

Title	医療機器規制がAIベース医療機器の開発に与える影響の国際比較
Author(s)	有馬, 宏和; 加納, 信吾
Citation	年次学術大会講演要旨集, 36: 490-494
Issue Date	2021-10-30
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/17862
Rights	本著作物は研究・イノベーション学会の許可のもとに掲載するものです。This material is posted here with permission of the Japan Society for Research Policy and Innovation Management.
Description	一般講演要旨

医療機器規制が AI ベース医療機器の開発に与える影響の国際比較

○有馬宏和, 加納信吾 (東京大学)

1. 背景と目的

人工知能 (AI) は近年の技術パラダイムを大きく変化させた技術であり、そのサブセットで中核にある機械学習は過去 20 年間で劇的に進歩し、技術や科学の多くの分野に大きな影響を与えている[1]。機械学習はデータから独自のアルゴリズムを調整して「学習」することができ、精度はトレーニングセットの数とサイズに応じて高くなる特徴を持つ。医療分野においても AI の活用は意欲的であり、研究現場から市民の健康管理まで大きく貢献することが期待されている[2]。

臨床の最前線では、深層学習アルゴリズムによる画像ベースの診断の精度が向上し、AI が臨床医、患者、保険会社の意思決定を支援する[3]。深層学習等の機械学習アルゴリズムを使用した医療機器 (以下、AI ベース医療機器) は、規制当局の承認数が米国では 2020 年までに 60 例近くと急速に増大している一方で、日本は 10 例以下となっている[4]。AI ベース医療機器の登場から非常に短期間であるにもかかわらず、既に各国/地域で承認数に差が生じ始めている。

医療機器は規制当局によって安全性、有効性、品質が評価されるが、機械学習や深層学習アルゴリズムの場合、医療に関連する決定を下すための過程が不透明もしくは複雑で人間が理解できていない[5]。また、個人のデータから知識を原理的に抽出するため、プライバシーのような倫理的課題も存在する。AI ベース医療機器の規制は既存の医療機器規制と一般的な AI 規制を組み合わせる考えなければならず、各国/地域間でそれらの規制に差異がある場合、製品開発における規制順守の負担を増大させ、同一製品の複数の国での採用を妨げる要因となる[6]。

医療機器規制は各国で歴史的な軌跡を放棄せず、時間の経過とともにさまざまな修正や変更とともに進化する経路依存的な構造である[7]。Harmonization By Doing のような国際調和活動によって、薬剤溶出型ステントの統一的な評価指針作成された医療機器もあるが[8]、その活動は多くの時間とコストを要する。製品がローカルな規制に適合するよう設計される場合、製品進化軌道の多様性は時間経過とともに増す可能性がある。

本研究では、歴史的な規制の軌跡を「規制経路」

として、新製品の設計が申請対象国で展開するためにローカルな規制の更新に適合させる概念を「規制経路依存性」と定義する。本概念は新しい技術パラダイムで生まれる製品の進化軌道が導入初期のフェーズにおいて従来の規制の影響を受けることを示す。この概念を、AI ベース医療機器に関する日本、米国、欧州連合 (以下、EU) の規制の要求項目と各国/地域で承認された製品仕様の国際比較分析から検証する。

2. 分析方法

2.1. 事例の選定

AI ベース医療機器に関連する規制は、日本の厚生労働省、経済産業省、規制当局の医薬品医療機器総合機構、米国の規制当局の FDA、EU の欧州委員会がそれぞれ発行したガイダンスや報告書、各国/地域のハードロー・ソフトローを対象とした。すべての文書は各機関のウェブサイトで医療機器に関するページやガイダンスのデータベースから「ソフトウェア」、「AI」をキーワード検索し、入手した。また、それらの文書が引用する別の文書も対象範囲に入れ、2020 年までに発行された 39 の文書 (日本 14 件、米国 16 件、EU9 件) を選定した。

製品として承認された AI ベース医療機器の事例は、特定部位の MRI や CT 等の画像から病変を検出もしくは診断するコンピュータ診断支援システム (以下、CAD) に焦点を当て、規制当局から承認された 8 事例 (表 1) を選択した。これらはいずれも申請された国において、各医療分野で AI ベース医療機器として初期に承認された製品である。

表 1 本研究で対象とした AI ベース医療機器の承認事例

承認国	製品名 (企業名)	承認年月
日本	EndoBRAIN (サイバネットシステム)	2018.12
日本	EIRL aneurysm (エルビクセル)	2019.9
米国	QuantX (Quantitative Insights)	2017.7
米国	ContaCT (Viz.ai)	2018.2
米国	IDx-DR (Digital Diagnostics)	2018.4
米国	OsteoDetect (Imagen Technologies)	2018.5
EU	Veye Lung Nodules (Aidence)	2017.12
EU	Mia(Kheiron Medical Technologies)	2018.1

2.2. 分析方法

はじめに、AI ベース医療機器に関連する規制の文書について、国／地域別に医療機器の該当性、医療機器ソフトウェア、AI ベース医療機器ソフトウェアの 3 カテゴリをカバーしているか調査し、各カテゴリに該当する文書の対象範囲を分析した。これらのカテゴリを図 1 のように規制経路を形成する規制のブロックとして、ソフトウェアの機能レベル別に配置し、日本、米国、EU の技術軌道を導く規制経路を描画した。

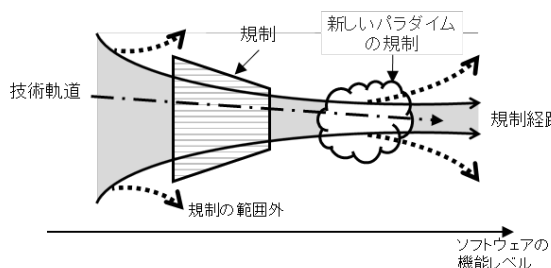


図 1 規制経路と技術軌道の関係図

次に、規制当局に承認された AI ベース医療機器の 8 事例を 2 つの観点で分析した。一つは、AI ベース医療機器の統合分析フレームワーク [6] の 15 の評価要件の該当性を調査した。製品の承認や仕様に関する情報の中に統合分析フレームワークの各評価要件に該当する記述があれば、その要件は応答と判断した。もう一つは、これらの応答結果と AI ベース医療機器が承認された時点での医療機器審査に関するガイダンスとの関係进行分析した。フレームワークの評価要件を通じて、ガイダンスが要求する評価要件の有無と製品の応答の有無の関係を 4 つの組み合わせのステータスに分類し、各国／地域で比較をおこなった。

3. 結果

3.1. AI ベース医療機器に関する規制の各国／地域のカバレッジの違い

AI ベース医療機器の規制経路は、日本、米国、EU で共通点と相違点があった。共通点は、3 つの国／地域ともソフトウェアのすべてを医療機器規制の対象にしておらず、健康に影響を与えるリスクが低い製品は「医療機器ソフトウェア」の定義から除外した。これらは規制経路の最初の幅を決定する基礎となる規制である。

他方で、医療機器ソフトウェアと AI ベース医療機器ソフトウェアのカテゴリで相違点が見られた。日本では、医療機器ソフトウェアのカテゴリでは CAD や整形外科用のインプラント、血流シミュレーションといった製品領域別にガイダンスが発行されていた。AI ベース医療機器ソフトウェアのカテゴリでは、CAD に対象を限定した

評価指標や開発ガイドラインが確認された。米国では、FDA のディスカッションペーパー [9] で記載されたアイデアでは、新しいガイダンスを発行せず、国際医療機器規制当局フォーラムのリスク分類原則や Software as a Medical Device 臨床評価ガイダンス、Pre-Certification プログラムで採用された組織ベースの製品ライフサイクル全体のアプローチなど、医療機器ソフトウェアの市販前プログラムを活用する方針となっていた。EU では、医療機器ソフトウェアのカテゴリは MDD や MDR の医療機器指令を効果的かつ調和の実施を目的とした MEDDEV や MDCG といったガイダンスが確認された。AI システムについては、欧州委員会の AI エキスパートグループが医療に限定しない一般的な倫理ガイダンス [10] を発行していた。

この相違点から、日本、米国、EU の AI ベース医療機器への規制経路を図 2 に示す。日本の医療機器ソフトウェア規制は先行製品に焦点を当て、AI ベース医療機器の規制も従来のガイダンスを踏まえ、新たに CAD のガイダンスを発行した。よって、一つの目的を持った製品の技術軌道は、医療機器の該当性を越えた後、個別の製品領域に限定した範囲の規制に導かれるため、狭いレンジ

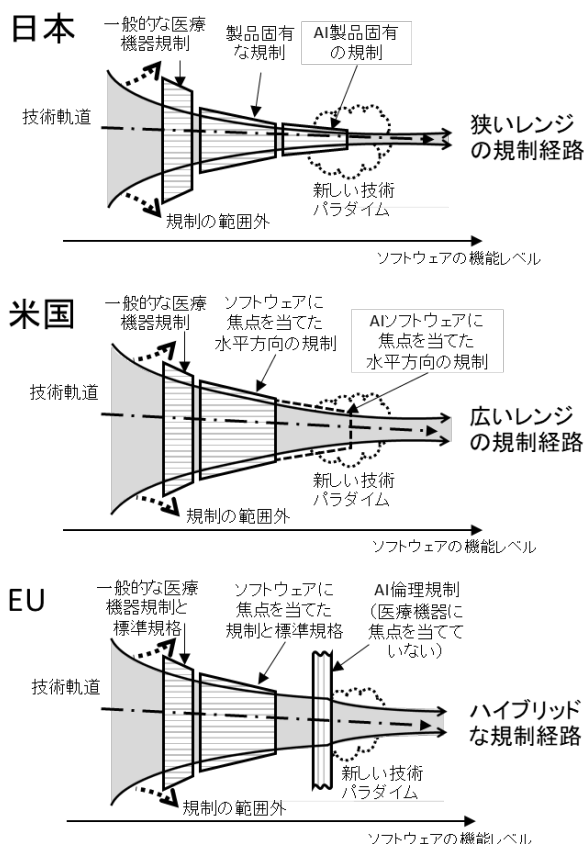


図 2 日本、米国、EU の AI ベース医療機器への規制経路

の規制経路となっていた。他方、米国の医療機器ソフトウェア規制はソフトウェア全般をカバーし、AI ベース医療機器ソフトウェアも既存と同様のアプローチを適用した。そのため、医療機器ソフトウェアの規制を延長した広いレンジの規制経路となっていた。EU は、審査ガイダンスで医療機器ソフトウェアの評価要件を示す一方、AI の視点では AI システムを一律に対象としたガイダンスがあり、医療機器と一般的な AI の規制をハイブリッドした規制経路となっていた。

3.2. 規制と承認事例の比較

AI ベース医療機器の統合分析フレームワークの普遍的要件[6]について、各国／地域の医療機器審査に関するガイダンスの要求事項と画像診断を目的とした製品として承認された AI ベース医療機器の該当性を比較した。その結果を表 2 に示す。8 事例を分析した結果、統合分析フレームワークの評価要件のすべてに該当した AI ベース医療機器は観測されなかった。性能の可塑性を計画に含めて申請した製品は無く、いずれも市販後学習、性能の変化の評価項目に該当する記述は見られなかった。一方、個々の評価要件に着目した場合、アルゴリズム、ベリフィケーション、バリデーションの評価項目では全ての事例での応答が観測された。その他の評価要件は、各事例で応答の差異を観測した。

次に、規制ガイダンスの要求事項と製品の応答のステータスを 4 つに分類した結果、各国／地域で承認された AI ベース医療機器は、ガイダンス要求のある評価項目にはおおむね適合したが、ガイダンス要求の無い評価項目に対する該当状況は多様性が観測された。日本の審査ガイダンスは、ベリフィケーション、許容リスク、リスク最小化、アクセシビリティの評価要件は要求せず、デバイスの自律レベルに関係する許容リスク、リスク最小化は 2 事例とも応答が確認できなかった。米国の審査ガイダンスは、設計、データの量、データ信頼性、セキュリティ、プライバシー、透明性の要件を要求していないが、リスクの説明に必要な項目（例：設計、データの量、データ信頼性）にはメーカーが自主的に応答した事例が多く確認された。EU の審査ガイダンスは、アルゴリズム、データの量、データ信頼性、セキュリティ、プライバシー、市販後学習、性能の変化の要件を要求していない。これは、このガイダンスは従来の医療機器ソフトウェア用の規制であるため、AI で注目されるアルゴリズムや学習データカテゴリのような評価項目は想定していない。しかし、EU の 2 事例ではそれらの評価項目にもほとんどの応答が確認された。

4. 考察

本研究は、従来の医療機器およびそのソフトウェア規制を考慮して比較することで、AI ベース医療機器の各国／地域の規制経路のギャップを明らかにした。この規制経路のギャップの発生は、各国／地域の「規制の組立て」の独自性に起因すると考えられる。

日本の「規制の組立て」は固有の製品に焦点を当てており、評価指標や開発のガイダンスは CAD に限定して細かいスペックを指定したことを観測した。最新の技術ほどガイダンスの作成は困難であり、その時点での考え方の整理が次善の策になるとのスタンスであるとの日本規制当局の見解とも合致する[11]。日本で承認された 2 事例は、製品スペックに直接的に関わるブラックボックスカテゴリの 4 つの評価項目やデータの量、データ信頼性の評価項目には応答したが、自律レベルカテゴリの 2 つの評価項目は応答が観測できなかった。これは、先行して登場した製品を基礎にして整備し、許容するリスクの幅を最初から限定した規制経路の影響があったと考えられる。

米国の「規制の組立て」は医療機器に対して包括的なソフトウェアに対する規制を導入し、「機器＋ソフト」を規制するベースがあり、AI ベース医療機器ソフトウェアはそのベースに接続されている。米国はデジタル技術についてリスク負担と失敗を受容してイノベーションを促進する文化であり[12]、審査ガイダンスもイノベーションを制限しないよう、製品領域やそのスペックを指定していなかった。しかし、米国の 4 事例は前述のリスクに関わる評価項目には自主的に応答しており、医療機器ソフトウェアを包括する規制経路が、AI ベース医療機器においても作用したと考えられる。

EU の「規制の組立て」は一般標準的な技術に焦点を当てており、医療機器規制において日米とは異なり幅広く ISO や IEC の国際標準規格への準拠を要求する一方、AI 部分は医療に限定しない一般的な倫理的要求を導入したことを観測した。EU は米国と比較してリスクを回避し、失敗の可能性を最小限に抑える傾向にあるが[12]、標準規格の策定には時間を要するため、AI では倫理面から先行したアプローチがあった。EU の 2 事例で規制が要求しない評価項目の応答に差が観測されたが、アルゴリズムや学習データカテゴリは将来的に技術的な整備が想定される一方、性能の可塑性カテゴリの市販後学習、性能の変化は承認された事例がどの国でもまだ無く、不確実性の高い評価項目である。これらの応答の差は、医療機器規制と標準規格で形成される規制経路によるものと考えられる。

よって、各国／地域で承認された AI ベース医療機器の評価要件に対する応答の多様性は、この「規制の組立て」に対する対応を優先した結果であると考えられる。

以上により、非 AI ベースの医療機器ソフトウェアから AI ベース医療機器へ新たな技術軌道に移行する時期の製品スペックに、「規制の組立て」によって作られる規制経路が影響する規制経路依存性が観測された。これまで、各国／地域の医療機器規制の法律や審査プロセスに関する比較調査はされていたが、長期的な視点での「規制の組み立て」に対する検討はなかった。また、過去から続く「規制の組み立て」によって作られる規制経路が、新製品の進化軌道に与える影響を具体的な事例で検証した研究はなかった。医療機器の多くはイノベーションが先行し、製品と消費者の安全確保のための規制によって制限されるが、規制経路依存性はイノベーションの進化軌道に早期から規制が関与するメカニズムを説明する。規

制経路依存性から発生する製品進化軌道の多様性は、グローバル展開を想定する医療機器メーカー、規制当局ともに経済的、社会的な問題が大きくなるため、本研究の結果は、今後の規制調和に向けた政策立案と企業マネジメントの両面に寄与すると考える。

5. 結論

日本、米国、EU で承認された AI ベース医療機器の製品設計が、3 極の異なる規制経路への依存によって多様となったことを、普遍的要件に対する各国の規制の要求事項と当該国へ薬事申請された製品の規制要求事項への応答から観測した。

【本研究は、科学技術振興機構社会技術研究開発センター「科学技術イノベーション政策のため科学研究開発プログラム」（先端医療のレギュレーションのためのメタシステムアプローチ）からの支援を受けている。】

表 2 国／地域の規制ガイダンスと承認された AI ベース医療機器の比較

評価カテゴリ	評価要件	日本			米国				EU			
		日本のガイドランス	EndoBRAIN (Cybernet Systems)	EIRL aneurysm (EILE)	米国のガイドランス	QuantX (Quantitative Insights)	ContaCT (Viz.ai)	IDx-DR (IDx)	OsteoDetect (Imagen Technologies)	EU のガイドランス	Veye Lung Nodules (Aidence)	Mia (Kheiron)
ブラックボックス												
	設計	R	R-r	R-r	NR	NR-n	NR-r [※]	NR-r	NR-r	R	R-r	R-r
	アルゴリズム	R	R-r [※]	R-r [※]	R	R-r	R-r	R-r	R-r	NR	NR-r	NR-r
	ベリフィケーション	NR	NR-r [※]	NR-r [※]	R	R-r	R-r [※]	R-r	R-r	R	R-r	R-r
	バリデーション	R	R-r	R-r	R	R-r	R-r [※]	R-r	R-r	R	R-r	R-r
学習データ												
	データの量	R	R-r [※]	R-r [※]	NR	NR-r	NR-r	NR-n	NR-r	NR	NR-r	NR-r
	データ信頼性	R	R-r	R-r	NR	NR-r	NR-r	NR-r	NR-r	NR	NR-n	NR-r
	データセキュリティ	R	R-r	R-n	NR	NR-r	NR-r	NR-r	NR-r	NR	NR-r	NR-r
	プライバシー	R	R-n	R-n	NR	NR-r	NR-n	NR-n	NR-r	NR	NR-r	NR-r
性能の可塑性												
	市販後学習	R	R-n	R-n	R	R-n	R-n	R-n	R-n	NR	NR-n	NR-n
	性能の変化	R	R-n	R-n	R	R-n	R-n	R-n	R-n	NR	NR-n	NR-n
	リスク管理システム	R	R-r	R-r	R	R-n	R-n	R-n	R-n	R	R-n	R-r
自律レベル												
	許容リスク	NR	NR-n	NR-n	R	R-r	R-r	R-r	R-r	R	R-r	R-r
	リスク最小化	NR	NR-n	NR-n	R	R-r	R-r	R-r	R-r	R	R-r	R-r
説明責任												
	アクセシビリティ	NR	NR-n	NR-r	R	R-r	R-r	R-r	R-r	R	R-r	R-r
	透明性	R	R-r	R-n	NR	NR-r	NR-n	NR-r	NR-r	R	R-r	R-r

※記載セクションはあるが、具体的な情報は非開示だった

日本のガイダンス：人工知能技術を利用した医用画像診断支援システムに関する評価指標

米国のガイダンス：Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation

EUのガイダンス：Guide for competent authorities in making a validation/assessment of a clinical investigation notification—MEDDEV 2.7/2

R-r: Requirement-response 製品はガイダンスの要求事項に回答した

R-n: Requirement-n/a 製品はガイダンスがその要求事項を求める条件に該当しなかった

NR-r: No requirement-response 製品はガイダンスの要求事項ではないが回答した

NR-n: No requirement-n/a ガイダンスの要求事項ではないその情報について製品の応答が確認できなかった

参考文献

- [1] M. I. Jordan and T. M. Mitchell, “Machine learning: Trends, perspectives, and prospects,” *Science*, vol. 349, no. 6245. American Association for the Advancement of Science, pp. 255–260, 17-Jul-2015.
- [2] C. Lovis, “Unlocking the Power of Artificial Intelligence and Big Data in Medicine,” *J. Med. Internet Res.*, vol. 21, no. 11, p. e16607, Nov. 2019.
- [3] S. A. Bini, “Artificial Intelligence, Machine

- Learning, Deep Learning, and Cognitive Computing: What Do These Terms Mean and How Will They Impact Health Care?,” Journal of Arthroplasty, vol. 33, no. 8, pp. 2358–2361, 2018.
- [4] 桐山瑤子, “第1回資料 2 – 1 医療機器プログラムの開発促進における規制上の課題,” 内閣府規制改革推進会議医療・介護ワーキング・グループ, 2020.
- [5] W. Nicholson Price II, “Regulating black-box medicine,” Mich. Law Rev., vol. 116, no. 3, pp. 421–474, 2017.
- [6] H. Arima and S. Kano, “Integrated Analytical Framework for the Development of Artificial Intelligence-Based Medical Devices,” Ther. Innov. Regul. Sci., vol. 1, p. 3, Apr. 2021.
- [7] C. Altenstetter, “Medical device regulation in the European Union, Japan and the United States. Commonalities, differences and challenges,” Innov. Eur. J. Soc. Sci. Res., vol. 25, no. 4, pp. 362–388, Dec. 2012.
- [8] K. Ikeda, “New medical device evaluation,” Pharm. Soc. Japan, vol. 136, no. 4, pp. 527–530, 2016.
- [9] U.S. Food and Drug Administration, “Proposed regulatory framework for modifications to artificial intelligence/machine learning (AI/ML)-based software as a medical device (SaMD) - Discussion paper and request for feedback,” 2019.
- [10] High-Level Expert Group on Artificial Intelligence (European Commission), “Ethics Guidelines for Trustworthy AI,” 2019.
- [11] K. Nakai, “Regulation for medical device utilizing the artificial intelligence technology in Japan,” Soc. Regul. Sci. Med. Prod., vol. 9, no. 1, pp. 17–24, 2019.
- [12] J. Camp and A. O’Sullivan, “Artificial Intelligence and Public Policy,” SSRN Electron. J., pp. 1–56, 2018.