【別添様式】

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業
最終報告書（平成２４年度～２８年度）

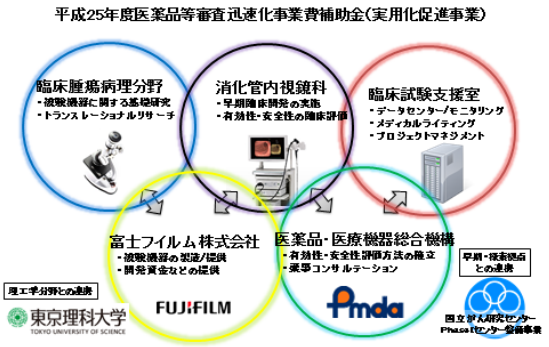
研究機関名：国立がん研究センター東病院

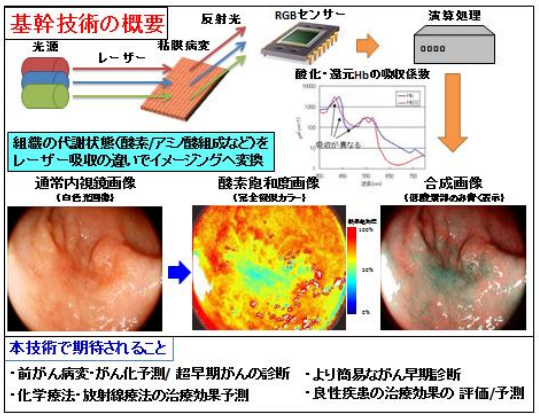
研究事業名	代謝イメージング内視鏡の有効性・安全性評価方法の確立事業
分　　類	医薬品主体 ・ 医療機器主体 ・ 再生医療主体

１．研究の概要

代謝イメージング内視鏡は、これまで形態診断が主であった内視鏡診断で機能診断を可能とするものである。これにより FDG-PET、脳機能画像、MRS などと同様のブレイクスルーを起こすものと期待されている。

本事業では、1.革新的代謝イメージング内視鏡と周辺技術を開発し、2. 製造販売承認申請に必要となる有効性/安全性の評価方法を確立することを目標とした。また 3.Pmda との人材交流を行うことにより、1.2 を効率的に推進し、さらにレギュラトリーサイエンス推進に貢献できる施設体制の構築を目指し研究を推進した。





1. 代謝イメージング内視鏡とその周辺技術の開発

代謝イメージング内視鏡は、レーザ技術を応用して 1)酸素状態（低酸素イメージング）、2)アミノ酸/タンパク組成などを画像化（アミノ酸イメージング）し、代謝状態に基づいた機能診断を可能とする革新的な医療技術である。これにより、前がん病変/がん化予測/超早期がん診断、進行がんの化学療法などの治療効果の予測、萎縮胃炎/炎症性腸疾患の治療効果の評価/予測などが可能となる事が期待される。また、本技術確立のその先にある更なるブレイクスルーに向けての 3）周辺技術（ヘッドスキャニング内視鏡・抗体付加蛍光ナノ粒子）の開発および評価方法の確立も同時に進めることとした。

2.代謝イメージング内視鏡の安全性/有効性の評価方法確立

有効性（POC、臨床的意義）、安全性（可視光から近赤外光までを含むハイクラスレ

ーザーを使用）の評価方法に関して以下のような問題点が考えられる。また、Pmdaとの人事交流を行うことによって、基礎研究段階からこれらもしくは新たに発生する問題点を解決しながら、製造販売承認に必要となる臨床/非臨床などの評価方法の確立を行うこととした。

1） 代謝状態＝得られた画像であることの評価方法（画像と代謝状態の一致のバイオロジカルな証明など）

2） 代謝状態の臨床的意義の評価方法（前がん病変発見・がん化予測 / 超早期がんの診断 / 進行がんの予後予測）、近赤外領域まで含むレーザの安全性の臨床/非臨床での評価方法（粘膜障害評価/術者保護など）

3.人材育成

本事業の趣旨として研究機関と Pmda の間で人材交流を実施し、革新的技術を習得した人物の育成を図ることが掲げられている。人材交流体制を構築し、人材交流を通じて内視鏡機器の開発/評価における具体的課題抽出し、ガイドラインの策定を目指すこととした。また、レギュラトリーサイエンス研究推進に協力して行く方針とした。

２．研究の概要及び成果について

（１）ガイドライン等の策定に必要な試験・研究

本事業開始時点において代謝イメージング内視鏡として具体化されているものは存在してない状態であった。ガイドライン検討において、概念的検討のみでは内視鏡領域では困難であると考え、具体的な機器として開発をすすめ、同時並行でその開発/評価ガイドラインを作成することとした。

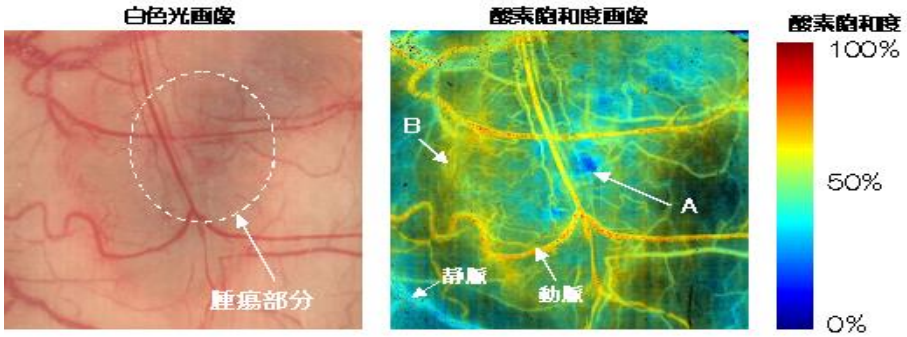
具体的な機器開発として、今回我々はがんの酸素代謝状態に着目し、組織における酸素飽和度をターゲットとして酸素飽和度イメージング内視鏡の開発を行った。また、本事業内の製造販売承認を目標と設定した。

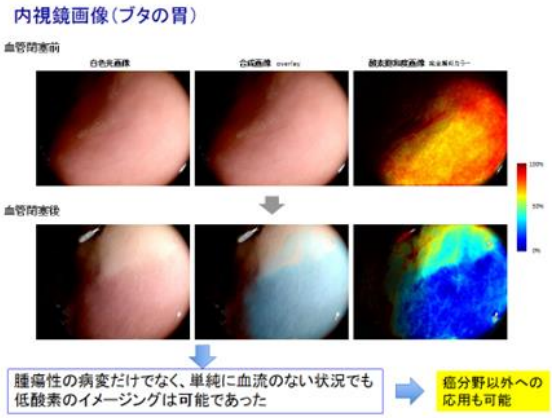
（平成 24 年度）…　試作機作製

酸化ヘモグロビンと還元型ヘモグロビンとの吸光度曲線のズレを利用し、開発機器では光源装置より白色用青レーザ（445nm）と酸素飽和度用青緑レーザの 2 種類のレーザを照射する機構とした。白色用青レーザは内視鏡先端にある蛍光体に当たることによって白色光を発生させ、酸素飽和度用青緑レーザはそのまま照射することによって酸素飽和度の演算に適した狭帯域光を発生させる。この反射した狭帯域光を撮像し、RGB センサーでカラー分解画像を計測し、波長毎の酸化・還元ヘモグロビンの吸収係数の違いを元に撮像した部位のヘモグロビン酸素飽和度を算出し、可視化する。

酸素飽和度イメージングの基礎的検討結果を示す。ヌードマウスの皮下にヒト肺癌細

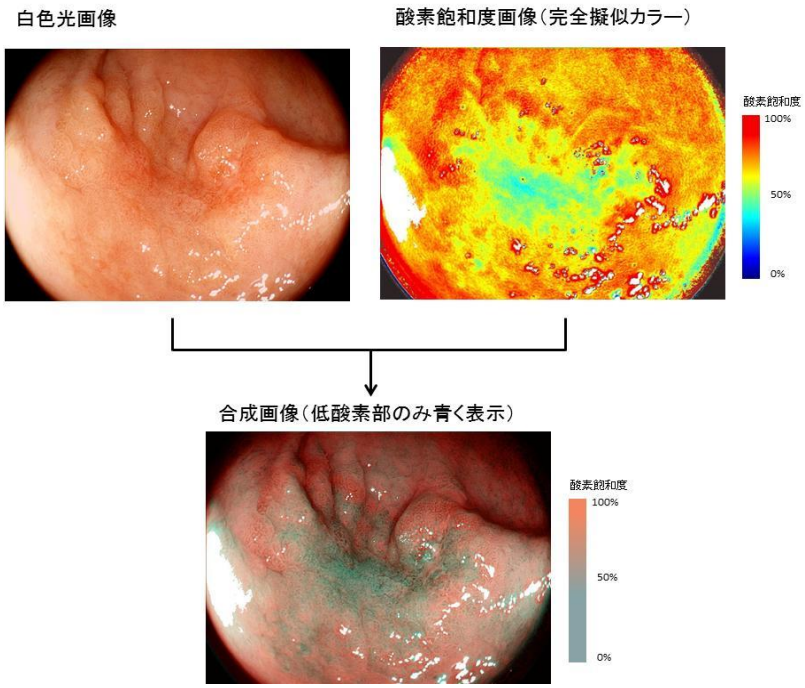
胞を移植し、腫瘍成長後に撮影を行い、酸素飽和度分布画像を作成した。腫瘍部分に対応して、酸素飽和度が局所的に低い領域が発生している（図中 A)。また、腫瘍領域の周辺に、酸素飽和度の高い微細な腫瘍血管が成長している様子を捉えることが出来た。として、生体動物実験において酸素飽和度のイメージングが可能であることを確認した。





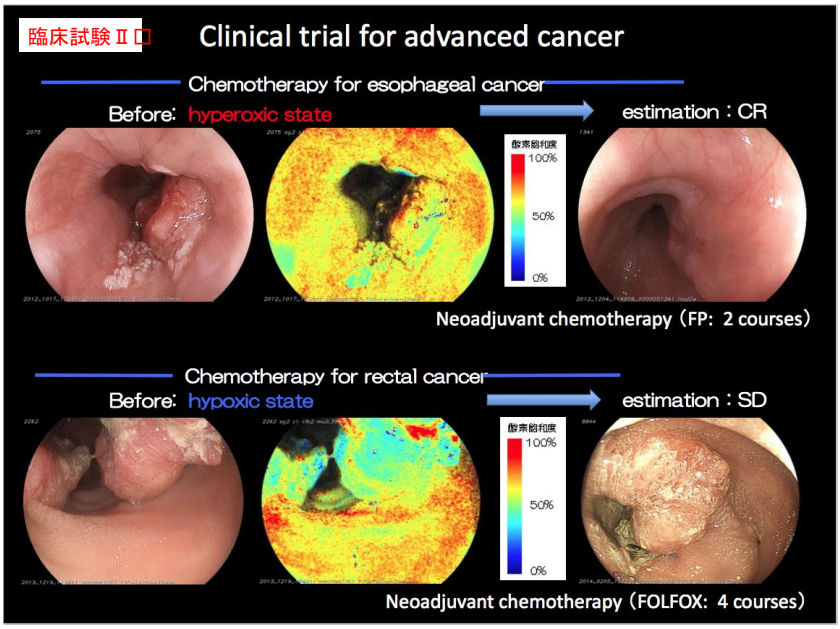
（平成 25 年度）…　first-in-human 試験

ヒトに使用可能な内視鏡機器を開発し first-in-human となる臨床評価を行い、その安全性を確認した。また実際のヒトでの消化管がん病変はどのような酸素代謝状態となっているのかという知見を蓄積した。



（平成 26 年度）…　POC 臨床試験

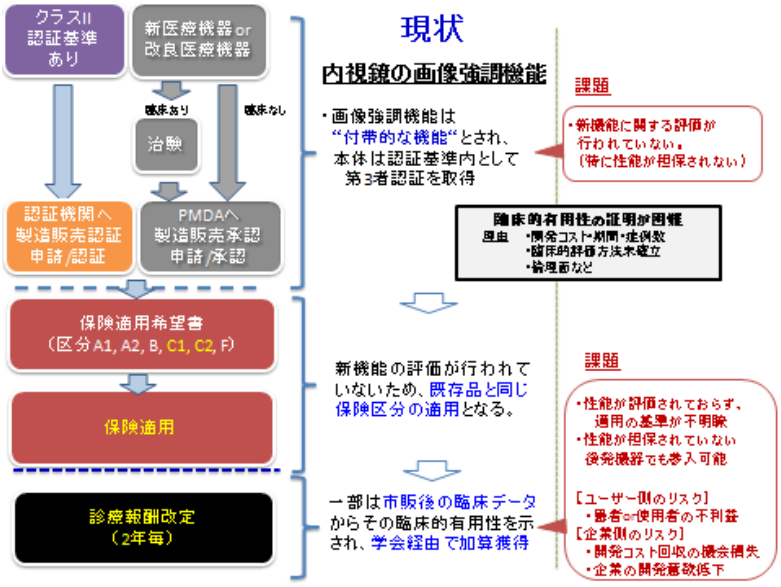
前がん病変/がん化予測/超早期がん診断、進行がんの化学療法などの治療効果の予測、萎縮胃炎/炎症性腸疾患の治療効果の評価/予測など様々な使用用途が想定される中、どのような領域において実臨床で有用性を示すことが出来るか、当たりをつけるため食道癌・胃癌・大腸癌の病変評価および化学療法の経過における病変の代謝状態を評価し臨床データと対比する試験を実施した。



（平成 27 年度）…　ガイドライン検討と PMDA 相談
前例がないことから、どのような評価をすべきかを検討し、非臨床評価の実施および PMDA との相談・検討を進めた。
（平成 28 年度）…　医療機器の製造販売承認申請
今回の事業において、開発機器の薬事承認の取得を目標に掲げていた。PMDA との対面助言を経て、事業期間内に製造販売承認申請を行った。（平成 29 年 5 月現在、PMDA 審査中である。）

なお、アミノ酸/タンパク組成などを画像化（アミノ酸イメージング）については、事業開始 2 年目の時点において有望なターゲットとなるアミノ酸･タンパクの同定には至らず新たな内視鏡開発の目途が立たないと判断したことから、PS/PO と相談の上で今回の事業から 2 年目にて継続を断念している。

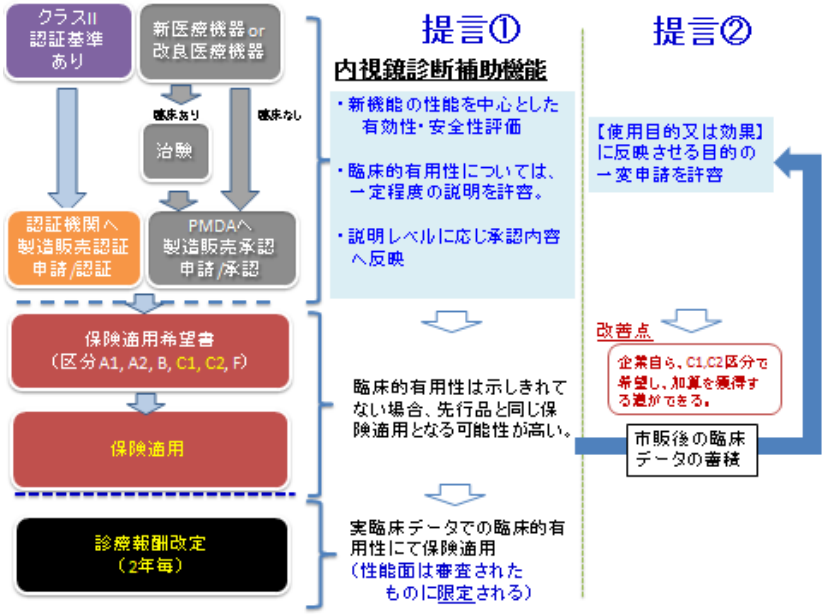
（２）ガイドライン等の策定
代謝イメージング内視鏡の評価ガイドラインを作成するため、平成 24 年度に論点抽出し、平成 25 年度に代謝イメージング内視鏡のガイドライン骨格を作成した。平成 26 年度では Pmda との助言等を踏まえて内視鏡診断補助機能のガイドライン案へとより広い概念を扱うものに改変し、Pmda 担当審査部、関連学会有識者（日本消化器内視鏡学会）および内視鏡開発企業を交えた検討会を行った。H27 年度においてはガイドライン案について関連学会、業界団体、規制当局との 4 者検討会を開催し、意見出しおよび方向性についての議論を行った。これまでの議論および経緯を踏まえ、H28 年度においては、内視鏡の診断補助機能についての審査の考え方について、学会および業界団体からの意見を聴取し、「内視鏡診断補助機能の評価方法に関する検討報告書」（別添 1）を取りまとめた。
（平成 24 年度）
・代謝イメージング内視鏡についての概念的検討、論点抽出
（平成 25 年度）
・代謝イメージング内視鏡のガイドライン骨子作成
（平成 26 年度）
・Pmda 担当審査部、関連学会有識者（日本消化器内視鏡学会）および内視鏡開発企業を交えた検討会の実施
（平成 27 年度）
・学会としての正式なコメントおよび参加を要請
・医機連としての正式な参加を要請、日医光との協議開始
・PMDA 審査部、業界団体、アカデミアとの検討会を開催



アカデミア・産業団体との議論　内視鏡補助診断の現状と課題

（平成 28 年度）

・内視鏡の診断補助機能についての審査の考え方について、学会および業界団体からの意見を聴取し、「内視鏡診断補助機能の評価方法に関する検討報告書」にまとめた。



画像診断補助機能についての提言

３．研究の組織体制及び人材交流実績等について

（１）組織体制

当施設の消化管内視鏡科、臨床腫瘍病理分野、臨床試験支援室の院内連携により基礎～臨床研究の推進体制、富士フイルム株式会社（院内での連携ラボの設置、外来研究員の派遣）および東京理科大学などとの産学連携体制を構築した。また、データマネージャ

一は非常勤 1 名、常勤 1 名を雇用した。
人材交流の体制については、レギュラトリーサイエンスの理解・習得の困難性を考慮し、以下の 2 段階で交流を行うこととした。

第一段階：Pmda と当施設と互いに常勤者を設置し、軸の作成（1～3 年）
第二段階：派生的に人材交流の人数、機会を増やし、施設の人材育成（3～5 年）

（平成 24 年度）
・ 事業開始の H24 年度より、Pmda 及び当施設の双方に出向という形式で常勤を設置し、実業務を踏まえた人材交流を開始した。

（平成 25 年度）
・ 引き続き、双方向での常勤者を設置。レギュラトリーサイエンスの理解習得にをすすめるため、実務を中心とした交流を継続した。
・ Pmda 側派遣者；治験事務局及び薬事戦略相談案件等に従事
（薬事戦略相談 1 件、事前相談 1 件、その他）
・ がんセンター側派遣者：医療機器審査業務及び対面助言に従事
（審査業務主担当 6 品目、対面助言主担当 5 件、その他）

（平成 26 年度）
・ 12 月まで常勤者を設置。
・ 交流人数を増やすこととし、交流形態は、Pmda へ講義を設定してその領域に関する医療機器の開発・審査の議論を行った。当施設の強みである、がんについての最新診断・治療について、消化管内視鏡領域のみならず陽子線治療機器や外科領域の講義を計 4 回実施し、双方の規制・臨床への理解を進めた。
（各回に 10～20 名の審査員が参加）

（平成 27 年度）
・ 審査員へ臨床現場に来ていただき、実際の医療現場における医療機器の使用状況等を確認し、現状の課題や審査の方針について議論を行った。内視鏡治療、外科治療など 2 回の臨床現場見学を実施した。（のべ審査員 5 名参加）

（平成 28 年度）
・ 4 月より経験豊富な臨床医を PMDA 常勤者へ設置した（医療機器審査第二部 5 分野担当）。4 月～10 月※までの期間に、臨床担当として審査業務に従事した。（※交通事故により他界のため）

・H28 年度もがんについての最新診断・治療についての講義を予定していたが、研究代表者である金子が急逝したため、未実施となった。

（２）人材交流の状況・効果
（成果概容）

本事業では、事業目的としてレギュラトリーサイエンスに精通した人材を育成し、最終的には施設における医療機器の開発能力の向上が求められていた。
当施設には、外科系、内科系、放射線診断系、放射線治療系、分子イメージング系などの様々な医療機器開発案件・開発シーズを有している。本事業をきっかけとして、「医療機器開発連絡会」を発足した。また医療機器案件に対する施設内での開発相談を行うことで、これらの開発案件を共有し、課題や出口戦略について議論を行われている。施設全体でレギュラトリーサイエンスへの理解を深めており、出口戦略を意識した研究開発が進み、着実成果を得ることが出来た。
また、本格的にがん領域における診断・治療についての医療機器開発に取り組むべく、産学連携の場として企業が入居して共同研究を進める「医療機器開発センター」を開設することとなった。

（成果詳細）
（平成 26 年度）
・交流経験者による、施設内シーズの出口戦略についての相談を開始。
（平成 27 年度）
- 施設全体での医療機器に関するレギュラトリーサイエンスの理解・浸透を進めるべく、医療機器開発グループ連絡会を設置。施設全体のレベル向上のために、講義を実施した。
- 具体的な医療機器開発案件に対して、交流者である佐藤室長および依田 Dr が公的資金獲得、企業との連携、臨床試験の実施体制、出口戦略についての相談を実施した。H27 年度は 5 件の実績を有した。

（平成 28 年度）
- これまでの交流を基に、日本におけるがん領域における医療機器開発の拠点となるべく、産学連携を進める場として医療機器開発センターを病院内に開設することを決定した。平成 29 年 4 月に開設すべく準備を進め、本年 5 月開設時点で外科領域と内視鏡領域で計 6 企業・団体が産学連携スペースに入居が決定し、医療機器開発を推進している。
-

４．その他（論文等を含む）

○論文

①Kazuhiro Kaneko, Hiroshi Yamaguchi, etal
Hypoxia Imaging Endoscopy Equipped with Laser Light Source from Preclinical Live Animal Study to First-In-Human Subject Research. PLOS ONE; 9, e99055, 2014.
②Saito T, Yamaguchi H
Optical imaging of hemoglobin oxygen saturation using a small number of spectral

images for endoscopic application.　J Biomed Opt. 2015 Dec 1;20(12):126011.
③金子和弘.　総説:内視鏡下がん診断最前線　-新規内視鏡が生むノベーション- 日本レーザー医学会誌　第 35 巻第 1 号,20141.
④金子和弘　上部消化管における先進的診断内視鏡の将来展望.（総説）日本消化器病学会誌　2016：113；205-21

○特許
関連特許出願総数：75 件
代表特許
①成立特許：特許 05231511（出願番号：P2010-250562）
②成立特許：特許 05222934（出願番号：P2010-284596）
③成立特許：特許 05914496（出願番号：PCT/JP2012/072462）

【注】
１．報告書は、日本工業規格Ａ４の用紙を用いて、各項目の記載量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして記載願います。
２．報告書中２．及び３．の項目については、これまでの経緯等を、原則、年度毎に記載願います。
３．報告書は、要点を簡潔に記載し、参考情報等は、適宜、別添資料として添付願います。最終的に、厚生労働省ＨＰ等で公表を予定しています。