



薬食機発1120第5号  
平成24年11月20日

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す。

今般、整形外科用カスタムメイド人工膝関節及びRNAプロファイリングに基づく診断装置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ましたので、下記に留意の上、製造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御周知いただきますよう御配慮願います。

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、日本医療機器産業連合会会長、米国医療機器・IVD工業会会長及び欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長宛て送付することを申し添えます。

### 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あらかじめ検討するほか、可能な限り早期に独立行政法人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こと。

## 整形外科用カスタムメイド人工膝関節に関する評価指標

### 1. はじめに

整形外科領域において、体内埋め込み型のインプラント（薬事法上の医療機器）は、広く臨床応用され、我が国の医療及び国民の生活の質の向上に貢献している。しかし、臨床的に既製品インプラントでは対応できない様々な関節の骨形状、重大な骨欠損、変形骨、再置換などが報告されている。これらの臨床的ニーズと問題点を解決する手段として、いわゆるカスタムメイドインプラントが必要とされている。

カスタムメイドインプラントは、患者個人に対して優れた適合性を有することから、骨温存治療の実現、適合性と固定性の獲得、低侵襲手術の実現、優れた機能再建、耐用年数の向上、早期リハビリテーションと早期社会復帰及び再手術の減少などの利点が期待される。特に、膝関節は、人の生活の基礎となる体幹の支持、歩行確保などに欠かせない身体組織であるため、カスタムメイドインプラント人工膝関節により優れた臨床成績を得られれば、患者及び医療関係者を含め医療経済上においても有益と考えられる。

また、カスタムメイドインプラント人工膝関節を製造可能とする技術の著しい進歩により、より安全かつ優れた生体親和性インプラントの製造が可能となってきている。

本評価指標においては、臨床的必要性が高い人工膝関節について、カスタムメイド人工膝関節の品質、有効性及び安全性に関する必要事項及び承認申請に際し留意すべき事項を定めた。

### 2. 本評価指標の対象

本評価指標は、整形外科用インプラントのうち、人工膝関節を対象とする。ただし、片側型人工膝関節は対象としない。本評価指標におけるカスタムメイド人工膝関節（custom-made artificial knee joint prosthesis）の定義は、既製品を基礎として患者個々の骨形状に応じて不適合な部分が存在する場合に必要最小限の形状付与（ミニマリーモディファイド）することによって生体適合性、固定性などを向上させた人工膝関節とする。ただし、摺動面の形状変更は既製品との形状の相似を保つ場合を除き対象としない。

### 3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しい整形外科用人工膝関節（片側型人工膝関節を除く。）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定されるものであり、申請内容等に関して拘束力を有するものではない。

カスタムメイド人工膝関節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。

また、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. カスタムメイド人工膝関節の承認申請書の記載事項

製造販売業者は基礎となる既製品（既承認品及び同時申請品を含む。）を基にカスタムメイド人工膝関節を作製し得る範囲を指定して申請すること。

##### （1）形状、構造及び原理

「形状、構造及び原理」に、カスタムメイド人工膝関節を作製し得る範囲を基礎となる既製品と区別し、明確に記載すること。

##### （2）使用目的、効能又は効果

カスタムメイド人工膝関節は、次の場合に使用することができることとする旨を「使用目的、効能又は効果」に記載しておくこと。

- ① 医師が、既製品では不適合な部分が存在するため十分な治療効果が得られないと判断した場合
- ② 医師が、既製品を使用した場合に比べ、より大きな治療効果（生体適合性や固定性の向上）が得られると判断した場合

##### （3）品目仕様

製品の製造方法と構造に関して、基礎となる既製品と同等の又は基礎となる既製品を上回る性能を有することを示す製造技術基準を記載すること。

##### （4）その他

- ① カスタムメイド人工膝関節の基礎となる既製品のデータを記載すること。
- ② 医師が作成する仕様書の様式(案)を添付すること。

#### 5. カスタムメイド人工膝関節の評価

##### （1）製造技術の評価

基礎となる既製品と同一又は自社が既に承認を得ている既製品との比較において同等以上の製造技術であることを示すこと。

##### （2）物理的、化学的特性及び生物学的安全性の評価

カスタムメイド人工膝関節に使用する材料の生物学的安全性等は、既製品と同等以上

であることを示すこと。なお、既製品のデータ及び科学的根拠を示すことで、当該試験の実施を省略することも可能である。また、臨床的に高機能性や耐久性などが必要と判断される場合には、人工膝関節製品で承認されている同種の生体材料のデータ及び科学的根拠を示すこと。

### (3) 機械的安全性の評価

カスタムメイド人工膝関節の寸法が基礎となる既製品の範囲内、又は力学的強度が劣らない旨を示すことにより、機械的安全性に関する試験の実施を省略することも可能である。

既製品に比べ力学的強度が劣らないことを示す方法は以下の通り。

- ① カスタムメイド人工膝関節が、基礎となる既製品より力学的に安全な方向への形状等の変更である場合は、その旨を別表を参考に記載することにより、機械的安全性に関する試験を省略することが可能である（既に承認を取得した自社製品の試験データを用いることも可能。）。
- ② カスタムメイド人工膝関節で構造的に負荷がかかる部位の改良が必要とされる場合は、ガイドライン等に従い、力学的強度が担保可能であることを力学的試験等にて示すこと（既に承認を取得した自社製品の試験データを用いることも可能。）。

## 別表 カスタム化の項目

Fixed CR (cruciate retaining) 型と PS (posterior stabilized) 型で直接固定型 (セメントレス) と間接固定型 (セメント) に適応する。

なお、Mobile 型人工膝関節は、本評価指標には含まれない。

また、Hinge 型人工膝関節のヒンジ部分は含まれない。

関節摺動面の形状変更は含まない。

### 1. 大腿骨コンポーネント

大腿骨コンポーネントの形状付与 (骨欠損等に対する付加構造で、骨形状との適合性を改善するための部分的な形状付与を目的とする)

骨との接触面形状付与

- ① 骨との接触面形状 (前方、前方フランジ、後方、近位形状) の最適化
- ② ステム (長さ、太さ、形状) の最適化
- ③ ペグ (長さ、太さ、数、形状、位置) の最適化
- ④ 直接固定型 (セメントレス) における裏面の表面処理範囲の最適化

### 2. 脛骨コンポーネント

骨との接触面形状付与

- ① 骨との接触面形状 (前方、後方、内側、外側、遠位) の最適化
- ② ステム (長さ、太さ、形状) の最適化
- ③ ペグ・フィン (長さ、太さ、数、形状、位置) の最適化
- ④ スクリューホール (数、位置) の最適化
- ⑤ 直接固定型 (セメントレス) における裏面の表面処理範囲の最適化
- ⑥ ポリエチレンインサートの最適化

### 3. 膝蓋骨コンポーネント

骨との接触面形状 (厚さ、ペグ数、ペグ位置) の最適化

### 4. 金属補填部品

骨欠損部位を金属素材にて補填する形状付与を目的とする。

- ① 骨との接触面形状の最適化
- ② 直接固定型 (セメントレス) における裏面の表面処理範囲の最適化

## 6. 製造販売業者による準備と対応

製造販売業者は、次の（１）から（４）に定めた事項を遵守すること。

### （１）カスタムメイド人工膝関節の設計

製造販売業者は、医師が作成した仕様書に基づいて承認の範囲内でカスタムメイド人工膝関節の設計を行うこと。

### （２）製造販売業者が保管すべき資料

製造販売業者は、カスタムメイド人工膝関節を製造し、仕様を作成した医師に販売・授与するに当たり、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、QMS 省令)、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、GQP 省令)、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、GVP 省令)又は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、GPSP 省令)に基づく文書として、以下の資料を保管しておくこと。

- ① 仕様を作成した医師名
- ② 医師が作成した仕様書（患者の骨形状のデータを含む。）
- ③ 骨形状のデータに適合した設計になっていることを確認できる資料
- ④ 設計段階又は最終製品において、製品の形状が仕様書を満たすことを医師が確認したことを示す資料

### （３）有効性の評価

製造販売業者は、医師が作成した仕様書に基づきカスタムメイド人工膝関節を臨床応用するにあたり、使用の前後において、医師の協力を得て設計したカスタムメイド人工膝関節と患者の骨形状を比較検討し、臨床的有効性について評価すること。

### （４）市販後調査

製造販売業者は、医師の協力を得てカスタムメイド人工膝関節の臨床使用後、その評価及び不具合情報等を収集し、必要に応じて承認事項一部変更承認申請や安全対策措置等を行うこと。

## 7. 使用上の注意

製造販売業者は、使用上の注意等に以下のことを記載すること。

- ① カスタムメイド人工膝関節は、既製品では不適合な部分が存在するため十分な治療効果が得られない又は既製品を使用した場合に比べ、より大きな治療効果（生体適合性や固定性の向上）が得られると医師が判断した場合のみに使用で

きること。

- ② カスタムメイド人工膝関節の必要性和臨床効果につき患者に説明し同意を得ること。
- ③ カスタムメイド人工膝関節を使用する際にはあらかじめ担当医が仕様書を作成すること。
- ④ 医師は、カスタム化が必要とされる項目を明確化した仕様書を製造販売業者に提供すること。
- ⑤ 医師は、カスタムメイド人工膝関節を使用する前に、設計段階及び最終段階において、当該カスタムメイド人工膝関節が仕様書の内容を満たしていることを確認すること。
- ⑥ 医師は、製品の不具合や術中の臨床上の問題等により、カスタムメイド人工膝関節が使用できない事態に備え、既製品での対応を考慮した手術計画を準備する等あらかじめ対策を施すこと。
- ⑦ 医師は、臨床的有効性について評価し、不具合情報等を収集し、製造販売業者に速やかに報告すること。
- ⑧ カスタムメイド人工膝関節は、患者個々に適合するよう設計されているため、使用しなかった場合は他の患者に使用しないこと。
- ⑨ 医師は、仕様書を診療録等の患者記録とともに適切に保管すること。

(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

### 1. はじめに

RNA 又は相補 DNA とチップに固定された DNA プローブとの特異的結合を高感度に検出・定量する技術を使って、試料に含まれる複数種の mRNA や microRNA の相対量比 (RNA プロファイル) を再現性良く示す装置が開発された。この装置を使って、がん細胞の悪性度や抗がん剤感受性、病態の推移、治療薬の効果や副作用などと相関性の高い RNA プロファイルが検討されてきた。現在では、患者の血液や組織片から調製した試料の RNA プロファイルを使って、予後や治療効果を推定することが可能になっている。この技術が臨床現場に導入されれば、個々の患者に最適な治療戦略を選択することに役立つと期待されている。そこで RNA プロファイルの解析装置が導き出す医療情報の有用性と信頼性を確認し、診断装置として臨床現場に導入するための承認審査の道しるべとすべく評価指標を作成した。本評価指標では、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) の考え方を踏襲しつつ、RNA プロファイル解析に固有の事項を加えた。

### 2. 本評価指標の対象

血液や病変部等の RNA プロファイルから医療情報を導き出す診断装置を対象とする。従って、本評価指標の対象となる診断装置は、DNA チップ (体外診断用医薬品) 等と分析装置を組み合わせたものとなる。開発する装置が、体外診断用医薬品又は医療機器のいずれに該当するか判断し難い場合には、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。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。

### 3. 評価指標の位置づけ

本評価指標は、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当たっては、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。

### 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

判定に用いる RNA が由来する遺伝子の名称及びコードするタンパク質や RNA の機能について明らかとなっている情報を記載すること。



#### 1) 臨床的意義

プロファイル解析から得られる医療情報の有用性が、既に論文等により科学的に実証されている場合は、それらを引用して説明すること。解析対象とする個々の RNA についても、プロファイル解析における寄与度や個別の臨床的意義など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 の改善など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と添付文書への記載

対象とする被験者を添付文書において明確に規定すること。プロファイル解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、添付文書の中で具体的に記載・説明すること。

#### 3) RNA 測定装置及び測定原理

RNA を定量する手法の原理を詳細に示すこと。RNA を増幅する場合は、増幅手法を説明し、増幅によってプロファイルが歪む可能性について記載すること。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、必要な実測データと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。

#### 4) 遺伝子の選択

遺伝子の選択及びアルゴリズムの作成に使用したデータセットが存在する場合には、その詳細な資料とともに、測定する RNA を選択した根拠を示すこと。

#### 5) プライマー、プローブ等の塩基配列

逆転写反応に用いるプライマー配列及び各 RNA 定量のための特異的プライマー及びプローブ等の塩基配列を示すこと。偽遺伝子や類似配列を持つ他の遺伝子由来 RNA の存在を含めて、プライマーやプローブの配列を選択した理由と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、その配列を選択した根拠を説明すること。

#### 6) DNA チップ構成

DNA チップを用いる場合には、プローブの配置と固定方法を詳細に説明すること。リアルタイム PCR 法による検出をマイクロプレート等で行う場合には、測定する遺伝子の位置を明記すること。

#### 7) DNA チップに搭載される対照遺伝子の配列

陰性対照と陽性対照の遺伝子配列を示し、設定の妥当性を説明すること。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ので、複数の配列を搭載するこ

とが望ましい。バックグラウンドシグナル値、陽性対照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、手法について実測データを用いて詳細に説明すること。

#### 8) 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。）を記載し、非特異反応が生じる可能性等も説明すること。

#### 9) ソフトウェア

蛍光や電流値などのシグナル強度から解析機器に組み込まれたソフトウェア等によってプロファイルを得る場合は、測定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。

#### 10) 判定アルゴリズム

プロファイルから医療情報を導く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。いったんアルゴリズムを確定した後は、その後の評価の過程において、その内容を変更するべきではなく、変更の必要が生じた場合には改めてバリデーションを行うこと。

### (2) 仕様及び安定性に関する事項

#### 1) 品質管理の方法

DNA チップ等を用いる場合は、デザインした塩基配列と固定されたプローブの塩基配列が同一であることを、実測データを用いて説明すること。核酸増幅反応（PCR など）を用いる場合は、使用するプライマーの純度、配列を確認すること。用いる手法が、対象 RNA のレベルを測定する感度、特異性及び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) 分析的妥当性（感度、特異性）、測定範囲

一定の RNA（又は相補 DNA）のコピー数を含む試料を希釈して測定し、定量的検出限界を示すこと。また、段階希釈試料を用いて、データが直線性を示す範囲を検討し、測定濃度範囲を規定するとともに、補正が必要な場合にはその方法と根拠を説明すること。遺伝子工学技術によって作製した核酸、組織や培養細胞等から得られた RNA 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との同一性に留意すること。

非特異的反応やバックグラウンドシグナルの安定性、均一性を検討し、誤判定の可能性を説明すること。試料中の RNA を測定できる最少検体量（RNA の最少必要量）を示すこと。必要に応じ、許容される最大検体量について検討すること。RNA レベルの異なる二つの試料を一定の割合にて混合した試料を測定し、プロファイル

が RNA レベルに依存しないことを検証すること。また、データの精度を保証するための、データ受け入れ基準について明確にすること。

### 3) データの標準化

試料間でのレベル変動が無い RNA を複数種用いてデータを標準化することが望ましいが、それらの選択根拠と標準化の手法を説明すること。標準化のための RNA の選択が難しい場合は、全 RNA 量の総和等により標準化（グローバルノーマライゼーション）を行うことになるが、その方法の詳細と妥当性に関して説明すること。標準化の際のバックグラウンド値の測定方法とシグナル強度の補正方法を説明すること。

### 4) 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 チップ又はそれに準ずる標準試料を装置の較正に用い、作動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、標準試料の妥当性を説明すること。これらが利用できない場合には、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作動確認をとる方法を示すこと。較正用試料の妥当性を説明すること。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に留意すること。

### 5) 安定性に関する資料

DNA チップや測定用キットの保存条件、有効期限を設定し、その妥当性を説明すること。提供される試薬を用いて使用者が反応液等を調製する場合は、調製方法や品質管理の方法を示すこと。

### 6) 試薬

キットとして提供されない試薬類がある場合には、適切な試薬を選択できるように、その品質に関して情報を提供すること。

## (3) 性能に関する事項

### 1) プロファイル取得の精度

個々の RNA の定量精度は、信頼性の確立されたリアルタイム PCR 法などや、精度が確実に担保されている DNA チップ等を用いて検証すること。同等の既存品がある場合には、それとの比較によって検証すること。標準試料又は異なる試料間での RNA 量比が一定となることで、精度は担保される。

### 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。公的機関より適切な標準試料が供給されている場合には、これを用いること。そして、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 3 回以上の繰り返し測定によるシグナル検出及び RNA プロファイルの再現性に関する検討を行うこと。同一施設内で測定日や作業者を替えた測定

や、複数施設における測定によって、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。複数の製品ロットを使用すること。

#### 4) コンタミネーション防止対策、データ取り違い対策

検体の前処理や測定に 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、キャリーオーバー対策を講じ、キャリーオーバーを否定する試験を説明すること。バーコード等を使ったデータ管理システム等により、検体情報と解析結果の対応等における誤りを防止する方策を説明すること。検体や試薬類の入れ間違いなどの人為的ミスを防ぐ方策と、それを確認する方法に関して検討を行うこと。また、測定値の生データを保存し、データ処理各ステップの追跡、検証を可能にすること。

#### 5) RNA 試料の調製

検体の質が RNA プロファイルに大きな影響を与えるため、検体の取り扱いには細心の注意が必要である。高品質な RNA 試料を得るために、採取する検体の種類に応じて、採取、保管、運搬等に関する適切な取り扱い方法を設定し、その妥当性を説明すること。特に RNA の分解を防ぐ方策を講じることが望ましい。測定に使用できる RNA 量と濃度の範囲を示すこと。

検体の種類（血液、組織等）に留意しながら、検体の受け入れ条件を示すとともに、検体から 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又は参考値（量、純度、分解度等）を示すなど、試料の評価基準を明確にすること。また、調製した試料の安定性について説明し、保存方法、輸送法、保存可能期間を示すこと。必要に応じて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。遺伝子関連検査検体管理マニュアル（日本臨床検査標準協議会 JCCLS）を参照のこと。

#### 6) 測定装置

基本的に、DNA チップ等と測定装置は一体として評価される。専用の測定装置を使用する場合には、その測定装置が一般的な医療機器として満たすべき基本要件に適合し、医療機器としての承認若しくは認証を取得し、又は届出する必要がある。汎用性のある測定機器を用いる場合で、その装置が医療機器としての承認等を得ていない場合には、使用できる機器の特定と性能を担保する方法に関して、説明すること。

#### 7) 判定アルゴリズム

判定アルゴリズムを導くために用いた全ての試験データを提出すること。アルゴリズムの妥当性は、適切に計画された臨床性能試験の成績をもとに評価すること。

アルゴリズムは、臨床性能試験開始前に詳細を確定するものとし、変更を加えることは認められない。

#### (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、人種など）と被験者の疾患に関する情報（重篤度、発症率、治療法など）、検体に関する情報を詳細に記載すること。装置が導き出す医療情報（疾患の予後、治療への応答性など）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。

類似の医療情報を提供する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。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。

##### 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。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など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。予備試験の成績などを用いて、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あらかじ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独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）の対面助言を利用することが望ましい。

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、評価資料として使用できること。前向きに集めた後向き試験も同様に扱われる。ただし、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。

一人の被験者から複数回にわたって採取した検体を解析する場合は、信頼性、再現性を確保するのに必要な検体の採取回数、間隔などを明記すること。

### 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よい。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

診断装置が導き出す医療情報（発症予測・リスク診断におけるリスク率やオッズ比、存在診断における疾患診断の的中率、病態分類における再発リスクや治療応答性など）は具体的に提示すること。例えば、疾患のスクリーニング（癌細胞の検出など）の場合は病変の存在確率（%）を、予後や治療効果を予測する場合は2年以内の再発確率（%）や5年生存率（%）などを示すこと。治療介入評価における種々のモニタリングや治療応答性の判定では、既存の重症度との対応又は新たな重症度分類の導入などが必要である。判定に用いた個々の遺伝子の発現情報は、必要があれば提供できることが望ましい。

### 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を分析し、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。誤った医療情報が得られた場合に起こりうる診断と治療におけるリスクについて、文献等を用いて評価すること。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。診断結果は直接ゲノム情報を含むものではないが、それに準ずる情報を含むと考えられるため、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。

## (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、測定した各RNAの補正、標準化前後のシグナル値を保存し、検証を可能とすることが望ましい。医療情報の開示方法については、あらかじ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が望ましい。また、全工程が良好に進んだかどうかの判定項目を示すとともに、医療情報の根拠となるデータ（指標としたRNAの発現レベル等）を可能な限り開示すること。

## 5. その他の事項

#### (1) アルゴリズムの変更

承認後にアルゴリズムを変更する場合は、新たな臨床性能試験を追加して、独立したデータセットにより、その妥当性を再評価する必要がある。ただし、カットオフ値の修正など、医療情報の精度を向上させる変更については、この限りではない場合も想定されるため、必要に応じ、総合機構に相談すること。

#### (2) 適応範囲の変更

市販後蓄積されたデータを基に、被験者の範囲、対象疾患、判定内容等の適応範囲を修正する場合には、必要に応じ、総合機構に相談すること。なお、承認事項に変更がある場合は、必要とされるデータを添付して変更を申請すること。