

平成24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25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 研究開発の背景と目的	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	5
2-1 研究組織及び管理体制	5
(1) 研究組織(全体)	5
(2) 管理体制	7
2-2 管理員及び研究員の所属、氏名	10
(1) 事業管理機関	10
(2) 再委託先	10
2-3 経理担当者及び業務管理者の所属、氏名	11
(1) 事業管理機関	11
(2) 再委託先	11
2-4 アドバイザー	11
2-5 その他	12
2-6 当該研究開発の連絡窓口	12
第3章 研究の実施内容	13
3-1 研究開発の全体像	13
(1) 研究の概要	13
(2) 実施日程	15
3-2 サブテーマ①臨床研究のためのプローブ製作	16
3-3 サブテーマ②臨床研究で用いるプローブ部分の前臨床試験	17
3-4 サブテーマ③臨床研究を行うために倫理委員会の承認を得る	18
3-3 サブテーマ④臨床研究(臨床データの蓄積)	20
3-3 サブテーマ⑤臨床データを後方視的に再評価:どのパラメータが最適なのか?	21
3-3 サブテーマ⑥薬事申請準備(試作器の製作)	22
3-3 サブテーマ⑦上市のための検討	24
第4章 得られた成果	25
4-1 当初目標の達成状況と今後の課題	25
第5章 薬事対応及び知的財産の現状と今後の計画	26
5-1 薬事対応の状況および今後の計画	26
(1) 薬事申請の計画	26
(2) 本事業年度中に薬事対応に関して取り組んだこと	26
(3) 薬事対応に関する今後の計画	28
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	29
(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	29
(2) 本事業開発製品に関する特許出願	29
第6章 事業化の計画	30
6-1 開発した製品の市場性	30
6-2 事業化までのスケジュール	31
事業化の体制	32
(1) 事業化の体制図	32
(2) 業許可	32
第7章 全体総括	33

# 第1章 研究開発の背景と目的

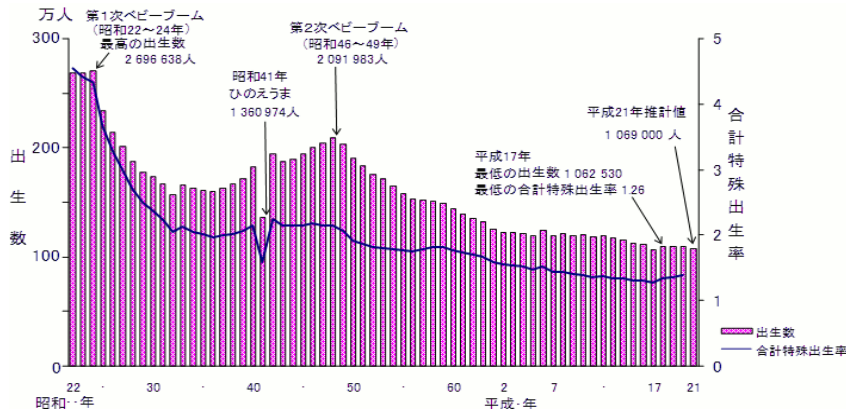
## 1-1 医療現場のニーズ・課題

### 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)

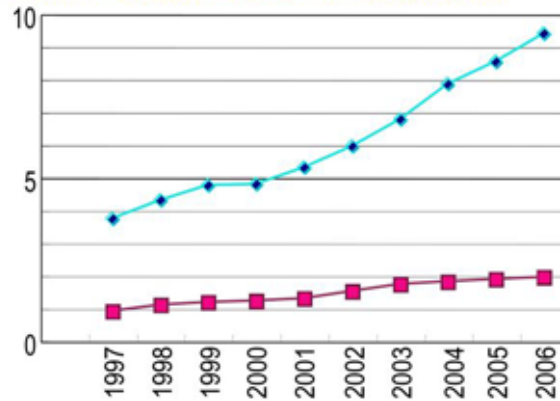


生殖年齢にあるカップルの10~15%が不妊症に悩んでいると言われてきたが、現在では、晩婚化、晩産化および性感染症の蔓延によりますます増加傾向にあると考えられている。

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)。

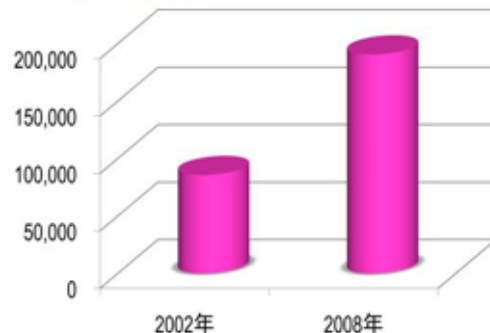
図1:体外受精患者数と出生児数(万人)



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

図2:年間治療件数



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%ときわめて低い。

**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う仮定の下、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

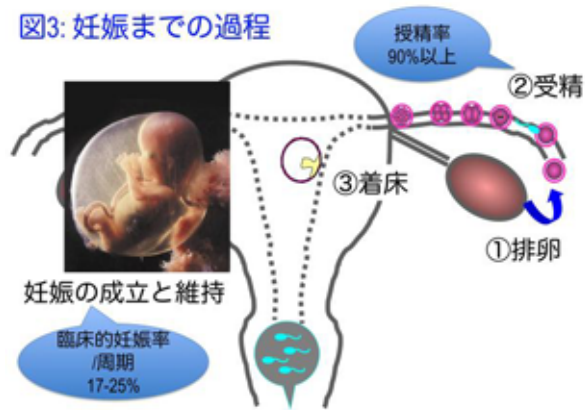
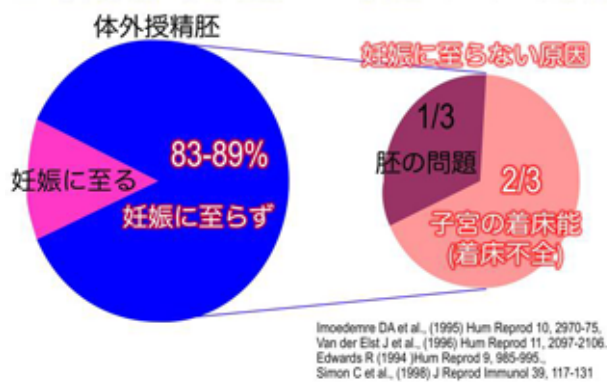


図4: 体外受精一胚移植術による移植胚あたりの妊娠率



## 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。

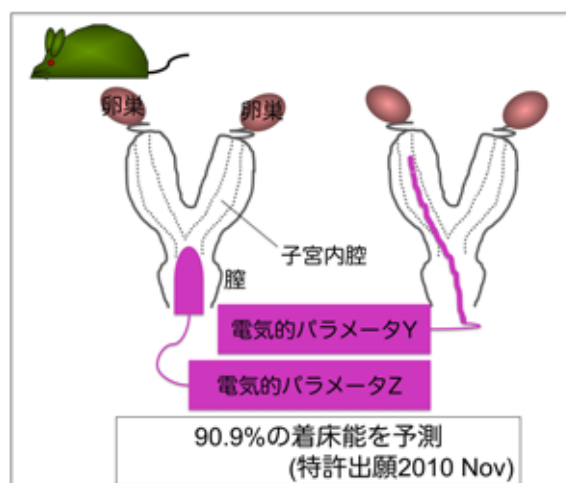
我々は、妊娠のように子宮局所で一過性におこるダイナミックな現象とそれにかかわる病態の検討には、子宮局所で一過性に遺伝子を導入する実験モデルが必要と考え、センダイウイルスの外殻を用いた HVJ-E vector を用いてマウス子宮に対する一過性の遺伝子導入方法を開発した[J Reprod Immunol. 2006, 70:59-69. Mol. Hum. Reprod. 2003, 9: 603-609. Mol Ther. 2002, 6:219-226. Mol Hum Reprod. 2003, 9: 603-609.]。

着床現象のように妊娠初期の限られた短い期間に起こる現象であるのにもかかわらず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。この事から、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)膣の 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、これらパラメーターによって、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)のパラメーターにおいて、90.9%の着床能を前方視的に予想することができた。



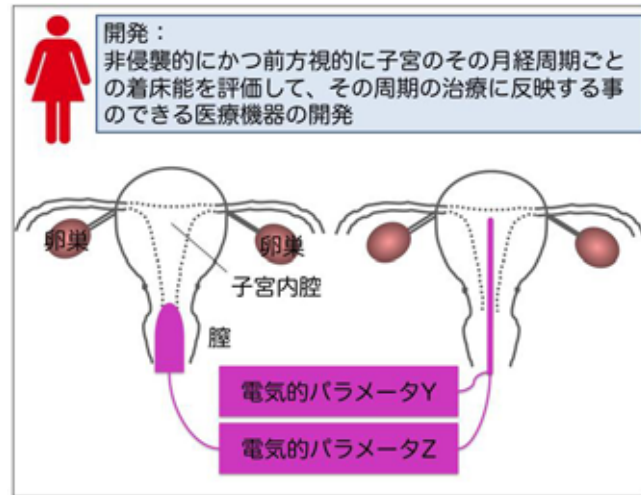
[特許出願 2010 年 11 月「子宮着床能の測定方法及び測定装置」大阪大学 K2010-0075 / 特願 2010-260006 / PCT/JP2011/076900]



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ーがヒトにおいて最適なのかは不明である。

そこで、本事業では、ヒトにおいて、①膣および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、以下①—⑦を目的とした。

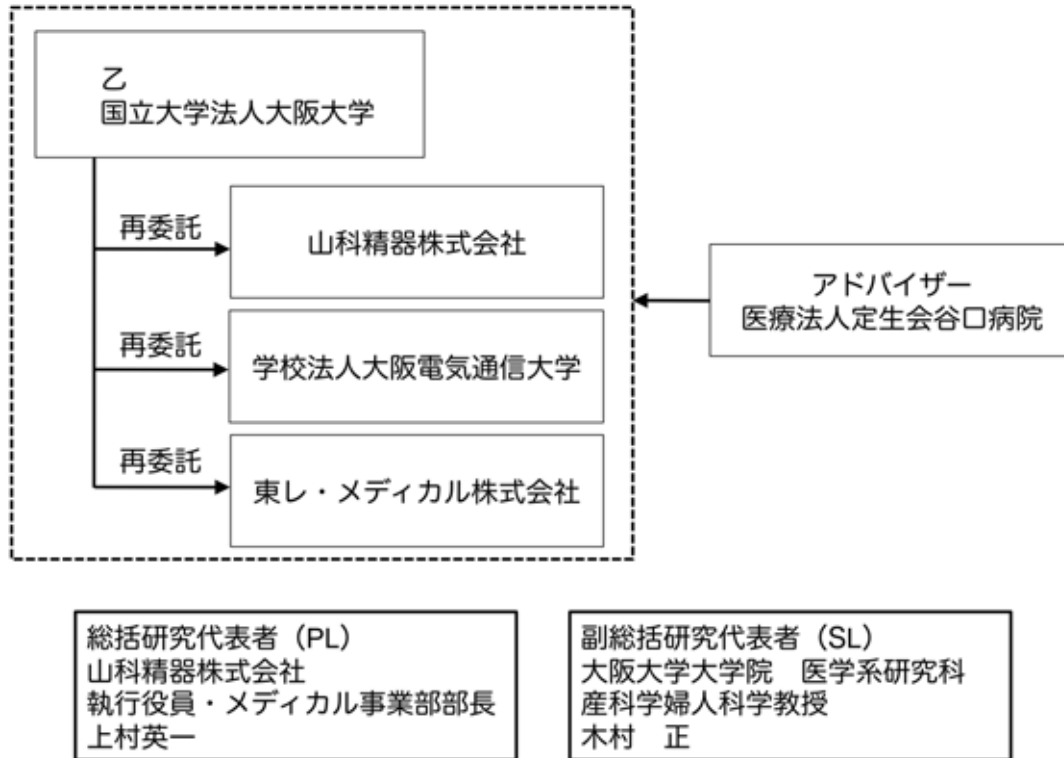
- ① 臨床研究のためのプローブの製作
- ② プローブ部分の前臨床試験  
(生物学的安全性試験：  
細胞毒性試験、皮膚感作試験、皮内反応試験、滅菌試験)
- ③ 倫理委員会の承認
- ④ 網羅的な臨床研究
- ⑤ 臨床データを後方視的に再評価：どのパラメータが最適なのか？
- ⑥ 薬事申請準備(試作器の製作)
- ⑦ 上市のための調査

## 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、メディカル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
- <研究実施機関4:東レ・メディカル株式会社>  
製品設計へのアドバイス・将来の事業化
- <アドバイザー:医療法人 定生会 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  
臨床研究実施医療機関



(2) 管理体制

1) 事業管理機関

国立大学法人大阪大学

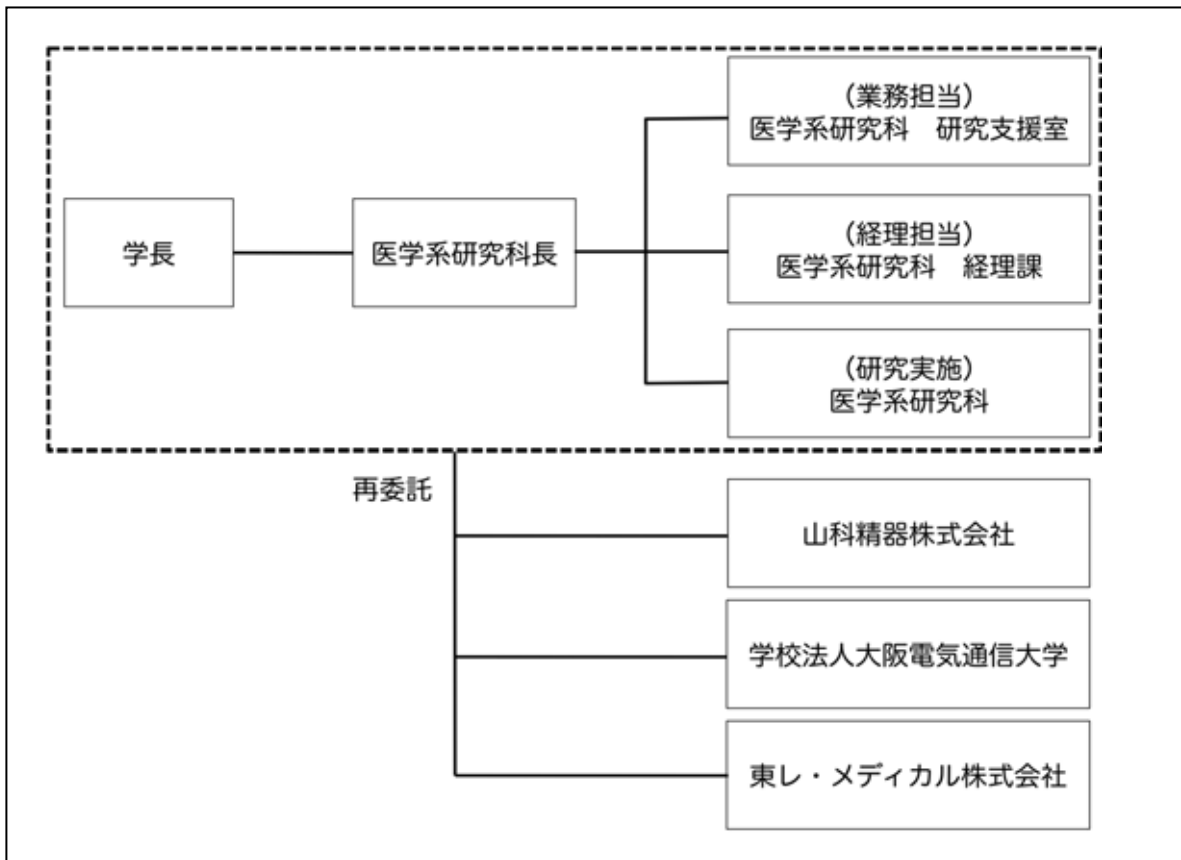


図 2 国立大学法人大阪大学の管理体制

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

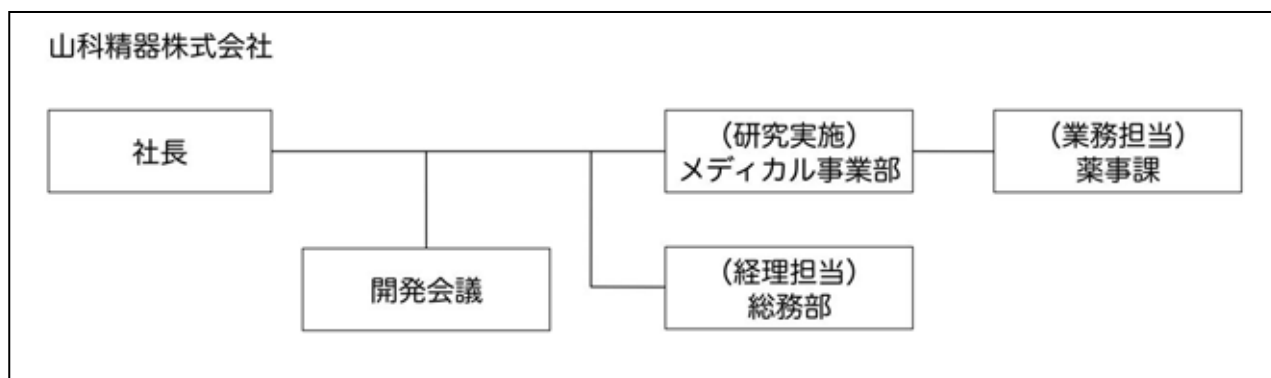


図 3 山科精器株式会社の管理体制

社長の管理下に医療事業部、総務部が置かれている。  
医療機器の研究開発業務は、医療事業部が担当し、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

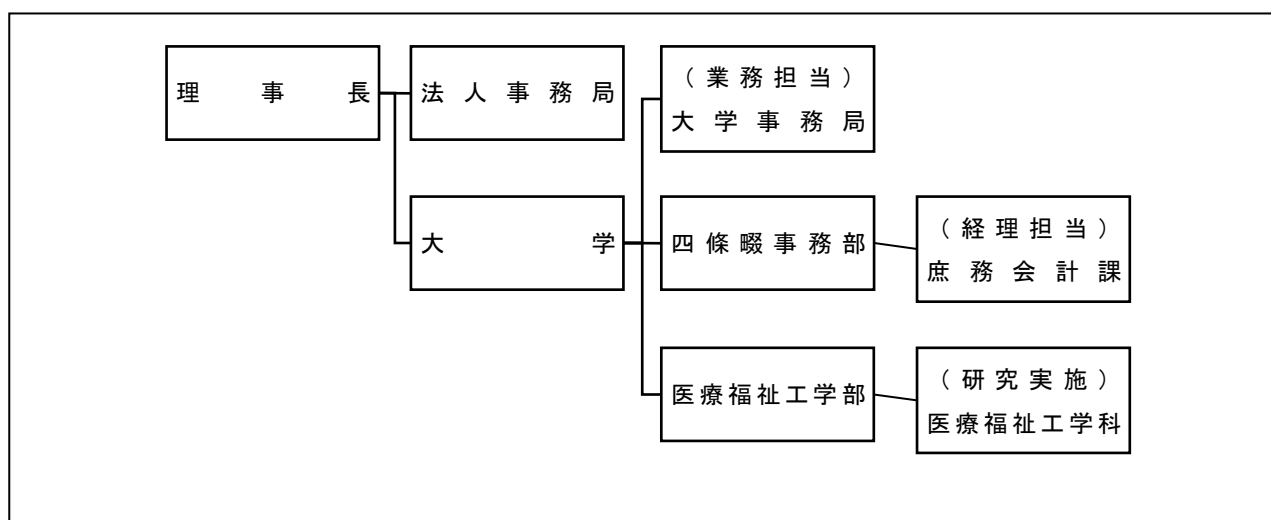


図 4 学校法人大阪電気通信大学の管理体制

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。

## 東レ・メディカル株式会社

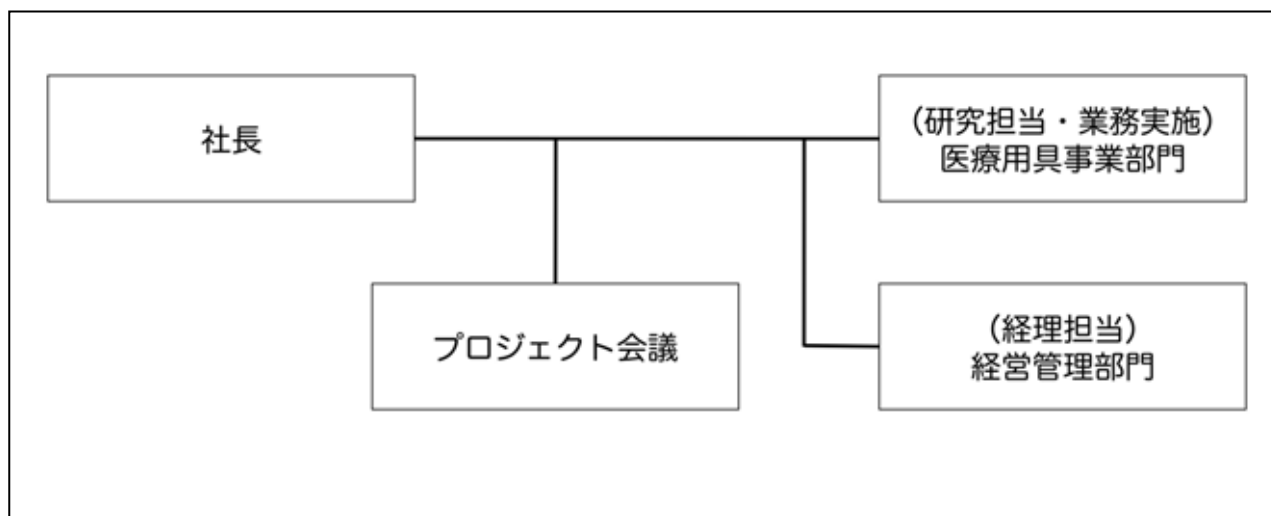


図 5 東レ・メディカル株式会社の管理体制

社長の管理下に医療用具事業部門、経営管理部門が置かれている  
医療機器の研究および本事業に関わる業務全般は、医療用具事業部門が担当し、事業費の管理を経理経営管理部門が行う。  
プロジェクト会議は、会議を行う必要がある場合上記関係者が集まり開催される。

## 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	医学系研究科 産科学婦人科学 助教

### (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
中村 実	メディカル事業部研究員
伴 菜美子	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

東レ・メディカル株式会社

氏名	所属・役職
(-2012/6/26) 森内 正明	理事・医療用具事業部門長
(2012/6/27-) 山本 充	常務取締役・医療用具事業部門長
佐下橋伸寧	医療用具事業部門マーケティング室長

## 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
業務管理者	清水恵津子	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

#### 東レ・メディカル株式会社

区分	氏名	所属・役職
経理担当者	坂上勝彦	経営管理部門 経理課課長
業務管理者	佐下橋伸寧	医療用具事業部門

## 2-4 アドバイザー

氏名	組織名(企業・大学等)	所属・役職
谷口 武	医療法人定生会 谷口病院	理事長

## 2-5 その他

### 進捗委員会 委員名簿

氏名	組織名(企業・大学等)	所属・役職
谷口 武	医療法人定生会 谷口病院	理事長
箕浦 忠行	一般財団法人 金属系材料研究開発 センター JRCM	非鉄材料研究部 部長 (大阪大学大学院医学系研究科 産科学婦人科学 招へい教員)

### 有識者

氏名	組織名(企業・大学等)	所属・役職
山口修之	ファシオ国際特許事務所	代表弁理士
富田憲司	ファシオ国際特許事務所	弁理士

## 2-6 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	助教
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 研究の実施内容

### 3-1 研究開発の全体像

#### (1) 研究の概要

網羅的に臨床データを蓄積するためのシステムを作製し、倫理委員会の承認を経て、臨床研究を行い、最終パラメータの決定を目標とする。

具体的な計画のタイムスケジュールを以下に示す：

- 【Step 1】 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。
- 【Step 2】 (1/4 2011 年度)  
網羅的臨床 data の蓄積のためのセンサーおよびシステムの開発
- 【step 3】 (2011～2012 年度) 前臨床試験（細胞毒性試験、皮膚感作試験、皮内反応試験、滅菌試験）
- 【step 4】 (2012 年度) 臨床データの蓄積を行う。  
(この時点では、本事業によって作製した電極をそれぞれ既存の装置に接続して用いる。)
- 【step 5】 (2012 年度)  
臨床データを後方視的に再評価:どのパラメーターが最適なのか？
- 【step 6】 (2012 年度)  
PMDA に医療機器臨床評価相談
- 【step7】 (2012 年度)  
測定機器を最適なパラメーターのみを測定できるように改良・簡便化（試作品の最終設計）
- 【step 8】 (2012 年度)  
システム全体の電気的特性の安全性試験
- 【step 9】 (2012 年度)  
ヒトにおける子宮の着床能を非侵襲的かつ前方視的に評価することができる診断機器としてプローブおよび測定機器本体装置の特許出願。
- 【step 10】 (2012 年度) 機器機能の確認&製品化
- 【step 11】 (2013～2015 年度) 治験（約2年）
- 【step 12】 (2015～2017 年度) 薬事申請（約 1.5 年半）
- 【step 13】 (2017 年度) 国内での事業化
- 【step 14】 (2018 年度) 海外での事業化

当初、本事業計画としては、【step 1】から【step 11】の治験準備段階までを目標とし、その後、治験および薬事申請を行い、平成 28 年度(2016 年度)の薬事承認許可をめざす事を計画していた。

しかしながら、PMDA 薬事戦略相談を踏まえて、「着床能を非侵襲的にかつ前方視的に測定する医療機器」とする代わりに、「子宮もしくは膣の生理学的パラメータ X の測定機器」という名称で薬事申請、事業化を目指す事にした。

測定機器という名称で、その判断はそれぞれの医師にまかせるという形式にする。なぜならば、仮に 100%の確立で子宮の着床能を前方視的に評価できる機器が成立したとしても

なお、妊娠に至るかどうかについては 1/3 は胚自身によるため、理論的には 66.6%以上の精度というのは証明する事が不可能である。そこで、生理的数値の変動を測定する機器としての製品化を目指す。

測定装置という前提においては治験が必要なく、臨床研究を経て、2014 年度中旬の薬事申請、2015 年度中の薬事承認を目指し、2017 年度には国内での事業化を目指す。

特許申請の時期を鑑みて、2013 年度以降に、国際雑誌への論文の投稿を経て国内および国際学会で積極的に発表を行い、平成 29 年度(2017 年度)後半には、海外での事業化を目指す。

本年度の目標:

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。臨床研究において、どの組み合わせが最も適しているのか、最適な条件を決定する事を本年度の目標とした。

(2) 実施日程

表 1 実施日程

実施内容	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月
① 臨床研究のためのプロ ープの製作	[実施計画] → [実施] →										
② 臨床研究で用いるプロ ープ部分の前臨床試験	[実施計画] → [実施] →										
③ 臨床研究を行うために 倫理委員会の承認を得る	[実施計画] → [実施] →										
④ 臨床研究 (臨床データの蓄積)	[実施計画] → [実施] →										
⑤ 臨床データを後方視的 に再評価:どのパラメ ータが最適なのか?	[実施計画] → [実施] →										
⑥ 薬事申請準備	[実施計画] → [実施] →										
⑦ 上市のための調査 (学術情報、学会情 報の収集)	[実施計画] → [実施] →										
⑧ プロジェクトの管理・運 営	[実施計画] → [実施] →										
・管理業務一般	[実施計画] → [実施] →										
・プロジェクトの進捗管理	[実施計画] → [実施] →										
・委員会の開催	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
・報告書の作成	●		●		●	●	●		●	●	●

実施計画: [実施計画] →  
 実施: [実施] →

### 3-2 サブテーマ①臨床研究のためのプローブの製作

表 2 サブテーマ①臨床研究のためのプローブの製作

担当	学校法人 大阪電気通信大学 山科精器株式会社、東レ・メディカル株式会社
目標 (ゴール)	Y 測定に対するプローブの構造に関する基礎検討を行い、それをもとに臨床研究のために最終設計されたプローブを臨床研究のために大量生産する。
実施内容	①-1: Y 測定における電極特性および電極間距離に関する基礎検討(学校法人 大阪電気通信大学) ①-2: 子宮腔内プローブの製作 (山科精器株式会社、アドバイザー: 東レ・メディカル株式会社、監修: 学校法人 大阪電気通信大学) ①-3: 膣プローブの製作 (山科精器株式会社、アドバイザー: 東レ・メディカル株式会社、監修: 学校法人 大阪電気通信大学)
実施結果 (達成状況)	①-1: 大阪電気通信大学による基礎検討により、Y 測定に関して、条件が決定した。 ①-2: 共用子宮腔内プローブの設計を行った。 試作したプローブ上の電極が子宮腔内ではずれ、体内に残存するリスクがないように、試作したプローブの引張検査を施行するための治具および電極の導通性を検査する治具を製作し、設計したプローブの規格を確認した。 さらに、これを臨床研究のために量産するための製作行程を確立した。 ①-3: 膣プローブとして、いくつかの形状を検討したが、量産性の問題等から、経膣超音波プローブの形状をしたものを設計し、量産するための製作行程を確立した。

### 3-3 サブテーマ②臨床研究で用いるプローブ部分の前臨床試験

表 3 サブテーマ②臨床研究で用いるプローブ部分の前臨床試験

担当	山科精器株式会社 東レ・メディカル株式会社
目標 (ゴール)	臨床研究施行のための倫理委員会申請のために、細胞毒性試験、皮膚感作試験、皮内反応試験、滅菌試験を行う。
実施内容	<p>準拠すべき生物学的安全性試験の ISO 規格は、以下の②-1～②-5 が該当する(薬食機発 0301 第 20 号より)。</p> <p>②-1: ISO 10993-1: 2009 Biological evaluation of medical devices. Part 1: Evaluation and testing in the risk management process.</p> <p>②-2: ISO 10993-3: 2003 Biological evaluation of devices. Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity.</p> <p>②-3: ISO 10993-5: 2009 Biological evaluation of devices. Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity.</p> <p>②-4: ISO 10993-10: 2010 Biological evaluation of devices. Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity.</p> <p>②-5: ISO 10993-12: 2007 Biological evaluation of devices. Part 12: Sample preparation and reference materials.</p> <p>その他、滅菌試験に関しても下記の ISO 規格を採用し実施した。</p> <p>②-6: ISO 10993-7: 2008 Biological evaluation of devices. Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals.</p>
実施結果 (達成状況)	<p>上位②-1～②-6 について、すべて実施した。</p> <p>生物学的安全性試験に関して、山科精器株式会社より、GLP 認定施設である、株式会社ボゾリサーチセンターに外注依頼を行った。</p> <p>上記規格に問題がない事が証明され、この報告書を大阪大学臨床倫理委員会に申請書類とともに提出した。</p>

3-4 サブテーマ③臨床研究を行うために倫理委員会の承認を得る

表 4 サブテーマ③臨床研究を行うために倫理委員会の承認を得る

<p>担当</p>	<p>国立大学法人 大阪大学          学校法人 大阪電気通信大学          定生会 谷口病院</p>
<p>目標 (ゴール)</p>	<p>大阪大学医学部附属病院の既定に従い、臨床研究のために倫理委員会の承認を得る。また、アドバイザーである定生会谷口病院においても臨床研究のための倫理委員会の承認を得る。</p>
<p>実施内容</p>	<p>③-1:          臨床研究プロトコルを作成するにあたり、その他の要因の測定値への影響を検討した(学校法人 大阪電気通信大学)</p> <p>③-2: 臨床研究プロトコルの作成          (国立大学法人 大阪大学、学校法人 大阪電気通信大学、定生会谷口病院)</p> <p>③-3: (国立大学法人 大阪大学)          大阪大学医学部附属病院および医学部における倫理委員会は臨床倫理委員会および医学部医学倫理委員会の2つがある。現在、この2つの窓口は自主臨床研究部門に統括されている。自主臨床研究部門に臨床研究の申請を施行したところ、臨床倫理委員会への申請を指示されたため、その指示に従い、申請を行った。          倫理委員会の既定については、大阪大学医学部附属病院の自主臨床研究に係る標準業務手順書に従い、臨床試験部の(自主臨床研究部門)の指導の下に行う事とした。定生会谷口病院を含める、すべては大阪大学医学部附属病院の自主臨床研究に係る倫理委員会の規定を主導とした。          大阪大学医学部附属病院および医学部における倫理委員会は臨床倫理委員会および医学部医学倫理委員会の2つがある。現在、この2つの窓口は自主臨床研究部門に統括されており、自主臨床研究部門に臨床研究の申請を施行したところ、臨床倫理委員会への申請を指示されたため、その指示に従い、申請を行った。          倫理委員会の規定については、大阪大学医学部附属病院の自主臨床研究に係る標準業務手順書に従い、臨床試験部の(自主臨床研究部門)の指導の下に行う事とした。定生会谷口病院を含める、すべては大阪大学医学部附属病院の自主臨床研究に係る倫理委員会の規定を主導とした。</p> <p>大阪大学臨床倫理委員会の承認までの流れと一般的な期間を以下に示す。          臨床倫理委員会への申請……………2012/10/18</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(i): 臨床研究計画書</li> <li>(ii): 同意説明書</li> <li>(iii): 同意書</li> <li>(iv): 同意撤回書</li> <li>(v): 膣および子宮腔内プローブ仕様書</li> <li>(vi): (v)に関する生物学的安全性試験結果報告書</li> <li>(vii): Y測定機器の仕様書</li> </ul>



	<p>(viii): X 測定装置の仕様書および電気的安全性試験結果報告書 臨床研究には既存の機器を用いる。Y 測定には既存の管理医療機器を用いるが、電位差測定に関して、本案件が求める精密度で生体 X を測定する事が可能な既存の管理医療機器がなかった。そのため、理化学用機器である、Z を、大阪大学産婦人科より、大阪大学医学部附属病院 ME サービス部に依頼し、電機安全性試験の漏れ電流試験を施行した。この結果報告書を倫理委員会に申請書類と共に申請した。</p> <p>1) コンサルテーション (～10日)… (1回目～2012/10/31) 2) 申請者の検討 (～7日) ……………(2回目:2012/11/7 3回目:2012/11/21) 3) 回答書確認 (～7日) ……………生物学的安全性試験結果報告:2012/11/26 ……………コンサルテーションの終了:2012/11/28</p> <p>4) 委員会委員による審査(～14日)…………… ～2012/12/14 5) 申請者の検討 (～7日)……………2012/12/14-18 6) 回答書確認 (～7日)…………… 2012/12/18-21 ……………委員会委員による審議の終了:2012/12/21 7) 臨床研究倫理審査委員会……………2013/1/9 8) 承認あるいは申請者の再検討</p>
<p>実施結果 (達成状況)</p>	<p>③-1&amp;③-2: 学校法人 大阪電気通信大学による基礎検討により、Y 測定値が月経血の有無により有意に変動する事が示唆された。そのため臨床研究プロトコルを決定した。</p> <p>③-3: 生物学的安全性試験結果最終報告書がないと倫理委員会の申請ができないとの指示を受け、生物学的安全性試験結果最終報告書(2012/11/26 報告)を待って、倫理委員会の申請をする事となった。 臨床研究倫理審査委員会(2013/1/9)により、本案件は医学部医学倫理委員会の審査対象とされた。 医学部医学倫理委員会の次回開催が3月である。1ヶ月以上もかけたコンサルテーションで、臨床研究倫理審査委員会での案件ではなく、医学部医学倫理委員会での審議案件であるとの指示があるべきで、研究期間が限られている公的競争的研究資金による事業において不適當ではないかとの意見を述べた。</p> <p>医学部医学倫理委員会委員長より保険加入が必要であるとの指示を受け(2013/1/25)、書類を作成し、医学部医学倫理委員会に提出した。現在医学部医学倫理委員会により、4社の保険会社にて調査中である。 次回医学部医学倫理委員会(2013/3/5)に審議される事になった。</p>

サブテーマ④臨床研究(臨床データの蓄積)

表 5 サブテーマ④臨床研究(臨床データの蓄積)

担当	国立大学法人 大阪大学 定生会 谷口病院
目標 (ゴール)	全体の被験者数を 100 人とし、それぞれは同一の月経周期の中で 3 回の測定を膣および子宮腔内で行う。国立大学法人大阪大学および定生会谷口病院において網羅的に臨床データの蓄積を行う。
実施内容	倫理委員会の承認に至らなかったために、臨床研究における網羅的な臨床データの蓄積に至らなかった。 そこで、研究員におけるボランティアにより、月経周期における測定を行った。
実施結果 (達成状況)	子宮腔内プローブに関しては、本システムにおいて測定が可能である事を確認した。 膣プローブに関しては、現状のプローブ形状が測定に不適切である事が明らかとなり、臨床研究に向けて再設計が必要である事が明らかとなった。

3-5 サブテーマ⑤臨床データを後方視的に再評価:どのパラメータが最適なのか?

表 6 サブテーマ⑤臨床データを後方視的に再評価:どのパラメータが最適なのか?

担当	国立大学法人 大阪大学 学校法人 大阪電気通信大学
目標 (ゴール)	大阪電気通信大学はブラインドで(1)(2)についてのデータの解析を行う。これに対して、大阪大学は以下(3)-(6)の事項についてそれぞれデータを集計し、最終的にどのパラメータが最適なのか再評価を行う。 (1) Y 測定値 (2) X 測定値 (3) 妊娠の帰結 (4) 月経周期における測定日 (5) 超音波診断装置を用いた子宮内膜の厚さ (一般的に用いられている着床能の指標) (6) 血中プロゲステロン値(一般的に用いられている着床能の指標)
実施内容	倫理委員会の承認に至らなかったために、臨床研究における網羅的な臨床データの蓄積に至らなかった。 そこで、研究員におけるボランティアにより、月経周期における測定を施行し、このデータについての解析を行った。
実施結果 (達成状況)	月経周期において、子宮腔内 X および Y が変化する事が明らかとなり、この結果はヒトにおいても本案件に対する我々の基本概念が正しい事を証明する事となった。 Y 測定値について、当初予測していた、測定範囲より低値になる事が明らかとなった。この結果を踏まえて、現在の臨床研究システムにおけるインピーダンス測定に関して、試作機を用いて測定値の信頼性を確認する必要がある事が明らかとなった。

サブテーマ⑥薬事申請準備（試作機の製作）

表 7 サブテーマ⑥薬事申請準備（試作器の製作）

<p>担当</p>	<p>山科精器株式会社 東レ・メディカル株式会社</p>						
<p>目標 (ゴール)</p>	<p>PMDA 事前相談による製品コンセプトへの反映のための検討を行う。 X およ Y 測定装置としての統合器の小型化を目指した。</p>						
<p>実施内容</p>	<p>H23 年度は、X 計測装置、Y 計測装置という2種類の計測装置の試作検証を行ったが、X 測定、Y 測定は、電気的には、組織を流れる電流量、あるいは組織間の電気抵抗値を測定しており、類似した原理であるのに、薬事申請時の一般的名称等の検索では、共に該当する一般的名称がないという結果になり、薬事申請前に一般的名称の定義2種類を新規に申請する必要性が明白となった。 このため、2種類の製品として(i)新たな一般的名称を取得する作業時間の短縮、(ii)事業化時間の短縮、(iii)申請データの作成や認証申請に必要な経費の2重負担の軽減を勧告し、個々の測定装置での開発を統合装置での開発に変更した。</p> <p>⑥-1: H24 年度 1 次試作器（統合器#1） 統合器として精度が保たれる基盤装置の製作</p> <p>⑥-2: H24 年度 2 次試作器（統合器#2） 薬事申請用の測定システムとして内診室で簡易に測定ができるようにするため、統合器#1 を小型化基盤の作製を検討</p> <p>⑥-3: 薬事申請時に必要な電気安全性規格に関する調査 国内および国外において電気的安全性規格とそれらへの対応可能か否かの調査、検討を行なった。</p>						
<p>実施結果 (達成状況)</p>	<p>⑥-1: 統合器#1 既存の X 測定機器および Y 測定機器を用いて、その精度を確認した。測定時間の短縮のための調整を行った。</p> <p>⑥-2: 統合器#2 統合器#1 を元にこの基盤の小型化に成功した。</p> <p>⑥-3: 電気安全性規格に関する調査 元々、平成 25 年度最終試作器で下記規格への対応を想定していたが、共に 2012 年 6 月に国内規格が変更となった。</p> <table border="1" data-bbox="470 1742 1417 1872"> <thead> <tr> <th>規格</th> <th>猶予期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>JIS T 0601-1:1999</td> <td>平成 29 年5月まで</td> </tr> <tr> <td>JIS T 0601-1-2:2001</td> <td>平成 29 年3月まで</td> </tr> </tbody> </table> <p>製品として販売した場合でも、上記の期間までしか販売することができないということで、その前までには再度、規格を満たすものに設計からやり直すこととなる。 すなわち、薬事の一部変更申請を行う必要が生じる。 電気安全性規格[一般的要求事項]JIS T 0601-1:2012 および[EMC 要</p>	規格	猶予期間	JIS T 0601-1:1999	平成 29 年5月まで	JIS T 0601-1-2:2001	平成 29 年3月まで
規格	猶予期間						
JIS T 0601-1:1999	平成 29 年5月まで						
JIS T 0601-1-2:2001	平成 29 年3月まで						

求事項] JIS T 0601-1-2:2012 に対応する試作器の製作が必要である。さらに海外導出を考慮すると、下記の規格を満たす装置の開発が必要である事が明らかとなった。

規格	国	
電気安全性規格	アメリカ	IEC 61010-1:2010
	EU	EN 60601-1:2006
電磁両立性規格	アメリカ	IEC 61010-2:2010
	EU	EN 60601-1-2:2007
その他	アメリカ	IEC 62321(RoHS) カテゴリー8
ユーザビリティ規格	アメリカ	IEC 60601-1-6:2007
ソフトウェアの開発	EU	EN 62304 :2006

このため、手始めとして規格の変更内容を確認し、その内容に沿ってハード、ソフト両面から設計を見直し、回路等を変更する必要がある。また、薬事申請用の規格試験を満たす事ができるか否かを事前に判断しておく必要があり、プレチェックが重要となる。なお、この作業は、通常4から5回繰り返して行われる。最終的には、規格を満たすことができると思われる装置3台を、電機安全性の登録認証機関に提出し、試験実施を依頼する必要がある事が明らかとなった。

3-6 サブテーマ⑦上市のための検討

表 8 サブテーマ⑦上市のための検討

担当	東レ・メディカル株式会社
目標(ゴール)	上市のための量産化、低コスト化のための検討 市場規模の把握 類似の研究、競合と成り得る情報等の情報収集
実施内容	⑦-1: 量産化の規模を想定するため公開されている資料からの市場規模の把握 ⑦-2: 学術集会に参加し、類似の研究、競合と成り得る情報等の情報収集
実施結果 (達成状況)	<p>⑦-1: 世界中で不妊症患者は拡大している。社会保険等で生殖医療を補助している国での高度生殖医療の実施数が多い。フランスは欧州において最も ART 周期数が多い事が明らかとなった。米国の不妊関連ビジネスは年間 40 億ドルの市場とも言われているが、米国の生殖ビジネスには、今後規制強化が予測されており、しばらくその動向を見る必要がある事が示唆された。</p> <p>⑦-2: 競合が出現した場合の差別化の要素は以下のように考える。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本案件に関する内容は特許出願中であり特許化の可能性が高いこと。 (競合参入抑止)</li> <li>・ 現在我々が開発中の装置は簡便かつ、迅速測定が可能である。(侵襲度はかなり低い)</li> <li>・ 現在、胚の着床機序は、分子学的解析の視点での研究が主であり、新たな知見が出れば、それらと組み合わせることによる診断精度の向上が図られる可能性がある。(他の診断方法との相乗効果)</li> <li>・ 測定専用のソフト、電極を用いて X と Y を同時測定する。(専用性を担保)</li> </ul>



## 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

平成24年度研究実施内容及び目標	現時点での達成状況	今後検討すべき課題
<p>① 臨床研究のためのプローブ作製</p> <p>①-1: インピーダンス測定における電気的特性および電極間距離に関する基礎検討 (学校法人 大阪電気通信大学)</p> <p>①-2: 子宮腔内プローブの製作 (山科精器株式会社) (東レ・メディカル株式会社) (監修: 学校法人 大阪電気通信大学)</p> <p>①-3: 膣プローブの製作 (山科精器株式会社) (東レ・メディカル株式会社) (監修: 学校法人 大阪電気通信大学)</p> <p>② プローブ部分の前臨床試験 (生物学的安全性試験) (山科精器株式会社) (東レ・メディカル株式会社)</p> <p>③ 倫理委員会の承認</p> <p>③-1: 臨床研究プロトコル作成のための基礎検討 (学校法人 大阪電気通信大学)</p> <p>③-2: 臨床研究プロトコルの作成 (国立大学法人 大阪大学) (学校法人 大阪電気通信大学) (定生会 谷口病院)</p> <p>③-3: 倫理委員会 (国立大学法人 大阪大学)</p> <p>④ 臨床研究(網羅的な臨床データの蓄積) (国立大学法人 大阪大学) (定生会 谷口病院)</p> <p>⑤ 臨床データを後方視的に再評価: どのパラメータが最適なのか? (国立大学法人 大阪大学) (学校法人 大阪電気通信大学)</p> <p>⑥ 実事申請準備(試作器の製作) (山科精器株式会社) (東レ・メディカル株式会社)</p> <p>⑦ 上市のための調査 (東レ・メディカル株式会社)</p>	<p>① 臨床研究のためのプローブ作製</p> <p>①-1: V測定に関する基礎検討 電極間距離等についての決定を行った。</p> <p>①-2: 子宮腔内プローブの製作 量産のための設計、製作を行った。</p> <p>①-3: 膣プローブの製作 量産のための設計、製作を行った。</p> <p>② プローブ部分の前臨床試験 (生物学的安全性試験) ISO6項目について施行。 報告書を倫理委員会に申請(2012/11/26)。</p> <p>③ 倫理委員会の承認</p> <p>③-1: 臨床研究プロトコル作成のための基礎検討 基礎検討を経て、プロトコルを決定した。</p> <p>③-2: 臨床研究プロトコルの作成を施行した。</p> <p>③-3: 倫理委員会 臨床倫理委員会に申請(2012/10/18) 臨床倫理委員会コンサルテーション終了 (2012/11/28) 臨床倫理委員会委員による審査終了 (2012/12/21) 臨床研究倫理審査委員会(2013/1/9) 一医学部医学倫理委員会での審議案件と審査された。</p> <p>④ 臨床研究(網羅的な臨床データの蓄積) 研究員ボランティアにおける測定を行った。</p> <p>⑤ 臨床データを後方視的に再評価: どのパラメータが最適なのか? 基礎概念の確認、装置システムの確認、 測定パラメータの解析を行った。 ただし膣プローブの電極形状が不適切である事が明らかとなった。</p> <p>⑥ 実事申請準備(試作器の製作) 統合器を製作。性能の確認。小型化に成功。</p> <p>⑦ 上市のための調査を行った。</p>	<p>✓ 医学部医学倫理委員会の承認を得る (2013/3/5 医学部医学倫理委員会開催)</p> <p>✓ 臨床研究までに膣プローブの再設計</p> <p>✓ A形状電極の特性の基礎検討 (製品化のために必要な情報)</p> <p>✓ 電気安全性規格(国内・国外)のための最適化</p>

表 3 当初目標の達成状況と今後の課題

倫理委員会の承認が得られなかったため、その後の臨床研究が施行できなかった。

しかしながら、研究員ボランティアによる測定により、本案件における基礎概念の確認、子宮腔内プローブと測定システムについては、測定可能である事を確認した。しかしながら、膣プローブの電極形状が不適切である事が判明し、倫理委員会の承認を待つ間にこれを再設計し、製作する必要がある。

倫理委員会の承認が得られ次第、臨床研究を施行する。

## 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 管理医療機器
申請/届出	本案件は診断装置ではなく、測定装置での申請を検討している。測定装置の前提では、治験は不要と考え、2014 年度中旬の薬事申請を目指す。
製品・システム名称	子宮もしくは膣の X もしくは Y 測定機器 (PMDA 薬事戦略相談において、着床能を非侵襲的にかつ前方視的に測定する医療機器とする代わりに、測定機器という名称で、その判断はそれぞれの医師にまかせるという形式にする事を提案された。なぜならば、仮に 100%の確立で子宮の着床能を前方視的に評価できる機器が成立したとしてもなお、妊娠に至るかどうかについては 1/3 は胚自身によるため、理論的には 66.6%以上の精度というのは証明する事が不可能である。そこで、生理的数値の変動を測定する機器としての製品化が妥当であるとの見解である。)
本事業期間中に薬事申請に関して取組んだこと	現時点で、最適パラメータを X とするのか Y するのか決定していないが、薬事申請までの時間短縮のためこの統合器を製作した。最終設計としては、統合器の機能を持ったものを設計し、測定システムとして、どちらかのみに限られた条件で測定するようなものを想定した。 さらに、薬事申請に係り、電気安全性規格について国内および国外事業化において必要なものを調査した。

#### (2) 本事業年度中に薬事対応に関して取り組んだこと

##### (2)-1: 薬事申請のための統合試作器の製作

H23 年度は、X 計測装置、Y 計測装置という2種類の計測装置の試作検証を行ったが、X 測定、Y 測定は、類似した原理であるのに、薬事申請時の一般的名称等の検索では、共に該当する一般的名称がないという結果になり、薬事申請前に一般的名称の定義2種類を新規に申請する必要性が明白となった。

このため、2種類の製品として(i)新たな一般的名称を取得する作業時間の短縮、(ii)事業化時間の短縮、(iii)申請データの作成や認証申請に必要な経費の2重負担の軽減を勘案し、個々の測定装置での開発を統合装置での開発に変更し、統合試作器を製作した。

(2)-2: 薬事申請時に必要な電気安全性規格に関する調査

元々、平成 25 年度最終試作器で下記規格への対応を想定していたが、共に 2012 年 6 月に国内規格が変更となった。

	規格	猶予期間
一般的要求事項	JIS T 0601-1:1999	平成 29 年5月まで
EMC 要求事項	JIS T 0601-1-2:2001	平成 29 年3月まで

製品として販売した場合でも、上記の期間までしか販売することができないということで、その前までには再度、規格をクリアするものに設計からやり直すこととなる。すなわち、薬事の一部変更申請を行う必要が生じる。

新しい国内電気安全性規格として、以下への対応する試作器の製作が必要である事が明らかとなった。

一般的要求事項	JIS T 0601-1:2012
EMC 要求事項	JIS T 0601-1-2:2012

さらに調査の結果、海外導出を考慮すると、下記の規格を満たす装置の開発が必要である事が明らかとなった。

規格	国	
電気安全性規格	アメリカ	IEC 61010-1:2010
	EU	EN 60601-1:2006
電磁両立性規格	アメリカ	IEC 61010-2:2010
	EU	EN 60601-1-2:2007
その他	アメリカ	IEC 62321(RoHS) カテゴリー8
ユーザビリティ規格	アメリカ	IEC 60601-1-6:2007
ソフトウェアの開発	EU	EN 62304 :2006

このため、手始めとして規格の変更内容を確認し、その内容に沿ってハード、ソフト両面から設計を見直し、回路等を変更する必要がある。

また、薬事申請用の規格試験を満たす事ができるか否かを事前に判断しておく必要があり、プレチェックが重要となる。なお、この作業は、通常4から5回繰り返して行われる。最終的には、規格を満たすことができると思われる装置 3 台を、電機安全性の登録認証機関に提出し、試験実施を依頼する必要がある事が明らかとなった。

(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
	2013 年度	電気安全性規格を満たす統合試作器の製作
	2013 年度 6 月	PMDA に薬事戦略相談事前面談
	2013 年度 中旬	PMDA に医療機器臨床評価相談
	2014 年度 中旬	薬事承認／認証申請
	2015 年度末	薬事承認／認証許可取得

H25 年度計画として、薬事申請のための規格試験を満たすように整備し、製品の最終設計とともに、規格承認を目指す。

具体的には、以下に示す。

- (i) 本体と設計図をもって、外部の3施設に対して、規格試験のコンサルテーション
- (ii) (i)の結果により、改良(このときに、測定時間などについても改良)
- (iii) 第三者施設における電気安全性規格試験の事前審査  
(登録認証機関でなくてもよい)
- (iv) 登録認証機関による電気安全性規格試験の実施
- (v) 試験成績書の発行
- (vi) 承認申請書の交付

2013 年度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。

2014 年度中旬の薬事申請、2015 年度中の薬事承認を目指す。

## 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

伴走コンサルにおける指摘を基に、ファシオ国際特許事務所の山口弁理士の協力を得て、再度、特許テーマコード、F ターム、考えられる語句(定義)等のキーワードを使用した網羅的な特許調査を行った。

この結果、着床案件そのものに関しては類似の特許を見いだす事ができなかった。

また、Y 測定法に関しては、いくつかの測定方法に関する特許を確認したが、装置の設計に直接係る特許ではなかった。

### (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東レ・メディカル株式会社に譲渡契約が進行中である。

今後、ファシオ国際特許事務所を通して、周辺特許を含めどの国に対して特許申請を行うのかを検討中である。

## 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事を目的とした)子宮もしくは膣の電位差もしくはインピーダンス測定機器
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年度	薬事申請
2015年度	薬事承認許可の取得
2016年度	生産設備準備
2017年度後期	国内での事業化
2018年度	海外での事業化

PMDA 薬事戦略相談において、着床能を非侵襲的にかつ前方視的に測定する医療機器とする代わりに、測定機器という名称で、その判断はそれぞれの医師にまかせるという形式にする事を提案された。なぜならば、仮に100%の確立で子宮の着床能を前方視的に評価できる機器が成立したとしてもなお、妊娠に至るかどうかについては1/3は胚自身によるため、理論的には66.6%以上の精度というのは証明する事が不可能である。そこで、生理的数値の変動を測定する機器としての製品化が妥当であるとの見解である。測定装置としての申請という前提においては治験は必要なく、2014年度中旬の薬事申請、2015年度中の薬事承認の取得ができると予測される。

## 事業化の体制

### (1) 事業化の体制図

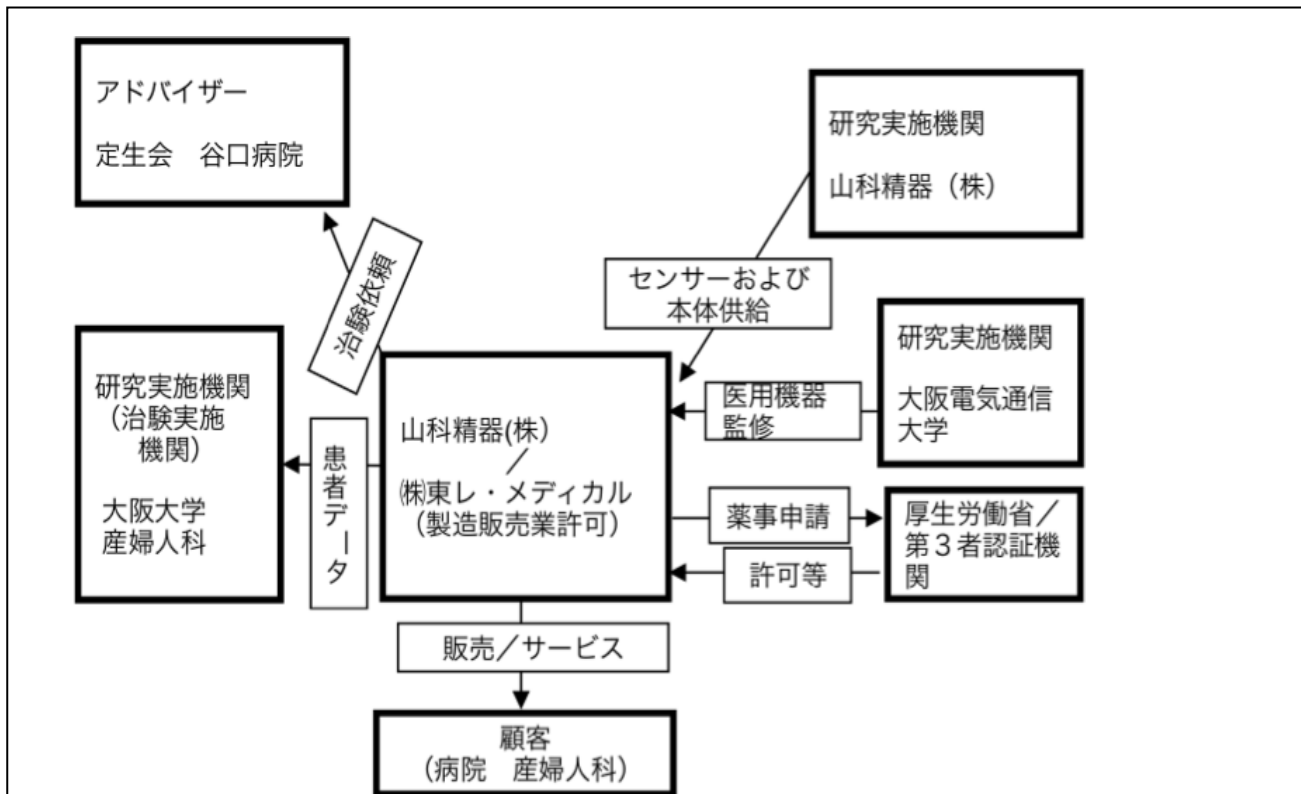


図 6 事業化の体制図

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24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、網羅的な臨床データの蓄積のため(臨床研究)を経て、最適部位とパラメータを決定し、最終設計を行う事であった。

しかしながら、臨床倫理委員会における数カ月の審査過程を経て、結果的に、臨床研究倫理審査委員会(2013/1/9)により、本案件は医学部医学倫理委員会の審査対象とされた。

そのため、以降の臨床研究を施行するのに至らなかった。

学内に対しては、1ヶ月以上もかけたコンサルテーションで、臨床研究倫理審査委員会での案件ではなく、医学部医学倫理委員会での審議案件であるとの指示があるべきで、研究期間が限られている公的競争的研究資金による事業において不適當ではないかとの意見を述べた。

倫理委員会の承認を待つ間に、研究員ボランティアによる測定を施行した。

これにより、現在の基礎概念および装置についてはそれらを確認する事ができた。一方で、膣プローブの形状が不適切である事が判明し、臨床研究までにこれを再設計し、製作する必要がある。

事業開始当初と比較して、倫理委員会の承認を得るに至らず、それ以降の研究が遅れたが、一方で、本案件を診断装置ではなく、測定装置として申請する方針にしたために、測定装置であるという前提からは、治験が不要となる。それゆえ、2014年度中旬の薬事申請、2015年度の薬事承認を得る計画である。当初より、計画していた2017年度からの国内事業化が可能であると考ええる。

## 【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.

Kamei K et al., (1997) *Am J Obstet Gynecol.*176(1); 142–149.

Gorodeski GI et al., (2005) *Endocrinology.* 146(2):816–824.

Stephen H. et al., (1996) *Am J Obstet Gynecol.* 174, 1863–1872.



この報告書には、委託業務の成果として、産業財産権等の対象となる技術情報(未出願又は未公開の産業財産権等又は未公開論文)、ノウハウ等の秘匿情報が含まれているので、通例の取扱いにおいて非公開とする。ただし、行政機関の保有する情報の公開に関する法律(平成11年法律第42号)に基づく情報開示請求の対象の文書となります。