

平成19年度実施方針

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 件名：プログラム名：健康安心プログラム
(大項目) 分子イメージング機器研究開発プロジェクト
(中項目) 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器研究開発プロジェクト
2. 根拠法：独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法
第15条第1項第2号及び第15条第1項第3号
3. 背景及び目的・目標

＜背景＞

本プロジェクトは、健康で安心して暮らせる社会を実現するため、高度医療機器や高齢者等の健康で積極的な社会参加を支援する機器等の開発、疾患関連遺伝子やタンパク質等の生体分子の機能・構造の解明に基づくテーラーメイド医療・予防医療・再生医療の実現に寄与する「健康安心プログラム」の一環として実施する。

近年、我が国は高齢化・生活習慣の変化に伴い、悪性腫瘍、神経疾患等(以下「悪性腫瘍等」と記す)の患者数は増加傾向にあり今後も増加する一方である。このため、悪性腫瘍等の患者の生存率やQOLの向上と悪性腫瘍等の診断・治療に係る医療費の抑制を実現するための早急な対策が必要とされている。最も効果的な対策は、腫瘍等の発見と悪性度、進行度の診断をより早期に行うことである。例えば、現在の形態診断では悪性腫瘍組織がある程度の大きさに成長してからでなければ検出が困難であるが、その頃には転移が始まっていることがあるため、生存率や治療効率の向上のボトルネックとなっている。この事態を改善するためには、悪性腫瘍等の疾患に特有のタンパク質等分子の情報に基づいて悪性腫瘍等の疾患が小さいうち、軽微なうちに早期に検出することが可能な画像診断機器開発が必要である。

こうした中で政府は、「バイオテクノロジー(BT)戦略大綱」において、BTと情報技術の融合の戦略による医療機器技術の発展等が国民の健康寿命延伸と産業振興の両面で重要な政策課題であると、結果として2010年までに悪性腫瘍患者の5年生存率20ポイント改善、市場規模8.4兆円の医薬品・医療機器市場の創出が期待できるとしている。また経済産業省は平成16年5月の「新産業創造戦略」の中で、健康福祉機器・サービスを新しい産業と雇用を創造しうる最重要な戦略7分野のひとつと位置付け、政策面では「わが国の優れた材料・製造技術を活かした治療機器、バイオ・ゲノム研究の成果を応用した、悪性腫瘍や循環器疾患の早期診断等を行う診断機器など次世代の医療機器の開発・実用化に対して支援を行う」こととしている。

また、経済産業省と独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(以下、NEDO技術開発機構)は「健康安心プログラム」において、2010年におけるがん患者の5年生存率(治癒率)の20ポイント改善と、市場規模14兆円、

雇用規模60万人の創出を政策目標としている。

他方、海外においては米国が医療機器産業を国策として育成すべき最重点産業分野のひとつと位置づけており、ヒトゲノム解読等のゲノム研究の成果として従来の診断機器では不可能であった、疾患に特異的なタンパク質分子の分布などを描出することのできる「分子イメージング技術」の開発を産・官・学あげて進めようとしている。我が国もこうした新技術の市場と捉えられている。

<目的及び意義・位置付け>

本プロジェクトでは、良性／悪性の区別や進行の程度も含めた悪性腫瘍等の超早期診断を実現するため、抗体・リガンド（対象物質と結合能をもつ物質）等のプローブ剤を利用することにより生体細胞の分子レベルの機能変化を描出・検出できる分子イメージング診断機器の開発を行うことを目的とする。

上述のように海外においては米国が「分子イメージング技術」の開発を、創薬分野への適用に重きを置いて産・官・学あげて進めようとしているが、本プロジェクトでは、悪性腫瘍等の超早期診断への適用のため、産・官・学が連携して、医療機器の開発等工学を用いた研究の部分とリガンドの開発等薬学・有機化学を用いた研究を並行して進めるので、実施する意義がある。

<内容>

目標を達成するために、以下のフェーズに基づき研究開発を実施する。

1) フェーズ1（委託事業）：悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器に関する先導研究（平成17年度～平成21年度）

悪性腫瘍等の疾患の診断・治療を支援するための、悪性度や疾患の進行度も含めた腫瘍組織等の分子レベルでの機能変化を検出・診断できる高感度、高精度、高速の種々の機器の実現手段について、あらゆる技術について網羅的にその可能性を把握する。このため、以下の項目について予備検討（実験を含む）を行う先導研究（プロトタイプ開発を要さないで実用化を目指すものも含む）を、各実現手段について最長3年で実施する。

- ・ 組み合わせる機器と薬剤
- ・ 適合疾患
- ・ 最終目標性能（感度、特異性、費用対効果、低侵襲性、微小転移検出能、位置把握精度等）
- ・ 実用化のために開発する最大の開発要素とその開発手法
- ・ 国内外の競合技術に対する優位性（特許比較、対応方針を含む）
- ・ 他の分子イメージング技術と比較した特徴
- ・ 研究開発プロジェクトの終了後に研究開発成果を速やかに実用化するために必要と考えられる方策として現時点で想定される内容及び今後その方策を具体的に計画・実施していくために採用する必要があると考えられる取り組み体制
- ・ 実用化に当たり技術開発の他に必要な事項（臨床研究、制度整備、企業化形態等）

2) フェーズ2（助成事業）：悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発（平成18年度～平成21年度）

フェーズ1の結果に基づき、上記目標を達成するために有望な分子イメージングの実現手段については、体内の腫瘍、脳神経系等の疾患を悪性度や進行度も含めて検出・診断しうる分子イメージング機器のプロトタイプを開発する。具体的

には、以下の研究開発項目について、研究開発を実施する。

①「PET、PET-CT/MRI システムの開発」

<目標>

平成21年度末までに、腫瘍組織、脳神経系等の疾患を、悪性度や進行度も含めて検出・診断しうる高感度・高精度・高速の分子イメージング機器のプロトタイプを開発する^(注)ことを目標とする。その目標を達成するために、悪性腫瘍を描出するべく、抗体・リガンド等を用いたプローブ剤とイメージング機器を組み合わせることにより生体細胞組織の分子レベルの機能変化を描出・検出できる分子イメージング診断機器の実現可能性、達成目標等の先導研究を行う。

高感度・高精度・高速の分子イメージング機器のプロトタイプ開発の目標は以下の通りとする。

1) 研究開発項目①「PET、PET-CT/MRI システムの開発」

①最終目標(平成21年度末)

- ・ 新規分子プローブとの組合せで、局所で1mm以下の悪性腫瘍を検出しうるPET装置の実現を目指して、空間分解能1mm以下のDOI検出器(微小なシンチレータを立体的に組み上げ、深さ方向の位置弁別を可能にした3次元放射線検出器)を用いた近接撮像型部位別PET装置(乳房用プロトタイプ)を開発する。
- ・ 新規分子プローブとの組合せで、3mm以下の悪性腫瘍を検出しうる全身用PET-CT装置の実現を目指して、感度15kcps/MBq以上(NEMA NU2-2001:視野中心)を維持しつつ、40cmΦ視野において空間分解能3mm以下の全身用DOI型PET装置と64列以上の高性能次世代マルチスライスCTから構成される全身用DOI型PET-CT装置のプロトタイプを開発する。
- ・ 高磁場MRI装置においては、全身用DOI型PET-CT装置で得られる情報とは異なる情報、例えば組織における分子の拡散状態等の生体情報を20から30分以内で高速に取得しうる高速全身検索用臨床撮像シーケンスを開発する。
- ・ 中間目標で達成したアルゴリズムに基づいて補正された、撮像シーケンス、RFコイル及びプローブ等の撮像パラメータの異なる条件下で得られたMRI画像と全身用DOI型PET-CT装置による画像とを、病変に対する診断目的から考えかつ各画像診断の特性を考慮して、病変検出感度や特異性を向上させるべく融合し、有用性の評価・比較検討を行うことで、真に臨床に役立つ画像融合技術を確立する。

②中間目標(平成19年度末)

- ・ 近接撮像型部位別PET装置の要素技術として、検出器固有空間分解能2mm以下を達成する。
- ・ 全身用DOI型PET-CT装置の要素技術として、検出器固有空間分解能4mm以下を達成する。
- ・ 高磁場MRI装置においては、局所臓器を20分以内の短時間で高速に撮像できる技術開発を達成し、そこで得られたMRI画像とPET画像の各画像の画像歪を5%以下に補正して画像融合可能な補正・融合アルゴリズムを実現する。

^(注) プロトタイプを用いた臨床研究は、本プロジェクト内では実施しない。

4. 実施内容及び進捗状況

4. 1 平成17年度

平成17年度は、「悪性腫瘍治療支援分子イメージング機器に関するフィージ

ビリティスタディ（フェーズ1：委託事業）」において、悪性腫瘍の診断・治療を支援するための、悪性度も含めた腫瘍組織の分子レベルの機能変化を検出・診断できる高感度、高精度、高速の種々の機器の実現手段について、あらゆる技術について網羅的にその可能性を把握するため、下記の①～④のフィージビリティスタディテーマに対して、次の項目について予備検討（実験を含む）を行った。

- ・ 組み合わせる機器と薬剤
- ・ 適合疾患
- ・ 最終目標性能（感度、特異性、費用対効果、低侵襲性、微小転移検出能、位置把握精度等）
- ・ フェーズ2で開発する最大の開発要素とその開発手法
- ・ 国内外の競合技術に対する優位性（特許比較、対応方針を含む）
- ・ 他の分子イメージング技術と比較した特徴
- ・ 研究開発プロジェクトの終了後に研究開発成果を速やかに実用化するために必要と考えられる方策として現時点で想定される内容及び今後その方策を具体的に計画・実施していくために採用する必要があると考えられる取り組み体制
- ・ 実用化に当たり技術開発の他に必要な事項（臨床研究、制度整備、企業化形態等）

これにより、平成18年度以降の「悪性腫瘍治療支援分子イメージング機器の開発（フェーズ2）」に係る研究開発項目及びその開発目標等を明確化した。

実施テーマと委託先：

- ①悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器開発に係るフィージビリティスタディ
 - ①-1. 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器開発に係る総合的フィージビリティスタディ(技術研究組合医療福祉機器研究所)
 - ①-2. コンプトン散乱利用ガンマ線分子イメージング機器研究開発に係るフィージビリティスタディ(株式会社日立メディコ)
 - ①-3. 近接撮像型フレキシブル分子イメージング装置の研究開発に係るフィージビリティスタディ(株式会社島津製作所)
 - ①-4. 分光診断装置の研究開発に係るフィージビリティスタディ(浜松ホトニクス株式会社)
- ②ラベル化造影剤を用いた超音波によるがんの超早期診断システムの研究開発に係るフィージビリティスタディ(アロカ株式会社)
- ③がん特異的増殖機能を有するウイルス製剤と高感度GFP蛍光検出装置を用いた体外超早期がん診断および体内微小リンパ節転移診断システムの研究に関するフィージビリティスタディ(オンコリスバイオファーマ株式会社)
- ④MRIと核医学手法の正確な重ねあわせに基づく癌の新しい分子イメージング技術に関するフィージビリティスタディ(ジーイー横河メディカルシステム株式会社)

平成17年12月には、厚生労働省と連携しつつ研究結果、実用化の見通しを評価する合同評価委員会を行い、その結果に基づき①-2、①-3、②、③、④を先導研究として継続し、①-1及び①-4を打ち切りとした。

4. 2 平成18年度

(1) フェーズ1 (委託事業) : 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器に関する先導研究

平成18年度は、平成17年度からの下記継続テーマ①～⑤と平成18年度からの下記新規テーマ⑥に対し、次の項目について予備検討(実験を含む)を行う先導研究(プロトタイプ開発を要さないで実用化を目指すものも含む)を実施した。

- ・ 組み合わせる機器と薬剤
- ・ 適合疾患
- ・ 最終目標性能(感度、特異性、費用対効果、低侵襲性、微小転移検出能、位置把握精度等)
- ・ 実用化のために開発する最大の開発要素とその開発手法
- ・ 国内外の競合技術に対する優位性(特許比較、対応方針を含む)
- ・ 他の分子イメージング技術と比較した特徴
- ・ 研究開発プロジェクトの終了後に研究開発成果を速やかに実用化するために必要と考えられる方策として現時点で想定される内容及び今後その方策を具体的に計画・実施していくために採用する必要があると考えられる取り組み体制
- ・ 実用化に当たり技術開発の他に必要な事項(臨床研究、制度整備、企業化形態等)

実施テーマと委託先: 実施体制は別紙参照のこと。

- ①コンプトン散乱利用ガンマ線分子イメージング機器研究開発に係る先導研究
(株式会社日立メディコ)
- ②近接撮像型フレキシブル分子イメージング装置の研究開発に係る先導研究
(株式会社島津製作所)
- ③ラベル化造影剤を用いた超音波によるがんの超早期診断システムの研究開発に係る先導研究(アロカ株式会社)
- ④がん特異的増殖機能を有するウイルス製剤と高感度GFP蛍光検出装置を用いた体外超早期がん診断および体内微小リンパ節転移診断システムの研究に係る先導研究(オンコリスバイオファーマ株式会社)
- ⑤MRIと核医学手法の正確な重ねあわせに基づく癌の新しい分子イメージング技術に関する先導研究(ジーイー横河メディカルシステム株式会社)
- ⑥PETを用いた多施設共同臨床試験によるアルツハイマー病の超早期診断法の確立と普及の為に合成法及び装置の研究開発に係る先導研究
(住友重機械工業株式会社)

平成19年1月に、厚生労働省と連携しつつ研究結果、実用化の見通しを評価する合同評価委員会を行い、その結果に基づき継続の可否を決定する。

(2) フェーズ2 (助成事業) : 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発

平成17年度のフィジビリティスタディの結果に基づき、前掲の目標を達成するために有望と評価された以下の研究開発項目について、研究開発に着手した。

京都大学大学院医学研究科 平岡真寛教授をプロジェクトリーダー、京都大学大学院薬学研究科 佐治英郎教授をサブリーダーとして別紙に示す実施体制により実施した。

2-1) 研究開発項目①「PET、PET-CT/MRI システムの開発」

2-1-1) 近接撮像型 PET 装置の開発

- ・ 被写体への検出器の近接配置により立体角、ひいてはSN比の飛躍的な増大を実現するとともに、従来大きな問題となっていた近接配置による解像度の劣化を克服した超高解像度のDOI検出器(微小なシンチレータを立体的に組み上げ、深さ方向の位置弁別を可能にした3次元放射線検出器)を用い、検出器固有空間分解能2mm以下を達成するための要素技術開発を行った。
- ・ 転移頻度が高く、転移がんの早期診断が特に必要とされる乳がんを第一の対象とし、検出器の3次元化に伴う膨大なデータ量に対応したデータ処理システム(高集積放射線パルス分離計測回路、インテリジェントデータ収集システム等)と、高SN比の3次元画像再構成機構を実現するための要素技術開発を行った。

2-1-2) 高分解能 PET-CT/MRI システムの開発

- ・ DOI 検出器と時間差情報(TOF)を利用した画像再構成技術により、全身用 PET として検出器固有空間分解能 4mm 以下を達成するための要素技術開発を行った。
- ・ マルチモダリティ装置として、前記の高分解能全身用 DOI 型 PET と 64 列以上の高性能次世代マルチスライス CT を融合した DOI 型次世代マルチスライス PET-CT 装置開発の要素技術開発に着手した。
- ・ 高磁場MRI装置において、局所臓器を20分以内の短時間で高速に撮像するための技術開発と、そこで得られたMRI画像とPET画像の各画像の画像歪を5%以下に補正して画像融合可能な補正・融合アルゴリズム開発を行った。

2-1-3) 近接撮像型PET装置・高分解能PET-CT/MRIシステム用分子プローブ製剤技術の開発

- ・ 近接撮像型PET装置及び高分解能PET-CT/MRIシステムによる悪性腫瘍等の分子イメージングのために、マルチモダリティに対応できる分子プローブ設計法、分子プローブの効率的な合成技術、PET分子プローブの小型自動合成装置、高分子プローブキャリアとなる材料技術、ターゲット部位への分子プローブ特異的送達技術の技術開発に着手した。

4.3 実績推移

会計		平成17年度	平成18年度
予算	一般会計	95百万円	922百万円
	(内訳)		
	フェーズ1 (委託)	95百万円(新規)	125百万円(新規・継続) 16百万円(新規) 109百万円(継続)
	フェーズ2 (助成)		797百万円(新規)
特許出願数		8	14
論文発表数		14	67
ワークショップ等		0	0

5. 事業内容

(1) 平成19年度事業内容

1-1) フェーズ1 (委託事業): 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器に関する先導研究 (平成17年度～平成21年度)

悪性腫瘍等の疾患の診断・治療を支援するための、悪性度や疾患の進行度も含めた腫瘍組織等の分子レベルでの機能変化を検出・診断できる高感度、高精度、高速の種々の機器の実現手段について、あらゆる技術について網羅的その可能性を把握する。このため、平成17年度、平成18年度からの継続テーマと平成19年度からの新規テーマに対し、以下の項目について予備検討(実験を含む)を行う先導研究(プロトタイプ開発を要さないで実用化を目指すものも含む)を実施する。

- ・ 組み合わせる機器と薬剤
- ・ 適合疾患
- ・ 最終目標性能(感度、特異性、費用対効果、低侵襲性、微小転移検出能、位置把握精度等)
- ・ 実用化のために開発する最大の開発要素とその開発手法
- ・ 国内外の競合技術に対する優位性(特許比較、対応方針を含む)
- ・ 他の分子イメージング技術と比較した特徴
- ・ 研究開発プロジェクトの終了後に研究開発成果を速やかに実用化するために必要と考えられる方策として現時点で想定される内容及び今後その方策を具体的に計画・実施していくために採用する必要があると考えられる取り組み体制
- ・ 実用化に当たり技術開発の他に必要な事項(臨床研究、制度整備、企業化形態等)

継続テーマと委託先:厚生労働省との合同評価委員会の結果に基づき決定する。

新規追加テーマについては、平成19年1月下旬から2月下旬に公募を行い、4月上旬に厚生労働省と合同で採択審査委員会を開催し、4月下旬の契約助成審査委員会にて決定する。

2) フェーズ2 (助成事業): 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発 (平成18年度～平成21年度)

平成17年度のフィジビリティスタディの結果に基づき、上記目標を達成するために有望と評価された分子イメージングの実現手段について、体内の腫瘍、脳神経系等の疾患を悪性度や進行度も含めて検出・診断しうる分子イメージング機器のプロトタイプを開発する。具体的には、以下の研究開発項目について、研究開発を実施する。実施体制は、プロジェクトリーダーおよび助成先を含め平成18年度より継続して別紙体制のままとする。

2-1) 研究開発項目①「PET、PET-CT/MRI システムの開発」

2-1-1) 近接撮像型 PET 装置の開発

- ・ 被写体への検出器の近接配置により立体角、ひいてはSN比の飛躍的な増大を実現するとともに、従来大きな問題となっていた近接配置による解像度の劣化を克服した超高解像度のDOI検出器(微小なシンチレータを立体的に組み上げ、深さ方向の位置弁別を可能にした3次元放射線検出器)の技術開発を行い、検出器

固有空間分解能2mm以下を達成する。

- ・ 転移頻度が高く、転移がんの早期診断が特に必要とされる乳がんを第一の対象とし、検出器の3次元化に伴う膨大なデータ量に対応したデータ処理システム(高集積放射線パルス分離計測回路、インテリジェントデータ収集システム等)と、高SN比の3次元画像再構成機構を実現するための技術開発を行い、データ収集回路の1次試作を完了する。

2-1-2)高分解能PET-CT/MRIシステムの開発

- ・ DOI検出器と時間差情報(TOF)を利用した画像再構成技術の技術開発を行い、全身用PETとして検出器固有空間分解能4mm以下を達成する。
- ・ マルチモダリティ装置として、前記の高分解能全身用DOI型PETと64列以上の高性能次世代マルチスライスCTを融合したDOI型次世代マルチスライスPET-CT装置開発の要素技術開発を行い、接続関連部品の設計・製作を完了する。
- ・ 高磁場MRI装置において、局所臓器を20分以内の短時間で高速に撮像する技術を開発し、そこで得られたMRI画像とPET画像の各画像の画像歪を5%以下に補正して画像融合可能な補正・融合アルゴリズムを開発する。

2-1-3)近接撮像型PET装置・高分解能PET-CT/MRIシステム用分子プローブ製剤技術の開発

- ・ 近接撮像型PET装置、高分解能PET-CT/MRIシステムによる悪性腫瘍等の分子イメージングのために、マルチモダリティに対応できる分子プローブ設計法、分子プローブの効率的な合成技術、PET分子プローブの小型自動合成装置、高分子プローブキャリアとなる材料技術、ターゲット部位への分子プローブ特異的送達技術の技術開発を行い、薬効評価系を確立する。

(2) 平成19年度事業規模

一般会計 958百万円(継続・新規)(想定額)

(内訳)

- ・ フェーズ1(新規): 40百万円(平成19年度追加公募)
- ・ フェーズ1(継続): 120百万円
- ・ フェーズ2(継続): 798百万円

(注) 事業規模については、多少の変動があり得る。

6. その他重要事項

(1) 評価

NEDO技術開発機構は、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義並びに将来の産業への波及効果等について、外部有識者による研究開発の中間評価を平成20年度に実施する。

(2) 運営・管理

本研究開発は、機器の開発をプローブ剤の開発と並行して進めることが必要であるため、フェーズ1及びフェーズ2ともに、厚生労働省の「萌芽的先端医療技術推進研究事業(ナノメディシン分野)」の中の「がんの超早期診断・治療システムに関する研究(17070401)」、「疾患の超早期診断・治療システムに関する研究(18070401)」、及び「医療機器開発推進研究事業(仮称)の中のナノメディシン研究(仮称)の中の「疾患の超早期診断・治療システムの開発に関する研究(19080301)」との共同事業である。このため、厚生労働省と連携しつつ、公募によって研究開発実施者を選定後、共同研究契約等を締結す

る研究体を構築し、実施する。なお、フェーズ1は委託により実施する。フェーズ2は原則助成により実施する。

具体的には、NEDO技術開発機構と厚生労働省の役割分担は、産・官・学のうち産が実施する部分をNEDO技術開発機構事業が分担（官・学が厚生労働省事業）、または、医療機器の開発等工学を用いた研究の部分をNEDO技術開発機構事業が分担（リガンドの開発等薬学・有機化学を用いた研究を実施する部分を厚生労働省事業）することを原則とする。

フェーズ1は、毎年、厚生労働省と連携しつつ研究結果を評価しその結果に基づき継続の可否や実用化の見通しを評価する。また、プロトタイプが必要なものについては、フェーズ2の研究開発項目及びその開発目標等を明確化する。また、フェーズ2開始時には、明確化した研究開発項目を実現しうる研究開発体制の見直し、変更、追加公募等を行う。

平成19年度は中間評価の前年にあたり、4月下旬にワークショップを、12月に厚生労働省との合同評価委員会の開催を予定している。

7. スケジュール

(1) 本年度のスケジュール

平成19年

- 1月下旬・・・公募開始（フェーズ1追加公募分）
- 2月上旬・・・公募説明会（フェーズ1追加公募分）
- 2月下旬・・・公募〆切（フェーズ1追加公募分）
- 4月上旬・・・採択審査委員会（フェーズ1追加公募分）
- 4月下旬・・・採択決定（フェーズ1追加公募分）
- 4月下旬・・・ワークショップ（フェーズ1、2）
- 12月中旬・・・厚生労働省との合同評価委員会
(フェーズ1)

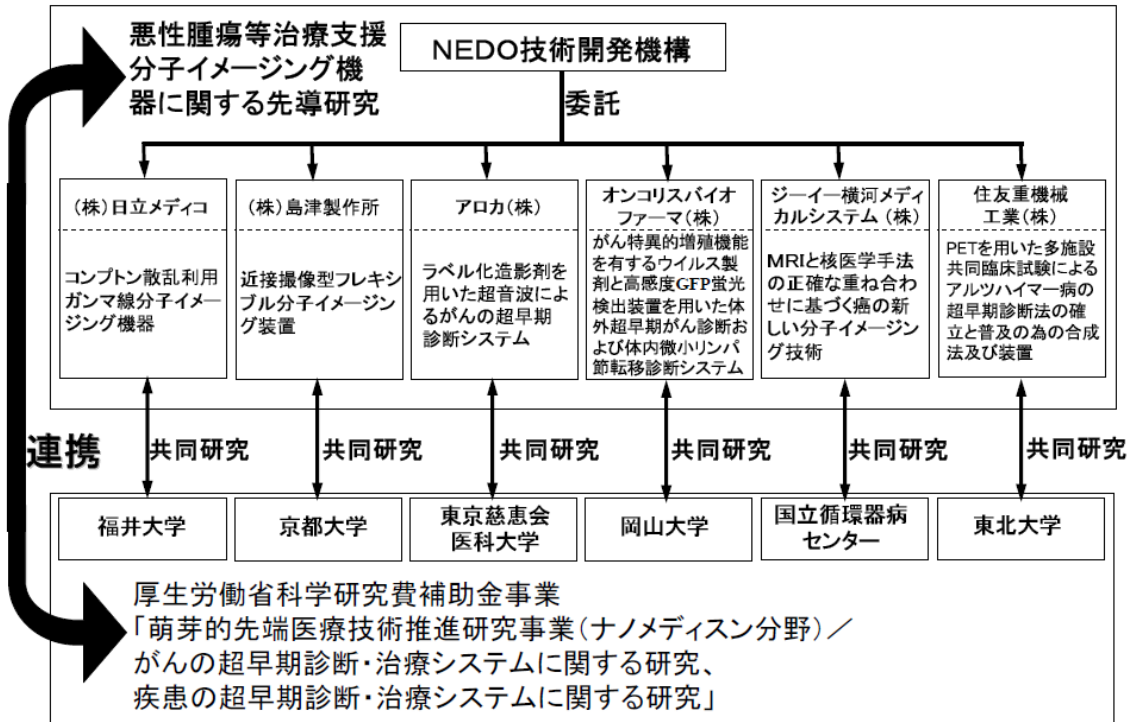
平成20年

- 1月上旬・・・（基本計画見直し）※

なお、応募総数が多い場合等、特段の事情がある場合を除き、公募締切から原則45日以内での採択決定を行う。※フェーズ1の結果に基づき必要に応じて、研究開発体制の見直し、変更、追加公募等を行う。

(別紙) 事業実施体制図

1. フェーズ1



2. フェーズ2

