



Molecular Imaging CRO Network

Micron's ViewPoint

医療機器プログラム (SaMD) の開発
～臨床的意義の明確化～

目次

はじめに	3
画像診断支援システムの種類	5
臨床的意義の実例	6
医療機器プログラム開発のアプローチ	7
PMDA承認された医療機器プログラムの臨床的意義	8
おわりに	9
参考文献	11

免責事項

本文書に記載された内容は、予告無しに変更される場合があります。
株式会社マイクロンは、本文書に関していかなる種類の保証（商用性および特定の目的への適合性の黙示の保証を含みますが、これに限定されません）も致しません。
株式会社マイクロンは、本文書に含まれた誤謬に関しての責任や、本文書の提供、履行および使用に関して偶発的または間接的に起こる損害に対して、責任を負わないものとします。
執筆者から事前に書面による許可を得ることなく、本文書のいかなる部分も複製、再販売または改変することを禁じます。

はじめに

近年、人工知能（AI：Artificial Intelligence）に代表されるように医療用のプログラムおよびアプリケーションの開発が盛んに行われるようになってきた。開発したプログラムが「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」で規制される医療機器プログラム（SaMD：Software as a Medical Device）に該当するかどうかについて、基準を明確にすることを目的として、厚生労働省は「プログラムの医療機器該当性に関するガイドライン」¹⁾を発売した。本ガイドラインによると、開発したプログラムの使用目的及びリスクの程度が医療機器の定義に該当するかどうか、医療機器プログラム該当性の基本的な考え方となる。医療機器プログラムに該当した場合、次の課題として薬事申請があり、医療機器プログラムのリスク分類（リスクⅠ～Ⅳ）に依存して薬事認証や薬事承認などが決定される²⁾。使用目的は、医療機器プログラムの臨床的意義と総じて同義であり、またリスクは臨床的意義と非常に深く関連している。すなわち、医療機器プログラムにおける臨床的意義とは、医療機器プログラム該当性や薬事規制において明確にしておくべき重要事項であると言える。

具体的に臨床的意義とは何であろうか。「医療機器の迅速かつ確かな承認及び開発のための治験ガイダンス」³⁾によると、臨床的意義の定義は「作用の結果得られる効果」とあり、臨床的意義を内包する形で臨床的位置づけが存在している。この臨床的位置づけとは「疾病の様態や患者の状況、現状の治療法・診断法に対して、開発した医療機器がどのような目的で使用され、どのような効果をもたらすか、他の治療法等と比較した場合の性能等の差異や治療上の優先順位など」と定義されている。本ガイダンスを参考に、医療機器プログラムにおける臨床的意義を整理する際の検討項目を以下に挙げる。

- 対象となる患者
- 対象となる疾患
- 使用環境（院内／院外）
- 利用される診療科
- 利用されるタイミング（検診／精査）
- CADe／CADx／CADt
- 類似製品の差別化、製品の付加価値
- 臨床上的使用形態（Second reader／Concurrent reader／First reader）
- 既存の診断法と比較した効果

上記の検討項目の整理に加え、臨床現場における課題やニーズを抽出することが臨床的意義の明確化につながると考えられる。

PMDA承認されたAI搭載の医療機器プログラムとして最も多い類別は疾病診断用プログラムであり、なかでも画像を用いて医師の診断を支援する医療機器プログラムが画像診断支援システムである。画像診断支援システムの臨床的意義は、臨床的有効性評価の6段階(図1)⁴⁾から検討することも効果的である。臨床的有効性評価の6段階とは、診断結果における患者や医療従事者、社会への有効度を6つに段階化したものである。臨床的意義と臨床的有効性評価は、目的と目標という対となって存在しているため、画像診断支援システムの臨床的有効性評価として6段階のどれに該当するか考えることから、臨床的意義を考えることも一つの方法である。

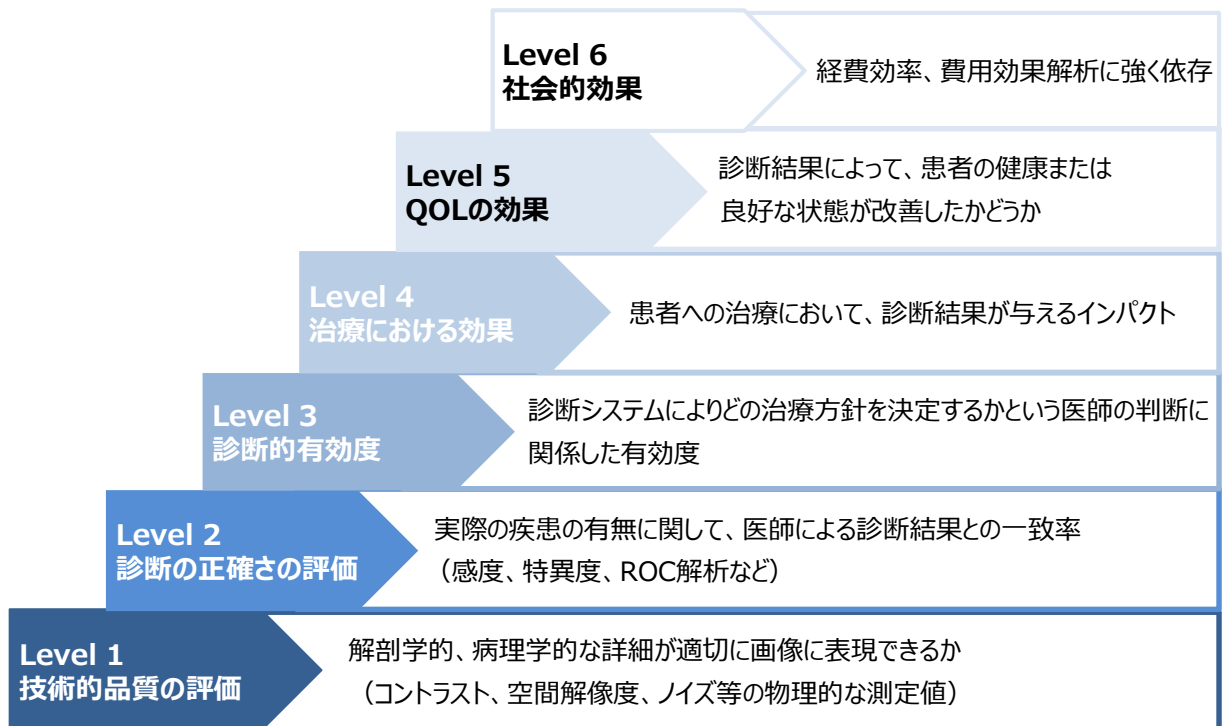


図1画像診断支援システムの臨床的有効性評価の6レベル
(参考文献4より一部改変)

以前のMicron's ViewPointでは、画像診断支援システムの臨床試験における参照基準の重要性および医療AIの社会実装に触れた。本稿では、本頁と次頁では画像診断支援システムの例について説明し、それ以降ではより広義の診断を目的とした医療機器プログラムの臨床的意義について概説する。

画像診断支援システムの種類

画像診断支援システムにおいて、疾患や病態の検出および診断を目的としたものは、コンピュータ検出／診断支援（CAD：Computer Aided Detection/Diagnosis）とも呼ばれている⁵⁾。CADの機能や臨床のワークフローにおける利用形態^{6,7)}（図2）に応じて、使用効果や対象患者、臨床タイミングが異なり、臨床的意義がより明確となる。

CADの機能

- CADe (Computer aided detection)
画像上で病変の疑いのある部位をコンピュータが自動検出し、病変候補の情報をマーカで医師に示す。
- CADx (Computer aided diagnosis)
病変の疑いのある部位の検出に加え、良悪性鑑別や疾病の進行度等の性質的診断に関する情報を医師に示す。
- CADt (Computer aided triage)
放射線科医が読影する前の撮影直後の画像を分析して、対処の緊急性の有無を専門医に提示・警告（triage）する。

臨床における利用形態

- Second reader型
読影者がCADなしで読影後（通常読影）、CADの結果を参照して再度読影する。
- Concurrent reader型
CADの結果を参照しながら、すべての画像を読影する。
- First reader型
CAD単体が読影し、病変候補を特定する。読影者はCADが提示した病変候補のみ読影する。

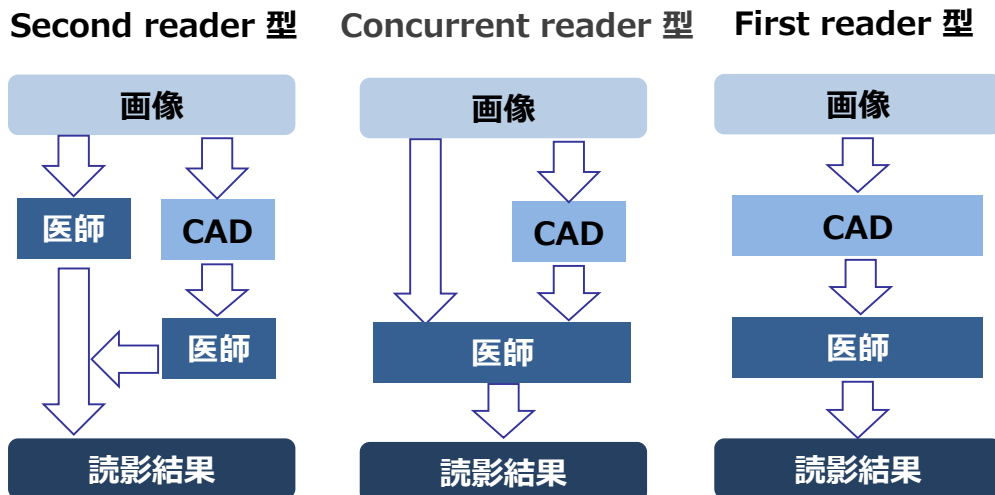


図2 CADの臨床における利用形態
（参考文献6より一部改変）

臨床的意義の実例

医療機器プログラムの臨床的意義として、最も多いのが「病変の見落とし防止」である。医療機器プログラムを利用することにより、より精度の高い診断が可能となることは最も期待する効果と言えるだろう。以下に臨床的意義を規制当局に承認された品目とともに紹介する。

病変の見落とし防止

肺結節検出プログラムFS-AI688型（販売元：富士フイルム株式会社）⁸⁾は、CT画像上で肺結節の検出を支援する医療機器プログラムである。肺がんは早期発見により死亡率を低減させることができるが、そのためには肺がんの早期段階である肺結節を検出することが重要な意味をもつ。しかしながら、肺結節を検出するために利用されるCTの画像診断は医師の経験に依存することがあり、少なからず肺結節の見落としも存在する。肺結節検出プログラムを利用することにより、病変の見落としを低減することができる。

侵襲性の低減

ハートフローFFRct（販売元：ハートフロージャパン株式会社）⁹⁾は、冠動脈疾患を対象に経皮的冠動脈インターベンション（PCI：Percutaneous Coronary Intervention）の適用可否の判断を支援する医療機器プログラムである。従来ではPCIの適用可否の判断のため、冠動脈造影CTに加え、心筋負荷シンチグラフィや心臓カテーテル検査等の侵襲的かつ複雑な操作を要する検査を追加で実施していた。ハートフローFFRctが冠動脈造影CTを解析することにより、機能的狭窄と責任病変の情報を非侵襲的に得ることができる。

専門医不足の解消

IDx-DR（販売元：Digital Diagnostics、日本未承認、FDA De Novo-cleared）¹⁰⁾は、糖尿病患者の眼底写真を解析することにより、糖尿病性網膜症の専門医診断を促す条件付きFirst reader型のCADである。糖尿病患者のプライマリーケアにおいて、糖尿病性網膜症の早期発見を目的としたスクリーニングを定期的を実施することは糖尿病患者の視力保護で重要である。広大な土地を有するアメリカにおいて、専門医が不足しているプライマリーケア施設にIDx-DRが導入されることにより、患者のアクセスの利便性を向上させることができる。特に糖尿病患者が多いアメリカにおいてはIDx-DRの臨床的意義はより高いと言える。

早期介入

Apple Watch ECG app（販売元：Apple, Inc）¹¹⁾は、脈拍数データを解析し、心房細動を示唆する不規則な心拍を検知してユーザーに通知する医療機器プログラムである。無症状のユーザーが本品を使用して日常の臨床診療中に心房細動の可能性のあることの診断を受けるより前に、その可能性を知る機会を得ることができることに臨床的な意義がある。すなわち、発現していた可能性のある心房細動を早期に知ることができ、臨床医によるより早期の介入が可能となり、より長期の危害を防止できる可能性がある。

医療機器プログラム開発のアプローチ

医療機器プログラムを開発する前に臨床的意義を考えることは、医療機器開発として基本的なことであるが、実際にはAIブームのなか、技術先行で開発を進めてしまい、臨床現場のニーズが後回しになってしまうということもある。いわゆる Technology Push型の医療機器開発となってしまうケースである（図3）¹²⁾。特にAIに関して、「AI」というキーワードが企業のブランディングとなってしまう、AIありきの製品開発となる場合もある。AIは製品の達成目標が立てにくく、収集したデータの質や正解ラベルに性能が依存してしまうため、開発初期段階の臨床的意義から方向転換を余儀なくされることもあるかもしれない。Technology Push型の医療機器プログラムの開発においては、少なくともプログラムの完成までに臨床的意義が明確であると、その後の臨床試験の計画や規制当局への薬事申請がスムーズに進むだろう。

医療機器プログラムの開発前に臨床的意義を考えるアプローチとして、Needs pull型のアプローチがある¹²⁾。Needs driven型やデザイン思考の医療機器開発とも呼ばれ、Technologyありきの医療機器開発ではなく、医療現場の課題やニーズを起点として医療機器開発をしていくアプローチである。Needs pull型の医療機器プログラムの開発であると、臨床的意義が明確になり、薬事申請時の対応がスムーズに進むことに加え、医療現場との協力関係がとりやすくなることが期待されるだろう。Needs pull型の医療機器プログラムの開発においては、1名の懇意にしている医師の意見を参考にするとより、可能な限り多種多様な病院、医師の意見を参考にするとよりニーズを正確にとらえることができるだろう。また、今後のマーケティング戦略を考えるうえでもKey Opinion Leaderや関連学会とのコネクションをもつことは重要な意義となるだろう。

Technology Push型にせよNeeds pull型にせよ、医療現場と産業側の相互協調により、真に価値のある製品が誕生する。特にAIを搭載した医療機器プログラムは、一度上市されたあとも学習データを追加して性能が変化していく製品も期待されているため¹²⁾、追加データの収集や正解ラベルの作成、臨床評価などを依頼することになり、医療現場とのコミュニケーションと協力体制の構築が必要不可欠となる。

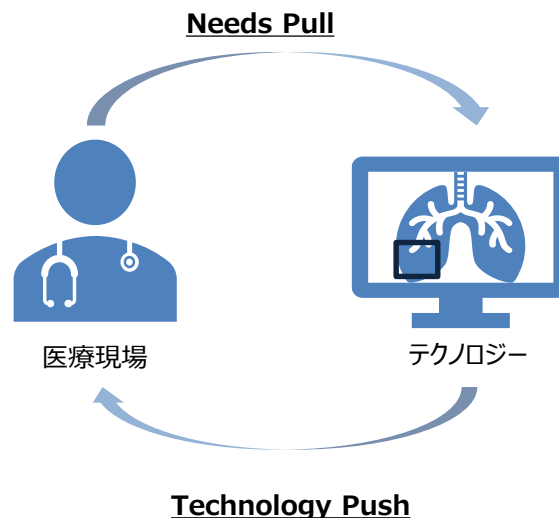


図3 Needs Pull型Technology Push型の医療機器開発
（参考文献12より一部改変）

PMDA承認品目の臨床的意義

臨床における有効性評価と臨床的意義は対になっていることは先ほど述べたが、日本の規制当局であるPMDAに承認された医療機器プログラムの臨床的意義を臨床試験の評価項目より調査した。当社調査により、医療機器プログラムとして薬事承認された製品として27品目を抽出した。各品目の添付文書および当社が開示請求した承認申請書の添付資料を参照し、臨床試験および臨床性能試験の有効性評価の主要評価項目および副次評価項目を要約した（表1）。27品目のうち、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正診率、ROC、FROCといった診断精度に関係する評価指標は89%（24品目）であった（図4）。また、当社が開示請求した承認申請書の添付資料の開発背景にも、「見逃し防止」「診断精度の向上」等が明記されている品目が多ことから、現在薬事承認された医療機器プログラムの臨床的意義としてこれらが標榜されているケースが最も多いことが示唆される。また、医師単独での診断精度と比較して、医療機器プログラムを追加で用いた場合に診断精度にどのような変化をもたらすか評価する試験である読影試験が、27品目のうち、14品目確認された。読影試験を実施しなかった品目はCOVID-19の条件付き承認の品目や読影者を想定していないケースなどであったことから、臨床的有効性評価のLevel 2を臨床試験および臨床性能試験の有効性評価として主な対象としていることがうかがえる。

評価項目	読影試験	単体性能試験
感度	11	21
特異度	7	17
陽性的中率	4	8
陰性的中率	2	6
正診率	2	4
偽陰性率	2	0
偽陽性率	2	2
症例平均偽陽性数	3	3
FROC	6	0
ROC	2	2
相関係数	2	1
好転率・暗転率	5	0
読影の再現性	1	0
読影時間	1	1
類似スコアの合格率	1	0

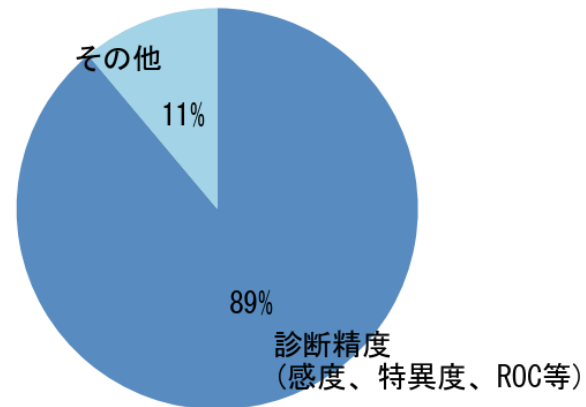


図4 評価項目における診断精度の該当性

表1 薬事承認された医療機器プログラムの有効性評価項目

診断精度の向上（見逃し防止を含む）が臨床的意義として最も多い

おわりに

欧米やアジアと比較して、日本の臨床現場における医療機器プログラムの利活用数が少なく、日本における医療機器プログラムの促進が求められています。令和2年、厚生労働省より「プログラム等の最先端医療機器の審査抜本改革（DASH for SaMD）」¹⁴⁾が公表され、医療機器プログラムの特性を踏まえた審査制度・体制を確立し、最先端の医療機器プログラムの早期実用化を促進することを掲げています。内閣府の規制改革推進会議¹⁴⁾において、医療機器プログラムの薬事規制から保険適用、販売における多岐に渡る課題が、産業面および規制面から多く上がっています。今後も医療機器プログラムの臨床現場への実装を推し進めるためにも、臨床的意義の明確化が産業と規制の相互のコミュニケーションツールの一つとなります。

本稿では臨床的意義として診断精度の向上や見落とし防止等を例としてあげましたが、医療機器プログラムの副次的な効果として、医療機器プログラムを用いることにより、非専門医が安心感をもって診療行為を行うことができる作用もあります。働き方改革が医療現場でも課題でもあり、医師の身体的・精神的負担軽減は今後も注目すべき臨床的意義の一つです。

医療機器プログラムの開発にはNeedsとTechnologyがマッチングして相互協力関係を構築することが重要であると、本稿でも述べましたが、マイクロンは両者の架け橋となるため“INDICATE”というサービスを行っています（URL：<https://micron-kobe.com/archives/works/indicate>）。ご興味のある方はアクセスいただけますと幸いです。本稿では、診断を目的とした医用機器プログラムの臨床的意義を概説しましたが、今後のMicron's ViewPointでは、臨床試験のバイアスを低減する方法、臨床試験のエンドポイントで一般的に利用されるROC解析などを記載する予定です。

マイクロンは、医療機器プログラムの認証／承認に際し、コンサルテーションから、試験の計画および運用、PMDAの承認申請時の対応まで、一気通貫のサービスをご提案しております。また、認証／承認したい医療機器プログラムに応じた各種研修サービスの提供もしております。

医療機器プログラムに関するお問い合わせは、次ページをご参照ください。

会社概要

所在地

東京本社	〒108-0073 東京都港区三田三丁目13番16号 三田43MTビル9階 TEL.03-6631-3693
大阪支社	〒532-0003 大阪市淀川区宮原四丁目5-36 ONEST新大阪スクエア6階 TEL.06-6399-0007
名古屋事業所	〒474-8511 愛知県大府市森岡町七丁目430番地 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 南病棟2階 TEL.0562-46-2105

事業内容

1. イメージング技術を活用した医薬品、診断薬、医療機器、バイオマーカーの開発支援
2. 臨床開発支援（モニタリング、品質管理、イメージング・コアラボ業務、画像解析、読影支援等）
3. PET薬剤の治験薬GMP製造支援
4. 臨床開発に係るコンサルティング

ホームページ

<https://micron-kobe.com>

LinkedIn

<https://www.linkedin.com/company/micron-imaging/>

お問合せEmail

imagingbiomarker@micron-kobe.com

参考文献

1. 「プログラムの医療機器該当性に関するガイドラインについて」(令和3年3月31日付け薬生機審発0331第1号・薬生監麻発0331第15号)
2. https://www.std.pmda.go.jp/stdDB/index_sum_absframe.html
3. 中野壮陸. 「医療機器の迅速かつ的確な承認及び開発のための治験ガイダンス」. 医療機器学 87 (6) 567-573, 2017.
4. Fryback DG et al. The efficacy of diagnostic imaging. Medical Decision Making 1991; 11: 88-94.
5. 「医用画像診断支援システム(人工知能技術を利用するものを含む)開発ガイドライン2019(手引き)」(令和元年12月 経済産業省/国立研究開発法人日本医療研究開発機構)
[https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/iryu/downloadfiles/pdf/47_guideline .pdf](https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/iryu/downloadfiles/pdf/47_guideline.pdf)
6. 医用画像ディープラーニング入門. 藤田 広志監. オーム社
7. 藤田 広志. 「いま進化・多様化するコンピュータ支援診断(CAD)」. 医用画像情報学会雑誌 36(2) 25-29, 2019.
8. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/bookSearch/01/04547410442267>
9. https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2016/M20161031002/index.html
10. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN180001.pdf
11. https://www.info.pmda.go.jp/download/md/PDF/641002/641002_30200BZI00021000_A_02_01.pdf
12. 池野 文昭. 日本から革新的な医療機器を創出するには? シリコンバレーから学ぶ. 一般財団法人海外投融資情報財団 機関誌「海外投融資」2018年3月号
13. 「医療機器の変更計画の確認申請の取扱いについて」(令和2年8月31日付け薬生機審発0831第14号)
14. https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/newpage_17760.html
15. <https://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/kisei/meeting/meeting.html>