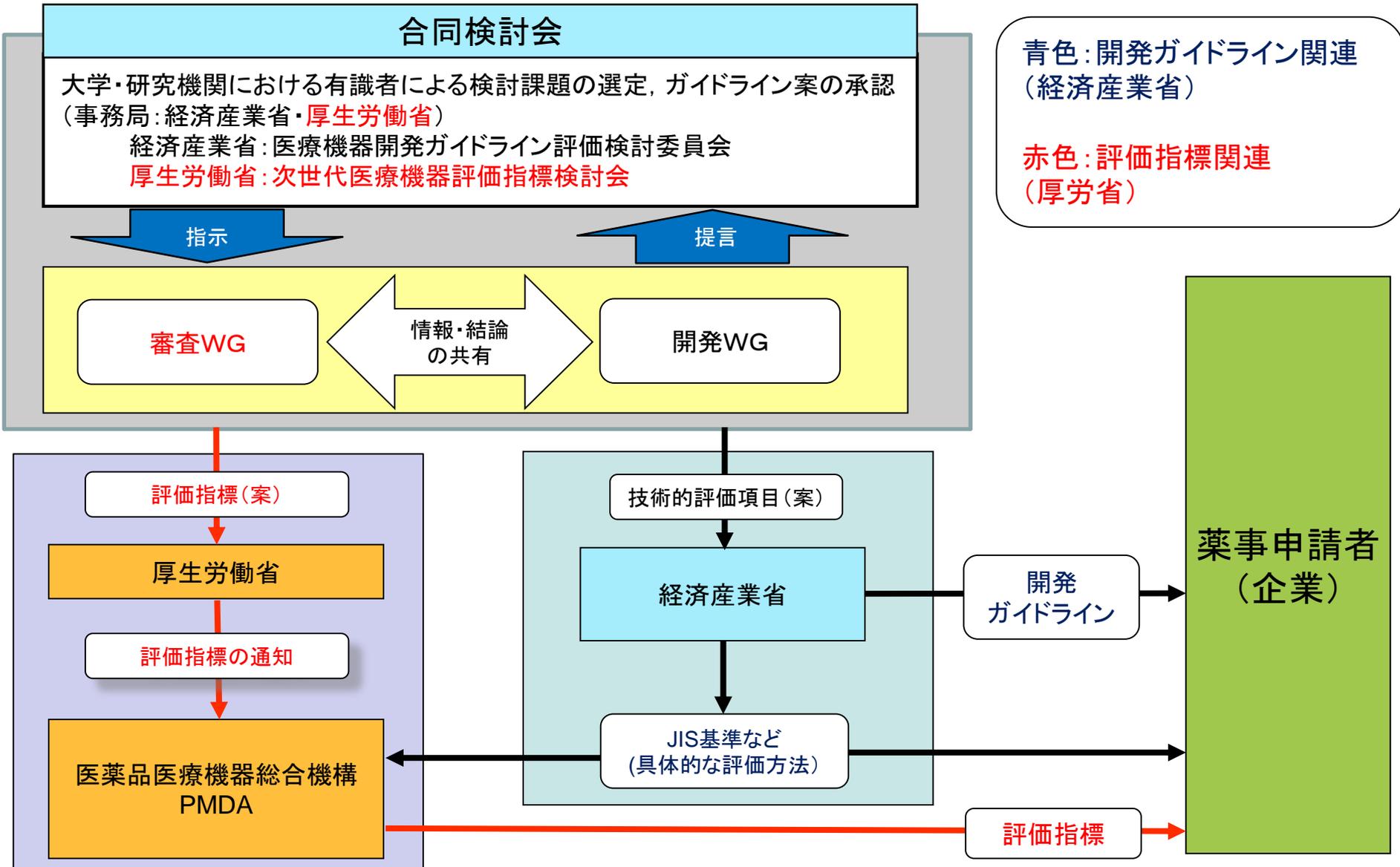


数値計算評価に関する 評価指標・開発ガイドライン

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

医療機器開発ガイドライン・評価指標の策定



医療機器ガイドラインと評価指標との連携



経済産業省

連携



厚生労働省

医療機器開発ガイドライン

次世代医療機器・再生医療等製品 評価指標

目的・スコープ

- 革新的な医療機器の研究開発の促進
- 医療機器の研究開発における技術的評価基準等の策定

- 革新的な医療機器の承認申請・承認審査の迅速化
- 品質、有効性、安全性の確保

内容

- 評価項目についての工学的試験方法等（標準化されていない試験方法については標準化を提案する）

- 承認申請にあたり確認しておくべき評価項目
- （示すことが可能であれば）評価項目ごとの品質、有効性、安全性が確保されていることを示す試験方法

位置づけ

- 「開発ガイドラインは、法的な基準ではない」という位置付け
- 製品の特性に応じて他の試験方法が利用可能な場合や、開発ガイドラインに示した試験方法が適切でない場合あり

- 「評価指標は、法的な基準ではない」という位置付け
- 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
- 製品の特性に応じて、評価指標以外の評価が必要になる場合や、評価指標に示す項目が適用されない場合あり

数値計算評価を含む評価指標・開発GL

■ 評価指標

- ① 血流シミュレーションソフトウェアに関する評価指標(R1.5.27薬生機審発0523第2号別紙3)
- ② 3Dマッピング装置等を用いた心臓カテーテルアブレーション装置に関する評価指標(H27.9.25薬食機参発0925第1号別紙2)

■ 開発ガイドライン

- ③ in silico評価に関する開発ガイドライン2019
- ④ PDT機器開発ガイドライン2019

① 血流シミュレーションソフトウェア評価指標

■ Scope

医療機器プログラムで、**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

■ 医用画像データ

- 超音波, CT, MRI, アンギオ等

■ 流れの支配方程式

- Navier-Stokes方程式
- Boltzmann方程式

■ 提示方法

- 流線やコンター図
- 血流に係る数値的物理情報

■ 使用目的

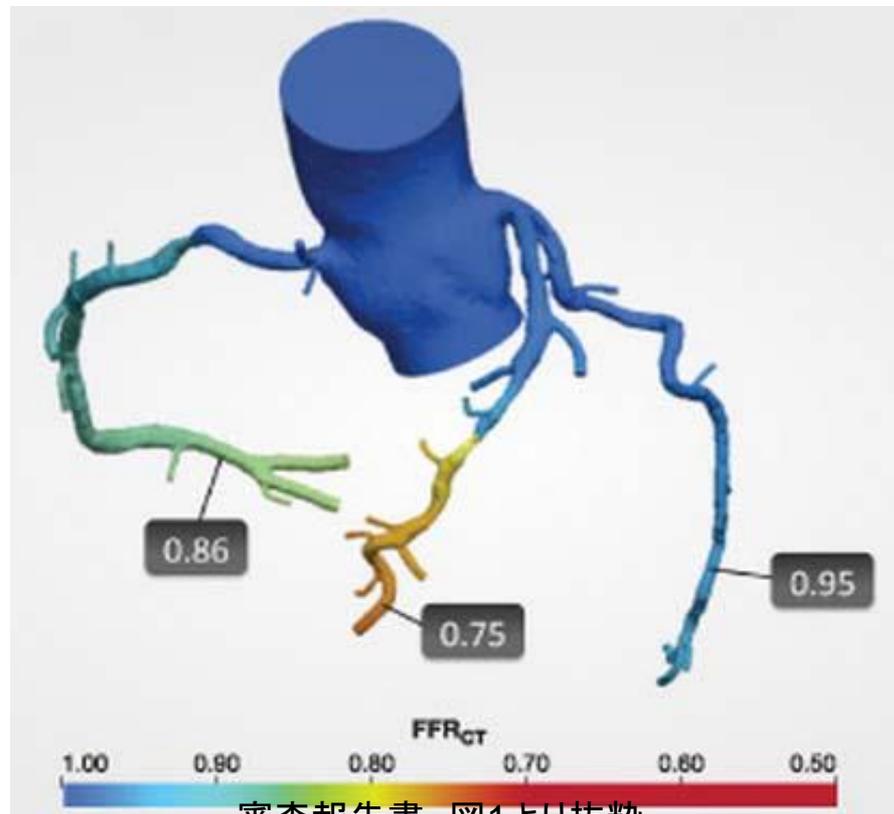
- 病態の診断、治療法の決定、治療デバイスの決定、治療効果の予測等

ハートフローFFR_{CT}(2016年9月承認)

ハートフロー FFR_{CT}

本品は、冠動脈疾患が疑われる臨床状態の安定した患者に対し、冠動脈コンピュータ断層血管造影(心臓CT)データを基にした数値流体力学解析を行うことにより FFR_{CT} (Fractional Flow Reserve : 冠血流予備量比)値を算出し、診断を支援するプログラムである。

医学的理由により心臓CTが必要であり、心臓CTの結果のみでは冠動脈造影検査又は冠動脈疾患に対する治療の必要性の判断が困難な場合に用いる。



審査報告書 図1より抜粋

血流シミュレーションソフト評価指標 目次

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
 - 2) データの入出力と処理工程
 - 3) 使用方法
 - 4) 適応範囲
 - (2) 品質と安全性に関する考え方
 - 1) 入力画像の品質
 - 2) 形状の構築
 - 3) 計算格子生成
 - 4) 血液の物性値の設定
 - 5) 境界条件
 - 6) 数値流体計算
 - 7) 血流計算結果の提供方法
 - (3) 性能に関する事項
 - 1) 非臨床試験
 - ① ソフトウェアの動作確認
 - ② モデルを用いた評価
 - 2) 臨床試験
5. その他の留意すべき事項(以下略)

②3Dマッピング装置等を用いた心臓カテーテルアブレーション装置に関する評価指標

■ Scope

カテーテルを用いて心臓又はその周囲組織を変性させることで不整脈を治療する機器（アブレーション用カテーテル及びエネルギー等出力装置）及び治療診断支援装置（3Dマッピング装置、ナビゲーション装置等）

目次

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. 評価にあたって留意すべき事項

(1) 基本的事項

(2) 非臨床試験に関する事項

① in vitro評価

1. 安全性(T0601など)
2. 性能に関する評価

② in vivo評価(動物試験)

③ in silico評価

(3) 臨床試験に関する事項

(2)非臨床試験／③ *in silico* 評価

(冒頭略) *in silico* 試験により評価可能であることが十分に検証された項目に関しては、妥当性確認や精度検証のために、*in silico* 試験の利用が想定される。

具体的には、アブレーションで用いられるカテーテルにおける電極やバルーン等の構造や配置、導電性、磁場、温度変化、力学的な強度や耐久性、そして心筋とその周辺組織における興奮伝播、熱伝導、光・音波の伝搬、変性領域の評価、さらにはナビゲーション機器やマッピング装置における心筋シグナルの可視化方法の評価等に用いられることが想定される。*in silico* 試験により評価を行う場合には、下記の事項に留意して適切な評価を行う。

- (ア) シミュレーションモデルによる *in silico* 評価を選択した根拠(*in silico* モデルの必要性を示す論拠)が妥当であるか
- (イ) 評価に用いるシミュレーションモデルとその使用法が妥当であるか
- (ウ) シミュレーション結果の解釈が妥当であるか

③ in silico評価に関する開発ガイドライン

- この開発ガイドラインは、医療機器の開発・評価段階において数値計算を利用した実験評価を導入する際の基本的な考え方を示す。
- 特に、数値計算の結果の解釈、信用、限界等に直結し、誤用や誤解につながりやすい、V&V（適合性確認&妥当性確認）、仮説、外挿内挿等につき整理する。

1章 はじめに

1-1 in silico評価の位置づけ

1-2 本ガイドラインの目的

2章 本ガイドラインの対象機器、使用者、効果

3章 用語の定義

適合性確認(verification)、妥当性確認(validation)、V&V、モデル、数学モデル、等

4章 医療機器特性評価におけるin silico評価の特徴

4-1 モデルの評価とV&V

4-2 in silico評価に内包されるVOUPについて

4-3 妥当性確認の方法

4-4 数値計算の外挿と内挿

5章 in silico評価の実施に当たって考慮すべき事項

6章 in silico評価の普及について

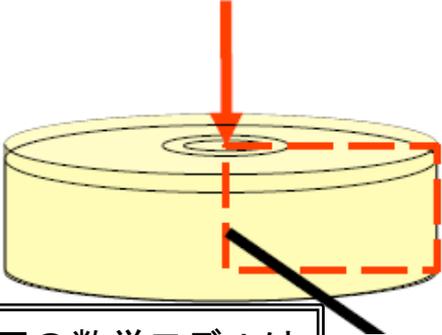
付録1 本ガイドラインの使用例と解説

付録2 国内外のV&V関連資料について

付録3 FDA Draft Guidanceについて

付録4 数値計算に用いる生体組織物性値の特徴

④PDT機器開発ガイドライン

- in silico評価開発ガイドラインをPDT装置の設計・評価に適用.
 - 励起光の組織中での強度分布の推定, その変動や条件の変化がPDT効果に及ぼす影響について数値計算した結果のV&Vのロジックを解説
 - in silico評価の有用性
 - PDT効果 ~ 励起光強度, 薬剤濃度, 酸素供給
 - in vitro実験: 不適
 - in vivo実験: モデル動物不在
 - 課題設定
 - 強度分布の変動($\pm 20\%$ 公差)の影響評価
 - 数値計算できることできないこと
 - 数値計算に影響する事項
 - 光学特性(散乱計数etc)
 - 入射条件, 反射条件...
 - 計算方法(拡散方程式etc)
 - 適合性確認
 - 妥当性確認
- 
- PDT効果による細胞死の数学モデルは学術的評価が未確立
 - 定量的検討: 異なる計算方法(モンテカルロ vs 解析解)の比較
 - 定性的な予想との比較
 - 設定した課題との整合性, 医療現場での使用を想定した妥当性
 - 用いたアルゴリズムの実績, Dosimetryモデルの学術的評価