

AIを利用した医療機器に対する 薬事規制のあり方について

中岡 竜介、古川 浩*、加藤 玲子、
植松 美幸、岡本 吉弘、薮島 由二

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

*(一社)日本画像医療システム工業会

2021年6月12日 @ 第3回日本メディカルAI学会学術総会

本発表はAMED医薬品等規制調和・評価研究事業「人工知能等の先端技術を利用した医療機器プログラムの薬事規制のあり方に関する研究」の成果に基づくものであり、規制当局等の正式な見解ではありません

第3回日本メディカルAI学会学術集会
利益相反 開示

所属 国立医薬品食品衛生研究所
氏名 中岡 竜介

演題発表に関連し、開示すべき利益相反関係にある
企業等はありません。

2015年以降、政府レベルで様々な検討会が立ち上がる

- 未来投資会議（官邸）
- 人工知能技術戦略会議（政府全体）
- 人工知能と人間社会に関する懇談会（内閣府）
- AIネットワーク社会推進会議（総務省）
- 保健医療分野におけるAI活用推進懇談会（厚労省）
- 新産業構造ビジョン（経産省） 等々



医療分野においても様々な対応が必要となる

➤ 創薬

- タンパク質と化合物の結合予測
- 新規薬物の安全性及び有効性の推定
- 医薬品候補物の推定・提案 等

より迅速且つ低コストでの新規医薬品の開発促進

➤ 臨床

- 最新の知識と臨床情報に基づいた診断の迅速化・正確化
(問診、検査データ、画像診断結果等)
- 適切な治療計画立案
- 医療ロボット等を利用した治療の実施

より確実な疾病の特定と治療の実施



国民の健康のみならず国家負担軽減へ寄与

社会実装に向けて様々な施策が走り出す

AIを医療目的で利用する場合、その適用によっては「医療機器」としての承認を得る必要があるが、その点に関する社会的理解・合意が乏しい

例えば

- 薬事において規制対象となるAIの種類や範囲が不明
 - ・ 医療目的を標榜するAIは全て規制対象になってしまうのか？
 - ・ 使用するアルゴリズムによってはAIは特別な規制を受けるのか？ 等
- 具体的なガイドラインがなく、承認申請に必要な評価指標等が不明

まずは、これらの課題への対応が必要

評価指標については、H29, 30年度に実施した次世代事業で作成した原案を令和元年5月に厚生労働省より通知として発出

- **医療機器該当性の判断基準の明確化**
- **医療機器該当性の判断部署の整備**
(該当性判断にばらつきが生じない体制整備の必要性)
- **審査体制の整備**
(AI利用型を含むSaMDに特化した体制の整備が必要)
- **SaMDの特性を考慮した承認プロセスの確立**
- **SaMDの特性を踏まえた柔軟な保険償還システムの検討**

その後、生じた課題例



令和3年3月末に該当性ガイドライン(通知)が改定され、判断基準がより明確化

➤ 医療機器該当性の判断部署の整備

(**判断部署の一元化(判断部署の一元化による必要性)**)

令和3年3月末の通知発出に伴い、判断部署が一元化
PMDAにプログラム医療機器審査室が新設

➤ 審査体制の整備が必要
(**AI利用などによるSaMDに特化した体制の整備が必要**)

令和2年度のIDATENの導入等、法整備が進んだ

実運用における種々の課題を
解決する必要がある

➤ SaMDの特性

薬事的課題ではないので、今回は対象外

人工知能(AI)とは？



人工知能(AI)

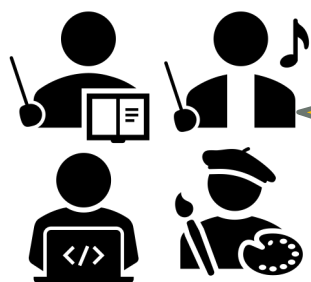
- 現在のAIとは、従来の情報処理学問が発展し研究されている「統計学的機械学習」、「深層学習」などの「学問領域」であり、特定の製品ではない！
- AIの定義は研究者によって様々であり、一様な定義は難しい！

AI技術を利用することで、人間の脳が行っている知的な作業をコンピュータで模倣したソフトウェアやシステムが構築できるようになった

- ・自然言語を理解できる
- ・論理的推論ができる
- ・経験から新たな学習が可能

予め定義された範囲(学習範囲)でのみ可能

「無」から「有」は生み出せない！



人間が行える作業は何でもAIができるようになっちゃうの？



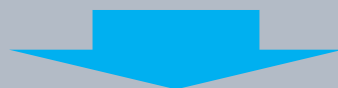
まだ、教えられたことしかできないからムリ！！

人の代わりにはならない(限界がある)

薬事における人工知能(AI)とは？



現在話題のAIは、機械学習、特に深層学習技術を利用した
(医療機器)プログラム



従前の医療機器プログラムも広義ではAIとなりうるが、薬事的な
課題は生じていない(アルゴリズムが明示できるため)



薬事の観点から検討すべきは機械学習、
特に深層学習を利用した医療機器とすべきでは(私見)
(発出済みの評価指標及び開発ガイドラインも機械学習が主対象)

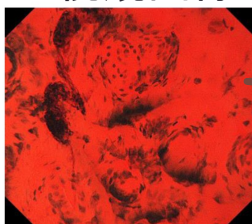
AI利用医療機器プログラムの承認



承認第1号

名称	メーカー	承認日	品目の概要
内視鏡画像診断支援ソフトウェア EndoBRAIN	サイバネットシステム株式会社	平成30年 12月6日	<ul style="list-style-type: none">● 超拡大内視鏡画像により、大腸病変の腫瘍/非腫瘍の判別を支援● 国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の支援を受け、昭和大学、名古屋大学、サイバネットシステム(株)が連携して開発● サポートベクターマシンを使用し、約6万枚の画像を学習● 事後学習機能は持たない

内視鏡画像



人工知能



臨床性能試験の結果、専門医レベルの
正診率98%の精度を実現

当該プログラム (EndBRAIN) が、
医師の読影の補助を行う。
(表示例)



昭和大学プレス
リリースより引用

現時点まで、複数のプログラム(内視鏡関係7製品、脳動脈瘤検出1製品等)
が承認→複数の製品はDeep Learningをアルゴリズムとして使用

米国の状況



2018年末までにFDAに承認されたAI利用を標榜していた医療機器プログラムの数は30程度

メーカー	製品名	クラス	効能等	アルゴリズム	補足情報	承認日 種別	ソース(Web)
HeartVista	HeartVista	Class II	心臓MRIの撮像効率化を図るプログラムで、位置決めなどに機械学習を使用している。	機械学習	複数台の心臓MRI検査をリモートで操作することにより、放射線技師の人的コストを抑え検査の時間短縮も可能となった。	2014/6/25 510(k)	https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/K133848.pdf https://static1.squarespace.com/static/5bc92c4a81551253039ac652/1543269181697/BROCHURERGB.pdf
Riverain Technologies	ClearReadCT	Class II	無症候性集団を対象としたCT検査時において、放射線医による肺結節の検出を補助する。	機械学習	類似製品としてClearRead Xrayシリーズが販売されており、Detect™は早期の肺がんの可能性がある胸部X線上の領域の特定が可能と標榜されている。	2016/4/26 510(k)	https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K161201 https://www.riveraintech.com/

Subtle Medical, Inc	SubtlePET	Class II	放射線医等がワルデオキシルコース、あるいはアミロイドを利用したPETで撮影した画像の移動、保存及びノイズ除去に使用する。	深層学習	画像のノイズ除去及び高画質化処理において深層学習を基にしたアルゴリズムを使用している。	2018/11/30 510(k)	https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/K182336.pdf https://subtlemedical.com/
iCAD	ProFound AI	Class III	乳房トモシンセシスの各スライス画像で腫瘍性病変や石灰化と判断される候補領域を取り囲んで示す。また、病変単位、あるいは症例単位で検出された異常部位の悪性度を数値化して示す。	深層学習 (がん症例4000以上を含む1万2千症例を学習)		2018/12/7 不明	https://www.icadmed.com/newsroom.html#posts/iCAD-Announces-FDA-Clearance-of-ProFound-AI-for-Digital-Breast-Tomosynthesis/124

平成30年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
人工知能分野審査WG報告書より

現在の正確な数は不明だが、AI利用が考えられる医療機器プログラムの数は100を超えている可能性

この活況度の差は何に起因する？

- 企業数？
- 研究者数？
- 資金力？ 等々

規制の違いにより、
正確な比較が困難な
ことにも留意

薬事審査システムの違いも要因ではないか？

(De novo制度の存在だけでなく、医療機器規制における差異が影響している可能性はないか？ →適切な薬事規制のあり方を検討する必要はないか？)

AMED医薬品等規制調和・評価研究 事業による薬事的課題の抽出

(AI等の先端技術を利用した医療機器プログラムに
対する薬事規制のあり方について)

人工知能等の先端技術を利用した医療機器プログラムの薬事規制のあり方に関する研究

目的

想定される薬事的課題に対する解決策の検討と将来あるべき薬事規制システムに関する提言作成

次世代通知等に含まれていない様々な想定される薬事的課題を産官学
(衛研、業界団体中心)WGで抽出・整理

抽出・整理された課題についての解決策等を有識者で議論

議論を経て取りまとめられた解決策等を整理し、
提言として適宜規制当局に提出

アカデミア関係の有識者としては、次世代事業人工知能分野審査WG委員経験者、
コンピュータ外科学会等からの推薦者が参画

対象となる技術の革新速度は想定以上に著しいことから、課題抽出は3年間継続的に行い、
それに対する解決策を適宜提言に取りまとめて規制当局に提出する方向で活動する

これまでにWGで抽出された課題例



対象	想定される課題
AI 医療機器(プログラム)	<ul style="list-style-type: none"> 分類(診断、治療、予防、体の構造機能に影響を及ぼすなど)と定義 設計過程のみでAI機能を使用した機器の扱い 保守ツールとしてAI機能を使用した場合(広告との関係が中心)
研究・製品開発に用いるデータの法規的な扱い(要配慮個人情報の扱い)	<ul style="list-style-type: none"> 市販後学習における個人情報の扱いの考え方 企業における研究行為に関する個人情報の扱い 医療機関、学会(医師)による研究行為に関する個人情報の扱い 利用可能なデータの明確化(収集済みのデータの扱い等を含む)
学習データ	<ul style="list-style-type: none"> 必要なデータ数等に関する考え方の確認 製品化に使用したデータの保存期間について 外国データの使用について(米国、欧州等) データの特定化(装置、撮影条件等)及び動画の扱いについて
検証データ	<ul style="list-style-type: none"> 検証データの信頼性(信頼性調査の扱い)
教師付きデータ	<ul style="list-style-type: none"> 教師データ作業に関する資格要件は、最終確認を医師がすればよいか? 医師に関する要件は? 日本の医師資格が必須か? 外国の医師資格の扱いについて検討
学習済モデルの扱い	<ul style="list-style-type: none"> 他社開発モデルの扱いは(設計管理の有) 他社販売のモデルの扱いは(設計管理の有無等) 医師の研究成果の扱い
医療機器の使用目的に伴うリスクに関する事項	<ul style="list-style-type: none"> 人に対する直接のリスクの扱い(現状の直接のリスクの考え方でよいか) 結果の使用が与える間接リスクを検討する必要があるか?(CADxの扱いにはこの概念が入っていると思われる) First reading concurrent に関する扱いの整理
承認申請に関する事項	<ul style="list-style-type: none"> 承認、認証区分の整理 市販後学習により性能が変化する承認書記載事項 学習に伴う性能変化と一変等手続き 記載事例(申請パッケージ)

青字:アカデミアによる
検討会で討議・決
議済み
(提言作成中)

赤字:現在、検討会で
討議中

黄色:実証研究成果に
基づくによる検討
対象(後述)

<課題1>

「第三者が開発した学習済みのモデルの利用についての取り扱い」

解決策案:

一定の要件を満たしたものは「当該学習済みモデル」=「原材料」として取り扱い、
購買管理で対応する(QMSに基づいた管理、保証)



考えられる問題点については事前にメーカーがチェックし責任を負うシステムを構築
する(例:開発者用チェックシートの利用等)

<課題2>

「性能とは関係ない範囲でのAI利用に関する標榜について」

解決策素案:適切な標榜例も記載したQ&Aの作成・公表(検討中)

<課題3>

「AI搭載医療機器の市販前手続きの整理」

解決策素案:WGにより検討中

市販後学習¹を模した実証研究による 学習データ要件の明確化 (変更計画確認手続制度(IDATEN)に資する 研究成果の必要性)

※1:市販後学習:臨床で使用を開始した後、性能向上を目的として機械学習アルゴリズムに実施される新規データを用いた追加学習

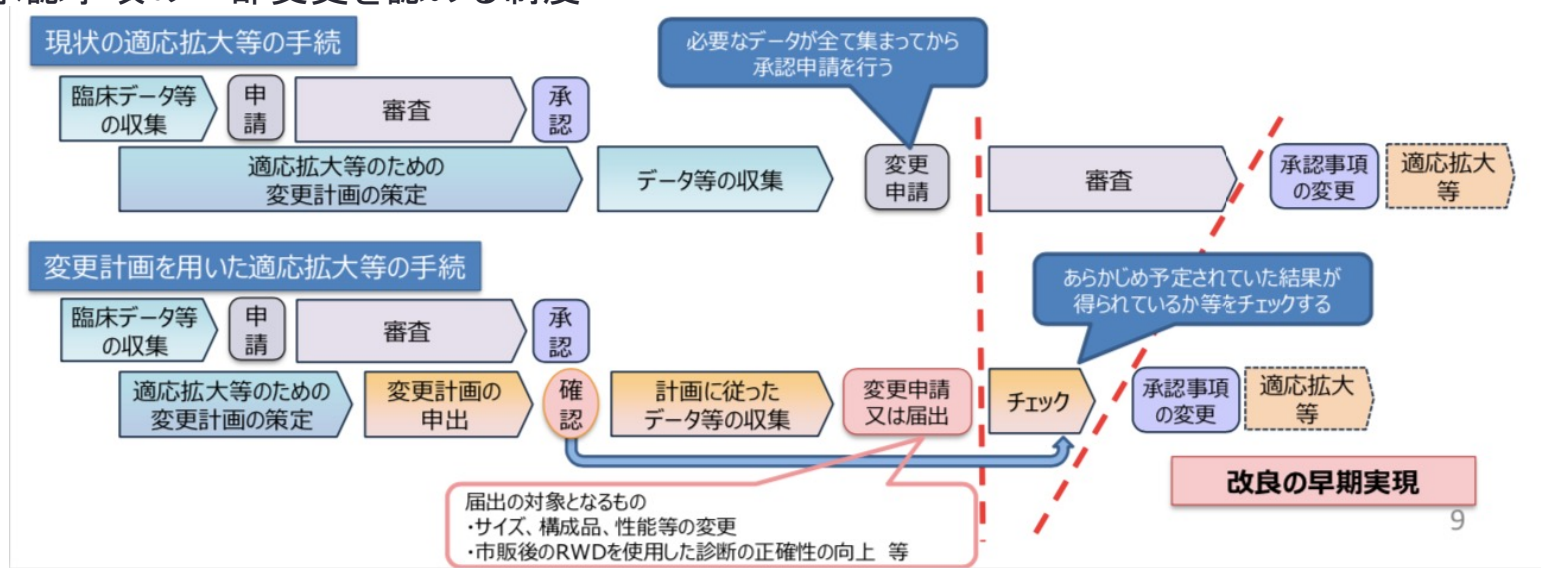
令和元年度薬機法改正 (2019.11成立)



医療機器の継続した改良を可能とする承認審査制度が導入 (2020年9月1日施行)
Improvement Design within Approval for Timely Evaluation and Notice (IDATEN)

詳細は後のご講演を参照ください

改良が見込まれている医療機器について、変更計画を審査の過程で確認し、計画された範囲の中で迅速な承認事項の一部変更を認める制度



AIを活用した医療機器のように市販後に恒常的に性能等が変化する医療機器も対象だが、計画通りに性能を向上させることは可能か？

妥当な性能向上計画を設計・実現させるため、規制・開発の双方にとって性能変化に影響を及ぼす要件を明らかにし、共通認識とする必要性が生じている

開発時と画質の異なるデータに対して使用した場合に、
期待通りの性能が得られないことがある
(診断時のみならず、開発時、市販後学習時においても問題)

＜可能性のある要因＞

AIが「認識」する画像が、撮像装置の製品等によっては同等とならない

- 使用装置の違い
(CT: マルチスライス数、再構成フィルター等、MR: 磁場強度、RFコイル等)
- 撮像条件の違い
(CT: ヘリカルスキャン、コンベンショナルスキャン MR: シーケンス、撮影時間等 内視鏡: 明るさ、コントラスト等)
- 対象母集団の違い
(年齢、性別、疾患の進行度等、収集画像母集団分布の違い等) 等々

市販後学習による性能変化においても同様の懸念が存在するため、
IDATENの適切な適用には性能変化に影響するデータの要因を明らかにする必要がある

「市販後学習」に伴う「AI利用医療機器」の性能変化における方向性は基本的には未知のままだが、影響を与え得る要因、特に学習データに関する要因は前述の通り想定できる

- (要因例)
1. アノテーションを作成する医療従事者特性の違い
 2. 医療施設における撮像装置や撮像条件の違い
 3. 受診者群分布の違い

目的

「市販後学習」時の性能変化とその要因を明らかにし、市販後学習可能なAI医療機器の品質担保に必要な条件を見出すとともに、それらの条件を将来の薬事承認や規制のあり方を討議する検討会に情報提供する

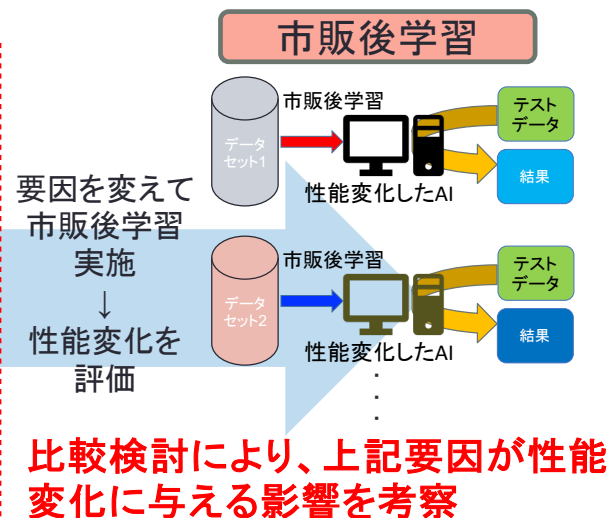
実証研究班の追加

臨床データ収集：
・東京大学
・日本メジフィジックス

データ提供

AI医療機器開発機関による検証実験

- ・東京大学
 - ・東京農工大学
- 別機関による比較検証実験 (AI装置は上記機関から貸与)
- ・国立衛研



得られた成果から、AI医療機器の市販後学習における留意点を提案する (薬事、開発の双方に貢献する有益な情報)

- 実証研究の成果を基に、IDATENの変更計画に記載すべき要点や使用する学習データにおける留意点を検討会で明確化
- IDATENの対象となる人工知能技術の範囲を検討
IDATENの対象となる医療機器プログラムにおいて、承認申請時にある程度のAI学習アルゴリズムを提示しないと変更計画の詳細な立案は難しい
↓
薬事的に取り扱うべき人工知能(AI)の範囲を明確にしないと、承認申請時に示すべきAIの概要を規定できない
↓
対象となりうるAIの範囲を、検討会で討議して提案(調整費事業の成果も利用)
- 米国が提案するGood Machine Learning Practice (GMLP) 類似の必要性について、要件も含めて検討
- WGから提示された課題と解決策案については引き続き検討会で討議
優先順位については、IDATEN運用に資する課題を優先

人工知能技術を利用した医療機器プログラムの特徴に適した薬事規制のあり方について提言を取りまとめ、規制当局に提出

人工知能技術以外に、医療機器プログラムに資する新規技術の情報収集も実施

その他の事業における今後の展開



- AI等を利用した医療機器の発展は急速であり、その実用化には継続的な最新情報を産官学で実施することが重要



産官学で自由に意見交換できる場が必要

<厚生労働省の新たな施策>

プログラム医療機器実用化促進パッケージ戦略

DASH for SaMD (Digital Transformation Action Strategies in Healthcare for SaMD)



早期実用化に資する体制の一つとして
「産官学連携フォーラムの設置」が挙げられている



弊部が事務局を担当予定

本学会にも連携をお願いしたい！

謝辞



<検討会メンバー>

(座長)橋爪 誠(九州大学／北九州中央病院)
(委員)清水 昭伸(東京農工大学)
中野 壮陸(医療機器センター)
浜本 隆二(国立がん研究センター研究所)
堀尾 貴将(森・濱田松本法律事務所)
森 健策(名古屋大学)
山田 真善(国立がん研究センター中央病院)
横井 英人(香川大学)

【連携学会】

日本コンピュータ外科学会
日本メディカルAI学会

【厚生労働省】

医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課

【PMDA】

医療機器審査第一部、第二部
プログラム医療機器審査室

<WGメンバー>

(委員) 板垣 直樹(MT JAPAN)
伊藤 毅 (JIRA)
小掠 真貴(NEC)
桜井 智也(分析工)
小掠 真貴(NEC)
館野 誠(日補工)
手塚 智(JEITA)
中光 敬(JAHIS)
羽田 健太郎(JEITA)
松川 智彦(日医工)
水野 米治(眼医器協)
村上 邦臣(歯科商工)
吉田 眞司(日医光)

(事務局:JIRA)

船橋 毅
関口 敬仁
田中 弘

その他、医療機器業界団体関係者

ご清聴ありがとうございました

ご質問等ございましたら遠慮なくメールをお送りください
nakaoka@nihs.go.jp