



9 September 2024
EMA/CHMP/CVMP/83833/2023
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

Reflection paper on the use of Artificial Intelligence (AI) in the medicinal product lifecycle

医薬品ライフサイクルにおける人工知能 (AI) の利用に関するリフレクションペーパー

| | |
|---------------------------------|------------------|
| 人用医薬品委員会 (CHMP) 方法論ワーキングパーティ合意案 | 2023 年 7 月 |
| CVMP が採択した草案 (協議公開) | 2023 年 7 月 13 日 |
| CHMP が採択した草案 (協議公開) | 2023 年 7 月 10 日 |
| 公開協議開始 | 2023 年 7 月 19 日 |
| 協議終了 (コメント期限) | 2023 年 12 月 31 日 |
| MWP が合意した最終版 | 2024 年 9 月 6 日 |
| CHMP が採用した最終版 | 2024 年 9 月 9 日 |
| CVMP が採用した最終版 | 2024 年 9 月 11 日 |

| | |
|-------|---|
| キーワード | 人工知能、AI、機械学習、ML、規制、医薬品、人用医薬品、動物用医薬品 Artificial intelligence, AI, machine learning, ML, regulatory, medicine, human medicinal product, veterinary medicinal product |
|-------|---|

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

If you have any doubts about this document, please refer to the original Regulatory Authority (EMA) information.

HiroPharmaConsulting assumes no responsibility for any inconvenience caused by the use of this document.

Only valid the "[Reflection paper on the use of AI in the medicinal product lifecycle](#)".



医薬品ライフサイクルにおける AI の利用に関するリフレクションペーパー

目次

| | |
|--|-----------|
| 1. はじめに | 3 |
| 2. 考察 | 3 |
| 2.1. 定義と適用範囲 | 3 |
| 2.2. 一般的な考慮事項 | 4 |
| 2.3. 医薬品のライフサイクルにおける AI | 4 |
| 2.3.1. 創薬 | 5 |
| 2.3.2. 非臨床開発 | 5 |
| 2.3.3. 臨床試験 | 5 |
| 2.3.4. 精密医療 | 7 |
| 2.3.5. 製品情報 | 7 |
| 2.3.6. 製造 | 7 |
| 2.3.7. 承認後フェーズ | 7 |
| 2.4. 規制とのインタラクション | 8 |
| 2.5. 技術的側面 | 8 |
| 2.5.1. データの取得と増強 | 8 |
| 2.5.2. トレーニング、検証（バリデーション）、およびテストデータセット | 9 |
| 2.5.3. モデル | 9 |
| 2.5.4. パフォーマンス評価 | 10 |
| 2.5.5. 解釈可能性と説明可能性 | 10 |
| 2.5.6. モデル展開 | 10 |
| 2.6. ガバナンス | 11 |
| 2.7. 整合性側面とデータ保護 | 11 |
| 2.8. 倫理的側面と信頼できる AI | 12 |
| 3. 結語 | 12 |
| 4. 用語 | 13 |
| 5. 関連する方法論ガイダンス | 14 |
| 5.1. 人用医薬品に関するガイダンス | 14 |
| 5.2. 動物用医薬品に関するガイダンス | 15 |
| 6. 参考文献 | 16 |

1. はじめに

人工知能 (AI) の活用はデジタルトランスフォーメーションの重要な一部です。このようなシステムは、多くの場合、機械学習 (ML) のプロセスを通じて開発され、人間の入力の有無にかかわらず、データからモデルが学習されます。しかし、これらのモデルには、非透過的なモデルアーキテクチャに配置された非常に多くの学習可能なパラメータが含まれることが多いため、患者の安全性と臨床研究結果の整合性を確保するために緩和する必要がある新たなリスクが生じます。また、包括的なアプローチは本質的にデータ駆動型であるため、AI/ML アプリケーションへのバイアスの統合を最小限に抑え、信頼性と信用性の高い AI を促進するための積極的な対策を講じる必要があります。

本リフレクションペーパーでは、医薬品の開発、承認、承認後を含む医薬品のライフサイクルにおける AI/ML の使用に関する考慮事項を提供します。この分野の急速な発展を踏まえ、本リフレクションペーパーの目的は、これらの新しい技術が医薬品の安全で効果的な開発、製造、使用を支援するために適用される場合の規制評価に関連する原則について熟考することです。

評価中の精査のレベルはこの権限に依存するため、EMA または加盟国の所管当局の権限内にある AI/ML の側面を特定することが重要です。本リフレクションペーパーでは、医薬品のライフサイクルにおける AI の使用にのみ焦点を当てており、医薬品開発のための新しい方法論の認定¹ および規制とのインタラクションに関する言及は、この範囲内で理解されるべきです。さらに、AI/ML 技術を備えた医療機器は、臨床試験の枠組み内において、販売許可申請を裏付ける証拠を生成するために使用することができ、および/または医薬品の使用と組み合わせることができます。このような場合、EMA は、その機器が EU の販売許可を裏付ける証拠を生成するのに適切であるかどうかの評価に関与します。同様に、機器が製品特性の要約において推奨事項を提供するために使用される場合 (例えば、ポゾロジーまたはモニタリングに関するもの)、EMA は、提案された併用の関連するすべての側面を評価します。

このリフレクションペーパーでは、科学的知識が急速に進化している分野における EMA の現在の経験について説明します。このリフレクションペーパーは、AI (AI 法および AI 責任指令を含む : AI act and AI liability directive)、データ保護 (GDPR を含む)、サイバーセキュリティ (サイバーセキュリティ法を含む : Cybersecurity act)、医薬品規制 (参考文献を参照) に関する法的要件と包括的な EU の原則および法律の両方と整合性を持って読まれるべきです。

このリフレクションペーパーのいくつかの考慮事項は、動物用医薬品の開発に関する一般的な関心事であるが、法的根拠、規制要件およびガイダンス、倫理的問題、バイアスのリスクおよびその他の差別の原因を含む、人間と動物の領域の間には重要な違いが存在します。獣医環境における特定の状況およびバイアスの原因をより明確にするためには、さらなるリフレクションペーパーが必要です。規則 (EU) 2019/6 によって規制される動物用医薬品は、一般的にこの文書の科学的範囲内にあるが、基本的な違いを指摘する注記に注意を払うことが推奨されます。特定の獣医学的リフレクションペーパーまたはガイダンスは、将来策定される可能性があります。

2. 考察

2.1. 定義と適用範囲

OECD の定義によると、AI システムとは、さまざまなレベルの自律性で動作するように設計されたマシンベースのシステムであり、展開後に適応性を示す可能性があり、明示的または暗黙的な目的のために、受け取った入力から、物理的または仮想的な環境に影響を与える可能性のある予測、コンテンツ、推奨事項、決定などの出力を生成する方法を推論します。

このリフレクションペーパーでは、AI/ML という用語は、特定のモデルアーキテクチャに関係なく、ML のプロセスを通じて開発されたすべてのモデルをカバーするために使用されます。

¹ 革新的開発手法の認定は、EMA CHMP (医薬品開発のための新しい方法論の認定 | 欧州医薬品庁 (europa.eu) を参照) が提供するヒト医薬品に適用されます。

2.2. 一般的な考慮事項

AI/ML ツールと方法論は、正しく開発され、使用されれば、医薬品ライフサイクルにおけるデータの取得、変換、分析、解釈を効果的に支援することができます。モデルインフォームド医薬品開発および生物統計学の分野における多くの推奨事項、ベストプラクティス、およびこれまでの学習は、AI/ML の分野にも適用されることに留意すべきです。関連する可能性のある関連する方法論ガイドラインは、本書の最後に記載されています。

AI/ML ツールの開発、展開、およびパフォーマンスモニタリングのためのリスクベースのアプローチにより、開発者はシステムのライフサイクルを通じて管理すべきリスクを事前に定義することができます。本稿では、患者の安全に影響を及ぼすシステムに対して「患者リスクが高い」という用語を使用し、規制上の意思決定への影響が大きい場合には「規制上の影響が大きい」という用語を使用します。システムの誤動作や最適でないモデルのパフォーマンスの影響は、軽微なものから重大なもの、さらには生命を脅かすものまで様々であるため、リスク管理に関する助言は、将来の規制上のガイダンスにさらに反映されます。リスクの程度は、AI 技術とデータの品質だけでなく、使用状況や AI 技術が及ぼす影響の程度にも依存します。さらに、リスクの程度は AI システムのライフサイクルを通じて変化する可能性があります。

AI/ML 技術の導入を計画している臨床試験のスポンサー、製造販売承認申請者、製造販売承認保有者 (MAH) および製造業者は、開発の初期から廃止まで、関連するリスクを検討し、体系的に管理することが期待されます。

AI/ML システムを医薬品の開発、評価、またはモニタリングの枠組みで使用することが計画されており、医薬品のベネフィット・リスクバランスに影響を与える可能性があると予想される場合は、早期の規制当局とのインタラクションが推奨されます（「2.4 規制とのインタラクション」を参照）。¹ 精査のレベルは、システムによってもたらされるリスクと規制上の影響のレベルによって異なります。

重要な原則は、使用されるすべてのアルゴリズム、モデル、データセット、およびデータ処理パイプラインが目的に適合し、EU の法律、GxP 基準、および現在の EMA ガイドラインに記載されている法的、倫理的、技術的、科学的、および規制基準に沿っていることを保証することが、臨床試験のスポンサー、製造販売承認申請者/保有者または製造業者の責任であるということです。注意すべき点として、これらの要件は、データサイエンスの分野で標準的な慣行と考えられているものよりも厳しい場合があります。

申請者または製造販売業者は、助言または意見を求めるすべての要求に対して、モデル開発に使用されるデータの整合性、モデルのパフォーマンスの対象集団および特定の使用状況への一般化可能性を含め、医薬品ライフサイクルで使用される AI システムの包括的な評価を可能にする十分な技術的詳細とともに、科学的根拠を提供することが期待されます。

2.3. 医薬品のライフサイクルにおける AI

以下のセクションでは、創薬および開発から、医薬品安全性監視および有効性試験などの承認後の設定まで、医薬品のライフサイクルに沿って構成されています。

2.3.1. 創薬

AI/MLを創薬プロセスに適用しても、最適でないパフォーマンスが開発者のみに影響を及ぼすのであれば、規制上の影響は小さくなります。しかし、結果が規制当局の審査に提出される証拠全体に貢献するのであれば、非臨床開発の原則（下記参照）に従うべきです。この枠組みにおいて、使用されるすべてのモデルとデータセットは、データの質と量の観点から、多数派ではない遺伝子型と表現型に対する倫理的問題、バイアスのリスク、その他の差別の原因を軽減するために、治験依頼者によってレビューされるべきです（「技術的側面-データの取得と増強」参照）。

2.3.2. 非臨床開発

非臨床開発におけるAI/MLアプリケーションは、データ分析と解釈のパフォーマンスを向上させるだけでなく、動物の使用を置き換え、削減し、洗練させ、ヒトの翻訳能力を向上させるAI/MLモデリングアプローチを含む可能性があります。既存の標準作業手順書（SOP）は、非臨床研究におけるすべてのAI/MLアプリケーションに適用されることが期待されます。OECDシリーズのGood Laboratory Practice（GLP）が適用可能な場合は、GLP原則のコンピュータ化システムへの適用（no.17）およびGLPデータ整合性（第22号）に関する勧告文書を考慮すべきです。

非臨床開発では、反復的なデータ駆動型AI/MLアプローチが可能であるが、特定のケースでは、開発中のプロスペクティブなモデルパフォーマンステストと推論中の事前に規定された分析が必要になる場合があります。患者の安全性に影響を及ぼすアプリケーション（「ファースト・イン・ヒト」試験の設計に情報を提供する有効性および安全性モデリングなど）、医薬品のベネフィット・リスクバランスの評価に関連する可能性があるアプリケーション、または他の方法で規制上の影響が大きいアプリケーションは、それに応じて開発およびテストされるべきです。

2.3.3. 臨床試験

2.3.3.1. Good clinical practice (GCP)

臨床試験の文書におけるAI/MLの使用は、臨床試験の実施の基準（GCP）に関するICH E6ガイドラインまたはVICH GL9の臨床試験の実施の基準（獣医）の該当する要件を満たす必要があります。注目すべきは、その使用が臨床試験において高い規制上の影響または高い患者リスクをもたらす可能性があり、かつその方法が特定の使用状況についてEMAによって以前に認定されていない場合、完全なモデルアーキテクチャ、モデル開発、検証（バリデーション）およびテストからのログ、トレーニングデータ、およびデータ処理パイプラインの記述は、臨床試験データまたは試験プロトコルの一式文書の一部とみなされる可能性が高く、したがって、市場承認、臨床試験の申請、またはGCP検査の際に包括的な評価を要求される可能性があります。

臨床試験の設定においてAI/MLを適用する際には、追加情報を考慮する必要があります。この場合、試験の設計と実施、分散要素の使用、意思決定支援ソフトウェアとしての意図された使用などの特定の側面への影響が、特定のプロトコルのベネフィット・リスク評価に反映される必要があります。

2.3.3.2. 臨床試験における医療機器および体外診断薬の使用

医療機器および体外診断用医薬品（IVD）は、医療機器（MDR）に関する規則（EU）2017/745または体外診断用医療機器（IVDR）に関する規則（EU）2017/746に従って規制されています。医薬品の開発および使用の分野におけるアプリケーションには、このような機器とのインタラクションが含まれる場合があります。したがって、本セクションは、医療機器と組み合わせて使用される医薬品に関する既存のガイダンスを損なうことなく、完全性を確保するために提供されます。

AI/ML システムが個々の患者の臨床管理に使用される場合、MDR または IVDR^{2, 3}に従って医療機器とみなされる場合があります。MDR および IVDR の枠組みにおけるソフトウェアの認定と分類に関する具体的なガイダンスは、MDCG 2019-11³に記載されています。上記の規制に基づいてソフトウェアを認定または分類することは、EMA の権限ではありません。

CE マークの付いた医療機器を使用する場合でも、被験者の権利、安全性、ウェルビーイング、データの完全性、一般化可能性を含む臨床試験の結果を確保するために、臨床試験の文書での使用を認定するために追加の要件を満たす必要がある場合があります。

2.3.3.3. データ分析と推論

医薬品の臨床試験におけるデータの変換、分析又は解釈に AI/ML モデルを使用する場合、それらは統計解析の一部とみなされ、臨床試験の統計的原則に関する適用可能なガイドライン（「関連する方法論ガイダンス」を参照）に従い、下流の統計的推論への影響の分析を含める必要があります。後期臨床開発における推論については、事前に規定されたデータキュレーションパイプラインと、凍結され文書化された（「技術的側面」を参照）又は EMA が認定した（「規制とのインタラクション」を参照）一連のモデルについて、統計解析計画の中で詳細に記述する必要があります。

初期段階の臨床試験:

臨床開発の初期段階におけるデータ解析に AI/ML モデルを使用することは、多くの場合リスクが低いが、治療の割り当てや投与など、患者リスクの高いアプリケーションを含む可能性があります。いずれの場合も、その後の臨床試験の計画に使用されるすべての推定値が統計的に堅牢であり、探索的分析が多重度との関連で解釈されることを保証するための措置を講じる必要があります。限定された臨床開発プログラムなど、初期段階の臨床試験からのデータが規制当局に大きな影響を与える可能性がある状況では、要件が高くなる可能性があり、規制当局との早期のインタラクションを通じて議論されるべきです。

重要な臨床試験:

後期段階の重要な臨床試験では、過剰適合やデータ漏洩に関連するすべてのリスクを慎重に軽減する必要があります。主要評価項目に関連する場合など、規制当局に大きな影響を与える設定でモデルを展開する前に、意図された使用状況を代表する設定または母集団で取得された前向きに生成されたデータ（将来のカレンダー時間）を使用してパフォーマンスをテストする必要があります。増分学習アプローチは受け入れられず、試験中にモデルを変更する場合は、統計分析計画を修正するために規制当局とのやり取りが必要です。

データベースのロックとその後の仮説検証（バリデーション）に使用されるデータの非盲検化の前に、データ前処理パイプラインとすべてのモデルを凍結し、統計分析計画で追跡可能な方法で文書化する必要があります。データセットが開かれた後、データ処理またはモデルに対する事前に指定されていない変更は、分析結果が事後的なものとなされることを意味するため、確証的な証拠の生成には適していません。

可能であれば、モデルを主要な臨床試験に導入する前に、第三者によるレビューと標準化の促進を可能にするために、オープンにアクセス可能なリポジトリで公開することが推奨されます。

² Regulation (EU) 2017/745 and Regulation (EU) 2017/746 apply to human medicines only.

³ See MDCG 2019-11 [guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation \(EU\) 2017/745 \(MDR\) and Regulation \(EU\) 2017/746 \(IVDR\) \(link\)](#) and [infographic on classification of software as medical device \(link\)](#).

2.3.4. 精密医療⁴

AI/ML は、疾患特性、患者の遺伝子型、ワイドバンドバイオマーカーパネル、臨床パラメータなどの要因に関連して治療を個別化するために使用することができます。これには、患者の選択、投与、製品バリエーションのデノボデザイン、および事前に製造されたバリエーションのライブラリからの選択が含まれます。AI/ML アプリケーションは、適応とポソロジーに関するそのような決定を支援するために、製品特性の要約で参照される可能性があります。他の規制機関による適合性評価の必要性を損なうことなく、医薬品の安全性と有効性は、AI 主導のアプリケーションとともに医薬品規制の問題です。

適応またはポソロジーに関連した AI/ML の適用は、規制への影響が大きいだけでなく、患者リスクが高いとみなされています。そのような状況では、本文書の他の箇所で詳述されている原則に加えて、実施前に規制当局の評価を必要とする適応またはポソロジーの変更を構成するものを定義する際には、特別な注意が払われるべきです。また、処方者が批判的に理解できるガイダンスを提供し、技術的失敗の場合のフォールバック治療戦略を含めることが重要です。

2.3.5. 製品情報

医薬品情報文書の作成、編集、翻訳、調整、またはレビューに使用される AI/ML アプリケーションは、人間の綿密な監督の下で使用されるべきです。生成言語モデルには、もっともらしいが誤った、または不完全な出力が含まれる傾向があることを考えると、規制当局の審査に提出する前に、モデルによって生成されたすべてのテキストが事実と構文の両方で正しいことを確認するための品質レビューメカニズムが必要です。

2.3.6. 製造

プロセス設計とスケールアップ、プロセス最適化、工程内品質管理、バッチリリースを含む医薬品製造における AI/ML の利用は、今後数年間で増加すると予想されます。モデル開発、パフォーマンス評価、ライフサイクル管理は、患者の安全性、データの完全性、製品の品質を考慮して、品質リスクマネジメントの原則に従うべきです。ヒト医薬品については、現在の規制要件と GMP 基準の改訂を待って、ICH Q8、Q9、Q10 の原則を考慮すべきです。

2.3.7. 承認後フェーズ

AI/ML ツールは、ヒト用医薬品の承認後の有効性及び安全性試験 (PAES 及び PASS) や動物用医薬品の市販後調査等の承認後の活動や、有害事象報告の管理及びシグナルの検出を含む医薬品安全性監視活動を、ヒト用医薬品及び動物用医薬品の双方に適用可能な現行の医薬品安全性監視基準に沿って効果的に支援できると予想されます。

医薬品安全性監視内でのアプリケーションは、AI/ML のモデリング及び展開に対するより柔軟なアプローチを可能にする可能性があり、漸進的な学習により、有害事象報告の分類及び重症度スコア並びにシグナルの検出のためのモデルを継続的に強化することができます。しかし、使用されるすべてのアルゴリズム及びモデルに関連するリスクを軽減するために、モデルの性能を検証 (バリデーション) し、監視し、文書化し、AI/ML の運用を医薬品安全性監視システムに含めることは、引き続き製造販売業者の責任です。

承認後の研究が製造販売承認の条件として記載されている場合、承認時に詳細が既に合意されていない限り、AI/ML の適用は規制手続の中で議論されるべきです。重要な臨床試験と同様に、事前に規定された統計解析計画、データパイプライン及び凍結モデルを使用するという要件が適用される可能性があることに留意すべきである。

⁴ Precision medicines in this context applies to human medicines only.

2.4. 規制当局とのインタラクション（連絡・申請・提出・調整）

申請者および開発者は、すべての AI/ML アプリケーションの規制上の影響およびリスク分析を行うことが求められており、明確に適用可能な文書によるガイダンスが利用できない場合は、規制当局とのインタラクションを求めることが推奨されます。規制上の影響は、医薬品ライフサイクルのフェーズと、意図された設定でこれらのデータが持つ証拠の重みに直接関連しています。規制上の意思決定への影響が大きい可能性がある場合は、常に規制当局とのインタラクションが推奨されます。

実験技術に関する早期のインタラクションは、EMA Innovation Task Force (ITF) によって提供されます。医薬品開発における新しい方法論の科学的助言と認定¹は、CHMP の Scientific Advice Working Party (SAWP) と CVMP の Scientific Advice Working Party (SAWP) によって提供されます。認定に関する助言/意見という用語は、医薬品開発に適用される新しい方法論を指し、認定される方法論は医療機器/ソフトウェアに依存しないことが理想的です。

インタラクションのタイミングは、医薬品のライフサイクルの枠組みで AI ベースのモデルを使用することに関連する規制上の影響とリスクによって導かれるべきです。影響の大きいケースでは、計画段階で既にインタラクションが重要になる場合があります。

規制当局とのインタラクションを知らせるための文書は、包括的な評価に十分な詳細レベルで、意図された使用状況、一般化可能性、パフォーマンス、堅牢性、透明性、臨床適用性などの質問をカバーする必要があります。相互に簡潔な回答を可能にするために、具体的に明確に定式化された規制上および科学上の質問が強く推奨されます。

2.5. 技術的側面

2.5.1. データの取得と拡張

AI/ML モデルは、トレーニングデータからパラメータを抽出または適応させるため、本質的にデータ駆動型です。これにより、モデルへのバイアスの統合に対して脆弱になります。意図された使用状況に関連して、バランスのとれた十分に大きなトレーニングデータセットを取得するように努力する必要があります。EU の無差別原則および EU の基本的権利に規定されているすべての関連する差別の基礎を考慮して、まれな集団を過剰にサンプリングする必要性を考慮する必要があります。

動物用医薬品とヒト用医薬品の対象集団や規制要件の違いなどを考慮して、動物用医薬品に適用可能なデータ品質の問題と潜在的なバイアスを特定するために、専用のリフレクションが必要になります。

データのソースとデータ取得のプロセスは、クリーニング、変換、補完、注釈、正規化、増強などの処理とともに、GxP 要件に沿って詳細かつ完全に追跡可能な方法で文書化される必要があります。

データの特徴、代表性、公平性、および意図されたタスクとの関連性を記述するために、探索的なデータ分析を実行する必要があります。少なくとも、以下に関する考慮事項を文書化する必要があります。

- データの関連性と母集団の代表性、および行われた内/外挿の仮定。
- クラスの不均衡とそれに対応する緩和措置、および
- データの使用による不公正または差別的な結果の潜在的なリスク。

強化技術を適用して、トレーニングデータセットを拡張することができます。画像データの場合、これには、幾何学的変換、切り捨てとマージ、ノイズの追加、および画像データのコントラスト/明るさ/色深度/解像度の変更が含まれますが、これらに限定されません。同様に、他のモダリティの合成データは、モデルのパフォーマンスを向上させるためにも、非差別に関連しても、トレーニングデータセットの拡張に役立つ場合があります。

トレーニングデータセットの制限が残っていて、モデルの一般化可能性や公平性に影響を与える場合は、モデルが適用されないと考えられる場合の代替方法の使用に関する推奨事項と共に、モデルのドキュメントに明確に提示する必要があります。

2.5.2. トレーニング、検証（バリデーション）、およびテストデータセット

検証（バリデーション）という用語は、AI/ML の分野と医薬品開発の分野で異なる方法で使用されることがよくあります。

AI/ML の場合、検証（バリデーション）はモデルアーキテクチャの選択とハイパーパラメータのチューニングに関する情報を提供するために使用されるデータを指し、データ駆動プロセスの一部です。検証（バリデーション）サブセットは、静的に、またはクロス検証（バリデーション）を使用してトレーニングデータから反復的にサンプリングできます。このプロセスが完了すると、保留テストデータセットを使用してモデルの最終的なパフォーマンスが評価されます。テストのパフォーマンスが不十分で、さらにモデルを開発する必要がある場合は、現在のテストデータセットをこの目的に再利用することはできません。更新されたモデルのテスト手順を繰り返すには、完全に新しい独立したテストデータセットが必要です。

集計されたメジャーが使用される正規化またはその他の種類の処理の前に、早期にトレーニングテストを個別の無関係なデータセットに分割することを強くお勧めします。それでも、直接的または間接的な（多くの場合、意図的ではなく、無意識の）データ漏洩のリスクを完全に排除することはできません。たとえば、臨床データベースでの未知の症例の重複、研究プロトコル間で共有されるスポンサー固有の基本的な特徴、またはグローバルな研究結果に関する一般的な事前知識には、モデルの過剰適合のリスクを高める情報が含まれている可能性があります。したがって、高い患者リスクおよび/または規制への影響が高い設定（特に、臨床開発の後期段階で使用することを意図した非透明モデル）を目的としたモデルは、将来の使用状況を代表する新たに取得したデータを使用してプロスペクティブにテストする必要があります。

2.5.3. モデル開発

モデル化のアプローチとアーキテクチャの数が多いことを考慮して、モデル開発に関して一般的に適用可能な考慮事項のみを提供します。試験依頼者、申請者または製造販売業者の責任は、SOP がモデルの一般化可能性と堅牢性に有利な開発プラクティスを促進することを保証すること（特に、展開中にモデルを更新できない設定の場合）、および開発プラクティスの二次評価を可能にするために追跡可能な文書と開発ログを保持することです。サードパーティの AI モデルまたはサービスが、高い規制上の影響または高い患者リスクを伴う医薬品ライフサイクル内で使用されると仮定します。その場合、システムの製造業者は、特定の使用状況をカバーする方法論の認定プロセス（規制上の相互作用を参照）を通じて、そのような詳細を提供することが期待されます。

正規化手法、ドロップアウト、カレンダー時間に基づくトレーニングデータの層別化による感度分析など、一般化性を促進する方法を調査し、実装することが強く推奨されます。

モデルのパフォーマンスを将来の使用状況に一般化できるかどうか悪影響を及ぼすため、オーバーフィットを避けることは特に重要です。最適ではないモデリング手法の結果であるオーバーフィットは、通常、モデルのテストフェーズで発見できます。オーバーフィットのより問題のある原因は、テストデータセットからトレーニング/検証環境へのデータリークである（「トレーニング、検証、およびテストデータセット」を参照）。モデルの使用目的を明確に定義し、必要に応じて、開発上の決定や機能エンジニアリングの妥当性を評価できるようにすることが重要です。

2.5.4. パフォーマンス評価

パフォーマンス評価のメトリックの選択は、モデルの適切な評価に不可欠です。メトリックセットには、クラスの不均衡に影響されないパラメータを含めることが望ましいです。分類の場合は、完全な混同行列を考慮する Matthews 相関係数を含めることができます。トレーニングテストの分割に関連するランダム効果を特定するには、クロス検証によって生成されたパフォーマンスメトリックの分布を提示する必要があります。

少数派クラスとカレンダー時間に関する感度分析が期待されています。これにより、クラスの割合が異なるデータへの一般化可能性と、展開時のデータの制御されていない長期的な傾向に関する堅牢性がサポートされます。使用状況に関連するパフォーマンスメトリックの事前定義されたしきい値と、患者のリスクと規制の影響のレベルに応じたパフォーマンス要件に関する考慮事項は、モデルパフォーマンスの信頼性をさらにサポートします。

2.5.5. 解釈可能性と説明可能性

手順の公平性、説明責任、およびバイアスの防止を強化するには、透過モデルの使用が推奨されます。ただし、最もパフォーマンスの高いモデリングアーキテクチャのいくつかでは、モデル内のデータ表現と抽象化に対する洞察が限られていることが認識されています。透過(すなわち、解釈可能)モデルのパフォーマンスや堅牢性が不十分であることを開発者が実証した場合は、このようなブラックボックスモデルの使用が許容されることがあります。モデルの使用は、基本的な一般的な理論的根拠と、モデルアーキテクチャ、ハイパーパラメータチューニング、トレーニングメトリック、検証とテスト結果に関する詳細な情報によってサポートされる必要があります。また、非透過性の問題を軽減するために、事前に定義されたモニタリングとシステムリスク管理計画も必要です。このようなアプリケーションについては、EMA の資格または科学的助言の手順の範囲内で詳細に議論することをお勧めします。

ブラックボックスモデルのレビューと監視を可能にするには、可能な限り、説明可能な AI の分野内の方法を使用する必要があります。これには、モデルとデプロイ中の個々の推論の両方に対して、SHAP や LIME 分析などの説明可能性メトリックを提供することが含まれます。コンピュータービジョンモデルと、アテンションメカニズムが使用される他のモダリティへの拡張は、可能な限り、画像またはシーケンス内の関連する位置から特徴が抽出されていることを検証するために、クラスのアクティブ化、顕著性、またはアテンションマップによってサポートされる必要があります。

2.5.6. モデルのデプロイ

AI/ML モデルの展開は、モデル開発について説明したリスクベースのアプローチに沿って実行する必要があります。患者リスクが高く、規制への影響が大きいユースケースでは、主要な依存関係の変更を含め、モデルをサポートするソフトウェアおよびハードウェアスタックの重要な変更はすべて、システムパフォーマンスの再評価が必要です。また、推論時のデータ取得ハードウェア、ソフトウェア、およびデータ変換パイプラインが事前に定義された仕様に沿っていることも重要です。

ドリフト/劣化を早期に検出できるように、モデルパフォーマンスの監視を開始し、許容可能なモデルパフォーマンスのしきい値を明確に定義する必要があります。これには、手動分類のためのデータの定期的なサンプリングや、外部の品質管理プログラムからの外部提供のテストデータセットの使用が含まれます。また、適用される標準への準拠を定期的に評価する必要があります。

すべてのモデル、特にヒューマンインザループがないモデルについては、アルゴリズムの障害モードの可能性のあるリスクを定義するシステムリスク管理計画を策定する必要があります。これには、不正確な予測/分類の結果だけでなく、監視や軽減/修正のアプローチ (モデルの中断/使用停止をトリガーする方法や、モデルを中断または使用停止にする方法など) も含まれます。

2.6. ガバナンス

データとアルゴリズムのガバナンスに関する GxP 原則を実装する SOP は、規制への影響が大きい場合や患者リスクが高い場合に AI/ML に使用されるすべてのデータ、モデル、アルゴリズムを含むように拡張されるべきです。

使用されるすべてのコンポーネントのガバナンス、データ保護の適用、適用されるデータ保護法と倫理基準の遵守に関連する側面を文書化し、定期的にレビューする必要があります。

2.7. 整合性側面とデータ保護

データが高パラメータモデル表現に変換されると、まだ完全には特性化されていない新たなリスクが発生します。これは、トレーニングデータと同じレベルのサブジェクトレベルの情報粒度を含む可能性があるが、データ表現への洞察が限られているためです。例えば、個人データがモデルトレーニングに使用されている場合、必要に応じて再識別のリスクを軽減するために、メンバーシップ攻撃、推論攻撃、およびモデル反転攻撃によってそのような情報を現実的に抽出できるかどうかをさらに評価する必要があります。

数十億のパラメータを含むことが多い大規模な言語モデルは、そのサイズのために特に記憶のリスクがあります。オーバーフィットは、記憶のリスクを増大させます。正規化、ドロップアウト、ランダムノイズの追加は、実装に応じて、部分的または完全な匿名化を提供することができます。

結論として、トレーニングデータが共有に適していない場合は、安全性の低い環境にモデルを転送する前に、個人データを匿名化するための整合性保持措置を講じる必要があります。

AI/ML モデル内で間接的に保持されるものを含め、すべての個人データが EU データ保護法に従って保存および処理されることを保証することは、申請者または製造販売業者の責任です。したがって、すべてのデータ処理活動は、適法性、公正性と透明性、目的の制限、データの最小化、正確性、保存の制限、整合性と機密性、説明責任、データ主体の権利、および設計およびデフォルトによるデータ保護の原則を遵守しなければなりません。

EU では、AI システムのデータ保護コンプライアンスの監督と監視は、関連する加盟国のデータ保護当局の管轄下にあります。AI による個人データ処理の場合の一般的な推奨事項として、AI システムに焦点を当てた特定のリスク評価を実施すべきです。これは、データ主体の権利、自由および安全に対する潜在的な影響に対処し、文書化し、想定される個人データの使用の必要性和比例性を含め、上記の原則の遵守を実証すべきです。

必要性評価は、匿名化されたデータなど、自然人の(再)識別を可能にしないデータを使用する可能性を反映すべきです。そうでなければ、追求される目的を考慮して、これらの選択肢が実行可能でない理由を正当化すべきです。

比例性評価は、(データ最小化の原則に沿って) 処理される個人データの量と種類の妥当性に対処し、データ主体への影響を最小限に抑えるために、最も侵害の少ないデータ使用方法を特定すべきです。

2.8. 倫理的側面と信頼できる AI

上記の各セクションに反映されているように、以下に示す AI の基本的な倫理原則は、ヒト用医薬品の医薬品ライフサイクルのすべての段階に適用され、動物用医薬品にも適切な程度に適用されます。これらの原則は、信頼できる AI のガイドラインで定義され、欧州委員会によって設立された AI に関する独立したハイレベル専門家グループによって提示された自己評価のための信頼できる人工知能の評価リスト (ALTAI) に示されています。

- 人的機関と監督
- 技術的な堅牢性と安全性
- プライバシーとデータガバナンス
- 透明性
- 説明責任
- 社会的および環境的幸福
- 多様性、無差別、公正

ALTAI は、このような原則を実際に実施する際に、AI の開発者や導入者を含む関係主体を指導することができます。

AI/ML ツールの有効性、信頼性、公正性に対する信頼を構築するために、AI/ML のすべての開発と導入を人間中心のアプローチで導くべきです。そのためには、データの収集とモデリング（「技術的側面」を参照）の段階で積極的な対策を講じるだけでなく、AI/ML ツールが個々のユーザーや患者と接触する際に、ユーザーと患者の両方が報告したアウトカムとエクスペリエンスの測定値を評価に含める必要があります。⁵

AI/ML ツールの計画・開発の初期段階で体系的な影響分析を行い、倫理的・法的側面（設計によるプライバシー確保のためのデータ保護を含む）に関する専門知識を早期に導入する必要があります。同様に、既存の AI/ML ツールの使用による影響も、それぞれの医薬品開発段階の計画段階で評価し、適切な対策と設計による監視を適切に含める必要があります。この点について、申請者及び製造販売業者は、欧州委員会が設置した AI に関するハイレベル専門家グループによる信頼できる AI のための倫理ガイドラインを考慮することが推奨されます。

3. 結論

結論として、急速に発展している AI/ML の分野は、医薬品ライフサイクルのすべてのフェーズを強化するための大きな可能性を示しています。データ管理、ガバナンス、統計的厳格性などのいくつかの側面において、現在確立されている規制の原則、ガイドライン、ベストプラクティスは AI/ML に直接適用され、すべての組織において、データサイエンスの能力を医薬品開発、製造、ファーマコビジランスの各分野と相互に統合する努力がなされるべきです。

しかし、非透過的なアーキテクチャに配置された非常に多くの訓練可能なパラメータを持つ AI モデルの使用は、患者の安全性と臨床試験結果の整合性を確保するために、モデルの開発と展開の両方で緩和する必要がある新たなリスクをもたらします。

また、包括的なアプローチは本質的にデータ駆動であるため、AI/ML アプリケーションへのバイアスの統合を回避し、AI の信頼性を促進するための積極的な対策が取られなければなりません。

最後に、医薬品ライフサイクルにおける AI/ML の使用は、倫理とその基礎となる原則を考慮し、基本的権利を十分に尊重することによって、常に既存の法的要件に従って行われるべきです。人間中心のアプローチは、AI と ML のすべての開発と展開を導くべきです。

⁵ For veterinary medicines, it should be further reflected if these principles may translate into user, owner or consumer experiences in the context of treatment of animals.

4. 用語集

定義は、人工知能に関する調和された規則を定める欧州議会および理事会の規則（人工知能法）に含まれる定義と一致させる必要があります。また、この規則が最終的に制定された場合は、特定の EU 立法行為を修正する必要があります。

| | |
|--------------------------|---|
| AI (人工知能) | 人工知能。OECD の定義-AI システムは、さまざまなレベルの自律性で動作するように設計されたマシンベースのシステムであり、展開後に適応性を示す可能性があります。また、明示的または暗黙的な目的のために、受信した入力から、物理環境または仮想環境に影響を与える可能性のある予測、コンテンツ、推奨事項、決定などの出力を生成する方法を推論する。 |
| クラスの不均衡 | 分類タスクのカテゴリ間の不均衡。これは、モデルのパフォーマンスメトリックに影響します。たとえば、テストケースの 99% が対応するクラスに属している場合、常に同じ結果を予測するモデルは 99% 正確になる。 |
| データ漏洩 | 目的のテストデータセットからモデル開発環境への情報の直接的または間接的な伝達。 |
| ディープラーニング | 多くの非表示レイヤを持つニューラルネットワークのトレーニングを通じて、リッチな階層的表現を作成するアプローチ。 |
| 説明可能性 | システムの特徴。多くの場合、アクションに対して間接的な形式の説明を提供すること。 |
| 特徴 | より単純な上位レベルの表現に縮小できるデータのパターン。 |
| 凍結モデル | すべてのパラメータが最終的に設定され、新しいデータにそれ以上適応できないモデル。 |
| 患者リスクの高い設定 | エラーがヒトまたは動物の安全性に影響を及ぼすユースケース。 |
| 規制上の影響が大きい設定 | 後期臨床試験の主要エンドポイントに影響を与えるなど、規制上の影響が大きいユースケース。 |
| IVDR | In Vitro Diagnostic Regulation (EU 2017/746) |
| Interpretability (解釈可能性) | 人間のユーザーが理解できる方法でシステムの正確な動作と出力をトレースするプロパティ。 |
| LIME | Local Interpretable Model-Agnostic Explanations (ローカルで解釈可能なモデルに依存しない説明); ブラックボックスの機械学習モデルを、ローカルで解釈可能なモデルで近似し、各予測を説明する手法。 |
| MDR | 医療機器規制 (EU 2017/745) |
| ML (機械学習) | 機械学習とは、入力データに基づいて出力を生成する数学的構成要素であるデータからモデルのパラメータを最適化する計算プロセスを指します。機械学習のアプローチには、たとえば、ニューラルネットワークを使用した深層学習などのさまざまな方法を使用した教師あり学習、教師なし学習、強化学習などがある。 |
| モデル | トレーニングデータからパターン (特徴) の学習を可能にするアーキテクチャに配置されたパラメータ (重み) を持つ数学的アルゴリズム。 |
| ニューラルネットワーク | 調整可能な重み付きリンクで接続された 1 つ以上のニューロン層のネットワーク。入力データを受け取り、出力を生成する。 |
| オーバーフィット | 新しいデータに一般化できないトレーニングデータからの詳細の学習。 |

| | |
|--------------|--|
| 代表者 | 類似の特性を持つ参照分布に関するサンプルの特性。 |
| SHAP | Shapley Additive Explanations (シャプリー加算説明); 表形式、画像、およびテキストデータセットに対してモデルに依存しないローカルな説明可能性を提供できる説明可能 AI (XAI) フレームワーク。 |
| テストデータセット | デプロイ前に AI システムのパフォーマンスを評価するために使用されるデータ。これは運用データに似ていることが予想され、適切な評価には、開発中に使用されるデータとは異なるテストデータが必要。 |
| トレーニングデータセット | 特に機械学習のコンテキストで使用されるデータ: 機械学習アルゴリズムが特定のタスクに対処するためにモデルを抽出するための素材として機能します。 |
| 変換 | データの異なる表現間の変化。 |
| 透明性 | モデル内の情報フローを完全にトレースする可能性。 |
| 検証データセット | 一部のアルゴリズムの選択を行ったり検証したりするために開発者が使用するデータ(ハイパーパラメータ検索、ルール設計など)。 |

5. 関連する方法論ガイダンス

5.1. ヒト医薬品に関するガイダンス

以下のガイドラインおよびその他の文書は、ヒト医薬品の製品ライフサイクルにおいて AI/ML アプリケーションを実装するための有用な推奨事項を提供する可能性があります。

- The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH):
 - o ‘Draft ICH guideline E11A on pediatric extrapolation Step 2b’ (EMA/CHMP/ICH/205218/2022) (6 April 2022) <[draft-ich-guideline-e11a-pediatric extrapolation-step-2b_en.pdf \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-information/ich-guideline-e11a-pediatric-extrapolation-step-2b_en.pdf)> (Accessed 26 May 2023)
 - o ‘ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials’ (EMA/CPMP/ICH/363/96) (1 September 1998) <[E 9 Statistical Principles for Clinical Trials \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-information/ich-statistical-principles-for-clinical-trials_en.pdf)> (Accessed 26 May 2023)
 - o ‘ICH E9 (R1) addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials’ (EMA/CHMP/ICH/436221/2017) (17 February 2020) <[E9 \(R1\) Step 5 addendum on estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials to the guideline on statistical principles for clinical trials \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-information/ich-e9-r1-addendum-on-estimands-and-sensitivity-analysis-in-clinical-trials-to-the-guideline-on-statistical-principles-for-clinical-trials_en.pdf)> (Accessed 26 May 2023)
 - o ‘ICH E10 Choice of control group in Clinical Trials’ (EMA/CPMP/ICH/364/96) (1 January 2001) <[E 10 Choice of Control Group in Clinical Trials \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-information/ich-e10-choice-of-control-group-in-clinical-trials_en.pdf)> (Accessed 26 May 2023)
 - o ‘ICH Q8 (R2) on pharmaceutical development’ (EMA/CHMP/ICH/167068/2004) (22 June 2017) <[Q8 \(R2\) Step 5 Pharmaceutical Development \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-information/ich-q8-r2-on-pharmaceutical-development_en.pdf)> (Accessed 26 May 2023)
 - o ‘ICH Q9 (R1) on quality risk management’ (EMA/CHMP/ICH/24235/2006) (26 July 2023) <[ICH guideline Q9 \(R1\) on quality risk management \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-information/ich-guideline-q9-r1-on-quality-risk-management_en.pdf)> (Accessed 29 May 2024)
 - o ‘ICH Q10 (R1) on pharmaceutical quality system’ (EMA/CHMP/ICH/214732/2007) (1 June 2008) <[ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system - Step 5 \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-information/ich-guideline-q10-on-pharmaceutical-quality-system-step-5_en.pdf)> (Accessed 29 May 2024)

- European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (formerly The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Committee For Proprietary Medicinal Products (CPMP)):
 - o ‘Draft guideline on multiplicity issues in clinical trials’ (EMA/CHMP/44762/2017) (15 December 2016) <[Guideline on multiplicity issues in clinical trials - for publication \(europa.eu\)](#)> (Accessed 26 May 2023)
 - o ‘Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical trials’ (EMA/CHMP/295050/2013) (26 February 2015) <[Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical trials \(europa.eu\)](#)> (Accessed 26 May 2023)
 - o ‘Guideline on missing data in confirmatory clinical trials’ (EMA/CPMP/EWP/1776/99 Rev. 1) (24 June 2010) <[guideline-missing-data-confirmatory-clinical-trials_en.pdf \(europa.eu\)](#)> (Accessed 26 May 2023)
 - o ‘Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials (EMA/INS/GCP/112288/2023) (9 March 2023)’ <[Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials \(europa.eu\)](#)> (Accessed 15 July 2024)
 - o ‘Guideline on registry-based studies’ (EMA/426390/2021) (16 September 2021) <[Guideline on registry-based studies \(europa.eu\)](#)> (Accessed 26 May 2023)
 - o ‘Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses’ (CHMP/EWP/185990/06) (21 June 2007) <[Guideline on Pop PK reports - Adopted \(europa.eu\)](#)> (Accessed 26 May 2023)
 - o ‘Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials’ (EMA/CHMP/539146/2013) (31 January 2019) <[Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials \(europa.eu\)](#)> (Accessed 26 May 2023)
 - o ‘Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study’ (EMA/CHMP/EWP/2330/99) (31 May 2001) <Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study (europa.eu)> (Accessed 26 May 2023)
 - o ‘Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design’ (EMA/CHMP/EWP/2459/02) (18 October 2007) <[Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials Planned with an Adaptive Design \(europa.eu\)](#)> (Accessed 26 May 2023)
- Medical Device Coordination Group
 - o ‘MDCG 2022 – 5 - Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices’ (April 2022) <[mdcg_2022-5_en.pdf \(europa.eu\)](#)> (Accessed 15 July 2024)

5.2. 動物用医薬品に関するガイダンス

以下のガイドラインおよびその他の文書は、動物用医薬品の製品ライフサイクルにおける AI/ML アプリケーションの実装について有用な推奨事項を提供する可能性があります。

- The International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of

- European Medicines Agency Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP):
 - o ‘Guideline on statistical principles for clinical trials for veterinary medicinal products (pharmaceuticals)’(EMA/CVMP/EWP/81976/2010-Rev.1) (15 July 2021) <[GL on statistical principles for clinical trials for VMPs \(pharmaceuticals\) \(europa.eu\)](#)> (Accessed 20 June 2023)
 - o ‘Guideline on clinical trials with immunological veterinary medicinal products’(EMA/CVMP/IWP/260956/2021) (19 January 2021) <[Guideline on clinical trials with immunological veterinary medicinal products \(europa.eu\)](#)> (Accessed 20 June 2023)

6. 参考文献

この参照リストは、ヒトまたは動物用医薬品への特定の適用性が示されていない限り、一般的に適用されます。

1. European Commission, ‘Data protection: Rules for the protection of personal data inside and outside the EU’ <https://commission.europa.eu/law/law-topic/data-protection_en> (Accessed 24 May 2023)
2. European Commission, ‘Infographic - Is your software a Medical Device?’ (23 March 2021) <[Infographic - Is your software a Medical Device? \(europa.eu\)](#)> (Accessed 21 June 2023)⁶
3. European Commission, Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council laying down harmonised rules on artificial intelligence (Artificial Intelligence Act) and amending certain Union legislative acts, COM/2021/206 final [2021] Available at: [EUR-Lex - 52021PC0206 - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](#) (Accessed 24 May 2023)
4. European Commission, Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council laying down Union procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human use and establishing rules governing the European Medicines Agency, amending Regulation (EC) No 1394/2007 and Regulation (EU) No 536/2014 and repealing Regulation (EC) No 726/2004, Regulation (EC) No 141/2000 and Regulation (EC) No 1901/2006, COM/2023/193 final [2023]. Available at: [EUR-Lex - 52023PC0193 - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](#) (Accessed 24 May 2023)⁷
5. European Commission, Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council on the Union code relating to medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/83/EC and Directive 2009/35/EC COM/2023/192 final [2023]. Available at: [EUR-Lex - 52023PC0192 - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](#) (Accessed 24 May 2023)⁸
6. EU regulatory framework on AI <<https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/policies/regulatory-framework-ai>>
7. European Commission High-Level Expert Group on AI <<https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/policies/expert-group-ai>> (Accessed 24 May 2023)
8. European Commission High-Level Expert Group on AI, ‘Assessment List for Trustworthy Artificial

⁶ Veterinary medicines not in scope.

⁷ Partly applicable to human medicines only.

⁸ Applicable to human medicines only.

9. European Commission High-Level Expert Group on AI, 'Ethics guidelines for trustworthy AI'(8 April 2019) <<https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/library/ethics-guidelines-trustworthy-ai>> (Accessed 19 June 2023)
10. European Commission,'Personalised medicine'<[Personalised medicine \(europa.eu\)](#)> (Accessed 15 June 2023)⁸
11. European Medicines Agency [Qualification of novel methodologies for medicine development](#) <Qualification of novel methodologies for medicine development | European Medicines Agency (europa.eu)> (Accessed 15 June 2023)⁸
12. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA), 'Innovation'<[Innovation | International Coalition of Medicines Regulatory Authorities \(ICMRA\)](#)> (Accessed 24 May 2023)⁸
13. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA), 'Informal Innovation Network Horizon Scanning Assessment Report: Artificial Intelligence' (6 August 2021) <[horizon_scanning_report_artificial_intelligence.pdf \(icmra.info\)](#)> (Accessed 24 May 2023)⁸
14. Medical Device Coordination Group (MDCG), 'MDCG 2019-11 Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation (EU) 2017/745 – MDR and Regulation (EU) 2017/746 – IVDR' Available at: [DocsRoom - European Commission \(europa.eu\)](#) (11 October 2019) (Accessed 21 June 2023)⁸
15. 'Non-discrimination (the principle of)' (Glossary of summaries) <[EUR-Lex - nondiscrimination_principle - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](#)> (Accessed 24 May 2023)
16. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) Environment Directorate Chemicals And Biotechnology Committee, 'Series on Principles of Good Laboratory Practice (GLP) and compliance monitoring' <<https://doi.org/10.1787/2077785x>> (Accessed 16 June 2023)
17. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) Environment Directorate Chemicals And Biotechnology Committee, 'Series on Principles of Good Laboratory Practice (GLP) and compliance monitoring: Advisory Document of the Working Party on Good Laboratory Practice Application of GLP Principles to Computerised Systems' (No. 17) (9 November 2022) <[pdf \(oecd.org\)](#)> (Accessed 16 June 2023)
18. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) Environment Directorate Chemicals And Biotechnology Committee, 'Series on Principles of Good Laboratory Practice (GLP) and compliance monitoring: Advisory Document of the Working Party on Good Laboratory Practice on GLP Data Integrity' (No. 22) (20 September 2021) < [pdf \(oecd.org\)](#)> (Accessed 16 June 2023)
19. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC [2017] OJ L 117/1. Available at: EUR-Lex - 32017R0745 - EN - EUR-Lex (europa.eu) (Accessed 16 June 2023)⁸

20. Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU [2017] OJ L 117/176. Available at: [EUR-Lex - 32017R0746 - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](#) (Accessed 5 July 2023)⁸

21. Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council of 11 December 2018 on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC. Available at : [EUR-Lex - 32019R0006 - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](#) (Accessed 20 June 2023)⁹

22. Regulation (EU) 2022/868 of the European Parliament and of the Council of 30 May 2022 on European data governance and amending Regulation (EU) 2018/1724 (Data Governance Act) [2022] OJ L 152/1. Available at: [EUR-Lex - 32022R0868 - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](#) (Accessed 24 May 2023)

⁹ Applicable to veterinary medicines only.