

未来医療を実現する
医療機器・システム研究開発事業
技術評価報告書（終了時評価）

(案)

令和2年3月
産業構造審議会産業技術環境分科会
研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ

はじめに

研究開発の評価は、研究開発活動の効率化・活性化、優れた成果の獲得や社会・経済への還元等を図るとともに、国民に対して説明責任を果たすために、極めて重要な活動であり、このため、経済産業省では、「国の研究開発評価に関する大綱的指針」（平成２８年１２月２１日、内閣総理大臣決定）等に沿った適切な評価を実施すべく「経済産業省技術評価指針」（平成２９年５月改正）を定め、これに基づいて研究開発の評価を実施している。

経済産業省から国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（以下、NEDO）への運営費交付金（平成２６年度のみ）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下、AMED）への補助金（平成２７年度以降）により実施した「未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業」は、世界規模での高齢化の進展と新興国における医療需要拡大を受け、医療機器の世界市場は今後も拡大すると予測される中、重点分野（手術支援ロボ、人工組織・臓器、低侵襲治療、イメージング（画像診断）、在宅医療機器）を中心として、日本が強みを有するロボット技術、診断技術、ＩＣＴ等を活用した日本発の世界最先端の革新的な医療機器・システムの開発・実用化を目的としている。具体的には、文部科学省、厚生労働省と連携し、我が国のロボット技術や内視鏡技術等を活かした、より先端的な手術支援ロボットや、がん等を低侵襲かつ早期に診断し治療を行う世界最先端の革新的な医療機器・システムの開発・実用化及び医療機器等の開発指針となる開発ガイドラインの策定を平成２６年度から平成３０年度まで実施した。

今般、省外の有識者からなる「未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業」終了時評価検討会（座長：小林 直人 早稲田大学リサーチイノベーションセンター研究戦略部門副部門長）における検討の結果とりまとめられた「未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業技術評価報告書（終了時評価）」の原案について、産業構造審議会産業技術環境分科会研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ（座長：森 俊介 国立研究開発法人科学技術振興機構低炭素社会戦略センター 研究統括）において、審議し、了承された。

本書は、これらの評価結果を取りまとめたものである。

令和2年3月

産業構造審議会産業技術環境分科会

研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ

産業構造審議会産業技術環境分科会

研究開発・イノベーション小委員会 評価ワーキンググループ

委員名簿

座長	森 俊介	国立研究開発法人科学技術振興機構 低炭素社会戦略センター 研究統括
	秋澤 淳	東京農工大学大学院生物システム応用科学府長・教授
	亀井 信一	株式会社三菱総合研究所 研究理事
	斉藤 栄子	With 未来考研究所 代表
	鈴木 潤	政策研究大学院大学 教授
	高橋 真木子	金沢工業大学大学院イノベーションマネジメント研究科 教授
	竹山 春子	早稲田大学理工学術院先進理工学部生命医科学科 教授
	西尾 好司	文教大学情報学部情報社会学科 准教授
	浜田 恵美子	日本ガイシ株式会社 取締役

(敬称略、座長除き五十音順)

未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業

終了時価検討会

委員名簿

座長 小林 直人	早稲田大学 リサーチイノベーションセンター 研究戦略部門 副部門長 研究院 副研究院長
柏野 聡彦	一般社団法人日本医工ものづくりコモンズ 専務理事
齋藤 拓也	正林国際特許商標事務所 弁理士 副所長
深田 一平	公益財団法人がん研究会 がん研有明病院 乳腺センター乳腺内科 ゲノム診療部 医師
前田 祐二郎	東京大学 医学部附属病院 特任助教 ジャパンバイオデザイン共同ディレクター

(敬称略、座長除き五十音順)

未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業 技術評価に係る省内関係者

【終了時評価時】

（令和元年度）

商務・サービスグループ ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室長
富原 早夏（事業担当課長）

産業技術環境局 研究開発課 技術評価室長 大本 治康

【事前評価時】（事業初年度予算要求時）

（平成25年度）

商務情報政策局 ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室長
覚道 崇文（事業担当室長）

産業技術環境局 産業技術政策課 技術評価室長 飯村 亜紀子

未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業

終了時評価の審議経過

【終了時評価】

◆産業構造審議会産業技術環境分科会研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ（令和２年３月２５日）

- ・技術評価報告書（終了時評価）について

◆未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業評価検討会

第１回評価検討会（令和２年１月２３日）

- ・事業の概要について
- ・評価の進め方について

第２回評価検討会（令和２年３月１３日）（書面審議）

- ・技術評価報告書（終了時評価）について

目 次

はじめに

産業構造審議会産業技術環境分科会研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ

委員名簿

未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業 終了時評価検討会 委員名簿

未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業 技術評価に係る省内関係者

未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業 終了時評価の審議経過

目次

	ページ
I. 研究開発課題（プロジェクト）概要	1
1. 事業アウトカム	2
2. 研究開発内容及び事業アウトプット	3
3. 当省（国）が実施することの必要性	101
4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ	102
5. 研究開発の実施・マネジメント体制等	102
6. 費用対効果	102
II. 外部有識者（評価検討会等）の評価	
1. 事業アウトカムの妥当性	105
2. 研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性	106
3. 当省（国）が実施することの必要性	107
4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップの妥当性	108
5. 研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性	109
6. 費用対効果の妥当性	110
7. 総合評価	111
8. 今後の研究開発の方向等に関する提言	114
III. 評点法による評点結果	118
IV. 産業構造審議会評価ワーキンググループの所見及び同所見を踏まえた改善点等	○

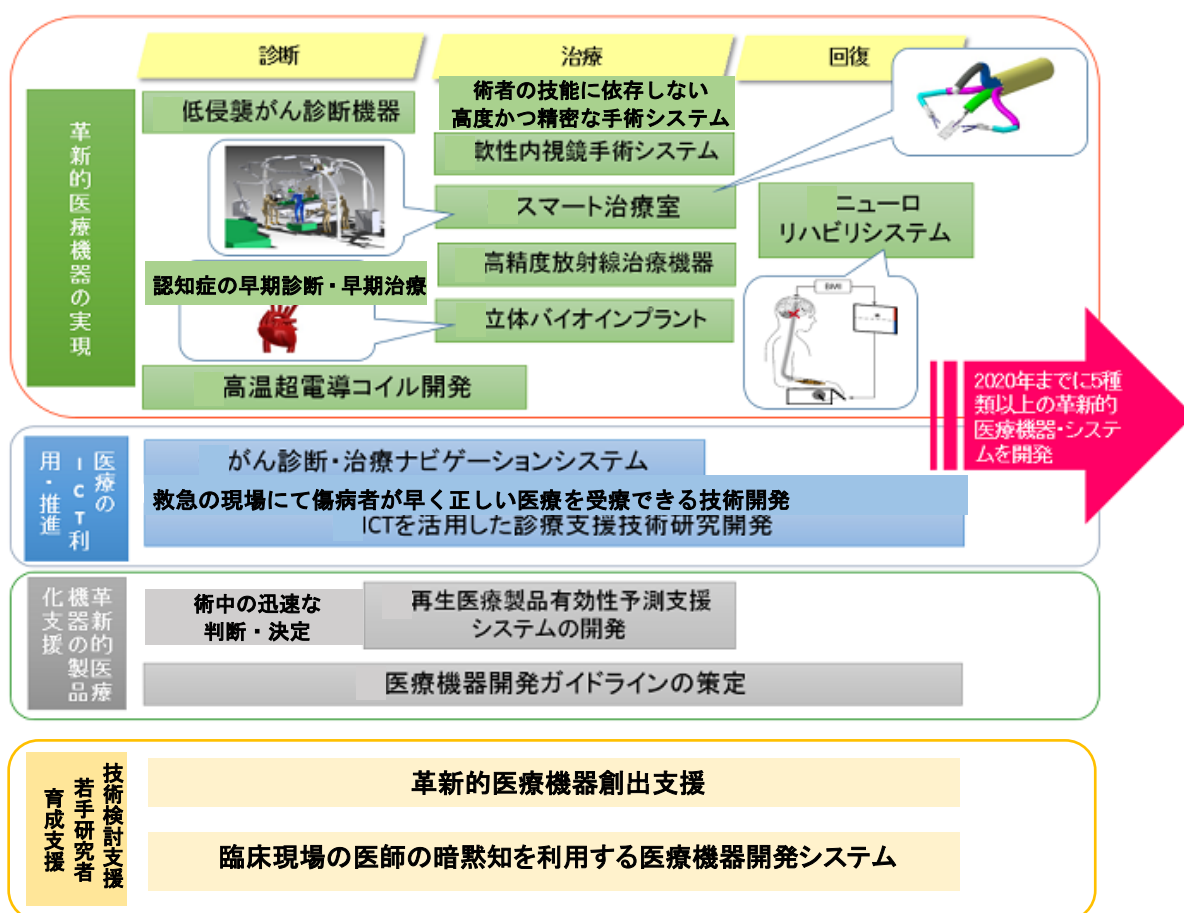
未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業 技術評価報告書（（終了時評価））

I. 研究開発課題（プロジェクト）概要

（事業概要）

事業名	未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業
行政事業レビューとの関係	新 26-0011（平成 26 年度）、新 27-0006（平成 27 年度）、0036（平成 28 年度）、0032（平成 29 年度）、0030（平成 30 年度）
上位施策名	科学技術イノベーション総合戦略 2016（平成 28 年 5 月 24 日閣議決定） 日本再興戦略改訂 2016 平成 28 年 6 月 2 日閣議決定 がん研究 10 年戦略 平成 26 年 3 月 31 日関係大臣申合せ 健康・医療戦略 平成 26 年 7 月 22 日閣議決定 同上 平成 29 年 2 月 17 日一部変更
担当課室	ヘルスケア産業課医療・福祉機器産業室
プロジェクトの目的・概要 ●目的 世界規模での高齢化の進展と新興国における医療需要拡大を受け、医療機器の世界市場は今後も拡大すると予測される中、重点分野（手術支援ロボ、人工組織・臓器、低侵襲治療、イメージング（画像診断）、在宅医療機器）を中心として、日本が強みを有するロボット技術、診断技術、ICT等を活用した日本発の世界最先端の革新的な医療機器・システムの開発・実用化を行うもの。文部科学省、厚生労働省と連携し、開発の初期段階から実用化、世界展開を見据えた一貫通貫の取組を行うことにより、健康・医療戦略の基本的理念である『健康長寿社会の実現』や『経済成長への寄与』にむけて、日本をはじめ国内外の健康寿命の延伸と我が国医療機器産業の国際競争力強化の実現に貢献する。 ●概要 文部科学省、厚生労働省と連携し、我が国のロボット技術や内視鏡技術等を活かした、より先端的な手術支援ロボットや、がん等を低侵襲かつ早期に診断し治療を行う世界最先端の革新的な医療機器・システムの開発・実用化及び医療機器等の開発指針となる開発ガイドラインの策定（補助率：定額（10／10））を、日本医療研究開発機構を通じて進める。 ※事業の全体像 事業の目的の達成に向け、年度毎に技術的な背景及び、医療界のニーズの変化に対応するため、事業の見直しを行った。事業の全体像を次に示す。	

未来医療を実現する医療機器・システム研究開発の事業



予算額等（委託 or 補助（補助率： ））（単位：百万円）

開始年度	終了年度	中間評価時期	終了時評価時期	事業実施主体
平成 26 年度	平成 30 年度	—	令和 2 年	NEDO（平成 26 年） AMED（平成 27-30 年）
H28FY 執行額	H29FY 執行額	H30FY 執行額	総執行額	総予算額
448, 2	5, 632	424, 2	24, 655	24, 655

1. 事業アウトカム

目標
本事業で開発する医療機器・システムについて、医療機器としての承認を受けた件数
（令和 3 年度） 18 件
（令和 6 年度） 26 件
実績（見込み）
（令和 3 年度） -件
（令和 6 年度） -件

各プロジェクトの実用化に向けた進捗				
プロジェクト名	進捗状況（単位は件。製造・販売段階は皆無。）			
	事業化体制	プロトタイプ	臨床試験	申請・承認
1. 高温超電導コイル基盤技術開発プロジェクト	概ね、目的は達成された。			
2. 未来医療を実現する先端医療機器・システムの研究開発	作成済 2	作成済 3 作成予定 1	実施済 2 実施予定 1	届出 1
3. 医療情報の高度利用による医療システムの研究開発	0	作成済 2	実施済 1	0
4. 機能的生体組織製造技術	作成済 1	実施済 1 準備中 2	0	0
5. 低侵襲がん診療装置研究開発プロジェクト	作成済 2	作成済 4	実施済 2 準備中 1	承認済 1 準備完了 1 準備中 1
6. ICTを活用した診療支援技術研究開発プロジェクト	0	作成済 2	実施済 1	0
7. 救急の現場にて傷病者が早く正しい医療を受療できる技術開発プロジェクト	作成済 1	作成済 2	一部実施済 1	0
8. 認知症の早期診断・早期治療のための医療機器開発プロジェクト	0	作成済 1 作成予定 1	実施済 1 実施予定 1	準備中 1
9. 術中の迅速な判断・決定を支援するための診断支援機器・システム開発	作成済 2	作成済 4	実施済 2	準備中 1
10. 術者の技能に依存しない高度かつ精密な手術システムの開発	検討中 1	作成済 1	0	0
11. 臨床現場の医師の暗黙知を利用する医療機器開発システム～『メディカル・デジタル・テストベッド』の構築～	0	作成済 3	準備中 1	0
12. 医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業	10 分野 54 件を策定。			
13. 革新的医療機器創出支援プロジェクト	作成中 2	作成済 4	実施済 1	準備中 1

2. 研究開発内容及び事業アウトプット

（１）研究開発内容

文部科学省、厚生労働省と連携し、日本が強みを持つロボット技術や診断技術等を活用した世界最先端の革新的な医療機器・システムの開発・実用化や、開発の指針となる手引き（ガイドライン）の策定を、日本医療研究開発機構を通じて推進した。具体的には、主に重点分野（手術支援ロボット、人工組織・臓器、低侵襲治療、画像診断、在宅医療）を対象として、研究者と企業の共同事業体による革新的な医療機器・システムの開発・実用化を行った。さらに、平成 30 年度から、革新的な医療機器・システムの開発を牽引していく人材を対象に医療機器の試作品開発・評価の支援を行った。また、高齢化の進展、医療現場の負担増等、中長期の社会構造の変化を踏まえ、将来の医療機器・システムの開発に係る課題を発掘するための実現可能性調査を行った。

(2) 事業アウトプット

事業アウトプット指標	
革新的な医療機器・システムの開発実施件数	
指標目標値	
終了時評価時（H30 年度末時点）：36 件	実績：36 件

(3) 研究開発テーマ等一覧

研究開発課題		実施機関	H25	H26	H27	H28	H29	H30
1. 高温超電導コイル基盤技術開発プロジェクト								
1-1)	高安定磁場コイルシステム基盤技術の研究開発のうち永久電流技術の開発	古川電工株式会社						
1-2)	高安定磁場コイルシステム基盤技術の研究開発	三菱電機株式会社、先端技術総合研究所						
1-3)	シンクロトロン型加速器型加速器本体マグネット用コイル	三菱電機株式会社、先端技術総合研究所						
1-4)	高磁場コイルシステムの研究開発	株式会社東芝						
1-5)	粒子線ビーム経路部・照射部用コイル	株式会社東芝						
2. 未来医療を実現する先端医療機器・システムの研究開発								
2-1)	安全性と医療効率の向上を両立するスマート治療室の開発	日立製作所						
2-2)	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の開発（8K 内視鏡システム）』	カイロス株式会社						
2-3)	高い安全性と更なる低侵襲化及び高難度治療を可能にする軟性内視鏡手術システムの研究開発	川崎重工業株式会社						
2-4)	麻痺した運動や知覚の機能を回復する医療機器・システムの研究開発	慶応義塾大学						
3. 医療情報の高度利用による医療システムの研究開発								
3-1)	がん診断・治療ナビゲーションシステムの研究開発	北海道大学						
3-2)	再生医療製品の有効性予測支援システムの研究開発	三菱重工業株式会社						
4. 機能的生体組織製造技術								
4-1)	高機能足場素材とバイオ 3D プリンタを用いた再生組織・臓器の製造技術の開発	東京大学						
4-2)	バイオ 3D プリンタで造形した小口径 Scaffold free 細胞人工血管の臨床開発	佐賀大学						
4-3)	組織工学を用いたヒト心臓壁立体造形技術の開発	京都大学						
4-4)	細胞シート工学を基盤とした革新的立体臓器製造技術の開発	東京女子医科大学						
4-5)	革新的な三次元精密細胞配置法による立体造形と小口径血管を有するバイオハートの研究開発	大阪大学						
5. 低侵襲がん診療装置研究開発プロジェクト								
5-1)	磁気ナノ粒子による迅速診断法の開発	東京大学						
5-2)	生体多光子励起イメージング	ニコン株式会社						
5-3)	次世代高精度粒子線治療技術	日立製作所						
5-4)	4 次元腫瘍認識誘導型至適放射線治療システム	三菱重工業株式会社						
6. ICT を活用した診療支援技術研究開発プロジェクト								
6-1)	新規ウェアラブル非侵襲血圧計	オムロン株式会社						
6-2)	注視点検出による発達障がい診断システム	JVC ケンウッド						

研究開発課題		実施機関	H25	H26	H27	H28	H29	H30
	6-3) 精神症状の客観的評価デバイス	慶応義塾大学						
7. 救急の現場にて傷病者が早く正しい医療を受療できる技術開発プロジェクト								
	7-1) 早く正しい救急医療実現のためのスマートな患者情報収集・処理・共有システムの開発	千葉大学						
	7-2) 急性期 IoT リストバンド型ウェアラブルデバイス・クラウドスマホアプリシステム医療機器開発研究	アルム株式会社						
8. 認知症の早期診断・早期治療のための医療機器開発プロジェクト								
	8-1) QSM と VBM のハイブリッド撮像・解析による認知症の早期診断 MRI	日立製作所						
	8-2) 認知症発症予測・予防ツール、徘徊検知システム	TDK 株式会社						
9. 術中の迅速な判断・決定を支援するための診断支援機器・システム開発								※
	量子線手術（クオンタム・ビーム・サージェリー）							
	9-1) における治療術中の迅速な判断・決定を支援するための診断支援機器・システム開発	日立製作所						
	9-2) スマート治療室における患者情報統合モニター上にデータ表示可能な、外科医の指先や鏡視下手術鉗子ならびにロボットアーム先端に装着可能な小型組織オキシメーター温度センサーの開発	浜松医科大学						
	9-3) 術前と術中をつなぐスマート手術ガイドソフトウェアの開発	東京大学						
	9-4) 術中の迅速な呼吸異常評価のための連続呼吸音モニタリングシステムの研究開発	広島大学						
	9-5) AI Surgery 実現のための基盤となる臨床情報解析装置－C. I. A. の開発	東京女子医科大学						
10. 術者の技能に依存しない高度かつ精密な手術システムの開発								※
	10-1) 熟練微細手技を人工再現する μ m 超精密手術システムの開発	慶応義塾大学						
	10-2) 直径 1mm の血管吻合を容易にする顕微鏡下手術支援ロボットシステムの研究開発	九州大学						
	10-3) 眼科硝子体手術普及のための眼内内視鏡保持ロボット開発	九州大学						
	10-4) 変形切除が可能な肝切除シミュレーションシステムに器具の触覚センシングと位置モニタリング可能な医療用ワイヤレスマイクロセンサシステムを合体した腹腔鏡下肝切除術のリアルタイムナビゲーションシステムの開発	東京大学						
11. 臨床現場の医師の暗黙知を利用する医療機器開発システム ～『メディカル・デジタル・テストベッド』の構築～								
	11-1) 脳血管内治療における暗黙知の可視化とデジタル画像処理に基づいたカテーテル治療支援システムの開発	東北大学						
	11-2) 内視鏡手術システム「Smart Endoscopic Surgery」	大分大学						
	11-3) 内視鏡外科手術における暗黙知のデータベース構築と次世代医療機器開発への応用	国立がん研究センター						
	11-4) 病理診断プロセス暗黙知を“見える化”し、治療法選択のための医療機器開発に資する病理情報テストベッド構築	慶応義塾大学						
12. 医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業			2012					※
13. 革新的医療機器創出支援プロジェクト								
	13-1) 耐久性と信頼性を追求した超小型な磁気浮上型遠心式小児用人工心臓の研究開発	茨城大学						
	13-2) 手術の完全自動録画を実現するマルチカメラ搭載型无影灯の研究開発	慶応義塾大学						

研究開発課題		実施機関	H25	H26	H27	H28	H29	H30
13-3)	血圧変動をターゲットにした自律的経神経血圧制御デバイスの開発	九州大学						
13-4)	歯周組織の構造・機能を包括的に再生する次世代バイオインプラントシステムの開発	徳島大学						
13-5)	重度片麻痺患者の地上歩行に介入する下肢リハビリロボットの研究開発	株式会社国際電気通信基礎技術研究所						
13-6)	若手研究者向け医療機器事業化サポートプログラムの開発	公益財団法人医療機器センター						

※) 2019 年度以降は後継事業（先進的医療）の中で実施

< 共通指標実績 >（平成 30 年度末時点）

論文数 （国内誌）	論文数 （国際誌）	学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表 （国内）	学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表 （外国）	特許出願
136	164	548	227	171

（４）個別要素技術

1. 高温超電導コイル基盤技術開発プロジェクト	
事業概要・目的	高温超電導技術の適用により、大きな省エネルギー効果、我が国の送配電システムの高度化、ヘリウム供給リスクへの対応及び大きな市場創出等が期待される分野（鉄道き電線、MRI 用高磁場マグネット）において、各実施内容が事業化に進むための適切な技術開発を行う。
実施期間	平成 27 年度～平成 30 年度
予算	773, 256 千円 (H26 年度契約額)、665, 750 千円 (H27)
成果・達成状況	（１）共通指標実績 学会誌・雑誌等における論文：国内誌 0 件、国際誌 12 件 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表：国内 50 件、外国 36 件 特許出願：17 件 （２）事業化に向けた取り組み プロジェクトとして、目的は概ね達成された。

研究開発課題 1-1)

高安定磁場コイルシステム基盤技術の研究開発／永久電流技術の開発

実施期間	平成 27 年度	予算	65, 250 千円
------	----------	----	------------

実施機関 古河電気工業株式会社

研究開発の目的

本事業においては、MRI 及び重粒子線加速器用コイルの更なる高性能化、低コスト化とともに高温運転によるヘリウムレス化を実現するための共通基盤技術を開発する。本事業の中において企業が中心となって開発を行った他テーマ（「高安定磁場コイルシステム基盤技術の研究開発」、「高磁場コイルシステムの研究開発」、「シンクロトロン型加速器本体マグネット用コイルシステムの研究開発」及び「粒子線ビーム経路部・照射部用コイルシステムの研究開発」）では、市販線材を用いて実規模に近いサイズのコイルを試作し、機能を確認するのに対し、本報告で担当した「共通基盤技術の研究開発」では線材やコイル化技術等の要素技術の更なる開発を進め、これにより享受できる高度な機能を小型コイルや設計等で確認することを目的とした。将来的には、上記の四つのテーマ成果と融合することにより、より競争力のある先進的な医療機器の要素技術確立を目指している。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 線材及びコイル基礎特性把握

MRI 及び重粒子線加速器用超電導コイル開発の基盤となる通電特性、磁化挙動やコイル化に必要な機械的特性を把握する。

2) 磁場中高 I_c 線材長尺化技術開発

MRI 用コイルでヘリウムフリー化を実現し、重粒子線加速器用で磁化及びその緩和抑制、分割細線多芯線材で高特性を維持するために、現在短尺で得られている磁場中高特性線材の低コスト化を含めた長尺化技術開発を行う。

3) 超低発熱線材作製技術開発

変動磁場運転における発熱抑制に有効な分割細線多芯線材に対応する超均一線材化及び超微細加工技術、また、分割細線多芯線材の絶縁性能を含めた保護加工技術、更に接続による発熱抑制を目指した超低電気抵抗接続技術を研究開発する。

4) 検討会・推進会議の開催

他の研究開発テーマとの効率の良いやり取りのための「超電導コイル基盤・システム検討会」を開催するとともに、研究運営の円滑な推進を図るため、推進会議を開催する。

成果・達成状況

1) 線材及びコイル基礎特性把握

- ・コイル状態においてスクライブ線を適用することにより磁化緩和が促進され定常状態までに要する時間が大幅に短縮されることを確認した。
- ・液体窒素中運転脳診断用 3 T-MRI 及び全身用 0.5 T -MRI 用コイルを設計。
- ・ I_c 近傍で緩和速度が急激に高速化するという新たな知見に基づき、MRI 応用において高速で定常に到達可能な新たな運転方法を提案した。また、初期の挙動に基づき、加速器に適した運転方法を提案した。

2) 磁場中高 I_c 線材長尺化技術開発

[PLD 線材]

- ・ 93 m
569 A/cm²@65K, 3T
910 A/cm²@35K, 10T 相当
- ・ 高 I_c (B) 線高速化技術で 1500 円/m を見通す技術を確立。

[MOD 線材]

- ・ 世界最高レベルの J_c (B) を実現する新プロセスを開発

	・100m パッチ線材で 3MA/cm²@77K, s. f. (1.24MA/cm²@65K, 3T)を確認 3) 超低発熱線材作製技術開発 ・短尺線材 分割幅～475 μm Ic 値ばらつき 9.8 % (9 本) ・90m 線材 分割幅～600 μm Ic 値ばらつき 8.6 % (4 本) Ic 値ばらつき 22.9 % (7 本) ・接続抵抗 $\leq 3 \text{ n}\Omega$ ・リール式走査型ホール素子顕微鏡により線材内の 2 次元特性分布を拘束に評価する手法を確立した。
	共通指標
	別添資料に掲載

研究開発課題 1-2)

高安定磁場コイルシステム基盤技術の研究開発

実施期間	平成 27 年度	予算	275, 250 千円 (1-3 とともに)
------	----------	----	------------------------

実施機関	三菱電機株式会社
------	----------

研究開発の目的

医療用MR I 超電導マグネットを広く普及し容易に使用することができるようにするため、また将来のヘリウム資源問題、機器の小型、省エネ化また高磁場化に対応するため医療用 MRI 高温超電導マグネットの開発を推進する。

高温超電導材料であるイットリウム系超電導線材（以下「Y系線材」という）を医療用MR I 超電導マグネットに適用するために、メートル級高温超電導コイルの基盤技術開発や高安定磁場を実現するための電源を含めたシステム開発、高温超電導マグネットの安全性及び経済性検討をし、MR I 用高温超電導マグネットシステムを確立する。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 高磁場安定度を持つコイルシステムの開発

高温超電導コイルを構成するY系線材は、超電導線の断面形状が薄平板状であり、厚さ方向に応力を受けると超電導薄膜が基板から剥離し、熱サイクルごとに超電導特性が劣化することが知られている。コイルが更に大型になれば応力も大きくなることから、特性劣化は深刻な問題となる。このようなY系線材のコイル化に関する技術課題に対して、超電導劣化を抑制する巻き線方法、低抵抗接続が再現良く実現できる接続方法などコイル製造方法を確立する必要がある、巻き線要素技術開発、メートル級コイルならびに3T 超電導マグネットの電磁力、コイル経験磁場を検証するための3T 評価コイル試作を行う。

2) マグネットシステムの安全性・経済性の検討評価

高温超電導マグネットからなるシステムそのものの価格がどれほどになるかを、超電導線材価格の今後の動向を調査しながら、医療用MR I 超電導マグネットとしての経済性について、見通しを検討する。

成果・達成状況

1) 高磁場安定度を持つコイルシステムの開発

- ・磁場均一度が得られ、イメージングを実施することが出来た
- ・メートル級コイル巻き線における課題が抽出できた
- ・ボア直径 850mm、巻数 200 ターンのコイルを試作。大口径化に伴う巻き線作業およびコイル単体のハンドリングを検討し巻冶具を工夫した結果、問題となる課題は無かったが、重量より増大した場合に対する要検討事項があることを確認できた。
- ・3T 評価コイルを試作し、230mm 室温ボアマグネットとして冷却励磁を実施した。右図に試作した3T 評価コイルを示す。表4に製作した2つのコイルの諸元を示す。冷却はボア直径 300mm コイルと同様に7K まで冷却し、下記の磁場均一度、安定性の評価のために3T まで通電した。イメージングのため幾度もの励消磁を実施したが、電圧の異常発生も無く、安定した運転ができた。



2) マグネットシステムの安全性・経済性の検討評価

- ・現在の超電導 MRI マグネットと比較して、①クエンチ等での He ガス放出、②磁性体の誤っての持ち込みによる吸引時の緊急消磁について検討し、課題を抽出し、超電導コイルに不具合が生じ急激な磁場変動が生じた場合の安全基準を調査し、耐クエンチ性は1000 倍高いことからリスクは低いことが分かったが、緊急消磁については高速消磁の知見が得られていないことから今後の課題である。

- ・コイル異常時の磁場変動が人体に及ぼすリスクを検討し、異常時においても数 T/sec 以下の磁

	場減衰になるように電磁誘導板を配置する提案を行った。 ・高温超電導マグネットがヘリウムレスとなることから、ヘリウム費用分の経済性が生まれ、冷凍機の省エネ化が期待できることからランニングコストが低減できる。しかし、高温超電導線材価格がまだ現行線材の 20 倍以上のため同等になるためには線材価格低減が必須である。
	共通指標
	別添資料に掲載

研究開発課題 1-3)

シンクロトロン型加速器型加速器本体マグネット用コイル

実施期間	平成 27 年度～平成 30 年度	予算	275, 250 千円(1-2 とともに)
------	-------------------	----	-----------------------

実施機関 三菱電機

研究開発の目的

重粒子線がん治療装置に適応でき、かつ装置を小型化することを目標に、高温超電導可変高磁場コイルの研究開発を推進する。

シンクロトロン加速器本体マグネットに適用可能な、変動磁場を発生し、磁場強度を時間的・空間的に高精度に制御できる超電導コイルの基本設計を行うため平成 26 年度に試作した 400mm×200mm モデルコイル交流損失などの特性測定を実施する。また、高温超電導コイルを適用とする医療用小型重粒子線シンクロトロン加速器システムの基本設計を確立する。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 医療用小型重粒子線加速器システムの基本設計

早い時間応答性は不要となるように運転パターンを変更し、加速器に蓄積できる粒子数を治療に必要とする粒子数以上に増加させるための以下の課題を解決し、高温超電導マグネットを用いたシンクロトロン加速器全体システムの基本仕様を確立する。

2) 可変磁場コイルシステムの開発

平成 26 年度に試作した 400mm×200mm レーストラックモデルコイルをクライオスタット装置に組み込み交流電源を用いて、シンクロトロン加速器本体の可変磁場コイルで想定する励磁パターンや基本波形を通電し、交流損失や温度上昇などの通電特性を測定・評価し、シンクロトロン型加速器システムの基本設計のための基礎データを取得する。

また、高温超電導コイルに交流電流を通電する場合の交流損失測定技術を確立し、交流損失によるコイル温度上昇の抑制方法を明確にすることを目的とする。まず、コイルに交流通電する場合の損失を高精度に評価するために、冷凍機とコイル温度調整器を用いた交流損失測定システムを構築する。次に、その測定システムと超電導コイルを用いて、励磁条件を変化させた場合の交流損失およびコイル内温度を測定し、コイル内温度上昇の抑制に適したコイル構成方法を検討する。

成果・達成状況

1) 医療用小型重粒子線加速器システムの基本設計

高温超電導偏向マグネットの基本設計を実施した。高温超電導テープ線材を用いたバナナ型コイルの組合せとし、端部跳ね上げが不要でありかつ漏れ磁場が抑制できるため鉄シールドが不要となり小型軽量が可能である。このマグネットを適用した超電導重粒子線シンクロトロンの直径はおよそ 10m にできる。励磁電源および損失の観点からコイル励磁速度を緩和するため多段エネルギー出射方式を採用する。

2) 可変磁場コイルシステムの開発

400 mm×200 mm モデルコイル組込マグネットの完成、特性評価、400 mm×200 mm モデルコイルの交流損失測定、超電導コイルにおける交流損失の評価に基づく時間応答性の限界値評価を行った。

現行の高温超電導線材では、最大で 436W/台、1 リングあたり 1.7kW もの交流損失が発生するため冷凍機が 88 台となり冷凍機の電力は 600kW にもなる。高温超電導線材そのものの構造を見直し、コイル内磁場分布の最適化などにより消費電力が 1/10 以下になる検討が必要である。

共通指標

別添資料に掲載

研究開発課題 1-4)

高磁場コイルシステムの研究開発

実施期間	平成 27 年度	予算	325, 250 千円(1-5 とともに)
------	----------	----	-----------------------

実施機関 株式会社東芝

研究開発の目的

一般に医療用に用いられている MRI システムでは、超電導磁石の磁場強度は 3 T 以下であり、該当部位の水素核 (^1H) の分布を計測し診断に用いる。一方、9.4 T 以上の高磁場 MRI システムでは、従来の MRI システムの計測核種である水素の他に炭素、窒素、リン、酸素等を検出することが可能となる。

これにより安定同位体 (^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{31}P 、 ^{17}O) で標識したグルコース、酸素、たんぱく質の分布や代謝状態を分析できるようになることから、例えば以下の医療診断に適用できることが期待され、従来の MRI システムに新しい機能を付加した診断装置が実現できる。

- ・ ^{13}C 標識のグルコースの代謝検出による癌の早期発見 (PET と異なり被曝が無い)
- ・ ^{13}C や ^{15}N 等の安定同位体で標識したアミノ酸を用いて異常たんぱく質の検出することによるアルツハイマー病、パーキンソン病等の早期診断
- ・ ^{17}O 計測による脳機能解析 (脳酸素代謝、脳血流測定による)

しかしながら、現行の 9.4 T 機は、超電導コイルの電流密度が低いために大型で総重量が 650 トンにもなり、将来的にも病院等への導入は容易ではない。また、従来の高磁場 MRI システムでは、多量の液体ヘリウムで低温超電導コイルを冷却しているため、ヘリウムの市況に敏感であり、潜在的にヘリウムの枯渇リスクがある。

一方、高温超電導材料であるイットリウム系超電導線材を適用した高温超電導コイルは、高い電流密度と機械強度を有し、小型冷凍機によるヘリウムフリーの伝導冷却が容易な温度 ($\sim 20\text{ K}$) で運転できる。高温超電導コイルを高磁場 MRI 用の超電導磁石に適用すれば、将来的に、一般病院に設置可能な重量 (30 トン程度) で、かつヘリウム枯渇リスクに影響されない高磁場 MRI システムの実現が期待できる。

研究開発の実施内容、最終目標

1) ヒト全身用高磁場 MRI システムの設計研究

ヒト全身用高磁場 MRI に適用する高温超電導磁石の設計および評価を実施することで、高磁場高温超電導磁石 (高磁場コイルシステム) の技術課題を明確化する。

2) 高磁場 MRI 用高温超電導コイルを実現する設計・製造基盤技術の研究開発

コイル径 $\phi 90\text{ mm}$ の小型コイルで 9.4 T の磁場発生を確認することで、高磁場発生に関する基盤技術を確認し、さらに高精度磁場発生技術、冷却および安定化技術、コイル最適化設計技術、コイル製造技術の研究開発により要素機器の基盤技術を確認する。

3) 小型高精度磁場磁石による大口径化の検証

$\phi 300\text{ mm}$ 以上の室温ボアを有するコイル径 $\phi 450\text{ mm}$ (計画値)、磁場強度 1.5 T の小型高精度磁場磁石の試作を通じて、広い領域に高精度磁場を発生させる MRI 用高温超電導コイルを実現する設計・製造基盤技術の実証をする。

成果・達成状況

2) の研究開発では、コイル径 $\phi 90\text{ mm}$ の小型コイルで 9.4 T の磁場発生を確認することで、高磁場発生に関する基盤技術を確認し、さらに高精度磁場発生技術、冷却および安定化技術、コイル最適化設計技術、コイル製造技術の研究開発により要素機器の基盤技術を確認する。また、3) の $\phi 300\text{ mm}$ 以上の室温ボアを有するコイル径 $\phi 450\text{ mm}$ (計画値)、磁場強度 1.5 T の小型高精度磁場磁石の試作を通じて、広い領域に高精度磁場を発生させる MRI 用高温超電導コイルを実現する設計・製造基盤技術の実証をする。さらに、これらの研究開発で得られた知見をもとに 1) のヒト全身用高磁場 MRI に適用する高温超電導磁石の設計および評価を実施することで、高磁場高温超

	電導磁石（高磁場コイルシステム）の技術課題を明確化した。これらにより、平成 27 年度の目標を達成した。
	共通指標
	別添資料に掲載

研究開発課題 1-5)			
粒子線ビーム経路部・照射部用コイル			
実施期間	平成 27 年度	予算	325, 250 千円(1-4 とともに)
実施機関	株式会社東芝		
研究開発の目的			
重粒子線によるがん治療は優れた治療効果を有する一方で、先行する陽子線治療施設に比べ、施設全体が大型であり、高い建設コストが普及の妨げとなっている。普及を推進するためには、装置を小型化し、建設コストを低減することが必須であり、シンクロトロン等の加速器主リング、粒子線ビーム経路部・照射部（出射ビーム輸送系、および回転ガントリー装置）等を小型化し、陽子線並みの建屋サイズに低減しなければならない。本研究開発では粒子線ビーム経路部・照射部用コイル（偏向マグネット）の小型化を目指す。出射ビーム輸送系と回転ガントリー装置のうち、より新規性、有用性が高い回転ガントリー装置を開発ターゲットとする。			
研究開発の実施内容、最終目標			
1) 可変磁場コイルにおける誤差磁場予測・低減技術／交流損失予測技術 磁場評価装置の試作及び、磁場変動時の誤差磁場現象の把握、可変磁場コイルの課題抽出。			
2) 可変磁場コイルの設計技術 重粒子線回転ガントリー設計の高度化（形状最適化など）。			
3) 大型・高磁場三次元形状コイルの高精度製作技術 鞍型 Y 系コイル(1/3 モデルマグネット用)の高精度巻線の実証。			
4) 熱暴走予測技術 熱暴走挙動の実験的評価を行う。			
5) 可変磁場偏向コイルシステムの設計・試作／可変磁場偏向コイルシステムの性能実証 1/3 モデルマグネットの試作および発生磁場の検証を行う。			
成果・達成状況			
超電導特性を考慮した過渡数値電磁場解析技術の適用により、線材磁化（遮蔽電流）が誤差磁場に与える影響を予測することができた。また、線材磁化（遮蔽電流）の影響は時間的に十分安定で、かつ再現性があることがわかった。すなわち、数値電磁場解析技術を適用して線材磁化が発生する磁場を織り込んで必要な磁場を発生するようなコイルを設計するというアプローチによって線材磁化の影響を抑制できる見通しを得た（線材磁化の影響を低減する技術の構築）。また、鞍型形状コイル全体モデルの発生磁場に与える線材磁化の影響の算出を完了した。また、線材磁化が磁場精度に与える影響の定量的評価を完了した。			
共通指標			
別添資料に掲載			

2. 未来医療を実現する先端医療機器・システムの研究開発	
事業概要・目的	・高い安全性と更なる低侵襲化及び高難度治療を可能にする軟性内視鏡手術システム、麻痺した運動や知覚の機能を回復する医療機器・システムを開発する。 ・未来型治療システムの効果確認と普及促進のためのプロトタイプとして、上記で開発した先端医療機器と医療機器連携システム（共通操作基盤）を組み込んだ高機能スマート治療室を開発する。
実施期間	平成 26 年度～平成 30 年度
予算	平成 26 年度予算：6.7 億円、6,675,904 千円（調整費：463,789 千円）（H27-H30）
成果・達成状況	（１）共通指標実績 学会誌・雑誌等における論文：国内誌 85 件、国際誌 53 件 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表：国内 167 件、外国 36 件 特許出願：73 件 （２）事業化に向けた取り組み 事業化体制：作成済 2 件 プロトタイプ：作成済 3 件、作成予定 1 件 臨床試験：実施済 2 件、実施予定 1 件 申請・承認：－ 製造・販売：－

研究開発課題 2-1)

安全性と医療効率の向上を両立するスマート治療室の開発

実施期間	平成 26 年 6 月 27 日～平成 31 年 3 月 31 日	予算	2,990,602 千円（調整費：273,289 千円） H26 年度確定額：265,199 千円
実施機関	学校法人東京女子医科大学、国立大学法人広島大学、国立大学法人信州大学、国立大学法人東北大学、キャノンメディカルシステムズ株式会社、パイオニア株式会社、株式会社デンソー、ミズホ株式会社、日本光電工業株式会社、株式会社日立製作所、エア・ウォーター株式会社、株式会社セントラルユニ、国立大学法人鳥取大学(再委託)、S O L I Z E 株式会社(再委託)、グリーンホスピタルサプライ株式会社(再委託)、エア・ウォーター防災株式会社(共同実施)		

研究開発の目的

本プロジェクトでは治療室で使われる様々な機器を統一的にオンライン管理し、データを時間同期して記録・再レイアウトすることが可能な「治療室通信インタフェース」を開発する。これまでに発展させてきた情報誘導手術の概念に、オンライン化した機器から収集した時刻同期データを融合させることで、これまでになかった新しい治療室「スマートサイバーオペレーティングシアター（SCOT: Smart Cyber Operating Theater）」を実現する。治療室が単なる部屋としての存在ではなく、明確な機能を持つシステム化されたひとつの「医療機器」としてインテグレーションされることで、リスクが少なく高い治療効果の得られる精密医療が実現する。

研究開発の実施内容、最終目標

1) スマートサイバーオペレーションリンク（OPeLiNK）の開発

メーカー間の壁や通信プロトコルの差異を吸収する「プロバイダ」（機器を抽象化するためのソフトウェア）を実装する。さらに OPeLiNK 経由で収集される情報を時間同期可能にすべく、機種毎のプロバイダに改良を加えるとともに、「手術ログ解析アプリケーション」及び「戦略デスクアプリケーション」を開発する。

2) スマートサイバーデバイスの開発

これまでの手術用機器はネットワーク化に対応しておらず、データを出力する機能を持ち合わせていなかった。本テーマでは、OPeLiNK に接続するためのデータ出力機能を基本とし、スマート治療室と連携においてシナジー効果を生むデバイス群の開発を行う。

3) スマートサイバーインタフェースの開発

SCOT で求められる、ストレスフリーなユーザーインタフェースの開発を行う。

手術室内の様々な機器からの情報や患者の状態、手術の工程など、術者に必要な情報を分かりやすく提供するためのユーザーインタフェースとそれを見やすく表示するための表示装置を開発する。

4) スマートサイバー治療機器の開発

HIFU 照射装置のプロトタイプを開発する。HIFU 発生装置は球面状の軸対称な形状のものを開発し、キャビテーション気泡発生・維持機能、気泡特化イメージング機能、加熱治療領域イメージング機能を備えた HIFU 照射装置、専用位置決めロボットを開発し、評価を行う。また、超音波診断装置および光学観察によりキャビテーション気泡の存在を S/N 比 6dB 以上で可視化可能で、かつ 1 か月程度以上保存可能なファントムの調整を行う。

5) スマートサイバーアプリケーションの開発

OPeLiNK 経由で収集された手術室内の機器稼働状況データを用いて手術のおおまかなフェーズの推定を可能とする。具体的には機器稼働状況を示すデータ群に対して、手術の各フェーズをタグ付けし、人工知能の一種である機械学習を用いることで、各フェーズでのデータ特徴値を明らか

	にし、それによる推定を行う。 また、熟練医師の判断・作業のプロセスを分析・モデル化して、判断材料や作業手順を提示することで、術者の支援を行うシステムのプロトタイプを構築する。 6) スマートサイバーオペレーティングシアター(SCOT)の構築 広島大学病院にベーシック SCOT をインストールし、販売パッケージのインテグレーションと評価を開始する。また、信州大学医学部附属病院に OPeLiNK を導入したスタンダード版を導入し、手術戦略デスクの臨床応用を開始する。また、東京女子医大病院にロボット化されたハイパー版を導入し、臨床応用を開始する。また、ベーシック版を中心に、海外を含めた販売活動を開始する。
	成果・達成状況 ・知財合意書の締結等により、5 大学 12 企業（現在は 11 企業）、120 名以上の登録研究員からなる事業を円滑に運営した。 ・OPeLiNK の接続機器は予定を大幅に上回る 46 機種となり、そのデータを用いたアプリケーションを開発した。 ・OPeLiNK に接続可能な迅速診断装置、神経機能検査装置、手術台、電気メスを製品化し、その他の新デバイスも製品化を計画している。 ・ベーシック版（広島大学）で 46 例、スタンダード版（信州大学）で 7 例施行、ロボット化し将来 AI で意思決定を支援するハイパー版（東京女子医科大学）で 1 例施行した（2019/2/28 予定）。 ・TV 報道 6 件、新聞雑誌 78 件（Nature 誌(2018)、Washington Post 紙(2017)）と社会的インパクトも大きく、IEC 国際標準化のため国内委員会を発足し、ドイツ規格と相互運用を開始した。 ・事業期間内にベーシック SCOT は販売を開始し、国内 4 施設で導入され、海外 6 施設で導入検討中である。
	共通指標
	別添資料に掲載

研究開発課題 2-2)

『安全性と医療効率の向上を両立するスマート治療室の開発（8K 内視鏡システム）』

実施期間	平成 29 年 1 月 17 日～平成 30 年 3 月 31 日	予算	64,671 千円 H28 年度確定額： 32,399 千円
実施機関	カイロス株式会社、慶應義塾大学、株式会社 JVC ケンウッド		

研究開発の目的

本研究開発では、日本発の超高解像度映像技術である、“8K 映像技術”を内視鏡に応用することで、現在の内視鏡装置が抱える諸問題を解決する。8K 映像の解像度は、7680×4320 ピクセルであり、画素数は約 3300 万である。これは、従来の内視鏡の 16 倍の解像度にあたり、従来の 2K を視力 1.0 とすれば、8K は視力 4.3 に相当する。我々は、現在の最高水準の映像技術である 8K を選択し、カメラやモニタなどの映像技術が不可欠な内視鏡装置への応用を行う。具体的には、我々がこれまでに動物実験や臨床評価で実証を進めてきた 8K 内視鏡プロトタイプを、内視鏡手術用に特化したサイズや形状、重量にまで小型軽量化を行い、8K 伝送用のプラスチック光インタフェース、2D の 8K 画像を 3D 化するコンバータ技術などを統合した新しい 8K 内視鏡システムを開発する。得られた 8K 内視鏡画像はリアルタイムにシステム外部（スマート治療室を成す OPeLiNK）へも伝送可能であり、極めて高度で安全な内視鏡診断・治療を実現する。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 小型軽量 8K 内視鏡カメラおよび CCU の開発

8K 内視鏡カメラヘッド及び CCU の量産機仕様のサンプル（8K 内視鏡システムで必要とされる全性能と機能を確認可能となる試作モデル）を開発する。CCU には手術室で必要となる機能やインタフェースを現場の医師らと共に検討する。8K 内視鏡カメラには、大幅な小型化を図るため、放送用 8K カメラとは異なる小規模の FPGA 基板を導入し、またカメラ内の熱を強制的に排熱するため、軟性チューブを 2 本用いてポンプによる給気と排気を行う構成とする。

2) 臨床に適した 8K 伝送用光インタフェースの開発

石英系光ファイバでは達成できない GI 型プラスチック光ファイバ（GI 型 POF）の高速性、低雑音性ならびに簡易な接続性を最大限に活かし、小型の内視鏡カメラに適した GI 型 POF を用いた光インタフェースケーブルシステムを開発する。

3) 8K 単眼硬性鏡画像のリアルタイム 3D 化、8K 内視鏡システム統合、臨床評価

8K 画像は 4 つの 4K 画像（3840×2160 ピクセル）の集合として表現されるため、まずは 4K 解像度対応の単眼 3D コンバータを試作し、処理の遅延速度や画質の確認、調整可能なパラメータ等の機能検証を行なった後に、8K 解像度への対応を行う。

成果・達成状況

1) 小型軽量 8K 内視鏡カメラおよび CCU の開発

8K 内視鏡カメラヘッド及び CCU の量産機仕様のサンプルを完成させた。カメラヘッド単体では 370g と軽量化を果たし、また、片手で保持・ボタン操作可能なサイズ・デザインを用いた。カメラ内部の冷却には、軟性チューブを 2 本用いてポンプによる給気と排気を行うことで、安定した温度に保つことができた。

2) 臨床に適した 8K 伝送用光インタフェースの開発

低ノイズ POF 用光モジュール、ボールペンコリメータによるケーブルとコネクタ、CCU 接続のためのボールペンコリメータを用いたプラグ、CCU 用レセプタクル及び光モジュールを開発した。1) で試作した 8K 内視鏡カメラヘッドおよび CCU へ組み込み、8K 画像表示を可能とした。

3) 8K 単眼硬性鏡画像のリアルタイム 3D 化、8K 内視鏡システム統合、臨床評価

8K 単眼硬性鏡画像のリアルタイム 3D 化、8K 内視鏡システム統合、臨床評価のために試作した 8K-3D 用の液晶パネルを既存の 8K モニタ（2D 用）の筐体に組み込み、8K 画像の入力を可能とした。JVC ケンウッドによる 8K 内視鏡カメラヘッドと、慶應義塾大学による 8K 映像伝送用光インタフェース

	スを統合した 8K 内視鏡システムを開発した。また、実臨床での性能評価、およびスマート治療室の制御システム（OPeLiNK）への画像入力を可能とした。
	共通指標
	別添資料に掲載

研究開発課題 2-3)

高い安全性と更なる低侵襲化及び高難度治療を可能にする軟性内視鏡手術システムの研究開発

実施期間	平成 26 年 6 月 27 日～平成 31 年 3 月 31 日	予算	1,931,461 千円（調整費：190,500 千円） H26 年度確定額： 199,873 千円
実施機関	慶應義塾大学医学部、神奈川県立がんセンター、ザイオソフト株式会社、慶應義塾大学理工学部、川崎重工業株式会社、株式会社メディカロイド、株式会社トップ、高知大学パナソニック（株） コネクティッドソリューションズ社*、パナソニック セミコンダクターソリューションズ（株）、大阪大学、神戸大学、滋賀医科大学 *事業期間中に社内カンパニー名称を変更。		

研究開発の目的

本プロジェクトは、軟性内視鏡と軟性ロボット鉗子を統合することで、より小型かつ安価な新規の内視鏡手術システムを構築可能となることを提唱し、その基本となるプラットフォームの特許を申請した（出願番号 2014-5415）。「目」（内視鏡）と「手」（ロボット鉗子）を体内で分離する（胴体）ことで da Vinci と同様の作業空間を構築できる点に従来の軟性システムに対する優位性がある。これを利用し、約直径 3 センチのひとつの孔から軟性内視鏡と軟性手術器具を挿入し、体腔内展開し統合的に制御することにより、高度な内視鏡外科手術が低侵襲に実現可能となる。さらに、この軟性内視鏡手術システムの応用として、がんと正常組織の間隙に吸収性スぺーサを留置し、深部の難治癌に対する粒子線治療や高精度放射線治療の適応拡大を図る。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 軟性内視鏡手術システム

サブプロジェクトリーダー（北川雄光）は事業全体を俯瞰し、事業の進捗を管理し総括する。各委託機関の開発計画の方向性、目標の達成状況を把握し、成果のとりまとめを行う。業務管理者（和田則仁）はこれを補佐する。国内外の学会等で本事業の位置づけを把握し本研究開発の意義・成果を情報発信する。事業終了後の事業化戦略を具体的に策定し、わが国に経済効果がもたらされるような研究開発成果となるよう総括する。

2) 軟性内視鏡手術システムの評価

ロボット鉗子、コントロールユニットを軟性プラットフォームとともに一体として評価する。また臨床試験に向けた準備を行う。ロボット鉗子を、軟性プラットフォームを介して挿入し、各試作品の相互作用を検証する。大動物モデルを用いて、腹腔内に挿入し、把持、切除、縫合などの手術の基本動作を評価する。さらに近赤外蛍光による血管、胆管、センチネルリンパ節の同定を行う。試作品を大動物及びヒト献体を用いて内視鏡外科手術に試用し、種々の術式で有用性を評価するとともに改善すべき点を検討する。

3) ナビゲーションシステムの開発

磁気位置センサの情報を術前 CT 画像に取り込むことでターゲット位置や鉗子のポジションを仮想内視鏡画像に表示をするナビゲーションシステムを試作する。背後に隠れて見えない解剖学的情報の表示や、触れてはいけない臓器に鉗子が触れることを未然に防ぐなどのナビゲーションシステムとして付加価値を生む機能を試作する。鉗子やロボットのプラットフォームなどの形状情報を合わせて軟性内視鏡システムの手術ナビゲーションとしての有用性を示す。

4) 剛性定量鉗子の開発

術者への力触覚フィードバックを可能にするマスタースレーブ式の剛性定量鉗子を製作し、多自由度軟性鉗子にアドオンで装着可能で、プラットフォームを通じて柔軟な臓器把持支援が可能であることを実験的に検証する。

5) 軟性ロボット手術システムの開発

軟性ロボット手術システムを使用することにより、高度な熟練なく、従来難易度の高かった手術を容易に実現できるようにし、その妥当性を確認するために、前臨床実験を実施し完了する。

成果・達成状況

本プロジェクトは先行研究がなく、初年度ゼロから開発を開始したが、最終年度12月時点で、軟性内視鏡手術システム単独にて、大動物モデルでは胆嚢摘出術、胃のリンパ節郭清を、ヒト献体では経肛門的直腸癌手術（TaTME）、経口的下咽頭粘膜切除術（ELPS）、胆嚢摘出術が実施可能であった。これにより、当初目標よりも一歩踏み込んだ事業化に向けたPOCの確立に至っている。内視鏡は、1280×720画素のイメージセンサを搭載した直径8mmの2眼式3Dとなった。可視光モードと近赤外モードを搭載し、フレームレートは可視光モードで60fps、近赤外モードは30fps、フレーム遅延は0.1秒弱であった。ICGを用い直接見えない臓器の近赤外映像を可視映像に重畳表示できた。またICGと同波長で蛍光するカテーテルをヒトの尿管に留置し脂肪に隠れた尿管が腹腔内の近赤外蛍光映像によりリアルタイムで検出できた。試作した3D軟性内視鏡実験治具を用い、オートクレープ処理1000回で異常なきことを確認し、製品化に向けた性能評価を進めている。軟性ロボット鉗子システムは、外科医がコントロールユニットから直観的に操作可能なインターフェースで、径8mmの内視鏡と、7自由度を有する5mm径鉗子3本とを同時に術野で展開し手術を行うことを可能とした。鉗子は10種類の先端形状のラインナップを揃え、高周波エネルギーはモノポーラー、バイポーラーの双方に対応した。システムの保持装置は、術野にアクセスする上で適切な姿勢を維持できるものとなった。ベッドレール取付型とスタンドアローン型を用意することで、手術の術式に対応した。径6mmの力触覚フィードバックを可能にする剛性定量鉗子を製作し、ロボット鉗子と接続することで、コンソールから直観的な操作を行うとともに、対象臓器の剛性を触知できることをドライラボおよび大動物実験の環境で確認することができた。結果として、目標は前倒しで達成することができ、PMDA準備面談も終了し、システムとしての薬事承認に向けたプロセスに入ることができた。今後、本プロジェクトのコンソーシアム維持しながら、事業化に向けた動きを加速していくことで合意している。

共通指標

別添資料に掲載

研究開発課題 2-4)

麻痺した運動や知覚の機能を回復する医療機器・システムの研究開発

実施期間	平成 26 年 6 月 27 日～平成 31 年 3 月 31 日	予算	1, 689, 170 千円 H26 年度確定額： 199, 981 千円
実施機関	パナソニック株式会社エコソリューションズ社、株式会社島津製作所、日本光電工業株式会社、パシフィックサプライ株式会社、株式会社ソリトンシステムズ、北海道公立大学法人札幌医科大学、インターリハ株式会社、学校法人東海大学、学校法人関西医科大学、医療法人森之宮病院、株式会社国際電気通信基礎技術研究所、学校法人順天堂、国立大学法人大阪大学、学校法人川崎学園川崎医科大学、原田電子工業株式会社		

研究開発の目的

本プロジェクトでは、1) リハ現場で簡便に活用可能な評価機器、2) 脳活動を活かし、脳の可塑性を最大限に引き出すリハ医療機器（上肢機能障害用、歩行障害用）、3) リハ中の多次元リアルタイム評価により蓄積されるビッグデータを元にした適応判断・予後予測アルゴリズム、を開発し、これらの革新的リハ評価・治療機器群と既存のリハ機器群が有機的に統合され、高度にシステム化された「スマートリハ室」を提案、「先端的治療を臨床現場で実現するリハ室のトータル・コーディネート」としてのビジネスの確立を目指す。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 手指 BMI ロボットシステム

エビデンスのある治療法がない脳卒中重度手指麻痺に対し、脳波から麻痺肢の運動企図時の脳の活性状態をリアルタイムに判定・フィードバックできるシステムを開発し、医師主導治験を経て医療機器として製造販売承認申請を目指す。

2) 肩 BMI ロボットシステム

脳波 BMI システムの理論を肩関節に応用した肩 BMI ロボットを開発する。傷害を受け易い肩関節を安全に動かすために、空気圧人工筋を駆動力としたワイヤ引き伝達機構、作業療法士のアシスト技術を模した制御手法を開発する。

3) 脳波-NIRS-BMI リハシステム

手指 BMI リハシステムに近赤外線分光法（NIRS）による脳血流測定機能を付加し、BMI リハによる脳血流改善をリアルタイムに測定できるシステムを開発する。

4) NIRS ニューロリハシステム

運動企図時の脳血流変化を NIRS により測定し、リアルタイムにフィードバックするリハシステムを開発し、医療機器としての承認を目指した医師主導治験を計画する。

5) ハイブリッド電気刺激装具システム

歩行様の筋活動を誘発可能な脊髄電気刺激装置を開発し、脳卒中片麻痺患者の歩行訓練に応用して効果を検証する。

6) 下肢ロボットシステム

従来のモーター駆動に比べ、装着部が軽量で力強いアシストが可能な空気圧人工筋を駆動力とした歩行アシスト、バランス機能評価のための外骨格ロボットシステムを開発する。

7) 上肢動作解析システム

上肢機能訓練に汎用されているペグに圧・加速度センサを組込み、ワイヤレス筋電図の情報と同期可能な上肢動作解析システムを開発する。

8) 運動錯覚リハシステムの開発

非麻痺側上肢の動きを撮影・反転し、麻痺肢が動いているような自己運動錯覚を引き起こすシステムを開発する。

9) データベース基本設計・適応判断アルゴリズム

患者の臨床評価、バイタルサイン、先進リハ機器から得られるデータを入力・蓄積できる DB と蓄

積されたデータをもとに、患者の状態に適したリハ治療の適応判断、リハ効果の帰結予測が可能なニューロリハクラウドシステムを開発する。

10) スマートリハ室の構築と事業化

開発中の革新的リハ評価・治療機器群と既存リハ機器群が有機的に統合され、高度にシステム化されたリハ室の新たな姿として「スマートリハ室」を提案し、複数の実証フィールドで検証する。

成果・達成状況

1) 手指 BMI ロボットシステム

治験が完了し、PMDA 申請前相談を経て製造販売承認申請を行う準備が整った。さらに計画以上の 72 名の臨床データが蓄積された。

2) 肩 BMI ロボットシステム

肩 BMI システムの POC が確立し、手指 BMI システムと合わせ、幅広い患者層への治療を提供可能となった。

3) 脳波-NIRS-BMI リハシステム

臨床データが蓄積され、手指 BMI 発売後、後発医療機器として上市を計画する。

4) NIRS ニューロリハシステム

医師主導治験のプロトコルが策定され、治験に向けた体制が整った。

5) ハイブリッド電気刺激装具システム

脊髄刺激装置の臨床データを蓄積し、POC が確立した。ハイブリット装具システムにより歩行中のキネマティックデータを取得し、蓄積可能な体制が整った。

6) 下肢ロボットシステム

足関節ロボット・下肢外骨格ロボット評価システム・片脚型ロボットの試作機が完成し、軽度～重度の歩行障害にシームレスに対応できる体制が構築可能となった。

7) 上肢動作解析システム

脳卒中片麻痺例 30 名の臨床データが蓄積された。2019 年度中に薬事申請を行う。

8) 運動錯覚リハシステムの開発

据置型-単体版システムを上市した。臨床研究を 6 施設で実施し、有効性データを蓄積した。据置型-BMI 連動版システムの開発を完了し、脳卒中患者のデータを取得した。携帯型-BMI 連動版の要素技術開発を完了し、連動機能試作を完了した。

9) データベース基本設計・適応判断アルゴリズム

DB 基本設計が完了し、適応判断アルゴリズム構築の基礎データとして、前方視データ 55 名分、後方視データ 1000 件（患者×時点）が収集された。

10) スマートリハ室の構築と事業化

プロトタイプが 2 施設に導入され、稼働中である。各施設でセミナー・勉強会を開催し、関連資料を作成するとともに、学術集会での啓発、メディア発信を行った。「スマートリハ」が商標登録され、事業終了後は、大学発ベンチャーの Connect 社が事業を継承することが決定された。

共通指標

別添資料に掲載

3. 医療情報の高度利用による医療システムの研究開発	
事業概要・目的	がん診断・治療ナビゲーションシステムの研究開発 様々な診療科が共同するがんの集学的治療において、患者や症例に焦点をあてて、必要な情報を検査、診断から治療まで集約し、一貫して扱うことで個人の特性に応じた適切な治療方針を患者に提供するだけでなく、過去の症例データと比較・解析することにより有効性の高い医療技術の選択を支援するシステムを開発する。 再生医療製品の有効性予測支援システムの研究開発 臓器・組織の再生医療に用いる自家細胞加工品の臨床における有効性に大きく寄与する細胞加工品の品質について、原料である細胞の情報とその培養過程における各種分析データなどから上記の品質と有効性を予測する技術を開発する。
実施期間	平成 26 年度～平成 28 年度
予算	平成 26 年度予算：2.7 億円，757,229 千円 (H27-H28)
成果・達成状況	（１）共通指標実績 学会誌・雑誌等における論文：国内誌 0 件、国際誌 0 件 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表：国内 21 件、外国 0 件 特許出願：26 件 （２）事業化に向けた取り組み 事業化体制：－ プロトタイプ：作成済 2 件 臨床試験：実施済 1 件 申請・承認：－ 製造・販売：－

研究開発課題 3-1)

がん診断・治療ナビゲーションシステムの研究開発

実施期間	平成26年度～平成28年度	予算	551,200千円 H26年度確定額： 170,849千円
実施機関	国立大学法人北海道大学、株式会社ジェイマックスシステム、学校法人慶應義塾、学校法人日本大学、サクラファインテックジャパン株式会社、株式会社ニチレイバイオサイエンス、キャノン株式会社、大日本印刷株式会社、キャノンプレジジョン株式会社、国立大学法人京都大学、三菱重工業株式会社、学校法人東京女子医科大学、株式会社日立製作所		

研究開発の目的

様々な診療科が共同するがんの集学的治療において、患者や症例に焦点をあてて、必要な情報を検査、診断から治療まで集約し、一貫して扱うことで個人の特性に応じた適切な治療方針を患者に提供するだけでなく、過去の症例データと比較・解析することでより有効性の高い医療技術の選択を支援するシステムを開発します。

研究開発の実施内容、最終目標

1) がん診療ナビゲーションシステムの研究開発

TNM分類の入力によりガイドライン及び診療実績を示す”がん治療ナビゲーションシステム“の開発を行った。診療実績については、TNM分類によるがん治療患者の診療情報から、治療期間・治療方法・治療費等に関する実績情報を抽出するアルゴリズムを作成し、ソフトウェアとして開発を行う。

2) ミクロとマクロの病理画像の位置同期システムの研究開発

病理診断の各工程を分析し、マクロからミクロまでの一貫した位置同期を実現する為のシステム要素技術群の検討を進め、工程毎にシステム開発に向けた課題を明確化する。

3) 病理画像と生体画像との統合による放射線治療計画システムの研究開発

開発した病理情報活用治療計画支援システムの実用モデルに搭載したROI自動分割機械学習機能を含めた種々の機能の動作試験と評価を行う。

4) 画像・情報統合がん診療支援システムの研究開発

高精度放射線治療の治療計画立案における質の向上、及び、迅速化のための支援システムの実現を目的とする。

成果・達成状況

1) がん診療ナビゲーションシステムの研究開発

TNM分類の入力によりガイドライン及び診療実績を示す”がん治療ナビゲーションシステム“の開発を行った。診療実績については、TNM分類によるがん治療患者の診療情報から、治療期間・治療方法・治療費等に関する実績情報を抽出するアルゴリズムを作成し、ソフトウェアとして開発を行った。

IT化病理診断システム・病理情報活用治療計画支援システム・がん治療決定評価支援システムとの連携については、各システムから得られる情報を明確にし、がん診療ナビゲーションシステムへの活用について検討し、サンプルデータの登録・管理・表示を可能とするプロトタイプを完成させた。

2) ミクロとマクロの病理画像の位置同期システムの研究開発

病理診断の各工程を分析し、マクロからミクロまでの一貫した位置同期を実現する為のシステム要素技術群の検討を進め、工程毎にシステム開発に向けた課題を明確化した。

マクロ標本処理、ミクロ標本処理、マクロイメージング、ミクロイメージング、及び、病理診断イメージデータベース等、位置同期によるIT化病理診断システムを構成する機材、機器、システ

ムのプロトタイプを開発した。

プロトタイプを用いた Field Test を通して得られた前立腺生検および摘出標本についての診断情報、病理診断書などの情報は、他の研究開発項目の研究チームへ提供し、病理・臨床の連携研究を進めた。

3) 病理画像と生体画像との統合による放射線治療計画システムの研究開発

開発した病理情報活用治療計画支援システムの実用モデルに搭載した ROI 自動分割機械学習機能を含めた種々の機能の動作試験と評価を行った。得られた評価結果に基づき、機能及びシステムの修正へフィードバックを実施した。病理情報の DICOM-RT 規格化及び治療計画支援システムへのデータ読み込み自動化により安定な動作環境を実現する実用モデルを構築した。更に、病理情報活用治療計画支援システムへ搭載する、前立腺の悪性度領域分割を 12 箇所以上の針生検位置に応じた DICOM-RT 規格の ROI として出力する機能のソフトウェアを開発した。

また、放射線治療の治療計画作成支援を目的として、肝がんの病理情報と CT 等の生体画像とを位置同期して表示可能とする画像融合システムを開発した。各々の画像を血管の位置を基準として剛体位置合わせする手法を開発し、肝がん標本の関心切断面を正しく位置合わせ可能な事を確認した。ナビ連携サーバーを介して情報連携する事で、ミクロ病理情報-マクロ病理情報-生体画像の一貫した位置同期を可能とするシステムを構築した。

4) 画像・情報統合がん診療支援システムの研究開発

高精度放射線治療の治療計画立案における質の向上、及び、迅速化のための支援システムの実現を目的とし、治療計画のフローの節目となるプロセス毎に段階的な治療計画情報を蓄積可能な情報システムを構築した。情報システムから蓄積された治療計画情報から最も参考となる計画情報を検索するため、プロセス情報や、患部と危険臓器位置関係を基にした類似症例検索機能を開発し、治療方針決定のナビゲーションに有用な情報を蓄積するため、ナビ連携サーバーに患者情報、計画ステップ数、治療計画結果等の参照用データを出力する機能を実現した。

放射線治療において、がん治療法の選択と評価をし、治療精度、治療結果、治療効果予測についてまたの詳細な情報を提示することが可能なシステムの開発を行った。文献値に基づくノモグラムによる予測により、前立腺がん患者について、治療後の PSA 無再発生存率や直腸出血発生率などを算出し結果を提示できるようにした。レポートを PDF ファイルと XML ファイルで出力し、ナビ連携サーバーにデータ登録可能であることを確認した。

共通指標

別添資料に掲載

研究開発課題 3-2)

再生医療製品の有効性予測支援システムの研究開発

実施期間	平成26年度～平成28年度	予算	206,029千円 H26年度確定額： 84,999千円
実施機関	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング、国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科、国立大学法人大阪大学大学院工学研究科、株式会社構造計画研究所		

研究開発の目的

世界規模での高齢化の進展と新興国における医療需要拡大を受け、今後も世界市場は拡大すると予測される。文部科学省、厚生労働省、経済産業省連携による日本医療研究開発機構において、医療ニーズに応える世界最先端の医療機器開発を支援する体制が提案されており、本プロジェクトは其中において、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」の一つに位置づけられたものである。

本プロジェクトでは、我が国の強みである情報処理・利用技術を用いることで再生医療の実用化を推進することを狙いとし、臓器・組織の再生医療に用いる細胞加工品の臨床における有効性に大きく寄与する細胞加工品の品質について、原料である細胞の情報やその培養過程における各種分析データなどから上記の品質と有効性を予測する技術を開発し、培養角膜上皮シートの治験においてこの有効性予測技術の精度と実用性が高いことを確認することを最終的な目標とした。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 培養角膜上皮シートの特性解析

培養角膜上皮シートの培養工程において非侵襲的、侵襲的にかかわらず、角膜上皮に特有または有効性に関与すると考えられるタンパク質、サイトカイン、培地成分および組織構造等を評価し、有効性評価指標の評価方法の構築と有効性評価指標候補の抽出を行う。

2) 培養角膜上皮シートの有効性評価指標の探索

臨床試験に用いる自家培養角膜上皮シートの有効性に関する品質評価項目を追加すべく、これまで実施してきた上皮シートに関するデータを収集する。

成果・達成状況

培養角膜上皮シートの培養工程において非侵襲的、侵襲的にかかわらず、角膜上皮に特有または有効性に関与すると考えられるタンパク質、サイトカイン、培地成分および組織構造等を評価し、有効性評価指標の評価方法の構築と有効性評価指標候補の抽出を行った。同時に自家細胞製品特有の課題である個体差の影響を受けにくく、培養角膜上皮シートの品質安定化を可能にする原材料の選定や培養方法の確立を行った。決定した原材料、培養方法、品質管理方法にて培養角膜上皮シートを作製し、安定した品質が得られることを確認し、培養角膜上皮シートの治験を実施した。

抽出した有効性評価指標候補について治験において得られた臨床データとの関連性を評価し、有用性を検証した。その結果、培養角膜上皮シートの物性に関する指標が角膜上皮細胞の培養経過ならびにシートに含まれる角膜上皮幹細胞数に関連性があることが確認された。また、培養液組成変化を定量的に分析し、完成した培養角膜上皮シートの品質との関連性について考察することで、移植に最適である培養期間を推測できることが示唆された。さらに、画像等のデータから培養経過のコンピュータシミュレーションを行い、細胞挙動シミュレータの構築を行った。細胞増殖能、分化能等の予測可能性について検討した結果、分化と自然死が繰り返され、実験データと一致していることが確認された。

以上のことから、本プロジェクトにより抽出した有効性評価指標により、移植前に培養角膜上皮シートの有効性を非侵襲的かつ定量的に評価できることが示された。本技術は培養角膜上皮細胞

	以外の細胞に対しても応用でき、個体差により品質のばらつきが生じる自家細胞を用いた再生医療等製品の培養工程の自動化を実現できる可能性が見いだされた。
	共通指標
	別添資料に掲載

4. 機能的生体組織製造技術	
事業概要・目的	本プロジェクトでは、バイオ 3D プリンタや細胞シート積層技術などの立体造形技術を用いて、iPS 細胞などから骨や血管、心臓などの立体組織・臓器を製造する技術開発を行います。我が国が強みを有する細胞を立体造形する技術を活用し、画期的な再生医療製品を世界に先駆けて実用化することにより、我が国の医療機器産業等の国際競争力強化に貢献する。
実施期間	平成 26 年度～平成 30 年度
予算	平成 26 年度予算：10 億円，3,804,675 千円（調整費：392,884 千円）（H27-H30）
成果・達成状況	（１）共通指標実績 学会誌・雑誌等における論文：国内誌 24 件、国際誌 27 件 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表：国内 100 件、外国 55 件 特許出願：8 件 （２）事業化に向けた取り組み 事業化体制：作成済 1 件 プロトタイプ：実施済 1 件、準備中 2 件 臨床試験：－ 申請・承認：－ 製造・販売：－

研究開発課題 4-1)

高機能足場素材とバイオ 3D プリンタを用いた再生組織・臓器の製造技術の開発

実施期間	平成 26 年度～平成 30 年度	予算	1,234,170 千円（調整費：225,953 千円） H26 年度確定額：399,648 千円
実施機関	東京大学、大阪大学、福田学園大阪保健医療大学、富士フイルム株式会社、シーメット株式会社、株式会社 JMC、オリンパステルモバイオマテリアル株式会社		

研究開発の目的

本プロジェクトは、組織・臓器の骨格を再現し、従来の機能を凌駕する再生組織・再生臓器を創生することを目的とする。そのため、中心壊死を防止するためのライフラインを有する足場材料を作製することに主眼を置き、これに活性の高い細胞を搭載することにより実現するものである。足場材料として、生体の基本骨格となるコラーゲン由来の合成ペプチドである特徴的な合成コラーゲンペプチドを主原料に、3次元プリンターによる造形を施して、組織・臓器の特徴に適った3次元構造を構築する。同時に、合成コラーゲンペプチドの分解性を調節し、必要に応じて生理活性物質や成長因子を傾斜的に配置させ時空制御を施すことで、さらに高機能3次元足場材料を作製する。さらに、活性の高い細胞を足場材料に搭載し、従来の機能を凌駕する再生組織・臓器を創出する。対象として、骨、軟骨・半月板、皮膚や粘膜に適応できる皮膚（創傷被覆組織より呼称変更）の様な再生組織を開発し、さらにそれらの技術を組み合わせて膝関節等の再生臓器の作製を目指す。これらの再生組織、再生臓器を医療導入することにより、少子高齢社会における生活改善と持続的発展に貢献する。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 再生骨用足場材 骨髓液担持型および培養細胞担持型

- ・ 骨髓液担持型（医療機器）：臨床研究開始
- ・ 培養細胞担持型（再生医療等製品）：有効性確認

2) 再生半月板用足場材 非培養細胞担持型、培養細胞担持型

- ・ 非培養細胞搭載型（医療機器）：臨床研究開始に必要な手続きを完了
- ・ 培養細胞搭載型（再生医療等製品）：有効性確認

成果・達成状況

1) 再生骨用足場材 骨髓液担持型および培養細胞担持型

足場材は生体適合性の高い富士フイルム開発の「ヒト I 型コラーゲン様リコンビナントペプチド (RCP)」と、主成分がオリンパステルモバイオマテリアル社にて販売実績のある吸収性人工骨と同じ「 β -TCP」となるリン酸カルシウム材料及び製造工程とを採用した。また、短期間での細胞侵入を可能とする内部構造を有する設計とした。

クラウンミニブタを用いた頭蓋骨欠損モデルを確立し、有効性を確認した。その結果、足場に骨髓液を直接付与する方法でも顕著な骨形成効果を確認できたため、骨欠損・骨低形成の程度が比較的小さく血行が良好な症例を対象として医療機器としての臨床研究実施を先行することとした。

上記モデルでの検証結果をもとに、足場材とその原料の仕様を決定し、臨床研究用の足場材を作製するための3Dプリンターを中心とした工程と、その管理法を確立した。また、前臨床安全性試験を行い、問題ない結果を得た。

これらの結果を踏まえて臨床研究計画書を作成し、東大医学部倫理委員会での審査を経て、臨床研究承認を得た。

2) 再生半月板用足場材 非培養細胞担持型、培養細胞担持型

- ・ 足場材は、RCP を用いてコアを形成し、これをポリカプロラクトン (PCL) のメッシュで包むこ

	とで耐荷重性を付与する設計とした。 ミニブタ内側半月板全摘出するモデルを確立し有効性の検証を進めた。ミニブタ大腿骨・脛骨軟骨の曲面に合わせて足場のサイズ・形状、メッシュのサイズなどの調整を行い、軟骨保護機能を向上した。また、非培養滑膜細胞付与でも十分な効果が期待できる結果を得たため、特に若い年齢層（スポーツ外傷患者等）向けにこの方法での臨床研究実施を目指すこととした。臨床研究実施に向けて3Dプリンターを完成するとともに、前臨床安全性試験を行い問題ない結果を得た（3月下旬見込み）。
	共通指標
	別添資料に掲載

研究開発課題 4-2)

バイオ 3D プリンタで造形した小口径 Scaffold free 細胞人工血管の臨床開発

実施期間	平成 26 年度～平成 30 年度	予算	645,510 千円（調整費：60,800 千円） H26 年度確定額：102,998 千円
------	-------------------	----	---

実施機関 国立大学法人佐賀大学、京都府立医科大学、株式会社サイフューズ

研究開発の目的

本テーマでは、血行再建、臓器移植、再生医療においてニーズの高い小口径人工血管を、バイオ 3D プリンタを用いて細胞のみで作製し、非臨床での POC を取得する。さらに、人工透析の動静脈バイパス用グラフトとしての臨床応用を実現し、同時に各種臓器再生における血管再建としての応用に向けての研究開発をすすめる。これまでに作製した血管構造体を用いて、血行再建が可能であることを小動物で確認しており、本プロジェクトにおいては、血管構造体の作製工程の最適化及び大動物実験による有効性の検証を実施する。さらに、実用化を見据え、非臨床安全性試験により製品の製造工程・最終規格を確立し、複数の患者由来細胞を用いた製造試験を実施する。最終的にはプロジェクト終了までにヒト臨床研究を開始することを目指す。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 製造工程確立

細胞培養条件（細胞間接着因子、パラクラインサイトカインなどの関連遺伝子発現パターン）の評価及び最適化、構造体の組織学的解析による内部構造評価及び最適化、成熟条件・灌流条件の最適化（バイオリアクターの開発含む）などを検討する。一定以上の耐圧をもつ血管構造体の作製プロトコルを確立し、②の非臨床試験及び③のヒト細胞を用いた製造試験の結果をフィードバックさせながら、最適なプロトコルを確立する。

2) 非臨床試験

非臨床 POC 試験、非臨床安全性試験、安定性試験を行う。

3) ヒト細胞を用いた製造試験

市販細胞および同意が得られた患者から採取した細胞を用いて、拡大培養及び血管構造体の作製が出来るかを検討する。また、臨床研究時の細胞の品質管理の基礎データを集める。検討結果を、1) の製造工程確立にフィードバックし、複数の患者由来の細胞によって、標準細胞からと同等の血管構造体の構築を目指す。

4) 臨床研究用設備の構築

臨床対応のバイオ 3D プリンタを開発し、GMP グレードでヒトへ移植可能な血管構造体作製の設備を構築する。

5) 臨床研究の実施

各大学病院の倫理委員会などの承認を得て実際の患者の透析患者のブラッドアクセスとして細胞製人工血管の移植を行う。

6) 動脈バイパスなどシャント以外の用途の開発

本開発で得られたプロトコルが動静脈シャント以外に応用できないかを検討する。需要と技術的な妥当性から疾患を確定させ、シャント以外の部位への動物実験を開始することを目指す。

7) 実用化・事業化に向けた戦略構築

実用化・事業化に向けた戦略構築：加工施設における製造手段、品質基準と品質管理試験法、品質管理手順等を取り決め、GCTP 下で製造する体制を整える。早期の実用化を見据え、薬事戦略、市場戦略の構築等を併せて実施する。

成果・達成状況

・非臨床 POC 取得：
ヒト細胞を用いて作製した血管構造体のミニブタ移植 1 ヶ月後の開存率 100%

	・臨床研究開始に向けた、①製造工程確立 ②製造設備構築 ③ドキュメント整備を完了。 本年度中に各委員会での審査を終え、来年度臨床研究開始見込み。
	共通指標
	別添資料に掲載

研究開発課題 4-3)

組織工学を用いたヒト心臓壁立体造形技術の開発

実施期間	平成26年度～平成30年度	予算	685,571 千円（調整費：34,400 千円） H26 年度確定額：122,998 千円
------	---------------	----	---

実施機関 国立大学法人京都大学、国立研究開発法人理化学研究所、iHeart Japan 株式会社

研究開発の目的

当初、本研究開発課題は、複数種の細胞からなる混合ヒト細胞シートの積層を基礎として、生体吸収性ハイドロゲル粒子とフッ素系樹脂材料などを活用することによって、生物機能をもつ厚みのある移植部分臓器としての心筋組織（立体造形ヒト心臓壁）を作製し、その機能と有効性の評価およびヒトへ応用可能な品質規格の設計ならびに品質を安定させる製法の開発を行うことを目的とし、研究開発を実施した。この過程で、ゼラチンハイドロゲル粒子を挟み混合ヒト細胞シートを5枚積層した「心血管系細胞多層体」が、拡張型心筋症モデルのハムスターおよび心筋梗塞モデルのブタにおいて、高い in vivo 有効性を示すことを見出した。そこで、当初の研究開発計画を変更し、課題終了時までに「心血管系細胞多層体（以下、「多層体」という。）」の臨床研究の開始を最終目標とする研究開発計画を再設定した。

多層体は、直径4cm程度の円形の細胞シートが5枚積み重なった構造を持ち、ヒト iPS 細胞から分化させた心血管系細胞及びゼラチン・ハイドロゲル・マイクロスフィア（以下、「GHM」という。）で構成される。ヒト iPS 細胞を心筋細胞、内皮細胞、壁細胞などの心血管系細胞に分化させ、得られた心血管系細胞を温度応答性培養皿に移して細胞シートを形成させ、得られた細胞シートを、シート間に GHM を挟み込むようにして積層することで、多層体を製造する。本研究開発課題では、開心術又は小切開手術などで心臓壁の外側（主に左心室）に多層体を直接貼付することで、拡張型心筋症、亜急性期心筋梗塞、慢性期心筋梗塞、虚血性心疾患などによる重篤な心不全を治療することを目指す。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 製造

製法の最終決定および非臨床試験用製品の作製を実施した。

2) 品質管理

細胞構成比率と培地の分析を中心に規格設計を行い、出荷判定基準の策定、設計した暫定規格の項目について複数の試作品が実際に示した数値の統計的な分析、および特性解析試験を実施した。

3) 安全性評価

臨床用と同等の試作品である多層体を用いて、in vivo 造腫瘍性および一般毒性試験、in vivo 催不整脈作用および急性毒性試験、ならびに、in vitro 造腫瘍性試験（軟寒天コロニー形成試験）を実施した。

4) 臨床研究

臨床研究用製品の製造および臨床試験プロトコル（移植方法など臨床試験の仕方の詳細）の準備を実施した。

5) 作用機序解明

GHM による細胞多層体の機能増強機序の解明および心血管系細胞多層体を用いた治療効果の作用機序の解明を実施した。

成果・達成状況

1) 製造

臨床研究に用いる多層体の原料となる iPS 細胞のストック（臨床用 MCB）を GMP 準拠体制で製造し、品質試験を終えた。原材料の安全性に関する規制に対応するため種々の変更を加えた原材料を用いても多層体を製造できることを確認した。

2) 品質管理

多層体の品質規格のうち、安全性指標と有効性指標の 2 つを除き、主要な項目を策定した。有効性指標および安全性指標においても、新たに計画し実施中の検証実験により、有用性が確認でき、品質規格の策定を完了する見通しである。

3) 安全性評価

軟寒天コロニー形成試験および大動物を用いた in vivo 一般毒性試験（急性毒性として催不整脈作用の試験）については、良好な結果を得た。in vivo 造腫瘍性試験については、種々の方法を用いて引き続き実施中である。

4) 臨床研究

臨床研究用製品の製造施設を確保するとともに、特定細胞加工物の製造許可を得た。また、臨床研究計画書を策定した。

5) 作用機序解明

多層体製造における GHM の作用機序および心血管系多層体を用いた治療効果の作用機序の一部を解明した。得られた結果を臨床試験の申請資料に盛り込み、臨床試験の意義を理解する助けに役立てるとともに、多層体の製法および品質の向上に役立てる予定である。

共通指標

別添資料に掲載

研究開発課題 4-4)

細胞シート工学を基盤とした革新的立体臓器製造技術の開発

実施期間	平成26年度～平成30年度	予算	939,382 千円（調整費：51,666 千円） H26 年度確定額：182,999 千円
実施機関	東京女子医科大学、早稲田大学、慶應義塾、東北大学、株式会社東海ヒット、コージンバイオ株式会社、株式会社セルシード、PHC株式会社		

研究開発の目的

日本発世界初の細胞シート工学を基盤に実現してきた立体組織構築技術を発展させ、臨床応用可能な血管付き立体臓器の製造技術の確立を目指す。新たに開発する生体外血管床にヒト心筋シートを段階的に積層化し、生体環境を模倣したバイオリアクターを用いて灌流培養することで血管網を有した平面状心臓ならびにポンプ機能を有する管状心臓を作製する。さらに、これまで手作業で行っていた心筋シート積層化や管状化工程の効率化のために、積層化・管状化の自動化を可能とする装置を開発する。また、電氣的、物理的（拍動・圧力）、代謝的な機能評価のモニタリング機能をバイオリアクターに組み込むことにより、長期の安定した灌流培養を可能とするシステムを開発する。これらの技術開発により、将来的には、虚血性心疾患や拡張型心筋症の治療に有効な平面状心臓、及び、不全心臓の補助ポンプ機能を有する管状心臓としての実用化を目指す。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 臨床応用可能な血管床の開発

臨床応用可能な血管床を実現するには、脱細胞化血管床の安全性・性能・品質検討を行い、評価指標を選定する必要がある。また、拍動流バイオリアクターや外部圧刺激バイオリアクターを開発し、ヒト由来内皮細胞を脱細胞化組織内血管腔へ被覆させて、高い抗血栓性を有する移植可能な血管床を構築する。

2) 臓器灌流バイオリアクターの開発

心筋シートの段階的な積層化による平面状・管状心臓の安定的な作製には、心筋シートや血管床取り扱いの手技の安定性確保、無菌的な一貫工程の構築が課題となる。そこで、バイオリアクターと心筋シート巻き取り積層化デバイスとを一体化させ、培養チャンバーと接続するチューブ類のディスポーザブル化により、作製作業の無菌性を維持した安定な臓器作製工程を完成する。

3) 臓器灌流液の最適化

作製臓器の心機能改効果の向上にむけ、より収縮力の強い臓器作製を実現できる灌流液の作製が課題となる。これまでに TCA 回路に関与するオキサロ酢酸と 8 種類の脂肪酸を基礎灌流液に添加することでエネルギー代謝の効率化を実現した。そこで開発した灌流液を用いた収縮力測定を行い心筋シートの収縮力増大を検証する。また、これまでに血管網の形成に必要と考えられるサイトカインの組み合わせも見出していることから、これらサイトカインも加えた灌流液を作製し、実際の生産に必要な安定性の試験を並行して実施する。

4) 細胞シート段階的積層化法の確立

平面状・管状血管床への安定した細胞シート積層化を可能とする手法と装置を開発することを目指す。平面状心臓用培養容器と併せてその作製方法の見直しによる歩留り向上を図ると共に、臨床利用に対応した培養容器の製品化を進める。管状心臓の作成に関しては、細胞シートの巻き取り・管状血管床への挿入・貼付の工程を一体化して行うことのできる統合型デバイスを完成し、安定した無菌的製造プロセスを完成させる。

5) 組織臓器の機能評価システムの構築

平面状・管状心臓の電氣的・物理的・代謝的・形態的な特性をリアルタイムに評価するシステムを構築し、臓器の規格を設定する。光干渉断層撮影装置（Optical Coherence Tomography：OCT）を用いて、管状血管床内腔での心筋シートの積層化状態の形態観察をする。また、近赤外レーザを用いた代謝評価システムで、グルコース・乳酸の代謝測定および解析実験を行う。プロジェクト終了までに、平面状・管状心臓の規格設定を行う。

6) 作製臓器の移植と有効性評価

1) ～5) により作製される平面状心臓・管状心臓を用いた治療の POC を示すことが課題となる。これまでに免疫低反応性ブタの作製法、心筋梗塞モデルの作製法、さらに血管吻合を伴った作製平面状心臓の移植法を確立し、心筋シート 6 層の平面状心臓による心機能改善効果を示した。そこで心筋シートをさらに多層化した平面状心臓のブタ心不全モデルへの移植実験を行い、積層枚数・灌流培養日数・電氣的刺激方法などを最適化することで臨床応用に向けた製品規格・仕様を設定する。管状心臓に関しては、ブタ心不全モデルへの移植実験を行い、リアルタイム機能検査によって血行動態を評価することで術式・積層枚数・灌流培養日数・電氣的刺激方法等の諸条件の最適化を行う。

7) 平面状心臓及び管状心臓の実用化・事業化に向けた戦略構築

知財戦略としては随時追加調査を行い、侵害性のある特許を抽出、解決策の検討を行う。また、生物由来原料基準に適合する各原料・試薬・材料やその入手先を選定すると共に、最終製品にかかわる評価項目、評価方法、評価指標、規格を設定・検証していく。POC を確認後、製造・評価プロセスの手順化（SOP 化）を進める。事業計画および非臨床試験以降の各開発段階に対応した事業体制を立案する。

成果・達成状況

第一にブタ脱細胞化小腸へのヒト血管内皮細胞再播種により灌流培養可能な平面状ならびに管状血管床の作製を達成した。この血管床は移植吻合可能な動静脈と毛細血管網を有しており、それを土台とした細胞・組織培養により、移植後速やかに血液還流可能な立体組織・臓器作製が可能となる。次にこの血管床上にヒト iPS 細胞由来心筋細胞シートを積層化、ヒト血管内皮細胞および間葉系幹細胞を加えて血管床上で灌流共培養することで血管床と積層化組織間の機能的毛細血管の結合を可能とした。これはラットでの実験同様、ブタ脱細胞化組織とヒト細胞を用いた場合でも生体外において血管網を誘導し移植可能な厚い立体組織を作製可能であることを示す結果である。また平面状および管状心臓の作製に必要な灌流バイオリアクター、灌流液、細胞シート作製培養器材、血管床上への細胞シート積層化装置の開発により一連の作製プロセスを完成した。さらに作製した平面状・管状臓器の評価に関しては電気・拍動・代謝の測定システムに加え、光干渉断層撮影法（OCT）による非侵襲形態評価システムを開発した。これらのシステムは拍動する平面状および管状心臓のリアルタイムでの機能的・形態的解析を可能とし、作製プロセスの管理ならびに最終製品の評価に利用可能である。最後に作製臓器の移植による有効性に関しては、ブタ心不全モデルを作成し、平面状心臓（血管床上に心筋シート 3 層 x 2 段まで）をブタ内胸動静脈と作製臓器の腸管膜動静脈を吻合して血流を確保したうえで心臓表面（左室前壁）へ移植することで検証した。その結果、移植後の左室駆出率ならびに左室収縮能、拡張能の改善が認められた。これらの結果により作製した平面状心臓の心機能改善効果が確認されたが、今後さらなる心筋シートの積層化により、より厚みのある平面状心臓を作製して移植することで、より大きな心機能改善効果が期待できる。管状心臓に関してはブタ心不全モデルへの移植実験が未達成となるが、生体外で作製した管状心臓が拍動し内圧を生じることは確認しており、本プロジェクト終了後も継続して研究開発を行うことで循環動態の改善効果を実証していく予定である。

共通指標

別添資料に掲載

研究開発課題 4-5)

革新的な三次元精密細胞配置法による立体造形と小口径血管を有するバイオハートの研究開発

実施期間	平成26年度～平成28年度	予算	939,382 千円（調整費：51,666 千円） H26 年度確定額： 185,998 千円
実施機関	国立大学法人大阪大学、国立大学法人弘前大学、国立大学法人名古屋大学、公立大学法人横浜市立大学、協和発酵バイオ株式会社、東レ株式会社、株式会社リコー		

研究開発の目的

本研究では、患者個々の疾患状態のデータを基に 3D 細胞プリント装置で最適な形状と強度を備えた心筋組織体を自動的に作製する「血液を供給可能なテーラーメイドバイオハート」の開発を目標とした。生体温度でゲルを形成する新規生分解性感熱応答ポリマー、細胞、細胞外マトリックス (ECM) を生分解性ポリマーと複合的に 3D プリントすることで、貫通型の血管構造を有する疾患形状に応じたバイオハートを構築する。当研究機関では 2 種類の ECM タンパク質 (フィブロネクチンとゼラチン、FN/G) を細胞表面に交互に積層する交互積層法 (LbL 法) を開発し、その有用性を見いだしてきた。さらに、交互積層法・細胞集積法で血管網を含んだ組織の構築にも成功している。本課題では 3D プリント装置による 1 細胞レベルでの精密細胞配置制御を達成し、個々の患者に最適な移植可能な心臓組織を構築することを目的とする。本研究により、世界初の置換移植用の部分的な心臓の開発が達成され、従来の細胞シート移植によるサイトカイン療法では治療が困難であった、線維化が亢進した重症心不全に対する「新しい置換型の心不全治療」を実現できると期待される。

研究開発の実施内容、最終目標

1) バイオハート作成のための心筋細胞 3D プリント用培地の開発とバイオインクの配合設計

3D プリントに最適な濃度、粘度、接着性、分解性を有する感熱応答ポリマー含有培地の開発を実施する。

2-1) 精密 3D 細胞プリント・バイオプリント技術の開発

単離された細胞を生存している状態で任意基板上へ配置するためのインクジェットプリントシステム、細胞の状態を確認するための観察システムから構成される装置を開発する。

2-2) 3D 細胞・バイオプリント技術によるバイオハート自動作製技術の開発

バイオハート作製の自動化を実現するための技術開発を実施する。

2-3) バイオハートの造形に最適な感熱応答ポリマーの合成

キトサン誘導体から感熱応答ポリマー (HBC) を新規合成し、HBC の大量供給にむけて精製過程の最適化を行い、バイオハート構築に応用展開する。

2-4) 精密 3D 細胞プリント装置の研究開発

任意の位置に各種細胞を配置し、足場材料を利用して固定することで積層化を行い、移植に必要な組織の造形を目指す。

2-5) バイオインク用生分解性ポリマーの開発

プリンタからの吐出後に培養温度で固化 (ゲル化) する性質を持つ、感熱応答性ポリマーからなるバイオインクを開発する。

2-6) 小動物への移植による機能評価

細胞積層・集積法および 3D プリントで構築した心筋組織を小動物心不全モデルへ移植し、心臓超音波検査および組織学的検索にて心筋組織 (バイオハート) の生体適合性機能評価、有効性を明らかにする。

2-7) 心筋組織の力学的評価

引張試験により心筋組織の力学的特性測定を可能とするシステムを開発し、実際に評価を行う。

3-1) 細胞積層法による血管モデル構築技術の研究開発

生体の動脈壁に類似した 3 層構造を有する動脈壁モデルの構築を行う。また、血液と接する内皮層の電気抵抗値測定を行うことで、本モデルの有用性を評価する。

3-2) 弾性線維を高発現した血管モデルの研究開発

細胞積層法を用いることで、短期間で高い弾性を有する平滑筋細胞体を作製する。

3-3) 血管モデルのチューブ形成技術の研究開発

多層構造を有するチューブ状（円管状）組織構築を可能とするアセンブリ技術を利用して、小口径血管モデルを作製する。また、拍動印加型循環培養システムを構築して作製した小口径血管モデルを長期培養し、弾性線維形成を誘導する。

3-4) 生分解性ポリマーの加工技術の開発

生体組織に近い特性を有する生分解性ポリマー及びその成形体の課題を抽出し、ポリマーを合成・評価（主にポリマーの分解速度や成形性、機械的強度など）しながら、基本組成と加工技術を探索する。

4-1) 画像解析による心筋収縮力測定技術の研究開発

LbL 技術と細胞集積法を組み合わせ、iPS 由来心筋細胞（iPS-CM）と線維芽細胞の割合を変化させた心筋組織を作製し、開発した動画画像解析により収縮と弛緩の大きさと繰り返し周期などを定量化する。

4-2) 電子顕微鏡および組織学的評価によるバイオハートの構造評価と非侵襲評価技術へのフィードバック

細胞表面への ECM 成分の LbL 技術と細胞集積法を用いて作製された血液供給路を提供する毛細血管網入り立体心臓組織（バイオハート）の構造評価を行う。

4-3) 光学的計測による組織厚・拍動面内分布評価技術の研究開発

光干渉計測技術、画像処理技術を組み合わせることにより、心筋組織の構造と機能を非侵襲で同時に評価可能なバイオハート用の複合評価装置の開発を行う。

成果・達成状況

本研究では、3D 細胞プリント装置を用いて iPS 細胞由来の移植可能な心筋組織体（バイオハート）を作製し、重症心不全に対する新しい置換型の心不全治療への応用を目指す。

バイオハート作製のための要素技術として、協和発酵バイオグループは、iPS 由来心筋細胞培養のゼノフリー化を達成した。阪大明石グループ、リコーグループは、リコー開発のインクジェットプリント装置を用いて細胞を立体的に積層可能なプリントシステムを開発し、心筋組織体中の血管内皮細胞の配置・配向制御を達成した。東レグループは感熱応答性高分子と心筋細胞を含むバイオイックを 3D プリントし、任意の形状を有する 3D 心筋組織体を構築した。細胞集積法により得られた三次元心筋組織の慢性心筋梗塞ラットモデルへの移植実験では、心筋組織体を移植したラットにおいて心筋機能の有意な改善効果が確認でき、移植した心筋組織には多数の新生血管の流入が確認された（阪大澤グループ）。

得られた心筋組織の評価に関して、阪大森島グループは心筋組織の引張試験を実施し、組織に引張りずみを負荷すると、ひずみ量の増加に応じて収縮力が増加し、1 週間培養しても収縮力の低下がないことを明らかにした。阪大民谷グループは、配向性を有する心筋組織の心筋収縮力測定を実施し、心筋の配向性が収縮力パラメーターに影響を与えることを見出した。リコーグループは断層構造検査装置（OCT）により、心筋組織の断面方向の動きを定量化する方法を確立した。弘前大下田グループは、ラット移植後の心筋組織の構造解析を行い、移植されたバイオハートには早期（術後数日）に宿主血管との吻合により血流が成立し、それに伴いバイオハートのリモデリングが生じ、宿主の心臓組織と高い相同性をもって生体組織として適合すること明らかにした。

血管構築に関しては、阪大明石グループは、細胞集積法により血管壁モデルを作製し、得られた組織体をチューブ化することで小口径血管の構築に成功した。横浜市立大石川グループは、平滑筋細胞からなる積層体をラット腹部大動脈に移植し、細胞積層体が動脈圧に耐えられること、移植後 5 か月時点での開存性を確認した。名古屋大新井グループは、拍動印加型循環培養システムを用いて平滑筋細胞を内貼りしたチューブ状人工血管モデルを作製し、ラット移植後 1 ヶ月後でも血栓が形成されないことを確認した。

共通指標

5. 低侵襲がん診療装置研究開発プロジェクト	
事業概要・目的	平成 26 年 3 月に策定された「がん研究 10 か年戦略」に掲げられた、「早期発見が困難ながんや、転移・再発例等に対する早期診断のための革新的なバイオマーカーや高度画像診断技術など、がんの存在診断の開発研究」及び「放射線損傷・修復メカニズムの機序解明の研究を基礎とした放射線治療、粒子線治療、次世代の X 線治療等革新的放射線治療技術の実用化をめざした研究」を促進する。
実施期間	平成 27 年度～平成 30 年度
予算	2,903,492 千円（調整費：143,568 千円）（H27-H30）
成果・達成状況	（１）共通指標実績 学会誌・雑誌等における論文：国内誌 15 件、国際誌 52 件 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表：国内 131 件、外国 58 件 特許出願：29 件 （２）事業化に向けた取り組み 事業化体制：作成済 2 件 プロトタイプ：作成済 4 件 臨床試験：実施済 2 件、準備中 1 件 申請・承認：承認済 1 件、準備完了 1 件、準備中 1 件 製造・販売：－

研究開発課題 5-1)

磁気ナノ粒子によるセンチネルリンパ節の特定とがん転移の迅速診断法の開発

実施期間	平成27年度～平成30年度	予算	754,982 千円（調整費：34,994 千円）
実施機関	株式会社マトリックス細胞研究所、東京大学、東京医科大学、東京工業大学、慶應義塾、日本医科大学、昭和大学		

研究開発の目的

乳がんの転移の有無の検査においては、放射性トレーサー薬剤を病巣付近からリンパ系へ投与して検知器で追跡することによって、がん細胞が最初に到達するリンパ節（センチネルリンパ節）を特定し、摘出して術中に検査する方法が、現在は一般的である。しかし、放射性薬剤を扱う医療機関は限られており、また、リンパ節の染色標本の作製と病理医による診断に、実臨床では1時間程度の待ち時間を要している。本開発では、放射性薬剤に代えて磁気ナノ粒子をトレーサーとして用い、これを磁気プローブで探索する手法によって、設備面の制約や被曝を解消する。また、抗体ラベルした蛍光磁性ビーズを磁気力によってリンパ節標本に1分で高速集積させる、新しい迅速免疫染色法を用いて、迅速な転移診断を可能にする。これらの医療機器を技術的に確立するとともに、事業化を推進することを目的とする。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 磁気プローブ開発

承認申請時に必要となる JIS および IEC の規格への適合のための試験機の製作とドキュメント作成を行う。

磁気ナノ粒子を投与する条件の最適化を目的として動物実験を実施し、投与量や投与後の時間などを検証し、臨床試験のプロトコルに反映させる。臨床試験において、センチネルリンパ節が同定されることを示し、同定率を統計的に評価するために症例を蓄積する。磁気ナノ粒子定量装置についても、数値シミュレーションと実験によって、機器の原理検証を行い、仕様を具体的に定める。

2) 癌転移の迅速診断

蛍光磁気ビーズの磁気捕集工程を組み込んだ迅速免疫染色機器の開発に向け、機器に搭載する要素技術を抽出し、機器に搭載すべき技術項目を選定した。用手法で検討している迅速免疫染色プロトコルを詳細に検討すべく、磁気捕集と薬液交換の機構を備えた実証器具を製作。

3) システム化と事業化

は「磁性ナノ粒子を用いたセンチネルリンパ節探索システム」及び「転移癌の性状迅速診断システム」を上市する準備を行う。PMDA との相談を行うとともに、事業化計画を作成する。

成果・達成状況

磁気プローブ開発に関して、承認申請時に必要となる JIS および IEC の規格への適合のための試験機の製作（5 台）とドキュメント作成を完了し、平成 28 年 9 月に試験機関へ提出、平成 28 年 12 月に適合証明書を取得した。摘出したリンパ節内に含まれる磁気ナノ粒子の量を計測する鉄定量装置の仕様を、コンピュータ・シミュレーションに基づいて確定し、試作機の製作を完了した。また、口腔癌センチネルリンパ節生検を 1 例実施し、口腔癌においても、磁気によるセンチネルリンパ節生検が可能であることを示した。

医師主導多施設共同試験としてリゾビスト®・磁気プローブ開発機を用いた乳癌センチネルリンパ節生検の臨床試験を開始し、当初の研究計画書による必要症例数、472 例に対し、100 例（21.1%）が登録された時点でセンチネルリンパ節の同定率は 79.0%とアイソトープ法に比べ非常に低かった。また、最初の 50 例の登録の時点で有害事象の報告はなかった。センチネルリンパ節同定率を上げるためリゾビスト®を手術前日に投与することとし、また、統計学的再検討により必要症例数を 180 例とした。新しい研究計画書に則って 45 例が登録され（症例登録達成率 25%）、センチネルリンパ節同定率は 93.3%と良好な結果であった。

	共通指標
	別添資料に掲載

研究開発課題 5-2)

生体多光子励起イメージング技術を利用した新規低侵襲・高解像度がん診断装置の開発

実施期間	平成27年度～平成30年度	予算	847,740 千円（調整費：108,573 千円）
------	---------------	----	----------------------------

実施機関 株式会社ニコン、大阪大学、京都大学

研究開発の目的

本プロジェクトは、最近の国内外での技術革新が著しい蛍光多光子励起顕微鏡を元にした生体イメージング（intravital multi-photon imaging；IMP）をヒト生体組織に適用し、従来の画像診断検査で得られていた、がんの部位診断だけではなく、局所でのがん細胞の性状や浸潤・転移能を「生検することなく」かつ「低侵襲」で評価する方法論を開発し、次世代の医療を実現するための新たな診断機器を開発することを目的とする。

従来の画像診断検査は、患者から疾患部位の切除を行い、診断に必要な部位を切り出し、切除切片の包埋・固定、顕微鏡による観察のための薄切と染色・免染を行い、診断に至る。本装置では、深さ方向の観察が可能になるため、疾患部位の切除が不要になり低侵襲、非薄切となり、多光子光・多光子蛍光による観察のため非染色となる。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 低侵襲技術の確立及び、事業化への推進

がんが転移したリンパ節を含め転移がんの発生組織、及び、その組織内における部位を特定し、その転移がんを構成する細胞の性状をできるだけ低侵襲に解析する技術を事業化可能なレベルで確立を目標とする。

2) 動物を用いた非臨床試験及び、ヒトに対する有効性の POC の検討

当該技術について、動物を用いた非臨床試験を終え、ヒトに対する有効性の POC (Proof of Concept) を取得することを目標とする。

3) 当該技術のヒトへの安全性を確保

当該技術のヒトへの安全性を確保することを目標とする。

4) First in Human trial の実施

臨床試験に必要な機器等を開発する場合には、臨床試験の計画書（案）を作成する。（中間目標の達成状況を踏まえつつ、事業期間中に First in Human 試験を実施することを目指す。）

5) スマート治療室との連携

開発する機器・装置は、本事業において平成26年度から開発を進めているスマート治療室の情報基盤に接続可能の検討を目標とする。

成果・達成状況

各研究分担施設において倫理委員会の審査を完了し、その後可及的速やかに各施設での臨床研究により各種ヒトがん組織の試料を得て、IMP による組織の観察を行った。ヒトがん組織に対する IMP 観察系を開発するため、組織に対して染色処理を行わなくても IMP で観察することのできる自家蛍光や、IMP 観察に特徴的なシグナルである二次高調波発生（Second Harmonic Generation）などの非線型光学現象を用いて画像データを取得した。また得られた IMP 画像は従来のヘマトキシリン・エオジン（Hematoxylin and Eosin；HE）染色による病理組織標本との比較を行った。いずれのがん組織においても IMP 画像は従来の HE 染色標本と極めて類似した形態像を示し、各部位に特徴的な組織形態が認識できた。またいずれの組織でも、中間目標として設定した観察表面から深部 100 μm まで、1細胞の形状観察が可能な解像度での観察が可能であり、IMP 画像はがん組織と非がん組織の識別に十分有効であることを証明できた。

がん細胞の標識用蛍光プローブの開発については、菊地和也教授（大阪大学大学院工学研究科）のグループが多光子励起顕微鏡を用いた診断に利用できるような光安定性の評価を行った結果、プローブに用いる蛍光色素として carboxytetramethylrhodamine（TAMRA）を選択した。そのうえで TAMRA を抗体に標識したがん細胞標識プローブを作製し、色素と抗体の濃度比の検討を行って、合成供給手法を確立した。さらに作成した蛍光標識プローブと担がんマウスモデルを用いて、

	多光子励起顕微鏡による生体イメージングを行った。 光学観察機器及び画像解析技術の開発については、清田泰次郎室長（株式会社ニコン・マイクロスコープ・ソリューション事業部・ステムセル事業開発室）のグループが医療用対物レンズ試作品及び対物レンズ保護用アダプタの試作品を開発・作成し、これらを用いて IMP 画像を取得した。また取得した IMP 画像に対して、がんと非がんを分類するような画像解析のアルゴリズムの開発を行った。このアルゴリズムの開発については機械学習法による分類法と現在の病理診断アルゴリズムを参考にした分類法の2通りを用いて設計した。これまでに撮像した IMP 画像を用いて設計した診断アルゴリズムの検証を行ったところ、いずれのアルゴリズムにおいても、感度 90%以上、特異度 88%以上の高い精度でがんと非がんの分類が可能であった。
	共通指標
	別添資料に掲載

研究開発課題 5-3)

微粒子腫瘍マーカとリアルタイム 3 次元透視を融合した次世代高精度粒子線治療技術の開発

実施期間	平成 28 年 4 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日	予算	978, 535 千円
------	----------------------------------	----	-------------

実施機関 株式会社日立製作所、北海道大学、大阪大学

研究開発の目的

本研究の目的は、動体追跡照射技術をさらに精密化させ、患者の負担を大幅に低減し、治療時間の延長なく、空間的・時間的により正確な照射を実現する次世代の 4 次元粒子線治療法を開発することである。そのため新たに、安全かつ簡易に留置でき、かつ標的ボリュームを明瞭に可視化できる超低侵襲の微粒子マーカを国産技術で開発する。また世界初の 3 次元透視システムを開発し、2 軸の 4 次元コーンビーム CT (CBCT) 画像を短時間で取得すると共に、治療中の微粒子マーカのリアルタイム透視で体内のボリュームの動きを自動的に捉える。これらの最先端技術を融合し、動き変形する腫瘍への線量集中性を飛躍的に高めた次世代高精度粒子線治療装置を開発する。同時に、4 次元の線量分布を検証する新たな治療計画シ 2 ステムを開発する。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 超低侵襲微粒子腫瘍マーカの開発

マーカの X 線透視下での視認性と、細径針の通過性を両立させるために、マーカの基剤となる純金微粒子とリン酸カルシウム系骨補填剤の混合比の適正化について検証する。

2) 高精度粒子線治療対応 2 軸透視型 4 次元 CBCT 装置の開発

二軸 CBCT 撮影の実現可能性検討として、既存の回転ガントリー搭載の二軸 X 線撮像系を用いて二軸撮影試験環境を構築し、毎秒 6 度以上の回転および毎秒 10 回以上の撮影が可能であることを確認する。

3) リアルタイム微粒子・ボリュームゲーティング治療技術の開発

複数の体内マーカの位置情報からターゲットの 3 次元位置を評価するアルゴリズムを開発し、ターゲット位置に基づくゲーティング照射による照射位置精度を評価する。

4) 4 次元線量分布検証機能を有する粒子線治療計画システムの開発

微粒子マーカが留置された患者に対して、治療日ごとの実績線量分布を導出するための、粒子線治療計画システムを開発する。

成果・達成状況

1) 超低侵襲微粒子腫瘍マーカの開発

マーカの X 線透視下での視認性と、細径針の通過性を両立させるために、マーカの基剤となる純金微粒子とリン酸カルシウム系骨補填剤の混合比の適正化について検証し、視認性確保のためにはマーカ内に一定の重量以上の純金粒子を含有させる必要があること、細径針での通過性確保のためには器材の粒度分布を一定の範囲に揃える必要があることを確認した。

マーカ注入を経皮的に行うために必要な器具の仕様の検証では、ペースト状のマーカの通過性を高めるための穿刺針と、これに適合するマーカ注入装置の設計を開始した。また、穿刺針の試作品を用いた生体ビーグル犬の肝へのマーカ埋植試験を行い、肝への注入が可能であること、注入したマーカが注入から 28 日後も形状を保ちつつ同じ位置に固定されること、摘出した肝組織にはマーカに対する炎症反応や毒性を示す所見が無かった事を確認した。さらに、生体ビーグル犬を用いて肝以外の組織（脾、胃壁）へのマーカ留置の実効可能性の検証を開始した。

将来の製品化を見据え、マーカ基材の製造法・規格・安定性を確認するための試験環境の整備を開始した。

2) 高精度粒子線治療対応 2 軸透視型 4 次元 CBCT 装置の開発

二軸 CBCT 撮影の実現可能性検討として、既存の回転ガントリー搭載の二軸 X 線撮像系を用いて二軸撮影試験環境を構築し、毎秒 6 度以上の回転および毎秒 10 回以上の撮影が可能であることを確認した。再構成画像の画質（空間分解能等）は一軸撮影時と同等であることが確認された。

また、二軸 4D-CBCT 撮影・再構成の技術開発として、二方向からの投影データに基づく三次元マーカ座標算出アルゴリズムを開発し、マーカの三次元位置認識精度が 1mm 以内であることを確認

した。さらに動体ファントムを用いた二軸 4D-CBCT 撮影・再構成試験を実施し、四次元位相分割再構成によって動きによるアーチファクトを低減可能であることを示した。

3) リアルタイム微粒子・ボリュームゲーティング治療技術の開発

複数の体内マーカの位置情報からターゲットの 3 次元位置を評価するアルゴリズムを開発し、ターゲット位置に基づくゲーティング照射による照射位置精度を評価した結果、従来手法と比較して、照射精度が向上することを定量的に明らかにした。別途テーマ 1 で開発中の微粒子マーカに関して、画像認識精度 $\pm 1\text{mm}$ 以下も達成しており、低侵襲化と高精度照射の両立が期待される。また、動体追跡装置の各種制御を目的とする非接触型の体表面モニタの試作を終え、模擬体表面を利用した評価から、形状計測と制御信号の生成が可能であることを確認した。

4) 4 次元線量分布検証機能を有する粒子線治療計画システムの開発

本研究開発項目では、微粒子マーカが留置された患者に対して、治療日ごとの実績線量分布を導出するための、粒子線治療計画システムを開発している。このため、治療時の陽子線スポット照射及び透視 X 線曝射の時系列データを正確に計測・記録するシステムを開発中である。これらのデータをリアルタイム微粒子ゲーティング装置が出力した微粒子マーカの時系列データと合わせ、装置に起因する照射位置・照射 3 量の誤差および患者の呼吸移動からくる照射位置の誤差を両方考慮した線量計算を行い、実績線量分布を評価・検証する機能を開発している。本年度はこれらのシステムの仕様を作成し、開発に着手した。

共通指標

別添資料に掲載

研究開発課題 5-4)

4 次元腫瘍認識誘導型至適放射線治療システム

実施期間	平成 27 年度～平成 28 年度	予算	322,235 千円
------	-------------------	----	------------

実施機関 京都大学、サイバネットシステム株式会社、三菱重工業株式会社、東京女子医科大学

研究開発の目的

本プロジェクトでは適用拡大を可能とする低侵襲で動くがんの位置・形状情報を取得するマーカ不要型 4 次元直接腫瘍認識技術の開発と放射線治療への適用、照射領域の最適化修正技術・実照射線量分布計算技術の開発と放射線治療計画装置への適用を目指す。これらを達成することで患者の負担を下げながら正常組織への照射線量を 30%以上減らし、かつ実績照射線量を基に最適化された照射領域で多くの症例に対する治療を可能とする至適放射線治療システムの製品化と事業化を目指す。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 最少マーカ追尾法臨床技術の開発

臨床データを元に最少マーカ追尾機能を開発する。

2) マーカ不要型 4 次元直接腫瘍認識技術の開発

追尾治療の更なる適用拡大を実現するため、4 次元コーンビーム CT (以下 4D-CBCT) 画像からマーカ不要で腫瘍位置・形状の認識技術を開発する。

3) 実照射線量分布 4 次元可視化・比較検証技術の開発

取得した画像、装置動作ログデータから実照射線量分布を算出し、治療計画装置に実照射線量分布の 4 次元可視化機能と治療計画線量分布との比較検証機能を開発する。

4) 照射領域最適化修正技術の開発

治療計画線量分布と実照射線量分布の差分情報を数値化し、差分を自動修正する線量分布の最適化計算機能を開発する。

5) 4 次元線量計算高速化技術の開発

4 次元線量計算アルゴリズムの考案および仕様策定を行う。

6) 研究開発に関わる知財戦略と事業化戦略

治療計画装置の開発による様々な技術・機能要素に関して参画機関で知財化の議論を行う。

成果・達成状況

1) 最少マーカ追尾法臨床技術の開発

三菱重工業にて京都大学より提供を受けた臨床データを元に最少マーカ追尾機能を開発した。京都大学では同開発機能を用いて、マーカ 3 個にて算出した腫瘍位置とマーカ 2 個にて算出した腫瘍位置の精度比較を肺癌患者 10 例に対して行った。3 個以上の体内マーカと 2 個の体内マーカから推定される腫瘍位置の偏差は 3 mm 以内、日間変動も概ね 0.5 mm 以内であった。2 個マーカの使用は臨床上有用と判断され、臨床適用した。なお、同機能は、順次国内外の当社装置導入ユーザに提供し社会実装を始めている。

2) マーカ不要型 4 次元直接腫瘍認識技術の開発

京都大学病院に 4D-CBCT 撮影環境を整備し、再構成ソフトウェア試作を行い、ファントム実験を実施した。実際のターゲット位置と画像化されたターゲット位置を比較した結果、左右・背腹方向における誤差は二乗平均平方根で 3 mm 程度、頭尾方向では 4 mm 程度であった。

次に、4D-CBCT を患者にて撮影するために、臨床試験プロトコルを立案して倫理委員会の承認を得た(承認番号: C862-1)。これまでに取得目標の 20 例中、肺癌患者 18 症例で 4D-CBCT データを取得し、再構成された標的位置と実際の標的位置との誤差を計測した。

再構成画像上で腫瘍を認識するソフトウェアを開発した。また、4D-CT の DRR 画像と 4D-CBCT 画像撮影中に得られる透視画像を照合できるソフトウェアを開発した。

また、4D-CBCT による撮像時間短縮化を目指し、2 対の kV X 線撮像装置を活用した Dual-Source (DS) CBCT 撮像機能を開発・実装した。これにより、単純 CBCT 撮像時間が従来の 29 秒から 15 秒へ短縮された。同時に CBCT 画像の画質改善も行った。この DS-CBCT に関しては、薬事申請し承認を受け、

実臨床展開を国内外で開始した。

3) 実照射線量分布 4 次元可視化・比較検証技術の開発

照射中にモニタリング画像として取得している透視画像を用いて腫瘍位置の 4 次元データを算出するアルゴリズムを検討し、試作ソフトウェアにて評価した。直径 10 mm の模擬腫瘍を有する肺ファントムを用いて複数の撮影方向から試験を行い、実際の模擬腫瘍位置とアルゴリズムが検出した腫瘍位置を比較した。その結果、三次元誤差は二乗平均平方根で 1-3 mm であった。

本アルゴリズムを 12 症例の肺がん患者の透視画像に適用し、腫瘍周辺に留置された体内マーカーが指示する腫瘍位置とアルゴリズムによって検出された腫瘍位置の誤差を比較した結果、三次元誤差は二乗平均平方根で 1 mm 程度であった。

Vero4DRT 装置から治療照射中の装置動作ログデータを取得した。治療照射中の装置動作ログデータ、呼吸信号、画像データから得られる照射誤差と実照射線量分布計算モジュールおよび線量分布差分表示機能の仕様策定を完了した。更に仕様に基づく実照射線量分布計算モジュールおよび計画線量分布の差分表示機能の評価用ソフトウェアを開発した。また、実照射線量分布計算モジュールの開発では実線量分布の 4 次元可視化機能のソフトウェアプログラムを開発した。

4) 照射領域最適化修正技術の開発

照射領域最適化修正法の考案と仕様策定が完了させ、仕様に基づく評価用ソフトウェアの開発を行った。また、照射スケジュールとの連携機能の仕様策定と開発を参画機関の評価結果をフィードバックすることで実施した。最適化計算アルゴリズムは既に我々が研究開発済みである陽子線治療の IMPT 最適化計算技術を活用した。

5) 4 次元線量計算高速化技術の開発

4 次元線量計算アルゴリズムの考案および仕様策定を完了した。考案した仕様に基づく 4 次元線量計算アルゴリズムと評価用ソフトウェアの開発を行った。更に線量計算高速化機能の仕様策定と開発を参画機関の評価結果をフィードバックすることで実施した。尚、4 次元線量計算高速化技術として密度スケール変形線量カーネル重畳積分法による高速線量計算アルゴリズムのプロトタイプソフトウェアの開発を行った。

6) 研究開発に関わる知財戦略と事業化戦略

治療計画装置の開発による様々な技術・機能要素に関して参画機関で知財化の議論を行った。議論の結果を基に「ROI」に関する特許の申請内容を確定させた。開発ソフトウェアを医療機器とするため一般的名称「放射線治療計画プログラム」として製造販売承認の申請を行い、承認を受けた。

共通指標

別添資料に掲載

6. ICTを活用した診療支援技術研究開発プロジェクト

事業概要・目的	平成26年7月に策定された「医療分野研究開発推進計画」に掲げられている、「ICTの利活用により、効率的で質の高い診断・治療を病院全体のレベルで実現するため、ICTを活用した次世代医療機器病院システムの研究開発・実用化を推進する」ことを目的として、ICTを活用することで実現可能な、新規デバイスの開発と一体化した革新的診療支援機器・システムの研究開発であって、下記に示す医師が診断を行う上で有用な医療情報を高精度に測定し、新たに定量的に提供する技術について、事業化可能なレベルで確立する。 ① 医師が診療の判断に活用する重要な医療情報であって、現時点で定量化されておらず、経験等に基づき医師が感覚的に活用しているもの ② 医師が診療の判断に活用する重要な医療情報となる可能性が基礎研究として科学的に示されている医療情報であって、現時点で臨床環境での有効な測定技術が確立されていないもの これにより、医療の安全性及び効率性の向上だけでなく、医療費の抑制や新たな医療技術の創出につながることを期待される。
実施期間	平成27年度～平成30年度
予算	1,198,359千円（調整費：150,940千円）（H27-H30）
成果・達成状況	（1）共通指標実績 学会誌・雑誌等における論文：国内誌 3件、国際誌 1件 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表：国内 6件、外国 1件 特許出願：0件 （2）事業化に向けた取り組み 事業化体制：－ プロトタイプ：作成済 2件 臨床試験：実施済 1件 申請・承認：－ 製造・販売：－

研究開発課題 6-1)

ウェアラブルモニターで実現する循環器診断支援技術の開発

実施期間	平成27年度～平成30年度	予算	542,819 千円（調整費：108,940 千円）
実施機関	オムロンヘルスケア株式会社、自治医科大学、九州大学		

研究開発の目的

国民の主要な死因である脳・心血管病において、疾患リスクの評価および層別化は十分に行われていない。このような循環器系の疾患リスク評価には異常な血圧の変動であるサージ血圧の検出が、また層別化には血圧変動に基づいた循環制御機能の評価が極めて有効であると考えられている。しかし、これらの指標を実臨床において簡便かつ正確に計測・評価する技術は確立されていない。本研究開発では、ウェアラブル連続瞬時血圧計およびその測定結果に基づいてサージ血圧と循環制御機能の評価するアルゴリズムを開発し、これらを、ICTを駆使した循環器診断支援システムとして統合構築することにより、循環器医療およびその未病段階での健康管理の領域において事業化に供する。このようなシステムを実現することで、高血圧が起因する脳・心血管疾患の発症・重症化を予防が可能になると共に、医療費・介護費の低減が期待される。

研究開発の実施内容、最終目標

1) ウェアラブル連続瞬時血圧計及び循環器診断支援システムの開発

17年度に開発した原理試作による評価をふまえて、最終年度では、詳細設計を実施し、ウェアラブル連続瞬時血圧計の商品化にむけた動作サンプルを開発する。

2) サージ血圧評価アルゴリズムの開発

ウェアラブル連続瞬時血圧計により計測される血圧情報は、大量かつ複雑であるため、大量の情報から臨床的に意義のある血圧変動を同定し抽出する「サージ血圧自動検出アルゴリズム」を開発する。

3) 循環恒常性機能評価アルゴリズムの開発

連続瞬時血圧情報から血圧を安定的に維持する循環制御機能（BRI：baroreflex index）を評価するアルゴリズムを開発し、連続瞬時血圧から最も重要な循環制御機能である動脈圧反射機能が推定できることを示し、アルゴリズムの有用性を確認する。

4) 機器の臨床応用にむけたRS戦略相談

開発した新指標を算出し、表示するプログラム医療機器を承認申請する際に必要となる臨床評価データの取得方法について、本研究開発でえられた成果をもとに、PMDAと事前面談（RS戦略相談）を複数回行う。

成果・達成状況

1) ウェアラブル連続瞬時血圧計及び循環器診断支援システムの開発

15年度に開発した連続瞬時血圧計の試作機を臨床研究に投入し、睡眠時無呼吸症候群、夜間高血圧、高齢を含む多様な被験者群にて連続瞬時血圧の測定をおこなった。連続瞬時血圧測定の課題抽出をおこない、試作機の改良、小型化、ユーザビリティ向上の検討を実施した。17年度に開発した原理試作による評価をふまえて、最終年度では、詳細設計を実施し、ウェアラブル連続瞬時血圧計の商品化にむけた動作サンプルを開発した。

また、循環器診断支援システムに関しては、15、16年度は連続瞬時血圧計にて取得される膨大なデータを効率よく記録、処理して指標算出を実現できることを目的として、サーバー上で動作するWebアプリケーションの試作を開発した。17年度に新指標（サージ血圧・循環制御機能）算出アルゴリズムを実装した循環器診断支援システムのプロトタイプを開発し、最終年度では解析処理の高速化、保守性・拡張性の改善・アルゴリズムの改良を実施した。また、臨床研究で得られた測定データ及び知見をふまえ、効率よく評価・判断できるユーザインターフェースを開発した。開発したシステムを臨床研究に使用して評価をおこないシステムの有効性を確認した。

2) サージ血圧評価アルゴリズムの開発

ウェアラブル連続瞬時血圧計により計測される血圧情報は、大量かつ複雑であるため、大量の情報から臨床的に意義のある血圧変動を同定し抽出する「サージ血圧自動検出アルゴリズム」を開発した。

睡眠時無呼吸および低呼吸の期間後半から呼吸再開の時相に一致して急激なサージ血圧が生じることを、世界で初めて非侵襲的な連続血圧モニタリングで実測することに成功した。そして、これらの臨床データから血圧サージの特徴を表す特徴量を設計するとともに自動検出に有用な特徴量を特定し、サージ血圧を自動で検出するアルゴリズムを開発した。当該アルゴリズムで自動検出したサージ血圧と、医師が手動でサージ血圧としてラベリングした血圧を比較し、90%以上の性能で自動検出可能なアルゴリズムを完成させた。

また、臨床試験に関しては、17年度の薬剤介入試験において、夜間血圧サージの短期治療効果を連続瞬時血圧計で評価出来たことから、最終年度では治療の長期効果および降圧の質の改善をサージ血圧指標で評価する臨床試験を実施した。本臨床試験では、前述の完成したサージ自動検出アルゴリズム及びサージ血圧評価指標を実装したシステムを利用し、デバイスは本プロジェクトにおいて改良を重ね計測システムとして進化した連続瞬時血圧計の商品化サンプルモデルを用いて評価した。30症例の治療前後の終夜連続血圧データを取得し、従来測定法では検出できない新規指標「サージ血圧指標」によって、治療の有効性を評価することができた。

3) 循環恒常性機能評価アルゴリズムの開発

連続瞬時血圧情報から血圧を安定的に維持する循環制御機能（BRI : baroreflex index）を評価するアルゴリズムを開発し、連続瞬時血圧から最も重要な循環制御機能である動脈圧反射機能が推定できることを示し、アルゴリズムの有用性を確認した。

BRI のアルゴリズムの妥当性については動物実験及び人の臨床研究にて検証した。圧反射機能を徐々に小さくしたラットを用いて、連続瞬時血圧から推定した BRI と侵襲的に測定した圧反射機能の実測値と比較することで、BRI により圧反射機能を正確に推定できることを示した。また、連続瞬時血圧計の試作機を用いて、健常人および超高齢者で連続瞬時血圧の測定および BRI の算出を多施設で行い、健常人における検討と年齢による変化の検証を完遂した。過去の報告において、圧反射機能は年齢とともに低下することが知られているが、本臨床研究においても、加齢によって BRI は低下しており、非侵襲かつ簡便な方法によって人での圧反射機能の定量化が可能であることが示された。

また、心不全ラットによる検討を行い、開発したアルゴリズムが心不全ラットにおいても動脈圧反射機能が推定できることを確認し、指標開発にフィードバックすると共に、心不全患者における探索的臨床研究を実施し、心不全患者においても開発した評価アルゴリズムが有用であることが示された。

4) 機器の臨床応用にむけた RS 戦略相談

開発した新指標を算出し、表示するプログラム医療機器を承認申請する際に必要となる臨床評価データの取得方法について、本研究開発でえられた成果をもとに、PMDA と事前面談（RS 戦略相談）を複数回行い大筋合意した。最終目標であるソフトウェア承認のための代理エンドポイント等治験デザインの骨子については、今後の治験相談（プロトコル相談）にて行うこととした。

共通指標

別添資料に掲載

研究開発課題 6-2)

注視点検出による発達障がい診断システム

実施期間	平成 27 年 11 月 2 日～平成 31 年 3 月 31 日	予算	316,940 千円（調整費：21,000 千円）
実施機関	大阪大学、浜松医科大学、弘前大学、福井大学、佐賀大学、千葉大学、鳥取大学、金沢大学、株式会社 JVC ケンウッド		

研究開発の目的

子どもの人口の 5 %を占めると考えられる発達障がい、とくに自閉スペクトラム症および注意欠如・多動症について、現行の臨床的診断手続きには十分な客観性・定量性がないため、診断の見逃し、専門家間の見立ての食い違い、保護者の納得の不足が生じやすい。その結果、発達障がい児・者への適切な介入が遅れることが少なくない。実際に今日の臨床現場においてもっとも広く使われているスクリーニングツール MCHAT であっても、80 %の感度を求めることは現実的に難しい。そこで本課題では、すでに開発を進めてきた注視点検出技術を利用して、発達障がい診断のための、感度・特異度に優れた客観的・定量的診断指標を提示する治験対応機器を開発する。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 【機器開発】性能と信頼性向上、医療機器対応、海外対応

性能・信頼性向上および医療機器対応の装置開発を行う。個人差や多様な環境に対応した高精度注視点検出法の開発、乳幼児被検者に対応した短時間な自動キャリブレーション法の開発、機器の海外対応に関する開発を行う。

2) 【機器開発】診断フィードバック方法の拡充

本装置によって計測されるデータをどのようにユーザ（専門家、臨床家、および専門家から説明を受ける被検者とその家族を含む）に提供するかについて、数理的な方法、テキスト化した方法を取り入れ、臨床現場の意見を聞きながら検討を行う。

3) 【機器のエビデンス蓄積】標準データ作成

5 歳以上の、定型発達および発達障がい（自閉スペクトラム症 [ASD] および注意欠如・多動症 [ADHD]）と診断が確定した被検者の注視点データを蓄積し、標準値データを作成する。なお標準値データとは、参照することによって高い感度・特異度が得られることを担保する数値一覧を指すものとする。

4) 【機器のエビデンス蓄積】診断予測妥当性検証

診断の有無によらず広い年齢層において自閉スペクトラム症[]の予測ができることを示すための注視点データを蓄積・検証する。

成果・達成状況

最新の注視点検出技術を活用した機器「Gazefinder」（製作（株）JVC ケンウッド）を用いて、代表者らは、5～17 歳における自閉スペクトラム症（Autism Spectrum Disorder、以下 ASD と略）を感度 85%、特異度 84%で診断できることを示した。

本課題に参加した全 8 大学において 5～17 歳の合計 1017 名を募集し、データ不備のある一部を除外したうえで、自閉症診断観察スケジュール第 2 版（ADOS-2）などによって ASD が確定した 5～17 歳の 148 名、ASD および類縁の発達障害が除外された定型発達（Typical development、以下 TD と略）の 690 名を解析対象とした。知的発達遅延のある対象者は解析から除外した。注視点データはすべて数量化し、477 個の注視点指標を作成、これをもとに機械学習を通して、2017 年度中に診断指標を作成するための解析作業を進めている。

一方、Conners 3 などによって ADHD が確定した 5～17 歳の 123 名を募集し、ASD 用動画とは別の動画を用いて注視点指標の作成に着手した。2017 年度にも引き続きデータ収集を進め、注視点指標の作成を完了させる見込みである。

共通指標

研究開発課題 6-3)

精神症状の客観的評価デバイス

実施期間	平成27年度～平成30年度	予算	338,600 千円（調整費：21,000 千円）
実施機関	慶應義塾大学、株式会社アドバンス・メディア、株式会社 FRONTEO ヘルスケア、株式会社システムフレンド、セムコ・テクノ株式会社、ソフトバンク株式会社、日本マイクロソフト株式会社		

研究開発の目的

本研究では、表情解析、音声解析などの ICT を用いて、これらを定量可能な形に変換し、重症度の客観的評価尺度を開発することを目標にする。具体的には、診察室での医師・心理士との会話やレーティング場面における患者の表情や音声、体動の記録をもとに、表情解析、会話音声の解析（音声の文字化、単位時間あたりの単語数、音節の計測）、文字化した会話文のテキストマイニング（語彙量の変化、指示語のカウント、感情語の抽出、文章構造の解析）および診察時の体動（動作速度や落ち着きのなさ）の定量的な解析結果とともに、さらにウェアラブルデバイスにより収集した睡眠や活動などの日常生活データ等を機械学習によって総合的に解析、リアルタイムで診察室に客観的重症度を判定、提供するデバイスを開発する（図 1）。本プロジェクトは、このように従来定量化し得なかった患者の思考、表情、発言内容を可視化し、臨床評価や治療に活用するものである。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 精神科疾患（うつ病・躁うつ病・認知症）の重症度を反映する表情データ、体動の定量化技術の開発

表情の暗さ・明るさ・変化の乏しさや、瞬目を定量化し、重症度をより反映する特徴量を抽出し、これらを機械学習に組み込むマルチモーダルデータとする。

2) 精神科疾患（うつ病・躁うつ病・認知症）患者の会話内容の文字化・会話特徴の同定・気分や思考の定量化（1次解析）を通じた重症度評価技術の開発

会話の文字化技術の開発を通じて、会話特徴の定量化を行い、これらを機械学習に組み込むマルチモーダルデータとする。

3) 精神科疾患（うつ病・躁うつ病・認知症）の生活活動をウェアラブルデバイス、スマートフォン等を用いて、無理なく継続的に個人情報保護しながらクラウド化するデバイス・システムの開発

特徴量となり得る、睡眠、活動量などを既存のデバイスやアプリを用いて計測、スマートフォン等をプラットフォームとして安全にクラウド化し、マルチモーダルデータとして機械学習に組み込む。

4) 精神科疾患（うつ病・躁うつ病・認知症）症状に関連するマルチモーダルデータを用いた重症度の解析（2次解析）技術開発

症状の特徴量となり得るマルチモーダルデータを、解析可能な形に変換する。

5) 精神科疾患（うつ病・躁うつ病・認知症）の特徴となるマルチモーダルデータを取得し、診療支援を行えるセンサーおよび解析結果表示機器の開発

診察場面における表情・音声・体動を最適にキャプチャーし、1次解析の後クラウドに転送、解析結果をリアルタイムに表示するモニタを開発する。

成果・達成状況

精神科疾患（うつ病・躁うつ病・認知症）の重症度を反映する定量化技術の開発に向けて、昨年度3月開始のパイロット研究を終え、研究グループにおいて本試験の倫理申請を行い、合計6施設において本試験としてのデータ収集を開始した。定量化に際しては、正確なレーティングが多施設で行えるよう、評価者の育成を行い、表情・体動・会話におけるセンシング方法の改善を行った。ウェアラブルデバイスに関しては、本研究で用いる機器の選定・データのクラウド化基盤づくりを終え、倫理審査委員会承認を経て、データ収集を行った。

	各定量化の精度検証を実施し、それぞれ一定程度の信頼性を有することを確認した。表情、瞬目、体動、音声信号（音響学的特徴）データそれぞれがうつ病と関連するような解析アルゴリズム（1.5 次解析）を開発し、試作段階の解析アルゴリズムは、一定の精度で「正常の状態」や「抑うつ状態」を正しく識別した。認知症における「試作版アルゴリズムの完成」に向けては収集した認知症データに基づいたアルゴリズム作成を行った。 最終的な製品化に向けては、デバイス試作品 1 を完成し、PMDA や精神科関連会議と協議を行い、社会実装に向けた ELSI（Ethical, Legal and Social Issues（倫理的・法的・社会的問題））に関しても、積極的に意見交換をし、学会発表を行った。
	共通指標
	別添資料に掲載

7. 救急の現場にて傷病者が早く正しい医療を受療できる技術開発プロジェクト	
事業概要・目的	本プロジェクトでは、救急の現場にて、脳・心血管疾患が疑われる傷病者が「早く正しい医療」を受療できるようにすることを目的として、 ・状態を正確かつ簡便に計測してそれぞれの疾患をスクリーニングできるような技術（傷病者状態を把握する「目」として機能する技術） ・ICTを用いた救急と医療の適切な連携技術（「目」で得られた情報を活用する「脳」として機能する技術） を用いた医療機器・システムの研究開発を実施し、これらの技術を救急の現場で実証することが可能なレベルで確立する。
実施期間	平成28年度～平成30年度
予算	563,621 千円（調整費：9,991 千円）（H28-H30）
成果・達成状況	（１）共通指標実績 学会誌・雑誌等における論文：国内誌 0 件、国際誌 3 件 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表：国内 18 件、外国 13 件 特許出願：3 件 （２）事業化に向けた取り組み 事業化体制：作成済 1 件 プロトタイプ：作成済 2 件 臨床試験：一部実施済 1 件 申請・承認：－ 製造・販売：－

研究開発課題 7-1)

早く正しい救急医療実現のためのスマートな患者情報収集・処理・共有システムの開発

実施期間	平成 28 年 11 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日	予算	281,805 千円
実施機関	千葉大学、株式会社セレージャテクノロジー、バース・ビュー株式会社、ケーアンドエス株式会社		

研究開発の目的

5-6 年後の未来の脳・心血管疾患が疑われる傷病者に対しては、覚知直後より心・脳血管疾患に対する救急医療に重要な傷病者情報（覚知時情報、患者接触時の初期観察情報・搬送中の生体情報など）が救急現場の負担を増やすことなくスマートに、今より多く収集され、その情報はリアルタイムに全関係者（消防指令センター、救急隊、医療機関）に利用しやすい形に処理、早期に情報共有されることにより、「早く正しい医療」を行うことができると想定する。

研究開発の実施内容、最終目標

1) クラウド型救急情報収集・送信・処理・共有システム

各部署（指令センター、現場救急隊、医療機関）が収集・送信した情報を各部署（指令センター、現場救急隊、医療機関）が利用しやすい形式（チャートなど）に処理し、リアルタイムに情報共有されるシステムである。受け入れ決定時・受け入れ決定後の搬送中の現場救急隊の活動に効果を発揮するとともに、病院到着後、病院の医療システムとデータ連携することにより迅速な診療に役立てられる。

2) 救急車用患者モニター（生体情報収集装置）

制限された救急車内環境・病院前救急の特殊性や救急隊の活動を考慮した患者モニターを開発し、救急車用として組み込むことで病院前救急医療の質を向上する。

成果・達成状況

- ・過去 10 年間の病院前観察項目に関する研究論文を文献データベース（PubMed, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>）を用いて、網羅的に収集し、質の高い病院前スケール開発の検討を行った。
- ・千葉市において過去 1 年間に救急搬送の際に入力された脳・心血管系傷病者観察項目のデータを収集し、現行の方法で収集されるデータ量を調査した。
- ・現在、千葉市以外の地域で既に社会実装されている救急搬送システムにおいて、どのように脳・心血管系傷病者の心血管系傷病者観察項目に関する調査・考察を行った。
- ・現在、消防指令センター・現場救急隊が記録している項目を収集・考察し、現状と問題点を抽出した。
- ・上記の結果に基づき、本研究で開発する情報システムの要求仕様を決定した。
- ・救急医療の現場に必要な情報である血圧・脈拍・呼吸数を一つのセンサーで測定する装置の仕様を決定し、試作機的设计を行った。
- ・救急傷病者で末梢循環障害を伴う場合に、その程度を定量的に測定する装置の仕様を決定した。また末梢循環障害を伴う救急傷病者では、拍動を検知できず酸素飽和度測定ができないケースが存在し問題となっており、この問題を解決する測定装置の仕様を決定した。

共通指標

別添資料に掲載

研究開発課題 7-2)

急性期 IoT リストバンド型ウェアラブルデバイス・クラウドスマホアプリシステム 医療機器開発研究

実施期間	平成 28 年 11 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日	予算	281,816 千円 (調整費: 9,991 千円)
実施機関	慈恵大学、株式会社アルム、中央大学、シナノケンシ株式会社		

研究開発の目的

救急現場において、問診とリストバンド型ウェアラブルデバイスでの血圧、脈拍、心電図、体温、加速度センサ等のモニターを実施することによって、脳・心卒中患者の治療を迅速かつ適切に行うことを目的としている。

研究開発の実施内容、最終目標

1) リストバンド型ウェアラブルデバイス装置作成

MEMS 3 軸力センサを用いて動いていても計測可能なデバイスの実現、具体的には、複数センサ利用による計測範囲のロバスト化、体動キャンセルアルゴリズムの確立、押し当て調整機構と計測安定化機能を組み込み、ウェアラブルデバイスの開発を進める。さらに、血圧だけではなく、血圧脈波用センサを応用することで、心拍、体温、脈波伝播速度など、計測項目を増やす技術開発を実施する。また、MEMS センサを改良することで心電図等の新項目が計測技術を開発し、未来医療に向けた複合生体情報の計測を実現する。

2) 救急現場に対応した自己健康管理クラウド型スマホシステム” MySOS” の開発

” MySOS” は、ウェアラブルデバイスで測定した脈波・血圧・心電図・体温・六軸センサの結果を近距離通信 (Bluetooth) により受信し、クラウドシステムにモバイル通信 (3G/4G) で送信を行い、クラウドシステムにて測定結果を解析するバイタルモニタリングシステムである。また、将来的には、健康人から患者になる救急現場においていち早く異常状態の前兆や救急現場の状況を把握するシステムへの発展が期待される。この異常検出には、2つのパターンを想定している。A. 通常時の脈波や血圧から数値や波形が逸脱した測定結果を示した場合。B. 心臓疾患患者 (心卒中) や脳疾患 (脳卒中) における特徴のある脈波や血圧が測定された場合。A. は本バイタルモニタリングシステムの基本機能に含まれる。B. は当該疾患分野の入院患者から脈波・血圧等の計測結果、救急搬送時に装着しての計測結果、及び再発時 (可能性的には発症前) の計測結果から解析して発症前後の脳・心卒中疾患を特定する検出を目指す。

3) 救急現場-医療機関対応クラウド型スマホシステム” Join Triage” の開発

このシステムは、上述のリストバンド型ウェアラブルデバイスによるバイタルモニタリングシステム (MySOS) と連携され、バイタル情報と問診・観察情報と病院の情報を AI にて解析を行い、最適な病院搬送と病院に必要な情報を送信するシステムである。具体的には、問診・観察情報システム (Join Triage) は、救急隊員がタブレットに鑑別診断やトリアージに有用な情報 (年齢、発症時刻・性別等) を入力し、システムが位置情報も同時にクラウドシステムにモバイル通信 (3G/4G) へ送信を行い、それらの情報及び受け入れ病院側の位置情報・医療体制等からクラウドシステムにて解析し、適切な搬送先を救急隊員に指示することを想定している。

4) 救急及び医療機関におけるウェアラブルデバイスとスマホアプリの実証研究

1. で開発するリストバンド型ウェアラブルデバイスを用いて実際に健常人・患者の血圧や心電図を測定する。その患者からのフィードバックをもとに 1. の開発ではウェアラブルデバイスとして完成度を高める。また、2. の MySOS の医療情報データ収集と慈恵医大における過去の臨床データ及び現在の臨床データからその異常状態を AI において機械学習の上に判断できるかを実証する。さらに 3. の Join Triage として、救急隊へのヒアリングとデータ収集を行い、患者の問診による最適な医療機関への搬送体制を構築するための実証を実施する。この際 AI における機械学習のデータ収集の実施と適切な搬送先を判断できるかを検証する。実証に当たっては、和歌山市の消防と心卒中または脳卒中に対応する医療機関と協力し、複数の救急隊と医療機関から効率的

なデータの収集を行う。和歌山市を実証フィールドとして使用する事でデータ数が増え（和歌山市で獲得される症例数は対東京比で約 39 倍と試算されています）AI の精度が向上し、高い汎用性と信頼性を併せ持ったトリアージ AI となることが期待される。
成果・達成状況
1) リストバンド型ウェアラブルデバイス装置作成の研究 リストバンド型ウェアラブルデバイスの原理検証用の試作機開発として、MEMS 3 軸力センサを用いたマトリクスモジュールの試作と、回路設計・試作を行い、実験用の筐体へ統合した試作機（10 台程度）を開発した。 2) 救急現場に対応した自己健康管理クラウド型スマホシステム” MySOS” の開発 リストバンド型ウェアラブルデバイスと自己健康管理ソフト MySOS とが連動するアプリケーションの開発の本設計を完成させた。 3) 救急現場-医療機関対応クラウド型スマホシステム” Join Triage” の開発 医療機関対応クラウド型スマホシステム” Join Triage”の開発を実施した。国内・海外のガイドラインや海外の医師や学会での意見を反映させた脳・心卒中におけるトリアージ項目を作成した。 4) 救急及び医療機関におけるウェアラブルデバイスとスマホアプリの実証研究 救急及び医療機関に対してヒアリングを行い、研究プラン設計・研究体制構築（実際の運用）に関しての会議を実施。さらに、海外での動向の視察と実際に行っている救急隊や医師の間での問題点を洗い出し、日本におけるウェアラブルデバイスとスマホアプリの仕様決定の参考とできる状況を視察し、現地のドクターとの様々な協議を実施した。 スマホアプリとリストバンド型ウェアラブルデバイスデバイス導入するために、「Cloud ER 研究会」を立ち上げ、和歌山消防署等の消防隊との協議の場を設置して、具体的な導入や使用感に関する協議を実施した。 さらに、AI クラウド型スマホアプリの AI 解析のための過去の臨床データに関するデータベース作成を実施した。
共通指標
別添資料に掲載

8. 認知症の早期診断・早期治療のための医療機器開発プロジェクト

事業概要・目的	本プロジェクトでは、認知症に関する現状を踏まえ、認知症の診断・治療の更なる向上を目的として、既存診断機器の性能向上、科学的根拠に基づいた新たな診断支援機器・システムの開発、認知機能の改善・回復を促す医療機器・システムの開発を実施し、本プロジェクト終了後 5 年以内の事業化を目指す。 【中間目標】 ・当該医療機器・システムの要求事項を確定し、必要に応じ原理試作機による試験を用いた設計検証を行い、基本性能を実証する。 【最終目標】 ・当該医療機器・システムの実機試作機を作製し、要求事項を満たす性能を有していることを非臨床試験等によって確認する。 ・各種安全性に係る試験を実施し、ヒトへの導入について十分な安全性を有することを確認する。 ・臨床試験が必要である場合、臨床試験の実施計画書（又はプロトコールコンセプト）を完成させる。 ・必要に応じて、開発する機器・システムの特性に応じた、適切な情報セキュリティ対策を講じる。 ・必要に応じて、本事業において平成 26 年度から開発を進めているスマート治療室の情報基盤に接続可能とする。
実施期間	平成 28 年度～平成 30 年度
予算	640,557 千円（調整費：128,000 千円）（H28-H30）
成果・達成状況	（１）共通指標実績 学会誌・雑誌等における論文：国内誌 0 件、国際誌 0 件 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表：国内 1 件、外国 1 件 特許出願：0 件 （２）事業化に向けた取り組み 事業化体制：－ プロトタイプ：作成済 1 件、作成予定 1 件 臨床試験：実施済 1 件、実施予定 1 件 申請・承認：準備中 1 件 製造・販売：－

研究開発課題 8-1)

QSM と VBM のハイブリッド撮像・解析による認知症の早期診断 MRI

実施期間	平成 28 年 11 月 4 日～平成 29 年 3 月 31 日	予算	385,554 千円（調整費：128,000 千円）
------	-----------------------------------	----	----------------------------

実施機関 北海道大学、株式会社日立製作所

研究開発の目的

本プロジェクトでは、短時間で QSM と VBM の同時撮像を可能とするハイブリッド撮像法を開発し、QSM と VBM の同時撮像で約 5 分、解析時間で約 15 分程度まで短縮することを目指す。また、健康成人/MCI の鑑別診断もしくは健康成人/AD 患者の鑑別診断などを行う QSM と VBM のハイブリッド解析法を開発する。これらが達成されれば、より多くの患者さんを短時間で撮像、迅速に解析し、その結果をすぐに主治医が利用できる環境となる。

さらに将来的には脳血流画像などとの統合解析や大規模データベース構築を目指しており、認知症医療での適切な治療患者選択、適切な治療薬選択などが可能となることが期待される。

研究開発の実施内容、最終目標

1) QSM/VBM のハイブリッド撮像法の完成

QSM と VBM のハイブリッド撮像、および多変量かつ高速化の可能性を探索するためのマルチ定量値画像の撮像データ取得部分については平成 29 年度までに開発を完了し、平成 30 年度は臨床研究データを用いた検証の中で必要に応じて改良を実施、目標値である全脳 3D 計測で 5 分以内、画像面内分解能 1mm 以内で撮像を達成する。

2) ハイブリッド解析のプログラムのパイロット版完成

健康成人と MCI と AD に関する QSM と VBM のハイブリッド解析方法を解析ソフトウェアとして実現するプログラムのパイロット版を開発する。

3) 解析プログラムのパイロット版のための臨床データの取得

健康成人では 60 才以上の高齢者が少ないという課題があるため高齢者のリクルートを中心に行い、60 才以上で 20 名のデータ取得を目指す。また、他メーカ・他機種での MRI 撮像を行い、マルチベンダー対応の QSM 解析のための基礎データとする。

4) 今後の精度向上および検証のための環境整備の完了

画像取得・管理用の自動プログラムのクラウド実装や画像データの up-load 等の整備を完了する。

成果・達成状況

北海道大学病院および日立製作所において健康人ボランティアを対象に MRI 撮像を行い、QSM 解析に必要な位相情報を保ちながら、VBM 解析で重要となる高い T1 コントラストを得られるハイブリッド撮像法を開発した。このハイブリッド撮像法により、QSM による鉄プラーク沈着・脱髄定量に必要な高精度磁化率画像と、VBM による局所萎縮の定量評価に必要な高精細 3D 画像の同時撮像が可能となった。逐次近似画像再構成技術の基礎検討、マルチ定量値画像や ASL 画像の撮像法開発も行い、これらの開発した技術を北海道大学病院の 3 テスラ MRI 装置に実装し、認知症患者での MRI 撮像を開始した。健常群 DB を構築するための撮像プロトコルを決定して前向き臨床研究の研究計画書を作成し、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得た。平成 29 年度より健常群 DB の構築を開始し、認知症患者を対象にした MRI 撮像も行い、実際に臨床応用した際の問題点の抽出や撮像法改良を行う。さらに、健常群 DB と患者群 DB での撮像データを用いて、認知症患者に特徴的な磁化率変化や局所萎縮変化を検出し、認知症の病型鑑別における早期診断システムの方法論の確立へと進める予定である。また、QSM と VBM を組み合わせたハイブリッド解析技術の開発と、同技術を搭載した解析システムのプロトタイプ構築を行う予定である。

共通指標

別添資料に掲載

研究開発課題 8-2)

認知症発症予測・予防ツール、徘徊検知システム

実施期間	2016 年 10 月 1 日～2019 年 3 月 31 日(予定)	予算	255,003 千円
------	-------------------------------------	----	------------

実施機関 大分大学、TDK 株式会社

研究開発の目的

認知症の疾患修飾薬が未だ開発途上である現在、適切な時期に至適化された介入でその改善が望める生活習慣関連因子は認知症予防の観点から重要な標的である。本研究では、連続的で定量的な日常生活行動解析を実現する生体センシング機器を活用して認知症の発症危険因子や防御因子を勘案した科学的根拠に基づく「認知症発症予測・予防ツール開発」を開発する。また、生体センシング機器として 位置 Beacon 発信端末搭載生体センシング機器を活用し、安全を担保した「徘徊検知システム」を開発することで、認知症のご本人や家族また地域社会に優しい社会構築に貢献する。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 認知症発症予測・予防ツール開発

臼杵市地域住民を対象として、リストバンド型生体センシング機器を活用することで「認知症のなりやすさ」と「身体情報・生活習慣」の因果関係を客観的・科学的に解明し、アルツハイマー型認知症発症リスク・防御因子同定とそれぞれの回避・活性化法確立を目指すためのコホート整備と前向き研究による横断的・縦断的データベース構築と解析を進める。

2) 徘徊検知システム開発と実証研究 (2018 年 3 月 31 日で終了)

Beacon 端末を搭載したリストバンド型センシング機器を活用し、安全担保の付加価値を付しており、かつオープンスペースに対応した徘徊検知システム開発する。

成果・達成状況

1) 認知症発症予測・予防ツール開発

リストバンド型活動量計データを基盤にした認知症診断支援ツールの医療機器開発を実現するため、3 年間の前向き観察研究を施行し、登録症例の横断的データベースおよび縦断的データベース整備を行った。全登録症例で年 1 回の MMSE (Mini-Mental State Examination) と医療・問診データ、年 4 回 2 週に渡るセンシング機器でのデータ取得 (歩数、脈拍数、皮膚温度、会話時間、睡眠時間、紫外線量) を施行した。軽度認知障害例では年 1 回の画像データ (3T-MRI での海馬や灰白質容積、FDG-PET での脳糖代謝率、PiB-PET でのアミロイド蓄積) と神経心理学的検査 (MMSE, CDR, ADAS-cog, WMS-R, IADL, MoCA-J)、血液バイオマーカー等の認知症関連データも追加している。2 年目までの横断的・縦断的解析用データベース化を完了し、3 年目の解析用データベース化を継続している。

横断的データベース解析 (ランダムフォレストを用いた機械学習) を施行することで、運動 (歩数) と心拍数は認知機能に関連する防御因子であること、睡眠 (睡眠時間)・社会的参加 (会話頻度) はそれぞれが二面性を有することを見出し (321.1 分以上の会話と 431.1 分以上の睡眠は危険因子)、Frontier in Neurology に発表した。また MoCA-J が画像データ (FDG-PET, PiB-PET) とよく対応し、AD の high risk 症例検出に有効であることも報告した。

2) 徘徊検知システム開発と実証研究 (2018 年 3 月 31 日で終了)

本年度 TDK が改良し位置情報とともに高効率の生体データ転送が可能となったリストバンド (TDK 製、製品名: Silmee™ W20) からの情報データをクラウドへ直接送信できるゲートウェイ (TDK 製、製品名: Silmee™ L10) を大分大学病院屋内外に設置した。これらを複数連携させることで、ほぼリアルタイムに多数の端末からデータ収集が可能となるマルチゲートウェイ方式バイタルデータ収集システムを実現した。このシステムの稼働により、リストバンドを装着した認知症患者の遠隔モニタリングが可能となるとともに、リストバンド装着者の病院内の危険領域への侵入や、バイタル異常検出の際に、医師や看護師などの医療従事者へとアラートにより通知することが可能となった。また、本成果は大分大学と TDK 両者から、2018 年 2 月 22 日プレスリリースを行った (IoT デバイス、国内初、リストバンド型ウェアラブル端末によるバイタルデータの遠隔モニタリング

	システム開発と医療施設への導入)。 残念ながら、中間評価にて医療機器開発の観点から、本研究項目を中止し、研究開発項目1「認知症発症予測・予防ツール開発」に集中すべきとの判断から2019年度は研究を施行していない。
	共通指標
	別添資料に掲載

9. 術中の迅速な判断・決定を支援するための診断支援機器・システム開発	
事業概要・目的	治療部門（治療室）において、ICT を活用し医療情報を統合することにより、手術などの診療行為を迅速化・効率化し、医師のさまざまな判断を支援する診断支援機器・システムの開発を実施する。これにより、医療の質を向上し、医療の迅速化・効率化を実現する。なお、本プロジェクトは、終了後 5 年以内の事業化を目指す。
実施期間	平成 29 年度～平成 33 年度
予算	1 課題あたり 6000 万円/年 程度（間接経費を含む） 557,520 千円（H29-H30）
成果・達成状況	（１）共通指標実績 学会誌・雑誌等における論文：国内誌 1 件、国際誌 5 件 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表：国内 23 件、外国 8 件 特許出願：6 件 （２）事業化に向けた取り組み 事業化体制：作成済 2 件 プロトタイプ：作成済 4 件 臨床試験：実施済 2 件 申請・承認：準備中 1 件 製造・販売：－

研究開発課題 9-1)

量子線手術（クオントム・ビーム・サージェリー）における治療中の迅速な判断・決定を支援するための診断支援機器・システム開発

実施期間	平成29年度～平成30年度	予算	70,000千円
実施機関	北海道大学、株式会社日立製作所		

研究開発の目的

本研究では、陽子線や重粒子線等の量子線を用いる放射線治療において、患者が治療室で治療を受けている間の医師の判断を支援するシステムを開発する。具体的には、患者の呼吸等による腫瘍の動きによって、実際の放射線照射範囲が腫瘍部位から有意に外れた場合に、いったん照射を中断し、患者の再位置決めや適応的な追加照射の措置に移行するなどの適応的な判断にいたるシステムを開発する。本システムは、(1)実際の照射範囲と腫瘍部位との位置関係を時間軸に沿ってモニタする機能と、(2)モニタした位置関係のずれが治療結果に与える影響を指標化して医師の迅速な判断を支援する機能、とによって構成される。実際と計画との差を知るすべがなかった従来の放射線治療では腫瘍への照射漏れがないよう動きによる不確かさを加味したマージンを設けざるを得なかったが、本研究で開発するシステムが完成することで実際の照射と治療計画との差を微小な範囲に留めることが可能となり、マージンを大幅に縮小した治療が実現できる。すなわち、腫瘍への高線量を維持しつつ周辺部位への照射を極小化でき、腫瘍制御の効果を損なうことなく放射線由来の副作用を低減することが期待される。

研究開発の実施内容、最終目標**1) リアルタイム4次元線量分布モニタリング技術の開発**

4次元線量分布モニタリングのプロトタイプ・プログラムを作成し、計算時間および精度について検証する。計算時間については、治療システムから出力されるログ情報等を受け取ってから放射線輸送計算によって線量分布を計算し提示するまで3分以内であることを、精度については治療計画に利用されている実績のある計算プログラムとの演算結果の比較を通じ、線量分布の精度が十分な精度で一致していることを検証し、設計の妥当性を確認する。

2) 量子線手術中医師判断支援技術の開発

量子線手術中の治療介入要否判断に有効な、少なくとも3種類以上を含む指標群に関して、有望かつ妥当と考えられるものを量子線手術の複数の専門家へのインタビューを通じてコンセンサスを得つつ選定し、これらの提示を含むダッシュボード様のGUIの要求仕様を決定する。決定した仕様に基づいてプロトタイプ・プログラムを作成し、リアルタイム4次元線量分布モニタリングの出力を模擬したデータを入力として、適切な精度で、遅延なく、仕様に合致したGUI画面に指標が提示されることを検証し、設計の妥当性を確認する。

3) 線量分布検証短時間化技術の開発

治療再計画で想定した線量分布の妥当性の判断を計算で代替可能な高精度なモンテカルロ法による放射線輸送計算プロトタイプ・システムを作成し、計算時間および精度について検証する。計算時間については、再計画した治療計画情報を入力とし、通常範囲の体積の腫瘍の場合において1～4時間で計算が完了することを、精度については、実績のある高精度なモンテカルロ計算と同等の精度であることを検証する。

成果・達成状況**1) リアルタイム4次元線量分布モニタリング技術の開発**

- ①要求仕様の明確化：リアルタイム4次元線量分布モニタリング・システムの要求仕様を明確化した。
- ②情報統合プログラム：①で決定した要求仕様に従い、リアルタイム4次元線量分布モニタリング・システムの構成要素の一つである情報統合プログラムを開発した。
- ③線量計算プログラムの開発：①で決定した要求仕様に従い、リアルタイム4次元線量分布モニタリング・システムの構成要素の一つである線量計算プログラムを開発した。

	2) 量子線手術中医師判断支援技術の開発 ①要求仕様の明確化：医師による術中介入要否判断を支援するプログラムの要求仕様を明確化した。 ②プロトタイプ・プログラムの開発：①で決定した要求仕様に基づいてプロトタイプ・プログラムを開発した。 3) 線量分布検証短時間化技術の開発 ①要求仕様の明確化：シナリオに係わる事項調査を行い、シナリオを設定した。 ②高精度高速放射線輸送計算プロトタイプ・プログラムの開発を行った。
	共通指標
	別添資料に掲載

研究開発課題 9-2)

スマート治療室における患者情報統合モニター上にデータ表示可能な、外科医の指先や鏡視下手術鉗子ならびにロボットアーム先端に装着可能な小型組織オキシメーター温度センサーの開発

実施期間	平成29年度～平成30年度	予算	53,328千円
実施機関	国立大学法人浜松医科大学、国立大学法人静岡大学、株式会社アステム		

研究開発の目的

現在、腹部手術の多くが、開腹して外科医による直達的な操作によるオープン手術から、より低侵襲な鏡視下手術が増加し、外科医は開腹による直達手術と鏡視下手術の両者を習得しなければならない。また現在普及しつつあるロボット手術では、術者は別室にてモニターを見ながらロボットアームを操作して手術を遂行する。直達手術では外科医が直接目で見て、組織に触れる事により組織の血流と酸素分布状態、温度を感じ取り、経験的かつ感覚的に組織の“活きの良さ(viability)”を判定してきた。一方、鏡視下手術やロボット手術で得られる情報は主としてモニターを介しての視覚情報がほとんどである。これまで、ロボット操作の技術開発の焦点は医師が術野を俯瞰して直感的な操作ができるような操作性の向上(指の動き)、広く高精度な視野(良い眼)の開発、改良に注力されてきた。この技術をブレークスルーさせ、ひいては本邦が開発中のスマート治療室に更なる付加価値を生み出すためには、ロボットの指や鏡視下手術鉗子の先に組織の“活きの良さ”を感じ取れる機能(感覚)を持たせることが必要である。そのために組織の酸素飽和度と温度をセンシングし、再建外科で必須な組織の viability を判定可能とさせる小型センサーの開発を想起した。従って、本研究の目的は、皮膚、腸管、肝臓、心臓、腎臓、子宮を測定対象臓器として、従来、組織の色や活きの良さを経験的に判断していたいわゆる“熟練した外科医の眼”を、外科医の指先や、鏡視下手術鉗子の先端、あるいはロボットアームの先端に装着し、手術中に組織の酸素飽和度、温度を real time で測定して data を取得、表示することを可能とした機器の開発することである。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 深度可変を可能とするアルゴリズム開発と知財の申請

前年度で製作したアルゴリズム開発用センサーシステムを用いて、浅層用計測アルゴリズムを開発する。(アステム、静岡大学) 深度可変センサーに関連する技術について申請準備を行う。

2) 測定臓器に最適な測定深度の決定(実験・臨床データ)と装置の開発

構造体の強度および可塑性から、材料の選定と簡易的な型を製作し構造体を試作する。オプトードとサーミスタ、Bluetooth モジュールを組み込んだ診察指接着型試作機を製作する。

3) Bluetooth 機能による外部モニターへの表示技術開発

市販タブレット等を用いてデータ表示出力装置の試作を行う。

4) プローブ先端形状開発

サーボクレーブを用いて滅菌システムの検討を進める。

5) 装置の滅菌対応(部分的 disposal 化も検討)

開発する機器・装置は、本事業において平成26年度から開発を進めているスマート治療室の情報基盤に接続可能の検討を目標とする。

6) PMDA 対応(最終産物の性能、形状、臨床治験デザインについての助言)

新規医療機器としての PMDA への RS 総合相談。

成果・達成状況

1) 深度可変を可能とするアルゴリズム開発と知財の申請

2) 測定臓器に最適な測定深度の決定(実験・臨床データ)と装置の開発

腸管の組織酸素濃度(rSO2)を測定可能なアルゴリズムを開発した(動物実験、ヒトで検証した)。その結果、皮膚、腸管ともに最適測定深度は4-5mmであり、装置は測定深度可変型である必要はなく、深度は4-5mmの固定アルゴリズムで十分であることが判明した。

3) Bluetooth 機能による外部モニターへの表示技術開発

Bluetooth 機能を有し、手術室内のモニター(市販のタブレット画面)に表示可能な装置を開発し

た。

4) プローブ先端形状開発

プローブ先端形状は、皮膚の組織酸素濃度測定は、目的とする部位に貼り付け、持続的にモニターすることが有用であることが臨床例から想起され、このことから皮膚に貼り付けて経時的にモニターすることも可能であり、かつ外科医が指で直接把持して手術中に目的臓器に接触させて酸素濃度測定も可能な“消しゴム”型の皮膚貼付型装置の開発に至った(特願 2019-038778)。また鏡視下手術鉗子先端装着型の形状を考案し、特許申請を行った(特願 2019-038777)。

5) 装置の滅菌対応（部分的 disposal 化も検討）

装置の滅菌対応（部分的 disposal 化も検討）については、PMDA の意見と事業戦略からも、装置は単回使用を原則として再滅菌は原則行なわず disposal 化を目指すこととした。

6) PMDA 対応（最終産物の性能、形状、臨床治験デザインについての助言）

PMDA 相談については、2018 年 12 月 10 日に PMDA にて事前面談を行った。

共通指標

別添資料に掲載

研究開発課題 9-3)

術前と術中をつなぐスマート手術ガイドソフトウェアの開発

実施期間	平成29年度～平成30年度	予算	155,388千円
実施機関	東京大学、東京医科歯科大学、株式会社 Kompath		

研究開発の目的

本プロジェクトでは、脳神経外科の術前手術シミュレーションと、術中ナビゲーションに応用可能な、「必要な情報を簡単に視認でき、操作が簡単で、正確に情報が共有できる」手術ガイドソフトウェアを開発する。メインとなる提示情報は分解能と視認性向上を目的とした高精細な医用画像を融合させたコンピュータグラフィックス（CG）をベースとし、人工知能（AI）や情報通信技術（ICT）による自動化と効率化を図り、機械の判断を迅速かつ容易に修正できるよう半自動化機能を充実させる。本ソフトウェアから得られる患者テーラーメイドなCGモデルを用いて、医用画像、手術から得られる生体情報、医学的知識、および手術顕微鏡や神経内視鏡との統合を目指す。本ソフトウェアを使用することによって、術前および術中情報がシームレスにつながることで、脳神経外科手術領域（特に脳血管障害、脳腫瘍、神経血管圧迫症候群）において、高度な画像処理技術を有さないものでも簡単に高精細な手術検討が可能となる。開発ソフトウェアはスマート治療室における情報統合の一助を担うことを目的とする。開発ソフトウェアの最終的に期待される効果として、高精度な手術計画が多くの病院で可能となることにより手術手技の標準化に貢献し、手術合併症などのリスク低下、手術時間の短縮、手術計画達成率の向上などが期待される。これによって、医療の迅速化、効率化、および安全性の向上を支援することを示す。研究期間中に本ソフトウェアの非臨床 POC を取得し、プロジェクト終了時に臨床試験の準備を完了させる。また、ステージゲート時までには各要素技術の一部の機能を搭載した統合ソフトウェアを開発し、プロジェクト期間中のリリースを目指す。

研究開発の実施内容、最終目標

1) AI を用いた膨大な画像情報の自動統合化と高精細な 3DCG の可視化

数千枚の術前医用画像データを1つの3DCGとして統合し可視化技術の開発を行う。必要な画像処理法はレジストレーション、セグメンテーションが基本となり、これらの処理に対して機械学習法を用いて迅速化および自動化をはかる。完成したソフトウェアを用いれば、医用融合画像作成時間を従来の3分の1まで短縮させ、高度な技術を有していない者でも作成可能になることを目指す。

2) AI とヒトが共同作業をおこなえる医用画像と非医用画像データの融合画像処理

脳神経外科手術検討に特に重要な生体組織であるが医用画像には描出されないクモ膜と脳白質線維の半自動付加機能を実装させる。具体的には熟練した脳神経外科医の知識、手術所見、および医用画像データを明示的にエキスパートシステムとして計算機に組み込む方法と、それから得られた情報を機械学習技術によって自動的に学習させる方法の2通りを組み合わせる。機械の出力結果を容易に修正できるよう半自動的な機能も実装させる。

3) AI による自動手術治療計画機能

AI を用いた自動手術計画機能を開発する。正解は成書および熟練者の手術所見とする。変形はリギングもしくは有限要素法を用いる。対象は微小血管減圧術および脳動脈瘤開頭クリッピング術とする。

4) 術中情報をリアルタイムに反映する手術ナビゲーションシステムの開発

上記1)～3)で作成したCGが提示される手術ナビゲーション機能を開発する。光学式および複合現実技術を用いて、手術顕微鏡および神経内視鏡の視野と一致した現実空間の情報（手術顕微鏡からの映像）と医用CGとを統合可視化する。

5) ICT 技術を用いた統合ソフトウェアの開発と事業化

上記1)～4)から得られるCGモデルを中心として、医用画像、生体解剖、医学的知識、および医療機器の統合を目指す。術中においてはネットワーク型センシングならびにイメージングを行い、顕微鏡や内視鏡から得られる術野（現実空間）情報などのデータを逐次ナビゲーション情報に反映する。

成果・達成状況
2018 年度は計画通りの進捗であり、マイルストーンは全て達成した。計画の下方修正はなかった。研究開発項目毎にマイルストーンを下記に記載する。 研究開発項目① AI を用いた膨大な画像情報の自動統合化と高精細な 3DCG の可視化 a) 学習済のニューラルネットワークモデルを用いて、テストデータ（脳動脈瘤 30 症例）に対する、分解能 2mm での自動セグメンテーションおよびアノテーション（前頭葉、側頭葉、動脈）を可能とさせる。正答率は 90%以上を達成する。 b) 上記 1) の機能を統合ソフトウェアに実装。 →マイルストーン 100%を達成した。正答率は 91.4—97.8%であった。またこれらの機能を統合ソフトウェアに実装させ動作することを確認した。 研究開発項目② AI とヒトが共同作業をおこなえる医用画像と非医用画像データの融合画像処理 a) 開発環境下で、提案医用融合 3 次元画像へのクモ膜およびクモ膜小柱の半自動付加 b) 正常脳白質線維 CG モデルの半自動付加と疾患モデルへの重畳表示のアルゴリズム実装 →中間目標・マイルストーンの達成度は 100%であった。本研究の開発ソフトウェアから作成された 3DCG を用いて上記機能が動作することを確認した。クモ膜、クモ膜小柱付加の精度は 95%以上であった。正常脳白質線維 CG モデルのレジストレーション精度は 1.19mm を達成した。 研究開発項目③ AI による自動手術治療計画機能 a) 微小血管減圧術の自動手術シミュレーション機能の開発。開発環境で、仮想開頭・体位・脳変形・血管の移動の自動実行機能を具備。 →マイルストーン達成度 100%を達成した。精度は 2mm 以下を達成した。 研究開発項目④術中情報をリアルタイムに反映する手術ナビゲーションシステムの開発 a) 手術ナビゲーションシステムの開発において、実験環境でファントムモデルを用いた場合の target registration error が 2mm 以下。 b) カメラキャリブレーションボードの決定 c) ナビゲーションシステムの検証 d) OPeLiNK の規格が 30 年度早期に確定している場合、同規格への対応 →マイルストーン 100%を達成した。 研究開発項目⑤ICT 技術を用いた統合ソフトウェアの開発と事業化 a) 機能を限定した統合ソフトウェアの開発 b) 機能限定版スマート手術ガイドソフトウェアの開発及び、東京大学医学部附属病院脳神経外科での臨床研究 c) QMS ドキュメント整備 d) 特許侵害調査に関するレポート作成 →マイルストーン 100%を達成した。
共通指標
別添資料に掲載

研究開発課題 9-4)

術中の迅速な呼吸異常評価のための連続呼吸音モニタリングシステムの研究開発

実施期間	平成29年度～平成30年度	予算	116,705千円
実施機関	広島大学、東京電機大学、パイオニア株式会社、日本光電工業株式会社		
研究開発の目的			
呼吸異常を迅速・直感的・客観的に評価できる呼吸音連続モニタリングシステムを開発し、手術中のみならず周術期における呼吸異常を早期診断可能にすることにより患者の重症化・後遺症・死亡のリスクを回避することを目的とする。これにより、安全性の高い手術を実施できるようになり、薬剤（抗菌薬等）使用量を減らし医療費削減・入院期間短縮に貢献することが期待できる。 本システムの実現により、手術室のみならず、救急外来、集中治療室、救命センター、在宅医療など、様々な重症患者ケアにおける呼吸音連続モニタリングシステムとして有用となることが期待される。			
研究開発の実施内容、最終目標			
小型・貼り付け型のセンサープローブ（患者複数部位）と、それら複数センサーから集音した呼吸音を同時に取り込み、音響解析を行うセンターユニット、及び、センターユニットからの出力される解析結果等を基に情報表示する表示部の3つの構成要素から成るシステムの実現を目標とする。 最終年度では、薬機法申請に向け呼吸音連続モニタリングシステムの可視化部の画面上に呼吸音の情報（呼吸数、呼吸音量、呼吸音波形等）が表示される量産試作機の生産を行い、本システムが、他のモニタリングシステムとの比較において、有意に早く術中の呼吸器異常を検知し、術者に覚知させることができる事とする。 また、本呼吸音連続モニタリングシステムは、スマート治療室に接続できるインターフェースを実装する。本研究開発による成果が実現することにより、手術室以外でも救急外来、集中治療室、救命救急センター、在宅医療など、あらゆる重症患者ケアにおける呼吸音連続モニターとして有用となる事が期待されるため、本システムのセンターユニットから出力する情報を、生体情報モニターや人工呼吸器の画面上でも認識できるようにするためのインターフェースを実装することとする。			
成果・達成状況			
【要素試作機の臨床現場導入とデータ収集】 2017年度に開発した要素試作機を臨床現場に導入し臨床評価を行い、手術症例57症例・集中治療室症例30症例の呼吸音データを収集。 【正確性と既存モニタリングよりも早期に検出できることの検証】 収集した呼吸音データを用い、呼吸音連続モニタリングシステムがとらえた呼吸異常と、医師が判断した呼吸異常との一致率が高いことを確認。 さらに、既存モニタリングと呼吸音連続モニタリングシステムの呼吸異常同定時刻の差をパイロット的に評価し、既存モニタリングが示すデータに比べて本システムによる呼吸異常の検出が早い症例、既存モニタリングで異常が示されないが本システムで無呼吸、気道狭窄による連続性雑音が捉えられている症例、を確認した。 【一次試作機開発】 要素試作機の臨床評価結果を踏まえ、アルゴリズム開発・一次試作機の開発を行い3月末に導入、広島大学にてユーザビリティ評価を実施した。また、量産試作機の技術実現性の検証を行い、開発計画への反映を実施した。			

共通指標
別添資料に掲載

研究開発課題 9-5)

AI Surgery 実現のための基盤となる臨床情報解析装置－C. I. A. の開発

実施期間	平成29年度～平成30年度	予算	162,100 千円
実施機関	東京女子医科大学、株式会社日立製作所、早稲田大学、公立はこだて未来大学		

研究開発の目的

本研究では、神経膠腫患者の生存予後の予測や機能予後の予測、術中の危険予測、手術効率向上のアドバイス等を術中に迅速に行うための臨床情報解析システム (Clinical Information Analyzer : C. I. A.) を開発する。蓄積された臨床情報を高効率に利用しかつ治療の精確性を高めた AI Surgery*1 の実現のための基盤技術作りを目的とする。

*1 AI Surgery (Artificial Intelligence Surgery) : 蓄積された臨床情報を元に人工知能等を活用することで実現する未来予測手術 (治療)。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 医療用データ変換蓄積システムの開発

ここでは患者の術前から術後までのデジタル化情報を収集する。収集したデータは、データのライフサイクルや分析の目的別に整理し、データウェアハウスやデータマートの形式で蓄積する必要がある。分析に適する形式で蓄積するため、データの標準形式を決定し、データクレンジングの加工処理を行う。

2) 医用分析・リスク予測システム

医用分析・リスク予測システムのプロトタイプ開発および導入を行う。

3) 分析結果術中表示システム

分析結果を手術中や手術前後に医療従事者へフィードバック表示するための分析結果術中表示システムのプロトタイプ開発および導入を行う。システムや入力項目およびユーザビリティ等の基本設計、システムの開発、実データを用いた評価を行う。

4) C. I. A. 装置のセキュリティの検証、能力評価

C. I. A. 装置を構成する医療機器類で通信されるデータのセキュア化ならびにこれらのデータについて異常検知のための基礎検討を行う。

5) 治療工程の可視化研究および標準脳作成手法の検討

覚醒下手術における手術工程の可視化手法と標準脳作成手法および抽出すべき術中情報の項目を決定し、手術工程可視化と標準脳作成ソフトウェアを試作する。

成果・達成状況

1) 医療用データ変換蓄積システムの開発

電子カルテシステムから患者基本情報、抗がん剤情報、経過記録情報等のデータ、治療予後管理システムから手術記録や予後情報、OPeLiNK から術中の機器情報を取り込み・蓄積する医療用データ蓄積変換システムの開発が完了した。【達成度 92% (平成 31 年 3 月 100% 予定)】

2) 医用分析・リスク予測システム

AI では学習用コンプライトデータを約 130 件用意し、類似症例検索、機能予後予測、生存予後予測の 3 つのモデルを作成した。類似症例モデルでは手術対象患者に対する類似症例を 30 例程度出力し、予後予測モデルでは想定 of 摘出率、病理種別の条件下で手術対象患者の生存予後や機能予後を出力する。現在の予測精度は 0.7 程度である。BI では年齢分布、摘出率分布、病理ごとのグラフを表示する。【達成度 75% (平成 31 年 3 月 100% 予定)】

3) 分析結果術中表示システム

分析結果として①類似症例の手術情報および術前・術後の画像、②手術対象患者の機能予後およ

び生存予後の予測値、③予測値評価用の参考統計グラフ 3 種（機能予後と生存予後の関係、摘出率による生存予後の違い、病理結果による生存予後の違い）を表示することとした。プロトタイプは平成 30 年 11 月に開発完了し、平成 31 年 1 月より評価を予定している。 【達成度 95% (平成 31 年 3 月 100% 予定)】 4) C. I. A. 装置のセキュリティの検証、能力評価 1. データ通信のセキュア化の検討の第一段階【達成度 100%】 C. I. A. 装置を構成する医療機器類で通信されるデータのセキュア化ならびにこれらのデータについて異常検知のための基礎検討を行った。まず、C. I. A. 装置を構成する医療機器類を前提に通信データの暗号化方式を検討し、暗号化方式として RSA が適当との結論を得た。 2. 外部攻撃・異常の検知の検討【達成度 70% (平成 31 年 3 月 100% 予定)】 次に、機器間通信データそのもの、あるいは、暗号化データの異常の検知方式を検討した。異常検知方式では、シグニチャ型ならびにアノマリ型の異常検知方式を検討した。 5) 治療工程の可視化研究および標準脳作成手法の検討 C. I. A. 装置に実装する機能の基礎研究である標準脳・手術工程の可視化を実現するため、術前・術中情報を用いた覚醒下手術における治療工程の可視化手法と標準脳作成手法および抽出すべき術中情報の項目を決定した。そして、手術工程可視化と標準脳作成ソフトウェアを試作し、工程同定精度および標準脳への統合精度を評価した。【達成度 95% (平成 31 年 2 月 100% 予定)】	
共通指標	
別添資料に掲載	

10. 術者の技能に依存しない高度かつ精密な手術システムの開発	
事業概要・目的	患者に関する複数の情報を統合して得られる新たな情報を提供し、術中において医師の迅速な判断等を支援する診断支援機器・システム。複数の情報は、術前あるいは術中の情報であり、より精度を高めるために、既存の医療機器から得られる情報に加え、新たに開発した医療機器を追加し、その医療機器により得られる情報を追加しても良い。
実施期間	平成29年度～平成30年度
予算	525,324千円（H29-H30）
成果・達成状況	（１）共通指標実績 学会誌・雑誌等における論文：国内誌 0 件、国際誌 0 件 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表：国内 2 件、外国 3 件 特許出願：4 件 （２）事業化に向けた取り組み 事業化体制：検討を進めている 1 件 プロトタイプ：作成済 1 件 臨床試験：－ 申請・承認：－ 製造・販売：－

研究開発課題 10-1)

熟練微細手技を人工再現する μ m超精密手術システムの開発

実施期間	平成29年度～平成30年度	予算	119,824千円
実施機関	慶應義塾、神奈川歯科大学		
研究開発の目的			
本研究では独自に開発してきたハプティクス技術を用いて熟練者に依存しないマイクロサージャリーにおける手術支援システムを開発する。マイクロサージャリーにおいては、患者および術者の負担を軽減するため吻合時間の短縮が求められている。直径0.01mm から0.04mm といった極小径の繊細な糸が用いられることから、吻合時の糸の破断や吻合後の糸の取り扱いが課題となっている。本研究では事業の主旨『術者の技能に依存しない高度かつ精密な手術システムの開発』に則り、術者に依存しないマイクロサージャリー支援システムを開発する。			
研究開発の実施内容、最終目標			
1) 要求仕様の策定 適用する術式により縫合する組織の脆弱性が異なるため要求仕様が異なる。各領域それぞれに特化した仕様を確定させることを目的とした。			
2) μ m動作を実現する精密制御系の構築 μ m動作を実現する精密制御系の伝達関数（力指令値から実際の力出力に至る伝達度を表すラプラス領域の関数）を決定する。			
3) 微細作業用モータ駆動回路の開発 熟練作業と同様の安定した牽引力を最終的に発生するモータ駆動回路を次の手順で開発する。まず、中間目標である力分解能 100mN の駆動回路を 2017 年 12 月末までに開発し、次にその制御性能を参考にして、最終目標である中間目標の 20 倍以上の分解能を持つ 5mN の力分解能を達成する駆動回路を 2018 年 6 月末までに開発する。			
4) 熟練手技の抽出・データ化 力触覚技術を用いた開発済みである牽引力測定器のプロトタイプを用いてマイクロサージャリー熟練者（医系分担者）の牽引力を数値化する。			
5) 手術システム試作機の設計・開発 低摩擦かつ高いバックドライバビリティを有するハードウェアを設計・開発する。			
6) In vivo による実証実験の実施 成果を統合し、開発したシステムが要求仕様を満たしていることを確認する。また、In vivo 実験は、ラットモデルによって熟練者（マイクロサージャリー経験10年以上）と若手（マイクロサージャリー経験3年以下の初心者）との比較によって、2019年3月までにシステム全体の有用性を明らかにする。			
成果・達成状況			
一次実験機の設計・試作・評価を行い、ハンズオントレーニングを実施した。また、1次実験機の評価結果を踏まえ、1次実験機を改良した2次実験機の設計試作評価を行い小動物による血管吻合実験を行なった。また、事業化に向けた企業との提携に向けて検討を進めている。			
共通指標			
別添資料に掲載			

研究開発課題 10-2)

直径 1mm の血管吻合を容易にする顕微鏡下手術支援ロボットシステムの研究開発

実施期間	平成 29 年度～平成 30 年度	予算	205,000 千円
実施機関	九州大学、福岡大学医学部、公益財団法人がん研究会有明病院、株式会社メディカロイド、カイロス株式会社		

研究開発の目的

本課題で開発する顕微鏡下手術支援ロボットにより、これら多大なる手術の困難や医師医療機関の負担を低減することができれば、コストの低減、患者への手術機会の提供増加と共に、術者の技術向上も加速されこれまで断念していたことが出来るようになり、さらなる顕微鏡下手術領域の発展が期待される。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 医師の「手」の機能：顕微鏡下手術支援ロボット

顕微鏡下手術支援ロボットに求められる主な性能として、操作性、動作精度、ロボット本体の大きさが上げられる。高操作性を実現するため、人と同じ動作の実現を目指し粗動作を実現する腕肩ロボット部と微細動作を実現する手指ロボット部の結合を計画している。

2) 医師の「目」の機能：8K 3D イメージング

従来の顕微鏡手術は光学顕微鏡により術野のみを視認していたが、本提案では 8K 3D 高解像イメージングの技術を応用し、硬性内視鏡による術野撮影の解像度を光学限界にまで高め（顕微内視鏡）、術野とその周辺を超高精細表示することにより、視認性、操作性、安全性を担保する。

3) 医師の「脳」の機能：AI 手術ナビゲーションシステム

手術画像を写した瞬間に AI が術前に撮影したマンモグラフィ、CT、MRI 画像を検索し一致する術前画像を表示するシステムを製作する。ナビゲーション画面には血管、神経やリンパ管など重要臓器をハイライト表示し医師の認識の手助けをする。また将来のトレーニングシミュレータシステムや自動手術の実現に向けて、経験のある医師によるマイクロ鉗子の軌跡データを取得しビッグデータとして解析、AI によりそのときの状況に応じた鉗子の動かし方をナビゲーションするシステムを研究開発する。

成果・達成状況

- ・ラットの大腿静脈（直径約 0.7mm）の血管吻合手技（針かけ、糸結び、針糸サイズ 10-0）の成功。
- ・評価担当の形成外科臨床医より「実際に使ってみて、方向性が見えてくると感じました。」とのコメント。
- ・手術支援ロボットシステムの基本コンセプトは実証されたといえる。

共通指標

別添資料に掲載

研究開発課題 10-3)

眼科硝子体手術普及のための眼内内視鏡保持ロボット開発

実施期間	平成29年度～平成30年度	予算	120,000千円
実施機関	九州大学、東京工業大学、山口大学		
研究開発の目的			
「眼内内視鏡を保持する第三の手」があれば、術者は両手を使うことができるため硝子体手術の難易度が下がり、より術式が普及すると考えた。初心者が苦手とする左手での内視鏡操作が不要となり、安定した手術視野確保が実現する（医師の「目」の機能）。本保持ロボットは人工知能により、局面に応じて熟練した術者の手の動きを忠実に再現させることが可能である（医師の「脳」の機能）。今後眼科分野でも、科学技術の進歩とともにダ・ヴィンチのような「マイクロサージャリー版手術ロボット」が求められる。本デバイスは、現状の硝子体手術支援のみならず、間違いなく近未来眼科手術ロボットにおいても「目」「手」「頭」になるツールである。 本保持ロボット実用化により、難治性網膜硝子体疾患に対する安全・低侵襲で再現性ある「術者の技能に依存しない高度かつ精密な新しい硝子体手術」の実現を目指す。本ロボットのニーズ・市場は上述の通り、年間160件である内視鏡手術が年間23228例行われている網膜剥離手術に応用できれば、年間10000件程度の普及も期待できると考えている。硝子体手術を白内障手術のように多くの眼科医が行える手術にする。現在では治療困難な症例への適応も拡大が期待され、失明患者数の減少に繋げる。			
研究開発の実施内容、最終目標			
1) 眼内内視鏡を安全に保持するロボット試作機を作製改良 改良試作機（3次試作以降）の製作およびその評価実験を行う。 2) 患者の大きな動きに対して、即座に眼外に退避できる危険回避システムを開発 術中に大きく体動を行った際、眼内機器を安全に眼外に逃げさせる探知システムを開発する。 3) 模擬手術環境下で試用検証 生体豚を用いた実際の手術環境下での試用検証を行い、危険回避システムの検証を行う。			
成果・達成状況			
・頭部・胸部センサーでの安全域設定の開発【達成度100%】 ・1次試作機摘出豚眼試用【達成度100%】 ・術者の手の動きをデータ化する方法を決定【達成度75%】 ・基本的な手の動きをデータ化【達成度90%】 ・AIソフト開発【達成度80%】 ・2018年4月からの動物施設使用手続き【達成度90%】 ・必要機器の準備、豚購入手続き【達成度100%】 ・動物評価試験【達成度100%】 ・眼内内視鏡保持ロボットアームの仕様策定、基本設計【達成度100%】 ・詳細設計、製作、制御システム構築【達成度100%】 ・評価試験【達成度100%】 ・進入禁止領域設定機能の構築、実装【達成度100%】 ・眼内内視鏡保持ロボットアームの改良試作【達成度70%】 ・眼球位置、形状計測システムの検討、構築【達成度40%】 ・視野補正追従機能の実装、評価【達成度70%】			
共通指標			
別添資料に掲載			

研究開発課題 10-4)

変形切除が可能な肝切除シミュレーションシステムに器具の触覚センシングと位置モニタリング可能な医療用ワイヤレスマイクロセンサシステムを合体した腹腔鏡下肝切除術のリアルタイムナビゲーションシステムの開発

実施期間	平成29年度～平成30年度	予算	80,500千円
実施機関	筑波大学、東京大学、研究開発法人産業技術総合研究所、株式会社レキシー		
研究開発の目的			
本研究開発では、従来の手術支援システムではできなかったリアルタイム腹腔鏡下肝切除手術ナビゲーションシステムを開発し、腹腔鏡下肝切除術における手術支援システムの高度化を図り、手術の安全性と正確性を担保する。本プロジェクトで開発する医療機器は、数ミリ単位で肝臓の位置変化や内在している血管をシミュレータにリアルタイムで表示すること、ならびにあらかじめシミュレーションした手術操作を、実際の手術を行う際ナビゲーションする機能を実装する。本医療機器のもつ高度かつ精密な機能により、肝実質内に存在する血管や腫瘍が視認できないことや、鏡視下手術の全体像がとらえにくいという問題点が解決される。その結果、術者の技能に依存しない手術の実現が可能となり、いまだ死亡率、および、合併症率の高い鏡視下肝臓手術の安全性と治療の確実性が担保される。			
研究開発の実施内容、最終目標			
1) リアルタイム腹腔鏡下肝切除術ナビゲーションシステムの開発 術者は実際に今どの部位を手術していて、今後どのように手術を進めて行けば良いのか、ナビゲーションに従って行うことができる。さらには、予定されていた切離線を外れた場合や組織損傷の危険がある場合は音声での警告を受け修正する。			
2) 小型・薄型のピエゾ抵抗型 MEMS 多軸力センサを搭載した手術鉗子の開発 小型・薄型の MEMS 多軸力センサを KARL STORZ 社製の手術用鉗子（型番：K33251 CC）の先端把持部に実装することで、鉗子で臓器を把持した際の把持力や、押し込み・引っ張り動作に伴う摩擦力を測定し、腹腔鏡下手術において取得が困難な触覚情報を術者に提示することが可能となる。			
3) ヒト肝臓及び内存する血管を模したファントムの開発 既に作成済みの変形可能な肝臓のモデルへ物理特性を反映し新たなモデルを作成する。			
成果・達成状況			
筑波大学は、リアルタイム腹腔鏡下肝切除術ナビゲーションシステム開発の統括及び総監修を担当した。平成29年度は、システムの開発、ファントム・大動物の実証実験、大動物手術における実測値とナビゲーションシステムのデータの正確性の評価、Liversim®の医療機器申請のためのPMDA 事前相談の3つの研究開発項目を実施予定としていたが、システム開発が計画通りに行えなかったためファントム・大動物の実証実験、大動物手術における実測値とナビゲーションシステムのデータの正確性の評価は平成30年度に持ち越しとなった。また、Liversim®の医療機器申請のためのPMDA 事前相談に関しても製品の製造を担当する企業が現段階で見つかっていないため行えていない。平成30年度はファントム・大動物の実証実験、大動物手術における実測値とナビゲーションシステムのデータの正確性の評価、QMS 体制構築、臨床試験プロトコル作成、倫理委員会承認、開腹手術における本システムの安全性の検討、Liversim®の医療機器申請のためのPMDA 事前相談5つの研究開発項目を実施予定としていたが、システム開発が計画通りに行えなかったため大動物手術における実測値とナビゲーションシステムのデータの正確性の評価は完了していない。そのため、QMS 体制構築、臨床試験プロトコル作成、倫理委員会承認、開腹手術における本システムの安全性の検討へも移行できていない。また、Liversim®の医療機器申請のためのPMDA 事前相談に関しても平成29年度と同様に製品の製造を担当する企業が現段階で見つかっていないため行えていない。			
共通指標			
別添資料に掲載			

11. 臨床現場の医師の暗黙知を利用する医療機器開発システム	
事業概要・目的	本プロジェクトでは、「医師の判断を伴う一連の治療・処置行為」を対象として、「暗黙知」となっている手技・判断を ICT の活用によって機械が理解できる形で見える化し、そうして集めたデジタルデータを「教師データ」として活用することで、技術を再現する動作等を再構成して医療機器等の開発を支援すること、さらには、開発した医療機器等の非臨床試験や動作検証を可能とする「テストベッド」として体系化することを目指し、「ICT を活用した臨床現場の暗黙知が見える化して医療機器開発につなげる」取り組みの実現可能性を検証する。
実施期間	平成 29 年度～平成 30 年度
予算	573,793 千円（H29-H30）
成果・達成状況	（１）共通指標実績 学会誌・雑誌等における論文：国内誌 1 件、国際誌 2 件 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表：国内 16 件、外国 7 件 特許出願：3 件 （２）事業化に向けた取り組み 事業化体制：－ プロトタイプ：作成済 3 件 臨床試験：準備中 1 件 申請・承認：－ 製造・販売：－

研究開発課題 11-1)

脳血管内治療における暗黙知の可視化とデジタル画像処理に基づいた カテーテル治療支援システムの開発

実施期間	平成29年度～平成30年度	予算	160,000 千円
実施機関	東北大学、埼玉医科大学、地方独立行政法人神戸市民病院機構、国立医薬品食品衛生研究所、株式会社アールテック		

研究開発の目的

本研究では、脳血管内治療における術者の暗黙知についてアイトラッキング・テクノロジーを導入して可視化し、X線透視映像と術者の手の動きとともにデジタル記録することを目的として実施した。さらに、記録されたデータを用いて、X線透視映像をコンピュータ・ビジョンに監視させることで術者に様々なアラートを提供し、脳血管内治療の安全性を向上させるようなカテーテル手術支援システムの開発を目的とする。

研究開発の実施内容、最終目標

1) X線透視映像と術者の注視点、術者の手の動きの記録

脳血管内治療を実施する術者が、術中に判断を下すために最も大きな情報源としているX線透視映像を、術者の注視点および術者の手の動きとともに記録する。

2) 脳血管内治療を実施中の術者の注視点の解析

取得されたデータを解析して脳血管内治療を実施する術者の視覚的情報処理プロセスをアイトラッキングの手法で解明する。

3) X線透視映像をコンピュータ・ビジョンで監視するソフトウェアの開発

取得されたデータを活用し、X線透視映像をコンピュータ・ビジョンで監視することで脳血管内治療の術者を支援するソフトウェアを開発する。

成果・達成状況

1) X線透視映像と術者の注視点、術者の手の動きの記録

脳血管内治療を実施する術者は、最大4つのX線透視映像からの情報を取捨選択しながら術中判断を下している。実際の手技中の全てのX線透視映像を高精細な画質で記録し、それと同時に術者がどのX線透視映像を観察しながら手技を実施しているかデジタルで記録した。

本記録は脳血管内治療の専門医を志す医師にとって有用なトレーニング資料となる。また、X線透視映像をDeep learning等の機械学習を活用して処理する際には、Native映像の方が向いているが、ほとんどの医療施設でRoadmap映像しか記録されていない。本研究開発では、RoadmapもNativeも全て記録されており、研究開発に活用可能である。※Native映像は透視装置から得られるそのまの映像、Roadmap映像は、操作する領域の血管やデバイスが認識できるようにした、画像処理行われた映像である。

20症例のデータを取得することを目標としていたが、2019年1月より開始して現時点まで7症例を取得しており、研究開発終了までに20症例を取得できる見込みである。

2) 脳血管内治療を実施中の術者の注視点の解析

非臨床実験や動物実験、さらに臨床例から脳血管内治療を実施する術者の注視点を記録した。これにより、術者の経験の多寡により、手技中にモニターを観察している時間や、Roadmap映像を観察する時間とNative映像を観察する時間の比率が大きく異なっていることが解明された。経験の少ない医師を補助する為のコンピュータ・ビジョンを開発する為に貢献するデータが得られた。

3) X線透視映像をコンピュータ・ビジョンで監視するソフトウェアの開発

既存の脳血管内治療のX線透視映像・非臨床実験を通して取得されたX線透視映像が活用された。Deep learningを導入することで、X線透視映像上のカテーテル治療器具の認識率も向上した。本

	ソフトウェアのニーズは極めて高い。医療機器レベルの完成度に近づくことで、多くの臨床医および患者に貢献することが期待できる。
	共通指標
	別添資料に掲載

研究開発課題 11-2)

内視鏡手術システム「Smart Endoscopic Surgery」

実施期間	平成 29 年度～平成 30 年度	予算	98,862 千円
------	-------------------	----	-----------

実施機関 大分大学、福岡工業大学、オリンパス株式会社

研究開発の目的

LC の術野展開において特徴化された術野情報からランドマークを認識する能力は、外科医の「暗黙知」に他ならない。しかしながら、この「暗黙知」にも個人差があり、状況を的確に把握する能力や状況に応じた対応力によって、BDI などの医原性合併症を招く可能性は異なると考えられる。病院内においては、複数の手術が同時に行われるケースも珍しくなく、常に「暗黙知」豊かな外科医が手術チームに参画しているわけではない。熟練した外科医の暗黙知が手術の成功に必要とされるならば、医療システムの機能がそれを補うことの意義は極めて高い。LC における BDI の原因が術者の誤認にあるのであれば、術中の内視鏡映像上に主要な術野情報を教示する医療システムの開発に期待が寄せられる。

そこで本事業は、LC における重要なプロセスである『胆嚢頸部の Calot 三角展開』において、種々のランドマークを教示する人工知能を搭載した内視鏡システムの構築を目指す。

研究開発の実施内容、最終目標

1) タグ付けソフトウェアの開発

- ・入出力機能の開発
- ・自動追従機能とダブルチェック機能の開発
- ・データセットの出力機能の実装

2) 手術映像へのタグ付けによる教師データの生成

- ・視野確保の良い 50 症例以上の手術映像の選定
- ・画角内にランドマークが確認される胆嚢頸部 Calot 三角展開のシーン抽出
- ・50 症例分の教師データの完成

3) ランドマークを教示する人工知能ソフトウェアの開発

- ・開発環境の整備
- ・学習モデルの構築とテストデータを用いた試行
- ・ランドマーク確認シーンにおける推定精度 85%以上の実現

4) 検証実験における開発機器の機能検証と課題抽出

- ・患者を対象とした検証実験による推定精度の評価
- ・実用化に向けた課題抽出
- ・今後の研究開発についての課題と提言の集約

成果・達成状況

1) タグ付けソフトウェアの開発

タグ付けソフトウェアとして、Microsoft Surface Pro の利用を想定したタブレット型アノテーションツールを完成させた。同ソフトウェア開発においては、外科医のタグ付け作業の補助を目的として、画像特徴量に着目したタグ付け領域の自動追従機能を開発した。しかし、機能は無事に実装されたものの、画角内の鉗子の動きが急な場合にタグ付け領域が画角内に飛散するなど、本事業で期待した結果を得ることができなかった。次に、タグ付け作業効率と人工知能の学習効率から、画像フレーム間の類似度に着目した間引き機能を搭載した。この機能によって、タグ付け作業者の負担を抑えつつ、タグ付け対象画像フレームを効果的に抽出することが可能となった。また、ソフトウェアはダブルチェック機能を備えており、2 名以上の外科医にチェックされたあとで教師データとして保存される。これらの機能を搭載した同ソフトウェアは、本事業に限らず、動画像へのタグ付けを要する人工知能ソフトウェアの開発に有効なものである。

2) 手術映像へのタグ付けによる教師データの生成

大分大学学術映像部門に保管された 230 本の LC 症例ビデオから、ランドマークの視認が可能かつ高度な線維化・瘢痕化に至らない程度の症例を選定し、166 症例分の手術映像を整理した。これら

から、出血が確認されるものやランドマークの視認が困難なものを排除して残った 91 症例からショートビデオを作成し、76 症例のショートビデオを教師データ生成用に、23 症例のショートビデオを人工知能ソフトウェアのランドマーク推定精度用に確保した。

3) ランドマークを教示する人工知能ソフトウェアの開発

本事業が人工知能ソフトウェアに採用した YOLO の version 3 は、従来の画像認識アルゴリズムよりも高い検出能力を持つ。YOLO を本事業の開発環境上に実装し、教師データを水増しして用いることができるようにカスタマイズした。ランドマークの推定精度は、外科医が症例毎にランドマークの検出具合を見て判定する方式とし、全教師データを 26 倍に水増しして構築した学習モデルのランドマーク推定精度は 95.7%となった。

4) 検証実験における開発機器の機能検証と課題抽出

人工知能ソフトウェアを既存の内視鏡システムに搭載した実験機を開発し、実手術環境に適用できることを確認した。検証実験後に開催された検討会において、実用化に向けた課題抽出および他手術への応用可能性について検討するとともに、臨床研究・治験のステージで実施すべきことを確認した。手術室で利用可能な実験機で人患者を対象に検証実験を行えたことは、開発機器の臨床的意義について確認しただけでなく、開発機器の製品像および実用化に向けたマイルストーンの明確なイメージに繋がった。

共通指標

別添資料に掲載

研究開発課題 11-3)

内視鏡外科手術における暗黙知のデータベース構築と次世代医療機器開発への応用

実施期間	平成29年度～平成30年度	予算	152,931千円
実施機関	国立研究開発法人国立がん研究センター、学校法人北里研究所、九州大学、名古屋大学、東京女子医科大学、千葉大学、株式会社 MICIN（旧 情報医療）、株式会社 A-Traction		

研究開発の目的

内視鏡外科医が手術中どのように安全に効率的に手術を進めているか、これまで暗黙知とされていた手技・判断をデジタル化し、データベースに収集する新たなシステムを構築する。蓄積データを用いた人工知能による機械学習の後、将来的な手術支援ロボットへの導入と、テストベッドとして新規医療機器の評価システムへ活用することで、高度化・効率化した次世代医療機器の開発を目指す。

研究開発の実施内容、最終目標

1) デジタルデータ収集・管理の方法論の確立

- ・協力施設からの動画収集体制、技術認定審査用ビデオを活用した収集体制を100%構築完了する。
- ・解析に適した画質が担保されかつ保存に適した画素数やバイト数、ファイル形式を確定させる。
- ・運用上明らかになる課題を解決しながら、日本内視鏡外科学会・日本コンピュータ外科学会と協議の上、将来的に持続可能なスキームを構築する。

2) デジタルデータの収集

- ・協力施設からの提供および技術認定審査用提出ビデオから計300例の腹腔鏡下S状結腸切除術のデータ収集を完了する。
- ・手術に特化した動画のタグ付けや工程・作業分類を行うためのソフトウェアを開発する。
- ・計300例の手術映像について、手作業とAI学習の併用により全てのフレームにタグ付けしたものをデータセットとして集積する。
- ・データベースを広く活用するための可視化システムを構築する。

3) 収集したデジタルデータの具体的活用方法の検討

- ・ファントムなどを使用した腹腔鏡手術手技における、センサー付き鉗子の動作と画像上の情報を解析して、臨床の手術映像データから鉗子の位置・力情報を推計可能なシステムを構築する。
- ・術野の自動認識機能と熟練者の手技からなる教師データの、次世代型手術支援ロボットへの導入法の検討を行う。
- ・熟練者と初心者による手技の相違を認識させるための技術評価システムの第1試作を完成させる。

成果・達成状況

1) デジタルデータ収集・管理の方法論の確立

- ・協力施設からの動画収集体制、技術認定審査用ビデオを活用した収集体制を100%構築完了した。【100%完了】
- ・解析に適した画質が担保されかつ保存に適した画素数やバイト数、ファイル形式を確定させた。【100%完了】
- ・運用上明らかになる課題を解決しながら、日本内視鏡外科学会・日本コンピュータ外科学会と協議の上、将来的に持続可能なスキームを構築した。企業コンソーシアムや運営予算に関しては引き続き協議を継続する。【80%完了】

2) デジタルデータの収集

- ・協力施設からの提供および技術認定審査用提出ビデオから計300例の腹腔鏡下S状結腸切除術のデータ収集を完了した。【100%完了】
- ・手術に特化した動画のタグ付けや工程・作業分類を行うためのソフトウェアを開発し、実際のアノテーション作業に活用しながら特許出願を行った。【100%完了】
- ・計300例の手術映像について、手作業とAI学習の併用により全てのフレームにタグ付けしたものをデータセットとして集積した。【100%完了】

- ・データベースを広く活用するための可視化システムを構築した。【100%完了】

3) 収集したデジタルデータの具体的活用方法の検討

・ファントムなどを使用した腹腔鏡手術手技における、センサー付き鉗子の動作と画像上の情報を解析して、臨床の手術映像データから鉗子の位置・力情報を推計可能なシステムを構築した。推計は可能となったが精度の面で、鉗子操作を支持するポート部にかかる力のアーチファクトの除去が達成されず、ノイズの入らない鉗子先端部へのセンサー実装の必要性が課題として明らかとなった。【70%完了】

・術野の自動認識機能と熟練者の手技からなる教師データの、次世代型手術支援ロボットへの導入法の検討を行った。鉗子が組織に接触していることを認識させるための学習用データを作成し機械学習を行った。最終的に、学習済みモデルによる自動接触認識機能のロボットアームへの実装を見込んでいる。ロボットに実装可能な手術支援のためのリアルタイム画像認識システムの第1試作を完成させた。【100%完了】

・熟練者と初心者による手技の相違を認識させるための技術評価システムの第1試作を完成させた。【100%完了】

共通指標

別添資料に掲載

研究開発課題 11-4)

病理診断プロセス暗黙知を“見える化”し、治療法選択のための医療機器開発に資する
病理情報テストベッド構築

実施期間	平成29年度～平成30年度	予算	162,000 千円
実施機関	慶應義塾、日本ユニシス株式会社		

研究開発の目的

これまで暗黙知であった、治療方針決定のための病理診断過程を見える化することを目指す。これまでに開発した「位置同期による IT 化病理診断システム」を活用して、「所見付き病理画像」を収集し、これらを病理情報として再構築、AI 技術で解析・統合できるような病理情報のメディカル・デジタル・テストベッド（病理情報テストベッド）を確立することを目的とする。最終年度には本テストベッドの応用例として、所見付き病理画像を利用することで胃生検画像、前立腺生検画像に対してがん、非がん正解率 90%以上のがん判別アルゴリズムを開発する。さらに、位置基準を利用することによって他科の画像との連携が期待される。

研究開発の実施内容、最終目標

1) リアルタイム病理画像収集システムの検討

日常の病理診断情報を効率的に蓄積するデータ収集システムを開発する。「位置同期による IT 化病理診断システム」のプロトタイプを活用し、データ収集インターフェースを新たに差分開発する。

2) 所見付き組織画像・病理診断データの収集

日常の病理組織診断を対象とし、①のデータ収集システムにより、「所見付き病理画像」情報データとして、下記項目を収集する。

3) 病理画像前処理システムの検討

AI 技術による解析を前提とした前処理やデータ構造の再構成などを行ない、機械がより誤りなく学習できる条件を整える。

4) 病理情報データベースの検討

臨床情報、「所見付き病理画像」を保存できる“病理情報データベース”を構築し、収集された臨床情報と「所見付き病理画像」を、AI 解析が利用しやすい形式で出力する。また、病理情報活用システムの AI 解析結果で得られた、データ再構築層への改善案を反映する。

5) 病理情報活用システムの検討

再構築されたデータを解析する AI 基盤を構築し、高精度なディープラーニングモデルの実現方法を、再構築されたデータを利用して検討する。

AI 解析の結果を病理診断・臨床経過と対比することで、教師データ自体の改善案を、データ再構築層・データ収集層に提案する。また、AI での解析結果を検討し、Clinico-“Pathological” pathway 構築のための要素検討に寄与する。

成果・達成状況

1) リアルタイム病理画像収集システムの検討——研究開発項目①

- ・収集データのデータフォーマット仕様案の作成が完了した。このデータフォーマット案は、従来、分散管理されていた多岐・多種に亘る病理診断過程に関わる“属性情報群”を収納可能とし、且つ、それらをエビデンス画像のメタデータとして、記録することを実現するものである。このため、そのアクセス性及び網羅性から、今後、病理画像の標準データフォーマットの基本仕様になることが期待される。【達成度 100%】
- ・開発されたデータフォーマット案に基づき、「がんナビプロジェクトで開発された位置同期病理診断システム」の制御ソフトに対し、大規模な修正開発を行い、収集システムプロトタイプとして具現化した。本システムにより、利活用可能なデータ形式で病理診断までにいたる重要なデータを網羅的に収集可能である。【達成度 100%】

2) 所見付き組織画像・病理診断データの収集——研究開発項目②

- ・前年度(2017)の収集した症例から、非腫瘍性疾患症例の病理組織として腎、腫瘍性疾患症例の

	病理組織として胃・肝に対象を絞り込み、集システムを用いて 530 症例のデータ収集を実施した。さらに、キックオフミーティングでも指摘があった Whole Slide Image (WSI) への連携も検討し、WSI の収集を実施した。【達成度 100%】 ・約 2000 枚の病理画像データ収集を実施し、胃生検組織 1043 画像に対象を絞り病理データセット項目案をドキュメント化した。所見項目に対する腫瘍・非腫瘍ラベルと組織型のコードを記載し、研究開発項目①にフィードバックした。【達成度 100%】
	3) 病理画像前処理システムの検討——研究開発項目③ ・研究開発項目②より提供された画像データに対し、初年度成果であるプロト版を用いて色の正規化、核輪郭抽出などの前処理アルゴリズムの検証を行い、問題点の改善を行なった。こうして完成した前処理プロト版により、前処理後の純度の高い病理データをディープラーニングモデルに提供し得る。【達成度 100%】 ・収集システムで収集される属性データ群と整合性を有する前処理データ構造案、および、ディープラーニングモデル構築（④、⑤）が利用しやすい形式で提供する為のデータ再構成案がまとまり、それを具現化するデータ再構成処理プロト版が完成した。そして、これを③－1 の前処理アルゴリズムプロト版と合体することで、前処理システム全体のプロト版が完成した。【達成度 100%】 4) 病理情報データベースの検討——研究開発項目④ ・大容量の病理画像と文字データを保存でき、多様なデータ形式を保存できるデータベースを構築し、病理画像前処理システムから病理画像と文字データをデータベースに保存するためのファイル形式を決定。【達成度 100%】 ・AI 基盤との連携を想定した検索機能を実装【達成度 100%】
	5) 病理情報活用システムの検討——研究開発項目⑤ ・胃生検画像で、癌と非癌を 90%以上の精度で判断できるディープラーニングのモデルを構築。教師データの改善案となるオーギュメンテーションを実施した場合に判定精度が向上することを確認【達成度 100%】 ・AI が癌と判断した根拠をヒートマップ形式で可視化することに成功。【達成度 100%】
共通指標	
別添資料に掲載	

12. 医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業	
実施期間	平成 27 年度～平成 30 年度（後継事業でも引き続き実施）
予算	70,000 千円（H26 年度契約額）、230,195 千円（H27-H30）
実施者	医療機器ガイドライン事業実務委員会
事業内容	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する。
目標	革新的医療技術の開発・審査ガイドラインの策定とその活用 （2030 年までの成果目標）
成果・達成状況	これまでにガイドラインは、10 分野 54 件を公表。具体的な公表状況は以下のとおり。
	（令和元年 12 月公表）
	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 2019（手引き）
	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 2019（手引き）
	再生医療等製品（遺伝子治療用製品を除く）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 2019（手引き）
	ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）照射システム開発ガイドライン 2019（手引き）
	（平成 31 年 3 月公表）
	外科手術用及び内視鏡下手術用（体腔鏡下手術に使用される）低侵襲プラズマ止血装置開発ガイドライン 2019（手引き）
	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 2019（手引き）
	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）
	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 2019（手引き）
	PDT 機器開発ガイドライン 2019（手引き）
	insilico 評価に関する開発ガイドライン 2019（手引き）
	（平成 30 年 11 月公表）
	マグネシウム合金を用いたスーチャーアンカー及び骨接合材料等の整形インプラントに関する開発ガイドライン 2018（手引き）
	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 29 年 10 月公表）
	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 8 月公表）
	マグネシウム合金の医療応用に関する開発ガイドライン（総論）（手引き）

	(平成 29 年 3 月公表)
	三次元積層造形技術を用いた歯科補綴装置の開発ガイドライン 2017 (手引き)
	再生医療等製品の製造所における顕微鏡の設置と維持管理に関するガイドライン 2017 (手引き)
	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 2017 (手引き)
	(平成 27 年 12 月公表)
	外科手術用低侵襲プラズマ止血装置開発ガイドライン 2015 (手引き)
	積層造形医療機器開発ガイドライン 2015 (手引き)
	高生体適合性 (カスタムメイド) 脊椎インプラントの開発ガイドライン 2015 (手引き)
	高生体適合性 (カスタムメイド) 上肢人工関節開発ガイドライン 2015 (手引き)
	ロボット技術を用いた活動機能回復装置開発ガイドライン 2015 (手引き)
	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 (手引き)
	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 2015 (手引き)
	トレーニングシステム【改訂】
	ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン【改訂】
	(平成 27 年 3 月公表)
	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)
	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 2015 (手引き)
	高生体適合性 (カスタムメイド) 人工足関節の開発ガイドライン 2015 (手引き)
	DNA チップを用いた医療用診断装置の性能評価法に関する指針
	ナビゲーション医療分野共通部分【改訂】
	(平成 26 年 7 月公表)
	ヘルスソフトウェア開発に関する基本的考え方
	(平成 25 年 3 月公表)
	カスタムメイド人工膝関節
	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
	遺伝子発現解析用 DNA チップ
	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
	(平成 24 年 8 月公表)
	カスタムメイド人工股関節
	無菌接続インターフェース設計
	トレーニングシステム
	遺伝子発現解析用 DNA チップ

	(平成 22 年 11 月公表)
	除染パスボックス設計ガイドライン
	植込み型神経刺激装置
	カスタムメイド骨接合材料
	ナビゲーション医療機器の位置的性能の品質担保
	(平成 22 年 2 月公表)
	ヒト細胞培養加工装置の設計ガイドライン
	(平成 20 年 6 月公表)
	ヒト細胞培養加工装置の設計ガイドライン
	ハイブリッド型人工骨・骨補填材
	次世代（高機能）人工股関節
	脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステム
	骨折整復支援システム
	ナビゲーション医療分野共通部分
	(平成 19 年 5 月公表)
	高機能人工心臓システム
	DNA チップ
○ガイドラインの公表 HP https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/report_iryoku_fukushi.html	

13. 革新的医療機器創出支援プロジェクト	
事業概要・目的	実施者が有する医療機器のシーズ等に基づき、医療現場のニーズを踏まえた医療機器・システムの研究開発を推進することにより、革新的な医療機器の創出につなげることを目的とする。 既に医療機器開発につながるシーズを持つ「医療機器開発研究」実施者が主体的な立場で、「開発サポート機関」から提供される講義・研究開発指導を効果的に習得し、実用化を見据えた革新的な医療機器・システムの開発につなげる。 1) 医療機器開発研究 ・応募時点で開発している医療機器について、試作機の改良を行う。または、実施期間上の制約等の理由で実機作成が困難な場合には改良機の設計図、設計コンセプトを示す。 ・本プロジェクトの成果として当該医療機器のどのような改良が達成されたか、また、どの支援が効果的であったかを示す。 2) 開発システムの工学的・医学的評価 ・「医療機器開発研究」に採択された事業者に対して、それぞれが研究している試作機の改良が効果的に達成されること。 ・本プロジェクトの成果としてどのような「開発サポート」が医療機器の改良に効果的であったかを示すこと。
実施期間	平成 30 年度
予算	143,472 千円（調整費：20,000 千円）
成果・達成状況	（１）共通指標実績 学会誌・雑誌等における論文：国内誌 7 件、国際誌 9 件 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表：国内 13 件、外国 9 件 特許出願：2 件 （２）事業化に向けた取り組み 事業化体制：作成済 2 件 プロトタイプ：作成済 4 件 臨床試験：実施済 1 件 申請・承認：準備中 1 件 製造・販売：－

研究開発課題 13-1)

耐久性と信頼性を追求した超小型な磁気浮上型遠心式小児用人工心臓の研究開発

実施期間	2018 年 8 月 7 日～2019 年 3 月 31 日	予算	16,744 千円
実施機関	茨城大学		
研究開発の目的			
小児用人工心臓開発の成否を決める最も重要な要素のひとつは、血液適合性の良い軸受機構の小型化・高性能化である。本研究では、超小型な磁気浮上モータを用いた遠心式小児用人工心臓を開発し、医学的評価（溶血試験および急性動物実験）を実施して実用化に伴う課題を明らかにする。その結果をもとに、小児用人工心臓実現に挑戦する。			
研究開発の実施内容、最終目標			
1) 高性能化磁気浮上モータ・遠心血液ポンプ製作 動物実験用機器開発の迅速化を図るために、先行研究で高支持力化、高トルク化設計した磁気浮上モータを製作した。遠心血液ポンプについては、本事業開始前に設計ができており、必要なポンプ性能（揚程 100 mmHg、流量 0.5-2.5 L/min を回転数 4000-6000 rpm で達成）、流体力・流体粘性による振動抑制効果は既に担保されていたため、訪問機関と相談しながら急性動物実験を見据えたポンプ室、流入出ポート形状を決定、製作した。開発した磁気浮上モータおよび遠心ポンプを組み合わせ、人工心臓試験機駆動時の浮上インペラ振動特性、消費電力計測、ポンプ性能確認を行った。実用化に際しては、ドライブラインケーブルの堅牢化、駆動・制御システム（コントローラとバッテリー）の開発が必要である。			
2) 開発システムの工学的・医学的評価 ①溶血試験 国立循環器病研究センターにて溶血試験を実施した。本試験では ROTAFLOW を対照ポンプとし、1 回の実験につきウシ血液を閉回路内で 4 時間循環させた。30 分ごとに採取した回路内血液の遊離ヘモグロビン濃度を計測し溶血性能を評価した。小児ポンプは広範囲に流量調節が必要であるため、流量 1.0 L/min、2.5 L/min（過酷条件）において各 1 回ずつの評価を実施した。本実験では、磁気浮上モータの浮上インペラ振動特性、入力電力、ポンプ性能確認等の工学的評価も行った。 ②急性動物実験 国立循環器病研究センターに付属する実験動物管理施設の指針に従い実験計画を綿密に練り、成ヤギを用いた急性動物実験を行った。本実験では、麻酔下で 24 時間磁気浮上ポンプを駆動し、循環補助性能に加えて、溶血特性評価、解剖所見を行った。			
成果・達成状況			
・開発機器の工学的評価： 開発人工心臓を模擬循環閉回路へ接続し、血液粘度を模擬した 40wt%のグリセリン水溶液を循環させ、人工心臓のポンプ特性、磁気支持性能、消費電力を評価した。開発人工心臓は、4000-5500 rpm の駆動回転数で、100 mmHg の揚程に対して 0.5-2.5 L/min の循環補助が可能であり、小児用人工心臓としての性能目標を発揮した。すべての想定動作点で、浮上インペラの振動振幅や傾き角度を非常に小さく抑制でき、非接触で浮上インペラを磁気支持可能であった。その時の消費電力は 0.5-6.0 W であり、開発目標（10 W 以下）をクリアした。			
・開発機器の医学的評価（国立循環器病研究センターにおける溶血試験および急性動物実験） 閉循環回路を用いて、循環流量を 1.0 L/min と 2.5 L/min の条件下で溶血試験を行った。両条件において非接触でポンプを駆動可能であった。流量 1.0 L/min では溶血量は非常に小さかった。一方、過酷条件の 2.5 L/min 駆出時では、回転数増加に伴い入力電力が増加することでモータの温度上昇が起こり若干の溶血が惹起された。 ヤギを用いて急性動物実験を 1 例実施した。開発人工心臓を実験動物の体外に設置、左心室脱血、大動脈送血によるバイパスを形成し、流量 1.0 L/min において、麻酔下で 24 時間の循環補助を行った。十分な循環補助を確認し、血圧変動により磁気浮上が破綻することはなかった。試験終了後の解剖による所見では、ポンプ内の接着部や段差における微量な血栓の付着、腎臓での梗塞巣が見られたものの、臨床上では問題のないレベルであった。気浮上技術が血液適合性の向上に			

	関して高い有効性を有すること明らかにすると共に、ポンプ加工法や発熱抑制等の今後の課題の洗い出しができた。 ・改良型小児用人工心臓の開発（磁気浮上モータの小型化・省エネルギー化） 動物実験を実施して得られた血液適合性、磁気浮上動特性の知見および課題点を踏まえて、モータコアの磁性材料を純鉄無垢材から低損失材料（圧粉磁心）へ変更して入力電力低減することで、開発機器の入力電力を 1-3 W 低減した。改良型の小児用磁気浮上人工心臓の磁気支持性能の評価、およびポンプケーシングの製作工程を継続して検討している。
	共通指標
	別添資料に掲載

研究開発課題 13-2)

手術の完全自動録画を実現するマルチカメラ搭載型无影灯の研究開発

実施期間	2018年8月5日～2019年3月31日	予算	24,439千円
実施機関	慶應義塾大学		

研究開発の目的

研究開発代表者がこれまで使用していた実験用の機器は、スタンド型无影灯の周囲に4台のビデオカメラを設置したものであった(右図)。これでも従来のカメラと比較すれば飛躍的な確実性で患部を捉えることができたが、无影灯を動かすことができないなどの課題があった。実用のためには、通常无影灯と同程度の操作性や、映像を視聴しやすい環境の構築などが課題であった。本研究開発では、1) 无影灯型マルチカメラの試作品を完成させること、2) 多視点術野映像視聴のソフトウェアの試作品を完成させること、3) 術野映像を対象とする画像認識エンジンの試作品を完成させること、を目的とした。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 无影灯型マルチカメラの試作

スタンド型无影灯の5つのライトユニットの中央部の光源を、それぞれカメラに置換した无影灯を製作する。

2) 画像認識による多視点術野映像の視聴支援

術野が見えている映像を自動で選択するために、画像認識の機械学習モデルを作成する。

成果・達成状況

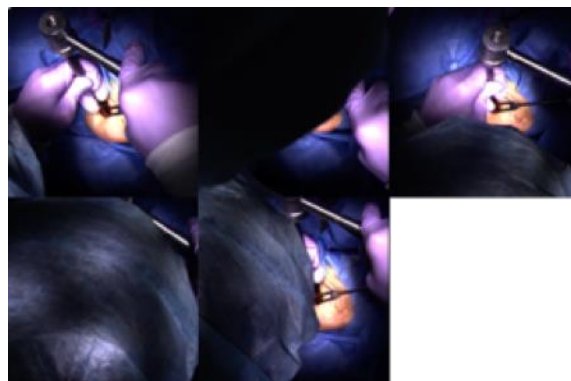
1) 无影灯型マルチカメラの試作

スタンド型无影灯の5つのライトユニットの中央部の光源を、それぞれカメラに置換した无影灯を製作した(下図左)。通常无影灯としての操作が可能であり、どのように術野を照らしたとしても、術野に直接光が届いている限り、いずれかのカメラでは常に術野が撮影された。(下図右)

製作した試作機



5視点の映像



2) 画像認識による多視点術野映像の視聴支援

術野が見えている映像を自動で選択するために、画像認識の機械学習モデルを作成した。Chengらの手法を採用し、「色」や「テクスチャ」の特徴から「体表」「体内」などを識別するモデルを作成した(右図下)。認識された領域の大きさを比較して、術野がよく見えている画像を自動で選択し表示させることで、常に術野を視認できる手術映像を作成することができた。

これら成果については、医療従事者向けのメディアサイト M3.com の「AI ラボ」でも取り上げられた。

共通指標

別添資料に掲載			
研究開発課題 13-3)			
血圧変動をターゲットにした自律的経神経血圧制御デバイスの開発			
実施期間	2018 年 8 月 10 日～2019 年 3 月 31 日	予算	16,887 千円
実施機関	九州大学		
研究開発の目的			
血圧の変動性における増幅系は多々あるが、抑制系は動脈圧反射による即時型の圧緩衝が主である。動脈圧反射は、現在の血圧値に応答し、交感神経を介して血圧の絶対値と変動を調節する負帰還制御系反射である。同反射に介入するデバイスとして動脈圧受容器電気刺激装置 (Barostim neo, CVRx 社, 米国) がすでに臨床応用され、交感神経を介した降圧効果が示されている。しかしながら一定強度の持続的な刺激であり、秒、分、時間単位で起きる血圧変動は抑制できない。本研究は、動脈圧反射の負帰還制御系を構築し、動脈圧受容器の電気刺激により、動脈圧反射機能を向上もしくは再建することで血圧の絶対値と変動を最適化する革新的高血圧治療デバイス (Smart-Baroreflex Activation Therapy: S-BAT) 開発を目的とする。			
研究開発の実施内容、最終目標			
1) 試作機作製 これまでに構築した動脈圧反射電子制御アルゴリズムに従い、血圧平均値と血圧変動を最適化する「高血圧治療デバイス (Smart-Baroreflex Activation Therapy: S-BAT)」の試作機作製を行う。			
2) 主要特許出願と特許戦略策定 本品の実用化に向けて、出願手続きを行う。			
3) 医療機器開発現場調査 高度管理医療機器の製造、販売および R&D を行なっている医療機器メーカーにおいて、安全性検証試験や滅菌方法、QMS などの製品開発工程を調査する。			
4) 薬事戦略策定 承認に向け、全体計画の策定を開始した。			
成果・達成状況			
1) 試作機作製 アンペックス社 (東京府中市) のサポートを受けながら、刺激装置の基板の設計や作製を行った。開発したアルゴリズムや機器の動作検証や最適化をラットおよび犬の動物モデルで検証し、論文化した。最終的にはあらゆるタイプの血圧 (間欠的測定、連続測定、収縮期のみの測定) 入力に対して、刺激強度を決定し、血圧を制御できる電子基板を作成した。今後、実用機に合わせて最適化を進めることとした。			
2) 主要特許出願と特許戦略策定 本品の実用化において米国ベンチャー企業との協業も視野に入れていたことや早期の出願を目指し米国仮出願より行うこととし、2018 年 11 月 1 日に特許申請を行った。同特許は 2019 年 10 月までに PCT 出願を行う予定である。また、事業化にはより実践的知識を有する弁理士の参画が必要と判断し、特許事務所に調査や戦略のコンサルテーションを依頼し、コア技術の特許習得、周辺特許などについて助言を得た。実用化企業への導出を目的として、東京のスタートアップベンチャーであるニューロシューティカルズ社に上記特許をライセンスアウトした。			
3) 医療機器開発現場調査 高度管理医療機器の製造、販売および R&D を行なっている医療機器メーカーにおいて、安全性検証試験や滅菌方法、QMS などの製品開発工程を学んだ。また、マーケティングにおいては、血圧変動のニーズ調査、血圧関連デバイスの市場調査を行った。			
4) 薬事戦略策定 本デバイスは高度管理医療機器 (クラスⅣ) に分類され、承認には、安全性のみならず一定の臨床的エンドポイントの改善が要求されると予想された。類似デバイスの米国やヨーロッパにおける薬事承認状況を調査の上で九州大学 ARO に薬事戦略サポートを依頼し、全体計画の策定を開始した。			

	共通指標
	別添資料に掲載

研究開発課題 13-4)

歯周組織の構造・機能を包括的に再生する次世代バイオインプラントシステムの開発

実施期間	2018年8月7日～2019年3月31日	予算	19,968千円
------	----------------------	----	----------

実施機関 徳島大学

研究開発の目的

高齢化社会を迎えた我が国において、歯の喪失や機能障害は増加の一途をたどっており、その本質的解決はQuality of lifeに関わる国民の健康長寿を支えるための重要な課題とされている。歯の喪失に対する口腔インプラント治療は、健全歯に侵襲を与えることなく咬合機能の代替や審美性の回復、長期的予後の安定に寄与することから、従来の歯科医療を根本から変革する治療にまで発展しており、世界規模で口腔インプラント治療のニーズが高まっている。しかしながら、現在の口腔インプラントは歯槽骨と直接結合するため、天然歯のような歯根と歯槽骨を連結する歯周組織が存在しない。そのため、①顎骨が成長過程にある若年者に適応不可であることや、②経年的な咬合変化への対応が困難、③口腔内の天然歯との連結が不可能であるといった改善点が残されている。さらには、歯周組織の存在による免疫学的な防御機構（歯根膜組織内への毛細血管の侵入）がないため、④インプラント周囲炎などの感染が重篤化しやすいこと、⑤周囲歯槽骨の垂直的吸収が惹起されやすいとされている。また最近では、⑥インプラント治療を受けた高齢者が要介護状態となった場合に、口腔ケアの不十分さからインプラント周囲の重度炎症や、それに付随した誤嚥性肺炎を生じることが報告されるようになった。歯周組織を有する天然歯であれば抜歯処置を行うことが可能であるものの、骨結合しているインプラントは外科的除去が非常に困難であり、介護医療の現場からも改善が強く望まれている（出典：窪木拓男ほか、日本歯科評論別冊，2014）。以上の背景から、天然歯と同等の歯周組織構造を有するバイオハイブリッドタイプの口腔インプラント技術の重要性は、上述のアンメットメディカルニーズに対応できる治療技術として期待されており、永らく口腔インプラント治療の課題とされてきた、天然歯の歯周組織の解剖学的構造と生理機能を補填する次世代バイオハイブリッド型インプラントを開発することを目的とした。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 移植用デバイスの開発

歯科における臨床的実装を踏まえた移植用デバイスが開発する。

2) 新規インプラント形状の開発

天然歯根と同等の歯周組織の結合・維持を可能とする新規形状インプラントが開発する。

3) 移植システムと生着評価

1) 移植用デバイスと、2) 新規形状インプラントを統合して、ビーグル犬を用いたバイオインプラント移植システムの確立と生着評価を行う。

4) バイオインプラント周囲歯周組織の微細構造と生理機能の実証

バイオインプラント周囲に形成される歯周組織が、天然歯と同等の微細構造および歯の生理機能を有しているかについて解析する。

成果・達成状況

1) 移植用デバイスの開発

歯科技工技術・材料を駆使して、使用する金属材料の形態や直径、強度などの物理性状を変化させることにより、歯周組織形成・成熟に効果的なメカニカルストレスの伝達を可能とするデバイス設計を行った。本事業では、デバイス試作品ならびに改良品の製作・検証を行い、改良品においては実際の歯科診療にて使用可能なデバイス構造とするため、インプラント体との連結機構や上部冠構造の装着様式において、従来のインプラント治療に即した改良を実施した。これらの移植用デバイスは、イヌ移植試験にて脱落・破損することなく、バイオインプラント周囲に歯周組織の形成を生じさせることが可能であった。

以上より、本項目では歯周組織形成に効果的なメカニカルストレス伝達を可能とするデバイス

設計が実証されたとともに、歯科における臨床的実装を踏まえた移植用デバイスが開発された。

2) 新規インプラント形状の開発

本開発が進めるバイオインプラントは、従来型インプラントのような骨結合による生着様式ではないため、歯周組織の結合・維持を促進するインプラント形状および表面性状の開発を行った。国内インプラントメーカーと共同して、歯科用インプラントに付与されているスレッド形状から、機能的な歯根膜線維の走行を生み出すための天然歯根形状・表面性状に類似したインプラント体を試作した。この新規形状インプラントは、開発項目①の移植用デバイスとの連結機構により、歯周組織形成に必要な機械的刺激がインプラントに伝達されるような構造を付与した。新規形状インプラントは、イヌ移植試験にて歯周組織の機能的結合による顎骨生着が認められており、インプラント表層に天然歯と同等のセメント質形成も実証された。

以上より、本項目では天然歯根と同等の歯周組織の結合・維持を可能とする新規形状インプラントが開発され、移植用デバイスと連携したバイオインプラントシステムとなりうることが示された。

3) 移植システムと生着評価

本項目では、開発項目①移植用デバイスと、開発項目②新規形状インプラントを統合して、ビーグル犬を用いたバイオインプラント移植システムの確立と生着評価を行った。10～13 カ月齢ビーグル犬の下顎第一大臼歯の抜歯を行い、その抜歯窩を利用して、移植用デバイスと新規形状インプラントを連結させた状態で移植・固定を行うバイオインプラント移植モデルを構築した。バイオインプラントは、移植期間に伴ってインプラント周囲に適切な歯槽骨の治癒が認められ、移植 9 週目においては、レントゲン検査にてインプラント周囲に適切な歯根膜腔が確認されており、組織学的解析から天然歯と同等の歯周組織構造がインプラント周囲に形成されていることが示された。

4) バイオインプラント周囲歯周組織の微細構造と生理機能の実証

天然歯の歯周組織は、歯根表面に存在するセメント質内にシャーピー線維を封入し、歯根や周囲歯槽骨と連結した歯根膜線維が多数走行する微細構造を有している。さらに歯周組織の存在により、歯の移動能（歯根膜機能）や神経伝達能（神経機能）が備わっている。本項目では、バイオインプラント周囲に形成される歯周組織が、天然歯と同等の微細構造および歯の生理機能を有しているかについて解析した。

開発項目③において、イヌ顎骨に生着が認められた実施例を用いて、歯周組織の微細構造を確認するために電子顕微鏡による解析を行った。走査型電子顕微鏡（SEM）解析により、バイオインプラント周囲に歯根膜線維の結合および適正な線維走行が確認され、天然歯の歯根膜線維とほぼ同等の線維形成がなされていることが示された。次に、透過型電子顕微鏡（TEM）解析により、バイオインプラント表層をより高倍率で観察したところ、インプラント表層にはセメント質の形成が認められており、そのセメント質には歯根膜シャーピー線維の侵入が確認された。これらの結果より、イヌ顎骨に生着したバイオインプラントの歯周組織は、天然歯の歯周組織と同等の解剖学的な微細構造を有していることが明らかとなった。

共通指標

別添資料に掲載

研究開発課題 13-5)

重度片麻痺患者の地上歩行に介入する下肢リハビリロボットの研究開発

実施期間	2018 年 8 月 10 日～2019 年 3 月 31 日	予算	25,434 千円
------	---------------------------------	----	-----------

実施機関 株式会社国際電気通信基礎技術研究所

研究開発の目的

本プロジェクトでは、中枢神経疾患による運動麻痺の歩行リハビリテーションのために、従来技術では難しかった歩行中の足関節運動に介入するために開発してきたトレッドミル上で使用する下肢リハビリテーションロボットを改良し地上歩行に適用できるようにすることを目的とする。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 地上歩行に介入する下肢リハビリテーションロボットの開発

トレッドミル歩行に加えて地上歩行において立脚期の足関節運動に介入可能なよう、下肢リハビリテーションロボットを改良することで、地上歩行でも足関節運動へ介入し、運動学習へ介入するための下肢リハビリテーションロボットを開発する。

2) リハビリテーション病院（臨床実証のための訪問機関）による実証的な検証

地上歩行へ適応させた下肢リハビリロボットを試作し、まず研究所において、模擬的な実証環境を整備し、システムの導入方法や運用方法について、実験室内にて性能の検証を行い、リハビリテーション施設への実装方法や運用方法などを検証する。

成果・達成状況

1) 地上歩行に介入する下肢リハビリテーションロボットの開発

トレッドミル歩行に加えて地上歩行において立脚期の足関節運動に介入可能なよう、下肢リハビリテーションロボットを改良することで、地上歩行でも足関節運動へ介入し、運動学習へ介入するための下肢リハビリテーションロボットを開発した。具体的には、空気圧人工筋の制御ユニットの小型化と平面移動式免荷装置への実装により、地上歩行へ適応させるための改良研究を行った。多面的な臨床ニーズに沿った改良の仕様導出と実証を行うために、訪問機関として関西医科大学および慶應義塾大学病院、リハビリテーション病棟を有する病院の協力と、当該研究プロジェクトの開発サポートチームの協力とを得て、臨床ニーズに従ったシステムの仕様策定を実施した。より具体的には、足底圧と関節角度を計測するリアルタイムインタフェースと、空圧制御、データベースへの転送機能を有する制御ユニットシステムを構築し、平面移動式免荷装置に下肢リハビリロボットを組み込むことにより、地上歩行における足関節運動に介入するシステムを実現した。

2) リハビリテーション病院（臨床実証のための訪問機関）による実証的な検証

地上歩行へ適応させた下肢リハビリロボットを試作し、まず研究所において、模擬的な実証環境を整備し、システムの導入方法や運用方法について、実験室内にて性能の検証を行い、リハビリテーション施設への実装方法や運用方法などを検証した。さらに、下肢リハビリロボットの装具を幅広い体格や症例の患者に対応できるようにフィッティングの改善を行い、関西医科大学および慶應義塾大学病院や、これまで運用してきた臨床フィールドである、湘南慶育病院・東神奈川リハビリテーション病院に加えて、東京湾岸リハビリテーション病院などの、リハビリテーション施設において、機器の性能検証のための環境整備を行った。さらに、健常者3名および脳卒中患者1名を対象として臨床トライアルにより、実証的にリハビリテーションに必要な地上歩行における歩行速度やデータベースへのデータ転送の安定性などについて、安全性や安定性などの性能検証を実施した。

さらに、当該プロジェクトの開発サポートチームの支援により、当該機器が下肢リハビリテーションにおいてどのような位置づけであるか、また、医療機器としての該当性などについて検討し、下肢リハビリテーションロボットとしての介入コンセプトの再設定を行った。

従来機器はモータ駆動のため、高い安全性とパワー重量比の両立が困難で、歩行中の股関節や膝関節の運動へ介入する機器はあっても、地上歩行の足関節運動に十分に介入できるロボットは存

	在しなかった。また、当該プロジェクトで開発したロボットは、軽量かつ力強くコンパクトかつ軽量・安全である。このような特徴のあるシステムを、トレッドミル歩行・地上歩行の両方で臨床現場にて運用し、機能検証を臨床現場において達成したことで、当該システムの実用化へ向けたコンセプト実証と臨床研究へ向けた研究開発体制が整備された。
	共通指標
	別添資料に掲載

研究開発課題 13-6)

若手研究者向け医療機器事業化サポートプログラムの開発

実施期間	2018年8月1日～2019年3月31日	予算	40,000千円(調整費:20,000千円)
------	----------------------	----	------------------------

実施機関 公益財団法人医療機器センター

研究開発の目的

本事業では若手研究者が、自らの研究シーズを事業化するためのプロジェクトマネジメントができるよう、チームビルディングを始めとする、医療機器の上市に向けた多面的基礎要素(ファンダメンタルズ)について、多様な講師陣により座学およびメンタリングを提供する。

研究開発の実施内容、最終目標

1) 座学・講義の基本コース

医療機器の事業化を考える際に最低限必要となる、医療技術発展概論、医療機器産業概論、医療機器法規制概論、保険制度概論、医療機器の知財概論の講義を行う。

2) 座学・講義の実践コース

プロジェクトマネジメントおよび実務能力の涵養を目的として、ニーズ発掘から始まる開発・事業化の流れに関する講義、企業側の事業化戦略に関する講義、産学のコラボレーション開発戦略に関する講義を行う。

2) ケースメソッド講義

より深いディスカッションを通じた学びが得られるよう配慮した講義を行う。

2) メンタリング

座学講義やケースメソッドでの議論を通じて得た知識・実務能力・意思決定能力を自らの研究に反映させるべく、若手研究者の研究開発計画の評価とメンタリングを、医療機器産業研究所研究員と外部の専門家により、各若手研究者に対してメンタリングを実施する。

2) 外部組織による若手研究計画の評価とサポート内容の評価

本プログラム提供前後でどのように成長したかについて、外部機関による客観的評価を実施し明らかにすることで本サポートプログラムの妥当性を確認する。

2) 医療・ヘルスケア分野におけるデジタルデータに関する「協調」と「競争」の現状整理

サポートプログラムの充実を図るため、若手研究者の関連領域となるデジタルデータを活用した研究開発の推進体制や連携体制などの海外事例を調査する。

成果・達成状況

1) 座学・講義の基本コース

座学講義の基本コースでは、医療機器の事業化を考える際に最低限必要となる、医療技術発展概論、医療機器産業概論、医療機器法規制概論、保険制度概論、医療機器の知財概論の講義を行った。医療技術発展概論では、医療機器の過去からの発展を、医療の変遷とともに概説することで、将来の医療技術のありうる方向性について講義した。医療機器産業概論では、医療・ヘルスケア領域のビジネスと医療機器法規制概要を国民皆保険制度との関連から概説した。医療機器における知財概論では、医療機器に関する知的財産権(特許、意匠等)について、薬事規制との違いや薬事規制と同時に知的財産を考える必要性も踏まえ全般を学んだ。医療機器法規制概論では、医療機器の薬事規制の全般について、特にモノの規制と業態としてのヒト(法人)の規制について概説した。最後に、保険制度概論では、医療機器の保険償還制度について全般を学んだ。

2) 座学・講義の実践コース

実践コースでは、プロジェクトマネジメントおよび実務能力の涵養を目的として、ニーズ発掘から始まる開発・事業化の流れに関する講義、企業側の事業化戦略に関する講義、産学のコラボレーション開発戦略に関する講義を行った。

2) ケースメソッド講義

ケースメソッド講義においては、TAVI(経カテーテル大動脈弁留置術)の製品化プロセス(経カテーテルで留置される人工心臓弁の医師の着想から、起業、そして事業化までの過程)に関する教

材を用いた。ケースメソッド授業当日は、若手研究者に加え、研究開発代表者が所長を務める医療機器産業研究所の研究員など7名（企業出身者4名、PMDA出身者1名、医工学研究出身者1名、弁理士1名）に加え、TAVIの製造販売企業から5名、医療機器産業に知見が深い弁理士1名の参加を得て、より深いディスカッションを通じた学びが得られるよう配慮した。

2) メンタリング

座学講義やケースメソッドでの議論を通じて得た知識・実務能力・意思決定能力を自らの研究に反映させるべく、若手研究者の研究開発計画の評価とメンタリングを、医療機器産業研究所研究員と外部の専門家により、各若手研究者に対して、3～5回のメンタリングを個別に実施した。必要に応じて、外部専門家の紹介や若手研究者の所属機関の知財担当者やと共同で研究開発を進める研究者も交えたメンタリングとなり、企業への橋渡しなども行った。

2) 外部組織による若手研究計画の評価とサポート内容の評価

本事業開始時点の研究計画書と、座学およびメンタリングを経た後にブラッシュアップした研究計画書とを各々評価し、本プログラム提供前後でどのように成長したかについて、外部機関による客観的な評価を実施し明らかにすることで本サポートプログラムの妥当性を確認した。

評価項目は、市場理解、マーケティング、開発戦略、薬事保険、知的財産、販売物流、事業計画、人材組織の8分野とし、各分野で5項目のチェック項目を設定し、合計40項目で評価した。どの若手研究者も本サポートプログラムの成果により初回評価から最終評価に範囲が拡大していることが示された。

2) 医療・ヘルスケア分野におけるデジタルデータに関する「協調」と「競争」の現状整理

サポートプログラムの充実を図るため、若手研究者の関連領域となるデジタルデータを活用した研究開発の推進体制や連携体制などの海外事例を調査し、医療・ヘルスケア分野におけるデジタルデータに関する「協調」と「競争」の現状整理を行った。

共通指標

別添資料に掲載

3. 当省(国)が実施することの必要性

当省(国)が実施することの必要性については、終了時評価時点においてなお、次の①から⑤のいずれかを満たすものであるなど、当省(国)において、当該制度を実施することが必要であることが明確であることが必要とされている。

- ① 多額の研究開発費、長期にわたる研究開発期間、高い技術的難度等から、民間企業のみでは十分な研究開発が実施されない場合。
- ② 環境問題への先進的対応等、民間企業には市場原理に基づく研究開発実施インセンティブが期待できない場合。
- ③ 標準の策定、データベース整備等のうち社会的性格が強いもの(知的基盤)の形成に資する研究開発の場合。
- ④ 国の関与による異分野連携、産学官連携等の実現によって、研究開発活動に新たな付加価値をもたらすことが見込まれる場合。
- ⑤ その他、科学技術的価値の観点からみた卓越性、先導性を有していたり、挑戦的(チャレンジング)な研究開発など、国が主体的役割を果たすべき特段の理由がある場合。

本事業(未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業)においては、日本が強みを持つロボット技術や診断技術等を活用した世界最先端の革新的な医療機器・システムの開発・実用化という点において、①、④および⑤、開発の指針となる手引き(ガイドライン)の策定という点で③を満たすことは明らかであり、当省(国)が関与することは妥当であるといえよう。

4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

事業アウトカム達成に至るまでのロードマップは、終了時評価時点においてなお、時間軸に沿って、以下の点を踏まえて作成され、必要に応じて改定されていることが求められている。

- ① 事業アウトカムの目標値及び事業アウトプットの目標値の達成時期
- ② 事業アウトカムの目標値達成に至るまでの取組

本事業においては 2 ページの「Ⅰ.研究開発課題(プロジェクト概要)」の「2. 各プロジェクトの実用化にむけた進捗」として、ロードマップに代えて示されている。ここには研究開発課題別に具体的な目標値および取り組みが明記されており、ロードマップの代替として妥当であると言える。

5. 研究開発の実施・マネジメント体制等

研究開発の実施・マネジメント体制等については、終了時評価時点においてなお、事業の目的及び事業アウトカムを踏まえ、以下の点について明確かつ妥当であること、また事業の推進者及び実施者の役割と責任が明らかになっていることが求められている。

- ① 制度の運営体制・組織・個々のテーマの採択プロセス
- ② 事業の進捗管理(モニタリングの実施、制度関係者間の調整等)
- ③ 制度を利用する対象者・個々の制度運用の結果が制度全体の運営の改善にフィードバックされる仕組み・成果の利用主体に対して、成果を普及し関与を求める取組・国民との科学・技術対話の実施などのコミュニケーション活動・資金配分・社会経済情勢等周囲の状況変化への柔軟な対応(目標の再設定や、体制の変更、加速・中止も含めた計画変更の可否など)
- ④ 国内外の他者において実施されている類似の研究開発や競合する研究開発等がある場合、そのマネジメントの状況の比較

6. 費用対効果

本事業のマネジメントを行っている AMED においては、研究分野に関して優れた学識経験や研究開発の実績等を有し、研究開発課題の評価及び業務運営に関して見識を有する専門家をプログラムディレクター(PD)、プログラムスーパーバイザー(PS)、プログラムオフィサー(PO)として配置している。PD、PS、PO は協力して、連携分野全体の課題を把握し、担当する連携分野の運営や分野間の協力の推進等の高度な専門的調整を行うとともに、研究開発提案の評価・発掘や基礎研究の成果を臨床研究・実用化につなげる一貫した運営を行っている。研究開発課題の評価においても、外部有識者により構成される課題評価委員会で事前評価、中間評価、事後評価を実施している。本事業においてもこのような運営をおこなっており、基本的に上記の①~④を満たしていると言える。

【医療機器産業市場について】

我が国の医療機器市場規模は、平成 16 年以降、増加に転じ、2 兆円超規模で推移。我が国の医療費は、平成 28 年度は 42.1 兆円で、その約 7%が医療機器市場である。世界の医療機器市場の動向は、高齢化の進展や、新興国の国際需要の拡大を受け、医療機器のグローバル市場は、拡大傾向。国内市場も拡大傾向にあるが、輸入額の増加が顕著である。

【本研究開発事業の目的及び効果等】

医療機器の世界市場は今後も拡大すると予測される中、2015 年 6 月に「優れた医療機器を国民に安全かつ

迅速に届ける議員連盟」において、「市場規模」「成長率」「日本企業のシェア」の切り口から、我が国として注力すべき5つの重点分野(手術支援ロボ、人工組織・臓器、低侵襲治療、画像診断、在宅医療)が定められた。

本研究開発事業においては、その分野を中心に、日本が強みを有するロボット技術、診断技術、ICT等を活用した日本発の世界最先端の革新的な医療機器・システムの開発・実用化を行った。具体的には、先端技術を有する企業・大学等がコンソーシアムを形成し、開発に比較的長期間を要し、開発費用や開発リスクが高い医療機器の開発を実施。

よって、本研究開発事業において、非臨床研究を終えたものが、製品化されれば、我が国医療機器産業の国際競争力強化の実現につながると考えられる。

日本医療研究開発機構対象経費
平成30年度予算額 129億円(一部再掲)

研究開発のフェーズ

- 基礎研究**
 - 医療分野研究成果展開事業
大学等と企業との連携を通じ、大学等のシーズ等の実用化に向けて革新的な医療機器につながる技術・機器・システムを開発
- 応用研究**
 - 未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業
ロボット技術、IT等を応用して、低侵襲の治療装置や早期に疾患を発見する診断装置など、医療現場のニーズに応えた、日本発の、国際競争力の高い医療機器・システムの開発を実用化に向け推進
- 非臨床**
 - 医工連携事業化推進事業
ものづくり中小企業と医療機関等との医工連携により、医療ニーズに応える医療機器の開発を推進
 - 医療機器開発推進研究事業※
産学官連携による日本発の革新的医療機器の創出を目指す質の高い非臨床研究及び臨床研究・医師主導治験等を支援
- 臨床研究・治験**
 - 開発途上国・新興国等における医療技術等実用化研究事業
海外における医療機器等のニーズに基づく研究開発等を支援
 - 審査の迅速化・質の向上と安全対策の強化(医薬品等規制調和・評価研究事業)
研究開発から承認審査、市販後対策に至るまでの規制、国際標準化等について、科学技術と社会的要請を調和させる研究を推進
 - クリニカル・イノベーション・ネットワーク(CIN)推進支援事業
レジストリ情報の利活用加速のため、登録項目(同意取得、利用目的等)を精査
- 実用化**
 - 国産医療機器創出促進基盤整備等事業
医療機器の研究開発を行う医療機関で、医療機器を開発する企業の人材を受け入れて、研修等を通して開発人材の育成等を推進
 - 医療機器開発支援ネットワークの構築(医工連携事業化推進事業)(再掲)
中小企業のものづくり技術を核として、開発初期段階から事業化に至るまで、「伴走コンサル」として切れ目ないワンストップ支援

資金源

- 厚生省、文科省、企業・ベンチャー等による研究実用化の推進

予算

- 平成30年度予算額118.3億円
- 平成30年度予算額40.3億円
- 平成30年度予算額30.4億円
- 平成30年度予算額12.3億円
- 平成30年度予算額3.1億円
- 平成30年度予算額11.2億円《再掲》
- 平成30年度予算額0.7億円《再掲》
- 平成30年度予算額1.5億円
- 平成30年度予算額11.0億円

その他

- 適切な審査と安全対策のための基盤整備

支援基盤

- ロボット介護機器開発・標準化事業
自立支援型ロボット介護機器を開発する企業に対して補助を行うとともに、我が国のロボット介護機器開発の成果を、海外展開につなげるための環境整備を支援

介護

- 医療機器開発支援ネットワークの構築(医工連携事業化推進事業)(再掲)
中小企業のものづくり技術を核として、開発初期段階から事業化に至るまで、「伴走コンサル」として切れ目ないワンストップ支援

研究開発

- 医療分野研究成果展開事業
大学等と企業との連携を通じ、大学等のシーズ等の実用化に向けて革新的な医療機器につながる技術・機器・システムを開発

○医療機器の輸出額を倍増(平成23年約5千億円→約1兆円) ○5種類以上の革新的医療機器の実用化 ○国内医療機器市場規模の拡大 3.2兆円

Ⅱ. 外部有識者（評価検討会等）の評価

1. 事業アウトカムの妥当性

医療機器・システムの研究開発は、上市までのプロセスの長さ、開発リスクの高さ及び許認可に要するコスト等が伴う上、本事業で選定された研究開発は、がんの革新的な治療技術や診断技術、内視鏡手術を高度化するデバイス、AIやICTを活用した医療機器など、多くは民間企業だけでは取り組むことが難しく難度の高いものであるが、そのような状況であるにも関わらず、「医療機器としての承認」、つまり“臨床現場で使用可能な水準まで技術を成熟させること”をアウトカムの指標としていることは評価できる。また、日本発の世界最先端の革新的な医療機器・システムの開発・実用化を行うとする目標設定は、今後も拡大が予測される医療機器分野において我が国の医療機器産業の国際競争力を強化する点で妥当である。

一方、今後同種の事業を行う場合、医療機器としての承認に加えて、さらにそれによる医療や産業への波及効果（例えば診断・治療の迅速化や効率化、革新的医療機器の事業化・産業化）などの多様なアウトカム目標を視野に入れることも必要である。さらに、マーケティング、承認戦略、保険償還戦略、知財戦略、品質マネジメント、販売戦略といった項目で確度の高い戦略が立っているかを評価し、事業化の見込みを評価する必要がある。

【肯定的所見】

・（A委員）医療機器・システムの研究開発は、上市までのプロセスの長さ、開発リスクの高さ及び許認可に要するコスト等が伴うことを考慮すると、事業アウトカム指標及び目標値は概ね妥当と考えられる。

・（B委員）日本が強みを有する分野における世界最先端の革新的な医療機器・システムの開発・実用化を目指す事業であり、事業アウトカムが実現した場合には、我が国における医療技術の向上のみならず日本の産業育成や国際競争力向上といった大きな成果が期待される。

・（C委員）重点分野である手術支援ロボ、人工組織・臓器、低侵襲治療、イメージング（画像診断）、在宅医療機器）を中心として、日本が強みを有するロボット技術、診断技術、ICT等を活用した日本発の世界最先端の革新的な医療機器・システムの開発・実用化を行うとする目標設定は、今後も拡大が予測される医療機器分野において我が国の医療機器産業の国際競争力を強化する点で妥当である。また、分野ごとに設定されたプロジェクトごとに明確な件数目標設定がなされており妥当である。

・（D委員）事業アウトカムとして上市数ではなく医療機器としての承認を受けた件数を設定する事は、事業期間と医療機器の開発期間を考慮すると妥当と考える。

・（E委員）事業アウトカムについて、本事業で開発する医療機器・システムについて医療機器としての承認を受けた件数とする事は妥当である。本事業で選定された研究開発は、がんの革新的な治療技術や診断技術、内視鏡手術を高度化するデバイス、AIやICTを活用した医療機器など、まさに未来の医療につながるテーマが選定されている。これらのテーマの多くは民間企業だけでは取り組むことが難しく難度の高いものである。そのような状況であるにも関わらず、「医療機器としての承認」、つまり“臨床現場で使用可能な水準まで技術を成熟させること”をアウトカムの指標としていることは評価できる。

【問題あり・要改善とする所見】

・（A委員）今後同種事業を行う場合医療機器としての承認に加えて、さらにそれによる医療や産業

への波及効果（例えば診断・治療の迅速化や効率化、革新的医療機器の事業化・産業化など）の多様なアウトカム目標を視野に入れることも必要だと思われる。

・（B委員）本研究事業におけるアウトカムとして、医療機器として承認を受けた件数（令和3年度18件、令和6年度26件）が設定されているが、現時点での各プロジェクトの実用化に向けた進捗状況を踏まえると目標達成の実現性に若干の不安がある。本研究開発事業では、実用化までに長期間を有しリスクの高い創造的イノベーションを推進する分野の研究を対象としているため、研究の進捗状況や国内外の研究動向等を踏まえて柔軟な対応も必要である。

・（C委員）プロジェクトごとに挑戦的（チャレンジング）な研究開発に該当するものについては、産業社会に大きな変革（ハイインパクト）をもたらすものであることを前提とした目標値が適切であるところ、そのような難易度を考慮した目標設定がなされていればなお良いと考える。

・（D委員）医療機器の研究開発にあたっては承認の達成は一つのマイルストーンではあるが、他にマーケティング、承認戦略、保険償還戦略、知財戦略、品質マネジメント、販売戦略と言った項目で確度の高い戦略が立っているかを評価し、事業化の見込みを評価する必要があると考える。このような高額の予算が投入される事業においては、承認の件数のみでなくこのような点でもアウトカム評価が行えると望ましい。事業期間内に評価可能なアウトカムとして、事業期間内にどの程度の民間資金投入・調達がなされたかといった指標を設ける事は考慮出来るかもしれない。

・（E委員）特になし

2. 研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性

日本が強みを持つロボット技術や診断技術等を活用した世界最先端の革新的な医療機器・システムの開発・実用化や、開発の指針となる手引き（ガイドライン）の策定、研究者と企業の共同事業体による革新的な医療機器・システムの開発・実用化、革新的な医療機器・システムの開発を牽引していく人材を対象に医療機器の試作品開発・評価の支援は、いずれも研究開発要素及びそれらの連携・統合が明確であり、目標達成のための方法（アプローチ）として、適切である。また、事業全体として、事業アウトプットの目標値が達成され、さらに、共通指標実績である国内外の論文発表や学会発表等も着実に積み重ねられており高く評価できる。

一方、プロジェクトごとに挑戦的（チャレンジング）な研究開発に該当するものについては、技術的な限界、ノウハウ、うまくいかなかった要因等の分析、副次的成果や波及効果等の得られた成果、今後の見通しについても適切に説明されていればなお良いと考える。今後、国際標準の形成等に関して、予算規模や期間を考慮して取り組まれることを期待する。

【肯定的所見】

・（A委員）本事業では革新的医療機器・システムの開発に向けて、診断機器・治療機器及びその支援システムの開発、あるいはそれらを支える技術検討支援、若手研究者育成支援などを行い、さらに対象疾患、対象機器も多岐にわたる13の個別事業を実施し、有益な研究成果を多数生み出した。その中でも、特に「スマート治療室（SCOT）の開発」は、世界に先駆けてICTと医療を結びつけ先端医療機器と医療機器連携システムを組み込んだ革新的な医療システムの提案であり、特許の数も多く、本事業を代表する優れた成果と言えよう。また「低侵襲がん診療装置研究開発プロジェクト」では、一件承認済みであり高い研究成果を示している。

・（B委員）本研究開発事業全体として、事業アウトプットの目標値が達成され、さらに、共通指標

実績である国内外の論文発表や学会発表等も着実に積み重ねられており高く評価できる。

・（Ｃ委員）日本が強みを持つロボット技術や診断技術等を活用した世界最先端の革新的な医療機器・システムの開発・実用化や、開発の指針となる手引き（ガイドライン）の策定、研究者と企業の共同事業体による革新的な医療機器・システムの開発・実用化、革新的な医療機器・システムの開発を牽引していく人材を対象に医療機器の試作品開発・評価の支援は、いずれも研究開発要素及びそれらの連携・統合が明確であり、目標達成のための方法（アプローチ）として、適切である。

・（Ｄ委員）プロジェクトの課題は事業期間前半には骨太な領域が、後半においてはより医療現場の具体的なニーズに則した課題設定が行われている。疾患領域に関しては他に日本が技術力を活かしていないが世界的に大きな市場が見込まれる診療科領域も対象に出来るとよりバラエティに富んだプロジェクトが期待できる。

・（Ｅ委員）本事業の研究開発及び事業アウトプットについて、「革新的な医療機器・システムの開発実施件数を平成３０年度末時点で３６件とすることは明確であり妥当である。本事業では１１のプロジェクト、４０のサブプロジェクトで構成されている。民間では取り組めない高難度のテーマであるにも関わらず、４０件のうち３６件（９割）が事業化を目指した開発である（基礎研究ではない）ことは、わが国の医療機器産業の国際競争力を高める観点から評価できる。

【問題あり・改善とする所見】

・（Ａ委員）一部に事業化体制が未整備であったり、論文・特許等の研究成果も少ないプロジェクトがあるので、今後事業アウトプットの在り方等の検討をお願いしたい。

・（Ｂ委員）各プロジェクト間において、事業アウトプットの目標達成や特許申請等に差が認められるものの、今後の研究進捗による目標達成が期待される。

・（Ｃ委員）プロジェクトごとに挑戦的（チャレンジング）な研究開発に該当するものについては、技術的な限界、ノウハウ、うまくいかなかった要因等の分析、副次的成果や波及効果等の得られた成果、今後の見通しについても適切に説明されていればなお良いと考える。

・（Ｄ委員）●関連する論文発表、特許出願に関して一定の成果を認めているものの、国際標準の形成、プロトタイプに関して、予算規模や期間を考慮するとより進捗を期待したい。●事業の性質を考えると、論文数や学会発表が指標として妥当とは思わない。

・（Ｅ委員）特になし

３．当省(国)が実施することの必要性

本事業を国が実施することの必要性は高い。本事業で選定された研究開発は、いずれも単独の企業では実現できない革新的な医療機器・システムに関するものである。国が実施することによって民間企業だけでは構築されない連携体が構築されるとともに研究開発が進められ、共有のプラットフォームとなる成果もみられた。また、国の関与による異分野連携、産学官連携等の実現によって、研究開発活動に新たな付加価値をもたらすことが見込まれ、実際に研究成果としてそのような例が見られていることは特筆すべきである。

今後、研究成果が上がったものから順次実用化・事業化に向かうように、国の適切な支援を期待する。

【肯定的所見】

・（Ａ委員）本プログラムは、技術的難度が高く、民間企業のみでは十分な研究開発が実施されない

場合に該当するとともに、国民の福祉向上にとって緊急性を有するため、国で進めることは大きな意義がある。また国の関与による異分野連携、産学官連携等の実現によって、研究開発活動に新たな付加価値をもたらすことが見込まれ、実際に研究成果としてそのような例が見られていることは特筆すべきである。

・（Ｂ委員）本研究開発事業では、実用化までに長期間を有しリスクの高い創造的イノベーションを推進する分野の研究を対象としており、このような分野では民間の企業等のみによる研究開発では不十分であるため国が実施することの必要性は明確である。

・（Ｃ委員）日本が強みを持つロボット技術や診断技術等を活用した世界最先端の革新的な医療機器・システムの開発・実用化という点において、①、④および⑤、開発の指針となる手引き（ガイドライン）の策定という点で③を満たすことは明らかであり、当省（国）が関与することは妥当である。

・（Ｄ委員）本事業を国が実施することの必要性評価は妥当である。

・（Ｅ委員）本事業を国が実施することの必要性は高い。本事業で選定された研究開発は、いずれも単独の企業では実現できない革新的な医療機器・システムに関するものである。国が実施することによって民間企業だけでは構築されない連携体が構築されるとともに研究開発が進められ、共有のプラットフォームとなる成果もみられた。

【問題あり・要改善とする所見】

・（Ａ委員）今後、研究成果が上がったものから順次実用化・事業化に向かうように、今後の国の適切な支援も期待したい。

・（Ｂ委員）特になし

・（Ｃ委員）特になし

・（Ｄ委員）特になし

・（Ｅ委員）特になし

４．事業アウトカム達成に至るまでのロードマップの妥当性

知財戦略、プロトタイプ、臨床試験、承認といった医療機器の上市に向けたマイルストーンと個々のプロジェクトの進捗状況が明確に示されており、本プログラムの達成状況がよく分かる点は高く評価できる。

一方、各プロジェクトの実用化に向けた進捗状況は明確に示されていたものの、目標に向けた全体のシナリオあるいはロードマップが示されていないので、今後は是非示されることを期待する。

【肯定的所見】

・（Ａ委員）各プロジェクトの実用化に向けた各段階と個々のプロジェクトの進捗状況が明確に示されており、本プログラムの達成状況がよく分かる点は高く評価できる。

・（Ｂ委員）各プロジェクトの実用化にむけた進捗が明確に記載されている。

・（Ｃ委員）本事業においては「Ⅰ．研究開発課題（プロジェクト概要）」の「１．事業アウトカム」でロードマップが示されている。このロードマップでは、研究開発課題別に具体的な目標値および取り組みが明記されており、ロードマップとして妥当であるとする。

・（Ｄ委員）知財戦略、プロトタイプ、臨床試験、承認と言った医療機器の上市に向けたマイルスト

ーンをロードマップに設定している事は妥当である。

・（E委員）一部のプロジェクトがプロトタイプの作成に留まっているものの、半数のプロジェクトが承認申請の段階、8割以上のプロジェクトが臨床試験段階まで進んでいる。事業化に向けて適切なロードマップが描かれている。

【問題点・改善とする所見】

・（A委員）各プロジェクトの実用化に向けた進捗状況は明確に示されていたものの、目標に向けた全体のシナリオあるいはロードマップが示されていなかったため、今後はぜひ示されることを期待したい。また本プロジェクトはAMEDで実施されたわけであるが、国の健康医療政策の中での位置付けや経済産業省の中の医療機器政策の中での位置付け（他プログラム・プロジェクトとの関連性）等も、今後明確にされることを期待したい。

・（B委員）●あらかじめ設定されていた事業アウトカムの達成目標値や最終目標に対して、その成果や見通しが明確に記載されていない研究課題もある。今後の研究進捗による目標達成を期待したい。●事業アウトカムの目標値達成に至るまでの取組（国際標準化や国際展開、規制緩和等を含む実用化に向けた取組等）について、より明確な記載が求められる。

・（C委員）特になし

・（D委員）医療機器開発の他の基本戦略であるマーケティング、承認戦略（承認は事業期間内に得られないとしても）、保険償還戦略、知財戦略、品質マネジメント、販売戦略といった項目も加えてロードマップ管理する方が良いと考える。

・（E委員）特になし

5. 研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性

本研究開発事業全体として、研究実施・マネジメント体制がしっかりと構築し運営されており高く評価される。また、個別のプロジェクトのマネジメントにもそれぞれ工夫が見られ、異なるセクターや分野の研究グループを適切にマネージし研究開発の進捗管理をしている例が見受けられ高く評価できる。具体的には、各プロジェクトは順調に知財の取り組みや研究成果の発表を行い、承認申請や事業化に向けても着実に進展していること、複数のプロジェクトが次の段階のプロジェクトに採択されるなど、優れた成果を上げていることも特筆すべきである。更にAMEDにおいては優れた学識経験や研究開発の実績を有する専門家をプログラムディレクター（PD）、プログラムスーパーバイザー（PS）、プログラムオフィサー（PO）として配置し、PD、PS、POが連携してプログラム全体のマネジメントが行われている。

一方、個別プロジェクトの実施機関に関して、非常に多数の機関が連なっているものもあり、プロジェクトマネジメントの困難さ、複雑さが推測された。また、研究開発成果の事業化体制に関して、より細やかなアウトプットを設定する方が適切と考える。特に、事業化体制については採択時点もしくは各プロジェクトの早期の段階で概ねの方向性が示されていることが望ましい。

【肯定的所見】

・（A委員）未来医療を実現する医療機器・システムのプログラムとして13のプロジェクトを束ねる全体マネジメントはよく機能したとみられる。また個別のプロジェクトのマネジメントにもそれぞれ工夫が見られ、異なるセクターや分野の研究グループを適切にマネージし研究開発の進捗管理をしている例が見受けられ高く評価できる。具体的には、各プロジェクトは順調に知財の取り組み

や研究成果の発表を行い、承認申請や事業化に向けても着実に進展していること、複数のプロジェクトが次の段階のプロジェクトに採択されるなど、優れた成果を上げていることも特筆すべきである。

・(B委員) 本研究開発事業全体として、研究実施・マネジメント体制がしっかりと構築し運営されており高く評価される。

・(C委員) 研究開発の実施・マネジメント体制の詳細までは資料からは評価できないが、計画から実施、評価に至る体制について大きな問題はなく妥当であるとする。

・(D委員) 本事業全体のマネジメントに関しては終了時評価時点で採択プロセスの評価などは困難であるがプロセスを通じて AMED への運営委託を行っており妥当であるとする。

・(E委員) 本事業の研究開発の実施・マネジメント体制は適切である。AMED においては優れた学識経験や研究開発の実績を有する専門家をプログラムディレクター (PD)、プログラムスーパーバイザー (PS)、プログラムオフィサー (PO) として配置し、PD、PS、PO が連携してプログラム全体のマネジメントがおこなわれた。また、研究開発課題の評価においては、外部有識者により構成される課題評価委員会で事前評価、中間評価、事後評価が実施されている。

【問題あり・要改善とする所見】

・(A委員) 特になし

・(B委員) 今後、事業アウトプットの目標達成や特許申請等の成果達成が期待・見込まれる研究事業も多く、引き続き適切な進捗管理が必要である。

・(C委員) 特になし

・(D委員) ●個別プロジェクトの実施機関に関して、非常に多数の機関が連なっているものもあり、プロジェクトマネジメントの困難さ、複雑さが推測された。●研究開発成果の事業化体制に関してより細やかなアウトプットを設置する方が妥当とする。特に事業化体制については採択時点もしくは各プロジェクトの早期の段階で概ねの方向性が示されている事が望ましいとする。

・(E委員) 特になし

6. 費用対効果の妥当性

本事業の費用対効果はおおむね妥当である。半数のプロジェクトが承認申請の段階、8割以上のプロジェクトが臨床試験段階まで進んでおり、これらのプロジェクトが事業化することでわが国の医療機器産業の国際競争力向上に資すると期待される。医療機器市場は今後の産業構造の変遷を考慮すると我が国の産業国際競争力強化のために欠く事の出来ない領域である。研究開発には費用が必要であるが、ニーズの目利き・開発の成功・適切な事業化戦略が達成された暁には長期にわたる国際競争力を獲得する事が出来る。

一方、今後、本プログラムの成果を有効に活かし事業化・産業化に結びつけるためには、新たな段階の投資が必要であるのでそれに対する対応を検討しておく必要がある。また、現時点では、具体的な費用対効果の数値根拠を示すことができず、各研究課題における目標達成状況を踏まえながら、引き続き費用対効果を注視する必要がある。

【肯定的所見】

・(A委員) 我が国の医療機器市場の増大や医療機器のニーズへの対応、さらには世界の医療機器市

場での国際競争力の確保のためには、我が国の先進医療機器の開発は急務である。その意味で総額 247 億円という国からの投資は有益な多数の研究開発成果につながり、有効に機能したと考えられる。

- ・（B 委員）研究課題で開発が進められている革新的な医療機器やシステム実用化が実現すれば、医療の現場に革新的な変化をもたらすことが予想され、産業育成、国際競争力の向上、さらには医療者負担の軽減等を通じて高い費用対効果が得られるものと期待される

- ・（C 委員）拡大が顕著である医療機器市場において我が国として注力すべき 5 つの重点分野（手術支援ロボ、人工組織・臓器、低侵襲治療、画像診断、在宅医療）を中心に、日本が強みを有するロボット技術、診断技術、ICT 等を活用した日本発の世界最先端の革新的な医療機器・システムの開発・実用化を行っており、費用対効果は妥当であると考ええる。

- ・（D 委員）医療機器市場は今後の産業構造の変遷を考慮すると我が国の産業国際競争力強化のために欠く事の出来ない領域である。研究開発には費用が必要であるが、ニーズの目利き・開発の成功・適切な事業化戦略が達成された暁には長期にわたる国際競争力を獲得する事が出来る。

- ・（E 委員）本事業の費用対効果はおおむね妥当である。医療機器産業は将来のわが国経済を支える重要産業である。そのうえで、「優れた医療機器を国民に安全かつ迅速に届ける議員連盟」で定められた重点分野を中心にプロジェクトの選定がなされた。半数のプロジェクトが承認申請の段階、8 割以上のプロジェクトが臨床試験段階まで進んでおり、これらのプロジェクトが事業化することでわが国の医療機器産業の国際競争力向上に資すると期待される。

【問題あり・要改善とする所見】

- ・（A 委員）今後、本プログラムの成果を有効に活かし事業化・産業化に結びつけるためには、新たな段階の投資が必要であるのでそれに対する対応を検討しておく必要がある。

- ・（B 委員）現時点では、具体的な費用対効果の数値根拠を示すことができず、各研究課題における目標達成状況を踏まえながら、引き続き費用対効果を注視する必要がある。

- ・（C 委員）特になし

- ・（D 委員）事業アウトカムに関しては、承認件数のみでは無く、研究開発課題に即して医療機器開発・事業化における基本戦略、マイルストーンを考慮したアウトカム設定が出来るとより良い成果評価が可能と考える。

- ・（E 委員）民間企業だけでは取り組めない困難な課題に挑戦していることから、費用対効果については純粋に本事業のプロジェクトで製品化されたものの経済価値だけでなく、異業種の有力な企業が医療機器産業への参入が促進されるといった効果も含めて評価するべきである。

7. 総合評価

本事業の革新的な医療機器やシステム実用化が実現し、国内外への広い展開や応用が可能となれば、患者の QOL の向上や、医療従事者への負担軽減の観点で、従来の医療に革新的な変化をもたらす、さらには、国内の医療機器産業の国際競争力の向上が期待される。そして、医療機器分野では、我が国の研究開発への国・民間資金の投資は、圧倒的に強い国際競争力を持つ米国に比べると少ないため、研究開発・事業化推進へのさらなる強化をする必要があることから、本事業の意義は高いと考えられる。

また、本事業におけるプロジェクトについて、約半数が承認申請段階に到達し、約 8 割が臨床試

験段階に到達していることから、適切なプロジェクト選定、プロジェクトマネジメント、評価が行われたと考えられる。特に、プロジェクトの中でも、「スマート手術室（SCOT）」は興味深い成果といえる。SCOTを実際に目の当たりにすることで、イノベティブな発想が促進され、やがては他のイノベティブな医療機器の開発につながるのではないかと期待する。このように、医療機器産業に携わる者の意識に大きな影響を与えたり、未来指向の医療を目指す学界や産業界の機運を醸成する等の効果が創出されているように感じる。このような効果を発することこそ本事業の意義があり、高く評価されるべきである。

一方、事業アウトカムの目標値達成の出口を見据えた上で、さらなる省庁間連携により、国際標準化や海外展開支援等の実用化に向けた取組を一層加速する必要がある。

また、最終的には民間資金での事業化が必要となるため、研究開発と並行して承認取得戦略・保険償還戦略・知財戦略・品質マネジメント・販売戦略をマイルストーンで管理するべきと考える。

【肯定的所見】

・（A委員）本研究開発プログラムにおいては、大きく分けて（１）国民の健康医療福祉の質的向上、（２）医療機器分野の事業化・産業化への道筋、（３）医療機器産業としての国際競争力の向上、への貢献が求められており、それらの面から評価を行った。中でも未来医療を実現する医療機器・システムの研究開発として「スマート治療室（SCOT）」や「機能的生体組織製造技術」、「低侵襲がん診療装置研究開発プロジェクト」に見られるように大変ユニークで先進的な研究成果が多く見られ、全体としては大変有効な研究開発プログラムであったと言えよう。

・（B委員）本研究開発事業の革新的な医療機器やシステム実用化が実現し、国内外への広い展開や応用が可能となれば、従来の医療に革新的な変化をもたらすことが期待される。さらには、国内の産業育成、日本の国際競争力の向上、新しい医療システムの構築による医療者負担の軽減等が期待される。

・（C委員）拡大を続ける我が国の医療機器市場において我が国が強みを発揮できる分野において集中的に開発を進め、日本発の世界最先端の革新的な医療機器・システムの開発・実用化を行うことは、拡大する医療費の削減、高齢化の進展や、新興国の国際需要の拡大が見込まれる国際市場において我が国医療機器産業の国際競争力強化を実現するうえで極めて重要である。このような環境下、本事業は上記のアウトカムに基づいて的確に事業目標が設定され、明確な数値目標の下、着実に成果を上げている点で妥当であると考ええる。

・（D委員）医療機器市場は今後の産業構造の変遷を考慮すると我が国の産業国際競争力強化のために欠く事の出来ない領域である。研究開発には費用が必要であるが、ニーズの目利き・開発の成功・適切な事業化戦略が達成された暁には長期にわたる国際競争力を獲得する事が出来るため、投資対効果の高い領域である。一方でこの投資効果の高い医療機器領域への投資金額の総量では、我が国の研究開発への国・民間資金の投資はこの領域で圧倒的に強い国際競争力を持つ米国に比べると少なく、研究開発・事業化推進への一段の投資を国・民間資金で強化する必要がある、本事業の意義は高い。

・（E委員）本事業は、革新的な医療機器・システム開発を指向し、民間では難しい内容・体制による挑戦的なプロジェクトが選定された。困難なプロジェクトであるにも関わらず、半数が承認申請段階に到達し、８割が臨床試験段階に到達していることから、適切なプロジェクト選定、プロジェ

クトマネジメント、評価がおこなわれたと考えられる。プロジェクトの中でも「スマート手術室（SCOT）」は興味深い成果といえる。SCOTは、医療機器産業に関わる者に「未来の医療」の姿を意識させ、考えさせる役割を果たしていると感じた。SCOTを見ることでイノベーター的な発想が促進され、やがてイノベーター的な医療機器の開発につながるのではないかと期待する。このように、医療機器産業界にいる者の意識に大きく影響を与えたり、未来の医療に向かう産業界の機運を醸成したりといった効果が創出されているように感じる。一般の人に夢も与えている。このような側面にこそ本事業の意義があり、高く評価されるべきことではないかと思う

【問題あり・要改善とする所見】

- ・（A委員）これらの研究開発成果のうち将来有望な技術成果を、さらに次のステップに繋げる方策を是非期待したい。
- ・（B委員）事業アウトカムの目標値達成の出口を見据えた上で、さらなる省庁間連携を含めて、国際標準化や国際展開、規制緩和等を含む実用化に向けたより一層の取組等を加速する必要がある。
- ・（C委員）事業アウトカム、事業アウトプットの妥当性、数値目標の設定の妥当性、事業アウトプットに至るまでのロードマップの妥当性について特に重視した。
- ・（D委員）本事業の趣旨の一つとして、多額の研究開発費、長期にわたる研究開発期間、高い技術的難易度のために民間企業のみでは十分な研究開発が実施されない課題への国の資金の投資がある。この趣旨自体は妥当である一方でこのような課題であっても、最終的には民間資金での事業化が必要となり、その実現には研究開発と並行して承認戦略・保険償還戦略・知財戦略・品質マネジメント・販売戦略といった事業基本戦略の立案・遂行をマイルストーン管理するべきだと考える。また、事業化体制については採択時点もしくは各プロジェクトの早期の段階で概ねの方向性が示されている事が望ましいと考える。
- ・（E委員）。事業化を目的としていることを考えれば、投入された資金の額に対して特許件数はやや少なく感じられた。

【評点を付けるに当たり、考慮した（重要視した）点】

- ・（A委員）本研究開発プログラムの評点を付けるにあたり、上記のごとく（１）国民の健康医療福祉の質的向上、（２）医療機器分野の事業化・産業化への道筋、（３）医療機器産業としての国際競争力の向上、への貢献の面から考慮した。（１）、（２）については十分な貢献が見られたと考えられる。（３）はむしろ今後の課題であり、特に我が国が遅れている治療機器への積極的な進出を期待したい。
- ・（B委員）本研究開発事業では、実用化までに長期間を有しリスクの高い創造的イノベーションを推進する分野の研究を対象としていることから、事業アウトカムや費用対効果を明確に記載することが難しいことが部分も多く、今後の着実な進捗による期待を踏まえた上で評価を行った。
- ・（C委員）事業アウトカムの妥当性、研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性、事業アウトカム達成に至るまでのロードマップの妥当性及び費用対効果の妥当性。
- ・（D委員）上記の観点から、評点を付けるにあたってはロードマップにおける達成度を考慮した。
- ・（E委員）大きな資金を投入した事業であることから、事業化の可能性については重視した。承認申請段階にあるプロジェクト、臨床試験段階にあるプロジェクトの件数から、適切な事業運営がおこなわれたと思う。

8. 今後の研究開発の方向等に関する提言

1. 事業化・産業化、さらには国際競争力の確保に向け、今回の事業におけるそれぞれのプロジェクトの成果について、TRL（Technology Readiness Level：技術成熟度レベル）を個別に見極め、今後の事業化・産業化に向け、どのように展開すべきかを慎重に判断し、その上で、①すでにかなり上位のTRLに達しており、今後は主として民間と市場に任せて普及を図る段階、②中上位のTRL段階にあり、今後も国内や国際市場での競争等に向けてさらに国が支援を必要とする段階、③中位のTRLにあり、今後は別の研究開発プロジェクト等でさらに成果を出していく、等の判断をし、必要な政策・施策に繋げていく。そして、どの段階にあっても産業界・学術界・行政の連携は必要であり、引き続き有効なマネジメントを行っていくべきである。
2. 健康寿命の延伸など患者及び国民に対する恩恵のみならず、医療従事者の負担軽減、国際競争力や産業育成の向上を目指し、日本の優位性を活かす研究開発をより重点的に推進すべきである。
3. 事業アウトカム、事業アウトプットに関する数値目標の達成及びロードマップの達成を担保するための活動の一つとして、研究開発の成果の知財化に続く「国際標準化」による市場のルール形成について積極的な支援を提言したい。「国際標準化」を支援することにより、特に事業アウトプットの達成を事業アウトカムの達成に確実に繋げる活動を活性化することが可能となると考える。特に、研究・開発者集団によるプロジェクトにおいては、市場のルール形成にまで事業構想の検討が至らないケースが多く、また、標準化に係る専門家の参画も限定的であると考えられるところ、この部分を積極的に支援する意義は大きいと考える。
4. マーケティング、承認取得戦略、保険償還戦略、知財戦略、品質マネジメント、販売戦略と言った項目で確度の高い戦略が立っているかを評価し、事業化の見込みを評価する必要がある。
5. 大型プロジェクトであることから難しいかもしれないが、新しいプレイヤーがどんどんチャレンジして、未来医療を志す多くの研究者や企業にとって、よりいっそうチャンスがある仕組みにすることを期待する。

【各委員の提言】

・（A委員）本プログラムは未来医療実現に向けた医療機器・システム研究開発として期待された十分な成果を出したと言えよう。課題はこの次のステップとしてさらに事業化・産業化さらには国際競争力の確保に向けてどのような展開を図るかということである。そのためには今後以下の諸項目の検討を期待したい。（１）今回のそれぞれの研究プロジェクト成果のTRL（Technology Readiness Level：技術成熟度レベル）を個別に見極め、今後事業化・産業化に向けてどのように展開すべきかを慎重に判断する。（２）その上で、①すでにかなり上位のTRLに達しており、今後は主として民間と市場に任せて普及を図る段階、②中上位のTRL段階にあり、今後も国内や国際市場での競争等に向けてさらに国が支援を必要とする段階、③中位のTRLにあり、今後は別の研究開発プロジェクト等でさらに成果を出していく、等の判断をして、必要な政策・施策に繋げていく。（３）一方、上記のどの段階にあっても産業界・学術界・行政の連携は必要であり、引き続き有効なマネジメントを行っていく。（４）本分野においては、今後特に治療機器の国際競争力を高めることが期待されているが、そのためには研究開発を含めて引き続き国の支援が必要であり、そのための戦略が特に重要である。

・（B委員）●健康寿命の延伸など患者および国民に対する恩恵のみならず、医療従事者の負担軽減、

国際競争力や産業育成の向上を目指して、日本の優位性を活かす研究開発をより重点的に推進すべきである。●文部科学省、厚生労働省と連携して開発の初期段階から実用化、国際展開を見据えて一貫通貫の取組を行うとされているが、事業アウトカムの目標値達成に至るまでの取組として、国際標準化や国際展開、規制緩和等を含む実用化に向けた取組等、さらなる省庁間連携が求められる研究課題もある。従来の省庁間連携にとどまらず、内閣府主導で行われている戦略的イノベーション創造プログラム等の様々なプロジェクトと連携を行うことを検討する等、実用化に向けた一層の加速化を検討することが望まれる。●個々の課題では、そのプロジェクトの主旨に沿った質の高い革新的な研究が実施されているが、関連する分野における課題間で連携を進めることにより相乗効果が得られる可能性もある。

・(C委員) ●今後、本プロジェクトに採択する研究開発テーマの基準として、「IP ランドスケープ」による客観的なエビデンスの活用を提言したい。具体的には、本プロジェクトでは、手術支援ロボ、人工組織・臓器、低侵襲治療、画像診断、在宅医療を我が国として注力すべき重点分野として選定したうえで、日本が強みを有する分野としてロボット技術、診断技術、ICT 等を特定して支援を実施しているところ、個々の研究開発プロジェクトが、①真に世界市場で伍していけるポジションを有しているか、②競合との関係で真に有意に立てる競争力を有しているか、③第三者の特許等の侵害（発明の利用）の状況はどうか、について客観的に評価するために、IP ランドスケープ（特許等の知財の調査・解析）を実施することにより、主観に頼らず客観的な評価を実施することができると考える。このように「IP ランドスケープ」による評価を実施することにより、客観的に成功確率の高い研究開発テーマを積極的、効率的、効果的に支援し、研究開発の成果を市場における事業アウトプットに確実に繋げることが可能となると考える。特に、研究・開発者集団によるプロジェクトにおいては、純粋にアカデミックな評価の基準が先行し、客観的な事業評価の基準が遅れがちとなることが多いと考えられるところ、この部分を支援する意義は大きいと考える。●事業アウトカム、事業アウトプットに関する数値目標の達成及びロードマップの達成を担保するための活動の一つとして、研究開発の成果の知財化に続く「国際標準化」による市場のルール形成について積極的な支援を提言したい。具体的には、本プロジェクトに採択された研究開発の成果として、医療機器としての治験を完了したとして、それが必ずしも市場における成功を意味するものではないところ、当該医療機器に関する特許等の知財の一部を開放して国際標準化し、あるいは、当該医療機器を組み込んだバリューチェーンの川下の知財を取得して同様に国際標準化することにより、バリューチェーン全体の市場のルールを本プロジェクトの成果たる医療機器の真価が発揮できるように形成することが可能となると考える。このように「国際標準化」を支援することにより、特に事業アウトプットの達成を事業アウトカムの達成に確実に繋げる活動を活性化することが可能となると考える。

特に、研究・開発者集団によるプロジェクトにおいては、市場のルール形成にまで事業構想の検討が至らないケースが多く、また標準化に係る専門家の参画を受ける機会も限定的であると考えられるところ、この部分を積極的に支援する意義は大きいと考える。

・(D委員) ●医療機器市場は今後の産業構造の変遷を考慮すると我が国の産業国際競争力強化のために欠く事の出来ない領域である。研究開発には費用が必要であるが、ニーズの目利き・開発の成功・適切な事業化戦略が達成された暁には長期にわたる国際競争力を獲得する事が出来るため、投資対効果の高い領域である。一方でこの投資効果の高い医療機器領域への投資金額の総量では、我が国の研究開発への国・民間資金の投資はこの領域で圧倒的に強い国際競争力を持つ米国に比べる

と少なく、研究開発・事業化推進への一段の投資を国・民間資金で強化する必要があり、本事業の意義は高い。 ●本事業を国が実施する事の必要性の根拠は妥当と考える。一方でこのような必要性のある課題であっても、最終的には民間資金での事業化が必要となり、その実現には研究開発と並行して承認戦略・保険償還戦略・知財戦略・品質マネジメント・販売戦略といった事業基本戦略の立案・遂行をマイルストーン管理するべきだと考える。また、事業化体制については採択時点もしくは各プロジェクトの早期の段階で概ねの方向性が示されている事が望ましいと考える。 ●プラットフォーム構築課題と個別の医療ニーズ課題に関する評価は異なっても良いと考える。具体的には下記のような評価を検討したい。 ◆プラットフォーム構築：国際基準化、どれだけの企業がアクセスしたか、プラットフォームを発想の原点とした新規事業（開発案件・ビジネスディベロップメント）の発生数 ◆個別の医療ニーズ課題：事業化のステージの進捗、開発の進捗に加えて承認戦略・保険償還戦略・知財戦略・品質マネジメント・販売戦略といった事業基本戦略が立案・遂行。 ●米国などでは医療機器のようなディープテック領域の研究開発でリスクを取れるのはベンチャー企業が中心であり、本事業の採択プロジェクトにアールリーステージのベンチャー企業が含まれていなかったため、本事業において採択時にアールリーステージのベンチャー企業も採択され得る状況にあったのが懸念された。

・（E委員） ●よりいっそう事業化の可能性を高めるために、良質な特許出願を促進する仕組みを検討していただけたらと思う。事業化を考え、論文より特許を重視していただきたい。 ●医療機器産業界の意識を未来へ向けて一段も二段もステージアップさせるような、夢のあるプロジェクトの採択に力をいれていただけたらと思う。 ●未来医療を志す多くの研究者や企業にとって、よりいっそうチャンスがある仕組みにいただけたらと思う。大型プロジェクトであることから難しいかもしれないが、新しいプレイヤーがどんどんチャレンジして採択される仕組みになると、よりよいと思う。

<上記提言に係る担当課室の対処方針>

1. 本事業の後継事業の構成において、TRL（Technology Readiness Level：技術成熟度レベル）を採用し、2種類の技術開発プロジェクトを設けた。中上位のTRLに位置づけられる技術は、国内外の競争等に向け、国による支援を実施することとした。他方、中位のTRLに位置づけられる技術及び協調領域における基盤的な技術については、国の事業として実施することとした。これらのプロジェクトについて、産業界・学术界・行政の連携の必要性に鑑み、有効なマネジメントを行うため、引き続き、AMEDによる管理・運用を行っている。

2. 健康寿命の延伸など患者および国民に対する恩恵のみならず、医療従事者の負担軽減、国際競争力や産業育成の向上を目指して、日本の優位性を活かす研究開発をより重点的に推進するため、我が国の医療機器に関する競争力ポテンシャル、公的支援の必要性及び医療上の価値等を踏まえ、平成30年度にAMEDにおいて5つの重点分野（※）を策定し、後継プロジェクトの採択の基準としている。

※ ①検査・診断の一層の早期化・簡易化、②アウトカムの最大化を図る診断・治療の一体化、③予防、④高齢化により衰える機能の補完・QOL向上、⑤デジタル化/データ利用による診断治療の高度化

3. 「国際標準化」による市場のルール形成について積極的な支援の重要性については認識してお

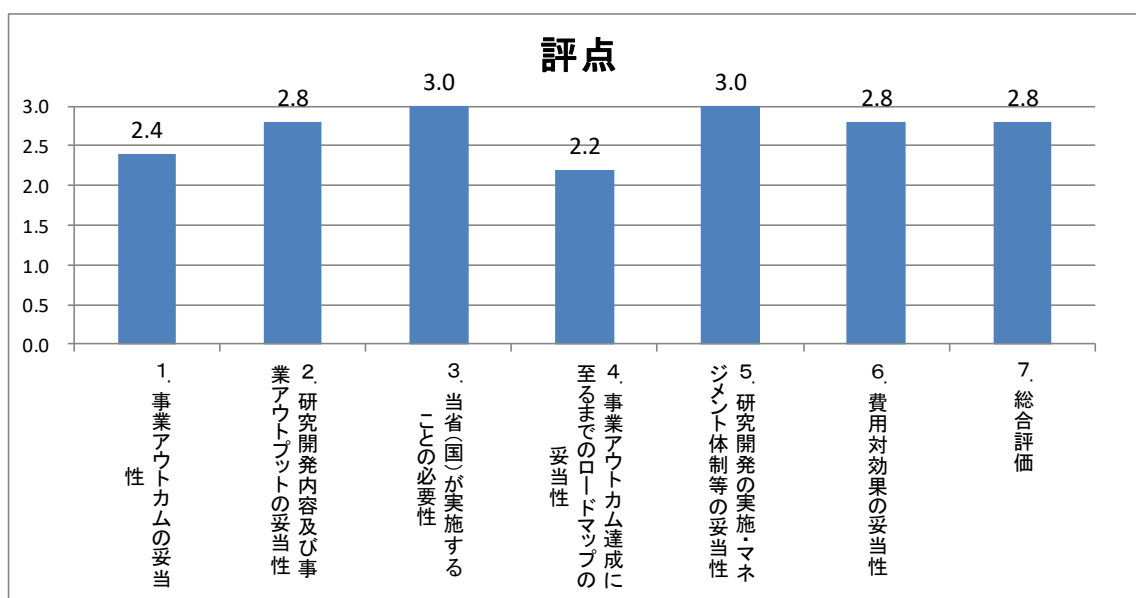
り、例えば、本事業の成果である S C O T について、当省からの支援により平成 29 年度から国際標準化に向けた調査に着手し、国際規格の提案に向けた準備を行っている。

4. 個別の研究開発課題毎に AMED において外部有識者による事後評価を実施し、評価項目の一つとして、事業化に向けた戦略は明確に示されているかということが設けられている。この評価項目に対する結果をふまえた総合的な評価結果を研究開発課題の実施者へお送りしている。

5. 実用化を念頭に置きつつも、未来指向のテーマも採択すべきとの考えのもと、後継事業において、チャレンジングな課題を採択し、支援している。

Ⅲ. 評点法による評価結果

	評点	A委員	B委員	C委員	D委員	E委員
1. 事業アウトカムの妥当性	2.4	2	3	2	2	3
2. 研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性	2.8	3	3	2	3	3
3. 当省(国)が実施することの必要性	3.0	3	3	3	3	3
4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップの妥当性	2.2	2	3	3	1	2
5. 研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性	3.0	3	3	3	3	3
6. 費用対効果の妥当性	2.8	3	3	3	3	2
7. 総合評価	2.8	3	3	3	2	3



Ⅳ. 評価ワーキンググループの所見及び同所見を踏まえた改善点等

評価ワーキンググループの所見【終了時評価】

※評価WGの指摘を記載する。

((「所見」に該当する評価項目を記載する))

・ * * * * * 。

・

(同上)

・

・

所見を踏まえた改善点（対処方針）等【終了時評価】

※評価WGの指摘を踏まえ、各原課において記載する。

- ・
- ・
- ・
- ・

評価ワーキンググループの所見【中間評価】

※３年程度毎に中間評価が複数回行われた場合には、適宜、欄を増やして記載する。

所見を踏まえた改善点（対処方針）等【中間評価】

※３年程度毎に中間評価が複数回行われた場合には、適宜、欄を増やして記載する。

評価ワーキンググループの所見【事前評価】

所見を踏まえた改善点（対処方針）等【事前評価】