

認証基準への適合性等の判断確認

質問認証機関(BSI グループジャパン株式会社)

担当者名及び連絡先メール()

【質問】

照会の概要	経皮的動脈血酸素飽和度(SpO ₂)の測定精度を補間するカルボキシヘモグロビン濃度及びメトヘモグロビン濃度計測機能を有するパルスオキシメータに係る認証基準への適合性について
該当する認証基準名	認証基準:別表 3 No43: パルスオキシメータモジュール等基準 一般的名称:パルスオキシメータ 一般的名称の定義:特殊なプローブによる光検出を利用して血液の酸素飽和度(SpO₂)を経皮的に測定する装置をいう。発光ダイオードから生じる光が動脈組織血に照射され、検出器がこれを受光し、分光測光法の原理に従って測定される。脈拍数、心電図(ECG)及びカプノグラムが計算できるものもある。 使用目的又は効果:動脈血の経皮的酸素飽和度を測定し、表示すること。
製品の概略	1. 製品概要 本品は、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)及び脈拍数を計測し、画面上に表示、アラームを発生することを主たる機能とする製品である。また、異常ヘモグロビンの影響により SpO₂ 精度が疑われる恐れがあることを使用者に通知する目的で、カルボキシヘモグロビン濃度(パラメータ名:SpCOHb)及び、メトヘモグロビン濃度(パラメータ名:SpMetHb)を計測し、画面上に表示することを可能としたものである。 2. 開発の経緯 SpO₂ 測定の原理は、赤色光(660nm)と赤外光(940nm)の2波長で動脈血の脈動分による吸光度を測定し、その成分比を校正曲線に当てはめ算出している。従って、オキシヘモグロビン(O₂Hb)及びデオキシヘモグロビン(HHb)以外に 660nm、940nm の波長に吸収域を有する物質が透過光の光路(すなわち、動脈血)内に存在する場合には、得られた SpO₂ は不正確なものとなる。その影響を及ぼす主たるものに異常ヘモグロビンであるカルボキシヘモグロビン(COHb)とメトヘモグロビン(MetHb)があげられるが、これは COHb が 660nm の波長に対して、MetHb は 660nm、940nm の両方の波長に対して、O₂Hb と同様の波長の吸収特性があるためである。¹このため、2波長のパルスオキシメータでは SpO₂ を計測するにあたって異常ヘモグロビンの影響を補正できないことが JIS T 80601-2-61:2014 においても指摘されている(201.3.223 項 注記 1)。健康者において、これら異常ヘモグロビンは極わずかしが存在しないため問題とならないが、様々な要因で増加すると SpO₂ 測定に影響を及ぼ

* No.は、「No.09-A〇xx」のように付与してください。

すことが広く知られており²⁻⁴、このことは SpO2 精度に影響を与えるとされる既知の条件として、パルスオキシメータの取扱説明書に記載されている。

ここで、SpO2 測定の主たる誤差要因として影響を及ぼす異常ヘモグロビンである COHb・MetHb の存在可能性を通知し、SpO2 精度が疑われる恐れがあることを使用者に注意喚起する目的で SpCOHb・SpMetHb 測定し画面表示することは、SpO2 測定の信頼性を高めることにつながると考え、本開発品の開発に至ったものである。

3. 臨床的位置づけ

開発の経緯で述べたように、異常ヘモグロビンである COHb や MetHb が多く存在すると SpO2 精度に影響を与え正しく測定できない場合があることは、従来、パルスオキシメータの取扱説明書において記載されている。

本開発品は、パルスオキシメータの主たる機能である SpO2 測定に加え、SpCOHb・SpMetHb 測定を可能としている。この SpCOHb・SpMetHb 測定は、使用者が動脈血中の異常ヘモグロビンの量の多少を推定し、SpO2 値が正しく測定できているか否かの判断を補助するために提供する技術である。

JIS T 80601-2-61:2014 に記載されている通り、酸素飽和度の定義は現在 2 種類の考え方がある。1つは①機能的酸素飽和度(functional)であり、もう1つは②分画酸素飽和度(fractional)である。

① 機能的酸素飽和度(functional)

本来機能しうる(酸素運搬能力を有する)ヘモグロビンのみを反映するものであり、酸素運搬能力の持たない COHb 及び MetHb は計算に反映しないという考え

$$\text{機能的酸素飽和度(functional)} = \text{O2Hb} / (\text{O2Hb} + \text{HHb})$$

② 分画酸素飽和度(fractional)

COHb 及び MetHb を含むヘモグロビン全体に対する酸化ヘモグロビンの濃度という考え

$$\text{分画酸素飽和度(fractional)} = \text{O2Hb} / (\text{O2Hb} + \text{HHb} + \text{COHb} + \text{MetHb} + \dots)$$

従来の2波長式パルスオキシメータでは、機能的酸素飽和度(functional)しか測定することが出来なかった。このため、異常ヘモグロビンが多く存在した場合には、分画酸素飽和度(fractional)と比較して SpO2 値は誤差をもって測定されることが報告されており、例えば、O2Hb 濃度 90%、COHb 濃度 7%、HHb 濃度が 3%である場合には SpO2 の値は 97%と表示され酸素飽和度は高めに見積もられる。²しかし近年、本開発品も含め多波長式パルスオキシメータの開発により、異常ヘモグロビン(COHb、MetHb)の濃度を測定し分画酸素飽和度(fractional)を推定できる技術開発がされてきた。^{5,6}

現在、広く世の中に普及した 2 波長式パルスオキシメータは、異常ヘモグロビンが多く存在する場合には正しく測定できないという前提条件の基に、JIS T 80601-2-61:2014 では機能的酸素飽和度(functional)による SpO2 表示を求めている。JIS T 80601-2-61:2014 への適合、また、異なる計算方式の SpO2 値が表示されることによる医療従事者への混乱を防ぐという観点から、SpO2 表示を分画酸素飽和度(fractional)に変更することは避けるべきである。一方、臨床的に、誤差の少な

い SpO₂ 測定を提供することは臨床上有用であると考えられる。

本開発品に搭載されている SpCOHb・SpMetHb 測定は、異常ヘモグロビンの影響による SpO₂ 値の誤差の可能性を使用者に通知するという位置付けで提供され、機能的酸素飽和度(functional)として計算・表示される SpO₂ 測定を補うものであると考える。

4. 測定原理

本開発品は、従来のパルスオキシメータの2波長に加え複数の波長を用いることにより、測定原理を変えず、機能的酸素飽和度(functional)である SpO₂ 測定の誤差要因である異常ヘモグロビン COHb・MetHb 濃度を推定する SpCOHb・SpMetHb 測定を可能としている。複数の波長の発光ダイオードを有する使用可能なプローブを、指などの比較的厚みの薄い部分に装着して光を照射する。透過した光を電気信号に変換し脈波波形を測定することによって、動脈成分のみの信号を得ることが出来る。そして複数の波長から得られた脈波波形の比から、SpO₂、SpCOHb、SpMetHb を算出する。従来のパルスオキシメータとの差異は、測定波長を追加したのみであり、複数波長を用いたパルスオキシメータは既に入手可能なパルスオキシメータの技術として知られている。⁵

5. 品目仕様を裏付ける試験

JIS T 80601-2-61:2014 において、パルスオキシメータの評価方法が規定されており、本開発品も当該規格に基づいた評価の実施を予定している。本開発品の品目仕様である SpCOHb・SpMetHb 測定については、臨床的位置づけに記載したとおり機能的酸素飽和度(functional)として計算・表示される SpO₂ 測定を補うものであり、その測定原理は SpO₂ 測定と同一であることから、当該規格に記載されている低酸素飽和度試験(SpO₂ 精度評価試験)を実施する過程で得られた結果から副次的評価項目として評価できると考えられる。

本開発品の品目仕様を裏付ける試験として、次の試験を予定している。

健康ボランティアに対する実験室での侵襲的低酸素飽和度試験

(別添1:本品の品目仕様を裏付ける低酸素飽和度試験と JIS T 80601-2-61:2014 付属書 EE との比較表)

①カルボキシヘモグロビン高濃度化を伴う低酸素飽和度試験

(別添2 カルボキシヘモグロビン高濃度化を伴う低酸素飽和度試験プロトコル)

②メトヘモグロビン高濃度化を伴う低酸素飽和度試験

(別添3 メトヘモグロビン高濃度化を伴う低酸素飽和度試験プロトコル)

参考文献

1. Mengelkoch LJ et al. A Review of the Principle of Oximetry and Accuracy of Pulse Oximeter Estimates During Exercise. *Physical Therapy* 1994;74:40-49.
2. Alexandar CM et al. Principles of Pulse Oximetry: Theoretical and Practical Considerations. *Anesthesia & Analgesia* 1989;68:368-376.
3. Barker SJ, Tremper KK. The Effect of Carbon Monoxide Inhalation on Pulse Oximetry and Transcutaneous PO₂. *Anesthesiology* 1987;66(5):677-679.

	4. Severinghaus JW, Kelleher JF. Recent Developments in Pulse Oximetry. <i>Anesthesiology</i> 1992;76(6):1018-1038. 5. Hess DR et al. Pulse Oximetry: Beyond SpO2. <i>Respiratory Care</i> 2016;61(12):1671-1680. 6. Feiner JR. Improved Accuracy of Methemoglobin Detection by Pulse CO-Oximetry During Hypoxia. <i>Anesthesia & Analgesia</i> 2010;111(5):1160-1167.
適合性の判断が必要な箇所(論点)	1. 当該一般的名称の定義及び認証基準の使用目的又は効果の範囲内であることの判断 2. 経皮的動脈血酸素飽和度(SpO2)の測定精度を補間するカルボキシヘモグロビン濃度及びメトヘモグロビン濃度計測機能を有するパルスオキシメータの新規性の判断 3. 認証基準で参照されている試験方法に従って、カルボキシヘモグロビン濃度及びメトヘモグロビン濃度計測の性能項目(計測範囲、精度)が検証可能であるか否かについて 4. 評価試験プロトコル(カルボキシヘモグロビン濃度及びメトヘモグロビン濃度計測性能の評価試験に係るプロトコル等)を踏まえて、既存品目との同等性を評価できるかどうかについて
認証機関の判断素案	次項の判断根拠に基づき、認証基準の範囲内であると判断する。ただし認証基準に則して性能及び安全性に関して規格適合が確認できること。
判断素案の根拠	<u>1. 当該一般的名称の定義及び認証基準の使用目的又は効果の範囲内であることの判断</u> 本品は、プローブを用いて患者のバイタルサイン(経皮的動脈血酸素飽和度、カルボキシヘモグロビン(COHb)濃度、メトヘモグロビン(MetHb)濃度、脈拍数)を計測し、画面上に表示、アラームを発生する機能を有する機器であり、発光ダイオードから生じる光が動脈組織血に照射され、検出器がこれを受光し、分光測光法の原理によって測定される。 従って、パルスオキシメータの一般的名称の定義と同一の原理に基づいて血液の酸素飽和度(SpO2)及び脈拍数を経皮的に測定・算出する点において同定義の範囲内である。 また、SpCOHb・SpMetHb 測定機能は、あくまでも SpO2 の測定精度を補間するものであり、SpCOHb・SpMetHb 値単独での臨床的評価としての利用は意図していないことから、認証基準の使用目的又は効果の範囲を超えるものではないと判断する。 <u>2. 経皮的動脈血酸素飽和度(SpO2)の測定精度を補間するカルボキシヘモグロビン濃度及びメトヘモグロビン濃度計測機能を有するパルスオキシメータの新規性の判断</u> 別添4の既認証／承認品との同等性比較表において説明されているとおり、本品は従来の2波長式パルスオキシメータと比較して、複数の波長の発光ダイオードを

搭載するが、既承認品(

)でも本品と同じ多波長(8 波長)

方式により、カルボキシヘモグロビン濃度及びメトヘモグロビン濃度計測機能を有するパルスオキシメータが存在することから、構造や測定原理においての新規性はないと判断できる。

また、それらはいずれも類似医療機器で使用される発光ダイオードの波長域の範囲内であり、新たなリスクを生じるものではなく、安全性の評価については認証基準で参照される規格において評価は可能である。

3. カルボキシヘモグロビン濃度及びメトヘモグロビン濃度計測の性能項目(計測範囲、精度)が認証基準で規定されている試験方法の範囲で検証が可能かどうかについて

カルボキシヘモグロビン濃度及びメトヘモグロビン濃度計測の性能項目の評価は、JIS T 80601-2-61:2014 に準拠して行われことから、自ずと ISO14155 準拠となり被験者保護・データの信頼性は GCP 基準相当に担保されることになる。

また、JIS T 80601-2-61:2014 において、低酸素飽和度試験の被験者は試験の目的を果たすように設定することが求められており、COHb・MetHb が高濃度で存在する環境下での低酸素飽和度試験を規制するものではなく、本品の評価試験対象母集団は、JIS T 80601-2-61:2014 付属書 EE に記載されている対象母集団の範囲内と判断できることから、通知: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第 234 条の2の 23 第1項に規定する厚生労働大臣が定める基準への適合性を確認するために行われるヒトを用いた試験の取扱いについて(平成 18 年 11 月 16 日付、薬食機発第 1116002 号)の1. ヒトを用いた試験に該当し、平成 17 年厚生労働省第 36 号「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」は適用されないことから、認証基準で規定されている JIS T 80601-2-61:2014 の試験方法の範囲で検証が可能であると判断できる。

4. 評価試験プロトコル(カルボキシヘモグロビン濃度及びメトヘモグロビン濃度計測性能の評価試験に係るプロトコル等)を踏まえて、既存品目との同等性を評価できるかどうかについて

本品における SpCOHb 及び SpMetHb の測定精度については、パルスオキシメータの規格 JIS T 80601-2-61:2014 付属書 EE において設定されている SpO2 精度試験と同様の評価方法により検証可能である。既存品目である別添4の類似医療機器2 (

)においても同様に、パルスオキシメータの規格 ISO 9919:2005 に設定された SpO2 精度試験の方法を用いて、カルボキシヘモグロビン濃度(SpCO)及びメトヘモグロビン濃度(SpMet)測定性能が評価されていることから、本品における SpCOHb 及び SpMetHb の評価結果によって、類似医療機器2における SpCO 及び SpMet の測定性能との同等性を評価することは妥当であると判断できる。

また、類似医療機器2の医療機器製造販売承認申請書()に

	おける「4.2.2 機器の性能を裏付ける試験」に記載されているカルボキシヘモグロビン濃度及びメトヘモグロビン濃度測定性能の評価結果と、本品において計画されている評価プロトコルの比較表(別添5)から、評価試験の主要な項目は差分なく、実質的に同等であることから、本品のカルボキシヘモグロビン濃度及びメトヘモグロビン濃度計測性能は、評価試験プロトコルも踏まえて、類似医療機器2と同等性に問題はないと判断できる。
--	---

PMDA 記入欄

回答日 平成31年4月25日

回答担当者(医療機器調査・基準部 登録認証機関監督課)

【回答】

結論	認証基準に対する適合性 (有 ・ ☐ 無)
判断の根拠	本件について、提出された資料により、治験が必要と判断されたため。 「カルボキシヘモグロビン濃度計測機能」及び「メトヘモグロビン濃度計測機能」に係る評価について、測定部の構造及び使用される光の波長が既存品と異なる場合、相談品の品質、有効性及び安全性も既存品と異なると考えられるため、SpO₂に係る評価同様ヒトを用いた試験が必要と考える。 「カルボキシヘモグロビン濃度計測機能」及び「メトヘモグロビン濃度計測機能」に係る評価方法について、パルスオキシメータモジュール等基準の告示引用 JIS である JIS T 80601-2-61:2014 に規定はない。そのため、既存品との同等性を評価する方法の妥当性について、ヒトを用いた試験も含めて判断する必要がある。本件について、被験者保護の観点から、治験として実施すべきと判断した。 なお、「カルボキシヘモグロビン濃度計測機能」及び「メトヘモグロビン濃度計測機能」について、自社の既存品と全く同一の原理、品質、有効性及び安全性(測定部の構造、並びに、使用される光の波長も同じ)であると判断できる場合、ヒトを用いた試験をせずとも認証して差し支えないという判断になる。
その他メモ	参考:平成18年11月16日付け薬食機発1116002号通知「薬事法第23条の2第1項に規定する厚生労働大臣が定める基準への適合性を確認するために行われるヒトを用いた試験の取扱いについて」1. ヒトを用いた試験について

以上