

平成 26 年度経済産業省委託事業

平成 26 年度  
未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業  
(医療機器等に関する開発ガイドライン策定事業)

ナビゲーション医療 (PDT 機器)  
開発WG報告書

平成 27 年 3 月

独立行政法人 産業技術総合研究所



平成 26 年度 ナビゲーション医療（PDT 機器）開発 WG 委員名簿

（五十音順、敬称略、※座長）

氏名	所属
芦原 貴司	滋賀医科大学 循環器内科・不整脈センター 学内講師
荒井 恒憲	慶応義塾大学 理工学部 物理情報工学科 教授
荒船 龍彦	東京電機大学 理工学部 理工学科 電子・機械工学系 助教
伊関 洋	早稲田大学 理工学術院 先進理工学研究科 教授
川瀬 悠樹	パナソニックヘルスケア(株) 横浜地区インキュベーションセンター 開発第 8 プロジェクト 主任技師
岸本 眞治	東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 先端工学外科学分野 特任助教
※山田 幸生	電気通信大学脳科学ライフサポート研究センター 特任教授

開発 WG 事務局

鎮西 清行 産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門  
副研究部門長

鷲尾 利克 産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門 治療支援  
技術グループ

ナビゲーション医療（PDT 機器）開発 WG 委員会 開催日程

第 1 回開発 WG 委員会

開催日 平成 27 年 2 月 13 日（金曜日）

第 2 回開発 WG 委員会

開催日 平成 27 年 3 月 06 日（金曜日）

## 目 次

1.	当該技術分野の概要および当該技術分野におけるガイドライン策定の意義	1
1.1.	本 WG が対象とする機器	2
2.	ガイドラインの検討過程	3
2.1.	第 1 回開発 WG 委員会 概要	3
2.2.	第 2 回開発 WG 委員会 概要	3
3.	平成 26 年度の検討結果	5
3.1.	定義	5
3.2.	validation と verification、訳語及び定義	5
3.3.	IN SILICO 評価の応用例	6
4.	参考資料集	8

## 1. 当該技術分野の概要および当該技術分野におけるガイドライン策定の意義

PDT (photodynamic therapy; 光線力学療法) は、特定波長の光源と、その光エネルギーで励起される医薬品 (光感受性物質) により、治療を行うものである。我が国では 1996 年に承認されている。その後、加齢黄斑変性症、早期肺がん、2013 年には原発性悪性脳腫瘍の治療システムが承認されている。現在、上部消化管がん治療、心筋カテーテル焼灼等の応用に向けて研究開発が進められている。

PDT に関しては、我が国は有力な技術と競争力を有している。前記した早期肺がん、原発性悪性脳腫瘍については、日本国内で治験が始められ、国内企業が世界に先駆けて承認を取ったという経緯がある。現在でも、承認を受けた対象疾患の範囲で日本は欧米を圧倒している。上部消化管がん、子宮頸がん、心筋カテーテル焼灼術についても日本が研究を主導している。また、日本は PDT に関する国際標準化の中でも主導的な役割を担うことが期待されている。

PDT は機能発現の機序も非常にユニークである。光感受性物質は、光エネルギーで励起されたのち、酸素分子を一重項酸素に変化させ、この一重項酸素が細胞に対して作用する。治療機序の一連のプロセスの相当部分が、物理・化学プロセスとしてモデル化でき、このため、PDT に関しては *in silico* 評価が積極的に利用されている。

医療機器だけでなくあらゆる産業分野において *in silico* 評価の活用は拡大しつつあるが、反面、その主要な手段である数値計算の位置づけ、その結果の解釈、信頼、限界等については誤用や誤解が散見される。適切な妥当性確認を経ずに数値計算の結果を受け入れることは危険である。

*in silico* 評価は技術評価の一手段であり、数値計算は *in silico* 評価の手段の一部である。すなわち数値計算はその適合性確認と妥当性確認を経て、はじめて意味のある *in silico* 評価となる。

本ワーキンググループ (以下、本 WG) は、こういった状況を踏まえて、PDT の製品化・産業化を目指した研究開発の迅速化・効率化のための開発ガイドラインを策定することを目的として設置された。さらに、医療機器の開発において *in silico* 評価の重要性を増していることから、*in silico* 評価を医療機器開発、特に技術評価において活用する際の基本的な考え方を示すこととする。

数値計算は計算機による設計支援 (Computer Aided Engineering; CAE) の主要な手段でもある。本 WG では、CAE については直接には扱わない。しかし、CAE においても数値計算の適合性確認と妥当性確認は必須であり、評価ツールと設計ツールが統合される流れは当然想定されることから、本 WG での検討結果は医療機器の CAE にも応用可能である。

### 1.1. 本 WG が対象とする機器

本 WG では、医療機器の開発段階、特に技術評価段階において in silico 評価を活用する際の基本的な考え方に関する開発ガイドラインと、PDT 機器を対象とする開発ガイドラインを策定する。PDT は光感受性物質（医薬品）と PDT 機器（医療機器）の両方を用いる。本 WG では、後者につき主に検討する。開発上の課題は励起光の照射を安全かつ確実にを行う機器の部分、および照射条件の最適化などプロセス開発にある。

## 2. ガイドラインの検討過程

### 2.1. 第1回開発 WG 委員会 概要

- 1) 開催日時 平成 27 年 2 月 13 日（金曜日）16:00～19:00
- 2) 開催場所 オフィス東京 5階C会議室（東京都中央区京橋1丁目6番8号）
- 3) 出席者（敬称略、順不同）  
委員：芦原 貴司、荒井 恒憲、荒船 龍彦、伊関 洋、川瀬 悠樹、岸本 眞治、山田 幸生  
医薬品医療機器総合機構：井出勝久  
開発 WG 事務局：鎮西 清行、鷲尾 利克、玉野上 佳明

#### 4) 配付資料

- 資料 1： 委員名簿
- 資料 2： ガイドライン策定方針及びガイドラインの項目について
- 資料 3： 最近の動向について
- 資料 4： 芦原委員プレゼンテーション資料
- 参考資料 1： 平成 25 年度 ナビゲーション医療分野(PDT 機器) 事業報告書
- 参考資料 2： Reporting of Computational Modeling Studies in Medical Device Submissions (FDA Draft Guidance)
- 参考資料 3： 商用ソフトウェアを用いた医療機器開発事例
- 参考資料 4： MDIC 資料
- 参考資料 5： 生体に関する各種パラメータ資料
- 参考資料 6： 他分野における Computational modeling studies 事例

#### 5) 議事概要

- 座長の挨拶後、事務局より昨年度活動の総括、及び本年度活動方針、本年度はガイドラインを in silico 評価に関する一般的考え方とそのケーススタディにあたる PDT 機器開発ガイドラインの2つとする、の提案が行われ了承された。
- 芦原委員から Computational modeling & studies の事例紹介を頂いた。
- 事務局より最近の動向として、国内、国外の事例、CM&S を支える商用ソフトウェア、マテリアルプロパティ DB の紹介、他分野における CM&S の状況を報告した。紹介内容に質疑があり、トレース出来る情報とすること、および医療機器以外の分野の事例について更に調査し報告すること、が事務局に求められた。
- 次にガイドラインの論点の議論となり、芦原委員の紹介事例を踏まえ、CM&S

の基本的考え方として、verification&validation を 2 つの柱として考慮すべき、との意見で一致した。その際、verification と validation の適当な日本語があるか議論となり、JIS を調査することとなった。

- PDT 機器の個別規格の参考とするため、FDA における in silico 評価の事例を Hifu,PDT の対象に調査することとした。
- PDT については現在の承認ではレーザー照射強さが固定であったり、一部の変更でも大きな労力を要する等が指摘された。
- 最後に次回の日程を確認して第 1 回 WG 委員会は終了した。

## 2.2. 第2回開発 WG 委員会 概要

1) 開催日時 平成 27 年 3 月 6 日（金曜日）15:00～18:00

2) 開催場所 オフィス東京 5 階 C 会議室（東京都中央区京橋 1 丁目 6 番 8 号）

3) 出席者（敬称略、順不同）

委員：芦原 貴司、荒船 龍彦、川瀬 悠樹、山田 幸生

医薬品医療機器総合機構：井出勝久

開発 WG 事務局：鎮西 清行、鷺尾 利克、玉野上 佳明

4) 配付資料

資料 1. 前回議事録案

資料 2. 年度報告書骨子案

資料 3. PD レーザ BT STED（公開版）

資料 4. JIS 及び PMA 調査結果

5) 議事概要

- 前回の宿題であった、validation と verification の JIS 等の翻訳定義の調査、日米既承認品目でのシミュレーションの利用状況の調査につき報告された。
- 年度報告書骨子案に沿って議論を行った。
- validation と verification については、既存の規格をもとに独自の訳語と定義を行った。妥当性確認と適合性確認とした。
- シミュレーションや数値計算だけでは妥当性確認のないものになりがちなので、「in silico 評価」という言葉を徹底して用いることとなった。



### 3. 平成26年度の検討結果

#### 3.1. 定義

##### PDT 機器

PDT に供する励起光の光源と、励起光を導く光路、照射エネルギー量を規定するタイマー、シャッター等からなる装置。既承認品目の一般的名称では、「PDT 半導体レーザー」となっているが、重要なのは光感受性物質の励起波長における、照射面当たりのエネルギー密度であり、位相を含むコヒーレンシーは必須ではない。よって、LED も使用可能である。

##### in silico 評価

数値計算を手段とし、適合性確認と妥当性確認を経た評価とその方法

##### validation (妥当性確認)

全体として現実に比較して妥当であることを、客観的証拠の調査及び提示によって確認する行為

[出典：JIS Z8115；修正]

##### verification (適合性確認)

全体又は部分として、規定された要求事項、要件、条件に適合していることを、客観的証拠の調査及び提示によって確認する行為

[出典：JIS Z8115；一部修正]

#### 3.2. validation と verification、訳語及び定義

発行されている JIS の用語規格の中から、validation, verification を含むものを調査した。特定の用途に向けた定義となっているものを除く、一般性があり、かつ in silico 評価での定義として適したものとして以下がある。

##### validation (妥当性確認)

客観的証拠を提示することによって、特定の意図された用途又は適用に関する要求事項が満たされていることを確認すること [出典：JIS Q9000]

##### validation (妥当性確認)

最終製品とその支援機能が、全体として使用者の用途に適合しているかいないかを確認する行為 [出典：JIS Z8115]

##### verification (検証)

客観的証拠を提示することによって、規定要求事項が満たされていることを確認すること [出典：JIS Q9000]

verification (適合確認)

規定された要求事項が満たされていることを、客観的証拠の調査及び提示によって確認する行為 [出典：JIS Z8115]

これに対して、次のような定義とした。

validation (妥当性確認)

全体として現実に比較して妥当であることを、客観的証拠の調査及び提示によって確認する行為 [出典：JIS Z8115；修正]

verification (適合性確認)

全体又は部分として、規定された要求事項、要件、条件に適合していることを、客観的証拠の調査及び提示によって確認する行為 [出典：JIS Z8115；一部修正]

以下を考慮した。

- 「検証」の語は、一般的に過ぎて解釈が一義たり得ない。
- validation と verification の訳語が対比的になるようにする。

### 3.3. in silico 評価の応用例

#### 3.3.1. 我が国での承認事例

我が国における既承認品目での in silico 評価の応用例につき PMDA から公表されている審査報告書等及び承認申請資料概要をもとに調査した。その結果、悪性脳腫瘍を対象とした光線力学的治療 (PDT) において、生体組織内の光強度分布に関するシミュレーションが活用されていた。シミュレーションによる検討項目は下記の 3 点であった。

#### ① パワー公差が光伝播に与える影響の考察

申請品目の出力の公差が脳組織内の光伝播に与える影響を把握するため、脳組織の光学特性値の文献値を引用して、脳組織シミュレーションモデルを作成し、申請品目のビーム特性を模擬した照射条件で脳組織内のパワー密度強度分布がパワー公差の範囲でどのように変化するかを検討。公差内における出力の変化によって脳組織内での光パワー伝搬への影響は少ないと考察。

#### ② 照射ビーム径の考察 (ビームプロファイルの影響)

申請品目のビームによって、 $\phi 15$  mm の均一ビームと同等の組織内パワー密度分布が得られるかを確認するため、脳組織の光学特性値の文献値を引用して、脳組織シミュレーションモデルを作成し、種類のビーム径のガウス分布プロファイルビームとトップハットビームプロファイルビームについて、組織内のパワー密度分布を検討。申請品目のビーム径と  $\phi 15$  mm の均一ビームで脳組織内パワー密度分布が類似していると考察。

#### ③ 脳腫瘍 PDT の治療領域に関する考察

脳腫瘍 PDT における治療領域に関して考察するため、文献の PDT Dosimetry モデルにより、細胞傷害に必要な活性酸素量を算出し、臨床上の PDT 条件で細胞傷害閾値に相当する光パワー密度の量を見積り、シミュレーションにより得られた脳組織内パワー密度分布において、正常細胞と腫瘍細胞のそれぞれで治療領域を検討。照射中心において切除後の追加治療として十分な腫瘍細胞傷害深さを得られた一方で、正常細胞の傷害深さはごく表層部分に留まったと考察。

これに対し、審議結果報告書の中で議論されていた点は下記のとおりである。

① 照射パワー公差の許容変動幅の妥当性について

シミュレーションの設定条件について、選択された組織の種類と波長の妥当性が議論された。正常組織の光学特性値を用いる点について、議論がなされ、レーザー照射される摘出腔内切除面は正常組織内に浸潤した腫瘍細胞が散在する状態であるため、妥当と判断された。波長については申請品目の波長と異なった波長を使用しているものの、当該波長領域について急峻な変化はなく、同等の値を示すことは類推可能であるため、妥当と判断された。

② レーザ光の照射面における照射パワー密度分布の妥当性について

照射面における照射パワー密度分布（ビームプロファイル）は治療効果が及ぶ範囲に関わる重要な要素と考えるため、ビームプロファイルの妥当性について、議論がなされ、申請品目のビームプロファイルがレザフィリン PDT における最適な設計であるか否かはかくにんできないものの、シミュレーションの結果からトップハット分布とガウス分布のいずれも組織内光強度分布におおきな差があるといえないとの申請者の主張は否定できないと判断され、照射対象部位を可能な限り照射面の中心部に配置させることを添付文書において注意喚起することを条件に了承された。

参考資料：

1. 医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室「PD レーザ BT 審議結果報告書」平成 25 年 8 月 28 日
2. パナソニックヘルスケア株式会社「PD レーザ BT 製造販売承認申請添付資料概要」

#### 4. 参考資料集

参考資料 1 : 「医療機器開発に向けた in silico: 循環器領域におけるイノベーションのげんばから」(芦原委員提供)

参考資料 2 : 「JIS 及び PMA 調査」(事務局作成)

# 医療機器開発に向けた *in silico* : 循環器領域におけるイノベーションの現場から

芦原 貴司



滋賀医科大学 循環器内科・不整脈センター 学内講師

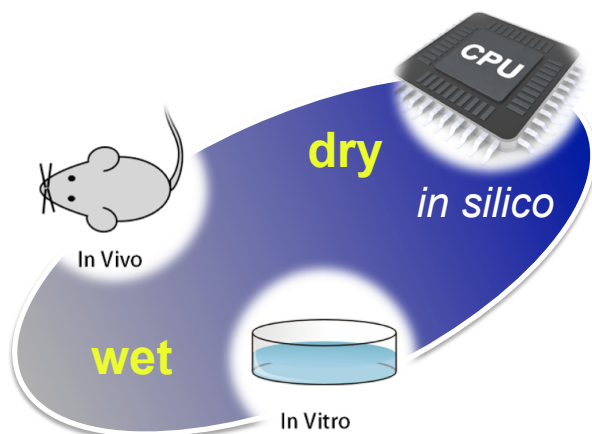
経済産業省「医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業」  
ナビゲーション医療分野(PDT機器)開発ワーキンググループ委員会  
2015年2月13日(金) 16:00~19:00  
@オフィス東京 5階 C会議室(東京都中央区京橋1丁目6番8号)

## 本日の話題

- ◆ *in silico* medicine とは？
- ◆ *in silico* と 不整脈マッピング装置
- ◆ *in silico* と 電氣的除細動器
- ◆ 医療機器開発における *in silico*
- ◆ まとめ

# *in silico* medicine とは？

- *in silico* medicine とは *in vivo*, *in vitro* の **wet 実験** に対し、コンピュータによる **dry な実験** で **医学応用** を目指すもの。



## 例えば、循環器領域で 不整脈を治療するにあたっては…

まず不整脈を知る必要あり. そのために…

**患者**の不整脈を検出して調べる. → **臨床医**

**動物**で不整脈を起こして調べる. → **実験科学者**

でも、もし、それに限界を感じたら…

**理論**で不整脈をつかって調べる. → **理論科学者**

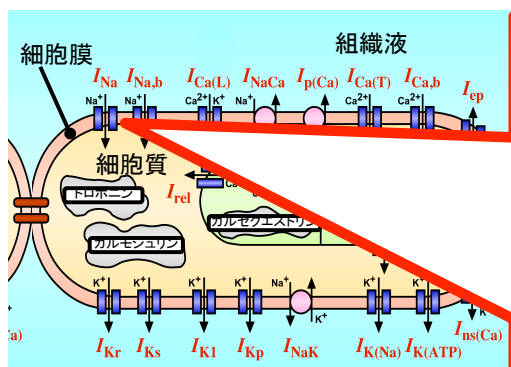


**不整脈の解明には、さまざまな切口があった方が良い。**

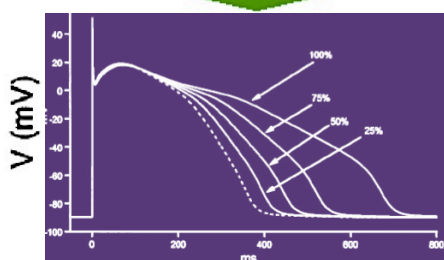
# *in silico* に適した事象

- 臨床や動物実験で注目されている事象.
- 従来法では解決が困難で閉塞感が漂っている.
- *In silico* で研究開発資金が節約できる.
- *In silico* の裏付けとなる十分なデータがある.

## ヒト不整脈シミュレーションのための *in silico* 心室筋モデル構築方法



ヒト心室筋細胞の数学モデル



ヒト心室筋細胞の活動電位シミュレ

### Inward Current

Fast Na<sup>+</sup> Current:  $I_{Na}$   $I_{Na}$  の微分方程式

$$I_{Na} = 16 \cdot m^3 \cdot h \cdot j \cdot (V - E_{Na})$$

$$E_{Na} = (RT/F) \cdot \ln([Na^+]_o / [Na^+]_i)$$

For  $V \geq -40$  mV

$$\alpha_h = \alpha_j = 0.0$$

$$\beta_h = 1 / (0.13 \cdot \{1 + \exp[(V + 10.66) / -11.1]\})$$

$$\beta_j = 0.3 \cdot \exp(-2.535 \cdot 10^{-7} \cdot V) / \{1 + \exp[-0.1 \cdot (V + 32)]\}$$

For  $V < -40$  mV

$$\alpha_h = 0.135 \cdot \exp[(80 + V) / -6.8]$$

$$\beta_h = 3.56 \cdot \exp(0.079 \cdot V) + 3.1 \cdot 10^5 \cdot \exp(0.35 \cdot V)$$

$$\alpha_j = [-1.2714 \cdot 10^5 \cdot \exp(0.244 \cdot V) - 3.474 \cdot 10^{-5} \cdot \exp(-0.04391 \cdot V)] \cdot (V + 37.78) / \{1 + \exp[0.311 \cdot (V + 79.23)]\}$$

$$\beta_j = 0.1212 \cdot \exp(-0.01052 \cdot V) / \{1 + \exp[-0.1378 \cdot (V + 40.14)]\}$$

For the total range of V

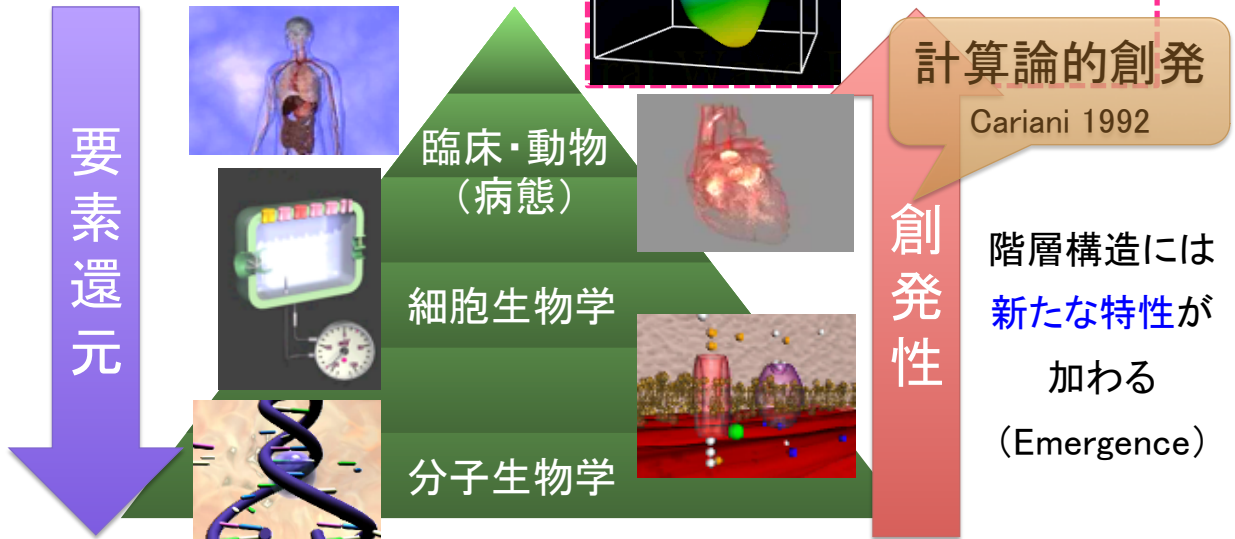
$$\alpha_m = 0.32 \cdot (V + 47.13) / \{1 - \exp[-0.1 \cdot (V + 47.13)]\}$$

$$\beta_m = 0.08 \cdot \exp(-V/11)$$

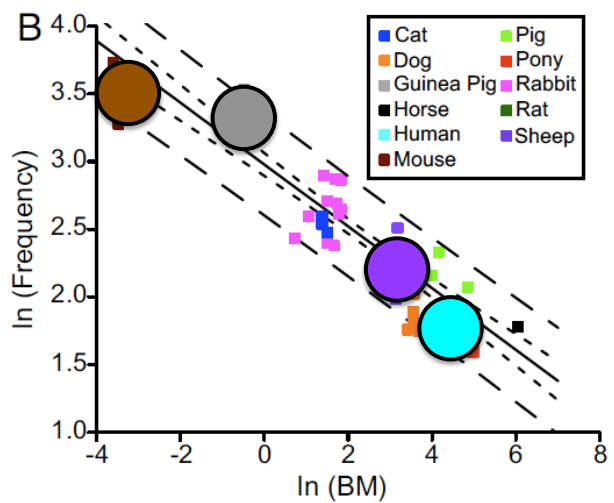
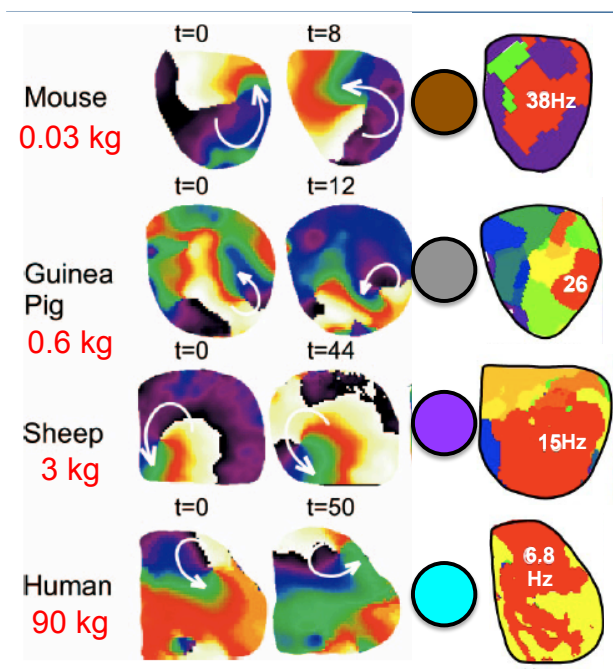
# Physiome ≡ System Biology

遺伝子, 細胞, 組織, 臓器を繋いで生命をシステムとして理解

生命の複雑さゆえ  
の階層構造は難解



## 種差による心室細動(VF)周波数の変化



体重が増えると, Spiral Wave  
の旋回周波数は低下する.





Subscribe & get **Selections on Evolution FREE!**  
 Subscribe »  
 Buy This Issue »  
 Subscribe to Digital »  
 Give a Gift »

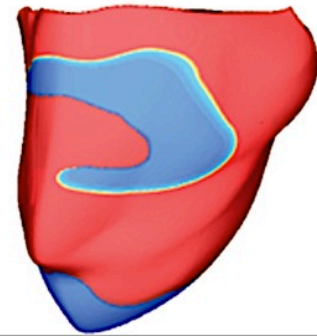


## Virtual Ventricle: Computer Predicts Dangers of Arrhythmia Drugs Better than Animal Testing

Researchers developed a computer model of a human heart to study whether certain drugs will help treat an abnormal heartbeat, or cause serious side effects

By Larry Greenemeier | Thursday, September 1, 2011

Drugs useful in the long-term management of cardiac arrhythmia, which occurs when electrical impulses in the heart become irregular and put patients at risk of sudden death, have eluded researchers for decades. Despite best efforts, most of the medications developed to calm abnormally fast heartbeats, a type of arrhythmia known as tachyarrhythmia, have faltered. Several clinical trials, including the seminal 1986 Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST), even showed that the use of certain drugs designed to correct tachyarrhythmia—encainide and flecainide, in particular—actually increased the risk of death.

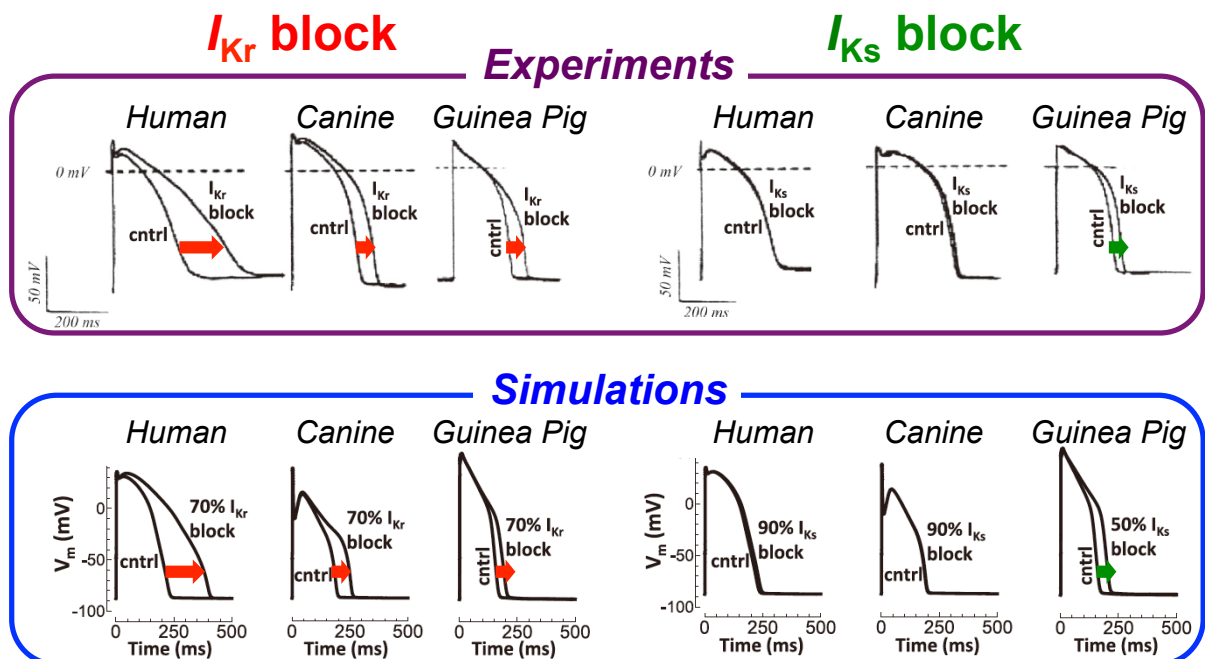


Clancy and her colleagues created MRI-based reconstructions of their computer simulated heart to better visualize the data they had collected. A stimulus is applied to the virtual heart, creating a red wave that moves up the organ. The location and shape of the wave can help reveal irregular heartbeats.

Image: COURTESY OF TRAYANOVA LAB, JOHNS HOPKINS UNIVERSITY

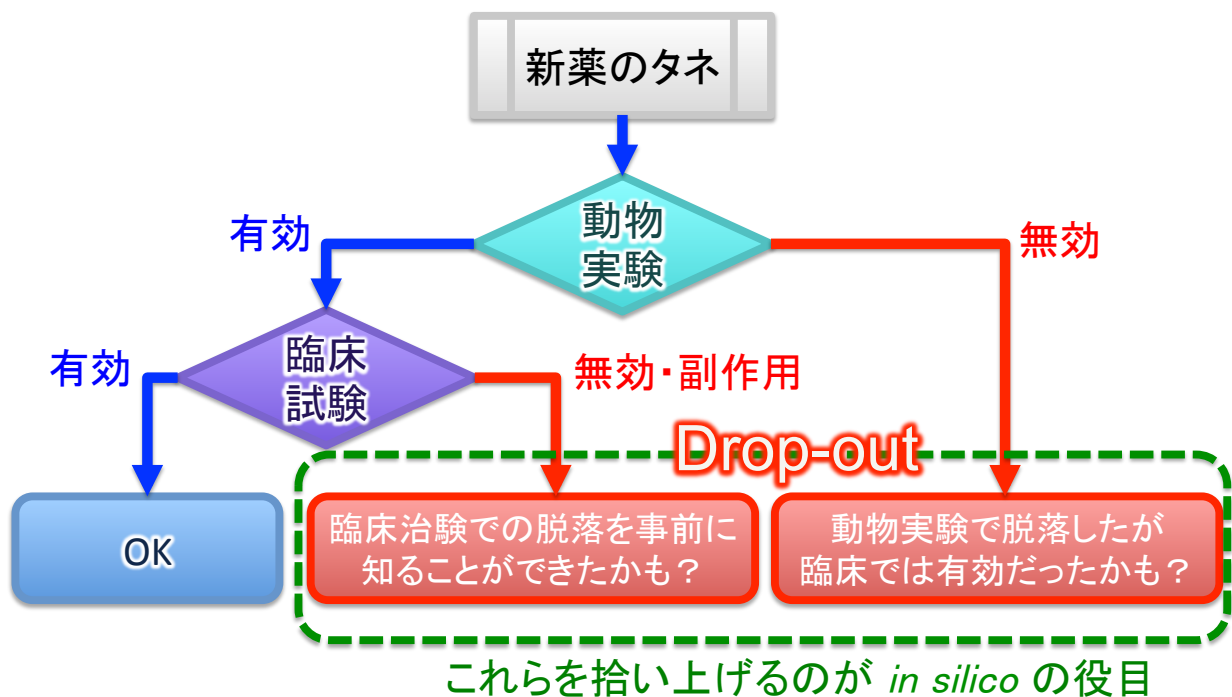
心臓の構造やイオンチャンネルの構成がヒトとは異なるマウスやラット等の異種心臓を用いるより、ヒト心臓の構造的・機能的特徴を導入したモデルの方が正しいかも？

## 種差による薬剤応答の違い ヒトモデルシミュレーションが有用な訳



O'Hara T, Rudy Y: *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;302:H1023-H1030.

# 新薬開発における *in silico* の可能性



## 本日の話題

- ◆ *in silico* medicine とは？
- ◆ *in silico* と不整脈マッピング装置
- ◆ *in silico* と電気的除細動器
- ◆ 医療機器開発における *in silico*
- ◆ まとめ

- 申し訳ありませんが, 具体的な事例については, スライドを割愛させていただきます.

## 本日の話題

- ◆ *in silico* medicine とは?
- ◆ *in silico* と 不整脈マッピング装置
- ◆ *in silico* と 電氣的除細動器
- ◆ 医療機器開発における *in silico*
- ◆ まとめ

- 申し訳ありませんが, 具体的な事例については, スライドを割愛させていただきます.

## 本日の話題

- ◆ *in silico* medicine とは？
- ◆ *in silico* と 不整脈マッピング装置
- ◆ *in silico* と 電氣的除細動器
- ◆ 医療機器開発における *in silico*
- ◆ まとめ



## FDA To Tap Computer Simulation Technology for Rx Drug Testing

Tuesday, December 16, 2008

TOPIC ALERT:

- Patient Safety
- Mobile Health

Click on topic to receive periodic emails.

2008年12月(創薬領域:脂質代謝, 動脈壁プラーク) FDAがin silicoを, 後期臨床試験に入る前の薬物の安全性や効果の新しい評価法として認識し始めた。

FDA plans to use new computer simulation technology to help identify potential issues with the safety and effectiveness of experimental medications before the start of late-stage clinical trials, the *Wall Street Journal* reports.

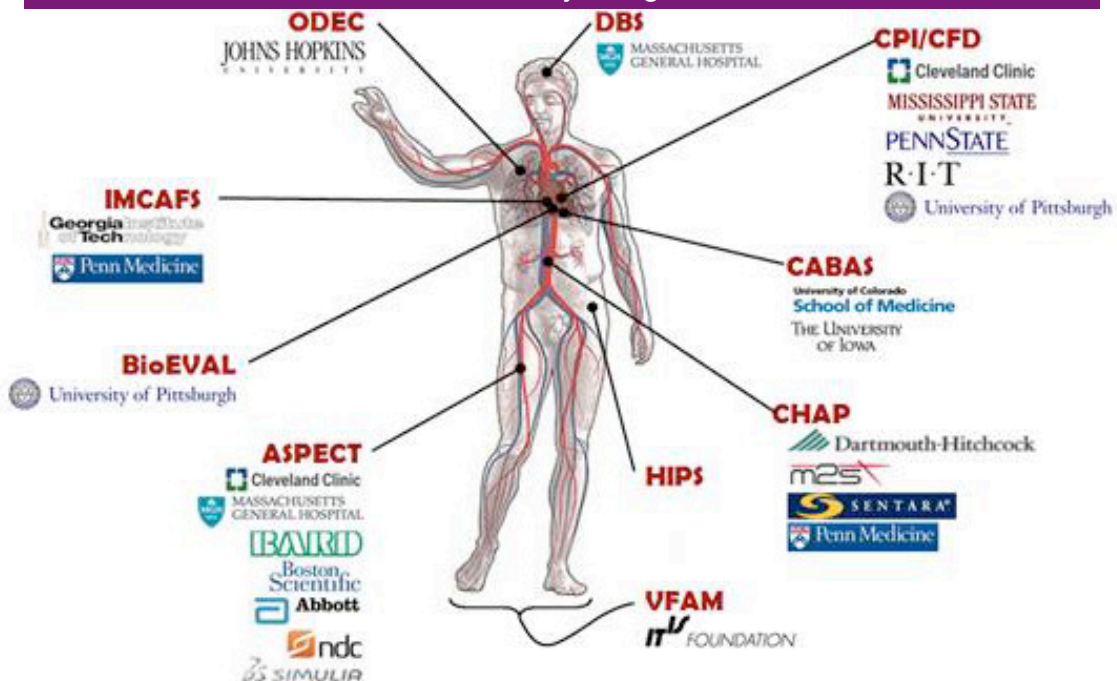
The technology – Cardiovascular PhysiLab, developed by Entelos – uses a mathematical model to simulate the function of cholesterol in the body and the development of plaque on artery walls.

According to the *Journal*, the addition of the chemical characteristics of experimental medications should allow researchers to "be able to predict whether the compounds might cause cardiovascular problems and, if so, in what types of patients."

## The Virtual Physiological Patient – The Idea

A collection of models and data for developing and evaluating medical devices (cardiovascular, orthopaedic, ...)

2012年12月 FDAは産学連携を促すため, Virtual Physiological Patientプロジェクトを立案.



# TODAY'S MEDICAL DEVELOPMENTS

Home / News / Simulation Now Recognized by FDA as Essential to Medical Device Evaluation

## Simulation Now Recognized by FDA as Essential to Medical Device Evaluation

INDUSTRY NEWS, HOT TOPIC,  
Manufacturing Group

FEBRUARY 15, 2013

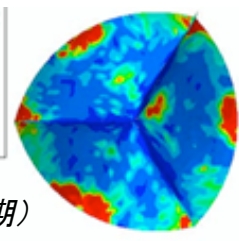
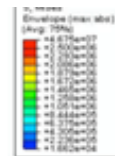
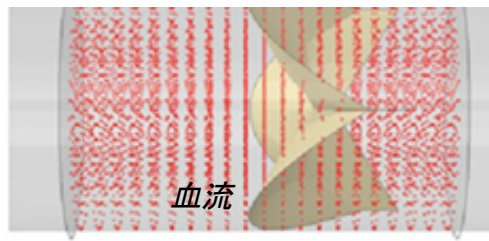
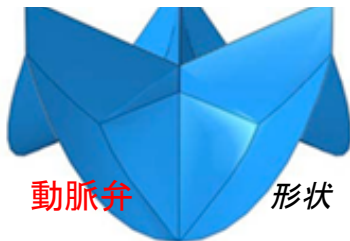
By Cheryl Liu, Life Sciences Senior Product Experience Technical Specialist, Dassault Systèmes SIMULIA

The FDA views modeling and simulation as incentives to innovation that can reduce the time and cost of device design, assessment, and manufacturing. It is in all our interests – the medical device industry, the regulatory agency, and software companies – to collaborate to ensure that the power of simulation is increasingly utilized to solve the wide range of challenges in medical device development. We can all agree that the ultimate goal is the safety and effectiveness of medical devices for every physician who uses them, and every patient who needs them.

2013年2月(医療機器全般)

＝ステント、心臓弁、インプラント、手術器具、血液ポンプ、血管内グラフト、薬剤溶出デバイスなど。

In silicoが医療機器の評価・開発にかかる時間と経費を削減するのに必須のものとして、FDAによって認められた。

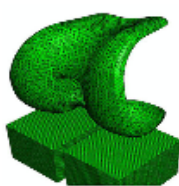


# BONEZONE

COMMERCIALIZATION SOLUTIONS FOR THE ORTHOPAEDIC INDUSTRY

Brought to you by  
ORTHOWORLD

整形外科雑誌



## FDA Recognizes Computer Simulated Performance Data in Device Evaluation



2013年4月(整形外科領域)

企業がすでにデバイス開発費・時間の削減にin silicoを使っている状況において、それを使わない手はないとして、FDAがin silicoを新しいデバイス評価法として認めた。

Computer simulation has increasingly established itself as a valuable tool for medical device companies in testing new product design. In conjunction, FDA is receiving a growing number of submissions that include simulation data, leading the agency to believe that computer modeling and simulation (M&S) has potential to supplement traditional models used to evaluate devices.

To connect the interest in M&S with the device approval process, the Center for Device and Radiological Health (CDRH) and the American Society of Mechanical Engineers (ASME) are drafting verification and validation guidelines expected out later in 2013.

"The message from FDA is, 'You are already using this kind of tool for your design evaluation; why don't you provide that information to us when you submit the data so that we can better understand your design.'" says Cheryl Liu, Life Sciences Senior Product Experience Technical Specialist at Dassault Systèmes SIMULIA, which worked with CDRH to develop the organization's internal framework for validating and regulating industry-submitted simulations. "From FDA's perspective, they want the manufacturers to include those data so that they can see the performance of the device better through simulation results (rather than just physical testing and animal testing itself. Basically the two components really come together."

Most device companies use simulation as a development and design optimization tool, whether for manufacturing, stress analysis or fatigue life predictions, Liu says. A ten-year life cycle bench test of a knee implant can take three months, but with simulation it can take less than a week. Device companies have embraced simulation due to its savings in cost and time.



## Medical Devices

Home » Medical Devices » News & Events (Medical Devices) » Workshops & Conferences (Medical Devices)

### News & Events (Medical Devices)

Workshops & Conferences  
(Medical Devices)

Past Workshops & Conferences

### Public Meeting - FDA/NIH/NSF Workshop on Computer Models and Validation for Medical Devices, June 11-12, 2013

The Food and Drug Administration (FDA) is announcing its 5th Public Workshop on Computer Methods for Medical Devices titled "FDA/NIH/NSF Workshop on Computer Models and Validation for Medical Devices."

The purpose of the meeting was to present, discuss and receive input on an FDA library of models and data relevant to medical devices and to discuss a strategy to assess the credibility of computer models used to evaluate medical devices.

2013年6月11-12日

コンピュータモデルと医療機器の検証にかかる公開ワークショップがFDA(食品医薬品局), NIH(国立衛生研究所), NSF(全米科学財団)主催で開催された。

#### Date, Time and Location:

This meeting was held June 11-12, 2013, beginning at 8:30 a.m. at the following location:

FDA White Oak Campus  
10903 New Hampshire Avenue  
Bldg. 31, Room 1503 (the Great Room)  
Silver Spring, MD, 20993

• [FDA Campus Information](#)

## 医療機器開発に *in silico* を導入するにあたって

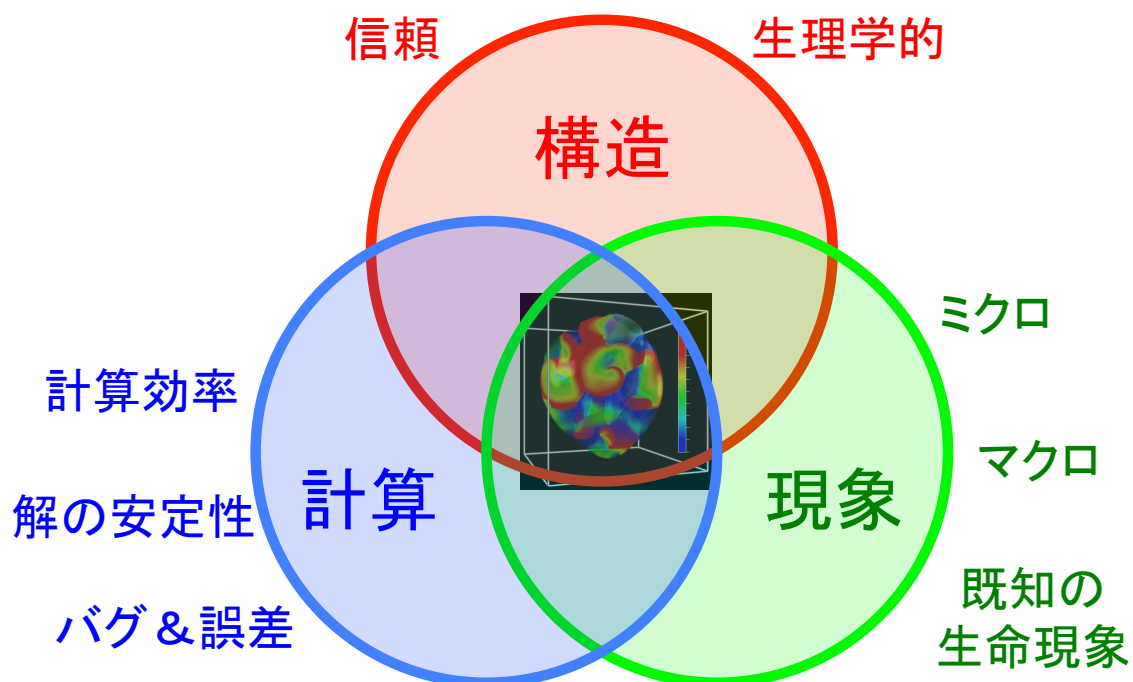
- 医療機器が医療現場で使われるためにはベンチ(*in vitro*), 動物実験(*in vivo*), 臨床試験(治験)の結果で、「機器の**有効性(メリット)**が**安全性(リスク)**を上回っていること」を、証明する必要がある。
- **コンピュータシミュレーション(*in silico*)**は、次世代医療機器開発の**すべての局面**に導入可能な技術。
- ただし、*in silico* の導入にあたっては、モデルの**妥当性**が評価されなければならない。

# *In silico* における **V&V** **Verification** と **Validation**

いずれも「検証」と和訳されがちであるが英語のニュアンスは...

- **Verification** = Are we **coding** the model **right**?
  - モデル開発: **要件**(設計・仕様書)に照らし合わせて正しいか?
  - モデル(Dry)実験: Wet 実験の**方法**に照らし合わせて正しいか?
  - 正しければ **correct**(正確), 正しくなければ **incorrect**(正確でない).
- **Validation** = Are we coding the **right model**?
  - モデル開発: **現実世界**(real world)に照らし合わせて正しいか?
  - モデル(Dry)実験: Wet 実験の**結果**に照らし合わせて正しいか?
  - 正しければ **valid**(妥当), 正しくなければ **invalid**(妥当でない).
- 数学モデルが **correct** でも, 現実世界で **valid** とは限らない.

## *In silico* モデルに求められる 3つの Validities



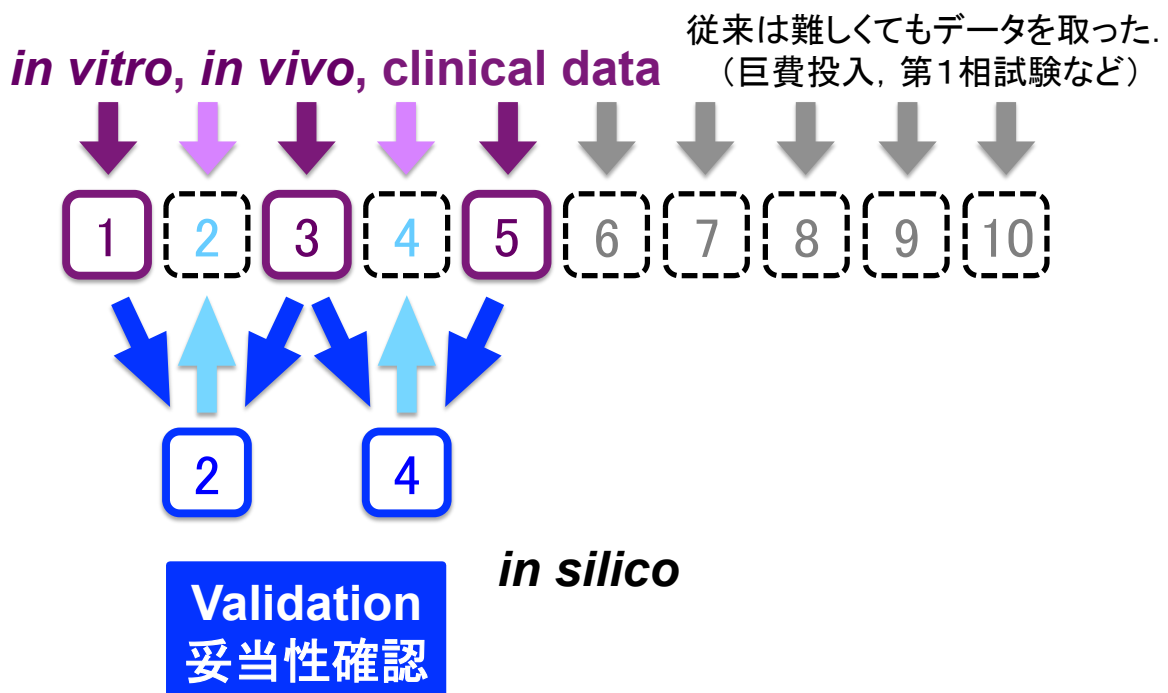


# 医療機器開発における 2種類の *in silico*

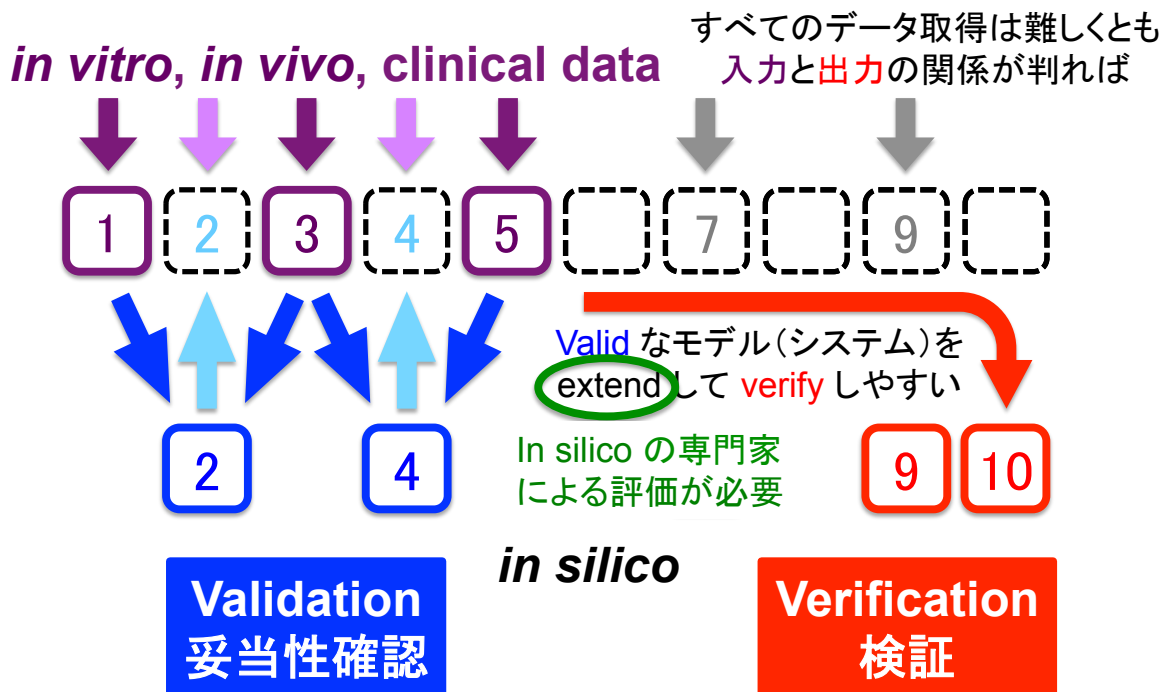
Wet 実験の可能な範囲内で数学モデルの **validity** が確認された前提で...

- Valid な範囲の**内側**のみで行う *in silico* は **validation**.
  - (+) Wet 実験を *in silico* に置き換えるのには、あまり**抵抗がない**.
  - (-) **Wet 実験で事足りる事象**を、わざわざ *in silico* に置き換える必要性があるのかは、十分に検討されねばならない。
- Valid な範囲の**外側**にも広げた *in silico* は **verification**.
  - (-) Wet 実験を *in silico* に置き換えるのには、やや**慎重な判断を**.
  - (+) **Wet 実験が技術的・金銭的・倫理的に難しい事象**を扱うことが多いため、一部でも *in silico* に置き換えられれば、かなり助かるはず。

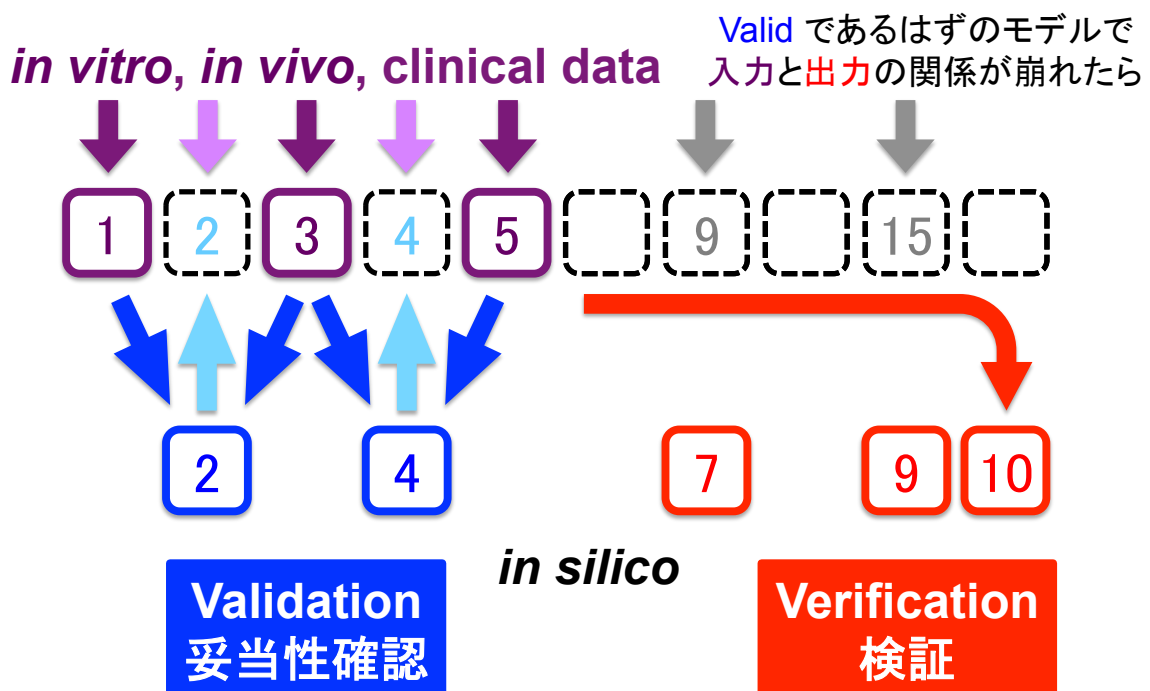
# 医療機器開発に求められる 2種類の *in silico*



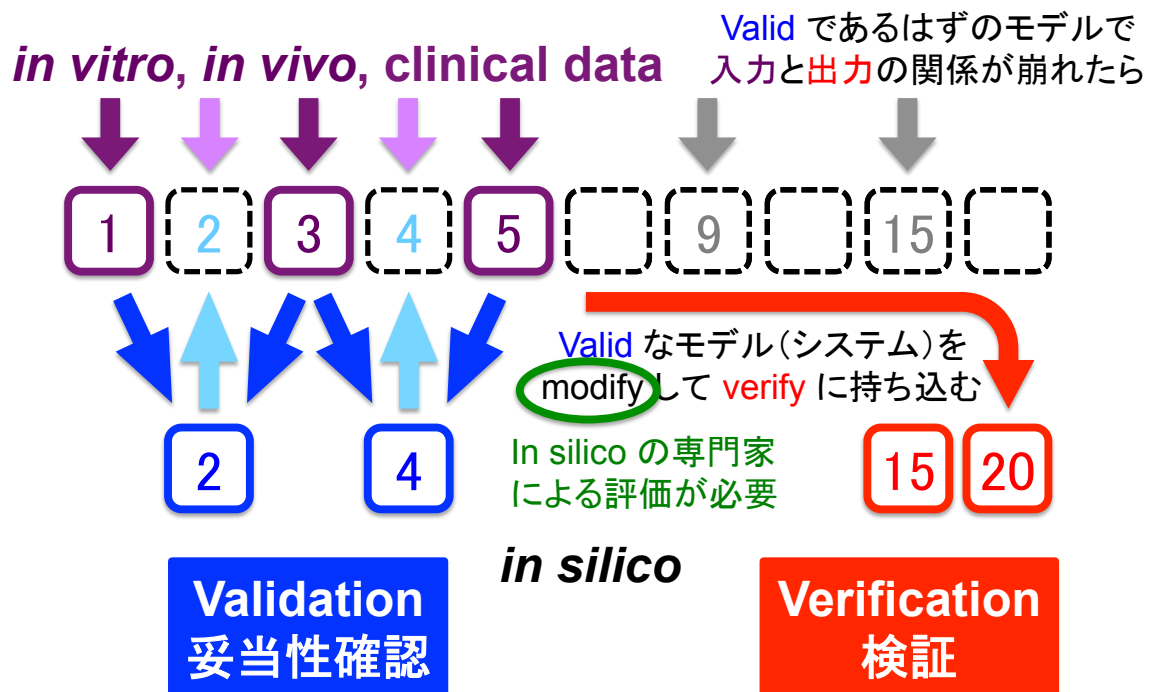
# 医療機器開発に求められる 2種類の *in silico*



# 医療機器開発に求められる 2種類の *in silico*



# 医療機器開発に求められる 2種類の *in silico*



## 本日の話題

- ◆ *in silico* medicine とは？
- ◆ *in silico* と不整脈マッピング装置
- ◆ *in silico* と電気的除細動器
- ◆ 医療機器開発における *in silico*
- ◆ まとめ

# 行政側が医療機器開発側に求めるべき *in silico* と対策

- 一般に医療機器開発側が行いたい *in silico* は **verification**.
- それには、前もって数学モデルの十分な **validation** が必要.
- そのため行政側は医療機器開発側に,
  - (1) 数学モデル(システム)が **valid** であり, extend できること
  - (2) 数学モデル(システム)を **correct** に扱い, **verify** したことを示すデータの提出を求めることになる.
- Validity が確認済みの既存ソフトウェアや行政側が承認したソフトウェアを用いる場合には, (1)の提出が免除されるべき.
- (2)は, その都度 *in silico* 専門家による評価が行われるべき.

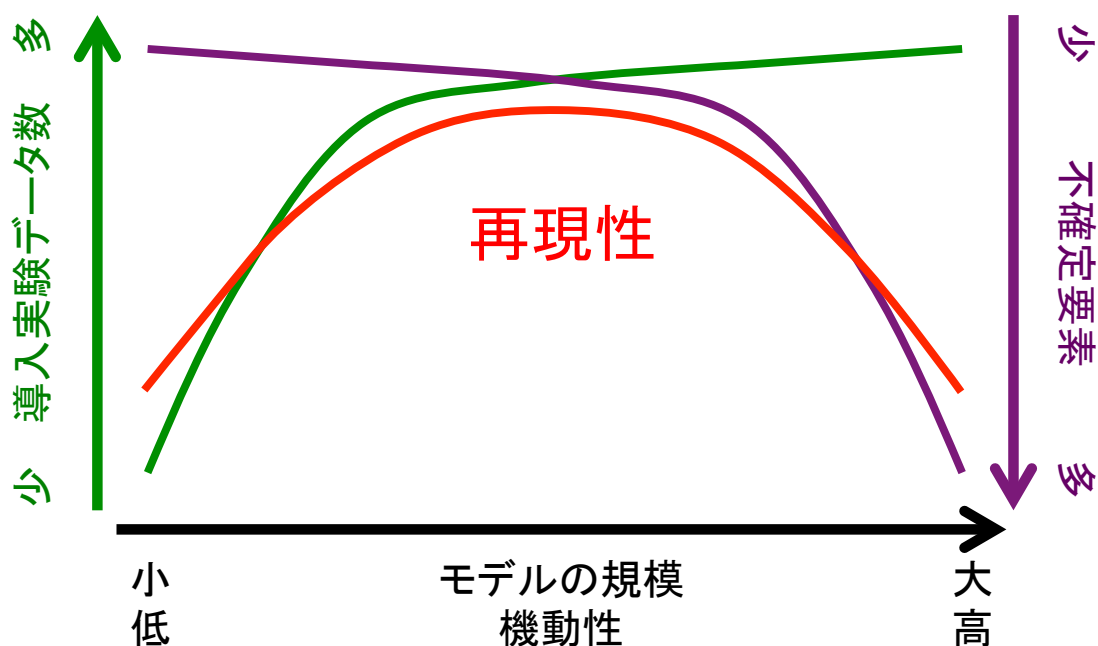
## 数理モデルの3法則

- 必ず未知の要素が存在する.
  - 完全な数理モデルなど存在しない.
- 計算結果には必ず不確実性が含まれている.
  - 確実な計算結果など存在しない.
- 少なからずコーダーの意図が反映されている.
  - コーダーが代われればモデルも変わる.

# 数理モデルの3禁則

- 最終的な意思決定に用いてはならない。  
あくまでも原理原則を見いだすためのもの。
- 計算の規模や効率だけで評価してはならない。  
信頼に足る入力データと理論式に裏打されたものか。
- 過信も軽視もしてはならない。  
そこに真実はなくとも、重要なヒントが隠されているかも。

## モデルは適度の大きさが望ましい



# 医療機器開発の現場における *in silico* の将来展望(1/2)

- 不整脈カテーテル治療，電氣的除細動器などにおける *in silico* の試みを紹介するとともに，医療機器開発の将来に向けた *in silico* のあり方を概説した。
- *in silico* は動物実験や臨床における定説や常識を覆すパワーを秘めており，新たな医療機器開発に繋がる可能性がある。
- 海外では，すでに *in silico* を取り入れて，データをFDAに提出している医療機器メーカーが多い。

# 医療機器開発の現場における *in silico* の将来展望(2/2)

- ただし，*in silico* が医学的かつ数理工学的に正しく扱われたものかどうかを評価できる専門家が不足。
- *In silico* モデルの妥当性と，それによる実験結果を正しく評価できる人材の育成やシステム構築が必要。
- 昨今のFDAの積極的な *in silico* の有益性の承認には理由がある(技術的・経済的・倫理的)。
- 今後，わが国でもその方向性を重要視し，国内における医療機器開発が活性化されることが望まれる。

# JIS及びPMA調査

鷺尾利克  
産業技術総合研究所

---

独立行政法人 産業技術総合研究所

## JIS調査

- 対象:67規格
  - Q0073、Q9000、Q13485、T2304、T0601-1等
- 抽出項目: verification及びvalidationの訳語および定義
- 結果:
  - verificationのみ記載(3規格)
  - validationのみ記載(1規格)
  - 両方が記載(6規格)
    - Q9000の訳語及び定義はQ27000で参照されている(Q9000:2006 品質マネジメント・システム-基本及び用語)

---

独立行政法人 産業技術総合研究所

## Q9000による訳語及び定義

- verification(検証): 客観的証拠を提示することによって、規定要求事項が満たされていることを確認すること
  - 客観的証拠(objective evidence): あるものの存在または真実を裏付けるデータ。注記 客観的証拠には、観察、測定、試験、又はその他の手段によって得られることがある。
  - 要求事項(requirement): 明示されている、通常、暗黙のうちに了解されているもしくは義務として要求されている、ニーズまたは期待。注記 規定要求事項とは、例えば文書で、明示されている要求事項である。

## Q9000による訳語及び定義

- validation(妥当性確認): 客観的証拠を提示することによって、特定の意図された用途または適用に関する要求事項が満たされていることを確認すること
  - 客観的証拠(objective evidence): あるものの存在または真実を裏付けるデータ。注記 客観的証拠には、観察、測定、試験、又はその他の手段によって得られることがある。
  - 要求事項(requirement): 明示されている、通常、暗黙のうちに了解されているもしくは義務として要求されている、ニーズまたは期待。



## PMA調査

- 時期: 2010年1月1日～2015年3月5日の間のPremarket Approval Original
- 対象品目数: 147品目
- 書類: Summary of Safety and Effectiveness Data(SSED)
- 調査方法: キーワード検索 (simulation, computational, finite, FEA, の組み合わせ)
- 結果: 36品目 (24.5%) でin silico 評価が行われていた

## PMA調査

- in silico 評価がなされている品目と同じproduct codeの品目では殆どin silico 評価がなされている
- 一方、Coronary Drug-Eluting Stent (NIQ), Heart-Valve, Non-Allograft Tissue (LWR)ではin silico 評価のありなし品目がある
  - NIQ:in silico 評価ありClinical Trialの数: 平均2.7件 (3品目)
  - NIQ:in silico 評価なしClinical Trialの数: 6件 (1品目)
  - LWR:in silico 評価ありClinical Trialの数: 1件 (1品目)
  - LWR:in silico 評価なしClinical Trialの数: 2件 (1品目)
- 事例収集を更に進めることでClinical Trialの傾向を掴む

この報告書は、平成 26 年度に独立行政法人 産業技術総合研究所が、経済産業省からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

— 禁無断転載 —

平成 26 年度  
未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業  
(医療機器等に関する開発ガイドライン策定事業)  
ナビゲーション医療 (PDT 機器)  
開発WG 報告書

連絡先

〒100-8901  
東京都千代田区霞が関 1-3-1  
経済産業省商務情報政策局 ヘルスケア産業課  
TEL : 03-3501-1562  
FAX : 03-3501-3015  
URL : <http://www.meti.go.jp/>

発行

〒305-8566  
茨城県つくば市東 1-1-1  
独立行政法人 産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門  
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会  
TEL/FAX : 029-861-7840  
E-Mail : [human-ws-ml@ aist.go.jp](mailto:human-ws-ml@aist.go.jp)