

「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」
（事後評価）
（2010年度～2014年度 5年間）

5. プロジェクトの概要説明資料（公開）

「事業の位置づけ・必要性」及び「研究開発マネジメント」
「研究開発成果」及び「実用化・事業化に向けての見通し
及び取り組み」

NEDOロボット・機械システム部

2015年7月31日

発表内容

1. 事業の位置づけ・必要性

- (1)NEDOの事業としての妥当性
- (2)事業目的の妥当性

- 社会的背景と事業の目的
- 事業の概要
- 事業の位置付け
- NEDOが関与する意義
- 実施の効果
- 国内外の研究開発動向

NEDO

2. 研究開発マネジメント

- (1)研究開発目標の妥当性
- (2)研究開発計画の妥当性
- (3)研究開発実施の事業体制の妥当性
- (4)研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性
- (5)情勢変化への対応等

- 研究開発目標と根拠
- 研究開発内容
- 研究開発スケジュール
- 予算執行額
- 研究開発の実施体制
- 研究開発の運営管理
- 知財マネジメント
- 加速財源等の投入実績
- 情勢変化等への対応
- 中間評価結果への対応

3. 研究開発成果

- (1)目標の達成度と成果の意義
- (2)知的財産権等の取得
- (3)成果の普及

- 開発目標と達成度
- 成果の意義
- 特許・論文発表等の実績

加藤PL

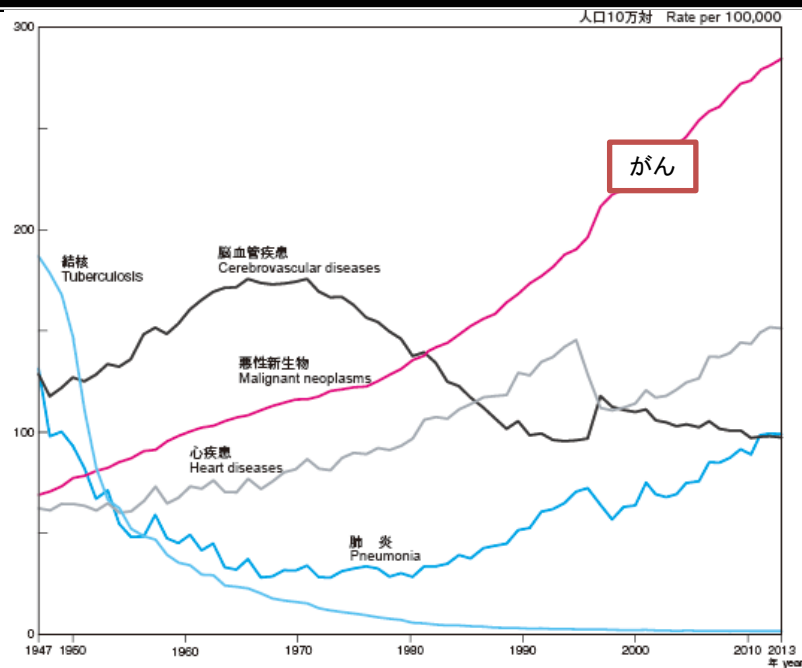
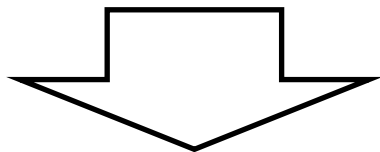
4. 実用化、事業化の見通し及び取り組み

- (1)成果の実用化・事業化の見通し
- (2)実用化・事業化に向けた具体的取り組み

- 本プロジェクトにおける「実用化・事業化」の考え方
- 成果の実用化・事業化の見通し・取り組み

○社会的背景と事業の目的

- 国民の2人に1人が生涯1度は罹患し、3人に1人が死亡。
- 年間約88万人が罹患し、約36万人が死亡。



出典:厚生労働省大臣官房統計情報部「人口動態統計」

1. 早期に発見すれば治せる”がん”→**少しでも早く見つけて治療したい**
 - 検診率の向上
 - 高感度・高精度の診断・治療機材
2. 早期に発見しても治せない”がん”(再発がん、治療耐性がんを含む)
→**それでも何とか治したい**
 - “患者ごと”の個別化医療から”がん細胞ごと”の個別化医療へ

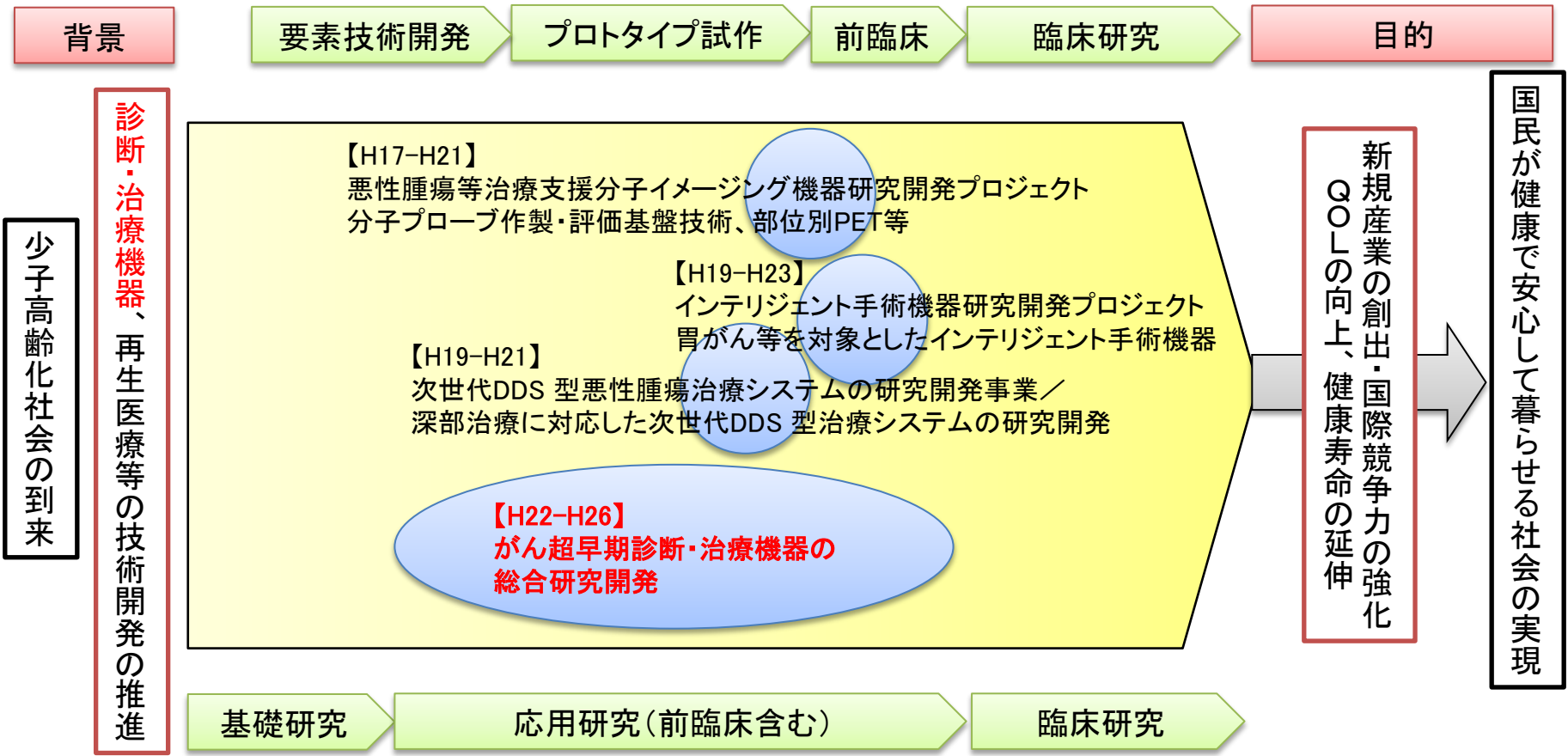
低侵襲、低コスト、手近、簡便

○事業の概要

予後の悪いがんに対する性状・位置情報を「血中がん・遺伝子」、「PET画像」、「病理組織」から正確かつ高効率に得るための超早期高精度診断機器システムと、上記の情報に基づく早期がんの低侵襲治療を実現する超低侵襲治療機器システムを開発。本事業の実施により、がん医療分野での共通基盤となる診断機器・治療機器の普及、及び当該分野の産業競争力強化に貢献。



○事業の位置付け



- 5年生存率の急激な低下をもたらすステージより早期に、治療方針を決定するために必要な**がんの性状・位置等の情報を確実に取得する技術**を開発。
- 患者のQOL向上に向けて、得られた診断情報に基づき、**より侵襲性の低い治療を可能とする技術**を開発。

○政策的位置付け

■がん対策基本法(平成19年4月施行)

①がんに関する研究の推進と成果の普及、活用、②がん医療の均てん化の促進、③がん患者の意向を十分尊重したがん医療提供体制の整備。

■健康安心イノベーションプログラム(平成22年4月 経済産業省)における位置付け

医療福祉機器開発による疾患の早期診断・治療法の提供を実現し、関連産業の競争力強化に資するための技術開発事業。

■新成長戦略-ライフ・イノベーション分野(平成22年6月 閣議決定)

日本発の革新的な医薬品、医療・介護技術の研究開発の推進。

■技術戦略マップ2010-医療機器分野(平成22年6月 経済産業省)における位置付け

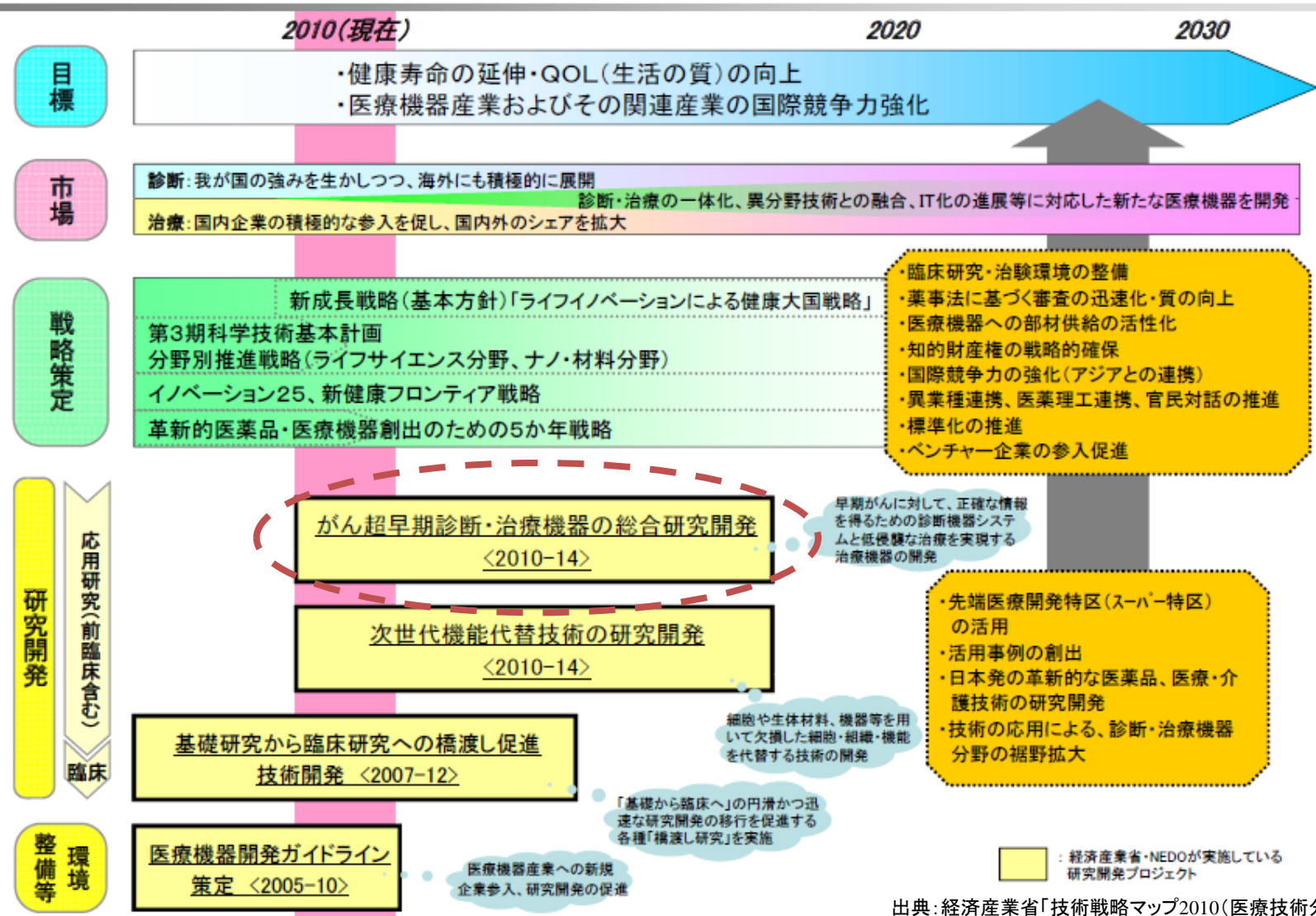
死亡原因第1位であるがんの超早期高精度診断機器と超低侵襲治療機器の開発を一体的に行う総合的研究開発は、国による研究開発のニーズが高い領域。

■日本再興戦略(平成25年6月 閣議決定)における位置付け

日本発の国際競争力の高い医療機器開発を目指す「未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業」の1つ。

○技術戦略マップ(医療機器分野)上の位置付け

医療機器分野の導入シナリオ



○NEDOが関与する意義

「がん対策推進基本計画」全体目標

1. がんによる死亡者の減少
2. 全てのがん患者とその家族の苦痛の軽減と療養生活の質の維持向上
3. がんになっても安心して暮らせる社会の構築

NEDO

- 国の政策目標の実現、政策実行
- 企業単独では行えないハイリスクな基盤技術開発の支援
- 臨床拠点のニーズと企業の技術力を結び付ける医工連携体制の構築

プロジェクトリーダー・外部有識者

臨床・市場面からの継続的なフィードバック

臨床機関(大学等)

- 臨床観点による検証・改良
- 臨床サンプルの提供

- 政策目標の実現
- 産学連携
- 医工連携

産業界(企業)

- 自社技術の活用
- ハイリスクな技術開発

がんの超早期の診断・治療を可能にする医療機器を開発し、
患者の生活の質(QOL)の向上と我が国の医療機器産業の競争力を強化

○実施の効果

(1) 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

- より早期段階で、かつ生理検体を採取することなく血液から簡便にがんの可能性を判定可能。特に、遺伝子診断によって抗がん剤の効きやすさ、また放射線耐性等、治療法の選択も可能。
- 世界各社が競合する中、**CTCの高精度な分離・精製・遺伝子診断を可能とするシステム**で市場獲得。

(2) 画像診断システムの研究開発

- 乳がん、前立腺がん、膵がんの3がん種に対するプローブについては、**新規プローブ剤が市場化されれば、2020年でおおよそ195億円**の市場規模が想定される。
- 予後の悪いがんについても、随時がんの進行等を画像化することができる。
- PET装置市場は2018年には世界で1,400億円に拡大。
高精度、かつ深さ位置も弁別できるマルチモダリティPET装置の市場獲得。

(3) 病理画像等認識技術の研究開発

- これまで**目視では確認できなかった新たな形態指標・分子指標による病理組織診断が可能**となり、より効率的かつ正確な指標に基づいた病理診断が実現する。
- 病理画像スキャナをはじめとして研究用途としての装置開発が活発化。
本プロジェクトではさらに臨床として価値のある装置、診断指標の実現を目指す。

(4) 高精度X線治療機器の研究開発

- **放射線治療装置の世界の市場規模:38億ドル(2008年)。10~26%/年で市場規模拡大。**
- より簡便に、より短時間の照射で入院を要しないがん治療が可能になり、患者のQOLを可能な限り維持した治療を実現する国産治療装置市場獲得を目指す。

○国内外の研究開発動向

(1) 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

- **【血中循環腫瘍細胞検出】従来製品 (CellSearch) と比較した強み**

本事業で開発する検出システムは、CellSearchシステムが苦手とするEpCAM以外を表面抗原とするCTCに対しても高精度で検出が可能。検体処理からCTC検出までを短時間で自動化が可能。

- **【遺伝子診断装置】欧州SPIDIAプロジェクトにおいても血中遺伝子サンプル調製技術の標準化が進行。**

遺伝子診断により、分子標的薬剤の奏効性を早急に明らかにでき、効率的な治療法の選択に貢献。

(2) 画像診断システムの研究開発

- **従来製品 (PET/MRI等) と比較した強み**

本事業で開発するフレキシブルPET装置はDOI検出器を搭載し、深さ方向の位置情報も得られる高精度診断可能なPET装置。また、モダリティに応じて取付可能なため価格も抑えることが可能。

(3) 病理画像等認識技術の研究開発

- **従来製品 (DAB染色) と比較した強み**

視野範囲・感度ともに従来以上の高輝度蛍光分子を用いた診断系を確立し、特殊な顕微鏡を購入せずに低コストで高精度な蛍光分子診断が病理切片上で可能。

(4) 高精度X線治療機器の研究開発

- **従来製品 (Cyberknife) と比較した強み**

本事業で開発する製品は微小がんや再発がんに対して、患者の動きにリアルタイムに対応したりスクの少ない照射が可能。

○研究開発目標と根拠

サブPJ	研究開発目標	根拠
(1) 血中がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発	血中がん分子・遺伝子診断のための 検体前処理プロセス等を統合した診断装置 を完成するとともに、検体前処理プロセス等の標準化を行う。	健康診断レベルで簡便に血中循環がん細胞(CTC)を検出できる技術を開発。
(2) 画像診断システムの研究開発	目標がんを定め、早期のステージで高精度にがんを検出し腫瘍組織の悪性度等を判定できる 分子プローブ 等の薬剤について臨床研究を開始できるレベルで開発する。また、これらの分子プローブ等を用いて高感度で高分解能な画像診断を行える装置について、臨床研究を開始できるレベルのプロトタイプを開発する。	経時的に個別がん種の性状をPET装置でモニターできる装置・プローブを開発。
(3) 病理画像等認識基礎技術の研究開発	高信頼性・高効率な 病理診断支援 に必要な技術及び判定自動化装置を完成する。	効率・定量性に富む新たな病理診断の指標を実現。
(4) 高精度X線治療機器の研究開発	小型高出力X線ビーム発生・ 動体追跡照射・治療計画作成支援 ・治療位置及び線量のリアルタイム検証を可能にする基盤技術を組み込んだX線治療装置のプロトタイプを開発し、臨床研究に適用するための検証を行う。	ピンポイント・動体追跡X線照射による低侵襲X線治療の実現。

○研究開発内容

サブPJ	研究開発テーマ	研究開発内容
(1) 血中がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発	<ul style="list-style-type: none"> 血中循環がん細胞検出システム/装置(マイクロ流路チップ方式、誘電泳動細胞固定方式、細胞チップマイクロチャンバー方式)の研究開発 血中循環がん細胞の高感度検出技術開発 血中がん遺伝子診断システム/装置の開発 	<p>より早期に治療すべきがんを診断するには、がんの位置・性状を血液中のがん細胞や遺伝子から確実に取得することが必要。がんの再発・転移の診断のため、血中を循環するがん細胞の高精度検出、また細胞中の遺伝子診断から治療法選択に必要な情報を抽出する技術を開発。</p>
(2) 画像診断システムの研究開発	<ul style="list-style-type: none"> マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発 がんの特性識別型分子プローブの研究開発 	<p>がんの位置、性状をとらえるため、その情報を特異的に検出できる分子プローブ等の薬剤、またそのプローブを用いて、他モダリティに据付可能で、高精度に全身を診断できるPET装置を開発。</p>
(3) 病理画像等認識基礎技術の研究開発	<ul style="list-style-type: none"> 定量的病理診断を可能とする病理画像認識/解析技術・システムの研究開発 1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発 	<p>正確な判定が難しい早期がんを普遍的に再現性よく判定する必要あり。高輝度蛍光ナノ粒子を用いた1粒子ナノイメージング技術と定量的病理診断を備えた信頼性の高い病理画像解析システムを開発。</p>
(4) 高精度X線治療機器の研究開発	<ul style="list-style-type: none"> 小型高出力X線ビーム発生装置の開発 動体追跡が可能な高精度X線照射装置の開発 治療計画作成支援技術/4D計画機能の開発 治療検証技術の開発 	<p>患者のQOL向上のためには、低侵襲な治療方法が必要。がんの病巣に対してピンポイントでX線を照射し、かつ呼吸などの動きに即したリアルタイム動体追跡照射を可能にするX線治療機器を開発し、より効率的かつ低侵襲な治療機器システムを開発。</p>

2. 研究開発マネジメントについて (2)研究開発計画の妥当性

○研究開発スケジュール

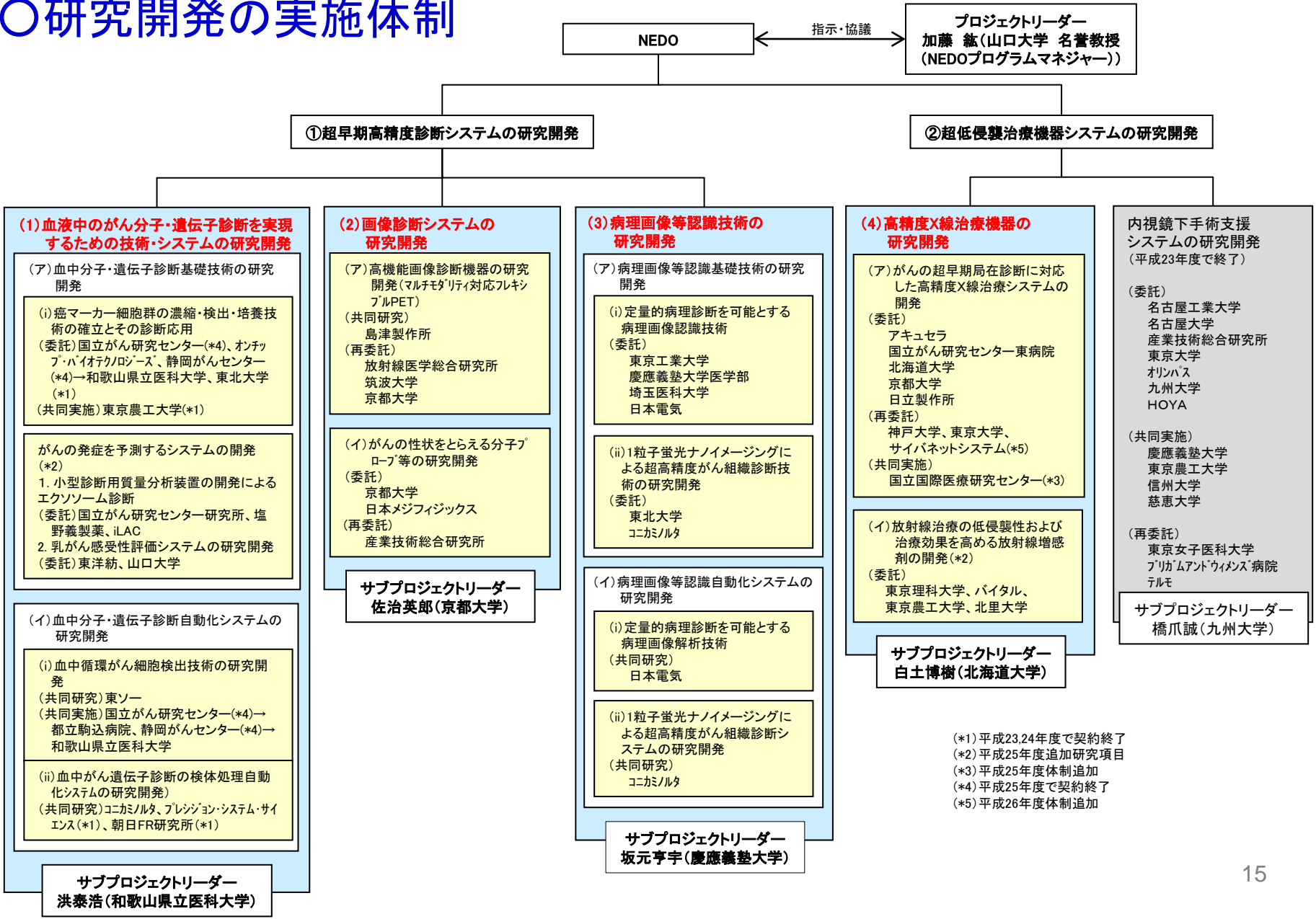
年次計画		H22	H23	H24	H25	H26
サブPJ		各種条件検討	原理検証	試作機作製評価	臨床検体を用いた評価・改良 プロトタイプ機作製・評価	
(1) 血中分子・ 遺伝子診断	CTC検出	サンプル前処理技術の開発 試作・モデル血液での検証		臨床サンプル評価	大規模臨床サンプル評価・改良	
	遺伝子診断	遺伝子解析装置試作 処理プロトコル開発		標準装置改良・評価		
(2) 画像診断	フレキシブル PET	フレキシブルPET要素技術開発		原理検証機・ プロトタイプ基本設計	プロトタイプの試作評価・改良	
	分子 プローブ	プローブ設計・合成・評価		モデル動物による安全性評価	実用分子プローブの評価	
(3) 病理診断	定量的 病理診断	病理画像デジタルデータベース構築 形態指標・定量化技術開発		スクリーニングシステムの 試作	デジタルスクリーニングシステム改良	
	1粒子蛍光イ メージング	蛍光分子設計	分子検出技術開発	少数病理検体での 評価	大規模病理検体を用いたシステム改良	
(4) X線治療	X線治療 機器	照射制御・ 動体追尾等	動作試験	統合システム化	システム改良	薬事申請向け データ収集

○開発予算執行額

(単位:億円)

	H22	H23	H24	H25	H26	計
(1) 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発	1.3	2.6	2.2	3.8	3.1	12.9
(2) 画像診断システムの研究開発	1.5	5.3	2.7	2.7	3.0	15.2
(3) 病理画像等認識技術の研究開発	1.2	2.5	3.7	2.6	3.3	13.3
(4) 高精度X線治療機器の研究開発	2.7	8.1	4.2	2.9	3.3	21.1
計	6.7	18.5	12.8	11.9	12.7	62.6

○研究開発の実施体制



○研究開発の運営管理

■プロジェクトリーダー主催による「運営会議」(年1回程度)を開催。

外部有識者の意見を運営管理に反映。

- 次年度予算ヒアリングを踏まえたサブプロジェクトの予算・開発計画の承認
- 開発委員会の議事を踏まえた実施計画変更(実用化に向けた前倒し開発・ユーザーフォーラムの開催)
(運営委員)

医療法人社団ミッドタウンクリニック専務執行役員 東京ミッドタウンクリニック 森山 紀之 健診センター長(臨床応用視点から助言)

公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 清末 芳生 フェロー(企業的・実用化視点から助言)

東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻 佐久間 一郎 教授(機器開発・実用化視点から助言)

その他、以下の開発会議等を開催。

■「運営委員会議」(随時/プロジェクトリーダー主催)

PL・運営委員とNEDOにて、開発委員会・予算ヒアリングの議事の総括、運営会議への論点を整理。

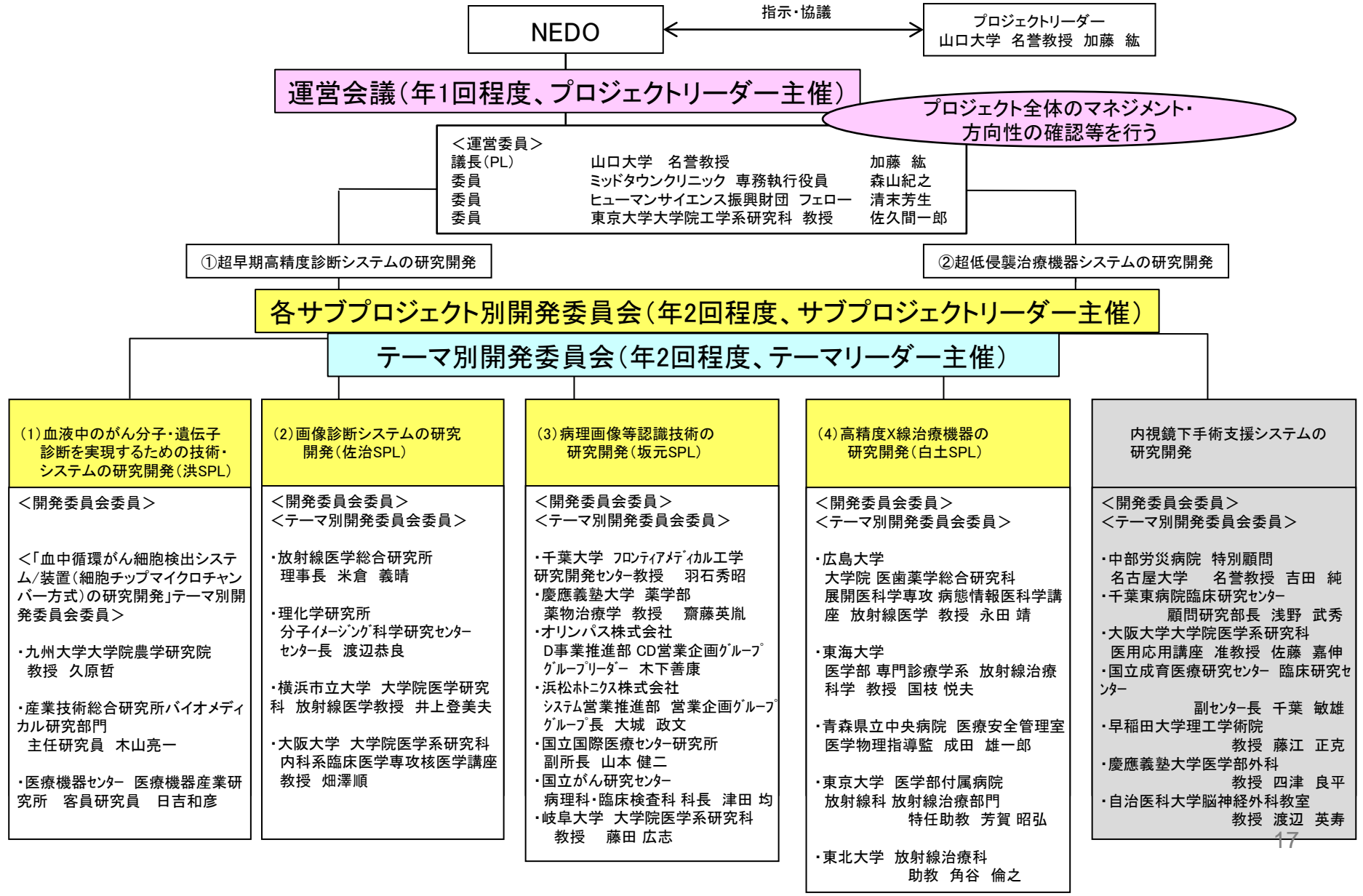
■「サブプロジェクト別開発委員会」(年2回程度/サブプロジェクトリーダー主催)

外部有識者・サブプロジェクト構成員・NEDOにて、実施状況・目標達成状況の確認、実用化に向けた方針を協議。

■「テーマ別開発委員会」(年2回程度/テーマリーダー主催)

外部有識者・テーマ構成員にて、構成する各テーマの研究開発進捗状況の確認と今後の開発方針を協議。

○研究開発の運営管理



○知財マネジメント

開発委員会等で議論、実施者の認識の摺り合わせ・・・

- ・事業戦略上のタイミングによって出願や権利化時期を十分に検討
- ・ノウハウとして秘匿すべきものは敢えて知財化を急がず

■競合技術の研究開発の推進に向けて

(1) 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

- ・一部の研究開発の基盤技術はノウハウとして秘匿。

■先行技術に関する基本・周辺特許の確保に向けて

(2) 画像診断システムの研究開発

- ・フレキシブルPET装置における要素技術の積極的特許出願を奨励。
(磁場対応検出器及びそれに付随したデータ集積回路・吸収補正技術)
- ・プローブの物質特許のみならず製造手法に係る特許出願を奨励。

(3) 病理画像等認識技術の研究開発

- ・高輝度蛍光剤を含む検出抗体・HE染色との同時検出技術に係る特許出願を奨励。
- ・スクリーニングシステムの改良にあたって、出願名義及び不実施補償等権利義務の明確化を助言。

(4) 高精度X線治療機器の研究開発

- ・動体追跡技術・ナロービーム照射技術における基本・周辺特許の早期出願を奨励。

○加速財源等の投入実績(平成22年度補正予算)

件名	金額 (億円)	目的	成果
【H22補正①】 (2)画像診断/フレキシブルPET マルチモダリティ対応フレキシ ブルPETの研究開発	1.5	フレキシブルPET装置 の早期実現を目指す。	検出器等の要素技術の確立を 加速した。
【H22補正②】 (2)画像診断/分子プローブ がんの特性識別型分子プロー ブの研究開発	2.5	難治がんに対応した 分子プローブの早期 実現を目指す。	肝がん・肺がん・膵がんに対す る分子プローブの設計・合成を 重点化した。
【H22補正③】 (4)X線治療 高精度X線治療機器の各種要 素試作の前倒し	7.0	高精度X線治療機器 の各種要素技術の開 発を前倒す。	全体装置の完成を1年程度早 めることができ、開発した高精 度X線治療機器についてプロ ジェクト期間中のFDA申請を完 了できた。

○加速財源等の投入実績(平成23年度)

件名	金額 (億円)	目的	成果
<p>【H23加速①】 (1) 血中分子・遺伝子診断/CTC検出 6色化に伴うデータ計測スピードの高速化と高精度化と自動前処理装置の開発</p>	0.1	<p>サンプル間でのデータのばらつきを解消するため、遠心分離と磁気濃縮プロセスを含む自動前処理装置の試作を前倒しで実施する。 また、市販の処理ボードではデータ処理が間に合わない6色での蛍光検出を分離精度の悪化を避けて行うため、信号処理を行う高速AD変換ボードを開発することで、分離制度の向上を実現する。</p>	<p>前処理に起因するばらつきを排除させ、その評価結果の精度向上を図るとともに、遠心分離機能と磁気濃縮の両方を自動処理できる機能を含むCTC検出装置の早期実用化につながった。また、CTC/CEC/CEPという3つのマーカーに対して、同時に高精度で検出することが可能となり、CTC細胞診断の早期実現につながった。</p>
<p>【H23加速②】 (2) 画像診断/分子プローブ マイクロフロー電解反応を利用した分子プローブ自動合成装置の開発</p>	0.4	<p>導入困難であった位置へのRI標識が可能となる標識合成技術の確立、さらに高速・高効率な分子プローブ自動合成装置を試作する。</p>	<p>高速・高効率な合成、また、これまで合成が困難であった分子プローブが合成可能となり、評価できる化合物数が現在の2倍以上になった。</p>

○加速財源等の投入実績(平成24年度)

件名	金額 (億円)	目的	成果
【H24加速①】 (1) 血中分子・遺伝子 診断/CTC検出 技術検証のための臨床試験の加速と前処理装置の開発	0.3	技術検証のための臨床試験により、当該測定システムの問題点を明らかにする。 また、当初25年度に実施予定であった自動前処理装置の開発を前倒しで実施する。	プロジェクト全体の進捗が加速すると共に、 CTCの検出・分離装置の早期実用化 につながった。
【H24加速②】 (1) 血中分子・遺伝子 診断/遺伝子診断 遺伝子検査用検体評価機能の開発	0.1	装置をいち早く市場に出すために計画の前倒しを行い、25・26年度に計画していた、実検体を用いての自動精製装置と検査装置を連動させたシステム/装置の評価を24年度中に着手する。	実検体を用いての自動精製装置と検査装置を連動させた システム/装置の評価を2年短縮し、自社開発に移行 した。

○加速財源等の投入実績(平成24年度)

件名	金額 (億円)	目的	成果
【H24加速③】 (2) 画像診断/分子プローブ インスリノーマ標的プローブのGLP基準化安全性試験及び院内臨床用自動合成装置の開発	0.5	院内臨床試験の基礎評価であるインスリノーマ標的プローブのGLP基準化安全性試験を前倒しで実施する。 さらに、院内臨床用自動合成装置の開発を実施する。	非侵襲的にインスリノーマの局在部位を同定可能な手法開発 につながり、患者や医療従事者の負担軽減が見込まれる。また、腫瘍の大きさや腫瘍部位の把握をすることで、病態・病期を形態学的な観点から解析するための指標となることが期待でき、治療戦略のための理論的根拠となる可能性や経過観察を行うことが可能となる。
【H24加速④】 (3) 病理診断/1粒子蛍光イメージング 1粒子ナノイメージング病理診断技術に係る他がん、他マーカーの基礎技術開発	0.5	多項目化検討用抗体材料を使い、高輝度ナノ蛍光粒子との接合検討、診断薬化検討を行う。 また、個々の項目に適した評価用ソフトウェアの開発を前倒しで実施する。	開発期間を短縮 させた。粒子表面修飾・染色条件の検討により、ER・PgRの染色が可能となった。

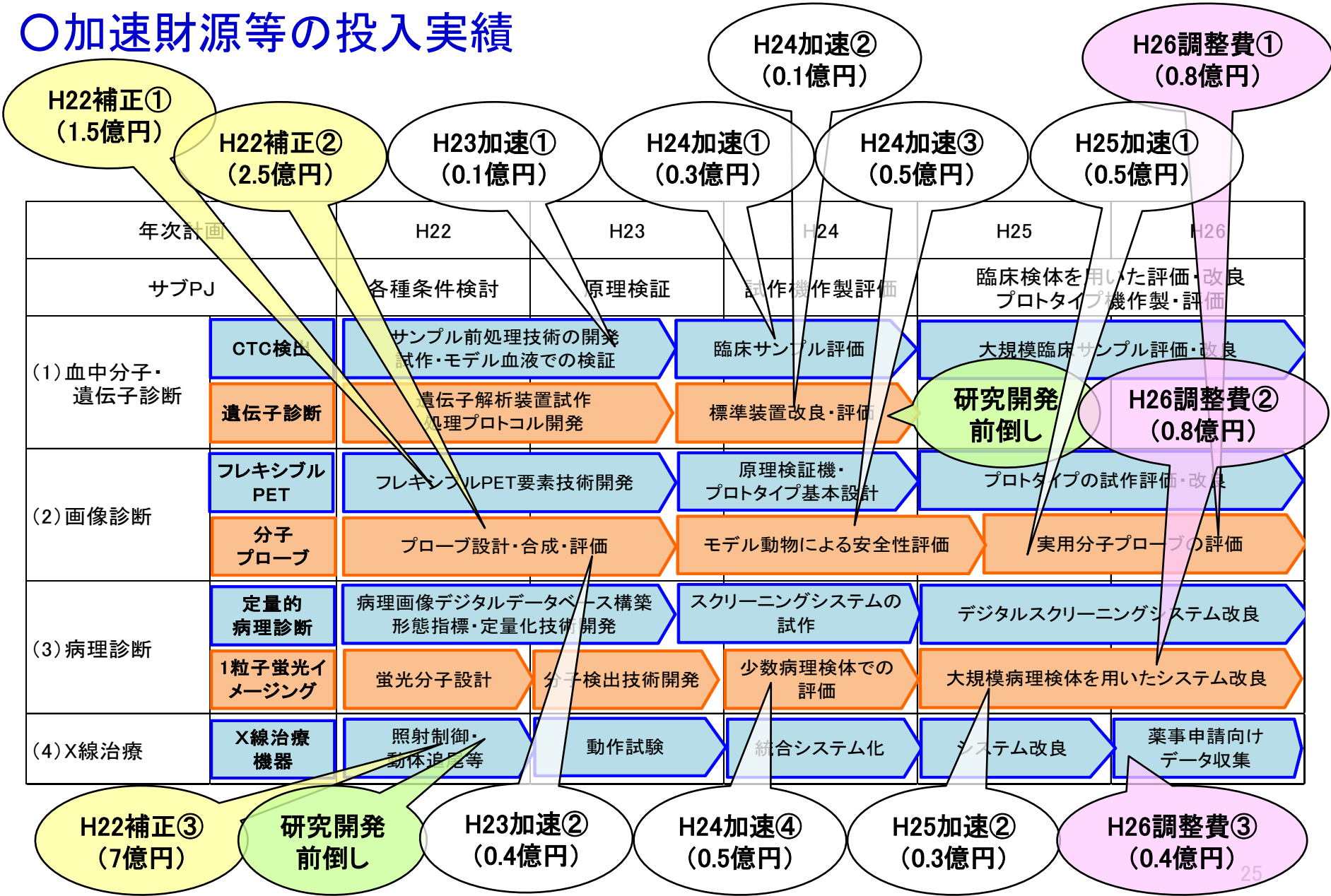
○加速財源等の投入実績(平成25年度)

件名	金額 (億円)	目的	成果
【H25加速①】 (2) 画像診断/分子プローブ 膵がんを標識するPET診断 用放射性医薬品の院内臨床 試験に向けた環境整備	0.5	早期に有効性を確認するため、分子プローブの院内臨床試験を前倒し実施するための環境整備を行う。	安全かつ有効なPET臨床研究を推進するための臨床研究用合成エリア、ホットセルを整備し、 院内臨床研究が実施できる環境を構築した。
【H25加速②】 (3) 病理診断/1粒子蛍光イメージング 蛍光ナノ粒子の有用性評価、 実用化検討の実施	0.3	分子標的薬の薬効を確認するための有効なツールとなり得る、各種の分子マーカーに対応する抗体を付与した蛍光ナノ粒子を作成し、それらについての有用性評価を行う。	普及に向けた製薬メーカーとの フィージビリティ・スタディを開始し、 良好な結果を得た。

○加速財源等の投入実績(平成26年度医療分野調整費)

件名	金額 (億円)	目的	成果
【H26調整費①】 (2)画像診断/分子プローブ	0.8	薬剤合成法の最適化検討を加速する。	プロジェクト終了後に取り組む予定である ヒト臨床研究の前倒しでの実施が可能 となり、早期実用化が期待できる。
【H26調整費②】 (3)病理診断/1粒子蛍光イメージング	0.8	病理診断技術の高感度化、高精度化、1粒子蛍光イメージング技術の創薬・治験分野への展開を可能とする。	蛍光検出の更なる 高感度化 、ナノ粒子染色の 多色化 、病理診断の 高精度化 、 診断薬キットの開発 の実施項目を追加した。
【H26調整費③】 (4)X線治療	0.4	高精度治療に重要な治療計画装置におけるがん組織の動体追跡システムを改良する。	腫瘍の吸気・呼気などの呼吸性移動に合わせた複数位置での 待ち伏せ照射(マルチゲート照射)技術の高度化 、および治療計画装置の実用化に向けた 線量計算アルゴリズムの改良 を行った。

○加速財源等の投入実績



○中間評価結果への対応

指摘	対応
<p>1 個々の技術開発には、新規性、完成度などに大きなばらつきがあり、国際的競争が激しく事業化ができるか疑問の残るテーマもある。資源の有効利用からは可能性の高いテーマに集中することも視野に入れるべきである。</p>	<p>個々のテーマについての事業化判断や資源配分については、外部委員を交えたテーマ別の開発委員会等で議論した後に、運営会議にてプロジェクト全体を俯瞰した方針について議論し、NEDOとして決定して推進した。</p>
<p>2 がんの早期診断から侵襲性の低い治療機器による治療まで一貫した流れを目指したプロジェクトであるが、サブプロジェクト間、及びテーマ間での連携がまだ十分ではない。</p>	<p>テーマ間、サブプロジェクト間の連携については、サブプロジェクトリーダーとNEDOとの間で了解事項メモを作成し、その中で、SPLによるサブプロジェクトの進捗状況の把握とPL、運営委員及びNEDOバイオ部長への報告を明確にすることにより、プロジェクト全体での情報共有化を促進、連携強化を図った。</p>
<p>3 チーム「日本」として、国際的競争力・優位性を獲得するためには、総合的研究開発を目的とした、それぞれのテーマの緊密な連携と情報の共有、そしてそれにより得られる実用化への迅速性が必要である。</p>	<p>国際競争力・優位性の獲得のために、開発委員会や運営会議を活用した各テーマ間の緊密な連携と情報の共有を図り、必要に応じて開発成果創出促進制度を活用することにより実用化を加速させた。</p>

○情勢変化等への対応

■卒業・追加テーマの設定

- 市場動向を踏まえ、すぐにも実用化が可能と考えられるテーマについては卒業(H24終了)して、**企業主体の商品化又は応用研究に移行**。
 - 診断用RNA精製評価装置
- 医療動向を踏まえ、**適切なテーマを追加**(H25開始)。
 - がんなりやすさ診断(乳がんCNV)装置
 - エクソソームを利用した、大腸がん早期診断システム
 - 放射線増感剤

■プロジェクトの方向付け

- NEDO、プロジェクトリーダー、事業者間での密な対話を通じ、**企業の実用化に向けた方向付けを継続的に実施**。
 - 柔軟なマネジメントにより、PETプローブ**開発優先順位を設定**し、企業の実用化を後押し。
 - 放射線治療装置の**日米薬事申請へ向けた戦略を構築**し、FDA申請完了。技術トラブル対策を、NEDOと実施者が一緒になって検討して乗り越えるなど、企業の本気度を高めて推進。
 - 高輝度長寿命蛍光粒子について、**加速予算を用いた多色化実現**で、複数プローブの同時計測が可能に。

○情勢変化等への対応

■研究開発の前倒し

- 高精度X線治療機器の研究開発において、**加速財源等の投入による前倒し**により、プロジェクト期間中のFDA申請の完了を目標として研究開発を推進。

■テーマ間の連携強化

- 病理画像等認識技術の研究開発において、「1粒子」テーマで開発する分子蛍光イメージングシステムの進捗に応じ、「**定量的病理**」テーマの**開発に活用**。

■ユーザーフォーラムの開催等

- がんの特性識別型分子プローブの研究開発において、プローブ材料提供企業によるコンソーシアムを構築し、**実用化に向けた企業と積極的に意見交換**。
- 高精度X線治療機器の研究開発において、線量計画システムの**ユーザー評価を推進**し、実用化に適した線量計画手法の絞り込みを実施。

○成果の意義

(1) 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

①血液中のがん分子・遺伝子診断

- フローサイトメトリー・ソーティング・遺伝子診断方式完成(オンチップ・バイオテクノロジーズ)。

CD44陰性細胞を対象。

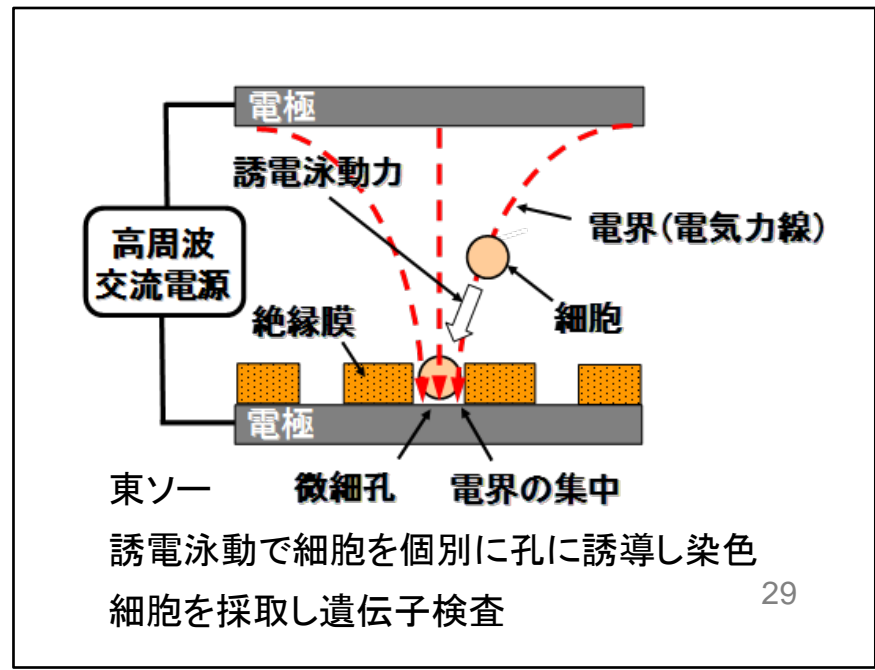
5ml血液検体で1ml中10個CTC検出。

肺がんで実証。細胞特性(EMTなど)検出

(CellSearchなどEpCAM法より優秀)。

市販遺伝子測定キット利用で48種の遺伝子解析。

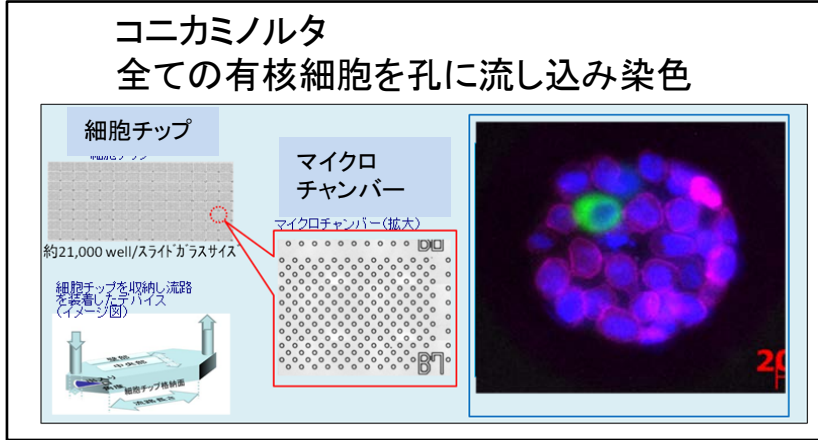
- **東ソー**: 誘電泳動法。CD45,CK, DAPI染色
- CCDカメラ自動検出・自動細胞採取
(群の評価でなく個別の細胞評価可能)



○成果の意義

(1) 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

- **コニカミノルタ**: 沈降法: 全有核細胞を独自チップで採取・スクリーニング。CD45,CK染色。(免疫細胞などの機能評価も可能)



- **プレジジョン・システム・サイエンス、朝日FR研究所 (24年度で卒業):** RNA測定用検体抽出・精製・品質管理自動調節システム(商品を市販)。

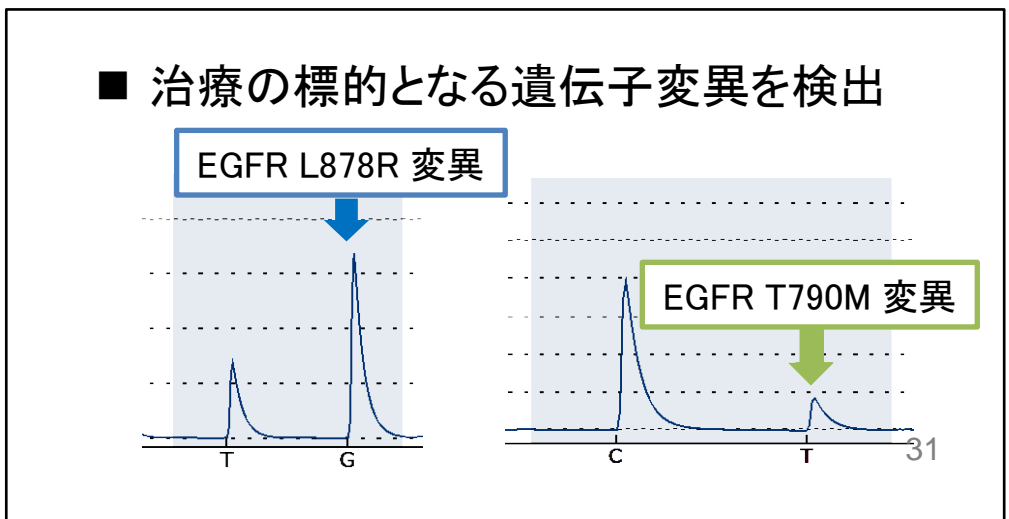
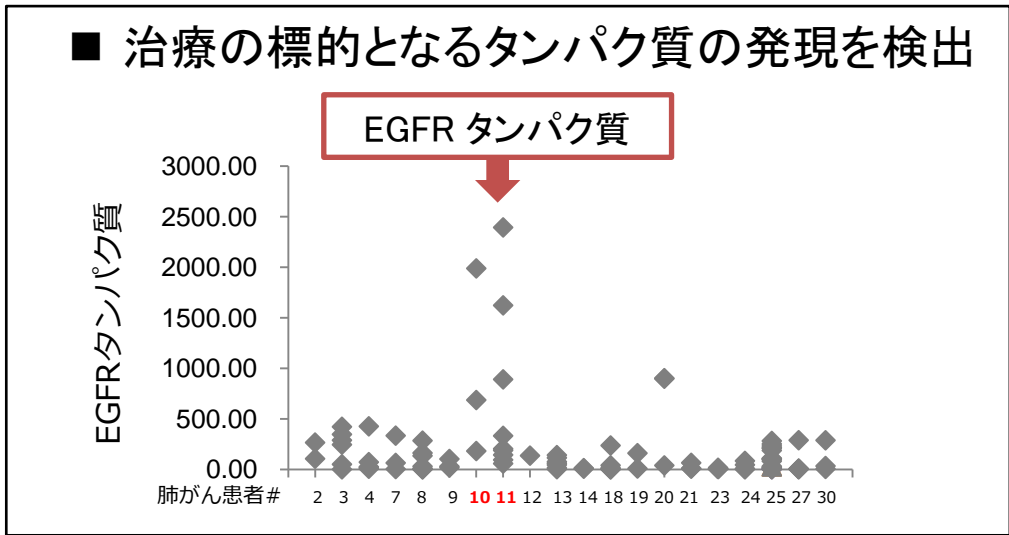
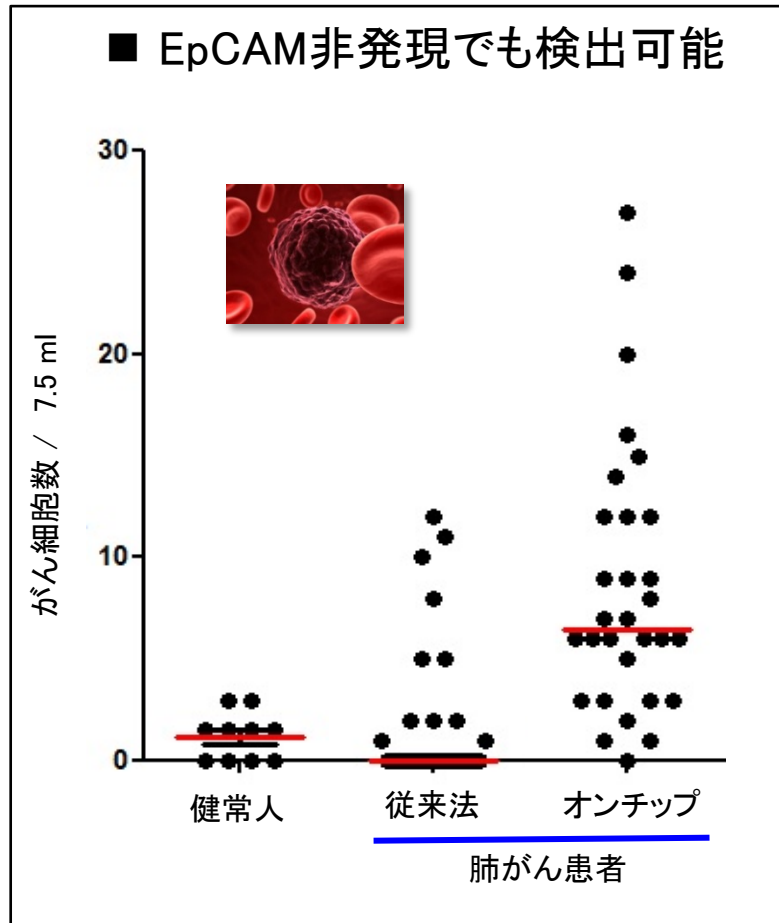


3. 研究開発成果について (1) 目標の達成度と成果の意義

○ 成果の意義

”オンチップソート”の臨床成績

検体: 血液 5ml。CD陰性細胞数計測。細胞中遺伝子検査。
1ml 中に存在する数個のがん細胞を検出可能。



○成果の意義

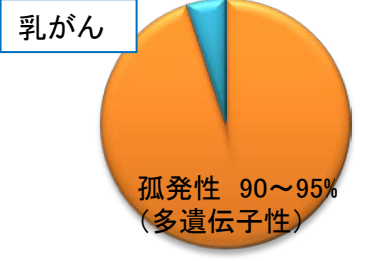

(1) 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

②追加プロジェクト(25~26年度)

● 血中エクソソーム: 消化器癌で予後評価(塩野義製薬)、質量分析装置完成(iLAC)。

<p>国立がん研究センター</p> <p>・血中エクソソーム測定による大腸がん診断</p> 	<p>塩野義製薬</p> <p>・検査試薬開発</p> 	<p>iLAC</p> <p>・卓上型質量分析装置開発</p> 
---	--	---

● 乳がん素因遺伝子。自治体主導で715人検査実施・20年間フォロー。陽性群より検診で乳がん一例検出(東洋紡、下関市)。

<p>山口大</p> <p>・遺伝子コピー数多型異常を測定(低価格)</p> <p>遺伝性 5~10%</p> <p>乳がん</p>  <p>孤発性 90~95% (多遺伝子性)</p> <p>コピー数多型</p> <table border="1" data-bbox="656 1085 917 1242"> <tr><td>感度</td><td>67%</td></tr> <tr><td>特異度</td><td>80%</td></tr> <tr><td>陽性的中率</td><td>20%</td></tr> <tr><td>陰性的中率</td><td>97%</td></tr> </table>	感度	67%	特異度	80%	陽性的中率	20%	陰性的中率	97%	<p>東洋紡</p> <p>・リアルタイムPCR検査機器・試薬開発</p> 
感度	67%								
特異度	80%								
陽性的中率	20%								
陰性的中率	97%								

○開発目標と達成度

(1) 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

開発テーマ	主要目標	主要成果	達成度
血中循環がん細胞検出システム／装置(マイクロ流路チップ方式)の研究開発	CTC検出前処理プロトコルの確立と技術検証のための臨床試験	非臨床検体において従来技術(セルサーチ・システム)と同等性、優位性を確認し、臨床検体(肺がん、乳がん)でも評価を行った。臨床検体より取り出したCTCで次世代シーケンサーによる変異検出に成功した。	◎
血中循環がん細胞検出システム／装置(誘電泳動細胞固定方式)の研究開発	基本技術確立し装置を試作 臨床測定による実証	血液前処理からCTCの検出・採取までの技術を確認し、装置の試作を行い商品化に向けたプラットフォームが完成した。肺がん、乳がん、胃がん等で検証を実施。	○
血中循環がん細胞検出システム／装置(細胞チップマイクロチャンバー方式)の研究開発	CTC検出試作装置(プロトII)の完成し、CTC検出に適したデバイス、各種試薬キット、プロトコルの確立 臨床検体によるCell Searchシステムとの性能比較	100万個以上の細胞を整列できる細胞チップと細胞チップ4枚を処理できる試作装置を完成し、Cell Searchシステムより検出感度が高いことを示唆するデータを取得した。CTCのHer2タンパク発現解析のプロトコルを確立した。	○
血中循環がん細胞の高感度検出技術開発	新規抗EpCAM抗体ビーズの開発	モデル検体を用いて検証。	○

達成度:「◎」大幅達成、「○」達成、「△」ほぼ達成、「×」未達

○開発目標と達成度

(1) 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

開発テーマ	主要目標	主要成果	達成度
血中循環がん遺伝子診断システム／装置の開発	遺伝子検査用検体調整機能の開発、遺伝子検査用検体評価機能の開発とこれらの機能を一体化した装置を開発	新抽出試薬を開発し生成時間のバッチ30分以下を達成した。	◎
小型診断用質量分析装置の開発によるエクソソーム診断	エクソソーム特異的マーカーのシーズ開発と、がん特異的エクソソーム分子の抗体作成、免疫アッセイ一体型小型診断用MS機器プロトタイプの開発	大腸がんにおいて特異的マーカーの同定を行い、特異的な抗体取得に成功した。 免疫アッセイ一体型小型MS機器プロトタイプを完成した。	○
乳がん感受性評価システムの研究開発	乳がん患者DNA試料を収集し、乳がん感受性CNVデータベースを構築する。また、評価システムを開発する。	ほぼ目標数の試料を及びDNAを収集し、測定領域を1領域に絞り込んだ。高速で自動化の進んだ定量PCR装置を完成させた。	○

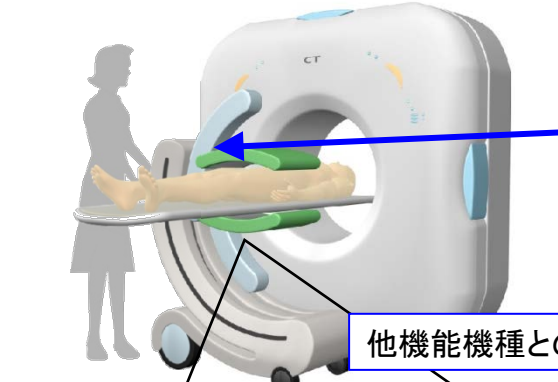
達成度:「◎」大幅達成、「○」達成、「△」ほぼ達成、「×」未達

○成果の意義

(2) 画像診断システムの研究開発

①フレキシブルPET完成(MRI、CT、SPECTとの併用)(島津製作所)。

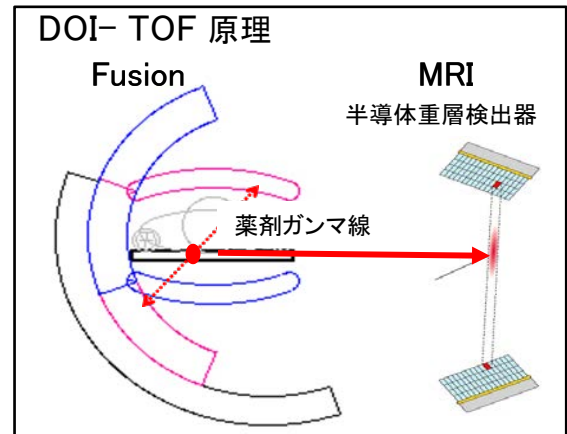
- MRI高磁場対応の半導体検出器開発、DOI-TOF搭載。前臨床試験開始。
- 解析アルゴリズム完成。



京大、島津製作所

- MRIの磁場と相互干渉しない半導体検出器を「こ」の字形に設置。
- DOI(Depth Of Interaction)-TOF(Time Of Flight)で位置計測。

他機能機種との易連動性



○成果の意義

(2) 画像診断システムの研究開発

②分子プローブ: (日本メジフィジックス)

- 膵がんβ細胞のGLP-1Rプローブ完成。前臨床試験実施。
- 膵管がん用インテグリンプローブ、前立腺がん用PSMAプローブ、肺がん用EGFRプローブなど完成が間近。
- プローブ作成用の小型自動合成装置完成。



3. 研究開発成果について (1)目標の達成度と成果の意義

○開発目標と達成度

(2)画像診断システムの研究開発

開発テーマ	主要目標	主要成果	達成度
マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発	空間分解能2.5mm以下、時間分解能500psec以下のフレキシブルPETのプロトタイプ機を開発し、小動物用MRIと組み合わせた小動物PET/MRI画像の取得・評価	フレキシブルPETを試作し、空間分解能2.0mm以下、時間分解能平均499psを確認した。また、小動物MRIと組み合わせ、開発した分子プローブを投与した担がんマウスのPET/MRI融合画像の描出に成功した。	○
がんの特性識別型分子プローブの研究開発	膵がん・肺がん・前立腺がん・低酸素環境について、それぞれの病態メカニズムと治療法特性に立脚した、治療法選択に結びつく分子プローブの開発とそれらのインビボイメージングに足る標的分子への親和性・特異性の評価	膵がん、肺がん、前立腺がん、低酸素環境に対して、それぞれGLP-1Rと $\alpha v \beta 6$ インテグリン、EGFRとPI3K、PSMA、低酸素環境を標的としたPET用分子プローブを開発し、標的分子への高い親和性・特異性を見出した。	◎
	肺がん、膵管がん、低酸素環境を標的とした分子プローブで、担がんモデル動物を用いたPETイメージングにより標的-非標的組織比3以上のプローブの開発	EGFR標的肺がんのプローブ、 $\alpha v \beta 6$ インテグリン標的膵管がんのプローブ、HIF-1と低酸素環境を標的としたプローブにおいて、担がんモデル動物を用いたPETイメージングで、腫瘍-非腫瘍組織比6、5、3を達成。	○
	前立腺がん、インスリノーマを標的とした分子プローブにおいて、プロジェクト終了後速やかに院内臨床試験を開始できるレベルのデータの取得および体制作り	PSMA標的前立腺がんプローブ、GLP-1R標的インスリノーマプローブの安全性の確認、自動合成化に成功した。安全なPET臨床研究を推進するための体制を整備した。	○

達成度:「◎」大幅達成、「○」達成、「△」ほぼ達成、「×」未達

○ 成果の意義

(3) 病理画像等認識技術の研究開発

① 定量的病理診断 (日本電気)

東京工業大、慶應義塾大、埼玉医科大、日本電気

- e-Pathologist (日本電気) の自動解析システムを改良し染色補正・分光特徴解析アルゴリズム搭載。
消化器癌で病理診断結果と良い一致率。
- 肝細胞癌の自動診断用指標を確定 (肝がん見落とし率: 8.66%)。



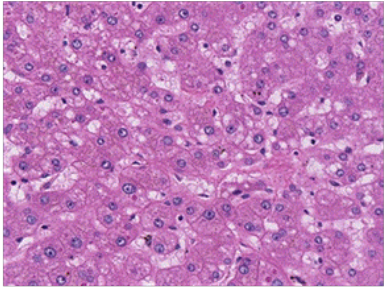
自動診断システムと臨床医との判定一致度

生検標本	88%
手術標本	91%

肝細胞がん診断システム

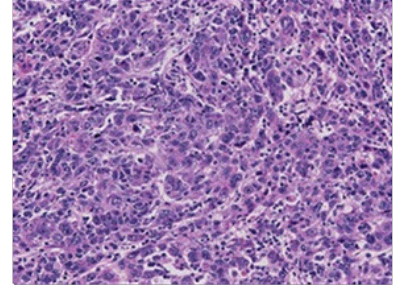
(細胞核・核クロマチン形態特徴)





	平均	分散	中央値
面積	129.48	9352.08	94.96
周囲長	39.67	176.06	36.54
IDG特徴量1	0.008643	0.000038	0.00647





	平均	分散	中央値
面積	191.33	19870.69	143.36
周囲長	49	336.48	44.74
IDG特徴量1	0.012663	0.000082	0.009644

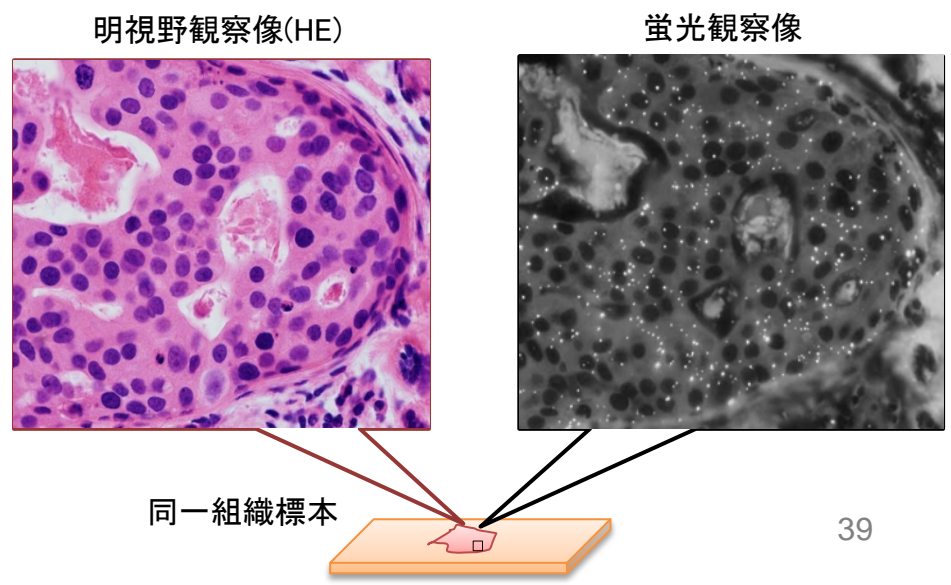
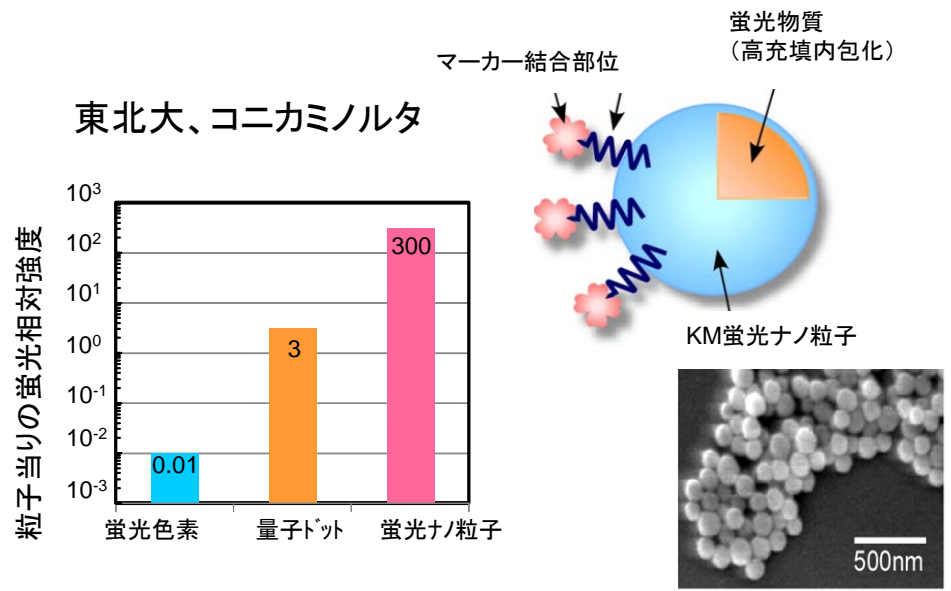
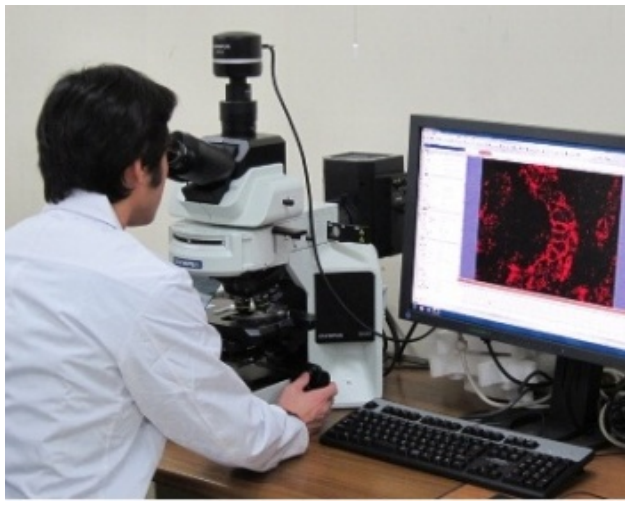
38

○成果の意義

(3) 病理画像等認識技術の研究開発

② 蛍光ナノ粒子: (コニカミノルタ)

- 従来Q-dotの100倍 (DABの1万倍) 輝度。標的1分子を識別可能。
- 数分子同時測定可能。HE同一標本染色 (通常顕微鏡の光源切替で観察可能)。
乳がんで実証試験 (Her2など数種類の抗体結合キットを発売予定)。



○開発目標と達成度

(3) 病理画像等認識技術の研究開発

開発テーマ	主要目標	主要成果	達成度
定量的病理診断を可能とする病理画像認識／解析技術・システムの研究開発	早期診断を目的とした症例病理画像(デジタルスライド)データベース構築	肝臓HE染色標本を含む3500枚程度のデジタルスライドを収集し、診断情報、臨床情報等を蓄積した。	◎
	定量病理診断支援に必要な要素技術の確立	病理標本画像の色ばらつき補正、細胞核／組織識別・特徴量を算出するための要素技術を確立した。	○
	肝がん診断支援ソフトのプロトタイプ構築	プロトタイプを構築し700件程度の臨床検体を用いて性能を検証したところ、目標の検出精度が得られ、臨床評価に耐えうることを確認した。	○
一粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断の研究開発	高輝度ナノ蛍光粒子の開発、汎用顕微鏡による検出・定量技術の確立	輝度、耐光性等の仕様を満足し、かつ市販量子ドットの100倍以上の蛍光強度を持つ蛍光ナノ粒子を開発に成功、汎用顕微鏡で目視確認できる高輝度化を達成した。	◎
	1粒子蛍光ナノイメージング技術の臨床適用価値の検証	免疫組織化学染色の粒子数が、FACS法によるHER2分子数と高い相関性を示すことを見出し、臨床適用できることを確認した。	◎
	蛍光粒子の多色蛍光発光、検出・定量技術確立	多色粒子の開発を行い、多重染色可能な抗体一粒子結合技術の開発に成功したことにより、多マーカー検出ニーズに対応可能となった。	○

達成度:「◎」大幅達成、「○」達成、「△」ほぼ達成、「×」未達

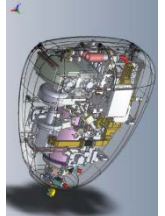
○成果の意義

(4) 高精度X線治療機器の研究開発



小型高出力X線 ビーム発生装置

- ・大電力小型マグネトロン
- ・小型加速管
- ・高精度可変コリメータ



東大、アキュセラ

動体追跡装置 治療検証技術

- ・高感度・高速FPDによる
動体追跡システム



北大、アキュセラ、日立製作所

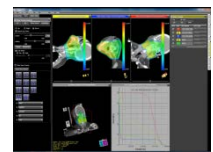
リアルタイム放射線 治療制御技術

- ・治療計画・腫瘍位置検知結果に基づき、
検出から照射までの応答速度10msec以下

北大、アキュセラ

放射線治療 計画装置

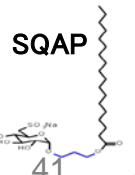
- ・汎用放射線治療計画ソフト
- ・ソフト単体での、FDA申請／薬
事申請準備中。



国立がんセンター東病院、京大、アキュセラ

X線増感剤

- ・天然物骨格化合物 SQAP の
動物実験で検証中。(追加事業)



東京理科大、東京農工大

○成果の意義

(4) 高精度X線治療機器の研究開発

① X線治療機器システム(アキュセラ、日立製作所、サイバネットシステム)

- 360度4次元照射を可能とする軽量小型X線治療器完成。
国産初大電力マグネトロン、ナロービーム加速管、ビーム制御システム、イオンチャンバー線量器で線量をリアルタイムモニターし照射線量制御。強度10Gy/min。3～30mm連続可変コリメーター。
- 動体追跡システム完成(ハイブリッド型フラットパネル使用)
埋め込み金マーカー利用で2カ所待ち受け照射。マーカー追跡精度1mm。
- ロボット型治療機器システムの国内外の認可申請。
CygneX-V1.0(X線治療器のみ)は26年度にFDA申請済、27年度にPMDA申請予定。
CygneX-V2.0(動体追跡搭載)は29年度にFDA、30年度にPMDA申請予定。
- 治療計画完成:粒子線治療装置にも応用可能(既に山形大粒子線装置に納入)。

② 放射線治療の低侵襲性・治療効果を高める放射線増感剤の開発 (東京理科大、東京農工大、北里大、バイタル)

低分子化合物の前投与による放射線治療効果の促進を図るもので、犬を用いた実験で腫瘍体積減少・CT値低下などの効果(更に検討が必要)。

○開発目標と達成度

(4)高精度X線治療機器の研究開発

開発テーマ	主要目標	主要成果	達成度
高精度X線治療機器の研究開発	高精度X線治療器各機能部のプロトタイプ作製	X線治療機器の機能デバイスである小型高出力X線ビーム発生装置、フラットパネル型動体追跡装置、治療計画装置、ならびに治療計画検証システムを開発、それらを統合し高精度X線治療機器(CygneX)のプロトタイプを完成した。	◎
	高精度X線治療機器(基本機能搭載版)のFDA申請	基本性能搭載版CygneX IIについてFDA申請を完了した。また、性能向上版CygneX IIのデータ取得も進めており、再来年度中のFDA申請を目指す。	○
放射線増感剤の開発	ヒト治験に向けた放射線増感剤SQAPのイヌがん患畜に対する有効性評価	ビーグル犬を用いた安全性試験の結果、一般状態・血液検査上の問題は認められなかった。 また、SQAPとTomoTherapyを併用した動物臨床試験の結果、自然発症例においてもSQAPの増感効果が認められることが示唆された。	○

達成度:「◎」大幅達成、「○」達成、「△」ほぼ達成、「×」未達

3. 研究開発成果について (2)知的財産権等の取得及び標準化の取組、(3)成果の普及

○特許・論文発表等の実績

(1) 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願(うち国際出願)	0	10	10(6)	7(4)	7(4)	34(14)
論文(査読付き)	0	3	0	2	3	8
研究発表・講演	0	1	8	15	17	41
新聞・雑誌等への掲載	0	0	0	6	10	16

(2) 画像診断システムの研究開発

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願(うち国際出願)	1(0)	7(4)	10(5)	22(7)	18(10)	58(26)
論文(査読付き)	3	11	5	12	11	42
研究発表・講演	14	25	31	31	22	123
新聞・雑誌等への掲載	0	0	0	0	0	0

3. 研究開発成果について (2)知的財産権等の取得及び標準化の取組、(3)成果の普及

○特許・論文発表等の実績

(3) 病理画像等認識技術の研究開発

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願(うち国際出願)	5(2)	15(9)	6(4)	19(4)	3	48(19)
論文(査読付き)	2	5	11	12	6	36
研究発表・講演	17	19	20	16	20	92
新聞・雑誌等への掲載	1	12	0	0	0	13

(4) 高精度X線治療機器の研究開発

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願(うち国際出願)	0	0	5(2)	1(1)	1	7(3)
論文(査読付き)	0	1	1	0	1	3
研究発表・講演	2	9	13	9	6	39
新聞・雑誌等への掲載	0	0	4	1	1	6

○特許・論文発表等の実績

全体((1)～(4)の合計)

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願(うち国際出願)	6(2)	32(13)	31(17)	49(16)	29(14)	147(62)
論文(査読付き)	5	20	17	26	21	89
研究発表・講演	33	54	72	71	65	295
新聞・雑誌等への掲載	1	12	4	7	11	35

○本プロジェクトにおける「実用化・事業化」の考え方

実用化：当該研究開発に係る試作品、サービス等の目標指標が達成されること。

事業化：当該研究開発に係る製品が発売されること。

本プロジェクトでは、予後の悪いがん種を対象に、更なる早期段階での診断と、より多くの患者に対する低侵襲治療により、がんによる死亡者数の低減と患者のQOL向上に寄与することを目指した。

そのためには、健康診断等で判定し、がんの性状を診断、効率的・定量的な確定診断をし、治療に早期に結び付けることが必要。

さらに、効率的に早期がんを治療することが不可欠。

○成果の実用化・事業化の見通し・取り組み

(1) 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

①健康診断で判定できる血中循環がん細胞検出システム

簡便でかつ高純度なCTC検出装置：**オンチップ・バイオテクノロジーズ**

短時間の測定でがん細胞を1細胞単位で検出可能な装置：**東ソー**

検体の取扱い・性状に依存しない高感度なCTC検査装置：**コニカミノルタ**

- ・いずれも測定機器完成し症例数を増やして臨床試験を実施中。
- ・臨床試験の結果に応じて数年中に薬事承認、保険収載を受け、事業化に移行予定。
- ・EpCAMを表面抗原としないCTCに対しても検出が可能なため、市場拡大を期待。

②遺伝子解析用の検体調製・評価システム。

- ・欧州における遺伝子診断前処理法の標準化、及びその趨勢を鑑み、**プレジジョン・システム・サイエンス**、**朝日FR研究所**が本事業で開発したシステムを市場に投入。

③・エクソソーム測定：**塩野義**及び**iLAC**が診断事業の開始と測定機器の発売を予定。

- ・乳がん素因遺伝子検査：既に**下関市**で検査事業開始。**東洋紡**が測定機器を作成。

○成果の実用化・事業化の見通し・取り組み

(2) 画像診断システムの研究開発

①がんの性状を診断できる画像診断システム

- **島津製作所**において、既存のPETプローブに対応し、各種モダリティと組み合わせ可能なPETがより安価で高精度な形態・性状診断が可能な装置として開発される見通し。

②がんの特性識別型分子プローブ

- 日本国内においてPET/SPECT検査用の分子プローブを唯一販売、開発している**日本メジフィジックス**により医薬品として市場に投入される見通し。
- 薬事戦略相談の活用などにより開発期間を短縮できれば、平成31～34年度の上市も可能に。
- PET検査の更なる普及に期待。

○成果の実用化・事業化の見通し・取り組み

(3) 病理画像等認識技術の研究開発

① 効率的・定量的な確定診断が可能な病理診断システム

- ・できるだけ早期に**日本電気**が今回の成果をe-Pathologistに統合し事業を展開する。
- ・本システムの他領域がんへの応用を推進する。

② 1粒子蛍光ナノイメージングシステム

- ・**コニカミノルタ**よりHer2 など数種類の測定用キットが提供される見通し。
- ・新たな病理診断指標を形態及び分子の観点から提供し、個別化医療の実現に寄与。
- ・病理情報の共有化、保存、管理に寄与。
- ・治験や新薬開発などへの展開を期待。

○成果の実用化・事業化の見通し・取り組み

(4) 高精度X線治療機器の研究開発

○効率的に早期がんを治療するためのX線治療装置(CygneX)

- 基本機能を有するバージョン1について、プロジェクト期間内にFDA申請を完了し、今後、国内薬事申請を予定。現在米国でのプリセールス活動開始、FDA承認(今年9月予定)後、米国ASTRO(米国放射線治療学会)にて装置発表予定。
- 引き続き、リアルタイムで照射部分を確認でき、追跡照射ができる世界最高精度を有する動体追跡システム(日立フラットパネル活用)を搭載したバージョン2の統合試験、FDA・薬事申請を進め、アキュセラからの早期上市を目指す。
- 従来の装置と比べ、動体追跡ができ、また対象の臓器が多く、さらに早期のがんが今後数多く見つけられることにより、装置を複数台保有している大病院が装置を新しくする際に、本事業で開発された装置が導入されることを期待。
- 米国ではクリニックでX線治療を行うことが一般的であるが、国内でも放射線治療のみのクリニックが増えており、クリニックへのX線治療装置導入を促すことで、国内でのX線治療の普及に寄与できる見込み。

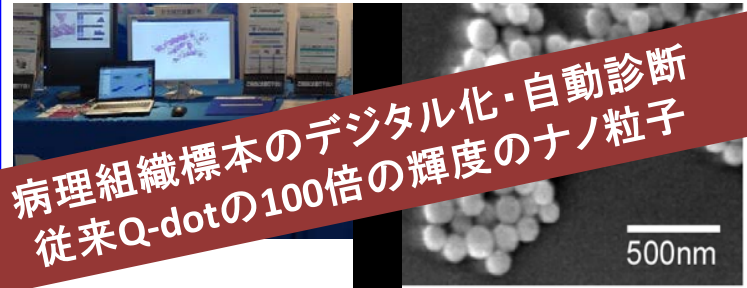
プロジェクト成果

- ・CTC濃縮・採取装置
“Onchip CTckit, Onchip Sort”
- ・RNA自動精製装置
- ・エクソソーム測定装置
- ・乳癌素因遺伝子検索



EpCAM非発現がん種も検出

- ・病理標本デジタル化・自動診断
“e-Pathologist”
- ・高輝度ナノ粒子



病理組織標本のデジタル化・自動診断
従来Q-dotの100倍の輝度のナノ粒子

“フレキシブルPET”
隣がんプローブ



MRI,SPECTなど既存装置に接合可能
DOI-TOF 位置測定機能搭載

- ・高線量ピンポイントX線治療装置
“CygneX”
- ・動体追跡装置
- ・汎用治療計画ソフト

高線量ピンポイント追跡照射システム
(FDA申請準備中、国内薬事申請予定)

これらの成果が効果的に統合され更に有効な
がん診断・治療が展開されることを期待