採択番号 26-022

申請区分:産業競争力向上(国内)

平成27年度医工連携事業化推進事業　成果報告書(概要版)

「機械的強度と弾性率を部位毎に最適化させた新素材活用による新たな人工股関節ステムの開発と事業化」

平成28年2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　公益財団法人にいがた産業創造機構

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 平成 27 年度委託事業の成果概要 14
1.7 平成 27 年度委託事業の実施経過 16
1.8 平成 28 年度以降の実施内容に関する計画（案） 17
1.9 平成 27 年度委託事業の振り返り 19
1.9.1 チェックリストによる自己評価結果 19
1.9.2 平成 27 年度委託事業を振り返って改善すべきだったと考える点 19
2.0 事業に関する連絡窓口 20

1. 事業の概要

チタン合金製のインプラントである人工股関節ステムには、弾性率の適合性や疲労強度、生体安全性など、医療現場で抱える課題がある。

本事業では、新素材である生体毒性のない Ti-Nb-Sn 系のチタン合金を用いて、機械的強度と弾性率を部位毎に最適化する傾斜機能を持った人工股関節ステムの開発・事業化を行う。

H26-022

Class Ⅲ

機械的強度と弾性率を部位毎に最適化させた新素材活用による新たな人工股関節ステムの開発と事業化

傾斜機能化人工股関節ステム

ミズホ(株)・(有)長谷川挽物製作所・セイコーインスツル(株)・TDF(株)・アドバンエンジ(株)・東北大学病院
仙台赤十字病院・東北大学金属材料研究所・新潟工科大学・宮崎大学・(公財)にいがた産業創造機構

骨との弾性率の差が大きい現在の人工股関節

- 現在の人工股関節は大きな荷重や繰り返し応力に耐えられるように高強度であるが、骨に比べて弾性率が高い。低弾性率にすると低強度となる。
- 弾性率の差が大きいことに起因して、骨萎縮や大腿部痛などの術後症状を発症する場合がある。

機械的強度と弾性率を部位毎に最適化

- 新素材チタン合金の採用により、単一材料でありながら、部位毎に必要となる機械的強度や弾性率を付与することを実現。
- 機械的強度(引張強度:1200MPa、疲労強度:700MPa)と低弾性率(ヤング率:55GPa以下)を両立。

ミズホ株式会社:歴史に裏打ちされた信頼と実績

1969年に国内で初めてとなる臼蓋温存型人工股関節を製品化して以来、人工股関節を研究開発。現在は整形外科および脳神経外科を中心に各種インプラント製品の製造販売を行う。大学等と共同開発した製品での海外展開を計画中。

写真1

開発製品

高強度
引張:1200MPa
疲労:700MPa

低弾性率
55GPa以下

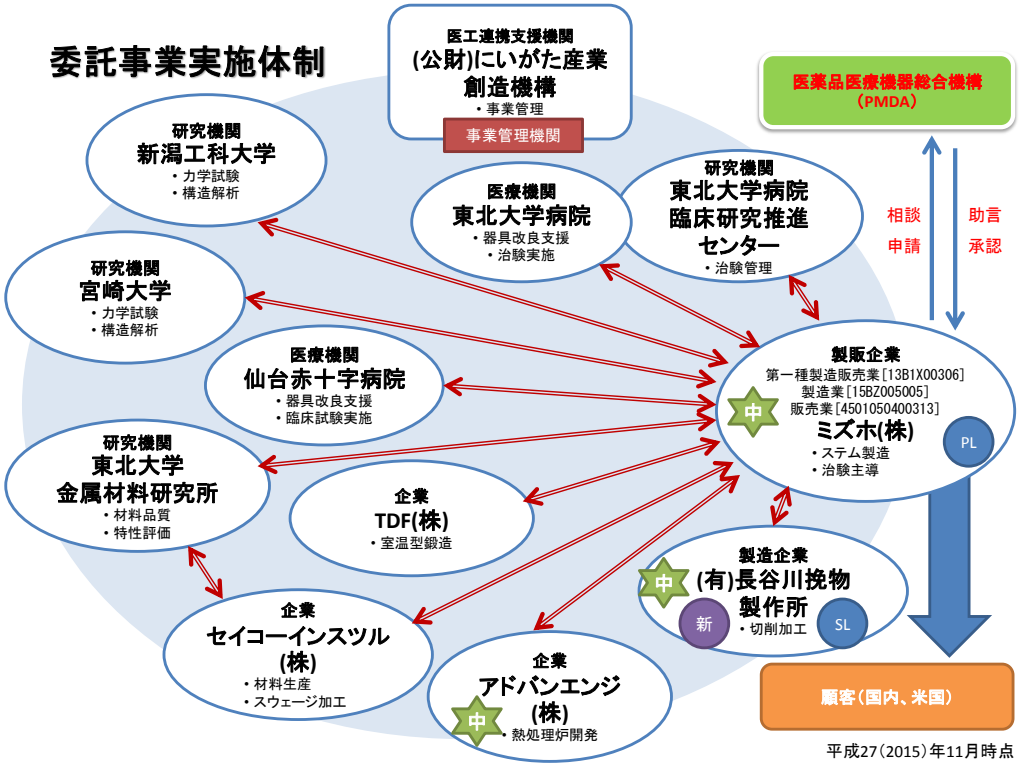
写真2

既存製品

高強度
引張:1200MPa
疲労:700MPa

高弾性率
110GPa
(全体)

平成27(2015)年11月時点



平成27(2015)年11月時点

1.1 事業の目的

人工股関節ステムは、日本国内だけでも年間 10 万件以上の手術で使用されている。この手術は、変形性股関節症や関節リウマチ、骨折などが原因による歩行の困難や、激しい痛みが生じるなどの症状を改善するために行われる手術である。人工股関節ステムを使用した手術後に、骨萎縮や大腿部痛などの術後症状を生じることがあり、これらを改善することが医療現場の課題となっている。

また、現在の人工股関節ステムの材料として用いられている Ti-6Al-4V 合金に含有されるバナジウムには細胞毒性が確認されており、生体への安全性に懸念がある。

人工股関節ステムには体重の 5 倍以上の荷重が掛かるとされており、十分な機械的強度が確保されないと折損などの不具合に直結する。

骨萎縮は、人工股関節の手術後に荷重の伝達がステムを通して行われることで、ステムと骨の接触が強くないところに力を伝達する必要がなくなり、その部位の骨が萎縮してしまう症状である。また、大腿部痛は、ステムの先端が骨の内部に接触して生じるとされている。このような術後症状は、従来の Ti-6Al-4V 合金の弾性率が骨に比べて非常に高く柔軟性に欠けており、ステムと骨の一部のみが強く接することに起因している。この解決には骨と同等の弾性率を持った柔軟な（ヤング率：55GPa 以下）人工股関節ステムが必要である。しかし、他社製品では、ステム全体を低弾性率化した影響で肝心な骨との固着性が悪化した例があり、適切な弾性率を見極める必要がある。

一方、ステムのネック部分には、大きな荷重や繰り返し応力がかかるが、低弾性率のチタン合金は機械的強度、特に疲労強度が低いという材料学的な欠点がある。弾性率を低減した場合にも、部位的には従来の Ti-6Al-4V 合金と同等の機械的強度（引張強度：1200MPa、疲労強度：700MPa）が必要である。

さらに、医療費削減のため、製品価格を抑えた製品の開発及び製造方法を確立することが必要である。

以上を解決するために、本事業では 1 本のステムにおいて大腿骨へ埋入される部位は低弾性率化を、もう一端であるネック部分は高強度化を実現し、機械的強度と弾性率を部位毎に最適化するよう、材料に傾斜機能を持たせた人工股関節ステムの開発を行う。

ここでいう傾斜機能とは大腿骨へ埋入する端部からネック部にかけて弾性率と機械的強度が徐々に変化することを指す。

また、その材料については、新素材である生体毒性のない Ti-Nb-Sn 系のチタン合金を用いて生体安全性を確保する。

これまでステム全体を低弾性率化した製品は存在するが、チタン合金で傾斜機能化特性を有する製品は世界初の製品となる。また、新素材である Ti-Nb-Sn 合金は強度と弾性率をその製造工程で容易にコントロールできることや、製造工程における加工エネルギーの小ささから特性とコスト面で優位性があり、様々な他の医療用インプラントへの適用拡大が見込まれる。

Ti-Nb-Sn 合金は、強度と弾性率を制御するために熱処理工程が必要となるが、一方で室温での鍛造加工が可能であり、従来の熱間鍛造で用いる大容量のプレスや表面酸化を防ぐコーティングが不要なため、工程の簡素化や省エネルギー化により製品の原価低減が見込まれる。

今後高齢化社会は益々加速する中、患者の QOL（生活の質）向上を図るために、本事業が果たす社会的意義は非常に高い。

国内市場については、平成 28 年 3 月に薬事申請を行い、平成 29 年 3 月に上市を目指す。また、海外市場（アメリカ）については、平成 29 年 12 月に薬事申請を行い、平成 30 年 12 月に上市を目指す。

1.2 事業の実施体制

事業管理機関：公益財団法人にいがた産業創造機構
PL：　髙津　昇　（ミズホ株式会社）
SL：　長谷川　克紀　（有限会社長谷川挽物製作所）
共同体：　①ミズホ株式会社
②有限会社長谷川挽物製作所
③セイコーインスツル株式会社
④TDF 株式会社
⑤アドバンエンジ株式会社
⑥国立大学法人東北大学

（東北大学病院臨床研究推進センター、東北大学病院）
⑦仙台赤十字病院
⑧国立大学法人東北大学(東北大学金属材料研究所)
⑨学校法人新潟工科大学
⑩国立大学法人宮崎大学

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	Ⅲ
製品名	TNS ステム	分類名称（一般的名称）	人工股関節大腿骨コンポーネント
対象疾患	変形性股関節症、骨頭壊死症、関節リウマチ、他	届出／認証／承認	承認
想定される販売先	医療機関	新／改良／後発	改良医療機器
使用目的又は効果	変形性股関節症、関節リウマチ、大腿骨骨折等の治療において、人工股関節置換術並びに人工骨頭術に使用する。		
薬事申請予定者	ミズホ株式会社	医療機器製造販売業許可	第一種　13B1X00306
当該製品の製造を担う事業予定者	ミズホ株式会社	医療機器製造業許可	15BZ005005
	有限会社長谷川挽物製作所	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 アメリカ
薬事申請時期	平成 28（2016）年 12 月	平成 30（2018）年 9 月
上市時期	平成 29（2017）年 12 月	平成 31（2019）年 9 月
想定売上（上市後 3 年目）	30 億円／年（平成 32（2020）年時点）	50 億円／年（平成 34（2022）年時点）
市場規模（上市後 3 年目）	450 億円／年（平成 32（2020）年時点）	2500 億円／年（平成 34（2022）年時点）
想定シェア(上市後 3 年目)	6%（平成 32（2020）年時点）	2%（平成 34（2022）年時点）

（市場全体）

（国内・海外薬事申請時期の変更理由）

症例数は薬事戦略相談にて 20~30 の少数例でよいとの口頭での助言を受けていたが、治験相談の事前面談では根拠を示すように指導があり、過去の文献から統計的に示せるのは40症例ということとなった。これにより症例数は当初予定していたより 10 症例多く必要となった。

また、治験プロトコール作成においては医学専門家や治験責任医師と、PMDA の間に見解の違いがあり、事前面談や打ち合わせ等を行い、調整に時間を要した。

疲労試験では試験機への試料の取り付けに起因すると考えられる折損が発生したが、折損原因の立証が困難であることから、追加試験の実施と既存製品との強度比較データの提出を求められ、対応を行うこととなり、現在も試験を実施中の状況である。

3)　事業化する医療機器の概観・特長

新しいチタン合金である Ti-Nb-Sn を用いて、強度が必要なネック部（写真上部）では高強度を、弾性が必要な遠位部（写真下部）では低弾性率になるように単一金属で傾斜機能化した人工股関節ステム

(2) 市場性（想定購入顧客）

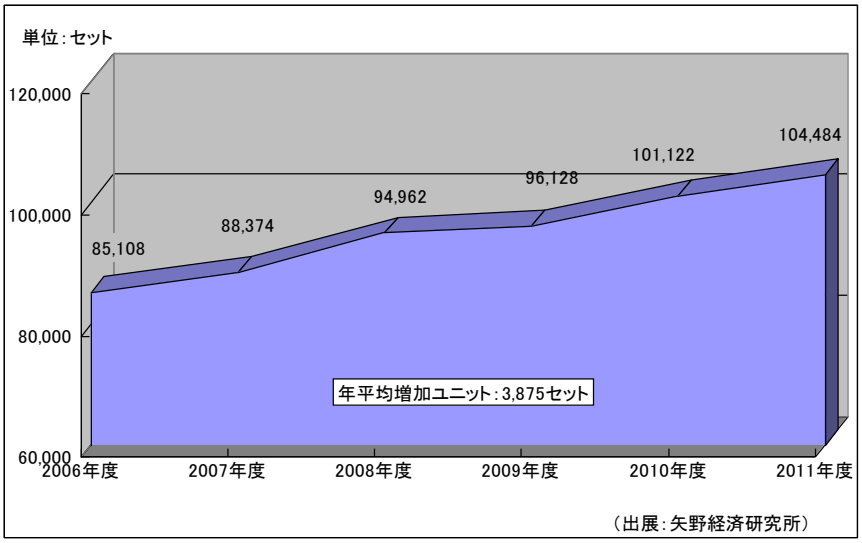
1)　当該機器等の市場性及び医療現場で期待される波及効果

現在、人工股関節ステムの材料として多く用いられている Ti-6Al-4V は大腿骨と比較して非常に硬く、弾性率の差が大きいため、荷重がステムだけを介して伝達されることで骨が萎縮してステムの固定が弱化したり、ステムの遠位端が大腿骨内部と接触することで大腿部痛といった患者の健康状態に影響を与える症状を発症する場合がある。この問題の解決には、大腿骨と同じ程度の弾性率の材質を採用したステムが望まれるが、同時に大きな荷重や繰り返し応力に耐えうる機械的強度も必要となる。

本事業のステムは、大腿骨へ埋入する遠位部側については低弾性率化を、ネック部側については高強度化を行うことで、１本のステム上で異なる性質を傾斜機能化で実現するものである。これにより骨萎縮や大腿部痛の抑制が期待される。

① 提案する機器の想定顧客

・使用ユーザー：整形外科医
・最終ユーザー：股関節疾患を有する患者
図１に矢野経済研究所の調査による５年サイクルでの人工股関節セット推移を示す。資料によると、2011 年度では国内で年間 10 万 4,000 ユニット以上が手術で使用されており、年々増加傾向にある。

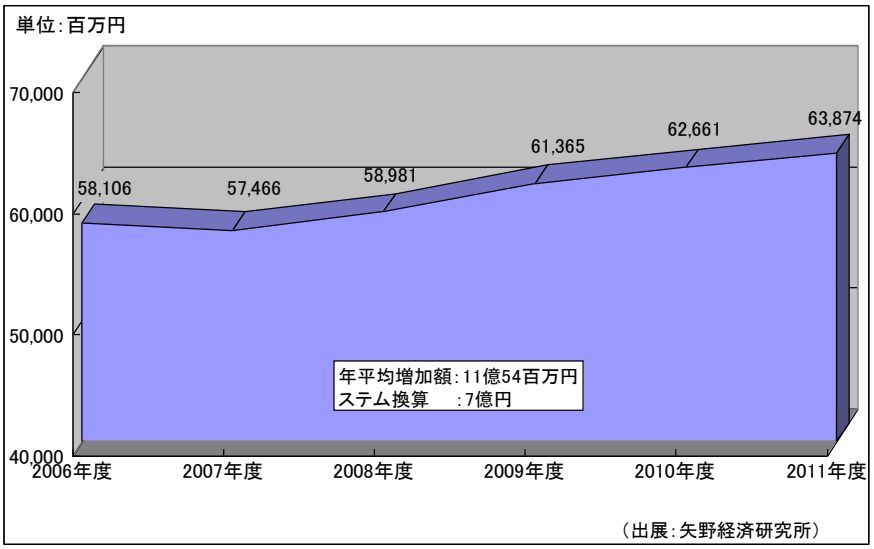


（図1）5年サイクルでの人工股関節セット推移

② 提案する機器の想定市場規模

矢野経済研究所の調査資料によると、人工股関節全体（ヘッドや骨盤側ライナー、シェル等含む）の 2011 年の国内市場規模は 638 億円であり、この内ステムは償還価格から 400 億円程度と考えられる。人工股関節全体の市場は 2007～2011 年度までの 5 年間では年平均で 11 億円以上の増加傾向（図2）となっている。この推移から、上市後 3 年目となる 2020 年にはステムの市場規模も 450 億円を超えるものと推測される。

市場自体は大きいものの、シェアの 80%以上は海外企業に占められている。国内企業では最大手京セラメディカル社が 10 数%のシェアであるが、弊社を含めその他国内企業は数%のシェアに甘んじている。急激なシェア変動の起こり難い市場であるが、本事業の製品により海外企業からシェアを奪還することで国内企業のシェアを向上する。



（図2）5年サイクルでの人工股関節販売額推移

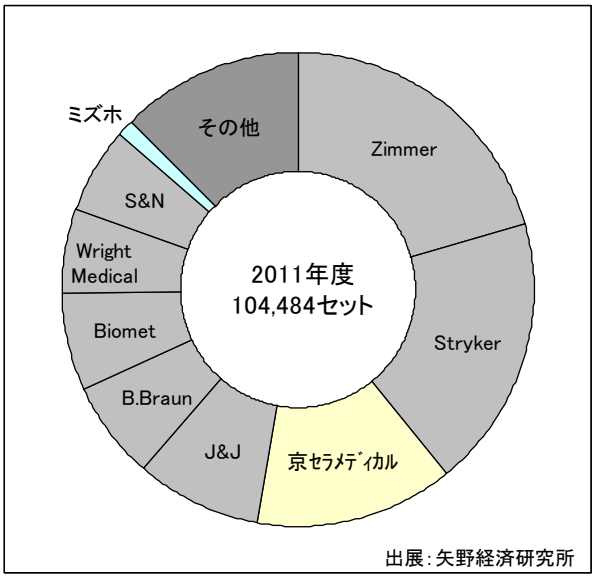
(3)　競合製品／競合企業との差別化要素

1)　競合製品／競合企業の動向

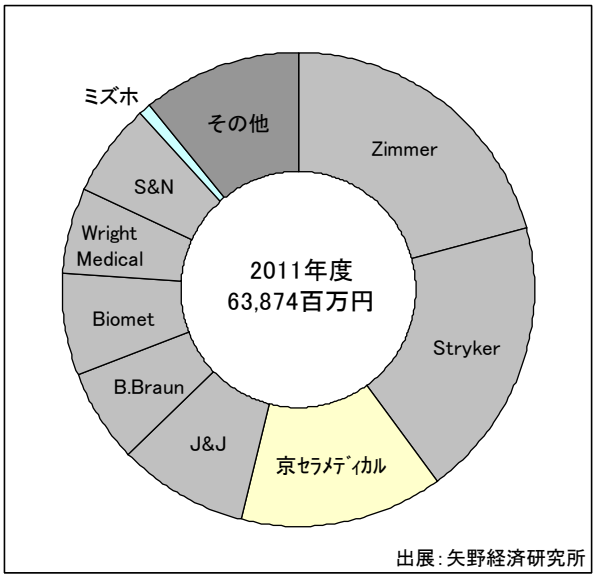
競合企業の国内シェアは、海外企業である Zimmer 社、Stryker 社の大手 2 社で 40%のシェア、その他の海外企業 5 社(Johnson&Johnson 社、B. Braun 社、Biomet 社、Wright Medical 社、Smith & Nephew 社）で 35%のシェアとなる。

競合商品には Stryker 社 ACCOLADE のようにステム全体を低弾性率化した製品や、J&J 社 S-ROM のように遠位部にスリットを設けてタワミ量の増大を図った製品等がある。

市場獲得のためには、非臨床試験のデータを充実させ、製品の有効性を臨床医に理解してもらう必要がある。



(図3)2011年度メーカー別数量シェア



（図4）2011年度メーカー別金額シェア

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）

① ステム全体を低弾性率化した商品（Stryker 社 ACCOLADE）
- TMZF 合金の採用によりステム全体のヤング率が 80GPa 程度となっている。
- Ti-6Al-4V 合金の 110GPa と比較すると 3 割程度低弾性率化されている。
- 骨の弾性率である 10～30GPa とは差が大きい。

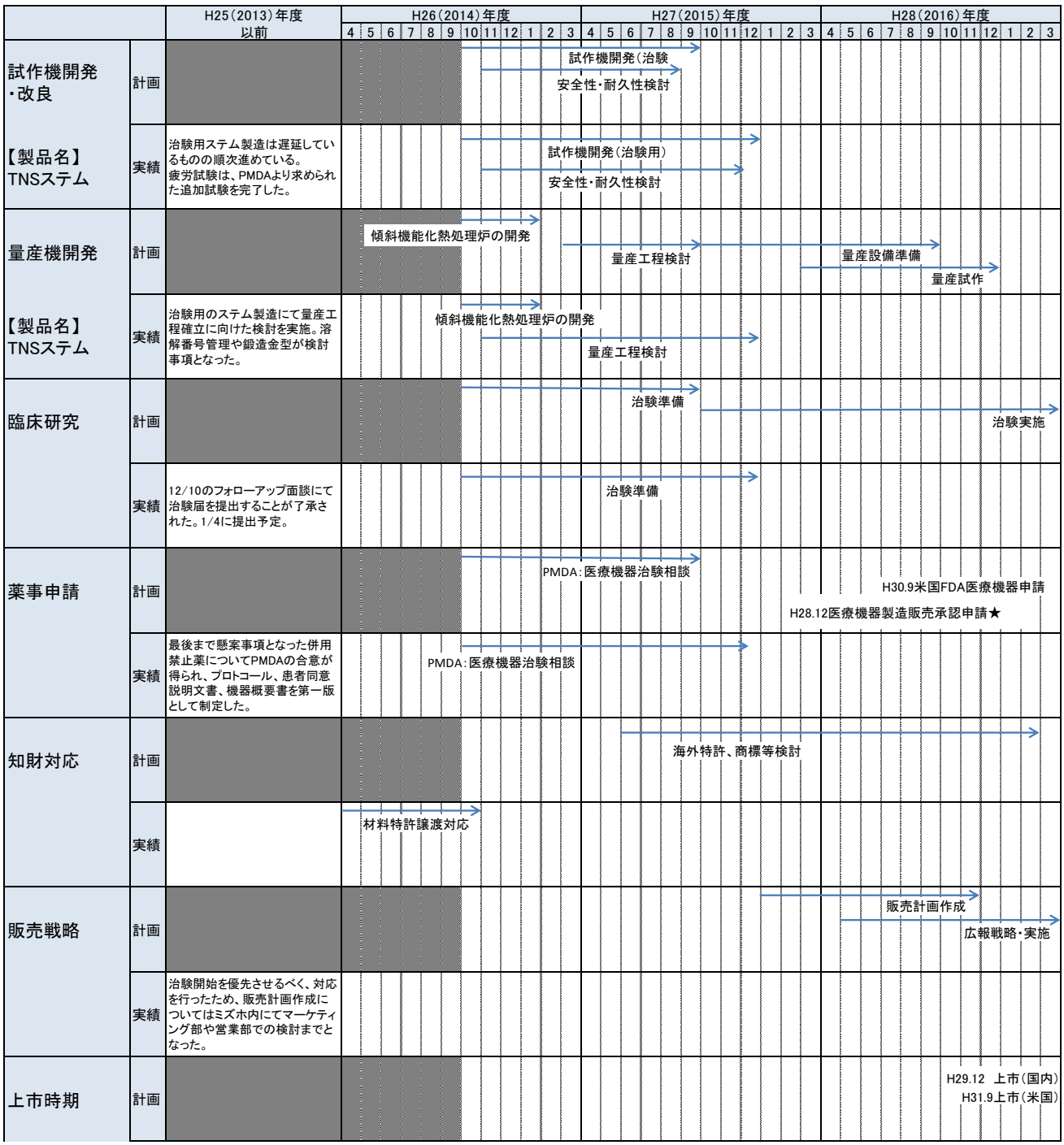
② スリットを設けた商品（Stryker 社 SUPER SECURE-FIT Plus および J&J 社 S-ROM）
- 骨に埋入される端部にスリットを設けることで柔軟性があることを特長としている。
- 断面積の分割により部位のタワミ量は増えるが、弾性率は 110GPa のままである。
- スリットの切り上がりへの応力集中により破損のリスクがある。

③ 上記 1 と 2 の特長を合わせ持つ製品（Stryker 社 Centpillar）
- TMZF 合金の採用により低弾性となっており、加えてスリットを設けている。
- TMZF 合金での弾性率の低減が不足していることを表している。
- スリットによる応力集中のリスクは避けられない。

競合他社の製品は、上記 3 例で示したようにステム全体のヤング率を 3 割程度低減する方法や、スリットを設ける方法、およびその組み合わせがあるが、ヤング率の低減が不足していたり、応力集中で折損のリスクが高まったりと完全な解決に至った製品はない。本事業のステムは 5 割以上のヤング率低減を材料自体の特性を傾斜させることで実現するものであり、既存製品では解決できなかった骨萎縮や大腿部痛の抑制が期待される。

1.4　上市（投資回収）に至るまでのプロセス（事業計画）

(1) 委託期間後を含めた事業計画の概要



1)　投資回収計画

①　国内

	H26 (2014)	H27 (2015)	H28 (2016)	H29 (2017)	H30 (2018)	H31 (2019)	H32 (2020)	H33 (2021)	H34 (2022)	H35 (2023)
薬事申請時期			●							
上市時期				●						
支出額（単位：億円）	0.7	1.0	1.0	0.5	2.5	7.5	15.0	25.0	37.5	37.5
うち委託費	0.5	0.5	0.5	－	－	－	－	－	－	－
うち自己負担	0.2	0.2	0.2	0.5	2.5	7.5	15.0	25.0	37.5	37.5
売上高（単位：億円）	－	－	－	1.0	5.0	15.0	30.0	50.0	75.0	75.0
販売数量（単位：本）	－	－	－	200	1,000	3,000	6,000	10,000	15,000	15,000

②　海外

	H26 (2014)	H27 (2015)	H28 (2016)	H29 (2017)	H30 (2018)	H31 (2019)	H32 (2020)	H33 (2021)	H34 (2022)	H35 (2023)
薬事申請時期					●					
上市時期						●				
支出額（単位：億円）	0	0	0	0	0	0	5.0	22.5	25.0	25.0
うち委託費	0	0	0	－	－	－	－	－	－	－
うち自己負担	0	0	0	0	0	0	5.0	22.5	25.0	25.0
売上高（単位：億円）	－	－	－	0	0	0	10.0	45.0	50.0	50.0
販売数量（単位：本）	－	－	－	0	0	0	2,000	9,000	10,000	10,000

③　国内・海外合計

	H26 (2014)	H27 (2015)	H28 (2016)	H29 (2017)	H30 (2018)	H31 (2019)	H32 (2020)	H33 (2021)	H34 (2022)	H35 (2023)
支出額（単位：億円）	0.7	1.0	1.0	0.5	2.5	7.5	20.0	47.5	75.0	75.0
うち委託費	0.6	0.71	0.80	－	－	－	－	－	－	－
うち自己負担	0.1	0.2	0.2	0.5	2.5	7.5	20.0	47.5	75.0	75.0
売上高（単位：億円）	－	－	－	1.0	5.0	15.0	40.0	95.0	150.0	150.0
販売数量（単位：本）	－	－	－	200	1,000	3,000	8,000	19,000	30,000	30,000

※各年 4 月～3 月の年度で表記。

（国内・海外薬事申請時期の変更理由）

症例数は薬事戦略相談にて 20~30 の少数例でよいとの口頭での助言を受けていたが、治験相談の事前面談では根拠を示すように指導があり、過去の文献から統計的に示せるのは40症例ということとなった。これにより症例数は当初予定していたより 10 症例多く必要となった。

また、治験プロトコール作成においては医学専門家や治験責任医師と、PMDA の間に見解の違いがあり、事前面談や打ち合わせ等を行い、調整に時間を要した。

疲労試験では試験機への試料の取り付けに起因すると考えられる折損が発生したが、折損原因の立証が困難であることから、追加試験の実施と既存製品との強度比較データの提出を求められ、対応を行うこととなり、現在も試験を実施中の状況である。

1)　投資計画

委託事業期間内は治験実施により患者や病院への支払いを 1 症例 400 万、40 症例で 1 億 6 千万円と試算しており、2 年に分割しても年間 8 千万円程度必要となる。その他、臨床研究推進センターへの費用が年間 350 万円程度と臼蓋側の治験機器や手術用の器械器具類の準備費用を考慮して年度毎の不足

分は約 2 千万円程度と想定した。
上市後となる H29 以降は主に材料費と加工費などの製品製造に掛かる費用で試算した。材料費では特に Nb（ニオブ）が高価で占める率が高く、原価低減は難しい。その分、簡便となる加工費が既存品よりも大幅に低減される予定であるが、ステム 1 本当たり 25 万円程度と想定して試算した。

2） 回収計画

上市初年度は東北大学を中心とした東北地域限定販売として 3～5 施設で各年間 50 セット程度、合計 200 セット程度を想定。次年度以降は全国展開を開始してミズホ既存製品ユーザーを中心に拡販。使用施設数は 20 施設程度に増加するが、当初から全ての置き換えは難しいため、1 施設での使用数はほぼ横ばいの 50 セットと想定。3 年目以降では引き続き国内の既存品置き換えを行うとともに、国内他社 OEM、海外展開にて販売数量の増加を進める。

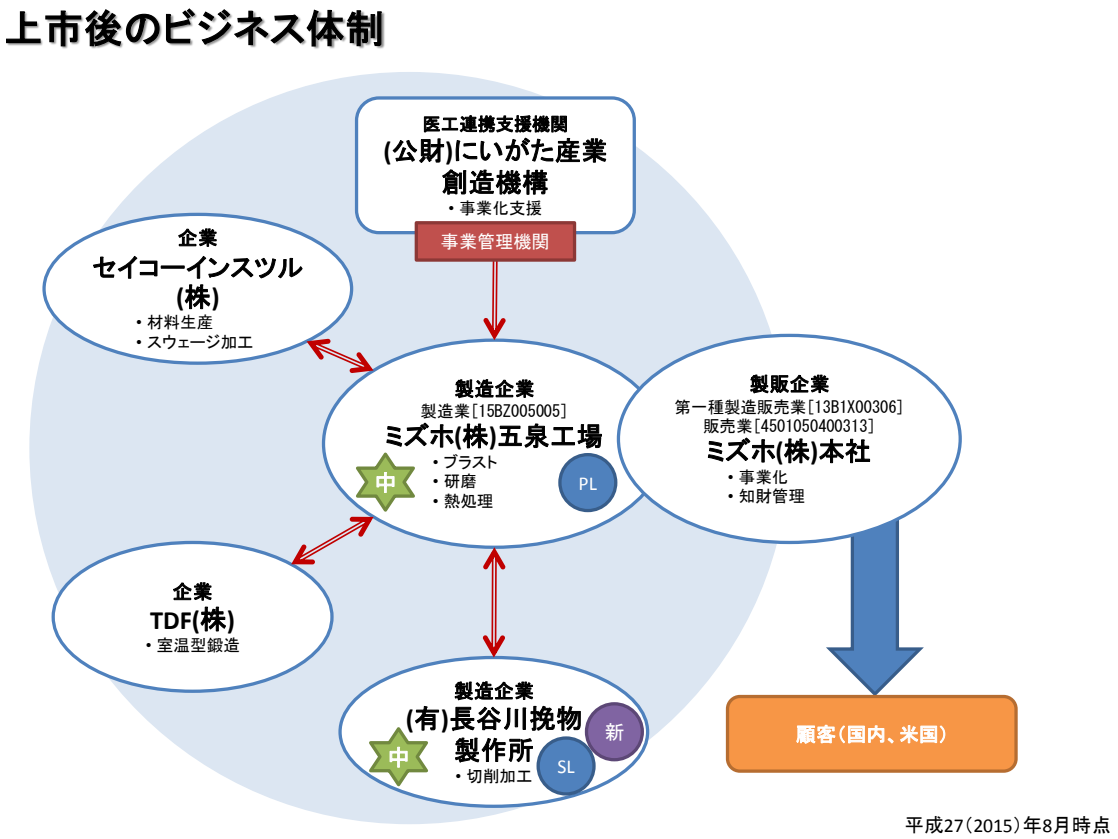
1.5 事業化に向けた検討結果

(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”

人工股関節ステムは本事業で開発するテーパー近位固定型の他、テーパー遠位固定型、カーブドアナトミック型などに大別され、さらに細分化すると非常に多くの種類がある。病院の方針や医師の考えにより各病院で使用されるステムの種類は限られている。上市後は引き続きバリエーションの拡充を図ると共に、本事業で開発するステムに改良を加えた次世代製品の投入を行うことで販売を続伸する。

2） ビジネス体制



平成27（2015）年8月時点

(2) 事業化に向けた検討結果

1) 薬事申請

- 治験相談準備面談（2015 年 07 月 22 日@PMDA）

疲労試験にて発生した折損事例について報告を行い、今後の方向性について助言を受けるため面談を実施した。原因を明確にした上で試験系を変更して 6 本連続で試験を行い、耐久性を確認することが推奨された。

- 治験相談準備面談（2015 年 08 月 27 日@PMDA）

前回に引き続き疲労試験についての助言を受けた。2 系統必要な試験のうち、全体の疲労試験となる ISO7206-4 については、試験機へのステムの設置方法を改善した後、連続 6 本の試験が完了しており、特に指摘を受けることは無かった。ステムネック部の疲労試験となる ISO7206-6 については追加の試験は不要と考えていたが、PMDA の見解と相違があり、今後追加試験を実施することとなった。

PDMA の担当者が変更となり、治験や治験機器の概要について説明を行った。引用文献の明確化や統計解析の内容の明記について指摘を受けた。プロトコール、患者説明同意文書、治験機器概要書が概ね完成していることから、本相談の日程を 10/8 に決定し、9/7 までに資料搬入を行うことを確認した。

- 医療機器プロトコル相談対面助言（2015 年 10 月 08 日@PMDA）

○ 耐久性試験（疲労試験）の妥当性

不適切な条件を是正して再度試験を行い、強度を証明するように求められた。また、自社の既承認品や他社製品と比較して同程度の強度を有するかを検証し、結果を総合的に勘案して十分な安全率を設定した体重制限を設けることを検討するように助言された。合わせて、併用する骨頭によってオフセット量が変わることで曲げモーメントが大きくなるであろうことに対し、説明することを求められた。

○ 当該医療機器の治験に対する試験デザイン（治験実施計画）の妥当性

① 治験の経過観察期間と評価時期、および主要評価項目について

短期間でストレスシールディング抑制の評価を行うことは難しいため、初期の有効性と安全性を評価する目的で術前と術後 52 週時点での JOA スコアの改善度とした評価方法は妥当と判断された。

② 副次評価項目について

提案した JOA スコア。、JHEQ スコア、有害事象、不具合有無の評価については妥当と判断された。X 線的固定性、周囲の骨折有無、本品の折損の有無の評価については、広く用いられている分類を用いて、各定義と評価基準を明確にするように求められた。また、評価者のバイアスを排除するため、人数や時間的独立性の担保、評価方法のバリデーションが適切に記録されることの妥当性を確認できるようにすることを求められ、画像評価の具体的方法を手順書に規定するように求められた。

③ 選択基準・除外基準について

治験計画書に記載した選択基準と除外基準は概ね妥当と判断された。選択基準に設定した年齢等が現在の医療基準を考慮して人工股関節の手術が行われうる対象であることを治験計画書と患者同意説明文書に記載することを求められた。また、耐久性試験の結果を踏まえて体重制限の必要性や、骨密度の下限、髄腔形状を規定する必要性、運動障害を有する患者の組入可否、X 線評価に影響を及ぼしうる大腿骨骨折後の患者の扱いを規定する必要性について検討することが求められた。

④ 併用禁止薬について

治験計画書に設定した、麻薬性鎮痛薬、麻酔薬、アセトアミノフェン、NSAIDs、神経障害性疼痛治療薬、ステロイド剤（RA に対する使用については用法用量を一定にすることで併用可能とする）を JOA はおよび JHEQ の評価日の 7 日前から制限するという方針については妥当と判断された。また、ベースライン評価日前からの併用薬を継続することに関しても妥当と判断された。各薬剤の半減期を考慮してより短期の制限とできる可能性について検討を行うことを求められた。また、併用薬等の使用記録を適切に取得することを求められた。

○ その他の助言

患者同意文書の副作用の表現や現在の医療水準における THA 手術の位置付けを分かりやすい記載表現に修正することを求められた。

治験終了後の不具合および有害事象の発生も懸念されるため、長期的に症例を経過観察することが望ましく、その際、ストレスシールディングに対する効果もわせて確認するように助言された。

● 治験相談フォローアップ面談（2015 年 12 月 10 日@PMDA）

疲労試験の追加試験が完了し、ISO7206-4 および-6 の両試験において連続 6 本の結果が揃ったことから、治験相談フォローアップ面談を行った。PMDA より ISO 基準に適合した耐久性試験の結果を持って治験届の提出に差し支え無しとの見解が出され、治験届を提出することとなった。治験届提出後は照会事項が発行され、対応を行うことになるため年末の長期休暇をはさむことは現実的でないとのことから、年明け早々の 1 月 4 日に提出することとした。

● 治験届提出（2016 年 1 月 5 日@PMDA）

1 月 4 日に提出を行ったが、書類の日付に不備があり、その場で差し戻しとなった。社長印が必要であったため、翌日 1 月 5 日に再度提出し受理された。

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）

国内外の先行技術調査は昨年度までに特許事務所に依頼して実施済みであり、抵触の可能性があるものは確認されなかった。知財関連を強化するべく材料に関する特許の他社からの譲渡を実施しており、現状で材料と製法の両面での特許を所持している。本年度は特に保有特許の精査といった作業は行っていないが、特許の監視については引き続き行っている。

● 権利化／ブラックボックス化、意匠権・商標権等との組み合わせ等のミックス戦略

特許については事業開始前に材料と製法の両方が提出済みであり、当時は一部が他社の権利になっていた材料特許も譲り受けたため、製品化に必要な特許は取得済みである。製法についても特許化されており、ブラックボックス化されている部分は限られている。新しい材料のため各加工工程での材料の変形度合いや型への流れなど、細かい部分は試作等の積み重ねによるところが多く、ノウハウは工程毎に蓄積している。形状はステムとして特別な部分はなく意匠権は検討していないが、商品名については現状は治験用の仮名称となっているため、商標権については必要に応じて検討する。

● 模倣品・侵害者が現れたときの対応

共同体内で対応を協議の上、ミズホが主体となり特許事務所と共に対応を行う。

3） 開発戦略検討状況

● 開発リスクの明確化と対応

開発リスクとして生体適合性と製品としての耐久性があげられる。

既承認品で使用されていない、新しい材料を用いることから、人の体内に埋没するには生体適合性は非常に重要となる。JIS T 0993-1(ISO 10993-1)および国内ガイドライン（医薬審発第 0213001 号）等を参考に、本事業の開始以前に必要とされる生物学的安全性試験を実施しており、既にすべての試験は完了済みで安全との評価を得ている。

もう一方の耐久性について、人工股関節審査ガイドラインを参考に、本年度までに PMDA から求められた追加試験を含めてステム全体とネック部の耐久性試験を実施完了し、ISO 規格で求められる疲労強度を有していることを実証した。

● 薬事申請に必要なエビデンス収集

H25 年 10 月に実施した PMDA での薬事戦略相談にて臨床試験（治験）が必要との判断が行われており、本年度も治験実施に向けてプロトコールや患者説明同意文書、治験機器概要書の作成など、様々な準備を進め、1 月 5 日に治験届を提出するに至った。承認申請には来年度から開始する治験のデータを添付することとなる。加えて承認申請時には材料の物理的、化学的特性に関する詳細な情報を提示することを求められており、本年度は疲労き裂進展試験にて Ti-6Al-4V 合金との比較を実施した。また、FEM 解析により、本年度はサイズバリエーション毎に傾斜機能領域を変化させた場合の ISO 規格の荷重状態での応力状態を明らかにした。

4) 販売戦略等

● 販売チャネル、供給（生産、物流）体制

ミズホでは本事業で開発している製品と同種の製品となる人工股関節ステムを現在販売しており、販売チャネル、物流体制は構築済みである。生産については量産に向けての検討を本年度も実施して、材料の溶解番号識別や、鍛造金型の見直しなどを実施した。一部のサイズや工程で更なる検討が必要な部分があり、来年度前半も引き続き実施予定であるが、概ね生産体制も構築されている。

● アフターサービス体制、使用教育体制、クレーム処理体制

販売チャネル等と同様にミズホに於いてアフターサービス体制やクレーム処理体制は構築済みである。使用教育体制について、本年度は具体的な対応は行っていないが、通常製品で行う社内教育に加えて、傾斜機能化されている部分に関しては、これまでのデータを活用して上市までに十分な周知を行う予定である。

● QMS 等の品質保証体制

販売チャネル等と同様に品質保証体制も構築済みである。本年度はミズホの社内規定について、治験に関する部分の社内規定を CRO と共に検討、修正を行い改定した。ミズホにとっても現行法での初めての治験となるため、GCP 研修を実施して治験に於ける各自の役割を明確にした。

● 広報・普及計画

本年度は治験実施に向けた取り組みを優先させたため、広報・普及計画の策定までは至っていない。ミズホ社内においては、マーケティング部と営業部を交えて検討を実施した。来年度も引き続きミズホにて対応する。

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医療機器治験相談の時期 治験相談は当初、年度初めに予定していたが、PMDA との事前面談にて助言を受けた部分の調整および疲労試験の追加検証等に時間を要し、遅延している。	①12/10 のフォローアップ面談にて予定した 1/4 に治験届を提出したが、記載した日付に不備があり、その場で差し戻しとなり、1/5 に再度提出して受理された。
知財	①海外への特許出願 海外展開の時期を考慮して海外への特許出願を検討する必要がある。しかし、保有する材料、製法の国内特許は出願から時間が経過しており、同内容での海外特許は出願できない。 ②模倣品・侵略者対策 将来の海外展開では簡単に模倣品が流通してくる可能性があり、対策を検討しておく必要が	①定期的に現状確認を行い、海外展開に向けた特許対策を検討する。 ②必要に応じて共同体内で協議し、特許事務所等を活用しながら対策を検討する。

領域	事業化に向けた課題(隘路)	左記への対応策
	ある。	
技術・評価	①代表性能以外の材料特性評価 2013 年秋に行った PMDA との薬事戦略相談では、物理的、化学的特性において耐摩耗と衝撃について評価が必要と助言を受けており、評価を行う必要がある。 ②疲労試験の追加検証 疲労試験にて試料の設置に起因する折損が発生し、追加の検証が必要となった。	①東北大学にて疲労き裂進展試験を実施した。Ti-6Al-4V 合金と同等の結果となった。結果は承認申請の資料に使用する。 ②疲労試験の追加試験は無事完了し、前述の通り治験届を提出して受理された。比較試験についてはミズホとして必要と判断して現在実施中。承認申請資料として利用する。
その他事業化全般	①委託事業費以外に必要となる資金確保 当初不足が予想される分についてはミズホの社内稟議が承認されたが、PMDA との面談により症例数が予定より 10 症例増加しており、治験完了までには更なる追加費用の確保が必要である。	①ミズホにて今後の必要費用について資料をまとめ、専務および社長に報告を行い了承を得た。

1.6　平成 27 年度委託事業の成果概要

(1) 委託事業の事業概要

治験に使用するステムを製造し、各実施機関と契約を行って治験を開始する。過去の試作や治験用のステム製造の際に得られた情報を元に量産に必要な設備や方法を検討、準備して量産試作を開始する。治験届けの資料を元に承認申請用の書類を整備する。必要に応じて新規の特許出願について検討し、治験の進捗を見て今年度の終盤から販売計画の作成に着手する。

(2) 委託事業終了時までに完成する試作品の概要

試作品名	概要
Ti-Nb-Sn 製人工股関節ステム	サイズ#8～#16、タイプ各 2、計 18 種

(3) 平成 27 年度の委託事業の成果と今後検討すべき課題

平成 27 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試作機開発（治験用） 現在、ステムは大きさを 9 サイズで、ネックの位置が標準的なタイプと内側側にオフセットさせたタイプの 2 タイプの製品化を想定している。治験用のステムとして 9 サイズ 2 タイプを各 2～10 本、合計 100 本程度を作製する。治験開始後もサイズによっては追加が必要となることが予想されるため、状況に応じて不足分を追加製造して対応する。	材料生産時の溶解番号の混交や鍛造金型の修正等の要因により、製造日程は遅延しているが、現状ですべての鍛造工程は完了し、機械加工以降の工程を実施中である。 鍛造金型の一部にヒケがあり、#16 鍛造を利用する切削工程で鍛造肌が取りきれないものがあることが確認されたため、サイズダウンして利用することとし、不足するサイズの追加製造のため材料手配を開始した。	追加製造分については準備が出来次第、不足するサイズ分の製造を進める。材料余剰分はスウェージ加工を行い、治験開始後の在庫調整に備える。 熱処理の温度分布確認が出来ていないサイズについては温度確認をしながらの作業となり、時間を要するが、順次進めて治験開始前までには完成させる。
②量産化検討 試作品や治験用ステムの製造で得られた情報を元に、量産を想定した検討を行う。	疲労試験の追加試験用の製造等を優先しており、各担当機関での改善点の洗い出しに大きな進展はないが、引き続き量産体制に向けた検討を進める。	量産化に際しては、コストが重要な要素となるため、各担当機関で原価低減に向けた要素を検討する。
③量産試作 量産化検討の内容に沿って量産試作に着手する。	治験ステムの製造と追加分対応の後に着手予定としていたが、再度追加製造を行う必要が生じているため対応する。	追加製造分にて、これまでの検討事項の確認を行い、次の量産試作に備える。
④治験実施 治験実施医療機関および治験責任医師を選定し、契約の取り交わしの後、実施機関毎に IRB を実施して治験を開始する。モニタリング、安全情報の収集や伝達、症例報告書の確認、治験機器交付管理など、治験が滞りなく	12/10 のフォローアップ面談にて治験届を提出することが了承された。1/5 に提出し受理された。東北大学病院と大崎市民病院については東北地域の合同 IRB という仕組みを利用することで病院毎の IRB を行う必要はないということとなった。	3/7 に合同 IRB を実施予定であり、資料搬入を行った。仙台赤十字病院は責任医師の選定や病院への説明のタイミングから、1 ヶ月遅れの 4/4 の IRB を予定している。臨床開始は来年度 4 月以降を予定する。

平成 27 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
進捗するように管理実施する。				
⑤承認申請準備 PMDA の治験相談にて承認申請可能な時期が明らかとなるが、承認申請時期は治験の進み具合によって変化することになる。機会損失なく提出できるように、治験開始から 1 年を目処に承認申請書類一式を作成する。 病院や臨床医への説明に使用する非臨床のデータを充実させるため、材料特性試験を行う。また、FEM 解析では H26 年度までに確立した手法を用いて骨形状やサイズバリエーション、傾斜機能領域の違いによる応力等の変化を調査する。	▸	まずは治験に向けての書類整備を優先して進め、承認申請の準備については、治験が開始された後に着手する予定。 FEM 解析については現状で想定する傾斜領域を再現したモデルにて応力の分布を調査した。応力については最小サイズである#8 が最も高くなることが確認され、熱処理の際の加熱範囲については概ね妥当と考えられた。このデータを承認申請の資料の一部とする。	▸	当初の計画通り、治験開始後に承認申請の書類を整備する。ミズホで準備可能な書類については来年度中の完成を目標とする。 また、非臨床データについて継続して試験および解析を進め、承認申請書の資料として順次まとめていく。
⑥知財戦略検討 新たな知財の可能性について、全体会議等で検討し、必要に応じてミズホ主導で特許出願を行う。合わせて海外への出願についても検討する。既存の特許については、国内外で類似特許の出願が行われないかを継続的に調査する。	▸	今のところ新たな知財の可能性については報告がないが、必要に応じて会議を召集するなどして対応する予定である。	▸	国内外で類似特許の出願について、継続して調査を実施する。
⑦販売計画作成 治験の進捗や承認申請書提出の状況を踏まえながら、H27 年度後半より販売計画の作成に着手する。	▸	今後ミズホにて販売計画の作成に着手予定である。	▸	現状はミズホの社内にてマーケティング部を交えた検討を開始した段階であるが、今後、販売計画作成に着手する。
⑧経済産業省・事業管理支援法人との打ち合わせ 合同伴走コンサルおよび事業報告等を実施し、事業の効率的かつ円滑な推進を図る。	▸	伴走コンサルや事業報告に参加する。	▸	今後も引き続き、伴走コンサル等に参加し、事業化等に対し効果的なアドバイスをいただく。
⑨事業の管理・運営 本プロジェクトを円滑に進めるため、プロジェクト構成員相互の連絡調整、プロジェクト全体の事業の運営及び管理を実施する。	▸	不定期であるが、本年度も 5 回の企業間打ち合わせを実施し、事業の運営および管理を実施している。	▸	今後も企業間の打ち合わせを継続して実施し、プロジェクト構成員間の意思疎通を図り、円滑な事業運営に努める。

1.7　平成 27 年度委託事業の実施経過

(1) 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)	治験を開始する。	治験届を PMDA へ提出する。今後、病院との契約や IRB 実施を進め、3 月までに患者の同意を得て 4 月以降に臨床を開始する。	薬事戦略相談では 20～30 症例との助言を受けていたが治験相談では、統計的に根拠を示せる症例数として 40 症例となった。プロトコールでは対象症例や併用禁止薬などで意見の相違があり、調整をおこなった。また、疲労試験では試験機への試料の取り付けに起因する折損の原因の立証のため追加試験を実施した。

(2) 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	なし	
知財	なし	
技術･評価	なし	
その他事業化全般	販売計画を早めに立てる必要がある。	大まかな計画は前項に記載の通りであるが、精度を高めて修正する必要性は認識しており、治験開始後にミズホにて検討を行う予定としていた。今年度は計画が遅延ぎみのため、治験届の提出を再優先に行ってきたが、1/4 に治験届提出の目処がつき、概ね上市可能な時期が見えて来たため、今後ミズホにて検討を実施する。
	販売方法の検討が必要。良い物が必ず売れるという市場ではない。	ミズホにてマーケティング部を交えた検討を実施。今後もマーケティング部や営業部を交えて引き続き検討を行っていく。非臨床のデータだけでは説得力が足りない。論文や学会発表、レジストリ登録などで新しい材料や製品コンセプトへの安心感を与える必要がある。ま

領域	指摘事項	対応
		た、オピニオンリーダー的な先生の学会招聘や、使用してもらう各先生への教育体制構築などを検討中。

(3) 採択・継続条件への対応状況

採択条件	対応状況
特になし。	

1.8 平成 28 年度以降の実施内容に関する計画（案）

(1) 平成 28 年度の事業概要

東北大学病院を中心に治験を実施する。必要に応じて実施病院を追加するため、追加する各病院にて IRB 実施や契約締結を行う。治験用ステム製造の際に得られた情報を元に量産方法について再度検討し、量産試作を実施する。治験届の資料を元に承認申請用の資料整備に着手する。

(2) 平成 28 年度委託事業の実施内容

項目名	実施主体	具体的な内容
①量産化検討	セイコーインスツル・TDF・長谷川挽物製作所・アドバンエンジ・ミズホ	これまでのステム製造で得られた情報を元に、製造を担当する各企業にて量産化に向けた検討を行う。
②量産試作	セイコーインスツル・TDF・長谷川挽物製作所・ミズホ	量産検討の内容に沿って量産試作を実施して製造工程を確立する。
③治験実施	東北大学病院・仙台赤十字病院・ミズホ	H28 年度事業開始までに東北大学病院を中心に治験の実施体制は構築されている予定である。モニタリング、安全情報の収集や伝達、症例報告書の確認、治験機器交付管理など、治験が滞りなく進捗するように管理実施する。必要に応じて実施医療機関を追加するための対応を行う。
④承認申請準備	東北大学金属材料研究所・新潟工科大学・宮崎大学・ミズホ	ミズホで作成する承認申請書類一式を完成させる。病院や臨床医への説明に使用する非臨床のデータを充実させるため、材料特性試験や FEM 解析を実施する。
⑤知財戦略検討	ミズホ	新たな知財の可能性について、全体会議等で検討し、必要に応じてミズホ主導で特許出願を行う。合わせて海外への出願についても検討する。既存の特許については、国内外で類似特許の出願が行われないかを継続的に調査する。
⑥販売計画作成	ミズホ	治験の進捗や承認申請書提出の状況を踏まえながら、販売計画を作成する。
⑦経済産業省・AMED・事業管理支援法人との打ち合わせ	にいがた産業創造機構・ミズホ・長谷川挽物製作所・東北大学病院臨床研究推進センター	合同伴走コンサルおよび事業報告等を実施し、事業の効率的かつ円滑な推進を図る。

⑧事業の管理・運営	にいがた産業創造機構	本プロジェクトを円滑に進めるため、プロジェクト構成員相互の連絡調整、プロジェクト全体の事業の運営及び管理を実施する。

(3) 平成 28 年度における事業化に向けた検討事項

領域	検討･実施すべき事項
薬事	● 東北大学病院と大崎市民病院にて先行して治験を実施する。仙台赤十字病院は準備が整い次第、プロトコールを変更して実施施設として追加する。患者の同意取得状況により、更なる実施施設の追加を行う。治験が滞り無く進捗するように CRO と共にモニタリングや安全情報の収集や伝達、症例報告書の確認など管理実施する。
	● 治験実施によって整備する書類以外のミズホで作成する承認申請用の書類一式を完成させる。
	● 承認申請資料に使用するデータとして材料特性試験や FEM 解析を実施する。
知財	● 新たな知財の可能性については企業間打ち合わせや全体会議で確認を行い、必要に応じて特許出願する。
	● 既存の特許について類似の特許出願等がないか定期的に確認する。
技術･評価	● これまでのステム製造で得られた情報を元に、すべてのバリエーションについて量産検討を行い、量産試作を行って製造工程を確立する。
その他事業化全般	● 治験の進捗や承認申請書提出の状況を踏まえながら、販売計画作成を開始する。

1.9 平成 27 年度委託事業の振り返り

1.9.1 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
	市場規模（導入・普及台数）は明確になっていますか。	○十分
基本戦略	SWOT分析は十分に行っていますか。	×不十分
	5Forces等の市場構造分析は十分に行っていますか。	×不十分
	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
	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
開発戦略	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。	△一部
	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
	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。、	△一部
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。	○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。	該当せず
	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
	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
知的財産	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。	△一部
	権利化に必要な新規性だけではなく進歩性が明確になっていますか。	△一部
	必要な特許を必要な国に出願・登録していますか。	△一部
	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。	△一部
	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・物流	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。	△一部
事業収支	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。	△一部
	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。	△一部
	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。	△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

1.9.2 平成 27 年度委託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

疲労試験における製品の固定方法や試験機への設置方法などについて、ISO 規格が変更されてから初めての製品であったため、事前確認にもう少し時間を掛けるべきであった。

少数での確認のみで試験実施を急いだため、結果として製品の固定方法や試験機への設置に起因する

折損を生じ、原因の推定やPMDAへの報告、追加試験実施などに時間を費やすこととなった。

(3) その他

特になし。

2.0 事業に関する連絡窓口

公益財団法人にいがた産業創造機構 産業創造グループ 産学連携チーム
〒950-0078 新潟県新潟市中央区万代島5番1号
電話: 025-246-0068 / FAX: 025-246-0033 / E-mail: sangaku@nico.or.jp