

※取扱注意の内容を削除・言い換え等の上、公表可能な内容に限り公表

コンピューターシミュレーションを 活用した医療機器ソフトウェア の審査の考え方について

コンピューターシミュレーションを活用した医療機器
ソフトウェアの審査の考え方に関する専門部会
部会長 鎮西 清行

1.本専門部会の目的

本専門部会では、生体現象を対象とするシミュレーション技術の現状を調査し、これを医療機器開発・医療機器評価・医療機器機能実現に応用する場合に注意すべき点を、整理・検討することを目的とする。

2. 検討内容

2-1 物理シミュレーションの定義・分類

- 支配方程式が明確となっているか
電磁気学におけるMaxwellの方程式，流体力学におけるNavier-Stokesの方程式といった確立した支配方程式が存在する場合と，未確立な場合，実験式を含む場合では取り扱いが異なる可能性がある．それらの妥当性や応用上の注意点を議論する．
- 具体例
 - 確立した支配方程式が存在するもの
 - ◆ 電磁界シミュレーション (Maxwell)
 - ◆ 血流シミュレーション (Navier-Stokes)
 - ◆ 超音波音場シミュレーション (波動+散乱)
 - ◆ 放射線吸収シミュレーション (散乱)
 - ◆ 光シミュレーション (拡散)
 - ◆ 熱シミュレーション (拡散)
 - 未確立の支配方程式，支配方程式と実験式の組み合わせ
 - ◆ 電気生理学シミュレーション
 - ◆ 関節置換術のための骨力学シミュレーション
 - ◆ 上記支配方程式が存在するものと実験式を組み合わせたもの

2-2 シミュレーションの用途による分類

- 医療機器システム設計における、設計検証や設計最適化へ応用する。
 - 例: 解析パラメタに対するシミュレーション結果の感度解析
- 直接計測できない、あるいは侵襲性が高く一定のリスクを持つ手法でしか計測できない診断上有用な情報を、診断機器により得られる情報から得るために、個々の患者に対する実測データをもとにシミュレーションを行い、当該情報を推定する。
- 治療機器において、診断一次情報あるいはそれを情報処理して得られる二次情報をもとにシミュレーションを実行し、治療手段の最適化を図る。

等が考えられる。実例に関する調査も一定の規模で実施する。

2-3 シミュレーションの前提となるモデリングの妥当性

生体现象のモデリング，生体内での医療デバイスのふるまいのモデリングそのものについて，適切なモデリング（仮定，理論の当てはめ）がされていないならば，当然，満足される結果が得られない。また，どの程度の現象を再現したいのかによってもモデリングが異なってくる可能性もある。2-4のValidationとも関係することであるが，モデリングの妥当性（適切性）に関する論点の整理を検討する。

2-4 シミュレーションの妥当性に関する注意点

1. Verificationとvalidation

1) Verification

現象を記述する数理モデルの適切な解を求める**プログラムコードの品質保証が、適切であるかどうか**という点に関する、確認手法の考え方を検討する。

2) Validation

当該数理モデルが現象をどこまで正確に再現できているのか、という点に関する評価手法の考え方を検討する。

2. 解析条件設定・解析結果の信頼性に関する最新の議論

1) 解析条件の妥当性

妥当な境界条件、初期条件をどのようにして決定すべきなのかという点に関する考え方の整理。シミュレーションパラメタの中には、**容易に生体では定めることが不可能、測定困難なものもある**ことから、例えば解析条件を経験的に設定する場合の考え方等。

2) 解析パラメタに対するシミュレーション結果の感度解析

個体差、組織の非均一性によって、仮定したシミュレーションシステムの性能がどれくらい影響を受けるかの評価。**パラメタの変更に対して結果がどの程度敏感に変化するのか**といった点に関しての最新の評価手法や、感度の取り扱いの考え方。

3) **不確かさの定量化と不確かさ解析**

(uncertainty Quantification & Uncertainty Analysis)

上記の議論などに基づき、**誤差範囲を付けたシミュレーション結果**を提示する手法に関する議論

4) データ同化 (data assimilation)

観測・実験とモデルを融合する手法であるデータ同化に関する最新の成果と、活用上の課題

5) AI(機械学習や深層学習)の適用

AIによる各種条件の最適化やシミュレーションを用いてSurrogate modelを作りこれを学習に応用するなど、近年提案されている新たな手法の現状と課題の検討

2-5 シミュレーション結果の臨床応用にかかわる問題

1) シミュレーション結果そのものが臨床的意義を持つデータである場合の評価

✓ 実測値の計測が生体では困難な場合の考え方

例: 計測器を安全に体内に設置できない場合.

✓ 対応するすべての実測値の計測が生体では困難であるが、一部については可能である場合の考え方

例: 特定の部位での血圧は計測できるが、流速は測定できない.

✓ 対象とする測定範囲を網羅するデータを計測することが現実的には難しいが、その一部分あるいは測定範囲を離散的にカバーする測定点で実測値が得られる場合

例: 特定の部位での血圧波形は計測できるが、全身各部位での血圧波形は測定できない.

2) シミュレーションにより算出されるパラメタから、得られる臨床上有用な情報の妥当性検証の考え方. どのような評価をもってその妥当性を検討すべきかについての考え方の整理.

例

- 循環器系人工臓器で、デバイス内部の血流分布を評価し、その結果から血栓形成のリスクを評価する
- 組織内での超音波伝搬をシミュレートし、超音波の吸収、散乱、発熱、熱拡散を考慮し、集束超音波治療パラメタの最適化を図る

2-6 海外における検討状況

- CDRH Guidance “Reporting of Computational Modeling Studies in Medical Device” (September 21, 2016.)
 - CDRH Grand Rounds "Advancing Regulatory Science with Modeling and Simulation at FDA" on August 9, 2018の配布資料
 - American Society for Mechanical Engineers: Assessing Credibility of Computational Modeling through Verification and Validation: Application to Medical Devices
 - V V 40 – 2018
 - FDA “Digital evidence”
 - EEC “Avicenna Project”
- 等の資料調査を実施する.

まとめ

- 数理モデルの医療機器への応用は、単なる設計段階の設計案の妥当性検討ツールとして用いられるのみではなく、診断治療に有用な情報を得るためにも活用されつつある。
- Validation & Verification, Uncertainty Quantification & Uncertainty Analysis等の計算モデルの妥当性検証、計算結果の妥当性検証の考え方と医療機器性能評価との関連性を議論する必要がある。
- AI応用など関連する技術と融合した手法の出現も、想定され、RS (Regulatory Science)に関連する論点整理が必要である。