

令和 2 年度
次世代医療機器・再生医療等製品
評価指標作成事業

麻酔支援装置分野
審査WG 報告書

令和 3 年 3 月

審査WG 座長 稲田 英一
順天堂大学

目 次

I. はしがき.....	1
II. WG 委員等名簿.....	3
III. 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（案）.....	5
IV. 参考資料.....	21
IV-1 合同検討会報告資料.....	21
IV-2 第 2 回会議講演資料（重見委員）.....	23
V. 令和 2 年度 WG 会議議事概要.....	29

I. はしがき

はしがき

順天堂大学大学院医学系研究科麻酔科学 特任教授
(公益財団法人東京都保険医療公社 東部地域病院 病院長)
稲田英一

2019 年度は麻酔科医を含む医学、工学、薬理学の専門家を委員としたワーキンググループ (WG) と、PMDA や厚生労働省などの専門家の協力により、クローズドループ制御を用いたロボット支援麻酔装置の有効性や安全性を臨床評価するための考え方を作成した。使用する薬物の薬力学や薬物動態などの薬理学的特徴、モニタリング機器やシリンジポンプとのインターフェイス、インプットとアウトプットの調整をするプログラムの設定の適切さなどを評価指標として「考え方」に取り入れた。

2020 年度は、昨年度と同様に、同じ委員で構成された WG に加え、PMDA や厚生労働省などの専門家を交えて、今後、開発と発展が期待されるクローズドループ制御システムを利用した様々な医療機器の適正かつ安全な作動を評価するための評価指標案についてまとめた。

臨床においては、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心拍数調整機能、人工呼吸器設定の自動調整などのクローズドループ制御システムが応用されつつある。クローズドループ制御システムが安全かつ迅速に作動するためには、生理状態の指標を正確かつリアルタイムに測定するモニタ、定められた生理状態指標を制御目標値に従って変動させたり維持するために動作するアクチュエータ、そしてシステムを制御する適切なアルゴリズムが必要である。

アクチュエータとしては、麻酔支援装置ではシリンジポンプが使用されているが、そのほかペースメーカ、人工呼吸器、微量注入器を含むデジタル制御が可能な機器が含まれる。生理状態指標としては、心電図や脳波、筋電図などの電気的指標のほか、呼吸や循環に係る換気量や血圧などの量的指標や気流速度などの流量指標、血糖値や血液ガスなどの代謝指標など多くのものがある。モニタで測定されたこれらの生理状態指標を、制御目標値に達するようにしたり維持したりするための操作量を決定するアルゴリズムを作成する必要がある。フィードバック指標となる測定量が外乱により影響などクローズドループ制御が成立しなくなった場合に、重大な危険の発生を防ぐ Fallback モードなどのリスク管理も必要である。

本事業で作成した評価指標案では、クローズドループ制御システムを構成する要素について現時点で重要と考えられる事項について示すことを目標とした。本評価指標案は、個々の医療機器の特性を考慮して、柔軟に応用する必要がある。また、今後の技術や薬物の進歩、エビデンスにより本評価指標案が、さらに精度の高いものになることが期待される。

II. WG 委員等名簿

麻酔支援装置分野審査 WG 委員等名簿（敬称略）

座長

稲田 英一 順天堂大学大学院医学系研究科麻酔科学 特任教授
(公益財団法人東京都保険医療公社 東部地域病院 病院長：
日本麻酔科学会推薦)

委員（五十音順）

重見 研司 福井大学学術研究院医学系部門医学領域器官制御医学講座 麻酔・蘇生学分野
教授（日本臨床麻酔学会推薦）
白石 泰之 東北大学加齢医学研究所 心臓病電子医学分野 准教授
(日本生体医工学会推薦)
中村 秀文 国立成育医療研究センター 臨床研究センター 開発企画主幹
(日本小児臨床薬理学会推薦)
古谷 栄光 兵庫県立大学大学院工学研究科 電気物性工学専攻 教授
(計測自動制御学会推薦)

厚生労働省

河野 典厚 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 課長
大原 拓 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 課長補佐
(再生医療等製品審査管理室長)
立野 陽子 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 先進医療機器審査調整官
村上 まどか 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 革新的製品審査調整官

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

田村 敦史 医療機器審査第二部 部長
河原崎 秀一 医療機器審査第二部 審査専門員（臨床医学担当）
一二三 奏 医療機器審査第二部 審査専門員
小野寺 陽一 医療機器調査・基準部 部長
水上 良明 医療機器調査・基準部 課長
今川 邦樹 医療機器調査・基準部 主任専門員

国立医薬品食品衛生研究所（事務局）

齋島 由二 医療機器部 部長
中岡 竜介 医療機器部 室長
植松 美幸 医療機器部 主任研究官

産業技術総合研究所（オブザーバー）

鎮西 清行 健康医工学研究部門 副研究部門長

小関 義彦 健康医工学研究部門 医療機器研究グループ 主任研究員

Ⅲ. 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（案）

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（案）

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、有効性や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これ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) 保守点検の必要性和その内容

(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和その内容

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、解析に必要な情報を記録し、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、機械的及び電氣的データ等）
- ・ 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当たって、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当たっては、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（案）

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、期待される効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则认为られる。

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 ウオッチ®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 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트의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。

IV. 参考資料

- 1：合同検討会報告資料
- 2：第2回会議講演資料（重見委員）

委員構成(敬称略)

座 長 稲田 英一(東部地域病院)

日本麻酔科学会推薦

委 員 (五十音順)

重見 研司(福井大学)

日本臨床麻酔学会推薦

白石 泰之(東北大学)

日本生体医工学会推薦

中村 秀文(国立成育医療研究センター)

日本小児臨床薬理学会推薦

古谷 栄光(兵庫県立大学)

計測自動制御学会推薦

事務局(国立衛研)

齋島由二, 中岡竜介, 植松美幸

(独)医薬品医療機器総合機構

医療機器審査第二部
医療機器調査・基準部医学系委員:3名
工学系委員:2名

麻酔支援装置例



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(脳波、血圧、SPO₂等)を目標値に制御するシステム

麻酔支援装置のみならず、人工呼吸器、血液循環制御等への適用に関する開発研究が行われている

本審査WGの概要

<目標>

医療機器産業界を対象に行ったアンケートで寄せられた候補機器である「麻酔支援装置」を主たる対象として取り上げ、類似機器も包括した評価指標案を作成する。

<背景>

1) 日本における麻酔科医の不足

- ・手術件数の増加に伴い全国的に不足(緊急性が高い)
- ・都市部では複雑な手術が多く、麻酔管理が高度化
- ・医師の「働き方改革」が急務

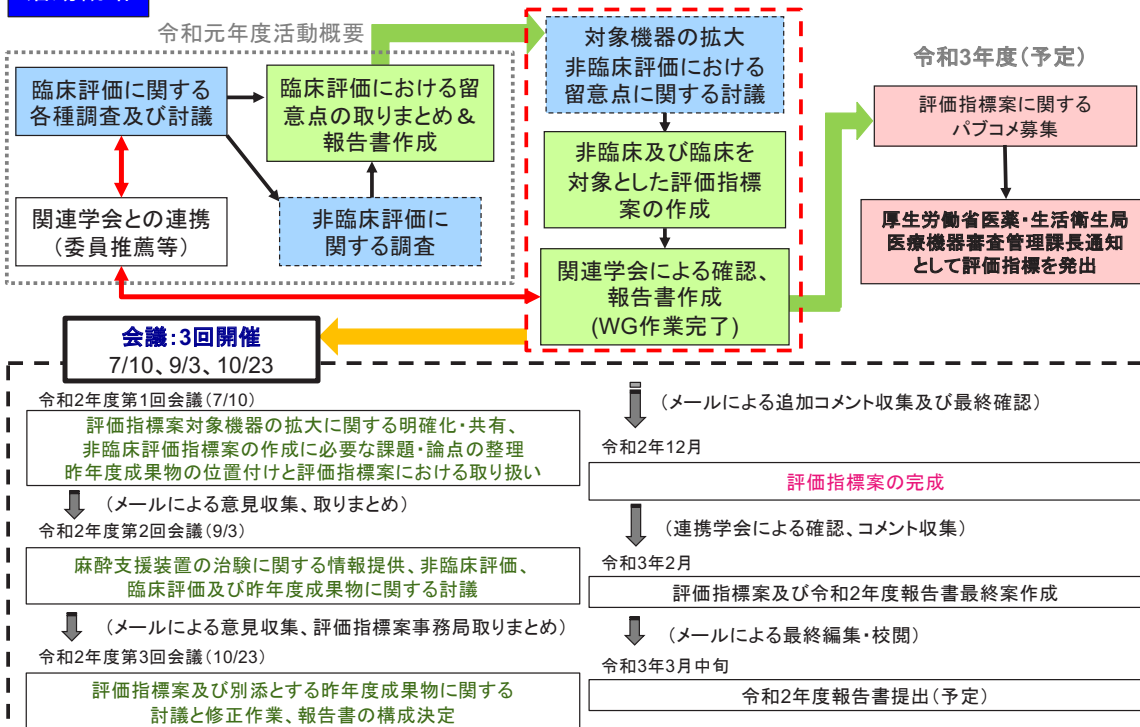
2) 近年の技術的進歩

- ・短時間作用で調節性の良い薬物開発
- ・薬物の血中濃度予測の簡便化
- ・投与量を外部制御できるシリンジポンプ

これらの背景から、麻酔装置の開発研究が進んでいることに鑑み、本WGを立ち上げ、**当該装置をモデルケースとして、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有効性及び安全性評価における留意点**について、現時点での考え方をとりまとめ、評価指標案を作成した。

令和2年度活動内容

活動概略



主な討議内容

課題	討議内容
昨年度論点を抽出した非臨床評価に必要な留意点の整理	非臨床評価に関する留意点を「性能」、「安全性・品質」及び「in vivo評価（動物試験）」に分けて整理し、各々の要求事項を整理した。
麻酔支援装置で使用されている制御方式以外の取り扱い	クローズドループ制御システム及び関連用語を定義するとともに、妥当性を示しつつ設計コンセプトに基づいた制御性能評価を行うための具体的な留意事項を提示した。
臨床評価項目の抽出と記載内容	装置の使用目的等に応じて評価項目は変わるため、一様な記載は難しい。臨床評価は一般的な記載に留め、昨年度の成果物を評価指標案の別添として、参考となる臨床評価事例を提示した。
装置の原理、適用を踏まえた専門的観点から確認が必要な事項	連携学会に評価指標案の確認を依頼し、寄せられたコメントを確認後、適宜反映させた。

令和2年度の成果概要

＜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(案)＞

- はじめに
- 本評価指標の対象
- 評価指標の位置づけ
- 用語の定義
- 評価にあたって留意すべき事項

(1) 基本的事項

(2) 非臨床評価に関わる事項

①性能に関する評価

- アルゴリズム、動作原理、制御内容等の明示
- 規定した精度を有することの確認
- 制御性能評価と方法論の妥当性の明示
- 必要な場合にはインターオペラビリティの確認 等

②安全性・品質に関する評価

③in vivo評価（動物試験）

(3) 臨床評価に関わる事項

別添：  具体例として昨年度成果物を掲載

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(案)

＜報告書＞

- はしがき(稲田座長)
- 審査WG委員等名簿
- 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(案)
- 資料
 - 合同検討会報告資料
 - 講演資料(第2回会議)
- 会議議事概要

＜今後＞

- パブコメ開始時、本WG連携学会にその旨を周知
- 通知化後、その内容の適切な理解を進めるための啓発活動、英訳版の作成等

麻酔における「健忘」、「鎮痛」及び「不動」の指標として、脳波、筋弛緩状態、時間等を適切に選択し、段階毎（導入、維持、覚醒）に評価する際の留意点を取りまとめた。

令和2年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 麻酔支援装置分野 審査WG 第2回会議 講演資料

福井大学学術研究院医学系部門
医学領域器官制御医学講座
麻酔・蘇生学分野
重見研司

治験計画（1/6）



- 治験の標題
 - プロポフォール、レミフェンタニル及びロクロニウムを使用して全身麻酔を受ける患者を対象とした静脈麻酔薬自動調節ソフトウェア（ROP-CT）と手動との非劣性無作為化比較試験。
- 対象
 - プロポフォール、レミフェンタニル及びロクロニウムを使用して全身麻酔を受ける患者
- 目的
 - プロポフォール、レミフェンタニル及びロクロニウムを使用して全身麻酔を受ける患者を対象として、**静脈麻酔薬自動調節ソフトウェアの有効性及び安全性の検証**を、全静脈麻酔を通常診療で日常的に行い自ら単独で全静脈麻酔を適切に管理可能な**麻酔科標榜医による従来通りの麻酔管理を行う群を対照**とした、**非劣性無作為化比較試験**にて行う。
- 治験デザイン
 - 多施設共同、無作為化、単盲検、並行群間比較、非劣性試験



- 目標被験者数
 - 登録例として120例
 - 手動群：60例
 - 自動調節群：60例
- 治験実施医療機関
 - 国公立大学病院
 - 私立大学病院
 - 国立研究センター病院



- 対象の選択基準
 - 以下の基準をすべて満たす患者を対象とする。
 - ① 同意取得時の年齢が**20歳以上の男女**
 - ② プロポフォール、レミフェンタニル及びロクロニウムを使用して全身麻酔を受ける**ASA physical statusが1～3**の患者
 - ③ 本治験への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者
- 対象の除外基準
 - 以下のいずれかに抵触する患者は本治験に組み入れない。
 - ① プロポフォール、レミフェンタニル、ロクロニウム、又はスガマデクスに対し過敏症の既往歴のある患者
 - ② BISセンサを手術中に貼付できない患者
 - ③ ロクロニウムを初回単回投与後に追加投与できない患者
 - ④ 手術中に非観血血圧測定ができない患者
 - ⑤ **低体温療法での手術**を行う患者
 - ⑥ **心臓血管外科の手術**を行う患者
 - ⑦ 手術中に**神経ブロック**を行う患者
 - ⑧ 妊娠中又は授乳中の患者
 - ⑨ 同意取得前12週以内に他の治験に参加していた患者、又は本治験参加期間中に他の治験へ参加予定がある患者
 - ⑩ 治験責任医師又は治験分担医師が治験への組み入れを不適切と判断した患者



➤ 介入方法

➤ 手動群：

- 麻酔科医が通常通り、患者状態と手術状況を確認しながらプロポフォール、レミフェンタニル及びロクロニウムを投与調節する。なお、プロポフォールについては、注射筒輸液ポンプのTCIモードで投与する。

➤ 自動調節群：

- ROP-CTが患者情報、及び連続的に取得する手術中の生体情報に基づき、プロポフォール、レミフェンタニル及びロクロニウムを自動的に投与調節する。

手動群、自動調節群ともに術中観察期間開始から終了まで麻酔科医である治験責任医師又は治験分担医師が必ず立ち会う。また、自動調節群に割り付けられた被験者に対して、有害事象や治験機器の不具合が認められるなど手動麻酔に切り替えた場合、再度、自動調節を行うことは禁止する。

5



➤ 有効性の評価項目

➤ 主要評価項目

手術時間の中で**適切な麻酔管理が得られた時間**（適切麻酔範囲時間）の割合

ただし、適切な麻酔管理状態とは

- ① 鎮静度を表す**BIS値が目標範囲（35-55）**に留まり
- ② 循環作動薬投与後5分以内を除いた**急激な循環変動（血圧・心拍数の上昇）**を来さない
- ③ **筋弛緩状態が目標範囲（0 < TOF count <= 1）**に留まる

ものとする

6

➤ 有効性の評価項目

➤ 副次評価項目

- ① 手術時間に鎮静の効果が適切に維持された時間の割合
- ② 手術時間に鎮痛の効果が適切に維持された時間の割合
- ③ 手術時間に筋弛緩の効果が適切に維持された時間の割合
- ④ 手術時間に鎮静及び鎮痛の効果がいずれも適切に維持された時間の割合
- ⑤ 手術時間に鎮静及び筋弛緩の効果がいずれも適切に維持された時間の割合
- ⑥ 手術時間にBIS値が目標範囲内に維持された時間の割合
- ⑦ 筋弛緩拮抗薬（スガマデクス）投与からTOF比が0.9以上に回復するまでの時間
- ⑧ プロポフォールの投与終了から麻酔覚醒までの時間

➤ 相談事項

- エンドポイントの設定の妥当性
- 結果の統計処理方法の妥当性
- 症例数，施設数の妥当性



➤ エンドポイントの設定の妥当性

➤ 主要評価項目について

- 麻酔科医による麻酔中の観察項目と同等の要素が主要評価項目に含まれている
- 本治験の目的は本品が麻酔科医と同等の制御を実現可能か検証することである
相談者の方針は受け入れ可能と考える。

➤ 鎮静、鎮痛及び筋弛緩の基準について

➤ 鎮静

- 先行研究では鎮静の基準としてBIS値が35以上55以下のみを設定していた
- 先行研究でノイズ等によりBIS値が得られず解析対象から除外せざるを得ない時間帯があった
- 本治験では麻酔科医が患者状態に基づいて適切な鎮静状態にあると判断することを基準に加えた
- 本治験の鎮静の基準は（先行研究に比して）より実臨床に即していると考えられる
相談者の説明は受け入れ可能である。

➤ 鎮痛

- 鎮痛の評価は実臨床に即した変動に基づいて行う
相談者の説明は受け入れ可能と考える。

➤ 筋弛緩

- 臨床上で用いられる判断基準と同等である
筋弛緩に関する基準についても受け入れ可能と考える。

➤ 欠測時間の取扱いについて

- 鎮静、鎮痛及び筋弛緩の評価に用いるそれぞれの指標のデータがノイズ等により取得できない時間においても、本品は投与速度の制御を行っている
- 当該時間も可能な限り有効性及び安全性の評価対象とするべき

評価に用いるデータの欠測等、やむを得ない理由で一部の時間帯を有効性の評価を行うための解析対象から除外する場合には、その時間の長さや手術時間に対する割合を記録し、主要評価項目への影響を考察できるようにしておくこと。



➤ 結果の統計処理方法の妥当性

➤ 非劣性マージン

手術時間に対する割合ではなく、適切に麻酔が行われた時間の臨床上許容される範囲に基づいて説明できる場合には、相談者の設定は受け入れ可能と考える。

➤ 片側検定の有意水準

相談者が設定した5%は適切ではなく、平成10年11月30日付け医薬審第1047号「臨床試験のための統計的原則」に基づき、2.5%と設定する必要があると考える。

→片側検定の有意水準を2.5%として症例数設計等を見直した



➤ 症例数，施設数の妥当性

➤ 症例数を各群40例の計80例

相談事項 2 の見解および以下の項目をふまえて症例数を見直す必要がある。

- ① 鎮静の基準を先行研究より保守的な設定としたので，基準の差分を踏まえた症例数を検討する。
- ② 先行研究での手術時間の標準偏差が大きかったので，本治験では予定手術時間が短い術式を除外するような規定の追加を検討する。

→手動群、自動調節群それぞれ60例の計120例

→手術時間は2時間以上を目安として登録することを各施設に徹底

➤ 施設数4

先行研究の結果を踏まえた施設数設定であり，妥当と考える。

→新型コロナウイルスによる治験進捗の遅れが予想される事態となったため，
国立国際医療研究センター病院を加えた5施設とした

11



➤ 治験に参加する麻酔科医の基準について

治験実施計画書に，本治験に参加する麻酔科の基準について適切に追記すること

→治験実施計画書に，「全静脈麻酔を通常診療で日常的に行っており、自ら単独で全静脈麻酔を適切に管理可能な麻酔科標榜医であること。また、構成機器の接続方法及び治験機器の操作方法等について教育訓練を受けることとする。」を追記

➤ 本品群において手動麻酔医に切り替えた場合の取扱いについて

手動制御に切り替えた場合において，本来は本品の麻酔管理が不適切と評価されるべき時間帯も有効性の解析対象から除外され，本品群に有利な結果となる懸念があるため，当該時間の取扱いを見直す必要がある。

→自動調節群から手動麻酔に切り替えられた場合の有効性の解析上の取扱い

① 手動群への切り替えが治験機器に起因する事象による場合：

切り替え以降の「適切に維持できなかった時間」も手術時間に含めるものとする。

② 手動群への切り替えが併用機器（治験機器を含まない）や手術室環境の不具合による場合：

術中観察期間の中止とし，その時点までを手術時間とする。

以上を治験実施計画書に追記

12

V. 令和 2 年度 WG 会議議事概要

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
麻酔支援装置分野 審査ワーキンググループ
令和2年度第1回会議議事概要

審査 WG 事務局 (国立医薬品食品衛生研究所)

作成年月日：令和2年8月11日

1. 開催日時 2020年7月10日(金曜) 14:00～16:45

2. 開催場所 順天堂大学医学部医局棟 会議室2
東京都文京区湯島 1-5-29

3. 出席者(敬称略)

審査 WG 座 長：稲田英一(順天堂大学)

委 員：重見研司(福井大学：Web 参加)，白石泰之(東北大学：Web 参加)，

中村秀文(国立成育医療研究センター)，古谷栄光(兵庫県立大学：Web 参加)

厚生労働省：大原 拓，立野陽子，佐々木佳名子

総合機構(Web 参加)：河原崎秀一，一二三奏，小野寺陽一，水上良明，今川邦樹

オブザーバ：鎮西清行(産業技術総合研究所：Web 参加)，小関義彦(産業技術総合研究所)，

三宅正人(日本医療研究開発機構：Web 参加)，交久瀬喜隆(日本医療研究開発機構：Web 参加)，矢野貴久(日本医療研究開発機構)，近藤昌夫(大阪大学)

審査 WG 事務局：齋島由二(Web 参加)，中岡竜介，植松美幸

4. 配付資料

資料1：委員名簿

資料2：今年度審査 WG 活動計画案

資料3：クローズドループシステムを有する医療支援装置に関する評価指標案

資料4：日本麻酔科学会「安全な麻酔のためのモニター指針(2019年3月改訂)」

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

事務局，厚労省及び座長の挨拶後，今回は Web 会議との並行開催方式となったため，出席確認を兼ねて参加者の自己紹介が行われた。

5-2. 今年度活動の概要説明

配布資料の確認後，事務局より，資料2を用いて今年度の活動概要が説明された。主な内容は以下のとおりである。

1) 活動計画

昨年度は，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関する留意点を取りまとめた。今年度は麻酔支援装置に限定せず，クローズドループ制御システムを有する医療

支援装置全般を対象とした評価指標案を作成する。

工学系委員の協力を得て、当該システムの非臨床評価に必要となる事項を事前に取りまとめた。また、臨床評価の一般的な留意事項を事務局側で作成し、非臨床評価項目と統合して評価指標案の叩き台とした（資料3）。昨年度の成果物である「麻酔支援装置の臨床評価における考え方」は臨床評価事例として、評価指標案の別添とすることを提案する（資料3）。

第1回会議では、評価指標案の最終的な構成の確認も含めて今年度の作業内容を共有した後、資料3を用いて評価指標案の内容精査を開始すると共に、今年度実施すべき調査研究の有無を確認する。第2回会議以降は、ブラッシュアップ作業を継続して実施し、可能な限り迅速に評価指標案を完成させる。なお、第1回会議において調査研究の必要性が認められた場合は、担当委員を決定し、会議毎に進捗状況の報告と取りまとめ作業を依頼する。

麻酔支援装置については、評価指標案の内容精査における参考情報とするため、支障のない範囲で進行中の治験に関する情報提供を依頼したい。具体的な情報としては、治験実施の過程で生じた臨床的な課題や、昨年度作成した臨床評価の考え方に包括されていない事項の有無等が挙げられる。

今年度の報告書は、評価指標案の完成版を掲載することを基本とし、令和3年3月末までに厚労省へ提出する。なお、今年度の成果物は関連学会に査読を依頼するため、その作業に要する時間も考慮して事業を展開する。

上記の活動方針について、質疑応答を行った。主な内容は以下のとおりである。

- ・ 学会の「査読」は、論文と同様、対象機器の専門家による詳細な評価と「お墨付き」を求めているように感じる。事務局は厳密な「査読」を意図していないと理解しているため、表現を変えるべきである。
 - ご指摘のとおりである。関連学会に問題点等の有無を確認することが趣旨であるため、「意見聴取」、「コメント募集」に変更する。

5-3. 総合討論

1) 評価指標案叩き台について

工学系委員の協力を得て作成した非臨床評価項目を含んだ評価指標案の叩き台（資料3）の概要が事務局により説明された。主な内容は以下のとおりである。

<タイトル>

- ・ 麻酔支援装置を含め、幅広い適応を想定した種々の装置を対象とするため「クローズドループシステムを有する医療支援装置に関する評価指標（案）」とした。

<はじめに>

- ・ 昨年度の報告書の「はじめに」に基づいて事務局が作成した素案である。
- ・ 最終的な文章は座長が作成する予定であるため、第1回会議では内容について討議しない。

<本評価指標の対象>

- ・ 前述のとおり、「クローズドループを用いた生理状態制御システムである医療支援装置」を対象とすることを明記した。

- ・ 当該システムにおいては、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つを構成要素とした。
- ・ クローズドループ制御システムは工学的に説明されている。臨床系委員には理解し難い可能性があるため、文章表現について議論を要する。

＜本評価指標の位置づけ＞

- ・ 評価指標の定型文であるため、基本的に討議不要である。

＜用語の定義＞

- ・ 評価指標の使用者が理解し易いよう、「評価にあたって留意すべき事項」の前に「用語の定義」を記載した。
- ・ 9つの用語を定義したが、他にも定義が必要な用語があると思われるため、提案及び討議を依頼する。

＜評価にあたって留意すべき事項＞

(1) 基本的事項

- ・ 開発の経緯、国内外での使用状況、システムの仕様及び構成、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、医療機器の承認審査において明確にすべき定型的な事項を記載している。
- ・ 装置の設置場所、運用等を踏まえたリスクアセスメントに応じた留意事項を設けた。
- ・ 将来、対象となる医療支援装置が在宅で利用される可能性は否定できない。その場合、近日常に発出される「在宅医療機器に関する評価指標」を参照した評価も実施することとした。

(2) 非臨床試験

- ・ 前半に性能に関する評価項目を記載した。
- ・ 「仕様」として、クローズドループ制御システムのアルゴリズムや動作原理等の項目を挙げた。
- ・ 「制御性能」として、応答特性を示す各項目を設けた。
- ・ 「多入出力システムとしての並立性及び干渉」として、入力に応じた出力の適切性、他の入力による干渉等の項目を記載した。
- ・ 後半に安全性・品質に関する評価を記載した。
- ・ 重要事項として、インターオペラビリティとクローズドループ制御システムに固有のリスクマネジメントの項目を挙げた。
- ・ 評価項目の過不足及び説明内容の妥当性等について、委員及び関係者に討議を依頼する。

(3) 臨床試験

- ・ 医療機器においては、その用途や対象患者等に応じて、治験の要否、デザイン等を決定する必要がある。「クローズドループ制御システムを有する」ことのみを条件として臨床試験における留意点を網羅的に抽出することは困難であるため、対象装置に応じた修正を加えた上で、評価指標の定型文を記載することとした。
- ・ 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臨床評価を考えるための参考事例として、昨年度の成果物である「麻酔支援装置の臨床評価における考え方」を評価指標案の別添

とすることを事務局から提案する。

説明終了後、今年度は主に非臨床評価項目について討議することを確認した上で、評価指標案叩き台（資料3）の内容を精査した。主な討議内容は以下のとおりである。

<本評価指標の対象>

- ・ 用語として「フィードバックシステム」に馴染みがある。クローズドループシステムの他に「フィードバックシステム」を定義する必要はないか。
 - クローズドループ制御システムは、フィードバックにより信号が元に戻るルートを有していることから、フィードバックシステムを含んでいると理解できる。
 - クローズドループシステムとフィードバックシステムとの相違は理解できるが、規制上の取り扱いや、規格等における定義を踏まえて示すべきである。
 - 国際規格である IEC の用語としてはクローズドループが使用されている。また、フィードバックループは工学的にクローズドループの一つとして取り扱われている。
 - 懸念点は用語の定義内容に包含されているため問題ないと思われる。
 - 現在のクローズドループ制御システムの定義には「測定量に基づいたフィードバックにより」と記載されている。また、「フィードバックシステム」は用語として評価指標案中で使用されていないことから、定義の追加は不要と思われる。

<用語の定義>

- ・ クローズドループ制御システムにおいては、振動現象や時間遅れ等、特有の問題があるが、それらの定義も必要ではないか。
 - 工学系研究者にとっては常識的な事象であるが、本評価指標の使用者にとって有意義であれば定義が必要と考える。現時点では、工学系研究者としての立場から、混乱を避けるために定義が必要と考えられる用語のみを取り上げている。
 - 討議の進行に伴い、定義が必要となる用語が出現すると思われるので、その都度、用語と定義を追加する対応が好ましい。
 - 同意する。
- ・ 用語については JIS に準じた記載とする。例えば単語の最後の長音記号は原則記載しない方針で良いか。用語は最後に統一することとする。

<評価にあたって留意すべき事項>

(1) 基本的事項

- ・ ②/(ウ) 項「トレーニングプログラム」の対象は何か。
 - 本評価指標案の対象となる医療支援装置は在宅使用も想定しているが、その場合は別の評価指標を参照する記載とした。本評価指標案におけるトレーニングプログラムの対象は当該装置の使用者となる医療従事者である。
 - 対象となる医療支援装置にディープラーニングを利用した AI をアルゴリズムとして使用することも想定され、システム自身のトレーニングと誤解される可能性がある。誤解を招かないよう、その旨を明記すべきである。
 - 医療機器によっては、使用する医療従事者に対し、一定の技能を習得するための教育ト

レーニングを承認条件とすることがある。この趣旨により記載した項目であるが、指摘に従い修文する。なお、AI をアルゴリズムとして使用する医療支援装置については、既出の関連通知を参照した対応を要求する文章を記載した。

(2) 非臨床試験

<動物試験>

- ・ 動物試験が必要な場合も想定されるが、その際に留意する事項が記載されていない。
 - 麻酔支援装置のように、併用する医薬品が全て承認されている場合、動物実験は不要と思われる。また、人工呼吸器等の汎用医療機器についても、動物実験は不要と思われる。
 - 本評価指標案の対象装置は、医療技術として既に確立している生体信号を取り扱うため、動物実験は不要ではないか。
 - 開発中の麻酔支援装置では動物試験を実施していない。
 - 装置の目的等によっては、将来、動物試験が必要となる状況が生じる可能性は否定できない。そのため、評価項目の一つとして記載しておく必要はあると考える。
 - 全く新しい概念の指標や生体信号が利用される場合、動物試験が必要になることも想定されるため、概略程度の記載は必要ではないか。
 - 討議を踏まえて、動物試験に関する項目を追加する。

<制御性能>

- ・ 最も重要な評価項目になると考えられる。例えば、応答性能について評価すべき項目が複数記載されているが、各々について具体的な数値を示すことを要求しているのか。
 - 対象の医療支援装置の場合、個々の項目について評価することが最も適切だと思われる。現時点ではワーストケースを設定して検討することになっている。その場合でも、各々の評価項目が装置特性として要求される範囲に収まることを示せば良いと考える。
 - 臨床現場では結果が優先されるため、詳細な評価は必要ないと理解され易い。
 - 開発者側は装置使用時に種々のデータが取得されていると理解しているため、必要なデータを抽出すれば、記載した項目の評価は可能と考えている。
 - 臨床現場の人間には評価すべき項目の内容が理解できないため、定義又は具体例を記載することを要望する。
 - 工学的には共通理解される用語も別の領域では認識が異なることも考えた方が良い。例えば、「立ち上がり量」を適用患者が立ち上がる量、「整定時間」を患者状態が安定するまでの時間と誤解される可能性があるため、具体的な説明を追加した方が良いと思われる。
 - 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においては、第一にワーストケースとして制御系の挙動が最も不安定な患者のパラメータを用いたシミュレーションを行い、その際のオーバーシュートや整定時間を計算する。その後、オーバーシュートや整定時間が計算値よりも安全側に余裕をもった数値になるよう、クローズドループ制御システムを設計している。製造販売業者も同様のプロセスを踏むと思われるので、本評価指標案ではこれらに関連する評価項目を設定した。
- ・ 既承認機器を組み合わせた場合と、新規の信号を処理する機器とを組み合わせた場合とでは、非臨床評価における留意事項が異なると考えられる。

- 本項はシステムとして組み上げた支援装置における制御性能に関する評価項目を記載しており、個々の機器の制御性能とは意味が異なる。本項の対象は、システム構成と無関係であり、装置を制御するプログラムの動作自体である。適用患者に危害を与える動作がないことを確認としている。
- 開発中の麻酔支援装置においては、患者のパラメータを利用したシミュレーションにより検討していた。
- シミュレーションによる検討が非臨床試験における制御性能の評価に相当する。結果として、求められる性能が達成されていた場合、本項の評価を実施したと解釈できる。
- 応答特性等を規定して制御システムを設計するほか、臨床で得られた基礎データに基づいたシミュレーションを利用して制御システムを設計する場合も有り得る。制御システムの設計思想に基づいて、要求される制御性能の妥当性を説明できるのであれば問題ない。
- ・ 非臨床試験と臨床試験ではなく、非臨床評価、臨床評価に分類する方が実情にあった表現になると思われる。
 - 過去に発出した「3D マッピング装置等を用いた心臓カテーテルアブレーション装置に関する評価指標」において、非臨床は対象となる機器に求められる仕様、構成及び発揮する性能特性を最初に定義し、それらを充足することを示すよう要求している。非臨床試験の一項目として動物試験も記載しているが、その必要性を事前に考察することを要求し、必要な場合に留意すべき項目を列記している。麻酔支援装置に限定することなく、対象範囲を拡大した場合、動物試験が必要となる場合も有り得るため、同様の記載を追記してはどうか。
 - 心臓カテーテルアブレーションの評価指標を参考に、項タイトルを「非臨床評価に関わる事項」に修正すれば、討議対象となった試験方法を全て包含しても違和感がない。
- ・ 「制御性能」において、接続形態に応じた要求事項が記載されているが、この意味は何か。
 - 対象となる装置は、単一装置としての開発のほか、複数の機器を接続して開発する場合もある。後者においては、それらを接続する形態として、有線・無線等の選択肢が有り得るため、その影響を考慮する必要がある。
 - 後述されているインターオペラビリティに関連する事項と理解して良いか。
 - その理解で差し支えない。
- ・ ここまでの討議内容も踏まえて、製造販売業者のほか、開発を希望する医師も理解できるよう、工学系委員に「制御性能」の項目の修文と、必要に応じて用語の定義を追加することを提案する。
 - 了承した。

<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>

- ・ 許容不能なリスクが発生した場合、クローズドループからオープンシステムに切り替えると共に、使用する医療従事者に認知させるアラーム機能が必要になる。その他に考えられる具体的な対応策はあるか。
 - 固有のリスクマネジメントとしては、先に討議した応答特性に不具合を生じた場合や、ループが切断された場合が想定される。その一環として、使用者への教育や啓発が考えられるが、本項に記載する必要があるか。

- 不要と考える。不具合によりクローズドループからオープンループに切り替える必要性が生じた際、使用する医療従事者が必要な作業等を理解しておくことが最も重要と思われる。
- 同意する。不具合が生じた際、手動での操作が可能となるようにしておくことは必須である。
- 当該事項は「Fallback モード」として定義した上で記載されているため、今の討議の内容で問題ないと思われる。なお、評価指標案の記載項目は、必ずしも全てを充足する必要がなく、開発される装置の目的や適応に応じて取舍選択することが基本である。
- ・ クローズドループからオープンループに遷移した後、クローズドループに再度切り替えた時に安全且つ有効に動作することも重要な事項である。
 - 当該遷移動作において、外部からのハッキングは問題とならないか。
 - 外部からのハッキング等が生じた場合、アラームが鳴ると共に、マニュアルモードに遷移させる対策も考えられる。
 - リスクマネジメントとして考慮すべき事項は多岐に渡るが、基本的には一般的要求事項とし、本項ではクローズドループ制御システムとして必要な事項のみを記載した。ハッキング等の意図的な脅威については、別項に記載した「サイバーセキュリティ」で対応することが要求されるため、ここに追記する必要はないと考える。
- ・ 本来、許容不能なリスクが発生してはいけないので、現行の記載は修正する必要がある。
 - 修正を検討する。

(3) 臨床試験

- ・ 定型文であっても、評価指標の対象は医療支援装置であるため、記載は統一した方が良い。
 - 同意するが、用語は最終的な取りまとめの際に整理することとする。
- ・ 別添予定の「麻酔支援装置の臨床評価における考え方」を昨年度の報告書のIV-3 項に記載された留意点等に基づいて微修正した後、その内容を一般論化して追記することで、本項は対象装置に対してより適切な内容になると思われる。具体的な修正内容は検討する。
 - 他の委員と共同で作業を依頼する。

討議の結果、今後の修正作業については以下のとおりに分担することとなった。

- ・ 非臨床評価：古谷委員，白石委員，事務局
- ・ 臨床評価・別添：中村委員，重見委員，事務局
- ・ はじめに：稲田座長

なお、麻酔支援装置の治験前相談における PMDA からの照会事項と対応等の概要は臨床評価項目の修正作業にとって重要な情報となることから、情報共有を目的として、第 2 回会議における講演を重見委員に依頼した。

5-4. その他

座長より、資料 4 として配布した日本麻酔科学会作成の「安全な麻酔のためのモニター指針」の概要が説明され、昨年度議論されなかった体温変動等の取り扱いに関する検討が提起された。また、新しい麻酔薬「レミマゾラム」の製造販売が本年 8 月から開始されることが周知された。

第2回以降の会議は事前の日程調整に従って以下の要領で開催することが確認された。第2回会議では、重見委員の講演に加え、修正作業の途中経過を報告し、内容について討議することとなった。また、討議を円滑に進めるために、非臨床評価項目の修正案は会議10日前までに取りまとめると共に、事務局経由で関係者全員に送付し、事前にコメントを募集することとなった。なお、今後の会議形式については、その時期の社会情勢を考慮して第1回会議と同様にWebを併用したハイブリッド方式の開催とする等、柔軟に対応することとなった。

- ・第2回会議（9/3）、第3回会議（10/27 or 23）、第4回会議（12/8）、予備日（1/12）
時間：午後2-5時 場所：順天堂大学医学部医局棟会議室

以上

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
麻酔支援装置分野 審査ワーキンググループ
令和 2 年度第 2 回会議議事概要

審査 WG 事務局 (国立医薬品食品衛生研究所)

作成年月日：令和 2 年 10 月 12 日

2. 開催日時 2020 年 9 月 3 日 (木曜) 14:00～16:45

2. 開催場所 順天堂大学医学部医局棟 会議室 1
東京都文京区湯島 1-5-29

3. 出席者 (敬称略)

審査 WG 座 長：稲田英一 (順天堂大学)

委 員：重見研司 (福井大学：Web 参加)，白石泰之 (東北大学：Web 参加)，

中村秀文 (国立成育医療研究センター)，古谷栄光 (兵庫県立大学：Web 参加)

厚生労働省 (Web 参加)：大原 拓，立野陽子，佐々木佳名子

総合機構 (Web 参加)：河原崎秀一，一二三奏，水上良明

オブザーバ：小関義彦 (産業技術総合研究所：Web 参加)，矢野貴久 (日本医療研究開発機構：
Web 参加)，近藤昌夫 (大阪大学)

審査 WG 事務局：齋島由二 (Web 参加)，中岡竜介，植松美幸

4. 配付資料

資料 1：委員名簿

資料 2：審査 WG 令和 2 年度第 1 回会議議事概要 (案)

資料 3：話題提供講演資料

資料 4：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案修正版

資料 5：委員からのコメント集

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

座長の挨拶後，Web 参加者の出欠状況が確認された。配布資料の確認後，第 1 回議事概要案の確認を行い，特段の修正依頼がない場合，会議終了後 1 週間 (9/10) をもって確定することとした。

5-2. 話題提供

重見委員より，資料 3 に基づき，静脈麻酔薬自動調節ソフトウェア (ロボット麻酔システム) の医師主導治験について，情報提供された。主な内容は以下のとおりである。

- ・ 治験目的は，静脈麻酔薬自動調節ソフトウェアの有効性及び安全性の検証を非劣性無作為化

比較試験により行うことである。

- ・ 試験対象は、プロポフォール、レミフェンタニル及びロクロニウムを使用して全身麻酔を受ける患者群とした。
- ・ 治験デザインは多施設共同、無作為化、単盲検、並行群間比較、非劣性試験とした。
- ・ 目標登録被験者数は 120 例であり、試験対象群、対照群ともに 60 例とした。
- ・ 治験データの収集は、9 月 30 日までに終了する予定である。
- ・ 試験対象には、以下 3 点の基準を全て満たす患者を選択した。
 - ① 同意取得可の 20 歳以上の成人
 - ② プロポフォール、レミフェンタニル、ロクロニウムを使用して全身麻酔を受ける患者のうち、アメリカ麻酔科学会の Physical Status が 1～3 の患者（軽症例、中症例、合併症の少ない比較的健康な患者）
 - ③ 本治験への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者
- ・ 除外基準は、以下 10 項目のいずれかに抵触する患者とした。
 - ① プロポフォール、レミフェンタニル、ロクロニウム又はスガマデクスに対する過敏症の既往歴のある患者
 - ② BIS センサを手術中に貼付できない患者
 - ③ ロクロニウムを初回単回投与後に追加投与できない患者
 - ④ 手術中に非観血血圧測定ができない患者
 - ⑤ 低体温療法による手術を行う患者
 - ⑥ 心臓血管外科手術を行う患者
 - ⑦ 手術中に神経ブロックを行う患者
 - ⑧ 妊娠中又は授乳中の患者
 - ⑨ 同意取得前 12 週以内に他の治験に参加していた患者、若しくは本治験参加期間中に他の治験への参加予定がある患者
 - ⑩ 治験責任医師又は治験分担医師が治験への組み入れを不適切と判断した患者
- ・ 対照群は、麻酔科医が通常どおり、患者状態と手術状況を確認しながらプロポフォール、レミフェンタニル及びロクロニウムの投与量を調節した。この際、プロポフォールについては、注射筒輸液ポンプの TCI モードで投与した。試験対象群は、静脈麻酔薬自動調節ソフトウェアが患者情報及び連続的に取得する手術中の生体情報に基づき、プロポフォール、レミフェンタニル及びロクロニウムの投与量を自動的に調節した。
- ・ 有効性評価における主要評価項目は、手術時間の中で適切な麻酔管理が得られた時間の割合とした。適切な麻酔管理状態として、鎮静度を表す BIS 値が目標範囲（35-55）に留まり、循環作動薬投与後 5 分以内を除いた急激な循環変動（血圧・心拍数の上昇）を来さず、筋弛緩状態が目標範囲（ $0 < \text{TOF count} \leq 1$ ）に留まる状態を規定した。
- ・ 有効性評価における副次評価項目は、手術中に鎮静、鎮痛及び筋弛緩の効果がそれぞれ適切に維持された時間の割合、鎮静・鎮痛及び鎮静・筋弛緩の組合せの効果がいずれも適切に維持された時間の割合、BIS 値が目標範囲内に維持された時間の割合、並びに筋弛緩拮抗薬（スガマデクス）投与から TOF 比が 0.9 以上に回復するまでの時間、プロポフォール投与終了から麻

酔覚醒までの時間とした。

- ・ エンドポイントの設定、結果の統計処理方法、症例数及び施設数のそれぞれの妥当性は、PMDA の治験プロトコル相談で確認した。概ね問題ないとの結論になったが、エンドポイント評価時における欠測時間の取扱いが討議対象となった。当該システムは、鎮静、鎮痛及び筋弛緩の評価に用いるそれぞれの指標のデータがノイズ等により取得困難な時間においても、投与速度の制御を行っている。評価に用いるデータの欠測等、やむを得ない理由で一部の時間帯を有効性評価の解析対象から除外する場合は、その時間の長さとは手術時間に対する割合を記録し、主要評価項目への影響を考察できるようにしておく必要性が指摘されたことを受けて、治験実施時に対応することとなった。また、統計処理方法における片側検定の有意水準については、平成 10 年 11 月 30 日付け医薬審発第 1047 号：厚生労働省医薬安全局審査管理課長通知「臨床試験のための統計的原則」に基づき、2.5%に設定する必要性が指摘され、症例数の設計等に反映させた。
- ・ 症例数の妥当性については、先行研究の結果を踏まえて設定した。施設数の妥当性についても同様に先行研究の結果を踏まえて、国公立大学病院、私立大学病院、国立研究センター病院の 4 施設が妥当と考えたが、新型コロナウイルスの感染拡大の影響による治験進捗の遅れが予想されたことから、5 施設に変更した。

臨床評価項目の関連事項として、担当委員より、評価指標案別添の修正案について説明された。主な内容は以下のとおりである。

<全体>

- ・ 麻酔支援装置以外の類似機器も対象であることを示すため、開発中のシステムは「モデル装置」の扱いとした。
- ・ 断言が困難な内容は表現を和らげた。

<1.はじめに>

- ・ 医療機器の使用目的や使用の状況に応じて求める効果が異なるため、それらに応じた評価を行う必要があることを追記した。

<2. 総論>

- ・ 臨床評価の最適な試験デザインを設計するためには、臨床試験統計家の参画が必要不可欠であることを追記した。
- ・ 麻酔支援装置の特性とそれに応じた評価については、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・安全性評価が適切に行われるための配慮が必要となることを追記した。
- ・ 麻酔支援装置により投与される医薬品は既に有効性と安全性が確認され、臨床使用されているが、複数の医薬品を組み合わせる場合の有効性及び安全性については、装置の目的に応じて異なる可能性がある。その場合、主要及び副次評価項目の設定については、PMDA との相談等を活用して検討することが望ましい旨を記載した。目的に応じた評価項目の考え方

の事例として、不十分な麻酔の防止や経験の浅い麻酔科医の支援等を追記した。

- ・ 装置を適用する手術の範囲として、手術時間が非常に短い症例や、バラツキが生じ易い術式を選択すると評価が困難になる可能性があるため、注意喚起した。また、臨床試験で対象とする手術の選定については、PMDA と事前に合意することが望ましい旨も記載した。
- ・ 主要評価項目として設定不要と考えられる事項であっても、副次評価項目として評価する必要があることを追記した。

<3. 導入段階>

- ・ 主要及び副次評価項目は、装置の目的に応じて異なる選択となることから、記載内容は候補であることを明示した。
- ・ 過去に承認された麻酔導入薬では、「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ない状況における麻酔導入評価が行われていることを追記した。
- ・ 導入に要する時間として、ノイズ等により BIS 値を鎮静度の管理に用いることが困難となった場合の評価方法も予め検討しておく必要があるため、話題提供講演における紹介事項を反映させた
- ・ BIS 値以外に指標となり得る項目を含めるため、BIS 値等の指標とした。

<4. 維持段階>

- ・ 術中の鎮痛効果を評価する指標は存在しないため、BIS 値を用いると共に、BIS 値が利用困難な場合、体動、血圧上昇や心拍数の増加抑制等を代替指標とすることを追記した。
- ・ 主要評価項目としては、装置の目的に応じていずれかの項目を適宜選択するのみでなく、全ての項目を充足する必要性もあり得るため、後者も含む内容に修正した。
- ・ 鎮痛・鎮静の効果が不安定であれば手術侵襲の刺激に対して血圧・心拍が変動する。これらのパラメータが変動しないことをもって、設定した鎮痛・鎮静効果が確保されていると考えることもできるため、副次評価項目として記載していた「血圧及び心拍数」を主要評価項目に移動した。「血圧及び心拍数」については、その変動の主たる要因が評価対象の装置に起因するとは限らないため、その評価が必要な場合は十分な考察が必要であることも追記した。

<5. 覚醒段階>及び<6. 麻酔支援装置離脱後>

- ・ 文言のみ修正した。

<7. その他>

- ・ 麻酔支援装置の使用目的によって、有害事象の発生頻度等に関する評価が重要となる可能性を追記した。話題提供講演の内容を踏まえ、更に適切な事例の記載を検討する。

評価指標案別添の修正提案について質疑応答を行った。主な内容は以下のとおりである。

- ・ 主要評価項目に血圧と心拍数を移動させる提案については、検討を要する。麻酔科医の一般的な認識として、血圧と心拍数は術中覚醒等の指標としての信頼性が乏しいと考えられている。

血圧と心拍数を主要評価項目とした場合、装置としての判断が難しくなると思われる。特に筋弛緩薬を使用している場合は非常に難しいことから、主要評価項目とする是非は議論を要する。

- 当該装置は鎮静度、鎮痛度、筋弛緩度を維持することを目的としており、血圧や心拍数を調節することを意図していないことから、血圧と心拍数を副次評価項目とした。麻酔科医の注意を血圧・心拍数の循環動態に向け、血圧の低下が生じた場合、麻酔、反射、出血等、その原因判断が容易となることから、当該装置使用の大きなメリットの一つである。一方、血圧は麻酔の深度により変動するため、評価項目にするべきだが、副次評価項目でよいと思われる。
- 血圧及び心拍数は何の指標と考えているのか。
- 血圧は、心臓の前負荷、後負荷、心収縮力の指標として利用していると考えられる。血圧の変動要因については、種々の患者のバイタル情報から総合的に判断することになるが、そのためには経験を積む必要がある。
- BIS, 血圧, 心拍数が全て同じように変動するとは限らない。麻酔時、血圧が上がった際、BIS が高ければ麻酔薬を増やすが、BIS が維持されている場合は、他の要因を探ることになる。血圧や心拍数はあくまでも間接的な指標であり、心臓のパフォーマンスに影響を及ぼす。
- 血圧及び心拍数は痛み刺激により交感神経系が賦活されて上昇することもあるが、それ以外の様々な要因によっても上昇すると理解した。その点を記載した上で、血圧及び心拍数は副次評価項目として取扱い、評価には十分な考察が必要であることを記載すればよいと思われる。
- ・ 臨床試験として実施する手術の選定に関しては、治験相談で治験デザイン等を議論の上、PMDA と申請者側との間で事前に合意形成できるが、義務として要求していない。「合意を得ることが望ましい」等の表現への修正が望ましい。
 - 了解した。

重見委員の話題提供講演に関する質疑応答を行った。主な内容は以下のとおりである。

- ・ 機械である以上、BIS 値は何らかの理由で測定できないこと等が想定されるが、BIS 値によって評価できない部分については、麻酔科医が適切に判断することになるか。
 - 理解のとおりである。
- ・ 有効性及び安全性評価は患者登録直後から継続して行うと紹介されたが、実際の評価は患者に皮切してから開始するのではないか。
 - 術中のみでなく、患者登録後、中止する場合等があった際の記録も残すため、それらの期間も入れている。
- ・ 適切な麻酔管理が確保されていることを確認する主要評価項目として、鎮静・鎮痛・筋弛緩の全ての充足性を掲げたことは、昨年度の議論を踏まえて、綺麗に整理されていると考える。
- ・ 本 WG で提案する臨床評価項目については、前述の議論を受けて、血圧と心拍数の位置づけを考慮する必要がある。

- 臨床系委員に更なるブラッシュアップを依頼するが、その際、事務局との連携も必要であることに留意されたい。可能であれば、次回会議前までに本省及び PMDA の確認を経て討議資料とすることを予定している。

5-3. 総合討論

1) 評価指標案について

資料 4 及び資料 5 に基づき、事前の査読結果を反映させた評価指標案の内容が事務局より説明された後、必要な討議を行った。報告事項、討議概要及び修正結果は以下のとおりである。なお、討議の結果、修正不要と判断された項目の記載は、原則、省略した。

<全体>

本評価指標案における対象の記載を「クローズドループ制御システムを有する医療支援装置」に統一

<1.はじめに>

記載された文章は仮置きであり、会議終了後に座長がブラッシュアップするため、今回は議論対象外

<4.用語の定義>

(1) クローズドループシステム

コメント番号 1 (コメント)：討議の結果、変更なし

「生理的」の用語を追加すると、生体が行う生理的動作と混乱する可能性がある。また、評価指標案の対象は「医療支援装置」であり、医療目的で使用されることが明確であるため、「生理的」を追加する必要はないと判断された。

(2) オープンループ制御システム

コメント番号 2 (修正)：事務局修正案を承認

【修正前】測定量に基づくフィードバックを用いず、生理状態指標を目標値に到達するよう制御するシステム。

【修正後】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。

(5) 操作量

コメント番号なし (修正)：委員修正案を承認

【修正前】薬剤投与量、電気刺激等

【修正後】薬剤投与量・速度、電気刺激等

(10) Fallback モード

コメント番号 3 (修正)：事務局修正案を承認

【修正前】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、制御システムが遷移し、許容不能なリスクが起こり得ない状態とするモード。

【修正後】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の仕組みが成り立たなくなった場合に、許容不能なリスクが起こり得ない状態とするためにシステムが遷移する動作モード。

(12) 立ち上がり時間, (13) 整定時間

コメント番号 5 (コメント) : 討議の結果, 変更なし

制御工学としての解説は、規格等では示されている数値に幅があることを理解する上で有用な情報であることから、参考として残すことになった。

(13) 整定時間, (14) 行き過ぎ量

コメント番号 4 (コメント) : 事務局修正案を承認

【修正前】ほぼ一定値として安定するまで

【修正後】ほぼ一定値になるまで

(14) 行き過ぎ量

(12)項「立ち上がり時間」では、関連する規格等に従って、具体的な数値が示されている。一方、行き過ぎ量の参考値は、規格等に明記されていないため、記載しないこととした。

<5.評価にあたって留意すべき事項>

(1) 基本的事項

②

(ウ)

コメント番号なし (修正) : 委員修正案を承認

【修正前】医療従事者のトレーニングプログラム

【修正後】使用者である医療従事者のトレーニングプログラム

(2) 非臨床試験に関わる事項

① 性能に関する評価

(ウ) 制御性能

コメント番号 6 (修正) : 事務局修正案を承認

制御における数理モデルを構築できないケースに関する取り扱いについては、前提として「システム設計時に臨床で得られた基礎データを用いたシミュレーションを利用する」ことを記載することにより網羅できると判断され、事務局が作成した説明文を追記することになった。

(エ) 多入力制御システムとしての並立制及び干渉

コメント番号 7 (修正) : 委員修正案を承認 (付番の誤植)

【修正前】(ウ)

【修正後】(エ)

② 安全性・品質に関する評価

(ウ) サイバーセキュリティ

コメント番号なし（修正）：委員修正案を承認

【修正前】必要な教育が使用者に実施されること

【修正後】使用者に必要な教育が実施されること

(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

コメント番号なし（修正）：委員修正案を承認（読点追加）

【修正前】Fallback モードに入ると同時に当該モード状態であることを

【修正後】Fallback モードに入ると同時に、当該モード状態であることを

第 2 回会議の討議内容を反映させた評価指標案を事務局より送付し、改めてコメントを募集することとした。また、今後の修正作業については、以下のとおりに分担することとなった。改訂箇所は、第 3 回会議開催前に本省及び PMDA の査読を受ける予定である。

- ・ はじめに：稲田座長
- ・ 非臨床評価：終了
- ・ 臨床評価・別添：中村委員，重見委員，事務局

5-4. その他

第 3 回会議については、諸事情により開催時間を変更することとなった。また、第 4 回以降の会議は事前の日程調整に従って開催することが確認された。今後の会議形式については、その時期の社会情勢を考慮して Web を併用したハイブリッド方式の開催とする等、柔軟に対応することとした。

- ・ 第 3 回会議（10/23）
時間：午後 1-4 時 場所：順天堂大学医学部医局棟会議室 2
- ・ 第 4 回会議（12/8），予備日（1/12）
時間：午後 2-5 時 場所：順天堂大学医学部医局棟会議室 1，2

以上

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
麻酔支援装置分野 審査ワーキンググループ
令和2年度第3回会議議事概要

審査 WG 事務局 (国立医薬品食品衛生研究所)

作成年月日：令和2年12月14日

3. 開催日時 2020年10月23日(木曜) 13:00～15:00

2. 開催場所 順天堂大学医学部医局棟 会議室2
東京都文京区湯島 1-5-29

3. 出席者(敬称略)

審査 WG 座 長：稲田英一(順天堂大学)

委 員：重見研司(福井大学：Web 参加)、白石泰之(東北大学：Web 参加)、
中村秀文(国立成育医療研究センター：Web 参加)、古谷栄光(兵庫県立大学：
Web 参加)

厚生労働省：立野陽子、村上まどか

総合機構(Web 参加)：田村敦史、一二三奏、今川邦樹

オブザーバ：鎮西清行(産業技術総合研究所：Web 参加)、小関義彦(産業技術総合研究所：Web
参加)、矢野貴久(日本医療研究開発機構：Web 参加)、峯田浩司(日本医療研究開
発機構：Web 参加)、近藤昌夫(大阪大学)

審査 WG 事務局：齋島由二(Web 参加)、中岡竜介、植松美幸

4. 配付資料

資料1：委員名簿

資料2：審査 WG 令和2年度第2回会議議事概要(案)

資料3：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案修正版

資料4(当日追加配布)：今後の予定及び報告書の構成(案)

参考資料：在宅医療機器に関する評価指標(令和2年9月25日薬生機審発0925第1号別紙1)

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

座長の挨拶後、Web 参加者の出欠状況が確認された。配布資料の確認後、第2回議事概要案の確認を行い、特段の修正依頼がない場合、会議終了後1週間(10/29)をもって確定することとした。

5-2. 総合討論

1) 評価指標案について

資料3に基づき、事前の査読結果を反映させた評価指標案の内容が事務局より説明された後、

必要な討議を行った。報告事項、討議概要及び修正結果は以下のとおりである。なお、討議の結果、修正不要と判断された項目の記載は、原則、省略した。

本文

<4. 用語の定義>

(12) 立ち上がり時間、(13) 整定時間、(14) 行き過ぎ量、(15) 追従誤差については、主に PID 制御におけるパラメータであることを明記すべきであると指摘された。一方、PID 制御は汎用手法の一つであるが、生体制御としては、より高度なその他の手法が使用され得ることに留意すべきであることも併せて指摘された。今回定義した制御方法に関する用語は、その他の手法においても使用される。討議の結果、評価指標案の対象装置の制御方法が PID 制御に限定される誤解を生じ得ることを回避するため、当該部分は原案どおりの記載とすることになった。

<5. 評価にあたって留意すべき事項>

(2) 非臨床試験に関わる事項

③ 性能に関する評価

(ウ) 制御性能

「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。」の記述の冒頭に「特に PID 制御の場合には」を追記することが提案された。一方、PID 制御は古くから使用されている制御方法であるが、今後、対象となる装置に新しい技術が採用される可能性を考慮すると、評価指標案は幅広い制御方法に対応可能な内容とすべきであることが指摘された。また、現在の記載において、制御方法にかかわらず当該事項の検討が必要であると誤解され得る懸念については、設計コンセプトに基づいた評価を行うことが前文に明記されているため、問題ないと判断された。これらの討議の結果、PID 制御に関する記載は追記しないこととなった。

別添

<2. 総論>

経験の浅い麻酔科医用の麻酔支援装置の開発に言及している箇所については、それ以外の用途の支援装置が開発される可能性が十分あると共に、麻酔については、専門医が実施することに関連学会が推進していること等から、削除することとした。

維持段階における検討事項として追記された主要評価項目又は副次評価項目に関する考え方については、評価項目全体に関連する事項であるため、事務局提案に基づいて総論の最後へ移動することとなった。この修正に伴い、「対象となる麻酔支援装置の目的に応じて、評価項目を適切に選択して主要評価項目とその判断基準を設定すべきである」ことを追記することが事務局から提案されたが、内容をより正確に記述するため、「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。」に修正することが了承された。なお、主要評価項目の選択は重要なポイントであることから、各論において改めて記載することも確認された。

<4. 維持段階>

(1) 基本的考え方

BIS 値を用いることができない場合に「体動、血圧上昇や心拍数増加の抑制」を代替指標として評価すると記載されているが、深い麻酔の際には体動が指標になり得ないと思われる。また、筋弛緩に関しては独立したモニターで確認されることから、体動を代替指標とする必要はないことが指摘された。一方、レミフェンタニルを対象とした国内第Ⅲ相一般臨床試験の主要評価項目は、気管挿管後 5 分以内の気管挿管刺激による反応率（血行動態、心拍数等）であり、血行動態の変動が身体反応（体動、顔色、顔をしかめる、開眼及び自律神経性反応、流涎、発汗の発現）に基づいて判定されたことを踏まえて、評価項目の一つとして体動を記載したことが説明された。討議の結果、体動の代わりに身体反応、血圧上昇や心拍数増加のほか、交感神経系反応である瞳孔径変化等を包括するため、「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。」に修文することとした。

(2) 主要評価項目

① 主要評価項目候補

「2. 総論」に関する討議を受けた追記事項と重複するが、読み手の理解を促すと共に、誤解を避けるため、主要評価項目の選択に関する説明として、「(ア) と (イ) の両者を評価すべき場合は、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。」を記載することになった。

<6. 麻酔支援装置離脱後>

(1) 基本的考え方

残存したロクロニウムによる呼吸抑制の危険性が作用機序も含めて詳述されていたが、最終的な事象のみを記載することが提案された。討議の結果、当該箇所を「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）」に簡潔化することとなった。

<7. その他>

(1) 術後有害事象の発生頻度

原案に記載されている有害事象の発生は術後に限定されるため、タイトルを「術後有害事象」に修正することが提案された。一方、「術後有害事象」とした場合、術中に発生する有害事象等、全体で生じる有害事象について検討不要と誤解され得ることが指摘された。

術後管理と対象装置の安全性及び有効性との関連性の有無が不明であるため、術後有害事象の記載は不要とする考え方もあるが、昨年度の議論内容も踏まえ、現時点では原案の記載としていくことが事務局等から説明された。術中の有害事象として挙げるべき項目は、異常な血行動態変化、血圧上昇・低下、不整脈、呼吸抑制、アナフィラキシー等のほかにも多岐に渡るため、記載方法について議論する必要があることが指摘された。また、評価指標案の適用例となる別添の場合、全有害事象の列举は不要であるとの意見があった。術後の心応答や術後覚醒時のせん妄は使用する薬物の影響を受けるため、本評価指標案の対象装置のように医薬品による影響が少ないと考え

られる場合に評価項目とする意義については疑問が残るが、麻酔管理上、従来法による麻酔と支援装置を使用した麻酔との間で生じる差異の有無については興味の対象となる。

有害事象の発生は術中、術後にかかわらず情報収集されるべきであることを明記すると共に、その原因が装置の不具合、医薬品、手技等に分類され得るため、取り上げるべき有害事象の整理が必要であることが確認された。これらの論点を踏まえて討議した結果、本評価指標案では、装置の不具合に起因すると考えられる有害事象の原因を明らかにすることを要求する旨を記載することとなった。また、当該項目のタイトルは「装置の不具合及び有害事象の発生頻度」に修正することになった。この変更に伴い、術後有害事象例は削除することとなった。なお、当該項目の修正文は事務局が素案を作成し、後日メールにより提示することになった。

5-3. その他（事務連絡）

大きな論点となる箇所については、第3回会議をもって討議が終了したため、第4回以降の会議日程は確保不要であることが事務局より報告された。また、事務局より資料4が追加配布され、今後の予定及び報告書目次案について説明された。

評価指標案については、事務局が今回の討議内容を反映させた修正版を早急に作成し、関係者全員にメール配信後、2週間程度を目処に内容確認を依頼することとした。更なる修正が必要と判断された場合は、メール審議を行うことが確認された。各委員は、推薦元の学会に評価指標案最終版の内容確認と年末を目処にした意見募集を依頼することとなった。学会から寄せられた意見等については、座長及び事務局側で内容を確認する。討議を要すると判断された場合には、メール審議又は年明けに1時間程度のWeb会議を開催することとする。

今年度の報告書については、はしがきの執筆を稲田座長に依頼する。各委員への追加執筆依頼は予定していない。評価指標案及び各会議の議事概要のほか、第2回会議における話題提供として紹介された講演資料も可能な範囲で報告書に掲載したいため、講演担当者に掲載可否に関する確認を依頼することとした。また、報告書に掲載すべき追加事項があれば、事務局に連絡することとした。報告書案は体裁が整い次第、WG関係者全員にメール配信し、内容確認を依頼することとなった。

以上