

## 乳がん診断支援装置に関する評価指標

### 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、その妥当性及び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。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