

平成 28 年度
次世代医療機器・再生医療等製品
評価指標作成事業

微量診断装置審査 WG 報告書

平成 29 年 3 月

審査 WG 座長 前田 瑞夫
国立研究開発法人 理化学研究所

報告書目次

1. はしがき	1
2. 委員名簿	2
3. マイクロ流体チップを利用した診断装置に関する評価指標（案）	5
4. 調査報告	
(1) 在宅医療等へ導入する際の留意点	19
(2) データの標準化に関する基本的考え方	35
5. 参考資料	
(1) 微量診断装置審査 WG 会議議事概要	37
(2) 合同検討会報告資料	61

はしがき

今世紀初頭、ヒトゲノム解読が宣言されると同時に、革新的な技術としてナノテクノロジーが提唱され、これらが医療を大きく変えるとして注目を集めた。なかでも半導体技術を活用して作製されるバイオチップ、とりわけ DNA チップは遺伝子型判定や RNA プロファイリングに威力を発揮し、個別化医療を支える診断装置になると期待されている。

バイオチップには、原理の異なるもう一つのカテゴリーがある。マイクロ流体チップがそれであり、ガラスやプラスチックからなるチップ上に数十 μm 幅の溝（流路）をつくり、このなかでクロマトグラフィや電気泳動で微量検体の高速分離分析を行なうものである。すなわちマイクロ流体チップには検体前処理・分離・検知などの要素が機能的に配置されており、クリニックや在宅医療にも適用可能な微量診断装置として開発が進められている。

本ワーキンググループでは、近年の技術革新が著しく実用化への期待が集まる、高機能なマイクロ流体操作を用いた診断装置についてその開発動向の調査を行った。また診断マーカーについては、近年、がん診断への適用に期待が集まっているマイクロ RNA(miRNA)、ならびに新規診断薬の登場が期待される肝疾患・循環器疾患のバイオマーカーについて調査を行った。さらに、これら調査結果をもとに、微量診断装置特有の留意すべき点についても議論を行ない、評価指標（案）作成のための基本的考え方をまとめた。それらは平成 27 年度に報告書として発出されている。今回、これを基礎に評価指標の作成を行った。

なお微量診断装置をクリニックに導入するにあたっては、検査の科学的根拠や使用者の理解度、被験者の情報保護、さらには保険収載の有無など、考慮すべき課題も多く、これらについては提言としてまとめた。また在宅医療や救急・災害現場における初期評価への展開に関しては、技術的側面ならびに医学的見地から留意すべき点を取りまとめた。さらに、関連学会からの要望を受けて、標準化（既存装置との相関性、トレーサビリティ等）に関する基本的考え方を明示した。

微量診断装置は、少子高齢化の問題が懸念される我が国において、かかりつけクリニックや在宅での予防医療・早期診断に有益であるほか、医療費の低減への効果が期待でき、さらに救急・災害現場での初期評価や設備の整っていない発展途上国の医療に、日本の先端技術が貢献するという意味でも意義が大きい。本評価指標が研究開発者・製造者と行政審査の双方に有用な情報となれば幸いである。

微量診断装置審査 WG 座長
前田瑞夫

平成 28 年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会(厚生労働省)／
医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)合同検討会

微量診断装置審査ワーキンググループ 委員名簿

座 長：前田瑞夫 理化学研究所前田バイオ工学研究室 主任研究員

副座長：落谷孝広 国立がん研究センター研究所分子細胞治療研究分野 主任分野長

委 員（五十音順）：

一木隆範	東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻 教授
今井 靖	自治医科大学医学部臨床医学部門内科学循環器内科部門 准教授
北森武彦	東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻 教授
黒田雅彦	東京医科大学分子病理学分野 主任教授
前川真人	浜松医科大学医学部臨床検査医学講座 教授
村上善基	大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学 准教授
湯川 博	名古屋大学先端ナノバイオデバイス研究センター 特任講師

学会推薦専門家（五十音順）：

菊池春人	慶應義塾大学医学部臨床検査医学 専任講師（日本臨床検査医学会）
戸塚 実	東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科先端分析検査学 教授 （日本臨床化学会）
丹羽 修	埼玉工業大学先端科学研究所マイクロ・ナノ化学研究室 教授 （日本分析化学会）

厚生労働省：

磯部総一郎	医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 課長
柳沼 宏	医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 再生医療等製品審査管理室長
小池紘一郎	医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 課長補佐
川嶋 実	医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 医療機器審査調整官
賀登浩章	医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 企画調整専門官
藤本尚弘	医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 医療機器係長
石川 由	医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 主査

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：

高江慎一	医療機器審査第一部 部長
牧野 勤	医療機器審査第一部 審査役
矢花直幸	体外診断薬審査室 室長
湊脇雄介	体外診断薬審査室 審査専門員
宮崎生子	規格基準部 部長
藤井道子	規格基準部医療機器基準課 テクニカルエキスパート

国立医薬品食品衛生研究所（審査 WG 事務局）：

薮島由二	医療機器部 部長
植松美幸	医療機器部 埋植医療機器評価室 主任研究官
野村祐介	医療機器部 第一室 研究員
福井千恵	医療機器部 第一室 非常勤職員

オブザーバ：

馬渡和真	東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻 准教授
細川和生	理化学研究所前田バイオ工学研究室 専任研究員
木山亮一	産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門 先進バイオ計測研究グループ 上級主任研究員
森下裕貴	国立医薬品食品衛生研究所医療機器部第一室 研究員

マイクロ流体チップを利用した診断装置
に関する評価指標（案）

マイクロ流体チップを利用した診断装置に関する評価指標(案)

1. はじめに

高齢化の進展に伴い、国民の「健康寿命」の延伸を実現する手段の一つとして、発症予測/発症前診断により早期の治療介入を行う先制医療や奏効率の高い治療を行う個別化医療が期待されている。がんや認知症等の重篤な疾患の早期診断/早期治療や先制医療の実現には、病識がない早期において、大病院や受託検査機関のほか、クリニックや在宅医療にも導入可能な小型且つ低侵襲の高感度マルチマーカによる診断システム技術が期待される。

近年、体液中の微量成分（細胞、タンパク質、核酸等）を対象とした微量診断装置のほか、質量分析器を利用した診断法や非侵襲下に血糖値を測定する装置等、様々な機器・技術の開発が活発に進められている。中でも、マイクロ流体チップは技術革新が著しく、様々なバイオマーカの測定に応用できることが期待されている。マイクロ流体チップは、我が国が世界をリードする最新技術の結集であり、ガラス又はプラスチック等のチップ上に作製した数～数百 μm 幅程度の流路中でクロマトグラフィや電気泳動等の原理に基づいて、微量検体の分析を行なうものである。また、マイクロ流体チップに検体の前処理、分離及び検知等の要素を機能的に配置することにより、小型且つ簡便に病態を診断するシステムの構築が可能となる。

マイクロ流体チップを利用した診断装置の普及は、がんをはじめとした重篤疾患の罹患率の減少、QOL の改善、相対的な医療費の抑制等に繋がることが期待される。このような背景を踏まえて、当該装置について、科学的根拠を基盤にした品質、安全性及び性能評価を適正且つ迅速に進めると共に、開発を促進することを目的として、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、採取量又は最終試料がマイクロリットルあるいはミリグラム程度以下の微量検体（血液、尿、唾液、涙液、呼気等）中に存在する特定のタンパク質やマイクロ RNA 等の診断マーカを測定するために、高機能なマイクロ流体操作を用いた診断装置を対象とする。当該装置は、その他の診断装置（DNA チップ、定量 PCR、ELISA 等）と比較して、分析所要時間を短縮できると共に、感度・検出限界の向上や新規診断マーカの測定等も期待される。分析に要する検体量が微量であるため、患者への負担が少なく（低侵襲）、大病院や受託検査機関のほか、クリニック等における Point-of-care testing (POCT)にも利用できる。チップ部分には、特定の診断マーカと結合する抗体や Capturing probe DNA 等が固定化されており、チップを交換することにより、目的に応じた多種多様の診断を行うことが可能である。

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関する評価指標(平成 20 年 4 月 4 日付け薬食機発第 0404002 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/別添 2)」及び「RNA プロファイリングに基づく診断装置の評価指標(平成 24 年 11 月 20 日付け薬食機発第 1120 第 5 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/別添 2)」を参考に、特に、マイクロ流体チップを用いることによる固有の事項を主眼とした。

対象となる診断装置は、原則としてマイクロ流体チップと機器を組み合わせたもの、若しくは両者一体型のものとなる。なお、診断装置から得られる情報の臨床的意義については、個別の事例ごとに臨床データをもとに検証することになる。

開発する微量診断装置が本評価指標に該当するか判断し難い場合、及び体外診断用医薬品及び医療機器のクラス分類については、必要に応じ厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課に相談すること。

3. 評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発が著しい機器を対象とするものであることを勘案し、現時点で重要と考えられる事項を示したものである。今後の技術革新や知見の集積等を踏まえて改訂されるものであり、承認申請内容に対して拘束力を持つものではない。本評価指標が対象とする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、科学的な合理性を背景にして、柔軟に対応する必要がある。なお、本評価指標のほか、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. 評価にあたって留意すべき事項

(1) 品目の概要に関する事項

1) 臨床的意義

分析対象とするバイオマーカの定量分析から得られる医療情報の有用性が既に論文・学会の診断基準等により科学的に実証されている場合は、それらを引用し評価すること。新規マーカについては、診断における寄与度や個別の臨床的意義等について説明すること。また、海外での臨床性能試験を用いて有用性を説明する場合は、日本人や本邦の医療環境等を踏まえて、日本人集団でも同一の有用性があることを考察すること。予後や QOL の改善等の患者の利益があれば記載すること。

2) 対象とする被験者の範囲

対象とする被験者を明確に規定すること。バイオマーカの定量分析によって得られる医療情報の意義と治療への利用法について、添付資料の中で具体的に記載・説明すること。

3) 使用環境（病院、施設、在宅等）

① 使用目的の明記（病院検査部における患者検体検査、ベッドサイドにおける患者検体検査、医師の指導下における一般使用者の使用等）

② 使用者の条件（医師、看護師、臨床検査技師等、医療技術資格の必要性）

4) 測定装置及び測定原理

定量する手法の原理を詳細に示すこと。測定に用いる専用装置がある場合は、その測定原理を示すとともに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、必要な実測データの他、分析装置とマイクロ流体チップの仕様に関する資料を添付すること。既存の測定機器を用いる場合には、使用可能な機種を特定するとともに、その資料を添付すること。いずれの場合も、測定装置の信頼性を示すデータを提出すること。

5) 検体の種類

検体としては、血液（全血、血漿、血清）、尿、唾液、涙液、髄液、穿刺液及び呼気等が挙げられるが、使用する検体が測定対象物質の測定に妥当である科学的根拠を示すこと。

6) 検体の採取量・方法・部位

検体の採取量は、機器の仕様を基に適切な量を設定すること。また、患者への負担を考慮し、可能な限り痛みや苦痛を軽減できる採取方法及び部位を選択すること。検体が血液の場合、微量採血をする身体的部位による測定値の違いを考慮する必要があるため、定量可能範囲（特に定量下限値）に留意して採取部位依存性評価を行うこと。また、溶血による測定値への影響についても評価を行うこと。

7) 検体の保存方法

検体採取、前処理後、全ての段階のサンプルにおいて、保管法及び輸送法を検討し、適切な保存条件を設定すること。

8) 前処理

検体の希釈条件に関する検討を行い、測定への影響が最も少ない検体種類に応じた適切な希釈方法を設定すること。また、検出感度及び濃度域を考慮して、測定前には適切な倍率で検体を希釈すること。希釈以外の前処理を必要とする場合、例えば検体に血漿、血清を用いる場合には、その前処理が測定結果に及ぼす影響を検討し、その影響がないことを確認すること。また、ヘパリン等の抗凝固剤による前処理等、その他の前処理が測定に及ぼす影響に関しても検討すること。

9) アッセイ条件

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。）を記載し、非特異反応が生じる可能性も説明すること。

10) 医療機器プログラム

装置に搭載されるプログラム構成（ユーザー操作部分、機器制御部分、解析部分及びデータ管理等）及びその機構について示すこと。ユーザーの操作ミスや機器に異常が発生した場合の対応策についても必要であれば示すこと。なお、プログラムは、JIS T 2304 への適合について考慮されていること。

分析結果を得るためのアルゴリズムとその構築方法の詳細について、用いたデータセットを含めて説明すること。本装置を用いて取得したデータは、測定日時、検体名、試薬ロット、測定方法等の情報を含めて管理されなければならない。

(2) 仕様及び安定性に関する事項

1) 仕様

品目の仕様、設置環境等を明確に示すこと。

2) 品質管理の方法

装置の構造に即した反応原理を明確にした上で、測定対象物質を特異的に測定できることを標準物質測定及び実検体を用いた添加回収試験等にて説明すること。また、標準物質の表示値の分析化学的根拠と精度管理の方法について明確に説明すること。

3) 分析的妥当性

標準物質を段階的に希釈し、定量的に測定できる範囲を明確にすると共に、低濃度域については検出限界を示すこと。また、その定量範囲における低濃度域、中濃度域、高濃度域の少なくとも3濃度の試料を用いた同時再現性を示し、誤差の程度を規定すること。測定値に影響を及ぼす干渉物質とその濃度について、測定反応及び検出原理に及ぼす影響をそれぞれ定量的に説明すること。すでに対象物質が測定可能な装置が存在する場合は、その装置によって得られた測定結果との相関性について説明すると共に、回帰式の傾きが大きく異なる場合、あるいは切片を生じる場合はその原因と考えられる可能性について示すこと。

4) 測定装置の較正

検量線作成が必要な場合は、検量線が直線である場合は0濃度（陰性）較正試料と値付けされた較正試料によって2点較正する方法を、検量線が曲線の場合は、0濃度（陰性）較正試料を含む様々な濃度の複数較正試料により、曲線に近似可能な検量線を作成する方法を説明すること。また、マイクロ流体チップのロット毎に較正内容が装置に組み込まれる場合は、その内容と根拠について説明すること。また、対照検体によって較正の妥当性を検証する方法を示すこと。

5) データの標準化

マイクロ流体チップのロットによって測定値に差異を生じる場合は、較正が必要である旨の情報が遺漏なく使用者に通知されること。また、ロット毎の較正結果を記憶する等、マイクロ流体チップのロット混在への対応法を説明すること。対照試料の供給等、精度管理に必要な仕組みについて示すこと。また、標準物質や標準測定法を使用した真値に対するトレーサビリティ体系の構築について説明すると共に、評価部門を設けて特定の評価基準によるロット管理で標準化を可能とすること。測定対象が既存の検査項目として確立されている場合は、トレーサビリティ体系が構築されている既存測定系で得られたデータとの相関を明示すること。

6) 安定性

マイクロ流体チップのロット、有効期限及び管理法を示すこと。また、測定が正常に行われなかった場合の、警報機能について説明すること。

7) 試薬

マイクロ流体チップ以外に、検体の前処理を含めて別途試薬を使用する場合は、その規格を明示すること。

(3) 性能に関する事項

分析では、採取した微量検体を数～数百 μm 幅程度の流路で構成されるマイクロ流体チップに導入して、チップの中で前処理等、様々な分析操作を行う。従って、性能評価においては、従来の分析法における一般的な分析性能評価項目に加えて、チップが取り扱う微量検体特有の性能評価項目が生じる。特に、マイクロ流体チップは加工、流体制御、検出、温度制御等、様々な技術が用いられるため、これらの技術要素に応じて評価項目を整理する必要がある。

1) 微量検体特有の性能評価項目

(ア) チップ加工部

a) 加工精度

マイクロスケール等の微細加工ではサイズ誤差が生じやすい。マイクロ加工したチップのマイクロ流路やチャンバー等、サイズの許容誤差範囲を示し、作製したチップが許容誤差範囲内であることを確認すること。基板を接合する場合は、基板接合後の寸法について検討すること。

b) 表面処理

微小流路や反応容器といった微小空間では比表面積が桁違いに大きく、非特異吸着防止や表面を利用した分子捕捉等のために表面処理が必要な場合が多いことから、表面処理の目的、均一性や安定性を示す指標（評価方法を含む）とその許容誤差範囲に

ついて説明すると共に、許容誤差範囲を満たしていることを示すこと。

c) 機能性分子の活性

マーカの分析には分子認識能を持った DNA やタンパク質等の機能性分子（試薬）をチップ内に事前に固定して用いることが多い。しかし、固定された機能性分子は活性変化を受け易いため、その活性の安定性を示す指標（評価方法を含む）とその許容誤差範囲について説明すると共に、許容誤差範囲を満たしていることを示すこと。

(イ) 流体制御部

a) 流量・圧力制御

微小空間では超微小流量となり、流量や圧力等の誤差が生じ易いため、チップ内における流量・圧力等の許容誤差範囲を示すとともに、許容誤差範囲を満たしていることを示すこと。

b) 検体注入量

外部空間からチップに一定量の微量検体を導入する場合、体積が微量であるために誤差が生じ易いことから、検体注入方法、注入可能な容量範囲及び至適容量を示すこと。また、容量の許容誤差範囲を示すと共に、許容誤差範囲を満たしていることを示すこと。特に呼気（気体）を扱う場合は、圧力、湿度等による体積変動も考慮すること。

c) キャリーオーバー

微小空間では外部空間とチップの接続部等にデッドボリュームが生じ易い。また、非特異吸着も大きく、従来の測定法と比較してキャリーオーバーの影響が大きくなるため、キャリーオーバーの許容範囲を示すと共に、許容範囲を満たしていることを示すこと。

(ウ) 検出部

a) 位置合わせ

検出に際しては微小空間の中でそのまま検出できることが望ましいが、微小空間ゆえに検出位置がずれ、測定誤差を生じ易いため、検出位置の位置合わせ方法とその許容誤差範囲を示すこと。また、許容誤差範囲を満たしていることを示すこと。

b) 基板材料の影響

チップを構成する基板には様々な材料（ガラス、樹脂等）が用いられる。マイクロ流体チップでは流路サイズよりも基板の厚みの方が桁違いに大きく、基板の構成材料や不均一性、表面粗さ等が検出精度に影響を与える場合があるため、基板材料の検出

精度に対する影響を評価すると共に、これらの許容範囲を示すこと。また、許容範囲を満たしていることを示すこと。

(エ) 温度制御部

測定時に必要な温度が設定可能な制御域を有し、その温度をマイクロ流路内において許容可能な誤差内で安定して保持できることを示すこと。あるいは、外部温度による影響を内部補正可能な機構を備えていることを示すこと。

2) 一般的な分析性能評価項目

(ア) 再現性・頑健性

適切な濃度の複数のサンプルを使用した繰り返し測定を行うと共に、各種測定条件を適切な範囲内で変動させて測定を行い、微量検体測定での再現性及び頑健性について検証すること。その際、繰り返し回数、使用検体、条件範囲等に関する妥当性を示すこと。

(イ) 正確性

臨床的に必要な測定範囲内で得られた測定値の妥当性(正確性)を評価するために、国際標準品等を使用した試験を行い、偏りなく正しい値が得られることを示すこと。

(ウ) 添加回収試験

標準検体に濃度既知のマーカを添加して、添加量が測定値に正しく反映されていることを確認すること。また、標準検体の標準としての妥当性も示すこと。

(エ) 検出性能 (LOD/LOQ)

測定対象とするマーカの臨床的意義のある濃度域を設定できること。また、その濃度域において、十分な検出性能を有することを確認するため、その検出限界濃度及び定量限界濃度を判定すること。

(オ) 希釈直線性

試料を段階的に希釈し、試料の希釈倍率と測定値が比例関係にあることを確認すること。

(カ) ダイナミックレンジ

対象とするマーカの測定において、様々な濃度について試験を行い、定量可能な濃度範囲を示すこと。

(キ) 共存物質の影響

対象とする物質の測定時に抗原抗体反応や基質の酵素反応等を妨害する可能性のある物質（血液中のヘモグロビン、ビリルビン、脂質等や患者が服用している薬等）について、予め評価しておくこと。また、測定機構に影響を与え得る混入物質を含めた全般の影響についても予め評価を行い、必要に応じて注意喚起すること。

（ク） 相関性

同一検体を用いて、従来法による測定値と微量検体による測定値の比較を行い、その相関性を確認すること。

3) マイクロ RNA を分析する際に特に要求される項目

（ア） 相同マイクロ RNA の選択的検出

マイクロ RNA には、一塩基のみ異なる配列を持つような、高い相同性を有する RNA が存在するため、類似のマイクロ RNAの中から標的マイクロ RNA を選択的に検出できるか確認すること。

（イ） 定量性

マイクロ RNA は非常に微量且つ不安定であり、生体試料からの抽出・精製工程における精度の影響を受け易いため、マイクロ RNA の抽出・精製工程の精度を確認すること。抽出・精製・検出を同一チップ上で行う一体型マイクロ流体チップの場合は特に留意すること。

（ウ） 前駆体及び成熟型マイクロ RNA の区別

マイクロ RNA は細胞内で前駆体と成熟型が存在するが、成熟型のみが生物学的活性を有するため、両者を区別して扱う場合が多いことから、前駆体マイクロ RNA と成熟型マイクロ RNA を選択的に測定できるか確認すること。

*配列解析をマイクロアレイで行う場合には、マイクロアレイチップの性能評価方法に準ずる。

4) 細胞診断装置特有の性能評価項目

細胞は周知の通り、多くの種類の細胞が存在し、それぞれの細胞が有する性質（大きさ、形態、接着性など）や機能（発現タンパク質、産生タンパク質等）も非常に多様性に富んでいる。そのため、細胞を対象にした分析・診断においては、体液（血液、尿等）や核酸（DNA、RNA 等）等の試料に対して考慮した評価項目に加え、細胞特有の性能評価を考慮した最適な条件や分析方法を備えていることが要求される。

（ア） 細胞（検体）に対する要求項目

a) 細胞サイズ（大きさ）

多くの種類の細胞が存在し、それぞれの細胞が有するサイズは多様性に富んでいる。更に、同一の細胞種においても、個々の細胞サイズは均一ではなく、一定の分布を有していることから、測定可能な細胞サイズ範囲を確認して示すこと。

b) 接着性細胞と非接着性細胞の違い

細胞は接着性細胞と非接着性細胞に分類され、接着性の違いによりマイクロ流路やチャンバー内での挙動が大きく変化することが予想される。特に生細胞を測定対象にする場合には、接着性の違いが測定に及ぼす影響を評価すると同時に、必要に応じて情報を提供すること。

c) 臨床検体由来細胞による影響評価

患者由来の細胞は、疾患や投与された薬剤等（抗がん剤）によって、健常人の細胞とは大きく異なる性質を有する場合が多いことから、患者由来の細胞を用いて評価し、その臨床的な有効性、有用性を実証すること。

d) 前処理

マイクロ流体チップに細胞を導入する前に前処理が必要な場合は、前処理による測定に対する影響を正確に評価すること。また、影響がある場合は、その影響を排除可能な機構やアルゴリズムを備えていること。

e) 後処理

マイクロ流体チップに細胞を導入した後に後処理（蛍光染色等）が必要な場合は、後処理による測定に対する影響を正確に評価すること。また、影響がある場合は、その影響を排除可能な機構やアルゴリズムを備えていること。

(イ) 測定精度に対する要求項目

a) 送液種による影響

マイクロ流体チップに細胞を導入するには送液を要する。しかし、送液種によって細胞がマイクロ流体チップやチャンバー内にて示す挙動に変化が生じ、測定値に影響を及ぼすことが想定されることから、送液種の違いによる測定への影響を確認し、明示すること。

b) 検出法と必要な検体量（細胞数）

測定結果に定量性を含む場合、検体として扱う細胞数の違いにより、測定結果に違いが生じる可能性があることから、測定に必要な細胞数を確認すると同時に、設定根拠を明示すること。

血中循環がん細胞等の希少細胞を高感度に検出、測定する場合には、検出可能な最低細胞数を実証し、明記すること。

c) 臨床検体による影響評価

患者由来の体液中に含まれる細胞を検体対象とする場合、体液（血清、尿等）をマイクロ流体チップ内に導入することが想定される。その際、患者由来の体液（血液、尿等）には、健常人には含まれない分子や物質（投与薬剤、ウィルス、細菌等）が含まれていることが想定されることから、患者由来の体液成分の影響を評価すること。

d) 測定環境

生きた細胞を継続的に評価する場合やマイクロ流体チップ・チャンバー内において細胞培養工程を含むような場合においては、測定環境が測定結果に大きく影響を及ぼすことが想定されることから、測定環境を明示すること。

(4) 臨床性能に関する事項

診断装置を使用して得られる情報の臨床的有用性を示す臨床性能試験の成績をデータと共に明確に記載すること。被験者に関する情報（年齢、性別、人種等）と被験者の疾患に関する情報（重篤度、発症率、治療法等）、検体に関する情報を詳細に記載すること。

類似の承認済み診断装置がある場合には、それとの同等性、相関性及び相違点を示すデータを添付すること。記載にあたっては、特に以下の事項に留意すること。

1) 被験者集団の妥当性

臨床性能試験で対象とした患者集団の臨床病理情報は、解析の対象とする疾患に関わる情報を除けば、一般的な患者集団の臨床病理情報と同等（偏りが無い）であることを検証すること。偏りのある患者集団を用いた場合は、臨床性能試験の評価に与える影響を説明すること。

2) 検体

原則として2施設以上で150以上の検体（正常範囲の検体も含む）を用いた臨床試験成績を提示すること（平成26年11月26日付薬食機参発1121第16号厚生労働大臣官房参事官通知「体外診断用医薬品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」）。ただし、検体数の確保が難しい希少疾患を対象とする場合や予後予測等で臨床試験の最終結果を得るのに長時間を要する場合等において、統計学的に有意性を示すことができれば、150以上の検体数でなくとも許容できる場合がある。予備試験の成績等を用いて、診断装置が導き出す医療情報において区分される集団間の有意差を生物統計学的に示すことができる検体数を予め求めることができる場合は、臨床性能試験を開始する前に統計学的解析手法を確定し、その妥当性について総合機構の対面助言を利用することが

望ましい。

なお、過去に集めた検体、バンクに保存されていた検体、市販の検体を用いた後向きの臨床性能試験であっても、診断装置が導き出す情報を現在又は将来に適用できる場合には、評価試料として使用できる。前向きに集めた後向き試験も同様に扱われる。ただし、試料及び試料中の測定対象物質の安定性に関する情報を示すこと。特に、保存検体を使用する場合には、保存期間と保存条件における安定性を示す必要がある。さらに、それらの検体の臨床病理評価が現行の医療における評価と同等であることを示すこと。検体は複数の医療機関からの収集を原則とするが、一機関のみで測定を行う場合には、その理由と妥当性を説明すること。

3) 海外で行われた臨床性能試験成績の扱い

適切に計画された海外での臨床性能試験の成績を評価に活用しても良い。ただし、日本人でのデータと差が無いことを示すことが必要である。

4) 医療情報の提示

装置が導き出す医療情報（早期発見、予後予測、治療効果予測、再発転移予測等）を具体的に記載し、その情報と臨床病理所見や患者の追跡情報の相関を明確に記載すること。

5) 倫理面の配慮

各施設の治験審査委員会で承認されていることを示し、インフォームドコンセントについて記載すること。同一又は一部の試料を用いた研究が論文として発表されていれば、参考資料として添付すること。

(5) リスクに関する事項

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等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得る、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。診断結果については、個人情報としての取り扱いに留意し、倫理面で配慮すること。

不具合が発生すると、ばらつきの原因となり、重大な装置トラブルに発展する可能性がある構成要素に関しては、予めリスク分析を行うと共に、不具合発生を検出・防止するための適切な機能を備える等、適切な対策を施していることを示すこと。具体的な構成要素の例としては以下のものが挙げられる。

・送液部

- ・導入部（オートサンプラー等）
- ・反応部（カラム、微小流路、恒温装置等）
- ・検出部
- ・装置部（プログラムを含む）

(6) データの保存と医療情報の表示方法に関する事項

得られた医療情報に加え、検体採取や前処理を含めた分析プロトコル及び測定結果の生データを保存し、検証を可能とすること。医療情報の開示方法については、予め添付文書等でその形式と臨床的意義に関する説明を明記すること。また、測定的全工程が良好に進んだかどうかの判定項目を示すと共に、医療情報の根拠となるデータ(対象マーカの定量値等)を可能な限り開示すること。

5. 装置及び試薬等の管理

(1) 装置校正

一定期間毎に標準物質による装置の性能評価を実施し、適切な測定結果が得られない場合は、メーカーによる点検を実施し、装置の調整を行うこと。

(2) 日常管理・保守点検

洗浄機構の詰まりや汚れ、液漏れを防ぐために十分且つ妥当な洗浄・保守方法及び対象部位を示すこと。または、そのための機能を装置に装備しておくこと。消耗部品に関しては、適切な耐用期間を設定すると同時に、定期交換を行うこと。交換後にはバリデーションを行い、通常時に期待される性能との同等性を確認すること。また、必要に応じて、外部精度管理の方法に関する情報を提供すること。

(3) 分析法バリデーション

一定期間毎に陰性対照及び陽性対照となる標準物質あるいは管理物質を用いてバリデーションを行い、測定結果の信頼性を担保すること。検出部、測定条件等を変更した場合にも、適切なバリデーションを実施すること。バリデーションにおいては、適切な理論（統計学的手法、FUMI 理論等）を基に許容可能な標準物資の測定誤差範囲を設定し、その範囲を逸脱した場合は洗浄や部品交換等、トラブルシューティングも参照して必要な措置を行うこと。

(4) トラブルシューティング

不具合が発生するとバラツキの原因となり、放置すると重大な装置トラブルに発展する可能性がある機構を以下に示す。

- ① 反応部（チップ）
- ② 試薬/検体を正確・精密に分注する分注機構
- ③ 検体と試薬を均一にする攪拌機能
- ④ 検出機構

機構毎にトラブルの発生する要因を整理してトラブルシューティングとして取りまとめ、トラブル発生時の解決手段を文書化しておくこと。

調査報告

在宅医療等へ導入する際の留意点

在宅医療へ導入する際の留意点

高齢化の進展に伴い国民の「健康寿命」延伸を実現する手段の一つとして発症予測/発症前診断により早期の治療介入を行う先制医療や奏効率の高い治療を行う個別化医療が期待されている。がんや認知症等の重篤な疾患の早期診断/早期治療や先制医療の実現には病識がない早期において、大病院や受託検査機関のほか、クリニックや在宅医療にも導入可能な小型且つ低侵襲の高感度マルチマーカによる診断システム技術が不可欠である。

一方、この高齢社会において患者の診療を医療機関で全て請け負うことはもはや不可能であり在宅・地域において部分的に診療を行うことが社会的要請となっており、また患者の QOL の点からも望ましいと考えられる。さらに医療機関外にて開始される救急医療において患者の迅速な臨床評価は急性期・慢性期予後に直結し、さらに災害となれば医療資源が極めて限られた状況の中で診療がなされることとなる。このような状況を支援するための医療機器は精度を多少犠牲にしつつも携帯性・迅速性と低コスト、多数の非専門のユーザーに提供できる点が優先される。

本稿においては、慢性期疾患における在宅医療、および救急医療・災害医療という 2 つの代表的な局面について留意すべき点についてまとめることとした。

(1) 在宅医療における留意点：特に慢性期疾患について

	平成 24 (2012) 年度		平成 37 (2025) 年度	
【医療】	病床数、平均在院日数	109万床、19～20日程度	【高度急性期】	22万床 15～16日程度
			【一般急性期】	46万床 9日程度
			【亜急性期等】	35万床 60日程度
	医師数	29万人	32～33万人	
	看護職員数	145万	196～206万人	
【介護】	在宅医療等(1日あたり)	17万人分	29万人分	
	利用者数	452万人	657万人(1.5倍) ・ 介護予防・重度化予防により全体として3%減 ・ 入院の減少(介護への移行):14万人増	
	在宅介護 うち小規模多機能 うち定期巡回・随時対応型サービス	320万人分 5万人分 —	463万人分(1.4倍) 40万人分(7.6倍) 15万人分(—)	
	居住系サービス 特定施設 グループホーム	33万人分 16万人分 17万人分	62万人分(1.9倍) 24万人分(1.5倍) 37万人分(2.2倍)	
	介護施設 特養 老健(+介護療養)	98万人分 52万人分(うちユニット13万人(26%)) 47万人分(うちユニット2万人(4%))	133万人分(1.4倍) 73万人分(1.4倍)(うちユニット51万人分(70%)) 60万人分(1.3倍)(うちユニット30万人分(50%))	
	介護職員	149万人	237万人から249万人	
	訪問看護(1日あたり)	31万人分	51万人分	

表 1. 平成 24 年度における医療・介護の設備、人的配置と平成 37 年度の目標（出典/在宅医療・介護推進プロジェクトチーム作成案/http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/zaitaku/dl/zaitakuiryuu_all.pdf）.

①医療・介護における施設・人的配備計画

- ・我が国は国民皆保険のもと、女性の平均寿命 86 歳（世界 2 位）、男性 79 歳（同 8 位）を実現するなど、世界でも類を見ない高水準の医療・介護制度を確立。
- ・65 歳以上の高齢者数は、2025 年には 3,657 万人となり、2042 年にはピークを迎える予測（3,878 万人）。
- ・世帯主が 65 歳以上の単独世帯や夫婦のみの世帯が増加していく。
- ・国民の 60%以上が自宅での療養を望んでいる。
- ・ケアマネジャーの 50%近くが医師との連携が取りづらいと感じているなど医療・介護の連携が十分とはいえない。

このような現状を踏まえ厚生労働省は平成 25 年度から在宅医療の充実に向けて平成 37 年度までに医療、介護につき設備、人的配置を表 1 の様に策定している。

②在宅医療について（出典/平成 21 年度の東京都医師会/台東区における調査結果資料）

現在高齢者の割合が高く、今後の高齢化社会のモデルとなる可能性が高い台東区をモデルにした。高齢化社会の生活実態調査では介護が必要になったとき、自宅での介護を希望する人が 66%をしめ、在宅志向が強まり在宅医療基盤の強化が提言されている。そのため在宅医療を提供できる、かかりつけ医の存在が重要となってきた。

<在宅医療の現状>

台東区民 704 人と台東区 114 医療機関より回答が得られた。

1. 区民がかかりつけ医を決めているか？

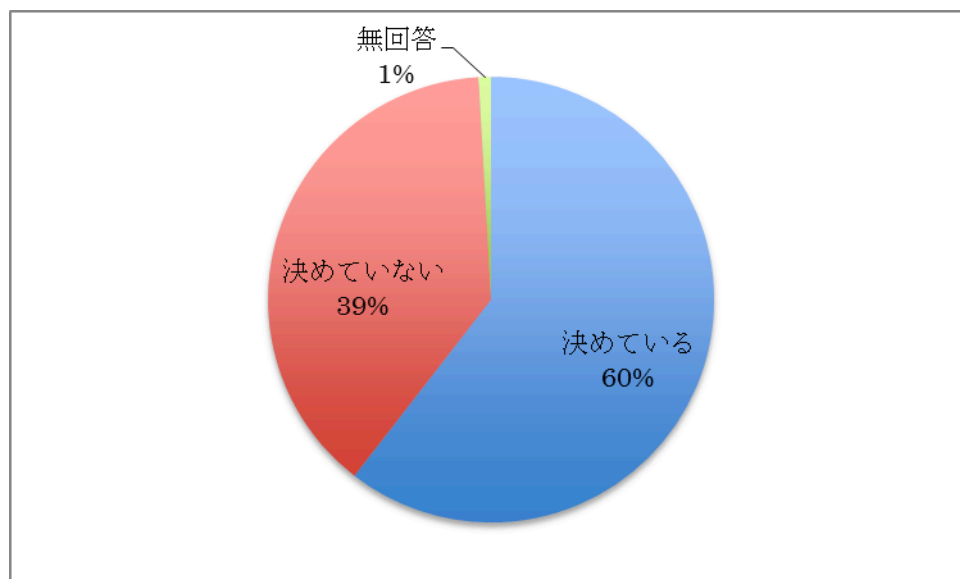


図 1. かかりつけ医を決めている人の割合.

2. 医療機関による訪問医療の対応

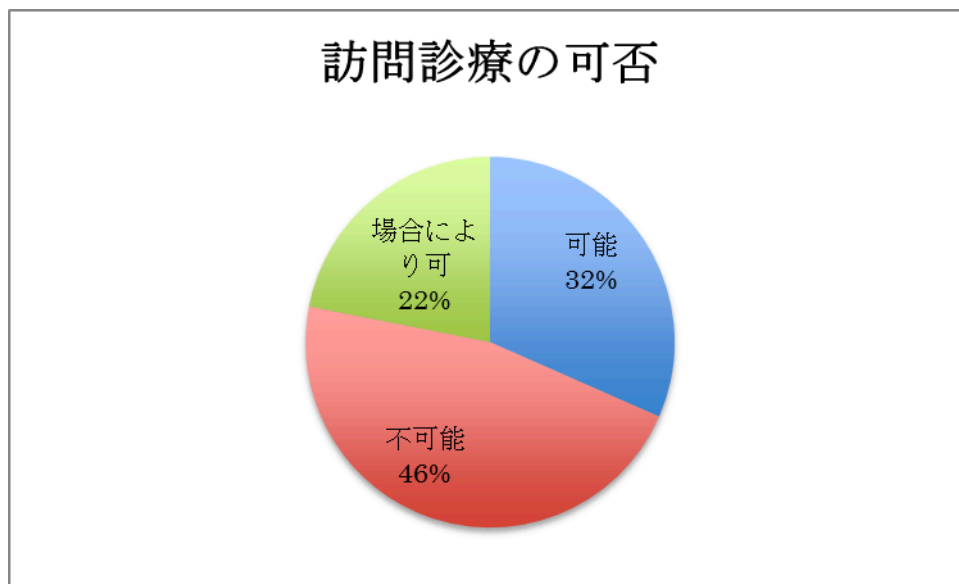


図 2. 訪問診療が可能な医療機関の割合. 訪問診療(計画的な診察を行なう、例えば週に一度定期的に訪問診療を行なうために、容態悪化の予防や施設にしながら長期療養が可能になる)の可否.

3. 往診(通院できないまたは突発的な病状の変化に応じて診察を行なう、救急車を利用する程度ではない)の可否は以下の通りである。

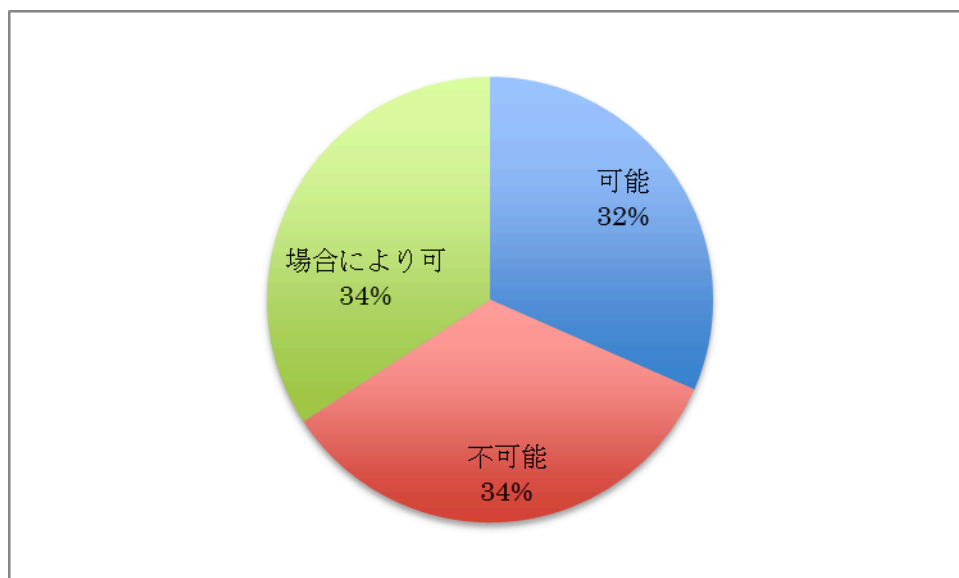


図 3. 往診が可能な医療機関の割合.

4. 各医療機関の訪問診療患者数（1ヶ月当たり）

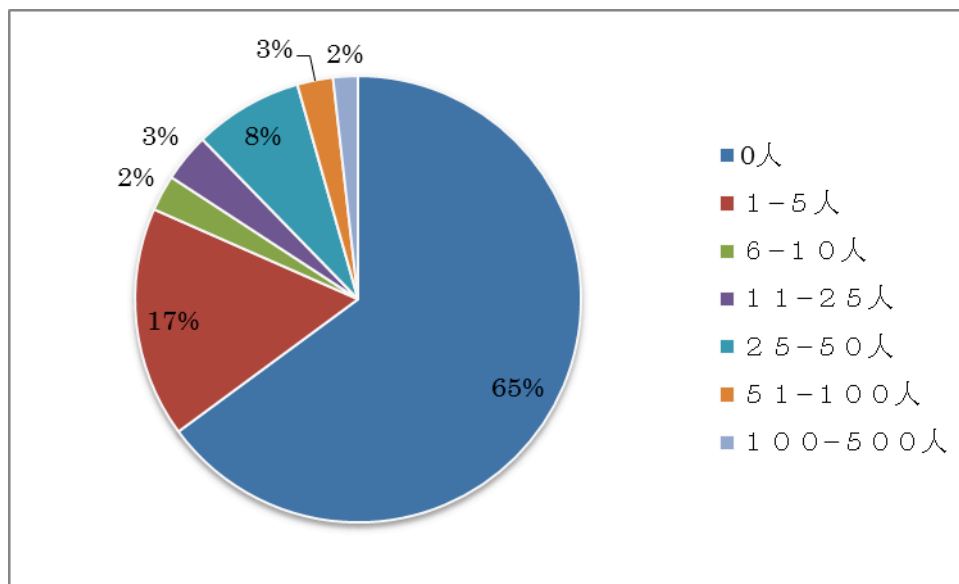


図 4. 医療機関当たりの訪問診療患者数.

5. 各医療機関別の担当可能な訪問医療患者数

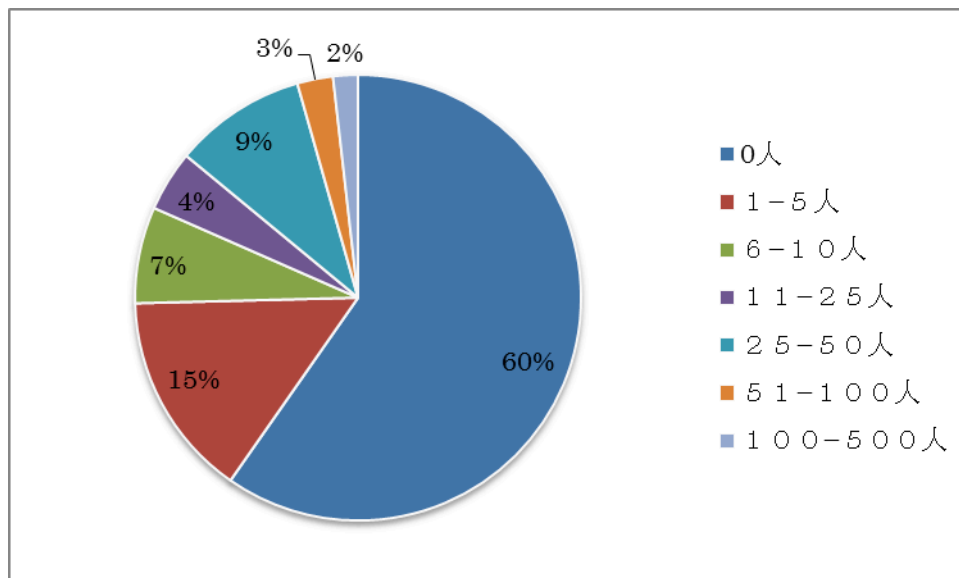


図 5. 医療機関当たりの担当可能訪問患者数.

6. 在宅管理可能な医療行為（医療機関数）

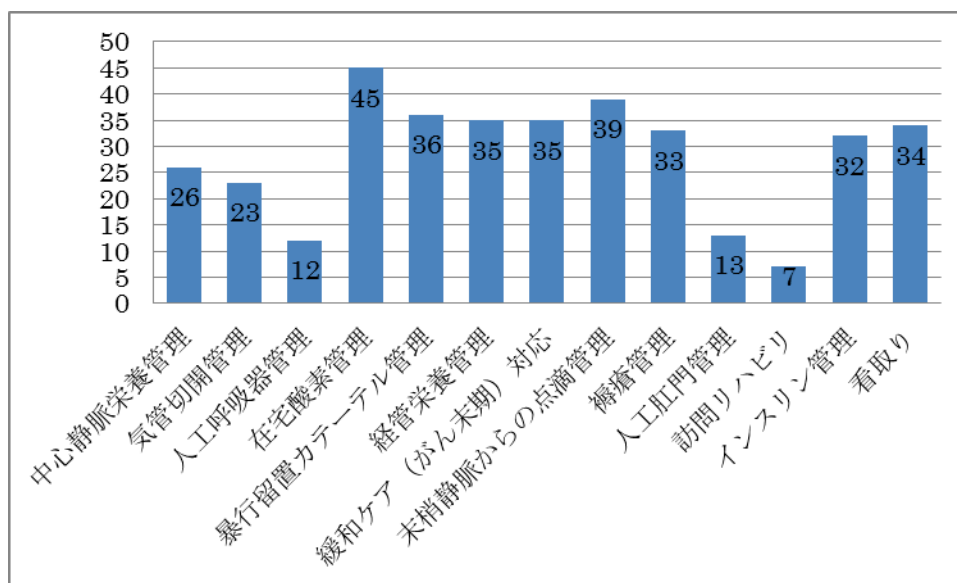


図 6. 各医療行為を行なうことが出来る医療機関数.

<小括>

訪問医療が可能な医療機関は 60%以上である（図 1）。訪問医療を行なっている医療機関からの回答では、現在の訪問患者数と訪問可能患者数は類似している（図 4, 5）。

③在宅医療機器に対するニーズ（出典/平成 25 年厚生労働省在宅医療推進のための医療機器承認促進事業資料）

1. 在宅医療機器のニーズ（回答数 322）のうち分け

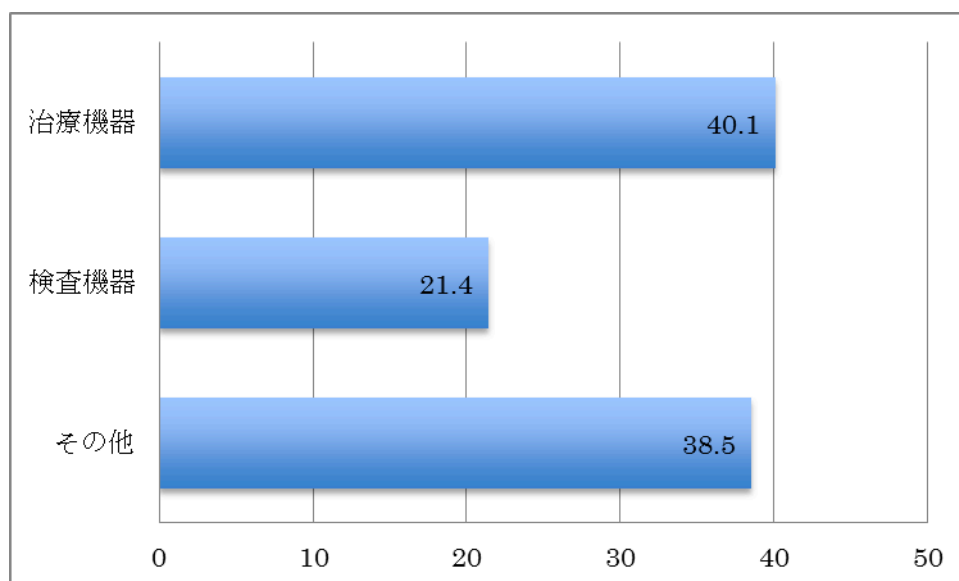


図 7. 在宅医療機器を必要とする件数(%) .

2. 医療機器を使用する人の内訳（回答数 203）

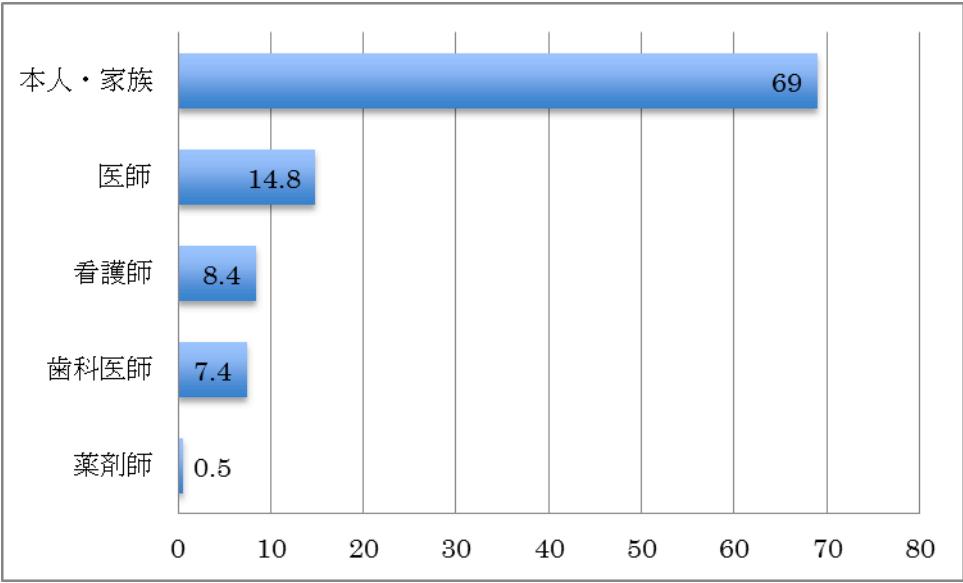


図 8. 在宅医療機器を使用する人の内訳 (%)。

3. 検査関連機器におけるニーズ

需要者	用途	件数
医師（回答数 17）	血液検査機器	2
	臨床化学検査機器	1
看護師（回答数 30）	血液検査機器	8
本人・家族（回答数 140）	臨床化学検査機器	19

表 2. 検査関連機器における要求の件数。

<小括及び血液検査機器の具体的な要求点>

1) 医師

- ・患者の熱発や体調不良時には採血検査を行うが、検査結果は翌日にならないと分からないため、採血結果を基にした治療方針をその場で決定するのは難しい。採血したその場で結果が出る機器が欲しい。
- ・持ち運び便利で、スピーディーな検査機器。同時に、炎症反応等を含めた血液検査も速やかに結果が分かり、治療方針を立てることができる。

2) 看護師

- ・血液検査を行う際、高齢者は血管が細く、採血がなかなか行えず失敗が多く、検査自体行えない事も多い。なんとか高齢者の血液検査を行いやすい機器を開発してもらえないかと思います。

- ・採血結果がすぐに出るもの。CBC が血糖測定器のように少量の血液で数秒から数分で結果を得られる。CRP(炎症対応)が在宅で測定できるもの。
- ・訪問したときに簡単に末血検査ができる機器。血糖値測定が指先からの採血でできるように、指先の血液でデータがでる。または採血した血液を少し入れたら結果が出る、持ち運びできる検査機器。

3) 本人・家族

- ・血糖値の測定で、自己測定する時に、目も耳も悪い人のために検査できる検査キットがあればよい。
- ・糖尿病の利用者の場合、高血糖や低血糖の基準が違う人が多い。高血糖の場合高いことに慣れてしまい、何とも思わない人もいる。血糖測定の際に数値によって注意や危険の促しをしてくれる血糖測定器が欲しい。
- ・糖尿病の患者は疼痛の問題で指ではなく耳朶などでの測定を希望することがある。
- ・血糖測定の際、皮膚に針を刺して少量の血液採取をしないと測定できない。指先が固くなり神経障害もある上、穿刺することで皮膚をさらに悪化させる。また、血糖測定に用いる道具も数種類必要なので、高齢者が用いるのは慣れるままで大変。穿刺しなくても測定できる糖度計のようなものが欲しい。

上記需要に対し、効率的な検査、品質、データ管理をする上でいわゆる Common diseases の診断、評価の際に頻用される検査項目（従来日常診療でも多く実施される評価項目）が必要で従来の血糖測定器に加え、以下の装置などが有用である（詳細：13 頁以降参照）。

- ・ハンディ型血液ガス分析器（GASTAT-navi(R)）
- ・電解質測定器(STAX-5 inspire®)
- ・小型生化学検査装置（BBx®）

④ 在宅検査の現状

糖尿病における自己血糖測定はインスリン治療中の患者約 70 万人（三家, 他：PRACTICE 25 巻 2 号, 2012 年）が行なっていると考えられる。

<メリット>

- ・糖尿病治療の動機づけ
- ・治療方法へのフィードバック（食事量、インスリン量などの見直し）
- ・低血糖への不安感の解除
- ・無自覚低血糖時の早めの対処
- ・日々の糖尿病治療への励み

- ・ シックデイ への対処、重症高血糖の回避
- ・ 血糖値予測訓練

< デメリット >

- ・ コストがかかる
- ・ 採血に対する疼痛
- ・ 数字恐怖症

⑤ 在宅医療に関するコスト、経済性

在宅診療に対するコスト、経済性を考える上で、2016 年度の診療報酬について検討する。

在宅療養支援診療所・在宅療養支援病院の主な施設基準		
在宅療養支援診療所	在宅療養支援病院	機能強化型の在宅療養支援診療所・在宅療養支援病院
・ 診療所である。 ・ 24時間連絡を受ける医師又は看護職員をあらかじめ指定し、その連絡先電話番号等を文書で患家に提供。 ・ 緊急時に在宅患者が入院できる病床を常に確保し（他の医療機関との連携可）、受入医療機関の名称等をあらかじめ地方厚生局に届け出ている。	・ 許可病床200床未満又は半径4km以内に診療所が存在しない病院。 ・ 24時間連絡を受ける担当者をあらかじめ指定し、その連絡先電話番号等を文書で患家に提供。 ・ 往診担当医は、当直医とは別の医師であること。 ・ 緊急時に在宅患者が入院できる病床を常に確保。	(1) 左記の要件に加え、以下の要件を満たす。 ・ 在宅医療を担当する常勤医師が3名以上配置。 ・ 過去1年間の緊急往診の実績10件以上。 ・ 過去1年間の在宅における看取り実績4件以上又は15歳未満の超重症児・準超重症児に対する在宅医療の実績（3回以上の定期的な訪問診療を実施し、在宅時医学総合管理料又は施設入居時等医学総合管理料を算定している場合に限る）を4件以上。 (2) 他の医療機関との連携によって（1）の要件を満たしても良いが、その場合は次の要件を満たす。 ・ それぞれの医療機関が過去1年間の緊急往診実績4件以上、看取り実績2件以上又は15歳未満の超重症児・準超重症児に対する在宅医療の実績（3回以上の定期的な訪問診療を実施し、在宅時医学総合管理料又は施設入居時等医学総合管理料を算定している場合に限る）を2件以上。 ・ 連携体制を構築する医療機関数は10未満で、病院が連携に加わる場合は許可病床200床未満であること。 ・ 24時間直接連絡がとれる連絡先電話番号等を一元化。 ・ 連携医療機関間で患者の診療情報の共有を図るため、月1回以上の定期的なカンファレンスを実施。
・ 24時間往診が可能な体制（診療所は他医療機関との連携可）を確保し、往診担当医の氏名、担当日等を文書により患家に提供。 ・ 自院又は訪問看護ステーションとの連携（診療所の場合は他の医療機関との連携も含む）により、24時間訪問看護の提供が可能な体制を確保し、訪問看護の担当者の氏名、担当日等を文書により患家に提供。 ・ 連携先の医療機関や訪問看護ステーションが緊急時に円滑な対応ができるよう、あらかじめ患家の同意を得て、必要な情報を文書（電子媒体を含む）で提供している。 ・ 患者に関する診療記録管理を行うのに必要な体制が整備。 ・ 地域において、他の保健医療サービス及び福祉サービスとの連携調整を担当する者と連携している。 ・ 年1回、在宅看取り数等を地方厚生局に報告している。		

表 3. 施設基準一覧（出典/診療報酬はやわかりマニュアル：https://medical.mt-pharma.co.jp/support/sh-manual/pdf_2016/sh_all.pdf）。

在宅医療の診療報酬は、現在、1) 患者の居住場所はどこか、2) 同一日に同一建物に居住する複数の患者に訪問を行っているか（以下、同一日訪問）の 2 つの軸で、合計 4 つの点数設定がなされている。また、診療報酬上の問題点として以下の二点が挙げられる。

- ・ 高齢者向け集合住宅を中心に在宅医療を行う医療機関では、戸建住宅・アパートなどを中心に在宅医療を行う医療機関に比べて、軽症患者を数多く診る傾向にある

（両者が同じ報酬体系で、かつ患者の重症度が考慮されていないため）

- ・月 2 回の訪問が著しく多い（在宅時医学総合管理料などが、月 2 回以上の訪問を算定要件としているため）

これらの提言を踏まえて 2016 年以降、特に在宅療養往診や訪問診療、訪問看護など在宅患者に対する医師や関係職種の訪問による診療・指導等を評価しているのが在宅患者診療・指導料である。今回の改定では「患者の重症度・居場所に応じた評価」として、在宅時医学総合管理料等が大幅に再編されたほか、在宅医療専門診療所が新たに認められるなどの見直しが実施された（施設基準は表 3）。

＜新設の診療報酬＞

外来がん患者在宅連携指導料、退院後訪問指導料、訪問看護同行加算、在宅医療を専門に行なう在宅療養支援診療所（在支診）、在宅緩和ケア充実診療所・病院加算などが挙げられる。

＜改訂された診療報酬＞

在宅療養実績加算、在宅療養指導管理料（主なものを表 4 に記載した）、在宅患者訪問診療料、在宅時医学総合管理料、在宅がん医学総合管理料、在宅患者訪問点滴注射管理指導料、在宅患者訪問薬剤管理指導料、などが新たに算定、管理料の増額等が行なわれている。

⑤在宅医療・介護のトレーニング

このように在宅医療の需要が高まり、診療報酬改訂も在宅医療を進めるモチベーションになると考えられる。医療従事者の在宅医療のトレーニングに向けての動きとして、神奈川県医師会は在宅医療トレーニングセンター(<http://www.zaitaku-toresen.jp>)を、京都府医師会はシミュレーション・ラボを使った訓練が出来る京都府医療トレーニングセンター(<http://www.kyoto.med.or.jp/tracen/>)を開設する等の動きがあり、介護を受ける患者家族にも医療ケア技術の向上を図る試みが行なわれている。

在宅療養指導管理料

- ▶ **在宅自己注射指導管理料（月1回）改**
 間歇注入シリンジポンプ **1,230点**
 上記以外 **月27回以下 650点**
月28回以上 750点

今回の改定では、間歇注入シリンジポンプ以外の場合における回数区分が「月27回以下・月28回以上」の2区分に整理されました。また、初期指導と難病患者への指導管理を重点的に評価する観点から、導入初期加算が500点から580点に引き上げられるとともに、難病外来指導管理料（6頁参照）との併算定が認められるようになりました。さらに、疾患が異なる場合は複数の医療機関でも算定が認められるようになりました。

その他の在宅療養指導管理料			
項目	点数	算定回数	
退院前在宅療養指導管理料	120点	外泊時1回	
乳幼児加算（6歳未満）	+200点		
在宅小児低血糖症患者指導管理料（12歳未満）	820点	月1回	
在宅妊娠糖尿病患者指導管理料	150点	月1回	
在宅自己腹膜灌流指導管理料	4,000点	月1回	
同一月内の2回目以降	2,000点	月2回	
在宅血液透析指導管理料	8,000点	月1回	
同一月内の2回目以降（初回算定日から2ヵ月間のみ、月2回に限る）	2,000点	月2回	
在宅酸素療法	チアノーゼ型先天性心疾患	520点	月1回
指導管理料	上記以外	2,400点	月1回
在宅中心静脈栄養法指導管理料	3,000点	月1回	
在宅成分栄養経管栄養法指導管理料	2,500点	月1回	
在宅小児経管栄養法指導管理料	1,050点	月1回	
在宅自己導尿指導管理料	1,800点	月1回	
在宅人工呼吸指導管理料	2,800点	月1回	
在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料1	2,250点	月1回	
在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料2	250点	月1回	
在宅悪性腫瘍等患者指導管理料	1,500点	月1回	
在宅悪性腫瘍患者共同指導管理料	1,500点	月1回	
在宅寝たきり患者処置指導管理料	1,050点	月1回	
在宅自己疼痛管理指導管理料	1,300点	月1回	
在宅振戦等刺激装置治療指導管理料	810点	月1回	
導入期加算（術後3ヵ月以内）	+140点		
在宅迷走神経電気刺激治療指導管理料	810点	月1回	
導入期加算（術後3ヵ月以内）	+140点		
在宅仙骨神経刺激療法指導管理料	810点	月1回	
在宅肺高血圧症患者指導管理料	1,500点	月1回	
在宅気管切開患者指導管理料	900点	月1回	
在宅難治性皮膚疾患処置指導管理料	1,000点	月1回	
在宅植込型補助人工心臓（非拍動流型）指導管理料	45,000点	月1回	

在宅療養指導管理材料加算

項目（特に記載がない場合は月1回の算定）	点数
血糖自己測定器加算*（3ヵ月に3回まで）	月20回以上 400点 月40回以上 580点 月60回以上 860点 月80回以上 1,140点 月100回以上 1,320点 月120回以上 1,500点
注入器加算	300点
間歇注入シリンジポンプ加算（2ヵ月に2回）	プログラム付き 2,500点 上記以外 1,500点
持続血糖測定器加算	2個以下 1,320点 4個以下 2,640点 5個以上 3,300点
トランスミッター使用	プログラム付きシリンジポンプ 3,230点 上記以外のシリンジポンプ 2,230点
注入器用注射針加算	1型糖尿病、血友病患者等 200点 上記以外 130点
紫外線殺菌器加算	360点
自動腹膜灌流装置加算	2,500点
透析液供給装置加算	10,000点
酸素ボンベ加算（3ヵ月に3回）	携帯用酸素ボンベ 880点 上記以外 3,950点
酸素濃縮装置加算（3ヵ月に3回）	4,000点
液化酸素装置加算（3ヵ月に3回）	設置型液化酸素装置 3,970点 携帯型液化酸素装置 880点
呼吸同調式デマンドバルブ加算（3ヵ月に3回）	300点
在宅中心静脈栄養法用輸液セット加算	2,000点
注入ポンプ加算	1,250点
在宅経管栄養法用栄養管セット加算	2,000点
特殊カテーテル加算	間歇導尿用ディスポーザブルカテーテル 960点 親水性コーティングを有するもの 上記以外 600点 間歇バルーンカテーテル 600点
人工呼吸器加算	陽圧式人工呼吸器 7,480点 人工呼吸器 6,480点 陰圧式人工呼吸器 7,480点
在宅持続陽圧呼吸療法用治療器加算（3ヵ月に3回）	ASV使用 3,750点 CPAP使用 1,100点
携帯型ディスポーザブル注入ポンプ加算	2,500点
疼痛等管理用送信器加算	600点
携帯型精密輸液ポンプ加算	10,000点
携帯型精密ネブライザー加算	3,200点
気管切開患者用人工鼻加算	1,500点
排痰補助装置加算	1,800点
在宅酸素療法材料加算（3ヵ月に3回）	チアノーゼ型先天性心疾患 780点 上記以外 100点
在宅持続陽圧呼吸療法材料加算（3ヵ月に3回）	100点

※インスリン製剤の自己注射を1日1回以上実施している1型糖尿病患者、12歳未満の小児低血糖症患者、妊娠中の糖尿病患者又は妊娠糖尿病患者で、周産期における合併症の危険性が高い患者（血糖の自己測定を必要とする患者に限る）はすべての区分を算定可能。それ以外の患者は20回以上～60回以上の区分のみ算定可能。

表 4. 在宅医療指導管理料一覧（出典/診療報酬はやわかりマニュアル/ https://medical.mt-pharma.co.jp/support/sh-manual/pdf_2016/sh_all.pdf）,

(2) 救急・災害医療における微量測定機器開発の現状と将来

救急医療においては直接患者自身が医療機関を訪れることは勿論のこと、急性疾患・重病の場合には救急隊の医療機関への救急搬送やドクターカーなどによる医療提供者の医療機関外での初療から開始されることとなる。消防署救急隊の初期対応として全身状態、バイタルサインの把握、心電図・血圧・酸素飽和度モニタリング、必要時の酸素投与が行われるが、12 誘導心電図の実施や血液検査指標などによる初期対応は医療機関への到着まで未実施という状況にある。今後、救急車中でたとえば搬送中にも状態が破綻する可能性のある急性心筋梗塞、心不全、肺血栓塞栓症、大動脈解離などの循環器救急疾患の初期診断が現状よりも早期化することが出来れば、これら疾患の予後改善に寄与することが期待される。

救急医療を考えた場合、日常生活の中で発症する急病対応だけではなく、事故、火災、災害などに対する対応を常に想起する必要性がある。日本は古来より地震による自然災害が多いことが知られており、近年でも 1995 年の阪神淡路大震災、2011 年の東日本大震災、さらには 2016 年に入って熊本地震など高頻度で大規模災害に見舞われてきている。複数の地震学専門家により関東などにおいても 30 年以内に東日本大震災に匹敵する首都直下型地震が発生する危険性が高いことが指摘されている。地震や火山の噴火といった大規模災害において外傷などによる多数傷病者の発生に加え、急激な環境変化に伴う肉体的身体的ストレスによる内科疾患(肺血栓塞栓症、心筋梗塞、タコつぼ型心筋症、喘息、肺炎、感染症)の急増などが重なり内科・外科を問わず膨大な数の傷病者が被災地域内で発生する。加えて医療従事者自身の被災、電気・水道・ガスなど生活インフラの壊滅といった人的物的被害、道路や鉄道などの交通網の寸断等により、あらゆる医療資源が停止・枯渇することとなる。このような状況では平時であれば起こり得ない「防ぎえた死(Preventable death)」が容易に起き得ることとなり、実際、阪神淡路大震災においてもこのような「防ぎえた死」が 500 名以上存在したと考えられている。この教訓から 2005 年に災害派遣医療チーム(DMAT)が本邦において発足し、その後の多くの震災で活躍していることは周知のことであるが、当初はいかに外傷死を減らすかということに力点が置かれていた。しかし、最近の災害現場においては内科疾患への救急対応の重要性がクローズアップされている。事実、新潟中越地震や東日本大震災においては発災後急性期に内科疾患患者の容体悪化や、長時間の車中泊による肺血栓塞栓症(エコノミークラス症候群、ロングフライト症候群)、強いストレスによるタコつぼ型心筋症、急性心筋梗塞といった内科疾患の急変が相当数認められており、それらを人的資源に限られた状況で評価することが求められている。

医療資源が限られるこのような救急現場において受傷機転や理学所見を主体とした診療で初期対応を行うことが比較的容易な外傷の診療は対応しやすいが、内科系疾患診療は、初期治療や方針決定の段階から理学所見以外に心電図、レントゲン、検体検査などといった様々な診断ツールを要するため十分な初期評価・管理を行うことが難しいと言わざるを得ない。近年様々なモニター装置が開発され心電図や超音波検査な

どを行うことが容易にはなったものの、機材の原理上レントゲン検査などは実施不可能であり残る有力な診断ツールは検体検査であると考えられる。しかし検体検査を行う資機材は、スタッフ自らが災害現場に搬入しなければならないため病院に設置されているような精密だが大型の検査機器を稼働させることは不可能であるとともに無意味である。そのような現場では医療行為実施可能な施設への早期搬送と安定して搬送するための初期治療を行うことが最重要なミッションである。そのため通常の病院施設に求められるような高度な精密性を追求した検査ではなく、多少精度の粗いデータであっても最小の検体・資源で、迅速に施行することが可能な、「コンパクトな」測定機器が最もニーズが高い。災害に限らず非災害時の救急現場における医療活動でもまったく同様であり、重要なのは精度ではなくスピーディーかつハンディな機器が強く求められる点である。

救急・災害現場において初期評価として必要な検体検査項目としては次のようなものがあると考えられる。

① Common diseases のありふれたマーカやスクリーニング目的に頻用される検査項目
(従来日常診療でも多く実施される評価項目)

- ・CK, CK-MB, 血算、電解質、血糖値、肝機能、腎機能、CRP など

② 重要かつ重篤な救急疾患において診断確定や治療方針に重大な決定をもたらす検査項目

一般的な初期評価のみならず肺血栓塞栓症や薬物反応(麻薬、睡眠薬、覚醒剤など)の評価などに重要である。

- ・血液ガス分析：pH, PaCO₂, PaO₂, AG, lac, BE など
- ・心筋傷害マーカ：トロポニン T/I, ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白 (H-FABP)
- ・心不全マーカ：BNP (または NT-pro BNP)
- ・一酸化炭素 (PaCO または COHb)
- ・凝固能 (APTT, PT-INR, ACT, D-dimer など)

③ 医療提供者および傷病者周辺の一般人の安全性確保のために必要な検査

- ・感染症(結核、インフルエンザ、SARS, MERS, HIV, HBV, HCV など)
- ・ABC 兵器に用いられうる化学物質(リシン、サリンなど)、生物(炭疽菌など)の検出キット

現時点で救急・災害診療などに使用可能な簡易検査装置で販売されているものの代表例をいくつか紹介したい。

1. ハンディ型血液ガス分析器 (GASTAT-navi®)

pH, PCO₂, PO₂, Na⁺, K⁺, cCa²⁺, Hct を測定することができる。本体にセンサーカードを挿入、50 μ L 程度の検体を用いて最短 45 秒程度で測定可能である。センサーカードを入れ替えることにより ctHb, cHCO₃⁻, cBE, cBB, cSBE, cSBC, ctCO₂, sO₂, ctO₂, cCa²⁺, AaDO₂, RI なども算出可能。また血液だけではなく尿などのサンプルも測定可能である。AC アダプターおよび乾電池や充電電池による駆動が可能。寸法も 25cm x 12cm x 9.6cm とコンパクトであり重さも 1.4kg 以下であり、ハンディさも兼ね備えている。(出典/ http://www.technomedica.co.jp/t01/products/labo_tests/2/gastat-navi.html)



2. 電解質測定器 (STAX-5 inspire®)

血液を前処理せずにわずか 10 μ L の検体をセンサーカードにセットするだけで pH, PCO₂, Na⁺, K⁺, Cl, AG, Hct, HCO₃⁻, Ca²⁺, Mg²⁺などを測定することが可能である。大きさも 9.5cm*21.5cm*8.6cm で重さは 0.85kg と極めてコンパクトであり、AC アダプター以外に単 3 乾電池 4 本でも駆動可能である。血液以外に尿検体などでも測定可能である。(出典/ http://www.technomedica.co.jp/t01/products/labo_tests/3/stax-5_inspire.html)



3. 小型生化学検査装置 (BBx®)

肝機能や腎機能などを含む最大 20 項目を測定することができる装置である。試薬調製は不要で、廃液も出ず、必要検体量は全血はわずか 50 μ L であるため、指先からの採血である。7 分で測定可能であり、重さは 1kg 以下と軽量で、12.6cm x 20.5cm x 11.0cm と、片手で持てる大きさである。また専用バッテリーパックを用いれば電源は不要である。(出典/ <http://www.itabashi-trading.com/BBx.pdf>)



4. 心筋マーカ測定装置 (コバス h232®)

トロポニン T, ミオグロビン, CK-MB, D-dimer, NT-pro BNP を 15 分以内に測定することが可能であり、150 μ L の全血で測定できる。大きさは 10cm x 27.5cm x 5.5cm、重さは 0.65kg と極めて小型であり、バッテリーパックによる駆動のため、持ち運び可能である。(出典/ <http://www. Roche-diagnostics.jp/news/photo/img/h2>)



32_large.jpg)

5. 経皮的一酸化炭素ヘモグロビン濃度測定器 (SpCO®)

従来より、血液ガス分析器による CO-Hb 濃度測定は行われており、火災などにおいて一酸化炭素中毒が疑われる患者の検査に用いられてきたが、この機器は SpO2 と同様に、指先にプローブを着用することにより、経皮的に CO-Hb 濃



度を SpO2 と同時に測定することができる。CO-Hb は鮮紅色であるため、従来の光学的分析による SpO2 は実際より高い値を示してしまう。そのため一酸化炭素中毒では、低酸素血症があっても SpO2 は高値を示すことが知られており、病院到着後の血液ガス分析を待たなければ確定診断を行うことが困難であった。重症の一酸化炭素中毒は高圧酸素療法などの特殊治療が必要なため、通常の外傷とは別の施設を選定して搬送しなければならない。このような災害救急現場に携行可能な測定機器により、早期より適切な治療施設への搬送が可能になると考えられる。（出典/ <http://www.medicalexpo.com/ja/prod/masimo/product-71074-511481.html>）

6. 簡易薬物中毒検査キット(トライエージ®)

急性の薬物中毒においては意識障害を呈することが多く、また、意識障害を主訴として現場で遭遇する薬物中毒は非常に多い。意識障害を呈している患者では病歴を取ることはほぼ不可能であるため、周囲の状況から薬物中毒を推定する以外に方法はなかった。現場において主要な薬物に対する簡易検査は、意識障害患者の診断において非常に有効である。トライエージ®は、金コロイド粒子免疫法に基づくイムノアッセイ法(ASCEND マルチイムノアッセイ法: AMIA)で、化学的に標識した薬物と尿中に存在する薬物との抗体に



対する競合反応を利用している。トライエージで検出できる薬物は、フェンジクリジン(PCP)、ベンゾジアゼピン類(BZO)、コカイン類(COC)、アンフェタミン類(AMP)、大麻類(THC)、オピエート類(OPI)、バルビツール酸類(BAR)、三環系抗うつ薬類(TCA)の8種である。従来より、救急外来などで薬物中毒が疑われる症例にのみ使用されていたが、保険が適応されないため、病院の自費負担となるため、スクリーニングとしての運用は現状困難である。また、その他の毒物などに関しても同様な方法で簡易に検出することができれば、現場における様々な未知の中毒物質に対する診断が容易になると考えられる。（出典/ <http://www.nihs.go.jp/hse/yakudoku/methamtriage.html>）

7. ABC 兵器検出キット(RAcBIT®)

化学兵器や生物兵器は比較的低コストで使用することが可能であり、その特殊性から気が付かないうちに二次被害、三次被害を引き起こすため、社会的に甚大な被害を及

ばす可能性が高い。実際、日本では 1995 年 3 月に地下鉄サリン事件が発生し多くの死傷者を出したがこの時は実は救助活動や診療に従事した多数の医療関係者も二次被害を受けている。現場到着時に速やかにこれらの兵器が使用された痕跡を発見することにより、専門部隊へのコンサルテーションや安全な防護除染対策を早急に講じることができ、二次被害・三



次被害を抑止することができる。また、昨今世界中でテロによる災害が頻発しており、日本においてもこのようなテロの脅威は無縁ではないと考えられる。特に 2020 年に東京オリンピックが開催されることなどから、それらに対する備えは必須と考えられるテロの格好の標的となりうる。災害や救急活動において、このようなキットの携行は必要不可欠である。RACBIT®はテロ対策に威力を発揮する放射線・化学・バイオ検知キットであり、必用目的に応じてフレキシブルな検知器の選定に対応することができる。本検知キットにより放射線、有害化学物質、生物兵器使用を識別し、現場で放射線、化学物質、バイオの検知器をそれぞれ使用し、測定結果から攻撃の種類を推測することができる。神経毒やマスタードガスなどの化学兵器、炭疽菌やリシンなどの生物兵器に対応している。（出典/ <http://wf-detection.com/product/racbit/>）

8. 感染症迅速検査キット

現在臨床現場において様々なインフルエンザ検査キットが使用されている。また、新興感染症である SARS(重症急性呼吸器症候群)コロナウイルス、MERS(中東呼吸器症候群)コロナウイルスなどのエピデミックも世界では認められている。これらの感染症は初期症状はすべて感冒様症状であるため、最終診断にはウイルス検査を待たなければならず、結果が判明するのに数日程度要することが多かった。救急現場においてはこの時間差により二次感染、三次感染が発生する危険があり、エピデミックやパンデミックを引き起こす危険性が高い。これらの感染症では非感染者との隔離のほか、その傷病対応に関わる医療提供者において N-95 マスクなどのような特別な个人防护器具を要する疾患もある。このような疾患の迅速診断が出来れば最小限のコストで最大限の防護が可能になると考えられる。

④ 救急医療・災害医療で求められる検体測定

これらの現場での活動下では、病院施設とは異なり検体採取の手法は限定される。また、理想的な条件で十分量の検体を得ることは必ずしも容易ではない。また、通常の臨床検査試薬が十分に手に入る保証はなく、機械を駆動させる電源の確保も非常に困難であるため、これらの資源を最小限にして測定することが可能な検査機器が求め

られる。医療機関へ搬送すべきか否か、どこへ搬送するかといった選定を正確に行うためにもまさに現場において迅速に結果を得ることが最重要である。救急現場においては救命救急士が、また災害において限られた医療スタッフがその中心を担っている。

以上の点から、救急医療や災害医療で用いられるべき測定機器として求められる要件として以下のようなポイントが挙げられる。

- ・電池やバッテリーでの駆動が可能
- ・携行可能な大きさ（手のひらサイズ～小型バッグに収納可能なサイズ）である
- ・少量検体（せいぜい数 mL 程度までの検体）で計測でき検体採取が容易である
- ・数分以内、かかったとしても半時間～1 時間程度で測定が可能である（迅速性）
- ・メンテナンス・修理が容易で、壊れにくいこと（頑強性）
- ・チップなどの交換で様々な検査が可能になる仕組みを有していることが好ましい（つまり、複数の機器を持ち歩かなくても、チップなどを複数用意することで幅広い検査が施行可能である）
- ・専門職でなくても取り扱えること。操作が容易であり、かつその検査の実施に求められる人的資源が最少化されること（すなわち現場に勤務する医師・看護師あるいは救急救命士などが一人あるいは最低限の人数で検査可能であること。検査にかかる労力を最小化し本来の業務を滞りなく遂行できること）
- ・精度が比較的高く臨床的に妥当性があること・

コスト・経済性 可能な限り低コストであることが好ましいが、仮に測定コストがかかったとしても迅速に診断されることによりその後の診断・治療が迅速化することで臨床的なアウトカムとして有益性があること。救急や災害の場面において、このような測定デバイスの恩恵を受ける方々は経済・社会・身体 of のいずれにおいても不利な状況におかれており、負担をかけることなく実施できることが求められる。

- ・屋内に限らず、自動車などの交通手段の中、さらには屋外などにおいても使用可能であること。

調査報告

データの標準化に関する基本的考え方

データの標準化に関する基本的考え方

データの標準化に当たっては、はじめに、マイクロ流体チップを利用した測定法の①分析的妥当性（再現性、直線性などの基礎特性）、②臨床的妥当性（感度、特異度、罹患率、など）、③臨床的有用性（介入、コスト、経済的便益、品質保証、など）、④倫理的・法的・社会的事項の4つの要素について明瞭かつ科学的に示されている必要がある。その上で、標準化はマイクロ流体チップを利用した測定法が既存マーカーあるいは新規マーカーのいずれを対象としているかによって、以下のとおり別個に考える必要がある。

既存マーカーの場合、ISO17511 で示されているトレーサビリティ体系に従い、データの根拠を科学的に説明できることが求められる。また、既存の測定法との相関を明示し、測定法の違いによって得られるデータの差異について明確に示すことが求められる。新規マーカーの場合、一次校正物質、二次校正物質、一次基準測定操作法、二次基準測定操作法が確立されていないことが考えられる。したがって、データの質保証は独自のものとならざるを得ないが、データの根拠を科学的に保障する体系（トレーサビリティ）を独自に確立しておくことが求められる。データの蓄積を通じて、国際的学術団体が中心となって一次校正物質、二次校正物質、一次基準測定操作法、二次基準測定操作法を確立し、ISO 17511 で示されているトレーサビリティ体系に従ったガイドラインを作成することが求められる。これらの事項は POCT として用いられる測定法についても同様に考える必要がある。尚、データの標準化に当たっては、用いる検体の種類によって要件が異なる可能性も留意しなければならない。

参考文献

1. 菊池春人．特定健康診査における検査前手順．臨床化学 40:15-22, 2011
2. 山本慶和、ほか．定量測定法に関するバリデーション指針．臨床化学 40:149-157, 2011
3. 桑 克彦．POCT の現状と将来：総論．臨床化学 44:95-102, 2015

参考資料

微量診断装置審査 WG 会議議事概要

平成 28 年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
微量診断装置 審査 WG 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：平成 28 年 8 月 15 日

1. 開催日時 2016 年 7 月 19 日（火曜） 14:00～17:00

2. 開催場所 オフィス東京 3 階 T3 会議室
東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋

3. 出席者（敬称略）

審査 WG 座 長：前田瑞夫（理化学研究所）

副座長：落谷孝広（国立がん研究センター）

委 員：今井 靖（自治医科大学）、北森武彦（東京大学）、前川真人（浜松医科大学）、村上善基（大阪市立大学）、湯川 博（名古屋大学）

学会推薦委員：菊池春人（慶應義塾大学、日本臨床検査医学会推薦）、戸塚 実（東京医科歯科大学、日本臨床化学会推薦）、丹羽 修（埼玉工業大学、日本分析化学会推薦）

厚生労働省：川嶋 実、石川 由

総合機構：牧野 勤、刈脇雄介、藤井道子

オブザーバ：木山亮一（産業技術総合研究所）、森下裕貴（国立医薬品食品衛生研究所）

審査 WG 事務局：畛島由二、植松美幸、野村祐介

4. 配付資料

資料 1：座席表

資料 2：微量診断装置審査 WG 委員名簿

資料 3：平成 28 年度活動計画案の概要説明

資料 4：平成 27 年度報告書に対する学会コメント

資料 5：講演資料「標準物質と臨床検査に関する標準化の最前線」

資料 6：評価指標案叩き台

参考資料 1：RNA プロファイリングに基づく診断装置の評価指標

参考資料 2：DNA チップを用いた遺伝子型判定診断薬に関する評価指標

参考資料 3：微量検体免疫分析装置に関するガイドライン案

参考資料 4：遺伝子検査システムに用いる DNA シークエンサー等を製造販売する際の取扱いについて（厚労省通知）

参考資料 5：評価指標案叩き台と関連資料との相関表

参考資料 6：評価指標案叩き台に関する PMDA コメント

参考資料 7：第 14 回医療機器フォーラム広報

当日配布資料：評価指標案叩き台/2 項「本評価指標の対象」に関する一木委員コメント

5. 議事内容

5-1. 開会及び委員紹介

審査 WG 座長の開会挨拶後、初参加となる北森委員、川嶋氏、石井氏及び淵脇氏が紹介された。

5-2. 配布資料及び第 1 回会議議事概要案の確認

事務局より、配布資料の確認を行った。総合討論に先立ち、事務局から平成 27 年度の活動状況と成果が報告された後、平成 28 年度の活動計画及び第 1 回会議の目標として以下の事項が提案された。

(1) 評価指標案叩き台の内容確認・精査

(2) TF の立ち上げ

- ・平成 27 年度報告書に対する学会コメントへの対応
- ・提言「在宅医療へ導入する際の留意点」の作成

5-3. 総合討論

(1) 学会コメントに対する対応

(1-1) 講演：標準物質と臨床検査に関する標準化の最前線

平成 27 年度報告書の内容について関連学会から寄せられたコメント（資料 4）に対応するにあたり、JMAC・中江氏に招聘講演を依頼し、基本情報を取集した。主な講演内容は以下のとおりである。

- ・日本臨床化学会評議員から寄せられたコメントを 3 分割し、それぞれに関連するトピックスを紹介した。
- ・コメント第 1 段落は標準物質とトレーサビリティに関する内容である。臨床検査室においては検査項目毎に計量計測トレーサビリティを確保するために標準物質の利用が推進されている。
- ・第 2 段落は POCT における精度管理に関するコメントである。POCT は、検査室の外で行われる検査であり、精度管理についての共通認識が課題になっている。現在の国際標準では、POCT と検査室で得られる測定値の関係を確立することが求められている。
- ・最終段落のコメントについては、検体測定室に関するガイドライン（医政発 0409 第 4 号）等が利用できるが、十分ではない。国際標準化は活発に進められており、POCT に限定しても、ISO 22870 の他に PWI として登録・議論されている規格がある。

(1-2) 学会コメントに対する対応案の検討

中江氏の講義内容を参考として、学会コメントに対する対応案を精査した。主な討議内容は以下のとおりである。

- ・学会コメントの第 1, 2 段落は基本的に同じ内容であり、検査室の汎用検査と POCT で得

られる測定値のトレーサビリティに関するガイドライン等を策定する必要性を論じている。

- ・ 検体量を問わず、トレーサビリティの確保は当然のことであり、例えば会社間の異なる装置間でも相関を取るべきことである。
- ・ 現場の運用では A 社と B 社のラインが 2 つ並んで置いてある検査室もあり、合わないときには基準物質を測定して、その値を調整している。
- ・ 現場の各検査室が日常的に行っていることを再確認するため、ガイドラインに関連項目を設定することを検討してもよい。
- ・ 事務局より、学会コメントに対応する文章として、評価指標案叩き台（資料 6）の 4 項/(2)/4)に「標準物質を使用した真値に対するトレーサビリティ体制の構築について説明すると共に、特定の評価施設によるロット管理で標準化を可能とすること」と記載されていることが説明された。しかし、実際に申請者が対応できるか不安が残り、今後開発される POCT にも利用可能な微量診断装置では新しいマーカを評価するケースも想定されるため、当該 WG で議論することにより、学会コメントに対する回答書等を作成できれば有益である。
- ・ 新規マーカの例としてマイクロ RNA が挙げられたが、開発状況から見れば POCT に至る前段階にあり、現時点でそこまで至っていない。また、企業では特許の問題から測定対象物質を開示しないケースもあり、標準物質並びに標準的な測定法を設定したとしても、トレーサビリティ体制に取り込むことができない事例も出現する可能性が指摘された。
- ・ 実際に新しい装置が開発され、新規マーカを測定する際、日本では産総研が標準物質を頒布しているが、新規マーカ用標準物質の頒布にはどの程度の時間を要するか？ → かなり遅く、一般的に広く使用されるようになるまで頒布されないのが実情である。
- ・ 標準物質は医薬品扱いではないのでしょうか？ → 試薬です。
- ・ 標準物質はPMDAの審査を要する医薬品扱いではなく試薬であれば、新規マーカの場合、標準物質ができるまではどのように扱うのか？ → 様々な文献やマニュアル等でオーソライズされている方法によって測定している。産業基盤のために開発される標準物質はホリゾンタルな計量計測のために用いることが目的であり、臨床検査薬・食品検査を問わず、度量衡委員会からトレーサビリティが裏付けされている。
- ・ 先程の A 社製及び B 社製装置の精度の相違は、誤差が生じているということではないのか？ → 一定期間で測定値が上昇傾向を示すような癖のある装置が存在することは事実であり、各自で日々の精度管理を行っているのが実情であるため、内部精度管理に関する項目をガイダンスに設定すると良い。
- ・ PMDA の審査対象は装置と体外診断薬であり、開発側が精度を検討するために標準試薬がある。
- ・ 新しい装置で新規マーカを測定し、かつ、当該新規マーカを測定できる装置がほかにない場合、PMDA の審査では何を要求されるのか？ → ほかの装置で測定できない理由のみで医療機器、体外診断薬として認めないことはなく、その装置で臨床的に測定できることを説明すれば良い。

以上の討議を受けて、本 WG では下記の対応を行う。

- ・ 学会コメントに対する基本的な考え方や関連学会へ向けた提言等の素案を作成する。
- ・ 当該素案では、既存マーカと新規マーカを明確に区別する。既存マーカの場合、標準物質を基にトレーサビリティを担保する。新規マーカに関しては、その範疇にはないが、再現性根拠のためにも開発者側でトレーサビリティを確保すべきである。外部精度管理等による組織間の比較や代替法の考案に関する重要性も追記する。
- ・ 大病院においても、現場で測定したいとの要求が多く聞かれるため、今後、緊急時測定等の場面を想定して柔軟に運用する必要がある。日常業務以外の緊急対応に関するガイドラインも視野に入れる。
- ・ 中江氏にも TF2 に協力を依頼し、快諾された。

(2) TF の立ち上げ

TF を立ち上げ、以下のように担当者を決めた。また、TF1 の検討対象である在宅医療への応用に関する基本情報を得るために、次回以降の会議において専門家の招聘講演を行うこととなった。

TF1：提言「在宅医療へ導入する際の留意点」の作成

（主査）今井委員、（副査）北森委員、前川委員、村上委員

TF2：標準化（既存装置との相関性、トレーサビリティ等）に関する基本的考え方の提示

（主査）戸塚委員、菊池委員（副査）北森委員、前川委員

(3) 評価指標案の内容確認・精査

参考資料 5 及び資料 6 の概要が事務局から説明された。主な報告内容は以下のとおりである。

(3-1) 参考資料 5 の概要説明

- ・ 評価指標案叩き台（資料 6）、過去に発出された 2 件の評価指標及び革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業で作成された「微量検体免疫分析装置に関するガイドライン案」の目次の相関を示した表である。

(3-2) 資料 6 の概要説明

- ・ 資料 6 は昨年度の報告書に基づいて作成した評価指標案の叩き台である。
- ・ 第 1 項「はじめに」は報告書の「はしがき」及び「臨床的意義」と当該 WG の活動目標より引用した。
- ・ 第 2 項「本評価指標の対象」は報告書の「微量診断装置の定義」より引用した。
- ・ 第 3 項「評価指標の位置づけ」は定形文書であるため、事務局側で追記した。
- ・ 第 4 項「評価に対して留意すべき事項」の「(1) 品目の概要に関する事項」の項目は、報告書の「微量診断装置による新規診断法開発、普及の臨床的意義」及び過去に発出された「RNA プロファイリングに基づく診断装置の評価指標」、「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」及び「微量検体免疫分析装置に関するガイドライン案」から転載した。

- ・第4項/(2)「仕様及び安定性に関する事項」については報告書「品質・安全性評価方法の考え方」の該当部分を転載した。過去の評価指標では「安全性」ではなく「安定性」となっていたため、修正した。
- ・第4項/(3)「性能に関する事項」については報告書「性能評価方法の基本的考え方」の該当部分を転載した。
- ・第4項/(4)「臨床性能に関する事項」については「RNA プロファイリングに基づく診断装置の評価指標」の該当部分を転載した。「4) 医療情報の提示」に関しては項目の必要の有無等を議論する必要がある。
- ・第4項/(5)「リスクに関する事項」、(6)「データの保存と医療情報の表示方法に関する事項」及び第5項「その他の事項」については「RNA プロファイリングに基づく診断装置の評価指標」、「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」及び「微量検体免疫分析装置に関するガイドライン案」から転載した。

(3-3) 評価指標案の作成に向けた討議

参考資料5及び資料6の説明を受けて討議した結果、審査の着目ポイントが反映されている資料6を叩き台として採用し、内容を精査していくことが決定された。第1回会議にて改変した点は以下のとおりである。

- ・第1項「はじめに」の診断対象となる物質について、ヌクレオソームは続報がなく診断物質としての科学的妥当性を判断することが難しいと共に、近年では異常細胞等も対象となっているため、「体液中のマイクロ RNA、タンパク質、ヌクレオソーム等」の表現を「体液中の微量成分（マイクロ RNA、タンパク質、異常細胞等）」に修正した。また、ヌクレオソームに関しては削除してもよいか厚労省の判断を待つこととした。
- ・第2項「本評価指標の対象」の部分において、「対象となる診断装置は、マイクロ流体チップ(体外診断用医薬品)と分析装置(医療機器)を組み合わせたもの」との記載があるが、一体型の装置も存在するため、表現を修正する必要がある。参考資料4「遺伝子検査システムに用いる DNA シークエンサー等を製造販売する際の取扱いについて」では、装置や試薬等をコンビネーション医療機器として申請して差し支えないことが記載されており、当該評価指標案への取り込みも含めて、本項目は次回以降に議論することとなった。

6. その他（事務連絡）

第2回会議は事前の日程調整に従って以下の要領で開催することが決定された。第2回会議では、TF が実施した調査内容について議論すると共に、評価指標案の更新を引き続き行うこととした。また、平成28年度の会計業務及び第14回医療機器フォーラムについて周知された。

第2回会議

日時：2016年8月30日（火） 14:00～17:00

場所：オフィス東京 3階 T3会議室 東京都中央区京橋 1-6-8

以上

平成 28 年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
微量診断装置 審査 WG 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：平成 28 年 12 月 7 日

1. 開催日時 2016 年 11 月 1 日（火曜） 14:00～17:00

2. 開催場所 オフィス東京 3 階 T3 会議室
東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋

3. 出席者（敬称略）

審査 WG 座 長：前田瑞夫（理化学研究所）

副座長：落谷孝広（国立がん研究センター）

委 員：一木隆範（東京大学）、今井 靖（自治医科大学）、北森武彦（東京大
学）、黒田雅彦（東京医科大学）、前川真人（浜松医科大学）、村上善
基（大阪市立大学）、湯川 博（名古屋大学）

学会推薦委員：菊池春人（慶應義塾大学、日本臨床検査医学会推薦）、戸塚 実（東京
医科歯科大学、日本臨床化学会推薦）、丹羽 修（埼玉工業大学、日本
分析化学会推薦）

厚生労働省：石川 由

総合機構：牧野 勤、矢花直幸、刈脇雄介、藤井道子

オブザーバ：細川和生（理化学研究所）、森下裕貴（国立医薬品食品衛生研究所）

審査 WG 事務局：薮島由二、植松美幸、野村祐介

4. 配付資料

資料 1：座席表

資料 2：微量診断装置審査 WG 委員名簿

資料 3：平成 28 年度第 1 回会議議事概要案

資料 4：招聘講演発表資料

資料 5：TF1 調査報告資料（更新版）

資料 6：TF2 調査報告資料（更新版）

資料 7：細胞診断装置特有の評価項目案

資料 8：評価指標案（第 1 回会議更新版）

資料 9：コメント表/TF1 調査報告資料「テンプレート 1」

資料 10：コメント表/TF2 調査報告資料「テンプレート 2」

資料 11：コメント表/評価指標案「テンプレート 3」

【再配布資料】

参考資料 1：RNA プロファイリングに基づく診断装置の評価指標

参考資料 2：DNA チップを用いた遺伝子型判定診断薬に関する評価指標

参考資料 3：微量検体免疫分析装置に関するガイドライン案

参考資料 4：遺伝子検査システムに用いる DNA シークエンサー等を製造販売する際の取扱いについて（厚労省通知）

参考資料 5：評価指標案と関連資料との相関表

参考資料 6：評価指標案叩き台に関する PMDA コメント

5. 議事内容

5-1. 開会及び委員紹介

審査 WG 座長の開会挨拶後、初参加となる矢花氏が紹介された。

5-2. 配布資料及び第 1 回会議議事概要案の確認

事務局より、配布資料の確認を行った。第 1 回会議議事概要は了承された。

5-3. 招聘講演「個人使用向け血糖自己測定システム」（パナソニックヘルスケア株式会社 診断薬事業部 基盤技術部 池田信氏）

主な講演内容は以下のとおりである。

- ・医療従事者でない患者自身が自ら測定した血糖値に基づいてインシュリン投与を行う血糖自己管理測定システムに関する情報を提供していただいた。
- ・血糖計測は電気化学式センサチップで計測する。穿刺器具で指先を突き、センサチップの先端に血液を接触させると、血液がキャピタリーアクションで電極内に入り、測定が開始される。
- ・患者自身が使うことからユーザビリティに配慮したシステム構成にしている。簡易操作性、小型軽量、携帯性、経済性、高信頼性（再現性）、速報性、メンテナンスフリー、使い捨て、使い勝手のよさ、包装形態等を考慮して開発した。
- ・センサチップは単回使用である。本体は基本的にボタンレスで、ユーザーフレンドリーな構造になっている。患者自身の使い方によって、精度に影響が生じないよう、添付文書に警告や使用上の注意事項を記している。
- ・今後、ユーザビリティを更に改善することを目的として、穿刺器具とメータの一体化、インスリンポンプや CGMS（持続血糖測定）等との連携、データマネジメント、マルチセンシング化等を進めていきたい。将来的には、診断治療のみならず、疾病予防にも活用するため、ウェアラブル、無拘束、非侵襲型センサ等の開発に繋がりたいと考えている。

これに対し、下記の質疑応答がなされた。

- ・キャリブレーションはどうなっているか。→チップに関しては必要ない。製造段階で精度を担保している。
- ・チップについて、製品の歩留まりをどうするか、統計的に何か対策があるか。→バリデ

ーションを繰り返し、データをためて、問題ないことを確認するしかない。20 年間の製造におけるノウハウで克服している。

- ・医師の監督下に適正使用を確認できればよいが、在宅で長い年月、患者が機器を扱っている場合、精度の保証はどうするのか。→チップは製造による管理を徹底しているが、メータ自体は付属品であるグルコース標準液を利用して性能を管理している。
- ・計測器については工場出荷時にキャリブレーションを行うが、出荷後にキャリブレーションしない場合、センサの劣化等が生じた時に、どう保証するのか。→製品出荷前に 2 年程度の保存試験を行い、統計的に示された結果に基づき保証する。
- ・在宅で患者自身が機器を使用し、血糖コントロールした場合と、実際に医療機関で測定して血糖をコントロールした時の比較データはあるか。→現場では、病院内で随時測定する血糖のみでは患者の血糖コントロールを把握できないため、SMBG (自己血糖測定器) を参考にすることがある。
- ・25 年の歴史の中で、どのように当該機器が進化したか。→1990 年代は測定時間が 60 秒で、5 μ L 程度の血液が必要だった。要素技術は試薬電極の表面加工、キャピラリーの校正、反応解析であった。その後、標準液による精度確認、電極作製法の改良、酵素の変更等を経て現在に至っている。試薬の溶解や反応性をいかに高めるかを工夫することで、採血量、感度、測定時間等の向上を図った。

5-4. 総合討論

(1) TF1 作業報告

微量診断装置を在宅医療等へ導入する際の留意点について、今井委員、村上委員、黒田委員による調査結果が報告された。主な内容は以下のとおりである。

〈村上委員〉慢性疾患

- ・在宅、特に慢性期の疾患に関しての現状について、東京都台東区における、平成 21 年の状況を踏まえた上でまとめた (台東区民 704 人及び台東区医療機関 114 施設からの回答を参照)。
- ・6 割の区民は、かかりつけ医等、大病院以外で気軽に受診できる病院を決めている。
- ・訪問診療が可能、若しくは場合により可の医療機関は 54%、不可能が 46%であった。往診対応については、可能、若しくは場合により可が 64%であった。
- ・担当可能な訪問医療患者数は人的な問題もあり少ない。
- ・在宅管理可能な医療行為としては、中心静脈栄養管理、気管切開、人工呼吸器等がある。禁煙、緩和ケア、末期がんに対応ができる施設が増えている。インスリン管理は 32 施設が行っている。
- ・台東区における訪問診療可能な医療機関は 60%以上に達する。訪問診療を行っている医療機関の訪問患者数と実際に訪問可能な患者数は類似していた。
- ・厚生労働省が平成 25 年度に実施した在宅医療における機器のニーズ調査に対する回答数は 322 件であり、内訳は治療機器 40%、検査機器 21%、その他が 38%であった。
- ・機器の利用者は本人あるいは家族が殆どを占めており、医師や看護師等の医療従事者と比較して、圧倒的に患者側の使用頻度が高い。
- ・検査関連機器のニーズについて、医師 17 名、看護師 30 名、本人・家族 140 名の回答が

あった。

- ・医師としては、訪問診療時に採取した患者血液を病院に持ち帰り、若しくは委託機関に転送した後、翌日に検査結果を得たいため、その場診断に利用できる装置のニーズも高い。
- ・看護師としては、採血時に血管が見つからない場合もあるため、指先や毛細血管等から簡単に血液を採取できる穿刺器具のニーズが高い。
- ・本人及び家族としては、糖尿病患者や高齢者の場合、視覚・聴覚の衰え、細かい作業への対応困難のほか、臨床症状に対する自己意識の間にギャップがあるため、病状に関する医療機関側の教育に対するニーズが高い。穿刺針の細径化が進み、痛みに関してはかなり軽減されてきているが、耳朶等の無痛部位からの採血が求められている。自己採血が難しいため家族が行う場合があるが、採血部位の相違によって血糖値が変動することがあるため、採血部位を問わず同等のデータが得られる機器のニーズが高い。また、指先の角化や白癬菌等の感染により皮膚が硬化している場合でも、うまく採血できる方法が欲しいという要望もあった。
- ・現在、インスリン治療を受けている患者が 70 万人存在する中、在宅検査には低血糖症状に対する不安の解除、重症高血糖の回避、血糖値の予測訓練等のメリットがある。一方、デメリットとしては、高コスト、疼痛、煩雑なデータ管理等が挙げられた。
- ・在宅診断機器としては、血糖計測のほかに、貧血、炎症反応、肝機能、腎機能等の測定機器に対するニーズが高い。機器の仕様としては、容易な可搬性、バッテリー又は自動車等からの電源供給、USB メモリや SD カードへのデータ保存、防水機能等が求められている。基本的に血液を取り扱う機器であるため、ディスプレイのカートリッジや採血管等が必要である。血糖以外の項目を測定する場合、現状では直ぐに結果を得ることはできないが、5 分程度でデータ取得が完了する機器に対するニーズも高い。

〈今井委員〉急性疾患

- ・救急医療現場において、ドクターカー内等で医療従事者がその場で迅速診断した結果に基づいて治療を施す体制は未だ十分に整備されていない。医療機器も従来の機材を持ち運ぶことができないため、小型機器を利用することになる。一般的には外傷や火傷等の外的傷害で救急に遭遇することが多いと考えられる傾向があるが、その多くは内科的な疾患、エコノミー症候群や心筋梗塞等である。
- ・現在のところ、微量診断装置は生活習慣病をターゲットにしている製品が多いが、急性疾患、救急疾患、あるいは災害地における医療機器としての視点があってもよいと思われる。
- ・救急、災害の現場で必要となる検査項目は、心筋梗塞時に上昇するクレアチンキナーゼ、貧血診断等の血液血算（白血球数、赤血球数、電解質、血糖値等）のほか、肝機能、腎機能等が挙げられる。これらの検査項目を小型装置で非常に迅速且つ高精度に測定することができれば大変有用である。また、心筋梗塞等では心筋傷害マーカー、心不全マーカーとして BNP 等も現場での迅速判断に用いられる。血液ガスとして一酸化炭素濃度を測定することにより、一酸化炭素中毒の度合いを迅速に知ることや、血液凝固機能を測ることによって血栓形成リスクの診断にも役立つ。近年は薬物反応検査も求められることがある。その他、医療従事者、傷病者周辺の一般人の安全を確保する上で、感染症検査も

必要である。インフルエンザや SARS のほか、搬入患者の肝炎や HIV ウイルス等の保持状況を把握できる検査キットも求められる。

- ・救急現場あるいは災害地用に作られた小型のハンディなキットとして現在使用されている製品として、血液ガス分析器、電解質測定器、生化学検査機器（肝機能や腎機能等）、心筋マーカー測定装置、一酸化炭素測定器、トライエージ（8 種類の薬物中毒尿検査キット）、化学物質検出キット、感染症診断キット等を例示した。
- ・救急医療、災害医療で求められる検体測定には、1) 携帯電源、2) 携行可能、3) 少量検体で測定可能、4) 迅速診断、5) メンテナンスや修理の容易性、6) 頑健性、7) 多項目測定、8) 十分な感度（日常の臨床検査に耐え得る感度）等の条件が挙げられる。

上記の報告に対し、下記の質疑応答が行われた。

- ・台東区民のデータを利用しているが、選択した理由は何か。→今後迎える超高齢者時代に近いデータであると考ええる。
- ・平成 24 年に保険点数が変更されたが、その影響はどうか。→緩和ケアを含めた在宅医療が手厚くなっており、今後、ニーズが増えると思われる。
- ・現時点で実用化されている機器に関して多くの情報が提示されているが、公的研究費を利用した微量診断装置の研究開発も進められているため、これらの研究の現状に関する資料もあるとよいと考えている。→平成 28 年度日本臨床検査自動化学会の展示会場で配布されていた資料に基づいて、POCT 関連の検査機器、現在市販されている製品を参考資料中に表としてまとめている。それぞれの製品について、処理能力、測定項目、測定時間、バッテリー等の特徴のほか、価格に関する情報が含まれている。

事務局より、今後のバージョンアップについて、下記の事項が要望された。

- ・ACCE モデルを参照の上、頑健性、トレーニング、効果的な検査、品質保証、データ管理、コスト、経済性、人的配備等のキーワードを追加していただきたい。ACCE モデル中、臨床的有用性の項目は特に重要であり、社会的に弱い立場の集団への提供、費用・経済性、施設・人材の配備状況等も提言に盛り込んだ方がよいと思われる。当該提言は評価指標案と別立てとなるが、調査資料として報告書に掲載し、公開される予定である。

(2) TF2 作業報告

標準化に関する基本的な考え方として、戸塚委員、菊池委員による調査結果が報告された。主な内容は以下のとおりである。

- ・ACCE モデルを参考にすると、マイクロ流体チップを使った測定法が分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性、倫理的・法的・社会的事項に係る 4 つの要素について明瞭且つ科学的に示されていることが前提になる。
- ・データの標準化については、新しい測定法の対象が既存マーカーか、あるいは新規マーカーにより考え方が変わる。既存マーカーの場合、既に ISO 17511 等でトレーサビリティ体系が整備されているマーカーも存在するため、新規開発した製品もデータの根拠をトレーサ

ビリティ体系に従って科学的に説明できることが要求される。この場合、既存測定法との相関性、データの相違等についても明示する必要がある。新規マーカの場合は、一次校正物質、二次校正物質、あるいは一次基準測定操作法、二次基準測定操作法等のトレーサビリティ体系が確立されていない。データの質保証は開発者独自に依存するが、データの科学的根拠を保証する体系が必要となる。データの蓄積により、将来的に一次校正物質、二次校正物質、あるいは測定操作法等が確立されるようであれば、トレーサビリティに従ったガイドラインを作成することが求められる。POCT も基本概念は同じであり、特定のマーカを測定する以上、同様のトレーサビリティ体系に従う必要がある。

- ・マイクロ流体チップでは、血液、尿、唾液、涙液、呼気等を検体とするが、全てを一元的に当てはめるのは難しい場合もあるため、種類によって要件が異なる可能性もある。

上記の報告に対し、委員からの追加コメントはなかった。事務局から下記のコメントがあった。

- ・去年の報告書に対する学会コメントでは、既存マーカでもトレーサビリティ体系が整備されていない事例が存在することが指摘されたが、今回の報告内容で包括されていると考えられる。

(3) 細胞診断装置特有の評価項目

湯川委員から、細胞診断装置の評価を行う上で必要な項目が紹介された。主な内容は以下のとおりである。

〈検体となる細胞に対する要求項目〉

- ・同種細胞でも個々の細胞のサイズは均一ではないが、一定の分布を有しているため、測定可能な細胞のサイズの範囲を把握することが求められる。
- ・マイクロ流路で判定するが、細胞の接着性/非接着性によって、挙動が大きく変わることから、主に接着性に影響される製品についてはその情報を提供する必要がある。
- ・臨床検体由来の細胞の場合、臨床における段階、薬剤投与の有無等によっても変化するため、特性に関わる情報を提供することが必要である。また、患者由来の細胞を扱う場合は、有効性、有用性が実証されている細胞を使うことが求められる。
- ・細胞を前処理/後処理することによって細胞表面の状態、硬さ等、マイクロ流路に流す過程でも特性が大きく変化することがある。処理による影響に関する検討や、影響がある場合については、排除機構あるいはアルゴリズムを備える必要がある。

〈測定精度に関する要求項目〉

- ・送液種の違いによる測定への影響の有無、影響がある場合は起こり得る事象を明示する必要がある。
- ・循環がん細胞は細胞数が限定される。異常細胞の分析においては、扱う細胞数が相応に異なる場合の測定結果への影響のほか、少ない細胞数でも十分な分析結果を得ることができる測定根拠、設定根拠に基づいて細胞数を明示する必要がある。
- ・生細胞を扱う場合には、温度等の測定環境が大きく影響するため、測定環境の設定根拠

についても明示する必要がある。

- ・特に希少細胞を数で評価する場合は高感度検出が必要となるため、その妥当性や正確性を実証して明示する必要がある。

以上の報告を受けて、事務局より評価指標案に反映済みであることが紹介された。なお、「細胞診断装置特有の性能評価項目」については、以下のとおりに表記を修正することになった。

〈細胞診断装置特有の性能評価項目〉 3 行目

【修正前】体液(血液、尿等)や遺伝子 (DNA、miRNA 等) 等

【修正後】体液(血液、尿等)や核酸 (DNA、RNA 等) 等

その他、以下のコメントがあった。

- ・細胞診断という点では、再生医療用の移植細胞等の品質評価を行う装置も含むか。→今回は基本的に診断としている。
- ・診断についてのターゲットを広げると必要な議論が追加で生じる。再生医療用の移植細胞の品質評価についてはこの WG では対象としない。

(4) 評価指標案の内容確認・精査

資料 11 のテンプレート 3 に基づき、それぞれ記載されたコメント・修正案に対して、資料 8 の原案を更新した。

〈1. はじめに〉

1) P1/L10 : ヌクレオソームの削除→了承された。

2) P1/L10 : cell free DNA の追加について

コンパニオン診断で一番使われており、実用的に診断と治療が結びついているターゲットは cell free DNA である。細胞から漏出した DNA であり、遺伝子の一部として体液、血液中に循環している。細分すると DNA、miRNA、non-coding RNA となり、cell free DNA も DNA の一部である。核酸と表記すれば全て包括される。それぞれのサイズを踏まえて、細胞、タンパク質、核酸という大枠で示すことにした。

【修正前】体液中の微量成分 (マイクロ RNA、タンパク質、異常細胞等)

【修正後】体液中の微量成分 (細胞、タンパク質、核酸等)

3) P1/L15 : ガラス又はプラスチック製以外にも最近はペーパー製等も存在する。流路幅に関しても数十 μm から数百 μm 程度であり、数 μm の製品も直ぐに開発されるであろうとのコメントがあった。

【修正前】「ガラス又はプラスチック製チップ上に作製した数十 μm 幅の」

【修正後】「ガラス又はプラスチック等のチップ上に作製した数～数百 μm 幅の」

- 4) P1/L16：クロマトグラフィーや電気泳動等の原理に基づいて、高速分離分析を行うもの
とあるが、分離分析のみではなく、発光のみ測定する等、分離を伴わない分析もある。
また、必ずしも高速である必要はなく、低速である場合もある。

【修正前】「微量検体の高速分離分析を」

【修正後】「微量検体の分析を」

- 5) P1/L18：「小型且つ簡便に病態を」を「小型且つ短時間に病態を」へ修正する案が挙げ
られたが、時間のみでなく、操作性も評価対象となり、自動化等を含むことから「簡便」
がよいとの意見があった。→ 修正なしで了承された。

＜2. 本評価指標の対象＞

1) P1/L28：対象機器について

事務局より対象の考え方について、次のような説明があった。

前田座長、落谷副座長、北森委員が開発を進めている可搬型マイクロチップ、その他
のプラットフォーム、 μ ELISA の技術を対象として含めたい。このような新しい技術を対
象とするが、既存製品は除外できる表現としたい。

これに対し、分析原理は同じであっても、何が従来製品と異なり、評価指標案の対象
とするかについて討議された。データに基づいて診断結果を示すプログラムを組み込んだ
製品とする考え方もあるが、当該 WG で対象とする製品は測定結果を値として示す分析
装置であり、診断は医師の判断となる。そこで、今回の会議では下記の修正案を採用し、
次回会議までに北森委員と事務局で代替案の可能性について検討することとした。

【修正前】「マイクロ流体チップを用いた診断装置」

【修正後】「高機能なマイクロ流体操作を用いた診断装置」

2) P2/L3：文言の修正

対象となる機器範囲を拡大するため、マイクロ流体チップ固有の内容でなく、当該チ
ップ固有の事項を主眼することを記載した方がよいとのコメントがあり、下記の修正案
が提案・了承された。

【修正前】「と関連はあるが、特に、マイクロ流体チップを用いることによる固有の事項
を追加した。」

【修正後】「を参考に、特に、マイクロ流体チップを用いることによる固有の事項を主眼
とした。」

3) P2/L5：対象となる診断装置について

「体外診断薬の定義として、化学反応しないものは診断薬の範疇ではない」とのコメン
トがあった。細胞が対象に含まれると、マイクロチップのサイトメトリーも入り、形態
計測や蛍光計測等が含まれてくる。呈色反応であれば、体外診断薬に該当しないことか

ら、判断が難しくなるとの回答があった。

また、体外診断薬と分析装置とを組み合わせた製品の取扱いに関するコメントに対して、DNA シークエンサーの通知でコンビネーション医療機器としての審査の考え方も示されていることが紹介された。これらの状況を踏まえて、下記のように修正された。

【修正前】「対象となる診断装置は、マイクロ流体チップ（体外診断用医薬品）と分析装置（医療機器）を組み合わせたものとなる。」

【修正後】「対象となる診断装置は、原則としてマイクロ流体チップと機器を組み合わせたもの、若しくは両者一体型のものとなる。」

4) P2/L8：クラス分類について

新医療機器となる微量診断装置のクラス分類は PMDA の所掌業務ではなく、厚生労働省が担当することになると考えられることから、以下のように修正された。

【修正前】開発する微量診断装置が本評価指標に該当するか判断し難い場合は、必要に応じ厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器・再生医療等製品担当参事官室に相談すること。また、体外診断用医薬品及び医療機器のクラス分類については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」）の相談を活用することを推奨する。

【修正後】開発する微量診断装置が本評価指標に該当するか判断し難い場合、及び体外診断用医薬品及び医療機器のクラス分類については、必要に応じ厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器・再生医療等製品担当参事官室に相談すること。

6. その他（事務連絡）

当該 WG の会計処理を依頼している理化学研究所の規約に基づき、理化学研究所へマイナンバー登録を行うことが事務局から周知された。また、第 3 回会議は事前の日程調整に従って以下の要領で開催することが決定された。

第 3 回会議

日時：2016 年 12 月 20 日（火） 14:00～17:00

場所：オフィス東京 3 階 T3 会議室 東京都中央区京橋 1-6-8

以上

平成 28 年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業

微量診断装置 審査 WG 第 3 回会議

議事概要（案）

審査 WG 事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

作成年月日：平成 29 年 1 月 19 日

1. 開催日時 2016 年 12 月 20 日（火曜） 14:00～17:30

2. 開催場所 オフィス東京 3 階 T3 会議室
東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋

3. 出席者（敬称略）

審査 WG 座 長：前田瑞夫（理化学研究所）

委 員：一木隆範（東京大学）、北森武彦（東京大学）、黒田雅彦（東京医科大学）、前川真人（浜松医科大学）、村上善基（大阪市立大学）

学会推薦委員：菊池春人（慶應義塾大学、日本臨床検査医学会推薦）、丹羽 修（埼玉工業大学、日本分析化学会推薦）

厚生労働省：石川 由

総合機構：牧野 勤、矢花直幸、瀧脇雄介、宮崎生子、藤井道子

オブザーバ：馬渡和真（東京大学）、森下裕貴（国立医薬品食品衛生研究所）

審査 WG 事務局：畠島由二、植松美幸、野村祐介

4. 配付資料

資料 1：座席表

資料 2：微量診断装置審査 WG 委員名簿

資料 3：平成 28 年度第 2 回会議議事概要案

資料 4：評価指標案（第 2 回会議更新版）

資料 5：コメント表/評価指標案「テンプレート 3」

資料 6：TF1 調査報告資料更新版

【再配布資料】

参考資料 1：RNA プロファイリングに基づく診断装置の評価指標

参考資料 2：DNA チップを用いた遺伝子型判定診断薬に関する評価指標

参考資料 3：微量検体免疫分析装置に関するガイドライン案

参考資料 4：遺伝子検査システムに用いる DNA シークエンサー等を製造販売する際の取扱いについて（厚労省通知）

参考資料 5：評価指標案と関連資料との相関表

参考資料 6：評価指標案叩き台に関する PMDA コメント

5. 議事内容

5-1. 開会挨拶、配布資料及び第2回会議議事概要案の確認

審査WG座長の開会挨拶後、配布資料及び第2回会議議事概要案の確認を行った。第2回会議議事概要案は第3回会議終了時をもって承認された。

5-2. 総合討論

(1) TF1 作業報告

第2回会議の討議結果を反映させたTF1調査資料更新版の内容が村上委員から報告された。村上委員担当分については、ACCEモデルを参照し、頑健性、トレーニング、効果的な検査、品質保証、データ管理等のキーワードを追加したと共に、「臨床的要請」の項目に関して、2016年の保険制度変更に関する事項が追記された。今井委員担当分については、検査機器に関する内容を更に詳述するため、救急医療や災害医療に用いられる測定機器に要求されるポイントとして、1)迅速性、頑強性の他、専門家以外が容易に操作できること、2)緊急的に利用できること、3)簡便で人的リソースを多くとらないこと、4)比較的精度が高く臨床的に妥当性があること、5)低コストであること、6)迅速診断を行うことが臨時的な有益性が高いこと、7)使う場所を限定せずに屋外、車中においても使用可能であること等が追記された。

最終報告書作成にあたり、図表タイトル及び出典等について未記載箇所が複数あるため、再修正を依頼した。その他の質疑応答の主な内容は以下のとおりである。

- ・在宅医療が増えた場合の絶対件数予測に関する統計資料はあるか。→調査した限り、具体的な検査検体数に関する資料は存在しなかったが、2025年に対象となると考えられる患者数については、2ページ目に示したので参考にしてほしい。
- ・かかりつけ医を増やすことによる効果についても記載してはどうか。また、在宅医療のコストは総体的に加算されているか。→治療費の高騰によって、今後どこにどの程度配分可能なのか予測が難しい。総体的なコストは加算されており、基本的には慢性期若しくは悪性疾患等の管理料の部分が、2016年度から新設されているため、その点は非常に厚くなりつつあるといえる。
- ・18ページ目(7)に「専門職でなくても取り扱えること」とあるが、「医療従事者であれば」とした方がよいのではないか。一般の方々が使うことになると意味合いが異なってくる。→「医師の管理の下に」と追記した方がよいと思われる。

会議中に指摘された修正項目は下記のとおりである。尚、原稿を取りまとめ、報告書の草稿が完成次第、WG内で回覧し、再確認することとした。

- ・14ページ/第2段落：救急・災害現場において初期評価として必要な検体検査項目

1) 【修正前】CK-Mb

【修正後】CK-MB

2) 【修正前】d-dimer

【修正後】D-dimer

3) 【修正前】

ABC 兵器に用いられうる病原体

化学物質(炭疽菌、リシン、サリンなど)の検出キット

感染症(結核、インフルエンザ、SARS, MERS, HIV, HBV, HCV など)

【修正後】(会議後の対応)

感染症(結核、インフルエンザ、SARS, MERS, HIV, HBV, HCV など)

ABC 兵器に用いられうる化学物質(リシン、サリンなど)、生物(炭疽菌など)の検出
キット

注) 追加修正(会議後の対応)

- ・ 1 ページ/第 2 段落/第 1 センテンス

4) 【修正前】一方、この高齢社会において

【修正後】一方、この高齢社会において

- ・ 14 ページ/第 2 段落: 救急・災害現場において初期評価として必要な検体検査項目

5) 【修正前】PaCO₂+, PaO₂-

【修正後】PaCO₂, PaO₂

(2) 評価指標案の内容確認・精査

資料 5「テンプレート 3」に記載された各コメント及び修正案について順次討議し、資料 4「評価指標案(第 2 回会議更新版)」を更新した。前回会議において、テンプレート 3/コメント No. 17「2. 本評価指標の対象」までの対応が完了していたため、コメント No. 18「3. 評価指標の位置づけ」から討議を開始した。主な内容は以下のとおりである。

<評価指標案全体>

1) 対象機器の範囲について

第 2 回会議において、評価指標案第 2 項「本評価指標の対象」の記載内容について議論し、「クラス I 製品は、本評価指標案に該当しない」ことを明示するため、対象機器に関する記載を「高性能なマイクロ流体操作を用いた診断装置」とした。その後、北森委員及び事務局で更に精査した結果、最終的に現行案が妥当であることが報告された。これを受け、第 3 回会議では前回会議の修正案が採用された。

2) 「診断」の定義について

本評価指標案の対象機器は「診断装置」となっているが、実際の装置は分析値を提示するのみであり、「分析、測定、解析」等が正確な表現であると考えられる。分析結果に基づく「診断」は機器が自動的に行うわけではなく、医師が行っているため、「診断」という用語の妥当性について議論された。体外診断薬の「診断」を含め、用語の定義については、会議中の判断が困難だったため、厚労省及び PMDA による調査を依頼した。

注) 厚労省からの回答(12/28)及び対応

薬機法における体外診の定義は、「専ら疾病の診断に使用されることが目的とされている医薬品のうち、人又は動物の身体に直接使用されることのないもの。」とされており、医師の診断手続きに使用されるため、マイクロ流体チップを体外診と捉えれば、併せて使う分

析装置も含めて診断装置（系）となるため、「診断」で良いとの回答があった。これを受け、評価指標案では原案どおり「診断」を利用することとした。

<1. はじめに>

1) P1/L15：修正（会議後の対応）

【修正前】「クロマトグラフィー」

【修正後】「クロマトグラフィ」

<本評価指標の対象>

1) P2/L10-11：修正（会議後の対応）

【修正前】「厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器・再生医療等製品管理室」

【修正後】「厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課」

2) P2/L14：修正

【修正前】「技術開発の著しい機器」

【修正後】「技術開発が著しい機器」

3) P2/L14：討議

「機器」を「マイクロ流体チップと分析装置を組み合わせた診断装置」というように具体的な表現にした方が良いとの案が挙げられたが、定型文であることから原案のとおりとした。

4) P2/L16：修正

【修正前】「申請内容に対して」

【修正後】「承認申請内容に対して」

<4. 評価にあたって留意すべき事項>

1) P2/L22：原案採用

「品目の概要に関する事項」を「対象品目の概要に関する事項」へ変更する案が挙げられたが、承認申請書の一項目（定型文）であることから原案のとおりとした。

2) P2/L22：原案採用

「マイクロ流体チップを利用した診断装置」の定義を追加する案に対し、マイクロ流体チップを利用した診断装置については、1 項及び 2 項において説明されていることから、原案のとおりとした。

3) P2/L23：修正

臨床的意義には、解析対象がマイクロ流体チップであることを明示した方が良いとの案が挙げられたが、「マイクロ流体チップを利用した診断装置」が対象であることはタイトルで縛られていることから、「マイクロ流体チップ」という記載はしないが、冒頭に「分析対象とする」を追記した。

【修正前】「バイオマーカの定量分析」

【修正後】「分析対象とするバイオマーカの定量分析」

4) P2/L23：原案採用

該当性を明示するため、一般分析機器・装置では困難であるが、マイクロ流体チップで期待できる事項を具体的に記載した方が良いとの案が挙げられた。対象機器に関する総論

が 1 項に記載されていると共に、該当性については、厚労省に適宜相談するよう 2 項に記載されていることから、原案のとおりとした。

5) P2/L25：修正

「添付文書とは機器に付属するものであり、「添付資料」は承認申請時に提出するものである。

【修正前】添付文書

【修正後】添付資料

6) P3/L7：修正

【修正前】必要な実測データと仕様

【修正後】必要な実測データと分析装置とマイクロ流体チップの仕様

注) その後、事務局により、「必要な実測データの他、分析装置とマイクロ流体チップの仕様」へ再修正された。

7) P3/L10：原案採用

測定装置の信頼性を示すデータは何を意味するかとの照会に対し、ケースバイケースであり、厳密に規定しない方が良いことから、原案のとおりとした。

8) P4/L4：原案採用

診断装置としてのプログラム機能について、判定機能を装置が開発されることを視野に入れて、必要な評価項目を示した方が良いのではないかと案が挙げられた。現段階では装置を正常に稼働させるためのプログラムを対象と考えている。昨年度の第 1 回会議において、判定機能や診断機能を有する装置は対象外とすることが決定された経緯があると共に、判定機能を追加した場合、判定の表示方法から議論する必要性が生じることから、原案のとおりとした。

9) P4/L4：修正

【修正前】「装置のプログラム構成」

【修正後】「装置に搭載されるプログラム構成」

10) P4/L7：修正

【修正前】「JIS T 2304 に適合していることが望ましい」

【修正後】「JIS T 2304 への適合について考慮されていること」

11) P4/L9：修正

【修正前】「アルゴリズム」

【修正後】「分析結果を得るためのアルゴリズム」

12) P4/L17：原案採用

測定機器や試薬の精度管理（例：併行精度やロット間差、校正基準の標準物質やその測定法等のトレーサビリティ）については、製造販売業者の責任で規格設定又は社内基準等により担保されることが多い。通知では感度試験、正確性試験、再現性試験等による品質管理法が告示されているが、本項は微量診断装置特有の品質管理と考えるべきかという質問があった。品質管理の方法について十分な記述となっているかとの指摘であったが、微量診断装置の使い方には様々なケースが考えられ、個別に判断する必要があるため、特に詳述せず、原案のとおりとした。

13) P4/L19：原案採用

標準物質に関する定義を追記する案が挙げられたが、当該分野においては一般的な用語であることから、定義は追記しないこととした。

14) P4/L23-25：修正（会議後の対応）

低値、中間値、高値の「中間値」はメジアン等の意味と取り違えるリスクがあるため、「低濃度域、中濃度域、高濃度域」とする案が挙げられた。

【修正前】「低値、中間値、高値」

【修正後】「低濃度域、中濃度域、高濃度域」

15) P4/L27：修正

【修正前】「すでに対象物質を測定可能な」

【修正後】「すでに対象物質が測定可能な」

16) P4/L36：修正

【修正前】「標準物質」

【修正後】「標準物質や標準測定法」

17) P5/L1：修正

【修正前】「特定の評価施設」

【修正後】「評価部門を設けて特定の評価基準」

18) P5/L2-L4：追記

「測定対象が既存の検査項目として確立されている場合は、トレーサビリティ体系が構築されている既存測定系で得られたデータとの相関を明示すること。」

19) P5/L22-L23：原案採用

性能に関する事項において、評価に必要な因子をより詳細に追記した方が良いとの案が挙げられた。発出済みの評価指標と比較して、現行案の各項目には相応の説明が記載されていると共に、評価指標案は簡素化して多様性を持たせ、開発側・審査側にとって縛りとなり得る詳細を列記しない方が得策であるため、原案のとおりとした。

20) P5/L23：修正

P1/L14 で「数～数百 μm 幅程度」としているので、表現を整合させる。

【修正前】「1-1000 μm スケール」

【修正後】「数～数百 μm 幅程度」

21) P5/L35：修正

【修正前】「証明すること」

【修正後】「確認すること」

22) P6/L3：修正（会議後の対応）

行頭の「微小空間」について、チップ上に形成された流路等について述べていることを明示するため、以降の「微小空間」という文言の位置づけを明確化する。

【修正前】「微小空間では比表面積」

【修正後】「微小流路や反応容器といった微小空間では比表面積」

23) P6/L4：削除（会議後の対応）

【修正前】「修飾した表面処理」

【修正後】「表面処理」

24) P6/L10-11：修正（会議後の対応）

微小空間であるが故に活性変化を受け易いのではなく、固定化する行為がしばしば活性

変化の要因となることが指摘された。

【修正前】「微小空間では微量であるために活性変化を受け易いため、チップに固定化した機能性分子の活性の」

【修正後】「固定された機能性分子は活性変化を受け易いため、その活性の」

25) P6/L16：修正（会議後の対応）

同一センテンスに「ため」が重複する。

【修正前】「超微小流量となるため流量や圧力等」

【修正後】「超微小流量となり、流量や圧力等」

26) P6/L16, 28：原案採用（会議後の対応）

「微小空間」という表現が使われているが、文意が伝わり難い又は通じない箇所がある。と共に、「微小空間」はマイクロ流路又はマイクロ反応器等を指しているとの意見があった。しかし、マイクロ流体チップの流量・圧力制御については、チップではなく外部駆動装置を含めた性能評価が行われる必要がある。「マイクロ流体チップ」とした場合、本文内容がチップに限定されてしまうため、原案のとおりとした。

27) P6/L25：修正

【修正前】「圧力による体積変動」

【修正後】「圧力、湿度等による体積変動」

28) P7/L7：修正

【修正前】「荒さ」

【修正後】「表面粗さ」

29) P7/L21：削除

【修正前】「精度で良く定量可能な濃度範囲」

【修正後】「定量可能な濃度範囲」

30) P7/L29：移動（会議後の対応）

「また、必要に応じて、外部精度管理の方法に関する情報を提供すること。」との記述は本項に記載すべきではないことが指摘された。

【移 動】5/2)項「日常管理・保守点検」の最後に移動した。これに伴い、前センテンスの「また、」を削除した。

31) 8/L4：原案採用

「共存物質及び夾雑物の影響」に修正した方が良いとの案が挙げられたが、討議の結果、原案のとおりとした。

32) P8/L5：修正

【修正前】「抗原抗体反応や基質の酵素反応」

【修正後】「抗原抗体反応や基質の酵素反応等」

33) P8/L6：修正（会議後の対応）

「混入物」を「共存物質」へ変更した方が良いとの案が挙げられたが、「共存物質は実検体に関する影響であるのに対して、「混入物質」は測定・検出用に調製された試料に対する影響であることから、「共存物質」とせずに明示的に分けて記載する。

【修正前】「混入物全般の影響」

【修正後】「混入物質を含めた全般の影響」

34) P8/L8：修正

影響が分かったとしても、その影響を排除できない場合もある。

【修正前】「評価を行い、その影響を排除可能な機構を備えていることを示すこと」

【修正後】「評価を行い、必要に応じて注意喚起すること」

35) P8/L17：修正（会議後の対応）

ケ)として「マイクロ RNA」の項が設けられているのは不自然であることが指摘された。P9 には、3)として「細胞」の場合を扱っているように、3)マイクロ RNA、4)細胞とした方が良い。

【修正前】(ケ) マイクロ RNA を分析する際に特に要求される項目。以下、「a、b、c」

【修正後】3) マイクロ RNA を分析する際に特に要求される項目。以下、「ア、イ、ウ」

注) 細胞に関する項は 4)細胞診断装置特有の性能評価項目とする。

36) P9/L6：修正

【修正前】「遺伝子 (DNA、miRNA 等) 等」

【修正後】「核酸 (DNA、RNA 等) 等」

37) P10/L29-30：削除

実績がない新医療機器では難しい記載であるため、「医療情報(疾患の予後、治療への応答性等)を具体的に記載し、その情報と臨床病理所見や患者の追跡情報の相関を明確に記載すること」のセンテンスを削除する。

38) P10/L31：削除

【修正前】「類似の医療情報を提供する承認済み診断装置」

【修正後】「類似の承認済み診断装置」

39) P10/L31：追記

【修正前】診断装置がある場合には、それとの同等性、相関性を」

【修正後】「診断装置がある場合には、それとの同等性、相関性及び相違点を」

40) P11/L2：削除

「アルゴリズム作成に用いた患者集団と臨床性能試験に用いた集団の同等性、独立性に関して明記すること。また、解析対象として添付文書に規定された集団であることを明記すること。」を全文削除する。

41) P11/L7：原案採用

検体数については、「原則として 2 施設以上で 150 以上の検体」と具体的な数値が示されている。数値を削除する選択肢もあるが、後段に例外規定があるため、特に削除する必要はない。通知からの引用であるため、通知名（平成 26 年 11 月 26 日付薬食機参発 1121 第 16 号厚生労働大臣官房参事官通知「体外診断用医薬品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」）を追記して原案のとおり数値を残す。

42) P11/L15：追記

冒頭に「なお、」を追記する。

43) P11/L26：修正

4)項「医療情報の提示」については、RNA プロファイリングの評価指標を参考として記述しているが、落谷委員のコメントに従い、下記のように微量診断装置特有の内容へ大幅に変更した。

【修正後】「装置が導き出す医療情報(早期発見、予後予測、治療効果予測、再発転移予測等)を具体的に記載し、その情報と臨床病理所見や患者の追跡情報の相関を明

確に記載すること。」

44) P11/L29：原案採用（会議後の対応）

本評価指標案は治験のみに該当させるものではないと思われるため、「治験」ではなく「倫理審査委員会」とした方が良いとの案が挙げられた。しかし、本評価指標案は革新的技術を利用した微量診断装置の承認審査に係る道しるべとして利用するため、薬機法に対応した内容に仕上げる必要がある。日本の場合、医師法のもとに実施される「臨床研究」で得られた成績は、薬機法のもと、GCP 省令に準拠して行う「治験」データとして認められないため、原案のとおりとした。

45) P12/L25：修正（会議後の対応）

装置較正は感度のみを対象としている訳ではないため、修正が必要である。

【修正前】「適切な測定成績」

【修正後】「適切な測定結果」

46) P12/L26：修正（会議後の対応）

【修正前】「感度調整」

【修正後】「装置の調整」

47) P12/L29：削除

「その他の事項」について、「(1)アルゴリズムの変更」、「(2)適応範囲の変更」は薬事手続きであり、本評価指標案に記載すべき固有事項ではないため、削除した。

48) P12/L32-33：原案採用（会議後の対応）

外部精度管理については、診断装置を利用する機関が自身の施設において検査精度を保証する事項であるため、本評価指標案に記載する必要はないとの案が挙げられた。しかし、外部精度管理に関する記述は過去に発出された「RNA プロファイリングに基づく診断装置の評価指標」からの引用であると共に、WG 委員の了承が得られているため、原案のとおりとした。

49) P13/L18：削除

「抗体固定化条件」は免疫分析のみの特殊事項であることから、削除した。

6. その他（事務連絡）

第 3 回会議の討議結果を反映させた評価指標案更新版を配信後、年内を目処に追加意見を収集することとした。また、寄せられた意見の内容を座長及び事務局で精査し、第 4 回会議開催の必要性を判断することとした。（会議後の対応：大きな議論を要する意見がなかったため、座長及び副座長の判断により、第 4 回会議の開催を見送り、メール会議にて討議を継続することとした。）

事務局より報告書の目次案が紹介され、WG 全体で承認された。事務局が原稿を取りまとめ、1 月中旬までに報告書の草稿を WG 全体に配信する。1 月末を目処として WG 査読を終了し、2 月に関連学会の査読後、3 月初旬に報告書を印刷製本し、3 月中旬に厚生労働省に提出する予定である。今年度で本 WG の活動は終了し、評価指標案についてはパブコメ対応後、医療機器審査管理課長通知として発出される予定である。来年度以降に厚生労働省から英訳版の作成依頼があった場合は、WG 委員の協力を得ることとした。

以上

参考資料

合同検討会報告資料

委員構成

座長 前田瑞夫(理化学研究所)
副座長 落谷孝広(国立がん研究センター研究所)

委員

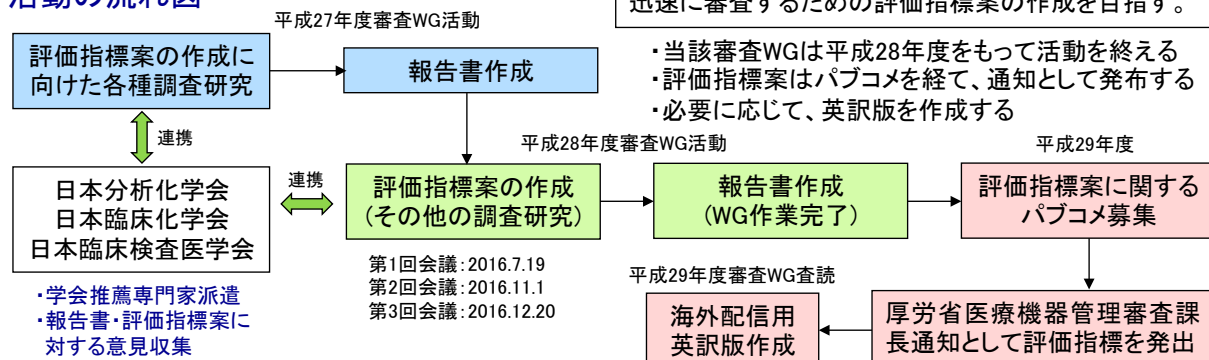
一木隆範(東京大学)	学会推薦専門家 菊池春人(日本臨床検査医学会)
今井 靖(自治医科大学)	戸塚 実(日本臨床化学会)
北森武彦(東京大学)	丹羽 修(日本分析化学会)
黒田雅彦(東京医科大学)	
前川真人(浜松医科大学)	(独)医薬品医療機器総合機構
村上善基(大阪市立大学)	高江慎一, 牧野 勤, 矢花直幸,
湯川 博(名古屋大学)	瀧脇雄介, 宮崎生子, 藤井道子

事務局(国立衛研)
 龍島由二, 植松美幸, 野村祐介, 福井千恵

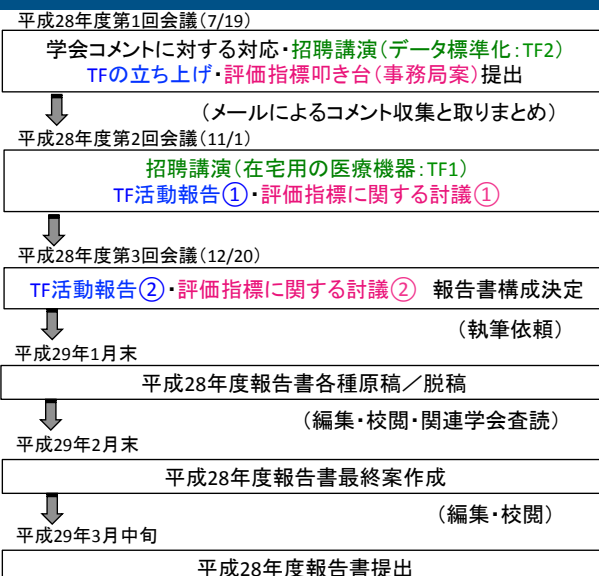
当該審査WGの目標

高齢化の進展に伴い、国民の「健康寿命」の延伸を実現する手段の一つとして、発症予測/発症前診断により早期の治療介入を行う先制医療や奏効率の高い治療を行う個別化医療が期待されている。がん等の重篤な疾患の早期診断/早期治療や先制医療の実現には、病識がない早期において、クリニックや在宅医療にも導入可能な小型且つ低侵襲の高感度マルチマーカによる診断システム技術が不可欠である。近年、**体液中の微量成分(細胞、タンパク質、核酸等)を対象とした微量診断装置**の開発が活発に進められている。本WGでは、最先端の微量診断装置を巡る国内外の研究・開発動向及び関連規格等を調査すると共に、その品質・安全性と性能を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に審査するための評価指標案の作成を目指す。

活動の流れ図



平成28年度活動内容と報告書の構成



関連学会のご意見・ご要望と事務局の回答

微量診断装置審査WG事務局

微量診断審査WGは、次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業の成果に対するご意見・ご質問、本審査WGへのご要望等を広く収集することを目的とし、連携学会(日本臨床化学会、日本臨床検査医学会、日本分析化学会)に所属する会員を対象として、平成27年度報告書案を事前公開いたしました(意見募集期間:2016年2月2日~2016年2月29日)。これを受け、日本臨床化学会評議員より以下のご要望をいただきましたので、事務局の回答と併せてご紹介いたします。

<日本臨床化学会/評議員からのご要望>

汎用の自動分析装置の測定との相関、トレーサビリティについても今後の検討課題としてほしい。報告書のPOCTの相関とトレーサビリティの項は、トレーサビリティの参照機として基準測定法になると思います。一方、医療機関の検査室では、基準測定法に対して汎用の自動分析装置、試薬がトレーサビリティとしてつながっています。両方の装置及び試薬は、基準測定法に対して、トレーサビリティはありますが、両方の関係は、運用する側から見るとあいまいです。

例えば、GLU測定はPOCTと汎用の生化学自動分析装置のデータ比較、検討は多数報告されていますが、両方が検査結果としてどのように運用すべきかの実用的なガイドライン等も出ていないと思います。また、血糖以外の測定項目は、POCT等の微量分析と既存の分析法との関連について系統的な調査も少ないと思います。微量計測と汎用の方法で並立して測定される項目については、両方の精度、直線性、妨害物質の違い、取り扱い等を系統的に集めて、データベースとして情報提供することが必要と思います。

特に、具体的な運用等についてはガイドラインが必要かと思います。微量診断とPOCT、既存の自動分析相当の技術に関する定義に対する理解が曖昧で、申し訳ありませんが、よろしく願いたします。

<事務局の回答>

標準化については、微量診断装置に限らず、検査機器全般の測定確度を保証する上で重要な評価項目となるため、基本的な考え方を具体的に提示できるよう、平成28年度審査WG会議において討議いたします。

平成27年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
 微量診断装置審査WG報告書 p89より

平成28年度報告書の構成

- | | | |
|----------------------------------|---------|-----|
| 1. はしがき | 2. 委員名簿 | |
| 3. マイクロ流体チップを利用した診断装置に関する評価指標(案) | | 指標案 |
| 4. 調査報告 | | |
| (1) 在宅医療等へ導入する際の留意点 | | TF1 |
| (2) データの標準化に関する基本的考え方 | | TF2 |
| 5. 参考資料 | | |
| (1) 会議議事概要 (2) 合同検討会報告資料 | | |

評価指標案の作成

本評価指標の対象

特に、マイクロ流体チップは加工、流体制御、検出、温度制御等、様々な技術が用いられるため、これらの技術要素に応じて評価項目を整理する必要がある。

最終検体: マイクロリットルあるいはナノリットル程度の微量検体
(血液、尿、唾液、涙液、呼気等)

測定対象: 特定のタンパク質、マイクロRNA、細胞等の診断マーカー

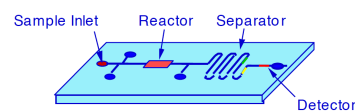
対象機器: 高機能なマイクロ流体操作を用いた診断装置

利点: 分析所要時間短縮、感度・検出限界の向上、新規診断マーカーの測定、低侵襲、POCT、多種多様の診断等

臨床的意義: 個別事例毎に臨床データをもとに検証

(新規マーカー: 診断における寄与度や個別の臨床的意義等を説明)

マイクロ流体チップ(イメージ)



平成27年度報告書(調査研究)

1. はしがき
2. 委員名簿
3. 微量診断装置の定義
4. 微量診断装置の臨床的意義
5. 品質・安全性評価方法の基本的考え方
6. 性能評価方法の基本的考え方
7. 提言: クリニックへ導入する際の留意点
8. 調査報告
 - (1) 開発・利用動向調査
 - (2) バイオマーカーの現状
9. 参考資料
 - (1) 会議議事概要
 - (2) 合同検討会報告資料

評価指標案叩き台(事務局案)の構成

1. はじめに
2. 本評価指標の対象
3. 評価指標の位置づけ
4. 評価に対して留意すべき事項
 - (1) 品目の概要に関する事項
 - (2) 仕様及び安全性に関する事項
 - (3) 性能に関する事項
 - (4) 臨床性能に関する事項
 - (5) リスクに関する事項
 - (6) データの保存と医療情報の表示方法に関する事項
5. その他の事項
 - (1) アルゴリズムの変更
 - (2) 適応範囲の変更
 - (3) 装置及び試薬等の管理

<参照資料>

平成20年4月4日付け薬食機発0404002号別添2「DNAチップを用いた遺伝子型判定診断薬に関する評価指標」

平成24年11月20日付け薬食機発1120第5号別添2「RNAプロファイリングに基づく診断装置の評価指標」

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業「微量検体免疫分析装置に関するガイドライン案」

評価指標案の最終的な構成

4/(2)/4. データの標準化

TF2の調査報告
をもとに作成

- ・マイクロ流体チップの較正とロット管理
- ・精度管理に必要な仕組み(対照試料の供給等)
- ・真値に対するトレーサビリティ体系の構築
- ・評価部門を設けて特定の評価基準によるロット管理で標準化
- ・トレーサビリティ体系が構築されている既存測定系で得られたデータとの相関を明示

4/(1)/1. 微量検体特有の性能評価項目

特に、マイクロ流体チップは加工、流体制御、検出、温度制御等、様々な技術が用いられるため、これらの技術要素に応じて評価項目を整理する必要がある。

(ア) チップ加工部

a) 加工精度, b) 表面処理, c) 機能性分子の活性

(イ) 流体制御部

a) 流量・圧力制御, b) 検体注入量, c) キャリーオーバー

(ウ) 検出部

a) 位置合わせ, b) 基板材料の影響

(エ) 温度制御部

薬食機参発1121第16号(平成26年11月21日)
「体外診断用医薬品の製造販売承認申請に際し
留意すべき事項について」より

4/(4)/2. 検体

- ・原則、2施設以上で150以上の検体
- ・統計学的に有意性を示すことができれば、150未満の検体数でも許容(希少疾患、予後予測等)
- ・妥当性については、総合機構の対面助言を利用
- ・後向き臨床性能試験(既存検体、バンク保存検体、市販検体)も評価試料として使用可能

評価指標案の最終的な構成

1. はじめに
2. 本評価指標の対象
3. 評価指標の位置づけ
4. 評価に対して留意すべき事項
 - (1) 品目の概要に関する事項
 - 1) 臨床的意義, 2) 対象とする被験者の範囲, 3) 使用環境(病院、施設、在宅等), 4) 測定装置及び測定原理, 5) 検体の種類, 6) 検体の採取量・方法・部位, 7) 検体の保存方法, 8) 前処理, 9) アッセイ条件, 10) 医療機器プログラム
 - (2) 仕様及び安全性に関する事項
 - 1) 仕様, 2) 品質管理の方法, 3) 分析的妥当性, 4) **データの標準化**, 5) 測定装置の較正, 6) 安定性, 7) 試薬
 - (3) 性能に関する事項
 - 1) **微量検体特有の性能評価項目**
 - (ア) チップ加工部 (ウ) 検出部
 - (イ) 流体制御部 (エ) 温度制御部
 - 2) 一般的な分析性能評価項目
 - (ア) 検出性能(LOD/LOQ) (オ) 相関性
 - (イ) ダイナミックレンジ (カ) 共存物質の影響
 - (ウ) 再現性・頑健性 (キ) 希釈直線性
 - (エ) 正確性 (ク) 添加回収試験
 - 3) マイクロRNAを分析する際に特に要求される項目
 - (ア) 相同マイクロRNAの選択的検出 (イ) 定量性
 - (ウ) 前駆体及び成熟型マイクロRNAの区別
 - 4) 細胞診断装置特有の性能評価項目
 - (ア) 細胞(検体)に対する要求項目
 - (イ) 測定精度に対する要求項目
 - (4) 臨床性能に関する事項
 - 1) 被験者集団の妥当性
 - 2) **検体**
 - 3) 海外で行われた臨床性能試験成績の扱い
 - 4) 医療情報の提示
 - 5) 倫理面の配慮
 - (5) リスクに関する事項
 - (6) データの保存と医療情報の表示方法に関する事項
5. 装置及び試薬等の管理
 - (1) 装置較正, (2) 日常管理・保守点検
 - (3) 分析法バリデーション, (4) トラブルシューティング