

# 資料 1 - 1

## 次世代医療機器評価指標（3件）の公表について 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

### 1. 生体由来材料を利用した新規機能を有する医療機器に関する評価指標の概要

既存の、単に組織を乾燥する、あるいは一部の成分を抽出するなどによって製造される生体由来材料と異なり、組織の構造を保ったまま脱細胞化する、あるいは抽出した成分を再構築するなど、従来と比較してより優れた治療効果を企図する生体由来材料を利用した医療機器の開発が期待されている。こうした医療機器について、国際的にもその品質・有効性・安全性を測る指標は確立されておらず、承認審査の知見の集約及び基本的な考え方の方針を明確にするため、評価指標の検討が行われた。

本評価指標では、対象とする医療機器において、生体由来材料の構造を保持したまま脱細胞化することが新規機能発現に重要となり、また、最終的には生体に吸収されることを想定しているため、脱細胞化や生体吸収の評価に関する留意点として以下のような事項を主なポイントとしている。

#### ・脱細胞化

界面活性剤による洗浄、凍結融解、高／低張液処理による細胞破壊など、個々の脱細胞化プロセスによって、細胞のみならず細胞外マトリクス成分や組織構造にも影響を与える場合が多く、これらの変化を踏まえた最終製品の物理的・化学的特性について、期待される特性を保持するかの評価を検討すること。

#### ・吸収の評価

自己組織への置換を評価するための経時的データを示すこと。

### 2. 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の概要

近年の分析技術の著しい進展により、極微量の検体をマイクロチップ上に作成した数 $\mu$ m幅の流路に流してクロマトグラフィや電気泳動を行って分析する、微量診断装置の開発が進んでいる。こうした微量診断装置は、検体が微量で済むと言うだけでなく、分析所要時間の短縮、感度・検出限界の向上や新規診断マーカーの測定も期待される。微量診断装置により様々なバイオマーカーを短時間で精緻に測定し、簡便に病態を診断するシステムの構築が期待されている。こうした医療機器について、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かつ迅速に進めることに資するよう、評価指標の検討が行われた。

本評価指標は、以前に作成した「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）」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）」を参考にし、マイクロ流体チップを用いることによる固有の事項として、下記のような事項をポイントとしている。

- ・測定装置の較正

マイクロ流体チップは構造が微少であるためロットごとに違いを生じる可能性があり、そうした違いを較正に反映し、装置にロットごとの較正を組み込む場合は、その内容と根拠、対象検体によって較正の妥当性を検証する方法を説明すること。

ロットごとに測定値に差違を生じ、使用者による較正が必要な場合は遺漏なく使用者に通知し、精度管理に必要な仕組みについて説明すること。

- ・微量検体特有の性能評価項目

加工精度、表面処理、測定に用いる機能性分子の活性、液体制御部の流量・圧力制御機構、検体注入量、キャリーオーバー、検出部位の位置、基板材料の影響等について評価し、許容誤差等について説明すること。

### 3. 血流シミュレーションソフトウェアに関する評価指標の概要

計算機及び計算技術の発展とともに、膨大な計算量を要する数値流体計算が汎用の計算機で簡便に行えるようになり、工学研究としてではなく、血行動態に関する医学情報として医療従事者が血流シミュレーションを利用できるようになってきた。しかしながら、現在日本・海外において医療機器としての血流シミュレーションの精度や妥当性についての公的な指針や指標は存在しない。そのため、開発促進や審査の迅速化に寄与することを目的として、評価指標の検討が行われた。

本評価指標は、通常の有体物の医療機器とは異なり、物理的、化学的特性及び形状等で性能を担保することが困難であることを考慮し、下記のような事項をポイントとしている。

- ・性能や効果等の明確な規定

使用目的や適応範囲等を明らかにし、臨床的意義を明らかにすること。提供する情報の妥当性について、臨床成績等必要な根拠を持って示すこと（すべての血流シミュレーションプログラムについて必ず臨床成績を求めるということではない）。

- ・理論やアルゴリズムの明確化

画像データの入力から血流指標の出力に至るまでの各工程の内容を、基本原理及びアルゴリズムを示し、可能な限り詳述すること。品質と安全性について、各基本原理に応じて、重要な計算過程やパラメータ等について妥当性を説明し、異常な数値入力や計算が行われた場合の対応を明確にすること。

- ・使用方法の明確化

画像データについて、解析に必要な品質や仕様について明らかにすること。ユーザーが適切にプログラムを使用できるよう、トレーニング等の教育システムを考慮することが望ましい。

#### (参考) 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業について

医療ニーズが高く実用可能性のある医療機器及び再生医療等製品について、審査時に用いる技術的な評価指標等をあらかじめ作成・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ことを目的として、平成 17 年度からこれらの評価指標を検討し、公表しているところ。

評価指標は、申請資料の収集や承認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を示すものであり、技術開発の著しい次世代の医療機器・再生医療等製品を対象として現時点で考えられる事項について示したものである。なお、評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、製品開発の際に参考とされる事項をまとめたものである。

※ これまでに公表した評価指標（30 評価指標で、再生医療分野は 12 評価指標）

分野	評価指標名称	通知
再生医療	重症心不全細胞治療用細胞シート	平成22年1月18日付薬食機発0118第1号
	角膜上皮細胞シート	平成22年1月18日付薬食機発0118第1号
	角膜内皮細胞シート	平成22年5月28日付薬食機発0528第1号
	関節軟骨再生	平成22年12月15日付薬食機発1215第1号
	歯周組織治療用細胞シート	平成23年12月7日付薬食機発1207第1号
	自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞	平成25年5月29日付薬食機発0529第1号
	同種iPS(様)細胞由来網膜色素上皮細胞	平成26年9月12日付薬食機参発0912第2号
	鼻軟骨再生	平成27年9月25日付薬食機参発0925第1号
	ヒト軟骨細胞又は体性幹細胞加工製品を用いた関節軟骨再生	平成28年6月30日付薬生機審発0630第1号
	ヒト(同種)iPS(様)細胞加工製品を用いた関節軟骨再生	平成28年6月30日付薬生機審発0630第1号
	ヒト(自己)表皮(皮膚)再生	平成30年3月20日付薬生機審発0320第1号
	ヒト(同種)表皮(皮膚)再生	平成30年7月25日付薬生機審発0725第1号
体内埋め込み型能動型機器	次世代型高機能人工心臓の臨床評価	平成20年4月4日付薬食機発第0404002号
重症下肢虚血	重症下肢虚血疾患治療用医療機器の臨床評価	平成25年5月29日付薬食機発0529第1号
テーラーメイド医療用診断機器	DNAチップを用いた遺伝子型判定用診断薬	平成20年4月4日付薬食機発第0404002号
	RNAプロファイリングに基づく診断装置	平成24年11月20日付薬食機発1120第5号
ナビゲーション医療	骨折整復支援装置	平成22年1月18日付薬食機発0118第1号
	関節手術支援装置	平成22年1月18日付薬食機発0118第1号
	軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置	平成22年5月28日付薬食機発0528第1号
	患者の画像データを用いた三次元積層造形技術によるカスタムメイド整形外科用インプラント等	平成27年9月25日付薬食機参発0925第1号
体内埋め込み型材料	整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラント	平成22年12月15日付薬食機発1215第1号
	整形外科用カスタムメイド人工股関節	平成23年12月7日付薬食機発1207第1号
	整形外科用カスタムメイド人工膝関節	平成24年11月20日付薬食機発1120第5号
	可動性及び安定性を維持する脊椎インプラント	平成26年9月12日付薬食機参発0912第2号
	三次元積層技術を活用した整形外科用インプラント	平成26年9月12日付薬食機参発0912第2号
	生体吸収性血管ステント	平成28年6月30日付薬生機審発0630第1号
神経機能修飾装置／活動機能回復装置	神経機能修飾装置	平成22年12月15日付薬食機発1215第1号
	活動機能回復装置	平成25年5月29日付薬食機発0529第1号
コンピュータ診断支援装置	コンピュータ診断支援装置	平成23年12月7日付薬食機発1207第1号
心臓カテーテルアブレーション	心臓カテーテルアブレーション装置	平成27年9月25日付薬食機参発0925第1号

## 生体由来材料を利用した新規機能を有する医療機器に関する評価指標案

### 1. はじめに

生体由来材料は、乾燥豚皮、コラーゲン、ゼラチン等すでに医療機器の材料として用いられてきたが、昨今、従来と比較してより優れた創傷治癒促進効果あるいは組織再構築等の性能を有する生体由来材料及びそれを利用した医療機器の開発が報告されている。ヒトあるいはウシ、ブタ等の異種動物の組織を脱細胞化、凍結乾燥等のプロセスにより加工した材料は、そのまま、あるいは更なる加工を経て、組織の修復・機能回復を目的とする医療機器への応用が期待されている。ヒト由来組織は、我が国でも組織バンクから供給されてすでに応用されている。欧米ですでに臨床応用されている新しい生体由来材料である脱細胞化組織も我が国で販売が開始された。一方で、既存の生体由来材料を従来と異なる形で加工し、組織再構築能等の新規機能を付与した医療機器の開発も報告されている。これらの生体由来材料の医療応用については、国の定めた原料基準はあるものの、個々の分野で開発されている製品分野毎の承認審査に必要な評価指標については、まだ具体的に定められていない。欧米においても、現在は我が国と同様に規格・評価指標が不明確であることから、今後の国際的貢献も視野に入れ、本邦の承認審査のための知見の集約及び基本的な考え方の方針を明確にすることが望ましい。

国内外のこのような状況を踏まえ、革新的な医療機器の基盤材料となることが期待されている生体由来材料の評価についての考え方を明確にするとともに、それらを材料とする医療機器の安全性、有効性を適切に評価し、迅速に承認することを目的とした評価基準の策定が求められる。このため、今後開発されることが予想される生体由来材料を利用した新規機能を有する医療機器を対象とした新たな評価指標を作成した。

### 2. 本評価指標の対象

本評価指標は、脱細胞化、凍結乾燥等のプロセスにより内在する生細胞を全て除去、または死滅させた組織を材料として利用、あるいはヒト・動物の組織から抽出処理した有用成分を新規手法により再構築することにより、既存製品と比較して高機能な創傷治癒促進効果あるいは組織再構築等の性能を付与し、損傷した生体組織の機能回復や疾病治癒を目的として製造された医療機器全般を対象とする。また、現時点で対象とする機器は、主に、上記目的を達成するため、自己組織に置換され、生体内で分解・吸収されることを意図したものとする。あくまでも医療機器を対象とするものであるため、生きた細胞を有した状態で生体組織を使用する移植用組織や再生医療等製品に相当するものは本指標の対象とはしない。しかしながら、再生医療等製品の原材料として用いる生体

由来材料の評価において本評価指標の適用が可能な場合、その適用を妨げるものではない。

なお、開発する生体由来材料が本評価指標案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審査管理課に相談すること。

### 3. 本評価指標の位置付け

本評価指標は、近年の技術革新に伴い、物理的・化学的手法等により、元の組織構造を保存したまま細胞を除去して作製された脱細胞化組織や内部の生細胞を全て除去、または死滅させた生体由来組織をそのまま、あるいはさらなる加工を行って医療機器としたものや、ヒト・動物の組織から抽出処理した有用成分を種々の手法により再構築した医療機器等を対象とすることを想定しているが、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、今後の技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂が必要なものであり、承認申請内容等に関して拘束力を有するものではない。

生体由来材料を利用した医療機器の評価に関しては、個別の製造方法及び製品特性を十分に理解した上で、科学的な合理性を持って、柔軟に対応することが必要であり、また、本評価指標以外に現存する国内外の関連ガイドライン等を参考にすることも考慮すべきである。

### 4. 生体由来材料を利用した医療機器全般において評価・留意すべき点について

#### (1) 総論

本評価指標の対象となる生体由来材料を利用した医療機器は、以下の3例に大別される。

1. 一定の形態を保持したまま、加工等により生細胞を除去、または死滅させた生体組織等を利用した医療機器
2. 生体内外で人工材料や細胞等を利用して再構築された形態を一定以上保持したまま、加工等により生細胞を除去、または死滅させた組織等を利用した医療機器
3. 組織から必要なタンパク質や多糖等を抽出・精製し、それを単独、あるいは他の材料と複合して再構成物とする医療機器

各々のケースで製造プロセスが全く異なるために、そのプロセスに起因した個別に留意すべき項目も存在するが、本項では主としてこれらに共通して評価、留意すべき項目を列挙する。

## (2) 基本的事項

① 開発の経緯、品目の仕様、当該品目及び必要に応じ、類似品の国内外での使用状況（販売数量や不具合報告例を含む）、設計開発と原理、目標とされる使用方法等を明確に示すこと。

② 以下の事項を参考として、製品の概要を明確にすること。

### ア) 使用目的又は効果

適応となる患者と疾患名、臨床上の必要性、期待する効果

### イ) 形状、構造及び原理

外観形状、構造（構成品の組合せ方法、空隙率、層構造等）、原理（作用機序：原材料に由来する成長因子等を残存させ、それらによる作用を期待する場合等）、機能等

### ウ) 材料の由来（原材料）

基本的には「生物由来原料基準」（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）<sup>1</sup>を遵守して生体由来材料を利用することになるが、その際、病原体による感染の可能性及び一定の品質を維持するために以下の点を考慮し、必要な原材料規格を原材料欄に記載すること。

(i) 原材料として用いられる組織、細胞外マトリックス、抽出タンパク質等の起源及び由来（ヒト由来細胞・組織、ヒト由来成分（自己、同種）、動物由来細胞・組織、動物由来成分の区別及びその選択理由）

(ii) 入手方法及び経路

(iii) 採取部位及び採取方法の妥当性

原材料としての生体由来組織を採取するにあたっては、その採取部位の選定基準、採取方法を示し、これらが科学的及び倫理的に適切に選択されたものであることを明らかにすること。採取方法については、用いられる器具、微生物汚染防止、取り違い防止やクロスコンタミネーション防止のための方策等を具体的に示すこと。

---

<sup>1</sup> 当該基準の関連通知である「生物由来原料基準の運用について」（平成 26 年 10 月 2 日付薬食審査発 1002 第 1 号・薬食機参発 1002 第 5 号）等も参照すること。その他の参考になる通知として、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」（平成 12 年 12 月 26 日付医薬発第 1314 号）の別添 1「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」がある。

(iv) ヒト細胞組織や動物細胞組織採取時のドナースクリーニングの内容  
(適切なウインドウピリオドを設定した上での感染性評価や適切な規格を利用した感染性評価の有無を含む) 等、選択基準及び適格性

(v) トレーサビリティ (記録の整備、保管の具体的方策)

その他、最終製品が生体由来組織以外の材料と複合化したものとなる場合は、その材料に関しても上記項目に留意し、それらの知見を明らかにすること。

また、組織から抽出・精製したタンパク質や多糖等を医療機器の原材料とする場合には以下の点についても留意すること。

(vi) 抗原性

(vii) 発熱性

#### エ) 製造方法

生体由来材料の場合、その採取対象 (自己、同種、あるいは異種) 及び部位等により考えられるリスクが異なるだけでなく、その特性も異なっているため、それぞれを考慮した適切な製造方法であることを示すこと。

工程の製造条件によって製品の使用目的、性能等が影響を受ける場合においては製造条件の記載を行うこと。

現時点で想定される具体的な記載項目例を以下に示すが、製品の特性に応じた記載項目の選択、追加が必要となることに留意すること。

- ・ 受け入れ検査
  - 各種記録の保管
  - 組織採取の工程の SOP の適切性
  - ドナー、献体の病歴、健康状態の確認方法
- ・ ロットの規定、構成、取り違い防止策
- ・ 製造に使用した薬品・添加剤成分の種類及び配合量等とその残留量及び影響
- ・ 製造工程における微生物学的モニタリング (細菌、真菌、ウイルス等)
- ・ ウイルス等、感染性物質の不活化/除去処理と、当該処理方法に関する妥当性及び評価 (組織構造が保持された状態でウイルス不活化/除去処理を行う場合は、組織深部におけるウイルス不活化/除去に関する評価を含む)
- ・ 保存方法 (滅菌容器・温度・湿度) と保存期間の明示

#### オ) 滅菌

無菌性保証水準(SAL)を担保するためのバリデーションを行う場合には、平成 26 年 12 月 18 日付け薬食監麻発 1218 第 4 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「滅菌バリデーション基準の制定について」等を参考にすること。

適用した滅菌処理による最終製品の物理的、化学的特性への影響を評価すること。

エチレンオキサイド滅菌を行う品目の場合は、滅菌後に残留するエチレンオキサイド及びエチレンクロロヒドリンに関する試験を実施すること。

- ③ 性能及び安全性評価においては、品目ごとの力学的負荷や期待する性能を考慮して必要な項目を設定し、当該項目に対する非臨床試験の成績等も踏まえて適切な規格値を設定すること。力学的負荷及び期待する性能の判断基準としては「製品の特性」、「適用部位」、「使用方法」を考慮し、製品の設計仕様に基づき適切な規格値を設定すること。なお、生体由来材料を用いる場合は、材料由来のバラツキを考慮した上で臨床上許容可能な規格値を設定することが望ましい。生体由来材料からなる医療機器、特に脱細胞化組織を利用した医療機器の場合には、当該組織内に残存する細胞の有無がその安全性（抗原性、感染性、発熱性）に影響することが考えられるが、従前の試験方法でその評価が困難な場合には、科学的根拠に基づいて、安全性を担保する上で適切な処理方法、あるいは必要に応じて適切な規格値を設定することを検討すること。

### (3) 非臨床試験

製品の有効性及び安全性を裏付ける試験等は、従来の医療機器に共通して求められる各種評価項目のほか、本評価指標が対象とする生体由来材料を使用した医療機器特有の項目について特に留意して実施する必要がある。なお、承認前例のない原材料を用いている場合や製造工程に新規性のある場合は、原則として当該原材料の物理的、化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性について、評価を実施する必要がある。特に、脱細胞化組織や羊膜等の組織を加工して使用する医療機器においては、生体本来の組織構造を兼備しているという、人工的に合成・製造する手法では成し得ないと考えられる特徴を有していることから、その適切な評価は重要である。

以下に、一般的に留意すべき点を示すが、補完可能な評価により省略できる場合

がある。

#### ① 物理的、化学的特性

当該製品の製造工程が原材料に対し、物理的、化学的特性に影響を与える場合は、その工程を経た最終製品についてその形状、構造、使用部位、目的に応じた適切な試験を選択してその影響を評価する必要がある。なお、本評価指標の対象は最終製品が自己組織に置換され生体内で分解・吸収されることを意図したものであるため、可能な限り、その分解・吸収挙動等について評価すること。

具体的には、以下のような評価が考えられる。

- ア) 化学構造、含有成分、pI、FT-IR等の化学的特性に係る情報
- イ) 溶出物、分解生成物、分解特性
- ウ) 架橋処理を行っている場合には、架橋度、架橋材などの不純物の残量や生成される副産物の種類や特性等の情報
- エ) 外観、表面特性、気孔率、吸水性

特に、脱細胞化組織の場合には、個々の脱細胞化プロセス（界面活性剤による洗浄、凍結融解による細胞破壊、及び高張液/低張液処理等）によって、細胞成分の除去のみならず、組織構造を構成しているコラーゲン、エラスチン等の細胞外マトリックス成分の除去及び組織構造の変化を伴うものが多い。これらの変化が最終製品の物理的、化学的特性に影響を及ぼす場合もあるため、可能な場合には期待される特性を保持しているかについて、これらの点を留意した評価が必要である。

#### ② 生物学的安全性

平成24年3月1日付け薬食機発0301第20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等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」を参考に、JIS T0993-1又はISO 10993-1に準拠して評価すること。

#### ③ 機械的安全性

対象とする医療機器の形状、構造、使用部位、目的に応じて、ワーストケースを設定し、以下に例示した項目についてその初期強度、分解・吸収に伴う経時的強度変化等を評価すること。なお、製品の特性に応じて評価項目を選択、追加する必要があることに留意すること。

- ア) 引張り強度、剛性等の生体力学的特性
- イ) 圧縮強度、剛性等の生体力学的特性
- ウ) 引き裂き強度 等

#### ④ 安定性及び耐久性

本評価指標が対象とする生体由来材料を原材料とする医療機器は、人工材料からなる医療機器と比較して、安定性や耐久性に劣っていることが想定されることから、それらを考慮して以下の点を評価すること。

ア) 力学的、生物学的及び形態学的に求められる条件を適切に規定すると共に、それらを評価して機器として求められる性能を担保できる有効期間を設定するとともに、その期間にあつては性能が維持できること。

イ) 無菌性が担保できること。

#### ⑤ 性能評価

本評価指標が対象とする生体由来材料を利用した医療機器の性能は、製品が、適用される組織に力学的、生物学的及び形態学的に適合することによって発揮されると考えられるため、力学的、生物学的及び形態学的に求められる条件を示すと共に、それらを評価して機器として求められる性能を有することを示すこと。その性能を発揮する原理において自己細胞の侵入が想定される場合は、細胞浸潤がどのくらいの期間で起こるのかを評価するための経時的データを示すこと。機器が定常化するまでの期間が判明していれば、その期間に応じた評価期間を設定することが望ましい。

#### ⑥ 動物試験

患者への力学的適合性、生物学的適合性又はその他の性能等の評価において動物試験(in vivo 試験)を実施する場合は、以下の点を参考に適切な評価を行うこと。

ア) 試験動物

- ・動物の種類とヒトへの外挿性(解剖学的、生理学的特徴等)
- ・動物への手技と臨床における手技との比較考察

イ) 試験プロトコル

- ・評価項目、評価基準、評価方法、評価期間及び評価者
- ・比較対象 (既存の治療に対する同等性、優位性の評価)
- ・計測データ(生理学的及び機械的データ等)
- ・例数の設定とその妥当性
- ・解析における統計学的手法の妥当性

ウ) 評価にあたって考慮すべき点

- ・治療状況(治療目標の達成度)
- ・品質、有効性及び安全性に影響を及ぼす細胞浸潤の程度、経過及びその細胞の種類
- ・組織構造変化

- ・力学的特性変化
- ・免疫学的反応の有無（異物反応や炎症等）
- ・適用部位における腫瘍形成の有無
- ・製品の性能に係る設計仕様の満足度及び改善点
- ・生体に対する有害事象の程度及び頻度
- ・動物実験で確認する項目に関わる機器不具合

#### （４）臨床試験

##### ① 治験の要否

対象となる医療機器の使用目的、性能、構造等が既存の医療機器と明らかに異なる場合については、原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要である。また、医療機器の臨床的な有効性及び安全性が性能試験等の非臨床試験成績又は既存の文献等のみによって評価できる場合には臨床試験（治験）の実施を省略できる可能性がある。治験は、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成17年3月23日厚生労働省令第36号：医療機器GCP省令）を遵守して行う。

##### ② 試験デザイン

試験デザインは、治験機器の臨床的位置づけ、非臨床試験の成績及び試験の目的を踏まえて、適切に計画される必要がある。基本的には、既存治療等を対照としたランダム化比較試験が望ましいと思われるが、妥当なヒストリカルコントロールが既に存在する場合は、それとの比較が受け入れられる可能性がある。その際は、患者背景、時代背景その他を踏まえて、本邦での有効性及び安全性を評価するに当たって、比較が適切であるか判断できる必要があり、試験開始までに当該データを踏まえて試験の達成基準を適切に設定しておくことが必要である。また、自己組織化が想定される機器においては、適用部位によっては組織学的評価が困難であるため、画像解析や臨床学的（血液）データ等による適切な評価プロトコルを構築しておくこと。なお、治験機器として、同種組織、あるいは異種組織を使用する機器の場合は、治療対象、倫理性及び組織由来感染症のリスクを考慮して検討すること。

評価項目によっては、術者の習熟度、技量等により大きく影響を受けることが考えられる。個々の術者の習熟度のばらつき等による機器の評価への影響を防ぐため、推奨される手術手技を明示し、特殊な手技の場合には一定のトレーニングを経た術者により治験を行う等の配慮が必要であることにも留意すること。

##### ③ 症例数

臨床試験の目的や主要評価項目等を踏まえ、科学的根拠に基づき、当該医療機器

の有効性、安全性の評価に適切な症例数とする。希少疾病用医療機器等、適応疾患の症例自体が少ない等の事情がある場合には、事情を勘案して妥当な治験計画を立て、評価可能で実施可能な症例数を検討すること。なお、比較対照をおく場合にあっては、統計学的な根拠を基に症例数を設定する必要があることに留意すること。また、信頼できる海外データを承認申請の添付資料として使用できることがあるが、そのみで臨床評価を行うことができるかどうかについては十分に検討すること。これらを踏まえた症例数設定にあたっては、臨床試験に精通した統計学の専門家による評価を受けることが望ましい。

#### ④ 評価期間

適応疾患、治療を受けた時期の疾患進行度や特徴等に応じて適切な時期に評価を行うこと。

#### ⑤ 有効性評価

基本的には、治療直後の急性期成功率及び治療後一定期間経過後の治療効果が既存の機器と比較して優越性若しくは非劣性であることを示すが、機器の特徴によっては、この限りではなく、各機器のリスクベネフィットバランスを勘案した総合的な評価が望まれる。

生体由来材料製品の有効性評価において検討すべきと考えられる項目は、その適応等に応じて科学的に妥当な評価項目を適宜選択、検討する必要がある。従来の医療機器との比較が可能な場合には、従来の評価方法に準じた評価、指標を用いることが可能と考えられる。一方、従来の医療機器との比較が困難な場合には、科学的根拠を基にその妥当性等を示した上で、新たに有効性を評価するための方法、指標を用いる必要がある。評価項目の選択、検討にあたっては、必要に応じて医薬品医療機器総合機構の相談制度を利用することが推奨される。

#### ⑥ 安全性評価

治験機器の安全性は、開発コンセプトも踏まえて、適切な評価項目が設定される必要がある。機器の具合が悪くなる「不具合」のみではなく、「有害事象」も評価する必要がある。以下の事項に留意して治験の計画を立案すべきである。

##### ア) 有害事象

有害事象とは、「治験機器との因果関係の有無に関わらず、当該治験機器の使用時に、被験者、使用者その他の者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又は障害並びにその徴候（臨床検査値の異常を含む。）」をいう（ただし、被験者以外の者に生じたものについては、治験機器の使用による影響と疑われるものに限る）。対象となる手術内容によって発生する有害事象の内容

やその発生頻度は異なるが、発現頻度及び重篤度を評価し、発生した有害事象が機器固有の問題に起因するものであるか、術者の手技によるものであるか等の考察をする必要がある。

イ) 不具合

被験機器の不具合については、発現内容、頻度、重篤度等を評価する。不具合に対して講じられた安全対策等については、その妥当性も含めて説明する必要がある。

生体由来材料製品の安全性評価において検討すべきと考えられる項目の一例を以下に示す。なお、これらは現時点で想定される項目を示したものであり、その適応等に応じて科学的に妥当な評価項目を適宜選択、検討する必要があること。

- 術後の発熱、出血、膿瘍形成の有無
- 炎症(3ヶ月程度の観察期間)
- 感染
- 腫瘍形成
- 再建後の破断
- 画像、血液データ、臨床症状に基づく有害事象の有無 等

以上

**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 $\mu\text{m}$ 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 $\mu\text{m}$ 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ことが多いことから、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機会が多いことから、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、ウイルス、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

生きた細胞を継時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) 装置較正

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。



## 血流シミュレーションソフトウェアに関する評価指標（案）

### 1. はじめに

計算機及び計算技術の発展と共に数値流体計算が汎用の計算機で簡便に行えるようになり、血流シミュレーションも一部の工学研究者が使用するばかりでなく、医療従事者も使用するようになってきた。血流シミュレーションは、血行動態に関する医学的情報を提供するものであり、今後、様々な形で臨床応用が期待される技術である。

本邦においては、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の改正が施行され、疾病の治療、診断、予防を目的に使用される医療機器プログラムが医療機器の範囲に含められた。医療機器プログラムに該当する血流シミュレーションソフトウェアについては、臨床上必要な性能を確保するために、評価の考え方、評価方法等の整理が求められている。

本邦のみならず米国や欧州においても、医療機器としての血流シミュレーションの精度や妥当性について、公的な指針や指標は存在しない。以上から、本評価指標においては、製造販売業者による申請の準備、並びに医薬品医療機器総合機構による審査の迅速化に寄与することを目的として、血流シミュレーションソフトウェアの品質・有効性・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

本評価指標では、対象とする血流シミュレーションソフトウェアを、「医療機器プログラムに該当するものであって、かつ、医用画像データを使用して血管又は心臓の内腔形状を仮想的に構築し、その情報に従って物理学的法則に基づく方程式を解くことによって、血管又は心臓内の血液の流れを計算・提示し、臨床診断及び治療につながる情報を提供するもの」と定義する。また、付帯する人為的な作業を含めた工程も本評価指標の対象とする。

医用画像データとしては、超音波、CT、MRI、血管造影等が挙げられる。物理学的法則とは、一般的に流れの支配方程式として認識される連続の式及び Navier-Stokes 方程式であり、Boltzmann 方程式等それらの派生式を含む。血管及び心臓内の血流の提示には、流線やコンター図等の可視化技術の他、血流に係る物理情報を数値的に提供するものも含まれる。血流シミュレーションソフトウェアの使用目的は、病態の診断、治療法の決定、治療デバイスの決定、治療効果の予測等である。計測データに基づいて血流を可視化する方法として、ドップラ法、PC-MRI、perfusion CT 等造影剤の流動を追跡する方法等があるが、流れの支配方程式を解かずに、血流情報を提供する範囲においては、本評価指標で定義する血流シミュレーションソフトウェアには含めない。但し、医療機器に該当すると考えられる場合には、本評価指標の利用可能な部分の活用について使用を妨げるものではない。

医療機器プログラムの関連文書として、「プログラムの医療機器への該当性に関する基本的な考え方について」（平成 26 年 11 月 14 日付け薬食監麻発 1114 第 5 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）、「医療機器プログラムの取扱いについて」（平成 26 年 11 月 21 日付け薬食機参発 1121 第 33 号、薬食安発 1121 第 1 号、薬食監麻発 1121 第 29 号厚生労働省大臣

官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）、厚生労働省医薬食品局安全対策課長、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長連名通知）、「医療機器プログラムの承認申請に関するガイダンスの公表について」（平成 28 年 3 月 31 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器・再生医療等製品担当参事官室事務連絡）等の関連通知等を参考にすること。

医療機器への該当性、クラス分類の判断については、必要に応じて厚生労働省医薬・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、技術開発の著しい機器を対象とするものであることを勘案し、現時点で必要と思わ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、承認申請内容等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、個別の製品の特性や使用される臨床現場の状況を十分に理解した上で、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、本評価指標の他、国内外のその他の関連ガイドライン等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

血流シミュレーションソフトウェアは、通常の医療機器とは異なり、物理的、化学的特性及び形状等で性能を担保することが難しいため、性能に影響する要素、効果の確認できる範囲や限界等を予め規定すること。診断に関する情報等を導き出すための理論及びアルゴリズムをそれぞれで明確にし、その妥当性を評価すること。以下、評価にあたって留意すべき事項を例示する。すべての項目について、必ず評価が必要とは限らないが、評価が不要と判断した場合は、その妥当性を科学的根拠により説明する必要がある。

#### （1）品目の概要に関する事項

##### 1) 臨床的意義

診断、診断支援、治療計画支援といった使用目的や、適用患者、疾病の種類及び重症度、使用する治療のフェーズといった対象範囲を明確に定義し、その臨床的意義を明らかにすること。提供する情報の妥当性及び臨床成績との関係について根拠をもって明確に示すこと。一方、その臨床的意義が確立された情報を提供し、既承認の医療機器に比して新たな機能が付与されない範囲のものについては、数値の同等性評価等で検証が可能な場合もある。効果の妥当性に関しては、既存の製品・方法との違いを踏まえ、リスク・ベネフィットのバランスに基づいて総合的に判断すること。

##### 2) データの入出力と処理工程

医用画像データの入力から血流指標の出力に至るまでの一連の流れ及び流れを構成する各工程の内容を詳らかにすること。また、各工程における基本原理及びアルゴリズム<sup>註1</sup>をそれぞれ示すこと。工程は可能な限り詳述すること。

申請が想定される血流シミュレーションソフトウェアは、血管または心臓の内腔形状構築と血流計算の二つの工程に大別されると考えられる。

内腔形状構築の工程として、入力される医用画像データのフォーマット適合性及び画像の品質を判断する工程、画像から内腔形状を抽出する工程、抽出された内腔の表面を平滑化する工程、内腔形状を修正する工程、医用画像データの画質が不十分である場合に対処する工程等が挙げられる。データの入出力として、内腔形状構築に使用する入力データのフォーマットを明らかにすること。画像から内腔形状を抽出する工程や抽出された内腔の表面を平滑化する工程等において、閾値等のパラメータ設定が必要な場合は、その設定原理、理由、学術的背景を記述すること。内腔形状の修正を許す場合は、修正方法や処理工程を示すこと。外部からの形状データ入力を許す場合は、入力される内腔形状データのフォーマット適合性及び品質を判断する方法を含めること。

血流計算の工程は、主に、内腔形状の計算格子分割、血液物性設定、境界条件設定、流体計算、血流指標の出力又は結果の可視化によって構成される。内腔形状の計算格子分割においては、使用する計算格子の種類及び処理工程を示すこと。血液物性の設定においては、使用する密度、粘度等の物性値の一覧を示すこと。密度については、圧縮性流体とするか非圧縮性流体とするかの取り扱い方法も示すこと。粘度については、ニュートン流体とするか非ニュートン流体とするかの取り扱い方法を記した上で、非ニュートン流体とする場合は、使用するモデルを示すこと。境界条件は、解析対象の入口、壁面、出口の領域毎に、その設定法を詳述すること。Windkesselモデル等の低次元血流モデルと組み合わせて境界条件を設定する場合には、流体計算部分との連成方法について示すこと。流体計算法においては、支配方程式の定式化法のみでなく、空間離散化法、層流モデルか乱流モデルかといった流体モデル、行列方程式解法、収束判定法を記述すること。また、非定常解法の場合は、時間進行法や CFL 条件に対する対処法を示すこと。計算が収束しない場合の処理法も示すこと。結果として出力する血流指標については、その計算法を示すこと。結果の可視化に際して、壁面せん断応力や流線等、結果の演算が必要な場合は、その演算方法を示すこと。

工程中、データベースを参照する場合においては、そのデータベースの出典等を明らかにすること。また、工程の一部において医用画像解析ソフト、数値流体解析ソフト、可視化ソフト等汎用のソフトウェアを流用する場合は、ソフトウェアのバージョンを明記すると共に、申請する血流シミュレーションソフトウェアにおける使用方法について詳細に記述すること。

### 3) 使用方法

血流シミュレーションソフトウェアの解析結果は、その性能の他、使用する医用画像データの質や解析時の処理条件等に影響されるため、医用画像データの取得から診断等の結果が得られるまでの、入力データの標準化、ユーザの介在、プラットフォームや使用環境の要件等を含む全工程を記載すること。

### 4) 適応範囲

対象疾患に加え、患者の状態を含めて、製品が効果を発揮できる範囲（適応範囲）を明記する

こと。

#### 5) 解析装置の仕様

使用する PC に必要な仕様を明らかにすること。その際、共存するその他のソフトウェア等との干渉についても評価すること。

#### 6) トレーニング計画や取扱い資格制度の必要性とその内容（品質維持）

ユーザの介在を完全に排除することが困難な血流シミュレーションソフトウェアにおいては、適切なユーザによって使用されない場合や、ユーザの介在があるために十分な性能が発揮できない場合が考えられる。従って、ユーザの要件を考慮した上で臨床上十分な性能が確保できることを評価することが望ましい。また、ユーザの教育は目的を明確にし、習熟度及び達成度について評価することが望ましい。例えば、セグメンテーションにおいてユーザが介在し、技術レベルを一定水準以上に維持する必要がある場合、適切なセグメンテーションが可能となるように、ユーザを対象とした教育システムを構築し、評価、認定による運用等が想定される。

#### (2) 品質と安全性に関する考え方<sup>注2</sup>

血流シミュレーションソフトウェアでは、入力画像の品質、血管等の内腔形状の構築、血流計算アルゴリズムの各品質が計算される血流指標に影響を及ぼすため、各工程の品質評価が必要となる。品質が担保されていない血流シミュレーションソフトウェアによる解析結果は、誤った医学的指標値を提示することにつながり、安全性に影響を及ぼすことから、製品が自動で実行する工程において解析精度を維持できない事象が発生した場合には、適切に解析フローを停止すること及び使用者へ解析フローが停止したことを表示することができるアルゴリズムを含むことに加え、以下に留意して品質評価を行うこと。

##### 1) 入力画像の品質

解析のために入力する医用画像データに求められる仕様及び品質について明らかにすること。仕様については、撮影用装置の要件、解像度、推奨する撮像条件等が考えられる。また、品質に影響を与える因子として、造影効果、石灰化の程度、撮像時のアーチファクト等が考えられる。要求品質に満たない画像が入力された場合の、ソフトウェア及びユーザの対応について記載すること。ソフトウェアの対応であれば、例えば、計算が先に進まないような対策が考えられる。ユーザの画像品質に対する判断能力を涵養するような教育システムを構築する等の対策を開発側が整える場合、教育システムの質を確認すること。

##### 2) 形状の構築

セグメンテーション方法、解析領域の設定法、形状の平滑化法、端面処理法等、医用画像データから数値流体計算に使用する血管形状の構築方法について詳述すること。形状の構築において、ユーザの介在を許可する場合は、介在によって血管形状を大幅に変更できないような仕組みを用

意すること。セグメンテーション及び平滑化については、デジタルファントムあるいは物理的ファントムを用いた試験を通じて、形状の再現精度を示すこと。解析領域の設定法及び端面処理法については、形状の再現精度ではなく、血流シミュレーションを行った際の解の不確かさの観点から、その妥当性を確認すること。

### 3) 計算格子生成

血流シミュレーション結果の格子依存性がないように、計算格子が生成されることを確認すること。特に、壁面せん断応力やそれに関連するような値を出力する場合、計算格子の質が結果に大きく影響するため、計算格子の生成法とその影響を十分に確認すると共に、性能が担保できないような格子生成が行われた場合の対応策を明示すること。

### 4) 血液の物性値の設定<sup>注3</sup>

血液の密度及び粘度等の物性値について、その妥当性を説明すること。非ニュートン流体として設定する場合には、流体モデル及びパラメータ値の妥当性を説明すること。ユーザが血液の物性値を設定できるような機能を備える場合、異常値が入力された際の対応方法を示すこと。物性値については、血流シミュレーションを行った際の解の不確かさの観点から、その妥当性を確認すること。

### 5) 境界条件

流体を解析する対象領域の境界部における流れの条件（境界条件）を示すこと。領域の境界は、入口、出口、壁面（血管内腔面との境界）に分類される。それぞれにおける条件及びその設定方法について具体的に記述すること。境界条件設定の一例として、入口に流速条件、壁面に滑りなし条件に基づくゼロ速度条件、出口にトラクションフリー境界条件（参照圧力固定値）がある。流速条件を課す場合には、一様流速など空間的な速度分布に関する条件についても記述する必要がある。ユーザが境界条件を決定できる場合、決定指針を示すとともに、異常値が入力された際の対応方法を示すこと。境界条件については、生体内で生じうる範囲内において、流量や境界面での速度プロファイル等の不確定因子について、血流シミュレーションを行った際の解の不確かさの観点から、その妥当性を確認すること。

### 6) 数値流体計算

必要に応じて、ユーザが計算条件（例えば、離散化手法、行列計算法、収束判定方法（収束判定値を含む））を選択できる場合、それらが数値流体計算の結果に与える影響について確認すること。数値流体計算としての精度確認であれば、理論解及び工学的に広く行われている *in vitro* 試験（backstep 流等）と比較し、数値流体計算結果の品質を確認すること。

表 数値流体計算の精度確認法

	メリット	デメリット
理論解	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 正確</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ポアズイユ流、クエット流、ウォーマズリ流等、単純な流れしかデータがない</li> <li>・ 生体内とは状況が異なる</li> </ul>
<i>in vitro</i> 試験 (生体外模擬回路による実験)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 比較的複雑な形状を扱える</li> <li>・ 流量等の条件が調整しやすい</li> <li>・ 物性値は血液に近いものが使える</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 形状が必ずしも設計値通りではない</li> <li>・ 計測値に誤差がある</li> <li>・ 境界における流速分布等が分からない場合がある</li> <li>・ 非ニュートン性等、血液の物性値を完全に模擬することはできない</li> <li>・ 血管や周囲組織の弾性等を考慮することは難しい</li> </ul>
<i>in vivo</i> 実験試験 (生体内の血流計測)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 生体での計測値が得られる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 生理学的変動を避けられない</li> <li>・ 血管形状測定に誤差が生じる</li> <li>・ 速度計測誤差が大きい</li> <li>・ 計測できる部位が限定される</li> <li>・ 境界条件を完全に把握することはできない</li> <li>・ 物性値の計測が困難</li> </ul>

### 7) 血流計算結果の提供方法

数値流体計算の結果が正しく出力されているか確認すること。結果をベクトル、カラーコンタ一等により可視化して出力する場合、正しく可視化できているか確認すること。数値流体計算の結果から二次的な物理量を算出する際には、計算方法及び計算精度を確認すること。

#### (3) 性能に関する事項

血流シミュレーションソフトウェアでは、血管等の内腔形状構築工程と血流計算アルゴリズム全体で算出される医学的指標の性能を評価する必要がある。以下に示す項目を参考として必要な評価を実施し、血流シミュレーションソフトウェアが適切な性能を有していることを確認すること。なお、補間可能な評価により省略できる場合がある。

## 1) 非臨床試験

### ①ソフトウェアの動作確認

基本的な入出力が正しく行われるかを確認する。例えば、血管形状構築の工程では、定められたフォーマットの医用画像データを正しく読み込めるかを確認する。また、入力や解析過程、解析結果において異常値が検出された場合の対応の妥当性を評価すること。

計算結果が临床上使用されるパラメータで示されている場合、そのパラメータが正しく計算されているか評価すること。また、解析が適切に行われなかった場合、その結果を利用できないように対策されているか確認すること。

### ②モデルを用いた評価

非臨床における評価試験は、あらかじめ正解あるいはそれに準ずるものを想定し、血管や心臓等の形状構築工程、数値流体計算アルゴリズム全体で算出される医学的指標の妥当性を評価する。例えば、血管形状構築の工程の場合、*in vitro* 試験系においてあらかじめ形状が定義された模擬血管を臨床で使用することを想定している医用画像診断装置で取得し、模擬血管の実寸とプログラム上で構築された模擬血管の形状を比較することで、血管形状構築の工程の精度を評価し、この差異が血流シミュレーションソフトウェアで計算される医学的指標値に及ぼす影響を評価することが考えられる。

また、血流シミュレーションでは、拍動流等の血流、拍動や呼吸による血管壁の変形等に関して多くの仮定やモデル化をして計算しており、計算アルゴリズムの品質評価とは別に、医学的指標を提示する医療機器として妥当な性能を有しているかを評価する必要がある。例えば、臨床使用環境、対象となる病態等を模擬した *in vitro* 試験での計測値と血流シミュレーションソフトウェアでの計算値を比較し、性能を評価することが考えられる。

## 2) 臨床試験

血流シミュレーションソフトウェアの示す結果の臨床的な有効性及び安全性が性能試験、動物試験等の非臨床試験成績又は既存の文献等のみでは評価できない場合に臨床試験（治験）の実施が必要となり、臨床試験成績に関する資料の提出が求められる。その使用目的、手術手技、性能、構造等が既存の医療機器と明らかに異なる場合については、原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要である。（参考：「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について」（平成 20 年 8 月 4 日付け薬食機発 0804001 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））臨床試験で評価すべき内容については、個々の医療機器の特性、既存の医療機器との同等性、非臨床試験の試験成績等により総合的に判断されることから、治験プロトコルについては、医薬品医療機器総合機構の対面助言等の相談を利用することを推奨する。

## 5. その他の留意すべき事項

### (1) 適正使用指針

必要性に応じて関連する学会と連携し、適正使用指針を事前に定める等、対策を講じること。指針においては、既知のエビデンスに基づいた対象、運用方法等を記載すること。

#### (2) 使用データ及び計算条件の保存

データの保管方法、保管期間及びデータの破棄方法を明示すること。解析が再現可能な状態を確保するため、血液の密度や粘度の数値等を含む計算条件、血管形状のモデルや計算格子、解析結果等を必要な期間保存する教育又はソフトウェア上での管理等の仕組みや対策を講ずること。

#### (3) 個人情報の保護対策

計算結果及びそれに連結された個人情報の流出対策を実施すること。オフサイトで解析を行う場合は、データ送受信及び保管にも留意すると共に、匿名化处理したデータのみを使用することが望ましい。

#### (4) サイバーセキュリティ対策

必要なサイバーセキュリティ対策を行うこと。

#### (5) ソフトウェアの管理

適切なバージョン管理を行うこと。オンサイト利用のソフトウェアの場合は、ユーザが設定すべき項目以外、変更できない仕様にする。

#### (6) 改定・改良した場合の取り扱いについて

ソフトウェアを変更する場合は、変更の度合いにより変更手続きが必要な場合がある。必要な手続きについては、申請者自身で判断するのではなく、審査における現行での判断状況を確認するためにも、医薬品医療機器総合機構の相談制度を利用することを推奨する。

#### 注 1

アルゴリズムとは、血流解析シミュレーションソフトウェアにおける処理手順や数式を含む計算手順のことをいう。

#### 注 2

血流シミュレーションの品質と安全性を考える上では、精度と不確かさの 2 点を確認しておくことが必要である。精度とは、真値（正解）に対してのずれを言う。例えば、10 kg であると分かっている物体があるとする。この質量をある測定器で測った時、測定値が 9.8 kg であったとする。このときの真値 10 kg と 9.8 kg の差を精度と呼ぶ。一方、不確かさは、その解がもつ値のぶれ幅のことである。血流シミュレーションにおいて、多くの場合、患者個人の血液の粘度は不明である。この場合、生理学的データに基づいて、標準的な値を入れることになるが、標準値にも幅がある。標準の幅の中で、値をふった際に得られる解の振れ幅が不確かさに該当する。血流シミュ

レーションにおいて、精度や不確かさに影響を与える因子は多くあり、それらは非線形的な相互作用によって影響を及ぼす。従って、それらの影響を個々に評価しても、必ずしも最終的な品質や安全性の評価につながらない場合があることに留意すること。

### 注 3

血液の密度は  $1,000 \sim 1,100 \text{ kg/m}^3$  程度とされる。また、血液をニュートン流体とみなした場合、壁面上でのせん断速度が十分に大きい流れでは、粘度を  $0.003 \sim 0.006 \text{ Pa}\cdot\text{s}$  程度に設定することが多い。せん断速度が十分に大きいとは、研究者によって認識に差があるが、せん断速度が  $20 \text{ s}^{-1} \sim 200 \text{ s}^{-1}$  以上のことを言う。せん断速度がこれよりも小さい場合には、非ニュートン性を考慮する必要がある。