

平成21年度戦略的技術開発委託費
医療機器開発ガイドライン策定事業
(医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業)

医療機器評価指標ガイドライン
画像診断分野(コンピュータ診断支援装置)
開発WG報告書

平成22年3月

独立行政法人 産業技術総合研究所

画像診断分野(コンピュータ診断支援装置)開発 WG 委員名簿

(敬称略、※座長)

※小畑 秀文	東京農工大学 学長
安藤 裕	放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院 医療情報課
大西 順一	オリンパスメディカルシステムズ(株) 開発企画本部
鴛田 栄二	(社)日本画像医療システム工業会 法規・安全部会ソフトウェア委員会 副委員長 富士フイルム(株) メディカルシステム事業部 医療政策グループ
椎名 毅	京都大学大学院 医学研究科 人間健康科学系専攻 教授
軸丸 幸彦	(社)日本画像医療システム工業会 法規・安全部会副部長 ソフトウェア委員会委員長 コニカミノルタエムジー(株) 品質保証センター シニアアドバイザー
清水 昭伸	東京農工大学 工学部電気電子工学科 准教授
縄野 繁	国際医療福祉大学 三田病院 放射線医学センター 教授
仁木 登	徳島大学大学院 ソシオテクノサイエンス研究部 教授
藤田 広志	岐阜大学大学院 医学系研究科 知能イメージ情報分野 教授
古川 浩	(社)日本画像医療システム工業会 法規・安全部会副部長 法規委員会委員長 東芝メディカルシステムズ(株) 品質安全法規統括センター 市販後安全管理部 部長
森山 紀之	国立がんセンター がん予防・検診センター センター長
諸岡 直樹	(社)日本画像医療システム工業会 法規・安全部会 副部長(CAD-WG 主査) (株)島津製作所 医用機器事業部品質保証部 規格・製造品質管理グループ 課長

開発WG事務局

本間 一弘 産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門

画像診断分野(コンピュータ診断支援装置)開発 WG 会議開催日

第1回開発WG会議

開催日 平成22年2月26日(金)

第2回開発WG会議

開催日 平成22年3月12日(金)

目次

1. 当該技術分野におけるガイドライン策定の意義.....	1
2. 現状分析の結果.....	1
2.1 CADの経済効果.....	1
2.1.1 期待される経済効果.....	1
2.1.2 経済効果の評価にあたっての検討課題.....	2
2.2 CADに関する技術開発の現状.....	3
2.2.1 総論.....	3
2.2.2 各論.....	4
(1)マンモグラフィCAD.....	4
(2)超音波診断装置による乳がんのCAD.....	6
(3)X線CT装置による肺がん・大腸がんに対するCAD.....	10
(4)X線CT装置による肝臓CAD、膵臓CAD.....	11
(5)CAD開発のためのデータベース.....	13
2.3 CAD装置に対する薬事審査の国内外動向.....	14
2.3.1 国内動向.....	14
2.3.2 海外動向.....	15
2.3.3 考察.....	16
2.4 CAD装置に対する臨床からの要求事項.....	17
2.5 医療機器におけるソフトウェアの取り扱いに関する国内外の動向および現状と問題点.....	18
2.6 新規参入の障壁.....	22
3. 平成21年度開発ワーキンググループの活動.....	28
4. 平成21年度の総括と今後の展望.....	32

参考資料

- (1)関連する厚生労働省通知とFDAガイダンス(参考資料1)
- (2)開発ワーキンググループ委員会における討議資料(参考資料2~4)

1. 当該技術分野におけるガイドライン策定の意義

1998年、当時のベンチャー企業であるR2 Technology社がFDAの認可を得て市場に出したマンモグラムの読影を支援（以下、CAD[Computer Aided Detection, Computer Assisted Detection, Computer Aided Diagnosis, Computer Assisted Diagnosis]と略記する）するシステム“image Checker”は医用画像診断支援技術の分野でエポックメーキングな出来事であったといえる。以来、マンモグラフィCADシステムが次々に世に出され、それに続いて三次元のX線CT画像を用い、肺がんや大腸ポリープの検出を狙いとするCADシステムが臨床の場で実用に供され始めている。今後、CADシステムが対象とする臓器も拡大し、各種のモダリティを用いたものへと確実に発展していくものと期待される。後述するように、このようなCADシステムの活用が臨床上也効果のあることが各種の研究で明らかにされつつあるだけでなく、医療の質の高度化や医療費抑制に寄与することも期待されることから、CADシステム開発は産業としても大きな成長過程に入りつつあるといえる。医療機器としてのCADシステムには薬事審査が課せられる。この際の審査内容や必要な基準が明確ではないことから、開発企業にとっては極めて高いハードルとなっている。審査内容や必要な基準が不明確なままでは、開発機器の臨床導入を遅延させ、産業の発展を大きく損ねることになる。本開発ワーキンググループ(WG)は、CADの円滑な開発と効率的な薬事申請のために必要な項目を規定した開発ガイドラインを策定することを目的とする。このガイドラインが広く認知され、CADシステムの審査規準の明確化に繋がれば、立ち上がりつつある診断支援システムに関連する産業の発展に大きく寄与できるものと考えられる。

今回は、CADシステム(コンピュータ支援検出(CADe)とコンピュータ支援診断(CADx))の技術や薬事審査の国内外動向など現状を分析することに主眼を置いた。現在、CADシステムは汎用画像処理ワークステーションに組み込まれて医療機器として審査されることになるが、ソフトウェアの製造管理など評価項目の検討も不可欠である。

2. 現状分析の結果

2.1 CADの経済効果

2.1.1 期待される経済効果

CADシステムがもたらす経済効果を如何に評価するかは難しい問題であり、今後の研究対象であって、一般的に定まったものがある状況ではない。しかし、CADシステムを用いて診断にあたる医療機関、診断対象である患者、医療保険にかかわる国や自治体などの立場からは、以下のような経済効果が直接的に期待される。

医療機関の立場から：CADシステムはまずはスクリーニングに用いられるのが普通である。読影の精度を上げるには、一人の専門医による読影よりも二人の専門医によるいわゆるダブル・リーディングが望ましい。そのダブル・リーディングにおける一人の専門医をCADシステムに置き換えることにより、一人の専門医による読影に比べて読影精度の向上や読影効率の改善などが期待できるとの研究報告もなされており、CADシステムをセカンドオピニオンとして利用することにより、ダブル・リーディングに相当する効果を期待する利用法が推奨されている。これによれば、読影医一人

分の人件費の節約につながり、これが直接的な経済効果となる。

患者の立場から：CADシステムを活用することにより、医師の見落としが低減され、異常が早期に発見される確率が向上することが期待される。見落とされた場合と比較し、患者にとっては治療に必要な期間の短縮や治療費節減、早期の社会復帰、延命効果など大きなメリットが生じることに議論の余地はない。これら経済効果を定量的に評価することは簡単ではなく、個々の事例に起因する要因も加味して、今後の検討を待つ必要がある。

国や自治体の立場から：CADシステムの活用により異常が早期に発見される確率が大きくなることは、治療における保険料負担の節減に結びつき、医療費抑制の手段ともなりうる。

2.1.2 経済効果の評価にあたっての検討課題

第 2.1.1 項に示したように、CADシステムの導入により、概念的には大きな経済効果が期待できるといってよい。検討すべき課題はその評価法であるといえる。CADシステムに限らず、医療機関で医療サービスの向上のためにICT (Information and Communication Technology) 技術を利用した医療用アプリケーションを導入する場合に、その費用便益分析を行えるようになることが望ましいが、そこには多くの課題がある。画像表示用のソフトウェアや電子カルテ用のソフトウェアなどでは、患者の便益の評価が困難である場合が想定される。ICTの医療サービスの生産(病院の活動など)における効率性の問題についても考慮しなければならない。この場合、視認性への効果、診断支援機能、Error Proof機能やエビデンスベースドメディスンなどの実現により、医療にどれほどの効果をもたらすかを客観的に評価する方法が求められる。医療の費用に対する便益性の分析などを考えるときに、はっきりした効果や効能が問われる。一般的な経済指標であるQOL (Quality of Life) を元にしたQALY (Quality Adjusted Life Years) で評価することの正当性もチェックする必要がある。例えば、このようなソフトウェアが、人間の健康と生命にかかわるものであり、すべての人にとってきわめて必需性の高いものであるのかどうか、などである。また、個人にとって疾病の治療効果などを金銭に換算することは容易ではない。医療サービスはきわめて評価が難しく、それに対する価格は確定しがたい可能性がある。

以上に示した経済効果の評価における課題を検討するにあたって、CADシステムをとりまく環境でも検討課題は少なくない。以下にその主要なものを示す。

(1) 医療機器化による品質、有効性、安全性の確保

ソフトウェアを審査対象にすることにより、CADを利用する医療機関では有効性や安全性などに関して独自に評価する必要がなくなり、CADシステムを安心して用いることが可能になる。

(2) 医療用アプリケーションソフトウェアの国際整合化

日本においては、CADソフトウェアは医療機器ハードウェアに組み込まれ、それらを含めたシステム全体として薬事審査を受けることになっている。すなわち、現状の薬事法では医療用アプリケーションを単体で販売することは不可能である。これに対して、日本を除く他のGHTF (The Global Harmonization Task Force、国際整合化会議) 参加国は、既にCADソフトウェアの単独承認が可能

な状態にある。仮に、他の GHTF 参加国のように単独承認が可能となれば、医療機関は医療機器としてソフトウェアのみ購入すればよいことになり、価格低下も期待できる。CAD 技術開発の国際競争力の増大のためにも、国際整合化へ向けた検討を進めるべきである。

(3) 製造管理などの規定

性能および安全性を担保するためにも製造管理の在り方を明確にする必要がある。想定される全ての問題点に関する検討が不可欠である。

(4) 薬事審査における評価項目

薬事審査に活用可能な評価項目の選定、レギュラトリーサイエンス／エンジニアリングに基づく評価内容など、検討すべき課題は山積している(第 2.3 項参照)。

2.2 CAD に関する技術開発の現状

2.2.1 総論

CAD の概念(定義)は医用画像(入力)のコンピュータによる分析結果(出力)を、その画像を読み取る医師が“第二の意見”として利用することによる『支援診断』である。最終診断は、医師が自らの意志で下さなければならない。医師は、先ず、コンピュータの結果を参考にせずに独自の診断を下し、これに続いてコンピュータの分析結果を参照するものであり、その順番まで決められている。決して、自動診断ではないという点に注意が必要である。

CAD の目的は、病変候補位置の情報をマーカで医師に示すことによって病変の見落とし(うっかりミス)を減少し、また、病変候補の特徴に関する定量的なデータ(がん病巣の悪性度など)を医師に示して鑑別診断を支援するものである。前者をコンピュータ支援検出(Computer-Aided Detection: CADe)、後者をコンピュータ支援診断(Computer-Aided Diagnosis: CADx)として分けて分類することもあり、それぞれ CADe と CADx と記述して区別される。

世界最初の CAD の商用機(製品第一号機)は、マンモグラフィ(mammography)と呼ばれる乳房を X 線で検査する画像のための CAD である。1998 年 6 月に米国の FDA(食品医薬品局)の認可を得て誕生している(この年は、しばしば CAD 元年と呼ばれることがある)。R2 Technology 社¹⁾というベンチャー企業が開発したものである。

マンモグラフィ CAD の成功に続き、胸部単純 X 線写真、胸部 CT 画像、大腸 CT 画像(CT コロノスコーピー)、乳房 MRI 画像、前立腺 MRI 画像、乳腺超音波などの画像診断領域において、CAD 商用化の波は次第に広がっている。

クラウドコンピューティングが IT 分野における最近の大きな話題の1つであるが、医療分野への導入も始まろうとしている。CAD をスタンドアロンではなく、いつでもどこでもクラウドの高速大容量通信網のなかで活用されることにより、より高度な画像診断が行われると想定する。

2.2.2 各論

(1)マンモグラフィ CAD

i)マンモグラフィ CAD の普及

CAD(ここではコンピュータ支援検出と特定)で商用として最も普及している製品がマンモグラフィ CAD に他ならない¹⁻³⁾。上述のように、1998年に世界最初にマンモグラフィ CAD 装置をベンチャー企業として開発・商品化した米国 R2 Technology(現在は、HOLOGIC 社に吸収される)社や同じく米国 iCAD 社のシステムは、すでに米国を中心に一万台規模で販売されている。そして、米国の半数を優に越えるマンモグラムが CAD で処理されているという。一方、マンモグラフィ CAD 装置の国内における普及の状況は、10年規模で遅れているといっても過言ではない。R2社のフィルムマンモグラフィ用の CAD システムが2000年2月に薬事認可を取得し販売が始まっているが、マンモグラム(フィルム)の画質の問題やその他の種々の要因が重なり、結局、失敗に終わっている¹⁾。その後、GE社のフラットパネル検出器によるデジタルマンモグラフィ用の CAD(デジタル用にR2社が開発したものの)装置が、2003年12月に薬事認可を得て販売されるようになっていく。最近の同社のシステムには、米国のベンチャー企業であるiCAD社製のCADも搭載されるようになっていく。また、日本独自開発のマンモグラフィ CAD として、2007年12月に富士フイルム株式会社製のマンモグラフィ CR 専用の CAD 装置が薬事承認され、その後、2008年2月から国内で販売されるに至っている。2010年3月になってコニカミノルタエムジー株式会社がマンモグラフィ CAD 装置の薬事承認を受けた。また、2009年には、2社の企業のマンモグラフィ CAD(開発元はR2社とiCAD社)が市場に出現している。国内ではこのように、ようやく複数のマンモグラフィ装置にCADが利用できるようになってきたところであり、販売数はまだ100台以下である。これが、前記で国内はほぼ10年規模で普及が遅れているとする所以である。マンモグラフィのデジタル化が世界で最も進んでいる日本で(最近、デジタルの割合が60%を越えている)、CADの普及にこれほど遅れを取っているのは、誠に残念である。

ii)総合的に見たCADの有効性

マンモグラフィ CAD の普及が始まり約12年が経過しているが、欧米の臨床現場からは、すでに多くの臨床研究の成果が報告されている^{3,4)}。Prospective study(前向き研究)としては、文献⁵⁻¹⁰⁾などがあり、症例数は1万前後から多いものでは10万を超えるものまでである(ただし、検診画像であるため正常症例が圧倒的に多い)。がんの検出性能(最大で参考文献5の19.5%の検出率の増加)ではマンモグラフィ CAD の有効性を示すものが多いが、その代償としてrecall rate や生検数も増えていることが多い。逆に、文献⁶⁾とRetrospective study(後ろ向き研究)ではあるが、CADを利用してもその有益な効果はなかったとする論文¹¹⁾もある。同論文はNew England Journal of Medicineに掲載されたために反響が拡大し、マスコミでも取り上げられた。しかしながら、この研究において、全施設のうちでCADが使用された画像は7%しかなかったということや、ROC解析による検証方法における問題点などが指摘されており¹²⁾、CADが有効でないという結論には大きな疑問が投げかけられている。論文や国際学会の発表などを総合的に見る限り、CADが正しく使用されれば、CADは読影医師にとって有効であるという結論が出せると考える。

iii) 米国から 10 年も遅れている日本の CAD

欧米、特に米国では有益的にマンモグラフィ CAD が利用されているが、まず、その原因を考察する。第一に、マンモグラフィ CAD の利用について、検診、診断ともに保険による支援があることである(2001年4月開始、19ドル程度)。次に、米国の検診では、二重読影ではなく1名の医師での単独読影であるため、見落としの割合が多いと考えられ、医師も CAD のようなサポートを欲している点が考えられる。また、医療訴訟の規模の相違も、それを防ぐためにも CAD 導入の要因の一つとなっていると考えられる。日本では、検診の受診率の増加に伴い、CAD はこれから本格的に普及していくと予想される。そのためには、まずは CAD の薬事申請における審査基準が明確に策定かつ公表され、迅速な審査が行われることが強く望まれている。日本は世界でも有数の高度な CAD 技術開発の先進国であった。しかしながら、商品化という点では、欧米に大きくリードされてしまった。前記のように、最近ようやく日本発の薬事承認済みの CAD 商品が出たところであり、米国に10年も遅れてしまった。このことは臨床評価の遅れにもつながり、国内でも多くの有益な技術論文が発表されている。しかし、臨床論文は薬事承認を得て臨床利用されていることに起因して欧米が圧倒している。何らかのインセンティブがないと CAD の普及は容易ではないことも事実である。米国では、既に保険点数が付いており、CAD の売り上げ台数が指数関数的に伸びている。国内の検診現場では、マンモグラフィ検診に対する自治体予算が少なく、当該検診への抜本的な補助体制や診療報酬改定が切望されているのも事実である。なお、保険による支援ではないが、厚労省の「平成19年度マンモグラフィ検診精度向上事業」の一環として、「マンモグラフィ画像読影支援システムの設備を購入するために必要な備品費」の半額支援が行われ、国内における検診現場への CAD の普及の一助となった。今後も継続的な支援が望まれる。

iv) 医療現場への本格的な導入に向けて

医師の病変の見落とし防止のために、二重読影が有効であることは疑う余地はない(日本の検診では、二重読影が義務付けられている)。しかし、二重読影のために医師2名(以下、DR[Double Reading])を施設が雇う予算を考えると、医師+CAD(以下、SCAD)として、医師の一人を CAD に置き換えようとする検討は重要である。Karssemeijer らの研究では、腫瘍陰影の読影について、1名の医師のみによる単独読影、DR および SCAD の比較を行っている¹³⁾。その結果、CAD 単独読影は DR には劣るものの、医師単独読影の性能を十分に改善すると結論付けている。同様にやはり DR には叶わないという結果であったとの報告¹⁴⁾がある一方で、Gilbert らは、SCAD は DR よりもがん検出率が 6.5 % 向上したと報告している(ただし、要生検率も向上)¹⁵⁾。もし、医師の1名を CAD に置き換えることができるならば、マンモグラフィ CAD の普及につながるの間違いのないといえる。どのように CAD を効果的に利用すればこのことが達成されるかの検討も含めて、国内において CAD 有効性を示す臨床的な研究成果が渴望されている。最近の飯沼の研究¹⁶⁾では、先の Gilbert ら英国の読影実験の成績¹⁵⁾を利用して日本のある乳がん検診の成績にデータを代入して計算し、DR と SCAD の費用効果分析を行っている。その結果、検診における検査のコストが両者間で同じ場合でも、費用効果比(円/人年)は SCAD の方がよくなることを示し、よって、国内における早急な

読影実験が行われ、両者間の診断成績を明らかにするように提案している。

v) 技術的改善と CAD 形態の多様化

CAD の技術的面では、商用化されているマンモグラフィ CAD システムでさえ、まだ改良の余地がある。同 CAD では、腫瘤陰影の検出性能の改善(真陽性率の向上と偽陽性数の減少)やディストーション病変の専用の検出プログラムが特に望まれる。また、コンピュータが指摘した疑わしい候補位置に対して、医師の意志決定の確信度を高める技術の開発など、まだ多くの技術的な改善が望まれる。さらに、臨床現場への CAD の導入では、単独のシステムでの CAD の運用ではなく、PACS (Picture Archiving and Communication Systems) の一部に CAD の機能が追加される可能性もあり、この方向からのガイドライン化の検討も必要である。Huang らは、PACS 環境下で CAD をシームレスで利用する方法を提案している¹⁷⁾。CAD を機能の形態的に考察すると、以下のように考えられる¹⁸⁾。単に検出を支援する CAD (コンピュータ支援検出: CADe と表記される) から、良悪性の鑑別のような診断を支援する CAD (コンピュータ支援診断: CADx と表記される) の商品も本格的に出現すると思われる。すでに学術的な研究では、CADx の有効性が ROC 解析などで示された例が少なからず出されている。あるいは、マンモグラフィと乳腺超音波画像を組み合わせた複合型 CAD に関する興味ある学術報告もしばしばみられる (CAD への単一種類の画像入力から複数種類の画像入力へ)。CAD による「うっかりミス(検出エラー)」を補うのが従来型の CAD であるとする、「判断ミス」を補うための「説明型 CAD」も研究されている(初期のものでは CAD の指摘病変部の統計解析データなどを示す)。大容量画像データの時代に一番求められているのは読影時間の短縮であるが、その観点からは、まず CAD なしで読影して、その後 CAD ありで読影するいわゆる「Second Reader 型 CAD」から、画像と同時に CAD の解析結果も最初から提示する「同時 CAD (concurrent CAD)」の研究も進められている。マンモグラフィにおける乳腺濃度解析に基づいて乳癌罹患へのリスクを予測するなど、「リスク評価型の CAD」も検討されている。最近の国際会議で増えている CAD に関する演題として、類似画像症例を提示してより確信度を上げる「類似症例型 CAD」も期待されており、その技術開発は急激に進展している。デジタルカメラにみられるように個人認証技術にも急激な進化がみられるが、これらの背景には膨大な量の画像データの存在がある。医療分野でも、デジタル画像を集積して超大容量画像データベースを構築されれば、CAD の進歩にも大いに役立つことは疑う余地がない。

(2) 超音波診断装置による乳がんの CAD

i) 超音波画像診断と CAD

超音波による検査は、非侵襲性、実時間性、簡便性を特色とし、臨床のあらゆる領域で幅広く利用されているが、CAD という点では、X線像、CTなどの他のモダリティに比較し、実用化の域に達しているものは少ないといえる。その要因としては以下のものがあげられる。

- 1) 超音波画像特有のスペckルノイズ、シャドウ(陰影)、アーチファクト(偽像)などを含む。
- 2) 超音波画像(B モード)の読影には、低コントラスト、微妙なテクスチャ違いの識別などで熟練を必要とされる。

3)装置の違い、探触子や周波数の違い、設定の違いなどが画質に大きく影響する。

4)探触子や画像構成法の技術進歩が著しく、新しい装置が開発される度に解像度、画質などが異なってくる。

また、3)、4)は、評価用のデータベースを構築しにくいということにもつながり、CAD 研究の進展を拒む要因となっている。そのなかでも、比較的、CAD 研究が進んでおり、一部実用化されている領域は、乳腺の超音波画像診断である。乳腺に限らず、超音波画像診断で一般にいえることは、画像を取得する段階が極めて重要で、術者の技量に依存する点である。手でプローブを走査するため、患部を含む断面を捉えない限り適切な診断ができないためである。このため、CAD 開発には 2 つの方向がありうる。1つはエキスパートが患部を含む画像に対して、リアルタイムで、セカンドオピニオンの CAD を用いる場合で、それなりの診断能を要求される CAD_x (computer-aided-diagnosis)的な使い方となる。もう一つは、集団検診での適用が想定されるが、短時間に大量のボリュームデータを得ておき、オフラインでそこから患部を自動検出する CAD_e (computer-aided detection)的な使い方である。勿論、後者でもCAD_xの機能が追加されれば、より有用な医療機器になり得る。以下では、乳腺超音波診断のCAD技術開発の現状について述べる。

ii) 乳腺超音波診断とCAD

超音波画像は白黒のBモードが基本であるが、そのほかにも、血流像である各種のドプラ法、最近では組織硬さを画像化するエラストグラフィも実用化されている。これらは、画像化の段階で機能・性状情報として特徴量を抽出したものである点で、Bモードに比較してCADが適用しやすいともいえる。実際、乳腺ではBモードの診断にはかなりの熟練を要するが、エラストグラフィでは簡単に診断できると言われている。それぞれの具体例を以下に紹介する。

①B-CAM™ システム

カナダの企業 Medipattern が開発し、乳腺超音波診断用のCADとしては初めてFDA認可を受けた(2006年)、B-CAD™が知られている¹⁹⁾。近年、改良型が発表されたが、図1のように、ユーザーが設定したROI内で、超音波画像から、自動的に領域抽出を行い、各種の物理的な特徴量と、形状情報をもとに、病変領域をカテゴリー分類(BI-RADS [Breast Imaging - Reporting and Data System])するものである。これは、診断の一貫性を高めると同時にレーポーティングシステムとしての機能も整備されていることを謳っている²⁰⁾。約14,000例の病理診断で確定した患者データに基づきシステムを開発したとしているが、処理アルゴリズム

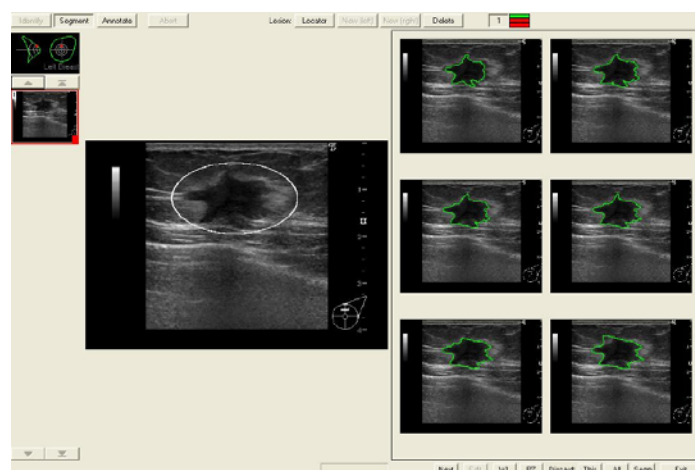


図1 B-CAD™による病変領域の自動抽出例

の詳細は公開されていない。1cm以下の病巣で、医師1人での診断において、B-CAD™を使用することで見落を防ぎ、診断精度が大幅に向上したとの報告がなされている。また、様々な機種に適応可能なソフトウェアとして提供しているが、近年GEヘルスケアと提携し、カスタマイズしての開発、販売するとの発表がなされている。

②超音波Bモード像ベースCADxシステム

乳腺超音波診断用CADで

製品化されたものは、国内外を通じて、B-CAD™が唯一となっている。一方、研究段階では、Horschのニューラルネットワークを用いて良悪性を判別する研究^{21,22)}、またChangらの二次元と三次元のシステムの構築の試みなど多数行われている²³⁾。国内では、長澤(高崎健康

表1 特徴パラメータ

大分類	小分類	特徴パラメータ
形状	形状	DW比、DI、Irr他
	形態	DEV、フラクタル他
エコー	上部	上部輪郭距離と直線距離の比
	内部輪郭部、後部	平均、標準偏差、エコーヒストグラム他
	外部上部	内部エコー、参照エコーとの差、比他 後部エコー、参照エコーとの際、比他 外部と内部エコーの差と比他
テクスチャ位置	内部、上部	濃度同時共起行列の特徴量(48種)
		皮膚、乳腺実質上端等と腫瘍位置との差

福祉大学)らがCadTs-Iと称するCADxシステムを開発し、乳腺超音波診断関係の学会で試用され、一定の性能が得られることが確かめられている²⁴⁾。これは、Bモード像を用いて、医師による読影と同様、画像のテクスチャや陰影のパターンを特徴として読み取り、良悪性の鑑別診断を行うもので、以下の手順を必要とする。

- ・腫瘍領域の抽出:ソーベルフィルタで抽出した腫瘍候補点を基準に腫瘍の外側に四角形のROI [Region of Interest、関心領域]を設定。ROI内の腫瘍輪郭を抽出。
- ・特徴パラメータの抽出:日本超音波医学会の診断基準を参考に腫瘍の形状、エコー(内部、輪郭、後部、上部)、テクスチャ(内部、上部)、腫瘍の位置情報などを抽出(表1)。
- ・判別:ステップワイズ判別分析法で特徴パラメータを選ぶ。線形判別式を用いる方法、ニューラルネットワーク法、ファジイ法などで判別。

ここで、最も重要な部分が腫瘍の抽出であるが、前項で述べた「超音波画像特有のスペックルノイズ、シャドウ、アーチファクトなど」の要因が腫瘍の自動抽出を困難にしている。また、予め確定診断のついている腫瘍画像から特徴量を算出して判別係数を求め、未知の腫瘍画像を判別できるが、装置や測定条件で画質が大きく変動するため、装置が異なると腫瘍に関連する特徴パラメータの算出も再度やり直す必要がある点の改善が課題となっている。

以上のように、何れも実用的なCADシステムとするまでには至っていない。

③ボリュームデータ計測とCADe

乳腺は軟部組織のみで体表に突出している部位なため、集団検診用に統一的手法でボリュームデータを得やすい特徴がある。古くは1970年代後半から各種集団検診装置の開発がなされているが、近年では、アロカ社製「乳腺スキャナASU-1004」や米国U-Systems社のSomoVu²⁵⁾、米国

MeDiiSys Imaging 社の「Sofia」などの装置が開発されている。これらの撮影装置は、直動走査や乳頭を中心に回転走査装置によりプローブを機械的に走査し、15cm×15cm 程度の広い領域を撮影し記録する。撮影体位においても、仰臥位、腹臥位に分けられ、仰臥位のタイプは主にアーム状支持具に取り付けられたスキャナ部を軽く乳房に押し当てながら撮影するもので、腹臥位タイプには主に水槽を利用し乳房を没入させ撮影する方式がある。藤田、福岡ら(岐阜大学)は、スキャナにより取得された画像から乳房全体のポリウムデータを生成後、腫瘍検出処理を行っている²⁶⁾。腫瘍内部のエコーレベルが、嚢胞のような無エコーを呈する腫瘍と、がんや線維腺腫のような低エコーを呈する腫瘍を検出対象としており、画像中のエッジの方向成分に着目し腫瘍の検出を試みている。

④超音波エラストグラフィ

ィに基づくCAD

超音波エラストグラフィとは、超音波を用いて生体内の硬さ分布を画像化する手法のことである。2004 年に実用化され、現在、乳癌、甲状腺癌、前立腺癌などの診断に広く利用されている。超音波断層像(Bモード像)は主に生体内

部の形状情報を画像化したものであるのに対し、超音波エラストグラフィは組織の性状情報を画像化しているため、新しい情報が得られる。また、さらに、伊藤ら²⁷⁾は、図2のように乳腺腫瘍のエラストグラフィをパターン化して、良性から悪性までを5段階に分類した弾性スコアを提案した。Bモード像の読影には熟練が必要であるのに対し、弾性スコアを用いることで、比較的容易に高い診断精度(感度 86.5%、特異度 89.8%、正診率 88.3%)が得られることが報告されている。これは、CAD の開発の点で、Bモード像に比べ、エラストグラフィが比較的容易となることを示唆している。実際、椎名ら²⁸⁾は、この弾性スコアに基づいた乳腺疾患診断のための CAD を提案し、正診率 84%の成果を報告している。

iii) 今後の展望

乳がん診断は、マンモグラフィが微細石灰化の病巣の描出に適しているのに対し、超音波診断は、非侵襲性などの利点に加え、腫瘍の検出や日本人に多い乳腺密度の高い乳房の診断に適しているといわれている。さらに、超音波による乳がん検診についても、その有効性を検証するため、現在、大規模な比較試験(J-START)が進められている。このため、今後、超音波検診が一般的に用いられるようになれば、CAD の必要性が高まることは明らかである。

スコア	弾性像のパターン	B-mode	Elastogram
1	低エコー域全体が柔らかい		
2	低エコー域の一部が硬い		
3	低エコー域の辺縁部内側のみ柔らかい		
4	低エコー域全体が硬い		
5	低エコー域とその周辺まで硬い		

図2 超音波エラストグラフィでの弾性スコアによる乳腺腫瘍の鑑別診断

再現性や手技依存性の問題は、3D 計測が普及するにつれて緩和されると思われる。装置依存性の問題も、装置のデジタル化により、画像化前のエコー信号に近い Raw data で保存することが可能になりつつあり、装置特性や設定の影響を受け難い処理が可能になると予想される。このように、今後、超音波画像によるCAD開発の環境は整いつつあり、非侵襲、実時間、簡便という超音波診断の有用性を一層高める点でCADの開発が期待される。

(3) X線CT装置による肺がん・大腸がんに対するCAD

①肺がんのCAD

CADには検出と診断の2種類がある。ここではコンピュータ支援検出(CADe)について述べる。

i) 国外

米国 FDA の承認を得た CAD として R2 Technology 社の Image Checker CT と Siemen の Lung Care CT-Nodule Enhanced Viewing(NEV)がある。これらは大きさ 4mm 以上の Solid nodule を対象としている。Das らの報告(Radiology, 2006)では Image Checker CT と NEV を 25 症例に適用すると感度 (Sensitivity) が 73% と 75%、FP (False Positive、無病誤診率) が 6 nodule/case と 8 nodule/case であったと評価されている。Chicago Univ.の Armato らや Cornell Univ.の Reeves ら、UCLA の McNitt-Gray ら、Univ. Medical Center Utrecht の Sluimer らが活発に研究開発している。Sluimer らは肺の CT 画像解析を網羅的にまとめたサーベイ論文(IEEE TMI, 2006)を報告している。

ii) 国内

国内での薬事は未承認であるが、開発中の CAD 装置(国立がんセンターと徳島大学グループの共同研究)を紹介する。当該 CAD 装置の性能を小規模な評価実験した結果、大きさ 3.5mm 以上を対象にして感度 (Sensitivity) 91.1%、FP 1.32nodule/case であった。現在、国立がんセンターにおいて大規模な臨床研究を実施中である。調整後、複数の医療機関における臨床試験が計画されている。また、肺がんだけでなく COPD(Chronic Obstructive Pulmonary Disease)、骨粗鬆症、肺塞栓・大動脈瘤・冠動脈石灰化を対象にした多疾患検査に拡張している。株式会社日立メディコ、東芝メディカルシステムズ株式会社、富士通株式会社らも実用化を目指して研究開発を進めている。

②大腸がんのCAD

i) 国外

米国では Medicsight 社が世界的な展開を進めている。同社の CAD 装置 (Ver. 4.0) が国立がんセンター、ロンドン大学、ウィシコンシン大学などで臨床評価されている。ウィシコンシン大学の Pickhardt らは 3106 adults を対象にして大きさ 6mm 以上の病変に対して、有茎性隆起型 93.8%、無茎性隆起型 90.5%、表面型 77.8%の感度 (Sensitivity) で、FP は 5 nodule/case 以内で検出することを報告している。また、ハーバード大学の吉田らは国内の12施設において大規模な臨床試験が実施されている。NIH の Summers ら、ソウル大学の Kim らが活発に研究推進して高性能化を図っている。

ii) 国内

国内では大腸の画像表示技術の研究開発が主に進められてきた。名古屋大学の森ら、東芝メディカルシステムズ株式会社、株式会社日立メディコ、ザイオソフト株式会社、株式会社 AZE らによって大腸の仮想展開図などの表示技術が精力的に開発されて臨床で活用され始めている。しかし、CADについては国内において本格的な開発はまだ少なく、早期の研究開発が求められている。

(4) X 線 CT 装置による肝臓 CAD、膵臓 CAD

① 肝臓 CAD

肝臓は、腹部 CT 像の CAD 研究の対象としては最も歴史が古く(15~20 年程度)、現在も世界中で活発に研究されている臓器の一つである。これまで、半自動から全自動まで様々な手法が提案され、最近では、半自動処理を中心に肝臓領域や血管などの抽出処理の商用化も進んできた。ただし、完全自動処理や、腫瘍の検出や良悪性鑑別などの高度な診断支援の機能については研究レベルに留まり、実用化までには至っていない。以下では、肝臓 CAD について、目的、入出力、最近の診断支援技術および今後の課題と展望について述べる。

i) 目的

大部分の研究の目的は、肝細胞がんや転移性肝腫瘍などの病変の検出・鑑別診断である。ごく一部に慢性疾患の進行度の定量化を試みた例もある。

ii) 入出力

入力は、診断支援の目的に応じて 4 時相(非造影、早期、門脈、晩期)から適切な画像が選択される。例えば、肝細胞がんの診断の場合、4 時相全て、あるいは早期相と晩期相が入力となる。一方、転移性肝がんの場合は門脈相のみか、あるいは非造影と門脈相が用いられる。出力は、がんの検出(CADe)が目的の場合には病変の位置、鑑別診断(CADx)が目的の場合には診断結果(例:悪性)である。また、それ以外にも、病変の範囲や悪性度などの付属情報が出力されることもある。

iii) 最近の診断支援技術

ほとんどの CAD では、まず、3 次元画像から肝臓領域を抽出する。次に、抽出した肝臓領域に対して門脈などの肝血管の構造を解析して病変領域を特定する。以下では対象ごとに最近の研究でよく用いられる処理アルゴリズムについて簡単に述べる。

a) 肝臓領域

これまで、様々な方法が提案されているが、現在、世界的に最も有力な方法の一つと考えられているのが、統計的形状モデルを利用する方法である。そこでは、統計的に肝臓の形状を記述したモデルを利用して、肝臓領域を画像から抽出する。最近では、肝臓の位置に関する統計情報を表し

た空間的確率アトラス、Level Set 法や Graph Cuts などの最新の画像処理と組み合わせることで、さらなる高精度化を実現する方法も提案されている。

b) 肝臓血管

初期の研究では二値化や領域拡張法が良く用いられていたが、最近では肝臓領域と同様に統計モデルベースの方法も登場している。しかし、症例間の形状やトポロジーの変化への対応が不十分であり、性能は十分とはいえない。

c) 肝細胞がん

代表的な処理は、ベクトル集中度フィルタなどの空間フィルタを用いたがんの強調と領域拡張処理を組み合わせた処理である。これは、がんの多くが塊状であるという特徴を利用した方法である。また、肝細胞がんは濃度値にも特徴があり、早期相では白く染まり、晩期相で黒く抜ける。そこで、複数の時相の濃度情報を上手く組み合わせてがんを抽出する処理が提案されている。最近では、症例ごとの CT 値などの特徴の変動の抑制が性能の高度化に重要であることが分かり、変動の抑制処理と上述の複数の時相情報を用いた処理とを組み合わせる方法が良い成績を残している。

d) 転移性肝がん

肝臓内のがんの自動抽出に関する研究としては、世界的には門脈相上の転移性肝がんの抽出に関する研究が主流である。代表的な処理としては、肝細胞がんの場合と同様、空間フィルタによる強調や領域拡張処理が良く知られている。しかし、基本的には一時相、あるいは非造影も加えた二時相しか用いず、濃度値に関する手がかりが肝細胞がんの場合に比べて少ない。そこで、数百から数千の性質が少しずつ異なる処理を用意し、それらをアンサンブル学習と呼ばれる新しい機械学習アルゴリズムによって組み合わせる方法が用いられるようになった。

iv) 今後の課題と展望

上記のどの処理においても、人と同程度の性能を示す自動処理は知られていない。そのため、商用機の中に上記の処理が実装されている場合にも、人手による相当の修正が必須である。しかし、中でも、現在最も実用化に近い位置にある処理が、肝臓領域抽出処理である。簡単な人手による修正で、十分に人間と同程度の性能が得られるようになってきた。近い将来の実用機では、かなりの程度まで自動化が進むと考えられる。一方、現在、人との性能差が最も大きい処理は、小さく淡い病変の抽出や鑑別診断であり、この処理の実用化にはもう少し時間がかかると思われる。また、がん以外の疾病、例えば肝硬変などの慢性疾患の定量化については、支援の需要は決して低くないが、MRI(磁気共鳴イメージング)画像用 CAD も含めてあまり検討されておらず、これからの研究課題である。

② 膵臓 CAD

膵臓に関する診断支援の研究は、世界的に我が国が先行している分野である。しかし、歴史も浅く(5年程度)、現時点では多時相 CT 像からの膵臓領域抽出に関する研究が始まったばかりである。そこで、以下では膵臓領域の抽出処理について、入出力、最近の処理技術、および今後の課題や展望について述べる。

i) 入出力

これまで提案された処理は、画像から得られる情報をできるだけ多くするため、4 時相(非造影、早期、門脈、晩期)、あるいは造影の 3 時相を利用するものが多い。出力は膵臓領域となる。

ii) 最近の処理技術

膵臓は、肝臓に比べて位置や形状のばらつきが大きく、問題の難易度は数段高い。そのため、これまで提案されているアルゴリズムは、過去に開発された様々な画像処理技術、たとえば EM アルゴリズム、確率アトラス、最大事後確率法、統計的形狀モデル、アンサンブル学習、Level Set 法などを組み合わせたものが多い。処理フローも他の臓器に比べて複雑である。たとえば、まず周辺の構造(肝臓、脾臓、門脈、脾静脈、上腸間膜静脈、腹大動脈)を同定し、その結果を利用して膵臓の位置や形を標準化した後、膵臓を抽出するが、この方法が現在のところ最も精度の高い処理である。

iii) 今後の課題と展望

まだ初期の研究段階にあること、また、処理内容が高度で設定された目標が高いため、人手による修正(半自動処理)を前提としても実用化までにはかなりの時間がかかると予想される。また、膵臓疾患のデータの収集が肝疾患の場合などと比べて難しい点も、今後実用化を考える上で重要である。

(5) CAD 開発のためのデータベース

診断支援システムの開発には学習用と評価用のデータベースが欠かせない。しかし、我が国では個人情報保護法の影響もあり、医用画像の入手は困難である。この点が当該分野の研究や、研究成果の実用化を進める上での大きな障壁の一つになっている。以下では、国内の研究者に対して公開されている数少ない医用画像データベースの中から、最も規模が大きい JAMIT データベースについて紹介する。

JAMIT データベース

このデータベースは、1995 年 3 月末にコンピュータ支援画像診断学会から発刊されたマンモグラフィデータベースから始まる。その後、胃 X 線二重造影像、間接撮影胸部 X 線像、胸部 CT 像、腹部 CT 像の各データベースが整備され、現在は日本医用画像工学会(JAMIT)から発刊されている。本データベースの特徴は、単に原画像だけでなく、アルゴリズムの学習や評価のために有用な、疾病や正常構造に関するスケッチ画像(原画像に対する位置合わせ済みのデジタルデータ)、あるいは、疾病の種類やその 3 次元的位置についての解説ファイルが付属している点にある。これにより、研究者はスケッチ画像を作成する手間が省けるようになっただけでなく、異なる研究者間で評価基準を揃えることも可能となった。

世界的に見ても、上記のデータベースは質と量の両面から見て高いレベルにある。また、3 次元腹部 CT 像のデータベースは珍しく、4 時相揃っているデータベースとしてはほぼ世界で唯一の例であり、CAD 研究のための貴重な財産といえる。将来的にはさらに画像データを蓄積し、たとえば薬

事審査のための一つの基準として利用することも期待される。

2.3 CAD装置に対する薬事審査の国内外動向

開発 WG の取り組みとして、現状における国内外の医療機器規制法令下での審査動向について調査を行った。その現状を報告する。

2.3.1 国内動向

①状況

日本で最初に認可を受けた CAD システムは、フィルム読み取りベースによる R2 社の「イメージチェッカー」である。これは、1998 年 6 月に世界で初めて FDA の認可を取得した R2 社の製品を輸入承認として取得したものである。以降、平成 19 年度に 2 品目が承認を取得し、さらに平成 22 年 3 月には 1 品目が承認されている。後述する米国における CAD_e のような検出支援のみの機能を有する製品であり、適用用途もマンモ用に限られている。

②審査制度

日本における CAD は、基本的には一般的名称として、「汎用画像処理ワークステーション」の範疇として、承認区分で認可を取得している。また、実際には、医療機器としての許認可を取得していない画像表示用ソフトウェアにおいて、同様に検出支援と思われる機能を有する製品が市場には存在しているのが現状である。結果として、日本においては CAD_e 区分に該当する 3 品目に止まっている。法的規制の枠組みを整理すると共に、審査状況を分析し、CAD 審査の迅速化のための課題を整理することが必要である。

以下に、当開発 WG でこれまでに確認できた薬事承認前例を列挙する。

- i) R2 社 マンモグラフィ CAD
イメージチェッカー M1000 システム
承認番号 21200BZG00004000 平成 12 年 1 月 31 日
(販売名変更: イメージチェッカーシステム 平成 17 年 1 月 7 日一変)
- ii) GEHC マンモグラフィ CAD
コンピュータ検出支援装置 SLD
承認番号: 21900BZY00043000 平成 19 年 4 月 9 日
- iii) 富士フイルム株式会社 マンモグラフィ CAD
医用画像処理表示装置 MV-SR657
承認番号: 21900BZZ00041000 平成 19 年 12 月 4 日
- iv) コニカミノルタエムジー株式会社 マンモグラフィ CAD
マンモグラフィ診断支援装置 NEOVISTA CAD typeM
承認番号: 22200BZX00278000 平成 22 年 3 月 17 日

2.3.2 海外動向

1) 米国

① 状況

米国における CAD の FDA の認可としては、前述のフィルム読み取りベースによる R2 社の「イメージチェッカー」である。これは、1998 年 6 月に世界で初めて FDA の認可を取得している。以降、iCAD 社、CADx 社(後に iCAD 社に買収)などベンチャー企業を中心に参入が続いた。大手企業としては、コダック社(当時)の CAD が、2004 年 11 月末に FDA の認可を得ている。R2 社、iCAD 社からの CAD エンジンの提供を受けている製品も多い。R2 社は、現状は、HOLOGIC 社に買収されている。

② 審査制度

米国においては、下記の区分にて、510K(Premarket Notification [510(k)] Submissions、市販前届出制度)、あるいは PMA(Premarket Approval、市販前承認制度)として審査が行われる。臨床評価は、510K においては必ずしも必要ではなく、スタンドアローン試験での評価も可能となっている。当初の CAD 製品は、製品コードとして LLZ(X 線画像処理装置)区分にて 510K を取得しているものが多い。現在は、下記のような整理が行われている。

i) CAdE: コンピュータ支援検出

検出支援が目的で、診断を行うものではない。これらのうち、下記の 3 品目については、既に製品コードが設定されており、510K 区分での申請が可能となっている。

- a) NWE(結腸コンピュータ断層撮影システム、コンピュータ支援検出)
- b) OEB(肺コンピュータ断層撮影システム、コンピュータ支援検出)
- c) OMJ(胸部 X 線写真、コンピュータ支援検出)

ii) CADx: コンピュータ支援診断

良悪性鑑別支援や病気の進行度や重症度の提供支援など検出を越える範囲の支援を行う。医師は検出結果を確認・診断を行う。これらの区分については、PMA による承認申請が必要となっている。

③ ガイダンスの策定

これまでに、複数の製品が 510K の範囲で認可を得ているが、その申請内容、申請レベルにばらつきが多い。また、臨床評価の方法の相違も大きい。これらを是正するために FDA において、次の 2 つのガイダンスの作成が進められており、2010 年の 1 月中旬までにパブリックコメントが実施されていた。510K 申請ガイダンスと 510K および PMA で適用される臨床評価ガイダンスの二つが作成されているが、後者の臨床評価ガイダンスは 510K および PMA に適用されるため、510K 申請ガイダンスとの関連が複雑になっておりわかりにくい。また、一部はフィルムを用いることが必要となるような内容もあり、偏った観点での要求事項も多く、必ずしも直ぐに適用できる内容とはなっていない。

●FDAにて検討中のガイダンス

- (1) Computer-Assisted Detection Devices Applied to Radiology Images and Radiology Device Data—Premarket Notification [510(k)] Submissions
- (2) Clinical Performance Assessment: Considerations for Computer-Assisted Detection Devices Applied to Radiology Images and Radiology Device Data—Premarket Approval (PMA) and Premarket Notification [510(k)] Submissions.

2) 欧州

① 状況

MDD (Medical Device Directive: 医療機器指令) による認証制度として規制されている。このため、新技術は米国より更に早い段階で市場投入されやすい環境にある。CAD もこの例に漏れず、米国より更に早い段階で上市されており、認証前例も多数存在している。

② 審査制度

指定機関が使用する“MANUAL ON BORDERLINE AND CLASSIFICATION IN THE COMMUNITY REGULATORY FRAMEWORK FOR MEDICAL DEVICES (Version 1.5 (09-2009))”において、MDDの適用が難しい場合のガイダンスが示されている。その中で、PACS ワークステーションに関連する事項として、“Automatic Indication (Detection) of Potential Lesions (潜在的病変の自動指示(検出))”が CAD に相当すると考えられる。この場合、基本的には PACS は機器(診断モダリティ)の審査方法に従うとされている。よって、X 線画像による CAD ならクラス IIb、超音波ならクラス IIa に分類されている。

クラス IIb、IIa の場合、市販前の個別型式審査はなく、製品カテゴリ毎の品質システム認証に基づく認証制度として上市が可能となっている。また、臨床評価については、一般的なガイダンスである MEDDEV 2.7/1 rev.3 Clinical evaluation: Guide for manufacturers and notified bodies に従って製造業者が実施しておればよく、CAD に特化した評価基準は作成されていない。

2.3.3 考察

(1) 円滑な開発と迅速な薬事審査

円滑な開発と迅速な薬事審査は、有益な機器の社会導入に、また、早期診断や治癒率の向上につながる。開発企業においても不要な経費が回避でき、開発の効率や国際産業力の向上に寄与する。

(2) 審査における評価指標を明示したガイドラインの策定

現在、日本ではCADに関する審査基準が無いことから、審査の長期化が懸念される。当該品目の評価指標(安全性や性能など)、製造管理などを規定したガイドラインを早急に策定すべきである。諸外国に先んじて承認を得ることにより、輸出入のバランスが向上し、国際競争力を増大させることになる。

(3) 医療機器におけるソフトウェアの取り扱い

医療機器の範囲を広げて、本開発WGにおける検討課題であるCADを含め、医療機器におけるソフトウェアの取り扱いや薬事審査基準が不明確であり、産業育成を阻害している一因となっている。これらを明確化することは、今後の医療機器産業の発展につながり、極めて重要である。

2.4 CAD装置に対する臨床からの要求事項

CAD装置に対する臨床からの要求事項を以下に列記する。

1. CADをはじめとするコンピュータ診断支援システムは、主に勤務する病院で使用されるPACSのみならず、診断センターや読影医の自宅で行われているような遠隔画像診断でも使用できること。
2. 同じ読影用のパーソナルコンピュータ(PC)あるいはワークステーション(WS)で種々のCADやコンピュータ診断支援システムが作動すること。
3. プログラムの性能が高く、CADでは検出率が高いこと。さらに、常に新しいものに改訂され、安価に更新が可能なこと。
4. 計算時間は短く、操作が簡単、画面の表示が見やすくレポート作成と連携していること。
5. 病変を検出するタイプのCADのみならず、サブトラクションを含めた過去画像との比較、実質臓器の体積自動測定による標準臓器との比較など、読影医が目視で行っている診断過程を客観的數字で評価できるような新しい診断支援の開発。
6. 各社のCADの性能を客観的に評価できるしくみの導入。

解説

- 1) 放射線診断医は欧米に比べて少なく、遠隔画像診断で読影レポートが作成されている症例が増加している。遠隔画像診断はグループ内の病院の診断のみならず、遠隔画像診断会社や病院と契約した個人の医師によって行われており、読影場所も機器も様々である。特定のPACSでしかCADを含めたコンピュータ診断支援システムが稼働しないのであれば、日本全体からみた診断レポートの精度向上は得られない。このようなシステムは、できるだけ多くの症例に使用されてはじめて効果を発揮する。
- 2) PACSを使用した現在の読影では、種々のモダリティの画像を同じPCで読影している。現在のCADは特定のPCでのみ稼働するため、読影形態と合わず、普及しない一因になっている。どこでも端末でも、いつでも利用できるシステムにすることが重要である。
- 3) 性能が低いCADでは使い物にならない。現時点では拾いすぎがやや多くとも、検出能が高い方がよい。医学は経験の学問であり、新しい知識や発見によって更新されねばならない。CADやコンピュータ診断支援システムも同様であり、ガラパゴス化してしまったプログラムは誰も使用しない。
- 4) 診断支援ソフトウェアを使用すると、操作に時間がかかるようでは本末転倒である。
- 5) 画像診断において過去画像との比較は正しい診断を導くために重要な作業である。しかしながら、大量の画像の全てを隅々まで前回と比較する集中力は持続困難である。また、臓器の腫大・

萎縮の診断は読影医の主観に頼らざるを得ず、標準臓器との客観的な比較により、機能的な異常を早期に発見できる可能性が増加する。

- 6) CAD は搭載機器と一緒に認可されるため、異なるメーカーとの比較が困難であり、性能評価ができないことは、ユーザーとして問題である。そこで、客観的なデータで CAD の性能評価を行えるようにすべきである。また、これを認可にも使用することで審査の効率も向上すると考える。

2.5 医療機器におけるソフトウェアの取り扱いに関する国内外の動向および現状と問題点

(1)用語の定義

【医療用アプリケーションソフトウェア】

医療機器である画像診断装置ワークステーションや X 線CTなどのモダリティコンソールなどに組み込まれた汎用の PC で動作するソフトウェア。CADや心機能解析機能などの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のことを指す。医療機器である画像診断装置ワークステーションなどの構成部品として薬事承認を取得し、同じ構成で製造販売される。

【医療機器ソフトウェア】

医療機器に該当する機能を持つソフトウェアであり、上記の医療用アプリケーションソフトウェアを含んでいる。

(2)医療用アプリケーションソフトウェアの取扱いに関する国内外の状況と問題点

① 医療用アプリケーションソフトウェアの取扱いに関する欧米などの先進諸外国との相違

現在の日本の薬事規制においては、医療用アプリケーションソフトウェアを製造販売する場合は、PCなどの汎用ハードウェアに医療用アプリケーションソフトウェアを組み込んだ構成で薬事承認を取得し、同構成で製造販売しなければならない。また、販売後(設置後)においても医療機器は厳格に構成部品管理がなされるために、陳腐化したPCなどの汎用ハードウェアを性能や機能が向上した汎用ハードウェアに交換することができない。一方、欧米などの先進諸外国の医療機器規制においては、医療用アプリケーションソフトウェア単独でも医療機器として取り扱われるため、汎用のソフトウェアと同様にCD-ROMなどの記憶メディアに格納してソフトウェア単独製品として製造販売することが可能である。設置後においても、メーカーが付属文書において指定した基本仕様を満足する汎用ハードウェアであれば付属文書の取扱い指示に従い交換が可能である。

②医療用アプリケーションソフトウェアが単独では医療機器として認められない理由

諸説あるが、薬事法第2条の4に「医療機器の定義」が以下のように規定されており、ソフトウェアは「機械器具」ではないため、医療機器として認められないという理由が有力視されている。

この法律で「医療機器」とは、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**であって、政令で定めるものをいう。

医療用アプリケーションソフトウェアの単独医療機器化を実現するためには、この医療機器の定義部分の薬事法改正が必要であるか、または以下のような“法律の論理解釈”で対応可能であるか、法律の専門家による議論が必要であろう。

- 立法当時の社会的背景が大きく変化し、法律の変更解釈の必然性が明白として、機械器具ではない医療用アプリケーションソフトウェアを医療機器として規制の対象とする解釈(変更解釈)
- 医療上の有効性がある機能ならば、機械器具同様に医療用アプリケーションソフトウェアも当然規制の対象とする解釈(勿論解釈)

③「医療機器ソフトウェアの単独医療機器化」において取り残された日本

諸外国の「医療機器ソフトウェアの単独医療機器化」の実施時期を表1に示す(各国の薬事規制に関係する機関のガイダンス等から引用)。GHTF加盟国のうちで、「医療機器ソフトウェアの単独医療機器化」を実施していない国は日本だけである。また、アジアの中国や韓国においても既に「医療機器ソフトウェアの単独医療機器化」を実施している。

表1 各国の「医療機器ソフトウェアの単独医療機器化」の実施時期

国・組織	実施時期	確認文書
欧州	1994年4月	Medical Devices: Guidance Document
米国	1998年5月	Guidance for the Content of Pre-market Submissions for Software Contained in Medical Devices
カナダ	1999年1月	Guidance For the Interpretation of Sections 28 to 31: License Application Type
オーストラリア	2005年1月	Therapeutic Goods Act 1989
GHTF SG1	2005年5月	Information Document Concerning the Definition of the Term “Medical Device”
韓国	2007年	医療用ソフトウェア特性評価ガイドライン
中国	2002年	「医療器械分類リスト」の印刷配布に関する通知

④医療機器ソフトウェアを明確にする欧米等先進諸外国

最近、欧米規制当局は、医療機関などで使用される医療機器／非医療機器のボーダーラインが不明瞭だったソフトウェアについて、医療機器／非医療機器を明確にする目的で、以下のガイダンスドラフトをそれぞれ発行した。PACSなどの臨床データを扱うソフトウェアについては、欧・米・カナダは既に正式にガイダンスを発行しており、医療機器として認定し、機能(リスク)に応じてそのクラス分類を規定している。以上のように欧米などの先進諸外国は、患者安全とIT(Information Technology)製品の有効利用の視点に立ち、規制すべきソフトウェアを適正に規制することができるようにガイダンスを整備している。

【米国(FDA)】

- **[Federal Register: February 8, 2008 (Volume 73, Number 27)]**
General Hospital and Personal Use Devices;
Reclassification of Medical Device Data System (ドラフトガイダンス)
2008年2月にクラス1医療機器として Medical Device Data System (MDDS) を規制するパブコメ用ドラフトガイダンスを発行。Clinical communication devices (IT components v.s. Medical devices) の明確化の取り組みであり、以下の機能を医療機器と定義する。
 - ・ 医療機器データのデータ転送
 - ・ 医療機器データの保存や検索
 - ・ 医療機器データの表示
 - ・ 医療機器データのフォーマット変換
- **Guidance1 for the Submission of Pre-market Notifications for Medical Image Management Devices (正式ガイダンス)**
PACSと呼ばれるソフトウェアを機能に応じて分類し、510(k)不要(クラス相当)又は510(k)要(クラス2相当)の医療機器としてクラス分類する。
- **Overview of IVD Regulation (正式ガイダンス)**
臨床検査システム(LIS)と呼ばれるソフトウェアを機能に応じて分類し、510(k)不要(クラス1相当)又は510(k)要(クラス2相当)の医療機器としてクラス分類する。

【欧州(MDD)】

- **Guidelines for the qualification and classification of software used in health care as medical devices Version of February 4, 2010**
(ドラフトガイダンス)
医療機関などで使用される各種の医療情報システムやソフトウェアについて、改正MDDの施行にあわせ、医療機器の該当性判断のガイドライン発行準備中。2010年2月の上記ドラフトバージョンにおいて以下を定義する。
 - ・ 電子カルテ (⇒一部の電子カルテは医療機器)
 - ・ 薬物治療モジュール (Medication Modules) と電子処方箋 (⇒医療機器)
 - ・ 患者モニタウェブシステム (⇒医療機器)
 - ・ その他
- **MANUAL ON BORDERLINE AND CLASSIFICATION IN THE COMMUNITY REGULATORY FRAMEWORK FOR MEDICAL DEVICES (正式ガイダンス)**
PACSと呼ばれるソフトウェアを機能に応じてクラス1、クラス2a又はクラス2bの医療機器としてクラス分類する。

【カナダ(TPD)】

- **Classification of Medical Devices Class I or Class II patient management software (正式ガイダンス)**
Patient management softwareと呼ばれるソフトウェアを機能に応じてクラス1又はクラス2の医療機器としてクラス分類する。

(3) 医療用アプリケーションソフトウェアの取扱いに関する現状の問題点

汎用PCとの組合せで医療機器として製造販売される画像診断装置ワークステーションのアプリケーションソフトウェアの弊害事例を図3に示す。

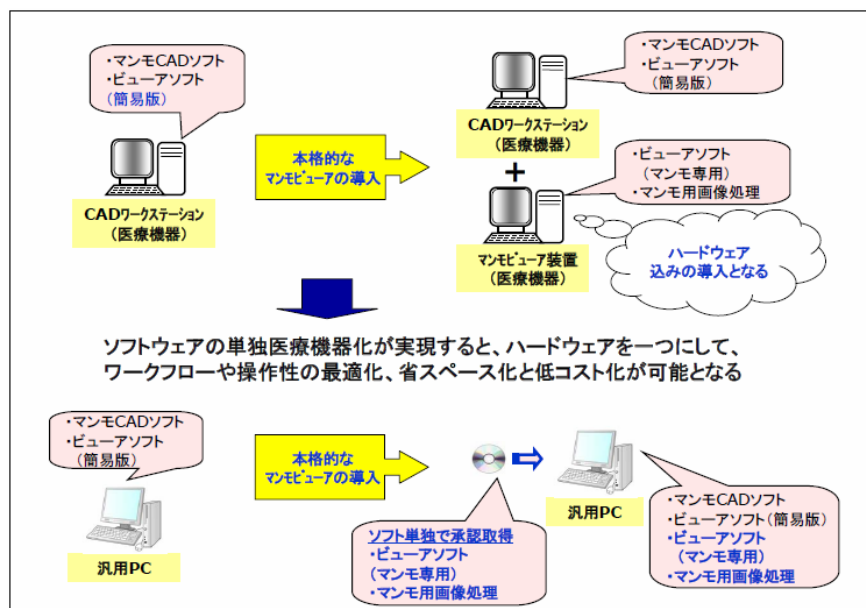


図3 汎用画像診断装置ワークステーションの弊害事例

画像診断装置ワークステーションの構成品には、市販データベースなどの各種の汎用ソフトウェアも利用されている。販売後（設置後）においても医療機器は厳格に構成管理がなされるために医療現場では次のような弊害が生じている。

- 医療用アプリケーションソフトウェア、汎用ハードウェア、および汎用ソフトウェアなどの組合せ変更ができないことから、医療現場のワークフローに適したカスタマイズ、操作性改善、および汎用ハードウェアの削減による省スペース化・低コスト化が困難である。
- 付加価値がなく価格が上昇した医療機器の構成品となった汎用ハードウェアや汎用ソフトウェアの購入を余儀なくされる。
- 陳腐化した汎用ハードウェアや汎用ソフトウェアを性能向上した製品に置き換えられない。

また、薬事規制を遵守することで医療用アプリケーションソフトウェアや汎用ハードウェアが厳格に構成管理され、医療現場では前述したような弊害が生じていることから、これらの弊害を回避するために医療機器に該当する機能を持つソフトウェアを薬事承認取得せずに非医療機器として単独販売する企業が出現することが懸念される。薬事法の目的を無視したやり方であり、以下のような患者安全が危ぶまれる状況となり、医療事故に繋がるおそれがある。

- 医療機器として承認審査されないため、品質、有効性、安全性が担保されない。
- 医療機器ではないため、メーカーによる医療用アプリケーションソフトウェアの安全・適正使用の情報提供が行われる保証がない。

2.6 新規参入の障壁

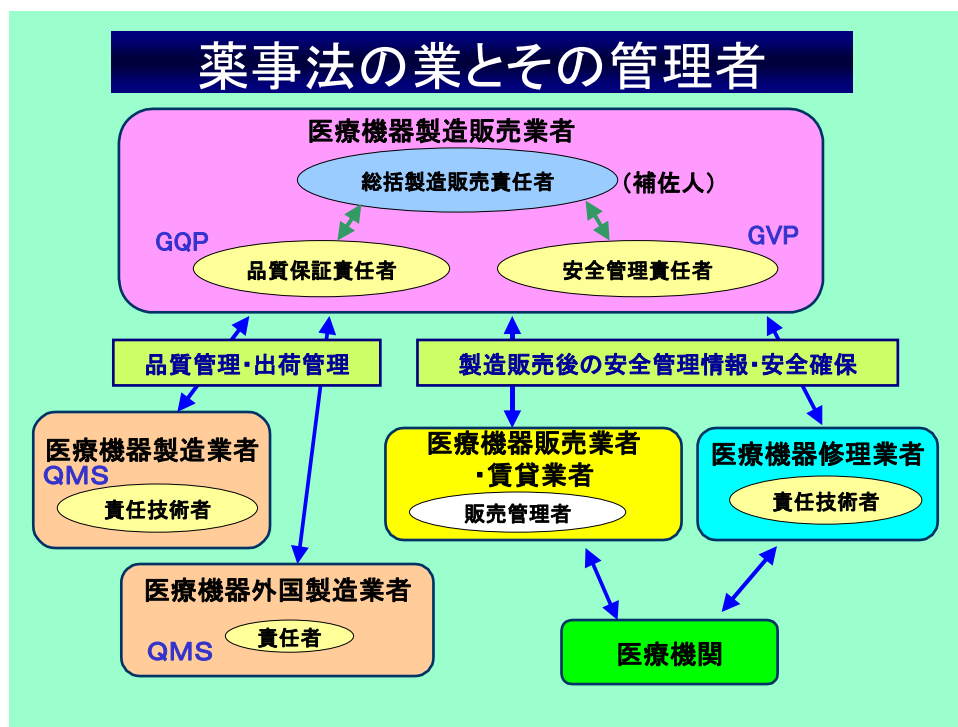
医療機器の製造販売に新たに参入する場合の障壁および「医療用アプリケーションソフトウェアがインストールされた機器」でなければ医療機器として承認されない場合の課題として以下の点があげられる。

- ・薬事法に基づく、医療機器製造販売業などの体制を設けることへの障壁
- ・品目毎の承認などの取得と規制下での活動に対する課題

(1) 薬事法に基づく体制整備

① 国内における医療機器に関する業態

国内で医療機器の製造販売などを行うためには、薬事法に基づく(ア)医療機器製造販売業(法人として1つの許可)、(イ)医療機器製造業(製造所単位)、(ウ)医療機器販売・賃貸業(営業所単位)、(エ)医療機器修理業(営業所単位)の許認可などが必要となり、体制および人的配置について定められている。



各業に対する要件は以下の通りである。

(ア)医療機器製造販売業：医療機器を製造販売するための許可(実製造は、製造業で、医療機関などへの販売は、販売業でしかできない)であり、上市した製品に対する法定な責任を負い、装置には名称および住所の表記が法的に求められる。体制としては、品質保証に関する体制や遵守事項に関する基準として「医療機器の品質管理の基準」(GQP省令)と、製造販売後の安全管理の体制や遵守事項に関する基準として「医療機器の製造販売後安全管理の基準」(GVP省令)への適合が必要になる。また、人的な配置として、医療機器全体の責任を

負う総括製造販売責任者と、品質の責任者として品質保証責任者と、市場での安全を確保するための安全管理責任者の配置が必要となる。なお、製造販売する医療機器のクラス医療機器のクラスにより、第一種(高度管理医療機器)、第二種(管理医療機器)、第三種(一般医療機器)許可区分も異なる。(なお、上位許可では下位のものを扱える)。

- (イ)医療機器製造業:医療機器を製造するための許可であり、製造販売業が承認などを取得した内容に基づき、当該医療器を製造し、製造販売業者を通じて出荷することができる。この体制として、医療機器の製造管理および品質管理や遵守事項に関する基準として「医療機器の製造管理および品質管理の基準」(QMS[Quality Management System、品質マネジメントシステム]省令)への対応が必要になることと、人的な配置として、責任技術者が必要となる。許可は事業所毎に取得が必要となる。
- (ウ)医療機器販売業・賃貸業:医療機器を医療機関などへ販売するための許可などであり、取り扱う医療機器のクラス(高度管理医療機器、管理医療機器、一般医療機器)や、当該医療機器が特定保守管理医療機器(修理・保守点検にあたり、専門的知識や技能の必要とされる医療機器)へ該当・非該当かにより、許可、届出、届出不要の手続きとなる。許可などは営業所単毎に取得する必要がある、販売管理者の設置が必要となる。販売業における販売管理(記録や品質確保など)が薬事法施行規則にて定められている。なお、現在の医療用アプリケーションソフトウェアが搭載された医療機器である、汎用画像診断装置ワークステーションは、クラスⅡ、特定保守管理医療機器となるため、販売業は許可が必要となる。
- (エ)医療機器修理業:医療機器の修理を行うための許可であり、取扱う医療機器の区分毎の許可が必要となる。区分は第1から第9区分までであるが、各区分に特定管理医用機器と特定管理医療機器以外の別がある。修理業における(修理管理や修理行為等)については薬事法施行規則に定められている。許可は営業所単毎に、取扱う区分をすべて含めて取得する必要がある、各区分の資格を有した責任技術者の設置が必要となる。汎用画像診断装置ワークステーションの場合、第一区分(画像診断システム関連)・特定保守管理医療機器区分の許可が必要となる。

②業態取得に関する障壁

上記で述べたとおり、医療機器を上市するためには、各業の許可が必要となり、そのためには、品質管理に関する体制を構築しなければならない。医療機器における品質マネジメントシステムの規格としてはISO13485(JIS Q 13485)があり、一般的なISO9000/9001(JIS Q 9000/9001)に対し、医療機器固有の要求事項を加えたものがベースとなる。

新規参入者にとっては、以下の点が大きな障壁となっている。

(a)薬事法の要求を追加した「医療機器の製造管理および品質管理の基準」や「医療機器の品質管理の基準」へ適合できるよう社内体制・手順書を含めた構築が必要となる。なお、これらの品質システムの構築にあたっては、外部のコンサルタントなどを活用することで、対応することは可能である。

(b)人的配置が必要であり資格が定められている。資格としては、学歴(工学系の大学卒業、高専

卒)を求めるものや、学歴に応じたその業務での経験が基本的に必要とされる点である。例えば、製造販売業における総括製造販売責任者においては、工学系学卒でかつ、該当する許可区分と同等以上許可を持つ製造販売業者における製造販売後安全管理に3年以上従事していたことが必要となる。同様に、販売管理者や修理業の責任技術者も同様に3年以上同様の業務へ従事していたことが必要であり、修理業においてはさらに厚生労働省が指定した講習を修了していることが必要となり、この受講資格に従事証明が必要となっている。このため、新たに参入するものは、取得しようとする業に応じて、当該資格を有している者を社外より確保するしか方法がなく、非常に大きな障壁になっている。

(c)新規参入者にとっては最初の薬事承認を得るまでの負荷が大きい。医療機器を上市するためには、品目ごとに承認あるいは承認を得る必要があるが、その申請書の作成が分かりにくいことや、未承認機器の広告活動ができないなど、販売においても他の装置とはことなる管理体制を構築する必要が生じ負担が大きい。また、これまでの医療機器と異なる新たな性能効果を持つ医療機器に該当する機器の場合(新医療機器に該当する場合など)には、臨床試験の実施および製造承認の取得に数年かかること場合が多く、開発が完了してから販売できるまでの期間が非常に長く、経営上の大きな負担となる。

(2)品目ごとの承認などの取得と規制下での活動

①製造販売承認などの取得に対する課題

医療機器を上市するためには、薬事法に基づく医療機器製造販売承認等(指定管理医療機器:薬事法登録認証機関への認証申請、一般医療機器:独立行政法人医薬品医療機器総合機構への届出)が必要となる。現時点では、汎用画像診断装置ワークステーションは承認品目であり、医療機器製造販売のための承認申請を行う必要がある。

現状の課題を以下に列記する。

(a)承認申請の資料作成

承認申請の資料作成において、法令・通知などはあるが、詳細に解説されたテキストは少なく、申請書の作成方法がわかりにくい。

(b)一部変更の範囲

承認などを取得した医療機器においても、改善・改良を行った場合には、その変更内容に応じて承認事項一部変更承認などの取得や軽微変更届出を行うことが必要となるが、その判断の基本は行政通知などに記載されているものの実際の判断には経験が必要となる場合が多い。

(c)費用負担の増加

既存装置とは異なる新たな性能効果を持つ医療機器を開発した場合には、厚生労働大臣への医療機器製造販売承認申請は臨床試験結果を添付しなければならない品目があるが、この際の臨床試験の手続きや管理、遵守事項に対しては基準「医療機器の臨床試験の実施の基準」が定められており、この基準を順守して実施したものでないと承認が困難となっている。この体制整備や臨床試験の実施は、着手から完了までの期間が長期間になり、また、費用負担も大きい。

(d)臨床導入への障壁

- ・医療用アプリケーションソフトウェアとして十分機能するにも係らず、現行の薬事法に照らし合わせるとハードウェアとの組み合わせでしか申請が出来ない。
- ・医療用アプリケーションソフトウェアの一部改良でも、ハードウェアとの組み合わせで再度の安全性確認が必要となる。
- ・承認基準・認証基準は既存の承認などをベースに作成されており、改善・改良を日々行う医療機器に追従できず、既存の認証基準に合わせた機能に制限するか、新たに治験などを行い申請が必要となる場合もある。
- ・診断や支援を目的とした医療用アプリケーションソフトウェアとしての評価項目が不明瞭であることは開発期間および審査期間の延長につながる。

(e)販売力・競争力の低下に繋がる危険性

比較的軽微なソフトウェアの改良(バージョンアップ)を頻繁に行う製品では、薬事申請を行うための工数や費用負担に対する効果が見合わず(低く)、メーカー側として改良の頻度を下げざるを得なくなる。その結果、顧客からメーカーへの不満が大きくなり、市場での競争力が失われる危険性がある。

②規制下での営業活動に対する課題

医療機器の販売などは薬事法で規制されており、未承認品の広告掲載や宣伝活動はできない。このため、開発中であるものについての営業活動はできなく、承認などを取得してからの営業となる。また、販売においても、販売業において販売記録などを残すことや、保健衛生上の危害の発生を防止するため、組み立て管理が必要な医療機器である設置管理医療機器と指定されている場合には販売業により、その装置を据付ける設置管理を行う必要がある。

③顧客の経済的不利益

ユーザー(病院等購入施設)は、ソフトウェア(CD-R、ダウンロードなど)だけ購入すれば欲しい機能を手に入れられるところを、ハードウェア(例えば汎用PC)も同時に購入しなければならない。また、医療用アプリケーションソフトウェアがインストールされたハードウェア(例えば汎用PC)の状態では医療機器として承認されているため、その医療機器としての汎用PCに、文章作成や作図用のアプリケーションソフトウェアをユーザーが自らインストールすることは医療機器の改造行為に当たるためできない。この為、専用PCとせざるを得ない。

(3)まとめ

医療用アプリケーションソフトウェアとしての医療機器化には、前述の様に新規参入業者にとっての障壁や課題も大きいですが、国内医療産業の活性化の為に、以下の点について十分に考慮した上で、ガイドラインの策定を早急を実施し、医療用アプリケーションソフトウェアとしての医療機器化を熱望する。

①医療に用いるアプリケーションソフトウェアに対しては使用する環境を配慮したリスクマネジメント

を行い、システムの安全性を確保する必要がある。

②医療用アプリケーションソフトウェアとして評価すべき項目は何か明確にする必要がある。

参考文献

- 1) 藤田広志:マンモグラフィ CAD システムの現状, Medical Imaging Technology, 21 (1), 27-33, (2003).
- 2) 藤田広志:コンピュータ支援診断(CAD)の現状概観, 日本放射線技術学会雑誌, 63 (12), 1389-1395, (2007).
- 3) 藤田広志:CAD 実用化 10 周年—臨床現場への導入の現状と課題—, 新医療, 35 (10), No.406 (10月号), 102-105, (2008).
- 4) 縄野 繁:CAD の臨床的有用性と課題—精度向上と効率化に貢献しうるか, INNERVISION, 23 (8), 25-29, (2008).
- 5) T.W. Freer and M.J. Ulissey : Screening mammography with computer-aided detection: Prospective study of 12,860 patients in a community breast center, Radiology, 220 (3), 781-786, (2001).
- 6) D. Gur, J.H. Sumkin, H.E. Rockette, et al.: Changes in breast cancer detection and mammography recall rates after the introduction of a computer-aided detection system, Journal of National Cancer Institute, 96 (3), 185-190, (2004).
- 7) R. Birdwell, P. Bandodkar, and D. Ikeda: Computer aided detection (CAD) with screening mammography in a university hospital setting, Radiology, 236, 451-457, (2005).
- 8) MJ. Morton, DH. Whaley, KR. Brandt, et al.: Screening mammograms: Interpretation with computer-aided detection – Prospective evaluation, Radiology, 239, 375-383, (2006).
- 9) JC. Dean and CC. Ilvento: Improved cancer detection using computer-aided detection with diagnostic and screening mammography: Prospective study of 104 cancers, AJR, 187 (July), 20-28, (2006).
- 10) JM. Ko, MJ. Nicholas, JB. Mendel, et al.: Prospective assessment of computer-aided detection in interpretation of screening mammography, AJR, 187, 1483-1491, (2006).
- 11) J.J. Fenton, S.H. Taplin, P.A. Carney, et al.: Influence of computer-aided detection on performance of screening mammography, New England Journal of Medicine, 356 (14), 1399-1409, (2007).
- 12) S. Ciatto, N. Houssami, D. Gur, et al.: Computer-aided screening mammography, Correspondence, New England Journal of Medicine, 357 (1), 83-85, (2007).
- 13) N. Karssemeijer, J.D. Otten, A.L. Verbeek, et al.: Computer-aided detection versus independent double reading of masses on mammograms, Radiology, 227 (1), 192-200, (2003).
- 14) L.A.L. Khoo, P. Taylor, and R.M. Given-Wilson: Computer-aided detection in the United Kingdom National Breast Screening Programme: Prospective study, Radiology, 237 (2), 444-449, (2005).
- 15) F.J. Gilbert, S.M. Astley, M.A. McGee, et al.: Single reading with computer-aided detection and

- double reading of screening mammograms in the United Kingdom National Breast Screening Program, *Radiology*, 241 (1), 47–53, (2006).
- 16) 飯沼 武: 検診マンモグラフィ CAD の費用効果分析(二重読影と一人読影+CAD の比較), 第 27 回日本医用画像工学会大会, 予稿集 CD-ROM, B2-02, (2008).
 - 17) A.H.T.Le, B.Liu, and H.K.Huang: Integration of computer-aided diagnosis/detection (CAD) results in a PACS environment using CAD-PACS toolkit and DICOM SR, *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 4 (4), 317–329, (2009).
 - 18) 藤田広志: より輝ける画像情報の高度利用へ, 映像情報メディカル, 4 月号特集「画像診断・未来予想図」, 42(4), 364–365 (2010).
 - 19) http://www.medipattern.com/solutions_bcad.aspx (Medipattern 社).
 - 20) 阿部弥生、位藤俊一他: B-CADTM を用いた BI-RADS レポーティングシステム, 第 21 回日本乳腺甲状腺超音波診断会議抄録集, R-21, 2008.
 - 21) C.M.Chen,Y.H.Chou,et al: Breast lesions on sonogram:Computer-aided diagnosis with nearly setting independent features and artificial neural networks, *Radiology*,226(2),504–514,2003.
 - 22) K.Horsch,M.L.Giger,et al: Computerized diagnosis of breast lesions on ultrasound, *Med. Phys.*,29(2),157–164,2002.
 - 23) R.F.Chang,W.J.Wu,et al: Super vector machines for diagnosis of breast tumors on US images, *Acad. Radial.*,10(2),189–197,2003.
 - 24) 長澤 亨、今野佐智代、高田悦雄小林久雄: 画像解析による超音波乳房画像に対するコンピュータ支援診断システムの開発, 第 21 回日本乳腺甲状腺超音波診断会議抄録集, R-23, 2008. 132–135, 1998.
 - 25) Chou Y.-H, Tiu C.-M, Chen J., Chang R.-F :Automated Full-field Breast Ultrasonography:The Past and The Present, *J Med Ultrasound*, 15(1), 2007.
 - 26) Y. Ikedo, D.Fukuoka, T.Hara, H.Fujita, E.Takada, T.Endo, and T.Morita: Development of a fully automatic scheme for detection of masses in whole breast ultrasound images, *Medical Physics*, 34 (11), 4378–4388, 2007.
 - 27) A. Ito, E. Ueno, E. et al: Breast Disease: Clinical Application of Ultrasound Elastography for Diagnosis, *Radiology*, Vol. 239, pp. 341–350, 2006.
 - 28) M. Yamazaki, H. Takizawa, T. Shiina: Computer-aided Diagnosis of Diffuse Disease based on Ultrasound Elasticity Images 2008 IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings, pp.2033–2035, 2008.

3. 平成 21 年度開発ワーキンググループの活動

CAD(コンピュータ診断支援装置)の開発ガイドラインの策定、医療機器におけるソフトウェアの在るべき姿を検討することを目的に、開発ワーキンググループ委員会を設置した。平成21年度は2回開催(2月26日、3月12日)し、当該技術の研究開発の現状、臨床に与える効果、国外における審査・承認の状況などに関して調査・分析した。

3.1 第1回開発WG会議

(1) 開催日時: 平成 22 年 2 月 26 日 (金) 17:00~19:30

(2) 配布資料

資料1: 委員一覧

資料2: 医療機器開発ガイドライン策定事業の概要

資料3: 講演1の資料

資料4: 講演2の資料

資料5: 調査・分析項目

参考資料1: 関連する一般名称

参考資料2: 過去に策定した開発ガイドラインの例(人工心臓)

参考資料3: 策定したガイドラインに関連する厚労省通知

(3) 出席者

委員: 小畑秀文、森山紀之、安藤裕、椎名毅、縄野繁、清水昭伸、仁木登

藤田広志、大西順一、鴛田栄二、軸丸幸彦、古川浩、諸岡直樹

経産省: 廣瀬大也

オブザーバー: 池田潔(医薬品医療機器総合機構)

事務局: 本間一弘(産業技術総合研究所)

(4) 議事概要

①ガイドライン事業の概要説明

開発WG事務局から本事業の目的、実施内容などに関して、資料2を用いて説明した。

②話題提供

講演1: 「医療用アプリケーションソフトウェアの早期医療機器化への取り組み」

資料3を用いて軸丸委員・古川委員・鴛田委員より以下の話題提供がなされた。諸外国(米国、カナダ、欧州、オーストラリア、韓国、中国など)では医療用アプリケーションソフトウェアは、既に「単独医療機器化」されている。国内では薬事法上「機械器具等」とあり、「モノ」として医療機器を捉える扱いになっている。このため、医療用アプリケーションソフトウェアの「効果・効能」を明示したうえで、PC やワークステーションなどの機器にインストールして承認を取得する。製造販売業者はソフトウェアの追加・変更する際には「承認・一変」申請する。インストールは「製造行為」と位置づけられる。単独医療用アプリケーションソフトウェアは規制外で流通している状況にある。これらの実態を鑑み国際整合化、経済効果並びに医療用アプリケーションソフトウェアの「品質」「有効性」「安全性」を担保するためにも「医療機器化」が急務であり、医療機器化にあたっては、その「効果・効能」

のリスクに応じた適切な規制が望まれる。

講演2:「JIRAのCAD審査迅速化への取り組みについて」

資料4を用いて諸岡委員より以下の話題提供がなされた。CAD(診断支援)装置に関する承認申請の現状が報告された。米国におけるCAD装置は、次のように分類されている。「CAD_e」は検出支援が目的で、診断を行うものではなく、他方、「CAD_x」は良悪性鑑別支援や病気の進行度や重症度の提供支援など検出を越える範囲の診断支援を行うものとして区別する。CAD_e:コンピュータ支援検出(NWE(結腸コンピュータ断層撮影システム、コンピュータ支援検出)、OEB(肺コンピュータ断層撮影システム、コンピュータ支援検出)、OMJ(胸部X線写真、コンピュータ支援検出))は510Kによる届出にて、また、CAD_xコンピュータ診断支援装置はPMAによる承認申請となっている。日本においては、CAD_eに該当する製品は3品目に止まっている。JIRAのCAD-WGとしては、これら現状を調査し、審査の迅速化のための課題整理を行っている。

③討議

資料5を用いて本委員会の進め方に関して議論し、CAD装置に関する以下の項目に関して現状調査と分析を実施する。次回の委員会において各委員が報告する。

- (a) CADの効果、医療経済(経済効果)
- (b) CADに関する技術開発の現状
- (c) CAD装置に対する薬事審査の国内外動向
- (d) CAD装置に対する臨床からの要求事項
- (e) 医療機器におけるソフトウェアの取り扱いに関する国内外の動向および現状と問題点
- (f) 新規参入の障壁

3.2 第2回開発WG会議

(1) 開催日時: 平成22年3月12日(金) 18:00~20:20

(2) 配布資料

資料1: 第1回開発WG議事録(案)

資料2: 現状分析の結果 (CADの効果、医療経済(経済効果)、安藤委員)

資料3: 現状分析の結果 (マンモグラフィCADの普及、藤田委員)

資料4: 現状分析の結果 (CADに関する技術開発の現状、椎名委員)

資料5: 現状分析の結果 (肺がん・大腸がんのCADに関する技術開発の現状、仁木委員)

資料6: 現状分析の結果 (肝臓CAD、清水委員)

資料7: 現状分析の結果 (CAD装置に対する薬事審査の国内外動向、諸岡委員)

資料8: 現状分析の結果 (CAD装置に対する臨床からの要求事項、森山委員)

資料9: 現状分析の結果 (CADシステムに対する医師からの要求、縄野委員)

資料10: 現状分析の結果 (新規参入の障壁、大西委員)

(3)出席者

委員：小畑秀文、森山紀之、椎名毅、縄野繁、清水昭伸、仁木登、
藤田広志、大西順一、鷺田栄二、軸丸幸彦、古川浩、諸岡直樹
経産省：廣瀬大也、加藤弘、吉野正人
オブザーバー：池田潔(医薬品医療機器総合機構)
齊藤泰男(NEDO)
事務局：本間一弘、鷲尾利克(産業技術総合研究所)

(4) 議事概要

①コンピュータ診断支援技術の現状分析

横井英人教授(香川大学医学部附属病院)から「医療機器ソフトウェアに関する薬事上の検討課題」に関する話題提供があった。GHTF 参加国において医療機器ソフトウェアの単独承認が実施されており、ハードウェアとしてのみ承認しているのは日本のみである。製造管理などの問題も想定されるが、国際的には単独承認化の方向である。

②討議

・現状分析の結果報告と討議(各委員)

各委員が調査した下記の課題に関して分析した。

a)CADに関する技術開発の現状

資料3、資料4、資料9および資料10を用いて、標記の審議がなされた。肺・大腸、肝臓、脾臓、乳房が当面の対象部位であり、複数のモダリティ(X線、MRI、超音波、脳波、心電、など)が対象になる。研究開発が進んでおり、薬事承認申請も十分に想定される。モダリティ毎にデータ収集方法が異なり、診断情報が異なる。また、各モダリティで使用する検査診断機器が多様化しており、各々の機能や仕様が異なる。

b)CAD装置に対する薬事審査の国内外動向

資料5を用いて、標記の審議がなされた。米国FDAでは、CADe(コンピュータ支援検出)は510k相当、CADx(コンピュータ支援診断)はPMA相当としている。

c)CAD装置に対する臨床からの要求事項

資料6および7を用いて、標記の審議がなされた。検出ミスや判断ミスの低減、読影医の負担軽減にとって有益である。臨床では集団検診、外来診療、経過観察などへの利用が想定される。適正な機能を有し、かつ、正しく使用されれば臨床診断に有益である。CAD装置の使用に際しては高い信頼性(高い検出能)が必要である。また、経過観察を行うために過去に収集されたデータを参照できる必要がある。また、複数の検査診断機器への対応、前出の多様化への対応も求められる。

d)医療機器におけるソフトウェアの取り扱いに関する国内外の動向および現状と問題点、新規参入の障壁

前回の資料(第1回委員会資料3、4)および資料8を用いて、国内外の動向および現状と問題点、新規参入の障壁に関して討議した。

以上の審議の結果、本委員会としては以下を結論とする。CADにおいては、適正な機能を有し、かつ、正しく使用されれば臨床診断に有益である。また、「品目仕様」、「評価項目」、「国際協調」に

関して早急に検討すべきである。

③今後の展開

1) 合同検討会における報告

合同検討会が3月15日(月)に開催される。同会にて本年度における本ワーキンググループの活動を報告する。

2) 今後の方針

今後において、「技術的評価項目を明示した開発ガイドラインの策定」、「医療機器におけるソフトウェアの取り扱い」を検討すべきであることを提言する。

4. 平成21年度の総括と今後の展望

当該分野の国内有識者を委員として開発ワーキンググループを組織し、CAD およびソフトウェアを主体する医療機器に対する国内外の技術動向、臨床ニーズ、薬事審査状況などの現状を分析した。CAD 装置は検出ミスや判断ミスの低減、読影医の負担の軽減などを目的とし、集団検診、外来診療などの臨床的価値を有する。CAD装置の技術開発は、複数の部位(頭部、肺、大腸、肝、膵、胃、乳房、など)を対象とし、モダリティも多種に及ぶ(X 線、MRI、超音波などの画像、脳波、心電などの波形)。また、モダリティ毎にデータ収集方法が異なり、多様化している検査診断機器の機能や仕様への対応が必要になる。CAD 装置は、コンピュータ支援検出を主目的とする CAD_e とコンピュータ支援診断を実施する CAD_x に大別される。

本ワーキンググループにおける検討の結論として、CAD 装置は診断に寄与するための適正な機能を有し、臨床において正しく使用されれば診断に有益であると結論する。また、下記に関して早急に検討すべきであると考える。

- ・品目仕様(検出機能・診断機能、前処理、結果提示など)
- ・評価項目(性能や機能、評価用DBの提供、など)
- ・国際協調(医療機器のソフトウェアに対する技術的評価)

これらの議論を踏まえた上で、本ワーキンググループとしては、今後において以下を推進すべきであることを提言する。

- ・CAD 装置に関する技術的評価項目を明示した開発ガイドラインの検討
- ・医療機器におけるソフトウェアの取り扱いに関する技術的検討
(安全性、性能評価、製造管理などを技術面から検討する)

参考資料

参考資料1: 関連する厚生労働省通知とFDAガイダンス

参考資料2: 医療機器開発ガイドライン策定事業の概要

参考資料3: 医療用アプリケーションソフトウェアの早期医療機器化
への取り組み

参考資料4: JIRAのCAD審査迅速化への取り組み

参考資料1:関連する厚生労働省通知とFDA ガイダンス

関連する厚生労働省通知

- (1) 平成 16 年 11 月 15 日付け医療機器審査 No.19 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡別添の「医療用具の製造(輸入)承認申請書における原材料記載について」
- (2) 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」
- (3) 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216003 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」
- (4) 平成 17 年 3 月 31 日付け薬食発第 0331038 号 厚生労働省医薬食品局長通知「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」
- (5) 平成 20 年 10 月 8 日付け薬食機発第 1008001 号「整形インプラント製品の承認申請に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の取り扱いについて」
- (6) 平成 20 年 8 月 4 日付け薬食機発第 0804001 号「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲について」

関連する FDA(Food and Drug Administration、米国食品医薬品局)ガイダンス

- (1) Computer-Assisted Detection Devices Applied to Radiology Images and Radiology Device Data--Premarket Notification [510(k)] Submissions
- (2) Clinical Performance Assessment: Considerations for Computer-Assisted Detection Devices Applied to Radiology Images and Radiology Device Data--Premarket Approval (PMA) and Premarket Notification [510(k)] Submissions.

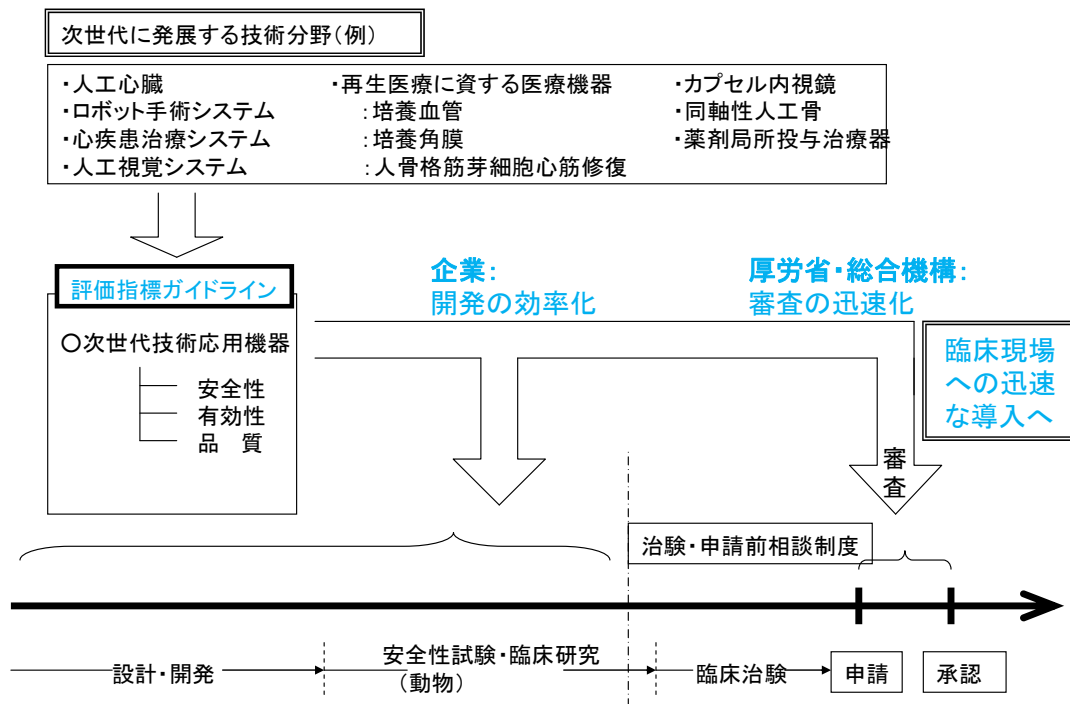
参考資料2

医療機器開発ガイドライン策定事業の概要

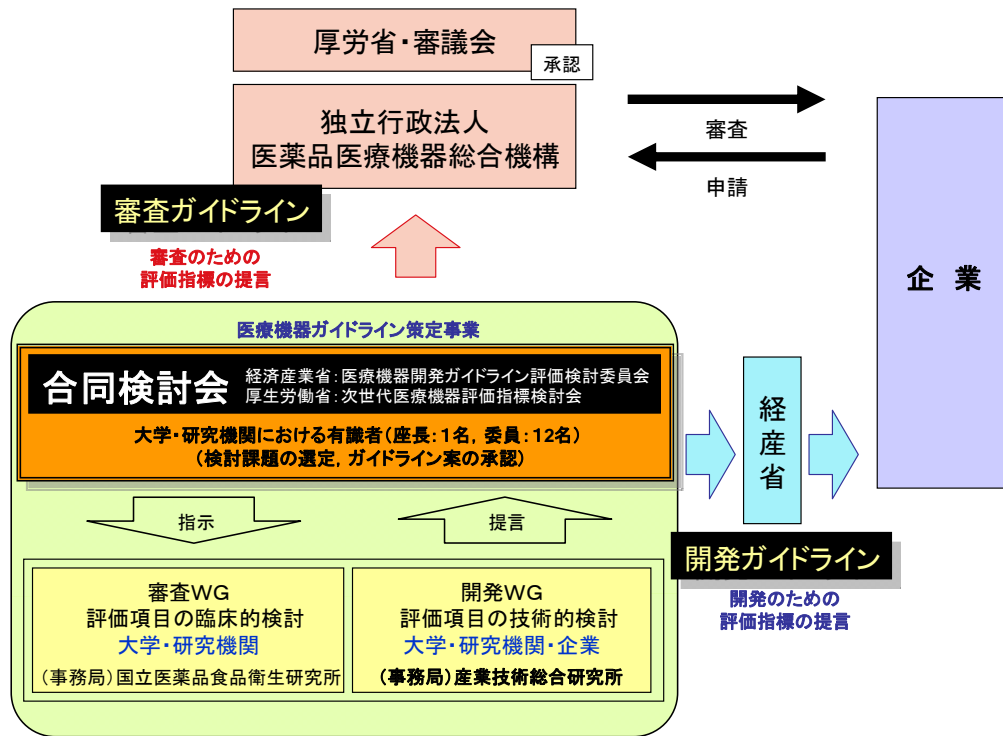
(経済産業省委託)

医療機器開発ガイドライン策定事業

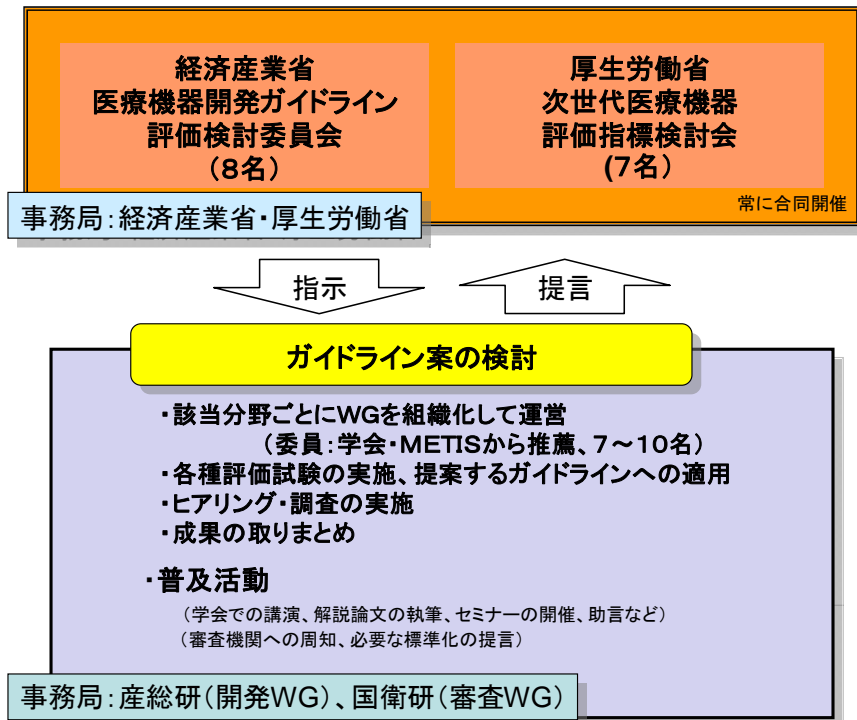
次世代医療機器評価指標ガイドラインの整備



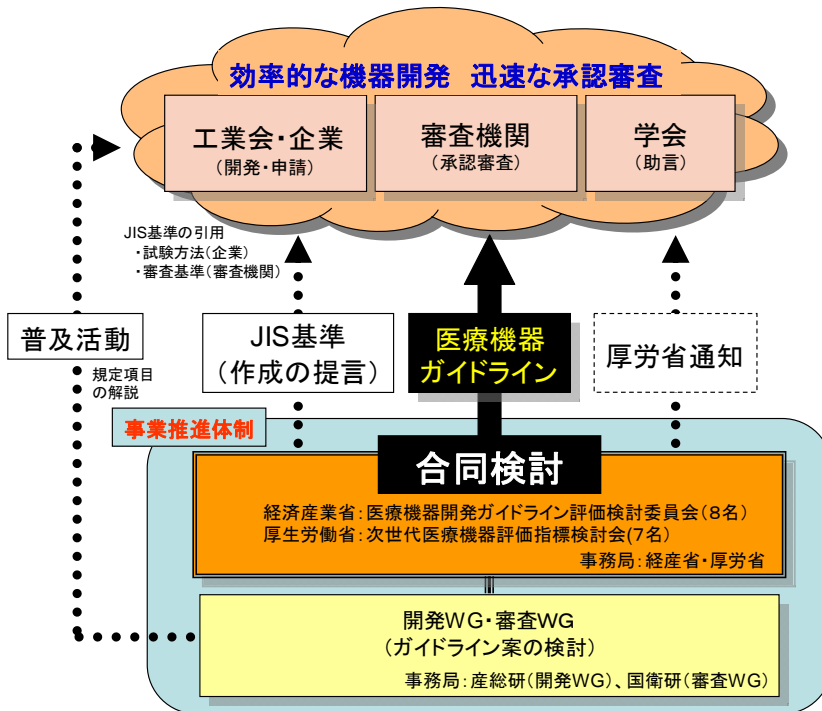
注) 総合機構: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構



体制



医療機器ガイドライン策定事業



医療・福祉機器 (METI/経済産業省)

開発ガイドライン
経済産業省のHPにて公開

医療機器開発ガイドライン策定事業

【平成19年5月公表】

- 1. DNAチップ (PDF形式: 180KB)
- 2. 高性能人工心臓システム (PDF形式: 202KB)

http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryuu_fukushi/index.html

【平成20年6月公表】

- 3. ナビゲーション医療分野共通部分 (PDF形式: 974KB)
- 4. 骨折修復支援システム (PDF形式: 236KB)
- 5. 脳腫瘍焼灼レーザーシステム (PDF形式: 232KB)
- 6. 次世代(高性能)人工股関節 (PDF形式: 198KB)
- 7. ハイブリッド型人工骨・骨補填材 (PDF形式: 183KB)
- 8. ヒト細胞培養加工装置の設計ガイドライン (PDF形式: 1664KB)

【平成22年2月公表】

- 9. ヒト細胞培養加工装置の設計ガイドライン[改訂] (PDF形式: 222KB)

今後実用化が期待される先進的な医療機器について、医療機器開発や薬事審査の円滑化・迅速化に資する医療機器開発ガイドラインを厚生労働省との連携の下、産学の協力を得て策定している。具体的には、工学的安定性や生物学的安定性等に関する詳細な評価基準等の策定を実施している。

医療機器審査監理室長通知(抜粋)



薬食機発第 0404002 号
平成 20 年 4 月 4 日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長

次世代医療機器評価指標の公表について

厚生労働省では、医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器について、審査時に用いる技術評価指標等をあらかじめ作成し、公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図る目的で、検討分野を選定して評価指標を検討してきたところである。

今般、次世代型人工心臓及び DNA チップを用いた遺伝子型判定用診断薬の評価を行うに当たって必要と考えられる資料、評価のポイント等を評価指標としてとりまとめたので、下記に留意の上、販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管下関係業者に対し指導方御配慮願いたい。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、日本製薬団体連合会会長、社団法人日本臨床検査薬協会会長、在日米国商工会議所医療機器・IVD小委員会委員長及び欧州ビジネス協会協議会体外診断用医薬品委員会委員長あて送付することとしている。

開発WGの事業報告書:産業技術総合研究所のHPIにて公開

開発ガイドライン

独立行政法人
産業技術総合研究所(産総研)

産総研ホーム ニュース 研究紹介・成果 相談・手続き・問合せ

> 出版物・ビデオ > 報告書類 > 委託事業報告書

委託事業報告書

http://www.aist.go.jp/aist_j/aistinfo/report/entrust/index.html

■平成19年度 経済産業省委託事業

▶平成19年度戦略的技術開発委託費 医療機器ガイドライン策定事業 事業報告書

審査WGの事業報告書:国立医薬品食品衛生研究所のHPIにて公開

審査ガイドライン

次世代医療機器評価指標検討会
医療機器評価指標ガイドライン策定
審査ワーキング・グループ(WG)

<http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/>

参考資料3

医療用アプリケーションソフトウェアの早期医療機器化への取り組み

医療用アプリケーションソフトウェアの 早期医療機器化への取り組み

2010年 2月 26日

(社) 日本画像医療システム工業会
法規・安全部会
ソフトウェア委員会

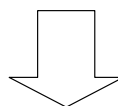
JIRAソフトウェア委員会の 基本方針

1. 主として「画像診断」に用いる医療用アプリケーションソフトウェアの単独「医療機器化」を目指す。
2. 単独「医療機器化」の実現のために、厚生労働科学研究班の研究活動を強力にサポートする。
(JIRAの主張を厚生労働科学研究に反映)
3. 医療用アプリケーションソフトウェアの単独「医療機器化」の推進にあたり、他の工業会（JEITA、JAHIS）等と、情報交換を行いながら進めていく。

JIRAが取組む規制対象のソフトウェア

制御用ソフトウェア

医療用アプリケーション
ソフトウェア

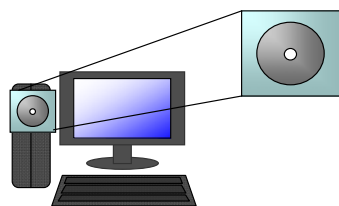


JIRAが単独「医療機器化」を提唱する「医療用アプリケーションソフトウェア」とは、ソフトウェア単体で医療上の有効性があり、かつ、汎用PCにインストールすることを意図し、なおかつ、「単独製品」として販売することを意図するソフトウェア(SW)のことである。使用目的としては「画像診断」が主体であり、3次元・4次元画像処理、計測処理、診断支援ソフトウェア等がこれに該当する。また、「放射線治療計画用ソフトウェア」も含める。

アプリケーションソフトウェアの現状

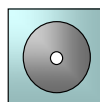
A. 医療機器構成品の医療用

アプリケーションソフトウェア

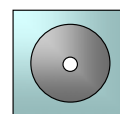


B. 単独医療用アプリケーション

ソフトウェア



アプリケーションソフトウェア
(機能的には同等)

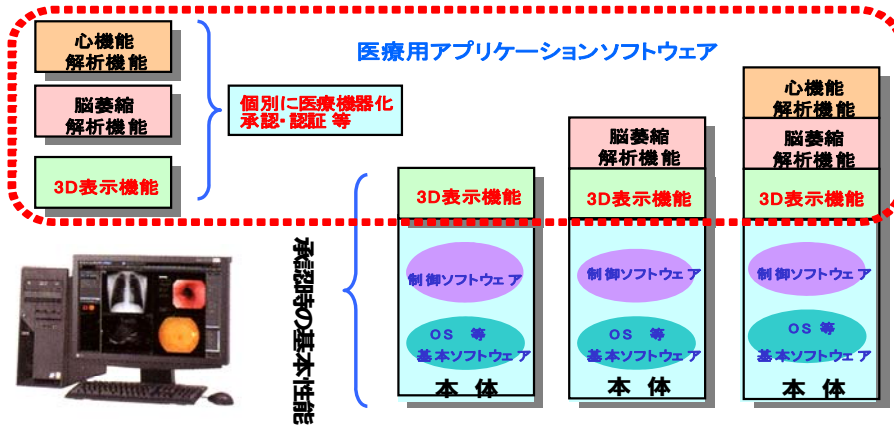


Aは医療機器全体としての審査を受けているが、Bは欧米では医療機器として承認を受けているものの、日本でハードウェアとともに承認を受けることを嫌い、明確に診断能を謳わずに、研究用などとして流通しているものがある。

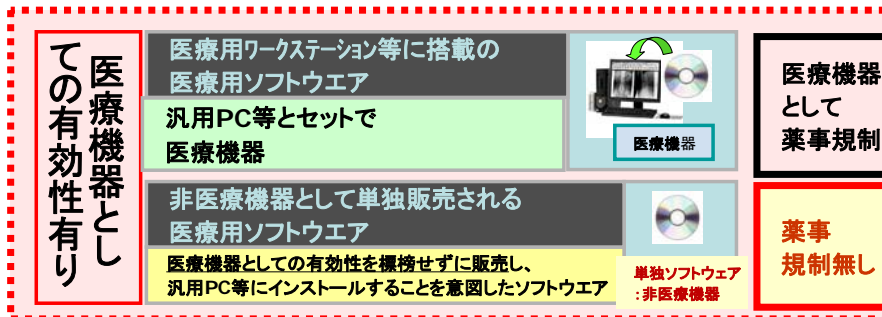
JIRAが取組む規制対象のソフトウェア

単独医療機器化された場合の構成イメージ

- ◆医療用アプリケーションソフトウェアによる付加価値の向上
 - 新しい診断機能、価値の創出
 - 診断機能、精度の向上
 - 安全性、有効性の向上
- ◆医療用アプリケーションソフトウェア毎の認可



有効性のある医療用ソフトウェアの薬事規制状況



電子カルテ、PACS、各検査部門システム等
規制対象のボーダーラインは見えにくい!!

無し	医療業務支援ソフトウェア	規制 対象外
	医療業務の効率化等を支援するが、 医療機器としての有効性はないソフトウェア	
有り	3Dビューワなどのフリーソフトウェア	規制 対象外
	薬事法は“業として”製造販売する場合を規制対象とするため、 趣味や研究等で作成され、自由に使って良いとしてwebに公開され ているフリーソフトウェアは規制対象ではないという解釈	

現状での問題点

1. 外国では医療用アプリケーションSWは既に、「単独医療機器化」されている。(米国、カナダ、欧州、オーストラリア、韓国、中国 等)
 - (1)日本ではソフトウェアの国際統合化が遅れている。
 - (2)外国から貿易障壁として指摘される可能性がある。
2. 薬事法上では「器械器具等」とあり、「モノ」でないと「医療機器化」ができないと、行政では一般的に解釈している。
 - (1)医療用アプリケーションSWの「効果・効能」を標榜し、販売したい場合は、PC等のハードウェア(HW)にインストールして「薬事」取得が必要となる。
 - ① 医療施設に医療用アプリケーションSW+HWの医療機器(WS)が増え、スペースが必要となり、その上、PC台数増加による経済負担も増大化している。

現状での問題点

- ② 製造販売業者は医療機器のソフトウェアの追加や変更する際、「承認・一変」申請対応で負担(時間、費用)が増大化している。
(承認申請し薬事取得する迄に、約1年かかっているのが実状である。)
 - ③ソフトウェアのインストールは「製造行為」と見なされている。
 - (2)単独医療用アプリケーションSWは規制外で流通している状況にある。
 - ①「品質」「有効性」「安全性」が適切に確保されているとはいえない。
 - ② 行政上の管理ができていない。
3. 行政(厚労省/PMDA)には、医療用アプリケーションSWに関する承認審査方法が構築されていない。
 - (1)医療用アプリケーションソフトウェアの薬事上の範囲が不明である。
 - (2)承認審査体制ができあがっていない。



厚生労働科学研究班に研究委託

ソフトウェア単独医療機器化の海外規制状況

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

GHTF参加国で単独販売される医療用ソフトウェアを 医療機器として認めていないのは日本のみ

アジアの中国や韓国も既に単独医療用ソフトウェアの規制を開始している

- 中国: 2002年 「医療器械分類リスト」の印刷配布に関する通知
- 韓国: 2007年 医療用ソフトウェア特性評価ガイドライン

問題点の事例 その1

医療機器

医療機器の構成品となった医療用ソフトウェアや汎用PC等が製販業者により管理されるために医療現場では、

- ★ 医療用ソフトウェアや汎用PC等の組合せ変更ができないため、現場のワークフローにミートしたカスタマイズ、改善、及び汎用PC等の削減による省スペース化が困難⇒ 次スライド参照
- ★ 付加価値なく価格上昇した汎用PC等の購入余儀なし
- ★ 性能向上した汎用PC等に迅速に置き換えられない

ITの有効活用による
医療従事者の業務改善や
医療インフラの低コスト化の
阻害要因

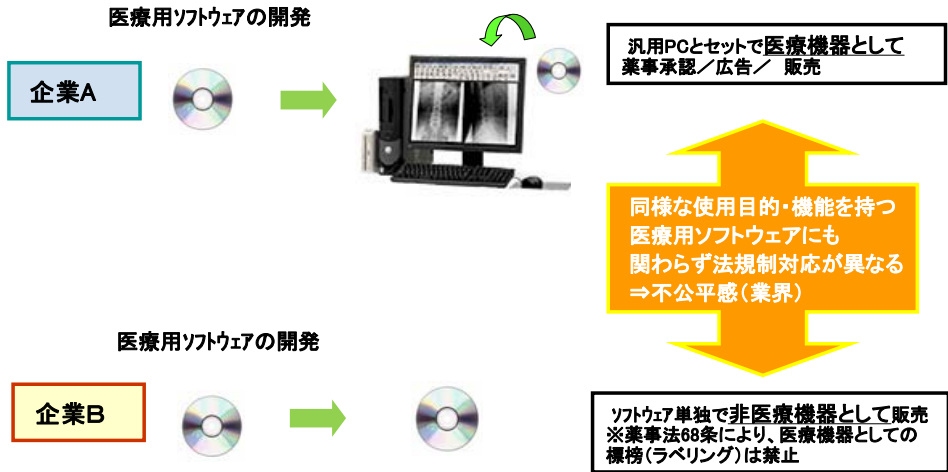
非医療機器

薬事規制されないため医療現場では、

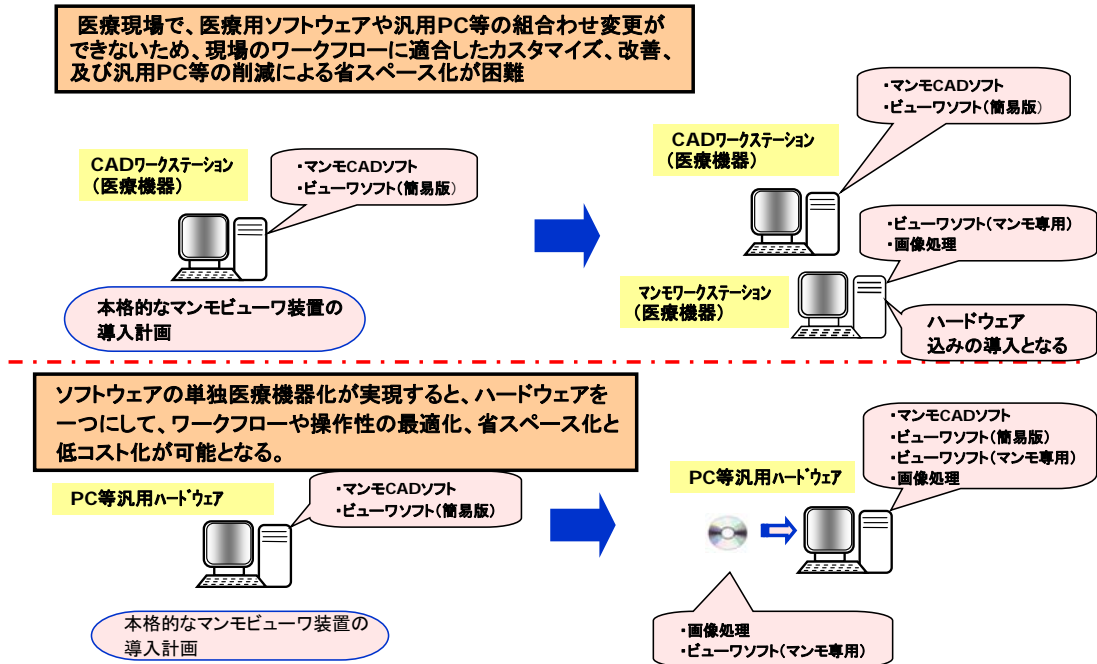
- ★ 医療機器としての「品質」、「有効性」、「安全性」が担保されていない。
(承認/認証等の審査を受けていない。)
- ★ 製造者又は販売者による安全・適正使用の情報提供が適切に行われない。(義務化されていない。)

医療事故発生のおそれあり

問題点の事例 その2



問題点の事例 その3



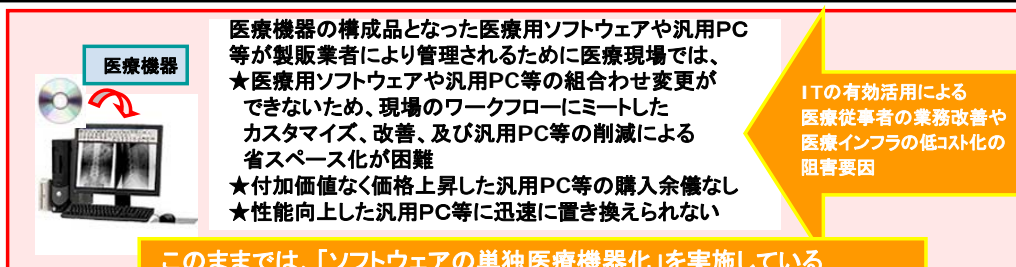
単独医療機器化によるメリット

1. 医療機器化によって、「品質」「有効性」「安全性」が確保できる。
 - (1)医療施設が安心して医療用アプリケーションSWを使用できる。
 - ・薬事法による市販前承認や市販後管理対応が要求される。
2. 医療用アプリケーションSWの「国際統合化」が可能となる。
 - (1)日本での承認審査を受けた「単独ソフトウェア」の形で海外でも販売展開が可能となる。
 - (2)海外での薬事申請時に於いても技術資料の共有使用ができる。
3. 医療用アプリケーションSWの「単独販売」ができるようになる。
 - (1)物流上の取扱いが容易になる。
 - (2)製品構成が拡大できる。(単独ソフトウェア、HW組み込み方式)
 - (3)ソフトウェアのインストールが販売業者による「設置行為」となる。
 - ・PCへソフトウェアのインストールが現地にてできる。

単独医療機器化によるメリット

4. 経済的負担の減少化ができる。
 - (1)製造販売業者の経済的負担が減少する。
 - ①PC等のハードウェア(HW)が必要なくなる。
 - (2)医療施設の経済的負担が減少する。
 - ①PC台数の減少
 - ②設置スペースの減少
5. 行政による医療用アプリケーションSWの監督・管理が可能となる。
 - (1)行政によるソフトウェアの管理ができるようになる。
 - (2)不具合発生の場合にも行政指導がしやすくなる。

早期単独医療機器化の実現による医療ITの有効活用



医療用ソフトウェアの医療機器化は、真に規制すべき医療用ソフトウェアのみを規制し、PC等のIT製品を不要な薬事規制の対象から外すことである。その結果、PC等のハードウェアの薬事制限がなくなり、医療現場のワークフローに最適にカスタマイズ可能なソフトウェアベースの医療情報システムを医療機関に提案することが可能となる。医療機関にとっては、医療業務の業務改善やインフラの低コスト化が可能となる。また、国際整合した薬事規制となるため、海外に通用する医療情報システムの提案力も向上し、貿易摩擦の懸念も払拭される。

SWの規制化によるデメリット

1. 薬事未対応ベンダーは薬事申請管理業務が発生する。
 - (1)新たに薬事法体制の構築が要求される。
2. コストへの影響
 - (1)ソフトウェアの開発プロセス管理費や薬事申請関連費が発生する。
3. 責任の明確化が要求される。
 - (1)複数のソフトウェアを使用している場合、不具合発生時の対応
・処置に関する責任の明確化が要求される。

厚生労働科学研究班の研究体制について

厚科研の「医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業」研究活動
(研究期間:2007年4月1日～2010年3月31日)

1. 主任研究者: 梶谷文彦 川崎医療福祉大学 教授 研究総括 「医療機器の
国際的な動向を踏まえた品質・有効性・安全性の評価に関する研究」

(1) 分担研究者: 谷川 廣治 医機連 国際部長

「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」

(2) 分担研究者: 原 量宏 香川大学医学部教授

「医療機器に使用されるソフトウェアに関する基本調査」

(3) 分担研究者: 横井 英人 香川大学医学部教授

「ソフトウェア等に係る海外規制状況調査」

(4) 分担研究者: 戸高 浩司 九州大学病院循環器内科講師

「国際的トピックスに係る海外規制状況調査」

厚科研横井分担研究班への研究サポート

1. 2008年度(H20年度)JIRAの研究サポート : 5回

(1) 調査活動、資料の手配、構想構築へのサポートを実施した。

(2) H20年度研究成果報告書(横井分担研究班)を完成させた。

「医療機器ソフトウェアを薬事規制するための考察」

① 厚科研が扱うソフトウェアの種類

(A) 医療機器制御用ソフトウェア

(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

(C) 単独医療用アプリケーションソフトウェア

② 規制化の優先順位: 1位(C) → 2位(B) → 3位(A)

③ 医療用アプリケーションソフトウェア クラス分類: クラスⅡ (認証化)

○ クラスⅡに指定し、第3者認証機関の活用を想定している為、PMDA
の人員増強は必要最小限ですむ。

厚科研横井分担研究班への研究サポート

1. 2009年度(H21年度)のJIRAの研究サポート: 8回

(1)横井分担研究班メンバー

- ①横井 英人 香川大学 教授
- ②長谷川 高志 国際医療福祉大学 准教授

(2)JIRA横井分担研究班活動サポートメンバー

- ①古川 浩 法規・安全部会 法規委員会(東芝メディカルシステムズ)
- ②井上 勇二 標準化部会(GEヘルスケアジャパン)
- ③軸丸 幸彦 法規・安全部会 ソフトウェア委員会(コニカミノルタ)
- ④鴛田 栄二 法規・安全部会 ソフトウェア委員会(富士フイルム)
- ⑤岸見 和知 JIRA企画部(事務局)

(3)横井分担研究班との継続研究調査内容

- ①海外のソフトウェアのクラス分類調査
- ②海外のソフトウェアの調査
 - 米国FDA担当官へ質問調査実施(2009年6月)
 - 米国FDA関連の訪問調査実施(2009年12月)
 - ・ NEMA-MITA ソフトウェアWGとの情報交換
 - ・ FDA訪問調査

厚科研横井分担研究班への研究サポート

- 欧州MDDのソフトウェアに関する調査
- 韓国のソフトウェアに関する調査
 - ・ 「医療用ソフトウェア特性評価ガイドライン」の解析
 - ・ 「医療機器ソフトウェアのバリデーションガイドライン」の解析
 - ・ 東京工業大学 李准教授との情報交換(2009年10月)

○中国のソフトウェアに関する調査

③国内のソフトウェアの調査活動

- ITEM2009展示会での調査実施(2009年4月)
- モダンホスピタルショーでの調査実施(2009年7月)
- ITEM2009出展企業へのアンケート調査の実施(2009年11月)

(4)梶谷 総括研究班の研究活動

- ① IEC62304をフル適用は申請者・審査側にとって荷が重過ぎるため、簡単な「申請のためのガイドライン」の作成WGを発足させ完成を目指す方針である。
- ② H21年度研究成果報告書(DRAFT)の完成 → 2010年1月目途
- ③ 印刷物「報告書」の完成 → 2010年3月末～4月末日途

JIRAのソフトウェアに関するWGの紹介

1. CAD-WG

- (1) PMDAのWG8「CAD勉強会」の受け皿とする。
 - (2) 対象はCADEとする。(CADxは対象外とする。)
 - (3) ゴールは申請ガイドランス作成と申請書テンプレート作成とする。
- * 米国FDAのCADガイドラインに関するパブコメに対してJIRA意見書の提出(2010/1月)を行った。

2. PACS-WG

- (1) 医療用アプリケーションソフトウェアの単独医療機器化を目指しているが、PACSの扱いを医療機器として扱うのか？
- (2) PACSアプリケーションソフトウェアとして扱うのか？
検討しておく必要がある。
 - 国際的にはPACSは医療機器化されている。

参考資料4

JIRAのCAD審査迅速化への取り組み

JIRAのCAD審査迅速化への 取り組みについて

2010年2月26日
(社)日本画像医療システム工業会
法規・安全部会
CAD-WG

JIRAの取り組み(1) 審査ガイダンス作成への動き

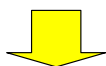
CADの承認前例が増えていない！ → 審査の基準が???



PMDA-医機連 承認基準分科会 → 承認基準・審査ガイドラインの作成

厚労省-PMDA-医機連 実務レベル合同作業部会WG8

審査迅速化アクションプログラムにおける審査期間目標値の必達のため、審査側・申請者側双方の質を向上させるための方策を立案・検討し、審査迅速化に寄与する。



PMDA医療機器審査部-JIRA
CAD勉強会の立ち上げ



審査ガイダンスの検討

CADの規制状況(日本)

日本の承認前例 (JIRA CAD-WGで把握しているもの)

- ①R2社 マンモCAD
イメージチェッカー M1000 システム
承認番号 21200BZG00004000 平成12年1月31日
(販売名変更:イメージチェッカーシステム 平成17年1月7日一変)
- ②GEHC マンモCAD
コンピュータ検出支援装置SLD
承認番号:21900BZY00043000 平成19年4月9日
- ③富士フイルム マンモCAD
医用画像処理表示装置 MV-SR657
承認番号:21900BZZ00041000 平成19年12月4日

承認例が増えていない……。

CADの規制状況(米国)

1. CADe:コンピュータ援助検出
 - ① NWE(結腸コンピュータ断層撮影システム、コンピュータ援助検出)
 - ② OEB(肺コンピュータ断層撮影システム、コンピュータ援助検出)
 - ③ OMJ(胸部X線写真、コンピュータ援助検出)→510Kによる届出
2. CADx:コンピュータ援助診断
→PMAによる承認申請

審査基準が明確でない。

JIRAとして、
○和訳作成。
○パブコメ意見提出。

ガイダンスの開発

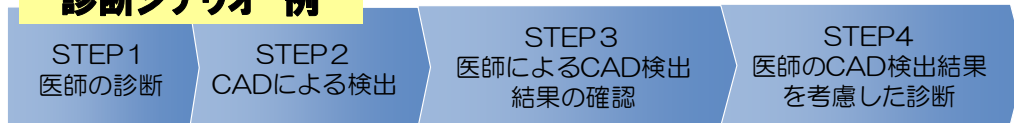
Computer-Assisted Detection Devices Applied to Radiology Images and Radiology Device Data—Premarket Notification [510(k)] Submissions

Clinical Performance Assessment: Considerations for Computer-Assisted Detection Devices Applied to Radiology Images and Radiology Device Data—Premarket Approval (PMA) and Premarket Notification [510(k)] Submissions.

FDAにおけるCADe、CADxの相違

CADe: 検出支援が目的で、診断を行うものではない。
=> JIRAの活動はこれを優先対象としている。

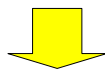
診断シナリオ 例



CAD x : 良悪性鑑別支援や病気の進行度や重症度の提供支援など検出を超える範囲の支援を行う。(医師は検出結果を確認・診断)

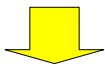
JIRA の取り組み(2) 優先度の設定

CADの承認前例が増えていない！→審査の基準が???



審査の基準??

- 既承認品に類似する後発医療機器は速やかに承認を得たい。
- マンモCADeは承認前例があるが、他の部位へ適用拡大は？
- 「診断」機能についての審査レベルの閾値が不定・高い。



CADeを優先した審査の枠組み整理、
審査ガイダンス作成が優先！！

JIRAの取り組み(3) 整理中の課題

1. 審査の枠組みはどうあるべきか？

・CADEとCADxの規制の枠組み分離

例えば、CADEは認証、CADxは承認？

・部位適用範囲が変わる場合の審査のあり方

・モダリティ別の審査のあり方

認証の適用範囲、
後発、改良審査適用への整理が必要。

・医療機器としての申請区分

画像診断用ワークステーション+α機能？
ソフトウェア単独医療機器？

JIRAの取り組み(3) 整理中の課題

2. 審査内容のあるべき姿は？

・性能評価のあり方

- 科学的評価: 単体評価、医師の介在するCAD評価に分類される。
- 単体評価のあるべき姿は？

・性能評価データベース

・確定診断されたデータベースの構築

- 検出対象となる含む画像データ(病変を含む事例、健常例)
- 確定診断されたデータ(Reference Standards(Gold Standard、True Standards))
これの集め方をどうするか？

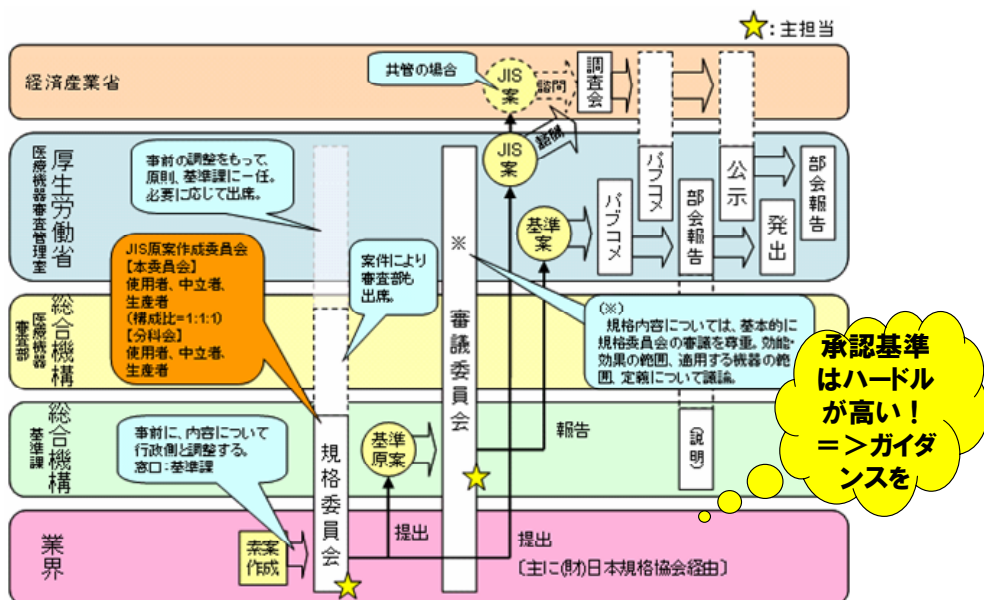
・臨床評価(治験?)の考え方

- データ収集のための撮像しなければ、治験にはならないのでは？
- 確定診断のために追加撮影を行う場合でも、施行規則273条を適用し、GCPは適用必要であるが、治験届は不要では？
- 被曝低減(検証のための二重被曝などの低減)

本WGへの確認・要望事項

- 開発・審査ガイドンスの作成に際して、
既承認品及びCADe範囲の製品への審査ガイドンスを優先して
いただきたい。
- 開発・審査ガイドンスの作成に際して、
PMDA-医機連の承認基準分科会での従来の審査ガイドンス作
成、合同作業部会WG8等、既存の枠組みとの関連は？
→他の課題と違い、既存の枠組みとの連携が深いのでは？
PMDA医療機器審査部の連携を高め、審査ガイドンスを作成で
できればと考えます。

参考：承認基準等作成手続き



PMDA の HP に掲載されています (<http://www.std.pmda.go.jp/stdDB/index.html>)

この報告書は、平成21年度に独立行政法人 産業技術総合研究所が、経済産業省からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

－ 禁無断転載 －

平成21年度 戦略的技術開発委託費
医療機器開発ガイドライン策定事業
(医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業)
画像診断分野 (コンピュータ診断支援装置)
開発WG 報告書

連絡先

〒100-8901
東京都千代田区霞が関1-3-1
経済産業省商務情報政策局サービス産業課医療・福祉機器産業室
TEL : 03-3501-1562
FAX : 03-3501-6613
URL : <http://www.meti.go.jp/>

発行

〒305-8564
茨城県つくば市東1-1-1
独立行政法人 産業技術総合研究所人間福祉医工学研究部門
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会
TEL/FAX : 029-861-7014
E-Mail : human-ws@m.aist.go.jp