

採択番号 28-004

申請区分: 国産医療機器市場の拡大

平成 30 年度医工連携事業化推進事業 成果報告書

「頭蓋内動脈狭窄治療に向けたステントの開発・事業化」

2019 年 5 月

委託者 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

委託先 株式会社 Biomedical Solutions

目次

1. 事業の概要.....	1
1.1 事業の目的.....	2
1.2 事業の実施体制.....	2
1.3 最終製品（＝事業化する医療機器）.....	3
1.4 上市（投資回収）に至るまでのプロセス（事業計画）.....	6
1.5 事業化に向けた検討結果.....	8
1.6 2018 年度委託事業の成果概要.....	11
1.7 委託事業の振り返り.....	13
1.8 2019 年度以降の実施内容に関する計画（案）.....	16
1.9 事業に関する連絡窓口.....	17

1. 事業の概要

近年、脳梗塞の原因となるアテローム性動脈硬化症に対し従来の薬剤治療や外科的手術に加えステントを用いた血管内治療が導入されている。しかしながら既存品ステントによる治療では術後に血管内再狭窄を発症する等臨床上の課題が指摘されている。本事業では独自開発のステントを用いてこれらの合併症を低減するため柔軟で血管順応性に優れた製品開発を実施する。これにより国内初の脳動脈狭窄治療用のステントとして上市を目指す。

H28-004 頭蓋内動脈狭窄治療に向けたステントの開発・事業化

国内初の脳動脈狭窄治療用ステント開発

(株)Biomedical Solutions、株式会社JIMRO、(株)Cereplus、(株)ヨコオ、金子コード(株)
神戸市立医療センター中央市民病院、兵庫医科大学

Class IV

オープンセル構造ステントによる合併症

- 高度狭窄症に関しては従来の内科的治療等ではあまり効果が得られないとされており、近年、ステントを用いた血管内治療が導入されている。
- 既存のステント治療では術後のステント内再狭窄、血栓症等の合併症が臨床上の課題として指摘されている。
- ストラットが突出することで、ステントが血管壁から浮いたり、先端部が血管壁に過度な刺激を与える等、生体力学的な影響が合併症を引き起こす要因の一つである。

クローズドセル構造による安全なデバイス

- 柔軟性の高く、血管への追従性・密着性が優れたクローズドセル構造のステントを開発する。
- クローズドセル構造によりステントストラットの突出を防ぐことができ、合併症の発生を低減する。

Biomedical Solutions: 独自開発のステントプラットフォームを生かした製品開発

独自開発のステント構造特許を保有しており、クラスIVの頭蓋内ステントにおける開発実績がある。
また、FDA、ISOに準拠した設計開発・管理(文書化)を実施しており、試作開発から非臨床試験、治験、薬事申請までシームレスで一貫した開発プロセスのノウハウ蓄積が十分にある。

2019年3月時点

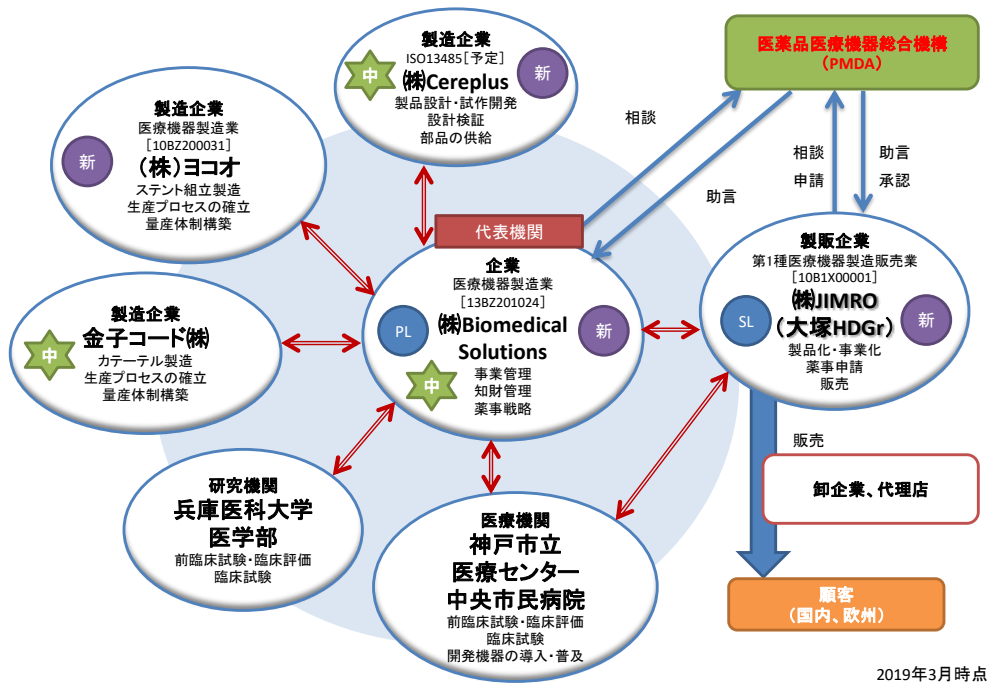
頭蓋内の血管組織の断面図とステント治療のモデル図



Tron AT (開発中製品)
クローズドセル構造



委託事業実施体制



2019年3月時点

1.1 事業の目的

脳卒中等の脳血管系疾患は、三大生活習慣病の一つであり、日本人の死因の3割を占める。特に脳梗塞（脳血管疾患）は死亡率が非常に高く、また術後の予後の回復にも時間を要するため大変重篤な疾患として認識されている。脳梗塞は、心原性塞栓症、ラクナ梗塞、アテローム性動脈硬化症の三つに分類され、この内アテローム性動脈硬化症については我が国を含むアジア人においてはその頻度は高いとされ、我が国においてもその有病率は高いことが報告されている。

従来、このアテローム性動脈硬化症に対しては、薬剤投与を中心とした内科的治療や狭窄部位に対するバイパス術といった外科的治療が主な治療であった。一方、内科的治療が適用できない狭窄率70%以上の症例について、開頭手術による外科的治療法ではなくより患者負担の少ない低侵襲治療として、近年、ステントを用いた血管内治療が導入されている。この低侵襲治療は、大腿部に3~4mm程の小さな穴を空けて血管を通して治療を施すため、術中の患者の負担を外科的治療に比べ大幅に軽減させることができる。このため予後の早期改善や入院期間の短縮など患者のQOLに関する貢献が大きく、また、リハビリ等の医療費や介護費の削減にも大きく貢献できるため、治療方法の普及が求められている。

しかしながら既存品ステントによる治療では術後に血管内再狭窄を発症する等臨床上の課題が指摘されている。これは、既存品ステントは、ステント表面がオープンセル構造と呼ばれる網目構造により構成されているため、ステント留置後、突出したストラットが血管壁から浮いてしまったり、ストラット先端が血管壁に過度な刺激を与えたりと血管壁への密着性や追従性に関連する問題があるためと考えられる。このため、血管壁への密着性や追従性に優れ、術後の再狭窄などの合併症を軽減させるようなステントが望まれている。

クローズドセル構造を有するステントは、セルのストラットが突出せず、柔軟性が高く、血管への追従性に優れている。オープンセル構造を有する既存品ステントが屈曲血管（曲半径2~5mm）においてストラットの突出が発生するのに対して、クローズドセル構造ステントは同条件においてもストラットが突出せず血管密着性が優れており、上述した合併症の発生を大きく抑制できる可能性がある。

本事業においては、独自開発したストラットが突出しない形状であるクローズドセル構造を有するステントを生かして、柔軟性が高く血管への追従性に優れた頭蓋内動脈狭窄治療用ステントの開発・事業化を実施する。これにより国内開発製品で初となる頭蓋内動脈狭窄治療用ステントとして、まずは国内での上市を目指す。

1.2 事業の実施体制

代表機関：株式会社 Biomedical Solutions

PL： 正林 和也（株式会社 Biomedical Solutions）

SL： 平山 久夫（株式会社 JIMRO）

共同体：
①株式会社 JIMRO
②株式会社 Cereplus
③地方独立行政法人神戸市民病院機構 神戸市立医療センター中央市民病院
④兵庫医科大学
⑤株式会社 ヨコオ
⑥金子コード株式会社

1.3 最終製品（＝事業化する医療機器）

(1) 事業化する医療機器の概要

1) 医療機器等の種類

機器等の種類	医療機器	クラス分類	IV
製品名	自己拡張型頭蓋内動脈狭窄治療用ステント	分類名称（一般的名称）	脳動脈ステント
対象疾患	頭蓋内動脈狭窄	届出／認証／承認	承認
想定される販売先	地域中核病院、高機能病院	新／改良／後発	改良医療機器(予定)
使用目的又は効果	本品は、頭蓋内動脈狭窄症に対するバルーン拡張式血管形成術用カテーテルを用いた経皮的血管形成術において、下記の場合に使用する。 ・血管形成術時に生じた血管解離、急性閉塞又は切迫閉塞に対する緊急措置 ・他に有効な治療法がないと判断される血管形成術後の再治療		
薬事申請予定者	株式会社 JIMRO	医療機器製造販売業許可	取得済（第一種）10B1X00001
当該製品の製造を担う事業予定者	株式会社ヨコオ	医療機器製造業許可	取得済
	金子コード株式会社	業許可	取得済
	株式会社 Cereplus	業許可	取得予定

2) 医療機器等のターゲット市場

	国内市場	海外市場
		欧州
薬事申請時期	非公開	非公開
上市時期	非公開	非公開
想定売上（上市后3年目）	非公開	非公開
市場規模（上市后3年目）	34 億円／年	136 億円／年
想定シェア(上市后3年目)	50%	50%

3) 事業化する医療機器の概観・特長

【概観】

装置構成：本品は、自己拡張型ステント、ステントデリバリーワイヤー及びイントロデューサーシースからなるステントシステムである。自己拡張ステントは、あらかじめステントデリバリーワイヤー先端部に装着され、イントロデューサーシース内に収納されている。

A. ステント（留置型）

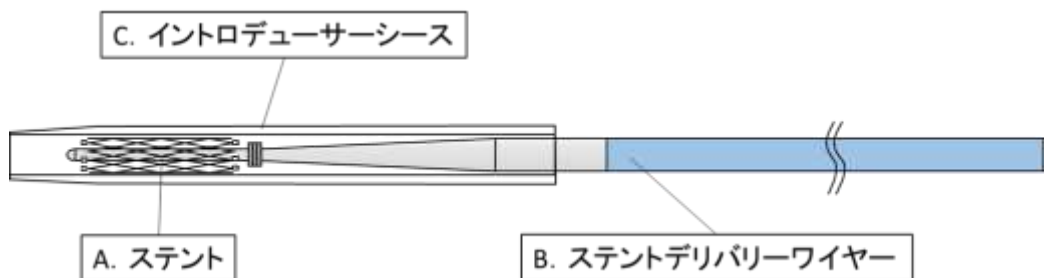
：Ni-Ti 合金からなる自己拡張型ステント。頭蓋内の血管狭窄部に留置し、狭窄してしまった血管を拡張させる。

B. ステントデリバリーワイヤー

：デリバリーワイヤーの先端部に装着されたステントをイントロデューサーシース・マイクロカテーテルの内を押し進めて病変部までに輸送する。

C. イントロデューサーシース

：ステントを収納しておくシース。マイクロカテーテルに収納された状態



(2) 市場性（想定購入顧客）

1) 当該機器等の市場性及び医療現場で期待される波及効果

① 提案する機器の想定顧客

ステントを用いた頭蓋内動脈狭窄治療をターゲット。

② 提案する機器の想定市場規模

脳梗塞の内、内科的治療に反応しない高度狭窄の頭蓋内動脈硬化性狭窄症が対象治療疾患であり、ステント治療の想定市場規模は約 23 億円となる。また、頭蓋内動脈硬化性狭窄症については、国内のみならずアジア・欧米においても治療ニーズは大きく、国内人口と比較してもアジア圏・欧米における市場規模は十数倍が想定される。そのため、本品の海外(欧米・中国)におけるターゲット市場の規模は、約 398 億円程度と推察される。

(3) 競合製品／競合企業との差別化要素

1) 競合製品／競合企業の動向

頭蓋内動脈狭窄治療用ステントは、現在 Stryker 社（米国）『Wingspan Stent System』のみ。

2) 当該医療機器等と競合製品／企業とのベンチマーキング（競合との差別化要素）

本事業においては、(株)Biomedical Solutions 開発のステントのストラットの突出が発生しない形状、クローズドセル構造を有するステントを生かして柔軟性が高く血管への追従性に優れた脳動脈狭窄治療用ステントを開発。

本事業においては、実際に国内、海外でステントの開発に関わった技術者とこれにより蓄積した開発ノウハウを有しているため、他社と比較して特にこの分野に特化した開発競争力を有しており、この利点を最大限に生かした製品開発の加速化が可能である。

1) 投資回収計画

① 国内

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
薬事申請時期	非公開									
上市時期	非公開									
支出額(単位:億円)	非公開									
うち委託費	0.80	0.80	0.80							
うち自己負担	非公開									
売上高(単位:億円)	非公開									
販売数量(単位:)	非公開									

② 海外

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
薬事申請時期	非公開									
上市時期	非公開									
支出額(単位:億円)	非公開									
うち委託費										
うち自己負担	非公開									
売上高(単位:億円)	非公開									
販売数量(単位:)	非公開									

③ 国内・海外合計

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
支出額(単位:億円)	非公開									
うち委託費	0.80	0.80	0.80							
うち自己負担	非公開									
売上高(単位:億円)	非公開									
販売数量(単位:)	非公開									

※各年4月～3月の年度で表記。

本事業開発品は、競合品が、現状で世界に1製品しか上市されておらず、市場に対して相当程度のシェア確保を見込んでいる。また、自社導入した設計検証用設備を用いて短期間で設計～非臨床試験評価を繰り返すことで開発コストを抑え、上市後3年間で十分回収できる見込みである。

1.5 事業化に向けた検討結果

(1) ビジネススキームの特長

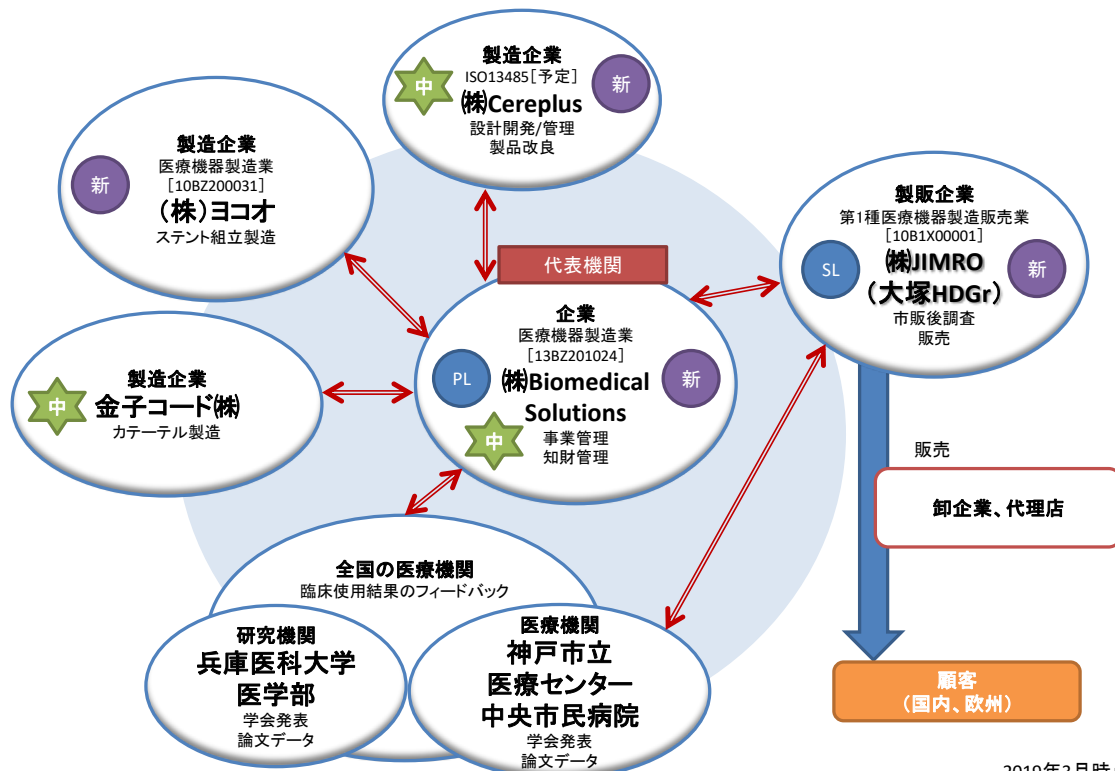
1) 売れ続けるためのビジネスの”仕組み”

現行の医療機器販売業者の Gr 販売ルート及び販売部隊を活用した販売戦略を構築する。

また、本事業開発品は、脳梗塞治療において臨床実績豊富な医療機関及び学術機関と開発体制を組むことで、上市後の臨床現場ニーズの把握・臨床エビデンスの確保・蓄積を図り、臨床開発を推進する。更に、国内及び海外の学会等を通じて、本事業開発品についての効果的な製品アピールが可能である。本事業ではこれらを有効に活用し国内及び海外における製品導入・普及の推進を実施する予定。

2) ビジネス体制

上市後のビジネス体制



2019年3月時点

(2) 事業化に向けた検討結果

1) 薬事申請

- PMDA 対面助言面談(医療機器開発前相談)
必要となる非臨床試験項目の妥当性等について相談を実施した。

2) 知財戦略検討状況

- 国内外の先行技術調査と保有特許の精査（強化のための取組）
ステントの構造特許について事前に特許になっているものから特許出願中のものまで幅広く調査範囲を設けて先行技術調査を実施済みである。

3) 開発戦略検討状況

- 開発リスクの明確化と対応
本事業の開発品のようにハイクラスで治験の実施を伴う医療機器開発においては、臨床を見据えた開発計画が必須となる。クラスⅣの医療機器開発で蓄積した開発ノウハウを生かして、臨床開発設計及び QMS 体制の構築を実施。
- 薬事申請に必要なエビデンス収集
本事業開発品は、薬事申請におけるクラスⅣとなっており、申請に必要な試験データは多岐にわたる。他社品の詳細な製品情報海外の臨床医学論文、ISO、ASTM、FDA 規格などを確認。

4) 販売戦略等

- 販売チャネル、供給（生産、物流）体制
現行の医療機器販売業者の販売チャネル及び供給体制を活用。
- アフターサービス体制、使用教育体制、クレーム処理体制
製造販売企業と同領域製品のアフターサービス体制を活用。
- QMS 等の品質保証体制
品質保証体制構築のため、ISO13485 に基づいた設計評価・開発・量産化体制の構築を実施。
- 広報・普及計画
本事業開発品を脳血管治療が可能な医療施設で、疑似血管モデルを用いたデモンストレーションを行う等の普及活動を予定。

5) 事業化に向けた課題（隘路）と対応策（まとめ）

領域	事業化に向けた課題(隘路)	左記への対応策
薬事	①QMS 体制の構築 ②非臨床データの取得 ③治験プロトコルの作成準備	① QMS 体制の構築 ・クラスIVに対応した QMS 体制は構築済。また、継続して外部専門家によるコンサルを実施し、QMS 体制の維持を継続。 ② 非臨床データの取得 ・各試験規格値については、文献等を参照することによって、機器の安全性を確保する規格値を設定。 ・本事業においては、スムーズに設計評価を行うため、初年度より各種測定機器を設備導入し、設計評価における内製化を実施。 ③ 治験プロトコルの作成準備 ・海外論文検索・治療ガイドラインを調査し過去の開発実績に基づいてプロトコルを作成。
知財	①特許の取得 ②他社特許の侵害	①特許の取得 ・既に構造特許を取得済。 ②他社特許の侵害 ・特許侵害が無いことを確認済。
技術・評価	①血管追従性 ②カテーテル内における輸送性・操作性の確認	①血栓追従性 ・本事業開発品は、クローズドセルながらも血管追従性に優れたステント構造を有している。 ②カテーテル内における輸送性・操作性の確認 ・留置型ステント用のデリバリーシステムを構築。また、臨床医の先生に操作性に関する評価を依頼し、設計改良を実施。
その他事業化全般	①事業資金の確保	①事業資金の確保 ・製造販売業者、製造業者 Gr で本事業開発資金について確保。

1.6 2018 年度委託事業の成果概要

(1) 委託事業の事業概要

本事業開発製品は数規格のサイズを予定しているが、2018 年度はこれらを試作し、設計検証を実施する。
薬事申請に必要な物理的・化学的特性試験、動物実験等、最終仕様を用いた非臨床試験を実施し、量産化体制を構築する。

(2) 委託事業終了時まで完成する試作品の概要

試作品名	概要
自己拡張型頭蓋内動脈狭窄治療用ステント	頭蓋内動脈狭窄治療用ステント（以後、ステントという）は、アテローム性動脈狭窄症を治療の対象とした医療機器であり、本開発品は、柔軟性及び血管追従性に優れたクローズドセル構造のステント。

(3) 2018 年度の委託事業の成果と今後検討すべき課題

2018 年度実施内容（業務計画書）	現時点での達成状況（計画変更理由を含む）	今後検討・実施すべき事項
① 最終仕様に基づいたステント規格の試作開発	▶ 【進捗 100% : ○】 最終仕様に基づいたステント規格の試作を実施。	▶ 特記事項なし。
② 物理的・化学的特性評価	▶ 【進捗 90% : ○】 ①で試作したサンプルを用いて、各種試験を実施。	▶ 特記事項なし。
③ 生物学的安全性評価	▶ 【進捗 80% : ○】 初年度に実施した試験内容等を踏まえ、生物学的安全性試験の実施タイミングを検討。	▶ 最終仕様が固まり臨床開発前のタイミングで試験を実施する予定
④ 人工血管モデルを用いた操作性評価	▶ 【進捗 80% : ○】 ①で試作したサンプルを用いて、試験を実施。	▶ 特記事項なし。
⑤ 動物実験	▶ 【進捗 90% : ○】 ①で試作したサンプルを用いて、動物実験を実施。	▶ 特記事項なし。
⑥ 最終仕様の総合評価及び設計検証	▶ 【進捗 80% : ○】 ①～⑤までの試験結果を踏まえ、総合評価を実施。	▶ 特記事項なし。

2018 年度実施内容（業務計画書）	現時点での達成状況（計画変更理由を含む）	今後検討・実施すべき事項
⑦ 量産化体制の検証・構築	<p>▶ 【進捗 100% : ○】 量産化体制の構築にむけて、まずはステントの品質安全性を担保するための機械装置等を導入。</p>	<p>▶ 引続き、量産化体制を構築していく。</p>
⑧ 薬事戦略	<p>▶ 【進捗 80% : ○】 過去に実施した PMDA 相談内容に基づき、薬事戦略を実施。</p>	<p>▶ 適切なタイミングで PMDA 相談を実施していく。</p>
⑨ 知財戦略	<p>▶ 【進捗 100% : ○】 国内にて権利化となり、PCT 出願をしているステント構造特許について、諸外国に追加にて国内移行手続きを実施し、複数国で権利化された。また、ステント構造についての特許侵害の定期調査を実施、引続き問題ないことを確認できた。</p>	<p>▶ 引続き、諸外国に対する権利化を実施する。また、定期的に特許侵害調査を実施する。</p>
⑩ 販売戦略	<p>▶ 【進捗 100% : ○】 主要病院とのコネクション強化含め、製造販売体制構築中。</p>	<p>▶ 引続き、製造販売体制を構築する。</p>
⑪ 事業管理・運営	<p>【進捗 100% : ○】 本事業の事業管理・運営、及び製造管理を実施した。</p>	<p>特記事項なし。</p>

1.7 委託事業の振り返り

(1) 委託事業の到達点（総括）

本事業において、頭蓋内動脈狭窄治療用ステントの試作品を開発し、各種非臨床試験を実施し、最終仕様を決定した。

また、量産化を見据えた製造・検査体制を構築した。

(2) 当初目標達成度に関する自己評価

1) 自己評価結果

A：当初目標を上回る成果を得た。

2) 自己評価理由

当初目標としていたコンセプトの製品を開発し、最終仕様の決定、非臨床試験の実施、量産化体制の構築まで進めることが出来た。また、事業開始当時から市場のニーズが高まりを見せていることも明らかとなった。

(3) チェックリストによる自己評価結果

市場	当該機器のニーズは特定の意見ではなく、客観的な情報で確認できていますか。	○十分
	当該機器の販売先(導入・普及場所)は明確になっていますか(一般、診療所、地域中核病院、高機能病院)。	○十分
	対象となる患者が明確になっていますか。	○十分
	対象となる疾病・診療科等が明確になっていますか。	○十分
	当該製品の業界特性は把握できていますか。	○十分
	市場規模(導入・普及台数)は明確になっていますか。	△一部
基本戦略	SWOT分析は十分に行っていますか。	○十分
	5Forces等の市場構造分析は十分に行っていますか。	○十分
	マーケティング戦略(市場のセグメント化、ターゲットとするセグメント、自社のポジショニング等)は明確になっていますか。	○十分
開発戦略	会社としての経営戦略上、当該製品の位置付けは明確になっていますか。	○十分
	臨床試験、申請、認可まで想定したスケジュールは明確かつ妥当ですか。	○十分
	コア技術の開発戦略は明確になっていますか。	○十分
	どのような効果があるか明確になっていますか。	○十分
	既存手段に比べた違いが明確になっていますか。	○十分
	どのようなリスク(含む禁忌)があるか明確になっていますか。	○十分
	既存手段に比べた違いが明確になっていますか。	○十分
	上市までに必要な開発費の想定、その調達計画はできていますか。	○十分
薬事	現行の薬事法下で承認が可能ですか(規制システム面、科学評価体系面)。	○十分
	ビジネスモデルに対応した業許可を持っていますか。	△一部
	新医療機器、改良医療機器、後発医療機器のどれに該当するか整理できていますか。	○十分
	機器のリスク分類で、I~IVのどれに当たるか整理できていますか。	○十分
	臨床試験の必要性の有無が明確になっていますか。	○十分
	PMDAとの調整が進んでいますか。	○十分
	薬事法以外の規制についても対応が明確になっていますか。	○十分
	製品の利用方法が明確になっていますか。	○十分
知的財産	同時に利用する機器も含めて導入が実現可能になっていますか。	○十分
	これまでのルールや慣行に逆らわない利用方法になっていますか。	○十分
	当該製品に関連する先行特許調査は十分に行っていますか。	○十分
	当該製品に必要な先行特許についてはライセンス等で使用できるようになっていますか。	○十分
	開発後の特許調査についても実施することになっていますか。	○十分
	コア技術に関して、どのように保護するか(権利化/ブラックボックス)は明確になっていますか。	○十分
	権利化に必要な新規性だけでなく進歩性が明確になっていますか。	○十分
	必要な特許を必要な国に出願・登録していますか。	○十分
意匠等の他の産業財産権について検討していますか。	○十分	
販売・物流	知的財産の権利化またはノウハウ保護に対する予算・体制・規程は確保されていますか。	○十分
	模倣品・侵害者が現れたときの対応について明確になっていますか。	○十分
	販売チャネルは明確になっていますか。	○十分
	当該製品の供給(生産、物流)体制は明確になっていますか。	○十分
	当該製品のアフターサービス体制、使用教育体制、クレーム処理体制は明確になっていますか。	○十分
	QMS等の品質保証体制が明確になっていますか。	○十分
	広報・普及計画は明確になっていますか。	○十分
	想定価格は顧客が感じる価値に見合ったものですか。	○十分
事業収支	製造原価(あるいは提供コスト)は明確になっていますか。	○十分
	売上、コスト(変動費・固定費)、利益、減価償却等を考慮した計数的な計画は明確になっていますか。	○十分
	十分な収益性が得られることが明確になっていますか。	△一部
その他	事業拡大に伴い、どのタイミングでどのような人材・資金がどの程度必要になるか明確になっていますか。	○十分
	海外に対する戦略は明確になっていますか。	△一部
	当該事業に対するリスクの洗い出しは十分に行われていますか。	○十分

(4) 委託事業期間全体を振り返って改善すべきだったと考える点

1) 事業体制

特になし。

2) 事業の進め方

特になし。

3) その他

特になし。

(5) 当初計画からの変更点（深耕点）とその理由

領域	変更前	変更後	変更理由
対象とする 課題・ニーズ			当初計画通り、引続き臨床現場での解決ニーズの高い症例を対象としている。
機器スペック・ ビジネスモデル			当初計画通り、既存製品であるオープンセル構造のステントの問題を解決するためのクローズドセル構造を有するステントを開発した。
事業化体制			当初計画通り、事業化体制を構築。
事業化計画 (開発・薬事・上 市スケジュール)			都度、事業化スケジュールの見直しをしながら事業を実施。

(6) 有識者委員会・伴走コンサルでの指摘事項とその対応

領域	指摘事項	対応
薬事	特になし	
知財	特になし	
技術・評価	特になし	
その他事業 化全般	特になし	

(7) 継続条件への対応状況

継続条件	対応状況
なし	

1.8 2019年度以降の実施内容に関する計画（案）

今後は、治験の実施に向けて製造バリデーションを進めて行く予定。

合わせて、臨床医相談の下、この仕様で臨床に向けて進むかどうかを慎重に検討する。

1.9 事業に関する連絡窓口

株式会社 Biomedical Solutions

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-11-5 日本橋ライフサイエンスビルディング 2 8F

電話: 03-5643-5780 / FAX: 03-5643-5790 / E-mail: k.shobayashi@biomsi.co.jp