

## ワーキンググループによる評価

|  |   |
|--|---|
| 選定候補品の名称   | 静脈麻酔薬投与器  |
| 対象疾患<br>及び使用目的等  | <p>対象疾患：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ プロポフォール注射剤による全身麻酔の導入及び維持が必要な患者</li> <li>・ 静脈内注射レミフェタニル塩酸塩による全身麻酔の導入及び維持が必要な患者</li> </ul> <p>使用目的等：</p> <p>シリンジ内の薬液を、TCI(ターゲット・コントロールド・インフュージョン)モードで正確に投与する。</p>   |
| 対象医療機器<br>〔製造・輸入の別〕<br>(企業名)   | <p>対象医療機器: Injectomat TIVA Agilia</p> <p>製造企業名: Fresenius Kabi AG(フランス)</p> <p>輸入企業名: フレゼニウスカービジャパン(株)</p>  |
| 外国承認状況   | <ul style="list-style-type: none"> <li>●米国: 未承認</li> <li>●欧州: 2008年 CE マーク取得</li> </ul> <p>【適応】</p> <p>静脈麻酔薬を TCI(ターゲット・コントロールド・インフュージョン)モードで投与するため、また静注医薬品を投与設定に基づき、持続投与、ボラス投与、ローディング等するために使用する。TCI モードで投与する場合、ポンプは予めインストールされた薬物動態モデルに基づいた TCI による注入をする。</p> |
| <p><b>【対象医療機器の概要】</b></p> <p>本品は、全身麻酔が必要な患者に投与する静脈麻酔薬の種類に応じて、予めインストールされた薬物動態モデルに基づき、目標血中濃度<sup>※1</sup>域や効果部位濃度<sup>※2</sup>の調整を行いながら薬液投与(TCI:ターゲット・コントロールド・インフュージョン<sup>※3</sup>)を行うシリンジポンプである。</p> <p>TCI モードは、入力された患者情報(年齢、体重、身長、性別等)、選択された薬物動態モデル、薬剤の投与積算量、患者の血中濃度もしくは効果部位濃度を予測、目標とする血中濃度および効果部位濃度に到達させ、到達した値の安定維持のため経時的に流量を計算し、自動調整する機能である。ただし、本モードは麻酔効果を直接測定・制御するものではなく、注入開始後も必要に応じて設定を適宜変更して使用する。</p> |   |

本邦では、類似品として、テルモ社が製造・販売している「テルフュージョン TCIポンプ TE-371」が既に医療現場で使用されているが、本製品は、使用できるシリンジがテルモ社又は指定メーカーの薬剤充填シリンジ(プレフィルドシリンジ)に限定されており、その他のシリンジを使用する場合には TCI モードでの投与が出来ない構造となっているため、他の製剤(アンプル、バイアル)の使用が困難である。なお、TCI 機能により投与可能な医薬品は「プロポフォール注射剤」のみであり、静注用レミフェンタニル塩酸塩の TCI 投与は本邦では未承認である。

※1:麻酔医が目標と設定した血中濃度。

※2:薬効の時間的なずれの回避を行うため、脳内部位に作用する麻酔薬の薬物濃度をシュミレートとしたもの。

※3:目標血中濃度になるように投与速度を自動調整するシステムで、搭載された薬物コンパートメントモデルから血中濃度を数秒ごとに計算し、血中濃度が目標濃度より低ければ、ポンプの上限以下の投与速度で注入し、高ければ、ポンプを停止、濃度が低下するのを待ち、目標域に到達すれば濃度維持可能な投与速度を保持する自動制御法である。

#### 【対象疾患について】

我が国における全身麻酔症例数は年間約 340 万症例で、うち約 86 万症例が全静脈麻酔による(日本麻酔科学会集計、麻酔科認定病院対象)。本品の使用対象となるプロポフォールならびにレミフェンタニル塩酸塩は全静脈麻酔に使用される薬剤の中でも中心的な薬剤であり、全静脈麻酔に限らず、他の方法を用いた全身麻酔においても併用されている。

#### 【医療上の有用性について】

全身麻酔における基本的概念は、鎮痛、鎮静、筋弛緩であり、プロポフォールのような静脈内投与薬(鎮静)などを用いて全身管理を行うものである。現在では、プロポフォールに加え、フェンタニル等のオピオイド系鎮痛剤を併用し、術中及び術後の鎮痛、鎮静等の管理を実施することが一般的である。これらオピオイド系鎮痛剤は強力な鎮痛効果を有することから、硬膜外投与も効能・効果で認められている。しかし、既存医薬品の特徴として、フェンタニルを例にとると、作用発現時間が約 4 分、作用持続時間が 20~40 分であり、管理が行いやすいという有利な点はあるものの、肝機能障害を持つ者では蓄積性を有することや作用が延滞する可能性があることや、腎機能障害者でもわずかに蓄積性を有することなどから、持続投与した場合、投与終了後での作用残存、遅発性呼吸抑制、覚醒遅延等の症状が発生する可能性が高いことから、その使用には患者側の状態をよく把握しておく必要性があり、特に持続投与を必要とする鎮静剤との併用では術中から覚醒時までの管理が非常に重要である。これらの問題を改善するため、フェンタニル

とほぼ同じ血中濃度で同様な薬理学的作用を示すレミフェンタニル塩酸塩製剤が開発された。この製剤は、既存医薬品と比較して、作用発現時間(約1分)、作用持続時間の短縮(3~10分)等の特徴に加え、組織中の非特異的エステラーゼにより速やかに代謝されるため、肝機能障害、腎機能障害患者でも安全に使用することが可能であり、また、代謝産物は薬理効果を有していないことから、長時間投与、総投与量が多くとも速やかに効果が消失する特徴を有している。しかし、強力な鎮痛作用を有する反面、鎮静、睡眠作用が弱く、単独投与での効果ではなく持続投与による鎮痛効果となることから、既存品の効能・効果は「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」とされている。

レミフェンタニル塩酸塩は、全身麻酔管理を行う上で医療スタッフや患者には非常に重要な薬剤であるが、投与速度が体内薬物動態に大きく影響するため安全かつ効果的に使用するためには、適切な投与速度で使用することが極めて重要である。両薬剤とも、TCI機能を有すポンプによる投与が手動による投与に比べ臨床的に優れていることが、複数のランダム化比較試験により証明されている。よって、全身麻酔管理におけるTCI機能を有すポンプ使用の医療上の有用性は明らかである。

一方、現在我が国で使用可能なTCI機能を有すポンプは、前述のとおり使用可能なシリンジが限定されている。また、臨床現場において個々の症例の状況に合わせて麻酔科医が当該症例に対し最適なプロポフォールあるいはレミフェンタニル塩酸塩のTCI投与を行なおうとしても、TCIモードを有するポンプが未承認であることから、既に承認されているレミフェンタニル塩酸塩の投与することができない現状であり、作用発現時間が短い当該医薬品の特徴を十分に活用出来ていない状況下である。

従って、本品の導入は、多彩な臨床状況に応じて、プロポフォールあるいはレミフェンタニル塩酸塩を用いた全身麻酔をTCI機能を有すポンプで安全かつ効果的に施行する機会を大幅に増やすものであり、医療上の有用性は極めて大きい。

#### 【諸外国における使用状況について】

2008年に欧州(CEマークを取得)、タイ、マレーシア、オーストラリア、2009年に台湾、ブラジル、2010年に韓国で承認されており、この他に中国、フィリピン、インドネシア、ベトナム、インド、シンガポール、イスラエル、アラブ首長国連邦、モロッコ、カタール、サウジアラビア、チュニジア、南アフリカ、チリで販売されており、総販売台数は2008年895台、2009年1,308台、2010年2,317台である。

#### 【我が国における開発状況】

プロポフォール注射剤が使用可能な機種としてはテルモ社の「テルフュージョン TCI ポンプ

TE-371」が既に承認され市場導入されているが、本製品は使用できる薬剤がプレフィルドシリンジに限定されており、それ以外のプロポフォール注射剤(バイアル、アンプル製剤)が使用可能な機種はない。

### 【検討結果】

プロポフォールならびにレミフェンタニル塩酸塩は、全身麻酔管理を行う上で重要な薬剤であるが、投与速度が体内薬物動態に大きく影響することや発現作用が早いなどの理由により安定した麻酔深度を維持するには持続投与における血中濃度が重要である。一方、持続投与管理においては、例えば鎮痛効果を上げる必要性から血中濃度を上げるとなると、単回投与(確保されたルートからの静脈内投与)での対応も行われることから、麻酔医の熟練度または経験が術中における鎮静、鎮痛等の確保に大きく左右され、現在の医療現場における使用方法は最適なものとは言い難い。また、併用するプロポフォールの使用が可能な既存承認ポンプはあるものの、使用できるシリンジが限定されているため臨床使用における麻酔医の選択枠が限定されており、海外における麻酔管理事情とかけ離れたこの状況が改善されることが望まれる。

本ポンプは、プロポフォール製剤の選択性の拡大はもとより、レミフェンタニル塩酸塩の投与を自動的に管理できる機能を有しているが、これらの機能は欧州における関連学会が関与して策定したプログラムにより駆動するという特徴を有している。このような製品が我が国に導入されることにより、全身麻酔時の管理体制のより一層の強化に繋がるものと思慮する。具体的な例として、これまで鎮痛効果を上げるため単回投与により行われた処置が、2台の TCI ポンプにより制御可能な状況となる。例えば、血行動態パラメータおよび脳波パラメータの適正な麻酔深度を維持するために1台目を作動、また手術浸撃の変動に応じてストレス反応抑制のために2台目を作動させるなど、より効率的な麻酔管理が可能となる。これに加え、筋弛緩薬など別の医薬品を投与するなどの拡張性を持たすことが可能となり、麻酔管理の観点からも更なる発展が望める。

なお、これらの薬剤の投与については TCI 機能を有すポンプの使用が手動投与に比べ臨床的に優れていることが、複数のランダム化比較試験により証明されている。

本品は様々な場面で用いられる静脈麻酔投与器であることから、疾病の重篤性については C とし、また既存品に比べて多彩な臨床状況に応じて、プロポフォールあるいはレミフェンタニル塩酸塩を用いた全身麻酔を TCI 機能を有すポンプで安全かつ効果的に施行する機会を大幅に増やすものであり、よって医療上の有用性を B として、早期導入は妥当なものと判断される。

適応疾病の重篤性      A   B   (C)

医療上の有用性      A   (B)   C

