

200838030A

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20年度 総括研究報告書

研究代表者 梶谷 文彦

平成21（2009）年3月

平成 20 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	研究代表者 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. 「ソフトウェア等に係る海外規制状況調査」	分担研究者 横井英人 ……13
「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
3. 「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 ……61
III. 資料編	
【ソフトウェア】	
1. ISO/DTR 80002 (ISO/TC 210 N333) 和訳 「医療機器ソフトウェア-ISO 14971 の 医療機器ソフトウェアへの適用に関する指針」 ……67	
2. 医療機器規制に対する期待／要望 ……127	
3. 医療機器 software の規格・規則の概要及び現況 ……129	
4. Software 臨時作業班の現況 ……133	
5. Software 臨時作業班の SC に対する報告 ……137	
6. ISO/TC 210/JWG 2 Sanibel 会議報告 ……139	
7. ISO/TC 210/JWG 2 Luebeck 会議報告 ……143	
8. 改正 MDD におけるソフトウェアの対応 (TUV SUD 村山氏講演資料の抜粋) ……147	
9. 日本国内のソフトウェア開発状況の調査 ……159	
10. 日本国内のソフトウェア開発状況の調査結果 ……167	
【HBD シンクタンク会議】	
11. POC の進め方の概念及び利点 ……171	
12. 規制ロードマップ「HBD の方法を教えて」 ……175	

「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

研究代表者 梶谷 文彦 川崎医療福祉大学 副学長・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。

「ソフトウェア」の取扱に関しては、GHTF/ソフトウェア臨時作業班、ISO/TC210/JWG02 作業班などの審議状況、米 FDA、EU/MDD の規制方法を調査し、実態等を明らかにした。また、これら及び EU/MDD のソフトウェアの妥当性確認の要求事項等を基にソフトウェア規制の考え方、日本における在り方について検討を加えた。

EU における医療機器規制の現地調査を行い、本邦との制度上の隔たりがその歴史的背景、社会的・文化的な違いにあり、整合活動には長期的な視野での議論が必要であるとした。

国際的にトピックスとなっている諸問題：単回使用品の再使用、度なしカラーコンタクトレンズ、乳房再建術の品目承認に関しては資料収集を行った。

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）

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) 医療機器ソフトウェアの規格及び規制

- a. 欧米ともに、ソフトウェアの製品実現において設計ドキュメントによって開発プロセスの適切な遂行を確認している。ただし、ドキュメント内容の正当性に関しての厳格な審査は、米国のPMAを除いては、米国 510k 及び EU/MDD 共に行われない。妥当なリソースの範囲ですべて実施することが困難なためと思われる。
- b. EUでは2010年3月に発効する改正医療機器指令(MDD)において、医療機器ソフトウェアの妥当性確認(Validation)を要求している。
- c. 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」規格(以下、62304)が、2008年には米国FDAの認知規格(Recognized Standard)及びEU/MDDの整合規格(Harmonized Standard)のリストに登録された。これによりEU及び米国においては62304がQMS(QSR)、審査及び監査に使用されることになった。
- d. 62304は非常に細分化/複雑化/高度化した規格となり、規制目的での使用は適切でない。62304に代えてISO 13485にソフトウェアの法的監査基準を盛り込むことが望まれる。
- e. GHTF/SCのソフトウェア臨時作業班はソフトウェア規制に関して、各研究班(GHTF/SGs)に対して夫々が担当するGHTF文書にソフトウェアに関して修正の検討を推奨した。

2) ソフトウェア開発に関する状況調査

- a. ベンチャー企業のソフトウェア開発状況の調査により、現状の小規模ビジネスにおける動作確認などの品質保証対応は規模が拡大し、オンラインインストールなどに発展した場合に懸念があることが分かった。
- b. 臨床医が開発に参加するなど、現場に密接した機能、性能を盛り込める反面、品質保証、法規制対応などにも懸念がある。

3) 国際的トピックスに係る海外規制状況調査

- a. 英国、ドイツ、ベルギーを訪問調査した結果、英国、ドイツでは臨床試験はすべて政府機関の事前承認を必要とすることになっている。ここ2-3年の傾向である。
- b. EUの承認申請を担うNotified Bodyにおいて、その均質性が問題となっており、将来的に何らかの規制が行われる模様である。
- c. 最初の臨床試験がEUで行われることが多い。患者の試験への同意率が高い。これの大きな要素として、臨床試験の意味、重要性が広く認知されているといった成熟した社会的土壌がある。また、これらに加えて、医師、病院に対する患者の信頼が考えられる。

4) HBD (Harmonization By Doing)

- a. 本年の会議において、日米の規制当局によって合意された規制整合のロードマップが提示され、医療機器の種々のプロセスの改善及び日米間の整合化の促進を、治験の実施によって検証する

研究（POC）プロジェクトがこれに沿って進行している。今後も POC プロジェクトの進行に注目をしてゆく。

5) 単回使用品の再生使用

- a. 本年度は資料等の収集に留まった。分析・検討は次年度に行う。

6) 度なしカラーコンタクトレンズ規制

- a. 本件については、既に製品技術基盤機構（NITE）による「視力補正を必要としないカラーコンタクトレンズに関する調査報告書」も出され、これに基づいて、薬事法の関連政令などの改定が進められた。パブリックコメント募集を経て、「おしゃれ用カラーコンタクトレンズの薬事法規制に関する説明会」も開催が予定されている。
- b. 本研究班において、これ以上の研究は不要と判断する。

7) 乳房再建術に係る品目承認

- a. デバイスラグ解消に向けて整形インプラント製品審査ガイドラインの作成、通知準備などが行われているが、本件プレストインプラントに関しては含まれていないことが分かった。
- b. 本年度は米 FDA、英 MHRA 他の資料等の収集に留まった。分析・検討は次年度に行う。

D. 考察

1) 医療機器ソフトウェアの規格及び規制

- a. 欧米ではソフトウェアが単独で医療機器とされている。本邦においても、特に診断用途及び放射線治療計画等のスタンド・アローン・ソフトウェアに

については国際整合化の観点からも医療機器とすることが望まれる。

- b. 欧米で 62304 を用いて設計プロセスの審査が行われているが、ソフトウェア開発に関わる事項を QMS 規格である ISO 13485 に修正を加えて、ソフトウェアに対する要求事項を明確にするとともにハードウェアと同一視点で審査、監査を行うことが望ましい。
- c. ソフトウェアの品質担保にあたっては、EU が改正 MDD においてソフトウェアの妥当性確認（Software Validation）を要求していることは妥当である。
- d. ソフトウェア規制の早期実現にあたっては、ソフトウェアの設計管理／審査に関する担当者（官）の設定が必須である。法制化と並行して実務に適したガイドラインの作成、人材登用・育成及び外部・民間の人的リソースの活用も検討が必要である。

2) 欧米の承認システムとの違い

- a. EU が、27 の国、23 の言語を持ち、一つの承認システムの下に動いている。構築には 50 年かかったとのことであるが、車検を非政府組織が行っていたような歴史的背景があり、最低限の必要な規制を受け入れる成熟した社会的土壌があり、臨床試験が受け入れやすい状態になっている。そのため、世界で初めての臨床試験が欧州で行われることが多い。信頼している医師が説明すれば特に問題なく受け入れられ、新技術の導入にはリスクが伴うこともよく認識されている。また、マスコミもセンセーショナルに扱うことは殆ど無いようである。

このように臨床試験の意味、重要性が社会に広く認知されており、安全性を最優先する本邦とは文化的違いがある。

- b. 本邦と欧州の医療機器規制制度上の隔たりは、歴史的背景、文化的背景の違いによる部分が多いと考えられる。GHTF での歩み寄り内容などを参考にしつつ、医療機器の規制に関して、社会としてどのような方向性が今後望ましいのか、国民的議論をする時期に来ていると考えられる。

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の要因は各地域、国の歴史背景、文化、社会の成熟度などが大きく影響しており、長期的な整合活動が必要とされる。

行政および業界が一体となった GHTF や HBD などの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. 医工学先端研究と教育の総合的結合: 梶谷文彦、位高啓史、片岡一則、倉智嘉久、山口隆美、岡野光夫、松村啓史、学術の動向、2008年9月号, pp 73.

- b. 医工連携と先端医療への貢献: 梶谷文彦、川崎医療短期大学紀要第28号、 pp 1-6.

2) 学会発表

特になし。

3) 講演発表

- a. 医療機器への期待: おかやま医療機器開発プロフェッショナル(OBEP)プログラム開始記念セミナー、OBEP、2008年10月10日 (岡山)

- b. 医療技術への期待: 第12回ISO/TC210 (医療機器品質共通標準) 説明会、日本医療機器産業連合会、2008年11月13日 (東京)

- c. 医理工連携から融合へ: 第2回早稲田大学・東京女子医科大学TWInsジョイントシンポジウム「医理工融合研究の進展」、早稲田大学・東京女子医科大学TWIns、2008年12月20日 (東京)

4) パネルディスカッション

- a. 患者にやさしい最新医療～進歩する診断・治療法～: 健康と医療フォーラム 2008、日本経済新聞社、2008年12月12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。

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

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及びリスクマネジメントの適用指針の審議状況及び、ベンチャー企業の医療用ソフトウェア開発に絡む状況について調査・研究し、ソフトウェア規制の考え方について議論した。

また、EU の改正医療機器指令 (MDD) における「ソフトウェア妥当性確認 (Validation)」要求の取扱いに関しても議論した。さらに、日米規制整合化会議 (HBD East) での規制ロードマップなど規制整合の考え方を検討した。

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。

状況調査

- 3) ISO/TC 210/JWG02のソフトウェアライフサイクルマネジメント規格62304及びリスクマネジメントを医療機器ソフトウェアに適用するための指針TR 80002の審議状況調査
- 4) ベンチャー企業の医療用ソフトウェア開発などにおける課題抽出を目的とした調査
- 5) 日米の規制整合化会議 (HBDシンクタンク会議) の審議状況調査

B. 研究方法

次の点について、各委員会、作業班などのメンバーからの資料提供、状況報告などの協力を得て、検討を行った。

- 1) EUにおける医療機器としてのソフトウェアの扱いに係る改正MDDの調査
- 2) GHTF SC/ソフトウェア臨時作業班の審議

(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

- 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 であり、EU も同様であるが、日本ではまだ国際整合がされていない。
- b. EU では 2010 年 3 月に発効する改正 MDD において、医療機器ソフトウェアの妥当性確認(Validation)を要求している。

2) ソフトウェアの規格、規制、審査

- a. 規格は ISO/TC 210 と IEC/SC62A が共同(ISO/TC 210/JWG02) で開発している 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」(以下、62304) は開発、審査、規制に用いることができる規格である。
- b. 2008 年には、米国 FDA の認知規格 (Recognized Standard) 及び EU/MDD の整合規格 (Harmonized Standard) のリストに 62304 が登録された。
- c. 62304 は 2009 年が規格見直し時期に当たるが、JWG2 メンバーの多くは、現状維持、見直し延期を望んでいる。具体的な規格使用状況を見てから、必要があれば改訂する意向と考えられる。

3) 62304 について

- a. JWG02 は 62304 中のリスクマネジメントの指針として IEC/TR 80002 「医療機器ソフトウェア—ISO 14971 の医療機器ソフトウェアに対する適用」を作成している。これは、ISO 14971 の主な要求事項についてソフトウェアの見

地から解説をした文書であり、CD の審議を終了し、間もなく CVD が投票に付されることになった。2010 年春には TR が発行される見込みである。

- b. 62304 の JIS 原案(JIS T 62304 : 20xx) は 2009 年半ばには経済産業省/厚生労働省に提出される予定である。
- c. 62304 はソフトウェア専門家の知識/経験によって作成され、非常に細分化/複雑化/高度化した規格となり、規制目的での使用は適切でないと考えられる。むしろ、QMS の一部として、ISO 13485 にソフトウェアの法的監査基準を盛り込むことが必要である。

4) 規制の考え方

- a. GHTF/SC/ソフトウェア臨時作業班では市販前審査と QMS のみに絞り、ソフトウェアの規制について検討を行った。検討結果を、関連する各研究班 (GHTF/SG) に対して推奨事項として検討を提案した。

①SG 1 (市販前審査) に対して、

- ・スタンドアロンソフトウェアに関する基本要件の修正
- ・用語“ソフトウェア”の定義
- ・STED に、ソフトウェアとの相互関係の記述追加

②SG 2 (市販後監視) に対して、

- ・不具合事象報告の事例 (特にネットワーク関係) の追加

③SG 3 (QMS) に対して、

- ・指針にソフトウェアの調達/アウトソーシングに関する記述の追加
- ・プロセスの妥当性確認を、ソフトウェア開発にも適用する。

④SG 4 (QMS 監査) に対して、

・ソフトウェアの QMS 監査指針の開発
⑤SG 5（臨床評価）に対して、

・ソフトウェアの一部に、臨床証拠を
要求する。

5) 医療機器ソフトウェア開発に関わるベン チャー企業の状況調査

今年度は、小規模な面接調査を実施し、
現状を把握するとともに大規模な調査に
対する要素検討を行った。

a. 開発しているソフトウェアの種類と
しては「診断」に関わるものが多いが、
診断というよりも健康管理的であり診
断要素は低いと考えられる。画像デー
タ及び電子カルテに関わるものもあり、
データ保管、データベース構築が主で
あったが、将来的に治療計画、診断な
どへの発展に繋がる可能性がある。

b. 開発形態としては、臨床医との協同開
発及び臨床医自身の起業による開発な
ど臨床現場に密接した開発が行われて
いる例があり、自動診断などへの関心
も見られる。反面、法規制対応などの
情報は不足しており、薬事法を始めと
する関連情報の周知が必要である。特
に健康機器（ヘルスケア製品）と医療
機器の境界（線引き）を明確にするな
ど、法対応の要否を分かり易くする検
討が必要である。

c. 小規模なビジネスが多く、ソフトウェ
ア製品の新規販売及びバージョンアッ
プについては、客先・現地でのインス
トール及び動作確認を行っている現状
であるが、今後、販路が拡大した場合、
組合せるハードウェアの多様性に合わ
せた汎用性のある動作確認、品質保証
などに課題がある。また、将来的には

ソフトウェアの販売及びバージョンア
ップにおいてオンラインによるインス
トール及び動作確認が行われる可能性
があり、明確な輸出管理のできない状
況での国境を越えた品質保証体制、法
規制の検討が必要である。

d. 電子カルテやデータベースを扱う上
で、患者の個人情報に関する取り扱い
の仕組みが必要であり、特にオンライ
ンデータベースのように多数の利害関
係者が関わるシステムにおいては重要
であることが示唆された。

6) HBD (Harmonization By Doing)

2008年7月22、23日にHBD East 2009
シンクタンク会議が東京・代々木で開催
された。WG1～WG4の活動報告及び関
連する討議が行われた。具体的な製品を
テーマに、日米両国での単一の治験プロ
トコルによる同時臨床試験、審査および
承認を目指して単一プロトコルへの収束、
市販後レジストリの活用、臨床試験イン
フラの整備、日米両国の規制の整合につ
いて検討が行われている。産官学の協力
による適切な規制確立の試みである。

POC (Proof of concept) とは、実践を通
して概念を実証することであり、その定
義によれば、医療機器の種々のプロセス
の改善及び日米間の整合化の促進を、治
験の実践によって検証する研究プロジェ
クトである。今回の会議において、日米
の規制当局によって合意された規制整合
のロードマップが提示されたことは大き
な成果であり、これに沿って HBD のた
めの POC プロジェクトが進行している。
引き続き POC プロジェクトの進行に注

目してゆく。

D. 考察

1) ソフトウェア規制に対する提案を示す。

市販前審査について、医療機器に組み込まれた software の場合、現在も医療機器と一体として審査されているため、特に新しい問題が発生することはない。一方、standalone software の場合、それ自体を医療機器として規制対象とすることが先決である。また、その審査については独自の審査基準が必要であるが、Software 臨時作業班による推奨事項に基づいて GHTF SG 1 が市販前審査の基準になる基本要件を改定するための検討を進めている。市販後監視について、特に変更すべき点はない。

最も問題が大きいのは QMS である。QMS の法的監査基準は ISO 13485:2003 (米国は例外であり QSR が監査基準) である。QMS の監査基準は単一であるべきであり、ISO 13485 以外の文書 (ISO 14971、IEC 62304、その他の指針類) を法的監査に使用してはならない。これは国際的に合意されており、例えば GHTF の QMS の指針には“監査に使用してはならない”と明記されている。また、規格の場合も、指針文書には、“監査における使用は、この文書の意図するところではない”と記載されている。ISO 13485:2003 に、製造用 software 及び測定用 software に対する要求事項は既に含まれている。ただし、software の開発については言及していない。Software も製品であり、又はその一部を構成するため、本来、ISO 13485 の設計・開発の要求事項

の対象には software も含まれているはずである。ただし、hardware と異なる要素が多々あるため、現状の ISO 13485 の規定を software に対してそのまま適用することには無理がある。従って、現存する ISO 13485:2003 を変更し software に対する要求事項を明確にすることが不可欠である。ただし、ISO 13485 の改正に反対する抵抗族がおり、大きな障害になっている。この状態を打破しないと、多くの患者及び医療従事者が不具合事象に巻き込まれ犠牲になり続けることになる。

また、software に起因する有害事象の真の原因は software error (bug) である。Software は非線形 (nonlinear) と云われる。基本設計などの error と些細な program の error との間に、引き起こす問題の大きさについては相関がないためである。Program における句読点の誤り又は spelling の誤りなどが大事故を惹起する可能性もある。EU が改正医療機器指令で software validation を要求していることには妥当性がある。

従って、software に起因する有害事象報告を詳細に分析することが、software 規制の検討の出発点になるべきである。その分析を通じて、software の開発の何れの段階で、どのような対策を実施すれば良いかが明確になる。

また、規制要求事項は簡潔で解りやすくなければならない。ISO 13485:2003 の設計・開発に対する要求事項は 3 頁に過ぎない。一方、IEC 62304 は 60 頁を超え、多くの専門用語が含まれているため、

software の専門家以外の者にとって理解するのは容易ではない。Software を審査/監査するのは専門家とは限らない。ISO 13485 に凝縮した簡潔な software に対する要求事項を取り込むべきである。

- 2) 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の多い理由の一つとして、臨床医が自ら開発および製品検討に参加するなど、身近な領域の問題解決的な事情があつて比較的に入参障壁が低いことが考えられる。このことが品質、安全性及び有効性を優先する規制の考え方と相反する場面も見られるなど、適切な規制内容、方法の検討にあたって重要な検討課題になる。
- 3) HBD の POC プロジェクトは、二国間における異なる規制プロセスの整合化、同期化の実証を目的とした活動であり、両国規制当局の考え方、産業界との整合性などを規制に反映するための格好のモデルとなり得る。

E. 結論

欧米における医療機器ソフトウェア規格を規制の基準としての採用、EU/MDD のソフトウェア妥当性確認の要求など、日本との医療機器規制制度上の扱いが大きく乖離し始めている。QMS におけるソフトウェア開発プロセスの位置付けなど早急に明確化し、企業の対応及び当局の監査に資する必要がある。多くの機関における様々な活動が進行する中で、合理的な規制の在り方などを検討するために、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、「医療機器に係る国際動向と改訂 MDD の概要」：第 25 回国際医療機器セミナー 2008 年 4 月 17 日（東京）
 - b. 中里、「医療機器ソフトウェアの企画及びそのリスクマネジメント IEC 62304 及び IEC/TR 80002」：第 12 回 ISO/TC 210 説明会 2008 年 11 月 13 日（東京）
 - c. 三浦、GHTF SC 会議報告：第 9 回 GHTF 成果報告会 2008 年 12 月 17 日（東京）
 - d. 三浦、「IEC 62304 開発の経緯・位置付けとソフトウェアの規制動向」：原案 JIS T 62304（仮番号）セミナー 2008 年 12 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。

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
ソフトウェア基本調査、分担研究報告

医療機器ソフトウェアを薬事規制するための考察

分担研究者 横井 英人

香川大学医学部附属病院

研究要旨

国内で医療機器ソフトウェアを薬事規制することの要否、及び規制する場合の方針を検討する研究を行った。米国FDA及び欧州MDDの規制方法を調査して、実態と国内への参考となる情報を明らかにした。それを元にして、日本における医療機器ソフトウェアの規制のあり方を議論・検討し、提案すべきものをまとめた。また規制のために明確化すべき要件について検討した。

A. 研究目的

日本において、医療機器ソフトウェアを薬事規制することの要否、及び規制する場合の方針を検討するために、米国FDA及び欧州MDDの規制方法が参考とした。米国FDA及び欧州MDDの規制状況の調査を行い、それらを参考に日本における医療機器ソフトウェアの規制のあり方を検討した。

下記の識者により、ソフトウェアの薬事規制に関する各種課題を検討、分析した。

井上勇二（GE横河メディカルシステム）、栗田雄一郎（日立メディコ）、鴛田栄二（富士フイルム）、軸丸幸彦（コニカミノルタ）、岸見和知（日本画像医療システム工業会）、長谷川高志（国際医療福祉大学）、横井英人（香川大学）

B. 研究方法

1. 規制状況調査

下記について調査を行った。

検討会は5回行われた。（9月25日、11月24日、12月24日、2月5日、3月6日）

- ① 医療機器ソフトウェアに関する国際状況
- ② 米国FDAの医療機器ソフトウェアの規制状況
- ③ 欧州MDDの医療機器ソフトウェアの規制状況

（倫理面への配慮）

直接に患者を対象とした研究ではない。また患者個人の情報を扱っていない。なお、ソフトウェアの利用者や対象者として患者情報が入る事例が発生した場合には、個人情報保護を徹底することとする。

調査した資料を参考文献に示す。

C. 結果

2. 識者検討会による課題の分析

1. 医療機器ソフトウェアに関する国際状況の調査

欧米各国の医療機器規制に於いて、ソフトウェアに公式に言及された時期を、関連する文書から確認した。

時期	国・団体	発行機関	文書
1994年4月	欧州	EC DG Enterprise	Medical Devices Guidance Document ¹⁾
1998年5月	米国	FDA CDRH	Guidance for FDA Reviewers and Industry ²⁾
1999年1月	カナダ	Health Canada	Guidance For the Interpretation of Sections 28 to 31: Licence Application Type ³⁾
2005年1月	オーストラリア	TGA	Therapeutic Goods Act 1989 ⁴⁾
2005年5月	調和会議	GHTF SG1	Information Document Concerning the Definition of the Term "Medical Device" ⁵⁾

記載内容

- 1) Definition of "medical devices"にて
 "Software related to the functioning of medical device may be part of a device or a device in its own right if it is placed on the market separately from the related device." と記載された。(資料-1)
- 2) Scopeとして "software products considered by themselves to be medical devices"を対象に記載された。(資料-2)
- 3) Softwareの定義に"software that is itself a medical device (This does not include software used only for data management. と続く)が記載された。(資料-3)
- 4) What is a medical deviceの定義部分にother article (whether used alone or in combination, and including the software necessary for its proper application) が記載された。(資料-4)
- 5) Medical Deviceの"Harmonized definition of the term "medical device" に software が記載された。(資料-5)

2. 米国FDAの医療機器ソフトウェアの規制状況

- ・米国FDAの規制状況を(クラスIIの

510(k)主として) 調査した。

規制対象:

組込み/単独ソフトウェアいずれも規制対象であり、ソフトウェア単独でも市販前申請可能(資料-7の①②参照)。ハード/ソフト関係なく、原則、医療目的をラベリング(標榜)するすべての製品/機能が規制対象である。HIS/RISなどの患者関連情報だけを扱うソフトウェアは規制対象ではない(資料-6の①)。クラス分類は処理の複雑さにより分類される(資料-6の②)。

開発プロセスへの要求:

QSR(Quality System Regulation)、ガイダンス "General Principles of Software Validation"、"Off-The-Shelf-Software Use in Medical Devices"、認定規格である医療機器のソフトウェアライフサイクルプロセス規格 IEC62304へ適合することを要求(これらは「推奨する」とされているが、実質は強制に近い)している。いずれの規格もプロセス管理を要求している規格である。QSRは低リスクなクラスI 機器であってもソフトウェアが内蔵されている場合、設計管理を要求する(資料-11の①)。General Principles of Software Validation 及び IEC62304 ともに開発プロセスのみならず、市販後のソフトウェアの変更管理への要求も規定されている。

申請書類の審査方法:

ガイダンス "the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices" に基づいて提出された510(k)又はPMA(Pre-Market Approval)申請資料を審査する。ガイダンスでは、ソフト

トウェアの重要度 (level of concern)に応じて、添付資料の内容を規定している(資料-7の③④、資料-8の①)。重要度が高ければ、より厳格な審査をする必要があるので、提出書類も増える。510(k)に於いては、ガイダンスで規定された情報が提出されていれば、その開発プロセスは適切に行われているとして、承認している。つまり、提出情報の内容の正当性についての厳格な審査はない(時間的、経済的、技術的に不可能であると思われる)。一方、PMAでは必然的にソフトウェアの重要度 (level of concern)は高く、従って、提出すべき情報量も多く、詳細なので、内容の正当性について厳格に審査される。510(k)のFDA側タイムクロックは90日以内、PMAは最大180日以内をコミットしている。FDAはUL (Underwriters Laboratories Inc.)社・TÜV (TÜV Rheinland Group)社などThird partyに審査のみを民間委託するコースも設けている(Third Party Review)。この場合、Third partyの審査後にFDAの受領後30日で審査完了をコミットしている。

QSR監査：

510(k)には品目ごとのQSR監査はない。PMAでは品目ごとにQSRの市販前監査と市販後監査があるが、品目ごとの監査とは言え、QSRが適切に施行されているかが監査の主眼なので、510(k)の不定期のQSR監査と大きな違いはない。

ソフトウェアについては、設計管理の一部としてガイダンス“the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices”に沿って監査される。また、申請書の審査の民間委託と同様にQSR監査も民間委託している

(Third Party Inspection)。

FDAの特徴

◎設計開発プロセスへの詳細を要求するガイダンスを豊富に整備し、510(k)審査において、そのアウトプットである膨大なソフトウェアの設計ドキュメントを要求する。アウトプット文書が揃っている事を確認することで、ガイダンスが要求した設計開発プロセスに従ってソフトウェアが製品実現されたかを確認している

◎ソフトウェア単独も規制対象(ソフトウェア単独で510(k)申請可能)

○提出させた設計ドキュメントの設計内容の正当性は審査していない

○クラス1機器でもソフトウェアが内蔵されると設計管理を要求

○510(k)は品目ごとのQSR監査はない

○510(k)審査、QSR監査ともに民間の登録機関を申請者が選べるプログラムがある

3. 欧州MDDの医療機器ソフトウェアの規制状況

欧州MDD(X線システム等のClass IIb製品 附属書IIフル品質管理システム認証の場合)についての規制状況を調査した。

規制対象：

組込み/単独ソフトウェアいずれも規制対象であり、ソフトウェア単独でも市販前申請可能(資料-1の①)。ハード/ソフト関係なく、原則、医療目的をラベリングするすべての製品が規制対象。患者情報だけを扱うソフトウェアは規制対象ではない

(資料-1の②③④)。ある医療機器を制御したり、影響を与えたりするソフトウェ

アはその医療機器と同じクラスに分類される。そうでないなら、クラス分類規則10（能動機器）にて単独で判断する。直接診断ならクラス2a。（資料-9の①、資料10-①～⑦）

開発プロセスへの要求：

基本要件への適合に調和規格ISO13485、ISO14971（第1～6条）、IEC60601-1-4（第12.1条：電子的にプログラム可能な機能を持つ医療機器への要求）への適合を要求している。これらは「推奨」とされているが、実質は強制の位置付けになっている。いずれの規格もプロセスに関する管理を要求する規格である。昨年、医療機器のソフトウェアライフサイクルプロセス規格IEC62304が調和規格となった。本規格はIEC60601-1-4に置き換わる規格である。IEC60601-1-4との大きな違いは、IEC62304は開発プロセスだけでなく

市販後のソフトウェアの保守管理プロセスについても詳細に規定していることである。来年規制が始まる改定MDDの基本要件12.1aにはソフトウェアのライフサイクルについての要求が規定された。このことから、MDDもソフトウェアについて市販後の変更管理の規制にも重点を置いたことが窺える。

申請書類の審査方法：

MDDが認定した認証機関が上記のISO13485、ISO14971、IEC60601-1-4規格への適合をManufacturer（製造業者）が提出した技術文書に対して審査するが、ソフトウェア固有の要求規格はIEC60601-1-4のみであり、その検証レポートを審査することになる。IEC60601-1-4もプロセス規格であり、その文書による適合性の審査は、規格が要求

する記録文書があるかどうか審査の主眼となり、その確認により、その品目の開発プロセスが適切に機能しているとして、承認としている。その記録文書の設計内容の正当性についての厳格な審査はない（時間的、経済的、技術的に不可能であると思われる）。

QMS監査：

EUが認定した民間の認証機関が行う。基本的な考えとして、品目ごとの監査はなく、新規製品群の申請及び新規な設計・製造事業所での製品実現がある場合に監査され、FDA同様にQMSが適切に行われているかの確認が主眼である。設計管理の一部としてソフトウェアの設計管理が監査される。

MDDの特徴

◎基本要件基準IEC60601-1-4（第12.1条）が要求する設計ドキュメントが揃っていることの確認と頻繁な設計管理のQMS監査により、適切な設計開発プロセスのもとでソフトウェアが製品実現されたかを確認している

◎ソフトウェア単独も規制対象（ソフトウェア単独でもCEマーキング可能）

○ソフトウェアの設計内容についての厳格な審査はない

○市販後のソフトウェアの変更管理にも重点を置く傾向が窺える

○QMS監査及び申請書（技術文書）の審査はEUが認定した民間の認証機関が実施

D. 考察

1. 日本における医療機器のソフトウェアの規制のあり方の提案

日本における医療機器ソフトウェアの規制のあり方を欧米の規制方法と対比して以下に提案する。

(1) FDAとMDDのソフトウェアの規制の特徴

共通して以下の2点があげられる。

①設計開発プロセスの適切性を審査する
ソフトウェアの品質・安全性の確認は、ハードウェアのように、設計製造されたものについて具体的な判定基準（例えば、漏洩電流値）を用いての試験や審査で行えるものではないので、設計開発プロセスの適切性（設計管理）に重点を置いて審査する。

②ソフトウェア自体も規制対象
医療に資する機能を持ち、医療用途をラベリングして製造販売するソフトウェアはソフトウェア単独でも510(k) (pre-market notification)やCEマーキングなどの市販前手続きをしなければならない。逆の言い方をすると、ソフトウェア単独でも510(k)やCEマーキングが可能であり、ソフトウェア単独で医療用途をラベリング（標榜）して製造販売することができる。

以上2点の欧米に於ける規制方法の骨子は、システム工学的に妥当なものであり、これと異なる規制方法を採らなくてはならない本邦特異的な社会環境はないと考えられるので、日本に於いてもこの骨子に基づいた規制方法を検討すべきであると考えられる。

(2) 日本と欧米との比較

日本と欧米の規制方法の違いを検討し、具体的な扱い方の違いを考察した。

①“設計開発プロセスの適切性を審査する”について

日本もMDDと同様に基本要件基準の“第12.1条：電子的にプログラム可能な機能を持つ医療機器への要求”により、規制はかけられてはいるが、その適合性について審査者側の確認が行われているとは言えない。日本では一部のハイリスクな医療機器を除き、設計管理（開発プロセス管理）が要求されておらず、この基本要件基準への適合性を審査者側が確認する法的枠組みがないからである。

②“ソフトウェア自体も規制対象”について

日本はソフトウェア単独では薬事法による規制対象としていない。ソフトウェア単独では医療機器として認められないという薬事法解釈が行われ、医療機能を持ち、医療用途をラベリングして製造販売したいソフトウェアは、単独で薬事申請することができず、PC等のハードウェアに搭載した形態で薬事申請しなければならない。また、一部の業者は、欧米では医療機器として扱われているソフトウェアについて、上記のようにハードウェアへの搭載の上で薬事申請することをせずに、単独で医療機関に販売している模様である。

3. 日本のソフトウェア規制のあり方への考察

(1) 設計開発プロセスの審査に重点を置いた審査

FDA及びMDDが行っているソフトウェアの製品実現に於いて大部分を占める設計管理を

要求し、市販前審査において申請品目が適切な設計開発プロセスに基づいて製品実現されたかを審査するという方法は、規制方法として適切であると考えられる。GHTF等でソフトウェアの品質問題を解決するための議論が行われているが、その議論の前提は、ソフトウェアの設計管理が確立されていることである。前述したようにソフトウェア単独において、その品質や安全性を評価することは現実的に難しいことを認識した上で、品質を担保する最も妥当な方法は設計管理を行うことであろうと考える。

(2) ソフトウェアの単独医療機器化

冒頭で述べたように、欧米及びGHTF参加国であるカナダ、オーストラリアではソフトウェアが単独で医療機器として扱われており、GHTFではソフトウェア単体で医療機器として扱うことを前提にQMSなどについて議論されているので、ハーモナイゼーションの観点からも、本邦でも前向きに規制方法について検討するべきであろう。海外で単独で医療機器として扱われるソフトウェアが国内で規制対象となっていないことにより問題点把握が遅くなる可能性があることも考慮したい。

4. 日本のソフトウェア規制の具体的提案
以降に日本の医療用途のソフトウェアについての規制のあり方を具体的に提案する。

(1) 考察対象のソフトウェア

現在市場において使用されている医療用途のソフトウェアを下記(A)(B)(C)3分類して考察した。

(A) 医療機器制御ソフトウェア：

CT等の医療機器本体部のアクチュエータ制御や生データを生成するソフトウェアであって、かつ、CT等の医療機器本体部に組み込まれるソフトウェア。

(B) 医療機器構成品の医療用アプリケーションソフトウェア：

医療機器である汎用画像診断装置ワークステーションやCT等の医療機器のモダリティコンソールのPCにインストールされ、かつ、ソフトウェア単体で医療上の有効性があるソフトウェア。その多くは診断用途のソフトウェアであり、クラス2（管理医療機器）に相当する。それ以外には放射線治療計画ソフトウェアなどが考えられる、これもクラスは2と考えられる。

(C) 単独医療用アプリケーションソフトウェア：

薬事承認されていないが、ソフトウェア単体で医療上の有効性があり、かつ、汎用PCにインストールすることを意図し、かつ、単独製品として販売することを意図するソフトウェア。機能的には上記(B)のアプリケーションソフトウェアと同等である。インストールされるPCは非医療機器のPC。診断用途のソフトウェア若しくは放射線治療計画ソフトウェアであるならば、クラスは2であると考えられる。

◎(B)(C)はともに、医療用アプリケーションソフトウェアである。(B)は医療機器全体としての審査を受けているが、(C)は欧米では医療機器として承認を受けているものの、日本でハードウェアとともに承認を受けることを嫌い、明確に診断能を謳わずに、研究用などとして流通しているものがある。