

解説

米国における CAD 認可について

○長谷川 玲

FUJIFILM Medical Systems USA, Inc.

Regulatory Approval of CAD in the United States

Akira Hasegawa, Ph.D.

Medical Research Dept., FUJIFILM Medical Systems USA, Inc., San Jose, USA

Abstract: It has been about 9 years since the Food and Drug Administration approved the first commercial CAD for mammography in the United States. Since then, several companies obtained approvals for lung CAD, CT lung CAD, Breast MRI CAD and CT colonography CAD. On the other hand, only a few mammography CAD products obtained approvals from Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan although the first CAD product was approved in Japan about two years after the first CAD was approved in the United States. This article describes about CAD approvals in the United States and also briefly summarizes clinical studies for PMA done by each CAD vendor. Please note that the information in this article is all public information and some of them may be obsolete.

Keywords: Computer Aided Detection, PMA, Regulatory

1. はじめに

R2 Technology 社(以下、R2 社)が最初に、米国においてマンモ用のコンピュータ検出支援システム(以下、CAD)の認可を Food and Drug Administration(以下、FDA)から取得してから 9 年となる。その後、マンモ用だけでなく、胸部 X 線用 CAD、肺 CT 用の CAD、さらには、Breast MRI 用 CAD^{注)}、大腸 CT 用 CAD^{注)}などが、次々と認可を取得している。(注:510(K)取得)

一方、日本においては、米国での最初の CAD 認可から 2 年だけ遅れてマンモ用 CAD の認可が下りたものの、その後、他の外国メーカーのマンモ用 CAD が認可された程度である(2007 年 9 月現在)。

本稿においては、米国における CAD 認可について述べるとともに、これまでに認可を得た各社の臨床試験についても紹介する。なお、ここに記載する情報はあくまで著者が情報を取得した時のものであり、最新の情報は無い可能性があることをお断りしておきたい。

2. 米国における認可

ほとんどの人はご存知だとは思いますが、米国における医療機器の認可は FDA の CDRH が行っている。基本的に、その内容は薬事申請における承認と認証に似ていると考えて良い。

米国における医療機器の認可には Pre-Marketing Approval(以下、PMA)と 510(K)の 2 つがある。PMA は通常、臨床試験を行い、申請する医療機器の有効性と安全性を示す必要がある。一方、510(K)はその必要はない。

PMA の場合、最初に PMA を申請する会社は通常

FDA と打ち合わせをして、臨床試験のプロトコールを作成する。さらに最初の会社については、臨床試験後、公聴会が開かれ、そこで申請社からのプレゼンテーションを含め、試験内容等について専門家からの意見を問う。それを参考にして最終的な認可判定が決められる。

最初の会社が無事に認可取得した場合、米国においては、後続の会社も基本的に PMA を申請する必要がある。ここは日本の薬事とは異なっていると理解している。ただし、後続の会社は臨床試験のプロトコールとして最初の会社と同じプロトコールを使えば認可を取得でき、公聴会も開かれない。

3. 各社の CAD 認可

ここでは米国において既に PMA 認可を取得した各社について紹介する。

3.1 マンモ CAD

上にも述べたが最初の CAD の PMA 認可を得た会社は R2 社である。それに続き、CADx 社(現在、iCAD 社)、Kodak 社が基本的に同じ臨床試験プロトコールを使って PMA 認可を得た。R2 社の臨床試験プロトコールを以下にまとめる[1, 2]。

有効性試験:まず、検診用マンモにおいて、無自覚症状でマンモによって乳癌が発見された症例(以下、Current)を収集した。その後、収集された Current 症例から遡り過去症例(以下、Prior)を収集した。収集された Prior 症例を Current 症例を使って専門家が読影し、Prior 症例において既に乳癌が確認できる症例(これらの症例を以下、Visible Prior)を選択した。これら Visible Prior を 5 名の医師が読影し、5 名中何名が追

加・再検査必要(以下、Actionable)と判断したかを計算した。ここで5名中過半数以上がActionableと判断したVisible Prior症例は比較的明らかな癌であるにも関わらず見逃されたと考えた。つまり、この方法により、R2社は「実際に現場で見逃されたと考えられる症例」を収集したわけである。これらの症例に対し、CADの検出率を計算し、これら見逃されたと判断されるVisible Prior症例がCADを使って読影されていたとした場合に正しく検出されていたと思われる可能性を算出した。

安全性試験:CADを使用した場合としない場合で、追加・再検査の頻度を計算し、CADの使用によって追加・再検査の頻度が増加しないことを実証した。(ただし、R2社はこの検査をPMA認可後に追加試験として行った。)

しかし、もしもCADの使用により見逃された癌が見つかるのであれば、追加・再検査の頻度が増加するはずである。著者の個人的意見であるが、本来の安全性は、追加・再検査の頻度が増加しないことではなく、生検で癌が見つかる割合(Positive Predictive Value)がCADの使用前後で変化しないことだと思う。

なお、CADx社、Kodak社の臨床試験は上記R2社のプロトコールと基本的に同じである。詳細については、参考文献を参照されたい[3, 4]。

3.2 胸部X線CAD

R2社がマンモCADの認可取得後、マンモ以外でCADのPMA認可を取得したのがDeus Technologies社(以下、Deus社、現在、Riverain Medical社)である。Deus社は当時、R2社と同じプロトコールをFDAに提案したと考えられる。しかし、結果的に、Deus社はCAD認可のための臨床試験で初めて、CADを使用した場合としない場合の読影実験を行い、ROC解析を行った[5]。ROC解析の際、CADを使用した場合のAz(ROCカーブの下の面積)がなかった場合のAzよりも統計的に優位であれば、それが有効性試験であり、かつ安全性試験とした。

Deus社が胸部X線CADの認可を取得後、中国ベースのCAD会社EDDA Technology社(以下、EDDA社)が、胸部X線CADを510(K)で認可を得た。正確には、EDDA社は公の場でCADとは呼んでいない。

3.3 肺CTCAD

R2社はマンモ用CADに続き、肺CTCADも製品化した。その際、FDAはDeusに対してROC解析を求めたのと同様、R2社に対してもROC解析を求めた[6]。

細かな評価方法(例えば、正解基準、評価単位区分等)はDeus社とは異なるものの、CADを使用した場合としなかった場合で読影結果をROC解析するという意味ではDeus社と同等である。

一方、R2社が肺CTCADの認可をPMAで取得したのに対し、Siemens社、及び、後続各社は510(K)での認可取得をしている。ただし、Siemens社については、先日、R2社と同じプロトコールを使用することによって、肺CTCADのPMAを取得している[7]。

4. PMAと510(K)

上記でも紹介したが、米国ではCADでもPMA認可を必要としたものと510(K)で済んだものがある。この違いは、まさに各企業の薬事戦略によるものであり、同じようなアルゴリズムを持つ製品を結果表示方法を工夫したり、効果効能を工夫することによると思われる。しかし、市場ではPMA、510(K)の違いに寄らず、CADとして認識されている。このような状況下、FDAに対して、PMAのCADと510(K)のCADの違いを明確にして欲しいという要求が出続けている。あるとき、FDAは、PMAを必要とするCADと510(K)を必要とするCADの違いは、アルゴリズムの複雑さによるという説明をしたことがあった。しかし、現時点ではこの説明を取り消したものの、まだ全く明確な基準を示さないでいる。

5. さいごに

本稿では、米国におけるCAD認可についてと題し、公開されている情報に基づき、これまでにCAD認可(主に、PMA認可)を得た各社の臨床試験内容を中心に紹介した。また、PMAにて認可を得たCAD、510(K)にて認可を得たCADについても簡単に紹介した。

参考文献

1. Summary of Safety and Effectiveness Data for ImageChecker M1000 System (R2), FDA (1998).
2. LJW Burhenne, SA Wood, et al. "Potential Contribution of Computer-aided Detection to the Sensitivity of Screening Mammography," *Radiology* 215:554-562 (2000).
3. Summary of Safety and Effectiveness Data for Second Look (CADx), FDA (2001).
4. Summary of Safety and Effectiveness Data for Kodak Mammography CAD Engine (Kodak), FDA (2004).
5. Summary of Safety and Effectiveness Data for RapidScreen RS-2000 (Deus Technologies), FDA (2001).
6. Summary of Safety and Effectiveness Data for ImageChecker CT CAD Software System (R2), FDA (2004).
7. Summary of Safety and Effectiveness Data for syngo Lung CAD (Siemens), FDA (2006).