

Artificial Intelligence/Machine Learning (AI/ML)-Based Software as a Medical Device (SaMD) Action Plan

January 2021



医療機器における工知能/機械学習 (AI/ML) ベースのソフトウェア (SaMD) の行動計画 (Action Plan)

はじめに・背景

人工知能 (AI) と機械学習 (ML) 技術は、毎日の医療提供の間に生成される膨大な量のデータから新しい重要な洞察を引き出すことにより、医療を変革する可能性がある。医療機器メーカーは、医療提供者をよりよく支援し、患者ケアを改善する革新的な製品を提供するために、これらの技術を使用している。ソフトウェアにおける AI/ML の最大の利点の 1 つは、実際の使用や経験から学習する能力と、パフォーマンスを向上させる能力にある。FDA のビジョンは、適切に調整された製品ライフサイクル全体に基づく規制監督により、AI/ML ベースの Software as a Medical Device (SaMD) が、患者が受ける医療の質を改善する安全で効果的なソフトウェア機能を提供することにある。

医療機器ソフトウェアやその他のデジタルヘルステクノロジーの規制に対する革新的なアプローチを開発し、適用するという長年にわたる FDA の取り組みに沿って、2019 年 4 月に、FDA は「人工知能/機械の修正に向けた規制枠組みの提案 学習 (AI/ML) に基づく医療機器としてのソフトウェア (SaMD) –「ディスカッションペーパー」と要望フィードバック。」この論文を発表した。この論文では、人工知能および機械学習を利用したソフトウェア修正のプライマーマーケットレビューに対する FDA のアプローチの基礎について説明している。^[LINK1] 「ディスカッションペーパー」に記載されたアイデアは、既存の市販前プログラムのプラクティスを活用し、国際医療機器規制フォーラムのリスク分類原則、FDA のベネフィット・リスク、**フレームワーク、ソフトウェア修正ガイダンス**に記載されているリスク管理原則、および**デジタル・ヘルスソフトウェア Precertification (Pre-Cert) パイロット・プログラム**で想定されている組織ベースの製品ライフサイクル全体のアプローチに基づいている。^{[LINK2][LINK3][LINK4][LINK5][LINK6]}

この提案された枠組みの一部として、FDA は市販前提出文書に「事前定義された変更管理計画 (Predetermined Change Control Plan)」に記載した。この計画には、予想される変更の種類「SaMD の事前仕様」と、患者のリスクを管理する管理された方法でこれらの変更を実施するために使用される関連する方法論「アルゴリズム変更プロトコル」が含まれる。このアプローチにおいて、FDA は、FDA および製造業者が、市販前の開発から市販後の性能までソフトウェア製品を評価および監視することを可能にする、製造業者による透明性および実際の性能監視に対する期待を表明した。この枠組みにより、FDA は、医療機器としての人工知能と機械学習ベースのソフトウェアの反復的な改善力を受け入れつつ、安全性と有効性の合理的な保証を提供することが可能となる。

「ディスカッションペーパー」では、提案されたフレームワークの説明に加えて、このトピックに関して提起された 18 の質問に対して、全般的および具体的にステークホルダーからのフィードバックを求めた。この論文は、この分野での重要な議論やその他の活動に影響を与え、**公開された報告書**を通じて、さまざまなステークホルダーから何百ものコメントが寄せられた。このフィードバックの概要を以下に示す。

またさらに、査読済み論文誌には、「ディスカッションペーパー」で提案されたフレームワークについて議論したり、参照したりする論文*1が数多く掲載されている。^[LINK1] 2020年2月25~26日、FDAは放射線画像における人工知能の役割の進化に関するパブリックワークショップを開催し、放射線診断ワークフローの自動化や誘導画像取得を目的としたAI/MLベースのデバイスなど、放射線画像における人工知能の新たな応用について議論した。^[LINK7] このワークショップで、当局は関心のあるステークホルダーと協力して、放射線画像診断におけるAIの使用に関連する利益とリスクを特定し、AI自動化放射線画像ソフトウェアと画像取得装置の検証のためのベストプラクティスについて議論した。

FDAは引き続き、人工知能/機械学習技術を活用した製品の大量のマーケティング申請と予備申請を受けており、これは時間とともに増加すると予想される。また、「ディスカッションペーパー」の発行以降、論文に記載されているAI/MLベースの医療製品の変更管理計画を利用することに強い関心が寄せられている。

2020年2月7日に、FDAはDe Novo経路を通じて、人工知能を使ってユーザーをガイドする最初の心臓超音波ソフトウェアの販売承認を発表した。この画期的なデバイスは、その先駆的な意図された用途だけでなく、将来の変更を組み込むために、メーカーが事前に決定された変更管理計画を利用することでも注目に値する。

「ディスカッションペーパー」に対するステークホルダーからのフィードバックに応じて、公衆衛生面ではAI/MLベースの医療ソフトウェアを通じたイノベーションを促進しつつ、その適切な監視を提供する必要があることを考慮し、新たに立ち上げられたDigital Health Center of Excellenceのミッションと整合性を持たせる必要がある米国保健庁は、このAI/MLベースのソフトウェアを医療機器行動計画として提示している。この文書では、この分野のステークホルダーから寄せられたフィードバックを簡潔にまとめ、この作業を進めるための5つの部分からなる行動計画について簡単に説明する。この行動計画の5つの部分はそれぞれ、特定のステークホルダーからのフィードバックに対応することを目的としている。本行動計画はSaMDに焦点を当てているが、本活動の一部は、医療機器におけるソフトウェア(SiMD)を含む他の医療機器分野にも関連する可能性がある。

医療機器アクションプランとしてのAI/MLソフトウェア

この医療機器アクションプランとしてのAI/MLベースのソフトウェアは、ここに記載されているステークホルダーのフィードバックに直接対応して策定されたものであり、医療機器ソフトウェアおよびその他のデジタルヘルステクノロジーの規制における革新的な取り組みを支援するという、当局の長年にわたる取り組みに基づいている。AI/ML「ディスカッションペーパー」の概念を、AI/MLベースのSaMDおよびこの分野全般の実際的な監督に向けて前進させ続けるために、当局は以下の措置を特定した。

*1: For example: Gerke S et al., "The need for a system view to regulate artificial intelligence/machine learning-based software as medical device," NPJ Digit Med 3, 53 (2020); Harvey et al., "How the FDA Regulates AI," Academic Radiology 27, 58-61 (2020); Subbaswamy et al., "From development to deployment: dataset shift, causality, and shift-stable models in health AI," Biostatistics 21, 345-352 (2020).

1. AI/ML ベースの SaMD 向けにカスタマイズされた規制フレームワーク

提案された項目（ステークホルダー提供）: AI/ML ベースの SaMD のために提案された規制フレームワークのさらなる発展のために、「ディスカッションペーパー」で説明された事前決定された変更管理計画を含む多くの提案がステークホルダーから提供された。

今後の取り組み: AI/ML ベースの SaMD 向けに提案されているフレームワークを更新する。これには、「*Draft Guidance on the Predetermined Change Control Plan*」の発行も含まれる。

「ディスカッションペーパー」では、AI/ML ベースの SaMD を修正するためのフレームワークとして、「事前定義された変更管理計画 (Predetermined Change Control Plan)」の原則に基づくフレームワークを提案した。前述のように、SaMD 事前仕様書 (SPS) には、メーカーが学習によって変更しようとしている「何を (what)」側面が記述されており、アルゴリズム変更プロトコル (ACP) には、アルゴリズムが学習し、安全で効果的な状態を維持しながら変更する「どのように (how)」と説明されている。ステークホルダーは、経時的に変化し、改善されたアルゴリズムの規制当局の促進を支持し、多くの開発者は、彼らのデバイスに対する将来の修正計画について、規制当局と積極的に関わることに熱心であった。ステークホルダーは、SaMD とそれに関連するアルゴリズムが時間とともに変化するときの安全性と有効性をサポートするために、SPS/ACP に含まれる要素について具体的なフィードバックを提供した。

SPS と ACP に関連して受け取ったコメントに加えて、他の分野でもフィードバックがあった。「ディスカッションペーパー」で提案された AI/ML ソフトウェアデバイスに対する修正の種類は適切で適切であるという一般的な合意があった。しかしながら、この枠組みの下で適用すべき変更の種類として、追加的な種類の変更を指摘する提案があった。さらに、EPA は、事前決定された変更管理計画の「焦点を絞ったレビュー (Focused Review)」の内容、プロセス、および期間に関する質問と提案を受けた。

FDA は、討議文書で提案された枠組みの策定をさらに進めることにコミットしている。当局は、「事前定義された変更管理計画 (Predetermined Change Control Plan)」に対する地域社会の強い関心に基づき、この分野におけるパブリックコメントのためのガイダンス案を公表する予定である。本ガイダンス案には、AI/ML SaMD アルゴリズムの安全性と有効性をサポートするために SPS および ACP に含めるべき内容の提案が含まれる。当局は、AI/ML ベースの SaMD 「ディスカッションペーパー」で得られた意見書や最近の投稿経験を活用する。我々の目標は、このガイダンス案を 2021 年に公表することである。その他の開発分野には、枠組みの下で適切な修正の種類の特定の改善、申請/審査のプロセス及び申請の内容を含む重点的な審査の詳細が含まれる。継続的なコミュニティの意見は、これらのアップデートの策定に不

2. Good Machine Learning Practice (GMLP)

提案された項目（ステークホルダー提供）: ステークホルダーは、Good Machine Learning Practice (GMLP) のアイデアと重要性について全般的に強く支持しており、FDA に対して、コンセンサス規格の取り組みやその他の地域イニシアチブを通じて、GMLP の策定の調和を促すよう求められていた。

今後の取組み: **Good Machine Learning Practice** 策定の調整と促進

「ディスカッションペーパー」では、**Good Machine Learning Practice**、または **GMLP** という用語を使用して、優れたソフトウェアエンジニアリングや品質システムのプラクティスに似た一連の AI/ML ベストプラクティス(データ管理、特徴抽出、トレーニング、解釈、評価、文書化など)について説明した。これらの手法の開発と採用は、業界と製品開発を導くためだけでなく、製造業者が十分に確立されたベストプラクティスおよび/または基準を遵守することによって、これらの複雑な製品の監視を促進するためにも重要である。以下に述べるものを含め、GMLP を構成する標準とベストプラクティスを記述するために、これまで多くの努力がなされてきた。ステークホルダーは一般的に、GMLP のアイデアと重要性を強く支持していた。加えて、FDA に対して、GMLP を策定するための数多くの取り組みの調和を奨励するよう要請した。これには、コンセンサス標準化の取り組み、既存のワークストリームの活用、AI/ML に焦点を当てた他のコミュニティの関与などが含まれる。

GMLP の必要性から、GMLP は、標準化活動や共同コミュニティなど、GMLP の策定に関連する数多くの取り組みに積極的に参加してきた。例えば、FDA は電気電子技術者協会 (IEEE) P 2801 人工知能医療機器ワーキンググループと国際標準化機構/合同技術委員会 1/分科委員会 42 (ISO/IEC JTC 1/SC 42)-人工知能; Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) /British Standards Institution (BSI) Initiative on AI in Medical Technology に参加している。FDA は今年、Xavier AI World Consortium Collaborative Community と Pathology Innovation Collaborative Community に正式に参加し、さらに眼科画像に関する Collaborative Community にも参加した。当局はまた、国際医療機器規制フォーラム (IMDRF) 人工知能医療機器 (AIMDs) 作業部会に参加している。

この行動計画の一環として、FDA は、AI/ML ベースの技術の開発と監視に最も有用なコンセンサスの成果を奨励するために、これらのコミュニティにおける取り組みを強化することにコミットしている。医療機器のサイバーセキュリティに対する強固なアプローチに対する FDA の長年のコミットメントに沿って、GMLP の取り組みは、FDA の医療機器サイバーセキュリティプログラムと密接に協力して進められる。

3. 利用者に対する透明性を組み込んだ患者中心のアプローチ

提案された項目 (ステークホルダー提供) :ステークホルダーは、AI/ML ベースの技術がどのように人々と関連するかについて FDA とのさらなる議論を求めた。

今後の取組み:AI/ML ベースのデバイスに関する FDA の最近の患者エンゲージメント諮問委員会のフォローアップとして、私たちの次のステップは、デバイスのラベリングがどのようにユーザーへの透明性をサポートし、AI/ML ベースのデバイスへの信頼を高めるかについての公開ワークショップを開催する。

当局は、AI/ML ベースのデバイスには、ユーザビリティ、公平性、信頼性、説明責任などの問題を考慮に入れた、患者中心の積極的な開発と利用のアプローチを必要とする独自の考慮事項があることを認めている。FDA がこれらの問題に対処する 1 つの方法は、これらのデバイスの機能について、ユーザーやより広範な患者に対する透明性を促進することである。

透明性の促進は患者中心のアプローチの重要な側面であり、これは AI/ML ベースの医療機器にとって特に重要であると考えている。AI/ML ベースの医療機器は、時間の経過とともに学習と変化を繰り返す可能性があり、ある程度の不透明性を示すアルゴリズムを組み込む可能性がある。

多数のステークホルダーが、AI/ML ベースのデバイスのラベリングの固有の課題と、アルゴリズムを訓練するために使用されたデータ、入力に関連性、使用するロジック(可能であれば)、出力によって提供される役割、およびデバイスのパフォーマンスの証拠を明確に記述するメーカーの必要性を表明している。ステークホルダーは、FDA が医療機器ソフトウェアにおける AI/ML 技術の透明性に関する立場を積極的に明らかにすることに関心を示した。

当局は、ユーザーが AI/ML ベースのデバイスの利点、リスク、および限界を確実に理解できるようにするために、これらのデバイスの機能に関するユーザーに対するメーカーの透明性の必要性を含む、患者中心のアプローチを支援することにコミットしている。この目的のために、2020 年 10 月に、当局は、AI/ML に基づく装置に特化した患者関与諮問委員会 (PEAC) を開催し、これらの技術に対する患者の信頼に影響する因子について患者からの洞察を得た。規制当局は現在、この PEAC 会合で集められたインプットを編集している。我々の提案する次のステップは、学習を共有し、デバイスのラベリングがどのようにユーザーの透明性をサポートするかについて、より広いコミュニティから意見を引き出すための公開ワークショップを開催することである。我々は、ユーザーに対する透明性をサポートするために、AI/ML ベースの医療機器のラベリングに FDA がメーカーに推奨する情報の種類を識別するために、この入力を検討する予定である。AI/ML ベースの技術の透明性と信頼性を支援するこれらの活動は、基準開発や患者に焦点を当てたプログラムなど、上記で言及したコミュニティの取り組みへの FDA の参加によって知らされることになる。これらは、ユーザーへの透明性に基づいた AI/ML ベースの技術に対する、患者中心のアプローチを促進する広範な取り組みの一部となる。

4. アルゴリズムのバイアスと堅牢性に関連する規制科学の方法

提案された項目 (ステークホルダー提供) :ステークホルダーは、アルゴリズムのバイアスを評価して対処し、アルゴリズムの堅牢性を促進するための改善された手法の必要性について述べた。

今後の取り組み:具体的には、バイアスの特定と排除、アルゴリズムの堅牢性の評価と促進など、機械学習アルゴリズムの評価と改善のための方法論を開発する規制科学の取り組みの支援。

バイアスと汎用性 (Bias and generalizability) は、AI/ML ベースのデバイスだけの問題ではない。多くの AI/ML アルゴリズムの機能が不透明であることや、これらのデバイスが医療分野で果たす役割が非常に大きいことを考えると、AI/ML ベースの製品ではこれらの問題を慎重に検討することが特に重要である。AI/ML システムは、過去のデータセットからのデータを使用して開発および訓練されるため、バイアスに対して脆弱であり、データに存在するバイアスをミラーリングする傾向がある。医療提供は、人種、民族、社会経済的地位などの要因によって異なることが知られている。そのため、医療システムに存在するバイアスが、意図せずアルゴリズムに導入される可能性がある。規制当局は、医療機器が人種的、民族的に多様な患者集団に適していることの重要性和、機械学習アルゴリズムの同定と改善のための改善された方法論の必要性を認識している。これは、バイアスの同定と除去のための方法、および変化する臨床的入力と状態に耐えるためのこれらのアルゴリズムの「頑強さと回復力 (robustness and resilience)」に関する方法を含む。

FDA は、AI/ML ベースの医療ソフトウェアを評価するこれらの方法を開発するための多数の規制科学研究の取り組みを支援している。本研究は、カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF)、スタンフォード大学、ジョンズホプキンス大学等の CERSI (Centers for Excellence in Regulatory Science and Innovation) 等の主要な研究者との連携により実施している。我々は、これらの規制科学の取組を発展させ、拡大し続け、これらの新しい製品の評価及び開発を改善するための取組に引き続き協力しつつ、我々の知見を共有する。

5. リアルワールドパフォーマンス (RWP)

提案された項目 (ステークホルダー提供) :ステークホルダーは、AI/ML ソフトウェアのリアルタイムパフォーマンス (RWP) モニタリングの必要性について説明した。

今後の取組み:AI/ML ベースの SaMD のための RWP プロセスをパイロットするステークホルダーと協力する

「ディスカッションペーパー」では、AI/ML ベースの SaMD の監視に製品ライフサイクル全体 (TPLC) のアプローチを完全に採用するために、これらの SaMD アプリケーションへの変更は、現リアルワールドのデータの収集とモニタリングによってサポートされる可能性があるという概念について説明した。SaMD の実際の使用に関する性能データを収集することにより、製造業者は自社製品がどのように使用されているかを理解し、改善の機会を特定し、安全性やユーザビリティの懸念に積極的に対応することができる。リアルワールドでのデータ収集とモニタリングは、製造業者が AI/ML ベースの SaMD の修正に伴うリスクを軽減するために活用できる重要なメカニズムであり、特定のマーケティング申請の評価におけるベネフィット・リスクプロファイルを支援する。

ステークホルダーは、次のような多くの疑問を提起した:現場での AI/ML ソフトウェアデバイスの性能を測定する際に、どのような種類の参照データを利用するのが適切か?各ステークホルダーはどの程度の監視を行うべきか。どれくらいのデータをどれくらいの頻度で規制当局に提供すべきか?アルゴリズム、モデル、クレームをどのように検証し、テストするか?エンドユーザーからのフィードバックを AI/ML ベースの SaMD のトレーニングと評価に組み込むにはどうすればよいか?全体として、ステークホルダーからのフィードバックは、この分野における明確さと方向性の必要性を示している。

この行動計画の一部として、当局は、ステークホルダーと自発的に協働することにより、現リアルワールドのパフォーマンスモニタリングの試験的实施を支援する。これは、リアルワールドデータの利用に焦点を当てた他の現行の FDA プログラムと協調して行われる。本研究の目的は、リアルワールドにおける AI/ML ベース SaMD の関連 RWP パラメータと指標のシームレスな収集と検証に使用できるフレームワークを FDA が策定するのを支援することである。さらに、これらの取り組みの一部として実施された評価は、AI/ML ベースの SaMD の RWP にとって最も重要なメトリクスの閾値および性能評価を決定するために使用することができ、これには、安全性および/またはユーザビリティの懸念に積極的に対応し、エンドユーザーからのフィードバックを引き出すために使用することができるものが含まれる。こうした取り組みには、一般市民との関わりも含まれる。

結論

FDA は、AI/ML ベースの医療ソフトウェアに対する規制アプローチに関連して提供されたフィードバックを非常に高く評価している。これには、公的な議事録、ワークショップやその他のコミュニティイベント、ピアレビューされた出版物、およびマーケティングの投稿が含まれる。本書に記載されている AI/ML Software as a Medical Device Action Plan は、このフィードバックに直接対応して策定されたものであり、EPA によるこれらの技術の監視をさらに進めるための多面的なアプローチとして意図されている。この取り組みを成功させるためには、ステークホルダーの継続的な関与が不可欠だ。この取り組みは、Center for Devices and Radiological Health が新たに発表した Digital Health Center of Excellence を通じて調整されることになる。[\[LINK8\]](#)

要約すると、当局は、この行動計画の一部として、以下の意図された行動と目標を強調している。

- AI/ML ベースの SaMD「ディスカッションペーパー」で提示された規制枠組み案の更新を策定する。これには、あらかじめ定められた変更管理計画に関するガイダンス案の発行も含まれる。
- 共同コミュニティへの FDA の追加参加と合意された標準化の策定の努力を通じて、Good Machine Learning Practice (GMLP) の調和した制定に対する FDA の推奨を強化していく。
- AI/ML ベースデバイスのユーザーに対する透明性の役割に関する議論を継続的にホストすることで、患者中心のアプローチをサポートする。2020 年 10 月に開催された AI/ML 技術に対する患者の信頼に焦点を当てた患者参加諮問委員会 (PEAC) 会議を基に、AI/ML ベースのデバイスのユーザーに対する透明性をサポートするための医療機器ラベリングに関する公開ワークショップを開催する。
- バイアスの特定と排除を含む、機械学習アルゴリズムの評価と改善のための方法論の開発、および変化する臨床入力と状態に耐えるためのこれらのアルゴリズムの堅牢性と回復力に関する規制科学の取り組みを支援する。
- ステークホルダーや他の FDA プログラムと連携してリアルワールドのパフォーマンスパイロットを進め、AI/ML ベースの SaMD のためのリアルワールドのエビデンス生成プログラムがどのようになるかをさらに明確にする。

我々は、AI/ML ベースの SaMD が急速に進歩している分野であることを認識しており、我々は、これらの活動を追求し、この分野において更なる明確さを提供することを追求する中で、この行動計画が引き続き発展することを期待する。

www.regulations.gov の公開文書 (FDA-2019-N-1185) を通じた皆様の継続的なフィードバックを歓迎し、皆様とともにこれらの取り組みに取り組んでいくことを楽しみにしている。Digital Health Center of Excellence は、digitalhealth@fda.hhs.gov に直接問い合わせることができる。

注) 本ドキュメントは、FDA が公開している AI/ML に関するアクションプラン「Artificial Intelligence and Machine Learning (AIML) Software as a Medical Device Action Plan」 <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-software-medical-device> を HiroPharmaConsulting Co., Ltd が日本語に翻訳したものです。利用者各位におかれましては、本アクションプランの記載内容を判断し各社にてご利用される場合は、必ず FDA のオリジナル版を参照頂きますようお願い申し上げます。

Note) This document is for the purpose of providing reference information for the use of the original document, and does not have the same effect as the original FDA document.

If you have any doubts about this document, please refer to the original regulatory authority information (FDA).

HiroPharmaConsulting Co., Ltd. assumes no responsibility for any inconvenience caused by the use of this document. Only the original regulatory (FDA) announcement is valid.

Hirotsugu Atsumaru (Hiro)

HiroPharmaConsulting® Co., Ltd.

Representative Director

Email: hiro_atsumaru@hiropharmaconsulting.com

Mobile: +81-80-5699-3284 (080-5699-3284: Japan)

<https://hiropharmaconsulting.com/>

<https://hiropharmaconsulting.com/news/>