



Molecular Imaging CRO Network

Micron's ViewPoint

医用画像診断支援システムの臨床試験
～医療AIの社会実装に向けて～



目 次

はじめに	3
AI搭載プログラム医療機器の品目数の推移	4
医用画像診断支援システムの分類	5
医用画像診断支援システムの臨床試験のフロー例	6
医用画像診断支援システムの臨床試験の検討事項	7
医用画像診断支援システムの臨床的意義（Benefit）	8
画像診断システムの臨床的有効性評価の6レベル	9
医用画像診断支援システムのエンドポイント	10
おわりに	11
参考文献	12

免責事項

本文書に記載された内容は、予告無しに変更される場合があります。

株式会社マイクロンは、本文書に関していかなる種類の保証（商用性および特定の目的への適合性の黙示の保証を含みますが、これに限定されません）も致しません。

株式会社マイクロンは、本文書に含まれた誤謬に関する責任や、本文書の提供、履行および使用に関して偶発的または間接的に起こる損害に対して、責任を負わないものとします。

執筆者から事前に書面による許可を得ることなく、本文書のいかなる部分も複製、再販売または改変することを禁じます。

はじめに

CTやMRI、超音波画像などの医用画像を用いて医師の診断を支援するシステム、すなわち医用画像診断支援システムは、疾患の見落とし防止や医師の読影時間の軽減、医師間の診断のバラツキの減少など、医師の診断支援として期待されている¹⁾。近年では、人工知能（AI：Artificial Intelligence）を用いた医用画像診断支援システムが販売されるなど、AI技術の発展に伴う医療提供の変化には目を見張るものがある。

医用画像診断支援システムを搭載したプログラムは、その目的に応じて医療機器に該当する²⁾。そのため、医用画像診断支援システムを販売したいメーカーは、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）の規制のもと、医療機器として認証または承認を取得しなければならない。

AIを搭載した医用画像診断支援システムを製品化するまでの各段階までに、メーカーまたはアカデミアは幾多の壁に直面することがある（図1）。特にAIまたは医療機器の領域に新規参入しているメーカーやベンチャー企業は、不慣れなことや不明な点が多いかもしれない。医用画像診断支援システムの臨床試験はそのひとつである。開発した医用画像診断支援システムのリアルワールドにおける有効性および安全性のエビデンスを構築するために臨床試験が必要となった場合、粗雑な臨床試験を計画すると、莫大なコストおよび時間が必要となってしまうかもしれない。限られたリソースで早期に上市に持っていくためには、医用画像診断支援システムごとに適切な臨床試験デザインの構築が重要となる³⁾。

以前のMicron's ViewPointでは、医用画像診断支援システムの臨床試験における参照基準の重要性を触れたが、本稿では、医用画像診断支援システムの臨床試験を構築するうえで、検討すべき項目を概説する。なお、市販後も恒常的に性能が向上する医用画像診断支援システムは、本稿の限りではないことを留意されたい。



図1 医用画像診断支援システムの開発者の悩み

AI搭載プログラム医療機器の推移

アメリカにおいて、AI搭載プログラム医療機器はSoftware as a Medical Device (SaMD) に該当され、アメリカ食品医薬品局（FDA : Food and Drug Administration）による規制対象である⁴⁾。FDAの市販前通知申請（510(k)）またはDe novo申請、市販前承認（PMA : Premarket Approval）にて、承認されたAI搭載のプログラム医療機器は年々増加傾向であり、40品目以上が上市されている⁵⁾（図2）。例えば、糖尿病性網膜症を診断する条件付きFirst reader型CADのIDx-DR⁶⁾、全乳房自動超音波画像より乳房腫瘍の検出を支援するQVCAD⁷⁾などがある。

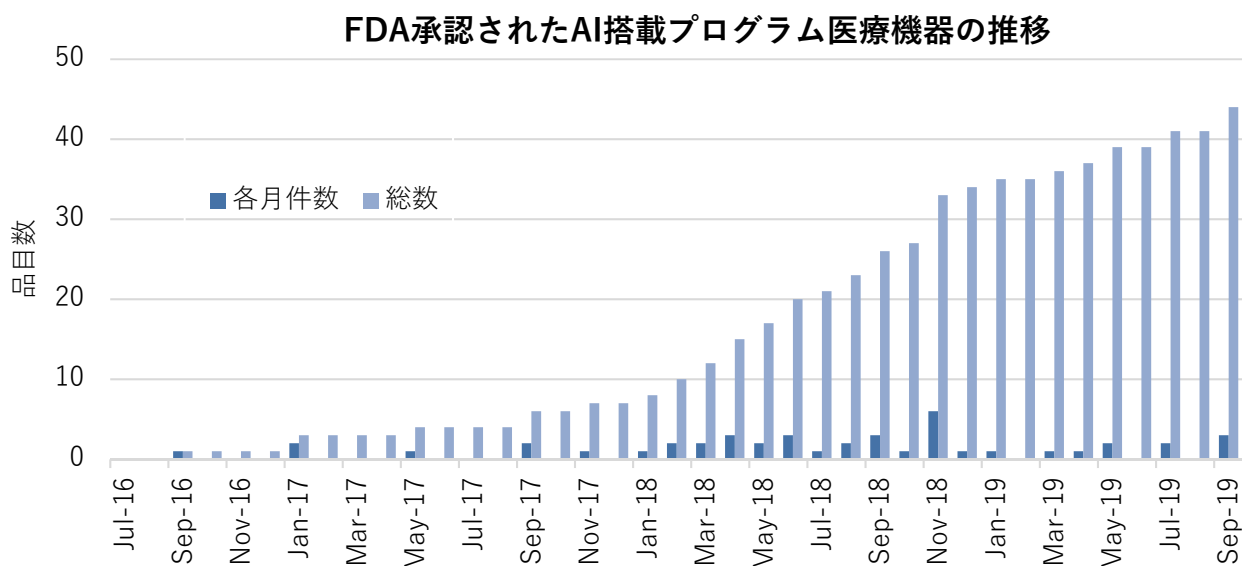


図2 FDA承認されたAI搭載のプログラム医療機器の推移

日本では、医薬品医療機器等法の規制のもと、大腸内視鏡画像診断支援ソフトウェアであるEndoBRAIN^{®8)}、およびディープラーニングにより脳MRI画像から脳動脈瘤を診断支援するEIRL aneurysm⁹⁾の2製品がAI搭載プログラム医療機器として薬事承認されている（2020年1月現在）。今後も多様な疾患領域および画像診断モダリティで薬事承認の取得が期待される。

医用画像診断支援システムの分類

疾患や病態の有無を検出および診断する医用画像診断支援システムは、コンピュータ検出／診断支援（CAD：Computer Aided Detection/Diagnosis）とも呼ばれている¹⁾。CADの機能や臨床のワークフローにおける利用形態¹⁰⁾（図3）に応じて、薬事承認で要求されるエビデンスが異なるため、これらを開発段階の早期に決定することが上市のための重要なステップである。

CADの機能

- CAdE（Computer aided detection）
画像上で病変の疑いのある部位をコンピュータが自動検出し、病変候補の情報をマーカで医師に示す。
- CAdx（Computer aided diagnosis）
病変の疑いのある部位の検出に加え、良悪性鑑別や疾病の進行度等の性質的診断に関する情報を医師に示す。

臨床における利用形態

- Second reader型
読影者がCADなしで読影後（通常読影）、CADの結果を参照して再度読影する。
- Concurrent reader型
CADの結果を参照しながら、すべての画像を読影する。
- First reader型
CAD単体が読影し、病変候補を特定する。読影者はCADが提示した病変候補のみ読影する。

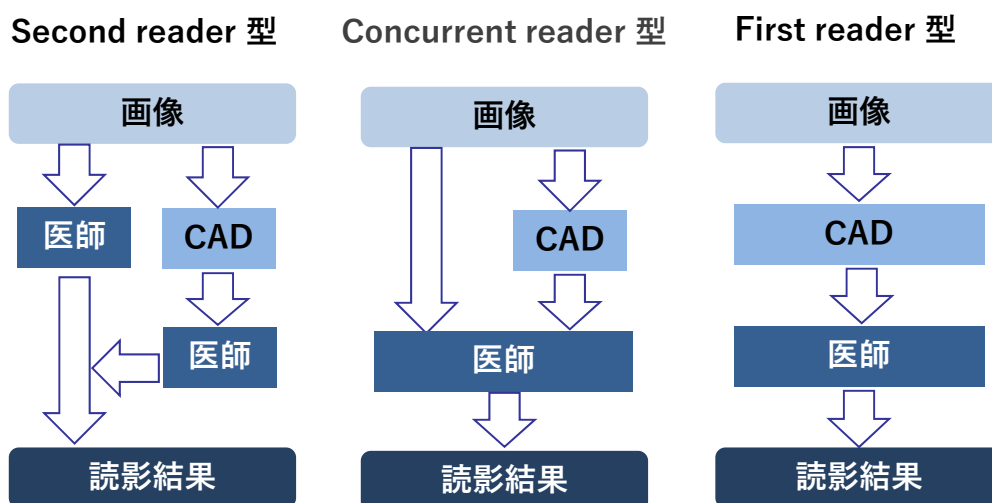


図3 医用画像診断支援システムの臨床における利用形態

医用画像診断支援システムの臨床試験のフロー例

医用画像診断支援システムの臨床試験のフローの一例を図4に示す。なお、医用画像診断支援システムの分類や医薬品医療機器総合機構（PMDA）との相談によって、フローが前後および変更することがあるので留意されたい。

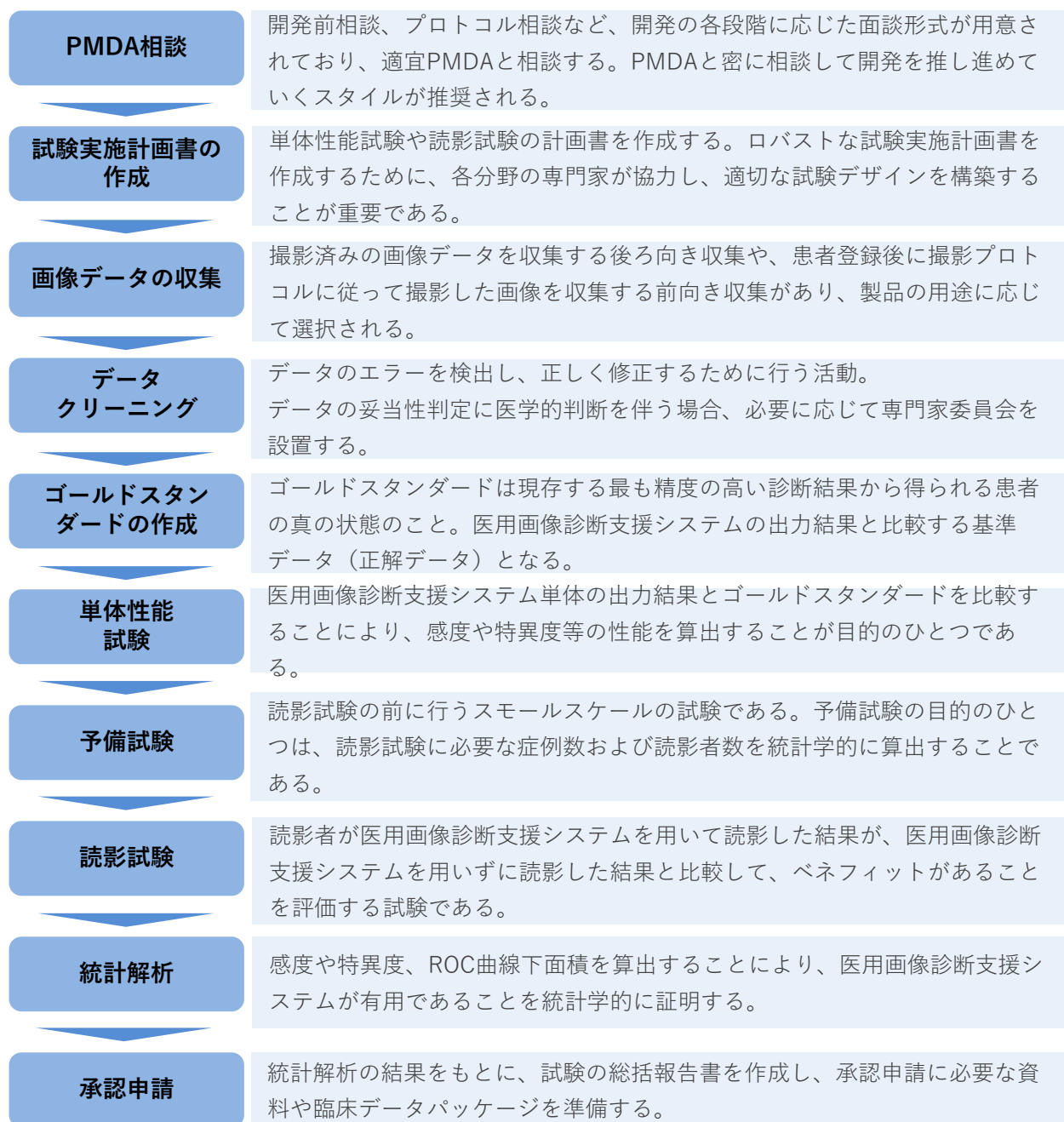


図4 医用画像診断支援システムの臨床試験のフロー例

医用画像診断支援システムの臨床試験の検討事項

医用画像診断支援システムの臨床試験を構築するときに検討すべきキーワードを図5に示す。どんなプロジェクトを進めるときも同じであるが、出戻りを防ぐためにも立ち上げが最も重要である。すなわち、PMDA相談と試験実施計画書の作成が最も時間とリソースを割くべきであり、臨床試験の成功の鍵を担っているといえる。

以下の検討事項を踏まえ、医用画像診断支援システムの製品化へと進められる。

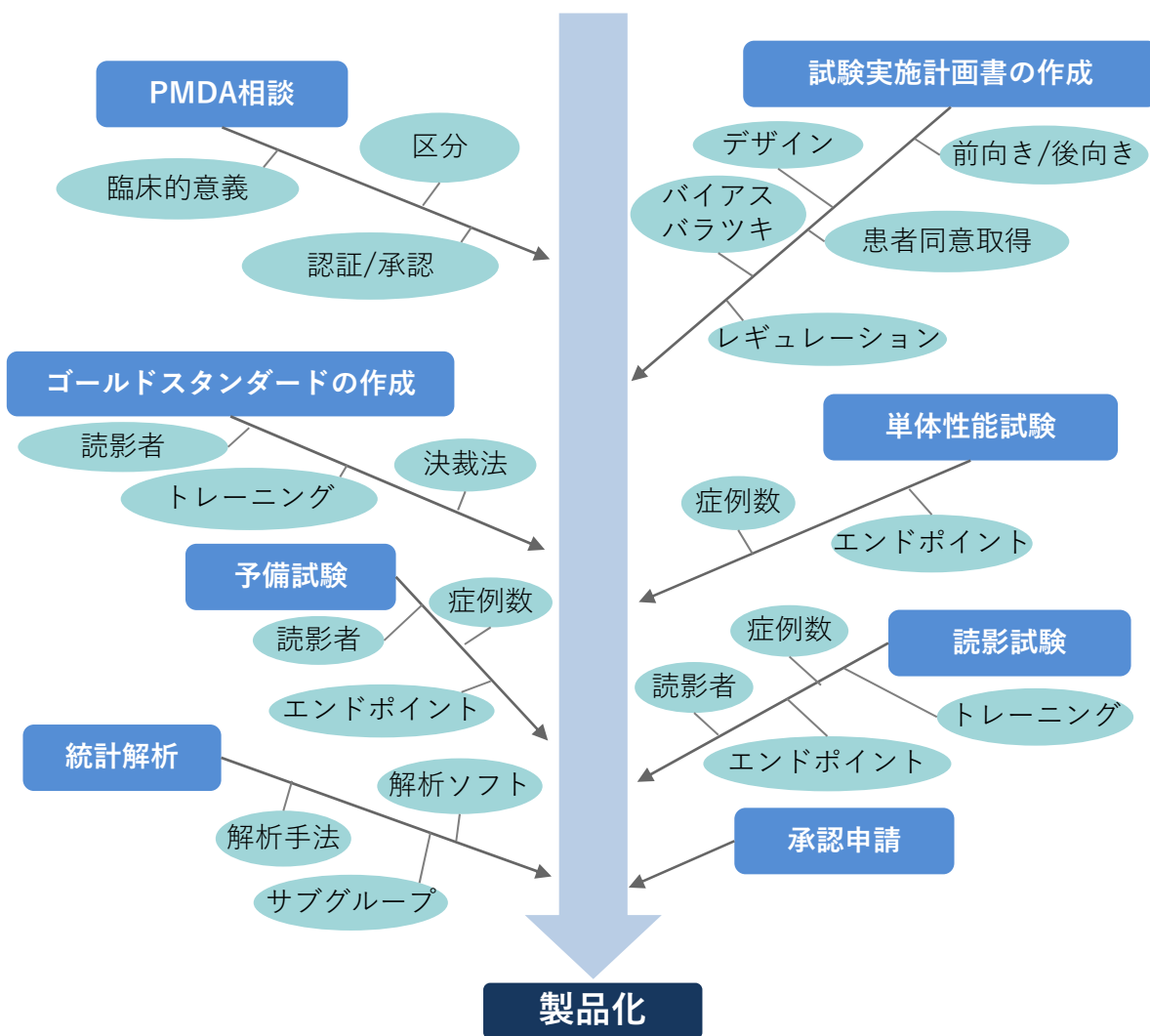


図5 医用画像診断支援システムの臨床試験の検討事項

医用画像診断支援システムの臨床的意義（Benefit）

開発する医用画像診断支援システムの臨床的意義（Benefit）を考えることは、医療機器開発として基本的なことかもしれないが、臨床試験デザインを考えるうえでも最も重要なことである。

システム開発の初期段階において、開発者側は、AIの開発に挑戦してみたい、性能の良い製品を作ってみたい、といったモチベーション、もしくは実現可能な技術力がある。一方、臨床現場側は、こんな診断支援システムがあれば現場の課題が解決できるといった課題を感じている。この開発者と臨床現場が、開発の初期段階から密にコミュニケーションをとって、現場のニーズに基づく医療機器を開発することが理想的である（図6）。そのような開発段階をたどれば臨床的意義は明確になる。臨床的意義が明確であれば、開発コンセプトや目標となる検出/診断精度、含有リスクなどが導出されるだろう。

しかし、現実はなかなか難しく、AIブームのなか、AI技術先行で開発を進めてしまい、臨床現場のニーズが後回しになってしまうというケースも見受けられる。そのため、少なくとも初期のPMDA相談までには、臨床的意義が明確であると、その後の臨床試験の計画や承認申請がスムーズに進むだろう。

特に医療機器は、臨床試験期間中も臨床現場の意見を参考にし、修正または改良されることがあり、臨床現場のコミュニケーションおよびディスカッションは重要である。

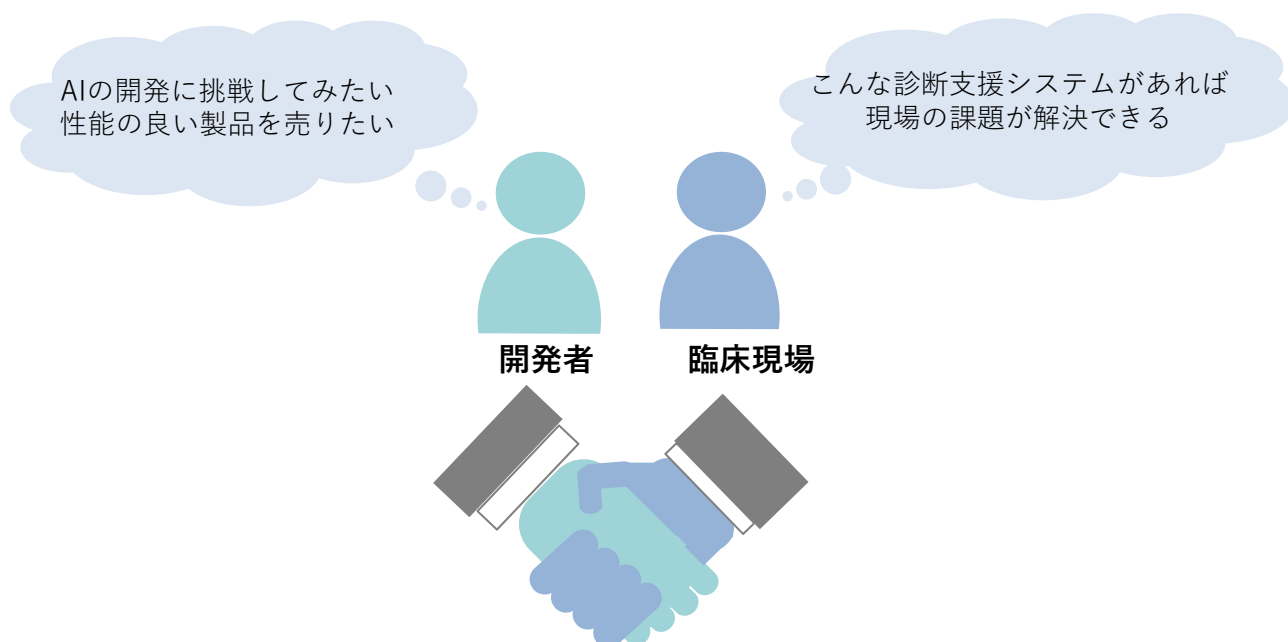


図6 ニーズに基づく医療機器開発

医用画像診断システムの臨床的有効性評価の6レベル

医用画像診断支援システムを開発し事業化するうえで、診断結果が患者や医療従事者、社会にどのような影響を与えるか考慮しておくことは重要である。医用画像診断支援システムを用いて診断した結果は有効性にどのような影響があるのか、6段階に分類することができる¹¹⁾（図7）。医用画像診断支援システムの臨床的有効性評価の6レベルを意識しながら開発を進めることによって、より臨床的意義が明確になるだろう。

また、臨床的有効性評価の6レベルは、医用画像診断支援システムの臨床試験のエンドポイントを考えるうえでも有用である。Level2「診断の正確さの評価」は医用画像診断支援システム単体の感度や特異度に、Level3「診断における効果」は医用画像診断支援システムが読影者の診断能力にどのような影響を与えたか（例：医用画像診断支援システムの利用有無における読影者のROC解析）に該当する。読影者が医用画像診断支援システムを用いた場合に、用いなかった場合と比較して有意差をもって検出性能や診断性能が向上していることを証明することが、有効性を主とした臨床試験の基本的な目的であるため、臨床的有効性評価の6レベルを考慮したうえで臨床試験のエンドポイントを検討することもポイントである。

Level 6 社会的効果	経費効率、費用効果解析に強く依存
Level 5 QOLの効果	診断システムによって、患者の健康または良好な状態が改善したかどうか
Level 4 治療における効果	患者への治療において、 診断システムの結果が与えたインパクト
Level 3 診断における効果	医師の疾患の有無に対する推定に関して、 診断テストが変わるかどうか
Level 2 診断の正確さの評価	疾患の有無に関して、ゴールドスタンダードと比較し、 テストした能力（感度、特異度、ROC解析など）
Level 1 技術的品質の評価	解剖学的、病理学的な詳細が適切に画像に表現できるか （コントラスト、空間解像度、ノイズ等の物理的な測定値）

図7 医用画像診断システムの臨床的有効性評価の6レベル

医用画像診断支援システムのエンドポイント

臨床的意義を詳細に考えるうえで重要なことは臨床現場の誰が、どのようなシチュエーションで、期待する効果は何か、ということを確認することである。これらの要素から臨床試験のエンドポイントが導出され、適切な試験実施計画書が構築される。

どのようなシチュエーションで

臨床のワークフローのどこで医用画像診断支援システムの効果が期待されるのか。

例えば、検診と精査では患者の母集団や検出すべき特徴（感度、特異度の調整）が変わる。臨床の利用形態として、Second reader、Concurrent reader、First readerのどれで利用されるのかによっても、エンドポイントの考え方は変わる。

誰が

医用画像診断支援システムを利用することで効果が期待される対象者は誰か。

例えば、放射線科の医師だけでなく、内科および外科の医師も利用するのか、大型の総合病院、または中小規模のクリニックを対象とするのか、若手の医師が熟練医師並みに診断できるようになるのか、または熟練医師が利用しても診断性能が向上するのか、特定のトレーニングを受けた医師のみが適切に利用できるのか、などがある。

期待する効果

医用画像診断支援システムを用いることで、患者または医師はどのようなメリットを享受できるのか。例えば、病変の見落としを防止できるのか、読影時間を短縮可能なのか、疑わしい症例のみ抽出することが可能なのか、急性期の疾患で重要になる読影の優先順位を決定するものなのか、などがある。

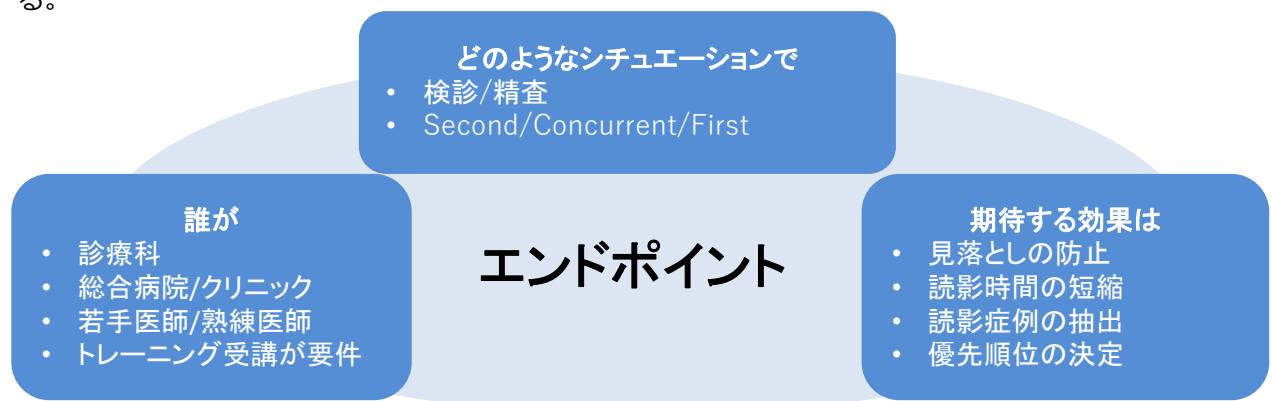


図8 医用画像診断システムの臨床的有効性評価のエンドポイント

おわりに

AIを搭載した画像診断支援は、厚生労働省が推進するAI開発を進めるべき重点6領域の一つであり、研究開発から社会実装まで至るところで盛り上がりを見せています。医用画像診断支援システムに期待される役割は、主として医師の診断の負荷軽減と診断精度の向上であり、結果として患者個人に最適な医療を提供できることが実現できます。

市販後に恒常的に性能等が変化する可塑性の問題、AI診断における医師の役割・責任、ディープラーニングのアウトプットがブラックボックスであることに起因する説明可能性など、AI搭載医用画像診断支援システムの課題は依然として多くありますが、AIに携わる関係者が一体となってAIの社会実装へ推進していくことが重要です。社会実装の一つの山場となるのはPMDAの認証/承認であり、必要に応じて臨床試験を実施することにより、有効性と安全性を証明できます。適切な臨床試験デザインの構築には、開発メーカー、医師、医療統計家等の協力が必要不可欠となりますが、スピードと品質を求める場合、本領域に精通した医薬品開発業務受託機関（Contract Research Organization : CRO）を有効活用することも選択肢の一つとされています¹²⁾。

本稿では、医用画像診断支援システムの臨床試験の全体像を概説しましたが、今後のMicron's ViewPointでは、臨床試験のバイアスを低減する方法、臨床試験のエンドポイントで一般的に利用されるROC解析など、より詳細に踏み込む予定です。

マイクロンは、医用画像診断支援システムの認証/承認に際し、コンサルティングから、試験の計画および運用、PMDAの承認申請時の対応まで、一気通貫のサービスをご提案しております。また、認証/承認したい医用画像診断支援システムに応じた各種研修サービスの提供もしております。

医用画像診断支援システムに関するお問い合わせは、次ページをご参照ください。



株式会社マイクロン

医用画像診断支援システムの臨床試験
～医療AIの社会実装に向けて～

会社概要

東京本社 : 〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目5番3号 日本橋西川ビル4階
TEL.03-6262-2830 FAX.03-6262-2831

大阪支社 : 〒532-0003 大阪市淀川区宮原四丁目5-36 セントラル新大阪ビル6階
TEL.06-6399-0007 FAX.06-6399-0008

名古屋事業所 : 〒474-8511 愛知県大府市森岡町七丁目430番地
国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 南病棟2階
TEL.0562-46-2105 FAX.0562-46-2106

事業内容

- ① イメージング技法の活用を機軸とした医薬品、診断薬、バイオマーカーの開発支援
- ② 臨床開発支援
(治験モニタリング、品質管理、画像解析、画像ハンドリング、読影支援等)
- ③ PET標識化合物合成、PET薬剤製造支援
- ④ 薬事コンサルティング (信頼性保証体制の構築、PET治験薬 GMP、c-GMP等)
- ⑤ 医薬品開発に係るコンサルティング

ホームページ : <https://micron-kobe.com>

LinkedIn : <https://www.linkedin.com/company/micron-imaging/>

お問合せEmail : imagingbiomarker@micron-kobe.com

参考文献

1. 「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 2019（手引き）」（令和元年12月 経済産業省／国立研究開発法人日本医療研究開発機構）
https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/iryou/downloadfiles/pdf/47_guideline.pdf
2. 医療機器開発ガイド. 菊池 眞監.じほう
3. 「医療機器の迅速かつ的確な承認及び開発のための治験ガイダンス」（平成29年11月17日付け厚生労働省医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課）
4. <https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health/software-medical-device-samd>
5. 「平成30年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業人工知能分野審WG 報告書」（平成 31 年 3 月国立医薬品食品衛生 研究所）
http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/Imaging_AI_for_public/H30_AI_report.pdf
6. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN180001.pdf
7. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/P150043B.pdf
8. www.olympus.co.jp/news/2019/nr01157.html
9. <https://lpxel.net/news/press-release/2019/9757/>
10. 医用画像ディープラーニング入門. 藤田 広志監. オーム社
11. Fryback DG et al. The efficacy of diagnostic imaging. Medical Decision Making 1991; 11: 88-94.
12. 三澤 将史. INNERVISION. vol.34, no.12, pp54-57, 2019