



医療AIの薬事承認まで

袴田和巳[†], 百武裕昭[†]

1. LPIXELについて

LPIXELはライフサイエンス・メディカルの画像解析をターゲットとするベンチャーである。代表の島原を中心に3人の創業メンバによって、2014年に設立され2020年3月で7年目に突入する。現在はメンバ56名になり、設立当初から比べると大きな組織になりつつある。会社の規模が大きくなるにつれて、単純な人数だけではなく組織としても大きな変化がある。この変化は50人の壁と呼ばれるものそのもののように感じられるが、組織論については諸先輩方による著書・ウェブに限らず多くの情報があり、LPIXELについてもその例外ではなく割愛したい。一方、LPIXELのベンチャーとしての特徴として特筆すべき部分はいくつかあるが、大きくは2点挙げられる。1点目は研究開発の主なターゲットをライフサイエンスとメディカルに集中している点であり、2点目は独自の薬事チームを持ちプログラム医療機器の申請・承認の実績を持つことだといえる。本稿ではこの2点について焦点を当てて紹介したい。

2. 研究開発体制

研究開発の主なターゲットとしてライフサイエンス・メディカル領域に集中している理由の一つは、島原を始め創業者の専門領域がライフサイエンスにあり、その画像解析に課題を感じたところに端を発し、課題に共鳴したメンバの参画によって強化されているからだ。この領域は観察のために多くの画像が取得されるが、生物学的な状態の多様性から、定量的な評価が難しく目視による定性的な評価に留まることが多かった。また、認識する対象の困難さから従来の画像解析技術では十分な認識精度を出すことができなかったことも、この領域の画像解析技術が他の領域と比べて参入が難しかった理由であろう。画像解析技術の進展によってこの領域が猫や犬、飛行機、車など一般物体認識

と同様な画像認識として扱えるようになったかということそれはまだ時期尚早といえる。最も大きな違いは細胞を始め、この領域の画像は境界領域がセマンティックに決まっている点である。互いの領域が接する部分は必ずしも画像として明瞭な境界によって区切られていない。例えば、二つの細胞はお互いに細胞膜で区切られているが、細胞膜は光学的に結像しておらず、「画像上は見えない」ことが多い。しかしながら観察者は周辺状況も含めて「そこに境界がある」ことを認識する点である。この点から、ライフサイエンス・メディカル領域はそれぞれ生物学のエキスパート、医学のエキスパート(医師)が教師データを作ることが不可欠な領域が多く、その参入の困難さを生じさせている。LPIXELのエンジニアの中にはライフサイエンス・メディカルを実務/研究として行った実績を持つメンバが複数名おり、CTOの朽名を始めアカデミックの最前線で実績を積んだメンバや、メディカルデバイスの開発経験を持つメンバも多い。これらライフサイエンス・メディカルの専門性と異分野の専門性を持つエンジニアが互いに同じ課題へ取り組みむ点がLPIXELの特徴を形作っているといえる。

3. 薬事体制

研究開発で作成したアルゴリズムは、薬事チームで医療機器申請がなされ認証/承認を取得後に上市される。とりわけ医療機器プログラムは薬事法改正に伴い新しく規制対象になった領域であり、LPIXELにおいても医療機器プログラムを申請した経験を十分に持つメンバがいたわけではない。医薬品、医療機器の申請経験を積んだエキスパートがこの新しい医療機器プログラムの領域に先鞭をつける千載一遇の機会として、全員一丸となって取り組んでいる。特に深層学習を用いた医療機器プログラムについてはまさに黎明期の標準を構築するための典型的な事例となるのではないかと考える。多くのベンチャー企業が医療機器を上市する志を断念する理由がそうであったように、薬事承認の取得が大きな障害になり得るケースが多くある。経済基盤や人的リソースが確立した大手企業であれば乗り越えられる壁も、ベンチャー企業であり、かつ、ライフサイエンス研究からスタートした当社にとってはとても苦難を強い

[†] エルピクセル株式会社 研究開発本部

"Start-Up Businesses (14): Medical AI: The Hurdles and Obstacles for Regulatory Approval" by Kazumi Hakamada and Hiroaki Hyakutake (Research and Development Research and Development, LPIXEL Inc., Tokyo)



られてきたフェーズである。アウトソーシングやコンサルティングを使用するという選択肢もあったが、元々医療機器の領域自体が、数千種類の一般的な名称からなり、大型機器から体内に留置するインプラントまでさまざまな種類があることから、専門性を高めるのが難しい分野である。そんな中、深層学習を用いた医療機器プログラムの経験がある外注先を見つけることはできなかった。「ベンチャー企業の薬事」という特殊なポジションのリクルーティングに苦戦しながらも、当社では薬事申請に関わる人材を早くから集め、人数を増やすことで厚い人的リソースを形成したことが、結果として早期の承認取得、および次期製品開発のスピードへ繋がっていると肌で感じている。

4. 薬事申請まで

医療機器はその作成・製造販売には独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 以下PMDA) の承認が必要となり、規制産業である。また医療機器なので時に人の生死に関わることから承認の取得においては多くの審査を要する。誤解を恐れずに伝えるのであれば、その手続には膨大な時間がかかることから可能であれば避けたい手続きといえよう。LPIXELが作成する医療AIについても、薬事法が改正され2014年11月25日より医薬品、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 (以下、医薬品医療機器等法) が施行されたことで、医療機器プログラムとして規制の対象となった。改正前までは、プログラムはデバイスの付属部分であり、単体では医療機器とはみなされなかった。つまり物理的な装置がなければプログラムのみでは医療機器とみなされないわけである。この薬事法改正の背景が2012年の深層学習のブームによる医療AIへの展開を見通したものであれば、慧眼であろう。規制の対象になったもののPMDAの承認があればよいといった医療機器プログラム開発の道筋が明に示されたからである。ただし道筋の存在が明らかになったことと、その道筋がどのようなものであるかについては多くの課題があった。これは深層学習の技術が非常に新しく、十分に熟れていないことから多くの研究領域を残したままであることがその一つである。なかでも計算手順の複雑性に起因するブラックボックス問題がある。深層学習の予測結果から、どのように性能評価を行い、どのように結果を提示すればPMDAから承認を得られるのかPMDA自身も手探りであったからだ。2016年3月に医療機器プログラムの承認申請に関するガイダンスが発行され、医療機器プログラムへの該当性については以下の二点が重要な情報となっている。

- (1) 疾病の診断・治療にどの程度寄与するか
- (2) 人の生命および健康に影響を与えるおそれを含めた総合的なリスクの蓋然性

これは医療機器プログラムを考慮したときにそのブラッ

クボックス性については言及されていないことを意味しており、誤解を恐れずに言及するのであれば、医療機器プログラムとしては、どのような患者に対して、どのように貢献したかが重要であり、総合的に患者に与えるベネフィットがリスクを上回っていればよいという捉え方もできる。具体的にどのように考えればよいだろう。プログラム医療機器はそのクラスによって検出や鑑別を行うことになるが、検出の場合、疾患を見落としてしまう偽陰性の発生が避けられない。この偽陰性が発生した場合、そのリスクは近年X線、CT、MRIなどの見逃しによって患者が亡くなっているニュースなどによって身近に感じられる方も多いはずだ。ではリスクについて医療機器プログラムはどのような評価を行うべきか。その一つとしては医療機器プログラムを用いることによって、見逃しの確率が低減することであろう。日常業務として大量の読影を行っている医師にとって、読影のダブルチェックを行うことができれば、誤りを大幅に低減することができるが、現実にはダブルチェックを行うための医師の確保は容易ではない。このニーズに答えるのがプログラム医療機器といえよう。LPIXELの医療機器プログラムのコンセプトは、医師を補助することによって医師による見逃しを低減することである。このコンセプトを元に2019年10月に脳MRI画像から脳動脈瘤診断支援用の医療機器プログラムとして「EIRL aneurysm (エイル アニュリズム)」を販売開始した。こちらはPMDAの承認 (承認番号: 30100BZX00142000) を得ており、深層学習を用いた脳MRI分野の医療機器プログラムとして、国内初めての薬事承認事例となる。患者に対するリスクとベネフィットについては、これを用いた場合と用いていない場合、医師による読影がどのように変化するかを調べることにより評価した。同医療機器プログラムを用いた読影試験を医師20名 (放射線科医10名 (経験5年以上、5年以下それぞれ5名)、脳神経外科医10名 (経験6年以上6名、6年以下4名)) で行ったところ、医師単独で読影した場合の感度68.2% (放射線科医5年未満70%、5年以上77%、脳神経外科医6年未満54%、6年以上70%) に対して77.2% (放射線科医5年未満81%、5年以上82%、脳神経外科医6年未満62%、6年以上85%) と平均で9ポイント、最大で15ポイントの診断精度向上が見られた。この結果より、医師が単独で読影を行う場合よりも医療機器プログラムを用いることによって、患者に対して脳動脈瘤発見の感度の観点から、ベネフィットを与えられることがわかった。

患者へのリスクとベネフィットについては、読影等による評価でよいが、読影枚数や医師の数など、その試験デザインについては、論文によるエビデンスや類似品の試験デザインを参考とし、PMDAと協議の上で決める必要があり、その都度調整が必要になる。ただし、医療機器がどのような用途でどのようにベネフィットをもたらそうとしているかをクリアにすることと、既存品に対して非劣勢であるこ



とは最低限必要なポイントであろう。読影試験においては、試験プロトコル作成から、読影試験実施、統計解析、および試験結果報告書に至るまで、想像以上の時間と費用がかかることに注意する必要がある。また、読影試験のプロトコル作成となると臨床研究等で実績が多くあることから、専門家へ作成を依頼する企業も多いのではないかと見られる。しかしながら、承認申請に使用する非臨床試験という特性上、薬事的な観点は基より、製品の特性や性能も加味した試験プロトコルを組まなければ試験を失敗する可能性が高まるため、開発側もしっかりと関わっていくことが肝要となる。一般的な臨床研究においては、LPIXELでは今後も引き続き患者のベネフィットとなる医療AIの作成を行うが、法規制の整備や競合品の承認取得状況を鑑み、厳しい環境に柔軟な対応を取りながら、一步一步確実に開発プロセスを進める努力を行っている。

5. これからの医療機器プログラムについて

医療機器プログラムの中に医療AIが入ることによってさまざまな議論が呼び起こされたが、リスクとベネフィットの考え方に従い、患者に対してどのようにベネフィットを与えることができるかといったシンプルな考え方に落ち着いている。この点については、AIを利用した医療機器プログラムもこれまでの医療機器もその考え方に特に大きな変化はない。すなわちAIの有無に関わらず医療機器プログラムもこれまでの医療機器と同じ考え方が適用されることが期待できる。一方、より俯瞰的に捉えた場合、医療の進化に限らず、医療AIについても大きな進化があることは想像に難くない。その際、少なくとも二つの問題が発生する可能性がある。一つ目として医療AIは今のところ疾患を見つけることは行っても根本的な治療は行えない。治療法がない疾患を見つけた場合、それは患者のベネ

フィットとなるだろうか。かつてのがんの告知のように患者に知らせるか否かで大きな決断が必要になる可能性もあるだろう。二つ目として医療AIが非常に早期の疾患を見つけた場合、ほぼ健康体であるにも関わらず何らかの治療を施すことが必要になるだろうか。何らかの行動変容で健康に戻るのであればそれは疾患とは呼ばず治療は不要であろう。実際多くの人が直面している成人病は体が徐々に健康から乖離し疾患へと至るが、途中段階は「運動不足」や「肥満」などの言葉で表現されるように「疾患」とはよばれない。これは人が健康であること・病気であることの境目を突き詰めると曖昧になる可能性を示唆している。このような曖昧な状態であれば理想的には治療よりも各人が行動変容により健康を維持することが望まれるだろうし、その場合、医療AIもさらに進化し、疾患にならないような予防AIとして力を発揮するようになるだろう。(2020年2月20日受付)



はかまだ かずみ 袴田 和巳 九州大学大学院システム生命科学府博士課程修了。東京大学大学院特任助教、大阪大学大学院助教において、ウェット実験(遺伝子組み換え・細胞培養)を自らデザインし、タイムラプスを用いた一細胞時系列解析を行い、遺伝子発現と細胞分裂の関係性に関わる研究等に従事。その後シスメックスで深層学習を用いた病理画像解析等に従事し、現在、エルピクセル(株) 研究開発本部、博士(システム生命)。



ひやくたけ ひろあき 百武 裕昭 群馬大学工学部生物化学工学科卒業。塗料メーカーにて、トライボロジーの研究、潤滑塗料開発に携わる。その後、国内医療機器メーカー、外資系医療機器メーカー、医療機器輸入商社にて、Class II～IVの医療機器の承認/認証申請、治験業務、保険申請などの薬事全般業務を経験。品質保証業務として、QMS体制の構築や製造業者の監査に携わり、現在、エルピクセル(株) 研究開発本部。