

# 低侵襲サンプリング診断技術の開発 事前評価報告書

平成25年9月

産業構造審議会産業技術環境分科会

研究開発・評価小委員会評価ワーキンググループ

注)「低侵襲サンプリング診断技術の開発」は、事業名「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業」の一部として概算要求がなされている。

## 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24年12月6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21年3月31日改正）」を定め、産業構造審議会産業技術環境分科会研究開発・評価小委員会評価ワーキンググループ（座長：渡部俊也 東京大学教授）の場において、経済産業省が実施する研究開発プロジェクト等の技術評価を実施しているところである。

今般、経済産業省から、「低侵襲サンプリング診断技術の開発」を新たに創設することに関し、当該技術分野の省外専門家の評価コメント等を取り纏めた「事前評価報告書（案）」の付議提出があったので、当ワーキンググループにおいてこれを審議し、内容了承することとしたところである。

本書は、上記評価結果及びその経緯等を取り纏めたものである。

平成25年9月  
産業構造審議会産業技術環境分科会  
研究開発・評価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・評価小委員会 評価ワーキンググループ  
委員名簿

委員長	渡部 俊也	東京大学政策ビジョン研究センター 教授
	大島 まり	東京大学大学院情報学環 教授 東京大学生産技術研究所 教授
	太田 健一郎	横浜国立大学工学研究院グリーン水素研究センター長
	菊池 純一	青山学院大学 法学部長・大学院法学研究科長 教授
	小林 直人	早稲田大学研究戦略センター 教授
	鈴木 潤	政策研究大学院大学 教授
	森 俊介	東京理科大学理工学研究科長 東京理科大学理工学部経営工学科 教授
	吉本 陽子	三菱UFJリサーチ&コンサルティング株式会社 経済・社会政策部 主席研究員

(委員敬称略、五十音順)

事務局：経済産業省産業技術環境局技術評価室

低侵襲サンプリング診断技術の開発の事前評価に当たり  
意見をいただいた外部有識者

油谷 浩幸

東京大学 先端科学技術研究センター  
ゲノムサイエンス分野 教授

池原 譲

産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター  
マーカー検出技術開発チーム チーム長・病理専門医

久保田 健夫

山梨大学大学院医学工学総合研究部  
環境遺伝医学講座 教授

(敬称略、五十音順)

事務局：経済産業省製造産業局生物化学産業課

低侵襲サンプリング診断技術の開発の  
評価に係る省内関係者

【事前評価時】

製造産業局 生物化学産業課長 江崎 禎英（事業担当課長）

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

低侵襲サンプリング診断技術の開発事前評価  
審議経過

- 新規研究開発事業の創設の妥当性に対する意見の聴取（平成25年5月）
- 産業構造審議会産業技術環境分科会研究開発・評価小委員会  
評価ワーキンググループ（平成25年9月30日）
  - ・事前評価報告書(案)について

## 目 次

はじめに

評価ワーキンググループ 委員名簿

御意見をいただいた外部有識者 名簿

事前評価に係る省内関係者

審議経過

第1章 技術に関する施策及び新規研究開発事業の概要

1. 技術に関する施策の概要 ..... 1
2. 新規研究開発事業の概要について ..... 1
3. 新規研究開発事業の創設の妥当性等について ..... 2

第2章 評価コメント ..... 7

参考資料 PR資料

## 第1章 技術に関する施策及び新規研究開発事業の概要

### 1. 技術に関する施策の概要

#### ○日本再興戦略(戦略市場創造プラン)

テーマ1:国民の「健康長寿」の延伸

社会像:予防から治療、早期在宅復帰に至る適正なケアサイクルの確立

① 効果的な予防サービスや健康管理の充実により、健やかに生活し、老いることができる社会

→個人・保険者・企業の意識・動機付けを高めることと健康寿命延伸産業の

創出を両輪で取り組む。これにより、どこでも簡単にサービスを受けられる仕組みを作り、自己健康管理を進める「セルフメディケーション」等を実現。

- ・ 適正なケアサイクルの確立と、公的保険に依存しない新たな健康寿命延伸産業を育成するための包括的な政策パッケージを策定する。

#### ○健康・医療戦略(平成25年6月14日 関係閣僚申合せ)

##### 1. 新技術の創出(研究開発、実用化)

イ がん、認知症等疾病領域ごとの取組

i がん領域

d がんの早期発見を行うために、革新的な診断方法(診断薬、診断機器及び検診方法)の開発・普及を進めるとともに、革新的な外科治療・放射線治療を実現するため、国内の優れた最先端技術を応用した治療機器の開発・整備を行う。また、造血幹細胞移植等、がんに関する移植関連技術の研究開発の推進を行う。(P. 6)

ウ 最先端の技術に係る取組

i 医薬品に係る取組

d 遺伝子(ゲノム)、後天的ゲノム修飾、核酸、タンパク質等の生体分子の機能・構造解析や薬物動態解析等の技術開発により、個別化医療・個別化予防に資する医薬品・診断薬のシーズ発見につなげる。(P. 7)

エ その他

v がんや精神・神経疾患等の原因分子やメカニズムの解明等のために、創薬候補物質・バイオマーカーの探索及びPET 疾患診断に資する分子イメージング技術に係る研究開発を進める。(P. 8)

##### 2. 新規研究開発事業の概要について

###### (1)開発する技術のサイエンス、テクノロジーの概要

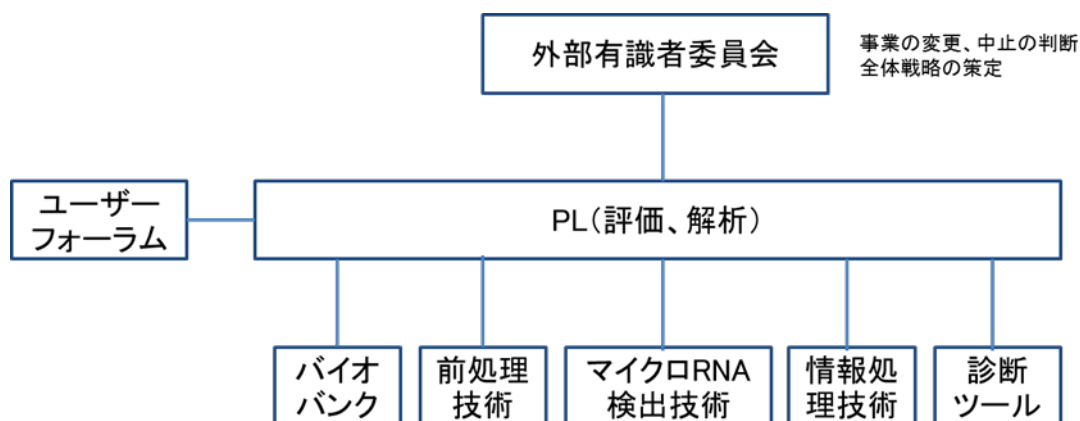
ゲノムDNAから転写されるRNAのうち、タンパク質をコードしない18~25塩基長の小さなRNA分子(マイクロRNA)が、生体内における遺伝子発現の調節機能を有することが明らかになり、近年注目されている。特定のマイクロRNA分子種については、がん、慢性肝疾患等の進行に伴い発現量に変化することが知られており、バイオマーカー及び創薬ターゲットとしての活用が期待されている。特にバイオマーカーとしては、以下に示す利点からマイクロRNAを利用する診断ツールが実用化に適しているといえる。①血液等の体液を利用することから低侵襲のサンプリングによりマーカーの検出が可能である。②マイクロRNAは尿や血液等の体液中に分泌され、エクソソームという小胞に含まれているため生体サンプル中に安定して存在しており、体液中で分解されやすいタンパク質やDNA等の他のマーカー候補物質と比較して優れている。③マイクロRNAは凍結保存された体液サンプルから検出が可能であるため、データ取得のために新た



にサンプルを取る必要がなく、既存のバイオバンクに保管されたサンプルを有効活用してデータ取得することが可能である。さらに、マイクロRNAは、脳梗塞・心筋梗塞等の早期発見・予防に利用できる可能性が示唆されていることから、予防医療、先制医療に貢献する最も有力なマーカー候補分子といえる。また、創薬ターゲットとしては、マイクロRNAは、その遺伝子配列が通常ゲノム上のイントロン内に存在し、もともと生体内に存在する核酸分子であることから、現在主流の核酸医薬であるsiRNA(短鎖干渉RNA)と異なり、免疫反応の副作用は起こり難いという利点を有している。

本事業では、既存のバイオバンクに保管される凍結血液サンプルを活用して網羅的なマイクロRNA解析、データベース構築を行う。構築したマイクロRNA探索基盤を活用して新規診断ツールの開発及び新規創薬ターゲットの発掘を加速する。

## (2)実施体制図



## (3)実施スケジュール

- 1年目 バイオバンク活用の調整、プロトコール調整、  
大量サンプル処理技術開発
- 2年目 マイクロRNA網羅的解析／臨床データ抽出
- 3年目 データベース構築、データ解析、ソフトウェア開発  
→ マーカー・創薬ターゲット発掘
- 4、5年目 マーカーを実装した診断ツール開発製造、評価、実証  
創薬ターゲットの評価、核酸医薬開発

## 3. 新規研究開発事業の創設の妥当性について

(1)事業の必要性及びアウトカムについて(研究開発の定量的目標、社会的課題の解決や国際競争力強化への対応)

### ①事業の必要性

急速な少子高齢化が進む我が国が長期にわたって持続的な経済成長を実現するためには、知識集約型・高付加価値経済への転換が必要であり、我が国において医薬品産業が知識集約型・高付加価値産業の代表格であることに鑑みると、医薬品産業は本来日本が強みを持つべき分野であることは明らかである。そして、この分野において、限られた資源をいかに効率的に分配して最大限の効果をあげるかという考え方はきわめて重要である。

経済産業省では、医療・医薬品分野において、社会経済的視点及び患者視点を導入した医療経済的アプローチでの戦略立案を進めることにより医療費の増加を抑制し、「治す医療」

に加えて、予防医療、先制医療、個別化医療といった次世代の医療に向けた産業構造の転換、これに伴う新たな市場の創設を目指す。

予防医療、先制医療、個別化医療といった次世代の医療の実現には、早期診断マーカー、疾患層別マーカー、薬効／毒性マーカー等の診断ツールの開発が必要であるが、各種マーカーの探索、診断ツールの産業化にあたり、メーカーにとって最も対応が困難な課題は、バイオバンク等に保管される臨床サンプルへのアクセスであり、国家プロジェクトで整備されたバイオバンクの活用は、国の関与がなければ困難である。また、プリコンペティティブな基盤を整備し、標準化された診断ツールを開発するためには、多数の企業、大学等の研究機関の連携が必須であるが、各者が自律的に協調関係を築くことは期待しがたい状況にある。さらに、マイクロRNAをマーカーとした診断ツールの実用化実績がまだ数少ないことを考慮すると、数十億円程度の初期投資が必要と考えられる基盤整備を行うために、リスクを取って積極的に投資を行える企業は我が国には存在せず、小規模な国内診断薬メーカーを結集しても十分な投資を集めて新規マーカーを開発することは困難である。

よって、経済産業省が関与することにより、脳血管疾患、循環器疾患、がん、アルツハイマー等の疾患横断的でプリコンペティティブなマイクロ RNA 情報基盤の整備を実施し、診断薬メーカーによる各種診断ツールの開発及び創薬ターゲットの発掘を加速する必要がある。

現時点で血液中のマイクロRNA解析でバイオバンクを活用した疾患横断的で大規模な取り組みが行われた例は存在せず、世界に先駆けてマイクロ RNA 情報基盤を構築することにより、我が国の企業が、いち早く各種マーカー、創薬ターゲットの知的財産権を取得して、国内外の医薬・診断薬産業において競争優位を確立することが可能となる。

## ②アウトカム(目指している社会の姿)の具体的内容及び検証可能なアウトカム指標とその時期

本事業の成果により、「病気や介護の予防の促進と、公的保険に依存しない健康産業の創出」(産業競争力会議、安部総理発言)を行い、医療費の増加を抑制するとともに、予防から治療、早期在宅復帰に至る適正なケアサイクルを確立し、健康寿命延伸による健康長寿世界一の社会の実現に貢献する。具体的には、予防医療、先制医療のための早期診断マーカー、個別化医療のための疾患層別マーカー、薬効／毒性マーカー、自己体質検査、遺伝子検査のための各種マーカーの開発を行い、これらを低侵襲／非侵襲サンプリングにより取得されるサンプルで検出できる診断ツールの実用化を目指す。また、この事業により我が国の診断薬産業の国際競争力を強化し、医療・医薬品分野における我が国の産業構造を変換させて、医療費の増加を抑制しつつ、我が国における予防医療、先制医療、個別化医療等の次世代医療の実現化を推進する。

## ③アウトカムが実現した場合の日本経済や国際競争力、問題解決に与える効果の程度

他国に先駆けてマイクロ RNA 情報基盤を整備し、先行してマイクロ RNA マーカー、創薬ターゲットを取得することにより知的財産権を押さえ、診断ツール開発や創薬にかかるコストを低下させることで医薬・診断薬産業の国際競争力が強化される。結果として、我が国において、予防医療、先制医療、個別化医療に資するマイクロ RNA マーカーの開発を加速するとともに、マーカーを標準化した診断ツールに実装して海外展開することで、我が国発の技術で国内外のマーケットを獲得することが期待される。

## ④アウトカムに至るまでに達成すべきいくつかの中間段階の目標(技術的成果等)の具体的内容とその時期 (事業開始直後)

- ・診断ツールの実用化に向けて早期に製造販売承認を得られるよう開発戦略を立案する。  
(事業期間中)

- ・再現性の高いマイクロRNA測定技術の確立、ハイスループットサンプル処理技術の確立
- ・マイクロRNA情報基盤の整備、解析ソフトウェア開発
- ・診断ツールの開発、実証

(事業終了後)

- ・整備されたマイクロRNA情報基盤を活用して、医薬・診断薬メーカーが自らの投資により自律的に新たなバイオマーカー探索、創薬ターゲット探索を行う。

## (2)アウトカムに至るまでの戦略について

### ①アウトカムに至るまでの戦略

#### (a)アウトカムに至るまでのスケジュール

事業開始直後に、診断ツールの早期実用化のために、臨床性能試験、製造販売承認等に向けた戦略を立案し、研究開発を推進する。

事業終了時の2018年までに、既存バイオバンクのサンプルを網羅的に解析し構築したデータベースから新規バイオマーカー、創薬ターゲットの探索を行う。また、標準化した診断ツールにバイオマーカーを実装して製品化を目指す。

事業終了後は、診断薬メーカーが自らの投資で、他のバイオバンクから取得した体液サンプル(インプット)を処理してデータベースを拡充することにより、インプットに対応するバイオマーカー(アウトプット)を取得し、これらを標準化された診断ツールに実装することで、次々と製品化を行う。そして、開発された早期診断ツール、疾患層別ツール、薬効/毒性検査ツールの開発、さらに創薬ターゲットの発掘により、上記アウトカムの実現化を目指す。

#### (b)知財管理の取扱い

本事業で開発を行う各種マーカー、診断ツール、創薬ターゲット等の研究開発の成果に係る知的財産権については、研究開発活動を活性化し、その成果を事業活動において効率的に活用することを促進するため、産業技術力強化法第19条及び同法施行令第11条(バイドール条項)を適用し、当該規定を遵守することを条件として、研究開発を行った企業、大学等(以下「受託者等」という。)に帰属させる。ただし、受託者等が本事業において研究開発の成果を得た場合には、産業技術力強化法第19条第1項第1号の規定に基づき、国に対し、遅滞なく報告させることにより、的確に研究開発成果を把握・管理する。

また、知的財産権を取得した受託者は、国内企業等に非差別的かつ合理的な条件で通常実施権をライセンスする。

#### (c)規制緩和等を含む実用化に向けた取組

厚生労働省、PMDA、国立医薬品食品衛生研究所との連携により、規制に適合する製品開発を推進する。また、診断ツールの早期実用化のために、臨床性能試験、製造販売承認等に向けた戦略を事業開始直後に立案し、研究開発を推進する。

#### (d)性能や安全性基準の策定

再現性の高いマイクロRNA測定技術の確立、ハイスループットサンプル処理技術の確立により大量の血液サンプルを高効率かつ高精度で測定する技術を確立し、偽陽性率の低い診断ツールを開発することで、医療費削減や患者負担の低減を行うとともに、我が国における予防医療、先制医療、個別化医療等の次世代医療の実現化を推進する。

## ②成果とユーザーの段階的イメージ・仮説

### (a) 技術開発成果の直接的受け手

- ・診断薬メーカー

### (b)社会的インパクトの実現までのカギとなるプレイヤー

- ・国立がん研究センター研究所
- ・東京都健康長寿医療センター
- ・診断薬メーカー
- ・DNAチップメーカー

## (3)次年度以降に技術開発を実施する緊急性について

### ①次年度以降に技術開発を実施する緊急性

我が国は現時点で最先端のマイクロRNA解析技術を有しているが、診断マーカー探索基盤の整備には数十億円程度の大規模な初期投資が必要である。しかしながら、我が国の小規模な診断薬メーカーを結集しても基盤整備に必要な投資を集めることは困難である。一方で海外大手診断薬メーカーは、大規模な投資により単独でも診断マーカー探索基盤の整備が可能な状況である。診断マーカー探索基盤の整備で遅れをとると、知的財産の獲得で先行され、我が国発の診断ツール開発は困難になる。結果として医薬品と同様にほとんどの診断ツールが輸入又は海外特許ライセンスに依存することになってしまうため、いち早く基盤整備を実施して競争を優位に進める必要がある。

## (4)国が実施する必要性について

### ①科学技術的価値の観点からみた卓越性、先導性

#### (a)我が国が強みを持ち、世界に勝てる技術分野であることについて

我が国は現時点で最先端のマイクロRNA解析技術を有している。例えば、NEDOの補助事業で開発したDNAチップは、従来のDNAチップの100倍程度の検出感度を有しており、同事業で開発された簡易サンプル前処理方法によれば、サンプル中のマイクロRNAを増幅することなく短時間、低コストで検出することができ、ハイスループット化が可能である点で画期的である。また、マイクロRNAはエクソソームと呼ばれる小胞内に封入されているため非常に安定に体液サンプル中に存在しており、組織中のmRNAを検出するトランスクリプトーム解析と異なり、サンプルの鮮度に対する要求性が低く、凍結血液サンプルから安定して検出することができる点も優位な特徴である。上記マイクロRNA解析技術はまだ実証開発段階であり、海外に普及させていない点で、我が国が強みを持つ分野である。この解析技術のハイスループット化をいち早く実現することにより、既存のバイオバンクに保存された大量の血液サンプルを処理して診断マーカー探索基盤を整備することが可能である。この技術を利用できる優位性を生かし、世界に先駆けてマイクロRNA情報基盤を構築することにより、いち早く各種マーカー、創薬ターゲットの知的財産権を取得し、同時に開発する新規診断プラットフォームの標準化を推進して、マイクロRNAを活用する診断キットのデファクトスタンダード化を実現することが期待される。

## (5)当該事業のアウトカムと関連性のある省内外の事業について

### ①当該事業のアウトカムと関連性のある省外の事業との関係性

#### (a)当該事業のアウトカムと関連性のある省内外の事業

- ・文部科学省「次世代がん研究戦略推進プロジェクト」  
マルチバイオマーカー研究領域チーム 指定課題 落谷氏

「エクソソーム解析によるがん血中・唾液中マイクロRNAバイオマーカーの開発」

・厚生労働省 科学研究費 創薬バイオマーカー探索研究費

・福島県 福島医療福祉機器・創薬産業拠点整備事業

(b)上記の関連性のある事業との重複がなく、適切に連携等が取れていることについて

・マイクロ RNA 以外のバイオマーカーを探索する事業は多数存在するものの、マイクロ RNA に特化した解析でバイオバンクを用いた疾患横断的で大規模な取り組みはない。

・小規模なマイクロRNAバイオマーカー開発事業が存在するものの、いずれも基礎研究であり、実用化を目指して大規模なマーカー、創薬ターゲット探索を行うための情報基盤開発は実施されていない。

## 第2章 評価コメント

### 新規研究開発事業の創設の妥当性に対するコメント

(1) 事業の必要性及びアウトカムについて（研究開発の定量的目標、社会的課題の解決や国際競争力強化への対応）

#### (1) ①事業の必要性

マイクロ RNA は従来のマーカーに比べて既存のバイオバンクを使用できる、早期診断可能である等の優位性が期待されるため、本事業は個別化医療・先制医療、並びに予防医療の強化を実現するものと判断でき、その向かう方向性は正しい。一方、まだ基礎的研究段階であり、正確性に疑問がある。アウトカムの出やすい臓器・部位の腫瘍から順位付けを行い、開発を進めるのが望ましい。

#### ○肯定的意見

- ・マイクロ RNA は凍結サンプルからも抽出でき、新鮮な細胞だけでなく、既存のバイオバンクを使えるというのは良い。(A氏)
- ・対象疾患としては、アルツハイマーは疾患と体液中の変化を結びつけるのは難しいと思うが、たとえば糖尿病は血管壁が壊れる際にマイクロ RNA が分泌されるので比較的検出しやすいのでは。がんと合わせて対象としてみてはどうか。膀胱がんなどがん組織や損傷組織が体液に出てきやすい疾患ではマーカーを発見しやすいかもしれないし、既存マーカーに先行して早期診断に利用できるものがあるかもしれない。(A氏)
- ・PCRなどで増幅させると配列によって増幅バイアスがかかることがあるので、増幅させず、少量で解析できる DNA チップは、特に大人と同様の量を採血できない乳幼児からサンプルを採取する時に使える。(A氏)
- ・標的組織と末梢組織（血液）をペアで解析すれば、解析結果に信頼性が持てる。(A氏)
- ・エクソソームに含まれる核酸のプロファイリングは近年注目されており、エクソソームは核酸医薬等のデリバリー的手段としての期待もある。(B氏)
- ・マーカー候補が発見された後の段階で、信頼性を向上させるような診断ツールの開発を行うのは経済産業省の事業としてふさわしい。(B氏)
- ・マイクロ RNA の検出を、臨床的顕在化に至る進行度評価に利用できるなどすれば、ハイリスク群の囲い込みが可能になると期待される。その結果、各種疾患のリスクに応じた個別対応が可能になるため、早期発見・早期治療の開始を効率良くオペレーションできるようになる。さらにマイクロ RNA の検出は、予防医療において、個人差を鑑みたプロトコルデザインの指針になろうことも期待される。以上より、新規研究事業は、個別化医療・先制医療、並びに予防医療の強化を実現するものと判断できるので、その向う方向性は正しいと思う。(C氏)
- ・個別化医療・先制医療におけるパワーツールになると確信するところであるが、開発のアプローチは、重要であると思う。たとえばがんでは、臓器系統別に、マイクロ RNA の検出が個別化医療や先制医療に適しているか否か（肺、膵臓は標準診断・治療に組み込むのが難しい、膀胱、子宮等は比較的シンプルに、標準療法に組み込めると思う）を鑑み、アウトカムの出やすい臓器・部位の腫瘍から順位付けを行い、開発を進めるのが望ましいと思う。(C氏)

#### ○問題点・改善すべき点

- ・マイクロ RNA はまだ基礎的研究段階ではないか。一部がんで発現量が増加するといったデータはあるが、正常細胞での分泌パターンなど、網羅的な情報はまだ解明されていないと思われる。世界に先駆けているとは思いますが、事業期間の中で、基礎的検討部分で時間を

要する可能性も考えられる。(A氏)

・診断マーカーが血中がん細胞や DNA など他に多数あるなかで、マイクロ RNA でやるべき理由、優位性をアピールすべき。(B氏)

・エクソソームはがんを絞り込む手段にはなる可能性はあるが、マーカーとしての特異性については検証が必要。正常臓器で作られず、がん細胞のみから多く検出されるマイクロ RNA がどのくらいあるのか。(B氏)

・サイズによる分取だけではマイクロ RNA とその他の RNA の分解物などを区別するのがむずかしいのではないかと。検体の品質や実験の精度等を高める必要がある。(B氏)

・検体収集についてはバイオバンクのサンプルなどの活用を考慮すべき。(B氏)

・マイクロアレイ技術では、各種マイクロ RNA のそれぞれについて、絶対量を測定することが難しいと承知している。検査・診断で、必要となる標準校正物質の準備および調整の対応・標準化のアプローチも必要と思う。(C氏)

・マイクロ RNA は細胞の種類が違えば、異なる働きをすることが知られている。例えば、ある状況ではがん抑制であるし、別の細胞ではがん原性の役割を担うことがある。したがって、臨床で活用される状況を想定すると、検出評価するマイクロ RNA が、どの細胞（病的になった細胞 vs 正常な細胞）に由来するのかわかり、しっかりひも付けすることで、測定結果の意義づけを行う必要があると思う。そのためにも、マイクロ RNA の検出と疾患の病理を連結する、アプローチが必要になると思う。(C氏)

・臨床検査装置のパフォーマンスは、「検体数×症例数×検査項目数」で代表することができる。個別化医療・先制医療で実用化される際には、相当数の評価を行う状況が想定されるので、時間当たりの処理数=検体数×症例数をいかに大きくできる工夫が準備されるかが重要と思う。ガラスベースのチップ解析では、「検体数×症例数=1」に固定されてしまっているところ、その解決を想定したデザインの装置開発が必要になると思う。具体的には、時間短縮とハイスループット性を鑑み、出口としてどのような測定法を開発・採用するか検討する必要があると思う。(C氏)

・解析対象は血液だけに絞らず、「体液・体腔液」として、可能性のある対象を広げる方がよいと思う。(たとえば膀胱がんの場合は、尿を対象とするなど)(C氏)

・コホート内症例対象研究をデザインして開発を進める予定と思うが、バイオバンク症例について、事前に Study コホートと test コホート設定をシュミレートしておくことが望ましいと思う。実際に我々は、サンプルのバックグラウンド（性・年齢等）が結果の検証・解釈を難しくしていることを、しばしば経験している。(C氏)

・一つの臓器に含まれる細胞の種類（多様性）もまた、結果の検証・解釈が難しくするので、血液や臓器など、不均一な集団を対象として、疾患に特徴的なマイクロ RNA の同定を行う際には、Study コホートと test コホートのデザインには、注意を払うことが望ましいと思う。(C氏)

(1) ②アウトカム（目指している社会の姿）の具体的内容及び検証可能なアウトカム指標とその時期

マイクロ RNA の検出をコアにした研究開発で実現されるアウトカムは、具体性を持ち、個別化医療・先制医療を実現するものであり、その指標や時期は、適切に設定されていると判断できる。なお、マイクロ RNA のマーカーとしての信頼性は改めて検証することが必要。

○肯定的意見

・もしもマイクロ RNA は疾患の段階によって発現パターンが異なることを明らかにできれ

ば、従来のマーカーより疾患を初期で検出することが期待でき、早期診断へつながる。また、治療マーカーとしても期待できる。(A氏)

・臨床現場ではサンプルの安定性が重要。全長の長い DNA や RNA は扱いにくいですが、マイクロ RNA は短く、分解されづらいので使いやすい可能性が期待できる。(A氏)

・マイクロ RNA の検出をコアにした研究開発で実現されるアウトカムは、具体性をもち、個別化医療・先制医療を実現するものである。その指標や時期は、適切に設定されていると判断できる。一方、罹患率と患者数をふまえた社会ニーズを鑑みると、がんやアルツハイマーの他に、罹患率の高い脳心血管系の疾患も対象とすべきと思う。実際、血小板に由来する遊離小胞に含まれるマイクロ RNA を指標にすることで、脳梗塞・心筋梗塞の早期発見・予防に利用できる可能性も示唆されているためである。(C氏)

#### ○問題点・改善すべき点

・凍結サンプルでとったデータで解析して発掘したマーカー候補が、今後診断する際に採取する新鮮なサンプルに対してマーカーとして使用できるかは改めて検証が必要。(A氏)

・健康診断ツールでは偽陽性を減らすことが重要。診断後の精密検査はコストがかかるので、偽陽性率の高いツールでは、結局医療費削減に貢献しない。たとえば、前立線がん診断の PSA は偽陽性が多い。(C氏)

#### (1) ③アウトカムが実現した場合の日本経済や国際競争力、問題解決に与える効果の程度

非観血的なスクリーニング手法に対するニーズは大きい。なお、実用化するには価格を安くとどめる必要があり、医薬品開発を積極的に牽引するような内容にすることで、アウトカムが実現した際の波及効果はより一層大きくなるだろう。

#### ○肯定的意見

・その通りだと思う。(A氏)

・非観血的なスクリーニング手法に対するニーズは大きい。(B氏)

#### ○問題点・改善すべき点

・実際に健康診断に使うためには 3000~5000 円程度に安くとどめないと普及しないだろう。(B氏)

・コンパニオン診断薬開発と関連づけてプログラムデザインを進め、医薬品開発を積極的に牽引するような内容にすることで、アウトカムが実現した際の波及効果(市場規模の拡大や問題解決に与える効果の程度)は、より一層、大きくなると思う。(C氏)

#### (1) ④アウトカムに至るまでに達成すべきいくつかの中間段階の目標(技術的成果等)の具体的内容とその時期

本事業の基盤技術は高感度であるため、微量の生検サンプルや採血量に制限のある小児医療分野への応用が期待でき、高く評価できる。また、研究開発プログラムの作成段階から出口を見据えた最終目標を設定し、これを指標にした中間目標の設定が望ましい。なお、マイクロ RNA の検査対象産物としての安定性の実証が必要。

#### ○肯定的意見

・(海外の技術に比べて)本事業の基盤技術が高感度であることが臨床的観点から高く評価



できる。少量（300 ul）のサンプル・試料でも解析可能であることから、微量にしか採取できない生検サンプルや採血量に制限のある小児（特に新生児）医療分野への応用が期待できる。（A氏）

#### ○問題点・改善すべき点

・「診断ツールの開発、実証」において、マイクロRNAの検査対象産物としての安定性（サンプル採取後どの程度安定していられるか）の知見をとるべき。実証に近い段階をしっかりとやるべき。（A氏）

・診断マーカーとして独自のコンテンツをどれだけ確保出来るかが重要。（B氏）

・中間段階の目標に、具体性が必要であると思う。インテルが半導体開発で行ってきたように、研究開発プログラムの作成段階から出口を見据えて最終目標を設定し、これを指標に、中間目標の設定が望ましいと思う。具体的な中間目標には、i) 実臨床での利用に適した検出装置の開発、ii) マイクロRNAの測定結果と疾患の病理との関連づけ、iii) test コホートを活用した解析など、プログラムデザインに設定されるのが望ましいと思う。（C氏）

#### （2）アウトカムに至るまでの戦略について

##### （2）①アウトカムに至るまでの戦略

高度先進医療・海外展開など、様々な手を打つことができるよう、事業開始初期に製造販売承認を獲得することが望ましい。

#### ○問題点・改善すべき点

・バイオマーカー探索はイメージできるが、創薬ターゲットの探索がイメージできない。（A氏）

・実施する場合、3年くらいのプロジェクトにして、一気に大量のデータ取得を行う方がよい。技術で良くても標準化できるかどうかはわからない。（B氏）

・個別化医療・先制医療におけるパワーツールが開発されることになるので、高度先進医療・海外展開など、様々な手を打つことができるようにスケジュールを設定するのが望ましいと思う。これを鑑みると、早期に製造販売承認を獲得することが開発戦略上重要と言えるので、事業開始の初期に立案することが望まれる。（C氏）

##### （2）②成果とユーザーの段階的イメージ・仮説

NEDOの補助事業で開発されたDNAチップの感度は優れているので妥当であると思う。

#### ○肯定的意見

・良いと思う。（A氏）

・NEDOの補助事業で開発されたDNAチップの感度は優れているので妥当だと思う。（C氏）

#### （3）次年度以降に技術開発を実施する緊急性について

##### （3）①次年度以降に技術開発を実施する緊急性

海外に特許をとられる前に、早急に実施すべきだが、実用化する頃には、すでに欧

米勢に先を越される可能性もある。

○肯定的意見

- ・海外にパテントをとられる前に、早急に行うべき。(A氏)

○問題点・改善すべき点

- ・すでにエクソソーム自体をターゲットにした体液診断事業に乗り出している欧米ベンチャー企業 (Exosome Diagnostics Inc.) はある。(B氏)

(4) 国が実施する必要性について

(4) ①科学技術的価値の観点からみた卓越性、先導性

マイクロ RNA は日本メーカーが強みを持ち世界に出て行ける分野であるため、海外に勝つために本事業の早急な実施が望まれる。なお、現段階では、解析技術や検出方法を限定しない方が良い。

○肯定的意見

- ・海外に勝つためには、国として早急に行うべき。シーケンサーの技術でも、日本の技術が海外で製品化され、結果として高い製品を買わされる構造になっている。(A氏)
- ・NEDO の補助事業で開発されたバイオチップ以外にも優れた解析技術を持っている企業が、日本には多数存在する。半導体製造・半導体製造装置メーカーなどはその代表例であると思う。さらに、自動 DNA 抽出装置のように、外国製品として販売されている日本製製品の存在を鑑みると、本提案は日本が強みを持つ領域であると思う。(C氏)
- ・総括すると、マイクロ RNA は日本メーカーが強みを持ち世界に出て行ける分野であると結論できる。これを鑑みて、本事業の実施が望まれると思う。(C氏)

○問題点・改善すべき点

- ・マーカー探索には次世代シーケンサーがより網羅的かつ定量的であり、出口は定量 PCR やデジタル PCR が競合技術として存在する。(B氏)
- ・スケールごとに違うと思うが、サンプル数が多くなると次世代シーケンサーを使った方が良い場合があるかもしれない。シーケンサーの解析コストは年々下がっている。(B氏)
- ・PCR あるいはその他の手法で増幅する検出手法はハイブリダイゼーションを用いるアレイ技術よりも迅速であり、蛍光色素などの標識試薬をはじめ、特殊な試薬や装置を使わずに済む。以前には PCR 特許回避のために PCR 技術の利用を避ける利点も認められたが、特許が切れている現在、敢えて回避する必要性は高くない。増幅させないというメリットはあまりないのではないか。(B氏)
- ・検出系はバイオチップに限らなくて良いのではないか。事業終了後の検出技術の動向がどうなっているかわからないので、成熟した技術ともいえるチップを中核としたプロジェクトだと陳腐化する危険性がある。(B氏)

(5) 当該事業のアウトカムと関連性のある省内外の事業について

(5) ①当該事業のアウトカムと関連性のある省内外の事業との関係性

マイクロ RNA の検出評価に関する研究開発は、省内事業で他に該当するものがないことから、ユニークであると判断できる。なお、主たるアウトカムが健康診断しかないのは国家プロジェクトとしては規模が小さすぎるので、既存の事業と組み合わせたり、既存のバイオバンクからサンプルの提供を受けるなどしてはどうか。

○肯定的意見

- ・良いと思う。(A氏)
- ・マイクロ RNA の検出の臨床的・病理学的意義を明確にし、疾患バイオマーカーとしての利用を研究開発するというアプローチは、糖鎖バイオマーカー開発などと関連するところである。そして、それぞれが、それぞれの得意とする疾患群において、個別化医療・先制医療におけるパワーツールになることと思う。マイクロ RNA の検出評価に関する研究開発は、省内事業に該当するものはないことから、ユニークであると判断する。(C氏)
- ・マイクロ RNA 検出をコアコンピタンスとして、疾患横断的な「診断・創薬の活動基盤・市場拡大」のエンジンにするプロジェクトアレンジは、経済産業省でしかできないオペレーションであると思う。臨床で行うマイクロ RNA 検出について、「検出評価装置の標準化」が必要なところと理解している。この点において、i) ISO/IEC などでの標準化を通じた国際競争力の確保の重要性、ii) 標準化における経産省のプレゼンスは、開発の成果が国際競争力を持ったアウトカムになる可能性を大きくしていると思う。(C氏)

#### ○問題点・改善すべき点

- ・主たるアウトカムが健康診断しかないのは国家プロジェクトとしては規模が小さい印象を受ける。既存の事業（福島県医療福祉機器・創薬拠点整備事業やがん超早期診断・治療機器総合研究開発プロジェクトなど）の一部としてはどうか。血液だけ調べても、本当にその患者が癌に罹患しているどうかわからないので、すでに腫瘍検体を集めている事業と共同することでメリットが期待できる。(B氏)
- ・現在落谷先生が参加している文科省の「次世代がん研究戦略推進プロジェクト」でどの程度フィージビリティ研究が進んでいるのか不明であるが、そこで有望なマーカーがないと難しいだろう。(B氏)
- ・医科研のバイオバンクからサンプルの提供を受けてはどうか。(1件 5000 円程度?) マイクロ RNA 情報を付加することでバンクサンプル自体の価値をも高めることができる (B氏)

### 第3章 評価ワーキンググループのコメント及びコメントに対する対処方針

本研究開発事業に対する評価ワーキンググループのコメント及びコメントに対する推進課の対処方針は、以下のとおり。

#### 【低侵襲サンプリング診断技術の開発】

(アウトカムに至るまでの戦略、実用化に向けた取組)

- ・ 診断キットの作製が本プロジェクトの基本的な目的であるとするれば、例えば、中間段階までに開発されたマーカーを創薬の研究開発の支援ツールとして活用する等、研究開発成果を着実に生み出し活用していく、効率的かつ効果的な進め方が必要。
- ・ 海外展開を考える上で、日本のバイオバンクの試料を用いて開発した診断キットで海外展開が可能かについて確認することが必要。

#### 対処方針

- ・ 本プロジェクトの主な目的は、がん患者及び健常人の血液サンプル中に含まれるマイクロRNAの網羅的解析を行い、疾患情報とマイクロRNAの発現情報を関連付けたデータベースを構築し、併せてサンプル前処理技術、マイクロRNA検出技術、及びこれらを実装した診断ツールを開発することにより、診断薬メーカーや製薬企業が、診断薬開発や創薬において、対外競争優位性を獲得できるような診断情報基盤を構築することです。したがって、診断キットの作製のみならず、中間段階までに開発されたマーカーは創薬の支援ツールとして活用されることが期待されますし、データベースも創薬ターゲット探索のためのツールとして活用されることが期待されるため、研究開発プロジェクトの準備段階において、広く波及効果を生み出すべく研究開発項目を設計する必要があると考えております。現在、本プロジェクトの研究開発戦略、知財戦略、標準化戦略を策定するための調査事業を実施しており、調査に基づいて設計した事業戦略によって、さらに効率的かつ効果的に事業を進めることができます。また、本プロジェクトの成果を積極的に活用してもらうため、製薬業界や診断薬業界を中心としたユーザーフォーラムを形成して、研究開発ニーズを把握しプロジェクトに反映させたり、データベースにはユーザーフォーラム限定でアクセスさせる等、プロジェクトの成果を戦略的に産業界に活用させることを想定しています。

↓

- ・ 本プロジェクトの主な目的は、診断キットの作製のみならず、創薬における研究開発を支援する診断情報基盤を構築することでもあります。そのため、本プロジェクトの成果を着実に活用すべく、研究開発戦略、知財戦略、標準化戦略を策定するための調査事業を実施する他、製薬業界や診断薬業界を中心としたユーザーフォーラムを形成するなどし、産業界に活用してもらうことを想定しています。
- ・ ご指摘のとおり、日本のバイオバンクの試料を用いて開発した診断キット（診断マーカー）が海外展開可能かについては検討する必要があると考えます。現在、海外（アメリカ）のバイオバンクのがん患者血液等が活用可能ということなので、さらに詳細な情報収集を行い、海外展開可能な診断ツールを開発することができる診断情報基盤を構築すべく調査を行っています。

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業

（低侵襲サンプリング診断技術の開発）

平成26年度概算費額 60,0億円の内数（新規）

製造産業局 生物化学産業課  
03-3501-8625

事業の内容

事業の概要・目的

○医療費の増大を抑制するためには、先制医療及び個別化医療を推進し、非効率な（効果の小さい）治療を排除していくことが必要です。

○ゲノムから転写されるRNAのうち、タンパク質をコードしない18～25塩基長の小さなRNA分子（マイクロRNA）が、生体内における遺伝子発現の調節機能を有することが明らかになっており、先制医療や個別化医療の実現に効果的なバイオマーカーとしての活用が期待されています。

○本事業では、体液中のマイクロRNA測定技術を高度化するとともに、その測定技術を利用して既存のバイオバンク等に保存された臨床サンプルを解析してデータベースを構築します。これを活用して各種マーカー、コンパニオン検査・診断法、核酸医薬標的の開発、さらに開発したマーカーを検出するための微量サンプル診断キットの開発を推進します。

条件（対象者、対象行為、補助率等）



事業イメージ

