

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者に対してドラッグデリバリーを行うシステムであって、ユーザからの入力を受け入れるユーザインタフェースと、ある量の薬物を患者にデリバリーするドラッグデリバリーコントローラと、患者に結合されて、該患者の少なくとも 1 つの健康状態を反映する信号を生成するようになっている患者健康モニタと、

前記ユーザインタフェース、ドラッグデリバリーコントローラ、および患者健康モニタを薬物状態モデルに従って統合し、前記デリバリーコントローラにより前記患者にデリバリーされる薬物の量を前記ユーザからの入力および/または前記患者健康モニタが生成した信号に基づいて変化させるようにするプロセッサとを備える、ドラッグデリバリーを行うシステム。

10

【請求項 2】

患者に対してドラッグデリバリーを行う方法であって、ユーザインタフェースによりユーザからの入力を受け入れるステップと、ドラッグデリバリーコントローラによりある量の薬物を患者にデリバリーするステップと、患者に結合されるようになっている患者健康モニタにより前記患者の少なくとも 1 つの健康状態を反映する信号を生成するステップと、

前記ユーザインタフェース、ドラッグデリバリーコントローラ、および患者健康モニタを薬物状態モデルに従って統合するステップであって、それによって、前記デリバリーコントローラにより前記患者にデリバリーされる薬物の量を前記ユーザからの入力および/または前記患者健康モニタが生成した信号に基づいて変化させるようにする、統合するステップを含む、ドラッグデリバリーを行う方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[発明の分野]

本発明は包括的に、特定の事象にตอบสนองして患者に対するドラッグデリバリー速度、時間プロファイルおよび/または効果部位濃度を変化させる装置および方法に関する。本発明は特に、患者の 1 つまたは複数の生理学的状態の電子監視信号および/またはユーザによる観察と入力に応じた 1 つまたは複数の薬物（例えば、鎮静剤（sedatives）、鎮痛剤（analgesics）、または健忘薬（amnestics）であり得る）の滴定を、薬物状態モデルの要素となる従来からある安全性を重視したソフトウェアにより電子的に統合する。

30

【0002】

本出願は、米国特許法第 119 条（e）項に基づき、2001 年 7 月 31 日付で提出された米国特許出願第 60/308,591 号（その全体を参照により本明細書中に援用する）に対して優先権を主張する。

【0003】

[発明の背景]

薬物の滴定は、所望の効果を得るために臨床医によって広く用いられる。一般に、同一量の薬物でも患者によって幅広く異なる効果が生じ得るため、滴定した薬物に対する患者の応答にはばらつきが見込まれる。したがって、通常の滴定で臨床医は、初回用量の薬物を与えて患者の反応を観察する場合がある。予想した時間フレームで所望の結果が得られない場合（例えば用量が少なすぎる場合）、追加分の薬物を投与することができる。追加投与をする度に観察期間を置き、最終的に所望の効果が得られるまで続ける。薬物に対する患者の応答の当然のばらつきのために、滴定は、臨床医が取りうる全ての措置（armamentarium）の中で昔から確立されているプロセスとされてきた。しかしながら、この従来の滴定プロセスには時間も労力もかかり、人為ミスが起こりやすい。

40

【0004】

臨床医が患者に痛みを伴う処置を行うとき、鎮静剤および/または鎮痛剤の投与と注意

50

深い監視、あるいは投与の監督が必要となる可能性がある。このように臨床医は、肉体的かつ/または認知的にマルチタスクを行っている場合が多く、ミスの危険性を高めている可能性がある。

【0005】

従来の手作業による滴定プロセスは多段階であり、一般に以下のように要約することができる。(a)所与の薬剤の初回の控え目なボラス用量を、特に個人的な記憶、マニュアルおよび薬物の添付説明書から、特に患者の人口統計データ(年齢、性別、体重、身長など)に基づいて選択し、(b)所与の薬物の初回ボラスをデリバリし、(c)投与した薬物の効果(単数または複数)を評価する前に一定期間を待って、(d)(おそらくは薬物の影響を受ける患者の生理学的または臨床的パラメータ(複数可)を客観的かつ一貫して監視する機器を用いることなく)薬物の効果(単数または複数)を評価し、(e)必要であればデリバリする追加ボラスのサイズを選択し、(f)所与の薬物の追加ボラスを手作業でデリバリし、(g)必要に応じて(c)~(f)のステップを繰り返す。

10

【0006】

一方で、コンピュータ制御のドラッグデリバリシステムは、薬物投与に関する意思決定の「認知ループ」から臨床医を実質的に締め出す可能性がある。完全なコンピュータ制御のドラッグデリバリシステムのこの「全か無か」という側面により、このようなシステムは臨床医に受け入れられずにいた。

【0007】

速度制御注入法(RCI)とは、臨床医が注入を単位時間あたりの薬物の容量または質量によって、あるいは患者の体重で正規化した場合に、単位時間あたり、患者体重あたりの薬物の容量または質量によって規定する注入モードを表す。通常、RCIを用いる場合、臨床医は、速い注入速度で負荷用量の注入を行い、患者の体内において短時間で所望の薬物レベルに素早く到達させた後で注入速度を遅くして、所望の薬物レベルを維持しようとする。

20

【0008】

目標制御注入法(TCI)によって、臨床医は、実際の注入速度ではなく目標または効果部位濃度(ESC)によって作業することができる。TCIアルゴリズムは、薬物動態(PK)モデルを用いて、所与の人口統計データ(体重、身長、年齢および性別など)により、患者の所与の部位における所与の薬物の目標または効果部位濃度を予測する。したがって、TCI注入における注入速度時間プロファイルまたは波形は、RCIの場合と同様に一定でなく、通常は所望の目標濃度を達成するために時間とともに変化する。

30

[発明の概要]

【0009】

本発明は、変化する薬物レベルに対する患者の応答を手動および/または自動で評価するための時間を与える制御されたトランスペアレントな様式で、鎮静剤、健忘薬および/または鎮痛剤レベルのコンピュータ支援による滴定を可能にする装置および方法を提供する。本発明はさらに、臨床医が効果のある麻酔薬の投与についての制御をコンピュータおよび/または薬物動態(PK)モデルに譲ってしまうことなく、臨床的な負担をコンピュータ支援により低減することを可能にする。本発明はさらに、鎮静剤、麻酔薬または鎮痛剤の投与の安全性を向上させ、患者の恐怖や痛みを軽減する効果を高める手段を提供する。

40

【0010】

本発明は特に、薬物レベルを変化させる安全で効果的な手段を設ける一方で薬物濃度の変化に対する患者の応答を評価する方法で、患者の効果部位濃度(ESC)に緩やかな変化を与えて特定の目標ESCを達成するシステムを提供する。本発明はまた、ESCを次第に上昇させながら患者の状態を評価するための時間を与えるシステムを提供し、例えばそのデフォルトモードでは、プログラム可能な時間にわたってESCの変化速度を意図的に遅くしてもよい。

【0011】

50

本発明は、鎮静剤、健忘薬および/または鎮痛剤を患者に投与するドラッグデリバリーデバイスを含む。コンピュータソフトウェアが、薬物の投与速度を管理し、特に薬物動態モデルを組み込んだアルゴリズムを使用することができる。本発明は、変化する薬物レベルに対する患者の生理学的反応および応答を評価し、特に薬物レベルの変化速度、目標とする薬物レベル、注入速度時間プロファイル、E S Cの変化速度、E S Cの変化の時間プロファイル、目標とするE S Cおよび一定期間にわたって注入される全容量を含む群のうち少なくとも1つを患者の生理学的反応または応答の関数として変化させる装置および方法を含む。

【0012】

本発明は、「臨床医が最もよく知っている」という設計哲学を採用する。これは、鎮静剤、鎮痛剤および/または健忘薬の作用過程が一般に複雑であるとともに、予測したり事前にプログラムすることができない多くの相関要因の影響を受けるためである。これと同時に、本発明は、効果がある程度に薬物を滴定するといった単調な作業を自動化し、臨床医が、患者をより綿密に監視するといった他の作業を行うための時間をより多くとれるようにする。

10

【0013】

本発明は、(患者パラメータおよび/または機械状態パラメータの両方の)複数のセンサからの入力を組み込む。これは、複数の冗長なセンサからの入力を用いることにより、1つのセンサに頼るよりも頑強なシステム設計が得られるためである。適切なセンサには、心拍数、脈拍数、呼吸数、動脈血酸素飽和度、および血圧モニタ、ならびに患者応答性モニタが挙げられるが、必ずしもこれらに限定はしない。センサには、アラームステータス等の機械状態のモニタも含まれ得る。さらに、本発明は一般に、ある注入モード、投与計画、プロファイル、ポース、薬物状態または目標から次のものへ移行する間に、薬物の効果を客観的にユーザが評価するための時間を与えるように、目標薬物濃度または注入速度時間プロファイルの緩やかな変化を実現する。本発明は、臨床医が常に対話および/または解釈する必要なく、患者の応答性(刺激または質問に回答する患者の能力)を直接評価する。さらに、本発明は任意で、注入モード、投与計画、プロファイル、ポース、薬物状態または目標が変化している場合、あるいは、特に生理学的パラメータが低下しているなど、応答性をより頻繁に更新することが望まれる場合に応答性の評価速度を変化させる。

20

30

【0014】

本発明はまた、患者の安全性を向上させるために緩やかな滴定を用いる。さらなる目的は、臨床医の時間の「負担を軽く」することであるが、依然としてドラッグデリバリーの責任は臨床医に残され、効果のある薬剤の、安全で控え目で徐々の投与を行うという利益は維持される。

【0015】

本発明の使用分野としては、限定はしないが、恐怖および/または疼痛管理、鎮静剤、鎮痛剤および/または健忘薬の投与、麻酔、監視下麻酔管理、深鎮静、ならびに鎮静と鎮痛が挙げられる。ユーザには、臨床医、麻酔科医、C R N A、麻酔科医でない医師、看護師、技術者、および患者(自己投与)が含まれ得る。使用環境には、鎮静剤、鎮痛剤または健忘薬が投与される全ての環境(限定するものではないが、特に手術室、カテーテル室および診療室が挙げられる)、手術後の痛みのための病棟における患者管理鎮痛法、ならびに慢性疼痛状態のための家庭での使用が含まれる。

40

【0016】

[発明の詳細な説明]

「臨床医が最もよく知っている」というパラダイムを実現し、それによって反復的で労力のかかる作業はコンピュータで行いながらも臨床医であるユーザが常に責任を持ち続けられるようにするために、本発明は、コンピュータ制御のドラッグデリバリーではなくコンピュータ支援によるドラッグデリバリーを利用する。本発明によるコンピュータ支援によるドラッグデリバリーシステムおよびドラッグデリバリー方法は、自動アクション(例えば薬物

50

レベルの低減)が総じて安全な効果をもたらす場合、臨床的ヒューリスティクスに基づき、臨床医による入力なしで、明確な事前にプログラムされたアクションを開始することができる。事前にプログラムされたアクションは、臨床的ヒューリスティクスに基づき、トランスペアレントな有限状態アルゴリズムとして実施することができる。この有限状態アルゴリズムでは、明確な事象(特定の(患者の生理学的反応、またはドラッグデリバリー装置の状態に基づく)警戒または警告アラーム、ユーザ入力、あるいは刺激に対する応答性がなくなりつつある、など)がシステムをトリガして、あるドラッグデリバリー状態(すなわち「薬物状態」)から別のドラッグデリバリー状態へ移行させることにより、完全な薬物状態モデルを提供する。臨床医の負担を減らすためのコンピュータおよび/またはソフトウェアによって開始される自動アクションは通常、薬物レベルの維持や低減といった本質的に「安全な」アクションに制限される。本発明の特定の形態において、システムの制御ソフトウェアは通常、ユーザ(臨床医、医師、看護師等)または患者がより高い薬物レベルを明確に要求しない限り、薬物レベルを自動的に上昇させることはない。本発明のコンピュータ支援によるドラッグデリバリーシステムはさらに、事前にプログラムされたソフトウェアや自動アクション(上述の「安全な自動アクション」を含む)をユーザが無効にし、それによって臨床医がドラッグデリバリーを制御し続けることを可能にする。

10

20

30

40

50

【0017】

図1は、ドラッグデリバリーシステム122の概略図であり、ドラッグデリバリーシステムのユーザ133が用いるプロセス、ならびにユーザによる患者の様子を観察と、少なくとも1つの患者健康モニタ115および階層制御アルゴリズム38、40、42によって供給されるデータとに従って患者118へのドラッグデリバリーを管理するための可変速ドラッグデリバリーデバイス119のコントローラを示す。

【0018】

図2は、ドラッグデリバリーシステム122が患者へのドラッグデリバリーを制御するために用いることができるソフトウェアアルゴリズムの3つの階層を示す。これらの層には、最も基礎となる中心の層であるデリバリーデバイス制御または流量制御アルゴリズム42、最上層である薬物状態モデル(DSM)38、および中間層であるインタフェースまたは翻訳アルゴリズム40が含まれる。これらのソフトウェアアルゴリズムは、特に患者の効果部位コンパートメントにおける薬物濃度、すなわち効果部位濃度(ESC)等の所望の結果を得るために、隣接するアルゴリズム層と相互作用する。アルゴリズムは、ESCを現在の値である「現在の」ESCに可能な限り近い状態で保つか、あるいはESCを可変の変化速度で目標値へと変化させることができる。

【0019】

この階層の最下位レベルでは、コンピュータが流量制御アルゴリズム42を用いてデリバリーデバイス122を管理し、このデバイスが薬物を要求された注入速度で正確にデリバリーするようにする。例えば流量制御アルゴリズムは、 10 mg/kg/時 という要求注入速度が与えられた場合、例えば、(a)シリンジまたは他のドラッグデリバリー手段のサイズ、薬物の濃度、および患者の体重の因子に分け、(b)それらの因子を基に特定の計算を行い、(c)デリバリー機構を制御して、 10 mg/kg/時 に可能な限り近い注入速度がデリバリーされるようにする。

【0020】

階層の中間レベルでは、インタフェースまたは翻訳アルゴリズム40が、ドラッグデリバリープロセスの特定の状態を監視し、高位レベルの薬物状態モデル38の層からの要求およびそのステータスを解釈し、これらの高位レベルの通常臨床的な命令を注入速度時間プロファイルまたは波形に翻訳する。これらの時間プロファイルまたは波形は、流量制御アルゴリズムに要求される注入速度を所定時間の間に変化させる。このインタフェースまたは翻訳アルゴリズム40は特に、薬物動態モデルに基づく流量制御注入(RCI)アルゴリズム、または目標制御注入(TCI)アルゴリズムであり得る。本発明はまた、リアルタイムで実行されるモデル(単数または複数)を用いない代わりに、特に事前にプログラムされた注入速度テンプレートをを用いることができる翻訳層40も意図する。この事前に

プログラムされた注入速度テンプレートは、患者の人口統計、ある期間にわたって注入される全容量および薬物のラベルに記載された推奨事項により調節される。インタフェース層はまた、他のプロセスを用いて、流量制御アルゴリズムに要求される注入速度を変化させてもよい。

【0021】

R C Iベースのアルゴリズムの一例は、コントローラを用いて、ユーザが入力した負荷用量ならびにユーザが入力した維持注入速度を、ユーザが選択した単位から流量制御アルゴリズム42が使用する単位に自動的に変換する。例えば、ユーザがプロポフォル5 mgという負荷用量を入力すると、R C Iを用いた翻訳層40は、その用量を特にcc(立方センチ)、mg/kg(ミリグラム/キログラム)といった単位に自動的に計算または変換することができる。また、ユーザがユーザインタフェースにより患者の体重を入力すると、R C Iモデルによって負荷用量がmg/kgの単位で計算される。同様に、ユーザが10 mg/kg/時という維持速度を入力すると、R C Iを用いた翻訳層40は、その要求注入速度を特にmg/時、cc/時といった単位に自動的に計算または変換することができる。ユーザが負荷用量および維持速度を入力すれば、翻訳層40がその計算または変換を行い、その後、ドラッグデリバリシステム122はそれに応じて薬物をデリバリし、患者にデリバリした注入剤の全量(初回負荷用量と維持注入の両方の量を含む)を把握しておくようにすることができる。

10

【0022】

T C Iベースのアルゴリズムの一例は、デリバリシステムのポンプの開ループ型モデルベース制御のために、薬物動態モデルおよびコントローラ(好ましくは比例積分微分(「PID」)コントローラ)を用いる。このPIDコントローラは、ドラッグデリバリ速度誤差を計算し、この誤差データを用いて目標薬物レベルを制御することができる。T C Iアルゴリズムは、多数の利用可能なモデルのうちの一つまたは複数から適切に選択または変更した薬物動態モデルの予測に基づき、所与の時間または期間内で所与の目標または効果部位における所与の薬物の所望の目標濃度を達成する目的で、デリバリデバイスに要求される所望の注入速度を変化させる。インタフェースまたは翻訳層の一実施形態であるT C Iソフトウェアアルゴリズムは、ドラッグデリバリデバイスのコンピュータに対して直接、あるいは外部コンピュータに対して効率的に動作することができる。

20

【0023】

特定の実施形態によれば、コントローラ、およびシュナイダーによるプロポフォルのパラメータセットを用いた薬物動態モデルを含む目標制御注入(T C I)アルゴリズムを用いて、プロポフォルの注入速度を変化させることによって、脳におけるプロポフォルのE S Cを制御することができる。異なる制御アルゴリズム、例えば特にデジタルまたはアナログ形式の比例(P)、比例積分(P I)、および比例積分微分(P I D)、ならびに様々な数理モデル、例えばファジー論理および/またはニューラルネットワークを用いることができる。T C Iアルゴリズムは、適切な薬物動態モデルを含む任意の適切なT C Iアルゴリズム、例えば市販されているD i p r i f u s o r(商標)T C Iモジュールとすることができる。

30

【0024】

図3は、ポンプ限界が200 mg/分であり、これらのモデルのうちの一つに従って0.5 μg/ml/分のE S Cのランプアップ(ramp-up)で2.0 μg/mlのE S C目標に到達するように設定された注入ポンプを用いた場合の、18歳、90 kg、身長140 cmの女性の実際のプロポフォル注入速度の時間プロットの一例を示す。目標部位における薬物濃度を予測し薬物の投与速度を規定するソフトウェアアルゴリズムは、現在既知であるか、あるいは未開発の多くの異なる薬物動態モデル(例えば2、3、4またはnコンパートメント)を使用することができる。目標および/または監視部位は、血漿、脳、中枢神経系、神経筋接合部、肺胞腔、腎臓、肝臓、脾臓、視床下部、心臓組織、圧受容器ならびに体内または体上の任意の他の薬物受容器を含む部位または腔を含む。目標または効果部位における薬物濃度を予測するP Kモデルベースのソフトウェアアルゴリズムは、

40

50

本発明の特定の実施形態では省略することができる。

【0025】

薬物濃度の変化速度を制御するインタフェースアルゴリズム40は、異なる効果部位における異なる目標薬物濃度の時間プロファイルを作成することができる。この時間プロファイルは、目標濃度AからBまでの線形ランプであるか、あるいは非線形増加または波形であり得る。薬物レベルの非線形増加は、始点(目標濃度A)および薬物レベルを変化させ始めて最初の患者応答を含むいくつかの変数によって制御することができる。

【0026】

図4は、一例として薬物 $2.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ のTCIステップ入力10、ならびに $2.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ のESCを到達目標とする薬物 $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}/\text{分}$ のTCIランプ入力14 10
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

【0027】

階層の最上位レベルでは、薬物状態モデル38を表すソフトウェアが、患者の応答、監視される生理学的パラメータ、アラームステータス、およびユーザ入力といった特定の明確な事象を基に目標ESCを変化させる。最上位レベルの層は通常、臨床的な性質の入力を受け入れることにより、臨床医が使用し易くすることができる。

【0028】

図5は、本発明によるドラッグデリバリシステム122の特定の実施形態を示すブロック図であり、このドラッグデリバリシステム122は、ユーザインタフェース112と、 30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

【0029】

ドラッグデリバリデバイス119は、シリンジポンプ、容量ポンプ、ローラーポンプ、 40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
42

【 0 0 3 0 】

出願第 0 9 / 3 2 4 , 7 5 9 号の鎮静および鎮痛システムは、患者に結合されてその患者の少なくとも 1 つの生理学的状態を反映した信号を生成するようになっている少なくとも 1 つの患者健康モニタデバイス（パルスオキシメータ、N I B P、カプノメータ、E E G、E K G 等であり得る）と、1 つまたは複数の薬物を患者に供給するドラッグデリバリーコントローラと、少なくとも 1 つの監視される患者の生理学的状態の安全なパラメータおよび望ましくないパラメータを反映した安全性データセットを記憶するメモリデバイスと、患者健康モニタ、ドラッグデリバリーコントローラ、および安全性データセットを記憶するメモリデバイス間に相互接続される電子コントローラとを含み、電子コントローラは、上記信号を受け取り、それに応答して、部分的に安全性データセットと一致する薬物の使用を管理する。ここでもまた、健康モニタデバイスは、N I B P、動脈経路、呼吸モニタ（特にカプノメトリ、胸部インピーダンスプレチスモグラフィー、パルスオキシメータプレチスモグラム、O p t o v e n t デバイス、気道圧、音響解析）、心拍数の E C G 評価、心拍数および酸素飽和度のパルスオキシメータ評価、ならびに他の同様の試験用の任意の 1 つまたは複数のモニタを含み得る。2 つ以上の患者応答モニタを用いれば、評価の感度および特異度ならびに設計の頑強性を上げるのに役立つ。

10

【 0 0 3 1 】

これらの患者健康モニタデバイスまたは患者インタフェース 1 1 7 は、特定の警告または警戒レベルを反映する、患者の生理学的状態を反映した信号を生成することができる。これらの警告または警戒事象は、ユーザインタフェース 1 1 2 を介してアラーム（例えば警戒または警告）としてユーザに通知することができる。ユーザインタフェース 1 1 2 およびこのようなアラームの実施形態は、2 0 0 1 年 1 1 月 1 日付で提出された米国特許出願第 6 0 / 3 3 0 , 8 5 3 号（その全体を参照により本明細書中に援用する）によって開示され実施可能となっている。

20

【 0 0 3 2 】

さらに別の患者モニタにドラッグデリバリーシステム 1 2 2 を設けて、ドラッグデリバリー中の患者の応答性を追跡することができる。自動応答性試験（A R T）モニタを用いて、特に聴覚および/または触覚刺激等の感覚刺激を患者に与えることができる。患者は、刺激を受け取る度に応答手段を始動する（例えば電気機械式ボタンを押す）ことによって、このような刺激に応答するように指示される。刺激と患者の応答との時間間隔は、「潜時」すなわち潜伏応答時間と呼ばれる。A R T の一実施形態において、潜時が例えば 1 4 秒を超えると A R T 試験は「失敗した」とみなされる。例えば 5 . 3 ~ 1 4 秒の間の応答時間は「遅い」応答とみなされ、例えば 5 . 3 秒未満の応答時間は「成功した」とみなされる。A R T モニタが患者に質問する速度は、特定の設定（N O R M A L（例えば 3 分おきの質問サイクル）、F A S T（例えば 1 5 秒おきの質問サイクル）、および S E A R C H I N G（例えば、それぞれ 1 4 秒未満である 3 回の連続した応答が発生するまでは 1 5 秒おきの質問サイクルであり、1 4 秒未満の応答が 3 回発生すると質問サイクル速度は N O R M A L に切り替えられる）など）の間で変化させることができる。N O R M A L 設定は、デフォルト設定とすることができ、例えば 1 ~ 3 分間のユーザが選択可能な質問サイクル間遅延（デフォルト値は 3 分間）を有し得る。ユーザは、出願第 6 0 / 3 3 0 , 8 5 3 号に記載される方法で、ユーザインタフェース 1 1 2 を介して A R T 設定および患者の A R T 情報に対する応答と対話することができる。上記説明に従った A R T の特定の実施形態および A R T の特徴の特定の代替的な実施形態は、2 0 0 1 年 1 2 月 2 8 日付で提出された米国特許出願第 6 0 / 3 4 2 , 7 7 3 号（その全体を参照により本明細書中に援用する）によって開示され実施可能となっている。患者の応答性を評価する手段には代替的に、B I S、E E G 解析、異なるスコアリングシステム（例えば O A A / S（観察者による覚醒/鎮静評価）、ラムゼイ、グラスゴー・コーマスケール等）を用いた手作業による意識の評価、または他の意識または応答性評価手段（数学問題、指遊び、ビデオゲーム、楽譜の演奏等）のうちの任意の 1 つまたは複数が含まれ得る。

30

40

【 0 0 3 3 】

50

本発明の薬物状態モデル38は、特に患者の応答、監視されるデータ、アラーム状態およびユーザ入力から得られる安全性を重視した事前に定義されたアクションを臨床的ヒューリスティクスにより分類する有限状態アルゴリズムであることが好ましい。本発明による薬物状態モデルは、様々な状況下で薬物を患者に安全に投与するためのヒューリスティクス、ならびに特定の明確な事象に基づいて個々の薬物状態間で移行するためのヒューリスティクスを規定する複数の個々の薬物状態を含み得る。これらの事象には、特に患者のART応答、(薬物投与に対する患者の生理学的反応および/またはデリバリ装置自体の機械状態からの)警戒および警告アラーム、ならびにユーザ要求が含まれ得る。7つの薬物状態とそれに関連するヒューリスティクスを以下で説明するが、本発明の薬物状態モデルでは7つ以上の薬物状態を実施することができる。

10

【0034】

これらの7つの状態には、RAMP UP、RAMP DOWN、STAT UP、STAT DOWN、REDUCTION、LEVEL、およびOFFが含まれる。システムは、「RAMP UP」薬物状態を開始すると、所定の速度(例えば0.5または1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{分}$)で薬物ESCに緩やかな線形増加を生じ、特定の目標ESCに到達するようにする。システムは、「RAMP DOWN」薬物状態を開始すると、所定の速度(例えば-0.01または-0.3 $\text{g}/\text{ml}/\text{分}$)で薬物ESCに穏やかな線形減少を生じ、特定の目標ESCに到達するようにする。「STAT UP」薬物状態は、可能な限り速い目標ESCへのステップ上昇を生じる。特定の実施態様において、ESCは、目標ESCを一定(例えば15%)以上超えることなく急速に上昇する。システムは、「STAT DOWN」薬物状態を開始すると、例えば新たな目標ESCへの最も速い可能な減少であり得る指数関数的な減衰曲線により新たな目標ESCに到達するまで、薬物投与を即座に完全に停止させる。システムは、「REDUCTION」薬物状態を開始すると、現在のESCを初期レベルのある割合(例えば80%)である新たな目標まで、指数関数的な減衰により可能な限り速く下げる。システムは、「LEVEL」薬物状態を開始すると、現在のESCを可能な限り一定値に近い状態に維持する。システムは、「OFF」薬物状態を開始すると、薬物投与を即座に完全に停止させ、ESCを例えば最も速い可能な減少であり得る指数関数的な減衰曲線によりゼロESCまで下げることができる。これらのドラッグデリバリ状態を以下でより詳細に説明する。

20

【0035】

図6は、特定の明確な事象を基に薬物状態モデルが開始し得るRAMP UP薬物状態に対する移行の図式を示す。システムは、「RAMP UP」薬物状態を開始すると、所定の速度(例えば0.5または1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{分}$)で薬物ESCに緩やかな線形増加を生じ、特定の目標ESCに到達するようにする。ユーザが現在のESCより高い新たな目標ESCを入力してSTAT UPデリバリモードを選択しない場合はいつでも、システムはRAMP UP薬物状態に入ることになる。RAMP UP薬物状態の間、ART質問サイクルの頻度はFASTに設定される。RAMP UP薬物状態の間に3回の連続した「遅い」ART応答があった場合、システムはLEVEL薬物状態に移行し、ART質問サイクルの頻度をNORMALに設定する。この移行は、RAMP UPの目標ESCが、患者が応答しなくなるESC閾値より高いという傾向および/または徴候に基づくものである。RAMP UP薬物状態の間に現在のESCが目標ESCから95%以内のレベルに到達した場合、システムは、LEVEL薬物状態に移行し、ART質問サイクルの頻度をSEARCHINGに設定する。

30

40

【0036】

表1aは、特定の明確な事象の発生に基づいて本発明の薬物状態モデルにより可能となる、現在の薬物状態であるRAMP UPからの可能な移行を示す。示した移行は、現在のRAMP UP薬物状態から新たな薬物状態への、また現在のART質問サイクルの頻度から新たな頻度へのものである。表1bは、本発明の薬物状態モデルによる、様々な他の薬物状態からRAMP UP薬物状態への可能な移行、ならびにこれらの移行を生じる事象を示す。

50

【 0 0 3 7 】

【 表 1 a 】

RAMP UPから他の薬物状態への移行

事象	新たな薬物状態	新たなART頻度
目標に到達 (ESCが目標の95%以内)	目標のところでLEVEL	SEARCHING
ユーザが入力した新たな目標は:		
現在のESCより高く、STATを選択	新たな目標までSTAT UP	変更なし
—現在のESCより高いが、STATは選択せず	新たな目標までRAMP UP	変更なし
—現在のESCより低い	新たな目標までSTAT DOWN	NORMAL
—0である	OFF	NORMAL
3回の連続した「遅い」ART	現在のESCでLEVEL*	NORMAL
「失敗した」ART	0までRAMP DOWN	SEARCHING
警戒アラーム	現在のESCの80%までREDUCTION、4分タイマを開始	SEARCHING
警告アラーム	OFF	SEARCHING

*後述する実施例の移行22 (図6)

【 0 0 3 8 】

【 表 1 b 】

他の薬物状態からRAMP UPへの移行

前の薬物状態	事象
	ユーザが入力した目標は現在のESCより高いが、STATは選択せず
STAT UP	ユーザが入力した目標は現在のESCより高いが、STATは選択せず
RAMP UP	ユーザが入力した目標は現在のESCより高いが、STATは選択せず
LEVEL	ユーザが入力した目標は現在のESCより高いが、STATは選択せず
LEVEL	目標を失う (ESCが目標ESCから95%未満に低下)
STAT DOWN	ユーザが入力した目標は現在のESCより高いが、STATは選択せず
STAT DOWN	目標を失う (ESCが目標ESCから95%未満に低下)
RAMP DOWN	ユーザが入力した目標は現在のESCより高いが、STATは選択せず
REDUCTION	ユーザが入力した目標は現在のESCより高いが、STATは選択せず

【 0 0 3 9 】

図7は、特定の明確な事象を基にシステムが開始し得るRAMP DOWN薬物状態に対する移行の図式を示す。システムは、「RAMP DOWN」薬物状態を開始すると、所定の速度（例えば - 0.01または - 0.03 g/ml/分）で薬物ESCに緩やかな線形減少を生じ、特定の目標ESCに到達するようにする。ユーザが現在のESCより低い新たな目標ESCを入力してSTAT DOWNデリバリモードを選択しない場合はいつでも、システムはRAMP DOWN薬物状態に入ることになる。RAMP DOWN薬物状態の間に3回の連続した「成功した」ART応答があった場合、システムはLEVEL薬物状態に移行し、ART頻度をNORMALに設定する。RAMP DOWNの目標がゼロであり、その目標がRAMP DOWNモード中に達成された場合、システムはOFF薬物状態に移行する。LEVELまたはRAMP UPのいずれかの薬物状態の間に患者の応答がなくなったことが失敗したARTによって示された場合、システムは、目標ESCがゼロでART頻度がSEARCHINGに設定されるRAMP DOWN薬物状態に移行し、RAMP DOWN中に患者の応答性が回復したことがARTの成功によって示されれば、システムは、応答性が回復した時点のESC現在値のところでLEVELに移行し得る。

10

【0040】

表2aは、特定の明確な事象の発生に基づいて本発明の薬物状態モデルにより可能となる、現在の薬物状態であるRAMP DOWNからの可能な移行を示す。示した移行は、現在のRAMP DOWN薬物状態から新たな薬物状態への、また現在のART質問サイクルの頻度から新たな頻度へのものである。表2bは、本発明の薬物状態モデルによる、様々な他の薬物状態からRAMP DOWN薬物状態への可能な移行、ならびにこれらの移行を生じる事象を示す。

20

【0041】

【表2a】

RAMP DOWNから他の薬物状態への移行

事象	新たな薬物状態	新たなART頻度
目標に到達（目標が0である場合）	OFF	変更なし
ユーザが入力した新たな目標は：		
—現在のESCより高く、STATを選択	新たな目標までSTAT UP	FAST
—現在のESCより高いが、STATは選択せず	新たな目標までRAMP UP	FAST
—現在のESCより低い	新たな目標までSTAT DOWN	変更なし
—0である	OFF	変更なし
警戒アラーム	目標を現在のESCの80%までREDUCTION、4分タイマを開始	SEARCHING
警告アラーム	OFF	SEARCHING
ARTの成功（3回の連続した14秒未満の応答）	現在のESCでLEVEL*	NORMAL

30

40

*後述する実施例の移行26（図7）

50

【 0 0 4 2 】

【 表 2 b 】

他の薬物状態から RAMP DOWN への移行

前の薬物状態	事象
RAMP UP	失敗した ART
LEVEL	失敗した ART

【 0 0 4 3 】

図 8 は、特定の明確な事象を基にシステムが開始し得る STAT UP 薬物状態に対する移行の図式を示す。「STAT UP」薬物状態は、可能な限り速い目標 ESC へのステップ上昇を生じる。特定の実施態様において、ESC は、目標 ESC を一定（例えば 15%）以上超えることなく急上昇する。ユーザがユーザインタフェースを介して現在の ESC より高い目標 ESC を入力して STAT デリバリを選択した場合はいつでも、システムは STAT UP 薬物状態を開始することになる。現在の薬物状態が OFF であり、ユーザがユーザインタフェースを介して 0 より高い任意の目標 ESC を入力して STAT デリバリを選択した場合、システムは、STAT UP 薬物状態を開始して、目標 ESC に素早く到達するようにする。いずれにせよ、ユーザが STAT デリバリモードを選択しない場合、システムは RAMP UP 薬物状態に入ることになる。STAT UP 薬物状態の間、ART 質問サイクルの頻度は FAST に設定される。STAT UP 薬物状態の間、現在の ESC が STAT UP の目標 ESC から 95% 以内のレベルに到達した場合、システムは、LEVEL 薬物状態に移行し、ART 頻度を SEARCHING に設定する。

【 0 0 4 4 】

本発明は、自動システムを優先させるべきでない適切な臨床的指示のために臨床医が「STAT UP」を意図的に選択することを意図する。したがって、本発明の特定の実施形態において、システムは、STAT UP 薬物状態にある場合、警告アラームによって「OFF」薬物状態への移行を開始したり ART 頻度を「SEARCHING」に設定することはしない。

【 0 0 4 5 】

表 3 a は、特定の明確な事象の発生に基づいて本発明の薬物状態モデルにより可能となる、現在の薬物状態である STAT UP からの可能な移行を示す。示した移行は、現在の STAT UP 薬物状態から新たな薬物状態への、また現在の ART 質問サイクルの頻度から新たな頻度へのものである。表 3 b は、本発明の薬物状態モデルによる、様々な他の薬物状態から STAT UP 薬物状態への可能な移行、ならびにこれらの移行を生じる事象を示す。

【 0 0 4 6 】

10

20

30

【表 3 a】

STAT UPから他の薬物状態への移行

事象	新たな薬物状態	新たなART頻度
目標に到達 (ESCが目標の95%以内)	目標のところでLEVEL*	SEARCHING
ユーザが入力した新たな目標は:		
—現在のESCより高く、STATを選択	新たな目標までSTAT UP	変更なし
—現在のESCより高いが、STATは選択せず	新たな目標までRAMP UP	変更なし
—現在のESCより低い —0より高い	新たな目標までSTAT DOWN	SEARCHING
—0である	OFF	SEARCHING

*後述する実施例の移行29 (図8)

10

【0047】

【表 3 b】

他の薬物状態からSTAT UPへの移行

20

前の薬物状態	事象
OFF	ユーザが入力した目標は現在のESCより高く、STATを選択
STAT UP	ユーザが入力した新たな目標は現在のESCより高く、STATを選択
RAMP UP	ユーザが入力した新たな目標は現在のESCより高く、STATを選択
LEVEL	ユーザが入力した新たな目標は現在のESCより高く、STATを選択
STAT DOWN	ユーザが入力した新たな目標は現在のESCより高く、STATを選択
RAMP DOWN	ユーザが入力した新たな目標は現在のESCより高く、STATを選択
REDUCTION	ユーザが入力した新たな目標は現在のESCより高く、STATを選択

30

【0048】

図9は、特定の明確な事象を基にシステムが開始し得るSTAT DOWN薬物状態に対する移行の図式を示す。システムは、「STAT DOWN」薬物状態を開始すると、例えば新たな目標ESCへの最も速い可能な減少であり得る指数関数的な減衰曲線により新たな目標ESCに到達するまで薬物投与を即座に完全に停止させる。ユーザが他の薬物状態のいずれかの間に現在のESCより低くゼロより高い新たな目標ESCを入力した場合はいつでも、システムはSTAT DOWN薬物状態を開始することになる。ユーザが現在のSTAT DOWNの目標より低くゼロより高い新たな目標ESCを入力した場合、システムは、新たな目標ESCまでSTAT DOWN薬物状態を継続することができる。STAT DOWN薬物状態の間に現在のESCがSTAT DOWNの目標ESCから95%以内のレベルに到達した場合、システムはLEVEL薬物状態に移行する。STAT DOWN薬物状態にある間にESC目標を「失った」(すなわち、現在のESCが目標ESCから95%未満に低下した)場合(これは例えば、薬物容器を交換するため

40

50

にドラッグデリバリーを中断している間に発生し得る)、システムは、RAMP UP薬物状態に移行して、目標ESCを回復し、ART質問サイクルの頻度をFASTに設定する。

【0049】

表4aは、特定の明確な事象の発生に基づいて本発明の薬物状態モデルにより可能となる、現在の薬物状態であるSTAT DOWNからの可能な移行を示す。示した移行は、現在のSTAT DOWN薬物状態から新たな薬物状態への、また現在のART質問サイクルの頻度から新たな頻度へのものである。表4bは、本発明の薬物状態モデルによる、様々な他の薬物状態からSTAT DOWN薬物状態への可能な移行、ならびにこれらの移行を生じる事象を示す。

【0050】

【表4a】

STAT DOWNから他の薬物状態への移行

事象	新たな薬物状態	新たなART頻度
目標に到達(ESCが目標の95%以内)	目標のところでLEVEL*	変更なし
ユーザが入力した新たな目標は:		
—現在のESCより高く、STATを選択	新たな目標までSTAT UP	FAST
—現在のESCより高いが、STATは選択せず	新たな目標までRAMP UP	FAST
—現在のSTAT DOWNの目標より低い	新たな目標までSTAT DOWN	変更なし
—0である	OFF	変更なし
目標を失う(ESCが目標ESCの95%未満に低下)	元のSTAT DOWNの目標までRAMP UP	FAST
警戒アラーム	目標を現在のSTAT DOWNの目標または現在のESCの80%のうちの低いほうまでREDUCTION、4分タイマを開始	SEARCHING
警告アラーム	OFF	SEARCHING

*後述する実施例の移行32(図9)

【0051】

【表 4 b】

他の薬物状態からSTAT DOWNへの移行

前の薬物状態	事象
STAT UP	ユーザが入力した新たな目標は現在のESCより低い が0より高い
RAMP UP	ユーザが入力した新たな目標は現在のESCより低い が0より高い
LEVEL	ユーザが入力した新たな目標は現在のESCより低い が0より高い
STAT DOWN	ユーザが入力した新たな目標は現在のSTAT DOWNの目標より低い が0より高い
RAMP DOWN	ユーザが入力した新たな目標は現在のESTより低い が0より高い
REDUCTION	ユーザが入力した新たな目標は現在のESTより低い が0より高い
REDUCTION	REDUCTION薬物状態に関連する4分タイマが終了して警戒が存在しない

10

【0052】

図10は、特定の明確な事象を基にシステムが開始し得るREDUCTION薬物状態に対する移行の図式を示す。システムは、「REDUCTION」薬物状態を開始すると、現在のESCを初期レベルのある割合（例えば80%）である新たな目標まで、指数関数的な減衰により可能な限り速く下げる。システムはこれを、新たなより低いREDUCTIONの目標ESCに到達するまで患者に薬物を投与しないことによって達成する。システムは通常、警戒アラームによって別の薬物状態からREDUCTION薬物状態へ移行する。ART質問サイクルの頻度は通常、REDUCTION薬物状態が開始されるとSEARCHINGに設定される。

20

【0053】

連続した警戒アラームによりREDUCTION薬物状態が積み重なることを防止し、薬物状態の開始時に薬物を低減した効果が現れるための時間を与えるために、システムは、REDUCTION薬物状態への移行時にタイマを開始して時間窓を設け、その間は警戒アラームによってさらなる薬物の低減が開始されないようにすることができる。この時間窓は任意の適切な長さ（例えば4分）とすることができる。この時間窓中に警告アラームが発生した場合、システムは、残り時間に関係なく即座にOFF薬物状態へ移行することができる。REDUCTION薬物状態への自動移行は、ドラッグデリバリの自動化は安全性に問題がない場合にのみ適用するという設計原理と一致する。冗長的な安全対策として、時間窓が終了して警戒アラームが残っていない場合、システムはREDUCTIONからSTAT DOWNへ移行して、新たな目標が時間窓中に達成されていない場合にREDUCTIONの目標ESCに到達するようにする。時間窓の終了時点で、警戒アラームが存在せずREDUCTIONの目標ESCに到達している（あるいは現在のESCが新たな目標の95%以内である）場合、システムは、REDUCTIONからSTAT DOWNに切り替わり、それから即座にLEVELに切り替わる。時間窓の終了時点で警戒アラーム（新たなまたは既存の）がなお存在する場合、システムは、REDUCTIONの目標ESCまたは時間窓終了時点のESC現在値の80%のうちの低いほうに目標ESCを設定する（すなわち第2の低減）。目標ESCが第2の低減レベルに設定された場合、時間窓は再び開始され得る。

30

40

【0054】

システムは、LEVEL、RAMP UP、またはRAMP DOWN薬物状態からREDUCTION状態へ移行する際、上記の基本手順に従うことができる。しかしながら

50

システムは、警戒アラームによってSTAT DOWNからREDUCTIONへ移行する場合、低減した目標ESCが、STAT DOWNの目標ESCまたは現在のESC（すなわちREDUCTION状態を開始した時点のESC）のある割合（例えば80%）のうちの低いほうに設定される代替的な移行手順を使用することができる。この代替的な移行手順は、STAT DOWN薬物状態を選択した際にユーザが設定した目標ESCがREDUCTIONへの移行時の一般的なESCの割合より低い場合に、自動低減がユーザの判断に優先されないことを確実にする。これは「臨床医が最もよく知っている」という哲学と一致する。REDUCTION薬物状態にある間にESC目標を「失った」（すなわち、現在のESCが目標ESCから95%未満に低下した）場合（これは例えば、薬物容器を交換するためにドラッグデリバリーを中断している間に発生し得る）、システムは目標ESCを現在のESCにリセットする。

10

【0055】

好ましくは、システムは、警戒アラームによって自動的にSTAT UPからREDUCTIONへ移行することはない。このことも、「臨床医が最もよく知っている」という設計哲学ならびに臨床医を信頼して権限を与えるという意図的目標と一致する。本発明は、自動システムを優先させるべきでない適切な臨床的指示のために臨床医が「STAT UP」を意図的に選択することを意図する。

【0056】

表5aは、特定の明確な事象の発生に基づいて本発明の薬物状態モデルにより可能となる、現在の薬物状態であるREDUCTIONからの可能な移行を示す。示した移行は、現在のREDUCTION薬物状態から新たな薬物状態への、また現在のART質問サイクルの頻度から新たな頻度へのものである。表5bは、本発明の薬物状態モデルによる、様々な他の薬物状態からREDUCTION薬物状態への可能な移行、ならびにこれらの移行を生じる事象を示す。

20

【0057】

【表 5 a】

REDUCTIONから他の薬物状態への移行

事象	新たな薬物状態	新たなART頻度
ユーザが入力した新たな目標は：		
—現在のESCより高く、STATを選択	新たな目標までSTAT UP	FAST
—現在のESCより高いが、STATは選択せず	新たな目標までRAMP UP	FAST
—現在のESCより低い —0より高い	新たな目標までSTAT DOWN	変更なし
—0である	OFF*	変更なし
目標を失う（ESCが目標の95%未満に低下）	目標を現在のESCまでREDUCTION	変更なし
REDUCTIONが4分タイマとともに開始される場合に：		
—4分タイマが終了して警戒が存在しない	STAT DOWN	変更なし
—4分タイマが終了して警戒が存在する	目標を現在の目標または現在のESCの80%のうちの低いほうまでREDUCTION、4分タイマを再び開始	変更なし
—4分タイマは終了していないが警戒が存在する	何もせず	変更なし
警告アラーム	OFF	SEARCHING

*後述する実施例の移行36（図10）

【0058】

【表 5 b】

他の薬物状態からREDUCTIONへの移行

前の薬物状態	事象
RAMP UP	警戒アラーム
LEVEL	警戒アラーム
STAT DOWN	警戒アラーム
RAMP DOWN	警戒アラーム
REDUCTION	目標を失う（ESCが目標の95%未満に低下）
REDUCTION	REDUCTIONが4分タイマとともに開始され、このタイマが終了して警戒が存在する場合

【0059】

図11は、特定の明確な事象を基にシステムが開始し得るLEVEL薬物状態に対する移行の図式を示す。システムは、「LEVEL」薬物状態を開始すると、現在のESCを可能な限り一定値に近い状態に維持する。システムは、目標ESCに到達した場合はいつでも、別の薬物状態からLEVELに移行することができる。現在のESCが目標ESCから95%または他の何らかの値以内である場合はいつでも、システムは目標ESCに到達したものと見なすことができる。ART質問サイクルの頻度は、システムが目標ESC

10

20

30

40

50

に到達したことにより別の薬物状態から LEVEL に移行すると SEARCHING に設定され、システムが RAMP UP 中の「遅い」ART (すなわち 3 回の連続した遅い応答) または RAMP DOWN 中の「成功した」ART により LEVEL に移行すると NORMAL に設定され得る。LEVEL 薬物状態にある間に ESC 目標を「失った」(すなわち、現在の ESC が目標 ESC から 95% 未満に低下した) 場合 (これは例えば、薬物容器を交換するためにドラッグデリバリーを中断している間に発生し得る)、システムは、RAMP UP 薬物状態に移行して、目標 ESC を回復し、ART 質問サイクルの頻度を FAST に設定する。

【0060】

表 6 a は、特定の明確な事象の発生に基づいて本発明の薬物状態モデルにより可能となる、現在の薬物状態である LEVEL からの可能な移行を示す。示した移行は、現在の LEVEL 薬物状態から新たな薬物状態への、また現在の ART 質問サイクルの頻度から新たな頻度へのものである。表 6 b は、本発明の薬物状態モデルによる、様々な他の薬物状態から LEVEL 薬物状態への可能な移行、ならびにこれらの移行を生じる事象を示す。

【0061】

【表 6 a】

LEVEL から他の薬物状態への移行

事象	新たな薬物状態	新たな ART 頻度
ユーザが入力した新たな目標は:		
—現在の ESC より高く、STAT を選択	新たな目標まで STAT UP*	FAST
—現在の ESC より高いが、STAT は選択せず	新たな目標まで RAMP UP	FAST
—現在の ESC より低い	新たな目標まで STAT DOWN**	変更なし
—0 である	OFF	変更なし
目標を失う (ESC が目標 ESC から 95% 未満に低下)	元の目標まで RAMP UP	FAST
失敗した ART	0 まで RAMP DOWN***	SEARCHING
警戒アラーム	(現在の ESC の 80% まで REDUCTION、4 分タイマを開始****)	SEARCHING
警告アラーム	OFF	SEARCHING

*後述する実施例の移行 28 (図 11)

**後述する実施例の移行 30 (図 11)

***後述する実施例の移行 24 (図 11)

****後述する実施例の移行 34 (図 11)

【0062】

10

20

30

40

【表 6 b】

他の薬物状態から LEVEL への移行

前の薬物状態	事象
STAT UP	目標に到達（現在のESCが目標の95%以内である場合。現在のESCは目標の95%以内までに低下する前に目標を超えてしまう可能性がある）
RAMP UP	3回の連続した「遅い」ART
RAMP UP	目標に到達（現在のESCが目標の95%以内である場合）
RAMP DOWN	ARTの「成功」
STAT DOWN	目標に到達（ESCが目標の95%以内である場合）

10

【0063】

図13は、特定の明確な事象を基にシステムが開始し得る代替的な実施形態の LEVEL 薬物状態に対する移行の図式を示す。同様に、本発明の他の薬物状態を変更して、それらの機能を達成するための代替的なヒューリスティクスを提供することができる。移行44および46は、本発明の薬物状態モデルが使用できる代替的なヒューリスティック手法の例である。

20

【0064】

図12は、特定の明確な事象を基にシステムが開始し得る OFF 薬物状態に対する移行の図式を示す。システムは、「OFF」薬物状態を開始すると、薬物投与を即座に完全に停止させ、ESCを例えば最も速い可能な減少であり得る指数関数的な減衰曲線によりゼロESCまで下げることができる。OFF薬物状態は通常、警告アラームによってトリガされるが、任意の他の薬物状態にある間にユーザがゼロの目標ESCを入力すれば、システムはOFF状態に移行することができる。OFF薬物状態はまた、ユーザがシステムのユーザインタフェースにある「プロポフォル停止」ボタン等を押すといつでもトリガされ得る。ART質問サイクルの頻度は、システムがOFFに移行するとSEARCHINGまたはNORMALに設定され得る。

30

【0065】

表7aは、特定の明確な事象の発生に基づいて本発明の薬物状態モデルにより可能となる、現在の薬物状態であるOFFからの可能な移行を示す。示した移行は、現在のOFF薬物状態から新たな薬物状態への、また現在のART質問頻度から新たな頻度へのものである。表7bは、本発明の薬物状態モデルによる、様々な他の薬物状態からOFF薬物状態への可能な移行、ならびにこれらの移行を生じる事象を示す。

【0066】

【表 7 a】

OFF から他の薬物状態への移行

事象	新たな薬物状態	新たなART頻度
ユーザが入力した目標は現在のESCより高く、STATを選択	目標までSTAT UP	FAST
ユーザが入力した目標は現在のESCより高いが、STATは選択せず	目標までRAMP UP*	FAST
ユーザが入力した目標は現在のESCより低い	目標までSTAT DOWN	変更なし

*後述する実施例の移行20 (図12)

10

【0067】

【表 7 b】

他の薬物状態からOFFへの移行

前の薬物状態	事象
STAT UP	ユーザが入力した新たな目標は0である
RAMP UP	ユーザが入力した新たな目標は0である
RAMP UP	警告アラーム
LEVEL	ユーザが入力した新たな目標は0である
LEVEL	警告アラーム
STAT DOWN	ユーザが入力した新たな目標は0である
STAT DOWN	警告アラーム
RAMP DOWN	ユーザが入力した新たな目標は0である
RAMP DOWN	警告アラーム
RAMP DOWN	0である目標に到達
REDUCTION	ユーザが入力した新たな目標は0である
REDUCTION	警告アラーム

20

30

【0068】

次に、本発明により可能となる薬物状態の移行の特定の実施形態を例示するために、ドラッグデリバリの実施例 (Example Run) を説明する。この実施例中で説明するドラッグデリバリシステム、ユーザインタフェース (UI)、自動応答性試験 (ART)、および薬物状態モデルの特定の特徴の各々は例示に過ぎず、このような特徴に対する多くの代替形態が本発明の一部として実行可能である。まず最初に、臨床士であるユーザがシステムのUIを介して患者の人口統計データ (特に、体重、身長、年齢、性別、および人種など) を入力する。ユーザは次に、UIの「プロポフォルレベル」ボタン等を押すことによってプロポフォルの控え目な目標ESCを入力する。続くプロンプトにおいて、ユーザは、「2.0」と記されたボタンを押し、次に「OK」ボタンを押してプロポフォルを実際に投与する。その際、薬物状態モデル (DSM) はOFF状態からRAMP UP薬物状態への移行20を開始する (図12および上記表7aを参照)。プロポフォルの注入速度 ($\mu\text{g}/\text{分}$) は、インタフェースアルゴリズム40によって時間をかけて変化され、ESCの緩やかな上昇を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}/\text{分}$ の一定速度で達成する。この速度はデリ

40

50

バリシステムによって、入力された患者の人口統計データに基づくアルゴリズムに従って求められる。ESCのランプアップ中、自動応答性試験(ART)の質問頻度はFASTに設定され、質問は15秒おきに開始される。

【0069】

この例では、 $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ のESCにおいて、ART質問に対する3回の連続した遅いART応答時間によって、患者がプロポフォルに対して過敏であり応答性を失い始めることが示される。DSMは、RAMP UP薬物状態からLEVEL薬物状態への移行22を自動的に開始する(図6および上記表1aを参照)。DSMは、ART質問頻度をNORMALに設定する。この時点で、処置が開始される。システムはその前に、ユーザが選択した $2.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ という設定ESCに対してRAMP UPモードであったので、ESC濃度は、システムがLEVELモードへ移行する時に事実上 $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ のESCをわずかに超える。この過渡的な超過の間、患者はARTに失敗する。

10

【0070】

失敗したARTにより、LEVEL状態からRAMP DOWN状態への移行24がトリガされる(図11および上記表6aを参照)。するとESCは、 $0.01 \mu\text{g}/\text{ml}$ 分の一定速度で新たな目標ESCであるゼロ $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで低減される。ART頻度はSEARCHINGに設定される。ESCが穏やかに減少するに従い、患者は応答性を回復する。

【0071】

患者のARTが「成功」すると、DSMは、RAMP DOWN薬物状態からLEVEL薬物状態への移行26をトリガする(図7および上記表2aを参照)。ART頻度はNORMALに設定される。患者は安定し落ち着いて見える。この時点で、患者は痛みを伴う刺激を受け始める。臨床医であるユーザは、患者が痛みを感じているようであることを観察し、この臨床医の臨床的判断は、血圧および心拍数の上昇が測定されることで裏付けられる。臨床医は、処置中にこれから起こるさらに痛みを伴う刺激を見込んでESCを上昇させることを決める。

20

【0072】

臨床医は、UIの「プロポフォルレベル」ボタン等を押すことによって、より高い目標ESCを入力する。続くプロンプトにおいて、ユーザは、「3.0」と記されたボタンを押し、 $3.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ のESCを選択する。差し迫った非常に痛みを伴う刺激のために、ユーザは、「目標レベルSTAT」ボタン等を押すことによってSTATデリバリを選択し、続く画面で「はい」を押して自分の選択を確認する。DSMは、LEVEL状態からSTAT UP薬物状態への移行28を開始し(図8および上記表3aを参照)、その一方でART頻度をFASTに設定する。

30

【0073】

「STAT UP」薬物状態の間、ESCは、例えば $3.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ の目標ESCを15%以上超さないようにして可能な限り速く上昇される。STAT UPでESCを上昇させる間に患者がART試験に失敗すると、ユーザに知らせるために、失敗したART試験が医療デバイスのUIに示される。しかしながらDSMは、「臨床医が最もよく知っている」というDSMの設計哲学に従ってARTの失敗時には何らアクションを起こさず、ユーザが選択した目標に到達するまでESCを上昇させ続ける。目標は、ESCがまず $3.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ という目標から5%以内に入る(すなわち $2.85 \text{ ESC } 3.15$ となる)と到達したものとみなされる。目標に到達すると、DSMは、STAT UPからLEVEL薬物状態への移行29を開始し、その一方でART頻度をSEARCHINGに設定する(図8および上記表3aを参照)。LEVEL薬物状態において、ESCは、 $3.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ の目標ESCに $\pm 5\%$ の精度で維持される。これに続く、処置により生じる患者の強い刺激においてARTが成功することにより、痛みを伴う刺激がより深い鎮静に対抗し得るというユーザの経験が立証される。ARTの成功により、システムは、ART頻度をFASTからNORMALへ変化させるようにトリガされる。

40

【0074】

50

処置の最も痛みを伴う部分が終わり、痛みを伴う刺激があまり強くなければ、患者のART応答は遅くなるが、DSMは何らアクションを起こさない。臨床医は、刺激にそれほど痛みを伴わない今では $3.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ のESCは高すぎる可能性があるということを見越して、目標ESCを $2.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ というより低い値にリセットする。これを行うために、臨床医は、UIの「プロポフォルレベル」ボタンを押す。続く画面でユーザは、「2.0」と記されたボタンを押して $2.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ のESCを選択し、その後「はい」ボタンを押して自分の選択を確認する。DSMは、LEVELからSTAT DOWN薬物状態への移行30を開始し(図9および表4aを参照)、その一方でART頻度は、移行前の設定から変更しないまま(すなわちNORMAL)とする。STAT DOWN薬物状態の間、薬物注入速度はまずゼロに設定し、より低いESC設定点に可能な限り早く到達するようにする。その後、ESCがまず $2.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ の目標 $\pm 5\%$ に到達する(すなわち $1.9 \text{ ESC } 2.1$ となる)と、DSMは、STAT DOWNからLEVEL薬物状態への移行32を開始する(図9および上記表4aを参照)。ESCは $2.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ の目標の $\pm 5\%$ 以内に維持され、その一方でART頻度はNORMALのまま変更しない。

10

20

30

40

50

【0075】

処置が終わりに近づいた頃、臨床医は、患者の心拍が遅いことが少し気になり、アトロピンをいくらか投与することを決める。臨床医は、自分のポケットベルが鳴り出したことに気を取られて、アトロピンの代わりに呼吸抑制薬であるフェンタニルの入ったシリンジを掴み、それが間違いであることに気付かずに注入してしまう。患者の呼吸数は遅くなり始め、カブノメータがこの呼吸数の低下を検出し、呼吸数が警戒アラームレベル未満に低下すると警戒アラームをトリガする。

【0076】

警戒アラームは、医療デバイス上で可聴および視覚アラームを発してユーザに注意を促し、その一方でDSMは、LEVEL薬物状態からREDUCTION薬物状態への移行34を開始する(図10および上記表5aを参照)。可聴アラームは、ユーザが自分の誤りに気付き、ナロキソン(ナルカン)を即座に投与して不注意によるフェンタニルの効果を打ち消すのに役立つ。REDUCTION薬物状態に入った結果、目標ESCは現在の $2.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ のESCの80%(すなわち $1.6 \mu\text{g}/\text{ml}$)に設定され、4分タイマが開始され、ART頻度はSEARCHINGに設定される。

【0077】

4分タイマが終了する前に、処置は終了する。その場合ユーザは、UIの「プロポフォル停止」ボタンを押す。このアクションは、目標ESCをゼロ $\mu\text{g}/\text{ml}$ に設定することに等しいため、REDUCTION薬物状態からOFF薬物状態への移行36を生じる(図10および上記表5aを参照)。

【0078】

本発明のドラッグデリバリシステムはまた、薬物の投与速度を制御するソフトウェアアルゴリズムに認識機能が統合されて、認可された薬物(すなわち既知の濃度および純度)および用品(すなわち既知のキャリブレーションおよび品質)がシステムの一部として確実に使用されるようにすることもできる。この認識システムは、システムに取り付けられ使用される薬物または用品の識別番号を「読み取る」。認可されていない薬物または用品が取り付けられている場合、システムは、鎮静剤または鎮痛剤の投与を開始しない。さらに、関連する代替的な実施形態では、これらの商品を他の用品とともにパッケージングし、品質が保証されたものとしてシステムによって認識され「読み取られる」能力を統合した1つのキットとすることも実行可能で望ましい。本システムはまた、書き込み機能もソフトウェアアルゴリズムに統合して、再利用および/または汚染問題を避けるようにしてもよい。この書き込み機能は、タグ付けされた供給製品に、それが使用により汚染されていることを「書き込み」、これを適切に「ラベル表示」または「コード化」する能力を有する。汚染されやすい多数回利用製品の場合、システムは、「書き換え」機能を設け、適切に洗浄されて再利用のための品質が保証された製品のみを再び使用できるようにしても

よい。さらに書き込み機能は、その製品が経験した使用サイクル数に関する情報を記憶し、この情報を認可された寿命限界と比較することが可能である。この限界に近づくとアラームを鳴らすことができ、限界に達すると、本発明はデバイスが交換されるまでそのデバイスを認識しない。このようなタグ付けおよび検証は、2002年5月21日付で提出された米国特許出願第10/151,255および2001年9月24日付で提出された出願第60/324,043号(それぞれの全体を参照により本明細書中に援用する)に開示されるような電子タグおよび物理タグを含む様々な手段によって達成することができる。

【図面の簡単な説明】

【0079】

10

【図1】本発明の実施形態による、薬物状態モデル、インタフェースアルゴリズム、およびドラッグデリバリー制御ソフトウェアと、患者およびユーザとの相互作用を示す概略図である。

【図2】薬物投与アルゴリズムの3つの階層間の関係の概略図である。

【図3】特定のESC上昇速度での通常のプロポフォル注入速度のプロットである。

【図4】共に同じ目標を有し、共に注入中断時のESC軌跡をそれぞれ示す、ステップ入力のESCとランプ入力のESCとの時間プロットである。

【図5】本発明の薬物状態モデルとともに用いるドラッグデリバリーシステムの特定の実施形態を示すブロック図である。

【図6】本発明の実施形態と一致するRAMP UP薬物状態の薬物状態モデルの概略図である。 20

【図7】本発明の実施形態と一致するRAMP DOWN薬物状態の薬物状態モデルの概略図である。

【図8】本発明の実施形態と一致するSTAT UP薬物状態の薬物状態モデルの概略図である。

【図9】本発明の実施形態と一致するSTAT DOWN薬物状態の薬物状態モデルの概略図である。

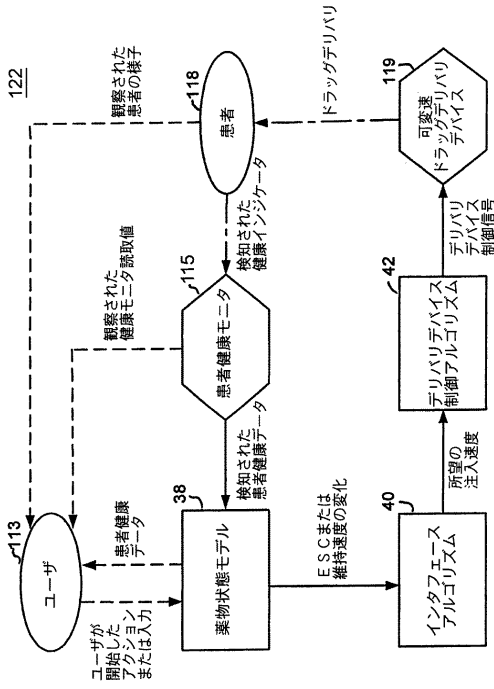
【図10】本発明の実施形態と一致するREDUCTION薬物状態の薬物状態モデルの概略図である。

【図11】本発明の実施形態と一致するLEVEL薬物状態の薬物状態モデルの概略図である。 30

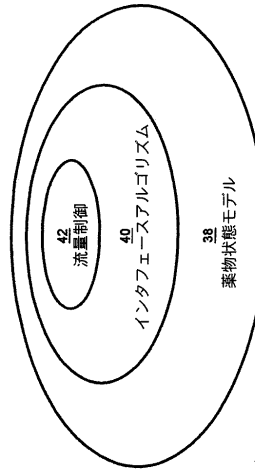
【図12】本発明の実施形態と一致するOFF薬物状態の薬物状態モデルの概略図である。

【図13】本発明の実施形態と一致するLEVEL薬物状態の代替的な薬物状態モデルの概略図である。

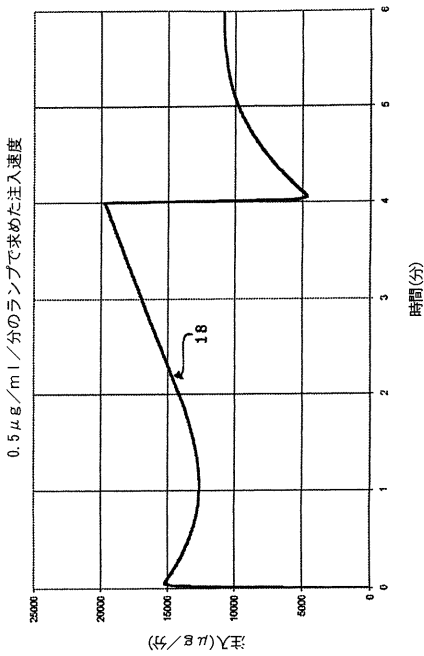
【 図 1 】



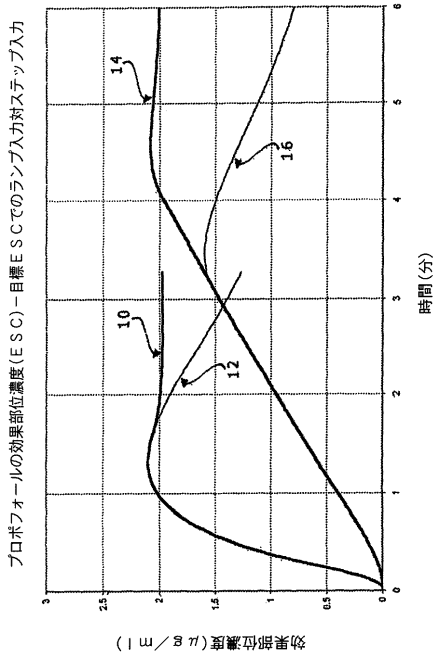
【 図 2 】



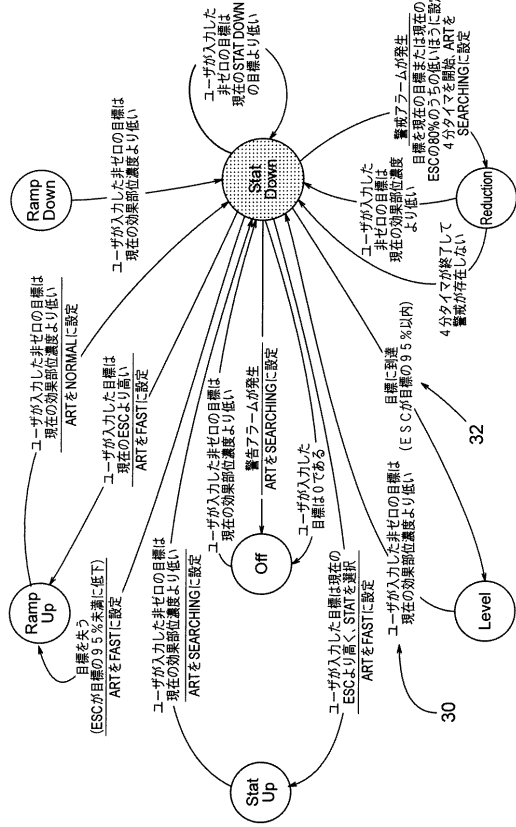
【 図 3 】



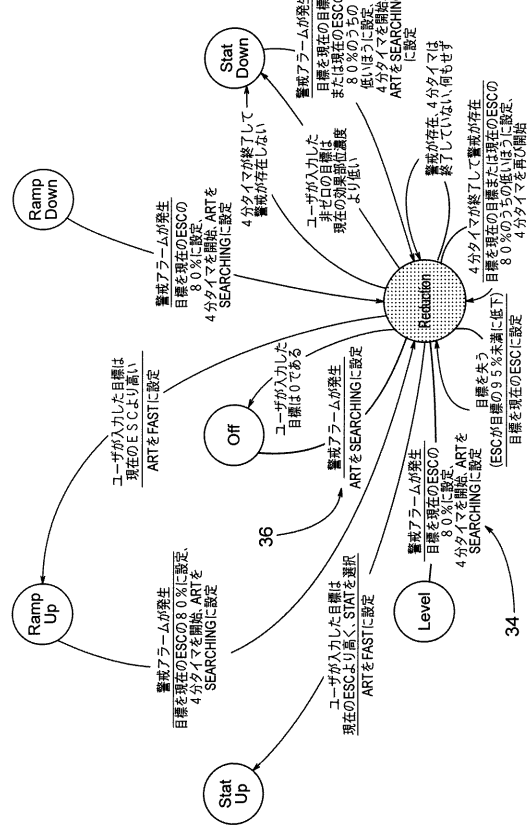
【 図 4 】



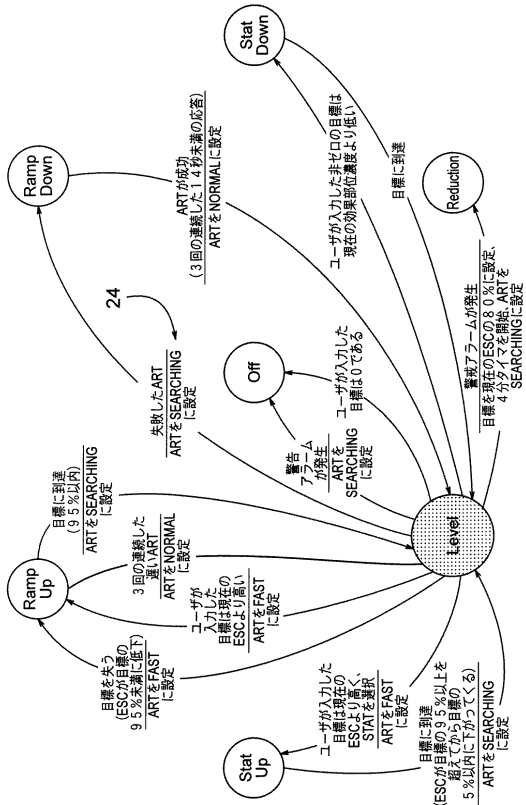
【 図 9 】



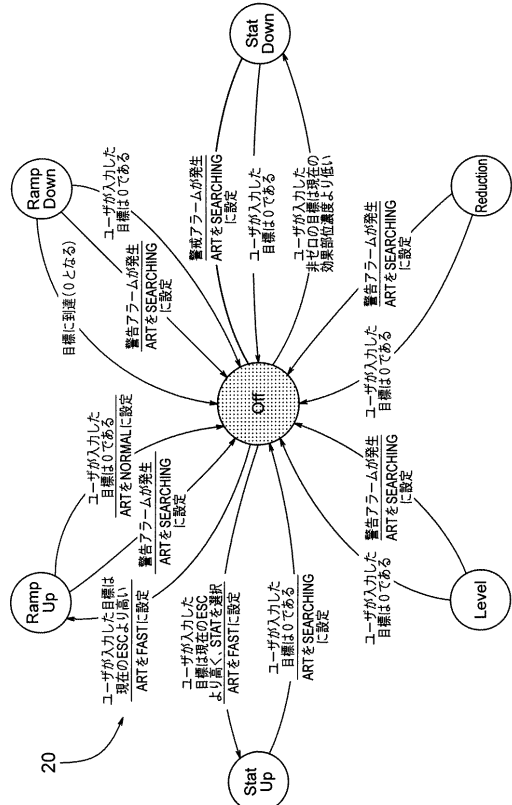
【 図 10 】



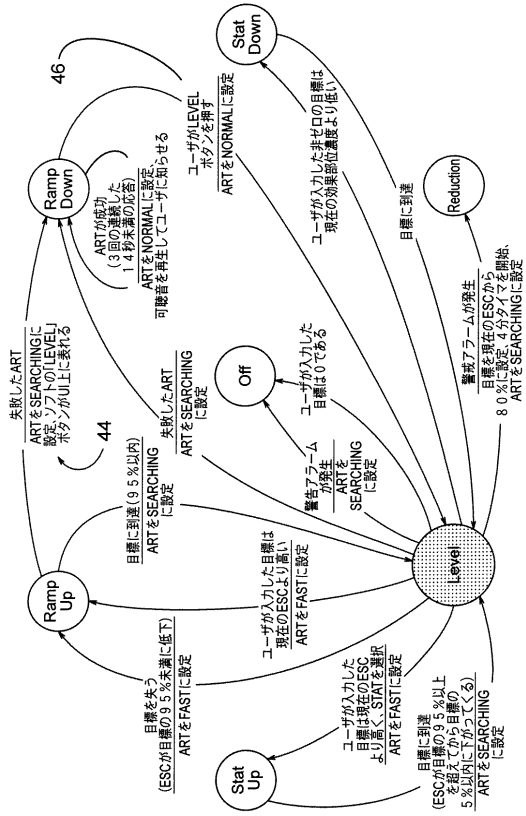
【 図 11 】



【 図 12 】



【 図 1 3 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US02/24052

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) : A61M 31/00 US CL : 604/66 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 604/66, 65, 67, 131, 132, 118, 120		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,820,622 A (GROSS et al.) 13 October 1998, see entire document.	1-2
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* "A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"Q"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 30 SEPTEMBER 2002		Date of mailing of the international search report 15 MAY 2003
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer <i>ANN YEN LAM</i> ANN YEN LAM Telephone No. (703) 306-5560

 フロントページの続き

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, N O, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

ポケットベル

(74) 代理人 100084010

弁理士 古川 秀利

(74) 代理人 100094695

弁理士 鈴木 憲七

(74) 代理人 100111648

弁理士 梶並 順

(72) 発明者 ヒックル、ランドール・エス

アメリカ合衆国、テキサス州、ラボック、トピカ・アベニュー 2 4 0 4

(72) 発明者 デローエン、ジェイソン

アメリカ合衆国、テキサス州、ラボック、サーティセカンド・ストリート 3 5 1 3

F ターム(参考) 4C066 AA09 BB01 QQ22 QQ23 QQ24 QQ62 QQ63 QQ64 QQ65 QQ72

QQ74

4C117 XA04 XB04 XE12 XE57 XE66 XN05 XP11

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2005509465A5	公开(公告)日	2006-01-05
申请号	JP2003516588	申请日	2002-07-31
[标]申请(专利权)人(译)	斯科特实验室公司		
申请(专利权)人(译)	斯科特Laboratories公司		
[标]发明人	ヒックルランドールエス デローエンジェイソン		
发明人	ヒックル、ランドール・エス デローエン、ジェイソン		
IPC分类号	A61M5/00 A61B5/00		
CPC分类号	G06F19/3468 A61B5/4821 A61B5/4839 A61M5/1723 A61M2005/14208 A61M2202/048 G16H50/50		
FI分类号	A61M5/00.327 A61B5/00.102.A		
F-TERM分类号	4C066/AA09 4C066/BB01 4C066/QQ22 4C066/QQ23 4C066/QQ24 4C066/QQ62 4C066/QQ63 4C066/QQ64 4C066/QQ65 4C066/QQ72 4C066/QQ74 4C117/XA04 4C117/XB04 4C117/XE12 4C117/XE57 4C117/XE66 4C117/XN05 4C117/XP11		
代理人(译)	英年古河 Kajinami秩序		
优先权	60/308591 2001-07-31 US		
其他公开文献	JP4495962B2 JP2005509465A		

摘要(译)

本发明描述了一种用于减少滴定药物的工作量以使临床医生用户控制相关程序的方法和装置。控制药物输送装置以在患者的选定部位或预定的输注速率波形中实现目标药物浓度。目标药物浓度或预定输注速率波形的时间曲线由药物状态模型控制，该模型使用临床启发式方法实现目标药物浓度或输注速率的安全，预定义的变化以及目标药物浓度的用户指令变化或输液速度。本发明通过使药物水平随时间发生小的增量和保守变化，允许时间评估患者对药物水平变化的反应。