

次世代医療機器評価指標（2件）の公表について  
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

1. 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の概要

近年の著しい技術革新により、医療の分野でも人工知能技術の活用が期待される。人工知能技術の医療分野での応用には様々な形態が考えられるが、特に医用画像を分析する画像診断システムの開発が最も実用段階に近いとされる。しかし、こうしたシステムについて、国際的にもその品質・有効性・安全性を測る指標は確立されておらず、また、人工知能を活用したシステムはこれまでの医療機器とは大きく異なる特性を有するため、品質、有効性及び安全性の評価における問題点や留意すべき点を明らかとし、評価を適正かつ迅速に進めることに資するよう、評価指標の検討が行われた。

これまでに、コンピュータ診断支援装置に関する評価指標が作成されていることから、本評価指標では、人工知能を利用することにより特に考慮が必要な差分について検討を行い、評価に関する留意点として以下のような事項を主なポイントとしている。

・学習

必要な性能を有するためには、適切な学習データを使用し学習を行う必要があるため、学習アルゴリズムを明確にし、学習やテストに用いたデータについて、データソースやアノテーションの種類や方法、画像データ取得時の撮影パラメータ等を明らかにし、それらを使用した根拠や妥当性について評価すること。

・性能の検証

市販後に学習を行う際には、性能が低下することも考えられるため、性能の検証方法を規定し、市販後学習による性能変化の妥当性を評価すること。

2. ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子照射装置システムに関する評価指標の概要

ホウ素中性子捕捉療法は、がん細胞に蓄積するホウ素同位体の性質を利用し、ホウ素同位体を投与してエネルギーの低い中性子線を照射することにより、がん細胞に取り込まれたホウ素同位体が中性子線を捕捉し $\alpha$ 線とリチウム原子核を放出することによって、がん細胞のみを破壊する画期的な放射線治療であり、日本での開発が世界に先駆けて進められ、実用化が目前となっている。しかしながら、ホウ素中性子捕捉療法に必要な中性子線は、従来治療に用いられてきたX線や粒子線とは大きく異なる部分があり、通常の評価をそのまま適用することはできないため、中性子線照射装置システムについて、科学的根拠を基盤にした品質・安全性及び性能評価を適正かつ迅速に進めることに資するよう、評価指標の検討が行われた。

本評価指標は、X線や粒子線と異なる中性子線の特性を踏まえ、下記のような事項をポイントとしている。

- ・被ばくに対する安全性

大強度の中性子線の発生を要することから、装置や壁面からの放射線の漏洩や、装置の放射化による残留放射線による医療従事者の被ばくのおそれが懸念されるため、漏洩する放射線や残留放射線の特性を明らかにし、リスク・ベネフィットを評価すること。

- ・中性子線の照射精度

体位変化により照射精度は大きな影響を受けるため、治療計画時の照射体位と治療時の照射体位の変動について評価すること

- ・ホウ素製剤の評価

ホウ素製剤そのものの安全性等について別途評価すること。

#### (参考) 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業について

医療ニーズが高く実用可能性のある医療機器及び再生医療等製品について、審査時に用いる技術的な評価指標等をあらかじめ作成・公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図ることを目的として、平成17年度からこれらの評価指標を検討し、公表しているところ。

評価指標は、申請資料の収集や承認審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項を示すものであり、技術開発の著しい次世代の医療機器・再生医療等製品を対象として現時点で考えられる事項について示したものである。なお、評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、製品開発の際に参考とされる事項をまとめたものである。

## 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（案）

### 1. はじめに

コンピュータ診断支援（Computer-Aided Diagnosis:以下 CAD）とは、X線画像に代表される放射線画像をはじめとする医用画像に対して、コンピュータで定量的に解析された結果を「第2の意見」として利用する「医師による診断の支援」である。

当該診断支援を行う医療機器に関しては、「次世代医療機器評価指標の公表について」（平成23年12月7日付け薬食機発1207第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知）別添3「コンピュータ診断支援装置に関する評価指標」にて公表しているところであるが、近年の計算機技術の著しい発展により実用化が可能となった学習データのさらなる追加（市販後学習）等により市販後に性能が変化する人工知能技術を利用した診断支援装置については述べられてない。また、人工知能技術の中でも、近年着目されている深層学習では、最終結果を導き出すアルゴリズムがブラックボックス化している点が特徴であると同時に、市販後学習等による性能変化の内容も基本的にはアウトプットでしか評価できないこと等から、その評価や運用に当たって従来にない新たな課題が生じることが指摘されている。当該診断支援装置を用いた際、学習データに含まれていなかったタイプの事例に対する性能をどのように評価するのか（又はそのような事例にどのように対応するのか）、学習データの真正性や偏り等を考慮してどのように学習の品質確保を行うのか、さらに、市販後の性能変化に対する評価方法等に関して、従来とは異なる新しい視点も考慮する必要がある。

このような状況に鑑み、本評価指標は、上記通知も踏まえて、人工知能技術を利用した医用画像診断支援システムの有効性と安全性を評価する際の問題点や留意すべき点について、現時点での考え方をまとめたものである。

### 2. 用語の定義・説明

本評価指標における用語の定義等は以下のとおりである。

#### （1）医用画像診断支援システム

臨床現場において、医師が様々な画像撮影装置を用いて画像診断（読影）を行う際に参考となる情報を提供するシステム又はソフトウェアであり、CADe や CADx の機能を持つ。支援の方式としては使用者（医用画像診断支援システムを実際に臨床現場で使用する医師等）に対する支援形式に応じ、first reader、second reader、concurrent reader 等が存在する。

##### 1) CADe (Computer-Aided Detection)

画像上で病変の疑いのある部位をコンピュータが自動検出し、その位置をマーキング

する機能を有する単体ソフトウェア又は当該ソフトウェアが組み込まれている装置。コンピュータにより医用画像データのみ又は医用画像データと検査データの両方を処理し、病変又は異常値の検出を支援する。

## 2) CADx (Computer-Aided Diagnosis)

病変の疑いのある部位の検出に加え、病変候補に関する良悪性鑑別や疾病の進行度等の定量的なデータを数値やグラフ等として出力する機能を有する単体ソフトウェア又は当該ソフトウェアが組み込まれている装置。診断結果の候補やリスク評価に関する情報等の提供等により診断支援を行うものを含む。

注) CAdE と CADx の定義は前出の通知より一部修正の上、引用

## (2) 人工知能

人の高度な知能によって行われている推論、学習等を模倣するコンピュータシステム又はソフトウェア。本評価指標においては、特に、臨床で使用を開始した後、追加データによる機械学習（例えば、深層学習等）により、その性能が変化する機能（市販後学習機能）を有するものを対象とする。

## (3) 機械学習

人工知能技術の一分野として大きく発展した技術であり、人間が行っている学習等の機能をコンピュータ（ソフトウェア）で実現するための手法。アルゴリズムはさまざまであり、判別分析法等の古典的手法から、決定木、ニューラルネットワーク、サポートベクターマシン等、多数の方法が提案されている。代表的な応用としてはクラス分類や回帰があるが、これらは CAD の目的と一致していることから、多くの CAD システム開発時に利用されてきている。

## (4) 深層学習

機械学習の一つであり、最近特に注目されている学習方法。多層化したニューラルネットワークを大量のデータを用いて学習させることに特徴がある。ニューラルネットワークには、階層型ネットワークのような確定的モデルと、ボルツマンマシンのような確率的モデルがある。学習アルゴリズムには、教師あり、教師なし、半教師学習以外に強化学習等もある。

2006 年の Hinton らの研究に始まり、囲碁の世界王者を倒した AlphaGo や、各種コンペティションにおいて上位を占めたソフトウェアで使用され、当時の常識を塗り替えるほど突出した成績を示したことから盛んに研究されている。性能の飛躍的向上の一つの理由は、多層のネットワークを学習可能とする新しい技術の登場である。また、深層ニューラルネットワークの学習のための大量のデータと並列分散計算環境の整備も理由のひとつである。

## (5) 転移学習

20年以上も前から認識されている機械学習の一分野であり、「新規タスクの効果的な仮説を効率的に見つけ出すために、一つ以上の別のタスクで学習された知識を得て、それを適用する問題」とされている。

近年、深層学習でも盛んに転移学習が用いられるようになったが、その具体的な利用例として以下が挙げられる。

- 1) 大規模なデータセットで学習させたニューラルネットワークを特徴抽出器として利用し、得られた特徴を別のタスクへ転用する。例えば、一般の自然画像で学習済みのニューラルネットワークに医用画像を入力し、中間層の出力を特徴量としてその医用画像の認識・診断支援等に利用する場合は考えられる。
- 2) 別の目的で学習済みのニューラルネットワークを用意し、異なるタスクの学習データを用いて再学習させる。例えば、CT像の認識・診断支援を目的とする場合、1)に例示した自然画像で学習済みのニューラルネットワークにCT像と教師データを与えて再学習させる場合は考えられる。この場合には、一からニューラルネットワークを学習させる場合と比べて、少数のCT像と教師データで性能の高いニューラルネットワークが得られることが報告されている。

### 3. 本評価指標の対象

本評価指標は、医用画像診断支援システムのうち、人工知能技術を利用して様々な画像撮影装置で得られた臨床画像から、

- ・ 疾患名まで特定せず、病変の疑いがある部位のみ検出する（いわゆる CADe）
- ・ 病変の疑いがある部位の検出に加え、疾患名の候補を提示する（いわゆる CADx）
- ・ 疾患名の候補の提示に加え、それらの重み付け（順位づけ）まで行う（同上）

等の機能を有するシステム全て（CADe、CADx等、以降「支援システム等」と記述する。）を対象とする。

対象とする支援システム等は、人工知能技術の利用の形態や学習アルゴリズムの種類にかかわらず、機械学習等による市販後学習等に伴い診断支援性能が変化することを意図したものである。なお、対象はあくまで診断を行う医師を支援するシステムであり、仮にシステムが想定外の挙動、誤動作をした場合に、使用者側でそれを検知できることが基本要件となる。

人工知能技術を利用した支援システムのうち、製造販売業者が、市販後学習により生じる性能変化に伴う品質管理を行うことが難しいもの、例えば、使用者が市販後学習させることにより施設ごとに異なる性能変化が生じ得るものに関しては、解決すべき事項が数多く存

在することから、本評価指標における検討の対象とすることは困難である。しかしながら、人工知能技術の著しい発展に伴い、これらの支援システム等が近い将来開発される可能性に鑑み、それらの品質、安全性及び有効性を確保するための基本的な考え方を別添に取りまとめた。

なお、開発する支援システム等が本評価指標に該当するか判断し難い場合は、必要に応じ厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課に相談すること。

#### 4. 本評価指標の位置付け

近年、支援システム等の開発では、深層学習のようにデータから自動で学習をする機械学習の利用が主流になっている。特に、大量のデータを継続的に収集する仕組みが整備され、学習に用いるコンピュータの性能が飛躍的に向上したことにより、短期間で繰り返し学習をすることが可能となった。また、臨床で得られたデータや支援システム等の結果を自動的に収集し、市販後学習データとして人工知能に与えて性能を変化させることも技術的には実現可能となった。そのため、臨床で使用しながらその性能が段階的又は連続的に変化する支援システム等の実現が期待されている<sup>注)</sup>。

本評価指標は、対象とする支援システム等において、現時点で考えられ得る問題点、留意すべき事項を示したものであるが、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂が必要なものであり、承認申請内容等に関して拘束力を有するものではない。

支援システム等の評価に関しては、個別の人工知能構築方法、使用目的及び製品特性を十分に理解した上で、科学的な合理性をもって、柔軟に対応することが必要である。なお、本評価指標以外に前出の「コンピュータ診断支援装置に関する評価指標」及び現存する国内外の関連ガイドライン等、例えば、平成28年3月31日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器・再生医療等製品担当参事官室事務連絡「医療機器プログラムの承認申請に関するガイダンスの公表について」別添「医療機器プログラムの承認申請に関するガイダンス」等を参考にすることも考慮すべきである。

注) 深層学習の市販後学習の対象には、ネットワークの結線（結合）の重み以外に、ネットワークのハイパーパラメータ（層数、特徴マップ数、畳み込みのフィルタサイズ、ユニット数等）も考えられる。これらのハイパーパラメータも含めた学習とは、例えば、パラメータの組み合わせごとに教師データとネットワークの出力間の誤差（損失）を最小化する学習を網羅的に行い、それらの中から誤差最小のハイパーパラメータを選択すること等が挙げられる。ただし、変更されたハイパーパラメータによって、承認の軽微な変更にあたるか、一部変更承認を要するものかを検討する必要があるため、当該変更の実施については、事前に独立行政法人医薬品医療機器総合機構と相談することを

推奨する。

## 5. 支援システム等で想定される主な課題と解決の方向性

### (1) ブラックボックスとしての性質

機械学習、特に深層学習は、その特性上、ニューラルネットワークによる判断の過程がブラックボックスであり、アウトプットの判断根拠を明確に示すことが困難な場合がある。このため、通常の医療機器ではその性能確保のために示すことが求められる「動作原理」の明示が困難となる。そのため、承認審査においては、診断アルゴリズムを詳細に精査するというよりは、一般的な医療機器プログラムの評価と同様、そのインプットに対して所要のアウトプットが得られているかを確認することに重点を置き、その性能を評価することが適当と考えられる。

また、動作原理及びアルゴリズムの詳細を記述することが困難であるため、性能の確認が行われた事例以外（例えば、開発時の学習データセットに含まれていなかった希少事例）での挙動等が想定しにくいことも考えられる。このようなリスクに鑑み、機械学習、特に深層学習を利用した支援システム等においては、その性能を確保するために、使用方法及び目的に応じて、製造販売業者が対象疾患の検出率、偽陽性率、偽陰性率、検出に要する時間等、性能に係る値を適切に規定し、その性能が常に担保されていることを示すことが必要となる（6（3）項を参照）。

支援システム等が想定外の挙動を示した場合に、使用者に対して当該挙動を通知する仕組みも必要となる。例えば、想定外の挙動が判断可能な使用者のみに使用を許可する等で使用者側に一定の要件を求める、又は臨床での使用状況を逐次フィードバックすることで、製造販売業者側が性能検証可能となる仕組みを構築する等、支援システム等の目的に応じた適切な方策を用意することが望ましい。（6（4）項を参照）。

想定外の挙動、誤判定等を完全に無くすことは極めて難しいが、そのような情報を収集し、対策を講じることができるような運用方法もあらかじめ考慮しておく必要がある。

### (2) 性能変化

支援システム等においては、人工知能技術を利用することで市販後学習による診断アルゴリズムの変化を受けてその性能が向上することが期待される反面、学習の内容等によっては意図しない性能変化が生じ、当初規定していた性能を下回る可能性も否定できない。このような利点とリスクとを勘案し、支援システム等には、継続的な性能検証によるほか、学習用データの要件や学習のプロセス等を規定し、学習の品質を確保するための対応策が求められることになる。

### 1) 継続的な性能の検証方法

臨床使用に伴って市販後学習が行われ、性能が連続的又は相当程度高い頻度で変化する場合には、支援システム等の品質、安全性及び有効性を確保する上で、性能が変化するたびに検証する必要がある。特にその内容、プロセス管理に加え、変化した性能の検証及びその管理が重要となる。このことを踏まえ、あらかじめ市販後に生じ得る性能変化水準を臨床上許容される範囲かつ統計学的な妥当性に基づいた範囲で目的に応じて規定しておくこと等とともに、その機器に適用可能な検証方法、変化した性能が規定された範囲を逸脱した際の対策等を定めておくことが求められる（6（3）、6（4）項を参照）。また、検証に使用したデータについては、入手元を明らかにした上でその使用根拠や妥当性を示すことが求められる（6（2）2）項を参照）。

### 2) 性能変化に伴う品質確保

人工知能の性能向上には、その人工知能の学習方式に適した市販後学習が必須であることから、その学習方式を明確にした上で、使用した市販後学習データの詳細を示すことが求められる。（6（2）2）項を参照）。

支援システム等においては、まず、一定量蓄積した臨床データを市販後学習データとして使用することで性能の変化を段階的に行う場合が考えられるが、その場合には、基本的にその性能変化のための学習及び性能検証は製造販売業者が実施することとなり、市販前に求められる要件と同様に性能変化後の品質を確保することが求められる（6（3）1）項を参照）。

一方、市販後学習により性能が連続的又は相当程度高い頻度で変化する機器の場合、製造販売業者の意図に反してその性能が低下し、臨床上許容される水準を下回る可能性がある。このような問題を防ぐために、原則、使用者はネットワークを介して支援システム等と接続する等、人工知能は製造販売業者が管理した上で、当該支援システム等の目的及びリスクを勘案した検証方法や対策を講じることが求められる（6（3）2）②項を参照）。

性能が変化した支援システム等の品質確保に係る作業は製造販売業者が実施することとするが、品質確保の目的で、使用者による市販後学習機能を有さない、誤使用や適応外使用を防止するため使用者を対象としたトレーニングを実施する、性能が下限以下となった場合の対策を使用者側の端末にも施す等、その支援システム等のリスクに応じて必要な追加対策を施すことが望ましい（6（4）項を参照）。

### 3) 薬事上の手続きにおける考え方

一般的には支援システム等の性能を向上させた結果、臨床上の有効性が向上する等製品の品質、有効性または安全性に影響を及ぼす場合、薬事上の手続きが必要になる場合があるが、その要求範囲は性能変化の内容及びその変化に伴うリスクを勘案した設定が必



要となる。

性能向上に係るバージョンアップが新規製品となる、又はその適用に費用が発生する可能性があることから、その性能変化は対象となり得る販売後の製品全てに適用されず、同じ製品であってもバージョンの異なるものが市場に存在することになる可能性も考えられる。このような、人工知能の流通体系の特殊性を考慮しながら、バージョンアップに関するフォローアップ体制や薬事上の効率的な手続きについても検討が必要になる。

### (3) 責任の所在

人工知能を利用した医療機器においては、その使用に伴う責任の所在が曖昧になることについての懸念が議論されている。特に、支援システム等においては、その目的が「診断支援」であるにもかかわらず、医師が最終診断まで委ねてしまう危険性を含んでいる。よって、支援システムの保守、設計・仕様上の不具合や故障等のトラブル対応においては、通常の医療機器と同様、製造販売業者が責任を負うことは変わらないが、支援システム等の使用目的、使用方法等を使用者に対して明らかにし、使用者に対するトレーニング等を実施する等、適正使用のために必要な方策を検討し、実施の実効性を担保する必要がある。

(6 (4) 項を参照)。なお、平成 30 年 12 月 19 日付け医政医発 1219 第 1 号厚生労働省医政局医事課長通知「人工知能 (AI) を用いた診断、治療等の支援を行うプログラムの利用と医師法第 17 条の規定との関係について」において、当該プログラムを利用して診断、治療を行う主体は医師であり、医師がその最終的な判断の責任を負うことが示されていることも留意されたい。

## 6. 評価に際して留意すべき事項

### (1) 基本的考え方

本評価指標で対象とする支援システム等は、その特性上、通常の医療機器と異なり、原理(実装する検出・診断アルゴリズム等)や設計仕様等のみで性能を確保することが難しいことから、性能に影響する要素、効果を確認できる範囲や限界等を規定する必要がある。当該要求事項を達成するためには、医学的かつ統計学的に妥当な方法で、それらを規定し、支援システム等の性能を検証することが求められる。なお、支援システム等自体の品質、安全性及び有効性を確保するために必要となる評価は、原則として前出の「コンピュータ診断支援装置に関する評価指標」を参考に、目的に応じた性能水準を設定の上、実施することになる。

上述した内容を考慮した上で、現時点の科学水準を基に、本評価指標の対象となる支援システム等の評価において特に留意すべき点を示す。

## (2) 品目の検出・診断の原理、学習、情報セキュリティ等に関する基本的事項

### 1) 検出・診断の原理 (アルゴリズム)

具体的にその記述が可能な検出・診断アルゴリズムにおいては、従前通り、そのアルゴリズムとプログラム概要を示すことが求められる。深層学習のように処理工程がブラックボックス化する原理を用い、承認申請時に検出・診断アルゴリズムを示すことが困難な場合には、設計開発時の検出・診断用ネットワーク構造とプログラム概要を示す必要がある。なお、技術の進展等によりブラックボックス化したネットワーク構造等の振る舞いが説明できるようになった場合には、可能な限りその情報を示すことが求められる。

### 2) 学習

本評価指標が対象とする支援システム等は、適切な学習データを使用した人工知能の学習によりその目的を達成するために必要となる性能を有することが求められる。よって、対象とする支援システム等の機構や規定された性能等に応じて、以下の項目例を参考にして必要な項目について内容を明確に示し、またそれらを使用した根拠及び妥当性を示す必要がある。

- ・ 学習アルゴリズムとプログラム概要  
(教師あり、半教師あり、強化学習、自己学習、その他等を明確にすること)
- ・ データ (学習データ、バリデーションデータ<sup>注1)</sup> 及びテストデータ<sup>注2)</sup> について、以下を参考に必要な項目を明記すること)

注1) バリデーションデータ：機械学習アルゴリズムのハイパーパラメータ (例：サポートベクターマシンの目的関数を決定するパラメータ、深層学習のネットワークの層数、特徴マップ数、畳み込みのフィルタサイズ、学習回数等) を決定するためのデータ

注2) テストデータ：システムの性能を評価・検証するためのデータ

- データソース (取得及び管理方法の明確化を含む。特に、市販後に支援システム等の使用に伴い取得した画像等を市販後学習データとする場合には、対象となる患者から同意を取得する方法も含む。)
- 画像データ取得時の撮影パラメータ
- 紐付けした臨床データの種類<sup>注3)</sup> (アノテーション (例：病変等の位置やサイズ (ラベル画像も含む。)、良悪性の鑑別結果) も含む。)
- 臨床画像データ以外のデータ使用の有無<sup>注4)</sup> (Data Augmentation 等の目的で作成したコンピュータシミュレーションやファントム使用による画像データ等)
- 画像データの枚数、サイズ、濃度レベル数等
- 学習前に加工 (例：匿名化) している場合にはその処理方法

- 臨床データの最終判断を行った医師等
- 臨床データ以外のデータを使用した場合は、その最終判断を行った責任者等
- テストデータを学習のプロセスから完全に切り離して管理するための方策

注3) これまでの医用画像診断支援システムは医用画像のみを用い、臨床的信頼度が高いアノテーションを用いて設計することがほとんどであった。しかし、技術の進歩により、近年では、学習データとして自然画像や人工画像、さらには紐づけされた臨床情報の信頼性が低いデータ（Weak label データ）を用いることが可能となってきたが、このようなデータを利用する場合は、その使用根拠及び妥当性を示す必要がある。また、テストデータに関する各種留意点に関しては、その評価段階に応じて6（3）項を参照すること。

注4) 特に転移学習の場合には、自然画像や別の医用画像、さらには人工画像等を学習データとして用いることが想定される。自然画像を用いた場合には画像中の対象部分、種類及び枚数等、別の医用画像を用いた場合には通常の医用画像を使用した場合と同等の事項、人工画像の場合にはその作成方法等について、その詳細を示すこと。

学習において使用する画像等をデータベース等から入手して使用する場合は、その妥当性を確認することが求められる。以下に、データベース等に関して承認申請時に記載が必要と考えられる点を例示する。なお、記載すべき項目は、データベースごとに異なるため、適切に選択、追加すること。

- ・ データベース運営者（学会、認定匿名加工医療情報作成業者等）の概要、組織体制等
- ・ 運営者が所有する事業計画書
- ・ 運営者が外部に委託している業務内容
- ・ データベースに保有するデータの種類
- ・ データベースの概要及び設計書
- ・ データ管理に係る各種手順書とその運用状況 等

上記の学習にかかわる全ての項目については、設計開発時の学習と市販後学習で共通の項目、相違する項目を区別して明記する必要がある。例えば、設計開発時の学習と市販後学習で学習アルゴリズムが異なる場合は、それぞれについて明らかにする必要がある。また、市販後学習により機械学習アルゴリズムのハイパーパラメータも再決定される場合は、変化しうる範囲をあらかじめ規定したうえで、そのハイパーパラメータの変化が規定範囲内となることを明らかにすることが求められる。さらに、市販後学習後のネットワークの変遷については性能変化ごとに必要な記録を保存し、後日検証可能な状態にする

ことが必要となる。

### 3) 使用環境及び情報セキュリティ

人工知能技術の利用において、その人工知能が使用者のコンピュータ上にあるのか又はネットワークを介して接続しているのかを明確にした上で、次の項目を示すことが求められる。

- ・ 画像撮影装置からのデータ転送方法
- ・ 使用に必要なソフトウェアのインストール等による画像撮影装置又はその他のソフトウェアへの干渉
- ・ 支援システム等がインターネット等外部機器と接続されている場合、平成 27 年 4 月 28 日付け薬食機参発 0428 第 1 号・薬食安発 0428 第 1 号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）、厚生労働省医薬食品局安全対策課長連名通知「医療機器におけるサイバーセキュリティの確保について」を参考にサイバーセキュリティ対策に必要な措置を講じていること
- ・ 支援システム等を使用して得られた臨床情報を市販後学習データとする場合は、以下のガイダンス等を参考に適切な管理を行い個人情報の保護に留意すること
  - 「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイダンス」平成 29 年 4 月 14 日、個人情報保護委員会、厚生労働省
  - 「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン第 5 版」平成 29 年 5 月、厚生労働省

注) 必要に応じて、個人情報保護法及び次世代医療基盤法も参考にすること

### 4) 併用する画像撮影装置等の条件

支援システム等が所定の機能を達成するにあたっては、あらかじめ併用する画像撮影装置で得られた医用画像データのフォーマットや解像度等が当該システム等の要求を満たす必要がある。また、市販されている特定の画像撮影装置全てに適用することが可能なものであっても、支援システム等の性能は、人工知能の学習に使用する医用画像データの撮像条件や教師データの作成方法等に影響されるため、必要に応じてそれらについて規定する必要がある。

## (3) 安全性、品質及び性能評価

### 1) 承認申請時

支援システム等の評価においては、対象となる機器の目的やリスクに応じた評価が必要なため、品質、安全性及び有効性の評価に必要な規格値（検出率等）を明確にするとともに、その妥当性を示した上で適切な評価を行うことが必要である。

各種評価においては、6（2）項に記載した項目以外に支援システム等に特有の問題と

して、

- ・ 接続する画像撮影装置の機能（特に既存の画像撮影装置を利用可能なシステムの場合）
- ・ 責任者を含めた性能検証方法の明確化（治験による性能検証の場合は、「正解」となる最終的な確定診断を得るまでのプロトコール、後向き検証の場合は検証用テストデータに関して、その妥当性を示すために必要な情報を示すことが求められる）
- ・ 性能検証に使用したテストデータの種類、入手元及び妥当性（必要に応じて管理方法等も明らかにすること）
- ・ 市販後に生じ得る性能変化の範囲の規定（検出率の下限、偽陽性率及び偽陰性率の上限設定等）及びその規定根拠となる医学的又は統計学的データ等
- ・ 市販後に性能変化が発生しても、有効性及び安全性が確保されていることを確認するための方策（学習させるデータの入手方法、変化後の性能の検証方法等）
- ・ 性能変化に伴って生じ得る不具合

等、その目的に応じて考慮すべき項目を明確にする必要がある。

特に、性能検証用のテストデータセットは、学習データやバリデーションデータとは重複しないことが求められる一方、対象とする母集団の特徴を考慮して、十分な説明が可能となる質と量のデータが必要となる。しかしながら、機械学習の方法、目的及び対象に応じてその必要数は異なり一律に定義することは困難であるため、支援システム等の性能評価に使用したデータセット及び方法論を記載するとともにその妥当性検証スキーム等を個別に記載することが求められる。

## 2) 市販後

市販後、支援システム等に発生する性能変化に関しては、承認申請時に規定された性能検証方法に従い、市販後学習データにより変化した性能等が臨床上又は統計学的な観点からあらかじめ規定された範囲内を満たし、品質が確保できることを確認の上、その妥当性検証を行うことが求められる。

支援システム等を既存の画像撮影装置に接続して使用する場合、画像撮影装置の性能に依存して入手できる画像データの質が多様となることが想定される。この場合には、得られた画像データが学習データとして使用できる条件を規定する必要がある、その条件を満たさないデータは学習データとしないための対策が必要となる。また、性能検証及びそのために用いるテストデータセットに関する考え方は、基本的に前項と変わらない。加えて、市販後学習データ及びテストデータの臨床最終判断を行った医師等を明確にする必要がある点も、前項と変わらない。

なお、人工知能にネットワークを介して接続する支援システム等において、使用者に必

要な性能及び動作の詳細を漏れなく把握できるよう、性能変化が生じた際には使用者にその旨を通知するシステムを有することが望ましい。

以下に、性能変化の実現方法ごとに必要となる留意点を示す。

#### ① バージョンアップごとの段階的な性能変化を意図する場合

製造販売業者が臨床現場で入手したデータ等を定期的に収集し、データの偏り等にも配慮しながら適切な形で人工知能に市販後学習させることにより支援システム等の性能を変化させる場合がこれに該当する。なお、臨床現場で入手したデータ以外を利用することも想定されることから、それらの利用においては承認申請時に明記するとともにその妥当性を示すことが求められる。

この場合、変化した性能の評価や、その変化に伴う安全性及び品質の確保は製造販売業者によってバージョンアップごとに行うこととなるが、それらの評価にあたっては承認申請時と同様に前出の「コンピュータ診断支援装置に関する評価指標」を参考に行うこと。

また、支援システム等の性能変化において必要となる薬事上の手続きについては、システムの特性にも依存するため、想定可能な範囲については独立行政法人医薬品医療機器総合機構と承認申請前に相談して決定しておくことが望ましい。

#### ② 臨床使用に伴った市販後学習により連続的又は相当程度高い頻度でのバージョンアップを意図する場合

支援システム等を臨床現場で使用した際に入手したデータを市販後学習データとして使用し、連続的又は相当程度高い頻度で性能を変化させる場合には、使用する人工知能は製造販売業者が一括して管理し、各支援システム等とネットワークを介して接続していることが想定される。この場合、自動的に追加されたデータを用いた市販後学習により変化した支援システム等の性能や品質があらかじめ規定された範囲に収まることが特に求められることから、その学習プロセス及びその管理方法を示すことが求められる。加えて、性能が規定範囲に収まることを検証するための機構をあらかじめ付与するとともに、製造販売業者で定期的にその性能検証を実施することが求められる。なお、当該バージョンアップの場合には、想定外の挙動、誤判定等の問題が生じる可能性が高いため、その解決策（リスクマネジメント）を講じておくことが求められる。

### (4) リスクマネジメント

#### 1) 基本的考え方

支援システム等におけるリスクとしては、市販後学習の結果性能が変化し「人工知能が規定された変化範囲を逸脱した結果、誤った情報を提示すること」が挙げられる。バージョンアップごとの段階的な性能変化を意図する支援システム等の場合には、その性能変

化によって生じた問題は製造販売業者が解決してから上市することが前提となるため、そのリスクは低い。一方、市販後学習による性能変化が直ちに実装されることで性能が連続的又は相当程度高い頻度で変化する支援システム等の場合には、上記リスクが生じる可能性があるため、そのリスクを回避するためのシステムが必要となる。

また、上記リスクに加え、適応外で使用した際には、使用者が支援システム等における想定外の挙動に気付かない可能性も増大することが考えられるため、適応外使用を防ぐ方法を講じることが求められる。

## 2) 対策について

対策が必要となる支援システム等には、上記リスクを軽減するために、

- ・ 市販後学習データとする画像に関する詳細なログ(使用環境、診断結果、責任者等)を保存するための機能(6(2)を参照)
- ・ 支援システム等の内部データを利用した自己テスト等により、定期的に性能評価を行い、その時点での性能を使用者に示すことで最低限の性能を確保・確認できる機能
- ・ 上記機能により上記リスクが発生していることが確認された場合に、人工知能を市販時の状態に初期化又は変化直前の状態へと復元する機能
- ・ 上記リスク発生時に、必要に応じて、支援システム等を停止させる機能
- ・ 臨床での使用状況を逐次フィードバックして製造販売業者がその性能を適宜検証可能となる機能

等、当該支援システム等の承認申請時に確認された性能を確保するための機能、又は具体的な対策手順をその支援目的に応じて設定しておくことが求められる。

製造販売業者は、使用者は支援システム等の目的に応じた専門知識を有し、かつ、その使用等に関する教育(トレーニング)を受けた医師を始めとする医療従事者に限定され、確定診断、最終判断等、診療行為における最終判断は医師でなければならないことを使用者に明確にすることが求められる。加えて、使用者の誤使用や支援システム等の目的から逸脱した適応外使用を防ぐため、ユーザトレーニング等の適切な対策を講じておくことが求められる。なお、このユーザトレーニングは関連学会等と連携したものが望ましい。

## 7. 機器の特性に応じた追加留意事項(案)

### (1) 市販後学習による性能変化が診断支援においてハイリスクとなる支援システム等の場合

例えば、病理診断においては、その診断が臨床における最終診断であることから、どのような形式であってもその性能が市販時から変化することは検出率及び正診率低下の可

能性を含むこととなり臨床上高いリスクを伴うこととなる。このような支援システム等の場合、その品質、安全性及び有効性を十分に確保する必要があることから、現時点では、市販後学習プロセス、性能変化及びその検証には必ず病理専門医の関与を要求することが望ましい。

## **(2) 支援システム等の対象画像が動画の場合**

消化器内視鏡機器や超音波画像診断装置のように観察像が動画となる場合、人工知能に対する学習データはその動画をどのような形で利用したかを明確にする必要がある。よって、動画のフォーマットや取得方法を明示するほか、学習データへの変換方法を明らかにする必要がある。

また、当該支援システム等においては、動画の撮影条件及び質が撮像者の技能に左右されることから、学習データとして利用可能となる条件を規定するとともに、その妥当性を明らかにする必要がある。

以上



## 使用者等が性能変化に関与可能な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基本的考え方

### 1. 背景

今回、人工知能技術を利用した医用画像診断支援システム（支援システム等）に関する評価指標案を作成するにあたり、近年の計算機技術の著しい発展に伴い、実現可能な様々な支援システム等を全て評価指標案の対象に含めるかについて、WG で議論が行われた。特に、人工知能の中でも、近年着目されている深層学習を利用した場合の可能性を考慮し、コンピュータ技術が発達することにより、現在の大型コンピュータと同レベルのスペックの汎用 PC が使用可能となることで、ネットワークを介さずに PC 中に人工知能を有し、特定の臨床現場で市販後学習を行い性能が変化するケースを対象に含めるかも議論された。

このケースには、市販後学習により生じる性能変化に伴う品質管理を製造販売業者が行うことが難しい支援システム等、例えば、施設又は使用者ごとの市販後学習による性能変化が可能なシステム、教師なしデータによる学習が可能なシステム等が含まれる。これらの支援システム等は、解決すべき事項が数多く存在することから、本評価指標の対象外とすることとした。しかしながら、人工知能技術の著しい発展に伴いこれらの支援システム等が近い将来開発される可能性に鑑み、それらの品質、安全性及び有効性を確保するための考え方を別添として取りまとめた。

### 2. 問題点と解決策について

#### (1) 性能変化

例えば、使用者による市販後学習により性能が変化する支援システム等の場合、開発者以外が主体となって市販後学習を行うことになるため、製造販売業者の開発意図と大きく異なる方向にその性能が変化・低下し、臨床上許容される水準を下回る可能性が否定できない。このような問題を防ぐためには、適切な質と量のテストデータによる検証に加え、当該支援システム等のリスクを勘案した対策を講じることが求められる。例えば、製造販売業者による品質管理を徹底するための方策を講じる、製造販売業者と同等の品質マネジメントシステムを臨床現場に求める、使用者を対象としたトレーニングを実施することに加え、性能が下限以下となった場合にはそのリスクに応じた追加対策を施すこと等が求められる。

支援システム等の目的は「診断支援」であることから、確定診断時における医師の最終的な判断によりそのリスクを回避することができると考えられるが、可能であれば生じたリスクを漏れなく製造販売業者に連絡する機能、又は手順を必要に応じて設けることが望ましい。

#### (2) 責任の所在

その機器の使用に伴う医療行為、適応外使用、不具合等に対する報告に関しては医師が責任を負うことが原則であるが、その原則を一様に適用できない可能性があることに留意して、製造販売業者及び医師の責任範囲を設定する必要がある。

### 3. 評価に際して考慮すべき事項（品質、安全性及び有効性の評価）

使用者が施設ごとに学習を行うシステムと、自己学習を行うシステムに関する留意点は以下のとおりである。

#### （１）使用者による施設ごとの市販後学習が可能な支援システム等

特定の医療機関で得られた臨床データや診断支援の結果を元にした市販後学習を使用者が実施するケースが該当する。この場合、市販後学習データの偏りにより、医療機関ごとに異なる方向に性能が変化し、製造販売業者による品質管理が困難となる。加えて、使用者が市販後学習を実施するため、製造販売業者の開発意図と大きく異なる方向にその性能が変化するリスクがある。そのため、性能評価においては、評価指標に記載した事項に加え、製造販売業者は、

- ・ 市販後学習プロトコル。特に使用者が施設ごとに行う市販後学習データの収集方法や品質管理等も含めたプロトコルの詳細
- ・ 市販後学習後に変化したシステムの性能の検証プロトコルに関する詳細。承認申請時のテストデータに対する性能評価結果のみならず、新しいテストデータを追加する場合には、その収集方法や品質の評価法と結果、及びシステムの性能評価結果に関する詳細

に留意し、製造販売業者が市販後学習を実施した場合と同等の品質マネジメントを臨床現場に求めるための工夫が必要である。

また、市販後学習に加え、変化した性能の評価や、その変化に伴う支援システム等の安全性及び品質の確保を使用者等が行う必要があるため、それらに係る評価は製造販売業者が実施する場合と同等の評価を行う必要がある。そのため、当該支援システム等を有する医療機関内に、以下の要件を充足した責任者の指名と、その責務、性能評価及び品質管理に関する手順書の整備等を求めることになると考えられる。

- ・ 対象となる支援システム等の原理及び学習方法を熟知していること
- ・ 市販後学習データの妥当性を示すことができること

なお、その性能変化の範囲が承認申請時に製造販売業者により規定された範囲内であることが前提となるため、性能評価に関しては製造販売業者が承認申請時に規定した検証方法を用いる必要があり、性能変化が製造販売業者により規定された範囲を超えることが生じないよう、評価指標 6（４）項「リスクマネジメント」に記載した事項に加え、当該支援システム等にはそれを防止するための機構、具体的には、そのリスクを製造販売業者に連絡する機能等を設けることが強く求められる。

#### （２）「教師なし」データによる自己学習が可能な支援システム等

2017年10月、Googleにより囲碁用人工知能において「教師なし」データを用いた自己学習により連続的な性能変化が可能となったことがNatureにて報告された。将来、同様の人工知能を利用して医師の最終判断や製造販売業者の介入を要することなく、医療現場での使用中、自律的にその性能を変化させていく支援システム等が出現する可能性は否定できない。加えて、その人工知能がネットワークから切り離された状態で搭載され、製造販売業者が関与しない状態で納入先の医療機関ごとに性能が変化する支援システム等の開発も予想される。しかしながら、このような支援システム等がどのように市販後学習を進めるかについては不明な点も多い。

上記のような自律性の高いシステムは、現在の科学技術水準では期待されるレベルの診断支援能力を持つには至っていないが、将来実現した場合には、再学習時に技術者や医師による学習データの作成が不要となり、教師あり学習の場合と比べて支援システム等の自律度は高くなる。また、市販後学習用データの収集や市販後学習のタイミングも全て自ら判断して実行し、技術者や使用者による介入が完全に不要な自律した支援システム等が登場する可能性もある。このような人による介入度が低い、又は不要な支援システム等では特に品質管理が重要となり、承認申請時の性能を担保していることの確認やリスクマネジメントに関する要求は自律度の上昇に伴って高くなる。これらの要求等を充足するためには、前項までに挙げた各種の要求事項をより高度なレベルで満たすことが求められる。充足すべき事項及びそれらのレベルに関しては現時点で評価指標として具体的に記載することは困難であることから、承認申請に先立って独立行政法人医薬品医療機器総合機構と詳細な相談をしておくことが必要になると考えられる。

以上

## ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子照射装置システムに関する評価指標(案)

### 1. はじめに

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT : Boron neutron capture therapy) は、がん細胞に選択的に集まるホウ素の同位体である  $^{10}\text{B}$  化合物を事前に患者に投与し、病巣部に中性子線を照射することによってがん細胞内の  $^{10}\text{B}$  と熱中性子が  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$  反応を起こし、放出されるアルファ線 (ヘリウム原子核) とリチウム原子核によってがん細胞を選択的に破壊する放射線治療である。放出される 2 つの粒子の生体内での飛程は  $10\ \mu\text{m}$  程度と短く、この距離はがん細胞径以下であることから、放出された粒子はがん細胞の細胞核を破壊して止まり、たとえ正常細胞が隣接していても到達しない。また、治療効果を与える 2 つの粒子は重イオンであるため、がん細胞に対して高い殺細胞効果を有している。このため原理的には、ホウ素を取り込んでいない正常細胞へのダメージを抑えつつ、がん細胞を選択的に破壊することができる。BNCT は、悪性脳腫瘍のような境界が不明瞭な浸潤性がんや放射線治療抵抗性のがん等に対して高い治療効果が期待でき、正常組織に対する中性子線等の放射線影響も限定的であることから、通常の放射線治療を受けた後の再発がんに対しても適応可能と考えられている。

BNCT は日本が世界をリードする分野であり、2010 年に世界初の BNCT 用加速器が我が国で稼働して以来、それまでの原子炉を用いた治療研究から目まぐるしく変貌しつつあり、現在、大きな転換期を迎えている。加速器による BNCT の治験は脳腫瘍及び頭頸部がんの第 I 相臨床試験が終了し、第 II 相試験が進められている。最先端の治療装置を患者の元へいち早く届けるためには、迅速な承認審査に資する評価の道しるべの設定が重要となる。BNCT はホウ素薬剤と中性子線を用いること等、X 線治療、粒子線治療とは大きく異なる部分がある。また、中性子線を発生させる方法としては、従来の原子炉に始まり、通常のサイクロトロン又は核融合反応を用いた加速器等、種々の技術が存在する。したがって、BNCT の実用化にあたっては、従来の外部照射放射線治療法とは異なる特殊性を抽出し、技術的な課題や限界を考慮した上で評価が求められる。

このような背景を踏まえ、本ワーキンググループでは、BNCT 用加速器型中性子照射装置や治療計画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、その有効性、安全性、品質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評価指標案を作成した。

### 2. 評価指標の対象

本評価指標においては、BNCT に用いる加速器型中性子照射装置、並びに当該装置と併用する治療計画装置を対象とする。

### 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るべきである。なお、放射線安全については関連する法律 (原子力基本法、放射性同位元素等の規制に関する法律、労働安全衛生法等) に準拠する必要がある。

### 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、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。
- 2) 以下の事項を参考に、システム全体の設置、運用にあたっての必要な評価項目等について規定し、評価する。
  - 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
- ③ 標的材
  - (ア) 標的材の物理的及び化学的安全性と取扱い方法
  - (イ) 標的材の荷電粒子線照射・中性子発生による劣化（プリスタリング等）、損傷に対する安全性（粉じん、蒸散した場合への対応等）と交換頻度
  - (ウ) 標的材の交換作業等の手順
- ④ 騒音・振動
- ⑤ 保守点検とその内容
- ⑥ 装置及び付帯設備の放射化対策
  - (ア) 放射化する機器のメンテナンス方法（「Hands-on」、「専用治具を使用」等）
  - (イ) 放射化する部品の交換頻度と方法
  - (ウ) 廃棄物の安全な処理法
- ⑦ トレーニング計画の必要性とその内容
- ⑧ 使用者向け操作マニュアル等の文書化とその内容
- ⑨ 照射中の患者モニタリングの方法
- ⑩ トラブル発生時のプロトコル（患者の急変・緊急搬出、放射線トラブル、冷却水の標的真空箱への漏洩、停電対策、緊急停止の対応等）
- ⑪ ソフトウェアライフサイクルプロセス（参考：JIS T 2304）
- ⑫ リスクマネジメント（参考：ISO 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。本評価指標の対象に関するその他の主な留意点については、別添を参照のこと。

### 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

以下に示すベンチテスト、生物試験等を通して、システム全体の安全性及び有効性の評価並びに中性子照射場に関する安全性及び有効性の評価を適切に行うこと。なお、システムを構成する患者照射台、治療室内の放射線計測モニタ、治療計画装置等の性能、品質等については、必要に応じて関連するガイドライン、工業規格等に準じて評価を行う。

#### 1) 加速器型中性子照射装置の安全性に関する評価

- ① 電気的安全性（参考：JIS T 0601-1）
- ② 電磁両立性（参考：JIS T 0601-1-2）
- ③ 放射線に対する安全性（参考：JIS T 0601-2-64）
- ④ 機械的安全性（参考：JIS T 0601-1）
  - (ア) アラーム
  - (イ) インターロック
  - (ウ) 緊急停止機構
  - (エ) 過照射防止機構
  - (オ) 誤動作予防機構
  - (カ) その他に必要な機構
- ⑤ 生物学的安全性（参考：JIS T 0993-1）
- ⑥ ビーム口外からの漏洩放射線による被ばくに対する安全性
 

大強度の中性子線を発生させて治療に用いることから、ビーム口外の装置、壁面からも放射線（中

性子線、 $\gamma$ 線及び残留 $\gamma$ 線)が漏洩する可能性があるため、可能な範囲でJIS T0601-2-64等を参考とし、以下の事項等に留意すること。

(ア) 漏洩する放射線特性(線質、線量率、 $\gamma$ 線混入率等)を把握すること。残留 $\gamma$ 線については10年程度の運用履歴を仮定すること。

(イ) 治療部位以外の被ばくによる患者への不利益が、治療による利益に比較して十分小さいこと。

- ⑦ 装置の放射化による残留放射線による医療従事者(機器のメンテナンス者を含む)の被ばくに対する安全性(参考:放射線障害防止法等)

装置を構成する各部材が放射化し、これに起因して加速器を停止して中性子線を発生させていない時にも、加速器及び中性子照射装置から残留放射線が放出される可能性があるため、以下の事項等に留意すること。

(ア) 残留放射線特性(線量率、空間分布及び時間的変化等)を把握すること。10年程度の運用履歴を仮定すること。

(イ) 医療従事者の被ばくが法で定める線量限度に比較して十分小さいこと(適正な被ばく管理を行なうこと)。

- ⑧ 治療装置の保守・点検時、並びに標的材の放射化等による従事者の被ばくに対する安全性

装置の運用、維持管理にかかる放射線業務従事者の被ばくが法で定める線量限度に比較して十分小さくなるように設計されていること。

## 2) 加速器型中性子照射装置の性能に関する評価

- ① 加速器で発生・加速する荷電粒子線のエネルギー及び電流値の安定性、再現性、連続運転可能時間

- ② 荷電粒子線の電荷量モニタの動作安定性

- ③ 標的材の健全性(冷却システム、温度モニタリング等)

(ア) 標的材に照射する荷電粒子線が想定外の条件で標的材に継続的に照射されることがないように、安全対策を講じてあること。

(イ) ブリスタリングへの対策が講じてあること。

(ウ) 標的材の冷却が停止、或いは冷却水が漏洩(真空側も含む)した場合を考慮した安全対策が講じてあること。

(エ) 液体リチウム等、液体の標的材を用いる場合は標的材の漏洩を考慮した安全対策が講じてあること。

- ④ ビーム口から放出される中性子ビームの特性安定性、再現性

- ⑤ 中性子ビームに混入する $\gamma$ 線特性の安定性、再現性

- ⑥ 照射の実現性

照射予定に対して実施された実績を出力すること。

- ⑦ 照射中の中性子ビーム及び混入 $\gamma$ 線の監視、制御方法に関する安全性及び再現性

(ア) 発生する中性子線及び混入 $\gamma$ 線をリアルタイムに直接計測する場合

・計測モニタの信頼性、安定性

(イ) 発生する中性子線を荷電粒子の出力(電流値)で間接的に監視、制御する場合

・荷電粒子の電流値に対して発生する中性子線特性の均一性

・標的材の健全性を把握する方法

・入射する荷電粒子の電流値に対して発生する中性子線の特性が大きく変化し、治療直前時と比較して中性子フラックスが変化する可能性がある場合は、治療時に発生する中性子線の特性を推定する方法

- ⑧ 中性子ビームの照射野サイズ、治療可能な深さ及び照射時間

治療可能範囲・深さ、中性子フラックス、混入 $\gamma$ 線量率、症例ごとによる標準的な照射時間等、装置が有する性能を示すこと。各組織の線量分布や照射時間は、装置が発生するビームの物理特性のみでは決まらず、各組織中のホウ素濃度によっても変化する。これらの性能値の提示にあたっては、算出する際に用いたホウ素濃度値、生物学的効果比(RBE: Relative biological effectiveness)値及びホウ素化合物生物学的効果比(CBE: Compound biological effectiveness)値等も併せて示すこと。

⑨ 治療中における患者及び病巣の位置変動

中性子線照射中に患者及び病巣の位置変動が生じた場合、患者に付与される線量は変動する可能性があるため、原則、患者位置を変動させないこと。

照射中の患者及び病巣の位置変動を許容する場合は、患者及び病巣の位置変動をモニタリングし、その変動による線量変化等の影響を考慮した照射制御が可能であることを示すこと。この場合、患者及び病巣の位置変動を計測するモニタの安定性と信頼性も合わせて示すこと。

⑩ 中性子ビーム及び生体内の線量効果を評価する際に用いる計算解析手法

中性子線に関連する線量評価、生体内の線量分布評価をモンテカルロ法等による計算解析を用いる場合は、その計算手法（計算コード、輸送計算に用いる核データ、線量換算係数等）を示すこと。

3) 治療計画装置の安全性及び性能評価に関する項目

従来の放射線治療と異なり、BNCT では、混合エネルギー（白色）の中性子が用いられると共に、混入する $\gamma$ 線及び中性子と生体組織との反応によって生じる2次 $\gamma$ 線による線量を評価しなければならない。また、吸収線量から Gy-equivalent (Gy-Eq) に変換するための係数（通常、RBE 値）も組織及び臓器毎に異なる。BNCT の線量評価には、基本的にモンテカルロ法が用いられると共に、腫瘍及び正常組織に対する線量分布等の表示機能が必要となる。BNCT では、ホウ素薬剤を併用して、基本的に1回の照射で治療を終える点にも特徴がある。その他、患者の照射体位の設定、呼吸性移動の可能性、照射中の照射条件変化、並びに患者及び建屋の放射化等にも配慮する必要がある。

治療計画装置については、BNCT 特有のこれらの事項を考慮の上、以下の事項に留意して評価すること。なお、体内線量計算以外の機能を有する場合、その機能を達成する原理、性能等を明確に示すこと。

① 使用目的、原理等

- (ア) 使用目的
- (イ) 原理・アルゴリズム
- (ウ) 機能・性能
- (エ) ユーザビリティ

② 性能に関する評価

- (ア) 輪郭作成機能
  - ・CT (Computed tomography) 値等の閾値処理によって材質の領域分割処理を行うことができる。
  - ・CT 画像等を用いて線量評価を行う病巣部位、臓器等の関心領域の設定機能
- (イ) 幾何学的パラメータ表示機能
  - ・患者の3次元モデルや医療画像上に放射線の照射角度、範囲等の重畳表示機能
  - ・照射時の位置照合に用いるための表示 (Beam's eye view、DRR: Digitally reconstructed radiograph 等)
- (ウ) 線量分布計算機能／線量分布表示機能
  - ・治療に用いる照射装置の照射に関する幾何学的パラメータを用いて、照射する範囲の線量分布を計算できる。計算する項目は、中性子束、光子束、中性子と $^{10}\text{B}$ との反応で生じる吸収線量、中性子と生体組織を構成する元素（水素、窒素等）との反応で生じる吸収線量、 $\gamma$ 線吸収線量等。
- (エ) 線量計算アルゴリズムの評価
  - ・開発時に製造元で規定した試験方法に基づいて試験した際に線量計算結果が設計規格値の範囲内であること。
- (オ) 線量分布解析機能
  - ・算出した物理線量（各吸収線量）に基づいた等価線量及びその3次元分布を表示できる。
  - ・病巣部や各関心領域に付与される線量の最大値、最小値、平均値や偏差等、一般的な統計処理を行うことができる。

- ・病巣部や各関心領域の線量体積ヒストグラム (DVH: Dose volume histogram) の表示を行うことができる。
- ・同じ医療画像スライスに対して病巣部に付与される線量分布と周囲の正常組織に付与される線量分布を比較できる。
- (カ) 照射線量パラメータ計算/設定機能
  - ・処方した線量を与えるための照射時間、あるいは中性子フルエンス、荷電粒子の発生電荷量を計算もしくは設定する。
- (キ) 放射線治療パラメータ最適化機能
  - ・設定した病巣及び周囲の臓器等を考慮し、病巣部に対して可能な限り線量を付与しつつ、周囲の重要臓器への線量を低減できる線量分布となるような幾何学的パラメータ (ビーム入射位置、角度、照射範囲等) の組合せを求める。
- (ク) 再計画機能
  - ・すでに作成済みの放射線治療計画の輪郭やパラメータを、別の医用画像上に呼び出すことにより、あらたな放射線治療計画の作成を補助する。

### ③ 安全性に関する評価

- (ア) 距離及び長さ寸法
- (イ) 放射線量
- (ウ) 日付及び時刻の書式
- (エ) 許可されていない者の使用防止
- (オ) データの制限値
- (カ) 不正な変更からの保護
- (キ) データの転送の正確さ
- (ク) 座標系及び目盛
- (ケ) データの一時保存及びアーカイブ
- (コ) 健全性
  - ・計算された線量値が、臨床で想定される計算時間及び模擬体系において許容できる精度の範囲内であることを確認すること。
  - ・作成された ROI (Region of interest) 及び線量分布の表示が DICOM (Digital imaging and communications in medicine) 画像の座標と一致していること。
  - ・外部の計算ソフトウェア、核データライブラリとの連動性
    - 外部装置 (ソフトウェア) に線量分布計算等を委託する場合、再現性を確認すること。
    - 外部装置 (ソフトウェア) に委託する計算ソフトウェア及び核データライブラリ等のバージョンを確認すること。

### 4) 生物学的効果

BNCT の試験としては、BNCT 用ホウ素薬剤の曝露後に中性子線を照射することによる生物学的効果が発揮されることを確認すること。この試験系については、in vitro における殺細胞効果試験、in vivo における腫瘍増殖抑制効果試験が文献等により報告されているため、これら報告例を参考にして構築すること。なお、中性子のみの照射による生物学的効果 (有害事象) も評価すること。

### 5) 動物試験

動物試験は、下記の事項に留意して適切な評価を行う。

- 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、放射線への感受性等)
  - (イ) 動物への手技と臨床における手技との比較考察及びヒトへの外挿可能性
- 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、機械的及び電気的データ、放射線強度等）
  - (ウ) 例数の設定
- ③ 評価にあたって考慮すべき点
- (ア) 処置の達成状況（処置領域の肉眼病理観察や組織病理評価等）
  - (イ) 治療状況（治療目標の達成度）
  - (ウ) 生体に対する有害事象の程度及び頻度
  - (エ) 動物試験で確認する項目に関わる機器の不具合
  - (オ) 動物試験で得られる結果と、動物を模擬したファントムモデルを定義して照射実験を数値シミュレーション（モンテカルロ解析等）によって得られる評価結果との差異

### (3) 臨床試験（治験）に関する事項

臨床試験における症例数設定についての考え方、得られる結果の有効性評価のエンドポイント及び有害事象評価は、基本的に各疾患や照射部位に応じて、従来の放射線治療装置に係る臨床試験を参考に実施すればよい。ただし、BNCTに特化した項目として、併用するホウ素薬剤に起因する有害事象を別途評価する必要がある。

BNCTにおいて、腫瘍細胞に対する殺細胞効果、正常組織への有害事象は、飛程が $10\mu\text{m}$ 以下である2つの重荷電粒子の照射効果に由来する。ヒトへの有効性及び安全性確保の観点から、治療計画は非臨床試験結果の科学的検討に基づいて策定する必要がある。具体的には、腫瘍、正常組織のホウ素薬剤の微視的な分布が、腫瘍の縮小効果、正常組織に与える影響を評価する必要がある。

BNCTの臨床試験については、以下の事項を参考として適切な評価を行うこと。

#### 1) 臨床試験（治験）プロトコル

基本的には、従来の放射線治療もしくは薬物療法に関する治験や臨床試験のプロトコルと同様に作成すればよい。ただし、BNCT特有のコンセプト及びプロセスを考慮して、有効性及び安全性評価項目を設定すること。

治療計画装置については、体内線量計算以外の機能を有し、且つその機能の有効性を非臨床試験のみでは適切に評価できない場合、臨床試験の実施の可否について説明すること。

##### ① 適応疾患・部位

適応疾患・部位の設定根拠として、従来の治療手段と比較して非劣性又は上回る効果が期待できる理論的背景、並びに該当疾患・部位にBNCTを適用した過去の臨床研究の結果について説明すること。

##### ② エンドポイントの設定

非臨床試験で検証されたホウ素薬剤の腫瘍内分布の結果を踏まえて、適応疾患・部位に応じた適切なエンドポイント（生存率、腫瘍縮小率、緩和効果等）を設定すること。また、非臨床試験で検証された正常組織におけるホウ素薬剤の微視的分布、血管内外の分布比等の結果を踏まえて、正常組織に対する有害事象の評価項目を適切に設定すること。

##### ③ ホウ素薬剤の投与方法、照射タイミング、照射中性子フルエンスの決定根拠

非臨床試験における腫瘍及び正常組織のホウ素薬剤の微視的分布、細胞内外及び血管内外の分布比等による殺細胞効果、正常組織に対する有害事象のデータを踏まえて、ホウ素薬剤の投与方法並びに照射タイミングを決定すること。なお、それらの設定根拠についても説明すること。

患者に照射する中性子フルエンスは、ホウ素薬剤、対象疾患、照射部位によって異なることが予想されるため、非臨床試験結果（RBE値及びCBE値等）や従来の放射線治療の知見に基づき、設定根拠（ホウ素濃度値及び正常組織の耐容線量等）を科学的に説明すること。

##### ④ 治療計画

上記の評価項目を適切に治療計画へ反映させること。

## 2) 中性子線の照射精度

### ① 患者セットアップエラーの評価

照射する中性子は、照射時の体位変化（例：首の傾き等）により、大きな影響を受けるため、治療計画時の照射体位と治療開始時の照射体位の違い（Set up error）に関する評価方法を臨床試験（治験）計画書に記載すること。また、1回の照射に30分から1時間程度を要するため、照射中の照射体位の変動（Intra-fractional error）の評価方法も記載すること。

### ② 照射中性子フルエンスの検証

患者に照射した中性子フルエンスの検証については、その測定方法、測定部位等を臨床試験（治験）計画書に記載することが望ましい。

## 3) 不具合 (4. (1)2) ⑫リスクマネジメント参照)

発生する不具合の内容、頻度、重篤度等を評価すること。不具合に対して講じられた安全対策等について説明すること。

## リスクマネジメントの考え方

- 参考情報 -

現在の技術的な限界、制限事項を踏まえて、リスクマネジメントに関する事項を以下に示す。

- ① 中性子線及び $\gamma$ 線の計測
  - (ア) 中性子線及び $\gamma$ 線を直接的に計測する場合：計測機器が示す値を定期的に校正し、測定が確実にされることを確認することでリスクを低減する。
  - (イ) 中性子線及び $\gamma$ 線を直接的に計測評価しない場合：発生する中性子線を荷電粒子の出力（電流値）と発生する中性子フラックスとの相関性を把握しておき、間接的に監視、制御を行うことになる。この方法では、荷電粒子の出力に対する発生中性子フラックスの相関性、標的材の健全性を把握するための測定実験を照射の前後で実施する等の管理を行うことでリスクを低減する。なお、この方法は、(ア)の中性子フラックスを直接計測する手法にも適用することで、直接計測手法のリスクをさらに低減できる。
- ② 患者に付与される線量の計測評価

患者の照射野周辺に金箔等の放射化箔及び熱ルミネセンス線量計（TLD：Thermoluminescent dosimeter）等の積算型・非電力不要型の放射線計測手法の検出器を配置して照射する等の対応を付加することでさらにリスクを低減できる可能性がある。ただし、この方法は、測定位置等の条件によって測定値が変動し大きな誤差を伴う可能性があるため、絶対的な線量制御には適用できず、あくまでも補助的な方法であることを把握して用いる。
- ③ 標的材の健全性

治療中の標的材の状態を直接的に把握することが困難な場合には、標的材の冷却水温度、加速管の真空度等の取得可能な情報を組み合わせて、可能な限りの間接的な監視を行うとともに、異常を検知した際に即座に照射を停止できるインターロックを設定することでリスクの低減を図る。
- ④ ビーム口外の漏洩放射線

先行する原子炉での臨床研究では、金箔、TLD等の検出器を用いた計測評価の実績がある<sup>1)</sup>。これまでの臨床実績では、漏洩放射線による重篤な影響は生じていない<sup>2-5)</sup>。
- ⑤ 装置の放射化による照射終了後の残留 $\gamma$ 線による被ばく

照射室内に入室する時間を制限する、ビーム口近傍から距離を取る、患者を遠隔操作でビーム口付近から離脱させる装置を組み合わせる、等の対応を行うことで被ばく量を管理、低減する。

  - (ア) 患者に関しては、照射中の付与線量の方が圧倒的に線量が高く、照射後の残留 $\gamma$ 線によって付与される線量は無視できるレベルである。
  - (イ) 医師等医療従事者に関しては、関係法令に基づいた施設管理に従って被ばく線量を管理する。
- ⑥ 退出基準

関連する学会ガイドライン等を参照の上、必要に応じて患者の放射化について検討する。
- ⑦ 照射中の患者の位置変動

基本的に固定用シェル等を用いて患者の動きを可能な限り抑制する対策を行う。照射中の患者の様子を逐次監視できるモニタを設置する。照射条件に対して患者の位置条件が大きく変化した場合は、照射を速やかに停止できる等の対策を講じる。
- ⑧ 照射中のホウ素の動態

可能な限りの確かなホウ素濃度推定手法を用い、線量制御に反映させる。照射中の（平均）ホウ素濃度および中性子フルエンスの事後評価を行い、最終的に付与された線量を把握する。

#### 参考文献

- 1) Kinashi Y, et al., “Evaluation of micronucleus induction in lymphocytes of patients following Boron-Neutron-Capture-Therapy: A comparison with thyroid cancer patients treated with radioiodine”, *J. Radiat. Res.*, **48**, 197-204, 2007
- 2) Fukuda H, et al., “Boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant melanoma with special reference to adsorbed doses to the normal skin and tumor”, *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.*, **26**, 78-84, 2003
- 3) Kankaanranta L, et al., “Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head and neck cancer”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **69**, 475-482, 2007
- 4) Suzuki M, et al., “Boron neutron capture therapy outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer”, *J. Radiat. Res.*, **55**, 146-153, 2013
- 5) Yong Z, et al., “Boron neutron capture therapy for malignant melanoma: first clinical report in China”, *Chin. J. Cancer Res.*, **28**, 634-640, 2016
- 6) Tanaka H, et al., “Development of a simple and rapid method of precisely identifying the position of  $^{10}\text{B}$  atoms in tissue: an improvement in standard alpha autoradiography”, *J. Radiat. Res.*, **55**, 373-380, 2014.