

採択番号 29-024

申請区分: 国産医療機器市場拡大

平成 30 年度医工連携事業化推進事業 成果報告書

「術後の QOL を改善させる心・血管修復シートの事業化」

2019 年 5 月
帝人株式会社

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）	7
1.5 事業化に向けた検討結果.....	9
1.6 2018 年度補助事業の成果概要.....	12
1.7 補助事業の振り返り	20
1.8 2019 年度以降の実施内容に関する計画（案）	22
1.9 事業に関する連絡窓口	24

1. 事業の概要

先天性心疾患の手術では、心・血管器官の成長の妨げとならない人工補綴材が望まれているが、既存品では達成されていない。非生分解性及び生分解性高分子ポリマー系からなる経編を用いて、埋植されたシートが術後遠隔期に一部自己組織に置換されることで、材料の変性・石灰化を抑え、成長に伴い伸長可能となる心・血管修復シートを開発した。製品化をゴールとする薬事申請用評価データ取得、治験実施、販売・流通チャネルの確保を行う。

H29-024
Class IV
(想定)

術後のDOLを改善させる心・血管修復シートの事業化
自己組織と一体化して成長する心・血管修復シート！
代表機関: 帝人(株)、分担機関: 福井経編興業(株)、帝人(株)、テックテック(株)、(学)大阪医科大学、帝三製薬(株)

先天性心疾患における海外製医療機器の課題

- 先天性心疾患では、小児期にパッチを用いた手術が行われる。
- 患者が成長しても既存パッチ (ePTFE、ウシ心のう膜) のサイズは変わらないため、補綴部に狭窄が発生することがある。また石灰化、安定供給の問題もある

自己組織と一体化・成長に合わせて伸長可能

- 自己組織に置換されるため、石灰化低減の期待が持てる
- 一部吸収性で、手術後遠隔期に残る非吸収性構造が患者の成長に伴って伸長しうる
- 再手術を回避し、身体的リスク及び経済的負担の低減が期待される
- 合成材料であるため安定供給が可能

2019年治験を開始

- 画期性が認められ、先駆け審査指定を獲得
- 2019年治験開始、2022年製造販売承認申請予定

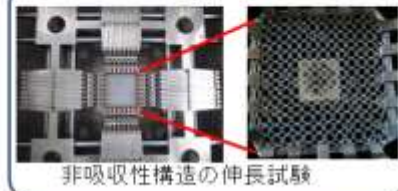
福井経編興業: 医療機器業界へ新規参入

75年にわたって培ってきた経編技術を、医療の分野で活用するため、福井経編興業はISO13485:2016を取得。コア技術である経編製造を担う。日本発のユニークな製品として海外展開を目指し、日本のものづくり中小企業の優れた技術を世界へ発信する。

写真1

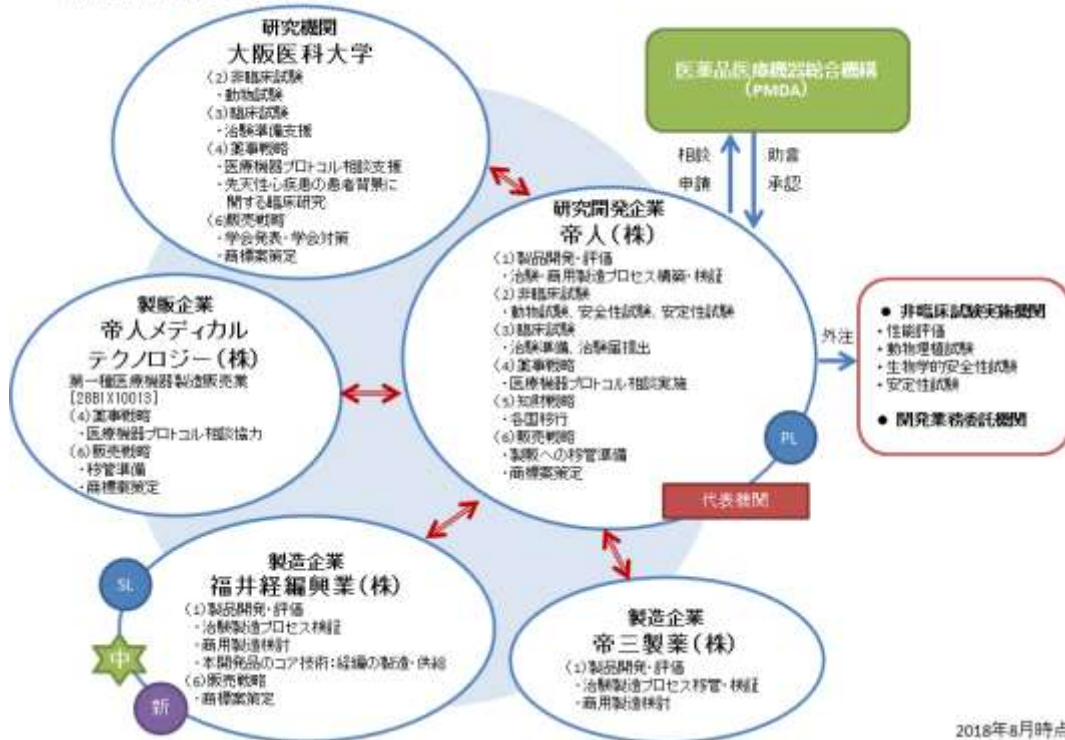


写真2



2019年3月時点

補助事業実施体制



2018年8月時点

1.1 事業の目的

我が国の医療現場では、海外で開発された医療機器が多数使用されており、近年、年々増加傾向にある心臓大血管手術においても海外製品が主流である。心臓大血管手術数は、年間約 65,000 件に及び、そのうち先天性心疾患の心臓血管手術は年間約 10,000 件であり、多くは新生児～小児期に手術が行われる。先天性心疾患患者における手術では、心臓血管修復パッチを縫着し、設置することで解剖学的異常を修復する手術が広く行われているが、これまでウマやウシなどの生物由来原料のパッチや非生分解性の人工パッチが使用されている。生物由来原料のパッチは、長期埋植後の劣化や石灰化、滅菌処理や保存にあたっての安全性や取扱い等の課題がある。また非生分解性の人工パッチは、伸長性の限界から身体の成長に応じた材料の伸長がなく、血管の再狭窄等の問題が発生し、バルーンカテーテルによる拡張手術やパッチの交換再手術が必要となる課題がある。

これら実医療現場に存在する心・血管系手術における課題を解決するために、福井経編興業株式会社の編み技術を活かして、生分解性合成高分子 (PLLA) からなる繊維と非生分解性合成高分子 (PET) からなる繊維の二種を用いた経編を開発し、これを漏血防止のための生分解性生体適合膜 (架橋ゼラチン) と複合化した心臓血管修復シートを開発した (基本構成を PCT 出願済)。試作品は、パッチ状に血管壁に埋植する動物実験において、海外製の既承認品と比較してより良好な組織再生を動脈系・静脈系のいずれにおいても確認した。また、試作品及びデータを示して、小児心臓外科領域の Key Opinion Leader にヒアリングを実施したところ、良好な評価と製品展開への助言を頂いた。本開発品はユーザーである医師を中心に強い期待と高い関心を寄せられており、これを事業化して安定的に供給するため、治験の計画・実施、サプライチェーンの確立を行うことが大きな課題である。特に、本開発品の対象疾患である先天性心疾患では、多くの患者で新生児～小児期の治療が必須であるため、治験対象も新生児～小児を中心に考えざるを得ない。治験デザインの前提となる綿密な臨床状況の調査検討と実現可能な治験デザインも課題である。

そこで本事業では、本開発品を製品化するために、医薬品事業、在宅医療事業で蓄えた薬事申請ノウハウを活かして申請用評価データ取得を行い、治験の計画と実施、治験製造プロセスの構築、サプライチェーン確保を、福井経編興業株式会社、大阪医科大学と共に進める。治験試作品は帝三製薬株式会社で製造し、事業化にあたっては、製販企業として、既にクラス IV 製品の薬事申請の実績を有する医療機器製造販売業許可を取得済みである帝人メディカルテクノロジー株式会社 (2017 年 7 月に設立) が務め、製販の事業基盤、経験を活用する。

なお、国内市場においては、2021 年度に先駆け総合評価相談、2022 年 5 月に薬事申請を行い、2022 年 11 月に上市を目指す。また、海外市場 (対象国：米国または欧州) については、2022 年 8 月に薬事申請を行い、2023 年 4 月に上市予定である。

1.2 事業の実施体制

代表機関：帝人株式会社

PL： 藤田 顕久 (帝人株式会社)

SL： 高木 義秀 (福井経編興業株式会社)

共同体：
①福井経編興業株式会社
②帝人メディカルテクノロジー株式会社
③学校法人大阪医科薬科大学 大阪医科大学
④帝三製薬株式会社

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	心・血管修復シート OFT-G1（予定）	分類名称（一般的名称）	新設
対象疾患	先天性心疾患	届出／認証／承認	承認
想定される販売先	医療機関（病院）	新／改良／後発	新医療機器（予定）
使用目的又は効果	非公開		
薬事申請予定者	帝人メディカルテクノロジー株式会社	医療機器製造販売業許可	28B1X10013
当該製品の製造を担う 事業予定者	帝三製薬株式会社	医療機器製造業許可	取得予定
	福井経編興業株式会社（経編）	医療機器製造業許可	取得予定
		業許可	

2) 医療機器等のターゲット市場

	国内市場	海外市場 米国または欧州
薬事申請時期	2022年5月	2022年8月
上市時期	2022年11月	2023年4月
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）	非公開	非公開
想定シェア（上市后3年目）	非公開	非公開

国内市場、海外市場をターゲットにしている。

3) 事業化する医療機器の概観・特長

本開発品は、心・血管系手術における医療現場の課題を解決するために開発した心・血管修復パッチであり、以下の新規原理を有する。

- ① 一部吸収性であり、自己組織に置換される。
- ② 手術後の遠隔期において残留する一部材料が、患者の成長に伴って伸長可能な構造である。

心・血管修復シートのイメージを示す。

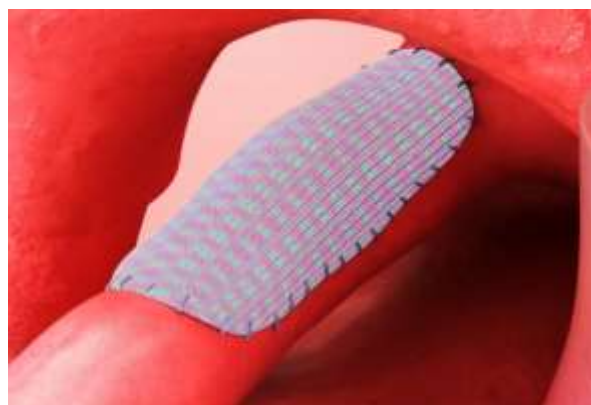


図1. 製品の使用方法イメージ

(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

- ・一次ユーザー：心臓血管外科医（本開発品の使用者—使用感、安全性、科学性を重視）
- ・二次（エンド）ユーザー：患者（本開発品による利益享受者—再手術等の危険性がないことを重視）

直接的な意味でのユーザーは、実際に本開発品を手術で使用する医師と考えられるが、シートは、患者の体内に設置された後にその機能を発揮することから、事業化戦略の立案にあたっては、患者のメリット／デメリットも考慮する必要がある。このため、上記のように考える。

② 提案する機器の想定市場規模

手術数

我が国における心臓大血管手術数は年々増加傾向にあり、日本胸部外科学会の学術調査報告によると、近年では年間 65,000 件に及んでいる（図 2）。

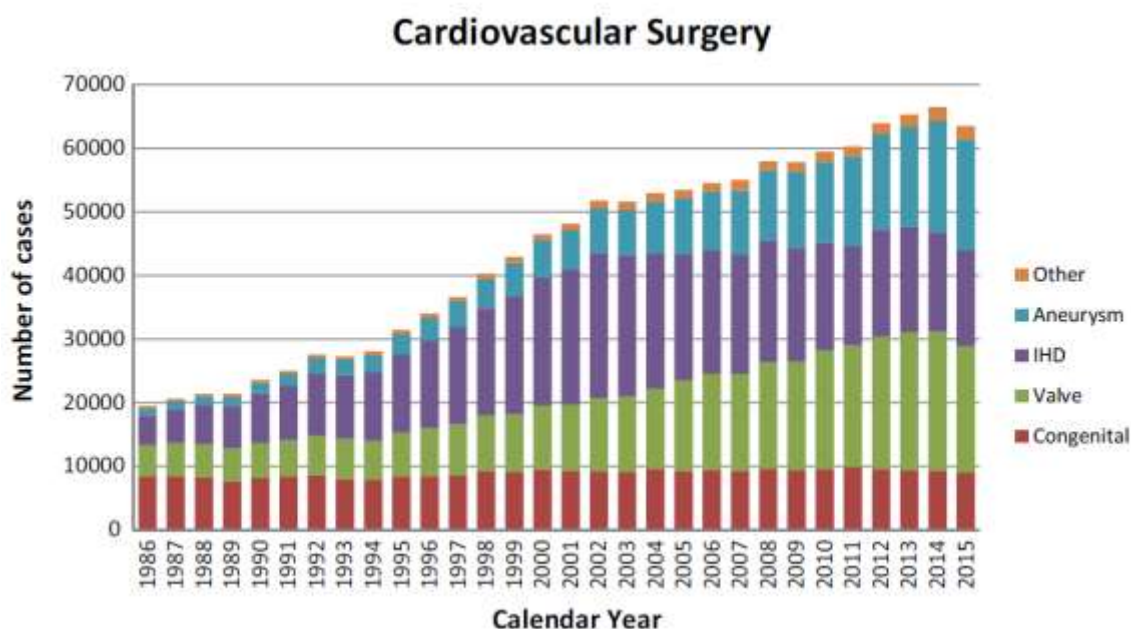


図 2. 国内における心臓大血管手術数の推移
(出典：日本胸部外科学会学術調査 2015 年報告書)

このうち、先天性心疾患の心臓血管手術は、年間約 10,000 件が行われている。医師ヒアリング等から、先天性心疾患手術のうち 8 割程度でパッチ修復が実施されていることが分かっており、その手術数は国内で年間 8,000 件と考えられる。

価格（償還価格）

既存製品で心臓血管修復用シートとして使用される医療材料は、薬事における承認区分としての差異はあるものの、全て特定保険医療材料「099 組織代用人工繊維布」の機能区分③「心血管系用・心血管修復パッチ」で保険償還されている。これは、この「分野—機能区分」では、最も高額なパッチであるが、現在は、ePTFE もしくは生体由来材料（ウシ）に限定されており、その償還価格は 1,050 円/cm²である（2016 年診療報酬改定で、小児用に用いる場合、1,590 円/cm²の算定が可能になった。その後、2018 年の改定で 1,540 円/cm²。）。

本開発品は、新規材料として新たな一般的名称を設定して製造販売承認を取得する。使用目的及び使用方法は既存品と大きく異なる点がないことから、既存製品と同様の保険区分（特定保険医療材料）で

の保険償還で、国内市場に参入する場合を最低の条件とし、同時に各種試験により、既存品に比べた優位性を示し、新規区分にて、従来品よりも高い償還価格を獲得することが期待される。

既存品の市場

現在の我が国における既存パッチ製品（ePTFE 及びウシ・ウマパッチ）の市場は、2017 年度は推定約 6.4 億円となっている。本開発品の上市時は今後の市場拡大と保険点数切り下げの両面による影響で、微増と推定する。

(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

① 競合企業

競合が予想される企業は、日本ゴア株式会社、エドワーズライフサイエンス株式会社である。

② 競合商品

競合が予想される国内で流通している海外製品は、ゴアテックス®EPTFEパッチ II（心臓修復用パッチ）と、ウシ心のう膜パッチである。競合品と本開発製品の比較を下表に示す。

	本開発品	国内既存製品 (1)	国内既存製品 (2)
販売名	未定	ゴアテックス®EPTFEパッチ II (心臓修復用パッチ)	ウシ心のう膜パッチ
製造販売業者	帝人メディカルテクノロジー (株) 予定	日本ゴア (株)	エドワーズライフサイエンス (株)
製造業者	帝三製薬 (株) 予定	W. L Gore & Associates, Inc. (米国)	Edwards Lifescience LCC (米国、スイス)
承認番号	未定	16000BZY00180000	22200BZX00841
保険償還価格	既存製品の1.0～1.5倍	1cmあたり1,050円 (小児用1cmあたり1,540円)	1cmあたり1,050円 (小児用1cmあたり1,540円)
使用目的	心血管系の外科手術における血流の修正、血液流路の確保及び周辺組織の構築・再建のためのパッチとして用いることにより、血行動態の不全を改善する。	心臓中隔及び外壁として用いる。	次の部位の修復または手技に使用する一心房中隔欠損、心室中隔欠損、大腿動脈、大腿静脈、右心室流路、心膜閉鎖
材料	医療用ポリエチレンテレフタレート (PET) 医療用ポリ乳酸 (PLLA)	医療用ポリテトラフルオロエチレン (ePTFE)	生物由来材料 ウシ心のう膜 (原産国 米国) グルタルアルデヒド処理
製品保存	室内	室内	10℃～25℃の乾燥した場所 (グルタルアルデヒド溶液内 - 使用時洗浄必要)
生分解性 (自己組織置換)	○	×	×
伸長性	生分解性部分の消失後に伸長性を持つ	×	×
手術操作性	既存製品と同等	○	○
不具合・有害事象	未検	感染、炎症、血腫、血栓、縫合部針孔からの血液の漏出、仮性瘤の形成、血漿成分の漏血・セローマ形成	心タンポナーデ、心膜切開後症候群、炎症反応、無菌膿瘍、局所及び/または全身性の感染症、心膜癒着、繊維製心外膜厚及び胸骨切開中の著しい出血

※2016 年診療報酬改定にて、小児に適用する場合の償還価格が追加

③ 市場獲得のための障壁

本開発品の市場獲得のための障壁として、以下 3 点が考えられる。

医薬品医療機器等法の承認を得るための障壁

- ・独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の相談メニューを活用して、新医療機器としての承認取得に足る、性能・安全性、及び品質が確保されていることを、非臨床試験 (ベンチ・テストと組み合わせたシミュレーション含む) 及び臨床試験を通じてデータを獲得する。

市場へ浸透させるための障壁

- ・医師及び学会からの賛同、支援

製品供給体制の確保

- ・医療機器に新規参入する福井経編興業株式会社にて、必要な品質管理、製品供給の体制を構築することが、サプライチェーン構築の鍵になる。

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）

競合製品との比較を以下に示す。

競合商品に対する差別化ポイント

- ・先行個別製品よりも針孔出血が有意に少ないことが示された。
- ・本開発品は特殊処理、低温保管などを必要としないため、医療現場において容易に使用可能である。
- ・小児心臓手術における大きな課題は、身体・臓器の成長の追従性である。身体の成長に伴って心・血管も大きくなるが、既存品にこの小児特有の追従性を考慮して開発された製品はない。本開発品は、患者の成長による心・血管組織の伸長を著しく阻害することがない構造特性を有する世界初の「心・血管修復パッチ」である。
- ・国産であり、継続的に安定した供給が実現できる期待が持てる。
- ・近年、手術材料として生物由来のウシ心のう膜の使用より自己心膜の使用を好まれる傾向がある。自己心膜の代用として本品を使用することで、自己心膜の切除が不要となり、さらに、自己心膜を利用するためのグルタルアルデヒド処理も不要になる。

1.4 上市（投資回収）に至るまでのプロセス（事業計画）

(1) 補助期間後を含めた事業計画の概要

2022年度中の承認取得を目標として、コンソーシアムメンバーの帝人株式会社、福井経編興業株式会社、大阪医科大学、帝人メディカルテクノロジー株式会社、帝三製薬株式会社の協力体制を維持して事業化を推進していく。

(2) 投資回収計画

① 国内

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
薬事申請時期						●				
上市時期						●				
支出額										
うち補助対象										
うち自己負担						非公開				
売上高										
販売数量										

② 海外

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
薬事申請時期						●				
上市時期							●			
支出額										
うち補助対象										
うち自己負担						非公開				
売上高										
販売数量										

③ 国内・海外合計

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
支出額										
うち補助対象										
うち自己負担						非公開				
売上高										
販売数量										

2022年度中の承認取得を目標として開発を進めている。

「補助期間後を含めた事業計画の概要」に記載した計画を踏まえて投資回収計画に記載した（数値は非公開）。

- 国内投資回収計画（～2023年）支出額（補助対象、自己負担）、国内売上高、国内販売数量
- 海外投資回収計画（～2023年）支出額補（助対象、自己負担）、海外売上高、海外販売数量
- 国内・海外合計投資回収計画

投資計画

「補助期間後を含めた事業計画の概要」に記載した計画を踏まえて投資回収計画に記載した（数値は非公開）。

- 開発投資（～2023年）費用
- 自己負担開発費用
- 補助事業終了後費用

回収計画

以下の点に基づき回収計画を策定し、投資回収が可能であることを試算した（数値は非公開）

- 日本における既存製品の市場規模は約7億円、欧州・米国では日本の市場の6・7倍の約40億円程度と推察している。
- これまで適切な材料がなく、手術時に人工材料を使用していなかった患者への適用も進むと考えられ、新たな市場創造につながることを期待している。

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”

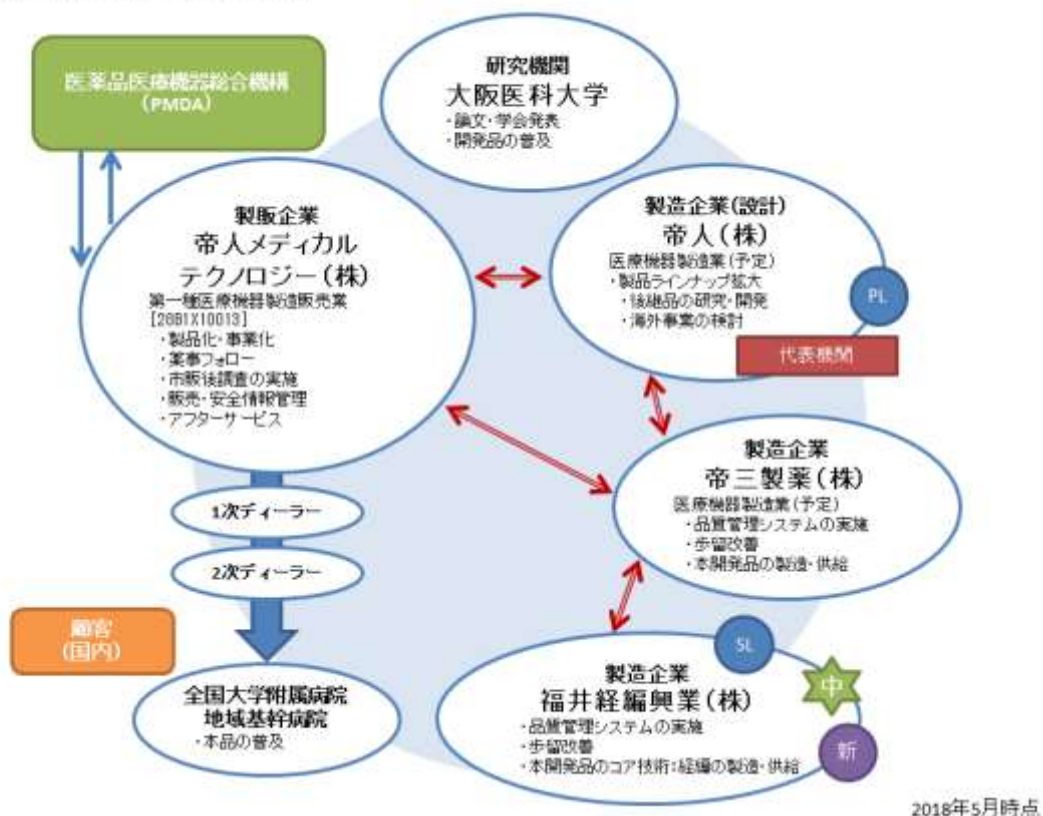
帝人株式会社のグループ企業として新たに設立された帝人メディカルテクノロジー株式会社は、第一種医療機器製造販売業許可を取得しており、製販企業となる。営業及び安全性情報集活動は、帝人グループが保有する拠点も活用して実行する予定である。

開発品のコア技術を提供した福井経編興業株式会社は、一般衣料用製品で培ってきた豊富な繊維加工製造技術を有しており、一般用途での経編の製造・品質・コスト管理からなる製品実現に必要な中核技術を提供する。豊富な加工技術を保有することから、本開発品で使用した技術を活かした継続的な製品開発・供給にとって不可欠である。2017年5月に医療機器製造における安全性と品質を確保するための品質マネジメントシステム ISO13485:2016 を取得した。

大阪医科大学は、循環器系埋植医療機器の使用医療機関として、医療現場の要望を製品の設計にフィードバックするだけでなく、上市後の啓発活動等を通じて、本開発品の安全かつ最適な市場開拓を支援する。

2) ビジネス体制

上市後のビジネス体制



(2) 事業化に向けた検討結果

1) 薬事申請

- 開発前相談（2018年5月）

臨床データパッケージ（案）の妥当性について相談した。試験デザインについて、Cohort1をFirst-in Human、Cohort2をピボタル試験の位置づけとして連続的に行うことは受け入れ可とのコメントを頂いた。

- 医療機器プロトコル相談 治験（2018年11月）

治験デザインの妥当性について相談、治験プロトコルについて合意した。

2) 知財戦略検討状況

- PCT出願

基本特許のPCT出願について移行国を決定し、各国移行は完了した。今後は、各国での審査を予定している。

3) 開発戦略検討状況

- 開発リスクの明確化と対応

2019年度より治験を開始する。世界初の臨床使用となるため、安全性評価を主目的としたCohort1とピボタル試験として有効性を確認する位置づけであるCohort2の2段階で実施することとし、また、Cohort1の対象症例はリスクの低い疾患とすることとした。

- 薬事申請に必要なエビデンス収集

医療機器開発前相談の結果に沿った非臨床エビデンスを確立した。治験計画に関しては医療機器プロトコル相談（治験）を実施、薬事申請内容の充足性を確認して開発を進めている。

- 治験に関する学会の支援

日本小児循環器学会と、治験の支援について合意した。

4) 販売戦略等

- 販売チャネル、供給（生産、物流）体制

製販を予定している帝人メディカルテクノロジー株式会社と市販後の体制等の検討を開始した。

- 商標

コンソーシアム内で商標案を検討し、2案に絞り、特許庁のデータベース及びグローバルのデータベースにて調査を実施した。候補に類似商標があることが分かったため、今後、代替案を検討する。

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	①迅速な申請に向けた治験デザインの作成 ②新規性の高い製品故の評価パッケージ未充足による手戻り	①製品特性、臨床環境を踏まえた治験デザイン、学会の協力 ②開発前相談、プロトコル相談の実施
知財	①防衛的な知財権の強化 ②海外での知財確保	①観点等を変えた出願、製品本体以外での出願、意匠権を取れるようなデザインの検討 ②将来的に事業化、導出の考えられる国への出願、オフィスアクション(拒絶理由通知対応等)
技術・評価	①開発前相談にて指摘された遠隔期(生分解性系消失後)の安全性・有効性評価 ②コア技術である経編の品質担保	①長期埋植動物試験のサンプルを使用し、評価を実施 ②福井経編興業にて、ISO13485:2016 体制下での試作を通じた PDCA サイクル実施
その他事業化全般	①販売・流通チャネルの確保 ②商標案策定	①製造販売業を予定している帝人メディカルテクノロジーにて検討 ②商標案を検討

1.6 2018 年度補助事業の成果概要

(1) 補助事業の事業概要

治験で使用する試作品製造のために、帝三製薬・福井経編興業共に増強すべき設備を設置し、製造スケールアップ、プロセス検証、治験用試作品の製造を実施した。抽出した課題を基に、商用製造検討を開始した。2017 年度に開始した非臨床試験パッケージのうち、長期の試験（安定性試験以外）を完了し、治験開始に必要な非臨床試験データを取得完了した。また大阪医科大学の支援のもと作成した治験プロトコル骨子に基づき、治験計画を立案し、PMDA の医療機器プロトコル相談を利用し、治験デザインを決定した。知財については、海外への移行を実施した。伴走コンサルや、有識者会議を円滑に遂行し、コンソーシアム内の情報共有と課題検討は、共同開発報告会を開催し、プロジェクトを円滑に推進できた。

(2) 補助事業終了時まで完成する試作品の概要

試作品名	概要
OFT-G1 (治験用サンプル)	臨床試験に用いる量産品と同等品質の試作品

(3) 2018 年度の補助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
<p>①製品開発・評価（帝人／福井経編興業／帝三製薬）</p> <p>1) 治験製造プロセス移管・検証 帝人</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験製造に向けて、製造スケールアップを検討、帝三製薬株式会社での、通し試作を実施する。 ・必要追加設備を福井経編興業株式会社・帝三製薬株式会社に設置する。 ・確立した治験製造プロセスを帝三製薬株式会社に設置した設備にて検証する。 <p>福井経編興業</p> <ul style="list-style-type: none"> ・確立した治験製造プロセスを新しく設置した設備にて検証し、治験用試作品を製造する。 ・コア部品である経編をロール状の提供から、加工しやすいシート状で提供するた 	<p>【進捗 100% : ○】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験製造に向けて、プロセス検討を実施、品質バラつきを抑制し、目標数量を製造可能なプロセスを開発した。開発したプロセスを帝三製薬に移管、製造検証を実施した。治験製造は、製造中のトラブルリスク回避の観点から、余裕のある製造計画にて実行中。 ・帝三製薬で治験用試作に必要となる設備及びインフラ工事を完了した。 ・福井経編興業と帝人で、治験用試作に用いる経編の仕様を決定、治験試作用の経編を製造した。設定した規格は問題なく満たし、特に、クリーンルーム製造と適切な品質マネジメントにより、低いエンドトキシン量に抑えられていることが確認できた。 ・福井経編興業にて、シート状での提供に向けて検 	<ul style="list-style-type: none"> ・治験用試作の実施（来年度） ・治験製造時に抽出された課題に基づく商用製造検討（開始済み、継続）

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
<p>めに、必要追加設備を設置する。</p> <p>帝三製薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験製造に向けて、製造スケールアップを検討し、通し試作を実施する。必要に応じて、追加設備を設置する。 ・ 帝人株式会社にて確立した治験製造プロセスを帝三製薬に設置した設備にて検証し、治験用試作品を製造する。必要に応じて、追加設備を設置する。 <p>2) 商用製造検討</p> <p>帝人</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験製造プロセス検証にて、抽出した課題を基に、商用製造検討を開始する。必要に応じて、追加設備を設置する。 <p>福井経編興業</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験製造プロセス検証にて、抽出した課題を基に、商用製造検討を開始する。必要に応じて、追加設備を設置する。 <p>帝三製薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験製造プロセス検証にて、抽出した課題を基に、商用製造検討を開始する。必要に応じて、追加設備を設置する。 	<p>討した結果、時間的な制約を踏まえ、治験製造はロール状での提供とすることとした。但し、ロール端の巻きを抑制する工程上の改善を実施、後加工工程での作業性が向上した。シート状での供給については、引き続き、商用製造に向けて検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験機器包装を手術室で無菌でのハンドリングが可能となるよう 2 重トレイとした。また治験機器には両サイドにフィルムを貼付し、片側にはサイズの目安が分かるよう方眼状に線を入れることとした。 ・ 治験機器製造に向けて、EOG 滅菌簡易バリデーション及び包装バリデーションを実施し、治験用の滅菌条件、包装を確定した。 ・ 製造プロセス検討の一環として、トータルでのエンドトキシン・菌管理の戦略を策定した。 	
<p>②非臨床試験（帝人／大阪医科大学）</p> <p>1) 動物実験 (PMDA 面談時頂いた提案への対応含む)</p> <p>帝人</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床を想定した非臨床試験を検討・実施し、薬事申請用データを取得する。 ・ 上記に加えて、医師ヒアリングから必要と思われた、より臨床での使用状況に近い状態での動物試験を実施する。 	<p>【進捗 100% : ○】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 薬事申請に必要とされる非臨床試験データ確認のために開発前相談のフォローアップ面談を実施、面談の結果に基づき、追加試験の検討を実施した。 ・ 生物学的安全性試験は、全ての試験を終了した。 ・ 予備安定性試験について、12 ヶ月のデータを取 	<ul style="list-style-type: none"> ・ より臨床での使用状況に近い状態での動物試験の継続評価 ・ 安定性試験のデータ取得・解析（申請用）

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
<p>大阪医科大学</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床使用の際の本開発品の効果の一つである“PLLA 消失後の再生自己組織の強度と伸長性”の評価を行う非臨床試験を検討・実施し、薬事申請用データを取得する。 上記に加えて、医師ヒアリングから必要と思われた、より臨床での使用状況に近い状態での動物試験を実施する。 <p>2) 生物学的安全性試験（GLP）（帝人）</p> <ul style="list-style-type: none"> ISO10993 に準じた安全性試験を昨年度行った。ラット皮下埋植試験のデータ解析終了にて、安全性試験を完了する。 <p>3) 安定性（長期保存）試験（帝人）</p> <ul style="list-style-type: none"> 治験用サンプルにて、開発品の実保存条件での保存安定性試験を開始する。既に開始している予備試験の結果を取得する。 	<p>得し、問題ないことを確認した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 治験用試作品を用いた製造販売承認申請のための安定性試験計画を策定した。 イヌ下行大動脈に埋植した 12 ヶ月の結果を確認した。埋植部の血流、破裂、狭窄、瘤化等の影響はなく、自己組織の安定化が進んでいることを確認した。 	
<p>③臨床試験（帝人／大阪医科大学）</p> <p>1) 治験準備</p> <p>帝人</p> <ul style="list-style-type: none"> 昨年度に立案した治験プロトコル骨子を基に医療機器プロトコル相談を実施する。また、日本小児循環器学会の支援を得て、治験準備のための調査等を行い、治験の被験者、実施機関、実施方法等を確定する。 <p>大阪医科大学</p> <ul style="list-style-type: none"> 昨年度に立案した治験プロトコル骨子を 	<p>【進捗 100% : ○】</p> <ul style="list-style-type: none"> 治験パッケージに関して、開発前相談対面助言を実施した。1 試験を Cohort に分けて First-in Human 試験、ピボタル試験を段階的に行うパッケージに関して、合意した。 医療機器プロトコル相談（治験）を実施、治験プロトコルに関して PMDA と合意した。当初想定よりも症例数増加、評価期間延長となったが、新規性の高い機器であることから PMDA 側の慎重に進 	<ul style="list-style-type: none"> 治験実施候補施設の立ち上げ 小児循環器学会の支援を活用した、エントリー支援計画実施（来年度）

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
<p>基に医療機器プロトコル相談を実施する。また、日本小児循環器学会の支援を得て、治験準備のための調査等を行い、治験の被験者、実施機関、実施方法等を確定する。</p> <p>2) 治験届提出（帝人）</p> <ul style="list-style-type: none"> 上記 1) 治験準備で策定した治験計画に基づき、治験届を提出する。 	<p>めたいという意向が非常に強く、受諾することとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 小児循環器学会の治験推進活動規約に基づき、支援を受けることとなった。学会員への周知による被験者の組み入れサポート等の支援を受ける予定。 治験実施候補施設を訪問し（本開発品の治験担当医師候補者へのハンズオンを含む）、治験プロトコル及び本品使用の想定される手術術式等の助言を頂いた。 治験実施候補施設の代表の医師を集め、治験に関する説明会を実施した。治験内容に関して周知するとともに、ドライラボによる縫合テストを実施し、ハンドリングに問題ないことを確認するとともに実臨床での使い方のアイデアを聴取した。使用性に関する評価は高かった。 治験開始に向け、CRO との業務委託契約を締結した。 Cohort1 の治験実施候補施設を訪問し、事務局及び治験責任医師と面談し、Cohort1 の詳細スケジュールを確認した。 治験において効果安全性評価委員会を設定する計画とした。委員を小児循環器学会よりご推薦頂いた。 	
<p>④薬事戦略（帝人／帝人メディカルテクノロジー／大阪医科大学）</p> <p>1) 医療機器プロトコル相談 帝人</p> <ul style="list-style-type: none"> 医療機器プロトコル相談（探索的治験） 対面助言準備面談を実施し、対面助言で 	<p>【進捗 100% : ○】</p> <ul style="list-style-type: none"> 上述したように、開発前相談で治験パッケージを確定、プロトコルを確定した。 厚生労働省経済課を訪問し、先駆け審査指定開発品に相当する保険償還申請についての助言を頂 	

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
<p>議論する内容を確定する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験に向け、医療機器プロトコル相談対面助言を実施し、これまで実施した非臨床試験等を基に、治験プロトコルの妥当性について相談し、助言を得る。 <p>帝人メディカルテクノロジー</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機器プロトコル相談（探索的治験）対面助言準備面談の実施に協力し、対面助言で議論する内容を確定する。 ・ 治験に向け、医療機器プロトコル相談対面助言の実施に協力し、これまで実施した非臨床試験等を基に、治験プロトコルの妥当性について相談し、助言を得る。 <p>大阪医科大学</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機器プロトコル相談（探索的治験）対面助言準備面談の実施を支援し、対面助言で議論する内容を確定する。 ・ 治験に向け、医療機器プロトコル相談対面助言の実施を支援し、これまで実施した非臨床試験等を基に、治験プロトコルの妥当性について相談し、助言を得る。 <p>2) 先天性心疾患の患者背景に関する臨床研究（大阪医科大学）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験の基礎データを得るために臨床研究の実施を検討する。 	<p>いた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機器プロトコル相談（治験）にて、治験プロトコルについて合意した。 ・ 2月に治験計画届書を提出した。 	
<p>⑤知財戦略（帝人）</p> <p>1) 各国移行</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 基本特許の海外（アメリカ、カナダ、中国、韓国、インド、EP、ロシア、ブラジル）への移行を実施する。 	<p>【進捗 100% : ○】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 各移行国への届出を完了した。なお、国内は登録となった。 ・ 今後、各国での審査予定。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 各国での OA 対応

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
<p>⑥販売戦略（帝人／福井経編興業／帝人メディカルテクノロジー／大阪医科大学）</p> <p>1) 製販への移管準備</p> <p>帝人</p> <ul style="list-style-type: none"> ・製販を予定している帝人メディカルテクノロジー株式会社への移管へ向け、販売体制等を検討する。 <p>帝人メディカルテクノロジー</p> <ul style="list-style-type: none"> ・帝人株式会社と移管へ向け協議し、販売体制等を検討する。 <p>2) 学術発表・学会対策</p> <p>帝人</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国内外の心臓血管外科医へのアピールとして大阪医科大学にて実施する学会及び論文発表を支援する。 <p>大阪医科大学</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国内外の心臓血管外科医へのアピールとして学会及び論文発表を実施する（本年度は、5月モスクワをはじめ、海外2か国、国内2か所程度予定）。 <p>3) 商標案策定</p> <p>帝人</p> <ul style="list-style-type: none"> ・商標案をプロジェクト内で検討し、策定する。 <p>福井経編興業</p> <ul style="list-style-type: none"> ・商標案をプロジェクト内で検討し、策定する。 <p>帝人メディカルテクノロジー</p> <ul style="list-style-type: none"> ・商標案をプロジェクト内で検討し、策定する。 	<p>【進捗 100% : ○】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・帝人 G 内で市販後の体制等の検討を開始した。 ・商標案を検討した。2 個の案に絞り、特許庁のデータベース及びグローバルのデータベース「SAEGIS」にて調査を実施した。候補に類似商標があることが分かったため、代替案を検討する。 ・大阪医科大学では、2018 年 5 月 24～27 日にモスクワで開催されたアジア心臓血管外科学会にて「A novel synthetic hybrid fabric regenerates in situ viable tissue regeneration in the great vessels」のタイトルで成果発表を行った。併せて、KOL（学会長 Leo A. Bockeria 氏（心臓血管外科医、新規開発医療機器の埋植経験が豊富））と面談し、本製品のポテンシャル及び日本での薬事承認はロシアでの臨床使用の後押しとなる可能性が確認できた。またロシアでの手術医療機器のマーケット調査を実施した。 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販後調査の計画等含めた、市販後の体制検討（継続） ・商標案策定 ・学会発表

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
<p>大阪医科大学 ・商標案をプロジェクト内で検討し、策定する。</p> <p>⑦プロジェクト管理（帝人／福井経編興業／帝人メディカルテクノロジー／大阪医科大学／帝三製薬）</p> <p>帝人 ・伴走コンサル、有識者会議を円滑に実施する。 ・コンソーシアム内の定期的な共同開発報告会の開催により、情報共有化及び課題検討し、プロジェクトの促進に努める。</p> <p>福井経編興業 ・伴走コンサル、有識者会議を円滑に実施する。 ・コンソーシアム内の定期的な共同開発報告会の開催により、情報共有化及び課題検討し、プロジェクトの促進に努める</p> <p>帝人メディカルテクノロジー ・伴走コンサル、有識者会議を円滑に実施する。 ・コンソーシアム内の定期的な共同開発報告会の開催により、情報共有化及び課題検討し、プロジェクトの促進に努める。</p> <p>大阪医科大学 ・伴走コンサル、有識者会議を円滑に実施する。 ・コンソーシアム内の定期的な共同開発報告会の開催により、情報共有化及び課題検討し、プロジェクトの促進に努める。</p> <p>帝三製薬 ・伴走コンサル、有識者会議を円滑に実施する。</p>	<p>【進捗 100% : ○】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2018年6月13日、9月5日、11月6日の伴走コンサルに向けて、進捗状況の確認、課題整理、成果の確認を実施し、伴走コンサル資料を提出した。 ・第5回共同開発報告会を2018年5月18日、第6回共同開発報告会を7月25日、第7回共同開発報告会を11月30日、2019年2月20日に実施した。開発計画を確認後、開発課題テーマの進捗状況を各担当から報告、議論した。コンソーシアム4者での情報交換を図るとともに、推進課題の共有化を図った。 ・2019年1月29日開催の継続審査に向けて、本事業の継続審査資料を作成した。 	<ul style="list-style-type: none"> ・継続して共同開発報告会を開催し、推進課題の共有化及び課題解決を図る。

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
<ul style="list-style-type: none"> ・コンソーシアム内の定期的な共同開発報告会の開催により、情報共有化及び課題検討し、プロジェクトの促進に努める。 		

(4) 2018 年度の到達点（総括）

製品開発・評価について、治験用試作品製造に向け、帝三製薬で必要となる設備及びインフラ工事を完了した。目標としていた生産枚数の製造が可能なプロセスを帝人にて構築、帝三製薬に移管した上で検証を実施した。これにより、治験機器の供給準備が整った。重要部品となる経編の仕様について福井経編興業と帝人で決定し、治験用経編を製造した。福井経編興業で製造した経編のエンドトキシン量の確認を実施した結果、クリーンルーム製造と適切な品質マネジメントにより、低いエンドトキシン量に抑えられていることが確認できた。

非臨床試験について、長期の試験を含め治験開始に必要な全ての試験を完了した。予備安定性試験は、12 ヶ月のデータを取得し問題ないことを確認した。

臨床試験について、治験プロトコルに関して PMDA の合意を得て、治験の実施に向けた体制が整った。また、円滑な治験の進行のため、小児循環器学会と支援業務に係る契約書を締結し、被験者の組み入れサポート等の支援を受ける予定。治験責任医師候補の先生方向けに、治験に関する説明会を実施し、治験内容に関して周知した。併せて、ドライラボによる縫合テストを実施し、ハンドリングに問題ないことを確認するとともに実臨床での使い方のアイデアを聴取した。使用性に関する評価は高かった。

薬事戦略について、医療機器開発前相談、医療機器プロトコル相談（治験）を実施し、治験パッケージ及び治験プロトコルについて合意した。昨年度末に先駆け審査指定を受けたため、先駆けコンシェルジュの面談を実施し、コンシェルジュと開発計画等に関して情報共有を行って進めている。厚生労働省経済課を訪問し、先駆け審査指定開発品に相当する保険償還申請についての助言を頂いた。

知財戦略について、各移行国への届出を完了、国内は登録となった。

販売戦略について、商標案の策定計画を立案、検討を開始した。コンソーシアム内で、一旦 2 案に絞ったが、類似商標があったため、追加検討を進めている。

1.7 補助事業の振り返り

(1) 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
基本戦略	市場規模(導入・普及台数)は明確になっていますか。	○十分
	SWOT分析は十分に行っていますか。	△一部
	5Forces等の市場構造分析は十分に行っていますか。	△一部
	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。	△一部
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。	△一部
	既存手段に比べた違いが明確になっていますか。	△一部
薬事	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
	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。	○十分
	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
	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
知的財産	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。	該当せず
	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。	△一部	
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	
販売・物流	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。	△一部
	販売チャネルは明確になっていますか。	△一部
	当該製品の供給(生産、物流)体制は明確になっていますか。	△一部
	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。	△一部
	QMS等の品質保証体制が明確になっていますか。	○十分
事業収支	広報・普及計画は明確になっていますか。	△一部
	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
	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
その他	十分な収益性が得られることが明確になっていますか。	○十分
	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。	△一部
	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。	△一部

(2) 2018年度補助事業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

海外申請についての早めの情報取得を心掛けたい。

(3) 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	特になし		
機器スペック・ ビジネスモデル	特になし		
事業化体制	特になし		
事業化計画(開 発・薬事・上市 スケジュール)	治験計画届（2019年1月）	治験計画届（2019年2月）	PMDAの助言を踏まえた治験プロトコルへの修正のため
	製造販売承認申請（2020年11月）	製造販売承認申請（2021年11月）	PMDAの助言を反映させた治験期間延長のため
	海外申請（2021年4月）	海外申請（2022年4月）	PMDAの助言を反映させた治験期間延長のため

(4) 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	先駆け審査指定制度を用いて OFT-G1 の開発を早期化するためには、先駆けコンシェルジュと積極的なコミュニケーションを取ること。	先駆けコンシェルジュと定期的に面談を実施したほか、審査第三部（2019年1月より審査第一部）との面談への同席も行った。
知財	特になし	
技術・評価	特になし	
その他事業 化全般	商標案策定にあたっては、書面で頂いた点に留意すること。	コンソーシアム内で、商標案策定にあたっての留意点を共有し、案を策定した。

(5) 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）

(1) 2019 年度の事業概要

治験を実施する。Cohort1 の First-in-Human 試験を実施し、効果安全性評価委員会（DMC）により、Cohort2 への移行可否を判断する。DMC の開催後、Cohort2 のピボタル試験を実施する。治験製造プロセス検証にて抽出した課題を基に、商用製造を検討する。医療機器製造販売承認申請のために必要な安定性試験を実施する一方、事実上の事前審査である先駆け総合評価相談に向けて提出資料作成を進める。承認取得後の販売に向け商標案を決定し、市販後販売・管理体制の検討を開始する。知財については、海外の移行審査に対応する。伴走コンサルや、有識者会議を円滑に遂行し、コンソーシアム内の情報共有と課題検討のために共同開発報告会を開催し、プロジェクトの推進に努める。

(2) 2019 年度補助事業の実施内容

項目名	実施主体	具体的な内容
① 製品開発・評価 ・商用製造検討	帝人（株） 福井経編興業（株） 帝三製薬（株）：	<ul style="list-style-type: none"> ・治験製造プロセス検証にて抽出した課題を基に、商用製造を検討する。 ・必要に応じて追加治験製造を実施する。
② 非臨床試験 ・動物試験 ・安定性試験	帝人（株）	<ul style="list-style-type: none"> ・必要に応じて、実使用環境を考慮した非臨床試験データを取得する。また、既に開始している長期試験の継続評価を実施する。 ・治験用試作品を用いた製造販売承認申請のための安定性試験を開始する。
③ 臨床試験 ・治験	帝人（株） 大阪医科大学	<ul style="list-style-type: none"> ・Cohort1 の First-in Human 試験を実施し、DMC による Cohort2 への移行可否判断。その後、Cohort2 のピボタル試験を実施する。 ・治験実施中に安全性の問題が生じた場合等、助言・対応する。
④ 薬事戦略 ・医療機器製造販売承認申請準備 ・先駆けコンシェルジュ対応	帝人（株） 帝人メディカルテクノロジー（株） 大阪医科大学	<ul style="list-style-type: none"> ・医療機器製造販売承認申請書案の作成を進める。 ・先駆け総合評価相談に向け、先駆けコンシェルジュと定期的に進捗確認を実施する。
⑤ 知財戦略 ・各国移行	帝人（株）	<ul style="list-style-type: none"> ・各国移行の審査に対応する。
⑥ 販売戦略	帝人（株） 福井経編興業（株） 帝人メディカルテクノロジー（株） 大阪医科大学 帝三製薬（株）	<ul style="list-style-type: none"> ・商標案の検討を進める。 ・国内市販後販売・管理体制の検討を継続する。 ・海外販路の調査を進める。

項目名	実施主体	具体的な内容
⑦ プロジェクト管理	帝人（株） 福井経編興業（株） 帝人メディカルテクノロジー（株） 大阪医科大学 帝三製菓（株）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 伴走コンサル、有識者会議を円滑に実施する。 ・ コンソーシアム内の定期的な共同開発報告会の開催により、情報共有化及び課題検討し、プロジェクトの促進に努める。

1.9 事業に関する連絡窓口

帝人株式会社 ヘルスケア新事業部門 医療機器事業推進班
〒100-8585 東京都千代田区霞が関 3-2-1 霞が関コモンゲート西館
電話：03-3506-4833 / FAX：03-3506-4833 / E-mail：k.kakoi@teijin.co.jp