総 説

日本コンピュータ外科学会 年次報告 レギュラトリーサイエンス

Regulatory Science

鎮西清行（正会員）*

産業技術総合研究所健康工学研究部門

Kiyoyuki Chinzei

Health Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

Key words

Registry, UDI, AI, remote medicine, home healthcare environment, sterilization and reprocessing, *in silico*

1. レギュラトリーサイエンスとは

1.1 歴史・定義

レギュラトリーサイエンス (Regulatory Science: RS) の概念を提唱されたのは国立衛生試験所の内山充先生（当時）である。内山は「科学技術の進歩を、真に人と社会に役立つ、最も望ましい姿に調整（レギュレート）するための、評価・判断の科学」とした^{1),2)}。ほぼ同じ定義を総合科学技術会議が用いており³⁾、これが国定定義といえる。本稿では医療機器の RS の概要と最近の動向につき紹介する。

1.2 RS のめざすところ

RS の価値感と方向性について俯瞰した文献は少ない。内山は「既存科学は新規性や有用性に価値を置き、憶測を排し実証を尊ぶ。一方、RS は評価・判断を目的とし、評価は予測に基づき導かれる。故に RS は既存科学と異なる価値観を持つ。予測の確実さはデータの質に依存し、根拠の選び方が重要である¹⁾」とする。

この考え方と共鳴するのが、best available science である。米 RSI では再現性とコンセンサスの形成の程度により science を分類している⁴⁾。

1.3 医療機器 RS の推進母体

学術では、RS に関する学会として 2010 年にはレギュラトリーサイエンス学会が設立された。この学会のひとつの特徴は、医療、学術だけでなく、産業、行政の立場の会員が多いことである。このほかに継続性のある活動として、日本生体医工学会の RS 研究会がある。

行政では、医薬品医療機器総合機構（PMDA）でもレギュラトリーサイエンス研究に関する基本的考え方を公表しており⁵⁾、大学院等との包括協定により相互に人材育成を図っている。

人材育成では、わが国の大学では RS を主題とする薬学、医工学の大学院コースが幾つか存在し、社会人を対象とする研修講座も存在する。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団が RS に関する多くの書籍を出版している。

産業界の動きとしては、国内の産官学による医療機器産業の技術戦略司令塔として設立された METIS が医療機器 RS に取り組んでおり、RS ガイドブック⁶⁾を発行している。また RAPS (Regulatory Affairs Professional Society) が RS を含む活動を行っている。

1.4 海外動向

米国では医療機器の RS のコースが幾つかの大学で設置されている。また FDA CDRH は regulatory science priorities を掲げている⁷⁾。

・規制意志決定のためのビッグデータ活用

*産業技術総合研究所健康工学研究部門
〒305-8564 茨城県つくば市並木 1-2-1
k.chinzei@aist.go.jp

- ・臨床経験からのエビデンスと集学的なエビデンス形成の規制意志決定への活用
- ・再使用可能な医療機器の再生処理の品質と有効性の改善
- ・規制意志決定を支援する計算モデリング技術の開発

FDA が何を重視しているか知ることができる。

2. 最近のトピックス

コンピュータ外科の分野に関係する幾つかの技術トピックを紹介する。

2.1 レジストリ

医療におけるレジストリは、診療情報のデータベースを指す。医療機器の市販後調査は、市販前の治験と比較すると情報量が多く、安全対策の迅速化、費用対効果評価⁸⁾、QALY 評価のエビデンスの構築など観点から望ましいとされる。一方、継続の実施の費用負担、データ収集・登録の労力といった課題があり、これを省力化する技術が待たれる。補人工心臓などでは医療機関、企業、関連学会に PMDA を交えたレジストリ運用体制を構築している事例がある⁹⁾。

2.2 手術手技の定量評価

手技評価は内視鏡外科学会のそれが体系的である。今後、ロボット手術を含めた手技評価の定量化が重要なテーマとなる。その開発・バリデーションには多数の手技データと既存の評価基準での評価結果が必要である。

現在主流の手術支援ロボットでは、医師が自らの操作ログを入手できないという問題がある。著作権法の適用、操作ログのオープン化を義務づけるなど強い措置もありうるのではないか。

2.3 UDI

UDI (Unique Device Identification) は FDA が主導する医療機器および医薬品の機器とその製造識別データを指す。小さな手術器具、ソフトウェアを含めて医療機器への直接表示が求められるが、日本のバーコード表示では、本体への直接表示が見送られたため医療現場で独自にコードを貼付してきた。

FDA の影響力だけでなく、製造業者から医療現場までを繋ぐトレーサビリティの観点からも UDI の導入とその活用が期待される。

2.4 医療機器と機械学習、人工知能

画像診断支援で一部実用化しているほか、診療記録や学術文献を学習するシステムの開発が進んでいる。機械学習はデータが増えて成長する事が特徴であるが、現在の薬機法はその扱いが課題である¹⁰⁾。手術の完全自動化は、法学的検討が必要であり、さらに不定形作業および判断が多く技術的課題が多い。

2.5 遠隔医療・在宅医療

医師法第 20 条は制限的に解釈されてきたが、2015 年に大幅に緩和する事務連絡が発出された¹¹⁾。新たなサービス等の創出が期待されている。一方、在宅医療で用いる医療機器には医家向け機器としての承認しないものがある。

3. 求められるブレイクスルー

3.1 ソフトウェアの安全性

ソフトウェアの安全性およびサイバーセキュリティについては国際標準の動向に注視する必要がある。医療機器を操作するソフトウェアは単体で承認されない¹²⁾。しかしハードウェアの仮想化によるソフトウェアとの機能分離 (カプセル化) は大規模システム設計のお作法であり、カプセル化によりモジュールと化した医療機器とこれを統括するソフトウェアという構成と、モジュール化した医療機器が連携するシステムに向かうことが強く予想される。モジュール医療機器の連携するシステムのリスクマネジメントの方法論が必要である。

3.2 レジストリ等に資する医療情報収集技術

長期間にわたり個人の健康データと医療機器等の動作状況を少ない手間・コストで実現する技術が求められる。IoT 技術、サイバーセキュリティおよび個人情報への適切かつ合理的なアクセスを実現する技術・法制度が必要である。

3.3 機構部の洗浄性に関する設計・評価法

手術支援ロボットのハンドをメーカー指定の方法で洗浄してもガイドラインを越える残留物が検出された事例が報告されている¹³⁾。手術支援ロボットでは残留物が疑われる感染事例の報告はない。しかし内視鏡では規制当局の警告や訴訟が起きている。

工学的には、洗浄性・滅菌性を設計で実現する方法論、評価方法が未確立で、これらがノウハウに留まる

ことが課題である。洗浄法、洗浄器とのセットでの開発、滅菌洗浄性評価や設計を支援するサービスが望まれる。

3.4 *in silico* 評価技術など代替実験技術

FDA では力、熱などの物理現象の計算シミュレーションに関するドラフトガイダンスを公表している¹⁴⁾。現状では生命現象との相互作用（例：血流による熱運搬）を含む場合、バリデーションが問題となる。複雑な生理現象の場合、数学モデルの研究から取り組まねばならない。まだ *in silico* 評価は治験や動物実験を完全に代替するに至らないが、基礎研究を推進すべきとのレポートが公表されている¹⁵⁾。

また、手技評価や手術支援機器のユーザビリティ評価を目的とする精巧なダミー「バイオニックヒューマノイド」の開発が進められている。これら代替実験技術を医療機器評価に用いるには、バリデーションの手順・基準を含むバイオフィデリティの概念を確立する必要がある。

3.5 Precision medicine

2015 年の一般教書演説でオバマ米大統領は precision medicine initiative に 2 兆ドルを投じて 100 万人規模のコホート研究などを実施すると宣言した。Precision medicine (PM) はゲノム情報解析とビッグデータ処理に基づいて疾病を再定義、再分類して、分類ごとに最適な医療をめざすことで個人に適した医療を実現する考え方である¹⁶⁾。PM は外科的治療の選択の考え方、ひいては手術機器の医療の中での位置づけに影響する可能性がある。

文献

- 1) 内山 充. レギュラトリーサイエンスの提唱者の立場から. レギュラトリーサイエンス学会誌 2011;1:3-6.
- 2) 内山 充. レギュラトリーサイエンス: その役割と目標. 衛生化学 1995;41:250-255.
- 3) 総合科学技術会議. 諮問第 11 号「科学技術に関する基本政策について」に対する答申. 2010
- 4) Institute for Regulatory Science <http://www.nars.org/bas>
- 5) 医薬品医療機器総合機構におけるレギュラトリーサイエンスに関する基本的考え方.
- 6) METIS. 医療機器レギュラトリーサイエンスガイドブック. 2012.
- 7) FDA CDRH. Regulatory science priorities (FY2017). 2016
- 8) 福田 敬, 白岩 健, 池田俊也, ほか. 医療経済評価研究における分析手法に関するガイドライン. 保健医療科学 2013;62:625-640.
- 9) 石井健介, 俵木登美子. 医療機器の市販後安全対策等—PMS とレジストリー. レギュラトリーサイエンス学会誌 2015;5:73-80.
- 10) 鈴木孝司. 機械学習を用いた医療機器プログラムとその法規制. 映像情報メディカル 2016;48:4-7.
- 11) 厚生労働省医政局長事務連絡. 情報通信機器を用いた診療（いわゆる「遠隔診療」）について. 2015 年 8 月 10 日公開.
- 12) 厚生労働省事務連絡. 医療機器プログラムの取扱いに関する Q & A について. 2014 年 11 月 25 日公開.
- 13) Saito Y, Yasuhara H, Murakoshi S, et. al. Novel concept of cleanliness of instruments for robotic surgery. J Hosp Infect 2016;93:360-361.
- 14) 米 FDA. Reporting of Computational Modeling Studies in Medical Device Submissions. Draft guidance January 17, 2014.
- 15) Avicenna Alliance. *in silico* Clinical Trials: How Computer Simulation will Transform the Biomedical Industry. 2016.
- 16) Alla Katsnelson. Momentum grows to make 'personalized' medicine more 'precise'. Nature Medicine 2013;19:249.