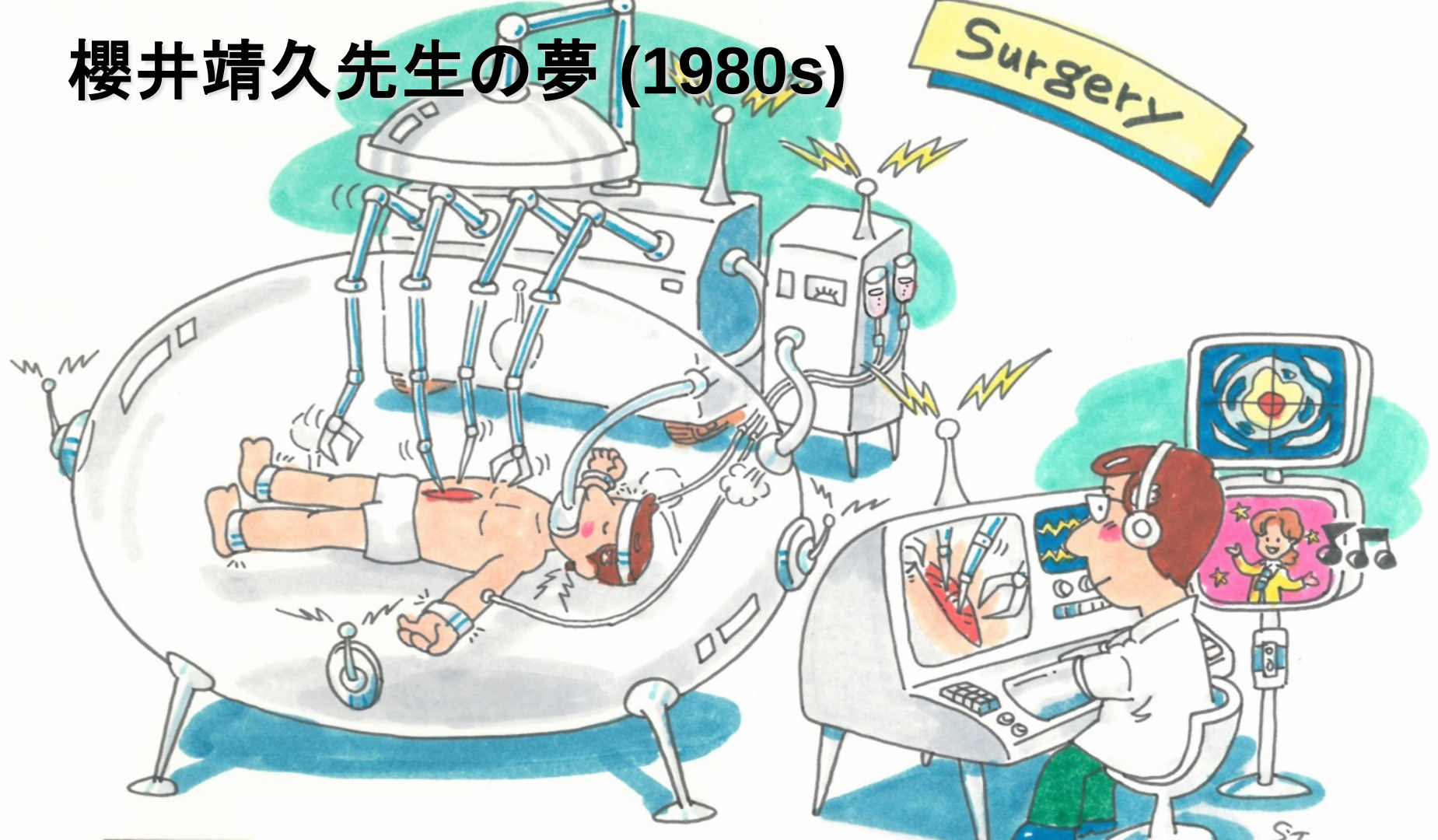


AIの医療応用における 規制・責任・品質論

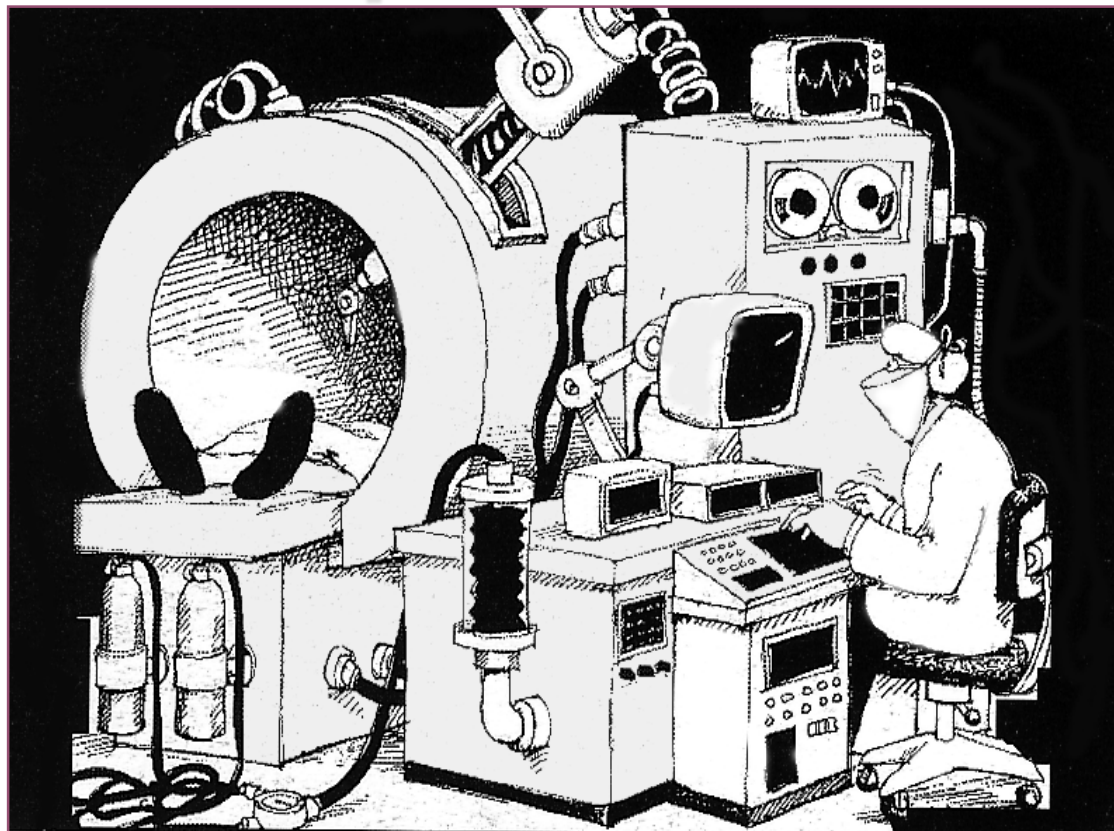
産業技術総合研究所
鎮西清行

AI = Artificial Intelligence, 人工知能. ここでは機械学習によるもの
ML = Machine Learning, 機械学習. Deep learning, support vector machineなど
CAD = Computer Assisted Diagnosis, コンピュータ画像診断支援 (システム)

櫻井靖久先生の夢 (1980s)



MR Compatible robotics



By Dr. Kirby Vosberg; an early dream of intraoperative imaging and therapy

"1st" MR-Compatible Robot (1999)



Y. Koseki et.al., "Endoscope Manipulator for Trans-nasal Neurosurgery, Optimized for and Compatible to Vertical Field Open MRI", Proc. of MICCAI 2002, Part I, pp. 114-121, 2002

INTERNATIONAL STANDARD

NORME INTERNATIONALE

手術ロボットの安全性規格

IEC/SC 62D/JWG 35
プロジェクトリーダー

FDA recognized
consensus standard



**Medical electrical equipment –
Part 2-77: Particular requirements for the BASIC SAFETY and essential
performance of ROBOTICALLY ASSISTED SURGICAL EQUIPMENT**

**Appareils électromédicaux –
Partie 2-77: Exigences particulières pour la SECURITE DE BASE et les performances
essentielles des APPAREILS CHIRURGICAUX ROBOTIQUEMENT ASSISTES**

Johnson & Johnson + Google



日本の承認件数は19件

日本での承認例は全てCAD（画像診断支援）だが、応用の拡大が予想される

承認年月	品目名（企業）	承認国	概要
2017/1	Caldio DL (Arterys Inc.)	米国	深層学習を用いて心臓MRI画像を分析する
2018/2	ContaCT (Viz. AI.)	米国	脳大血管の塞栓疑いを検知する
2018/3	Acumen HPI (Edwards Lifescience)	米国	手術中の低血圧症を発症前に警告する
2018/4	IDx-DR (IDX LLC)	米国	網膜画像から糖尿病による網膜症を診断する，世界初の自動診断システム
2018/6	騰訊覓影 (テンセント)	中国	人工知能診断補助機能
2018/12	EndoBRAIN サイバネットシステム（株）	日本	Vector Support Machineによる超拡大内視鏡CAD
2019/9	EIRL aneurysm エルピクセル（株）	日本	深層学習を用いた初の国内開発CAD
2020/6	InferRead CT Pneumonia (株) CESデカルト	日本	COVID-19肺炎の診断機能を持つCAD

EndoBRAIN

- EndoBRAINは大腸内視鏡で得られた大腸粘膜のポリープの画像を解析し、人工知能（AI）を用いて非腫瘍・腫瘍の存在確率を出力することで、大腸内視鏡検査における病理診断予測を支援するソフトウェアです。

IDx-DR

- 「世界初のAIベースの自律診断」
 - 2018年4月に米国FDA認可
(国内未承認)
 - 糖尿病の診断を受けた患者の眼底画像を入力として、糖尿病性網膜症の症状の程度を判定して、専門医の診察を受けるべきか1年後に再検査を受けるかのいずれかの指示を出力する。
 - かかりつけ医(PCP)が用いることを想定

ML応用医療システムの段階

- MLを分類器として利用する場合だけでも様々な状況がある

既存の医療行為との類似性	既存の医療機器との類似性	Ex
あり	あり	放射線画像CAD
あり	なし	病理診断CAD インフルエンザ濾胞CAD
なし	なし	スマートウォッチによる AF予知 パンデミック予報

- 既存の機器，既存の医療行為と類似性の低いMLをどう評価して，どう医療に受け入れるか？

ML応用医療システムの技術・制度課題



AI-CAD評価指標

- 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
(薬生機審発0523第2号別添4 令和元年5月23日)

AI-CAD開発GL

- 医用画像診断支援システム（人工知能技術を利用するものを含む）開発ガイドライン（手引き）
(2019年12月公表)

AI-CAD評価指標

- AI-CADの**有効性と安全性**を評価する際の、問題点や留意すべき点
- 承認申請内容等に関して**拘束力を有するものではない**
- **想定読者**
 - PMDA審査官
 - 製造販売業者（メーカー）

AI-CAD開発GL

- AI-CADの**設計・開発管理プロセス**(JIS T2304)の中でAI-CAD評価指標が指摘する点をどう実装するかの考え方
- 代表的な試験方法
 - 交差検定法など
- **想定読者**
 - CADを開発する者
 - 市販後学習させる者

データ

- データの分類
 - 学習データ・バリデーションデータ：開発段階
 - テストデータ：性能評価段階

テストデータ：テスト目的で収集 → 高品質データ

学習・バリデーションデータ：テストデータと同じ厳密さは不要

- 原則
 - テストデータを学習に使ってはいけない（カンニング）
 - ただしDLアルゴリズムは、テストすると学習してしまう。
 - テストデータを学習のプロセスから完全に切り離して管理

データの品質管理

- 信頼性
 - 品質
 - サイバーセキュリティ
完全性・真正性・可用性
- コンプライアンス
 - 個人情報保護法
 - 次世代医療基盤法 etc
- SOUPアイテム (JIS T2304)
(開発過程が不明なソフトウェア)
学習データ及び学習済みモデルを、
SOUPアイテムと同様の条件下に扱うことができる。その場合も要求事項あり。

- ネット上の医用画像
- 医用画像でない画像

- 正解ラベル（診断結果など）
の不確かなデータ

- 線形変換した画像
- 生成した人工画像

- 誰かが作成したネット上の
学習済みモデル

- 
- 転移学習
 - 教師なし学習
etc

AI構築可能

設計・開発管理プロセス

意図する使用目的等 (4.2①i)

- 検査の位置付け
- CADの位置付け
- 検査数、専門医の人数 ...

設計開発の妥当性確認(4.2⑧)

- ML特有の手法の妥当性 (転移学習等)
- テストデータの選択の妥当性
- 意図する用途に対する妥当性確認

データの明確化 (4.2②iii)

- 自然画像 (初期学習)
- 臨床画像／ラベル
- 数、取得方法 ...

性能の明確化 (4.2②v)

- 感度・特異度の目標
- 統計的安定性の目標 ...

性能要求の検証 (4.2④iii)

- 感度・特異度
- 統計的安定性 ...

アーキテクチャ (4.2③)

- 処理フロー実装
- 学習方法実装 ...

AIに関するリスクの評価

AI医療システムの導入がもたらすリスクの大小は、
AIのレベルに相関するとは... 限らない

- 新たなハザードは... **増えません.**
- 危険状態に至る**シナリオが複雑化**する.
- 危害の重大さと発生確率が変化する.
(リスク = 危害の重大さと頻度の組み合わせ)
- 自律能の高低は、それがもたらす
リスクの大小に直結しない(IEC TR 60601-4-1)

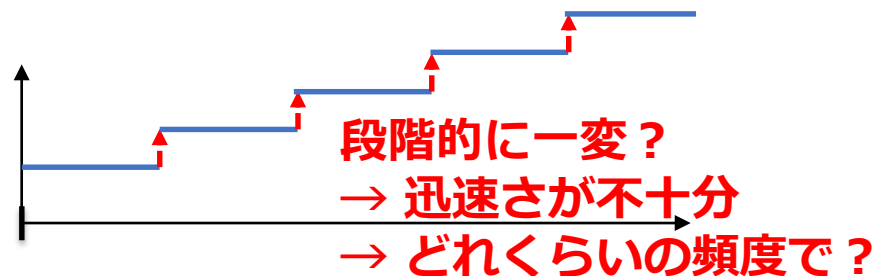
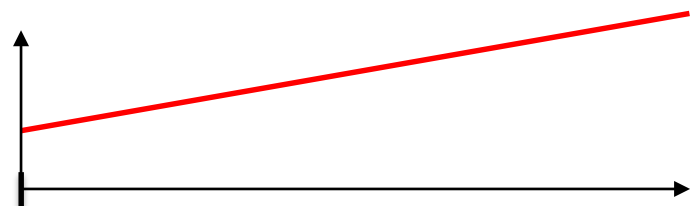
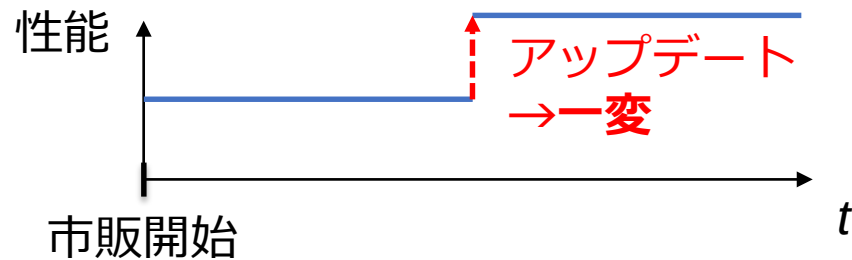
ML応用医療システムの技術・制度課題



市販後学習により性能変化するもののうち 製造販売業者が品質管理困難なものは除外

- 例えば、
 - 使用者が市販後学習させることにより、
施設ごとに異なる性能変化が生じ得るもの
- 「解決すべき事項が数多く存在」
 - 品質管理：まちまちに学習したものを製造販売業者がどう品管する？
 - 不具合対応：全回収？
 - 異なる性能 → **一品目一承認の原則**が...
 - 機器の性能変更 → **一変対象**？
 - ネットワークのハイパーパラメータ(層数、特徴マップ数、畳み込みのフィルタサイズ、ユニット数等)の更新は？

市販後学習による性能変化



- 従来のプログラムは性能変化しない
 - DLは学習し続ける
 - 性能向上するとは限らない
 - QAを連続的にやる技術?
- 一変できるか?
- 改正薬機法
医療機器の変更計画の
確認制度 (IDATEN)

医療機器プログラムの一変・軽変

医療機器プログラムの一部変更に伴う軽微変更手続き等の取扱いについて
(平成29年10月20日付け薬生機審発1020第1号)

事例

■ ダウンロード販売への変更・追加

- 医療機器プログラムをDVD等の記録媒体で販売している製品について、ダウンロード販売に変更又は追加する場合。

■ 最終製品の保管を行う製造所の追加・変更・削除

■ 動作環境であるOSの種類やクラウド動作の追加・変更・削除

- 汎用PC(Windows 7)で動作する製品について、クラウド環境でも動作可能であることを追加する場合。
- iOS 10で動作する製品に対して、異なる種類のOSであるAndroid 6.0を動作環境として追加する場合。

■ データの入出力に使用する記録媒体の追加・削除

- 医療機器プログラムが処理するデータの入出力を行う(読み書きする)記録媒体をDVDとしていたが、USBメモリを追加又は変更する場合。

要軽変

医療機器プログラムの一変・軽変

医療機器プログラムの一部変更に伴う軽微変更手続き等の取扱いについて
(平成29年10月20日付け薬生機審発1020第1号)

事例

■ 医療機器プログラムの動作環境であるOS等の変更・追加・削除

- Windows 7での動作を指定している製品に対して、Windows Xを追加する場合。
- データベースの動作環境としてJava 7.0を指定していた製品にJava 8.0を追加又は変更する場合。

■ 動作環境として推奨する汎用PCや情報端末の追加・変更・削除

- 添付文書に記載した推奨する汎用PCの名称を変更する場合。(OSの種類変更は含まない。)

■ 供給する記録媒体の変更・追加・削除

- 供給する記録媒体としてDVDを指定していたが、その指定を削除する場合、USBメモリへ変更する場合又はUSBメモリを追加で指定する場合。

一変
軽変
不要

一変制度とAIの恒常的学習・性能変化

- 一変制度
 - 変更部分につき，資料を添付して申請
 - よければ承認（認証）
 - 数ヶ月
 - **怠れば薬機法違反**
- AIの恒常的学習・性能変化…
 - 1回データを入力すると，状態変化
 - 性能が変わる可能性→**無届けの性能変化であり，薬機法違反？！**

恒常的性能変化の品質管理上の課題

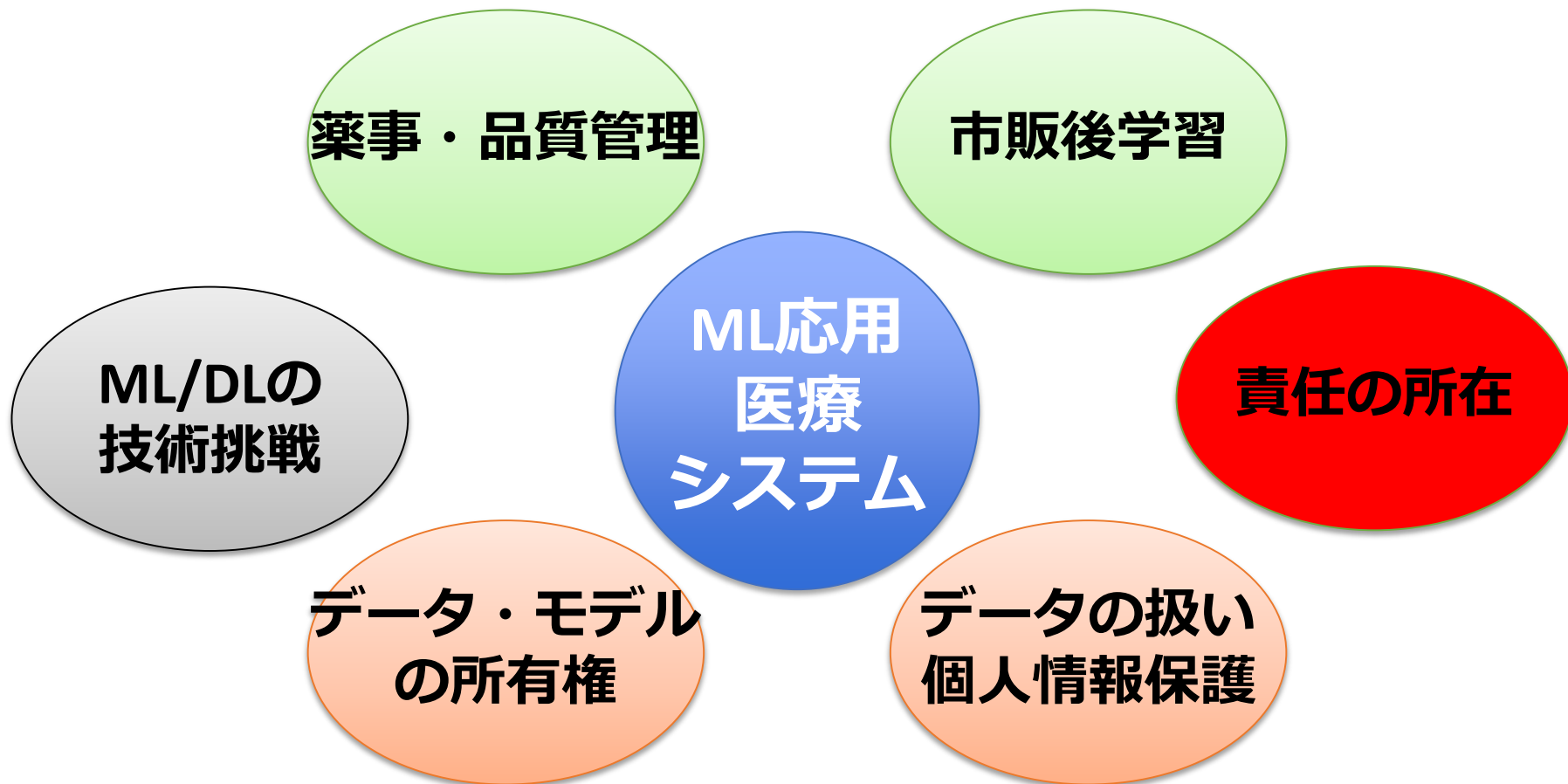
- 性能変化が性能向上を必ずしも意味しない。
 - データの大多数が正常症例→過学習で検出性能低下する可能性
- 施設ごとに学習→異なる性能
 - 製造販売業者がどのように品質管理して、製造販売業者としての責任を果たすか。
 - 不具合が発生した場合、どの「個体」が不具合対応の対象となるかをどう判断するか。
- 施設ごとに学習して、異なる性能を持つに至ったものは果たして同一品目と言えるのか。

医療機器の変更計画の確認(IDATEN)制度

IDATEN = Improvement within Approval for Timely Evaluation and Notice

- AI技術を応用する医療機器プログラムのように、市販後に恒常的に性能変化する場合に、
 1. 性能変化の許容範囲、性能変化の方法・プロセス、性能確認の判定基準、品質担保の方法に関する変更計画を審査の過程で確認する。
 2. 承認条件を付して承認する。
 3. 変更計画の範囲内であれば、一部変更申請によらない軽微変更届により市販後性能変化可能とする。

ML応用医療システムの技術・制度課題



「責任の所在」

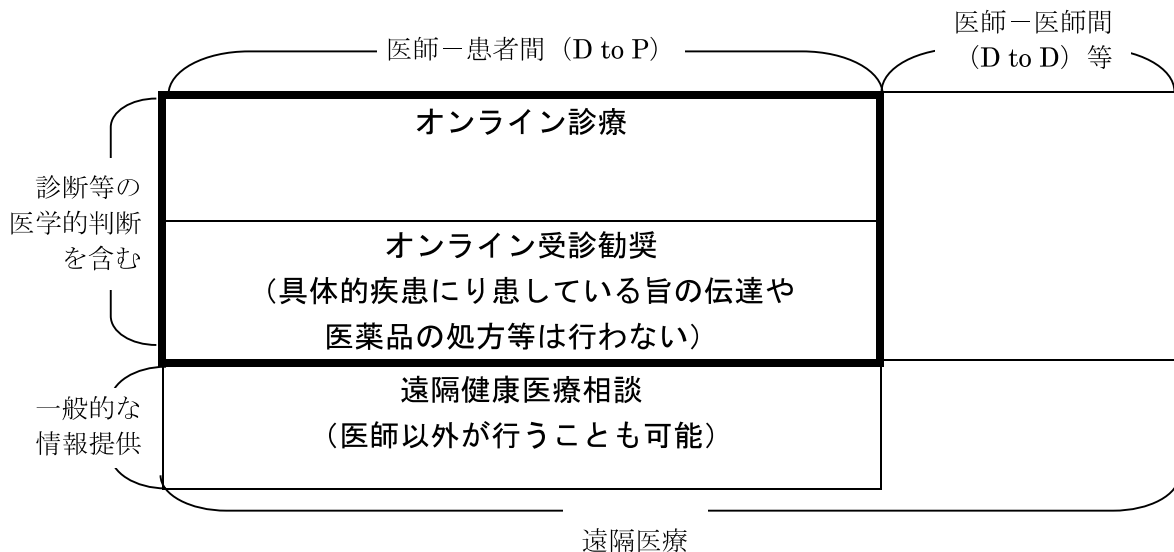
AIを用いた診断・治療支援を行うプログラムを利用して診療を行う場合についても、診断、治療等を行う主体は医師であり、医師はその最終的な判断の責任を負うこととなり、当該診療は医師法（昭和23年法律第201号）第17条の医業として行われるものであるので、十分ご留意をいただきたい。

- － 厚生労働省医政局医事課長通知「人工知能（AI）を用いた診断、治療等の支援を行うプログラムの利用と医師法第17条の規定との関係について」（医政医発1219第1号平成30年12月19日）

- Accountability = 最終的な判断の責任
- Responsibility = 医師と医療機器メーカーの責任分限の暗黙の約束

医行為とは？

- 医師法第17条
医師でなければ、医業をなしてはならない。
- 看護師等が診療の補助として実施できる行為は例示



遠隔医療

「オンライン診療の適切な実施に関する指針」(厚生労働省, H30/3)

ML応用医療システムの技術・制度課題

薬事・品質管理

市販後学習

責任の所在

ML応用
医療
システム

ML/DLの
技術挑戦

データ・モデル
の所有権

データの扱い
個人情報保護

「個人情報保護」

- AI-CAD開発GL Appendix 9
- 診療情報は要配慮個人情報 → 患者の同意
 - ML技術を用いた医療機器の学習に用いること
 - 学習結果を製品に適用すること, 等
- 学術研究の場合の適用除外条項（同法76条）
 - 製品開発には適用されない
 - 臨床研究法, 倫理指針は, 研究であっても同意を要請

日本 「学術研究」 vs. 「商業利用」
独仏 「医学研究」 vs. 「通常診療」

個人情報保護：同意撤回があった場合

医療機関

開発者

- 同意取得，適切に匿名加工されたデータを取得，学習に使用



適切な
匿名加工



ML
モデル

構築した
モデルは
「個人情報」
ではない

→患者が同意撤回

→ どれだかわからない → データ・モデル廃棄不要

ガイドラインでは想定しなかったケース

- 同意取得，要配慮個人情報としてデータを取得，学習に使用



ML
モデル

構築した
モデルは
「個人情報」
ではない

→患者が同意撤回

→ データ廃棄

→ モデル廃棄不要（多分）



テストデータが開発の途中で
変わるのは，避けた方がいい

ML応用医療システムの技術・制度課題



医療情報の「所在と所有権」

- 所在：医療機関
- 所有権：患者
- 医療機器メーカーは両方とも無し

→ 次世代医療基盤法

2020/12/15報道「NTTデータ・ファイザー・ライフデータイニシアティブ、医療ビッグデータ活用によるがん患者臨床アウトカム評価の研究開始」

→ 産学連携

「医師のDIY」

- 医師がCADを自作して自ら用いる場合
→ 薬機法の直接の対象ではない

「品質管理」

- AI-CAD開発GL 第7章

ソフトウェア、データセットをダウンロードすることで医師がAI技術を使ったCADプログラムを自作することも技術的には可能となっている。（中略） 医師がCADを自作して自ら用いる場合は、これらの臨床倫理、法令の趣旨等に沿うべきであり、更に、本ガイドラインを参考に設計開発プロセスを実施・記録し、CADの開発プロセスの妥当性を担保することが望まれる。

医療情報以外のデータ



©2020 Intuitive Surgical, Inc.

手術ロボの動作ログは誰のもの？

- 動作ログは宝の山
- 動作ログにアクセスできるのは da Vinci Research Kit (dVRK)
 - 同社の審査を経てNDAを結ぶ
 - 旧世代のda Vinci（非臨床用）
 - 非営利研究であること
- 国内に2020/1現在dVRK契約なし

Hinotori + MINS

- メディカロイド Hinotori
 - ダビンチ後発
 - 2020/08承認, 2020/12/14初臨床
- MINS
 - オプティム・メディカロイド
 - 手術情報のオープンプラットフォーム
 - 手術ロボットの各種センサー
 - 内視鏡映像
 - 手術室映像等

GMLP・サイバーセキュリティ

- FDA: AI/ML-Base SaMD Action Plan
 - Jan, 2021
 - Good Machine Learning Practice (GMLP)
- IMDRF: Principles and Practices for Medical Device Cybersecurity
 - May, 2020
 - MLのためのデータ収集にも影響
- 日本発のAI医療機器は対応急務！



ML応用医療システムの技術・制度課題

薬事・品質管理

評価指標・ガイドライン

FDA Guidance・IMDRF

市販後学習

IDATEN

責任の所在
社会合意

ML応用
医療
システム

ML/DLの
技術挑戦

Explainable AI
連続的なQA技術

データ・モデル
の所有権

???

データの扱い
個人情報保護

モデルは個人情報でない