

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長

次世代医療機器評価指標の公表について

厚生労働省では、医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器について、審査時に用いる技術評価指標等をあらかじめ作成し、公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図る目的で、検討分野を選定して評価指標を検討してきたところである。

今般、次世代型人工心臓及び DNA チップを用いた遺伝子型判定用診断薬の評価を行うに当たって必要と考えられる資料、評価のポイント等を評価指標としてとりまとめたので、下記に留意の上、販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管下関係業者に対し指導方御配慮願いたい。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、日本製薬団体連合会会長、社団法人日本臨床検査薬協会会長、在日米国商工会議所医療機器・IVD小委員会委員長及び欧州ビジネス協会協議会体外診断用医薬品委員会委員長あて送付することとしている。

記

1. 評価指標とは、承認申請資料の収集やその審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項（評価項目）を示すものである。評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、技術開発の著しい次世代医療機器を対象として現時点で考えられる評価項目を示したものであり、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得ることに留意すること。
2. 個々の製品の承認申請に当たって必要な資料・データを収集する際は、評価指標に示す事項について予め検討するほか、可能な限り早期に（独）医薬品医療機器総合機構の対面助言を活用することが望ましい。

次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標

1. はじめに

心不全の治療対象患者は世界的にみても増加しており、薬物治療に代わる不可逆性重症心不全に対する治療法としては心臓移植が依然として重要な治療手段であるが、その中で補助人工心臓 (VAS あるいは VAD) の役割は年々増加してきている。また、その臨床への適用方法として、心臓移植までの補助である Bridge to Transplantation (BTT) のみならず心機能改善までの補助としての Bridge to Recovery (BTR)、さらに海外では長期生命維持を目的とする Destination Therapy (DT) という概念も登場してきている。このような状況下、人工心臓の開発は新たな時代に入り、長期補助に必須な植込み型や駆動装置の小型化、定常流ポンプなどが相次いで開発されてきている。

しかし、このような革新的な医療機器のわが国の開発及び臨床応用の状況は、各種要因により迅速かつ臨床のニーズにあったものとはいえない状況である。このような状況を踏まえ、人工心臓について科学的根拠を基盤にした品質、有効性及び安全性の評価を、適正かつ迅速に進めるために、特に臨床評価に関し、本評価指標を作成した。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、人工心臓の最近の開発状況を踏まえ、心臓移植への Bridge のみならず、Bridge to Recovery あるいは Destination Therapy など比較的長期の生命維持と高い QOL の維持を目的とする以下の人工心臓を対象とする。

- ・植込み型補助人工心臓 (遠心ポンプ、軸流ポンプなどの回転型、あるいは拍動流型など。電池及びコントローラーが体外。)
- ・完全植込み型補助人工心臓 (体外に電池と経皮エネルギー伝送装置を設置するのみで他のシステムは全て体内に植込まれる)
- ・完全植込み型完全人工心臓 (心臓を切除して人工心臓を接続し両心機能を完全に代行し、電池と経皮伝送装置以外は全て体内に植込まれる人工心臓。なお、TAH を示す日本語については、「完全人工心臓」以外にも「完全置換型人工心臓」、「全置換型人工心臓」、「全人工心臓」、「置換型人工心臓」と呼称されることがあるが、本報告書では「完全人工心臓」に統一する。)

3. 指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しい高機能人工心臓を対象とするものであることを勘案し、問題点、留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えられる点に

ついて示したものである。よって、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂されるものであり、申請内容に関して拘束力を有するものではない。

人工心臓の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

なお、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. 評価に当たって留意すべき事項

(1) 基本的事項

- ・開発の経緯、品目仕様（システム全体のサイズ及び重量）、国内外での使用状況、設計開発とシステムの原理、目標とされる使用方法等を明確に示す。また、考慮すべきリスクと新たに期待できる効果について考察する。
- ・システム全体の安全性や患者のQOLが確保されているかという観点から以下の事項に対する影響の可能性について示す。
 - a) 日常の行動：座位、立位、歩行、走行、転倒時
 - b) 移動環境：車などの振動、航空機などの気圧変化
 - c) 植込み機器、体外機器、ドライブラインなどの皮膚、臓器、器官の圧迫
 - d) 機器の騒音、振動
 - e) 荷重負担：バッテリー、駆動制御装置など
 - f) アラーム：種類、表示、一定時間の安全性の確保、患者教育
 - g) 環境：電磁波、低温など

(2) 非臨床試験

臨床試験の開始に当たって、以下に示す *in vitro* 評価、*in vivo* 評価を通して、システムの信頼性・耐久性、安全性、生物学的安全性等の評価を適切に行い、臨床使用の妥当性を検討すること。

・ *In vitro* 評価

以下の各事項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。

- 1) 血液ポンプ、カニューレ、人工弁、心房・心尖カフの性能、安全性、信頼性
 - a) 血液ポンプの性能と使用条件・目的との関係
 - b) 血液ポンプ内に血流の鬱滞部やキャビテーションの発生箇所の有無
 - c) 血液ポンプとカニューレや人工弁との接続部のリング状血栓対策、固定方法などの安全対策
 - d) 信頼性を確保するための具体的な対策
- 2) 駆動制御装置（モータ、電磁石等を含む）の性能、安全性、信頼性

- a) 患者の状態に応じた流量制御
 - b) ホットスポットを含めて生体組織に火傷を与える発熱の有無
 - c) 信頼性を確保するための具体的な対策
 - d) ポンプ流量を計測または推定出来るシステムの付与
 - e) 制御のロジックの有無とその妥当性の確認（特に両心バイパスと完全人工心臓における流量制御と左右流量のバランス制御）
- 3) エネルギー関連機器（電池、経皮エネルギー伝送装置、電気コネクタ、ケーブル等）の性能、安全性、信頼性
- a) 体内電池を含めた電池容量、電池寿命及び再充電回数の限界の妥当性
 - b) 電池の充放電時、経皮エネルギー伝送装置の伝送時の発熱
 - c) 電池破裂や腐食による液漏れなどに対する安全対策
 - d) 電気コネクタの長期耐水性（体内の場合）、耐衝撃性（体内、体外）
 - e) 経皮エネルギー伝送装置の体外コイルの固定方法、位置ずれに対する対策
 - f) ケーブルの体内、体外での耐屈曲耐久性
 - g) 経皮エネルギー伝送装置と体内電池との間の切り替えの扱いやすさ
- 4) 原材料に係る生物学的安全性(参考：ISO 10993-1, JIS T0993)
- 5) 溶血特性（参考：ASTMF1841-97）
- 6) 電気的安全性（参考：ISO14708-1, IEC60601-1）
- 7) 使用目的を勘案した際の信頼性評価の妥当性
（参考1：信頼性（耐久性試験））

・ *In vivo* 評価（参考：ISO14708-5, ISO 10993-1, ISO 10993-4）

以下の各項目を踏まえて適切な動物実験を行うこと。

- 1) 実験動物
- a) 評価実験を行った動物の種類
 - b) 動物の手術方法と臨床応用における手術方法との比較考察
 - c) 動物実験の評価基準の設定方法（特に臨床における使用目的、使用予定期間からみて妥当な例数、実験期間等であるかを示す）（参考2：動物実験の例数と期間）
- 2) 実験プロトコール
- 以下の事項を明らかにすること。
- ・ 実験プロトコールの詳細（植込みシステム、制御パラメータなど）
 - ・ 使用した薬剤（抗凝固剤、抗生物質など：量、頻度）
 - ・ 計測データ一覧（生理学的、血液・生化学、機械的、電氣的など）
 - ・ 実験終了後の剖検プロトコールの内容（臓器、血液、人工心臓システムなど）
- 3) 評価

以下の事項について科学的データをもって明らかにすること。

- a) システムの性能に係る設計仕様の満足度（ポンプ流量範囲、故障、断線、発熱など）
- b) 血液ポンプの設計条件と実際の制御の比較考察（特に両心バイパス、完全人工心臓における左右流量バランス制御など）
- c) 実験中の合併症の有無（生理学的データ異常、血液・生化学データ異常、血栓栓塞症、溶血、感染症、臓器機能不全、起立不能、食欲不振など）
- d) 血液ポンプ、カニューレ、カフなどの解剖学的適合性と設計条件との関係
- e) 植込みシステムによる臓器圧迫の有無
- f) 実験予定期間に到達しなかった動物の例数とその原因
- g) 血栓の有無（臓器塞栓、梗塞、ポンプシステム内、コネクター部および弁部の輪状血栓など）
- h) 感染の有無（全身、局所（皮膚貫通部、ポンプなど植込み要素周辺））
- i) 組織適合性（生体反応、火傷など）
- j) 上記の評価を元にした総合的な耐久性

(3) 臨床試験（治験）の要件

3-1. 治験の実施にあたって

3-1-1. 医療機器の臨床試験の実施の基準（医療機器 GCP）の遵守

次世代型人工心臓の治験はヒトを対象として行なわれるものであり、*in vitro* および *in vivo* 評価が充分に行なわれて臨床使用の妥当性が確認された機器を用いて、被験者の安全と人権の保護に対する倫理的配慮のもと、科学的に適正に実施されなければならない。具体的には医療機器 GCP を遵守しなければならない。

3-1-2. 治験の評価

次世代型人工心臓の治験の評価は、使用目的と目標とする使用期間に応じた性能を妥当なリスク内で示すことを適切にデザインされた治験のデータに基づいて行う。

3-2. 治験計画書

3-2-1. 基本的な事項

治験計画書においては、以下の事項を明確に示すこと

- 1) エンドポイント
- 2) 対象群の患者に対する他の治療法との違い
- 3) 治験におけるコントロール群（新たに対照群を設定するか、これまでに得られているレトロスペクティブなデータを用いるか）の設定およびその妥当性
- 4) 適応疾患と適応基準及び除外基準

- 5) 患者登録方法
- 6) 収集データ項目及びその収集法、解析法
- 7) 装置のシステム不良を含む有害事象の予測頻度を含む患者へのインフォームド
コンセンツの詳細。特に、従来の治療法より有害事象の予測頻度が高い場合に
は、当該機器の使用に伴うリスクとベネフィットに關しての十分に説明の有無
- 8) 患者管理法とフォローアップの方法
- 9) 在宅治療プログラム（参考3：在宅治療プログラム）
- 10) 研究者及び医療スタッフに対する装置の使用法と管理法、患者管理法およびデ
ータ集積を含む治験プロトコールの実施に關する教育計画
- 11) データ集積及び解析における各治験参加施設間差を生じない対策方法
- 12) 剖検プロトコール
- 13) 独立した Data Safety Monitoring Board の構成員とその会合予定
- 14) 重大な有害事象発生時あるいは臨床上の利益が無いと判断された場合における
治験の中止に關する詳細な基準
- 15) データ集積を完全にかつ良質に行なうためのモニタリングシステム、施設訪問
の頻度およびデータ収集の責任者などの事項を含む具体的なモニタリング方法

3-2-2. 治験対象

基本となる医学的基準は日本循環器学会心臓移植検討委員会による心臓移植適応基準に準じた末期的重症心不全とし、使用目的に応じた適応条件に該当する患者群を治験対象とする。

3-2-3. 使用目的と適応条件

使用目的は、心臓移植へのブリッジ(BTT), BTR ないし DT であり、自宅待機を含めた QOL を高めながら長期補助を安全かつ有効に行うこと。なお、どの目的を対象としているかについて明確にし、DT を使用目的とする場合には、代替手段がなく、より長期の補助になることを考慮すること。

適応条件は、末期的重症心不全で他の治療では延命が望めず、また著しく QOL が障害された患者で、本治験に参加することで、高い QOL が得られ、さらに在宅療法が行え、社会復帰が期待されるものとする。例えば、NYHA クラス 3-4 度で 4 度の既往があり、ジギタリス・利尿薬・アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬・硝酸塩・遮断剤など最大限の薬物治療が試みられていること。さらに、ドブタミン・ドーパミン・エピネフリン・ノルエピネフリン・PDEIII Inhibitor 等の強心薬に依存している状態であること。また、補助人工心臓治療の限界や併発症についてよく理解し、家族の理解と支援が得られること。

除外基準：以下の基準に1つでも該当している場合

- 1) 重症感染症を有する患者
- 2) 不可逆性多臓器不全を有する患者
- 3) 妊娠中の患者
- 4) 重度の慢性閉塞性肺疾患を合併した患者
- 5) 最近30日以内に顕著な肺動脈塞栓症の徴候をみた患者
- 6) 高度の肺高血圧症を有する患者
- 7) 開心術後早期（2週間程度）の患者
- 8) 重度の肝臓疾患を合併した患者
- 9) 重度の中樞神経障害を有する患者
- 10) 治療不可能な腹部動脈瘤や重度の末梢血管疾患を合併した患者
- 11) 重度の出血傾向、慢性腎不全、癌など生命予後不良な悪性疾患を合併した患者
- 12) 著しい肥満のある患者
- 13) 薬物中毒またはアルコール依存の既往がある患者
- 14) プロトコールに従えない、あるいは理解不可能と判断されるほどの精神神経障害の既往歴がある患者
- 15) その他担当医師が不相当と判断した患者

なお、BTTを使用目的とする場合には、日本循環器学会心臓移植検討委員会による心臓移植適応基準に従い、各施設における心臓移植適応検討会において心臓移植の適応と判定されていること。またDTを使用目的とする場合には、心臓移植適応基準に準じた末期的心不全で各施設における補助人工心臓の適応を検討する委員会において適応と判定されており、当面65歳以下を対象とすること。

3-2-4. 症例数と治験実施期間（参考4：治験の症例数と期間）

1) 症例数

基本的には治験の目的に科学的な根拠がある数が求められる。ただし、植込み型人工心臓の治験症例数は、適応患者がその他の治療法では予後改善や救命が望めない重篤な状態であること、さらに対照群をおきがたい状況があることも考慮して設定すること。また、信頼できる海外データは症例数設定に勘案できるものとする。

2) 期間

安全性を考慮したFeasibility studyは植込み後3か月を目安に評価を行うこと。その後、継続して使用目的に応じた検討を行うこと。Pivotal studyにおいては治験の目的に応じたエンドポイントを設定すること。

また、医療機器においては、多数例・長期間の使用後に、治験では観察されなかつ

た問題が明らかになる場合もあることから、承認後には、対象患者の評価を継続すること。

3-2-5. 実施医療機関

試験数を考慮した適切な施設数とする。施設の資格要件としては、心不全治療について循環器内科、心臓外科及び関連科と看護部、臨床工学技士等が連携して総合的な治療体制が稼働し、補助人工心臓の経験を有していること。その他は、関連学会のアドバイスによることとする（参考5：治験の施設）。

3-2-6. 治験データの取得方法

臨床的な安全性、有効性の判断を優先する。
侵襲的検査は最小限にする。

3-2-7. 試験中の有害事象が生じた時の対応

有害事象の定義および各有害事象発生時の対応を明確にすること。また、有害事象発生頻度が多い場合の治験の継続、中断、あるいは中止について明確にすること。

3-2-8. 安全性評価

有害事象の項目毎にその評価結果を具体的かつ明確に示すこと。

3-2-9. 最終評価（有用性の評価）

治験の目的および適応に応じた期間、良好なQOLを保ちながら生存し、使用目的に応じた科学的に妥当な有用性を認めること（参考6：最終評価（有用性の評価））。

信頼性（耐久性試験）

- (1) リスク解析等に基づいて、日常の使用において信頼性に関わると思われる箇所を含めて、システムに問題ないことを実証することを、耐久性試験の目的とする。全てのイベントを記録するとともに、その解析・評価結果を保管すること。それらの記録は求めに応じて提出できるように管理しておくこと。また、イベントが生じた場合に試験を中止するか続行するかについての判断基準をあらかじめ決めておくこと。
- (2) システムの信頼性は、申請者が決めた仕様（期間、環境）において、目的とするシステムとしての機能を検証するために必要な試験台数と故障台数で表す。即ち、Reliability と Confidence Level を達成するために必要な台数を設定する。
- (3) 耐久性試験の試験条件と期間については、最低限 80% reliability, 60% confidence level で6か月の試験が必要であるが、国際ハーモナイゼーションの観点も勘案し、80% reliability, 80% confidence level で6か月以上の試験について検討することを推奨する。なお試験はそのまま継続して、2年間以上実施することが望ましい。機器の特性を考慮して、下表を参考として試験条件の設定を行うこととする。
- (4) 耐久性試験環境は、圧力、流量、拍動性、pH、温度、電解質などの生理学的条件や生活パターンを勘案して決定することを推奨する。

(参考) 80% reliability, 80% confidence level での試験台数

想定故障台数	Reliability	Confidence level	試験台数
1 台の故障も許さない場合	80%	80%	8 台
1 台の故障を許した場合	80%	80%	14 台
2 台の故障を許した場合	80%	80%	21 台

(参考) 異なる confidence level での試験台数

推奨者	Reliability	Confidence level	試験台数(1台故障可)
ASAIO-STS	80%	60%	9 台
検討案	80%	70%	11 台
検討案	80%	80%	14 台
検討案	80%	90%	18 台

動物実験の例数と期間

国際ハーモナイゼーションの観点を尊重し、動物実験の例数及び期間は本ガイドラインでは特に指定しないが、過去の国際的慣例などを考慮すると使用目的に応じて最低 6 頭 60 日以上や 8 頭 90 日以上の試験が行われていることが望ましい。しかし、いずれにしても行われた動物実験の例数や期間が、*in vitro* 評価も総合して使用目的や使用予定期間の安全性や耐久性を十分に満足するもので、これをもって治験に移行しても良いという十分な根拠と論理性を示せるものでなくてはならない。

在宅治療プログラム

次世代型の人工心臓では、病院外で良好なQOLを保つことが望まれる。そのためには、治験を行う人工心臓に応じた在宅治療プログラムが必須となる。

我が国でのこれまでの補助人工心臓装着例における在宅治療プログラムに関してアンケート調査を行ったが、その結果もふまえ、下記の要件を含む在宅治療プログラムを作成すること。

- 1) 人工心臓を扱う病院医療チームを整える。
- 2) 患者および介護者のトレーニングシステムを整える。
- 3) 住宅条件を含めた退院許可基準を定める。
- 4) 在宅時における緊急時の患者、介護者および病院の対応方法を明らかにするとともに、必要な地域（消防等）への協力要請も検討すること。
- 5) 在宅時の患者および機器のモニタリング方法を整える。
- 6) 機器の保守点検法を整える。

治験の症例数と期間

米国Thoratec 社の米国における臨床試験は下記のようなものであった。

1) HeartMate®

臨床試験を開始するにあたり、FDA から試験症例数の指示はなかった。HeartMate-IP は75 症例、HeartMate-VE は86 症例でそれぞれPMA 及びSupplement の承認を得た。その後、HeartMate-VE の改良版HeartMate-XVE が作成されたがVE とのデザインの違いが軽微と判断され、臨床試験は不要であった。REMATCH についても、必要症例数は設定されなかったが、臨床試験開始前に全死亡症例数92 例と指定され、92 例の患者死亡時、LVAD グループに67 名、内科的治療グループに61 名の合計128 名が試験に参加していた。

2) PVAD (体外設置型補助人工心臓)

1982 年に臨床試験開始。1995 年に心臓移植へのブリッジユース (BTT) として左心、右心、両心補助で81 例を元にDual Drive Console と併せてPMA 承認取得。1998 年には、適応を開心術後の心筋回復を待つ間への使用まで拡大。2001 年に、TLC-II ポータブルドライバが、13 例の試験に基づき院内及び外出用として認可され、2003 年には18 例試験を行い、家庭での使用が認められた。

3) IVAD (PVAD の体内植込み型)

2001 年に臨床試験が開始され、2004 年にPVAD と同適応で30 例 (16 例米国、14 例ヨーロッパ) を元に承認された。

我が国では、体外設置型の東洋紡製および日本ゼオン・アイシン精機製補助人工心臓システムについて、急性心不全を対象に60 例の臨床試験が求められ、両者とも60 例以上の臨床試験を行い、製造承認を得た。また、植込み型としてNovacor LVAD およびHeartMate-VE において、海外データがあることを考慮して6 例の臨床試験が行われた。その結果により、Novacor はすでに製造承認を得ている。HeartMate-VE も臨床試験を終えて、現在審査中である。

これまでの我が国での実績も考慮すると、症例数は当面安全性を考慮した Feasibility study の性格を持つものは5 例前後、Pivotal study は15 例前後が適切だと考えられる。また、治験実施期間としてFeasibility study は植込み後3 か月を目安に評価を行うことが妥当と考えられ、Pivotal study においては当面移植へのブリッ

ジでは、植込み後6 か月の時点で、DT では植込み後12 か月をエンドポイントに係る評価を行うことが妥当と考えられる。さらに、継続して観察することにより、BTTでは1年後にも、DT では24 か月にも再度評価を行うことが望ましい。また、DT として使用を開始後心臓移植の適応となり、心臓移植手術がなされた場合には、その時点を終点とする。

治験の施設

施設の資格要件として当面下記を満たしていることが望ましい。

- 1) 補助人工心臓使用認定施設であること。
- 2) 年間100 例（過去3 年間平均）以上の心臓手術症例を有すること。
- 3) 補助人工心臓の装着経験が5 例以上あり、内3 例は最近3 年間に経験していること。
また、1 例は90 日以上補助を行なった経験があること。
- 4) 心臓移植施設であるか、心臓移植施設と心臓移植について協力体制が構築できること。
- 5) メーカーが指定するトレーニングについて、関係者が受講済みであること。
- 6) 補助人工心臓装着の適応を検討する循環器内科医を含めた委員会が存在し、装着患者を統合的に治療・看護する体制が構築できること。
- 7) 体外設置型補助人工心臓駆動装置を有し、緊急時にはいつでも装着可能であること。

最終評価（有用性の評価）

評価を行う期間は目的および適応により異なるが、GHTFにおける臨床評価(clinical evaluation)の定義(SG5/N1R8:2007及びSG5/N2R8:2007)を参照し、下記を参考として治験開始前に設定すること。QOLの評価方法としてはSF-36®などがあるのでそれらが参考となる。

補助人工心臓（VAS）

心臓移植へのブリッジ（BTT）およびBridge to Recovery（BTR）：

- 6 か月以上良好なQOL を保ちながら生存した場合
- 6 か月以内に心臓移植手術が実施された場合
- 6 か月以内に心機能の回復により離脱し、離脱後1 か月以上生存

Destination Therapy（DT）：

- 12 か月以上良好なQOL を保ちながら生存した場合
- 12 か月以内に心臓移植手術が実施された場合
- 12 か月以内に心機能の回復により離脱し、離脱後1 か月以上生存
なお、在宅治療を2 か月以上行っていること

完全人工心臓（TAH）

Destination Therapy（DT）：

- 2 か月以上良好なQOL を保ちながら生存した場合

○ 引用規格および参考資料（年号未記入の規格は最新版を意味する）

（日本）

1. 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216003 号厚生労働省医薬食品局審査管理課 医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」
2. 平成 16 年 11 月 15 日付け医療機器審査 No. 19 厚生労働省医薬食品局審査管理課 医療機器審査管理室事務連絡「医療用具の有効性、安全性評価手法に関する国際ハーモナイゼーション研究『医療用具の製造（輸入）承認申請書における原材料記載について』の報告書の送付について」
3. 平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医療用具の製造（輸入）申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」
4. 平成 15 年 3 月 19 日付け医療機器審査 No. 36 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」
5. 「生物由来原料基準を定める件」（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）
6. JIS T 0993-1:2004 医療機器の生物学的評価 — 第 1 部：評価及び試験方法
7. 「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年厚生労働省令第 37 号）
8. 「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年厚生労働省令第 36 号）
9. 「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令」（平成 16 年厚生労働省令第 135 号）
10. 「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」（平成 16 年厚生労働省令第 136 号）
11. 「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）
12. 「医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年厚生労働省令第 38 号）

（ISO）

1. ISO 9000: 2000, Quality management systems - Fundamentals and vocabulary.
2. ISO 9001: 2000, Quality management systems - Requirements.
3. ISO 9004: 2000, Quality management systems - Guidelines for performance

improvements.

4. ISO 10993 - 1: 2003 Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing
5. ISO 10993 - 2: 1998, Biological evaluation of medical devices - Part 2: Animal welfare requirements
6. ISO 10993 - 3: 2003, Biological evaluation of medical devices - Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity, and reproductive toxicity
7. ISO 10993 - 4: 2002, Biological evaluation of medical devices - Part 4: Selection of tests for interaction with blood
8. ISO 10993 - 5: 1999, Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
9. ISO 10993 - 6: 1994, Biological evaluation of medical devices - Part 6: Tests for local effects after implantation
10. ISO 10993 - 7: 1996, Biological evaluation of medical devices - Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
11. ISO 10993 - 9: 1999, Biological evaluation of medical devices - Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products
12. ISO 10993 - 10: 2002, Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and delayed - type hypersensitivity
13. ISO 10993: 11: 1996, Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity
14. ISO 10993 - 12: 1996, Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials
15. ISO 10993: - 13: 1998, Biological evaluation of medical devices - Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric materials
16. ISO 10993 - 14: 2004, Biological evaluation of medical devices - Part 14: Identification and quantification of degradation from products from ceramics.
17. ISO 10993 - 15: 2000, Biological evaluation of medical devices - Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
18. ISO 10993 - 16: 1997, Biological evaluation of medical devices - Part 16, Toxicokinetic study design for degradation products and leachables.
19. ISO 10993 - 17: 2003, Biological evaluation of medical devices - Part 17,

- Methods for the establishment of allowable limits for leachable substances.
20. ISO 10993 - 18: 2004, Biological evaluation of medical devices - Part 18: Chemical characterization of materials.
 21. ISO 10993 - 19 : 2005, Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials.
 22. ISO TS 10993 - 20: 2003, Biological evaluation of medical devices - Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices
 23. ISO 14415-1, Clinical investigation of medical devices for human subjects - Part 1: General requirements
 24. ISO 14415-2. Clinical investigation of medical devices for human subjects - Part 2: Clinical investigation plants
 25. ISO 13485:2003, Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes.
 26. ISO 13448:1996, Quality systems - Medical devices - Particular requirements for the application of ISO 9002.
 27. ISO 14971: 2000, Medical Devices - Application of risk management to medical devices.
 28. ISO/DIS 22442-1 Application of risk management, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives
 29. ISO/DIS 22442-2 Control on sourcing, collection and handling, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives
 30. ISO/DIS22442-3 Validation of the elimination and / or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives
 31. ISO 11134 Sterilization of health care products-Requirements for validation and routine control - industrial moist heat sterilization
 32. ISO 11135:1994 Medical devices; validation and routine control of ethylene oxide sterilization
 33. ISO 11137; 1995, Sterilization of health care products - Requirements for validation and routine control - Radiation sterilization
 34. ISO 11737-1; 1995, Sterilization of medical devices- Microbiological methods - Part 1; Estimation of population of microorganisms on products
 35. ISO 13408 series, Aseptic proceeding of health care products
 36. ISO 13638; 1997, Sterilization of health care products - Requirements for Validation and routine control of moist heat sterilization in health care facilities

37. ISO 14160; 1998, Sterilization of single-use medical devices incorporating materials of animal origin - Validation and routine control of sterilization by liquid sterilants
38. ISO 14937, Sterilization of health care products - General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
39. ISO 17664, Sterilization of medical devices - Information to be provided by manufacture for the processing of resterilizable medical devices
40. ISO/DIS 17665; 2004, Sterilization of health care products - Moist heat - Development, Validation and routine control of a sterilization process for medical devices
41. ISO 14708-1;2000, Implants for surgery - Active Implantable medical devices - Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer
42. ISO-14708-5: 2005, Implants for surgery - Active implantable medical devices - Part 5: Particular requirements for circulatory support devices (2005)
43. ISO 5198, Centrifugal, mixed flow axial flow pumps - Code for hydraulic performance tests - Precision grade
44. ISO 4409, Hydraulic fluid power - Positive displacement pumps, motors and integral transmissions - Determination of steady-state performance
45. ISO 5840, Cardiovascular implants - Cardiac valve prostheses
46. ISO 7198, Cardiovascular implants - Tubular vascular prostheses

(IEC)

1. IEC 60300-3-2, Dependability management - Part 3 - 2: Application guide - Collection of essential performance
2. IEC 60601-1, Medical electrical equipment - Part 1: General requirement for safety and essential performance
3. IEC 60601-1-2, Medical electrical equipment - Part 1: General requirement for safety - Collateral standard: Electromagnetic compatibility - Requirements and tests
4. IEC 60601-1-6, Medical electrical equipment - Part 1; General requirement for safety - Collateral standard: Usability
5. IEC 60601-1-8, Medical electrical equipment - Part 1 - 8: General requirement for safety - Collateral Standard: Alarms
6. IEC - CISPR-11, Industrial scientific and medical (ISM) radio-frequency

- equipment - Electromagnetic disturbance characteristics - Limits and methods of measurement
7. IEC/TR 60878, Graphical symbols for electrical equipment in medical practice
 8. IEC 62304, Medical device software - Software life - cycle processes

(その他)

1. FDA : Preparation and contents of application for ventricular assist devices and total artificial hearts, FDA No. F89-33838 (1987)
2. NIH : Phased readiness testing of implantable total artificial hearts, request for proposal, NHLBI-HV-92-28 (1992)
3. ASAI0-ST5 : Long-Term Mechanical Circulatory Support System Reliability Recommendation (1998)
4. AAMI : TIR26:2000 心室補助および心臓置換システム (2000)
5. NEDO : 臨床応用に向けた体内埋め込み型人工心臓システム総合評価実験プロトコール (NEDO プロジェクト) (2001)
6. 日本人工臓器学会 : 重症心不全に対する治療機器の臨床試験ガイドライン (案) (2003)
7. ASTM F1841-97, Standard practice for Assessment of hemolysis in continuous flow blood pumps

DNA チップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関する評価指標

1. はじめに

ファーマコゲノミクスの進歩を反映し、試料中の複数の核酸断片の塩基配列や量を調べる DNA チップの開発が進められている。DNA チップは専用の測定・解析装置とともに使用され、物理的ないし生化学的な測定値を直接提供する従来の体外診断装置と異なり、多項目にわたる複数の測定値をアルゴリズムに基づいて解析し、医療情報として提供する。従って、測定の精度や信頼性だけでなく、解析に使われるアルゴリズムや統計処理の妥当性等が評価の対象となる。DNA チップはクラスⅢの体外診断用医薬品、専用の測定・解析装置はクラスⅠの医療機器として扱われている。

DNA チップを用いた遺伝子型判定用診断薬としては、ヒトの遺伝子多型や変異を解析して遺伝子型を判定するもの又は病原微生物の遺伝子型を判定するものが近い将来、市場に導入されると思われる。これらの基本的な原理としては、ゲノムの特定領域を対象として、プローブとのハイブリダイゼーションの程度を測定し、塩基配列を推定するが多い。この方法では、シーケンシングに比べて大量、迅速かつ、低コストで必要な情報が得られるが、塩基配列を正確に判定できることが重要である。本評価指標は、DNA チップ及びその専用測定・解析装置によって正確に遺伝子型が判定されることを確認するために必要な事項をまとめ、製造販売業者による申請の準備と（独）医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という。）による審査の迅速化に役立てることを目的とする。なお、本評価指標は、DNA チップを用いた遺伝子発現解析用診断薬など関連する製品においても参考となるものとする。ヒトの遺伝子型情報に基づいて個別の薬物に対する応答性を推定する妥当性については、データの蓄積とともに、対象とする薬物毎に学会等の場において専門家による個別の議論が必要である。

2. 本評価指標の対象

DNA チップを用いヒトや病原微生物の遺伝子型を判定する診断薬を対象とする。DNA チップと専用の測定・解析装置から成る測定系の評価を行うためのものである。

3. 評価指標の位置づけ

本評価指標は、DNA チップを用いた遺伝子型判定用診断薬に求められる性能等において、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、申請内容に関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製品の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な

合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

4. 評価に当たって留意すべき事項

(1) 品目の概要に関する事項

判定対象とするヒト遺伝子型または病原微生物の遺伝子型を説明すること。

1) 臨床的意義

対象とするヒト遺伝子型や病原体遺伝子型の判定が、診断や治療に与える有用性等について、文献等を引用して説明すること。この際、日本人における遺伝子多型、日本国内における病原微生物株の分布等を考慮すること。

2) 測定原理

DNA チップと測定・解析装置を使った遺伝子型判定の原理を詳細に示すこと。従来用いられたヒトまたは病原体遺伝子型の判定方法との原理的な相違について記載し、同一の結果が得られることを説明する。なお、測定原理が記載された論文、特許等の文献があれば引用し、必要な実測データを添付すること。測定・解析装置に類似の機器があれば、その資料を示すこと。海外のデータを用いる場合には、人種差、病原微生物株の分布等を踏まえた上で、その妥当性を説明すること。

3) プライマー、プローブ等の塩基配列

検体の遺伝子を増幅するプライマー、プローブ等の塩基配列を示し、偽遺伝子や類似配列を持つ他の遺伝子の存在を含めて、それらの配列を選択した妥当性を説明すること。ミスマッチプローブ等を判定に利用する場合には、その配列を設定した根拠を説明すること。病原体には多くの変異体が存在することから、ゲノムの多様性への対応について説明すること。必要に応じ、実測データの添付または文献の引用によって詳細に説明すること。

なお、プローブの数が非常に多い場合は、資料の提出方法等に関して事前に総合機構の相談制度を利用することが望ましい。

4) DNA チップ構成

DNA チップにおけるプローブの空間的配置と固定方法の特徴を詳細に説明すること。

5) DNA チップに搭載される対照物質

陰性対照と陽性対照の設定と妥当性を説明すること。陰性対照としては、検出するDNA 配列と類似の配列を複数搭載することが望ましい。陰性対照は、シグナルのバックグラウンド算定の根拠となる。バックグラウンドシグナル値、陽性対照物質による内部標準等を用いて測定データの補正を行う場合には、その原理、手法を実測データを用いて詳細に説明すること。

6) アッセイ条件

ハイブリダイゼーション、洗浄、乾燥等の反応条件（温度、時間、緩衝液の組成等）

の概略（アッセイのプロトコル及び標準手順を含む。）を記し、非特異反応が生じる可能性等も説明すること。

7) ソフトウェア

蛍光や電流値などから得られるシグナル強度に基づき、解析機器に組み込まれたソフトウェア等により最終的な遺伝子型の判断を下す場合は、解析アルゴリズムの妥当性に関して説明すること。ソフトウェアの動作に関するバリデーションの方法を示すこと。

(2) 仕様及び安定性に関する事項

1) 品質管理の方法

DNA チップに固定化されたプローブの塩基配列とデザインした塩基配列の同一性に関して、実測データを用いて説明すること。

DNA チップが対象遺伝子を検出する感度、正確性及び同時再現性を保証する標準試験を設定し、標準試験の成績からこれらの項目を検証する具体的な方法を、実測データを用いて説明すること。

2) 感度、特異性、測定範囲

一定のゲノムコピー数を含む試料を希釈して測定し、検出限界を示すこと。可能な場合は、定性的検出限界と定量的検出限界を明らかにしておくこと。代表的な遺伝子型についての検討で、全体の測定範囲を設定することも差し支えない。遺伝子工学技術によって作製した核酸や培養等により得られた病原体ゲノムを標準試料として使う場合は、臨床検体由来試料の濃度や純度等に留意すること。

非特異的反応やバックグラウンドシグナルの安定性や均一性を検討し、誤判定の可能性を説明すること。シーケンシングを行う場合を想定し、適切なプライマーの配列や反応条件、繰り返し配列や GC 含量等の情報を添付することが望ましい。

検体の遺伝子型を判定できる最小検体量（相当する DNA の最小必要量）を示すこと。定量する場合は直線性を保つ範囲について示すこと。必要に応じ、最大検体量について検討すること。

3) 測定装置の較正

一定のシグナルを安定して発生する較正用 DNA チップを装置の較正に用い、動作バリデーションを定期的に行うことができる場合は、較正用チップの妥当性を検討すること。較正用チップが利用できない場合には、DNA チップのバリデーションとあわせ、陽性及び陰性較正用試料を用いた測定値の評価等によって動作確認をとる方法を示すこと。較正用試料の妥当性を検討すること。DNA チップと測定・解析装置を一体として評価する際に、これらの情報が必要になることがあるので留意すること。

4) 安定性に関する資料

DNA チップの保存条件、有効期限を設定し、その妥当性を説明すること。使用者が

調製する試薬類がある場合は、調製方法や品質管理の方法を示すこと。

(3) 性能に関する事項

1) 遺伝子型判定の精度

①ヒト遺伝子型判定

- ・ ヒト遺伝子型判定はヒト検体を用いた試験を実施し、ヘテロ接合性及びホモ接合性の両検体を調べたデータを示すこと。
- ・ 測定対象となる遺伝子型がすでに明らかにされている保管検体がある場合は、それらを測定したデータを示すこと。測定対象となる遺伝子型が明らかにされていないヒト検体を測定した場合は、測定データと DNA シークエンサーを用いた双方向の塩基配列解析結果を比較すること。
- ・ 判定対象とする遺伝子型をすべてヒト検体で測定するのが望ましいが、低頻度の遺伝子変異の場合、当該変異を持つ DNA あるいは遺伝子工学で作製した DNA を添加した検体を使用することができる。ただし、添加検体の組成は、ヒトから採取した検体の組成に可能な限り近づけること。

②病原体の遺伝子型判定

- ・ 病原体の遺伝子型判定を目的とする機器では、検出対象となるすべての遺伝子型の検出データを示すことが望ましいが、出現頻度の低い遺伝子型には、遺伝子工学技術を使って作製した標準品を非感染者由来検体に混入させた疑似検体を用いて代用できる。
- ・ 遺伝子型判定の正確性は、既承認の体外診断用医薬品が存在すればそれを用いた結果、あるいは、シーケンシングにより得られた結果との一致をもって確認する。病原体に複数の遺伝子型が存在する時には、それらの特異的な検出、定量ができることを示すこと。
- ・ 複合感染の場合についても、定量性を含めて検討すること。病原体ゲノムには頻繁に変異が起こることが多いので、それらの変異が検出感度や判定へ及ぼす影響、対応について説明すること。
- ・ シグナルカットオフ値の設定やアルゴリズムの設定において、変異の存在も考慮されなければならない。

2) 検体と共に測定する対照試料

陽性対照試料、陰性対照試料を選定し、選定した理由を説明すること。それらを用いた精度管理の方法を、実測データを用いて説明すること。

3) 再現性、頑健性

標準試料を用いた繰り返し測定によるシグナルおよび遺伝子型判定結果の再現性に関する検討を行うこと。複数施設における測定を行い、再現性を確認すること。必要に応じて頑健性に関する情報、外部精度管理の方法に関する情報を提供すること。

4) コンタミネーション対策、データの取り違え対策

検体の前処理に PCR 等による核酸の増幅過程が含まれる場合、コンタミネーションによる誤判定の可能性とそれらを排除するための方策を、必要に応じて実測データを用いて説明すること。また、キャリーオーバーを否定する試験を実施して、コンタミネーション対策の妥当性を示すこと。

バーコード等を使ったデータ管理システムにより、検体情報および解析結果の対応に誤りが起こらないような方策が求められる。

5) 検体の調製

検体の質が遺伝子型判定結果の精度に大きな影響を与える。高品質な DNA ないし RNA 試料を得るために、採取する検体の種類や対象となる病原体に応じて、採取、保管、運搬等に関する適切な取扱い方法を設定し、その妥当性を説明すること。特に RNA 試料の場合は、分解を防ぐ方策を講じることが望ましい。

検体の種類（血液、口腔内採取物等）に留意しながら、検体から試料 DNA ないし RNA を抽出する方法と得られた試料の品質を評価するための方法及び参考値（量、純度、分解度等）を示すこと。

調製した試料の安定性について説明すること。反応を妨害する物質（血清中のトリグリセリド、ヘモグロビン、ビリルビン、脂質などや投薬された薬物、検体採取に用いた抗凝固剤等）について予め評価しておくこと。

病原体ゲノムの場合は、患者や常在菌の DNA ないし RNA が混入し得るので、混入による妨害の有無を説明し、必要に応じて検体や試料の品質評価基準を示すこと。

(4) リスク分析に関する事項

操作過程において、人為的及び機械的ミス、非特異反応等が発生する要因に関して分析し、必要に応じて添付文書にて注意喚起を行うなどの対策を講じること。誤った判定結果が得られた場合に起こりうる、診断、治療上のリスクについて、文献等を使って評価すること。判定結果を別の手法を用いて個別に確認するための方法について、積極的に提示すること。