

# 日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 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

(英語) Study on appropriate framework for regulating software as medical devices (SaMD) utilizing innovative technologies including artificial intelligence/machine learning.

研究開発実施期間: 平成 31 年 4 月 1 日～令和 4 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 中岡 竜介  
(英語) Ryusuke Nakaoka

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部・室長  
(英語) Head of Implantable Devices Section, Division of Medical Devices, National Institute of Health Sciences

## II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

近年、コンピュータの高性能化・小型化及び人工知能 (AI) 技術の著しい発展に伴い、AI 等の技術を利用したヘルスケア関連プログラムやモバイルアプリケーションの開発が急速に進んでいる。その流れを受けて、2017 年度より厚生労働省が設けた「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業」AI 分野審査 WG により、AI を利用した画像診断支援システムを迅速に上市化するため、その承認申請に必要な評価等における留意点を取りまとめた評価指標案がその技術特性を踏まえて作成され、事務局 HP で公開されている。また、パブリックコメント募集も終了しており、準備が整い次第、当該評価指標案は厚生労働省より通知として発出されることになっている。しかしながら、当該評価指標案は医療機器として開発・上市される画像診断支援システムのみを対象としたものであり、今後開発される可能性が高い AI 等の先端技術を利用した医療機器プログラム (SaMD) 全般に対して包括的に対応するためには、その医療機器該当性や新規性を踏まえて、早急に薬事

規制に係る課題を整理する必要が生じている。事実、上記審査 WG においても、対象となるシステムについて複数の事例を検討した結果、AI を活用する上で解決すべき課題が挙げられている。

当該プログラムの研究開発は世界中で活発に行われているものの、近年着目されている深層学習の最大の特徴である事後（市販後）学習による性能の可塑性を十分に活用した製品については、品質担保の観点から従来の薬事にはそぐわず、米国においても製造販売業者以外が当該特性を活用できる製品の承認は確認されていない。その点を踏まえて、我が国においては令和元年の薬機法改正において創設された変更計画確認手続制度（IDATEN）により、製造販売業者による市販後の Real World Data（RWD）を用いた追加学習（市販後学習）の実施とそれに伴う性能変化を達成した SaMD の速やかな社会実装が図られている。しかしながら、その期待を十分に達成していないことから、その薬事上の原因を明らかにするとともに、最新技術をいち早く導入した医療技術、特に SaMD の速やかな社会実装を可能とする環境整備に資する薬事のあり方を提言するための各種研究を実施した。

提言作成においては、以下、2 つの調査研究を実施した。

- 1) 性能の可塑性を有する医療機器プログラム（SaMD）の社会実装時に想定される薬事上の課題を、研究開発分担者が設立した医療機器業界団体関係者で構成される WG が抽出し、当該課題に対する解決策案を作成した。作成された解決策案については、人工知能（AI）研究者等のアカデミアを中心に設立した検討会に規制当局関係者を招聘して内容の検討・精査を経て適切な内容に修正した。
- 2) IDATEN を運用する上で学術的観点からその詳細な記載が望ましいと想定される事項、並びに薬事上の留意点等について討議を行い整理した。

市販後学習による性能変化には様々な要因が影響することが知られているが、それらの研究は主に自然画像を用いて学習した人工知能が対象となっている。実際に医療機関で取得した臨床データに生じ得る要因の違いが、SaMD における市販後学習後の性能に及ぼす影響を検討した研究は少なく、系統的な検討を実施した研究は見当たらない。深層学習技術を用いた医用画像処理・診断支援 SaMD において、使用施設毎の市販後学習を可能とする製品が開発された場合、使用された臨床データの違いに応じた性能変化のばらつきにより、実質的には全く異なる性能を有する製品が多数生まれてしまう危険性を孕んでいる。よって、その社会実装においては解決すべき問題が非常に多い。性能の可塑性を有する SaMD の市販後学習作業を製造販売業者のみに限定して社会実装することが現実的な解決策となるが、その場合でも、臨床データ入手施設の違いにより期待された性能変化が達成できない可能性が存在する。そのため、市販後学習に用いるデータの要件を予め整理しておくことが望ましい。本研究においては、そのばらつきを引き起こす主な要因として以下の3つを想定し、それらの影響を種々のデータを用いた市販後学習後の当該 SaMD の性能変化から検討する実証実験を行い、その成果を提言作成時の材料とした。

- ・ 受診患者群分布
- ・ 医療従事者の能力
- ・ 医療施設における撮像条件等

実証実験の結果、市販後学習による性能変化には医療施設における撮影対象患者の背景や医療施設の違い等が影響する一方、アノテーション作成に関する医療従事者の特性の影響は少ないことが示唆された。上記2）においては、これらの結果を追加材料として考慮するとともに、IDATEN を有効活用する上で必要となる事項を検討しながら「機械学習技術等を利用した性能の可塑性を有する SaMD」を主たる対象とした「AI 等を利用した SaMD に対する薬事規制のあり方に対する提言」を完成させ、規制当局に提出した。また、1）においては、完成した解決策案を医療機器業界団体関係者からなる WG の成果物として取り扱うこととし、更なる記載整備等を行った上で規制当局に提出することとなった。

## Abstract

Software and apps for healthcare utilizing innovative technologies have been rapidly developed because of a current remarkable innovation of artificial intelligence (AI) technologies and easier availability of high spec computers which can be utilized for AI. Machine learning (ML) is one of the major techniques for current AI, which is used for designing and training software algorithms by learning from and acting on data. Thus, performance of software and apps utilizing ML-based AI can be adapted by learning additional data even after their marketing.

When intended to diagnosis, treatment or prevention of disease, software and apps utilizing ML-based AI should be treated as medical devices regulated under Pharmaceuticals and Medical Devices Act in Japan. However, these medical devices have a potential to adapt their performance by learning data after their market approval, which is a difficult feature to regulate them by current system. From 2017, therefore, Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) has organized working group (WG) to develop a regulatory guidance for imaging devices for supporting a diagnosing disease utilizing ML-based AI, which has opened to public in 2019. During activity of the WG, many tasks has been identified to regulate the devices, e.g., difficulty to validate performance and quality of the “adaptive” ML-based medical devices including software as medical device (SaMD) modified by learning since they can be changed from their original intended use. To resolve the tasks, MHLW has also created a system named “Improvement Design within Approval for Timely Evaluation and Notice (IDATEN)” to approve adaptive medical devices including SaMDs by post-market learning in 2020. Because of a lack of its practical example, development of its appropriate guidance is necessary for its adequate and smooth operation.

To develop appropriate framework for regulating the adaptive SaMDs, including smooth implementation of IDATEN, two studies have been performed focusing on two tasks as described below.

- 1) Organizing WG consisting of members of medical device industries to extract regulatory problems that are expected to arise when SaMDs with ML-based AI is implemented in society, and drafting their proposed solutions. The solutions are reviewed and revised appropriately by a study group established mainly by academia, including artificial intelligence (AI) researchers, with supports from regulatory body.
- 2) Discussing and organizing items for marketing approval of the SaMDs that should be described in detail from an academic perspective when operating IDATEN, as well as items to be considered in pharmaceutical affairs.

In addition, to clarify possible factors of data which affect performance of SaMD with ML-based AI by their post-market learning, model studies have been performed to examine effects of three possible main factors to affect performance changes such as patient group distribution, competence of medical personnel to perform annotation of data, and imaging conditions at medical facilities. The studies have showed that the characteristics of data such as difference in patient characteristics as well as different in their source (imaging conditions of medical facilities) affect the performance change by the post-marketing study, the characteristics of healthcare professionals regarding annotation have little influence on the performance change.

In the study 2), taking these results into consideration as additional material, and considering matters necessary for the effective use of IDATEN, we have edited the proposal to develop the framework to regulate adaptive SaMDs using ML technology, and submitted it to MHLW. In the study 1), it has been decided that the revised draft solutions by the study group will be further revised by the WG and submitted to MHLW as its deliverables.