

200735051A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医療機器の国際的な動向を踏まえた品質、
有効性及び安全性の評価に関する研究
(H19－医薬－一般－014)

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 梶谷 文彦

平成20（2008）年3月

平成 19 年度 厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

「医療機器の国際的な動向を踏まえた品質、有効性及び安全性の
評価に関する研究」

目 次

I. 総括研究報告書	主任研究者 梶谷文彦 ……1
II. 詳細編	
1. 「新たな規制方策に係る諸外国及び我が国での現状調査及び適切な規制手法に ついての研究」	分担研究者 谷川廣治 ……7
2. 「医療機器に使用されるソフトウェアに関する基本調査」	分担研究者 原 量宏 ……13
3. 「医療機器に関するソフトウェア規制の国際動向」	分担研究者 横井英人 ……15
4. 「国際的トピックスに係る海外規制状況調査」	分担研究者 戸高浩司 ……21
III. 資料編	
1. ISO/IEC/CD 80001 (62A/591/CD) (和訳) 「医療機器を組み込んだ IT ネットワークへのリスクマネジメント適用」 ”Application of risk management for IT-networks incorporating medical devices” ……27	
2. AAMI TIR 36 (和訳)「規制プロセスのためのソフトウェアの妥当性検証」 ”Validation of software for regulated processes” ……59	
3. GHTF Software Ad Hoc ワシントン会議資料 (2007/9/30～10/2) (和訳) ……213	
4. 「支援機関における相談事例」(吉川) ……217	
5. Japan - U.S. _Harmonization By Doing_ HBD Pilot Program Initiate ……223	
6. Post-Panel Recommendations for DES Trials final ……229	

「医療機器の国際的な動向を踏まえた品質、有効性及び安全性の評価に関する研究」
研究協力者名簿

	氏名	所属・職位
主任研究者	梶谷 文彦	川崎医療福祉大学 教授
客員	柳沼 宏	厚生労働省医療機器審査管理室 専門官
客員	田村 敦史	(独)医薬品医療機器総合機構 相談調整役
分担協力者	原 量宏	香川大学医学部附属病院 医療情報部 教授
分担協力者	横井 英人	香川大学医学部附属病院 医療情報部 講師
分担協力者	戸高 浩司	九州大学病院 循環器内科 講師
分担協力者	谷川 廣治	日本医療機器産業連合会 国際部 部長
研究協力者	佐久間一郎	東京大学大学院 教授
研究協力者	野村 治	総合科学技術会議科学技術連携施策群 主監補佐
研究協力者	吉川 典子	(財)先端医療振興財団クラスター推進センター 総括
研究協力者	古川 孝	トーイツ(株) 監査役
研究協力者	三浦 重孝	サクラ精機(株) 顧問
研究協力者	内藤 正章	日本光電工業(株) 技術推進センター 副所長
研究協力者	浅井 英規	(株)日立ハイテクノロジーズ 薬事管理センター 主任技師
研究協力者	井上 勇二	GE 横河メディカルシステム(株)技術本部 RA 部 部長
研究協力者	中里 俊章	東芝メディカルシステムズ(株) 戦略開発部 部長
研究補助者	出石 浩子	川崎医療福祉大学

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

総括研究報告書

医療機器の国際的な動向を踏まえた品質、有効性及び安全性の評価に関する研究

主任研究者 梶谷 文彦 川崎医療福祉大学 医療技術学部 教授

研究要旨

多種多様な医療機器は、国際的に開発され、流通するという特性を有しており、各国・地域の規制に関する関係者の理解を深め、問題解決の指針を確立することが重要である。

現在、医療機器規制国際統合会議（Global Harmonization Task Force : GHTF）や日米間で試験的に薬剤溶出性ステントに着目した会合（Harmonization by Doing : HBD）において、各種規制方策に係る事項について議論が行われており、今後、我が国との関係が深まるであろうアジア規制整合化作業班（Asian Harmonization Working Group : AHWP）や諸外国との2国間会議も見据えつつ、我が国における臨床現場、開発現場等の状況を勘案しつつ、施策を構築していく必要がある。また、これら規制のハーモナイゼーションに有効な国際基準の策定について、医療機器関係では特に ISO/TC210 において活発な議論がなされている。

このような状況を踏まえ、日本のみ医療機器として取扱をしていない「ソフトウェア」の取扱に関する調査研究を推進すると共に、国際的にトピックスとなっている諸問題（単回使用品の再生使用、度なしカラーコンタクトレンズ、国際的な医療機器の一般的名称）等の各分野毎に、諸外国及び我が国での現状を調査し、よりよい規制手法についての検討を行うための研究を推進するものである。

A. 研究目的

医療機器規制に関する諸外国の規制状況及び我が国における状況を勘案した上で、それらの科学的根拠を明確にしつつ、適切な規制のあり方について提言する。

B. 研究方法

医療機器規制に係る諸問題は大変幅広く多岐にわたることから、有効にリソースを活用しつつ、トピックとなる主体を見つけ出し、その科学的根拠について調査・分析する必要がある。研究については、次の諸点について

整理を行い研究することとする。

- 1) 諸外国における規制状況、特に新たに導入された規制に係る実態調査
- 2) GHTFやHBDに係る動向調査（厚生労働省医療機器審査管理室と連携）
- 3) 各国・地域におけるトピックスにおける実態調査
 - ① ソフトウェアの規制動向
 - ② 単回使用品の再生使用
 - ③ 度なしカラーコンタクトレンズ規制
 - ④ 乳房再建術に係る品目承認
- 4) 上記1)～3)に係る我が国の状況把握

5) 諸外国における規制手法に係る科学的根拠、合理性の検証

(倫理面への配慮)

本研究は、医療機器に係る各種規制の考え方について研究を行うものであることから、特段倫理面についての配慮は必要ないと思われるが、情報保護等の必要がある調査研究については、十分配慮して実施する。

C. 研究結果

1) 医療機器としてのソフトウェアの扱い

医療機器としてソフトウェアを扱う上において、規制上、規格基準上でのハードウェアとの違い、諸外国での扱い、考慮すべき事項などについて、GHTF 検討資料、MDD 資料他の海外資料などを参考として討論し、理解を深め、整理した。

ソフトウェアのバリデーション及び市販前審査などにおける評価について、より深い検討が必要であることが明らかとなった。

2) ソフトウェアに関する基本調査及び海外の状況調査

主として、GHTF SC のソフトウェア臨時作業班の活動に参加し、医療機器ソフトウェアの規制における国際整合の動向について調査した。この結果、医療機器の定義の整合性、監査基準としての QMS である ISO 13485、プロセスを管理する IEC 62304 やリスク評価のための ISO 14971 など諸規格類の整備など多くの課題が浮かび上がってきた。

3) 国際的トピックスに係る海外規制状況調査

HBD/WG1 での薬剤溶出性ステント (DES) の規制状況について米国 FDA、CDRH を訪問、調査した。DES で問題にな

っているステント血栓症については決め手となる対策策定にまでは至っていないながら、CDRH から企業に非公式に提示した DES の申請に関する提案事項の情報を得ることができた。また、かねてから関心の高い、日本には同様の制度がない 510k の運用についても詳細な情報を得ることができた。

D. 考察

1) ソフトウェアには、GHTF はじめ諸外国での医療機器の定義の違いや、開発プロセス、バリデーション、市販後の更新管理、監査などにおけるハードウェアとの特異性があり、これを活かすためには現行の規制とは異なる品質・安全の担保方法の考え方が必要であることが見えてきた。IT 製品との組み合わせなど、医療機器/システムの品質のみならず、規格基準、規制や監査など様々な側面で医療機器の枠を超えた、異分野との融合、整合に関しても検討を広げる必要がある。

2) 本邦と欧米のソフトウェアに対する規制方針が大きく異なっていることが明白となり、また、GHTF では更にスタンドアロンソフトウェアのバリデーションなどについてより強力な規格適用を検討する方向に進んでいる。

ソフトウェアはそれ自体の機能・性能を検査する方法を定めるのが難しく、ホワイトボックステスト、ブラックボックステストなど、検査方法自体の検討も必要となる。さらに、実際の作業如何によって検査の品質は大きく変化する。ソフトウェアの開発プロセスなどを含む全てのプロセスにおいて、品質を担保する作業と記録が必須となる。このような作業には当然、多大な人的コストを要するが、システムの異常が大きな社会的影響を与えることから、欧米の行政 (時に業界も) も相当

の労力をかける必要があると考えている。

しかし、本邦の中小企業においては相当に重い負担と思われる。IEC 62304 及び ISO 14971 に沿った相当量のリスクマネジメントが要求される動きがあり、これを円滑に行うためには、より実務に即したガイドラインが必要と考えられ、行政側にも、これに対応する審査・監査能力が必要となる。

今後の国際動向を見た上で、現実的な運用方針について検討を行いたい。

3) DES の規制については、ステント血栓症と同じ手法を取ると、市販前としては許容できないほどの大きさの試験となるため FDA は方針を転換している。主要評価項目を明確に定義 (target lesion failure) し、PMA 申請時に 24 ヶ月後の臨床データを求めている。さらに、ステント血栓症については市販後の試験によって 5 年間の追跡を行うことも新たに求めている。これはある意味、本邦の規制手法に近づいているともいえる。

米国において、企業は積極的に 510k 制度を利用して (先行類似機器の臨床データを用いて) 比較的簡単に承認が得られている。その反面、本邦に同機器を導入する場合には、対応する制度も当該機器の臨床データもないために不可能となる。しかし、先行類似機器の判断根拠も明文化されたものがなく、担当審査官の裁量に任されているのが実情である。又 510k 承認された機器の適応外使用など、米国の保険制度上問題もあり、適用の困難さが見える。米国で承認済みの一部の医療機器が本邦に導入されない原因の一つになっているが抜本的対策は難しいと考えられる。

E. 結論

医療機器に対する欧米との医療機器規制制

度上の隔たりはあるものの、GHTF や HBD などの行政および業界が一体となった活動によって調和を図ることが進められており、継続して情報交換を含めた調査・分析・研究が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1) 論文発表

a. Important role of endogenous hydrogen peroxide in pacing-induced metabolic coronary vasodilation in dogs in vivo : Yada. T et. al., J Am Coll Cardiol. 25:50(13):1272-8. 2007.

b. イザイ「日本から革命的医療機器を！」
篠原出版社、NO.5 pp. 13-25

2) 学会発表

特になし。

3) 講演発表

a. 医療技術の最新動向 : ISO/TC210 (医療機器品質共通標準) 説明会、医機連
2007年12月13日 (東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1) 特許取得

特になし。

2) 実用新案登録

特になし。

3) その他

特になし

II. 詳細編

厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

分担研究報告書

医療機器の国際的な動向を踏まえた品質、有効性及び安全性の評価に関する研究
新たな規制方策に係る諸外国及び我が国での現状調査及び適切な規制手法についての研究

分担研究者 谷川 廣治 日本医療機器産業連合会 国際部 部長

研究要旨

多種多様な医療機器は、国際的に開発され、流通するという特性を有しており、各国・地域の規制に関する関係者の理解を深め、問題解決の指針を確立することが重要である。

今年度は特に、医療機器規制国際整合化会議 (Global Harmonization Task Force: GHTF) の臨時作業班 (Ad Hoc Group) によるソフトウェア規制の検討や ISO/TC 210/JWG 02 によるソフトウェア規格の審議状況及び、各国のソフトウェア規制方策に係る事項について調査・研究し、これら規格・規制の在り方、整合化方策の策定について議論した。

また、日本のみ医療機器として取扱をしていない「ソフトウェア」の取扱い、設計審査、監査及び市販後管理等におけるソフトウェアの特異性についても議論した。

A. 研究目的

医療機器規制に関する諸外国の規制状況及び我が国における状況を勘案すると、規制が現状に追いつかず、特にソフトウェアに対しては未整備であることがみられる。それらの課題を明らかにする。

また、ソフトウェアの規制にあたっては、何を、どう規制すべきか、問題点は何か、等について諸外国の動向も調査・研究し、適切な規制のあり方について提言する。

B. 研究方法

ソフトウェアに係る問題は医療機器分野に係らず存在するため、各分野において精力的に研究されている。反面、ソフトウェア規制に関しては研究が少なく、GHTFにおける研究や医療機器ソフトウェア規格の検討、現

在用いられている品質マネジメントシステム規格の活用など、現状及び課題を明らかにし、現状の医療機器規制との整合性についても調査・分析する必要がある。研究にあたり、特に次の点について考え方を整理する。

- 1) 諸外国における医療機器としてのソフトウェアの扱いに係る実態調査
- 2) GHTFやISO/IECにおけるソフトウェアに係る規格、規制、審査などの動向調査
- 3) ソフトウェアライフサイクルマネジメントに対する考え方
- 4) 規制、審査基準、市販後管理などにおけるソフトウェアの特異性など課題の抽出
- 5) 諸外国における規制手法に係る科学的根拠及び合理性の検証

(倫理面への配慮)

本研究は、医療機器に係る各種規制の考え方について研究を行うものであることから、特段倫理面についての配慮は必要ないと思われるが、情報保護等の必要がある調査研究については、十分に配慮して実施する。

C. 研究結果

1) 医療機器としてのソフトウェアの扱い

- a. 医療機器の GHTF の定義、及び ISO 13485:2003 の定義では ソフトウェアは医療機器 である。日本はまだ国際整合をしておらず、明確にする必要がある。業界からは整合化が望まれている。
- b. 患者情報システムは「医療機器ではない」との EU に対して、FDA は「医療機器である」とするなど、欧米の違いが出ている。

2) 規格、規制、審査、

- a. 規格は ISO /TC 210 と IEC/SC62A が共同 (JWG02) で ISO/IEC 62304:2006 「医療機器ソフトウェア - ソフトウェアライフサイクルプロセス」を開発している。この規格 (以下、62304) は開発、審査、規制に用いることができる。
- b. 対象とするソフトウェアによって開発、規制、審査の方法は異なる可能性がある。
- c. 特にソフトウェアの更新時の確認にあたってハードウェアとは異なる。
- d. 情報技術 (IT) の発展により、医療機器が IT ネットワークに組み込まれることが多くなり、IT 機器などとの規格、規制の整合も必要とされる。ISO/TC 215 と IEC/SC 62A が共同 (JWG 7)

で IEC 80001 「医療機器を組み込んだ IT ネットワークへのリスクマネジメント適用」を開発している。

3) 62304 について

- a. JWG02 は 62304 中のリスクマネジメントのガイダンス (IEC/TR 80002) 及び 62304 自体のガイダンス作成を目論んでいる。
- b. 62304 の JIS 原案は今年中に完成予定。
- c. 日本は 62304 の規格開発初期から参加し、規格は規制に使用されることを意識しつつシンプルに作成することを提案。クラスを 4 つから 3 つに低減し、分析レベルもシステムレベルで良しとした。
- d. FDA は 1999 年に OTS 使用ガイダンス、2002 年ソフトウェア・バリデーション・ガイダンス、2005 年 11 月に テクニカル・ガイダンス、市販前申請 (後半はソフトウェアに関して特記されている)、変更管理ガイダンスを発行した。
- e. FDA としては、1 行変えても全体に影響ありと見ている。2002 年～2003 年にはウイルス攻撃 (Virus Attack) が流行り、ダメージを受けた企業も多い。Windows を含む商用 (Commercial) OTS (COTS) に対しても FDA は厳しくなった。企業は購入した OS の品質、性能にも管理を要する。IEC 62304 では自作のソフトウェア、購入ソフトウェア、オープンソースソフトウェアを識別し、必要な管理を要求している。購入ソフトウェアの保守計画を明確にすること、2004 年以降は特に厳しくなった。
- g. FDA はチームを編成して仮想医療機器

を作りながら（ソフトウェアの設計を自らやって、現実に即した）ガイドンスを開発している。これを元に OTS 使用ガイドンスが 2007 年後半に更新されると思われる。2008 年には、2002 年に発行したバリデーション・ガイドンスも更新する計画がある。IEC 62304 がベースとしている AAMI/SW68 を FDA がガイドンスに採用している。

h. FDA はブラックボックス試験を認めない姿勢であり、GAMP 導入の意向が見える。

i. 今後、GHTF SC 臨時作業班では次の資料が検討される。①AAMI TIR 36、②GAMP 4

4) 規制の考え方

a. GHTF/SC でもソフトウェア臨時作業班を作り検討している。多くの課題が挙げられたが、市販前審査と QMS のみに絞ることにした。

b. 組み込みソフトウェアについては機器の市販前審査と方法は同じ。ソフトウェア込みの製品として審査すれば良い。

c. スタンドアローンソフトウェアは機器とは審査が異なる点が大きなポイントである。QMS でどう取上げるか、基準が無い。ソフトウェアの QMS 基準が必要である。さらに、法的監査基準も必要になる。

d. どう規制するか。ソフトウェアは医療機器の性能に対して影響が大きく、規制をきつくするのも考えもの。国際整合を視野に入れて策定する。

e. 医師に聞くとフリーウェアを診断に使用している例がある。OS の都合で変更になるなど不安があり、参考程度にし

ているとのことだが、医療機器とは切り離す必要がある。規制すべき部分、そうでない部分がある。

5) 対象とするソフトウェアの形態

①用途、使用方法による違い

- a. 医療機器に組み込むもの
- b. スタンドアローン（ソフトウェアそのものが医療機器）
- c. データ管理用など

②開発目的等による違い

- a. 医療機器のために、専用に作成したソフトウェア
- b. 市販のソフトウェア（OTS¹、または COTS²）
- c. オープンソースソフトウェア
- d. フリーウェア
- e. SOUP³

6) ソフトウェアのバリデーション

- a. 開発資料が入手できない SOUP はバリデーションが困難である。
- b. オープンソースが厄介だが、制御可能であり、むしろマイクロソフト社 OSの方がブラックボックスのため不気味。（米国 FDA の Part 11 など）
- c. 例えば、重大な不整脈に対しては、ペースメーカーのソフトウェアによってスレッシュホールドを調整する必要がある。（更新ではない。）
- d. ソフトウェアの変更には、マイナーリ

¹ Off The Shelf software

² Commercial OTS

³ Software Of Unknown Provenance : 開発過程が不明なソフトウェア (IEC 62304 の用語)。b.、c.、d.は勿論、開発記録などの詳細が不詳の過去に設計した（自社、他社）a.も含む。

ビジョンなどリスクの大小の違いがある。小には力を入れない等、区別を必要がある。区別の方法が問題。

- e.安全面やインストール手段も含めてバリデーションを実施している。作る過程で設計保証することが基本。
- f. FDA はソフトウェアも設計管理対象としている。バリデーションの半分はバグ対策。ソフトウェアは完成後のチェックは不可能であり、プロセス管理で対応したい。

7) ソフトウェアの更新と監査

- a.規制には、ハード重視の国、ソフト重視の国など温度差がある。特に、更新 (up grade) に対しては、大型機を工場に戻してのアップグレード作業が要求されるなど、欧米、カナダ、日本、中国など国別の規制の考え方が異なる。
- b. アップグレードは製造元に戻すのが本来の考え方だが、大型機器では現実的ではない。海外から戻すのは更に大変。アップグレードの基本は製造業、修理業で行うことだが、ソフトウェアそのものが医療機器の場合など、新しい概念をこれから整理する必要がある。
- c.PCへソフトウェアをインストールすることも製造行為となるので製造所で行うことが原則。日本ではハードウェアと一緒に出荷判定できる所で行う。
- d.有資格者 (Qualify された人) がやるべきであり、キチンと保証された CD-ROM (プログラムの入った) なら、誰でもインストールできる。このような行為を「製造」の概念と言うのも現実的ではない。
- e.プロセスで抑え、設計管理で担保するこ

とが肝要。GHTF、MDD ではクラス I ~ II a、b、III に分類し、NB が企業の QMS を監査し、必要に応じて TCF を市販前に確認している。日本では II b と III は PMDA が、II a は登録認証機関が行っている。MDD ではソフトウェアも自己宣言である。告知機関 (NB) が 62304 で確認するが、認証を得るのではない。適合性の判断は難しい。市販前に認証を得るのはソフトウェアには馴染まない。行政がフレームワークを示して企業の QMS を評価し、管理するほうが現実的で良い。

8) ソフトウェアの特異性

- a.リスクマネジメントの主要点は①リスク分析 ②評価、③コントロール、④残留リスクの対応であるが、ハードウェアのそれとは異なることが多い。
- b.ハードウェアはハザードが目に見える。触ると火傷をするなど、ハームもわかり易い。したがって、対策は (目標を狙って打つ) Shooting になる。
- c.ソフトウェアのハザードはバグ (error) であり、容易には見つからない。ハードウェアとは様相が異なり、どこに出るか分からない。対策は罠 (trap) を仕掛けて待ち受けることになる。
- d.62304 の安全クラス分類の定義では、システムの要求レベルに応じて管理レベル (A、B、C) を変更する。ソフトウェアの安全性担保は試験 (test) が基本になる。些細なコーディングの誤り (coding error) が大きな事故に繋がる。リスクの大小を判断することが困難な場合がある。

・例 1 JR のシステムの混乱は大文字

で入力すべきところを小文字 (i) で入ってしまったことが原因。

・例2 “,” 1つの入力ミスでロケットが暴走する。

ソフトウェア QMS の管理には別の視点が必要。

e. ハードウェアは技術をリユースできるので、以前の製品設計に蓄積して開発が比較的早くできる。反面、ソフトウェアは画質向上など機能多くなっていて、負担が重い。

9) 医療機器ソフトウェアに関わるベンチャー企業の相談事例

- a. 多くのベンチャーは情報の入手力が貧弱である。人材育成カリキュラムに情報入手スキルの育成を入れることも検討が必要。
- b. ソフトウェアに関する規制を望む声、望まない声が拮抗している。自由に開発したい意見と公的な「お墨付き」を得て販売に活かしたい意見が存在する。
- c. 健康機器（ヘルスケア製品）と医療機器の区別（線引き）が問題となる。
- d. ソフトウェア単体で医療機器としたときに、複数のハードウェア上での稼働、互換性などは未確認のままで良いのか。
- e. 本調査結果は非常に示唆に富んでいる。調査方法を整備して、調査自体をテーマとするのも検討の価値がある。

D. 考察

GHTF の医療機器の定義をはじめ、EU の医療機器指令など、日本を除く各国ではソフトウェアそのものをも医療機器としている。

ソフトウェアには、形態、開発プロセス、バリデーション、市販後の更新管理、監査な

どにおいてハードウェアとは異質な側面が存在する。一例を挙げれば、ハードウェアの一部変更は、変更部分が限定した範囲であることが自明であり、変更による品質上、管理上のポイントが明確にできる。一方、ソフトウェアでは、些細な変更が製品全体に影響を及ぼすこともまれでは無く、変更に伴うバリデーション作業は製品全体に及ぶことになる。

これとは裏腹に、ソフトウェアの重要な特性として、容易に機能拡張、改善、調整が行えることがある。日々改良される医療機器がソフトウェアの更新により最新版に出来ることは、ユーザーにとっても有益であるが、規制上は解釈などを含めて困難な問題である。

これらソフトウェアの特異性には十分な配慮が必要ではあるが、市販前審査、QMS 監査等においてハードウェアと別個の基準、規制を行うことは受け入れ難い。特に、ソフトウェアそのものが医療機器である場合には、従来のような、ソフトウェアを組み込んだ医療機器として製品全体を審査、規制していた場合とは状況が大きく異なり、品質・安全の担保方法の考え方がカギとなる。市販の PC の使用やネットワークへの組み込みは、品質のみならず、規格基準、規制や監査など様々な側面で医療機器の枠を超えた、異分野との融合、整合を必要とする。

ソフトウェアには、比較的参入障壁が低いことからベンチャー企業が医療機器ソフトウェアの開発を行っていることも多い。これらベンチャー企業が抱える問題点も、今後の規制等を考える上で参考になる。

E. 結論

医療機器ソフトウェアに対する欧米との医療機器規制制度上の扱いの違いのみならず、ハードウェアとの特異的な違いが多くのプロ

セスに見られ、GHTFによる調和を目指した活動も緒に就いたばかりであり、継続した調査・分析・研究が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

- 1) 論文発表
特になし。
- 2) 学会発表
特になし。

3) 講演発表

- a. 三浦、GHTF SC 会議報告「新しい課題への挑戦—ソフトウェア」: 第8回 GHTF 成果報告会 2008年2月19日(東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。

平成19年度 第1回 分担研究班 議事録

厚科研「医療機器の国際的な動向を踏まえた品質、有効性及び安全性の評価に関する研究」

「医療機器に使用されるソフトウェアに関する基本調査」及び

「ソフトウェア等に係る海外規制状況調査」第1回分担研究会議

記録：横井

1. 日 時：平成19年12月5日（木） 16:00～18:00
 2. 場 所：医機連 会議室
 3. 出席者：敬称略

○：出席、×：欠席、

【分担研究者】原 量宏（香川大学）	○	【分担研究者】横井 英人（香川大学）	○
長谷川 高志（国際医療福祉大学）	×	古田 美智（オムロン ヘルスケア(株)）	×
平井 正明（(株)日本光電工業）	○	古川 孝（トーイツ(株)）	○
中里 俊章（東芝メディカルシステム(株)）	○	山本 武（(株)日立メディコ）	×

注：原分担研究者はテレビ会議システムで参加

4. 議題及び配付資料：

	項 目	資料番号
[1]	本年度 研究班発足についての説明	
[2]	GHTF Ad hoc meeting 参加報告	
[3]	現在、医療機器ソフトウェアが抱えている問題	
[4]	今後の研究方針決定	

5. 議 事：

5-1 本年度 研究班発足についての説明

- ・ 横井から、昨年度に梶谷班の分担研究班として、本分担研究班の前身であるソフトウェア基本調査が発足した点について説明。昨年度は、IEC62304 などの医療機器ソフトウェア製造に関する規格・ガイドラインの検討を行った。
- ・ ソフトウェア単独では医療機器として承認されない日本の行政対応が欧米との間に解離を生じている現状を見据え、今後の行政対応への提言を考えることが本分担研究班の目的である。

5-2 GHTF Ad hoc meeting 参加報告

- ・ 日本の規制方針（ソフトウェア単体を医療機器と認めていない）が欧米と異なっていることから、基本的なところから議論に加わりようのない状態であった。
- ・ EUが9月21日に発表した、MDD (Medical Device Directive)にある医療機器の定義について議論した。
 - Ad hoc meetingでは、EMEAの担当者とFDAの担当者が話し合っていたが、FDAは電子カルテシステムをも医療機器と認識しているが、EMEAはそうは認識していない、というような内容であった。
 - MDDではソフトウェア単体も医療機器と明示されている。ただし「Health care」（検診システム？）に使用されるソフトウェアはその限りではないとされている。現状のFDAの監査対象と一致している。ヨーロッパがFDAと同じスタンスになったと言える。2010/3/21をもって強制とされる。
 - ◇ 両者において、扱いの違うものもある。輸液管理ソフトについては、FDAでは医療機器としており、EUでは医療機器としていない。
 - 医療機器の定義の議論をするときに「Health care」とは何を指すのか、などを含めた議論が必要である。また市場・社会での定義との関連性も含めて考えなくてはならない。日本で大臣告示として指定している医療機器の範囲・GMDN

(医療機器国際統一名称)との整合性も考えるべきである、などの意見が古川委員からあった。

5-3 現在、医療機器ソフトウェアが抱えている問題

- ・ 現在、医療機器のソフトウェアに関しての問題を中里委員が挙げた。薬事法の規定に直接関係する議論である。
 - 現在、日本では、汎用的な PC にソフトウェアをインストールして、医療機器として申請しており、ハードウェアの軽微な変更であってもハードルが高くなりうる。
 - 欧米ではリモートメンテナンスが当たり前になっている。Windows などのセキュリティパッチに対するリアルタイム性を損なわないためにはそれしかないが、日本ではそれが許されていない。
 - 厳密な話をすると、据え付けに関する議論（製造場所の問題）を解決しなくてはならない。

5-4 今後の研究方針決定

- ・ 医療機器に関連するソフトウェアは、大きく二つに分けられる。欧米においてソフトウェア単体で医療機器として扱われているものと、医療機器の内部に組み込まれているものである。
 - 後者に関する品質管理は、ハードウェアと一緒に行えばよい。
 - 欧米においてソフトウェア単体で医療機器として扱われているものは、日本でも医療機器として扱って欲しい。
 - ◇ 規制対象として扱われるデメリットより、ハードウェアの軽微な変更のたびに EMC 試験などを繰り返す必要がなくなるメリットの方が大きい。
 - ◇ ソフトウェア単体の製品は、人体に危害を加えることは考えにくい（医師の施行を経由してしか患者に影響を及ぼさない）。しかし放射線治療計画用のシステムはかなり直接的に人体被害を起こしうる。IEC62304・ISO14971などのリスク分析に基づいて対応を変えればよいか？
 - ◇ e-prescription 用のソフトは文字通り、薬事対象になるであろうか。
 - ソフトウェアはハードウェアとは違う管理方法が必要である。
- ・ 病院サイドからはネットワークに接続するときの安全性担保（その機器が原因で他の機器に悪影響を及ぼさない、または及ぼされない）の基準が欲しい（横井委員）。
 - アメリカでは企業がセキュリティ情報の開示をするためのフォームである「MDS²(Manufacturer's Disclosure Statement for Medical Device Security)」が運用されている。これによりある程度の安全性が予測できる。（中里委員）
 - 平井委員から ISO80001 を作っている過程について説明があった。
 - ◇ ネットワークに MD をつなぐために、ユーザーにレスポンシブルオーガニゼーションを作る。
 - ◇ 院内システムのみが対象。地域医療システムは想定していない。
 - ◇ ネットワークに関する安全担保は簡単ではなく、今年度は議論できないであろう。
- ・ 総括
 - 今年度は、基本的な問題として、医療機器の定義の観点からソフトウェアの扱いを議論する。
 - GHTF 提案書における優先項目から検討していく。
 - ◇ ソフトウェアを含む市販前申請に対する評価。(SG1)
 - ◇ 製造プロセスに使用されているソフトウェアの評価。(SG3)
 - ◇ ソフトウェアプロセスの監査及び監査員の資格。(SG4)

医療機器に関連するソフトウェア規制の国際動向

香川大学医学部附属病院 医療情報部 横井英人

背景

2005年3月にセビリアで開催されたGHTF運営委員会(SC)で、FDAはソフトウェアの重要性を強調、規制面の検討に着手することを提案した。2005年11月のSCロンドン会議で、Software Ad Hoc Group(ソフトウェア臨時グループ)編成を決定。2007年5月、SCは臨時グループによる推奨事項を採択した。これらの推奨事項をGHTFの各作業グループ(SG)において取り入れるように協議・作業が行われている。

厚労省としては、これらの協調作業の動向を調査し、日本として必要な対策を取るために、同作業に関する国際動向を検討する厚科研班会議を組織した。

医療情報システムを専門とし、また厚労省・医薬品医療機器総合機構の在職期間中、医療機器の審査に従事していた横井英人が、上記Software Ad Hoc Groupのメンバーとしてノミネートされ、同会議での議論を踏まえ、国際動向に関する検討を行った。業界からは東芝メディカルシステムズの中里俊章氏が参加している。

欧米と本邦の現状比較

現在、欧米と本邦と比較するに、最も大きな違いは医療機器に関連するソフトウェアの扱いである。現在、本邦ではソフトウェア単体で医療機器として承認されていない。IEC-62304 Medical device software – Software life cycle processesにおいては、その対象を医療機器に組み込んだソフトウェアのみならず、ソフトウェア単体に対しても医療機器としての定義を適用している。また、2007年9月に出された、EUの次期医療機器指令(MDD)でもソフトウェア単体を医療機器としている。

この点に関して国内に於いては、国外で医療機器とされているソフトウェアを汎用PC等にインストールした状態で、医療機器としての承認を得ているケースがある。PCハードウェアの進歩は速く、同じ部品が入手できなくなる時期は驚くほど短い。これにより補修の際、違う仕様の部品への交換を余儀なくされることは多々ある。この場合、変わってしまった部品に関してどの程度の変更までが薬事的に容認されるかなど、難しい問題は多い。

会議参加報告

1. GHTF Software Ad Hoc Group (2007年9月)

期間： 2007/9/30（日）～2007/10/2（火）

場所： ワシントン D.C. Ronald Reagan Building Meridian D conference room

参加メンバー： 8名

Chairman： Brian Fitzgerald(米：FDA)

Todd Cooper（米）、Sherman Eagle（米）、Friedrich Jost（独）、

Anil Raman（米）、Cristian Bohrt（独）、横井（日）、中里（日）

(横井は一部の時間、平行して行われていた他の会議に出席していたため、本報告は中里氏から提供された文書を元としている。)

第1日 9月30日（SC及びSG3,4との会議時間調整等のため具体的議論はなし）

1. 挨拶と本ミーティングの開会にあたって
2. 5/7-8 Irvin 会議の議事確認
3. 今後の活動計画とゴール策定
4. asynchronous work method

第2日 10月1日

DRAFT MEMORANDUM の審議

SG3：購入ソフト、アウトソーシング、リスクマネジメントに関して、明確にしていく必要がある。

SG4：ソフトウェア監査ガイダンス（Software Audit guidance）を ISO/TC 210 に NWIP として開発を提案・依頼したいとの議長からの提案があった。日本としては、ソフトウェアを特出しして新しいガイダンスを作る必要はない、と意見を述べたが、提案を行うことに決まった。

SG5：SG5 からソフトウェア自動診断（Software Automatic Diagnosis）の分野で協力を依頼されたとの報告があった。

SG1：MDD（2007/9/21 発行）を参考に、“Stand alone software” の定義を議論。「医療電子機器を必要としないソフトウェア（データを含む）」 ISO 9000-3 はドキュメントを含む。この途中で、“Medical Device” の定義を確認することが必要と判断され、3時間にわたる議論となったが、結論は3日目へ持ち越された。

第3日 10月2日

1. ソフトウェアアウトソーシング（Software outsourcing）に関する議論

- ・ 外部仕様のみから試験するブラックボックス試験等の受け入れ試験はソフトウェアでは機能しない。リスクマネジメントが必要である。

- ・ ISO 13485 も ISO 9000-3 のようにソフトウェア QMS を入れるべきである。
- ・ GAMP 5 と AAMI はソフトウェア QMS に関する JWG を始めた。これらも加えて検討する必要がある。

2. MDD をベースに EU の “Medical Device” の定義に関する議論（継続）

（John Brennan (EC 委員会)が参画）

以下のように違いが明確にあり、さらに議論が必要なため、結論（提案骨子）は次回の会議へ持ち越された。

- ・ 患者情報システム (Patient records 含む) は Medical Device ではない。(EU)
- ・ PACS 等診断支援ソフトは Medical Device である。(EU)
- ・ アプリケーション、データ (Patient records 含む)、マニュアルは Device ではないか (Brian)
- ・ 家庭用医療機器とネットワークも Medical Device と近い将来考えなければならない。(Brian)

3. SG3,4 との合同検討会

- ・ “Product purchasing & Outsourcing, including consulting, service and etc. ” NWIP とする。バージョンコントロールが必要。この点でソフトウェアは特別ではない。(SG3,4)
- ・ ISO 13485 も ISO 9000-3 のようにソフトウェア QMS を入れるべきである。(ad hoc)
- ・ SG に ad hoc メンバーがオブザーバとして参加したい。(ad hoc) ⇒ 了解 (SG3,4)

4. ad hoc の再提案文書の作成

議長から IEC 62304 に関して、法規制目的で SG3 の文書の Normative part から引用すべきとの主張があり、日本の業界としては反対を表明したが提案文書に盛り込まれた。

また、開発プロセス成熟度評価に関する規格や標準 (EU では SPICE、米国では CMM) を通して監査すべきだという意見も反映された。これは現在、FDA が Premarket Submission で目指している開発プロセスを監査するという意志の表れであり、中小企業にとっては致命的になりうる。これに対しても日本の業界からは反対意見を表明した。

2. GHTF Software Ad Hoc Group (2008 年 3 月)

報告書作成期日の関係で、同会議の動向は報告書に盛り込めないが、議題として、

1. 同会議がソフトウェアのバリデーションの基準として AAMI(Association for the Advancement of Medical Instrumentation)が作成した TIR(Technical Information Report)である “Validation of software for regulated processes” か、自動化製造システムのための規格である GAMP(Good Automated Manufacturing Practice)^{*1} などを使用することについて検討すること。
2. STED (Summary technical document)について、スタンドアロンソフトウェアに適応

するような内容への変更を提案すること。

3. 標準やガイドラインに関連するソフトウェアのリスト・データベースを準備することが挙げられている。

※1

GAMP は製薬メーカーが自社内の自動化システム（目的は製薬メーカーのみならず医療機器にも適用させるべき）のためにあった。承認証跡のフォーム（トレーサビリティマトリックスなど）が強く推奨されている。

考察

本邦と欧米の規制方針が大きく異なっていることは、「欧米と本邦の現状比較」の項でも述べた。また、GHTF での議論は更にスタンドアロンソフトウェアのバージョンに関して強力な規格の適応を検討する方向に進んでいる。

ソフトウェアはそれ自体の機能・性能を検査する方法を定めるのが難しい。例えば、材料の品質に関する検査は一定の方法が確立されていると考えられるが、ソフトウェアの場合はソフトウェアのロジックを知った上で行う white box test・ソフトウェアの機能のみを知った状態でその入出力のみに対しての検査を行う black box test などをそれぞれのソフトの仕様に合わせて検査方法を検討しなくてはならない。そして、実際の作業の如何では、検査の品質は大きく変化する。このような状況を排除するには、厳密な監査に耐える記録の保管が必要となる。もちろん、ソフトウェアの製造過程でも、その品質を担保する作業とその記録が必要になる。GAMP などで要求していることはそのような方向である。

当然このような作業には多大な人的コストがかかるが、システムの異常が大きな社会的影響を与えることを鑑みるに、相当の労力をかける必要があると欧米の行政は（時に業界も）考えていると言える。

欧米での薬事になれている企業は、これらの作業に慣れているし、欧米への申請では既に当該資料の提出を要求されているので、本邦に於いてそのような規制方針をしいたところで大きな影響はない。しかし、中小の国内企業に於いてはまだそのような作業を十分に行ってはいない企業が多いと思われる。IEC 62304 がこれらの作業における一つの指標となると考えられるが、引用規格として ISO 14971 が指定されており、これに沿った相当の作業量のリスクマネジメントが要求され、またこれを円滑に行わせるためには、より実務に即したガイドラインを作成する必要に迫られると考えられる。もちろん、行政側にも、これに対応する審査・監査能力が必要となる。

今後の国際動向を見た上で、現実的な運用方針について検討を行いたいと考える。