhiko Furuta

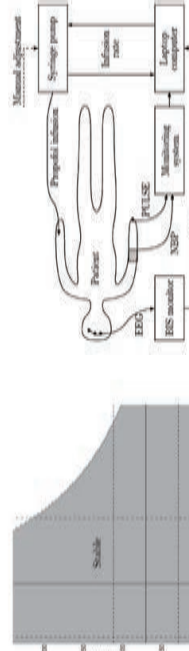


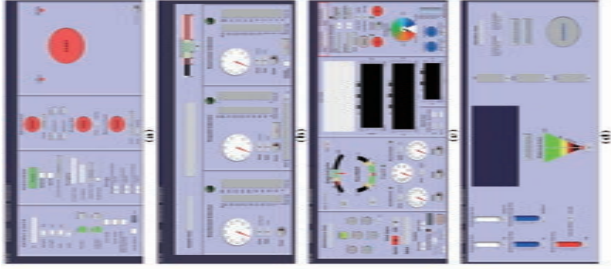
Fig. 6. Structure of our clinical trial system. The system comprises a BIS monitor, a syringe pump, a laptop computer, a modem system, and a laptop computer. These devices are connected using RS-232 serial cables.

Fig. 5. Stability region of the closed-loop system in the gain-time-delay plane for a model of patient whose respective age, BW, and delay length are 40 years, 60 kg, and 1.5 min, respectively. Solid lines mean the nominal values and dashed lines mean the three-sigma limits.

## McSleepy (Hemmerling TM, Montreal, 2008)



Canadian Researchers at McGill University in Montreal, Quebec and the McGill University Health Centre (MUHC) have developed an automated anesthetic system and believe they were the first in the world to perform a surgery with such a machine. The new system, named 'McSleepy' – in honor of the nicknames given to the doctors on the TV show 'Grey's Anatomy' – will administer drugs and monitor vital signs for patients undergoing surgery. So far, the system has been used during seven operations, and according to Dr. Thomas Hemmerling, principal developer for the system at McGill University, the preliminary results show that "...it is actually better in terms of stability of anesthesia than us at this point".



## McSleepy (Hemmerling TM, Montreal, 2008)

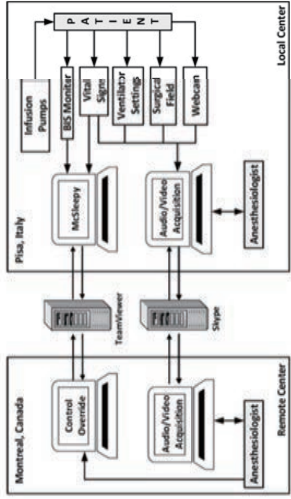


Fig. 6 Diagram showing the transcontinental anesthesia set-up and operation

## Project-Galeno (Struys MMRF, Netherland, Belgium, 2013)



Overview of the components of the platform Galeno

## Dräger SmartPilot® View

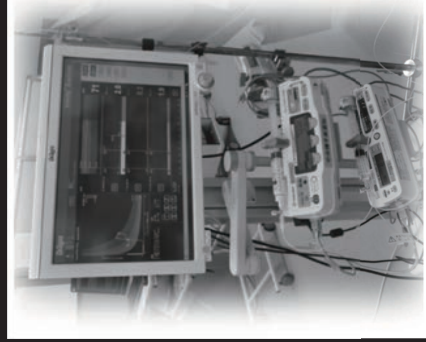


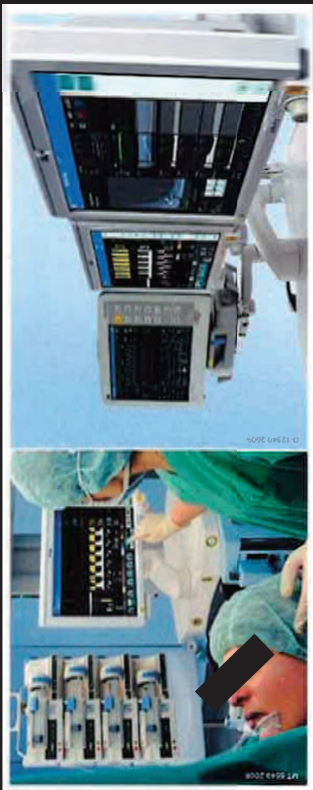
図3 SmartPilot Viewの2次元画面

798 日臨牀会誌 Vol.34 No.5/Sep. 2014

図2 SmartPilot View全景



# Dräger Perseus A500



# iControl-RP (West N, Vancouver, 2017)

## Design and Evaluation of a Closed-Loop Anesthesia System With Robust Control and Safety System

Nicholas West, MSc,\*; Michael West, MSc, PhD,†; Matthew Gifford, PhD,†; Soha Bouda, MSc,\*; Anamika Robinson, BS,\*; Christian L. Peterson, PhD,\*; Guy A. Dumont, PhD,†; J. Mark Ansermino, MMed, MSc, FRCPCC,\*; and Richard N. Merchant, MD, FRCPCC\*

From the Departments of \*Anesthesiology, Pharmacology, and Therapeutics and †Electrical and Computer Engineering, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; †Research Institute, British Columbia Children's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada; and ‡Department of Anesthesia, Royal Columbian Hospital, Fraser Health Authority, New Westminster, British Columbia, Canada.

Accepted for publication September 27, 2017.

Figure 1. Control-RP system with touch-screen user interface (top) connected to a patient in an operating room (bottom) with the corresponding hardware and NeuroSENSE (BIS) and Bispectral Index.



# PCLS : Physiologic closed-loop systems (Jooster A, Belgium, California, 2016)



Figure 1. Physiologic closed-loop systems setup in the operating room. The fluid management closed-loop system (learning intravenous resuscitator [LIR]) was connected with the EV1000 monitors with an USB-to-serial adapter connected to the device's serial output port. The LIR software was run on a Shuttle X50 touchscreen PC. A O-Core Sapphire Multi-Therapy Infusion Pump (Q-Core) was used to deliver colloid boluses. ANI indicates analgesia nociception index; BIS, bispectral index.

# Two independent closed-loop systems (Jooster A, Belgium, California, 2018)

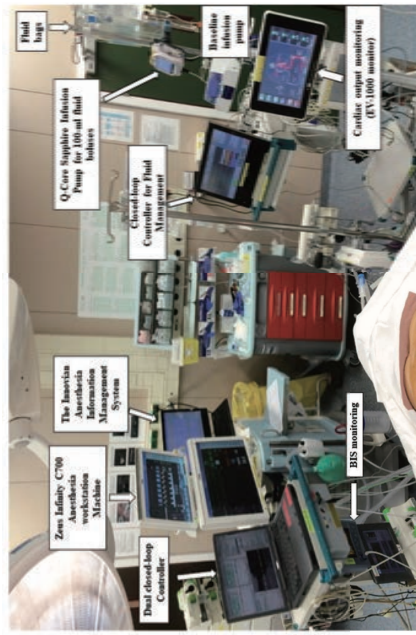


Figure. Closed-loop systems set up in our operating room in Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium.

# EasyTIVA (Liu N, France, 2015)



Today we have reached a very important milestone in the development of the EasyTIVA device. We have received the first physical prototype of the device!

This prototype of EasyTIVA will allow us to test the form factor, the dimensions, materials, actual weight, connectors etc. We hope to be able to complete these tasks over the next few weeks and then move on to the next step. Have a look at the first picture of the EasyTIVA and tell us what you think.



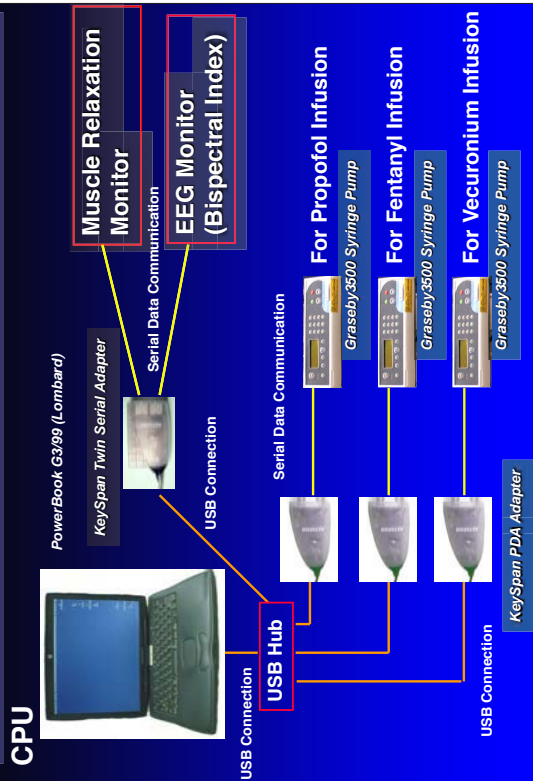
# VERYARK (Liu Y, 2015)

## 闭环肌松集成靶控注射系统



- 闭环 : Closed Loop
- 肌松 : Muscle Relaxants
- 集成 : Integrated
- 靶控 : Target Controlled
- 注射 : Injection
- 系统 : System

# CAS-TIVA3 (Nagata O, Tokyo, 1998)



## 自动麻醉药投与システムの利点

1. 「医療安全」が向上する。
2. 「業務効率」を改善する。
3. 全身麻酔の「均霑化」を促進する。

## 自動麻酔薬投与システムの「医療安全」に対する貢献

ヒューマンエラーを減らす。

うっかり 思いちがい 思いこみ 聞きまちがい 見まちがい

- 1) コミュニケーションの齟齬をなくす。
- 2) 常に迅速な反応が確保される。
- 3) 投与量の間違いをなくす。
- 4) 計算間違いをなくす。
- 5) 食事・トイレ・休憩・年休・時間外手当がいららない。

## 自動麻酔薬投与システムの「業務効率」に対する貢献

1. 適切な過不足のない薬剤投与量で麻酔できる。

2. 単純作業を減らす。

- 1) 退屈な常時緊張を強いる作業を減らす。  
疲れを軽減する。
  - 2) ヒトでなくてはできない作業ができる。  
麻酔の未来・将来を正しく予測する。  
患者やその家族との対話の時間が増える。  
周術期、特に術前・術後の診療時間が増える。  
特別な配慮が必要な症例に充分時間を割くことができる。  
血圧や脈拍、体温など、バイタルサインに注意を払う密度が増える。  
出血や手術の進行過程など、外乱・侵襲に注意を払う密度が増える。
3. リスクの少ない症例では、並列して麻酔・手術できる。
- 1) 患者とその家族の苦痛な時間を減らすことができる。
  - 2) 術者や看護師の待ち時間を減らし、時間外労働を減らすことができる。
  - 3) 手術室稼働時間を短くし、照明や空調など維持費を減らすことができる。

## 自動麻酔薬投与システムの欠点

1. ファードバックシステムの欠点

- 1) 時間遅れ
  - 2) 感度
  - 3) ノイズ
  - 4) 閉鎖回路の不具合
2. 想定外の不具合に対する備えが必要である。
- 1) 脳波や筋弛緩モニタの間違い。
  - 2) 薬剤の希釈方法の間違い。
  - 3) 薬剤の搭載の間違い。
  - 4) 点滴回路の不具合。
  - 5) 停電。

## 麻酔科は 患者と家族の 応援団

いつでも どこでも だれにでも  
ロボ麻をレスピレータのように自由に使いたい。

ロボット麻酔システム



シリンジポンプ

1. プロポフォール (鎮静薬)
2. レミフェンタニル (鎮痛薬)
3. ロクロニウム (筋弛緩薬)



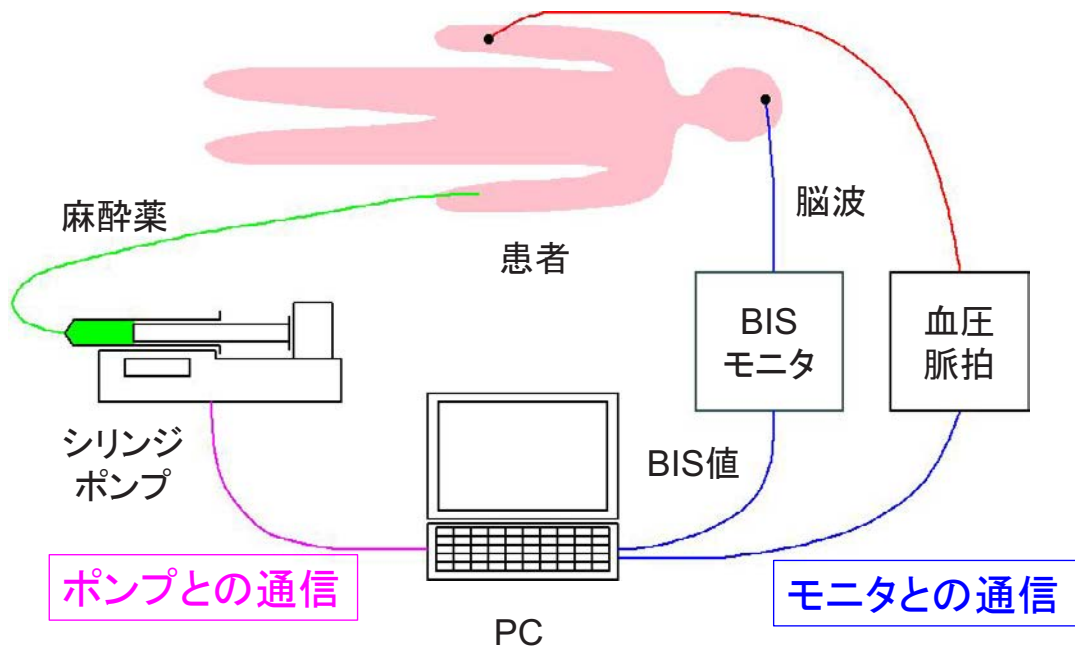
# 生体情報モニタなどの医療機器の インターフェイスについて

古谷栄光(兵庫県立大学)

## これまでの開発システム

- 静脈麻酔鎮静度制御システム
  - BIS, 患者モニタ(血圧, 脈拍), シリンジポンプ
- 手術時データ収集システム
  - Entropy (spectral entropy)
  - aepEX (auditory evoked potential index)
  - PSI (Patient State Index)
  - TOF, TOF-cuff
  - 心電図, HRV (Heart Rate Variability)
  - 光電脈波
- 血圧制御システム
  - 患者モニタ, シリンジポンプ, 輸液ポンプ
- 血糖値制御システム
  - 血糖測定器, シリンジポンプ

# システム構成



# 通信対象機器

- 患者モニタ
  - 血圧 Philips MP80など
  - 脈拍 日本光電 BSM-9101など  
(波形を直接AD変換で取得する場合も)
  - 心電図
  - 光電脈波
  - PSI
  - aepEX
  - BIS フクダ電子 DS-7000  
(BISモニタから直接取得可)
- Entropy Datex-Ohmeda S/5
- TOF TOFウォッチ, TOF-cuff
- シリンジポンプ テルモ TE-352, TE-371など  
Graseby 3500, IVAC 770

# 機器のインターフェイス

## 患者モニタ

機器	通信方法	機器側端子	通信ケーブル
Philips MP80など	LAN RS232C	RJ45 RJ45	通常 特殊
日本光電 BSM-9101	RS232C (LAN)	D-sub 9pin	少し特殊
フクダ電子 DS-7000	RS232C	mini-DIN 8pin	特殊
Datex-Ohmeda S/5	RS232C (LAN)	D-sub 9pin	通常

RJ45



D-sub  
9pin



mini-DIN  
8pin



# 機器のインターフェイス

## 患者モニタ (paperChartから)

機器	通信方法	機器側端子	通信ケーブル
GE Solar 8000	RS232C	D-sub 9pin	通常
GE DASH	RS232C	RJ45	特殊
オムロンコーリン BP608など	RS232C	mini-DIN 9pin	特殊
Dräger Infinity	RS232C	minichamp 14pin	特殊

# 機器のインターフェイス

## 脳波モニタなど

機器	通信方法	機器側端子	通信ケーブル
Aspect BIS A-2000, XPなど	RS232C	D-sub 9pin	少し特殊
MDM aepEX	RS232C		特殊
Masimo Sedline	RS232C		特殊
RGB TOF-cuff	RS232C	D-sub 9pin	通常

# 機器のインターフェイス

## シリンジポンプ

機器	通信方法	機器側端子	通信ケーブル
テルモ TE-352, TE-371など	RS232C	D-sub 9pin	少し特殊
テルモ TE-SS800N	RS232C LAN	D-sub 9pin RJ45	少し特殊 通常
Graseby 3500	RS232C	D-sub 9pin	通常
IVAC 770など	RS232C	D-sub 9pin	通常

# 通信データ

モニタおよび設定により以下の点が異なる

- 通信速度
- メッセージの構造
- データがASCIIであるかバイナリであるか
- データの誤り検出方法

## まとめ

- 医療機器のインターフェイスは基本的に機器ごとに異なる
- 通信方法がRS232Cの場合は、接続端子、ケーブルから異なる(LANの場合は問題なし)
- プロトコルも機器ごとに異なる(メーカーが同じでも機器によって異なる場合がある)  
→ 通信プログラムは機器ごとに作成する必要がある

# BISモニター的位置づけとBIS と術中覚醒に関する研究

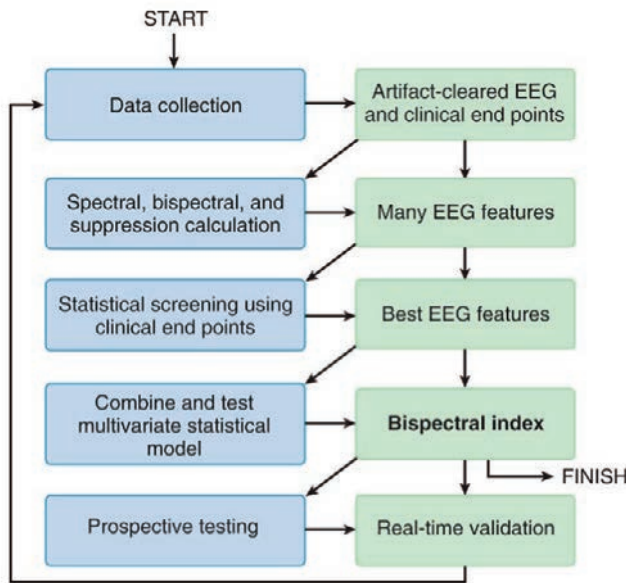
順天堂大学医学部  
麻酔科学・ペインクリニック講座 主任教授  
稲田英一

2019年9月20日 発表資料  
2020年1月29日 改変

## BISモニターの開発の歴史

- 脳波を用いて麻酔の中樞神経系への効果を評価する試みは1920年代からあったが、実用的脳波モニターは開発されなかった。
- 1990年代に入りAspect Medical Systemsが麻酔深度を測定するためのモニターとして、Aspect EEG monitor (BIS)を開発し、1996年には米国FDAにより認可された。
- 米国の2009年6月の報告によれば、BISは米国の手術室の75%に導入されている一般的な脳波モニターとなっている。

# Bispectral Indexアルゴリズム



臨床的エンドポイント(体動、命令への反応、記憶、睫毛反射など)を最もよく特徴づける脳波(EEG)を同定するための統計的モデルが用いられた。その後、前向き臨床評価研究が行われ、BIS値は催眠状態のよい指標ではあるが、鎮痛の指標としては感度が低いことが示された。覚醒した患者ではBIS値は95~100、脳波が平坦になった場合にはBIS値は0となる。

Kelley SD: *Monitoring Level of Consciousness during Anesthesia and Sedation*. Aspect Medical Systems, 2003.

## BISを用いた初期の研究

- *Flaishon R, Windsor A, Sigi J, et al: Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Anesthesiology 1997;86:613-9*
  - チオペンタールやプロポフォール単回投与後の意識の回復をBIS値は予測する。BIS値が58未満では患者は覚醒しない。
- *Glass PS, Bloom M, Kearse L, et al.: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. Anesthesiology 1997;86:836-47*
  - BISは意識喪失の優れた予測因子であり、プロポフォールやミダゾラム、イソフルランを用いた場合の鎮静のレベルや意識喪失の貴重なモニターである。



# 安全な麻酔のためのモニター指針

## 1993年4月作成、2019年3月改訂

- 日本麻酔科学会が策定した「安全のためのモニター指針」には、「⑦脳波モニターの装着について 脳波モニターは必要に応じて装着すること。」と定められている。
- 全静脈麻酔による全身麻酔ではBISモニターを含む脳波モニターが現在使用されている。揮発性麻酔薬使用時には呼気終末麻酔薬濃度測定が有用である。
- BISモニターは日本では脳波モニターとして導入が最も早く、最も広く用いられている。

## 術中覚醒intraoperative awareness

- 術中覚醒は、全身麻酔を受けた患者の0.2%～1%程度に起こると報告されている。術中覚醒が起きた場合には、術後にPTSDが起こる可能性があることが指摘されている。
- 術中覚醒を防ぐためのモニターとしてBISモニターは重要な役割を果たすと考えられている。

## B-Aware Trial (2004年)

研究デザイン: 無作為前向き研究、オーストラリアを中心とした21施設が参加した国際研究

対象: 術中覚醒の高リスク患者 2,463名

結果:

BIS群(1,225名); 術中覚醒 2名 (1名は BIS79~82)

BISモニターなしの標準麻酔群(1,328名); 術中覚醒 11名

P=0.022

結論:

BISモニターを使用することで術中覚醒の頻度が低下する。

*Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT : Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. Lancet 2004 29;363(9423):1757-63.*

7

## B-Unaware Trial (2008年)

研究デザイン: 無作為前向き研究、単一施設

対象: 術中記憶の高リスク群を約2000名を対象

方法:

セボフルラン、イソフルラン、デスフルランを使用した全身麻酔

- ETAG群 (N=974) 呼気終末揮発性麻酔薬濃度  
0.7~1.3MAC (最小肺胞濃度)
- BIS群 (N=967) BIS値を40~60に維持
- 抜管後0~24時間、24~72時間、30日に術中記憶があったかを検査

*B-Unaware Trial (Avidan MS, et.al.: Anesthesia Awareness and the Bispectral Index. N Eng J Med 2008;358:1097-1108)*

8

## B-Unaware Studyの結果と結論

	術中記憶あり		セボフルラン 濃度 (MAC)
ETAG群	2名	3名は <0.7MAC	0.82 ± 0.23
BIS群	2名	1名は BIS>60	0.81 ± 0.25

術中記憶の高リスク群において、揮発性麻酔薬による全身麻酔時にBISモニターを用いても、術中覚醒は完全には防げない。

9

## BAG-RECALL Trial (2011年)

- 研究デザイン: 無作為化前向き研究、3施設
- 対象: 術中覚醒の高リスク患者 6041名
- 結果:
  - ETACガイド群(n=2,852): 術中覚醒 2名 (0.07%)
  - BIS群(n=2,861): 術中覚醒 7名 (0.24%)
- 結論:
- 揮発性麻酔薬を用いた全身麻酔において、BISモニターを用いても術中覚醒は防げない。

*Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, Burnside BA, Zhang L, Villafranca A, Karl L, Kamal S, Torres B, O'Connor M, Evers AS, Gradwohl S, Lin N, Palanca BJ, Mashour GA; BAG-RECALL Research Group: Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. N Engl J Med. 2011 ;365(7):591-600*

10

# BAG-RECALL研究の結果と結論

	BIS群 (n=2,861) 患者数 (%)	ETAC群(n=2,852) 患者数(%)
明らかな術中覚醒 definite awareness	7(0.24)	2(0.07)
明らかなor おそらく 術中覚醒 possible awareness	19(0.66)	8(0.28)
術中覚醒の恐怖	8(0.28)	1(0.04)
備考	BIS値を40~60	呼気終末麻酔薬濃度を > 0.7MAC

- 揮発性麻酔薬を用いた全身麻酔の場合、術中覚醒予防には呼気終末揮発性麻酔薬濃度測定のほうがBIS測定よりも有用であろう。

*BAG-RECALL Group: Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. N Engl J Med 2011;365:591-600*

11

## BAG-RECALL Clinical Trial (2014年)

- 目的: 集中治療室における心臓手術や胸部手術後の術後せん妄の頻度と、死亡率、合併症発生率の検討
- 研究デザイン: BAG-RECALL研究のサブ研究、単一施設研究、心臓手術や胸部手術後の術後せん妄を1日2回評価
- 対象と結果:
  - BIS群(n=310): 術後せん妄 28名(18.8%)
  - ETAC群(n=161): 術後せん妄 45名(28.0%)
  - odds ratio 0.60, 95% confidence interval 0.35-1.02, p=0.058
- 結論:
  - 術中BISの使用で術後せん妄の頻度は低下することを示唆
  - 心臓手術ではEuroSCORE と ASA PSがせん妄発生率に関係
  - BISかETACがよいかについては大規模研究が必要

*Whitlock EL, Torres BA, Lin N, Helsten DL, Nadelson MR, Mashour GA, Avidan MS: Postoperative delirium in a substudy of cardiothoracic surgical patients in the BAG-RECALL clinical trial. Anesth Analg 2014 ;118(4):809-17*

12

# Triple Low と術後死亡 (2015年)

- 背景: 平均血圧が75mmHg未満、使用した揮発性麻酔薬の最小肺胞濃度が0.8未満、BIS値が45未満をtriple lowと呼ぶ。Triple lowは予後不良と関係する。
- 研究デザイン: 後ろ向き観察研究
- 対象: B-Unaware, BAG-RECALL, and Michigan Awareness Control Studyに参加した13,198名の患者
- 結果: 全体の30日死亡率は0.8%であった。Triple low群の死亡率は1.9%、Triple lowではなかった群の死亡率は0.4%であった。  
odds ratio, 5.16; 95% CI, 4.21 to 6.34

結論: Triple lowは術後30日死亡率には弱い依存因子である。

Willingham MD, Karren E, Shanks AM, O'Connor MF, Jacobsohn E, Kheterpal S, Avidan MS: Concurrence of intraoperative hypotension, low minimum alveolar concentration, and low bispectral index is associated with postoperative death. *Anesthesiology* 2015;123(4):775-85

13

## 結論

- BISモニターは四半世紀以上の歴史を持ち、日本を含め世界で広く用いられている脳波モニターである。
- 日本麻酔科学会が策定した「安全な麻酔のためのモニター指針」に含まれる脳波モニターとして広くも位置られている。
- BIS値は術中覚醒などを評価する標準的なモニターと考えられる。
- ただし、BIS値を40～60に保っても、100%の確率で術中記憶を予防できるものではないことが術中覚醒の高リスク群で示唆されている。

### V-3 : 関連資料入手先情報 (2020 年 2 月現在)

#### 麻酔薬評価に関する FDA Guidance

Guidance for Industry “Guidelines for the clinical evaluation of general anesthetics”

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-evaluation-general-anesthetics>

Guidance for Industry “Guidelines for the clinical evaluation of local anesthetics”

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/local-anesthetics-clinical-evaluation>

#### 麻酔薬審査報告書 (国内)

デスフルラン

[http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100073/480348000\\_22300AMX00519000\\_A100\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100073/480348000_22300AMX00519000_A100_1.pdf)

レミフェンタニル塩酸塩

[http://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20160825001/800155000\\_21800AMY10132\\_A100\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20160825001/800155000_21800AMY10132_A100_1.pdf)

## VI. 令和元年度 WG 会議議事概要



次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業  
麻酔支援装置分野 審査ワーキンググループ  
令和元年度第1回会議議事概要

審査 WG 事務局 (国立医薬品食品衛生研究所)

作成年月日：令和元年 8 月 29 日

1. 開催日時 2019 年 8 月 9 日 (金曜) 14:00～17:00

2. 開催場所 順天堂大学医学部医局棟 会議室 2  
東京都文京区湯島 1-5-29

3. 出席者 (敬称略)

審査 WG 座 長：稲田英一 (順天堂大学)

委 員：重見研司 (福井大学)，白石泰之 (東北大学)，中村秀文 (国立成育医療研究センター)，古谷栄光 (兵庫県立大学)

厚生労働省：森 恩，宮坂知幸

総合機構：石井健介，河原崎秀一，一二三奏，今川邦樹

オブザーバ：小関義彦 (産業技術総合研究所)，交久瀬喜隆 (日本医療研究開発機構)，矢野貴久 (日本医療研究開発機構)，栗原宏之 (日本医療研究開発機構)，近藤昌夫 (大阪大学)

審査 WG 事務局：齋島由二，中岡竜介，植松美幸

4. 配付資料

資料 1：座席表

資料 2：委員名簿

資料 3：次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業概要

資料 4：「医療機器の承認審査について」講演資料

資料 5：「ロボット麻酔システム (自動麻酔薬投薬装置) の安全性審査基準作成のための基調報告」講演資料

資料 6：全身麻酔支援機器 (ロボット麻酔支援システム：RASS) の安全性及び性能評価の要点 (案 2019.08.04 版)

参考資料：次世代医療機器評価指標の公表について (平成 23 年 12 月 7 日付け薬食機参発 1207 第 1 号別紙 2) 「コンピュータ診断支援装置に関する評価指標」

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

事務局，厚生労働省及び座長による挨拶後，事務局より委員及びオブザーバが紹介された。配布資料の確認後，事務局より次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業の目的と現在までの成果が概説された。その後，事務局より本 WG の活動計画及び第 1 回会議のポイントが紹介された。主な内容は以下のとおりである。

## (1) 活動計画

本 WG では、麻酔支援装置を中心とした次世代医療機器の開発の促進及び承認審査の迅速化に資する評価指標案の作成を最終目的とする。活動期間は 2 年を基本とする。評価指標案の対象は、Closed-loop system（生体信号をフィードバックして行う制御）を有する医療機器及び相互接続、相互運用を有するその他の類似システム等とする予定である。

今年度は、関連機器の開発・利用動向を調査すると共に、非臨床及び臨床試験における有効性・安全性評価のポイントを整理するための調査研究を実施する。第 1 回会議では、評価指標案の作成に係る論点を共有した後、各委員に専門分野と関連した調査研究を依頼する。第 2 回から第 4 回会議では、調査結果の内容確認、評価指標案叩き台の作成に向けた討議、並びに報告書の構成等について討議する。麻酔支援装置については、医師主導治験が 2020 年春から開始される予定であることから、臨床評価項目に関する議論を先行させる。

今年度の報告書は、各委員の調査研究結果を取りまとめて作成することを基本とし、令和 2 年 3 月までに厚労省へ提出する。今年度実施した調査研究結果を踏まえて、事務局側で評価指標案叩き台を作成し、遅くとも次年度の第 1 回会議において提示する。その後の会議で評価指標案の内容を引き続き精査し、令和 3 年 3 月に最終版を厚労省に提出する予定である。

## (2) 第 1 回会議の討議ポイント

- ・ 目標及び方向性に関する考え方の共有
- ・ 評価指標案叩き台の作成に向けた対象機器及び評価に係る課題・論点の整理
- ・ 国内外における関連製品の開発、使用及び規制等に関する最新状況調査
- ・ 各委員に依頼する作業内容の確認（専門に特化した調査報告原稿の作成） 等

## 5-2. 講演：基本情報の整理

### (1) 医療機器審査の承認審査について（PMDA）

一二三氏より、医療機器の承認審査の基本的考え方が紹介された。主な内容は以下のとおりである。

#### ① 医療機器と製造販売承認

医療機器の定義は薬機法に定められており、リスクに応じてクラス I から IV に分類されている。薬機法において、「医療機器の製造販売をしようとする者は、品目ごとに厚生労働大臣の承認を受けなければならない」と定められている。承認事項の一部変更についても承認を受けなければならない。

#### ② 承認審査の基本的な考え方

医療機器の承認審査は基本的には書類審査であり、資料は申請書と添付資料の 2 つから構成される。承認申請を行う医療機器メーカーから提出された資料に基づいて、申請品目の品質、有効性及び安全性について審査が行われる。審査時の具体的な評価の流れは次の 3 ステップとなる。

##### ステップ 1：製品の理解

疾患、適応部位、原理、使用方法等を示す。

ステップ2：製品に求められる性能

求められる性能（出力，精度，機能等），存在し得る有害作用（リスク）を示す。

既存製品との比較により差分を示す。差分となる機能の臨床上のインパクトを示す。

ステップ3：性能評価

性能及びリスク低減に係る科学的検証法，並びに残存リスクの除去手段を示す。

審査事例として，輸液ポンプの評価方法が紹介された。なお，最終的には有効性・安全性のリスクベネフィットバランスを考慮した上で申請製品の承認可否を判断する。

講演終了後，質疑応答を行った。主な内容は以下のとおりである。

- ・ 輸液ポンプの場合，制御プログラムシステムとして評価するのか，個々として評価するのか。
  - プログラムが本体であり，当該プログラムが輸液ポンプのメーカーを問わず使用可能であると標榜する場合はプログラムの評価が中心になる。一方，プログラムと特定の輸液ポンプやBIS（Bispectral index）モニタを一体としたシステムであれば，そのシステム全体での評価が必要となる。
  - 麻酔支援装置の場合，構成機器のほか，医薬品との組み合わせについても検討する必要があると考えられる。評価が複雑になると思われるため，今後，WG全体で討議したい。

(2) ロボット麻酔システム（自動麻酔薬投与装置）の安全性審査基準作成のための基調報告

自動麻酔支援装置の研究開発を実施している重見委員より，当該システムの概要及び関連情報が紹介された。主な内容は以下のとおりである。

### ① 装置の開発現状

福井大学では，国立国際医療研究センター及び日本光電と連携して自動麻酔薬投与装置「ロボット麻酔システム」の開発を進めている。開発開始から1年半で臨床研究が終了し，2020年春より医師主導治験を開始する予定であり，現在，最終的な仕様を詰めているところである。治験実施に向けたPMDAとの相談は，9月に予定している。なお，システムの大部分は承認済みの医療機器で構築されているため，承認申請対象は新たな機器となるプログラム本体を予定している。

### ② 開発の背景

麻酔科医が手術中に行うべき作業は非常に多いため，看護師による補助も可能にすべく特定研修制度の実施が検討されている。しかしながら，地方では麻酔医，看護師ともに不足しており，機械による補助を可能とするよう当該システムの開発研究を開始した。

### ③ システムの仕様

手術中の患者の脳波及び筋弛緩モニタリングデータ（BIS値，TOF（Train of four）値等）を制御用PCに集約し，アルゴリズムに従って3つのポンプで鎮静薬，鎮痛薬及び筋弛緩薬をそれぞれ自動的に投与する。医薬品の投与量は，添付文書の規定範囲内に収まることをシステムがチェックする。鎮静薬（プロポフォール）の投与量は，BIS値を基準として患者毎の用量反

応曲線を逐次予測する。鎮痛薬（レミフェンタニル）の投与量は、「痛み」の感覚を客観的に検出する方法が存在しないため、鎮静薬と鎮痛薬のバランスから最適投与量を予測する。筋弛緩薬（ロクロニウム）の投与量は、初期投与の回復過程から持続投与量を予測する。筋弛緩薬の投与量の制御については、研究を進める中で新たな手法を考案し、現在、特許出願準備を進めている。

#### ④ システム導入の利点及び欠点

##### <利点>

麻酔科医は、全身状態の看視、血圧・脈圧の評価、輸液管理等、麻酔薬投与以外の作業に注力できるようになるため、生産性が向上する。麻酔科医のヒューマンエラーリスクが低減し、患者安全に寄与する。術後せん妄や術中覚醒のリスクも低減し、患者 QOL を向上させる。また、麻酔のレベルの均てん化が進み、一定の質の麻酔が全国で確保できるようになることも期待される。

##### <欠点>

フィードバックシステムのため投与調節開始までに時間遅れを生じる。モニタ感度が弱すぎると麻酔状態を平衡化するまでに時間を要すると共に、逆にモニタ感度が強すぎるとノイズに起因した投与量の「振動」が生じる。また、医療機器である以上、想定外の不具合やヒューマンエラーに起因した医薬品の取り違えが生じる可能性があるため、適切なリスクマネジメントを行う必要がある。

#### ⑤ 国内外の開発状況

国内では、1998年に共同研究者の長田先生が学会発表した麻酔支援システム（CAS-TIVA3）がある。鎮静薬（プロポフォール）は同一であるが、鎮痛薬にフェンタニル、筋弛緩薬にベクロニウムを使用している。2008年に古谷委員が白神教授（現 香川大学麻酔科）と開発した麻酔支援システムも報告されている。このシステムは、脳波を入力値とし、麻酔薬の量をプログラムにより算出し、シリンジポンプで投与する Closed-loop system である。また、臨床において100例以上の使用経験があるプロトタイプを基に改良したシステムであるが、現在のところ上市化の予定はないとのことである。

カナダでは、福井大学のシステムと同様、医薬品3種類の自動投与システム（McSleepy）の開発が2008年に公表されている。当時、5年後に上市予定と発表されていたが、未だに販売されていない。開発元のフィリップス社が撤退したとの噂もあるが、詳細は不明である。

ドイツでは、2013年にドレーゲル社が医薬品3種類の自動投与システムの開発を公表したが、未だ製品として販売されていない。そのアルゴリズムは福井大学のシステムとは異なっている。ドレーゲル社からは、鎮痛剤及び鎮静剤の2種類の投与制御システム（SmartPilot View）が既に販売されているが、麻酔モニタの方法や指標は独自の考えに基づいており、TOF値やBIS値を利用していない。また、ドレーゲル社は、昇圧剤や輸液も合わせて投与できるポンプ4台を併用したシステム（Perseus A500）もドイツ国内で販売しているが、詳細は不明である。

フランスでは、脳波をモニタし、鎮痛剤及び鎮静剤の2種類の医薬品を自動投与するシステム（EasyTIVA）の販売が近いとの情報を得ている。

中国では、筋弛緩モニタを利用した Closed-loop system により3種類の医薬品を投与制御するシステムが開発されている。

米国では、Closed-loop system を利用して鎮痛薬及び鎮静薬を投与する麻酔システム（ベルギー開発）と Closed-loop system を用いて輸液、血圧を制御するシステム（米国開発）とを組み合わせ使用した結果が論文として報告されており、非常に良好な成績が得られている。

講演終了後、質疑応答を行った。主な内容は以下のとおりである。

- フィードバックシステムの場合、使用医薬品の PK/PD データがない小児患者にも使用可能か。
  - 理想的には年齢に応じた PK/PD データを利用すべきであると考えますが、当該システムを使用する際に得られるフィードバックデータ、例えば投与量を基に計算した特定の血中濃度での自発呼吸あるいは体動の確認等を一つの目安として追加利用することができる。
- システムに使用している輸液ポンプ等は標準化された規格に則った製品か。
  - 現在は特定メーカーの製品を使用している。個人的には、モニタ、ポンプの電気信号をプログラムに入出力することができれば、輸液ポンプ、モニタのメーカーは問わないと考えている。

### 5-3. 総合討論

#### (1) 自由討論

- 全身麻酔における古典的要素としては、「鎮静（患者が術中に覚醒しない）」、「鎮痛」、「不動」の3つが挙げられる。話題提供講演で紹介されたシステムの目的は、鎮静に対してはプロポフォール、鎮痛に対してはレミフェンタニル、不動を確実にするためにロクロニウムが使用されており、これらの基本的要素を補助、制御することである。第4の要素としては、侵害刺激、有害反射の抑制、全身状態の安定化が挙げられ、血圧、心拍数及び血糖値を制御することで達成される。当該システムを用いることにより、麻酔科医は第4の要素の管理に注力可能となる。
  - 当該システムは、麻酔科医の作業のうち、機械化可能な部分のみ機械化するというコンセプトで開発している。不具合が生じる可能性もあるため、麻酔科医の立会いが大前提となっていることに留意されたい。
- 全身麻酔における TIVA の割合は3~4割程度であり、残りは揮発性麻酔薬を用いる方法である。将来的には揮発性麻酔薬による全身麻酔の自動制御も検討されると考えられる。
  - TIVA は静脈内に直接投与する麻酔薬の制御が難しく、安全性に劣ることが普及率の低さにつながっていると考えられる。当該システムが普及すれば、安全性が向上するため、吸入麻酔による全身麻酔よりも使用割合が増えると考えられる。
- 麻酔薬の血中濃度は基本的に推定値であるため、実際には20~30%の誤差が存在する。他のモニタ値と組み合わせて使用する際には、その点を十分注意する必要がある。
- 麻酔薬の自動投与システムが開発されるようになった要因としては、調節性に優れ、CSHT（Context Sensitive Half-Time）が延長しない医薬品が開発されたこと、並びに静脈麻酔薬であるプロポフォールは筋弛緩作用や鎮痛作用に影響を与えず、医薬品相互作用を考慮する必要がないことが挙げられる。
  - 使用する麻酔薬に対して拮抗薬になり得る医薬品や過敏症に留意すべき医薬品の使用は想定していない。また、対象から妊娠中、あるいは授乳中の患者は除外するようにしている。なお、現時点の対象は、成人で且つ合併症が比較的軽度の患者に限定している。
  - 鎮静と鎮痛の組み合わせに係る最終設定方法も評価項目の一つになり得る。



- ・ 現在開発されているシステムは併用医療機器が特定の製品に限定されているが、「医療機器プログラム」に相当すると考えているか。
  - システムの機能をプログラムの動作のみで説明できるか考える必要がある。特定のポンプとの併用を考えた場合、例えば TCI (Target Controlled Infusion) 機能を有するポンプは、投与量制御をポンプ側でも行う仕様になっているため、当該システムで使用する際に、TCI 機能を停止させる等の条件が要求され得る。
  - 流量の計算と指示はプログラムが実施する。プログラムは、TCI 機能を上手く利用して、ポンプへの値を入力している。
  - システムに必要な情報はベッドサイドモニタの値であり、メーカーを問わず、いずれのモニタでも共通して得られる。PC 内で計算して流量を指令可能であり、TCI であっても、制御についてはプログラムの動作のみで説明可能である。
  - ポンプをシステムに含まず、ポンプの使用条件を規定することにより、「医療機器プログラム」として申請する可能性も考えられる。ただし、システムと接続する医療機器を特定する必要がある。
  - 医療機器プログラムとして考える場合、モニタやポンプ等の併用機器について、プログラムの入出力に必要な精度等を規定する方法もある。
  - 評価指標案を作成する上で、対象とする機器の範囲には、汎用性が必要である。特定メーカーの医療機器の使用を条件とするシステムは評価指標案の対象とならない。併用医療機器の評価項目はメーカーの特徴に依存することなく共通する入出力や条件とし、システムに必要な制御プログラムの評価の考え方について検討することになる。
- ・ 現在の議論では、本 WG の対象が広く、分かりにくい。想定される医療機器の対象範囲を明確にすることはできないか。
  - Closed-loop system を有する類似製品を対象機器とすることを想定している。プログラム医療機器のみでなく、接続する外部機器を含めたシステムも対象になり得ると考えている。
- ・ 医療機器プログラムに関する通知を確認すると、既に単体で存在する医療機器を操作することのみを目的とする場合、当該プログラムは単独の医療機器プログラムとしては認められず、操作対象の医療機器と一体で申請する必要がある。また、当該システムを医療機器プログラムとして申請することが可能であっても、使用可能な機器を現在使用しているモニタ及びポンプに限定する必要がある。一方で、単独の医療機器プログラムとして申請可能な場合でも、ビルトインタイプの一体型システムとしての申請も想定されるため、将来の可能性も含めた広範な討議を本 WG に依頼する。例えば、当該システムでは TIVA のみが対象であるが、将来は他の麻酔手法や輸液まで展開する可能性があるという視点で検討を依頼する。
  - 将来的には、揮発性麻酔薬の自動制御システムが開発される可能性がある。鎮静度の評価にあたり、BIS 値以外の新たな指標が開発される可能性もあることから、本 WG では Closed-loop system で鎮静、鎮痛及び不動を制御するために必要な麻酔支援装置の評価項目について討議することになると理解している。
- ・ 本品の要はプログラムであるが、併用医療機器との相互接続性等に関連する試験データ等も全て審査で確認することになる。システムの承認申請時には、互換性等が実証された併用医療機器を具体的に明記することが必須となる。使用可能な医薬品も、そのシステムにおいて安全性及び有効性が確認された医薬品に限定される。承認後、同一メーカーの新製品や他メー

- カの同等品の販売に伴い、併用に対応する医療機器の追加を希望する場合には、互換性等を全て評価した上で一部変更申請し、該当機器を指定する必要がある。
- 例えば、接続に必要な端子の種類ではなく、プログラムの動作に必要な機能や入力に用いるパラメータを指定することで機器の指定に代えることはできないか。
  - 可能性はあるが、臨床現場での使用者が理解できる指定である必要がある。
  - ・ 本品は、麻酔科医が行う作業の一部を置き換えるシステムと理解している。その場合は、現在の提案どおり、麻酔科医の既存手技との比較を治験で行えば良いと思われる。臨床上の位置づけにおいて、より高度な作業を想定する類似品の場合、求められる性能や評価項目について別途検討する必要がある。
    - 血糖値、血圧、心拍数等の管理まで補助する場合は新しい評価項目が必要であるが、現在開発されているシステムは、従来の医薬品を使用して麻酔科医の作業を補助することを目的としているため、その評価については現在の方向性を維持して良いと思われる。
  - ・ システムに接続可能な機器はどの程度限定されるのか。インターフェースが標準化されていれば使用できるか。
    - 過去に種々のモニタからデータを取得して検討した経験がある。同じデータの取得は可能であるが、プロトコルや接続方式が異なるため、往々にしてその制御プログラム自体を変更しなければ接続できない。
    - メーカー毎に独自技術や特徴を有するが、プログラムに必要な入出力は基本的に共有されるため、併用可能なモニタやポンプの汎用性は非常に高い。プログラムで制御する場合、要求される入出力範囲が規定されると考えられるが、システム構築にあたり、条件を充足するインターフェースを開発企業が提供する形態も考えられる。
  - ・ システム全体としては、プログラムが最も重要であるが、接続する機器及び使用する医薬品についての検討も必要になる。委員の専門分野の視点から適切に検討する必要があり、特に、非臨床試験項目に関しては工学系委員に検討を依頼する。
  - ・ 今後の麻酔薬の適応拡大に関する考え方を盛り込むことはできないか。
    - 臨床現場では、術中の患者の状態を考慮して BIS 値等の目標値を変更し、投与量を調整する。重症患者にも対応しているが、小児への適用は知見がないと難しい。小児への適応拡大に向けては、麻酔薬の血中濃度シミュレーションの結果が利用できる可能性がある。また、鎮静目的では小児への投与が禁忌であるプロポフォールを投与せず、残りの 2 薬を制御するシステムも考えられる。
  - ・ 関連する麻酔支援装置を開発し、臨床応用の経験が豊富である委員には、対象機器をより汎用的なシステムとして検討していくため、システム間の差異等について情報提供を依頼する。
    - 京都大学で過去に開発したシステムはプロポフォールのみを制御していたが、現在開発しているシステムは福井大学と同様に 3 種類の医薬品の制御を行っている。福井大学では鎮静剤と鎮痛剤のバランスを考慮しているが、兵庫県立大学のシステムでは 3 種類の医薬品を独立制御している。鎮静及び筋弛緩の指標は福井大学と同様であるが、鎮痛については別の指標を検討している。
  - ・ 鎮痛に関する客観的な指標はあるか。候補があれば、麻酔薬のみならず鎮痛薬全般の評価に使用可能と考えられる。
    - 指標としては、筋電、心拍変動、脈波の振幅・間隔、皮膚のコンダクタンス等がある。手術中の刺激に応じて反応が異なると共に、手術用医療機器に起因するノイズにより信



号が取得不能となる等の問題点があり、複数の指標を統合して検討している。

- 厳密に言えば、麻酔中は意識がないため、「痛み」は存在しない。痛みを生じる侵害刺激に対する反応である血圧上昇、心拍数増加、発汗等は代替指標である。痛みを直接評価する指標はないため、isobologram 法等により鎮静薬と鎮痛薬の投与量を決定するか、新たな指標に基づいた投与量決定の仕組みが必要になる。
- システムによる麻酔制御のメカニズムを説明する上では、制御システムにおける入出力の関係を導くための条件設定範囲を明確化する必要があると考える。
  - 条件設定の範囲は医薬品毎に異なる。筋弛緩薬の設定範囲の自由度は高い。手術の種類によって設定条件が異なると共に、拮抗薬が存在するため、投与量が多少増加しても大きな問題はない。TOF 値を観察しているため、極端に投与量が多くなることもない。鎮静薬は BIS 値が 40～60 の間となるよう制御する。以前は、BIS 値が 40 未満になると患者の長期予後が不良となると考えられていたが、比較的健康な患者の場合は、40 未満となっても問題が生じないと報告されている。臨床現場では BIS 値のみでなく血圧等も観察し、鎮静薬と鎮痛薬との量を調整している。
  - 現在は、麻酔薬量の制御以外に、昇圧剤を使用して血圧を制御する。筋弛緩薬には拮抗薬があるが、覚醒後に体内残存薬に起因する有害事象が発生することがあり、新しい手法を検討している。
  - 昇圧剤の投与に関しては、輸液管理との兼ね合いで使用頻度が増えている。麻酔とは別に考える必要がある。
- 当該システムの手術対象は全疾患を想定しているか。
  - 早期に承認を得るため、まずは対象を限定する。現在は ASA（米国麻酔学会術前状態分類）における 1～3 の軽症例や合併症のない患者を対象としている。将来的には、心臓手術時の麻酔等にも使用可能となることを期待している。
- BIS 値は特定メーカーが設定した指標であり、算出方法はブラックボックス化されているが、指標として使用することに問題はないか。公知の事実として扱うことができるか。
  - 鎮静の評価は定まっていない。麻酔科医が脳波パターンを観察して鎮静状態を判断することは可能だが、客観的に評価するためには数値化が必要である。現状は BIS 値以外に認知されている汎用指標は存在しない。
  - BIS のアルゴリズムは公開されていないが、海外で過去に行われた B-Aware trial では、BIS 値使用群と通常ケア群で術中覚醒を比較評価した結果、BIS 値の使用により術中覚醒リスクを減少できることが示されている。ほとんどの臨床現場で使用されており、データの蓄積もあることから信頼性はある。問題は他の指標を用いたモニタリング手法が開発された際の対応である。
- 本 WG で作成すべき評価指標案の範囲を知りたい。評価項目のバリデーションまで検討する必要があるか。
  - 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業では、近々承認申請される可能性があるが、過去に類似機器の審査経験がないため、規制側が新たに知識を必要とする新医療機器を対象とする。WG の目的は、審査にあたって必要となる評価項目について、アカデミアと共に考え方を共有することである。将来的に開発されると考えられる類似機器も対象とすることにより、当該領域の製品開発を迅速化すると共に、開発者、申請者、審査者の間で考え方を共有し、上市までの道のりを円滑に進めていくことを狙っている。

例えば、BIS のアルゴリズムはブラックボックスであるが、臨床現場では有用性が認められており、安全性評価にも使用されている現状を踏まえて、指標として使用できることは記載可能であると考える。

- 評価指標の作成にあたっては、科学的に妥当且つ重要な評価項目を網羅して欲しい。申請にあたっては、機器の使用目的や対象疾患に応じて必要となる評価項目が異なる。評価指標は道しるべとして利用することはできるが、個別製品の評価については、PMDA と別途相談することになる。
- 当該システムの場合、現在使用中のモニタ類を単純に交換して使用することは難しく、相互接続性及び相互運用性が重要な評価項目の一つとなる。過去の次世代事業を鑑みて、個別の医療機器を相互に接続し、運用するシステムを対象とする WG は今回が初めてであるため、本 WG では、相互運用性の確保に必要な具体的なデータやその科学的妥当性についても議論を依頼する。
  - 汎用性を考慮した場合、膨大な作業量になる。まずは、当該システムに使用する併用医療機器の考え方を検討することから始めたい。
- 医療機器プログラムが主体であることから、ソフトウェアの健全性評価も必要と考える。
  - 最も重要な点である。工学系の委員に検討を依頼する。
- 医薬品は、臨床現場の判断に基づき、添付文書に記載された範囲を超えた量を投与することがある。
  - 麻酔科の臨床現場では、安全性を確実に担保するため、添付文書に記載された投与量範囲を厳守している。
  - 当該システムで使用する場合、投与量が添付文書の範囲であれば問題ないが、それを超える場合は、安全性評価が要求される。
- 評価指標の作成にあたり、添付文書に記載された用量の遵守を大前提とする必要があるか。例えば、臨床現場の判断で投与量を増やさざるを得ないケースも生じると思われるが、投与量が添付文書の記載範囲を超える場合、アラームで麻酔医に注意喚起するシステムを設計開発することも考えられる。医薬品の一部変更申請により、添付文書に記載された用量が変更された場合、添付文書に基づく仕様とする現行案では、システムのアルゴリズム変更も連動して要求されることに留意されたい。

## (2) 作業分担

討議の結果、以下のとおりに作業担当者が決定された。

- 臨床評価：稲田座長，重見委員，中村委員（小児適応）
- 非臨床評価：白石委員（類似機器の調査を含む），古谷委員（開発中の機器を想定した場合の追記事項の有無、Closed-loop system における留意点）
- 医薬品評価：中村委員（適応，薬物動態等）
- 総括：稲田座長

なお、システム開発者や医薬品専門家の委員追加や開発企業を対象としたヒアリング実施に関する要望があったことから、後日、座長、事務局及び厚労省で協議することになった。

## 5-4. その他（次回の会議日程）

第 2 回以降の会議は事前の日程調整に従って以下の要領で開催することが決定された。また、第 2 回会議では、古谷委員による自身の研究開発システムに関する話題提供講演と共に、各委員

の調査結果又は途中経過をパワーポイント等により報告し、その内容について討議することとなった。なお、配布資料を準備する都合上、各委員は調査報告（電子媒体）を9月9日までに事務局へ送付することが確認された。

第3回会議では、第2回会議の討議内容を反映させた調査報告書案を提示し、その内容を精査して評価指標案叩き台の作成に向けて討議する。

- ・第2回会議（9/20）、第3回会議（10/25）、第4回会議（1/27）  
時間：午後2-5時 場所：順天堂大学医学部医局棟会議室2

以上

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業  
麻酔支援装置分野 審査ワーキンググループ  
令和元年度第2回会議議事概要

審査WG事務局(国立医薬品食品衛生研究所)

作成年月日：令和元年10月21日

1. 開催日時 2019年9月20日(金曜) 14:00~17:00

2. 開催場所 順天堂大学医学部医局棟 会議室2  
東京都文京区湯島 1-5-29

3. 出席者(敬称略)

審査WG座長：稲田英一(順天堂大学)

委員：重見研司(福井大学)，中村秀文(国立成育医療研究センター)，古谷栄光(兵庫県立大学)

厚生労働省：大原拓，森恩

総合機構：河原崎秀一，一二三奏，小野寺陽一，水上良明，今川邦樹

オブザーバ：小関義彦(産業技術総合研究所)，交久瀬喜隆(日本医療研究開発機構)，栗原宏之(日本医療研究開発機構)，近藤昌夫(大阪大学)

審査WG事務局：葩島由二，中岡竜介，植松美幸

4. 配付資料

資料1：座席表

資料2：委員名簿

資料3：審査WG第1回会議議事概要案

資料4：「生体情報モニタなどの医療機器のインターフェースについて」講演資料

資料5：非臨床評価項目に関する中間報告資料(白石委員，古谷委員)

資料6：臨床評価項目に関する中間報告資料(重見委員，中村委員)

資料7：「BISモニタを用いた代表的な研究」(稲田座長)

資料8：臨床試験及び装置使用に係る留意事項(第1回会議資料6からの抜粋)

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

座長による挨拶後，事務局より新規参加者が紹介された。配布資料の確認後，前回会議議事概要(案)の確認を行い，1週間を目処に新たなコメントが寄せられなければ，確定版とすることが承認された。

5-2. 講演：「生体情報モニタなどの医療機器のインターフェースについて」

古谷委員より，生体情報収集及び制御システム開発の経験に基づき，接続機器のインターフェースと通信データに関する情報が紹介された。主な内容は以下のとおりである。

## (1) 開発システム

モニタリング装置と PC，ポンプと PC の通信を行い，得られた患者情報を基に治療にフィードバックするシステムである．現在までに開発した 4 つのシステムは，いずれも患者のモニタリング装置から PC に取り込んだ情報に基づいてシリンジポンプの動作を制御している．各システムの概要は以下のとおりである．

- ・ 静脈麻酔鎮静度制御システム：BIS 値に応じてプロポフォール投与を調整するシステム
- ・ 術中モニタリングデータ収集システム：
  - 脳波モニタ：BIS，Entropy（脳波波形を周波数スペクトル解析後，シャノン関数によって計算される値），aepEX（聴性誘発電位），SedLine（PSi 値：脳波による患者状態指標）
  - 筋弛緩モニタ：TOF-cuff
  - その他：心電図，心拍，光電脈波等からデータを収集するシステム
- ・ 術中の血圧調整システム：患者のモニタリングデータを収集し，出血した場合にポンプで輸液を補充・制御するシステム
- ・ 血糖値制御システム：血糖測定器からデータを収集し，シリンジポンプ，輸液ポンプを使用して，インシュリンの投与量を制御するシステム

## (2) 通信方法

医療機器の通信方法は様々であり，手術室で使用される機器が変わる度にプログラム変更が必要となった．通信方法は製造販売業者の考え方，技術の進歩等に影響される．近年のインターフェースは，RS232C もしくは LAN が一般的であるが，ケーブル，端子のほか，通信速度，データ記述（バイナリ/テキスト），接続確認等についても標準化されていない．

機器側の設定により，同じ測定値を異なるコードに割り当てる場合があることに注意が必要である．例えば，血圧は Specified Pressure 又は Generalized Pressure として出力される場合があり，意図する出力値を得るためには，これらの属性も留意する必要がある．

データのサイズによって送信時間が異なることから，データ取得にあたり時間差を生じる機器がある．また，一定の時間間隔でデータを取得する機器も存在する．麻酔支援に要求されるデータの処理時間は非常に短いため，その制御に大きな影響は生じないと思われるが，「時間」が標準化されていないことは留意すべきである．データ保証の有無も機器によって異なるため，各機器の出力情報に対する変換もそれぞれに対応する必要がある．

講演終了後，質疑応答を行った．主な内容は以下のとおりである．

- ・ 機器のインターフェースが物理的及び情報信号的に多種多様であることを改めて理解できたが，プログラムの書き換えや接続変換端子の使用で概ね対応は可能ということか。
  - 可能ではあるが，接続を保証するため，接続状態の監視や送信データの番号管理等，データ保証の方法を検討しておく必要がある．
- ・ 承認審査の際，インターフェースやデータの種類等も詳細に検討しているのか。
  - 審査時に通信データの種類まで詳細に公開するよう要求はしていないが，各機器の確実な接続に関する評価は求めている．
  - 電子カルテへの取り込み等は問題ないが，今回の対象機器のように当初想定していない用途で使用される場合は十分な検討が必要となることは理解した．



- ・ 時間同期が不要な機器の場合、設定した時間間隔でのデータ送信を指令するにあたり、リアルタイムデータと取得済みの総データのどちらの送信を指令するのか。
  - ▶ 両方に対応しているが、同時には行えないため、選択する必要がある。データがバッファとしてPCに蓄積されるのみでなく、解釈と送信を5秒間隔で行うモードもあれば、指令に対して単発的にデータを送信するモードもある。なお、5秒間隔のデータ送信とは、5秒分の平均的なデータの送信を意味する時間間隔は機器毎に異なるが、現状では2~3秒間隔で送信されている。
  - ▶ 例えば、心臓の生理学的計測の場合は、2~3秒間隔のデータ取得では不十分だが、当該システムは2~3秒以上の間隔での取得により必要な情報が得られるのか。
  - ▶ 2~3秒のデータの中に波形情報を含めることもできるため、数秒遅れでの解析は可能であると考えられる。但し、波形データを要求する場合、元の波形データに異常を生じることがあるため、取り込み方法は機器に応じて考える必要がある。
  - ▶ 麻酔で使用する薬剤は分単位で作用するため、臨床的にもデータ取得間隔は分単位で良く、秒単位の遅延は問題にならない。一般的な薬剤の場合、その効果が発揮されるまでの時間は麻酔薬と比較すると非常に長いことから、他の疾患を対象にクローズドループシステムを利用した医療機器を開発する場合でも、秒単位のデータ取得遅延は問題とならないと思われる。但し、周波数分析、交感神経や副交感神経のバランス、心臓収縮の速度  $dB/dt$  が対象の場合は、ミリ秒単位のリアルタイム性が要求される。現在の麻酔支援装置であれば、時間同期の重要性は高くないと思われる。
  - ▶ 人による作業の場合、他の作業との兼ね合いにより、プロトコルどおりの間隔でデータを計測できないこともある。それに比べ、PCを使用することで詳細なデータを確実に取得できると考えられる。
- ・ 同じメーカーのモニタリング装置やポンプを使用する場合は比較的容易にシステムを構築できる。しかし、他のメーカーの機器に変更する場合はプログラムコードも変更する必要があるため、システム構成に時間と費用を要する。この問題を解消するため、通信規格が標準化されることを期待する。
  - ▶ 電子カルテも、ベンダによって臨床情報のコード化が異なるため、データ統合に障害が生じている。ビッグデータとしての精度向上も期待できるため、標準化は重要であると考えている。
- ・ シリンジポンプの情報とは何が該当するか。輸液ポンプの場合は量のコントロールが難しいと思われる。
  - ▶ シリンジポンプの情報は、投与速度、総投与量及び現在の状態（準備中、注入中、停止中、アラーム状態等）である。輸液ポンプの場合は、投与速度と総投与量を取得した。
  - ▶ 総投与量さえ把握できれば、臨床的には十分と考えてよいと理解した。
  - ▶ シリンジポンプであっても、初期速度が設定値に到達するまでに要する時間は数秒程度であり、臨床的には大きな問題とならない。



### 5-3. 総合討論

#### (1) 各委員の中間報告

配布資料 5 及び 6 に基づき、各委員に依頼した調査研究に関する中間報告と質疑応答が行われた。内容は以下のとおりである。

##### ① 古谷委員

調査対象は、第 1 回会議で配布された資料 6 に対して、自身が開発している麻酔支援装置を想定した場合の評価に係る追記事項と closed loop system における留意点である。

#### <評価に係る追記事項>

- ・ 相互接続性, 相互運用性
  - 接続の保証に加えて、最小設定速度、投与速度精度や送受信データの内容を把握する。
  - 送信データについては、その内容やインターフェースを含めた接続方法を検討する。
  - 通信可能な機器を接続することから、外部侵入や干渉があることに留意する。
- ・ 性能 (リスクマネジメントやソフトウェアの健全性)
  - 反応速度に関しては、投与速度に対するデータ取得のサンプリング周期が重要となる。データ取得のサンプリング間隔は投与速度を変更する周期よりも短い必要がある。
  - 自作プログラムの場合、TCI の精度の考え方及び動作の検証について検討する必要がある。TCI は設定値に対してモデルで投与速度を計算し、投与する。しかしながら、設定値の変更時に急激な投与が起り得るため、精度の観点で動作を検証する。
  - 異常検出については、正常又は異常を判断する方法、タイミング、判断時のアクション、データ欠損が生じた際の対応等を検討する。
  - シリンジ交換時の動作補償も必要である。シリンジ交換は必要であるが、交換直後は設定通りに投与できない可能性に留意する。
  - 点滴の終了段階を把握できないこともあるため、システムの正常動作を確認する上で、点滴投与の終了・停止状態の検知方法について検討する。
  - 極端な状況への対応が可能であること、例えば、想定外の計測値や患者のパラメータが入力された場合でも、問題ない範囲でシステムが動作する設計となっていることを確認する。

#### <Closed-loop system における留意点>

IEC 60601-1-10 では、生理学的変数を制御するための医用電気機器及び医用電気システムの生理学的クローズドループ制御システム (physiologic closed loop control system: PCLCS) に適用される生理学的クローズドループコントローラ (physiologic closed loop controller: PCLC) の開発 (分析, 設計, 検証, 妥当性確認) に係る要件を指定している。具体的な記載内容は以下のとおりである。

- ・ 引用規格は IEC 60601-1, IEC 60601-1-6, IEC 60601-1-8, IEC 62366, ISO 14971 である。
- ・ 規格にはユーザビリティを確保するための方法やリスクマネジメントの方法が引用されている。ネットワークに関する項目も含まれている。
- ・ 一般的要求として、時間遅れによる危険性 (測定が遅れ、投与した薬剤に対する反応の遅れ)、ヒステリシスが生じることによる危険性や外乱や患者の状態変化により生じ得る危険性について対応策を含めた検討を行うことが示されている。
- ・ 製造販売業者は動作の基礎理論を示した説明書を提供し、使用者が動作特性を把握するための仮定、条件、前提を示すことを求めている。使用者は使用前にその動作特性を理解する必要がある。

あり、必要に応じたトレーニングの実施も示されている。

- ・ 想定される使用時間に対する実使用時間、使用対象等について記録する必要性が示されている。
- ・ 測定データのサンプリング周期と薬剤投与調整の最小単位を示す必要性が示されている。
- ・ リスク回避については、通常モード又は単一障害 (single fault) 時に許容不能なリスクが発生しないことを示す必要がある。
- ・ 単一障害時に許容できないリスクが起り得る場合は、Fallback モードに入ることが要求されている。Fallback モードとは、クローズドループからオープンループへ切り替えてマニュアルモードにすることを意味する。Fallback モードに切り替えた後、システムが使用可能な状態に復旧した場合はクローズドループに戻してもよいが、各時点のモード状況を使用者に知らせる必要がある。
- ・ 障害に関しては、機能テスト、リスクマネジメントファイル、使用説明書を通じた対応の確保が求められている。
- ・ 安定性については、患者特性のワーストケースを考慮し、応答の整定時間、オーバーシュート、応答時間、定常状態での変動、追従誤差等、必要な指示を与える必要がある。
- ・ 規格上、レミフェンタニルは対象に含まれていないが、プロポフォルとロクロニウムについては、当該規格を参照する必要がある。
- ・ 外乱や誤差の影響に対する頑健性、多入出力時の並立性等、干渉について検討する必要がある。当該規格は多入出力の PCLS を対象としているが、十分な仕様ではないため現在改訂作業が進められている。

報告終了後、質疑応答を行った。主な内容は以下のとおりである。

- ・ 一般的要求事項に対する外れ値やその対応策に関する説明方法の提示は困難と思われる。
  - 実制御時と手術終了後のデータから作成したアイソボグラムを比較して、適切な範囲を示すことができると考えている。
- ・ IEC 規格では、一度決定したレミフェンタニルの投与濃度を変更するための考え方が記載されていないようであるが、開発中の装置ではアイソボグラムを利用した変更が可能である。
  - IEC 60601-1-10 の改訂により、レミフェンタニルが規格の対象となるか定かではなく、今後更なる検討が必要である。対象となる場合、PCLCS においては三次元のアイソボグラムに基づいた制御が必要になる。
- ・ 分単位のデータ欠損が生じた時の対応策について考えておく必要がある。
- ・ 有線又は無線を問わず外部接続が考えられる場合は、侵入が可能である。接続を意図しない機器の排除方法についても検討する必要がある。
  - サイバーセキュリティについては別途対応しているため、本 WG における詳細な議論は割愛したい。

## ② 白石委員 (事務局代読)

調査対象は類似機器の有無と、それらにおける非臨床評価全般における留意点である。

- ・ 機器間の通信手段については、送受信方法・規格、インターフェース、機器、システムの順に構成や機能設計、検証方法を取りまとめた。各内容の具体例は古谷委員の講演のとおりである。
- ・ 今回の検討項目である機器の統合と制御においては、インターフェースと機器間のハードウェア整合性とデータ同一性、機器と統合制御プラットフォーム間のソフトウェア整合性とデータ同

一性が重要であり、ソフトウェアの信頼性を含めた検討が必要であると考える。

- ・ 現状運用ではオープンループの双方向通信であり、機器からの入出力について説明されている。クローズドループ化した統合システムの評価については、IEC 60601-1-10 に関する古谷委員の報告のとおりである。
- ・ 機器間のデータ連携については、機器から PC への動作状況監視、機器から携帯端末へのモニタリング、PC から機器への設定情報共有等が挙げられている。
- ・ シリンジポンプを中心とした類似機器としては、非医療機器である電子カルテを含んだシステムもある。HL7, SS-MIX 等の規格化は進んでいるが、異なるベンダ間のデータ統合については未だ発展途上国にある。
- ・ 点線で囲んだ麻酔支援装置に関する図では、オペレータによる機器への入力に対し、ソフトウェア等による解析結果を出力し、一方はアクチュエータ等の調節で物理量（液量、速度等）を示し、他方は計測値をソフトウェアフィードバックした上で、オペレータの調節を経て入力として戻すオープンループとなっている。計測値は統合情報システム (Hospital Information System) 等と共有されることも考えられる。現在販売されている製品の場合、物理量は内部システムへのフィードバック信号に用いられており、外部への出力はできないようである。
- ・ システム統合の安全性評価については、輸液ポンプを対象にジョンズホプキンス大学アームストロング研究所で検討された事例が紹介されている。看護師のヒューマンエラー回避を目的として、適切なヒューマンインターフェース、マニュアルからバーコードリーダーへの機械化、自動化プログラミング、ユーザビリティ評価、多施設評価等について安全性の側面から検討されている。

報告後、質問や意見等は特になく、終了した。

### ③ 重見委員

調査対象は、自動麻酔薬投与装置の臨床評価における考え方である。配布資料には、開発中の装置を対象とした評価基準案を記載した。

- ・ 開発中の自動麻酔薬投与装置は、臨床時に生体信号モニタから PC に入力された値と麻酔目標となる設定基準値との差分に応じて薬剤を適量投与する。薬剤に起因した副作用が生じない投与が実施されていることを適切に評価することが重要となる。
- ・ 薬剤投与量が不足した場合、脳波の指標となる BIS 値、心拍数及び血圧の上昇、体動、自発呼吸等が認められ、患者への麻酔が浅いと判断される。一方、投与が過量な場合は BIS 値、心拍数及び血圧の低下が認められ、昏睡状態となる。
- ・ 心拍数及び血圧は麻酔薬以外の因子によっても変化するため、当該装置の主たる評価項目とすることは難しいと考える。
- ・ 麻酔の観点からは、手術終了後、患者が速やかに覚醒し自発呼吸を開始すること、その際に不快感等を伴わないことも評価対象となり得る。
- ・ これらを考慮して評価項目を設定し、各々の結果に応じた点数を配分して合計 100 点となるように基準案を作成した。具体的な評価項目は以下の 5 つとした。
  - 脳波：BIS 値 35 以上 55 以下を維持していた時間に応じて評価する。
  - 血圧及び心拍数：麻酔導入後の急激な変化の有無に応じて評価する。
  - 筋弛緩状態：筋弛緩モニタにおける %T1 を 1%以上 10%以下に維持していた時間に応じて

評価する。筋弛緩薬の拮抗薬であるスガマデクス投与後の回復時間も評価対象とする。

- 覚醒状態：患者が麻酔から覚醒するまでの時間により評価する。
- 術後の状態：術後2日以内の不快、嘔吐感、せん妄状態、興奮状態及び鎮痛剤による追加治療の有無から評価する。

報告終了後、質疑応答を行った。主な内容は以下のとおりである。

- ・過去の治験で、血圧と心拍の安定性評価が非常に困難だった経験がある。手術の侵襲度、輸液や昇圧剤の使用程度、手術中に生じた想定外の事象等、血圧及び心拍に影響する多くの要因をどのように考慮するのか。
  - 最初の評価対象は、比較的侵襲が少なく想定外の事象が起こりにくいと考えられる症例を選択するのが良いと思われる。加えて、投薬等によるコントロールの有無にかかわらず、日常生活に支障のない方を対象とするのが良いと思われる。
  - 現在、対象は比較的全身状態の良い患者、例えば若い女性の子宮筋腫に対する手術に使用して評価することを想定している。
- ・術後の悪心・嘔吐はプロポフォールによる副作用と考えられる。同様に、術後のせん妄や興奮も使用した薬剤の副作用と思われる。PCLCSを利用した医療機器の場合、患者の術後の状態を評価項目として設定することは困難である。
  - 同意するが、麻酔効果を評価するためには必要な項目だと考えている。
  - PCLCSに術後鎮痛薬投与の管理まで含むのであれば必要な項目になる。
  - 評価項目に設定しても妥当な指標が存在しない。重大な有害事象の発生状況が使用した医薬品等に対する報告と同等以下であれば問題ない等、副次的評価項目とすることで良いと思われる。
- ・麻酔における導入、維持及び覚醒の各段階で評価を行う必要があると思われる。導入時には、麻酔薬の血中濃度の急激な変化により提案された評価項目の多くが最も変化するため、その段階は必ず評価対象とすべきである。但し、単純な導入時間の評価のみでなく、適切な麻酔状態への導入状況についても評価する必要がある。
  - 導入の段階で、患者の血圧や心拍は安定しないということか。
  - ご理解のとおりである。血圧や心拍はある程度安定した方が良いと考えているが、麻酔導入時は過量投与になる傾向があると共に、外科的刺激もないため、血圧及び心拍数の低下が頻繁に生じる。維持段階では外科的刺激により血圧及び心拍数が変動するが、その制御にはPCLCSが有用になるとと思われる。
  - 添付文書に従って麻酔薬の投与を実施し、患者の状態を確認して麻酔状態になっていなければ適宜追加投与を行っているのが現実である。モニタを確認しながら導入時の投薬量を制御することは臨床上困難であり、PCLCSでの制御も難しい。
  - 場合によっては初期投与段階の制御の適切性を評価する必要があるが、これまでの議論から、麻酔支援については重要性が低いと理解した。
  - 麻酔導入時においても、添付文書やガイドラインで規定された投与方法からの逸脱を防ぐ目的で装備された機構等については評価すべきと考える。
- ・個々の評価項目に点数を配分しているが、評価結果の偏りも考慮すべきと考える。個々の項目における具体的な評価方法と、最終評価における項目の重み付けを示す方が良い。
  - 評価項目は、採点形式よりもグレード分類の方が好ましい場合もあると思われる。



- 点数による判断は粒度が荒く、その内訳の確認は必須である。また、導入、維持、覚醒の各段階における評価の必要性については、装置の臨床的な位置付けに応じて決定される。紹介された装置が麻酔の導入、維持、覚醒全てを管理する場合、全てが評価対象になる。維持のみを目的とし、導入段階は医師が実施する仕様であれば、維持段階を重点的に評価することになる。
- 現在開発中の装置はどのように操作するのか。
  - 紹介した装置では、年齢、体重、身長を初期パラメータとして入力し、添付文書に示された方法で薬剤投与を開始するが、導入時はマニュアルで操作し、維持段階から PCLCS を利用している。
  - マニュアル操作となる導入段階の評価は必要ないと思われるが、評価指標案の対象には将来開発され得る類似機器も含まれる。導入段階については、安全性を担保するため、投与薬の過量投与や過少投与を避ける機構の評価等が必要と考える。PCLCS を利用した医療機器全体を想定した評価指標案を作成する場合、使用時における適切な動作を保証するため網羅的に取りまとめる必要がある。
  - 導入時に関しても評価項目を設定することとし、維持段階は BIS 値、覚醒段階は覚醒遅延等の状況に基づいて評価することを提案する。また、麻酔操作に要する時間も考慮して重み付けを行うことを検討してはどうか。
- 3 種類の使用薬剤は、それぞれの目的に応じた適切な基準に従って評価することが望ましいと考える。
  - 筋弛緩薬については、維持段階における筋弛緩状態と拮抗薬による回復度を分けて評価してはどうか。
- 当該装置は、まず低侵襲性の手術における評価を想定しているようであるが、将来は侵襲性の程度にかかわらず使用可能となることが望ましい。その場合、侵襲度に関する医師の考え方が重要となるが、統一された見解はあるのか。
  - 侵襲の度合いは患者の脳波を反映する BIS 値で判断している。
- アイソボログラムを利用した場合、侵襲性の高い手術ではレミフェンタニルの投与量を最初から多めに設定しているのではないのか。
  - 麻酔医は鎮痛と鎮静の優先度に応じて、各々の投与量を変更可能である。当該装置ではアイソボログラムの適切なバランス位置を設定し、使用する薬剤の投与量を決定しているが、選択可能な薬剤投与量の組合せは無数に存在する。
  - フィッティング曲線が固定されている場合、固有のシステムとして治験で評価を行えば良い。しかし、設定変更が可能な場合は、変更した各設定における評価が必要になる。実用化に要する時間と幅広い利用範囲のどちらを優先するかに応じて評価の考え方は変わる。治験対象疾患以外でも、治験で得られた結果から使用に関する妥当性を示すことができれば、適用範囲に幅を持たせることも許容できる可能性はある。

#### ④ 中村委員

調査対象は医薬品の観点から見た評価項目の適切性であり、第 1 回会議で配布された討議用資料に対する考察を行った。

- 一般的に、半減期が 40 分の薬剤は投与後 120 分から 200 分の間で徐々に効果が発揮される。当該装置のように、脳波等のモニタリング結果に応じて投与量が適宜調整される場合、その効

果が安定するまでに要する最終投与量及び時間は一義的に決定されず個々のケースに応じて変動するため、その評価は慎重に行う必要がある。しかしながら、当該装置で利用されている薬剤の半減期は短く、投与量の変動幅は小さいと想定されるため、その評価においては重要な留意点にならないと考える

- ・ 薬剤投与量が添付文書に記載された範囲内に収まれば良いが、実臨床では規定の範囲を超える投与が必要となる事例もある。そのようなケースにも対応可能とするため、投与量が規定範囲を超えた場合の有効性及び安全性について評価することも重要になる。一方、適用患者の年齢等に応じて、麻酔薬の過少投与又は過量投与を回避するための機構を装備する必要があると思われる。
- ・ 主要評価項目及び副次的評価項目が列挙されているが、充足すべき項目を明示する必要がある。
- ・ BIS 値、T1、TOF 等のパラメータの測定間隔を規定しておく必要があると思われる。
- ・ 血圧・心拍数の急激な変化の有無が評価項目に挙げられているが、「急激」に関する定義、あるいは例示が必要である。
- ・ 筋弛緩薬の適正調節に関しては、投与間隔及び測定方法等を規定する必要がある。
- ・ 「体動の有無」の判断基準が不明瞭で、麻酔医に応じて判断のばらつきが生じる懸念がある。
- ・ 手術後に生じる麻酔科的な有害事象については、その出現時期や重症度等に関する評価も必要である。
- ・ 将来的には、薬物動態が一般成人と異なる場合でも対応できるよう、様々なデータが蓄積されることを期待する。

報告終了後、質疑応答を行った。主な内容は以下のとおりである。

- ・ 当該装置では一般成人以外、例えば小児にも適応する薬剤が使用されていると理解してよいか。
  - 年齢によっては安全性が確立していない薬剤や、慎重投与が求められる薬剤が使用されている。また、医療機器の観点から当該装置の小児適応性は不明である。
  - TCI ポンプと BIS 値モニタは小児への適応が承認されていない。対象症例を拡大するためには、まず全身状態の良い成人患者に対する使用から検討する必要があると思われる。
- ・ 主要評価項目及び副次的評価項目の取り扱いはどのように考えているのか。
  - 主要評価項目は全て充足する必要がある。その点は明示する。
  - 評価項目を麻酔の段階毎に整理すると、最終的な有害事象を含めて総合的に評価する手法が可能になると思われる。
  - 適応の異なる類似機器の場合は、当該装置と異なるプロトコルで評価することも考えられる。統計学や医薬品評価の専門家と記載内容を検討するのが良い。
- ・ 医薬品の場合、低体温や代謝低下が発現することがあるが、体温は評価項目に含まれないのか。
  - 治験では、体温もモニタリングして維持している。
- ・ 筋弛緩モニタは多数存在するようであるが、いずれのモニタも使用可能か検討する必要がある。
  - インプット信号が異なる場合は変換が必要であるが、今後は最も普及すると推測される筋電図を利用したモニタの利用を計画している。
  - 当該装置に利用する場合、インターフェースへの対応も必要ではないか。
- ・ 当該装置のモニタ対象は脳波と TOF のみであるが、将来は心拍数や血圧も対象とし、輸液量等も制御するシステムが研究されている。
  - 麻酔医の嗜好に応じて、心拍数や血圧等の制御方法が異なっていないか。



- 現在は、昇圧剤による制御が主流となっている。
- 特定の方法のみが使用可能とならないよう、対象となり得るシステムには様々な選択肢を用意しておくべきである。
- ・ 5分以内で生じた血圧の急激な変化を指標としているため、その測定間隔が幅広くなっているが、BIS値はどの程度の間隔でモニタリングしているのか。
  - 数値は6秒毎に計算して表示されている。
  - その間隔であれば、手術中、電気メスの使用時等にモニタリングが難しくなる可能性があり、その際の対応が問題になると思われる。
  - BIS値のS/N比が規定値以上になった場合、その値はブランクと判断して直前の値を3分程度維持し、その間にS/N比が規定値以下とならなければ、電気メス使用等の一時停止を勧奨する仕組みを採用している。
  - 近年のBISモニタは、電気メス等に起因したノイズが入った場合、数値を提示しないため、麻酔医はその直前の値が持続していると判断して作業を行っている。当該装置の仕組みは臨床医の判断を模していると思われる。

## (2) BIS値に関する代表的研究例の紹介（稲田座長）

BIS値の算出アルゴリズムはブラックボックス化しているため、その信頼性について第1回会議で疑義が示された。これを受けて、稲田座長より資料7に基づいて、過去に実施されたBISモニタを利用した以下に示した代表的な6つの大規模研究が紹介された。

- ① B-Aware Trial (2004)
- ② B-Unaware Trial (2008)
- ③ BAG RECALL Trial (2011)
- ④ BAG RECALL Clinical Trial (2014)
- ⑤ Triple Low and Postoperative Death (2015)
- ⑥ B-Unaware Trial and BAG-RECALL Clinical Trials (2016)

結論は以下のとおりである。

- ・ 臨床使用実績に加え、これらの大規模研究の結果から脳波の指標としてBIS値を用いることは十分信頼性がある。
- ・ 現在、臨床上の麻酔管理はBIS値を利用しており、手術中は40～60に維持することが一般的である。年間60万件程度実施されている全静脈麻酔においても、同様の管理が行われている。
- ・ これまでに蓄積された知見から、BIS値が40より低くても健常者であれば問題ないと共に、麻酔導入初期のBIS値は40以下になることが多いことから、紹介されたシステムのBIS値維持範囲は35～55に設定されたと理解している。

報告後、質疑応答が行われた。主な内容は以下のとおりである。

- ・ BIS値は測定方法に依存しないのか。
  - BISモニタの算出アルゴリズムは一つしかない。モニタは把握している範囲で2世代進化しているが、基本的には蓄積データを利用してフィッティング関数を改良し続けており、原理に変更はないと理解している。少なくとも最新のモニタであれば全く同じ値が得られ

るはずである。なお、現在使用されている BIS モニタに旧世代製品は存在しない。

### (3) 今後の方向性及び進め方

中間報告に対する討議の結果、非臨床評価に関しては現在の調査方向で問題ないと判断された。担当委員は来年度の作業内容を考慮しつつ、年度末に提出する報告書用原稿の作成を継続することが確認された。一方、臨床評価においては、今年度中に評価指標案と同等レベルの内容に仕上げることを確認された。その作成方針は以下のとおりである。

- ・ 採点形式による評価は、副次的評価項目の点数のみが高くなる場合に重要な評価項目の結果が十分に反映されず判断に誤りが生じやすい等の問題があるため、採用を避ける。
- ・ 評価項目を「導入」、「維持」、「覚醒」の段階に分けて整理する。
- ・ 筋弛緩薬の効果に関しては、「維持」と拮抗薬を利用した適切な「覚醒」に分けて評価項目を検討する。
- ・ 副次的評価項目として掲げている血圧及び心拍数の取り扱いとその評価方法を検討する。
- ・ 有害事象の取り扱いを慎重に整理する。
- ・ 対象システムの目的等も考慮して、総合評価における評価項目の位置付けを明確化する。

また、評価指標案の作成に資する参考情報として、事務局が国内外における麻酔薬の承認審査に関するガイダンス等の有無を調査し、適当なガイダンスが存在する場合は委員に提供することとなった。

#### 5-4. その他（次回会議日程）

- ・ 第3回会議（10/25）、第4回会議（1/27）

時間：午後 2-5 時 場所：順天堂大学医学部医局棟会議室 2

以上

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業  
麻酔支援装置分野 審査ワーキンググループ  
令和元年度第3回会議議事概要

審査WG事務局(国立医薬品食品衛生研究所)

作成年月日：令和元年12月9日

1. 開催日時 2019年10月25日(金曜) 14:00~18:00

2. 開催場所 順天堂大学医学部医局棟 会議室2  
東京都文京区湯島 1-5-29

3. 出席者(敬称略)

審査WG座長：稲田英一(順天堂大学)

委員：重見研司(福井大学)，白石泰之(東北大学)，中村秀文(国立成育医療研究センター)，古谷栄光(兵庫県立大学)

厚生労働省：大原拓，高梨文人，森恩

総合機構：河原崎秀一，一二三奏，水上良明

オブザーバ：小関義彦(産業技術総合研究所)，仲山賢一(日本医療研究開発機構)，交久瀬喜隆(日本医療研究開発機構)，矢野貴久(日本医療研究開発機構)，近藤昌夫(大阪大学)

審査WG事務局：齋島由二，中岡竜介，植松美幸

4. 配付資料

資料1：座席表

資料2：委員名簿

資料3：審査WG第2回会議議事概要案

資料4：麻酔支援装置臨床評価項目案

資料5：今後の予定等

当日配布資料：医薬品審査報告書2件(中村委員)

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

座長による挨拶後，事務局より新規参加者が紹介された。配布資料の確認後，前回会議議事概要(案)の内容確認を行い，1週間を目処に新たなコメントが寄せられなければ，確定版とすることが承認された。

5-2. 総合討論

(4)麻酔支援装置の臨床評価における考え方について

委員が作成した臨床評価項目素案に対する過去2回の会議での討議内容を反映させた配布資料4の概要が事務局により説明された。主な内容は以下のとおりである。

#### <タイトル>

- ・ 「クローズドループシステムを有する麻酔支援装置の臨床評価における考え方」とした。
- ・ 最終的な評価指標案の対象は、幅広い適応を想定した種々の装置とする予定であるが、基礎となりうる部分を固めるため、麻酔支援装置のみを対象とした。

#### <1項：はじめに>

- ・ 対象となる麻酔支援装置の基本的な仕組み及び生体信号をフィードバック制御することによる安全且つ有効な麻酔状態の維持が目的であることを明確にした。
- ・ 将来的な目的として、麻酔科医の負担軽減及び複雑な作業への注力を可能とすることも記載した。

#### <2項：総論>

- ・ 臨床試験における一般的な評価の考え方を概説した。
- ・ 麻酔支援装置の臨床試験計画の立案において留意すべき事項として、「装置の特性」、「適用する手術範囲」、「使用に関する理解及びトレーニングの必要性」及び「医療従事者（麻酔科医）の負担軽減の評価」を取り上げた。

#### <3～7項：評価項目>

- ・ これまでの議論を受けて、麻酔操作にかかる作業を「3. 導入段階」、「4. 維持段階」、「5. 覚醒段階」の3段階に切り分け、各々の段階で必要となる考え方と評価項目を記載した。また、麻酔離脱後の状態も評価すべきことが指摘されたことから、4段階目として「6. 麻酔支援装置離脱後」における評価を追加した。
- ・ 評価内容は、主要項目と副次的項目とに分けることで重み付けを行った。
- ・ 上記の4段階以外に、有害事象の発生頻度や緊急事態に対して備えるべき機構を「7. その他」として取りまとめた。

説明終了後、座長より以下の補足説明があった。

- ・ 麻酔で達成すべきこととして古典的な3要素である「健忘」、「鎮痛」及び「不動」が挙げられる。外科的侵襲に対する過剰な反応等の有害反応の抑制もある。今回の対象である麻酔支援装置では、当該要素を充足するために静脈麻酔薬であるプロポフォール、オピオイド鎮痛薬であるレミフェンタニル、筋弛緩薬であるロクロニウムの投与量を、生体モニタ指標を利用したクローズドループシステムで制御する。各々の薬剤によって達成される状態を評価するための適切な指標を示すことが本会議の目標となる。
- ・ 導入段階においては無意識状態、並びに挿管に適した筋弛緩状態に至るまでの時間や、挿管に伴う血圧や心拍数の変化が指標になると考えられる。
- ・ 維持段階における鎮静度はBISモニタ、筋弛緩状態は筋弛緩モニタ、侵襲に対する刺激抑制は心拍数や血圧を用いて評価することになると考えられる。
- ・ 覚醒段階では、意識回復や筋弛緩状態からの回復を評価するための適切な指標を検討すべきである。筋弛緩に関しては、ロクロニウムに対する拮抗薬を使用することが多いことから、その投与量に留意すべきである。

- ・ 鎮痛に関しては、現在、適切な評価指標が存在しないことから、どのような評価方法が適切であるか議論が必要である。
- ・ 麻酔支援装置離脱後では、術後確認による患者の術中記憶の有無が評価に利用可能と考える。筋弛緩及び鎮痛に関する評価指標については議論が必要である。

関係者全員で各項目の内容を精査した。主な討議内容は以下のとおりである。

- ・ 「1. はじめに」は文章の微修正が必要だが、概要が理解しやすく取りまとめられているため、概ね原案で問題ないとする。
- ・ 今年度対象とした装置では各段階で、異なる医薬品を使用していることから、医薬品毎に主要及び副次的評価項目が設定され、有効性及び安全性を確認するように記載されている。今回の資料に記載された試験を実施する場合、評価が非常に複雑となり、統計解析の上で混乱を生じることが懸念される。
  - 麻酔支援装置の評価は医薬品自体の評価と異なり、既に有効性及び安全性が評価された医薬品を使用して、当該医薬品を医師が投与した場合と同等の結果が得られるか確認することが重要になる。
  - 麻酔支援装置の評価については、想定される評価項目を最大公約数的に列挙している。機器の用途、目的に応じて評価すべき項目を記載項目から選択することになる。
  - 開発中の装置の場合、導入は全てマニュアル操作で行っている。BIS モニタや患者の呼びかけに対する反応を確認した上で維持段階へ移行させているため、比較評価が必要となる項目は維持段階が中心となる。
- ・ BIS モニタについては論文が数多く存在し、多くの臨床現場で指標として使用されていることは理解したが、過去の医薬品又は医療機器の審査において、麻酔の有効性を評価するための指標として受け入れられた実績があるか。例えば、麻酔薬の治験では意識消失及び覚醒までの時間の 2 点で評価されていることが当日配布資料である審査報告書から読み取れる。審査における BIS の位置付けが分かれば示して欲しい。
  - 一般論として、過去の審査で扱った経験のない指標は妥当性を示すための検証を求めることになる。過去に審査経験がなくても、臨床における使用実績や有用性が確認できれば、当該指標の利用を認めることになると思われる。
  - BIS 値を算出するアルゴリズムがブラックボックスであることを懸念している。BIS モニタを用いた医療機器が既に市販されているのであれば、承認審査で BIS 値の妥当性が確認されていると思われるため、その情報を利用できるのではないか。
  - BIS 値は麻酔専門家が一般的に使用している指標であり、専門委員に対する照会で疑義が生じることはないと思われる。
  - 過去の大規模調査研究等から、術中覚醒を防ぐ上で BIS モニタの信頼度は 99%以上と判断されている。
  - 過去に BIS 値を指標とした治験で麻酔薬が承認されていれば問題ないが、前例がなければ、麻酔薬の評価における古典的な主要評価方法と BIS モニタによる評価との比較が必要になると考える。
  - BIS モニタは 1990 年代に医療機器として承認されている。その後、別機構で脳波を検出するモニタが開発されており、そのモニタの審査において BIS モニタが対照群として用



いられていると思われる。

- 文献データ等を含めて、過去の審査における BIS モニタの利用の有無を別途確認する。麻酔支援装置を用いる場合、麻酔科医と同じ作業の実施可否が主眼点であれば、臨床で麻酔導入完了の判断に利用している BIS 値を使用した評価も可能と考えられる。
- 臨床では、BIS モニタは非常に有効と判断して利用しているのが現状である。
- BIS 値による判断が麻酔科医の共通認識であれば問題ないとするが、将来に備え、BIS 値以外の指標も利用できるように評価指標案の記載を修正することが望ましい。
- 古典的な臨床的評価項目として睫毛反射の消失時間を考慮することも可能ではないか。
  - BIS 値が設定範囲に入った段階において睫毛反射が確認された場合の取り扱いに留意する必要がある。
  - 揮発性麻酔薬による維持では BIS モニタは使用しないため睫毛反射を観察するが、全静脈麻酔の場合、一般的に睫毛反射は観察しない。BIS 値が 35 から 55 の範囲に入れば、睫毛反射はまず生じない。
  - 臨床の現状を考慮すると、BIS 値が設定範囲内であることの確認と睫毛反射の消失は別々の評価指標とするのが良いと思われる。
  - 通常、臨床で睫毛反射を観察していないのであれば、その記載は却って混乱を生じる。意識消失状態を BIS 値以外の指標でも確認可能となる文章に修正することが望ましい。
- 吸入麻酔の自動制御装置が開発される可能性はあるか。
  - 将来的にはあり得る。揮発性麻酔薬は、脳に対する作用機序が異なるため、呼気終末濃度の方が BIS 値よりも麻酔深度を反映することが知られている。全静脈麻酔と異なり、呼気終末濃度を利用した装置になると考えられる。
  - 揮発性麻酔薬の使用時に脳波は確認しているが、その脳波状態から麻酔状態を判断する機器は開発されておらず、臨床では麻酔科医が患者を観察して判断しているのが現状である。
  - 技術進歩により、脳波の複雑な波形を麻酔科医の判断と一致するようパターン化が可能になれば、開発が促進されると思われる。
- 使用する医薬品をプロポフォール、レミフェンタニル及びロクロニウムの 3 種類に限定しても良いか。
  - 現在使用できる医薬品はこの 3 種類のみである実態を念頭に評価して良いのではないか。
  - 新規医薬品が承認された場合のことも考慮すべきと考える。
  - 今年度は開発中の装置をモデルとした臨床評価に必要な考え方及び項目を整理することが目標である。来年度は、新規医薬品等の使用についても考慮し、適用を広く考えた評価指標案を作成する予定である。
- 筋電図を用い、四連刺激の反応をより詳細に示す筋弛緩モニタが市販され始めた。実際の評価は当該モニタを用いることになる。
  - モニタの原理が同一であれば、評価項目の記載内容を変更してはどうか。例えば、「四連刺激による筋弛緩評価」と記載すれば新しいモニタによる評価も含まれることになる。
- 導入段階における筋弛緩状態の評価方法として四連刺激が記載されていない。四連刺激は評価に利用しないのか。
  - 臨床では、四連刺激を観察するための筋弛緩モニタを利用すると挿管の判断が遅れてしまうため、実際の臨床状態を評価に利用する方が現実的である。



- ・ 導入段階における主要評価項目が3つ記載されているが、各々の重み付けが分かりにくい。装置の目的や適用によっては全てを評価する必要がないことを記載すべきである。
  - 最終的な評価指標案では、「評価に必要と考えられる項目を網羅的に記載したものであり、対象となる医療機器の目的や適用に応じて評価すべき項目を適宜選択する必要がある」旨、記載する。提案に従い、同様の主旨の文章を適切な場所に挿入する。
- ・ 筋弛緩状態の理解を統一するための定義が必要である。
  - 具体例として、開口の容易さ、生体の開口等の挿管時における条件を満たすことに加え、気管挿管時に咳及び体動が生じないことで筋弛緩状態を評価することを記載すれば良い。
- ・ 開発中の装置における維持段階の医薬品投与では、導入段階の BIS 値の変化プロファイルから必要となる投与量を患者毎に予測して決定するため、予測方法の妥当性評価が非常に重要になる。
  - 血中濃度は測定できないため、導入時の測定結果から得られた BIS 値と投与濃度の関係を示した曲線を予測の根拠としていると理解している。
  - 算出に使用しているアルゴリズムの妥当性は、維持段階の BIS 値が意図した範囲で維持されていることの確認により証明できると考えられる。
  - 当該装置の場合、麻酔科医の作業を同じレベルで代替できることを治験で証明すれば、使用されているアルゴリズムの妥当性は大きな問題にならないと思われる。
- ・ 開発中の装置の治験対象患者を症状の軽い患者のみで行った場合、別疾患の幅広い患者群への適用が難しくなるのではないか。
  - 対象となる装置の特性、性能を踏まえて判断する必要があることから、まずは健康状態や年齢的な制限を設けて使用を開始し、その後、対象患者群を広げていく戦略が考えられる。
  - 汎用性を意図した装置の場合、想定される全ての手術に対して治験を実施することは現実的でない。代表的な手術を選定して治験を行うと共に、その手術を選択した妥当性を示すことが重要と考える。
  - 当該装置は、生理的反応に対するフィードバックを観察する。対象となりうる患者群は非常に多いと考えられる。但し、子供や脳が萎縮した老人の場合、脳波から BIS 値を正確に示すことができないため、当該装置は使用できない。また、循環動態が不安定な患者、あるいは不安定となる術式の場合、循環に関する情報を反映させていないことから、当該装置は使用できない。
  - 別項目で対象患者の範囲及び装置の使用者を規定した方が良い。麻酔支援が目的であるが、機器に対する危機管理能力等が必要であり、原則として麻酔科医に使用者に限定することが求められる。
- ・ 治験において非劣性を証明する場合、対象となる麻酔支援装置の比較対象は何か。熟練した麻酔科医が実施した手術との比較を求める場合、「熟練した麻酔科医」の定義が必要である。
  - 熟練性の評価は不可能であるため、外形基準で決めるのが良い。麻酔科標榜医としてはどうか。
  - 支援が目的であれば、麻酔科医との比較による評価は違和感がある。比較対象とする麻酔科医の熟練度にも影響を受けることから、当該装置の非劣性比較試験は難しい。
  - 非劣性評価は手段の一つではあるが、何らかの評価結果を基に当該装置の有用性を示すことも考えられる。

- 「有用性を示す」との表現は抽象的な印象がある。具体例を示すことはできないか。
  - 「期待される機能の発揮を確認する」等の記載に修正するのが良い。
- 単施設での治験結果は概ね安定する。施設数が増えると結果がばらつくが、信頼性を得るためには、複数施設における比較試験が必要ではないか。
  - 装置の目的、適用等によっては、単施設での治験結果を受け入れる可能性もあるため、「望ましい」等の表現に修正してはどうか。
  - 今年度は「望ましい」と表現するが、討議内容を踏まえて来年度も継続して議論する。
- 維持段階の副次的評価項目の一つである「最終投与量」を「総投与量」と修正してはどうか。
  - 「投与速度」と「総投与量」の双方が評価されるべきと考えられる。
- 副次的評価項目として「血管痛」が挙げられているが、医薬品に起因した副作用であり、装置の評価項目とは異なるのではないか。
  - 「血管痛」に限らず、医薬品に起因した副作用が生じても、治験においては当該装置を使用した際に生じる有害事象と判断されるため、有害事象に関する別項で一括して取りまとめる方が良い。
- 維持段階の主要評価項目として、BIS 値を指標とした「脳波の安定性」が挙げられている。麻酔深度の安定性が BIS 値で評価できる場合、この項目で問題はないか。
  - 導入段階に関する議論と同様、他の方法でも麻酔深度の安定性を評価できる可能性があることから、BIS 値に限定した記載は変更すべきである。
  - 安定性の評価にあたり、BIS 値が安定していた時間を指標にすると記載されているが、総手術時間も影響する。時間は総手術時間に対する維持段階中の BIS 値の安定時間の割合と理解して良いか。
  - 総手術時間の定義は必要だが、評価に有利なバイアスがかかる設定となっていないことが必要である。
  - 現在、麻酔では投与開始時間や終了時間は必ず記録される。但し、維持段階が開始されたタイミングの判断は麻酔科医に応じて異なる可能性がある。維持状態の継続時間を総手術時間とすることは難しい。手術を行う医師の執刀から終刀までの時間は記録を残しやすいため、これを総手術時間とするのはどうか。
- 筋弛緩状態も、脳波と同様に総手術時間に対する適切な筋弛緩状態の継続時間の割合で評価することで良いか。
  - 通常は四連刺激に対する TOF カウントを筋弛緩状態の判断指標に使用するが、他の指標も使用できるよう「目標とする指標の維持時間の割合」とするのが良いのではないか。
  - 麻酔科医が TOF カウント「1」を適切な筋弛緩状態を示していると判断できるのであれば良いと考える。具体的な事例として、TOF カウントを用いた評価方法を記載してはどうか。
- 副次的評価項目は、十分な筋弛緩状態を維持するための医薬品総投与量のみで十分か。
  - 投与速度も評価すべきである。
  - 最大投与速度と総投与量を副次的な評価項目とするのが良い。
  - 維持段階のほか、その他の段階でも副次的評価項目を最大投与速度と総投与量の 2 項目に修正する。
- 医薬品投与時、添付文書の推奨範囲以上の投与量が必要となる場合も存在する旨の記載があっても良いか。

- 添付文書の推奨範囲を超える場合は、安全性を担保するためのデータに基づいた議論が必要になると思われる。
- 麻酔科医による麻酔時には必要に応じて推奨範囲を超えて投与する場合がある。現在開発中の装置にはリミッターがあるため、添付文書の推奨範囲を超えた投与はできない設定になっている。
- リミッターを解除してマニュアルで操作する機能を備えることも可能であるが、同時に安全性評価が要求される。また、通常の使用状況で推奨投与量の上限を超える場合についても安全性評価が要求される。
- 当該装置において使用する医薬品は、添付文書に記載された推奨投与量を超えないことが求められる。評価項目からは削除した方が良い。
- 機器の安全設計やリスクマネジメントの観点からは検討が必要な問題であるが、評価の観点から添付文書と関連付けた事項は言及しなくて良いと考える。
- ・ 副次的評価項目に挙げられている「血圧、心拍数の安定性」については、安定性の定義が非常に難しい。
  - 成人であれば術前の値と比較して変動の幅が 20%以内に収まれば良いと考えている。
  - 第 1 回会議において、「血圧、心拍数の安定性」は手術における侵襲の度合い、使用薬物等、様々な要因の影響を受けるため、主たる評価項目として設定することは困難であるとの意見があった。一方、その変動が安全性及び有効性を判断する上で利用できる可能性もあるため、補足説明を添えて維持段階における副次的評価項目とした。
  - 治験の際、対象患者を考慮した上で許容可能な変動幅を規定することになるため、具体的な数値を評価項目に記載しなくても良いと思われる。
  - 熟練した麻酔科医の場合、手術の次の作業に伴う結果を予測して、予め特定の医薬品の投与速度を上げておき、血圧及び心拍数の変化を抑制することができる。開発中の装置で同様の対応はできないと理解している。
  - 当該装置は麻酔科医よりも劣性と判断されることにならないか。
  - 当該装置は麻酔の深度や筋弛緩状態の管理を支援することにより、麻酔科医が血圧や心拍数の安定性管理等、その他の作業に注力する時間を確保しやすくなることに利点がある。しかしながら、当該装置使用時に血圧や心拍数が危険なレベルに変動しないことも、その有効性を評価する上で必要である。医薬品の組み合わせが変更された場合であっても、多くの指標が規定範囲内に制御可能であることを示すことにより有用性を評価できるよう、項目を設定したい。
  - 目的に応じた評価が可能となるよう「血圧及び心拍数を指標とした安全性、有効性の評価が可能である」と変更してはどうか。
  - 同意する。
- ・ 覚醒段階においては、医薬品投与を終了した後、患者が覚醒するまでの状態を評価することになる。具体的には覚醒までに要する時間が主要評価項目となるが、当該装置を念頭に置いた場合、BIS 値が 90 以上になるまでの時間を指標とすることが提案されている。
  - BIS 値「90」は値として妥当か。
  - 臨床上、患者が覚醒する時や抜管時の BIS 値は 90 以上を示すため、値としては問題ないと考える。実際、臨床では、BIS 値が 90 になってから患者に呼びかけを行い、患者は目を覚ます。

- 古典的に使用されてきた呼名に対する適切な反応が、BIS 値が 90 になった全ての患者で生じない可能性がある。適切な反応が確認できるまでの時間も、覚醒段階を評価する上での指標として記載すべきである。
- 評価を行う上で指標が複数ある方が望ましい。
- BIS 値が 90 になった時間を通知する機能は BIS モニタに備わっていないが、記録には残るため、その時間は確認可能である。
- 2 種類の指標があってもそれらの比較検討を行うためには、BIS 値が 90 になったと同時に呼名による確認を実施する必要がある。BIS 値を主要評価項目として、呼名に対する反応を副次的評価項目としてはどうか。
- 呼名に対する反応を評価項目とする場合、実施頻度や声の大きさ等、方法を標準化する必要がある。
- 覚醒を評価するための BIS 値が 90 である堅牢性、信頼性を担保するために、呼名にも反応したことを副次的データとして記録するのが現実的な評価方法だと思われる。
- 呼名に対して開眼したか、あるいは何らかの反応の有無をプラスマイナスのみで評価し、記録すれば十分と思われる。
- ・ 筋弛緩状態の回復に関する評価はどのように実施すべきか。
  - 麻酔科医の考え方に応じて、筋弛緩薬に対する拮抗薬を投与する段階が異なる。拮抗薬を使用しない場合もあるので、各々のケースに分けて評価項目を設定する必要がある。
  - 開発中の装置では、麻酔科医による麻酔と比較して患者の覚醒時間に遅れが生じないことが重要と考えられるため、筋弛緩が回復するまでに要した時間を評価指標とすることを提案する。
  - 覚醒段階では、最終的に適切な筋弛緩状態が達成できていることが重要である。拮抗薬を投与する場合、投与量や時期に応じてその状態に至るまでの時間は変動するため、筋弛緩状態を主要評価指標とすることは相応しくない。
  - 筋弛緩の回復において拮抗薬投与が前提であれば、総投与量を主要評価項目、回復時間を副次的評価項目とし、決定に用いる指標を例示してはどうか。
  - 当該装置が拮抗薬投与量を算出する機能を有さず且つその投与量が添付文書どおりに決定されている場合、拮抗薬総投与量は装置の評価と無関係となる。
  - 添付文書に記載された投与量のうち少ない量を選択して拮抗薬を投与した場合、患者に問題が生じる可能性は否定できない。筋弛緩状態及び拮抗薬総投与量を副次的評価項目とするのが良い。
- ・ 麻酔支援装置離脱後の評価を新しく追加した。離脱後に生じる疼痛により、鎮痛の追加投与が必要になる場合があるため、その評価は難しいが、重要な要素となる。特に、レミフェンタニルを高濃度で継続投与した場合、薬剤耐性が生じる可能性があり、鎮痛に使用するオピオイドの使用量が増加し、患者の不利益となることから、評価項目として記載した。筋弛緩薬の拮抗薬投与が不十分な場合、再クラーレ化による呼吸抑制等が生じるため、離脱後においてもその総投与量や再クラーレ化の発生有無も指標になると考え、評価項目として記載している。
  - 覚醒段階に関する議論を考慮すると、拮抗薬に関する項目は副次的評価として使用すべきである。再クラーレ化の機序に関する記載は「再分布により血中に移行する筋弛緩薬によって生じる」と修文する方が良い。



- ・ 離脱後に確認する術中記憶の有無も当該装置の安全性、有効性を評価する上で重要であるため、有害事象ではなく副次的評価項目に追加した。その他に有害事象と考えられる現象は、装置の評価とは関係ない可能性があるが、別項に残している。
  - 治験で認められた有害事象は全て収集するため、考えられる現象は列挙した方がよい。
- ・ 不適切な使用を防ぐ目的で、緊急事態の項目が残されている。装置自体の機能不全も生じうることから、備えるべき安全装置等の評価は必要である。
  - 評価項目とは異なるが、リスクマネジメントの一環として必要と判断し、記載している。
  - 術中刺激に対して想定外の血圧上昇が確認された場合等、臨床使用時における緊急事態への対応手段の有無を評価対象とする必要がある。
  - 本来は非臨床で評価すべき項目と思われる。
  - 非臨床評価部分の作成は来年度の課題である。臨床上も評価は必要との意見があることから、今年度は原案どおりの記載とし、来年度、非臨床評価の討議の際に同時に精査すればよい。
  - 緊急事態に対応する際、当該装置の動作を継続するか、あるいは一旦停止させることのいずれを想定しているのか。
  - 可能な限り動作は継続させたいが、目的に応じて対応は変わるとと思われる。
  - 緊急停止一択ではないと思われるため、「緊急停止させる等の機構」と記載するのがよい。

これらの討議内容を反映させた評価項目案を事務局が作成し、座長の承認を得た後、最終確認を目的として、関係者全員に回覧されることとなった。その際、大幅な修正が必要と思われるコメントが提出されれば、座長と相談後、必要に応じてメール会議又は Web 会議を開催して対応することとし、直接対面形式の会議は今回をもって年度内最終回とすることも合わせて確認された。また、来年度の会議は当該機器の非臨床評価項目案の作成を目的として行うこと、類似機器の存在が判明した場合は対象として取り込み、必要な評価項目について追加検討して、最終的な評価指標案を作成することも確認された。

### 5-3. その他

事務局より、今年度の報告書の作成に関するスケジュールが提示された。また、第 1 回会議において決定した役割分担に基づいた調査研究の結果を取りまとめた原稿を 1 月 6 日までに完成させて事務局に送付するよう各委員に依頼した。各委員の具体的な執筆内容は以下のとおりである。なお、中村委員の担当については、PMDA 関係者と相談の上、決定することとした。

稲田座長：はしがき

古谷委員：クローズドループシステムを用いた装置の非臨床評価に関する留意点

白石委員：クローズドループシステムを用いた類似機器に関する調査と非臨床評価に必要な評価項目の追加検討

重見委員：第 1 回会議の配布資料 6 に基づいた、麻酔支援装置に関する概説

また、事務局から関係者に以下の事項が依頼された。

- ・ これまでの会議で話題提供講演を行った関係者に使用スライドの報告書掲載可否を確認するため、速やかな対応をお願いする。

- ・ 審査 WG の上部組織である合同検討会へ活動状況を報告するためのスライドを事務局が作成し、メールベースでの内容確認を依頼する。なお、当該スライドも報告書に掲載することとする。

以上