

薬生機審発0630第4号
令和3年6月30日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

次世代医療機器評価指標の公表について

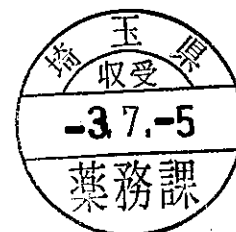
厚生労働省では医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器について、審査時に用いる技術評価指標等をあらかじめ作成し公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図る目的で、検討分野を選定して評価指標を公表してきたところです。

今般、クローズドループ制御システムを有する医療支援装置の評価を行うに当たって必要と考えられる資料、評価のポイント等を別紙のとおり評価指標としてとりまとめましたので、下記に留意の上、製造販売承認申請に際して参考とするよう、貴管内関係業者に対して周知いただきますよう御配慮願います。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、一般社団法人日本医療機器産業連合会会長、一般社団法人米国医療機器・IVD工業会会長及び欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長宛て送付することを申し添えます。

記

1. 評価指標とは、承認申請資料の収集やその審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項（評価項目）を示すものである。評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、技術開発の著しい次世代医療機器を対象として現時点で考えられる評価項目を示したものであり、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得ることに留意すること。



2. 個々の製品の承認申請に当たって必要な資料・データを収集する際は、評価指標に示す事項についてあらかじめ検討するほか、可能な限り早期に独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言を活用することが望ましいこと。

クローズドループ制御システムを有する医療支援装置に関する評価指標

1. はじめに

医療テクノロジーの発展により、生体組織・器官情報等 X 線画像や MR イメージはデジタル化され、中枢神経系、呼吸・循環器系等の生体情報もリアルタイムのデジタル情報として抽出できるようになってきた。整形外科や脳神経外科領域における術中ナビゲーションシステムや、泌尿器科をはじめとした外科系領域において、ロボット支援下手術等の治療技術が広く行われつつある。これまでの医療に関連するデジタルデータの利用は診断等、主として静的な利用であり、外科手術中に時々刻々と変化するデータを基に臨床的意義のある値が算出される等、動的な利用は限られていた。術中ナビゲーションシステムやロボット支援下手術も操作は術者が行うものであり、自動化するまでには至っていない。

麻酔科領域においては、全身麻酔の古典的三要素である健忘、鎮痛、不動について、血圧計、心電図、脳波、筋弛緩薬モニタからのデジタル生体情報をコンピュータ処理し、設定したアルゴリズムに従いアクチュエータであるシリンジポンプを用いて静脈麻酔薬やオピオイド、筋弛緩薬の投与量を制御する麻酔支援装置の開発が行われている。麻酔支援装置による麻酔管理業務の一部自動化は麻酔科医の負担軽減につながり、全身状態を良好に保つための高度な判断や迅速な医療行動に集中することが可能となり、麻酔管理の安全性も向上することが期待される。

クローズドループ制御システムを用いた麻酔支援装置の品質、有効性及び安全性は、医薬品の効果が発揮される体内濃度に達するまでの初期段階、一定の体内濃度を保つ維持段階、体内濃度が低下し医薬品の効果が消失するまでの段階について、それぞれ評価する必要がある。加えて、外乱が加わった場合の対応についても評価する必要がある。このシステムは、新しい静脈麻酔薬や吸入麻酔薬等にも適用可能となることが期待される。

麻酔科領域に限らず、クローズドループ制御システムを有する医療支援装置の開発は進んでおり、既に糖尿病患者におけるインスリンを用いた血糖値管理や、代謝率増加に対応する永久ペースメーカー心拍数調整機能等の一部機能に適用されている。今後、新しい医薬品、より精度の高いモニタリング技術、医薬品相互作用に関する新しいアルゴリズム開発等により、有効性及び安全性が向上したクローズドループ制御システムを有する医療支援装置のさらなる開発が期待される。例えば、人工呼吸管理においては、動脈血酸素飽和度 (SPO₂) や呼気終末二酸化炭素分圧、呼吸メカニクス、呼吸仕事量等のデジタル情報を取り込み、人工呼吸器の調節等への当該システムの利用展開が考えられる。また、血行動態モニタリングを利用した循環管理や輸液管理システムに関する研究も進められている。このようなクローズドループ制御システムを利用した様々な医療支援装置の開発が進むことを考慮し、本評価指標案では、その性能及び安全性を科学的根拠に基づいて適正かつ迅速に評価するための留意事項を取りまとめた。

2. 本評価指標の対象

本評価指標では、クローズドループ制御システムを有する医療支援装置を対象とする。当該装置は、アクチュエータ、操作量、生理状態指標、その測定量を示すモニタの 4 つの要素を有する。

アクチュエータとしては、シリンジポンプ、ペースメーカ、人工呼吸器等が挙げられる。生理状態指標としては、脳波、血圧、血糖値、酸素濃度等が想定される。当該装置では、モニタに示された生理状態指標を定められた目標値に制御・維持するために必要なエネルギー量又は物質質量等が操作量として制御システム固有のアルゴリズムにより決定され、アクチュエータを介して生体に伝達又は供給される。当該医療支援装置を使用することにより、適用患者の生理状態指標を目標とする状態に到達・維持させることが可能となる。

3. 評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発が著しい機器を対象とするものであることを勘案し、現時点で重要と考えられる事項を示したものである。今後の技術革新や知見の集積等を踏まえて改訂されるものであり、承認申請内容に対して拘束力を持つものではない。本評価指標が対象とする装置の評価にあたっては、個別の装置の特性を十分理解した上で、科学的な合理性を背景にして、柔軟に対応する必要がある。本評価指標の他、国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

4. 用語の定義

(1) クローズドループ制御システム

測定量に基づいたフィードバックにより、生理状態指標を目標値に制御するシステム。単一機器として設計される単独型と2つ以上の機器から構成される分散型に大別される。また、機器構成に関わらず、複数の入力及び出力に対応する多入出力型が存在する。

(2) オープンループ制御システム

測定量に基づくフィードバックを用いず、生理状態指標が目標値に到達するための操作量を演算により決定して制御するシステム。

(3) 生理状態指標

制御の対象である生理状態、あるいは患者の状態を反映する量。

(4) アクチュエータ

生理状態指標を制御するために動作させる機器。例えば、シリンジポンプ、ペースメーカ、人工呼吸器等。

(5) 操作量

アクチュエータの出力、すなわち生理状態指標を変動・維持させる量。例えば、薬剤投与量・速度、電気刺激量等。

(6) モニタ

生理状態指標を計測・取得し、必要に応じてその値を表示する装置。

(7) 目標値

目的に応じて制御目標として設定する値、あるいはその範囲。

(8) 測定量

モニタにより数値化された生理状態指標の値。

(9) 外乱

クローズドループ制御システムに影響を与える独立した外的入力。例えば、急激な流量変動、電気信号の乱れ等が挙げられる。

(10) Fallbackモード

障害検出による動作停止時にクローズドループからオープンループに切り替える等、クローズドループ制御が成立しなくなった際、許容不能なリスクが起り得ない状態とするために制御システムが遷移する動作モード。

(11) 応答

制御システムへの入力に対する測定量の変化。

(12) 立ち上がり時間

応答が目標値付近に到達するまでに要する時間。

(参考：制御工学では最終値の10%から90%まで到達するのに要する時間)

(13) 整定時間

応答がほぼ一定値となるまでの時間。

(参考：制御工学では最終値の±数%の範囲に維持されるまでの時間)

(14) 行き過ぎ量

応答がほぼ一定値となるまでに目標値を行き過ぎる量。

(15) 追従誤差

測定量と目標値の誤差。

5. 評価にあたって留意すべき事項

(1) 基本的事項

① 開発の経緯、国内外での使用状況、装置の仕様及び構成、設計開発と装置の原理、性能と効果に関する作用機序、意図する使用方法等を明確に示すこと。

② 装置の設置場所、運用等を踏まえたリスクアセスメントを行い、以下の項目を参考に、適切な留意事項等を設定すること。

(ア) 設置及び使用環境

(イ) 保守点検の必要性とその内容

(ウ) 使用者である医療従事者のトレーニングプログラムの必要性とその内容

なお、対象となる医療支援装置が在宅での使用を想定している場合には、令和2年9月25日付け薬生機審発 0925 第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別紙1「在宅医療機器に関する評価指標」を参照すること。

(2) 非臨床評価に関わる事項

以下に示す各事項等を通して、クローズドループ制御に用いるアルゴリズム、制御性能、インターオペラビリティ等、装置の性能及び安全性の評価を適切に行うこと。

① 性能に関する評価

以下の各事項中、該当する項目について、それぞれ具体的なデータをもって明らかにすること。なお、制御システムの設計及び装置の性能検証にあたっては、臨床で得られた基礎データをもとにしたシミュレーションを利用する場合もあり得る。その場合には、要求する性能及びその妥当性を示すこと。

(ア) 仕様

使用するアルゴリズムの概要に加え、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条件を示すこと。装置によって制御する内容（制御する生理状態指標、操作量、測定量）、操作範囲、リスクコントロールに関する情報を示すこと。なお、機械学習等の技術をアルゴリズムに使用した場合には、令和元年5月23日付け薬生機審発0523第2号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別紙4「人工知能技術を利用した医用画像診断支援システムに関する評価指標」を参照すること。

(イ) 装置の精度

装置が規定された精度を有することを示すこと。必要に応じて、想定される使用時間、サンプリング周期、測定量等、解析に必要となる情報を記録し、確認できる機能を有すること。

(ウ) 制御性能

制御性能については、クローズドループ制御システムの設計コンセプトに基づいた評価を行うとともに、その妥当性を示すこと。

例えば、操作量、測定量、個人差に起因した患者の状態等のワーストケースを考慮し、クローズドループ制御システムの精度、応答特性（立ち上がり時間、整定時間、行き過ぎ量、維持時の変動及び追従誤差等）及び制御限界の評価を行う。特に、制御性能に影響を与え得る応答の時間遅れ（モニタの時間遅れ、投与した薬剤等に対する反応遅れ）及びヒステリシス（測定量の上昇時と下降時の特性の差等）に留意する。

接続形態によっては、フィードバックの指標となる測定量が外乱により影響を受け、生理状態指標が変動する可能性がある。このような外乱に対しても臨床使用時に要求される性能が維持されるよう予め許容される適用範囲を示すこと。予め許容可能な適用範囲を示すことが困難な場合には、外乱によって生じ得るリスクを許容可能なレベルまで減少・管理させるための対策手段を示すこと。

(エ) 多入出力制御システムとしての並立性及び干渉

複数の生理状態指標を制御するシステムの場合には、多入出力制御システムとしての並立性及び操作量や生理状態指標の干渉について検討すること。

② 安全性・品質に関する評価

次の設計管理に該当する事項を必要に応じて適用すること。

(ア) 一般的要求事項

- ・電気的安全性及び電磁両立性

- ・機械的安全性
- ・生物学的安全性
- ・品質マネジメント
- ・リスクマネジメント
- ・ユーザビリティ
- ・ソフトウェアの安全性

(イ) インターオペラビリティ

対象となる医療支援装置は複数の機器を接続して利用する分散型クローズドループ制御システムであることが多い。また、単独の装置となる場合でも、内部的には生理状態指標を異なる信号形式に変更してアクチュエータを操作することになる。そのため、複数機器の相互接続に対する保証、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に問題がないことを示すこと。

(ウ) サイバーセキュリティ

医療支援装置の特性に応じて、要求されるサイバーセキュリティレベルを明確化し、最新のサイバーセキュリティ規制に応じた適切な対策が講じられていること。また、使用者に必要な教育が実施されること。

(エ) 文書化

ユーザ向け文書（装置の作用機序、操作及び保守マニュアル等）が整備されていること。

(オ) クローズドループ制御システム固有のリスクマネジメント

リスクマネジメントにおいては、正常時と単一障害時に患者に危害が生じないための手段を講じておくことが求められる。例えば、単一障害時に許容不能なリスクが起り得る場合には、Fallbackモードに入ると同時に、当該モード状態であることを使用者に知らせる機能を有すること。また、クローズドループ制御システムが動作しなくても、手動で対処できる仕様になっていること。Fallbackモード時や非常停止後に、適切な対処を行わずに再起動した場合の危険性等が考慮された復旧方法が明示されていること。

データの送受信を行う際には、送受信時に停電や外乱に起因したデータ書き込みエラー等による不慮のデータ欠損が起り得ると考えられる。データ欠損の種類やそのタイミングによっては制御システムに多大な影響を及ぼしかねない可能性も十分に考慮した上で、その対応策を示すこと。

③ *in vivo* 評価（動物試験）

動物試験による評価を実施する必要性について考察すること。動物試験を行う必要性が認められた場合には、下記の事項に留意して適切な評価を行う。

(ア) 試験動物

- ・動物の種類と人への外挿性（解剖学的、生理学的特徴等）
- ・動物への試験操作と臨床における操作との比較考察

(イ) 試験プロトコール

- ・ 評価項目、評価基準、評価方法、評価期間及び評価者
- ・ 計測データ（生理学的、機械的及び電気的データ等）
- ・ 例数の設定とその妥当性

(ウ) 評価にあたって考慮すべき点

- ・ 生理状態指標の制御状態及びその妥当性
- ・ 治療状況（疾患治療を目的とした場合の達成度等）
- ・ 装置の性能に係る設計仕様の満足度
- ・ 生体に対する有害事象の程度及び頻度
- ・ 動物試験で確認する項目に関わる装置の不具合

(3) 臨床評価に関わる事項

① 治験の要否

対象となる医療支援装置の使用目的、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試験成績に関する資料の提出が必要である。但し、当該支援装置の臨床的な有効性及び安全性が性能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評価できる場合には臨床試験（治験）の実施を省略できる可能性がある。治験は、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 17 年 3 月 23 日厚生労働省令第 36 号：医療機器 GCP 省令）を遵守して行う。

② 試験デザイン

試験デザインは、治験対象となる医療支援装置の臨床的位置づけ、非臨床試験の成績及び試験の目的を踏まえて、適切に計画される必要がある。基本的には、既存治療等を対照としたランダム化比較試験が望ましいと思われるが、妥当なヒストリカルコントロールが既に存在する場合は、それとの比較が受け入れられる可能性がある。その際は、患者背景、時代背景その他を踏まえて、本邦での有効性及び安全性を評価するにあたって、比較が適切であるか判断できる必要があり、試験開始までに当該データを踏まえて試験の達成基準を適切に設定しておくことが必要である。

評価項目によっては、術者の習熟度、技量等が大きく影響することが考えられる。個々の術者の習熟度のばらつき等による装置の評価への影響を防ぐため、推奨される手術手技を明示し、特殊な手技の場合には一定のトレーニングを経た術者により治験を行う等の配慮が必要であることにも留意すること。

③ 症例数

臨床試験の目的や主要評価項目等を踏まえ、科学的根拠に基づき、当該医療支援装置の有効性及び安全性の評価に適切な症例数とする。希少疾病用医療機器等、適応疾患の症例自体が少ない等の事情がある場合には、事情を勘案して妥当な治験計画を立て、評価可能で実施可能な症例数を検討すること。なお、比較対照をおく場合にあたっては、統計学的な根拠を基に症例数を設定する必要があることに留意すること。また、信頼できる海外データを承認申請の添付資料として

使用できることがあるが、そのみで臨床評価を行うことができるかどうかについては十分に検討すること。これらを踏まえた症例数設定にあたっては、臨床試験に精通した統計学の専門家による評価を受けることが望ましい。

④ 評価期間

適応疾患、治療を受けた時期の疾患進行度や特徴等に応じて適切な時期に評価を行うこと。

⑤ 具体例

クローズドループ制御システムを利用した医療支援装置の場合、その適応疾患や目的に応じて選択した生理状態指標及び目標値の妥当性並びにその制御結果を踏まえた評価が求められる。本評価指標案では、麻酔支援装置を取り上げ、その臨床評価における留意点を整理し参考事例として別添に取りまとめた。

クローズドループ制御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

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の賦活化や炎症反応が惹起される。過剰な防御反応は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医薬品が必要である。

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要素を異なった医薬品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、現在開発中である「これら3種類の医薬品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した機器」を「モデル装置」として検討しているが、それ以外の機器の評価も念頭に置いている。モデル装置は、バイスペクトラルインデックス (Bispectral Index: BIS) 値を利用した健忘の評価、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・維持するための医薬品量を自動的に算出し、適宜投与するシステムである。

クローズドループ制御システムを利用した医療機器により医薬品を投与する場合には、期待される機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果を維持する段階、血中の医薬品が期待される機能を消失するまでの覚醒段階の、どの時点を対象とした医療機器であるかにより、その対象期間における有効性及び安全性評価が必要となる。すなわち、導入段階、維持段階及び覚醒段階における有効性及び安全性をその目的に応じて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有効性及び安全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可能性もある。

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。麻酔支援装置の複雑な評価において、以下の様々な可能性を考慮した上で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。

(1) 麻酔支援装置の特性とそれに応じた評価

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、医薬品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医薬品量を適宜変化させながら投与する。当該モデル装置においては、クローズドループ制御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医薬品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、モデル装置に示される医薬品推奨投与量に従って麻酔科医が医薬品を投与する場合から、装置が自動的に医薬品投与を実施し、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。このような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。また、麻酔支援装置の管理が不適切であると判断され手動制御に切り替えた時間帯がある場合においても、麻酔支援装置の有効性・安全性評価を適切に行うための評価手順の設定が必要である。

同じ適応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。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状況において、その全体的な有効性及び安全性評価に必要な項目は、その用途及び目的に応じて異なる。当該医薬品の有効性及び安全性評価における主要評価項目を改めて評価する必要性については、事前に医薬品医療機器総合機構との合意を得ることが望ましい。

例えば、対象となる麻酔支援装置の目的が不十分な健忘・鎮痛・不動を防ぐことであれば、これらの要素毎の評価指標を規定し、規定を満たさなかった頻度や時間を適宜選択して主要評価項目を設定することが適切となる可能性がある（例：健忘が不足・鎮痛が不足・不動（筋弛緩）が不足、のいずれかであった頻度もしくは時間）。また、過度な麻酔を防ぐことが目的であれば、覚醒に要する時間等も評価指標の一つとして、主要評価項目（co-primary endpoint）に設定することを検討すべきである。近年、がん領域等に使用する医薬品については、有効性及び安全性評価における主要評価項目を3個以上設定する試験も存在するが、有効性を判断する上で必要なそれらの組み合わせの範囲は、より複雑化する。

(2) 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、いかに代表性を有し、かつ目的とした評価を可能とする病態及び重症度を選定するかが重要となる。

(3) 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、適用し得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。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。手術時間が非常に短い、あるいはかなりのばらつきがある術式を選定した場合、評価が困難になる可能性もあるため注意を要する。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、かつ事前に医薬品医療機器総合機構との合意を得ることが望ましい。

(4) 当該装置の使用に関する理解及びトレーニングの必要性

当該装置の使用により、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、装置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。

(5) 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、医薬品の自動投与により、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。

以下に示した評価項目は、現時点で考えられる候補を列挙している。対象となる麻酔支援装置の目的に応じて、評価段階及び項目を適切に選択し、必要に応じて組み合わせて主要評価項目とその判断基準を設定すべきである。試験において主要評価項目とする必要がないと判断された候補においても副次的項目として評価する必要性があり得る。

3. 導入段階

(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、不動化する必要がある。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。全身麻酔では、麻酔科医が知識と経験に基づいて、各種医薬品を慎重且つ迅速に投与し、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が導入段階終了後に行われるが、本評価指標案においては、その手技は導入段階との一連行為として取り扱い、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。

(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の候補を以下に示す。なお、過去に承認された麻酔導入薬の事例では、「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導入状態が評価されている。

① 主要評価項目候補

(ア) 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健忘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方法があるが、ノイズ等により BIS 値を健忘の管理に用いることができない場合の代替評価方法を予め準備する。

(イ) 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、声帯の固定等) 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ことが可能である。

(ウ) 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、麻酔に用いる医薬品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、投与された医薬品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

(ア) 使用医薬品による有害事象の有無

導入段階で使用する医薬品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を、評価項目に含めることが望ましい。

(イ) 最大投与速度及び総投与量

導入段階において、添付文書に準じて医薬品を投与しても、BIS 値等の指標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医薬品の最大投与速度及び総投与量について評価することが必要である。

4. 維持段階

(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、健忘、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、主に BIS 値やその他の処理脳波を代替指標として用いるが、電気メス使用時等の理由で BIS 値等を測定できない場合には、血圧上昇や心拍数増加等の自律神経系反応や身体反応の抑制等を更なる代替指標として評価する。筋弛緩状態は、筋弛緩モニタを用いて評価する。

(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 主要評価項目候補

(ア) と (イ) の両者を評価すべき場合には、これらすべての基準を満たす時間の割合、あるいはいずれかを満たさなかった時間や頻度を主要評価項目とすることが望ましい。

(ア) 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。BIS 値を利用できない場合のために、血圧上昇や心拍数増加等の自律神経系反応や身体反応の抑制等も指標として評価する。

(イ) 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 ウォッチ®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 カウントが 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

(ア) 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医薬品の最大投与速度及び総投与量に関する評価が必要となる可能性がある。

(イ) 血圧及び心拍数

維持段階における鎮痛・健忘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

(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、各医薬品は代謝・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、医薬品の 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加する。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可能性がある。

(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 主要評価項目候補

(ア) 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等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

(ア) 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 カウンター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ことが可能である。

(イ) 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可能性がある。

6. 麻酔支援装置離脱後

(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、残存したロクロニウムにより呼吸抑制をきたす危険性がある(再クラーレ化)。残存ロクロニウム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必要となる可能性がある。

(2) 評価項目

① 主要評価項目候補

(ア) 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

(ア) 術中の患者の記憶の有無

0.1～0.2%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。

(イ) 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

(1) 装置の不具合及び有害事象の発生頻度

麻酔支援装置の術中・術後の有害事象の評価が重要となるため、因果関係にかかわらず、それらの情報を収集すること。また、有害事象が装置、医薬品、手技等のいずれに起因するかを考察し、装置の不具合の場合には、入力系、制御系及び出力系等を解析してその原因を明らかにする

こと。

(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、当該装置の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。