

令和 2 年度
次世代医療機器・再生医療等製品
評価指標作成事業

乳がん診断支援装置
審査 WG 報告書

令和 3 年 3 月

審査 WG 座長 橋爪 誠
社会医療法人北九州病院 北九州古賀病院

報告書目次

1. はしがき.....	1
2. 委員名簿.....	2
3. 調査報告	
(1) TF1 調査報告書：国内外における研究開発・利用動向調査及び非臨床試験における安全性・有効性評価法.....	5
(2) TF2 調査報告書：臨床的意義及び臨床試験における安全性・有効性評価法	33
4. 参考資料	
(1) 乳がん診断支援装置審査 WG 会議議事概要.....	49
(2) 合同検討会報告資料.....	73

はしがき

乳がんは、女性が罹患する「がん」のトップで、30代から64歳までの女性のすべてのがん死亡率の第1位を占めている。特に、働き盛りの40代後半に大きなピークのひとつがあるといわれている。ステージI期の早期に治療を開始した場合の5年生存率はほぼ100%であるのに対し、進行したステージIV期では37.1%と低いことから定期的な乳がん検診による早期発見と早期治療が重視されてきた。しかし、我が国の乳がん検診の受診率は欧米の75%に比し41%と低い。これには様々な問題が指摘されているが、診断装置そのものが抱える問題にも起因するといわれている。日本の乳がん検診は、2000年初め頃まで視触診による検診が行われてきたが、視触診による死亡率減少効果が不十分であることと精度管理が難しいことから、乳がん検診の指針を変更し、視触診については必須ではないことになり、現在ではX線マンモグラフィが唯一、乳癌死亡率減少効果を証明した機器として一般的に行われている。最近では乳房超音波検査（エコー）も注目されている。しかし、X線マンモグラフィは被ばくの問題や、乳房圧迫による被験者への身体的負担を与えるほか、乳房超音波検査（エコー）では画像の再現性や記録は検査者の技量に依存する等の問題点がある。また、若年者の乳房は、脂肪が少なく乳腺密度が高い、いわゆる高濃度乳房で、X線マンモグラフィでは、乳腺そのものが白い陰影でがんの腫瘤影が隠れて、がんを検出できない可能性のあることが知られている。このような診断機器の欠点を補う診断支援装置の開発は、世界共通の喫緊の課題である。

そこで、本ワーキンググループでは、これらの課題克服を目的として研究開発され、臨床試験を通じて実用化段階にある3つのモダリティ、1)マイクロ波イメージング、2)超音波CT、3)光超音波イメージングについて国内外における研究開発の状況と利用動向を調査することとした。マイクロ波イメージングはX線に比べて低エネルギーで非電離性を有しており、安全でより高頻度なスクリーニング技術として有望視されている。また、これは誘電コントラストを利用して乳がんの有無を診断する方法で、リアルタイム画像化技術も開発中である。超音波CTは、リングアレイで、測定対象物を取り囲み、超音波散乱像、音速分布像、減衰率分布像を撮像するもので、MRIと比較しうる解像度に達成できており、すでに商品化され、安価で非侵襲な乳がん診断方法として期待されている。光超音波イメージングは、生体にナノ秒幅のパルス光を照射した際に、光音響効果によって生じる超音波を受信するもので、非侵襲で微細血管の構造情報や、酸素飽和度等の機能情報を高解像度に可視化できる新規イメージング技術であり、乳がん診断への応用も含め実用化に大きな期待が寄せられている。

これら3つの新規診断支援装置に関して、特に、対象機器の定義と、技術的観点からの安全性・性能評価方法や非臨床試験、臨床的観点からの意義や位置付け、高濃度乳房を含めた診断精度の指標、臨床試験の有効性及び安全性評価方法、有害事象等の項目を検討し、留意すべき点や基本的考え方を明示し、評価指標案作成に参考となるよう調査研究を取りまとめた。本報告書が製造企業と規制当局の双方にとって有益な情報となり、今後の評価指標案作成に貢献できれば幸いである。

乳がん診断支援装置審査WG座長
橋爪 誠

令和2年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会(厚生労働省)／
医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)合同検討会

乳がん診断支援装置審査ワーキンググループ 委員名簿

座長：橋爪 誠 社会医療法人北九州病院 北九州古賀病院 院長
九州大学 名誉教授

副座長：椎名 毅 京都大学大学院医学研究科 教授
(兼任：日本生体医工学会推薦専門家)

学会推薦専門家(五十音順)：

植松孝悦 静岡県立静岡がんセンター 乳腺画像診断科 兼 生理検査科 部長
(日本乳癌学会)

中島康雄 画像相談クリニック 院長
聖マリアンナ医科大学 名誉教授(日本乳癌検診学会)

中村清吾 昭和大学医学部外科学講座乳腺外科学部門 教授
昭和大学病院 ブレストセンター長(日本超音波医学会)

委員(五十音順)：

木寺正平 電気通信大学 大学院情報理工学研究科 准教授

高尾信太郎 兵庫県立がんセンター 乳腺外科 部長

高木 周 東京大学 大学院工学系研究科 教授

山賀 郁 京都医療センター 外科 医員

厚生労働省：

河野典厚 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 課長

大原 拓 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 再生医療等製品審査管理室長

立野陽子 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 先進医療機器審査調整官

村上まどか 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 革新的製品審査調整官

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：

石井健介 医療機器審査第一部 部長

岡崎 譲 医療機器審査第一部 審査役

菅原明彦 医療機器審査第一部 審査役

井田尚子 医療機器審査第一部 審査役補佐

加藤健太郎 医療機器審査第一部 審査専門員
廣木千夏 医療機器審査第一部 審査専門員
小野寺陽一 規格基準部 医療機器基準課 部長
水上良明 規格基準部 医療機器基準課 課長
今川邦樹 規格基準部 医療機器基準課 主任専門員

国立医薬品食品衛生研究所（審査 WG 事務局）：

齋島由二 医療機器部 部長
野村祐介 医療機器部 第一室 室長
加藤玲子 医療機器部 第二室 主任研究官
福井千恵 医療機器部 第一室 非常勤職員

オブザーバ（五十音順）：

交久瀬善隆 日本医療研究開発機構 医療機器・ヘルスケア事業部
医療機器研究開発課 主幹
栗原宏之 日本医療研究開発機構 創薬事業部 規制科学推進課 主幹
近藤昌夫 大阪大学大学院薬学研究科附属創薬センター
医薬品・医療機器規制科学研究室 教授
鎮西清行 産業技術総合研究所 健康工学研究部門 副研究部門長
中村亮介 日本医療研究開発機構 創薬事業部 規制科学推進課 課長
新田尚隆 産業技術総合研究所 健康工学研究部門
医療機器研究グループ 主任研究員
峯田浩司 日本医療研究開発機構 医療機器・ヘルスケア事業部
医療機器研究開発課 主査
三宅正人 日本医療研究開発機構 医療機器・ヘルスケア事業部
医療機器研究開発課 課長
矢野貴久 日本医療研究開発機構 医療機器・ヘルスケア事業部
医療機器研究開発課 課長代理
葭仲 潔 産業技術総合研究所 健康工学研究部門
医療機器研究グループ グループ長

TF1 調査報告書

国内外における研究開発・利用動向調査及び
非臨床試験における安全性・有効性評価法

TF1 調査報告書

国内外における研究開発・利用動向調査及び非臨床試験における安全性・有効性評価法

椎名 毅(主査：京都大学)

中島康雄(聖マリアンナ医科大学)

木寺正平(電気通信大学)

高木 周 (東京大学)

1. はじめに

乳がんは乳房にできる悪性腫瘍であり、国内外において罹患率が最も高いがんの一つであることから、その検診技術の向上が求められている。さらに、I 期に治療を開始した場合 5 年生存率はほぼ 100%であるのに対して、IV 期では 37.1%と低くなることから、乳がん検診の定期的な受診及び早期発見が重要である。従来の乳がん診断技術として X 線マンモグラフィが一般的に広く用いられているものの、高エネルギー放射線による被ばくの影響のために高頻度の検診には向かず、また乳房の圧迫によって被験者に身体的負担を与えてしまう。さらに、同技術は高濃度乳房に存在するがんは見つけにくいことが報告されている。50 歳以下の日本人女性の 7~8 割が高濃度乳房であると言われていたことから、これを補う診断法の実現が求められている。乳房超音波検査(エコー)装置による検査は非侵襲でリアルタイムでの検査が可能であり、高濃度乳房においても特に腫瘍性の病変の検出感度が高い等の利点があるが、がんの識別は検査者の技量に依存し、特異度にばらつきがあるとされている。MRI(Magnetic Resonance Imaging)検査は乳癌に対し最も高感度であるが、造影剤を必要とし長い検査時間を要し、また導入維持コストが高い。こうした背景や医療保険制度の違いもあり、50~69 歳の日本人女性における乳がん検診の受診率は 41.0%に留まっており、アメリカやイギリスが 75%を超えるのと比較すると低い水準である。

このような従来の乳がん画像診断装置の課題を克服し、無被ばくで圧迫を必要とせず、高濃度乳房での腫瘍検出に適した次世代の乳がん画像診断支援装置の開発が進められてきている。ここでは、その中でも特に、臨床試験を通じて実用化の段階ある 3 つのモダリティ(マイクロ波イメージング、超音波 CT、光超音波イメージング)について取り上げ、国内外における研究開発・利用動向調査並びに非臨床試験/安全性・性能評価方法について概説する。

2. 国内外の研究開発・利用状況

(1) マイクロ波イメージングによる乳がん診断支援装置 (電気通信大学 木寺正平)

乳がん診断へのマイクロ波の応用は、1990年後半から、数GHz程度の電磁波帯であるマイクロ波を用いた乳がん検知システムが注目され、各種装置開発、画像解析技術等が大きく進展してきている。マイクロ波はX線に比べて極めて低エネルギーであるため、非電離性を有しており、安全な検診が可能であり、より高頻度なスクリーニング技術（臨床診断）として有望であるとされている。また、携帯電話やWifi等に使用されている電波帯であるため、アンテナや送受信装置も既存のものを利用できるため、他の計測装置に比べて安価に抑えることができる。

乳房の支配的組織である脂肪組織とがん組織の間には十数倍程度の誘電率及び導電率の電気的なコントラストがあることが確認され、同コントラストから10mm未満の小さなサイズのがん組織からも強い反射応答が得られることが確認された。一方、2000年後半に入り、それまで電気的特性が脂肪と同

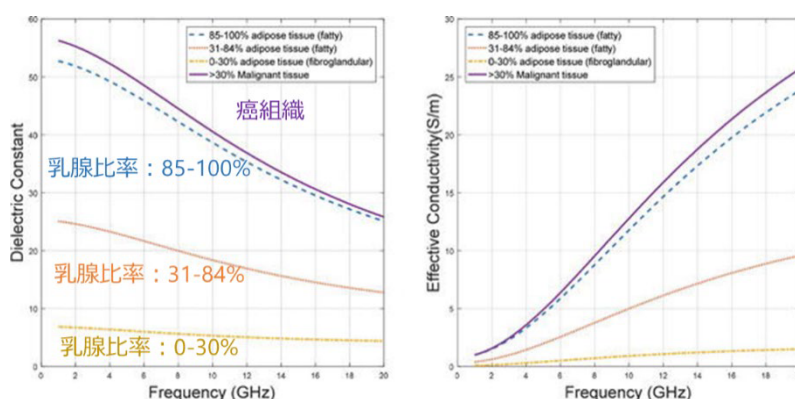


図1. 各乳腺比率における誘電率及び導電率の周波数特性 (A. Ghanbarzadeh et al., Intech Open., Nov. 2016)

程度とみなされていた乳腺組織は、がん組織に近い誘電率及び導電率を有することがわかり、そのコントラストは高々10%から20%程度であることが報告されている^{[1][2]} (図1)。

マイクロ波イメージングによる乳がん診断支援装置は上記の誘電コントラストを利用して乳がんの有無を診断する手法であり、一般にレーダ方式とトモグラフィ方式の2つのカテゴリに分類される。レーダ方式は反射波のみからがん組織の位置と大きさを計算する手法である。トモグラフィ方式は逆散乱解析手法とも呼ばれ、観測された散乱電界を用いて領域積分方程式の逆問題を解くことで対象の複素誘電率分布の再構成を行う技術である。以下に各技術の原理、特徴及び問題点を簡潔に記す。

① レーダ方式

レーダ方式は、正常組織とがん組織の誘電コントラストによって発生する後方散乱波を利用して画像化を行い、がん組織の存在あるいは位置を特定する手法である。再帰的处理を行わないため比較的計算コストが小さいという長所がある。1997年にBridgeらによって超広帯域(UWB: Ultra Wideband)信号を用いたレーダシステムが提案された^[3]。同レーダ画像化法は乳房超音波検査(エコー)でも利用されているビームフォーミング法を導入したものであるが、空間分解能が十分でないため、皮膚からの反射波の抑圧漏れが画像化精度を劣化させる要因となっていた。これに対して空間分解能を高める手法(TR (Time Reversal)法^[4]、MUSIC (Multiple Signal Classification)法^[5])や設定した焦点での応答を1とするビームフォーミング(MIST (Microwave

Imaging via Space-Time) 法^[6])等が提案されており、空間分解能や皮膚からの不要波抑圧効果を大きく高めることが確認されている。国外では、2010年代から Wisconsin Madison 大学、Bristol

表 1. マイクロ波乳がん診断装置の臨床研究の状況 (M. A. Aldhaeabi et al., Sensors, Apr., 2020)

Research Group	Scan Time	Max No. of Patients	Coupling Medium	Examination Table	Antenna Array Type	Acquisition and Imaging	Position
Dartmouth College [44,102–106]	5 min	175	✓ medium	✓	Monopole synthetic	Frequency, tomography	Prone
University of Calgary [78,107–109]	30 min	8	✓ medium	✓	Vivaldi synthetic	Frequency, DAS	Prone
McGill University [110]	5 min	13	✓ shell	✗	Microstrip stationary	Time, DAS	Seated
Bristol University [111–114]	10 S	267	✓ shell	✓	Slot Hardware	Frequency, IDAS	Prone
Shizuoka University [115,116]	3 min	2	✓ shell	✓	Stacked patch hardware	Frequency, DAS	Prone
Southern University of Science and Technology [117]	4 min	11	✓ medium	✓	Horn synthetic	Frequency, DAS	Prone
Hiroshima University [118]	5 min	14	✓ shell	✗	Planar slot synthetic	Time, DAS	Supine
London South Bank University [119]	5 min	45	✓ shell	✓	Planar antenna synthetic	Frequency, neural network	Prone

大学、Ghent 大学、Calgary 大学、McGill 大学等がレーダ方式を採用し、臨床研究等に進んでいる (表 1)。国内では、静岡大学^[7]及び広島大学^[8]がレーダ方式を導入し、臨床研究を実施している段階である (図 2)。

また神戸大のグループは、レーダ方式において特定の観測モデルでの解析的な解を導入することで、リアルタイム画像化を実現させる技術を開発し^[9,10]、臨床研究を完了させて、治験段階にまで進んでいる (図 3)。但し、反射係数分布を求めるレーダ方式であるため、複素誘電率分布を推定するものではないことに注意が必要である。

レーダ方式では誘電特性の定量的な再構成はできないため、正常組織とがん組織のコントラストが小さい場合の識別が難しいという短所がある。特に乳腺組織の複素誘電率はがん組織のそれと比較すると 10%-20%程度のコントラストしかないため、同問題がレーダ方式の大きな課題として残っている。

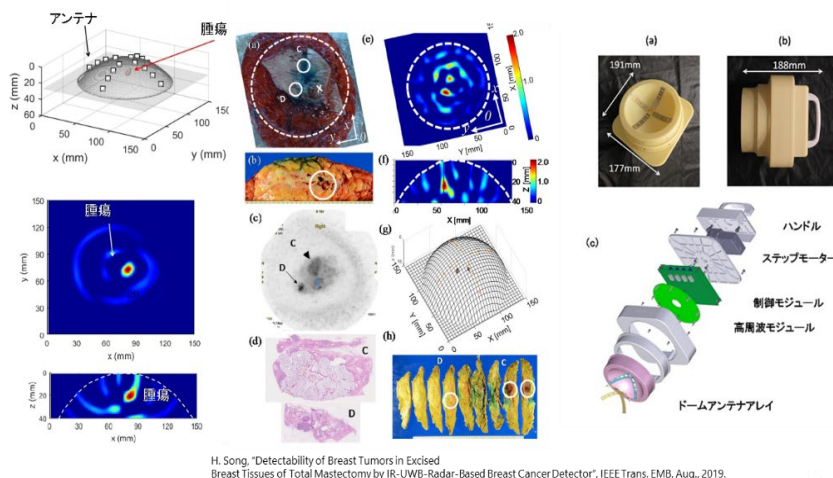


図 2. UWB レーダ方式による乳がん画像化装置 (広島大学) (H. Song et al, IEEE Trans. EMB, Aug., 2019)

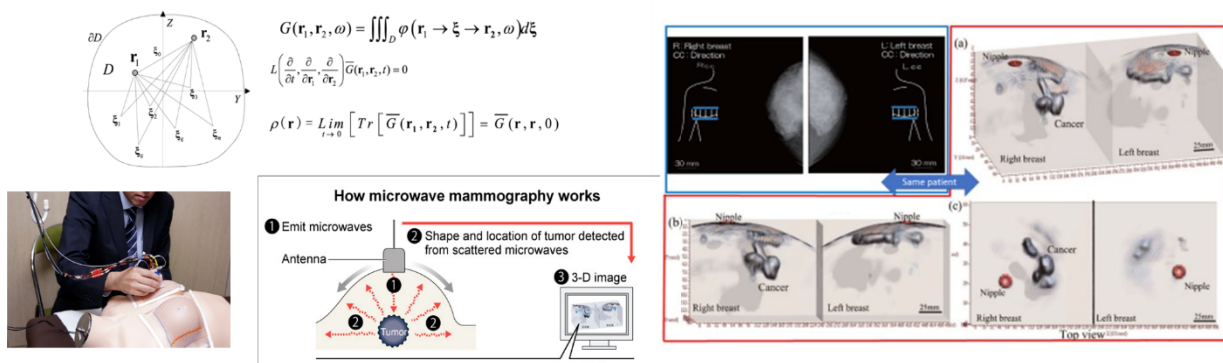


図 3. 高速 UWB マイクロ波診断装置
(特許 6468570)

② トモグラフィ方式

トモグラフィ方式は、散乱電界からターゲットの複素誘電率分布を定量的に再構成する手法である。同手法は、マクスウェル方程式から導かれるヘルムホルツ型積分方程式の逆問題を解くことに相当する。複素誘電率分布の再構成が可能であるという長所を有する一方、同逆問題は、不良設定かつ非線形性を有しており、レーダ方式に比べて計算コストが高くなるという欠点を有している。非線形最適化法に対しては、様々な最適化法 (CGLS (Conjugate Gradient Least Squares) [11] や LSQR (Linear Square) [12] 等の局所最適化法、及び PSO (Particle Swarm Optimization) [13] や GA (Genetic Algorithm) [14] 等の大域的最適化法) が提案されている。上記の最適化法を、再帰的に全電界成分を更新する BIM (Born Iterative Method) 及び DBIM (Distorted Born Iterative Method) 法 [15] 等に発展させて、高い誘電コントラストを有する乳腺やがん組織等を高精度に推定するアルゴリズム等が提案されている。また、圧縮センシング法を導入することでデータ数が少ない状況でも再構成精度を保持することが示され、不良設定問題を解決できる一つのアプローチとして注目されている。

一般的にマイクロ波イメージング診断では造影剤は不要であるが、特に高濃度乳房における乳腺とがん組織の低コントラストの問題を解決するために、MNP (Magnetic Nano Particle) を用いた造影剤仕様による High コントラスト化等の対策がなされている。(表 2)

国外でトモグラフィ方式における最初の臨床研究実施は、Dartmouth 大学の P. M. Meaney らにより 2000 年に報告された^[16]。同システムでは 32 チャンネルで 300 ~ 1000MHz の周波数データを利用して複素誘電率を再構成するトモグラフィ方式により、5 人の被験者に対して検証がなされた。この時の計測時間は 10~15 分である。また同グループは 2012 年に、FEM(Finite Element Method)法に基づく 3D イメージングシステムを構築しており^[17]、16 個のモノポールアンテナを、乳房を取り囲む領域で配置し、同アレイを上下に動かすことで、3 次元的な再構成を可能にした (図 4)。計測時間は 2 分、画像化までの時間は 20 分程度で実現される。図 5 は 1.5cm×1.2cm×1cm のサイズの腫瘍を有する被験者の誘電率推定画像を示しており、凡その形状が再構成できていることがわかる。

上記の状況から、マイクロ波イメージングによる乳がん診断支援装置は 30 年前からその有用性が注目さ

表 2. マイクロ波画像化法の発展
(M.A.Aldhacebi et al., Sensors, Apr.,2020)

Year	Authors and Reference	Frequency	Method
2004	Zhang et al. [85]	800 MHz	3-D nonlinear inverse scattering based on the combination of the contrast source inversion and the fast Fourier transform algorithm.
2010	Bozza et al. [86]	0.5-20 GHz	The no-sampling linear sampling
2011	Bellizzi et al. [87]	2 GHz	Magnetic nanoparticles as the contrast agent
2012	Bucci et al. [88]	0.1-6 GHz	Magnetic nanoparticles as the contrast agent
2012	Scapaticci et al. [89]	1-4 GHz	A full-wave inversion method, based on wavelet transform
2014	Scapaticci et al. [90]	2 GHz	Magnetic nanoparticles as the contrast agent
2014	Baran et al. [91]	1.45-5.59 GHz	Microwave tomography and a radar-based region estimation
2015	Scapaticci et al. [92]	1-3 GHz	Distorted Born inversion method
2016	Bevacqua et al. [93]	2 GHz	Magnetic nanoparticles as the contrast agent
2017	Palmeri et al. [94]	1-3 GHz	Wavelet basis expansion
2017	Neira et al. [95]	0.5-3.5 GHz	Spatial prior inverse scattering
2017	Miao et al. [96]	1-3.5 GHz	Distorted Born iterative method
2019	Ambrosiano et al. [97]	0.5-3.5 GHz	Compressive sensing with distorted Born iterative method
2019	Bevacqua et al. [98]	1-4 GHz	Distorted iterated virtual experiments
2015	Maffongelli et al. [99]	0.5-20 GHz	Inverse scattering based on a inexact Newton-type algorithm
2017	Bucci et al. [100]	2-3 GHz	Magnetic nanoparticles
2018	Maffongelli et al. [101]	1.5-6 GHz	A hybrid inversion algorithm, which combines a qualitative and a quantitative inversion procedure

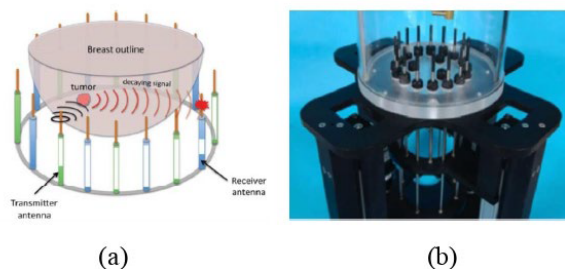


図 4. 3D マイクロ波トモグラフィ画像化装置^[17]

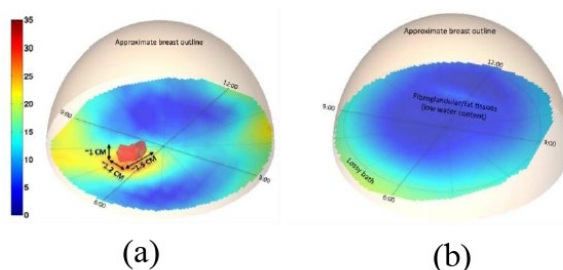


図 5. 3D マイクロ波トモグラフィによる誘電率再構成画像 ((a):がん組織あり, (b):がん組織なし)^[17]

れていたが、国内外の開発動向としては、臨床研究のみに留まっているのが現状である。解決すべき技術的な問題点、すなわち、画像化における計算時間が場合によっては数時間程度必要にあること、またデータ数が少ない場合は精度保持することが難しいなどの問題点が残っている。一方で、マイクロ波診断技術には多くの診断技術に対しての大きな利点があり、今後国内外で更なる発展が予想される。

参考文献

- [1] M. Lazebnik, L. McCartney, D. Popovic, C. B. Watkins, M. J. Lindstorm, J. Harter, S. Sewall, A. Magliocco, J. H. Brooske, M. Okoniewski and S.C. Hagness, "A large-scale study of the ultra wideband microwave dielectric properties of normal breast tissue obtained from reduction surgeries", *Phys. Med. Biol.*, vol. 52, no. 10, pp. 2637-2656, May 2007.
- [2] A. G. Dagheyian, A. Molaei, R. Obermeier, A. K. Martinez and J. M. Lorenzo, "Near-Field Radar Microwave Imaging as an Add-on Modality to Mammography", Intech Open, Oct., 2017.
- [3] Bridges, J.E. Non-Invasive System for Breast Cancer Detection. U.S. Patent 5,704,355, 6 January 1998.
- [4] Kosmas, P.; Rappaport, C.M. "Time reversal with the FDTD method for microwave breast cancer detection", *IEEE Trans. Microw. Theory Tech.* 2005, 53, 2317-2323.
- [5] Mohan, A.S.; Hossain, M.D.; Abedin, M.J. Beam-space based time reversal processing for breast cancer detection. *In Proceedings of the 2012 IEEE Antennas and Propagation Society International Symposium (APSURSI)*, Chicago, IL, USA, 8-14 July 2012; pp. 1-2.
- [6] Bond, E.J., Li, X., Hagness, S.C., Van Veen, B.D. "Microwave imaging via space-time beamforming for early detection of breast cancer", *IEEE Trans. Antennas Propag.* 2003, 51, 1690-1705.
- [7] Kuwahara, Y. "Microwave imaging for early breast cancer detection", In *New Perspectives in Breast Imaging*; Intechopen: London, UK, 2017; p. 45.
- [8] H. Song, S. Sasada, N. Masumoto, T. Kadoya, N. Shiroma, M. Orita, K. Arihiro, M. Okada, and T. Kikkawa, "Detectability of Breast Tumors in Excised Breast Tissues of Total Mastectomy by IR-UWB-Radar-Based Breast Cancer Detector", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 66-8, AUG., 2019
- [9] 木村健次郎"散乱トモグラフィ方法及び散乱トモグラフィ装置" 特許 6468570
- [10] Kenjiro Kimura, Noriaki Kimura, "Multi-static Inverse Wave Scattering Theory and Microwave Mammography", *システム/制御/情報*, Volume 64 Issue 3 Pages 87-91, 2020.
- [11] Bindu, G.N.; Abraham, S.J.; Lonappan, A.; Thomas, V.; Aanandan, C.K.; Mathew, K. "Active microwave imaging for breast cancer detection", *Prog. Electromagn. Res.* 2006, 58, 149-169.

- [12] Meaney, P.M.; Paulsen, K.D.; Pogue, B.W.; Miga, M.I. “Microwave image reconstruction utilizing log-magnitude and unwrapped phase to improve high-contrast object recovery” *IEEE Trans. Med. Imaging*, 2001, 20, 104-116.
- [13]Noghanian, S.; Sabouni, A.; Desell, T.; Ashtari, A. *Microwave Tomography: Global Optimization, Parallelization and Performance Evaluation*; Springer: New York, NY, USA, 2014.
- [14] Conceição, R.C.; Mohr, J.J.; O’Halloran, M. *An Introduction to Microwave Imaging for Breast Cancer Detection*; Springer International Publishing: Basel, Switzerland, 2016.
- [15] Scapaticci, R.; Kosmas, P.; Crocco, L. Wavelet-based regularization for robust microwave imaging in medical applications. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2014, 62, 1195-1202.
- [16] Meaney, P.M.; Fanning, M.W.; Li, D.; Poplack, S.P.; Paulsen, K.D. A clinical prototype for active microwave imaging of the breast. *IEEE Trans. Microw. Theory Tech.* 2000, 48, 1841-1853.
- [17] Grzegorzczuk, T.M.; Meaney, P.M.; Kaufman, P.A.; Paulsen, K.D. Fast 3-D tomographic microwave imaging for breast cancer detection. *IEEE Trans. Med. Imaging* 2012, 31, 1584-1592.

(2) 超音波 CT を用いた乳がん診断支援装置

(東京大学 高木 周)

乳がん診断用超音波 CT の標準的なタイプは、図 6 に示す様に撮像デバイスであるリング状のアレイを搭載したベッド形状の装置上に被検者が伏臥位となり、片方ずつ乳房を計測エリアに挿入して、順次三次元撮像を行うタイプである。リングアレイで、測定対象物を取り囲み、散乱波や透過波に含まれる情報を用いて、超音波散乱画像、音速分布像、減衰率分布像を撮像する。さらに、リングアレイを上下に動かすことで、連続する断層面を撮像することで 3 次元撮像を行っている。

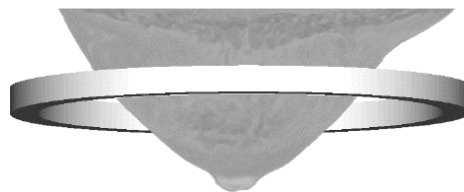


図 6. リングアレイによる乳房撮像

画像撮像法は図 7 に示す二つの方法に大別できる。まず超音波 CT 固有の撮像法である、透過波を用いた、音速分布や減衰率分布の再構成撮像法。これは、音速値や減衰率値という定量的な情報提示が可能となることで、診断の客観性や再現性の向上が期待される。一方、音速等物性値での診断は、全く新しい診断法であるために、治験による精度検証が必要となる。(※超音波 CT にて計測する音速は縦波音速であり、エラストグラフィ (shear wave elastography) で推定しているのは横波の音速とは、別の物理量である。)

次に、測定領域の点散乱体から生じた球面波をリングアレイで取得し、散乱源の位置を高解像度に再構成する散乱画像 (従来のハンドヘルドのプロープを用いた乳房超音波検査 (エコー) での B モード像に相当する) を取得することも可能である。これは音速値等を提示する新しさは無いものの、従来の B モード像での「がんの顔」に相当する、画像所見の一部を引きつぐことが可能である。これまで医療機器メーカーで開発されてきた乳がん用の超音波 CT についてまとめたものを表 3 に示す。

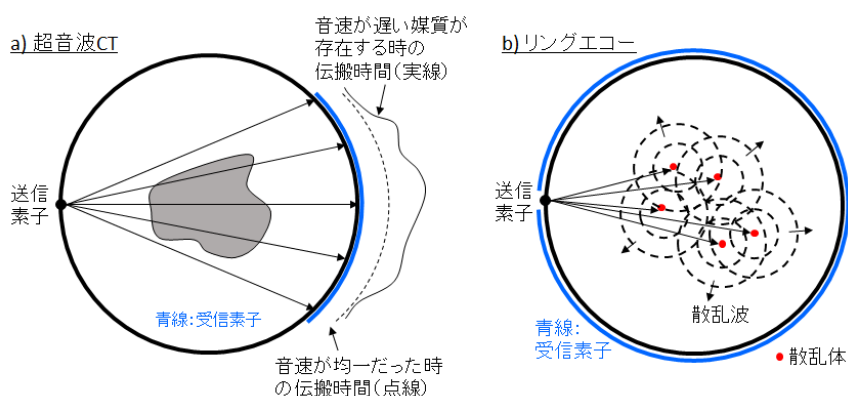


図 7. 透過波を用いた音速もしくは減衰率分布の再構成 (左図) と、散乱波を用いた超音波散乱像 (右図: 従来のエコー法における B モード像に相当する)

表 3. 国内外で開発されている超音波 CT

企業名	Delphinus	QT Ultrasound	Lily MedTech	日立製作所 ヘルスケアビジネスユニット
国	米国	米国	日本	日本
走査方式	電子式	機械式	電子式	電子式
撮像モード	散乱像、音速像、減衰像	散乱像、音速像、減衰像	散乱像、AI	散乱像、音速像、減衰像
薬事取得状況	FDA510K : - K123209 (12/19/2013) - K142517 (10/31/2014) - K172256 (03/02/2018) FDA PMA 治験中	FDA510K : - K162372 (06/06/2017) - K182213 (09/14/2018) - K190646 (10/18/2019)	国内申請準備中	不明
主な臨床研究	①10,000名のデンスプレストの女性 (2017.7-2021.3) ②1000名の生検実施の乳がん疑い患者 (2016.11-2020.12)	①2500名の良性及び悪性所見例 (2017.4-2020.4) ②1500名の腫瘍もしくは石灰化症例 (2016.8-2020.3)	①東大20症例：安全性確認、コンセプト検証 (2016.10-2019.3) ②昭和、湘南記念病院200症例：他の診断モダリティと診断のカテゴリ一致度を評価。(2019.10-2020.3)	①北大20症例：コンセプト検証(2018.8-12)

Delphinus 社は 2010 年に設立された Karmanos Cancer Institute 発のベンチャー企業である。Delphinus 社の乳がん診断機 Soft View は、乳がんの超音波診断の分野に大きなインパクトを与えた機器である。それまでの乳房超音波検査（エコー）の画像データと比較し、格段に解像度の高い画像を超音波 CT により達成し^{[1], [2]}、超音波 CT による乳がん診断機の大きな可能性を示し、現在の開発ブームを牽引している。図 8 に示す様な、MRI と比較しうる解像度の画像を取得するのに成功している。乳がんの早期発見にこだわり、反射波と透過波を使用した撮像アプリケーション TriAD™ (triple acoustic detection) を開発している。特にこれまで臨床で使用されたことのない音速・減衰率撮像機能があるのが特徴的である。

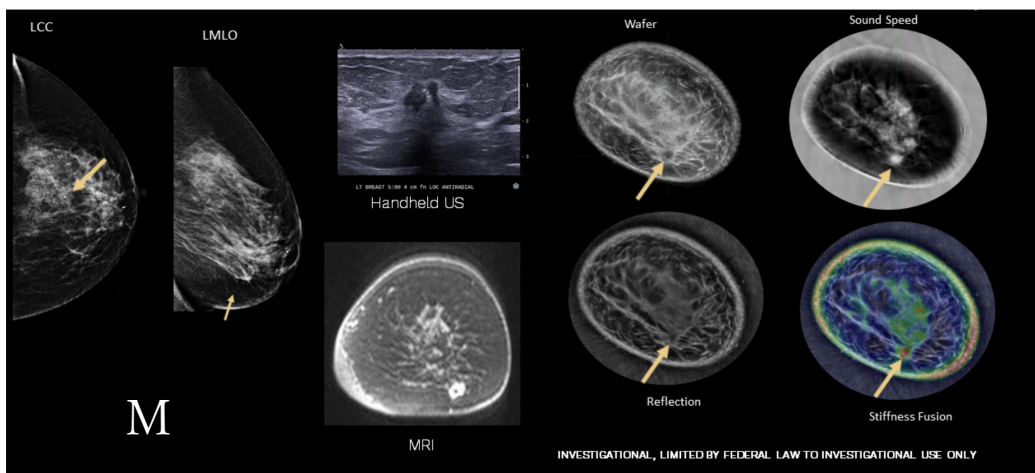


図 8. Delphinus 社製 Soft View による乳がん診断画像 (Delphinus ホームページより)

QT Ultraosund 社の超音波 CT は、他社装置と異なり、C 字型のアレイを機械的に回転させることで断層像撮像を行う (図 9)。この装置の場合には、機械回転を必要とするデメリットがあり、

撮像速度向上の限界がある一方で、短軸方向にもアレイ化されており、短軸ビームの制御が可能である点が特徴となっている [3]。

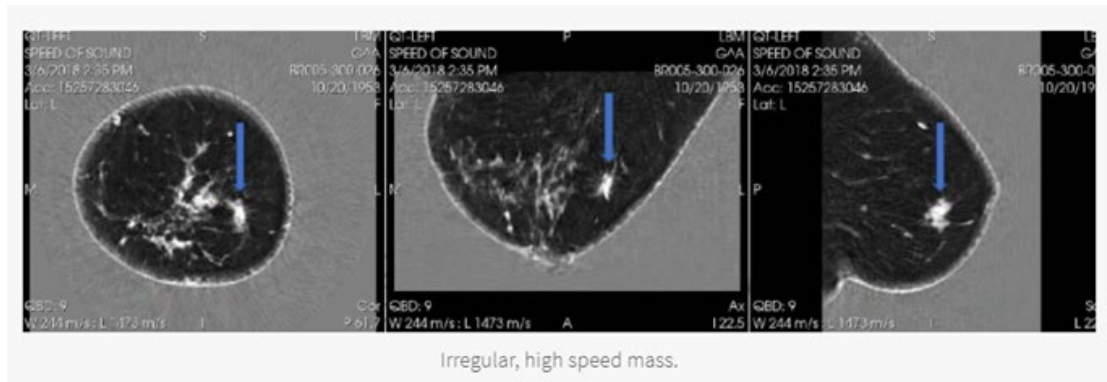


図 9. QT Ultraosund 社製の超音波 CT による診断画像

Lily Medtech 社は、東大発のベンチャーとして設立された超音波医療機器の企業である。現在、乳がん診断用超音波 CT の開発を進めている。計測部は、リングアレイを用いる点で、Delphinus 社や日立中央研究所で開発中のものと同じであり、散乱像にフォーカスして開発を進めている。また、音速像や減衰率像の代わりに AI を用いた診断支援技術の実装を計画中である。図 10 に、Lily Medtech 社製、超音波 CT により取得された乳がん画像を示しておく。MRI 画像と比較して、遜色ない解像度で画像が取得できているのがわかる。

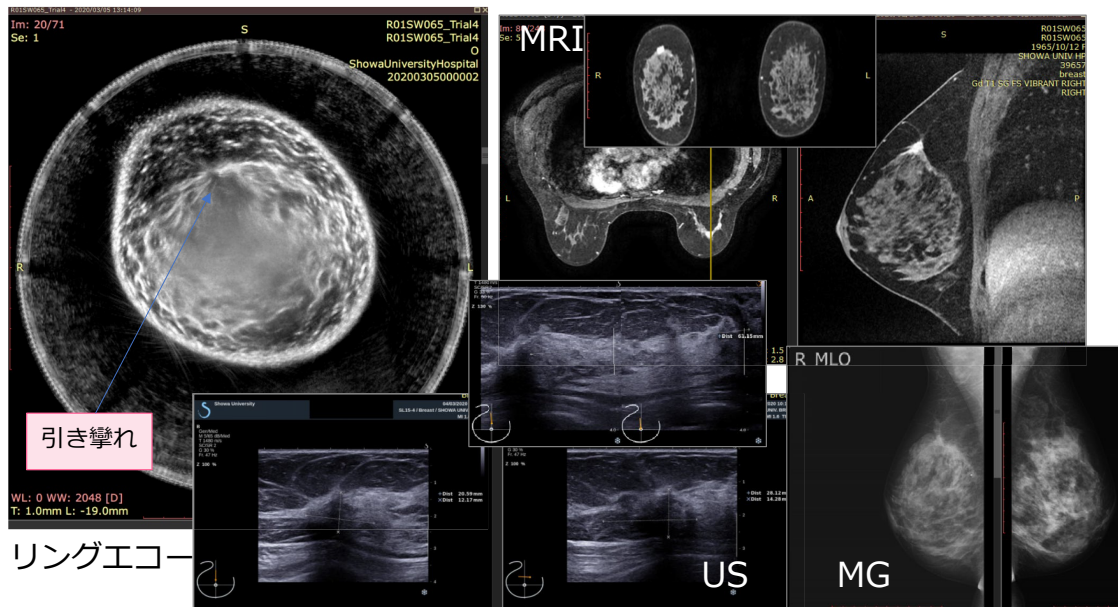


図 10. Lily Medtech 社製超音波 CT 診断機により取得された画像データ

日立製作所 ヘルスケアビジネスユニットの超音波 CT は、乳がん検診をターゲットとして北海道大学病院と共同開発中であり、Delphinus 社や Lily Medtech 社と同様にリングアレイを用いる。

一方で、実用化を見据えた独自技術の開発も進んでおり、リングアレイの高精度補正技術、仮想音源法を用いた高画質化技術、音速像評価のためのファントム技術など、その内容は多岐にわたる [6]、[7]。臨床画像については、散乱像と音速像に関して北海道大学病院から報告されている。散乱像は、ハンドヘルド超音波で腫瘍像を呈する乳癌の評価に有用である可能性が示唆されている。音速像は、図 11 に示す様に、MRI 画像と対比した場合、撮像範囲内の病変は全て視認でき、乳癌病変部の音速値は背景乳腺と比較し有意に高値を示した [8]。現在はブラインドエリア解消や画質向上など実用化に向けた課題解決を進めている。

以上、超音波 CT による乳がん診断機器は、すでに商品化されており、MRI 並の解像度を取得できるケースもある。今後ますますの技術的進展が期待できる分野であり、安価で非侵襲な乳がん診断方法として大きく期待されている。

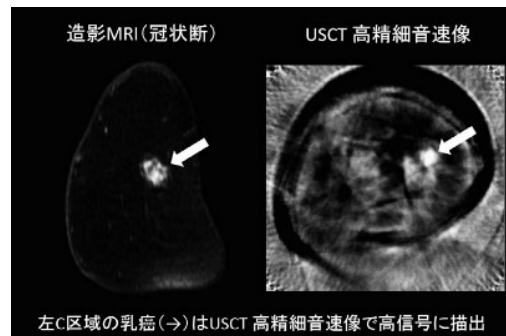


図 11 日立製作所ヘルスケアビジネスユニットが開発中の超音波 CT による音速像（文献 [8] より抜粋）

参考文献

- [1] N. Duric et. al., “Detection of breast cancer with ultrasound tomography: First results with the Computed Ultrasound Risk Evaluation (CURE) prototype”, *Medical Physics*, 34, pp.773–785, 2007.
- [2] C. Li et. al., “In vivo Breast Sound-Speed Imaging with Ultrasound Tomography”, *Ultrason. Med Biol.*, 35, pp.1615–1628, 2009.
- [3] J. Wisikin et al., “Quantitative assessment of breast density using transmission ultrasound tomography”, *Medical Physics*, 46, pp.2610–2620, 2019.
- [4] X. Qu et. al., “Synthetic aperture ultrasound imaging with a ring transducer array: preliminary ex vivo results”, *J. Med. Ultrasonics*, 43(4), 461–471, 2016.
- [5] 久保田一徳他「リングエコー装置の研究・開発の動向、画像評価及び読影方法」*インナービジョン*, 35, pp.44–47, 2020.
- [6] Takahide Terada, et al., “Highly precise acoustic calibration method of ring-shaped ultrasound transducer array for plane-wave-based ultrasound tomography,” *Japanese Journal of Applied Physics*, Vol.56, No.7S1, 2017.
- [7] Atsuro Suzuki, et al., “Oil Gel-Based Phantom for Evaluating Quantitative Accuracy of Speed of Sound Measured in Ultrasound Computed Tomography,” *Ultrasound in Medicine & Biology*, Vol. 45, Issue 9, pp. 2554–2567, 2019.
- [8] 加藤扶美他、「乳房専用超音波 CT の初期使用経験：高精細音速像の有用性」、第 28 回日本乳癌学会学術総会、P-11-9, Oct. 2020.

(3) 光超音波イメージングを用いた乳がん診断支援装置

(京都大学 椎名 毅)

がん、関節疾患、動脈硬化、脳卒中等の主要疾患の多くは、血管や循環状態の異常として現れることが多い。このため、がんの新生血管等疾患による血管の構造の変化や酸素飽和度といった血液状態を把握すること、早期診断や良悪性の鑑別診断等が可能になることが期待される。

血管を可視化するには、X線、CT、MRIによる方法があるが被ばくや造影剤を必要とするため侵襲性がある。乳房超音波検査（エコー）は非侵襲性が高いが、術者依存性があり、また非造影では、径0.1 mm以下の微細な血管の描出は難しい。

光音響あるいは光超音波イメージング（Photoacoustic imaging）は、生体にナノ秒幅のパルス光を照射した際に、光音響効果により生じる超音波を受信することで、非侵襲（無被ばく、非造影）で、従来の画像診断装置では把握困難な、がん腫瘍で増殖する微細血管の構造情報や、酸素飽和度等の機能情報を高解像度に可視化できる新規イメージング技術として期待されており、近年、乳がん診断への応用も含め実用化に向けた研究開発が加速化している。

国内外で光音響（光超音波）測定装置（以下、PAI）を研究開発している企業の特許出願状況について、国内での出願件数上位20位内の企業及び研究機関を図12に示す。また、米国での特許登録件数上位23位内を図13に示す。

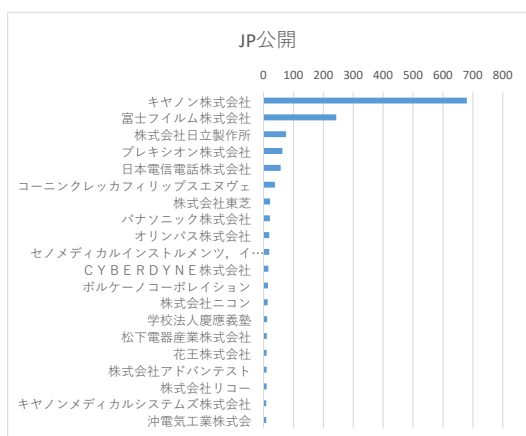


図12. 国内出願ランク (~2020/10/12)

[要約+請求の範囲]にて光音響または光超音波のいずれかを含む

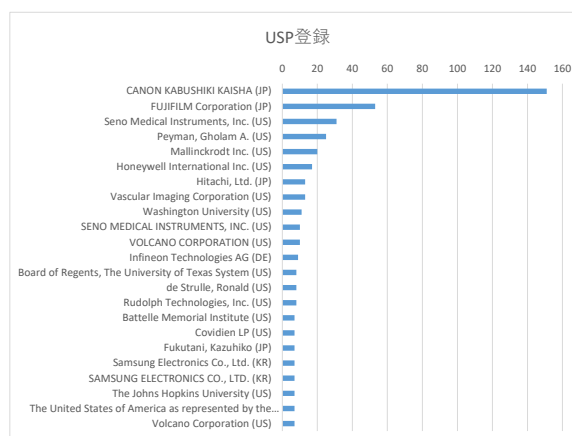


図13. USP登録ランク (~2020/10/12)

[要約+請求の範囲]にて photoacoustic または optoacoustic のいずれかを含む

このうち乳がんを対象とした診断装置を開発し、臨床試験の成果を公表している装置メーカーはキヤノン株式会社 (①) 及び Seno Medical Inc. (②) である (図14)。その他、PAIを用いた乳房イメージングの研究成果を報告している機関として、京都大学 (③)、Twente 大学 (蘭) (④)、iTheraMedical (独) (⑤)、カリフォルニア工科大学 (米) (⑥)、Optosonics Inc. (⑦)、株式会社 Luxonus (⑧) 等が挙げられる。

乳房イメージングのための装置形状として、マンモグラフィと同様に2枚の板で乳房を挟むタイプ(①、④)(図15)、乳房超音波検査(エコー)装置と類似のハンドヘルドタイプ(②、⑤)、半球型センサを水平面内で走査するタイプ(①、⑦、⑧)、リング型センサを上下に走査するタイプ(⑥)(図16)等、様々なタイプの装置構成が提案されている^[1-5]。いずれの装置も造影剤は使用せず、ヘモグロビンによる光吸収を利用して腫瘍特異的な画像をもとに診断応用への可能性を検討している。

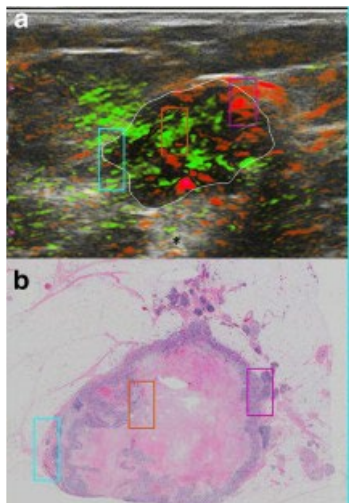
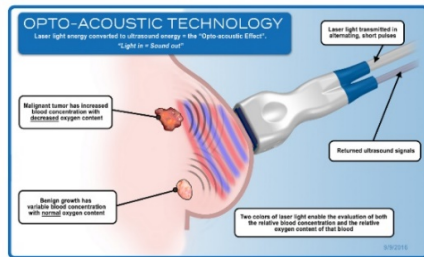


図14. Seno Medical Incのハンドヘルド装置^[1](上)で撮像した乳がんの光超音波像と超音波像の重畳(中)と病理像(下)の比較^[5]

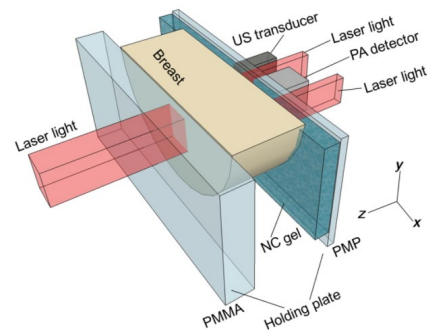


図15. 乳房を挟むタイプの装置^[2]

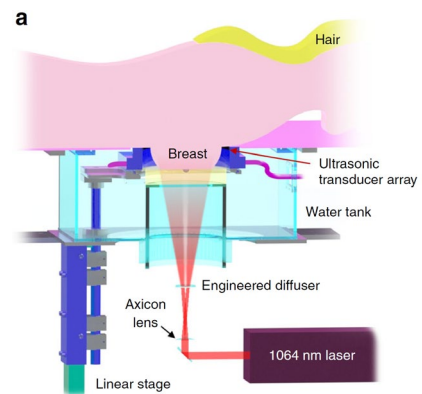


図16. リング型センサを用いるタイプの装置^[3]

図14のハンドヘルド装置は従来の乳房超音波検査(エコー)装置に光ファイバを用いて生体に光照射する構成を採用している。これにより医師(または技師)が撮影したい部位にプローブを当てるだけで画像を即座に得ることができる。Seno Medical Inc.(②)では、図14のように従来の超音波Bモード像にPAIの画像を重畳させることで乳がん診断のカテゴリをグレードダウンできるか否かの臨床試験が米国で進められ、2021年1月にFDAの承認を受けている。

図15の2枚の板で乳房を挟むタイプはX線マンモグラフィと類似しており、乳がん診断装置としては馴染みのある構成と言えるものの、板の面と直交する断面の画像が良好に得られないことから近年は報告例が見られない。

図 16 の乳房を取り囲むリング型センサを用いるタイプは、走査方向が上下一方向であって 15 秒程度で測定できることから、15 秒間の息止めを行って安定した画像が得られる撮影方法が提案されている。これも上記 2 枚の板で挟むタイプと同様に、リング型センサ面と直交する断面の画質は必ずしも良好でないものの、リング面内の画像に基づいて、腫瘍血管密度 の状況から 腫瘍の位置を判別 する試みが行われている。

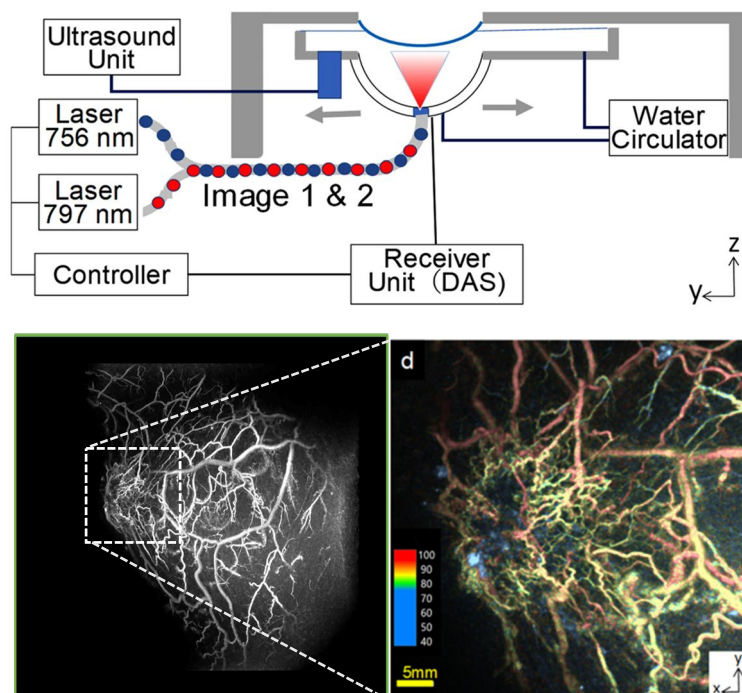




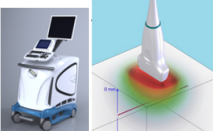
図 17. 半球型センサを用いるタイプの装置(上)と、撮像された乳がん腫瘍の増殖した微細血管(左)と S-factor の分布像(右)

図 17 の半球型センサを走査するタイプでは生体から発生し様々な方向に伝播する音波を略均等に受信することができるため、良好な三次元画像を得ることが可能である。センサを xy 平面で走査して乳房全体を撮影するのに数分かかるが、高画質性能により、図 17 に示すような乳房内の血管構造や腫瘍血管と酸素飽和度の指数となる S-factor の分布を良好に描出した例が報告されている。

表 4 に、製品化を目指すベンチャー企業 3 機関、Luxonus (ImPACT の成果を技術移管)、iTheraMedical、SenoMedical が開発する光音響イメージング装置のベンチマークを示す。

Luxonus 装置は、術者に依存しない自動スキャン方式で、リアルタイム 3D 撮像を取得でき、深達長によらずに 0.2mm の解像度を実現している。撮像範囲も広く、様々な部位の撮影が可能である。酸素飽和度測定用の光も 750nm-850nm の範囲で任意に選択できるため酸素飽和度の測定精度が高いという特徴を有している。iTheraMedical、SenoMedical の装置は、乳房超音波検査(エコー)装置の延長線上にある 2D イメージングシステムがある。

表 4. 光超音波イメージングシステムのベンチマーク

	ImPACT キヤノン、Luxonus (日)	iThera Medical (独)	SenoMedical (米) 富士フィルム(日) Esaote(伊)
装置図			
センサ形状	半球形型	アーク型	リニア型
走査方式	自動、ラスター	手動	手動
撮像範囲	3D (270×180 mm 最大)	2D (断層) (20mm幅)	2D (断層) (30mm幅)
チャンネル数	1024	256	256
解像度	0.2 mm (撮影範囲全域)	0.2mm (面内方向)	---
深達長	~30 mm	(~17mm)	~30mm
撮像時間断(2波長)	58 sec (40×40mm)	—	—
複合するモダリティ	—	超音波	超音波
酸素飽和度算出	○ 750-850nm	○ 680-890nm	(○)
リアルタイム3D撮影	○ (20fps)	×	×

薬事承認及び臨床試験の状況

2 機関 (Seno Medical Inc., iTheraMedical (独)) の製品に関しては欧州での CE マークを取得済みである。そのうち、Seno Medical Inc. の製品は FDA に申請し、2021 年 1 月に承認を受けている。以下に海外での臨床試験の状況を記載する。

○Seno Medical Instruments, Inc. ; San Antonio TX., US

■機器承認

【欧州】2014 年に、Imagio™ breast imaging system を CE Marking を取得

GMDN	
Name	Breast optoacoustic/ultrasound imaging system
Definition	A mobile assembly of mains electricity (AC-powered) devices intended for breast imaging and breast vasculature analysis using a combination of optoacoustic (photoacoustic) and ultrasound imaging techniques. It includes a processing unit with monitor, controls, and integrated software, and a dedicated laser-emitting extracorporeal ultrasound transducer. Pulsed near-infrared laser light of various wavelengths is emitted and provides acoustic feedback (photoacoustic effect) for determination of relative blood oxygen saturation of breast angiogenic vasculature; this image data is combined with the acquired ultrasound images for location and

	differentiation of benign and malignant breast lesions.
Code	61018
Status	Active
Created Date	24 Apr 2014

【北米】本装置を使った乳がん診断に向けて FDA の PMA 申請のための臨床試験を実施し、2021 年 1 月に承認済み。

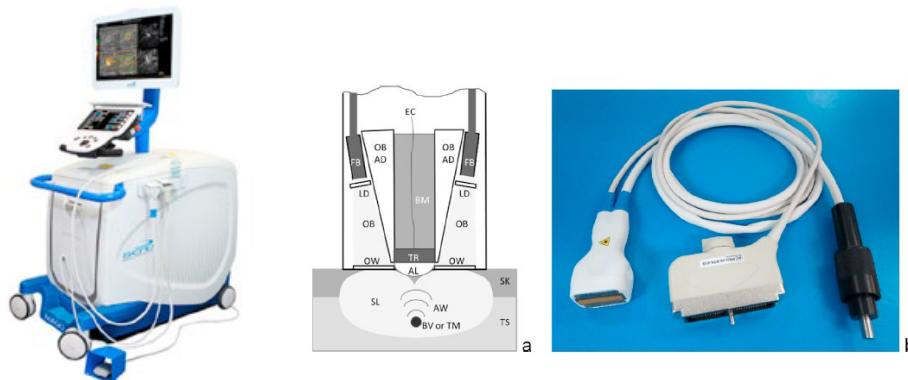
- ・2012 年～2015 年 PIONEER-0 Study

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01943916>

- ・2015 年～2016 年 MAESTRO Study <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02364388>

- ・2019 年に、汎用 pulse-Doppler US Imaging 装置で、510k を取得。

https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/K182628.pdf



■ 臨床試験

ID	Status	Study Title	Conditions
NCT04030104	Completed	<u>Optoacoustic Images Versus Imagio® Ultrasound</u>	Breast Cancer
NCT03845907	Suspended	<u>Clinical Evaluation of Opto-Acoustic Image Quality With the Gen1B Duplex Probe in Breast Applications</u>	Breast Cancer
NCT03032198	Suspended	<u>“Clinical Evaluation of Opto-Acoustic Tomography for Detection and Diagnostic Differentiation of Thyroid Nodules”</u>	Feasibility Study for Thyroid Indication
NCT02364388	Completed	<u>IMAGING With Opto-acoustics to downgradE BI-RADS claSSification Relative to Other Diagnostic Methodologies (MAESTRO)</u>	Breast Cancer
NCT01943916	Completed	<u>The PIONEER-0 Study of the Imagio Breast Imaging System</u>	Breast Cancer

臨床試験概要 (2015 年 RSNA 発より)

- ・ Purpose
 - 光超音波イメージングは Breast 超音波 B 像の specificity を向上可能か？
- ・ Materials & Methods
 - Imagio (class 3b laser)
 - Hand-held breast probe with laser (757nm, 1064nm)
 - Real-time 2D imaging
 - 1 gray scale & 5 OA maps
 - ✓ Short wave, long wave
 - ✓ OA relative, OA combined, OA total
 - 102 masses from 100 patient
- ・ Results
 - Using OA, readers had 97.6% sensitivity and 44.4% specificity
 - Readers were able to downgrade
 - ✓ 4a→3 or 2 53%
 - ✓ 4b→3 or 2 33%
 - ✓ 3 →2 33%
- ・ Conclusions
 - BR3, 4a and 4b could be downgraded to BR3 or 2 by using OA with the aid of nomograms.
 - Potentially decrease false positives and decrease negative biopsies

○iThera Medical GmbH ; Munich, DE

■機器承認

【欧州】・2019年に、MSOT Acuity optoacoustic imaging system の CE Marking を取得

<https://www.ithera-medical.com/ce-mark>

GMDN	
Name	未掲載
Created Date	May 2019

【他のエリア】

- ・ 医療機器としての許認可、そのための臨床試験は見当たらない。



参考文献

- [1] <https://senomedical.com/clinical/opto-acoustic-advantages/>
- [2] Asao Y, Hashizume Y, Suita T, et al.: Photoacoustic mammography capable of simultaneously acquiring photoacoustic and ultrasound images. *J Biomed Opt.* 2016; 21(11): 116009.
- [3] Lin L, Hu P, Shi J, et al.: Single-breath-hold photoacoustic computed tomography of the breast. *Nat Commun.* 2018; 9:2352
- [4] Matsumoto Y, Asao Y, Sekiguchi H, et al.: Visualising peripheral arterioles and venules through high-resolution and large-area photoacoustic imaging. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 14930.
- [5] Optoacoustic imaging of the breast: correlation with histopathology and histopathologic biomarkers Gisela L. et al, *European Radiology* 29, 6728-6740(2019)

3. 非臨床試験

(1) 安全性評価方法

マイクロ波イメージング、超音波 CT 及び光超音波イメージングを用いた乳がん診断支援装置(以下単に装置と記載)の安全性の評価方法に関しては、各モダリティに固有のものと、共通するものがある。以下では、それらについて示す。

a) 電気的安全性、電磁両立性

電気的安全性については、各モダリティにおいて共通に関わる項目で、幾つか準拠する基準が設けられており、それに基づき安全性を評価する。

(ア) IEC 60601-1:2005:「医用電気機器-第 1 部:基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項」

国際非電離放射線防護委員会(ICNIRP)のガイドラインにおける生体電磁曝露量制限

(イ) 電磁両立性については JIS T 0601-1-2:2018

「医用電気機器 第 1-2 部:安全に関する一般的要求事項—電磁両立性—要求事項及び試験」

b) 生物学的安全性

乳房の保持カップ等に用いる素材については、ISO10993、JIS T 0993-1 等に基づく毒性試験、皮膚感作性試験、皮膚刺激性試験により生物学的安全性が検証されたものを使用する。

c) 機械的安全性

マイクロ波イメージング装置のように装置の回転機構等を有するものは、以下の点について機械的安全性の基準を満たす必要がある。

(ア) 機械的安全性(装置の回転機構等)(参考:ISO 10218-1 等)

d) 超音波の出力に関する安全性評価

超音波を用いる超音波 CT や光超音波イメージング装置では、超音波の出力に関する安全基準を満たす必要がある。

超音波 CT の安全性評価に関しては、従来の乳房超音波検査(エコー)装置の安全性評価の基準に準じる。すなわち、(公社)日本超音波医学会 機器及び安全に関する委員会編纂の「超音波診断装置の安全性に関する資料」第四版(2020年9月)に記載の内容に従って、超音波が与える機械的作用と熱的作用について安全性の観点から管理する必要がある。具体的には、機械的作用に関してはメカニカルインデックス(MI)、熱的作用に関してはサーマルインデックス(TI)を指標として評価する。この評価結果を装置の画面上で表示する必要がある。

・**メカニカルインデックス(MI)** : キャビテーションの原因となる超音波負圧の影響を表す指標である。生体減衰を考慮した最大負音圧を \sqrt{fc} で除したもので、生体減衰を考慮したパルス強度積分の最大点での値を表示する。fc はパルス波の中心周波数である。

・RE Apfel et al., ” Possibility of microcavitation from diagnostic ultrasound” ,

IEEE trans UFFC, **33**, pp.139-142, 1986.

- CK Holland et al., “An improved theory for the prediction of microcavitation thresholds”, IEEE trans UFFC, **36**, pp.204-208, 1989.

・**サーマルインデックス (TI)** : 超音波照射が生体に及ぼす熱的作用の程度を示す指標であり、温度上昇が最大となる点での生体内の超音波出力値を、組織の温度を 1℃上げるのに必要な超音波出力で除する。スキャン範囲内での最大値を表示する。撮像対象となる組織によって、TIS (軟部組織)、TIB (骨表面)、TIC (頭蓋骨表面) が用いられており、乳がんを対象とする撮像では、装置構成によって、TIS のみ、もしくは TIS と TIB の両方を考慮する必要がある。

- WFUMB symposium on safety and standardization in medical ultrasound, Ultrasound Med. Biol., 18, pp.733-737, 1992.

実際の計測には、音圧分布の計測により、瞬間的な音圧と超音波強度の時間的及び空間的な分布の計測を行い、これに減衰の補正を適用して TI と MI を算出する。

なお、超音波を用いた医療機器としての基礎安全を実現する観点からは、患者接触部である超音波プローブの電気絶縁や表面の温度上昇に関して、JIS T 0601-1:2017 や JIS T 0601-2-37:2018 (超音波機器個別規格) の規格に適合する必要がある。

光超音波イメージング装置に関しては、Seno Medical Inc. のハンドヘルド型装置等、超音波画像を同時に取得可能な装置の場合に、上述の超音波出力に関する MI と TI の評価指標に基づいて、安全性を評価する。

e) レーザに対する安全性

光超音波イメージング装置においては、レーザを用いるため、薬生機審発 0629 第 4 号「レーザ医療機器の承認申請の取扱いについて」の「(別添 1) レーザ医療機器に共通した性能及び安全性に関する評価指針」に従う。

(ア) レーザ光に対する保護

【試験の概要】 JIS C 6802:2014 への準拠を確認する。

【基準値】 JIS C6802:2014 で定められている MPE 基準(一般機器における生体の皮膚に対する最大許容露光量)を満たしていることを示すことにより、合格基準とする。

(イ) レーザクラスに応じた対策

【試験の概要】 レーザクラスに応じた対策がとられているかを確認する。

【基準値】 保護メガネ着用等、厚労省基発第 0325002 号「レーザ光線による障害の防止対策について」で定められているレーザクラスの対策を満たしていることを示すことにより、合格基準とする。

<p>2 安全性に関する項目</p> <p>(1) レーザ製品のクラス分け (IEC 60825-1 の 8 項「クラス分け」に基づく分類)</p> <p>(2) 医用電気機器としての安全性 (JIS T 0601-1、JIS T 0601-1-2 への適合)</p> <p>(3) 電撃に対する保護 (使用部位に応じた JIS T 0601-1 の分類)</p> <p>(4) レーザ光に対する保護 (IEC 60825-1 及び IEC 60601-2-22)</p> <p>① 保護筐体</p> <p>② 保護筐体のセーフティインターロック</p> <p>③ リモートインターロック</p> <p>④ マニュアルリセット</p> <p>⑤ 鍵による制御</p> <p>⑥ 放出警告デバイス</p> <p>⑦ ビームシャッター</p> <p>⑧ 緊急停止スイッチ</p> <p>⑨ レディスイッチ</p> <p>⑩ フットスイッチ</p> <p>⑪ ターゲットインディケーションデバイス</p> <p>⑫ 監視及び保護機構</p> <p>(5) 耐久性 (プローブ、先端チップ等を繰り返し使用する場合)</p>

図 18. 薬生機審発 0629 第 4 号「レーザ医療機器の承認申請の取扱いについて」の「(別添 1) レーザ医療機器に共通した性能及び安全性に関する評価指針」より安全性部分を抜粋

f) その他

3 つの装置は何れも基本的には、造影剤無しで撮像する。一方で、非造影では得られない診断情報を得る目的で造影剤を用いる場合がある。

マイクロ波イメージング装置については、造影剤として MNP (Magnetic Nano Particle) 等を用いる場合、その適用基準に従って安全性を評価する。

超音波乳腺領域では、マイクロバブル造影剤ソナゾイドが認可済みであるため、臨床的な有用性が確認された場合には、精密検査用途において超音波 CT による 3D 造影撮像を行う可能性もある。また、光超音波イメージング装置では、ICG 等色素系の造影剤を用いることで、リンパ浮腫の診断でのリンパ管の可視化や、がん転移の診断が可能になる場合がある。これらの場合、用いる造影剤の適用基準に従って、安全性を評価する。

また、ソフトウェア開発ライフサイクルの管理等も必要になる。

(2) 性能評価方法

マイクロ波イメージング、超音波 CT 及び光超音波イメージングの各装置の非臨床試験における性能評価に関しては、各モダリティごとに画像化の手法や得られる診断情報が異なることから、その性能評価についても以下に示すように装置ごとに固有のものとなる。

a) マイクロ波イメージングを用いた乳がん診断支援装置

以下の各事項中、該当する項目について、それぞれ具体的なデータをもって明らかにすること。

(ア) マイクロ波信号発生及び受信装置の評価

- ・使用周波数帯
- ・実効放射電力
- ・信号発生及び制御方法
- ・アンテナ放射特性及び放射効率
- ・増幅器の位相及び利得の周波数特性

(イ) 送受信素子の設置及び移動

- ・回転機構等の制御方法
- ・素子固定治具の電磁気的特性
- ・RF ケーブルの入出力特性

(ウ) 画像診断の方法と精度

レーダ方式：

- ・空間分解能（距離と方位分解能）
- ・画像化精度及び強度情報の信頼性
- ・信号対雑音比
- ・処理時間
- ・再現性

トモグラフィ方式

- ・空間分解能（画像化ピクセル数）
- ・複素誘電率の再構成精度
- ・処理時間
- ・信号対雑音比
- ・再現性

(エ) End-to-end 性能評価

- ・システム全体としての性能の評価

(オ) 安全機構の種類、構造及び妥当性

- ・アラーム（種類、表示）（参考：IEC 62642-1, IEC 60601-1-8 等）
- ・緊急停止対策（参考：ISO 10218-1, ISO 13850, IEC 60204 等）
- ・緊急停止装置及びその構造
- ・緊急停止する条件（術者の意に反する誤動作、安全機構作動時等）
- ・停止中の患者及び医療従事者への安全性の確保（装置姿勢保持等）
- ・緊急停止後装置の再稼働の容易性
- ・誤動作予防対策（ユーザーインターフェース）

(カ) 装置の動作状況の表示

(キ) 耐久性

- (ク) ソフトウェアのライフサイクル管理 (参考: IEC 62304 等)
- (ケ) 自己診断機能 (動作精度のバリデーションを含む)

① In vivo 試験

マイクロ波は携帯電話や Wifi 等で利用されている周波数帯であり、また放射レベルも微弱であるため、短時間照射による生体への影響はほぼないと思われる。このため、動物実験等による In vivo 試験は必ずしも必要ではない。

ただし、動物実験及び臨床試験においては、国際非電離放射線防護委員会のガイドラインによる電磁界生体曝露指標を順守することが必要である。

参考 URL:

<http://www.icnirp.org/cms/upload/publications/ICNIRPemfgdljap.pdf>

https://www.soumu.go.jp/main_content/000534920.pdf

具体的には、SAR (Specific Absorption Rate) : 電波に晒された人体が電波から吸収するエネルギーの大きさを表す単位 (一定の質量の人体組織が単位時間あたりに吸収するエネルギー量)、単位: W/kg において、以下の条件を満たす必要がある。

周波数	電流密度上限
100kHz -10GHz	全身平均 SAR: 0.08 W/kg 局所 SAR: 2W/kg (頭部と体感、10g あたり) 局所 SAR: 4W/kg (四肢、10g あたり)

また生体表面で吸収される熱量においては、以下の制限を順守する必要がある。

周波数	表面電力値制限
10-400MHz	2 mW/cm ²
400MHz-2GHz	f/200 mW/cm ² f は周波数
2-300GHz	10 mW/cm ²

評価対象として、生体模擬ファントムを導入する場合は、実際の乳房に近い組織構造と複素誘電率値を有していることが必要である。

② In silico 試験

生体を用いた試験とは異なり、数学的なシミュレーションモデルを用いた評価試験を、以下 in silico 試験と呼ぶ。in silico 試験により評価可能な項目に関しては、妥当性確認や精度検証のための報告書を添付し、認められた場合に評価に用いることが可能である。in silico 試験によ

り評価を行う場合には、下記の事項に留意して適切な評価を行う。

- (ア) 機器の一部の評価において、シミュレーションモデルを用いた in silico 評価を行うことが妥当であるか
- (イ) 開発者が in silico 評価を選択した根拠が妥当であるか (in silico モデルの必要性を示す論拠を含む。)
- (ウ) 評価に用いるシミュレーションモデルそのものが妥当であるか
- (エ) シミュレーションモデルの使用方法、パラメータの選択、設定が妥当であるか
- (オ) シミュレーション結果の解釈が妥当であるか

b) 超音波 CT を用いた乳がん診断支援装置

①散乱像

JIS T 1501:2005 「パルス反射法超音波診断装置の性能試験方法通則」に基づいて、生体模擬ファントムを用いて、以下の評価を行い、その性能を検証する。

- ・ペネトレーション深度 (超音波が到達して画像化が可能な深度)
- ・分解能 (距離分解能及び方位分解能)
- ・スライス厚み評価
- ・音響作動周波数及び帯域幅
- ・表示精度 (画像中の距離スケールの精度)
- ・計測精度 (計測モードにおいて、距離や面積を表示する場合の精度)

なお、画像作成プロセスにおいて音速補正等を実施する場合は、その影響の検証も行うことが望ましい。

②音速再構成像、減衰率再構成像

これらの再構成撮像法に関しては、未だ性能評価方法が確立していない。特に、音速再構成像は音速を数値としてカラーバー等を介して表示を行い、減衰率像は減衰率を数値としてカラーバー等を介して表示を行う。医療機器上で表示される数値 (特に診断に影響を与える可能性の高い数値に関しては) は、その妥当性や精度が検証されている必要がある。

医用画像の撮像装置の精度検証法としては、生体模擬したファントムを用いる方法が一般的である。音速に関しては、既知の音速値の分布をもった対象を計測することで検証が可能であるが、生体を模擬する多くのゲルでは、音速の温度依存性が小さくないことが知られている。またこれらの材料では、熱伝導率は小さく、対流による熱移動も生じないため、保管温度と、リングアレイを設置した水槽内水温が異なる場合には、ファントム内に温度分布が生じる可能性がある。これらの効果を考慮した、検証方法を構築する必要がある。

また、現状多くの機関で開発されている、音速再構成手法は、逐次再構成法のような、複雑な最適化問題を解く方法で実現されている。再構成方法が複雑であるため、誤差やアーチファクトの、大きさや出現頻度を予測することは難しく、生体模擬ファントムのような単純な構造と、生

体組織では、誤差やアーチファクトの発生するメカニズムやその大きさ、発生頻度は異なると予想される。臨床画像の精度検証は、測定対象の真値が不明であるために、一般に困難である。

今後の検討として、例えば、生体中の超音波伝搬をモデル化した数値シミュレーションにより、実測を模擬したデータを作成、これに再構成アルゴリズムを適用し、データ生成過程に、アーチファクト源となるノイズ、波形歪、計測器間のバラツキ等を与えて、その影響を検証することで、再構成手法のロバスト性の検証を行う方法等が有用であると考えられる。

c) 光超音波イメージングを用いた乳がん診断支援装置

表 4 に示したように、製品化を目指すベンチャー企業 3 機関では、それぞれ特徴ある装置開発を行っており、3D 血管構造を高解像度で得るもの、2D 断層面と超音波像と重複して表示するもの、複数の波長の光照射で酸素飽和度の画像を得るもの等様々である。このため、どこに重点を置くかの違いはあるが、関連する評価項目の例として、以下が挙げられる。

① 画像計測における基本性能の評価

ファントム実験、動物実験において、血管の 3D 形状、酸素飽和度の指標として、以下の項目について性能評価する。

- ・空間分解能、コントラスト分解能
- ・サイドローブやクラッタ等によるノイズの抑圧レベル
- ・撮像範囲、深達長と撮像時間
- ・酸素飽和度（指数）の精度

② 性能評価

光超音波像の基づく腫瘍の良悪性の鑑別等、有効性の評価については、表 4 に示す装置のタイプにより異なる可能性がある。半球型センサを走査するタイプの装置では、微細な血管の 3 次元構造を高解像度で描出可能という長所の活用が考えられる。山賀らは京都大学で開発された半球型センサを用いた装置の臨床試験において、光超音波像の乳房表層における血管像の分岐数 VBP (Vascular Branching Point) を計

測した結果、腫瘍側乳房が対側健常乳房に対し優位に VBP が高値を示すことを見出している。さらに、組織学的に高悪性度のタイプにおいて、その傾向は強くなることから、VBP が乳がん診断バイオマーカーとしての有用性を示唆する結果が得られている。^[1]

このような光超音波に基づく診断指標に関し、その計測精度等を非臨床試験で評価可能であるについては、一般に、病態を再現するファントムを構築するのは極めて難しく、またモデル動物を用いた実験でも、臨床での病態を動物で再現すること自体も困難な場合が多い。このため、臨

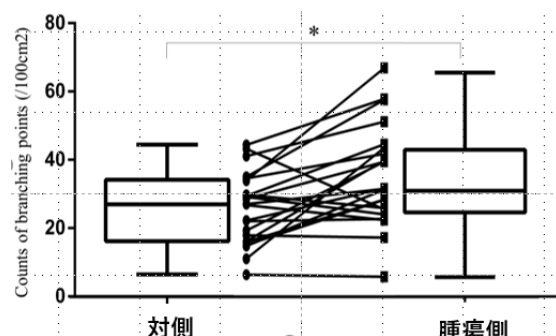


図 18. 光超音波装置で計測された乳房表層血管分岐数の対側と腫瘍側の比較^[1]

床試験での結果をもとに、必要とされる基本性能の数値を割り出して、それをファントム実験等で評価する必要があると思われる。

参考文献

- [1] Yamaga I, et al. Vascular branching point counts using photoacoustic imaging in the superficial layer of the breast : A potential biomarker for breast cancer, Photoacoustics 11, 6-18, 2018.

補足資料

各モダリティの特徴比較（乳がん診断支援装置として適用に関して）

	マイクロ波イメージング	超音波 CT	光超音波イメージング
長 所	非接触計測が可能（カップリング溶液が不要）、安全かつ安価な装置乳房組織の複素誘電率の定量画像化によるがん識別	非侵襲で短時間に、撮像領域内で均質な輝度、解像度にて、乳房組織（乳腺、皮膚、クーパー靭帯、腫瘤等）を可視化。既存の乳房超音波検査（エコー）装置の診断基準の多くを参考にして診断可能	非侵襲で短時間に、微細な血管構造の可視化、血液状態（酸素飽和度）の可視化、及び乳房超音波検査（エコー）との画像統合
短 所	分解能が 1mm-5mm 程度 レーダ方式では複素誘電率の情報は得られないため、特異度が低い	音速像や減衰率像に関しては、良悪性の診断方法の確立が必要である。漏斗胸等体格によっては乳房内の全領域の計測が難しい場合がある。	<ul style="list-style-type: none"> 体表から深達度は 3 cm 程度。 ハンドヘルド型以外は、撮影姿勢が臥位であり、穿刺等行えない。 光源が必要であり、その分の装置価格が上がる。
計測物理量と再構成画像	<ul style="list-style-type: none"> 反射係数分布（レーダ方式） 複素誘電率（トモグラフィ方式） 	<ul style="list-style-type: none"> 散乱像：体内組織の超音波散乱強度分布（音響インピーダンスの空間勾配、分散に対応する） 音速像：生体組織の音速の空間分布 減衰率像：生体組織の超音波減衰量の空間分布 	<ul style="list-style-type: none"> 光照射で体内組織中の吸光物質により生じる光音響波（超音波）から、吸光量分布を計測。 血管像：血液（ヘモグロビン）による吸光量の分布 酸素飽和度：複数波長での血液の吸光量分布の比較から リンパ像：色素 ICG の分布から
基本性能（現時点での代表値）	<ul style="list-style-type: none"> 分解能：2-5mm 程度 計測時間：1-5 分程度 計測範囲：直径 200mm の半球内 	<ul style="list-style-type: none"> 生体模擬ファントムでの空間解像度 0.5mm 平均乳房サイズ C75 にて、撮像時間 片胸 3 分 計測範囲 Φ20cm×10cm 	血管描出解像度（～0.2mm） 静止画： <ul style="list-style-type: none"> 計測範囲：最大 290×180×30mm（任意に選択） 計測時間：6 分@最大サイズ 動画： <ul style="list-style-type: none"> 計測範囲：Φ22mm×30mm フレームレイト：最大 30Hz
診断法の可能性	<ul style="list-style-type: none"> がんの早期診断 脳内出血モニタリング アブレーション治療における焼灼領域画像化 	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング検査における乳がんの存在診断 形態学的な、腫瘤の良悪性鑑別 化学療法の効果判定 	<ul style="list-style-type: none"> 新生血管でのがんの早期診断 化学療法の効果判定 腫瘍血管の動静脈の鑑別 酸素飽和度での腫瘍良悪性鑑別 リンパ節転移の有無の診断と転移経路を評価 リンパ節郭清の術前計画とその後の評価 乳房再建時の皮弁術前計画
臨床利用の形態	低分解能のため、スクリーニング検査に有効	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング検査、精密検査 腫瘤等、病変の 3D 経過観察 	スクリーニング検査、精密検査の双方に適用可能であるが、装置構成により分かれる。

TF2 調査報告書

臨床的意義及び臨床試験における安全性・有効性評価法

TF2 調査報告書

臨床的意義及び臨床試験における安全性・有効性評価法

中村清吾(主査：昭和大学)

中島康雄(聖マリアンナ医科大学)

高尾 信太郎(兵庫県立がんセンター)

山賀 郁(京都医療センター)

1. はじめに

我が国では、2000年初め頃まで視触診による検診が行われていたが、欧米では既に標準となっていた X 線マンモグラフィ検診の必要性が謳われ、2004年に40歳以上2年に1回の X 線マンモグラフィ検診が推奨された。また、2007年より受診を促すために40歳から5歳ごとに無料クーポンが配布されるようになった。

その後、受診率は漸増したが、一方で若年者の乳房は脂肪が少なく乳腺密度が高い、いわゆる高濃度乳房であることが指摘され、乳腺そのものの白い陰影にがんの腫瘤影が隠され、見落としすることが問題となった。そこで、米国の The U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF：予防医学専門委員会)はこれまでの推奨と同様に、50～74歳の女性に対しては X 線マンモグラフィによる乳がん検診を2年に1回受診することを勧めるが、ただし高濃度乳房には注意喚起を促すということで、GradeAからGradeBに引き下げた。さらに40～49歳の女性に対しては、X 線マンモグラフィによる乳がん検診を開始するかどうかは個人の判断に基づくべきであるとして、GradeBからGradeCに引き下げた。

アジア人における高濃度乳房の比率は、欧米人比べ著しく高く X 線マンモグラフィの欠点を補う画像診断機器の開発が強く望まれた。そこで、2016年には東北大学の 大内らが、乳がん検診における乳房超音波検査(エコー)の有効性を検証するための比較試験(J-start)の結果を The Lancet 誌上で報告した。すなわち、40歳台で過去5年間がんの既往がない女性を対象に、2年間隔2度の X 線マンモグラフィ+乳房超音波検査(エコー)(介入群)または X 線マンモグラフィ単独(対照群)による検診を割り付ける多施設 RCT を行った(n=72,998)ところ、感度は介入群で有意に高く(91.1% vs 77.0%)、特異度は低かった(87.7% vs 91.4%)。がんの検出は介入群で増えたが(0.50% vs 0.32%)、ステージ0・Iの割合も増加した(71.3% vs 52.0%)。中間期がんは介入群の0.05%、対照群の0.10%で検出された。

その後、乳房超音波検査(エコー)に多くの関心が集まったが、(1)乳房全体の記録が残せずダブルチェックができない(2)検査者の技量に左右される(3)偽陽性症例が多いという問題点が指摘され、対策型検診への導入可能性について今なお研究中で、現在に至っている。

また、X 線マンモグラフィ検診の受診率がなかなか上がらない要因の一つとして、検査施行時及び施行後の疼痛が指摘されている。

これらの問題点を克服するために、(1)マイクロ波イメージング(2)超音波CT(3)光超音波イメージングという3つのモダリティを用いた新たな診断機器が開発され臨床応用の可能性が模

索されている。以下に、3つのモダリティについて、どこまで臨床応用の可能性について研究がなされているか、また、今後の課題について具体的に述べる。

参考文献

- (1) 「がん予防重点健康教育及びがん健診実施のための指針」改定版 厚生労働省 2016. 4. 1
- (2) Marcela G. del Carmen, Elkan F. Halpern, et al. Mammographic Breast Density and Race. American Journal of Roentgenology 2007 188:4, 1147-1150
- (3) Noriaki Ohuchi, Akihiko Suzuki, Tomotaka Sobue, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial, The Lancet, Volume 387, Issue 10016, 2016, Pages 341-348,
- (4) 福田護、聖マリアンナ医科大学雑誌、Vol. 31, pp. 169-176, 2003
- (5) Sharp PC, Michielutte R, Freimanis R, et al. Reported pain following mammography screening. Arch Intern Med 2003; 163(7): 833-836.
- (6) Tang TS, Patterson SK, Roubidoux MA, Duan L. Women's mammography experience and its impact on screening adherence. Psychooncology. 2009 Jul;18(7):727-34.

2. マイクロ波イメージングによる乳がん診断支援装置

(兵庫県立がんセンター 高尾 信太郎)

1) 臨床的意義

現行の乳がん検診では主に X 線マンモグラフィが推奨機器として世界的に使用されているが、高濃度乳房では乳がん検出が困難となる問題を抱えている。また、検査時に乳房を挟み込むことから、受診者が痛みを感じやすいという問題もある。そして、放射線を用いるため被ばくのリスクがあり、乳癌自体の発生率を増加させる可能性があることも課題のひとつである。これらの課題を解決する機器として、高濃度乳房であってもハイコントラストで乳がんが検出され、圧迫を必要とせず、無被ばくなマイクロ波を用いたマンモグラフィの実現に向けて世界的な開発競争が過熱化している。マイクロ波の場合、X 線の遮断要因となる乳腺濃度の高低に依らず乳房深部に伝搬し、マイクロ波ががん組織にて大きく反射し、その波紋が表面に伝搬することがマイクロ波と乳房の電磁物性論的特徴によって原理的に説明されるが、これまで世界の数多くのグループが実現困難であると判断した 2 つの課題が“著しいマイクロ波の散乱からいかに散乱体であるがん組織の構造を明瞭に可視化するか”と“ミリスケール以下の空間分解能を達成するための超広帯域アンテナの実現”であった。前者は応用数学史上の未解決問題と言われており、後者はミリタリー用途のレーダーとは比較にならない程度に困難で、世界のレーダー技術者の数多くはほぼ実現が困難であるとみなしてきた。神戸大学グループ（神戸大学数理・データサイエンスセンター 木村 健次郎教授）では、数十年の取り組みの結果、数学上の問題を解決することに世界で初めて成功したことに加え、欧米アジアの超最先端半導体関連メーカーの支援を得て、約 20GHz の世界最高性能の超帯域レーダーを実現し、マイクロ波イメージング装置を完成させた。

2) 有効性及び安全性の評価

マイクロ波イメージングはまだ未承認の機器であるが、神戸大学グループの開発機器は先駆け審査指定制度に指定されており、現在は厚生労働省及び PMDA、FDA、CFDA、CE 等と協議を重ねつつ、日本発の世界に先駆けた新しい画像検査機器として実用化を目指している状況である。

神戸大学グループでは、これまで機器開発及び描出能や安全性の確認を実施してきた。今後、多施設共同で治験を実施し、マイクロ波イメージングの感度及び特異度について調査すると共に、本機器の安全性についても再度調査していく予定となっている。治験は 2020 年度末から開始予定であり、その後 2021 年 3 月に承認申請を目指している。先駆け審査指定制度機器であるため、申請から承認までの期間は一般的な申請機器と異なり短縮され、より早く実用化可能と言える。

3) 今後の課題

これまでの研究成果で基礎的な部分は大いに進展したが、マイクロ波イメージングの臨床データは神戸大学グループが最も多く、他国のマイクロ波イメージングは、本研究グループに比べ性能改善に向けた課題が多く残されている。同グループのマイクロ波イメージング技術は知財の問題により日本以外の他国のグループが商品化することが困難であるという課題もあり、今後政策

的な観点も含めて日本政府と他国がどのような協力関係を結ぶか議論を重ねる必要がある。これらの課題を解決した上で、今後、より多くの施設にて大規模な臨床データを集積し、近年の大規模データコントロールテクノロジーを活用し、世界に技術を普及させることが不可欠である。また、コストの課題がある。X線マンモグラフィはアジア圏の参画により著しい低コスト化が進められており、1000万円を下回る機器が市場に登場している。これらの技術とは桁違いに最先端の半導体技術を駆使するマイクロ波イメージングは、その低コスト化の困難さも含んでおり、現状では数千万円を下回ることをできない。しかしながら、その調達材料コストの多くを占める半導体、その関連技術の進展は著しく、韓国、中国の台頭による競争の激化の恩恵により、劇的な低コスト化が今後期待される。

4) 将来への期待

乳がんは、早期発見することでその後の生存率が非常に高いことから、乳がん検診を定期的に受けることが重要視される。乳がんでは、20-30歳代のいわゆるAYA世代の罹患も見られ、特に、近年、遺伝性乳がんが多いことが注目されている。これまで20代や30代の乳がん検診にX線マンモグラフィは推奨されておらず、主に乳房超音波検査（エコー）が使用されてきたが、将来、高濃度乳房の多い若年層であっても適用できるマイクロ波イメージングが使用できる可能性がある。また、乳がん検診の痛みを懸念して受診をしていない女性についても痛みがなく被ばくしないというマイクロ波イメージングの特徴は受け入れやすく、検診受診率が向上することが期待される。

参考文献

(1) Kenjiro Kimura, et al. "Development of Microwave Scattered Field Tomographic Imaging System and Clinical Trial Results", 第26回日本乳癌学会学術総会（国立京都国際会館）、ISY-2-04-2、予稿集P259, 2018年5月17日

(2) 稲垣明里ら、"乳癌切除標本における比誘電率計測と非侵襲マイクロ波散乱場断層イメージングに関する研究", 第26回日本乳癌学会学術総会（国立京都国際会館）、GP-3-40-2、予稿集P772, 2018年5月18日

3. 超音波 CT を用いた乳がん診断支援装置

(昭和大学 中村清吾)

1) 臨床的意義

超音波 CT は、リング状に配置したアレイから全周性に超音波パルスを送信することにより、冠状断像を得ることができる新しい自動乳房超音波装置である。冠状断の画像を連続的に撮像するために、アレイは乳頭の高さから胸壁に向けて移動することで、多断面の断層像を全乳房で収集することが可能である。被検者は検査台に腹臥位となり乳房をリングアレイ内に挿入するだけなので、「乳房を触れられたり、直接見られたりせずに、痛みも伴わず」検査を受けることができる女性に優しい検査機器と言える。よって羞恥心や痛みの心配により検診をためらう女性の検診参加に寄与することが多いに期待される。将来的には、駅等に設置されている証明書写真機のように、患者がカメラの誘導に従ってセルフで位置合わせをし、検査を受けるということも可能となるかもしれない。

乳がん検診において乳がん死亡減少のデータがあるのは X 線マンモグラフィ検査のみであるが、日本人女性に多い高濃度乳房では乳がん検出能が落ちるといふ欠点があり、その対策として乳房超音波検査（エコー）は有望視されている。しかし、現在比較的普及している乳房超音波検査（Hand Held US:HHUS）は検査する検査者の技量により検出能が左右されるといふ欠点があり、また検査者数も対策型検診として実施するには充足していない現状がある。この問題を克服すべく開発されたのが、超音波 CT であり、検査者の技能によらず、自動で全乳房の画像が収集できる。

2) 有効性評価

国内では、2019 年 10 月から 2020 年 3 月まで、昭和大学病院及び湘南記念病院において 191 例の乳がん疑いもしくは乳がん患者から同意を得て臨床研究法に則り、臨床試験が実施された。超音波 CT 含めた各画像は完全に匿名化された状態で、2 名ずつの放射線科医が読影を行い、乳房超音波検査（HHUS）、病理結果との対比が行われた。超音波 CT の読影にあたり、確立された読影基準は未だ存在しないため、放射線科医より、X 線マンモグラフィ（MMG）読影基準に則り、カテゴリー分類が付与された。

図 1 の如く、撮影は片乳房ずつ行い、1 側約 10 分の検査時間であった。乳がん患者は 100 名、乳がん疑いは 91 名、平均年齢は 52 歳であった。結果として、超音波 CT の乳がん検出感度は、59.3%、特異度は 71.2%、精度は 65.3%であった。表 1 に、他のモダリティと比較した成績を示す。

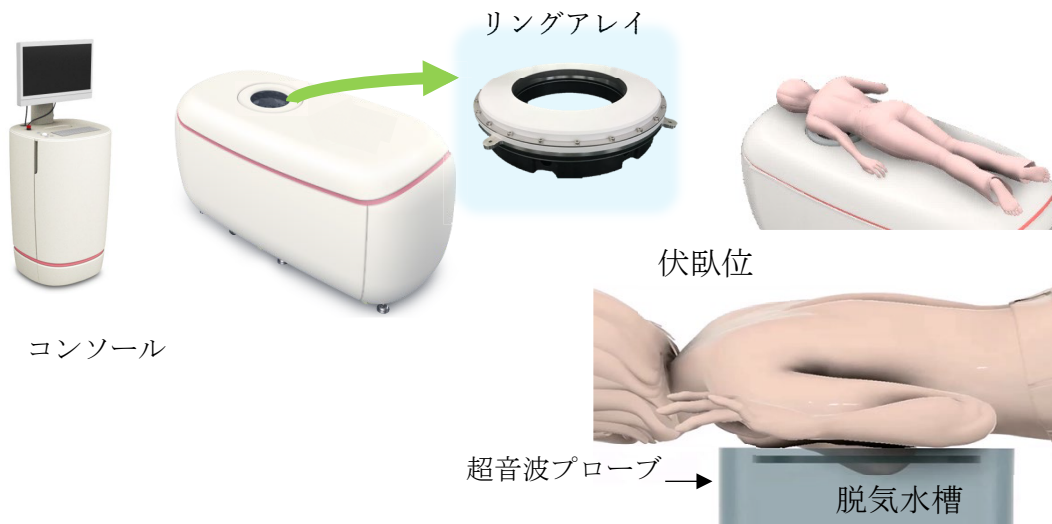


図 1. 検査時のイメージ

表 1. 超音波 CT(リングエコー)と他のモダリティの比較

	リングエコー			HHUS			MMG		
	(+)	(-)	合計	(+)	(-)	合計	(+)	(-)	合計
病理診断 (+)	35	24	59	51	3	54	31	15	46
病理診断 (-)	17	42	59	8	46	54	3	41	44
合計	52	66	118	59	49	108	34	56	90
一致率		65.3%			89.8%			80.0%	
陽性的中率		67.3%			86.4%			91.2%	
感度		59.3%			94.4%			67.4%	
特異度		71.2%			85.2%			93.2%	

また検査後に使用感につき被験者アンケートも実施した。検診として快適である（やや快適である 35%含め）93%、X線マンモグラフィ検査よりも受け心地がよい（やや良い 13%含め）97%と良好であった。

図 2 にリングエコーの冠状断面像を示す。43 歳女性 30 mm 大の浸潤性乳管がんが低エコー腫瘤として描出されている。

図 3 は 54 歳女性の浸潤性乳管がんの像である。周囲の引き連れ像が明瞭に描出されている。

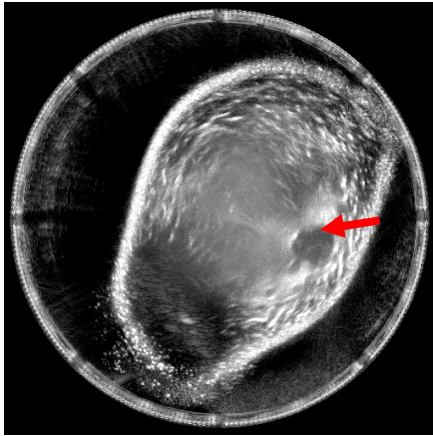


図2. 43歳女性

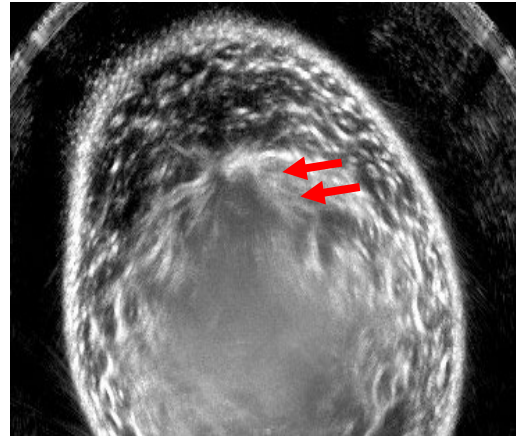


図3. 54歳女性

画質に関してはその後、pulse inversion 法による超音波照射、画像解析はアーチファクト抑制とフィルタの調整による画質改善を試み、検出能の改善を見ている。

3) 安全性評価

3-1) 疾病等の発生状況

本研究に置いて、有害事象は発生しなかった。

3-2) 不具合の発生状況

不具合発生の内容ごとの人数、件数について表2に、その詳細について表3に示す。なお、発生した不具合により検査実施できなかった、または検査実施が延期になった症例は0件であった。

表2. 不具合発生件数

	人数	割合(%)*2	件数
物理破損	0	0	0
動作不良	12	6.3	12
その他	0	0	0
全ての不具合	12	6.1	12

*2：全検査実施人数（191人）に対する割合

表 3. 不具合一覧

症例番号	不具合番号	不具合の内容	発現状況	疾病等発生の有無	重篤な疾病等が発生するおそれ
R01SW002	1	動作不良	装置待機中	なし	なし
R01SW005	1	動作不良	装置待機中	なし	なし
R01SW006	1	動作不良	装置待機中	なし	なし
R01SW009	1	動作不良	装置待機中	なし	なし
R01SW014	1	動作不良	装置待機中	なし	なし
R01SW018	1	動作不良	装置待機中	なし	なし
R01SN018	1	動作不良	装置立ち上げ時	なし	なし
R01SN022	1	動作不良	装置立ち上げ時	なし	なし
R01SN035	1	動作不良	装置立ち上げ時	なし	なし
R01SN058	1	動作不良	装置立ち上げ時	なし	なし
R01SN093	1	動作不良	装置立ち上げ時	なし	なし
R01SW067	1	動作不良	装置立ち上げ時	なし	なし

3-3) 研究対象者の中止

本研究では 197 人の症例登録の後、6 人の同意撤回による中止があった。その一覧を表 4 に示す。

表 4. 研究対象者の中止一覧

症例番号	中止日	中止理由	中止の原因となった疾病等又は不具合
R01SW028	2019-12-25	研究参加者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった	なし
R01SW043	2020-01-30	研究参加者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった	なし
R01SW048	2020-02-12	研究参加者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった	なし
R01SW058	2020-03-02	研究参加者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった	なし
R01SW059	2020-03-03	研究参加者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった	なし
R01SW078	2020-03-16	研究参加者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった	なし

4) 今後の課題の診断基準作成

画質改善は継続的に行われているが構造的に本機器の超音波ビームは皮膚面に対して垂直に入射していない。従って皮膚表面の凹凸によって微細な反射が生じ画像上厚い高エコー帯として認められている。この点は皮膚近傍の病変の視認性の低下と超音波ビームの深部到達にも影響があると考えられる。さらなる技術的改善が求められる。

一方、超音波 CT 画像は超音波画像ではあるが、B モード画像で見られる後方エコーの増強あるいは減弱といったアーチファクト像がないため、これを良悪性の鑑別の診断根拠の 1 つとしてきた従来の診断法が使えない。また B モード画像では浸潤がんは脂肪よりも更に低エコーに描出されることが多いが、現時点での画像再構成法では脂肪と同等あるいは若干高エコーとなっているため、それが視認性を低下させる要因となっている。B モード超音波画像とは別の診断基準

が必要であり、2021年度に見込まれる薬事承認後、撮影する画像をエキスパートパネルが共有しアドバイスを行うと共に、診断基準を作成する予定である。

5) 将来への期待

本検査法は、現在使われているBモードとは見方が異なり、エキスパートパネルを作り、新たな診断基準を策定した上で、再評価することが必要であるため、現時点では乳がん検出能は乳房超音波検査（エコー）より劣っている。今後、画像再構成アルゴリズムの改良、読影方法の確立、AIによる読影補助の導入等により、更なる診断能の向上が期待される。

参考文献

- (1) リングエコー装置の技術開発の現状と臨床応用に向けた展望
東隆*1, 大矢真理子*2, 丹羽隆善*2, 田辺真彦*2*1(株)Lily MedTech, *2 東京大学医学部附属
病院乳腺・内分泌外科 インナービジョン 34(8): 56-58, 2019.
- (2) N. Ohuchi et al., “Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive
ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized
Trial (J-START) : a randomised controlled trial.” , Lancet published online 04 Nov. 2015.
- (3) A. Wendie et al., “Ultrasound as the Primary Screening Test for Breast Cancer:
Analysis From ACRIN 6666” , J. Natl. Cancer Inst., 108 (4) , djv367, 2016.
- (4) X. Qu, T. Azuma, T. Yogi, S. Azuma, H. Takeuchi, S. Tamano, and S. Takagi, “Synthetic
aperture ultrasound imaging with a ring transducer array: preliminary ex vivo results”, *J.
Med. Ultrasonics*, **43**(4), 461-471, 2016.
- (5) S. Tamano, T. Azuma, H. Imoto, S. Takagi, S. Umemura and Y. Matsumoto, “Compensation
of transducer element positions in a ring array ultrasonic computer tomography
system”, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **54**, 07HF24, 2015.
- (6) 久保田一徳、藤岡友之、森美央、「リングエコー装置の研究・開発の動向 画像評価および
読影方法」 *Innervision*, **35**(8), 44-47, 2020.
- (7) 中島一毅、「新しい概念の乳房超音波画像診断装置：リングエコー」 *Innervision*, **35**(6),
44-47, 2020.
- (8) 東隆、大矢真理子、丹羽隆善、田辺真彦、「リングエコー装置の技術開発の現状と臨床応用
に向けた展望」 *Innervision*, **34**(8), 56-59, 2019.

* 研究実施体制

実施計画番号	jRCTs032190078
研究の名称	乳房用リング型超音波画像診断装置（リングエコー）を用いた 乳房断層像撮像の探索的臨床試験
認定臨床研究審査委員会の名称（認定番号）	学校法人昭和大学臨床研究審査委員会（CRB3180011）

4. 光超音波イメージングを用いた乳がん診断支援装置

(京都医療センター 山賀 郁)

1) 臨床的意義

光超音波とは、光音響効果を用い血液の分布を描出する画像検査機器である。光音響効果とは光を照射すると光を吸収した物質が熱エネルギーを放出し、その熱による体積の膨張により超音波が生じることである。近赤外光を照射すると生体内では主にヘモグロビンに吸収され、同部からの超音波を検知することによりヘモグロビンの分布を画像化することができ、血管構築が3次元に画像化される。造影剤不要で放射線の被ばくなく、詳細に血管を描出することが可能である。光を用いた検査機器の中で、光超音波イメージングは超音波の特性を持つことより比較的深部まで画像を得ることができる。また、2波長の光を用いることによりヘモグロビンの酸素飽和度を算出することができる。

腫瘍関連の異常な血管構築の描出及び酸素飽和度の変化をみることにより腫瘍の存在診断が可能であり、乳がんのスクリーニングへの使用が可能である。光超音波画像と同時に乳房超音波検査（エコー）画像の取得も可能なため標的部位の詳細な血管構築及び酸素飽和度の評価により良悪鑑別診断の補助診断としても期待される。国内の報告では良性病変との対比の結果が少ないが、海外のハンドヘルド型の機器ではその有用性が報告されている。(1) (2)

2) 有効性及び安全性の評価

2-1) 本邦での臨床試験

臨床試験	使用機	主要アウトカム評価項目	副次アウトカム評価項目
UMIN000012251 広視野角型光超音波マンモグラフィ装置を用いた乳がん診断法の開発に関する探索的臨床研究	PAI-03	光超音波マンモグラフィによる光音響像	有害事象の発生頻度
UMIN000022215 乳癌診断における乳房超音波検査併用光超音波イメージングの診断能評価試験 (ImPACT B01)	PAI-04	超音波に光超音波イメージングを追加した場合と超音波単独の AUC、正診率、感度、特異度	有害事象の発生頻度 (介入後 90 日以内に最終観察を実施)

2-1-1) 臨床研究結果

京都大学ではキャノン社製の試作機を用い以下の結果が報告されている。

PAI-03 号機を用いた臨床研究では、乳がん症例 22 例（浸潤がん 17 例・非浸潤がん 5 例）の画

像について、複数の放射線科医と乳腺外科医で読影し検討を行った。86%に腫瘍関連の血管構造を認めている (図 4)。浸潤がんでは腫瘍に求心性の血管を特徴的な所見として認め、その 91%に途絶像を認めた。非浸潤がんでは腫瘍部に spot 状の特徴的な音響信号をとらえた (図 5)。(3)

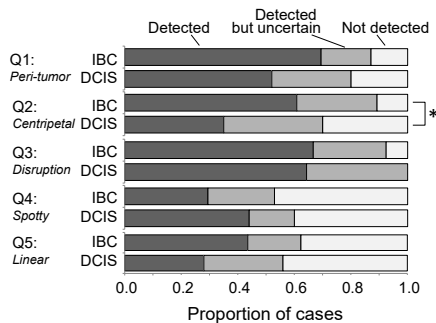


図 4. PAI-03 機の臨床研究結果 (文献 3 より引用)

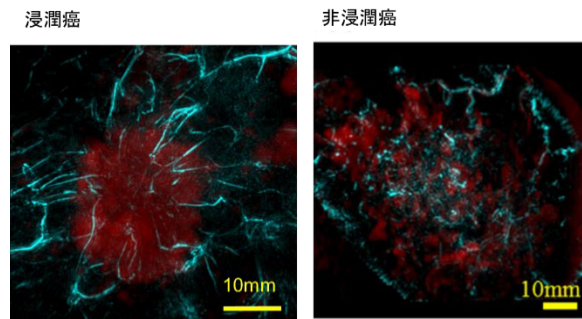


図 5. 浸潤がんとは非浸潤がんの特徴的な所見 (文献 3 より引用)
赤: 腫瘍部 (MRI) 青: PA信号

この臨床研究では MRI 画像と光超音波画像の画像融合をおこない MRI 画像との比較を行っている。乳頭周囲 20mm の範囲の計測で、血管分岐数の中央値は MRI 画像で 2 (range, 0-9)、光超音波画像で 18 個 (range, 8-42) と光超音波画像で有意に多く、光超音波画像では造影 MRI 検査と比較し多くの血管が描出されることが示されている。皮下表在の血管に関する解析をした結果、血管分岐数は腫瘍側乳房において、対側健常乳房と比較し血管分岐数が多く認められることが報告されている (図 6)。この傾向は年齢や閉経の有無で差を認めず、対象血管が乳房皮下組織内であることから、その検知能について高濃度乳房等乳腺組織の差による影響がない。(4) また、Ki-67 高値、組織学的高悪性度、ホルモン受容体陰性と予後不良因子で有意に差があることが示されている。

PAI-04 号機 (キャノン社) を用いた臨床研究では動静脈を分離して描出したうえで酸素飽和度の算出が可能となった。この機器では同時に超音波画像を取得でき、超音波画像で描出される腫瘍病変と光超音波画像で得られる血管構造との比較が可能であった。PAI-03 号機と比較し更に詳細な血管構築をとらえている。結果は現在解析中であり、AI を使用した解析も検討中で、当機器における腫瘍血管の特徴やその検出感度等の報告が待たれる。(5)

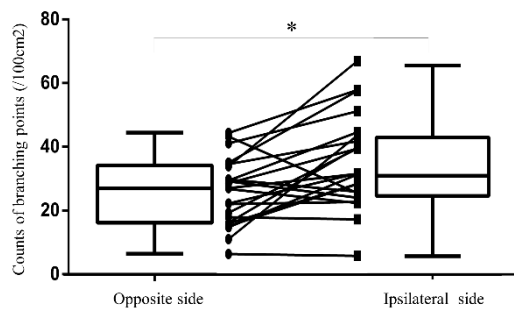


図 6. 乳房表在血管分岐数 健常側と腫瘍側の対比 (文献 2 より引用)

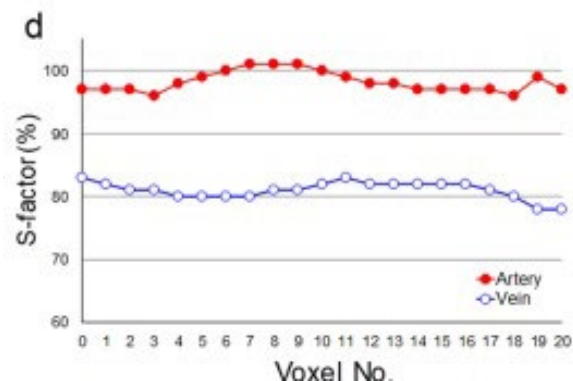


図 7. PAI-04 機の動静脈の酸素飽和度 (文献 3 より引用)

被ばくはなく、患者への苦痛もない検査であり、繰り返し受検することに対して抵抗は少ないと考えられる。検査時間は短時間で、測定は片側乳房につき約 2 分で検査可能であった。患者は前開きの検査着を着用し、レーザーからの防護目的でゴーグルまたはアイマスクを着用する。体位は腹臥位で、機器上面の穴の開いた部分に 38 度前後の水が入ったプラスチックカップがあり、検査側の乳房を挿入する。乳房はプラスチックカップに非接触または軽圧迫となり、通常痛みは生じない。患者に接する水は検査ごとに短時間に簡便に交換可能である。

2-1-2) 有害事象

これらの臨床研究ではレーザーを使用しているためレーザー管理区域にて検査を施行している。レーザーの有害事象として眼障害の可能性が考えられ、被験者にはアイマスクやゴーグル等の防護を行っている。上記試験では有害事象は認めていない。

2-1-3) 今後の課題

光を用いた機器の中では超音波の特性も併せて持つため、比較的深部までの血管描出が可能となるが、深さ方向での描出限界がある。PAI-03 では乳房を軽圧迫の状態ですら皮膚より 3cm 以深においても血管分岐構造を確認できたため、日本人の平均的な乳房サイズではブラインドエリアは多くないものの、乳房サイズの大きな場合には深部の描出が不良となる可能性がある。また近赤外光は皮膚のメラニン色素にも吸収されるため、乳頭・乳輪部において詳細な血管描出が困難となる。

京都大学の結果は、乳がんの病変部における途絶像や血液信号の増加、また、酸素飽和度の低下等の変化を見ることができたが、良性腫瘍のデータが少ないため、正常や良性と対比した乳がんにおける確立した診断プロトコールの作成が必要である。

2-2) 海外の光超音波検査機器

オランダの Twente 大学にて京都大学と同様の全乳房を計測する光超音波機器による臨床研究が行われている。Twente Photoacoustic Mammoscope では乳房悪性腫瘍 33 病変中 32 病変で腫瘍部の血液の増加を示す光音響信号が描出できたと報告されている。後継機である Mammoscope2 では詳細な血管構築が描出される機器であることが示されている。腫瘍部の描出についてはまだ文献的には報告がない。(6) (7)

ハンドヘルド型の光超音波装置は iThera Medical 社 (独) と SenoMedical 社 (米) の 2 機器の報告がある。乳房超音波検査 (エコー) に光超音波イメージングを追加することで血液分布や酸素飽和度の情報で良悪鑑別をおこない、侵襲的な検査である生検を減少させることができることが報告されている。

SenoMedical 社の機器を使用し行われた海外の多施設共同研究では乳房超音波検査 (エコー) で BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) カテゴリー 4a または 4b 病変を、光超音

波検査の5つの所見（腫瘍内の血管構築/血液量/酸素飽和度・腫瘍境界部の血液量・腫瘍周囲の血管構築）をスコア化したものを指標として用い、良性の診断へとダウングレードできるかどうかを調べている。乳腺腫瘍を有する209患者の215病変を対象に、良性病変であったカテゴリ4a病変は47.9%(57/119)、カテゴリ4b病変は11.1%(3/27)でダウングレード可能であった。悪性病変であったカテゴリ4a病変の2/7及びカテゴリ4b病変の1/60が誤ってダウングレードされ、偽陰性は4.5%であった。(1)

iThera Medical社の機器を使用した大きな研究報告はないが、ミュンスター大学で健常6例、浸潤性乳がん5例、非浸潤性乳がん2例の対比がなされている。浸潤性乳がん症例で病変部の血液量の増加を示す光音響信号を認め、非浸潤性乳がんでは血液量の増加について変化がすくなかったと報告されている。(2)

これらのいずれの研究においても特に有害事象の報告はない。

3) 将来への期待

海外でもここ数年光超音波イメージング技術を用いた機器の報告が増えており、他分野でも応用が模索されている。

詳細な血管構築及び機能イメージングを得ることができる他診断機器と特徴の異なる新しい画像診断である。今後、症例の蓄積より診断のみならず薬物療法時の腫瘍変化等新たな知見を得られる可能性がある。また乳房表在の血管の描出だけであれば高出力のレーザー機器を要しないことより、簡便な機器で表在血管の血流評価を行って腫瘍側の乳房を検知できる可能性もある。

非侵襲的で、短時間で検査可能であり、解像度としては十分な画像が得られる機器の開発がすでにされていることより、実用可能な段階にあるが、得られた画像の解析について未だ検討の余地がある。

参考文献

(1) Menezes GLG. et al: Downgrading of breast masses suspicious for cancer by using optoacoustic breast imaging, *Radiology* 2018; 288: 355-365

(2) Becker A. et al: Multispectral optoacoustic tomography of the human breast: characterization of healthy tissue and malignant lesions using a hybrid ultrasound-optoacoustic approach, *Eur Radiol.* 2018; 28: 602-609

(3) Toi M. et al.: Visualized of tumor-related blood vessels in human breast by photoacoustic imaging system with a hemispherical detector array: *Scientific Reports* 2017;7: 41970

(4) Yamaga I. et al: Vascular branching point counts using photoacoustic imaging in the superficial layer of the breast: A potential biomarker for breast cancer: *Photoacoustics* 2018, 11: 6-13

(5) Matsumoto Y. et al: Visualising peripheral arterioles and venules through high-resolution and large-area photoacoustic imaging. *Scientific Reports* 2018; 8:14930

(6) Heijblom M. et al: The state of the art in breast imaging using the Twente Photoacoustic Mammoscope: results from 31 measurements on malignancies, Eur Radiol. 2016; 26: 3874-3887

(7) Schoustra SM. et al: Twente Photoacoustic Mammscope 2: overview and three-dimensional vascular network images in healthy breasts, Journal of Biomedical Optics. 2019; 24: 121909 1-12

5. さいごに

各モダリティの実装は、診断というより、検診をターゲットにしている。新規検診モダリティには、平均的な乳がん発症リスクの女性に対して偽陽性の減少、高リスク女性に対しては偽陰性の減少が期待される。そのためには、それぞれのモダリティにおける診断基準の明確化が求められる。また、その診断基準のもとで、従来のX線マンモグラフィ、乳房超音波検査（エコー）との比較（感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率）することが望ましい。その際は、腫瘍の大きさ別、特に、1 cm未満、1 cm～2 cm未満等、検診でターゲットとなる大きさ別の解析も重要である。また、要精査とすべきか否かの基準が明確であることが望まれる。

乳がん検診に用いる場合の課題として、その不利益解消に向けての取り組みが注目される。特に、X線マンモグラフィでは、検査時に疼痛を伴うことが継続的な検診の受診を妨げる要因となっていることが指摘されている。そこで、それぞれのモダリティの受診者に意識調査等も必要であろう。さらに、検診の精度管理指標であるプロセス指標獲得とそのための施設基準の設定、市販後調査における学会との連携も考慮することが求められる。また実際に新規モダリティで要精査となった女性に対する精密検査指針、一方、精査不要となった女性への検診受診勧奨も今後の課題である。

参考資料(1)

乳がん診断支援装置審査 WG 会議議事概要

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
乳がん診断支援装置審査ワーキンググループ
令和2年度第1回会議議事概要

審査WG事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

作成年月日：令和2年10月23日

1. 開催日時 2020年9月7日(月) 15:00～18:00

2. 開催場所 オフィス東京 5階 C5会議室
東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋
国立衛研共用 Webex 併用

3. 出席者（敬称略・各五十音順）

審査WG座長：橋爪 誠*（北九州古賀病院、九州大学）

副座長：椎名 毅（京都大学大学院/日本生体医工学会推薦）

学会推薦委員：中島康雄*（画像相談クリニック、聖マリアンナ医科大学/日本乳がん検診学会）、
中村清吾*（昭和大学、昭和大学病院/日本超音波医学会）

委員：木寺正平*（電気通信大学）、高尾 信太郎*（兵庫県立がんセンター）、高木 周（東
京大学）、山賀 郁*（京都医療センター）

厚生労働省：大原 拓、立野陽子、村上まどか

総合機構：石井健介*、岡崎 譲*、菅原明彦*、加藤 健太郎*、小野寺 陽一*、今川邦樹*

オブザーバ：鎮西清行*（産業技術総合研究所）、新田尚隆*（産業技術総合研究所）、峯田浩司（日
本医療研究開発機構）、栗原宏之（日本医療研究開発機構）、近藤昌夫（大阪大学）

審査WG事務局：齋島由二、野村祐介、加藤玲子

*：Web参加者

4. 配付資料

資料1：座席表

資料2：乳がん診断支援装置審査WG委員名簿

資料3：乳がん診断支援装置審査WG活動計画案の概要説明

資料4：講演資料「医療機器審査の承認審査について」

資料5：講演資料「マイクロ波乳がん診断技術国内外開発状況」

資料6：講演資料「超音波CTによる乳がん診断について」

資料7：講演資料「光超音波による先進医用イメージング技術」

参考資料1：医療機器の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表

参考資料2：3D マッピング装置等を用いた心臓カテーテルアブレーション装置に関する評価
指標（平成27年9月25日付け薬食機参発0925第1号別紙2）

参考資料3：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（令和元年
5月23日付け薬生機参発0523第2号別紙4）

参考資料4：コンピュータ診断支援装置に関する評価指標（平成23年12月7日付け薬食機参
1207第1号別紙3）

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

事務局、厚生労働省、座長の開催挨拶後、オブザーバを含めた全出席者の自己紹介を行った。配布資料の確認後、事務局より本事業の概要、本 WG の令和 2 年度活動計画及び第 1 回会議のポイントが紹介された。主な内容は以下のとおりである。

(1) 活動計画

本 WG では、新技術を利用した乳がん診断支援装置を巡る国内外の研究開発・利用動向及び関連規格等を調査すると共に、その品質と性能を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に審査するための評価指標案の作成を目指す。本 WG の活動期間は 2 年を予定している。初年度は、4 回の会議開催を予定しており、評価指標案の作成に向けて、各項目の根拠となる調査研究を行うタスクフォース (TF1; 研究開発・利用状況調査、非臨床試験/安全性・性能評価方法、TF2; 臨床的意義・定義、臨床試験/安全性・有効性評価方法) を立ち上げると共に、調査内容を報告書として取りまとめる。次年度は、初年度に取りまとめた調査内容に基づいて、「乳がん診断支援装置に関する評価指標案」を作成する。評価指標案はパブリックコメント対応後、最終的に医療機器審査管理課長通知として発出される予定である。

(2) 第 1 回会議の討議ポイント

- 研究開発・利用状況
- 臨床的意義・位置付け
- 非臨床試験における安全性・性能評価のポイント
- 臨床試験における安全性・有効性評価のポイント
- 調査研究を実施する TF の立ち上げ

5-2. 話題提供 (講演)

(1) 医療機器の承認申請

資料 4 に基づき、PMDA より「医療機器と製造販売承認」及び「承認審査における審査員の思考」について概説された。また、診断機器の審査の考え方及び先駆け審査指定制度等についても紹介された。主な内容は以下のとおりである。

1) 医療機器と製造販売承認

- 医療機器の定義は薬機法に定められ、リスクに応じてクラス I から IV に分類されている。超音波エコーや MRI はクラス II に該当する。
- 薬機法において、「医療の製造販売をしようとする者は、品目毎に厚生労働大臣の承認を受けなければならない」と定められている。基本的には、承認事項の一部変更についても承認を受ける必要がある。

2) 承認審査における基本的考え方

- 承認申請を行う医療機器メーカーから提出された資料に基づいて、申請品目の品質、有効性及び安全性について審査を行っている。

- 最終的には、有効性・安全性のリスクベネフィットバランスを考慮した上で判断を下す。
- 効果又は性能を有すると認められない場合等は承認拒否となる。

3) 診断機器の審査概要

- 申請する診断機器の結果に基づき医療介入することにより、適切に治療が達成できる等、意義のある診断が可能であることを示す必要がある。
- 診断が関与する医療行為全体（測定・検出、診断及び介入）を俯瞰し、公知性、確立度、並びに製品について評価すべき事項を整理・検討する必要がある。
- 評価は「基本的な性能」、「臨床性能」及び「臨床的有用性」の3つに階層化される。承認審査では、それぞれ「製品が有する機能が開発者の意図するとおりに動作するか」、「臨床データを用いた際にその製品はどの程度の能力を発揮できるか」、「患者のアウトカムに貢献できるか」について検討する。
- 臨床的有用性の評価が必要な場合は、従来の診断手法に対して、診断成績の向上が期待できること等を示す必要がある。また、同一装置においても、臨床的位置付けにより示すべき臨床的有用性が異なる。
- 承認審査においては、上記3段階全てを試験で評価する場合もあれば、成果に繋がる臨床性能の水準を整理し、臨床性能試験における評価で充足することもある。
- 審査委員は、製品の開発経緯（機能及び臨床的位置付け）、評価項目、提出資料及び考察による臨床的位置付けに関する評価の充足性のほか、評価が不足している場合、リスクコントロールとして、情報提供・注意喚起、学会連携、市販後調査等の必要な措置の実現性等を踏まえて、基本性能、有用性及び臨床性能の充足性について総合的に確認する。

4) 先駆け審査指定制度

- 世界に先駆けて開発が進められている日本発の医療機器の承認審査を加速する取り組みである。
- 指定の要件として「治療法/診断法の画期性」、「対象疾患の重篤性」、「対象疾患に係る極めて高い有効性」及び「世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思・体制」の全てを満たす必要がある。
- 乳がん診断支援装置では「マイクロ波マンモグラフィ」が先駆け審査指定を受けている。

(2) 国内外におけるマイクロ波乳がん診断技術の開発状況

資料5に基づき、木寺委員より「マイクロ波乳がん診断技術国内外開発状況」について概説された。主な内容は以下のとおりである。

1) マイクロ波の医療応用

- マイクロ波とは、電子レンジや携帯電話等に利用されている、数 GHz の周波数及び数十 cm 前後の波長を有する電磁波である。
- 当該電磁波は生体に対して長時間照射しても悪影響を及ぼすことが殆ど無く、安全性が高い。
- アンテナや送受信装置等を転用できるため、低コストで作製可能である。
- 簡易スクリーニング検査として有望視されている。

2) 診断原理と特徴

- ▶ 1-3 GHz の周波数が主流であり、比誘電率及び導電率等の電気的特性値によって正常細胞とがん細胞を区別する。
- ▶ 非接触で測定が可能であり、複数の送受信アレイを半球状のカップに配置し、送受信の組み合わせを変更しながら電磁波を放出し、電気的特性値を得る。アレイを回転させることでデータ数を増大させることが可能であり、観測時間は数十秒から 10 分程度となる。
- ▶ マイクロ波画像化技術は主に以下の 2 種類に大別される。
 - レーダ方式：センサーで送受信を行い、その反射を利用して共焦点法又は合成開口処理法によって画像化する。当初は主要な方式であったが、乳腺とがん組織の判別が困難である点が問題視された。
 - トモグラフィ方式：誘導率の分布を電磁界の逆散乱問題を解くことで再構成する。絶対的な複素誘導率の情報を定量的に抽出できる方法であることから、レーダ方式に比較して、がんと乳腺を高い精度で識別できると考えられている。一方、不良設定や非線形逆問題を解く必要があり、再帰的処理のため計算コストが高くなる等の欠点もある。

3) 国内外の開発状況

- ▶ 国外の主な開発機関は以下のとおりである
 - レーダ方式：Dartmouth 大学、Wisconsin Madison 大学、Bristol 大学、Ghent 大学、McGill 大学、MVG Industries
 - トモグラフィ方式：Wisconsin Madison 大学
- ▶ 国内の主な開発機関は以下のとおりである。
 - レーダ方式：広島大学（臨床試験）、静岡大学（ハード開発）
 - トモグラフィ方式：長崎大学（理論検証）、神戸大学、IGS（臨床試験）
- ▶ 現在、レーダ方式に関しては、分解能を上げるために高周波・広帯域システムが使用されている。トモグラフィ方式に関しては、実用化までに相応の検証期間を要するが、散乱トモグラフィ方式を採用している神戸大学の機器は有望であると考えられる。

(3) 超音波 CT による乳がん診断

資料 6 に基づき、高木委員より「超音波 CT による乳がん診断について」について概説された。主な内容は以下のとおりである。

1) 超音波 CT の医療応用

- ▶ 超音波機器は容易且つ安価に作製可能であると共に、X 線のように管理区域を設ける必要がなく手軽であることがメリットであるが、解像度が低いため、良質な画像を取得する上で高い技術が必要となる。
- ▶ 超音波 CT は古くから提案されていたが、計算負荷が大きく、当時の計算機の性能では実現困難であった。2000 年頃に GPU 等の高速演算チップが普及し、大規模な並列計算が安価に実現可能になったため、超音波 CT の開発が進捗した。
- ▶ 超音波医用装置のエネルギーレベルは PET や X 線 CT 等の他の手法と比較して圧倒的に低いことから、安全性は高いと考えられている。

2) 診断原理と特徴

- 超音波エコーは、超音波による散乱波を観測し、得られる音響インピーダンスから画像化する。一方、超音波 CT は、透過波分布及び音速分布を観測し、画像化する。
- リングアレイを用いているため、360 度全方向から超音波を照射することが可能であり、ハンドヘルドエコー特有の干渉縞がない。
- イメージングのための画像再構成法として主に開口合成法が使用されている。
- 圧迫に伴う痛みや被ばくがないと共に、検査者スキルに依存せずに 3D 撮像が可能である。
- X 線マンモグラフィと異なり、乳腺比率に依存することなく、がん細胞を検出できる。
- リング内の解像度や輝度が均質であり、全画素において完全フォーカスが可能である。
- 超音波 CT 装置では、エコーと同様な使用法も可能である。

3) 国内外の開発状況

- アメリカでは、Delphinus Medical Technologies 社が MRI と同程度の解像度を有する超音波 CT を開発している。
- 国内においては、Lily MedTech 社において技術開発が進められている。
- 利用する情報を増やすことにより、診断精度の一層の向上が期待される。また、AI により画像と病態を詳細に紐付けすることで、読影のスキル依存性が改善されることも期待される。

(4) 光超音波による先進医用イメージング技術

資料 7 に基づき、椎名委員より「光超音波による先進医用イメージング技術」について概説された。主な内容は以下のとおりである。

1) 光超音波の医療応用

- 1880 年頃にベルが光音響効果を発見していたが、医療技術として応用された時期は 2000 年代に入ってからである。
- がんを始めとした様々な疾患において血管系の異常との関連性が示されている。光超音波の医療応用は、血管を明確に検出できることから、血管情報を利用した疾患の早期診断や治療モニタリングを実施するバスキュラ・ヘルスサイエンスの考え方に基づいている。
- 浸潤性乳管がんの場合、その周辺に新生血管が増加していることが知られている。ヒトの結腸腺がんをマウスに移植し、光超音波で画像解析すると、継時的に血管が増加していることが観察される。
- 低酸素状態が、がん細胞の侵潤、転移、抗がん剤への耐性に関連することが基礎研究において示されている。光超音波技術は、酸素飽和度を検出できることから、当該情報を新たな評価パラメータとして利用できる可能性がある。

2) 診断原理と特徴

- 光エネルギーを吸収した分子が熱を放出し、その熱による体積膨張により音響波（疎密波）を発生する物理現象である光音響効果を利用している。
- 組織毎に特徴的な吸光スペクトルを有することから、組織の鑑別も可能となる。
- 超音波を検出してイメージングしている。画像再構成法としては、主に以下の 3 つがある。

- Universal Backprojection 法：開口合成法に類似した一般的な方法
 - Time reversal 法：発生した音を逆伝播させて音源に戻す方法
 - Delay and Sum 法：超音波のエコーと類似の方法
- 理論上、Universal Backprojection 法は理想的条件であれば明確な情報が得られるが、理想的条件が困難な臨床では Delay and Sum 法を使用する等、状況に応じて使い分けられている。
- 光の組織特性と超音波の空間選択性があることから、非侵襲（無被ばく、非造影）でがん新生血管等の微細血管を可視化できると共に、酸素飽和度を評価できる等の特徴を有する。

3) 国内外の開発状況

- 国外では、ドイツやアメリカで開発が進められており、各国に特徴がある。特にセンサー形状に大きな違いがあり、日本は半球系型であるが、ドイツはアーク型（円弧状）、アメリカは超音波診断で使用されるプローブと同じリニア型である。
- 国内では主に以下の事業において研究開発が実施されている。
- 2008-2015 年「光超音波マンモグラフィ」の開発：先端融合イノベーション創出拠点形成プログラム（文科省）
 - 2014-2018 年「ワイドフィールド可視化装置」の開発：革新的研究開発推進プログラム（内閣府：ImPACT）
 - 2019-2023 年「診断・治療適用の光超音波 3D イメージング装置」の開発：先進的医療機器・システム等開発プロジェクト（AMED）
- 水を張った穴に乳房を下垂させ、512 個の素子が設置された超音波センサーで観測する。
- 4号機まで改良され、約2分で乳房全体のデータ取得が可能であり、756 及び 797 nm の波長を用いることで、酸素飽和度も測定可能となっている。
- レーザーに対する安全性、電気的安全性、環境磁気に対する安全性及び生物学的安全性については評価済である。
- 対象疾患の適応拡大を目指し、装置を改良した結果、手、腕、足等の血管も観測可能となっている。
- 各国の使用目的に応じた製品開発が進められているが、機器の優越は上市されていないため比較できない。早期製品化が望まれている。

5-3. 総合討論

(1) 自由討議

話題提供を受けて、各モダリティを評価する上での課題について討議した。主な内容は以下のとおりである。

1) マイクロ波乳がん診断技術について

- 非臨床試験において何が課題と考えられるか。
- ⇒ 特異度をどの程度まで向上させるかが課題と考えられる。現時点におけるレーダ方式の機器開発で使われているマイクロ波のエネルギーレベルであれば、安全性上、人体に悪影響を与える問題はないと考えている。
- 臨床的位置付けにより臨床的有用性が変わると思われるが、検診と高精度の画像診断のどちらを想定しているか。

- ⇒X 線や MRI 等と比較して、解像度は低いため、精密検査ではなく簡易スクリーニングを目指して開発していることが多いと思われる。
- ⇒対象患者の状態と目的に合わせて導入を検討するのがいいと思われる。
- 臨床試験において、どのような評価がポイントとなるか。
- ⇒X 線マンモグラフィは検診で利用することにより、死亡率を下げる事が証明されているが、マイクロ波マンモグラフィについて同様の検証を実施することは非常に厳しいため、臨床的有用性を評価する指標を決めることが難しい。

2) 超音波 CT 乳がん診断技術について

- 非臨床試験において何が課題と考えられるか。
- ⇒超音波は「音」であることから、人体に有害な影響はない。装置の安全性としては、電気的安全性が挙げられる。
- ⇒最終的には、臨床的有用性として、感度・特異度をどの程度まで向上させることができるかが重要となるが、その前段階の非臨床試験として、ファントムを用いてアルゴリズムの検出率を検証し、相応の成績が得られた後に、臨床試験に進むことが良いと考えられる。
- 臨床試験において、どのような評価がポイントとなるか。
- ⇒超音波 CT では、取得可能なデータが多いため、データの組み合わせと画像化の確定にあたり、もう少し検証が必要であると考えている。
- ⇒利用するデータの判断については、TF で取り上げてもよい課題であると思われる。
- 超音波 CT でスクリーニングを実施した場合、精密検査は通常の超音波エコーを利用するのか。超音波エコーは手技依存性が高く、スキルが高い場合、非常によいデータを取得できる。両装置は同じ超音波を利用するが、取得できる画像情報が異なることから、判断基準も異なると想定される。このような状況に鑑み、両者を使い分けるのか、それとも全く別の診断装置と見なすことになるのか。
- ⇒がんの判定基準の設定についても課題になるとと思われる。

3) 光超音波乳がん診断技術について

- 非臨床試験において何が課題と考えられるか。
- ⇒センサーによっても異なるが、日本が開発している血管検出を目的とする場合、解像度が重要であるため、基本性能はファントムで確認している。
- 臨床試験における有用性については、血管新生とがん悪性度の因果関係が確定できていないため、多くのデータを集積し解析する必要がある。

4) 乳がん診断支援装置全般における討議

- 従来のスクリーニング法における課題はあるか。
- ⇒一般的なスクリーニングには、X 線マンモグラフィが推奨されており、加えて超音波エコーの検診を実施することが多い。X 線マンモグラフィは、被ばく、圧迫痛及び技師による接触等の問題から、患者が避ける場合がある。また、超音波エコーのみの検診では、死亡率を低下させる結果が得られていない。従来の方法以外の検診法が導入されることが望ましいと考えられる。

- ▶ 新しい機器が承認申請された場合、従来のスクリーニング方法と比較して、同等の精度を有する装置であっても、医療現場における選択肢を増やす観点から評価されるのか。
 - ⇒ 選択肢を増やす観点ではなく、新医療機器の特性を整理した上で、スクリーニングに利用できることを示す科学的説明があれば、導入する考え方はあると思われる。
- ▶ 臨床試験において、どのように有用性の評価を行えば良いのか。
 - ⇒ 診断支援装置を審査する際、臨床試験の目的は重要な点である。有用性を示すための試験を実施した場合、得られた感度、特異度が示す意味を説明する必要がある。一方、ある一定の感度、特異度があれば十分診断に利用できる知見があれば、それに基づいた成果目標を設定、検証することにより、有用性を示すこともできると考えられる。これらを整理することで、乳がん診断支援装置の臨床評価に対する重要な参考情報が得られると考えられる。
- ▶ 超音波 CT の欠点は解像度が低いことである。小さいがんは発見が困難であり、マイクロ波と同様、臨床的有用性の評価方法が問題となる。早期発見できない場合、医療機器として承認されないと考えられるのか。
 - ⇒ 新医療機器の臨床的位置付けが重要となる。従来のモダリティの受診率が低い場合、新たな機器では受診率が向上する等、目的に応じて評価すれば良いと思われる。
- ▶ 新医療機器の目的を検診利用とした場合、数年後の成果を評価することは不可能である。当該機器に適応できる評価としては、真陽性及び偽陰性の割合、並びに検出されたがんのサイズ等が考えられる。X線マンモグラフィは、数十年に渡る蓄積データから、死亡率抑制効果を有することが示されているが、同評価は新しいモダリティに応用できないと考えられる。
- ▶ 各モダリティの性能をファントムで評価できるか。
 - ⇒ ファントムはモダリティ毎に作製する必要がある。
 - ⇒ ファントムで評価可能な範囲は、空間分析能やコントラスト分解能等の機器の基本性能に関する精度管理までであり、病態診断の性能を確認することは難しい。最終的には、臨床データを取得する必要がある。
- ▶ ファントムで評価した場合、動物実験は必要となるのか。また、がん移植した動物を利用するのか。
 - ⇒ ヒト乳がんを移植したマウスで試験を実施すれば、ある程度の性能検証は可能であるが、サイズ等も異なることから、ヒトでの性能を検証するためには、臨床試験を実施する必要がある。
 - ⇒ 近年、医療機器の臨床試験の一部を動物実験で代替することの可否について議論されている。ファントムを用いたシミュレーションで、ある程度評価できれば臨床試験の症例数や施設数の削減にも繋がると考えられる。
- ▶ 光超音波マンモグラフィと同様、消化器内視鏡分野でも新生血管に着目した画像を利用して、血管新生のパターンから、がんを判定する新たな方法を学会として構築している。本WGは3学会と連携しているが、評価ポイントの一つとして、学会から新しい診断基準等の提案を受けることは可能か。
 - ⇒ それぞれ新規のモダリティとなるため、新しい画像診断の評価基準は必要となるが、学会の同意を得て作成する場合、時間を要し、困難な印象がある。基準を策定する場合、提案文書原案を作成し、PMDA等で検討すると共に、実機での精度や性能を確認した上で、精査していくことになると思われる。

⇒事前にある程度の診断基準がないと検証も不可能であるため、機器開発と並行して判断基準を検討していくことになると思われる。

- ▶ 非臨床試験及び動物試験に関する評価項目については、それぞれ「コンピュータ診断支援装置に関する評価指標」（参考資料4）及び「3D マッピング装置等を用いた心臓カテーテルアブレーション装置に関する評価指標」（参考資料2）の記載内容が参考となる。
- ▶ 新モダリティの機器については、臨床的位置付けによって、示すべき臨床的有用性が異なり、それに伴って評価方法も決まると考えられる。また、得られる画像もモダリティ毎に異なることから、新たな診断基準が必要となった場合、評価方法が課題になると思われる。

(2) TF の立ち上げ

討議の結果、以下のとおりに作業担当者が決定された(敬称略)。

- 1) TF1:研究開発・利用状況調査、非臨床試験/安全性・性能評価方法
⇒椎名 毅(主査)、中島康雄、木寺正平、高木 周
- 2) TF2:臨床的意義・定義、臨床試験/安全性・有効性評価方法
⇒中村清吾(主査)*、中島康雄、高尾 信太郎、山賀 郁

* 第1回会議欠席のため、後日事務局より依頼し、承諾を得た。

(3) 次回会議までの進め方

主査を中心に TF1 及び TF2 の調査研究を開始する。第2回会議の2週間前(10/23)を目処に、調査報告書を事務局へ提出する。

5-4. その他(事務連絡)

第2回以降の会議は事前の日程調整に従って以下の要領で開催する。第2回会議では、TF1 及び TF2 調査研究報告を行うと共に、内容に関して討議、精査する。閉会にあたり、事務局から、旅費・謝金の支払い手続きについて説明された。

- 第2回会議：11/6 午後15-18時(オフィス東京 T3 会議室)
- 第3回会議：12/25 午後15-18時(オフィス東京 T3 会議室)
- 第4回会議：1/15 午後15-18時(オフィス東京 T3 会議室)(予備)

以上

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
乳がん診断支援装置審査ワーキンググループ
令和2年度第2回会議議事概要

審査WG事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

作成年月日：令和2年12月18日

1. 開催日時 2020年11月6日（金）15:00～18:00

2. 開催場所 オフィス東京 3階 T3会議室
東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋
国立衛研共用 Webex 併用

3. 出席者（敬称略・各五十音順）

審査WG座長：橋爪 誠（北九州古賀病院、九州大学）

副座長：椎名 毅（京都大学大学院/日本生体医工学会推薦）

学会推薦委員：植松孝悦*（静岡県立静岡がんセンター/日本乳癌学会）、中島康雄*（画像相談クリニック、聖マリアンナ医科大学/日本乳がん検診学会）、中村清吾（昭和大学、昭和大学病院/日本超音波医学会）

委員：木寺正平*（電気通信大学）、高尾 信太郎（兵庫県立がんセンター）、高木 周（東京大学）、山賀 郁*（京都医療センター）

厚生労働省：大原 拓、立野陽子、村上まどか

総合機構：石井健介*、岡崎 譲*、菅原明彦*、井田尚子*、加藤 健太郎*、廣木千夏*、今川邦樹*

オブザーバ：葭仲 潔（産業技術総合研究所）、三宅正人（日本医療研究開発機構）、峯田浩司（日本医療研究開発機構）、栗原宏之（日本医療研究開発機構）、近藤昌夫（大阪大学）

審査WG事務局：齋島由二、野村祐介、加藤玲子

* Web参加者

4. 配付資料

資料1：座席表

資料2：乳がん診断支援装置審査WG委員名簿

資料3：第1回会議議事概要案

資料4：TF1調査報告資料「研究開発・利用状況調査、非臨床試験/安全性・性能評価方法」

資料5：TF2調査報告資料「臨床系タスクフォース報告書」

資料6：TFコメント表

参考資料1：3D マッピング装置等を用いた心臓カテーテルアブレーション装置に関する評価指標（平成27年9月25日付け薬食機参発0925第1号別紙2）

参考資料2：コンピュータ診断支援装置に関する評価指標（平成23年12月7日付け薬食機参発1207第1号別紙3）

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

座長の開催挨拶後、新規参加者である植松委員及び井田氏（PMDA）の自己紹介があった。事務局より配布資料の確認を行った。なお、事前配布した第1回会議議事概要案（資料3）は第2回会議終了時をもって承認することとした。

5-2. 調査報告

(1) TF1 調査報告

資料4に基づき、主査である椎名委員よりTF1調査報告「研究開発・利用状況調査、非臨床試験/安全性・性能評価方法」について概説された。主な内容は以下のとおりである。

1) マイクロ波イメージングを用いた乳がん診断支援装置

▶ 国内外の研究開発・利用状況について

▶ 非臨床試験について

- 安全性評価方法：マイクロ波入出力装置及び画像診断装置の安全性を評価する上で必要な項目が報告された。
- 性能評価方法：測定方式毎に必要な評価項目及び *in silico* 試験による評価法が報告された。

2) 超音波 CT を用いた乳がん診断支援装置

▶ 国内外の研究開発・利用状況について

▶ 非臨床試験について

- 安全性評価方法：既存の超音波エコー装置の安全性基準に準じて、メカニカルインデックス(MI)及びサーマルインデックス(TI)を指標として評価可能である。
- 性能評価方法：測定方式毎に必要な評価項目が報告された。

3) 光超音波イメージングを用いた乳がん診断支援装置

▶ 国内外の研究開発・利用状況について

▶ 非臨床試験について

- 安全性評価方法：レーザに対する安全性基準を満たすことが必須である。
- 性能評価方法：開発している装置毎に得られる画像が異なることから、一律の評価は難しいと考えられる。性能評価項目の一例として、血管の分岐点数を指標とした評価法が報告された。

(2) TF2 調査報告

資料5に基づき、主査である中村委員より「臨床系タスクフォース報告書」について概説された。主な内容は以下のとおりである。

1) 背景

- ▶ 現在、乳がん診断に標準的に利用されている X 線マンモグラフィは、高濃度乳房において小さながんを検出できない可能性が高いと共に、検査時に疼痛を生じることから、再受診率が低下している。
- ▶ 超音波エコーによる診断精度は、使用する医療従事者の技術に依存すると共に、ダブルチェックが不可能である等の問題がある。
- ▶ これらの問題点を解消するため、新たなモダリティである超音波 CT、マイクロ波マンモグラフィ及び光超音波を用いた診断機器の開発が進められている。

2) 臨床評価項目

- ▶ 臨床診断と乳がん検診との二つの用途を考慮して評価する必要があると考えられる。
 - 臨床診断に用いる場合：安全性、有効性、利便性、費用及び診断基準に関する評価項目が必要になると考えられる。
 - 乳がん検診に用いる場合：臨床診断用の評価項目に加え、画像の保存容量、網羅性、再描出に要する時間、移動式への対応、X 線マンモグラフィが不得手とする高濃度乳房に対する評価及び X 線マンモグラフィが得意とする石灰病変（腫瘍非形成）に対する評価が必要になると考えられる。

3) 超音波 CT

- ▶ 伏臥位で撮影することから、従来の超音波診断と比較して得られる画像が異なり、手術時における注意等が必要と考えられる。
- ▶ 乳房全体を 3D で撮像可能であるが、得られる膨大な画像情報からがんを検出するためには、莫大な時間を要すると推測される。検診用としては、人工知能（AI）による診断支援が必要になると思われる。

4) マイクロ波マンモグラフィ

- ▶ 高濃度乳房の診断に有望である。

5) 光超音波

- ▶ サーモグラフィに近い概念であるため、室温等の調整が必要であると考えられる。

5-3. 総合討論：調査報告書作成へ向けた討議

(1) 事前コメントに基づいた討議

各モダリティ機器の安全性及び性能を評価する際の課題に関して、TF 調査報告書に対する事前コメントに基づいて討議した。主な内容は以下のとおりである。

1) 全体に関するコメント対応

- ▶ コメント 1-4：図の位置調整等を行なったと共に、記載の統一等について提案した。
⇒修正案が承認された。

2) TF1 に関するコメント対応

- ▶ コメント 5, 6：図の位置調整等を行なったと共に、記載の統一等について提案した。

- ⇒修正案が承認された。
- ▶ コメント 7 : 1/(1)項「国内外の研究開発・利用状況」に造影剤の利用について記載されているが、各モダリティにおいて、造影剤を使用する必要があるのか。利用する場合、留意すべき点はあるか。
- ⇒基本的に3つのモダリティとも造影剤の使用は不要である。一方、目的に応じて造影剤を使用する撮影法もある。従来のX線マンモグラフィと差別化する観点から、造影剤を利用せずに低侵襲で情報が得られる利点に特化して記載した方が良いとも思われるが、評価指標案では造影剤の利用まで包括した方が良いのか。
- ⇒将来的に造影剤を利用した装置が開発され得る場合は、留意すべき事項の一つとして、評価指標案に記載して良いと思われる。
- ⇒「造影剤の使用に関して」等の項目を設け、個別に検討が必要である旨を記載することとなった。
- ▶ コメント 8, 11, 14, 15 : 1/(1)項「国内外の研究開発・利用状況」の表3に記載されている海外臨床試験の情報等をTF2で精査し、臨床試験における評価項目案を設定できるか。
- ⇒TF1及びTF2で情報共有し、調査することとなった。
- ▶ コメント 9 : 1/(2)項「非臨床試験」において、生物学的安全性評価は必須項目である。また、*in vivo*試験の項目も必要ではないか。
- ⇒生物学的安全性評価に関する項目は追記する。
- ⇒神戸大学におけるマイクロ波マンモグラフィの開発では、ブタを利用した性能評価を実施した後、臨床試験に移行した経緯がある。一方、製品化に近い機器で改めて動物試験を実施する必要性については疑問が残る。
- ⇒機器によっては臨床試験に入る前段階で、ヒトでは困難な安全性確認のために動物試験を実施する場合もある。一方、ヒトと動物では身体構造が異なることから、動物試験を実施する意義がない場合もある。
- ⇒本WGの対象は診断支援装置であることから、治療用機器と比較して動物試験の必要性は低いと思われる。解像度等の基本性能はファントムを利用して評価し、必要に応じて臨床試験前に動物試験を実施することになると思われる。
- ⇒必要に応じて実施する項目として、*in vivo*試験も記載することとなった。
- ▶ コメント 10 : 1/(2)/①項「安全性評価方法」として、マイクロ波乳がん診断支援装置に特有の項目があるか。
- ⇒後日、木寺委員に確認することとなった。
- ▶ コメント 12 : 2/(2)/①項「安全性評価方法」として、MIとTI以外に超音波CTに特有な項目があるか。
- ⇒MIとTIは超音波の安全性評価に常用されている。超音波CTに特化したその他の評価項目は必要ないと思われる。
- ▶ コメント 13 : 2/(2)/②項「性能評価方法」は、3つのモダリティ毎に記載されているが、共通化できる項目はあるか。
- ⇒可能な限り共通項目として取りまとめるため、モダリティ毎の評価方法を整理することとなった。
- ▶ コメント 16 : 3/(3)/①項「安全性評価方法」において、光超音波の「超音波」に関する安全性評価法は超音波CTと同様か。

⇒超音波を利用する場合は同様である。

- ▶ コメント 17 : 3 / (3) / ②項「性能評価方法」として、臨床試験では良性及び悪性の評価について記載されているが、非臨床試験にも追記できるか。

⇒非臨床試験においても良性及び悪性に関する評価を記載すべきであるため、TF1 資料として別紙-1 を追加した。

3) TF2 に関するコメント対応

- ▶ コメント 18-21, 28-30, 33, 34 : 図の位置調整等を行なったと共に、記載の統一等について提案した。

⇒修正案が承認された。

- ▶ コメント 22 : 2 項「臨床評価に盛り込むべき項目」は、全モダリティで共通となるか。また、臨床的位置付け、試験デザインの考え方及び留意点等の整理は可能か。

⇒3つのモダリティに共通して必要と考えられる項目を記載している。ただし、確認が必要な事項もあるため、今後修正する必要がある。

⇒来年度作成する評価指標案では、モダリティ毎の留意すべき事項を参考資料-1の「(3)臨床試験に関する事項」のように項立てする。本年度は、海外の臨床試験結果や論文等を調査し、安全性及び有効性評価項目を設定するための科学的根拠となる情報を整理する。

⇒臨床的位置付け、試験デザインの考え方、留意点等を整理し、評価に必要な項目を抽出することとなった。

- ▶ コメント 23 : 2 項「臨床評価に盛り込むべき項目」に記載されている臨床診断と乳がん検診の違いは何か。

⇒臨床診断は、確定診断前に X 線マンモグラフィと超音波の両方で診断する。一方、乳がん検診は 40 歳以上の女性が 1 回/2 年の頻度で、基本的に X 線マンモグラフィのみで検査するものである。ただし、高濃度乳房では微小がんを検出できないことがあるため、本 WG の対象となる新しいモダリティの開発が進められている。

- ▶ コメント 24 : 2 項「臨床評価に盛り込むべき項目」において、有害事象等を含めた安全性評価に関する検討も必要である。

⇒安全性評価に関する記載について検討することとなった。

- ▶ コメント 25 : 2 項「臨床評価に盛り込むべき項目」において、臨床診断と乳がん検診で評価項目に差異がなければ一括し、特有の評価項目が必要であれば追記する等、各項目を整理する必要がある。また、「網羅性」は何を意図するか。

⇒項目の整理、追記等について TF2 で検討することとなった。

⇒現在使用されているハンドヘルド型の超音波エコーは、医療従事者が「がんの恐れがあると考えた部位」の画像以外撮影していないが、超音波 CT では全体の画像を取得可能であり、読影者が全体像を確認できる。このように乳房全体を診断できることを「網羅性」と表現している。

⇒網羅性は重要であると思われるため、必要な評価項目について調査しておくが良い。

⇒乳房全体の情報を取得したことを確認できる評価項目が良い。

⇒必要に応じて整理することとなった。

- ▶ コメント 26 : 2 項「臨床評価に盛り込むべき項目」における有効性は、高濃度乳房の診断も含めて全モダリティともに感度、特異度及び精度で評価することが基本となるか。

- ⇒基本的には、感度、特異度が評価基準となる。
- ▶ コメント 27：2 項「臨床評価に盛り込むべき項目」に記載されている、がん診断の基準はモダリティ毎に整理可能か。
⇒診断基準に関しては整理する必要がある。
 - ▶ コメント 31：4/5)項「将来性」に「これまで 20 代や 30 代の乳がん検診に推奨される機器はない」と記載されているが、AYA 世代限定の推奨機器が存在しないのではなく、高濃度乳房に対して有用な機器がないことが問題であると認識している。現状に則した記載に修正可能か。
⇒提案に基づいて、再度 TF2 で検討する。
 - ▶ コメント 32：5 項「光超音波の開発状況」に記載されているように、将来的に良性、悪性の判断が可能となる場合、有効性評価及び判断基準の考え方を整理できるか。
⇒現時点では、診断基準として明記できる検証データが得られていない。

(2) 自由討論

- ▶ TF1 調査報告書の表 1「各診断技術の特徴比較図 (M. A. Aldhaeabi らの論文より引用)」における MRI の記載は誤解を招く懸念があることから、当該表の必要性について疑問が残る。
⇒誤解を生じることのないよう、MRI の記載内容について検討することとなった。
- ▶ 超音波 CT 等で乳房全体を画像化できることは利点であるが、得られた膨大な情報の評価方法が問題となる。新しいモダリティの能力を十分に活用するためには、AI を利用して、得られた莫大なデータから診断する方法論についても検討する必要があると考える。
⇒画像診断に関しては、既にコンピューター診断支援装置や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が通知として発出されている。これらの通知で対応できない乳がん診断支援装置に特有の評価項目はあるか。
- ▶ いずれのモダリティにおいてもスクリーングとしての使用を考慮して開発されていると思われる。
- ▶ 検診用として使用する場合、単位時間あたりの処理能力等、人の代替となるモダリティとしての評価項目も重要になると思われる。
- ▶ 臨床評価においては、「乳がん診断の支援装置としての基本的臨床性能」及び「モダリティの特性を評価するための既存機器との比較」に関する項目を設けることになると考えられる。
- ▶ 今年度の活動として、TF1 は各モダリティの利点及び欠点や現状の開発状況に関する調査研究を実施する。TF2 は、TF1 の情報も考慮して臨牀的観点から調査研究を行い、それぞれの調査で得られた成果を報告書に取りまとめる。また、質的診断を実施するモダリティの場合、病理所見と比較して、信頼性の評価方法等を追記すればよいと考える。

(3) 今年度の作業内容の再確認

- ▶ 今年度は評価指標案を作成するために必要な情報を収集する調査研究を実施し、その結果を TF1 及び TF2 の調査報告書として取りまとめることを目標としている。来年度は当該調査結果に基づいて評価指標案を作成する。

(4) 次回会議までの進め方

主査を中心として TF1 及び TF2 連携の下に、調査報告書の修正作業を行う。12 月 4 日を目処に更新版を事務局へ提出する。

5-4. その他（事務連絡）

第 3 回以降の会議は事前の日程調整に従って以下の要領で開催する。第 3 回会議では、再度 TF1 及び TF2 調査報告を行うと共に、内容に関して精査する。閉会にあたり、事務局から、旅費・謝金の支払い手続きについて説明された。

- 第 3 回会議：12/25 午後 15-18 時（オフィス東京 T3 会議室）
- 第 4 回会議：1/15 午後 15-18 時（オフィス東京 T3 会議室）（予備）

以上

お次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
乳がん診断支援装置審査ワーキンググループ
令和2年度第3回会議議事概要

審査WG事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

作成年月日：令和3年1月26日

1. 開催日時 2020年12月25日(金) 15:00～18:00

2. 開催場所 オフィス東京 3階 T3会議室
東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋
国立衛研共用 Webex 併用

3. 出席者（敬称略・各五十音順）

審査WG座長：橋爪 誠（北九州古賀病院、九州大学）

副座長：椎名 毅（京都大学大学院/日本生体医工学会推薦）

学会推薦委員：植松孝悦*（静岡県立静岡がんセンター/日本乳癌学会）、中島康雄*（画像相談クリニック、聖マリアンナ医科大学/日本乳がん検診学会）、中村清吾（昭和大学、昭和大学病院/日本超音波医学会）

委員：木寺正平*（電気通信大学）、高尾 信太郎（兵庫県立がんセンター）、高木 周*（東京大学）、山賀 郁*（京都医療センター）

厚生労働省：大原 拓、立野陽子、村上まどか

総合機構：石井健介*、岡崎 譲*、菅原明彦*、井田尚子*、加藤 健太郎*、廣木千夏*、今川邦樹*

オブザーバ：鎮西清行*（産業技術総合研究所）、葭仲 潔（産業技術総合研究所）、栗原宏之*（日本医療研究開発機構）、近藤昌夫*（大阪大学）

審査WG事務局：齋島由二、野村祐介、加藤玲子

* Web参加者

4. 配付資料

資料1：座席表

資料2：乳がん診断支援装置審査WG委員名簿

資料3：第2回会議議事概要案

資料4-1：TF1 調査報告資料「研究開発・利用状況調査、非臨床試験/安全性・性能評価方法」

資料4-2：TF1 補足資料①「各モダリティの特徴の比較」

資料5-1：TF2 調査報告資料「臨床系タスクフォース報告書」

資料5-2：TF2 補足資料①「マイクロ波マンモグラフィ追加資料」

資料5-3：TF2 補足資料②「モダリティごとの比較」

資料6：TF コメント表更新版

資料7：臨床試験に関する情報整理（事務局）

参考資料1：3D マッピング装置等を用いた心臓カテーテルアブレーション装置に関する評価

指標（平成 27 年 9 月 25 日付け薬食機参発 0925 第 1 号別紙 2）

参考資料 2：コンピュータ診断支援装置に関する評価指標（平成 23 年 12 月 7 日付け薬食機発 1207 第 1 号別紙 3）

参考資料 3：前回会議 TF1 調査報告書

参考資料 4：前回会議 TF2 調査報告書

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

座長の開催挨拶後、事務局より配布資料の確認を行った。事前配布した第 2 回会議議事概要案（資料 3）は第 3 回会議終了時をもって承認することとした。

5-2. 調査報告

(1) TF1 調査報告

資料 4-1 及び 4-2 に基づき、椎名委員より TF1 調査報告「研究開発・利用状況調査、非臨床試験/安全性・性能評価方法」の加筆・修正箇所が説明された。主な内容は以下のとおりである。

1) TF1 全体

- ▶ 1 項として「はじめに」を追記した。
- ▶ 補足資料として資料 4-2「各モダリティの特徴の比較」を追加した。

2) マイクロ波イメージングによる乳がん診断支援装置（以下、「マイクロ波イメージング」）

- ▶ 当該装置の表記を「マイクロ波イメージングによる乳がん診断支援装置」に統一した。
- ▶ 英語略語表記をスペルアウトした。
- ▶ 修正前（参考資料 3）の表 1 は一般性がないため削除した。
- ▶ 国際非電離放射線防護委員会のガイドラインに基づき、2/(2) 項「非臨床試験」に整体電磁曝露料制限、生物学的安全性、造影剤の使用、並びに *In vivo* 試験に関する事項を追記した。

3) 超音波 CT を用いた乳がん診断支援装置（以下、「超音波 CT」）

- ▶ 3/(2)/① 項「安全性評価方法」に生物学的安全性及び造影剤を使用する場合の評価項目を追記した。
- ▶ 3/(2)/② 項「性能評価方法」に生体疑似ファントムを追記した。

4) 光超音波イメージングを用いた乳がん診断支援装置（以下、「光超音波イメージング」）

- ▶ 4/(1) 項「国内外の研究開発・利用状況」の図 3 に光超音波像と病理像の比較図を追記した。
- ▶ 4/(1) 項「国内外の研究開発・利用状況」の図 6 に乳がん腫瘍の光超音波像と酸素飽和度関連因子である S-factor の分布像を追記した。
- ▶ 4/(3)/① 項「安全性評価方法」にレーザーに関連する JIS 規格、生物学的安全性、電気的安全性、造影剤の使用に関する事項、並びに超音波画像を同時に取得する時の評価項目を追記した。
- ▶ 4/(3)/② 項「性能評価方法」にファントム実験及び動物実験で評価可能な項目を明記した。
- ▶ 4/(3)/②/b 項「有効性評価」に第 2 回会議における発表内容を追記した。

(2) TF2 調査報告

資料 5-1, 5-2 及び 5-3 に基づき、中村委員より TF2 調査報告「臨床系タスクフォース報告書」の加筆・修正箇所が説明された。主な内容は以下のとおりである。

- ▶ 1 項「はじめに」に乳がん検診、臨床診断及び各モダリティの現状や問題点を記載した。
- ▶ 2～4 項については、モダリティ毎に臨床的意義、有効性及び安全性の評価、今後の課題及び将来への期待に関する項目を整理した。
- ▶ 資料 5-3 については、各モダリティのデータ保存容量や網羅性等に関する現状を記載した。

5-3. 総合討論：調査報告書作成へ向けた討議

(1) TF1 調査報告に対する討議

TF1 調査報告について質疑応答を行った。主な内容は以下のとおりである。

- ▶ 2/(1) 項「国内外の研究開発・利用状況」は L44-L48 及び L62-L67 に重複記載がある。
⇒修正する。
- ▶ レーダ方式のマイクロ波イメージングの場合、がん組織と脂肪組織のコントラストが 10%～20%程度であることが課題とのことだが、非臨床試験で評価可能であるか。
⇒全モダリティに共通する基本性能の評価法としては、シミュレーション等の *in silico* 試験、ファントムを使用した試験及び動物試験が挙げられるが、良悪性の鑑別は、いずれの試験においても病態を再現できないため、困難である。
⇒当該装置の場合、乳腺やがん組織の誘電率を反映したファントムを設計可能であることから、基本性能はファントムで評価できると考えている。
⇒実際の病態を再現することは困難であると思われるが、ファントムでは、理想的な条件で性能を評価するのか。
⇒理解のとおりである。

(2) TF2 調査報告に対する討議

TF2 調査報告について質疑応答を行った。主な内容は以下のとおりである。

- ▶ 偽陽性率の低下は、将来的に各モダリティを検診で利用する場合の課題になると思われる。また、遺伝性乳がんの検診においては偽陰性率を下げる必要がある。これらの問題点を解決するためには、モダリティ毎に精度管理指標を確立する必要がある。
- ▶ 臨床試験の評価項目については、各モダリティを検診及び臨床診断に使用する場合の問題点を整理する必要がある。
- ▶ 対象となる 3 種類のモダリティは、検診における網羅性を充足できているか。
⇒網羅性を確保する上で、今後、人工知能 (AI) 技術を利用した診断が必須になると思われる。
- ▶ 本 WG の目標は乳がん診断支援装置に関する評価指標案を作成することである。AI の利便性を記載することは可能であるが、AI 自体の評価については、既出の「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」を参照するように記載すれば良いと思われる。

る。ただし、乳がんの画像診断に関する特有の項目があれば、討議が必要となる。

⇒大量に取得した画像に基づいて乳がんを診断する場合に、AI を利用することが有効であることを記載したいものと思われる。

⇒必要に応じて記載する。

▶ 検診に利用する場合は描出時間が重要になると思われる。資料 5-3 において、光超音波イメージングの再描出時間は3分と記載されているが、現在はリアルタイムに描出可能である。

▶ 高濃度乳房や大きな乳房を問わず、3 種類のモダリティともに深部まで検出可能であることが重要となるが、現時点で評価されているのか。

⇒今後の課題である。X線マンモグラフィで高濃度乳房と判断され、超音波エコーで乳がんが検出された患者の同病変を3種類のモダリティで検出できるか検証する必要がある。

⇒超音波エコーは、医療従事者の経験則に従い、「がんの恐れがあると考えた部位」以外撮像していないが、光超音波イメージングやマイクロ波イメージングでは乳房全体の三次元情報を取得できるため、超音波エコーにおける偽陰性の問題は克服されている。

⇒超音波 CT では、うつ伏せの状態を乳房を水に沈めて撮影する。同一領域を撮像しても従来の超音波エコーとは異なる画像となるため、超音波 CT 固有の診断基準が必要となる。

X線マンモグラフィや超音波エコーと比較して、感度・特異度が低いとの報告もあるが、診断基準が確定していないことに起因していると考えられる。

▶ 本 WG では、3 種類のモダリティの臨床的位置付けに関する議論ではなく、各装置の安全性・性能を審査する際の評価ポイントを整理する必要がある。

(3) 調査報告書共通のコメント対応

TF1 及び TF2 調査報告書に対する事前コメント（資料 6）に基づいて討議した。主な内容は以下のとおりである。

▶ コメント 3, 5：事務局から統一表記を提案した。

⇒修正案が承認された。

(4) TF1 調査報告書のコメント対応

TF1 調査報告書に対する事前コメント（資料 6）に基づいて討議した。主な内容は以下のとおりである。

▶ コメント 7, 9, 10：TF1 調査報告書修正版（資料 4-1）において対応済みである。

▶ コメント 13, 15：3 種類のモダリティに共通する非臨床試験の評価項目はあるか。

⇒資料 4-2 の比較表を参考として可能な範囲で共通項目を整理する。

⇒使用目的が同じファントムでもモダリティ毎に適切なファントムは異なる。それらの整理はどのように考えるべきか。

⇒共通項を設けると共に、モダリティ毎に詳細を整理できれば良い。

⇒TF1 で対応することとなった。

(5) TF2 調査報告書のコメント対応

TF2 調査報告書に対する事前コメント（資料 6）に基づいて討議した。主な内容は以下のとおり

である。

- ▶ コメント 8, 11, 14 : TF1 調査報告書に記載されている各モダリティの臨床研究の実施状況は、TF2 における臨床試験評価項目の設定に関する参考資料となるか。国内外の臨床試験の情報から評価項目のキーワードを抽出した資料 7 に基づいて討議して欲しい。
 - ⇒有効性評価項目として描出能、正診率、感度及び特異度、安全性評価項目として有害事象等のキーワードが記載されている。モダリティ毎に各項目について具体的な情報を調査し、報告書に追記する。

各モダリティの臨床上的有効性及び安全性評価項目について討議し、TF2 調査報告書を更新することとなった。主な内容は以下のとおりである。

1) マイクロ波イメージングによる乳がん診断支援装置

- ▶ 神戸大学が開発に関与しており、開発最終段階の装置による臨床研究が実施中である。
- ▶ 第三者専門医師を含めた画像評価委員会を設立し、腫瘍描出能について従来法との比較臨床試験を実施している。
- ▶ 当該装置の安全性は、人への直接接触を防止するために使用する保護シールの粘着剤及び試験前後における体表温度変化等を指標として評価している。
- ▶ 当該装置の性能評価に関するガイドラインの作成が進められている。

2) 超音波 CT を用いた乳がん診断支援装置

- ▶ 確定診断された症例に対して、当該装置の描出能を 2 名の放射線診断医が評価することにより診断能を検証しているが、その評価法は確定していない。現在、データの蓄積を進めている。
- ▶ 当該装置についても診断基準が確定していないが、現在、複数の専門医による比較試験を実施しており、得られた情報に基づいて診断基準を作成する予定である。
 - ⇒作成完了までにどの程度の期間を要するか。
 - ⇒症例を蓄積している段階であり、未定である。
 - ⇒米国や欧州において、乳房全体をスキャンできる乳房用自動超音波画像診断装置(ABUS)が開発されている。診断基準も作成されていると思われることから、超音波 CT にも適用できると考えている。
 - ⇒ABUS のように乳房全体をスキャンする場合、画像全体を確認した上で病変と考えられる画像情報を取り出し、診断することになる。感度は落ちるが、特異度は比較的高い結果が得られている。
 - ⇒超音波 CT では、ABUS と同様に乳房全体をスキャンする。一方、ABUS は超音波エコーと同様に反射波を画像に変換しているが、超音波 CT は反射波、透過波及び音速等の複数情報を組み合わせて画像化しているため、超音波エコーに関する診断基準をそのまま適用することができず、新しい診断基準を作成する必要がある。
- ▶ 安全性評価に関連する項目として、当該装置では乳房を脱気水に沈めた状態で撮影するため、脱気水の清潔度や交換頻度について検証すると共に、診断時の痛み等についてもアンケート形式で調査している。

- ⇒水の脱気度や異物の混入が撮影精度に影響を与える場合があるのか。
- ⇒脱気水は当該装置における重要なファクターであることから、撮影精度への影響について検討すべきである。現在までゴミ等が散在している印象を受けた画像は取得されていない。
- ⇒感度・特異度について、脱気水の影響も踏まえた評価が必要となるか。
- ⇒想定していなかった項目であるが、例えば異物が混入した状態でファントムを用いて検証することは可能である。

▶当該装置で撮像する際、水に溶けた空気が皮膚表面に気泡として発生し、ノイズの原因になることから、脱気水を使用している。乳房表面への気体付着防止処理や脱気水の交換頻度についても性能評価の点から考慮する必要があると考えられる。

3) 光超音波イメージングを用いた乳がん診断支援装置

- ▶当該機器の基本性能は、血管描出解像度、計測サイズ、計測エリア及びフレームレイト等に基づいて評価することを考えている。診断応用としては、新生血管を指標としたがんの早期診断、化学療法の効果判定、並びに酸素飽和度に基づく腫瘍良悪性鑑別等が考えられる。
- ▶ベット型装置の場合、乳房全体の情報を取得できるため、撮像後に画像確認が可能である。一方、ハンドヘルド型の場合、医療従事者の経験に基づいて「がんの恐れがあると考えられる部位」以外撮影できないが、穿刺生検が可能となるメリットもある。
- ▶他のモダリティと同様、有効性を評価できる数の診断情報が収集されていない。特に良性データ数が不十分であり、特異度を明確に評価する段階に至っていない。感度や正診率は過去のデータから、ある程度概算できると考えられる。
- ▶京都大学等が実施した当該装置 3 号機の臨床試験では、がんの画像検出状況について検証した。浸潤性乳がんでは、腫瘍部に急進性の血管途絶像が観察された。非浸潤性乳がんの場合は腫瘍部にスポット状の血液分布等が見られた。
- ▶同 4 号機の臨床試験結果は論文化されている。追加改良した装置の試験も実施済みであり、最終的な感度等は現在解析中である。
- ▶病理所見は、複数の医師及び放射線科の乳房専門医を交えて読影する体制下で行なっている。
- ▶改良が進み、腫瘍部の S-factor が算出可能になった。また、より細かい血管まで検出可能となったことから、医師による読影が困難になってきており、AI 利用又は簡便に判断できる方法を模索している状況である。
 - ⇒光超音波イメージングで検出できる血管は動脈か静脈か。
 - ⇒原理的に両方が検出されている。酸素飽和度の値から動脈と静脈を区別できる。
- ▶有害事象としては、体温や皮膚表面における異常の有無を観察している。
- ▶レーザーを使用することから、患者の目にレーザーが直接入らないように遮蔽し、術後観察している。

(6) 自由討論

- ▶各モダリティを用いた乳がん診断支援装置は、最終的に前向き検証における感度及び特異度の ROC (receiver operating characteristic) 曲線から AUC (area under the curve) を算出し、既存のモダリティと比較する必要があるが、現状はその前段階であると理解した。
- ▶初期的な評価項目としては、既存モダリティで描出された乳がんの新規モダリティによる検出可否が臨床診断で使用する上で重要なポイントになる。

- ▶ 検診利用を想定した開発の場合、早期乳がんである 1～2 cm 程度の浸潤がんの新規モダリティによる描出可否が、初期的な判断基準になると思われる。
 - ⇒各モダリティで具体的なサイズの検出率等に関する比較試験を行っているのか。
 - ⇒現時点では、診断能を従来のモダリティと比較している段階であると考えている。ただし、各モダリティの診断基準が策定されていないため、比較することも困難であると思われる。
- ▶ 乳房深部の描出能について、既存のモダリティと比較評価する必要があると思われる。
 - ⇒平均的な日本人女性の場合、光超音波イメージングは表面から 3 cm までの描出能で乳腺巣を検出可能であると考えている。
- ▶ 本 WG の対象とする 3 種のモダリティは、従来のモダリティが苦手としている高濃度乳房におけるがん検出が可能である利点を有しているが、当該乳房についてはどのように評価されているのか。
 - ⇒従来のモダリティで検出できなかったがんの描出可否を検証するためには、前向き試験が必要になる。
 - ⇒水中で測定する場合、生検を同時に実施することが不可能であることから、現時点では従来の超音波エコーを使用して生検を行うことになる。
- ▶ 開発されるモダリティの臨床的位置付けで臨床評価項目を整理してはどうか。
 - ⇒各モダリティの臨床的位置付け（一般検診又は精密検査）に関わらず、装置の有効性及び安全性について評価すべき項目に差異はないと理解している。
 - ⇒ステージ型やベット型は医療従事者の技量に依存せずに乳房全体の情報を取得できることから検診向きであるが、ハンドヘルド型は圧倒的に医療従事者の技量に依存するため、精密検査に向いている。それぞれ評価項目も異なると思われる。
 - ⇒有効性及び安全性評価自体は、検診及び精密検査を問わず、同じ項目で良いと思われる。
 - ⇒乳がん診断支援装置の審査において、評価すべき項目は検診及び精密検査ともに同一で良いと考えられる。ただし、要求される精度等は臨床的位置付けに応じて異なることが想定される。当該内容については調査報告書に記載する。
- ▶ 検診の場合、前年度の画像と比較することが必要になるため、保存容量や再描出に要する時間も重要になる。
 - ⇒当該内容については調査報告書に記載する。
- ▶ 現時点では各モダリティともに良悪性判断の段階ではなく、病変の判断基準が定まっていないうりである。学会等における基準策定の現状についても調査し、報告書に記載する。
- ▶ 報告書に記載するモダリティの順番について検討して欲しい。
 - ⇒マイクロ波イメージング、超音波 CT 及び光超音波イメージングの順で取りまとめる。
- ▶ 各モダリティの開発企業を対象としたヒヤリングを行う予定である。診断基準に関する情報も収集したいため、学会内の作成担当者を紹介して欲しい。
 - ⇒承知した。

(7) 今後の予定

第 4 回会議は開催しないこととした。今後、TF1 及び TF2 連携の下、メール審議により調査報告書の修正作業を行う。令和 3 年 1 月 15 日を目処に更新版を事務局へ提出する。その後、必要に応じて精査する。1 月末を目処に事務局で最終的な報告書案を作成し、関係者及び連携学会に査読を依頼する。査読終了後、必要に応じて加筆・修正を行った上で、2 月末を目処に報告書の印刷

製本を手配し、3月中旬に厚生労働省に提出する予定である。

5-4. その他（事務連絡）

今年度の討議内容、並びに各モダリティの開発企業及び学会における診断基準の作成担当者へのヒヤリング結果を踏まえて、事務局側で評価指標案のたたき台を作成し、次年度の第1回会議において提示する。第1回会議は7月までに開催する。

閉会にあたり、事務局から、旅費・謝金の支払い手続きについて説明された。

以上

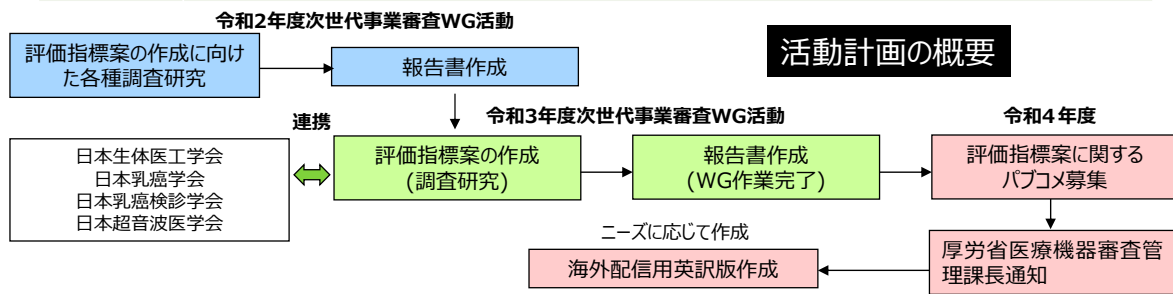
参考資料(2)

合同検討会報告資料

- 乳房X線診断装置（マンモグラフィ）による検査は、乳房を圧迫すると共に、被ばくリスクがあるため、検査を避ける女性が多い。
 - 同検査では、若年やアジア人女性に多い乳腺密度の高い高濃度乳房において腫瘍を見つけ難い課題がある。
 - 超音波検査では、乳腺密度に関係なく腫瘍を映し出すことが可能だが、撮像を行う検査技師のスキルに依存する部分が多く、撮り漏らしのリスクも伴う。
 - 上記問題を解決する新モダリティ（超音波CT、光超音波、マイクロ波）による診断装置開発が進められている。
- ▶ 新技術を利用した乳がん診断支援装置を巡る国内外の研究開発・利用動向及び関連規格等を調査すると共に、その品質と性能を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に審査するための評価指標案の作成を目指す。

座長：橋爪 誠/北九州古賀病院

	超音波CT	光超音波	マイクロ波
工学系委員	高木 周/東京大学	椎名 毅/京都大学 (日本生体医工学会)	木寺正平/電気通信大学
臨床系委員	中村清吾/昭和大学 (日本超音波医学会)	山賀 郁/京都医療センター	高尾 信太郎/ 兵庫県立がんセンター
機器審査 専門家	中島康雄/画像相談クリニック (日本乳癌検診学会)		
画像診断 エキスパート	植松孝悦/静岡県立静岡がんセンター (日本乳癌学会)		



令和2年度活動内容の要約

第1回会議 (9/7)

現状把握、課題抽出、方向性の決定

第2回会議 (11/6)

TF報告 (口頭、文書) 及び討議

第3回会議 (12/25)

報告書に関する討議

令和3年1月末

令和2年報告書各種原稿/脱稿

令和3年2月末

令和2年度報告書提出

令和3年度

評価指標案の作成に関する討議

【第1回会議のポイント】

(1) 総合討論

- ・研究開発・利用状況
- ・臨床的意義・位置づけ
- ・非臨床試験における安全性・性能評価のポイント
- ・臨床試験における安全性・有効性評価法のポイント

(2) TFの立ち上げ

- ・TF1：研究開発・利用状況調査、非臨床試験/安全性・性能評価方法
- ・TF2：臨床的意義・位置づけ
臨床試験/安全性・有効性評価方法

非臨床評価ポイント例

- ・対象機器の定義 (超音波CT、光超音波、マイクロ波)
- ・安全性、性能評価等

臨床評価ポイント例

- ・高濃度乳房を含めた診断精度の指標 (主要評価項目、副次評価項目等)
- ・安全性評価 (有害事象等)



乳がん診断支援装置
審査 WG 事務局

令和2年度会議の主な討議内容整理

	マイクロ波 イメージング	超音波CT	光超音波 イメージング
診断法の 可能性	<ul style="list-style-type: none"> ・がんの早期診断 ・脳内出血モニタリング ・アブレーション治療における焼灼領域画像化 	<ul style="list-style-type: none"> ・がんの早期診断 ・化学療法の効果判定 ・腫瘍の良悪性鑑別 	<ul style="list-style-type: none"> ・がんの早期診断 ・化学療法の効果判定 ・腫瘍血管の動静脈の鑑別 ・腫瘍の良悪性鑑別
乳がん 診断利用	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング検査 	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング検査、精密検査 	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング検査、精密検査
非臨床 試験	<ul style="list-style-type: none"> ・性能及び安全性評価項目は共通項とモダリティ毎に整理可能 ・ファントム等はモダリティ及び目的に応じて必要 		
臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性はモダリティ毎に設定し、有効性は感度、特異度で評価 ・従来のX線マンモグラフィや超音波エコーとの比較が基本 ・高濃度乳房等、従来法で検出できない腫瘍に関しては針生検等で前向き試験が必要 ・診断基準が整備されていないため、併行して策定 		
その他	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニングに向けて、網羅性や描出時間、移動式対応等の検討が必要 ・今後、人工知能等の導入が必須 		

令和2年度報告書の構成と今後の計画

令和2年度報告書（調査研究）

1. はしがき
2. 委員名簿
3. 調査報告
 - (1) TF1調査報告書
国内外における研究開発・利用動向調査及び非臨床試験における安全性・有効性評価法
 - (2) TF2調査報告書
臨床的意義及び臨床試験における安全性・有効性評価法
4. 参考資料
 - (1) 議事概要
 - (2) 合同検討会報告資料
 - (3) 関連学会のご意見・ご要望と審査WGの回答

令和3年度報告書（構成案）

乳がん診断支援装置に関する評価指標案

1. はじめに
2. 本評価指標の対象
3. 評価指標の位置づけ
4. 評価に対して留意すべき事項
 - (1) 基本的事項
 - (2) 非臨床試験
 - ① 安全性評価
 - ② 性能評価
 - (3) 臨床試験（治験）
 - ① 治験の要否
 - ② 試験デザイン
 - ③ 有効性評価
 - ④ 安全性評価

内容の一例

非臨床試験

- 安全性評価方法（マイクロ波入出力装置及び画像診断装置の安全性評価、生物学的安全性、造影剤等）
- 性能評価方法（マイクロ波信号発生及び受信装置の評価、送受信素子の設置及び移動、画像診断の方法と精度、End-to-end 性能評価、安全機構の種類構造及び妥当性、装置の動作状況の表示、耐久性、ソフトウェアのライフサイクル管理、自己診断機能）

- ・次年度も関連学会と連携、活動し、評価指標案を作成
- ・第1回会議において事務局たたき台を提案
- ・関連企業との意見交換を実施
- ・遅くとも7月に第1回会議を開催
- ・少なくとも3回の会議を開催

