

# 臨床応用共同研究への取り組み

## Approaches to Collaborative Research on Clinical Applications

立崎 寿

■ TACHIZAKI Hisashi

医療機器や臨床アプリケーションソフトウェアなどの研究開発においては、新技術は技術的に優れているだけでなく、従来技術に比べて臨床医学的に有効であり、患者により良い効果と利益をもたらすものでなければならない。近年、各国医療機器の法規格対応においても、電気安全や、機械安全、ソフトウェアの信頼性などとともに、臨床効果及び効能の証明が求められるようになってきている。新技術が世界で通用することを証明するには、国内だけでなく海外の医療機関や患者の協力を得た臨床評価試験や治験などが必要である。また新技術の普及のためには、国内外の著名な医療機関からの論文や学術発表が必要であり、更に医療トレンドや臨床ニーズを把握し、将来技術の開発を推進するために、医療機関との連携は必須となっている。

このような状況において、東芝メディカルシステムズ(株)は、国内外の大学病院などの医療関係者と共同研究契約を締結し、臨床応用共同研究による臨床アプリケーションや、画像解析技術、新撮影法などの研究開発に取り組んでいる。

In the research and development of medical devices and clinical applications, demand is growing for new technologies that deliver superior performance and enhanced utility in clinical medicine as well as greater benefit to patients than conventional technologies. In order to meet the legal requirements for medical devices in various countries in recent years, attention has been focused on proving clinical effectiveness and efficacy as well as on improving electrical safety, mechanical safety, and software reliability. Clinical evaluation studies and investigations in cooperation with medical facilities and patients not only in Japan but also overseas are essential to verify the validity of new technologies that can be accepted worldwide. It is also necessary to publish academic papers and make scientific presentations at academic conferences aimed at the development of future technologies corresponding to the latest healthcare trends and clinical needs, in collaboration with leading medical facilities around the world.

In response to these circumstances, Toshiba Medical Systems Corporation has been engaged in the research and development of various technologies, including clinical applications, image analysis technologies, and new imaging methods, through collaborative research on clinical applications based on contracts with healthcare professionals working at medical institutions both in Japan and overseas including university hospitals.

### 1 まえがき

新規に開発される医療機器やそれらに実装される臨床アプリケーションソフトウェアは、患者や医療関係者にとって臨床価値が高く、かつ医療費やワークフローなどの改善の面においても、従来技術に比べて優れたものでなければならない。臨床有用性を示すデータは、開発した製品を医療機器として販売するうえで必要となる各国の法規格適合申請の際にも、重要視され始めている。医療機器関係の法規格としては、わが国の「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(旧 薬事法)、米国食品医薬品局(FDA)の510(k)などがあり、以前は医療機器やシステムとしての性能、電気安全、機械安全、及びソフトウェアの信頼性が重視されていたが、近年は特に米国を中心に、臨床効果や従来技術に対する優位性を示すデータの提示も求められるようになってきた。更に臨床応用ソフトウェアの導入で、検査ワークフローが改善されることによるコスト削減への期待も高まっている。

臨床効果や有用性を確認するためには、機器を臨床現場に持ち込み、医療機関や患者の協力を得た臨床評価試験や基

礎的な評価試験、臨床画像データなどの提供を受けたアプリケーションソフトウェアの評価試験などが必要であり、医療機関や研究施設などとの共同研究が必須である。また世界で事業を行うためには、わが国だけでなく海外での臨床有用性も評価検証する必要があり、海外の医療機関や研究施設との共同研究も必要である。

臨床共同研究の主な目的として、以下の点が挙げられる。

- (1) 臨床試験による新技術の臨床効果や有用性の確認
- (2) 各国の法規申請に必要な臨床評価データの収集
- (3) 臨床評価結果などの論文化や学会での学術発表
- (4) 新技術の創出やフィージビリティスタディ、基礎評価
- (5) 医療トレンドや将来技術などに関する情報収集

例えば、320列マルチスライスCT(コンピュータ断層撮影)装置 Aquilion ONE など、東芝メディカルシステムズ(株)が世界で初めて製品化した技術の米国での法規申請のときは、FDAにとっても参照となる他社装置がないため、FDAとともに申請に必要な臨床評価データなどを検討し、そのうえで医療機関と連携してデータ収集を行うことが必須となる。

また、医療機器に実装される新機能やこれまでにない新し

い臨床アプリケーションソフトウェアが一般医療機関の日常の臨床現場で広く使用されるようになるためには、様々な医療機関での長年の臨床評価試験結果を踏まえ、厚生労働省が定めるプロセスによって承認（保険収載）がなされ、保険適用される必要がある。また海外においても、専門機関や保険会社による保険適用のための審議や承認が必要になる。例えば、わが国では製品発売から承認までに約10年を要しており、承認前であっても新技術を用いた様々な臨床研究が医療機関でなされることが多く、その研究のための支援も重要である。

ここでは臨床共同研究対応のグローバル組織や、臨床研究の具体的な事例、期待される成果、事業面での重要性などについて述べる。

## 2 グローバル臨床共同研究対応の組織

国内外のトップレベルの医療機関と対等な立場で臨床共同研究を行う際には、わが国の社内の開発者だけで対応するのは難しく、効果的に共同研究を推進し成果を創出できる優秀な人材をグローバルに採用し、組織を作って対応することが必須となる。このため、北米、欧州、及びオーストラリアにおいて専任メンバーを採用し、グローバルな臨床共同研究対応の組織を、当社の医用システム研究開発センターの下に編成した。これらのメンバーはわが国のメンバーと連携して活動するとともに、各事業部や開発部、国内営業技術のメンバーらとも連携して活動しており、臨床共同研究、国際的に著名な学術誌への論文投稿や学会発表の支援を行い、事業への貢献も図っている（図1）。

## 3 国内外トップサイトとの臨床共同研究の事例

世の中になく新技術を研究開発する場合、まず社内で基礎技術を開発した後、共同研究先に持ち込んで臨床効果などを中心に共同研究を行う場合と、新技術そのものから共同で研究開発する場合がある。国内外のトップレベルの大学病院などでは、臨床医学関係者に加え、部門内や関係先にバイオエンジニアリングなどの技術研究開発部門や技術研究担当者が存在することが多く、画像再構成技術や臨床アプリケーションソフトウェアの解析アルゴリズムなどの新技術の開発を、臨床医学関係者と共同で進めている場合も多い。

一方、新技術そのものから共同研究開発を行うケースでは、開発パートナーとなる特定の医療機関と共同研究契約を締結し、まず共同で技術の基礎固めを行う。その後仮定した臨床効果が得られるかどうかのフィージビリティスタディを、その医療機関内で行い、新技術の信頼性や、ロバスト性、安定性などを検証する。ここでは特定の医療機関との技術開発から臨床研究を行う臨床共同研究、いわゆる“シングルセンタースタディ”を、国立大学法人 神戸大学（以下、神戸大学と略記）を例に述べる。

神戸大学とは、2004年より3次元コンピュータ支援診断（CAD: Computer-Aided Diagnosis）システムをテーマに共同研究を開始し、その後はCADに加えてAquilion ONEを用いた臓器や病変機能、代謝評価などのための臨床アプリケーションソフトウェアの研究開発、及び3テスラ（T）MRI（磁気共鳴イメージング）装置であるVantage Titan 3Tを用いた胸部や腹部を中心とした体幹部の至適撮像法やMRI装置での新技術の共同研究に取り組んでいる。

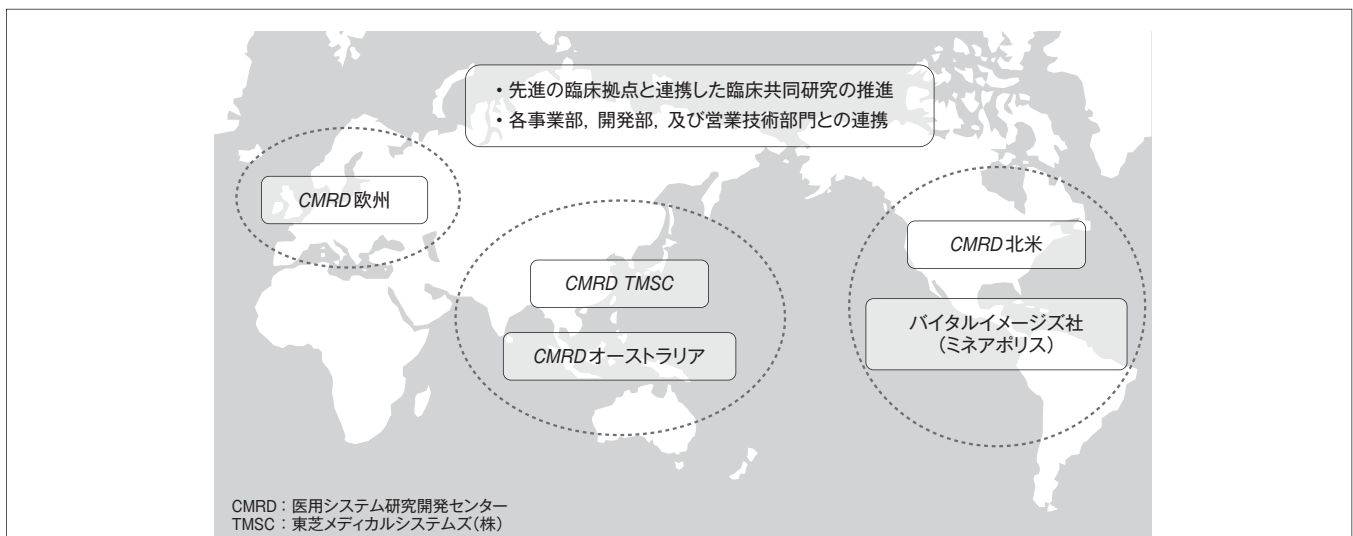


図1. 東芝グループのグローバル臨床共同研究対応組織 — わが国に加え、北米（米国とカナダ）、欧州（オランダ、ドイツ、及び英国）、及びオーストラリアに専任メンバーを置き、グローバルに臨床共同研究に対応できる組織をCMRDの下に編成した。

Global organization of Toshiba Group for collaborative clinical research

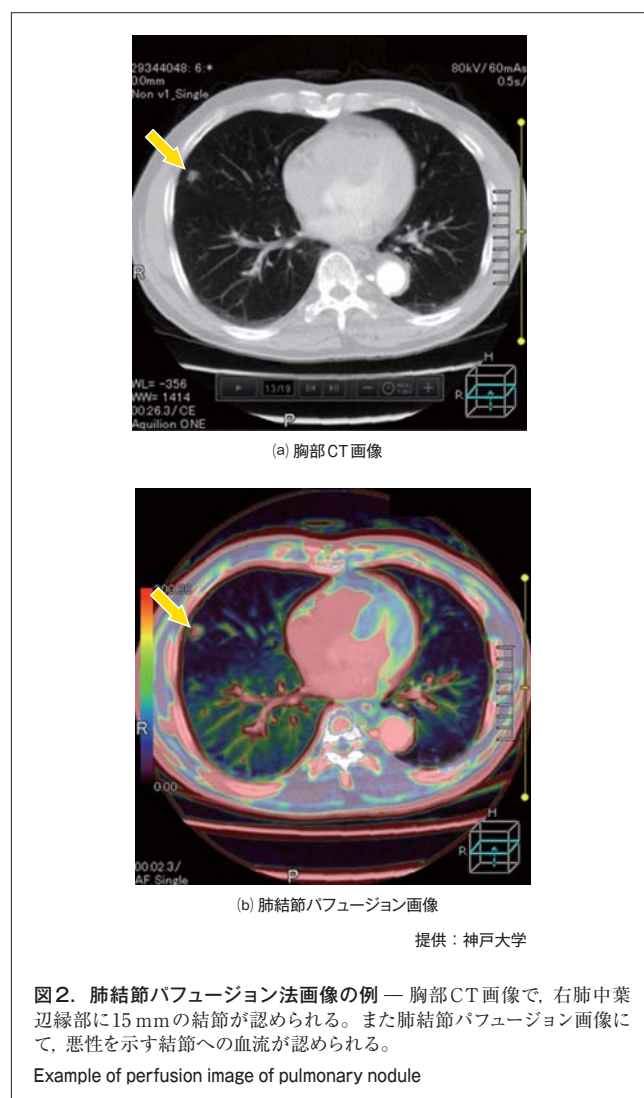
前述のとおり神戸大学とは、社内で研究開発した技術の臨床評価を中心に研究を行うのではなく、当社や、東芝、欧州の東芝メディカルビジュアライゼーションシステムズヨーロッパ社、米国の東芝メディカルリサーチアメリカ社などが持つ技術と、神戸大学が持つ画像解析技術や臨床知見を持ち寄り、これまでにない臨床アプリケーションソフトウェアや、画像解析技術、新撮像法などの研究開発に取り組んでいる。その結果、多くの成果を製品として世界に発表するとともに、数多くの共同発明も生み出してきた。例えば、CAD研究における肺結節の自動体積計測のアルゴリズム開発では、神戸大学、東芝、及び当社が連携して取り組んでおり、2012年8月に北米放射線学会(RSNA)のサブグループであるQIBA (Quantitative Imaging Biomarkers Alliance) が主催し、米国で開催された肺結節計測に関する評価試験コンペティションにおいて、共同研究で開発したアルゴリズムが高い性能を持っていることを確認した。

また神戸大学は、RSNAや欧州放射線学会(ESR), 公益社団法人 日本医学放射線学会など、多くの著名な国際学会や国内学会などで研究成果を発表するとともに、成果を米国 Radiology 誌などの世界的に著名な医学専門誌に論文投稿するなど、非常に多くの成果を創出してきた。

具体例として、Aquilion ONEにて研究開発した、肺野の腫瘍の良悪性判定のための肺結節パフュージョン法に関する論文がある。この手法では、低被ばくの撮影法にて肺野の腫瘍(肺結節)の領域を連続的にCT撮影し、腫瘍組織に灌流(かみりゅう)している血流量や組織が保てる血流量などの機能情報をパラメータとして、機能画像(パフュージョン画像)を作成する。悪性腫瘍は増殖が活発なので大量の血液を取り込む性質があり、このパフュージョン画像から組織の良悪性を判定し、治療や術後評価に活用できる。Aquilion ONEでは160 mmの撮影幅を生かし、広範囲を短時間に連続撮影できることから、肺結節パフュージョン法にて従来技術を凌駕(りょうが)する臨床効果が得られた(図2)。その研究成果が高く評価され、国際的に著名な放射線科の医学専門誌である米国の Radiology 誌に論文が掲載された<sup>(1)</sup>。

なお、今回は神戸大学を例に述べたが、このようなシングルセンタースタディでの共同研究は他の多くの医療機関とも実施しており、それらの医療機関の協力により成り立っている。

医療機器事業においては、前述のとおり、新技術の臨床有用性や効果、アウトカム(患者の満足度)の改善など、医療関係者と患者にとって既存技術より効果や利益をもたらすものであることが必要である。それを客観的に証明する研究がなされ、その成果が国内外の著名な医療研究機関から学会などで発表され、また著名な医学専門誌に論文として掲載されることは、医療機関の学術成果創出の面で重要だけでなく、事業面でも非常に重要である。

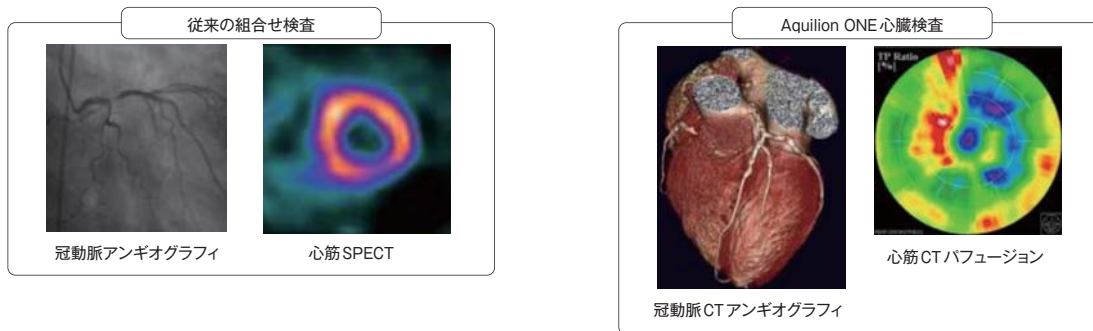


#### 4 マルチセンタースタディ(多施設共同研究)の事例

前述のとおり、新技術の研究開発、特に臨床アプリケーションの研究開発では、解析アルゴリズムなどの基礎技術を開発した後に、シングルセンタースタディにて期待する臨床効果が得られるか、信頼性やロバスト性が十分かを確認する。そのうえで、事業の観点や臨床有用性の検証の観点で特に重要な新技術に関しては、必要に応じて複数の医療機関と連携した“マルチセンタースタディ”を実施する。マルチセンタースタディを実施する主な目的は、次の点の確認である。

- (1) 他の医療機関でも、期待されたとおりの臨床効果や従来技術に対する優位性を示すデータが得られるか
- (2) 様々な人種や大きさの患者においても、信頼性が高い結果が安定して得られるか
- (3) 新技術に改善や強化すべき点がないか

具体例として、Aquilion ONEによる冠動脈CTアンギオグラフィ(CTA)と心筋CTパフュージョン(CTP)の組合せ検査



従来の組合せ検査 → Aquilion ONE 心臓検査

カテーテル及び放射性医薬品を使用 → 1回の検査  
 ・被ばく量の低減 ・造影剤使用量の低減 ・検査時間の短縮

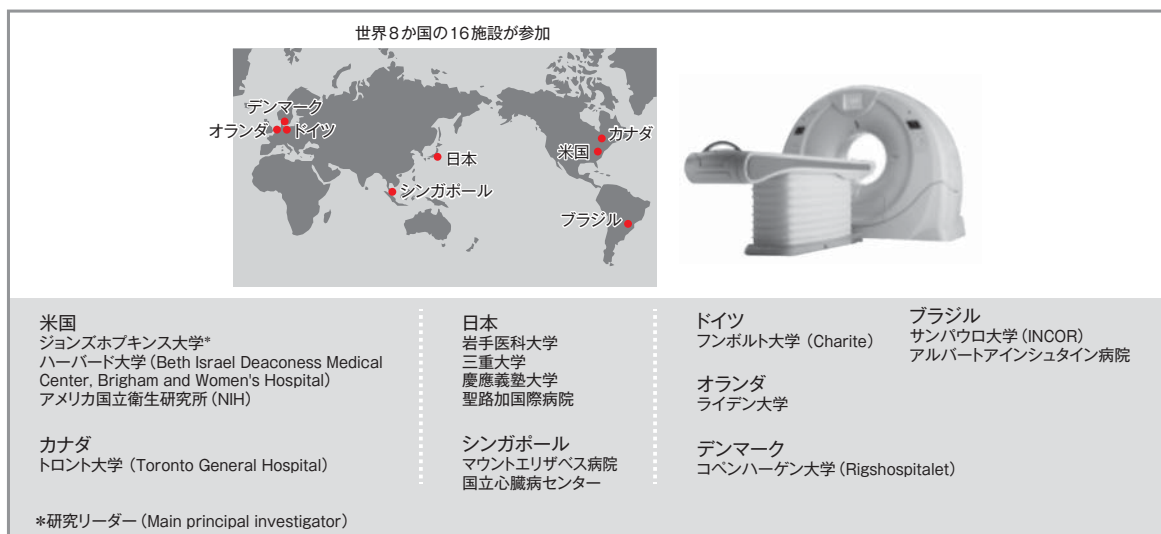


図3. Aquilion ONEを用いた国際的多施設臨床研究CORE320の概要 — Aquilion ONEでの心臓検査が、従来の至適基準 (Gold Standard) の組合せ検査の診断能と高い相関が得られることが証明された。

Overview of CORE320 international multi-center clinical trial using Aquilion ONE computed tomography (CT) scanner

の診断能を評価したマルチセンタースタディ“CORE320”について述べる (図3)。

CTAとは、心臓CTスキャンにて冠動脈狭窄 (きょうさく) などの冠動脈疾患の診断を行う検査であり、64列マルチスライスCT装置の登場以降、臨床現場で広く行われるようになっている。

また心筋CTPとは、心筋に灌流している血流量をパラメータに心筋の機能を画像化する臨床アプリケーションであり、心筋SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) 検査に続く心筋虚血を診断する手段として期待されている。64列マルチスライスCT装置などの従来CT装置においてもCTP検査の研究開発がなされていたが、従来CT装置ではヘリカルスキャンでの撮影となり、被ばく線量が高いことや、撮影時間が長く撮影時相が心臓の場所によって異なるなど、CTP検査には不利であった。それに対し、Aquilion ONEでは160 mmの撮影幅により心臓全体を1回のスキャンで撮影でき、被ばく線量の大幅な低減、撮影時相問題の解決、及び撮

影時間の大幅な短縮が実現し、CTPが実用的に行えるようになった。

Aquilion ONEは世界初<sup>(注1)</sup>の320列マルチスライスCT装置であり、また320列マルチスライスCT装置でのCTP検査の研究は前例がなかったので、まずはAquilion ONEでのCTP検査法の研究開発に取り組んだ。このCTPの研究開発は、まず米国ジョーンズホプキンス大学とシングルセンタースタディにて行い、有効な臨床効果が得られることが確認された。その後医療への貢献度や事業性などを鑑み、世界の様々な人種や地域でも期待する臨床効果が得られることを検証するため、次にCTAとCTPの組合せ検査の診断能を評価するCORE320を実施することにした。

CORE320はジョーンズホプキンス大学が研究リーダーとなり、わが国、北米、欧州、シンガポール、及びブラジルから合計16施設が参加し、2008年から開始した。世界8か国の16施設によ

(注1) 2007年11月時点、当社調べ。

る共同研究は困難度が高いものであったが、各施設の尽力もあり、心筋血流低下のある冠動脈疾患患者の検査として従来の至適基準 (Golden Standard) 検査法である侵襲的な冠動脈アンギオグラフィ (ICA) と心筋SPECT検査 (SPECTによる心筋パフュージョン) との組合せ検査と、Aquilion ONEでのCTAとCTPの組合せ検査の診断能が高い相関を持つことが証明され、十分な診断能を持つことが示された。この結果は2012年8月に欧州心臓病学会で発表され、2013年には論文が医学専門誌であるEuropean Heart Journal誌に掲載された<sup>2)</sup>。

この検査法では、1回のCT検査にて冠動脈と心筋虚血を診断でき、更に検査時間の短縮、造影剤・被ばく線量の低減、及び検査費用の低減も期待できる。従来法に加わる新たな心臓検査法として、臨床現場での活用が期待されている。

CORE320からは研究の中心的内容 (メインスタディ) に関する論文だけではなく、得られた臨床データを様々な知見から更に研究する派生的研究が多くなされており、多数の論文が提出され、学術的に高い評価を得ている。

また、この技術の医療関係者向けの教育コースがジョンスホプキンス大学やデンマークのRigshospitaletで開設されており、各国の医療関係者が著名な医療機関にて新技術の基礎や、撮影法、診断法などを学ぶこともできる。

このように、新しい医用技術が世界に通用することを証明するためには、技術の研究開発だけではなく、世界トップの医療機関との臨床共同研究による検証や、医療機関による教育コース設定への対応なども非常に重要である。

## 5 東京大学COI STREAMへの参画

新技術や将来技術の研究開発のために重要な共同研究の一つとして、国家プロジェクトへの参画がある。

文部科学省は革新的なイノベーションを産学連携で実現するため、2013年に「革新的イノベーション創出プログラム (COI STREAM)」を開始した。国立大学法人 東京大学 (以下、東京大学と略記) は“若者と共存共栄する持続可能な健康長寿社会を目指す”のテーマの下に、“入院を外来に、外来を家庭に、家庭で健康に”の実現に向け、次世代型低侵襲診断・治療デバイス、低コスト医薬品開発などの先端技術開発、及び東京大学モデル健康医療データベースを構築するICT (情報通信技術) 基盤の整備に取り組んでおり、当社を含む計25社が参画している。当社は低侵襲診断・治療デバイスグループに属し、IVR-CT (血管造影CT複合型装置) などのハイブリッド模擬手術室の活用によるイメージングを中心としたIGT (画像ガイド下治療) 支援アプリケーションや新規装置・ソリューションの開発と評価などを行っている。

このCOI STREAM活動に参画することで、東京大学の先

行技術シーズにアクセスできるとともに、東京大学を通して独立行政法人 医薬品医療機器総合機構などの規制当局と新規医療技術開発の初期段階から連携でき、わが国発の新技術の開発から認可や普及までの工程の加速も期待される。

これらに加え、この活動への参画により他の参加企業とのヘルスケアビジネスや医療技術動向に関する意見交換や、関係省庁の医療や健康管理などについての方針に関する情報収集ができ、臨床共同研究活動の一つとして重要である。

## 6 あとがき

ここでは臨床共同研究の具体的な事例を参照しながら、医用技術開発における国内外のトップレベルの医療機関との臨床共同研究の必要性、目的や事業面での重要性について述べた。これらの活動をグローバルでしっかりと展開し、学術発表や論文などの医療機関からの創出を支えることで、事業や次世代技術の研究開発や戦略立案に貢献している。

今後も組織力の向上を図り、臨床共同研究をしっかりと推進し、医療や社会に貢献しつつ、かつ事業にも貢献する研究成果の創出に努める。

## 文 献

- (1) Ohno, Y. et al. Differentiation of Malignant and Benign Pulmonary Nodules with Quantitative First-Pass 320-Detector Row Perfusion CT versus FDG PET/CT. *Radiology*. **258**, 2, 2011, p.599 - 609.
- (2) Rochitte, C. E. et al. Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. *European Heart Journal*. **35**, 17, 2014, p.1120 - 1130.



立崎 寿 TACHIZAKI Hisashi

東芝メディカルシステムズ(株) 医用システム研究開発センター長。  
X線CT開発、CTマーケティング、医用技術研究開発、及び臨床共同研究に従事。日本放射線技術学会会員。  
Toshiba Medical Systems Corp.