

平成23年度課題解決型医療機器の開発・改良に向けた  
病院・企業間の連携支援事業

「不妊治療効率向上を目的とした低侵襲子宮着床能判定装置の開発」

研究成果報告書（要約版）  
平成24年 2月

委託者 経済産業省  
委託先 国立大学法人 大阪大学

◆◇ 報告書目次 ◇◆

第1章 研究開発の概要	1
1-1 医療現場のニーズ・課題	1
1-2 本研究の目的・達成目標	2
第2章 研究開発の体制	4
2-1 研究組織及び管理体制	4
(1) 研究組織(全体)	4
(2) 管理体制	6
2-2 管理員及び研究員の所属、氏名	8
(1) 事業管理機関	8
(2) 再委託先	8
2-3 経理担当者及び業務管理者の所属、氏名	9
(1) 事業管理機関	9
(2) 再委託先	9
2-4 アドバイザー	9
2-5 当該研究開発の連絡窓口	9
第3章 研究の成果概要	10
3-1 研究開発の全体像	10
(1) 研究の概要	10
3-2 サブテーマ①PMDAに医療機器開発前相談	11
3-3 サブテーマ②電極の設計および試作	12
第4章 得られた成果	13
4-1 当初目標の達成状況と今後の課題	13
第5章 薬事対応及び知的財産の現状と今後の計画	14
5-1 薬事対応の状況および今後の計画	14
(1) 薬事申請の計画	14
(2) 本事業年度中に薬事対応に関して取り組んだこと	14
(3) 薬事対応に関する今後の計画	14
5-2 特許等の知的財産に関する成果および今後の申請計画	15
(1) 本事業年度中の特許取得等、開発技術の知財化に関する取り組み	15
(2) 本事業開発製品に関する特許出願	15
第6章 事業化の計画	16
6-1 開発した製品の市場性	16
6-2 事業化までのスケジュール	17
事業化の体制	18
(1) 事業化の体制図	18
(2) 業許可	18
第7章 全体総括	19

# 第1章 研究開発の概要

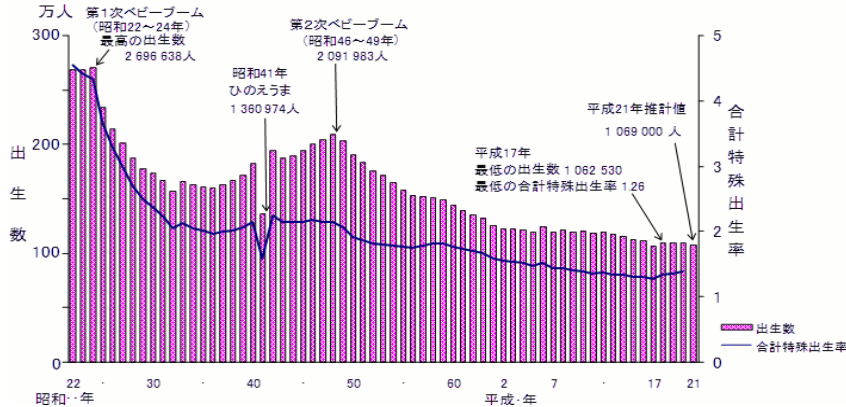
## 1-1 医療現場のニーズ・課題

### 社会的背景:

記録的な少子化社会を迎えた現在の日本において、将来の経済・社会基盤を保つためには児(子供)を希望するカップルにできるだけ短時間に児(子供)を授かるように努力しなければならない。

### 出生数及び合計特殊出生率の年次推移

(平成21年人口動態統計の年間推計について厚生労働省より)

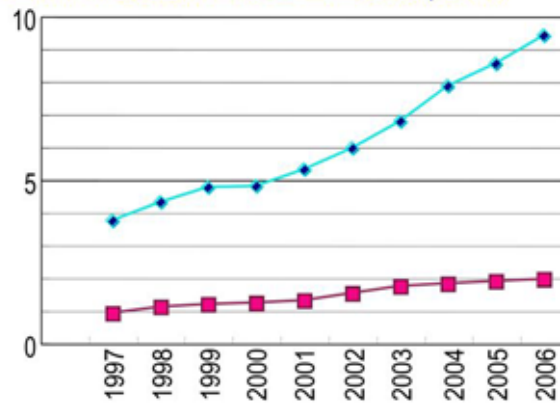


生殖年齢にあるカップルの10~15%が不妊症に悩んでいると言われてきたが、現在では、晩婚化、晩産化および性感染症の蔓延によりますます増加傾向にあると考えられている。

生殖補助医療には、実験的医療にすぎなかったものがわずかに数十年の間に完全に一般臨床の標準治療になったという特徴がある。生殖補助医療によって生まれた子供は世界中で300万人になり、アイスランドでは30人に1人、日本でも年間出生児総数のうち55人に1人、年間2万人以上が何らかの方法による体外受精によって生まれている。

日本の総人口における生殖年齢の女性の数は年々減少傾向にあるにもかかわらず、体外受精胚移植を受けた年間患者総数は増加傾向にあり、2006年には9万人を超えた(図1)。

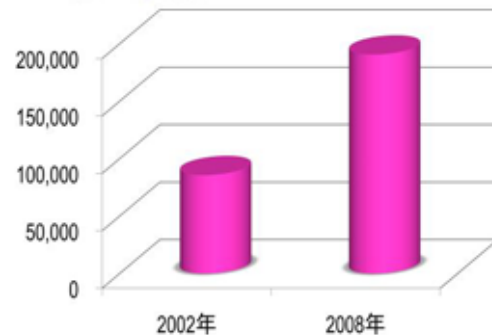
図1:体外受精患者数と出生児数(万人)



また2002年には8万5千余りだった日本における年間治療件数が2008年には19万件と222.5%の増加を認め、社会におけるこの治療の需要が高まっていることが示唆される(図2)。

この治療法は、2004年に厚生労働省により、少子化対策の一環として始められた特定不妊治療助成事業において制限付きで、一部補助がされるようになったが、保険外診療であり、一回あたりの治療費は50~80万円と高額診療にもかかわらず、未だ臨床的妊娠率は世界的にも17~25%と低く、未だ臨床的妊娠率は世界的にも17~25%ときわめて低い。

図2:年間治療件数



### 生殖補助医療のかかえる問題:

妊娠までの過程において、おおまかには①排卵、②受精、③着床という過程がある(図3)。全体的な体外受精における受精率は、1990年代における顕微授精の治療技術の導入により9割以上となった。しかしながら、未だに治療周期あたりの妊娠率は17~25%でしかない。

妊娠までの過程において②受精までは9割以上が成功するのに、結果である妊娠率が17~25%というこの数値の乖離はどこからきたのであろうか? 現在の原因不明の不妊症の多くの原因は③着床がうまくできない着床不全が原因と考えられている。

体外で発生することができる程のポテンシャルをもった胚であっても83~89%は妊娠に至ることができず、この原因の1/3が胚の発生過程における異常など胚自身の問題であり、妊娠効率を高めるために生命倫

理的な問題が付きまとう。

残りの2/3は受け入れ側の子宮の問題、つまり着床不全であると考えられてきた(図4)。

臨床におけるヒト着床能の評価は(a)血中プロゲステロンレベル、(b)超音波下における子宮内膜の厚さ、および(c)子宮内膜の組織を採取して組織学的検討がされてきた経緯があるものの、(c)の方法は侵襲性が高いことから現在ルーチンでは行われなくなった。(a)および(b)の方法については現在も日常的に行われているものの、これらパラメーターにおいて問題がないにもかかわらず妊娠に至らない症例があまりに多く、これらパラメーターが前方視的に子宮の着床能を評価するのに不十分であるという認識をほとんどの臨床家が共有している。

つまり着床(妊娠)するのに必要条件ではあるが、十分条件ではないと考えられている。しかしながら、他に方法がないために(a)および(b)の方法は現在でも日常的に行われている。

このようにその月経周期における治療方針に反映することのできる子宮の着床能を評価するパラメーターがない現状においては、現在、着床についてブラックボックスのまま治療回数だけを重ねることが行われ続けている。つまり、リスクの多い卵巣の過剰刺激と採卵と胚移植を繰り返し、治療周期の回数を増やすことによって、いつか妊娠に至るといった仮定の下、ひたすら治療を繰り返すことが行われ続けている。

図3: 妊娠までの過程

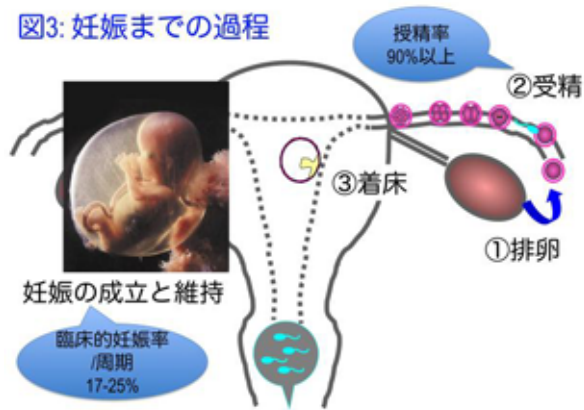
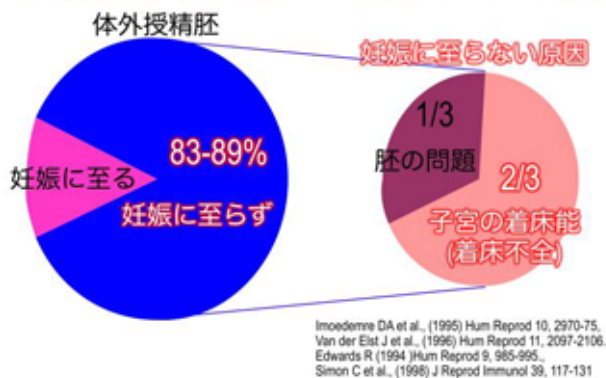


図4: 体外受精-胚移植術による移植胚あたりの妊娠率



## 1-2 本研究の目的・達成目標

### これまでの研究:

着床不全の病態だけでなく、着床現象そのものの物質的基盤も未だ明らかではない。これまで多くの検討がされてきた中で、LIF と IL-11 受容体  $\alpha$  の遺伝子欠損マウスが着床不全を呈したことから、この2つの物質に着目されてきた。しかしながら、ヒトで一致した結果を得られず、未だ着床不全の病態が解明されていない。すなわち未だコンセンサスが得られたヒト子宮の着床能を評価することができる物質的マーカーがないのが現状である。

我々は、妊娠のように子宮局所で一過性におこるダイナミックな現象とそれにかかわる病態の検討には、子宮局所で一過性に遺伝子を導入する実験モデルが必要と考え、センダイウイルスの外殻を用いた HVJ-E vector を用いてマウス子宮に対する一過性の遺伝子導入方法を開発した[J Reprod Immunol. 2006, 70:59-69. Mol. Hum. Reprod. 2003, 9: 603-609. Mol Ther. 2002, 6:219-226. Mol Hum Reprod. 2003, 9: 603-609.]。

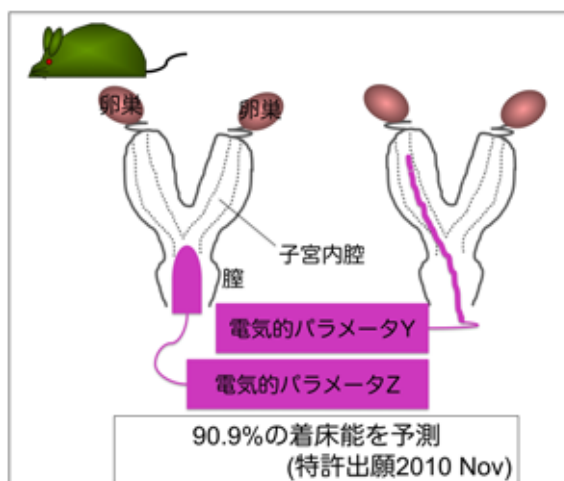
着床現象のように妊娠初期に限られた短い期間に起こる現象であるにもかかわらず4つの過程があり、多くの物質の関与が報告されていることから、経時的多段階性を保つために、いくつかの多機能転写因子がこれらを制御しているのでは?と仮定し、検討を重ねてきた[Biochem. Biophys Res Commun. 2004, 321: 886-892. J Reprod Immunol. 2005, 67:13-20. Am. J. Reprod. Immunol. 2004, 51: 16-21.]。子宮内膜局所で、STAT3 活性を着床期に一過性に50%だけ抑制することにより、プロゲステロンレベルは正常であるにもかかわらず着床不全を呈する、ヒト着床不全の病態をマウスで再現することに成功した[FEBS Lett. 2006, 580: 2717-2722.]。さらに、ヒトにおいても STAT3 が着床不全の病態の分子標的と成り得るのではないかという結果を得た[未発表 data]。しかしながら、STAT3 を分子標的として非侵襲的にかつ前方視的に着床能を評価するのは困難であるために、着眼点を変えた。

着床期子宮においては、物質Aが産生される。少なくともこの一部はSTAT3により制御されている [未発表 data]。

この現象は単一の物質を標的とした時に、種によってその発現パターンが異なるが、全体としての反応は同じである。このことから、着床期子宮における変化を電気生理学的に捉え、このパラメーターをもって前方視的に子宮の着床能を評価することができないか?と考えるに至った。

大阪電気通信大学 医療福祉工学科の細野剛良教授との共同研究において、マウスの(A)子宮腔内のXおよび(B)Y、(C)膈のZを測定するようなシステムを作製した。我々の開発したヒト着床不全モデルマウスを用いた検討において、着床期の前日に(A)~(C)の測定を行い、これらパラメータによって、前方視的に子宮の着床能を評価することができるのか検討を行った。この結果、(B)と(C)のパラメータにおいて、90.9%の着床能を前方視的に予想することができた。

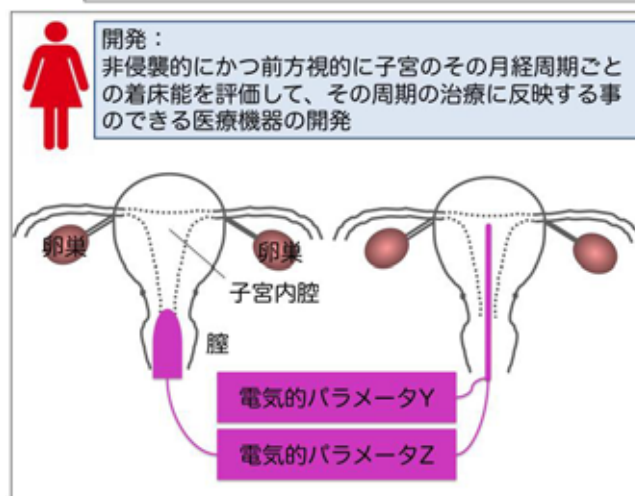
[特許出願 2010 年 11 月「子宮着床能の測定方法及び測定装置」大阪大学 K2010-0075 / 特願 2010-260006 / PCT/JP2011/076900]



本研究では、これをヒトに応用して効率のよい不妊治療のために子宮の着床能を非侵襲的にかつ前方視的に診断することができる医療機器を、すなわち「不妊治療効率向上を目的とした低侵襲子宮着床能判定装置の開発」を目的とする。

診断装置としての実用化を考える上では、ヒトとマウスの子宮の形状が異なるためにこれまでのどのパラメータがヒトにおいて最適なものは不明である。

そこで、本事業では、ヒトにおいて、①膈および②子宮腔内について、③電気的パラメータYおよび④電気的パラメータZを網羅的に臨床検討した上で評価および最適化し、診断機器として製品化を目指す。



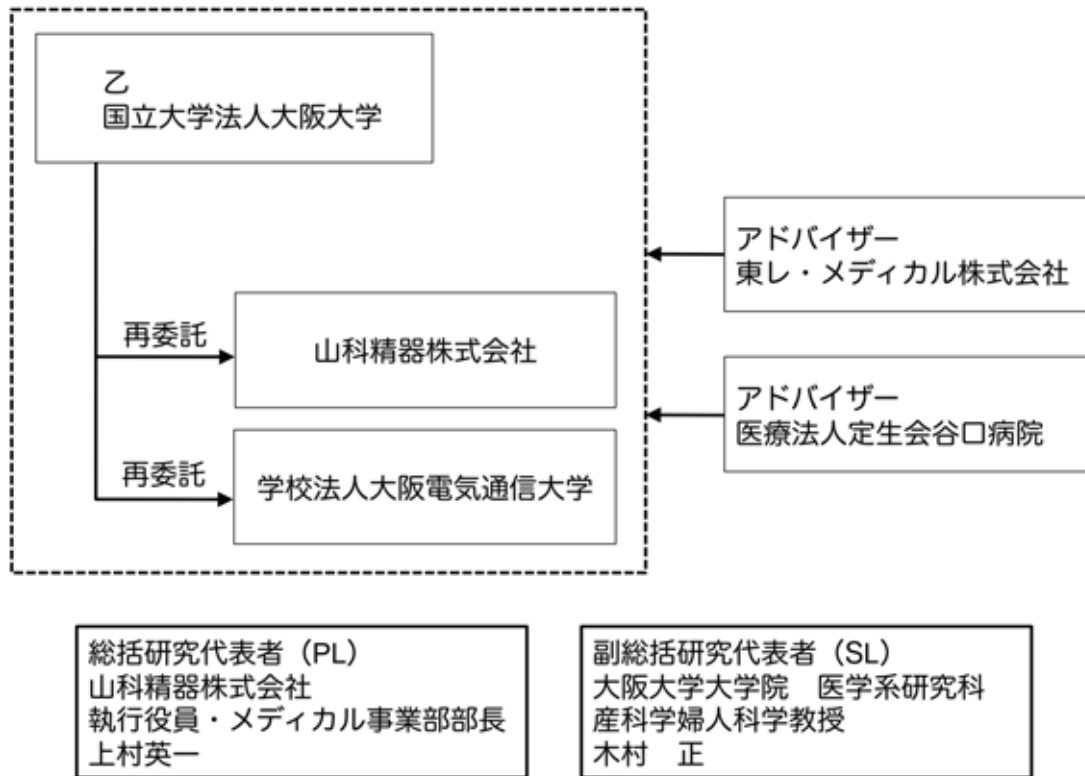
本年度は、網羅的に臨床研究を行うためのシステム全体の製作、設計を目的とする。

## 第2章 研究開発の体制

### 2-1 研究組織及び管理体制

#### (1) 研究組織(全体)

図1 研究組織(全体)



我々の開発した個体レベルでの子宮腔内への高効率・一過性の遺伝子導入システムとそれをを用いた一連の着床関連病態モデルは生体を用いて子宮腔内の着床環境を自在に変化させることができる世界的にも他に類をみない技術である。本研究に関わる基礎研究においてはこれを実験モデルとして用いた。生殖医療に携わりながら分子生物学を専門として、着床不全の病態を研究してきた研究者グループ(木村・中村:大阪大学)と産科学領域で長年実地医療に携わり、その工学的な知識を生かして、医用工学の専門家となった研究者(細野剛良;大阪電気通信大学・教授)と共同でチームを作りこの研究を行う。これまで、このチームで、マウスを用いて子宮の着床能を前方視的に評価するパラメーターの検索とそのシステムの構築の研究を行い、この基礎研究の中で、着床不全不妊症の診断を目的としたパラメーターを発見し、特許出願を行った [特許出願 2010 年 11 月「子宮着床能の測定方法及び測定装置」大阪大学 K2010-0075 / 特願 2010-260006 / PCT/JP2011/076900]。

山科精器株式会社は、①専用工作機械の製造販売、②船用および発電プラント向け熱交換器の製造販売、③産業機械・船舶機関向潤滑機の製造販売を基幹としている会社であり、基幹技術である、メカトロニクスの技術を応用して、大阪大学医学部、滋賀医科大学、立命館大学理工学部とメディカル分野への参入を目指し、7年前から医療機関のニーズに対応している企業である。

現在、そのうちの一つである単回使用汎用吸引チップは、申請中の段階であり、今後も洗浄吸引カテーテル(経済産業省 サポートインダストリー)、内視鏡用マイクロ波2極電極(デバイス)、マイクロ波発生装置等(文部科学省 地域イノベーション戦略支援プログラム(グローバル型))の申請が予定されている。今回は、これらの設計・試作技術をインピーダンス測定用の2極、4極電極の最終化と量産化に応用すると共に、既存の測定器を本目的のために改良する。

東レ・メディカル株式会社は、上記の構成製品で事業化を行う企業であり、本研究の技術基盤となる「身体組成成分分析装置」の販売を行ってきた実績があり、将来の事業化を見据えたアドバイザーとして参画する。

東レ・メディカルは、世界的に高く評価されている東レの高分子化学技術、バイオテクノロジー、品質加工技術を応用した製品を医療現場に提供している。東レ医療分野への機能分社として、1980年に設立以来、30年以上医療業界で活動を続けている。東レは合成繊維メーカーとして培ってきた技術を高分子化学技術へと広げて、医療分野に発展させる研究を1970年頃にスタートさせ現在にいたる。主たる製品としては、素材からの開発には長い歳月を必要とした人工腎臓(透析器)をはじめ、透析装置、救急・集中治療の血液濾過システム、カテーテルなどの医療機器。医薬品の天然型インターフェロン製剤を販売している。販売先は国内の医療機関および世界80カ国に事業展開している。近年では、身体組成成分分析装置、血液ガス分析装置など検査機器も扱っている。扱い品目および諸外国への販売実績から本研究が結実し上市の際には有力な企業である。

また、世界の多くの国では不妊治療は高度機能を備えた専門施設に集約して行われているのに対し、日本の不妊治療のほとんどは個人の診療所レベルで行われているという特徴がある。このため製品化にむけての仕様について、民間病院として不妊治療を行う谷口病院のアドバイスをうけ、高度機能病院だけでなく、個人の診療所レベルでも使用することができるような診断機器の実現化をめざす。

- <事業管理機関および研究実施機関1:国立大学法人大阪大学>  
研究全体の統括・臨床データの評価および検討・臨床研究・治験実施医療機関
- <研究実施機関2:山科精器株式会社>  
電極の作製・製品化設計・事業化
- <研究実施機関3:学校法人大阪電気通信大学>  
医用工学の専門家としてシステム全体の評価と臨床データの検討
- <アドバイザー1:株式会社東レ・メディカル>  
製品設計へのアドバイス・将来の事業化
- <アドバイザー2:谷口病院>  
不妊治療を行う民間病院として製品化設計へのアドバイス

(2) 管理体制

1) 事業管理機関

国立大学法人大阪大学

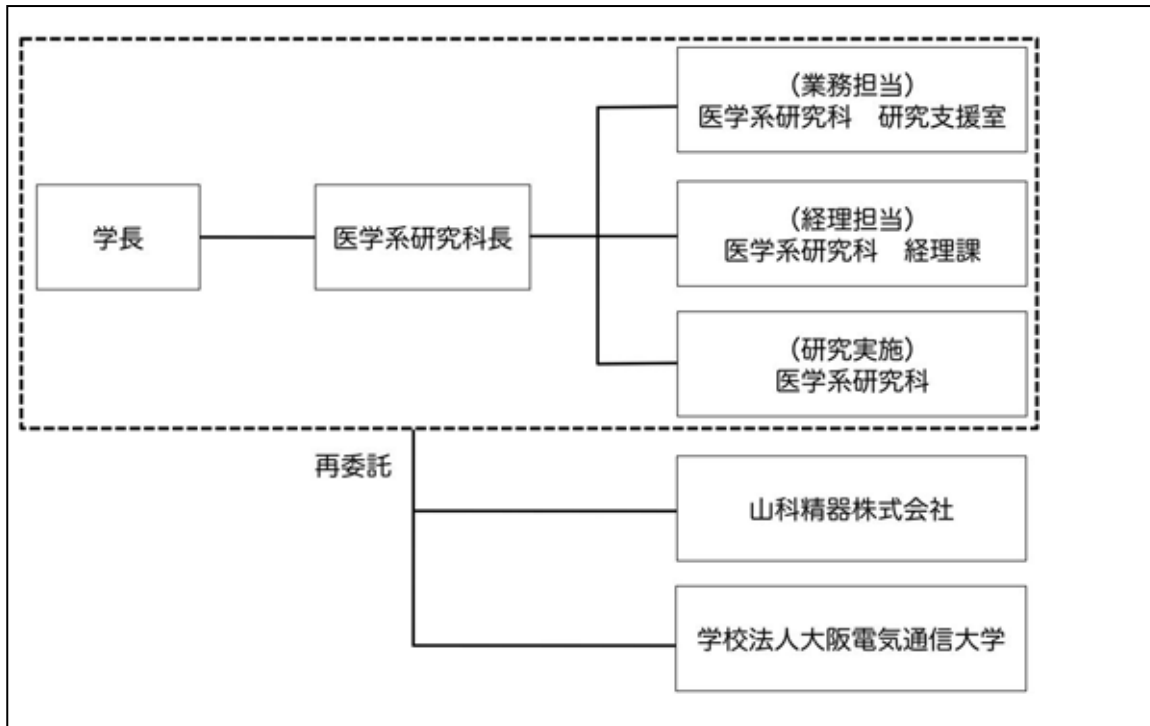


図 2 国立大学法人大阪大学の管理体制

学長の管理下に医学系研究科長、医学系研究科が置かれている。研究開発業務は医学系研究科(産婦人科)が担当し、管理業務は医学研究科の研究支援室が担当する。事業費の経理処理については医学系研究科内の経理課が担当する。

なお、山科精器株式会社、学校法人大阪電気通信大学を再委託先とする。



## 2) 再委託先

### 山科精器株式会社

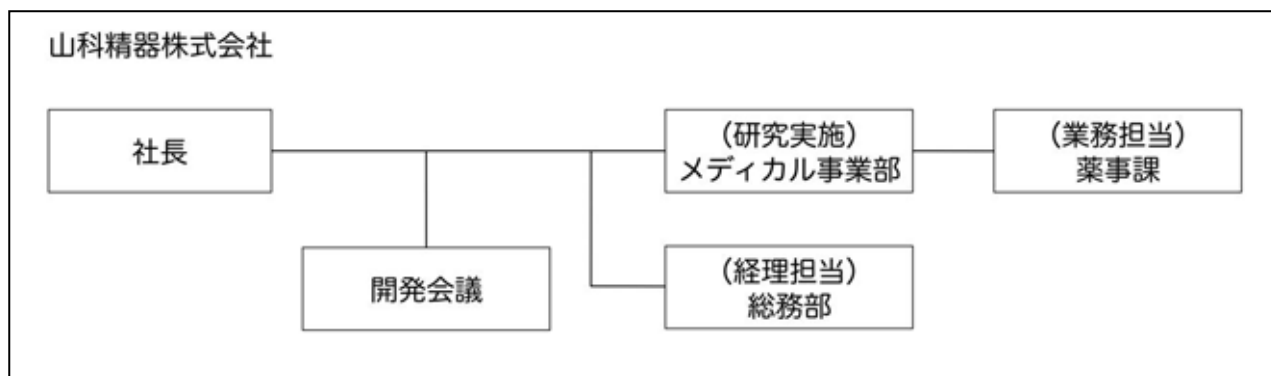


図 3 山科精器株式会社の管理体制

社長の管理下にメディカル事業部、総務部が置かれている。  
医療機器の研究開発業務は、メディカル事業部が担当し、管理業務と薬事は、同事業部の薬事課が担当する。  
また、知財・契約、事業費の経費処理に関する業務は、総務部が担当する。  
開発会議は、研究・開発品目の進捗報告、問題点等を討議、把握するために設置している。

### 学校法人大阪電気通信大学

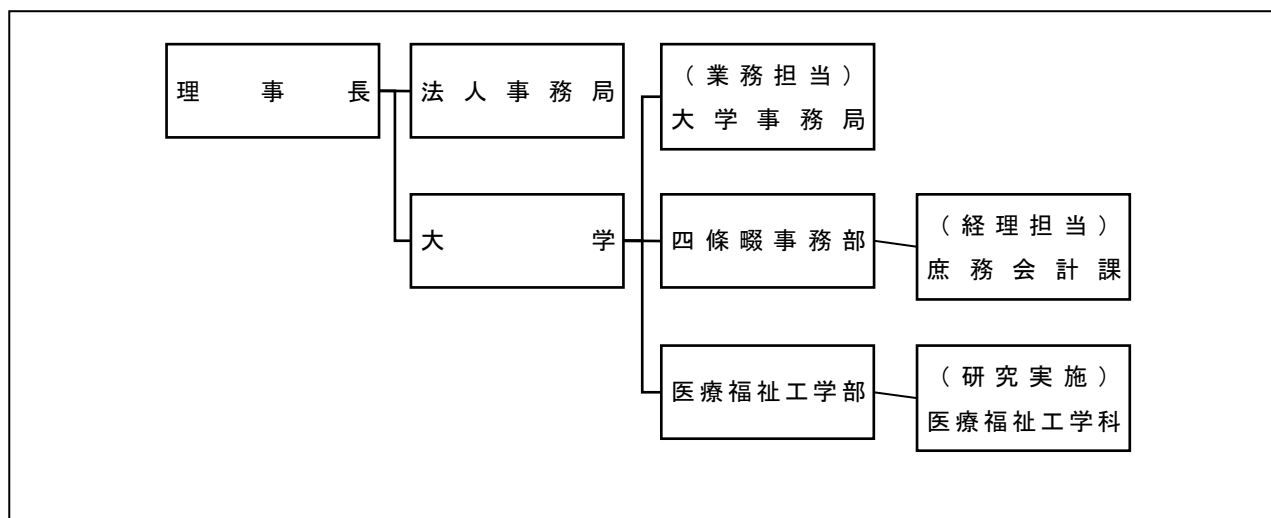


図 4 学校法人大阪電気通信大学の管理体制

学校法人大阪電気通信大学・理事長の管理下に、法人事務局と大学が置かれ、大学に大学事務局、四條畷事務部、医療福祉工学部が置かれている。  
研究開発業務は、医療福祉工学部医療福祉工学科が担当する。  
管理業務は、大学事務局研究支援室が担当する。  
経理処理は、四條畷事務部庶務会計課が担当する。

## 2-2 管理員及び研究員の所属、氏名

### (1) 事業管理機関

国立大学法人 大阪大学

#### ①管理員

氏名	所属・役職
三神正明	医学系研究科 研究支援室 室長
周防 孝	医学系研究科 研究支援室研究連携係係長
大浦洋平	医学系研究科 研究支援室研究連携係

#### ②研究員

氏名	所属・役職
木村 正	医学系研究科 産科学婦人科学 教授
中村仁美	医学附属病院 生殖医療センター(産婦人科) 特任研究員

### (2) 再委託先

※研究員のみ

山科精器株式会社

氏名	所属・役職
上村英一	執行役員・メディカル事業部部長
森 陽一	メディカル事業部ナノバイオセンサー研究員
小林篤樹	メディカル事業部研究員

学校法人 大阪電気通信大学

氏名	所属・役職
細野剛良	医療福祉工学科 教授

## 2-3 経理担当者及び業務管理者の所属、氏名

### (1) 事業管理機関

#### 国立大学法人 大阪大学

区分	氏名	所属・役職
経理担当者	安口一郎	医学系研究科 経理課長
業務管理者	三神正明	医学系研究科 研究支援室長

### (2) 再委託先

#### 山科精器株式会社

区分	氏名	所属・役職
経理担当者	杉田 了	総務部課長
業務管理者	野邑裕美	メディカル事業部 薬事課

#### 学校法人 大阪電気通信大学

区分	氏名	所属・役職
経理担当者	大西 徳雄	四條畷事務部 庶務会計課 課長
業務管理者	田中 徳行	大学事務局 研究支援室 室長

## 2-4 アドバイザー

氏名	組織名(企業・大学等)	所属・役職
森内正明	東レ・メディカル株式会社	理事 医療用具事業部門長
佐下橋伸寧	東レ・メディカル株式会社	医療用具事業部門 マーケティング室長
谷口 武	医療法人定生会 谷口病院	理事長

## 2-5 当該研究開発の連絡窓口

所属	大阪大学 医学系研究科 産婦人科
役職	医学附属病院 生殖医療センター(産婦人科) 特任研究員
氏名	中村仁美
電話	06 6879 3351
FAX	06 6879 3359
E-mail	hitomi@gyne.med.osaka-u.ac.jp

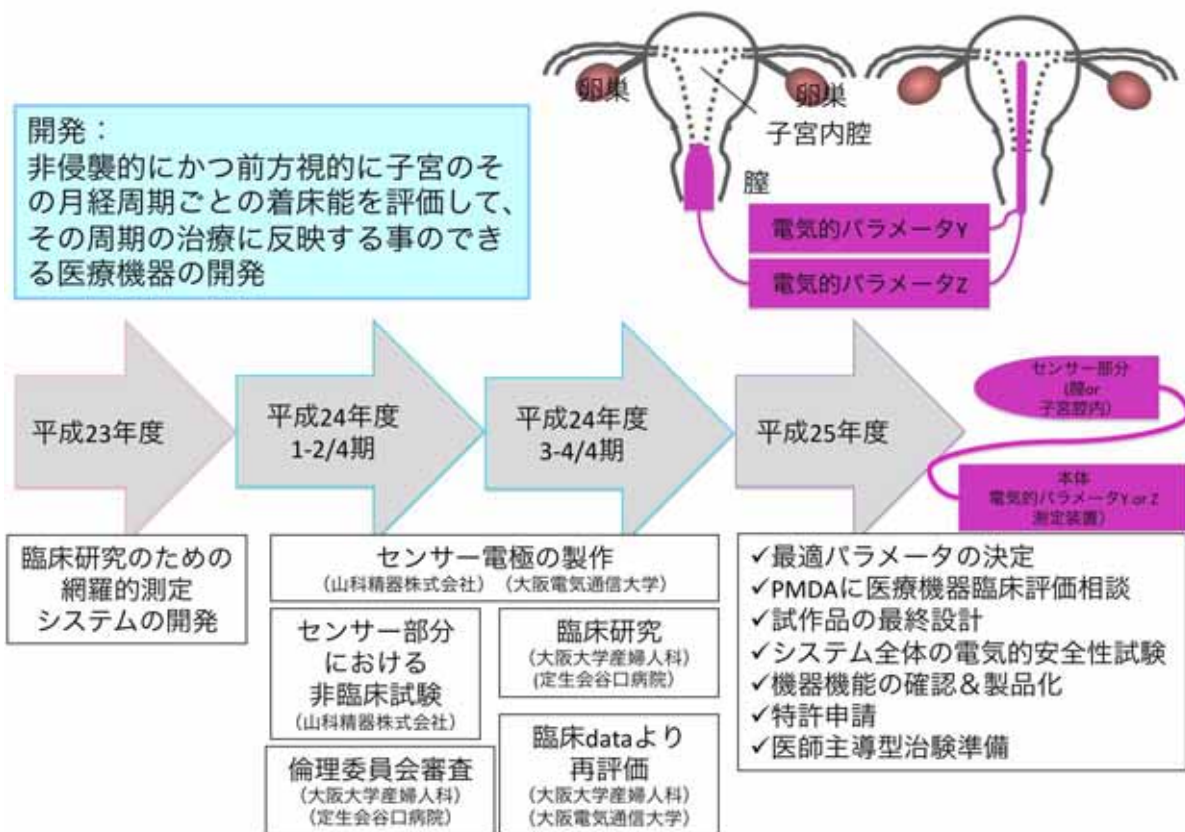
### 第3章 研究の成果概要

#### 3-1 研究開発の全体像

##### (1) 研究の概要

来年度に予定している、臨床研究にむけての測定システムの構築を目標とする。

事業化における最終設計としては、測定パラメータおよびセンサーをそれぞれ一つのシンプルなものをめざす。来年度実施予定の臨床研究において、(i)測定パラメータを(a)電気的パラメータ Z もしくは(b)電気的パラメータ Y、(ii)測定部位を、(c)膣または(d)子宮腔内いずれのどの組み合わせが最も適しているのか、最適な条件を網羅的に検討するためのシステムの設計を行った。



### 3-2 サブテーマ①PMDAに医療機器開発前相談

表 1 サブテーマ①PMDAに医療機器開発前相談

担当	国立大学法人 大阪大学 山科精器株式会社 学校法人 大阪電気通信大学 東レ・メディカル株式会社
目標(ゴール)	本製品は、既存の技術を新規効能効果のために改良するという観点から改良医療機器に分類され则认为得る。しかしながら、既存の技術を新規効能効果のために改良するために新医療機器に区分される可能性も否定できない。そのため、事業化を担う東レ・メディカル株式会社を含めた体制で、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)に医療機器開発前相談を行い、これに従って、その後の非臨床試験および臨床試験を行う。
実施内容	PMDA に薬事戦略相談事前面談を行った。
実施結果 (達成状況)	当初、医療機器開発前相談をする計画であったが、医療機器開発前相談よりも、最近新たに新設された薬事戦略相談の方が本案件に適していると考え、薬事戦略相談を行った。

PMDAとの薬事戦略相談事前面談を実施し、医療機器として薬事申請する際に有用な情報を得た。すなわち装置の機能として、着床能を判定する装置とするか電氣的パラメータを測定する装置とする(計測値の判定は、医師とする)かで、クラス分類が異なることが明らかとなった。

3-3 サブテーマ②電極の設計および試作

表 2 サブテーマ②電極の設計および試作

<p>担当</p>	<p>製作：山科精器株式会社          電気的特性に関する試験の実施等、医用工学の専門家としての評価：          学校法人 大阪電気通信大学          臨床における使用の評価：          国立大学法人 大阪大学および医療法人 定生会谷口病院</p>
<p>目標(ゴール)</p>	<p>来年度に予定している、臨床研究にむけての測定システムの構築を目標とする。          事業化における最終設計としては、測定パラメータおよびセンサーをそれぞれ一つのシンプルなものをめざす。来年度実施予定の臨床研究において、(i)測定パラメータを(a)Z もしくは(b)Y、(ii)測定部位を、(c)膣または(d)子宮腔内いずれのどの組み合わせが最も適しているのか、最適な条件を網羅的に検討するためのシステムの設計を本年度の目標とする。</p>
<p>実施内容</p>	<p>②-1：子宮腔内センサーの設計および作製          ②-2：膣内センサーの設計および作製          ②-3：臨床研究に用いる機器システムの開発          ②-4：センサーの評価</p>
<p>実施結果 (達成状況)</p>	<p>②-1：子宮腔内センサーの設計および作製          * できたこと          このため Type2:外筒なし、そのまま挿入するタイプの電極の試作に集中した。          すなわち、胚移植用カテーテルをモディファイした細径カテーテル、頭蓋カテーテル電極をモディファイした多極白金カテーテルを試作し、組織の電気的パラメータ Y および Z が測定可能なことを確認した。          * できなかったこと          ・当初、Type1:外筒を用いて挿入するタイプ、Type2:外筒なし、そのまま挿入するタイプの共用電極を試作する予定であったが、電気的パラメータ Y 測定用の既販売品の電極を切断し、カテーテル先端部に連結した結果、外筒とほぼ同じ外径となることが明らかになり、Type1:外筒を用いて挿入するタイプの電極の試作は、当初から想定していた外径を超えるため、試作を中止した。          ②-2：膣内センサーの設計および作製          * できたこと          当初の膣用超音波プローブの改良型以外に、バルーンカテーテルをモディファイしたバルーン型センサー、バスケット鉗子をモディファイしたバスケット型センサー、鏡視下手術用高周波電極をモディファイした内視鏡型センサー、子宮アブレーション用のマイクロ波電極の原理を用いた同軸ケーブルタイプのセンサーを試作した。          * できなかったこと          センサーの最終設計について、基礎検討が必要な事が明らかとなり、基礎研究結果を受け、決定する予定である。          ②-3：臨床研究に用いる機器システムの開発          * できたこと          平成 24 年度下期に計画している臨床研究用の機器システムの構築を考え、既存装置を用いて、測定システムの構築方法を検討した。          既存装置のソフト面、ハード面からの確認、分析を実施し、医療機器の薬事申請のために構築すべき計測システムの大枠の確定を行った。          * できていないこと          当初の予定していた装置 Z1 が製造中止となったため、急遽装置 Z2 を代替器として購入したため、取扱い等が未習熟な状態である。          ②-4：電極の評価          * できたこと          膣について電気的パラメータ Z の測定によって得られるパラメータが着床能の測定に有用かを明らかにした。          通電電極を皮膚上におく4極電極法は困難が多い事を明らかにした。          * できなかったこと          電気的特性 Z について、センサーの基礎研究においてある特性を証明するまでに至らなかった。</p>

## 第4章 得られた成果

### 4-1 当初目標の達成状況と今後の課題

表3 当初目標の達成状況と今後の課題

平成23年度研究実施内容及び目標 (注)実施計画書のテーマ、サブテーマ毎に記載	現時点での達成状況	今後検討すべき課題
<p>① PMDAに医療機器開発前相談 (国立大学法人 大阪大学) (山科精器株式会社) (学校法人 大阪電気通信大学) (東レ・メディカル株式会社)</p> <p>② センサーの設計および試作 (製作：山科精器株式会社) (電気的特性に関する試験の実施等、 医用工学の専門家としての評価： 学校法人 大阪電気通信大学) (臨床における使用の評価： 国立大学法人 大阪大学および 医療法人 定生会谷口病院)</p> <p>②-1: 子宮腔内センサーの設計および作製</p> <p>②-2: 腔内センサーの設計および作製</p> <p>②-3: 臨床研究に用いる機器システムの開発 来年度に予定している臨床研究のために、 網羅的に測定できる機器システムの開発を行う。</p> <p>②-4: 電極の評価 電極の設計および製作の過程において、 試作の度に電極の評価を行いながら試作を 繰り返し、来年度の臨床研究のための網羅的 測定システムのための電極を完成させる。</p>	<p>① PMDAに業事戦略相談 医療機器開発前相談よりも、最近新たに新設 された業事戦略相談の方が本案件に適切と 考え、業事戦略相談をする事にした。 2月7日にPMDAを訪問した。</p> <p>② センサーの設計および試作</p> <p>②-1: 子宮腔内センサーの設計および作製を 施行した。</p> <p>②-2: 腔内センサーの設計および作製 を施行した。</p> <p>②-3: 臨床研究に用いる機器システムの開発 来年度に予定している臨床研究のために、 網羅的に測定できる機器システムの開発を 行った。</p> <p>②-4: センサーの評価 インピーダンス電極に関してはその幅および 電極の距離によって、測定値が変化する事が 示唆されたため、ヒトだけでなく動物を用い て子宮の大きさと至適電極の距離および大き さについて基礎研究を行っている。</p>	<p>✓ 業事戦略相談の結果を踏まえて、来年度 の業事申請のための非臨床試験および臨 床研究の準備を行う。</p> <p>✓ ②-4 電極の評価の結果を待って、 最終的な電極を設計する。</p>

ほぼ、当初の目標を達成する事ができた。

電気的パラメータ Z に対するセンサーの評価において、動物間で大きさにより電極間の距離は関係ない事が示唆された。しかしながら、電極の距離によって特性がある事が示唆されたため、さらなる評価が必要となった。電極間の距離に関して、さらなる基礎検討の結果を待って、臨床研究のための最終的な電極の設計を行う予定である。

## 第5章 薬事対応及び知的財産の現状と今後の計画

### 5-1 薬事対応の状況および今後の計画

#### (1) 薬事申請の計画

表 4 薬事申請の計画

薬事申請予定者	山科精器株式会社・東レ・メディカル株式会社
クラス分類	クラス II
申請/届出	2016 年初め申請、2017 年中旬承認取得をめざす。 但し、薬事戦略相談等により治験不要となった場合は 2014 年初めの申請となる。
製品・システム名称	子宮の着床能を非侵襲的にかつ前方視的に測定する医療機器
本事業期間中に薬事申請に関して取組んだこと	今後の治験を含めた薬事申請にむけて戦略をたてるべく、PMDA に医療機器開発前相談をする予定であったが、最近新たに設けられた”薬事戦略相談”の方が、本案件において有効であると考え、薬事戦略相談前面談を行った。

#### (2) 本事業年度中に薬事対応に関して取組んだこと

##### 薬事戦略相談 (No.124)

日時:平成 24 年 2 月 7 日(火曜日)

場所:東京 医薬品医療機器総合機構(PMDA) 新霞が関ビル6階 会議室

#### (3) 薬事対応に関する今後の計画

表 5 薬事対応に関する今後の計画

薬事申請に関する今後の計画	年	計画内容
	2012 年 2 月 7 日	PMDA に薬事戦略相談
	2013 年度 1/4 期	PMDA に医療機器臨床評価相談
	2014 年度 1/4 期 - 2015 年度 2/4 期	治験 (上記の相談の結果、治験が必要と判断された場合に実施)
	2016 年度 1/4 期	薬事承認/認証申請 (相談の結果、治験が不要と判断された場合は、申請が 1.5 年早くなる。)
	2017 年度 3/4 期	薬事承認/認証許可取得 (同上)

来年度後半に予定している臨床研究では 100 人の被検者について行う予定にしている。100 人すべての臨床研究が終了するのを待たずに、ある程度結果が得られた時点で、再び PMDA に面談を申し込み、今後の薬事承認に関して相談を行う。



5-2 特許等の知的財産に関する成果および今後の申請計画

(1) 本事業年度中の特許取得等、開発技術の知財化に関する取り組み

- 国内外の周辺特許についての WIPO の検索
- 基礎特許の PCT 出願 (2011 年 11 月)

(2) 本事業開発製品に関する特許出願

表 6 本事業開発製品に関する特許出願

発明の名称・内容等	出願番号・特許番号	出願年	特許化	出願の体制と知財の持分 (%)
子宮着床能の測定方法及び測定装置	特 願 2010-260006	2010		大阪大学
子宮着床能の測定方法、測定装置及び測定装置の作動方法(PCT 出願)	PCT/JP2011/076900	2011		大阪大学

本研究の基礎概念に関する特許については、現在国立大学法人大阪大学が保有する。これを、再委託先である山科精器株式会社および本年度はアドバイザーであり、来年度以降、第3の再委託先である東レ・メディカル株式会社に移行させる事になっている。

## 第6章 事業化の計画

### 6-1 開発した製品の市場性

#### 世界における市場：

2010年のノーベル生理学賞を受賞したケンブリッジ大学のRG Edward 名誉教授らにより、1978年、世界初のヒト体外受精による出産に成功した。当時は生命倫理の観点から問題視されたこともあったが、その効果と有効性により現在では、ほとんどの先進諸国で一般的な治療の選択肢の一つとして行われている。このことから、本技術が実用化された場合、市場は日本国内にとどまらず、アメリカ、ヨーロッパ各国をはじめ広い市場を想定する。

厚生労働省による統計によれば、我が国の医療機器全体の国際競争力指数は、平成4年以降マイナス成長し続けている。本特許に関わる技術を実現させ、日本から世界にむけて診断機器を発信することにより、我が国における医療機器の国際競争力を少しでも高めることができると考える。

表 7 開発した製品の市場性

項目	概要
製品・システム名称	子宮の着床能を非侵襲的にかつ前方視的に測定する医療機器
対象疾患／患者数	不妊症 / 年間体外授精治療周期総数：190,613 周期 (2008 年度日本産婦人科学会倫理委員会登録・調査小委員会報告 2010 年9月)
対象顧客	高度生殖補助医療および一般不妊治療をうける女性
市場規模	体外授精治療登録施設数：609 施設 体外授精治療登録実施施設数：548 施設 (日本産婦人科学会 2010 年9月)
現在の市場の状況 (競合、国内/国外等)	国内外に競合するものがない
上市時期	2017 年度後期より国内販売を開始、2020 年度より海外2カ国での販売を開始する。(治験実施時)
想定売上規模 (上市 3~5 年目程度)	2,796 百万円 (2017~2019 年度)



実施施設：日本産婦人科学会登録施設数：609施設（2010年7月）  
 実施施設数：548施設（2008年度日本産婦人科学会倫理委員会登録・調査小委員会報告 2010年9月）  
 年間患者数：治療周期総数：190,613周期（2008年度日本産婦人科学会倫理委員会登録・調査小委員会報告 2010年9月）  
 2006年における日本における体外授精胚移植術の年間患者総数は、9万人を越えた。これ以降、日本産婦人科学会は年間患者総数としての統計をやめ、年間総治療周期数としての集計にしたため、2010年度における年間患者数の具体的な数字は不明である。総治療周期数の上昇から、概算予測すると、少なく見積もって、年間患者数を10万人と考える。

## 6-2 事業化までのスケジュール

表 8 事業化までのスケジュール

時期(年度単位)	事業化(上市)までの計画内容
2014-2015 年度	治験(PMDAに相談の結果、必要な場合に実施)
2016 年度	薬事申請(相談の結果、治験不要の場合は、前倒し)
2017 年度前期	薬事承認許可の取得(同上)
2017 年度後期	国内での事業化(同上)
2018 年度	海外での事業化(同上)

本年度、PMDAに薬事戦略相談前面談を行った。現状では、来年度後半に予定している臨床研究の結果により、機器としての最終設計が異なるため、治験が実際に必要なかは不明である。仮に、100%ヒト子宮の着床能を前方視的に評価できる装置があったとしても、その 1/3 は妊娠に至らない。なぜならば、着床するか否かの要因の 2/3 を受け入れて側の子宮が担い、残り 1/3 を胚自身の要因である。このことから、前方視的にその月経周期の着床能を評価するための閾値を定めるためには、統計学的には n=100 であれば証明するのに十分である事が確認された。当該機器が、子宮もしくは膣における電位差もしくはインピーダンス測定を行う装置として、測定値を表示し、それを産婦人科医が評価して結果的に子宮の着床能を測定する機器として用いると考えると、治験が必要ない事も十分に考えられる。いずれにしても、来年度後半に予定している臨床研究の結果次第であり、治験不要であれば、事業化へのスケジュールは 1.5 年早まる事になる。

事業化の体制

(1) 事業化の体制図

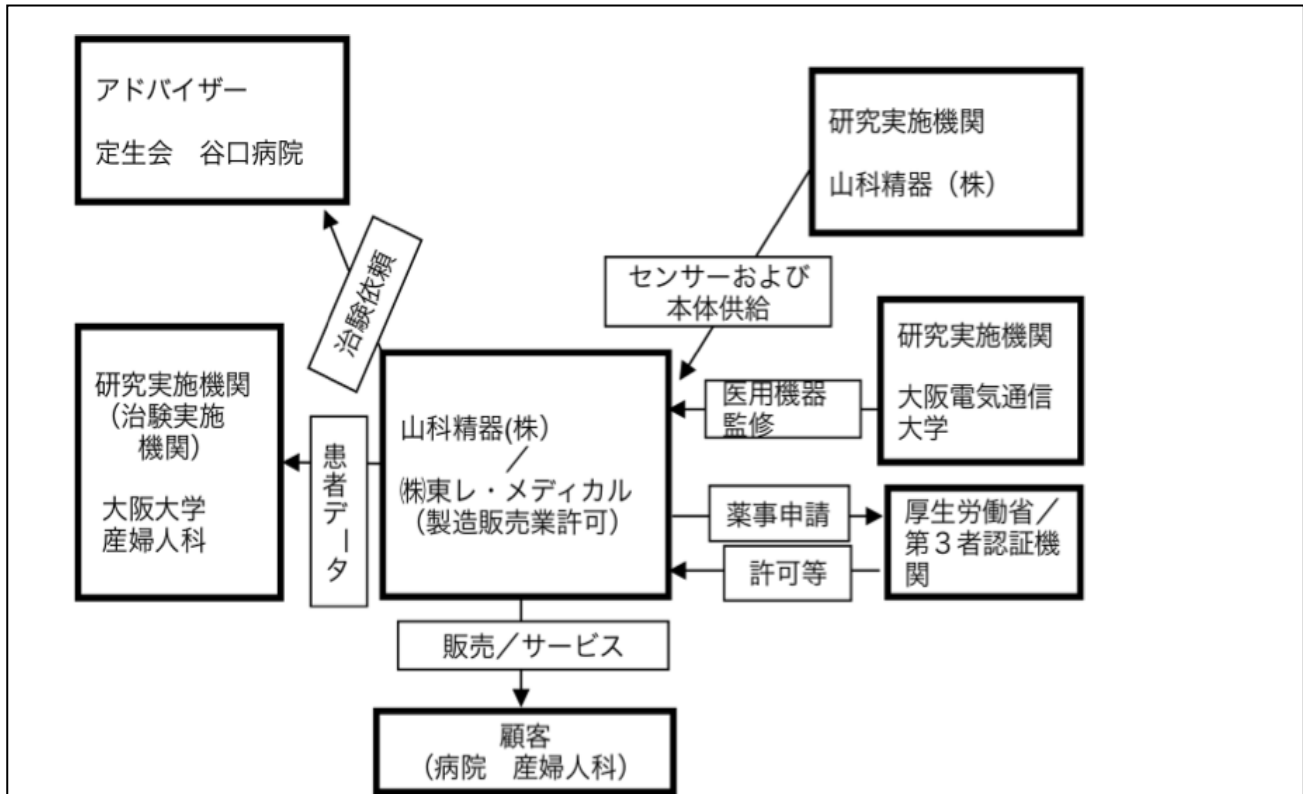


図 5 事業化の体制図

東レ・メディカル株式会社は本年度においてはアドバイザーとして本事業に参加したが、来年度より再委託先の一つとして参加する。薬事申請については山科精器株式会社が申請を行う。事業化において、山科精器株式会社および東レ・メディカル株式会社で製造を担当し、東レ・メディカル株式会社が販売を担う。

(2) 業許可

表 9 業許可

担当企業		業許可有無	業許可の計画内容
製造 販売	東レ・メディカル 株式会社	有	第1種医療機器製造販売業 医薬品販売業(卸売一般販売業) 取得済み
製造	山科精器 株式会社	有	第2種医療機器製造販売業 医療機器製造業(一般) 取得済み

東レ・メディカル株式会社は第1種医療機器製造販売業医薬品販売業(卸売一般販売業)を取得済みであり、山科精器株式会社は第2種医療機器製造販売業、医療機器製造業(一般)を取得済みである。

## 第7章 全体総括

平成23年度 課題解決型医療機器の開発・改良に向けた病院・企業間の連携支援事業の委託先として、「不妊治療効率向上を目的とした低侵襲子宮着床能判定装置の開発」の研究を実施した。

現在の生殖補助医療において着床不全不妊症の治療および診断をする事が大きな課題である。不妊治療の治療効率を向上させるためには現在ブラックボックスである受け入れ側の子宮の着床能を前方視的に評価しその周期ごとの治療方針に反映させなければならない。これまでそのような装置はなかった。

我々の基礎研究において発見した知見を元に既存技術を新規効能効果のために改良し診断機器に応用する事を目的とする。本医療機器は、既存技術を新規効能効果のために改良したものであり、国内外に他に競合するものがなく、日本発の医療機器として世界に発信できるものである。本年の目標は、平成24年度後半に計画している網羅的臨床データの蓄積のため(臨床研究)のためのセンサーと測定システムの構築を行った。基本的な前臨床試験を施行した上で、臨床研究を行う事を前提として、検討を行った。

ほぼ計画通りに研究を推敲する事ができた。しかしながら、以下の3点について一部変更があった。

- (1) 当初、PMDAに医療機器開発前相談をする予定であったが、最近新たに新設された薬事戦略相談の方が本案件に適していると考え、薬事戦略相談前面談を行った事、
- (2) 電気的パラメータZに関して、ある特性が示唆され、さらなる基礎研究を必要とした事、
- (3) そのために、(2)の基礎研究の結果を待つ最終的な設計を行う事になった。

本プロジェクトにおいて、製品設計へのアドバイス・将来の事業化を担うため、本年度はアドバイザーとして参加していた東レ・メディカル株式会社が、来年度より再委託先の一つとして参加する事になった。現在、大阪大学から出願している本案件における基礎概念の特許についても、東レ・メディカル株式会社および山科精器株式会社に移行していく事を確認した。

治験の有無等については、平成24年度後半に計画している臨床研究の結果を待つ、改めて相談するように指示をうけた。臨床研究の結果から後方視的に測定値を検討する事により、製品化のための最終設計が決定される。

事業化においては、本体そのものに加え、センサー部分を消耗品として販売する予定であり、上市3年目の2017-2019年度までに、2,796百万円の売り上げ規模を想定する。

販売については、医療分野において広く販売網を持つ東レ・メディカル会社を中心とする。

## 【引用文献】

厚生労働省 人口動態統計調査

日本産婦人科学会「倫理委員会・登録・調査小委員会報告」

International Federation of Fertility Society Report 2007

Imoedemre DA et al., (1995) Hum Reprod 10, 2970-75

Van der Elst J et al., (1996) Hum Reprod 11, 2097-2106.

Edwards R (1994) Hum Reprod 9, 985-995.

Simon C et al., (1998) J Reprod Immunol 39, 117-131

Koyama S, Kimura T & Nakamura H et al, J Reprod Immunol. 2006, 70:59-69.

Nakamura H et al, Mol. Hum. Reprod. 2003, 9: 603-609.

Kaneda Y & Nakamura H et al, Mol Ther. 2002, 6:219-226.Mol

Nakamura H et al, Hum Reprod. 2003, 9: 603-609.

Nakamura H et al, Biochem. Biophys Res Commun. 2004, 321: 886-892.

Kimura T & Nakamura H et al, J Reprod Immunol. 2005, 67:13-20.

Nakamura H et al, Am. J. Reprod. Immunol. 2004, 51: 16-21.

Nakamura H et al, FEBS Lett. 2006, 580: 2717-2722.

山越憲一、戸川達男。「生体用センサと計測装置」コロナ社(2002).

山浦逸雄。「人と植物の新世紀」SAWS2000 Autumn, SAWS2001 Winter, SAWS2001 Spring.