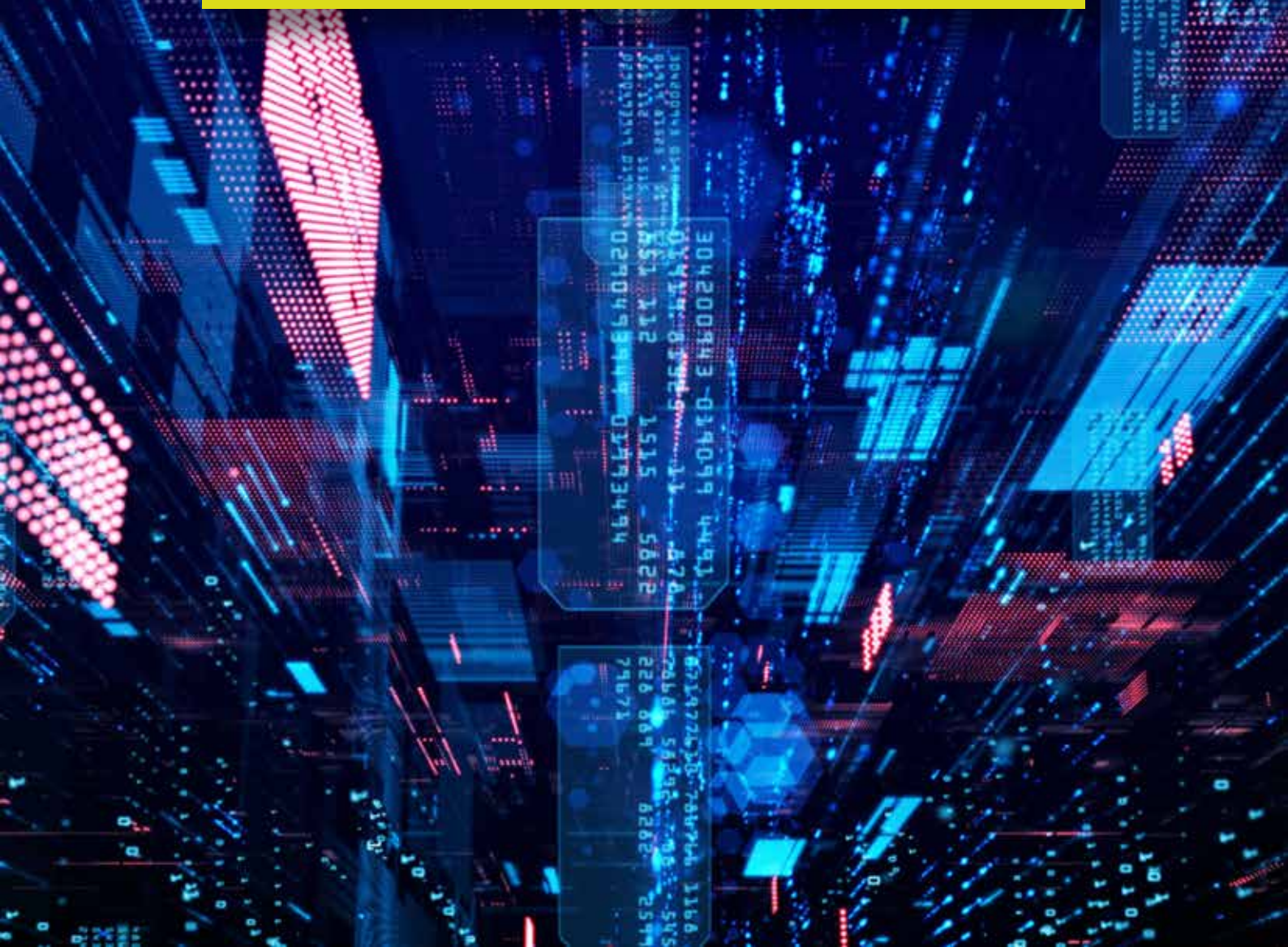
APACMed
The voice of MedTech

DIAGNOSTICS DEVELOPMENT HUB

デジタルヘルス規制
アジア太平洋地域
概要とベストプラクティス

APACMed デジタルヘルス委員会
規制ワーキンググループ



コンテンツ

I. はじめに 03

II. アジア太平洋地域におけるデジタルヘルス規制の概要 04

III. 規制におけるベストプラクティスとギャップ 14

IV. デジタルヘルス規制における米国FDAの進歩の概要 20

V. ユースケース 28

VI. ベストプラクティスの枠組み 33

VII. 参考文献 36

はじめに

アジア太平洋医療技術協会（APACMed）は、アジア太平洋地域の医療技術業界団体です。2020年のデジタルヘルス（DH）委員会の発足後、APACMedは、規制、相互運用性、サイバーセキュリティなどのトピックに関するより大きな調和を求めています。

このポジションペーパーは、アジア太平洋地域全体におけるDHの目的に合った規制枠組みの作成を支援するために、規制当局と共有することを目的としています。現在の規制は、従来の体外診断（IVD）および医療機器の安全性と有効性を保証していますが、ソフトウェアとDHを特徴付ける急速なイノベーションには適合していません。

安全で効果的なデジタルテクノロジーを、可能なことの速度、そして患者にふさわしい速度に合致するペースで医療に導入するには、ソフトウェア開発のより短いタイムラインと反復的な性質に対応するように規制アプローチを再設計する必要があります。

調整されたリスクベースのソフトウェアに対する規制の枠組みの作成により、ソフトウェアイノベーションへのアクセスが向上し、限られた規制リソースをより上手く使用できるようになり、最終的に、より多くの情報に基づいた医療決定と患者アウトカムの改善を伴う、次世代のパーソナライズされた医療の推進につながります。アジア太平洋諸国全体でのデジタルヘルス規制の収束により、規制審査プロセスの一貫性と予測可能性が高まり、その結果、安全で効果的かつ革新的なDHソリューションを患者や医療従事者に迅速に届けることが可能になります。DHの規制アプローチの調和化は、規制当局、ソフトウェア開発者、そして最も重要なことに、患者に利益をもたらします。

このペーパーでは、規制当局に推奨事項を提供することを目的として、シンガポール、オーストラリア、日本、米国におけるDHソリューションの現在の規制措置の審査を提供します。また、DHソリューションの規制プロセスを経た企業の2つのユースケース、Pear TherapeuticsとDigital Diagnosticsも含まれています。最後に、規制当局がDHソリューションの目的に合った規制を実装するにあたって、私たちが規制当局に活用することを強く推奨するベストプラクティスの枠組みで締めくくります。

アジア太平洋地域におけるデジタルヘルス規制の概要

アジア太平洋地域のように、医療提供と規制当局の専門知識の両方のレベルが異なる多様な地域では、DHソリューションを市場に投入する方法に必然的に大きな差があります。従来の治療、医療機器、IVD製品とは異なり、多くのDHソリューションは、ユニバーサルで安価なモバイルデバイスなどのプラットフォームを使用しているため、より広範囲の人々に利益をもたらし、独自の規制上の課題と機会を生み出しています。

このセクションでは、DHの規制に積極的に取り組んでいる3つのアジア太平洋諸国（オーストラリア、日本、シンガポール）で適用されている現在のアプローチについて説明します。

これらの国には類似点はありますが、それぞれ独自の規制アプローチがあります。このセクションでは、これら3か国のそれぞれにおけるDH規制を要約するために、次の5つの主要分野に焦点を当てます。

1. **ソフトウェア認定**
2. **SaMD（医療機器ソフトウェア）分類**
3. **代替の規制経路**
4. **提出前の協議**
5. **人工知能（AI）／機械学習（ML）の規制の枠組み**

ソフトウェア認定

ソフトウェア認定は、規制当局がソフトウェア製品が「医療機器」の定義を満たしているかどうかを判断するプロセスであり、したがって保健当局によって規制されています。医療業界におけるソフトウェアの普及（電子カルテから臨床意思決定支援システムまで）を考えると、ソフトウェア認定に関するガイダンスや規制は、医療機器の規制要件を満たす必要があるデジタル製品に関する明確な理解を規制当局および業界に提供する必要があります。

オーストラリア

2020年3月に発行された「協議：規制対象のソフトウェアベースの製品の範囲」で、オーストラリアの治療製品局（TGA）は、医療施設の管理サポート用のソフトウェア、フォーマットの転送、保存、変換、または臨床検査やその他の機器データおよび結果の表示に使用されるソフトウェアなど、医療機器として適格ではないソフトウェア製品の包括的な概要を提供しました。TGAはまた、ソフトウェアを医療機器の範囲から、または選択要件から切り出すことができる2つのモード： 除外と免除を提案しました。除外されたソフトウェア製品はTGAによる規制の対象になりません。一方、免除された製品は市販前審査を必要としませんが、安全性と性能は監視されます。この公開された協議は、

この分野でのリスクベースのアプローチの開発に対するTGAの取り組みを反映しています。

日本

日本では、厚生労働省が、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長発の、2014年11月14日付の通知（薬生監麻発通知No. 1114-5）を介して認定の概念について説明しています。通知に概説されている認定の範囲は、国際的な規制のベストプラクティスに沿っており、例えば、データ転送のためのソフトウェアや健康管理のためのソフトウェアは、医薬品医療機器等法から除外しています。ただし、この通知では、米国FDA、カナダ保健省、TGAが対処しているような低リスクの臨床意思決定支援システムの認定は考慮されていません。

シンガポール

シンガポールでは、健康科学庁（HSA）が「遠隔医療製品の規制ガイドライン」と「ソフトウェア医療機器の規制ガイドライン-ライフサイクルアプローチ」を発行しています。 これらのガイダンス文書はともに、ソフトウェア認定について簡単に説明し、ソフトウェアの使用目的が健康製品法に規定されている「医療機器」の定義に該当する場合、ソフトウェアが医療機器として規制されることを明確にしています。「遠隔医療」ガイダンスは、ソフトウェア製品が開発者によって健康製品（フィットネストラッキング用など）としての使用を意図されているが、医療機能（心拍数の監視など）を実行できる場合、開発者はソフトウェアの適切な使用法をユーザーに通知するために、「ラベル表示」に「説明文」を追加する必要があります。 このガイダンスには、ソフトウェアが医療機器として適格かどうかを判断する際に使用されるいくつかの例を含む基本的なフローチャートも含まれています。

上記のガイダンス文書は、米国FDA、カナダ保健省、TGAが対処しているような、低リスクの臨床意思決定支援ソフトウェアの認定に対するHSAのアプローチについては説明しておらず、検査情報システム（LIS）や、公開されているガイドラインのデジタル化に使用されるソフトウェアなど、医療環境で一般的に使用される、他の低リスクのソフトウェア製品の認定に対するHSAのアプローチについても説明していません。

2. SaMD（医療機器ソフトウェア）分類

ソフトウェアソリューションが「医療機器」の定義を満たし、したがって医療機器ソフトウェア（SaMD）[1]であると判断された場合、 それをSaMDとして分類する必要があります。規制当局は、SaMDソリューションを含む医療機器製品に分類システムを適用しています。この分類は、市販前および市販後の規制要件を決定するため、非常に重要です。 オーストラリア、日本、シンガポールで導入されているSaMD分類に対するアプローチを以下に説明します。

[1] IMDRFは、ソフトウェアを次のように医療機器として定義します： ハードウェア医療機器の一部でなくても、これらの目的を実行する1つまたは複数の医療目的で使用することを意図されたソフトウェア。

オーストラリア

2019年12月12日、TGAはSaMD分類に関連する規制の変更を行いました。これは2021年2月25日から有効です（移行期間は2024年11月1日に終了）。これらの新しいSaMD分類ルールは、下の表に示されています。

分類ルールは、ソフトウェアの医療機器の機能を実行する際に誤った情報を提供することによって引き起こされる可能性のある害を考慮し、またソフトウェアのアウトプットの受領者（医療従事者などの使用経験の多いユーザーや患者などの使用経験の少ないユーザー）を考慮に入れています。これらのSaMD分類ルールは、欧州連合の医療機器規則（規則EU 2017/745）に記載されているソフトウェア分類ルールと大体一致しています。また、これらはIVD SaMDとして適格なソフトウェアソリューションには適用されません。

		疾患もしくは症状の診断／検査および／または治療／介入の指定もしくは推奨	
		個人に対する 情報	医療従事者に対する情報
個人または公衆衛生へのリスク	死亡／重度の悪化／公衆衛生上の高リスク	III	IIb
	重度の疾患または症状／その他の害／公衆衛生上の中程度のリスク	IIb	IIa
	その他のケース	IIa	I
	疾患または症状の状態／進行の監視		
	人への差し迫ったリスク／公衆衛生上の高リスク	IIb	
	人への他のリスク／公衆衛生上の中程度のリスク	IIa	
	その他のケース	I	
	情報提供を通して治療を提供する		
	死亡／重度の悪化を引き起こす可能性あり	III	
	深刻な害を及ぼす可能性あり	IIb	
	害を及ぼす可能性あり	IIa	
	その他のケース	I	

図1：TGAの新しいSaMD分類ルール。

TGAはSaMD専用の分類ルールを作成しましたが、日本の医薬品医療機器総合機構（PMDA）とシンガポールのHSAは、SaMDを分類するために既存の従来の医療機器分類スキームに引き続き依存しています。

日本

PMDAは、SaMDを分類する際に、グローバルハーモナイゼーションタスクフォース（GHTF）分類システムを採用しています。このシステムについては、下の表1で説明されています。

分類	機器	リスク
I	一般的な医療機器	低い
II	制御された医療機器	比較的低い
III	特別に制御された医療機器	高い
IV	特別に制御された医療機器	侵襲的、生命を脅かす可能性あり

クラスIと判断されたソフトウェアは、医療機器とはみなされないため、厚生労働省の規制を受けません。そのため、日本ではクラスIに分類されるSaMDはありません。

表1：医療機器のPMDA分類スキーム

シンガポール

医療機器分類に対するHSAのアプローチは、GN-13ガイダンス「一般的な医療機器のリスク分類に関するガイダンス」に記載されています。SaMDは、従来の医療機器と同じ分類ルールに従って分類されます。このアプローチは、SaMD分類の決定を行うための例とフローチャートを提供するHSAの「遠隔医療製品の規制ガイドライン」でさらに説明されています。下の図2は、SaMD分類に対するHSAのアプローチをグラフで示し、関連する例を提供しています。

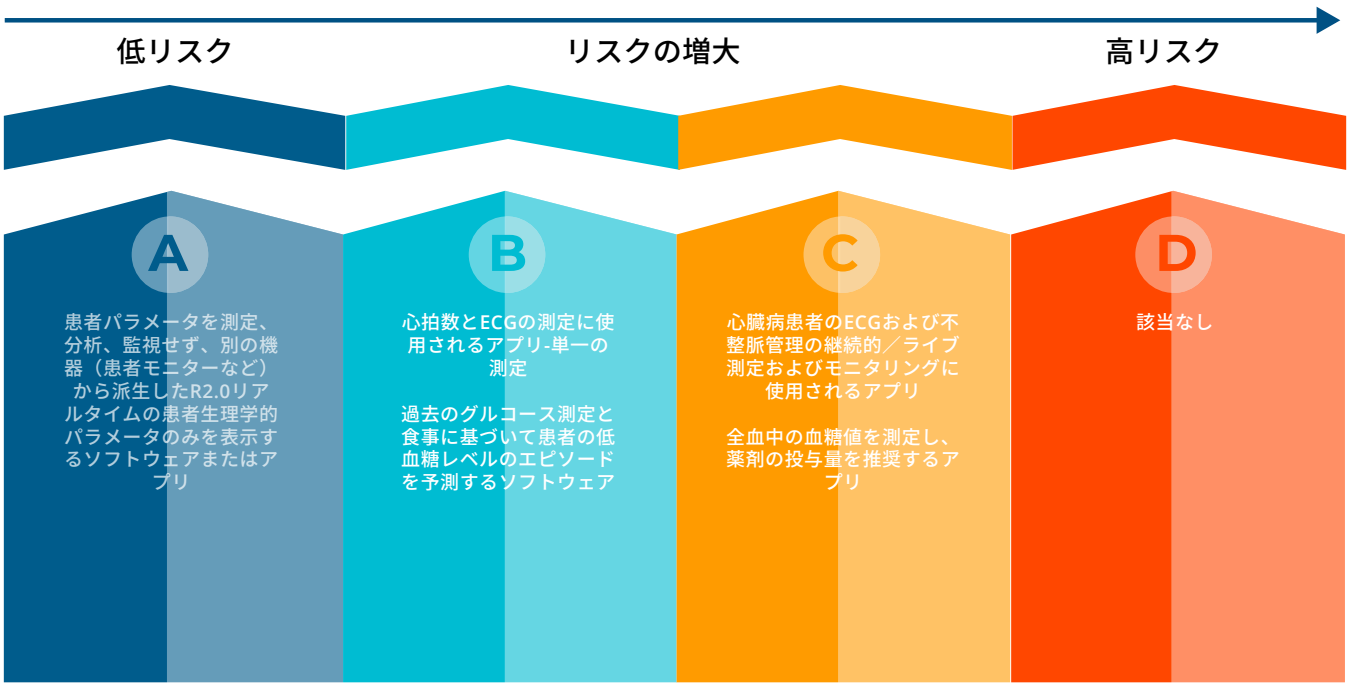


図2：HSAのSaMD分類アプローチ

3. 代替の規制経路

一部の保健当局は、SaMDと従来の医療機器およびIVDとの大きな違いを考慮し、独自の反復的な面に合わせた代替のSaMD規制アプローチを作成しました。このようなアプローチは、次のようなさまざまな形を取ります。

- **認証および信頼モデル**
    1. **認証：**別の規制当局または信頼できる機関の規制決定の承認。認証は、参照規制当局の規制要件が依拠する当局の規制要件を満たすのに十分であるという適合性の証拠に基づく必要があります。
    2. **信頼：**ある法域の規制当局が、別の規制当局や信頼できる機関、または他の権威ある機関が独自の決定を下す際に実施する評価を考慮に入れ、重要視する行為。 依拠する当局は、他機関の決定や情報に依存している場合でも、行われた決定に関して独立し、責任を負い、説明責任を果たします。

- **迅速な審査経路の実装**
  従来の規制経路よりも迅速な市販前の決定を提供するように設計された規制経路。

- **事前認証型プログラムの開発**
  特定の組織は、ソフトウェア開発と保守の実践において品質を実証することによって、規制当局の信頼を築き、市販後のコミットメントを高める、合理化された市販前審査プロセスにつながる可能性があります。

- **事前に決定された変更管理計画**
  展開後のソフトウェア変更の迅速な実装をサポートするために、市販前審査中に事前に決定された変更管理計画を組み込む。

オーストラリア

TGAは、認証モデルと信頼モデルを活用して、国際的なコラボレーションをサポートしています。認証と信頼は、品質が保証された効果的な製品へのアクセスを促進および加速することによって、患者や消費者、業界、政府、国際開発パートナーに利益をもたらすため、デジタル製品を規制するよりスマートで効率的な方法を表しています。オーストラリアには、多数の二国間の相互承認協定（MRA）があり、そのうちの1つは、適合性評価に関連する欧州連合（EU）とのMRAです。

このMRAの基本原則は、欧州連合とオーストラリアの両方が、相手方の規制要件への準拠について製品を認証するための相互の適合性評価機関（CAB）の技術的能力を認識および承認し、製品取引の際に重複する取り組みの必要性を大幅に排除することです。

TGAは、オーストラリアの規制決定をサポートするために、国際規制当局からの報告への依存を高め、メーカーの規制負担を軽減する相互依存の枠組みの作成に貢献し続けています。

TGAはまた、以下を含む国際的なイニシアチブを通して、ワークシェアリング、情報共有、規制の収束活動に積極的に取り組んでいます。

- オーストラリア、カナダ、シンガポール、英国、スイスの規制当局のACCESSコンソーシアム。
- 国際医療機器規制当局フォーラム（IMDRF）
- 国際標準化機構（ISO）

日本

厚生労働省と医薬品医療機器総合機構（PMDA）は、「先駆け」と呼ばれるプロセスを開始しました。これにより、医療の大きなアンメットニーズに対応する画期的な機器として指定された製品の規制経路を大幅に加速することができます。先駆けの結果：

- PMDAの正式な協議の審査期間が短縮される（2〜3か月から1か月に）
- 優先審査
- 事前評価のために英語で資料を提出することができる
- 審査期間の12か月から6か月への短縮
- 承認プロセス全体を監督するPMDAマネージャーの任命

先駆け審査指定制度

基準：

1. 革新性、2.対象疾患の重症度、3.高い有効性、4.日本における開発計画。

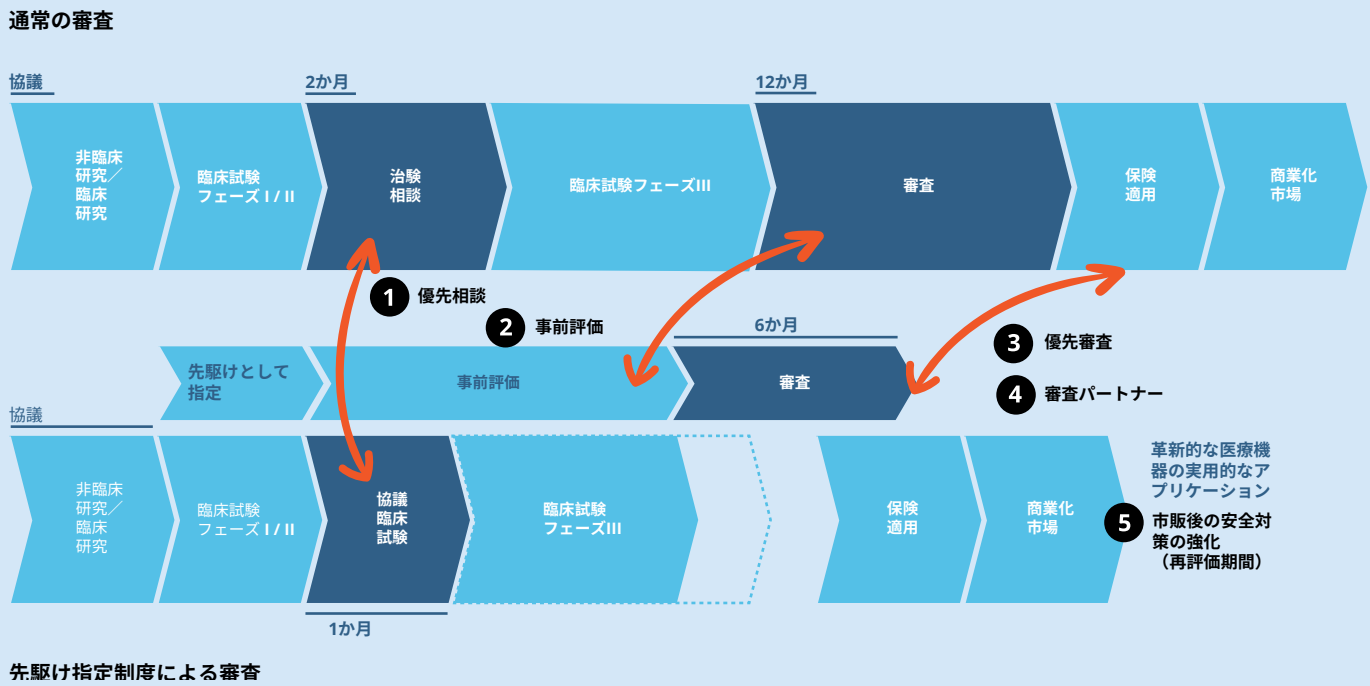


図3：PMDAの先駆け審査指定制度

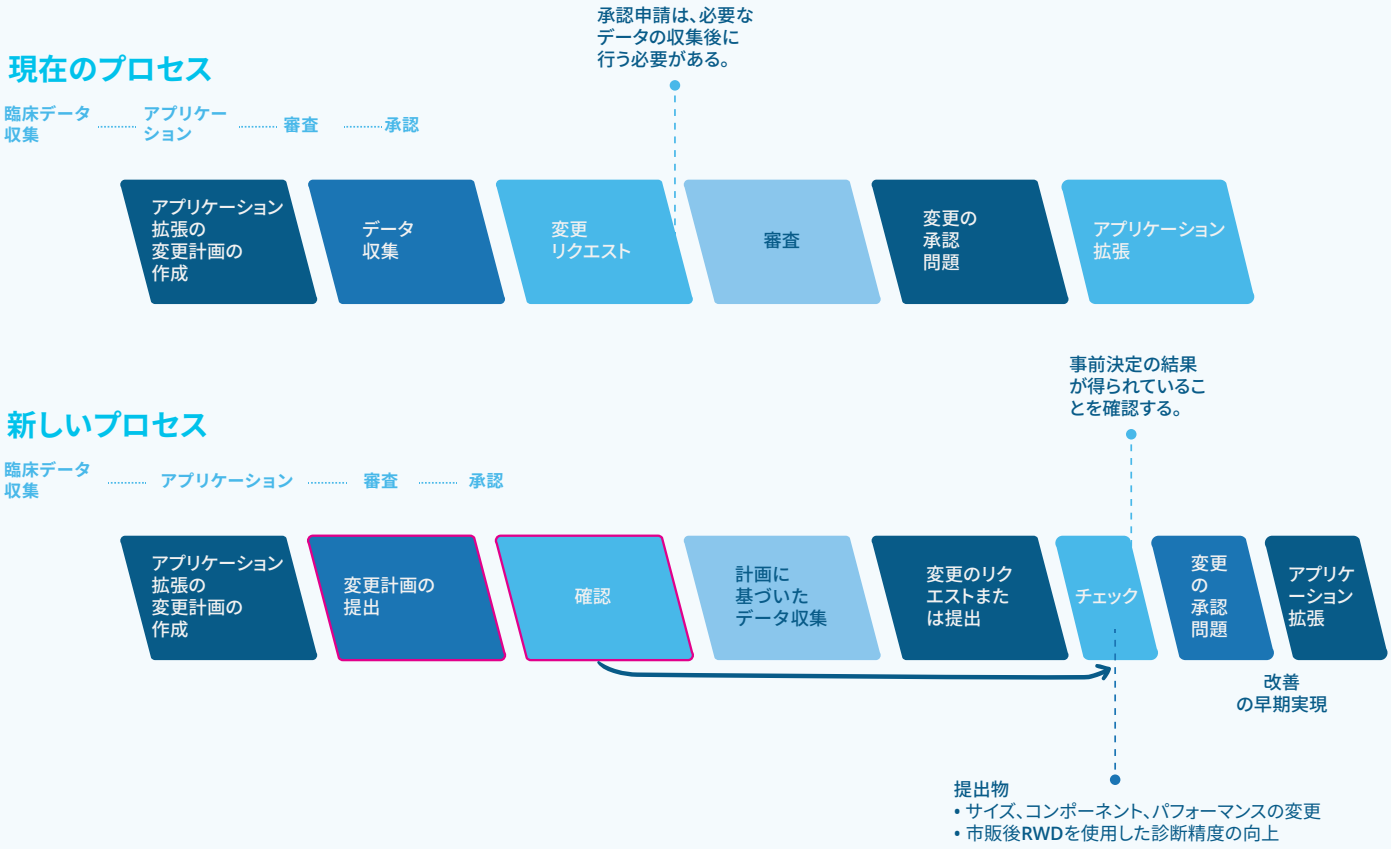
厚生労働省とPMDAはまた、以下を達成するのに役立つ医療機器変更計画確認申請制度（IDATEN）（タイムリーな評価と通知のための承認における改善設計）プロセスを導入しました。

- **変更計画の早期実現**
  この規定により、市場認可保有者（MAH）とPMDAの両方が、製品の有効性と安全性をより効果的に監視できるようになります。この枠組みには、最初の承認／審査プロセス中、検証および実装段階の前などの変更計画の審査が含まれます。後で変更が必要になり、合意された変更計画に従っ

て実施された場合、部分的な変更修正の代わりに通知によって実施できるため、時間がかなり節約できます。

- **継続的に改善される機器の市販後の変更プロセス**
  変更計画の早期実現の要件に加えて、継続的に改善される機器の市販後の変更プロセスに関連する要件があり、継続的な学習AI / MLアルゴリズムなどの継続的なライフサイクルの改善が行われる機器に適用されます。これは、規制の負担を軽減することにより、改善された機能の早期導入を促進することを意図しています。

継続的な改善を可能にするために医療機器に導入される承認後の変更管理プロトコル



タイムリーな評価と通知の承認における改善設計（IDATEN）

図4：PMDAのタイムリーな評価と通知の承認（IDATEN）プロセス内の改善設計

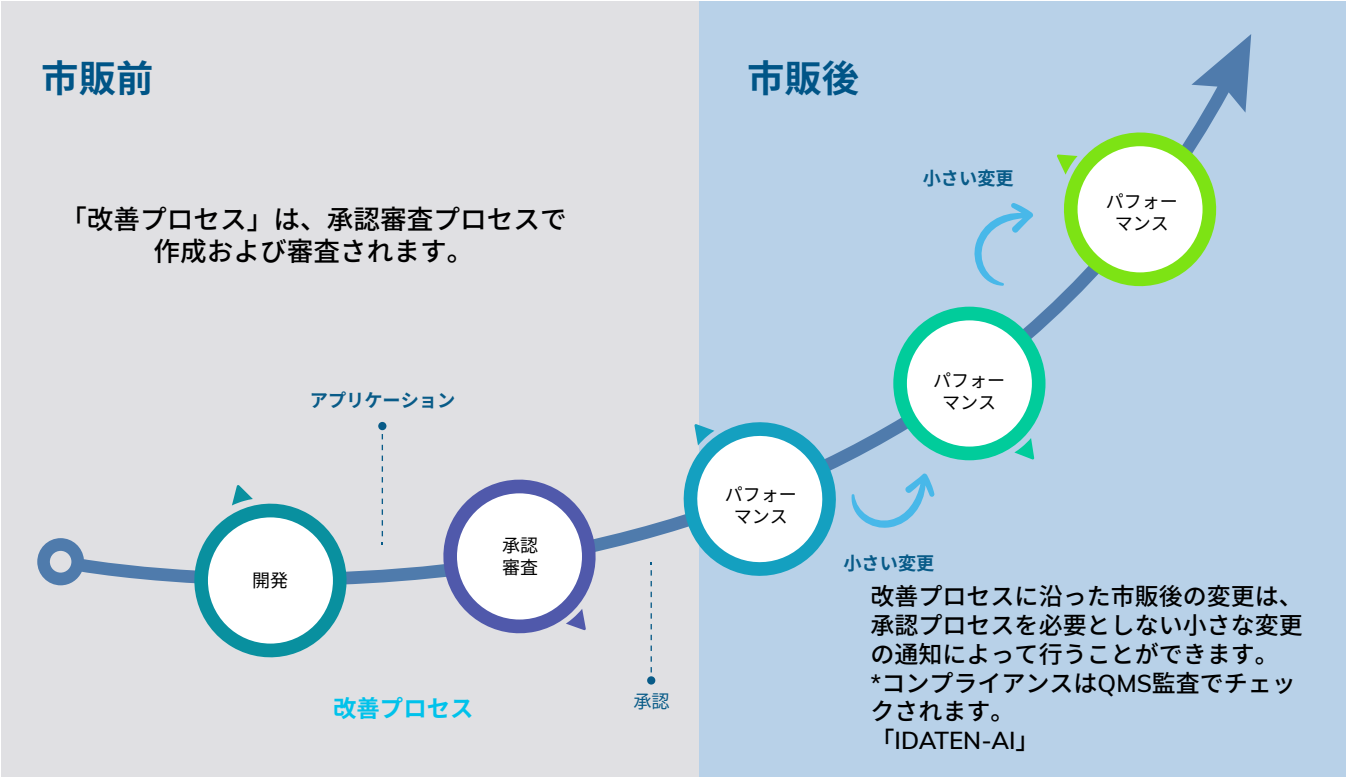


図5：AIを搭載した機器の市販後の変更プロセス。

IDATENアプローチにより、SaMD開発者は、展開後にソフトウェアの変更をより迅速に実装できます。SaMD開発者は、最初の審査プロセス中に厚生労働省との変更管理へのアプローチについて合意を得ている限り、規制当局の市販前審査を必要とせずに、品質管理システムの下でそのアプローチに従って変更を行うことができます。

シンガポール

HSAは、認証モデルおよび信頼モデルを通して信頼性ベースの規制もサポートします。製品の評価ルートは、信頼性ベースのアプローチに従って、HSAの参照規制機関（TGAオーストラリア、カナダ保健省、米国FDA、欧州連合の通知機関、日本の厚生労働省）および／または製品の以前の安全なマーケティング履歴によって開始されます。HSAの「GN-15：医療機器製品の登録に関するガイダンス」に概説されている提出要件は、製品の認定に関する評価ルートに従って漸増されます。迅速な審査を促進するために、以下の規定があります。

- **簡略評価ルート**
  - 最低1つの参照規制機関によって承認された新製品は、簡略評価ルートの対象になります。

- **即時クラスB登録（IBR）評価ルート（条件1または2）**

条件1

- 製品は、HSAの独立した参照規制機関の最低1つによって承認された場合に適格となる可能性がある。
- 製品は、独立した参照規制当局の管轄区域の1つで、最低3年間販売されている必要がある。
- 品質、性能、または安全性の問題のために、独立した参照規制機関から医療機器を拒否／撤回することはできない。
- 過去3年間、または製品が世界的に市販されて以来、製品の使用に関連する安全性の問題は世界的になかった。

条件2

- 製品は、HSAの独立した参照規制機関の最低2つによって承認された場合に適格となる可能性がある。
- 過去3年間、または製品が世界的に市販されて以来、製品の使用に関連する安全性の問題は世界的になかった。
- 品質、性能、または安全性の問題のために、独立した参照規制機関から医療機器を拒否／撤回することはできない。

- **即時クラスB登録（IBR）評価ルート（スタンドアロン医療モバイルアプリケーションのみ）**
  - 製品は、HSAの独立した参照規制機関の最低1つによって承認された場合に適格となる可能性がある。
  - 過去3年間、または製品が世界的に市販されて以来、製品の使用に関連する安全性の問題は世界的になかった。
  - 品質、性能、または安全性の問題のために、独立した参照規制機関から医療機器を拒否／撤回することはできない。

- **即時クラスC登録（ICR）評価ルート（スタンドアロン医療モバイルアプリケーションのみ）**
  - 製品は、HSAの独立した参照規制機関の最低1つによって承認された場合に適格となる可能性がある。
  - 過去3年間、または製品が世界的に市販されて以来、製品の使用に関連する安全性の問題は世界的になかった。
  - 品質、性能、または安全性の問題のために、独立した参照規制機関から医療機器を拒否／撤回することはできない。

HSAは、以下を含む国際的なイニシアチブを通して、ワークシェアリング、情報共有、規制の収束活動に積極的に取り組んでいます。

- オーストラリア、カナダ、シンガポール、英国、スイスの規制当局のACCESSコンソーシアム。
- 国際医療機器規制当局フォーラム（IMDRF）
- HSA-タイ食品医薬品局の信頼パイロット。

● 4. 提出前の協議

提出前協議（PSC）は、法定要件を確実に満たすようにするために、規制機関への将来の提出に関する特定の面について話し合う機会です（新規クレームをサポートする臨床試験デザインに関する相談など）。PSCスキームの下で、規制当局は、DHテクノロジーのメーカー／スポンサーが、DH製品の提出前段階でイノベーションのサポートを求め、患者が安全かつ効果的に製品にアクセスできるようにすることを許可しています。メーカー／スポンサーは、DH製品開発段階で規制要件について規制当局に相談したり、提出前に書類の完全性に関するフィードバックを求めることができます。現在の規制システムに自然に適合しない新規DH製品の場合、PSCは、登録を迅速化し、DH製品への患者の早期アクセスを容易にするために重要です。
TGA、PMDA、HSAはすべてPSCスキームを実装しています。

5. 人工知能（AI）／機械学習（ML）の規制の枠組み

人工知能（AI）／機械学習（ML）の使用は、DH製品においてますます普及しており、新しい規制上の課題と機会を生み出しています。多くの規制当局は、日本の厚生労働省／PMDAやシンガポールのHSAなど、AI / MLを活用する製品に対応する規制の枠組みを積極的に作成しています。

日本

前述のように、日本で改正PMD法が2019年12月4日に施行され、メーカーとPMDAの両方が医療製品の有効性と安全性をより効果的に監視できるようにする「IDATEN」と呼ばれる所定の変更管理計画の規定が導入されました。この枠組みには、最初の承認／審査プロセス中、検証および実装段階の前などの変更計画の審査が含まれます。後で変更が必要になった場合、部分的な変更修正の代わりに通知によって実施できるため、審査時間がかなり節約できます。

IDATENは、継続的に改善される機器（継続的に学習するAIベースのアルゴリズム／SaMD）の市販後の変更プロセスに関連する変更を適切に規制するのに役立ち、継続的なライフサイクルの改善が行われる機器に適用されます。これは、規制の負担を軽減することにより、改善された機能の早期導入を促進することを意図しています。

シンガポール

シンガポール保健省（MOH）とHSAは共同で、「医療におけるAIの安全な開発と実装のためのガイドライン」というタイトルのガイダンス草案を発行しました。このガイダンスでは、AI / MLベースのSaMDの開発中に留意すべき説明可能性やデータの質などの重要な面について説明し、安全で効果的なAI / MLベースのSaMDの使用を保証するために、開発者と実装者の共同責任を推進するとともに、アルゴリズムのトレーニングと開発のための合成データの使用などの革新的な検討事項の提案を行っています。HSAの最終ガイダンス「ソフトウェア医療機器の規制ガイドライン–ライフサイクルアプローチ」でも、AI / MLベースの機器に関するセクションがあり、ここで規制要件の概要や変更修正フローチャートが示されています。

規制におけるベストプラクティスとギャップ

アジア太平洋諸国がDHに固有の規制の枠組みを確立していることには期待が持てますが、そのような枠組みをグローバルなアプローチに収束させ、安全で効果的なDHソリューションをタイムリーに市場に提供できるようにする革新的な経路を実装することが重要です。アジア太平洋諸国全体でのデジタルヘルス規制の収束により、規制審査プロセスの一貫性と予測可能性が高まり、その結果、安全で効果的かつ革新的なデジタルヘルスソリューションを患者や医療従事者に迅速に届けることが可能になります。また、DH製品の固有のニーズに合わせた規制経路の実装は、開発者や患者などに利益をもたらすイノベーションを促進します。次のセクションでは、以上の概念を考慮し、DHの規制に関するベストプラクティスの概要を説明します。

下の表2：

現在の規制の枠組みに、推奨されるベストプラクティスが含まれている。

現在、いくつかのガイドラインが利用可能だが、さらなる改善が推奨される。

現在、ベストプラクティスは導入されていない。

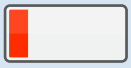
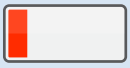
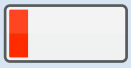
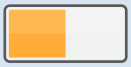
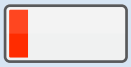
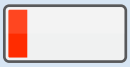
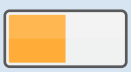
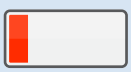
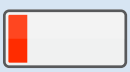
	認定	リスク分類	多機能ソフトウェア	DHに対する代替経路	提出前の協議	AI/MLの枠組み
ベストプラクティス	ソフトウェアは、医療機器として適格であるために、医療機器の定義を満たす意図された目的を持っている必要があります。	IMDRFのN12ガイダンスでは、SaMD製品のリスク分類を評価する際に考慮すべき2つの重要な要素を次のように説明しています。 1. SaMDが使用される医療状況・条件の状態 2. SaMDが医療決定に提供する情報の重要性	多機能ソフトウェア製品に関しては、規制当局は、医療機器の定義を満たす使用目的を持つ機能のみを監視します。	DH製品の固有のニーズに合わせた規制審査へのアプローチ。	市販前の提出物の審査前に規制当局と関わる機会。	AI / MLテクノロジーの規制を説明するガイダンスおよび／または枠組み。
オーストラリア (TGA)						
日本 (PMDA)						
シンガポール (HSA)						

表2：グローバルDHのベストプラクティスと選択されたアジア太平洋諸国間のギャップ。

SaMDの認定

国際医療機器規制フォーラム（IMDRF）N12ガイダンスの「医療機器ソフトウェア： リスクの分類と対応する考慮事項の可能な枠組み」では、医療で使用されるソフトウェアのサブセットのみが医療機器の定義を満たしている（つまり、医療機器として適格である）ことが認められています。ソフトウェアは、医療機器として適格であるために、医療機器の定義を満たす意図された目的を持っている必要があります。ソフトウェアが医療現場で使用されているが、情報の転送に使用されるソフトウェアなど、医療目的がない場合、それは医療とみなされないものとします。

医療機器として適格ではないソフトウェア機能の例は次のとおりです。

- 医療施設の管理サポート用のソフトウェア
- 処方情報の管理のためのソフトウェア
- 服薬遵守（治療計画）のためのソフトウェア
- 電子カルテ
- 臨床ワークフローとサポートのためのソフトウェア
- 教育、トレーニング、ガイダンスのためのソフトウェア
- フォーマットの転送、保存、変換、または臨床検査もしくはその他の機器データと結果の表示のためのソフトウェア（医療機器データシステム、MDDS）
- 健康情報管理／データベースシステム
- 健康的なライフスタイルの維持および奨励のためのソフトウェア
- 臨床試験／患者記録からのデータ抽出のためのソフトウェア
- 臨床検査情報システム
- 特定の疾患／症状の患者による自己管理に役立つソフトウェア
- 患者固有の診断や治療ではなく、「クラスベースまたはグループベースの分析」を提供するソフトウェア
- 低リスクの臨床意思決定支援ソフトウェア

いくつかの国際規制当局は、ソフトウェア認定に対処するための法律やガイダンスを導入しています。例えば、米国の「21世紀の治療法」のセクション3060は、米国FDAの監視の対象とならないソフトウェア機能を明確にし、カナダ保健省は「医療機器ソフトウェア（SaMD）：定義と分類」および「医療機器ソフトウェア（SaMD）： 分類例」ガイダンス文書を発行し、医療機器規制の対象とならないソフトウェア製品の種類を明確にしています。カナダと米国は、ソフトウェア認定へのアプローチが上手く一致しており、ソフトウェア製品は、医療・健康アプリから、医療機器の定義から除外される低リスクの臨床意思決定支援ソフトウェアにまで及びます。

適切なソフトウェア認定により、規制当局が限られたリソースを個人と公衆衛生に最も高いリスクをもたらす製品に集中させ、低リスクのソフトウェア製品の開発者の規制負担を軽減することが可能になるため、非常に重要です。また、これにより、低リスクまたは非医療機器のソフトウェアが患者や医療従事者にタイムリーに届くようになります。そのため、アジア太平洋諸国の規制当局は、ガイダンスまたは法律のいずれかを通して、ソフトウェア認定に関する期待事項を明確にすることが重要です。ソフトウェアが国際市場全体で一貫性を持って規制されることを確実するために、ソフトウェア認定に関するグローバルな収束も重要です。

オーストラリアでは、TGAの最近の「協議：規制対象のソフトウェアベース製品の範囲」で、ソフトウェア認定へのアプローチの包括的な概要を提供しています。これは、電子カルテのソフトウェアや臨床ワークフローとサポートに使用されるソフトウェアなど、多くの種類の低リスクソフトウェア製品を除外または免除するソフトウェア認定へのリスクベースのアプローチの概要を示しています。協議はまた、米国やカナダなどの国際市場の面を考慮し、グローバルな収束をサポートします。

日本では、薬生監麻発通知No.1114-5に、PMD法の対象となるソフトウェア製品と対象とならないソフトウェア製品の概要が詳しく記載されています。通知で説明されている認定範囲は、グローバルな収束をサポートし、大部分が国際的な規制のベストプラクティスと一致しています。通知で考慮されていない、明確さに欠ける領域は、低リスクの臨床意思決定支援ソフトウェアです。このようなソフトウェアは、米国FDA、カナダ保健省、TGAによるソフトウェア認定ガイダンスでは取り上げられていますが、この通知でも、厚生労働省／PMDAによる別のガイダンスでも取り上げられていません。

シンガポールでは、HSAの「ソフトウェア医療機器の規制ガイドライン-ライフサイクルアプローチ」および「遠隔医療製品の規制ガイドライン」で、ソフトウェアが医療機器規制の対象であるかどうかを決定する際に利害関係者のガイドとなる十分な詳細を提供していません。特に、利害関係者は、低リスクの臨床意思決定支援ソフトウェア、臨床検査情報システム（LIS）、一般公開ガイドラインをデジタル化するソフトウェア、そしてソフトウェア認定の判断が必ずしも明確ではなく、フローチャートが必ずしも認定の判断に役立たないその他の例などのトピックに対処する、より堅牢なソフトウェア認定ガイダンスの恩恵を受けることができます。また、このようなガイダンスが、グローバルな収束をサポートするために、米国FDA、カナダ保健省、TGAが 説明しているような国際的なベストプラクティスと一致していることが望まれます。

リスク分類

IMDRF N12ガイダンスは、次の2つの要因に基づいて、医療機器ソフトウェア（SaMD）のリスク分類を提案しています。

1. SaMDが使用される医療状況・条件の状態
2. SaMDが医療決定に対して提供する情報の重要性

医療状況・条件の状態	SaMDが医療決定に提供する情報の重要性		
	治療または診断	臨床管理の推進	臨床管理の情報提供
危機的	IV	III	II
重度	III	II	I
重度ではない	II	I	I

表3：IMDRFSaMDリスク分類指標

この指標により、患者または公衆衛生への影響レベルに基づく4つのリスクカテゴリ（I、II、III、IV）が得られます。カテゴリIは最低レベルのリスクで、カテゴリIVは最高レベルのリスクです。このIMDRFSaMDリスク分類の枠組みは、SaMD分類に対するリスクベースのアプローチを提供します。この枠組みにおいては、規制当局が分類を決定する際に、SaMDが使用される医療状況・条件の状態だけでなく、SaMDによって提供される情報の重要性も考慮に入れることが重要です。例えば、がん患者を診断して自動的に治療を開始するSaMD製品は、患者のがん治療の可能性に関して医療従事者に公開されている情報を提供するSaMD製品とはリスクレベルが大きく異なります。

IMDRF SaMDリスク分類の枠組みをグローバルに使用すると、SaMD分類に一貫性をもたらし、規制の収束をサポートすることになります。ただし、多くの規制当局は、この枠組みを既存の医療機器分類システムに適用することは困難であると考えています。規制当局はこのリスク分類の枠組みを既存の医療機器分類システムに遡及的に適合させるのではなく、IMDRFの枠組みを基盤として使用し、SaMDに固有の分類スキームを作成することをお勧めします。

オーストラリアでは、TGAがSaMD専用の新しい分類システムを作成し、ルールがIMDRF SaMDリスク分類の枠組みを基礎として使用して作成されなかったEU MDR分類システムと大体一致していることを示しました。TGAのSaMD分類ルールを確認し、分類を決定する際に、「SaMDが使用される医療状況・条件の状態」というIMDRFの要素が明確に考慮されます。一方、「SaMDが医療決定に提供する情報の重要性」というIMDRFの要素は、TGA SaMD分類ルールでは明示的に考慮されていません。このルールは、SaMD製品のアウトプットの受領者（使用経験の多いユーザーと使用経験の少ないユーザー）を分類決定に組み込みますが、IMDRF SaMDリスク分類の枠組みで推奨されているような、治療／診断、駆動、通知を行うソフトウェアの明確な区別をしていません。そのため、TGA SaMD分類ルールには、IMDRFの枠組みにおいて非常に重要な主要要素が欠けています。

日本とシンガポールでは、PMDAとHSAはそれぞれ、SaMD製品に固有の、またはIMDRFのSaMDリスク分類の枠組みに基づく分類ルールを作成していません。この２つの保健当局はむしろ、SaMDを分類するために既存の医療機器規制の枠組みに依存しています。これらの分類システムは、「SaMDが使用される医療状況・条件の状態」を考慮していますが、「SaMDが医療決定に提供する情報の重要性」は考慮に入れていません。したがって、これらの国でSaMD分類を決定する際には、重要な要素が欠けています。

シンガポールでは、HSAは、「ソフトウェア医療機器の規制ガイドライン-ライフサイクルアプローチ」に記載されているように、SaMD製品に必要な臨床エビデンスのレベルを決定する際に、IMDRFのSaMDリスク分類の枠組みを考慮に入れています。ガイダンスは具体的に、SaMD製品に関して、「必要な臨床エビデンスのレベルは、ソフトウェア医療機器によって生成される情報の重要性（治療または診断、臨床管理の推進、臨床管理への通知）と医療状況・条件の状態に依存する」ことを示しています。したがって、HSAはSaMD分類を決定する際にIMDRF SaMDリスク分類の枠組みを考慮していませんが、必要な臨床エビデンスのレベルを決定する際にこの枠組みを考慮しています。これは前向きであり、SaMDの臨床エビデンス要件に対するグローバルに収束するアプローチをサポートします。したがって、私たちはHASに対して、IMDRF SaMDリスク分類の枠組みを考慮に入れたSaMD分類に同様のアプローチを採用することを推奨します。

多機能ソフトウェア

多機能ソフトウェア製品は、医療機器と非医療機器の機能を含む多数のアプリケーションに分類される可能性があります。 その場合、さまざまなモジュールが同じプラットフォーム上にある場合でも、医療機器または非医療機器の機能を備えている可能性があるため、規制当局が各モジュールまたは機能の使用目的を個別に適切に認定および評価することが重要です。

多機能ソフトウェア製品に関しては、国際的に、規制当局は医療機器の使用目的の機能のみを監視する必要があることが認められています。例えば、EUでは、MDCG 2019-11ガイダンス（「規制（EU）2017/745におけるソフトウェアの認定と分類に関するガイダンス–MDRおよび規制（EU）2017/746 – IVDR）には、複数のモジュールを備えたソフトウェア製品に関しては、医療機器モジュールは医療機器規制要件の対象となり、非医療機器モジュールは対象とならないことが記載されています。 米国では、同様の概念が「21世紀の治療法」に含まれており、これには、ソフトウェアに複数の機能がある場合、規制当局は医療機器の定義を満たさない機能を規制する必要はないと記載されています。 米国FDAは、単なるソフトウェアよりも幅広い「多機能デバイス製品」に関するガイダンスでさらなる考えを提供しました。 EUと米国のアプローチにおいては、ソフトウェア開発者が医療機器と非医療機器の機能の境界を明確に定義し、非医療機器の機能が医療機器の機能に与える影響を評価することが重要です。

多機能ソフトウェア製品の例として、ほくろの疑わしい病変の写真から皮膚がんを検出するスマートフォンソフトウェアアプリケーションがあります。 このソフトウェアアプリケーションは、医療機器としての使用目的があるため、医療機器として規制されています。 ただし、スマートフォンのOSやカメラは、医療機器の定義を満たす使用目的がない消費者向け製品の機能になります。 したがって、規制当局はソフトウェアアプリケーションのみを監視する必要があります。 また、製品開発、リスク評価、検証においては、ソフトウェア開発者がスマートフォンのOSやカメラがソフトウェアアプリケーションの性能に与える影響を評価し、これらの非医療機器機能が課すリスクを軽減することが重要です。

私たちの知る限り、TGA、PMDA、HSAは、多機能ソフトウェア製品への規制アプローチについてはまだ説明していません。

代替の規制経路

保健当局は、SaMDと従来の医療機器およびIVDとの大きな違いを考慮し、独自の反復的な面に合わせた代替のSaMD規制アプローチを検討することが重要です。 このようなアプローチはDHのイノベーションを促進し、患者や医療従事者向けの高度なソリューションにつながります。 代替のDH規制経路は、認証モデルと信頼モデルの使用や事前認証タイプのプログラムの開発など、さまざまな形をとる場合があります。

セクション2で述べたように、TGAは、認証モデルと信頼モデルを活用して、国際的なコラボレーションをサポートしています。私たちは、TGAがDH製品の規制において、できれば同等の海外規制当局（COR）からの評価を利用すること、また、ACCESSコンソーシアムがオーストラリア、スイス、カナダ、シンガポール、英国の5つの規制当局のコンソーシアム間でDH製品を共同で規制するためのワーキンググループを作成することを推奨します。 認証と信頼以外では、TGAが重要な変更のより迅速な展開を可能にするSaMD固有の規制経路を実装することを推奨します。

日本は、迅速な審査経路として「先駆け」の枠組みを実装しており、これにより、革新的なDHソリューションをより迅速に市場に投入することができます。ただし、「先駆け」の指定基準の大きな欠点の1つは、この規制トラックは日本で開発されたテクノロジーでしか利用できないことであり、理想的には海外で開発されたテクノロジーでも利用できる必要があります。日本における開発者と同様に、国際機関は、患者に大きな利益をもたらす可能性のある革新的な製品を市場に投入することができます。また、そのような製品がより迅速に患者に届くように、同様の加速された審査経路を提供する必要があります。

日本のIDATENプロセスは、変更管理への革新的なアプローチであり、PMDAとソフトウェア開発者が市販前審査中に製品改善プロセスを調整できるようにすることで、市販後の変更を合理化された方法で展開することができます。 これは、ソフトウェアの反復的な性質を促進し、ソフトウェア製品のライフサイクル中の継続的な改善を可能にするため、開発者にとって大きなメリットがあります。 これはまた、ソフトウェア製品に関連する多くの潜在的な変更を絶えず審査するために必要な時間とリソースを軽減するため、規制当局にもメリットがあります。

TGAと同様に、シンガポールのHSAは、認証モデルと信頼モデルを活用して、国際的なコラボレーションをサポートしています。 私たちは、HSAがDH製品の規制において、できれば同等の海外規制当局（COR）からの評価を利用すること、また、ACCESSコンソーシアムがオーストラリア、、カナダ、シンガポール、英国の5つの規制当局のコンソーシアム間でDH製品を共同で規制するためのワーキンググループを作成することを推奨します。 認証と信頼以外では、HSAが重要な変更のより迅速な展開を可能にするSaMD固有の規制経路を実装することを推奨します。

人工知能／機械学習の規制の枠組み

日本のIDATENの枠組みは、SaMD製品を含む医療機器製品の大幅な変更の迅速な展開を可能にするモデルです。このアプローチは、継続的な学習または適応アルゴリズムを利用するものを含め、AI / MLを活用するSaMD製品に特に適しています。AI / MLを活用する機器をサポートすることの重要性を考えると、IDATENアプローチを他のアジア太平洋諸国で模倣することを推奨します。

TGAには現在、特にAI / MLに対処する規制の枠組みはありません。

シンガポールでは、保健省（MOH）／HSAの「医療におけるAIの安全な開発と実装に関するガイドライン」の草案で、アルゴリズムのトレーニングと開発のための合成データの使用など、医療におけるAIの開発と実装のための革新的なアプローチが紹介されています。 また、前述のスタンドアロン医療モバイルアプリケーション専用のIBRおよびICR評価ルートなどの特定の規制経路は、新しいAI / MLベースのSaMDソリューションの市場への投入を促進するのに役立ちます。一方、「ソフトウェア医療機器の規制ガイドライン-ライフサイクルアプローチ」に記載されているAI / MLベースの医療機器の変更管理へのアプローチでは、最初の製品認可後の大幅な変更の迅速な実装を可能にする、日本のIDATENのような手法は考慮されていません。HSAが、AI / MLベースのソリューションおよびSaMD製品全般の大幅な変更の迅速な展開を可能にする規制経路を検討することを推奨します。

デジタルヘルス規制における米国FDAの進歩の概要

過去数年にわたって、米国FDAは、DH規制の展望を形作ることに非常に積極的に取り組んできました。このセクションでは、この規制当局に関連するベストプラクティスとギャップについて説明し、特に次の2つの領域に焦点を当てます： 米国FDAのソフトウェア事前認証パイロットプログラムとAI / MLベースのSaMD規制アプローチ。

	Qualification	Risk Classification	Software with Multiple Functions	Alternative Pathways for DH	Pre-submission Consultation	Framework for AI/ML
Best Practices	Section 3060 of the 21st Century Cures Act removes five software functions from the "device" definition, including low-risk clinical decision support software. The US FDA has issued extensive guidance describing when software is and is not a medical device.	The US FDA Software Precertification Pilot Program proposes an approach to risk classification that relies on IMDRF's N12 SaMD Risk Categorization Framework.	Per Section 3060 of the 21st Century Cures Act, for a SW device with multiple functions, the US FDA only has regulatory oversight over those functions with a medical device intended use. The US FDA has also issued guidance on this topic.	The US FDA is exploring alternative approaches to software regulation, such as the implementation of a Software Precertification Program and unique approaches to the regulation of AI/ML-based SaMD products.	The US FDA has a Pre-Submission Program whereby software developers and manufacturers can seek guidance prior to regulatory submissions.	In the Discussion Paper, the US FDA has outlined innovative regulatory approaches to the regulation of AI/ML-based products.
Gaps	The US FDA currently defines "low-risk clinical decision support software" very narrowly, and there is currently no clear guidance on this topic. There are a number of different software qualification guidance documents, which can lead to confusion when making qualification decisions.	Currently, the US FDA has not created a classification system unique to SaMD products and instead relies on its existing medical device classification system. This approach does not take into account the "significance of information provided by SaMD to the healthcare decision" and leads to the up classification of lower risk software products.	N/A	The Software Precertification Program is several years away from implementation. The Agency should work to implement unique approaches to DH regulation, such as streamlined premarket reviews and widespread implementation of predetermined change controls plans, in the short term to enable DH innovation.	N/A	As with Alternative Pathways, the US FDA should consider more widespread implementation in the short term of the concepts it has described within its Discussion Paper.

表4：DH規制に対する米国FDAのアプローチのベストプラクティスとギャップ

米国FDAソフトウェア事前認証パイロットプログラム

ソフトウェア事前認証パイロットプログラム（事前認証プログラム）は、米国FDAがSaMD製品のより合理化された効率的な規制監視を提供する、将来の規制モデルの開発を通知するために使用している自主的なパイロットプログラムです。このプログラムでは、従来の医療機器とIVD規制モデルは、SaMD製品に関連する短い開発スケジュールや継続的な変更には適していないことを認識し、既存の安全性と有効性の基準に基づいた、SaMD規制へのより効率的で合理化されたアプローチを構築することを目指しています。この目標を達成するために、業界のパイロット参加者と提携して、事前認証プログラムと呼ばれる機敏な規制の枠組みを作成、評価、反復しています。

提案された事前認証プログラムは、従来の市販前の規制審査プロセスの主な焦点である個別の製品ではなく、ソフトウェア開発者に大きな重点を置いています。米国FDAは、作業モデルのv1.0で説明されているように、4つの主要コンポーネントを想定しています。

1. 卓越性評価による事前認証
2. 経路決定の確認
3. 審査の合理化
4. リアルワールドパフォーマンス

これらは次のページの図に示され、さらに詳細に説明されています。

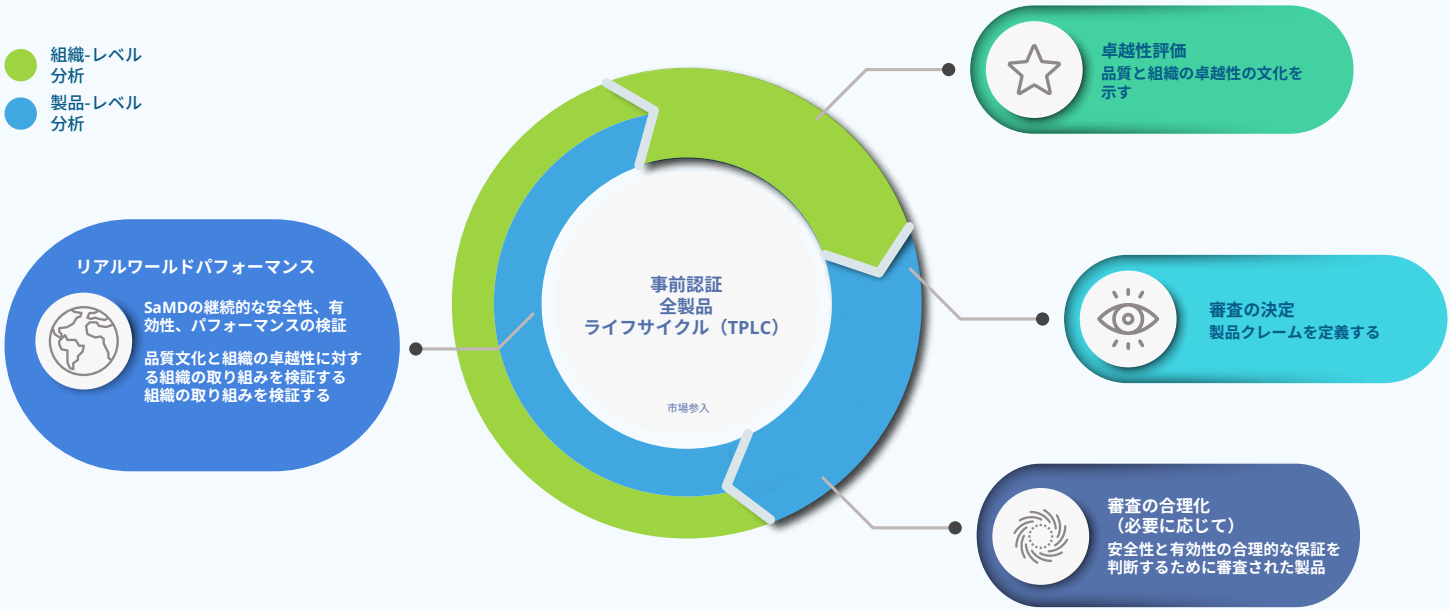


図6：米国 FDA事前認証プログラムの概要

卓越性評価による事前認証

米国でSaMDを販売する予定の組織は、事前認証を受ける可能性があります。関心のある組織は、申請書を提出してから卓越性評価を受け、そこでFDAが組織の質や組織の卓越性の文化を評価します。具体的には、FDAは、次の5つの卓越性原則に関連して、開発者のプロセスと主要業績評価指標（KPI）を確認します。

- 臨床的責任
- 患者の安全
- プロアクティブな企業文化
- サイバーセキュリティの責任
- 製品の品質

FDAは、リーダーシップと組織のサポート、検証と妥当性確認、構成管理など、卓越性原則にマッピングされ、審査の対象となる特定のドメインを特定しました。ソフトウェアの開発者が5つの卓越性原則で卓越性を実証できる場合、それは事前認証されます。米国FDAは、2つのレベルの事前認証を想定しています。レベル1の組織は、5つの卓越性原則すべてで卓越性を示し、製品の開発、提供、保守における限られた実績を持ちます。レベル2の組織は、5つの卓越性原則すべてで卓越性を示し、製品の開発、提供、保守における確かな実績を持ちます。

組織は事前認証されると、リアルワールドパフォーマンスを収集することに尽力し、それを米国FDAと共有します。このデータは、組織の事前認証ステータスを評価し、その製品とプロセスを改善するために使用されます。

経路決定の確認

組織は事前認証されたら、その製品を市場に投入するための審査経路を決定する必要があります。事前認証プログラムでは、審査経路は次の3つの主要な要素に基づいています。1）組織の事前認証レベル（レベル1またはレベル2）、2）IMDRF N12 SaMDリスク分類の枠組みを使用して決定されたSaMD製品のリスク、 3）ソフトウェア開発者が新製品または既存製品の変更を導入しているかどうか。

米国FDAは、審査経路決定のための作業モデルのv1.0で下の表を公開しています。

表4.レベル1およびレベル2の事前認定された組織のSaMDの審査レベル

IMDRFリスク分類			レベル1とレベル2の審査レベル 事前認定された組織のSaMD		
タイプ	サブタイプ	説明	最初の製品	大幅な変更	小さい変更
タイプIV	9	危機的x診断／治療	SR	SR	審査なし
タイプIV	8	危機的x駆動		L1 - SR L2 - 審査なし	
タイプIV	7	重度x診断／治療			
タイプIV	6	重度x駆動	L1 - SR L2 - 審査なし		
タイプIV	5	重度でないx診断／治療		審査なし	
タイプIV	4	危機的x情報提供			
タイプIV	3	重度でないx駆動	審査なし		
タイプIV	2	重度x情報提供			
タイプIV	1	重度でないx情報提供			

図7：事前認証された組織のSaMDの審査レベル

このモデルでは、製品のIMDRF SaMDリスク分類がサブタイプ1～3の場合、事前認証された組織によって初めて市場投入されるSaMD製品に対する米国FDAの審査は必要ありません。リスク分類がサブタイプ4～6の場合、米国FDAの合理化された審査は事前認証レベル1の組織には必要ですが、事前認証レベル2の組織にはまだ必要ではありません。リスク分類がサブタイプ7～9の場合は、事前認証レベルに関係なく、合理化された審査が必要です。同様のアプローチが主要な製品変更に適用されます。

ソフトウェア開発者にとっての事前認証のメリットが、この表に非常に明確に示されています。事前認証された組織は、リスククラスと事前認証レベルに応じて、特定の製品と製品の変更について米国FDAの市販前審査を完全に回避できるため、従来の市販前審査プロセス（新規または510（k）プロセス）を使用するよりもはるかに迅速に製品を市場に投入できます。事前認証された開発者のステータスは、より厳格な市販後の取り組みと同様に、製品の安全性と有効性の追加の保証を提供します。

このアプローチはまた、IMDRF N12リスク分類の枠組みを活用し、アプローチにグローバルな調和化／標準化の要素を追加します。

審査の合理化

市販前審査を受ける必要のあるSaMD製品については、米国FDAは、現在の証拠基準を維持しながら、より迅速な審査時間を可能にする合理化された審査経路を想定しています。これを達成するために、FDAは、製品のデモンストレーションとプロトタイプの使用を含む、また可能な場合は自動化も組み込む、よりインタラクティブな審査プロセスを予測しています。また、FDAは情報の重複を排除することを望んでいるため、製品固有の要素に焦点を当て、卓越性評価およびリアルワールドパフォーマンスデータからの情報を使用して、市販前審査要件の一部をサポートする予定です。

リアルワールドパフォーマンス

事前認証された組織はすべて、リアルワールドパフォーマンスデータを監視し、このデータをFDAと共有するための堅牢なプログラムを実証する必要があります。リアルワールドパフォーマンスデータは、製品のパフォーマンスと組織のパフォーマンスの2つの形で提供されます。製品パフォーマンスに関して、米国FDAは、 リアルワールド医療アナリティクス（人的要因とユーザビリティエンジニアリング、臨床安全性、医療上のメリットなど）、ユーザーエクスペリエンスアナリティクス（ユーザー満足度、問題解決、ユーザーエンゲージメントなど）、製品パフォーマンスアナリティクス（サイバーセキュリティ、製品パフォーマンスなど）の3つの主要なカテゴリに焦点を当てます。組織のパフォーマンスに関して、FDAは、組織が5つの卓越性原則に関連して、いかに継続的に運営されているかを審査します。開発者は、リアルワールドパフォーマンス計画をFDAと共有し、SaMD製品の安全性と有効性を非常にプロアクティブに監視することが期待されます。

米国FDAは、テストケースと利害関係者とのやりとりの経験に基づいて、2017年7月に事前認証プログラムを開始し、2019年1月に作業モデルのv1.0を公開するとともに、事前認証プログラムのさまざまなコンポーネントを反復、進化させ続けてきました。この公開の時点では、事前認証プログラムは最終的なものではなく、FDAは、開発の次の段階に進む前に、プログラムの準備状況を継続的に評価することを述べています。米国FDAが克服しなければならない課題には、卓越性評価プロセスを持続可能かつ拡張可能にすること、リアルワールドデータの共有を可能にするソリューションを実装すること、プログラム実現のための立法権限を確保することが含まれます。そのため、このプログラムの実施はまだ数年先になります。

このプログラムは、SaMD製品の固有の反復的なニーズに合わせた、新しい規制の枠組みの開発に向けた規制当局の取り組みの一例です。このようなモデルはすべての国や地域に適しているわけではありませんが、保健当局は SaMD製品の代替の目的に合った規制経路を模索することを奨励する必要があります。

AI / MLベースのSaMDへの規制アプローチ

米国FDAは、AI / MLベースのSaMDに関連するディスカッションペーパーも発行しています。このディスカッションペーパーでは、このようなソフトウェアに関する個別の考慮事項について説明していますが、米国FDAの事前認証プログラムの取り組みについても言及しています。これは具体的には、事前認証プログラムと非常によく似ており、実際の使用から調整および改善できるため、AI / MLベースのSaMDにとって非常に重要な、全製品ライフサイクルアプローチについて説明しています。

米国FDAは、ソフトウェア開発者の品質文化と組織の卓越性を評価し、ソフトウェア開発、テスト、パフォーマンス監視における高い質を合理的に保証します。このアプローチを説明するディスカッションペーパーの図（以下に複製）は、FDAが事前認証モデルをAI / MLベースのSaMDにどのように適用するかを示しています。

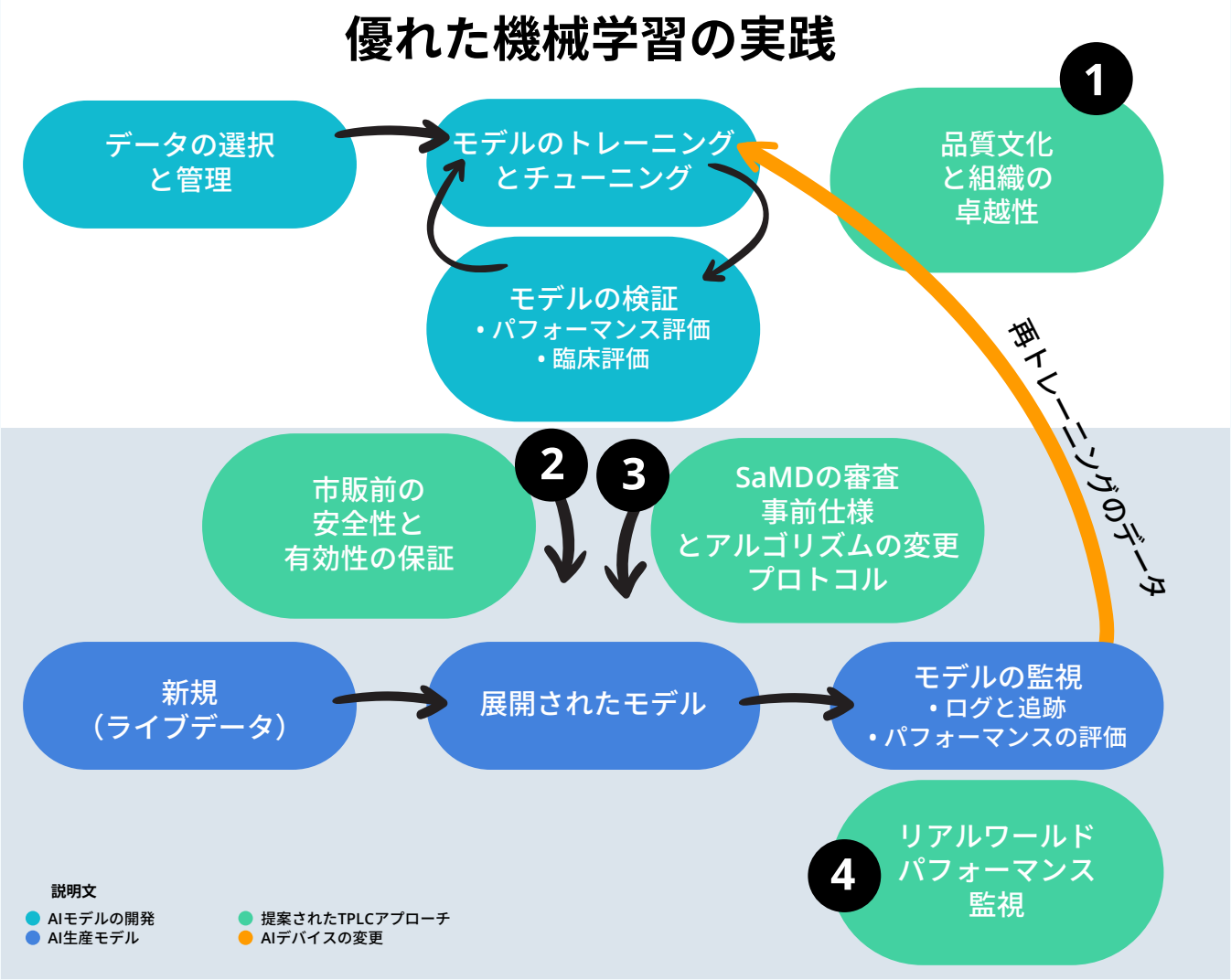


図8：米国 FDA AI / MLディスカッションペーパーに記載されている優れた機械学習プラクティスへのアプローチ

ディスカッションペーパーでは、市販前に提出する、AI / MLベースのSaMD製品に対する将来の変更に対処するための重要なアプローチについても説明しています。具体的には、「事前決定の変更管理計画」の概念を提示しています。この計画では、ソフトウェア開発者は、SaMD の事前認証文書（SPS）で、ソフトウェアの将来のバージョンで行う予定の変更（ソフトウェア開発者が「何を」変更する予定か）、およびアルゴリズム変更プロトコル（ACP）のSPS（ソフトウェア開発者が「どのように」変更を検証／検証するか）で概説されている予想されるタイプの変更のリスクを達成し、適切に制御するために、開発者が使用する方法の概要を説明しています。次に、ソフトウェア開発者は、この事前決定の変更管理計画を市販前提出物の一部として含め、米国FDAがSaMD製品の商業化を許可すると、事前決定の変更管理計画も承認されます。これにより、ソフトウェア開発者は、変更がFDAによって承認された事前決定の変更管理計画の範囲内である限り、市販前審査のために米国FDAに再申請する必要なく、ソフトウェアの認可後の大幅な変更を開始できます。米国FDAは、この重要な概念をディスカッションペーパーの図に示しています。

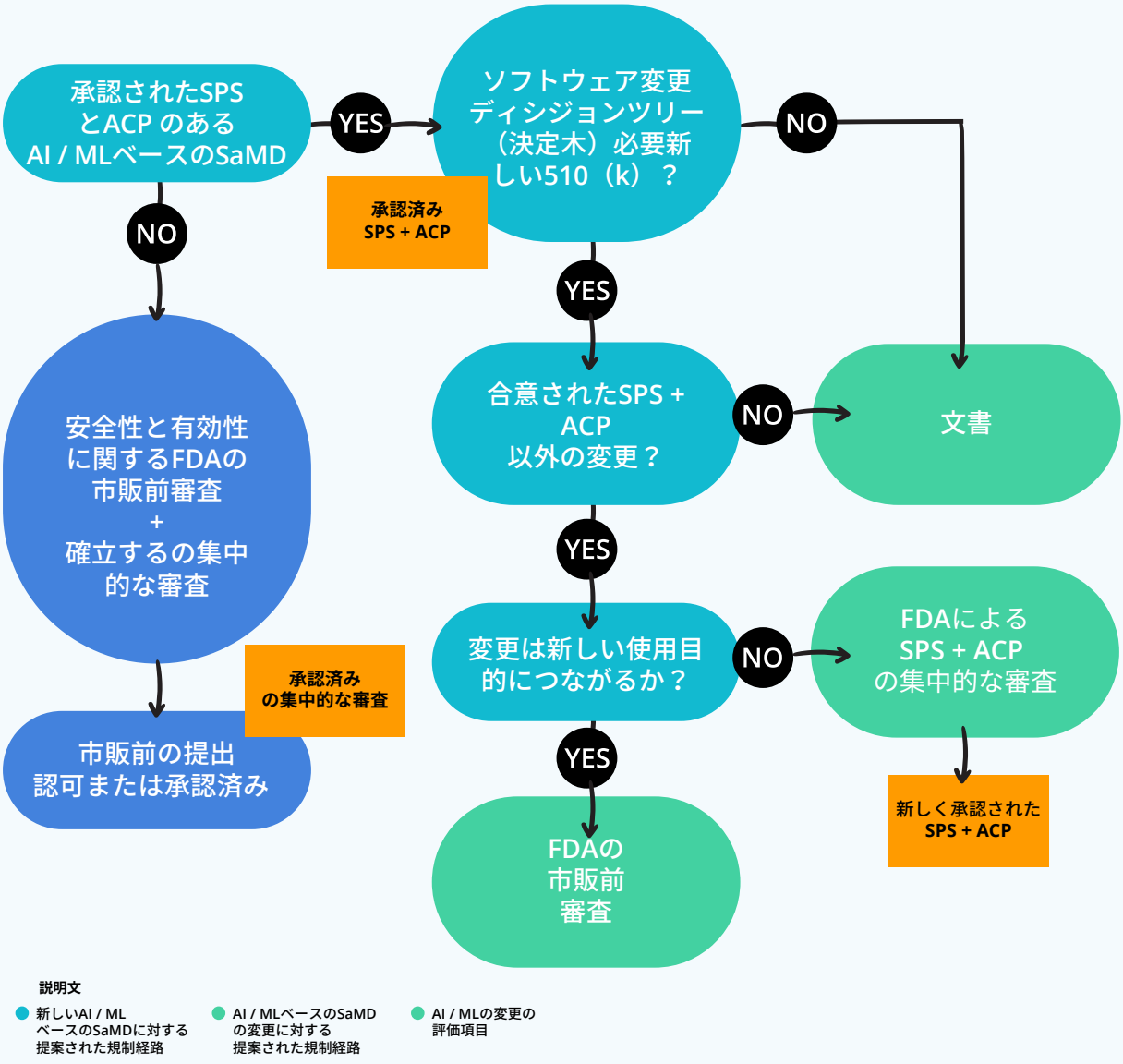


図9：SaMDの事前仕様とアルゴリズム変更プロトコルに基づく変更

基本的に、SPSとACPが提出物の一部として承認されると、ソフトウェア開発者はSPSとACPに従ってソフトウェアに変更を加え、品質管理システムに従ってこれらの変更を文書化することができます。ソフトウェア開発者がSPSとACP以外で変更を行うことを希望する場合は、SPSとACPを修正してFDAによる審査を受け、その後、FDAが承認した後、改訂されたSPSとACPに従って変更を加えることができます。

このような事前決定の変更管理計画は、AI / ML対応のSaMD製品の開発者や一般的なSaMD製品の開発者にとって非常に価値があります (米国FDAも次世代シーケンスの規制に同様のアプローチを採用しています[2])。

ソフトウェア開発者は、最初の市販前提出で将来の変更範囲とその変更に関連するリスクをどのように管理するかを定義することにより、将来のSaMD変更の実装に関してFDAの事前同意を得ることができます。最初の製品が認可され、事前決定の変更管理計画が承認されると、ソフトウェア開発者は、FDAによる長い市販前審査を待たずに変更を展開できます。このようなアプローチは、ソフトウェアの反復的な性質、特にAI / ML対応ソフトウェアの継続的な学習を大幅に促進するもので、前述の日本のIDATENアプローチと非常によく似ています。

また、米国FDAのAI / MLディスカッションペーパーに記載されている事前決定の変更管理計画は、単なる概念ではなく、 SaMD製品に関連する最低2つの提出物で実装されていることを強調することも重要です。糖尿病性網膜症の診断スクリーニングを目的としたMLベースのSaMDの新規提出であるDEN180001、およびユーザーによる高品質の画像の収集を支援することを目的としたキャプションガイダンスSaMD製品の新規提出であるDEN190040は、どちらもそれぞれの決定内容概要内の事前決定の変更管理計画で言及されています。このようなアプローチにより、SaMD製品の反復的な性質が大幅に向上するため、私たちは他の規制当局にも同様の概念を導入することを推奨します。

米国FDAデジタルヘルスのベストプラクティス

- 米国FDA の事前認証プログラムは、ソフトウェアの特定のニーズに合わせた新しい規制の枠組みの作成に向けた、1つの規制当局の取り組みを表しています。規制当局は、事前認証プログラムがすべての国に最適なオプションではない可能性があることを認識し、SaMDの規制に対する同様の独自のアプローチを模索することを推奨します。 その場合、規制当局が既存の規制の枠組みの下ですぐに実施できる、事前決定の変更管理計画の使用など、他のオプションが利用可能です。SaMD製品のイノベーションと反復の速度をサポートする他のオプションには、認証モデルと信頼のモデル、迅速な審理経路が含まれます。

[2] 「腫瘍プロファイリング次世代シーケンシングテストに対するCDRHのアプローチ」を参照してください：https://www.fda.gov/media/109050/download

- SaMD製品の新しい規制の枠組みの重要性を考慮する際、製品の変更を特に重視する必要があります。ソフトウェアは非常に頻繁に反復適用されるため、イノベーションを促進するために、保健当局はソフトウェアの変更に対して合理化された規制アプローチをとる必要があります。事前決定の変更管理計画などの概念は、機器の安全性と有効性を確保すると同時に、SaMDの反復適用を可能にします。

- 規制当局は、より予測可能で効率的な審査プロセスを作成するために、製品のデモンストレーションやプロトタイプへの依存、インタラクティブな審査の実行、IMDRF原則への依存など、SaMD製品の審査に対する新しいアプローチを検討することが奨励されます。

- 事前認証プログラムの主要な面は、製品リスクの決定におけるIMDRF SaMD リスク分類の枠組みに対する信頼と、独立した市販前審査の必要性です。SaMDの評価に対する標準化アプローチを作成するために、規制当局はこのIMDRFの枠組みを信頼することを奨励します。

ユースケース

Pear TherapeuticsとDigital Diagnosticsはどちらも、規制当局によるDHソリューションの承認プロセスを終了した企業です。このホワイトペーパーでは、承認のための主要な成功要因を特定します。Pear Therapeuticsの例は、米国とアジア太平洋地域の両方に適用されるため、このペーパーの内容に特に関連しています。

reSET®, Pear Therapeutics

Pear Therapeuticsは、ボストンに本社を置くバイオテクノロジーおよびソフトウェア企業です。精神疾患および神経疾患の処方デジタル治療薬（PDT）を製造しており、a PDT – reSET®[3].の米国FDAの認可（DEN160018）を取得した最初の企業でした。2020年6月、シンガポール保健科学庁（HSA）は、薬物使用障害（SUD）の成人に対する処方箋のみの治療としてreSET®（DE0504590）を承認しました[4]。シンガポールがPDTを承認したのはこれが初めてであり、Pear Therapeuticsのソリューションを承認したのは米国に次ぐ最初の国です。

reSET®は、SUDの患者に認知行動療法（CBT）を提供することを目的とした患者アプリケーションと臨床医ダッシュボードで構成されています。これはいくつかの治療レッスン（モジュール）で構成され、患者はレッスンの後、言語能力学習を受けます。臨床医はダッシュボードを使用して、患者が完了した治療レッスンおよび患者が報告した薬物使用、渇望、トリガーを表示できます。

[3]https://peartherapeutics.com/
[4]https://peartherapeutics.com/pear-therapeutics-announces-market-authorization-of-reset-from-the-health-science-authority-in-singapore-for-the-treatment-of-adults-with-substance-use-disorder/

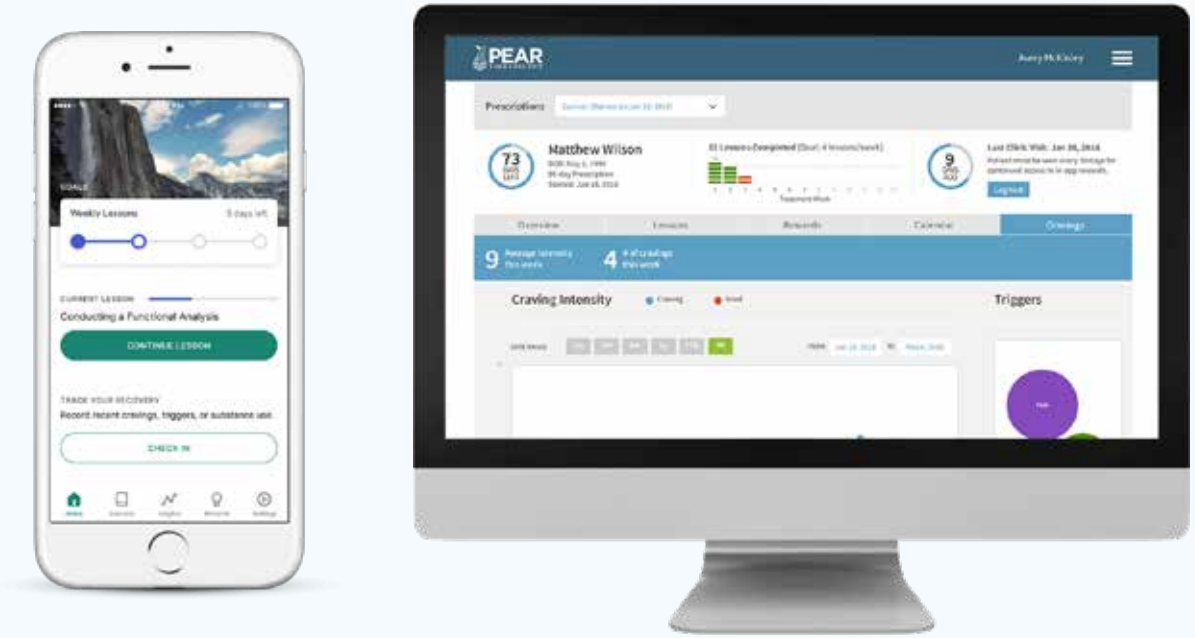


図10： reSET®患者向けスマートフォンアプリケーションと臨床医向けダッシュボード

reSET®は、臨床医の監督下で現在外来治療を受けている18歳以上の患者に、緊急事態管理システムの補助として認知行動療法を提供することを目的としています。reSET®は、現在オピオイド補充療法を受けていない、アルコールのみを乱用していない、または主な乱用薬物としてオピオイドを乱用していない薬物使用障害（SUD）患者に対して、12週間（90日間）の処方のみの治療に適応されます。目的は次のとおりです。

- 治療中の患者の乱用薬物に対する禁欲を高める
- 外来治療プログラムの定着率を高める[5]

米国FDA分類の概要：

規制番号：21 CFR 882.5801
分類：クラスII
一般的な機器タイプ： 精神障害のためのコンピュータ支援行動療法機器
定義：精神障害のためのコンピュータ支援行動療法機器は、精神疾患患者に臨床医の監視下の外来治療の補助として、疾患固有の行動療法のコンピューター支援バージョンを提供することを目的とした処方装置です。デジタル療法は、認識された治療結果を改善するために、治療セッション中に使用される治療ツールへのアクセスを患者に提供することを目的としています。

reSET®は、デバイスの安全性と有効性を確保するために、特別な管理と一般的な管理の対象となります。Pear Therapeuticsは、認可を受けるために、要件管理、ハザード分析、検証および妥当性確認活動などのアクションを通して、reSET®開発中に設計管理要件を満たしているというエビデンスを提供しました。

[5] https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN160018.pdf
https://www.resetforrecovery.com/recovery-challenges

Pearはまた、適切な製品ラベル表示を行う必要があり、機器をスタンドアロン治療として使用してはならないという警告、ソフトウェアが患者の治療の代替品ではないという声明、互換性のあるモバイル機器の説明などの面を実装しました。

また、reSET®がSUD患者の緊急事態管理システムの補助として使用された場合に、認知行動療法の提供におけるreSET®の効果を実証するために、広範な臨床検証研究を実施しました。

reSET®は米国FDAによって認可された最初のデジタル治療薬であったため、Pear Therapeuticsは未知の規制領域をナビゲートする必要がありました。Pearは、多くの医療機器ソフトウェア製品のように診断情報や監視情報を提供するのではなく、治療の提供に焦点を当てた新しいクラスの製品を製造する必要があったため、このプロセスは困難なものでした[6]。

「新しい分類を作成していたため、プロセスは長いものでした。これは新しい領域であり、多くの教育が必要でした。」

米国FDAとの協議で、主要な成功要因は、製品の使用目的を定義できることでした。reSET®の治療適応があることは、明らかにPear Therapeuticsにとって画期的な出来事でした。[7]

米国FDAの認可を取得した後、HSAとオープンな話し合いを行うことで、Pear Therapeuticsはそのような新製品に関する規制当局の要件を理解したため、シンガポールでの登録プロセスをよりスムーズに行うことができました。このデジタル治療へのアクセスを容易にするために、コラボレーションは明らかに非常に重要です。

IDx-DR、デジタル診断

Digital Diagnostics[8]は、米国アイオワ州にあるAI診断医療機器の大手企業です。Digital Diagnosticsの最初の米国FDA認可製品は、IDx-DRと呼ばれる医療機器ソフトウェア製品です。このソフトウェアは、深層学習アルゴリズムを活用して、糖尿病と診断された成人患者の中等度以上の糖尿病性網膜症（mtmDR）を自動的に検出します。IDx-DRは、米国全土のプライマリケアサイトでの厳密な前向き事前登録臨床試験の結果を含む新規製品の提出後、医師の入力なしで診断を行う最初の米国FDA認可AI診断装置になりました。

[6] Pear TherapeuticsとのAPACMedインタビュー
[7] とのAPACMedインタビー
[8] https://dxs.ai/

下の図は、IDx–DR製品の操作の概要を示しています。

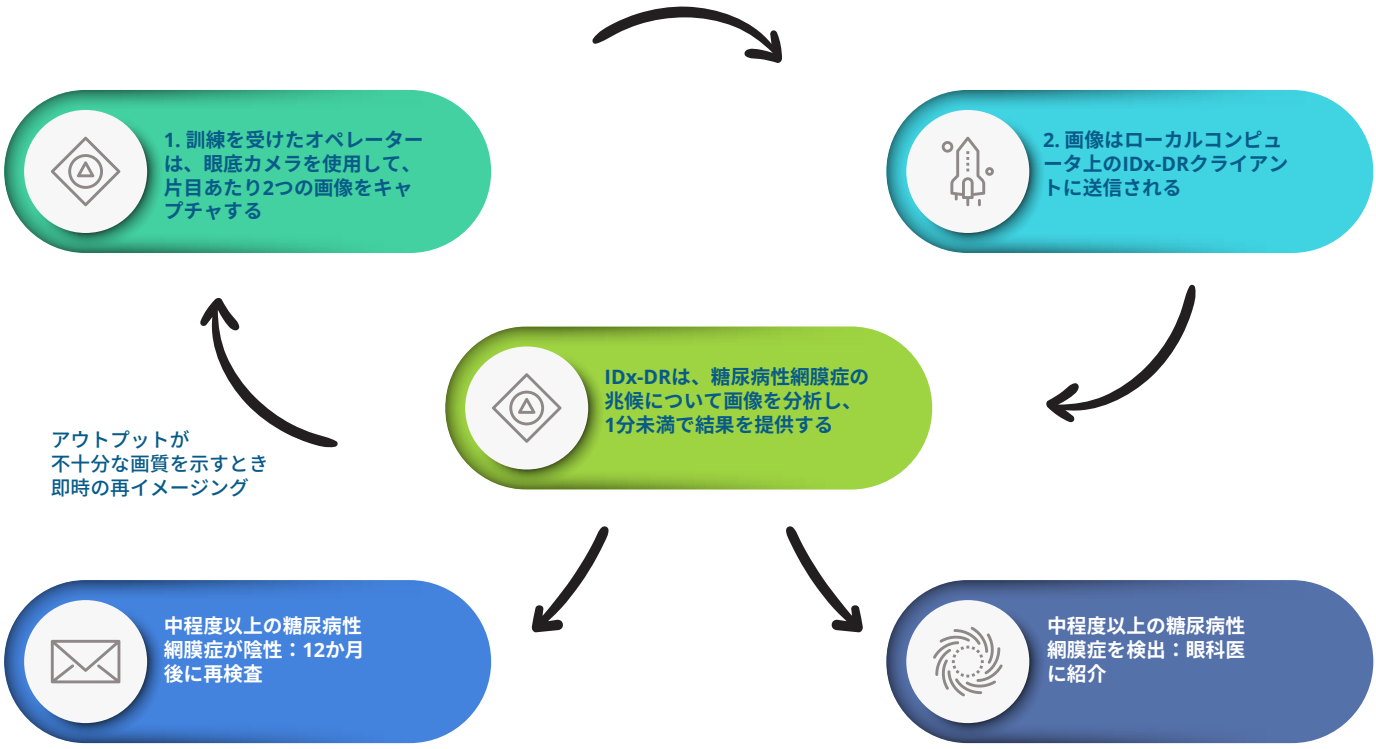


図11： IDx–DR製品の動作モード

訓練を受けたオペレーターが眼底カメラを使用して目の画像をキャプチャし、その画像がIDx–DRソフトウェアに送信されます。IDx–DRソフトウェアは、mtmDRの兆候がないか画像を分析します 結果が陰性の場合、ソフトウェアは患者に12か月以内に再検査することを推奨します。結果が陽性の場合、患者は医療従事者に紹介されます。

IDx-DRは、以前に糖尿病性網膜症と診断されていない糖尿病と診断された成人（22歳以上）のmtmDRを自動的に検出するために、医療機関が使用することを目的としています。IDx-DRは、TopconNW400.9での使用が適応となります。[9]

米国FDA分類の概要：

規制番号：21 CFR 886.1100

分類： クラスII

一般的な機器タイプ： 網膜診断ソフトウェア機器

定義：網膜診断ソフトウェア機器は、網膜の疾患または症状を特定する診断検査のための、目の画像を評価する適応アルゴリズムを組み込んだ処方ソフトウェア機器です。

PearのreSET®と同様に、IDx–DRは、DeNovo規制経路を通して米国FDAによって認可されました。Digital Diagnosticsは、認可を受けるために、ハザード分析、残留バグと異常の分析、パフォーマンステストに関連する情報を含む、ソフトウェアの検証と妥当性確認のエビデンスを提供しました。また、ユーザーがIDx–DRで使用するのに十分な品質の画像を収集できるようになるため、トレーニン

[9] https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN180001.pdf

グプログラムを作成し、人的要因と臨床検証テストを通してこのトレーニングプログラムを検証しました。IDx-DRチームはまた、厳格な臨床検証研究を実施し、異なる年齢、性別、民族性、HbA1cレベルの広範囲の患者を対象に、10の異なるプライマリケアサイトにおける製品のパフォーマンスを評価しました。この製品は、診断検査に関する宣伝文句を保証するのに十分なレベルの感度、特異性、画像化性を示しました。

IDx–DRに実装された追加の特別な制御の1つは、事前決定の変更管理計画でした。Digital Diagnosticsは、将来のアルゴリズムの改善を望んでおり、この事前決定の変更管理計画を使用して、重要／主要な変更とみなされる可能性のある変更の種類に関する市販前審査中に、米国FDAとの理解を確立しました。この計画では、製品の安全性と有効性に重大な影響を及ぼし、新しい市販前の提出をトリガーする可能性のある、機器仕様の変更レベルについて説明しています。このようなアプローチにより、Digital Diagnosticsは、変更管理へのアプローチを合理化し、IDx–DRへの変更をより高い予測可能性を備え、より効率的な方法で展開できます。

Pear TherapeuticsとDigital Diagnosticsにとって、承認の速度と結果、品質、安全性、有効性のバランスをとることは、革新的なソリューションの承認プロセスを促進するために重要です。これにより、より多くの患者が健康状態の改善とクオリティ・オブ・ライフの向上を達成できます。ただし、スペースが新しいため、規制当局は、安全性と有効性の基準を下げることなく、市販前評価の速度を上げるための最良の方法を見つけることに現在も取り組んでいます。そのため、さまざまな国での製品の商業化をサポートする、国際的な承認を受けるため、規制要件を調和させたり、認証モデルと信頼モデルを活用することが重要になります。reSET®とIDx–DRのユースケースの分析で、次の3つの主要な学習を特定しました。

1. **コラボレーション。**規制当局と関わり、協力することが非常に重要です。メーカーは、規制当局がデジタルソリューションの開発方法や使用方法を理解するのを支援する必要があります。それに対して、規制当局は、安全性と有効性の基準を満たし、患者の健康に良い結果をもたらすソリューションの要件を伝達する必要があります。この点で、提出前の会議は非常に重要です。

2. **調和化。**さまざまな国、理想的には地域全体で、DHソリューションに共通の規制の枠組みを持つことが望まれます。そうすることで、革新的なソリューションを複数の市場で発売し、メーカーと規制当局の時間とリソースを最適化することができます。

3. **活用。**調和化された規制がない場合、ある国の規制当局は、他の国の特定の製品を承認するために行われた作業を活用する可能性があります。相互登録の承認または規制当局への提出書類に関する同様の要件により、アジア太平洋地域全体で製品を迅速に発売できます。

ベストプラクティスの枠組み

このペーパーで説明されている考慮事項の包括的な評価に基づいて、目的に適合したリスクベースのデジタル医療規制の枠組みを実装する際に、保健当局が適用する必要のあるベストプラクティスを以下に概説します。

ソフトウェアに焦点を当てた規制の枠組みの基本的な構成要素

- ソフトウェア認定（ソフトウェアがSaMDであるかどうかの決定）への明確に記述されたアプローチを実装します。これにより、保健当局は、医療機器の使用目的を持つソフトウェア機能のみを監視できます。このアプローチでは、米国、カナダ、オーストラリアで使用されているような国際的なベストプラクティスを活用する必要があります。

- SaMD固有であり、従来の医療機器用に特別に開発された既存の分類スキームを活用せず、IMDRFのN12SaMDリスク分類枠組みに基づく分類へのアプローチを作成します。具体的には、SaMD分類の決定を行う際に、「医療状況・条件」および「SaMDが提供する情報の医療決定への重要性」を考慮に入れる必要があります。

- 多機能ソフトウェア製品に関しては、保健当局が医療機器の使用目的でそれらの機能に対してのみ規制上の監視を行うというポリシーを実装します。

SaMD製品とその変更の迅速な規制審査をサポートするための経路

- DH規制の意思決定を行う際に、同様の海外規制当局の規制評価を利用して、認証モデルと信頼モデルを実装します。

- SaMD製品の導入とその変更に関する、迅速な審査経路の作成や、事前決定の変更管理計画の使用の承認などの規制経路を合理化します。

- 人工知能を活用するSaMDソリューションの反復的な性質に合わせた独自の規制アプローチを検討します。

アジア太平洋地域におけるコラボレーションと収束の機会

- IMDRFやISOによって作成されたものなど、国際的に認められたガイダンス文書と標準の認識と導入を通して、DH規制のグローバルな収束をサポートします。
- 提出前の協議を通してソフトウェア開発者と協力します。
- 業界団体、官民コンソーシアム、その他のフォーラムを通して業界と提携することで、ベストプラクティスを共有し、DH規制の展望を進化させて、医療従事者や患者に利益をもたらす革新的なソリューションを安全で効果的、かつタイムリーに提供できるようにします。

著者および寄稿者

Jinyao Su
Diagnostics Development Hub – Regulatory Affairs Manager

John Thornback
Diagnostics Development Hub – Chief Operating Officer

Manan Hathi
Stryker – Sr. Manager, Regulatory Affairs – Software

Nathan Carrington
Roche Diagnostics – Head of Digital Health and Innovation, Global Regulatory Policy and Intelligence

Roberta Sarno
APACMed – Digital Health Manager

Varun Veigas
Roche Diagnostics – Regional Regulatory Affairs and Policy Lead, Asia Pacific

APACMed Digital Health Regulatory Working Group Members

Aileen Lai
Healthbeats – CEO

Alvin Hew
Smith & Nephew – Vice President, Marketing, Orthopaedics, APAC

Anantha Narayanan
Johnson & Johnson – Technology Regulatory Compliance

Aneesh Sathe
Qritive – CEO

Angeline Gog
Health BETA – Finance

Anju Vaishnava
Roche – Head Regulatory Affairs

Antoine Audry
Resmed – VP Global RA

Antoinette Patterson
Safespace – Cofounder and CEO

Asok Kumar Raghavan Nair
Abbott – Quality and Regulatory Director - Global Strategic Regulatory Affairs

Ching Hwee
Johnson & Johnson – Regulatory Affairs

Chloe Tan
Medtronic – QRA Lead | SEA Country Cluster 2

Dhruv Suyamprakasam
iCliniq – Founder

Encey Yao
Qritive – Regulatory Manager

Gloria Bustos
Baxter – Head of PV EMEA & APAC / Global Patient Safety

Grace Wong
Johnson & Johnson – Regulatory Affairs Lead

Hemant Sonawane
Ortho Clinical Diagnostiscs – Sr. Manager QA & RA ASPAC

Jacqui Cui
Abbott – RA Director

Jessica Liu
Steris – Regulatory Affairs and Compliance Manager, Asia Pacific

JinHo Jang
Abbott – RAQA Manager

Julien Willeme
Medtronic – Legal Director

Kae Yuan Tan
Health BETA – Senior Manager

Kayla Thum
Resmed – Regulatory Affairs

Linyan Tong
Draeger – Senior Regulatory Affairs & Clinical Affairs Manager

Mandy Kim
Johnson & Johnson – Lead, Regulatory Affairs

Marianne Yap
Align – RA Director

May Chen
Hologic –

Olaf Rusoke-Dierich
JD Sanmed – Founder

Pai Lin Lai
Siemens Healthineers – Head regulatory affairs ASEAN

Paul Chua
BD – CyberSecurity Officer, Greater Asia

Sandy Xiong
BBraun – Registration Affairs Manager

Sharad Shukla
Johnson & Johnson – Head Regulatory Affairs, SEA (Medical Devices)

Sheila Devi
Johnson & Johnson – Senior Manager Quality & Compliance

Shivkumar Hurdale
Stryker – Director Govt Affairs, Regulatory Affairs and QA

Steven Bell
Siemens Healthineers – Senior Vice-President Diagnostic Imaging and Digital Health, Asia-Pacific

Sufian Yusof
Safespace – Director of BD

Victoria Qu
Abbott – Director Regulatory Affairs Global Strategic Regulatory

Winson Teng
BD – Senior Executive Regulatory Affairs (Premarket, GA)

Xin Li
Johnson & Johnson – RA Associate Director

Xinyang Loo
Iota Medtech – Product Manager

Yinghui Gao
Siemens Healthineers – Regulation and Standards Manager

Yi-Shao Liu
Helios – VP/R&D

参考文献

I. EU, MDCG 2019-11 – Guidance on the Qualification and Classification of Software in Regulation (EU) 2017/745 MDR and Regulation (EU) 2017/746 – IVDR

II. Health Canada – Guidance Document: Software as a Medical Device (SaMD): Classification Examples

III. Health Canada – Guidance Document: Software as a Medical Device (SaMD): Definition and Classification

IV. HSA – Regulatory Guidelines for Software Medical Devices – A Life Cycle Approach

V. HSA – Regulatory Guidelines for Telehealth Products

VI. HSA – GN-13: Guidance on the Risk Classification of General Medical Devices

VII. HSA – GN-15: Guidance on Medical Device Product Registration

VIII. MoH & HSA - Guidelines for Safe Development and Implementation of AI in Healthcare - Draft

IX. IMDRF/SaMD WG/N12 FINAL:2014 – "Software as a Medical Device": Possible Framework for Risk Categorization and Corresponding Considerations

X. TGA – Consultation: Scope of Regulated Software based products

XI. TGA – Consultation: Regulation of Software, including SaMD

XII. US FDA – Developing a Software Precertification Program: A Working Model

XIII. US FDA – Multiple Function Device Products: Policy and Considerations

XIV. US FDA – Proposed Regulatory Framework for Modifications to Artificial Intelligence/Machine Learning (AI/ML)-Based Software as a Medical Device (SaMD)

XV. PMD Act Amendment (2019) - December 4, 2019, the amended Pharmaceuticals and Medical Devices (PMD) Act was published in Japan

XVI. 厚生労働省–先駆けパッケージ戦略

XVII. 厚生労働省–IDATEN

APACMedについて

アジア太平洋医療技術協会（APACMed）は、医療機器、デバイス、体外診断用医療機器のメーカーとサプライヤー、業界団体、アジア太平洋地域の医療技術業界に関連するその他の主要な利害関係者を代表しています。APACMedの使命は、アジア太平洋地域の医療の未来を共同で形作るために、利害関係者間の革新的なコラボレーションを通して患者の診療の基準を改善することです。APACMedは2020年に、デジタルヘルスに関する地域の課題への取り組みにおいて、メンバーをサポートするためにデジタルヘルス委員会を設立しました。詳細については、www.apacmed.orgをご覧ください。

2 Science Park Drive Ascent Tower, #02-03 Science Park 1 Singapore 118222 T(65) 6816 3180