

平成 30 年度未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業
(医療機器等に関する開発ガイドライン(手引き)策定事業)

事業報告書

平成 31 年 3 月

国立研究開発法人産業技術総合研究所

目次

I. 事業目的	1
II. 事業の背景	4
III. 事業内容	6
IV. 実施体制	7
V. 事業成果	16
V-1 開発ガイドライン策定	16
V-1-1 再生医療（ヒト細胞製造システム）	17
V-1-2 体内埋め込み型材料（三次元積層造形医療機器）	37
V-1-3 体内埋め込み型材料（靱帯・腱再建術に用いるインプラント）	59
V-1-4 画像診断（近赤外イメージング検査システム）	63
V-1-5 スマート治療室	68
V-1-6 人工知能分野	72
V-1-7 ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）	121
V-1-8 マイクロ波乳がん検査装置	204
V-2 開発ガイドライン普及啓発活動	209
V-2-1 医療機器ガイドライン活用セミナー	209
V-2-2 その他の普及啓発活動	234
VI. 事業の成果と今後への課題	235
1. 成果の概要	235
2. 今後への課題	239
あとがき	240

I. 事業目的

我が国の医療機器産業はここ20年来、輸入超過の状態が続き、産業界は新技術開発への機運が乏しい。新規開発する技術が革新的であればあるほど、事業者にとって試験内容や審査期間を事前に予測することが困難となり、産業の発展に歯止めをかけている。これにはさまざまな原因が考えられるが、高度医療機器の臨床導入の迅速化を図るためには、開発の迅速化と薬事審査の迅速化と保険収載の迅速化を、バランスよく推進する仕組みが必要である。

これに対応するために経済産業省と厚生労働省が連携して、今後の臨床において有益で産業の育成に寄与すると想定される、次世代医療機器の開発から承認審査までを円滑かつ迅速に推進するための策を検討し、その一環として本事業の主眼である次世代医療機器に対する開発ガイドラインの策定と評価指標の作成を推進することになった。

経済産業省に医療機器開発ガイドライン評価検討委員会を、また、厚生労働省に次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会を設置し、両者が連携して本事業を推進する。両会は常に合同で開催され、情報の共有と同一の議論が成される。前者においては次世代医療機器の円滑な開発と薬事申請に寄与することを目的とした開発ガイドラインの策定を、一方、後者においては迅速な薬事審査に寄与することを目的とした評価指標の作成を主眼とする。

本事業では、医療機器開発ガイドライン評価検討委員会から指示を受け、当該分野に精通する有識者で構成する開発WGを組織し、当該機器および関連技術に関して国内外の開発状況や薬事承認状況の調査分析、適切な試験法の選定、必要な実証試験などを実施し、その結果を背景に、必要不可欠な開発ガイドラインなどを戦略的に策定した。

平成30年度における本事業の全活動を総括報告する。

<略語>

AMED	Japan Agency for Medical Research and Development 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
合同検討会	次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会／ 医療機器開発ガイドライン評価検討委員会 合同検討会
開発WG	開発ガイドラインワーキンググループ
審査WG	次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会 審査ワーキンググループ

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) 合同検討会について

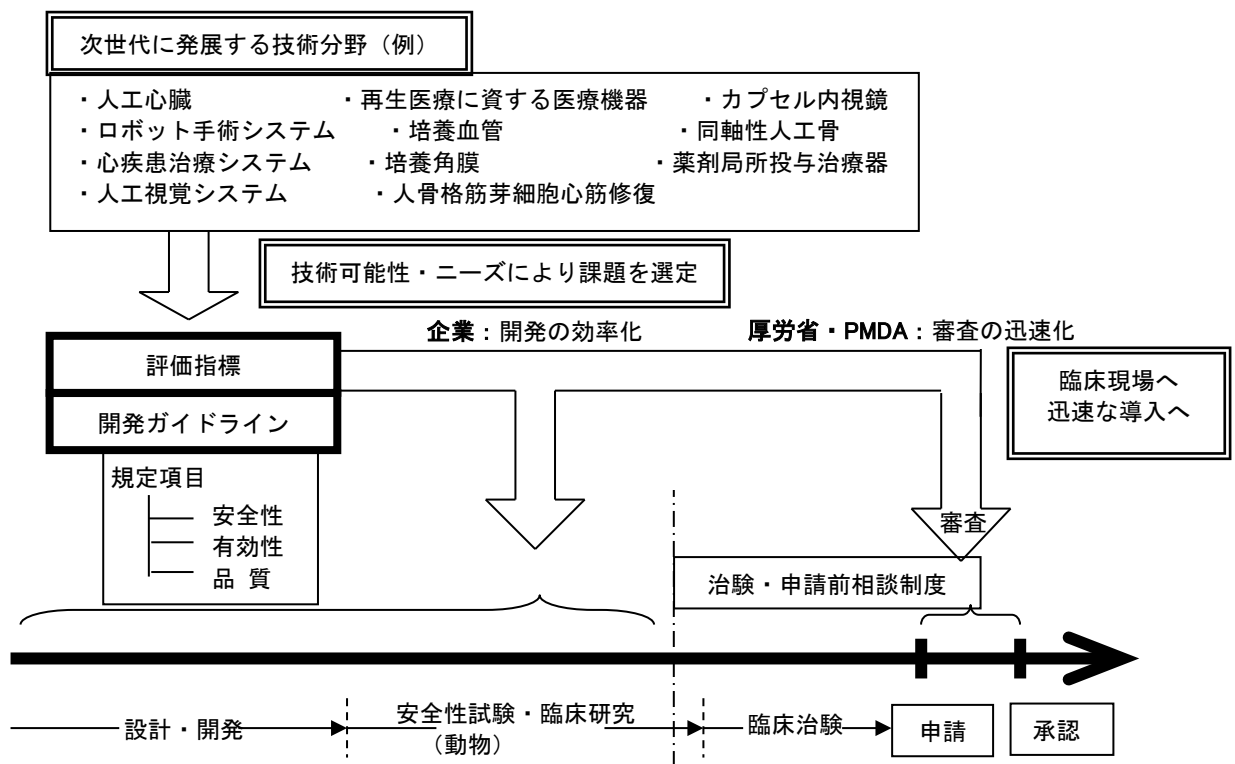
- 厚生労働省：審査の迅速化の観点
- 経済産業省：開発の迅速化の観点

	開催日	議 題
第1回	平成17年 8月 4日	<ul style="list-style-type: none"> ・各検討会の設置趣旨について ・評価指標ガイドラインについて ・評価ガイドライン設定の対象候補について
第2回	平成17年 9月 13日	<ul style="list-style-type: none"> ・「評価指標ガイドライン」を作成する分野について ・「評価指標ガイドライン」の作成体制及び方向性について
第3回	平成18年 3月 16日	<ul style="list-style-type: none"> ・各WGでの検討状況報告について ・次年度の検討事項について
第4回	平成18年 6月 15日	<ul style="list-style-type: none"> ・「評価指標ガイドライン」を作成する分野について ・平成17年度WG報告書について
第5回	平成18年 11月 24日	<ul style="list-style-type: none"> ・各WGでの検討状況報告について ・今後の進め方について
第6回	平成19年 5月 21日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成18年度各WGでの検討結果報告について ・厚生労働省、経済産業省における今後の対応方針について ・平成19年度事業の進め方について
第7回	平成20年 3月 24日	<ul style="list-style-type: none"> ・各WGでの検討状況報告について ・今後の進め方について
第8回	平成21年 3月 17日	<ul style="list-style-type: none"> ・各WGでの検討状況報告について ・今後の進め方について
第9回	平成22年 3月 15日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成21年度各WGでの検討状況報告について ・今後の進め方について
第10回	平成23年 3月 7日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成22年度各WGでの検討状況報告について ・今後の進め方について
第11回	平成24年 3月 9日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成23年度各WGでの検討状況報告について ・今後の進め方について
第12回	平成25年 3月 4日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成24年度各WGでの検討状況報告について ・今後の進め方について
第13回	平成26年 3月 10日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成25年度各WGでの検討状況報告について ・今後の進め方について
第14回	平成27年 2月 19日	<ul style="list-style-type: none"> ・各WGでの検討状況報告について ・今後の進め方について
第15回	平成28年 3月 4日	<ul style="list-style-type: none"> ・各WGでの検討状況報告について ・今後の進め方について
第16回	平成29年 2月 22日	<ul style="list-style-type: none"> ・各WGでの検討状況報告について ・今後の進め方について
第17回	平成29年 12月 15日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成30年度テーマ調査と候補リストに関する報告と意見交換
第18回	平成29年 2月 16日	<ul style="list-style-type: none"> ・各WGでの検討状況報告について ・今後の進め方について

第 19 回	平成 30 年 12 月 12 日	・ 2019 年度テーマ調査と候補リストに関する報告と意見交換
第 20 回	平成 31 年 2 月 27 日	・ 各 WG での検討状況報告について ・ 今後の進め方について

検討すべき課題は次世代技術分野の中から選定し、これらの技術分野に関する調査・検討等の支援、必要に応じて工学的支援、実証試験等を行うこととした。本委託事業では、そのうち審査までの開発の効率化についてガイドラインを検討する。

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標及び医療機器開発ガイドラインの整備

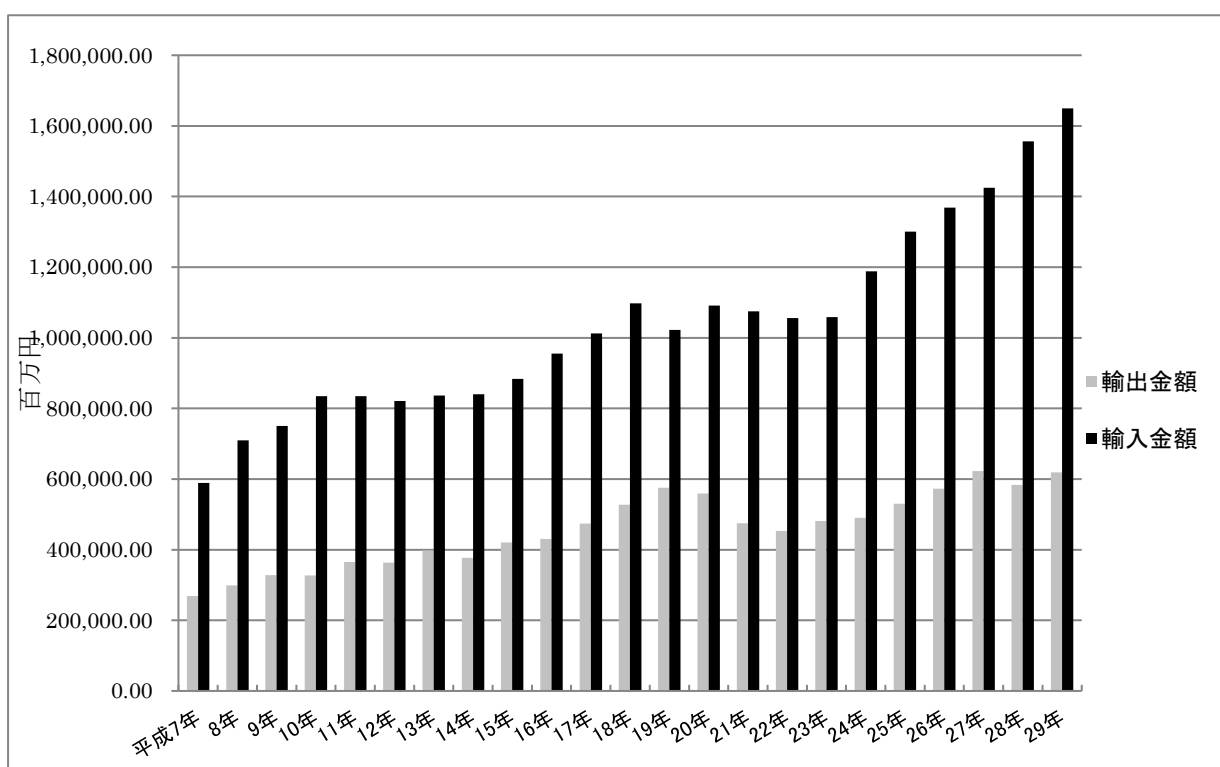


II. 事業の背景

我が国の医療機器の市場においては、20年以上にわたり輸入超過が続いているが、我が国の極めて高い工業生産技術やIT機器生産技術から見て、その原因は高度医療機器の技術開発力や生産力が低いことではないことは明らかである。診断用医療機器もかつての国際競争力を失いつつあり、治療用医療機器では欧米から10年遅れていると言われて久しい。例えば、循環器領域で臨床使用されている人工弁やペースメーカーは、すべて欧米諸国からの輸入に依存しており、しかも旧式なデバイスしか使われておらず、我が国で新規開発された製品で臨床使用されているものは皆無である。

その原因の一つは、研究施設や開発企業が高度管理医療機器（クラスⅢ、Ⅳ）に分類される医療機器の開発を開始してから、その機器が臨床治験を経て市販製品として市場に提供できるようになるまでに、我が国では所要時間の予測が立たず、長時間を要する場合もあり、さらに経済的な予測も立たないことだと考えられている。

医療機器の輸出入額
(薬事工業生産動態統計より)



また、我が国での医療機器製品の価値評価（アセスメント）が、研究開発から臨床応用まで一貫して、体系的に行われていないことも一因である。近年、外国製品に押され気味の医療産業の振興策に関わる議論が始まっており、ここで医療機器の適正評価の仕組みの検討を行うことは大きな意義がある。研究開発の中心となる前臨床試験の円滑な推進、および製品化に関

わる支援を目的に、リスクとベネフィットの議論などを含め、医療機器の評価プロセスについて、関係者間で共通認識をもつ仕組みを構築することが必要である。

本事業により、医療機器開発に関わるガイドラインが策定され、それが普及することにより、研究開発から薬事承認に至るプロセスが明確化されれば、供給者のリスク低減や新たなビジネスチャンスの拡大が期待される。

III. 事業内容

本事業の実施計画に対応して、次の内容を実施した。

- (1) 開発ガイドライン案策定
- (2) 普及啓発活動

(1) 開発ガイドライン案策定

この事業全般の企画・推進を図るため、外部有識者等で組織する「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」と厚生労働省に設置された「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会」との合同検討会において、評価指標の作成と開発ガイドラインの策定方針が定められ、下記の課題が本年度の医療機器開発ガイドラインの検討課題として選定された。

- 再生医療（ヒト細胞製造システム）
- 体内埋め込み型材料（三次元積層造形医療機器）
- 体内埋め込み型材料（靭帯・腱再建術に用いるインプラント）
- 画像診断（近赤外イメージング検査システム）
- スマート治療室
- 人工知能分野
- ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）
- マイクロ波乳がん検査装置

これらの課題に関して、関連する医学系学会、工学系学会、開発企業等の専門的知見を有する外部有識者で構成される開発 WG を編成・開催した。厚生労働省の事業に基づいて設置された審査 WG と連携して、開発者および審査関係者に有益な事項に関して技術的側面に関する開発ガイドライン案を検討した。必要に応じて各種評価試験、ヒアリング・調査などを実施した。合同検討会においてその成果を報告した。本成果報告書および開発 WG ごとの詳細版の成果報告書を取りまとめた。

(2) 普及啓発活動

開発ガイドラインの普及啓発活動として、以下を実施した。

1) セミナー開催

既刊の開発ガイドラインにつき、医療機器関連の開発者等を対象とする以下のセミナーを開催した。

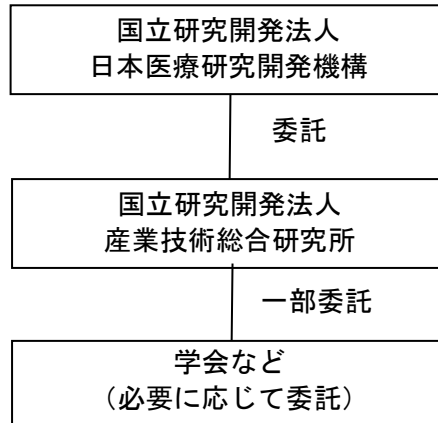
- 積層造形医療機器ガイドライン解説
 - 東洋人の骨格構造に最適な次世代インプラントの開発を目指して—
- スマート治療室ガイドライン解説（東京）
 - 手術室 IoT が創る未来と開発ガイドライン—
- スマート治療室ガイドライン解説（大阪）
 - 手術室 IoT が創る未来と開発ガイドライン—

2) ウェブページによる開発ガイドラインの情報発信

ウェブページ上にて開発ガイドラインに関する情報やセミナー開催情報などの発信を実施した。

IV. 実施体制

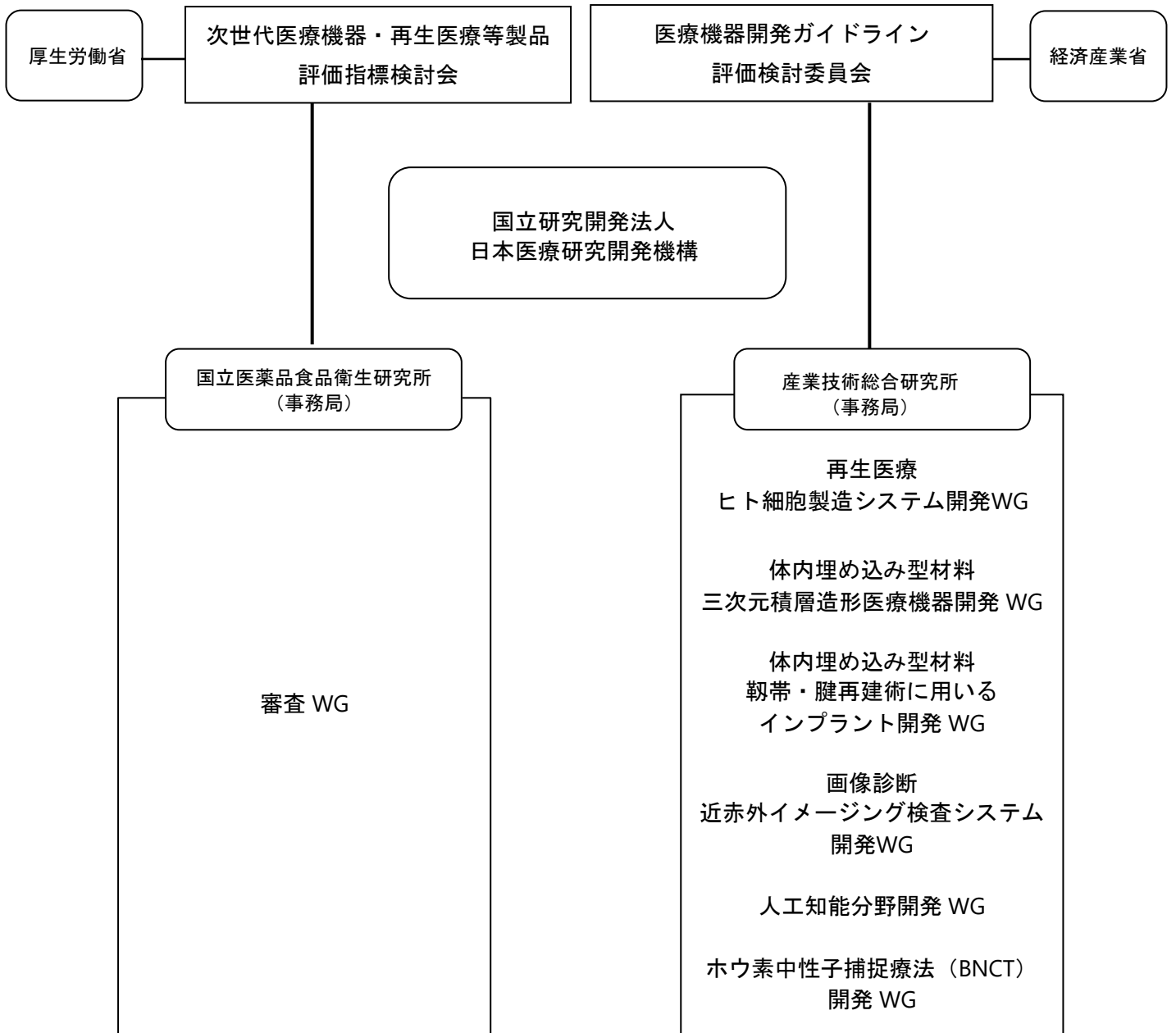
(1) 研究体制スキーム



(2) 設置した開発 WG

- 課題 1 再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG
- 課題 2 体内埋め込み型材料（三次元積層造形医療機器）開発 WG
- 課題 3 体内埋め込み型材料（靱帯・腱再建術に用いるインプラント）開発 WG
- 課題 4 画像診断（近赤外イメージング検査システム）開発 WG
- 課題 5 人工知能分野 開発 WG
- 課題 6 ホウ素中性子捕捉療法（BNCT） 開発 WG

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成
及び医療機器開発ガイドライン策定事業の進め方



(3) 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会／医療機器開発ガイドライン評価
検討委員会合同検討会委員名簿 (○印は座長、五十音順、敬称略)

菊地 眞	公益財団法人 医療機器センター 理事長 防衛医科大学校 名誉教授
佐久間 一郎	東京大学大学院 工学系研究科 教授
佐藤 陽治	国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 部長
澤 芳樹	大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 教授
妙中 義之	大阪大学国際医工情報センター 特任教授
達 吉郎	産業技術総合研究所 健康工学研究部門 部門長
薮島 由二	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 部長
橋爪 誠	北九州中央病院 院長 九州大学 名誉教授
平岡 真寛	日本赤十字社和歌山医療センター院長 京都大学 名誉教授 京都大学大学院医学研究科 特命教授
村垣 善浩	東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 教授
山口 照英	金沢工業大学 加齢医工学先端研究所 所長 日本薬科大学 客員教授
○ 吉田 純	医療法人 済衆館病院 顧問 名古屋大学 名誉教授

(4) WG 委員名簿 (○印は座長、五十音順、敬称略)

1) 再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG

- 浅野 茂隆 早稲田大学 招聘研究教授
- 秋枝 静香 株式会社サイフューズ 代表取締役
- 天野 健太郎 株式会社竹中工務店 未来空間研究部 精密環境グループ長
- 池松 靖人 株式会社日立プラントサービス 再生医療協働研究所 所長
- 牛田 多加志 東京大学大学院 工学系研究科 機械工学専攻 教授
- 梅澤 明弘 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 再生医療センター
センター長
- 小川 祐樹 大阪大学大学院 工学研究科 生命先端工学専攻
生物プロセスシステム工学領域 特任研究員
- 北村 正樹 ディー・バリュー・サービス合同会社 事業戦略室 室長
- 紀ノ岡 正博 大阪大学大学院工学研究科 生命先端工学専攻
生物プロセスシステム工学領域 教授
- 小久保 護 澁谷工業株式会社 再生医療システム本部 参与技監
- 後藤 浩 日本エアーテック株式会社 設計本部 設計3部 部長
- 齋藤 充弘 大阪大学大学院医学系研究科 未来細胞医療学共同研究講座 特任准教授
- 中村 浩章 アース環境サービス株式会社 開発本部 学術部 課長代理
- 水谷 学 株式会社リプロセル 技術アドバイザー
- 森 由紀夫 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
生産技術部 部長 兼 品質管理部 部長 生産統括副本部長
- 若松 猪策無 株式会社メディネット 経営管理部 サイエнтиフィックアドバイザー

TF 委員

- 谷本 和仁 澁谷工業株式会社 再生医療システム本部 次長

開発 WG 事務局

- 廣瀬 志弘 産業技術総合研究所 生命工学領域 健康工学研究部門
生体材料研究グループ 上級主任研究員
- 伊藤 弓弦 産業技術総合研究所 生命工学領域 創薬基盤研究部門
幹細胞工学研究グループ 研究グループ長

2) 体内埋め込み型材料（三次元積層造形医療機器）開発 WG

- 井口 普敬 名古屋市立大学 大学院医学研究科
社会復帰医学講座 関節再建医学分野 寄附講座教授
- 石井 大輔 JFE テクノリサーチ株式会社 構造材料ソリューション本部
インプラント材料評価センター 主査
- 稲葉 裕 公立大学法人 横浜市立大学医学部 整形外科 准教授
- 上野 勝 京セラ株式会社 メディカル事業部 品質保証部 責任者
- 大内 誠悟 ヤマザキマザック株式会社 技術本部ソリューション事業部
HMT 開発部 1グループ グループリーダー
- 楯野 良知 金沢大学附属病院医療安全管理部 特任准教授
- 坂井 孝司 山口大学大学院医学系研究科 整形外科学 教授
- 勝呂 徹 一般社団法人 日本人工関節研究所 リウマチ治療研究所 所長
- 高関 二三男 株式会社 J・3D 代表取締役
- 高橋 広幸 帝人ナカシマメディカル株式会社 マーケティング部 課長
- 田中 栄 東京大学大学院 医学系研究科外科学専攻
感覚運動機能医学講座整形外科学 教授
- 富田 哲也 大阪大学大学院医学系研究科 運動器バイオマテリアル学 准教授
- 長嶺 隆二 福岡徳洲会病院 人工関節・リウマチ外科センター センター長
- 中村 順一 千葉大学大学院医学研究院 整形外科学 講師
- 新野 俊樹 東京大学 生産技術研究所 機械・生体系部門（第2部）
付加製造科学研究室 教授
- 橋本 淳 独立行政法人 国立病院機構 大阪南医療センター 統括診療部長
- 松田 秀一 京都大学 大学院医学研究科 感覚運動系外科学講座 整形外科学 教授
- 森 重雄 大阪冶金興業株式会社 粉末加工部 造形・メディカル推進室 課長
- 山内 隆嗣 ヤマウチマテックス株式会社 代表取締役
- 山野井 康和 株式会社 NTT データエンジニアリングシステムズ
カスタマー&サービス事業本部
アディティブ・マニュファクチャリング事業部 営業部長 兼 品質管理部
長
- 山本 謙吾 東京医科大学 医学部医学科 臨床医学系整形外科学分野 主任教授
- 開発 WG 事務局
- 岡崎 義光 産業技術総合研究所 生命工学領域 健康工学研究部門
生体材料研究グループ上級主任研究員

3) 体内埋め込み型材料（靱帯・腱等再建術に用いるインプラント）開発 WG

- 垣立 浩 オリンパス株式会社 イノベーション推進室 フェロー
勝田 真一 一般財団法人 日本食品分析センター 彩都研究所 理事
佐野 博高 仙台市立病院 整形外科 医長
勝呂 徹 一般社団法人 日本人工関節研究所 リウマチ治療研究所 所長
○ 田中 栄 東京大学大学院 医学系研究科外科学専攻
 感覚運動機能医学講座整形外科学 教授
山口 将吾 日本特殊陶業株式会社 技術開発本部 副主管

開発 WG 事務局

- 岡崎 義光 産業技術総合研究所 生命工学領域 健康工学研究部門
 生体材料研究グループ上級主任研究員

4) 画像診断（近赤外イメージング検査システム）開発 WG

- 猪口 康博 住友電気工業株式会社
 伝送デバイス研究所 赤外デバイス研究部 部長
一瀬 雅夫 日本消化器病学会理事 日本消化器内視鏡学会理事
 帝京大学医学部 特任教授
小川 久美子 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 病理部 部長
海堀 昌樹 関西医科大学 外科学講座 診療教授
北岡 義隆 パナソニック株式会社 コネクティッドソリューションズ社
 イノベーションセンター デバイス技術開発部 主幹
清水 伸幸 医療法人財団 順和会 山王病院 外科 副院長
濱谷 正人 株式会社ニコン ヘルスケア事業部 執行役員 ヘルスケア事業部長
藤城 光弘 名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座（消化器内科学分野）教授
堀 勝 名古屋大学未来社会創造機構 教授
○ 松原 久裕 千葉大学大学院医学研究院 先端応用外科 教授
森井 英一 日本病理学会 理事
 大阪大学大学院医学系研究科 病態病理学講座 教授
 大阪大学医学部附属病院 病理部 部長

開発 WG 事務局

- 池原 譲 産業技術総合研究所 生命工学領域 創薬基盤研究部門
 バイオセラピューティック研究グループ 上級主任研究員
榊田 創 産業技術総合研究所 エレクトロニクス・製造領域 電子光技術研究部門
 先進プラズマプロセスグループ 研究グループ長

5) 人工知能分野 開発 WG

- 片倉 由紀子 富士フイルム株式会社
メディカルシステム事業部 品証薬事部 スペシャリスト
- 椎名 毅 京都大学大学院 医学研究科人間健康科学系専攻 教授
- 清水 昭伸 東京農工大学大学院 工学府 教授
- 藤田 広志 岐阜大学 工学部 電気電子・情報工学科 特任教授
- 古川 浩 キヤノンメディカルシステムズ株式会社 経営企画部 参与
- 宮崎 靖 株式会社日立製作所 ヘルスケア BU
診断システム事業部 ソリューションビジネス本部 本部長付
- 森 健策 名古屋大学大学院 情報学研究科 知能システム学専攻 教授
- 森 孝夫 オリンパス株式会社
医療第3開発本部 医療イメージング技術開発1部 リードディレクター
- 諸岡 直樹 株式会社島津製作所 医用機器事業部 品質保証部 シニアマネージャー
- 横井 英人 香川大学医学部附属病院 医療情報部 部長 教授

開発 WG 事務局

- 鎮西 清行 産業技術総合研究所 生命工学領域 健康工学研究部門 副研究部門長
- 坂無 英徳 産業技術総合研究所 情報・人間工学領域 人工知能研究センター
人工知能応用研究チーム 研究チーム長

6) ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) 開発 WG

- 大竹 淑恵 国立研究開発法人理化学研究所 光量子工学研究センター
中性子ビーム技術開発チーム チームリーダー
- 片岡 昌治 住友重機械工業株式会社
産業機器事業部 設計部 医療戦略 G グループリーダー 主席技師
- 鬼柳 善明 名古屋大学 大学院 工学研究科
加速器 BNCT 用システム研究講座 特任教授
- 熊田 博明 筑波大学 医学医療系 生命医科学域 准教授
- 櫻井 良憲 京都大学複合原子力科学研究所 粒子線腫瘍学研究センター
粒子線医学物理学研究分野 准教授
- 鈴木 実 京都大学複合原子力科学研究所 粒子線腫瘍学研究センター
粒子線腫瘍学研究分野 教授
- 田中 憲一 広島大学大学院工学研究科 機械物理工学専攻
エネルギー工学講座 量子エネルギー工学研究室 准教授
- 田中 浩基 京都大学複合原子力科学研究所 粒子線腫瘍学研究センター

	粒子線医学物理学研究分野 准教授
谷崎 直昭	住友重機械工業株式会社 産業機器事業部 主席技師
中井 啓	筑波大学医学医療系 臨床医学域 放射線腫瘍科 准教授
中村 浩之	東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所 教授
林崎 規託	東京工業大学 科学技術創成研究院 先導原子力研究所 教授
平田 寛	東芝エネルギーシステムズ株式会社 原子力事業部 技術統括 参事
藤井 亮	株式会社 CICS 取締役
増永 慎一郎	京都大学複合原子力科学研究所 放射線生命科学研究部門 粒子線生物学研究分野 教授
米内 俊祐	国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 加速器工学部 照射システム開発チーム チームリーダー

開発 WG 事務局

三澤 雅樹	産業技術総合研究所 生命工学領域 健康工学研究部門 セラノスティックデバイス研究グループ 主任研究員
-------	---

(5) 開発 WG 等委員会開催日

1) 再生医療（ヒト細胞製造システム）

第 1 回開発 WG 委員会	平成 30 年 10 月 17 日（水）
第 2 回開発 WG 委員会	平成 30 年 11 月 5 日（月）
第 3 回開発 WG 委員会	平成 30 年 12 月 19 日（水）
第 4 回開発 WG 委員会	平成 31 年 1 月 22 日（火）
第 1 回 TF 委員会	平成 30 年 11 月 5 日（月）
第 2 回 TF 委員会	平成 30 年 11 月 12 日（月）
第 3 回 TF 委員会	平成 30 年 11 月 30 日（金）
第 4 回 TF 委員会	平成 31 年 1 月 9 日（水）
第 5 回 TF 委員会	平成 31 年 2 月 8 日（金）

2) 体内埋め込み型材料（三次元積層造形医療機器）

第 1 回開発 WG 委員会	平成 30 年 7 月 10 日（火）
第 2 回開発 WG 委員会	平成 30 年 10 月 2 日（火）
第 3 回開発 WG 委員会	平成 30 年 12 月 7 日（金）
第 4 回開発 WG 委員会	平成 31 年 2 月 1 日（金）

3) 体内埋め込み型材料（靭帯・腱等再建術に用いるインプラント）

第 1 回開発 WG 委員会	平成 31 年 2 月 8 日（金）
第 2 回開発 WG 委員会	平成 31 年 3 月 4 日（月）

4) 画像診断（近赤外イメージング検査システム）

第1回開発WG委員会	平成30年 8月 31日（金）
第2回開発WG委員会	平成31年 1月 30日（水）

5) 人工知能分野

第1回開発WG委員会	平成30年 8月 7日（火）
審査・開発WG第1回合同会議	平成30年 10月 29日（月）
第2回開発WG委員会	〃
第3回開発WG委員会	平成31年 1月 21日（月）
第4回開発WG委員会	平成31年 2月 7日（木）
第5回開発WG委員会	平成31年 3月 1日（金）

6) ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）

第1回開発WG委員会	平成31年 2月 15日（金）
------------	-----------------

V. 事業成果

V-1 開発ガイドライン策定

- V-1-1 再生医療（ヒト細胞製造システム）
- V-1-2 体内埋め込み型材料（三次元積層造形医療機器）
- V-1-3 体内埋め込み型材料（靭帯・腱等再建術に用いるインプラント）
- V-1-4 画像診断（近赤外イメージング検査システム）
- V-1-5 スマート治療室
- V-1-6 人工知能分野
- V-1-7 ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）
- V-1-8 マイクロ波乳がん検査装置

V-1-1 再生医療（ヒト細胞製造システム）

1. 当該技術分野の概要および当該技術分野におけるガイドライン策定の意義

平成26年11月25日に、再生医療等の安全性の確保等に関する法律（再生医療新法）が施行され、「細胞培養の医療機関からの企業委託」が可能となった。また、平成26年11月25日に、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）が施行され、医薬品、医療機器に続き、新規に「再生医療等製品」がカテゴリーに加わった。同時に、条件付き期限付き承認が制度化され、さらには、平成26年11月25日に、再生医療等製品の製造管理および品質管理の方法に関する基準である「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（GCTP省令）が施行されたことにより、「より良い再生医療等製品をより迅速に」患者に届ける体制が整備された。再生医療の産業化を促進するためには、再生医療等製品を製造する企業の参画が必須である。再生医療等製品の製造において、クリーンルーム型Cell Processing Facility（CPF）が使用されており、建設・維持・運営費が高額であり、微生物検査、作業人員の人件費なども加えるとコストが莫大になる。さらには、細胞操作の安定性、クロスコンタミネーション・作業ミスの防止等、安全性を担保するために、現在、これらのプロセスは、ほぼ全て手作業でおこなわれており、再生医療の普及化、産業化のためには、革新的な製造システムの構築が期待されている。

こうした状況を鑑みると、医療機関と細胞加工機関での活用に資するガイドラインを予め策定しておくことは十分に意義のあることである。また、医薬品医療機器等法下で企業が再生医療等製品を製造する上での実効的なガイドラインを策定しておくことは、再生医療の普及化、産業化を進めていく上で極めて重要である。しかし、再生医療は、全く新しい治療技術であるため、産業レベルでは未成熟の段階にある。再生医療の健全な発展には、製品製造の各段階を担う医療産業群を育成し、支援するためにも適切なガイドラインの策定が不可欠である。このような再生医療に関する合理的環境構築に資するべく、平成17年度に再生医療分野（細胞シート）開発ワーキンググループ（WG）が設置され、ガイドライン策定を実施してきた。これまでに、図1に示すように「ヒト細胞培養加工装置設計ガイドライン」、「除染パスボックス設計ガイドライン」、「無菌接続インターフェース設計ガイドライン」、「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン」を策定し、再生医療を一連の医療「システム」と位置付けたWGでの活動を加速化してきた。平成24年度からは、本WGの名称を、再生医療分野（細胞シート）開発WGから再生医療（ヒト細胞製造システム）開発WGに変更し、細胞加工の運用に関わる「ヒト細胞培養工程の操作手順変更における互換性確認に関するガイドライン（手引き）」および「自己由来細胞操作のチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）」を策定した。また、近年の細胞加工物の製造では、再生医療新法等が成立した経緯を踏まえ、品質リス

クマネジメントに対する考え方が重要視され始め、細胞培養加工施設の一部である、細胞加工装置の開発では、ユーザーが実施する設計管理における、メーカーの関わり方が注目されている。そこで平成26年度は、細胞培養加工装置の設計管理の考え方を考慮した「ヒト細胞培養加工装置設計ガイドライン（改訂版）（手引き）」を策定した。さらに併せて、細胞培養加工装置の自動化について、人と機械の関係を議論し、「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（手引き）」を策定した。平成27年度からは、以上の社会基盤整備を踏まえた上で、細胞製造の運用に焦点を当てた一連のガイドライン（手引き）の作成作業を開始した。特に、細胞加工時に必須の器具である接液ピペットなどのシングルユース製品の品質確保、安定供給に関する「細胞加工に特化した工程資材の要求事項に関するガイドライン（手引き）」ならびに再生医療等製品の製造工程における品質確保に必須の観察装置である顕微鏡に関する「再生医療等製品の製造所における顕微鏡の初期設置と維持管理に関するガイドライン（手引き）」を策定した。また、平成28年度からは、再生医療等製品の製造における設備・装置・機器の運用に関するガイドライン（手引き）の一環として、「再生医療等製品の製造所における安全キャビネットの設置と維持管理に関するガイドライン（手引き）（案）」を作成し、昨年度は、「再生医療等製品製造の作業所におけるインキュベータの初期設置と維持管理に関するガイドライン（手引き）（案）」を作成した。

再生医療等製品（細胞加工物）の製造は、数日～数ヶ月間の期間を要する。その間、製品（細胞・組織）を含む容器は、インキュベータと無菌操作等区域を往復する。一般的に、無菌操作等区域における工程（細胞加工）の作業時間は、製造期間と比較して、非常に短時間で、同時に、工程間隔（単一の細胞加工物において1日以上の間隔。）の変更は困難であることが多い。このため、柔軟な工程の実施が難しく、製造期間を通して1つの無菌操作等区域を単一の製品で占有することは、施設の稼働率の面で極めて非効率となる場合が多い。施設（構造設備）の稼働率向上のためには、同時期に細胞加工の過程にある複数の製品において、無菌操作等区域およびそこに設置された培養装置を共用し、運用することが必須となる。

一般的に、無菌操作等区域は、一定期間、継続的に無菌操作環境が維持される運用が想定されている。無菌操作等区域にて、無菌操作を伴う工程において、工程の切り替え（以下、チェンジオーバーという。）を実施するには、1つの工程が終了する時に、無菌操作環境が維持された状態が確認され、次工程における細胞加工物への交叉汚染を否定できることが必須となる。迅速かつ簡便なチェンジオーバーを実施するためには、工程終了時に、無菌操作環境が継続的に維持されていることが確認できる方法や、環境を整えるための適切な方法と手順の考え方が必要になると考える。

自己細胞由来の細胞加工物の製造では、製品の特性上、全数検査を品質管理の原則とした製品が多く、無菌製品としての製造および品質管理方法は、ケースバイケースで検討が進められる。このような状況を踏まえ、自己細胞由来の細胞加工物の製造に限定し、「自

己由来細胞操作のチェンジオーバーに関するガイドライン2015（手引き）」を作成した。一方で、チェンジオーバーは、自己細胞や同種細胞などの特定の原料に依存せず、無菌操作等区域で行われる全ての工程において不可欠な運用の考え方である。また、細胞培養加工装置などの採用した工程でも、本チェンジオーバーの考え方は重要と考える。

そこで本年度は、再生医療等製品の製造において、培養容器を開放する無菌操作を伴う、全ての工程を対象とした、チェンジオーバーの基本的な考え方を提示する目的で「己由来細胞操作のチェンジオーバーに関するガイドライン2015（手引き）」の改訂を検討した。

既に、国際標準化機構（ISO）の再生医療関連の専門委員会（TC）である TC 150（Implants for surgery）、TC 194（Biological and clinical evaluation of medical devices）、TC 198（Sterilization of health care products）および TC 276（Biotechnology）において、細胞・組織培養加工プロセスや再生医療周辺技術の標準化作業がおこなわれつつある。特に、TC 198/WG 9（Aseptic processing）で討議されてきたヘルスケア製品の製造環境に関する規格（ISO 18362）が平成 28 年 2 月に発行された。また、アイソレータシステム規格（ISO/WD 13408-6）は、日本がプロジェクトリーダーとして改訂作業を主導している。これら装置や製造プロセスの国際規格の策定は、日本の再生医療産業の国際市場での優位性を確保し、産業競争力を強化するために必須であると考えられる。

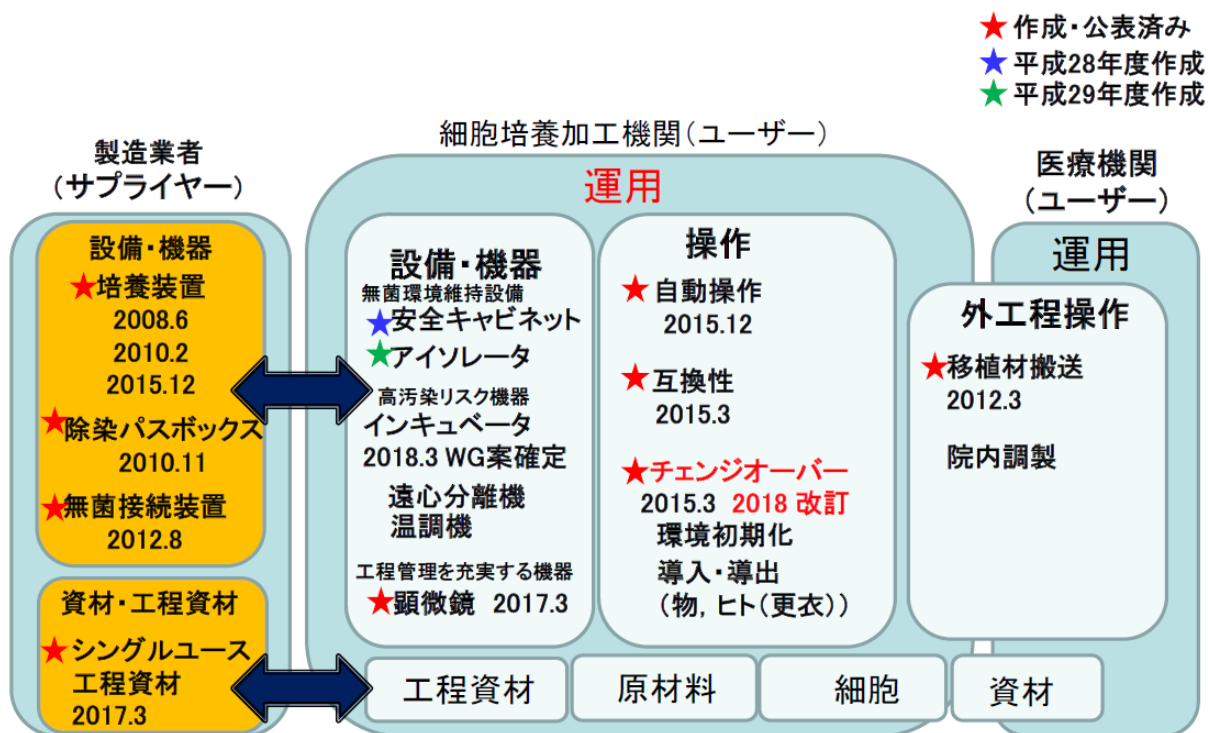


図 1. ヒト細胞製造とガイドラインの位置づけ
ガイドライン名（略称）と公表年月を示す。

2. ガイドラインの検討過程

平成 29 年度の合同検討委員会での指摘を勘案し、再生医療（ヒト細胞製造システム）に関わる開発 WG の運営方針を産総研で検討した上で、事務局体制を整備した。この分野に造詣の深い関係者の意見も参考にし、再生医療研究者、装置開発企業、装置使用企業を中心に委員会を組織し、WG 委員会でガイドライン（手引き）案の討議、作成をおこなった。別途、タスクフォース委員会を組織し、効率的なガイドライン（手引き）案の作成のための活動を実施した。

4 回の開発 WG 委員会ならびに 5 回のタスクフォース（TF）委員会を開催し、各委員会では以下の議論が行われた。

2.1 第 1 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時： 平成 30 年 10 月 17 日(水) 16:00～17:50

(2) 開催場所： オフィス東京 3 階 T3 会議室

(3) 出席者

委員： 浅野茂隆（座長）、天野健太郎、池松靖人、牛田多加志、梅澤明弘、小川祐樹、北村正樹、紀ノ岡正博、小久保護、後藤浩、齋藤充弘、中村浩章、水谷学

オブザーバー：

日本医療研究開発機構： 浅沼直樹、仲山賢一、佐野省吾

経済産業省： 葭仲潔、中尾祐輔、神里奈々子、馬渡詩織

国立医薬品食品衛生研究所： 澤田留美、河野健

医薬品医療機器総合機構： 遠藤健

事務局： 廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

資料 1： 議事次第

資料 2： 再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG 平成 30 年度委員名簿

資料 3： 医療機器開発ガイドライン策定事業概要（事務局資料）

資料 4： ISO/TC 198/WG 9 と日本提案の現状（大阪大学 紀ノ岡委員資料）

資料 5： 「製造過程での作業・検体切り替えにおけるチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）」（案）の作成（株式会社リプロセル 水谷委員資料）

資料 6： 自己由来細胞操作のチェンジオーバーに関するガイドライン 2015（手引き）

附録 1: 再生医療実用化に資するガイドラインと国際標準の動向（生物工学会誌 抜粋）

(5) 議事概要

- ・ 浅野委員に WG 委員会の座長に就任頂くことが承認された。
- ・ 事務局より、今年度は、細胞培養加工機関 (ユーザー) 向けの「チェンジオーバー」に関するガイドライン (手引き) を作成頂く方針であること説明した。
- ・ 紀ノ岡委員より、ガイドライン事業と ISO の関係について、特に、2012 年に公表された無菌接続インターフェース設計ガイドラインを例に、ISO/TC198/WG9 (無菌操作) での議論の経緯とプロジェクトリーダーとして、ISO 13408-6:Isolator systems の改訂作業の現状を解説頂いた。
- ・ 水谷委員に本年度のガイドライン作成の考え方についてご説明頂いた後、本年度の課題「細胞製造における工程間チェンジオーバーに関するガイドライン (手引き)」の作成に関して討議された。その結果、1. チェンジオーバー他、関連用語の定義を定める。2. ガイドライン (手引き) の適用範囲を決めることが提案された。
- ・ 効率的なガイドライン作成の手段としてタスクフォース (TF) 委員会を設置し、WG 委員会の開催スケジュールに合わせて、ガイドライン素案の作成を進めることが了承された。
- ・ TF 委員会で、上記 1, 2 を検討するとともにガイドライン構成案を議論し、その結果を次回 11/5 の第 2 回 WG 委員会にて委員に諮ることとした。
- ・ 次回 (第 2 回) WG 委員会の開催予定 (平成 30 年 11 月 5 日 (月) 16:00~18:00、同会議室) を案内した。
- ・ 同日 18:00~19:00、同会議室にて実務者会議 (出席者: 天野委員、小川委員、北村委員、谷本様、中村委員、水谷委員 事務局: 廣瀬) を開催し、TF 委員会 委員として合計 10 名 (秋枝委員、天野委員、池松委員、小川委員、北村委員、谷本様、中村委員、水谷委員、森委員、若松委員) を確定するとともに、TF 委員会開催の日程調整をした。

2.2 第 2 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時: 平成 30 年 11 月 5 日(月) 16:00 ~ 18:00

(2) 開催場所: オフィス東京 3 階 T3 会議室

(3) 出席者

委員: 浅野茂隆 (座長)、秋枝静香、天野健太郎、池松靖人、牛田多加志、梅澤明弘、小川祐樹、北村正樹、紀ノ岡正博、小久保護、後藤浩、齋藤充弘、中村浩章、水谷学、谷本和仁 (TF 委員)

オブザーバー:

日本医療研究開発機構: 浅沼直樹、成澤忠、栗原宏之、堀切陽介

経済産業省: 中尾祐輔、馬渡詩織

国立医薬品食品衛生研究所： 澤田留美、河野健

事務局： 廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

資料 1： 議事次第

資料 2： 第 1 回 再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG 委員会 議事録

資料 3： 「無菌操作等区域の継続使用時におけるチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）」（案）の作成について

資料 4： 「無菌操作等区域の継続使用時におけるチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）」（案）

(5) 議事概要

- ・本ガイドラインの最重要用語である「チェンジオーバー」の定義を検討し、「工程を切り替えること」とした。
- ・「初期化」「清浄化」ならびに「無菌的操作」などの重要用語について、TF 委員会にて検討することとした。
- ・「チェンジオーバーの基本的考え方」と「初期化とチェンジオーバーの相関」は、既発行ガイドライン「自己由来細胞操作のチェンジオーバーに関するガイドライン 2015（手引き）」における一番基本的な変更部分となるため、WG 委員より意見を頂き、ガイドライン案に反映することとした。
- ・適用範囲については、「無菌操作等区域にて無菌操作あるいは無菌的操作による細胞加工物の製造工程の切り替えに関する要件を記載する。」こととし、TF 委員会にて目次案の構成ならびに内容の検討を続けることとした。検討結果を次回 12/19 の第 3 回 WG 委員会にて委員に諮ることとした。

2.3 第 3 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時： 平成 30 年 12 月 19 日(水) 16:00 ～ 17:40

(2) 開催場所： オフィス東京 3 階 T3 会議室

(3) 出席者

委員： 浅野茂隆（座長）、秋枝静香、天野健太郎、池松靖人、牛田多加志、梅澤明弘、小川祐樹、北村正樹、後藤浩、齋藤充弘、中村浩章、水谷学

オブザーバー：

日本医療研究開発機構： 浅沼直樹、久保一介、栗原宏之、堀切陽介

国立医薬品食品衛生研究所： 澤田留美、河野健

事務局： 廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

資料 1： 議事次第

- 資料 2： 第 2 回 再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG 委員会 議事録
資料 3： 「再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）」（案）
資料 4： Appendix A-1 飛沫管理（案）
資料 5： Appendix A-2 環境の初期化を伴わないチェンジオーバーでの清浄化（案）

(5) 議事概要

- ・ TF 委員会にて作成した「再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）（案）」の背景、適用範囲、目的、用語の定義について検討した。
- ・ 「環境の初期化を伴わないチェンジオーバー」の項について、アペンディックスでの解説を含め、再生医療等製品の製造に特化した内容に再考することとした。
- ・ 本文、Appendix を含め、例示は、可能な限り具体的なデータに基づいた記述とし、読者（事業者）に寄り添った内容にする必要があるとの意見があった。
- ・ 内容の整備に伴い、用語の定義を充実していくこととした。
- ・ 上記を踏まえ、1/9 の TF 委員会にてガイドライン素案を完成し、次回 1/22 の第 4 回 WG 委員会にて委員に諮ることとした。

2.4 第 4 回開発 WG 委員会 概要

- (1) 開催日時： 2019 年 1 月 22 日(火) 16:00 ~ 17:50
(2) 開催場所： オフィス東京 3 階 T3 会議室
(3) 出席者

委員： 浅野茂隆(座長)、秋枝静香、天野健太郎、池松靖人、牛田多加志、小川祐樹、北村正樹、紀ノ岡正博、小久保護、後藤浩、齋藤充弘、中村浩章、水谷学、森由紀夫、若松猪策無、谷本和仁

オブザーバー：

日本医療研究開発機構： 浅沼直樹、佐野省吾、堀切陽介

国立医薬品食品衛生研究所： 澤田留美、河野健

事務局： 廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

- 資料 1： 議事次第
資料 2： 第 3 回 再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG 委員会 議事録
資料 3： 「再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）」（案）
資料 4： Appendix（案）

(5) 議事概要

- ・TF 委員会にて作成した「再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）」の本文案と Appendix 案について、委員で読み合わせをして内容を確認した。
- ・用語の定義に関して、「無菌操作・無菌的操作」について GCTP 省令での定義との相違を注釈として追記すること、および「インシデント」を新たに定義することとした。
- ・環境の初期化を伴わないチェンジオーバーの項について、薬機法と関連する内容については、解説として記載することとした。
- ・Appendix A1 については、飛沫発生メカニズムに基づく飛沫管理の内容とすべく記載を再考することとした。
- ・Appendix A2 については、表 A2.1 清浄化における清掃方法の組み合わせ例を明確化すべく記載整備することとした。また、図 A2.1 清拭の例の写真を意図が分かるように改善することとした。
- ・Appendix A3 については、施設見学を通じて再生医療等製品製造における環境初期化のイメージを共有化し、チェンジオーバーの要件をより具体化しつつ作成を進めることとした。
- ・上記を踏まえ、ガイドラインの WG 委員会案を完成させる目的で、2/8 に第 5 回 TF 委員会を開催し、作成した案を委員回覧後、2/22 を目途にガイドラインの WG 委員会案を確定するスケジュールで委員の合意を得た。

2.5 第 1 回タスクフォース委員会 概要

(1) 開催日時： 平成 30 年 11 月 5 日(月) 10:00～15:00

(2) 開催場所： 日本橋ライフサイエンスビルディング 9 階 906 打合せ室

(3) 出席者

委員： 天野健太郎、池松靖人、小川祐樹、北村正樹、谷本和仁、中村浩章、水谷学

事務局： 廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

資料 1： 議事次第

資料 2： タスクフォース委員会 平成 30 年度委員名簿

資料 3： 無菌操作等区域の継続使用時におけるチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）（案）

(5) 議事概要

- ・資料 3 に基づき、水谷幹事より、改定文書案に関する説明があった。議事内容は以下の通り。

1) 「1.3 適用範囲」について

- ・細胞培養については、環境を必要な状態で継続的に維持された状態とすること、つまりは必要区域の環境管理で重要であるとの考え方を示すため、適用範囲は、「本ガイドラインは、無菌操作等区域にて培養容器の開放を伴う、無菌操作あるいは無菌的操作による細胞培養加工物の製造を実施する、細胞加工操作に係るプロセスについて、順を追って複数処理する場合において、作業後毎に生じるチェンジオーバーの要件について記載する。」とした。
- ・ガイドライン内で表現される「チェンジオーバー」についてはその定義を明確にする必要がある。製薬では「クロスコンタミネーション」を重要視していると考えますが、細胞培養では環境由来によるコンタミのリスクは少ないと考えている。リスクはヒトの作業に介在する部分が多い。
- ・一部の製薬メーカーは、「チェンジオーバー」を使用しているが、ほとんどが「ラインクリアランス」であり、「チェンジオーバー」の用語としての定義は明確になっていないと考える。
- ・図1に関して、「チェンジオーバー」が指し示す位置に「原状回復」の言葉が使用されている。「初期化・ラインクリアランス」という作業前提の意味合いになる可能性がある。「原状維持」されていることが必要であれば、言葉を変更してはどうか。
- ・「原状維持の確認」に変更すべきか。
- ・「確認」では、検査などの確認作業を伴うと受け取られる可能性があるため、別の表現か「原状維持」のみにすべきではないか。
- ・ガイドラインの中で、「アウトブレイク」が生じる可能性と対応についての考え方は入るのか。
- ・今回のガイドラインの範疇では、「無菌状態を担保する状態が作られている」という前提で、環境を継続維持することを求める内容である。
- ・ガイドラインでは、「逸脱」があった場合についての言及がされれば良いのではないか。
- ・文書中で意識した記載がある。
- ・「チェンジオーバー」の定義は「切り替え」自体を指す言葉と定義すると、「チェンジオーバー」自体の逸脱はないので、プロセス管理・モニタリングで逸脱がないように確認することが必要となる。リスクヘッジに関する考え方を入れる必要がある。
- ・産業界において衛生概念という考え方がない。例えば、環境消毒をする場合、病院ではある程度の基準があるが、汚染の程度の少ない製造環境についてはそのまま適用はできない（そのままである必要もない）。背景として、どういうリスクがあるのか、決め切れていない現状がある。本ガイドラインでは、衛生概念を前提に、衛

生管理基準の考え方も引用して示す必要もあるのではないか。

- ・「培養容器の開放を伴う」という表現が必要か否か、議論が必要である。例えば、充填・分注工程は含めるのか。
- ・無菌評価で後ほど確認ができる工程なのか、確認できない工程なのかで、範囲内外を考えてはどうか？作業の範囲や培養容器に関する説明を示す必要があると考えているので、文書の改定案を検討する。

2) 「4. 無菌操作環境の構築」について

- ・改訂案として、前ガイドラインの内容に「初期化」に関する記述を加えている。
- ・無菌操作ガイドラインを参照させ、チェンジオーバーに焦点を当てて、その場合に付加・削除すべき部分を記載すればよいのではないか。
- ・4.1 節で無菌操作ガイドラインについての参照を記載している。
- ・4.2 節は4.1 節に含有されるため、削除することとする。4.3 節は無菌操作の確立と維持に関して記載したい。前提条件として、「初期化」し、「維持」し、「モニタリング」もすることを求める意味で必要な部分。
- ・4章のタイトルは「設計要件」のままで良いのか。
- ・「環境の構築と維持」に変更してはどうか。
- ・4.3 のタイトルは「リスク評価による」を削除してはどうか。また、本文の「細胞加工作業～、リスク評価に基づいて」まで削除してはどうか。解説において、迅速法などの最新動向を踏まえた言及もすべきであろう。

3) 「3. チェンジオーバーの基本的考え方」について

- ・本ガイドラインの核となる重要な部分である。3.1 節の位置に記載した場合に重要な部分として、読み手に理解されるかが課題かと思う。
- ・3.1 節のタイトルの末尾の「...相関」はタイトルとして良いか。
- ・図 3.1 の「チェンジオーバー」の矢印が「原状維持」そのものを指し示してしまっているが良いか。
- ・チェンジオーバーは、「工程」から「原状維持」の区切りのポイントを指すこととする。チェンジオーバープロセスは、清浄化、セットアップ、検証まで含むので、図でいえば緑枠の部分となる。
- ・順番として「初期化」してから、「チェンジオーバー」となるため、3.1 節の文章の並び替えを行う（現状は逆転している）。
- ・図 3.1 の「点検等（無菌操作環境の破たん）」は、誤解の可能性があるため、括弧の文章は削除してはどうか。

4) 「2. 用語の定義」について

- ・「エアロゾル」：気流で制御できない飛沫について整理して記載。
- ・「細胞・組織加工」：削除する。
- ・「除染」「消毒」：変更不要とする。
- ・「初期化」：「初期化」の英訳を「re-process」とした場合、ISOでの記載内容を参考にできる。ただし、医療機器での表現であるため、このガイドライン用に見直す必要があるかもしれない。谷本委員が原案を作成する。
- ・「清拭」：局法で記載している内容をどう捉えるかが重要。中村委員が原案を作成する。一方向の拭き上げが「清拭」であるため、定義づけしたい。具体的な内容はAPPENDIXに記載し、参照させる。「清拭」は拭いて清潔に保つこと、「拭き上げ」拭いて汚れを取り除くといったイメージではあるが混在しないようにする必要がある。

下記の言葉は既往のガイドラインで定義している。

「清掃（cleaning）」：清浄な環境を維持するために、塵埃や付着物等を、室内や機器等から取り除くこと。

「清浄化（clean up）」：製品の品質に影響しうる汚れや粒子などの異物を取り除くことで、キャリーオーバーなどの原因とならないようにすること。

- ・「チェンジオーバー」：本日の議論を踏まえて見直す。定義としては「切り替え」。プロセスの工程決定の手段として、設計する行為。事前にバリデーションのような意味合いであるが、手作業についてはバリデーションと表現できない。暫定案として以下とする。

「一般的には、製造ロットの異なる製品を扱う等のために作業ラインを換えることであるが、本ガイドラインでは細胞培養加工物の製造において、1つの無菌操作等区域において、細胞・組織を用いる加工作業（工程）を行った後に、次の細胞・組織を用いるプロセスの作業を行うことが可能となっていることを検証・確認された方法で新たな工程を開始することを指す。」

- ・「微生物」：より適切な表現があれば差し替える。
- ・「飛沫」：小川幹事が見直し。「速度を有する」の箇所、「速度を有して飛散した微粒子？」
- ・「飛沫核」：削除する。
- ・「標準作業手順書」：GMPの定義を確認して、小川幹事が記載する。
- ・「無菌」：日局を確認し、必要に応じて見直す。
- ・「無菌操作」：変更不要とする。
- ・「無菌操作等」：本文中に「無菌的操作」などの表現があり、説明文章を精査する。英訳は「cell processing using aseptic technique」とする。
- ・「無菌操作等区域」・「無菌的手法」：現状は残したままとする。

5) 「APPENDIX」について

A1 飛沫管理

- ・汚染が前提として受け取られないように文書の書き方は注意すべきである。
- ・「安全キャビネットの床面」→「作業台面」に差し替える。

A2 清浄化

- ・現在、たたき台を作成中である。
- ・維持管理において消毒の話を入れてしまうと矛盾してしまうのではないか。ガイドラインによる推奨できる範囲で記載する。

次回の TF 委員会の日程について

第 2 回 TF 会議 11/12 (月) 日本橋ライフサイエンスビルディング 15:00～
17:00

2.6 第 2 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時： 平成 30 年 11 月 12 日 (月) 準備会議 14:00～15:00 TF 委員会 15:00～17:00
- (2) 開催場所： 日本橋ライフサイエンスビルディング 9 階 906 打合せ室
- (3) 出席者
委員： 天野健太郎、池松靖人、小川祐樹、北村正樹、中村浩章、水谷学、森由紀夫
事務局： 伊藤弓弦
- (4) 配布資料
資料 1： 議事次第
資料 2 工程図フローチャート
資料 3： 無菌操作等区域の継続使用時におけるチェンジオーバーに関するガイドライン 開発ガイドライン 2018 (手引き) (案)
- (5) 議事概要
事前準備会議
 - ・小川幹事より、用語の定義について。1) 「チェンジオーバー」：工程を切り替えること
 - ・その前に、「工程」の定義についても必要ではないか。
 - ・本ガイドラインについては再生医療、細胞培養に準じた「工程」については定義してほしい。
 - ・再生医療等製品におけるチェンジオーバーの範囲をまず決定してから進めていく必要がある。

TF 委員会

1) 第 2 回 WG での委員からの意見について

- ・ 前回までの議事説明：チェンジオーバーの定義が固まるまでの経緯。
- ・ 工程を切り替える際に実務側からリスクを深く考えて、もう少し広いガイドラインにしていかななくてはならない。チェンジオーバーの意味は無菌操作に特化しすぎているが実際のチェンジオーバーはそれだけではない。更にリスクを拾いあげ網羅的に考えていく必要がある。
- ・ 再生医療の特殊性を示すために医薬品と再生医療等製品との違いまで盛り込む形になればいい。
- ・ 切り替えるものにフォーカスすることにより、リスクの違いから特殊性を示すことが出来る。
- ・ 製造承認されている森委員よりチェンジオーバーでフォーカスすべきパラメータを提案していただくことは可能か。
- ・ 自分たちの運用を説明できることが求められている。そのためには規定や数値で固めるのではなく、柔軟に対応できる文書にまとめていけるのではないか。本来必要なのはチェンジオーバー時のモニタリングにてしても評価する人の教育や、力量についてもガイドラインに書かれていてもいいのではないか。
- ・ このガイドラインに教育や力量・手順まで書けるかは議論していかななくてはいけない。
- ・ 最終的にこのガイドラインにどこまで書き込む必要があるか。
- ・ 無限のゼロリスクを追い続けて、コストが上がり製品化が崩れるようなガイドラインではなく最適に製造できるガイドラインが必要。
- ・ 自己、他家共通にリスクを排除する内容を含めていければいいのではないか。

2) 「チェンジオーバーの基本的な考え方」フロー図について

- ・ 意見があれば TF 内に出してほしい。

3) 文書案の改定について

- ・ 5.1 の「非密閉筐体設備における作業」については、一般的な考えに合わせる。
- ・ 6. の「チェンジオーバー」については作業が組み合わさったものであり、チェンジオーバーの手順というのは存在しない。

4) 用語の定義について

- ・ 初期化 (re-process) という言葉は使いますか。
- ・ この場で再生医療の分野として作りたいと思う。
- ・ 清拭・拭き上げなどについては、本文や別の APPENDIX にも使用できるのであれば入れていきたい。

- ・ 清浄化、清掃、清拭、拭き上げなど定義づけを早々に行ってほしい。
- ・ 早々に案を作成する。
- ・ 無菌操作、無菌的操作はどのように使い分けますか。
- ・ GCTP 省令には無菌操作等区域はあるが、無菌操作の定義はされていない。非常に大きな議題となってしまうためこの件についてはペンディングとする。
- ・ 他の定義についてはこのまま進めていく。

次回の TF 委員会の日程について

第 3 回 TF 会議を第 3 回ガイドライン WG 委員会までにもう 1 回実施する予定。
日程調整については改めて行う。

2.7 第 3 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時： 平成 30 年 11 月 30 日（金） 10:00～12:00
- (2) 開催場所： 大阪大学吹田キャンパス センテラス 6 階
日立プラントサービス再生医療協働研究所
- (3) 出席者
委員： 池松靖人、小川祐樹、北村正樹、谷本和仁、水谷学
事務局： 廣瀬志弘
- (4) 配布資料
資料 1： 議事次第
資料 2： 再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン開発ガイドライン 2018（手引き）（案）
- (5) 議事概要
 - 1) 第 2 回 TF 委員会における討議内容の確認および本文素案の検討
 - ・ 本文中に Appendix と紐づけされるように記載する（飛沫管理の言葉を入れる、Appendix 参照などを入れる）
 - ・ 清掃に関する言葉の定義等は英語ではなく、概念をもって定義し、日本発として持っていくほうがよい。
 - ・ 5.チェンジオーバー時のクロスコンタミネーション防止の要件の書きぶりは、最初に概要を示し、次に安全キャビネット、アイソレータ、自動培養装置、fMP の考え方を書く。周りの環境に応じて要件が異なる。
 - ・ 図 2 のなかでの点線がチェンジオーバーを示している。（環境評価不合格は実線へ変更）
 - ・ 定義について、無菌操作と無菌的操作の記載については、WG にて意見を求める。TF としては、定義として無菌的操作を入れる。（GCTP 省令での無菌操作は無菌的操作を含んでいるが、本ガイドラインでは無菌が担保されていない原料を示す無菌

的操作を提案する目的で入れる方針)

2) チェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）Appendix の作成

2-1) 飛沫管理について

- ・本文中の図 2 に対応した記載を行う（残留リスクはないのか許容なのか）
- ・気流に乗る飛沫、乗らない飛沫の中間体をリスクに応じて考慮する記載ぶりに変える。
- ・A1.2 は文章ばかりで読みづらい。

2-2) 清浄化の手順策定の考え方

- ・対象物のモニタリングは難しいのではないかと（環境モニタリングとは異なる）
- ・設計時、対象物の残留リスクを考慮することは難しく、作業の範囲を設計するなどの方がよいのでは。対象物ではなく、次作業に影響を及ぼす可能性のある範囲とする。
- ・薬剤等の選択について対象物をどの範囲にするか（微生物のみではなく細胞もではないか）薬剤等ではなく、清浄剤にする（無菌医薬品製造指針より）。清浄剤に、殺芽胞するような試薬は入れない。清浄化は取り除くための議論であり、殺菌の議論ではない。
- ・外因性の芽胞については、初期化で殺滅できるように設計する。
- ・A2.1 5)について、製造中の迅速法は本文中の解説に入れている。
- ・清掃ができたかどうかのベリフィケーションをどこまで求めるのか。→難しい
- ・グレード A と B に分ける必要はなく、無菌操作等区域に絞る。
- ・A2.3 で、海外では EPA があるが、日本にはなく、物質名を記載するとそこはつかれるので、個別よりまとめた形で記載するほうがよいのでは。清浄剤としては 1)滅菌水、2)エタノール等のみにする。
- ・wiping は ASPM という基準があり、ガイドラインに書く場合、新しい薬などが出てきた時への対応も考える必要がある。
- ・未知のリスクへの完璧な対応を対象としますと、初期化になると考える。

3) 次回の TF 委員会の日程について

- ・第 4 回 TF 会議を第 3 回ガイドライン WG 委員会（12 月 19 日）後にもう 1 回実施する。
- ・再生医療等製品製造の実機・実環境を見学し、チェンジオーバーの要件をより具体化しつつ、ガイドライン案を集中的に作成することを目的とする。
- ・開催場所（金沢あるいは沖縄）と開催日程の調整については改めて行う。

2.8 第4回タスクフォース委員会 概要

(1) 開催日時： 2019年1月9日（水）14:00～21:00

(2) 開催場所： 澁谷工業株式会社 再生医療工場（石川県金沢市北陽台2丁目1番）

(3) 出席者

委員： 天野健太郎、池松靖人、小川祐樹、北村正樹、谷本和仁、中村浩章、水谷学

事務局： 廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

資料1： 議事次第

資料2： 第3回 開発WG委員会 議事概要（案）

資料3： 再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン開発ガイドライン 2018（手引き）（案）

(5) 議事概要

- ・再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン開発ガイドライン 2018（手引き）（案）の本文案と Appendix 案について、読み合わせをしながら、確認・修正作業を実施した。
- ・1.1 背景 薬機法での再生医療等製品の定義は、遺伝子治療製品も含んでいるため、細胞・組織製品が本ガイドラインの対象であることを明確化するために、「細胞加工物」を併記することとした。
- ・1.2 目的、1.3 適用範囲 「無菌操作等区域」と「無菌操作」の記述があり、無菌が重複していることから「無菌操作」を「操作」に修正した。
- ・2 用語の定義 無菌的操作について、無菌操作との違いを明確化するため、ISO 18362 での定義を追記することとした。
- ・3.1 再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバー 表1の分類について、本文の内容と整合性をとるべく記載整備することとした。また、図1は表1と重複するため削除することとした。
- ・本文の流れに合わせて、「6.無菌操作環境を継続的に維持する手順の妥当性確認」と「5.環境の初期化を伴わないチェンジオーバーの要件」の順番を入れ替えることとした。
- ・Appendix の例示は「可能な限り具体的なデータに基づいた記述とし、読者（事業者）に寄り添った内容にする必要がある」との第3回 WG 委員会での意見を踏まえて、Appendix A1 飛沫管理では参考論文を引用し、可能な場合、データも掲載することとした。また、Appendix A2 清浄化では、正しい清拭と異なる清拭での効果の違いが明確となる図を掲載することとした。
- ・Appendix A3 除染・消毒の議論が積み残しとなったことを受け、議論の継続と文書作成のため、第5回 TF 委員会を開催することとした。

- ・環境の清掃や清浄化の実際を見学し、Appendix の記載事項をより具体化しつつ、ガイドライン案を完成させることを目的とする。
- ・開催場所と開催日程の調整については改めて行う。

2.9 第 5 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時： 2019 年 2 月 8 日（金）13:30～18:30
- (2) 開催場所： アース環境サービス株式会社 彩都総合研究所 T-CUBE 2 階 研修室 3
（大阪府茨木市彩都あさぎ 7-11）
- (3) 出席者
 - 委員： 池松靖人、小川祐樹、北村正樹、谷本和仁、中村浩章、水谷学
 - 事務局： 廣瀬志弘
- (4) 配布資料
 - 資料 1： 議事次第
 - 資料 2： 第 4 回 開発 WG 委員会 議事概要（案）
 - 資料 3： 再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン開発ガイドライン 2018（手引き）（案）
 - 資料 4： Appendix（案）
- (5) 議事概要
 - ・「本文 環境の初期化を伴わないチェンジオーバー」ならびに「Appendix A3 環境の初期化（清浄化および除染・消毒）の考え方」の作成に資する細胞製造装置を含む機器の除染・消毒に関する施設を見学した。
 - ・「再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）（案）」ならびに「Appendix（案）」の読み合わせした。
 - ・本文の用語の定義に、「環境維持操作」を製造指針の英語版から抜粋して追加することとした。
 - ・Appendix A2 清浄化策定の例では、清掃方法の要素との関係が明確になるように表を修正するとともに、具体的な例示を示すこととした。
 - ・その他、全文について記載整備を行い、本文と Appendix の TF 委員会案を完成した。
 - ・本文と Appendix の TF 委員会案を WG 委員に回覧し、2/22 締め切りで意見募集した上で、2/27 の合同検討会を目途に WG 委員会案として確定することとした。

3. ガイドラインの検討結果

3.1 再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）（案）

（確定作業中のため本文の掲載は省略）

4. 平成 30 年度の総括と今後の展望

再生医療等製品の性質を考慮した規制の適正化・合理化の一環として、平成 26 年 11 月 25 日に、再生医療新法が施行され、「細胞培養加工の医療機関からの企業委託」が可能となった。また、平成 26 年 11 月 25 日に、医薬品医療機器等法が施行され、医薬品、医療機器とは別に、「再生医療等製品」が新たに分類されるに至った。平成 26 年度は、これらの社会基盤整備の動きに合わせて、再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG 活動の根幹である「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 2009」の国内法規制や国際標準化活動との連携を考慮した改訂作業を実施し、ガイドライン改訂版を公表した。本ガイドラインは、培養加工装置メーカーと培養加工装置ユーザー（再生医療等製品製造者）との開発初期（設計段階）からの共同、特に培養加工装置メーカーの培養加工装置ユーザーへの関与を骨子としており、培養加工装置導入後の培養加工装置ユーザーの適格性確認を円滑に実施することにより、再生医療等製品の品質確保に資する目的で策定された経緯がある。今後、本 WG には、新規法規制に準拠したヒト細胞自動培養加工装置を利用して製造される再生医療等製品の品質確保に資するガイドライン群、例えば、細胞培養加工に最適化された周辺器具や培養加工工程での細胞・組織の品質評価に資するデバイスに関する開発ガイドラインの策定が益々求められると考えられる。そこで、平成 27 年度は、具体的なメーカーとユーザーの連携を想定した上で、細胞加工時に必須の器具であるシングルユース製品の品質確保、安定供給に関する「細胞加工に特化した工程資材の要求事項に関するガイドライン（手引き）」ならびに再生医療等製品の製造工程における品質確保に必須の観察装置である顕微鏡に関する「再生医療等製品の製造施設における顕微鏡の初期設置と維持管理に関するガイドライン（手引き）」を策定し、平成 28 年度は、再生医療等製品の製造に必須の設備・機器であるクリーンエアデバイスの運用に焦点と製造環境の清浄度維持と封じ込めを両立させた細胞操作に資する「再生医療等製品の製造所における安全キャビネットの設置と維持管理に関するガイドライン（手引き）（案）」を作成した。昨年度は、再生医療等製品の製造に必須の機器であるインキュベータの運用に焦点を当て、実際に再生医療等製品を商業ベースで製造している企業の意見を踏まえた上で、「再生医療等製品製造の作業所におけるインキュベータの初期設置と維持管理に関するガイドライン（手引き）（案）」を作成した。

再生医療等製品の製造は、原料である細胞・組織および最終製品の搬送や細胞・組織の増殖・加工などの複数のプロセスを必要とする。現在、これらのプロセスは、ほぼ全て手作業でおこなわれているが、培養加工技術の進歩と相まって、機械化・自動化による大量培養、大量生産が期待されている。これらの社会的要請に応えるため、再生医療等製品のサプライチェーン、バリューチェーンに関与する、再生医療等製品の製造施設における設備・装置・機器の運用に関するガイドラインを順次整備していくことが必須である。そこで次年度以降は、本年度の活動成果を基礎とした細胞培養加工機関での運用に資する「チェンジオーバーガイドラインを踏まえた細胞培養加工装置（自動装置を含む）の運用ガイドライン」を検討していく予定である（図2）。また、本分野の健全な発展と我が国の産業競争力確保のため、本WGで策定されたガイドライン群を適切なタイミングで英訳し、適宜ISOなどのルールづくりの場で活用することも極めて重要である。

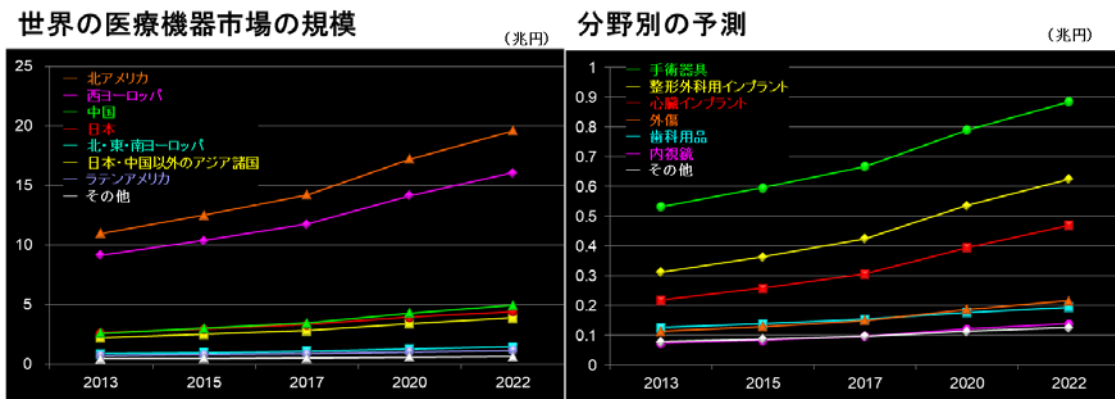


図 2. 次年度以降の検討課題

V-1-2 体内埋め込み型材料（三次元積層造形医療機器）

1. 当該技術分野の概要

社会の高齢化が進行し、身体の機能を補うために生体内に人工関節などのインプラント製品を埋入する手術が急速に増加する傾向にある（図1）。インプラント製品の多様化、新素材の開発、開発コンセプトの複合化、製品の構造、製造技術の向上などから個人の情報に基づく個別化医療の実現がされつつある。人工関節を必要とする患者の急速な増加に伴い、骨格および骨形状には個体差があるため、三次元積層造形技術等の活用により、患者の骨格構造および症状等に可能な限り適応した製品の開発が新たな治療技術開発の方向の一つとして期待されている。これらの製品の活用により、可能な限り骨を温存した治療の実現、固定力および適合性の向上、耐用年数の向上、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現など数々の患者に対するメリットが増加する。



出展: 2014年版「Global Biomedical Metal Market」Market Report
1\$ = 100円 換算

図1 インプラント市場の予測

2. 開発ガイドライン策定の意義

本開発ガイドラインの目的は、我が国におけるこの分野の研究開発を活性化し、患者参加型の個別化医療の実現を目指すことで、医療自給率の向上および国民に高度な医療を提供することにある。特に、人工関節のように、10年以上の長期臨床成績が必要なものを短期臨床試験で評価することは、事実上困難となる場合が多いため、前臨床試験による評価の充実および体系的な整理が重要となる。

整形外科インプラントを必要とする患者の急速な増加に伴い、安全性等に関する基本的な機能を十分に満足しつつ、さらに、患者個々の骨格・骨質・症状等にあわせた高生体適合性(カスタムメイド)インプラントが求められている。

3. 開発ガイドラインの検討概要

4 回の開発 WG 委員会を開催し、三次元積層造形技術を用いた椎体間固定デバイスを中心に検討することとした。主な検討内容は、以下の通りである。

- (1) レーザー積層造形技術等の応用例として、精密積層造形技術を用いた人工股関節寛骨臼コンポーネントの開発ガイドライン（手引き）(案)策定に向け検討することとした。
- (2) 安全性確認のための実証試験としては、ミクロ組織の観察、析出物の解析、溶出試験、鍛造材及び積層造形材の力学特性の比較、異方性評価、積層造形品と比較のため人工股関節ステムの型鍛造試験等を行った。
- (3) 試験環境を維持するための油圧源作動油、荷重校正、フィルター類の交換、チャック歯等の交換、耐久性等の力学試験機用消耗品の交換、ステム固定治具の作製、力学試験機のメンテナンス等を実施した。

4. 開発ガイドラインの検討過程

4.1 第 1 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時：平成 30 年 7 月 10 日（火） 16：00 ～ 18：00

(2) 開催場所：東京八重洲ホール 901 会議室（9 階）

(3) 出席者

委員：勝呂徹、井口普敬、石井大輔、稲葉裕、上野勝、大内誠悟、楫野良知、
坂井孝司、高関二三男、高橋広幸、田中栄、富田哲也、長嶺隆二、中村順一、
橋本淳、森重雄、山野井康和、杉山美弥子(代理)

オブザーバー：

経済産業省：竹下大輔

国立医薬品食品衛生研究所：中岡竜介、加藤 玲子

医薬品医療機器総合機構：宮本大誠、遠藤健

事務局：岡崎 義光

(4) 議事概要

平成 30 年度第 1 回 WG 会議開催にあたり、座長選出、座長挨拶、委員の自己紹介を行った。その後、ガイドライン策定事業及びこれまでの経緯についての説明、昨年度のまとめ（親委員会への報告内容等）および昨年度のガイドライン案のポイントの紹介、三次元積層造形技術の開発ガイドラインの今年度の方向性に関して検討、実証試験の内容の検討、次回委員会に向けての役割分担、ガイドライン活用セミナーの内容について及び本日のまとめと今後についての確認をして終了した。

主なポイントを以下に示す。

(1) 革新的三次元積層造形技術のポイント

- ・チタン材料(Ti)を用いた三次元積層造形技術へ
- ・鍛造材上への三次元積層造形する技術を意識して
- ・アジア人(東洋人)の関節構造の再認識と骨格構造の標準化
- ・三次元積層造形材の力学的安全性データの構築

(2) 3年間を目安にチタン材料の三次元積層造形技術を活用した人工関節等のガイドライン化に向けた検討

- ・具体的な開発イメージ：

人工股関節寛骨臼コンポーネント、人工股関節ステム、人工膝関節（摺動部への適応を含む）、その他の関節、顎顔面インプラント

(3)具体的な検討内容

・三次元積層造形技術の動向調査：積層造形条件の最適化、積層構造のトポロジー最適化技術、プロセスウィンドウ制御、残留応力緩和等

- ・三次元積層造形試料の提供

・純チタン製及びTi合金製丸棒試料（縦置きおよび横置き：直径9mm、長さ：50mm）の作製およびチタン合金製人工股関節ステム等の試作のお願い

- ・アジア人(東洋人)の関節構造の再認識（勝呂座長および臨床の先生中心）

股関節：名古屋市立大学 井口先生、山口大学 坂井先生、千葉大学 中村先生等

膝関節：京都大学松田先生(膝関節のKinematicsと関節負荷)

大阪大学富田先生（アジア基準認証プロジェクトでの成果の活用）等

- ・人工関節の評価方法（JFEテクノロジーおよび事務局等）

・繰返し溶融による熱応力集中の緩和方法及び応力集中および積層欠陥の評価方法（JFEテクノロジーおよび事務局等）

・積層造形材の最終表面仕上げ(表面酸化層の除去)処理方法の検討（積層造形機を有する企業および事務局）

- ・力学的安全性データの構築(事務局での実証試験中心)

積層造形材及び鍛造材の力学試験片加工、治具等の作製、耐久性試験装置のメンテナンス、耐久性試験、積層欠陥等マイクロ組織の解析、溶出試験、ステム型鍛造試験、

積層造形材で人工股関節ステムのSTL図面化(ジンマー製アロクラシック最小ステム)および提供

積層造形材表面の骨組織適合性評価（ウサギ等への埋植条件の検討、比較材：ジンマー製アロクラシックブラスト処理材）

4.2 第2回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時：平成30年10月2日(火) 16:00～18:00

(2) 開催場所：東京八重洲ホール 9階 901会議室

(3) 出席者

委員：勝呂徹、井口普敬、石井大輔、上野勝、大内誠悟、楫野良知、坂井孝司、
高橋広幸、富田哲也、長嶺隆二、中村順一、新野俊樹、橋本淳、松田秀一、
森重雄、山内隆嗣、竹内典子（山野井委員代理）、山本 謙吾

オブザーバー：

日本医療研究開発機構：仲山賢一、浅沼直樹

事務局：岡崎 義光

(4) 議事概要

本年度のガイドラインの内容及び10月23日のガイドラインセミナーの内容を検討するため、東洋人の骨格構造の特徴を踏まえつつ、臨床的な観点を中心に下記の議論を行った。

また、人工股関節寛骨臼コンポーネントのガイドライン化の内容を検討した。

アジア人(東洋人)の関節構造の再認識について

人工股関節：井口先生、坂井先生、中村先生

人工膝関節：松田先生、富田先生(アジア基準認証プロジェクトでの成果報告の紹介)

4.3 第3回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時：平成30年12月7日(金) 16:00-18:05

(2) 開催場所：東京八重洲ホール 議室 9階 901会議室

(3) 出席者

委員：勝呂徹、石井大輔、稲葉裕、上野勝、大内誠悟、楫野良知、坂井孝司、
高橋広幸、田中栄、富田哲也、長嶺隆二、新野俊樹、橋本淳、森重雄、
山内隆嗣、山野井康和、山本謙吾

オブザーバー：

日本医療研究開発機構：堀切陽介

事務局：岡崎 義光

(4) 議事概要

10月23日に開催されたガイドラインセミナーについて、大変、盛況であった旨が事務局より報告された。人工股関節寛骨臼コンポーネントのカスタム化の臨床的必要性、積層造形技術の開発動向、人工股関節の評価方法について、各委員より報告した。人工股関節寛骨臼コンポーネントのガイドライン化に向けた内容について、事務局案に基づき議論した。

4.4 第4回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時：平成31年2月1日（金）16:00—18:00

(2) 開催場所：東京八重洲ホール 議室 9階 901会議室

(3) 出席者

委員：勝呂徹、井口普敬、石井大輔、稲葉裕、上野勝、大内誠悟、楫野良知、
坂井孝司、高関二三男、高橋広幸、田中栄、富田哲也、新野俊樹、橋本淳、
森重雄、山内隆嗣、山野井康和

オブザーバー：

国立研究開発法人日本医療研究開発機構：堀切陽介

独立行政法人医薬品医療機器総合機構：宮本大誠

事務局：岡崎 義光

(4) 議事概要

前回の内容の確認後、チタンの積層造形技術の動向に関して、高関委員(株式会社J・3D)から報告頂いた。人工股関節ステムの型鍛造成形技術動向に関して、事務局岡崎より報告した。

人工股関節寛骨臼コンポーネントのガイドライン案の検討を行い、最終案の修正・今後の取り扱いに関しては、座長と事務局に一任することとなった。

第2回合同検討会に関しては、チタン材料の積層造形に関して、本委員会の初回で決定した通りの内容で継続をお願いすることとした。

5. 開発ガイドラインの検討結果

積層造形医療機器を開発する際の基本的な考え方を以下の通りとりまとめた。

5.1 積層造形医療機器の開発ガイドライン策定に向けた検討

4回の開発WG委員会を開催し、以下を検討し取りまとめた。特に、精密積層造形技術を用いた人工股関節寛骨臼コンポーネントの開発ガイドライン(手引き)(案)についてとりまとめた。

資料2-2

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会合同検討会
体内埋め込み型材料(三次元積層造形医療機器)開発WG 平成30年度報告

WGメンバー: 21名(敬称略・順不同) ※ 座長

※ 橋本 徹	一般社団法人日本人工関節研究所/リウマチ治療研究所 所長	井口 尊敬	名古屋市立大学 大学院医学研究科 寄附講座教授
稲葉 裕	公立大学法人 横浜市立大学医学部 整形外科 准教授	植野 良知	金沢大学附 属病院 医療安全管理部 特任准教授
坂井 孝司	山口大学大学院医学系研究科 整形外科学 教授	田中 栄	東京大学大学院 医学系研究科外科学 教授
富田 哲也	大阪大学大学院医学系研究科 運動器/バイオマテリアル学 准教授	長瀬 隆二	福岡徳洲会病院 人工関節/リウマチ外科センター センター長
中村 順一	千葉大学大学院医学研究科 整形外科学 講師	新野 俊樹	東京大学 生産技術研究所 付加製造科学研究室 教授
橋本 洋	(注)国立病院機構 大阪南医療センター 統括診療部長	松田 秀一	京都大学 大学院医学研究科 整形外科学 教授
山本 謙吾	東京医科大学 医学部医学科臨床医学系整形外科学分野 主任教授	石井 六輔	JFEテクノリサーチ株式会社 インプラント材料評価センター 主査
上野 裕	京セラメディカル(株) メディカル事業部 品質保証部 責任者	大内 誠悟	ヤマザキマザック株式会社 技術本部 ソリューション事業部 GL
高岡 二三男	株式会社J・O・D 代表取締役	高橋 広幸	帝人ナカノメディカル株式会社 マーケティング部 課長
森 重雄	大阪冶金興業(株) 粉末加工部 造形/メディカル推進室 課長	山内 隆嗣	ヤマウチマテックス株式会社 代表取締役
山野井 康和	(株)NITデータエンジニアリングシステムズ 営業兼品管部長		

1. 平成30年度の実施内容

- 4回の委員会の開催: 7月10日、10月2日、12月7日、2月1日
- 従来のコバルトクロム材料を中心とした三次元積層造形医療機器は、国内初の薬事承認を持って終了
- 従来まで技術的に困難とされてきた、チタン材料の精密積層造形技術の対象分野の検討
- 鍛造チタン上への積層造形する革新的な製造技術の検討(TRAFFAMの活用)
- 骨腫瘍による大規模欠損、チタンの要望の強い人工関節システム、顎顔面インプラントの臨床的必要性の検討(関連学会の要望が多い)
- 精密積層造形技術の動向調査: 積層造形条件の最適化、積層構造のトポロジー最適化技術、プロセスウィンドウ制御、残留応力緩和方法、埋植試験等の検討
- 臨床的必要性が高い、寛骨臼形成不全症に関する開発ガイドライン案の検討(従来のガイドラインでは不十分との指摘により検討)

2. 次年度以降へのお願い

- チタン精密積層造形技術の要望の強い人工関節システム、顎顔面インプラントの開発ガイドライン化に向けた継続のお願い(日本整形外科学会、日本人工関節学会、日本顎顔面インプラント学会等からの依頼)

臼蓋形成不全症の指標

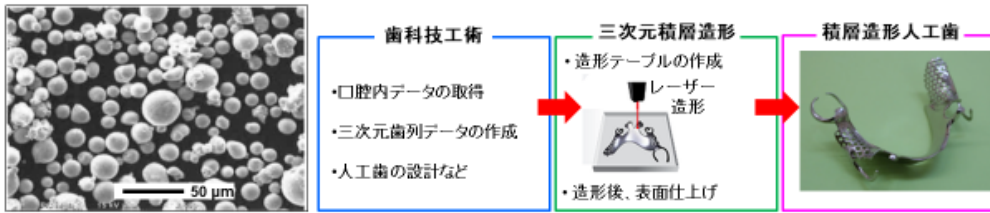
正常な骨盤の被覆(白線)

臼蓋被覆率(AH)
A: 被覆臼蓋幅
H: 骨頭幅
 $AH = A/H \times 100$
左: 65%
右: 75%

寛骨臼形成不全症の経過

初期 進行期 末期

三次元積層造形用コバルトクロム合金粉末



平成30年4月 医療機器として厚生労働大臣より承認(国内初)
 →デジタルものづくりの実現→教育ツールとして活用、臨床使用、業界の標準化が加速

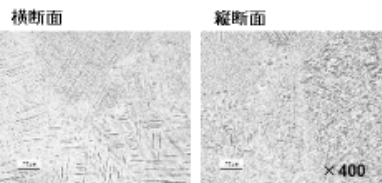
13件の新聞及び19件のWebページに掲載

- ◆ 日経産業新聞 2018年07月25日 朝刊 8面
3Dプリンター使い入れ歯 期間3分の1コストは半減
- ◆ 産経新聞 2018年07月27日 5面
産総研など 3Dプリンターで人工歯 コバルトクロム合金粉末使用
- ◆ 日経MJ [流通新聞] 2018年07月27日 9面
3Dプリンターで入れ歯 産総研など
- ◆ 朝日新聞 2018年07月27日 夕刊 2面
入れ歯作製3Dプリンターで 産総研など開発
期間・コスト大幅に減少 3Dプリンタ技術で違和感の少ない義歯
- ◆ 東京新聞 2018年9月3日 18面
3Dプリンターで入歯 耐久性アップ 製造期間短縮
- ◆ 中日新聞 2018年9月3日 夕刊 3面
3Dプリンターで入れ歯 精密で丈夫 安価へ期待
- ◆ 日刊産業新聞 2018年07月20日 朝刊 12面
産総研など 3D技術で入れ歯実用化 コバルトクロム粉末
- ◆ 日本経済新聞 2018年07月20日 朝刊 29面
3Dプリンターで入れ歯 産総研など コスト半分以下に
- ◆ 化学工業日報 2018年07月23日 朝刊 5面
人工歯の金属3D印刷実用化 産総研-アイディエス 2日で作成 コスト半減
- ◆ 読売新聞 2018年07月22日 朝刊 27面
入れ歯、3Dプリンターで 短時間で安く製作 可能に 産総研 国内初の実用化
- ◆ 日刊工業新聞 2018年07月24日 朝刊 34面
産総研が実用承認取得 3Dプリンター向けコバルトクロム 歯科治療可能に
- ◆ 茨城新聞 2018年8月30日(木) 8面
3Dプリンターで入れ歯 アイディエスと製造技術開発 短時間、低コスト

精密積層造形技術を用いた人工股関節寛骨臼コンポーネントの開発ガイドライン(手引き)(案)

- 序文
寛骨臼蓋形成不全症の患者が増加している。人工関節の再置換例が増加している。特に、巨大欠損例では、従来のインプラントでは対応が困難な場合が多い。
本ガイドラインは、精密積層造形技術に関する基礎データが不足していることを考慮して、新規性の高い製品開発に参考となる力学的安全性データの取得方法等を示し、患者の大腿骨の構造等に最適な高生体適合性人工股関節寛骨臼コンポーネントの開発・製造の迅速化・効率化に役立つことを目的として作成した。
- 適用範囲
人工股関節寛骨臼コンポーネント向けの精密積層造形用材料としては、チタン材料(チタン及びTi合金)等が期待されている。人工股関節寛骨臼コンポーネントの製品イメージを示す。患者の大腿骨の構造に最適な高生体適合性寛骨臼コンポーネントの開発・製造の迅速化・効率化を目的として、力学的安全性評価等を中心に例示する。
- 白蓋形成不全症の臨床的な特徴
- 人工股関節寛骨臼コンポーネントの製品設計
- 製造プロセスのイメージ
- 力学的安全性評価のポイント
- 関連する開発ガイドライン等
 附属書A 患者データの取得方法
 附属書B インプラント用チタン材料の化学組成および力学的特性

実証試験データ



室温引張試験結果

	0.2%耐力 MPa	引張強さ MPa	伸び %	絞り %	ヤング率 GPa
チタンレーザー積層造形材	445 ± 2	578 ± 3	27 ± 4.9	36 ± 10.1	118 ± 3

精密積層造形技術を用いた人工股関節寛骨臼コンポーネントの 開発ガイドライン（手引き）（案）

R&D guidelines for artificial hip joint acetabular components fabricated using 3-
dimensional (3D) layer manufacturing technologies

1. 序 文

近年のチタン材料の積層造形技術の急速な進歩に伴い、従来技術では対応が困難な寛骨臼形成不全症の患者、及び骨腫瘍等による大規模骨欠損等に対応可能な寛骨臼コンポーネント開発への臨床的必要性が増加している。

本ガイドラインは、寛骨臼形成不全症の臨床的特徴、必要となる製品イメージ及び力学的安全性評価方法等を一例として示し、骨盤の構造等に最適な寛骨臼コンポーネントの開発・製造の迅速化・効率化に役立つことを目的として作成した。

2. 適用範囲

人工股関節置換術を図 1 に示す。人工股関節は、骨盤側のくぼみに入る寛骨臼コンポーネントと大腿骨側に入る大腿骨ステムから構成される。日本人の特徴として、骨盤が欧米人に比べて狭く、寛骨臼形成不全の患者の割合が欧米に比べて高い割合となっている。これらの患者への対応は、必ずしも十分ではなかった。また、再置換術及び骨腫瘍等による巨大骨欠損を有する症例では、従来のインプラントでは対応が困難な場合が増加している。

チタン精密積層造形技術を活用したカスタム寛骨臼置換術が新たな臨床的な解決策として期待されている。そのため、本ガイドラインでは、寛骨臼形成不全症の臨床的特徴、必要となるカスタムメイド寛骨臼コンポーネント及びそれらの力学的安全性評価方法を示す。

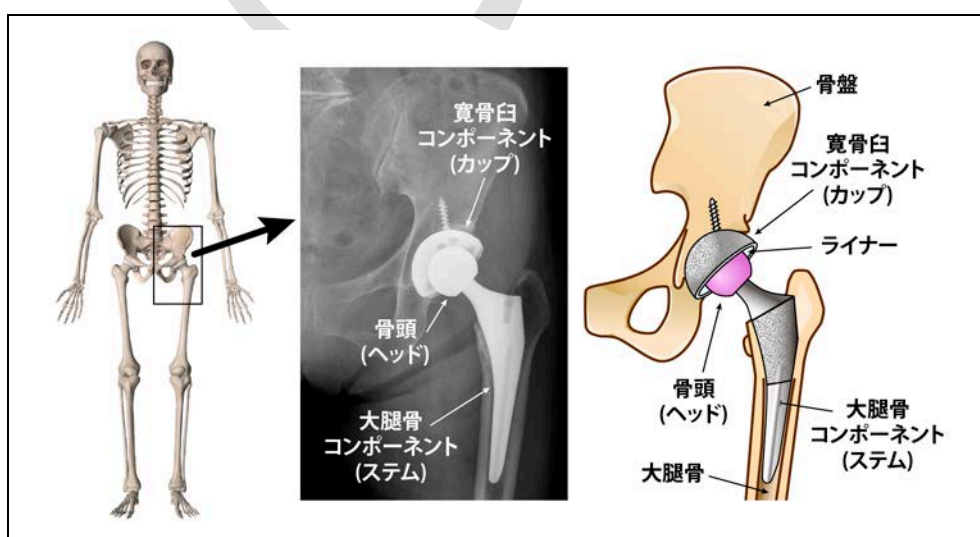


図 1 人工股関節置換術

3. 寛骨臼形成不全症の特徴及び対策

3.1 寛骨臼形成不全症の特徴

寛骨臼形成不全症の特徴を図 2 に示す。日本人の骨盤構造の特徴として、欧米人に比べて骨盤が狭く、骨頭の被覆率が低いという特徴がある(寛骨臼形成不全症)。図 2 に示したように大腿骨の骨頭(球体の部分)を覆う骨盤部(寛骨臼)の割合が欧米人に比べて低いため、狭い面積に荷重が集中し大きな応力が加わるため、関節症性変化が起こりやすくなる臨床的特徴がある。

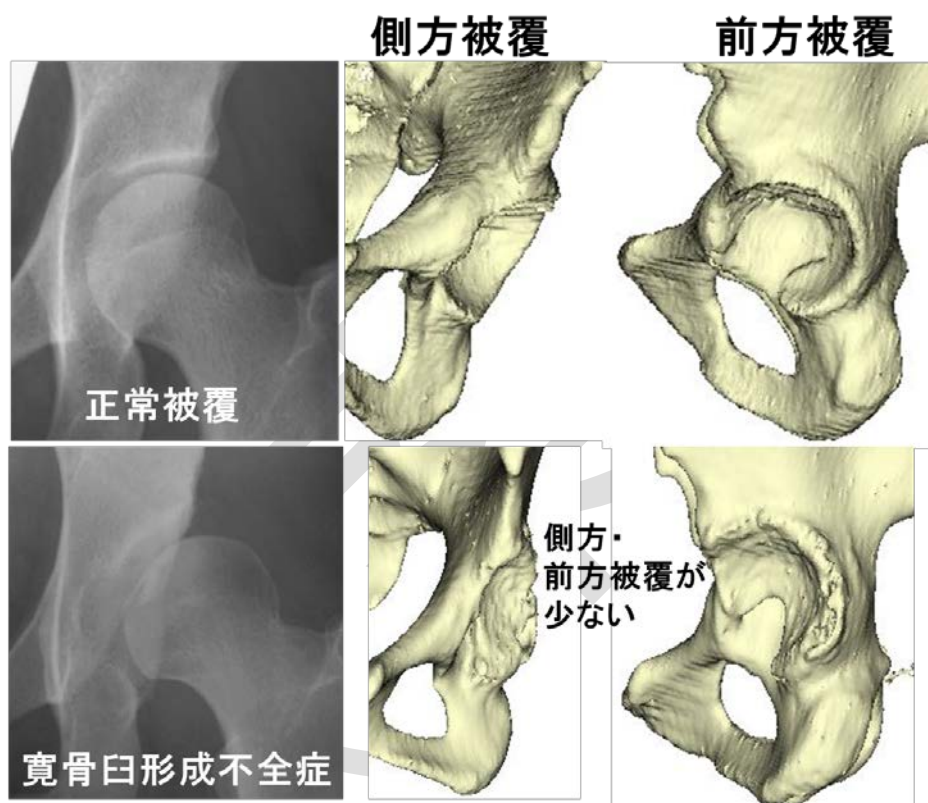


図 2 寛骨臼形成不全症の特徴

寛骨臼形成不全症は、寛骨臼被覆率(AHI)= $A/H \times 100$ (%)の指標で表される。ここで、Aは、被覆された臼蓋幅を示し、Hは、大腿骨の骨頭幅を表している。AHIが左大腿骨で65%、右大腿骨で75%と臼蓋形成不全症が多い。

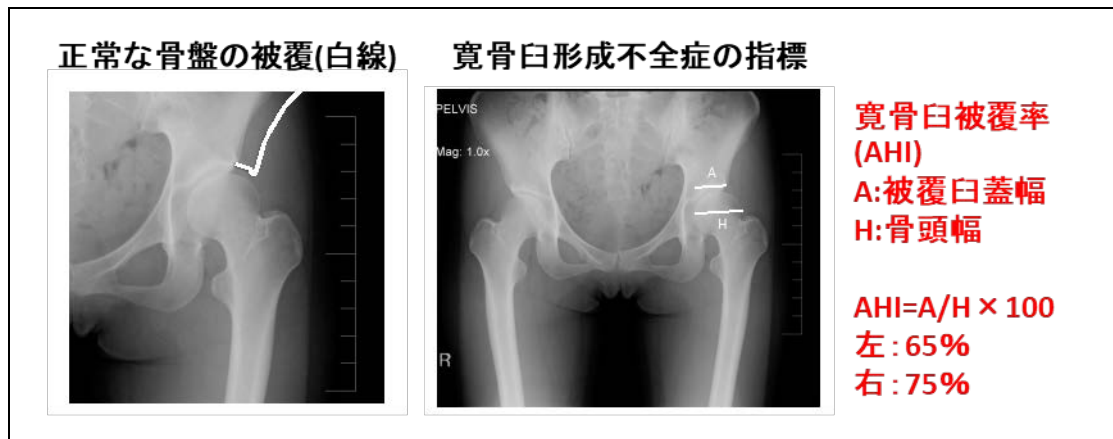
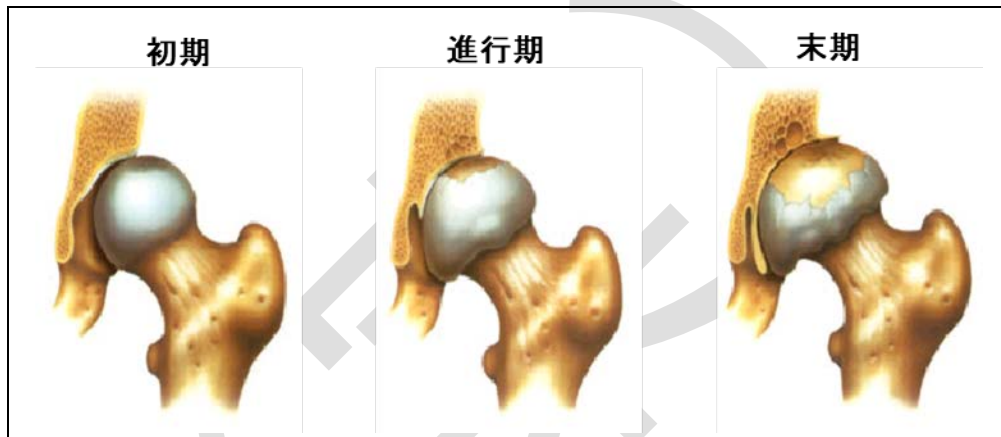


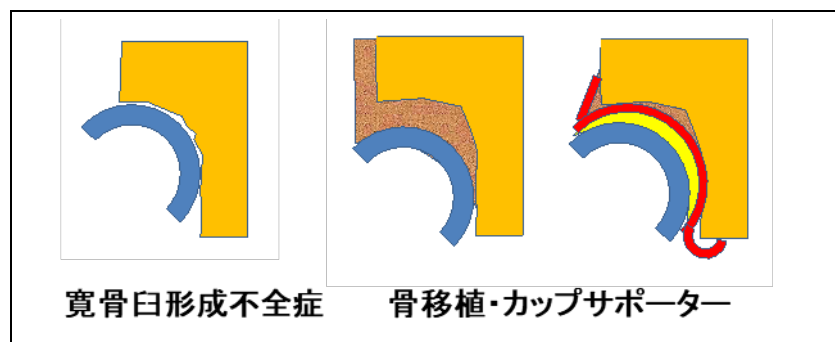
図3 寛骨臼形成不全症の指標

寛骨臼形成不全症は、被覆率が少なくなるように進行し、関節症性変化が生じる。



3.2 寛骨臼形成不全症に対する臨床的対応

寛骨臼形成不全では、骨頭の縁が骨盤はみ出すため、寛骨臼に骨移植やカップサポーターなどを用いて不足部分の補填が行われる。



3.3 カスタムメイド寛骨臼コンポーネント置換術の利点

チタンの積層造形技術の進歩により、寛骨臼形成不全症の患者の治療には、カスタムメイド寛骨臼コンポーネントが有用となる。寛骨臼形成不全症に対応可能な寛骨臼コンポーネントのカスタム化を図4に示す。不足部分を補填した臼蓋コンポーネントを設計し、積層造形機を用いて作製する。

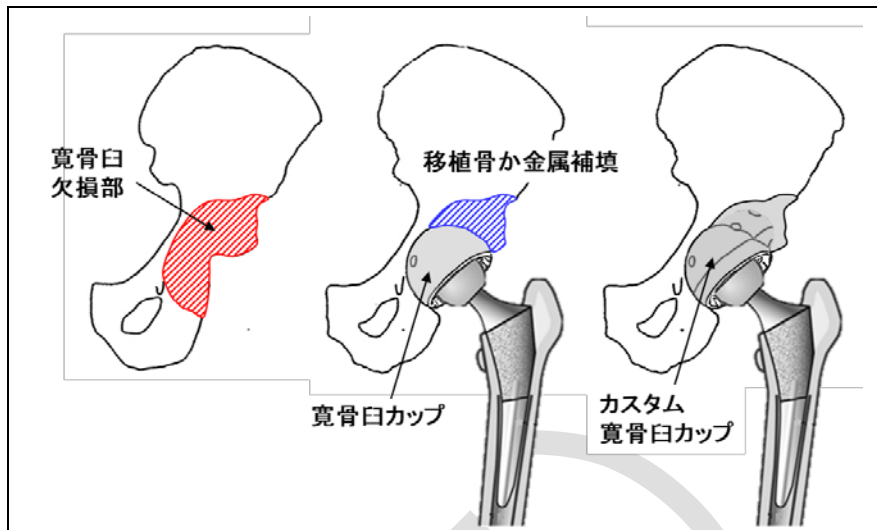
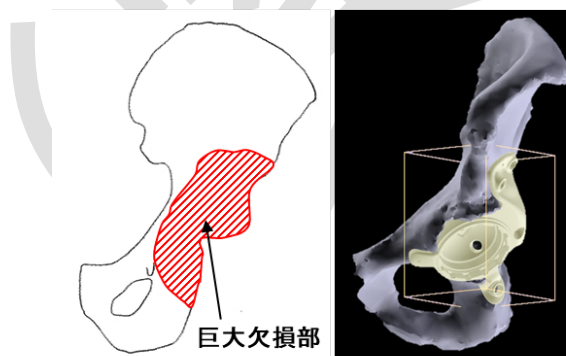


図4 寛骨臼コンポーネントのカスタム化

また、脆弱な骨盤への長期間の設置により緩みと骨吸収を生じた症例に対しては、図5に示すような大規模な骨欠損部を補う必要がある。



カスタム化のイメージ

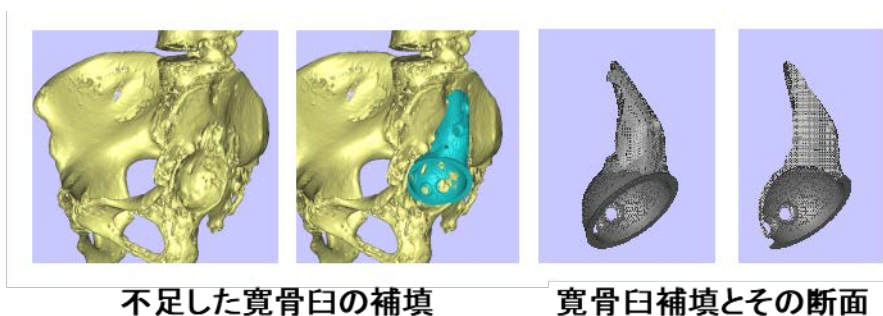


図5 再置換等による大規模骨欠損に対応するカスタム化

4. 三次元積層造形プロセス

4.1 三次元積層造形プロセス

三次元積層造形技術を用いてカスタムメイド寛骨臼形コンポーネントを製造する場合のプロセスの例を図6に示す。

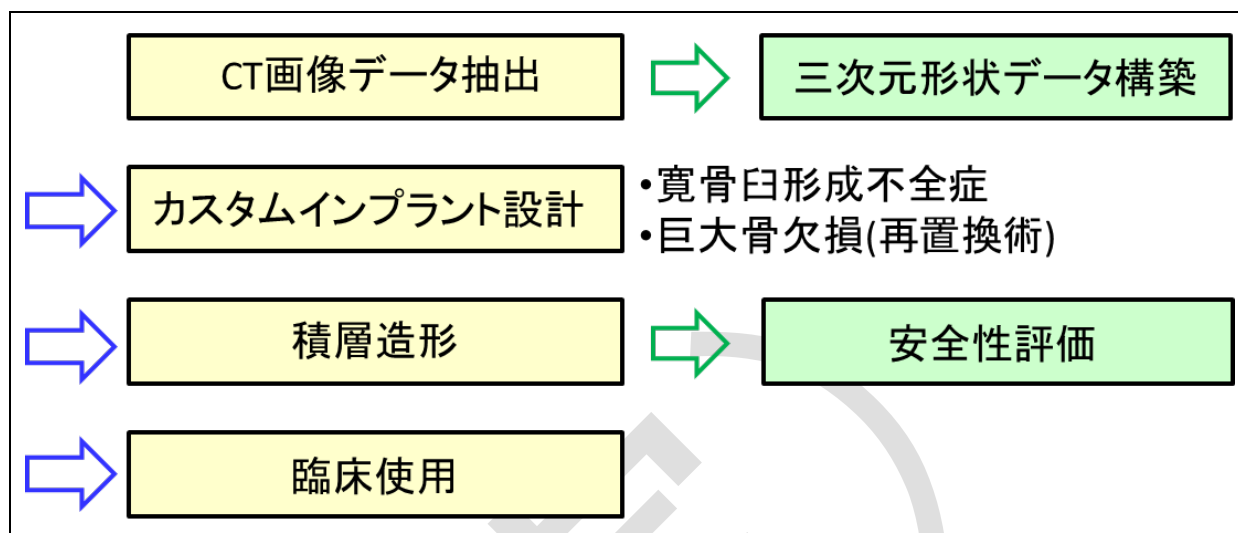


図6 カスタムメイド寛骨臼コンポーネントの製造プロセス

4.2 積層造形材の安全性評価のポイント

寛骨臼コンポーネントの安全性評価のポイントを表 1 に示す。

表 1 カスタムメイド寛骨臼コンポーネントの安全性評価のポイント

1)原材料 ・ 粉末の粒径と粒度分布 (JIS Z 8825 等) ・ 粉末の融点 (示差熱分析: JIS K 0129 等) ・ 造形材の組成変動	・ 粉末の化学成分 ・ 積層造形欠陥の有無 ・ 再利用回数 (バリデーションの実施)	
2)不純物の混合の有無		
3)残留粉末除去の方法		
4)物理的・化学的特性 ・ 化学成分 (JIS T 7401 シリーズ等) ・ 密度 (JIS Z 8807, ISO 1183 等) ・ 機械的性質 (JIS T 7401 シリーズ等) ・ 溶出特性: 一週間当たりの溶出量 ・ 表面粗さ (JIS B 0601 等に準じて測定) ・ 適合性 (設計と造形品の寸法誤差の範囲)		・ 金属組織 (異方性を含む) ・ 疲労特性 (1000 万回)
5)生物学的安全性: JIS T 0993-1		
6)機械的安全性 ・ 圧縮試験等 ・ 最も弱い最終製品での評価		

なお、評価項目は、薬食機発 0912 第 2 号 別紙 3 の項目を参考にしている。

4.3 力学的安全性等の評価の一例

製品開発等の促進のため、力学的安全性評価等に関する基本的な考え方を以下に示す。具体的な測定例は、三次元積層造形技術を用いた椎体間固定デバイスの開発ガイドライン 2018 (手引き)が参考となる。

(1) 積層造形用粉末

レーザー積層造形用チタンの粉末粒子径では、60 μm 以下が主に用いられている。チタン粉末粒度径分布の測定例を図 7 に示す。金属粉末の粒度分布の表記に関しては、d10, d50, d90 の代表値表記が推奨される。

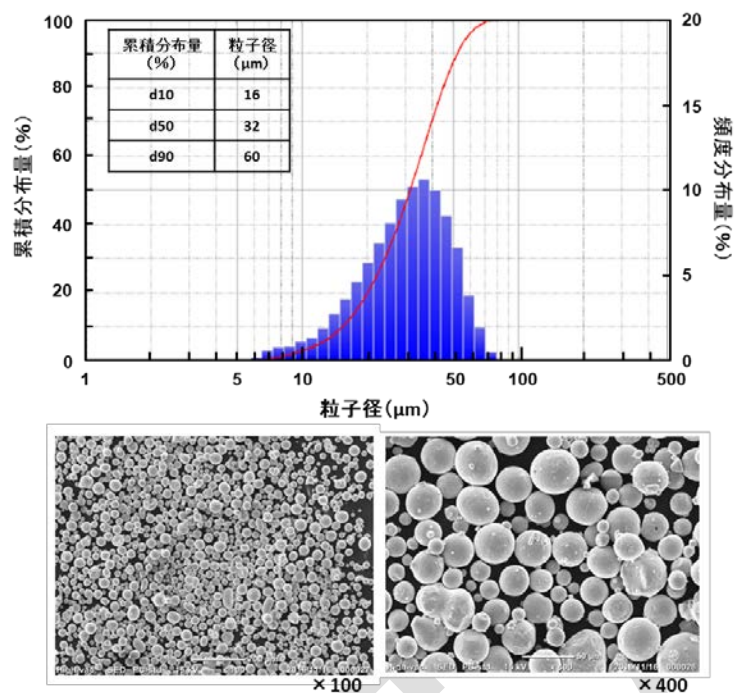


図 7 レーザー積層造形用チタン合金粉末の粒子径分布の例

(2) チタン材料の化学成分

JIS T 7401 シリーズでは、チタン材料（チタン及び Ti 合金）の化学組成が示され、積層造形材でもインプラント用規格と同等の化学成分であることが推奨される。表 2 に JIS T 7401-1 に規定されたチタンの化学成分を示す。チタン積層造形材での酸素の上限値は、0.4%以下が目安となる。

表 2 チタンの化学成分

種類	化学成分 質量%					
	H	O	N	Fe	C	Ti
1種 ELI	0.0125 以下	0.10 以下	0.012 以下	0.10 以下	0.03 以下	残部
1種		0.18 以下	0.03 以下	0.20 以下	0.10 以下	
2種		0.25 以下	0.03 以下	0.30 以下		
3種		0.35 以下	0.05 以下	0.30 以下		
4種		0.40 以下	0.05 以下	0.50 以下		

ELI は、Extra low interstitial の略を表す。

(3) ミクロ構造

光学顕微鏡を用いた横断面での組織観察が推奨される。

(4) チタン材料等の耐食性

苛酷試験溶液を用いた評価が推奨される。

(a) 金属材料の溶出(静的浸漬)試験

溶出(静的浸漬)試験は、JIS T 0304 等により規格化されている。苛酷抽出条件の一例を以下に示す。

- ・ 試験溶液 : 1 mol/L 塩酸+0.9%塩化ナトリウム (pH=2.0)
- ・ 試験の数 : 3 枚以上
- ・ 環境及び期間 : 37±1 °C等、7 日間±1h
- ・ 浸漬溶液量 : 例えば、試験片(幅 : 2cm、長さ : 2cm、厚さ : 0.1 cm)1 枚当たり 50 mL
- ・ 元素分析 : 化学組成が 1 質量%以上の元素の定量分析
 - ・ 溶出イオン量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/7\text{d}$)の測定

(5) 積層造形材の機械的性質

(a)チタン材料の機械的性質

チタン材料では、JIS T 7402 シリーズ或いは他のインプラント用規格に適合することが推奨される。力学試験片を図 8 に示す。積層造形方向は、縦方向が基本となる。焼鈍処理を行った後の積層造形材の室温引張り試験結果の目安として、JIS T 7402 シリーズの規格値を表 3 に示す。

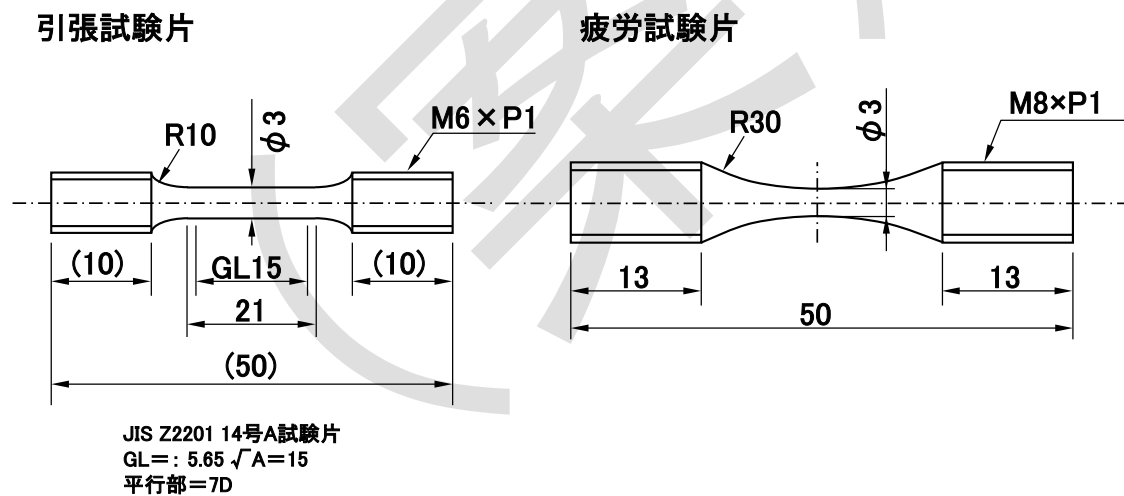


図 8 力学試験片の形状

試験速度 : 0.2%耐力測定まで、評点間距離の 0.5 %/min (ひずみ制御)

0.2%耐力以降破断まで、3 mm/min (ストローク制御)

表 3 チタン積層造形材の室温引張り試験の目安

チタン材料	0.2%耐力 MPa	引張強さ MPa	伸び %	絞り %	ヤング率 GPa
JIS T 7401-1 2 種焼鈍材	275 以上	345 以上	20 以上	—	—

— : 規定なし

(6) 異方性

金属術語辞典によると、異方性とは、縦方向と横方向で機械的性質等が異なることと定義されている。異方性評価の模式図を図 9 に示す。積層造形材の異方性は、(縦方向造形材の 0.2%耐力)/(横方向造形材の 0.2%耐力)の値で評価できる。

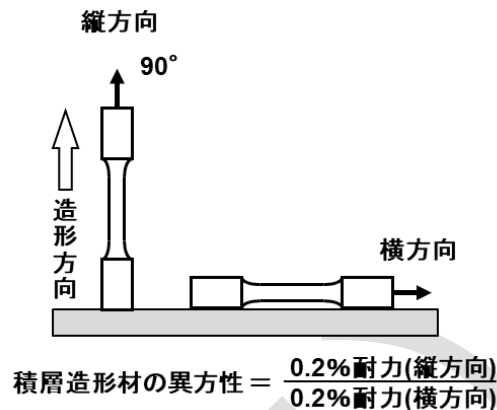


図 9 異方性評価の模式図

(7) 積層造形材の疲労特性

(a) チタン材料

局所的な応力集中や微細な内部欠陥等が含まれる場合があるため、疲労特性の把握が推奨される。

例えば、直径 9 mm、長さ 50 mm の丸棒試料を縦方向に積層造形し、図 8 に示した疲労試験片を作製する。疲労試験の条件としては、JIS T 0309 に準じ、大気雰囲気中、サイン波を用いて、負荷応力(最小/最大)比=0.1、周波数 10 Hz の条件が推奨される。

(8) 寛骨臼コンポーネントの力学的安全性評価

寛骨臼コンポーネントに対する力学的安全性試験として、ISO 7206-12 が 2016 年に策定されている。図 10 に示したように 1.0 kN の力で挟み込み、その時のシェル内径 D の変化を計測する。計測はシェルを 120°ずつ回転させ、3 方向の変形データを測定し、平均値を算出する。

寛骨臼コンポーネントの耐久性試験としては、例えば、圧縮試験と同様な治具を用いて、サイン波、繰り返し周波数：3 Hz 程度、応力比(最小応力/最大応力)=0.1 の条件で、繰り返し負荷をかけることで試験を行うことができる。

一定の繰り返し荷重で 500 万サイクルでの繰り返し負荷試験後、破断の有無を比較材の結果と比較する。或いは、縦軸に最大負荷荷重、横軸に破断までの繰り返し数を対数表示した L-N 曲線を測定し、500 万サイクルで破断しない最大荷重を耐久限として、積層造形された寛骨臼コンポーネントの耐久限を求める。

比較材としては、セメントタイプ超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)、金属製寛骨臼コンポーネント等が考えられる。三次元ポーラス構造の評価に関しては、FDA ガイダンスが参考となる。

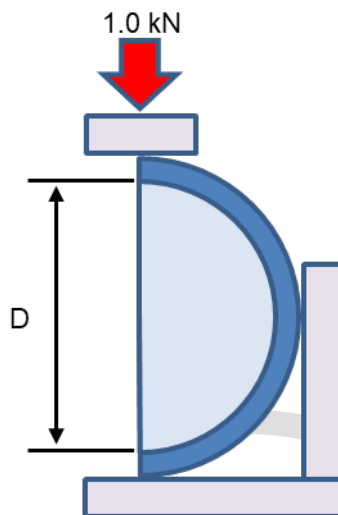


図 10 寛骨臼コンポーネントの圧縮試験

参考文献

- (1) FDA Guidance for Industry on the Testing of Metallic Plasma Sprayed Coatings on Orthopedic Implants to Support Reconsideration of Postmarket Surveillance Requirement

5. 関連する次世代評価指標、審査ガイドライン及び開発ガイドライン等

参考となる次世代評価指標、審査ガイドライン及び開発ガイドライン等を下記に示す。

- (1) 整形外科用カスタムメイド人工股関節に関する評価指標(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 2
- (2) 整形外科用カスタムメイド人工膝関節に関する評価指標(平成 24 年 11 月 20 日付け薬食機発 1120 第 5 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 1
- (3) 三次元積層技術を活用した整形外科用インプラントに関する評価指標(平成 26 年 9 月 12 日付け薬食機参発 0912 第 2 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)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 3
- (4) 患者の画像データを用いた三次元積層技術によるカスタムメイド整形外科用インプラント等に関する評価指標(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)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 3
- (5) 人工股関節の審査ガイドライン(平成 21 年 3 月 6 日)薬食機発第 0306001 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)
- (6) 積層造形医療機器開発ガイドライン 2015(総論)(手引き)平成 27 年 12 月公表
- (7) 高生体適合性(カスタムメイド)人工股関節の開発ガイドライン 2012 平成 24 年 8 月公表
- (8) 三次元積層造形技術を用いたコバルトクロム合金製人工関節用部材の開発ガイドライン 2017(手引き) 平成 29 年 10 月公表
- (9) 三次元積層造形技術を用いた椎体間固定デバイスの開発ガイドライン 2018(手引き) 平成 30 年 10 月公表
- (10) FDA Guidance for Industry on the Testing of Metallic Plasma Sprayed Coatings on Orthopedic Implants to Support Reconsideration of Postmarket Surveillance Requirement

参考規格

- (1) JIS T 7401-1 外科インプラント用チタン材料ー第 1 部：チタン
- (2) JIS T 7401-1 外科インプラント用チタン材料ー第 2 部：チタン 6-アルミニウム 4-バナジウム合金展伸材
- (3) JIS T 7401-1 外科インプラント用チタン材料ー第 4 部：チタン 15-ジルコニウム 4-ニオブ 4-タンタル合金展伸材
- (4) JIS T 0304 金属系生体材料の溶出試験方法

- (5) JIS T 0309 金属系生体材料の疲労試験方法
- (6) JIS Z 8825 粒子径解析-レーザ回折・散乱法
- (7) JIS K 0129 熱分析通則
- (8) JIS Z 8807 固体の密度及び比重の測定方法
- (9) JIS T 0993-1 医療機器の生物学的評価-第 1 部 : リスクマネジメントプロセスにおける評価及び試験
- (10) ISO 16428 Implants for surgery -- Test solutions and environmental conditions for static and dynamic corrosion tests on implantable materials and medical devices
- (11) ISO 5832-2 Implants for surgery - Metallic materials - Part 2: Unalloyed titanium
- (12) ISO 7206-12 Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 12: Deformation test method for acetabular shells



附属書 A 患者データの取得から積層造形までの造形プロセスにおいて考慮すべき項目

患者データの取得から積層造形プロセスまでの造形プロセスにおいて、考慮すべき項目を表 A-1 に示す。CT, MRI 等を用いた撮影条件の例は、三次元積層造形技術を用いたコバルトクロム合金製人工関節部材の開発ガイドライン 2017(手引き)附属書 B が参考となる。

表 A-1 患者データの取得から積層造形までの造形プロセスにおいて考慮すべき項目

考慮すべき項目									
1)患者画像データの取得									
<ul style="list-style-type: none"> ・ CT, MRI 等を用いた撮影 ア) CT の場合 <ul style="list-style-type: none"> ・ 撮影機器 ・ 管電圧 ・ 管電流 ・ スキャンスライス厚 ・ ビームピッチ ・ スキャン時間 ・ 撮像視野 (SFOV: Scan field of view) ・ 再構成スライス厚 ・ 再構成スライス間隔 ・ 再構成関数 ・ アーチファクト対策 イ) MRI の場合 <ul style="list-style-type: none"> ・ 撮影機器 ・ 使用コイル ・ シーケンス脂肪抑制の有無、有であればその種類 ・ スキャン断面エコー時間繰り返し時間 (もしあれば) 反転時間 ・ (gradient echo 法の場合) フリップ角 ・ スキャンスライス厚 ・ マトリックス撮像視野 (FOV: Field of view) ・ 繰り返し回数 (Number of excitation) ・ バンド幅 ・ センスファクター あるいは類似パラメーター ・ 撮影時間 ・ 再構成スライス厚 ・ 再構成スライス間隔 ・ 再構成方向 ・ アーチファクト対策 ・ 骨モデルの作製 ・ 術前計画 ・ STL ファイル形式に変換 									
2)三次元データを積層造形に最適な形状に設計									
<ul style="list-style-type: none"> ・ CAD ソフトを使用し、患者データに適合したコンポーネントの形状データを作製 ・ 形状及び構造の最適化 ・ パラメーターの設定 									
3)CAM データの作製									
CAD の STL データを CAM ソフトで読み込み、積層造形のためのサポートの設定及び造形テーブルのレイアウト									
4)積層造形機にて造形									
<ul style="list-style-type: none"> ・ 造形パラメーター <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%;">a)製造方法(機器、型番)</td> <td style="width: 33%;">b)出力又は電流/電圧</td> <td style="width: 33%;">c)スポット径</td> </tr> <tr> <td>d)走査速度(造形速度)</td> <td>e)積層間隔</td> <td>f)走査間隔</td> </tr> <tr> <td>g)造形雰囲気</td> <td>h)エネルギー密度</td> <td></td> </tr> </table> 	a)製造方法(機器、型番)	b)出力又は電流/電圧	c)スポット径	d)走査速度(造形速度)	e)積層間隔	f)走査間隔	g)造形雰囲気	h)エネルギー密度	
a)製造方法(機器、型番)	b)出力又は電流/電圧	c)スポット径							
d)走査速度(造形速度)	e)積層間隔	f)走査間隔							
g)造形雰囲気	h)エネルギー密度								
5)表面研磨等の仕上げ処理									
<ul style="list-style-type: none"> ・ ショットピーニング等により残留粉末の除去 ・ サポートの除去 ・ 必要に応じて熱処理等の実施 									

・ 適合性の確認及び最終仕上げ加工

単位体積当たりのエネルギー密度 $E(\text{J}/\text{mm}^3) = \text{出力}(\text{W}) / \{ \text{スキャン速度}(\text{mm}/\text{s}) \times \text{X-Y 方向の走査間隔}(\text{mm}) \times \text{Z 軸方向の積層間隔}(\text{mm}) \}$

表 A-1 は、患者の画像データを用いた三次元積層技術によるカスタムメイド整形外科用インプラント等に関する評価指標(平成 27 年 9 月 25 日付け薬食機参発 0925 第 1 号厚生労働省大臣官房参事官通知「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 3)、及び 三次元積層技術を活用した整形外科用インプラントに関する評価指標(平成 26 年 9 月 12 日付け薬食機参発 0912 第 2 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)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 3 等を参考としている。



JIS T 0993-1 に準じた生物学的安全性の評価において考慮すべき項目を表 B-1 に示す。

表 B-1 生物学的安全性の評価項目

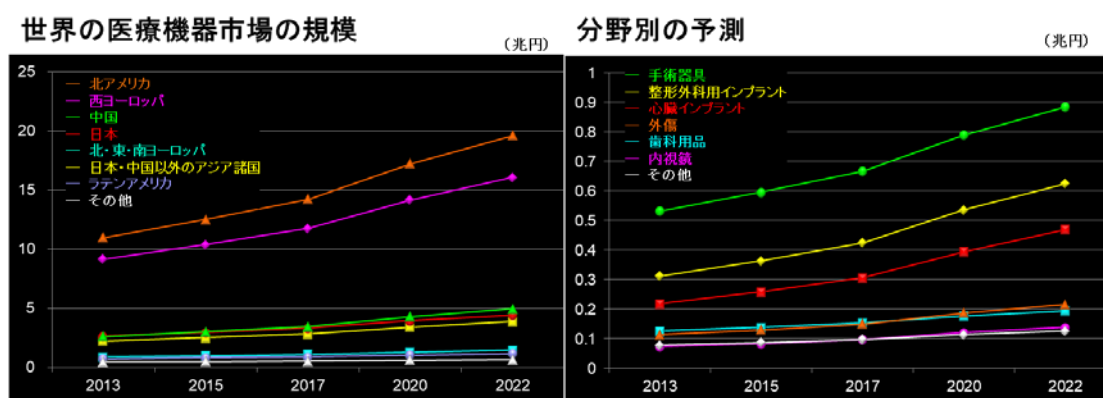
医療機器の分類	接触期間		生物学的試験								
			細胞毒性	感作性	刺激性 皮内反応	急性全身毒性	亜急性毒性	遺伝毒性	発熱性	埋植	血液適合性
接触部位	A：一時的接触 (24 時間以内) B：短・中期的接触 (24 時間を超え 30 日以内) C：長期的接触 (30 日を超える)										
非接触機器											
表面接触機器	皮膚	A	○	○	○						
		B	○	○	○						
		C	○	○	○						
	粘膜	A	○	○	○						
		B	○	○	○						
		C	○	○	○		○	○			
損傷表面	A	○	○	○							
	B	○	○	○							
	C	○	○	○		○	○				
体内と体外を 連結する機器	血液流路 間接的	A	○	○	○	○			○		○
		B	○	○	○	○			○		○
		C	○	○		○	○	○	○		○
	組織/骨/歯質	A	○	○	○						
		B	○	○	○	○	○	○		○	
		C	○	○	○	○	○	○		○	
	循環血液	A	○	○	○	○			○		○
		B	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		C	○	○	○	○	○	○	○	○	○
体内埋込み機器	組織/骨	A	○	○	○						
		B	○	○	○	○	○	○		○	
		C	○	○	○	○	○	○		○	
	血液	A	○	○	○	○	○		○	○	○
		B	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		C	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○：考慮すべき評価項目

V-1-3 体内埋め込み型材料（靱帯・腱再建術に用いるインプラント）

1. 当該技術分野の概要

社会の高齢化が進行し、身体の機能を補うために生体内にインプラント製品を埋入する手術が増加傾向にある（図1）。高齢者の骨折の特徴として、関節周囲の骨折が増え、従来のインプラントでは対応が不十分な人工腱・じん帯損傷に関する臨床的な要望が増大している。



出展：2014年版「Global Biomedical Metal Market」Market Report
1\$ = 100円 換算

図1 インプラント市場の予測

2. 開発ガイドライン策定の意義

本開発ガイドラインの目的は、靱帯・腱等再建術に用いるインプラントを必要とする患者の急速な増加に伴い、安全性等に関する基本的な機能を十分に満足しつつ、新材料を含めた生体適合性に優れたインプラントの開発が求められている。

3. 開発ガイドラインの検討概要

靱帯・腱等再建術に用いるインプラントを開発に関する2回の開発WG委員会を開催し、委員会として以下の内容を決定した。

- (1) この分野の動向を調査し、メンバーを選定した。
- (2) 本委員会の方向性としては、人工材料を中心とし、スキャホールド型、表面被覆型を含める方向とした。
- (3) 臨床的に必要となる力学的強度の目安、骨と人工材料との固着強度評価等を含めることとした。
- (4) この分野への新規参入を促すため靱帯・腱等再建術に用いるインプラントに関する全体動向をまとめた総論及び人工材料に特化したガイドライン案を作成する方向とした。

(5) 次年度以降、2年を目安にまとめることとした。

4. 開発ガイドラインの検討過程

4.1 第1回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時：平成31年2月8日（金） 12：55～14：40

(2) 開催場所：東京八重洲ホール 800会議室（8階）

(3) 出席者

委員：田中 栄（座長）、垣立 浩、勝田 真一、佐野 博高、勝呂 徹、山口 将吾

オブザーバー：

日本医療研究開発機構：浅沼 直樹、堀切 陽介

医薬品医療機器総合機構：遠藤 健

事務局：岡崎 義光、鎮西 清行

(4) 議事概要

平成30年度第1回WG会議開催にあたり、座長選出(田中委員長)、座長挨拶、委員の自己紹介を行った。その後、ガイドライン策定事業及びこれまでの経緯についての説明、今年度の方向性に関して検討、前十字靭帯と腱板断裂について議論し、本日のまとめと今後についての確認をして終了した。

4.2 第2回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時：平成31年3月4日(月) 15：00～16：45

(2) 開催場所：東京八重洲ホール 800会議室（8階）

(3) 出席者

委員：田中 栄（座長）、垣立 浩、勝田 真一、佐野 博高、山口 将吾

オブザーバー：

日本医療研究開発機構：仲山 賢一、浅沼 直樹

医薬品医療機器総合機構：宮本 大誠

事務局：岡崎 義光

(4) 議事概要

前回の議事及び合同検討会での報告内容を確認した。その後、田中委員、佐野委員、垣立委員、山口委員、勝田委員から検討内容の報告を頂いた。

本委員会の方向性としては、人工材料を中心とし、スキャホールド型、表面被覆型を含

める方向とした。また、臨床的に必要となる力学的強度の目安、骨と人工材料との固着強度評価等を含めることとした。

さらに、この分野への新規参入を促すため全体動向をまとめた総論及び人工材料に特化したガイドライン案を作成する方向とした。

5. 開発ガイドラインの検討結果

本年度の検討結果として、靭帯・腱等再建術に用いるインプラントを開発する際の基本的な考え方を以下の通りにとりまとめた。

- ・ 前十字靭帯損傷の治療を例に必要な製品開発イメージ、評価の項目を検討（新素材、革新的な製造技術の導入、適合性獲得のための再生医療との融合、力学特性の改善等）
- ・ 手術主義の進歩に伴う臨床的な必要性のとりまとめ
- ・ 製品開発動向の文献調査
- ・ 力学的評価の項目（ひねり強度および引張等）の検討
- ・ 生物学的な安全性評価の動向調査（骨形成能、異物反応等）
- ・ 生物由来材料の評価指標の参照

5.1 靭帯・腱等再建術に用いるインプラントの開発ガイドライン策定に向けた検討 2回の開発WG委員会を開催し、以下を検討し取りまとめた。

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会合同検討会 資料2-3
体内埋め込み型材料(靭帯・腱等再建術に用いるインプラント)開発WG 平成30年度報告

WGメンバー：6名(敬称略・順不同) ※ 座長

※ 田中 栄	東京大学大学院 医学系研究科外科学 教授	勝呂 徹	一般社団法人日本人工関節研究所リウマチ治療研究所 所長
佐野 博高	仙台市立病院 整形外科 医長	勝田 真一	一般財団法人 日本食品分析センター 彩都研究所 理事
垣立 浩	オリンパス株式会社 インベーション推進室 フェロー	山口 将吾	日本特殊陶業株式会社 技術開発本部 副主管

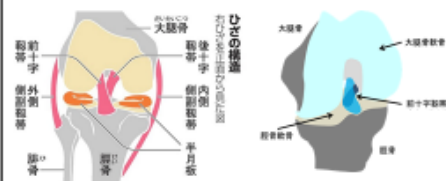
1. 平成30年度の実施内容

- ・ 2回の委員会の開催：2019年2月8日、3月4日
- ・ 本年度から開始するにあたり、目標とする製品の検討
- ・ 日本の開発技術の世界的な優位性
- ・ 前十字靭帯損傷の治療を例に必要な製品開発イメージ、評価の項目を検討（新素材、革新的な製造技術の導入、適合性獲得のための再生医療との融合、力学特性の改善）
- ・ 臨床的な必要性の検討
- ・ 製品開発動向の文献調査
- ・ 力学的評価の項目（ひねり強度および引張等）
- ・ 生物学的な安全性評価の動向調査（骨形成能、異物反応等）
- ・ 生物由来材料の評価指標の参照

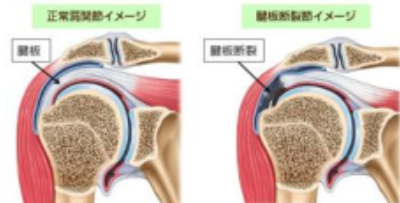
2. 次年度以降へのお願い

- ・ 本年度は、ターゲットの選定に重きを置いたので、次年度以降に2～3年をめぐりに本格的に検討予定

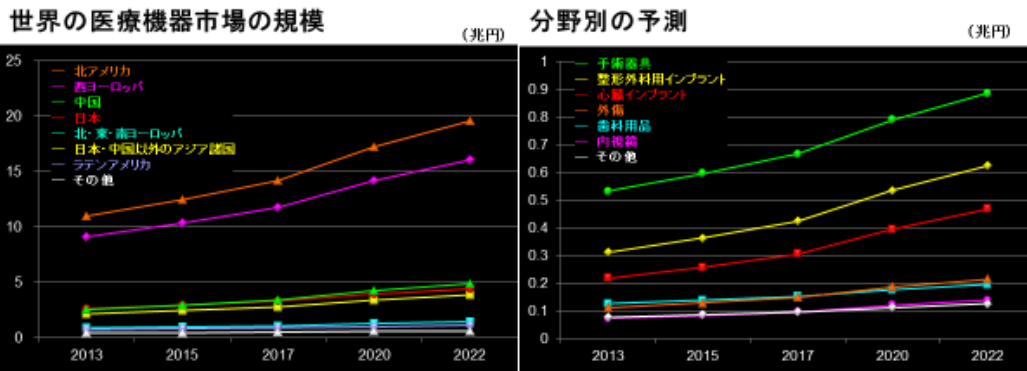
前十字靭帯損傷



肩腱板断裂



インプラントの世界市場



出展: 2014年版「Global Biomedical Metal Market」Market Report
1\$ = 100円 換算

体内埋め込み型材料(人工靭帯・腱等再建(インプラント))の検討

膝前十字靭帯損傷とは

若年層に多く、近年のスポーツ人口の増加に伴い、患者数は急増している。

膝前十字靭帯: 大腿骨と脛骨間に存在し、大腿骨に対し、脛骨が前方あるいは内旋しないように制動する靭帯



- ◆ 膝関節の安定性のためにとても重要な靭帯
- ◆ 損傷すると日常生活やスポーツに支障をきたす
- ◆ 関節可動域障害
- ◆ 膝の不安定性
- ◆ 通常、切れた前十字靭帯が自然に癒合することはないため、靭帯の再建手術が必要
- ◆ 放置すると半月板損傷や関節軟骨が変性・損傷
- ◆ 自家腱での再建手術が多い

肩腱板断裂とは

高齢者に多く、手術数は急増している。

腱板断裂では上腕骨大結節の付近で腱板が断裂する。そのため、図のように骨から腱が剥がれて(白矢印)、腱に穴が開いたように見えることが多い。



- ◆ 「五十肩」と似た症状で手術を要する患者が多い
- ◆ 中高年者に多い疾患
- ◆ 肩の挙上困難
- ◆ 痛みと筋力低下による
- ◆ 夜間痛
- ◆ 運動時痛

V-1-4 画像診断（近赤外イメージング検査システム）

1. 平成30年度の実施内容について

平成29年6月9日に閣議決定された未来投資戦略2017において、AIやIOTを導入し、医療をはじめ社会システムを優先的に効率化し、整備・高度化の推進を行う提言がなされた。医学領域では特に「質の飛躍的向上、医師・患者の負担軽減」を目標に、産学連携による実践的教育に対する重点支援や集中投資の効果が最大に発揮されるよう、AI 開発・実用化への促進、画像診断支援等の重点6領域が指定されたところである。一方、平成28年4月25日「医療分野研究開発推進計画」の実行状況についての報告資料（内閣官房健康・医療戦略室、文部科学省、厚生労働省、経済産業省）では、オールジャパンでの医療機器開発「2. 革新的な医療機器開発」において、患部を俯瞰しながら直感的に操作可能な内視鏡システムとして「近赤外光域と可視光とを同時撮像可能とすることが実現される」など、画像診断における近赤外検査システムの開発実用化の実現が推進されているところである。

平成30年度は上記状況を鑑み、28年度にスタートした画像診断（近赤外イメージング検査システム）開発WGの活動を継続した。開発WG幹事委員会は引き続き、外科学会理事・松原久裕（千葉大学・先端応用外科教授）、日本病理学会理事・森井英一（大阪大学・病態病理学教授）、そして消化器内視鏡学会ならびに消化器病学会理事・一瀬雅夫（帝京大学・特任教授）と、清水信幸（山王病院 副院長・外科部長）として委員の人選、委員会の活動方針を明確にするなど、ガイドライン作成を先導した。池原譲（産業技術総合研究所）は事務局として、医療現場のニーズ調査と国内企業の活動情報の収集、画像診断用機器に関する国際標準の活動（IEC/SC62）調査を行ってWG委員会の活動開始に備えた。なお、画像診断（近赤外イメージング検査システム）開発WG委員会のメンバーは、度に引き続き継続しており、大きな変化はない。

開発WG委員会は、画像診断（近赤外イメージング検査システム）開発ガイドラインを検討するため、蛍光物質等の造影を必要としないイメージング検査システムが、診療に想定される主な使用状況を共有することから開始した。想定される状況において、装置が備えるべき要件とこれに基づく基本性能、安全性を、開発のガイドラインとしてまとめた。

グローバルには、光通信の光電変換そしてとして使用されてきた非シリコン半導体技術を転用したイメージング技術の開発が進む状況にあることから、これを意識した目次案とした。さらに、現在の医療用照明に関する国際規格が、近赤外イメージングで使用する医療用照明の基本性能と安全性をカバーしていないことを明確にしたことで、当WGの作成するガイドラインは、各国の医療機器認証の基準として取り入れられる国際規格となることを想定した活動を行うことが不可欠であるとの判断に至った。さらに、「保健医療分野 AI 開発加速コンソーシアム」第二回(2018年9月28日)において示された開発特性をふまえた審査、承認の考え方、そして平成30年12月19日に示されたAI技術を利用した医療機器の取り扱いにかかる対応について検討した。とくに、医政医発1219第1号「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」で示された通り、AI技術を利用した医療機器を用いた際の診療責任が医師にあることを踏まえて、最終の30年度版を完成させた状況である。

2. ガイドラインの検討過程

2.1 開発 WG 委員会概要

2.1.1 第 1 回 画像診断（近赤外イメージング検査システム）開発 WG 委員会

(1) 開催日時：平成 30 年 8 月 31 日(金) 18:00 ~ 19:12

(2) 開催場所：AP 品川 9 階 M 会議室

(3) 出席者

委員：一瀬 雅夫、北岡 義隆、清水 伸幸、岩崎 豊（濱谷正人委員の代理）、
藤城 光弘、松原 久裕、森井 英一

オブザーバー：

日本医療研究開発機構：浅沼 直樹、仲山 賢一

医薬品医療機器総合機構：遠藤 健

事務局：池原 譲、榎田 創、鎮西 清行

(4) 配布資料

資料 1：議事次第

資料 2：委員一覧

資料 3：H29 年度事業報告書

資料 4：20171120_ガイドラインのポイント

資料 5：ソフトウェアの品質管理

配布資料 5-1

配布資料 5-2 (Q&A1)

配布資料 5-3 (Q&A2)

配布資料 5-4 CAD 開発ガイドライン_0815 版

配布資料 5-5 人工知能分野評価指標案

(5) 議事概要

(1) 第 1 回 開発 WG 委員会開催の挨拶

(2) 配布資料の確認

(3) 委員紹介

(4) H29 年度事業報告書について

(5) 今年度の検討事項—ソフトウェアの取り扱い・記述について

「(仮題)人工知能技術を利用した医用画像診断支援システム開発ガイドライン(手引き)(案)」について、鎮西氏より説明がなされ、本解説を参考に近赤外イメージングにおける人工知能技術を用いた診断システムについて検討することになった。

(6) 国際規格化の必要な項目と対応について、紹介がなされた。

(7) その他

今後のスケジュールの確認を行った。

2.1.2 第 2 回 画像診断（近赤外イメージング検査システム）開発 WG 委員会

- (1) 開催日時： 平成 31 年 1 月 30 日(水) 16:15 ～ 17:15
- (2) 開催場所： AP 品川 9 階 M 会議室
- (3) 出席者
委員： 一瀬 雅夫、北岡 義隆、清水 伸幸、藤城 光弘、松原 久裕、森井 英一
事務局： 池原 譲、榊田 創
- (4) 配布資料
資料 1： 議事次第
資料 2： 委員一覧
資料 3： 草案 2019 年 1 月 ver10
資料 4： AI を取り入れた機器への対応
資料 5： 厚労省通知文
資料 6： 医政医発 1219 第 1 号概要
資料 7： 前回議事録
- (5) 議事概要
 - (1) 第 2 回 開発 WG 委員会開催の挨拶
 - (2) 配布資料の確認
 - (3) 前回の議事確認
 - (4) 討議事項：ソフトウェアの取り扱い・記述について
ガイドラインに係る AI を用いた診断について、医師法第 17 条を元に修正点の確認を行った。
最終版である「画像診断近赤外イメージング検査システムに開発ガイドライン 2018」について議論が行われ、2 月 8 日締め切りで、全委員に内容の確認がなされることとなった。
- (5) その他
ガイドラインが策定されたため、来年度は、当該委員会の開催はない予定となった。

3. 平成 30 年度の検討結果

画像診断（近赤外イメージング検査システム）開発ガイドライン

（確定作業中のため本文の掲載は省略）

4. 平成 30 年度の総括と今後の展望

平成 30 年度はこれまでに進めてきた 800nm 以上の近赤外波長域を利用する近赤外イメージング検査のうち、非シリコン半導体の利用で実現される 1000nm 以上の近赤外イメージング検査システムを想定して、ガイドライン案の作成を完了した。

第二に、照明と画像化の制御ソフトウェアに関する内容について審議を行った。特に、保健医療分野 AI 開発加速コンソーシアム」第 2 回(2018 年 9 月 27 日) で示された「PMDA 審査／薬事承認」、第 4 回 2019 年 1 月 16 日で示された「医師が、AI を活用し判断した場合の責任の所在について」を参照し、委員会としての結論を出して、画像診断(近赤外イメージング検査システム)開発ガイドラインを完成させたことで、ワーキンググループのミッションを完了できたと考えている。

今後の展望については、当ワーキンググループは、「近赤外波長域において、既存の医療用照明の規格(IEC 60601-2-41:2009「Medical electrical equipment - Part 2-41: Particular requirements for the basic safety and essential performance of surgical luminaires and luminaires for diagnosis」)は対応していないので、1000nm を超える波長域で医療用照明を行う機器に適用される新たな国際規格が必要」との指摘を行った。そして、当ワーキンググループのメンバーが中心となりその開発提案を進めているところである。

V-1-5 スマート治療室

1. スマート治療室開発 WG の経緯

スマート治療室は治療室内の様々な医療機器等をネットワークで接続し体系的に情報を収集する仕組みを有している。このスマート治療室の発展には新規技術の開発に留まらず、薬機法上や商業上など様々な面で革新的な枠組みを構築する必要がある。そのためには様々な規格やガイダンス、ルール等文書が必要になる。

スマート治療室開発ワーキンググループ（以下、本開発 WG）では 2016 年度にフィージビリティスタディーを行い、どのようなガイドラインを策定すべきかについて検討した。開発ガイドライン該当性（開発ガイドラインで取り扱う範囲内であるか）や優先度、他事業との重複等を考慮した結果、2017 年度に「スマート治療室のシステム構成・運用に関する開発ガイドライン」を策定した（2019 年 3 月公表、以下本ガイドライン）。スマート治療室は異なる事業者によって提供された要素によって構成されたシステムであるという点に注目し、本ガイドラインではそのようなシステムが正しく機能するために推奨される技術的事項を列挙した。

本ガイドライン策定中にも、他事業においてもスマート治療室に関連した規格やガイダンス等文書の検討が進んでいる。本開発 WG の今後の活動を定めるにあたって、スマート治療室の開発状況と他事業における関連文書の検討状況を改めて調査した。

2. スマート治療室関連文書の検討状況調査

2.1 スマート治療室開発状況

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構（AMED）の未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業「安全性と医療効率の向上を両立するスマート治療室」において、東京女子医科大学をはじめとした大学・企業によりスマート治療室（≡Smart Cyber Operating Theater: SCOT）の開発が行われている。本プロジェクトではスマート治療室内デバイスやアプリケーションの通信ミドルウェアとして OPeLiNK を開発している。

本プロジェクト参加者によって OPeLiNK 関連企業による協議会の発足を検討している。本団体では、OPeLiNK 規格の策定と普及推進、収集されたデータ利活用に関するルールの取り決め等を目指している。

2.2 SCOT 国際標準化

経済産業省-三菱総合研究所の戦略的国際標準化加速事業（政府戦略分野に係る国際標準開発活動）「安全性と医療効率を両立するスマート治療室に関する国際標準化」において、SCOT/OPeLiNK の IEC や ISO 等の国際標準化を検討している。

2.3 SCOT 評価科学活動状況

厚生労働科学研究費補助金 政策科学総合研究事業（臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業）「AI 技術を用いた手術支援システムの基盤を確立するための研究」において、SCOT 対応機器の開発や SCOT 規格への適合性確認等に用いるシミュレータの開発と、医療機器としての SCOT アプリケーションの安全性・有効性評価の基本的考え方に関するガイドライン案を検討している。SCOT アプリケーションの安全性・有効性評価の上で生じる新しい問題点とそれに対する考え方をまとめ、その結果を提言として厚生労働省への提出する予定である。

2.4 スマート治療室関連文書の検討状況のまとめとスマート治療室開発 WG の方向性

SCOT/OPeLiNK 規格の策定やその国際標準化、安全性・有効性の評価、規制当局への提言がスマート治療室関連事業によって行われている。本開発 WG はこれらの事業の進捗と検討結果を見極めたうえで今後の開発ガイドラインテーマの選定を行うべきと判断した。医療機器開発ガイドラインとして速やかな支援が行えるように、これからも関連する事業と綿密な連携を取り、スマート治療室開発における問題点の抽出と分析を継続する。

スマート治療室のシステム構成・運用に関する開発ガイドラインの概要

小関 義彦 産業技術総合研究所

1. 背景と目的

スマート治療室は手術室内の医療機器等デバイスをネットワークに接続し体系的に情報を収集・活用する仕組みを有している[1]。各デバイスはミドルウェアに接続され、情報はミドルウェアで集中的に管理される。アプリケーションはミドルウェアを介してデバイスの情報を利用し、新たな機能を提供する。

スマート治療室システムの開発は様々な当事者が関係する横断的な取り組みである。各当事者が連携するためには、技術的な新規性にとどまらず様々な規格やガイダンス、ルール等が必要となる。スマート治療室開発ワーキンググループでは、どのようなガイドラインを策定すべきかについて議論を行ってきた。その結果、スマート治療室システムで安全に手術を行えるように、適切にシステムを構成し、運用する事項を優先的に示す必要があると考え、「スマート治療室のシステム構成・運用に関する開発ガイドライン 2019(手引き)」[2]を策定した。スマート治療室システムの各当事者の役割を明確にすることで、スマート治療室の開発と普及が促進されることを期待している。

2. 適用範囲

本ガイドラインの適用範囲は、スマート治療室システムの各要素が満たすべき推奨事項と各当事者が行うべき推奨事項のうち、手術や施術に寄与する事項とスマート治療室システムに特有の事項とした。

「手術や施術に寄与する事項」のみを対象とすることで、スマート治療室システム内で手術や施術が安全に実施されることを目指した。手術に直接寄与しない情報活用やデバイスの標準化等は本ガイドラインの対象外とした。

「スマート治療室システムに特有」とは、スマート治療室システムに接続するうえで必要な事項であって、デバイスに特有な事項は含まないということである。例えば、スマート治療室に接続するパルスオキシメーターの場合、血中酸素飽和度を計測する機能や安全性を対象とせず、接続するうえで備えるべき機能等を対象とする。

また本ガイドラインは技術的観点で考え方

を示したもので、法律的観点や商業的観点で考えを示したものではない。

3. ガイドラインの構成と内容

本ガイドラインはスマート治療室デバイスとスマート治療室ミドルウェア、スマート治療室アプリケーションそれぞれについて推奨事項をまとめた。その結果、この3つの要素に共通する事項が多く見られたので、共通事項を最初にまとめた。

また各要素をシステムとして構成する役割を担う者をスマート治療室導入者と定義し、その推奨事項をまとめた。導入者は医療施設等の保守・管理者や、導入を請け負う専門の業者を想定している。

本ガイドラインの推奨事項は大きく分けると二つの面を持っている。一つ目はスマート治療室ミドルウェアの開発に必要な事項である。

各要素には通信に関わる不可避なトラブル(遅延、断絶、再起動等)に予め対処すること共通して求めている。スマート治療室デバイスには、適切な通信を行う上で最低限必要な機能を有していること、通信・計測・制御のデータフォーマットを開示することを求めている。スマート治療室ミドルウェアは開示された情報に基づき、APIを設計実装し、そのAPIをスマート治療室アプリケーション開発者に開示する。またスマート治療室ミドルウェアの管理に必要な機能を有することを推奨している。

二つ目は導入者がシステムを構成するのに必要な事項と導入者がすべき事項である。導入者は初めにスマート治療室システムの基本情報(対象手術や、必要な機能・性能、使用条件等)を規定する。規定後にシステムの要素(スマート治療室デバイスやアプリケーション、ミドルウェア)を選定する。選定にあたって、各要素が提供する機能・性能、必要とする機能・性能、使用条件等の情報が必要になるため、各開発者にはこれらの情報を開示するように求めている。導入者は開示された情報に基づきスマート治療室システムを構築する。導入者はその際に、テスト方法や点検方法、セキュリティ対策等を規定し、使用者に使用方法を通知し、必要に応じて訓練などを実施する。各要素開発

者はその際に必要な情報を開示することを求めた。

本ガイドラインではスマート治療室システムはタイムクリティカルなシステムであることを想定している。そのため、各要素の挙動記録には正確な時間が付加されることを目指した。しかし、実際は大規模なシステム内で時刻を正確に合わせることは技術的に困難である。そのため、時刻はある程度異なることを前提にして、時刻が異なることによるリスクに各要素が対処することを求めている。

また、大規模な通信システムでは、通信の欠損・遅延、断絶は避けることが出来ないと考えられる。そのため、各要素はこのようなトラブルに予め対応することを求めている。同様に大規模な計算システムでは要素自身や他の要素がフリーズし、それによってリセットや再起動することが考えられる。各要素はこのようなトラブルに予め対応することを求めている。すなわち、フリーズした要素が悪いのではなく、そのフリーズに対応しなかった要素が問題であると考えている。ただし、不合理に遅延やフリーズを繰り返す要素を許容するものではない。

本ガイドラインではスマート治療室導入者を新たに定義してその役割について示している。しかし、この役割は従来から病院のなかで誰かが担当していたことである。各病院において、手術室等を一つのシステムとみなし、どのような医療機器を導入すべきかを決めて、他の機器と矛盾しない使い方を確認し、管理してきた。その役割を改めて定義したに過ぎないと考えている。

4. 考察と展望

ここでは策定時に議論があったが、本ガイドラインに含まれなかった点について述べる。

患者情報を本システムでどのように扱うべきか、また電子カルテ等とどのように連携すべきかについて議論があった。スマート治療室システムで収集されたデータを活用していく上で重要になるため、今後は本システムと電子カルテとの連携が必要になる可能性もある。しかし、これは適用範囲外であったため推奨事項を設けなかった。

スマート治療室システムに統一的なユーザーインターフェースやユーザビリティが必要に

なるのではという議論があった。しかし、本ガイドラインでそれを決めることはできないと判断し、一般的なユーザビリティの規格に従うことと言うにとどめた。今後、必要に応じてスマート治療室の協議会などで検討することが考えられる。

スマート治療室デバイスの非侵襲的パラメータと侵襲的パラメータを分けて考えるべきでないかという議論があった。非侵襲的データとはスマート治療室デバイスからの計測データ等で、侵襲的データとは患者への侵襲に関するスマート治療室デバイスへの制御データ（例えば、電気メスの出力等）である。リスクという面では侵襲的データは非侵襲的データと同じである。そのため本ガイドラインではこの二つのデータに区別を設けなかった。

スマート治療室システムは競合する企業がオープンアーキテクチャを構築しようとする試みである。そのため、様々な利害関係が生じる可能性がある。しかし、そのような利害関係を超えて、導入者や使用者を満足させる要素が選ばれると考えられる。すなわち良い性能と価格であるとともに、オープンアーキテクチャに前向き協力的で、各要素が連結することで得られる相乗効果に寄与できる要素が成功すると考えられる。

謝辞

本ガイドラインはスマート治療室開発ワーキンググループの委員からの貴重なご意見をまとめたものである。ここに委員の方々のご尽力をはじめ、各関連機関のご協力に深く感謝の意を示す。

参考文献

- [1] Okamoto, Masamune, Iseki, Muragaki, Development concepts of a smart cyber operating theater (SCOT) using ORiN technology, Biomedical Engineering/ Biomedizinische Technik, 63 (1), 31-37
- [2] 経済産業省, スマート治療室のシステム構成・運用に関する開発ガイドライン 2019 (手引き)

V-1-6 人工知能分野

1. 当該技術分野の概要および現状

サポートベクタマシン(Support Vector Machine)などの分類器に代表される機械学習の技術は、深層学習(Deep learning)の進展により注目を集めている。膨大な量のデータを用いる機械学習は、自然画像の判別などの「特定の分類課題」において人間の能力を超える性能を示すに至り、人工知能(Artificial Intelligence; AI)が社会を変革するとの議論がなされている。

コンピュータ支援画像診断(Computer Aided Diagnostics; CAD)の分野においても、研究開発の対象は事実上すべて機械学習を用いるものとなった。人工知能技術を用いた CAD (AI-CAD)が平均的医師の診断成績を上回るとの研究発表、海外での承認事例が出ている。

この背景のもとに、医療機器等開発ガイドライン策定事業(AMED)では、2017年度から次世代医療機器・再生医療等製品評価指標策定事業(厚生労働省・国立衛研)と連携して、AI-CADに関する開発ガイドラインの策定を進めてきた。

その結果、開発ガイドライン策定事業では次の特徴を持つ開発ガイドライン案を策定した。

- 従前に公表した「コンピュータ診断支援装置の性能評価開発ガイドライン」と「コンピュータ診断支援装置におけるソフトウェア設計・開発管理」を統合
- この中に、機械学習技術に関係する事項を追記
- 平成26年11月25日改正施行された薬機法の「単体プログラム」ほか、最新の医療機器規制制度、国際標準等に対応
- CADが最も普及している放射線のみならず、動画像を主とする内視鏡、超音波等も対象とした。

2. 当該技術分野におけるガイドライン策定の意義

2018年度に入って、機械学習技術の医療応用の流れはさらに加速した。

- 自動診断(支援ではない)システム IDx-DR が米国で承認された。
 - 日本でも初の機械学習を利用したシステム EndoBRAIN が承認された。
 - 米国ではその後も機械学習を利用した CAD は増加しており、各国でも承認例が増えている。
- これらを受けて、本年度は開発ガイドライン案の見直しと、内容をよりわかりやすくすることで医療における人工知能技術の適正な普及の一助とする。

3. ガイドラインの検討過程

3.1 ガイドラインの位置付けや作り方について

昨年度に引き続き、開発ガイドライン策定ワーキンググループ(以下、開発WG)委員会を設置し、本年度は、下記に示すとおり5回の会合を開催した。次世代医療機器・再生医療等製品評価指

標作成事業 人工知能分野 審査ワーキンググループ（以下、審査 WG）との合同会議も開催し、評価指標およびガイドラインの検討を進めた。

3.2 人工知能分野 開発 WG 委員会概要

(1) 第 1 回開発 WG 委員会

- 開催日時：平成 30 年 8 月 7 日（火）16：00 ～ 18:15
- 出席者
 - [委員] 横井英人（座長）、片倉由紀子、椎名毅、清水昭伸、藤田広志、古川浩、
宮崎靖、森健策（Skype による遠隔参加）、森孝夫、諸岡直樹
 - [オブザーバー] 浅沼直樹（日本医療研究開発機構）
門川員浩（経済産業省）
中岡竜介、加藤玲子（国立医薬品食品衛生研究所）
今川邦樹（医薬品医療機器総合機構）
 - [事務局] 鎮西清行、坂無英徳（産業技術総合研究所）
- 配布資料
 - 資料 1：議事次第
 - 資料 2：委員名簿
 - 資料 3：人工知能分野 審査 WG 今年度活動計画案
 - 資料 4：（仮題）人工知能技術を利用した医用画像診断支援システム開発ガイドライン
（手引き）（案）
 - 資料 5：開催日程案とメーリングリストについて
 - 参考資料 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（案）
 - 参考資料 2：平成 29 年度 人工知能分野 開発 WG 報告書
- 議事概要
 1. 審査 WG の状況および活動計画について
 2. 「（仮）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開発ガイドライン」に関する検討
 3. その他

(2) 審査・開発 WG 第 1 回合同会議

- 開催日時：平成 30 年 10 月 29 日（月）15:00 – 17:15
- 出席者
 - <審査 WG>
 - [委員] 橋爪誠（座長・北九州中央病院）、佐々木毅（東京大学）
清水昭伸（東京農工大学）、田中聖人（京都第二赤十字病院）

中田典生（東京慈恵会医科大学）、藤田広志（岐阜大学）

待鳥詔洋（国立国際医療研究センター国府台病院）、松尾豊（東京大学）

[厚生労働省] 田中大祐、青柳ゆみ子、藤野綾太、高村建人、小川雄大

[医薬品医療機器総合機構] 岡崎譲、谷城博幸、桐山瑤子、古森亜矢、今川邦樹

[事務局（国立医薬品食品衛生研究所）] 齋島由二、中岡竜介、加藤玲子

<開発 WG>

[委員] 横井英人（座長・審査 WG 委員兼任）、片倉由紀子

清水昭伸（審査 WG 委員兼任）、藤田広志（審査 WG 委員兼任）、

古川浩、宮崎靖、森健策（Skype 参加）、森孝夫、諸岡直樹

[オブザーバー] 浅沼直樹、岩田倫明（日本医療研究開発機構）

門川員浩（経済産業省）

- 配布資料

<合同会議配布資料>

資料 1：審査・開発 WG 第 1 回合同会議議事次第（案）

資料 2：委員名簿（審査 WG、開発 WG）

資料 3-1：既存の医療機器プログラム及びヘルスケアアプリについて

資料 3-2：国内で承認されている診断用医療機器プログラム

資料 3-3：国内で認証されている疾病診断用医療機器プログラム

資料 3-4：国内で承認されている疾病治療用医療機器プログラム

資料 3-5：Apple Store, Google Play 等から入手可能なヘルスケアアプリ

資料 4：医療機器の該当性の判断について（審査 WG 委員案）

資料 5：開発ガイドライン案

資料 6：開発 WG 今年度検討事項案

参考資料 1：Apple watch4 用医療機器アプリに関する FDA letter 1

参考資料 2：Apple watch4 用医療機器アプリに関する FDA letter 2

参考資料 3：心電計アプリ「Embrace」に関する FDA 510(k) summary

参考資料 4：心電計アプリ及びウェアラブルデバイス「Kardia Band System」に関する FDA 510(k) summary

参考資料 5：Apple heart study に関する Apple press release homepage

参考資料 6：Apple heart study に関する FAQs homepage（スタンフォード大学）

参考資料 7：プログラムの医療機器該当性について

- 議事概要

1. 審査 WG 進捗状況報告

2. 総合討議
3. その他

(3) 第2回開発WG委員会

- 開催日時：平成30年10月29日（月）17：15～18：00
- 出席者

<開発WG>

[委員] 横井英人、片倉由紀子、清水昭伸、藤田広志、古川浩、宮崎靖、
森健策（Skypeによる遠隔参加）、森孝夫、諸岡直樹

[オブザーバー] 浅沼直樹、岩田倫明（日本医療研究開発機構）

門川員浩（経済産業省）

齋島由二、中岡竜介、加藤玲子（国立医薬品食品衛生研究所）

今川邦樹（医薬品医療機器総合機構）

[事務局] 鎮西清行、坂無英徳（産業技術総合研究所）

<審査側>

[委員] 橋爪誠（北九州中央病院）、中田典生（東京慈恵会医科大学）

待鳥詔洋（国立国際医療研究センター国府台病院）、松尾豊（東京大学大学院）

[オブザーバー] 田中大祐、青柳ゆみ子、小川雄大、藤野綾太、高村建人（厚生労働省）

谷城博幸、古森亜矢、桐山瑤子（医薬品医療機器総合機構）

- 配布資料

資料1：議事次第

資料2：第1回 開発WG会議 議事概要（案）

- 議事概要

1. ガイドライン案の追加修正について
2. 今年度の活動内容について
3. その他

(4) 第3回開発WG委員会

- 開催日時：平成31年1月21日（月）10：00～13：00
- 出席者

[委員] 横井英人（座長）、片倉由紀子、椎名毅、古川浩、宮崎靖、森孝夫、諸岡直樹

[オブザーバー] 栗原宏之（日本医療研究開発機構）、

門川員浩、加藤晃治（経済産業省）

中岡竜介、加藤玲子（国立医薬品食品衛生研究所）

宮本大誠（医薬品医療機器総合機構）

[事務局] 鎮西清行、坂無英徳（産業技術総合研究所）

- 配布資料

資料 1：議事次第案

資料 2：審査・開発 WG 第 1 回合同会議 議事概要（案）

資料 3：第 2 回 人工知能分野開発 WG 委員会 議事録

資料 4：人工知能技術を利用した医用画像診断支援システム開発ガイドライン（手引き）（案）（行番号あり）

資料 5：コメント一覧表

資料 5b：医用画像診断支援システム（人工知能技術を利用するものを含む）開発ガイドライン（手引き）（案 r.2）

資料 6：AI-CAD 開発事例案

- 議事概要

1. 審査 WG の状況および活動計画について
2. AI-CAD 開発ガイドラインに対する省庁等コメントへの対応案について
3. その他

(5) 第 4 回開発 WG 委員会

- 開催日時：平成 31 年 2 月 7 日（木）15:00 -18:00

- 出席者

[委員] 横井英人、片倉由紀子、清水昭伸、藤田広志、古川浩、宮崎靖、森孝夫、
諸岡直樹

[オブザーバー] 中岡竜介、加藤玲子（国立医薬品食品衛生研究所）

宮本大誠（医薬品医療機器総合機構）

[事務局] 鎮西清行、坂無英徳（産業技術総合研究所）

- 配布資料：

資料 1：議事次第

資料 2：「医用画像診断支援システム（人工知能技術を利用するものを含む）開発ガイドライン（手引き）」（案 r.2-190207）

資料 3：コメント一覧表（抜粋）

資料 4：AI-CAD 開発事例案

資料 5：本年度の活動報告書（案）

- 議事概要

1. 「医用画像診断支援システム（人工知能技術を利用するものを含む）開発ガイド

ライン（手引き）」に関する検討

2. 本年度の活動報告書について
3. その他

(6) 第5回開発WG委員会

- 開催日時：平成31年3月1日（金） 10:00～13:00
- 出席者

[委員] 横井英人（座長）、片倉由紀子、椎名 毅、清水昭伸、古川浩、宮崎靖、森孝夫

[オブザーバー] 仲山 賢一（日本医療研究開発機構）、

加藤玲子（国立医薬品食品衛生研究所）

今川 邦樹（医薬品医療機器総合機構）

[事務局] 鎮西清行、坂無英徳（産業技術総合研究所）

- 配布資料

資料1：議事次第

資料2：第3回人工知能分野開発WG委員会議事録

資料3：「医用画像診断支援システム（人工知能技術を利用するものを含む）開発ガイドライン（手引き）」（案 r.2-190301）

資料4：コメント一覧表（抜粋）

資料5：AI-CAD 開発事例案

資料6：本年度の活動報告書（案）

- 議事概要

1. 医用画像診断支援システム（人工知能技術を利用するものを含む）開発ガイドライン（手引き）」に関する検討
2. 本年度の活動報告書について
3. 今後の予定について

4. 活動結果

4.1 開発ガイドライン案の見直し

平成 29 年度に一旦取りまとめた開発ガイドライン案につき、以下の観点から見直しを行った。

- 内外での機械学習技術を用いた CAD の承認事例
- 「市販後学習」に関する記載。特にリスクマネジメントを含む市販後学習による性能変化の品質管理の実施主体など
- 開発ガイドラインの理解を助けるための例示の充実

4.1.1 内外の承認・認可事例

各国での承認状況等について、WG 委員の協力を得て情報を収集した。2018 年には各国で機械学習技術を用いた CAD の承認・認可事例が相次いだ（表 1）。

表 1：機械学習技術の応用を標榜する CAD の承認・認可状況

米国	<ul style="list-style-type: none">・ CAD（診断支援システム）のドラフトガイダンスを数回発行している。診断支援の位置づけに応じてポイントを解説。・ 機械学習に関するガイダンスはない。・ de Novo として承認。
EU	<ul style="list-style-type: none">・ SaMD ガイダンスにて Decision Support Software に言及するが具体的な規制には至っていない。CE 認証例あり
韓国	<ul style="list-style-type: none">・ AI を用いた医療機器の審査、臨床評価のガイドラインを発行した。承認例数件。
中国	<ul style="list-style-type: none">・ 2017 年 9 月更新のクラス分類で CAD のクラス分類の記載。・ 中国ネットサービスの騰訊控股（テンセント）は 2018 年 6 月、病院向けの診療補助オープンプラットフォーム上で利用可能な人工知能診断補助機能「騰訊寛影（テンシュンミーイン）」の提供を開始。レントゲンなどの画像を分析できる。（日経 Xtrend 2018/7/4）
日本	<ul style="list-style-type: none">・ 大腸内視鏡映像の CAD「EndoBRAIN」が承認された(2018/12)

特に、米国では多くの製品が認可されている（表 2）。

表 2：米国での認可事例

2017/1	Caldio DL (Arterys Inc.)	深層学習を用いて心臓 MRI 画像を分析する、世界初の心疾患診断支援ソフトウェア。
2018/2	ContaCT (Viz. AI.)	人工知能アルゴリズムにより脳大血管の塞栓疑いを検知する。

2018/3	Acumen HPI (Edwards Lifescience)	手術中の低血圧症を発症前に警告する、機械学習を応用したプログラム
2018/4	IDx-DR (IDX LLC)	網膜画像から糖尿病による網膜症を診断する、世界初の自動診断システム（診断支援システムではない）
2018/5	OsteoDetect (Imagen)	ステレオ X 線画像から、手首の遠位骨折を診断する、画像診断支援プログラム

このあとも多数の製品が認可されている。とりわけ、IDx-DR は（支援ではなく）自動診断を行うシステムである。以下では世界初の自動診断システム IDx-DR と日本発のシステムである EndoBRAIN につき情報を整理する。

IDx-DR（米国 IDx 社）

IDx-DR は糖尿病の合併症の一つとして発生する糖尿病網膜症を検出するシステムである。糖尿病網膜症は網膜カメラ画像による検査で検出されるが、その診断を行うことができるのは眼科専門医である。IDx-DR は、眼科専門医ではない PCP（primary care physician、米国制度における「かかりつけ医」）が網膜カメラで撮影した画像から症状の有無を判定する。PCP はありの場合は専門医の受診、なしの場合は 1 年後に再検査の指示を行う。

IDx-DR はサポートベクターマシンによるプログラムであり、市販後学習は行わない。トプコンプログラムはクラウド上で動作する。感度 85.0%、特異度 82.5%をエンドポイントとして 900 人の臨床試験を実施し、感度 87%、特異度 90%の結果を得た。これは平均的な眼科専門医のそれを（35%から 70%）を上回る。FDA では de Novo として認可した。

EndoBRAIN（名古屋大学、昭和大学、サイバネットシステム、オリンパス）

EndoBRAIN は、超拡大内視鏡によって撮影したポリープの拡大画像から、そのポリープが腫瘍性であるか否かの確率を提示する。医師は大腸内視鏡検査の際に発見されたポリープが腫瘍性であるかの判断にこの情報を利用する。

EndoBRAIN もサポートベクターマシンによるプログラムであり、市販後学習は行わない。プログラムは内視鏡システムに増設するワークステーション上で動作するオンプレミス型のシステムである。臨床性能試験の結果、正診率 98%、感度 98%の正しさで腫瘍性であるか否かの識別が可能であった。これは非専門医の正診率を上回るという。厚生労働省はクラスⅢプログラムとして承認した。

4.1.2 「市販後学習」に関する記載の見直し

IDx-DR、EndoBRAIN の事例に見るように、市販後学習を行うシステムは必ずしも一般的ではない。

開発が先行していたこれらのシステムがサポートベクターマシンであることも要因の一つであるが、市販後学習で集められるデータの質、教師データの欠落、データの管理を含む品質管理、これらのコストといった要因もある。

更に、平成 29 年度の開発ガイドライン案の中で市販後学習と性能変化に言及した部分について、特に利用者（医師など）が CAD に市販後学習を行わせ、それに伴う性能変化が生じる場合の品質管理、リスク管理に関する記載に対して、査読者から多くの批判が集まった。批判の主なものは、使用者による市販後学習と性能変化の品質管理、リスク管理を継続的に担保する技術的方策が示されていない一方、その可能性を論じるのはエビデンスがなく無責任である、というものであった。これらを受けて、市販後学習とこれに伴う性能変化については、製造販売業者が実施する場合を中心の記載に改めることとした。

一方、医学会の主導による人工知能技術を利用した CAD のプロジェクトなども進められていることから、医師が自ら開発することについて、倫理、法令に沿うことを前提にさらに本ガイドラインを参考にすることを望む旨に記載を変更した。

4.1.3 その他の記載の見直し

その他に、以下について記載の見直しを行った。

- タイトルの変更： 人工知能技術を用いない CAD にも対応していることを示すため、「（人工知能技術を用いる者を含む）」と表記した
- 用語の変更： 評価指標案の変更に整合させて、「事後学習」を「市販後学習」と言い換えた。また、トレーニングと学習の関係を記載した。
- ソフトウェア安全クラス分類： IEC 62304 および JIS T2304 におけるソフトウェア安全クラス分類の定義と記載の変更に整合させた。
- 学習データとテストデータの分離の原則： 学習データ数が膨大な場合など、必ずしもテストデータ分離の原則を要さない場合も想定されることから、「テストデータを開発プロセスから切り離して管理するための方策については、PMDA と相談することを推奨する。」との記載を追加した。
- 開発ガイドラインの理解を助けるための例示の充実： 4. 2 節に事例を追加した。
- 個人情報保護法に関する記載を整理した。査読指摘に対して個人情報保護ダイヤルに紹介するなどして確認した。

開発ガイドライン案は、再査読を経て公表の予定である。

4.2 開発ガイドラインの適用事例：転移学習を効果的に用いた例

開発ガイドラインの記載は、幅広い状況に対応するため、一般的な記載となっている。これに対して、具体的な開発事例にて開発ガイドラインを適用する事例を示すこととした。以下は、転移学習を行うことで少ない学習データで効率的な開発を行った研究事例に、事後的に本開発ガイドラインを適用して開発を進めた場合を想定したものである。

本事例の位置付け

本事例は、AI-CAD 開発を開始する時に作成する「開発計画書案」の例として作成されたものである。AI-CAD のアルゴリズム開発を中心に記載したもので、システム開発の視点では項目レベルの概略のみが記載されている。開発後に PMDA に提出する「申請書類」の例ではないことに留意されたい。また、本開発ガイドラインがこの開発事例の研究としての優位性、開発した CAD の性能の優位性、安全性などを保証するものではない。

設計・開発管理が要求する項目の各プロセスへの適用方法

1) ソフトウェア安全クラス分類

- 本システムの動作不良により危険状態が発生するが、リスクコントロール手段によって、死亡や重症のような受容できないリスクを回避できるため、クラス B とする (JIS T2304)

2) 設計開発プロセスへの適用

①製品に関連する要求事項の明確化（意図する用途）

i) 意図する使用目的、使用方法を明確に規定する

- 背景
 - － 筋層非浸潤性膀胱癌 (NMIBC) が発見された場合、もっとも一般的な治療法は経尿道的膀胱腫瘍切除法 (TUR-BT; transurethral resection of the bladder tumor) による可変病変の切除
 - － 完全切除後に膀胱内再発を認める頻度が高く、術後 2 年以内の再発率が約 50% と言われている (M. Hoglund, "On the origin of syn- and metachronous urothelial carcinomas", European Urology, vol.51, no.5, pp.1185-1193, 2007)
 - － 膀胱内再発の原因は、新規発生よりも、腫瘍細胞の播種や前がん病変の広がり、微小な播種病巣 (娘腫瘍) の見落とし
 - － これらを内視鏡的な観察により正しく同定し、TUR-BT の切除範囲の質を向上させることが、膀胱内再発の抑制にとって重要
- 目的
 - － 膀胱内視鏡検査は感度 60%、特異度 70%とされ、小径の腫瘍や平坦型腫瘍、隆起病変に付随する平坦病変の広がりを同定することが困難 (G P Thériault, et al. "Bladder cancer screening among primary aluminum production workers in Quebec", Journal of occupational medicine, vol.32, no.9, pp.869-72, 1990)
 - － 膀胱内視鏡診断時における見落としの抑制・防止
- 方法
 - － 同時読影 (通常の膀胱内視鏡検査時に病変と想定される部位を自動検出し、内視鏡画像へ重畳して検査者へリアルタイムに提示)
 - － 検査中に撮影された内視鏡画像を適切につなぎ合わせて擬似的な全天周画像を構成し、自動検出した病変候補部位の位置を示すマーカーを重畳表示
- 市販後学習を行う

- 性能変化：有
 - マネジメントを行う主体：製造販売業者
 - タイミング：十分な数量のデータが収集されたときに実施を計画する
- ii) 解析対象の画像、適用部位、解析対象の病変の特定
- 適用部位：膀胱
 - 膀胱内視鏡により得られる所見のうち、腫瘍（小径のものや平坦のものを含む）や、隆起病変に付随する平坦病変（発赤や粘膜不整）
- iii) 意図する使用者
- 施設に所属する泌尿器科医（ただし、学習データの作成は泌尿器科専門医に限る）
- iv) 意図する使用環境
- 膀胱内視鏡装置が設置された医療機関

②設計開発の指針と要求仕様の明示

i) 接続可能な画像診断装置の特定

- 解像度 1280x1024 画素、視野角 125±10 deg. (空中), 85±10 deg. (水中)、観察深度 3~50mm
- ○○社製 内視鏡△△

ii) ソフトウェア実行環境の明確化

- 内視鏡診断装置に接続されたスタンドアロン型 PC にてオンプレミス環境で実行する
- Linux (Ubuntu)

iii) 使用するデータの明確化

(1) 第1段階の学習およびバリデーション用データセット ...自然画像

- 臨床画像データ以外のデータ使用の有無: 有り
- データソースの特性: 自然画像
- データの取得・管理方法: 公開データセット (ImageNet, <http://www.image-net.org>)
- 画像データ取得時の撮影パラメータ: 不定
- データソースの元となる患者群の持つ傾向: 該当なし
- 紐付けした臨床データの種類: 該当なし

(2) 第2段階の学習およびバリデーション用データセット ...胃内視鏡画像

- 臨床画像データ以外のデータ使用の有無: 無し
- データソースの特性
 - 画像: 上部消化器内視鏡装置で取得した胃の静止画像
 - アノテーション:
 - 内視鏡専門医資格取得後3年以上の経験を有する医師3名が実施
 - 病理組織学的検査によりピロリ菌感染と診断された患者の胃内視鏡画像を観察し、胃粘膜の発赤や、白色粘液の付着、ひだの肥厚などピロリ菌感染に特有の所見が映っているものを選別
 - 負例（非感染）の画像は、病理組織学的検査および内視鏡検査によりピロリ菌に感染していないと診断された患者の胃内視鏡画像を使用
- データの取得・管理方法
 - 日本医師会 倫理審査委員会による承認（承認番号:xxxx-xxxx-xxxx）のもと、下記の適格基準を満たし、不適格基準に含まれない患者のうち、無作為に抽出された者からデータを取得（全患者と抽出された患者とにおいて、ピロリ菌感染／非感染比や、男女比、年齢構成に有意な差がないことを確認）
 - 適格基準
 - 実験計画書に記載の医療機関で2016年4月1日から2018年3月31日の間に上部消化管内視鏡検査を施行されたこと
 - 病理組織学的検査および内視鏡検査によりピロリ菌に感染している、

- あるいは感染していないと診断されていること
 - 不適合基準
 - ・ 不同意の意思表示があること
 - ・ 管理
 - ○○クリニックに設置された計算機サーバにて保管
 - AI-CAD 開発用の学習データとバリデーションデータのみを産業技術総合研究所へ暗号化機能付き可搬媒体を用いて提供し、同所内に設置された計算機サーバにて保管
 - 画像データ取得時の撮影パラメータ
 - ・ 可視光による照明
 - ・ 解像度 1280x1024 画素
 - データソースの元となる患者群の持つ傾向
 - ・ 健常者
 - ・ ピロリ菌感染者
 - 紐付けした臨床データの種類：該当なし
- (3) 第3段階の学習およびバリデーション、テスト用データセット ...膀胱内視鏡画像
 - 臨床画像データ以外のデータ使用の有無: 無し
 - データソースの特性
 - ・ 画像：膀胱内視鏡装置で取得した膀胱内壁のカラー静止画像
 - ・ アノテーション：
 - 泌尿器科専門医資格取得後3年以上の経験を有する医師3名によるクロスチェックを実施
 - 静止画として取得された膀胱内視鏡画像中から腫瘍範囲、腫瘍周囲の膀胱粘膜の特徴（不整・発赤の有無、表面の凹凸など）をマーキング
 - データの取得・管理方法
 - ・ △△大学附属病院 倫理審査委員会による承認（承認番号:xxxx-xxxx-xxxx）のもと、下記の適合基準を満たし、不適合基準に含まれない患者のうち、無作為に抽出された者のデータを取得（全患者と抽出された患者とにおいて、男女比と年齢構成に有意な差がないことを確認）
 - 適合基準
 - ・ 実験計画書に記載の医療機関で2006年4月1日から2016年11月30日の間に経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-BT)を施行されたこと
 - ・ 病理学的に膀胱癌の診断がついている
 - ・ TUR-BT前3か月以内に膀胱内視鏡検査が実施されており、膀胱内視鏡検査結果の画像（電子媒体）が保管されていること
 - 不適合基準
 - ・ 不同意の意思表示があること
 - ・ 管理
 - △△大学附属病院 電子症例登録システムを用い、臨床情報および画像情報を匿名化する
 - △△大学附属病院に設置された計算機サーバにて保管
 - 開発用の学習データとバリデーションデータのみを産業技術総合研究所へ暗号化機能付き可搬媒体を用いて提供し、同所内に設置された計算機サーバにて保管
 - テスト用データは△△大学附属病院のサーバのみに保管し、開発用には使用しない
 - 画像データ取得時の撮影パラメータ
 - ・ 可視光による照明
 - ・ 解像度 1280x1024 画素
 - データソースの元となる患者群の持つ傾向
 - ・ 健常者

- ・ 腫瘍（小径のものや平坦のものを含む）
- ・ 隆起病変に付随する平坦病変（発赤や粘膜不整など）
- 紐付けした臨床データの種類：該当なし

iv) 機能の明確化

- 画像取得方法：299x299 サイズの窓により内視鏡画像全体を走査
- 統計解析の方法：深層畳み込みニューラルネットワーク
- 入力：画素値（RGB 24bit）
- 特徴抽出の方法：該当無し
- 出力方法
 - フレーム内に病変と疑われる箇所を検出した際にその領域を枠線で囲むことで操作者へ提示する
- 学習方法を特徴付ける事項
 - 段階的転移学習
 - ・ 概要
 - 転移学習(transfer learning)とは、機械学習システムを適用したい目標ドメインにおける訓練データが十分でない場合などにおいて、豊富な訓練データを準備できる異なるドメインでシステムを事前に訓練してから、目標ドメインに適用するテクニックである。転移学習の元ドメインとしては、ImageNet [a]などの大規模自然画像データセットが用いられることが多い。一方で、内視鏡画像などの医用画像のように、自然画像とは大きく異なった構造を持つテクスチャ画像の認識タスクのための新たな転移学習手法である段階的転移学習手法も提案されている[b][c][d]。
 - 段階的転移学習では、はじめに大量の自然画像を用いて DCNN を訓練し、自然画像に頻出するエッジ構造などの特徴表現を獲得させる。その後、学習データセットの性質を目標ドメインに近づけながら、テクスチャなどの、自然画像からは直接獲得できない特徴表現を獲得させておき、最終的に、目標ドメインにおいて正しく分類を行うように DCNN を再学習させる。
 - 膀胱内視鏡用の訓練用データを十分に揃えることは容易ではない一方で、消化器内視鏡の画像データは比較的豊富であるため、自然画像（ImageNet）に加えて消化器内視鏡のデータも事前学習に利用して、段階的転移学習を行う。
 - ・ 専門医師数（1/2 以下）：泌尿器科専門医 6,003 人⇔消化器内視鏡専門医 13,537 人（厚生労働省 平成 28 年（2016 年）医師・歯科医師・薬剤師調査の概況）
 - ・ 患者数（1/6 以下）：膀胱癌 20,595 例⇔胃がん 126,149 例（国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」, 2014）
 - ・ 年間検査数（1/16 以下）：膀胱内視鏡 73 万件⇔胃内視鏡 1,223 万件（厚生労働省 平成 26 年(2014)医療施設（静態・動態）調査・病院報告の概況、厚生労働省 第 3 回 NDB オープンデータ）
 - ・ 少ないデータ量で識別器を効率的に訓練可能な手法である転移学習を導入
 - 本システムでは、三段階の転移学習を行う（図 1）。第 1 段階としては、ImageNet の自然画像（120 万枚）を用いて 1000 クラス分類が行えるように事前学習された GoogLeNet 等、最適な深層畳み込みニューラルネットワーク（DCNN）モデルを選定する。第 2 段階では、診断ラベル付き胃内視鏡ピロリ菌感染画像に DCNN モデルを適用し、感染の有無を判別できるように訓練する。第 3 段階では、DCNN アーキテクチャにおける最終段の Average Pooling 層以前の重みを固定し、目標ドメインである膀胱内視鏡画像の異常

(病変あり)と正常(病変なし)を判定する多層パーセプトロン(MLP)を訓練する。

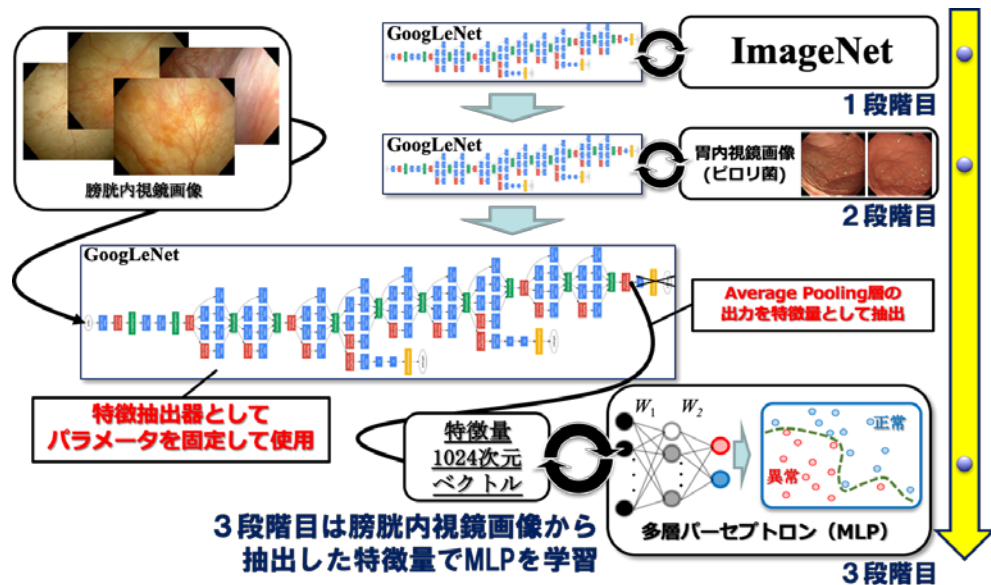


図 1

- 参考文献

- [a] J. Deng, W. Dong, R. Socher, L.-J. Li, K. Li, and L. Fei-Fei, "Imagenet: A large-scale hierarchical image database," Computer Vision and Pattern Recognition, 2009. CVPR 2009. IEEE Conference on IEEE, pp.248-255 2009.
- [b] 野里ら: 胃内視鏡診断の知識を転移させた深層畳み込みニューラルネットワークによる膀胱内視鏡診断支援, 信学技報、MICT2018-58, MI2018-58 (2018-11), pp. 83-88
- [c] A. Suzuki, et al.: Feature Representation Analysis of Deep Convolutional Neural Network using Two-stage Feature Transfer - An Application for Diffuse Lung Disease Classification, 情報処理学会論文誌 数理モデル化と応用 (TOM9), vol.11, no.3, pp.74-83, 2018.
- [d] J. Qu, et al.: Gastric Pathology Image Classification Using Stepwise Fine-Tuning for Deep Neural Networks, Journal of Healthcare Engineering, vol. 2018, Article ID 8961781, 2018.

・ 各段階での転移学習で用いた学習パラメータ等

- (1) 第 1 段階の教師あり学習
 - ✓ 学習済み DCNN モデルを使用 (ImageNet データセットを用いて 1000 クラス分類タスクについて学習)
 - ✓ <https://www.tensorflow.org/hub/>
- (2) 第 2 段階の教師あり学習
 - ✓ 胃内視鏡画像データセットを用いてピロリ菌感染/非感染の 2 クラス分類タスクを学習
 - ✓ データ拡張: 反転、回転、拡大、暈かし
 - ✓ 最適化アルゴリズム: Adam
 - ✓ 学習率: 0.0001
 - ✓ 学習エポック数: 最大 150

- ✓ Dropout 率 : 0.1
 - (3) 第 3 段階の教師あり学習
 - ✓ 膀胱内視鏡画像データセットを用いて病変有無の 2 クラス分類タスクを学習
 - ✓ 第 2 段階で学習済みモデル（ネットワーク）の全結合層以前を固定し、全結合層のみを学習
 - ✓ データ拡張：反転、回転、拡大、暈かし
 - ✓ 最適化アルゴリズム：Adam
 - ✓ 学習率：1.0e-4
 - ✓ 学習エポック数：最大 150
 - ✓ Dropout 率：0.1
 - 市販後学習
 - 上記第 3 段階の教師あり学習と同じパラメータで実施する。ただし、追加データを用いた学習による事前学習結果の忘却を抑制するため、学習率には小さい値（1.0e-6）を設定する。

v) 性能の明確化

- 見落としの抑制や防止が主目的であるため、感度を判別性能に関する主たる性能指標とする
- 目標値を感度 70%とする。根拠は下記のとおり。
 - 膀胱内視鏡検査は感度 60%、特異度 70%とされ、小径の腫瘍や平坦型腫瘍，隆起病変に付随する平坦病変の広がりを同定することが困難であることを示す研究成果が公表されている（G P Thériault, et al. "Bladder cancer screening among primary aluminum production workers in Quebec", Journal of occupational medicine, vol.32, no.9, pp.869-72, 1990）
 - △△大学附属病院 泌尿器科に所属する泌尿器科指導医 7 名に対して、テスト用データセットから抽出した 100 枚の膀胱内視鏡画像を用いて予備的検証を行ったところ、平均感度は 68%であった。
- 応答速度を 10 msec/frame 以内とする。

医用画像診断支援システム（人工知能技術を利用するものを含む）
開発ガイドライン（手引き）（案）

1. 本ガイドライン（手引き）の目的

本ガイドライン（手引き）は、医用画像診断支援システム（Computer Aided Diagnosis:以下 CAD）の研究・開発者を対象に、その開発時のポイントをまとめたものである。本ガイドラインは 2010 年代前半に発行された CAD に関する開発ガイドラインの改訂版であり、既存の二つの CAD 開発ガイドラインを一つにまとめ、人工知能技術（以下、AI 技術）に関する記述を強化した。

従前の開発ガイドラインは、開発者の視点、特に単体ソフトウェアの医療機器化に際して新規参入する者も含んだ視点から読みやすいように記載されていたが、今回の開発ガイドラインは拡大・加速する AI 技術の応用が期待される CAD の開発を活性化することを目指した。特にこれまでの開発ガイドラインでは想定していなかった、市販後学習による性能変化が見込まれる CAD については、その注意点について慎重に議論をして、とりまとめている。

その他、本ガイドラインの策定作業では、AI 技術による大量データの学習、臨床に於ける様々な分野での応用研究開発が進められている現状に鑑み、これまでの主として放射線分野を想定した CAD に限定せず、内視鏡・超音波分野での運用も含めて検討を行った。更に、今回対象に含めなかった分野についても、その特性に鑑みた開発ガイドラインを今後策定していく予定である。

AI 技術の利用については法的・制度的な整備が進められている途上である。読者は法的・制度面の整備に留意することが望まれる。例えば、AI 技術の医療応用と責任の所在に関しては、「AI を用いた診断・治療支援を行うプログラムを利用して診療を行う場合についても、診断、治療等を行う主体は医師であり、医師はその最終的な判断の責任を負うこととなり、当該診療は医師法（昭和 23 年法律第 201 号）第 17 条の医業として行われるものであるので、十分ご留意をいただきたい。」旨が示されている¹。

また、研究や開発に用いる臨床画像データの取扱いに関連する種々の新しい法（個人情報保護法の改正、次世代医療基盤法や臨床研究法）が施行され、データの取扱いについて適切な対応が必要になっている。これらの法の主旨と、研究・開発時の留意点を Appendix に記載しているので、研究・開発が適切に実施されるよう検討されたい。

なお、CAD の製造販売承認申請に当たっては、「コンピュータ診断支援装置に関する評価指標」（薬食機発 1207 第 1 号別添 3 平成 23 年 12 月 7 日）を、AI 技術を応用した CAD については「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）」（次世代医療機器評価指標検討会の Web サイト

(http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/Imaging_AI_for_public/index.html)にて入手可能な活動報告書の第 9

¹ 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』(医政医発 1219 第 1 号平成 30 年 12 月 19 日)

頁～第 25 頁に記載（2018 年 11 月 15 日時点）、以下、「AI-CAD 評価指標案」と称す）を参考にされたい。

上述のとおり、本ガイドラインは、以下 2 通の開発ガイドラインを統合・整理の上、AI 技術に関する事項を追加したものである。

- 1) コンピュータ診断支援装置におけるソフトウェア設計・開発管理開発ガイドライン 2012（以下、CAD 開発ガイドライン 2012）
- 2) コンピュータ診断支援装置の性能評価開発ガイドライン 2015（以下、CAD 開発ガイドライン 2015）

改訂のポイントを以下に示す。

- － AI 技術の発達に対応した。
- － 放射線画像以外の画像モダリティ（内視鏡画像、超音波画像を含む）への CAD の適用範囲を拡大した。
- － 平成 29 年の改正個人情報保護法施行、次世代医療基盤法、臨床研究法の制定等個人情報の扱いについて Appendix 9 及び 10 に含めた。
- － 平成 27 年の改正医薬品医療機器等法施行を受け、医療機器プログラムとしての CAD を中心に記述を変更したほか、適用すべき規格類を更新した。
- － その他、記載全体を見直して強制事項を含まないガイダンスであることを明確化した。

2. 用語の定義と適用範囲

2.1 用語定義

1) 医用画像診断支援システム（Computer Aided Diagnosis, CAD）

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、参考となる情報を提供するソフトウェア又はシステムであり、CADE や CADx の機能を持つ。支援の方式としては使用者（CAD 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、con-current reader 等が存在する。

（出典：AI-CAD 評価指標案を一部改変）

1-1) 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。

（出典：AI-CAD 評価指標案）

1-2) 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、悪性度の確率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の提供等により診断支援を行うものを含む。

(出典：AI-CAD 評価指標案を一部改変)

本ガイドラインでは、CADE 及び CADx を総称して、CAD と呼ぶ。

解説：開発ガイドライン 2015 では、CADx を次のように定義していた。

「画像を解析して内蔵する基準に基づいて病変の候補部位をコンピュータが自動的に分析し、医学的に広く臨床で用いられている診断基準に基づく質的診断に関する情報を提供するソフトウェア、あるいはそれを具備する装置。」

また開発ガイドライン 2015 の適用範囲では次のように述べていた。

「本ガイドラインでは、質的診断に関する情報として、良悪性等に関するクラス分類の結果を出力する場合を対象とする。従って、クラス分類結果を出力しないもの（たとえば、腫瘍のサイズ等の特徴量、単一あるいは複数の特徴量から導かれた悪性度や進行度等の連続値、類似症例の検索結果等を出力するだけのもの）は本ガイドラインの対象には含めない。」

2) 人工知能と機械学習

一般に AI とは、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装置あるいはソフトウェアを指す。

機械学習は、AI 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。アルゴリズムは様々であり、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 で利用されてきている。

(出典：AI-CAD 評価指標案を一部改変)

3) 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。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。

(出典：AI-CAD 評価指標案)

4) バリデーション²

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）を決定すること。

(出典：AI-CAD 評価指標案を一部改変)

5) トレーニング（又は学習）

学習データにより、AI の内部状態を変化させること。教師あり学習では、学習データと正解のペアを用いて学習を行なう。

注 1：本ガイドラインでは、使用者等に対する教育・訓練の意味にトレーニングの語を用いない。

注 2：トレーニングは「望ましい出力を得るように（分類器を）変化させること」を指す限定的な意味、学習は知識獲得などより知的で広い概念をさす意味に区別して用いることがある。

6) テスト

トレーニングが完了した AI を、テストデータにより、性能評価すること。

テストデータは、学習データ、バリデーションデータと完全に分離することが望ましいが、開発時に必要な条件を備えたデータ数を確保できない場合は、Appendix 5 に示す評価手法を選択することができる。

2.2 適用範囲及び想定読者

本ガイドラインは、放射線画像や MRI 画像、超音波画像、内視鏡画像等の臨床画像（静止画像及び動画）を用いる CAD を対象とする。本ガイドラインは AI 技術を利用しない CAD にも適用可能である。

一方、病理診断医の行う病理診断の支援を目的とする CAD は、確定診断に直結することが予想される等、上記の臨床画像に対する診断支援とは異なる側面を有することが否定できないことから今回の検討では対象外とした。また CAD における診断支援よりも広義の医療支援を指す Clinical and patient decision support software³及び computer aided triage⁴も対象外とした。これらに対しても本ガイドラインの多くの事項が適用可能であるが、臨床画像に対する CAD との相違を踏まえた検

² AI 技術の分野では用語「バリデーション」が JIS T82304-1:2018 が定義する用語「バリデーション」とは異なる意味で用いられてきた。このため、本ガイドラインでは、バリデーションを AI 技術分野の用語として用いるが、JIS T82304-1 の定義を置き換えるものではない。

参考：JIS Q9000:2015 3.8.13 妥当性確認(validation)

³ Clinical and Patient Decision Support Software Draft Guidance; 2017 年 12 月米国 FDA 発行。

⁴ Computer-Assisted Detection Devices Applied to Radiology Images and Radiology Device Data - Premarket Notification [510(k)] Submissions Guidance; 2012 年 7 月米国 FDA 発行

討が必要である。

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業者が行うことが容易でない AI 技術を利用した CAD、例えば、使用者による市販後学習により施設ごとに別々の性能変化が可能となるものに関しては、薬機法上の課題等解決すべき事項が数多く存在することから、AI-CAD 評価指標案においては別添に取りまとめられている。本ガイドラインでは、Appendix 8「市販後学習による性能変化の課題」において技術的課題を指摘するにとどめた。開発を行う場合にはその時点での最新の評価指標等を確認する事を推奨する。

本ガイドラインの想定する読者は、CAD を開発する者及び市販後学習を行わせる者とする。

3. CAD の設計・開発管理

3.1 設計・開発管理が要求する項目

CAD の設計・開発管理が要求する項目として以下の項目が挙げられる。

1) 解析アルゴリズムやハイパーパラメータ、学習データ

CAD の中核をなす解析アルゴリズムは、設計・開発管理が要求する主要な項目である。

AI 技術を用いる CAD の場合、解析アルゴリズムのみならず学習アルゴリズム（教師あり、半教師あり、強化学習、自己学習、転移学習、市販後学習等）も管理すべき設計要素に含めて明確化する。学習の対象（ネットワークの結線（結合）の重み、ハイパーパラメータ等）、データ（学習データ、バリデーションデータ、テストデータ）も合わせて明確にする。

これらについては、AI-CAD 評価指標案の 6.(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」に述べられている。

2) 組み合わせるハードウェアとソフトウェア

CAD は、医用画像装置や医療用画像管理システム（Picture Archiving and Communication Systems: PACS）等の他のハードウェアやソフトウェアと組み合わせ使用されることが想定される。この組合せについても考慮する。

3.2 適用すべき規格・基準

CAD に対する安全性・品質管理に関する法令・JIS 規格等の規格・基準を表 1 に示す。

表 1 CAD の安全性・品質管理に関連する基準

CAD の安全性・品質管理事項	適用すべき規格・基準
-----------------	------------

ソフトウェア安全性	JIS T82304-1:2018 ⁵
品質マネジメント	QMS 省令（厚生労働省令第 169 号）
リスクマネジメント	JIS T14971:2012
ソフトウェアのライフサイクルマネジメント	JIS T2304:2017

なお、適用すべき規格・基準は国際整合の進展に伴って今後も変更が予定されていることから、最新の情報を確認することが望ましい。

4. 設計・開発管理が要求する項目の各プロセスへの適用方法

4.1 ソフトウェア安全クラス分類

JIS T2304 に従って CAD のソフトウェア安全クラス分類を決定する。決定にあたっては、CAD が患者にもたらす危害のリスクに応じてこれを適切に決定する。クラスに応じた JIS T2304 の一連の設計開発プロセスを実行する。

解説

旧版の CAD 開発ガイドライン 2012 では、次のように記載されていた。

... 診断そのものは医師による行為であり、CAD は JIS T2304 のソフトウェア安全クラスにおけるクラス B に相当すると考えられる。...

しかし、JIS T2304:2017（IEC 62304:2005, Amd.1:2015）の細分箇条 4.3 ソフトウェア安全クラス分類の記載が変更になった。

4.2 設計開発プロセスへの適用

設計開発のプロセスについては、JIS T2304 及び QMS 省令に規定されている。

① 製品に関連する一般要求事項の明確化（意図する用途）⁶

下記に基づいて製品に対する一般要求事項を明確化する事が望ましい。

i) 意図する使用目的、使用方法

CAD の意図する使用目的、使用方法を明確化する。この際、first reader、second reader、con-current reader の区別を明らかにすることも重要である。

⁵ 専用ハードウェアと組み合わせて出荷される CAD ソフトウェアの場合は、JIS T82304 は適用されない。JIS T0601-1:2017 又は個別規格（例：超音波画像診断装置の場合は JIS T0601-2-37:2018 医用電気機器 第一 2-37 部：医用超音波診断装置及びモニタ機器の基礎安全及び基本性能に関する個別要求事項）が適用される。

⁶ 保守サイクルにおいては、“変更の要求事項の明確化”となる

例：病変と想定される部位の抽出（CADe の場合）

例：異常部位の良悪性の鑑別（CADx の場合）

AI 技術を用いる CAD の場合、市販後学習の有無を明確化する。市販後学習を行う場合は、それに伴う性能変化の有無とタイミング、市販後学習と性能変化の目的も合わせて明確化することが望ましい。

市販後学習と性能変化については、Appendix 8「市販後学習による性能変化の課題」にて解説している。

ii) 解析対象の画像、適用部位、解析対象の病変

CAD の対象とする画像の種類と仕様（画素数、階調等）、適用部位及び解析対象病変を特定する。

例 1：マンモグラフィ用 CAD の場合

対象画像：画素数（4728×5928）、階調 14bits

対象部位：乳房

解析対象病変：マンモグラフィの乳がん所見のうち、腫瘍病変、石灰化病変、構築の乱れ、FAD（Focal Asymmetric Density 局所的非対称陰影）（CADe の場合）

例 2：胸部 CT 用 CAD の場合

対象画像：画素数（512×512）、階調 12bit

対象部位：胸部

解析対象病変：3mm 以上の肺結節（種類：Solid、GGO、Part-Solid）

例 3：腹部超音波用 CAD の場合

対象画像：画素数（512×512）、階調 12bit

対象部位：腹部臓器（肝臓、胆嚢、膵臓）

解析対象病変：肝血管腫、肝細胞癌、転移性肝癌、胆嚢ポリープ

iii) 意図する使用者

意図する使用者を明確化する。使用者には医師等の他に、医療機関に所属する CAD のメンテナンスを行うものが含まれる。

- 専門外の医師が CAD の出力を過信することの影響を含めて検討することが望ましい。
- 市販後学習を含む CAD の場合、これを行わせる者も使用者に含まれる。

iv) 意図する使用環境

使用者がソフトウェアを利用する場所だけでなく、ソフトウェアを実行する実体の計算機の存在する環境、ネットワーク環境等を含むことができる。

市販後学習を含む CAD の場合、市販後学習を行わせる環境はソフトウェアを利用する環境と同一とは限らない。

例：放射線科読影室、診察室

例：〇〇クラウドサーバ

② 設計開発の指針とソフトウェア要求事項の明示

4.2 ①「製品に関連する一般要求事項の明確化（意図する用途）」で明確化した製品に対する一般要求事項に基づいて、設計開発の仕様書における開発の指針やソフトウェア要求事項を具体化する。以下に CAD に関係する特長的なソフトウェア開発要求を示す。

ソフトウェア開発の初期には、必ずしも、これらの要求事項の全てが明らかになっているとは限らない。

i) 患者画像の仕様、接続可能な画像診断装置の特定

CAD への入力源となる患者画像を提供する CAD に接続可能な画像診断装置を特定する。

接続可能な画像診断装置への要求事項は、患者画像の具備すべき仕様（例：解像度、信号対雑音比、ダイナミックレンジ等；iii）「使用するデータの明確化」を参照）に基づいて設定される。

- ・ CAD の接続対象として接続可能な画像診断装置等を特定する場合は、接続試験の結果において不具合を生じないことが接続の条件となる。
- ・ CAD の接続対象が、画像・接続インターフェイス（DICOM 等）の仕様（スペック）で特定可能な場合はスペックで指定する事も可能である。
- ・ AI-CAD 評価指標案の 6.(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」で併用する画像撮影装置等の条件に言及している。

患者画像の具備すべき仕様は一連の開発プロセスを経たのちに、目標性能を達成するために必要な制限として特定されることが多い。

ii) ソフトウェア実行環境の明確化

4.2 ①「製品に関連する一般要求事項の明確化（意図する用途）」で明確化した意図する使用環境に基づいて、ソフトウェア要求事項の具体化に必要なソフトウェア実行環境を明確化する。以下を特定する。

- ・ 組み合わせるハードウェア環境の特定
- ・ 組み合わせる他のソフトウェアの特定

例：最小限必要なハードウェア及びソフトウェア構成、オプションとして追加可能な構成、ネットワーク接続、VPN 等

iii) 使用するデータの明確化

CAD の設計開発プロセスで使用するデータに対して、実装工程（AI 技術を用いる CAD の場合は学習プロセスが含まれる）及びシステム試験の詳細計画が実施可能になるように、使用するデータを特徴付ける事項を明確化して記述する。

例：

- ・ データソースの特性、データソースの元となる患者群の持つ傾向、データの取得・管理方法、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、臨床画像データ以外のデータ使用の有無
- ・ アノテーションの取得方法、アノテーションを行なった医師等
- ・ テストデータの最終判断を行った医師等、テストデータを開発のプロセスから完全に切り離して管理するための方策
- ・ データソースの持つ制限（商用利用の可否、二次加工の可否など）、データソースの具備すべき法令上、倫理上の制約

データソースの法令上、倫理上の制約については、我が国では個人情報保護法、次世代医療基盤法、臨床研究法の規定に留意する（Appendix 9, 10 参照）。さらに海外で取得するデータを使用する際は、それぞれの国・地域での類似の法令に留意する。例えば、米国の HIPAA 及び HITECH といった連邦法、EU における一般データ保護規則(GDPR)である。

なお、使用するデータの具備すべき特徴は、6.1「開発及び性能評価に用いるデータ」、AI-CAD 評価指標案の 6.(2)2「学習」で述べられている。また、本ガイドライン 4.2 ③i)「SOUP アイテムへの対応」も参照のこと。

iv) 機能の明確化

4.2 ②「設計開発の指針とソフトウェア要求事項の明示」の前項までにおいて明確化した設計開発の仕様書における要求事項に対して、次工程のアーキテクチャ設計やシステム試験の詳細計画が実施可能になるようにソフトウェアの機能をさらに展開し、その展開した機能単位で要求事項を記述する。

例：

- ・ 画像取得方法、着目する特徴、特徴抽出の方法、統計解析の方法、出力方法

AI 技術を用いる CAD の場合の例：

- ・ 学習方法を特徴付ける事項（教師あり、半教師あり、強化学習、自己学習、転移学習の有無、市販後学習機能の有無）

市販後学習機能を含む CAD の場合、この段階で明確化される。性能変化によるリスクを防ぐための機能・手順を含む場合、同様にこの段階で明確化する。

v) 性能の明確化

- 診断支援性能

意図する用途に見合う解析性能を設定する。

例：真陽性率 $x\%$ 、及び偽陽性率 $y\%$ （CADe の場合）

例：2 クラス分類又は多クラス分類の正分類率 $z\%$ （CADx の場合）

- 処理時間

意図する用途に見合う解析処理時間を設定する。

- 性能変化の許容範囲

市販後学習を行う CAD の場合は、市販後学習における診断支援性能変化の許容範囲を明確化する。

③ アーキテクチャ設計

下記に基づいてアーキテクチャを設計することが望ましい。

※ 深層学習等の AI 技術を用いる CAD の場合、ii) 「解析対象病変の特徴の明示」、iii) 「解析対象病変の特徴量の明示」は必ずしも常に可能又は必要とは限らない。その場合、これらのステップは解析アルゴリズム及びネットワーク構造や学習アルゴリズム等の明示により代えることができる。

i) SOUP⁷アイテムへの対応

- SOUP アイテム（開発過程が不明なソフトウェア）に対して、医療機器プログラムに対する要求事項である JIS T2304 に従った対応を行う。
- AI 技術を用いる CAD の場合、学習データ及び学習済みモデルを、SOUP アイテムと同様の条件下に扱うことができる。その場合も AI-CAD 評価指標案 6. (2) の 2) 「学習」で規定される要求事項が求められる。

ii) 解析対象病変の特徴の明示

病変の特徴を明示する。

例：大きさ、濃度、辺縁部の特徴等（CADe、CADx）

iii) 解析対象病変の特徴量の明示

病変の特徴量を選定し、これらを明示する。

⁷ 開発過程が不明なソフトウェア (Software Of Unknown Provenance)

既に開発されていて一般に利用できるが、医療機器に組み込むことを目的に開発したものではないソフトウェアアイテム（市販品 (off-the-shelf) として知られているソフトウェア）または以前において開発されたソフトウェアでその開発プロセスに関する十分な記録が利用できないもの。[JIS T2304 用語および定義より]

例：大きさ、濃度、辺縁部の特徴等を定量化する（CADe、CADx）

※ 病変の特徴量は、十分な経験を積んだ医師による診断が下されている画像データに適用した結果に基づいて決定されていることが望ましい。

iv) 解析アルゴリズム・処理フローの明示

- ・ 処理のフロー図等により示すことができる。
- ・ 輪郭抽出、領域分割等のアルゴリズムは具体的なアルゴリズム名で示すことが望ましい。

例：Canny エッジ検出、Voronoi 分割、ウェーブレット変換等

- ・ 深層学習型の AI 技術を用いる CAD の場合は、開発設計時のネットワーク構造等も示す。

例：2D/3D-畳み込みニューラルネットワーク、モデル ResNet-160 等

v) 学習方法の明示（AI 技術を用いる場合）

- ・ 学習方法、用いるデータや学習済みモデルを明示する。
- ・ 前項にて明示したアルゴリズム（ネットワーク等）に対して、収集したデータや学習済みモデルのどれを使って学習を行かせたのか、学習の順番、強化学習、自己学習、転移学習等の組合せ方など具体的手順を記録する。

vi) 解析結果の出力方法の明示

例：円や四角で囲む、矢印、中心の位置等（CADe の場合）

例：異常部位の質的診断に関する情報をテキスト情報として出力する（CADx の場合）

④ システム試験

4.2 ②「設計開発の指針とソフトウェア要求事項の明示」で具体化したソフトウェア要求事項に対応して以下を含む検証を行う。

i) ソフトウェア実行環境の検証

4.2 ②「設計開発の指針とソフトウェア要求事項の明示／ii) ソフトウェア実行環境の明確化」にて明確化した以下の 2 項目に対してシステム試験を実施する。

- ・ 組み合わせるハードウェア環境
- ・ 組み合わせる他のソフトウェア

少なくとも最小限の構成について、実際の実行環境又はこれを模した環境でシステム試験を実施する。必要に応じて、オプションとして追加可能な構成についても試験する。この段階で行うべき試験項目は、個別の結合試験では十分に検証できない複雑なハードウェア、ソフ

トウェア構成の確認である。試験項目に CAD の機能、性能の検証を含む必要はない（次項以降にて実施する）。

ii) 機能的要求事項の検証

4.2 ②「設計開発の指針とソフトウェア要求事項の明示／iv) 機能の明確化」にて明確化した機能的要求事項に対してシステム試験を実施する。

市販後学習機能を有する CAD の場合、市販後学習機能、学習後の性能評価法（承認時の性能評価法と同一であれば省略可）及び、性能変化によるリスクを回避する為の機能についても検証すること。

iii) 性能的要求事項の検証

4.2 ②「設計開発の指針とソフトウェア要求事項の明示／v) 性能の明確化」にて明確化した下記の性能的要求事項に対してシステム試験を実施する。

- ・ 診断支援性能
- ・ 処理時間
- ・ 性能変化の許容範囲

性能的要求事項のシステム試験については、6.2「性能評価の基準」でも述べている。

市販後学習機能を有する CAD の場合は、性能変化の結果をシステムに反映させる前に検証する。

⑤ リスクマネジメント

JIS T2304 の箇条 7「ソフトウェアリスクマネジメントプロセス」によってソフトウェアリスクマネジメントを実施する。CAD の場合に留意すべき主な事項を以下に示す。

1) リスク分析

リスク分析を行う。ハザードと危険状態を特定する。

- a) 学習データの特徴に起因する不適当な性能又は挙動。例えば、
 - ・ 希少事例のデータの不足等による挙動の不安定
 - ・ 偏った疾患又は正常例を過学習することによる性能低下（特に市販後学習時）
- b) 合理的に予見可能な誤使用。例えば、
 - ・ （使用条件に含まない場合の）first reader、解析対象外の画像、非適用部位への利用、（専門医の使用を適用範囲とする場合の）専門外の医師による使用
 - ・ 必要な講習又は訓練を受けていない使用者による市販後学習の実施

2) リスクコントロール手段

AI 技術を用いた CAD に特有のリスクコントロール手段は、AI-CAD 評価指標案の 6.(4)「リスクマネジメント」に例示されている。

⑥ 構成管理プロセス

- i) 組み合わせるソフトウェア（SOUP アイテム含む）を識別する仕組みを確立する。
- ii) SOUP アイテムの特定
名称／製造業者／識別子（バージョン等）

⑦ 設計開発の検証

以下の項目に対して検証を行なう。

- i) 4.2 ②「設計開発の指針とソフトウェア要求事項の明示」で設定した画像診断装置との接続の検証
- ii) 4.2 ②「設計開発の指針とソフトウェア要求事項の明示」で設定した附属文書への記載要求内容の検証

⑧ 設計開発の妥当性確認

CAD を実際の使用環境又は使用環境を模擬した環境で実行し、顧客ニーズ（意図する用途）に対する妥当性確認を行なう。附属文書の妥当性も確認する。

5. 設計開発・保守プロセスの実施

5.1 設計開発プロセスの実施

上記 4.「設計・開発管理が要求する項目の各プロセスへの適用方法」を適用し、CAD の設計開発を JIS T82304 等の定める開発プロセスに基づき実施する。

5.2 保守プロセスの実施

市場リリース後の保守サイクルにおいても、設計開発プロセス同様に上記 4.「設計・開発管理が要求する項目の各プロセスへの適用方法」の項目を必要に応じ適用し、変更要求に対する設計変更開発を行なう。

6. 評価手法及び留意事項

本章では、設計開発プロセスで実施すべき「性能評価」に関する試験の設定根拠について説明する。

6.1 開発及び性能評価に用いるデータ

CAD の設計開発プロセスで使用するデータは、開発に用いるデータ（学習データ、バリデーションデータ）と、性能評価に用いるデータ（テストデータ）に大別される。

① 基本的考え方

- CAD の開発及び性能評価の際には、妥当な性質並びに数量の臨床画像データの他、シミュレーションやファントム等を用いて生成された人工画像、転移学習の場合には自然画像や別の医用画像等を使用することができる。
- 性能評価を適切に行うため、開発（パラメータ調整や動作確認など）に用いるデータと性能評価に用いるテストデータは厳格に区別しなければならない。
AI 技術を用いる CAD の場合は、テストデータを学習しないための方法又はその影響を十分小さくする方法が必要である。

② 推奨事項

設計開発プロセスにて明確化すべき事項として、4.2 ①「製品に関連する一般要求事項の明確化（意図する用途）」及び 4.2 ②「設計開発の指針とソフトウェア要求事項の明示」において下記項目を明確にすることが望まれる。その他、テストデータ量に関する留意事項については Appendix 7 「テストデータの量」を参照されたい。

(1) データソースの特性

データの取得・管理方法を明確化する。データの元となる患者群の持つバイアス（偏り）等にも留意する。ただし非常に大規模なデータベースの場合、母集団に対するバイアスは小さくなることが期待される。

(2) 画像データ取得時の撮影パラメータ

CAD が有する性能を正しく評価するために、適用できるモダリティ（検査機器の種類）、入力となる医用画像データの収集条件（撮影時の測定パラメータ等）、入力画像の仕様（経時画像、造影剤の有無等）、画像の空間的な歪みや背景雑音に関して分析することが期待される。

撮像条件の例

- X線 CT の場合：スライス厚、撮影線量、カーネル種類、造影剤の使用の有無等
- MRI の場合：静磁場強度、撮像シーケンスとその代表的パラメータ（TR、TE、フリップ角、積算回数、位相エンコード等）、造影剤の使用の有無等
- 内視鏡の場合：視野における対象の捉え方、動き等の条件、拡大や染色法の有無、特殊なスペクトルの照明の利用等
- 超音波の場合：プローブの種類や周波数、フレームレート、PRF、走査部位（心窩部、右肋間等）、造影剤の使用の有無等

(3) 正解・臨床画像データ以外のデータ

CAD の開発時において使用した画像データに対応する正解や、臨床画像データ以外のデー

タについて明示する。例えば、正解には、病理診断結果や診断結果、アノテーション等のほか、その正解に関する最終判断を行った医師等に関する情報（選択の方法、診療歴、専門医であるか等）も含まれる。また臨床画像データ以外のデータには、シミュレーションやファントム等を用いて生成された人工画像、画像以外の医療情報が含まれる。これらを用いる場合の留意事項については AI-CAD 評価指標案の 6.(2)2 「学習」の注 4)を参照のこと。

(4) データの保管期限

① テストデータ

他の評価エビデンスと同様に、医療機器に要求される QMS 省令による設計管理において求められる期間の保管が必要。さらに性能変化後の再評価が必要になる事を想定すると、少なくとも評価対象の当該バージョンが市場で利用されている期間は保管することが必要になる。

② 学習データ、バリデーションデータ

どのような素性のデータで学習を行ったかという記録は残す。一方、学習データ全てを学習時の状態で維持する事は現実的でない場合も多い。このような場合は、テストデータで品質を担保する等の学習データ保管が不要な理由を明確にしておく事が望ましい。学習データの保管が困難な例としては、ビッグデータを利用する場合や、医療機関や海外で学習済みのコンポーネント等を利用する場合等が挙げられる。

(5) テストデータを開発プロセスから切り離して管理するための方策

テストデータが開発プロセスで使用されないように管理する合理的に実施可能な方法が望まれる。

機械学習による開発プロセスでは、テストデータを学習データ及びバリデーションデータから切り離して管理する。なお、テストデータの学習結果への影響を完全に排除することは、容易でない⁸。テストデータ数が十分に多い場合、学習データが極めて多い場合等、テストデータを開発プロセスから切り離した場合と実質的に等価であると判断できる場合もありうることから、テストデータを開発プロセスから切り離して管理するための方策については、PMDA と相談することを推奨する。

6.2 性能評価の基準

性能評価の目的は、CAD の使用目的（意図した使用）としての診断支援が実施できることを示すことにある。

⁸ 例えば、条件(学習データやモデル)を変えて 10 通りの学習を行い、学習後の 10 通りのモデルをテストデータを用いて評価し、その中から下限を上回るモデルを選択したり、もっとも性能が良いモデルを学習後のモデルとして選択することは、開発過程でしばしば行われているが、モデルの選択にテストデータを利用している(=学習や設計にテストデータを利用している)ことになる。

CAD の性能を十分な症例数を含む適切なテストデータ（Appendix 3 「テストデータにおける画像データベースとゴールド・スタンダード」参照）を利用して統計評価する（Appendix 2 「性能評価法の基礎」参照）。症例数、比較対照及び海外で収集されたデータの扱いについては、「コンピュータ診断支援装置に関する評価指標」（薬食機発 1207 第 1 号（別添 3）平成 23 年 12 月 7 日）に述べられている。

医師等による成績の単純比較による優劣の評価が困難な場合（例：CAdE の検出性能を評価したい場合。CAdE では検出漏れを防ぐため感度を高く設定するが、特異度が下がってしまい、医師の成績に対抗することができない）は、臨床的に妥当な評価基準によって判定する。その評価基準の医学的妥当性を示さねばならない。

性能評価の基準の例：

- 「臨床において医師が行っている診断精度」よりも、「CAD を用いた医師の診断精度」が、統計的に有意に優れているか同等である。
（注：比較対象とする医師の資格、経歴等の要件は、CAD の意図する使用目的によって変わりうる）
- 同一製品のバージョンアップ等の場合は、「既承認品の CAD の分類精度」よりも統計的に有意に優れているか同等である。

医師等を被験者とする CAD の性能評価の際には、CAD の使用による医師への影響、例えば、読影時間や疲労等について考慮する必要がある（Appendix 4 「性能評価のための読影実験における注意点」参照）。

7. 開発に関するその他の留意事項

ソフトウェア、データセットをダウンロードすることで医師が AI 技術を使った CAD プログラムを自作することも技術的には可能となっている。国内未承認の CAD プログラムを診療で自ら用いることは、医師法における医師の裁量権の範囲内とされる。しかし、設計開発プロセスが十分になされないソフトウェア、評価の定まっていない医療技術やソフトウェアを通常診療で使用することは近年の臨床倫理の観点では受け容れられないとの懸念がある。研究である場合は平成 30 年 4 月に施行された臨床研究法を遵守する必要がある。

医師が CAD を自作して自ら用いる場合は、これらの臨床倫理、法令の趣旨等に沿うべきであり、更に、本ガイドラインを参考に設計開発プロセスを実施・記録し、CAD の開発プロセスの妥当性を担保することが望まれる。

8. 関連する規格及び参考資料

- 「コンピュータ診断支援装置に関する評価指標」（薬食機発 1207 第 1 号別添 3 平成 23 年 12 月 7 日）
- 「プログラムの医療機器への該当性に関する基本的な考え方について」の一部改正について（薬生監麻発 1228 第 2 号平成 30 年 12 月 28 日）
- 医療機器プログラムの取扱いについて（プログラム基本通知）（薬食機参発 1121 第 33 号、薬食安発 1121 第 1 号、薬食監麻発 1121 第 29 号平成 26 年 11 月 21 日）
- 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（事務連絡平成 28 年 3 月 31 日）
- JIS T82304-1:2018「ヘルスソフトウェアー第 1 部：製品安全に関する一般要求事項」
- IEC 82304-1:2016 : Health software - Part 1: General requirements for product safety
- JIS T2304:2017「医療機器ソフトウェアソフトウェアライフサイクルプロセス」
- IEC 62304:2006+AMD1:2015 CSV, Medical device software - Software life cycle processes（医療機器ソフトウェアソフトウェアライフサイクルプロセス）
- 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（薬食機参発 0428 第 1 号、薬食安発 0428 第 1 号平成 27 年 4 月 28 日）
- 医療機器のサイバーセキュリティの確保に関するガイダンスについて（薬生機審発 0724 第 1 号、薬生安発 0724 第 1 号平成 30 年 7 月 24 日）
- JIS T14971:2012「医療機器ーリスクマネジメントの医療機器への適用」
- IEC/TR 80002-1:2009（Medical device software - Part 1: Guidance on the application of ISO 14971 to medical device software; 医療機器ソフトウェアー第 1 部：医療機器ソフトウェアへの ISO 14971 の適用の手引き）
- JIS Q13485:2018「医療機器ー品質マネジメントシステムー規制目的のための要求事項」
- ISO 9001:2015 Quality management systems -- Requirements（品質マネジメントシステムー要求事項）
- QMS 省令：「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（厚生労働省令第 169 号平成 16 年 12 月 17 日）
- GCP 省令：「医療機器の臨床試験の実施基準に関する省令」（厚生労働省令第 36 号平成 17 年 3 月 23 日）
- 医療機器の迅速かつ的確な承認及び開発のための治験ガイダンスの公表について（事務連絡平成 29 年 11 月 17 日）
- GVP 省令：「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後の安全管理の基準に関する省令」（厚生労働省令第 135 号平成 16 年 9 月 22 日）
- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する機械器具等に係る治験不具合等報告について

(薬食発 0329 第 14 号平成 25 年 3 月 29 日)

- 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)
- 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイドンス (平成 29 年 5 月 29 日一部改訂)
- 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイドンス (附則編) (平成 29 年 3 月 8 日)
- 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイドンス (附則編) 別添 経過措置に関する Q & A 集 (平成 29 年 3 月 8 日)
- 医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドンス (個人情報保護委員会 厚生労働省 平成 29 年 4 月 14 日)
- 「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドンス」に関する Q&A (事例集) (個人情報保護委員会事務局 厚生労働省 平成 29 年 5 月 30 日)



APPENDIX

Appendix 1. 旧版の Appendix から本ガイドラインに引き継がれなかった項目

旧版の CAD 開発ガイドライン (CAD 開発ガイドライン 2012 及び 2015) に掲載していた Appendix のうち、いくつかは本ガイドラインでは削除又は記載を簡略化したり本文に統合されている。それらを掲載しなかった主な理由を以下に示す。

CAD 開発ガイドライン 2012

Appendix 「汎用ハードウェアで動作する医療用ソフトウェアの設計評価における技術的な裏付け」以下の 4 項目につき解説していた。

1. 「医療機器の基本要件基準」への適合
2. IEC62304 適合のエビデンス
3. IEC62304 適合性検証レポート
4. 汎用ハードウェアの選定条件

しかし、平成 26 年の医薬品医療機器等法施行により（汎用ハードウェアで動作する）医療機器プログラムが制度化され、また関連する JIS 等の整備が進み、関連通知等にて上記項目も含めて明確化されたことから、本ガイドラインでは削除した。これらについては以下を参照されたい。

1. 「医療機器の基本要件基準」への適合
→「医療機器の基本要件基準第 12 条第 2 項の適用について」（薬生機審発 0517 第 1 号 平成 29 年 5 月 17 日）に、JIS T2304 への適合性確認により行うこと等を明記してある。
2. IEC62304 適合のエビデンス
→同通知別添記載事例 1、2 として例示されている。
3. IEC62304 適合性検証レポート
→同通知添付資料 1 「プログラムのライフサイクルへの適合に関する概要報告書」として例示されている。
4. 汎用ハードウェアの選定条件
→「医療機器プログラムの取扱いについて」（平成 26 年 11 月 21 日付け薬食機参発 1121 第 33 号、薬食安発 1121 第 1 号、薬食監麻発 1121 第 29 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、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長連名通知、以下「プログラム基本通知」）に、製造販売承認申請書の形状、構造及び原理欄の記載要領として明記されている。

CAD 開発ガイドライン 2015

A.1 「CAD の分類と CADx の位置付け」

CADe と CADx の定義、単体ソフトウェアの場合とソフトウェアを搭載した装置の 2 通りがありう

ること、適用するモダリティ等について解説していたが、本ガイドラインでは第2章で扱うこととなったため削除した。

A.3 「CAD に対する QMS (Quality Management System)」

CAD に対する QMS につき解説していた。ソフトウェアの場合、QMS と関連して IEC 62304 (JIS T2304)、IEC TR 80002-1 等を適用することが望ましいとしていた。しかし、本ガイドラインでは JIS T2304 の内容を含むものとしたこと、プログラム基本通知等によりプログラム医療機器の QMS 調査に関しても明記されたことから削除した。

A.8 「データ収集する施設数」

A.9 「性能評価に対して収集しなければならないデータ数」

本ガイドラインでは、Appendix 7 「テストデータの量」として統合した。

A.10 「入力する画像診断装置における収集条件の明確化」

簡略化して、6.1②(2)「画像データ取得時の撮影パラメータ」に記載した。

Appendix 2. 性能評価法の基礎

CAD の性能評価に対しては、以下に示す分類率や、それを用いた ROC (Receiver Operating Characteristics) 解析のいずれかを用いることを推奨する。どちらを使うかは、臨床利用の観点から決定してよい。すなわち、臨床的に一組の分類率による評価が妥当な場合には分類率を用いた評価で良く、様々な分類率の場合を総合的に評価しなければならない場合には ROC 解析を実施するのが一般的である。

分類率や ROC の計算には下記の表 (クラス分類実験結果の集計表) の数値を用いる。

表 A1 クラス分類率に基づく性能評価 (クラス分類実験の集計表)

CADx の出力 正解(Gold standard)	クラス 1	クラス 2	...	クラス n	合計 ^{※1}
クラス 1	a_{11}	a_{21}	...	a_{n1}	$S_1 = a_{11} + \dots + a_{n1}$
クラス 2	a_{12}	a_{22}		a_{n2}	$S_2 = a_{12} + \dots + a_{n2}$
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
クラス n	a_{1n}	a_{2n}	...	a_{nn}	$S_n = a_{1n} + \dots + a_{nn}$
合計 ^{※2}	$a_{11} + \dots + a_{1n}$	$a_{21} + \dots + a_{2n}$...	$a_{n1} + \dots + a_{nn}$	$S = S_1 + \dots + S_n$

※1 正しく分類された数についての正解クラス別の合計

※2 正しく分類された数についての出力別の合計

これらの数値は、CAD の実際の利用を想定して作成したデータベースを用いて、Leave one out 法、

k-fold Cross Validation 法、Hold Out 法のいずれかによって求めることが望ましい（Appendix 5「性能評価手法」参照）。ここで、評価に用いたデータベースが実際の利用を想定しているためには、ランダム標本か階層標本等、学術的に妥当な方法を用いてデータ収集を行えば良い（Appendix 3「テストデータにおける画像データベースとゴールド・スタンダード」参照）。

また、正解は病理診断結果や合理的な診断結果から導かれていなければならない。学術的に裏付けのないクラスを独自に設定して CAD の性能評価に用いても、裏付けのない性能評価にしかならない。ここで、「合理的」とは、学術的な客観性や再現性があることを指す。したがって、手術や生検で得られた病理所見、画像検査で決定した診断、経過観察等を含む画像検査で下された診断、上記の検査の結果に基づく総合的な判定等がありうる。ただし、様々な要因によって検査結果に大きなばらつきやバイアスが含まれる事例では、複数の医師による診断結果の平均や合意等により差異を小さくするか、より精密な他の検査に置き換える必要がある。なお、ファントム等の人工データを利用する場合には、妥当な方法で定義された正解を用いねばならない。

分類率による評価

正分類率は、下記のように、表 A1 中の数値から計算される。

$$\text{クラス } i \text{ の正分類率} = a_{ii} / S_i \quad (i=1\dots n)$$

ここで、あるクラスの診断精度は従来よりも良くなったが、他のクラスの診断精度が悪くなったのでは意味が無いことに注意をしなければならない。十分な数のデータを用いた上で、すべてのクラスに対する精度が同等か、あるいは、精度が統計的に有意に向上したクラス（クラス名を明確にすること）が一つ以上であり、かつ、その他のクラスに関する性能は統計的に同等であることを示す必要がある。

ROC (Receiver Operating Characteristics) 解析による評価

2 クラス分類の場合は各クラスの正分類率の間に存在するトレードオフの関係を表した ROC 曲線（Appendix 6「観察者特性の評価」参照）を用いることにより統計的に証明することができる。ここで、精度が同等であることを示す場合には、統計的に十分な数のデータに基づいていなければならない。また、ROC の軸は、上記の各クラスの正分類率に基づいて定義する。例えば、良悪性鑑別の場合には、縦軸は感度、横軸は偽陽性率となる。ただし、対象によっては、LROC (Localized response ROC)、FROC (Free response ROC)、AFROC (Alternative FROC)、及び JAFROC (Jackknife AFROC) 等の他の評価法が適していることがある¹⁾。その場合には、上記の分類率を適切な性能指標、例えば FROC の場合には、偽陽性率を一症例あたりの偽陽性数等に置換して用いることが必要である。

良悪性の判定のみならず、鑑別診断結果をリストアップする場合や、疾患の程度のカテゴリ分けを行う場合

等が多クラスの分類が必要となる。この場合は、ある一つの注目するクラスと、残りの(n-1)のクラスを一つにまとめたクラスとの2クラスについて行うROC解析を、注目するクラスを替えながらn通りについて行えばよい。一部のクラス群のみに注目してROC解析を行う方法も考えられるが、その場合には、一部のみに注目することの臨床的妥当性や、評価の統計的妥当性を学術文献等により確認し、根拠を明確にする必要がある。

【参考文献】

- 1) 尾川ら編：医用画像工学ハンドブック（Part II, §3.3～§3.5），日本医用画像工学会, 2012.

統計的検定に関する注意事項

全ての検定は、統計学上の手続きを踏まえたものでなければならない。仮説検定におけるP値等の有意水準としては統計的に妥当なものを用いる。P値については慣例的に用いられてきた0.05では不十分とする論文が発表されている。読影実験の際の施設数や医師数はそれぞれ複数が見たいが、1施設でも良いと自己判断する場合は科学的に妥当な根拠を示すことが不可欠である（Appendix 7「テストデータの量」）。ただし、多クラスの場合にはクラス毎のデータ数に偏りがあり、クラス間のデータ数の比率が実際の臨床における症例数とかけ離れる可能性が高くなる。そのため、特に注意をして十分なデータ数及び施設数を確保する必要がある。なお、クラスごとの分類率にコスト（重み）を導入して再定義し、それに基づいて統計的検定を実施する場合には、検定を実施するより前に、そのコストが臨床的・学術的に正当であることを、査読を受けた論文等で確認して根拠を明確化しなければならない。また、各クラスのデータ数については臨床適用可能な状態で統計解析の結果において有意な差を示すために十分な数を用いることが重要となる。

【参考文献】

- 1) Wagner et al., Assessment of medical imaging systems and computer aids: a tutorial review. Acad Radiol., 14(6):723-748, 2007.
- 2) 藤田ら（監修），実践医用画像解析ハンドブック（§6.3.3），オーム社, 2012.
- 3) Wasserstein, Lazar., The ASA's Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose., The American Statistician., 70(2):129-33, 2016.
- 4) Benjamin, Berger, Johnson et. al., Redefine statistical significance., Nature Human Behaviour volume 2:6-10, 2018.

Appendix 3. テストデータにおける画像データベースとゴールド・スタンダード

CAD研究において、CADのトレーニング（又は学習）及びテストに使用される画像データベースの特性は非常に重要であり、その特性によってCAD研究の結果が大きく左右されるといっても過

言ではない¹⁾。CAD 研究に用いられる画像データベースには、多くの場合、画像だけではなく、様々な付帯情報が含まれる必要がある。その情報としては、細胞診や組織診等の病理診断により得られた確定診断結果や専門医による客観的な診断の難易度、患者の性別や年齢等が挙げられる。こういった画像データベースの構築においては大量の画像と幅広い症例の情報を収集し、それらを整理するための工夫が必要となる。しかしながら、単一の施設では収集できる症例数が限られるため、大規模な画像データベースの構築が困難な場合が多い²⁾。そのため、デジタル画像が医用の世界に普及し、CAD 研究が盛んに行われるようになった頃から、誰もが使用可能な公共の画像データベースの構築に関する研究が国内外で行われてきた²⁻⁵⁾。現在では、いくつかの公共での使用が可能な画像データベースが公開されており、それらには、日本放射線技術学会で構築された結節影あり／なしの胸部単純 X 線写真のデータベース²⁾や、特に読影学習を目的としたマンモグラフィのデータベース³⁾、米国の National Cancer Institute (NCI) の研究班が構築した肺結節の CT 画像のデータベースである Lung Image Database Consortium (LIDC)⁴⁾、南フロリダ大学のデジタルマンモグラフィのデータベース⁵⁾等がある。このような画像データベースの存在により、画像データベースの構築が困難な研究者でも量的及び質的に充実した研究用データを使用し、CAD の研究を行うことが可能となり、また同じ画像データベースを使用しているものであれば、開発された CAD の性能の相互比較が可能となった。新しいモダリティや検査法に応じた CAD の開発においては、各研究施設において研究目的に応じた画像データベースを構築することも想定されるが、その際には構築したデータベースによって、CAD の評価がバイアスを受けることのないように注意する必要がある。画像データベースに収録される画像の収集を計画する場合、その母集団について考慮する必要がある。例えば、過去数年間にある医療機関を受診したすべての患者を対象とするのか、ある特定の検査を受けた患者のすべてを対象にするのかによって、収集する画像の母集団は違ってくる。CAD の開発を行う場合に、対象となる疾患の罹患率は重要な要素となるので、受診したすべての患者を母集団とすれば、およその罹患率を推定することが可能になる。しかし、よほど罹患率の高い疾患でない限り、CAD 開発のための画像データベースを構築するために必要な母集団の数は膨大なものになると予想される。そのため、多くの場合は、CAD が対象とする疾患の疑いがあり、対象とするモダリティで検査を受けたすべての症例を母集団として設定し、その母集団からランダム標本、又は階層標本によって研究に必要な症例数を確保する研究デザインが採用される。ここで、ランダム標本とは、母集団からランダムに標本を抽出し、データベースに収録する方法である。他方、階層標本とは、母集団の特性（年齢・性別構成、既往歴の有無等）を調べた上で、その特性に合わせて標本を抽出する方法である。一般に、収録される症例の数が多くなるにつれて、ランダム標本と階層標本の両者を用いた場合の差異が小さくなる。

画像の収集と同時に考慮しなければいけないのは、画像に含まれる病変のゴールド・スタンダード (Gold Standard; GS) の決定である。GS は Reference Standard や Ground Truth とも呼ばれ、臨床研究において「その症例が間違いなく CAD 研究の対象となる疾患である」又は「間違いなく疾患ではない」ということを証明するための証拠のことであり、GS の決定が不明であったり、明確で

なかつたりする場合は、CAD 研究そのものの真偽が問われることになる場合がある。

特にテストデータにおいては正解を明確にする事が重要である。ただし、CAD の使い方によっては、疑陽性のデータを付加した人工画像等をテストデータとして用いる場合も想定される（例えば見逃し防止に重点化した CAD の場合等）。

また、AI 技術を用いた CAD の場合には、学習データとしては GS 付きの臨床画像以外のデータ（人工画像等）を用いる場合も考えられる。

CAD 研究用の画像データベースに含まれる画像の GS の決定には、(1)手術又は生検で得られた組織・細胞の病理所見、(2)病理所見と臨床判断（経過観察）の組合せ、(3)臨床判断のみ、(4)上位の診断システムの結果（例えば、胸部単純 X 線像に対する CT 検査の所見）、(5)専門医によるコンセンサス、(6)ファントム実験やシミュレーション信号等既知のデータを用いる方法が挙げられる。悪性腫瘍の病変を対象として CAD を開発する場合には、すべての症例に関して病理所見で診断が確定していることが理想であるが、悪性が強く疑われない場合は、生検や手術なしで経過観察の臨床処置がとられる場合が多いので、病理所見と臨床判断との組合せで GS の決定が行われるのが一般的である。なお、規制当局への提出を想定している試験の場合、GS の作成を含む評価系全体で用いる情報の種類により、規制当局の当該試験に対する取扱いが変化する可能性があるので留意されたい。

画像データベースに収録される症例の数は、CAD において使用される様々な識別機構（Classifier）の性能に大きく影響する³⁾。一般には、症例数が多いほど CAD の性能の正当性は高くなるが、CAD 研究に必要な多くの症例を確保することは時として非常に困難であるので、限られた症例数で信頼性の高い CAD を開発するための工夫が必要となる。

【参考文献】

- 1) Nishikawa RM, Giger ML, Doi K, Metz CE, Yin F-F, Vyborny CJ, Schmidt RA: Med Phys, 21(2), 265-269, 1994.
- 2) Shiraishi J, Katsuragawa S, Ikezoe J, Matsumoto T, Kobayashi T, Komatsu K, Matsui M, Fujita H, Kodera Y, Doi K: AJR Am J Roentgenol, 174(1), 71-74, 2000.
- 3) Chan H-P, Sahiner B: Med Phys, 26(12), 2654-2668, 1999.
- 4) Li Q, Doi K: Med Phys, 34(3), 871-876, 2007.
- 5) ICRU Report 79. Receiver Operating Characteristic Analysis in Medical Imaging. Oxford University Press, Oxford, UK, 2008.

Appendix 4. 性能評価のための読影実験における注意点

6.2「性能評価の基準」要件を証明するための読影実験ではバイアス等が含まれているため、結果の解釈を誤ることを防ぐための代表的な注意点や、実験の再現性を担保するための注意点について述

べる。その他の注意点については Appendix 7 「テストデータの量」を参照のこと。

- 評価結果にバイアスが混入する恐れのある以下のような読影実験は避けなければならない。ただし、バイアスを混入させる因子はこれら以外にもあるので注意が必要である。
 - 同一医師群が同一症例群を用いて、CAD を利用しない場合と利用した場合の 2 回の実験を短期間で行ってしまうと、症例に対する記憶が 2 回目の読影結果に影響を与える恐れがある。
 - 読影の際の画像の提示順序は実際の臨床の場合と同様、原則としてランダムでなければならない、恣意的に決めてはならない。
- CAD の利用により想定される不利益を全て記録し、その妥当性について評価する必要がある。例えば、CAD の出力の待ち時間や CAD の出力を参照することで増加する読影時間等である。これらを測定し、有効性を上回る不利益が無いことを確認しなければならない。
- CAD を用いた読影実験の再現性についても注意を払わなければならない。すなわち、第三者による追試によって同等の性能が得られるよう、再現に必要な全ての実験条件を記録しなければならない。以下は放射線を例に条件を示したものであるが、モダリティの特性にあわせて、追加、削除し、CAD の性能を提示する際には必要なすべての条件を開示できるように準備しておくべきである。
 - 入力画像の仕様：画素サイズや濃度レベル数等（3 次元画像であればスライス厚やスライス間隔等のパラメータも含む）
 - 画像の撮影条件：6.1②(2)「画像データ取得時の撮影パラメータ」を参照のこと。
 - 対象疾病：疾病の種類や診断の難易度
 - 被検者情報：年齢、性別。必要に応じて過去の疾病や手術等の既往歴、体型
 - データ収集法：施設名、収集時期、画像枚数、及び具体的なデータのサンプリング法（ランダム標本化や階層標本化）
 - CAD を動作させたコンピュータ環境：CPU の性能、メモリサイズ、ディスプレイの解像度や γ 特性
 - CAD の処理パラメータ：製品化後に使用者が変更可能な処理パラメータ。例えば、良悪性鑑別の場合は悪性度に対する閾値
 - CAD の利用形態：first reader や second reader、concurrent reader の区別
 - CAD を利用した医師に関する情報：専門分野、読影経験年数、CAD の利用法に関する事前説明、当該 CAD に関する習熟度、その他の CAD の利用経験

Appendix 5. 性能評価手法

CAD で使用される処理手法の多くは、原画像から候補領域を抽出する処理と、抽出された候補領域

を良性・悪性又は真陽性・偽陽性に識別する処理の二つに大別される。識別のための機構としては、線形判別分析（Linear Discriminant Analysis: LDA）、人工ニューラルネットワーク（Artificial Neural Network: ANN）、サポートベクターマシン（Support Vector Machine: SVM）等が含まれる。CAD の性能評価は最終製品に対するもの（治験により収集したテストデータによる評価を含む）、開発途上の評価（トレーニングを含む）に大別される。学習データ・バリデーションデータと（最終製品の評価に用いる）テストデータを分離する原則は、最終製品に対する評価で堅持すべきことは当然として、開発途上にあっても理想的には、閾値の設定や手法のトレーニングのために用いられる画像データベースと、その処理手法をテストするための画像データベースが区別されて用意されていることが望ましい。しかしながら、開発段階において、必要な条件を備えた症例数を確保することは困難な状況も想定される。そこで、限られた画像データベースを有効に利用し、かつ処理手法の性能を正確に評価するために、以下に示す四つの評価手法のうち、RB 法以外を推奨する。ただし、RB 法の結果を示しても良い。また、これらの評価手法に限定するものではなく、CAD の特性に応じて適切な評価手法を選択する事が肝要である。

1) 繰り返し代入法（Resubstitution: RB 法）

繰り返し代入法は、最も簡便で単純な方法で、画像データベースに含まれるすべての画像で、処理手法における閾値の設定や識別機構のトレーニングを行い、そして、その処理手法をテストする際にも同じ画像データベースを用いる。テストに用いられる画像がコンピュータのトレーニングに既に用いられた画像であるので、多くの場合に処理手法の性能は過大評価され、画像データベースに含まれる症例数が少ないほど、その傾向は顕著になる。CAD 開発のパイロット研究等で比較的小規模の症例数で行われる場合が多い。パイロット研究の段階である程度の性能が見込めないコンピュータ技術は、臨床的にも有用となる可能性が低く、有用なソフトウェアを開発することが困難なことが予想されることに起因する。

2) Leave-One-Out 交差検定法（Leave-one-out cross-validation: LOO 法）

交差検定法（cross-validation）は、統計学において標本データを分割し、先ず、その一部を解析して、残る部分を最初の解析の仮説検定に用いる手法である。交差検定法では、最初に解析するデータをトレーニング用データセット、残ったデータをテスト用データセットと呼ぶ。LOO 法はラウンド・ロビン（round-robin）法とも呼ばれる交差検定法の一つで、先ず、画像データベースの中から一症例を取り出して、それをテスト用データセットとし、残りのトレーニング用データセットで学習させた処理手法のテストに用いる。その後、同じ作業をすべての症例について繰り返す。例えば、画像に 100 症例分のデータが含まれる場合、一症例を取り出して、残りの 99 症例分でトレーニングを行い、その取り出した一例をテストする処理を 100 回繰り返す。ここで、同一症例から複数の標本がデータセットに含まれている場合、上記の一つずつ標本を取り出す段階において、トレーニング用のデータセットに同一症例からの標本が含まれ

ることになるため、そのことがテストにおけるバイアスになる可能性がある。したがって、同一症例からの複数の標本がデータセットに含まれる場合には、一つの標本をテスト用として取り出すのではなく、一つの症例からの標本のすべてをテスト用として取り出して、残りのデータセットでトレーニングを行う Leave-one case-out 法を用いる必要がある。

一般に、LOO 法は繰り返し回数が多いため非常に時間がかかる場合がある。また、LOO 法で評価される処理手法の性能は RB 法に比べて低くなる傾向があり、その差は症例数が大きくなると減少する。LOO 法は、処理手法の性能の評価という点では信頼性が高いが、処理手法における閾値の設定等が、全ての症例についてトレーニングが繰り返される毎に変化するので、臨床応用を考慮する場合には別の手法で閾値を固定させる等の工夫が必要になる（この点は、後述の KCV 法や H 法でも同様）。

3) K 分割交差検定法 (K-fold Cross-Validation: KCV 法)

KCV 法は交差検定法の一つであり、LOO 法が一症例ごとにトレーニング用データセットとテスト用データセットに分割していたのに比べて、画像データベースの全体を K 分割して、そのグループごとにトレーニング用データセットとテスト用データセットを入れ替えて評価を行う。例えば、画像に 100 症例分のデータを 5 分割して 20 症例ずつのグループに分ける場合、一つのグループ（20 症例）を取り出して、残りの四つのグループ（80 症例分）で学習を行う。そして、その取り出した一つのグループをテストする処理を 5 回繰り返す。その後、得られた 5 回の結果を平均して一つの推定をうる。画像データベースに含まれる症例数が比較的多く、LOO 法では時間が必要となる場合に KCV 法は有用な評価法となる。

4) ホールドアウト検定法 (Hold out method) HO 法

HO 法は KCV 法の分割数を 2 にした場合の評価法と基本的には同じであるが、HO 法では、トレーニング用とテスト用のデータセットを入れ替えない点が異なる。

Appendix 6. 観察者特性の評価

図 A1 に示すのは、胸部結節影の検出を目的として処理手法を開発し、その後、診断医の検出能の向上の評価のために ROC 解析が実施された対象モダリティの異なる二つの CAD 研究から得られた ROC 曲線である。一つは対象モダリティが胸部単純 X 線像で、もう一つは CT を対象としている^{1,2)}。両者の ROC 曲線で、点線で示したのはどちらもコンピュータ単独の性能であり、このコンピュータの手法から得られた出力を、診断医が読影を行う際に提示しなかった場合 (without CAD) と提示した場合 (with CAD) の差から、開発した処理手法の有用性を検討した。この両者においては、モダリティが違う上に、処理手法の開発に用いられた画像データベースも違うので、単純には比較することはできない。しかし、コンピュータ単独の性能の評価と、そのコンピュータの

出力を診断医に提示した場合の検出能の改善の程度には直接的な関係がないことは明らかである。コンピュータの出力を診断医が利用した場合の臨床における有用性は、観察者実験を行うことによってのみ証明することが可能である。そして、この臨床における有用性が証明されることが、「コンピュータ支援診断」研究にとってはもっとも重要なことである。さらに、図 A1 に示したデータから、コンピュータ単独の性能に対して、診断医がそのコンピュータの出力を利用した場合の検出における性能は、コンピュータ単独の性能を下回る場合 (A) もあれば、上回る場合 (B) もあることも分かる。

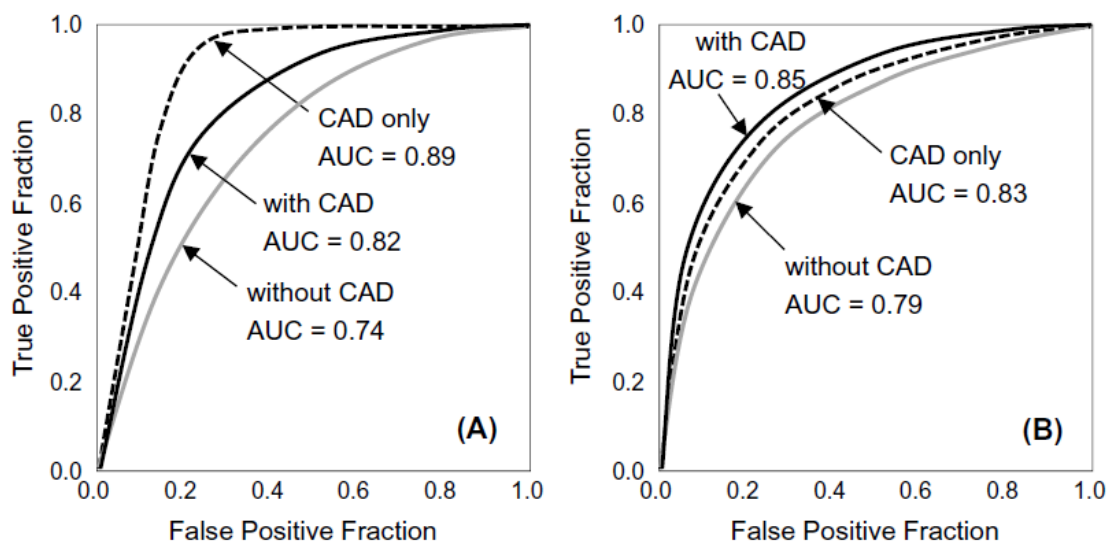


図 A1 2 種類の CAD ((A)胸部単純 X 線像における結節影の良悪性鑑別¹⁾, (B)胸部 CT における結節影の良悪性鑑別²⁾) を使用した場合の読影医の診断能の向上の ROC 曲線

観察者特性の評価において、その結果にバイアスが含まれる可能性のある主要な因子を以下に示す。

- (1) 試料画像の読影の難易度、(2) 読影を行う試料画像の枚数、(3) 読影を行う試料画像の選択方法、(4) 読影実験の慣熟に用いられる試料画像、(5) 読影実験に使用される評価の方法、(6) 読影順序効果、(7) 読影実験に使用される環境、(8) 読影を行う観察者 (読影医等) の数、(9) 読影を行う観察者 (読影医) の臨床経験、(10) 実験結果に対して行われた統計的解析の手法である。これらのうち、CAD における観察者の特性の評価用データベースとして、特に考慮すべき項目は、(1)、(2)、(3)の読影試料である。

観察者実験に使用される試料画像の読影が非常に困難な場合、CAD の支援によって異常陰影が検出されていたとしても、読影医がその情報に同意しなければ読影医の診断能は低くなり、CAD の支援による利益は非常に小さくなる³⁾。一方、読影の難易度が非常に低い場合も、CAD の支援がなくても読影医は容易に異常陰影を検出することが可能なので、CAD の支援による利益は小さくなる。読影に用いられる試料画像の枚数は、統計解析のために必要とされる数と、観察者が読影実験によって受ける疲労又は集中力の欠如、観察者実験を分割して実施する場合の弊害等を総合的に考慮して決定する必要がある。一般に、1 回の読影実験の所用時間は観察者の疲労や集中力を考慮すると

1時間以下が望ましいので、読影枚数が多くて1回の読影ですべての試料を観察することが困難な場合は、読影試料を分割して観察者実験を行う。なお、一つの試料に一つの信号（異常陰影）という制限のあるROCやLROC（ROC-type curve for task of detection and localization）解析に比べて、一つの試料に複数の信号が存在することを許容するFROC（free-response receiver operating characteristic）やJAFROC（Jackknife Free-Response ROC）解析では、症例数を増やさずに信号の数を増やすことができるので、画像の数と読影に必要な時間の観点から、効率の良い観察者実験の計画が期待できる。

読影実験に用いる試料の数と同様に、試料の選択方法も実験結果にバイアスを与えないための重要な因子である。試料の選択方法には、Appendix 3「テストデータにおける画像データベースとゴールド・スタンダード」で述べたランダム標本と階層標本がある。原則として、観察者実験に用いられる試料に対するCADの性能は、処理手法の開発時にテスト用の画像データベースで得られた性能と、ほぼ同等でなければいけない。例えば、処理手法の開発時の感度と特異度が共に75%であるにも関わらず、観察者実験に用いる試料に対するCADの性能が90%の感度と80%の特異度であったとすれば、その観察者実験で得られる結論は実際のCADを過大評価している可能性が高い。しかし、将来的に達成可能なレベルのCADの性能を仮定して観察者実験を行う研究、例えば、CADの性能について感度がどの程度であれば、臨床的な有用性が認められるかを証明するために、仮想的にCADの性能を高くする場合がある⁴⁾。

【参考文献】

- 1) Shiraishi J, Abe H, Engelmann R, Aoyama M, MacMahon H, Doi K: Radiology 227(2), 469-474, 2003.
- 2) Li F, Aoyama M, Shiraishi J, Abe H, Li Q, Suzuki K, Engelmann R, Sone S, MacMahon H, Doi K: AJR Am J Roentgenol, 183(5), 1209-1215, 2004.
- 3) 石田隆行, 桂川茂彦, 藤田広志監修: 医用画像ハンドブック, 544-558, オーム社, 2010.
- 4) Shiraishi J, Abe H, Engelmann R, Doi K: Acad Radiol, 10(11), 1302-1311, 2003.

Appendix 7. テストデータの量

テストデータ量の確定は開発する機器の性能を評価する上で不可欠である。「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日薬食機発1207第1号（別添3））において、評価試験に必要なテストデータ数は「装置の目的や主要評価項目等を踏まえ、検出率や偽陽性・偽陰性率算出に必要なデータ数とする」こととしている。開発及び製造販売を想定するCADに対して標榜する性能や検出する特徴、評価方法等が異なることから、テストデータの量（データ量の上限值と統計的な分布）を定量的に示すことは困難であるが、当該機器において標榜する性能が統計的に明示されることが推奨される。

テストデータを収集する施設の数は、収集データの客観性を保証するために2施設以上で収集することが望ましい。これは、単一の施設では疾患や入力装置に偏りが生じることが懸念されるためである。単一の医療機関でのみ収集する場合は複数施設で収集した場合と実質同等であることを示すべきである。

Appendix 8. 市販後学習による性能変化の課題

市販後学習による性能変化を生じる場合、特に施設ごとに異なる性能変化を生じる場合、技術的、法的課題が未解決である。本 Appendix では製造業者が品質管理を実施する CAD についてそれらの課題を生じうるケースにつき述べる。

1) 性能範囲の設定と維持

市販後学習による性能変化に対しては、製造業者が品質管理を実施し、仕様として事前に設定した許容される性能範囲内に維持する必要がある。

市販後の性能変化には以下の場合がある。

- ① バージョンアップ毎の段階的に性能変化する場合（バージョンアップについては AI-CAD 評価指標案の 6.(3)2 「市販後」に記載がある）

- ② 市販後学習により高頻度で性能変化する場合

特に後者の場合に製造業者による品質管理維持が難しくなる。

2) CAD の提供形態に応じた性能管理

CAD の提供形態としては、医療機関、施設などに設置された装置上で実行される形態（オンプレミス型⁹⁾）か、公衆ネットワーク等を介して実行される形態（クラウド型¹⁰⁾）が想定される。

クラウド型は、集中管理可能である一方、公衆ネットワーク障害の影響を受ける。また情報セキュリティ上の十分な対策が必要となる。性能変化する場合は製造業者による品質、バージョン管理が可能である。性能向上を全体で利用できる一方、性能低下も全体に影響するので全体展開を考慮した性能管理が必要となる。

オンプレミス型は、公衆ネットワーク障害の影響が小さい。特に公衆ネットワーク対応しない医療データ管理を行なっている施設にとって導入が容易である。反面、施設毎の管理が必要になる。オンプレミス型の CAD をネットワークで接続して学習データを「共用」することも技術的には可能であるが、オンプレミス型であることのメリットを減じる。市販後学習データの偏りに起因して、施設毎に性能の異なる CAD が存在することは製造業者による品質管理、安全対策を難しくする。オンプレミス型の CAD がネットワークから切り離された状態で運用される場合（公衆ネットワー

⁹⁾ 自身が管理する設備内に情報システムを設置・運用する形態（総務省「クラウドサービス提供における情報セキュリティ対策ガイドライン」）

¹⁰⁾ 従来は使用者が手元のコンピュータで利用していたデータやソフトウェアを、ネットワーク経由で、サービスとして使用者に提供する形態（http://www.soumu.go.jp/main_sosiki/joho_tsusin/security/basic/service/13.html）

クの障害が起きた場合も含む)は、製造業者が公衆ネットワーク経由でメンテナンスが行えない。使用者が主体となって学習させることを意図した CAD も考えられるが、本ガイドラインでは扱わない。

3) 市販後学習による性能変化のその他の課題

市販後学習による性能変化に関しては以下のような課題も予想される。

- (1) 臨床で得られるデータには教師ラベルがない、又は簡略的、間接的な教師ラベルしか得られないことが一般的である。得られた場合も、専門医による判定を経た教師ラベルつき学習データと同等に扱えない可能性が高い。そのようなデータを用いて市販後学習することの効果、効率、データクレンジングを行う場合はそのコスト等、市販後学習を行うことについてコストパフォーマンスの観点からも慎重な検討が必要である。
- (2) 特定の病態を多く含む偏りのあるデータで市販後学習を繰り返すと一見性能が向上したように見えても、平均的な病態に対しては診断精度が低下する可能性がある。

Appendix 9. 個人情報保護法概要と対応

個人情報の保護に関する法律（平成 29 年改正施行、以下：個人情報保護法）は、その組織が、民間や私立大学の場合に適用され、独立行政機関の場合は、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律が、国立の研究機関の場合には、行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律が、また、公立の研究機関の場合には、個人情報保護条例が適用されるため留意すること。なお、適用される法律は異なるが、基本的には同等である。

（医療機関から提供を受ける診療情報の扱い）

個人情報保護法において、診療情報は要配慮個人情報とされ、取扱いに注意することが求められているとともに、その情報の医療機関以外への取扱いに関しては、患者の同意を得て扱うことが必要となる。AI 技術を用いた医療機器の学習に用いること、学習結果を製品に適用すること等、使用目的を想定した同意を得ておくことも必要になると考えられるため、注意が必要である。

なお、学術研究の場合は、同法 76 条の適用除外条項により、個人の同意を得なくても個人情報を研究に用いることができるが、製品開発等の場合には同条は適用されないこと、一方で診療情報の学術研究での利用に関しては、臨床研究法の定める臨床研究又は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の定める「研究」に該当する可能性が高いこと、これらは研究対象者の同意取得を原則的に求めていることに注意する。

このため、企業が製品開発等のための画像情報等を収集するためには、個人情報保護法に従い、医療機関等において匿名化の処理を行い、個人情報に該当しない情報として提供を受け用いるか、患者から利用に関する同意を得た要配慮個人情報として提供を受ける必要がある。提供を受けた企業等では、個人情報に該当しない場合であっても情報の適切な管理体制の下で用いる必要がある。医薬品医療機器等法に基づく臨床試験（治験）に基づくデータ収集・利用・保管は GCP 省令（平成

17年 厚生労働省令第36号)に従う必要があり、個人情報保護法第16条1項、2項の適用を受けないが、医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイダンス等に従い、情報の取扱いには十分な配慮が必要である。

(海外へのデータ送信)

CADの運用において要配慮個人情報に該当する画像データ等を海外のクラウド等へ送信して処理する場合は、データの管理・処理方法の水準につき国内と同等以上であるかを確認するとともに、海外への送信及び処理に対して患者同意を得る必要があると考えられる。

(市販後学習を行う場合)

市販後学習を行う場合については、開発時と同等の患者同意が必要となる。

(同意の撤回があった場合)

なお、同意が後から撤回された場合、適切に匿名化したのちに取得した当該患者のデータを遡って削除する必要はない。次のように判断できる。

- 1) 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス」(平成29年5月29日一部改定)第12の8「同意の撤回」では、『3「当該撤回又は拒否の内容に従った措置」とは、例えば、既を取得した試料・情報の使用停止・廃棄、他機関への試料・情報の提供の差し止め等が想定される。』との記載がある。
- 2) 一方、同意の撤回されたデータについては、その受領者がこれを特定することが不可能であり、よってこれだけを削除することができない。同ガイダンスの当該記載は匿名化されたデータまでを意図したものでないと考えられる。
- 3) 個人情報保護法は、そのようなデータが含まれているデータセットの破棄やデータセットに基づく研究開発の成果物の破棄や差し止めまでを法的に求めているものではない。

(データを用いた成果物の扱い)

深層学習において、学習済みモデルは、学習の結果得られたニューラルネットの重み係数とネットワーク構造であるが、重み係数は統計処理した結果であるので個人情報には該当しない。ネットワーク構造も同様に個人情報には該当しない。患者の同意が学術研究目的のみであったデータを用いて得られた学術研究の成果物を、製品に利用することが可能であるかについて明確化が図られることが期待される。

学習・評価に用いたデータについて同意撤回があった場合も、そのデータの成果物を遡って修正・削除する、又はその学習モデルを用いた製品又は匿名化されたデータからなるデータベース等の使用停止等の措置は原則的には必要ないと考えられる。

(参考資料)

- ・ 医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイダンス(平成29年4月14日通知、個人情報保護委員会事務局・厚生労働省)
- ・ 「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイダンス」に関するQ&A(事例集)(平成29年5月30日適用、個人情報保護委員会事務局・厚生労働省)

なお、医療ビッグデータの利活用の重要性が認識されるなか、企業等第三者が診療情報を入手する手続きが厳格になったこと、医療機関が匿名加工を行うことが現実的でないこと、診療情報の匿名加工はその情報の性質によって様々な形態が考えられその判断には高度な専門性を要すると考えられること等から、認定匿名加工業者による匿名加工等を導入した次世代医療基盤法が制定され、平成 30 年 5 月に施行された。今後 AI の開発・性能改善に活用できるデータの提供が望まれる。

Appendix 10. 次世代医療基盤法・臨床研究法の概要と対応

次世代医療基盤法の概要と対応

医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律（平成 30 年施行、以下、次世代医療基盤法）は、「医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関し、国の責務、基本方針の策定、匿名加工医療情報作成事業を行う者の認定、医療情報等及び匿名加工医療情報の取扱いに関する規制等について定めることにより、健康・医療に関する先端的研究開発及び新産業創出を促進し、もって健康長寿社会の形成に資することを目的とする」ものである。

このため、次世代医療基盤法に基づき匿名加工処理されたデータは、個人情報には該当しないものではあるが、取扱いに配慮して扱うべきデータであり、情報入手者は、その情報の提供者が誰であり、いつ入手したかについて、適切に記録を作成し保管する必要がある。

次世代医療基盤法では、基本的には、オプトアウトの申し出がない場合においては、匿名加工業者（認定された匿名加工医療情報作成事業を行う者）により個人情報が除かれた情報であり、研究開発や製品開発に使用することが可能である。ある時点でオプトアウトの申し出が行われた場合においても、それ以前のデータについては、そのまま利用することが可能である。

臨床研究法の概要と対応

臨床研究法の目的は、「臨床研究の実施の手続、認定臨床研究審査委員会による審査意見業務の適切な実施のための措置、臨床研究に関する資金等の提供に関する情報の公表の制度等を定めることにより、臨床研究の対象者をはじめとする国民の臨床研究に対する信頼の確保を図ることを通じてその実施を推進し、もって保健衛生の向上に寄与することを目的とする。」とされており、研究責任医師（研究を行う医師等の代表者）は臨床研究実施基準に従い計画書の妥当性を認定臨床研究審査委員会へ図り、承認を得て、計画書を厚生労働大臣へ提出して行うこととなる。

このため、特定臨床研究（医療機器等の性能・安全性を明らかにすることを目的とする研究で、未承認品、適用外の機能を用いるもの又は製造販売業者等からの資金提供を受けて行う医療機器（既承認品を含む）を用いるもの）は基準への遵守義務が、またその他の臨床研究の場合には基準への適用の努力義務が求められている。

医薬品医療機器等法に基づく臨床試験（治験）は臨床研究法の適用を受けない。また、通常の診療行為により得られた情報のみを用いた観察研究については同法の適用を受けない。このため、通常

の診療において撮影された画像等を用いた研究は同法の適用外となり、この場合は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 29 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号にて改正）」に従い研究を行う必要がある。

なお、AI 技術の研究や学習のため、通常診療にない制御を医療行為や患者の行動に加える場合は、観察研究に該当しない（臨床研究法の対象となる）可能性があり、注意が必要である。また、該当性の判断については、

厚生労働省の HP (<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>) で公開されている Q&A 及び事例集を参照して判断すること。判断が難しい場合は認定委員会の意見を聴くことが望ましい。



V-1-7 ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)

1. 序文

1.1 開発ガイドラインの目的と位置づけ

我が国の医療機器市場は年間 2.8 兆円とされるが、治療機器については大幅な輸入超過であるのみならず、新たなアイデアが製品として実現しにくいと言われてきた。ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT; Boron Neutron Capture Therapy) は日本発の治療機器として期待が高いものであり、2017 年 2 月には厚生労働省の「先駆け審査指定制度」に基づく医療機器 3 品目の一つに選定されている¹。この開発ガイドライン (手引き) は、BNCT 用治療装置の開発に際して参考とするためのものである。その適用範囲は、BNCT 用治療装置とその関連品目、設備・施設の中でも、特に加速器型中性子発生源を用いるものの設計から製造、運用までに際して製造業者が検討すべき事項を扱う。ただし、医療機器製造販売承認申請のための具体的な評価項目、方法について定める際は「ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子発生源に関する評価指標 (案) - 暫定版 -」 (平成 29 年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) 審査 WG 報告書) を参考にすることを勧める。また、独立行政法人医薬医療機器総合機構 (PMDA) の対面助言等を通じてその妥当性を確認することが推奨される。

この開発ガイドライン (手引き) で想定する読者は、BNCT 用治療装置の製品化に従事する企業、大学等の技術者および研究者、意思決定を行う規制当局関係者、臨床研究を行う研究者と関係者、倫理審査委員会の委員と関係者、臨床ガイドライン等を制定する関連学会の関係者を想定した。放射線治療と放射線治療機器・設備、放射線医学と放射線物理学、放射線障害の防止に関する技術と諸法令、国際標準に関する知識を有していることを前提としているので、この開発ガイドライン (手引き) はこれらに関する基礎知識の解説は省略している。

1.2 BNCT 開発ガイドライン (手引き) 原案の策定

これまで臨床実績を積んできた原子炉型 BNCT では薬事申請が困難であることから、加速器型 BNCT 装置に範囲を限定して、開発の経緯、現状の技術開発、今後開発が望まれる技術開発、根拠となる論文、通知および規格等を整理し、BNCT 開発ガイドライン (手引き) 原案を作成した (H30.8.9)。また、本事業のカウンターパートである国立衛研側の取りまとめている評価指標 (案) 項目と、医療機器の基本要件適合性に沿って抽出した論点を対応付けて整理し、委員専門家の意見およびコメントを集約した後に、開発ガイドライン WG としてのガイドライン原案を作成した (H30.9.28)。

¹厚生労働省 平成 29 年 2 月 28 日付プレスリリース, 「先駆け審査指定制度」に基づき、医療機器 (3 品目)、体外診断用医薬品 (1 品目) 及び再生医療等製品 (3 品目) を指定,
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000153128.html>

しかしながら、中性子を医療用として使用する、ホウ素薬剤と併用するという、従来の放射線治療から外挿できない、新規な論点や評価手法を含む医療技術であることから、WG 委員以外の専門家の意見およびコメントを求め、装置開発に関連する 3 学会（日本原子力学会、日本医学物理学会、日本中性子捕捉療法学会）に査読を依頼した（H30.10.11）。その結果、用語統一や記載整備等の軽微な変更にとどまらず、開発ガイドライン構成全体の見直しや専門家の判断を要する論点が指摘されたため、平成 31 年 2 月 15 日に第 1 回の開発ガイドライン WG 委員会を開催し、事務局が準備した修正案に対して、文章全体にわたって討議し、概ね了承を得た。その後、当該委員会での指摘事項を反映させた最終版を作成し、WG 委員の承諾を得て、最終版を完成させた（H31.3.20）。

本 BNCT 開発 WG では、有効性、安全性、品質を担保しつつ、機器開発の効率的かつ迅速な遂行を支援するため、厚生労働省側の評価指標（案）に対応づけながら、要求事項の検証方法を示す内容とした。既存の放射線治療との差分から生じる開発および薬事上の論点に対する専門家意見を精査し、装置開発に関連する以下の 7 項目に関して評価指標（案）との対応付けを行った。（表 1）。H29 年度に議論した 8 項目目の臨床プロトコルに関しては、薬剤投与方法などが装置開発と直接の関連がないことから、開発ガイドラインから除外した。

表 1 開発ガイドラインの評価項目と評価指標（案）の対応

No.	BNCT 開発 WG の論点	対応する評価指標（案）
1	BNCT 開発の論点	対応する評価指標（案）*
2	中性子発生の間接的モニタリング	(2)非臨床試験に関する事項 2) 装置の性能に関する評価 ③ 標的材の健全性
3	ビーム口外からの被ばくの許容範囲	(2)非臨床試験に関する事項 1) 装置の安全性に関する評価 ⑤ビーム口外からの漏えい放射線による被ばくに対する安全性
4	設計の異なる装置の中性子特性に対する規定	(2)非臨床試験に関する事項 2) 装置の性能に関する評価 (荷電粒子線、中性子ビームの安定性と再現性等)
5	ビーム口外からの被ばくの許容範囲	(2)非臨床試験に関する事項 1) 装置の安全性に関する評価 ⑤ビーム口外からの漏えい放射線による被ばくに対する安全性
6	治療計画システム	(2)非臨床試験に関する事項 2) 装置の性能に関する評価

		⑧ 中性子ビームおよ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
7	in vitro 試験による生物学的効果の確認方法	(2)非臨床試験に関する事項 3) 生物学的効果

2. 検討事項

2.1 用語の統一

(1) 略語表

議論を進めなるなかで、用語に対する概念の食い違い等が見られたため、主な略語や専門用語に関して略語表を作成し、専門家のチェックを受けた（表2）。

表2 略語表

略語	用語	備考
BNCT	Boron Neutron Capture Therapy	ホウ素中性子捕捉療法
BPA	L-4-Boronophenylalanine	BNCT 用ホウ素薬剤の一つ
BSH	Disodium <i>ortho</i> -mercaptoundecahydrododecaborate	BNCT 用ホウ素薬剤の一つ
CBE	Compound Biological Effectiveness	ホウ素化合物生物学的効果比
DTL	Drift Tube Linac	ドリフトチューブリニアック
¹⁸ F-BPA	[¹⁸ F]-L-4-Borono-2-fluorophenylalanine	フルオロボロノフェニルアラニン、FBPA ともいう
GEANT4	GEometry ANd Tracking 4	モンテカルロ計算コードの一つ
ICP-AES	Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry	誘導結合高周波プラズマ発光分光分析
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry	誘導結合高周波プラズマ質量分析
KERMA	kinetic energy released in matter	カーマ
MCNP*	A General Monte Carlo N-Particle Transport Code	中性子、光子、電子またはそれらを組み合わせた粒子輸送計算のためのモンテカルロコードの一つ
MCNPX*	Monte Carlo N-Particle Transport Code System for Multiparticle	中性子、陽子、150MeV までの核反応ライブラリを備えた上記

	and High Energy Applications	MCNP の拡張版
PET	Positron Emission Tomography	陽電子放射断層撮影
PGA	Prompt Gamma-ray Analysis	即発 γ 線分析
PHITS	Particle and Heavy Ion Transport Code System	モンテカルロ計算コードの一つ
PPM	Parts Per Million	百万分の 1 (0.0001%)。SI 単位系でのホウ素濃度は $\mu\text{g}/\text{mL}$ 等で記載
QA/QC	Quality Assurance / Quality Control	品質保証、品質管理
RFQ	Radio Frequency Quadrupole	高周波 4 重極型
RBE	Relative Biological Effectiveness	生物学的効果比
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography	単一光子放射断層撮影
TCD50 アッセイ	Tumor Control 50 アッセイ	TCD50 (50%腫瘍制御線量) 測定
T/B 比**	Tumor / Blood Ratio	腫瘍と血液中の薬剤濃度比
T/N 比**	Tumor / Normal Tissue Ratio	腫瘍と正常組織の薬剤集積比
N/B 比**	Normal Tissue / Blood Ratio	正常組織／血中の薬剤濃度比

*MCNP と MCNPX は、現在 MCNP6 として統合されている。

**ここではホウ素薬剤の濃度 (集積) 比を示す。

(2) 専門用語と評価指標 (案) 記載名との統一

加速器と標的材を組み合わせて中性子を発生させる加速器ベースの中性子照射装置を、評価指標 (案) と整合性をとり、「BNCT 用加速器型中性子照射装置」または「BNCT 用加速器型中性子照射装置システム」と表現した。また、治療計画で決定される線量を「処方線量」、実際に照射された線量を「投与線量」と定義した。治療計画や線量評価で重要となる CBE (Compound Biological Effectiveness : ホウ素化合物生物学的効果比)、RBE (Relative Biological Effectiveness : 生物学的効果比)、T/B 比 (Tumor / Blood Ratio : 腫瘍と血液中の薬剤濃度比)、T/N 比 (Tumor / Normal Tissue Ratio : 腫瘍と正常組織の薬剤集積比)、N/B 比 (Normal Tissue / Blood Ratio : 正常組織／血中の薬剤濃度比) 等の専門用語についても、全体を通して統一した。

2.2 開発の経緯と装置構成

(1) 開発の経緯

治療に中性子を用いる BNCT は、これまで研究用原子炉を利用して臨床研究が実施されてきた。国内では、京都大学原子炉実験所（現 京都大学複合原子力科学研究所）の KUR をはじめ、日本原子力研究開発機構の JRR-3、JRR-2、JRR-4、武蔵工業大学（現・東京都市大学）の MuITR などに BNCT 用照射設備が整備され、悪性脳腫瘍や頭頸部癌、悪性黒色腫などに対して多くの臨床研究が実施されてきた[1]-[4]。特に 1990 年代には熱外中性子ビーム（定義は IAEA-TECDOC-1223 参照）を発生できる照射設備が KUR と JRR-4 に整備され、さらに BPA の病巣部への集積を PET で事前診断できるようになるなどの技術的進展があった。これにより悪性脳腫瘍に対しては非開頭照射が可能となり、さらに頭頸部がんや体幹部のがんへの適用拡大が行われ、BNCT は飛躍的に進歩した。しかし原子炉型の治療では、治療装置としての原子炉を薬事申請することができないため、臨床研究から進展できないという困難さがあった。さらに 2011 年の東日本大震災により JRR-4 は廃炉となったため、2019 年現在、原子炉ベースの BNCT 施設は、国内では KUR のみとなっている。

BNCT は原子炉を用いた臨床研究で高い治療効果を実証されているにもかかわらず、原子炉型の治療では、原子炉自体の薬事承認申請ができないため、医療機器として普及させることが困難であった。この状況に対して、近年の加速器技術の進展により、病院にも併設可能な小型の加速器を使って BNCT に要求される大強度中性子を発生させることが可能となり、この加速器中性子源を用いて治療を行う加速器型 BNCT が現実的となってきた。この BNCT 用加速器型中性子照射装置は、

- ① 病院内に治療装置を設置して BNCT を院内で実施することが可能
- ② 中性子発生装置を医療機器として薬事承認申請することができ、BNCT を臨床研究の段階から先進医療および薬事承認申請の段階にステップアップすることが可能
- ③ これにより難治性がん、再発がんに対する有力な治療法の 1 つとして確立することが期待できる
- ④ 日本の BNCT 研究が世界をけん引していることから、BNCT 技術および装置を国外にも輸出可能（アウトバウンド）

などのメリットが期待でき、日本の医療産業の発展に大きく貢献するものとなる。また、1 回照射で治療が完結する利点を活かし、国外のがん患者を日本の BNCT 施設に招いて治療を行うインバウンドも拡大できると期待されている。

(2) BNCT 用加速器型中性子照射装置の構成

現在、国内外で加速器を用いた新しい BNCT 用中性子源の開発研究が行われている。主な方式は、粒子線加速器を用いて平均電流：数 mA～数十 mA の荷電粒子（主に陽子）を数 MeV～30MeV 程度まで加速し、これをベリリウムなどの標的材に照射して二次的に中性子線を発生する方式である。BNCT 用加速器中性子源の標的材としては、ベリリウム、リチウ

ム、および、タンタルが想定される。ここで融点が比較的低いリチウム（約 180°C）を用いる場合は、固体リチウムではなく液体リチウムを用いる方式も研究されている。

BNCT 用に提案されている加速器の形式としては大別するとサイクロトロン方式と直線型加速器があり、さらに直線型加速器は、リニアック（RFQ 単独、もしくは、RFQ と DTL を組み合わせたもの）と静電型加速器が用いられている。静電型加速器は加速できるエネルギーが数 MeV である一方で、大電流（平均電流：数十 mA）を加速できるため、主に標的材にリチウムを用いて“2.5MeV 前後×大電流×リチウム”の方式の装置に採用されている。サイクロトロン方式は、小型で容易に大エネルギー（～数十 MeV）まで加速できる一方で、加速できる平均電流値が 2mA 程度までであることから、標的材にベリリウムを用い、“高エネルギー×小電流×ベリリウム”の方式で中性子線を発生する装置に用いられている。リニアック方式は、リチウムもしくはベリリウムの両方に採用されており、大電流化が可能であるが、高エネルギー化する場合は、加速管が大きくなってしまふ。これらの方式に加えて、標的材に照射する粒子として陽子ではなく重陽子（d）を加速してベリリウムに照射して中性子線を発生させる方式も研究されている。さらに中性子線を発生させる方式として（d,d）反応、（d,t）反応の核融合反応を用いる方式も検討されている。表 3 は、2018 年 11 月時点の国内外で研究開発されている BNCT 用加速器型中性子発生装置（核融合反応は除く）を示す。

表 3 国内外で研究開発されている BNCT 用加速器型中性子発生装置（2018 年 11 月現在）

施設	加速器型式	標的材	荷電粒子、発生中性子エネルギー（MeV）	目標電流値（mA）	中性子発生時現状電流値（mA）	製造メーカー	状況
京都大学原子炉実験所	サイクロトロン	Be	P: 30, N: < 28	1	1	住友重機	臨床試験
南東北 BNCT 研究センター	サイクロトロン	Be	P: 30, N: < 28	1	1	住友重機	臨床試験
筑波大学	線形加速器	Be	P: 8, N: < 6	5	<2	加速管は MHIMS	物理測定
国立がん研究センター	線形加速器	固体 Li	P: 2.5, N: < 1	20	12	CICS	非臨床試験終了
関西 BNCT 医療センター	サイクロトロン	Be	P: 30, N: < 28	1	NA	住友重機	建設中
江戸川病院 BNCT センター	線形加速器	固体 Li	P: 2.5, N: < 1	20	NA	CICS	建設中
名古屋大学	静電加速器	固体 Li	P: 2.8, N: < 1	15	NA	八神製作所	開発中
Budker Institute (ロシア) *	静電加速器	固体 Li	P:2.0, N: < 1	10	2	—	開発中
Neutron Therapeutics Inc. (米国)*	静電加速器	固体 Li	P:2.6, N: < 1	30	20	NTI	開発中
SARAF (イスラエル) *	線形加速器	液体 Li	P<4, N: < 1	20 (?)	1-2	—	開発中

CNEA (アルゼンチン)*	静電加速器	Be × P, × d	P: 1.4, N: < 6	30	<1	—	開発中
Legnaro INFN (イタリア)*	線形加速器	Be	P<4, N: < 2	30	NA	—	開発中

製造メーカー略称： 住友重機：住友重機械工業、MHIMS：三菱重工業メカトロニクス、NTI： Neutron Therapeutics Inc.

*18th International Congress on Neutron Capture Therapy (ICNCT-18、2018/11/06 台北)より追記

2.3 開発における留意事項

(1) 粒子線治療装置との違い

BNCT では、ホウ素薬剤の分布で決まるホウ素線量が支配的であることから、従来の放射線治療ほどの厳密な外部照射位置精度が求められていない。しかし、1 回照射であっても長時間の照射が必要となるため、患者の治療中の負担を可能な限り減らす配慮が必要となる。中性子も粒子線の一種であることから、粒子線治療装置と BNCT の治療法や装置の特性を比較したものを表 4 に示す。有効性、安全性が評価済みの粒子線治療装置との差分から BNCT 固有の論点が生じ、この論点から評価指標と開発ガイドラインの評価項目が抽出され、これらに対する専門家の見解が開発の指針を与える。

表 4 粒子線治療と BNCT の主な違い

評価項目	粒子線治療	BNCT
照射回数、治療時間	1 回数分で、複数回照射する	30 分から 1 時間の照射だが、基本 1 回で済む
患者位置	照射口から数十センチ	患部を照射口に可能な限り近づける
投与線量の変動要因	ビーム位置精度、患者の動き（治療精度はこの 2 要素によってのみ保証される）	ビーム強度、患者の動き、腫瘍内のホウ素濃度（粒子線治療に比べて、治療精度上の裕度は大きい）
治療ビーム特性の変動要因	加速器および照射機器	加速器および照射機器、中性子発生標的材、減速材構成
照射放射線の種類と中性子の評価	荷電粒子で単一または可変のエネルギー。中性子は二次的な放射線として影響評価する	熱中性子から高速中性子までの連続したエネルギー分布を有する中性子および γ 線。中性子の医療における影響を評価する
薬剤投与	必須ではない	ホウ素薬剤を投与する

治療計画システム	単体で薬事承認済みのものが有る	薬事申請準備中
設備の放射化対策	加速器および照射機器	建物の残留放射能の管理（ γ 線管理）が必要

(2) 開発および評価の論点

表 4 に示す各項目について、さらに具体的な評価ポイントを質問形式で設定し、これに対する開発 WG の専門家の考えを示した。

(2-1) 投与線量および線量変動

処方線量をどのように決定するか？¹

- 1) BNCT 以外の放射線治療では、処方する線量は腫瘍線量で規定されるが、現状の BNCT では正常組織に対する耐容線量によって処方する線量の上限を規定している。加えて照射回数が 1-2 回であるので、放射線治療の中でも、ガンマナイフなどと同様の注意が必要となる。また、BNCT 用加速器型中性子発生装置には、患者ごとに異なる処方線量に対応可能な照射時間や線量率の制御機能を持つことが求められる。
- 2) BNCT の線量は、外部照射による非ホウ素線量（窒素、水素、 γ 線量）と、ホウ素濃度分布に依存するホウ素線量からなる。しかし、腫瘍内のホウ素濃度を照射中に正確に測定する方法は確立されていないため、現状では照射前の血中ホウ素濃度とあらかじめ決定した T/B 比から腫瘍内ホウ素濃度を推定する。ただし、主に間質成分の多寡による腫瘍内ホウ素分布の不均一を含んだ測定なので、腫瘍細胞内ホウ素濃度を厳密に予測するものではない点に注意が必要である。

投与線量を評価することは必要か？

- 1) BNCT では、事後評価は行わない。しかし、他の放射線治療成績との比較において腫瘍への投与線量は重要な判断材料である。評価方法としては、放射化箔設置により患部表面の放射線（熱中性子、 γ 線）を実測し、治療計画の線量を補正する、照射後の血中ホウ素濃度を測定して投与線量を評価するなどの方法がある。

投与線量の変動要因は何か？

- 1) BNCT の投与線量変動幅は、中性子源からのビームフラックス変動、腫瘍内のホウ素蓄積の変動によって変化する。変動幅の許容範囲は、治療目的によって臨床的に判断されており、妥当性評価は未だ研究段階である。

¹ 投与線量：実際に照射された線量（ホウ素線量を含む）。処方線量：治療計画に基づき処方される線量。

投与線量変動を抑制するために、どのような方法が考えられるか？

- 1) 中性子照射に関わる変動要因とその抑制方法として以下の方法が考えられる。
 - ・ 非臨床試験および治療前の QA にて、加速器運転条件、標的の劣化消耗等による中性子束の変動を把握する（個々の機器設計、施設内設置条件、運転等によって変わるため）。
 - ・ 治療計画と患者位置合わせ時のずれを補正する。
照射中の患者体位変化を抑制するため、固定マスク等を使用する。
 - ・ 無理な照射体位を避けて、適切な照射方向を選定する。
 - ・ 将来的には、中性子強度増強による照射時間短縮を図る。

なお、今後の機器および薬剤開発次第では、投与線量をダイナミックに制御することが最適な転帰につながる新しい治療方法が提案される可能性もあり得る。

(2-2) 中性子発生のモニタリング

標的材が原因の異常停止は起こり得るか？

- 1) 標的材損傷の頻度は、装置設計、使用条件、動作環境等によって異なる。
- 2) 標的材自体または冷却設備等の付属設備が要因となる標的材損傷が起こり得ることを想定した対策（モニタ装置、非常停止設備等）が望ましい。
- 3) 非臨床試験あるいは設計計算による標的材寿命の把握、中性子強度評価、照射前の標的健全性チェックなどは必須である。

中性子発生源の異常を直接モニタできない場合は、間接的に何をモニタすればよいか？

- 1) 治療ビーム発生中の中性子強度をリアルタイムで直接モニタすることが最も望ましいが、現状、その技術は十分確立していない。中性子発生源異常の間接的なモニタ方法として、標的材冷却水温度測定、ビーム輸送系の真空度測定、ビーム電流測定、標的材温度測定、患者から発生する即発 γ 線量測定等が考えられる。
- 2) 治療室内に設置された中性子および γ 線エリアモニタでも、中性子強度の大まかな変化は検知できるので、患者の照射体位設定や動きによって観測される中性子線量の変動幅を事前に把握しておくことが望ましい。

間接的にモニタするパラメータと中性子出力は関連しているか？

- 1) 標的材冷却水温度、標的材温度、およびビーム輸送系の真空度変化等と中性子出力との関連に関する公表データは、現状ほとんどない。したがって、中性子発生源の異常を間接的に検知するには、非臨床試験においてこれらのパラメータと中性子出力の関連を調べておくことが望ましい。
- 2) 標的材が健全という前提のもとでは、ビーム電流と中性子出力の関連は一般的に高い。

また、患者が大きく動かなければ、即発 γ 線量と中性子出力の間には高い相関がある。ただし、即発 γ 線スペクトル測定では、蓄積時間の分だけ、発生イベントとのタイムラグが生じるため、その時間差を事前に把握しておくことが望ましい。

標的材の異常発生から中性子出力変化を検出するまでの時間はどの程度か？

- 1) 標的材に異常が発生した場合は、速やかに患者の安全確保の措置を取る必要があるため、標的材の異常発生からモニタパラメータによる検知までの時間差を見積もっておくことが望ましい。
- 2) 異常発生時には、急激な中性子出力の変化と、経年劣化消耗による緩徐な変化が想定される。標的材損傷が起きると、冷却水温度が短時間で上昇するなどの事象が発生し得る。また、標的材の一部破損や緩徐な劣化は、荷電粒子ビーム電流からは推定できない場合があることにも留意する。
- 3) 通常、標的材損傷時は中性子出力が低下するため、過少照射となる場合がほとんどであるが、物理化学的な標的材損傷（例えば、標的材の剥離、熔融、貫通、破断など）に対するリスクマネジメントは必要である。

(2-3) 照射野外の被ばく

BNCTにおいて治療による照射野（病巣および周辺臓器）への線量（計画線量）付与以外の被ばく線量の原因としては、以下の漏えい放射線と残留放射線の2つが想定される。

漏えい放射線には、

- 1) ビーム口外の装置から漏えいする中性子線や γ 線、および、これらの放射線が照射室の壁等で散乱して再び患者に入射する散乱線
- 2) ビーム口と患者との間の隙間からすり抜ける治療ビームによって照射野外の部位に照射される放射線

の2種類が考えられる（以下、漏えい放射線と呼ぶ）。2)には、直接患者には照射されず、ビーム口の隙間から漏出した治療ビームが照射室内で散乱して患者に付与される放射線も含む。残留放射線は、照射中に装置が発生した中性子によって、装置を構成する部材が放射化して発生する γ 線などの放射線であり、構成部材によって短寿命核種と長寿命核種の両方が発生する。長寿命核種による残留放射線は長期間装置を使用することで蓄積していく可能性があり、治療直後だけでなく、定常的なバックグラウンドの線量として影響する可能性がある。

これらを踏まえて、これらの放射線による被ばくの低減について以下に示す。

ビーム口外からの漏えい放射線、残留放射線に対してどう対処すべきか？

- 1) BNCT用中性子照射装置は大強度の中性子を発生させる必要がある。しかし、中性子は指向性が低くコリメートすることが難しいため、ビーム口外から漏出する中性子を

ゼロにすることは難しい。この漏えい放射線による患者への付与線量は、照射野内の病巣部への線量（計画線量）よりかなり低いものの、患者の被ばく要因として考慮する必要がある。

- 2) 漏えい放射線による患者への付与線量は、患者の照射体位、照射方向、装置および建屋の構造などによって変化するため、装置ごとの評価が必要となる。この漏えい放射線による付与線量データも考慮に入れて治療計画を立てることが望ましい。
- 3) 照射装置からの大強度の中性子による構成部材の放射化を避けることはできない。しかし、特にビーム口付近は患者に近接する部分であり、かなりの量の中性子束になるため、放射化を低減するため放射性同位元素の生成断面積（特に長寿命核種）が小さい材料で構成するのが望ましい。

全身被ばくも考慮に入れて治療計画をたてる必要性があるか？

- 1) 治療計画策定時に、全身被ばく線量を評価することは他の放射線治療でも実施されていない。BNCTでは治療計画時の評価範囲を広く設定することで、漏えい放射線による線量付与を治療計画の一部として評価することは可能である。
- 2) ビーム口外の漏えい放射線による全身被ばくの線量評価は、モンテカルロ計算に基づく治療計画の計算負荷が過大になるため、現状実施されていないものの、コミッション時に人体模擬ファントムを用いた実測もしくは計算によって、事前に一般的な線量を把握することが推奨される。

設備からの残留放射線も考慮に入れて治療計画をたてる必要性はあるか？

- 1) BNCTでは、治療するたびに装置が放射化され、残留放射線が発生する。また、長寿命核種による残留放射線は、定常的に存在するようになり、治療開始前から患者および医療従事者に影響を及ぼす可能性がある。しかし、残留放射線による線量率は、治療線量率よりもかなり低いため、現状、患者の治療計画では考慮されていない。施設の空間線量評価は、医療従事者の被ばく管理として必要となる。

治療ビーム以外の被ばくをどのように低減すべきか？

- 1) 漏えい放射線による被ばくの低減： 治療ビームの照射野以外への被ばくの低減については、可能な限りビーム口と患者との間の隙間ができないような工夫が必要であり、研究段階ではあるが、患者位置合わせ後に照射部位とビーム口との隙間に埋められるような遮蔽材の開発も行われつつある。ただし、付加した遮蔽材の治療線量に及ぼす影響の評価は必要となる。この追加の遮蔽材も含めた治療計画を実施できることが望ましい。
- 2) ビーム口外の装置壁面から漏出する漏えい放射線の低減： 装置がより大出力化でき、発生する中性子強度を高くできれば装置の遮蔽をより厚くすることが可能となるため、

ビーム口外からの漏えい放射線は低減できる可能性がある。また、照射室サイズを十分大きくとることや、治療室の設計によって低減できる可能性がある。

- 3) 残留放射線の低減： 残留放射線を低減するためには、装置を構成する部材に長寿命核種の生成断面積が小さい材料を使用することが望ましい。また、発生する中性子のエネルギーによっても放射化反応の断面積が異なるため、これらを踏まえた装置設計が必要である。なお、装置の放射化による残留放射線の線量率は、治療ビームによる線量率に比べると十分に低い。したがって残留放射線による被ばくは照射室内での作業を行う医療従事者に対する考慮が主となる。
- 4) 大強度中性子発生技術の高度化による総合的な被ばく線量の低減： 将来的には、中性子発生技術の高度化により、標的材から発生する中性子強度をより増強できれば、現状よりも大型のモデレータ、遮蔽体および厚めの γ 線フィルターを組み合わせることが可能となり、治療ビームに混入する高エネルギー中性子や γ 線混入率を低減できる。これにより漏えい放射線と残留放射線による被ばくを抑えられる可能性がある。また、中性子の高強度化によってビーム口外の遮蔽体もより厚くすることが可能となり、漏えい放射線も低減できる。

粒子線治療装置のレベルまで照射野外線量を低下させることは可能か？

- 1) 中性子発生効率の低い現状の加速器型中性子源では十分な遮蔽を設置できないため、ビーム口外の漏えい放射線による線量を X 線や粒子線治療装置のレベル (JIS T0601-2-64) に低減することができない。そのため、非臨床試験の段階で、ファントム試験やモンテカルロ計算で漏えい線量を評価しておく必要がある。

(2-4) 中性子特性に対する規定

標的材に入射する荷電粒子特性の再現性、安定性を示す指標は何か？

- 1) 加速器から標的に入射する荷電粒子特性の再現性は、ビームエネルギー (MeV)、ビーム電流 (mA)、ビームサイズ (プロファイル) で評価される。加速器運転条件と荷電粒子特性の関係は、通常装置仕様として把握されており、再現性は一般的に高い。
- 2) 荷電粒子エネルギーは、輸送路のマグネットの磁場強度の安定性、幾何学的条件によって変動し得る。ビームエネルギーと電流は、ビーム輸送経路に設置されたマグネットの励磁電流、スリット電流計等でモニタすることができる。発生するビーム電流 (荷電粒子数) の安定性は高く、現状、大きな変動要因にはなりにくい。
- 3) 再現性、安定性の許容範囲は、エネルギー幅、線量分布、線量設定に対する変動幅に依存する。安定性を示す指標としては、治療照射中のビーム特性の他、加速器の安定稼働実績を示す方法等が考えられる。

同じ特性の荷電粒子が入射した時の、中性子発生源の再現性はどの程度か？

- 1) 装置設計（入射荷電粒子特性、標的材等）ごとに、得られる中性子特性（スペクトル、強度、高エネルギー中性子混入率、 γ 線混入率、方向成分）は異なる。そのため、再現性、安定性については、個別の装置ごとの評価が必要となる。
- 2) 標的材から発生する中性子特性は、標的材の状態が同じであれば、荷電粒子の入射条件で一意に決まり、再現性は高い。標的材が同じ状態の時の中性子変動（ストラグリング）についても、情報は少ないものの一般に再現性は高い。
- 3) 標的材の状態（標的材厚さ、減速体厚さ、材質、組成等）で中性子特性が変わるため、標的材の状態を直接または間接的にモニタする必要がある。間接的なモニタリング方法としては、加速器荷電粒子ビームパワー、標的材の冷却水温度などのモニタがある。

治療に求められる中性子出力、スペクトル、混入 γ 線率等の特性を規定することは可能か？

- 1) 治療で求められる中性子特性は、処方線量を決定する治療計画に依存し、かつ処方線量は個人ごとの照射条件やホウ素濃度分布で変わるため、一律に規定することは難しい。仮に中性子スペクトル分布、混入 γ 線率を定義しても、それを現状の技術で調整することはできない。
- 2) 一方で、標準的な治療プロトコルを想定した場合の中性子出力、スペクトル、混入 γ 線率は開発時の参考になりうる。IAEA-TECDOC1223(2001年5月)には、中性子出力、スペクトル、混入 γ 線率の参考値が記載されている。
- 3) 治療装置の中性子特性に規定値を設けなくても、中性子特性のモニタと評価は必要となる。入射荷電粒子特性と中性子出力の関係を把握したうえで、1日稼働した場合の電流値およびエネルギーの平均値と変動値など、荷電粒子モニタリング値、運転実績評価値等を提示する方法が考えられる。
- 4) 装置から発生する中性子の物理的特性を規定するのではなく、非臨床試験において水ファントム内の深部線量分布（中性子、 γ 線）を測定し、装置特性として記載する方法も考えられる。または、皮膚（表面）線量、Advantage Depth（正常組織線量が腫瘍線量を超える体表からの深さ）、Advantage Depth Dose Rate（正常組織線量が腫瘍線量を超える体表からの深さでの線量率）等で規定する方法も考えられる。
- 5) 中性子特性は、入射荷電粒子特性、減速材反射材設計、ターゲット寿命、ターゲット冷却条件、ターゲット照射位置周り遮蔽設計等の装置設計および仕様によって異なる。混入 γ 線は、標的材、冷却水、減速材反射材、遮蔽体により発生する一次、二次以上の γ 線を考慮したモンテカルロ計算（PHITS, MCNP, MCNPX, GEANT4等）で評価することができる。

(2-5) 治療計画システム

BNCTの線量計算はどのように行われるか？

- 1) モンテカルロ計算では、水ファントム内の熱中性子束分布、 γ 線量分布の実測値を規格化ファクターとして中性子線、 γ 線源を形成した後、実測したファントム中の熱中性子束、熱外中性子束、高速中性子束、 γ 線線量率と比較して計算結果を検証する。計算結果は使用する核データ、計算アルゴリズム等に依存するため、計算結果に影響を与えるライブラリの種類や計算条件を明記することが望ましい。

治療線量評価に用いる等価線量を求めるには、まず、モンテカルロ計算によって中性子束、および、光子束を算出し、これらに各元素のKERMA係数をエネルギー毎にかけて吸収線量を求める。BNCTの場合は、治療効果を与えるホウ素 ^{10}B と、生体を構成する元素のうち大きな線量となる窒素と水素に関して吸収線量を評価する。 γ 線量は、光子束に光子の線量換算係数をエネルギー毎に掛け合わせて求める。モンテカルロ計算では、それぞれのKERMA係数は、計算コード内に組み込まれているため、中性子束、光子束の計算と同時に吸収線量も算出される。なお、 ^{10}B と中性子との反応に起因する“ホウ素線量”を算出する際には、一般的に ^{10}B 濃度：1ppm当たりのホウ素線量を算出する。

次に、算出した各吸収線量にRBE値を掛けて生物学的等価線量（以下、等価線量）を求める。ホウ素線量の等価線量は、血中ホウ素濃度と各正常組織で規定されているCBE値を掛け合わせて求める。RBE値は高速中性子領域で装置ごとに異なるため、各装置においてin vitro試験等で評価する。熱中性子、 γ 線に対しては、施設によらずほぼ共通したRBE値が使用される。CBE値は、ホウ素薬剤（例：BPA）、腫瘍／正常組織、反応のエンドポイントが同じであれば同一のCBE値が使用される。

線量計算にはどのような入力データが使われるか？

- 1) モンテカルロ計算コードとしては、PHITS、MCNP、MCNPX、GEANT4等がある。入力データとして、標的材での中性子生成反応核データ、装置・施設のジオメトリデータ、中性子および γ 線の線源データ、検証済みの核データライブラリが使用される。
- 2) ジオメトリデータと線源データは、非臨床試験で装置や施設ごとに作成される。中性子と γ 線源データは、荷電粒子と標的材の中性子生成反応、減速材透過後の中性子および γ 線スペクトルと角度分布をもとに作成される。
- 3) 治療にBPA薬剤を用いる場合、正常部位に対しては一定値のホウ素濃度（例：25ppm）を入力し、腫瘍部位に対しては、適切なT/N比またはホウ素濃度を用いて腫瘍部位のホウ素濃度を決定する。治療当日は、照射前後の患者血中ホウ素濃度の平均値で再評価を行う。
- 4) ^{18}F -BPA-PET検査の有効性が示された場合、腫瘍部位のホウ素濃度に本検査のパラメータを利用することも想定される。

線量計算結果に影響を与える要因は何か？

- 1) 中性子、 γ 線量は、適切に設定されたジオメトリデータのもと、検証済みの核データ、中性子線源、 γ 線源が構築されていれば、再現性の高い物理線量計算が可能である。ただし、ホウ素線量は、腫瘍や正常組織内のホウ素濃度が治療計画時の予測値と異なる場合があるので、治療当日の血中ホウ素濃度での補正が必要となる。

腫瘍と正常組織のホウ素線量はどのように求められるか？

- 1) 治療計画時は、血中、および、正常組織、皮膚、腫瘍などの各部位に集積するホウ素濃度の予測値を用いて線量計算を行う。血中濃度としては25ppm等の値を仮定して評価することが一般的である。血中濃度に対する各組織の濃度比は、これまでの原子炉での臨床研究で用いられた値や文献値を用いることが多い。治療時のホウ素濃度は、照射直前の血液サンプル中のホウ素濃度を質量分析または即発 γ 線分析法などで求め、治療計画時の仮定値（25ppm等の値）と置き換えて各部位の線量を再評価する。

使用する CBE 値および RBE 値にコンセンサスはあるか？

- 1) これまでの原子炉型 BNCT においては、治療計画や事後評価で用いられている RBE 値は、臓器ごとに論文等で報告されているが、すべての施設で同じ値が使用されているわけではない。何故なら、高速中性子については、中性子発生装置によってエネルギーのスペクトルが異なるので、RBE 値に差が生まれるからである。それぞれの装置で生物実験等により評価したものをを用いるべきである。一方、熱中性子や γ 線については装置の違いは少ないので、ほぼ同じ RBE 値を用いることができる。また、加速器型の BNCT では、中性子スペクトルが変わるので、原子炉型 BNCT での RBE 値をそのまま使用することはできない。
- 2) CBE 値については、同じ化合物、同じ臓器であれば、装置に関係なく同じ値を使うべきである。しかし、臓器によっては CBE 値が N/B 比によって支配されるものもあり、将来は固定した値ではなく N/B 比の変動を勘案した値を使うことが望ましい。また、加速器型の BNCT では、装置ごとにスペクトルと大きく異なる可能性があるので、RBE 値（特に高速中性子）については、それぞれの装置で生物実験等により評価したものをを用いるべきである。一方、熱中性子や γ 線については装置の違いは少ないので、ほぼ同じ RBE 値を用いることができる。なお、CBE 値については、同じ化合物であれば、装置に関係なく同じ CBE 値を使うべきである。しかし、処方線量の決定で重要となる CBE 値については、これまで使用されてきた動物実験由来の値に代わる、ヒトでの最適な CBE 値の探索が現在も続けられている。
- 3) 現在、臨床的に使用されている RBE 値と CBE 値の一例を、出典とともに以下の表 5 に示す。

表 5 臨床的に使用されている RBE 値と CBE 値の一例[4][5]

中性子のRBEとBPAおよびBSHの諸組織に対するCBE値

Radiation	Tumor	Brain	Skin	Mucosa	Lung	Liver
Thermal N.	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Epithermal N.	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
$^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$						
BPA	3.8	$0.32+N/B \times 1.65$	2.5 (0.73)	4.9	$0.32+N/B \times 1.80$	4.3 (不明)
BSH	2.5	0.4	0.8 (0.86)	0.3		0.9 (不明)
γ -ray	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

(・・) : CBE factors for late response

The formulas and values for the brain and lung were published in JRR57(S1), i83-i89, 2016

* 中性子エネルギーの範囲に関しては、IAEA-TECDOC-1223 “Current status of neutron capture therapy” (May 2001)を参照。

治療中の体位変化によって投与線量はどの程度変動するか？

- 1) 治療に寄与する熱および熱外中性子ビームは、並行ビームではないので、距離による減衰が大きい。基本的には体位変化が起きない位置合わせを考慮すべきだが、約 1 時間の治療中に変化しうる。特に、ビーム口から腫瘍までの距離が変わるような患者の動きは、中性子の強度変化が大きくなりやすいので、出来るだけ排除できるセッティングが必要であり、この点に最大の注意を払うべきである

体位変動による投与線量変化を計算に取り入れることは可能か？

- 1) 現状、照射中の体位変動をモニタする技術が確立しておらず、モンテカルロ計算も数十分かかるので、治療中に線量補正していない。事前に、治療中の取り得る体位を考慮に入れて線量計算する方法も考えられる。今後、治療中の体位変動をモニタする技術が開発されれば、線量補正は可能になるかもしれない。

(2-6) in vitro 試験

原子炉型 BNCT の in vitro 試験結果を加速器型 BNCT の in vitro 試験に外挿できるか？

- 1) 原子炉型 BNCT と加速器型 BNCT では、中性子特性、 γ 線混入率等が異なるので、生物

影響の外挿はできない。構成する各放射線成分の生物学的効果を個別に評価できれば、外挿も可能となるかも知れないが、構成する各放射線成分の生物効果を個別に評価した報告は多くない[6]-[8]。ただ、中性子に随伴あるいは二次的に発生する γ 線と中性子の生物効果における相互作用をも考えると、単純にして強引な効果の弁別は誤った結論を誘導する危険もあり、成分毎の効果評価の意義付けは見解の分かれるところでもある。方や多くの場合に線量の大半を占めるホウ素線量を等価線量に変換するに必要な CBE 値は、熱中性子とホウ素原子核の反応に由来するので、中性子ビームの試験結果から加速器中性子ビームの試験結果を外挿することには問題はない。ただ、CBE なる概念は *in vitro* の培養細胞実験で生まれたものではなく、正常組織に対する有害事象、とくに晩期有害事象の発生をできる限り抑えるために、正常組織に対する *in vivo* 試験の結果をホウ素線量と関係付けるために考案されたものである。

中性子特性の違いが *in vitro* / *in vivo* 試験にどのような影響を与えるか？

- 1) 中性子スペクトル： 熱、熱外、高速の各中性子線、 γ 線の RBE 値が異なるので、各放射線の混合比率によって殺細胞効果は変化する。
- 2) γ 線混入率： γ 線の混入率が変化すると、熱、熱外、高速の各中性子線の比率も変化する。上記と同じ理由で、殺細胞効果も変化し、細胞生存率、抗腫瘍効果も変化する。
- 3) 線量率： 低 LET 放射線である γ 線は線量率低下に伴い、殺細胞効果は低下する。高 LET 放射線の熱、熱外、高速の各中性子線の殺細胞効果の線量率依存性は小さいとされる。

BNCT 特有の *in vitro* 試験方法や評価項目はあるか？

- 1) BNCT も放射線治療のモダリティの一つであるため、BNCT 特有のエンドポイントというものはなく、一般の放射線治療と同じエンドポイントを設定できる。また、同一のエンドポイントを使用することで、他の治療との生物学的効果を比較することも可能となる。例として、BNCT で実施される *in vitro* 試験には、以下のようなものがある。
 - ・ 線量依存的な BNCT 抗腫瘍効果の検証試験
 - ・ 細胞内ホウ素集積試験（細胞内ホウ素濃度 25ppm 相当）
 - ・ 細胞内ホウ素薬剤局在評価
 - ・ 細胞のホウ素薬剤感受性試験
 - ・ ホウ素薬剤投与法の検証試験
 - ・ ホウ素薬剤の細胞毒性試験
 - ・ 照射野外線量（漏えい線量）の検出試験
（＝細胞小核発現率（遺伝毒性試験の 1 つ））

細胞実験、動物実験設備ともに管理区域内に設置され、生物を含めた放射化物と計測

機器の持ち出しは、放射線障害防止法（新：放射性同位元素等規制法）の規制をうけるため、実験を行う際には、施設担当者と事前の打ち合わせが必要である

BNCTの抗腫瘍効果は、in vitro 試験でどのように検証されるか？

- 1) コロニー形成法による細胞生存率（細胞生存率が10%に低下する線量や D_0 値の γ 線照射との比較）、Initial response としての染色体異常の出現頻度 X線・ γ 線とのがん細胞生存率などが考えられる。
- 2) 国内で臨床目的の加速器 BNCT 施設は稼働しているが、その為の基礎データは治験のための非臨床試験として行われたという事情もあって公表されていない。こうした事情の束縛を受けないもののみが、国内外で公表されているが、基礎試験可能な施設は限られているため、公表された学術論文は少ない[9]-[11]。海外に関しては、装置構成は本邦のものと異なるが、ロシア、中国、イタリアで、研究ベースで加速器 BNCT の生物基礎実験が行われている。一方で、原子炉型 BNCT をベースとした論文は多数報告されている。装置や線質が異なるため直接の比較はできないが、生物学的効果の基礎実験や実験手法は、X線の効果検証と異なるところはないのでそれらを参照することができる。

(2-7) in vivo 試験

原子炉型 BNCT の in vivo 試験結果を加速器 BNCT に外挿できるか？

- 1) 原子炉由来の中性子特性（中性子スペクトル、 γ 線混入比率等）は、加速器 BNCT のものと異なるため、仮にホウ素濃度分布が同じであったとしても、生物学的効果の単純な外挿はできない。しかし、等価ホウ素線量による in vivo 試験結果は原子炉型 BNCT で蓄積されたものを使い得る。

BNCT に特有の in vivo 試験方法や評価項目はあるか？

- 1) BNCT は中性子および γ 線の体外照射と、ホウ素薬剤からのアルファ線やリチウム原子核の体内照射を併用する放射線治療であるが、そのエンドポイントは他の放射線治療と同様に設定される。また、試験方法も他の放射線治療と同様の手法が採用される。ただし、ホウ素薬剤の体内分布や腫瘍臓器の取り込みと中性子照射が密接に関連して試験結果に影響を与えるため、実験条件の設定や試験結果の解析においては、薬剤の動態と放射線特性双方からの検討が必要となる。
- 2) in vivo 試験では、臨床において重要となる血中ホウ素濃度と、腫瘍臓器および正常組織内におけるホウ素濃度のホウ素薬剤による違いを検証できる。

BNCT の抗腫瘍効果は、in vivo 試験でどのように検証されるか？

- 1) 抗腫瘍効果を容易に確認できる例として、皮下移植モデルでの経時的な腫瘍サイズ測

定が行われている。また、必要に応じ TCD50 アッセイ が行われる。照射後 2 週間または 1 か月等の観察で、腫瘍径が有意に抑制できれば、抗腫瘍効果ありと判定する。なお、in vitro, in vivo 試験ともに急性期の応答を調べるものであって、最終の腫瘍制御効果を確認するものではない。ただ、TCD50 アッセイは、腫瘍制御効果に代用可能ともされる。

- 2) 代謝、解剖、薬物動態がよりヒトに近い中型動物での正常組織反応を見る試験を実施することは望ましいが、臨床用施設の制約、管理区域内での動物飼育、体位保持の困難さなどの問題から、実施には入念な準備が必要となる。そのため、原子炉型 BNCT の臨床実績を勘案したうえで、げっ歯類の試験結果からヒトへの有効性、安全性を推定することも行われている。また、抗腫瘍効果の解釈には、腫瘍内のホウ素薬剤分布の不均一や腫瘍細胞の形態学的特徴を考慮にいれた分析が必要である[12]。
- 3) 基礎試験可能な加速器 BNCT 施設は限られているため、国内外ともに公表された学術論文は少ない。一方、原子炉型 BNCT を使った動物実験に関する論文は多数報告されているため、ビーム特性の違いを認識する上で参照可能である[13]。

2.4 今後望まれる技術開発

現在の加速器型 BNCT 治療をさらに効果的、効率的に実施するために、今後 5~10 年にわたって開発されることが期待されている技術を、開発 WG 委員会の議論から抜粋して取りまとめたものを、以下に示す。

1) リアルタイムホウ素濃度モニタ

照射中のホウ素濃度をリアルタイム計測できる技術が望まれている。これまで、原子炉型 BNCT では、照射前に採血した血液サンプル中のホウ素濃度を測定し、この結果に基づいて照射中のホウ素濃度を推定していた。この血液サンプル中のホウ素濃度を測定する方法としては、質量分析やオージェ電子で測定する ICP-MS または ICP-AES と、478keV の即発 γ 線を使う PGA 法が使用されていた。加速器型 BNCT では、設備の整備性の観点から、主に ICP-MS もしくは ICP-AES による測定が行われる。

これに対し、PG-SPECT 法は、治療（照射）中の生体中（主に病巣内）のホウ素と中性子との反応で発生する 478keV の即発 γ 線を 1~2m 離れた場所で検出することで、リアルタイムで病巣周辺のホウ素の濃度分布および経時変化を測定することができる。そのため機器として超高感度（エネルギー分解能、空間分解能ともに）の γ 線検出器（半導体またはシンチレータ）が必要となる。また耐放射線性、高強度の中性子場（ $\sim 10^9$ [n/cm²/s]）での動作保証、および、対消滅によって放出される 511keV の γ 線とのエネルギー弁別能が求められる。

2) 患者照射用中性子モニタ

現状、荷電粒子の電流値から、中性子束を推定している。中性子束を直接測定する中性子モニタ（特に熱外中性子を高精度に測定できるモニタ）、混入する γ 線と中性子線が弁別可能なモニタなどの開発が求められる。さらに、装置のビーム口外からの漏えい放射線、および、装置の放射化による残留 γ 線を高精度に測定する計測技術も望まれる。患者に照射される放射線のモニタには、中性子場を乱さず、極端に劣化せず、高い中性子束（ $\sim 10^9$ [n/cm²/s]）への対応が求められる。

3) 照射中の患者姿勢・位置モニタ

BNCTでは治療時間が長く、患者の負担も大きいため、照射位置が初期セッティングから動く可能性がある。照射中の患者の位置変動、姿勢変化モニタリングでは、耐放射線性、高強度の中性子場での動作保証が求められるので、従来のX線治療用モニタ、粒子線治療用モニタが使えない。照射中の患者の位置変動、姿勢変化をモニタリングするとともに、リアルタイムに照射条件を担保できる制御技術などの開発が期待されている。呼吸性移動が問題となる体幹部など新規適応部位では、呼吸性移動に応じた線量評価、照射制御技術の開発が求められる。

4) モンテカルロ計算の高速化

中性子輸送計算に時間を要する。現状、100CPU並列計算で20分程度が実現している。今後、他の放射線治療の計画システムと同程度（数分以内）を目指す。

5) 装置発生中性子モニタ

体系内、体系近くで周辺状況が一定な場所に中性子検出器を設置する。実績のある³Heをポリエチレン付きの容器などに入れることも可能と考えられる。

6) 輸送計算用核データ開発

より正確なシミュレーションのためには、中性子断面積ライブラリおよび γ 線生成断面積の高精度化が望ましい。また、用いる断面積ライブラリも可能な限り施設毎で共通化、統一化することが望ましい。

7) 遮蔽材

患者と照射口とのすき間からのすり抜け放射線を低減するため、この隙間を埋められるようなBNCT用マルチリーフ照射技術や、遮蔽手法、遮蔽材などの開発が望まれる。

8) 標的材のリアルタイムモニタリング

標的材の冷却水温度モニタ、荷電粒子ビーム輸送系の真空度モニタなど（いずれもリアルタイム計測が可能）を用いて代替的、間接的な標的材健全性モニタリングは可能である。しかし、照射中の標的材状態をリアルタイムで的確にモニタする技術を確立することで、より高精度の治療が可能となる。

9) 体位変動を取り入れた線量計画

治療中の体位変動のモニタ・取得システム開発、シミュレーション計算コードの高速

化、処理データ量の大容量化等が望まれる。

10) 治療計画装置

全身被ばく線量評価が可能な装置、技術、手法。

11) 加速器型中性子発生技術の高度化

ビーム口外からの漏えい放射線を低減するための遮蔽材の開発や、ビーム強度を増強するための中性子発生技術の高度化が望まれる。中性子ビーム強度を上げることで、遮蔽体の厚みを厚く設計できるため、漏えい放射線が低減するとともに、治療時間の短縮にもつながる。

12) 投与線量の評価手法開発

治療計画での処方線量と治療後の投与線量を評価する手法の研究開発が望まれる。

13) 共通ファントムによる線量評価の標準化

各施設で共通の線量評価ファントムを使用することで、線質や線量の標準的な測定プロトコルが確立し、装置間での比較も可能となる。このようなファントムを学会等が管理し、貸し出すことで、治療技術の均質化が図られる。

3. WG 検討過程

3.1 H30 の開発 WG 活動内容

・ H30 年 8 月 9 日

これまで臨床実績を積んできた原子炉型 BNCT では薬事申請が困難であることから、加速器型 BNCT 装置に範囲を限定して、開発の経緯、現状の技術開発、今後開発が望まれる技術開発、根拠となる論文、通知および規格等を整理し、事務局にて BNCT 開発ガイドライン（手引き）原案を作成した。

・ H30 年 9 月 28 日

本事業のカウンターパートである国立衛研側の取りまとめている評価指標 WG に出席し（合計 3 回）、評価指標（案）項目と、医療機器の基本要件適合性に沿って抽出した論点を対応付けて整理し、委員専門家の意見およびコメントを集約した後に、開発ガイドライン WG としてのガイドライン原案を作成した。

・ H30 年 10 月 19 日

しかしながら、中性子を医療用として使用する、ホウ素薬剤と併用するという、従来の放射線治療から外挿できない、新規な論点や評価手法を含む医療技術であることから、WG 委員以外の専門家の意見およびコメントを求めるべく、装置開発に関連する 3 学会（日本原子力学会、日本医学物理学会、日本中性子捕捉療法学会）に査読を依頼した。

・ H31 年 1 月 14 日

日本原子力学会、日本医学物理学会、日本中性子捕捉療法学会からの査読結果を回収した。用語統一や記載整備等の軽微な変更にとどまらず、開発ガイドライン構成全体の見直しや

専門家の判断を要する論点が指摘されたため、開発ガイドライン WG 委員会を開催することとし、熊田委員長と事務局で修正案を作成して討議資料とした。

・ H31 年 2 月 15 日

第 1 回開発ガイドライン WG 委員会を開催した（討議内容は 3.2 に記載の通り）。

・ H31 年 3 月 20 日

第 1 回の開発ガイドライン WG 委員会を開催し、事務局が準備した修正案に対して、文章全体にわたって討議し、概ね了承を得た。その後、当該委員会での指摘事項を反映させた最終版を作成し、WG 委員の承諾を得て、最終版を完成させた（H31.3.20）。

3.2 第 1 回開発 WG 委員会 概要

(1)開催日時： 2019 年 2 月 15 日(金) 14:00～17:00

(2)開催場所： オフィス東京 4 階 L 会議室
〒104-0031 東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋ビル

(3)出席者

委員： 熊田博明（座長）、片岡昌治、櫻井良憲、鈴木実、田中浩基、
谷崎直昭、中井啓、中村浩之、林崎規託、平田寛、藤井亮、
米内俊祐

オブザーバー：

日本医療研究開発機構： 浅沼直樹、栗原宏之
国立医薬品食品衛生研究 薮島由二、野村祐介、森下裕貴

所：

医薬品医療機器総合機構： 今川邦樹

事務局： 三澤雅樹、鎮西清行

(4)配布資料

議事次第

資料 1： 【座席表】 H30-第 1 回 BNCT 開発 WG
資料 2： H30 委員名簿（BNCT）一覧
資料 3： BNCT 開発ガイドライン（案）最新_190209
資料 4： 3 学会コメント集
資料 5： BNCT 評価指標案更新版_20181219
参考資料 1： CBE 論文 1
参考資料 2： CBE 論文 2

(5) 議事録

略語表「N/B」について

（熊田）「N/B 比」に変更要。

略語表「MCNP」および「MCNPX」について

(米内) 現在は統合され、「MCNP6」となっている。「MCNP」として、注意書きで対応が良いのでは。

(熊田) 「MCNP6」が手に入らず「MCNPX」を使用している場合もあるが、現状は「MCNP」と「MCNPX」は統合されている。

(三澤) 「MCNP」と「MCNPX」が統合されたならば、「注」でMCNP6を記載する。

略語表「T/B比」、「T/N比」、「N/B比」について

(中井) 言葉そのものには「ホウ素」という意味は含まれないため、「ここではホウ素の比を示す」等の記載が必要。用語で備考というのは表書きなので、この用語に対してはホウ素ということにはならないということを明記しておくべきと思う。

(三澤) 備考欄に「ここではホウ素の濃度を示す」という注意書きで対応する。

略語表追記事項について

(中井) 「SI単位系」を追記すべきと思う。

(櫻井) 「ppm」も追記すべきと思う。

(三澤) 双方追記とする。SI単位系はホウ素重量に対して $\mu\text{g/mL}$ 等での濃度記載。

「薬事申請」「薬機申請」について

(鎮西) H26年に薬事法が薬機法に改正されたが、未だ「薬事申請」は聞くが、「薬機申請」は聞かない。「薬事申請」も「薬機申請」も正式な言い方ではない。ここは「製造販売承認申請」ではどうか。

(平田) 「医療機器製造販売承認申請」という言葉も使用されているので、略称を使用するのであれば、「以下〇〇とする」と記載したらどうか。

(三澤) 「薬事申請」「薬機申請」については、「製造販売承認申請」という言葉を使用する方向で検討し、正式名称記載後、略称を使用するのであれば、「以下〇〇とする」で対応することも念頭におき事務局にて調整とする。

「特長」「特徴」について

(三澤) 利点という意味で「特長」とする。異論がなければこのままで進める。

「中性子」について

(三澤) 言葉に違和感がなければこのままで進める。

「表2 粒子線治療装置とBNCT治療装置の違い」について

(櫻井) 「リスクマネジメント」の「高強度中性子」の部分について、「高強度」は意味・程度ともにあいまいであるため、不要と思う。単に「中性子を医療に用いる場合」のみで良いのではないか。

(三澤) 「リスクマネジメント」の「高強度中性子」において、「高強度」は削除とする。

(片岡) 「リスクマネジメント」というタイトルであると、本来はリスク管理を意味するのでは。

(三澤) 「リスクマネジメント」という言葉を別の言葉(中性子の利用、利用法、等)に置き換える方向で検討とする。ここは、中性子に限定し、標的材の健全性というのは省略する形にする。

(中井) 「患者の負担」というタイトルにも違和感がある。患者の負担は、治療期間や日数だけではない。

(谷崎) 「患者の負担」と「照射回数、治療時間」は内容が重複しているのではと思う。

(三澤) 「患者の負担」は削除し、「照射回数、治療時間」の項目に内容を入れ込む方向で検討とする。

(谷崎) 「薬剤投与」の部分で、「粒子線治療装置では投与しない」とあるが、化学放射線療法では投与する場合もある。投与が必須かどうかという意味合いにすべきと思う。

(三澤) 「薬剤投与」の部分は、粒子線治療装置では「必須ではない」とする。

(林崎) 表2のタイトルで「BNCT治療装置」とあるが、表の項目では「BNCT」となっており、タイトルと表の項目が一致していない。

(中井) 表の中身は「装置」に限っていない。

(熊田) 「装置」を削除し、「粒子線治療」とした方が良いと思う。

(三澤) 評価指標との兼ね合いも考慮し、表のタイトル、項目タイトル双方を、「粒子線治療」および「BNCT」で統一する。

(熊田) 表2のタイトルについて、「～違い」よりも「～主な違い」の方が良いと思う。「治療の違い」だと広がりすぎてこれだけでは済まなくなる。

(三澤) 表2のタイトルについては「粒子線治療とBNCTの主な違い」とする。

(米内) 「リスクマネジメント」の項目で、「粒子線治療」で「中性子の二次放射線としての影響評価」とあるが、もっと直接的に書く方が良いと思う。

(三澤) 粒子線治療では中性子を治療には使用しないという意味であるが、分かりにくいいため、直接的な文章を検討する。

「3. 2 加速器型 BNCT 開発の現状」について

(林崎) 大部分が別箇所と重複している。

(片岡) タイトルの「加速器型 BNCT」という名称は認知されていない。

(三澤) 「装置の構成」と重複している部分は不要とする。「加速器型 BNCT」についての説明を最初に追記することを検討とする。

「表3 国内外で研究開発されている加速器型 BNCT 治療装置」について

(田中) 記載されているものに大きな変化があり、現状とはかなり異なる。再調査が必要と思う。

(鎮西) 状況は常に変化する。国内の情報は調査は容易。出版するに当たり、海外のものは「何月何日時点」と区切る必要がある。あるいは海外のもののみを掲載するか。変更が確認できているものについては断りを書くか。

(熊田) 外国のものは、いつの学会の情報であるかを注釈を入れるのはどうか。

(三澤) 今のところ、大阪、京都府立、沖縄、岡山、バーミンガムは削除。追記があれば、再度連絡を依頼。

「投与線量の変動要因と変動幅はどの程度か？」について

(中井) 「原子炉中性子源の場合の熱外中性子束の変動幅±5」記載について、加速器の話で原子炉の変動の話は不要ではと思う。

(櫻井) 記載不要に同意。

(三澤) 制御の方法や構造が異なるものがあるため、原子炉はあまり参考にならないのなら、「変動幅±5」については削除とする。

「3. 3. 3 照射野外の被ばく」について

(櫻井) すり抜け放射線、漏えい放射線、残留放射線、この中のすり抜け放射線について、これを「被ばく」と言ってよいのか。

(熊田) 「すり抜け放射線」という言葉は、壁から抜けるものやビーム口から入るものを明確に分類するために作った新しい言葉である。

(米内) 装置側からみると漏洩、散乱、残留の三つにしか対策ができない。それ以外は装置側から対応できる問題ではない。「すり抜け」という言葉がそぐわない。「漏洩放射線の中に2つの種類がある」という程度で残してはどうか。

(三澤) 「漏洩放射線には2種類ある」という形で記載とする。

「粒子線治療装置のレベルまで照射野外線量を低下させることは可能か？」について

(鎮西) 被ばくは当然不可避のため、被ばくをしても医学的メリットはあることを書きたい。

(米内) 「照射野外線量」を「漏えい線量」とすれば、メーカー側が評価せざるを得なくなる。必ず提示することになる。

(三澤) 末尾の「仮に、実測や～」以下は削除とする。

「3. 3. 5 治療計画システム」について

(鈴木) 「ホウ素線量の等価線量は血中のホウ素濃度に各正常組織に規定されている CBE を掛け合わせて求める」というのが正しい。

(三澤) 上記のとおり修正。

「線量計算結果に影響を与える要因は何か？」について

(櫻井) 「1)」について当日図るのは血液の濃度のみで、それを補正するため、そう記載した方が良いと思う。

(三澤) 「当日の血中のホウ素濃度で補正する」と記載する。

「腫瘍内と正常組織のホウ素線量はどのように求められるか？」について

(鈴木) タイトルについて「腫瘍内」ではなく「腫瘍と正常組織の～」でよいのではと思う。

(三澤) 上記のとおり修正。

(櫻井) 「治療時の主要部ホウ素濃度に関しては、適切な『T/B 比』」が正しい。

(三澤) 「T/N 比」を「T/B 比」に修正。

(中村) 「治療時の腫瘍部ホウ素濃度に関しては、適当な T/N 比またはホウ素濃度を使用する」とあるが、T/N 比は出せないため、削除すべきと思う。

(三澤) 上記、削除とする。

「表5 臨床的に使用されている RBE 値と CBE 値」について

(櫻井) RBE、Epithermal が 3.0 と書いてあるが、加速器や装置によって変化する。京大炉の数値がすべてではない。表にも幅を持たせるべきでは。

(熊田) 論文掲載の表を引用しているので、表5のタイトルに「一例」と記載するのはどうか。

(三澤) 表5は「一例」ということで引用を付けることとする。

「APPENDIX 1」について

(中村) 装置開発者が原子炉ベースの治療の流れをみて、こうやるものだと思いき可能性を排除したい。

(鈴木) この手順が一般化されるべきものではないと但し書きを書いたとしても、一般の読者がこの手順を精査できるか懸念される。一方、治療の流れは、学会のガイドラインには載せる予定。

(中井) 現状は、臨床研究法に則り、審査をうけてから施行すべきなので、医療従事者でない読者が原子炉の手順をみて、簡単に実施できるという印象を与えることを危惧する。

(三澤) 現在の加速器型 BNCT と異なるため、削除する。

「H30 年度ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) 開発 WG 委員」名簿について

(櫻井) 櫻井・田中、両名の分野名および部門名に変更有。

(三澤) 修正しておく。

4. 検討結果と今後の展望

本開発 WG 委員会では、BNCT 用加速器型中性子照射装置を医療機器として開発し、運用するにあたって求められる法規制、薬事承認申請、臨床上の要求事項を総合的に議論した。そのため、委員として、放射線物理、医学物理、放射線生物学、薬学、臨床を専門とする、BNCT の専門家にご参加いただいた。これに加えて、現在装置開発に取り組んでいる産業界の方々にもご参加いただき、開発現場の視点からみた指標のあり方や、現実的で対応可能なガイドラインづくりにご協力いただいた。

会議運営では、先行する審査 WG の議論をフィードバックし、評価指標（案）に対応した論点を抽出して専門家の意見を集約した。審査 WG でも争点となった論点については、開発 WG でも慎重に検討し、評価指標（案）と整合性のとれた開発ガイドライン（案）の策定に努めた。

本年度は、開発ガイドラインの最終案策定のため、H29 年度の議論をもとに原案を作成したが、新規な論点や専門家の意見集約が必要な項目が多数あるとの判断から、装置開発に関連の深い、日本原子力学会、日本医学物理学会、日本中性子捕捉療法学会の 3 学会に査読を依頼し、専門家委員以外から、広く意見およびコメントを募った。その結果、用語統一や専門用語の定義のほか、当該 WG で議論していなかった論点や概念の指摘等があったため、開発 WG 委員会を開催し、事務局が準備した対応案の文章全体にわたって、詳細に議論した。その結果として、上記に記載した開発ガイドライン（案）がまとまった。学会査読は、従来の開発ガイドラインでも行ってこなかった試みであったが、これによって論点の整理と記載内容の精度が大幅に向上した。今後は、行政関連各所の査読を経て、公表に向けた最終段階に移行する予定である。

H31 年現在、審査 WG および開発 WG 委員会活動のほかに、日本中性子捕捉療法学会が中心となって WG を立ち上げ、学会としてのガイドブック作りが始まっている。また、鈴木 実京都大学教授を議長とする AllJapan 体制 BNCT 戦略会議においても、治療環境の整備に向けた動きが加速している。本開発ガイドラインが、より効果的で効率的な BNCT 技術開発に寄与することを目指し、H31 年度の開発ガイドライン公表に向けて検討結果を整理していく予定である。

ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）開発ガイドライン（手引き）（案）

1. 序文

1.1 目的

本開発ガイドライン(手引き)は、ホウ素中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy、以下 BNCT)用加速器型中性子照射装置開発における背景、現状の技術的到達点、運用の制約と課題、開発の方向性等を、評価指針と対応付けながら述べたものである。ここでは、中性子照射装置とその関連品目、設備・施設の中でも、原子炉中性子源ではなく、加速器型中性子発生源を用いた治療機器が対象であり、その設計から製造、運用に際して、製造業者が留意すべき事項を扱う。BNCT で併用されるホウ素薬剤は医療機器ではないことから、本ガイドラインの対象外とし、その取扱いに関しては、関連学会などから公表される指針等を参照することを推奨する。また、医療機器製造販売承認申請（以下、薬事申請）のための評価項目、試験方法については H29 年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業（厚生労働省）で定める「ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子発生源に関する評価指標（案）-暫定版-」を参考にさせていただきたい。薬事申請の個別の試験方法や試験結果の妥当性については、独立行政法人医薬医療機器総合機構（PMDA）の対面助言等を通じて確認することを推奨する。

1.2 想定する利用者

この開発ガイドライン（手引き）で想定する読者は、BNCT 用中性子照射装置の製品化に従事する企業、大学等の技術者および研究者、意思決定を行う規制当局関係者、臨床研究を行う研究者と関係者、倫理審査委員会の委員と関係者、臨床ガイドライン等を制定する関連学会の関係者である。放射線治療と放射線治療機器・設備、放射線医学と放射線物理学、放射線障害の防止に関する技術と諸法令、国際標準に関する知識を有していることを前提としているので、この開発ガイドライン（手引き）ではこれらに関する基礎知識の解説は省略している。BNCT の基礎に関しては、APPENDIX 3 参考文献をご参照いただきたい[1]-[3]。

2. 適用範囲

2.1 原理と開発の経緯

(1) 原理

BNCT は、がん細胞に集積したホウ素 ^{10}B と熱中性子との核反応によって放出される 2 つの粒子：アルファ線とリチウム原子核 (^7Li) 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。この治療では、ホウ素薬剤をあらかじめ投与しておき、腫瘍にホウ素が集まったときに中性子線を照射する。ホウ素薬剤の取り込みが少ない正常細胞のダメージは少なく、ホウ素を多く取り込んだ腫瘍細胞内部でホウ素と熱中性子の核反応によって、飛程が短いアルファ線とリチウム原子核が腫瘍細胞を選択的に殺傷する。ホウ素薬剤の投与と、

外部中性子照射を組み合わせることによって、正常組織を温存し、腫瘍のみを選択的に治療できる点が大きな特長である。

(2) 開発の経緯

治療に中性子を用いる BNCT は、これまで研究用原子炉を利用して臨床研究が実施されてきた。国内では、京都大学原子炉実験所（現 京都大学複合原子力科学研究所）の KUR をはじめ、日本原子力研究開発機構の JRR-3、JRR-2、JRR-4、武蔵工業大学（現・東京都市大学）の MuITR などに BNCT 用照射設備が整備され、悪性脳腫瘍や頭頸部癌、悪性黒色腫などに対して多くの臨床研究が実施されてきた[1]-[4]。特に 1990 年代には熱外中性子ビーム（定義は IAEA-TECDOC-1223 参照）を発生できる照射設備が KUR と JRR-4 に整備され、さらに BPA の病巣部への集積を PET で事前診断できるようになるなどの技術的進展があった。これにより悪性脳腫瘍に対しては非開頭照射が可能となり、さらに頭頸部がんや体幹部のがんへの適用拡大が行われ、BNCT は飛躍的に進歩した。しかし原子炉型の治療では、治療装置としての原子炉を薬事申請することができないため、臨床研究から進展できないという困難さがあった。さらに 2011 年の東日本大震災により JRR-4 は廃炉となったため、2019 年現在、原子炉ベースの BNCT 施設は、国内では KUR のみとなっている。

(3) BNCT 用加速器型中性子照射装置の利点

BNCT は原子炉を用いた臨床研究で高い治療効果が実証されているにもかかわらず、原子炉型の治療では、原子炉自体の薬事承認申請ができないため、医療機器として普及させることが困難であった。この状況に対して、近年の加速器技術の進展により、病院にも併設可能な小型の加速器を使って BNCT に要求される大強度中性子を発生させることが可能となり、この加速器中性子源を用いて治療を行う加速器型 BNCT が現実的となってきた。この BNCT 用加速器型中性子照射装置は、

- ①病院内に治療装置を設置して BNCT を院内で実施することが可能
- ②中性子発生装置を医療機器として薬事承認申請することができ、BNCT を臨床研究の段階から先進医療および薬事承認申請の段階にステップアップすることが可能
- ③これにより難治性がん、再発がんに対する有力な治療法の 1 つとして確立することが期待できる
- ④日本の BNCT 研究が世界をけん引していることから、BNCT 技術および装置を国外にも輸出可能（アウトバウンド）

などのメリットが期待でき、日本の医療産業の発展に大きく貢献するものとなる。また、1 回照射で治療が完結する利点を活かし、国外のがん患者を日本の BNCT 施設に招いて治療を行うインバウンドも拡大できると期待されている。

2.2 BNCT 用加速器型中性子照射装置の構成

現在、国内外で加速器を用いた新しい BNCT 用中性子源の開発研究が行われている。主な方式は、粒子線加速器を用いて平均電流：数 mA～数十 mA の荷電粒子（主に陽子）を数 MeV～30MeV 程度まで加速し、これをベリリウムなどの標的材に照射して二次的に中性子

線を発生する方式である。BNCT用加速器中性子源の標的材としては、ベリリウム、リチウム、および、タンタルが想定される。ここで融点が比較的低いリチウム（約 180°C）を用いる場合は、固体リチウムではなく液体リチウムを用いる方式も研究されている。

BNCT用に提案されている加速器の形式としては大別するとサイクロトロン方式と直線型加速器があり、さらに直線型加速器は、リニアック（RFQ 単独、もしくは、RFQ と DTL を組み合わせたもの）と静電型加速器が用いられている。静電型加速器は加速できるエネルギーが数 MeV である一方で、大電流（平均電流：数十 mA）を加速できるため、主に標的材にリチウムを用いて“2.5MeV 前後×大電流×リチウム”の方式の装置に採用されている。サイクロトロン方式は、小型で容易に大エネルギー（～数十 MeV）まで加速できる一方で、加速できる平均電流値が 2mA 程度までであることから、標的材にベリリウムを用い、“高エネルギー×小電流×ベリリウム”の方式で中性子線を発生する装置に用いられている。リニアック方式は、リチウムもしくはベリリウムの両方に採用されており、大電流化が可能であるが、高エネルギー化する場合は、加速管が大きくなってしまふ。これらの方式に加えて、標的材に照射する粒子として陽子ではなく重陽子（d）を加速してベリリウムに照射して中性子線を発生させる方式も研究されている。さらに中性子線を発生させる方式として（d,d）反応、（d,t）反応の核融合反応を用いる方式も検討されている。表 1 は、2018 年 11 月時点の国内外で研究開発されている BNCT 用加速器型中性子発生装置（核融合反応は除く）を示す。

表 1 国内外で研究開発されている BNCT 用加速器型中性子発生装置（2018 年 11 月現在）

施設	加速器型式	標的材	荷電粒子、発生中性子エネルギー (MeV)	目標電流値 (mA)	中性子発生時現状電流値 (mA)	製造メーカー	状況
京都大学原子炉実験所	サイクロトロン	Be	P: 30, N: < 28	1	1	住友重機	臨床試験
南東北 BNCT 研究センター	サイクロトロン	Be	P: 30, N: < 28	1	1	住友重機	臨床試験
筑波大学	線形加速器	Be	P: 8, N: < 6	5	<2	加速管は MHIMS	物理測定
国立がん研究センター	線形加速器	固体 Li	P: 2.5, N: < 1	20	12	CICS	非臨床試験終了
関西 BNCT 医療センター	サイクロトロン	Be	P: 30, N: < 28	1	NA	住友重機	建設中
江戸川病院 BNCT センター	線形加速器	固体 Li	P: 2.5, N: < 1	20	NA	CICS	建設中
名古屋大学	静電加速器	固体 Li	P: 2.8, N: < 1	15	NA	八神製作所	開発中
Budker Institute (ロシア)*	静電加速器	固体 Li	P:2.0, N: < 1	10	2	—	開発中
Neutron Therapeutics Inc. (米国)*	静電加速器	固体 Li	P:2.6, N: < 1	30	20	NTI	開発中
SARAF (イスラエル)*	線形加速器	液体 Li	P<4, N: < 1	20 (?)	1-2	—	開発中

CNEA (アルゼンチン)*	静電加速器	Be × P, × d	P: 1.4, N: < 6	30	<1	—	開発中
Legnaro INFN (イタリア)*	線形加速器	Be	P<4, N: < 2	30	NA	—	開発中

製造メーカー略称：住友重機：住友重機械工業、MHIMS：三菱重工業メカトロニクス、NTI：Neutron Therapeutics Inc.

*18th International Congress on Neutron Capture Therapy (ICNCT-18、2018/11/06 台北)より追記

2.3 適用範囲

BNCT用加速器型中性子照射装置の国内外の開発動向を踏まえて、本ガイドラインの適用範囲を表2に示す。

表2 本ガイドラインで対象とするBNCT用加速器型中性子照射装置の範囲

中性子源	加速器型中性子源を対象とする。原子炉は対象としない。
加速する粒子	主に陽子を用いる。ただし陽子だけでなく重陽子を用いる研究も実施されており、これも範疇に入ると考える。また、核融合反応も対象に入れておくべきと考える。したがって、加速器で加速する粒子の記載は、“荷電粒子”と記載することとする。
標的材	ベリリウム、リチウム（固体、および、液体）、タンタル等重金属、重水素（D）、三重水素（T）
ホウ素薬剤*	組み合わせるホウ素薬剤は、将来、新しい薬剤が開発されることも想定し、BPA だけには限定しない。ホウ素以外の元素（ガドリニウムなど）を組み合わせた化合物は対象としない。
周辺装置	評価の対象範囲は中性子発生装置のみとする。治療計画システムや中性子線モニタなど、周辺装置は本検討の対象外とする。

* ホウ素薬剤の開発および製造に関する事項は、本ガイドラインの対象外とする。

3. 開発における留意事項

3.1 粒子線治療装置との違い

BNCTでは、ホウ素薬剤の分布で決まるホウ素線量が支配的であることから、従来の放射線治療ほどの厳密な外部照射位置精度が求められていない。しかし、1回照射であっても長時間の照射が必要となるため、患者の治療中の負担を可能な限り減らす配慮が必要となる。中性子も粒子線の一種であることから、粒子線治療装置とBNCTの治療法や装置の特性を比較したものを表3に示す。有効性、安全性が評価済みの粒子線治療装置との差分からBNCT固有の論点が生じ、この論点から評価指標と開発ガイドラインの評価項目が抽出され、これらに対する専門家の見解が開発の指針を与える。

表3 粒子線治療とBNCTの主な違い

評価項目	粒子線治療	BNCT
照射回数、治療時間	1回数分で、複数回照射する	30分から1時間の照射だが、基本1回で済む
患者位置	照射口から数十センチ	患部を照射口に可能な限り近づける
投与線量の変動要因	ビーム位置精度、患者の動き（治療精度はこの2要素によってのみ保証される）	ビーム強度、患者の動き、腫瘍内のホウ素濃度（粒子線治療に比べて、治療精度上の裕度は大きい）
治療ビーム特性の変動要因	加速器および照射機器	加速器および照射機器、中性子発生標的材、減速材構成
照射放射線の種類と中性子の評価	荷電粒子で単一または可変のエネルギー。中性子は二次的な放射線として影響評価する	熱中性子から高速中性子までの連続したエネルギー分布を有する中性子およびγ線。中性子の医療における影響を評価する
薬剤投与	必須ではない	ホウ素薬剤を投与する
治療計画システム	単体で薬事承認済みのものが有る	薬事申請準備中
設備の放射化対策	加速器および照射機器	建物の残留放射能の管理（γ線管理）が必要

3.2 開発および評価の論点

既存の放射線治療との差分から生じる開発上および薬事上の論点に関し、H29年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 BNCT 審査 WG と、H29年度医療機器等に関する開発ガイドライン（手引き）策定事業 BNCT 開発 WG の双方で議題に挙げられた中から、特に議論された7項目を選択し、評価指標（案）との対応付けを行った（表4）。

表4 開発ガイドラインの評価項目と評価指標（案）の対応

No.	BNCT 開発の論点	対応する評価指標（案）*
1	治療の投与線量安定性、再現性	(3) 臨床試験（治験）に関する事項 2) 中性子線の照射精度
2	中性子発生の間接的モニタリング	(2)非臨床試験に関する事項 2) 装置の性能に関する評価 ③ 標的材の健全性
3	ビーム口外からの被ばくの許容範囲	(2)非臨床試験に関する事項

		1) 装置の安全性に関する評価 ⑤ビーム口外からの漏えい放射線による被ばくに対する安全性
4	設計の異なる装置の中性子特性に対する規定	(2)非臨床試験に関する事項 2) 装置の性能に関する評価 (荷電粒子線、中性子ビームの安定性と再現性等)
5	治療計画システム	(2)非臨床試験に関する事項 2) 装置の性能に関する評価 ⑧ 中性子ビームおよ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
6	in vitro 試験による生物学的効果の確認方法	(2)非臨床試験に関する事項 3) 生物学的効果
7	in vivo 試験による生物学的効果の確認方法	(2)非臨床試験に関する事項 4) 動物試験

* 項目番号については、平成 29 年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) 審査 WG 報告書 の「ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子発生源に関する評価指標 (案) -暫定版-」参照のこと。

表 4 に示す各項目について、さらに具体的な評価ポイントを質問形式で設定し、これに対する開発 WG の専門家の考えを示した。

3.2.1 投与線量および線量変動

処方線量をどのように決定するか？¹

- 1) BNCT 以外の放射線治療では、処方する線量は腫瘍線量で規定されるが、現状の BNCT では正常組織に対する耐容線量によって処方する線量の上限を規定している。加えて照射回数が 1-2 回であるので、放射線治療の中でも、ガンマナイフなどと同様の注意が必要となる。また、BNCT 用加速器型中性子発生装置には、患者ごとに異なる処方線量に対応可能な照射時間や線量率の制御機能を持つことが求められる。
- 2) BNCT の線量は、外部照射による非ホウ素線量 (窒素、水素、 γ 線量) と、ホウ素濃度分布に依存するホウ素線量からなる。しかし、腫瘍内のホウ素濃度を照射中に正確に測定する方法は確立されていないため、現状では照射前の血中ホウ素濃度とあらかじめ決定した T/B 比から腫瘍内ホウ素濃度を推定する。ただし、主に間質成分の多寡による腫瘍内ホウ素分布の不均一を含んだ測定なので、腫瘍細胞内ホウ素濃度を厳密に

¹ 投与線量：実際に照射された線量 (ホウ素線量を含む)。処方線量：治療計画に基づき処方される線量。

予測するものではない点に注意が必要である。

投与線量を評価することは必要か？

- 1) BNCT では、事後評価は行わない。しかし、他の放射線治療成績との比較において腫瘍への投与線量は重要な判断材料である。評価方法としては、放射化箔設置により患部表面の放射線（熱中性子、 γ 線）を実測し、治療計画の線量を補正する、照射後の血中ホウ素濃度を測定して投与線量を評価するなどの方法がある。

投与線量の変動要因は何か？

- 1) BNCT の投与線量変動幅は、中性子源からのビームフラックス変動、腫瘍内のホウ素蓄積の変動によって変化する。変動幅の許容範囲は、治療目的によって臨床的に判断されており、妥当性評価は未だ研究段階である。

投与線量変動を抑制するために、どのような方法が考えられるか？

- 1) 中性子照射に関わる変動要因とその抑制方法として以下の方法が考えられる。
 - ・ 非臨床試験および治療前の QA にて、加速器運転条件、標的の劣化消耗等による中性子束の変動を把握する（個々の機器設計、施設内設置条件、運転等によって変わるため）。
 - ・ 治療計画と患者位置合わせ時のずれを補正する。
照射中の患者体位変化を抑制するため、固定マスク等を使用する。
 - ・ 無理な照射体位を避けて、適切な照射方向を選定する。
 - ・ 将来的には、中性子強度増強による照射時間短縮を図る。

なお、今後の機器および薬剤開発次第では、投与線量をダイナミックに制御することが最適な転帰につながる新しい治療方法が提案される可能性もあり得る。

3.2.2 中性子発生のモニタリング

標的材が原因の異常停止は起こり得るか？

- 1) 標的材損傷の頻度は、装置設計、使用条件、動作環境等によって異なる。
- 2) 標的材自体または冷却設備等の付属設備が要因となる標的材損傷が起こり得ることを想定した対策（モニタ装置、非常停止設備等）が望ましい。
- 3) 非臨床試験あるいは設計計算による標的材寿命の把握、中性子強度評価、照射前の標的健全性チェックなどは必須である。

中性子発生源の異常を直接モニタできない場合は、間接的に何をモニタすればよいか？

- 1) 治療ビーム発生中の中性子強度をリアルタイムで直接モニタすることが最も望ましいが、現状、その技術は十分確立していない。中性子発生源異常の間接的なモニタ方法として、標的材冷却水温度測定、ビーム輸送系の真空度測定、ビーム電流測定、標的

材温度測定、患者から発生する即発 γ 線量測定等が考えられる。

- 2) 治療室内に設置された中性子および γ 線エリアモニタでも、中性子強度の大まかな変化は検知できるので、患者の照射体位設定や動きによって観測される中性子線量の変動幅を事前に把握しておくことが望ましい。

間接的にモニタするパラメータと中性子出力は関連しているか？

- 1) 標的材冷却水温度、標的材温度、およびビーム輸送系の真空度変化等と中性子出力との関連に関する公表データは、現状ほとんどない。したがって、中性子発生源の異常を間接的に検知するには、非臨床試験においてこれらのパラメータと中性子出力の関連を調べておくことが望ましい。
- 2) 標的材が健全という前提のもとでは、ビーム電流と中性子出力の関連は一般的に高い。また、患者が大きく動かなければ、即発 γ 線量と中性子出力の間には高い相関がある。ただし、即発 γ 線スペクトル測定では、蓄積時間の分だけ、発生イベントとのタイムラグが生じるため、その時間差を事前に把握しておくことが望ましい。

標的材の異常発生から中性子出力変化を検出するまでの時間はどの程度か？

- 1) 標的材に異常が発生した場合は、速やかに患者の安全確保の措置を取る必要があるため、標的材の異常発生からモニタパラメータによる検知までの時間差を見積もっておくことが望ましい。
- 2) 異常発生時には、急激な中性子出力の変化と、経年劣化消耗による緩徐な変化が想定される。標的材損傷が起きると、冷却水温度が短時間で上昇するなどの事象が発生し得る。また、標的材の一部破損や緩徐な劣化は、荷電粒子ビーム電流からは推定できない場合があることにも留意する。
- 3) 通常、標的材損傷時は中性子出力が低下するため、過少照射となる場合がほとんどであるが、物理化学的な標的材損傷（例えば、標的材の剥離、溶融、貫通、破断など）に対するリスクマネジメントは必要である。

3.2.3 照射野外の被ばく

BNCTにおいて治療による照射野（病巣および周辺臓器）への線量（計画線量）付与以外の被ばく線量の原因としては、以下の漏えい放射線と残留放射線の2つが想定される。

漏えい放射線には、

- 1) ビーム口外の装置から漏えいする中性子線や γ 線、および、これらの放射線が照射室の壁等で散乱して再び患者に入射する散乱線
- 2) ビーム口と患者との間の隙間からすり抜ける治療ビームによって照射野外の部位に照射される放射線

の2種類が考えられる（以下、漏えい放射線と呼ぶ）。2)には、直接患者には照射されず、ビーム口の隙間から漏出した治療ビームが照射室内で散乱して患者に付与される

放射線も含む。残留放射線は、照射中に装置が発生した中性子によって、装置を構成する部材が放射化して発生する γ 線などの放射線であり、構成部材によって短寿命核種と長寿命核種の両方が発生する。長寿命核種による残留放射線は長期間装置を使用することで蓄積していく可能性があり、治療直後だけでなく、定常的なバックグラウンドの線量として影響する可能性がある。

これらを踏まえて、これらの放射線による被ばくの低減について以下に示す。

ビーム口外からの漏えい放射線、残留放射線に対してどう対処すべきか？

- 1) BNCT 用中性子照射装置は大強度の中性子を発生させる必要がある。しかし、中性子は指向性が低くコリメートすることが難しいため、ビーム口外から漏出する中性子をゼロにすることは難しい。この漏えい放射線による患者への付与線量は、照射野内の病巣部への線量（計画線量）よりかなり低いものの、患者の被ばく要因として考慮する必要がある。
- 2) 漏えい放射線による患者への付与線量は、患者の照射体位、照射方向、装置および建屋の構造などによって変化するため、装置ごとの評価が必要となる。この漏えい放射線による付与線量データも考慮に入れて治療計画を立てることが望ましい。
- 3) 照射装置からの大強度の中性子による構成部材の放射化を避けることはできない。しかし、特にビーム口付近は患者に近接する部分であり、かなりの量の中性子束になるため、放射化を低減するため放射性同位元素の生成断面積（特に長寿命核種）が小さい材料で構成するのが望ましい。

全身被ばくも考慮に入れて治療計画をたてる必要性はあるか？

- 1) 治療計画策定時に、全身被ばく線量を評価することは他の放射線治療でも実施されていない。BNCT では治療計画時の評価範囲を広く設定することで、漏えい放射線による線量付与を治療計画の一部として評価することは可能である。
- 2) ビーム口外の漏えい放射線による全身被ばくの線量評価は、モンテカルロ計算に基づく治療計画の計算負荷が過大になるため、現状実施されていないものの、コミッション時に人体模擬ファントムを用いた実測もしくは計算によって、事前に一般的な線量を把握することが推奨される。

設備からの残留放射線も考慮に入れて治療計画をたてる必要性はあるか？

- 1) BNCT では、治療するたびに装置が放射化され、残留放射線が発生する。また、長寿命核種による残留放射線は、定常的に存在するようになり、治療開始前から患者および医療従事者に影響を及ぼす可能性がある。しかし、残留放射線による線量率は、治療線量率よりもかなり低いため、現状、患者の治療計画では考慮されていない。施設の空間線量評価は、医療従事者の被ばく管理として必要となる。

治療ビーム以外の被ばくをどのように低減すべきか？

- 1) 漏えい放射線による被ばくの低減： 治療ビームの照射野以外への被ばくの低減については、可能な限りビーム口と患者との間の隙間ができないような工夫が必要であり、研究段階ではあるが、患者位置合わせ後に照射部位とビーム口との隙間に埋められるような遮蔽材の開発も行われつつある。ただし、付加した遮蔽材の治療線量に及ぼす影響の評価は必要となる。この追加の遮蔽材も含めた治療計画を実施できることが望ましい。
- 2) ビーム口外の装置壁面から漏出する漏えい放射線の低減： 装置がより大出力化でき、発生する中性子強度を高くできれば装置の遮蔽をより厚くすることが可能となるため、ビーム口外からの漏えい放射線は低減できる可能性がある。また、照射室サイズを十分大きくとることや、治療室の設計によって低減できる可能性がある。
- 3) 残留放射線の低減： 残留放射線を低減するためには、装置を構成する部材に長寿命核種の生成断面積が小さい材料を使用することが望ましい。また、発生する中性子のエネルギーによっても放射化反応の断面積が異なるため、これらを踏まえた装置設計が必要である。なお、装置の放射化による残留放射線の線量率は、治療ビームによる線量率に比べると十分に低い。したがって残留放射線による被ばくは照射室内での作業を行う医療従事者に対する考慮が主となる。
- 4) 大強度中性子発生技術の高度化による総合的な被ばく線量の低減： 将来的には、中性子発生技術の高度化により、標的材から発生する中性子強度をより増強できれば、現状よりも大型のモデレータ、遮蔽体および厚めの γ 線フィルターを組み合わせることが可能となり、治療ビームに混入する高エネルギー中性子や γ 線混入率を低減できる。これにより漏えい放射線と残留放射線による被ばくを抑えられる可能性がある。また、中性子の高強度化によってビーム口外の遮蔽体もより厚くすることが可能となり、漏えい放射線も低減できる。

粒子線治療装置のレベルまで照射野外線量を低下させることは可能か？

- 1) 中性子発生効率の低い現状の加速器型中性子源では十分な遮蔽を設置できないため、ビーム口外の漏えい放射線による線量を X 線や粒子線治療装置のレベル (JIS T0601-2-64) に低減することができない。そのため、非臨床試験の段階で、ファントム試験やモンテカルロ計算で漏えい線量を評価しておく必要がある。

3.2.4 中性子特性に対する規定

標的材に入射する荷電粒子特性の再現性、安定性を示す指標は何か？

- 1) 加速器から標的に入射する荷電粒子特性の再現性は、ビームエネルギー (MeV)、ビーム電流 (mA)、ビームサイズ (プロファイル) で評価される。加速器運転条件と荷電粒子特性の関係は、通常装置仕様として把握されており、再現性は一般的に高い。
- 2) 荷電粒子エネルギーは、輸送路のマグネットの磁場強度の安定性、幾何学的条件によ

って変動し得る。ビームエネルギーと電流は、ビーム輸送経路に設置されたマグネットの励磁電流、スリット電流計等でモニタすることができる。発生するビーム電流（荷電粒子数）の安定性は高く、現状、大きな変動要因にはなりにくい。

- 3) 再現性、安定性の許容範囲は、エネルギー幅、線量分布、線量設定に対する変動幅に依存する。安定性を示す指標としては、治療照射中のビーム特性の他、加速器の安定稼働実績を示す方法等が考えられる。

同じ特性の荷電粒子が入射した時の、中性子発生源の再現性はどの程度か？

- 1) 装置設計（入射荷電粒子特性、標的材等）ごとに、得られる中性子特性（スペクトル、強度、高エネルギー中性子混入率、 γ 線混入率、方向成分）は異なる。そのため、再現性、安定性については、個別の装置ごとの評価が必要となる。
- 2) 標的材から発生する中性子特性は、標的材の状態が同じであれば、荷電粒子の入射条件で一意に決まり、再現性は高い。標的材が同じ状態の時の中性子変動（ストラグリング）についても、情報は少ないものの一般に再現性は高い。
- 3) 標的材の状態（標的材厚さ、減速体厚さ、材質、組成等）で中性子特性が変わるため、標的材の状態を直接または間接的にモニタする必要がある。間接的なモニタリング方法としては、加速器荷電粒子ビームパワー、標的材の冷却水温度などのモニタがある。

治療に求められる中性子出力、スペクトル、混入 γ 線率等の特性を規定することは可能か？

- 1) 治療で求められる中性子特性は、処方線量を決定する治療計画に依存し、かつ処方線量は個人ごとの照射条件やホウ素濃度分布で変わるため、一律に規定することは難しい。仮に中性子スペクトル分布、混入 γ 線率を定義しても、それを現状の技術で調整することはできない。
- 2) 一方で、標準的な治療プロトコルを想定した場合の中性子出力、スペクトル、混入 γ 線率は開発時の参考になりうる。IAEA-TECDOC1223(2001年5月)には、中性子出力、スペクトル、混入 γ 線率の参考値が記載されている。
- 3) 治療装置の中性子特性に規定値を設けないとしても、中性子特性のモニタと評価は必要となる。入射荷電粒子特性と中性子出力の関係を把握したうえで、1日稼働した場合の電流値およびエネルギーの平均値と変動値など、荷電粒子モニタリング値、運転実績評価値等を提示する方法が考えられる。
- 4) 装置から発生する中性子の物理的特性を規定するのではなく、非臨床試験において水ファントム内の深部線量分布（中性子、 γ 線）を測定し、装置特性として記載する方法も考えられる。または、皮膚（表面）線量、Advantage Depth（正常組織線量が腫瘍線量を超える体表からの深さ）、Advantage Depth Dose Rate（正常組織線量が腫瘍線量を超える体表からの深さでの線量率）等で規定する方法も考えられる。
- 5) 中性子特性は、入射荷電粒子特性、減速材反射材設計、ターゲット寿命、ターゲット冷却条件、ターゲット照射位置周り遮蔽設計等の装置設計および仕様によって異なる。

混入 γ 線は、標的材、冷却水、減速材反射材、遮蔽体により発生する一次、二次以上の γ 線を考慮したモンテカルロ計算 (PHITS, MCNP, MCNPX, GEANT4 等) で評価することができる。

3.2.5 治療計画システム

BNCT の線量計算はどのように行われるか？

- 1) モンテカルロ計算では、水ファントム内の熱中性子束分布、 γ 線量分布の実測値を規格化ファクターとして中性子線、 γ 線源を形成した後、実測したファントム中の熱中性子束、熱外中性子束、高速中性子束、 γ 線線量率と比較して計算結果を検証する。計算結果は使用する核データ、計算アルゴリズム等に依存するため、計算結果に影響を与えるライブラリの種類や計算条件を明記することが望ましい。

治療線量評価に用いる等価線量を求めるには、まず、モンテカルロ計算によって中性子束、および、光子束を算出し、これらに各元素の KERMA 係数をエネルギー毎にかけて吸収線量を求める。BNCT の場合は、治療効果を与えるホウ素 ^{10}B と、生体を構成する元素のうち大きな線量となる窒素と水素に関して吸収線量を評価する。 γ 線量は、光子束に光子の線量換算係数をエネルギー毎に掛け合わせて求める。モンテカルロ計算では、それぞれの KERMA 係数は、計算コード内に組み込まれているため、中性子束、光子束の計算と同時に吸収線量も算出される。なお、 ^{10}B と中性子との反応に起因する“ホウ素線量”を算出する際には、一般的に ^{10}B 濃度：1ppm 当たりのホウ素線量を算出する。

次に、算出した各吸収線量に RBE 値を掛けて生物学的等価線量 (以下、等価線量) を求める。ホウ素線量の等価線量は、血中ホウ素濃度と各正常組織で規定されている CBE 値を掛け合わせて求める。RBE 値は高速中性子領域で装置ごとに異なるため、各装置において in vitro 試験等で評価する。熱中性子、 γ 線に対しては、施設によらずほぼ共通した RBE 値が使用される。CBE 値は、ホウ素薬剤 (例：BPA)、腫瘍/正常組織、反応のエンドポイントが同じであれば同一の CBE 値が使用される。

線量計算にはどのような入力データが使われるか？

- 1) モンテカルロ計算コードとしては、PHITS、MCNP、MCNPX、GEANT4 等がある。入力データとして、標的材での中性子生成反応核データ、装置・施設のジオメトリデータ、中性子および γ 線の線源データ、検証済みの核データライブラリが使用される。
- 2) ジオメトリデータと線源データは、非臨床試験で装置や施設ごとに作成される。中性子と γ 線源データは、荷電粒子と標的材の中性子生成反応、減速材透過後の中性子および γ 線スペクトルと角度分布をもとに作成される。
- 3) 治療に BPA 薬剤を用いる場合、正常部位に対しては一定値のホウ素濃度 (例：25ppm) を入力し、腫瘍部位に対しては、適切な T/N 比またはホウ素濃度を用いて腫瘍部位のホウ素濃度を決定する。治療当日は、照射前後の患者血中ホウ素濃度の平均値で再評

価を行う。

- 4) ^{18}F -BPA-PET 検査の有効性が示された場合、腫瘍部位のホウ素濃度に本検査のパラメータを利用することも想定される。

線量計算結果に影響を与える要因は何か？

- 1) 中性子、 γ 線量は、適切に設定されたジオメトリデータのもと、検証済みの核データ、中性子線源、 γ 線源が構築されていれば、再現性の高い物理線量計算が可能である。ただし、ホウ素線量は、腫瘍や正常組織内のホウ素濃度が治療計画時の予測値と異なる場合があるので、治療当日の血中ホウ素濃度での補正が必要となる。

腫瘍と正常組織のホウ素線量はどのように求められるか？

- 1) 治療計画時は、血中、および、正常組織、皮膚、腫瘍などの各部位に集積するホウ素濃度の予測値を用いて線量計算を行う。血中濃度としては25ppm等の値を仮定して評価することが一般的である。血中濃度に対する各組織の濃度比は、これまでの原子炉での臨床研究で用いられた値や文献値を用いることが多い。治療時のホウ素濃度は、照射直前の血液サンプル中のホウ素濃度を質量分析または即発 γ 線分析法などで求め、治療計画時の仮定値（25ppm等の値）と置き換えて各部位の線量を再評価する。

使用する CBE 値および RBE 値にコンセンサスはあるか？

- 1) これまでの原子炉型 BNCT においては、治療計画や事後評価で用いられている RBE 値は、臓器ごとに論文等で報告されているが、すべての施設で同じ値が使用されているわけではない。何故なら、高速中性子については、中性子発生装置によってエネルギーのスペクトルが異なるので、RBE 値に差が生まれるからである。それぞれの装置で生物実験等により評価したものをを用いるべきである。一方、熱中性子や γ 線については装置の違いは少ないので、ほぼ同じ RBE 値を用いることができる。また、加速器型の BNCT では、中性子スペクトルが変わるので、原子炉型 BNCT での RBE 値をそのまま使用することはできない。
- 2) CBE 値については、同じ化合物、同じ臓器であれば、装置に関係なく同じ値を使うべきである。しかし、臓器によっては CBE 値が N/B 比によって支配されるものもあり、将来は固定した値ではなく N/B 比の変動を勘案した値を使うことが望ましい。また、加速器型の BNCT では、装置ごとにスペクトルと大きく異なる可能性があるので、RBE 値（特に高速中性子）については、それぞれの装置で生物実験等により評価したものをを用いるべきである。一方、熱中性子や γ 線については装置の違いは少ないので、ほぼ同じ RBE 値を用いることができる。なお、CBE 値については、同じ化合物であれば、装置に関係なく同じ CBE 値を使うべきである。しかし、処方線量の決定で重要となる CBE 値については、これまで使用されてきた動物実験由来の値に代わる、ヒトでの最適な CBE 値の探索が現在も続けられている。

- 3) 現在、臨床的に使用されている RBE 値と CBE 値の一例を、出典とともに以下の表 5 に示す。

表 5 臨床的に使用されている RBE 値と CBE 値の一例[4][5]

中性子のRBEとBPAおよびBSHの諸組織に対するCBE値

Radiation	Tumor	Brain	Skin	Mucosa	Lung	Liver
Thermal N.	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Epithermal N.	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
$^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$						
BPA	3.8	$0.32+N/B \times 1.65$	2.5 (0.73)	4.9	$0.32+N/B \times 1.80$	4.3 (不明)
BSH	2.5	0.4	0.8 (0.86)	0.3		0.9 (不明)
γ -ray	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

(・・): CBE factors for late response

The formulas and values for the brain and lung were published in JRR57(S1), i83-i89, 2016

* 中性子エネルギーの範囲に関しては、IAEA-TECDOC-1223 "Current status of neutron capture therapy" (May 2001)を参照。

治療中の体位変化によって投与線量はどの程度変動するか？

- 1) 治療に寄与する熱および熱外中性子ビームは、並行ビームではないので、距離による減衰が大きい。基本的には体位変化が起きない位置合わせを考慮すべきだが、約 1 時間の治療中に変化しうる。特に、ビーム口から腫瘍までの距離が変わるような患者の動きは、中性子の強度変化が大きくなりやすいので、出来るだけ排除できるセッティングが必要であり、この点に最大の注意を払うべきである。

体位変動による投与線量変化を計算に取り入れることは可能か？

- 1) 現状、照射中の体位変動をモニタする技術が確立しておらず、モンテカルロ計算も数十分かかるので、治療中に線量補正していない。事前に、治療中の取り得る体位を考慮に入れて線量計算する方法も考えられる。今後、治療中の体位変動をモニタする技術が開発されれば、線量補正は可能になるかもしれない。

3.2.6 in vitro 試験

原子炉型 BNCT の in vitro 試験結果を加速器型 BNCT の in vitro 試験に外挿できるか？

- 1) 原子炉型 BNCT と加速器型 BNCT では、中性子特性、 γ 線混入率等が異なるので、生物影響の外挿はできない。構成する各放射線成分の生物学的効果を個別に評価できれば、外挿も可能となるかも知れないが、構成する各放射線成分の生物効果を個別に評価した報告は多くない[6]-[8]。ただ、中性子に伴う二次的に発生する γ 線と中性子の生物効果における相互作用をも考えると、単純にして強引な効果の弁別は誤った結論を誘導する危険もあり、成分毎の効果評価の意義付けは見解の分かれるところでもある。方や多くの場合に線量の大半を占めるホウ素線量を等価線量に変換するに必要な CBE 値は、熱中性子とホウ素原子核の反応に由来するので、中性子ビームの試験結果から加速器中性子ビームの試験結果を外挿することには問題はない。ただ、CBE なる概念は *in vitro* の培養細胞実験で生まれたものではなく、正常組織に対する有害事象、とくに晩期有害事象の発生をできる限り抑えるために、正常組織に対する *in vivo* 試験の結果をホウ素線量と関係付けるために考案されたものである。

中性子特性の違いが *in vitro* / *in vivo* 試験にどのような影響を与えるか？

- 1) 中性子スペクトル： 熱、熱外、高速の各中性子線、 γ 線の RBE 値が異なるので、各放射線の混合比率によって殺細胞効果は変化する。
- 2) γ 線混入率： γ 線の混入率が変化すると、熱、熱外、高速の各中性子線の比率も変化する。上記と同じ理由で、殺細胞効果も変化し、細胞生存率、抗腫瘍効果も変化する。
- 3) 線量率： 低 LET 放射線である γ 線は線量率低下に伴い、殺細胞効果は低下する。高 LET 放射線の熱、熱外、高速の各中性子線の殺細胞効果の線量率依存性は小さいとされる。

BNCT 特有の *in vitro* 試験方法や評価項目はあるか？

- 1) BNCT も放射線治療のモダリティの一つであるため、BNCT 特有のエンドポイントというものはなく、一般の放射線治療と同じエンドポイントを設定できる。また、同一のエンドポイントを使用することで、他の治療との生物学的効果を比較することも可能となる。例として、BNCT で実施される *in vitro* 試験には、以下のようなものがある。
 - ・ 線量依存的な BNCT 抗腫瘍効果の検証試験
 - ・ 細胞内ホウ素集積試験（細胞内ホウ素濃度 25ppm 相当）
 - ・ 細胞内ホウ素薬剤局在評価
 - ・ 細胞のホウ素薬剤感受性試験
 - ・ ホウ素薬剤投与法の検証試験
 - ・ ホウ素薬剤の細胞毒性試験
 - ・ 照射野外線量（漏えい線量）の検出試験
（＝細胞小核発現率（遺伝毒性試験の 1 つ））

細胞実験、動物実験設備ともに管理区域内に設置され、生物を含めた放射化物と計測

機器の持ち出しは、放射線障害防止法（新：放射性同位元素等規制法）の規制をうけるため、実験を行う際には、施設担当者と事前の打ち合わせが必要である

BNCTの抗腫瘍効果は、in vitro 試験でどのように検証されるか？

- 1) コロニー形成法による細胞生存率（細胞生存率が10%に低下する線量やD₀値のγ線照射との比較）、Initial response としての染色体異常の出現頻度 X線・γ線とのがん細胞生存率などが考えられる。
- 2) 国内で臨床目的の加速器 BNCT 施設は稼働しているが、その為の基礎データは治験のための非臨床試験として行われたという事情もあって公表されていない。こうした事情の束縛を受けないもののみが、国内外で公表されているが、基礎試験可能な施設は限られているため、公表された学術論文は少ない[9]-[11]。海外に関しては、装置構成は本邦のものと異なるが、ロシア、中国、イタリアで、研究ベースで加速器 BNCT の生物基礎実験が行われている。一方で、原子炉型 BNCT をベースとした論文は多数報告されている。装置や線質が異なるため直接の比較はできないが、生物学的効果の基礎実験や実験手法は、X線の効果検証と異なるところはないのでそれらを参照することができる。

3.2.7 in vivo 試験

原子炉型 BNCT の in vivo 試験結果を加速器 BNCT に外挿できるか？

- 1) 原子炉由来の中性子特性（中性子スペクトル、γ線混入比率等）は、加速器 BNCT のものと異なるため、仮にホウ素濃度分布が同じであったとしても、生物学的効果の単純な外挿はできない。しかし、等価ホウ素線量による in vivo 試験結果は原子炉型 BNCT で蓄積されたものを使い得る。

BNCT に特有の in vivo 試験方法や評価項目はあるか？

- 1) BNCT は中性子および γ線の体外照射と、ホウ素薬剤からのアルファ線やリチウム原子核の体内照射を併用する放射線治療であるが、そのエンドポイントは他の放射線治療と同様に設定される。また、試験方法も他の放射線治療と同様の手法が採用される。ただし、ホウ素薬剤の体内分布や腫瘍臓器の取り込みと中性子照射が密接に関連して試験結果に影響を与えるため、実験条件の設定や試験結果の解析においては、薬剤の動態と放射線特性双方からの検討が必要となる。
- 2) in vivo 試験では、臨床において重要となる血中ホウ素濃度と、腫瘍臓器および正常組織内におけるホウ素濃度のホウ素薬剤による違いを検証できる。

BNCTの抗腫瘍効果は、in vivo 試験でどのように検証されるか？

- 1) 抗腫瘍効果を容易に確認できる例として、皮下移植モデルでの経時的な腫瘍サイズ測

定が行われている。また、必要に応じ TCD50 アッセイ が行われる。照射後 2 週間または 1 か月等の観察で、腫瘍径が有意に抑制できれば、抗腫瘍効果ありと判定する。なお、in vitro, in vivo 試験ともに急性期の応答を調べるものであって、最終の腫瘍制御効果を確認するものではない。ただ、TCD50 アッセイは、腫瘍制御効果に代用可能ともされる。

- 2) 代謝、解剖、薬物動態がよりヒトに近い中型動物での正常組織反応を見る試験を実施することは望ましいが、臨床用施設の制約、管理区域内での動物飼育、体位保持の困難さなどの問題から、実施には入念な準備が必要となる。そのため、原子炉型 BNCT の臨床実績を勘案したうえで、げっ歯類の試験結果からヒトへの有効性、安全性を推定することも行われている。また、抗腫瘍効果の解釈には、腫瘍内のホウ素薬剤分布の不均一や腫瘍細胞の形態学的特徴を考慮にいった分析が必要である[12]。
- 3) 基礎試験可能な加速器 BNCT 施設は限られているため、国内外ともに公表された学術論文は少ない。一方、原子炉型 BNCT を使った動物実験に関する論文は多数報告されているため、ビーム特性の違いを認識する上で参照可能である[13]。

4. 今後望まれる技術開発

現在の加速器型 BNCT 治療をさらに効果的、効率的に実施するために、今後 5~10 年にわたって開発されることが期待されている技術を、開発 WG 委員会の議論から抜粋して取りまとめたものを、以下に示す。

1) リアルタイムホウ素濃度モニタ

照射中のホウ素濃度をリアルタイム計測できる技術が望まれている。これまで、原子炉型 BNCT では、照射前に採血した血液サンプル中のホウ素濃度を測定し、この結果に基づいて照射中のホウ素濃度を推定していた。この血液サンプル中のホウ素濃度を測定する方法としては、質量分析やオージェ電子で測定する ICP-MS または ICP-AES と、478keV の即発 γ 線を使う PGA 法が使用されていた。加速器型 BNCT では、設備の整備性の観点から、主に ICP-MS もしくは ICP-AES による測定が行われる。

これに対し、PG-SPECT 法は、治療（照射）中の生体中（主に病巣内）のホウ素と中性子との反応で発生する 478keV の即発 γ 線を 1~2m 離れた場所で検出することで、リアルタイムで病巣周辺のホウ素の濃度分布および経時変化を測定することができる。そのため機器として超高感度（エネルギー分解能、空間分解能ともに）の γ 線検出器（半導体またはシンチレータ）が必要となる。また耐放射線性、高強度の中性子場（ $\sim 10^9$ [n/cm²/s]）での動作保証、および、対消滅によって放出される 511keV の γ 線とのエネルギー弁別能が求められる。

2) 患者照射用中性子モニタ

現状、荷電粒子の電流値から、中性子束を推定している。中性子束を直接測定する中

中性子モニタ（特に熱外中性子を高精度に測定できるモニタ）、混入する γ 線と中性子線が弁別可能なモニタなどの開発が求められる。さらに、装置のビーム口外からの漏えい放射線、および、装置の放射化による残留 γ 線を高精度に測定する計測技術も求められる。患者に照射される放射線のモニタには、中性子場を乱さず、極端に劣化せず、高い中性子束（ $\sim 10^9$ [n/cm²/s]）への対応が求められる。

3) 照射中の患者姿勢・位置モニタ

BNCTでは治療時間が長く、患者の負担も大きいいため、照射位置が初期セッティングから動く可能性がある。照射中の患者の位置変動、姿勢変化モニタリングでは、耐放射線性、高強度の中性子場での動作保証が求められるので、従来のX線治療用モニタ、粒子線治療用モニタが使えない。照射中の患者の位置変動、姿勢変化をモニタリングするとともに、リアルタイムに照射条件を担保できる制御技術などの開発が期待されている。呼吸性移動が問題となる体幹部など新規適応部位では、呼吸性移動に応じた線量評価、照射制御技術の開発が求められる。

4) モンテカルロ計算の高速化

中性子輸送計算に時間を要する。現状、100CPU 並列計算で20分程度が実現している。今後、他の放射線治療の計画システムと同程度（数分以内）を目指す。

5) 装置発生中性子モニタ

体系内、体系近くで周辺状況が一定な場所に中性子検出器を設置する。実績のある³Heをポリエチレン付きの容器などに入れることも可能と考えられる。

6) 輸送計算用核データ開発

より正確なシミュレーションのためには、中性子断面積ライブラリおよび γ 線生成断面積の高精度化が望ましい。また、用いる断面積ライブラリも可能な限り施設毎で共通化、統一化することが望ましい。

7) 遮蔽材

患者と照射口とのすき間からのすり抜け放射線を低減するため、この隙間を埋められるようなBNCT用マルチリーフ照射技術や、遮蔽手法、遮蔽材などの開発が望まれる。

8) 標的材のリアルタイムモニタリング

標的材の冷却水温度モニタ、荷電粒子ビーム輸送系の真空度モニタなど（いずれもリアルタイム計測が可能）を用いて代替的、間接的な標的材健全性モニタリングは可能である。しかし、照射中の標的材状態をリアルタイムで的確にモニタする技術を確立することで、より高精度の治療が可能となる。

9) 体位変動を取り入れた線量計画

治療中の体位変動のモニタ・取得システム開発、シミュレーション計算コードの高速化、処理データ量の大容量化等が望まれる。

10) 治療計画装置

全身被ばく線量評価が可能な装置、技術、手法。

11) 加速器型中性子発生技術の高度化

ビーム口外からの漏えい放射線を低減するための遮蔽材の開発や、ビーム強度を増強するための中性子発生技術の高度化が望まれる。中性子ビーム強度を上げることで、遮蔽体の厚みを厚く設計できるため、漏えい放射線が低減するとともに、治療時間の短縮にもつながる。

12) 投与線量の評価手法開発

治療計画での処方線量と治療後の投与線量を評価する手法の研究開発が望まれる。

13) 共通ファントムによる線量評価の標準化

各施設で共通の線量評価ファントムを使用することで、線質や線量の標準的な測定プロトコルが確立し、装置間での比較も可能となる。このようなファントムを学会等が管理し、貸し出すことで、治療技術の均質化が図られる。



APPENDIX

APPENDIX 1 関連する規格および基準

1.1 IAEA-TECDOC-1223 “Current status of neutron capture therapy” (May 2001)

2001年発行のIAEA文書で、BNCTに関する唯一の国際規格関連文書。当時の開発状況に照らして、望ましいビーム特性が提示されている。これを満たすことが必須とされてはいないが、開発初期の参考となる。以下、その一部を抜粋した。

DESIRED NEUTRON BEAM PARAMETERS

1.1.	General beam properties 一般的なビーム特性	epithermal beams best, while for target volumes near the surface, thermal beams will suffice. 熱外中性子が最適、表層には熱中性子
1.2.	Epithermal beam intensity 熱外中性子強度	a desirable minimum beam intensity would be 10^9 epithermal neutrons $\text{cm}^{-2} \text{s}^{-1}$ 10^9 n/cm ² /s が望ましい
1.3.1.	The fast neutron component 高速中性子混入率	A target number should be 2×10^{-13} Gy cm^2 per epithermal neutron 目標値は単位熱外中性子あたり 2×10^{-13} Gy cm^2
1.3.2.	The gamma ray component γ 線混入率	a target number for this should be 2×10^{-13} Gy cm^2 per epithermal neutron. 目標値は単位熱外中性子あたり 2×10^{-13} Gy cm^2
1.3.3.	The ratio between the thermal flux and the epithermal flux 熱中性子混入率	A target number for the ratio of thermal flux to epithermal flux should be 0.05. 熱中性子束/熱外中性子束 は 0.05
1.3.4.	The ratio between the total neutron current and the total neutron flux 前方方向成分の中性子束/全中性子束	A target number for this ratio should be greater than 0.7. 前方方向成分の中性子束/全中性子束 0.7より大きいこと
1.4.	Beam size ビーム径	Circular apertures of 12 to 14 cm diameter are being used in the present clinical trials. 現状の臨床では直径 12-14cm の円形

1.2 構成するシステムに関連する規格/基準

システムを構成する、患者照射台、放射線計測モニタ、治療計画システム等の性能、品質等については、必要に応じて関連するガイドライン、認証基準等に準じて評価する。

JIS Z 4714: 2001

医用電子加速装置-性能特性

Medical electron accelerators-Functional performance characteristics

この規格は、公称エネルギーが 1MeV から 50MeV の範囲で、放射線源から 1m の距離で最大吸収線量率が 0.001Gy/s と 1Gy/s 間にあって、さらに、定格治療距離が放射線源から 50cm と 200cm の間の、X 線又は電子線の放射線ビームを照射する電子加速装置に適用。性能特性の決定及び公表のための試験手順を規定する。1989 年に第 1 版として発行された IEC 60976, Medical electrical equipment-Medical electron accelerators-Functional performance characteristics の翻訳

JIS Z4705: 2006

医用電子加速装置-安全

Medical electrical equipment Part 2-1: Particular requirements for the safety of electron accelerators in the range 1 MeV to 50 MeV

この個別規格は、形式試験及び現地試験を含んでおり、それぞれ次に示す電子加速装置の製造及び設置のある段階に適用する。X 線及び/又は電子線の放射線ビームを投与する装置・定格エネルギーが 1MeV~50MeV の範囲、線源から 1m の位置での吸収線量率の最大値が 0.001Gy/s~1Gy/s の範囲、線源からの定格治療距離 (NTDS) が 0.5m~2m の間。電子加速装置の電離放射線からの安全性、並びに強化された機械的及び電気的な安全性を確実にするための要求事項を定め、それらの要求事項への適合性を確認するための試験を規定する。

JIS T0601-1: 2017

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

この規格は、医用電気機器 (以下、ME 機器という。) 及び医用電気システム (以下、ME システムという。) の基礎安全及び基本性能について規定する。

JIS T14971: 2012 (ISO 14971: 2007)

医療機器-リスクマネジメントの医療機器への適用

Medical devices-Application of risk management to medical devices

この規格は、製造業者が体外診断用医療機器を含む医療機器に関連するハザードを特定し、リスクの推定及び評価を行い、これらのリスクをコントロールし、そのコントロールの有効性を監視する手順について規定する。この規格の要求事項は、医療機器のライフサイクルのいずれの段階にも適用することができる。この規格は、臨床的判断には適用しない。

JIS T0601-1-1: 2005 (IEC 60601-1-1: 2000)

医用電気機器-第 1 部: 安全に関する一般的要求事項-

第 1 節：副通則—医用電気システムの安全要求事項

Medical electrical equipment Part 1-1: General requirements for safety Collateral standard: Safety requirements for medical electrical systems

この規格は、医用電気システムの安全について規定する。この規格は、患者、操作者及び環境を保護するために必要な安全の要求事項を規定する。

JIS T 0601-1-2: 2018 (IEC 60601-1-2: 2014)

医用電気機器—第 1 - 2 部：基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項—副通則：電磁妨害—要求事項及び試験

Medical electrical equipment -- Part 1-2: General requirements for basic safety and essential performance -- Collateral Standard: Electromagnetic disturbances -- Requirements and tests

この規格は、医用電気機器及び医用電気システム（以下、機器及びシステムという。）に対してだけ適用する。

機器及びシステムの電磁両立性の一般的要求事項及び試験を規定しかつ個別規格の電磁両立性の要求事項及び試験を追加する必要がある場合に基礎を与えることにある。

JIS T0601-2-64: 2016 (IEC 60601-2-64: 2014)

医用電気機器—第 2-64 部：粒子線治療装置の基礎安全及び基本性能に関する個別要求事項

Medical electrical equipment-Part 2-64: Particular requirements for the basic safety and essential performance of light ion beam medical electrical equipment

この規格は、患者の治療に用いる粒子線 ME 機器（以下、特に断らない限り、ME 機器は粒子線 ME 機器を指す。）の基礎安全及び基本性能について規定する。

この個別規格の目的は、10MeV/n~500MeV/n の範囲の粒子線 ME 機器の基礎安全及び基本性能の要件を規定し、これらの要件の適合性を確認する試験を規定する。

JIS Q13485: 2018

医療機器—品質マネジメントシステム—規制目的のための要求事項

Medical devices -- Quality management systems -- Requirements for regulatory purposes

JIS Z4705: 2015

医用電子加速装置—安全

Medical electrical equipment Part 2-1: Particular requirements for the safety of electron accelerators in the range 1 MeV to 50 MeV

1.3 粒子線治療装置に関する国際規格

1) X-ray therapy:

IEC 60601-2-1: Linear accelerator safety

IEC 60976 and 60977: Linear accelerator

- 2) Performance:
 - IEC 60601-2-68: IGRT safety
 - IEC 61217: Coordinates, movements and scales⁶
- 3) Particle therapy:
 - IEC 60601-2-64: Light ion safety
 - IEC 62667: Light ion performance
- 4) Treatment planning:
 - IEC 62083: Treatment planning systems
 - IEC 62274: Safety of radiotherapy record and verify systems
 - IEC-61852: DICOM-Radiotherapy objects
- 5) Radiotherapy simulators:
 - IEC 60601-2-29: Radiotherapy simulator safety
 - IEC 61168: Radiation therapy simulators performance
- 6) Electronic brachytherapy:
 - IEC 60601-2-8: kV X-ray therapy system safety

1.4 IEC サブコミTEE—SC 62C (Equipment for radiotherapy, nuclear medicine and radiation dosimetry) で公表の放射線治療、核医学、放射線計測関連国際規格

http://www.iec.ch/dyn/www/f?p=103:22:15863561213597:::FSP_ORG_ID,FSP_LANG_ID:1362,25 (2018/03/04 アクセス)

IEC 60580: 2000 Edition 2.0 2000-01-14

Medical electrical equipment-Dose area product meters

IEC 60601-2-1: 2009+AMD1: 2014 Edition 3.1 2014-07-21

Medical electrical equipment-Part 2-1: Particular requirements for the basic safety and essential performance of electron accelerators in the range 1 MeV to 50 MeV

IEC 60601-2-1: 2009 Edition 3.0 2009-10-13

Medical electrical equipment-Part 2-1: Particular requirements for the basic safety and essential performance of electron accelerators in the range 1 MeV to 50 MeV

IEC 60601-2-1: 2009/AMD1: 2014 Edition 3.0 2014-07-21

Amendment 1-Medical electrical equipment-Part 2-1: Particular requirements for the basic safety and essential performance of electron accelerators in the range 1 MeV to 50 MeV

IEC 60601-2-8: 2010+AMD1: 2015 CSV Edition 2.1 2015-09-29

Medical electrical equipment-Part 2-8: Particular requirements for the basic safety and essential performance of therapeutic X-ray equipment operating in the range 10 kV to 1 MV

IEC 60601-2-8: 2010 Edition 2.0 2010-11-10

Medical electrical equipment-Part 2-8: Particular requirements for basic safety and essential performance of therapeutic X-ray equipment operating in the range 10 kV to 1 MV

IEC 60601-2-8: 2010/AMD1: 2015 Edition 2.0 2015-09-29

Amendment 1-Medical electrical equipment-Part 2-8: Particular requirements for the basic safety and essential performance of therapeutic X-ray equipment operating in the range 10 kV to 1 MV

IEC 60601-2-11: 2013 Edition 3.0 2013-01-16

Medical electrical equipment-Part 2-11: Particular requirements for the basic safety and essential performance of gamma beam therapy equipment

IEC 60601-2-17: 2013 Edition 3.0 2013-11-27

Medical electrical equipment-Part 2-17: Particular requirements for the basic safety and essential performance of automatically-controlled brachytherapy after loading equipment

IEC 60601-2-29: 2008 Edition 3.0 2008-06-11

Medical electrical equipment-Part 2-29: Particular requirements for the basic safety and essential performance of radiotherapy simulators

IEC 60601-2-64: 2014 Edition 1.0 2014-09-03

Medical electrical equipment-Part 2-64: Particular requirements for the basic safety and essential performance of light ion beam medical electrical equipment

IEC 60601-2-68: 2014 Edition 1.0 2014-09-04

Electrical medical equipment-Part 2-68: Particular requirements for the basic safety and essential performance of X-ray-based image-guided radiotherapy equipment for use with electron accelerators, light ion beam therapy equipment and radionuclide beam therapy equipment

IEC 60731: 2011+AMD1: 2016 Edition 3.1 2016-04-08

Medical electrical equipment-Dosimeters with ionization chambers as used in radiotherapy

IEC 60731: 2011 Edition 3.0 2011-02-25

Medical electrical equipment-Dosimeters with ionization chambers as used in radiotherapy

IEC 60731: 2011/AMD1: 2016 Edition 3.0 2016-04-08

Amendment 1-Medical electrical equipment-Dosimeters with ionization chambers as used in radiotherapy

IEC 60976: 2007 Edition 2.0 2007-10-16

Medical electrical equipment-Medical electron accelerators-Functional performance characteristics

- IEC TR 60977: 2008 Edition 2.0 2008-07-09
Medical electrical equipment-Medical electron accelerators-Guidelines for functional performance characteristics
- IEC 61168: 1993 Edition 1.0 1993-12-22
Radiotherapy simulators-Functional performance characteristics
- IEC TS 61170: 1993 Edition 1.0 1993-12-22
Radiotherapy simulators-Guidelines for functional performance characteristics
- IEC 61217: 2011 Edition 2.0 2011-12-07
Radiotherapy equipment-Coordinates, movements and scales
- IEC 61267: 2005 Edition 2.0 2005-11-09
Medical diagnostic X-ray equipment-Radiation conditions for use in the determination of characteristics
- IEC 61303: 1994 Edition 1.0 1994-10-12
Medical electrical equipment-Radionuclide calibrators-Particular methods for describing performance
- IEC 61303: 1994/COR1: 2016 Edition 1.0 2016-06-15
Corrigendum 1-Medical electrical equipment-Radionuclide calibrators-Particular methods for describing performance
- IEC 61674: 2012 Edition 2.0 2012-11-29
Medical electrical equipment-Dosimeters with ionization chambers and/or semiconductor detectors as used in X-ray diagnostic imaging
- IEC 61675-1: 2013 Edition 2.0 2013-09-25
Radionuclide imaging devices-Characteristics and test conditions-Part 1: Positron emission tomographs
- IEC 61675-2: 2015 Edition 2.0 2015-08-06
Radionuclide imaging devices-Characteristics and test conditions-Part 2: Gamma cameras for planar, whole body, and SPECT imaging
- IEC 61676: 2002+AMD1: 2008 Edition 1.1 2009-01-26
Medical electrical equipment-Dosimetric instruments used for non-invasive measurement of X-ray tube voltage in diagnostic radiology
- IEC 61676: 2002 Edition 1.0 2002-09-17
Medical electrical equipment-Dosimetric instruments used for non-invasive measurement of X-ray tube voltage in diagnostic radiology
- IEC 61676: 2002/AMD1: 2008 Edition 1.0 2008-11-27
Amendment 1-Medical electrical equipment-Dosimetric instruments used for non-invasive measurement of X-ray tube voltage in diagnostic radiology
- IEC TR 61852: 1998 Edition 1.0 1998-04-15

Medical electrical equipment-Digital imaging and communications in medicine (DICOM)-Radiotherapy objects
IEC TR 61859: 1997 Edition 1.0 1997-05-09
Guidelines for radiotherapy treatment rooms design
IEC TR 61948-1: 2016 Edition 2.0 2016-03-24
Nuclear medicine instrumentation-Routine tests-Part 1: Gamma radiation counting systems
IEC TR 61948-2: 2001 Edition 1.0 2001-02-13
Nuclear medicine instrumentation-Routine tests-Part 2: Scintillation cameras and single photon emission computed tomography imaging
IEC TR 61948-3: 2005 Edition 1.0 2005-07-18
Nuclear medicine instrumentation-Routine tests-Part 3: Positron emission tomographs
IEC TR 61948-4: 2006 Edition 1.0 2006-11-14
Nuclear medicine instrumentation-Routine tests-Part 4: Radionuclide calibrators
IEC 62083: 2009 Edition 2.0 2009-09-23
Medical electrical equipment-Requirements for the safety of radiotherapy treatment planning systems
IEC 62274: 2005 Edition 1.0 2005-05-27
Medical electrical equipment-Safety of radiotherapy record and verify systems
IEC 62467-1: 2009 Edition 1.0 2009-06-09
Medical electrical equipment-Dosimetric instruments as used in brachytherapy-Part 1: Instruments based on well-type ionization chambers

APPENDIX 2 関連通知

- ・薬食監麻発 0827 第 4 号 平成 26 年 08 月 27 日「薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の改正について」
- ・薬食発第 0401046 号 平成 17 年 4 月 1 日「加速器システム承認基準の制定について」
- ・薬食発第 1120 第 5 号 平成 26 年 11 月 20 日「医療機器の製造販売承認申請について」
- ・薬食安発 1002 第 1 号 平成 26 年 10 月 2 日「医療機器の添付文書の記載要領（細則）について」
- ・平成 25 年厚生労働省令第 11 号 「薬事法施行規則及び医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」

APPENDIX 3 参考文献

- [1] BNCT の基礎から臨床応用まで—BNCT を用いて治療にかかわる人のためのテキスト— (財) 医用原子力技術研究振興財団 (2011.9)
- [2] RADIOISOTOPES, Japan Radioisotope Association. 64(1) (2015.1)
- [3] Neutron Capture Therapy-Principles and Applications, Editors: Sauerwein W.A.G, Wittig A, Moss R, Nakagawa Y, (Eds.), Springer. (2012)
- [4] Ono K. An analysis of the structure of the compound biological effectiveness factor. J Radiat Res.57(S1),i83-i8,(2016)
- [5] 小野公二 BNCT の将来展望 放射線 RI 塾 Isotope News 756, 24-27(2018)
- [6] Coderre JA, Button TM, Micca PL, Fisher CD, Nawrocky MM, Liu HB, Neutron capture therapy of 9L rat gliosarcoma using the p-boronophenylalanine-fructose complex. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 30: 643–652 (1994)
- [7] Hopewell JW, Morris GM, Schwint A, Coderre JA, The radiobiological principles of boron neutron capture therapy: A critical review. Applied Radiation and Isotopes. 69: 1756–1759 (2011)
- [8] Masunaga S, Sakurai Y, Tanaka H, et al. The dependency of compound biological effectiveness factors on the type and the concentration of administered neutron capture agents in boron neutron capture therapy. Springerplus. 3: 128 (2014)
- [9] Sato E, Zaboronok A, Yamamoto T, Nakai K, Taskaev S, Volkova O, Mechetina L, Taranin A, Kanygin V, Isobe T, Mathis BJ, Matsumura A, Radiobiological response of U251MG, CHO-K1 and V79 cell lines to accelerator-based boron neutron capture therapy, J Radiat Res. 59(2): 101-107 (2018)
- [10] Yu H, Tang X, Shu D, Liu Y, Geng C, Gong C, Hang S, Chen D, Influence of Neutron Sources and ^{10}B Concentration on Boron Neutron Capture Therapy for Shallow and Deeper Non-small Cell Lung Cancer, Health Phys. 112(3): 258-265 (2017 Mar)
- [11] Bortolussi S, Postuma I, Protti N, Provenzano L, Ferrari C, Cansolino L, Dionigi P, Galasso O, Gasparini G, Altieri S, Miyatake S, González SJ, Understanding the potentiality of accelerator based-boron neutron capture therapy for osteosarcoma: dosimetry assessment based on the reported clinical experience, Radiat Oncol. 12(1): 130 (2017 Aug 15)
- [12] Koji Ono, Hiroki Tanaka, Yuki Tamari, Tsubasa Watanabe, Minoru Suzuki, Shin-ichiro Masunaga, Proposal for determining absolute biological effectiveness of boron neutron capture therapy-the effect of ^{10}B (n, α) ^{13}C by neutroneutronnucleocytoplasmic ratio or the cell size, JRR 2018, rry080, <https://doi.org/10.1093/jrr/rry080>, Published: 05 November 2018.

- [13] S.Masunaga, K.Ono, Y.Sakurai, M.Takagaki, T.Kobayashi, M.Suzuki, Y.Kinashi, M.Akaboshi, Response of quiescent and total tumor cells in solid tumors to neutrons with various cadmium ratios, *Int. J.Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 41(5), 1163-1170, 1998.



略語表

略語	用語	備考
BNCT	Boron Neutron Capture Therapy	ホウ素中性子捕捉療法
BPA	L-4-Boronophenylalanine	BNCT 用ホウ素薬剤の一つ
BSH	Disodium <i>ortho</i> -mercaptoundecahydrododecaborate	BNCT 用ホウ素薬剤の一つ
CBE	Compound Biological Effectiveness	ホウ素化合物生物学的効果比
DTL	Drift Tube Linac	ドリフトチューブリニアック
¹⁸ F-BPA	[¹⁸ F]-L-4-Borono-2-fluorophenylalanine	フルオロボロノフェニルアラニン、FBPA ともいう
GEANT4	GEometry ANd Tracking 4	モンテカルロ計算コードの一つ
ICP-AES	Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry	誘導結合高周波プラズマ発光分光分析
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry	誘導結合高周波プラズマ質量分析
KERMA	kinetic energy released in matter	カーマ
MCNP*	A General Monte Carlo N-Particle Transport Code	中性子、光子、電子またはそれらを組み合わせた粒子輸送計算のためのモンテカルロコードの一つ
MCNPX*	Monte Carlo N-Particle Transport Code System for Multiparticle and High Energy Applications	中性子、陽子、150MeV までの核反応ライブラリを備えた上記 MCNP の拡張版
PET	Positron Emission Tomography	陽電子放射断層撮影
PGA	Prompt Gamma-ray Analysis	即発 γ 線分析
PHITS	Particle and Heavy Ion Transport Code System	モンテカルロ計算コードの一つ
PPM	Parts Per Million	百万分の 1 (0.0001%)。SI 単位系でのホウ素濃度は $\mu\text{g/mL}$ 等で記載
QA/QC	Quality Assurance / Quality Control	品質保証、品質管理
RFQ	Radio Frequency Quadrupole	高周波 4 重極型

RBE	Relative Biological Effectiveness	生物学的効果比
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography	単一光子放射断層撮影
TCD50 アッセイ	Tumor Control 50 アッセイ	TCD50 (50%腫瘍制御線量) 測定
T/B 比**	Tumor / Blood Ratio	腫瘍と血液中の薬剤濃度比
T/N 比**	Tumor / Normal Tissue Ratio	腫瘍と正常組織の薬剤集積比
N/B 比**	Normal Tissue / Blood Ratio	正常組織／血中の薬剤濃度比

*MCNP と MCNPX は、現在 MCNP6 として統合されている。

**ここではホウ素薬剤の濃度（集積）比を示す。



5. 参考文献・参考資料

5.1 学会からの指摘事項

・日本中性子捕捉療法学会

番号	対応箇所 (行番号)	ご意見等の内容	開発ガイドライン WG 修正内容
1	70	BPA の正式名称を用語欄に記載する。 L- <i>p</i> -Boronophenylalanine もしくは L-4-Boronophenylalanine	L-4-Boronophenylalanine に修正
2	70	Disodium <i>ortho</i> - mercaptoundecahydodecaborate に修正	Disodium <i>ortho</i> - mercaptoundecahydodecaborate に 修正
3	70	[¹⁸ F]-L- <i>p</i> -Borono- <i>o</i> - fluorophenylalanine もしくは、 [¹⁸ F]-L-4-Borono-2- fluorophenylalanine	[¹⁸ F]-L-4-Borono-2- fluorophenylalanine に修正
4	70	PGA の用語: Prompt Gamma Emission→Prompt Gamma-ray Analysis	Prompt Gamma-ray Analysis に修 正
5	70	PGA の備考: 即発ガンマ線→即発ガン マ線分析	即発γ線分析 に修正
6	70	RFQ の略語: Linac (リニアック) 除く	Linac (リニアック) 削除
7	70	RBE の用語: Relative Biological Effect→Relative Biological Effectiveness	Relative Biological Effectiveness に 修正
8	70	RBE の備考: 生物学的効果比率→生 物学的効果比	生物学的効果比 に修正
9	70	SPECT の用語: Single Photon Emission Computer Tomography →Single Photon Emission Computed Tomography	Single Photon Emission Computed Tomography に修正
10	70	T/B 比を追加 Tumor/Blood Ratio 腫瘍と血液中のホウ素薬剤比	Tumor/Blood Ratio 腫瘍と血液中の薬 剤濃度比 を追記
	70		N/B 比を追記。CBE 値の算出に使用。
11	86	薬機申請	H26 年薬機法改正後も、「薬事申請」が一 般的

12	108	特徴→特長ではどうか？	特長 に修正
	141		JSNCT23 をうけて、追記。「BNCT では、ホウ素薬剤の分布で決まるホウ素線量が支配的であることから、～可能な限り減らす配慮が必要である。」
	146, 表 2		「患者の負担」は追記せず。「照射回数、治療時間」に併合。
13	146, 表 2	(治療精度はこの 2 要素によってのみ保証される) を追加	「治療精度はこの 2 要素によってのみ保証される」を追加
14	146, 表 2	(粒子線治療に比べて、治療精度上の裕度は大きい) を追加	「粒子線治療に比べて、治療精度上の裕度は大きい」を追加
15	146, 表 2	荷電粒子で単一または可変のエネルギー	荷電粒子で単一または可変のエネルギー に修正
16	146, 表 2	建物の残留放射能の管理 (ガンマ線管理) が必要	建物の残留放射能の管理 (ガンマ線管理) が必要 を追記
17	148	「3. 2 現状の加速器ベース BNCT の限界と制限」は体的にネガティブな記述であり、こんな状況で BNCT は問題ないのかと思われることが危惧されます。むしろ、3.2 は「4. 今後望まれる技術開発」に盛り込んではいかがでしょうか？	3. 2 全体を削除し、「4. 今後望まれる技術開発」に統合
18	148	「BNCT 技術の現状と将来の開発課題を示す。」に修正	3. 2 全体を削除し、「4. 今後望まれる技術開発」に統合
19	148	また、→なお、	3. 2 全体を削除し、「4. 今後望まれる技術開発」に統合
20	148	こうした条件変化をモニタ出来ても	3. 2 全体を削除し、「4. 今後望まれる技術開発」に統合
21	148	補正する技術は将来の開発課題である。	3. 2 全体を削除し、「4. 今後望まれる技術開発」に統合
22	148	ホウ素濃度の測定方法は確立されている。照射中のホウ素濃度測定も治療において不可欠とは考えられず、5) は不要ではないか。	3. 2 全体を削除し、「4. 今後望まれる技術開発」に統合
	148		3. 2 全体を削除し、「4. 今後望まれる技術開発」に統合

23	141	通常の放射線療法と異なり、BNCT は腫瘍とコリメーターの位相体位置関係の厳密性がそこまで求められないことである。一番の要素は長時間の照射が求められることから患者さんの治療中の負担を可能な限り減らす配慮が必要であることである。このことを全ての論点の原点にすることを記載しておくことを推奨する。	「BNCT では、ホウ素薬剤の分布で決まるホウ素線量が支配的であることから、従来の放射線治療ほどの厳密な外部照射位置精度が求められていない。しかし、1 回照射であっても長時間の照射が必要となるため、患者の治療中の負担を可能な限り減らす配慮が必要となる。」を追記
24	197	重複しているので、削除	「3. 3 開発および評価の論点」削除した
	202		「処方線量」に修正
25	203	1) BNCT 以外の放射線治療では、処方する線量は腫瘍線量で規定されるが、現状の BNCT では正常組織に対する耐容線量によって処方する線量の上限を規定している。加えて照射回数が 1 – 2 回であるので、放射線治療の中でも、Radiosurgery（1 回照射）に類似の注意が必要となる	「1) BNCT 以外の放射線治療では、処方する線量は腫瘍線量で規定されるが、現状の BNCT では正常組織に対する耐容線量によって処方する線量の上限を規定している。加えて照射回数が 1-2 回であるので、放射線治療の中でも、ガンマナイフなど同様の注意が必要となる。」を追記
26	205	「Radiosurgery（1 回照射）」→ 一般にわかりやすい用語を用いてください。	ガンマナイフを例に示した
27	208	本ガイドラインでの対象となる中性子源は加速器ベースと宣言されている。他方、本項目は原子炉 BNCT を思わせる F-BPA-PET 診断による T/N 比の記載があり内容がそぐわないと考える。「治療前の血中ホウ素濃度とあらかじめ決定した値から腫瘍内ホウ素濃度を推定し」とするのが妥当ではないか。14 ページ 404 行以降の内容とも整合性がないとみえます。	18F-BPA-PET 診断による T/N 比の記載を削除
28	210	ただし、主に間質成分の多寡による腫瘍内ホウ素分布の不均一を含んだ測定なので、腫瘍細胞内ホウ素濃度を厳密に予測するものではない点に注意が必要である。	「ただし、主に間質成分の多寡による腫瘍内ホウ素分布の不均一を含んだ測定なので、腫瘍細胞内ホウ素濃度を厳密に予測するものではない点に注意が必要である。」を追記
29	214	本内容は中性子の測定に限定している。前項ではホウ素濃度のことに言及しており、不一致が生じている。「投与した中性子線量を評価することは・・・」ではいかがでしょうか？	ここでの線量は、中性子線量とホウ素線量を含むものとし、そのままの記載としました。
30	214	「他の放射線治療同様に、」は削除	「他の放射線治療同様に、」を削除
31	220	「中性子付与線量変動幅」と「熱外中性子束変動幅」の文言の統一をお願いします。	中性子投与線量、変動幅で統一。原子炉の熱外中性子束変動幅の記載は加速器型と異なるため、削除

32	221	「線量変動、生物学的効果比」を入れると生物線量の変動要因になり、ここでの記載として相応しくないので削除。→「1) BNCT の中性子付与線量変動幅は、中性子源からのビームフラックス変動、腫瘍内のホウ素蓄積の変動によって変化する。」	「投与線量の変動要因は何か？ 1) BNCT の投与線量変動幅は、中性子源からのビームフラックス変動、腫瘍内のホウ素蓄積の変動によって変化する。変動幅の許容範囲は、治療目的によって臨床的に判断されており、妥当性評価は未だ研究段階である。」に修正
33	227	「中性子照射に関わる変動要因とその抑制方法」ではないでしょうか？	「中性子照射に関わる変動要因とその抑制方法」に修正
34	231	「照射中の患者体位変化を・・・」ではないでしょうか？	「照射中の患者体位変化を・・・」に修正
35	234	「ホウ素薬剤を照射中持続的に投与することで、血中ホウ素濃度および腫瘍内ホウ素濃度をほぼ一定に保つ。ただし、腫瘍内のホウ素蓄積は、同種の腫瘍でも個々の腫瘍によって一定の幅で変わり得る。照射前および照射中に投与量速度を変える減速投与を行うなどの方法で、約 1 時間の照射時間内の血中、正常組織および腫瘍のホウ素濃度を一定に維持する。」	この項目は、中性子線量の変動抑制なので、ホウ素濃度に起因する変動要因と抑制方法を削除
36	234	「細胞内・・・蓄積中である」→ 物理線量の変動の節に生物学的ファクターを含んだ記述は不適切であるので、削除してはどうか？	この項目は、中性子線量の変動抑制なので、ホウ素濃度に起因する変動要因と抑制方法を削除
37	291	「治療室内に設置された中性子線量計、γ線スペクトル計」とは、中性子及びガンマ線エリアモニタのことを指しているのでしょうか？もしそうであれば、他の物と誤解を招きやすいかと思しますので、記載を変更した方が良いかと思します。	「治療室内に設置された中性子線量計、γ線スペクトル計」を、「施設内の中性子及びガンマ線エリアモニタからも」に修正
38	292-293	「患者の照射体位設定や動きによって観測される中性子線量は大きく変動し得るため、その変動幅を事前に把握しておくことが望ましい」→ この文章は必要ですか？『・・・検知できる。』でよいのではないのでしょうか？	「患者の照射体位設定や動きによって観測される中性子線量は大きく変動し得るため、その変動幅を事前に把握しておくことが望ましい」に変更。検知した後のアクションが必要として、残しました。
39	327	「異常発生モード」→「異常発生時」	「異常発生時」に変更
40	330-331	「損傷」は具体的にどんなことを想定しているのでしょうか？想定しているものによっては、冷却水の温度が短時間で上昇するとは限らないと思します。	損傷の具体例を追記。「3) 通常、標的材損傷時は中性子出力が低下するため、過少照射となる場合がほとんどであるが、物理化学的な標的材損傷（例えば、標的材の剥離、溶融、貫通、破断など）に対するリスクマネジメントは必要である。」に変更。
	281		3. 2. 3 照射野外の被ばくにおいて、「漏えい線量」と「残留放射線」線量を分類し、定義した。

	286		「臓器の位置」を「患者の照射体位」に変更
41	318	「漏洩線量」→「照射野外線量」	「漏洩線量」を「照射野外線量」に変更
42	322	「仮に、実測や計算による線量評価のエビデンスを提示できない場合は、漏洩ビームの治療への寄与を示すなど医学的根拠を示すなどの対策が必要となる。」→メーカーは示せないのではないのでしょうか？	「そのため、非臨床試験の段階で、ファントム試験やモンテカルロ計算で漏えい線量を評価しておく必要がある。」に変更
43	322	したがって、「仮に、・・・可能である・」は削除することが望ましい。	削除
44	390	「次に、算出した各吸収線量に RBE (Relative Biological Effectiveness) を掛けて生物学的等価線量 (以下、等価線量) を求める。ホウ素線量の等価線量は、各正常組織や腫瘍に集積するホウ素濃度と CBE (Compound Biological Effectiveness) を掛け合わせて求める。RBE 値は高速中性子領域で装置ごとに異なるため、各装置において in vitro 試験等で評価する。熱中性子、ガンマ線に対しては、施設によらずほぼ共通した RBE 値が使用される。CBE 値は、ホウ素薬剤 (例: BPA)、腫瘍/正常組織、反応のエンドポイントが同じであれば同一の CBE 値が使用される。」	提案文を採用
45	404	18F-BPA-PET 検査の実施が前提の記載となっているが、現状に即した場合には 18F-BPA-PET はオプションとしての位置付けで記載されるべきと思います。したがって、3)では、「治療に BPA 薬剤を用いる場合、正常部位に対しては一定値のホウ素濃度 (例: 25ppm) を入力し、腫瘍部位に対しては、臨床的判断に基づいて T/B 比、もしくは、腫瘍部位のホウ素濃度を決定する。」とし、18F-BPA PET に関して記述する場合は、新たに項目を設け、4) 18F-BPA-PET 検査の有効性が示めされた場合、本検査のパラメーターを利用することも想定される。と加えてはどうでしょうか？	「3) 治療に BPA 薬剤を用いる場合、正常部位に対しては一定値のホウ素濃度 (例: 25ppm) を入力し、腫瘍部位に対しては、適切な T/N 比またはホウ素濃度を用いて腫瘍部位のホウ素濃度を決定する。治療当日は、照射前後の患者血中ホウ素濃度の平均値で再評価を行う。」と「4) 18F-BPA-PET 検査の有効性が示された場合、腫瘍部位のホウ素濃度に本検査のパラメーターを利用することも想定される。」に分けて記載
46	413	1) 中性子、ガンマ線量は、適切に設定されたジオメトリデータのもと、検証済みの核データ、中性子線源、γ線源が構築されていれば、再現性の高い物理線量計算が可能である。ただし、ホウ素線量は、腫瘍や正常組織内のホウ素濃度が治療計画時の予測値と異なる場合があるので、その結果、計算結果は変わりうる。	「ただし、ホウ素線量は、腫瘍や正常組織内のホウ素濃度が治療計画時の予測値と異なる場合があるので、治療当日の血中ホウ素濃度での補正が必要となる。」と変更

47	413	「ホウ素線量は……場合がある・」は削除。ホウ素濃度決定には T/B 比が用いられることに注意。	委員会での討議を経て、上記 46 の記載に変更
48	419	「予測値」	「推定値」を「予測値」に変更
49	422	「18F-BPA-PET 検査が実施できる場合は、その検査時の T/N 比を使用し」と書いてあるのですが、421～422 行目では、「現状、治療前の腫瘍内ホウ素濃度を高精度に測定する方法は確立していない」と書かれているので、削除されてはいかがでしょうか？	「18F-BPA-PET 検査が実施できる場合は、」の一文を削除
50	429	本ガイドラインでの対象となる中性子源は加速器ベースと宣言されている。他方、本項目は原子炉 BNCT の内容が記載されている。序文として記載するのではあれば原子炉 BNCT では、と断りが必要ではないか。	「1) これまでの原子炉型 BNCT においては、治療計画や事後評価で用いられている RBE 値は、臓器ごとに論文等で報告されているが、すべての施設で同じ値が使用されているわけではない。」と記載を変更
51	429	「1) 治療計画や事後評価で用いられている RBE 値は、臓器ごとに論文等で報告されているが、すべての施設で同じ値が使用されているわけではない。何故なら、高速中性子については、中性子発生装置によってエネルギーのスペクトルが異なるので、RBE 値に差が生まれるからである。それぞれの装置で生物実験等により評価したものをを用いるべきである。一方、熱中性子やガンマ線については装置の違いは少ないので、ほぼ同じ RBE 値を用いることができる。」	ご提案の記載を採用。
52	432	「2) なお、CBE 値については、同じ化合物、同じ臓器であれば、装置に関係なく同じ値を使うべきである。しかし、臓器によっては CBE 値が N/B 比によって支配されるものもあり、将来は固定した値ではなく N/B の変動を勘案した値を使うことが望ましい。また、これまで使用されてきた動物実験由来の値に代わる、ヒトでの最適な CBE 値の探索が現在も続けられている。」	ご提案の記載を採用。
53	438	RBE 値の最新のものに差し替えてください。同時に引用文献[5]を更新してください。	以下の文献[4][5]を追記。 [4]小野公二 BNCT の将来展望 放射線 RI 塾 Isotope News 756, 24-27 (2018) [5]Ono K. An analysis of the structure of the compound biological effectiveness factor. J Radiat Res. 57(S1),i83-i8 ,(2016)
54	443	「1) 治療に寄与する熱および熱外中性子ビームは並行ビームでないので、距離による減衰が大きい。」	「1) 治療に寄与する熱および熱外中性子ビームは並行ビームでないので、距離による減衰が大きい。」に変更

55	445	BNCT では、腫瘍に対し、上下左右の動きはそれほど治療効果に影響はないが、深度が変わるような患者の動きは出来るだけ排除できるセッティングが必要であります。「最近の報告・・・試みられている。」は削除し、「特に、腫瘍に対し深度が変わるような患者の動きは出来るだけ排除できるセッティングが必要であり、この点に最大の注意を払うべきである」と加えてはどうか？	「特に、腫瘍に対し深度が変わるような患者の動きは出来るだけ排除できるセッティングが必要であり、この点に最大の注意を払うべきである」に修正
56	550-562	「構成する各放射線成分の生物学的効果（RBE）を個別に評価できれば、外挿も可能となるかも知れないが、構成する各放射線成分の生物効果を個別に評価した報告は多くない[14]-[16]。ただ、中性子に随伴あるいは二次的に発生するガンマ線と中性子の生物効果における相互作用をも考えると、単純にして強引な効果の弁別は誤った結論を誘導する危険もあり、成分毎の効果評価の意義付けは見解の分かれるところでもある。方や多くの場合に線量の大半を占めるホウ素線量を等価線量に変換するに必要な CBE 値は、熱中性子とホウ素原子核の反応に由来するので、原子炉中性子ビームの試験結果から加速器中性子ビームの試験結果を外挿することには問題はない。ただ、CBE なる概念は in vitro の培養細胞実験で生まれたものでなく、正常組織に対する in vivo 試験の結果をホウ素線量と関係付けるために考案されたものである。」	ご提案の記載を採用。
57	472	論文 17 はデータの解釈に問題を含んでいる様に思うのでこの記述と引用は削除した方が好ましい。この点を第一著者に確認した（1月9日）	WG 委員会の議論を経て、「3）線量率：低 LET 放射線であるγ線は線量率低下に伴い、殺細胞効果は低下する。高 LET 放射線の熱、熱外、高速の各中性子線の殺細胞効果の線量率依存性は小さいとされる。」に変更し、参考文献[17]を削除。
58	485	他の項目では、「ホウ素製剤」と書かれていますが、ここだけ「BPA」となっています。ホウ素製剤に統一した方が良いのではないかと？ → 「細胞のホウ素薬剤感受性試験」	評価指標（案）と整合性をとり、「ホウ素薬剤」に統一
59	496	「1）コロニー形成法による細胞生存率（細胞生存率が 10%に低下する線量や D0 値のγ線照射との比較）、Initial response としての染色体異常の出現頻度などが考えられる。」	ご提案の記載を採用。

60	498	「その為の基礎データは治験のための非臨床試験として行われたと云う事情もあって公表されていない。斯うした事情の束縛を受けないもののみが、国内外で公表されているが、」を追加。	ご提案の記載を採用。
61	502	3)を2)に統合し、「一方で、原子炉 BNCT をベースとした論文は多数報告されている。装置や線質が異なるため直接の比較はできないが、生物学的効果の基礎実験や実験手法は X 線の効果検証と異なる処はないのでそれ等を参照すれば良い。」とする。	ご提案の記載を採用。
62	510	「生物学的効果の単純な外挿はできない。しかし、等価ホウ素線量による in vivo 試験結果は原子炉 BNCT で蓄積されたものが使い得る。」	ご提案の記載を採用。
63	520	「2) in vivo 試験では、臨床において重要となる血中ホウ素濃度と腫瘍臓器および正常組織内のホウ素薬剤による違いを検証できる。」	ご提案の記載を採用。
64	528	「なお、in vitro, in vivo 試験ともに急性期の応答を調べるものであって、最終の腫瘍制御効果を確認するものではない。」	ご提案の記載を採用。
65	531	「また、抗腫瘍効果の解釈には、腫瘍内のホウ素薬剤分布の不均一や腫瘍細胞の形態学的特徴を考慮にいれた分析が必要である [xx]。』とし、文献として「K. ONO et al. JRR 2018 Proposal for determining absolute biological effectiveness of boron neutron capture therapy—the effect of $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ dose can be predicted from the nucleocytoplasmic ratio or the cell size .rry080,https://doi.org/10.1093/jrr/rry080 Published: 05 November 2018」を引用。	ご提案の記載を採用し、引用文献として、左記の論文を[12]として参照。
66	537	「・・・する上で参照可能である」とし、論文として「Response of quiescent and total tumor cells in solid tumors to neutrons with various cadmium ratios. S. Masunaga, K. Ono, Y. Sakurai, M. Takagaki, T. Kobayashi, M. Suzuki, Y. Kinashi, M. Akaboshi, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 41(5) ,1163-1170,1998」を引用。	ご提案の記載を採用し、引用文献として、左記の論文を[13]として参照。

	542		従前の「3. 2 加速器ベース BNCT 開発の現状」の内容を「4. 今後望まれる技術開発」に統合
67	598	これから開発をする方にイメージしてもらえよう appendix として付与していると推察するが、原子炉 BNCT は特定臨床研究に該当するが故にこういったガイドラインに appendix として添付すると一般化された医療手順として受け取られることを危惧します。全く不要と考えます。	原子炉ベースの治療プロトコルは、現在の新しい臨床研究法に基づく治療の流れにそぐわない部分が多く、読者の誤解を招く可能性があるとの委員会での討議の結果、削除。
68	880	最近の論文に差し替えてください。[4] Ono K. An analysis of the structure of the compound biological effectiveness factor. J Radiat Res. 57(S1), i83-i8 ,(2016)	参考文献[4]として参照
69	880	最近の論文に差し替えてください。[5] 小野公二 BNCT の将来展望 放射線 RI 塾 Isotope News 756, 24-27 (2018)	参考文献[5]として参照
70	903	削除	削除
71	922	削除	削除
72	936	削除	削除

(対応箇所空欄は、ガイドライン案に対するコメントのみあった部分)

・日本医学物理学会

番号	対応箇所 (行番号)	ご意見等の内容	開発ガイドライン WG 修正内容
1	135	「表 1 本ガイドラインで対象とする BNCT 装置の範囲」の「水素 (D) 」と「三重水素 (T) 」の間が改行されていますが、改行を解除されてはいかがでしょうか？	左記のとおり修正
2	151	「“当たり前”となっていること」を「当然とされていること」などに修正をお願いします。	従前の「3. 2」全体を削除し、「4. 今後望まれる技術開発」に統合
3	168	「安全側に働くもの」を「安全側に作動するもの」などに修正をお願いします。	従前の「3. 2」全体を削除し、「4. 今後望まれる技術開発」に統合

4	190	「評価指標（案）」とありますが、この（案）は公開されるときに外されるのでしょうか？	評価指標(案) は通知として確定される際に外される予定。
5	192	「評価指標（案）」とありますが、この（案）は公開されるときに外されるのでしょうか？表内も同様。	評価指標(案) は通知として確定される際に外される予定。
6	221	略語表内では「生物学的効果比率」と書かれていますが、ここでは「生物学的効果比」となっています。ここは「RBE」ではいけませんでしょうか？また、「生物学的効果比」だけにとどまらず、用語の統一をお願いします。	略語表を作成し、RBE が生物学的効果比であることを明記。CBE についても同様俊、文章全体の用語を統一
7	全体	略語表に記載されている用語が本文に現れた時の記載法が全体を通して統一されておりません。特に、RBE、生物学的効果、生物学的効果比率の記載法のばらつきが目立ちます。アルファも α かアルファか、Li もリチウムか Li かの記載方法にばらつきが目立ちます。他にもございますので、表記法の統一について、ご確認ください。	略語表を作成し、RBE が「生物学的効果比」であることを明記。 アルファ線、リチウム原子核、ベリリウム、リチウム、タンタル等はカタカナで統一。
8	365-367	「Advantage Depth（正常組織線量が腫瘍線量を超える体表からの深さ）、Advantage Depth Dose Rate（正常組織線量が腫瘍線量を超える体表からの深さでの線量率）」の（）内のフォントサイズが他と異なる	左記のとおり修正
9	437	文末に句点を付す。	左記のとおり修正
10	571	「PE&PB 付き」の「PE」と「PB」をスペルアウトする、もしくは日本語で記載する。	「ポリエチレン付きの容器などに」に変更
11	683-684	「基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項」の「及び」の後ろの改行を解除する。	左記のとおり修正
12	全体	本文全体を通じて「および」と「及び」が混在しています。統一ください。	および、またはを、ひらがなで統一。ただし、APPENDIX 規格類はオリジナルに合わせて漢字とした。
13	70	PGA は誤りか。正しくは PG もしくは PGE か。PGA は prompt gamma analysis のことだと思われる。	PGA Prompt Gamma Analysis に修正
14	70	正しくは Relative Biological Effectiveness	左記のとおり修正

15	101	76 ページ目で BNCT は既出のため、BNCT のみに修正。	左記のとおり修正
16	102	中性子→熱中性子に修正	左記のとおり修正
17	216	“治療用ポートとは別に測定用ポートを設置する方法”とあるが、どういうことかこれだけでは理解が難しい。	測定用ポート設置は一般的な方法ではないため、「評価方法としては、放射化箔設置により患部表面の放射線（熱中性子、γ線）を実測し、治療計画の線量を補正する、照射後の血中ホウ素濃度を測定して投与線量を評価するなどの方法がある。」に変更
18	259	文末に句点を付す。	左記のとおり修正
19	286	臓器の位置によって漏洩線量は変化しないのではないかと。漏洩線量による被曝線量は変わり得る。修正が必要。	「患者の照射体位」に変更
20	286	臓器の位置は、ビーム口外からではなく照射口からのすり抜け線量に対する記載と思われる。ビーム口外からの漏えい線量の場所に記載するのは誤解を招く。	「3. 2. 3 照射野外からの被ばく」において、被ばく線量の原因を大きく以下 2 つに定義し、それぞれを分けて記載。 ①漏えい放射線（「照射室の壁等で散乱後再び患者に入射する散乱線」と「ビーム口と患者との間からすり抜け照射野外に照射される放射線」が含まれる。） ②残留放射線
21	287, 292, 306, 311, 313, 318, 320, 323, 325	漏洩→漏えいに修正。表記を統一する。	「漏えい」に統一
22	306	いわゆる建屋漏洩線量ではなく、患者でロスしない隙間からの漏れ線量のことを指しているものと思われるが、読者を混乱させる内容かもしれない。	「3. 2. 3 照射野外からの被ばく」において、被ばく線量の原因を大きく以下 2 つに定義し、それぞれを分けて記載。 ①漏えい放射線（「照射室の壁等で散乱後再び患者に入射する散乱線」と「ビーム口と患者との間からすり抜け照射野外に照射される放射線」が含まれる。） ②残留放射線
23	306	上記コメントと同様、ビーム口外漏えい線量とビーム照射口からすり抜けてくる線量が混同されている。また、このすり抜けてくるビーム照射口内の線量は漏えい線量と言っているのか疑問である。	「3. 2. 3 照射野外からの被ばく」において、被ばく線量の原因を大きく以下 2 つに定義し、それぞれを分けて記載。 ①漏えい放射線（「照射室の壁等で散乱後再び患者に入射する散乱線」と「ビーム口と患者との間からすり抜け照射野外に照射される放射線」が含まれる。） ②残留放射線
24	364	カッコ内のホウ素は不要なため削除。	ホウ素を削除

25	446	頭頸部→頭頸部がベター。	記載を変更し、「ビーム口から腫瘍までの距離が変わるような患者の動きは、中性子の強度変化が大きくなりやすいので、出来るだけ排除できるセッティングが必要であり、この点に最大の注意を払うべきである。」としたため、「頭頸部」は削除
26	70	RBE→生物学的効果比	左記のとおり修正
27	81	現段階では医薬品ではない	「医療機器ではないことから」に変更
28	86,180	薬事法は薬機法	薬事申請、薬事承認は、法改正後も一般的な表現として使用されるため、法を意図する表現以外は「薬事」を使用
29	102.106	リチウム原子核と ${}^7\text{Li}$ 粒子という表現があり統一した方がいい	文章全体にわたって、リチウム原子核に統一。その他、アルファ線、ベリリウム、リチウム、タンタル等はカタカナで統一。
30	169	「安全対策プロトコル整備」 → 「安全対策プロトコルの整備」	従前の 3. 2 を削除し、その一部を「 2. 1 原理と開発の経緯」「 4. 今後望まれる技術開発」に統合
31	244,327	表 3 の項目順に 3.3.1 から書かれているが、「3.3.4 中性子特性に対する規定」のみ、順序が違う。「3.3.2 中性子発生のモニタリング」の前ではないか。	表 3 の項目の順番を入れ替えた
32	334,335	ビーム電流の安定性について、装置によって連続照射により電流値（中性子発生数）が低下するため低下分を補正しているという報告があり（論文化されているかどうかは不明）、変動要因になりにくいと言い切っているかどうか疑問。	標的照射前の荷電粒子ビームの安定性に関する記載であるため、「現状、大きな変動要因にはなりにくい」と記載
33	363	項目番号が 2) となっているが 4) と思われる	表 3 の項目の順番を入れ替えた
34	368	項目番号が 4) となっているが 5) と思われる	表 3 の項目の順番を入れ替えた
35	398	MCNPX について、371 行目には MCNP となっている。どちらも間違いではないが統一した方が良いと思う。	略語表を作成し、MCNPX、MCNPX を両方追記
36	462,463	生物効果→生物学的効果（すぐ上の行の言葉と統一する）	文脈に応じて「生物影響」と RBE を使い分けした
37	146(表 2), 467,469,472,508,553,	カタカナの「ガンマ線」となっている。他は「 γ 線」と表記。どちらかに統一する。	ギリシャ文字「 γ 線」に統一

38	474	102 の同様の説明では捕捉反応ではなく核反応となっている。	他学会からの指摘により、記載を削除
39	553,561	高中性子線という表現では分かりにくい。この場合は高 Flux 中性子あるいは高中性子束ということか？もしくは高速中性子？	「高強度の中性子場」と修正
40	571	PE & PB とは？	「ポリエチレン付きの容器などに」に変更
41	583	文末に句点を付す。	左記のとおり修正
42	606,608	文末に句点を付す。	委員会の討議により、誤解を招きやすいため「3 治療照射の流れ」を削除
43	631	照射全時間中→全照射時間中	委員会の討議により、誤解を招きやすいため「3 治療照射の流れ」を削除
44	634	ここの「3.医療照射の流れ」は脳腫瘍に限定したものではないと思われるので、こだけ正常脳組織と脳を限定するのはおかしい。正常組織でいいのでは。	委員会の討議により、誤解を招きやすいため「3 治療照射の流れ」を削除
45	640	照射射時間→照射時間	委員会の討議により、誤解を招きやすいため「3 治療照射の流れ」を削除
46	669	「・・・翻訳」→「・・・の翻訳。」	左記のとおり修正
47	583	文末に句点を付す。	OK

・日本原子力学会

番号	対応箇所 (行番号)	ご意見等の内容	開発ガイドライン WG 修正内容
1	69	略語表内の RBE の箇所 Relative Biological Effect → Relative Biological <u>Effectiveness</u>	左記のとおり、修正
2	82-83	参照すること推奨する →参照することを推奨する	左記のとおり、修正

3	146	<p>表2 粒子線治療装置と BNCT 治療装置の違い</p> <p>項目 照射放射線の種類と線質の</p> <p>BNCT には</p> <p>「異なるエネルギーの中性子」と記載されているが、「異なるエネルギー」だと単色エネルギー中性子が複数存在するような誤解を招く恐れがある。</p> <p>「幅広い領域に渡り連続したエネルギー分布を有する中性子」などとした方が良いと思われる。</p>	<p>項目を「照射放射線の種類と中性子の評価」とし、「熱中性子から高速中性子までの連続したエネルギー分布を有する中性子およびγ線。中性子の医療における影響を評価する」に変更</p>
4	166-167	<p>入射する荷電粒子の電荷量に対して、標的剤から発生する中性子線の強度は減少傾向になると考えられる。</p> <p>→意味が不鮮明</p>	<p>従前の3. 2項を削除し、「3. 2. 2 中性子発生モニタリング」項で、「3) 通常、標的材損傷時は中性子出力が低下するため、過少照射となる場合がほとんどであるが、物理化学的な標的材損傷（例えば、標的材の剥離、溶融、貫通、破断など）に対するリスクマネジメントは必要である。」と記載</p>
5	216-217	<p>治療用ポートとは別に測定用ポートを設置する方法</p> <p>→測定用ポートを用いた測定方法の例を示した方が良い。</p>	<p>測定用ポート設置は一般的な方法ではないため、「評価方法としては、放射化箔設置により患部表面の放射線（熱中性子、γ線）を実測し、治療計画の線量を補正する、照射後の血中ホウ素濃度を測定して投与線量を評価するなどの方法がある。」に変更</p>
6	334	<p>ビーム輸送系の励磁電流</p> <p>→「ビーム輸送経路に設置されたマグネットの励磁電流」とした方が良い。</p>	<p>左記のとおり、修正</p>
7	353	<p>中性子特性の定義が不明。中性子出力、スペクトル、混入γ線率等の特性のことですか？</p>	<p>用語として「中性子特性」で統一。ここでは、治療線量に影響を与える中性子スペクトル、強度、高エネルギー中性子混入率、γ線混入率、方向成分を指す（341行）。</p>
8	369	<p>中性子ビーム特性の定義が不明。中性子特性と何が異なるのでしょうか？</p>	<p>「中性子ビーム特性」は「中性子特性」に同じであるため、「中性子特性」に変更。</p>
9	657	<p>DESIRED NEUTRON BEAM PARAMETERS</p> <p>1.3.1 目標値は熱外単位中性子束 (n/cm²)あたり 2×10⁻¹³Gy</p> <p>1.3.2 目標値は熱外単位中性子束 (n/cm²)あたり 2×10⁻¹³Gy</p> <p>1.3.4 0.7 より大きいこと</p>	<p>左記のとおり、修正</p>
10	303	<p>「治療ビーム以外の被ばくをどのように低減すべきか？」に対する回答として、ビーム口など装置の放射化への考慮を付け加えた方が良いのではないか。例えば、「ビーム口は患者に接する部分であり、かなりの量の中性子フラックスになるので、放射化を低減するため放射性同位元素の生成断面積（特に長寿命核種）が小さい材料で構成するのが望ましい」など。</p>	<p>「照射装置からの大強度の中性子による構成部材の放射化を避けることはできない。しかし、特にビーム口付近は患者に近接する部分であり、かなりの量の中性子束になるため、放射化を低減するため放射性同位元素の生成断面積（特に長寿命核種）が小さい材料で構成するのが望ましい。」を追記</p>

11	146	<p>表 2 に粒子線治療装置と BNCT 治療装置の違いがまとめられています。事故のケースで両者を比較すると、粒子線治療装置に比べて BNCT は全身に中性子が照射されてしまうリスクや、減速材やターゲットの有害物質が患者のいる領域に漏れてしまうリスクがより大きいのではないのでしょうか。開発に当たってはそのあたりに対する安全面の検討もしっかりとなされるべきと考えます。</p>	<p>「3. 2. 2 中性子発生のモニタリング」項に、「3) 通常、標的材損傷時は中性子出力が低下するため、過少照射となる場合がほとんどであるが、物理化学的な標的材損傷（例えば、標的材の剥離、溶融、貫通、破断など）に対するリスクマネジメントは必要である。」と追記。</p> <p>また、本ガイドラインに明記されていない部分の安全面の検討は、別途策定されている評価指標（案）に記載されています。</p> <p>例) ⑩トラブル発生時のプロトコル、③標的材の健全性</p>
----	-----	---	---

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会 / 医療機器開発ガイドライン評価検討委員会合同検討会
ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) 開発WG 平成30年度報告

WGメンバー: 16名(敬称略・50音順) ※ 座長

※熊田 博明 筑波大学 准教授	谷崎 直昭 住友重機械工業株式会社 主席技師
大竹 淑恵 理化学研究所 チームリーダー	中井 啓 筑波大学 准教授
片岡 昌治 住友重機械工業株式会社 主席技師	中村 浩之 東京工業大学 教授
鬼柳 善明 名古屋大学 大学院 特任教授	林崎 規祐 東京工業大学 教授
櫻井 良憲 京都大学複合原子力科学研究所 准教授	平田 寛 東芝エネルギーシステムズ株式会社 参事
鈴木 実 京都大学複合原子力科学研究所 教授	藤井 亮 株式会社CICS 取締役
田中 憲一 広島大学大学院 准教授	増永 慎一郎 京都大学複合原子力科学研究所 教授
田中 浩基 京都大学複合原子力科学研究所 准教授	米内 俊祐 放射線医学総合研究所 チームリーダー

平成30年度の活動

- 加速器型BNCT装置に範囲を限定して、開発の経緯、現状の技術開発、今後開発が望まれる技術開発、根拠論文、規格等を整理し、開発ガイドライン(手引き)原案を作成した(H30.8.9)。
- 医療機器の基本要件適合性に沿って抽出した論点を精査し、厚生労働省側の評価指標(案)と対応づけて、専門家の意見を集約した(H30.9.28)。
- 関連する3学会に査読を依頼(H30.10.11)し、意見コメントを反映させて、WG委員会で承認を得た(開催: H31.2.15)。

平成30年度における検討内容

- 有効性、安全性、品質を担保しつつ、機器開発の効率的かつ迅速な遂行を支援するため、厚生労働省側の評価指標(案)に対応づけながら、要求事項の検証方法を示す内容とした。
- 既存の放射線治療との差分から生じる開発および薬事上の論点に対する専門家意見を精査し、評価指標(案)との整合性をとった。
- 日本医学物理学会、日本原子力学会、日本中性子捕捉療法学会からの査読結果に対する原案を提示し、WG委員会で文章全体を討議した。

粒子線治療とBNCTの違い

評価項目	粒子線治療	BNCT
照射回数、治療時間	数分/回だが、複数回の照射が必要	30分から1時間だが、1回の照射で済む
患者位置	照射口から数十センチ	患部を照射口に可能な限り近づける
投与線量の変動要因	ビーム位置精度、患者の動き(治療精度はこの2要素によってのみ保証される)	ビーム強度、患者の動き、腫瘍内のホウ素濃度(粒子線治療に比べて、治療精度上の裕度は大きい)
治療ビーム特性の変動要因	加速器および照射機器	加速器および照射機器、中性子発生標的材、減速材構成
照射放射線の種類と線質	荷電粒子で単一または可変のエネルギー	熱中性子から高速中性子までの連続したエネルギー分布を有する中性子およびγ線
薬剤投与	投与しない	ホウ素薬剤を投与する
治療計画装置	単体で承認済み有り	承認申請準備中
設備の放射化対策	加速器および照射機器	建物の残留放射能の管理(γ線管理)が必要
中性子の影響評価	二次放射線としての影響評価	高強度中性子を医療に用いる場合の影響評価

設定した質問と評価指標(案)の対応

No.	BNCT開発の論点	対応する評価指標(案) ^{*1}
1	治療の投与線量安定性、再現性	(3) 臨床試験(治療)に関する事項 2) 中性子線の照射精度
2	設計の異なる装置の中性子特性に対する規定	(2) 非臨床試験に関する事項 2) 装置の性能に関する評価 (荷電粒子線、中性子ビームの安定性と再現性等)
3	中性子発生の間接的モニタリング	(2) 非臨床試験に関する事項 2) 装置の性能に関する評価 ③ 標的材の健全性
4	ビーム口外からの被ばくの許容範囲	(2) 非臨床試験に関する事項 1) 装置の安全性に関する評価 ⑤ビーム口外からの漏えい放射線による被ばくに対する安全性
5	治療計画装置	(2) 非臨床試験に関する事項 2) 装置の性能に関する評価 ⑧ 中性子ビームおよ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
6	in vitro試験による生物学的効果の確認方法	(2) 非臨床試験に関する事項 3) 生物学的効果
7	in vivo試験による生物学的効果の確認方法	(2) 非臨床試験に関する事項 4) 動物試験

*1 項目番号については、平成 29年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 ホウ素中性子捕捉療法(BNCT) 審査 WG 報告書 の「ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子発生源に関する評価指標(案)-暫定版-」参照のこと。

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)に関する 開発ガイドライン(手引き)(案)

目次:

1. 序文
 - 1.1 目的
 - 1.2 想定する利用者
 2. 適用範囲
 - 2.1 原理と開発の経緯
 - 2.2 装置の構成
 - 2.3 適用範囲
 3. 開発における留意事項
 - 3.1 粒子線治療装置との違い
 - 3.2 加速器型BNCT開発の現状
 - 3.3 開発および評価の論点
 - 3.3.1 投与線量および線量再現性
 - 3.3.2 中性子発生モニタリング
 - 3.3.3 照射野外の被ばく
 - 3.3.4 中性子特性に対する規定
 - 3.3.5 治療計画装置
 - 3.3.6 in vitro試験
 - 3.3.7 in vivo試験
 4. 今後望まれる技術開発
- APPENDIX
- APPENDIX 1 関連する規格および基準
 - APPENDIX 2 関連通知
 - APPENDIX 3 参考文献

● ガイドラインの概要

- 加速器型BNCT装置の設計製造、運用から廃棄まで、製造業者が検討すべき事項を扱う。
- 読者は、製品化に従事する企業大学等の技術者、研究者、意思決定を行う方、臨床研究関係者、倫理審査委員会関係者、関連学会関係者を想定。
- 装置開発における背景、現状の開発動向、運用の制約開発の方向性等を、評価指標(案)と対応付けながら述べ、評価指標とセットで読むことで、加速器型BNCT装置開発の指針が得られる内容とした。

● 関連団体

日本中性子捕捉療法学会*
日本医学物理学会*
日本原子力学会*
日本加速器学会
日本放射線腫瘍学会
開発企業、設置病院等

* BNCT開発ガイドライン(手引き)(案)の
査読を依頼した学会

● 参考資料

・IAEA Tech Doc 1223
・粒子線治療装置JIS規格
・粒子線治療装置IEC規格
・電気安全性規格
・生物学的安全性規格
・粒子線治療装置関連通知
・放射線障害防止法
・原子炉BNCT学術論文
・加速器BNCT学術論文他

5.4 関連する参考文献

1. BNCTの基礎から臨床応用まで—BNCTを用いて治療にかかわる人のためのテキスト— (財) 医用原子力技術研究振興財団 (2011.9)
2. RADIOISOTOPES, Japan Radioisotope Association. 64(1) (2015.1)
3. Neutron Capture Therapy-Principles and Applications, Editors: Sauerwein W.A.G, Wittig A, Moss R, Nakagawa Y, (Eds.), Springer. (2012)
4. Ono K. An analysis of the structure of the compound biological effectiveness factor. J Radiat Res.57(S1),i83-i8,(2016)
5. 小野公二 BNCTの将来展望 放射線 RI 塾 Isotope News 756, 24-27(2018)
6. Coderre JA, Button TM, Micca PL, Fisher CD, Nawrocky MM, Liu HB, Neutron capture therapy of 9L rat gliosarcoma using the p-boronophenylalanine-fructose complex. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 30: 643–652 (1994)
7. Hopewell JW, Morris GM, Schwint A, Coderre JA, The radiobiological principles of boron neutron capture therapy: A critical review. Applied Radiation and Isotopes. 69: 1756–1759 (2011)
8. Masunaga S, Sakurai Y, Tanaka H, et al. The dependency of compound biological effectiveness factors on the type and the concentration of administered neutron capture agents in boron neutron capture therapy. Springerplus. 3: 128 (2014)
9. Sato E, Zaboronok A, Yamamoto T, Nakai K, Taskaev S, Volkova O, Mechetina L, Taranin A, Kanygin V, Isobe T, Mathis BJ, Matsumura A, Radiobiological response of U251MG, CHO-K1 and V79 cell lines to accelerator-based boron neutron capture therapy, J Radiat Res. 59(2): 101-107 (2018)
10. Yu H, Tang X, Shu D, Liu Y, Geng C, Gong C, Hang S, Chen D, Influence of Neutron Sources and ^{10}B Concentration on Boron Neutron Capture Therapy for Shallow and Deeper Non-small Cell Lung Cancer, Health Phys. 112(3): 258-265 (2017 Mar)
11. Bortolussi S, Postuma I, Protti N, Provenzano L, Ferrari C, Cansolino L, Dionigi P, Galasso O, Gasparini G, Altieri S, Miyatake S, González SJ, Understanding the potentiality of accelerator based-boron neutron capture therapy for osteosarcoma: dosimetry assessment based on the reported clinical experience, Radiat Oncol. 12(1): 130 (2017 Aug 15)
12. Koji Ono, Hiroki Tanaka, Yuki Tamari, Tsubasa Watanabe, Minoru Suzuki, Shin-ichiro Masunaga, Proposal for determining absolute biological effectiveness of boron neutron capture therapy-the effect of ^{10}B (n,ol Sci. 93(10):0): by neutroneutronrnucleocytoplasmic ratio or the cell size, JRR 2018, rry080, <https://doi.org/10.1093/jrr/rry080>, Published: 05 November 2018.
13. S.Masunaga, K.Ono, Y.Sakurai, M.Takagaki, T.Kobayashi, M.Suzuki, Y.Kinashi, M.Akaboshi, Response of quiescent and total tumor cells in solid tumors to neutrons with various cadmium ratios, Int. J.Radiat. Oncol. Biol. Phys. 41(5), 1163-1170, 1998.

5.5 関連する規格および通知

5.4.1 IAEA-TECDOC-1223 “Current status of neutron capture therapy” (May 2001)

2001年発行のIAEA文書で、BNCTに関する唯一の国際規格関連文書。当時の開発状況に照らして、望ましいビーム特性が提示されている。これを満たすことが必須とされてはいないが、開発初期の参考となる。以下、その一部を抜粋した。

DESIRED NEUTRON BEAM PARAMETERS

1.1.	General beam properties 一般的なビーム特性	epithermal beams best, while for target volumes near the surface, thermal beams will suffice. 熱外中性子が最適、表層には熱中性子
1.2.	Epithermal beam intensity 熱外中性子強度	a desirable minimum beam intensity would be 10^9 epithermal neutrons $\text{cm}^{-2} \text{s}^{-1}$ 10^9 n/cm ² /s が望ましい
1.3.1.	The fast neutron component 高速中性子混入率	A target number should be 2×10^{-13} Gy cm^2 per epithermal neutron 目標値は単位熱外中性子あたり 2×10^{-13} Gy cm^2
1.3.2.	The gamma ray component γ 線混入率	a target number for this should be 2×10^{-13} Gy cm^2 per epithermal neutron. 目標値は単位熱外中性子あたり 2×10^{-13} Gy cm^2
1.3.3.	The ratio between the thermal flux and the epithermal flux 熱中性子混入率	A target number for the ratio of thermal flux to epithermal flux should be 0.05. 熱中性子束/熱外中性子束 は 0.05
1.3.4.	The ratio between the total neutron current and the total neutron flux 前方方向成分の中性子束/全中性子束	A target number for this ratio should be greater than 0.7. 前方方向成分の中性子束/全中性子束 0.7 より大きいこと
1.4.	Beam size ビーム径	Circular apertures of 12 to 14 cm diameter are being used in the present clinical trials. 現状の臨床では直径 12-14cm の円形

5.4.2 構成するシステムに関連する規格/基準

システムを構成する、患者照射台、放射線計測モニタ、治療計画システム等の性能、品質等については、必要に応じて関連するガイドライン、認証基準等に準じて評価する。

JIS Z 4714: 2001

医用電子加速装置-性能特性

Medical electron accelerators-Functional performance characteristics

この規格は、公称エネルギーが1MeVから50MeVの範囲で、放射線源から1mの距離で最大吸収線量率が0.001Gy/sと1Gy/s間にあって、さらに、定格治療距離が放射線源から50cm

と 200cm の間の、X 線又は電子線の放射線ビームを照射する電子加速装置に適用。性能特性の決定及び公表のための試験手順を規定する。1989 年に第 1 版として発行された IEC 60976, Medical electrical equipment—Medical electron accelerators—Functional performance characteristics の翻訳

JIS Z4705: 2006

医用電子加速装置—安全

Medical electrical equipment Part 2-1: Particular requirements for the safety of electron accelerators in the range 1 MeV to 50 MeV

この個別規格は、形式試験及び現地試験を含んでおり、それぞれ次に示す電子加速装置の製造及び設置のある段階に適用する。X 線及び／又は電子線の放射線ビームを投与する装置・定格エネルギーが 1MeV~50MeV の範囲、線源から 1 m の位置での吸収線量率の最大値が 0.001Gy/s ~1Gy/s の範囲、線源からの定格治療距離 (NTDS) が 0.5m~2m の間。電子加速装置の電離放射線からの安全性、並びに強化された機械的及び電気的な安全性を確実にするための要求事項を定め、それらの要求事項への適合性を確認するための試験を規定する。

JIS T0601-1: 2017

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

この規格は、医用電気機器（以下、ME 機器という。）及び医用電気システム（以下、ME システムという。）の基礎安全及び基本性能について規定する。

JIS T14971: 2012 (ISO 14971: 2007)

医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用

Medical devices—Application of risk management to medical devices

この規格は、製造業者が体外診断用医療機器を含む医療機器に関連するハザードを特定し、リスクの推定及び評価を行い、これらのリスクをコントロールし、そのコントロールの有効性を監視する手順について規定する。この規格の要求事項は、医療機器のライフサイクルのいずれの段階にも適用することができる。この規格は、臨床的判断には適用しない。

JIS T0601-1-1: 2005 (IEC 60601-1-1: 2000)

医用電気機器—第 1 部：安全に関する一般的要求事項—

第 1 節：副通則—医用電気システムの安全要求事項

Medical electrical equipment Part 1-1: General requirements for safety Collateral standard: Safety requirements for medical electrical systems

この規格は、医用電気システムの安全について規定する。この規格は、患者、操作者及び環境を保護するために必要な安全の要求事項を規定する。

JIS T 0601-1-2: 2018 (IEC 60601-1-2: 2014)

医用電気機器—第 1 — 2 部：基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項—副通則：電磁妨害—要求事項及び試験

Medical electrical equipment -- Part 1-2: General requirements for basic safety and essential performance -- Collateral Standard: Electromagnetic disturbances -- Requirements and tests

この規格は、医用電気機器及び医用電気システム（以下、機器及びシステムという。）に対し

てだけ適用する。

機器及びシステムの電磁両立性の一般的要求事項及び試験を規定しかつ個別規格の電磁両立性の要求事項及び試験を追加する必要がある場合に基礎を与えることにある。

JIS T0601-2-64: 2016 (IEC 60601-2-64: 2014)

医用電気機器—第 2-64 部：粒子線治療装置の基礎安全及び基本性能に関する個別要求事項

Medical electrical equipment-Part 2-64: Particular requirements for the basic safety and essential performance of light ion beam medical electrical equipment

この規格は、患者の治療に用いる粒子線 ME 機器（以下、特に断らない限り、ME 機器は粒子線 ME 機器を指す。）の基礎安全及び基本性能について規定する。

この個別規格の目的は、10MeV/n-500MeV/n の範囲の粒子線 ME 機器の基礎安全及び基本性能の要件を規定し、これらの要件の適合性を確認する試験を規定する。

JIS Q13485: 2018

医療機器—品質マネジメントシステム—規制目的のための要求事項

Medical devices -- Quality management systems -- Requirements for regulatory purposes

JIS Z4705: 2015

医用電子加速装置—安全

Medical electrical equipment Part 2-1: Particular requirements for the safety of electron accelerators in the range 1 MeV to 50 MeV

5.4.3 粒子線治療装置に関する国際規格

1) X-ray therapy:

IEC 60601-2-1: Linear accelerator safety

IEC 60976 and 60977: Linear accelerator

2) Performance:

IEC 60601-2-68: IGRT safety

IEC 61217: Coordinates, movements and scales⁶

3) Particle therapy:

IEC 60601-2-64: Light ion safety

IEC 62667: Light ion performance

4) Treatment planning:

IEC 62083: Treatment planning systems

IEC 62274: Safety of radiotherapy record and verify systems

IEC-61852: DICOM-Radiotherapy objects

5) Radiotherapy simulators:

IEC 60601-2-29: Radiotherapy simulator safety

IEC 61168: Radiation therapy simulators performance

6) Electronic brachytherapy:

IEC 60601-2-8: kV X-ray therapy system safety

- 5.4.4 IEC サブコミティーSC 62C (Equipment for radiotherapy, nuclear medicine and radiation dosimetry) で公表の放射線治療、核医学、放射線計測関連国際規格
http://www.iec.ch/dyn/www/f?p=103:22:15863561213597:::FSP_ORG_ID,FSP_LANG_ID:1362,25
(2018/03/04 アクセス)
- IEC 60580: 2000 Edition 2.0 2000-01-14
Medical electrical equipment-Dose area product meters
- IEC 60601-2-1: 2009+AMD1: 2014 Edition 3.1 2014-07-21
Medical electrical equipment-Part 2-1: Particular requirements for the basic safety and essential performance of electron accelerators in the range 1 MeV to 50 MeV
- IEC 60601-2-1: 2009 Edition 3.0 2009-10-13
Medical electrical equipment-Part 2-1: Particular requirements for the basic safety and essential performance of electron accelerators in the range 1 MeV to 50 MeV
- IEC 60601-2-1: 2009/AMD1: 2014 Edition 3.0 2014-07-21
Amendment 1-Medical electrical equipment-Part 2-1: Particular requirements for the basic safety and essential performance of electron accelerators in the range 1 MeV to 50 MeV
- IEC 60601-2-8: 2010+AMD1: 2015 CSV Edition 2.1 2015-09-29
Medical electrical equipment-Part 2-8: Particular requirements for the basic safety and essential performance of therapeutic X-ray equipment operating in the range 10 kV to 1 MV
- IEC 60601-2-8: 2010 Edition 2.0 2010-11-10
Medical electrical equipment-Part 2-8: Particular requirements for basic safety and essential performance of therapeutic X-ray equipment operating in the range 10 kV to 1 MV
- IEC 60601-2-8: 2010/AMD1: 2015 Edition 2.0 2015-09-29
Amendment 1-Medical electrical equipment-Part 2-8: Particular requirements for the basic safety and essential performance of therapeutic X-ray equipment operating in the range 10 kV to 1 MV
- IEC 60601-2-11: 2013 Edition 3.0 2013-01-16
Medical electrical equipment-Part 2-11: Particular requirements for the basic safety and essential performance of gamma beam therapy equipment
- IEC 60601-2-17: 2013 Edition 3.0 2013-11-27
Medical electrical equipment-Part 2-17: Particular requirements for the basic safety and essential performance of automatically-controlled brachytherapy after loading equipment
- IEC 60601-2-29: 2008 Edition 3.0 2008-06-11
Medical electrical equipment-Part 2-29: Particular requirements for the basic safety and essential performance of radiotherapy simulators
- IEC 60601-2-64: 2014 Edition 1.0 2014-09-03
Medical electrical equipment-Part 2-64: Particular requirements for the basic safety and essential performance of light ion beam medical electrical equipment
- IEC 60601-2-68: 2014 Edition 1.0 2014-09-04

Electrical medical equipment-Part 2-68: Particular requirements for the basic safety and essential performance of X-ray-based image-guided radiotherapy equipment for use with electron accelerators, light ion beam therapy equipment and radionuclide beam therapy equipment
IEC 60731: 2011+AMD1: 2016 Edition 3.1 2016-04-08

Medical electrical equipment-Dosimeters with ionization chambers as used in radiotherapy
IEC 60731: 2011 Edition 3.0 2011-02-25

Medical electrical equipment-Dosimeters with ionization chambers as used in radiotherapy
IEC 60731: 2011/AMD1: 2016 Edition 3.0 2016-04-08

Amendment 1-Medical electrical equipment-Dosimeters with ionization chambers as used in radiotherapy
IEC 60976: 2007 Edition 2.0 2007-10-16

Medical electrical equipment-Medical electron accelerators-Functional performance characteristics
IEC TR 60977: 2008 Edition 2.0 2008-07-09

Medical electrical equipment-Medical electron accelerators-Guidelines for functional performance characteristics
IEC 61168: 1993 Edition 1.0 1993-12-22

Radiotherapy simulators-Functional performance characteristics
IEC TS 61170: 1993 Edition 1.0 1993-12-22

Radiotherapy simulators-Guidelines for functional performance characteristics
IEC 61217: 2011 Edition 2.0 2011-12-07

Radiotherapy equipment-Coordinates, movements and scales
IEC 61267: 2005 Edition 2.0 2005-11-09

Medical diagnostic X-ray equipment-Radiation conditions for use in the determination of characteristics
IEC 61303: 1994 Edition 1.0 1994-10-12

Medical electrical equipment-Radionuclide calibrators-Particular methods for describing performance
IEC 61303: 1994/COR1: 2016 Edition 1.0 2016-06-15

Corrigendum 1-Medical electrical equipment-Radionuclide calibrators-Particular methods for describing performance
IEC 61674: 2012 Edition 2.0 2012-11-29

Medical electrical equipment-Dosimeters with ionization chambers and/or semiconductor detectors as used in X-ray diagnostic imaging
IEC 61675-1: 2013 Edition 2.0 2013-09-25

Radionuclide imaging devices-Characteristics and test conditions-Part 1: Positron emission tomographs
IEC 61675-2: 2015 Edition 2.0 2015-08-06

Radionuclide imaging devices-Characteristics and test conditions-Part 2: Gamma cameras for

planar, whole body, and SPECT imaging

IEC 61676: 2002+AMD1: 2008 Edition 1.1 2009-01-26

Medical electrical equipment-Dosimetric instruments used for non-invasive measurement of X-ray tube voltage in diagnostic radiology

IEC 61676: 2002 Edition 1.0 2002-09-17

Medical electrical equipment-Dosimetric instruments used for non-invasive measurement of X-ray tube voltage in diagnostic radiology

IEC 61676: 2002/AMD1: 2008 Edition 1.0 2008-11-27

Amendment 1-Medical electrical equipment-Dosimetric instruments used for non-invasive measurement of X-ray tube voltage in diagnostic radiology

IEC TR 61852: 1998 Edition 1.0 1998-04-15

Medical electrical equipment-Digital imaging and communications in medicine (DICOM)-Radiotherapy objects

IEC TR 61859: 1997 Edition 1.0 1997-05-09

Guidelines for radiotherapy treatment rooms design

IEC TR 61948-1: 2016 Edition 2.0 2016-03-24

Nuclear medicine instrumentation-Routine tests-Part 1: Gamma radiation counting systems

IEC TR 61948-2: 2001 Edition 1.0 2001-02-13

Nuclear medicine instrumentation-Routine tests-Part 2: Scintillation cameras and single photon emission computed tomography imaging

IEC TR 61948-3: 2005 Edition 1.0 2005-07-18

Nuclear medicine instrumentation-Routine tests-Part 3: Positron emission tomographs

IEC TR 61948-4: 2006 Edition 1.0 2006-11-14

Nuclear medicine instrumentation-Routine tests-Part 4: Radionuclide calibrators

IEC 62083: 2009 Edition 2.0 2009-09-23

Medical electrical equipment-Requirements for the safety of radiotherapy treatment planning systems

IEC 62274: 2005 Edition 1.0 2005-05-27

Medical electrical equipment-Safety of radiotherapy record and verify systems

IEC 62467-1: 2009 Edition 1.0 2009-06-09

Medical electrical equipment-Dosimetric instruments as used in brachytherapy-Part 1: Instruments based on well-type ionization chambers

5.4.5 関連通知

- ・ 薬食監麻発 0827 第 4 号 平成 26 年 08 月 27 日「薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の改正について」
- ・ 薬食発第 0401046 号 平成 17 年 4 月 1 日「加速器システム承認基準の制定について」
- ・ 薬食発第 1120 第 5 号 平成 26 年 11 月 20 日「医療機器の製造販売承認申請について」

- ・薬食安発 1002 第 1 号 平成 26 年 10 月 2 日「医療機器の添付文書の記載要領（細則）
について」
- ・平成 25 年厚生労働省令第 11 号 「薬事法施行規則及び医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」

1. 当該技術分野の概要および現状

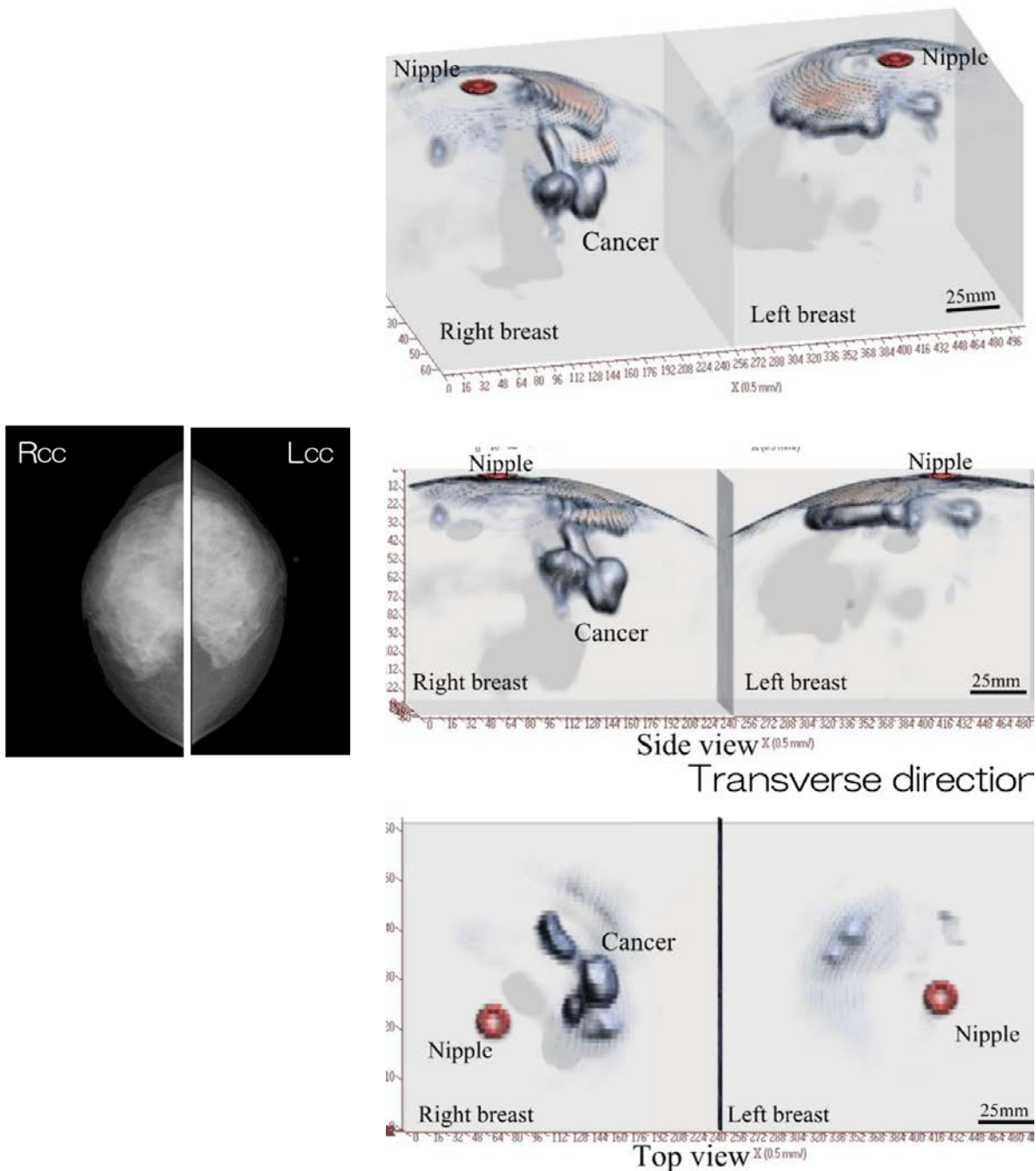
マイクロ波乳がん検査技術は、日本医療研究開発機構（AMED）医療分野研究成果展開事業 先端計測分析技術・機器開発プログラム「次世代乳癌スクリーニングのためのマイクロ波散乱場断層イメージングシステムの開発」（実施機関：国立大学法人神戸大学・Integral Geometry Instruments 合同会社）の研究開発成果である。

同技術は、10GHz 台の極めて微弱なマイクロ波を人体に照射して誘電率の三次元分布計測・解析を行う技術であり、脂肪組織と水分の多いがん組織の誘電率の差を可視化する。臨床上の基準となっている X 線マンモグラフィの場合、乳腺組織の性状によっては腫瘍組織と正常組織が区別が困難な dense breast と呼ばれる状態になり、診断が困難となる問題が知られている。dense breast はアジア人の 3 割を占めるとされており、わが国でも臨床上の課題となっている。dense breast の問題のないモダリティとして超音波画像診断も利用されているが、脂肪組織の減衰に影響され、また操作者の技量差による再現性の課題を有している。

マイクロ波乳がん検査技術は、それらの課題を解決しうるスクリーニング又は画像診断モダリティとして期待されている。これまでに臨床研究にて 250 名の被験者に実施、乳管内進展癌において 90%以上の癌検出率との成果を得ており、AMED プロジェクトに参加中の企業による薬事申請・製品化が検討されている。これらの成果を受けて平成 29 年第 1 回日本医療研究開発大賞の日本医療研究開発機構（AMED）理事長賞を受賞した。図 1 に装置外見、図 2 に得られる画像の一例を示す。



図 1：マイクロ波乳がん検査装置（試験用） 外見



従来の X 線マンモグラフィ
(Dense breast を呈している)

マイクロ波乳がん検査装置画像

図 2 : X 線マンモグラフィとマイクロ波乳がん検査装置画像の比較

2. 当該技術分野におけるガイドライン策定の意義

AMED 研究開発事業の成果の迅速円滑な実用化をはかるため、平成 29 年度に開発ガイドラインの策定が必要と判断された。平成 29 年度は予備的な調査を行った。

3. ガイドラインの検討結果

本年度は、マイクロ波乳がん検査装置に関する開発ガイドラインに含めるべき事項、ガイドラインの構成につき立案した。またワーキンググループの人選を進めた。

3.1 ガイドラインに含めるべき事項

マイクロ波乳がん検査装置は従来技術であるX線マンモグラフィ、超音波画像診断と比較すると新たな原理に基づくものである。一方、マイクロ波を用いた画像再構成技術そのものは従来から知られていた。工学上の新規性は、画像再構成に用いる数学的解法・その応用方法である。

よって、ガイドラインの策定にあたっては、

- ・ 新技術であり、必ずしも知られていないことから、その計測・解析原理、医療・工学的特徴の紹介、及び誤差と安全性に関するファクターの解説に重点を置く。誤差に関するファクターについて、
- ・ 神戸大学の研究グループが世界で初めて発見した散乱逆問題の解析解を用いることが特徴であるが、ハードウェア面の要件が存在することからこれを明確化する。
- ・ 三次元再構成の正確さの評価に必要な事項
- ・ 計測可能深度の評価に必要な事項に重点を置く。安全性に関するファクターについては、
- ・ 微小出力のマイクロ波の生体安全性に関する関連研究等を引用し、安全性の評価に必要な事項を述べることとする。

これらを踏まえて、以下のようなガイドライン章立て（目次）を想定している。

マイクロ波乳がん検査装置開発ガイドライン（手引き）（仮題） 目次（案）

1. 乳がんの病態と乳癌検診の現状
 - 現状の乳癌検診における問題、その物理的要因。
 - 現行の乳癌検診における画像診断技術の世界標準であるX線マンモグラフィは、50歳未満のアジア人の80%は適用不可であること
 - 超音波エコーやMRIなど様々な他の画像診断技術が、X線マンモグラフィに置き換わることができなかった要因、など。
2. マイクロ波乳がん診断装置開発ガイドライン（仮題）の目的・適用範囲・想定読者
3. マイクロ波乳がん診断装置の概要
 - マイクロ波乳がん診断装置の構成、対象者、測定手順
 - マイクロ波乳がん診断装置の原理技術である散乱トモグラフィ理論と3次元再構成ソフトウェア、そのポテンシャル。
 - マイクロ波が乳癌検出に適している理由。水分子の存在を映像化するが、その見え方について事例。
 - マイクロ波乳がん診断装置を画像診断に用いるための装置概要、必要な性能。
 - マイクロ波乳がん診断装置を実現するためのマイクロ波の周波数と出力
 - マイクロ波乳がん診断装置の計測可能深度。乳房全体を計測可能である理由。
 - その他のモダリティとの比較
4. マイクロ波乳がん診断装置の評価
 - マイクロ波マンモグラフィの安全性に関わる要因
 - 微小出力のマイクロ波の生体安全性
 - マイクロ波マンモグラフィの誤差要因
 - 工学的評価項目

3.1 WG 人選について

WG の構成員は関連医学会からの委員の他に関連する産業界からの委員を含めるべく検討を進めた。しかし、新規性が高い機器であるため人選が難航した。医療機器の実用化に関する有識者を加えることとなった。

3.2 今後の進め方について

2019 年度に上記の開発ガイドライン構成案に基づき、ガイドライン案を策定する。

V-2 開発ガイドライン普及啓発活動

V-2-1 医療機器ガイドライン活用セミナー

既刊の開発ガイドラインにつき、医療機器関連の開発者等を対象とするセミナーを3回開催した。聴講者は延べ365名であった。

セミナー開催に当たっては、厚生労働省および国立医薬品食品衛生研究所の共催および関連する諸学会の後援を得て、開発ガイドラインの内容だけでなく、関連する次世代医療機器・再生医療等製品評価指標や関連分野の医学および技術の動向、医薬品医療機器等法などの最新動向の情報提供につとめた。

(1) 積層造形医療機器ガイドライン解説

ー東洋人の骨格構造に最適な次世代インプラントの開発を目指してー

日時：平成30年10月23日（火） 13:00-17:00

会場：トラストシティ カンファレンス・丸の内（Room 2+3+4）

東京都千代田区丸の内1-8-1 丸の内トラストタワーN館11階

聴講者：161名

プログラム 座長：勝呂 徹（一般社団法人 日本人工関節研究所）

- ・ 開催挨拶 仲山 賢一（日本医療研究開発機構）
- ・ 経済産業省の医療機器産業政策と開発ガイドライン策定事業について 加藤 晃治（経済産業省）

東洋人の骨格構造に最適なインプラント開発への期待

- ・ 骨格構造に最適な人工股関節寛骨臼コンポーネントの開発動向 井口 普敬（名古屋市立大学）
- ・ 骨格構造に最適な人工股関節ステムの開発動向 坂井 孝司（山口大学大学院）
- ・ 膝関節の kinematics と運動負荷～人工膝関節に関する研究を中心に～ 松田 秀一（京都大学大学院）
- ・ 膝関節の骨格構造3次元解析 富田 哲也（大阪大学大学院）
- ・ 整形インプラントの開発ガイドライン活用のポイント紹介 岡崎 義光（産業技術総合研究所）

積層造形医療機器開発に役立つ新技術・評価技術およびガイドライン活用例の紹介

- ・ 三次元積層造形用金属粉末の医療機器製造販売承認の取得を目指して 石野 享（株式会社 アイディエス）
- ・ 疲労試験片加工および疲労試験等評価企業紹介
- ・ 総合討論・質疑応答

(2) スマート治療室ガイドライン解説

ー手術室 IoT が創る未来と開発ガイドラインー

日時：平成30年12月5日（水） 13:00-17:00

会場：コングレスクエア日本橋（ホールC・D）

東京都中央区日本橋1-3-13 東京建物日本橋ビル3階

聴講者：121名

プログラム

- ・ 開催挨拶 仲山 賢一（日本医療研究開発機構）
- ・ 経済産業省の医療機器産業政策と開発ガイドライン策定事業について 竹下 大輔（経済産業省）
- ・ IoT で実現するスマート治療室 SCOT 村垣 善浩（東京女子医科大学 先端生命医科学研究所）

- ・ スマート治療室の技術概要と関連プロジェクトの紹介 岡本 淳(東京女子医科大学 先端生命医科学研究所)
- ・ スマート治療室のシステム構成・運用に関する開発ガイドラインの概要 小関 義彦(産業技術総合研究所)
- ・ 外科手術の未来 後野 和弘 (オリンパス株式会社)
- ・ スマート治療室開発ガイドラインへの期待～アプリケーション開発の視点から～ 小黒 貫太(パイオニア株式会社)
- ・ Internet of Things (IoT) for Operation Theater and Strategy Desk 後藤 哲哉(信州大学医学部附属病院)
- ・ 医療保険制度における医療機器の位置付け 鈴木 孝司(医療機器センター)
- ・ 総合討論・質疑応答

(3) スマート治療室ガイドライン解説

ー手術室IoTが創る未来と開発ガイドラインー

日時：平成31年2月5日(水) 13:30-17:20

会場：ナレッジキャピタルカンファレンスルーム(タワーC RoomC 01+02)

大阪市北区大深町3番1号 グランフロント大阪北館タワーC8階

聴講者：83名

プログラム

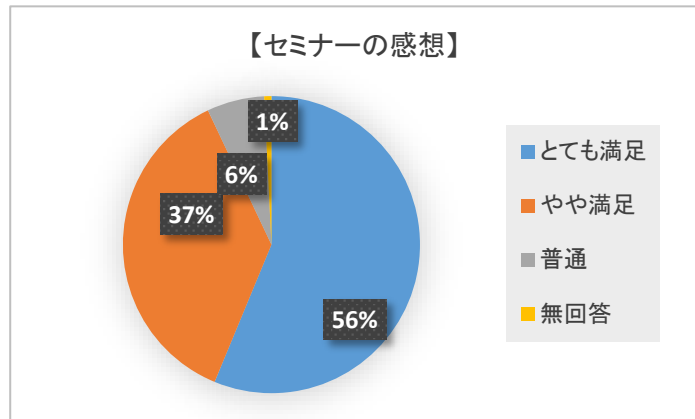
- ・ 開催挨拶 仲山 賢一(日本医療研究開発機構)
- ・ 経済産業省の医療機器産業政策と開発ガイドライン策定事業について 門川 員浩(経済産業省)
- ・ IoTで実現するスマート治療室 SCOT 村垣 善浩(東京女子医科大学 先端生命医科学研究所)
- ・ スマート治療室の技術概要と関連プロジェクトの紹介 岡本 淳(東京女子医科大学 先端生命医科学研究所)
- ・ スマート治療室のシステム構成・運用に関する開発ガイドラインの概要 小関 義彦(産業技術総合研究所)
- ・ 外科手術の未来 後野 和弘 (オリンパス株式会社)
- ・ スマート治療室開発ガイドラインへの期待～アプリケーション開発の視点から～ 小黒 貫太(パイオニア株式会社)
- ・ スタンダードスコットの導入と使用経験 後藤 哲哉(信州大学医学部附属病院)
- ・ 人と相互理解できる人工知能技術としての確率モデリング技術と医療・健康分野の応用事例 本村 陽一(産業技術総合研究所)
- ・ 医療保険制度における医療機器の位置付け 鈴木 孝司(医療機器センター)
- ・ 総合討論・質疑応答

セミナーの聴講者アンケート結果

(1) 積層造形医療機器ガイドライン解説 (H30/10/23) 回答数 128 名 / 参加者 161 名

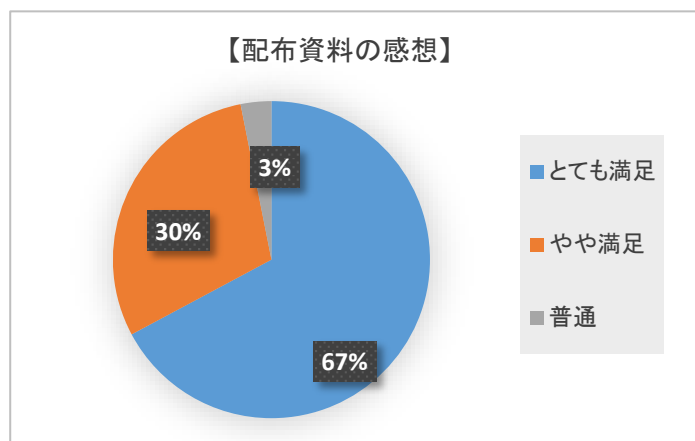
【セミナーの感想について】

感想	回答数
とても満足	72
やや満足	47
普通	8
無回答	1
合計	128



【配布資料について】

感想	回答数
とても満足	86
やや満足	38
普通	4
合計	128

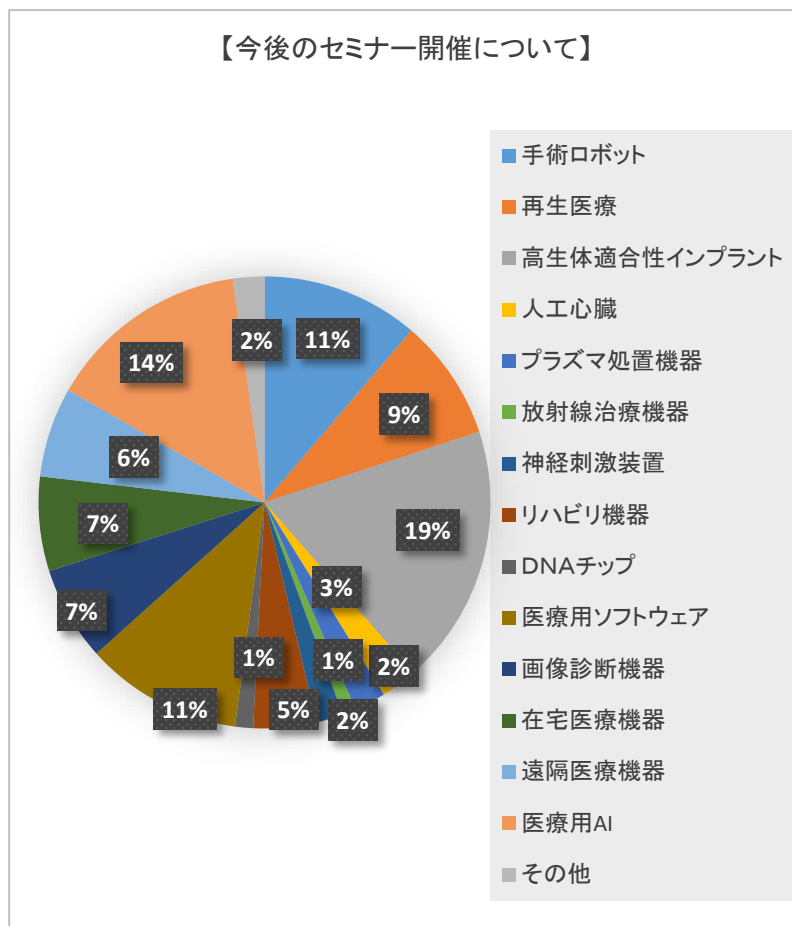


【今後のセミナー開催について】

分野	回答数
手術ロボット	35
再生医療	27
高生体適合性インプラント	58
人工心臓	8
プラズマ処置機器	7
放射線治療機器	3
神経刺激装置	6
リハビリ機器	14
DNAチップ	4
医療用ソフトウェア	35

画像診断機器	21
在宅医療機器	21
遠隔医療機器	20
医療用AI	45
その他	7
合計	311

(複数回答可:回答者総数 124 名)

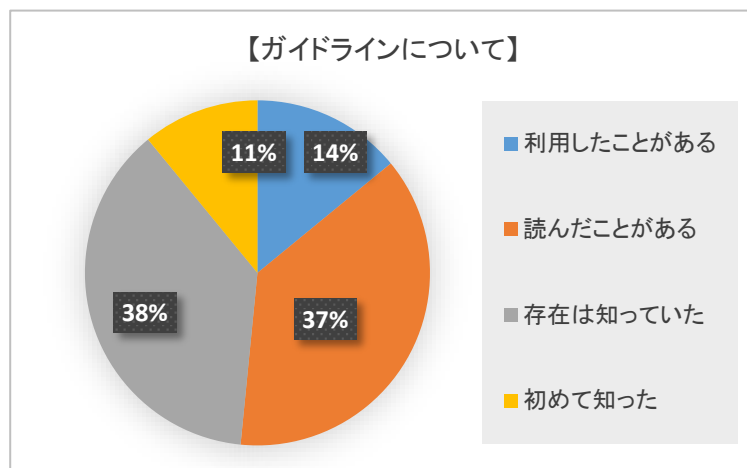


【その他回答】

- ・RFID タグ
- ・歯科インプラント関連
- ・上肢人工関節
- ・吸収性ステント等インターベーション領域
- ・バイオマテリアル関連
- ・医療機関施設の抗菌化(多剤耐性菌対応)

【医療機器ガイドライン等について】

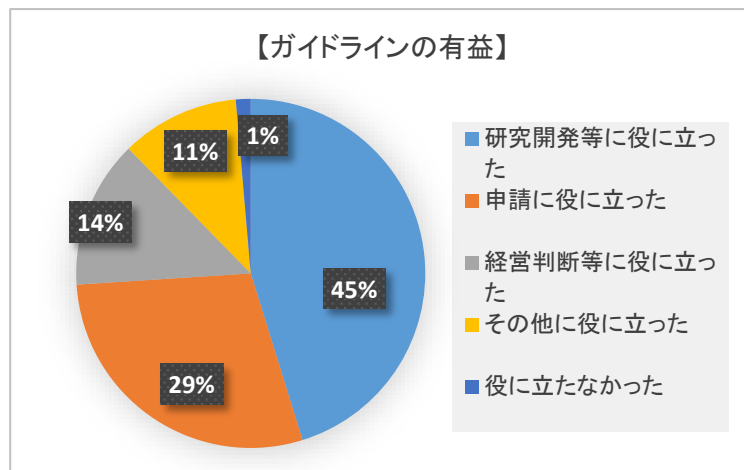
感想	回答数
利用したことがある	18
読んだことがある	48
存在は知っていた	48
初めて知った	14
合計	128



【医療機器ガイドライン等は有益か】

感想	回答数
研究開発等に役に立った	33
申請に役に立った	21
経営判断等に役に立った	10
その他に役に立った	8
役に立たなかった	1
合計	73

(複数回答可:回答者総数 63名)

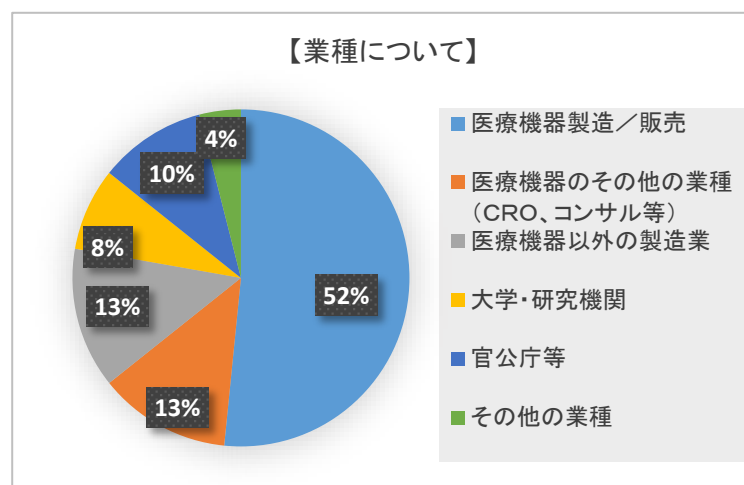


【その他回答】

- ・すぐに活用する予定はないが、学びとなった。
- ・新しいガイドラインの策定
- ・申請計画において
- ・知識をふやすために

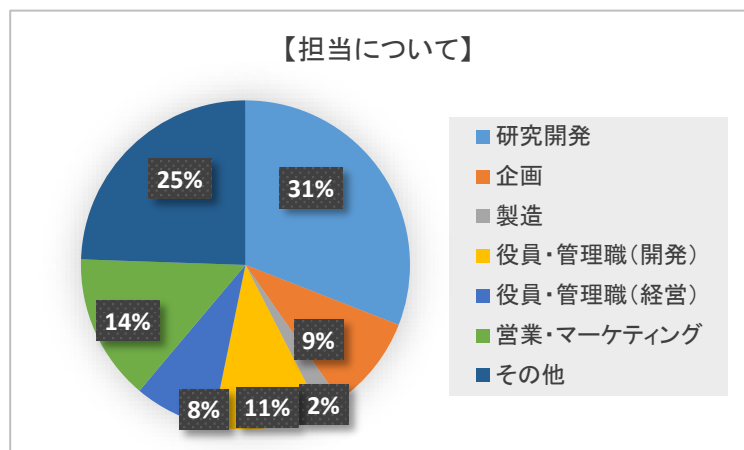
【回答者の業種について】

所属	回答数
医療機器製造／販売	65
医療機器のその他の業種 (CRO、コンサル等)	16
医療機器以外の製造業	17
大学・研究機関	10
官公庁等	13
その他の業種	5
合計	126



【回答者の担当について】

所属	回答数
研究開発	43
企画	13
製造	3
役員・管理職(開発)	15
役員・管理職(経営)	11
営業・マーケティング	20
その他	34



合 計	139
-----	-----

(複数回答可:回答者総数 95 名)

【その他回答】

- ・ コンサル、コーディネータ
- ・ ものつくりと現場の橋渡し
- ・ 開発推進
- ・ 業界活動全般
- ・ 行政事務
- ・ 出版社編集長
- ・ 薬事品質保証
- ・ 薬事・薬事申請
- ・ 品質保証
- ・ 品質管理
- ・ 役所

【薬事申請の予定】

薬事申請の予定	回答数
申請予定の製品がある	29
新医療機器	0
改良医療機器	21
後発医療機器	8

申請の時期について	回答数
6か月以内	2
9か月以内	1
12か月以内	8
2年以内	6
3年以内	1
未定・不明	2

【三次元積層造形技術を用いて、今後、積層造形が期待される製品】

製品	回答数
チタン材料	80
コバルトクロム合金	29
ステンレス鋼	10
PEEK・PEKK 材料	37
セラミックス材料	32

(複数回答可:回答者総数 111 名)

【その他回答】

- ・HA 生体置換材料
- ・インコネル、タングステン
- ・エラストティック材料
- ・コンポジット、ソフトマター
- ・リン酸カルシウム等より生体に近い材料
- ・各種レジン
- ・工業用
- ・高分子フィラー材料
- ・耐熱超合金

【三次元積層造形技術に関して、今後、開発が期待される製品】

製品	回答数
頭蓋骨骨折用プレート	29
口腔外科・顎顔面・インプラント	46
人工関節	63
骨接合材料	34
骨補填材	35

(複数回答可:回答者総数 114 名)

【その他回答】

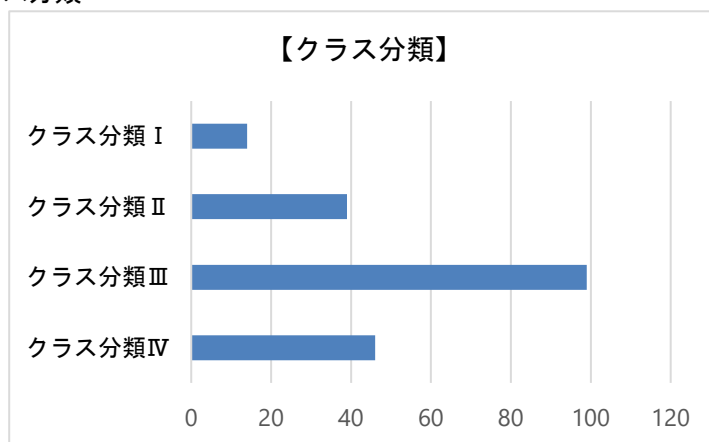
- ・PSG
- ・一般口腔内材料
- ・強度部材
- ・歯科用途
- ・脊椎関連
- ・広カラムとめ カ線分散コントロール
- ・少しやわらかめの材料
- ・手術器械(カスタム)

【開発ガイドライン（手引き）において】

1. 検討が有用と考えられる医療機器のクラス分類

クラス分類	回答数
クラス分類Ⅰ	14
クラス分類Ⅱ	39
クラス分類Ⅲ	99
クラス分類Ⅳ	46

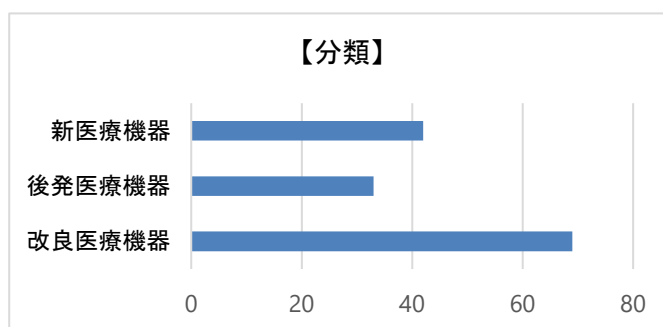
(複数回答可:回答者総数 116 名)



2. 検討が有用と考えられる医療機器の分類

分類	回答数
新医療機器	42
後発医療機器	33
改良医療機器	69

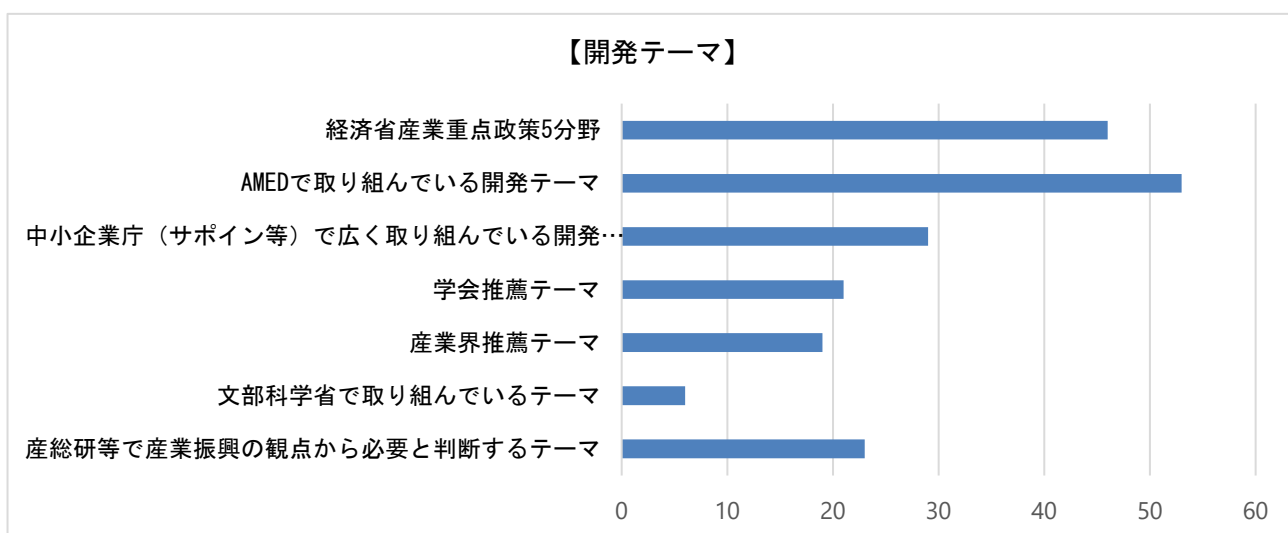
(複数回答可:回答者総数 116 名)



3. 検討が有用と考えられる開発テーマ

テーマ	回答数
経済省産業重点政策 5 分野	46
AMED で取り組んでいる開発テーマ	53
中小企業庁(サポイン等)で広く取り組んでいる開発テーマ	29
学会推薦テーマ	21
産業界推薦テーマ	19
文部科学省で取り組んでいるテーマ	6
産総研等で産業振興の観点から必要と判断するテーマ	23

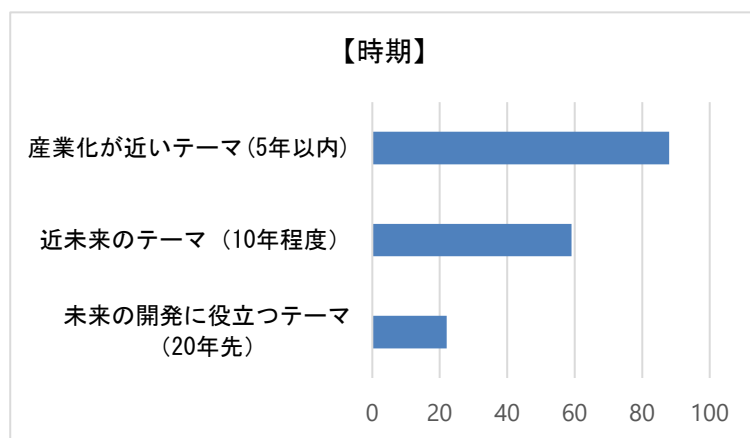
(複数回答可:回答者総数 110 名)



4. 検討が有用と考えられる時期

時期	回答数
産業化に近いテーマ(5年以内)	88
近未来のテーマ(10年程度)	59
未来の開発に役立つテーマ(20年先)	22

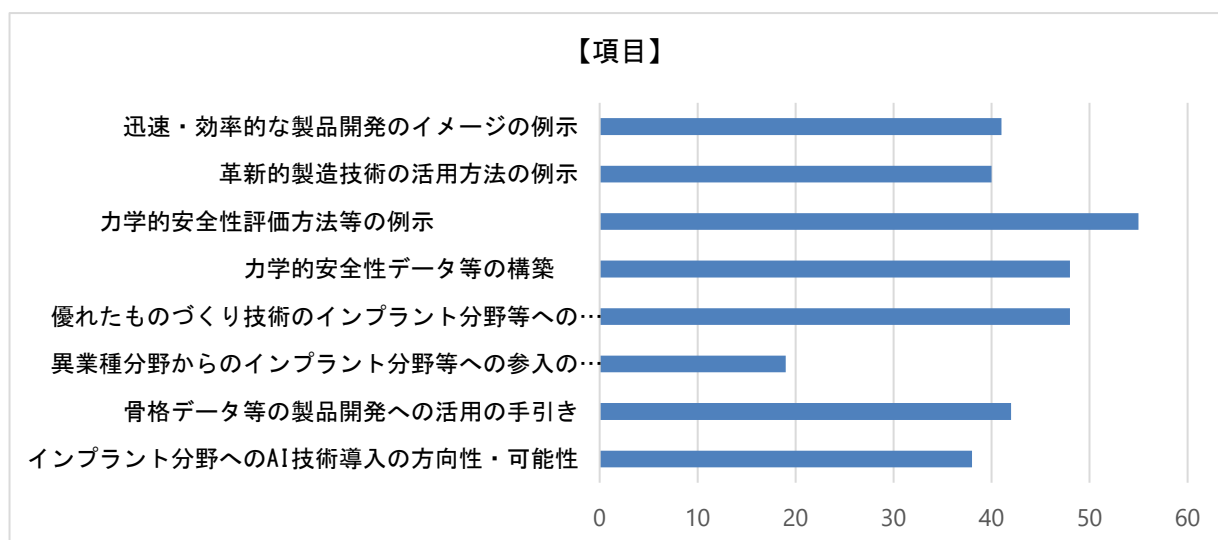
(複数回答可:回答者総数 118 名)



【開発ガイドライン（手引き）において、今後、検討が有用と考えられる項目】

製品イメージ	回答数
迅速・効率的な製品開発のイメージの例示	41
革新的製造技術の活用方法の例示	40
力学的安全性評価方法等の例示	55
力学的安全性データ等の構築	48
優れたものづくり技術のインプラント分野等への活用方法の例示	48
異業種分野からのインプラント分野等への参入の手引き	19
骨格データ等の製品開発への活用の手引き	42
インプラント分野へのAI技術導入の方向性・可能性	38

(複数回答可:回答者総数 118 名)



【その他回答】

- ・何をどこまで測れば”安全”とっていただけるのかを様々な領域において示していただきたい
- ・現状の医療機器メーカーのビジネスプレイヤーのビジネスモデルレビュー
- ・再生医療
- ・事業化支援の一層の見える化

【感想】

セミナー全般について

- カラー資料なので、社内展開する際に不参加の社員にとってわかりやすいです。
- 試験方法の正確な理解をしていきたい。
- 歯科用補綴一式でPMDAの承認を得たのは立派。チタンが今後どうなるの知りたい。

- 従来工法製造物の上に additive に成形できる A.M 工法に期待
- 大変勉強になりました。
- 認証の実績や課題等をもう少し掲示していただけるとありがたいです。

開発ガイドライン等を改善すべき点や要望

- MIM Ti MIM Ti 合金
- ガイドラインと PMDA の見解の違いがあった場合は、どちら（どなた）に質問を差し上げたらよいのでしょうか。
- ガイドラインの合わせ技
応用編 歯科のガイドライン→股関節、膝関節では荷重面で不足が想定される。
その点をどうするのか・・・など。
- 最終的に販売されること
物ができればよいわけではない。当然承認は大切で重要だが。
- ガイドラインの整備と出口企業の支援
- レジン材料の光造形による三次元技術を活用した評価指標を検討いただきたい。

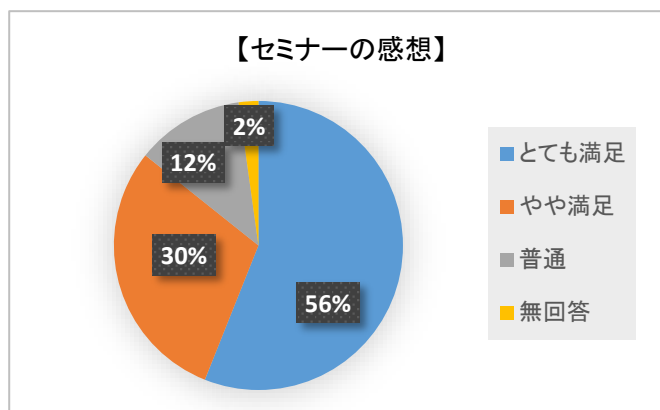
その他ご意見

- AM 技術を用いたカスタムメイド人工骨の製作及び手術方法の研究開発は大変興味深いテーマだと考えております。ただ、コンピュータ支援手術でカスタムメイドの人工骨を使っても「入れてみないとわからない」つまり上手く合わないことがあり、そのようなケースでは代替が利かないという問題があります。例えば、大腿骨ステムのように太さ、長さ、傾き etc と様々なオプション、組み合わせが可能なモジュールの方が安心だという声にどう応えたらよいのでしょうか。
- 保険点数の付け方が？新技術品についても点数格差があまりないです。
自由診療（混合診療）をカスタムインプラントに認められなければ開発後の利益が出せないのではないのでしょうか。

(2) スマート治療室ガイドライン解説 (H30/12/5) 回答数 91 名／参加者 121 名

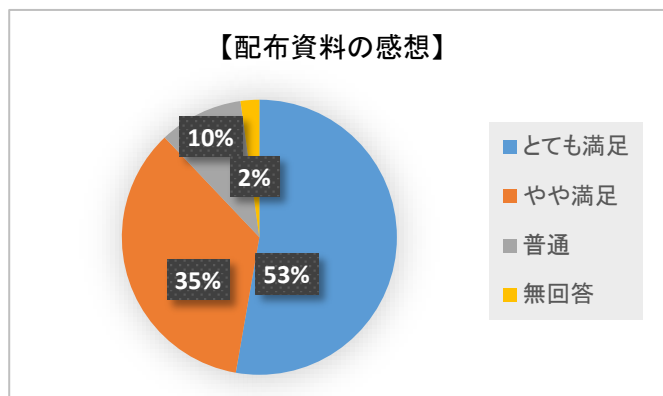
【セミナーの感想について】

感想	回答数
とても満足	51
やや満足	27
普通	11
無回答	2
合計	91



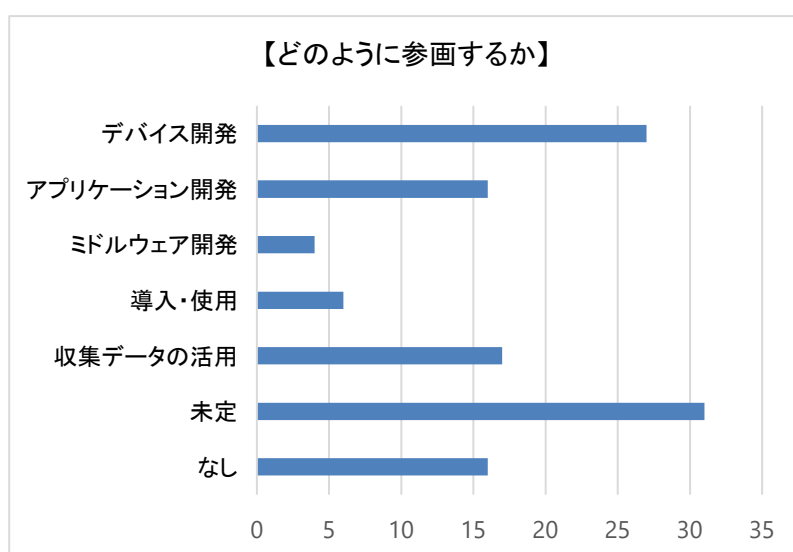
【配布資料について】

感想	回答数
とても満足	48
やや満足	32
普通	9
無回答	2
合計	91



【スマート治療室にどのように参画するか】

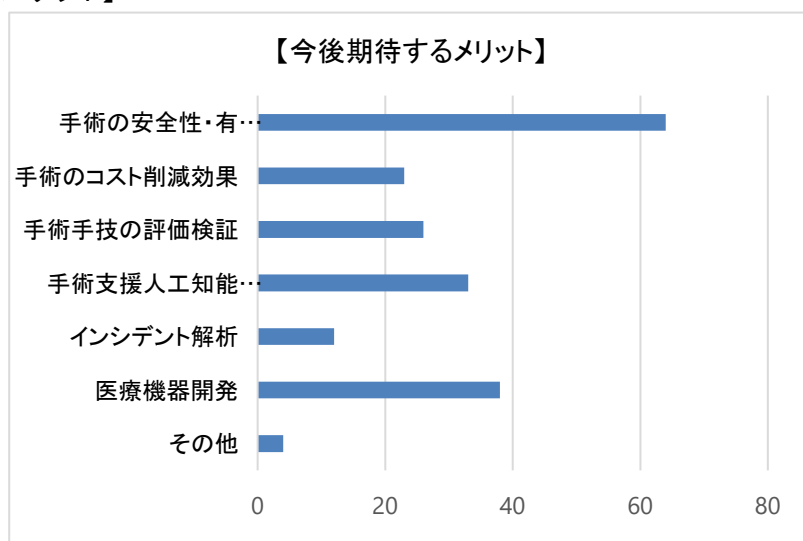
感想	回答数
デバイス開発	27
アプリケーション開発	16
ミドルウェア開発	4
導入・使用	6
収集データの活用	17
未定	31
なし	16
合計	117



(複数回答可:回答者総数 90名)

【スマート治療室について、今後期待するメリット】

感想	回答数
手術の安全性・有効性の向上	64
手術のコスト削減効果	23
手術手技の評価検証	26
手術支援人工知能の開発等	33
インシデント解析	12
医療機器開発	38
その他	4
合計	200



(複数回答可:回答者総数 89名)

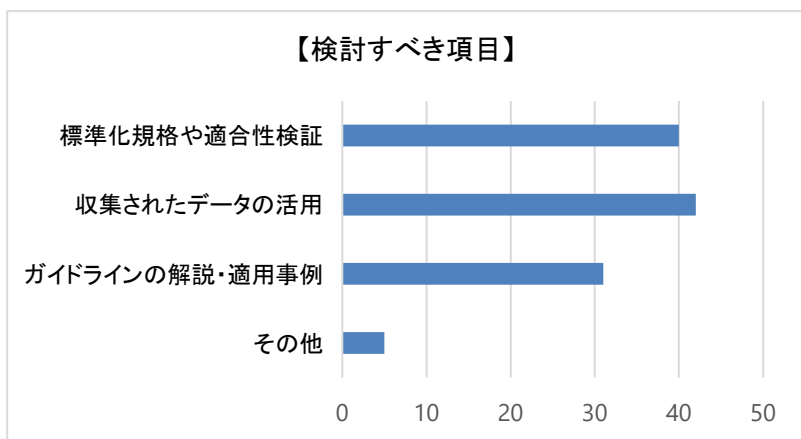
【その他回答】

- ・正しくよい手術計画・手術手技、インプラントの選択が可能となる
- ・デバイスに依存しない(単体器等ではない)医療機器メーカー連合軍での進め方、またその実績と発信
- ・施設の基準を明確にしてほしい
- ・医療の均質化

【今後、本スマート治療室ガイドラインを含むガイダンス文書、規格文書において、さらに検討すべき項目】

感想	回答数
標準化規格や適合性検証	40
収集されたデータの活用	42
ガイドラインの解説・適用事例	31
その他	5
合計	118

(複数回答可:回答者総数 90 名)



【その他回答】

- ・知財戦略との連動
- ・バリデーション
- ・技術開発マニュアル or OPeLink 接続
- ・薬事承認の考え方
- ・単体のデバイスではないシステムの安全性確保のための方法論

【今後のセミナー開催について】

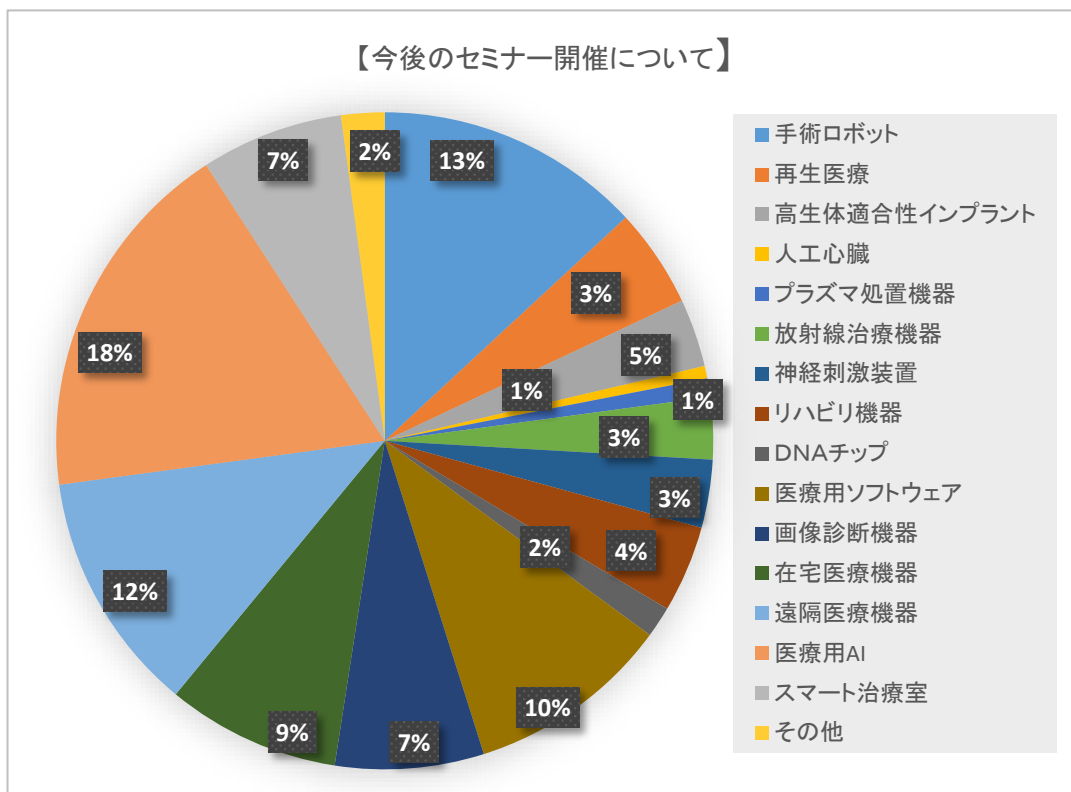
分野	回答数
手術ロボット	43
再生医療	16
高生体適合性インプラント	11
人工心臓	2
プラズマ処置機器	3
放射線治療機器	10
神経刺激装置	11
リハビリ機器	14
DNAチップ	5

医療用ソフトウェア	33
画像診断機器	24
在宅医療機器	28
遠隔医療機器	39
医療用AI	59
スマート治療室	23
その他	7
合計	328

(複数回答可:回答者総数 89 名)

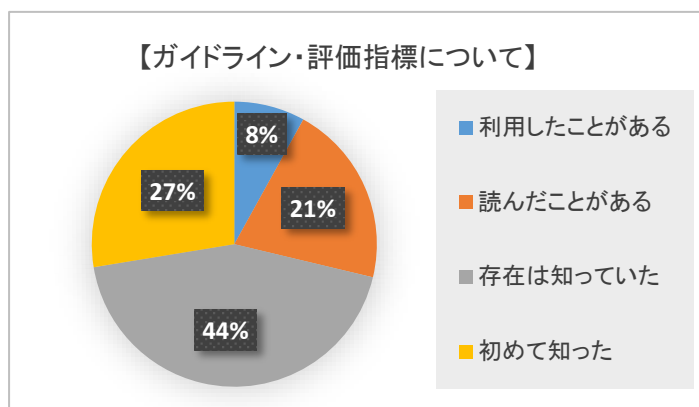
【その他回答】

- ・PDT、SDT
- ・RS
- ・エネルギーデバイス
- ・スマート健康診断室
- ・診断支援システム
- ・多元計算解剖学臨床への応用
- ・発展途上国の機器
- ・もう少し“Give”のあるメーカー、技術からの話を・・・



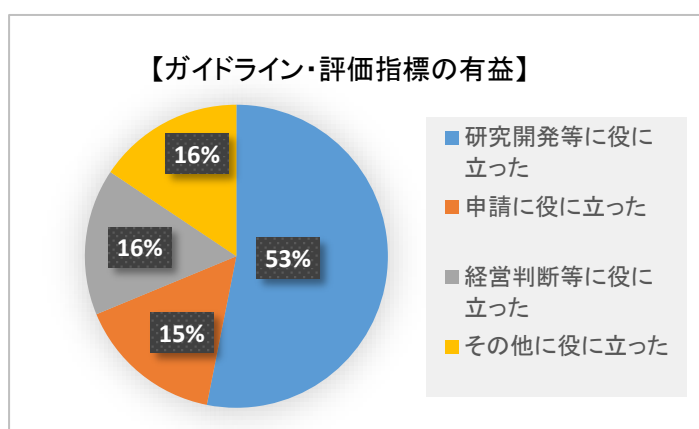
【開発ガイドライン・次世代医療機器・再生医療等製品評価指標について】

感想	回答数
利用したことがある	7
読んだことがある	18
存在は知っていた	38
初めて知った	24
合計	87



【開発ガイドライン・次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の有益】

感想	回答数
研究開発等に役に立った	17
申請に役に立った	5
経営判断等に役に立った	5
その他に役に立った	5
役に立たなかった	0
合計	32



(複数回答可:回答者総数 27名)

【その他回答】

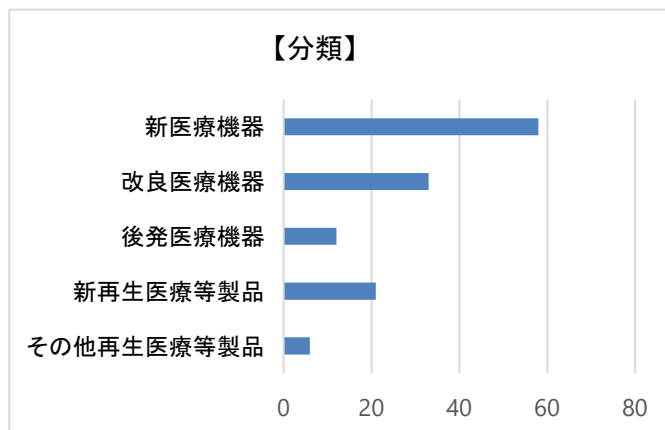
- ・ヘルスソフトウェア開発に関する基本的な考え方を基に、GHS 開発ガイダンスを作った。
- ・学生教育
- ・知識収集

【今後、策定すべき開発ガイドライン・次世代医療機器・再生医療等製品評価指標のテーマ】

1. 分類

分類	回答数
新医療機器	58
改良医療機器	33
後発医療機器	12
新再生医療等製品	21
その他再生医療等製品	6
合計	130

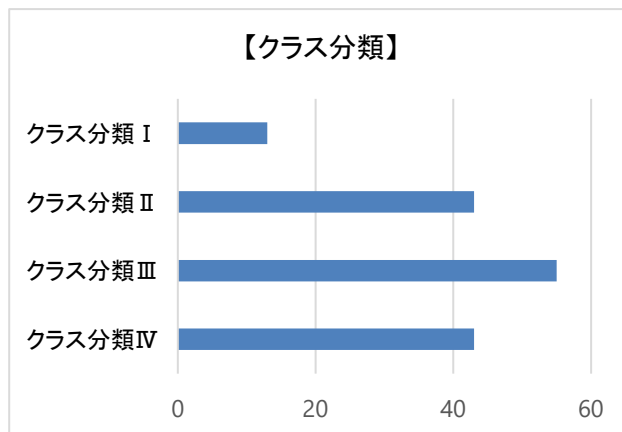
(複数回答可:回答者総数 82名)



2. 医療機器の場合、クラス

クラス分類	回答数
クラス分類Ⅰ	13
クラス分類Ⅱ	43
クラス分類Ⅲ	55
クラス分類Ⅳ	43
合計	154

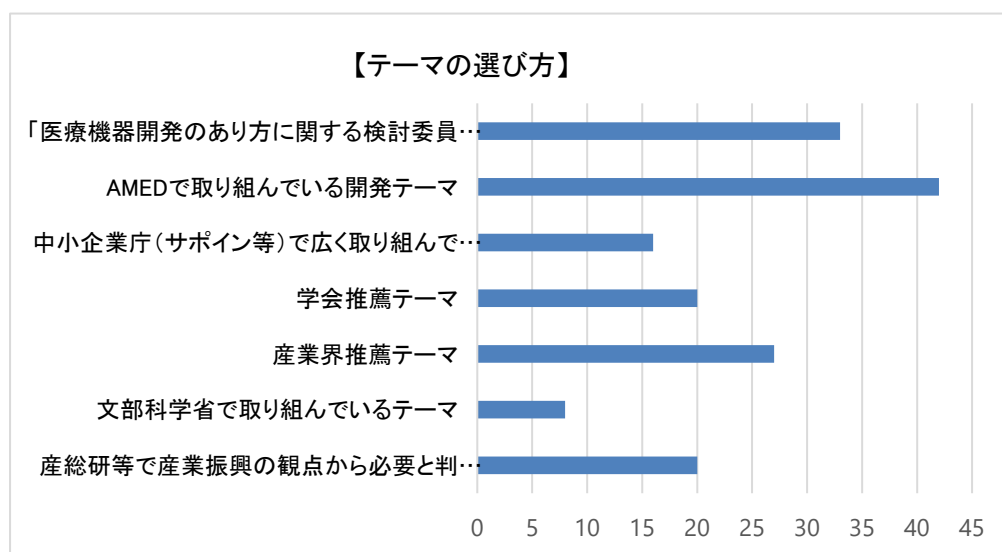
(複数回答可:回答者総数 76 名)



3. テーマの選び方

テーマ	回答数
「医療機器開発のあり方に関する検討委員会 報告書」 (平成 30 年 AMED)の注目領域	33
AMED で取り組んでいる開発テーマ	42
中小企業庁(サポイン等)で広く取り組んでいる開発テーマ	16
学会推薦テーマ	20
産業界推薦テーマ	27
文部科学省で取り組んでいるテーマ	8
産総研等で産業振興の観点から必要と判断するテーマ	20
合計	166

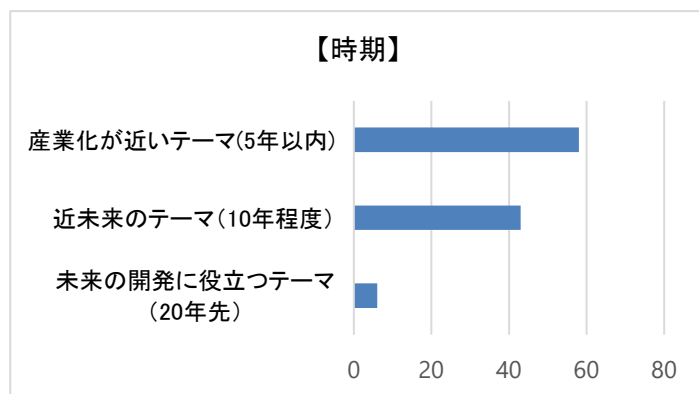
(複数回答可:回答者総数 79 名)



4. 時期

時期	回答数
産業化に近いテーマ(5年以内)	58
近未来のテーマ(10年程度)	43
未来の開発に役立つテーマ(20年先)	6
合計	0

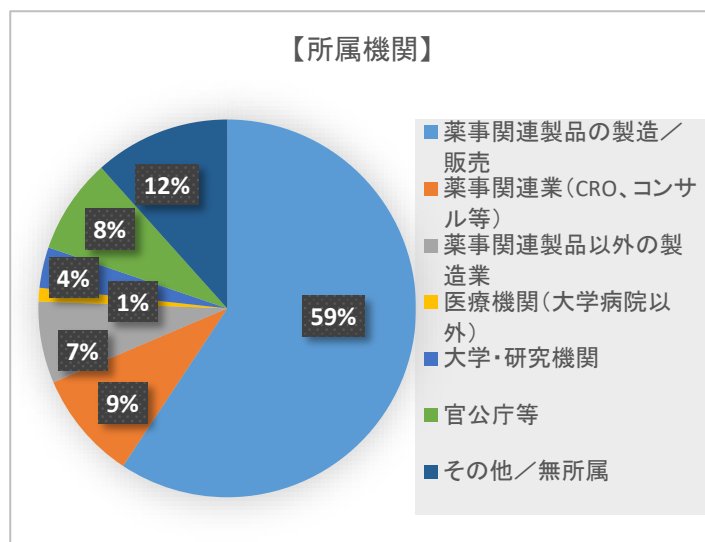
(複数回答可:回答者総数 79名)



【回答者の業種について】

1. 所属機関

所属	回答数	
薬事関連製品の製造/販売	51	
製品カテゴリー (複数回答可)	医薬品	(4)
	医療機器	(46)
	再生医療等製品	(3)
薬事関連業(CRO、コンサル等)	8	
薬事関連製品以外の製造業	6	
医療機関(大学病院以外)	1	
大学・研究機関	3	
官公庁等	7	
その他/無所属	10	
合計	86	



2. ご担当

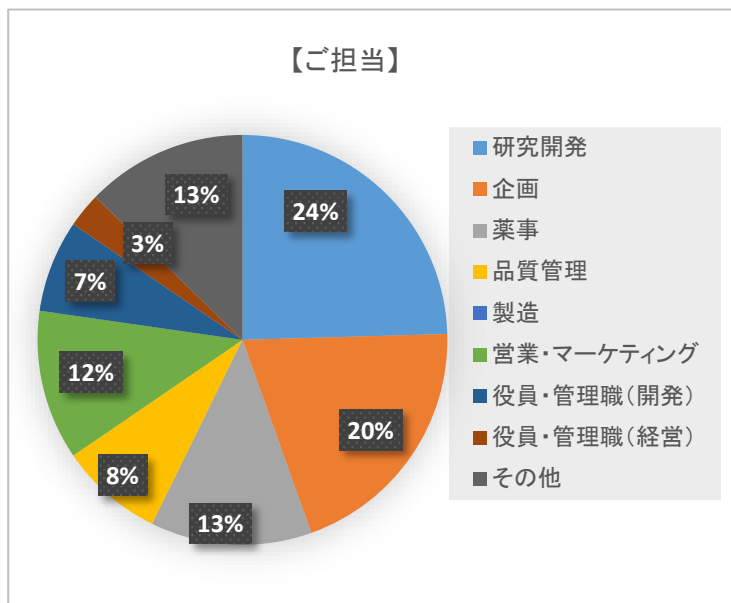
所属	回答数
研究開発	27
企画	22
薬事	14
品質管理	9
製造	0
営業・マーケティング	13

役員・管理職(開発)	8
役員・管理職(経営)	3
その他	14
合計	110

(複数回答可:回答者総数 85 名)

【その他回答】

- ・コンサルタント
- ・医師
- ・工業会・工業会担当
- ・医療機器・用具開発企業支援コンサルタント
- ・工業会事務局
- ・据付、設置、施工管理
- ・臨床工学技士



【薬事申請の予定】

薬事申請の予定	回答数
申請予定の製品がある	5
新医療機器	1
改良医療機器	2
後発医療機器	2

申請の時期について	回答数
6か月以内	1
10か月以内	1
24か月以内	1
未定・不明	1

【感想】

セミナー全般について

- ガイドラインの各項目の趣旨を正確に説明してほしい。
- このような機会をいただきありがとうございます。
- ぜひ、SCOT を実用化し、閉塞的な日本の病院を拓いていってください。期待しています。
- 村垣先生の話が分かり易く聞き易かったです。また講演を聞きたいと思いました。
- ありがとうございました。

開発ガイドライン等を改善すべき点や要望

- ソフトウェア医療機器
- 医療機器のサイバーセキュリティ対策をより具体的に、例えば、CVE 対策済みなら ok なのか secureBoot 等の高度なセキュリティ機能が必要なのかを明確にしてほしい。
- 手術の計画の重要性を感じていますが、計画に注力したイノベーションを生じさせるガイドラインや医療技術の加算の仕組みが必要ではないでしょうか。

- 機器の範囲が不明確になりやすい複合医療機器、ソフトウェア、システム製品
- 経産省と厚労省が連携して進める本開発ガイドライン策定事業には大いに期待しております。
- 閲覧、ビューワ（タブレット系ソフトウェア）

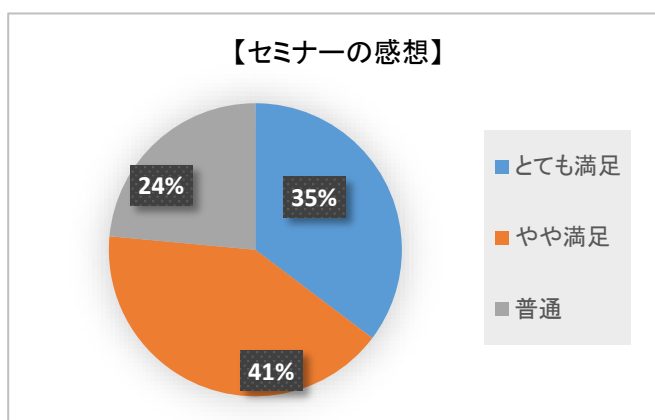
その他ご意見

- ポイントポイントでパブコメ募集して、広く意見を集めて欲しい。
- 新器のエビデンスは治験のものしか認められないのでしょうか。

(3) スマート治療室ガイドライン解説（H31/2/6） 回答数 68 名／参加者 83 名

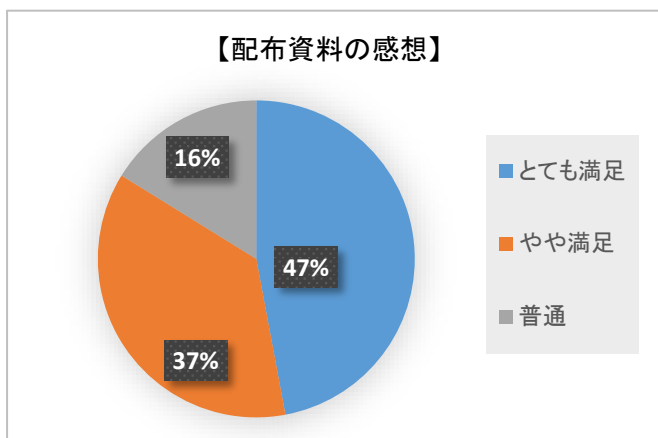
【セミナーの感想について】

感想	回答数
とても満足	24
やや満足	28
普通	16
合計	68



【配布資料について】

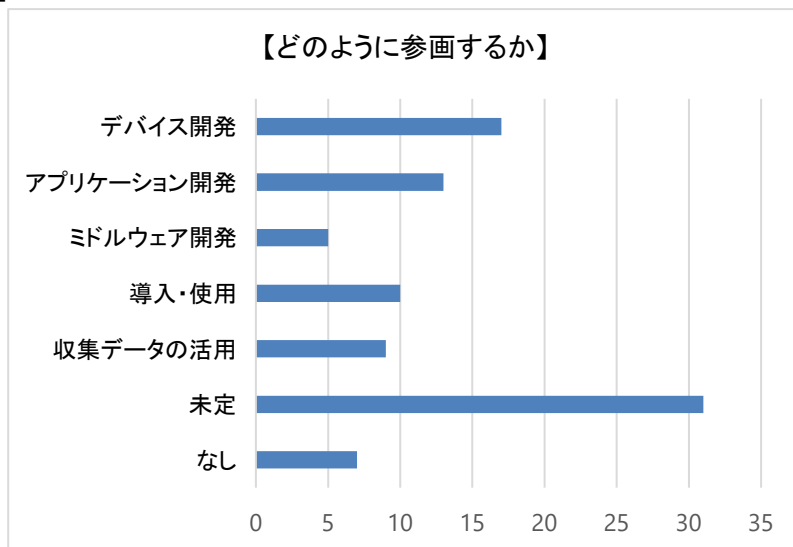
感想	回答数
とても満足	32
やや満足	25
普通	11
合計	68



【スマート治療室にどのように参画するか】

感想	回答数
デバイス開発	17
アプリケーション開発	13
ミドルウェア開発	5
導入・使用	10
収集データの活用	9
未定	31
なし	7
合計	92

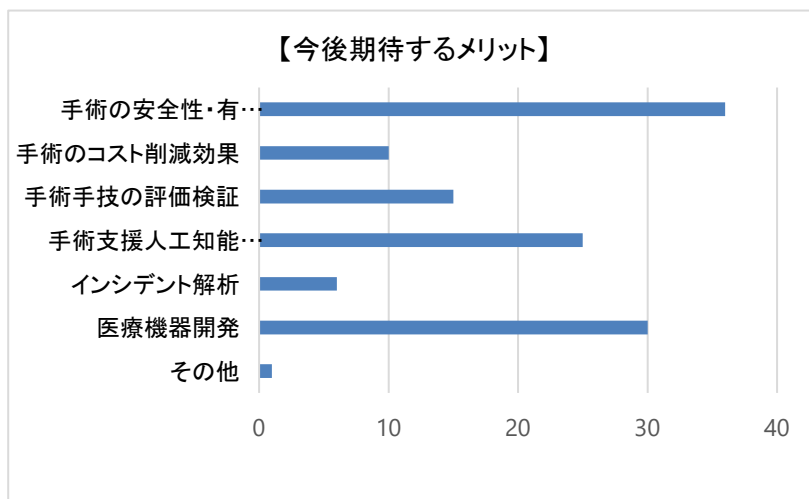
(複数回答可:回答者総数 67名)



【スマート治療室について、今後期待するメリット】

感想	回答数
手術の安全性・有効性の向上	36
手術のコスト削減効果	10
手術手技の評価検証	15
手術支援人工知能の開発等	25
インシデント解析	6
医療機器開発	30
その他	1
合計	123

(複数回答可:回答者総数 65名)



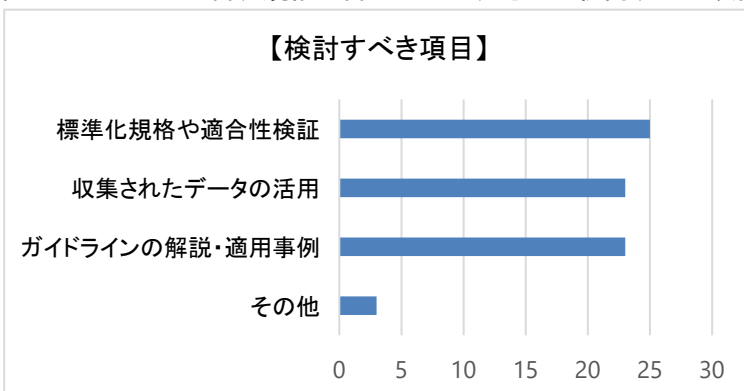
【その他回答】

・地域格差の解消

【今後、本スマート治療室ガイドラインを含むガイダンス文書、規格文書において、さらに検討すべき項目】

感想	回答数
標準化規格や適合性検証	25
収集されたデータの活用	23
ガイドラインの解説・適用事例	23
その他	3
合計	74

(複数回答可:回答者総数 59名)



【その他回答】

- ・サイバーセキュリティと異なる技術トレンドのデバイス対応、拡張性
- ・スマート治療室における感染症対策
- ・規格案件

【今後のセミナー開催について】

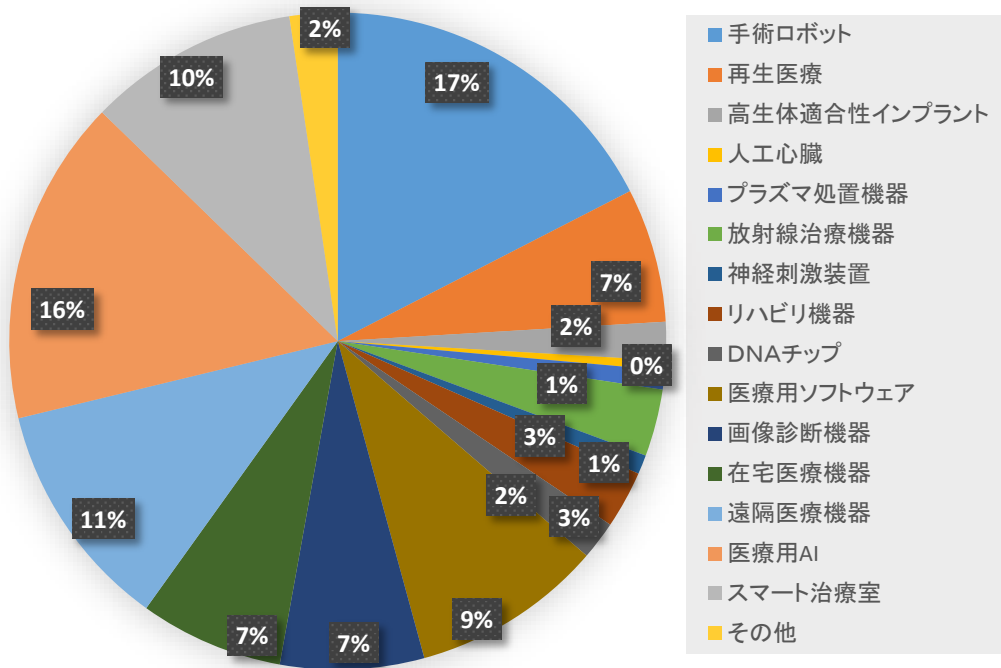
分野	回答数
手術ロボット	37
再生医療	14
高生体適合性インプラント	4
人工心臓	1
プラズマ処置機器	2
放射線治療機器	7
神経刺激装置	2
リハビリ機器	6
DNAチップ	4
医療用ソフトウェア	20
画像診断機器	15
在宅医療機器	15
遠隔医療機器	24
医療用AI	34
スマート治療室	22
その他	5
合計	212

【その他回答】

- ・ゲノム
- ・スマート治療室の施設基準
- ・セキュリティ規制
- ・外国人への医療提供
- ・災害時にサポートする最新の医療機器

(複数回答可:回答者総数 65名)

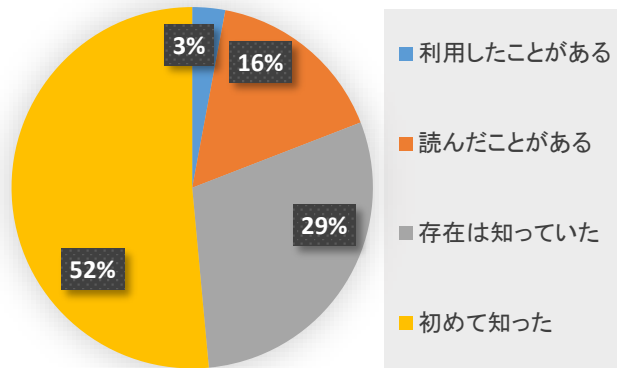
【今後のセミナー開催について】



【開発ガイドライン・次世代医療機器・再生医療等製品評価指標について】

感想	回答数
利用したことがある	2
読んだことがある	11
存在は知っていた	20
初めて知った	35
合計	68

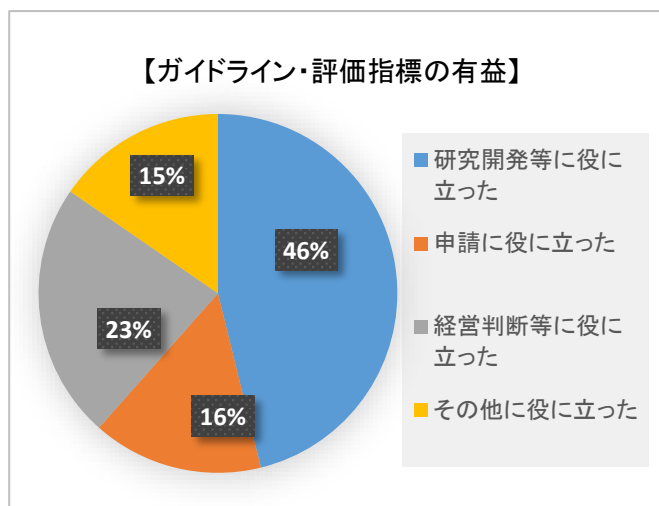
【ガイドライン・評価指標について】



【開発ガイドライン・次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の有益】

感想	回答数
研究開発等に役に立った	6
申請に役に立った	2
経営判断等に役に立った	3
その他に役に立った	2
役に立たなかった	1
合計	14

(複数回答可:回答者総数 12名)

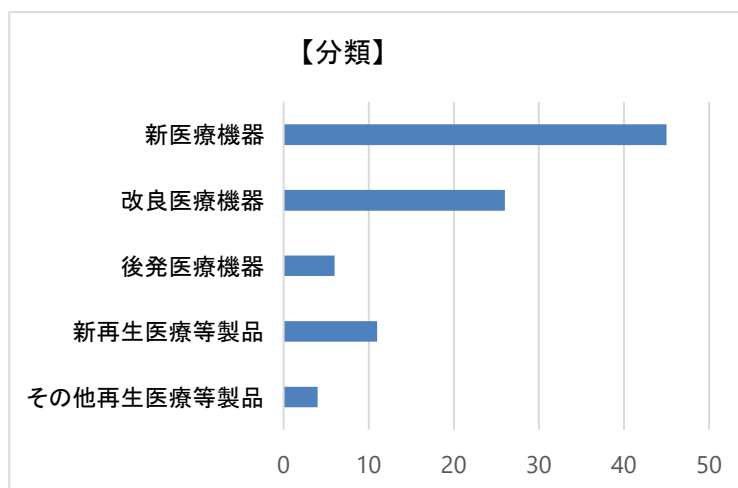


【今後、策定すべき開発ガイドライン・次世代医療機器・再生医療等製品評価指標のテーマ】

1. 分類

分類	回答数
新医療機器	45
改良医療機器	26
後発医療機器	6
新再生医療等製品	11
その他再生医療等製品	4
合計	92

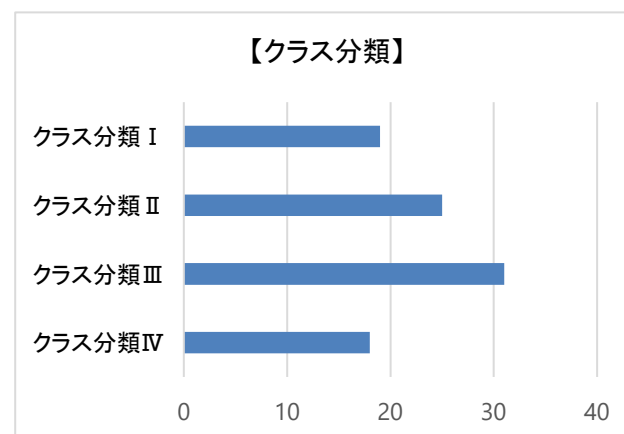
(複数回答可:回答者総数 58名)



2. 医療機器の場合、クラス

クラス分類	回答数
クラス分類Ⅰ	19
クラス分類Ⅱ	25
クラス分類Ⅲ	31
クラス分類Ⅳ	18
合計	93

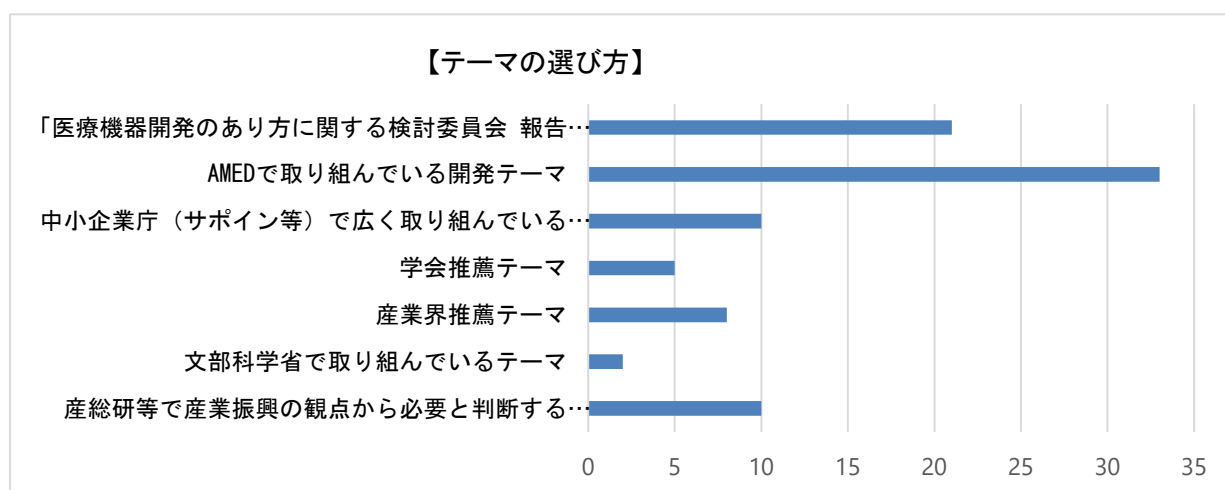
(複数回答可:回答者総数 52名)



3. テーマの選び方

テーマ	回答数
「医療機器開発のあり方に関する検討委員会 報告書」 (平成 30 年 AMED)の注目領域	21
AMED で取り組んでいる開発テーマ	33
中小企業庁(サポイン等)で広く取り組んでいる開発テーマ	10
学会推薦テーマ	5
産業界推薦テーマ	8
文部科学省で取り組んでいるテーマ	2
産総研等で産業振興の観点から必要と判断するテーマ	10
合 計	89

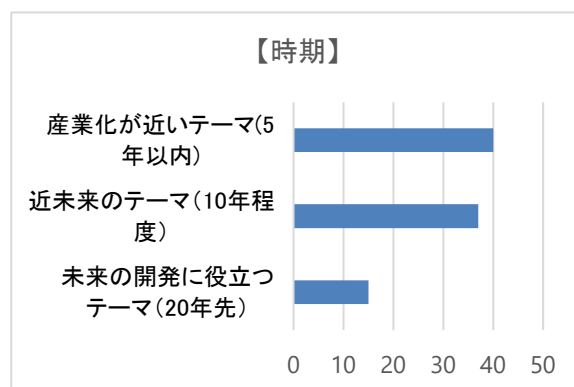
(複数回答可:回答者総数 56 名)



4. 時期

時期	回答数
産業化に近いテーマ(5年以内)	40
近未来のテーマ(10年程度)	37
未来の開発に役立つテーマ(20年先)	15
合 計	92

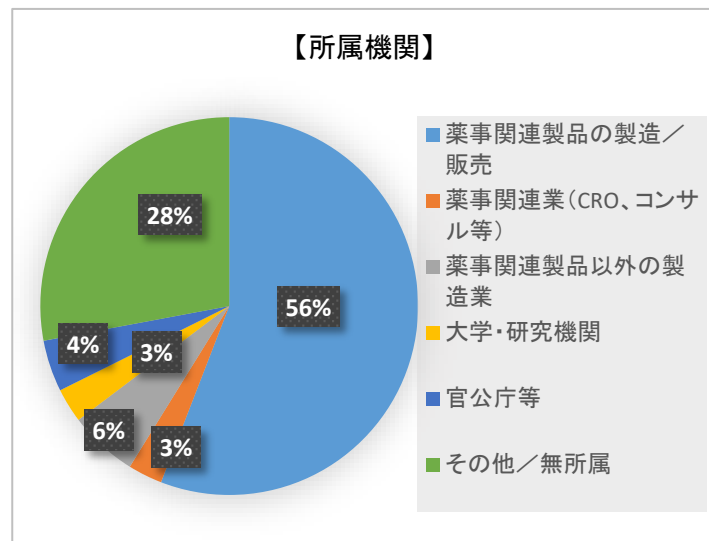
(複数回答可:回答者総数 61 名)



【業種について】

1. 所属機関

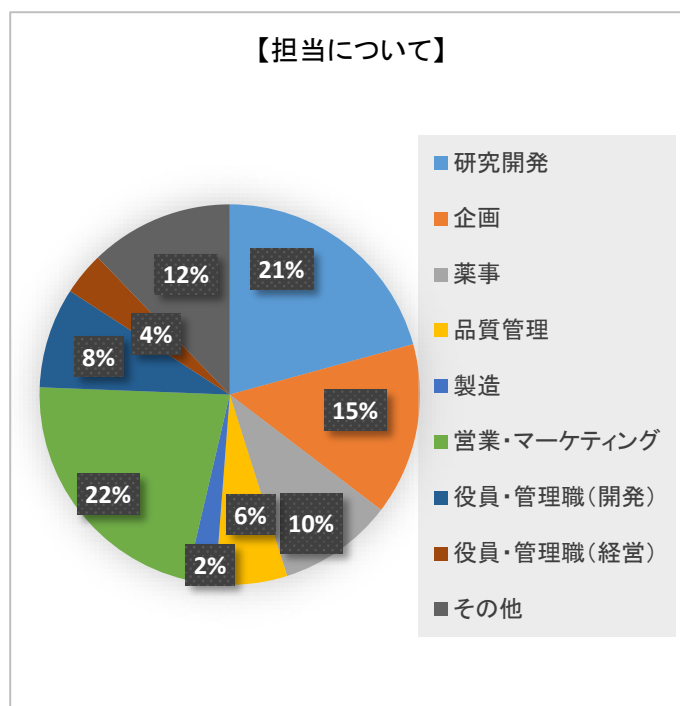
所 属		回答数
薬事関連製品の製造／販売		38
製品カテゴリー (複数回答可)	医薬品	(3)
	医療機器	(37)
	再生医療等製品	(0)
薬事関連業 (CRO、コンサル等)		2
薬事関連製品以外の製造業		4
医療機関 (大学病院以外)		0
大学・研究機関		2
官公庁等		3
その他／無所属		19
合 計		68



2. ご担当

所 属	回答数
研究開発	17
企画	12
薬事	8
品質管理	5
製造	2
営業・マーケティング	18
役員・管理職 (開発)	7
役員・管理職 (経営)	3
その他	10
合 計	82

(複数回答可: 回答者総数 68 名)



【その他回答】

- ・アドバイザー
- ・建築
- ・建築設計
- ・事業化支援
- ・設備、設計、施工
- ・設計 (設備)
- ・設計

【薬事申請の予定】

薬事申請の予定	回答数
申請予定の製品がある	7
新医療機器	1
改良医療機器	2
後発医療機器	1

申請の時期について	回答数
10か月以内	1
12か月以内	1
未定	2

【感想】

セミナー全般について

- 最新医療機器の開発状況をセミナー内に取り入れて欲しい。
- 発表資料がテキストに含まれていないページがいくつかありましたが、可能な限りテキストに入れていただければ幸いです。

開発ガイドライン等を改善すべき点や要望

- AIの承認ガイドライン
- 国内と海外向けの進め方。国内のみでは事業性評価が難しいため、モデルケースがあれば、事業性の見込みの説得材料の紹介。
- 具体的に建設する際に（SCOTなど）付随する空間の大きさ、必要なサーバ熱対策、総合的に注意事項などまとめていただけると有難いです。
- データ収集方法のガイドラインと効果検証範囲の明示（推奨と安全範囲）

その他ご意見

- 海外で制定されつつある標準規格との互換性は必ず考慮しておかないと、結局ガラパゴス規格として普及が望めなくなるため、グローバルで販売することができることを視野に入れた企画を望みます。

V-2-2 その他の普及啓発活動

開発ガイドラインの普及啓発活動として、以下を実施した。

1) ウェブページによる開発ガイドラインの情報発信

下記のような医療機器開発ガイドライン事業専用のウェブページ上にて、本事業での成果である開発ガイドラインに関する情報や前述のセミナー開催情報の発信、アンケートを通じて要望・意見の収集などを行った

(<http://md-guidelines.pj.aist.go.jp>)

医療機器等開発ガイドライン

医療機器等開発ガイドラインは、新しい医療機器・再生医療等製品、その関連製品の迅速・効率的な開発のための「道しるべ」となる文書です。

策定した開発ガイドライン

セミナー

医療機器等開発ガイドライン策定事業とは

アンケートご協力をお願い

お問い合わせ先



医療機器等開発ガイドライン策定事業とは

高齢社会を迎えたわが国において、「国民の長寿」と「質の高い生活」を実現するためには、新しい医療機器・再生医療等製品の開発と医療現場への円滑な導入が不可欠です。このためには、今後の医療機器・再生医療等製品とその関連分野の活性化・国際競争力の強化を図り、迅速・円滑な開発・審査を実現することが必要と考えます。

これらの目的のために、平成17年度から経済産業省に「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」と厚生労働省に「次世代医療機器評価指標検討会」が設置されました[PDF: 87KB]。

以降、これらの検討会が連携（合同検討会）して新しい医療機器・再生医療等製品とその関連分野の開発の迅速化・効率化に資する開発ガイドラインおよび医療機器・再生医療等製品の薬事承認審査の迅速化・円滑化に活用できる評価指標を策定しています。

国立研究開発法人産業技術総合研究所では、日本医療研究開発機構(AMED)より「医療機器等開発ガイドライン策定事業」を受託し、医療機器・再生医療等製品に関連する技術分野ごとに医学系学会、工学系学会および関連企業からの専門家によって構成する開発ワーキンググループを組織して、開発ガイドライン原案を策定し、「医療機器等開発ガイドライン評価検討委員会」に答申しています。

最近の投稿

[「開発ガイドラインの公表について」](#)

終了【セミナー】

[スマート治療室ガイドライン解説 in 大阪](#)

終了【セミナー】

[スマート治療室ガイドライン解説](#)

終了【セミナー】

[積層造形医療機器ガイドライン解説](#)

[アンケートご協力をお願い](#)

VI. 事業の成果と今後への課題

1. 成果の概要

本事業の実施計画に対応して、次の内容を実施した。

- (1)開発ガイドライン案策定
- (2)普及啓発活動

(1) 開発ガイドライン案策定

この事業全般の企画・推進を図るため、外部有識者等で組織する「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」を編成した。同委員会と厚生労働省に設置された「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会」との合同検討会において、評価指標の作成と開発ガイドラインの策定方針が定められ、下記の課題が本年度の医療機器開発ガイドラインの検討課題として選定された。

< 検討課題 >

- 1) 再生医療（ヒト細胞製造システム）
- 2) 体内埋め込み型材料（三次元積層造形医療機器）
- 3) 体内埋め込み型材料（靭帯・腱再建術に用いるインプラント）
- 4) 画像診断（近赤外イメージング検査システム）
- 5) スマート治療室
- 6) 人工知能分野
- 7) ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）
- 8) マイクロ波乳がん検査装置

上記の課題に関して、関連する医学系学会、工学系学会、開発企業等の専門的知見を有する外部有識者で構成される開発WGを編成・開催した。厚生労働省の事業に基づいて設置された審査WGと連携して、開発者および審査関係者に有益な事項に関して技術的側面に関する開発ガイドライン案を検討した。必要に応じて各種評価試験、ヒアリング・調査などを実施した。合同検討会においてその成果を報告した。成果報告書およびWGごとの詳細版の成果報告書を取りまとめた。

また、再生医療（ヒト細胞製造システム）、体内埋め込み型材料（三次元積層造形医療機器）、画像診断（近赤外イメージング検査システム）、スマート治療室、人工知能分野、ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）の検討課題において6件の開発ガイドライン（案）を取りまとめた。

1) 再生医療（ヒト細胞製造システム）

再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG では、4 回の WG 委員会と 5 回の TF 委員会を開催した。再生医療等製品の製造で無菌操作等区域における容器の開放を伴う工程間のチェンジオーバーについて検討し、次工程を開始するために必要な基本的な考え方を示し、適切な工程管理を行える一助となることを目的とした「再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）」を取りまとめ、WG 案として確定させた。

また、ISO/TC198/WG9 および ISO/TC276/WG4 活動に参画し、考え方の整理と提案文書作成の討議に関与した。

2) 体内埋め込み型材料（三次元積層造形医療機器）

体内埋め込み型材料（三次元積層造形医療機器）開発 WG では、4 回の WG 委員会を開催した。チタン材料の精密積層造形技術の適用分野を調査し、鍛造チタン上への積層造形製造技術を検討し（TRAFAM の活用）、骨腫瘍による大規模欠損や人工関節ステム、顎顔面インプラントへの臨床的必要性を考慮して、「精密積層造形技術を用いた人工股関節寛骨臼コンポーネントの開発ガイドライン（手引き）」を取りまとめ、WG 案として確定させた。

精密積層造形技術の動向調査、特に、積層造形条件の最適化、積層構造のトポロジー最適化技術、プロセスウィンドウ制御、残留応力緩和方法、埋植試験等について調査検討を行った。

普及活動のため、医療機器等ガイドライン 活用セミナー#18『積層造形医療機器ガイドライン解説－東洋人の骨格構造に最適な次世代インプラントの開発を目指して－』を開催した。

3) 体内埋め込み型材料（靭帯・腱再建術に用いるインプラント）

体内埋め込み型材料（靭帯・腱等再建術に用いるインプラント）開発 WG では、2 回の WG 委員会を開催した。開始初年度として、靭帯・腱等再建術に用いるインプラントを開発する際の基本的な考え方を以下の通りにとりまとめた。

- 前十字靭帯損傷の治療を例に必要な製品開発イメージ、評価の項目を検討（新素材、革新的な製造技術の導入、適合性獲得のための再生医療との融合、力学特性の改善等）
- 手術主義の進歩に伴う臨床的な必要性のとりまとめ
- 製品開発動向の文献調査
- 力学的評価の項目（ひねり強度および引張等）の検討
- 生物学的な安全性評価の動向調査（骨形成能、異物反応等）
- 生物由来材料の評価指標の参照

4) 画像診断（近赤外イメージング検査システム）

画像診断支援（近赤外イメージング検査システム）開発 WG では、2 回の WG 委員会を開催した。近赤外イメージング（1000-1800nm）システムで使用されるソフトウェア（プログラム）について検討し、「近赤外イメージング検査システム開発ガイドライン（手引き）」を取りまとめ、WG 案として確定させた。

また、基軸単位にルクスを用いている医用照明の国際標準(IEC60601-2-41)を補う、新たな規格の開発を開始した。

5) スマート治療室

開発 WG は非開催

「スマート治療室のシステム構成・運用に関する開発ガイドライン（手引き）」を WG 案として確定させた。スマート治療室の将来展開を踏まえた開発ガイドライン・規格等の文書類の分担について検討し、ガイドラインの適用事例をガイドライン追補収載記事として報告書にまとめた。普及活動のため、医療機器等ガイドライン活用セミナー#19 および#20『スマート治療室ガイドライン解説－手術室 IoT が創る未来と開発ガイドライン－』を東京と大阪で開催した。

6) 人工知能分野

人工知能分野開発 WG では、5 回の WG 委員会を開催、そのうち 1 回を審査 WG と合同開催し、直接意見交換を行った。開発ガイドライン案について検討し「医用画像診断支援システム（人工知能技術を利用するものを含む）開発ガイドライン（手引き）（案）」を取りまとめ、WG 案として確定させた。また、ガイドライン適用事例を検討しガイドライン追補収載記事として報告書にまとめた。

7) ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）

ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）開発 WG では、1 回の WG 委員会を開催した。加速器型 BNCT 装置に範囲を限定して、開発の経緯、現状の技術開発、今後開発が望まれる技術開発、根拠論文、規格等を整理した。有効性、安全性、品質を担保しつつ、機器開発の効率的かつ迅速な遂行を支援するため、厚生労働省側の評価指標（案）に対応づけ、要求事項の検証方法を示した「ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）に関する開発ガイドライン（手引き）（案）」を取りまとめ、WG 案として確定させた。

8) マイクロ波乳がん検査装置

WG 委員委嘱準備を行うとともに、開発ガイドラインで扱うべき技術項目につき検討した。

(2) 普及啓発活動

開発ガイドラインの普及啓発活動として、以下を実施した。

1) セミナー開催

既刊の開発ガイドラインにつき、医療機器関連の開発者等を対象とするセミナーを開催した。セミナー開催に当たっては、厚生労働省および国立医薬品食品衛生研究所の共催および関連する諸学会の後援を得て、開発ガイドラインの内容だけでなく、関連する次世代医療機器・再生医療等製品評価指標や関連分野の医学および技術の動向、医薬品医療機器等法などの最新動向の情報提供につとめた。

体内埋め込み型材料、スマート治療室について、セミナーを3回開催し、合計365名の受講者を集めた。

開催日	セミナータイトル	受講者数
平成30年 10月 23日	積層造形医療機器ガイドライン解説	161名
平成30年 12月 5日	スマート治療室ガイドライン解説（東京）	121名
平成31年 2月 6日	スマート治療室ガイドライン解説（大阪）	83名

2) ウェブページによる開発ガイドラインの情報発信

下記ウェブページ上にて、本事業での成果である開発ガイドラインに関する情報の発信を継続実施している。

(<http://md-guidelines.pj.aist.go.jp>)

2. 今後への課題

平成 30 年度は本事業の最終年度である。医療機器等に関する開発ガイドライン（手引き）策定事業の今後の課題として産業戦略の観点からの開発ガイドラインのテーマ提案の仕組みが望ましいと考える。

平成 28 年度の合同検討会において、開発ガイドライン・評価指標のテーマ選定の過程において合同検討会をもっと活用すべきであるとの意見が出された。これを受けて、平成 29 年度からは合同検討会を複数回開催とした。また策定すべき品目、テーマに関して学会、業界、合同検討会委員へのアンケートが実施された。開発・審査 WG の連携の元に策定するとの原則が再確認され、両事業の最初の方針への回帰が図られた。

審査の円滑化に関しては、関係機関間の情報交換、学会へのアンケート実施によって評価指標を作成すべき品目の洗い出しと優先順位が明確になってきた。これには厚生労働省の先駆け審査指定制度との連携による候補品目の抽出などが含まれる。

一方、開発の迅速化と産業の振興に関しては、業界団体へのアンケートの結果として 6 テーマの提案をいただいたものの、平成 30 年度の合同検討会でその中から選ばれたテーマは 1 つだけであった（申請時期が近いことから評価指標の作成を中心に進める予定）。更に、審査側との連携を重視した結果、開発側が先行して実施するテーマの提案が少なくなった。

平成 30 年度の合同検討会では、ウェアラブル、デジタル医療など AMED での医療機器重点化分野を踏まえた、産業政策の大局的な観点から活発な意見交換がなされた。

開発ガイドラインは、評価指標よりも早い時期に必要であることから、審査側で必要性が認識された品目よりも早期にそれらのトレンドを感知して大局的な視点からテーマ設定を試みる必要があると考える。一方、研究開発の早期段階の情報の開示を企業に期待することは無理である。AMED の研究テーマに関する情報も採択テーマ一覧等の公開されたごく限られた情報しか用いることができなかった。お願いベースの情報開示に依存する方法では限界がある。

これらの要因から、開発ガイドラインのテーマ提案にあたっては a) 開発の早期段階からテーマ抽出すること、b) 企業の情報提供だけに依存しないことが必要と考える。学術によるリードとそこに産業と行政を呼び込むこと、これらを一体となって進める攻めの開発ガイドライン構築が課題である。

あとがき

本事業の実施にあたり、合同検討会委員各位、開発 WG 委員各位はもとより、関連する審査 WG 委員、経済産業省、厚生労働省の関係各位、日本医療機器産業連合会（医機連）、再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）はじめ関連する工業会および関連する学会の関係者の皆様からは多大なご支援とご助言、情報提供などを頂きました。各位のご支援無しでは本事業の遂行は不可能でした。実務委員会を代表して心から感謝申し上げます。

ことに、本年は医機連、FIRM の全面のご協力のもとに傘下企業へのアンケートを実施して、次の開発ガイドライン・評価指標テーマに関する意見をいただきました。お寄せいただいたご意見の中から 1 テーマについては評価指標テーマとして作成を検討することとなりました。上市前の製品と技術に関する情報提供という難題を引き受けていただいた企業の皆様に深謝いたします。

平成 31 年 3 月
医療機器ガイドライン事業実務委員会
鎮西 清行

この報告書は、平成 30 年度に国立研究開発法人産業技術総合研究所が、国立研究開発法人日本医療研究開発機構からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

— 禁無断転載 —

平成 30 年度未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業
(医療機器等に関する開発ガイドライン(手引き)策定事業)
事業報告書

連絡先

〒100-0004
東京都千代田区大手町 1-7-1 読売新聞ビル 23 階
国立研究開発法人日本医療研究開発機構
産学連携部 医療機器研究課
TEL : 03-6870-2213
FAX : 03-6870-2242
URL : <http://www.amed.go.jp/>

発行

〒305-8564
茨城県つくば市並木 1-2-1
国立研究開発法人産業技術総合研究所 健康工学研究部門
医療機器開発ガイドライン事業実務委員会
TEL/FAX : 029-861-7840
E-Mail : md-guidelines@aist.go.jp