

日本 MOT 学会による査読論文 (2023-1)

AI ベース医療機器規制の国際比較研究 ：ローカル適応型製品戦略の最適化に向けて

International comparative study on updating AI-based medical device regulations: Toward optimization of product locally adaptation strategy

有馬 宏和 / 加納 信吾
Hirokazu Arima / Shingo Kano

要 旨

人工知能をベースとした医療機器プログラムの日米欧の薬事規制における評価要件を比較分析し可視化することにより、各国で2次的に追加された規制は、日欧では既存要件を追加的に補足し各国の差を増大させる一方、米国では既存規制の欠落部分を補完し国際調和に向けた補助線を提供していることを明らかにし、これに基づき製品開発におけるローカル適応の選択肢を提示した。

ABSTRACT

We compared and visualized the evaluation requirements of artificial intelligence-based medical devices in Japan, US, and European Union (EU). Secondary regulations added in each country additionally supplement existing requirements and increase the differences among countries in Japan and EU, while in the U.S., they supplement missing parts of existing regulations and provide an auxiliary line toward international harmonization. Based on this result, we presented options for local adaptation in product development.

キーワード：規制、製品設計、医療機器プログラム、人工知能

投稿区分：研究ノート

1. はじめに

人工知能 (Artificial Intelligence : AI) 技術は 2000 年代以降の急速な進歩により、画像診断支援、診療・治療支援、手術支援、健康管理、患者の病気のモニタリングなど、医療現場におけるさまざまなアプリケーションでの実行が期待されている (厚生労働省, 2017)。機械がデータから反復学習を行い、学習結果を法則化する機械学習、深層学習アルゴリズムをベースとした、疾病の診断、治療、または予防に使用される医療機器 (以下、AI ベース医療機器と略す) は、2015 年頃から主に X 線画像などの放射線画像をはじめとする医用画像に対してコンピュータで定量的に

解析された結果を医師に提供するコンピュータ画像診断支援システムで承認され始め、2018 年に米国、2020 年に日本で急速に承認数が増加している (Aisu *et al.*, 2022)。今後は包括的なソリューションで競合他社との差別化を図り、大きな市場シェアを獲得する企業がいくつか現れ、中小企業の淘汰が進むと推測されている (Alexander *et al.*, 2020)。

AI ベース医療機器の活用に向けて、日本、米国、欧州連合 (以下、EU) などの規制当局はプログラム単体でも医療機器として流通する医療機器プログラム (以下、SaMD : Software as a Medical Device) に関する規制方針をそれぞれガイダンスで示した。しかし、AI ベース医療機器の製品開発は、医療機器としての

要件と AI ソフトウェアを構成要件として含むシステムに対する要件の両面から要請があることから、ルール設定が 2 重になり、その複雑さから各国で要求事項に差異が生じている (Arima and Kano, 2021)。

事業を国際的に展開しようとする多国籍企業において、ローカル規制への対応はその地域での事業の参入障壁であり、国際戦略の選択に大きく影響するため、規制の動向は考慮すべき要因である (Martinez and Jarillo, 1989)。本研究は、AI ベース医療機器を製造し活動拠点が複数の国にわたる多国籍企業が、各国で異なる規制に適応しつつグローバルに展開するための製品開発戦略を明らかにすることを目的に、AI ベース医療機器の審査に関する日本、米国、および EU の規制文書を初期に発行されたものとその後追加で発行もしくはドラフトとして公表されたものに比べて比較分析することで、なぜ規制対応が複雑化しているのか、規制の違いによる開発環境の違いを明らかにし、その結果に基づいてローカル適応のための製品開発戦略の選択肢を提示する。

2. 先行研究

グローバル経営における国際競争戦略は業界構造の特徴の違いから、世界全体をひとつの市場と捉えるグローバル産業と各国ごとに競争条件が異なることから各国で独立して市場を捉えるマルチドメスティック産業に区分される (Porter, 1986)。グローバル規模の競争戦略は、価値連鎖内の諸活動の場所を世界のどこで何カ所で行うかといった「配置」と、国別で行われる活動が互いにどれほど整えられているかといった「調整」を 2 軸として、その度合いの組み合わせで決定される (Porter, 1986)。「調整」では、多国籍企業の本国親会社と子会社間関係の調整メカニズムに着目されており (Martinez and Jarillo, 1989; Nohria and Ghoshal, 1994)、多国籍企業のトップマネジメントの観点から、経済的な圧力によるグローバル統合の方向と政治的な圧力によるローカル適応の方向の二次元で分析する Integration-Responsiveness Grid (I-R グリッド) が提唱されている (Prahalad and Doz, 1987)。グローバル統合とローカル適応の尺度は二律背反ではなく、両立すべき別次元のものであるとの認識から生み出されており、産業、企業、機能、タスクといった様々な切り口から分析されている (Ghoshal, 1987)。グローバル統合とローカル適応のポジションから、グローバル統合が高くローカル適応が低いタイプをグローバル型、逆にグローバル統合が低くローカル適応が高いタイプをマルチナショナル型、グローバル統合とローカル適応の両方が低いタイプをインターナショナル型、グローバル統合とローカル適応の両方が高いタイプをトランスナショナル型と 4 つのタイプが提示されている

(Bartlett and Ghoshal, 1989)。グローバル型は付加価値活動を 1 カ所に集中し規模の経済性を追求する代わりにローカル適応が不十分、マルチナショナル型は逆にローカルニーズを満たす代わりにリソースの共有がなされず非効率的、インターナショナル型は本国から強力な能力やリソースが海外に移転されるがローカル適応の度が低い、トランスナショナル型は前の 3 つのタイプの利点を合わせた理想形だが構築が極めて困難という特徴がある (Bartlett and Ghoshal, 1989)。

グローバル市場向けの製品開発において、ローカルニーズを満たす設計部分については顧客の嗜好や現地サプライヤーとの取引関係等の相互作用が重要となることから、「製品全体の機能を構成要素にどのように配分するか、構成要素間のインタフェースをどのように設計・調整するのか」という基本設計構想である製品アーキテクチャの変化は、国際製品開発活動の分業に対して多大な影響を及ぼす (島谷、池田, 2005)。経営戦略論において、事前に意図されないが結果として実現するタイプの戦略として「創発的戦略」が挙げられているが (Mintzberg and Waters, 1985)、製造業の国際展開においてもその時々環境の変化に現地拠点がやむなく対応した結果、当初の計画では必ずしも予想されなかった進化を遂げる、環境適応の連鎖の産物として創発するグローバル戦略の研究がある (藤本, 2000)。ローカル適応の戦略分析の例として、日本の住宅メーカーの事例では、新興国での海外子会社の現地化のプロセスに焦点を合わせ、グローバル型からマルチナショナル型への戦略転換が「共有一分担一理解一置換一掛け合せ」という対話と受容のプロセスを通じて双方向的に形成されることが明らかにされている (藤岡, 2020)。

ここでのローカル適応は、ローカル市場ニーズや現地政府による規制への対応といったものが挙げられるが (Buzzell, 1968)、一方、技術経営の主たる関心、企業や社会の便益のために技術をマネジメントするための問題の一つとしても、特許や規制などの制度への対応が挙げられる (原、宮尾, 2017)。技術イノベーションの文脈では、規制が技術イノベーションの過程で果たす役割については認識が十分にされておらず、技術イノベーションの外部から遅れて作用する社会政治的な力として扱われることが多い (Faulkner, 2009)。厳格で時代遅れの規制はイノベーションと長期的な成長のペースと普及を阻害するため、ビジネスの負担を軽減し、制度の透明性を高める規制改革が市場参入や経済成長を促進すると考えられている (OECD, 1997)。規制は市場内の独占企業の行動によって引き起こされる市場の失敗を回避する経済的規制、環境など負の外部性を削減または防止する社会的規制、行政によって実施される制度的規制に分類される (Blind, 2012)。

本研究の対象とする医療機器は、ステークホルダーの活動と戦略が規制に拘束されることから、規制とイノベーションの関係が密接な製品であり、製品と消費者の安全を確保する社会的規制の影響を大きく受ける (Blind, 2012)。製品安全に関する法律は、それに対応するための費用を企業に課するが、他方で企業が提供する商品への顧客の安心感を高め、安定した購買意欲を導く (原、宮尾, 2017)。そのため、過小規制では安全確保が困難である一方、過剰な規制は負のインセンティブ効果が大きくなり、イノベーションを妨げる可能性がある。また、AI ベース医療機器に関する既存の規制制度では、SaMD における薬事規制上の達成基準や治験の要否が見えにくく、公開情報が限定的で意図せずにイノベーターの新規参入や事業フェーズを進める障壁となるという指摘がある (中野, 2022)。

医療製品においては、本来安全性、有効性はグローバルに共通であり、世界全体で限られた資源を効率的に活用し、産業の発展を促進するためにも、規制はグローバル統合されることが理想である (Kaushik et al., 2010)。しかし、医療機器の規制は米国と EU の国際的な比較制度研究から、歴史的な経緯の違いにより各国毎に異なる承認プロセスになったことが明らかにされている (Maak and Wylie, 2016)。日本、米国、EU の医療機器規制の比較調査では、医療機器の医薬品規制からの分離のタイミングや業界、医師、科学者の利益相反の範囲の違いが示されている (Altenstetter, 2012)。また、日本、米国、EU の規制機関に焦点を当て、規制当局のコンセプト、申請および審査プロセスの違いを指摘した報告がある (Mishra, 2017)。国ごとの規制の違いは、過剰な規制とは別に、世界中の革新的で安全かつ効果的な治療への患者のアクセスが制限されるため、医療機器規制の比較研究の多くは、規制の国際調和の必要性を主張している (Chen et al., 2018)。医療機器規制の国際調和の課題としては、明確な目的と実施の枠組みを確立する、政治レベルでのさまざまな規制調和に向けた政策が必要であることが指摘されている (Kaushik et al., 2010)。医療機器規制の枠組みについては、医療機器規制の世界的な調和と合理化を目的に将来の方向性を議論する場として国際医療機器規制当局フォーラム (IMDRF) が 2011 年に設立され、革新的医療機器のリスクに応じた規制アプローチの開発、医療機器の市販前審査要件の調和を進めている (Chen et al., 2018)。

AI ベース医療機器に関する規制としては、IMDRF では SaMD の安全性と有効性を確保するためのフレームワークを提案しているが、主な欠点として、診断タスクと診断アルゴリズムの混同、診断タスク定義の表面的な扱い、安全性と性能要素の特性評価の不十分さ等の指摘がある (Larson et al., 2021)。他にも、EU

が作成中の規制には製品開発者が品質管理のために行うアルゴリズム変更の手順がどのように実行されるかについての詳細が不明といった指摘 (Gilbert et al., 2021) がされている他、中国でのローカルな医療機器市場に製品展開するための規制の観点 (Song et al., 2022)、韓国の規制状況と更なる活性化のための方策 (Lim, Heo and Yun, 2022) など、ローカル規制に範囲を限定し、課題を分析した研究は各国でされている。

日本、米国、EU の AI ベース医療機器の規制の国際比較を行った研究では、ガイダンスの比較分析により、一般的な AI 製品に対する要件と SaMD の要件の両方を要請する 2 層の規制により、適用範囲の違いや機器に要求する要件が異なっていることが指摘されている (Arima and Kano, 2021)。従来から、各国で規制が異なる状況から、国家や規制当局など組織レベルでの大きな枠組みを統一するため、早期から AI 技術の国際的規制調和のための新しい国際政府組織を設立すべきとの主張がある (Erdélyi and Goldsmith, 2018) 一方、AI ベース医療機器の安全性と有効性を最大化するためには、規制当局は製品の評価だけでなく医療提供、保険、法律のはるかに多くの側面を考慮したシステムの評価まで範囲を拡大する必要があるとの見解もある (Gerke et al., 2020)。そのため、臨床 AI の規制プロセスは、規制当局による中央集権的な規制の補助として、分散的な地域の医療システムを組み合わせることが最善のアプローチであるとの主張もある (Panch et al., 2022)。

3. 研究目的

このように、経営学においては多国籍企業の国際戦略としてグローバル統合とローカル適応の 2 つの方向性に対する課題が論じられる一方で、医療製品は世界的な規制の共通化のニーズが高いものの、各国が独自の規制を設定するといった医療産業の特徴的な課題が存在し、どの程度のローカル適応が最適化された状態なのかは規制の差異に基づいて分析される必要がある。しかしながら、各国の規制の差異をローカル適応との関係で分析した技術経営的分析と規制科学的分析を組合せた研究はこれまで実施されてこなかった。AI 技術の導入により、医療機器と AI で規制が 2 層化し、各国規制の独自性が強まっており、さらに規制当局が技術の進展に合わせてルールを追加していることから、AI ベース医療機器の製品開発戦略におけるローカル適応の最適化の難易度は増している。したがって、本研究では、各国で異なる規制の状態を体系的に分析し、ダイナミックに変化する規制状況はどのように異なるのかを分析し、各国における規制状況の差異に対応した製品開発戦略としてのローカル適応の選択肢及びグローバル統合の余地を提示することを目的としている。

4. 研究方法

4.1. 研究設計

本研究では深層学習を利用した医療機器を想定し、各国の規制当局が AI ベース医療機器の審査を可能にするために最初に策定された規制文書を第 1 期、後発の AI ベース医療機器の運用を促進するために追加で策定された規制文書を第 2 期と区分した。第 1 期を 2020 年 3 月まで、第 2 期は 2020 年 4 月から 2021 年 12 月末までとして、AI ベース医療機器の審査に関する日米欧の規制当局から発行された規制文書をすべて選定した。AI ベース医療機器の承認数の視点では、第 2 期の規制文書が発出された時期は、各国で本格的に増加したタイミングであり、2019 年に米国、EU、2020 年に日本で承認数が増加している (Benjamens, Dhunoo and Meskó, 2020; Aisu et al., 2022)。はじめに、第 2 期の規制文書は AI 技術が組み込まれた医療機器の普遍的な要求事項をリスト化した統合分析フレームワーク (Arima and Kano, 2021) のどの評価要件を要求しているか分析した。この統合分析フレームワークは日本、米国、EU の 3 つの国／地域 (以下、国と略す) の公的機関が発行した AI 評

価の 8 つの規制ガイダンス (表 1) から要件候補となる項目名を抽出し、AI 分野の一般的な用語と定義で極力統一することを目的に IEEE 発行の AI 用語集、医薬品医療機器総合機構の報告書の 2 つの文書から選択した「評価要件候補」と照らし合わせ、3 カ国中 2 カ国以上該当した項目から構築されている (表 2)。これらの評価要件は、規制科学、臨床的問題、法律、倫理の各分野の学術文献の課題を網羅していることが確認されており、AI ベース医療機器の包括的な普遍的要件の評価軸として適用可能である。AI 実装の評価についてはヘルスケア用途の AI を対象に従来の医薬品や医療機器の評価方法と比較したものはあるが (Park et al., 2020)、製品の要求事項まで具体的に示した先行研究は見当たらなかった。この 5 つの評価カテゴリーと 15 の評価要件で構成されたフレームワークを共通の評価軸として、各国の比較分析を行った。

次に、第 2 期の規制文書の第 1 期の規制文書との対応関係について、統合分析フレームワークの評価要件に対する要求の適否のデータに数量化Ⅲ類を適用し、日本、米国、EU で比較した。数量化Ⅲ類はデータのサンプル相互の類似性や分析するカテゴリー相互の類似性を得点化し、その特性を分類して解釈する手

表 1 統合分析フレームワーク構築に用いた AI ベース医療機器の規制文書の概要

国籍	発行年月	文書名	発行機関	番号
日本	2018 年 3 月	平成 29 年度 未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業 (医療機器等に関する開発ガイドライン策定事業) 人工知能分野 ※ 2019 年 12 月に経済産業省／日本医療研究開発機構より開発ガイドラインとして発行	産業技術総合研究所	JP1
	2019 年 5 月	人工知能技術を利用した医用画像診断支援システムに関する評価指標	厚生労働省	JP2
米国	2017 年 10 月	Deciding when to submit a 510(k) for a software change to an existing device	FDA	US1
	2017 年 12 月	Software as a medical device (SAMd): Clinical evaluation	FDA	US2
	2019 年 1 月	Digital health software precertification (Pre-Cert) program version 1.0: working model	FDA	US3
EU	2015 年 9 月	Guide for competent authorities in making a validation/assessment of a clinical investigation notification—MEDDEV 2.7/2	European Commission	EU1
	2019 年 4 月	Ethics guidelines for trustworthy AI	European Commission	EU2
	2020 年 3 月	Guidance on Clinical Evaluation (MDR) / Performance Evaluation (IVDR) of Medical Device Software(MDCG2020-1)	European Commission	EU3

出典：(Arima and Kano, 2021) を基に一部修正

表 2 AI ベース医療機器の統合分析フレームワーク

評価カテゴリー	評価要件	定義/説明
ブラックボックス	設計	問題をどのように解決するかに関する分析後のソフトウェア開発。設計時に、システムアーキテクチャは、構造、システムコンポーネントの相互作用、およびそれらの詳細な関係を識別することによって定義される。
	アルゴリズム	問題を解決したり、タスクを実行したりするための体系的で正確なステップバイステップの手順(レシピ、プログラム、プログラムのセットなど)。
	ベリフィケーション	概念モデルが操作可能なコンピュータプログラムに正しく変換されていること、および対応する計算で正しい入力データが使用されていることの確認(想定するハードウェアコンポーネントがある場合は、それがアナログデータを適切にキャプチャする部分も含む)。
	バリデーション	シミュレートされたプロセスに関する推論が実際のプロセスを正しくまたは有効に反映しているという許容可能なレベルの信頼を構築するプロセス(医療分野では”正しくまたは有効”を分析的検証と臨床的検証に分割する。前者は仕様がユーザーのニーズおよび意図した用途に準拠しているか、後者は臨床的に意味のある出力を生成するかを検証する)。
学習データ	データの量	特定の1つまたは複数の概念を表す値または値のセット。データは分析されると情報になり、場合によっては他のデータと組み合わせで意味を抽出し、コンテキストを提供する。
	データ信頼性	サンプリング方法やバイアスのないことの実証など、データ特性(例: データ取得時のハードウェア)の明確化。
	データセキュリティ	データ、プログラム、およびその他のシステムリソースにおける、セキュリティに関する1) 機密性、2) 整合性、3) 可用性、4) 認証、および5) 否認防止の5つのプロパティ。
	プライバシー	個人またはグループの尊厳、隔離または隠蔽の欲求、財産、秘密、または選択の自由を保護するための機械的または統計的マスキングメカニズムによる選択された情報の保護。
性能の可塑性	市販後学習	システムの性能が動的に変化する場合、マーケティング承認への準拠は規制上の懸念事項になる。市販後の学習プロセスによる性能の変更は、承認基準からの逸脱による登録の変更を必要とする場合があるか。
	性能変化	学習による性能の自己変化。不適切な学習によって性能が悪化する可能性がある。
	リスク管理システム	システムのリスクを継続的に分析、識別、評価、制御、および監視するためのプロセスと手順の集合。
自律レベル	許容リスク	期待される利益が介入の潜在的な危険を上回る状況。
	リスク最小化	リスク分析を通じて特定された危害を軽減するように設計された活動。
説明責任	アクセシビリティ	許可された当事者に開かれていることの質。
	透明性	情報の解釈を可能にするための情報受信者の計算能力および認知能力に関して、情報が要求され、公法の範囲内で完全に開示されるプロセスを説明する特性。

出典：(Arima and Kano, 2021) を和訳の上、一部修正

法である (菅, 2017)。数量化Ⅲ類で各国の規制文書のポジショニングを可視化し、第 2 期の規制文書の方向性を考察した。

4.2. 分析対象の選定

第 1 期の規制文書は、各国の規制当局が AI ベース医療機器を審査するために最初に策定された文書として、有馬らが分析した表 1 の AI 評価の 8 つのガイダンスの規制文書を選定した (Arima and Kano, 2021)。第 2 期の規制文書は、2020 年 4 月から 2021 年 12 月末の間に日本、米国、EU の公的機関、規制当局から新たに発行もしくはドラフトとして提案された AI ベース医療機器の製品性能評価を明確に対象とした文書を選定し、各機関のウェブサイトから収集した。各第 2 期の規制文書の概要を表 3 に示す。

日本の第 1 期の規制文書は、平成 17 年度から開始した厚生労働省と経済産業省が連携してガイダンスを整備する体制で、それぞれ製品評価指標、開発の観点から発行された文書であり、第 2 期の規制文書は、早期承認を可能とするために 2020 年 8 月に規制当局の PMDA が医療機器の特性に応じた変更計画の事前確認制度 (通称: IDATEN: Improvement Design within Approval for Timely Evaluation and Notice) を導入した。本制度は、医療機器の特性に応じ将来改良が見込まれている医療機器について、変更計画の審査の過程で確認し、その改良計画自体を迅速に承認する制度である。厚生労働省が「医療機器の変更計画の確認申請の取扱いについて」(以下、IDATEN と記す) で、医療機器等の変更計画の確認及び計画に従った変更に係る事前届出制度についての扱いを示しており、別紙に AI 関連技術の変更計画確認申請書に添付すべき資料の項目を示した (厚生労働省, 2020)。

米国の第 1 期の規制文書は、2019 年 4 月に米国食品医薬品局 (FDA) が公開した AI ベース医療機器の規制フレームワークに関するディスカッションペーパーで考慮すべき文書として示された SaMD のガイドン

スであり (US FDA, 2019)、第 2 期の規制文書は、より機械学習にフォーカスして品質管理の指導原則を示すことを目的に、2021 年 10 月に FDA がカナダ保健省、英国の医薬品医療製品規制庁 (MHRA) が共同で機械学習に関するガイダンスとして「Good Machine Learning Practice for Medical Device Development: Guiding Principles」(以下、GMLP と記す) を発行した (U.S. Food and Drug Administration (FDA), Canada and Medicines & Healthcare products Regulatory agency, 2021)。安全で効果的かつ高品質な医療機器の成長を促進するために、AI 製品の独自の性質に対処する 10 の指針を特定した。

EU の第 1 期の規制文書は、法律に該当する医療機器指令 (Medical Device Directive (93/42/EEC)) とそれに代わり 2017 年に新しく制定された医療機器規則 Medical Device Regulation (EU 2017/745) のそれぞれに対応する医療機器の審査に関するガイダンスと、信頼できる AI の倫理に言及した最初のガイダンスであり、第 2 期の規制文書は、AI システムの具体的な普及を想定し、2021 年 4 月に欧州委員会がドラフトとして「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」(以下、AI act と記す) を提案した (European Commission, 2021)。本案は AI 全般を対象とした法律で、医療に限定しない、リスクの高いさまざまな AI アプリケーションに対する規制の監視ルールについて示しており、その中で高リスク AI システムの法的要件を定めた。

4.3. 分析方法

はじめに、第 2 期に該当する 3 つの規制文書の分析では、審査の観点で示された項目とその説明部分について、統合分析フレームワーク (Arima and Kano, 2021) の評価要件に該当する記述の有無を調査し、要

表 3 AI ベース医療機器に対する第 2 期の規制文書の概要

国籍	発行年月	文書名	発行機関	略称
日本	2020 年 8 月	「医療機器の変更計画の確認申請の取扱いについて」薬生機審発 0831 第 14 号	厚生労働省	IDATEN
米国	2021 年 10 月	Good Machine Learning Practice for Medical Device Development: Guiding Principles	FDA	GMLP
EU	2021 年 4 月	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	European Commission	AI act

求事項を分析した。次に、第1期の規制文書と第2期の規制文書の対応関係の比較では、両期の規制文書における統合分析フレームワークの評価要件の適否の結果に基づき、該当を1、非該当を0として、数量化Ⅲ類を適用した。第1期の規制文書に該当する日本で2つ、米国で3つ、EUで3つの合計8つの規制ガイダンス（表1）が要求する評価要件の分析結果は有馬らの結果を引用した (Arima and Kano, 2021)。第1期の規制文書に対する第2期の規制文書の位置付けを検証し AI ベース医療機器に対する各国の規制の方向性を分析した。また、第1期と第2期の規制文書を日本、米国、EU でクロス集計し、国別でのポジショニングもコレスポネンズ分析した。本研究におけるデータの分析には、統計解析ソフトウェアの R を使用した。

5. 結果

5.1. AI ベース医療機器のガイダンスが要求する評価要件分析

第2期の規制文書について、本フレームワークによる分析結果を表4に示す。表4には第1期の規制文書の結果 (Arima and Kano, 2021) も第2期の規制文書との比較のために併記した。IDATEN は、変更計画の確認申請に関する文書であり、AI ベース医療機器の変更計画において、AI 関連技術の品質、有効性及び安全性を確保するために必要と考えられる手順の添付資料を要求しており、性能の可塑性の評価カテゴリーの「市販後学習」「リスク管理システム」の評価要件に該当する項目を示したことを確認した。GMLP は、優れた機械学習のプラクティスを開発するための基礎を築く

ことを目的としており、ブラックボックスの評価カテゴリーの「設計」と「バリデーション」、学習データの評価カテゴリーの「データ信頼性」と「データセキュリティ」、性能の可塑性の評価カテゴリーの「リスク管理システム」、説明責任の評価カテゴリーの「アクセシビリティ」の評価要件に関する記載を確認した。AI act は、リスクベースの規制案として、学習データの評価カテゴリーの「データ信頼性」と「データセキュリティ」、性能の可塑性の評価カテゴリーの「リスク管理システム」、自律レベルの評価カテゴリーの「リスク最小化」、説明責任の評価カテゴリーの「アクセシビリティ」と「透明性」に関する記載を確認した。

これらの結果、日米欧で統合分析フレームワークの評価要件の要求事項に共通点と相違点が確認された。共通点は、IDATEN、GMLP、AI act のいずれも「リスク管理システム」の評価要件に対する記述が確認された。ただし、規制が求めるプロセスは日本と米欧で異なっており、IDATEN は変更計画を提出し、変更計画に従った変更であれば届出のみとなる事前申請プロセスに対し、GMLP、AI act はライフサイクル全体にわたって実行される継続的な反復プロセスで構成されていた。GMLP は指針の1番目に製品ライフサイクルへの様々な専門知識の活用、10番目に製品の安全性と性能の維持または改善に重点を置いた「リアルワールド」での使用の監視による再学習のリスク管理を推奨した。また、AI act は Title III 第2章第9条にて、AI システムをライフサイクル全体にわたって定期的かつ体系的な更新を行うため、(a) 高リスク AI システムに関連する既知および予見可能なリスクの特定と分析、(b) 高リスク

表4 AI ベース医療機器に関するガイダンスの要求事項の分析結果

評価カテゴリー	評価要件	第1期のガイダンス (Arima and Kano, 2021)								第2期のガイダンス		
		JP1	JP2	US1	US2	US3	EU1	EU2	EU3	IDATEN	GMLP	AI act
ブラックボックス	設計	✓	✓	✓	—	✓	✓	✓	✓	—	✓	—
	アルゴリズム	✓	✓	✓	✓	✓	—	✓	—	—	—	—
	ベリフィケーション	✓	—	—	✓	✓	✓	✓	✓	—	—	—
	バリデーション	—	✓	—	✓	✓	✓	✓	✓	—	✓	—
学習データ	データの量	✓	✓	—	—	✓	—	—	✓	—	—	—
	データ信頼性	✓	✓	—	—	—	—	✓	✓	—	✓	✓
	データセキュリティ	—	✓	✓	—	✓	—	✓	✓	—	✓	✓
	プライバシー	✓	✓	—	—	—	—	✓	—	—	—	—
性能の可塑性	市販後学習	✓	✓	—	✓	✓	—	—	—	✓	—	—
	性能変化	✓	✓	✓	✓	✓	—	—	—	—	—	—
	リスク管理システム	✓	✓	✓	✓	✓	✓	—	✓	✓	✓	✓
自律レベル	許容リスク	✓	—	✓	✓	✓	✓	—	—	—	—	—
	リスク最小化	—	—	✓	✓	✓	✓	✓	—	—	—	✓
説明責任	アクセシビリティ	—	—	✓	✓	✓	✓	✓	—	—	✓	✓
	透明性	✓	✓	✓	—	✓	✓	✓	✓	—	—	✓

要求：✓ 非要求：—

AIシステムが意図した目的に従って、合理的に予見可能な誤用の条件下で使用される場合に生じる可能性のあるリスクの見積もりと評価、(c) 市販後に監視システムから収集したデータの分析に基づいて発生する可能性のある他のリスクの評価、といった構成を要求した。

一方、その他の要求された評価要件については各国で差異を確認した。IDATEN は AI ベース医療機器の市販後の変更に焦点を置いており、要求事項も前述の「リスク管理システム」と同じ評価カテゴリーの「市販後学習」のみだった。他方で、GMLP は特定の評価カテゴリーに偏らず、データ駆動型の優れた製品の視点で「設計」や「バリデーション」「データ信頼性」「データセキュリティ」「アクセシビリティ」に関する評価要件を要求した。AI act は高リスクな AI システムを対象としており、リスクに直接関わる学習データの「データ信頼性」「データセキュリティ」、システムが要件に準拠していることを明確にする「リスク最小化」「アクセシビリティ」「透明性」の評価要件を要求した。

5.2. AI ベース医療機器に関するガイダンスの国際比較

次に、2020 年 3 月までに発行された AI ベース医療機器に関するガイダンスの第 1 期の規制文書 (Arima and Kano, 2021) と第 2 期の規制文書を比較した。第 1 期の規制文書の範囲では、各国で複数のガイダンスを組み合わせた結果、日米欧いずれの国もブラックボックスの評価カテゴリーは 4 つの評価要件すべてを要求する一方、他の評価カテゴリーについては要求していない評価要件が存在した (Arima and Kano, 2021)。第 1 期の規制文書に対する第 2 期の規制文書の関係を比較すると、これらの要求していない評価要件に対する対応に差異を確認した。

IDATEN は JP1、JP2 の規制文書で要求した性能の可塑性の評価カテゴリーに関する「市販後学習」「リスク管理システム」について要求しており、JP1、JP2 の規制文書で要求がなかった「リスク最小化」「アクセシビリティ」の要求はなかった。

GMLP は US1 から US3 のいずれかの規制文書が要求した「設計」「バリデーション」「データセキュリティ」「リスク管理システム」「アクセシビリティ」評価要件以外に、US1 から US3 の規制文書ではいずれも要求しなかった「データ信頼性」の評価要件を要求した。

AI act は EU1 から EU3 のいずれかで要求のあった「データ信頼性」「データセキュリティ」「リスク管理システム」「リスク最小化」「アクセシビリティ」「透明性」について要求しており、EU1 から EU3 の規制文書で要求がなかった「市販後学習」「性能の変化」の要求はなかった。

これら第 1 期、第 2 期の規制文書の結果に基づいて、数量化Ⅲ類を適用した結果を図 1 に示す。結果の

固有値は、第 1 軸 (横軸) が 0.206 で寄与率が 28.0 %、第 2 軸 (縦軸) が 0.173 で寄与率が 23.4 % となった。累積寄与率は第 2 軸までで 51.4 % だった。軸の解釈は、第 1 軸は性能の可塑性の評価カテゴリーの評価要件が高いスコア、申請時点での製品に関する学習データや説明責任の評価カテゴリーの評価要件が低いスコアに主に布置していることから、「性能変化への関連度」と定義した。第 2 軸は自律レベルの評価カテゴリーの評価要件が高いスコア、学習データの評価カテゴリーの評価要件が低いスコアに布置していることから、高いほど臨床に近い下流工程で規制し、低いほど学習プロセスの上流工程で規制すると考え、「開発工程の下流への関連度」と定義した。

図 1 より、日本では、第 1 期の規制文書 (JP1、JP2) は第 4 象限であるのに対して、第 2 期の規制文書 (IDATEN) は同じく、第 4 象限に付置した。EU では、第 1 期の文書は、EU1 が第 2 象限、EU2、EU3 が第 3 象限に布置するのに対して、第 2 期の規制文書 (AI act) は第 2 象限に布置した。日本と EU では、第 1 期と第 2 期の規制文書は同じ象限に布置しており、第 2 期の規制文書は第 1 期の規制文書より第 1 軸の 0 から遠ざかる位置に布置したが、日本は正、EU は負の方向に大きい違いが表れた。このように、第 1 期、第 2 期の規制文書が同じ象限に布置するが、第 2 期はより第 1 軸の強い傾向を示し、第 1 期の規制文書に追加して補う「補足的」なパターンが日本と EU で観測された。

他方で、米国では、第 1 期の文書は US2、US3 が第 1 象限、US1 が第 2 象限であるのに対して、第 2 期の文書 (GMLP) は異なる第 3 象限に付置しており、米国は第 2 期の規制文書が第 1 期の規制文書とは第 1 軸、第 2 軸の両方の方向性が異なる象限に布置していた。第 2 期の規制文書が第 1 期の規制文書とは逆の象限に布置することで、第 1 期の規制文書の不足を補う「補完的」なパターンが米国で観測された。これらの結果から、第 1 期と第 2 期の規制文書の相対関係に各国で差異があることを確認した。

また、第 1 期と第 2 期の規制文書における統合分析フレームワークの評価要件の要否を国別にクロス集計し、コレスポンデンス分析を行った結果を図 2 に示す。(固有値は、第 1 軸 (横軸) が 0.153 で寄与率が 65.9 %、第 2 軸 (縦軸) が 0.079 で寄与率が 34.1 %、累積寄与率は第 2 軸までで 100 %)。①から④までの番号は、統合分析フレームワークの評価要件のスコアをクラスター分析し、クラスター数を 4 個に指定した場合のクラスターを示している。日本は第 1 象限、米国は第 3 象限、EU は第 2 象限に布置しており、第 2 期の規制文書が追加されても統合分析フレームワークの評価要件に対する各国のポジションは異なることを確認した。また、各国で最も近い評価要件のクラスターが日本は、①群

(プライバシー、データの量、市販後学習)、米国は開発工程の下流への関連が低い③群 (アルゴリズム、許容リスク、性能変化)、EU は② (バリデーション、ベリフィケーション等) となっており、各国が重視する規制の評価要件は異なることを確認した。

6. 考察

本研究は、日本、米国、EU といった医療機器市場における代表的な国の規制を対象として、ガイダンスを初期と更新時に分割し、評価要件をカテゴリー、規制文書をサンプルとして数量化Ⅲ類を用いて可視化し、規制の要求事項のポジショニングを明らかにし、体系的に製品への要求事項の補完性を論じた点に新規性を有する。この分析により、複数の評価要件を2軸で表現したポジショニングマップを作成し、各国の規制の大きな方向性の差異を明らかにした。薬事規制に関する既存の国際比較研究では、各国の医療機器規制についての法律や審査プロセスの比較に留まっていた (Altenstetter, 2012; Mishra, 2017)。AI ベース医療機器に対しては、制度や組織体制といった評価システムに関する課題の指摘がされ (Erdélyi and Goldsmith, 2018; Gerke et al., 2020; Panch et al., 2022)、自国の規制の分析が EU、中国、韓国を対象にそれぞれ報告されている (Gilbert et al., 2021; Larson et al., 2021; Lim, Heo and Yun, 2022; Song et al., 2022)。しかしながら、AI ベース医療機器の審査項目を網羅的に国際比較した研究は有馬らが分析した 2020 年 3 月以降は見当たらず (Arima and Kano, 2021)、更新される規制を体系的に比較した研究はなかった。

図 1 に示した各国の第 1 期と第 2 期の規制文書の布置の違いから、規制追加の方向性として、過去のガイダンス等と同じ評価要件に関して具体的な記述を追加し補う補足的なパターンとこれまでのガイダンスでは機器の規制に不足していた要件を要求する補完的なパターンの 2 つが見出された。前者は日本と EU が該当した。医療機器はこれまで市販前に規制当局の審査を受け、承認されることで製品の安全を確保したが、SaMD は市販後もデータによるバージョンアップを続けることが可能という特徴があるため、日本は一連のプロダクトライフサイクルに対応した、データの利活用や信頼性の担保、バージョンアップ機能に対するものか否かを峻別する薬事制度を必要としている (中野, 2022)。よって、性能の変化に関する評価要件を補足するようローカル規制を強めた可能性がある。EU の規制プロセスは医療機器の安全性と製造者の主張どおりに動作することの保証にも焦点を当てている (Mishra, 2017)。安全性と有効性を確保するためにリスク評価をより厳密に行うため、性能変更以前の製品の評価を補足するよう、既存の規制を強めたと考えら

れる。後者は米国が該当し、FDA の規制プロセスは EU と比較して医療機器の有効性の証明も必要であることから (Maak and Wylie, 2016)、第 1 期の規制で性能の変化を開発工程の下流で管理していたが、第 2 期の規制で製品を開発工程の上流でも管理することで、AI ベース医療機器の普遍的要件を満たす製品設計を促進し、より有効性を上げる規制になりつつある。

図 2 に示したように、追加の規制文書を合わせても各国の評価要件にはギャップが確認され、規制による AI ベース医療機器の評価要件の統一は困難もしくは時間を要することから、各国間の規制の違いによる開発環境の違いは今後とも維持されることが示唆された。従来から、グローバル市場向け製品開発戦略における製品設計戦略では、「現地ニーズへの適合」して市場への売上拡大を狙うか、もしくは設計を「グローバルに標準化」してオペレーションを効率化するかを選択問題が中心となる (島谷, 池田, 2005) ことが指摘されており、AI ベース医療機器の医療機器メーカーの開発方針には同様に、各申請対象国におけるローカル規制に対応した製品設計を行う「ローカリゼーション」により、ローカル市場の範囲内で一定の合理性を追求すること、普遍的要件への対応と準拠を目指す「ユニバーサルモデル」を追求すること (Arima and Kano, 2021) の両者が提示されてきているが、本研究の結果は、「ローカリゼーション」戦略を強化すべきであるという方向感を提示すると同時に、「ユニバーサルモデル」への糸口も示唆している。

第 1 の選択肢である「ローカリゼーション」は多国籍企業が規制の圧力が強い国で市場展開する従来の方法であり、マルチナショナル型に該当する (Bartlett and Ghoshal, 1989)。前述の通り、日本と EU は規制を補足的パターンで追加しているが、補足する焦点は日本、EU で異なる。そのため、申請対象国に合わせた製品設計が可能な、ローカライズできるグローバル思考で構築した基本戦略を持つことが重要である (Tsuchii, 2016)。また、今後新しい AI アルゴリズムの開発やデータ変化による製品のボリュームの増大によって、規制当局は管理を地域の医療システムに分散する可能性がある (Panch et al., 2022)。医療機器メーカーはローカライズを基本として製品仕様を設定し、各国の規制に準拠した臨床試験を実施し、承認後の運用を行うことを優先する選択肢がある。

他方で、第 2 の選択肢としての、ローカリゼーションなしで幅広い要件をカバーし、ローカルの問題に適用できる可能性を高める「ユニバーサルモデル」の追求も企業戦略上、有効となるケースが想定される。本研究の結果から、AI 医療機器規制は各国の規制ギャップが大きくなる傾向を示しており、米国の規制に対応することは、一時的には「ローカリゼーション」

ではあるものの、補完的なパターンをとることから、今後ともこの傾向が継続されるのであれば米国の規制がより全方位的に要件をカバーする可能性が残されており「ユニバーサルモデル」により近い開発戦略となる可能性がある。

多国籍企業の国際戦略の研究では、国際競争環境の変化によって本社と子会社間関係には多面的な調整と管理が求められ (Martinez and Jarillo, 1989; Nohria and Ghoshal, 1994)、グローバル統合とローカル適応のポジションにおいては、規制はローカル適応を強める要因だった (Bartlett and Ghoshal, 1989)。しかし、医療製品の規制は世界的に共通化のニーズがあり (Kaushik et al., 2010)、本研究の結果では規制のグローバル統合への方向性を補完的なパターンという形で観測することができた。マネジメントの視点では適応戦略の実行だけでなく、グローバル統合とローカル適応の両者に配慮した戦略への変化や両者のプレッシャーに応じるだけの柔軟性が求められる (Pralhad and Doz, 1987)。これまで、国際戦略の転換を企業の事例から分析する研究はあったが (藤本, 2000; 藤岡, 2020)、企業にとって外部環境となる各国のローカル規制の変化と国際戦略の転換を関連付けた研究はなかった。本研究で明らかにした申請対象国における規制内容の国際的な差分の可視化は、各国の規制当局とグローバルに AI ベース医療機器開発を目指す企業の両者に対して、グローバル統合に最も近い規制を特定すると同時に、統合に向けて求められる追加の規制項目を明らかにし、ローカリゼーションのための製品開発の選択肢を提示している。

ただし、ローカル規制が異なる現在の外部環境下においても医療機器メーカーがユニバーサルモデルとして構想している AI ベース医療機器は既に存在する可能性はあるものの、製品設計や薬事申請に提出されたデータへのアクセスには限界があり、現状では確認できていない。また、技術の進展が早い AI 分野においては、想定よりも早く企業が国際戦略を変更している可能性がある。

AI ベース医療機器は 2017 年頃から承認され始めた萌芽期の製品であり、規制の検討は各国で継続的に行われている。各国の規制当局以外にも、ISO/IEC JTC 1/ SC 42 や IEC TC62 で AI の国際標準化活動が始まっている。今後も継続的に追加されるルールが既存の規制と比較してどのような位置付けかを理解することは規制の国際調和を推進したい規制当局、グローバル市場向けの製品開発を行う多国籍企業にとって有意義であり、今後の新しい医療機器開発や医療の質の向上への貢献が期待される。また、これらのルールの制定が各国の規制に引用されると各国の規制文書と評価項目の関係に変更を及ぼす可能性が高いため、本研

究で用いたフレームワークもこうしたルールの整備に合わせて修正していく必要があることが想定される。

7. 結論

AI ベース医療機器の普遍的要件で構成したフレームワークを用いて、日本、米国、および EU の初期と追加で発行された規制文書の分析から、各国の規制のダイナミックな変化を可視化することで、各国が新たな規制の追加により、日本と EU では各国の規制がさらに異なる方向へと進展する「補足」型となっており、米国では規制調和に向かう「補完」型となっていることを示した。各国の規制の差分が増大する方向で変化していることから、医療機器メーカーの製品設計における開発方針としてローカリゼーション強化が推奨される一方、補完型をとる米国の規制への準拠は、ユニバーサルモデルの追求に最も近い可能性も見出した。

8. おわりに

助成金の審査委員である、医療機器のガイダンス策定に関与する専門家からは、本研究による各国規制の位置付けと差分を可視化する手法は、今後の技術の進展が早い製品において、継続的にガイダンスの追加策定が必要な際には有用であるとのコメントが得たが、本研究はルール設計における既存ルールとの相対的な関係の可視化の重要性を示すことができたと解釈している。

(ありま ひろかず/かのう しんご)

【本研究は、医療機器センター医療機器産業研究所の 2021 年度 (第 13 期) 調査研究助成【公募型リサーチペーパー】からの支援を受けている。】

《参考文献》

- 1) Aisu, N. et al. (2022) "Regulatory-approved deep learning/machine learning-based medical devices in Japan as of 2020: A systematic review", PLOS Digital Health, 1(1), p. e0000001.
- 2) Alexander, A. et al. (2020) "An Intelligent Future for Medical Imaging: A Market Outlook on Artificial Intelligence for Medical Imaging", Journal of the American College of Radiology. Elsevier, 17(1), pp. 165-170.
- 3) Altenstetter, C. (2012) "Medical device regulation in the European Union, Japan and the United States. Commonalities, differences and challenges", Innovation: The European Journal of Social Science Research, 25(4), pp. 362-388.

- 4) Arima, H. and Kano, S. (2021) "Integrated Analytical Framework for the Development of Artificial Intelligence-Based Medical Devices" , *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*, 55(4), pp. 853–865.
- 5) Bartlett, C. and Ghoshal, S. (1989) "Managing Across Borders: The Transnational Solution" , Harvard Business School Press. Boston.
- 6) Benjamins, S., Dhunoo, P. and Meskó, B. (2020) "The state of artificial intelligence-based FDA-approved medical devices and algorithms: an online database" , *npj Digital Medicine*. Springer US, 3(1), pp. 1–8.
- 7) Blind, K. (2012) "The influence of regulations on innovation: A quantitative assessment for OECD countries" , *Research Policy*, 41(2), pp. 391–400.
- 8) Buzzell, R. D. (1968) "Can You Standardize Multinational Marketing?" , *Harvard Business Review*, 49(November-December), pp. 102–113.
- 9) Chen, Y. J. et al. (2018) "A comparative study of medical device regulations: US, Europe, Canada, and Taiwan" , *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*. SAGE Publications Inc., pp. 62–69.
- 10) Erdélyi, O. J. and Goldsmith, J. (2018) "Regulating artificial intelligence proposal for a global solution" , in *Proc. AAAI/ACM Conference on Artificial Intelligence, Ethics and Society*, pp. 95–101.
- 11) European Commission (2021) "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" , European Commission. 出 所 : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A52021PC0206>. (2023 年 3 月 3 日アクセス)
- 12) Faulkner, A. (2009) "Regulatory policy as innovation: Constructing rules of engagement for a technological zone of tissue engineering in the European Union" , *Research Policy*, 38(4), pp. 637–646.
- 13) 藤岡資正 (2020) "新興国市場における現地化戦略の実践に関する研究 日系住宅メーカーの事例を中心として" , *アジア市場経済学会年報*. アジア市場経済学会, 23, pp. 37–47.
- 14) 藤本隆宏 (2000) "創発的グローバル戦略 オーストラリア自動車産業の事例から" , *産業学会研究年報*. 産業学会, 2000(15), pp. 25–38.
- 15) Gerke, S. et al. (2020) "The need for a system view to regulate artificial intelligence/machine learning-based software as medical device" , *npj Digital Medicine*, 3, Article number: 53.
- 16) Ghoshal, S. (1987) "Global strategy: An organizing framework" , *Strategic Management Journal*, 8(5), pp. 425–440.
- 17) Gilbert, S. et al. (2021) "Algorithm change protocols in the regulation of adaptive machine learning-based medical devices" , *Journal of Medical Internet Research*, pp. 1–8.
- 18) 原拓志・宮尾学 (2017) 「技術経営」, 中央経済社.
- 19) He, J. et al. (2019) "The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine" , *Nature Medicine*, pp. 30–36.
- 20) 岩元真, 方真美, 鈴木由香 (2015) 「医療機器審査の迅速化に向けた米国 FDA との Collaborative Scheme 及び Harmonization By Doing (HBD) 活動」, *レギュラトリーサイエンス学会誌*, 5(3), pp. 227–234.
- 21) 厚生労働省 (2017) 「保健医療分野における AI 活用推進懇談会 報告書」, 出所 : <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000169233.html>. (2023 年 3 月 3 日アクセス)
- 22) 厚生労働省 (2020) 「医療機器の変更計画の確認申請の取扱いについて」, 出所 : <https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000665757.pdf>. (2023 年 3 月 3 日アクセス)
- 23) Kaushik, A. et al. (2010) "Harmonized medical device regulation: Need, challenges, and risks of not harmonizing the regulation in Asia" , *Journal of Young Pharmacists*, 2(1), pp. 101–106.

- 24) Larson, D. B. et al. (2021) "Regulatory Frameworks for Development and Evaluation of Artificial Intelligence-Based Diagnostic Imaging Algorithms: Summary and Recommendations", *Journal of the American College of Radiology*. Elsevier, 18(3), pp. 413-424.
- 25) Lim, K., Heo, T. Y. and Yun, J. (2022) "Trends in the Approval and Quality Management of Artificial Intelligence Medical Devices in the Republic of Korea", *Diagnostics*, 12, 355.
- 26) Maak, T. G. and Wylie, J. D. (2016) "Medical device regulation: A comparison of the United States and the European Union", *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, pp. 537-543.
- 27) Martinez, J. I. and Jarillo, J. C. (1989) "The Evolution of Research on Coordination Mechanisms in Multinational Corporations", *Journal of International Business Studies*. Palgrave Macmillan, 20(3), pp. 489-514.
- 28) Mintzberg, H. and Waters, J. A. (1985) "Of strategies, deliberate and emergent", *Strategic Management Journal*, 6(3), pp. 257-272.
- 29) Mishra, S. (2017) "FDA, CE mark or something else?—Thinking fast and slow", *Indian Heart Journal*. Elsevier B.V., pp. 1-5.
- 30) Nohria, N. and Ghoshal, S. (1994) 'Differentiated fit and shared values: Alternatives for managing headquarters - subsidiary relations', *Strategic Management Journal*, 15(6), pp. 491-502.
- 31) 中野壮陸 (2022) 「SaMD を巡る現状と今後の展望」, レギュラトリーサイエンス学会誌, 12(3), pp. 289-294.
- 32) OECD (1997) "The OECD Report on Regulatory Reform Synthesis." 出所 : <https://www.oecd.org/gov/regulatory-policy/2391768.pdf>. (2023 年 3 月 3 日アクセス)
- 33) Panch, T. et al. (2022) "A distributed approach to the regulation of clinical AI", *PLOS Digital Health*, 1(5), e0000040.
- 34) Park, Y. et al. (2020) "Evaluating artificial intelligence in medicine: phases of clinical research", *JAMIA Open*, 3(3), pp. 326-331.
- 35) Porter, M. E. (1986) "Competition in Global Industries", Harvard Business School. Boston, MA: Harvard Business School.
- 36) Prahalad, C. K. and Doz, Y. L. (1987) "The Multinational Mission: Balancing Local Demands and Global Vision", Free Press. New York.
- 37) 島谷祐史, 池田芳彦 (2005) '製品アーキテクチャの変化と海外子会社の知識獲得', *経営論集*, 15(1), pp. 93-118.
- 38) Song, X. et al. (2022) "Advancing medical device regulatory reforms for innovation, translation and industry development in China", *Journal of Orthopaedic Translation*, 37, pp. 89-93.
- 39) 菅民郎 (2017) 「例題と Excel 演習で学ぶ多変量解析」, オーム社.
- 40) Tsuchii, I. (2016) "Future regulatory science through a global product development strategy to overcome the device lag", *The Pharmaceutical Society of Japan*, 136(4), pp. 531-535.
- 41) U.S. Food and Drug Administration (FDA), Canada, H. and Medicines & Healthcare products Regulatory agency (2021) "Good Machine Learning Practice for Medical Device Development: Guiding Principles" 出所 : <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/good-machine-learning-practice-medical-device-development-guiding-principles>. (2023 年 3 月 3 日アクセス)
- 42) U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2019) "Proposed regulatory framework for modifications to artificial intelligence/machine learning (AI/ML)-based software as a medical device (SaMD) - Discussion paper and request for feedback", 出所 : <https://www.fda.gov/media/122535/download> (2023 年 5 月 27 日アクセス).