

令和3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4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. 乳がん診断支援装置に関する評価指標(案).....	5
4. 参考資料	
(1) 乳がん診断支援装置審査 WG 会議議事概要.....	11
(2) 合同検討会報告資料.....	23
(3) 関連学会のご意見・ご要望と審査 WG の回答.....	25

はしがき

乳がんは、女性が罹患するがんの中で最も多く、30代から64才までの女性における死亡率の第1位を占めている。早期発見・早期治療が施行された場合の5年生存率は100%近いことから、定期的な検診が推奨されてきた。しかし、わが国における乳がん検診の受診率は41%で、欧米の75%に比し低いことが問題視されている。現在では、従来の視診・触診よりも乳がん死亡率減少効果が唯一証明されているX線マンモグラフィによる検査が一般的である。しかし、X線マンモグラフィは、乳房圧迫による被験者の身体的および心理的負担を伴い、被ばくのリスクがあるため、検査を避ける女性が多い。さらに、同検査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。そこで、わが国では、乳房超音波検査が乳がん検診の方法として利用されてきたが、乳房全体の記録が残せない、検査者の技量に左右され再現性がない、擬陽性が多いという問題点が指摘され、対策型検診への導入は困難であると判断された。

近年、これらの課題を解決する目的で新モダリティによる乳がん診断支援装置が開発されている。本ワーキンググループでは、実用化段階に近い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の3つに関して調査研究を行った。マイクロ波イメージングはX線と比較して低エネルギー、非電離性の特長を有しており、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ある。超音波CTは、リングアレイで乳房を取り囲み、超音波散乱像、音速分布像、減衰率分布像を撮像する装置で、安価で非侵襲な乳がん診断方法である。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技術である。非侵襲で微細血管の構造情報や酸素飽和度に関連する指標等の機能情報を高解像度に可視化でき良悪鑑別診断の補助診断として期待されている。

これら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や利用動向および関連規格などを調査するとともに、その品質と性能を科学的根拠に基づいて適正かつ迅速に審査するための評価指標（案）の作成を行った。構成内容は、1) 評価指標の対象、2) 位置づけ、3) 評価に対して留意すべき事項である。留意すべき事項としては、基本的共通項以外にモダリティ毎に項目を整理するとともに、非臨床試験の安全性・性能評価方法、臨床試験における安全性・有効性評価方法について検討を行った。調査研究の構成員として、工学系および臨床系の各専門委員、日本乳癌学会、日本乳癌検診学会、日本超音波医学会、日本生体医工学会から推薦の専門家のほかに、厚生労働省および医薬品医療機器総合機構、国立医薬品食品衛生研究所（事務局）に参加していただいた。本評価指標（案）が研究開発者および製造者と行政審査の双方に有用な情報となれば幸いである。

乳がん診断支援装置審査WG 座長 橋爪誠

令和3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 乳腺外科 医師

厚生労働省：

関野秀人 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 課長

高畑正浩 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 プログラム医療機器班長

安増孝太 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 医療機器審査調整官

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

水上良明 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 プログラム医療機器審査室 審査専門員
小野寺陽一 医療機器調査・基準部 部長
郭 宜 医療機器調査・基準部 医療機器基準課 課長
今川邦樹 医療機器調査・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）：

藪島由二 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）：

新木和孝 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
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 医薬品等規制科学課 課長代理
河野 健 日本医療研究開発機構 創薬事業部 医薬品等規制科学課 課長
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 健康医工学研究部門 副研究部門長
新田尚隆 産業技術総合研究所 健康医工学研究部門
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
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
山際康基 日本医療研究開発機構 創薬事業部 医薬品等規制科学課 主査
葭仲 潔 産業技術総合研究所 健康医工学研究部門
医療機器研究グループ グループ長

乳がん診断支援装置に関する評価指標(案)

乳がん診断支援装置に関する評価指標(案)

1. はじめに

乳がんは、女性が罹患する「がん」の中で最も多く、30代から64歳までの女性における「がん死亡率」の第1位を占めている。発症時期は、働き盛りの40代後半に一つの大きなピークがある。ステージIの早期に治療を開始した場合、100%に近い5年生存率が得られるが、がんが進行したステージIVでは37.1%に低下することから、定期的な乳がん検診による早期発見・早期治療の重要性が提唱されている。しかし、我が国における乳がん検診の受診率は41%であり、欧米(75%)と比較して低い状況にある。受診率が低い要因としては、様々な問題が指摘されているが、診断装置自体が抱える課題も挙げられる。我が国の乳がん検診は、2000年初頭まで視触診により行われてきたが、死亡率の減少効果が不十分であると共に、精度管理が難しいことから、検診指針が変更された。現在、視触診は必須でなく、乳がん死亡率の減少効果が唯一証明されているX線マンモグラフィによる検査が一般的に行われている。しかし、X線マンモグラフィは被ばくや、乳房圧迫に伴う被験者への身体的負担を生じる問題がある。若年層に多く観察される、脂肪が少なく乳腺密度が高い「高濃度乳房」の場合、X線マンモグラフィでは、がんの腫瘤影が乳腺自体の白い陰影に覆われてしまい、がんを検出できない(偽陰性)可能性があることも知られている。我が国において、乳房超音波検査(エコー)は乳がん検診の検査方法として利用されてきた。エコーは高濃度乳房の多い40歳代女性の早期浸潤癌の発見率向上が認められている。しかし、エコーによる乳がん死亡率減少効果は示されていないため、その有効性の証拠は不十分であり、死亡率減少効果の代替指標として、累積進行乳がん罹患率減少効果が検討されている。エコーの課題としては偽陽性増加への懸念、画像の再現性や記録が検査担当者の技量に依存することやその精度管理が難しいこと等が挙げられる。

近年、これらの課題を解決し得る新たな診断支援装置のモダリティとして、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の開発が進められており、ともに臨床試験を通じて実用化段階にある。マイクロ波イメージングはX線と比較して低エネルギー、非電離性の特長を有しており、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ある。リアルタイム画像化技術も開発中であると共に、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。超音波CTは、リングアレイで乳房を取り囲み、超音波散乱像、音速分布像、減衰率分布像を撮像する装置である。MRIに匹敵し得る解像度が得られており、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技術である。非侵襲で微細血管の構造情報や、酸素飽和度に関連する指標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。

このような背景を踏まえ、本評価指標では、これら3つの新規診断支援装置の品質、有効性、安全性を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に評価するための留意点を取りまとめた。

2. 評価指標の対象

本評価指標においては、主に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からなる新規モダリティを用いた乳がん診断支援装置を対象とする。

開発する乳がん診断支援装置が本評価指標に該当するか判断が難しい場合には、必要に応じて独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)に相談すること。

3. 評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発が著しい機器を対象とするものであることを勘案し、現時点で重要と考えられる事項を示したものである。今後の技術革新や知見の集積等を踏まえて改訂されるものであり、承認申請内容に対して拘束力を持つものではない。本評価指標が対象とする製品の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性を背景にして、柔軟に対応する必要がある。本評価指標の他、国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

4. 評価に対して留意すべき事項

(1) 基本的事項

- 1) 開発の経緯、臨床的位置づけ（乳がんの可能性のある病変の拾い上げを目的とする検診、良悪性鑑別等の診断精査等）、開発品目の仕様、開発品目及び類似品の国内外での使用状況、装置の設計とシステムの原理（アルゴリズムを含む）、標準的な使用方法等を明確に示すこと。
- 2) 以下の事項を参考として、システム全体の設置、運用等に必要な項目を規定し、評価すること。
 - ①ソフトウェア（OS: Operating system 及びアルゴリズムを含む）
 - ②設置条件
 - (ア) 重量（使用場所の床に要求される耐荷重条件）
 - (イ) 寸法（格納時も含めて）
 - (ウ) 転倒防止対策
 - (エ) 水平及びその他必要な事項
 - ③騒音・振動
 - ④保守点検とその内容
 - ⑤トレーニング計画の必要性とその内容
 - ⑥使用者向け操作マニュアル等の文書化とその内容
 - ⑦ソフトウェアライフサイクルプロセス（参考：JIS T 2304）
 - ⑧リスクマネジメント（参考：JIS T 14971）

装置に限らず、治療の場における事故等、ワーストケースを想定した場合の対応について検討する必要がある。
- 3) 最終製品と試験装置との同等性
試験装置を用いて非臨床及び臨床試験を実施する場合は、最終製品との同等性を評価すること。

(2) 非臨床試験に関する事項

以下に示す各事項等を通して、システム全体の安全性及び有効性の評価を適切に行うこと。

1) 安全性に関する評価

- ①モダリティ共通事項
 - (ア) 電気的安全性及び電磁両立性（参考：JIS T 0601-1、JIS T 0601-1-2）
 - (イ) 機械的安全性（参考：JIS T 0601-1）
 - (ウ) 安全機構の種類、構造及び妥当性
 - ・アラーム（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（撮影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方法
 - ・誤動作予防対策（ユーザーインターフェース）
 - ・その他に必要な機構
 - (エ) 生物学的安全性（参考：JIS T 0993-1）
 - (オ) 耐久性
- ②マイクロ波イメージング

回転機構等を有する場合は、その安全性について評価すること。(参考：ISO 10218-1 等)

③超音波 CT

超音波の出力に関して、以下の項目等について評価すること。

(ア) 超音波の機械的作用 (メカニカルインデックス：MI) *1

(イ) 超音波の熱的作用 (サーマルインデックス：TI) *1

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) が用いられている。乳がんを対象とする撮像であるため、装置構成に応じて、TIS、もしくは TIS と TIB の両方を考慮する必要がある。

(ウ) 体表の温度上昇 (参考：JIS T 0601-2-37 等)

*1：(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」等を参考とすること。

④光超音波イメージング

以下の項目について評価すること。なお、当該装置が超音波を出力する場合は、上記③項「超音波 CT」の記載内容に準じて評価すること。

(ア) レーザ光に対する保護 (参考：JIS C 6802、JIS C6802 等) *2

(イ) レーザクラスに応じた対策 *3

*2：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」を参考とすること。

*3：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」を参考とすること。

2) 性能に関する評価

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、モダリティ毎に画像化の手法や得られる診断情報が異なることから、その性能については以下の事項を参考に個別に評価すること。

①モダリティ共通事項

(ア) End-to-end 性能評価

・システム全体としての性能の評価

(イ) 外乱ノイズの影響の評価

(ウ) 装置の動作状況の表示

(エ) 自己診断機能 (動作精度のバリデーションを含む)

(オ) 目的に応じた造影剤使用時の描出能

(カ) 時間分解能、空間分解能、コントラスト分解能

(キ) 検査時間、画像表示時間

(ク) 診断部位の網羅性

(ケ) 保存容量 (圧縮に伴うデータロスの有無等)

(コ) 再現性

②マイクロ波イメージング

(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

a) レーダ方式

- ・画像化精度及び強度情報の信頼性

b) トモグラフィ方式

- ・複素誘電率の再構成精度

③超音波 CT

(ア) 散乱像 (参考 : JIS T 1501)

生体模擬ファントムを用い、以下の項目について評価すること。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。

- ・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)
- ・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)

(イ) 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。当該手法で評価する際は、その妥当性や精度を検証すること。

④光超音波イメージング

評価項目は、開発機器の装置構成や特性等に応じて選定する必要がある。ファントムを用いた試験及び動物試験において、血管の 3D 形状、酸素飽和度に関連するパラメータを指標とした性能評価項目の一例を以下に示す。これらの試験で病態を再現することが困難な場合、臨床試験における結果から必要な基本性能の数値等を算出し、その特性に基づいて設計されたファントムを用いた試験等で評価すること。

(ア) 撮像範囲、深達長と撮像時間

(イ) 酸素飽和度に関連する指標 (S-factor 等) の精度

(ウ) 距離分解能

3) in vivo 試験 (動物試験)

動物試験の実施が必要な場合は、以下の事項に留意して適切に評価すること。

①試験動物

(ア) 動物の種類とヒトへの外挿可能性 (解剖学的、生理学的特徴等)

②試験プロトコル

(ア) 評価項目、評価基準、評価方法、評価期間及び評価者

(イ) 計測データ (生理学的、機械的及び電氣的データ、レーザ強度等)

(ウ) 例数の設定

③評価にあたって考慮すべき点

(ア) 診断の達成状況 (肉眼病理観察や組織病理評価等)

(イ) 生体に対する有害事象の程度及び頻度

(ウ) 動物試験で確認する項目に関わる機器の不具合

(エ) 動物試験で得られる結果とシミュレーションとの差異

④マイクロ波イメージング特有の項目

動物試験においては、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。

4) 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であることが十分に検証された項目に関しては、

妥当性確認や精度検証のために、in silico 試験の利用が想定される。in silico 試験により評価を行う場合は、以下の事項に関して科学的根拠に基づき適切に評価すること。

- ①機器の一部の評価における、シミュレーションモデルを用いた in silico 評価の実施
- ②評価に用いるシミュレーションモデル
- ③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
- ④シミュレーション結果の解釈

(3) 臨床試験（治験）に関する事項

1) 試験デザイン

試験デザインは、開発品の臨床的位置づけ（集団検診又は精密検査等）及び試験の目的を踏まえて、適切に計画される必要がある。試験の妥当性については、必要に応じてPMDAに相談すること。

有効性、安全性評価の項目は、撮影者、読影者の技量、ラーニングカーブ等により大きく影響を受けることが考えられる。個々の習熟度のばらつき等による機器の評価への影響を抑えるため、使用方法や読影方法について事前に検討すると共に、撮影および読影に対する一定のトレーニングを行う等の配慮が必要である。

2) 施設数及び症例数

臨床試験の目的や主要評価項目等を踏まえ、科学的かつ統計学的な根拠に基づき、当該医療機器の有効性、安全性の評価に適切な施設数及び症例数とする。ただし、解析においては一症例に複数病変の可能性もあるため、病変数をもって統計処理する。また、信頼できる海外データを承認申請の添付資料として使用できることがあるが、そのみで臨床評価を行うことができるかどうかについては十分に検討すること。

対象病変は、腫瘍性病変、T1（腫瘍径2cmまで）サイズの病変を主体とする。最終的には、針生検、吸引式乳房組織生検もしくは手術時に、病理組織学的診断（乳がんにおいては浸潤癌、非浸潤癌の区別）により確認すること。各症例に関しては、以下の項目について明記すること。

- ①乳がん治療の有無
- ②乳腺腫瘍（良悪性を問わない）摘出術や乳房温存術の有無
- ③年齢及び体格（体重、身長、乳房サイズ及び胸郭形状）
- ④授乳の有無
- ⑤妊娠の可能性
- ⑥月経情報
- ⑦ペースメーカー等埋植機器の有無
- ⑧その他、必要な事項

3) 評価期間

介入後、適切な期間を設定し、安全性・有効性を評価すること。

4) 有効性に関する評価

読影は盲検化し、一定水準以上の資質を有する2名以上の読影医による独立判定で行う。結果は多施設研究による中央判定が望ましい。

開発品の特性や臨床的位置づけを踏まえ、ACR BI-RADS®や本邦の各種ガイドラインに準じた診断基準を設定した上で、以下を参考に適切な評価項目を設定すること。診断の客観性を担保するため、第三者医師を含む評価委員会等を設置することが望ましい。なお、画像診断アルゴリズムに人工知能（AI）技術を利用する場合は、令和元年5月23日付け薬生機審発0523第2号：厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標

の公表について」別紙4「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」を参考とすること。

①モダリティ共通主要評価項目

- (ア) 従来法 (X線マンモグラフィ、乳房超音波検査 (エコー) 装置、CT、MRI、針生検等) と開発品との要精査対象病変発見に係る正診率、感度及び特異度等の比較 (病変サイズ、がん及び良性病変、浸潤癌、非浸潤癌、組織型、肉眼型、サブタイプ、ステージ毎等)
- (イ) 切除標本との対比 (肉眼・病理所見)
- (ウ) 良悪性鑑別
- (エ) 乳房構成又は乳腺密度

②モダリティ共通副次評価項目

- (ア) 撮像可能範囲
- (イ) 乳がん以外の乳房内病変の撮像能

③超音波 CT 特有の項目

- (ア) 脱気水清浄度及び脱気度 (読影に影響する可能性のある場合)

④光超音波イメージング特有の項目

- (ア) 酸素飽和度に関連する指標 (S-factor 等) の精度
- (イ) 血管像の分岐数 VBP (Vascular Branching Point)
- (ウ) 血管像の密度
- (エ) 脱気水清浄度及び脱気度 (読影に影響する可能性のある場合)

5) 安全性に関する評価

熱的作用を含めた有害事象の種類、発生頻度及びその程度について評価すると共に、アンケートにより快適性や安全性について評価することが望ましい。モダリティ特有の項目については以下の事項を参考に個別に評価すること。

①マイクロ波イメージング

- (ア) 電磁界生体曝露指標 (参考: 国際非電離放射線防護委員会ガイドライン)
- (イ) 保護シール等の安全性

②超音波 CT

- (ア) 水槽内の衛生管理

③光超音波イメージング

- (ア) 水槽内の衛生管理
- (イ) レーザからの保護

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3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3年7月16日

1. 開催日時 2021年6月18日(月) 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
Webex 併用

3. 出席者（敬称略）

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、安増孝太

総合機構：石井健介*、水上良明*、菅原明彦*、井田尚子*、加藤健太郎*、小野寺陽一*、郭 宜*、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）、新田尚隆*（産業技術総合研究所）、新木和孝*（日本医療研究開発機構）、峯田浩司*（日本医療研究開発機構）、河野 健*（日本医療研究開発機構）、山際康基*（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：R3年度活動計画案

資料4：評価指標案たたき台

資料5：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日付け薬食機発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、新規参加者の自己紹介を行った。配布資料の確認後、事務局より資料3に基づいて本WGの令和3年度活動計画及び第1回会議のポイント等が紹介された。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年間である。2年目となる本年度は、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」を作成するにあたり、年度内に4回の会議を開催する予定である。評価指標案はパブリックコメント対応後、最終的に厚生労働省医薬・生活衛生局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

- 事前ヒアリング報告
- コメント対応
- 評価指標案作成に係る討議
 - 非臨床試験/安全性・性能評価方法
 - 臨床試験/安全性・有効性評価方法

(3) 開発メーカ及び診断基準作成担当臨床医を対象としたヒヤリング（敬称略）

第1回会議に先立ち、以下に示した各モダリティ機器の開発メーカ担当者及び診断基準作成担当臨床医と面談したところ、研究開発は各モダリティともに順調に進行しているが、現時点における診断基準の策定は困難であるとの回答が得られた。また、当該WGで作成中の評価指標案は、開発メーカにとって承認申請時に有用であるとの意見が寄せられた。

1) マイクロ波イメージング

開発メーカ：木村建次郎（Integral Geometry Science）

2) 超音波CT

開発メーカ：東 志保、東 隆（Lily MedTech）

開発メーカ：大西隆之、寺田タカヒデ（富士フイルムヘルスケア）

診断基準作成担当臨床医：久保田一徳（獨協医科大学）

3) 光超音波イメージング

開発メーカ：相磯貞和、八木隆行、浅尾恭史（Luxonus）

診断基準作成担当臨床医：戸井雅和、松本純明（京大病院）

5-2. 総合討論

(1) 事前コメントに基づいた討議

事務局が作成した評価指標案たたき台（資料4）の査読をWG委員、規制当局、並びにヒアリング先の開発メーカ、診断基準作成担当臨床医に依頼し、事前に寄せられたコメント（資料5）についてWG全体で討議した。各コメントに関する主な討議内容及び修正事項は以下のとおりである。

- コメント1: エコーの課題として、「偽陽性増加への懸念」を追記する必要がある。
⇒指摘のとおり修正し、承認された。
- コメント2: 乳がん検診エコーは、乳がん死亡率減少効果という検診に用いる根拠がないことを記載する必要がある。
⇒TF2を中心に適切な内容を検討し追記する。現時点でのエビデンスレベル、サロゲートメーカ及びエコーは小型浸潤がんの検出に有効であることがポイントとして挙げられる。
- コメント3-5: 表記の修正に関する指摘があった。
⇒指摘のとおり修正し、承認された。
- コメント6: 4./(1)「基本的事項」項に「Scan時間」を追記してはどうか。
⇒項目を整理すると共に、4/(2)/2/①の(カ)から(ケ)項をそれぞれ「時間分解能、空間分解能、コントラスト分解能」、「検査時間、画像表示時間」、「網羅性」、「保存容量（圧縮に伴うデータロスの有無等）」と修正し、承認された。
- コメント7: 4/(1)/1項「基本的事項」の「使用方法等」に本品の臨床的位置づけ（集団検診か精密検査かも含む）もあった方が良いのではないかと。
⇒同項に「開発の経緯、臨床的位置づけ」の記載があることから、原案どおりとした。
- コメント8: 4/(1)/2/②項の「スクリーニング検査」と「検診」は同意義であることから適切な修正を望む。
⇒指摘のとおり修正し、承認された。
- コメント9: 4/(1)/2/③項「設置条件」に動作環境条件（温湿度等）は必要ないかと。
⇒装置の運用上、特定の温湿度が必須でなければ動作環境条件の記載は不要と考えられることから、原案どおりとした。
- コメント10: 4/(1)/2/⑨項の「ISO 14971」を「JIS T 14971」へ修正する。
⇒指摘のとおり修正し、承認された。
- コメント11: 4/(1)/2/⑩項「網羅性」は、適用可能な範囲（疾患、部位）に関わる臨床的な要素かと思われるが、「保存容量、計測時間」は装置性能に関する要素であるため、これらが一つに「描写能」とまとめて、記載されているのは不適切ではないかと。
⇒コメント6への対応に伴い、「描写能」を性能評価に関する項目に移動した。
- コメント12: 4/(2)/2/①/(エ)項「生物学的安全性」は「医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方」の方が良いのではないかと。
⇒評価項目であるため、原案どおりとした。
- コメント13: レーザに関する評価項目は安全性のみではなく、性能評価にも利用可能である。
⇒TF1で討議し、必要に応じて追記することとした。
- コメント14: 4/(2)/2/①項「モダリティ共通事項」は共通項で問題ないか確認いただきたい。
⇒コメント6への対応に伴い、項目を整理した。
- コメント15: 4/(2)/2/①/(ウ)項「自己診断機能」は、同(イ)項「装置の動作状況の表示」と類似であるため不要と考える。

- ⇒それぞれ意味が異なるため、原案どおりとした。
- ▶ コメント 16: 4/(2)/2)/②項「マイクロ波イメージング」は JIS 規格を参考にしてはどうか。
⇒TF1 で討議し、必要に応じて追記することとした。
 - ▶ コメント 17: 4/(2)/2)/② 項「信号発生及び制御方法」の以下 3 項は不要ではないか。画像が見えるかを評価できれば良いだけではないのか。
⇒装置として最低限の情報でもあるため、原案どおりとした。
 - ▶ コメント 18: 4/(2)/2)/②/(ウ)項「画像診断の方法と精度」に乳腺比率の検討（個体差）も必要ではないか。
⇒臨床評価の共通項目として「乳腺密度」を記載済みであることから、原案どおりとした。
 - ▶ コメント 19: 4/(2)/2)/③項「超音波 CT」にも「コントラスト分解能」はあった方が良く考える。
⇒コメント 6 への対応に伴い、項目を整理した。
 - ▶ コメント 20: 4/(2)/2)/③/(ア)項「ペネトレーション深度」において、乳房密度毎、個体差の有無も確認した方が良くはないか。
⇒乳房密度を模したファントムの作製は難しいと考える。原案どおりとした。
 - ▶ コメント 21: 4/(2)/2)/③/(イ)項の音速再構成像に関する情報提供（LilyMedTech 社）
 - ▶ コメント 22, 24, 25: 4/(2)/2)/④
(イ)項「サイドローブやクラッタ等によるノイズの抑圧レベル」は、開発のために有用な情報であるが、結果として得られる同 (ア) 項の空間分解能やコントラスト分解能を画像で評価できると考えられる。また、超音波 CT の評価項目にも挙げられていないため、光超音波 3D イメージング装置の性能評価項目として不要と考える。(エ)項「酸素飽和度 (S-factor) の精度」においては、酸素飽和度に近似する指標として「S-factor」としている。複数波長間での輝度差（輝度比）に関する評価であり、性能評価としては酸素飽和度の記載は避けた方が良く考える。S-factor は従来にない概念であり、新しい評価項目として利用できる可能性があるが、現時点では症例数が少なく評価基準が定められていないことから、指標として用いるには時期尚早と考えている。がんと S-factor との関連性も実証されていない。「S-factor の精度」としてはどうか。(オ)項「血管像の分岐数 (Vascular Branching Point: VBP)」については、臨床的な評価となり、空間分解能の距離分解能 (JIS T 1501) として評価できると考える。「距離分解能」と修正してはどうか。
⇒ (エ) 及び (オ) は指摘のとおり修正し、承認された。
⇒ (イ) に関しては討議されなかったため、次回会議で再検討する。
 - ▶ コメント 23: 4/(2)/2)/④/(ウ)項「深達長」において、個体差の有無も確認する必要があるか。
⇒コメント 20 と同様に原案どおりとした。
 - ▶ コメント 26: 4/(2)/2)/④ 項「性能に関する評価」として、時間分解能、血液濃度、血流速度の影響及び血液分布 (in vivo) を追加しても良く考える。
⇒血流関連項目は評価が困難であるため、不要である。原案どおりとした。
 - ▶ コメント 27: 4/(2)/3)項「in vivo 試験 (動物実験)」では、人間の乳房に擬した動物種を用いようとする、ハードルが上がると思われる。ヒトへの外挿可能性で議論すれば良いのか。また、評価にあたって考慮すべき点で、動物実験でどこまで、何を示す必要があるのか。生体に対する有害事象を観察する目的以外にどのような情報が得られるのか。最終的な有効性評価

は、有害事象がないことを確認した後に、ヒトで実証しなければならないのか。

⇒動物実験を実施する場合、動物の種類とヒトへの外挿性に関する考察は必須である。

動物実験の主な目的は生体に対する有害事象の程度及び頻度の確認であるが、診断の達成状況（有効性）も評価項目の一つになる。最終的な有効性評価は臨床試験で実施することになる。

- コメント 28: 4/(2)/3)/③/(ア)項「診断の達成状況」では、モダリティ毎に見えているものが異なる。読影法の知見を深める意味でも、肉眼病理観察や組織病理評価等と各モダリティで取得した画像の比較は、初期段階において必須なのではないか。

⇒組織病理評価等と画像の比較は「診断の達成状況」に包括されるため、原案どおりとした。

- コメント 29: 4/(2)/3)/④項「マイクロ波イメージング特有の項目」において、電磁波安全性に関しては総務省やWHOの規格が参考になると思われる。

⇒TF1で討議し、必要に応じて追記することとした。

- コメント 30: 4/(3)項「臨床試験（治験）に関する事項」において、臨床指標を遂行し、バイアスを排除する上で、①多施設共同、②画像中央判定について検討する必要がある。追加は可能か。

⇒①の指摘については、L219「症例数」を「施設数及び症例数」と修正した。②については追記不要と判断された。

- コメント 31: 4/(3)/1)項「試験デザイン」において、集団検診や精密検査のように、具体的な状況別に方向性を示した方が良いと思われる。

⇒「開発品の臨床的位置づけ」を「開発品の臨床的位置づけ（集団検診又は精密検査等）」と修正し、承認された。

- コメント 32-37: 4/(3)/1)項「試験デザイン」において、「術者」を「撮影者、読影者」へ修正する。また、対象が新規モダリティであることから、撮影者及び読影者には一定のトレーニングが必要である。個々の撮影者や読影者の習熟度のばらつきによる危機の評価への影響を抑えることは必須であり、使用方法や読影方法について事前に検討する必要があると考える。

⇒指摘を踏まえて修正し、承認された。

- コメント 38: 4/(3)/3)項「患者組み入れ」は必須項目なのか、それとも組み入れにあたり検討すべき項目なのか。

⇒必要に応じて検討すべき項目を記載していることから、原案どおりとした。

- コメント 39: 4/(3)/3)項「患者組み入れ」において、「乳がんの疑い」とは腫瘍感があるということなのか、その他のモダリティで何か所見が見受けられた人なのか。

⇒臨床的意義により異なる。対象患者基準及び非対象患者基準まで記載すべきか検討が必要である。また、比較対照となる従来法で診断可能な患者に限定してはどうか。

⇒TF2を中心に適切な内容を検討し追記することとした。

- コメント 40:4/(3)/3)項「患者組み入れ」において、その他のがん治療の既往は、あまり問題にならないと考える。薬物療法中の患者を組み入れる可能性もあることから、乳がんに対する薬物療法の有無は必要である。

⇒「がん治療の有無」を「乳がん治療の有無」と修正し、承認された。

- コメント 41: 4/(3)/3)項「患者組み入れ」において、乳がん治療歴は手術歴を含む。また、②「乳房摘出手術」以外に温存術、温存療法（温存術＋術後放射線治療）がある。乳房切除後の

乳房は今回の評価対象にならないが、乳腺腫瘍摘出術（温存術）は対象になる可能性がある。また、術前化学療法等も一般的な乳がん治療方法となっている。今回の評価に影響を及ぼすこれらの因子を簡潔に把握するには、乳がん治療の有無と乳腺腫瘍摘出術歴を把握するのが良いと考える。

⇒「②乳房摘出手術歴」を「②乳腺腫瘍（良悪性を問わない）摘出術や乳房温存術の有無」と修正し、承認された。

- コメント 42-46: 4/(3)/3)項「患者組み入れ」に関するコメント。

⇒コメント 39 と同様に整理が必要なため、TF2 を中心に適切な内容を検討し追記することとした。

- コメント 47: 4/(3)/5)項「有効性に関する評価」において、現在、欧米では ACR BI-RADS が乳がんの診断方法に関する標準となっている。日本には、マンモグラフィガイドライン、乳房超音波ガイドライン、乳房 MRI 検査マニュアルのほか、マンモグラフィと超音波検査の総合判定マニュアル、乳がん検診精検報告書作成マニュアル等が存在している。モダリティ毎に、これらの基準に基づいた診断基準を設けた上で臨床試験（治験）で読影を行い、従来法と比較することが重要だと考える。

⇒「開発品の特性や臨床的位置付けを踏まえ、ACR BI-RADS や本邦の各種ガイドラインに準じた診断基準を設定した上で、以下を参考に適切な評価項目を設定すること。」と修正し、承認された。

- コメント 48-51, 54, 55: 4/(3)/5)/①項「モダリティ共通主要評価項目」に関するコメント。

⇒従来法の判定が正しいとは限らないと共に、新規モダリティの優越性を示すことは困難であると考え。

⇒従来法と比較して非劣性を示すことができれば良いのではないかと。いずれにしても再考する必要があると思われる。

⇒TF2 を中心に適切な内容を検討し追記することとした。

- コメント 52: 4/(3)/5)/①項「モダリティ共通主要評価項目」において、「画像の描出能」は対象が明示されていないため違和感がある。「病変の描出能」に修正することを推奨する。

⇒指摘のとおり修正し、承認された。

- コメント 53: 4/(3)/5)/①/(エ) 項「良悪性鑑別」において、乳房内病変のみでなく、正常組織が正確に画像化できることも重要であると考え。超音波 CT では、良悪性鑑別は困難と考える。

⇒病変の画像化は、正常組織が確認できていることも意味しているため、原案どおりとした。

- コメント 56: 4/(3)/5)/②項「モダリティ共通副次評価項目」において、検査に要した時間も必要ではないか。主要評価項目の「画像の描出能」に含まれるのか。

⇒有効性評価ではなく、性能に関する評価の項目に 4/(2)/2)/①/(キ) 項として、「検査時間、画像表示時間」を追記することとした。

- コメント 57: 4/(3)/5)/②項「モダリティ共通副次評価項目」において、良性腫瘍は各モダリティでどのように見えるのか。良性腫瘍のタイプ別にその所見と、悪性病変の鑑別可否について確認が必要である。

⇒コメント 53 と同様であるため、原案どおりとした。

- コメント 58: 4/(3)/5)/③項「脱気水清浄度」を「脱気水清浄度及び脱気度」に変更してはど

うか。

⇒指摘のとおり修正し、承認された。

- コメント 59: 4/(3)/5)/④項「光超音波イメージング特有の項目」にも、「脱気水清浄度及び脱気度」を追記し、同じく水を使用する超音波 CT と考え方を統一するべきではないか。

⇒4/(3)/5)/③/(エ) 項として、「脱気水清浄度及び脱気度」を追記することとした。

- コメント 60: 4/(3)/5)/④項「光超音波イメージング特有の項目」において、「血管像の血管密度」を追記してはどうか。

⇒4/(3)/5)/④(ウ) 項として、「血管像の密度」を追記することとした。

- コメント 61: 4/(3)/6)項「安全性に関する評価」において、体表温度を加えても良いのではないか。

⇒本文の「熱的作用」に包括されることから、原案どおりとした。

- コメント 62: 4/(3)/6)項「安全性に関する評価」において、事務局側の判断で「熱的作用」、「アンケート」を共通項とした。

⇒事務局提案が承認された。

- コメント 63: 4/(3)/6)/②項「超音波 CT」において、主に散乱像を描画する場合には、既存の診断基準に則った評価が可能であるが、装置サイズ、水を使用することから水平をとる必要があること等を考慮すると、設置管理医療機器（特定保守管理医療機器の中で、設置にあたって組立てが必要であって、保険衛生上の危害の発生を防止するため、組み立てに係る管理が必要な機器のことを指す）として扱うことが適切である場合もある。その場合には、設置された機器の品質に関する確認方法も適切に定め、確認方法の検証評価を行う必要がある。

⇒4/(1)/2)/③/(エ)項として、「水平及びその他必要な事項」を追記することとした。

- コメント 64: 4/(1)/2)/③/(ア)項「水槽内の衛生管理」は不要と考える。

⇒本評価指標案の対象は特定の製品に限らないことから、原案どおりとした。

- コメント 65: 4/(2)/1)項において、皮膚に触れる水の清浄度に関して参考にするべき国際規格等はあるか。

⇒健全皮膚が対象であるため、該当する国際規格等は存在しない。

(2) 超音波 CT に関する議論について

本 WG の対象機器に該当する LilyMedTech 社製乳房用リング型超音波画像診断装置「COCOLY (ココリー)」が、2021 年 4 月 28 日に医療機器製造販売認証を取得し、国内での販売を開始している。当該機器が本 WG で審議している機能を有していない場合、引き続き討議をする必要があるのか。

⇒当該装置は、認証基準の範囲内で認証を取得している。詳細を確認する必要があるが、同機器は、本 WG で討議している超音波 CT としての臨床的な位置付け等を標榜していないと考える。LilyMedTech 社以外にも「超音波 CT」を開発している企業があることから、引き続き「超音波 CT」についても討議が必要である。

(3) 次回会議の論点

今回の討議を受けて再検討することとなったコメントを中心に、非臨床及び臨床試験に関する 3 モダリティ共通項目及び高濃度乳房を含めた診断評価項目等、評価指標案の各項目について討

議、精査する。

(4) 次回会議までの進め方

第1回会議の討議を踏まえて、事務局側で評価指標案及びコメント対応表を更新の上、関係者に配信する。再検討を要する課題については各 TF で対応することとし、7/12 を目処に修正案を事務局へ提出する。

5-3. 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。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：7/30 午後 15-18 時（オフィス東京 T3 会議室）
- 第3回会議：10/8 午後 15-18 時（オフィス東京 T3 会議室）
- 第4回会議：12/17 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3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3年9月14日

1. 開催日時 2021年7月30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
Webex 併用

3. 出席者（敬称略）

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）、高木 周*（東京大学）

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*、水上良明*、菅原明彦*、加藤健太郎*、小野寺陽一*、郭 宜*

オブザーバ：葭仲 潔*（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）、山際康基*（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：評価指標案たたき台

資料5：コメント対応表

資料6：TF2 報告書

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）

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。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. 総合討論

(1) 事前コメントに基づいた討議

評価指標案たたき台（資料4）に寄せられたコメント（資料5）について、各TF主査（TF1：椎名副座長、TF2：中村委員）より対応案が報告された。TF2についてはTF2調査報告書（資料6）に基づいて説明された。各コメントに関する主な討議内容及び修正事項は以下のとおりである。

1) TF1 コメント対応

- ▶ コメント13：レーザに関する評価項目は安全性のみではなく、性能評価にも利用可能である。
⇒レーザの性能から製品全体の性能を評価することは適切ではないため、当該性能評価項目の追記は不要である。
⇒対応案が承認された。
- ▶ コメント16：4/(2)/2)/②項「マイクロ波イメージング」はJIS規格を参考にしてはどうか。
⇒該当するJIS規格は存在しないため、追記不要である。
⇒対応案が承認された。
- ▶ コメント22：4/(2)/2)/④/(イ)項「サイドローブやクラッタ等によるノイズの抑圧レベル」は、開発のために有用な情報であるが、結果として得られる同(ア)項の空間分解能やコントラスト分解能を画像で評価できると考えられる。また、超音波CTの評価項目にも挙げられていないため、光超音波3Dイメージング装置の性能評価項目として不要と考える。
⇒指摘のとおり、製品の性能は最終的に画像で評価可能であることから、当該項目は削除して良いと思われる。
⇒修正案が承認された。
- ▶ コメント29：4/(2)/3)/④項「マイクロ波イメージング特有の項目」において、電磁波安全性に関しては総務省やWHOの規格が参考になると思われる。
⇒国際非電離放射線防護委員会(ICNIRP)は、WHOとILOが協力して設立した公認機関である。総務省は同委員会が定めたガイドラインを参照して、電磁波曝露量の制限基準を設定している。本文に国際非電離放射線防護委員会の記載があることから、その他を追記する必要はないと思われる。
⇒対応案が承認された。
- ▶ 追加コメント：4/(2)/2)/①/(オ)項「信号対雑音比」での性能評価は不要ではないか。
⇒同(カ)項「時間分離能、空間分解能、コントラスト分離能」があれば十分と考える。
⇒修正案が承認された。
- ▶ 追加コメント（会議終了時）：動物実験と動物試験が混在している。
⇒表記を全て動物試験に統一した。

2) TF2 コメント対応

- ▶ コメント2：1項「はじめに」において、乳がん検診エコーは、乳がん死亡率減少効果の根拠と

なるエビデンスがないことを記載する必要がある。

⇒植松委員を加えた TF2 で討議し、該当部分の修正案を提示した。

⇒修正案について討議した結果、「我が国では、乳房超音波検査（エコー）は乳がん検診の検査方法として利用されてきた。エコーは高濃度乳房の多い 40 歳代女性の早期浸潤癌の発見率向上が認められている。しかし、エコーによる乳がん死亡率減少効果は示されていないため、その有効性の証拠は不十分であり、死亡率減少効果の代替指標として、累積進行乳がん罹患率減少効果が検討されている。」と修文することが承認された。

▶ コメント 39, 42-46 : 4/(3)/3 項「患者組み入れ」に関するコメント対応及び内容整理。

⇒「乳がん又は乳がんの疑いのある患者」と記載されているが、「乳がんと診断された症例」と規定した方が良いと思われる。

⇒従来のモダリティで未発見の病変を新モダリティで確認できることも想定される。その場合、どのような評価が妥当であるか。

⇒懸案の病変は倫理面及び現状の技術面においても生検不能である。従来のモダリティとの同等性を確認した後に検討すべき事項と思われる。

⇒開発者側が初回の承認申請時から当該病変を対象とする可能性もある。

⇒全摘出症例時に当該病変を病理解析等で評価することは可能である。

⇒同病変は従来のモダリティにより確認できないため、結果として新モダリティの偽陽性となる。その場合、許容範囲等に関する議論が必要となる。

⇒切除標本との対比のほか、時間を要するが経過観察も有効である。

⇒従来のモダリティと比較検証し、認証又は承認取得後であれば、臨床で多くの情報収集が可能となる。得られた成績や議論となった実証研究の結果等から、従来のモダリティでは見落とされていた病変を新モダリティが検出可能であることを示すことができると思われる。

⇒「最終的に病理組織学的診断等で確認すること」とすれば、従来のモダリティで確認できない病変に対して、前向き評価も可能である。

⇒討議の結果、4/(3)/3 項「患者組み入れ」を削除し、4/(3)/2 項「施設数及び症例数」に取り込み、以下の文章を追記した。

「対象病変は、腫瘍性病変、T1（腫瘍径 2cm まで）サイズの病変を主体とする。最終的には、CNB, VAB もしくは手術時に、病理組織学的診断（乳癌においては浸潤癌、非浸潤癌の区別）により確認すること。各症例に関しては、以下の項目について明記すること。」

⇒上記の文章追記に伴い、評価項目を以下のとおりに整理した。

- ①乳がん治療の有無、②乳腺腫瘍（良悪性を問わない）摘出術や乳房温存術の有無、③年齢及び体格（体重、身長、乳房サイズ及び胸郭形状）、④授乳の有無、⑤妊娠の可能性、⑥月経情報、⑦ペースメーカ等埋植機器の有無、⑧その他、必要な事項

⇒修正案が承認された。

▶ コメント 48-51, 54, 55 : 4/(3)/5 項「有効性に関する評価」に関するコメント対応及び内容整理。

⇒盲検化や中央判定は客観性を保持する上で重要であると考えられるため、以下の文章を追記すべきである。

「読影は盲検化し、一定水準以上の資質を有する 2 名以上の読影医による独立判定で行う。結果は多施設研究による中央判定が望ましい。」

⇒主要評価項目に「乳腺密度」と表記されているが、一般的には「乳房構成」であるため、「乳房構成又は乳腺密度」と記載するべきである。

⇒それぞれの修正案が承認された。

- ▶ 追加コメント：4/(3)/2)項「施設数及び症例数」において、症例として複数の病変を有する患者も存在するため、病変数とした方が良い。

⇒解析においては病変数を利用することがある。

⇒議論の結果、「ただし、解析においては一症例に複数病変の可能性もあるため、病変数をもって統計処理する。」を追記し、承認された。

- ▶ 追加コメント：4/(3)/5)/①/(ウ)項「病変の描出能」は同(ア)項の「感度及び特異度等の比較」に包含されると思われる。

⇒(ウ)項は削除することが承認された。

- ▶ 追加コメント：4/(3)/6)項「安全性に関する評価」において、有害事象の種類及び発生頻度のみになく、その程度も評価する必要がある。

⇒「有害事象の種類、発生頻度及びその程度」と修正し、承認された。

(2) 評価指標案作成へ向けた討議

- ▶ 4/(2)/2)/①/(キ)項「網羅性」の表記は意味が曖昧である。

⇒討議の結果、「診断部位の網羅性」と変更された。

(3) 今後の進め方

第 2 回会議の討議を踏まえて、事務局側で評価指標案及びコメント対応表を更新の上、関係者全員に配信する。個別に内容を確認し、要修正箇所があればコメント対応表に必要事項を記入の上、事務局宛に送付する。議論を要するコメントがある場合はメール審議又は Web 会議を行う。特段のコメントがない場合は会議等の開催を見送り、以下のスケジュールに従って作業を進める。

- ・ 2021 年 11 月末：報告書素案完成
- ・ 2022 年 1 月中旬：本 WG 及び連携学会の査読完了
- ・ 2022 年 1 月下旬：製本作業
- ・ 2022 年 2 月下旬：厚生労働省に報告書を提出

以上

参考資料(2)

合同検討会報告資料

委員構成

座長 橋爪 誠 (北九州古賀病院)
副座長 椎名 毅 (京都大学)

学会推薦専門家

植松孝悦 (日本乳癌学会)
中島康雄 (日本乳癌検診学会)
中村清吾 (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)

事務局 (国立衛研)

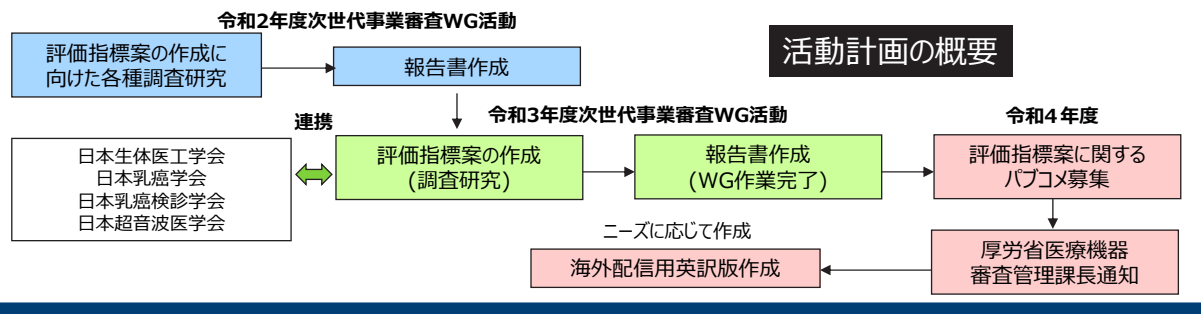
配島由二、野村祐介、
加藤玲子、福井千恵

(独)医薬品医療機器総合機構

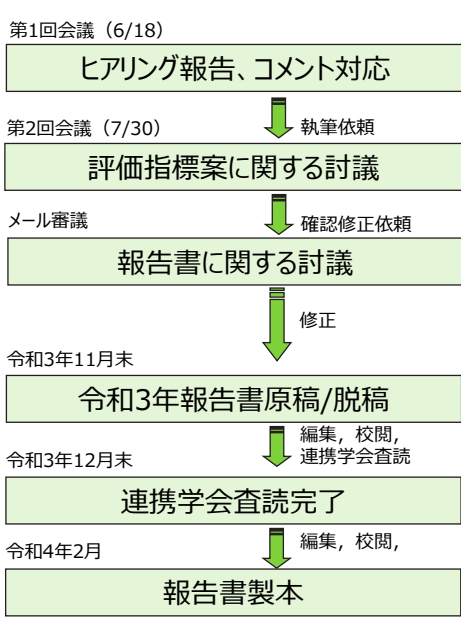
石井健介、水上良明、菅原明彦、
井田尚子、加藤健太郎、小野寺
陽一、郭 宜、今川邦樹



- 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。



令和3年度活動内容の要約



【第1回会議のポイント】

- 事前ヒアリング報告
 - ・ マイクロ波イメージング
開発メーカ: 木村建次郎 (Integral Geometry Science)
 - ・ 超音波CT
開発メーカ: 東 志保、東 隆 (Lily MedTech)
開発メーカ: 大西隆之、寺田タカヒデ (富士フィルムヘルスケア)
診断基準作成担当臨床医: 久保田一徳 (獨協医科大学)
 - ・ 光超音波イメージング
開発メーカ: 相磯貞和、八木隆行、浅尾恭史 (Luxonus)
診断基準作成担当臨床医: 戸井雅和、松本純明 (京大病院)
- 事務局作成評価指標 (案) たたき台に対するコメント対応 (例)
 - ・ 分解能、時間、網羅性等の表記は整理が必要
 - ・ 「患者組み入れ」は乳腺腫瘍治療歴等も考慮が必要である
 - ・ 従来法が正しいとは限らないため、主要評価項目は整理が必要
⇒TF1、TF2で適切な内容を検討し追記

非臨床評価ポイント

- ・ 共通項とモダリティ毎の項目整理

臨床評価ポイント

- ・ 診断基準の策定は困難な状況
- ・ 高濃度乳房を含めた診断評価項目整理 (主要評価項目、副次評価項目等)

令和3年度会議の主な討議内容

討議内容	項目	草案	最終案
新しいモダリティであるので「臨床的位置付け」を「基本的事項」に記載し、診断の目的を記載したほうが良い。	4. 評価に対して留意すべき事項/(1)基本的事項/1)	開発の経緯、開発品目の仕様、・・・を明確に示すこと。	開発の経緯、 臨床的位置づけ（乳がんの可能性のある病変の拾い上げを目的とする検診・良悪性鑑別等の診断精査等） 、開発品目の仕様、・・・を明確に示すこと。
乳癌の診断方法に関しては、欧米のACR BI-RADSや本邦の各種ガイドラインに準じた診断基準を設けた上で臨床試験（治験）での読影を行い、従来法と比較することが重要である。	4. 評価に対して留意すべき事項/(3) 臨床試験（治験）に関する事項/4) 有効性に関する評価	開発品の特性や臨床的位置付けを踏まえ、適切な評価項目を設定すること。	開発品の特性や臨床的位置付けを踏まえ、 ACR BI-RADS®や本邦の各種ガイドラインに準じた診断基準を設定した上で、以下を参考に適切な評価項目を設定すること。
非浸潤癌と浸潤癌の区別が可能か等も重要である。従来のモダリティで未発見の病変を新モダリティで確認できることも想定されるため、「切除標本との対比」が必要となる。	4. 評価に対して留意すべき事項/(3) 臨床試験（治験）に関する事項/4) 有効性に関する評価/①モダリティ共通主要評価項目	(ア)従来法（X線マンモグラフィ、乳房超音波検査（エコー）装置、CT、MRI、針生検等）と開発品との要精査対象病変（がん及び良性病変）発見の一致度、正診率、感度及び特異度等の比較	(ア) 従来法（X線マンモグラフィ、乳房超音波検査（エコー）装置、CT、MRI、針生検等）と開発品との要精査対象病変発見に係る 正診率、感度及び特異度等の比較（病変サイズ、がん及び良性病変、浸潤癌、非浸潤癌、組織型、肉眼型、サブタイプ、ステージ毎等） (イ) 切除標本との対比（肉眼・病理所見）

従来法では確認できない病変を発見できる点に着目し、評価指標（案）を精査

評価指標案の構成と今後の計画

- はじめに
- 評価指標の対象
- 評価指標の位置づけ
- 評価に対して留意すべき事項
 - (1)基本的事項
 - (2)非臨床試験に関する事項
 - 1) 安全性に関する評価
 - 2) 性能に関する評価
 - 3) in vivo試験（動物試験）
 - 4) in silico試験
 - (3) 臨床試験（治験）に関する事項
 - 1) 試験デザイン
 - 2) 施設数及び症例数
 - 3) 評価期間
 - 4) 有効性に関する評価
 - 5) 安全性に関する評価

下線項目はモダリティ共通項と特有の項に分けて、整理

「患者組み入れ」は内容精査し、当該項目に記載

臨床試験（治験）/有効性評価の一例

- ①モダリティ共通主要評価項目
 - (ア)従来法と開発品との要精査対象病変発見に係る正診率、感度及び特異度等の比較
 - (イ)切除標本との対比（肉眼・病理所見）
- ②モダリティ共通副次評価項目
 - (イ)乳がん以外の乳房内病変の撮像能
- ③超音波CT特有の項目
 - (ア)脱気水清浄度及び脱気度（読影に影響する可能性のある場合）
- ④光超音波イメージング特有の項目
 - (ア)酸素飽和度に関連する指標（S-factor等）の精度

非臨床試験/性能評価の一例

- ①モダリティ共通事項
 - (カ)時間分解能、空間分解能、コントラスト分解能
- ②マイクロ波イメージング
 - (ア)マイクロ波信号発生及び受信装置の評価
- ③超音波CT
 - (イ)音速再構成像、減衰率再構成像
- ④光超音波イメージング
 - (イ)酸素飽和度に関連する指標（S-factor等）の精度

今後の予定

- ・評価指標（案）の行政修文
- ・パブコメ募集/通知発出
- ・英訳版作成

参考資料(3)

関連学会のご意見・ご要望と審査WGの回答

関連学会のご意見・ご要望と審査 WG の回答

乳がん診断支援装置審査 WG 事務局

乳がん診断支援装置審査 WG は、次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業の成果に対するご意見・ご質問、本審査 WG へのご要望等を広く収集することを目的とし、連携学会（日本乳癌学会、日本乳癌検診学会、日本超音波医学会及び日本生体医工学会）を対象として、令和 3 度報告書案を事前公開いたしました（意見募集期間：令和 3 年 11 月 12 日～令和 3 年 12 月 31 日）。これを受け、学会幹事メンバーの方々より別添に示したご意見・ご要望を頂きましたので、事務局の回答と併せてご紹介致します。

学会名	文書名	項目	コメント or 修正	ご意見等の内容	審査WG回答
日本乳癌学会	評価指標(案)	4(3)4①(ア) 有効性に関する評価について	修正	一致率ではなく、比較ではないでしょうか？ 場合一致率では感位性のこともあられるかもしれないので	ご意見をお寄せ頂き有り難うございます。「要精査対象病変発見に係る正診率の一致率」は正しい表現ではございませんので、コメントを踏まえて、次のように修正いたしました。 「要精査対象病変発見に係る正診率の一致率、感度及び特異度等の比較」⇒「要精査対象病変発見に係る正診率、感度及び特異度等の比較」

