令和７年度
次世代医療機器・再生医療等製品
評価指標作成事業

持続的血中グルコース濃度測定（CGM）
システム審査ＷＧ報告書

令和８年３月

審査ＷＧ座長　　佐久間　一郎

東京電機大学　研究推進社会連携研究センター総合研究所

目 次

I　はしがき 1

II　WG 委員等名簿 3

III　委員報告

III－１　糖尿病治療とCGM（稲垣委員） 5

III－２　CGM の動向（西村委員） 10

III－３　非臨床評価に関して（古谷委員） 17

III－４　センサ及び Human Factors（山口委員）................... 25

III－５　高齢者使用時に考慮すべき項目（鈴木委員）.............. 31

III－６　小児使用時における留意点（浦上委員）.................. 34

IV　参考資料

IV－１　合同検討会報告資料 35

IV－２　話題提供講演資料：医療機器の規制・承認審査（第 1 回会議資料）.............. 37

IV－３　追加参考資料：UVA/Padova model（古谷委員作成）.......... 49

V　令和7年度WG会議議事概要 51

I　　はしがき

1. はしがき

東京電機大学　研究推進社会連携研究センター総合研究所　佐久間 一郎
（審査 WG 座長）

本年度より CGM（Continuous Glucose Monitoring）システムに関する評価指標の開発に向け、論点の整理を目的とした議論を進めた。CGM はすでに海外で開発された製品が承認され、本邦でも利用が開始されている。CGM は従来の SMBG（Self-Monitoring of Blood Glucose）が指先の血液サンプルから血糖値を測定するのとは異なり、血液ではなく間質液中のグルコース濃度を皮下に設置したセンサにより持続的に測定し、その値から血糖値の時間的変化を推定するデバイスである。

臨床的に計測が求められるのは血糖値であるが、血管と間質液の間には物質移動に一定の時間が必要となることから、血中グルコース濃度と間質液中濃度の上昇・下降には必然的に時間差が生じる。このため、間質液中のグルコース濃度から血糖値変動を推定するには、数理モデル等を用いたアルゴリズムが必要となる。患者は推定血糖値や将来の変化傾向（上昇・下降）を踏まえ、インスリン自己注射や自動注入ポンプを用いた血糖管理を行う。この方法の利点は、単一時点の血糖値に基づく管理ではなく、血糖値の時系列的変化をとらえることで、将来の変動を見据えた管理戦略を立てられる点にある。すでに 1 型糖尿病患者で臨床応用され、良好な血糖管理が可能であることが示されている。

臨床的には、使用者の血糖値がどの程度適切な範囲に維持されているかが治療の目標となる。したがって、CGM に求められる性能とは、インスリン投与量決定および自己血糖管理を安全かつ適切に行える十分な測定性能であることにほかならない。特に低血糖や高血糖などのリスクを増大させないこと、なかでも脳機能低下や脳障害につながる重度低血糖を引き起こさないことが重要な論点となる。また、機器性能のみならず、どのような治療戦略で自己管理を行うかも最終的な血糖動態に影響するため、評価指標作成においてどのように扱うかが課題となる。

本 WG ではまず、国内外における CGM 使用動向を調査したうえで、海外で公表されている非臨床評価法を参考に、酵素電極等によるグルコース濃度測定の特性、皮下に長期留置して使用する連続測定デバイスとしての性能評価の論点、さらに数理モデルを用いた推定アルゴリズムの性能に影響を与える因子の整理を試みた。また、日本における CGM を用いた自己血糖管理の現状を把握し、体格の異なる日本人に対し、他人種でチューニング・評価された CGM 性能データが適用可能か検討する上での課題についての議論を進めた。さらに、小児および高齢者への使用を想定した場合の留意点についても議論を行った。

次年度には、これらの議論を基に、日本人を対象とした CGM 性能評価のあり方について、評価指標案を作成する予定である。本 WG では CGM そのものの性能評価に議論を限定した

が、最終的な目標は安定した血糖管理であるため、自動インスリン注入ポンプとの併用についても一定の考慮を行った。この点については今後の課題として継続して検討する予定である

Ⅱ　　WG 委員等名簿

持続的血中グルコース濃度測定（CGM）システム審査WG委員等名簿（敬称略）

座長

佐久間　一郎　　東京電機大学　研究推進社会連携研究センター総合研究所　特別専任教授

委員（五十音順）

稲垣　暢也　　公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院　理事長
浦上　達彦　　浦上小児内分泌・糖尿病クリニック　院長
鈴木　亮　　東京医科大学　糖尿病・代謝・内分泌内科学分野　主任教授
西村　理明　　東京慈恵会医科大学　糖尿病・代謝・内分泌内科　主任教授
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
山口　昌樹　　信州大学　繊維学部　機械・ロボット学科　教授

厚生労働省

野村　由美子　　医薬局　医療機器審査管理課　課長
水谷　玲子　　医薬局　医療機器審査管理課　プログラム医療機器審査管理室　室長
牧野　友彦　　医薬局　医療機器審査管理課　参与
伊藤　竜太　　医薬局　医療機器審査管理課　リアルワールドデータ活用推進専門官
渋井　雅志　　医薬局　医療機器審査管理課　医療機器係長
上坊　真穂　　医薬局　医療機器審査管理課

独立行政法人　医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

矢花　直幸　　医療機器審査第一部　部長
井田　尚子　　医療機器審査第一部　審査役
小宮　秀治　　医療機器審査第一部　主任専門員
瀬尾　祥子　　医療機器審査第一部　審査専門員
中村　泰子　　医療機器審査第一部　審査専門員
田口　朋　　新薬審査第一部　審査専門員
郭　宜　　医療機器調査・基準部　医療機器基準課長

国立医薬品食品衛生研究所（事務局）

山本　栄一　　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

オブザーバー

経済産業省

疋島　啓吾　　商務・サービスグループ　ヘルスケア産業課　医療・福祉機器産業室　室長補佐

門川　員浩　　商務・サービスグループ　ヘルスケア産業課　医療・福祉機器産業室　室長補佐

沖塩　歩美　　商務・サービスグループ　ヘルスケア産業課　医療・福祉機器産業室　係長

国立研究開発法人　日本医療研究開発機構

藤田　聡史　　医療機器・ヘルスケア事業部　医療機器研究開発課　調査役

熊谷　康顕　　医療機器・ヘルスケア事業部　医療機器研究開発課　主幹

小野寺　浩　　医療機器・ヘルスケア事業部　医療機器研究開発課　主幹

Ⅲ　　委員報告

3.1　糖尿病治療と CGM

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院　稲垣　暢也

1. CGM とは

糖尿病の治療目標としては HbA1c の値は依然として重要であるが、低血糖リスクや血糖変動を評価することは困難である。低血糖を回避しつつ血糖コントロールを行うため、インスリン療法を行っている患者には厳密に自身の血糖変動について把握することが望まれる。自身の血糖値を測定するために、血糖自己測定（Self-monitoring of blood glucose：以下、SMBG）、間歇スキャン式持続グルコース測定（intermittently scanned Continuous Glucose Monitoring: isCGM）、リアルタイム持続グルコース測定（real-time Continuous Glucose Monitoring: rtCGM）といった方法がある。

SMBG は最も一般的に行われている方法で、患者自身が測定を行った時点の血糖値を簡便に知ることができる。しかし、インスリン療法中の患者の血糖変動は大きく、SMBG を行わない時間帯の血糖値及び、血糖が上昇傾向か下降傾向にあるのかといった変動傾向を SMBG で把握することは困難である。従って SMBG のみでは高血糖や低血糖に対する事前の対策が難しいことが臨床的な問題である。CGM は 24 時間連続的に血糖推移を測定するため、血糖の日内変動、夜間低血糖、食後高血糖などを包括的に把握できる点が大きな特徴である。その結果、食事、運動、ストレス、薬剤の影響を時系列で評価することが可能となり、夜間低血糖や無自覚低血糖の検出にも有用である。また、多くの CGM にはアラート機能があり、低血糖の早期察知・回避が可能となるだけでなく、高血糖の持続や急上昇への迅速対応も可能となる。従って、特にインスリン治療中の患者において安全性の向上が期待できる。

また、CGM により、後述のごとく TIR（目標血糖範囲内にある時間割合）、TAR（高血糖域にある時間割合）、TBR（低血糖域にある時間割合）、血糖変動といった様々な指標の評価が可能となるため、血糖コントロールの質を評価するとともに、インスリンや経口薬の用量調整や治療反応性の評価も可能となり、合併症リスクのより精緻な管理が可能になる。

さらに、血糖変動をリアルタイムで確認できるため、食事内容や運動習慣への理解が深まる自己管理能力（セルフマネジメント）の向上も期待できる。こうした特性を背景に、国内外のガイドラインでは CGM の位置づけが年々強化されている。

2. CGM に関するエビデンスレベルと推奨

2.1　1 型糖尿病

1 型糖尿病における CGM の有用性は、最も強固なエビデンスに裏付けられている。複数のランダム化比較試験（RCT）およびメタ解析により、HbA1c の有意な低下、Time in Range（TIR）の増加、夜間低血糖および重症低血糖の減少が一貫して示されている。

このため、米国糖尿病学会（ADA）や思春期糖尿病学会（ISPAD）では、1 型糖尿病患者に対して CGM を「標準治療の一部」と位置づけ、可能な限り早期からの導入を強く推奨している。エビデ

ンスの質は「高」、推奨の強さは「強い」と評価される領域である。

2.2 インスリン治療中の 2 型糖尿病

頻回注射療法（MDI）や基礎インスリン療法を行っている 2 型糖尿病患者においても、CGM の有用性は中〜高レベルのエビデンスによって支持されている。RCT や実臨床研究により、HbA1c が約 0.3〜0.6％低下し、TIR が 5〜15％程度改善すること、さらに低血糖時間（TBR）が減少することが示されている。

近年の ADA ガイドラインでは、基礎インスリンのみを使用している患者にも CGM 使用を推奨する方向性が明確に示されており、この領域でも推奨の強度は年々高まっている。

2.3 非インスリン治療の 2 型糖尿病

インスリンを使用していない 2 型糖尿病患者に対する CGM のエビデンスは、現時点では中等度にとどまる。HbA1c 低下効果は限定的であるものの、食後高血糖の把握、生活習慣改善の促進、血糖変動の理解といった点で有益性が示されている。そのため、ADA のガイドライン上は「条件付き推奨」あるいは「特定の目的（患者教育、治療評価）での使用を考慮」といった表現にとどまっている。ただ、ADA の Standards of Care in Diabetes 2026 では、CGM の推奨範囲が「血糖管理に役立つ全ての患者」にまで、より拡大されている。

2.4 日本糖尿病学会の立場

日本糖尿病学会の糖尿病診療ガイドライン 2024 において、CGM は小児・思春期 1 型糖尿病患者ならびに成人 1 型糖尿病患者において低血糖頻度の低下や血糖改善効果を有し、有用であると推奨されている。また、1 型糖尿病合併妊娠やインスリン治療中の 2 型糖尿病患者についても、その有用である可能性について示している。日本糖尿病学会の CGM 適正使用指針において、CGM の継続使用が考慮される患者像として、①インスリン療法でも血糖変動幅が大きい患者、②生活が不規則で血糖が不安定な患者、③スポーツや肉体作業など活動量が多く血糖が動揺しやすい患者、④低血糖対策の必要度が高い患者、などを挙げている。また、短期的または間欠的に使用する患者像として、①インスリンを新規に開始する患者、②治療内容の変更(薬剤の追加・変更、薬剤用量の増減など)を行う患者、③食事や運動などが血糖変動に及ぼす影響を理解させて生活習慣改善に向けて教育的指導を行いたい患者、④手術や歯科処置などで短期間に血糖を改善すべき患者、⑤シックデイの場合、⑥インスリンが必要な妊婦、⑦インスリンを使用しているにも関わらず HbA1c の改善が必要な患者、などを挙げている。

さらに、日本糖尿病学会は CGM について、糖尿病の日常の自己管理に用いることができる機器であるが、必要に応じて SMBG を行って血糖値を確認しなければならないとし、SMBG を行う場合として、CGM の測定結果と一致しない症状がある場合又は測定値の正確性に疑問がある場合を挙げている。CGM のモニターに表示される数値はあくまで皮下組織液のグルコース濃度から推測した血糖の推測値であり、その数値だけに頼ってインスリン量の調整をすることのリスクには留意

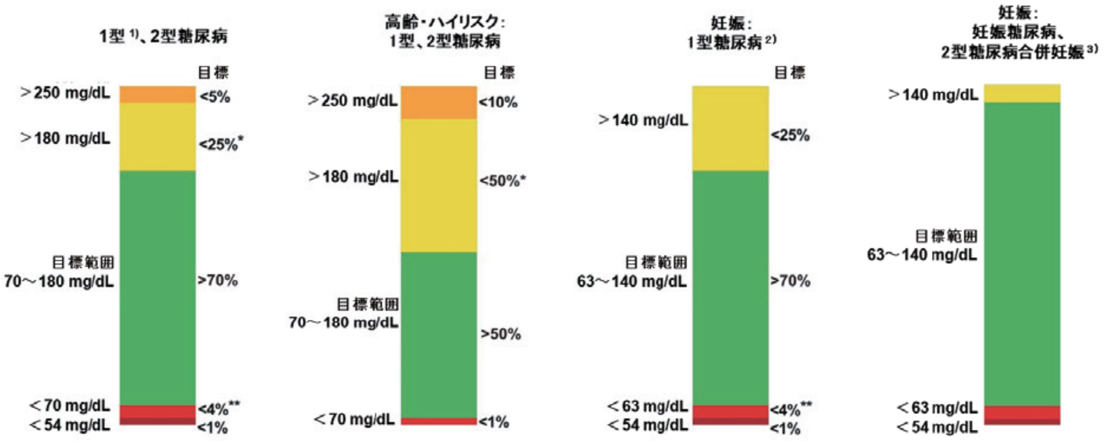
が必要である、として注意を喚起している。

3. 臨床的アウトカム指標としての CGM データ

3.1 TIR（Time in Range）

2019 年に Advanced Technologies and Treatments of Diabetes（ATTD）により，「TIR（time in range）に関する国際コンセンサスによる推奨」が提唱された。本コンセンサスでは，70-180 mg/dL を目標範囲内と定め，この範囲にある時間の割合を TIR（%）で表現する。国際コンセンサスでは、TIR が10%増加すると HbA1c が約 0.5%低下すること、また細小血管合併症リスクの低下と相関することが示されている。

ADA および EASD は、TIR を HbA1c を補完する正式な臨床指標として位置づけており、一般的な成人患者では TIR70%以上を目標とすることが推奨されている。



1) 25歳未満、HbA1cの目標が7.5%の場合、TIR目標を約60%に設定
2) エビデンスが限られている。さらなる研究が必要である。
3) エビデンスが非常に限られているため、TIRの目標値は含まれていない。さらなる研究が必要である。
* >250 mg/dLの割合を含む
** <54 mg/dLの割合を含む

西村理明　他、糖尿病、**67(9)**, 369 – 186, 2024

3.2 TBR（Time Below Range）

TBR は低血糖時間を評価する指標であり、安全性評価の観点から極めて重要である。1 型および 2 型糖尿病の通常診療では，54mg/dL 以上 70mg/dL 未満の TBR（レベル 1）の目標は 4 %（1 時間）未満とし、特に 54 mg/dL 未満の低血糖 TBR（レベル 2）は 1 %（15 分）未満に抑えることが目標とされている。

CGM による低血糖抑制効果は RCT レベルで明確に示されており、この点は高いエビデンスレベルで評価されている。

3.3 TAR（Time Above Range）

TAR は高血糖曝露時間を示す指標であり、HbA1c では評価しにくい食後高血糖やソモジー効果、持続的高血糖の把握に有用である。一般的な糖尿病患者では、TAR（>180 mg/dL）<25 %、

TAR（＞250 mg/dL）＜5 %が目標値として設定されている．治療調整や薬剤効果判定において、TAR は重要な補助指標として用いられている。

3.4 血糖変動

血糖変動の評価指標として、「TIR に関する国際コンセンサスによる推奨」では①グルコース値の標準偏差（standard deviation：SD）、②変動係数（coefficient variation：CV）が採用されている。SD は平均血糖値と強く正相関するが、SD の目標値は定められていない。

CV は SD を平均グルコース値で割ることで算出されるもので、平均グルコース値の高低による影響を受けないよう標準化された指標である。SU 薬・インスリン使用 2 型糖尿病患者および 1 型糖尿病患者では CV36 %以上になると有意に低血糖が増加するため、

「TIR に関する国際コンセンサスによる推奨」では 1 型糖尿病患者では CV を 36 %以下にすることが推奨されている。

4. HbA1c との関係とガイドラインの立場

現在のガイドラインは、HbA1c を否定するものではなく、依然として HbA1c を重要な長期血糖管理指標と位置づけている。一方で、低血糖リスクや血糖変動といった側面は HbA1c 単独では評価できないため、HbA1c と CGM 指標（TIR、TBR、TAR）を併用することが最適なアウトカム評価であると明記している。

5. CGM に関する課題

5.1 測定精度に関する課題

CGM は皮下間質液中のグルコース濃度を測定するデバイスであり、静脈血や毛細血管血を直接測定する自己血糖測定（SMBG）とは測定原理が異なる。このため、生理学的に血糖値との間に 5～10 分程度のタイムラグが生じることが知られており、特に急激な血糖変動時（食後高血糖、運動時、低血糖回復期など）には乖離が生じやすい。

精度評価指標としては MARD（Mean Absolute Relative Difference）という血糖値との相対的な誤差が広く用いられており、近年のデバイスでは MARD は概ね 10%前後まで改善している。しかし、低血糖域での精度低下、センサー装着初期や交換直前の測定誤差、圧迫低血糖（compression hypoglycemia）といった問題は依然として残されている。

そのため、各ガイドラインでは「CGM 値が臨床症状と一致しない場合には SMBG で確認すること」「治療判断における過度な CGM 依存を避けること」が明記されており、CGM は血糖管理を補完するツールとして位置づけられている。

CGM の精度上の特性は、臨床運用にも影響を及ぼす。特に低血糖回避を目的としたアラート設定では、偽陽性・偽陰性のバランスが重要であり、不適切な設定は患者の不安増大やアラート疲れ（alarm fatigue）につながる可能性がある。このため、ガイドラインでは個々の患者背景に応じたアラート閾値設定、データ解釈に関する患者教育、医療者による定期的なデータレビューの重要性が強調されている。

5.2 その他の課題

機器およびセンサーの費用が高額であるため、保険適用範囲が限られ、ガイドラインの推奨範囲との間に乖離がみられる。大量のデータの処理や患者の理解度を高めるための教育などに時間がかかるために、医療者側に負担がかかる。また、一定の割合で、センサー装着部の違和感や皮膚トラブルが認められるなどといった課題がある。

6. 日本における保険適用の現状

日本では、CGM（リアルタイム CGM および間欠スキャン型 CGM）は診療報酬上、主としてインスリン治療を行っている糖尿病患者を対象に保険適用が認められている。1 型糖尿病およびインスリン使用中の 2 型糖尿病患者が中心であり、非インスリン治療患者に対する恒常的な使用は原則として保険適用外である。この制度設計は、低血糖リスクが高く血糖変動の大きい患者群においてCGM の有用性が高いというエビデンスに基づいている一方、非インスリン治療患者における教育的・評価的利用といった近年の知見を十分に反映しているとは言い難い。

7. まとめ

最新の臨床ガイドラインにおいて、CGM は 1 型糖尿病およびインスリン治療中の 2 型糖尿病患者では高いエビデンスに基づく標準的治療ツールとして確立されている。TIR や TBR といったCGM 由来指標は、単なる補助データではなく、治療効果と安全性を評価する正式な臨床アウトカムとして位置づけられている。今後の課題として、CGM 精度のさらなる向上と低血糖域での信頼性改善、精度特性を踏まえた CGM システムの評価指標や標準的運用指針の整備、非インスリン治療患者に対する限定的・目的別 CGM 使用の制度的検討、医療経済評価を含めた保険適用範囲の再検討が挙げられる。

3.2　CGM の動向

東京慈恵会医科大学　糖尿病・代謝・内分泌内科　西村　理明

1. 血糖モニタリング技術の黎明期

糖尿病治療は 1921 年のインスリン発見以降から劇的に進歩した。しかしその当時、インスリンの効果を見るための血液中の糖濃度の測定は、非常に煩雑で時間を要した。従ってインスリンの効果は、主に尿糖により判定されていた。

血糖値を患者自身が容易に測定できるようになったのは、1980 年代以降である。その測定における基幹物質は、1925 年に発見されたグルコースオキシダーゼ（GOD）である。現在に至るまで、GOD は血糖測定において、頻用されている。第 2 次世界大戦直後に、GOD が糖濃度の測定に有用であることが判明して以降、1980 年代にかけて簡易血糖測定器の開発に向け、技術革新が続いた。しかしながら、1980 年代以降から 21 世紀までの 20 年間においては、糖尿病臨床における、患者自身による血糖管理はスポット測定である SMBG に依存し続けてきた。

しかしながら、SMBG による血糖モニタリングでは、あくまでも測定時点の点からの推測に頼らざるをえないため、食後高血糖、低血糖、ソモジー効果や、夜間～夜明けにかけてインスリン効果が持続しない事による血糖上昇（暁現象）などの**血糖変動の全容**を把握することは、きわめて困難であった（図 1）。

従って、HbA1c が良好であっても重篤な低血糖を繰り返す症例や、SMBG の値が良好でも HbA1c が改善しない症例など、両者の乖離が見られる症例は、決して少なくなかった。

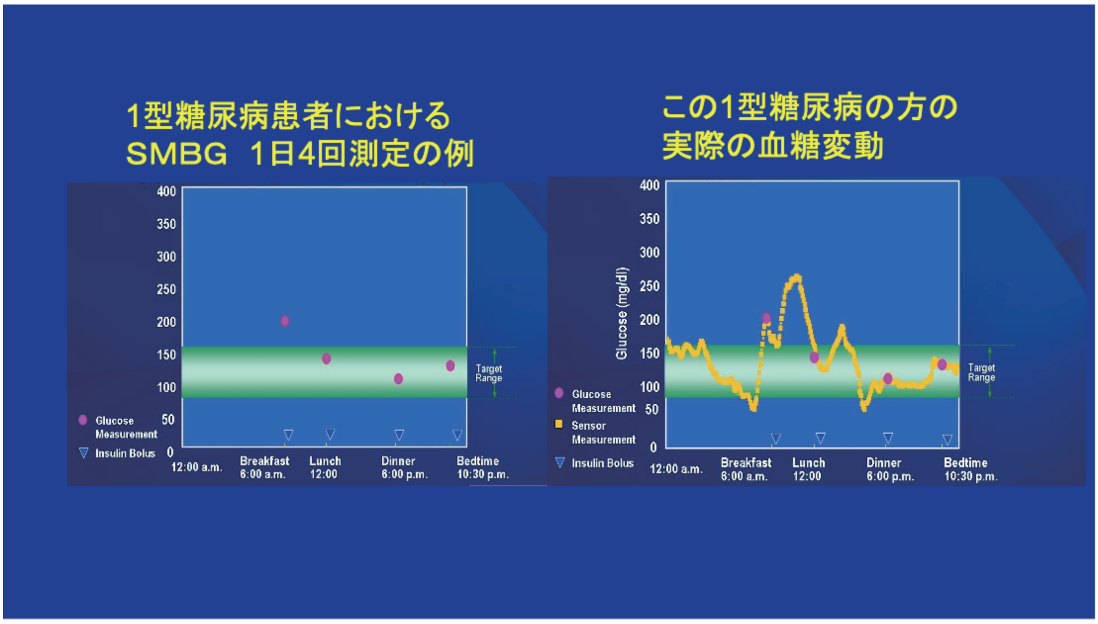


図 1　1 型糖尿病患者における 1 日 4 回の SMBG の値と、CGM の結果の比較

2. CGM の誕生と技術的ブレークスルー

血糖値の連続測定のブレークスルーは、1960 年代に GOD 電極を用いた連続測定が動物実験にて可能であることが示されたことである。以後、様々な測定方法が試され、1970 年代には日本の日機装が開発した血管内センサーを使用すると数日間の連続測定が可能となったことが示された。しかし、血管内に留置されたセンサーを使用した本機器は、日常生活下にて使用できる血糖モニタリング機器にはなり得なかった。

連続グルコース測定の大きなブレークスルーは、皮下間質液の糖濃度を測定し、血糖値を推定する Continuous Glucose Monitoring（CGM）機器の登場である（図 2）。

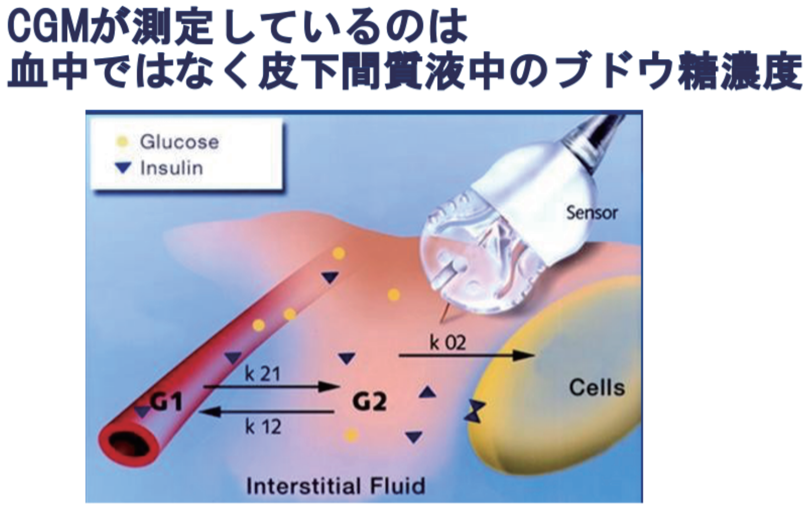


図 2　CGM が測定しているのは皮下間質液中のブドウ糖濃度

世界初の機器は 1999 年に販売が開始された Minimed 社の CGMS System GOLD である。しかしながら、この初期の機器では、頻回の SMBG 値による補正を要し、精度も十分ではない上に、測定データは後から遡って観察するという機器であった。特に、精度に関しては、SMBG と測定値での間で検量線を作成し（図 3）、それに従っての補正が行われることが必須で，データの信頼性は現在の機器と比較すると決して十分と言えなかったことも事実である。

その後、センサー素材、酵素固定化技術、信号処理アルゴリズム、皮下間質液グルコース補正モデルの改良により、CGM の精度は飛躍的に向上し、現行の CGM 機器（図 4）では SMBG による補正は、すべての機器で不要となっている。また、CGM センサーの寿命も初期には 72 時間であったのが、最長 14 日間まで連続使用することが可能な機器も存在する。それ故、CGM 機器の使用が近年急速に広がっている。

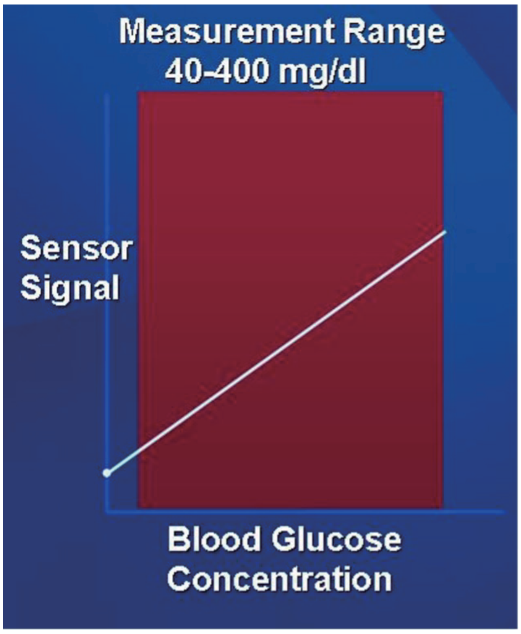


図 3　初期の CGM 機器では、SMBG の値を入力した時点の機器測定値との間で作成される検量線に従って、補正された血糖の推定値が示されていた。

図 4　　現在日本で使用可能な CGM 機器

近年、我が国で最も普及している CGM 機器は、アボット社の FreeStyle リブレ 2 である。また、その他に DEXCOM 社の G7,メドトロニック社のガーディアンコネクト 4 の 3 種類の CGM が使用可能である。

これらは、使用者自身が常に直近の測定値を見ることが出来るため、究極の血糖自己管理ツールとなり得る。この 3 機種の CGM 機器すべてで、高血糖ならびに低血糖アラームを設定すれ

ば、その値になったらアラームが鳴る機能が常備されている。また、DEXCOM 社の G7（20 分前）、メドトロニック社のガーディアンコネクト 4（60 分前）のみ、低血糖の予測アラームを設定することが出来る。

3. CGM と連動したインスリンポンプである AID へ ― 治療パラダイムの転換

この CGM を、インスリンを細やかに皮下に注入する Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII)を組み合わせた機器である Sensor Augmented Pump (SAP)が開発され、**治療を制御する中心的なデバイス**へと役割を拡張した。さらには、SAP には低血糖時のインスリン注入自動停止機能が導入され、低血糖の予防が可能となっていた。

さらに、近年登場した、両者がアルゴリズムにより連動する Automated Insulin Delivery (AID)では以下が達成されている。

- 5 分毎の CGM 値を用いたインスリン注入量の自動調整による、血糖制御
- 食後高血糖に対するインスリン自動注入および、インスリン注入自動停止による、低血糖の抑制

現時点で、我が国で使用可能な AID はメドトロニック社の Minimed 780G である。Minimed780G を用いると、1 型糖尿病患者における HbA1c 7%未満達成率は世界的に見ても、居住している国によらず 7～8 割に到達しているため、その治療成績は過去に例を見ない水準に達している。欧米では、1 型糖尿病には基本 AID による治療を推奨すべきと、2026 年のガイドラインで明記された。

4. インテグレーテッド CGM（iCGM）

昨今、「**インテグレーテッド CGM** (iCGM)：インスリンポンプと連携して使用することができる CGM 機器」という概念が登場した。日本では、AID として Minimed780G のみが使用可能であるが、欧米では、AID として使用できるインスリンポンプも複数機種あり、CGM 機器も多数存在する。これらのインスリンポンプの制御を行うための CGM のデータ交換機能と、インスリン制御に耐えうる測定精度をもつ CGM 機器は、現在、iCGM とよばれている。

5. 精度評価と規制の重要性

以降、現在の CGM の精度管理について触れたい。

CGM の精度に関する指標として、一般的に使用されているのは Mean Absolute Relative Difference (MARD)である（図 5）。MARD は CGM の黎明期から、改善し続けており、現行の CGM 機器における MARD は 7～9%前後を達成している（図 6）。

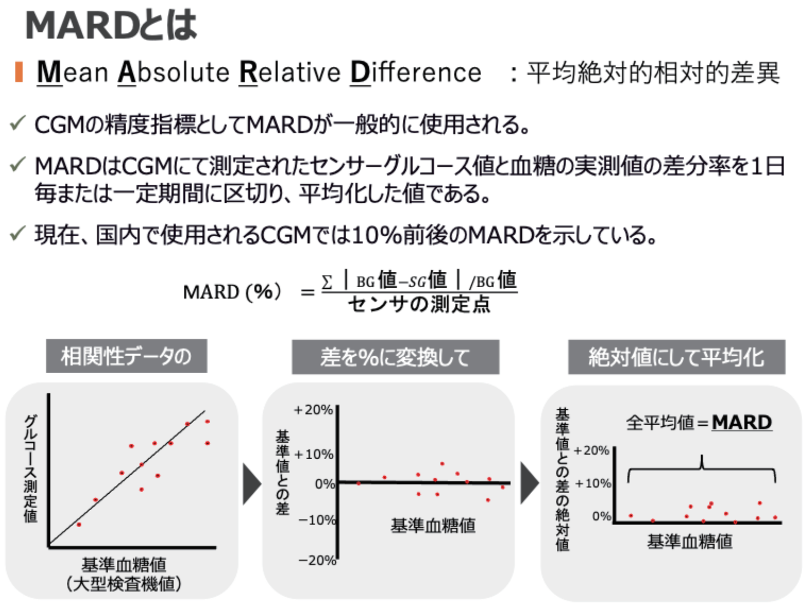


図 5 MARD

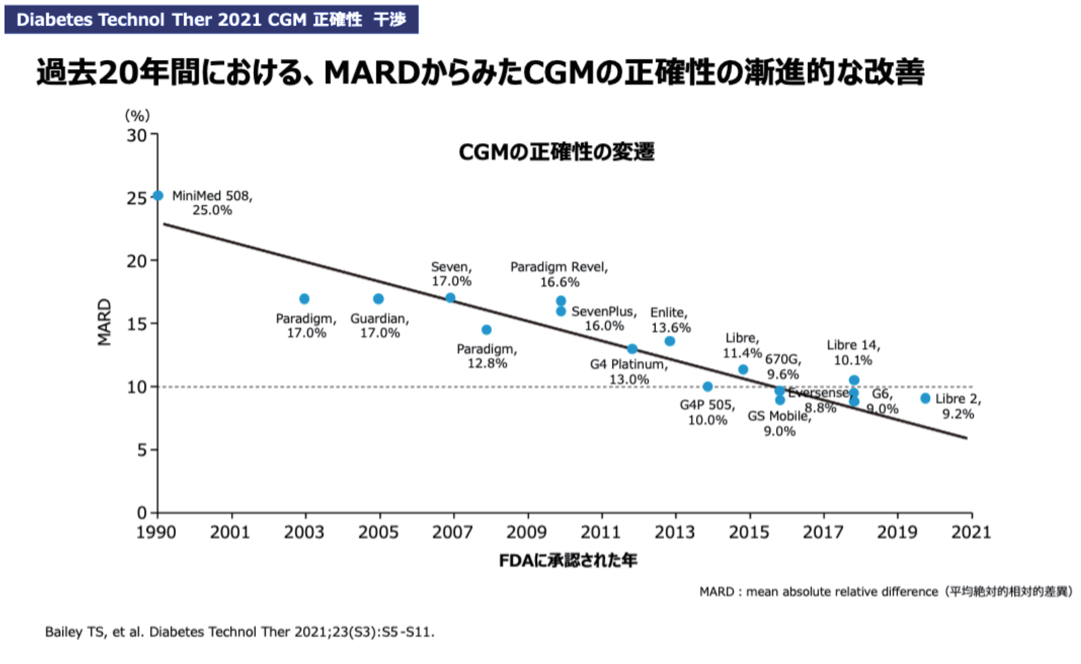


図 6 CGM 機器の発売年とその MARD の推移

しかしながら、CGM に関しては、**低血糖域での精度が臨床的に極めて重要**である。FDA はエラーグリッド解析（図 7）を含む厳格な承認基準を課し、CGM としての使用可否を判断している。

さらに、iCGM として使用されている機器は、アメリカでは図 8 で示すような厳格な基準をすべて満たすことが要求されている。アメリカでは、このような規制があるからこそ、AID が臨床上で大きな問題を起こすリスクが低減され、より安全に臨床の場で使用されていると考えられる。

Evaluating the Accuracy of Continuous Glucose-Monitoring Sensors

Continuous glucose–error grid analysis illustrated by TheraSense Freestyle Navigator data

BORIS P. KOVATCHEV, PHD[1]
LINDA A. GONDER-FREDERICK, PHD[1]
DANIEL J. COX, PHD[1]
WILLIAM L. CLARKE, MD[2]

with a few self-monitoring of BG (SMBG) readings per day, CGSs yield a detailed time series of BG samples (e.g., every 5

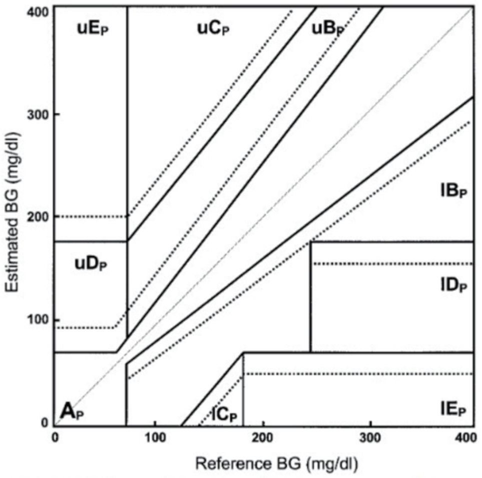


Figure 2—*P-EGA divided into A_P, B_P, C_P, D_P, and E_P for SBG versus RBG. l, lower; P, point; u, upper.*

図 7　エラーグリッド解析

Diabetes Technol Ther 2021 CGM 正確性　干渉

成人に対するintegrated CGM（iCGM）に求められる正確性における性能要件

性能要件	DEXCOM G6	FreeStyleリブレ2
70mg/dL未満である全てのiCGM測定値に対して、対応する血糖値の±15mg/dL以内のiCGM測定値の割合を算出し、片側95%信頼区間の下限値が85%を超える	85.4%	86.7%
70～180mg/dLである全てのiCGM測定値に対して、対応する血糖値の±15%以内のiCGM測定値の割合を算出し、片側95%信頼区間の下限値が70%を超える	71.3%	73.1%
180mg/dLを超える全てのiCGM測定値に対して、対応する血糖値の±15%以内のiCGM測定値の割合を算出し、片側95%信頼区間の下限値が80%を超える	82.8%	89.4%
70mg/dL未満である全てのiCGM測定値に対して、対応する血糖値の±40mg/dL以内のiCGM測定値の割合を算出し、片側95%信頼区間の下限値が98%を超える	98.6%	99.1%
70～180mg/dLである全てのiCGM測定値に対して、対応する血糖値の±40%以内のiCGM測定値の割合を算出し、片側95%信頼区間の下限値が99%を超える	99.1%	99.4%
180mg/dLを超える全てのiCGM測定値に対して、対応する血糖値の±40%以内のiCGM測定値の割合を算出し、片側95%信頼区間の下限値が99%を超える	99.9%	99.9%
デバイスによる測定範囲を通して、対応する血糖値の±20%以内のiCGM測定値の割合を算出し、片側95%信頼区間の下限値が87%を超える	88.2%	88.7%
iCGM測定値が70mg/dL未満の場合、対応する血糖値が180mg/dLを超える割合は0%である	0%	0%
iCGM測定値が180mg/dLを超える場合、対応する血糖値が70mg/dL未満である割合は0%である	0%	0%
iCGM測定値に対応する血糖値に基づく真の血糖値の変化率　2mg/（dL･分）未満の場合、血糖値変化率が1mg/（dL･分）を超えることを示すiCGM測定値の割合は1%以下である	0.1%	0.6%
iCGM測定値に対応する血糖値に基づく真の血糖値の変化率が2mg/（dL･分）を超える場合、血糖値の変化率が－1mg/（dL･分）未満であることを示すiCGM測定値の割合は1%以下である	0.2%	0.5%

Bailey TS, et al. Diabetes Technol Ther 2021;23(S3):S5-S11.

図 8　iCGM 基準に関する性能要件を満たしている 2 種類の CGM 機器の値

6. CGM の世界的普及と、その精度に関するリスク

近年、中国製の低価格 CGM が、世界中で急速に普及しているが、これらは FDA 基準で承認をうけておらず、欧州の承認を受け流通している。現在の所、これらの機器は日本では流通していない。

FDA 基準と比較して、欧州の基準は、精度管理に関する精度が FDA 基準ほど厳しくないのが事実である。実際、精度不良により重篤な低血糖等をおこした症例が少なからず報告されており、

安価だが安全性が担保されていない CGM の出現は重大な社会問題となりうる可能性がある。（図9）

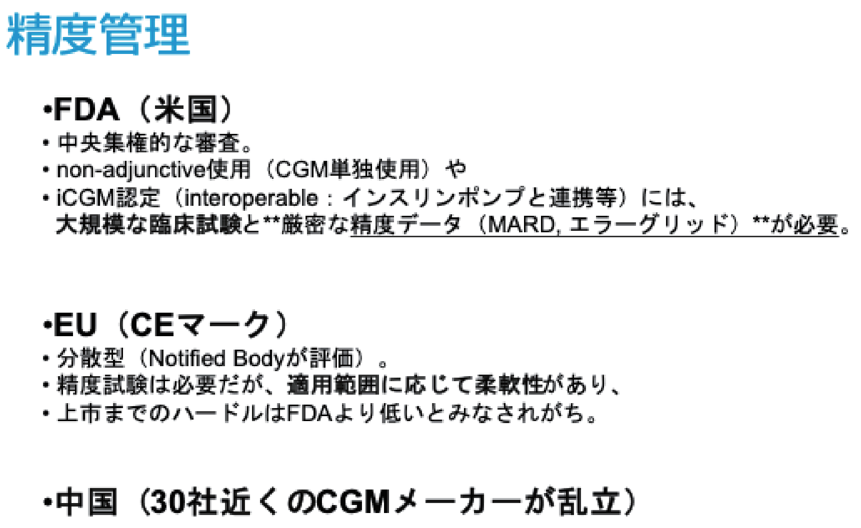


図 9　CGM の精度管理の現状と課題

7. 今後の展望

今後の CGM についての展望であるが、その利用法、精度管理に関しては大きく以下の方向へ進むと考えられる。

- AID のアルゴリズム高度化（個別化医療への適応）における基幹技術
- 心血管イベント・死亡との関連を示すエビデンスの蓄積
- 新たな治療目標となりうる指標ならびにガイドラインの創設
- CGM の精度管理における、FDA 相当の国際標準規格の構築

3.3 CGM の非臨床評価に関して（システム）

兵庫県立大学大学院工学研究科　電気物性工学専攻　古谷 栄光

持続式血糖測定器(continuous glucose monitoring system; CGM)は血中グルコース濃度が遅れて反映される皮下間質液のグルコース濃度を皮膚に貼り付けた粘着パッチや皮下に挿入された針によって測定するものである。CGM の評価指標を考える上での関連文書としては，持続式間質液血糖モニタリングの性能指標を与えている CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) POCT05 や FDA が統合型持続式血糖モニタリングシステム(integrated continuous glucose monitoring system; iCGM)に関する要件を示している 21 CFR 862.1355 がある。これらの内容を踏まえて，CGM の非臨床評価に関する留意点について検討した。なお，CGM は医用電気機器であるため，IEC 60601-1, IEC 60601-1-6, IEC 60601-1-8, IEC 62366, ISO 14971 などのユーザビリティ，警告システム，リスクマネジメントの方法やライフサイクルマネジメントに関する規格に従うことも求められると考えられる。

基本性能に関する事項

(1) 測定トレーサビリティ

間質液グルコース濃度を直接測定する方法は確立されていないが，CGM による測定値と十分信頼性の高い血糖測定法で測定された血糖値との比較を行うことで精度を実証することが求められている。ただし，間質液中のグルコース濃度と血糖値との間には誤差があること，および間質液グルコース濃度の変化に遅れがあることに留意する必要がある。

(2) 精度

精度の評価方法には，一致率，相対精度，error grid などがあるが，装着からの経過時間による精度の変化，血糖値範囲による誤差の違い，校正間の時間帯による精度の変化，個人差，センサの個体差などに留意するとともに，使用対象者全体及び表示範囲外も含む測定範囲全体における測定値の精度を示すことが求められている。862.1355 においては，米国糖尿病学会(American Diabetes Association; ADA)のガイドラインで示されている血糖値許容範囲である 70mg/dL 以上 180mg/dL 以下と，低血糖（70mg/dL 未満），高血糖（180mg/dL 超）に分けて，誤差が範囲内に入る率の 95%信頼区間の下限を与える形で，詳細な性能要件が示されている。さらに，54mg/dL 未満，54mg/dL 以上 70mg/dL 未満，70mg/dL 以上 180mg/dL 以下，180mg/dL 超 250mg/dL 以下，250mg/dL 超のそれぞれの範囲における精度を示すことが求められている。

(3) トレンド精度

トレンド精度を考える場合には，血糖値変化が間質液中のグルコース濃度に反映されるまでに

遅れがある（おおむね時定数が 6 分程度以内の一次遅れの動特性を持つ）ことに留意する必要がある。生理的には最大の血糖値変化率は±4mg/dL/min とされているが，血糖値範囲により異なる可能性があるので，とくに低血糖及び高血糖の境界付近や血糖値変動が大きいときの変動に対する精度を確認することが求められている。評価方法には，変化率の一致率や相対誤差，error grid など，(2)の精度の評価と同様のものが用いられている。862.1355 では，血糖値変動の正負の誤りに対する性能要件が与えられており，さらに正方向と負方向の変化率の精度を示すことが求められている。

(4) 閾値アラートと警報

低血糖や高血糖の予測によりアラートや警報を行う場合は，一定時間（15 分あるいは 30 分など）内に実際に発生する率を確認することが求められている。評価は主に再現率で行われているが，862.1355 では真警報率，誤警報率，警報漏れ率，及び適正警報率を示すことが求められている。また，利用可能な警報設定についても記述するよう求められている．予測については，予測に用いるモデルやシミュレーション方法などの予測方法も明記する必要があると考えられる。ただし，予測された状況に合わせた行動が行われるため，予測評価に関するコンセンサスはない。

(5) システムの安定性

センサ不良，通信障害，誤操作などにより測定できない場合には，値を表示しない，あるいは異常値である可能性があることを示すこと，また異常値の判断方法も示すことが求められている。また，ノイズを含めた考えられうる範囲の血糖値におけるセンサや信号解析の安全性と有効性をテストすること，欠測の頻度と持続時間を示すこと，温度や湿度などについて極端な状況も含めてセンサの使用可能期間を確認するとともに，使用可能期間を超えた場合の対応を示すことが求められている。

(6) 信頼性

校正間，センサの使用可能期間中の性能を，初期，中期，後期などに分けて確認すること，またセンサが使用可能期間とされている期間使用できた割合，使用できなかった割合などを記録すること，さらに血糖値に対する（間質液への移動，センサの応答遅れ，信号処理の遅れなどによる）遅れ時間を把握することが求められている。

(7) 干渉物質

測定値に影響を及ぼす要素（電気化学的，光学活性など）の影響を確認することが求められている。862.1355 では，内因性物質，代謝物，食品，栄養補助食品，医薬品などを含む存在する可能性のある干渉物質の存在下でも，臨床的に許容できる性能を実証することが求められている。

(8) 校正

校正の方法，校正が必要な状況，利用できるサンプルやシステムなどについて十分な記述を行うこと，またユーザが校正を行う必要がある場合には，校正の頻度などについて，ユーザに対するインストラクションを用意することが求められている。

(9) ラベリング

一般的な考慮事項，性能，相互運用可能な持続血糖モニタリングシステムなどについて，十分な情報の表示を行うことが求められている。

安全性に関する事項

(1) ユーザビリティ

センサ挿入を誰が行うかに応じたインストラクション，使用者に必要な教育が実施されることが求められている。また，他の機器との併用についても記載が必要と考えられる。

(2) サイバーセキュリティ

患者の安全性やプライバシーを守るため，データの可用性，完全性，信頼性を保持すること，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が求められている。

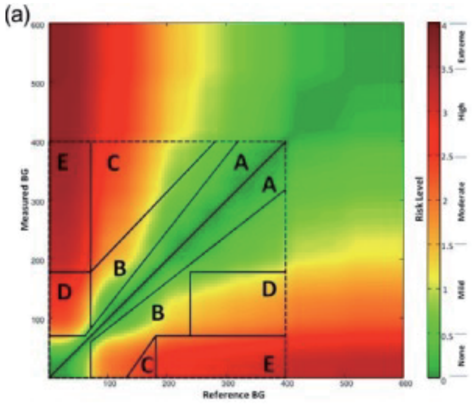
(3) インターオペラビリティ

無線通信を行う場合やインスリンポンプ等と接続する場合には，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が求められている。

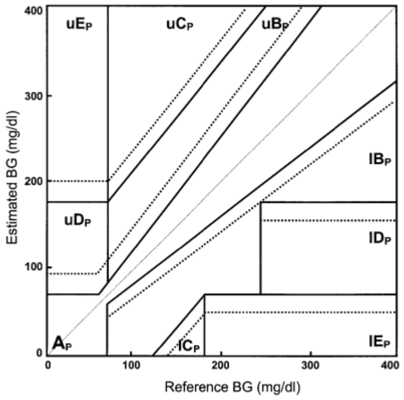
補足資料

<u>精度</u>の評価方法

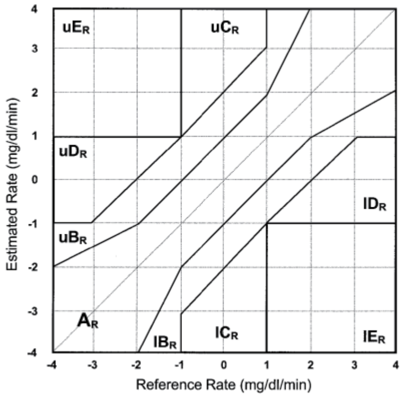
- 一致率(5.1)
  - ➢ 15%, 20%, 30%, 40%, 40%超の誤差の割合
  - ➢ 参照血糖値範囲に入る測定血糖値の割合
- 相対精度(5.4)
  - ➢ Relative Difference
  - ➢ Mean Relative Difference
  - ➢ Absolute Relative Difference
  - ➢ Mean Absolute Relative Difference (MARD)
- 修正ブランド・アルトマンプロット(5.5)
  （CGM測定値と参照値の差を参照値に対してプロットしたもの）
- その他Clarke error grid, consensus error grid, surveillance error grid, CG-EGA, R-EGAなど



Clarke error grid and
Surveillance error grid



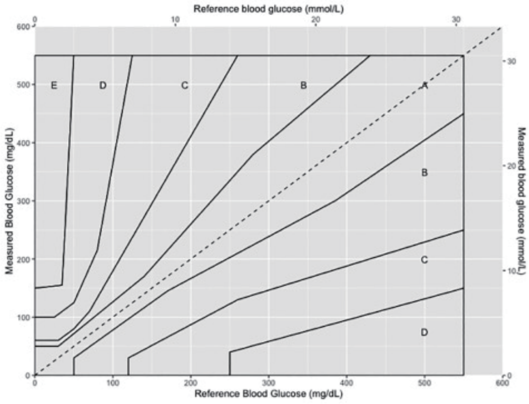
P-EGA



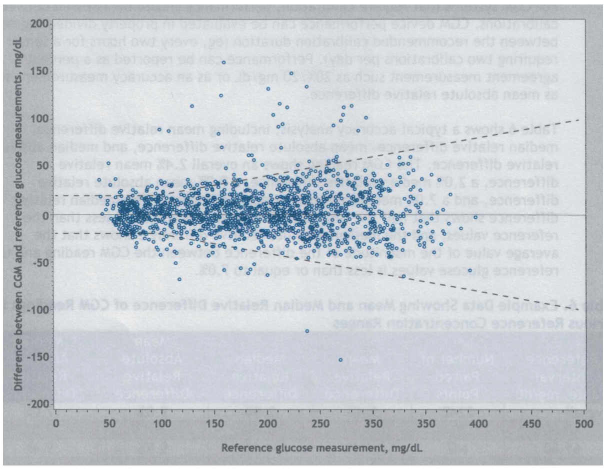
R-EGA

D.C. Klonoff et al.: The surveillance error grid, *J. Diab. Tech. Sci.*, 2014, **8(4)**: 658-672.

B.P. Kovatchev et al.: Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors, *Diabetes Care*, 2004, **27**: 1922-1928.



Parkes error grid



Modified Brand-Altman plot

T. Tian et al.: The need for a modern error grid for clinical accuracy of blood glucose monitors and continuous glucose monitors, *J. Diab. Tech. Sci.*, 2024, **18(1)**: 3-9.

CLSI: POCT05 2nd Edition, 2020.

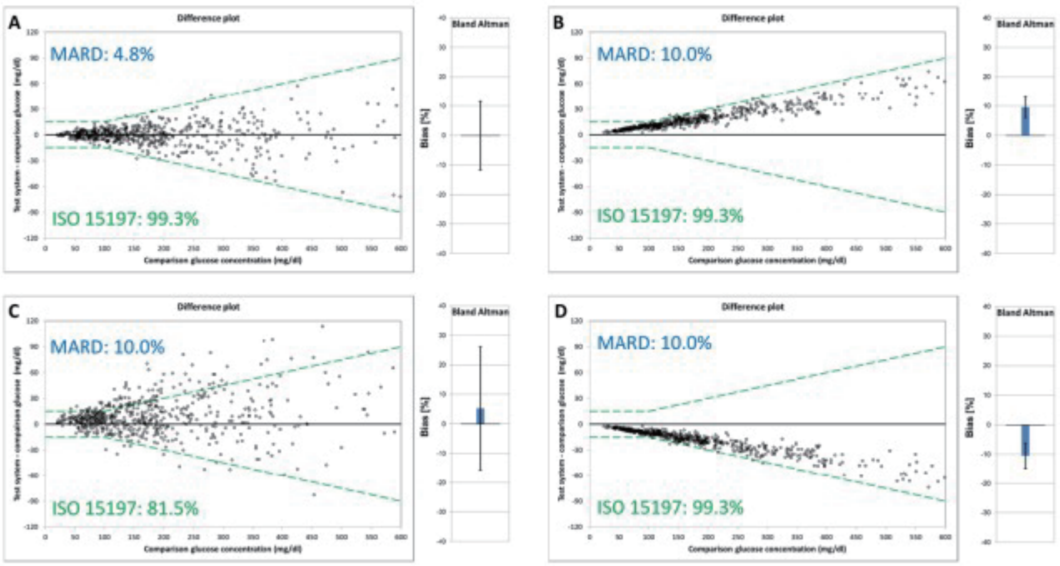
精度の評価における注意点

- 表示の範囲外についても適切な評価が必要

- MARDのlimitations
  - ➢ outlierの率や程度がわからない
  - ➢ 個人差がわからない
  - ➢ 経過時間による変化がわからない
  - ➢ 血糖値範囲による誤差がわからない

- 装着からの経過時間による変化　→　装着直後，中間，使用期限近くの精度
- 血糖値範囲による誤差の違い　→　範囲ごとの精度
- 較正と較正の間の変化　→　時間帯による精度
- 個人差

- センサの個体差(5.6)



G. Freckmann, S. Pleus, M. Grady, S. Setford, B. Levy: Measures of accuracy for continuous glucose monitoring and blood glucose monitoring devices, J. Diab. Sci. Tech. 2019, 13(3): 575-583

トレンド精度

- 血糖値の変化率
- 低血糖や高血糖の予測（警告）を行う場合やインスリン投与に利用する場合には計算が必要

一般的な生理学的原理：　血糖変動率

- 血糖値の範囲によって異なる可能性があるので，範囲の考慮が必要
- 生理的に最大±4mg/dL/min over 15minが妥当な傾き.
- 時定数は30-60minなので10-15分程度間隔の参照値があれば精度の評価可能
- L1-norm（最大値）で評価する
- R-EGAは傾きを評価するのに作られた指標

トレンド精度の評価方法

- 距離に基づくもの
  - Mean Rate Deviation
  - Mean Absolute Rate Deviation
  - 参照血糖値範囲に入る測定血糖値の割合
- 臨床目的によるもの
  - Clarke error grid
  - consensus error grid
  - R-EGA
  - CG-EGA
  - Surveillance error grid
- 一致マトリクス（カテゴリ分けしたものを評価する方法，Cohen’s kappa, Klecka’s tau, Agreement rate, Error rate, Error rate jなどで評価する）

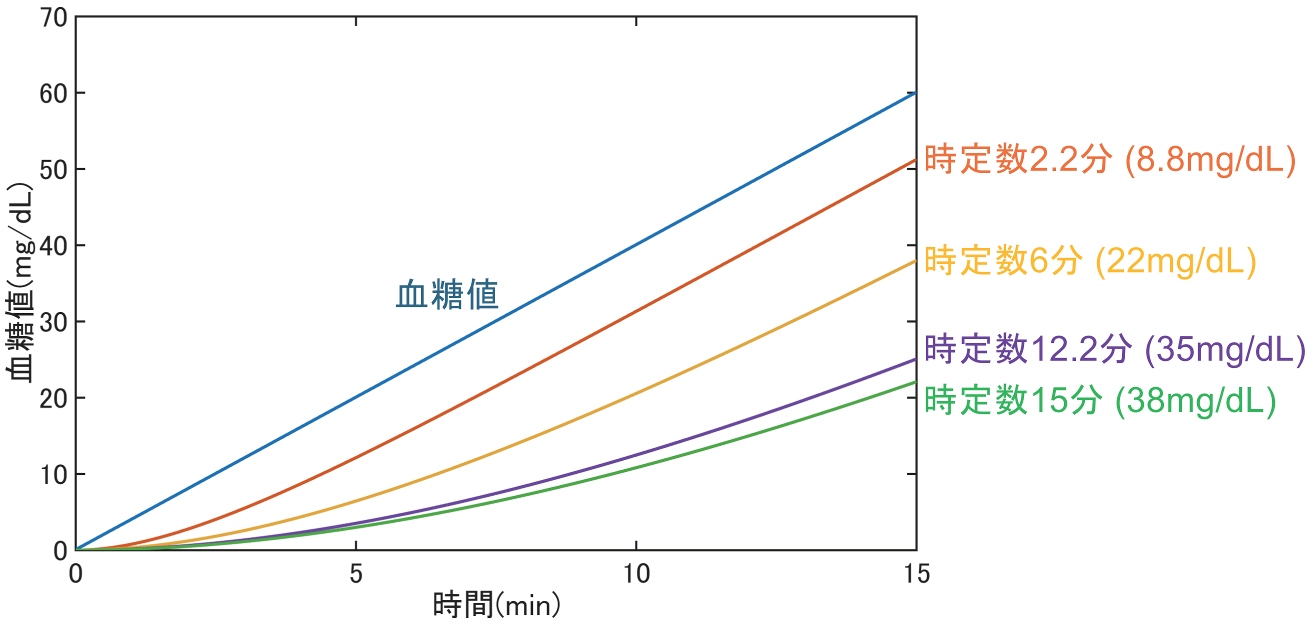
トレンド精度についての注意点

- 低血糖および高血糖の境界付近の血糖値範囲での精度が重要
- 血糖値変動が大きいときの精度が重要
- 血糖値から間質液グルコース濃度への動特性は一次遅れ[1, 2, 4]
  （時定数は最大15分，2.2-12.5分(5%-95%)[2]，中央値6分[3]）

[1] D. J. Lunn, C. Wei and R. Hovorka: Fitting dynamic models with forcing functions: Application to continuous glucose monitoring in insulin therapy, Statistics in Medicine, Vol. 30, pp. 2234-2250 (2011)
[2] A. Facchinetti, S. D. Favero, G. Sparacino, J. R. Castle, W. K. Ward and C. Cobelli: Modeling the glucose sensor error, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 61, No. 3, pp. 620-629 (2014)
[3] 保川:重症患者を対象としたインスリン感度推定法と持続血糖値測定器の誤差を考慮した血糖値制御法の検討，京都大学大学院工学研究科修士論文 (2019)
[4] M. Vettoretti, C. Battocchio, G. Sparacino, A. Facchinetti: Development of an error model for a factory-calibrated continuous glucose monitoring sensor with 10-day lifetime, Sensors, Vol. 19, 5320 (2019)

CGM	時定数(min)
Dexcom G4 PLATINUM	9.7（中央値）[5]
Dexcom G4AP	7.7（中央値）[5]
Dexcom SEVEN Plus	6.7 [2.2-12.5]（中央値[5%-95%]）[2]
Minimed 620G	6.0 （中央値）[3]
Dexcom G6	3.78 [2.39-5.96] （中央値 [IQR]）[4]

[1] D. J. Lunn, C. Wei and R. Hovorka: Fitting dynamic models with forcing functions: Application to continuous glucose monitoring in insulin therapy, Statistics in Medicine, Vol. 30, pp. 2234-2250 (2011)
[2] A. Facchinetti, S. D. Favero, G. Sparacino, J. R. Castle, W. K. Ward and C. Cobelli: Modeling the glucose sensor error, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 61, No. 3, pp. 620-629 (2014)
[3] 保川:重症患者を対象としたインスリン感度推定法と持続血糖値測定器の誤差を考慮した血糖値制御法の検討，京都大学大学院工学研究科修士論文 (2019)
[4] M. Vettoretti, C. Battocchio, G. Sparacino, A. Facchinetti: Development of an error model for a factory-calibrated continuous glucose monitoring sensor with 10-day lifetime, Sensors, Vol. 19, 5320 (2019)
[5] A. Facchinetti, S. Del Favero, G. Sparacino, C. Cobelli: Model of glucose sensor error components: Identification and assessment for new Dexcom G4 generation devices, Med. Biol. Eng. Comput., Vol. 53, pp. 1259-1269 (2015)



血糖値が4mg/dL/minで15分間変化したときの
さまざまな時定数に対するCGM値の変化

3.4 CGM の非臨床評価（センサ及び Human Factors）

信州大学　繊維学部　機械・ロボット学科　山口　昌樹

ここでは，POCT05，ISO，IEC や FDA 指針などといった国内外の先行する指針や規則を参考にして，「CGM の非臨床評価」における「センサ及び Human Factors」に関して考慮すべき項目を整理した。なお，ここで整理した項目は，センサのデザイン，適用等に応じて適宜選択する必要があることに留意されたい。

1. センサおよび穿刺針・粘着テープ関連の物理的評価

1.1 構造および耐久性試験

- 挿入耐性・破断強度：穿刺針およびセンサ部材が想定使用回数・装着期間中に破損しないことを確認する。特に挿入・抜去時の破断リスク，センサ先端の変形や欠損の有無を評価することが求められる。
- 接着持続性試験：粘着テープによる固定が使用期間全体で安定していることを確認すること，湿度・汗・皮脂・動作負荷を模擬した環境下での剥離抵抗を測定することが求められる。
- 耐水性・防汗性：使用者が日常生活 (入浴，運動，発汗等) を行う際の水分暴露後のセンサ動作安定性を確認することが求められる。
- 機械的衝撃・振動耐性：落下，身体への衝突などによる機械的ダメージの影響を試験することが求められる。

これらは臨床使用時を想定・考慮した評価項目であり，個人差も考慮する試験が存在する。よって，一部の項目では使用時のワーストケースを適切に設定する必要があると考えられる。

1.2 材料特性評価

- 材料同定と製造ばらつき：センサ樹脂，粘着材，穿刺針材料などの化学組成を明示し，ロット間差の確認を行うことが求められる。
- 滅菌および包装安定性：製造時の滅菌法 (エチレンオキサイド，ガンマ線等) および包装の密封性を評価し，使用期限内に無菌性が維持されることを保証することが求められる。
- 電気的安全性：皮膚接触部を含む回路の漏電，短絡，過電流保護などについて IEC 60601-1 などに準拠した安全試験を実施することが求められる。

ここに記載した各種評価は，医療機器の承認申請において必須の項目であり，CGM に特有のものではない。

2. 非臨床的安全性および生体適合性評価

2.1 *in vitro* 試験

●生体適合性：ISO 10993 シリーズなどに基づき，細胞毒性，感作性，刺激性を評価する。皮膚長期接触デバイスとしての適格性を確認することが求められる。
●化学的安定性・溶出試験：センサ材料や粘着剤からの溶出物質を同定・定量し，毒性物質や可塑剤の浸出リスクを定量的に評価することが求められる。
●電気的・ソフトウェア的安全性：異常信号や通信断時のフェイルセーフ動作，ソフトウェア冗長設計の妥当性を確認することが求められる。

2.2 *in vivo* 試験
●局所反応評価：皮膚穿刺部位における感染，炎症，疼痛，掻痒，瘢痕，皮膚変色，テープ刺激，出血，血腫等を観察することが求められる。
●組織学的評価：長期装着による皮下組織反応（肉芽形成，線維化等）を評価することが求められる。
●デバイス抜去後の残留物確認：穿刺針やセンサ部の一部が体内に残留しないことを確認することが求められる。

in vitro 試験，*in vivo* 試験に挙げられた各項目は，CGM に留まらず，皮膚に接触，あるいは穿刺するデバイスには必須の評価項目である。

3．Human Factors Engineering (HFE) およびユーザビリティ評価
3.1 設計段階でのリスク分析
●使用関連ハザードの特定：ユーザーが誤操作・誤認識する可能性を分析し，UI デザイン，表示・警告音，アラート文言の視認性を確認することが求められる。
●ユーザー層別リスク：成人，小児，高齢者など対象群ごとに操作手順理解度を考慮し，使用説明書および画面構成の適合性を検証することが求められる。

設計段階では誤操作起因リスクを体系的に抽出し，UI や警告設計へ反映する必要がある。

3.2 検証段階の HFE 試験
●フォーマティブ評価 (開発段階)：モックアップや試作機を用いてタスク分析および操作観察を行い，問題点を特定し修正することが求められる。
●バリデーション試験 (最終設計)：
・ 想定使用環境 (自宅，病院等) における模擬使用試験を実施することが求められる。
・ 安全上重要なタスク (センサ装着，校正，データ送信，アラート対応など) について成功率とエラー率を測定することが求められる。
・ エラー発生時のリカバリー行動および再発防止策を報告することが求められる。
・ 残留リスクと利便性のバランスを定量的に評価することが求められる。

模擬使用環境で操作成功率とエラー要因を定量評価し，残留リスクを検証する必要がある。

3.3 ラベリングおよび情報提供

- 取扱説明書の理解度検証：装着方法，校正，エラー対応，廃棄手順の理解度を確認することが求められる。
- 警告・注意表示の検証：表示文字・シンボル・色彩が ISO 15223-1 や IEC 62366 などに準拠し，誤認を防止できることを評価することが求められる。
- 性能ラベリング：装着期間，アラート性能，誤報率，使用環境条件を明記し，ユーザーが適切に選択できるようにすることが求められる。

これらは，医師の指導の元で患者が使用するデバイスには必須となる評価項目である。特に，患者に対して適切な対応を促すことで低血糖等のリスクを軽減したり，患者の誤操作に伴うリスクを軽減する等のために必要となる。

3.4 臨床的性能に関連する判別能評価

目的：CGM システムが，血糖値が設定した目標範囲内にある時間の割合 (Time in Range; TIR) など 3 つの臨床的有効性指標を正確かつ再現性高く判別できる能力を定量的に評価することが求められる。

臨床指標の判別精度と再現性を統計的に検証し，臨床有用性を担保する必要がある。CGM では，CGM の値だけからインスリン投与などの医療行為をダイレクトに意志決定することは危険であるという指摘もなされ始めていることにも留意したい。

指標	意味	血糖値
TIR (Time in Range)	目標範囲内時間	70 – 180 mg/dL
TBR (Time Below Range)	低血糖時間	< 70 mg/dL
TAR (Time Above Range)	高血糖時間	> 180 mg/dL

- 範囲判別能：各血糖範囲 (< 70, 70 – 180, > 180 mg/dL) における分類精度を測定し，参照血糖値との一致率または Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線下面積 (area under the curve; AUC) などにより評価することが求められる。
- 時間的再現能：一定観測期間における範囲内時間比 (TIR 相当値) の再現性を評価することが求められる。装置間・ロット間・日内変動を含む統計解析を行い，CGM システムが臨床的有効性指標を安定して再現できることを確認することが求められる。

※低血糖・高血糖の閾値通過に対するアラート応答性能については，第 4 章「アラート性能評価」で別途説明

TIR, TBR, TAR は，糖尿病患者の治療方針・方法の適切さの指標としては有効であるが，CGM の機器性能の評価にそのまま用いることには疑問がある。

4. アラート (低血糖予測を含む) 性能評価

4.1 総論

CGM システムのアラートは，使用者に安全行動を促す重要な機能であり，その性能評価は感度(sensitivity)，特異度 (specificity)，および誤警報率 (false alert rate) を含むことが求められる。

安全行動を促す機能として，感度・特異度を含む総合的性能評価が不可欠である。

4.2 しきい値のアラート

目的：CGM システムが設定したグルコース閾値 (低血糖または高血糖) に達した際，適切なタイミングでアラームを発出できるかを評価することが求められる。

- 真陽性率 (true positive rate; TPR)：設定閾値に達した事象に対してアラームが正しく作動した割合。
- 偽陽性率 (false positive rate; FPR)：閾値未到達時に誤って作動した割合。
- アラート遅延時間 (Δtalert)：実際の閾値通過からアラート発出までの時間差。
- アラート解除時間：グルコース値が閾値範囲から回復した際のアラート解除までの応答時間。

閾値到達時の検出精度と警報遅延を評価し，安全な介入可能性を確認する必要がある。

4.3 予測アラート

目的：CGM 信号のトレンド解析により，将来の低血糖発生を事前に予測し，ユーザーが行動を取れる時間的余裕を与えることが求められる。

- 予測時間範囲 (prediction horizon; PH)：アラート発出から実際に閾値を下回るまでの時間間隔 (推奨：10 – 30 分)。
- 低血糖予測の感度 (sensitivity)：低血糖を事前に的確に検出できた割合。
- 予測の特異度 (specificity)：低血糖が発生しなかった場合に誤ってアラームを出さなかった割合。
- 早期警報精度 (early warning accuracy; EWA)：予測時刻と実際の閾値到達時刻の差 (±許容範囲 5 分以内の一致率など)。
- ユーザー反応時間枠 (user response window; URW)：警報後，使用者が行動を開始するまでの平均反応時間を記録し，UI・アラート音・振動強度の妥当性と関連づけて評価。

将来イベント予測の精度と早期警報性を評価し，行動介入の余裕を検証する必要がある。

4.3 アラート性能試験の方法

- 試験対象は臨床試験または模擬環境で実施し，少なくとも 20 件以上の低血糖イベントを含むデータセットを用いることが求められる。
- すべてのアラートについて，実測グルコース値との時系列比較を行い，2×2 混同行列に基づく統計評価 (TP, FP, FN, TN) を行うことが求められる。
- 結果は，Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve で可視化し，AUC (area under the curve) 値で性能指標化することが望ましい。
- 特に低血糖予測については，警報発出の早すぎ・遅すぎによるユーザー負担も定量的に報告することが求められる。

CGM は患者が常に装着して生活することから，病院外での低血糖等に伴うリスクを軽減するために，アラート機能に対する要求事項は多くなる。この機能は別項でも触れられてシステムの精度等とも関連し，測定及び予測に使用されるアルゴリズム等も踏まえた評価が必要となる。

5. 付録:評価項目の整理と参考となる試験法/基準

項目区分	評価対象	評価内容	試験法/基準
物理耐久性	センサ・針	挿入力・破断強度・接着耐性	ISO 11040 -8
生体適合性	材料	細胞毒性・感作性・刺激性	ISO 10993 シリーズ (-1, -5, -10, -12)
使用安全性	皮膚反応	局所炎症・感染・出血など	臨床観察
Human Factors	操作系	タスク成功率・誤操作率	IEC 62366-1
アラート性能	低血糖予測	感度・特異度・PH・EWA・TPR・FPR	ROC 解析
ラベリング	表示/警告	認識率・理解度試験	Human Factors Study

ISO 11040 -8: Needle-based systems for prefilled syringes

ISO 10993-1: Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process

IEC 62366-1: Application of usability engineering to medical devices

3.5 高齢者使用時に考慮すべき項目

東京医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科学分野 鈴木 亮

糖尿病を有する高齢者の診療において、特にインスリン注射を必要とする場面では、持続的グルコース濃度測定システム（CGM）の導入を検討する場面が増加している。高齢糖尿病患者は低血糖に対する自覚症状がはっきりせず、典型的でないことがしばしばある。発生した低血糖への対処が遅れがちで重症化しやすいことから、高齢者にとって低血糖を可視化しその回避を補助する機器のメリットは、本来大きい。

国内外の糖尿病診療ガイドラインにおいて CGM の推奨度は年々向上し、高齢者糖尿病における CGM の使用を特別視する記述は減少傾向にある。CGM 機器の適応についても、高齢を理由とする画一的な制限は通常設定されていない。

一方で、高齢者の健康状態には個人差が大きく、糖尿病を有する高齢者は、臨床的、機能的、心理社会的な環境が変化するリスクの高い不均一な集団である。個人差の原因となる老年症候群、合併症、併存疾患などは死亡のリスクを増加させるだけでなく、インスリン治療導入や重症低血糖の危険因子でもあるが、認知機能や身体機能の低下はそれ自体がセルフケア能力の低下につながり、機器を操作し活用する際の障害となりうる。

以下、高齢者を対象とした CGM 機器の臨床評価において考慮すべき留意点を挙げる。

1. 加齢による皮膚条件の変化

   センサーの性能を評価する上で、以下に挙げた加齢による皮膚組織の生理学的変化は、安全性や測定アルゴリズムの精度に影響する可能性がある。

   (ア) 皮膚の菲薄化、脆弱性

   特にセンサー装着部位の皮膚障害（発赤、びらん、感染、剥離）については訴えが多く、高齢者での安全性を確認する必要性が高い。

   低刺激性で低剥離力かつ良好な固定性を両立する粘着剤が望ましい。

   装着部位が限られ、皮膚障害を避けたローテーションが困難なことがある。

   (イ) 皮下脂肪量の減少

   皮下に留置されるフィラメントが筋肉層に達する場合、違和感や痛みを生じる可能性がある。センサーの適切な長さと穿刺角度が望ましい。

   (ウ) 発汗低下

   センサーを固定する粘着剤が惹起する皮膚障害を助長する可能性がある。

   (エ) 末梢循環の低下

   血流低下による間質液グルコース濃度の血糖値との乖離が生じる可能性がある。

(オ) 併存疾患の影響：透析、心不全、脱水など体液変化、薬剤の影響

加齢変化そのものによる生理的な影響に加え、心不全増悪などの疾患、アセトアミノフェン等の干渉物質による二次的な影響が生じる頻度が高齢者において高い。

2. 知覚・身体・認知機能の低下

高齢者では、電子医療機器を操作する際に、機器が発信する情報を正しく感知し、理解して処理する一連の遂行機能等が低下していることがある。

以下に挙げる機能低下に対して配慮のある、使いやすい製品が望ましい。

(ア) 視力低下：ディスプレイ視認性

文字の大きさ、コントラスト、音声読み上げ機能、色覚多様性対応など

(イ) 聴力低下：アラーム音の認識

振動アラート、補聴器・人工内耳との干渉評価など

(ウ) 手指巧緻性低下：センサー装着手技、モニター操作

片手での操作可能性、センサー交換の工程数など

(エ) 認知機能低下：装着管理、アラーム対応、操作の理解

誤操作を防ぐユーザーインターフェース

(オ) 無自覚性低血糖、夜間低血糖に対処できるセルフケア能力の低下

低血糖予測アラート、夜間のアラームモード、転倒検知など

3. QOL（quality of life：生活の質）への配慮

CGM は数日間以上にわたる継続的な使用を前提とした医療機器であり、長期間の装着ならびに計測そのものが生活の質を低下させる可能性がある。高齢者にとって、デバイスによる生活への絶え間ない干渉が、若年者以上に心理的侵襲性を伴うことがある。

(ア) 装着による違和感、疼痛、ストレス

センサーが長期間皮下に留置されることに対して違和感を感じ、使用を継続できない高齢者はしばしば見られる。

(イ) 睡眠への影響

低血糖や高血糖に対して頻回にアラームが鳴ることによる悪影響に加え、アラートメッセージを無視するようになる「アラート疲労」が生じやすい。

(ウ) ADL（activities of daily living：日常生活動作）への影響

着替えや入浴の際の支障、外出時のアラーム音、医療機関での検査時の脱着など、生活上の制約になると感じる場面が高齢者にとって多い。

4. 家族・介護者の視点

糖尿病を有する高齢者がCGM機器を利用する場合、家族や介護者が操作に習熟し、データを解釈できるようにすることが重要である。血糖管理の主体が家族や介護者であることも多い。

(ア) 家族や介護者にとっての操作性、センサー交換、機器管理の容易さ

装着している本人だけでなく、同居家族や介護者がセンサーを交換し、スマートフォンのアプリや専用モニタの操作を介助できることが望ましい。

(イ) クラウドを介した遠隔モニタリングの有無

同居家族に限らず、家族が遠方に離れている場合でも、クラウドを介して血糖値をリアルタイムに共有する機能がある場合、食事など生活状況を把握し、安全な治療環境を確保することができる。

(ウ) コストの受容

糖尿病を有する高齢者は、併存疾患が多数集積すること(マルチモビディティ)が多く、医療費が高額になりやすい。機器の高性能化・高機能化に伴い増加する医療費負担を賄えず、継続が困難になることがある。

3.6 小児使用時における留意点

浦上小児内分泌・糖尿病クリニック　浦上 達彦

1. 本邦で現在使用可能なCGMの内、ガーディアン4センサー (Medtronic) とG7 (Dexcom) は2歳以上、リブレ2 (Abbott) は4歳以上で使用可能である。新生児および乳児では血糖値の日内変動が激しく、低血糖の出現により大きな注意を払う必要があるにもかかわらず、血糖管理の手段として SMBG のみが承認されているが現状であり、血糖のダイナミックな変化を観察するにはCGMこそ必須な血糖管理手段と思われる。
2. 小児特に新生児および乳児では皮下脂肪が薄いために CGM の精度に影響を与える可能性があり、また体表面積の小さな小児にも安全に装着できるセンサーの開発が必要である。今後は技術開発も含めて、小児でも正確かつ安全に使用できる器機の開発が望まれる。
3. 一般に小児では、運動や食事摂取量が一定ではなく、血糖の変動が激しいために、血糖変化率の精度（低血糖予測、高血糖予測、タイムラグ）とアラーム、アラート評価がより重要になる。正確な低血糖、高血糖予測および症例毎にアラーム、アラート閾値が設定できる機器の開発が望まれる
4. 小児特に糖尿病を持つ小児では皮膚のバリア機能が未熟なために、装着テープによる皮膚の局所反応を起こしやすい。装着テープをかぶれにくい素材にすることも必要と考える。
5. CGMの血糖評価の指標に関しては、小児でも年齢を問わず TIR>70%, TBR<4%, CV<36%を基本とするのが良いが、TBR を最小限とし、特に血糖値 54mg/dL 以下は 1%以下にすることを最優先とする。

Ⅳ－１

参考資料

合同検討会報告資料

令和7年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業

持続的血中グルコース濃度測定（CGM）システム審査WG活動報告

委員構成（敬称略）

座　長　佐久間一郎（東京電機大学）

委　員（五十音順）
稲垣　暢也　（公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院）
浦上　達彦　（浦上小児内分泌・糖尿病クリニック）
鈴木　亮　　（東京医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科学分野）
西村　理明　（東京慈恵会医科大学　糖尿病・代謝・内分泌内科）
古谷　栄光　（兵庫県立大学大学院　工学研究科）
山口　昌樹　（信州大学　繊維学部）

事務局（国立衛研）
山本栄一，中岡竜介，植松美幸

(独)医薬品医療機器総合機構
医療機器審査第一部
医療機器調査・基準部

対象となる機器の例

FreeStyleリブレ 2

出典：https://www.myfreestyle.jp/hcp

ガーディアン™4スマートCGMシステム

出典：https://www.medtronic.com/jp-ja/healthcare-professionals/products/diabetes/continuous-glucose-monitoring-systems/guardian-smart-cgm.html

本審査WGの概要

＜目標＞
持続的グルコース測定（CGM）システムの社会実装を促進するための評価指標作成

＜背景＞
- 持続的に間質グルコース値を把握することでSMBG（血糖自己測定）の頻度を低減し、患者本人による血糖コントロールやインスリンポンプを併用した血糖コントロールが可能になる各種CGMが開発されており、臨床現場でのニーズは高い。
- FDAには間歇スキャン式CGM（isCGM）に関する評価基準が既に存在するが、本邦にはCGMの審査用ガイダンスも存在しないため、その審査ニーズも高い。
- IECで、基本性能と安全性に関する標準の作成検討が始まっている。

上記背景を踏まえ、本WGを立ち上げて、CGMシステムの有効性と安全性に関する非臨床、臨床の評価項目について整理し、評価指標として作成することとなった。
（まず、ベースとなる侵襲性を有するセンサーを利用したCGMを対象とした評価指標を作成し、インスリンポンプ連携CGMへの展開も検討する）

活動内容

令和7年度活動

評価指標作成に向けた調査と報告書作成
- これまでに行われた臨床研究の内容
- 本邦における当該疾患患者の現状と実施されている治療内容
- 課題と解決策の方針に関する討議

関連学会との連携検討
（委員推薦、案の査読等）

令和8年度活動

令和7年度の討議内容を基にした評価指標案の作成
↓
関連学会による確認、報告書作成
(WG作業完了)

令和9年度（予定）

評価指標作成案に関するパブコメ募集
↓
厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知として評価指標を発出

会議：3回開催

令和7年度第1回会議
- 今回のWG設立に至る背景等の説明
- PMDA講演：「医療機器の承認審査について」
- 臨床系委員話題提供講演：「CGMの動向について」
- 今後の作業、進め方を確認

↓（メールによる意見収集、作業依頼）

令和7年度第2回会議
- 第1回のPMDA講演に対する質疑（論点整理）
- 既存の海外資料との対比調査に関する非臨床系委員からの中間報告
- 臨床評価における論点の整理（基本的な臨床評価項目、指標、達成基準等について）

↓（メールによる意見収集、作業依頼）

令和7年度第3回会議
- 非臨床系委員、臨床系委員からの中間報告
- 論点及び留意点の整理と今後の進め方の確認

↓（各委員からの調査報告受領）
↓（事務局による報告書案編集作業）
↓（委員及び関係者による報告書案最終確認）
↓（必要に応じて関連学会による査読依頼）

令和7年度報告書完成（2月末：3月中に厚労省に提出）

令和7年度の討議ポイント

評価指標案作成を想定した調査報告に関する討議ポイント

安全性に関する事項
(1)物理的および化学的特性(センサ中心)
(2)材料特性
(3)生体適合性(ISO 10993シリーズ)
(4)局所安全性(*in vivo*)
(5)ユーザビリティ・ヒューマンファクタエンジニアリング
(6)サイバーセキュリティ(プライバシー,データの可用性,完全性,信頼性)

基本的性能に関する事項
(1)測定トレーサビリティ(間質液中のグルコース濃度と血糖値との誤差)
(2)トレンド精度
(3)閾値アラートと警報(予測評価に関するコンセンサスの必要性)
(4)システムの安定性
(センサ不良,通信障害,誤操作,耐ノイズ,欠測データ,使用可能期間)
(5)信頼性
(6)干渉物質(電気化学的,光学活性)
(7)校正
(8)ラベリング

臨床評価に関する事項
(1)臨床におけるCGMの位置付け
(2)対象者、対象患者の特性差について
年齢や認知機能の違い、使用環境や介助の有無等による影響、生理的特性の個人差の扱い
(3)臨床アウトカムについて
評価項目(Time in Range, Time Below Range, Time Above Range, HbA1c等)
(4)欧米発CGMがベースとする人の血糖変動モデルの日本人への外挿性について
人種,文化(食生活)の影響等をどのように考慮すべきか
(5)アルゴリズム変更時の評価方法および治験要否の考え方について
アルゴリズム変更内容や影響範囲、*in silico* 評価の位置づけ、臨床試験の要否

想定される評価指標目次案

1. はじめに
2. 本評価指標の対象
   (**CGMの定義を決定**)
   センサによる間質液内グルコースの連続的あるいは頻回測定システム
   ※疾患,使用形態,リスク等を整理し,本評価指標で共通化可能な範囲を抽出わけるべき範囲について検討
3. 本評価指標の位置づけ
4. 用語の定義
5. 特徴と要件
   制御アルゴリズム、通信、安全機構、UIを含むソフトウェア機能全般を考慮?
6. 製造販売承認申請時に明示すべき事項
7. **安全性に関する事項**
8. **基本的性能に関する事項**
9. **臨床評価に関する事項**
   対象者(小児,青年,妊娠糖尿病患者,高齢者,大人)
10. リスクマネジメントへの対応

令和7年度の成果

- 非臨床評価における留意点をシステムとセンサ部分とに分けて整理した
- 臨床におけるCGMの使用状況、使用時に患者に生じうるリスク、評価すべき糖尿病マーカの種類、それらの血中変動とのズレの存在とそれを考慮した評価方法等を整理し、各々の課題を共有した
- インスリンポンプと併用するCGMへの対応が必要であることについてコンセンサスが得られた

＜報告書(案)＞

Ⅰ　はしがき
Ⅱ　審査WG委員等名簿
Ⅲ　委員報告
　Ⅲ－1　糖尿病治療とCGM
　Ⅲ－2　CGMの動向
　Ⅲ－3　CGMの非臨床評価(システム)
　Ⅲ－4　CGMの非臨床評価(センサ)
　Ⅲ－5　高齢者使用時における留意点
　Ⅲ－6　小児使用時における留意点
Ⅳ　参考資料
　(合同検討会報告資料、その他講演資料)
Ⅴ　議事概要

来年度活動予定

- 評価指標(案)作成に向けて、今年度の討議内容及び調査報告から評価すべき事項を抽出し、インスリン治療を受けている患者が使用する侵襲性センサ利用CGMの評価指標たたき台を作成して討議を進める
- インスリン治療を受けていない2型糖尿病患者用やインスリンポンプ併用型CGMの評価指標の要否やその作成等を検討する

Ⅳ－２

参考資料

医療機器の規制・承認審査（第１回会議資料を改変）

PMDA
健やかに生きる世界を、ともに

医療機器の規制・承認審査

医薬品医療機器総合機構（PMDA）
医療機器審査第一部

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

「医療機器」とは

- 手術用→医療機器
- 紙工作用→文房具

- 「医療機器」とは、医薬品医療機器等法（薬機法）において、「人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防のために使用され、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことを目的とする機器」と定義されている。
- 医療機器の製造および販売は、薬機法の規制下にある。

⇕

健康増進、福祉の目的で使用される器具・材料は薬機法では規制されない。

PMDA
健やかに生きる世界を、ともに

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

なぜ医療機器の規制が必要なのか?

例（心膜弁）

- 患者に長期間植え込まれた場合、十分耐久性があるか?
- 患者に植え込まれた場合、有効性のエビデンスはあるか?
- 有効性のエビデンスは信頼できるか?
- 人体に有害な物質を使用していないか。
- 適切に管理された場所で製造されているか?
- 配送中・保管中の無菌性の維持は保証されているか?

製品の性能を保証する必要がある。

↕

一方、侵襲性が低く不具合があると使用者が容易に認識できる医療機器もあり、そのような場合には厳格な規制は必要ない。

PMDA 健やかに生きる世界を、ともに

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

日本における医療機器の分類

GHTF	クラスI	クラスII	クラスIII	クラスIV
具体例	**不具合時に、人体に対するリスクは極めて低いと考えられる。** 例えば、体外診断用医療機器、X線フィルム、歯科用技術製品	**不具合時に、人体に対するリスクは比較的低いと考えられる。** 例えば、MRI装置、電子内視鏡、胃腸カテーテル、超音波診断装置、歯科用合金	**不具合時に、人体に対するリスクは比較的高いと考えられる。** 例えば、透析装置、人工骨、人工呼吸器など	**患者への侵襲性が高く、不具合時に、直接生命を脅かす可能性があると考えられる。** 例えば、ペースメーカー、人工心臓弁、ステントグラフト
分類	一般医療機器	管理医療機器	高度管理医療機器	
規制	届出	第三者認証	大臣承認（機構審査）	

PMDAで審査

PMDA 健やかに生きる世界を、ともに

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

クラス分類ルール= GHTFルール

- 医療機器の分類は、**Global Harmonization Task Force (GHTF)**によって確立された国際的に共通の概念に従っている。
- GHTFは、日本、米国、EU、カナダ、オーストラリアの規制当局と産業界の代表者で構成された医療機器の国際的な規制上の調和のためのフォーラムであった。(その後、IMDRFに発展した。ただし、IMDRFの加盟は各国の規制当局のみとされている)。
- 日本では、「高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器に係るクラス分類ルールの改正について」として公表されている

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

国内外の医療機器規制の比較

GHTF	クラスI (クラスA)	クラスII (クラスB)	クラスIII (クラスC)	クラスIV (クラスD)
分類	一般医療機器	管理医療機器	高度管理医療機器	
日本	届出	第三者認証1)	国による承認	
US	届出	国による承認		
欧州	自己認証	第三者認証2)		

1) クラス3の製品のうち、厚生労働大臣が定めた基準により指定した「指定管理医療機器」については、第三者認証での流通が可能。
2) 培養皮膚のようなヒト組織/細胞由来製品は、欧州医薬品審査庁(EMA)の承認を必要とする。

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

承認申請資料とは?

審査資料

- 申請書(承認申請書)
  - 使用目的又は効果
  - 使用方法
  - 形状、構造及び原理
  - 原材料
  - 性能及び安全性に関する規格
- 添付資料(STED)
  - 開発の背景
  - 類似医療機器との比較
  - 外国における使用状況
  - 非臨床試験及び臨床試験成績
  - 別添資料
    - 各種非臨床・臨床試験の報告書、証明書等

PMDA
健やかに生きる世界を、ともに

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

承認申請資料とは?

審査資料

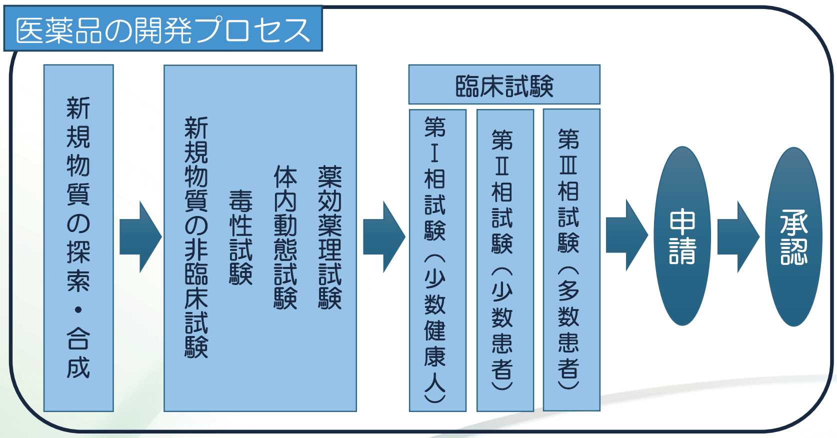
- 申請書(承認申請書)
  - 使用目的又は効果
  - 使用方法
  - 形状、構造及び原理
  - 原材料
  - 性能及び安全性に関する規格

- **申請書への記載事項＝**厚生労働大臣により承認される**承認事項**
- 承認事項を市販後に変更するためには、その都度、新たな申請（「承認事項一部変更承認申請（**一変申請**）」）及び審査、軽微なものは変更届が求められるのが原則。

PMDA
健やかに生きる世界を、ともに

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

医療機器と医薬品の開発プロセスの違い

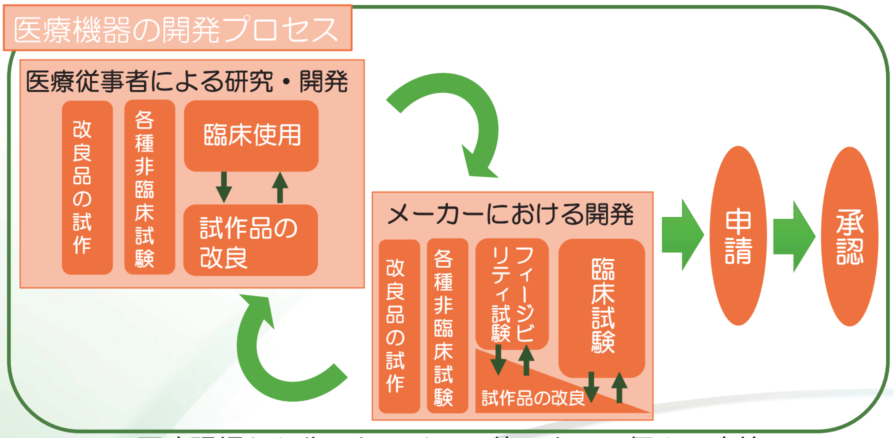


・長い時間をかけて、研究室から生まれてくる。
・ほぼ確立した開発プロセス

PMDA
健やかに生きる世界を、ともに

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

医療機器と医薬品の開発プロセスの違い



・医療現場から生まれてくる。使う人の不便さの改善
・改良を重ねて製品が開発されていく。
・技術革新の導入が早い。近年の医工連携で加速している。
・確立された評価法はない。

PMDA
健やかに生きる世界を、ともに

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

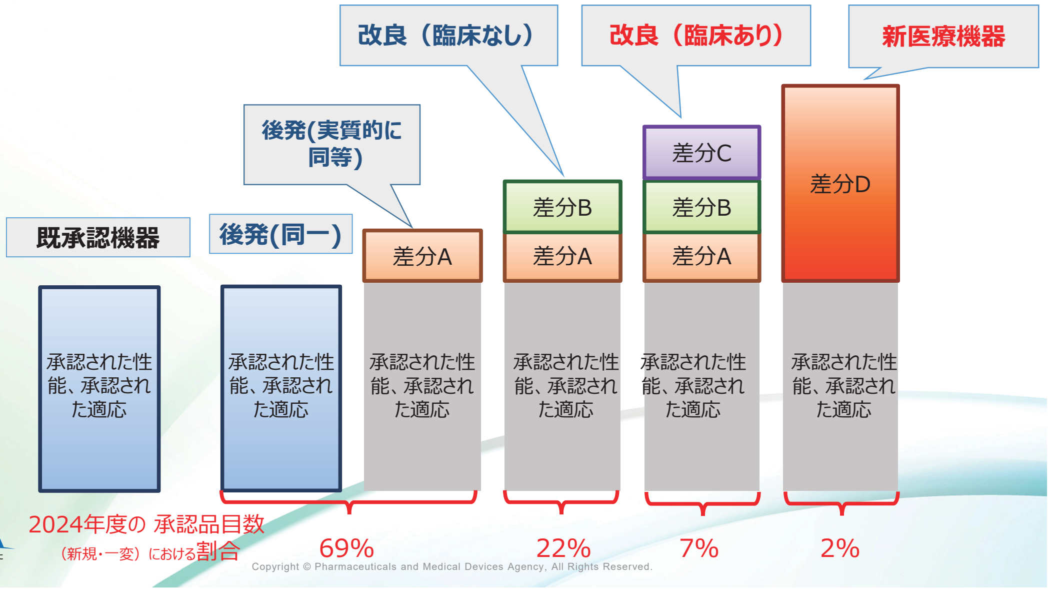
医療機器の規制区分

- **新医療機器:**既存の承認された機器又は認証された機器と構造、使用目的又は性能が明らかに異なる医療機器
- **改良医療機器:**「新規」及び「後発」に該当しない医療機器
- **後発医療機器:**承認された医療機器と構造、用途及び性能が同一であると認められる医療機器、すなわち、構造、用途及び性能が承認された医療機器と実質的に同等であると認められる医療機器

PMDA
健やかに生きる世界を、ともに

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

医療機器の規制区分



PMDA
健やかに生きる世界を、ともに

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

新・改良医療機器の審査・調査のポイント

審査

- ●**非臨床試験:**デバイスの性能を評価する。また臨床試験では明らかにされていない安全性の問題の可能性を検討する。
- ●**臨床:**ベネフィットがリスクを上回ることを確認する。また市販後安全対策を決定する。

提出された資料(自社で実施した試験の報告書)を確認する。

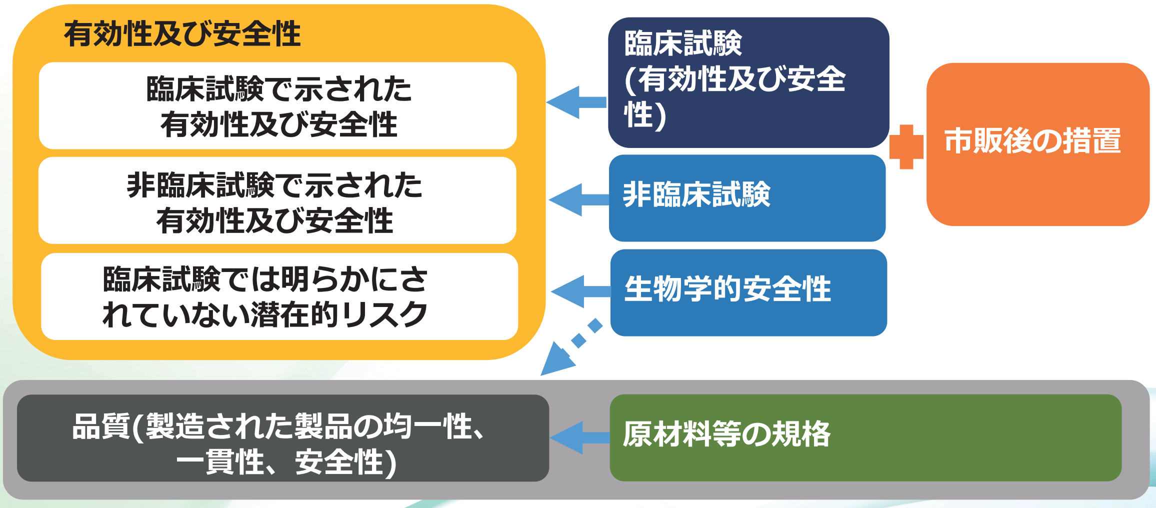
調査

- ●**信頼性:GLP**(医薬品の安全性試験の実施に関する基準)及び**GCP**(医薬品の臨床試験の実施の基準)の調査に基づき、提出されたデータの信頼性を別途確認する。
- ●**製造品質:**市販後に、承認品と同品質のデバイスを安定して製造できること（**QMS:**品質マネジメントシステム）を別途確認する。

PMDA
健やかに生きる世界を、ともに

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

審査のポイントと申請データの関係



PMDA
健やかに生きる世界を、ともに

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

非臨床試験・評価

- 物理的・化学的特性
- 電気安全性・電磁両立性
- 生物学的安全性（生体適合性）
- 放射線に関する安全性
- 機械的安全性
- 安定性及び耐久性
- 性能
- 使用方法
- ソフトウェアライフサイクルプロセス
- サイバーセキュリティ
- ユーザビリティエンジニアリング

JISやISOなど多くの公的規格において、医療機器に適用できる試験方法が確立されている。

PMDA
健やかに生きる世界を、ともに

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

侵襲的な医療機器に特有な臨床試験の課題

- **盲検化された対照群の設定が困難**
  シャム対照試験は、シャム群であっても、患者に対して侵襲性の高い処置を実施する必要があるため、倫理的な観点から実施することが困難であることが多い。
- **十分な患者数の確保が困難**
  一般に、侵襲性の高い治療が適用される患者は、きわめて重度の疾患を有する。
- **医療機器の有効性は、技術に大きく影響される**
- **長期的な評価の難しさ**
  埋め込み型医療機器（例えば、人工心臓）の真の性能は、臨床試験では評価できない場合がある。
- **医療機器の有用性は、必ずしも患者の転帰の改善によって説明できるとは限らない。**
  手術用ロボットなど

PMDA
健やかに生きる世界を、ともに

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

医療機器の市販後措置

- **医療機関の要件:**機器特有の有害事象のリスクを管理できる施設に限定する。
- **術者の要件:**対象疾患の手術経験があり、当該機器に関する訓練を受けている外科医チームに限定する。
- **製品トレーニングプログラム:**使用を希望する外科医にトレーニング（実地トレーニングを含む）を提供する。
- **適正使用指針:**関連学会が、上記の要件及び治療対象として適格な患者の要件を明記し、公表する。
- **使用成績評価:**企業による市販後使用時の安全性、有効性の情報収集、とりまとめ、行政への報告を求める。機器が使用された全例での調査や長期成績が求められることもある。

PMDA
健やかに生きる世界を、ともに

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

医療機器の承認審査のポイント

PMDA
健やかに生きる世界を、ともに

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

医療機器の承認審査のポイント

●選択基準は市販後の対象患者を適切に反映しているか？
●有効性のエンドポイントは臨床的意義を説明できるものか？
●既存治療との比較等の統計学的検証は妥当な内容か？
●長期の有効性を適切に評価可能か？

●発現した重篤な有害事象は許容されるか？
●長期の安全性は説明可能か？許容可能か？
●リスク要因は明らかにされているか？及びそれを踏まえたリスクマネジメントは確立できるか？

PMDA
健やかに生きる世界を、ともに

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

どの程度のエビデンスに基づき承認するか？

PMDA
健やかに生きる世界を、ともに

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

次世代CGM審査WGに期待すること

CGMに係る最新の研究成果、議論から以下の点を整理し、将来的な審査等に活用させていただきたい。

- **自己血糖コントロールに用いるCGMの基本的な臨床評価項目、指標（HbA1c, TIR等）、達成基準等を整理したい。**（FDAのisCGM基準の適応可否含む。）
- CGMに以下の性能追加・変更・改良を行う際にどのような評価を追加すべきか？臨床評価の要否の基準や臨床的アウトカムの達成基準をどのように設定すべきか？
  - ・測定アルゴリズムの変更
  - ・非侵襲センサを用いた血糖管理
  - ・血糖変動予測や変動傾向分析による行動変容メッセージ・アラーム
  - ・使用者の拡大（糖尿病予備軍、ヘルスケアでの使用）
- 今後の技術革新の方向性

PMDA
健やかに生きる世界を、ともに

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

PMDA
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

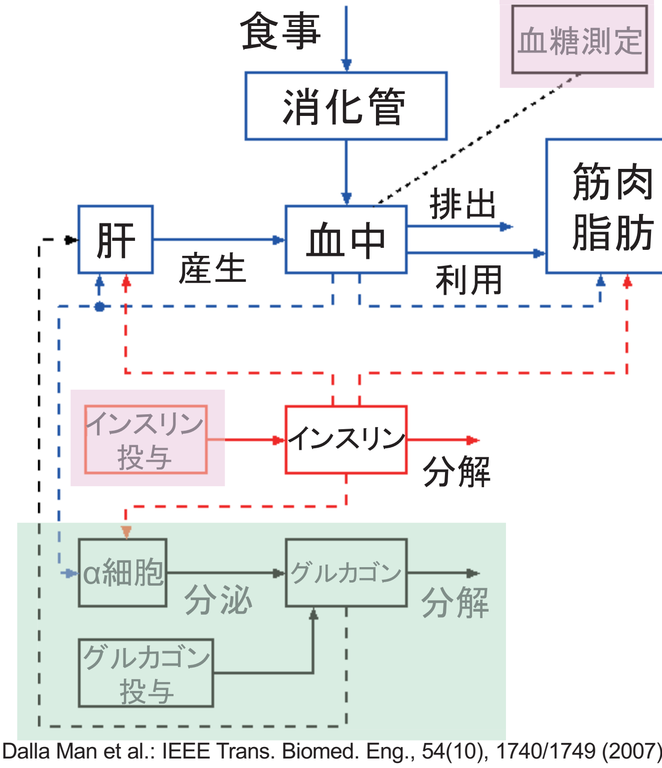
Ⅳ－３

参考資料

UVA/Padova model

UVA/Padova model (S2008, S2013, S2017)

- 欧米のグループにより開発された糖代謝シミュレーションモデル
- 大人，青年，子供について100名ずつの異なる特性を持つ仮想患者群
- 1型糖尿病，2型糖尿病など，さまざまな病状に対するパラメータが用意
- 食事，日内変動や暁現象など，日常生活を想定したシミュレーションが可能（一部血糖値変化のみに注目）
- FDAにより，制御アルゴリズムの検証に用いる仮想患者として承認されている
- 多数の血糖値制御の研究で利用



C. Dalla Man et al.: IEEE Trans. Biomed. Eng., 54(10), 1740/1749 (2007)
C. Dalla Man et al.: J. Diab. Sci. Tech, 8(1), 26/34 (2014)
R. Visentin et al.: J Diab. Sci. Tech., 12(2), 273/281 (2018)

1

グルコース

Glucose Subsystem

$$\begin{cases} \dot{G}_p(t) = EGP(t) + Ra_{meal}(t) - U_{ii}(t) - E(t) \\ \qquad - k_1 \cdot G_p(t) + k_2 \cdot G_t(t) \\ G_p(0) = G_{pb} \\ \dot{G}_t(t) = -U_{id}(t) + k_1 \cdot G_p(t) - k_2 \cdot G_t(t) \\ G_t(0) = G_{tb} \\ G(t) = G_p(t)/V_G \\ G(0) = G_b \end{cases}$$

インスリン

Insulin Subsystem

$$\begin{cases} \dot{I}_p(t) = -(m_2 + m_4) \cdot I_p(t) + m_1 \cdot I_l(t) + Ra_I(t) \\ I_p(0) = I_{pb} \\ \dot{I}_l(t) = -(m_1 + m_3) \cdot I_l(t) + m_2 \cdot I_p(t) \\ I_l(0) = I_{lb} \\ I(t) = I_p(t)/V_I \\ I(0) = I_b \end{cases}$$

食事

Glucose Rate of Appearance

$$\begin{cases} Q_{sto}(t) = Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t) \\ Q_{sto}(0) = 0 \\ \dot{Q}_{sto1}(t) = -k_{max} \cdot Q_{sto1}(t) + Dose \cdot \delta(t) \\ Q_{sto1}(0) = 0 \\ \dot{Q}_{sto2}(t) = -k_{empt}(Q_{sto}) \cdot Q_{sto2}(t) + k_{max} \cdot Q_{sto1}(t) \\ Q_{sto2}(0) = 0 \\ \dot{Q}_{gut}(t) = -k_{abs} \cdot Q_{gut}(t) + k_{empt}(Q_{sto}) \cdot Q_{sto2}(t) \\ Q_{gut}(0) = 0 \\ Ra_{meal}(t) = \dfrac{f \cdot k_{abs} \cdot Q_{gut}(t)}{BW} \\ Ra_{meal}(0) = 0 \end{cases}$$

with

$$k_{empt}(Q_{sto}) = k_{min} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} \cdot \left\{ \tanh\left[\alpha\left(Q_{sto} - \beta \cdot Dose\right)\right] - \tanh\left[\beta\left(Q_{sto} - c \cdot Dose\right)\right] + 2 \right\}$$

グルコース生成

Endogenous Glucose Production

$$EGP(t) = k_{p1}(t) - k_{p2} \cdot G_p(t) - k_{p3}(t) \cdot X^L(t) + \xi \cdot X^H(t)$$

$$\dot{X}^L(t) = -k_i \cdot \left[X^L(t) - I'(t)\right] \quad X^L(0) = I_b$$

$$\dot{I}'(t) = -k_i \cdot \left[I'(t) - I(t)\right] \quad I'(0) = I_b$$

$$\dot{X}^H(t) = -k_H \cdot X^H(t) + k_H \cdot \max\left[\left(H(t) - H_b\right), 0\right] \quad X^H(0) = 0$$

グルコース利用

Glucose Utilization

$$U_{ii}(t) = F_{cns}$$

$$U_{id}(t) = \frac{k_{ir}(t) \cdot \left[V_{m0} + V_{mx}(t) \cdot X(t) \cdot (1 + r_1 \cdot risk)\right] \cdot G(t)}{K_{m0} + G_t(t)}$$

with

$$\dot{X}(t) = -p_{2U} \cdot X(t) + p_{2U} \cdot \left[I(t) - I_b\right] \quad X(0) = 0$$

$$risk = \begin{cases} 0 & \text{if } G \ge G_b \\ 10 \cdot \left[f(G)\right]^2 & \text{if } G_{th} \le G < G_b \\ 10 \cdot \left[f(G_{th})\right]^2 & \text{if } G < G_{th} \end{cases}$$

$$f(G) = \left[\log(G)\right]^{r_2} - \left[\log(G_b)\right]^{r_2}$$

腎排泄

Renal Excretion

$$E(t) = \begin{cases} k_{e1} \cdot \left[G_p(t) - k_{e2}\right] & \text{if } G_p(t) > k_{e2} \\ 0 & \text{if } G_p(t) \le k_{e2} \end{cases}$$

インスリン
投与

External Insulin Rate of Appearance

$$Ra_I(t) = Ra_{Isc}(t) + Ra_{Iid}(t) + Ra_{Iih}(t)$$

Subcutaneous Insulin Kinetics

$$Ra_{Isc}(t) = k_{a1} \cdot I_{sc1}(t) + k_{a2} \cdot I_{sc2}(t)$$

with

$$\begin{cases} \dot{I}_{sc1}(t) = -(k_d + k_{a1}) \cdot I_{sc1}(t) + u_{sc}(t-\tau) \\ I_{sc1}(0) = I_{sc1ss} \\ \dot{I}_{sc2}(t) = k_d \cdot I_{sc1}(t) - k_{a2} \cdot I_{sc2}(t) \\ I_{sc2}(0) = I_{sc2ss} \end{cases}$$

Intradermal Insulin Kinetics

$$Ra_{Iid}(t) = idt_1(t) + k_a \cdot I_{id_2}(t)$$

with

$$\begin{cases} \dot{I}_{id_1} = -(0.04 + k_d) \cdot I_{id_1}(t) + u_{id}(t) \\ I_{id_1}(0) = I_{id_1 ss} \\ \dot{I}_{id_2} = -k_a \cdot I_{id_2}(t) + idt_2(\mathrm{t}) \\ I_{id_2}(0) = I_{id_2 ss} \end{cases}$$

where $idt_1(t)$ and $idt_2(t)$ are defined by the transfer functions

$$T_1(s) = \left(\tfrac{b_1}{s+b_1}\right)^2 = \frac{\mathrm{L}\{idt_1(t)\}}{\mathrm{L}\{0.04 \cdot I_{id_1}(t)\}},\ T_2(s) = \left(\tfrac{b_2}{s+b_2}\right)^{a_2} = \frac{\mathrm{L}\{idt_2(t)\}}{\mathrm{L}\{k_d \cdot I_{id_1}(t)\}}.$$

Inhaled Insulin Kinetics

$$Ra_{Iih}(t) = k_{aIih} \cdot I_{ih}(t)$$

with

$$\dot{I}_{ih}(t) = -k_{aIih} \cdot I_{ih}(t) + F_{Iih} \cdot u_{ih}(t)$$

グルコース
投与

Subcutaneous Glucose Kinetics

$$\dot{G}_{sc}(t) = -1/T_s \cdot G_{sc}(t) + 1/T_s \cdot G(t) \quad G_{sc}(0) = G_b$$

グルカゴン

Glucagon Kinetics and Secretion

$$\dot{H}(t) = -n \cdot H(t) + SR_H(t) + Ra_H(t) \quad H(0) = H_b$$

with

$$SR_H(t) = SR_H^s(t) + SR_H^d(t)$$

$$\dot{SR}_H^s(t) = \begin{cases} -\rho \cdot \left[SR_H^s(t) - SR_H^b\right] & \text{if } G(t) \geq G_b \\ -\rho \cdot \left[SR_H^s(t) - \max\left(\frac{\sigma \cdot [G_{th} - G(t)]}{I(t)+1} + SR_H^b, 0\right)\right] & \text{if } G(t) < G_b \end{cases}$$

$$SR_H^d(t) = \delta \cdot \max\left(-\frac{dG(t)}{dt}, 0\right)$$

グルカゴン
投与

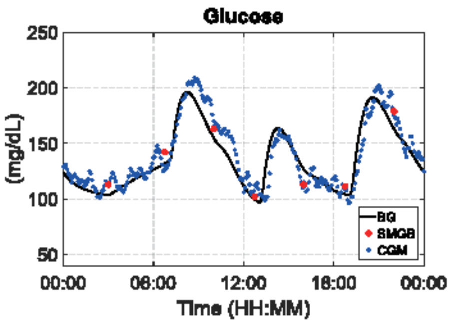
Subcutaneous Glucagon Kinetics

$$\begin{cases} \dot{H}_{sc1}(t) = -(k_{h1} + k_{h2}) \cdot H_{sc1}(t) \\ H_{sc1}(0) = H_{sc1b} \\ \dot{H}_{sc2}(t) = k_{h1} \cdot H_{sc1}(t) - k_{h3} \cdot H_{sc2}(t) \\ H_{sc2}(0) = H_{sc2b} \end{cases}$$

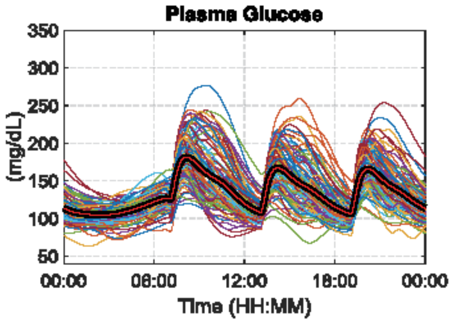
$$Ra_H(t) = k_{h3} \cdot H_{sc2}(t)$$

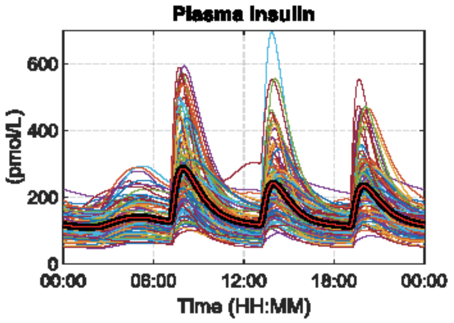
3

患者の血糖値とモデルによる
シミュレーションの比較



シミュレーション例





R. Visentin *et al.*: ATTD 2017, 104 (2017)
http://simul-europe.com/2017/attd/Files/(roberto.visentin@dei.unipd.it)Visentin_ATTD2017.pdf

Ⅴ　令和７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
持続的血中グルコース濃度測定（CGM）システム審査ワーキンググループ会議
令和 7 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 7 年 10 月 31 日

1. 日時　2025 年 9 月 25 日（木曜）15:00～18:00

2. 場所　オフィス東京 4 階 L4 会議室
東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋（Web 併用）

3. 出席者
WG 座長：佐久間 一郎（東京電機大学）
WG 委員：稲垣 暢也*（医学研究所北野病院），西村 理明*（東京慈恵会医科大学）、
古谷 栄光（兵庫県立大学），山口　昌樹（信州大学）
厚生労働省：牧野 友彦
総合機構：井田 尚子, 小宮 秀治, 中村 泰子, 瀬尾 祥子, 田口 朋
審査 WG 事務局：山本 栄一, 中岡 竜介, 植松 美幸
オブザーバー：沖塩 歩美*（経済産業省），熊谷 康顕*（AMED）

＊Web 参加者

4. 配布資料

資料 1	座席表
資料 2	委員名簿
資料 3	今年度審査 WG 活動案
資料 4	疾病治療用の家庭用プログラム医療機器に関する評価指標（医薬機審発 0808 第 1 号 令和 7 年 8 月 8 日付け）
資料 5	講演資料「CGM の動向」
資料 6	講演資料「医療機器の承認審査について」
資料 7	疾病治療用の家庭用プログラム医療機器に関する評価指標と持続式血糖モニタリングの性能指標（CLSI POCT05 “Performance Metrics for Continuous Interstitial GlucoseMonitoring）との対比表
参考資料 1	The content of investigational device exemption (IDE) and premarket approval(PMA) applications for artificial pancreas device systems (2012 年 11 月 9 日発行)

参考資料 2　Blood glucose monitoring test systems for prescription point-of-care use: FDA final guidance（2020 年 9 月 20 日発行）

参考資料 3　Integrated continuous glucose monitoring system: The code of federal regulations

参考資料 4　Hybrid closed-loop systems for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: NICE technology appraisal guidance（2023 年 12 月 19 日発行）

参考資料 5　Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. NICE quality standard（2022 年 8 月 26 日発行）

参考資料 6　Type 2 diabetes in adults: NICE quality standard（2023 年 3 月 2 日発行）

5. 議事内容

5-1. 開会及び事業概要説明

事務局，厚生労働省及び座長による挨拶後，委員及びオブザーバより自己紹介がなされた．配布資料の確認後，事務局より次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業の目的，現在までの成果，並びに本 WG の活動計画及び各会議のポイントが紹介された．

（1）活動計画概要

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業は，近年中に実用化が見込まれる新規性の高い医療機器等の開発促進及び承認審査の迅速化に資する評価指標案の作成を目的として，厚生労働省と経済産業省との連携の下に平成 17 年度から開始された．審査 WG が作成する評価指標案は，厚生労働省より通知という形で発出され公知化されている．本審査 WG は PMDA からのニーズがあり今年度より設立された．持続的グルコースモニタリング（continuous glucose monitoring: CGM）システムは既承認品が存在するが，評価指標により日本の CGM に対する審査の考え方を公に示すことで，承認審査プロセスをスムーズに進めることが期待される．侵襲性を有する CGM を対象とするが，議論の進み方によっては，インスリンポンプとの連動についても検討することを想定している．

本審査 WG は 2 年間での活動を予定しており，令和 7 年度は評価指標案作成に向けた調査と報告書の作成，令和 8 年度は令和 7 年度の討議を元に評価指標案を作成する．場合によっては，委員と関係した学会と連携して査読も依頼した上で，評価指標案最終版を報告書で公開する．評価指標案は令和 9 年度にパブリックコメントを行い，通知化される予定である．

第 1 回会議では，CGM の動向，医療機器の承認審査についての講演と質疑を行った上で，今後の作業を確認する．第 2 回は非臨床系委員による調査報告と臨床系の論点整理，第 3 回は臨床系委員による調査報告と来年度に向けた進め方の確認を行う予定である．並行して各委員には，評価指標作成の参考となる情報についての調査を専門に応じて依頼する．調査いただいた結果は報告書の形に取りまとめ，令和 8 年 3 月末までに厚労省へ提出することになる．

5-2. 講演「CGM の動向」

西村委員より，CGM の歴史から最新の技術に関する動向についてご講演いただいた．概要は以下のとおりである．

CGM の歴史と背景

- 1921 年：インスリン発見
- 1925 年：CGM や SMBG (Self Monitoring of Blood Glucose) に使われる酵素「グルコースオキシダーゼ（GOD）」発見
- 戦後～1980 年代：GOD を用いた簡易血糖測定器が普及
- 課題：「点」でしか血糖値を測れず，インスリン切れやソモジー効果（低血糖後の反動高血糖）を把握できなかったため，より精密なモニタリングが求められた．

CGM 開発の進展

- 1960 年代：GOD 電極を用いた動物実験により継続測定の可能性が判明
- 1970 年代：日機装が血管内センサー開発（Lancet 掲載レベルに達するも実用化困難）
- 1999 年：米国ミニメド社（現メドトロニック）による「CGMS GOLD」登場
- 初期 CGM の特徴：SMBG での補正（検量線）が必須で，データの信頼性は限定的

現行の CGM 機器

- 日本で使用可能な CGM は 3 種類
  1. FreeStyle リブレ 2（アボット）
  2. Dexcom G7（デクスコム）
  3. Guardian Connect（ガーディアン 4）（メドトロニック）
- 特徴比較

  リブレ 2：センサー寿命 14 日、低・高血糖アラーム搭載、スマホアプリでクラウド連携可能

  G7：寿命 10 日、予測アラーム（低血糖のみ 20 分前）

  ガーディアン 4：寿命 8 日、高低血糖を最大 60 分前に予測

インテグレーテッド CGM（iCGM）と進化

- iCGM：単独機器ではなくインスリンポンプと連携して使用する概念
- SAP（Sensor Augmented Pump）時代：ポンプと CGM を組み合わせ、低血糖予防機能付きのシステム
- AID（Automated Insulin Delivery）時代：CGM データに基づき自動でインスリンを投与（クローズドループ型）
  - 日本では 2022 年以降導入され、HbA1c 7%達成率が向上（10 人中 7～8 人）

精度評価と課題

- MARD（平均絶対相対誤差）：初期機器では 20%以上 → 現在は 7～9%程度で臨床的に許容範囲
- エラーグリッド解析：低血糖域・高血糖域での誤差が臨床的に重要
- FDA 承認の基準：MARD とエラーグリッドの一定水準を満たすことが必要

国際的な動向と懸念

- 日本：FDA 承認機器のみ流通（精度と安全性を確保）
- 中国：30 社以上が安価な CGM を製造しており、欧州では流通しているが精度・安全性に問題（死亡例も報告，認証基準が FDA ほど厳しくないことも要因か）
- 提言：FDA 相当の厳格な基準（FDA 相当）が精度及び安全性確保に必須

講演終了後，質疑応答を行った．主な内容は以下のとおりである．

精度の考え方について

- 臨床的な立場から見た場合，現在の CGM は血糖の変化率に対して正確に測定できているのか？血糖上昇時や下降時に追随できずにエラーが大きくなると思われるが，平均値で精度を見てしまうとこれらが隠れてしまう懸念がある．
  - ➢ FDA 等の基準では求められていないが，デクスコムの製品は追随性も考えられている．CGM は実際の血糖値の動きよりも 5〜10 分遅れが生じる．日本で販売されている製品では，アルゴリズム補正で対応しようとしていると思われる．
- 電極の寿命が長くなっているということだが，電気化学的測定デバイスにおいて，時間とともにベースラインが動くという問題があると思う．このあたりの問題も解消されているということか？
  - ➢ リブレでは，センサー中に GOD を網目状に組み込むことで，2 週間反応性を維持することに成功している．ゼオンセオニクスの製品では，半透明の浸透膜の中に GOD が非常に安定した状態で入る小さなカプセルを作ることに成功したため，1 年間，実用に問題ない範囲で測定できるようになっている．
- 初期の CGM は指先の血液で測った血糖値で校正していたが，今は校正しなくても安心して使えるくらいになっているということか．
  - ➢ その通りである．ただ，正常値なのに外れ値が出てしまう人，アルゴリズムが合わない人は存在するため，外れ値を常に計算して補正する工夫も必要である．SMBG の機能も兼ね備えその値を使用して誤差をなくすという仕組みにより，アルゴリズムが合わない人の補正ができる装置も存在している．
- 血液から間質にグルコースが移動する移動速度や平衡定数がかなり違う人もいるため，機器としてある程度の校正機能を持つことが求められ，その評価も必要ということか．
  - ➢ 一切その補正が出来ないので安価となっている製品もあるが，アルゴリズムが合わない人には使いづらい．価格が高いが校正可能な製品を使う人もいる．校正の要否に関する議論も今後必要となると思われる．
- 欧米で開発された製品は蓄積されたデータが欧米人由来だと思うが，日本人に適用する場合，どのように値を推定しているのか，それとも，日本で新たにデータを取り直したのか．
  - ➢ 最初の機器は必ず SMBG の値があったので，測定値によって補正されていた．今のアルゴリズムで補正されるのは欧米人のデータなので，齟齬が生じている可能性がある．
- 臨床的な観点から見て，体格差，人種差，年齢差で測定結果はずれると考えるか？
  - ➢ CGM については，人種差はないと考える．しかし，インスリンポンプによる投与量はずれ

がありえる. 自動インスリン注入療法(automated insulin delivery: AID)は, 欧米人に合わせた量が設定されているために, 日本人では低血糖を招くことがある.

- CGM を装着した初日, 3, 4 日目, 2 週間目では, 精度が違う印象がある. 今回紹介された性能要件は, おそらく対象期間の一平均で閾値を超えるものをよしとしていると考えられるが, 実臨床では, タイミング毎に精度をわけて評価した方がいいのか, それとも全体の平均でみた方がいいのか？
  - ➢ ご指摘のとおり, 半透膜が皮下組織となじむまでのデータは相当不正確である. 24 時間, 36 時間経つと正確になり, 12 日目くらいまではよいが, 最後の 2 日くらいは半透膜が傷んでくるため不正確になる. ただ, 使用初日から正確な製品を作ろうとして, 皮下組織となじむ段階の精度まで要求してしまうとメーカが撤退するのではないかと思う. 皮膚に刺した際にセンサーが曲がったり浮いたりして不正確となる場合は原因がわかるので, 再度刺し替えればよい. 個人的には 14 日という使用期間を設定するならば, 14 日の平均でよいのではないかと思う. 日本で安価にいい製品を出してくれるメーカがいればよいが, 現段階では外資ばかりなのであまり規制を厳しくして撤退されても困る. 現在使っている患者にとってデメリットにならないようにしたいし, 現状では大きな問題を聞いていない.
- アルゴリズムと測定精度が上がり, 適切な補正がなされた結果, 高血糖・低血糖アラームに関してはある程度正確であり評価も容易となっている. 一方, 低血糖予測アラームについては評価が難しい. 実際に臨床現場では予測アラームがどれくらい一致していればいいのか？実臨床では, どの程度患者さんが使っており, どの程度一致しているのかという感覚も教えてほしい.
  - ➢ 欧米人を対象にしたデータによるアルゴリズムなので日本人に対して誤差があるのではないかというご質問が先ほどあったが, 低血糖予知については日本人に合わないのかもしれない. CGM を装着していると, アラームが結構鳴るので, 他の人に何をしているのかとか, 糖尿病であることが知られてしまうという事例が多発しているが, その時, 実際は低血糖が起きていない. AID においても, 勝手に低血糖だと予測してインスリン投与が止まっていまい, 高血糖になるという事例がある. 現在の欧米人を対象にした低血糖の予測精度はあまり正確ではない可能性があるので, 今後日本独自のアルゴリズムを作るとしたらその精度は検討するべきかもしれない.
- 欧米との食事の違いはグルコースの予測精度に影響を与えるのか.
  - ➢ CGM の測定値に影響するのは食べ物が身体に吸収された後の血糖値であり, 間質液に入るブドウ糖の値なので食べ物の吸収挙動を反映するが, 欧米との食事の違いそのものは, あまり結果に影響ないのではないかと考える.
- 脂肪量が糖質の吸収に影響するならば, BMI は予測アルゴリズムに影響するパラメータになるのか.
  - ➢ 実は皮下の間質液の循環動態は誰も研究していない. 間質液の循環動態が速い人と遅い人がいると思われるので, BMI に加えて, 針を刺す場所がどこか, 血管からどれくらい離れた位置でブドウ糖濃度を測定するのか等に応じて測定結果が影響を受ける可能性

があると個人的には考えている.

5-3. 講演「医療機器の承認審査について」

PMDA の井田審査役より, 医療機器の承認審査と CGM の現状についてご講演いただいた. 概要は以下のとおりである.

医療機器について

- 医療機器は薬機法に基づき「疾病の診断・治療・予防に使う機械器具」等とされ, 同じハサミでも手術用なら医療機器, 文房具用なら対象外となる.

規制の必要性とその程度

- 長期的耐久性や有効性のエビデンス, 安全性(有害物質や無菌性等), 製造管理等を保証するために規制されている. 一方, リスクが低く使用者が不具合を容易に認識できる機器は規制が緩やかである.

分類

- クラス I(低リスク)からクラス IV(高リスク)まで国際基準(GHTF/IMDRF)に基づいて分類
- 日本ではクラス I は届出, クラス II(クラスⅢの一部)は第三者認証, クラス II(認証基準がないものや認証基準外れのもの)及びクラス III・IV は PMDA による承認審査
- 米国は国承認の範囲が広く, 欧州は第三者認証が多い. 日本はその中間くらい.

承認申請の流れ

- 申請書(承認申請書)に加え, 開発背景や臨床試験成績をまとめた STED, 詳細な試験報告書や証明書を添付する. 申請後も軽微変更は届出, 大きな変更は「一部変更承認」が必要となる.

医療機器と医薬品の違い

- 医薬品は標準化された開発プロセス(前臨床→臨床 I/II/III→承認申請)
- 医療機器は現場発の改良が多く, 技術革新が速いため, 個別評価が基本

申請区分

- 新医療機器・改良医療機器・後発医療機器に分類
- 2024 年度の承認品目数では 7 割が後発, 新医療機器は 2%程度

新改良医療機器の審査部と調査部の役割

- 審査:非臨床・臨床試験の結果で安全性・有効性を評価
    - 非臨床(性能を評価, 臨床試験では明らかにされない／できない安全性を評価)
    - 臨床(ベネフィットがリスクを上回ることを確認)
    - 市販後の安全対策も検討し決定
    - 書類のみで審査
- 調査:データ信頼性(GLP/GCP)、製造品質(QMS)を確認

評価の視点

- 有効性と安全性のバランスが基本
    - 有効性は臨床的意義, 統計学的妥当性, 長期評価等

- 安全性は重篤有害事象の許容性やリスクマネジメントの確立がポイント

<u>CGM（持続血糖測定器）の現状と審査方針</u>

- 現行承認の位置づけ（例：FreeStyleリブレ 2）
  - 「低血糖・高血糖検出を補助し，SMBG（自己血糖測定器）を必要に応じて併用しつつ日常管理に使う」として承認
  - CGM 単独での完全代替はまだ不可であり，症状と一致しない場合や低血糖が疑われる時は SMBG が必須

<u>審査 WG への期待</u>

- 日本での臨床評価基準の確立（指標・達成基準・非臨床と臨床の境界）
- 評価指標発出に伴う海外製品の導入円滑化，並びに本邦における開発促進
- これまで HbA1c が指標の中心だったが，海外では TIR（Time in Range）重視の傾向があるため，その整理

<u>次世代 CGM の動向や期待</u>

- アルゴリズム変更が頻繁
- 非侵襲型センサーの開発
- 血糖変動予測・行動変容アラート機能
- 糖尿病予備群やヘルスケア領域での拡大利用

講演終了後，質疑応答を行った．主な内容は以下のとおりである．

- 平均血糖値及び HbA1c が同等となることが評価で重要となるようだが，何と比較して判断しているのか？
  - 治験では，CGM を使って自己管理をしたときの血糖値と HbA1c を持続的に測定している。また，SMBG でも複数回測定してその数値との一致を確認している．
- HbA1c と TIR との関係性を簡単に説明してほしい．
  - TIR はセンサーグルコース値（SG 値）が 70-180 の間に収まっている時間の割合であり，この割合が高いほどよいと言われている．TIR が 70%以上であると HbA1c は 7%ぐらいになるという相関が考えられ，これを指標として治験を組む企業が多い．そのため，TIR が日本国内でも一般化されているか気に掛かっている．
- TIR はモニタリングシステムで測った値なので，そのシステムの評価をそのシステム自身の値で評価することにならないか．また，CGM で持続的に血糖測定ができればポンプを使って自動的に適切な量のインシュリンを注入できるが，自己血糖測定では同じ方法での血糖管理ができない．両者を比較して観察された差の原因が治療の違いなのか，検査の違いになるのか，わからなくなるのではないか．
  - 基本的には，測定精度と糖尿病管理それぞれの治験をお願いしている．最近は，測定性能だけを出すことができれば基本的に CGM は使えるので，治験で糖尿病管理まで要求しなくてもいいのではないかという考え方もある．その考え方が妥当かについても本 WG で明確にしていただきたい．近年，多くの海外企業から CGM を日本に導入したいという意向がある．治験の組み立て方として，測定精度を見るだけでよいのか，患者が適

切に数ヶ月使用した結果血糖値の管理が達成できたか，HbA1c を含め数値が下がったことまで確実に見る必要があるか，どのような装置に対してどのような評価をすべきか，CGM の各種変更に対して求めるべき評価はどのように変わるのか等，情報を整理していただきたい．

5-4. 総合討論

講演後の質疑応答をもとに，座長より今後の議論ポイントとして以下の点が挙げられた．

- 測定系におけるダイナミックな応答の評価が重要であり，対象となる精度の種類を明確に分類して検討する必要がある．
- 装着直後，安定期，寿命末期で CGM の測定挙動が異なることが想定されるため，各々の段階を考慮した誤差の検討が求められる．
- 過剰な規制とならないよう，現時点での懸念点を考慮した対応が必要である．
- 欧米人を対象として開発された低血糖予測アラームが日本人には適合しない可能性が示されたが，この点はダイナミックな応答特性や治療方法の違いと関連する可能性がある．
- 測定結果に基づく自己血糖コントロールは状況と方法に応じて異なる可能性があるため，CGM の性能と区別して考える必要がある．例えば，自動注入機能を有する最新のアルゴリズムを用いる場合と，測定結果をもとに利用者自身が判断して注射を行う場合とでは，CGM に求められる精度や制御のあり方が異なることが想定されるため，実際の使用状況を踏まえた検討が必要である．

これに対して，意見交換がなされた．

- CGM は主に1型糖尿病患者に使用されているが，2 型患者にも導入が進んでいる．測定結果を基に主治医が治療に必要なインスリン投与のタイミングと量を決定している場合が大半だが，一部ではインスリンポンプと連動した自動制御型の使用もみられる．
- 医師の立場から最も重要なのは測定された血糖値の正確性である．とりわけ低血糖時の測定誤差は生命に関わる重大な問題である．測定値が実際より高く出る場合には低血糖を誘発する危険があるため，精度確保が最優先課題である．
- 生命への危険性を考慮すると，低血糖予測アラームは高血糖アラームよりも臨床的に重要である．機器の故障や異常時には，自己血糖測定への速やかな切り替えが可能であることが前提であり，患者への日常的な指導体制の整備も求められる．
- 実際の血糖値と間質液中のグルコース値の間にずれが生じるため，CGM で低血糖を検知する際に時間差が生じるが，どの程度であれば許容できるか．
  - 即答は難しい．
- CGM がなかった時代，低血糖が疑われる症状を感じたら早めに何か食べる，あるいはブドウ糖を飲むよう指導されていたと思うが，その判断を機器に依存するリスクを考慮すべきか．
  - 指摘いただいたリスクはあると思われる．デバイスが進化しても，自覚した状態と機器が示す状態とに乖離があり患者本人が疑わしいと感じた場合に自己血糖測定をするという二重の備えは重要である．

- CGM は，深夜の睡眠中や無自覚性低血糖の患者が，血糖値の危険な低下を事前に検知し迅速に対応できる点が大きなメリットである．CGM の使用実態には個人差があり，主治医が測定結果をもとに治療方針を決定する．患者の利用態度には幅がある．低血糖アラートを有用と感じる患者がいる一方，通知音を煩わしいとして機能を停止する者もいる等，臨床効果や患者目線での有用性は一様ではない．

・ CGM は，医療機関で使用する医療機器と家庭用医療機器の中間的な性格を有しており，装着者自身が医師ではない点を踏まえた適切なトレーニングやオリエンテーションが重要である．異常が発生した際に，使用者が知識不足のためにパニックに陥り，想定外の行動を取るリスクがある．今後，CGM の使用対象が拡大することを見据えると，必ずしも医療知識を十分に有しない利用者が増えることが想定される．特に小児等，使用者本人に十分な知識を与えることが難しい場合もあるため，機器の機能設計において，どの範囲の利用者を想定し，どのようなサポートを組み込むかが重要である．この点は，「誰に」「どのように」使用させるかという機器の適用範囲設計にも直結する課題である．

・ 機械学習を利用したブラックボックス的な予測システムを承認することはあり得るのか．また，既にそういう事例はあるか．
  - 今のところ，承認書上はないと思っている．ただ，欧米人のデータを学習しているアルゴリズムはあり得る．
  - 臨床医からはブラックボックス的なシステムは怖くて使えないと聞いている．
  - 明確にブラックボックスとなっているが臨床試験でいい結果を示すシステムが出てきた場合に，改めて議論すればよいと思う．
  - CGM の予測アルゴリズムには数理モデルや制御理論が用いられている可能性が高い．しかし，その理論的背景を一般の医師に理解させることは容易ではなく，臨床現場での説明には限界がある．かつて高度な制御理論の導入が困難であった際，ファジー理論を用いたイフゼン（if-then）型のルール化が試みられたことがあり，このような手法は医師の臨床的判断プロセスと親和性が高いとされた．この観点から，現代の AI 技術が医療において同様の形で応用される可能性がある．また，数理モデルが精緻であっても，患者個々の特性によって最適なパラメーターは異なるため，大規模データを活用し，体重や既往歴等の情報から個別の最適パラメーターを推定することが今後の方向性として想定される．こうしたデータ駆動型のアプローチと，理論モデルを組み合わせたハイブリッド型制御の発展が期待される．このようなモデルと機械学習の融合的アプローチは，今後の医療機器制御技術においても有望である．
  - クローズドループを対象にした評価指標作成の際にも同じことが話題になった．最終的に医師が理解できないと使えない．何か異常があったときに止められないということがある．医師が理解できる，少なくとも判断できるものにするということを求めることになった．
    モデルのパラメータを機械学習で学習する件について，モデルが理解できる形になっていれば，パラメータを AI で求めるのはありえると思う．しかしモデルがブラックボックスになると，本当に何もわからない状況になるので，どこまでを許容するか決めなくてはならない．

- これから AI を使った様々な機器が出てくると思う．ベテラン医師のデータを集めて，AI が全部推測するというものも開発されつつある．完全なブラックボックスになると思うが，今後どのように扱われるのか気掛かりである．

5-5. その他（次回の会議日程及び依頼について）

・ 事務局より，参考資料として配付された FDA によって承認されたコンセンサス標準規格 CLSI POCT05 及び 21CFR が紹介された．第 2 回会議では，工学系委員より，これらの内容についてご確認いただいた事項や評価指標に取り上げるべき事項等についてご紹介いただくこととなった．

・ また，臨床現場でしか感じられない問題意識，課題意識があると思うので，臨床系委員にも専門分野を踏まえた調査研究を，別途お願いすることとなった．

第 2 回会議:11 月 27 日（木） 15～18 時 オフィス東京 T3 会議室
第 3 回会議: 1 月 22 日（木） 15～18 時 オフィス東京 T3 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
持続的血中グルコース濃度測定（CGM）システム審査ワーキンググループ会議
令和 7 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 8 年 1 月 10 日

1. 日時　2025 年 11 月 27 日（木曜） 15:00～18:00

2. 場所　オフィス東京 4 階 T3 会議室
東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋（Web 併用）

3. 出席者
WG 座長：佐久間 一郎（東京電機大学）
WG 委員：稲垣 暢也*（医学研究所北野病院），浦上 達彦（浦上小児内分泌・糖尿病クリニック），鈴木 亮（東京医科大学），西村 理明（東京慈恵会医科大学），古谷 栄光*（兵庫県立大学），山口　昌樹（信州大学）
厚生労働省：牧野 友彦*, 伊藤　竜太*
総合機構：井田 尚子, 小宮 秀治, 中村 泰子, 瀬尾 祥子, 田口 朋
審査 WG 事務局：山本 栄一, 中岡 竜介, 植松 美幸
オブザーバー：門川　員浩, 沖塩　歩美*（経済産業省），藤田 聡史, 熊谷 康顕*, 小野寺浩（AMED）

＊Web 参加者

4. 配布資料

資料 1	座席表
資料 2	委員名簿
資料 3	審査 WG 第 1 回会議議事概要案
資料 4	非臨床中間報告（古谷委員）
資料 5	非臨床中間報告（山口委員）
資料 6	調査項目と評価指標項目との対応について
参考資料 1	The content of investigational device exemption (IDE) and premarket approval(PMA) applications for artificial pancreas device systems (2012 年 11 月 9 日発行)
参考資料 2	Blood glucose monitoring test systems for prescription point-of-care use: FDA final guidance（2020 年 9 月 20 日発行）

参考資料 3　Integrated continuous glucose monitoring system: The code of federal regulations

参考資料 4　Hybrid closed-loop systems for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: NICE technology appraisal guidance（2023 年 12 月 19 日発行）

参考資料 5　Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. NICE quality standard（2022 年 8 月 26 日発行）

参考資料 6　Type 2 diabetes in adults: NICE quality standard（2023 年 3 月 2 日発行）

5. 議事内容

5-1. 開会及び第 1 回議事概要確認

事務局による挨拶後，今回より参加する委員より自己紹介がなされた．配布資料の確認後，第 1 回会議議事概要の確認を含めて，振り返りを行ったところ，以下のコメントと回答がなされた．

- 国際小児・思春期糖尿病学会（ISPAD）のガイドラインでは全年齢で CGM は有用とされている一方，実際の使用は 2 歳以上に限定されている．新生児・乳児ではより低血糖の発現に留意する必要があるにもかかわらず，SMBG による頻回測定が現実的に不可能であり，血糖のダイナミックな変化を追える CGM こそ必要である．新生児・乳児は皮下脂肪が薄いため，精度に影響が考えられるものの，文献では 2 歳未満でも MARD が 10%未満という報告もあり，今後は治験や技術開発を進めて使用可能にしていくべきである．
  - ➢ 2 歳以上という年齢制限は海外治験データに基づくものである．審査側としては，なぜ 2 歳なのか，2 歳に 1 日足りないと使えないのかということについて，線引きの不合理さも認識しており，承認書の年齢縛りは緩和している．ただし，戦略上，企業側が年齢での適用を希望することが多く，2 歳未満対応はその影響も大きい．センサ貼付部位によるデータのばらつきも小児での課題で，添付文書に個別対応まで書けないため，現状は年齢と貼付部位程度の記載にとどまっている．
  - ➢ 2 歳未満への CGM 使用は臨床的意義が大きいが，身体の小ささの影響を考慮しつつ精度・安全性・リスク評価をどう設計するかが課題である．ガイドラインも参照しながら，今後きちんと議論したい．

5-2. 非臨床評価：中間報告「CGM 性能・精度について」

古谷委員より，CLSI POCT05 を基に，CGM の非臨床評価，特に性能・精度評価の要点について報告結果を解説いただいた．概要は以下のとおりである．

<u>適用範囲</u>

- 当該資料は間質液を頻回に測定するモニタリング機器である CGM の指標を決定するものであり，読み手の対象は，医療従事者，機器メーカ，規制当局等である．

・　間質液グルコースを測定するデバイスであるため，血糖とは本質的に差と遅れがある．
・　対象は小児〜高齢者，妊娠糖尿病，1 型・2 型全てである．
・　重症患者（ICU 等）での使用を想定するかどうかで要求水準が大きく変わる．

※　2015 年にオランダのグループが重症患者を対象に精度を評価する研究を行った．MARD が 14.8%であり，校正の回数を増やして対応を取る必要がある．2 日間のデータしかなく，センサが安定するまでの値を含めた形での評価である．

値の精度評価

評価指標は大きく 3 系統あるが，1 つの指標だけで決めてはならない．

1. 一致率（ISO 15197）

・　100 mg/dL 未満：±15 g/dL
・　100 mg/dL 以上：±15%

この範囲におさめなくてはならない．

2. 相対精度（MARD）

・　平均絶対相対誤差
・　単独指標としてはかなり危険

（特に，MARD が 10%といっても，外れ値，個人差，時間経過での劣化，血糖レンジ別の挙動がわからない．）

3. グラフ評価

・　クラークエラーグリッド
・　パークスエラーグリッド
・　修正ブランド・アルトマンプロット
・　EGA/R-EGA（変化を含めた評価）

血糖レンジ別・時間経過別の評価が必須

精度は，装着直後，安定期，使用期限末期で変わる．誤差の性質は，低血糖域，正常域，高血糖域で変わる．平均してよければいいわけではない．

トレンド精度（変化率の精度）

トレンド精度は，点精度よりもシビアである．低血糖予測，高血糖予測，インスリン制御では，傾きが重要である．生理的に妥当な範囲としては，± 4 mg/dL/min が 15 分程度続くことが前提である．評価法は，R-EGA（Rate Error Grid Analysis），最大変化率等である．

遅れ（タイムラグ）の致命的な影響

血糖から間質液グルコースへの移行は一時遅れ系で近似できると様々な論文でいわれている．時定数は古い機種で中央値が 7〜10 分，最近の機種で中央値が 3〜6 分であり，これは，物理的に生じてしまう．数分であっても，変化が急なときにはこれが大きく効く．シミュレーションでは，4 mg/dL/min で 15 分間血糖値が変化したとき，時定数が 2.2 分で 15 分間だと 9 mg/dL，時定数 6 分で 15 分間だと 22 mg/dL のずれとなる．つまり，低血糖域なら致命傷，高血糖でも治療判断を誤るレベルである．

遅れの補正，遅れが大きくなる条件，許容範囲を非臨床系で詰める必要がある．

アラート・アラーム評価

何分以内に起こる事象をどれだけの再現率で当てることができるか，という評価になる．実験設計において，感度（再現率）重視，偽陰性を極力削減する必要がある．被験者を対象にすると負担が大きいので，実際の試験が難しい．

信頼性・安定性・実装上の要求事項

異常値・測定不能の明確な表示，アルゴリズムの説明責任，保存期間とその条件（温度・湿度），使用期間中の性能劣化の評価（期間を 4 分割以上で評価），データ欠損率，センサ個体差等を示す．

干渉物質

センサに関して電気化学的影響を与えるもの．光センサの場合は，光学活性を持つ物質の影響．また，発熱・ケトアシドーシスの影響を考える必要がある．

校正

工場で行うもの，ユーザが行うもの等があるが，ユーザが行う場合はしっかりした説明書が必要である．

サイバーセキュリティ

無線通信を用いる場合は，セキュリティを設定する必要がある．

表示

参考資料 1 の FDA のガイダンスで整理されている．要求事項・性能の使用，安全性等，必要な情報を全て記載する必要がある．

報告終了後，質疑応答を行った．主な内容は以下のとおりである．

遅れ（タイムラグ）

- 遅れを実際に評価した例はあるか．
  - 直接的な評価は難しいが，遅れが大きいことは予測できる．その予測，蓋然性，リスクを考慮した数値の適切な表示タイミング等についての評価を検討する必要があると思われる．
  - 実際の血糖変動に対する遅れの程度，その遅れを前提にどこでアラームを出す設計にするか，それぞれを検討する必要があると理解した．
  - 世界で販売されている CGM では，Medtronic の Guardian 4 は 1 時間前までの高血糖・低血糖予測，Dexcom G7 は 55 mg/dL 未満になる 20 分前のみアラーム，Roche（海外モデルのみ）は就寝前に最大 6 時間先までの低血糖リスクを予測する．
  - 15～30 分（短期予測）であれば時定数による遅れの影響であるが，6 時間先（長期予測）の低血糖リスクを予測できるということは，人の血糖値変化自体のモデルがあり，それを用いて予測していると思われる．
  - 測定と予測処理は分けて考えるべきであり，評価する側としては適用に応じた予測アルゴリズムの概要を明らかにしてもらうことが必要と思われる．
  - 予測アルゴリズムは基本的に大量の既存データ（主に白人）に基づいており，現在，生

成 AI 等での予測をしているメーカはないと思う. ある程度はメーカ側も予測アルゴリズムを開示できると思う.

<u>血糖値の閾値</u>

・ 現在の低血糖域として設定されている値, 3 mmol に合わせている重症低血糖は 55 mg/dL 未満, 臨床的には 70 mg/dL 未満以下という値は本当に臨床的に有用であるか考えた方がいい. ハイリスク患者, 小児等, 低血糖を回避することが一番の血糖管理の目的であるので, もう少し高い値で知らせるアラートとしてもよいのではないか.
  ➢ 数値は患者によってケースバイケースになるというご指摘と理解した. これを評価指標としてどう示していくか議論を深めたい.

5-3. 非臨床評価：中間報告「センサについて」

山口委員より，CLSI POCT05 をもとに，CGM の非臨床評価，特に，センサ・針・粘着テープ等の評価項目について報告結果を解説いただいた．概要は以下のとおりである．

<u>構造及び耐久性試験:日常生活で起こりうるストレスへの耐性</u>

・ 挿入耐性・破断強度(針が折れない, 曲がらない, 破損しない)
・ 接着持続性(保証期間内に剥がれない, 湿度・汗・皮脂による剥離抵抗のデータ化)
・ 耐水性・耐汗性(入浴・運動・発汗等の水分暴露への耐性)
・ 機械的衝撃・振動(落下・車・電車移動等による振動)

<u>材料特性評価:材料の品質・安定性</u>

・ 材料同定(センサ材質, 粘着剤, 穿刺針材料)
・ 製造ばらつき・ロット間差(品質)
・ 滅菌・包装安定性(滅菌方法の妥当性, 使用期限内の無菌性)
・ 電気的安全性(漏電・短絡・過電流等):IEC 60601 等の規格に準拠

<u>非臨床の安全性及び生体適合性評価:身体への接触に応じたリスク</u>

＜*in vitro* 試験＞

・ 生体適合性(ISO 10993 シリーズ)
・ 化学的安定性(センサの材料が生体内に溶出する可能性がどの程度あるか)
・ 電気的・ソフトウェア的安全性

＜*in vivo* 試験＞

・ 局所反応評価(感染, 炎症, 疼痛, かゆみ, 変色等)
・ 組織学的評価
・ デバイス抜去後の残留物確認

<u>Human Factor Engineering(HFE)及びユーザビリティ評価</u>

・ 設計段階でのリスク分析(人はどこで間違えるか, どこで混乱するか)
  ➢ 警告表示, 視覚的にわかりやすいデザイン, 年齢層を考慮した設計, 理解できる文書

<u>検証段階の HFE 試験</u>

・ 開発段階(モックアップ試験で問題点の洗い出し)

・ バリデーション段階（実際の使用環境で検証）
    - 装着・データ送受信の成功率，エラー率，リカバリー行動，再発防止策，残留リスクと利便性のバランス

ラベリングと情報提供

・ 取扱説明書の理解度の検証（本言の理解，校正方法，エラー表示，廃棄手順の理解度確認）
・ 警告表示，注意表示の検証（参考：ISO 15223）
・ 性能ラベリング

報告終了後，質疑応答を行った．主な内容は以下のとおりである．

CGMの医療機器としての位置付けとユーザビリティ

・ 先日参加したIEC/TC 62の総会で，IVDを扱うISO/TC 212のchairpersonが「CGMは体内の検体を外に出さずに測るため，従来の体外診断（IVD）の範囲を超えている．よって，電気機器としてTC 62と一緒に取り扱う．」と発言した．また，IEC/SC 62Aのchairpersonが，CGMは明確に通信も行う電子機器であるという発言をした．したがって，CGMの評価指標は，これらの国際的な潮流を踏まえて考えることになると思う．また，ユーザビリティは医療機器の使いやすさと理解されるかもしれないが，明確に安全基準である．CGMは院内機器と家庭用医療機器の中間にみえるが，医師の指示で使う一方，実際は家庭・日常環境で用いられる．医療現場での教育・指導を踏まえた評価項目も必要である．
    - CGMの本質は点の血糖ではなく，その変動をみることで使用者のインスリン治療を適宜変更していくことが根本にある．単純に家庭用医療機器と同列とするのには同意しづらい．
    - 家庭用医療機器との違いを考える必要を述べている．特に，院内使用のみでもない中間としての整理が必要となる．
    - 数値としてのaccuracyも大切であるが，全体的な変動をみる製品であるという認識が患者にも広まるとよい．

生物学的安全性評価と実臨床使用時の局所反応

・ *in vivo* 試験は健常者に対する試験を意図した記述か．糖尿病では皮膚バリアや感染リスクが異なるため，健常者で安全であっても糖尿病患者では局所反応が増える可能性がある．
    - ここは生物学的安全性評価における動物試験を想定した記述だが，モデル動物の妥当性は問題となるかもしれない．
    - 材料としての生物学的安全性は通常どおり確認する．疼痛・炎症等は臨床試験で評価しているが，高血糖状態を考慮した特殊な評価はしていない．
    - 材料，添加物や針の状態等の安全性は治験前に確認し，その後，実際に感染や炎症の程度を臨床試験で確認していると理解した．
    - R6年度までに行った包括的高度慢性下肢虚血（CLTI）治療用医療機器の審査WGでは，どのような患者を治験に組み込むか議論した．CLTIの患者は糖尿病の方が多いため，そのような患者を組み入れる必要性と同時に治験成績低下への懸念が論点となった．

CGMは糖尿病患者への使用が大前提のため，そのような議論は不要だが，局所反応評価については市販後調査での有害事象や不具合の報告で確認するのが現実的と思われる．また，糖尿病モデルマウスを対象にした *in vivo* 評価が適切かは別途議論が必要である．生物学的安全性評価結果の人への外挿性の難しさは我々も理解しており，関連する国際標準でも絶えずブラッシュアップされている状況である．

  - ➢ 現行のCGMを相当数使用しているが，局所感染や炎症事例は極めて少ないと感じている．日本では FDA で承認された後の製品のみが販売されており，事前に安全性が担保されているからだと思う．今後を考慮して，日本として明文化した評価指標を作成することに賛同する．

- ・ 日本で最も使用されている CGM，FreeStyle リブレは耐用期間が 2 週間と長かったこともあるが，初期ロットの皮膚のシール部で潰瘍が生じる事例が多発した．シールにイソボルニアルアクリレート（IBOA）が配合されていたことが原因と判明したため，IBOA フリーに変更してもらい当該有害事象が減った事例がある．
  - ➢ 小児は皮膚バリアの状態が成人に比べて弱い．アトピーの合併やテープかぶれもあり，ステロイドの点眼や点鼻薬を処方することがある．センサ穿刺部位の刺激性が強いため，現状は保護剤を使って対応している．センサを全部変える必要はないが，使用者に応じて適切な処置が必要であるという認識は広めた方がよい．

5-4. 総合討論

講演後の質疑応答をもとに，事務局より今後の議論ポイントとして以下の 6 点が挙げられ，それぞれについて討議した．

1）評価指標の対象（確認）

- ・ まずは，侵襲型センサを用いたCGMを対象とするが，臨床現場での integrated 型のニーズも高いと思われるので，これを対象とするか否かについて要望を確認したい．
  - ➢ Abbott 社のリブレ 3 が Medtronic のポンプと併用される方向になっており，次に日本で販売される製品は結果的に 2 社製品を併用した integrated 型となることが濃厚である．その承認審査のための評価指標も必要である．
  - ➢ 測るだけの CGM と測った値を基に血糖を自動制御する CGM システムとのリスクは異なると思われるので，同一の評価指標を用いるのは適切ではない．両者の差分や追加内容を明確化した方がよい．
  - ➢ サイバーセキュリティやデータ共有等も大事である．
- ・ 患者の対象は幅広く想定しているが，各々に応じた上乗せ要件が必要と考えられるので，その点についてもご意見を頂きたい（新生児，小児，高齢者，ハイリスク等）．
  - ➢ 現行の製品では，2 歳未満の使用を想定していない．まずは，2 歳以上を対象に議論を進めるのが現実的である．
  - ➢ 今後の海外動向なども見ながら，2 歳未満の使用については今後の検討課題とすることを記載する方向で検討する．

- 低栄養状態の患者だと CGM の針を刺せないこともある. 極端に皮膚状態が良くない患者, センサ固定が不可能な患者は使用対象から除く, あるいは血糖値が正しく反映されないため注意する必要があることを明記した方が良い.

2）実際の血糖値と間質液中での値との差や追随性について（アルゴリズム補正に関する課題：人種差等も含む）

- CGM は測定だけでなく, 変化を予測する機能（予測アラート等）がある. その予測アルゴリズムをどう評価するか.
  - ゴールデンスタンダードは治験だが, 食事負荷・運動負荷などは患者負担が大きく, 倫理的・実務的限界もあるし, アルゴリズム変更の度に治験を要求されることに企業は不満を感じている. ただし, 低血糖アラートへの患者反応（摂糖する/しない, アラートを切る等）は個人差が大きく, 人に関連する部分は治験でしか知り得ない. *in silico* 評価が補完的に使用可能であれば, そのための項目を整理してほしい.
  - 補助人工心臓（VAD）の評価指標で *in silico* 評価が使える範囲を入れた先行事例がある. 流量を上げたとき, 下げたときでの極端な条件でのデータを出し, その間をシミュレータで埋めるという枠組みであった.
  - 実臨床と機器の評価としての試験とは大分乖離がある. 極端な例まで全部書き始めると破綻するので, 一般論としての追随性・誤差を示すのが現実的である.
  - 一般的な血糖変動モデルがゴールデンスタンダードならば, 血糖が上がったとき, 下がったとき, それぞれでの低血糖域での誤差を示し, 医師が使用者に伝えて使ってもらうことが大事だと思う.
  - シミュレーションを受け入れることになっても, 審査側の不安をゼロにはできないので, 限定的な臨床データで妥当性を押さえるのが落としどころになるのではないか.
  - シミュレーションは CGM もポンプも論文が出ているが, ゴールデンスタンダードのものがあるかはわからない.
  - FDA でシミュレーションモデルとして認められている UVA/Padova モデルがある. 100 名の患者のパラメータがあり, 食事や外来を含めていろいろなシミュレーションができるようになっているので, 研究では広く使われている. このようなモデルを使うということは方法として考えられる.

3）センサの安定性（使用初期における測定値不安定性, 寿命等の課題）

- 皮膚炎や皮膚病変があると測定値が乖離し得るので, 注意喚起が重要である.
  - 他の医療機器との併用（ペースメーカー, 電気メス等）で影響が出る可能性があることを追加する必要がある.
  - 影響評価や禁忌・注意の明記が必要である.
  - 画像検査（X 線, CT, MRI）への対応も論点となる. 欧米では問題ない扱いのものもあるが, 製品ごとに差があるので要求する試験の整理が必要である.
- 古い機種ではアセトアミノフェンによる誤検知があったため, 薬剤干渉についての記載も必要である.
  - 臨床現場の状況を完全に踏まえた新しい薬剤による影響まで見ているか, 確認が必要

であると思う.

- 上市後に出た新薬の干渉評価も含めたライフサイクルマネジメントをどのように記載するか検討する必要がある.

4) アラーム設定のあり方

・ 症例(特に小児やハイリスク)によってアラームを柔軟に変えたいという要望に対応する必要がある.
    - Medtronic には幅広い予測アラーム設定ができるが Dexcom は制約がある等, 製品差がある.
    - 小児の場合, リスクの高い子供は Automated Insulin Delivery（AID）に移っているが, 5 歳以上でないと使用できないし使用できる施設ばかりではない. 一般施設で使用することを考慮するとアラーム設定もできる CGM が非常に有用である.
    - 家庭用医療機器では, エンジニアリング側から誰がアラーム設定を変えるのか, 間違って萎えてしまうのではないかというリスクもあるので, 誰が権限を持ってやるのか明確にしておくようにしている. 現場の要望もある中で, どのような記載がよいかは考える必要がある.
    - 医師が全部設定変更する運用だと次の診察まで待つ必要があるため, 現状, 成人は患者が変えることも許容されている.
    - 評価指標としては, 機能の有無だけでなく, 設定変更の手順, 教育, リスク低減策まで含めて記載することを入れた方がよい.

5) 測定指標の妥当性(平均血糖値, HbA1c, TIR (Time in Range)等)

・ 測定性能の指標は, 欧米のようにエラーグリッド(ある低血糖のとき, 静脈血がどの程度合っているか)一択でよいのではないか.
    - エラーグリッドでよいと思うが, 日本での患者の病態管理の評価は HbA1c で行われており海外で主流になりつつある TIR では評価が難しい.
    - ISPAD のガイドラインでは, コントロール指標として HbA1c はほとんど使われていない. 今は Time in Tight Range を 70‐140 に保って, HbA1c を 6.5%に保とうというのが世界の主流である. Time Below Range を 4%以下に抑えられているか, 55 mg/ml 以下になる頻度を 0～1%以下にすることも重要である.
    - 定点観測ではなくダイナミクスを見る必要があることは理解したが, TIR は主治医の指導を受けた患者個人の能力を含む値になる. 患者が指導に従ってくれれば問題ないが, そうでない場合もあることを留意する必要がある.
    - 患者が測った CGM のデータが, 指導どおり正確に測れていることを示す指標はないのではないか. 昔の CGM は必ず SMBG を校正に入れる必要があったが, 現行の機種では全部不要になっており, 日常臨床で CGM のデータが正確かは不明である. 確実なのは外来時のピンポイントで CGM の数値を報告してもらい実測値と比較するくらいしかないが, 低血糖の結果に疑問を感じて実測した場合のずれはかなり大きいので, その結果, 承認取消となるのではないかとメーカは嫌がるだろうし実現不可能であると思う.
    - CGM の評価は医師の指導と全体の流れをくむというのがガイドラインや国際学会での考

え方となっている.

- ガイドラインは医療行為を含めた効能評価方法を示していると思われるが，この WG での評価対象は測定モニタとしての CGM 性能である. TIR は CGM の情報を使って患者がどう行動したかを反映した結果であり，主治医の指導と患者の従順さというバイアスを含むため，純粋なデバイス性能評価にならない可能性がある.
- 患者によっては，2 週間の使用期間中，2〜3 日しか結果を見ない人もいて，結果として TIR すら出てこない人がいるのも事実である.
- メーカ側からすると自己責任だからそのような患者が出ても仕方ないという風に考えることもできる. 決められたとおりに使えば，意図したように動くということだとすると，患者教育がポイントとなる. CGM の純粋な性能評価とは分けて整理する必要があり，どのように記載していくかは PMDA とも相談したい.

6）評価指標に記載すべき項目

・ 討議内容を踏まえて，事務局が CGM の品質，安全性，有効性を評価する上での留意点の抽出作業を進める.
    - 議事概要の確認時にでも何か気づいた点があれば適宜コメントをしていただきたい.

7）臨床系委員の調査項目

会議に先立って，臨床系委員に調査報告をいただきたい内容を提案した. ご異論がなければ，これらについて第 3 回会議でご報告いただきたい. 完成版でなくても良いので，会議 1 週間前を目処に事務局への資料送付をお願いする.

・ 総論（稲垣委員）
・ CGM 全体の動向（西村委員）
・ 高齢者を対象に考慮すべき項目（鈴木委員）
・ 小児を対象に考慮すべき項目（浦上委員）

5-5. その他（次回の会議日程及び依頼について）

・ 事務局より，参考資料として FDA の CFR を追加配布した. これも参考にしていただきたい.

第 3 回会議: 1 月 22 日（木）15〜18 時 オフィス東京 T3 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
持続的血中グルコース濃度測定（CGM）システム審査ワーキンググループ会議
令和7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8年3月5日

1. 日時　2026年1月22日（木曜）15:00〜18:00

2. 場所　オフィス東京4階 T3会議室
東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋（Web併用）

3. 出席者
WG座長：佐久間 一郎（東京電機大学）
WG 委員：稲垣 暢也（医学研究所北野病院），浦上 達彦*（浦上小児内分泌・糖尿病クリニック），鈴木 亮（東京慈恵会医科大学），西村 理明（東京慈恵会医科大学），古谷 栄光*（兵庫県立大学），山口　昌樹（信州大学）
厚生労働省：渋井 雅志*，上坊 真穂*
総合機構：井田 尚子，小宮 秀治，中村 泰子*，瀬尾 祥子*，田口 朋，郭 宜*
審査 WG 事務局：山本 栄一，中岡 竜介，植松 美幸
オブザーバー：疋島 啓吾*，門川 員浩（経済産業省），藤田 聡史*，熊谷 康顕*，小野寺浩*（AMED）

＊Web 参加者

4. 配布資料

資料1	座席表
資料2	委員名簿
資料3	審査 WG 第2回会議議事概要案
資料4	臨床中間報告（稲垣委員）
資料5	臨床中間報告（西村委員）
資料6	臨床中間報告（鈴木委員）
資料7	臨床中間報告（浦上委員）
資料8	非臨床アップデート報告（古谷委員）
資料9	調査項目と評価指標項目との対応について
参考資料1	The content of investigational device exemption (IDE) and premarket approval(PMA) applications for artificial pancreas device systems (2012年11

月 9 日発行)

参考資料 2　Blood glucose monitoring test systems for prescription point-of-care use: FDA final guidance（2020 年 9 月 20 日発行）

参考資料 3　Integrated continuous glucose monitoring system: The code of federal regulations

参考資料 4　Hybrid closed-loop systems for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: NICE technology appraisal guidance（2023 年 12 月 19 日発行）

参考資料 5　Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. NICE quality standard（2022 年 8 月 26 日発行）

参考資料 6　Type 2 diabetes in adults: NICE quality standard（2023 年 3 月 2 日発行）

5. 議事内容

5-1. 開会及び事業概要説明

事務局による挨拶後，新規参加の委員より自己紹介がなされた．配布資料の確認後，第 2 回会議の議事概要の確認を含めて，振り返りを行い前回の論点を整理した．

5-2. 臨床評価：中間報告「総論：糖尿病治療と CGM」

配布資料を基に稲田委員より報告がなされた，概要は以下のとおりである．

1）CGM とは

- 血糖値を連続的に把握し，日内変動・夜間低血糖・食後高血糖等を包括的に捉えることが可能な医療機器である．
- アラート機能で低血糖の早期察知・回避，高血糖持続や急上昇への対応ができる．

2）CGM に関するエビデンスレベルと導入推奨

- 1 型糖尿病：米国糖尿病学会（ADA）や思春期糖尿病学会（ISPAD）等でエビデンスが高く，強く推奨される．
- インスリン治療中の 2 型糖尿病：推奨度は年々強まっている．
- 非インスリン治療の 2 型糖尿病：エビデンスは中等度である．HbA1c 低下は限定的だが，食後高血糖の把握・生活習慣改善の促進等で有益である．
- ADA 2026 Standards of Care：CGM 推奨範囲が全ての対象患者にまで拡大している．

<u>日本糖尿病学会の立場</u>：

- 診療ガイドライン 2024
  - 小児・思春期/成人の 1 型患者で低血糖頻度低下・血糖改善効果があり有用として推奨される．
  - 1 型患者の妊娠合併症やインスリン治療中の 2 型患者でも有用である可能性を示している．
- CGM 適正使用指針：
  - 継続使用/短期・間歇使用の患者像を具体化している．

・　SMBGを行って血糖値確認をする必要性：
   ➢ 症状とCGMの不一致，測定値の正確性に疑義等がある場合が考えられる．
   ➢ CGMに表示される数値は皮下組織液のグルコース濃度から推測した推測血糖値のため，これに頼ったインスリン量の調整リスクに留意が必要である．

3) 臨床的アウトカム指標としてのCGMデータ

Time in Range (TIR), Time Below Range (TBR), Time Above Range (TAR)、血糖変動（SD・CV）がある．国際コンセンサスでは，1型でCV 36%以下が推奨される．

4) HbA1cとの関係とガイドラインの立場

HbA1cは重要な長期指標だが，低血糖リスクや変動は単独で評価困難なため，HbA1cとCGM指標の併用が最適である．

5) CGMに関する課題

・　精度：Mean Absolute Relative Difference (MARD)は10%前後まで改善している．低血糖域の精度低下，装着初期/交換直前誤差，圧迫低血糖等が問題として残っている．
・　その他：費用・保険適用の限界（推奨範囲との乖離），大量データ処理と患者教育に対する医療者側への負担，センサ装着部の違和感や皮膚トラブル等の課題がある．

6) 日本の保険適用の現状

主にインスリン治療患者への適用が認められている．非インスリン治療での恒常的使用は原則適用外で，近年の知見を十分に反映しているとは言い難い．

報告終了後，質疑を行った．主な内容は以下のとおりである．

<u>対象患者の範囲について</u>

親検討会から対象機器と対象患者を絞るよう要請があった．当初は1型を対象にした侵襲型センサーを用いたCGMを想定していたが，資料には，ADAガイドラインでインスリン治療中の2型患者にもCGMを推奨すると記載されている．対象を1型のみに絞るか，1型→2型→非インスリン治療の2型→ポンプ併用型のintegrated CGMへと段階を踏むべきか，見解を伺いたい．

➢ 保険適用上は広くインスリン治療の患者に使えるが，臨床現場では医療者側の負担が大きいため主に1型が中心となっている．2型で使うのは一部に限られがちであるが，現場の使用例を踏まえ，もう少し対象を広げる余地があるか他の先生にもご意見を伺いたい．
➢ 現状1型，2型問わずインスリン使用者は市販のCGMを使えるが，データ量が多く患者に結果をフィードバックするために1人あたり30分程度を要する．そのため，実際は限定的なデータを使用して診察し，多くのデータを捨てている．将来，CGMデータを入力値とし，インスリン投与量を予測するAIやプログラムが出てくる可能性があるが，データが正確であることが重要となる．HbA1cは血糖値の平均の1点であるため，CGMで変動する連続データが取れるのであれば，今後，服薬患者，糖尿病でも服薬していない患者，いずれに対しても，年1〜2回の限定利用が視野に入ると考えられる．ただ，医療従事者側の働き方改革を踏まえると，現時点ではインスリン使用患者までが対象上限ではないか．
➢ 前提として，何年先まで見据えた評価指標を作成するのか考慮が必要である．強化インスリン

療法（効き目の長い持効型と食事毎に使う効き目の短い超速効方等を組み合わせた治療法）等，日内変動の把握が治療の質に直結し患者が興味を持つ場合，CGM は有用だが，1 日 1 回のインスリン投与療法患者では，似た数値が続くなどで患者が飽きてしまい使用継続しない例もあり，必ずしも長期間患者が使用するとは限らない．世界的な趨勢としては幅広い適用を目指していると思われるが，現状や情報量の多さが臨床現場の負担となっていることも踏まえ，将来像も想定した議論が必要である．

- まず，後発製品が出てくるであろう，保険診療で既にカバーされているインスリンが必要な患者を対象とした機器に必要な評価事項を整理したい．1 型，2 型で評価指標を分けるべきかは意見を伺いたいが，インスリン治療が必要な患者が使用する CGM をベースに，in silico 等で省略できるステップや，上市につながる臨床評価の整理を進めることは妥当と考える．将来，非インスリン治療患者用等，他の適用製品が出てきた場合は，追加で何をすべきか整理できる形になれば良いと考える．
- 1 型はインスリン投与量決定に CGM がほぼ必須である．2 型でも，インスリン分泌低下が強く強化療法やポンプ等による投与量調整が必要な層は CGM が必須であるため，「インスリン治療が必要な患者」の定義は，今後の課題となる．教育・手技説明は医療従事者の責務であり，医師や Certified Diabetes Educator (CDE) 等が教育的立場を担った上で CGM を使用すべきであり，医療者に負担が生じるのは致し方ない．

<u>機器の基準と患者別の指標について</u>

1 型で問題なく使える精度の CGM を作れば，2 型，経口薬治療患者や予防群にも展開可能ではないか．変動係数（CV）36%超の患者は主に 1 型なので，最も厳しい条件に耐えれば誰でも使える．

- 1 型，2 型で機器の精度が変わるわけではないので，その観点では同意する．変わるのは，ハイリスク，妊娠，高齢者等に応じた TIR/TBR の目標値であり，評価指標（目標設定）での対応整理が妥当である．
- 血糖変動はインスリン投与という医療行為込みの結果であり，純粋な機器の評価基準とは切り分ける必要がある．

<u>機器評価における人種差や年齢差について</u>

血中から皮下（間質液）へのグルコース移動やインスリンへの応答について，1 型，2 型で同じモデルを用いて良いのか．病態や人種・年齢による違いが懸念される．

- AID（CGM データから，アルゴリズムによってインスリンを自動的に投与するインスリンポンプ）による治療の結果，欧米・アジア・日本での血糖値コントロール状況はほぼ同等というデータがあり，人種差は小さいことが示唆される．（
- 臨床側にとっては，CV 等で血糖値の変動がどのように抑えられているか診断できて，標準的治療を行えば良好な結果に繋がることを示せれば良いという割り切った機器の評価も可能なのか．
- 診断における CV36%の根拠は，その値以上で低血糖が増えるというデータに基づく．但し，1

型の小児では，CV36%達成が難しいこともある．TBR は AID を使うと人種や年齢にかかわらずほとんど 4%未満となる．CV36%が妥当かは今後課題であるものの，現在の臨床では国際指標が年齢・人種を問わず使用されている．

治験での患者組み入れについて

承認には治験が必要で，対象患者基準とプライマリーエンドポイント設定が不可欠である．感覚として 1 型と 2 型で性能差は大きくないと思うが，インスリン使用者を対象にした治験で，例えば，1 型が 5%で 2 型が 95%となった場合に，プライマリーエンドポイントを達成したとしても，安全性や有効性がそれでよいと本当に言えるのか．それとも，臨床現場の先生は，厳密に 1 型のみ，2 型のみ，インスリン，C ペプチドが 0.6 ng/mL 未満と絞り込んだ患者を対象とした治験の情報をみたいのか等，考えを伺いたい．

- 1 型と 2 型は違うので，それぞれの治験が必要だろうという考えは理解できる．1 型，あるいはインスリン依存状態（C ペプチドが 0.3 未満）患者のように低血糖リスクが高い層を一定数確保する必要がある．また，CGM の治験では1型が多く参加していることが望ましいと考えるので，1 型 5%，2 型 95%という構成は感覚的には望ましくない．
- Advanced Technologies and Treatments for Diabetes (ATTD) のデータをみると，欧州では小児の比率が高くそのデータを重視している．日本で治験をするならば，海外データとの比較上，また，安全性や有効性の担保上，小児の組み入れ率を高くしてほしい．小児は，成人よりもインスリンポンプや強化インスリン療法をしている割合が高い．
- 1 型，2 型であっても，糖尿病であることは同じである．ただ，例えば，50%，あるいは 30%以上は 1 型糖尿病患者が対象に含めるという比率があることが望ましい．1 型だけで試験をするのではなく，1 型を何パーセント含むかということに加えて，今後のことも考慮して，小児，成人，高齢者等，それぞれの特性に合わせた評価を要求するのが関係者からの理解も得やすいと思われる．
- 機器の信頼性を見るための新たな治験で血糖値がほとんど動かないような人をリクルートしてしまうと，測定結果に疑義があっても患者の血糖値が動いていないからなのか，機械が動作していないからなのか原因がわからないことがある．高齢者の場合，1 型をリクルートするのは難しいが，1 型，あるいはインスリン分泌が非常に低下している 2 型も含めたある程度の広がりを持った患者を対象に，小児や高齢者であっても機器が機能することを確認することが大事である．
- 対象の分類より，血糖変動が大きい患者でも動きを正確に追えるかがポイントであり，そのために 1 型がある程度数含まれることが必要と理解した．機器として，1 型あるいは 2 型といった対象を考えるよりも，機器としての性能をどのように考え，どのような患者を対象に評価することができたら血糖変動に対応できるのかという観点での指標整理が良いのではないか．

夾雑物・合併症によるセンサー影響の懸念

血中のたんぱく等の夾雑物がセンサー感度に影響し得る可能性はないか．合併症によるタンパ

ク質増加等で，センサ寿命が短くなる可能性はないか.

- タンパク質濃度が上昇するのは骨髄腫等の特殊例であり，腎症が進むとむしろ低下することが多い．一般的には上昇することはないのではないか.
- 高度脱水等，極端条件でタンパク質濃度が上昇する可能性はあるが，センサ寿命が短くなることは経験したことがない．但し，臨床において，装着が血管にあたったことでセンサに血液が付着し，何を測定しているか不明となる事象はあり得る.
- 新生児はヘマトクリットが高く血漿タンパク質量が低い．干渉の影響は未知である.

5-3. 臨床評価：中間報告「CGM 全体の動向」

配布資料を基に西村委員より報告がなされた，概要は以下のとおりである.

1) 血糖モニタリングの黎明期：血糖値は点での測定であり，点と点の間は推定であった．そのため，夜間の低血糖の反動による血糖値上昇（ソモジー効果）を見落とした結果として生じるインスリンの過剰投与に伴う重症低血糖等のリスクがあった.
2) CGM の誕生と技術的ブレイクスルー：1999 年に皮下間質液から推測する CGMS-Gold が販売された．当時は SMBG で検量線を作成しており誤差は 20%程度あったが，現在は，リアルタイム化が進み補正も不要である．予測アルゴリズムは大量データに依存しており，合わない人もいるがトレンドは概ね正しい.
3) AID（自動インスリン投与）：精度向上により，CGM の結果に基づいて特定アルゴリズムでインスリンを停止/投与するポンプが普及した．これを装着することで，多くの患者が HbA1c 7%を達成できている.
4) integrated CGM（iCGM）：米国ではポンプと CGM の組合せ互換性を狙い iCGM 基準を定めており，この基準を満たせば AID として使用できる．現状，日本国内で AID として使用できるのは Minimed 780G のみであるが，他の製品のほとんどは iCGM として FDA の要求を満たしている.
5) 精度指標：MARD が重要で世界的に 10%未満が重要水準であり，現行機は概ね達成している．低血糖領域では，エラーグリッド等でずれを厳しく評価する必要がある.
6) CGM の普及と精度に関するリスク：米国 iCGM 基準は厳格だが，EU の基準はそれほど厳しくない．CE マークを取得した低価格 CGM が海外で流通しているが，精度不良による重篤な低血糖症例も報告されている．日本国内での流通はないが，安全性が担保されない CGM の流入が社会問題になる可能性があるため，日本では米国 iCGM に準じた基準策定が望ましい.
7) まとめと展望：TIR や Time in Tight Range 等が心血管イベントや死亡の予測因子として HbA1c を凌駕するというデータが出始めているため，より精度要求が上がる可能性がある．国際整合する妥当な基準を満たした機器が国内に迅速に入る枠組みを期待する.

報告後，現行機はデファクトスタンダードになりつつあり，特に低血糖領域の基準整理が重要となっていることが確認された.

5-4. 臨床評価：中間報告「高齢者を対象に考慮すべき項目」

配布資料を基に鈴木委員より報告がなされた，概要は以下のとおりである．

高齢者では皮膚菲薄化・脆弱性等があり，安全性と精度に対する影響因子になり得る．高齢者に絞った適応は少なく，成人データをそのまま高齢者へ適用拡大しているのが現状である．皮膚トラブルは継続困難の理由になりやすいため，安全性の観点から使用素材に対する評価が重要となる．また，知覚・身体・認知機能の低下や，QOL への配慮，家族・介護者の視点等はユーザビリティに近い留意事項として整理できることから，高齢者を一定程度含む試験の必要性，必要となる評価項目・影響因子の整理が重要となる．

報告後，質疑を行った．主な内容は以下のとおりである．

皮膚条件，皮下脂肪量等の変化による影響は，高齢者特有のみならず，一般成人でもばらつくと思われる．高齢者を対象にした評価データをみた際，おかしなことが起こっていないか考察するという視点が重要である．高齢者が含まれたとしても，CGM の性能としては問題ないということを示すにはどうするかということが論点になると思う．アラームで慌てて中止する等もあり得るので，その適正性の考慮も記載した方が良い．

- CGM 使用者は高齢者が多い．実際に高齢者の CGM に関する総説でも，アラーム疲れは議論されておりアラーム見逃しが問題になり得る．

5-5. 臨床評価：中間報告「小児を対象に考慮すべき項目」

配布資料を基に浦上委員より報告がなされた，概要は以下のとおりである．

1) 国内では，ガーディアンセンサ，G7（2 歳以上），リブレ 2（4 歳以上）が使用可能である．新生児・乳児では血糖の日内変動が激しく低血糖リスクが大きいが，保険上は SMBG のみが承認されている．血糖のダイナミックな観察には CGM が有用で，施設負担で使用している例もある．
2) 低年齢では皮下脂肪が薄く，装着部位・安全性・精度が課題である．体表面積が小さく装着部位の制約もあるため，小型化等の開発が望ましい．
3) 小児は運動・摂食のばらつきが大きく変動が激しいため，血糖変化率の精度，低/高血糖予測，タイムラグ，アラート評価が重要になる．
4) 皮膚バリアが未熟で接着テープによる局所反応が起きやすく，素材・保護の工夫が必要である．
5) 小児での目標は，成人と同様に TIR 等の国際基準を前提としつつ，特に TBR 最小，54 mg/dL 以下を極力ゼロにすることが最優先で、低血糖域の精度がより重要である．

報告終了後，討議を行った．主な内容は以下のとおりである．

対象の考え方について

皮膚の薄さや皮下脂肪量については，高齢者を対象にした問題と似て非なるところがある．また，成人より小児では確度が求められるのか，それとも変動が大きい対象でもしっかり測定できる性能が求められるのかに応じて，評価指標の書き方も変わると考えられる．

- 変動が大きいことが一般的な留意点になる中で，小児ではその比率が高いという書きぶりが良い．年齢の低い患者は皮下脂肪が薄く体表面も小さいため，変動に与える影響が大きい．その対応を求めてほしい．

アラート性能・アラーム性能について

アラート性能を評価する場合，十分な性能を有していれば，標準的なインスリン投与をしたときにアラームが鳴るはずはないが，小児の変動への適切な対応は難しいと思う．

- 小児での食前インスリン投与量は，成人に比べ体重 1kg あたりで多い．思春期では特に多くなるので，血糖が下がりやすくなる．
- このような事例が治験で起きた場合の扱いと評価が結構難しい．書きぶりについて議論が必要である．
- アラート設定については医師が患者に合わせて変えるという対応をどこまで認めて良いのかという議論が前回もあった．
- アラートは 54 mg/dL で鳴る．ただ，70 mg/dL あたりで下降速度が大きいと重症低血糖域になりやすく対応が遅れるので，早期対応が必要になる．症例に応じてアラート・アラームの設定値を変えることができるとよい．

予測アラート機能の位置づけや治験における評価について

現行 CGM の予測アラート性能は十分評価されていない．機器ごとに予測アラートの仕様が異なる（リブレは 54 mg/dL への閾値到達のみ，Dexcom は 54 mg/dL になる 20 分前，ガーディアンは柔軟設定可能）．しかし，これはオプションであるので，評価はしていないと思われる．

- 運動・摂食等，多因子だと予測が難しいと思うが，重要な点である．
- 全体的な認識は合っていると思う．アラームの一致率は副次評価項目でみていることもある．一方で，小児では症例数が少なくアラート的中率が良くなかったとしても，主要評価項目が満たされる状況もあり，予測アラートがどの程度 HbA1c 等の解析に寄与するか明確ではない．
- 海外データ中心の評価，治験対象の限定等，限界がある中，日本人での適合性が課題になり得る．現状，予測アラートは便利機能として扱われ，機能削除を要求できる位置づけとなっていない．但し，日本としての要求事項が整理されれば，メーカからの治験前の照会にも答えやすい．今までは提示できていないので，評価指標に期待している．
- 予測アラートに依存した結果，鳴らずに事故が生じ，メーカと訴訟になる場合もある．学会側の注意喚起が必要である．
- 海外治験は主要評価項目が HbA1c 等の血糖指標であると考えられるが，アラーム・アラートが重症低血糖をどの程度防いだか等，安全性指標として具体的なデータは存在するのか．
- オプション機能なので承認の可否に影響を与えることはない．ただ，小児等であまりに一致率

がよくない場合は，注意喚起等で対応している．

- 主要評価項目は満たしているが，メーカ側がオプション機能を魅力的にみせようとする可能性がある．それが臨床での課題となるならば，適正な規制，評価のありかたが示せると良い．
- iCGM の基準に試験方法は示されてはいない．試験方法はメーカに任せているということか．
- 治験の考え方にもよる．コンセンサスエラーグリッド等の指標もあるが，メーカの意向が反映された評価もあると思われるので，そのあたりも討議をお願いしたい．

5-6. 非臨床評価：アップデート

配布資料を基に古谷委員より報告がなされた，概要は以下のとおりである．

第 2 回会議での報告に iCGM 基準の調査解析結果を加え，整理した．

1) 測定トレーサビリティ：信頼性の高い標準血糖測定法と比較した精度実証が必要である．
2) レンジ別精度：54 未満，54‐70，70‐180，180‐250，250 mg/dL 超等の範囲で性能提示が求められる．
3) トレンド精度：上昇を下降，あるいは下降を上昇と判断する誤認識に関する条件がある（遅れの影響を踏まえた要件）．
4) アラート評価：真の警報率，誤警報率，警報漏れ，適正警報率等の提示，及び設定可能な警報条件の記述が求められるが，具体的な達成値条件は必ずしも示されていない．
5) 干渉物質：内因性物質，代謝物，食品，サプリ，医薬品等の存在下でも臨床的に許容できる性能の実証が求められる．
6) UVA/Padova モデル：FDA が制御アルゴリズム検証（前臨床）に用いるシミュレーションモデルとして承認している．欧米中心のパラメータであり，食事は炭水化物量中心である等，日本人に使用するには限界があると予想される．

報告後，佐久間座長により以下の総括が述べられた．

妥当かは議論の余地があるが，アラート・アラームは達成値が示されていないことから精度評価を要求していると考えられる．データで見ているかもしれないが，アルゴリズム検証にシミュレーションモデルを使っている可能性がポイントとなる．シミュレーションはパラメータの振り方が重要だが，個別患者に全パラメータをフィットさせるのは難しい．AI でパラメータチューニングをする可能性もあるが，技術的には未達成だと思う．

5-4. 総合討論

これまでの議論を基に事務局が整理した議論ポイントについて討議した．

1) 評価指標の適用範囲とその整理軸(5.1)

これまでの議論を踏まえると，評価指標の適用範囲はインスリン治療を行う糖尿病患者が使用する機器とし，高齢者・乳児・人種等は大きく分けないという方向になったと思う.

- 賛成する. 加えて，血糖変動が大きい集団(1 型／インスリン依存状態等)を相当数含めるべきである. 高齢者や合併症のある患者も含めるという近年の流れ(医薬品領域の例)を踏まえた適用範囲としてはどうか. 但し，小児の皮膚障害，間質液と血糖の差等，個別特性が性能に影響し得る項目がある.
- サブグループ候補として，透析・腎機能低下，皮下水分量が多いケース，黄疸，小児，高齢者，妊婦がある. 治験に入っていないため妊婦に使えないとされた例が過去にあり，同様の事態は避けたい.
- 海外報告では小児・思春期の割合が高いが，日本は小児における 1 型が少なく，リクルートが難しい. しかし，海外比較やダイナミック変化を評価する上で，小児を一定数確保することは必須である.
- 申請側が用途・対象を一部除外(成人のみ等)することを認めるか.
- 訴訟リスク等を考慮した現実的な戦略等に基づいた申請側の要望による除外はあり得る.
- 評価指標は承認申請時に考慮すべき項目を網羅的に記載するものであり，全てを満たすことを要求するものではない. 申請側の戦略に応じて，対象，用途等を定め，その評価に必要な項目を選択することになる.
- 小児・妊婦等を同一試験枠に入れたことで全体集団の主要評価項目が未達になるというリスクが増え得るため，臨床現場が要求する情報の程度に応じて治験の枠組みを検討することになる.
- CGM に関しては，国内治験がなく外挿が基本で，外挿の適切性判断が難しい中で受け入れざるを得なかった. 海外治験に日本の意見を反映させたいこともあり，評価指標を根拠に国際共同治験に日本人が参加できる条件等を提案したい.
- 主要評価項目はおそらく HbA1c，血糖の変動性等だと思われる. 妊婦，高齢者のみでの主要評価項目を作ると，企業の開発意欲が下がる可能性がある. 一方，高齢者かつ 1 型等，特殊な方も増えており，このような症例を対象にした治験を行った場合，有害事象をみるというのが現実的な進め方となるのではないか.
- 医薬品の審査では国際共同治験の中で一部に日本人が参加することで，日本人に外挿可能であれば承認されることもある. 必要に応じて，日本独自の診断基準等のルール適用を要求する，あるいは臨床現場からの要望に応じたルールを新たに設けることも考えられると思う.
- 個人的に，そのようなルールは現状必要ないと思う.
- 治験では，新たに特定の集団をリクルートしてゼロからデータを集めなければならないのか. 小児思春期糖尿病学会と小児思春期インスリン治療研究会では，日本におけるほぼ全ての小児思春期の糖尿病患者のデータを持っている. 小児だけを考慮するならば，この 2 組織に依頼することで利用可能なデータを取得できると思う.
- それらのデータは日常診療の改善に寄与するデータであり，機器の評価データ要件を

満たしていない可能性がある．過去データは参考になるかもしれないが，リアルワールドデータの扱いについては別に課題となっており，そのまま使えるかは議論を要する．

2) 対象患者の特性差（5.2）

3) 装置性能評価と医療行為に基づく臨床アウトカムの関係性の整理（5.3）

生物学的特性（血糖変動等）以外に，認知・理解度，文化的背景，臨床現場での運用方法等の違いが評価にどう影響するか，また，装置性能（精度，アラート等）と臨床アウトカム（TIR等）をどう結びつけて評価するか見解を伺いたい．

- 欧米はセンサを見せることがステータスとなる文化だが，日本では異質性を招くため見えない位置に装着する傾向がある．診療スタイルも異なり，欧米では半年に 1 回，日本では 1～3 ヶ月に 1 回細かく診療する．
- 装着部位が変わる場合，部位に応じた性能影響を評価する必要が生じる．
- 周囲の理解不足により装着部位を隠す等が起こる．上腕/大腿/腹部で誤差がどの程度かは検証すべきである．
- 部位差は認識されており，上腕・臀部・腹部等，部位間評価が行われている．治験参加者の装着習慣の偏りが，結果に影響し得る可能性もある．
- 年少者では保護者による運用が多いが，学童期になると大人よりもデータを確認する場合もあり，扱いに関しては問題ない．解析や判断能力には年齢差に応じた課題がある．
- データをみて瞬時に解釈できることは臨床現場で大事な機能となる．
- TIR 等の数値指標だけでなく，デイリープロファイル等の見やすさやサマライズ機能が臨床上重要である．
- 機械的性能よりもデータ要約機能等が重要となるため，評価対象とするのは難しい．
- サマライズ機能の有用性は，PRO（患者報告アウトカム）や医療者側の調査票等で判断して評価上の位置付けを決めるという考え方があり得る．
- ATTD では，TIR，Average Glucose Metabolic Index (AGMI)等を含めた Ambulatory Glucose Profile (AGP)レポートを示すことについてコンセンサスが得られており，サマライズの有用性は周知となっている．
- サマライズの有用性は理解するが，開発者に対する要望事項で，医療機器の承認における審査項目とするのには無理がある．現状優先すべき課題は，日本に存在していない，CGM を承認するための評価指標作成である．開発者への要望は評価指標と切り離し，開発企業への要望や学会ガイドライン等で扱う方が臨床現場での要求達成に資する．

4) 外挿性（欧米モデルの日本人への適用）と不確実性の扱い（5.4）

欧米由来の血糖変動モデルを日本人に外挿できるか議論する必要がある．人種差は大きくなさそうという印象がある一方で，ダイナミック変動等，エビデンスの不確実性も感じる．

- 海外治験にないデータは，日本人を対象にデータを取るという形にしてはどうか．
- 全てを治験で行うのではなく，限定的な数での確認を推奨するというのはあり得る．日本人特有の極端な事例があれば，科学的に示しやすい．
- 市販後調査を活用できないか．

- ➢ コスト負担が課題になる．市販後の情報や学会レジストリ等の仕組みをどう組み合わせるかは現実も踏まえた設計が必要であり，議論を要する．
- ➢ リアルワールドデータで有効性･安全性を見るのが現実的で，比較的実施しやすいのではないか．症例数を限れば，一定の実行性がある．
- ➢ レギュラトリーサイエンスは，ある種，様々な事項に対する妥協点を探るものなので，その観点から有効性と安全性，今回は特に安全性を議論･検討していくことが重要である．来年度も引き続き議論をお願いしたい．

5-5. その他（報告書と来年度の活動予定）

- ・ 報告書の原稿を事務局お送りいただきたい．2 月末に脱稿し，製本する予定である．
- ・ 会議参加への謝金に加え，原稿の執筆料をお支払いする．
- ・ 次年度は，これまでの討議内容を踏まえた叩き台を事務局が作成し，そのブラッシュアップ作業を行って評価指標案を作成する．
- ・ 学会連携も考えているため，委員の関連学会にとの連携について別途ご相談する．

以上