

「次世代 DDS 型悪性腫瘍治療システムの研究開発事業／  
深部治療に対応した次世代 DDS 型治療システムの研究開発」  
事後評価報告書（案）概要

目 次

分科会委員名簿 .....	1
プロジェクト概要 .....	2
評価概要（案） .....	8
評点結果 .....	13

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 研究評価委員会  
「次世代 DDS 型悪性腫瘍治療システムの研究開発事業」  
深部治療に対応した次世代 DDS 型治療システムの研究開発」(事後評価)

分科会委員名簿

(平成22年9月現在)

	氏名	所属、役職
分科会長	よしだ じゅん 吉田 純	さくら総合病院 特別顧問／名古屋大学名誉教授／国立病院機構東名古屋病院前院長
分科会長 代理	かとう はるぶみ 加藤 治文	新座志木中央総合病院 名誉院長／国際医療福祉大学大学院教授／東京医科大学名誉教授
委員	えんどう のぶゆき 遠藤 信行	神奈川大学 工学部 電子情報フロンティア学科 教授
	こんどう たかし 近藤 隆	富山大学 大学院医学薬学研究部 放射線基礎医学講座 教授
	せのお まさはる 妹尾 昌治	岡山大学 大学院自然科学研究科 機能分子化学専攻 教授
	たけうち ひろふみ 竹内 洋文	岐阜薬科大学 薬物送達学大講座 製剤学教室 教授

敬称略、五十音順

## プロジェクト概要

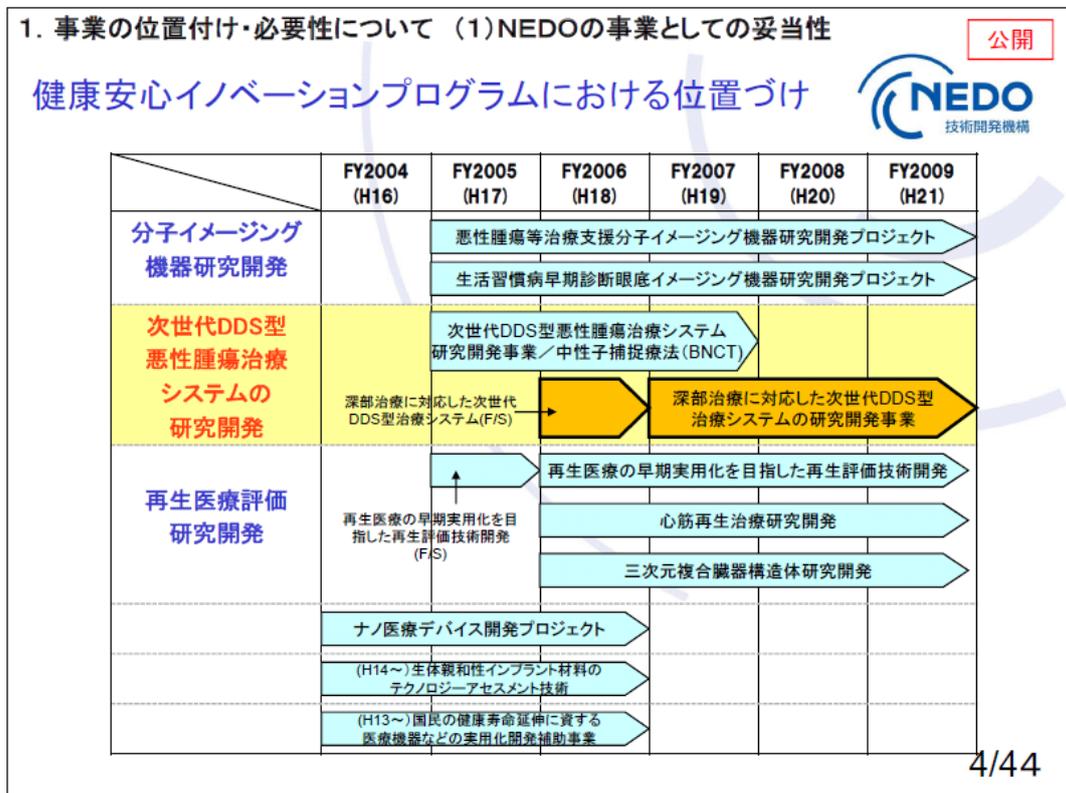
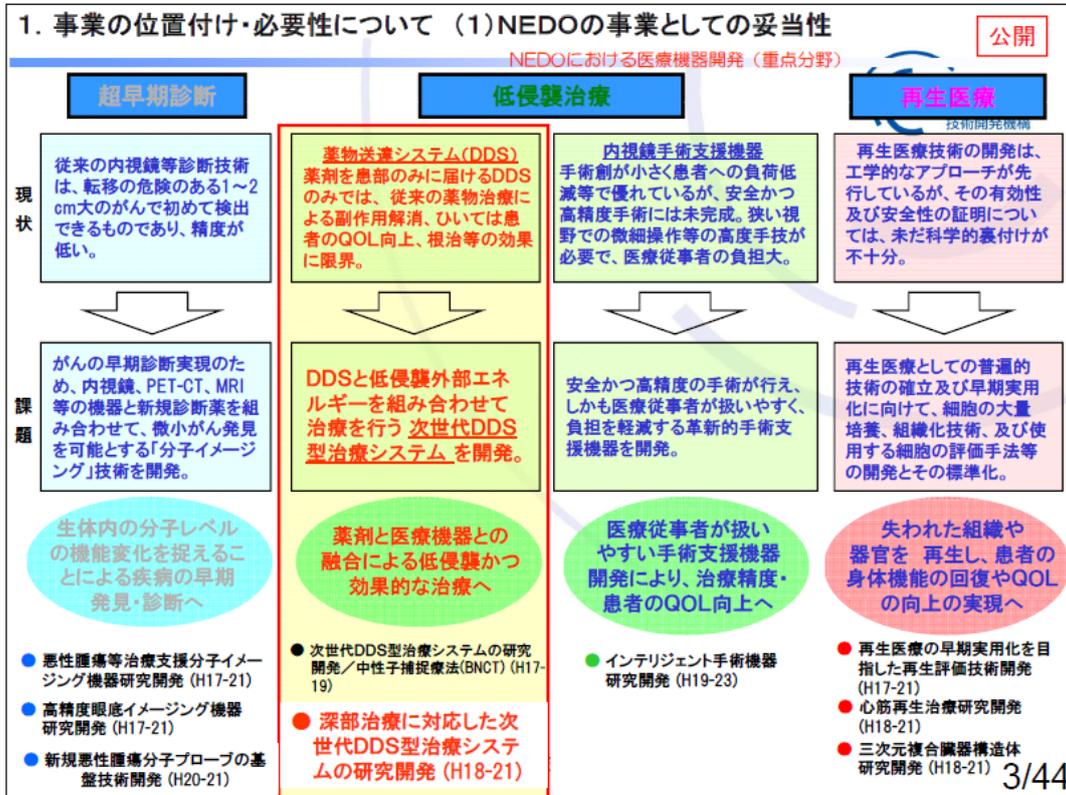
	作成日	2010年9月8日	
プログラム名	健康安心イノベーションプログラム		
プロジェクト名	深部治療に対応した次世代DDS型治療システムの研究開発	プロジェクト番号	P06042
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術開発部 主査 貴志 治夫		
0. 事業の概要	<p>体内における薬物の挙動（体内動態）を精密に制御し、選択的かつ望ましい濃度・時間パターンのもとに薬物を作用部位に送り込むことによって、薬物治療の最適化を実現することを目的とするドラッグデリバリーシステム（DDS）と人体の深部まで届く様々な外部エネルギーを組み合わせ、治療の効果及び効率を飛躍的に高める新たながん治療を可能とする「次世代DDS型悪性腫瘍治療システム」の開発を行うことを目的として本事業を実施する。</p>		
I. 事業の位置付け・必要性について	<p>悪性腫瘍（がん）は、現在、日本の死亡要因の第1位を占めており、死因全体の約30%にも達する。また、疾患の発生数も高齢化社会の進展とともに増加しつつある。近年、PET健診などに代表されるがん検診が行われているにも拘わらず、がんによる死亡数は増加してきているのが現状である。このようながんの治療法として、これまでに手術、放射線治療、化学療法、免疫治療などの集学的治療などが行われてきたが、がんを根治することはいまだできておらず、特に再発や転移をきたした場合の治療は困難であり、死にいたる症例も数多く見られる。一方、これらの治療法は長期間にわたって繰り返し実施されることが多いため、副作用が高頻度に発生し、適用可能な治療法はおのずと限定されてくる。また、治療による拘束やその副作用によって患者のQOL（Quality of Life）は著しく低下し、本人や家族の経済的損失は多大し、加えて国の医療コストを増大させている。QOLを低下させることなくがんを根絶させるためには、薬剤等をがん細胞のみへピンポイントに輸送し、光、超音波、磁場などの外部エネルギーを利用して薬剤効果を局所的かつ高効率に発現させる技術が必要となってくる。</p> <p>また、本プロジェクトは「技術戦略マップ（平成18年4月経済産業省策定）においてライフサイエンス分野中、診断・治療機器分野の技術マップにおいて、「診断・治療一体化」のうち、「放射線以外の低侵襲標的治療」に位置付けられる。</p>		

Ⅱ. 研究開発マネジメントについて						
事業の目標	光増感剤をがん細胞選択的に送達する DDS と患部に対する光照射システムの開発を行い、悪性腫瘍治療光線を可能とする力学治療(PDT)を実現する。また、相変化ナノ液滴を用いる新規超音波DDSとナノ液滴の体内動態制御技術とを組み合わせた、がんの早期診断と治療を可能とするシステムを開発する。					
事業の計画内容	主な実施事項	H19	H20	H21		
	光線力学治療	←		→		
	超音波診断治療	←		→		
開発予算 (会計・勘定別に実績額を記載) (単位：百万円)	会計・勘定	H19	H20	H21	総額	
	一般会計	271	329	348	948	
	特別会計 (電多・高度化・石油)					
	総予算額	271	329	348	948	
契約種類： (委託(○) 助成( )) 共同研究(負担率( ))						
開発体制	経産省担当原課	商務情報局 サービス産業課 医療・福祉機器産業室				
	プロジェクトリーダー	京都大学大学院薬学系研究科 教授 橋田充をプロジェクトリーダー、東京女子医科大学先端生命医科学研究所 所長 岡野光夫をサブプロジェクトリーダーとして、研究開発を実施した。				
	委託先	東京大学・(株)日立製作所・東北大学・京都大学 (財)神奈川科学技術アカデミー・東京慈恵会医科大学・帝京大学				
情勢変化への対応	平成19年12月実施体制を変更し、研究開発項目が円滑に進むように十分な知識・経験を持つ機関を追加した(東北大学を帝京大学の再委託先、防衛医科大学校を東京大学の共同実施先)。					

<p>Ⅲ. 研究開発成果について</p>	<p>1) 革新的DDSと光ファイバー技術を融合した光線力学治療システム</p> <p>1)-1. 光増感剤を内包した腫瘍特異的DDS製剤の開発</p> <p>1)-2. 患部に対する効果的な光照射を可能にする照射システムの開発</p> <p>1)-3. 難治性がんに対する光線力学療法システムの開発</p> <p>1)-3-1. 疾患モデルを用いた固形がんの光線力学治療(PDT)システムの開発</p> <p>1)-3-2. PDTと化学療法を融合した革新的がん治療システムの開発</p> <p>1)-3-3. PDTと免疫療法を融合した革新的がん治療システムの開発</p> <p>2) 相変化ナノ液滴を用いる超音波診断・治療統合システム</p> <p>(1) 造影・増感作用を有するマイクロバブルの液体前駆体(相変化ナノ液滴)の開発</p> <p>2)-1-1 相変化能を有するパーフルオロカーボン(PFC)液滴</p> <p>(2) 上記液体前駆体の活性化用超音波照射方法及び診断用プローブの開発</p> <p>2)-2-1 相変化用超音波シーケンス</p> <p>2)-2-2 相変化用超音波および照射システム</p> <p>2)-2-3 相変化用超音波および照射システムの中・大動物による効果検証</p> <p>2)-2-4 相変化用超音波および照射システムの小動物による安全性検証</p> <p>(3) 相変化ナノ液滴と診断用プローブを組み合わせて用いる治療用照射装置の開発</p> <p>2)-3-1 治療用超音波照射シーケンス</p> <p>2)-3-2 治療用超音波照射装置</p> <p>2)-3-3 中・大動物による治療効果検証</p> <p>2)-3-4 治療用超音波および照射システムの小動物による安全性検証</p> <p>(4) 多機能化相変化ナノ液滴(長時間滞留、複メカニズムによる治療)の開発</p> <p>2)-4-1 ゼラチン誘導体系キャリアを用いる相変化ナノ液滴体内動態制御</p> <p>2)-4-2 液晶性高分子キャリアを用いる相変化ナノ液滴体内動態制御</p> <p>2)-4-3 トランスフェリン修飾バブルリポソームの開発</p>
<p>投稿論文</p>	<p>「査読付き」 48件、「発表」 66件</p>
<p>特許</p>	<p>「出願済」 10件</p>

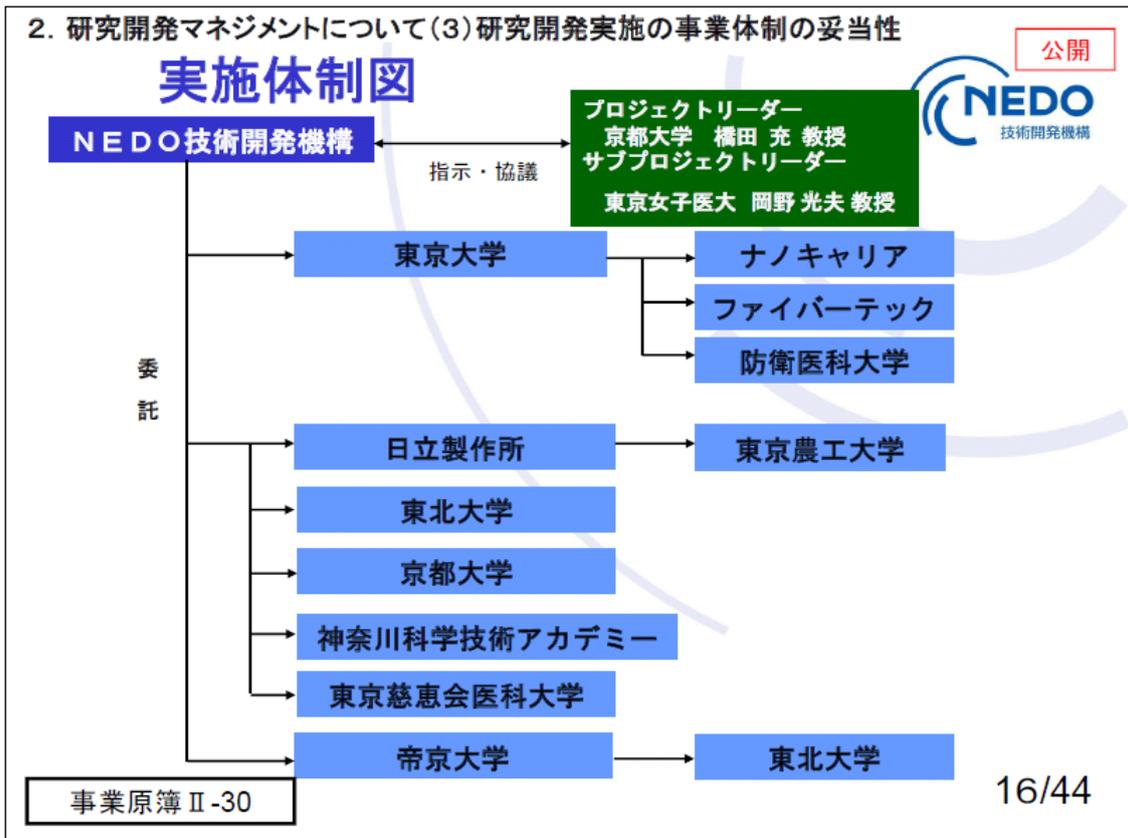
<p>IV. 実用化、事業化の見通しについて</p>	<p>DDSという薬剤と医療機器を開発し、両者の融合システムとして実用化を目指す新しい取り組みであり、前臨床試験を可能とする薬剤および装置を完成或いは前臨床試験を開始し、治療効果および安全性を確実なものであることを確認することにより、次世代型悪性腫瘍治療の早期臨床応用技術の実現を目指し、実用化・事業化の可能性は高いと予想される。</p> <p>1) 革新的DDSと光ファイバー技術を融合した光線力学治療システム</p> <p>本研究期間（3年）内にDDSと光照射装置のそれぞれの最適化を図り、動物実験によって、本システムの有効性と安全性を明らかにする事で、プロジェクト終了後に臨床試験に進むための基盤を整える。臨床試験は、本成果をもとに、3年以内に国内外の大手化学メーカーおよび製薬メーカーを決定して提携して実施していく。ナノキャリア株式会社は、高分子ミセルのGMP適合の製造に関して受託製造者に委託し、製造を実施している実績があり、製品製造をこなっていく。実用化時期に関しては、プロジェクト終了後2年以内に非臨床試験と臨床試験（非臨床試験、p 1/p 2/p 3で5年を予定）を実施し、承認申請を経て、平成27～29年に実用化、販売というタイムスケジュールとする。販売は、大きな組織と的確な情報伝達能力が必要とされるため、提携する大手化学メーカーおよび製薬メーカーが行う予定である。</p> <p>2) 相変化ナノ液滴を用いる超音波診断・治療統合システム</p> <p>超音波診断装置および超音波治療装置と薬剤との開発からなっている。特に診断および治療装置において、一部ベースとなる装置構成に関しては、日立製作所とグループ会社である日立メディコとで共同開発を行っており、生体と超音波との相互作用およびそれを応用した診断・治療に関してはノウハウが蓄積されており、装置に関する実用化の可能性は高い。日立メディコでは現在画像診断装置、低侵襲治療装置を開発販売しており、日立グループとして診断・治療装置に関する事業化に必要な体制を備えている。薬剤（ナノ液滴及びキャリア）については、最適な構造の薬剤構造を動物実験にて決定し、前臨床試験を開始できる見通しをつけることを目標としている。前臨床試験以降のプロセスをスムーズに行うため、本研究開発の途中より製薬機関関係者にプロジェクト参画あるいはアドバイスを受けながらプロジェクトを遂行した。</p>	
<p>V. 評価に関する事項</p>	<p>事前評価</p>	<p>H18年度にFS事業を実施</p>
	<p>中間評価以降</p>	
<p>VI. 基本計画に関する事項</p>	<p>作成時期</p>	<p>平成19年3月策定</p>
	<p>変更履歴</p>	

技術分野全体での位置づけ  
(分科会資料5-3より抜粋)



「次世代 DDS 型悪性腫瘍治療システムの研究開発事業／  
 深部治療に対応した次世代 DDS 型治療システムの研究開発」

全体の研究開発実施体制



# 「次世代 DDS 型悪性腫瘍治療システムの研究開発事業／ 深部治療に対応した次世代 DDS 型治療システムの研究開発」(事後評価)

## 評価概要 (案)

### 1. 総論

#### 1) 総合評価

本プロジェクトは死因の約 1/3 を占めるがんを対象にした診断・治療一体化医療の開発であり、また DDS (Drug Delivery System) 製剤の開発と光あるいは超音波エネルギーを利用した治療機器の開発である。二つの研究課題「革新的 DDS と光ファイバー技術を融合した光線力学治療システム」「相変化ナノ液滴を用いる超音波診断・治療統合システム」は共にがんのみを選択的に画像化し破壊するエネルギー照射システムである。身体深部のがんを非侵襲で局所的に治療する技術が開発されれば、患者自身の早期健康回復に有益である。また、がんの化学療法分野への応用として抗がん剤 DDS が可能となれば、この技術は世界が望み、経済効果は計り知れないものがある。

本プロジェクトでの成果は基礎研究が中心であり、実用化、事業化に対する取り組みは必ずしも十分ではない。DDS 製剤も臨床最終製剤に至らず、医療機器は臨床用として開発途中にある。予算枠から考えて開発テーマに更に優先順位を付けるなどの絞り込みを行って、実用化により近いと判断される部分の推進に努力すべきであった。今後は、プロジェクト開始時点での疾病に対する理解、ターゲット選定において更に多くの臨床家の十分な意見が取り入れられるべきである。

#### 2) 今後に対する提言

医療開発においては、新規性も重要であるが、迅速に実用化、事業化を進めることが極めて重要で実用化・事業化を担うチームを加えておく必要がある。全国で共有できる動物実験施設が必要であり、目的にあったモデル動物を提供できるようにすることや、製剤も橋渡し研究より GMP (Good Manufacturing Practice) 製剤が提供できるマテリアルセンターを設立することが望まれる。

開発成果に関して多くの臨床医の評価を仰ぐことが先ずは必要と考える。臨床家の学会において、研究成果を先ずは発表して評価を仰ぐことも必要であろう。

### 2. 各論

#### 1) 事業の位置付け・必要性について

本プロジェクトは DDS 製剤（高分子ミセル、ナノ液滴、バブルリポソーム）と診断・治療機器（光線力学治療（PDT）機器と超音波治療機器）との一体化開発事業であることより、産学官連携が必須であり、NEDO 事業として妥当性がある。がん治療のためのナノ技術として大きなインパクトを持っており、健康安心イノベーションプログラム及びナノテク・部材イノベーションプログラムの目標達成のために大いに寄与していると考えられる。また、実用化を視野に入れた医用のナノテク技術（ナノ粒子設計）は安全が保証される限られた素材で構築することが大前提であり、既存のナノ粒子と目的の外部刺激とのマッチングを図ったことは目的にかなった事業であったと評価できる。

しかし、PDT については、専門家の意見の反映が十分ではなかった様に考えられる。プロジェクトの中間あるいは開始時点で、外部委員としての率直な意見を貰い、より客観的な研究開発の方向性を取って欲しかった。

## 2) 研究開発マネジメントについて

プロジェクトの運営管理を行う NEDO が経済産業省と連携を維持しつつ、またプロジェクトリーダー、サブリーダーを含めた開発委員会あるいは有識者の指導・助言として外部専門家の意見を運営に反映させ、研究開発の実施体制を有機的に充実させたことは評価できる。

しかし、実用化・事業化へのマネジメントの妥当性については、現時点での全体の完成度に問題がある。目標設定をどこに置くか、事業計画の適切な判断が必要であろう。また、プロジェクト期間3年間で、基礎研究、動物実験（有効性、安全性評価）治療薬の製剤化、規格化、そして本プロジェクトで最も期待されている実用化、事業化そして産業化に向けた取り組みを行う上で、本プロジェクトで扱った基礎研究レベルの研究課題、研究内容が多過ぎる。課題を絞った方が望ましい。

## 3) 研究開発成果について

成果は市場の創造につながることを期待できる可能性を秘め、個別には世界初あるいは世界最高水準の内容を含み、新たな技術領域を開拓することが期待できる。

しかし、全体のシステムの完成度の点では、問題があり、全体としての目標達成には至っていないと考えられる。最先端研究開発支援プログラム事業における継続プロジェクトで実用化シナリオとタイムスケジュールが用意されているが、期待されている迅速な開発を考慮すると、本プロジェクト内で臨床用製剤の決定と GMP 製剤の調製まで終了しているのが望ましい。

#### 4) 実用化、事業化の見通しについて

このプロジェクトが達成されれば他の分野への波及効果は著しいであろう。特に、がんの化学療法分野における抗がん剤 DDS が可能となれば、この技術は世界が望み、経済効果は計り知れないものがある。また、最先端研究開発支援プログラム事業において後継プロジェクトが行われているので、成果が評価され継続して育成されることは歓迎できる。

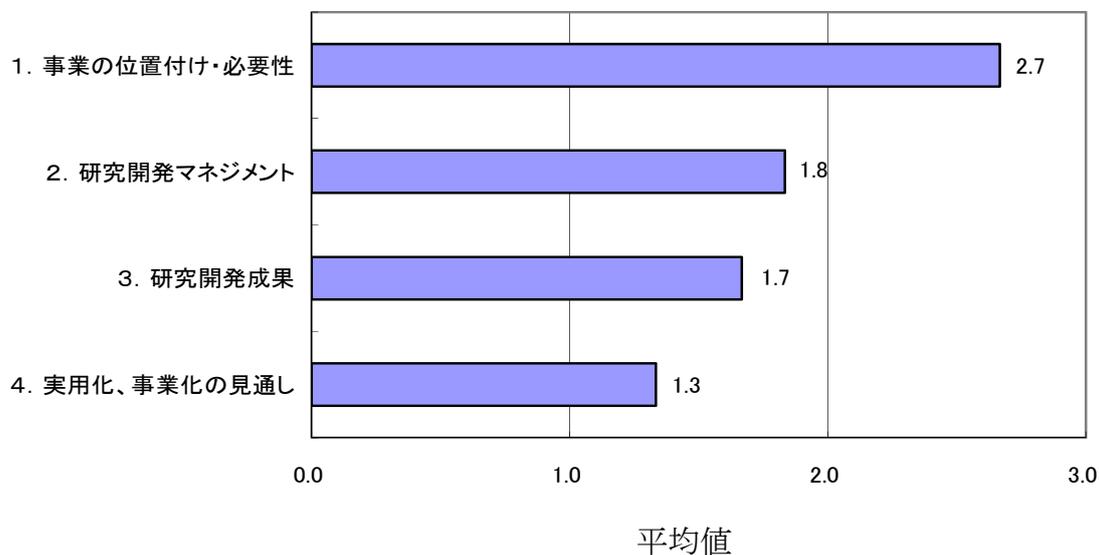
一方、本プロジェクトでの成果は基礎研究が中心であり、実用化、事業化に対する取り組みは必ずしも十分ではない。DDS 製剤も臨床最終製剤に至らず、医療機器は臨床用として開発途中にある。実用化、事業化は早くて平成 30 年となり、実用化を目指した本プロジェクトから更に 10 年以上を要するのでは海外との競争に勝ち抜くことは困難である。NEDO 内部の連携並びに有機的な産学官連携システムを構築し迅速に上市できる体制を構築していくことが重要である。特に、製剤・機器一体型デバイスとして早期の承認を目指したガイドラインと評価指標を構築することが望まれる。また、研究開発の域を抜け出していない点については、市場の規模や成長性、競合技術との比較、導入普及、事業化までの期間と道筋、事業化とそれに伴う経済効果等の見通しが立っているかどうかを調査データと共に示す必要がある。

## 個別テーマに関する評価

	成果に関する評価	実用化の見通しに関する評価	今後に対する提言
<p>革新的 DDS と光ファイバー技術を融合した光線力学治療システム</p> <p>(1) 光増感剤を内包した腫瘍特異的 DDS 製剤の開発</p> <p>(2) 患部に対する効果的な光照射を可能にする照射システムの開発</p> <p>(3) 難治性がんに対する光線力学療法システムの開発</p>	<p>がん組織に選択的に集積する高分子ミセル型 DDS に光増感剤 (DPc) を内包した製剤と粘膜全体に均質光を照射する光照射システムが開発され、表在性膀胱がんを対象に新しい光線力学治療 (PDT) システムが開発されている。光感受性物質をがん病巣に運搬する DDS システムは新規の方法論であり、期待される場所である。</p> <p>しかし、現在の効果判定を示す資料には、実験の温度や照射パワー等の具体的な条件に関する記述が少なく、この技術を実際の臨床に応用した場合、ここで示された程の効果については不確定な印象を受けた。in vivo (生体内) と in vitro (試験管内) での実験条件の違いをどの程度考慮しているかも明確にして欲しい。</p> <p>光増感剤を内包したがん特異的 DDS 製剤の開発では、光増感剤の選択が狭く、探索研究もなく、今後の課題として残る。また、難治性がんに対する光線力学療法システムの開発では、幅広い PDT 専門家の意見が集約されていないことなどが今後の課題として残る。</p>	<p>臨床応用に向けた橋渡し研究開発、臨床プロトコルの作成等、実用化に向けた諸問題が残っている。開発期間が3年と短い、将来に向けたシナリオを本プロジェクトで明確に出すことが望まれる。また、プロジェクトのタイトルにある深部治療に関しては、本システムがどこまで貢献できるかを更に検討することが必要であろう。</p> <p>最先端研究開発支援プログラム事業において後継プロジェクトが行われているので、成果が評価され継続して育成されることは歓迎できる。</p>	<p>本システム開発のように新規性の高い国産技術による医療開発には、迅速に実用化する仕組みが必要であり、開発チーム内に実用化チーム、事業化チームの参加が望まれる。また、橋渡し研究用また臨床用の GMP 製剤を調製する施設、製剤の生体内代謝等の安全性試験を請け負う施設、並びに実験モデル動物を提供する施設を立ち上げることも望まれる。</p> <p>微粒子の体内滞留に関して、これまでの他の粒子に関して得られている知見が十分に比較対照されていないと感じた。この観点では、基本に立ち返り、本微粒子製剤の滞留性が、期待より高いかを先ず明らかにして欲しい。また、細胞内での粒子の挙動は本システムの安全性にも大きな影響を及ぼすと考えられるため、より詳細な知見を示して欲しい。</p> <p>DDS 部分と光ファイバー技術の協調的な開発を行うことが必要なシステム開発なので、相互の開発段階を考慮して許認可に対して現実味のあるスケジュールを立案して欲しい。</p>

	成果に関する評価	実用化の見通しに関する評価	今後に対する提言
<p>相変化ナノ液滴を用いる超音波診断・治療統合システム</p> <p>(1) 造影・増感作用を有するマイクロバブルの液体前駆体(相変化ナノ液滴)の開発</p> <p>(2) 上記液体前駆体の活性化用超音波照射方法及び診断用プローブの開発</p> <p>(3) 相変化ナノ液滴と診断用プローブを組み合わせる治療用照射装置の開発</p> <p>(4) 多機能化相変化ナノ液滴(長時間滞留、複メカニズムによる治療)の開発</p>	<p>相変化ナノ液滴と超音波を利用して、診断と治療を同時に行うシステムが開発されており、腎臓部位での奏功性が確認できている。これは世界初の技術であり高く評価できる。磁気イメージング装置(MRI)を使用しなくても、治療の効果を同時に、ほぼ実時間でチェック出来るという超音波の特性を上手く利用している。</p> <p>しかし、液滴製剤の開発では、3年間のプロジェクト期間中のほぼ全てが基礎研究に終始し、安全性の高い臨床用製剤の調製は確立されていない。トランスフェリン修飾バブルリポソームの概念は新規性が高いものの、製剤化には今後さらに長期間を要する。また、液体を封入した微粒子設計という根本的課題が解決されていない。この部分をもう少し本格的に検討すべきであろう。</p>	<p>DDS 微粒子の開発が十分達成されれば、実用性の高い開発テーマであり、事業化にも繋がるであろう。</p> <p>しかし本計画では、プローブの形状の複雑さを考慮して皮膚表面との接触にも取り組まれているが、さらに最適なアプリケーションの開発も必要と考える。また、部位や疾患に対する最適周波数や最適照射波形を求めることが必要と考える。相変化ナノ液滴のデザインについては、現状では寿命が短く、実用化への道筋をつけるべきだである。</p>	<p>純国産の超音波治療装置の開発を進め、ナノ液滴製剤に関してはもう一度基礎研究に戻し臨床応用可能な製剤のスクリーニングが必要である。</p> <p>相変化ナノ液滴と診断用プローブを組み合わせる治療用照射装置の開発は、現状では実用化が困難と考えられる。診断用バブル、治療用バブル併用によるハイブリッドバブルを用いた診断・治療システムやバブル修飾による機能性、高選択性バブルを用いた診断・治療システム等も未検討課題であろう。一方、集束超音波制御技術については、日本が優れており、現状を変える十分なポテンシャルを有している。</p>

## 評点結果〔プロジェクト全体〕



評価項目	平均値	素点 (注)					
		A	B	B	A	A	A
1. 事業の位置付け・必要性について	2.7	A	B	B	A	A	A
2. 研究開発マネジメントについて	1.8	B	A	B	B	D	B
3. 研究開発成果について	1.7	C	A	B	B	D	B
4. 実用化、事業化の見通しについて	1.3	C	C	C	B	C	B

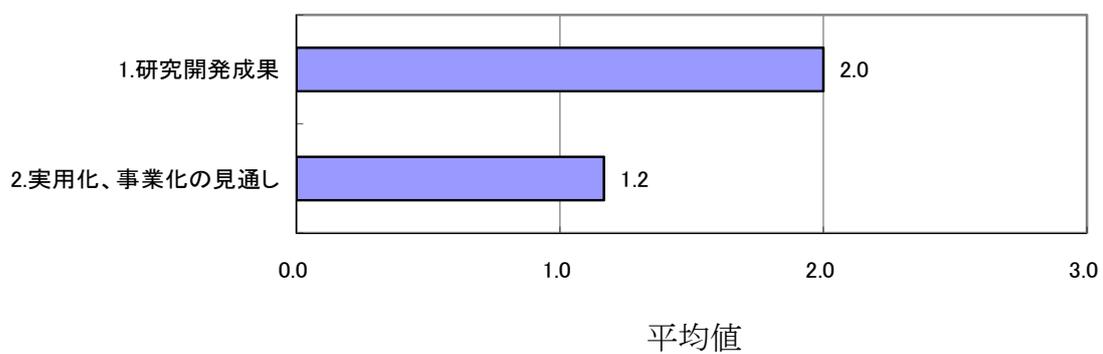
(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

### 〈判定基準〉

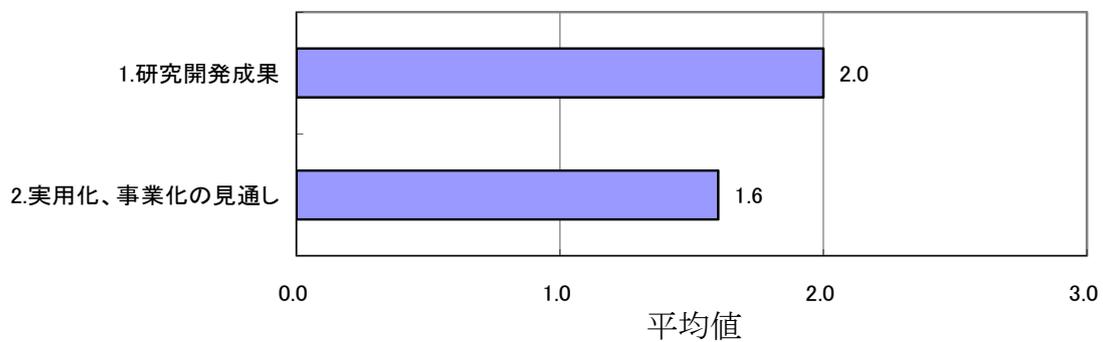
1. 事業の位置付け・必要性について	3. 研究開発成果について
・非常に重要 →A	・非常によい →A
・重要 →B	・よい →B
・概ね妥当 →C	・概ね妥当 →C
・妥当性がない、又は失われた →D	・妥当とはいえない →D
2. 研究開発マネジメントについて	4. 実用化、事業化の見通しについて
・非常によい →A	・明確 →A
・よい →B	・妥当 →B
・概ね適切 →C	・概ね妥当であるが、課題あり →C
・適切とはいえない →D	・見通しが不明 →D

## 評点結果〔個別テーマ〕

### 革新的 DDS と光ファイバー技術を融合した光線力学治療システム



### 相変化ナノ液滴を用いる超音波診断・治療統合システム



個別テーマ名と評価項目	平均値	素点 (注)					
革新的 DDS と光ファイバー技術を融合した光線力学治療システム							
1. 研究開発成果について	2.0	B	A	B	A	D	B
2. 実用化、事業化の見通しについて	1.2	C	C	C	B	C	C
相変化ナノ液滴を用いる超音波診断・治療統合システム							
1. 研究開発成果について	2.0	B	A	B	C	—	B
2. 実用化、事業化の見通しについて	1.6	C	C	B	C	—	A

(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

1. 研究開発成果について	2. 実用化、事業化の見通しについて
・非常によい	→A ・明確 →A
・よい	→B ・妥当 →B
・概ね適切	→C ・概ね妥当であるが、課題あり →C
・適切とはいえない	→D ・見通しが不明 →D