

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B125）

別紙 1

評価委員 主担当： 伊藤（澄）
副担当： 田島 副担当： 飛田 技術専門委員： ー

先進医療の名称	人工呼吸管理を要するARDS患者に対するセボフルラン鎮静療法
申請医療機関	神戸大学医学部附属病院
医療技術の概要	人工呼吸器管理下の ARDS 患者では、一回換気量を制御した肺保護換気の維持が推奨されているが、実臨床では、努力呼吸が継続して、肺保護換気ができない患者が存在する。鎮静薬としては、通常はプロポフォールが使用されているが、その最大投与量である 3mg/kg/hr を投与しても有害と考えられる吸気努力を生じ、肺保護換気を行うことができない患者が存在する。本試験では、探索的介入研究により、プロポフォール鎮静（最大 3mg/kg/hr）下で人工呼吸管理中の ARDS 患者が、過度な吸気努力により、一回換気量が 10ml/kg（予測体重）以上を呈する場合に、簡易気化器アナコンダ S を用いて鎮静剤をセボフルランに変更することで、開始 6 時間の時点で一回換気量が低下するかを検討する。同時に、呼吸メカニクス、酸素化能、肺泡及び全身の炎症作用と肺泡細胞の障害への影響、ならびにセボフルランによる鎮静方法の安全性を評価する。 ○主要評価項目： 一回換気量（mL/kg（予測体重））のセボフルラン投与 6 時間後とベースライン（セボフルラン変更直前）の変化量（一回換気量は 1 時間あたりの平均で測定する。） ○副次評価項目： ・有効性評価項目 (1)呼吸メカニクスの経時的変化 ①各時点の一回換気量（一回換気量は 1 時間あたりの平均で測定する。） ②経肺圧 ③プラトー圧 ④airway occlusion pressure ⑤pressure-time products ⑥動脈血酸素分圧/吸入酸素濃度比（PaO₂/FI_{O2}） ⑦静的コンプライアンス（一回換気量/（プラトー圧－PEEP）

	⑧動的コンプライアンス（一回換気量/（最高気道内圧－PEEP） ⑨気道抵抗（最高気道内圧－プラトー圧）/吸気流速）、 ⑩電気インピーダンス・トモグラフィによる肺過膨張、肺虚脱の評価 (2) 抗炎症作用を表す値の変化 ①血液中白血球数、分画 ②血清 C 反応タンパク、 ③血清サイトカイン、 ④血清 RAGE（Soluble receptor for advanced glycation end products） ⑤喀痰中好中球数、マクロファージ数、 ⑥喀痰中サイトカイン、 ⑦喀痰中 RAGE ・ 安全性評価項目 ①鎮静度；RASS（Richmond Agitation-Sedation Scale）の点数（セボフルラン開始前、セボフルラン開始後 6 時間後、24 時間後、48 時間後；中止した症例では中止前までの各ポイントと中止時）、 ②鎮痛；C-POT（Critical-Care Pain Observation Tool）の点数（セボフルラン開始前、セボフルラン開始後 6 時間後、24 時間後、48 時間後；中止した症例では中止前までの各ポイントと中止時）、 ③せん妄；ICDSC（Intensive Care Delirium Screening Check list）の有無、 ④平均血圧・脈拍 ⑤悪性高熱の発生の有無、 ⑥薬剤投与量、 ⑦セボフルラン投与時の呼気 CO₂ 圧 ⑧新たな疾病等の発生、 ⑨不具合の発生、 ⑩デクスメトミジン、ハロペリドール、非定型抗精神病薬および鎮静作用を有する薬剤投与の投与量 ○ 予定試験期間： 先進医療告示日～2026 年 3 月 31 日 （登録期間：2 年、解析期間：観察期間終了後 1 年） ○ 目標症例数： 25 例
--	--

【実施体制の評価】 評価者： 伊藤（澄）

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 人工呼吸器管理下にある ARDS 患者の一回換気量制御のために、人工麻酔薬投与用人工鼻を用いてセボフルランを鎮静目的（適応外）で使用し、主として一回換気量の変化量を指標として実施される臨床薬理試験であるが、麻酔科医による管理下で適切に管理されると判断した。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者： 田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適	・ 不適
5. 補償内容	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 同意に係る手続き及び説明文書中の疑問点について事前照会を行ったところ、何れも手続き及び文書の修正がなされて問題が解消したため、適と評価しました。 補償内容に関する疑問点も、事前照会及び説明文書の修正により解消されたため、適と評価しました。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 飛田

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	☒ 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 適	・ 不適

15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	☒ 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 有効性及び安全性の評価方法、解析方法、症例数の設定根拠に関して、一部、不明瞭な点がありましたが、照会事項でのやり取りで適切に修正されたことから、いずれも適といたしました。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	25 例	予定試験期間	先進医療告示日 ～2026 年 3 月 31 日 (登録期間: 2 年、解析期間: 観察期間終了後 1 年)	
実施条件:				
コメント欄 (不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。) (修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。) アナコンダ S (吸入麻酔薬投与用人工鼻) は 24 時間毎に交換する必要があり、試験時間は 48 時間と設定されていること、症例数 25 の単群試験であることから、臨床的有用性の評価は難しいことが憂慮されるが、妥当な探索的試験と判断した。				

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：人工呼吸管理を要する ARDS 患者に対するセボフルラン鎮静療法

2022 年 3 月 31 日

所属・氏名：神戸大学医学部附属病院 麻酔科 溝渕 知司

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 研究計画書「12.2 目標症例数と設定根拠」

主要評価項目である「一回換気量のセボフルラン投与 6 時間後とベースラインの変化の平均値」の臨床的有意な一回換気量の変化を 2ml/kg と仮定した根拠について、また、標準偏差を 3ml/kg、脱落率を 16%とした根拠について説明してください。

【回答】

これらの設定の根拠については、一回換気量の低下を目指すことの有効性が示された後も、一回換気量低下を確実に達成する事が困難であり、様々な介入によっても一回換気量の低下が多くても 2ml/kg であることが、Crit Care Med. 2014 Oct;42(10):2278-89. の図3に示されています。また、これらの介入の施行によって予後転帰の改善効果があることが認められています。

従って、ある介入において 2ml/kg の一回換気量を減らすことができるのであれば、他の介入と同等あるいはそれ以上の一回換気量の低下が期待できることとなり、臨床的にも有意と考えられます。

上記より、本研究では臨床的有意な一回換気量の変化を 2ml/kg としました。

また、現在投稿中のARDS患者を対象とした多施設研究において、高一回換気量のARDS患者における一回換気量の標準偏差が 3ml/kg であったことから、本研究においても標準偏差を 3ml/kg と設定しております。なお、全ARDS患者における一回換気量の標準偏差は 2, 2ml/kg でした。

一方で、同様の患者を対象とした本研究と同一の介入に関する研究が存在せず、脱落率に関する明確な根拠はありませんが、臨床における経験上、単一の製剤での鎮静が困難になるケースは、7-8 名に一名程度ですので、これを元に本研究では脱落率を 16% (約 6 名強あたり 1 名) と設定しております。

2. 研究計画書「12.5.2.3 副次解析」

共分散分析と反復測定分散分析での解析が記載されていますが、本試験ではセボフルラン単群試験であることから実際に実施できるのは後者のみではないでしょうか。

なお、反復測定分散分析を実施する計画であるのであれば、一回換気量を評価する測定時点を明確に設定しておく必要がありますので、一回換気量に係る副次的解析については再考してください。

【回答】

重要なお指摘を頂きありがとうございます。共分散分析につきましてご指摘の通り誤記でしたので、記載を削除いたしました。また一回換気量を評価する測定時点につきましては、研究計画書 6.2 副次評価項

目の記載を「各時点の一回換気量」→「セボフルラン投与 24 時間、48 時間時点の一回換気量」と変更するとともに、12.5.2.3 一回換気量に係る副次解析の記載を「一回換気量の経時推移について有意水準 5%で反復測定分散分析を実施する。」→「一回換気量の経時推移(プロポフォール投与時点、セボフルラン投与 6 時間、24 時間、48 時間後)について有意水準 5%で反復測定分散分析を実施する。」と変更し、測定時点を明記いたしました。

3. 研究計画書「12.5.3.2 安全性の解析」

プロポフォール投与時とセボフルラン投与時の安全性の比較が計画されていますが、プロポフォール投与時の有害事象の収集方法について、どの時点からセボフルランに切り換えるまでの期間で収集する予定であるのか、また、タイミングによっては同意取得前や登録前に発現していた事象の取扱いや記録はどのように行う予定であるのかを説明してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。プロポフォールについては、選択基準 3「ARDS 発症後、48 時間以上経過し、1 週間未満の患者」に鑑みて、セボフルラン投与開始後と比べ、全身状態の変化が最も少ないと考えられる「セボフルランへの切り替え時点から遡って 48 時間以内」に発生したプロポフォールの副作用について、カルテ情報から収集することと致します。この表記を研究計画書に適宜追加致しました。この場合、同意取得前のデータを取得する可能性があります。ARDS 発症後は全例 ICU に収容され、診療に係る詳細なカルテ記録が存在することから、情報の取得には問題ないと考えております。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：人工呼吸管理を要する ARDS 患者に対するセボフルラン鎮静療法

2022 年 3 月 31 日

所属・氏名：神戸大学医学部附属病院 麻酔科 溝渕 知司

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. アナコンダ S の添付文書をみると、【禁忌・禁止】の＜使用方法＞に本品は 24 時間を超えて使用しないこととされています。本試験は 48 時間の試験だと理解していますが、先進医療実施届出書の様式 7-1 をみると、アナコンダ S が 1 個分しか計上されていないように見えます。この点について不整合はないのでしょうか。

【回答】

ご指摘頂きました通り、アナコンダ S は 24 時間を超えて使用しない事となっており、本研究の実施中においても 24 時間毎に交換する事を前提としております。様式第 7-2 号において、この点を踏まえ、アナコンダ S については、2 個分の料金 (35,950 円) を計上しておりました。一方、様式第 6 号別紙の入院日毎の積算においては、24 時間毎に 1 個ずつ、計 2 個を使用する旨 (17,975 円×2) 計上しておりますため、ご指摘の状況と齟齬はございませんが、様式第 7-2 号においても、このことが分かり易い様に、表記を「単回使用×2」と改めました。ご指摘誠にありがとうございました。

2. 一回換気量が 10ml/kg 以上になると、ARDS 患者の負担が増えるため、肺保護換気を行うことが目的とのことですが、48 時間だけ 1 回換気量を 10ml/kg 以下にすることによって得られる臨床的利益が明らかであるのなら、根拠をお示し下さい。

また、同様に 48 時間で十分とする根拠を教えてください。(セボフルラン投与群はプロポフォール投与群より肺水腫が少ない、炎症反応が抑制された、一回換気量が低い方が肺の炎症が少ない、死亡率には差がないといったことを示す比較的古い(20 年前の)論文が添付されていますが、いずれの論文も 48 時間で十分であるようには読めないと考えます。48 時間のコントロールで Barotrauma や肺の炎症が軽減されて、生存率が改善すると言い切れるのかよくわかりません。特に単群ですから、一回換気量のコントロールがよかったことの臨床的意味付けができないと、麻酔をかけて、呼吸のコントロールができたというだけの意味にしか主要評価項目がなっていないようにも見えます。)

【回答】

重要な論点につきご照会頂きありがとうございます。本研究が対象とする ARDS 患者では、治療初期の 48 時間に筋弛緩薬を使用することで、自発呼吸を制御し一回換気量を低下させることにより、90 日死亡率が低下することが示されています(N Engl J Med. 2010 Sep 16;363(12):1107-16.)。

従って、48 時間であっても、一回換気量を制御することができれば、予後改善効果が期待できると考えられます。なお、48 時間以上の筋弛緩投与は、筋萎縮の可能性が高く、現在は推奨されておりません。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：人工呼吸管理を要する ARDS 患者に対するセボフルラン鎮静療法

2022 年 4 月 5 日

所属・氏名：神戸大学医学部附属病院 麻酔科 溝渕 知司

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

- | |
|---|
| 1. プロトコル上、説明と同意について、代諾者が病院に来院できない状況であれば、リモート面会の形式で文書を提示しながら十分な説明を行うこととされていますが、その場合の本人確認、文書提示及び同意書に署名を得る方法を、具体的に説明して下さい。 |
|---|

【回答】

重要なお指摘を頂きありがとうございます。ご指摘に基づき、研究グループ内で再度検討を加えましたところ、生命にかかわる可能性のある重篤な状況である ARDS を発症してからプロトコル上患者が登録可能となる期限内に、代諾者のいずれとも対面できない状況は極めて少ないと考えられ、またリモート面会による同意プロセスは煩雑となることが予測されましたので、本研究ではそのような状況下でのリモート面会による同意取得は行わないこととし、研究計画書の 18.3 項、及び同意説明文書の 3 項からリモート同意取得に関する記載を削除いたしました。

- | |
|--|
| 2. 説明文書中、「3. 臨床研究への参加について」の、●自由意思による臨床研究への参加、不参加のタイトル下に記載されている代諾者については、「患者さんご本人の配偶者、父母、……、後見人、代理人と定義します。」と記載されている一方、「6. この臨床研究の方法（治療内容）について」の、●参加基準のタイトル下に記載されている参加を希望する者については、「代諾者となりうる者の中から、最も研究対象者自身の利益を代弁できると判断できる者」と記載され、代諾者について二通りの異なる説明がなされています。両者は同一でないと患者さんが混乱しますので、説明を統一して下さい。 |
|--|

【回答】

ご指摘頂きありがとうございます。代諾者の定義について、研究計画書の 18.3 項、及び同意説明文書の 3 項、6 項の記載を「患者さんご本人の配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族、またはそれら近親者に準ずるもの、後見人、代理人のうち、最も研究対象者自身の利益を代弁できると判断できる者」へ統一しました。

3. 説明文書中、試験薬の服用方法の説明で「セボフルランの投与はプロポフォール同様にポンプを使用して持続投与します。」と記載されていますが、プロポフォールも静脈投与でなく吸入投与されるのでしょうか。

【回答】

ご指摘の様に、説明が不十分でしたので、同意説明文書 6 項の3)の記載を「プロポフォールが静脈内投与で用いられる一方、セボフルランは液体状の薬液で、セボフルランを気化して投与するアナコンダ S[®]という機器を用いて人工呼吸器から投与します。人工呼吸器装着時には気道の乾燥をふせぐために呼吸器回路の中に、加湿作用のある人工鼻を組み込んでいますが、アナコンダはセボフルラン気化器としての作用のほか、人工鼻としての加湿作用もあります。よってセボフルラン投与時には人工鼻をアナコンダに変更することになります。セボフルランの投与は持続注入ポンプを使用してアナコンダに注入し、アナコンダで気化させた気体状のセボフルランがチューブを介して患者さんの気管内に持続投与されます。」に変更し、プロポフォールは静脈内投与であることも併せて記載致しました。

4. 説明文書のスケジュール表に記載されている「※」は何を意味するのでしょうか。説明を加えて下さい。

【回答】

ご指摘頂きありがとうございます。スケジュール表内「適格性確認及び登録」に付与された「※」は誤記でしたので、削除させて頂きました。プロポフォール及びセボフルラン項目中の「※」は「開始時刻」「終了時刻」を各時点で取得する事が明確となる様、表中に明記致しました。

5. 説明文書中、予想される不利益について、「アナコンダ S[®]の使用の不利益は人工鼻の使用の不利益と同様ですので、アナコンダ S[®]の使用のために人工鼻と交換しても、不利益は増加しません。」と記載されていますが、人工鼻がどのようなものか、また、本臨床研究とどのように関わるかについて説明が無いと意味不明です。説明を加えて下さい。

【回答】

ご指摘頂きありがとうございます。まず、人工鼻の説明として3)試験薬の服用方法のところで、「人工呼吸器装着時には気道の乾燥をふせぐために呼吸器回路の中に、加湿作用のある人工鼻を組み込んでいますが、アナコンダはセボフルラン気化器としての作用のほか、人工鼻としての加湿作用もあります。よってセボフルラン投与時には人工鼻をアナコンダに変更することになります。」という説明を加えました。また、本臨床研究とどのように関わるかについては、10.の不利益の部分に、「アナコンダ S[®]の使用のために人工鼻と交換することについて、人工鼻またはアナコンダを装着する部分は、吸気と呼気が行き来する部分ですが、両器具の容量はほぼ同等で(人工鼻 45ml、アナコンダ 50ml)呼吸への影響の差はなく、不利益は増加しません。」と記載を加えました。

6. 説明文書中の補償に関する説明と、先進医療実施届出書及び「本臨床研究における健康被害への補償について」と題する添付書面の内容が食い違っています。前者では過失責任が前提で補償金無しとなっている一方、後者では無過失責任が前提で補償金、医療費及び医療手当の総てが有りとなっています。内容を統一して下さい。

【回答】

事前のチェックが不十分で大変申し訳ございません。ご指摘の通り、先進医療実施届出書及び研究計画書内の記載が正しく、同意説明文書中の記載が誤っておりました。よって同意説明文書内「11.この臨床研究中に、患者さんご本人の健康に被害が生じた場合について」の記載につき、「本臨床研究による健康被害に対して行われた治療に対する費用は、研究実施者側の過失により生じた損害に対する賠償金、死亡・後遺障害に対する補償金および健康被害に対して行われた治療に対する医療費・医療手当として支払われます。」と改め、研究計画書及び先進医療実施届出書の記載と統一しました。

以上

評価者 構成員：横井 香平 先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	人工呼吸管理を要する ARDS 患者に対するセボフルラン鎮静療法
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現 時 点 で の 普 及 性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 セボフルランの 48 時間以上の長期継続投与の安全性と有効性も 検討する必要がある。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント: 重症 ARDS 患者における人工呼吸器管理において、高一回換気量はそ の臨床予後を悪化させることが知られている。現在鎮静剤として使用さ れているプロポフォールにはそのような呼吸努力を抑制する効果はな く、必要な場合には短期間筋弛緩剤が併用されている。上記の状態に おいて、軽度の筋弛緩作用と気管支拡張作用を有する吸入麻酔薬で あるセボフルランを使用することで一回換気量の制御が可能であれ ば、これら患者の予後を改善することが期待される。

先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：人工呼吸管理を要する ARDS 患者に対するセボフルラン鎮静療法

令和 4 年 4 月 1 日

所属・氏名：神戸大学医学部附属病院 麻酔科 溝渕 知司

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. この臨床研究の対象となる患者さんの病状と治療について、「ARDS では、一回換気量が 10ml/Kg を超えるような大きな呼吸をしていると肺障害が増悪することが知られています。」と、試験実施計画書および同意・説明文書にご記載いただいております。
- ① その場合の増悪の程度や頻度を示すことは可能でしょうか。
 - ② また、セボフルラン投与により低換気状態が得られる確率や ARDS の増悪を免れる頻度を、これまでの報告から予測値を示すことは可能でしょうか。

【回答】

重要なお照会を頂きありがとうございます。本件については、ARDS においてセボフルランを直接使用し、一回換気量を体系的に検討した論文は私共が検索した限り見当たりませんでした。例えば、参考文献 10 に示されております様に、重症 ARDS 患者の人工呼吸器管理について、低一回換気量の予後改善効果を検証した無作為化比較臨床試験では、一回換気量約 10ml/kg の高一回換気量群 45 例と、5～8mg/kg の低一回換気量群 50 例を比較したところ、ICU 在室中死亡率、入院中死亡率が共に前者では 53～55% でしたが、後者では 32～34% と有意に改善したとの報告があります。このことを、試験実施計画書の 2.1 項及び、同意説明文書 4 項に追加記載させて頂きました。

以上

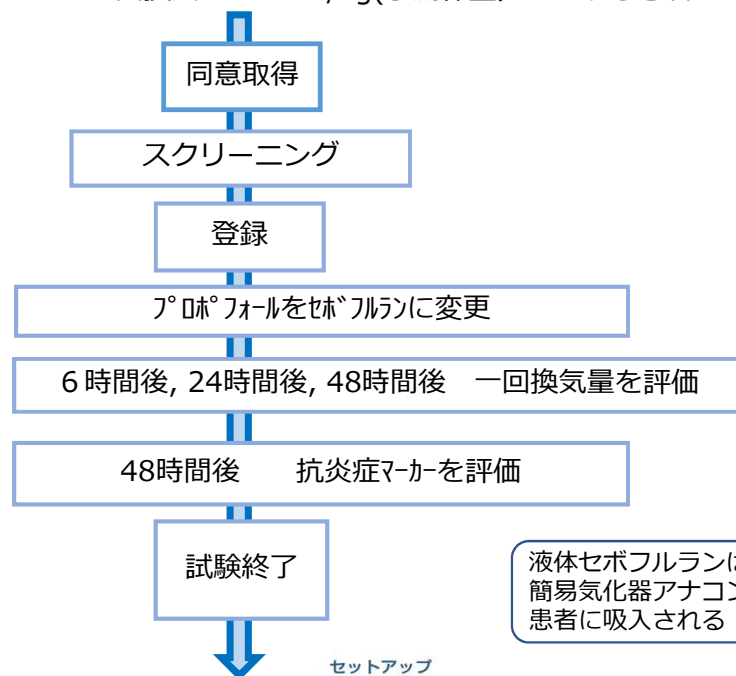
先進医療の内容 （概要）

先進医療の名称：人工呼吸管理を要する ARDS 患者に対するセボフルラン鎮静療法
適応症：努力呼吸が継続し、通常の鎮静療法で肺保護換気が不可能な ARDS
内容： （先進性） 人工呼吸器管理下の ARDS 患者では、一回換気量を制御した肺保護換気の維持が推奨されているが、実臨床では、努力呼吸が継続して、肺保護換気ができない患者が存在する。鎮静薬としては、通常はプロポフォールが使用されているが、その最大投与量である 3mg/kg/hr を投与しても有害と考えられる吸気努力を生じ、肺保護換気を行うことができない患者が存在する。セボフルランは、全身麻酔に鎮静薬として使用される吸入麻酔薬で、呼吸に対して抑制的な作用をもち、軽度の筋弛緩作用を有するため、プロポフォールを投与する治療を行っても一回換気量を十分に低く管理することができない患者にセボフルランを使用することで、一回換気量の制御が可能になるという期待がある。セボフルランは手術室での全身麻酔にのみ使用可能であったが、昨今、簡易気化器アナコンダ S™ の登場により、これを ICU の人工呼吸器に装着してセボフルランなどの吸入麻酔薬を使用することが可能となった。そこで、ARDS で過剰な努力呼吸を呈する患者に、アナコンダ S を使用してセボフルランを投与することで、一回換気量の制御が可能になると考える。これまでに、鎮静剤が人工呼吸器使用中の ARDS 患者の呼吸メカニクスに与える影響について、セボフルランとプロポフォールを比較した臨床試験はないが、本技術は従来の標準的治療法であるプロポフォールによる鎮静で制御不能かつ代替療法がなかった症例に新たに肺障害の低減が期待されるため、本技術の先進性は高い。 （概要） プロポフォール鎮静（最大 3mg/kg/hr）下で人工呼吸管理中の ARDS 患者が、過度な吸気努力により、一回換気量が 10ml/kg（予測体重）以上を呈する場合に、鎮静剤をセボフルランに変更することで、開始 6 時間の時点で一回換気量が低下するかを検討する。同時に、呼吸メカニクス、酸素化能、肺泡及び全身の炎症作用と肺泡細胞の障害への影響、ならびにセボフルランによる鎮静方法の安全性を評価する。セボフルラン投与のために人工鼻をアナコンダ S に変更し、呼吸メカニクスの測定のために人工呼吸器をハミルトン 5 に変更し、食道内圧計が付与された胃管チューブを使用する。いずれの処置も本 ICU において重症呼吸不全患者に対して日常的に行われている処置であり、医療従事者はトレーニング済みである。 （効果） セボフルラン鎮静により努力呼吸が制御され、プロポフォール鎮静では肺保護換気が不可能であった患者で、努力呼吸の制御により一回換気量の減少が得られ、肺保護換気ができるようになれば、患者予後の改善が期待できる。 （先進医療にかかる費用） 本技術に係る総費用は 846,230 円である。先進医療に係る費用は 81,990 円で、このうち全額が研究者負担（病院から支給される研究奨励費）となるため、患者負担額は保険外併用療養費分に係る一部負担金 229,272 円である。企業等からの資金提供や薬剤提供はない。

<技術の概要図>

【研究の流れ】

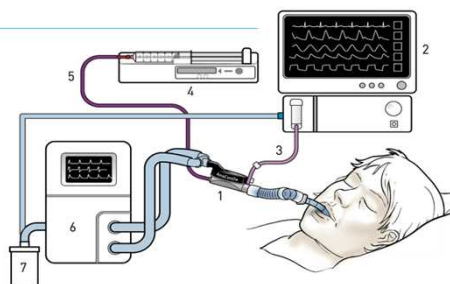
- ・ICU入室患者
- ・ARDSで $\text{P}^{\circ}\text{O}_2$ フォール鎮静下人工呼吸中
- ・過度の吸気努力のため $\text{P}^{\circ}\text{O}_2$ フォール最大量を投与しても一回換気量 $> 10\text{ml/kg}$ (予測体重)を呈する患者



液体セボフルランは、人工呼吸器に装着した簡易気化器アナコンダにより気化し、患者に吸入される

セットアップ

- 1 アナコンダ
- 2 ガスモニター
- 3 ガス・サンプリングライン
- 4 シリンジポンプ
- 5 薬液供給ライン
- 6 人工呼吸器
- 7 麻酔ガス排気フィルター



対象： 発症48時間以上 1週間未満の成人ARDS患者で、ICUにおいて $\text{P}^{\circ}\text{O}_2$ フォールで鎮静下に人工呼吸器を使用中、 $\text{P}^{\circ}\text{O}_2$ フォールを最大 4mg/kg/h 投与しても、自発呼吸の一回換気量が 10ml/kg (予測体重)を超える著しい努力換気を呈する患者。

登録予定症例数： 25例

臨床試験実施期間：jRCT公開後 から 2026年3月31日

登録期間：2年

(解析期間：追跡期間終了後1年)

主要評価項目

一回換気量 (mL/kg (予測体重)) のセバフルラン投与6時間後とベースラインの変化

※ 一回換気量 2mL/kg の変化を臨床的に有意な一回換気量の変化と仮定した

副次評価項目

① 有効性

呼吸メカニクス

経肺圧・プラトー圧・airway occlusion pressure・pressure-time products
・静的コンプライアンス・動的コンプライアンス・気道抵抗)

抗炎症作用のマーカー

血液検査：血漿サイトカイン (IL1 β 、6、8、TNF α)、RAGE

喀痰検査：肺胞サイトカイン (IL1 β 、6、8、TNF α)、RAGE

② 安全性

RASS, C-POT, ICDSC

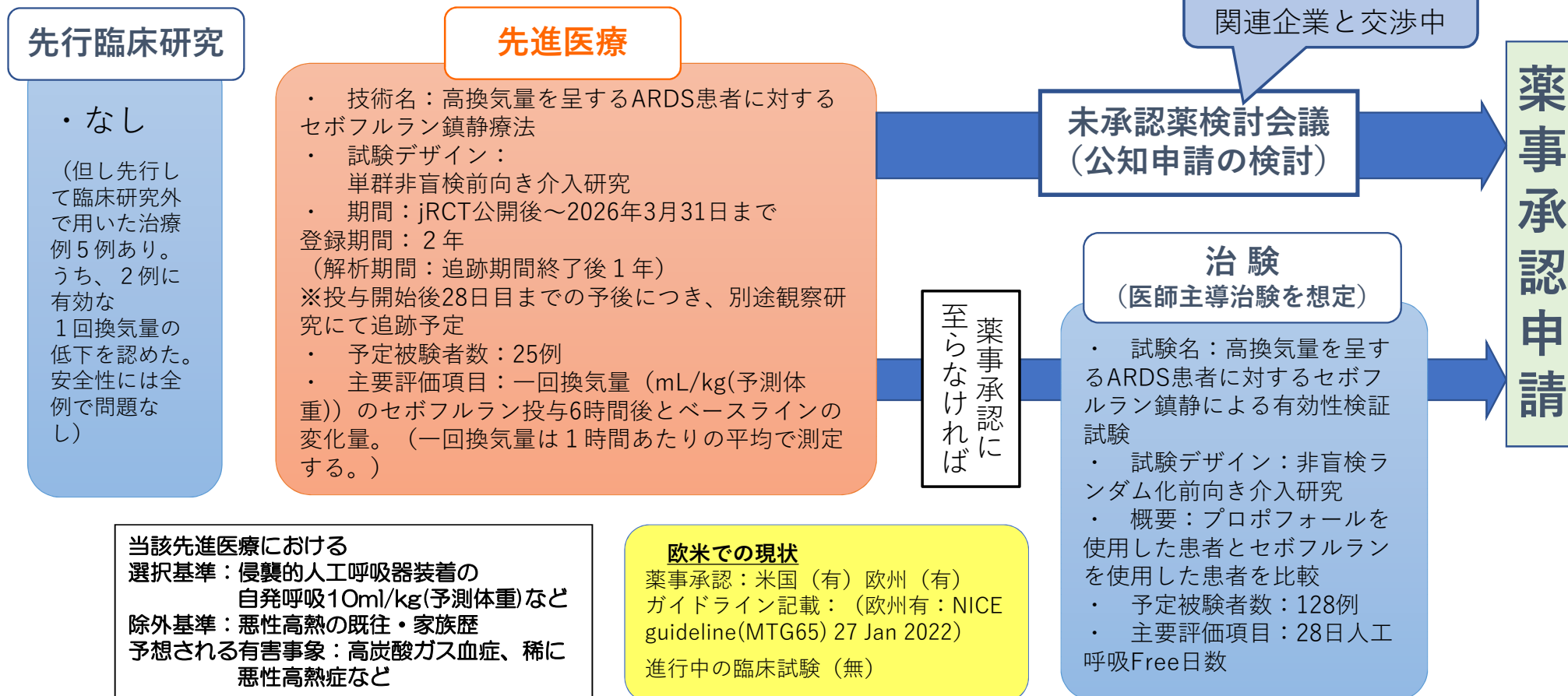
心拍数・平均血圧

セバフルラン投与速度、セバフルラン呼気濃度、呼気CO $_2$ 分圧

< 薬事承認申請までのロードマップ >

試験薬：セボフルラン（製品名：セボフルラン吸入麻酔薬液「ニッコー」）

先進医療での適応疾患：人工呼吸器を使用し高一回換気量を呈するARDS患者



【別添 1】「人工呼吸管理を要する ARDS（急性呼吸促迫症候群）患者に対するセボフルラン鎮静療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・神戸大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添 2】「人工呼吸管理を要する ARDS（急性呼吸促迫症候群）患者に対するセボフルラン鎮静療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

プロポフォール投与など、人工呼吸を要する ARDS 患者に行われる通常の鎮静では、努力呼吸の制御が不可能で、肺保護換気の遂行が不可能な患者

効能・効果：

人工呼吸を要する ARDS 患者の努力呼吸に伴う高一回換気量の改善

【別添 3】「人工呼吸管理を要する ARDS（急性呼吸促迫症候群）患者に対するセボフルラン鎮静療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

選択基準

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

1. ICU 入室患者
2. 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
3. ARDS 発症後、48 時間以上経過し、1 週間未満の患者
4. プロポフォールにより鎮静を行っている人工呼吸器装着中の患者
5. プロポフォールを最大 3mg/kg/hr 投与しても、自発呼吸の 1 時間あたりの平均値が 1 時間の間 10ml/kg（予測体重※）以上と観察された患者（一回換気量は 1 時間あたりの平均で測定する。）
※予測体重：男性； $50.0 + 0.91 \times (\text{身長} - 152.4 \text{ (cm)})$ 、女性； $45.5 + 0.91 \times (\text{身長} - 152.4 \text{ (cm)})$
6. 研究登録後 48 時間以上人工呼吸器を装着する予定の患者
7. 本研究に対し本人または代諾者に文書による説明をし、本人または代諾者から文書による同意を得られた患者

設定理由

1. 本研究は ICU 入室患者を対象とした臨床研究であるため設定した。
2. 本研究は 20 歳以上の患者を対象とした臨床研究であるため設定した。
3. ARDS 発症初期は循環動態や人工呼吸器設定などの変動が大きいこと、1 週間以上経過すると肺の繊維化など基質的变化を生じている可能性があることから設定した。
4. 人工呼吸器使用患者の鎮静剤としてプロポフォールが一般に使用されているため設定した。
5. 本邦の ARDS 診断ガイドラインが論拠とした複数の論文から一回換気量が 10ml/kg（予測体重）以上は高容量であると考えられているため設定した。
ARDS 発症初期に筋弛緩剤を使用することがあるため設定した。
6. 鎮静剤使用や、呼吸困難のため本人に承諾を得られないため設定した。

除外基準

以下のうち 1 つでも該当する患者は対象から除外する。

1. 以前にハロゲン化麻酔剤を使用して、黄疸又は原因不明の発熱がみられた患者
2. セボフルランの成分に対し過敏症の既往のある患者
3. 臨床評価で頭蓋内圧亢進を呈している、またはその可能性のあると考えられる患者
4. 悪性高熱の既往または家族歴のある患者
5. 筋ジストロフィー、セントラルコア病、マルチミニコア病、King Denborough 症候群のある

患者

6. てんかんの既往歴のある患者
7. 体幹の外傷の患者
8. 肝不全(登録日2日以内の血清総ビリルビン値 $> 2\text{ mg/dL}$)のある患者
9. 腎不全(登録日2日以内の血清クレアチニン値 $> 2\text{ mg/dL}$)のある患者
10. 分泌物過多によりアナコンダSの閉塞が予想される患者
11. 妊娠が判明している患者
12. SARS-Cov-2 感染症の急性期の患者
13. 本研究の担当者が不適当と判断した患者

設定理由

- 1-10. 研究対象者の安全性を確保するために設定した。
11. 研究対象者および胎児の安全性を確保するために設定した。
12. 研究者や医療従事者の安全性を確保するために設定した。
13. 研究対象者の安全性を確保する上で、また、適性に臨床研究を実施する上で、不適格な患者を担当医が除外できる余地を残すために設定した。

【別添 4】「人工呼吸管理を要する ARDS（急性呼吸促迫症候群）患者に対するセボフルラン鎮静療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

【評価項目】

主要評価項目

一回換気量（mL/kg（予測体重））のセボフルラン投与 6 時間後とベースライン（セボフルラン変更直前）の変化量（一回換気量は 1 時間あたりの平均で測定する。）

根拠：セボフルラン鎮静が一回換気量に与える影響をプロポフォール鎮静と比較するために設定した。

副次評価項目

（有効性評価項目）

(1) 呼吸メカニクスの経時的変化

- ① 各時点の一回換気量（一回換気量は 1 時間あたりの平均で測定する。）
- ② 経肺圧
- ③ プラトー圧
- ④ airway occlusion pressure
- ⑤ pressure-time products
- ⑥ 動脈血酸素分圧/吸入酸素濃度比（ $\text{PaO}_2/\text{FI}\text{O}_2$ ）
- ⑦ 静的コンプライアンス（一回換気量/（プラトー圧－PEEP）
- ⑧ 動的コンプライアンス（一回換気量/（最高気道内圧－PEEP）
- ⑨ 気道抵抗（最高気道内圧－プラトー圧）/吸気流速）
- ⑩ 電気インピーダンス・トモグラフィによる肺過膨張、肺虚脱の評価

(2) 抗炎症作用を表す値の変化

- ① 血液中白血球数、分画
- ② 血清 C 反応タンパク
- ③ 血清サイトカイン（interleukin- 1β , 6, 8, Tumor necrosis factor- α ）
- ④ 血清 RAGE（Soluble receptor for advanced glycation end products）
- ⑤ 喀痰中好中球数、マクロファージ数
- ⑥ 喀痰中サイトカイン（interleukin- 1β , 6, 8, Tumor necrosis factor- α ）
- ⑦ 喀痰中 RAGE（Soluble receptor for advanced glycation end products）

（安全性評価項目）

プロポフォール投与時およびセボフルラン投与時において以下の項目の記録を集積し、両期間での差を検討する。

- ① 鎮静度；RASS(Richmond Agitation-Sedation Scale) の点数（セボフルラン開始前、セボフルラン開始後 6 時間後、24 時間後、48 時間後；中止した症例では中止前までの各ポイントと中止時）
- ② 鎮痛；C-POT(Critical-Care Pain Observation Tool)の点数（セボフルラン開始前、セボフ

ルラン開始後 6 時間後、24 時間後、48 時間後；中止した症例では中止前までの各ポイントと中止時)

- ③ せん妄；ICDSC(Intensive Care Delirium Screening Check list) の有無
- ④ 平均血圧・脈拍
- ⑤ 悪性高熱の発生の有無
- ⑥ 薬剤投与量（セボフルラン投与速度および呼気セボフルラン濃度、フェンタニル投与速度、デクスメデトミジン投与速度）
- ⑦ セボフルラン投与時の呼気 CO₂ 圧（セボフルラン開始前、セボフルラン開始後 6 時間後、24 時間後、48 時間後；中止した症例では中止前までの各ポイントと中止時）
- ⑧ 新たな疾病等の発生
- ⑨ 不具合の発生
- ⑩ デクスメデトミジン，ハロペリドール，非定型抗精神病薬および鎮静作用を有する薬剤投与の投与量

RASS

スコア	用 語	説 明	
+4	好戦的な	明らかに好戦的な、暴力的な、スタッフに対する差し迫った危険	
+3	非常に興奮した	チューブ類またはカテーテル類を自己抜去；攻撃的な	
+2	興奮した	頻繁な非意図的な運動、人工呼吸器ファイティング	
+1	落ち着きのない	不安で絶えずそわそわしている、しかし動きは攻撃的でも活発でもない	
0	意識清明な	落ち着いている	
-1	傾眠状態	完全に清明ではないが、呼びかけに10秒以上の開眼及びアイ・コンタクトで応答する	呼びかけ刺激
-2	軽い鎮静状態	呼びかけに10秒未満のアイ・コンタクトで応答	呼びかけ刺激
-3	中等度鎮静	状態呼びかけに動きまたは開眼で応答するがアイ・コンタクトなし	呼びかけ刺激
-4	深い鎮静状態	呼びかけに無反応、しかし、身体刺激で動きまたは開眼	身体刺激
-5	昏睡	呼びかけにも身体刺激にも無反応	身体刺激

C-POT

項目	説明	スコア
表情	緊張なし	リラックス0
	しかめる, 睫毛を下げる, こわばる, 筋肉の緊張	緊張1
	上記に加えて強く閉眼	しかめる2
体の動き	痛みなく, 動かない	動きなし0
	ゆっくり慎重な動き, 痛いところを触ったり, さすったり	抵抗1
	チューブを引き抜く, 突然立ち上がる, 体を動かす命令に応じず, 攻撃的, ベッドから降りようとする	落ち着きなし2
人工呼吸の同調性 (挿管患者)	アラームなく, 容易に換気	容認0
	アラームがあるが, 止んだりもする	咳嗽あるが容認1
	非同調, 換気がうまくできない, アラーム頻回	ファイティング2
発声 (挿管してない患者)	通常のトーンで会話	通常の会話0
	ため息, うめき声	ため息, うめき声1
	泣きわめく, すすり泣く	泣きわめく2
筋緊張	受動運動に抵抗なし	リラックス0
	抵抗あり	緊張, 硬直1
	強い抵抗, 屈曲・伸展できない	強い緊張, 硬直2

ICDSC (8点満点で, 4点以上をせん妄と判定する)

ICDSC	
Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)	
このスケールはそれぞれ8時間のシフトすべて, あるいは24時間以内の情報に基づき完成される。明らかな徴候がある=1ポイント: アセスメント不能, あるいは徴候がない=0ポイントで評価する。それぞれの項目のスコアを対応する空欄に0または1で入力する。	
1. 意識レベルの変化 (A) 反応がないか, (B) 何らかの反応を得るために強い刺激を必要とする場合は評価を妨げる重篤な意識障害を示す。もしほとんどの時間 (A) 昏睡あるいは (B) 昏迷状態である場合, ダッシュ (—) を入力し, それ以上評価を行わない。 (C) 傾眠あるいは, 反応までに軽度ないし中等度の刺激が必要な場合は意識レベルの変化を示し, 1点である。 (D) 覚醒, あるいは容易に覚醒する睡眠状態は正常を意味し, 0点である。 (E) 過覚醒は意識レベルの異常と捉え, 1点である。	___
2. 注意力欠如: 会話の理解や指示に従うことが困難。外からの刺激で容易に注意がそらされる。話題を変えることが困難。これらのうちいずれかがあれば1点。	___
3. 失見当識: 時間, 場所, 人物の明らかな誤認。これらのうちいずれかがあれば1点。	___
4. 幻覚, 妄想, 精神障害: 臨床症状として, 幻覚あるいは幻覚から引き起こされていると思われる行動 (例えば, 空を掴むような動作) が明らかにある。現実検討能力の総合的な悪化。これらのうちいずれかがあれば1点。	___
5. 精神運動的な興奮あるいは遅滞: 患者自身あるいはスタッフへの危険を予防するために追加の鎮静薬あるいは身体抑制が必要となるような過活動 (例えば, 静脈ラインを抜く, スタッフをたたく), 活動の低下, あるいは臨床上明らかな精神運動遅滞 (遅くなる)。これらのうちいずれかがあれば1点。	___
6. 不適切な会話あるいは情緒: 不適切な, 整理されていない, あるいは一貫性のない会話。出来事や状況にそぐわない感情の表出。これらのうちいずれかがあれば1点。	___
7. 睡眠/覚醒サイクルの障害: 4時間以下の睡眠, あるいは頻回な夜間覚醒 (医療スタッフや大きな音で起きた場合の覚醒を含まない)。ほとんど1日中眠っている。これらのうちいずれかがあれば1点。	___
8. 症状の変動: 上記の徴候あるいは症状が24時間のなかで変化する (例えば, その勤務帯から別の勤務帯で異なる) 場合は1点。	___

【別添 5】「人工呼吸管理を要する ARDS（急性呼吸促迫症候群）患者に対するセボフルラン鎮静療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7－2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：jRCT への公表日 ～ 2026 年 3 月 31 日

登録期間：2 年

解析期間：観察期間終了後 1 年

予定症例数：25 例

既の実績のある症例数：0 例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠

本研究に対象患者は少なくとも 1 月に 1 名以上の割合で発生する、予定症例数は 25 例であるため、研究の遂行は 2 年以内に終了する予定である。観察終了後 1 年以内に、総括報告書及び総括報告書の概要を提出する予定である。

一回換気量 2ml/kg の変化を臨床的有意な一回換気量の変化と仮定した。プロポフォール投与終了時とセボフルラン投与 6 時間後との一回換気量の差の標準偏差を 3ml/kg、Power 0.8, $\alpha=0.05$ と仮定すると、21 例の患者集積を必要とする。研究の脱落率を 16% と仮定し、予定症例数を 25 例とした。

先行研究を免除される特例を用いた先進医療 B としての実施

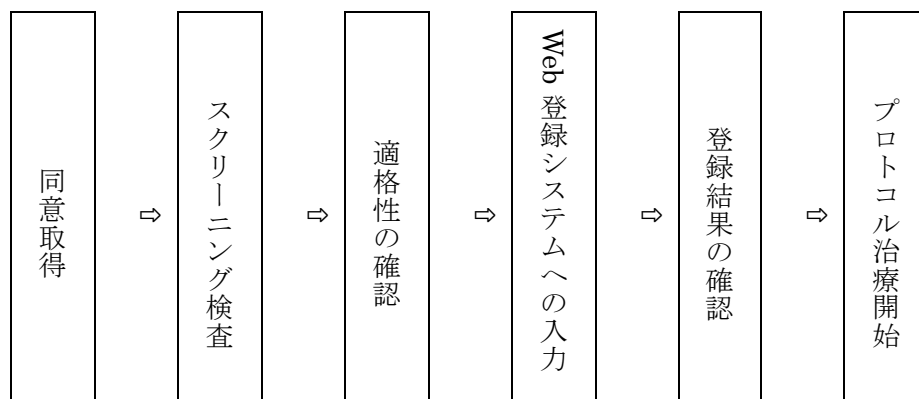
本研究は、先進医療 B として実施する。研究責任医師は、開始当初の 3 例について、一例ずつ 6.2.2 に記載の安全性評価項目（速報）を確認して独立データモニタリング委員会（IDMC）に報告し、研究継続の可否について審議を依頼する。研究責任医師は、IDMC の審議結果により研究継続が妥当と判断された場合、先進医療技術審査部会に研究継続の可否を諮り、承認が得られたのちに、引き続き症例登録を行い、研究を継続する。IDMC の審議結果により研究計画の変更あるいは中止が妥当と判断された場合、研究責任医師は、IDMC および CRB の審議結果に基づいて、本研究の継続の可否を判断する。

【別添 6】「人工呼吸管理を要する ARDS（急性呼吸促迫症候群）患者に対するセボフルラン鎮静療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

患者登録方法

- (1) 研究責任医師または研究分担医師は、研究対象者または代諾者からの同意取得後、スクリーニング検査を行い、研究対象者の適格性を判定する。なお、研究対象者または代諾者からの同意が得られた場合、同意取得前の検査結果を用いてもよい。
- (2) 研究責任医師または研究分担医師は、研究対象者が選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認した上で、予め発行されたユーザ ID 及びパスワードを用いて Web 登録システムにアクセスし、症例登録に必要な情報を入力する。
(研究対象者の特定を容易にするため、研究対象者識別コードリストを作成する。)
- (3) Web 登録システムにて適格と判定された場合、当該研究対象者を登録可能となり、適格の判断および登録番号が表示される。研究責任医師または研究分担医師は、Web 登録システムで当該対象者が登録されていることを確認してからプロトコル治療を開始する。
- (4) 研究責任医師または研究分担医師は、Web 登録システムから「症例登録票」及び「症例登録確認書」を印刷し、原資料として適切に保管する。



検査・治療

①セボフルラン 投与方法

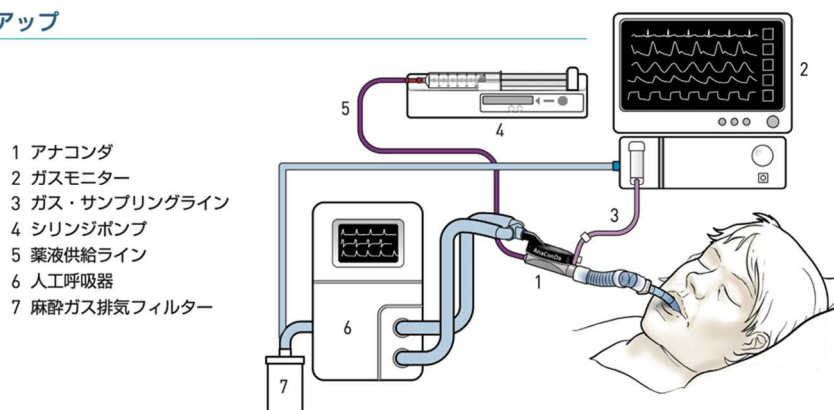
簡易型気化器 AnaConDa (ACD) (1) を挿管チューブと呼吸器回路の Y ピースの間に接続する。液体のセボフルランを充填したシリンジ (4) を、接続用チューブで ACD に接続する。患者の吸気を開始される毎に、ACD 内で気化した吸入麻酔薬が気管内に吸入される。

患者の呼気に含まれるセボフルランの 90% は ACD に回収され再利用し、10% は人工呼吸器より排気され活性炭に吸着される。(7)

ACD とチューブで接続した麻酔薬濃度監視装置で呼気麻酔薬濃度をモニタリングする (2)。目標呼気終末セボフルラン濃度は ACD 開発者が推奨する、0.5% とする。液体セボフルランの投与速度は 0.5~5ml/hr で投与し、目標呼気終末セボフルラン濃度に達するように調節する。呼気セボフルラン濃度が安定した時点で RASS score を確認し、RASS が-

2~3 になるよう、セボフルラン投与速度を調節する。

セットアップ



(図はメディコノバス株式会社 アナコンダ S 添付文書より引用)

②投与期間

プロポフォール中止直後からセボフルランを開始し、48 時間投与する。この間プロポフォールの再開は許容しない。

③併用鎮静薬（フェンタニル、デクスメデトミジン）

セボフルランにはない鎮痛効果を補うために、フェンタニルとデクスメデトミジンを併用する。投与量は

フェンタニル $1\sim 2\mu\text{g/kg/hr}$, デクスメデトミジン $0.2\sim 0.7\mu\text{g/kg/hr}$ の範囲で担当医師の判断とする。

両薬剤ともにプロポフォール投与時とセボフルラン投与時とは同一投与速度とする。

ただし、全身状態の悪化が懸念されるときには変更を許容する。

④人工呼吸器と設定

・人工呼吸器：Hamilton G5 (HAMILTON MEDICAL AG 社(スイス))

設定：換気モード；圧規定の assist and control(P-CMV)

試験開始前日 16 時 (±2 時間) までに、人工呼吸器を Hamilton G5 に変更し、食道内カテーテルを挿入する。

セボフルラン開始後、6 時間後の評価が終わるまでは人工呼吸器の設定は原則変更しない。ただし、研究対象者の病状によって医師が必要と判断した場合には、変更することを許容する。

【別添7】「人工呼吸管理を要するARDS（急性呼吸促迫症候群）患者に対するセボフルラン鎮静療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：人工呼吸管理を要する ARDS 患者に対するセボフルラン鎮静療法	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ （ 麻酔科 ）・不要
資格	☒ （ 日本麻酔科学会認定麻酔科専門医あるいは日本専門医機構認定麻酔科専門医 ）・不要
当該診療科の経験年数	☒ （ 10 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☒ 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ ☒ 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要]
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	☒ （ 麻酔科 ）・不要
実施診療科の医師数 注2)	☒ ・不要 具体的内容：麻酔科専門医 2 名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ ☒ 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	☒ （臨床工学技士 1 名以上 ）・不要
病床数	要（ 床以上 ）・ ☒ 不要
看護配置	☒ （ 7 対 1 看護以上 ）・不要
当直体制	☒ （ 麻酔科医常勤 1 名以上 ）・不要
緊急手術の実施体制	☒ ・不要
院内検査（24 時間実施体制）	☒ ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ ☒ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☒ ・不要
倫理委員会による審査体制	臨床研究法の対象となるため対応不要
医療安全管理委員会の設置	☒ ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ 症例以上 ）・ ☒ 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	集中治療室(ICU)を備えていること
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告 ）・ ☒ 不要
その他（上記以外の要件）	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄を記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。