

厚生労働行政推進調査事業費補助金

厚生労働科学特別研究事業

国際整合性を踏まえたプログラムの
医療機器該当性に係る論点抽出のための研究

令和3年度 総括研究報告書

研究代表者 鈴木 孝司

令和4（2022）年 3月

令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金研究報告書

目次

I. 総括研究報告	
国際整合性を踏まえたプログラムの医療機器該当性に係る論点抽出のための研究 -----	1
鈴木孝司	
II. 分担研究報告 -----	15
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	16

国際整合性を踏まえたプログラムの医療機器該当性に係る論点抽出のための研究

研究代表者 鈴木 孝司 公益財団法人医療機器センター 認証事業部 審査役

研究要旨

プログラムの医療機器該当性は通知に示された考え方と事例、フローチャートにより一定の整理が行われてきたが、プログラムの特性によっては継続検討対象となっているものや、より詳細な明確化が求められているものがあつた。そこで本研究では、規制動向・事例の調査に基づき、使用者・入力情報・アルゴリズムによるプログラムの位置付けの整理を試みた。班会議形式での議論を経て、疾病リスクを表示するプログラムについてはフローチャートへの落とし込みを行い、一定レベルの整理ができたと考えられた。今後、アルゴリズムの公知性や使用者に提示する情報の時間軸による扱ひの違いなど、継続検討が必要な課題も明らかになった。

A. 研究目的

医療機器は「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(昭和35年法律第145号)」(以下、医薬品医療機器等法)第2条第4項に定義されており、「人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等(再生医療等製品を除く。）」であつて、政令で定めるもの」となつている。

平成24年11月25日施行の法改正に伴い、「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施行令(昭和36年政令第11号)別表第1に

プログラム

- 一. 疾病診断用プログラム(副作用又は機能の障害が生じた場合においても、人の生命及び健康に影響を与えるおそれがほとんどないものを除く。次項第一号において同じ。)
- 二. 疾病治療用プログラム(副作用又は機能の障害が生じた場合においても、人の生命及び健康に影響を与えるおそれがほとんどないものを除く。次項第二号において同じ。)
- 三. 疾病予防用プログラム(副作用又は機能の障害が生じた場合においても、人の生命及び健康に影響を与えるおそれがほとんどないものを除く。次項第三号において同じ。)

プログラムを記録した記録媒体

- 一. 疾病診断用プログラムを記録した記録媒体
- 二. 疾病治療用プログラムを記録した記録媒体
- 三. 疾病予防用プログラムを記録した記録媒体

が追加され、それまで一部の例外を除いてはハードウェアにインストールされた状態でなければ流通できなかったソフトウェアが単体で医療機器として流通が可能になった。

また、時を同じくしてスマートフォンやPCなどの汎用プラットフォームにインストールされることで医療機器として機能する製品が欧米を中心とする諸外国で開発が盛んになってきた。スマートフォンに搭載された様々なセンサーを用いたり、ネットワーク経由で非常に高速な計算機と連動したり、従来であれば医療機関においてのみ使用していた

機能が、利用者の手元で使用できるようになったりするなど、新たなタイプの医療が可能になってきた。こういったいわゆるDigital Therapeuticsは、従来の医療機器の領域だけではなく、より日常生活に密着した領域でも使われることが想定されており、法第2条第4項に定められた医療機器の定義に該当するのかがわかりにくい製品も想定されている。

それを受けて、「プログラムの医療機器への該当性に関する基本的な考え方について」(平成26年11月14日付 薬食監麻発1114第5号通知)で、基本的な考え方と事例が示され、さらに「プログラムの医療機器への該当性に関する基本的な考え方について」の一部改正について」(平成30年12月28日付 薬生監麻発1228第2号通知)による改正を経て、事例の追加が行われた。

その後、各種プログラムの開発の進展や、諸外国でのプログラムの医療機器該当性やクラス分類の判断に関するガイダンス等が発出され、令和2年規制改革推進会議にて、本邦でのプログラムの医療機器該当性判断について、より一層の明確化・精緻化が求められた。それを受けて「プログラムの医療機器該当性に関するガイドライン」(令和3年3月31日付 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課 医療機器審査管理課通知)(以下、ガイドライン)が策定され、改めて考え方が示されるとともに、数多くの事例と判断のフローチャートが示された。これにより、一定の明確化は達成された。

一方、ガイドライン策定時の意見募集(パブリック・コメント)には、多種多様なプログラムを想定した意見が寄せられており、その一部については継続検討となっている。より適切な規制の検討が急務である。また「規制改革推進に関する答申」(令和3年6月1日)にて、令和3年度中にプログラムとしての特性を踏まえた一定の分類ごとの審査の考え方の整理等が求められている。さらには製薬メーカー等から欧米製品の国内承認申請に向けた動きも始まっている。

その状況に鑑みて、該当性判断の整理について遅滞なく実施する必要があるとあり、本検討の推進は当該分野における日本の産業競争力を高める観点からも、喫緊の課題である。

そこで本研究では、プログラムの医療機器該当性判断基準となっているGHTF(Global Harmonization Task Force、医療機器規制国際整合化会議)

ルールやIMDRF (International Medical Device Regulators Forum、国際医療機器規制当局フォーラム)におけるSaMD (Software as a Medical Device)分類ルールに立ち返り、プログラム医療機器の該当性に関する考え方の整理を行う。また国外の規制及び国内外の開発・実用化の状況を加味し、今後のガイドライン改定を想定し、あらかじめ論点抽出をすることを目的とする。

本研究を実施することにより、プログラムの医療機器該当性をよりわかりやすく、事業者に周知することが可能になることが期待される。これは、国際整合を維持しつつ、事業の予見可能性を高めることに繋がるため、本邦発の医療機器等の実用化促進・産業発展・海外展開に資すると同時に、プログラムの使用者になることが想定される患者の保護・医療従事者の働き方改革、そして広く公衆により高品質な医療を提供することに貢献することが期待される。

B. 研究方法

本研究は、海外動向の調査研究と、その調査結果に基づく該当性判断のためのルール試案作成、そして有識者による試案の妥当性検討の形で進められた。

<研究体制>

研究代表者である鈴木を研究総括として進めた。鈴木は、厚生労働省 医薬・生活衛生局医療機器審査管理課が担当する「行動変容を伴う医療機器プログラム審査ワーキンググループ」委員、AMED「先進的医療機器・システム等技術開発事業医療機器等に関する開発ガイドライン策定事業 セルフケアを支える機器・ソフトウェア(プログラム)に関する検討委員会」委員長を兼ねており、この分野における国内の状況をよく理解しているが、さらなる広い視点での検討が必要と考え、また個々のプログラムの科学技術的な特性のみならず、医療現場やユーザーの受容性や提供する企業のビジネス等、様々な社会的な側面も含めた議論が必要と考えたことから、幅広いステークホルダーを集めた班会議形式とした。以下に、研究協力者を示す(50音順)。

- 加藤 浩晃 (デジタルハリウッド大学大学院 客員教授)：眼科医であると同時に、プログラム医療機器の事業化を進めるスタートアップ企業にも参画しており、当該分野における有識者である
- 里見 佳典 (製薬デジタルヘルス研究会)：製薬メーカーに勤務し、製薬業界内でDigital Therapeuticsの開発・導入を推進する活動に関与している
- 中田 はる佳 (国立がん研究センター 研究支援センター生命倫理部COI管理室・室長 社会と健康研究センター生命倫理・医事法研究部・研究員)：バイオ系のバックグラウンド、法務博士号を生かして、レギュラトリーサイエンスに関する研究を行う研究者
- 堀尾 貴将 (森・濱田松本法律事務所 弁護士)：医薬品・医療機器分野を専門としており、厚生労働省への出向経験がある
- 山本 晴子 (独立行政法人医薬品医療機器総合

機構(PMDA) 医務管理監・理事長特任補佐)：医師であり、同時に医療機器開発、臨床研究法、医行為との関連に精通している

また、産業界側の意見を聴取すべく、一般社団法人日本医療機器産業連合会(以下、医機連)も参加頂いた。厚生労働省 医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課及び医療機器審査管理課、そしてPMDAにもオブザーバーとして参加頂いた。

<研究方法>

①IMDRF及び欧米を中心とした海外におけるプログラムの該当性に関する調査

IMDRFからは「"Software as a Medical Device": Possible Framework for Risk Categorization and Corresponding Considerations」(2014年9月18日)が発行され、またU.S. Food and Drug Administration (米国食品医薬品局、以下FDA)からは、ガイダンス「Policy for Device Software Functions and Mobile Medical Applications」(2019年9月27日)が発行されている。また欧州ではMedical Device Regulation (医療機器規制、以下MDR)が2017年5月5日に発行され、ANNEX VIII CHAPTER III CLASSIFICATION RULES Rule 11に極めてシンプルではあるがソフトウェアの該当性に関する記載がある。これらを中心に、EU、米国、韓国、中国、英国、そして本邦の該当性に関する法律上の位置づけやガイドラインを調査し、その類似点・相違点をまとめた。

②国内外のプログラムの事例収集(医療機器該当/非該当)

国内外のプログラムの医療機器への該当/非該当の事例を収集し、①の調査結果に基づき、該当/非該当の考え方を整理した。調査対象としては、厚生労働省で公開している事例データベースに加えて、インターネット検索及び調査会社が出版している資料も活用した。

③ガイドライン案意見募集で継続検討となった点に関する考え方の整理

ガイドライン策定時の意見募集(パブリック・コメント)には、多種多様なプログラムを想定した意見が寄せられており、その一部については継続検討となっている。それらについて、該当性の判断が困難となっているポイントを洗い出し、それに対する該当性の考え方の素案を検討した。特に、使用者、目的、使用されるアルゴリズムの観点から、健康管理・特定保健指導の範囲、受診勧奨、現時点や将来的なリスク評価、等々の可能性も併せて考慮した。

④素案の修正とガイドライン改定に向けた論点抽出

③の検討結果である素案をベースに、研究班内で議論を行い、今後ガイドラインの改定時に盛り込むべき内容を検討した。この検討には、オブザーバー参加している医機連からも意見を頂き、同時に医機連で検討中の内容の紹介など情報交換を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、各国の医療機器の規制や該当性に関する文書等を対象とした調査研究に基づいて、プログラムの該当性についての考え方の整理を行うものであり、倫理面への配慮が必要な内容ではない。

C. 研究結果

①IMDRF及び欧米を中心とした海外におけるプログラムの該当性に関する調査

EU、米国、韓国、中国、英国、そして本邦の該当性に関する法律上の位置づけやガイドラインを調査した結果、明らかになったのは、全ての基本に、IMDRFのSaMDカテゴリ分類("Software as a Medical Device": Possible Framework for Risk Categorization and Corresponding Considerations、2014年9月18日)があるという点である。

この分類においては、2つの軸で考え方が整理されている。1つの軸は、医療上の決定に対してSaMDが提供する情報の重要性 (significance of the information provided by the SaMD to the healthcare decision) として、

- 治療または診断 (Treat or diagnose)
- 臨床管理の運用 (Drive clinical management)
- 臨床管理に関する情報提供 (Inform clinical management)

の3段階が設定され、もう1軸に、医療場面や病態の状況 (state of the healthcare situation or condition) として

- 危機的な状況や病態 (Critical situation or condition)
- 深刻な状況や病態 (Serious situation or condition)
- 深刻でない状況や病態 (Non-serious situation or condition)

の3段階が設定されている。これらを組み合わせた9つの条件をカテゴリIからカテゴリIVに分類している(図1)。

これ以降に、各国で様々なガイダンス等が発表されたことから、それらを対象に調査を行った。

A: 医療場面や病態の状況	B: 医療上の決定に対するSaMDが提供する情報の重要性		
	治療または診断	臨床管理の運用	臨床管理に関する情報提供
危機的な状況や病態	IV	III	II
深刻な状況や病態	III	II	I
深刻でない状況や病態	II	I	I

図1 IMDRFのSaMDカテゴリ分類

EU

欧州ではMDRが2017年5月5日に発行され、AN NEX VIII CHAPTER III CLASSIFICATION RULES Rule 11に記載がある。つまり、

サブルール11a) 診断または治療を目的とした決定を行うために使用される情報の提供を目的としたソフトウェアは、その決定が以下を引き起こす可能性のある影響を与える場合を除き、クラスIIaに分類される。

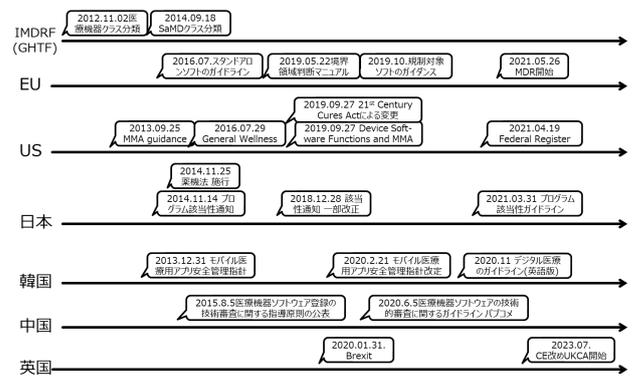


図2 各国ガイダンス等の発出状況

死亡または人の健康状態の不可逆的な悪化を引き起こす可能性がある場合は、クラスIIIに分類される。

人の健康状態の深刻な悪化または外科的介入の場合は、クラスIIbに分類される。

サブルール11b) 生理的プロセスのモニタリングを目的としたソフトウェアは、クラスIIaに分類される。ただし、重要な生理的パラメータ(例: 心拍数、脳機能、血液ガス、血圧、体温)のモニタリングを目的として、それらのパラメータの変動の特性が患者に直接的な危険をもたらすような場合はクラスIIbに分類される。

サブルール11c) その他のソフトウェアはすべてクラスIに分類される。

となっている。これをもとに考えると次のような関係になっている。

- MDR クラスIII = IMDRF カテゴリIV
- MDR クラスIIb = IMDRF カテゴリIII
- MDR クラスIIa = IMDRF カテゴリII / I

なお、クラスIについては、以前のMedical Device Directive (医療機器指令、MDD)時代は第三者認証機関(Notified Body)による審査が不要であったが、MDRでは一部必要になっている。また、クラスIIa、IIb、IIIについては、有体物と同様の規制となっている。

		Significance of Information provided by the MDSW to a healthcare situation related to diagnosis/therapy		
		High Treat or diagnose ~ IMDRF 5.1.1	Medium Drives clinical management ~ IMDRF 5.1.2	Low Informs clinical management (everything else)
State of Healthcare situation or patient condition	Critical situation or patient condition ~ IMDRF 5.2.1	Class III Category IV.i	Class IIb Category III.i	Class IIa Category II.i
	Serious situation or patient condition ~ IMDRF 5.2.2	Class IIb Category III.ii	Class IIa Category II.ii	Class IIa Category I.i
	Non-serious situation or patient condition (everything else)	Class IIa Category II.iii	Class IIa Category I.iii	Class IIa Category I.i

図3 MDRにおけるSaMDのカテゴリ分類

また、この考え方の延長線上として、Guidelines on the Qualification and Classification of Stand Alone Software Used in Healthcare Within

The Regulatory Framework of Medical Devices (2016年7月)では、スタンドアロンソフトウェアの該当性判断フローチャートが示された。

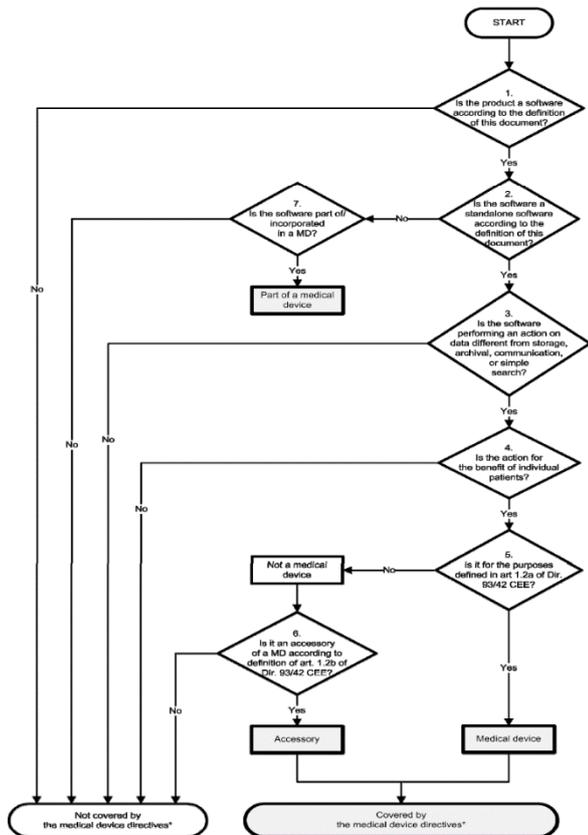


図4 スタンドアロンソフトウェアの医療機器該当性フローチャート

またManual on Borderline and Classification in The Community Regulatory Framework for Medical Devices (2019年5月)では、該当/非該当の境界線上にあるソフトウェアの判断事例集が示されたりしている。境界線上の事例としては、

- 心電図を処理するモバイルアプリ
 - 分娩中に妊婦と医療従事者が陣痛の情報を共有するアプリ
 - 解剖学の教科書
 - 悪性腫瘍のTNM分類のガイドラインを参照するためのアプリ
 - インタラクティブなゲームや運動を通じて認知機能改善やリハビリを実施するアプリ
 - モニタ装置で発生したアラームを条件に応じて転送するアプリ
 - アザの写真を保管しておくアプリ
 - アザが黒色腫か判定するアプリ
 - 基礎体温に基づいて妊娠を促すアプリ
 - 基礎体温に基づいて妊娠や避妊をするアプリ
 - リズム法、基礎体温、子宮頸管粘液法を用いて妊娠や避妊をするアプリ
 - 薬物療法の最適化のための意思決定支援システム
- が挙げられている。

米国

FDAでは様々なガイダンスを発出しながら、規制を形作っていくということが行われるが、プログラムについても、2015年2月9日に発出されたMobile

Medical Applicationsのガイダンスを修正する形で、ガイダンスが発出されており、次に述べる規制対象外のものを対象としたガイダンスGeneral Wellness: Policy for Low Risk Devices (2019年9月27日)とプログラムの医療機器該当性を示しているPolicy for Device Software Functions and Mobile Medical Applications (2019年9月27日)にまとめられている。

FDAの考え方として特徴的なのは、規制の対象を3つのグループ、つまり

1. 医療機器の定義(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act Section 201(h))を満たし、意図通りに機能しない場合に患者安全にリスクをもたらす可能性があることから規制対象となるもの
2. 医療機器ではあるものの十分にリスクが低いことからFDAの裁量権で規制対象としないもの
3. 医療機器の要件を満たさないため規制対象ではないもの

という分類をしている点である。2と3を併せて「General Wellness」という表現を用いており、「疾患または症状について何ら言及せず、一般的な健康状態または健康促進活動を維持または奨励するもの」と「疾患または症状について言及するが、健康的な生活習慣が、それら特定の慢性疾患・症状のリスク・影響の低減に寄与するもの。ただし、健康的なライフスタイルが疾患・症状に与える健康上の効果(リスク低減や疾患とうまく付き合っていくこと)がよく認識され、受容されているもの」との2点については、医療機器として規制はしないことになっている。また、General Wellnessの中では、2と3の明確な区別は行っていない。一方、1についてもプログラムとしての特別な考え方があるわけではなく、有体物と同様にその医療機器の特性に応じた規制が行われている。

また、これまで医療機器として規制されていた下記のソフトウェア8品目については、21st Cures Actの施行に伴い、医療機器の定義から除外された。

- 臨床用途の電卓/データ処理モジュール
- 持続血糖モニタ装置(CGM)のセカンドディスプレイ
- 自動間接蛍光顕微鏡と支援ソフトウェアシステム
- 医療機器のデータの転送・保管・変換・表示を行うシステム(Medical Device Data Systems; MDDS)
- 在宅子宮収縮モニタ
- 医用画像の保存装置
- 医用画像の処理装置
- 医用画像管理システム(PACS)

また、詳細は③で述べるが、臨床意思決定支援 (Clinical Decision Support, CDS) ソフトウェアに関するガイダンスもドラフト版が2019年9月27日に発出されている。

日本

本邦におけるプログラムの該当性は、ガイドラインに示されているとおりであるが、簡単にまとめると、疾病の診断、治療、予防に寄与する等の医療機器としての目的性を持ち、意図したとおりに機能しない場合に患者/使用者の生命及び健康に影響を与えるという医療機器としてのリスクを持つものであり、かつ、汎用コンピュータ/携帯情報端末に医療

機器としての機能を与えるか、有体物である医療機器と組み合わせて使用するものとなっている(なお、「有体物である医療機器と組み合わせて使用するもの」に関する記載については、「医療機器プログラムの取扱いに関するQ&Aについて」のQA5との整合性がとれた説明とすることが望ましいと考えられた)。ただし、副作用又は機能の障害が生じた場合においても、人の生命及び健康に影響を与えるおそれほとんどないもの(クラスI相当)を除くため、本邦では、医療機器に該当し、かつクラスII以上に分類されるものが医療機器としての規制対象となっている。つまり、クラスI相当については、医療機器の定義から除外され、一方、クラスII、III、IVについては、有体物と同様に、その特定に応じた規制が行われている。

リスクの程度の考え方についても、有体物と同様にGHTFクラス分類ルールが基本となるが、該当性の判断にあたり、GHTFクラス分類ルールにより判断し難い場合については、

- (1) 医療機器プログラムにより得られた結果の重要性に鑑みて疾病の治療、診断等にどの程度寄与するのか。
- (2) 医療機器プログラムの機能の障害等が生じた場合において人の生命及び健康に影響を与えるおそれ(不具合があった場合のリスク)を含めた総合的なリスクの蓋然性がどの程度あるか。

の組み合わせにより総合的に判断するとなっている。そして、昨今、認知行動療法等に基づき疾病の治療等を行うプログラムについては注目を集めているところであり、開発ガイドライン・評価ガイドラインでの検討が行われているが、これらのプログラムについては特に、

- ① 特定の疾病と診断された患者を対象としたものかどうか。
- ② 医師の責任で実施すべき治療行為の一部又は全部を代替するものかどうか。
- ③ 個々の患者の情報を分析し、その患者に適した助言等を提示するものかどうか。
- ④ 独自のアルゴリズムの有無。
- ⑤ 不具合があった場合に患者の健康に及ぼす影響等があるかどうか。

の点を踏まえることとなっている。

韓国

韓国では、「モバイル医療用アプリ安全管理指針」(2013年12月31日発出、2020年2月21日改定)において、「製品の特性に応じて、合理的で安全に管理するために、医療目的のために使用されるアプリの中から医療機器としての安全管理が必要なモバイル医療アプリケーションや医療機器に該当しないモバイルアプリを区分するなどの管理対象と範囲を明確にし、モバイルアプリの特徴に合った許可、品質と事後管理計画を提示して、モバイル医療用アプリの開発を有効にし、安全管理を確保しようとする。」ということが示されている。また「医療機器とパーソナルヘルスケアウェルネス製品の判断基準」(2015年7月10日)では、「最近融合・複合・新概念の製品が登場して、医療機器と区別があいまいなウェルネス製品が開発・市販されている。医療機器とパーソナルヘルスケア製品の非医療機器の区分基準を明確にするために、これに対する判断基準を制定した」とされている。この基準ではFDAの「G

eneral Wellness : Policy for Low Risk Devices」を参考にしたと記載されており、その内容もFDAと類似したものになっている。

またSaMDのうち特にデジタル治療薬(DTx)に特化した審査の考え方に関するガイドライン文書「Guidance on Review and Approval Process of Digital Therapeutics」も2020年11月に英語で発出されており、海外からの参入も考慮した取り組みが行われているものと考えられる。

中国

中国では、「医療機器ソフトウェア登録の技術審査に関する指導原則」(2015年8月5日)において、「1つ以上の医療用途があり、意図された用途を満たすために医療機器のハードウェアを必要とせず、共通のコンピューティングプラットフォーム上で動作する」ものを医療機器ソフトウェアとして審査対象とすることが述べられている。こちらもFDAのガイダンスを引用している。また「医療機器ソフトウェアの技術審査に関する指針」(2020年6月5日意見募集用ドラフト版、2022年3月7日正式版)では、「技術的に非医療機器の機能を分解できない医療機器ソフトウェアは、非医療機器の機能が医療機器ソフトウェアに与える影響とそのリスクに着目し、非医療機器の機能を自身と一体化して考える必要がある」と本邦のガイダンスと同様の内容が記載されている。

つまり、中国においても、FDAや本邦と類似の考え方が採られているものと考えられる。

英国

英国ではBrexit後に新たな規制制度 UK Conformity Assessment (UK適合性評価、UKCA)に向けた準備が進められており、調査時点ではパブリック・コメントが行われていた。SaMDと並んで、Artificial Intelligence as a Medical Device (AIaMD)に言及があることは興味深いものの、パブリック・コメント中の内容を見るに、SaMDについてはIMDRFに準じたクラス分類が行われており、特段の新しい内容はないように思われた。医療機器と体外診断用医療機器(IVD医療機器として使用されるソフトウェアの該当性に関するわかりやすいフローチャートも公開されている。

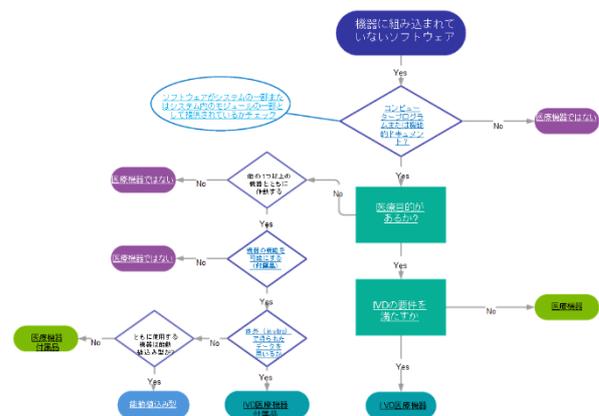


図5 医療機器該当性判断フローチャート

以上より、①に関する結果をまとめると、IMDRFのSaMDカテゴリ分類をベースに各国のプログラムの規制体系は形作られていることがわかった。細

かい点に関して言及すれば、例えばFDAのように規制当局の裁量権で一部の医療機器を医療機器でありながらも規制対象から外したり、本邦のように低リスクのプログラムについては医療機器の定義から除外したりするなど、違いはあるものの、大まかな考え方や方向性については、医学的用途への使用を意図して、治療方針等の決定への情報の重要性(寄与)と使用場面(リスクの蓋然性)を考慮した分類が行われているという観点で、国際的に整合が取れている状況と考えられた。

IMDRFのSaMD分類の文書には、SaMD分類は寄与の度合いからカテゴリ分類を行ったものであり、規制のためであるGHTFのクラス分類ルールとは異なるものであると記載があるものの、様々な点で基本となる考え方は一致しているとも記載されていることや、GHTFのクラス分類ルールは基本的に有体物が想定されており、プログラムの判断は容易ではないと考えられた。そこで、本研究においては、IMDRFのSaMD分類をベースにプログラムの医療機器該当性の整理を試みることで、以下の②の取り組みを進めた。

②国内外のプログラムの事例収集(医療機器該当/非該当)

①に記載の各国のガイドライン等における該当性判断のモデル事例や厚生労働省の事例データベースを確認し、分類について検討した。

まず、①の調査結果に基づき、IMDRFのSaMD分類を1段階具体的に書き下した分類を作成した。つまり、2軸で整理されているうちの第1軸である「医療上の決定に対してSaMDが提供する情報の重要性」については、

- 治療または診断
 - 主要な治療介入
- 臨床管理の運用
 - 疾患の初期徴候を検出
 - 治療・診断の補助手段
 - 次の治療介入を補助する情報提供
 - 患者の管理に用いる情報提供
- 臨床管理に関する情報提供
 - 即時・近いうちに対策を講じる誘引にはならない臨床情報提供
 - 緩和を目的としたオプションの提供
 - 予防策や介入戦略の作成

とし、もう1軸の「医療場面や病態の状況」は、

- 危機的
 - 生命を脅かす危機的な状況・一刻を争う
 - 公衆衛生に多大な影響を与える
 - 脳卒中や心疾患の発症
- 深刻
 - 死亡、長期障害のほか、健康状態の深刻な悪化を回避するための緊急介入が必要ではない
 - 中等度の進行度で治療介入は不要であり、緊急の治療が必要ではない
- 深刻でない
 - 病状の管理を目的に非侵襲な介入が行われる患者

とした。

またガイドラインのパブリック・コメント募集時に継続検討となっていた「受診勧奨」「疾病候補の表示」「疾病リスクの表示」の3点についても、整

理できないかと考え、受診勧奨の場合の「医療場面や病態の状況」は、

- 緊急性の高い疾病(例：脳卒中)
 - 中程度の緊急性(例：SAS)
 - 緊急ではない状態(例：重篤でない片頭痛)
- と整理する案、また疾病候補の表示の場合、
- 即時に治療が必要と考えられる疾病
 - 症状が緩やかであるため即座には対応が不要な疾病
- と分類する案、また、疾患リスクの表示の場合、
- 即座に対応が必要と考えられる疾病
 - 将来的にリスクが予想されるが即座の対応が不要な疾病

と分類する案を検討した。

次に、この考え方を、厚生労働省で公開している事例データベースで、該当/非該当の判断が示されているプログラムを対象に適用した。

その結果、医療機器該当と判断されているプログラムについては、SaMD分類のカテゴリIV~Iの間におおよそ整理された。しかし、該当性なしと判断されていたプログラムについては、厚生労働省においてリスクの低さから非該当と判断された事例についてはSaMD分類でも同様にカテゴリIIに分類された一方で、そもそもの医療機器の定義にある「疾病の診断、治療若しくは予防」という目的性の観点で非該当と判断されているものは、必ずしも低いカテゴリには分類されなかった。リスクによる非該当の判断ではないことから、ある意味当然ではあるが、必ずしもカテゴリの低さが医療機器としてのリスクの低さにはなっていないことが示された。

この結果に対して、班会議内の議論では、カテゴリ分類の高いものが医療機器に該当することは、そもそも分類を行うまでもなく一目瞭然であり、一方で、カテゴリの低い部分については各軸の3段階の境界線が明確ではない点、カテゴリの低さが非医療機器であると明確に整理されない限りは、わかりやすい考え方を示すことにはならない点が指摘された。

また、③で後述するが、米国FDAのCDSソフトウェアに関するドラフトガイダンスにおいても、SaMD分類カテゴリI相当に分類される場合には、医療機器である場合も非医療機器である場合も含まれていた。カテゴリの低い部分について、カテゴリのみで該当性を考えることは難しいと考えられた。

③ガイドライン案意見募集で継続検討となった点に関する考え方の整理

②を進めるのと同時に、現行ガイドラインのパブリック・コメント募集時に継続検討となっていた「受診勧奨」「疾病候補の表示」「疾病リスクの表示」の3点についても、明確な整理が困難であった理由を検討すべく、論点の整理を試みた。

まず受診勧奨において、問題と考えられたのは、受診勧奨がそもそも何を意味しているのか、という点である。例えば検診結果を同年齢の平均値と比較することや診療ガイドラインの要精密検査の数値と比較することで受診することを勧めるアドバイスという場合もあれば、独自のアルゴリズムに基づいて受診を勧める場合もありうる。あるいは、クリニックや病院の広告宣伝行為の一環として受診を勧めることもあるかもしれない。また月1回の受診

を忘れないようにするためのリマインダ機能を受診勧奨と呼んでいる場合もあるかもしれない。そもそも受診勧奨の定義が明らかでないことが、医療機器の該当性判断を困難にしていると考えられた。

次に疾病候補の表示である。ここでは、例えばインターネット上のウェブサイトに記載された質問に答えていくことで、特定の疾患に罹患している可能性や今後罹患する可能性を示すようなもの、言い換えれば自動問診やセルフチェックのようなものを想定している。この場合、診療ガイドラインのような情報に基づいているものや、独自のアルゴリズムによるものが考えられる。ただ、診療ガイドラインのような医学薬学上公知(以下、公知。ここでの公知とは特許における公知の考え方は異なり、医療において広く知られ普及していることを意味する。)の情報に基づいている場合であっても、その判断のために用いられる入力情報が、医師のような専門家が診ないとわからない情報であったり、医療機器で数値を得る必要がある情報であったりする場合もあれば、非専門家の個人の自覚的な症状や痛みの感覚の度合いである場合もあると考えられる。そのため、疾病候補の表示と言っても、非常に幅の広い製品の可能性があることから、医療機器該当性の判断が困難になっていると考えられた。

最後に、疾患リスクの表示である。これは疾患名の表示に加えて、そのリスクの度合いも示すものを想定している。検診結果に表示されるような場合があるが、それは類似する母集団の中で、特定の疾患に罹患している、あるいは今後罹患する人がどの程度存在するか、という人数比で%表示などがされているものと考えられる。またどの時点での疾患リスクなのかというのも重要な情報である。間もなく、あるいは近いうちに発症するリスクなのか、このままの生活を続ければ10年後に発症するリスクなのか、という違いがあれば、その位置付けは全く異なるものとなる。これも同様に、非常に幅の広い製品の可能性があることから、医療機器該当性の判断が困難になっていると考えられた。

以上の検討および②の結果より、継続検討になっている「受診勧奨」「疾病候補の表示」「疾患リスクの表示」を始めとして、該当性の判断が困難なプログラムというのは、そのリスクレベルの判断が困難なのではなく、想定されるプログラムの用途が非常に多岐に渡っており、その位置付けが明確に整理できていないことが原因なのではないかと考えた。

そこで改めて該当性の考え方の整理を行うべく、調査を進め、米国FDAが発出しているCDSソフトウェアのドラフトガイダンスでの考え方を参考にした。CDSとは、医療従事者や患者に対して、健康および医療を向上させる知識や個人特有の**情報を提供**するものである。

当該ガイダンスでは、21st Century Cures Actの施行に伴い、リスクに基づいてCDSソフトウェアの規制のあり方を検討している。具体的には、

1. 医用画像もしくは体外診断装置からの信号、または信号取得システムからのパターンもしくは信号を、取得、処理、または解析することを目的としないこと。
2. 患者に関する医療情報またはその他の医療情報(ピアレビューされた臨床研究および診療ガイドライン等)を表示、分析、または印刷することを目的とするもの。

3. 疾病または状態の予防、診断または治療について医療専門家を支援または推奨することを目的とするもの、および
4. 当該医療従事者が、個々の患者に関する臨床診断または治療の決定を行うために、当該医療従事者が主に当該推奨事項のいずれかに依拠することを意図しないように、当該ソフトウェアが提示する当該推奨事項の根拠を独立して検討できるようにすることを目的とする。

の全てを満たすCDSは医療機器としての規制対象から除外するというものである。

IMDRF カテゴリー分類	ユーザーが独立して 根拠を検討できるか	医療従事者向け	患者・介護者向け
情報提供 x 危機的	はい	非医療機器	監視対象
	いいえ	監視対象	監視対象
情報提供 x 深刻	はい	非医療機器	監視対象
	いいえ	監視対象	監視対象
情報提供 x 深刻でない	はい	非医療機器	自由裁量
	いいえ	自由裁量	監視対象

図6 CDSソフトウェアの医療機器該当性

図6に示すように、まずIMDRFのSaMD分類でどこに位置するか、というのが第1の場合分けとなっている。SaMD分類の1つ目の軸である「医療上の決定に対してSaMDが提供する情報の重要性」において「治療または診断」または「臨床管理の運用」に該当するものは、CDSソフトウェアの定義である情報の提供の範疇を超えているので、医療機器として規制対象になることは明らかであり、「臨床管理に関する情報提供」の範囲内での議論が行われている。そして2つ目の軸である「医療場面や病態の状況」の「危機的」「深刻」「深刻でない」によって3つのケースが想定されている。

2番目の場合分けは、使用者がソフトウェアの提供した情報に対して、独立して客観的にその情報の根拠を検討できるか、という場合分けである。「検討可能」なアルゴリズムというのは、多くの場合において診療ガイドラインのような公知の情報を用いていると言い換えることも可能であろう。また「検討不可能」なアルゴリズムというのは、例えば機械学習などにより開発されたブラックボックス要素のあるアルゴリズムと言えらるだろう。

3番目の場合分けは使用者である。専門的な知識を持つ医療従事者であるか、患者や介護者といった一般人であるか、という違いである。

その3×2×2の場合分けの結果が、図6の右側の2カラムである。医療従事者を対象としている場合、「危機的」あるいは「深刻」な状況におけるプログラムでも、「検討可能」なものは非医療機器となっている。一方、「検討不可能」なものは医療機器としてFDAの監視(規制)対象である。一方、「深刻でない」ものについては、「検討可能」なものは同様に非医療機器である一方で、「検討不可能」なものも、医療機器ではあるものの、リスクが十分に低いことに鑑みて、FDAの自由裁量で規制を行わない対象となっている。前述のGeneral Wellnessと同様の運用である。

患者・介護者を対象としている場合、「危機的」あるいは「深刻」なものは、検討の可能性に関わらず監視対象になっている。「深刻でない」ものについては、「検討可能」なもののみが自由裁量の対象

使用者	入力情報	アルゴリズム	出力情報例	提供情報の位置づけ例	該当性
受診前の患者	自/他覚症状	公知(ガイドライン等)	疾患名・疾患リスク・(受診要否?) 一般論としての行動変容・栄養指導等	一般的な情報提供 (例「家庭の医学」)	×
受診前の患者	自/他覚症状	独自のアルゴリズム	疾患名・罹患リスク・受診要否 治療としての行動変容・栄養指導等	自動診断(但し承認 取得は現実的に困難?)	(○)
受診前の患者	医療機器等	公知(ガイドライン等)	疾患名・疾患リスク・(受診要否?) 一般論としての行動変容・栄養指導等	一般的な情報提供	×
受診前の患者	医療機器等	独自のアルゴリズム	疾患名・罹患リスク・受診要否 治療としての行動変容・栄養指導等	自動診断	○
医師等	医学的所見 検査データ	公知(ガイドライン等)	疾患名・罹患リスク・治療方法等	情報提供(医学書)	×
医師等	医学的所見 検査データ	独自のアルゴリズム	疾患名・罹患リスク・治療方法等	意思決定支援(CDSS) (現時点では医師の代替 は承認困難と想定)	○
経過観察患者	自/他覚症状	公知(ガイドライン等)	受診の要否・治療としての指導等	患者教育の一環	×
経過観察患者	自/他覚症状	独自のアルゴリズム	受診の要否・治療としての指導等	自動診断(但し承認 取得は現実的に困難?)	(○)
経過観察患者	医療機器等	公知(ガイドライン等)	受診の要否・治療としての指導等	患者教育の一環	×
経過観察患者	医療機器等	独自のアルゴリズム	受診の要否・治療としての指導等	自動診断	○
検診施設	検診情報	統計解析	疫学情報	一般的な情報提供	×
検診施設	検診情報	公知(ガイドライン等)	疾患名・疾患リスク・受診要否(閾値設定)	一般的な情報提供	×
検診施設	検診情報	独自のアルゴリズム	疾患名・疾患リスクの独自指標・受診要否	自動診断	○

* ここで、「疾患リスク」は特定の条件を満たすある母集団内において、ある疾患を発症する人の割合であり、個人がその疾患を発症する蓋然性ではない。逆に「罹患リスク」は特定の条件を満たす個人が、その疾患を発症する蓋然性を意味する。

図7 使用者・入力情報・アルゴリズムによる整理

であり、「検討不可能」なものは監視対象である。

この考え方を参考に、疾患候補等を表示するプログラムの位置付けの整理を試みたのが図7である。

ここでの考え方は、使用者、入力情報、アルゴリズムによる場合分けである。

第1の場合分けは使用者であり、「受診前の患者」、「医師等」「経過観察患者」「検診施設」の4種類を想定している。「受診前の患者」というのは、次の場合分けとも関連するが、自覚症状(例えば「何だか体調が悪いなあ」というもの)や他覚症状(例えば「あなた顔色悪いですよ」というもの)があるもの、まだ受診をしておらず、受診するかどうかの判断をこれから行う状況にある者を想定している。また「医師等」とは、医学に関する知識を持ち、専門的な判断ができる医療従事者を想定している。「経過観察患者」は受診した後の患者であり、何らかの経過観察下にあることを想定している。最後に「検診施設」であるが、健康診断を行っているクリニックや施設で、受検者に対して、検査結果に基づいた指導や受診勧奨を行う立場にあると想定している。

第2の場合分けは、プログラムへの入力情報である。「自/他覚症状」については前述のとおりであるが、その意味としては医師などの専門家の判断に基づくものではなく、かつ、次に述べる医療機器のように何らかの信頼性を持つデータに基づくものではない、非専門家による曖昧さを持った症状を意味している。「医療機器等」については、何らかの信頼性を持つデータを提供する客観的な情報を意味している。例えば、医療機器では、体温計、血圧計、パルスオキシメータ等、非医療機器では体重計、体脂肪計等を想定している。「医学的所見 検査デー

タ」については、医師等が用いる情報という意味で、専門性に依拠した信頼性のある情報、あるいは医療機器等から得られた信頼性のある情報ということ想定している。最後の「検診情報」は「検診施設」で得られた検診の結果である。

第3の場合分けは、「公知(ガイドライン等)」か「独自のアルゴリズム」かである。これまでも述べたように、前者は診療ガイドラインなどのように広く知られており、かつ一定の信頼性が専門家コミュニティにより担保されているような情報を想定している。そしてそのコミュニティの専門家であれば、それに基づいて示される情報については、独立して検討可能なものということも含意している。一方で、後者については、その逆で、広く認知されているわけではなく、場合によってはその判断のプロセスにブラックボックスが含まれているなどの理由から、示される情報を独立して検討不可能なものを指している。機械学習などの人工知能技術については、ここに属すると考えられる。

それらの組み合わせについて、想定される出力と臨床的位置づけ、医療機器該当性について整理したのが図7の右側3列のカラムとなる。

まず、受診前の患者について自覚/他覚症状に基づいて、疾患名の候補や受診の必要性、疾患リスク等を提示する場合である(例:「発疹がある場合は皮膚科を受診してください」と勧奨等)。公知情報に基づき、使用者の個別的な状態を踏まえた医学的判断を伴わず、一般的な家庭向けの医学書と同じ位置づけと考えられる情報提供を行うものは、非該当と考えられる。一方で、独自のアルゴリズムの場合は一種の自動診断装置となることから医療機器に該当

するだろう。このケースで留意しなければならないのは、公知の情報が使用者である非専門家にとっては、必ずしも広く知られ、理解されていることではない点である。仮に専門家コミュニティ内ではよく知られた情報であっても、その情報が使用者に伝わっていない場合は、それは検討可能な情報ではないため、独自のアルゴリズムと判断すべきであろう。また、独自のアルゴリズムを用いた一種の自動診断装置について考える場合、入力情報が非専門家の主観的な情報となるため、入力情報の品質管理が難しく、実際のところ適切な回答を導き出すような医療機器を開発することは困難ではないかと考えられる。そのため図7において該当性はカッコ書きとした。

次に受診前の患者が医療機器等を用いている場合である。公知情報に基づいて、使用者の個別的な状態を踏まえた医学的診断を伴わず、疾患名や受診の必要性などを提示する場合は、一般的な情報提供であり非該当と考えられる。例えば、家庭において自動電子血圧計で測定した血圧が、WHOの基準に照らし合わせて、当該基準より高いか・低いかを表示するような場合である。一方で、独自のアルゴリズムを用いた場合は、そのアドバイス内容について客観的な判断が困難であり、独立した検討が行えるものではなく、自動診断を意図した医療機器として規制が必要になるだろう。

次に使用者が医師等の場合である。使用する情報は自らの専門性による医学的所見や医療機器などから得られた検査データである。公知の情報を用いる場合、それは医学書と同じ情報提供と考えられる。一方で、独自のアルゴリズムの場合は、一種の自動診断装置として規制対象となるだろう。また後述するが、本邦においては医師法17条との関係性から医師の支援を超えるようなプログラムは承認が困難と考えられる。この点の考え方については、FDAのCDSソフトウェアガイドラインと同じ視点である。

さらに、使用者が経過観察患者の場合である。再受診の要否の判定などが出力となる。ここでの考え方は受診前の患者で示したものと同様であり、自/他覚症状に基づく独自のアルゴリズムを用いた場合、モノとしては医療機器としての規制が必要になると考えられるが、安定しない入力データに対して適切な情報を出力するようなプログラムが実現できるのかということについては、やはり疑問である。

最後に検診施設が使用者となる場合の考え方である。入力情報は検診の結果である。多数の患者の情報を統計的に解析するだけ、あるいは公知の情報に基づいて受診の要否を判断したり、疾患リスクを提示したりするだけであれば、それは一般的な情報提供であり、診断と誤解されないような範囲においては、医療機器非該当と考えられる。ここで検診施設によっては、一般的な診療ガイドラインよりもやや厳し目の閾値を設定し、受診勧奨を行う場合もあるかもしれない。その場合でも、公知の情報に基づいて閾値を厳しく設定するなど、未知の指標でない限りは非医療機器としての整理が可能であろう。一方で、独自のアルゴリズムに基づいて疾患リスクなどを示す場合は、やはり自動診断と解され医療機器に該当すると考えられる。

なお図7において、「疾患リスク」は特定の条件を満たすある母集団内において、ある疾患を発症する人の人数の割合であり、個々人がその疾患を発症

する蓋然性ではない。逆に「罹患リスク」は特定の条件を満たす個人が、その疾患を発症する蓋然性を意味している。ガイドラインにも示されているように、特性の類似した集団内で特定の疾患を発症する人の割合(人数の比率)という統計学的な情報(ここで言う疾患リスク)の提示と、特定の個人において当該疾患が発症する確率(ここで言う罹患リスク)は厳密に区別して考えるべきである。

なお一般にリスクとして示されている値というのは、ここでの疾患リスクが多いと考えられる。罹患リスクについては、個々人の生活習慣や、場合によっては遺伝情報などにも影響を受けると考えられ、そもそも予測可能なのか、その予測の妥当性を検証する方法があるのか、という疑問は残る。

図7の考え方の整理について、必ずしも全てのタイプのプログラムをカバーできているわけではないが、少なくとも継続検討となっている「受診勧奨」「疾病候補の表示」「疾病リスクの表示」については、整理ができていると考えられる。

④素案の修正とガイドライン改定に向けた論点抽出

図7の案について、研究班での議論を行った。

アルゴリズムについて、公知の情報を用いるもの、独自のアルゴリズムを用いるものというものはイメージとしては理解できるものの、実際には漠然としたイメージしか伝わらないため、各々の具体的な要件や範囲を示す必要があるということや、公知の診療ガイドラインなどを用いたとしても、プログラムの出力する結果がそのガイドラインの出す結果と完全に一致していることの証明(プログラムのテスト)はどのように行うべきなのかということ、が指摘された。また、医療機器として規制するのは、そもそも法の目的に定められている通り、品質、有効性及び安全性の確保と、保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止であることから、患者や医療従事者の使用環境も踏まえた視点が必要ではないか、という意見も得られた。

また、上記の議論も踏まえ、疾病リスク・重症度判定を行うプログラムについての該当性の考え方を整理するフローチャートの可能性について議論した(図8)。

イ～への6つのポイントで判断することで、図7において示したのと同様、継続検討になっていた疾病リスク・重症度判定を目的としたプログラムに対する考え方を整理するものである。以下に各々のポイントの観点を説明する。

イについては、疾病リスク・重症度判定のみを行うプログラムであるという目的に合致していることを判定する段階である。

類似事例として、

- 健常者の疾病リスクを判定し、その結果に伴うアドバイスを行い、行動変容を目的とするプログラム
- 健常者の疾病リスクを判定し、その結果から治療方針を提案するプログラム
- 健常者の疾病リスクを判定し、その結果に伴い受診のタイミングを知らせるプログラム

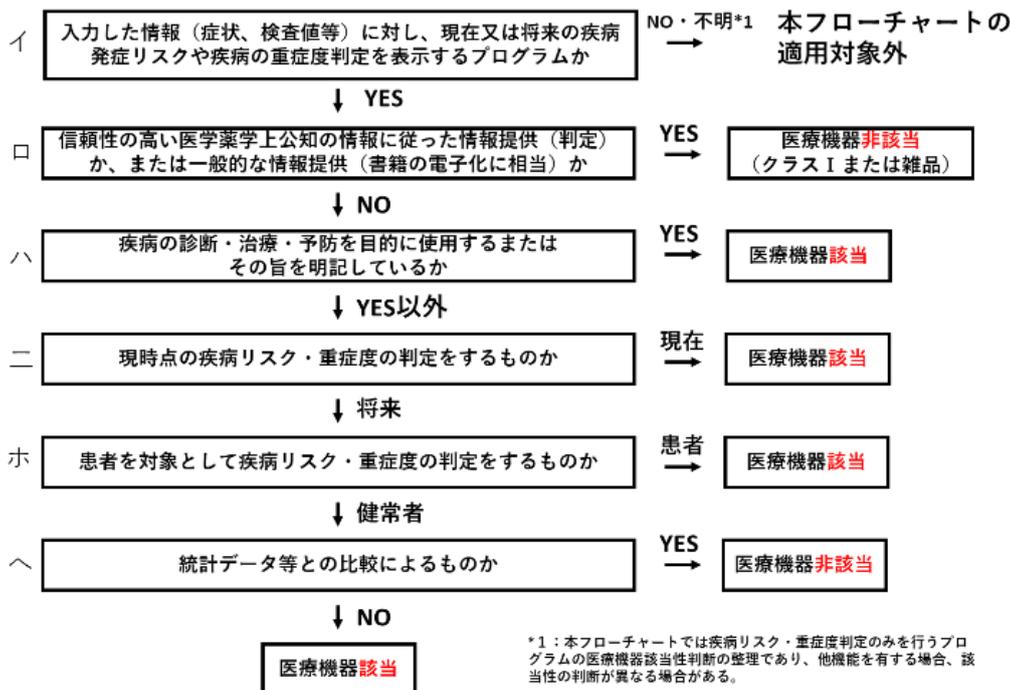


図8 疾病リスク・重症度判定プログラムの考え方(案)

といったものも想定されるが、それらはここでの目的とは異なり、該当性の判断が異なることが想定されるため、このフローチャートの対象外となる(医療機器に該当しないという意味ではない)。

ロは、信頼性の高い医学薬学上公知の情報に従った情報提供(判定)か一般的な情報提供(書籍の電子化に類するもの)かを判断する段階である。信頼性の高い医学薬学上公知の情報に従った情報提供(判定)かという点について、まず説明する。

なお、先述の通り、ここで医学薬学上公知とは、広く受け入れられている医学書や、国・学会のガイドライン等に記載のある医学的に信頼性が高く、一般的に医療関係者に認知されているものを指し、そういった情報に基づいたものはYESとなる。ここでは、単なる公表論文は、たとえ査読を受けたものであったり、有名雑誌等に掲載されたものであったりしても、信頼性の高い公知の情報とは判断しない。

そして、判断根拠は引用元を明記するなど、使用者が当該プログラムの提供する情報、判断の根拠が公知の情報であることが把握できる必要がある。

【判断の例】

- ・ 教科書として広く使用されている医学書→YES
- ・ 医学系学会ガイドライン→YES

その公知の情報をベースにしても、結果の算出過程が不明瞭なもの、言い換えるとブラックボックス化したものや、新たな診断指標を設けて、その指標に基づいた疾病リスクなどを判定するものはNOとなる。

【判断の例】

- ・ 学会ガイドラインの大部分を基に作成したプログラムではあるが、一部に新たなアルゴリズムや情報を取り入れ、新しい指標を作成し、重症度などの判定を行うプログラム→NO
- ・ 学会ガイドラインで公表されている疾病リスク予測ツール→YES

次に、一般的な情報提供(書籍の電子化に類するもの)について説明する。

一般的な情報提供とは、書籍やパンフレットなどに記載のあるフローチャートやチェック表などを単に電子化したものを指す。この場合、情報の引用元を明記するなど、使用者が当該プログラムの提供する情報、計算処理の根拠が書籍等に記載の情報であることが把握できるようにする必要がある。

また、書籍などに記載の統計学的な計算式により疾病リスクなどを判定するものは、単なる電子化ではないため、一般的な情報提供とは言えない。また、利便性のための計算機能であっても、その結果の検算に関数電卓やそれより高度な計算機を要するような計算を自動的に行うものも、単なる電子化とは言えない。

プログラムの想定使用者が、引用した書籍等の内容の検証が困難な場合であって、プログラムが自動的な処理を行う場合は、NOに該当する。

【判断の例】

- ・ チェック表に記載していくと、プログラムが各項目に振られた点数を単純に足し上げて合計点を算出し、書籍中に記載のある基準に基づいて重症度を表示するプログラム。→YES
- ・ 重回帰式を用いて疾病リスクを算出するプログラム→NO

ハは、医療機器の定義にもある、疾病の診断・治療・予防が目的としているか、明記しているか、を判断する段階である。GHTFクラス分類において診断を目的とするプログラムはクラスII以上と分類されることから、これらの目的を有する場合、原則として、医療機器に該当する。ここでは、確実にNOと判断される場合のみならず、必ずしもYESと判断できない場合も含めて、「YES以外」に進む。

【判断の例】

- ・ 疾病の早期発見・早期治療→YES
- ・ 疾病のスクリーニング→YES
- ・ 医師の診断補助→YES
- ・ 追加検査の推奨→YES

ニは、プログラムが提示する疾病リスク・重症度がどの時点のものかを判断する段階である。

対象者の現時点の状態を判定しているものは、現在となり、医療機器に該当する。それ以外のものは将来として、フローチャートを進める。

ホは、本プログラムの使用対象について、患者か健常者かを判断する段階である。病院などに通院していなくても、身体に何かしらの異変を感じている者を対象とした場合は患者に該当するものとして考える。

患者に対して、疾病リスク・重症度判定を行うことは2つの目的が想定される。1つは、疾病の診断や治療目的であり、この場合、プログラムが誤った判断をすると、現在患者が行っている治療に影響を与える可能性があるため、リスクが高いと判断され、医療機器に該当すると考えられる。もう1つの目的である、早期発見・早期治療による重症化予防(2次予防)の場合も対象は診断・治療目的であることから、医療機器に該当する。

一方で、疾病リスクを提示するものの、それが2次予防ではなく、対象が健常者であり、健康的な生活習慣の実行、健康教育、健康増進を目的としたもの(1次予防)であれば、該当とは言い切れないため、フローチャートを進める。

ヘは、統計データとの比較する場合に、どのような比較を行っているかを判断する段階である。ここでのポイントは、統計データとの比較が、単なる統計学上の情報を示しているにすぎないのか、一方で個人個人の疾患の診断に該当するものなのかという点である。ここで参考になるのが、「第7回ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース」(平成28年3月30日)の資料2 11ページに示された「疾患リスク情報を提供する消費者向け遺伝子検査ビジネスと診断(医行為)との関係について」に関する記載である。つまり、

「消費者の遺伝子型とともに疾患リスク情報を提供する消費者向け遺伝子検査ビジネスにおいて、

- ・ 遺伝要因だけでなく、環境要因が疾患の発症に大きく関わる「多因子疾患」のみを対象としており、
- ・ 統計データと検査結果とを比較しているにすぎない場合

には、「診断」を行っているとは言えず、医行為には該当しない。

※ 一方、消費者個人を特定して疾患リスクを予測・判断する行為は「診断」であり医行為に該当する。」というものである。

またガイドライン別添1における非該当の判断事例にも同様の視点の記載がある。

【ガイドラインでの判断事例】

- ・ 糖尿病のような多因子疾患の一部の因子について、入力された検査結果データと特定の集団の当該因子のデータを比較し、入力された検査結果に基づき、当該集団において当該因子について類似した検査結果を有する者の集団における

当該疾患の発症リスクを提示するプログラム(利用者に診断との誤認を与えないものに限る。)

- ・ 特定の集団のデータに基づき統計処理等により構築したモデルから、入力された検査結果データに基づく糖尿病のような多因子疾患の発症リスクを提示するプログラム(利用者に診断との誤認を与えないものに限る。)

ただし、上記事例にもあるように、当該情報を受け取る想定使用者が、診断に該当するような個人個人の疾患リスクの予測であると誤認しないよう、統計データと検査結果とを比較しているにすぎないことが認識できる記載にする必要がある。

以上に説明した図8のフローチャートにより、継続検討となっていた「疾患リスクの表示」については、一定の整理ができたと考えられた。

D. 考察

本研究では、プログラムの医療機器該当性を検討する上で、①諸外国の状況の調査、②国内外のプログラムの事例収集、③継続検討となった事項の検討、④ガイドライン改定に向けた論点抽出、を行った。

①において、各国の規制のあり方はIMDRFのSaMD分類をベースに、医学的用途への使用を意図して、治療方針等の決定への情報の重要性(寄与)と使用場面(リスクの蓋然性)を考慮した分類が行われているという観点で、おおよそ同じ方向であると考えられ、また低リスクのプログラムについては、規制当局の裁量権やルールなどで、非医療機器としたり、規制対象外としたりしている場合があるという点でも共通していると考えられた。

ただし、研究班内の議論を通じて同じ目的や使用方法を標榜しているプログラムであっても、各国の医療環境差、例えば医療サービスへのアクセスの容易さ(供給量、保険制度、受診コスト、等)から、その位置づけは異なるものと考えられ、今後本邦での検討の際には、本邦における医療環境や医療サービスの特性を踏まえた検討とすることの必要性がわかった。

当初、IMDRFのSaMD分類における「医療上の決定に対してSaMDが提供する情報の重要性」と「医療場面や病態の状況」の各3段階を日本の医療環境に適したレベルで分割し直すことで、カテゴリの低い分類について非医療機器とすることを検討した。しかし研究班内の議論を通じて、IMDRFのSaMD分類については、リスクの蓋然性の程度としてはわかりやすいものの、該当性の判断基準として考慮しなければならない医療機器としての目的性の観点を適切に盛り込むことが困難であること、また各3段階の境界線を明確にすることは現実的には難しいこと、リスクが高く緊急性が高い領域について規制対象の医療機器であることは明らかな一方で、リスクが低く緊急性が低いからといって医療機器に該当しないとするは必ずしも妥当ではないこと、等が指摘された。

実際、②で厚生労働省から公開されている事例データベースを用いた検討では、該当性ありと判断されていたプログラムについては、IMDRFのSaMD分類の考え方でおおよそ整理が可能であった。しかし、該当性なしと判断されていたプログラムについては、当初の想定通りリスクが低く非該当となった

ものがある一方で、そもそもの医療機器の定義である目的性の観点で非該当と判断されているものもあり、その場合にSaMD分類の考え方は該当性の境界線については必ずしも明確な回答を示すものではなく、該当性の判断基準として使用することは困難であった。

そこで、次に③でリスクベースでのアプローチではなく、FDAのCDSソフトウェアガイダンスで示されている、使用者と入力情報、アルゴリズムの違いによる考え方をベースとして、使用者、入力情報、アルゴリズムによるプログラムの臨床的位置づけと該当性の整理を試みた。継続検討事項であった「受診勧奨」「疾病候補の表示」「疾病リスクの表示」の3点について、その位置付けは整理できたと考えられた。しかし、④での議論において、公知情報や独自のアルゴリズムが具体的にどのようなものや、どのような範囲になるのか、という点の不明確さが指摘された。

また疾病リスク・重症度判定に限定した範囲ではあるが、フローチャートの作り込みも行われた。公知情報について具体的な記載が盛り込まれたものとなった。

なお、本研究において、十分に議論が詰められなかった点も残っており、それについて記載する。

アルゴリズムの内容に関する論点

ガイドラインにおいては「診断・治療ガイドライン等に従った処理」や「添付文書の用法用量・使用上の注意や、治療指針、ガイドラインなど公知」という表現を用いて、既に明らかになっているものを実装したプログラムについては医療機器には該当しないと例示している。しかし、ここで示されているガイドラインや公知の情報については、様々なレベルの信頼性があると考えられる。

情報の信頼性の観点では、例えばWHOが示す血圧の基準のようなグローバルな位置づけの信頼性の高い情報もあれば、一方で限定的な医学的コミュニティの中で使用されているような必ずしも広く認知されるに至っていない情報もあり、その信頼性については一様ではない。どのような情報であれば既に明らかになっていると判断できるのか、という考え方の検討が必要である。

また信頼性のある情報をベースにしたとしても、文書上で記載されているものと、それを計算機上で実装することとは必ずしも一致しない可能性がある。プログラムのアルゴリズムの出す答えがガイドラインの出す答えと一致しているのか、文書を読んで判断する医師と同様の結果をプログラムが出力できるのか、という点は確認が必要である。

公知の情報という観点については、そのプログラムが示す情報や治療指針など法規制の対象となる部分の公知性に限局した議論であるべきことにも留意すべきである。例えば、処理の高速化のために新たな検索エンジンを使用しても、プログラムが提示する情報が公知の情報である場合は、その点は該当性の議論の対象ではないと考えられる。

次に議論が必要なのは、公知の情報を多段階に組み合わせた結果として得られる情報も公知かという点である。診断・治療ガイドラインなどで示されている情報であっても、0%や100%の情報はなく、一定レベルの確からしさと考えられる。そういった確率分布のあるロジックについて、1つ1つにはガ

イドラインになるような信頼性があったとしても、多数重ね合わせた場合に、それが導き出す結果には信頼性があるのか、ということは別途検証が必要だろう。

別の視点としては、公知ではない新たなアルゴリズムがいつまで新しいのかという疑問もある。1つ目の製品においては新規のアルゴリズムであり、その有効性・安全性のために治験が必要なものであっても、その製品が広く普及し、アルゴリズムについても明らかになれば、公知の情報になっていく。その場合、新しさのあるうちは医療機器に該当するものの、情報が公知になってしまえば、同じ結果を導き出すアルゴリズムであっても非医療機器となるのか、という点も議論が必要であろう。有体物の医療機器の場合で考えると、新医療機器として審査されたものが、時が経つにつれて、改良や後発の医療機器として徐々に規制のハードルが下がることがあるが、医療機器として規制を受けることには変わりはない。有体物と無体物の特性の違いに応じた、妥当な規制のあり方の検討は必要と考えられる。

逆に公知だった情報が、そうではなくなるケースも考えられる。例えば、新たな発見などにより広く使用されていた教科書の内容が書き改められたり、ガイドラインの改訂が行われたりしたような場合である。ガイドラインに示された情報を提示するのみとして非医療機器として流通しているプログラムがあったとして、ガイドラインが書き換わったときに、そのプログラムが変わらず非医療機器として存続しようとするならば、旧ガイドライン情報を新ガイドライン情報に改める必要がある。しかし、規制対象外として流通している場合、医療機器販売業者を経由する必要もないので、販売先の特정이困難となり、回収・改修が不可能になる懸念がある。

FDAのCDSソフトウェアガイダンスでは、「独立して検証可能か」という表現が用いられており、プログラムが出した答えを、別の情報源などから検証できるものであるならば自動診断等には該当しないという整理が行われている。一方で、その検証ができないようなものは一種の自動診断機能であるという考え方をしている。また、使用者が医療者である場合については、検証可能なものは規制対象ではないとしながら、使用者が患者や介護者といった医療の専門家でない場合については、リスクの想定されるものについては規制対象としており、実際に使用される状況において、使用者が正しく検証ができ得るか、という点も考慮している。

FDAの発想としては、プログラムの持つ機能の面だけではなく、その使用者である医療従事者や患者・介護者がそのプログラムを適切に使用できるのかという視点を規制のあり方に含めているのだろう。実際に使用される場面まで含めたリスクを勘案し、医療機器として規制対象とするか否かを判断している点は本邦においても考慮が必要である。

提示する情報の時間軸

上記のフローチャートの二の段階では、プログラムが提示する疾病リスク・重症度がどの時点のものかという点で、医療機器の該当性を判断していた。つまり、現時点での疾病リスクの判定は医療機器に該当するものの、将来のリスクについては必ずしも該当するとは限らないという判断が行われている。

現時点および将来の疾病のリスクを提示すると

はどういうことであろうか。

例えば、患者Aに対し、疾患Bである可能性は $x\%$ と表示する話の場合、その時点では当該患者Aが疾患Bに罹患しているか否かは明らかではないが、同じような症状や検査データが得られている患者母集団のうち、疾患Bに罹患している人の割合が $x\%$ であるという人数比率を示している場合があるだろう。これは単に統計データとの比較によるものであるため、医療機器には該当しないと考えられる。一方で、疾患Bの罹患率に関する何らかの数学的なモデルが存在して、そのモデル式に当てはめると、患者Aは $x\%$ の罹患率であるということを示す場合もあるかもしれない。その場合は、その結果の検算が容易に行えない場合については、医療機器に該当すると考えられる。いずれにしても患者に対し、疾患の罹患の可能性を提示する目的は何であるかを考えると、それは疾病の診断等を目的とすると解される可能性が高い。

一方で、将来の疾病のリスクとは何であろうか。例えば、健常者あるいは患者であるDが将来疾患Eを罹患する可能性は $y\%$ という話の場合を考える。先程の例と同様に、統計データに基づいた人数比を示している場合においては、医療機器には該当しないと考えられる。一方で、先程と同様に、将来的な疾患の罹患モデルというものは作成可能なのか、という疑問がある。例えば、水痘ウイルスへの感染により帯状疱疹を発症するリスクについては、過去の統計学的なデータからモデル式を作成することは可能かもしれない。ただし、入力情報として年齢のみならず、他の疾患(例えば、がん患者の場合、帯状疱疹のリスクが高い)など様々な因子が関連する状況を盛り込むことは簡単ではないと考えられる。

また、BRCA1遺伝子に変異が見られた米国の女性俳優が予防的に乳房切除を行った事例があったが、先述の遺伝子検査ビジネスにおいて、医行為としての診断に該当するような、将来的な疾病の可能性を患者に提示する場合、その情報をどのように扱うのか、という点には倫理的観点からも検討が必要であろう。(なお、現在本邦で承認されているBRCA1/2遺伝子の変異を検出する医療機器は、抗がん剤(オラパリブ)の適応の判断・医学的管理を決定するための補助として位置付けられている。)

生活習慣病についても、必ずしも同じ生活習慣を続けるとは限らず、モデル化をどのように行うのかという疑問もある。仮に可能であったとしても「今と同じ生活習慣を続けられ」という条件付きのモデルとなると考えられ、そういったものが医療機器に該当すると判断されたとしても、性能を評価して医療機器として承認を得ることができるのか、という点については疑問である。

臨床的意義が未確立な指標を示すプログラム

「医療機器の「臨床試験の試験成績に関する資料」の提出が必要な範囲等に係る取扱い(市販前・市販後を通じた取組みを踏まえた対応)について」(平成29年11月17日 薬生機審発1117第1号・薬生安発1117第1号 通知、以下、治験ガイダンス通知)において、「診断の参考情報となり得る生理学的パラメータを測定する診断機器」については、「生理学的パラメータもしくはそれを演算処理して得られた数値等の中には、診断の参考情報となり得ると考えられるものの、臨床症状や病態との関連付けが広く認知されるには至っておらず、現時点では広く医療現

場において用いられると想定されていないもので、その臨床的意義や医学的判断基準が十分確立しているとは言い難いものがある」「臨床現場で使用された経験を踏まえながら、臨床的エビデンスが確立されたのちに、必要に応じて一部変更申請を行っていくような開発の戦略が想定される」と記載されている。つまり、臨床実績や非臨床試験においてエビデンスが確立できた部分まで承認を取得し、未承認の機能についてはエビデンスが確立していない旨を明記した上で流通させ、臨床現場での使用実績を蓄積するという承認のあり方が示された。例えば生理学的パラメータを計測する部分において、電気的な特性評価と安全性評価を行い、生体信号が正しく得られていることのみを標榜して承認を取得し、その生体信号の解析結果の使い方については未確立であるため臨床現場での実績蓄積を行うというものである。

プログラム医療機器の場合、その多くの一般的名称「〇〇用プログラム」の定義において、「〇〇から得られた情報をさらに処理して診断等のために使用する」となっており、〇〇の部分は含まれていない。治験ガイダンス通知では、〇〇のハードウェア性能などを評価して承認し、その後の解析部分を未承認として流通させることを想定していたが、プログラム医療機器の場合では、未承認の部分しか存在しないことになり、そもそも流通が困難となる。

医療機器に該当すると判断されたプログラムの承認のあり方として、革新的な医療機器を本邦から発信していくために、この点については検討が必要であると考えられた。

一般向けの製品の表示のあり方

FDAのCDSソフトウェアガイダンスで示されていたように、医療従事者でない一般の患者や介護者は、医療に関して十分な知識を持ち合わせていないと考えることが合理的である。図7においても検討したが、医療の専門家ではない使用者を対象としたプログラムにおいて、自覚症状などを正しく説明・入力できるとは限らず、またその結果を正しく判断して、行動に結び付けられるとは限らない。

非医療機器であれば、自由に流通ができるため、医療機器の該当性の点で、どのような使用者が対象となるのかという点は十分な注意が必要であると考えられる。

④の議論の中では、この点について医薬品の例を参考にする可能性が意見として出された。つまり、医薬品の分野においてはリスクに応じて、医療用医薬品、要指導医薬品、一般用医薬品と段階を踏んで位置付けが変化し、一般医薬品の中でも第1、第2、第3類と区別が行われ、必要に応じて薬剤師や登録販売者が関与する仕組みがある。これを参考に、プログラムにおいても、該当・非該当だけでなく、そのリスクや位置付けに応じた段階的な規制や、専門職のフォローによるリスクヘッジなども考えられるという内容である。

また表示においても、図7では疾患リスクと罹患リスクを分けて議論したが、使用者が単なる情報の提示を診断であると誤認することがないように、(例) 医師の診断に代わるものではない
(例) 参考情報に過ぎないので、これだけを根拠に判断すべきではない

といった記載が必要になると考えられた。

特に、非医療機器の場合、医薬品医療機器等法に

よる規制対象とならないことから、不当景品類及び不当表示防止法(景品表示法)のみで十分に消費者保護ができるのか、問題発生時に対応ができるのか、という点の検討が必要である。

医師法等、他の規制の観点

プログラム医療機器に関しては、平成29年度厚生労働行政推進調査事業費補助金「AI等のICTを用いた診療支援に関する研究」(研究代表者:横山和明東京大学医科学研究所附属病院血液腫瘍内科助教)の報告書にある「AIは診療プロセスの中で医師主体判断のサブステップにおいて、その効率を上げて情報を提示する支援ツールに過ぎない」、「判断の主体は少なくとも当面は医師である」等との整理から、「人工知能(AI)を用いた診断、治療等の支援を行うプログラムの利用と医師法第17条の規定との関係について」(平成30年12月19日付 医政医発1219第1号通知)において、「人工知能(AI)を用いた診断・治療支援を行うプログラムを利用して診療を行う場合についても、診断、治療等を行う主体は医師であり、医師はその最終的な判断の責任を負うこととなり、当該診療は医師法(昭和23年法律第201号)第17条の医業として行われるもの」という整理が行われている。

有体物の医療機器でも、医師の効率を上げるような支援を行う医療機器は以前から存在しており(例えば、高周波電流による脈管のシーリングや、ステープルによる消化管の吻合)、治療の自動化を行うものではなく、医師の確認の下に使用されるという点で同様である。

これらのように診療行為を直接的に支援する場合ではなく、受診勧奨をするプログラムのようなケースでの責任のあり方についても本研究班内で意見が出た。議論では明確な結論は出なかったものの、オンライン診療・遠隔健康医療相談における議論が参考になると考えられた。

つまり、オンライン診療・遠隔健康医療相談における議論で、医行為か健康相談かという議論が行われた。「オンライン診療」は「診療」なので、医師に責任がある一方、「健康相談」は「医療行為」ではなく、相談者の自己判断の補助として、本人の情報を聞きながら、それに対する一般的な意見としてコメントすることで、相談者の自己判断を助けるという位置づけになっているとのことであった。

この点も継続して検討が必要であると考えられた。

E. 結論

ガイドラインにおいて医療機器該当性については一定の明確化が達成されていたが、いくつかの点において継続検討課題が残っており、またプログラムの特性を踏まえた審査の考え方の整理等も求められている状況にあった。

それに対して、本研究班では海外状況の調査に基づき、IMDRFによるプログラムの特性を踏まえたSaMDカテゴリ分類に基づいた整理を試みたが、リスクベースアプローチでは曖昧さの解消が困難な点があることがわかった。一方で、FDAのCDSソフトウェアガイダンスを参考に、使用者、入力情報、アルゴリズムの種類でプログラムの位置付けの整理を行うことで、「受診勧奨」「疾病候補の表

示」「疾病リスクの表示」を目的としたプログラムについて、一定の考え方は示された。また疾病リスク・重症度判定を行うプログラムについてはフローチャートの作り込みを行った。いくつかの論点は十分な結論を得るには至らなかったため、継続した議論が必要と考えられた。また、「受診勧奨」「疾病候補の表示」「疾病リスクの表示」それぞれについて、それが指し示すものが何を意味するのか、想定されるものは多様であり、それが判断を難しくしていると考えられたため、ガイドラインの記載をより具体的にすることや、個別の判断事例の公表を継続して進めることが必要と考えられた。

今後の展望として、世界的なスマートフォンの普及やIoT(Internet of Things)の発展、新型コロナウイルス感染症による受診控え、常時モニタリングなどによる高度な診療のニーズの高まり等から、個々人の健康管理から法規制を受ける医療機器まで、広範なアプリの開発・実用化が進んでいる状況において、我が国は世界有数の高齢化先進国として、最先端のプログラム医療機器の早期実用化が期待されており、萌芽的なシーズの早期把握と、医療機器該当性の判断、そして審査の円滑化が期待されている。

厚生労働省は、令和2年11月に「プログラム医療機器実用化促進パッケージ戦略(DASH for SaMD)」を公表し、相談窓口の一元化やPMDAプログラム医療機器審査室の設置、事例データベースの公開など急速に取り組みを進めている。

一方、開発側は、製薬企業やスタートアップなど必ずしも医療機器の法規制を熟知していない参画者が急増している。彼らには医療機器該当性がビジネス戦略を左右する最重要情報であり、該当性判断の難しさは、事業開始を躊躇させたり、遅らせたりする原因になりうる。

該当性判断の考え方のわかりやすい提示が、事業の予見可能性向上、医療機器産業への参入者を増加に資するものであり、患者の保護や医療従事者の働き方改革、ひいては国民の享受する医療の質の向上につながることを期待される。

F. 健康危険情報

得られた成果のうち、健康危険情報に該当するものはない。

G. 研究発表

1.論文発表
なし

2.学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得
なし

2.実用新案登録
なし

3.その他
なし

令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

本研究には分担研究者を置かなかったため、本項については記載を省略する。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
なし					

厚生労働大臣

~~(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿~~~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名 公益財団法人医療機器センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 菊地 眞

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
- 研究課題名 国際整合性を踏まえたプログラムの医療機器該当性に係る論点抽出のための研究（21CA2022）
- 研究者名 （所属部署・職名） 公益財団法人医療機器センター 認証事業部・審査役
（氏名・フリガナ） 鈴木 孝司（スズキ タカシ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：）

（留意事項）
・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。