

平成29年度

戦略的基盤技術高度化・連携支援事業

戦略的基盤技術高度化支援事業

「半導体基礎技術とバイオ基礎技術を応用し、生活習慣病(成人病)を
未然予防するためのネットワーク型ポータブル血液検査キットの試作・開発」

研究開発成果等報告書

令和2年5月

担当局 関東経済産業局

補助事業者 株式会社タスクールPlus

目 次

第1章 研究開発の概要

- 1－1 研究開発の背景・研究目的及び目標
- 1－2 研究体制
- 1－3 成果概要
- 1－4 当該研究開発の連絡窓口

第2章 本論（研究開発について）

第3章 総括

- 3-1 研究開発成果等について
- 3-2 事業化について

謝辞

第1章 研究開発の概要

1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標

<研究開発の背景>

近年、医療資源や医療にかかる費用が急激に増加することが課題となっており、その対策には予防医療が一つの解決策として注目されている。特に、生活習慣病を防ぐための検査や在宅ケアにおける体調管理のために、安価で使いやすいポータブル血液分析デバイスが求められている。

<研究目的及び目標>

従来の血液検査プロセスにおいて、例えば救命救急や一般的な検診の場合には、病院で医師や看護師が真空採血管などといった採血キットを利用して数 ml 程度採血し、臨床検査技師が大型の血液分析装置を用いて分析した後に結果が出され、採血から約 1 週間後に採血者に通知されるというプロセスを経ている。この流れにおいて、多くの関係者と時間、機材を用いる必要があり、在宅や一般的な人が自己体調管理を行うことに活用されるのは難しい。

本研究開発事業では、3 項目同時測定可能なポータブル血液分析デバイスの開発及び社会実装を目的とする。バイオ、ナノテク、電気電子工学の先端技術を組み合わせ、ネットワーク接続で健康管理を可能にする新製品で社会的課題解決(医療費削減、生活習慣病の患者の抑制)を行うことを目的とする。

既存の課題を解決する為に、自己採血用針(株式会社ニックスの樹脂製医療機器認可針)を用いて約 60 ~ 100 μ L の血液を指先から取り、その血液を分析カートリッジに導入し、そのカートリッジを PC 等に接続された分析デバイスに挿入し、3分程度で測定可能な測定キットを完成させるものである。これにより、自己採血するユーザー個人がどこでも測定することが可能となり、在宅でも測定が可能となる。

研究開発事業における高度化目標の対象として、計測技術が主となっている。その測定計測に係る技術における高度化目標の達成に資する特定研究開発等の実施方法は以下となる。

■機能向上に対応した技術開発の方向性

- ①MEMS 技術等の導入
- ②収集可能なデータの増加
- ③情報通信技術の進展によるネットワークの高速化
- ④大容量化
- ⑤データ管理・分析技術の向上

上記の開発の方向性を定め、その結果として、以下の成果を上げることができた。

■研究成果

- ・ 100 μ L 程度の血液から、グルコース等を測定を実現
- ・ Wi-Fi 等の通信手段を用いて、自動的にサーバーに転送可能
- ・ ウェブブラウザを通じて、結果を簡便に閲覧することが可能

1－2 研究体制

本事業における研究体制と管理体制について、下記に示す。

■研究体制

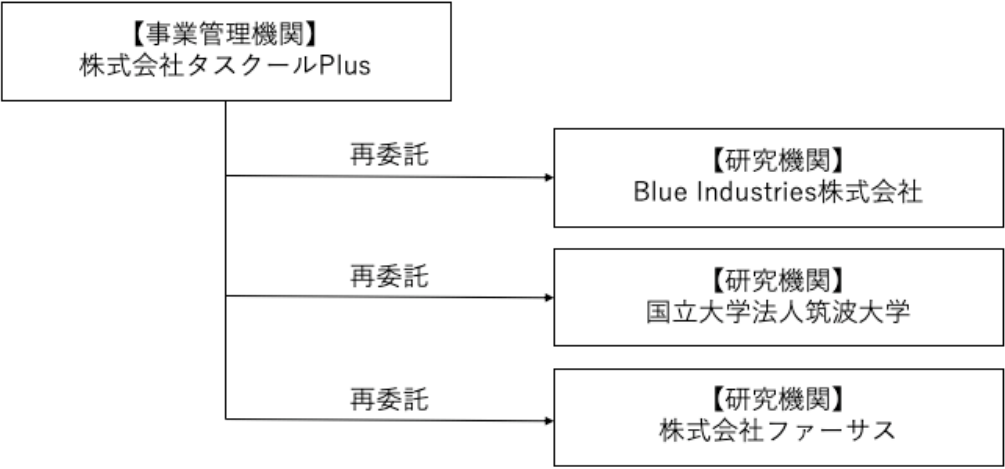


Fig.1 本事業における研究体制図

本事業でのPL・SL担当は以下である。

【総括研究代表者（PL）】

Blue Industries 株式会社 代表取締役 久慈 知明

【副総括研究代表者（SL）】

株式会社タスクールPlus 宇野 佳孝

■管理体制

①事業管理機関

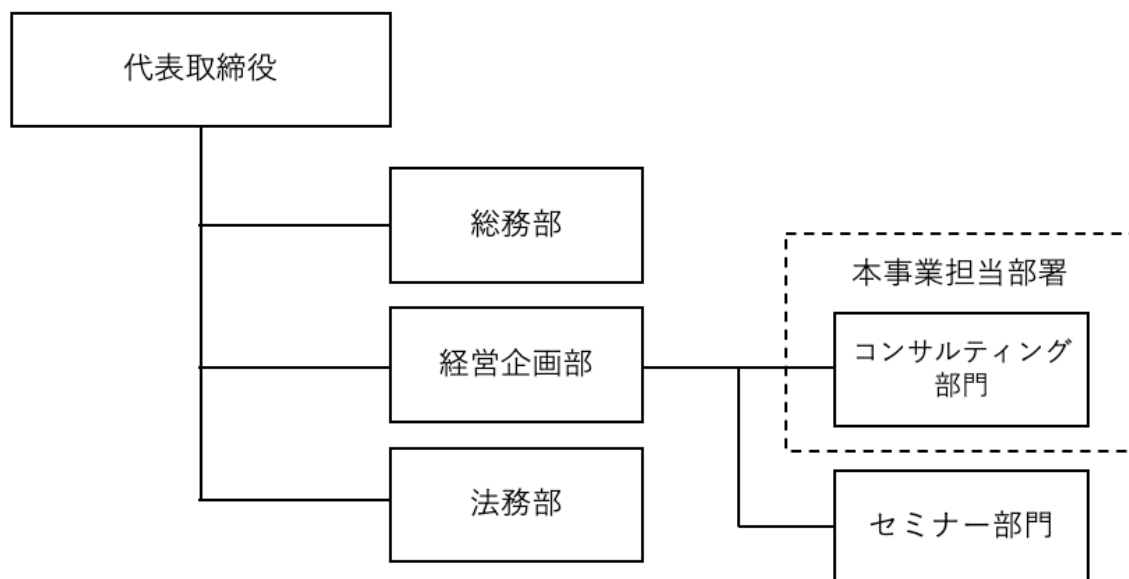


Fig.2 本事業における事業管理機関の体制図

②再委託先

Blue Industries 株式会社

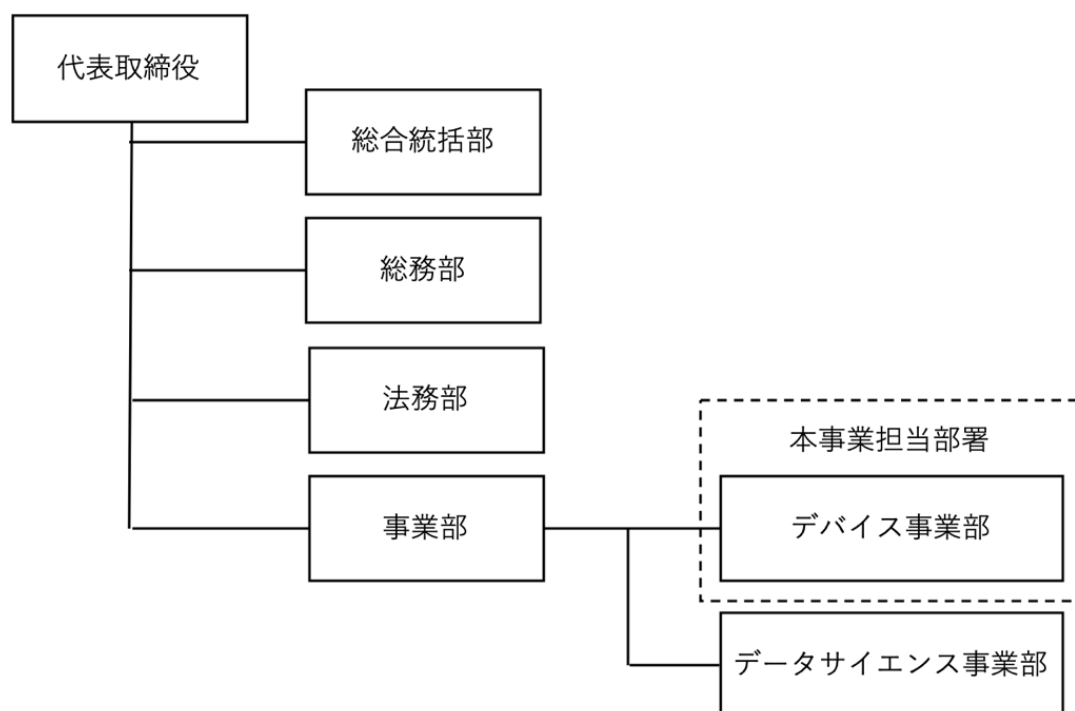


Fig.3 本事業における体制図

国立大学法人筑波大学

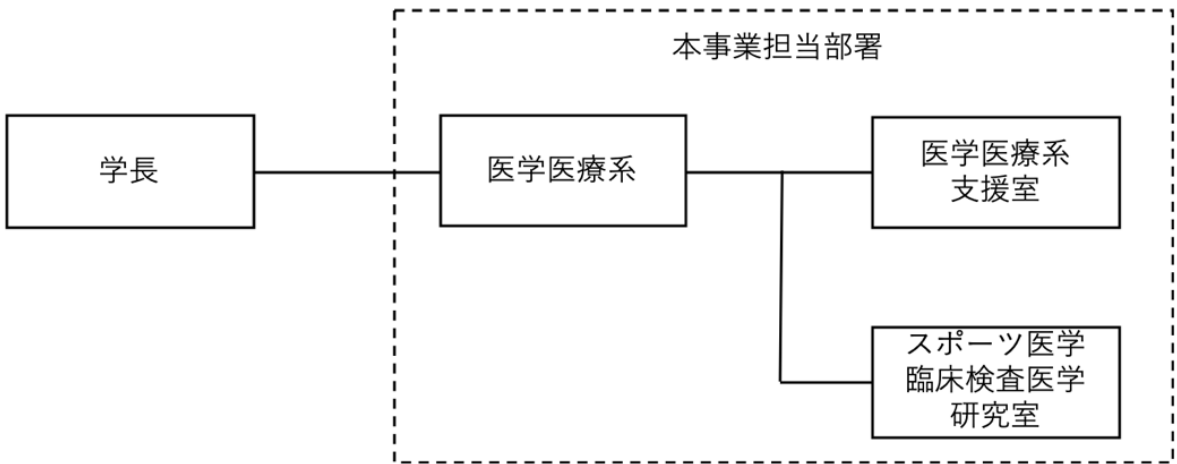


Fig. 4 本事業における体制図

株式会社ファース

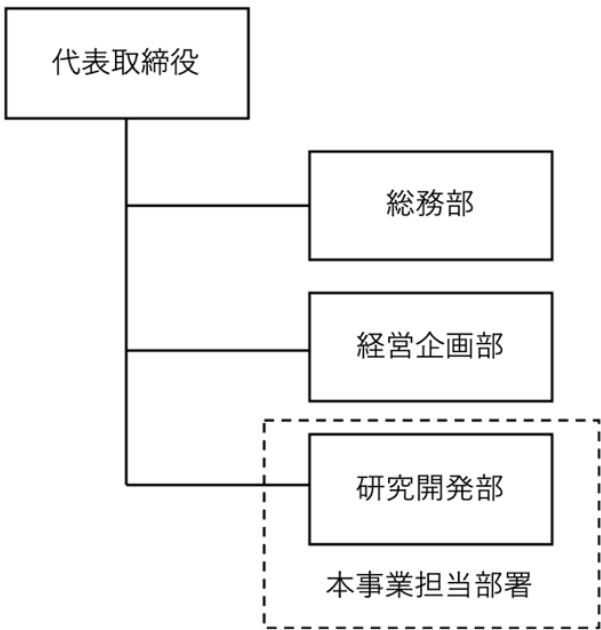


Fig. 5 本事業における体制図

1-3 成果概要

本事業における研究開発での主な成果を以下に示す。

本事業では、血液を化学反応させるための分析カートリッジ、カートリッジ内部で化学反応を定量的に測定するための分析デバイス、分析デバイスのデータを保管・閲覧するためのウェブサーバーの3点を開発対象とした。それらの開発成果はそれぞれ下記となる。

①分析カートリッジ開発

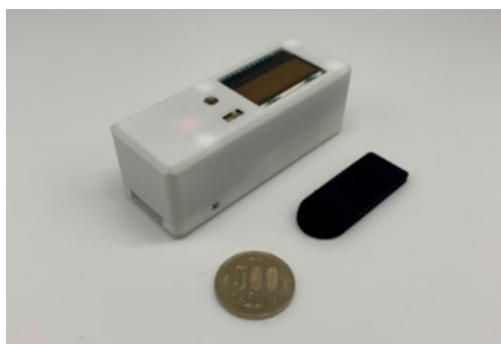
分析カートリッジでは、血中のヘモグロビン、グルコース、クレアチニン等に対して生化学反応による発色を確認することができた。また、血球分離が必要な項目（グルコース等）に対しては、カートリッジに内蔵された血球分離機構が正常に作動し、全血から血漿に分離し、生化学反応を起こすための試薬と反応し、発色を確認した。

②分析デバイス開発

分析カートリッジの発色を定量測定するために、分析デバイスを試作した。光センサ等を実装した制御基板を試作し、分析デバイスに組み込んでチューニングを行った。結果として、分析カートリッジの発色をRGB値で測定することができ、また時系列変化における発色変化も測定することが可能となった。それらのデータと、臨床検査装置の血液実測データを比較し、対応シート（計算シート）を作成し、分析デバイスでの検査を行うことができるようになった。また、分析デバイスで分析した結果を内蔵したWi-Fi等の通信アンテナを通じてデータをサーバーに自動転送することが可能となった。

③ウェブサーバー開発

分析カートリッジと分析デバイスから得られるデータを、インターネットを通じて、PCやスマートフォンのブラウザで閲覧できるように通信プロトコルの検討やサーバー、データベースを構築した。その成果として、分析デバイスに内蔵された通信アンテナと、Wi-Fiを通じて、サーバーに自動的にデータ転送することができることを確認した。また、そのデータはブラウザで閲覧できることを確認した。



日時	デバイスID	内蔵	血糖	血圧	
2018-11-22T01:20:23	dev1_chelate	2	2	2	削除
2018-11-22T01:18:06	dev1_chelate	3	3	3	削除
2018-11-22T01:17:23	dev1_chelate	3	3	3	削除
2018-11-22T01:14:21	dev1_chelate	3	3	3	削除
2018-11-22T01:13:08	dev1_chelate	3	3	3	削除
2018-11-22T01:11:14	dev1_chelate	3	3	3	削除
2018-11-22T01:07:43	dev1_chelate	3	3	3	削除
2018-11-22T01:07:04	dev1_chelate	3	3	3	削除
2018-11-22T01:05:47	dev1_chelate	3	3	3	削除
2018-11-22T01:03:51	dev1_chelate	3	3	3	削除

Fig.6 開発成果のイメージ

(左側：分析カートリッジと分析デバイス、右側：分析結果を閲覧するためのブラウザ画面)

1-4 当該研究開発の連絡窓口

株式会社タスクール Plus サポイン担当

住 所 〒464-0855 愛知県名古屋市千種区千種通 7-25-1

電 話 052-753-7589

E-mail info [at] task-school.com (メールを送る際は、[at] を @ に変えてください)

第2章 本論（研究開発について）

本事業における研究開発対象は3点あり、各研究開発対象に対する具体的な目標とその根拠について下記に示す。

研究開発テーマ	定量的目標	根拠
【①-1 分析カートリッジ内部での分離プロセスの開発】	<u>全血 50μL から 20μL 分離</u> <u>分離時間:20 秒以内</u>	一般的な血液検査では 10,000 μ L (10mL) 血液から約 40%の成分が血漿として分離されている。50 μ L の血液から血漿が 20 μ L 程で分離できれば、圧倒的な競争優位性が生まれる。現状では 35 秒分離にかかるが、本開発で 20 秒以内を目標とする。
【①-2 分析カートリッジ内部での液体制御】	<u>30μL の展開液を 10%以内のロスで血液と反応するように送液する</u>	全血から分離された血清 20 μ L に対して 25 μ L 以上の展開液が混合できれば、効率的な分析が可能となる。そのため、分析カートリッジ内部の耐久フィルム袋に圧縮空気と溶液を 30 μ L 内包し、分析デバイスに内蔵された針でフィルム袋を開け、25 μ L 以上の展開液を送液する。
【①-3 カートリッジの小型化材料加工】	<u>幅 3mm のフィルタを 0.1mm の誤差で裁断</u>	従来技術では誤差が 0.2mm となっている。分析カートリッジに実装する際に、許容される誤差が 0.1mm 程度であるため、位置決めを正確に行う治具を設計試作し、誤差を少なくする。
【②-1 分析デバイスの小型化（光学部品）】	<u>イメージセンサー・レンズモジュールサイズ:</u> <u>20mm*30mm*40mm</u> <u>光学変化認識率:</u> <u>95%以上達成</u>	在宅ケア等に活用できるサイズに納めるためには、片手で持てる大きさが望ましいため 9 割の人が持てる大きさとした。血液の光学変化を読み取るために LED 光源を使っているが、小型化する LED 反射光が強くなり、イメージセンサーでの認識率が低下する。この課題を解決するために、集光レンズと特殊偏光フィルタを配置することで、認識率を向上させる。（現状 80%程度）
【②-2 分析デバイスの小型化（電子部品）】	<u>基板サイズ:</u> <u>20mm*30mm*6mm</u>	電子基板を高密度化させると、ノイズの影響を受けやすくなり、測定の妨げになる。この課題解決のために、コンピュータシミュレーション等を活用し計算・設計を行う。
【③-1 高強度セキュリティサーバー開発】	<u>20 台のコンピュータを 24 時間攻撃稼働しても、破られないセキュリティを構築する</u>	専門家によると、複数台の PC から一斉に攻撃した時、セキュリティを一定に保てれば、一定以上のセキュリティを担保できる。実際は数台以下を想定しているため、倍以上の数量テストを行えば十分にセキュリティを確保できる。24 時間以上攻撃され続けることは少なく攻撃検知後は対

		策可能であるため、24 時間を設定している。
【③-2 アプリケーション開発】	4 台の侵入用サーバーを用意し、攻撃用アプリケーションで 24 時間侵入防止する	専門家等によると、数台程度の PC からの一斉時に防御できれば、セキュリティを担保できる。そのため PC を 4 程度台で 24 時間攻撃することでセキュリティを担保する。

Table. 各研究開発テーマに関する目標と根拠について

各開発対象に対する取り組みについて下記に示す。

■①分析カートリッジについて

開発テーマ【①-1 分析カートリッジ内部での分離プロセスの開発】

全血を用いて実験を行った。血球分離において、全血 50 μ L から約 21 μ L の分離を実現することを確認した。また、血球分離時間は約 18 秒程度であり、目標を達成することができた。

（※本検討に関わる結果については、血液等を取り扱う関係上、本報告書には詳細な記載は控える。）

開発テーマ【①-2 分析カートリッジ内部での液体制御】

筑波大学と共同で実験検討を行った。液体制御について検討を行い、30 μ L の展開液を 9%以内のロスで血液と反応するように送液できることを確認した。

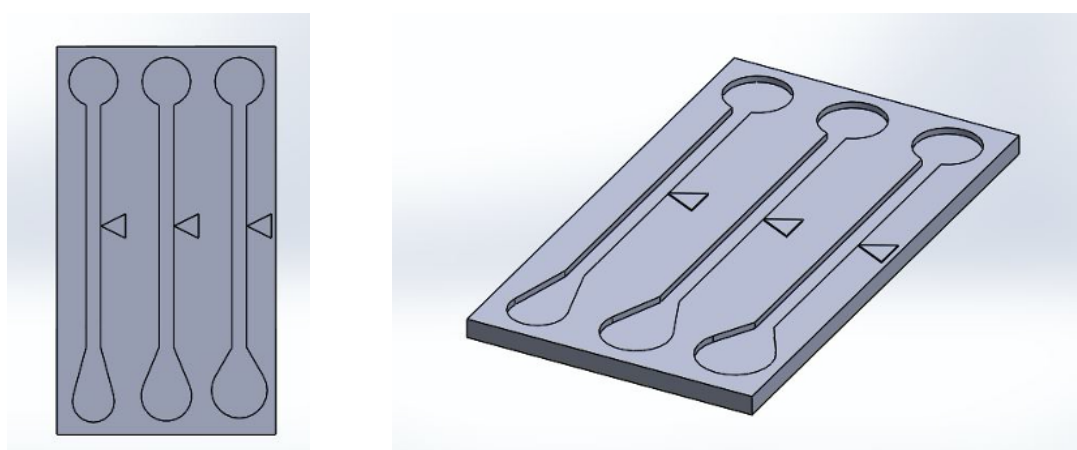


Fig.7 流路実験装置のイメージ
(左：装置上面図、右：装置概形図)

開発テーマ【①-3 カートリッジの小型化材料加工】

裁断検討のために、装置のパワー調整などの条件検討を行い、結果として幅3mmのフィルタを0.08mmの誤差で裁断することができた。

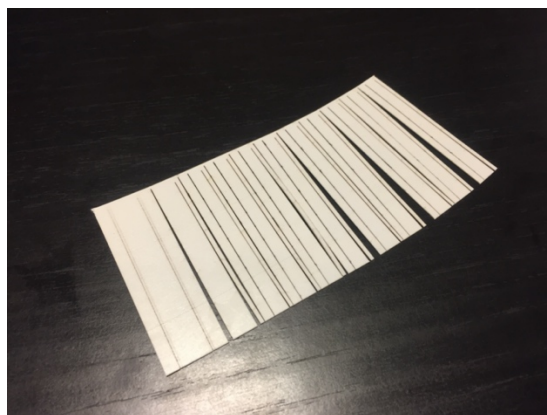


Fig.8 加工済み材料のイメージ

■②分析デバイスについて

開発テーマ【②-1 分析デバイスの小型化（光学部品）】

各種電子部品の配置を最適化したりすることで小型化し、イメージセンサー・レンズモジュールサイズを、20mm*30mm*30mm 程度とすることができた。光学変化認識率は、97%以上達成することができた。

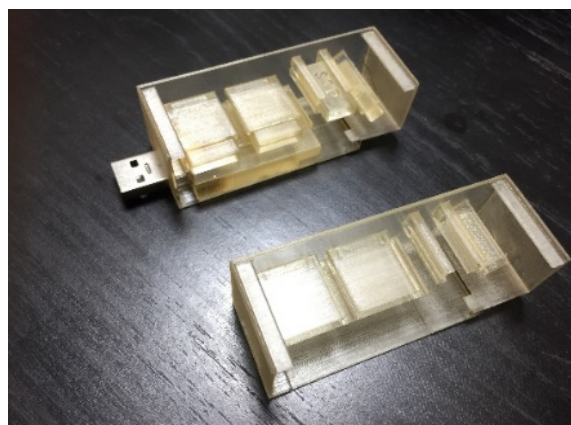


Fig9. 光学部品を試作して組み込んだ際のイメージ図

開発テーマ【②-2:分析デバイスの小型化(電子部品)】

実験環境を構築しつつ、センサーや電子基板の試作開発を完了し、筐体内部に実装を行った。改良の結果、省エネ対応として乾電池（単4電池：2本）で動作することが可能となった。

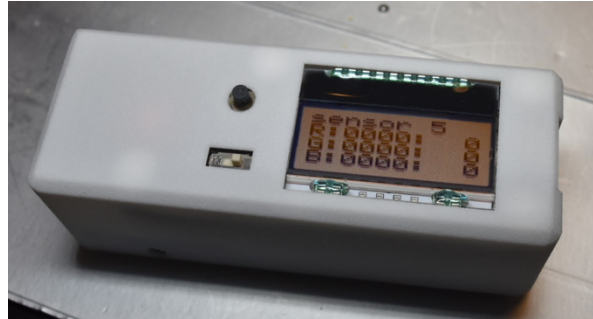


Fig.1 O 筐体・電子部品実装イメージ

開発テーマ【③-1：高強度セキュリティサーバー開発】

Google Cloud Platform をベースとして開発を進め、データを保存する際にデフォルトで暗号化するようにした。データはストレージ用にサブファイルのチャンクに分割され、各チャンクは個別の暗号鍵（データ暗号鍵(DEK)）にてストレージレベルで暗号化される設定とした。DEK 自体も鍵暗号鍵(KEK)で暗号化されている。DEK を保護する KEK を管理する鍵管理は選択できるようにし、ストレージレベルでは暗号化アルゴリズムに AES256 または AES128 を使用した。これらの対応により、セキュリティ強度の高いサーバーを開発することができた。

●ログインについて

ログインする場合には、ID とパスワードの入力を必要とし、第3者の閲覧を困難とした。

●データ暗号化

Google Cloud Platform はデータを保存する際にデフォルトで暗号化した。データはストレージ用にサブファイルのチャンクに分割され、各チャンクは個別の暗号鍵（データ暗号鍵（DEK））にてストレージレベルで暗号化した。DEK 自体も鍵暗号鍵（KEK）で暗号化した。DEK を保護する KEK を管理する鍵管理ソリューションは顧客が選択(Default, Cloud KMS, CSEK)できた。ストレージレベルでは暗号化アルゴリズムに AES256 または AES128 となっている。

●データベースのセキュリティなどについて

今回、データベースにおいて、Google Cloud Platform を用いた理由は、下記の要件を満たしていることが上げられる。

<要件等一覧>

- SOC 2 / SOC 3
- SSAE16 / ISAE 3402 Type II
- ISO 27001、ISO 27017、ISO 27018
- PCI DSS v3.1
- HIPAA
- CSA STAR
- EU のデータ保護に関する規則（GDPR）
- 個人情報及びマイナンバーの保護
- FISC 安全対策基準

開発テーマ【③-2:アプリケーション開発】

アプリケーション開発においては、PC やブラウザで閲覧できるように設計を行った。この理由としては、アプリを開発した場合バージョンアップが必要であり、セキュリティの担保が難しくなるためである。また、iOS やアンドロイド等スマートフォン用アプリでは、ソフトウェア医療機器承認が必要になるため、日本の個人医療情報の保管に関する法令である、3省4ガイドライン及び薬機法に従う形で、ブラウザ閲覧によるデータ閲覧を行うようにした。その理由は、ブラウザは医療機器としてはみなされず、情報閲覧ソフトウェアとして定義され、専門家が集うコンソーシアムでもそのような方向性となっているためである。また、ブラウザ表示によるアプリケーション利用及びが可能となった。その他、各種攻撃や不正侵入の試験を実施し、侵入を防ぐことができた。

項目	デバイス名	結果	結果	結果
2018-11-02T01:00:00	device_00000	3	3	3
2018-11-02T01:10:00	device_00000	3	3	3
2018-11-02T01:15:00	device_00000	3	3	3
2018-11-02T01:16:00	device_00000	3	3	3
2018-11-02T01:17:00	device_00000	3	3	3
2018-11-02T01:18:00	device_00000	3	3	3
2018-11-02T01:19:00	device_00000	3	3	3
2018-11-02T01:20:00	device_00000	3	3	3
2018-11-02T01:21:00	device_00000	3	3	3
2018-11-02T01:22:00	device_00000	3	3	3
2018-11-02T01:23:00	device_00000	3	3	3
2018-11-02T01:24:00	device_00000	3	3	3
2018-11-02T01:25:00	device_00000	3	3	3
2018-11-02T01:26:00	device_00000	3	3	3
2018-11-02T01:27:00	device_00000	3	3	3
2018-11-02T01:28:00	device_00000	3	3	3
2018-11-02T01:29:00	device_00000	3	3	3
2018-11-02T01:30:00	device_00000	3	3	3

Fig. 1 1 ウェブブラウザを用いた場合の測定結果閲覧した場合のイメージ

第3章 総括

3-1 研究開発成果等について

各研究開発テーマに対する目標とその達成度を下記に示す。

①カートリッジ開発について

技術的課題	定量的目標	成果
【①-1 分析カートリッジ内部での血清分離プロセスの開発】	全血 50 μ L から 20 μ L の血清分離 分離時間:20 秒以内	全血 50 μ L から約 21 μ L の血清分離を実現できた。血球分離時間は約 18 秒程度となった。
【①-2 分析カートリッジ内部での液体制御】	30 μ L の展開液を 10%以内のロスで血液と反応するように送液する	30 μ L の展開液を 9%以内のロスで血液と反応するように送液を実現した。
【①-3 カートリッジの小型化材料加工】	幅 3mm のフィルタを 0.1mm の誤差で裁断	幅 3mm のフィルタを 0.08mm の誤差で裁断することができた。

Table.2 カートリッジ開発における目標と成果の一覧

②分析デバイスについて

技術的課題	定量的目標	成果
【②-1 分析デバイスの小型化（光学部品）】	イメージセンサー・レンズモジュールサイズ: 20mm*30mm*40mm 光学変化認識率:95%以上達成	イメージセンサー・レンズモジュールサイズを、20mm*30mm*30mm 程度とすることができた。光学変化認識率は、97%以上達成することができた。
【②-2:分析デバイスの小型化(電子部品)】	基板サイズ: 20mm*30mm*6mm	化学反応を定量化するための基板サイズは、最終的には、30mm*30mm*4mm のサイズとなった。理由としては、カートリッジの構造とセンサとの配置の関係でこのサイズが最適となることが判明したためである。

Table.3 カートリッジ開発における目標と成果の一覧

③サーバー等開発について

技術的課題	定量的目標	成果
【③-1：高強度セキュリティサーバー開発】	20 台のコンピュータを 24 時間攻撃稼働しても、破られないセキュリティを構築する	仮想化した環境を構築し、攻撃を行ったが、侵入は防げたため、セキュリティは問題ないと考えられる。
【③-2:アプリケーション開発】	4 台の侵入用サーバーを用意し、攻撃用アプリケーションで 24 時間侵入防止する	上記のサーバーをベースとして、アプリケーションを構築した。別途仮想化した環境を構築し、攻撃を行ったが、侵入は防げたため、セキュリティは問題ないと考えられる

Table.4 カートリッジ開発における目標と成果の一覧

3-2 事業化等について

■事業化のための追加の開発課題について

本事業終了後、事業化のために追加で必要な研究開発課題等について下記に示す。

開発テーマ	事業化への課題
【①-1 分析カートリッジ内部での血清分離プロセスの開発】	実際の全血を取り扱う場合には、動作保証を行う必要があるため、血球分離スピードは調整する必要があると見込まれる。承認のためには、あと 200 検体分の実験が必要であるため、本事業終了後、データ取得を継続する。事業化において量産が必要であるため、安定供給のための契約などが必要となるため、その手続きを行う。
【①-2 分析カートリッジ内部での液体制御】	量産の場合には、展開液の展開構造を簡便にして金型コストをへらす必要がある。そのため、プラスチックメーカーと協業して、コストダウンのための検討を進める。
【①-3 カートリッジの小型化材料加工】	加工精度と加工スピードとの兼ね合いが必要であるため、最終的な組み立てを行うメーカーと相談し、加工精度と量産に関わるコストとのバランスを相談して、量産の判断を行う。
【②-1 分析デバイスの小型化（光学部品）】	量産の際には、光路のモジュールを分割して量産する方がコストダウンできることが判明したため、プラスチックメーカーと相談して量産の検討を行う。
【②-2 分析デバイスの小型化（電子部品）】	電子部品は安定供給のためにメーカーと契約を行う予定である。
【③-1 高強度セキュリティサーバー開発】	サーバーレンタル企業と協議を行い、アクセスの負荷が上がっても落ちないようにロードバランサーを設置するなどの検討を行う。

【③-2 アプリケーション 開発】	ユーザーインターフェースを改良し、医師などが使いやすいように改良を行う。
----------------------	--------------------------------------

Table.5 事業化のための追加の研究開発課題一覧

上記のように、追加の研究開発課題は、ハードウェアでの量産におけるコストダウンや不良率低下に関することであり、データ閲覧などソフトウェアに関することは、セキュリティの強化、サーバーに多数のアクセスがあった場合に備えた対策が主な課題となるため、今後関係機関と連携して対応を行っていく予定である。

■事業化に向けた取り組み・計画

事業化に向けての取り組みにおいて、量産等の手続きを進めつつ、販路の開拓を行っている。

(※下記に記載する企業等は、各社・各機関の希望によりアルファベット等での記載としている。)

川下事業者	進捗	今後の実施内容
A 社	本キットの実用化の際には、日本国内と東南アジアを中心に販売協力を行う予定	本キットの承認後、日本国内での販売契約を実施する。
B 医療機関	本キットの実用化の際には、病院以外に、水戸などの地方センターでの導入検討	本キット実用化後に、協力病院との営業展開を実施。
C 医療機関	病院長が導入を希望しているため、本キットの実用化後に契約を締結	本キット実用化後に、供給契約を締結する。
D 医療機関	遠隔医療での導入を希望しているため、本キットの実用化後に契約を締結	本キット実用化後に、供給契約を締結する。
E 海外医療機関	地方病院などでのニーズが高いため、日本国内での実験後に臨床試験を実施	契約締結後、臨床試験を実施。
F 海外医療機関	本キットの臨床試験のための研究契約締結を実施中。	契約締結後、臨床試験を実施。

Table.6 国別の事業化のための手続き等について

■量産販売に向けた手続き等について

前述の事業化に向けた対応として、下記の手続き等を行う予定である。

国別	項目	実施内容
国内	試作	本事業でほぼ完了見込みのため、量産に向けて準備を実施予定。 (金型費用、構造検討、部材安定供給契約など)
	認証取得	量産版のキットを用いた試験の準備が必要であるため、血液検体を数百検体程度集めるための準備を進める。PMDA の事前相談の準備中。
	量産	医療機器製造認可を受けている工場に委託するための準備を行う予定。量産コストや品質管理に関する書類整備を実施予定。
	販売	販売企業（A 社）と相談を行い、販売数やスケジュール管理の協議を行う予定。
海外	試作	各国の規制を確認し、必要な変更点の確認を行う。変更が必要な点があれば、修正変更を行う予定。
	認証取得	認証取得には、日本の PMDA で申請するデータ等を用いて、各国の申請に対応する予定。
	量産	海外での量産を検討
	販売	インド、中国・その他海外は A 社を中心に展開を委託予定。

Table.7 国別の事業化のための手続き等について

■その他

本事業成果をアピールすることで、技術力などのアピールを行うことができている。例えば、研究開発を実施した企業において、東証 1 部上場企業、アメリカ企業、中国企業、インド企業からの提携や技術開発委託のオファーが増えている。

本研究開発成果を日本国内のみならず、海外にもアピールすることで、本研究開発製品を社会に届けるなどを進めていく予定である。

■謝辞

本事業において、経済産業省関東経済産業局様、Blue Industries 株式会社様、国立大学法人筑波大学様、株式会社ファース様等、様々な関係者様、関係機関様のおかげで本事業を遂行することができました。この場を借りてお礼申し上げます。

株式会社タスクール Plus 一同

以上