

200940012B

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
(H19～21－医薬－一般－014)

平成19～21年度 総合研究報告書

研究代表者 梶谷 文彦
平成 22 (2010) 年 3 月

平成 19～21 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. 総合研究報告書	研究代表者 梶谷文彦・・・3
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・・・11
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・・・19
「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・・・23
III. 資料編	
【ソフトウェアの規制】	
1. ISO/IEC/CD 80001 (和訳) (62A/591/CD)	
「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」・・・	31
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」・・・	47
3. 医療機器規制に対する期待／要望・・・	125
4. 医療機器 software の規格・規則の概要及び現況・・・	127
5. IEC/TR 80002 : 2009 (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」・・・	131
6. FDA Warning Letters から学ぶこと・・・	167
7. 改正 EU 医療機器指令の Software 関連事項・・・	169
8. 医療機器 software の規制に関わる問題・・・	173
9. ソフトウェア簡易監査指針 (案)・・・	175
10. QMS 省令/ISO 13485 対照表・・・	191
【単回使用機器】	
1 1. 単回医療機器調査報告書・・・	193
【非視力補正コンタクトレンズ】	
1 2. 非視力補正コンタクトレンズをはじめとした着色レンズに関する報告・・・	197
【ブレストインプラント】	
1 3. Breast Implants 報告・・・	201

「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
研究代表者	梶谷 文彦	川崎医療福祉大学 副学長/教授
客員	東 健太郎	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 医療機器審査部 相談調整役
分担協力者	原 量宏	香川大学瀬戸内圏研究センター 特任教授
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 教授
分担協力者	戸高 浩司	九州大学病院 循環器内科 特任准教授
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	浅井 英規	(株)日立ハイテクノロジーズ 医用システムセンター 主任技師
研究協力者	井上 勇二	GEヘルスケア・ジャパン(株) 品質保証本部 RA部 部長
研究協力者	片山 國正	テルモ(株) 研究開発センター 担当部長
研究協力者	佐久間一郎	東京大学大学院 工学系研究科 教授
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	中里 俊章	東芝メディカルシステムズ(株) 戦略開発部 部長
研究協力者	野村 治	テルモ(株) 薬事部 課長
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	吉川 典子	(財)先端医療振興財団 クラスター推進センター 調査役
研究協力者	井上 敬測	九州大学医学研究院、研究生 (平成 19 年度)
研究協力者	関水 英正	フクダ電子(株) 開発本部 (平成 21 年度)
研究協力者	平井 正明	日本光電工業(株) 技術推進センター (平成 21 年度)
研究補助者	出石 浩子	川崎医療福祉大学

I. 総合研究報告書

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)

総合研究報告書

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」の取扱いに関しては、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、単体ソフトウェアの医療機器化を提言し、これを含めた医療機器ソフトウェアの審査／監査の基準に用いる規格、ガイダンスの改訂案を示した。

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海外の動向調査及び現状把握を行なった。特に乳房再建並びに乳房形成について保険適用、品目の早期承認並びに国産品開発が望まれる。

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関する

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段階において設計ドキュメントによる開発プロセスの適切な遂行の確認を行っている。このための基準としてソフトウェアの法的監査基準を盛り込んだ ISO 13485 が適している。日本においては QMS 省令が用いられているが、同様と考える。ISO 13485 及び QMS 省令の対比を行い、改正案を示した。
- b. 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が、62304 は非常に細分化／複雑化／高度化した規格であり、規制目的での使用は適切ではない。前述したように 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良く、62304 は開発のガイド、監査の指針として有効に利用すべきである。この利用を目的とした 62304 の改訂案を示した。
- e. GHTF/SC ソフトウェア臨時作業班 (AHWG) はソフトウェア規制に関して、各研究班 (GHTF/SGs) 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ところ、SG 3 はこれに応じることを示した。
- f. 海外のソフトウェア規制の調査に基づいて、規制対象とすべきソフトウェアの判断基準を示した。また、規制対象ソフトウェアを詳細に分類し、単体ソフトウェアの扱い (クラス分類、一般的名称など) について提案をした。
- 2) 医療機器ソフトウェア開発に関する企業の状況調査
- a. 小企業が多く、発注元である医療機関との密な連携によって開発されている。
- b. 法規制の現状は良く認識されているものの、新たな法規制にあたっては厳しすぎることなく、開発を阻害しない適切なレベルでの規制が望まれている。
- 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。
- d. HBD (Harmonization By Doing)
- 日米の産官学による活動は、学側が参加しているメリットが遺憾なく発揮され、共同治験による登録スピードが大差ないレベルに達する成果が出てきた。また、日米当局間の Collaborative Scheme や GCP の日米比較により日米

間に本質的相違は無いことが示されるなど、目に見える成果も出ており、今後の発展が期待できる

4) 単回使用品の再生使用

- a. 製造業者が滅菌などの効率化、利便性向上のために使い捨てることを条件に単回使用機器としたにも係わらず、再処理・再使用されることが問題として挙がってきている。
- b. 米国では、FDAにより早くから議論がされてきた。当初、医療施設、第三者施設で再処理が行われていたが、再生処理ガイドンスの発行、法改正などによって再生処理施設に対する義務等が設けられ、医療施設による再生処理は減少し、専門的な第三者施設での再生処理が行われている。
- c. 欧州では、MDDに単回使用機器の表示要求があるが、再使用の統一基準は制定されていない。EU委員会では2010年9月5日を目標に単回使用機器の再生処理について報告書をまとめる予定であり、将来的にMDDの改定を考慮している。
- d. 日本では、単回使用機器とすべきか否かは製造業者に委ねられている。また、再使用については医療施設においても医療法による安全管理の義務はあるものの、具体的な基準はなく、現在、学会レベルで検討がされている状況である。単回使用機器とされた製品については薬事法上及び保険収載されていることの問題もあり、再使用が困難な状況にある。法的取り扱いの前に、原理面、技術面での見直しも必要である。
- e. 業界としても、安全性確保などの点か

ら再生処理に関しては注目しており、日米欧の業界団体を中心とする国際的な業界の話し合いの場である GMTN (Global Medical Technology Network) において提言をまとめつつある。

5) 度なしカラーコンタクトレンズの新たな問題

- a. 非視力補正用カラーコンタクトレンズは既に薬事法の規制対象となったため、本研究班の研究課題とはしないことにしたが、医療現場において高磁場環境下での着色に用いる色素の安全性に対する影響が懸念されることが判明したため、評価を行った。
- b. 入手した 21 種のカラーコンタクトレンズ中、7種が強磁性を示した。具体的な発熱などの患者への影響は未調査である。
- c. 現在、磁気共鳴画像診断装置 (MRI) による検査前にはコンタクトレンズなどを装着しないように患者に促しているが、徹底が望まれると共に、安全な (MRI フリー) カラーコンタクトレンズの開発が望まれる。

6) 乳房再建術に係る品目承認

- a. 大別して2つの目的、①乳癌による乳房切除後の乳房再建術、②豊胸術で使用されている。乳房再建術に比べて豊胸術の件数が非常に多い。
- b. 材料にはシリコンゲル、生理食塩水、シリコンが使用されている。シリコンに対しては発癌性が叫ばれ、多くの訴訟が起きたが、現在では重大な疾患や自己免疫性疾患との関連は認められな

いと結論が出され、シリコンゲル、生理食塩水、シリコンのそれぞれについてFDAの承認も得られている。

- c. 米国では、乳癌患者の32%、57,000人(2007)が乳房再建術を受けている。一方、豊胸術は347,000人であり、6倍以上であった。

これに対して、日本では乳房再建術は乳癌患者の数%、2,000人程度と推定される。豊胸術についてもデータは無いが、年間数万例と思われる。

- d. 数人の医師へのヒアリングでは、乳房再建が普及しない理由として、保険適用がなく自己負担になるため、国産品がなく日本人の体型に合わないなどの意見が出された。2006年から乳癌手術後の乳房再建の保険適用が認められたが、薬事承認されたインプラントがなく、未承認品の使用は自己負担が大きいことに変わりない。

D. 考察

1) 医療機器ソフトウェアの規格及び規制

- a. 欧米では単体ソフトウェアが医療機器とされている。本邦においても、国際整合の観点及び医療機器産業の国際競争力向上のために、特に診断用途及び放射線治療計画等の単体ソフトウェアについては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、QMS規格であるISO 13485にソフトウェア開発に関わる事項の修正を加えて、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。このため

審査・監査の基準とするための62304改正案を提示した。

- c. ソフトウェア規制においては、ソフトウェアの設計管理／審査に関する担当者(官)の設置が必須である。法制化と並行して実務に適したガイダンスの作成、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。62304をガイダンスとして活用するために改訂案を示した。

2) 単回使用機器

- a. 欧米ともに単回使用機器の再利用は認められていない中で、主として経済的理由により再処理が進められている現状があり、基準のないままに現状肯定の形でガイドライン作成や法改正が行われつつある。本邦においては明確な基準のないままに判断を製造業者に委ねているが、確固たる再処理禁止を行うか、何らかの区分を設けて再処理基準を設定するか、等議論が必要である。

3) 度なしカラーコンタクトレンズ

- a. 2009年に薬事法対象機器になり、度なしカラーコンタクトレンズの衛生面、着用の安全面での懸念は解消されたが、度なし／度つき共に着色レンズの高磁場環境下での使用に懸念があることが示された。安全性についての適正な処置が必要である。

4) 乳房再建術に係わる品目

- a. 乳癌による乳房切除後の乳房再建術においては保険適用も可能となり、望ましい方向に進んでいるが、承認を受

けた国産品が無く、未承認品の使用により、高額負担かつ不安定供給の状況にある。この問題解決のために、国産品開発の奨励及び早期承認が望まれる。

- b. 豊胸術においては美容整形のみならず、性同一性障害により乳房形成術を希望する患者も多く、これら患者には乳房再建術と同様に保険適用が望まれる。

E. 結論

医療機器規制制度上の隔たりには各地域、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ているが、近年、特に患者への安全で有効な機器のいち早い提供を軸に、隔たりを解消する方向に動いている。

行政および業界が一体となった GHTF や HBD などの活動も目に見える成果が出始め

ており、情報交換を含めた調査・分析・研究を継続して行うことが必要である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

(省略)

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

これまでの欧米のソフトウェア規制の調査検討やソフトウェア規格及びリスクマネジメントの適用指針等の検討、医療機器回収報告に見られるソフトウェアによる不具合事例の調査、IT企業の医療用ソフトウェア開発に絡む状況についてのアンケート調査等を踏まえて、ソフトウェア規制の考え方について議論し、審査・監査の基準としての QMS 省令 (ISO 13485) の改正案提示及び監査指針としての IEC 62304 の整理・改定案作成を行った。

単体ソフトウェアを医療機器として規制対象とすることを提言し、そのための規制制度の整備、整合の考え方を示した。

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を行う。

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、検討を行い、提言をまとめた。

- 1) 欧米における医療機器ソフトウェアの扱い並びにEU改正MDDにおけるソフトウェア・バリデーションに係る調査

- 2) GHTF SC/ソフトウェア臨時作業班の検討状況および各SGへの推奨の対応状況調査
- 3) ISO/TC 210/JWG02の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の審議状況及び内容検討
- 4) 小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ベースとしたアンケート調査、分析
- 5) ソフトウェア起因の回収事例などを公開データベースから調査
- 6) 医療機器規制及びその監査指針について調査、検討
- 7) 単回使用機器に関して、主として日米欧の状況を調査
- 8) カラーコンタクトレンズの規制に関して調査
- 9) プレストインプラントに関してインターネット及びヒアリングによる現状調査

(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. EU 及び米国では、ソフトウェアは医療機器であるが、本邦ではまだ国際整合がされていない。

b. 2010年3月に発効した改正MDDでは医療機器ソフトウェアの妥当性確認(Validation)を要求している。ソフトウェアに対する規制が益々厳しくなる中で、国際統合化が急がれる。

ただし、妥当性確認について「最新技術(state of the art)に基づいて」とだけ表現され、具体的な要求事項、確認方法は提示されていない。

b. 改正MDDにおいて、「医療機器ソフトウェアは、自動的にそのソフトウェアが動作又は使用に影響を与える医療機器と同一のクラス分類が適用される。」となっている。しかし、患者情報システムは欧米で医療機器か、否かに分かれるなど規制対象品目の整合には至っていない部分も見られる。

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とされ、規制にはより簡潔なISO 13485を使用すべきとする日本の考え方とは異なっている。

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た。しかし、2010年からの規格見直しが決定した。

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」を完成させた。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、2009年にTRとして発行された。CD段階までの内容とは大差がある。

b. 62304のJIS原案(JIS T 62304:20xx)は2009年中頃には経済産業省/厚生労働省に提出されたが、標準調査会(JISC)の審議において原文自体に「リスクマネジメント」などの解釈上の誤りがあるとしてJIS原案の修正が求められている。この修正により、国際一致規格(IDT)ではなくなり、修正規格(MOD)になる模様。今後、修正した内容に基づいてIEC規格の修正を提起する必要があるが出てきた。

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ため、開発指針（ガイダンス）としての位置付けで項目を整理した。今後に予定されている 62304 改訂にも反映させる。

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い、その結果を関連する各研究班(SG : Study Group)に対して推奨事項として次のように検討を提案した。

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。

その結果、SG 3 (QMS) 議長からは受諾の報告がなされた。即ち、ソフトウェア・バリデーションの指針作成の必

要性を支持した。

5) 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. オープンソースより、むしろマイクロソフト社 OS など市販品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、マイナーリビジョンなどリスクの大小の違いがある。バリデーションのレベルを区別する必要がある。区別の方法が問題。
- e. バリデーションは開発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すべきである。

6) 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、大型機器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である。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である。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、きちんと保証された 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である。告知機関 (NB) が 62304 で確認しているが、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。

7) 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、ホームもわかり易い。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. 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が增大していて、負担が重い。
- 8) 医療機器ソフトウェアの不具合現状調査
- a. (独)医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が公開している回収報告のデータベースから「ソフトウェア」をキーワードとして検索した結果、73 件 (回収報告数 834 件の 9%) が抽出された。
 - b. 米国 FDA の医療機器報告 (MDR) から「software」をキーワードに検索した結果、抽出できた回収 (recall) 件数は 446 件であった。
 - c. FDA はソフトウェア規制そのものはないものの、①変更時のバリデーションがされていない、②第三者によるレビューがされていない、などのハードウェアとも共通する考え方で査察時に指摘を行っている。

9) ソフトウェアの医療機器化

一般に市販されている携帯電話端末に搭載するアプリケーション・ソフトウェアは比較的容易にユーザーでも開発することが出来る。医療現場や教育現場の要求から遠隔画像診断や在宅医療用途の活用が始まった。中には、FDA から医療機器としての認定を得たものもある。

10) 医療機器ソフトウェア開発に関わる企業等の状況調査

- a. 企業の大半は資本金 1,000 万円以下、従業員 30 人以下であった。また、半数

- は何らかの業界団体に所属していた。
- b. 開発しているソフトウェアの種類としては、①画像診断 11、②治療計画 3、③診療支援 9、④その他 10（複数回答を認めた）。

開発形態としては、医療機関からのオーダーがきっかけとなることが多く、受注企業は必ずしも医療機器に関与した経験はなく、発注元医療機関との連携において開発している状況であった。

- c. 法規制の現状については比較적으로よく知られている。今後のソフトウェア規制に関しては 14%が絶対反対とするものの、適切なレベルの規制はむしろあるべきなど、規制に対して前向きな意見も多かった。

1 1) 医療機器ソフトウェアの規制及びその監査指針案

- a. GHTF ソフトウェア AHWG の検討などにより、ISO 13485 : 2003 はソフトウェア開発における安全性/有効性/品質確保の関して不十分であり、改正が必要とされている。また、単体ソフトウェア (Standalone Software) については特に新しい規定の必要性が挙げられている。
- b. 医療機器規制は、①市販前審査、②QMS、③市販後監視から成り立つが、①においては特に単体ソフトウェアの効果的な審査が困難であり、製品よりもソフトウェア開発管理体制の審査が優先するものと考えられる。
- c. 13485 及び QMS 省令、IEC 62304 附属書 C.2、62304 を整理したガイダンス案、改正 MDD および FDA の QSR を比較した。これらの比較から医療機器

ソフトウェアの監査指針となるように QMS 省令に対する関連追加通知 (案) をまとめた。

D. 考察

- 1) ソフトウェア規制に対する提案を示す。
- a. 市販前審査について、医療機器に組み込まれたソフトウェアの場合、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、単体ソフトウェアの場合、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り、その審査については独自の審査基準が必要である。GHTF ソフトウェア臨時作業班 (AHWG) 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。
- 単体ソフトウェアの製品そのものの安全性/有効性を審査することは不可能であり、開発企業の開発管理体制を審査対象とすべきである。このためには後述する QMS 監査が重要になる。
- b. 市販後監視について、特に変更すべき点はない。
- c. 最も重要であり、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、製造用ソフトウェア及び測定用ソフトウェアに対する要求事項は既に含まれている。しかし、ソフトウェアの開発については言及していない。ソフトウェアも製品であり、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ソフトウェアも含まれているはずである。ただし、ハードウェアと異なる要素が多々あるため、現状の ISO 13485 の規定をソフトウェア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 を変更しソフトウェアに対する要求事項を明確にすることが不可欠である。ISO 9001 の改正を待たず、ISO 13485 の改正を検討する機運が出てきたことにより、2010 年からの関係委員会 (ISO/TC 210/WG 1、GHF SC) の動きに注目したい。

- d. ソフトウェアに起因する有害事象の真の原因はソフトウェア・エラー (bug) である。ソフトウェアは非線形 (nonlinear) と云われる。基本設計などのエラーと些細なプログラムのエラーとの間に、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。単純な誤りが大事故を惹起する可能性もある。EU が改正 MDD においてソフトウェア・バリデーションを要求していることには同意できる。
- e. 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簡潔であ

るが、ソフトウェアに対する明示的な要求事項が欠けている。ISO 13485 及び QMS 省令に対する改善点をまとめた。これらは今後の ISO 13485 の改定に反映をさせてゆく。

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、ソフトウェアの専門家以外の者にとって理解するのは容易ではない。ソフトウェアを審査/監査するのはソフトウェア専門家とは限らない。ISO 13485 を監査基準ではなく、指針 (ガイダンス) とするべく凝縮した簡潔な形に整理した。これも、今後予定されている IEC 62304 の改訂に反映させてゆく。

- 2) 医療機器ソフトウェアの開発を行っている小企業は医療機関からの直接注文などにより、身近な領域の問題解決などを手がけていることもあり、比較的参入障壁が低い分野と思われる。従って、医療機器製造業の業態を有しておらず、新たにこれらの医療機器ソフトウェアを規制対象とする場合には、構造要件、人的要件を満たすための指導と準備期間が必要である。このことにより品質、安全性及び有効性を優先する規制の考え方を適用することが出来るが、半面、規制が無いことが医療機器ソフトウェア開発に有利に働いた面もあり、これらを阻害しない適切な規制内容、方法の検討が重要課題である。

E. 結論

単体医療機器ソフトウェアを医療機器として認めることを提言する。そのための審査基準、監査基準、指針などの案を示した。

欧米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点を早急に改善し、医療機器産業としての国際競争力を向上させる必要がある。そのためには、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、今後も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
(省略)

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
ソフトウェア等に係る海外規制状況調査

分担研究者 横井 英人 香川大学医学部附属病院 医療情報部

研究要旨

本分担任では、3年にわたり医療機器に関連するソフトウェアの扱いについて、検討をしてきた。医療機器に関連するソフトウェアは、国内外での扱いが大きく違い、彼我の動向の違いは今後、これらのソフトウェアに関する有効性及び安全性の違いに発展しうるという問題を秘めている。これに対して、GHTF の動向、欧米等の規制方法を調査し、本邦として取り得るべき規制方法について検討した。

A. 研究目的

本研究は、医療機器に関連するソフトウェアの扱いについて、国内外の動向を調査し、本邦に於いて取り得るべき規制方法の考察を目的とする。

B. 研究方法

海外の動向調査

GHTFに於いてソフトウェアの扱いを検討していた、Software Ad Hoc Groupに参加し、国際動向に関する検討を行った。また、欧米やアジア各国の規制方法に関する情報を入手し、検討を行った。

国内の状況調査

国内の業界団体などに対し、医療に関連するソフトウェアについての調査を依頼し、その状況を検討した。

規制方法の検討

海外・国内の状況を調査した結果を元に、国内での規制方法について変更の必要性を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は調査を主としたもので、個人・生体に関する調査や実験は行っておらず、調査に関連する情報は適切に管理・処理した。倫理面で問題になる研究方法はとっていない。

C. 研究結果

平成19年度

国際会議 GHTF Software Ad Hoc Group に出席し、ソフトウェア規制に関する国際整合の状況を調査した。

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

各SGとの検討

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。

SG1:MDD(2007/9/21発行)を参考に、“Stand alone software”の定義を議論。「

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。

SG3,4との合同検討会: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、とAd hocから提案した。

Ad Hoc内の議論:EUのMDDに関連した医療機器ソフトウェアの定義・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ぬ。(Brian)
- ・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。

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

概要

- ・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。
- ・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。
- ・標準やガイドラインに関連するソフトウェアのリスト・データベースの整備。

※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。

参考:EUの次期医療機器指令(MDD)における医療機器の定義

前文

(6) It is necessary to clarify that software in its own right, when specifically intended by the manufacturer to be used for one or more of the medical purposes set out in the definition of a medical device, is a medical device. Software for general purposes wh

en used in a healthcare setting is not a medical device.

訳

(6)ソフトウェアそのものが医療機器とみなされることを明確にする必要がある。これは、医療機器の定義で提示された医療目的(単一または複数の目的)に用いることを具体的に製造業者が意図している場合である。保健・医療目的ではなく一般的な目的で使用される汎用ソフトウェアは臨床現場で使用されていても医療機器とはみなさない。

第1章

“(a) “medical device” means any instrument, apparatus, appliance, software, material or other article, whether used alone or in combination, together with any accessories, including the software intended by its manufacturer to be used specifically for diagnostic and/or therapeutic purposes and necessary for its proper application, intended by the manufacturer to be used for human beings for the purpose of:

- diagnosis, prevention, monitoring, treatment or alleviation of disease,
 - diagnosis, monitoring, treatment, alleviation of or compensation for an injury or handicap,
 - investigation, replacement or modification of the anatomy or of a physiological process,
 - control of conception,
- and which does not achieve its principal intended action in or on the human body by pharmacological, immunological or metabolic means, but which may be assisted in its function by such means;”

訳

「(a)『医療機器(medical device)』とは、次に述べる目的で人体に対して使用することを製造業者が意図する器具、器械、用具、ソフトウェア・材料またはその他の品目である。単独使用か、付属品との組み合わせ使用かは問わない。診断および/または治療用途に使用し、機器の適切な適用のために必要であると製造業者が意図したソフトウェア

も含まれる。

- 疾病の診断・予防・監視・治療または緩和
- 負傷または身体障害の診断・監視・治療、緩和または補強
- 形態または生理学的プロセスの検査、代替または修正
- 受胎調節

その際、体内または体表で、薬理的・免疫学的または新陳代謝の手段を使用して、意図する主目的を達成するものは含まれない。ただし、これらの手段を作用補助のために用いる可能性のあるものは医療機器に該当する。」

平成20年度

前年度の検討を元に、欧米での規制方法に関する調査をより詳細に行い、また国内状況を鑑みながら薬事規制を想定した各種課題を検討した。

1. 規制状況調査

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

2. 識者検討会による課題の分析

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。

検討結果

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

②ソフトウェア自体も規制対象

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。

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の必要性

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。これまでの、具体的な製造物が持つ性能を評価する方法に加えて、ソフトウェア独特の審査概念を持つ必要がある。(2)ソフトウェアの単独医療機器化の必要性

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。

(3)薬事規制のための明確化要件

ソフトウェアについて薬事規制を行うための必要な要件として、下記の各項目を挙げ、その内容を検討した。

I 必要性、II 対象範囲、III 実行性を担保する手段・人員、IV 費用対効果、VI 現行規制との整合性、VII 長期的な見通し

平成21年度

前2年の検討の結果、本研究班のメンバーは医療機器ソフトウェアに関する規制を海外にならって行うのが妥当という結論に大筋で達した。

これに基づき、分担班ではJIRAの協力を得て、規制を行う場合の枠組みについて議論した。検討グループでは、規制対象をどう定義するか、また今回の規制方法の大きなポイントとなる単独医療機器ソフトウェア(stand-alone software)の扱いについて、現実的にどうすれば良いかを検討した。

(1) 規制対象の案

(ア) 海外の規制方法

① 各国の「医療機器の定義」とソフトウェアの扱い

② 海外の規制対象外のソフトウェア

(イ) 規制対象と規制対象外のソフトウェア

① 規制対象のソフトウェアの判断基準

② 日本の規制対象／規制対象外のソフトウェアの分類案

③ 規制対象外とした医療情報システムソフトウェア

④ その他の規制対象外のソフトウェア

(ウ) 規制対象ソフトウェアの分類

① 規制対象ソフトウェアの詳細分類