

採択番号 29-010

申請区分: 医療費削減効果

## 平成 29 年度医工連携事業化推進事業 成果報告書

**「立体構造が極めて複雑な先天性心疾患患者への 3D モデル  
診断による術時間削減を実現する、オーダーメイド型超軟質  
3D 精密心臓モデルの開発・事業化」**

---

平成 30 年 5 月

株式会社クロスエフェクト



## 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） .....	8
1.5 事業化に向けた検討結果.....	12
1.6 平成 29 年度補助事業の成果概要.....	16
1.7 補助事業の振り返り .....	42
1.8 平成 30 年度以降の実施内容に関する計画（案） .....	50
1.9 事業に関する連絡窓口 .....	54

# 1. 事業の概要

出生 100 人に 1 人発症の先天性心疾患は、乳幼児死亡の主原因である。心臓の立体構造は複雑で、治療の成否は解剖学的異常の正確な把握による。エコーや CT による画像診断は十分ではなく、術中に治療方針の転換を余儀なくされる場合がある。開発品は心臓の内部構造を忠実に再現しており、手術シミュレーションによる診断を行え最も適した術式選択を可能にする。本事業にて世界初の臓器医療機器を中小企業発の技術で誕生させる。

H29-010 立体構造が極めて複雑な先天性心疾患患者への3Dモデル診断による術時間削減を実現する、オーダーメイド型超軟質3D精密心臓モデルの開発・事業化  
**Class III (想定)** **世界初！3Dモデルによる先天性心疾患の診断で術時間削減へ！**  
株式会社クロスエフェクト

### 現在までの画像診断の問題点

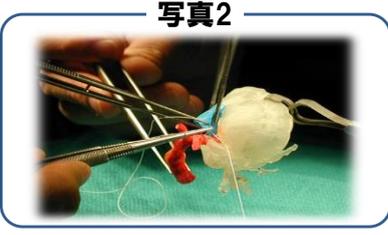
- 既存の画像診断では、実際の心臓を忠実に再現していると言えない。
- 心内の空間的配置の理解が難しい。
- 開胸後、構造把握の為、数十分の時間を要する。

### 安全且つ短時間での手術を可能にする3Dモデル

- 実際の心臓を解剖学的に再現している。
- 実心臓と同じような柔らかい感触をもつ。
- 手術前に、切開縫合などシミュレーションが可能。
- 術中の構造把握が必要なく、時間短縮に寄与する。
- 精緻な診断により、再手術の可能性が減る。

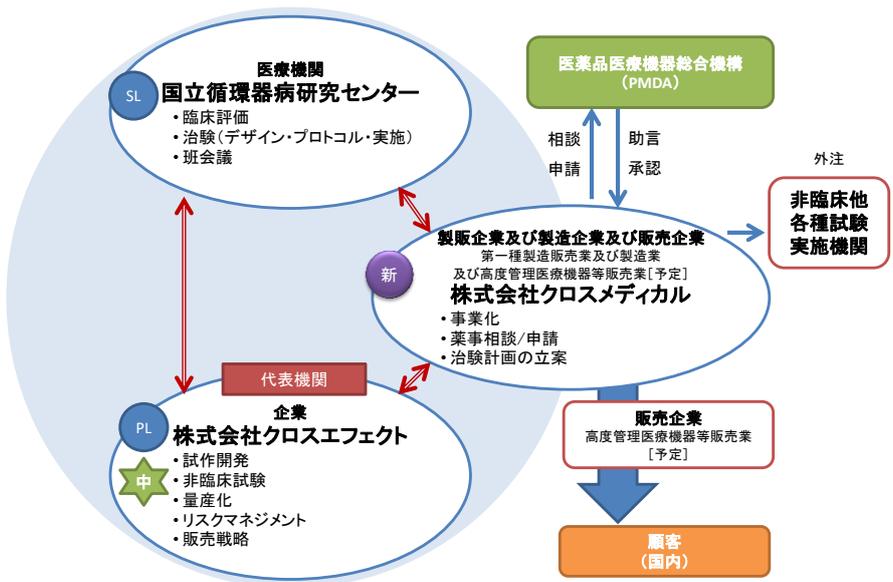
### 株式会社クロスエフェクト: 会社の紹介・事業展開

本事業に於いて、製品開発及び量産化に関する生産体制の確立、知財管理、販売チャネルの確保を行う。2001年8月法人化。主な事業は樹脂製品の試作開発。独自の、「光造形法」と「真空注型法」の融合技術が、心臓モデルを生み出した。品質基準に於いて、デファクトスタンダードを獲得する。



平成30(2018)年3月時点

## 補助事業実施体制図



平成30(2018)年3月時点

## 1.1 事業の目的

小児先天性心疾患は、出生 100 人に 1 人の割合で発生し、その外科治療が成功し救命されるか否かは、いかに心臓の立体構造を正確に把握できるかにかかっている。現在わが国の医療現場で行われている小児先天性心疾患の診断方法は、断層心エコーや心血管造影などの 2 次元画像診断に加えて、MSCT(マルチスライス CT)や MRI による 3 次元画像診断が実施されている。

しかし、このような MSCT や MRI などの 3 次元画像ですら、平面モニターに映し出される 2 次元画像に影を付けた見かけ上の 3 次元画像情報であり、実際の心臓の立体構造や立体的感触との間には、まだまだ大きな隔りがある。

例えば、MSCT では、医師が頭の中で MPR 像を 3 次元に再構築する必要があるため、心臓の各部位の空間的配置やサイズなどを正確に把握する事が非常に難しく、十分な情報を得ているとは言い難かった。

また断層心エコーでは、空間的にねじれて走行する異常血管を立体的に把握することや、エコービームが届かない大動脈弓や末梢肺動静脈の異常を診断することが非常に困難であった。

以上の理由により、2 次元画像診断および見かけ上の 3 次元画像診断だけでは、個々の患者の病態に応じた手術術式の選択が十分に行うことができず、多段階にわたる手術を余儀なくされたり、術後に遺残症や続発症が発症して再手術を余儀なくされたりすることがしばしば生じていた。

これらを解決するためには、患者の心臓を忠実に再現したレプリカ、すなわち、実際に手に取ることができ、多方面から切開して心臓内部を詳細に観察することができ、最終的に実際の手術と同様に縫合による模擬手術ができるような製品の開発が期待されてきた。

今回我々は、これまで技術的に困難であった超軟質の精密心臓レプリカを製品開発し、下記 1, 2 項の医学的有効性の実現を目指した。

1. 手術リスクを最大限避けることによって、より低侵襲で安全な手術が可能であること。
2. 手術自体の効率化によって時間短縮に繋がること。

医師は、本補助事業開発品により、これまで以上に確実な情報を速やかに把握することができ、それが診断の正確性に繋がる。

結果、より最適な術式の選択が可能となり、多段階手術の危険性が減少するとともに、最適とは言い難い手術を回避することが可能となり、医療費の削減に繋がる。

今後、本補助事業は、量産化に関する生産体制を確立するとともに、知財管理の実施、販売チャネルの確保などを行う予定である。

なお国内市場については、平成 32 年 3 月に薬事申請を行い、平成 33 年 3 月に上市、平成 33 年 10 月に保険償還を目指す。

## 1.2 事業の実施体制

代表機関：株式会社クロスエフェクト

PL： 竹田 正俊（株式会社クロスエフェクト）

SL： 白石 公（国立研究開発法人国立循環器病研究センター）

共同体： ①国立研究開発法人国立循環器病研究センター  
②株式会社クロスメディカル

### 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	未定	クラス分類	クラスⅢ（予定）
製品名	超軟質実物大 3D 精密心臓モデル	分類名称（一般的名称）	実物大 3D 心臓モデル（予定）
対象疾患	先天性心疾患	届出／認証／承認	承認（予定）
想定される販売先	国内の小児心臓外科のある医療施設	新／改良／後発	新
使用目的又は効果	<p>使用方法及び目的は下記の通りである。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>先天性心疾患患者の術前検討時に使用</li> <li>心臓及び血管の解剖学的な構造異常、複雑な血管異常などを把握し診断を行う</li> <li>診断より、治療方針の選定・決定及び術式の選定・決定を行う</li> <li>選定・決定した術式で実際に手術シミュレーションを行う (※ 必要に応じ、3～4を決定まで繰り返す)</li> </ol> <p>上記1～4の使用方法により、下記①～④の有効性が明らかになっている。</p> <p>① リスクの少ない術式の決定(患者生存率の向上) 評価指標：手術後2ヶ月後の生存率(症例毎)、術後経過に対する評価</p> <p>② 患者予後に最も良好な術式の選択(術後の通院や服用薬の削減、心機能の完全回復など) 評価指標：選択した術式 (術式の評価は文献による)</p> <p>③ 手術時間を短縮 (患者の身体的負担を短縮) 評価指標：心停止時間、人工心肺時間</p> <p>④ 確実な手術の実施 (外科的処置の確実性)</p>		
薬事申請予定者	㈱クロスメディカル	医療機器製造販売業許可	㈱クロスメディカル (取得予定)
当該製品の製造を担う事業予定者	㈱クロスメディカル	医療機器製造業許可	㈱クロスメディカル (取得予定)
	—	医療機器販売業許可	㈱クロスメディカル (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
薬事申請時期	平成 32 (2020) 年 3 月	未定
上市時期	平成 33 (2021) 年 3 月	未定
想定売上 (上市后 3 年目)	1.8 億円/年 (平成 35 (2023) 年時点)	未調査
市場規模 (上市后 3 年目)	1.8 億円/年 (平成 35 (2023) 年時点)	—
想定シェア (上市后 3 年目)	100% (平成 35 (2023) 年時点)	—

注記：数値は全て、本補助事業開発品としての市場見込みである。

### 3) 事業化する医療機器の概観・特長

本事業は、「3D 臓器モデルによる実モデル診断」という世界初の革新的な製品を通じて画像診断を発展させ実物モデルでの診断を市場に提供する事を目標としている。

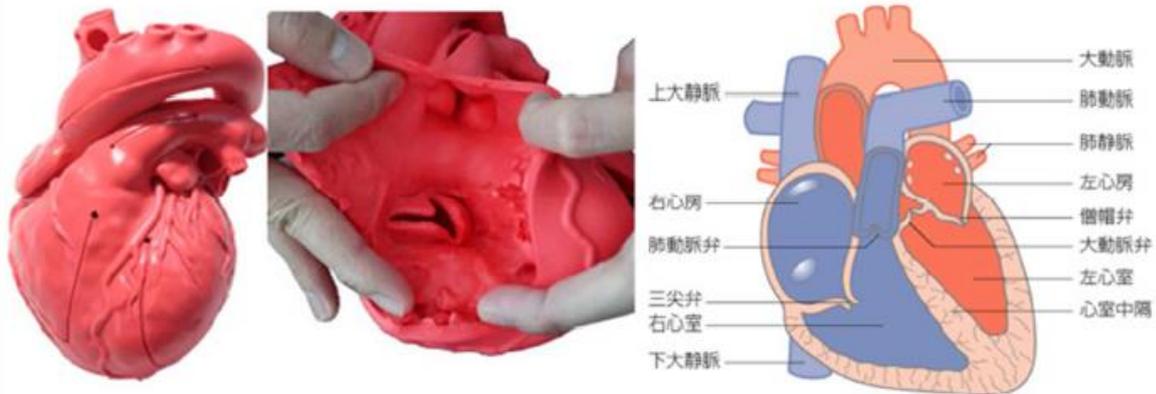
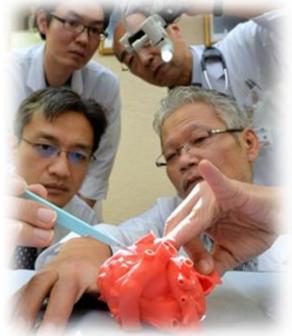
製品としては、下記の3つの特徴を有しており、特に2、3においては、他社に見られない新規性を有している。

1. MSCT 撮影より得られた患者固有の DICOM データを元に製作されたオーダーメイド型実物大心臓立体モデル
2. 心臓外側表面だけでなく心臓内腔までを詳細に表現
3. 実臓器に非常に近似した超軟質素材製で、実際に切開や縫合が可能

このような特徴を有した、3D 臓器モデルは、患者の心臓に直に触るのと同じ様な感覚を得られ、外観や心内構造などの目視を可能とする。

また、超軟質の物性を持つ事で、部位を切開したり、切り取った部位を吻合したりなど、実際に複数の外科医が様々な見解をもって手術シミュレーションを行うことにより、“術式診断”を行うことを可能とする、これまでに無い新しい原理を有する医療機器である。

更には、このような 3D 臓器モデルを医療機器の、しかも高度管理医療機器として承認を得、保険償還を獲得し、診断サービスとして確立させるような事業は、世界的にも見られない非常に新規性の高い事業である。



## (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

対象疾患は「先天性心疾患」であり、主に生後間もなくの乳幼児から 10 歳程度の患者に使用されることを想定している。

なお、小児心臓外科のある医療施設は、全国で 119 施設であり、これらの医療施設に於いて実施される心臓手術が対象となる。（日本先天性心臓血管外科手術データベースによる数値）

#### ② 提案する機器の想定市場規模

想定する市場規模・ニーズについてであるが、まず、先天性心疾患患者数が、毎年約 100 万人の新生児のうち 1%にあたる 1 万人であり、その内「外科的手術が必要な患者数」は約 3500 人、更に当初は「手術難易度\*の高い先天性心疾患患者」=約 700 人（推定）が対象数となる。

オーダーメイド型の為、多少の価格バリエーションを予定しているが、予定平均単価 25 万円とした場合の、年間売上高は、約 1.8 億円の市場となる。

また、新医療機器の為、立上げ時のシェアは 100%となり、上記 1-(2)-①項に記載した小児心臓外科のある医療施設 119 施設全てが該当する。

以上の算出は、現状先天性心疾患の分野での診断用 3D モデルの市場が無く、本製品のみでの想定市場規模となる。

※ 手術難易度の規準は、外保連試案 2016 の技術度に準ずる。

### (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

1. 競合企業①：GH 株式会社  
受託サービス（医療用 3D 模型造成サービス）を 2015 年より開始。
2. 競合企業②：バイオメットジャパン株式会社  
2013 年に保険償還（Signature ガイド）済み。

##### ② 競合機器

1. 競合機器①：医療用 3D 模型造成サービス（GH 株式会社）  
K939 画像等手術支援加算の 2「実物大臓器立体モデルによるもの」で術加算 2000 点が適用。
2. 競合機器②：Signature ガイド（バイオメットジャパン株式会社）  
K939 画像等手術支援加算の 3「患者適合型手術支援ガイドによるもの」で術加算 2000 点。

##### ③ 市場獲得の為の障壁

市場獲得のための障壁としては、シェア確保については問題ないが、新医療機器であるが故、本品に対する認知が不十分な事である。

現在、国立循環器病研究センター白石先生を中心に、学会などで発表を行っていただいているが、更なる広報活動が、医療器機器承認と同時に瞬間的に必要となる。

また、上市に際し、患者データを医療機関外の企業に外部提供する際の手法及び倫理的側面の問題に対する解決策が必要である。

#### 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）

##### ① 競合品との比較表

	提案機器	競合機器①	競合機器②
メーカー	株式会社クロスメディカル	GH 株式会社	バイオメットジャパン株式会社
概要	複雑先天性心疾患の手術に使用する、患者個別対応型心臓モデル。患者の CT データを基に設計製造される診断機器であり、心臓臓器材質に酷似した非常に柔らかい性質を有している。	脳神経外科や整形外科など、主に骨格構造や腫瘍位置を特定するなどの為に使用される。本品は、CT や MRI など個々の患者の医療情報に基づき、患者毎に設計、製造されるが、機器自体は非医療機器である。	人工関節（再）置換術に用いられる単回使用のドリルガイド。本品にて骨切りの位置決めをする。本品は、CT や MRI など個々の患者の医療情報に基づき、患者毎に設計製造され、 <u>医療機器</u> である。
型式	超軟質実物大 3D 心臓モデル	医療用 3D 模型造成サービス	（販売名）Signature ガイド
特徴	複雑先天性心疾患に対して手術前にシミュレーションを行う事が可能。それにより、切開位置や心内構造を予め把握でき、手術（人工心肺停止）時間の短縮に繋がる。また、術後の合併症などの可能性が低減でき、予後の影響が大きい。	顔面骨折などに対する医学的構造情報の提供や、脳や目付近の複雑に神経が絡んでいる箇所の医学的構造情報を立体的に提供する事により、正確な手術を行う事ができる。	人工膝関節を長期に安定させるためには、正常の機能軸（大腿骨頭－膝関節－足関節の各中心を結んだ線が 180° に近い状態で人工関節を植え込む必要があり、本品によって正確な機能軸を確保することができる。

	提案機器	競合機器①	競合機器②
国内市場規模		一般企業が展開できる医療サービスではあるが、市場そのものはまだ発展途上であると見ている。	現在判明しているだけで、合計3社から同じ一般的名称の製品が販売されている。市場そのものはまだ発展途上であると見ている。
保険償還点数	未定	K939 画像等手術支援加算の2「実物大臓器立体モデルによるもの」で術加算2000点。	K939 画像等手術支援加算の3「患者適合型手術支援ガイドによるもの」で術加算2000点。
クラス分類	クラスⅢ（予定）	非医療機器	クラスⅡ

## ② 競合機器に対する差別化ポイント

まず、本事業の開発品は新医療機器であるが、CT画像から製作されるオーダーメイド型モデルとして混同され易い為、あえて、上記比較表に二つの製品を上げ下記に差異を示す。

一つ目の【K939 画像等手術支援加算の2「実物大臓器立体モデルによるもの」】については、非医療機器であり、製作・使用・管理方法全てにおいて全く異なる。

それ単体で医学的有効性が認められないが、施術を行う際に診断を補助する事が可能である(単体で医学的有効性を得られる機器では無い)との判断から非医療機器のまま術加算とされたものである。

また、当該品は、骨格の構造把握や腫瘍位置の把握などに用いるが、最終的にはCT等既存の診断機器で確定診断を行う為、術式の決定や手術時間の短縮など、直接の臨床的有効性を有する弊社製品とは機器としての本質が全く異なる。

二つ目の、【K939 画像等手術支援加算の3「患者適合型手術支援ガイドによるもの」】については、医療機器ではあるが、臓器そのものをモデル化するのではなく、「手術を支援するガイド」を作成するため、こちらも性質が全く異なる。

本事業の開発品は、あくまで先天性心疾患に対する直接的な診断アプローチを行い、診断結果と施術方法をアウトプットする機器である為、【K939 画像等手術支援加算の3「患者適合型手術支援ガイドによるもの」】に該当する機器とも本質的に全く異なる。

よって、競合商品は、存在せず、下記には、本事業開発品の優位性を記す。(先述の新規性プラス下記、優位性)

想定する市場における競合他社による類似製品・サービスに対する優位性であるが、弊社の特許取得済みの独自製造による新規性を有した製品特徴もさることながら、高度管理医療機器承認というハードルの高い参入障壁を強いる事が確固たる優位性となる。つまり、他社と比較した場合、弊社独自の技術である真空注型技術(特許第5135492号：中空構造体の樹脂成形体の製造方法及び中子並びに中空構造体の樹脂成形体)に起因する、真似の出来ない内腔形状の再現性の実現及び、これまでに築き上げたデータ、特殊軟質素材ノウハウ等が、薬事承認獲得により優位性は強固なものとなる。

現状、他の医療機器承認を目指している臓器モデル及び事業は世界に存在せず、我々が、高度管理医療機器(クラスⅢ)に耐える品質基準のデファクトスタンダードを日本発、世界初として築き上げるべく、リードしていくこととなる。



## (2) 投資回収計画

### ① 国内

	H29 (2017)	H30 (2018)	H31 (2019)	H32 (2020)	H33 (2021)	H34 (2022)	H35 (2023)	H36 (2024)	H37 (2025)	H38 (2026)
薬事申請時期			●							
上市時期				●						
支出額(単位:億円)	0.8	1.0	1.0	—	—	—	—	—	—	—
うち補助対象	0.53	0.67	0.67	—	—	—	—	—	—	—
うち自己負担	0.27	0.33	0.33	—	—	—	—	—	—	—
売上高(単位:億円)	—	—	—	0	0.9	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
販売数量(単位:個)	—	—	—	0	350	700	700	700	700	700

### ② 海外

	H29 (2017)	H30 (2018)	H31 (2019)	H32 (2020)	H33 (2021)	H34 (2022)	H35 (2023)	H36 (2024)	H37 (2025)	H38 (2026)
薬事申請時期										
上市時期										
支出額(単位:億円)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
うち補助対象	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
うち自己負担	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
売上高(単位:億円)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
販売数量(単位:個)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

### ③ 国内・海外合計

	H29 (2017)	H30 (2018)	H31 (2019)	H32 (2020)	H33 (2021)	H34 (2022)	H35 (2023)	H36 (2024)	H37 (2025)	H38 (2026)
薬事申請時期			●							
上市時期				●						
支出額(単位:億円)	0.8	1.0	1.0	—	—	—	—	—	—	—
うち補助対象	0.53	0.67	0.67	—	—	—	—	—	—	—
うち自己負担	0.27	0.33	0.33	—	—	—	—	—	—	—
売上高(単位:億円)	—	—	—	0	0.9	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
販売数量(単位:個)	—	—	—	0	350	700	700	700	700	700

※各年4月～3月の年度で表記。

販売価格の根拠について、本開発品の平均（オーダーメイドタイプの為）販売予定価格は、以下で説明する「1）保険点数の目論み」、「2）原価の根拠」及び「3）販売数の根拠」により、250,000円と設定した。

#### 1) 保険点数の目論み

本開発品を使用する事によって、先天性心疾患の手術を、術式選択も含めて正確に行う為に必要な情報を得ることが可能である。

本開発品を使用して手術シミュレーションを行った場合、以下の有効性が期待できる。

(ア)不確実な手術の防止

(イ)心停止時間の短縮

(ウ)上記(イ)による、心不全や合併症の回避

(エ)上記(ウ)による回復期間（入院期間）の短縮

(オ)段階的手術の削減（複数回の姑息手術の削減）

以上から、これまでの画像診断に対する医学的・経済的優位性が得られると考えられる。

これまでの画像診断では、本開発品の様に心内構造を事前に把握する事が不可能であった為に、上記（ア）～（オ）の様な有効性を求める事が不可能であった。

今後実施する治験でこれらを証明する事によって、有効性及び経済性の両面で当局に訴え、我々が希望する保険点数を実現させていきたいと考えている。

## 2) 原価の根拠

本開発品は、これまで約 100 症例の Pilot Study を行っており、その全ての症例において、弊社 Cost management system を用いて、下表のような原価検証を行ってきた。

## 3) 販売数根拠

販売数の設定根拠であるが、以下により算出した。

- ・出生数・・・1 万人
- ・その内、外科的手術が必要な患者数・・・3500 人
- ・またその中で“施術難易度の高い”先天性心疾患患者数・・・700 人  
但し、上市初年度は、年度途中ということもあり、400 人で計上した。

※ 上記の人数に関しては、日本胸部外科学会の学術データをもとに算出。



## 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”

本開発品が、上市された後も売れ続ける為のビジネスの仕組みを構成する要素として、以下①～④について実現させていく。

##### ① 価格

常にコストダウンの意識を持ち、低価格化に対応する。具体的には以下を進める。

1. 効率的な工法・管理法の開発によるコストの削減
2. 省人化の推進による直接経費の削減

##### ② 機能

医師目線での高機能化を目指し、常に製品に真新しい要素を投入する。

1. 使用状況に関する情報収集システムの構築
2. 市場からのフィードバック情報を社内で速やかに展開し、アウトプットできる組織の構築
3. 適切なマネジメントシステムの運用による信頼性の維持

##### ③ 納期

手術までの日にちに余裕の無い患者への対応

1. より短期での製品提供を目指す為の工法開発

##### ④ 海外への事業展開

日本発、世界初として海外への事業展開を目論む

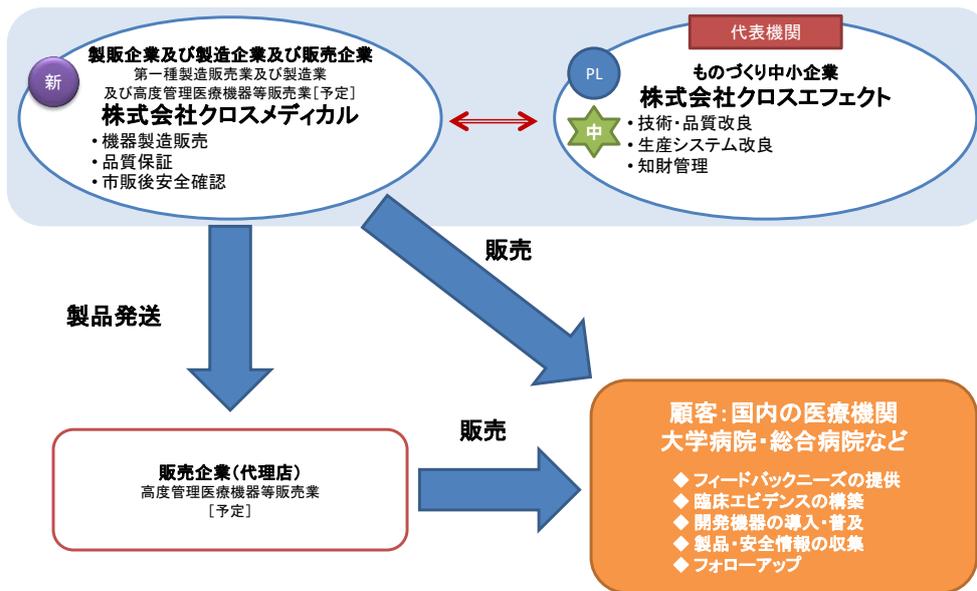
1. まずは国内で実績を積み、事業の体を作り上げる。
2. 海外での広報活動を行い、本開発品の知名度を向上させる

## 2) ビジネス体制

(株)クロスエフェクトが開発した医療機器を(株)クロスメディカルが事業化し、予め確保していた販売チャネルを使って全国の医療機関へ販売を行う。

販売後も、全国の販売企業を通じて製品情報を収集し、アフターフォロー及び製品へのフィードバックにつとめ、信頼性の高い製品を供給する。

### 上市後のビジネス体制図



## (2) 事業化に向けた検討結果

### 1) 薬事申請

- Pmda 全般相談 (2018年1月29日)

本事業開発品のエンドポイント及び評価方法について相談を実施。以下の内容についての意見を頂いた。

- 安全、安心などの評価は非常に難しいと考える(クロスエフェクト側に評価基準があるなら良いが。。。)
- また、その他の評価データが取れるのか?⇒症例数増となる可能性が高い。
- 単群試験は可能だと思うが、心停止時間は比較群が必要。
- 保険点数に関しては、学会からの要望が必須だが、学会の中でもどの医療機器を推薦するのかの優先順位があるので、それに対処する必要もある。
- 安全面に関しては、死亡などの有害事象を数値化する必要がある。
- クラス I で出す⇒今後、他の臓器などへの発展性が高い。
- 粗悪な製品が出回る事について、医療機器審査には拒否権事項があり、例えば粗悪品があったとしても、その製品が、有効性を少しでも証明出来れば、審査側は拒否出来ないで世の中に出回ってしまう。但し、医療機器の世界では、先に出した企業が強いとは言われている。その企業が出した良質な医療機器を長く使用していた医師が、それより劣る製品を使うとは考えづらいからである。

- ・“GCP 試験実施を含む開発資金と時間” vs “GCP 試験実施を含まない開発資金と時間” との比較検討を行う事が必要。
- ・クラスⅡ⇒一般的名称に“先天性〇〇〇”が付与される。保険優位性を出さないと、臨む様な点数はまず付かない。また、クラスⅡの医療機器でも保険優位性が無いと、点数が付かない。

## 2) 開発戦略検討状況

### ● 開発リスクの明確化と対応

今年度の開発事業に際し、下記 2 点について生じた開発リスクに対応した。

#### 【開発リスク 1：再現性評価方法の確立】

本補助事業開発品は、立体造形品のために精度保証として、3D 評価が必要であり、計測機器の選択と計測方法を確立する必要があった。

計測機器は、工業用 CT スキャンを使用する事で解決したが、計測方法について、自重で変形が生じる特性によって正確な測定が不可能であった為、固定方法について解決を図った。

その際、測定時に製品と固定材の放射線コントラストが曖昧だと測定が難しくなることを、十分に考慮し進めた。

その結果、はっきりしたコントラストが得られ、固定材により変形を生じること無く、再現性評価が得られることとなった。

#### 【開発リスク 2：量産化体制】

本事業開発品に求められる品質として、「①再現性・②硬さ（軟質性）・③色相・④3D 形状であること」が求められる。

上記①～④を実現する為の体制を構築する必要があり、実際に体制作りの為に必要な事項として、以下(1)～(4)を実施中である。

#### (1) 各製造工程で必要とされる専用設備の設置

光造形工程において、これまで心臓モデル以外の製品と混載製造を行っていた為、精度、納期の面で影響が生じていた。そのため、専用設備を設置すること事により、問題の解決を図った。(平成 30 年度終了予定)

#### (2) 実際に設備を操作し、モノづくりを行うための技術スキルの整備

技術スキルに関しては、モノづくりに必要な作業標準を整備し、それに従い教育を実施。これにより、今後の人材育成において安定した技術習得を可能とした。(平成 29 年度終了)

#### (3) 製品の品質を担保するための保証システムの整備

本補助制度で設定した開発計画（QMS 対応として）に沿って、保証システムを構築。(平成 30 年度終了予定)

#### (4) すべての工程を管理する為のマネジメントシステムの整備

本補助制度の申請スケジュールに則り、完成させる予定である。(平成 30 年度終了予定)

### ● 薬事申請に必要なエビデンス収集

本補助事業開発品の薬事申請に必要な下記(1)～(3)のエビデンスをその入手し、それら結果を纏めた。

#### (1) 力学/物性試験データ

本補助事業開発品の製造規格と同様の手順で作製した試験片にて「硬さ、引張強度、引裂き強さ」試験を実施し、エビデンスを収集。

試験計画書はクロスエフェクトが作成し、試験は外部機関にて実施。

#### (2) リスクマネジメント評価記録

本補助事業開始以前に実施されたリスクマネジメントの結果に対する処置を経て、その評価を含めて実施。

そこから得られたアウトプットにより、事業所標準の作成など、医療機器製造販売体制の強化を図る。

### (3) 臨床データ

本年度期間中、20 症例の臨床データを獲得し、エンドポイントの候補選定及び評価方法について見解をまとめた。

さらには班会議にて、専門家により忌憚のない意見を頂き、治験デザインを立案。

### 3) 販売戦略等

- 販売チャネル、供給（生産、物流）体制

本項目については、平成 31 年 12 月に終了予定であるが、その前に、患者データの入手方法について検討し、web サービスの利用を決定。

web 上でデータのやり取りができる為、これまでのメディアのやり取りに比べて紛失などのリスクが低減できる。

- QMS 等の品質保証体制

次年度計画を前倒しし、平成 29 年 12 月より開始。体制づくりに必要な文書類として、以下を作成済み。

- ① 業務標準の一覧
- ② 業務標準（教育訓練、標準制定、組織業務分掌）
- ③ 職制及び権限についての組織図（暫定版）

### 4) 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 治験デザインの確立	① 臨床試験により、治験デザインを完成させる
知財	① 知財（海外出願検討）	① 検討猶予確保の為に PTC 出願を完了させる
技術・評価	① 再現性評価方法の確立 ② 量産化体制	① 形状維持方法を開発し、作業手順書を完成させる ② 設備設置が完了し、作業手順書を完成させる
その他事業化全般	特になし	特になし

## 1.6 平成 29 年度補助事業の成果概要

### (1) 補助事業の事業概要

平成 32 年 3 月の医療機器申請を目指す為に予定する治験の実施期間を考慮した結果、今年度の事業の目標として、治験前相談の実現、すなわち治験プロトコルを作成し、(独)医薬品医療機器総合機構にて治験相談を実現すること及び、販売チャネルの概要決定を事業の目標とした。

また一方で、医療経済上の価値、収益を確保する為のビジネスモデルを明確にする為の医療技術評価を行うことによって、医療費削減効果についても寄与できる事を証明する事とした。

これらを実現する為に、社内準備として量産体制の構築を目指す事とし、専用設備を導入し製造プロセスを完成させ、販売流通方法に於いて概要決定まで行う。具体的には、これらを確認たるものとするために臨床試験を行い、そこで得られた情報を的確にフィードバックを行う。同時にエンドポイントを明確にし、治験プロトコルを完成させる。

### (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
超軟質実物大 3D 精密心臓モデル	本事業開発品は、心臓を解剖学的に忠実に再現しており、且つ実心臓と同じ感触が得られる特徴により、解剖学的異常をより正確に理解できるのみならず、切開縫合などが可能で手術シミュレーションを実施する事が可能である。病理解剖の様に、実際の手術では不可能な位置を切開する事ができ、心臓の内部構造を詳細まで確認出来ることから、“手術時間の短縮”、“手術回数の削減”、“術式の確定”などの医学的有効性が期待できる。

### (3) 平成 29 年度の補助事業の成果と今後検討すべき課題

平成 29 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製品開発・評価 (クロスエフェクト) 1)再現性評価方法の確立 測定時の 3D 心臓モデルの固定方法を解決し、量産対応に繋げる。20 症例で評価を行う。	1)再現性評価方法の確立【進捗率 100% : ○】 専門家への相談を基に、軟質材料の自重変形を制御し、更に固定する為の下記材料候補の検証を行い、測定方法を確定した。 これらは、試験計測方法として作業手順書化されている。  ① 比重調整材料 1) グルコース 2) NaCl 何れも水 90g に対し 10g (10%濃度) 程度 $100/90 \div 1.1 \dots \rho$	1)再現性評価方法の確立 本開発項目は、平成 29 年度で終了。

平成 29 年度実施内容（業務計画書）

2) 量産試作

医療機器製造専用 3D プリンターを設置し、量産工程作製品の品質を 20 症例で評価。

1. 製品硬さ 2. 再現性（寸法公差）

現時点での達成状況（計画変更理由を含む）

② 液体のゲル化材料

- 1) 高分子吸水ポリマー（パンパース）  
2) ゼラチン、寒天など

③ X線透過率への対策材料

- 1) フィラー添加：金属の酸化物（アルミナ、シリカなど、ポリウレタン：CHNO より重い物質）  
2) その他：造影剤、モデルを蒸着

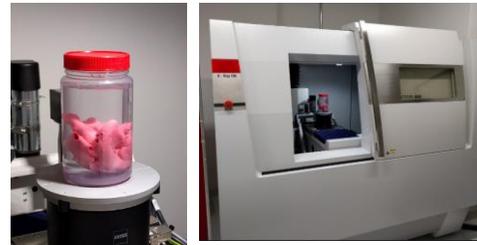


Fig.) CT 装置による測定検証

2) 量産試作【進捗率 100% : ○】

中子モデル製作用特殊樹脂仕様専用設備（シーメット社製 光造形機 ATOMm-4000）1 台のインストール作業が 2017 年 11 月 29 日に完了し、加工条件を構築。

その後、前後工程を含めた作業手順を確立し、治験実施の為の量産試作検証を実施した。これらの条件及び加工手順は、作業手順化されている。

なお、製造体制対象工程は、以下の通り。

- ①受注生産指示  
②3D データ構築  
③光造形モデル製作（マスターモデル）  
④光造形モデル製作（中子モデル）

今後検討・実施すべき事項

2) 量産試作

本開発項目は、平成 29 年度で一旦終了。今後平成 30 年度にマスターモデル製作用の設備を増設し、同様に評価を行っていく。

- ⑤シリコン型製作
- ⑥真空注型品製作
- ⑦製品検査
- ⑧梱包出荷納品



Fig.) シーメット株式会社製 光造形機  
ATOMm-4000 設置（2017年11月29日）



Fig.) 加工条件設定画面

平成 29 年度実施内容（業務計画書）

3) 力学試験、4) 物性試験

“JIS K 7312:1996：熱硬化性ポリウレタンエラストマー成形物の物理試験方法”に則り試験を実施。

現時点での達成状況（計画変更理由を含む）

3) 力学試験、4) 物性試験【進捗率 100%：○】

当初、材料メーカー公表のデータが、本事業開発品が該当する JIS 規格に適合した試験を行っていた為、このデータを Pmda に提出する方向に転換を図ったが、あくまでメーカー基準値として扱う事にし、結果、当初の計画通り、本試験を実施。

なお、当社設備での実施は難しく、外部試験機関にて実施。

試験方法は以下の通り。

(1) 硬さ試験

JISK6253-3:2012 “加硫ゴム及び熱可塑性ゴム-硬さの求め方-第 3 部:デュロメーター硬さ”

・試験の詳細

試験片形状：1m 厚シートを 10mm 積層

試験温度：23±2℃

試験装置：高分子計器(株) アスカーゴム  
硬度計（デュロメーター）E 型

(2) 引張試験

JISK7312:1996 “熱硬化性ポリウレタンエラストマー成形物の物理試験方法

・試料及び試験片の詳細

試験片作製方法：シートより打抜き加工

試験片形状：ダンベル状 3 号

試験片数：3

・試験の詳細

試験温度：23±2℃

試験速度：毎秒 8.3mm

使用試験機：インストロン社製 デュアル  
コラム卓上型万能試験シス  
テム 5969  
インストロン社製 自動接触  
式伸び計 AutoX750

試験機許容量：ロードセル式 1kN

今後検討・実施すべき事項

3) 力学試験、4) 物性試験

本開発項目は、平成 29 年度で終了。但し、本データだけでは不足なので、平成 30 年度に新たな試験を行なう予定。

平成 29 年度実施内容（業務計画書）

5) 生物学的安全性試験  
 使用者に対する生物学的安全性試験を実施。（皮膚刺激性試験の実施）

現時点での達成状況（計画変更理由を含む）

(3) 引裂試験  
 JISK7312:1996 “熱硬化性ポリウレタンエラストマー成形物の物理試験方法”  
 ・ 試料及び試験片の詳細  
 試験片作製方法：シートより打抜き加工  
 試験片形状：ダンベル状 3 号  
 試験片数：3  
 ・ 試験の詳細  
 試験温度：23±2℃  
 試験速度：毎秒 1.7 mm  
 使用試験機：インストロン社製 デュアル  
 コラム卓上型万能試験システム 5969  
 試験機許容量：ロードセル式 1kN

結果、下表の数値結果となった。

Table.) 試験記録

PL-00 試験項目	条件	測定値
① 硬さ試験	—	E9
② 引張試験	引張強さ	1.39 (MPa)
	100%引張応力	0.095 (MPa)
	300%引張応力	0.497 (MPa)
	切断時伸び	510 (%)
③ 引裂き試験	引裂力	—
	引裂強さ	0.046 (N/mm)

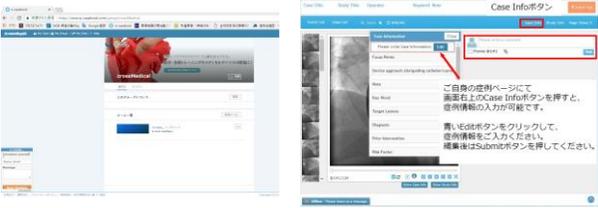
5) 生物学的安全性試験【進捗率 100%：○】  
 リスクマネジメントで挙げられた、ラテックスアレルギーの原因である天然ゴムの含有量を調査。  
 当該材料に天然ゴムが含有されていない事がデータにより明らかとなったため、試験は実施せず。  
 しかし、本項目に対する評価は必要と考えた

今後検討・実施すべき事項

5) 生物学的安全性試験  
 本開発項目は、平成 30 年 4 月 25 日 29 年度で終了。  
 今後、薬事申請添付データとして扱う。

平成 29 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) リスクマネジメント リスクを再評価。</p>	<p>為、下記資料をもとに評価を実施し、その記録を評価報告書にまとめた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全データシート</li> <li>・ラテックス不使用証明書 (以上、材料メーカー提供)</li> <li>・JIST0993-1_2012 医療機器の生物学的評価- 第 1 部: リスクマネジメントプロセスにおける評価及び試験 (JIS 規格文書)</li> </ul> <p>6) リスクマネジメント【進捗率 100% : ○】 2017 年 12 月 13 日に実施し、集計が終了。 本補助事業開発品の製造及び妥当性確認の為に実施する全ての工程を 56 に細分化し、ハザードを約 350 件抽出。関連する文書類として、以下業務規程などの作成や見直しを行った。 現在運用中である。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書</li> <li>2. 品質マニュアル</li> <li>3. 文書管理規程</li> <li>4. 記録管理規程</li> <li>5. 設計・開発管理規程</li> <li>6. 教育訓練規程</li> <li>7. 組織・業務分掌規程</li> <li>8. オーダーシート</li> <li>9. 検査成績書</li> <li>10. 工程・出荷検査規格表</li> <li>11. 各工程作業手順書</li> <li>12. 車両管理手順書</li> <li>13. 指示書発行手順書</li> <li>14. 顧客所有物取扱規程</li> <li>15. 設備管理手順</li> <li>16. 購買管理規程</li> <li>17. 製品保管手順書</li> </ol>	<p>6) リスクマネジメント 本開発項目は平成 30 年 4 月 25 日 29 年度で一旦終了したが、上記①-2)にて、新規設備増設に対するリスクマネジメントが生じる。</p>

平成 29 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>②販売戦略（クロスエフェクト）</p> <p>1) 販売計画作成 国内販売計画を立案。</p> <p>2) 販売体制構築・チャネル確保 医療経済上の価値、収益を確保する為のビジネスモデルを明確にする為の医療技術評価を行う。 国内販売組織・体制を構築。</p>	<p>18. 梱包手順書 19. 試験計測器管理規程 以上</p> <p>1) 販売計画作成【進捗率 100% : ○】 本項目は既に終了。 立案済み計画項目は下記の通り。</p> <p>1. 顧客ターゲットの決定 2. 販売価格の決定 3. 販売戦略の決定 ①営業方法 ②販売促進方法 ③教育訓練（トレーニングなど） 4. 広告宣伝戦略の決定 その他 etc</p> <p>2) 販売体制構築・チャネルの確保 【進捗率 50% : ○】 医療評価については、③-3) 項にて最終評価を行い、本項では、専ら国内販売組織・体制・チャネル確保に努める。 販売体制構築については、受注システムの導入検討を終え、作業手順書を用いた臨床試験にて運用テストを行い、治験実施にも耐えうるシステムである見通しが立った。</p> <p>※ (3) ① - 2) 量産試作にて示した、①、⑧が本項での開発内容となる。</p> <p>①受注生産指示 ⑧梱包出荷納品</p> <p>販売チャネルについては、代理店契約する事で事業方針が決まり、大凡の契約数について見通</p>	<p>1) 販売計画作成 本開発項目は、平成 29 年度で終了。</p> <p>2) 販売体制構築・チャネルの確保 医療評価については、③-3) 項にて最終評価を行い、本項では、専ら国内販売組織・体制・チャネル確保に努める。 販売チャネルの構築を、販売計画に則り代理店契約を進める。</p>

平成 29 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>しが立った。 対象となる医療施設数を考慮しながら、契約を結んでいく。</p>  <p>Fig.) WEB 受注システム</p>	
<p>③臨床研究（国立循環器病研究センター/クロスメディカル/クロスエフェクト）</p> <p>1) 再現性評価方法の確立に対する臨床評価（国立循環器病研究センター） 再現性評価の為の臨床試験を 20 例実施。 （症例データの提供）</p>	<p>1) 再現性評価方法の確立に対する臨床評価 【進捗率 100%：○】 20 症例の臨床データを国循経由にて提供頂き、臨床評価を実施。 症例は以下に記載する内容であり、再現性と臨床現場で使用出来るかについて評価。 評価結果記録は作成済み。</p> <p>No.1 / #105 / 1706008 / 2 ヶ月・男児 左室低形成、肺動脈閉鎖、僧帽弁狭窄、部分肺静脈還流異常症、心房中隔欠損、心室中隔欠損、肺動脈連続性欠如、両側動脈管、下大静脈欠損、奇静脈結合</p> <p>No.2 / #106 / 1707005 / 1 歳・男児 解剖学的修正大血管転位（内臓は正位）</p> <p>No.3 / #107 / 1707027 / 4 歳 9 ヶ月・不明 ファロー四徴再手術後、右室流出路狭窄（異常筋束）</p>	<p>1) 再現性評価方法の確立に対する臨床評価 本開発項目は、平成 29 年度で終了。</p>

平成 29 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

No.4 / #108 / 1707029 / 不明・女性  
有症候性の HOCM

No.5 / #110 / 1707102 / 8 ヶ月・不明  
ファロー四徴、肺動脈閉鎖、主要体肺側副動脈  
(MAPCA)、BT シャント後

No.6 / #111 / 1707103 / 1 歳 2 ヶ月・女児  
遠隔型両大血管右室起始、両側肺動脈絞扼術  
後、カテーテルによる心房中隔裂開術後

No.7 / #112 / 1708080 / 4 歳・男児  
左側相同、右胸心、右室型単心症、共通房室弁、  
肺動脈閉鎖、奇静脈結合

No.8 / #113 / 1709068 / 37 歳・女性  
DORV(subpulmonary VSD), sub valvular PS,  
post lt.BT shunt 後 ASD creation 後

No.9 / #114 / 1709069 / 1 歳・不明  
polysplenia の患者で、I.L.L(N)DORV、PS、  
TAPVR、bil SVC、OVC absence で VSD が大動脈  
弁に近い remote type

No.10 / #115 / 1709070 / 2 ヶ月・女児  
DORV PA VSD (subaortic + remote)

No.11 / #116 / 1709138 / 10 ヶ月・女児  
DORV、remote VSD、PAB 後

No.12 / #118 / 1710026 / 不明・女児  
総動脈幹症類縁疾患

No.13 / #119 / 1710027 / 1 歳 6 か月・不明  
21 トリソミー、AVSD (Type C)、DORV、PA

平成 29 年度実施内容（業務計画書）

2) 量産試作に対する臨床評価（国立循環器病研究センター）  
量産工程での製品に対する評価として、臨床試験を 20 例実施。

現時点での達成状況（計画変更理由を含む）

No. 14 / #120 / 1710053 / 11 ヶ月・男児  
ファロー四徴 BT シヤント後

No. 15 / #122 / 1711107 / 47 歳・男性  
ccTGA (VSD, PS あり未治療)

No. 16 / #123 / 1802036 / 8 ヶ月・不明  
DORV PS d-MGA

No. 17 / #124 / 1802143 / 不明・不明  
ccTGA

No. 18 / #125 / 1802144 / 不明・不明  
ccTGA

No. 19 / #126 / 1803037 / 11 ヶ月・不明  
修正大血管転位、心室中隔欠損、肺動脈狭窄

No. 20 / #128 / 1803142 / 4 ヶ月・女児  
ccTGA  
右側の上大静脈、下大静脈が胸腔内で左側の心房に接続し、左側にある右室に接続→大動脈起始。左房、左室は右側にあり。→肺動脈起始

以上

2) 量産試作に対する臨床評価【進捗率 75% : ○】  
上記③-1) 項症例データを使用し、評価を実施。新規設備投入後の量産ラインでの試作品を臨床評価し、問題ない事を確認。

今後検討・実施すべき事項

2) 量産試作に対する臨床評価。  
本開発項目は、平成 29 年度で一旦終了したが、平成 30 年度にマスター型用の設備を増設し、同様に評価を行っていく。

平成 29 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>(症例データの提供)</p> <p>3) 治験デザイン作成 規制当局との折衝及び立案を行う。（治験方法、症例数、対象症例など） （国立循環器病研究センター、クロスメディカル）</p> <p>治験デザイン構築の為、臨床試験を 20 例実施。 （症例データの提供：国立循環器病研究センター、モデル製作：クロスエフェクト）</p> <p>プロトコル作成と並走し、治験エンドポイントを決定させ順次盛り込み、併せて医療費削減効果検証を行う。 （国立循環器病研究センター、クロスメディカル）</p>	<p>臨床評価結果を作成。 また、これらの結果を踏まえて各種作業手順書を作成。 以下、評価表の一部を掲載。</p> <p>3) 治験デザイン作成【進捗率 100% : ○】 クロスメディカル社及び国立循環器病研究センター白石医師と国立循環器病研究センター臨床試験推進センター山本晴子先生と打ち合わせを実施し、治験デザインの大枠が決定。臨床試験より得られたデータにより分析を進め、以下にてデザインを作成。</p> <p><b>【対象症例】</b> 以下の 10 症例が対象。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) ファロー四徴症（心室中隔欠損兼肺動脈閉鎖を含む）</li> <li>(2) 両大血管右室起始</li> <li>(3) 完全および修正大血管転位</li> <li>(4) 大動脈離断及び縮窄</li> <li>(5) 多孔性心室中隔欠損症</li> <li>(6) 多発性心房中隔欠損症</li> <li>(7) 単心室症</li> <li>(8) 三尖弁閉鎖症</li> <li>(9) 肺動脈閉鎖症</li> <li>(10) 左心低形成症候群</li> </ol> <p><b>【エンドポイント】</b> 以下をエンドポイントとして設定する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 治療方針・手術方針決定</li> </ol>	<p>3) 治験デザイン作成 本開発項目は、平成 29 年度で終了。</p>

平成 29 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>(2) 心停止時間 (3) 死亡率（術後 2 週間生存率）</p> <p><b>【治験デザイン概要】</b> 比較対象群を置かない下記(1)と(2)を比較する形で評価する。 (1) 既存の画像診断後に診断した術式 (2) 既存の画像診断後に本補助事業開発品を用いて診断した術式 以上を比較する。 結果は、実際に手術をした際にどちらが正しかったかを判定する。 尚、ランダム化や盲検化はなし。</p> <p><b>【臨床試験実施数】</b> 最終的には Pmda 治験相談で決定する為、暫定であるが、以下の内容で設定。 (1) 症例数：30 症例 (2) 施設数：10 施設 (3) 実施期間：FPI～LPO は 7 ヶ月</p> <p>臨床試験については、国立循環器病研究センター経由で各施設より症例提供頂き、(株)クロエフエクトにて製作後に提供し、臨床試験を実施した。</p>	

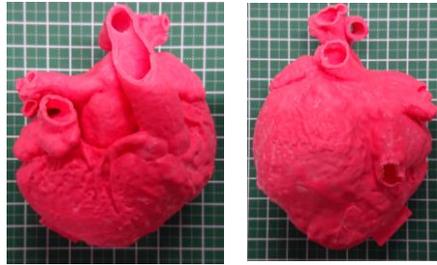
平成 29 年度実施内容（業務計画書）

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

以下、製作モデル写真を記載する。

No.2 / #106 / 1707005 / 1 歳・男児  
解剖学的修正大血管転位（内臓は正位）



No.3 / #107 / 1707027 / 4 歳 9 ヶ月・不明  
ファロー四徴再手術後、右室流出路狭窄



No.5 / #110 / 1707102 / 8 ヶ月・不明  
ファロー四徴 他



平成 29 年度実施内容 (業務計画書)

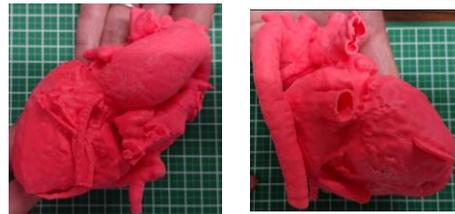
現時点での達成状況 (計画変更理由を含む)

今後検討・実施すべき事項

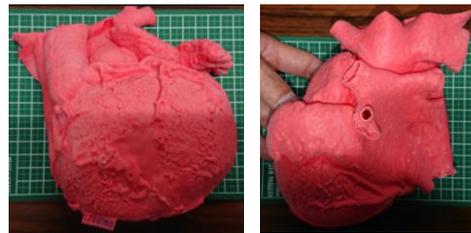
No. 6 / #111 / 1707103 / 1 歳 2 ヶ月 ・ 女児  
遠隔型兩大血管右室起始 他



No. 7 / #112 / 1708080 / 4 歳 ・ 男児  
右室型単心症 他



No. 8 / #113 / 1709068 / 37 歳 ・ 女性  
DORV(subpulmonary VSD) 他

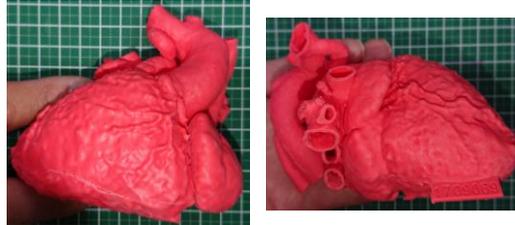


平成 29 年度実施内容 (業務計画書)

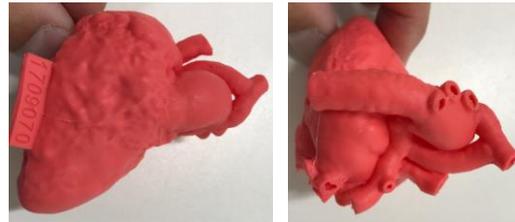
現時点での達成状況 (計画変更理由を含む)

今後検討・実施すべき事項

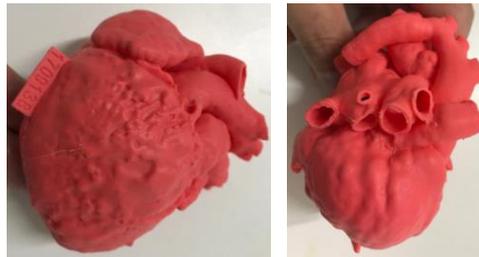
No.9 / #114 / 1709069 / 1 歳・不明  
I. L. L(N) DORV 他



No.10 / #115 / 1709070 / 2 ヶ月・女兒  
DORV PA VSD (subaortic + remote)



No.11 / #116 / 1709138 / 10 ヶ月・女兒  
DORV、remote VSD、PAB 後

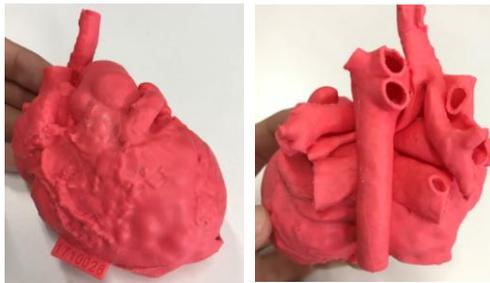


平成 29 年度実施内容 (業務計画書)

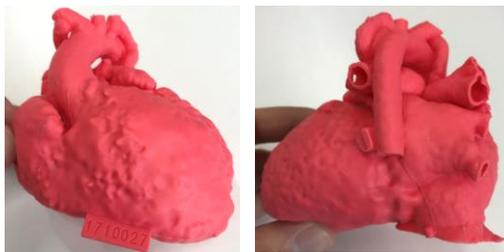
現時点での達成状況 (計画変更理由を含む)

今後検討・実施すべき事項

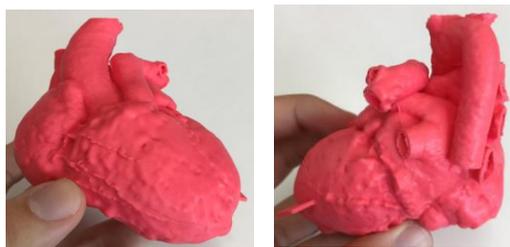
No.12 / #118 / 1710026 / 不明・女兒  
総動脈幹症類縁疾患



No.13 / #119 / 1710027 / 1歳6か月・不明  
21トリソミー、AVSD (Type C)、DORV、PA



No.14 / #120 / 1710053 / 11ヶ月・男児  
ファロー四徴 BT シヤント後



平成 29 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)

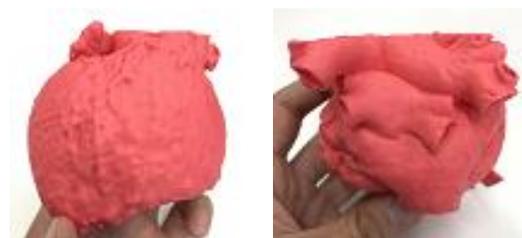
No. 15 / #122 / 1711107 / 47 歳・男性  
ccTGA (VSD, PS あり未治療)



No. 16 / #123 / 1802036 / 8 ヶ月・不明  
DORV PS d-MGA



No. 17 / #124 / 1802143 / 不明・不明  
ccTGA



今後検討・実施すべき事項

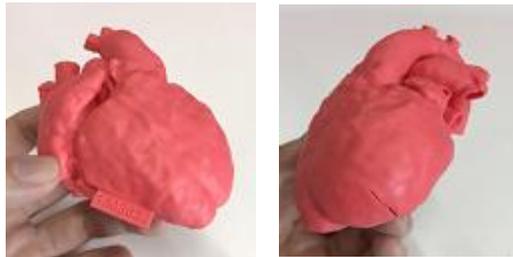
平成 29 年度実施内容（業務計画書）

現時点での達成状況（計画変更理由を含む）

No. 18 / #125 / 1802144 / 不明・不明  
ccTGA



No. 19 / #126 / 1803037 / 11 ヶ月・不明  
修正大血管転位、心室中隔欠損、肺動脈狭窄



No. 20 / #128 / 1803142 / 4 ヶ月・女児  
ccTGA

右側の上大静脈、下大静脈が胸腔内で左側の心房に接続し、左側にある右室に接続→大動脈起始。

左房、左室は右側→肺動脈起始。

心室は upstairs-downstairs に並んでいる。

肺血管抵抗が高い。

今後検討・実施すべき事項

平成 29 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）



（以上、製作モデル写真記載。）

尚、㈱クロスメディカルにて、臨床評価を行った際に実施したヒアリングの中で、使用状況について、以下の情報を入手した。

No. 2 / #106 / 1707005 / 1 歳・男児  
解剖学的修正大血管転位（内臓は正位）

【術式確定】：心室内血流路作成に際して、心室中隔欠損孔と旧肺動脈弁の位置関係が特殊であったため、モデル使用により通常の右室切開からのアプローチでなく肺動脈弁越しにアプローチ。術後房室ブロックなし、遺残短絡なし。ヨーロッパの国際学会でも評価を受けた。

No. 7 / #112 / 1708080 / 4 歳・男児  
右室型単心症 他

【術式変更】：モデルを使用することにより、前回の同手術と異なる術式を選択し、前回失敗した手術を成功させることができた。Fontan 手術の際の導管の位置を変更。になった。3D

今後検討・実施すべき事項

平成 29 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

構築の CT 画像よりも、手にして具体的に吻合の位置や導管の方向などを確認することができたため、術式検討にきわめて有用であった。また、心臓内部の構造のみならず、周囲の結果も含めた全体像を手にとって検討することができ、術前に十分な時間を取って手術方法を検討することが可能であった。またそれを術者以外の外科医や小児科医にも説明することが容易であった。

No.10 / #115 / 1709070 / 2ヶ月・女兒  
DORV PA VSD (subaortic + remote)

【術式変更】：BT shunt 手術後に体重増加不良で難渋しており、その後の手術方針は未だ決定出来ていない。体重増加が得られれば、3Dモデルを使用して2心室修復が可能か、1心室循環を目指すのか、カンファレンスで相談する予定。

- 3Dモデルを製作し知りたいこと
- Ao が右室より起始していて（TGA 関係）、coronary は TGA の shaher1 の走行をしている。
- ・subaorticVSD は 6mm 程であり、2心室修復を目指す際に LVOTS は大丈夫か？
- ・RV-PAconduit をたてるのに Ao や coronary が邪魔にならないか。
- ・2心室の容量はあるが、2心室修復可能かどうか。

No.11 / #116 / 1709138 / 10ヶ月・女兒  
DORV、remote VSD、PAB 後

平成 29 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

【術式変更】：流出路心筋切除を行わなければ流出路狭窄になるのは術前にモデルを見てからこそできた。伝導系の予測や切除範囲の予測、縫合ラインの予測、パッチのイメージングができていたから今回の術式をスムーズに行えたし、右室切開線もモデルでイメージができていたため、最小限に小さくできたと考える。

術式が困難になるため、モデルがなかった場合に Glenn 手術を行っていた可能性もあるが、VSD の大きさや位置関係から、Glenn 手術を選択した場合でも流出路心筋切除は必要だったろうと考えられた。モデルがなかった場合は単純な DKS+Glenn 手術にしていた可能性が高いと考える。

使用するパッチなどが異なってくるため、術前に必要な最低限の材料を用意することができるので医療経済の効果は高いと考える。また、今回の術式では単心室修復になるか、二心室修復になるかも異なるため、二心室修復ができた今回の結果は今後の経過から考えても医療経済効果はあったと考える。

また、モデルがなかった場合、心室を開けて形態を見てから術式が最終決定されるため、手術メンバーに気持ちの余裕がないだけでなく、看護師や臨床工学技士、麻酔科にも様々なシチュエーションに備えて準備をしてもらわなければならない、負担をかけることになる。

No. 13 / #119 / 1710027 / 1 歳 6 か月 ・ 不明  
21 トリソミー、AVSD (Type C)、DORV、PA

【術式変更】：前医で二心室修復不能と判定さ

平成 29 年度実施内容（業務計画書）

4) 治験プロトコル作成

治験プロトコルを国循とクロスメディカル両者で作成。(国立循環器病研究センター、クロスメディカル)

現時点での達成状況（計画変更理由を含む）

れグレン手術の方針となっていた。当科をセカンドオピニオンでに受診した。当科では、内科医の心エコー所見により二心室修復は可能と判断。しかし、さらに確信を得たいため 3D モデルを依頼。心室内の構造がはっきりし、VSD から Ao までのリルーティングルートがイメージできた、確信を得た。

グレン手術からフォンタン手術へと向かう単心室血行動態の予後は、21 トリソミー合併症例では非常に悪い。可能であれば二心室修復に向かいたい症例であり、方針を転換できたことは大きな意味を持つ。

No.14 / #120 / 1710053 / 11 ヶ月・男児  
ファロー四徴 BT シヤント後

【術式確定】：右室流出路から心室中隔欠損孔を遮るように横切る構造物あり、模型にてこれが三尖弁を支える弁下構造物であると診断。切断できないと断定し、同構造物を温存したまま心室中隔欠損孔のパッチ閉鎖を行った。閉鎖には難渋したが、術前に予測されていたため遺残短絡なく、三尖弁逆流なく手術を行うことが出来た。

同様の構造物を切断した事で在院死亡した症例があった事を他院の先生から後に伺った。

(以上、ヒアリング内容記載。)

4) 治験プロトコル作成【進捗率 30% : ○】

③-3) 項にて集めた症例をもとに、治験プロトコルの作成に着手。これまでに挙げられた有効性及び評価方法などの情報を集約した結果、治験デザインが決まり、治験プロトコルの作成に着手した。

今後検討・実施すべき事項

4) 治験プロトコル作成

平成 30 年度に引き継ぎ、治験プロトコルの作成を進め、完成させる。  
国立循環器病研究センターとクロスメディカル社にて実施する。

平成 29 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>5) 班会議（国立循環器病研究センター） 本補助事業開発品に対する班会議を実施し製品へのフィードバックを図る。</p>	<p>平成 30 年度に跨る計画への変更理由としては、必要な症例が年度末まで掛かった事で、着手が遅れた為である。</p> <p>5) 班会議【進捗率 100%：○】 平成 29 年 1 月 13 日に、以下の専門家に参加頂き、開催された。 主なテーマは、 (1) MSCT 撮影条件 (2) 評価パラメーター・エンドポイント (3) 対象症例についての確認</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター 教育推進部 部長／ 病院 小児循環器部 白石公 先生</li> <li>2. 同 小児循環器部 特任部長 黒寄健一 先生</li> <li>3. 同 小児心臓外科 部長 市川肇 先生</li> <li>4. 同 小児心臓外科 医長 帆足孝也 先生</li> <li>5. 同 放射線科 神崎歩 先生</li> <li>6. 長野県立こども病院 循環器小児科 副部長 武井黄太 先生</li> <li>7. 静岡県立こども病院・循環器科 医長 佐藤慶介 先生</li> </ol>	<p>5) 班会議 平成 29 年度に実施すべき班会議は終了した。 しかし、治験の実施に向け、 (1) 製品評価について (2) 薬事申請状況の説明 (3) その他専門家からの意見の吸い上げ</p> <p>が必要と判断し、平成 30 年度も本補助事業に関する医療施設の専門家が意見を集約する機会として班会議を実施する。</p>

平成 29 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) 治験実施（国立循環器病研究センター） プロトコルに従った治験を実施。</p>	<p>8. 京都府立医科大学・小児心臓血管外科 病院教授 山岸正明 先生</p> <p>9. 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・心臓 血管外科 小谷恭弘 先生</p> <p>10. (株)クロスエフェクト 代表取締役 竹田正俊</p> <p>11. (株)クロスメディカル 専務取締役 畑中克宣</p> <p>12. 同 薬事戦略担当 柳田久幸</p> <p style="text-align: right;">以 上</p> <p>6) 治験実施 (平成 30 年度より開始)</p>	<p>6) 治験実施 (平成 30 年度より開始)</p>
<p>④薬事戦略（クロスメディカル）</p> <p>1) 体制づくり 医療機器製造販売事業全体組織を構築 する。（職制、権限、手順書など）</p> <p>2) 業許可取得 医療機器製造販売業を取得。</p> <p>3) Pmda 相談</p>	<p>1) 体制づくり【進捗 100%】 体制づくりに必要な最低限の文書類を作成。 (1) 業務標準の一覧 (2) 業務標準 (3) 職制及び権限についての組織図</p> <p>2) 業許可取得 (平成 30 年度より開始)</p> <p>3) Pmda 相談【進捗 30% : △】</p>	<p>1) 体制づくり 本開発項目は、平成 29 年度で終了。</p> <p>2) 業許可取得 (平成 30 年度より開始)</p> <p>3) Pmda 相談</p>

平成 29 年度実施内容（業務計画書）

治験プロトコル相談を実施。  
治験デザインを当局に相談しながら作成し、プロトコルに繋げる。  
治験前相談を実施し、治験プロトコルに対する判断を頂く。

4) 薬事申請  
当局への医療機器申請

現時点での達成状況（計画変更理由を含む）

2018 年 1 月 29 日に Pmda 相談を実施。  
相談対応部署：医療機器審査第三部  
それまで、電子メールでのやりとりを多数行っていたが、3D モデル報告書の臨床試験データを持参し、以下のテーマについて相談。  
エンドポイント設定の際の留意点や評価方法についてのアドバイスを頂いた。  
(1) エンドポイント（案）  
(2) 評価パラメーター  
(3) 治験デザイン

4) 薬事申請  
(平成 31 年度より開始)

今後検討・実施すべき事項

平成 30 年度に引継ぎ、治験実施までに必要な相談を実施していく。

4) 薬事申請  
(平成 31 年度より開始)

#### (4) 29 年度の到達点（総括）

平成 29 年度本事業は、「次年度開始の治験に向けて準備」を社内社外ともに進める事を到達点としていた。以下、項立て毎に総括していく。

①製品開発・評価に於いては、「1)再現性評価方法の確立」として超軟質立体造形品の 3D 再現性評価という新たな測定方法を確立し、海外 Patent を考慮した PCT 出願までを年度内に終了した。

また、「2)量産試作」では、専用生産工程構築の為の、新規専用設備導入を終え、製造工程での作業標準書類の整備までを年度内に完了させ、治験に向けた社内生産体制を確立させた。同時に、「3)力学試験、4)物性試験、5)生物学的安全性試験、6)リスクマネジメント」と治験機器概要書作成に向けた、医療機器としての有効性安全性評価を行い、エビデンス構築を年度内に終了した。

これらエビデンスの構築前には、エンドポイントや評価方法の方向性を確認するため、Pmda 相談を実施した。

続いて、②販売戦略に関しては、「1)販売計画作成」として、全国販売する為に必要な数値を収集し、販売計画の概要作成を完了した。一方、「2)販売体制構築・チャネル確保」では、DICOM データの授受方法・管理を改めるべく受注システム開発を進め、製造前後のプロセス標準化においても順調に進める事が出来た。現在、製造前後工程の標準作業を確立させ、文書化が終了している。

一方、社外的な治験準備として、③臨床研究に於いては、「3)治験デザイン作成」において、PMDA 相談の元、エンドポイントデータ収集フォーマット「3D 心臓モデル報告書」を完成させ、20 症例の臨床試験を実施した。臨床結果として、当初目論見のエンドポイントが、明確になり、術時間削減さらには、医療費削減効果をもたらす事が明確となった。今年度は、更に臨床試験データを収集し「4)治験プロトコル作成」で国立循環器病センター臨床試験センター協力の元、プロトコル骨子まで完成させた。また、1月 13 日開催の「5)班会議」に於いて、全国の主要な先生方の意見を集約し、本医療機器のエンドポイントを明確にし、「3D 心臓モデル報告書」を治験仕様へとブラッシュアップし、治験プロトコルを完成させ、次年度の「6)治験実施」に繋げていく。

さらには、④薬事戦略に於いて、次年度予定の「1)体制づくり」を前倒しで進める事ができ、「3)Pmda 相談」を班会議後の 1月 29 日に実施した。

全体的に当初の計画より多少の遅れはあるものの、次年度治験実施に向けての準備成果はほぼ終了している。

## 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
	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。	○十分
	5Forces等の市場構造分析は十分に行っていますか。	○十分
	マーケティング戦略(市場のセグメント化、ターゲットとするセグメント、自社のポジショニング等)は明確になっていますか。	○十分
	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。	○十分
	コア技術の開発戦略は明確になっていますか。	○十分
	どのような効果があるか明確になっていますか。	○十分
	既存手段に比べた違いが明確になっていますか。	○十分
	どのようなリスク(含む禁忌)があるか明確になっていますか。	○十分
	既存手段に比べた違いが明確になっていますか。	○十分
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を持っていますか。	×不十分
	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。	該当せず
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。	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は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。	該当せず
	知的財産の権利化またはノウハウ保護に対する予算・体制・規程は確保されていますか。	○十分
模倣品・侵害者が現れたときの対応について明確になっていますか。	○十分	
販売・物流	販売チャン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。	△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。	△一部
	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。	○十分
	売上、コスト(変動費・固定費)、利益、減価償却等を考慮した計数的な計画は明確になっていますか。	○十分
	十分な収益性が得られることが明確になっていますか。	○十分
その他	事業拡大に伴い、どのタイミングでどのような人材・資金がどの程度必要になるか明確になっていますか。	○十分
	海外に対する戦略は明確になっていますか。	△一部
	当該事業に対するリスクの洗い出しは十分に行われていますか。	○十分

## (2) 平成 29 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

事業体制の変更改善は特になし。

### 2) 事業の進め方

クロスエフェクト、クロスメディカルと同一社屋に存在し、また、国立循環器病研究センター 白石医師とも、本プロジェクト開始の 2009 年から 8 年余りの関係であり、問題なく行えている。今後は、治験実施に向け、更に全国多施設にご協力いただく事になるが、白石医師とより綿密に意思疎通を計り継続して進めて参りたい。

### 3) その他

本補助事業に於いて、設定した開発項目の中で特に重要な項目は“臨床研究”であり、いかに有効なエビデンスを入手する事ができるかが重要であった。

その為には、必要な症例情報を医療施設から提供頂かなければならなかったが、思った程症例収集が進まず、結果的に治験プロトコル作成の遅延に繋がった。

先天性心疾患は、国内でも非常に希で症例数が少なく、この様な事態は事前に対策し、症例収集に工夫が必要であったと感じている。

今後実施する治験に関しても同様の問題がある為、近似症例群などといったグループ分け等の提案を Pmda に行い、症例収集の効率化を図るなど進めたいと考えている。

(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	変更なし	—	—
機器スペック・ ビジネスモデル	変更なし	—	—
事業化体制	変更なし	—	—
事業化計画 (開発・薬事・上 市スケジュール)	<p>①製品開発・評価（クロスエフェクト）</p> <p>2) 量産試作 平成 29 年 10 月～平成 30 年 3 月</p> <p>3) 力学試験 平成 29 年 9 月～平成 29 年 12 月</p> <p>4) 物性試験 平成 29 年 9 月～平成 29 年 12 月</p> <p>6) リスクマネジメント 平成 29 年 9 月～平成 29 年 11 月</p> <p>③臨床研究</p> <p>4) 治験プロトコル作成 平成 29 年 10 月～平成 30 年 3 月</p> <p>④薬事戦略（クロスメディカル）</p> <p>1) 体制づくり 平成 30 年 1 月～平成 30 年 3 月</p> <p>【知財戦略】 特許出願検討</p>	<p>設備追加の為の計画変更。 平成 29 年 10 月～平成 30 年 9 月</p> <p>試験項目追加の為の計画変更 平成 29 年 9 月～平成 30 年 7 月</p> <p>試験項目追加の為の計画変更 平成 29 年 9 月～平成 30 年 7 月</p> <p>上記①-2)に於いて、設備追加の為の計画 変更（リスクマネジメントの追加） 平成 29 年 9 月～平成 30 年 9 月</p> <p>治験デザインが遅れた為の変更。 平成 30 年 4 月～平成 31 年 1 月</p> <p>開発スケジュールの前倒し 平成 29 年 12 月～平成 30 年 3 月</p> <p>製品市場戦略見直しの為の変更。 平成 30 年 4 月～平成 31 年 3 月</p>	<p>マスターモデル製作用光造形機を追加す る為。</p> <p>特性を反映したオリジナルの試験項目が 開発医療機器の特性を示すのに必要であり、 差別化にもつながると判断し、追加試験 を実施する。</p> <p>平成 29 年度に予定した試験は全て終了し たが、新たにリスクマネジメントで挙げた 市販品医療用アルコール浸漬に対する 試験が必要となり、追加試験を実施する。</p> <p>上記“①-2) 量産試作”の変更箇所に対す るリスクマネジメントが必要であると判 断したため。</p> <p>治験デザイン構築において、希望する症例 が予定通り収集出来なかった為</p> <p>臨床評価の為、実際に製品を製造しながら 体制づくりを行った方が、より事実即し た内容で構築できると判断した。</p> <p>製品市場性を強化する為。（伴走コンサル でのアドバイスによる）</p>

(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	該当なし	
知財	PCT 海外出願への切替え (国際調査報告書を入手し今後の事業展開を決める)	本件、特許事務所への相談を終え手配済み。2月1日付けでの出願が完了。
技術・評価	該当なし	
その他事業化全般	医療機器承認以外のカテゴリー（クラスI）での事業化	クラスI医療機器での上市に関する懸念事項を解消すべく、関係各所（規制当局）に対し、相談を実施中。
	成人分野への展開	本補助事業では、先天性心疾患を対象としており、年齢制限は設けていない。小児の場合、医学的有効性がより顕著であるというだけであり、成人分野への対応も可能である。

(5) 継続条件への対応状況

継続条件	対応状況
平成29年度中に、本品の医療経済上の価値、収益を確保するためのビジネスモデルを明確にするための医療技術評価を行うこと。	<p>平成29年度の事業において、すでに「3. (3) 平成29年度の補助事業の成果と今後検討すべき課題」で記した通り医療技術評価を行い、本品の医療経済上の価値を確認でき、収益を確保するためのビジネスモデルを明確にできた。</p> <p>即ち、医療経済上の価値＝本品の医療機器としての明確な効果・有効性であり、さらに、その効果・有効性が、医療費削減につながっている事が、データとして確認できた。</p> <p>更には、収益を確保するためのビジネスモデルであるが、まずは、本品の医療機器承認の実現性の具現化であり、これまで明確でなかった、先の有効性が明確になった事、また、治験内容が費用面も含めより具体化された事、また、そのスケジュールが、当該事業内で実施可能である事を、専門家の相談の間で明らかになった事は、今年度の事業に於いて非常に大きな成果であった。</p> <p>再度となるが、本品の医療技術評価内容と結果概要は、具体的に以下の通りであった。</p> <p>今年度事業に於いて、その医学的有効性を確認する為、20例の臨床試験を行な</p>

継続条件	対応状況																								
	<p>った。</p> <p>現段階で、全ての症例に於いて、“術式変更による手術回数の削減”、“術式の確定”が、得られており、勿論“手術時間の短縮”にも有効性が見られており、我々の設計通りのものとなっている。</p> <p>段階的手術回数の削減への影響も確認でき、結果、手術回数の削減や数年後心機能破綻の可能性が低下し、予後の医療経済性に大きな貢献が見込めた。</p> <p>続いて、症例問わずに期待できる医学的有効性として、「心肺停止時間の短縮」をデータとして収集を行った。比較データが現状不十分な所もあるが、こちらも現状分析結果は、当初目論んでいた時間短縮を裏付けるデータが取得出来ている。</p> <p>本補助事業開発品によって期待できる医療経済性について、下記のように費用算出を行った。</p> <p>これまでの評価で、手術回数が削減された場合の効果が大きく、対象となる症例に対して費用分析を行い、本補助事業開発品を使用した場合と比較する事によって効果を算出した。以下に、その一例を載せる。</p> <p><b>【算出データ：「術回数削減」の直接効果】</b></p> <p>本効果について影響する医療費の項目は以下の通りとなる。</p> <p>尚、術式については症例毎に二心室修復術が存在する為、代表的な症例として両大血管右室起始症にて効果を算出した。</p> <p>費用単価表</p> <table border="1" data-bbox="1066 979 2029 1399"> <thead> <tr> <th>No</th> <th>項目</th> <th>費用 (単位:円)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>①</td> <td>A307：小児入院医療管理料</td> <td>45,840</td> </tr> <tr> <td>②</td> <td>抗凝固薬（ワーファリン 0.5mg）※1</td> <td>9.6/錠</td> </tr> <tr> <td>③</td> <td>A002：外来診療料</td> <td>730</td> </tr> <tr> <td>④</td> <td>D215-3-イ）：心臓超音波検査（経胸壁心エコー法）</td> <td>8,800</td> </tr> <tr> <td>⑤</td> <td>K566：体動脈肺動脈短絡手術（ブラロック手術）</td> <td>446,700</td> </tr> <tr> <td>⑥</td> <td>K586-1：両方向グレン手術</td> <td>715,700</td> </tr> <tr> <td>⑦</td> <td>K586-2：フォンタン手術</td> <td>858,800</td> </tr> </tbody> </table>	No	項目	費用 (単位:円)	①	A307：小児入院医療管理料	45,840	②	抗凝固薬（ワーファリン 0.5mg）※1	9.6/錠	③	A002：外来診療料	730	④	D215-3-イ）：心臓超音波検査（経胸壁心エコー法）	8,800	⑤	K566：体動脈肺動脈短絡手術（ブラロック手術）	446,700	⑥	K586-1：両方向グレン手術	715,700	⑦	K586-2：フォンタン手術	858,800
No	項目	費用 (単位:円)																							
①	A307：小児入院医療管理料	45,840																							
②	抗凝固薬（ワーファリン 0.5mg）※1	9.6/錠																							
③	A002：外来診療料	730																							
④	D215-3-イ）：心臓超音波検査（経胸壁心エコー法）	8,800																							
⑤	K566：体動脈肺動脈短絡手術（ブラロック手術）	446,700																							
⑥	K586-1：両方向グレン手術	715,700																							
⑦	K586-2：フォンタン手術	858,800																							

継続条件		対応状況		
	⑧	K582-2：両大血管右室起始症手術 右室流出路形成を伴うもの	1,288,200	
	⑨	A301-4：小児特定集中治療室管理料 7日以内の期間 (1日につき)	157,520	
	⑩	A301-4：小児特定集中治療室管理料 8日以上期間 (1日につき)	137,200	
	⑪	K601：人工心肺 (初日のみ使用で換算する)	301,500	
※1：用法及び用量については、下記 URL を参照にした。 用法 <a href="http://database.japic.or.jp/pdf/newPINS/00050032.pdf">http://database.japic.or.jp/pdf/newPINS/00050032.pdf</a> 用量 <a href="https://minacolor.com/drugs/search/generic/33409/">https://minacolor.com/drugs/search/generic/33409/</a>				
費用項目	分類	計算式※1 ※2	金額 (¥)	備考
1.手術費用	1-1：一心室手術の場合	⑤+⑥+⑦+⑪×3 =¥2,921,200	/	手術3回分
	1-2：二心室修復の場合	⑧+⑪=¥1,588,200		手術1回
	110症例分の(1-1)と(1-2)の差	(2,921,200 - 1,588,200) × 110	146,630,000	
2.抗凝固薬	1錠/日 (9.6円/錠) の服用条件で110症例分の薬剤費用	②×365×110	385,440	
3.通院費用	年12回の通院	(③+④) × 12	114,360	

継続条件		対応状況			
	4.入院費用	4-1：一心室修復の場合	手術総額： ¥11,559,120 (内訳) 小児入院医療管理料：①×60×3=¥8,251,200 小児特定集中治療室管理料：⑨×7×3=¥3,307,920	847,668,800	三段階手術の全ての入院日数を60日として計算
		4-2：二心室修復の場合	手術総額： ¥3,853,040 (内訳) 小児入院医療管理料：①×60=¥2,750,400 小児特定集中治療室管理料：⑨×7=¥1,102,640		三段階手術の全ての入院日数を60日として計算
		110例分の(4-1)と(4-2)の差	110×(¥11,559,120 - ¥3,853,040)		
	5.「術時間短縮」年間削減医療費 <sup>※3</sup>	110×(40/60)H×(22,500+14,400)	2,706,000		
	合計(年間削減医療費)			<b>997,504,600</b>	

※1：サンプル症例の两大血管右室起始症の症例数は、日本胸部外科学会学術情報(2012年～2014年)による。  
 ※2：本事業開発品の使用率を、PilotStudyにご参加頂いた医療施設の医師による見解数値から30%とし、110症例とした。  
 ※3：平均短縮術時間=40分/労務費単価=36,900円/hにより算出(労務費内訳)  
 ●医師(麻酔科医含む)：時間給@7,500(円)×3人=22,500(円)

継続条件	対応状況
	<p>●その他医療従事者 : 時間給@1800 (円) ×8 人 = 14,400 (円)</p> <p>以上により、製品売上げ 180,000,000 円との差引額、約 800,000,000 円の正味削減効果が見込まれる。</p> <p style="text-align: right;">以 上</p>

## 1.8 平成 30 年度以降の実施内容に関する計画（案）

### (1) 平成 30 年度の事業概要

平成 30 年度の本事業概要は、治験準備完了から治験開始がゴールとなる。それぞれの、役割は以下の通り。クロスエフェクト社は、引き続き設備設置などによる量産体制を構築させ、受注～製作～納品までの一連の製造販売体制を構築し、また、国内全域を網羅する販売チャネルの確保を進める。次に、国立循環器病研究センターは、同 臨床試験推進センター、クロスメディカルとともに、治験プロトコルを Pmda 治験前相談の後、完成させ、本年度中に治験を開始する。また、外部医療施設との連携に中心的な役割を担う。最後に、クロスメディカル社は、製造販売業許可取得を実現すべく QMS 及び GVP 体制を構築し、業許可申請を行う。また、薬事申請に向けた予備調査（特に保険償還）を実施する。

### (2) 平成 30 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		
1) 量産試作	クロスエフェクト	医療機器製造専用マスターモデル製作用光造形機（前年度は中子モデル製作用特殊樹脂仕様）を導入し（平成 30 年 8 月）、その後臨床データ 20 症例程度で評価（平成 30 年 8 月～9 月）を実施し、量産体制を完成させる。また、平成 29 年度で確立させた再現性評価方法を用いた検査手順まで一連の標準作業を完成させる。 ○ 成果物 ……設備設置、業務標準 ○ 実施期間 ……（平成 29 年 9 月）～平成 30 年 9 月
	クロスメディカル	クロスエフェクト社にて導入（平成 30 年 8 月）設置を行った、医療機器製造専用マスターモデル製作用光造形機をクロスメディカル社に移管し、生産体制を完備させる。 ○ 成果物 ……設備移管 ○ 実施期間 ……平成 30 年 4 月～平成 30 年 9 月
2) 力学試験	クロスエフェクト	平成 29 年度に予定した試験は全て終了し、その結果と製品特性（切開や縫合）を検証した結果、特性を反映したオリジナルの試験項目（JIS K 7312:1996 に記載されている試験項目以外）が開発医療機器の特性を示すのに必要であり差別化につながると判断し、追加試験を実施する。 ○ 成果物 ……試験データ ○ 実施期間 ……（平成 29 年 9 月）～平成 30 年 7 月

項目名	実施主体	具体的な内容
3) 物性試験	クロスエフェクト	<p>平成 29 年度に予定した試験は全て終了したが、新たにリスクマネジメントで挙げられた、市販品医療用アルコール浸漬に対する試験が必要となり、追加試験を実施する。試験項目は、JIS K 7312:1996 の試験項目及び、上記③オリジナル試験項目を、アルコール浸漬下で実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 成果物 ……試験データ</li> <li>○ 実施期間 ……(平成 29 年 9 月) ~平成 30 年 7 月</li> </ul>
4) リスクマネジメント	クロスエフェクト クロスメディカル	<p>上記 (1) ① 量産試作における、設備導入計画変更に伴い、平成 30 年 8 月に導入予定の新規設備を用いた生産体制で、新たなリスク発生の可能性がある為、追加でリスクマネジメントを実施する。リスク分析、リスク対応は、当社の業務規程に則った手順にて実施する。</p> <p>尚、最終評価結果を、リスクマネジメント評価記録に記載する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 成果物 ……リスクマネジメント評価記録</li> <li>○ 実施期間 ……(平成 29 年 9 月) ~平成 30 年 9 月</li> </ul>
<b>② 販売戦略</b>		
1) 販売体制構築・チャネル確保	クロスエフェクト	<p>国内販売組織・体制の構築に関しては、受注から納品、フォローアップまで行う一連の流れを一元化し、平成 30 年 9 月までに業務標準にまとめる。また、チャネルの確保については、平成 31 年 3 月までに代理店調査を終えるところまで進める。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 成果物 ……業務標準、調査記録</li> <li>○ 実施期間 ……(平成 29 年 9 月) ~平成 31 年 12 月</li> </ul>
<b>③ 知財戦略</b>		
1) 特許出願検討	クロスエフェクト	<p>製品市場性を強化する為、データ構築 (医師承認部分)、全体システムでのビジネス特許化を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 成果物 ……知財調査書 (特許出願書)</li> <li>○ 実施期間 ……平成 30 年 4 月~平成 31 年 3 月</li> </ul>

項目名	実施主体	具体的な内容
<b>④ 臨床研究</b>		
1) 治験プロトコル作成	国立循環器病研究センター (同 臨床試験推進センター) クロスメディカル	<p>国立循環器病研究センター 臨床試験推進センターとクロスメディカル社にて作成する。平成 29 年度末に両者で作成した治験デザインをもとに、平成 30 年 7 月までにプロトコル準備面談版を完成させ、臨床試験、(3) -⑤ 班会議、(4) -③ Pmda 準備面談、対面助言(平成 30 年 7 月、9 月)を経て、専門家介入のもと最終版を平成 31 年 1 月までに確定する。国立循環器病研究センターの外科医は、同 臨床試験推進センターと直接折衝を行い、治験プロトコルを白石先生と作成する。</p> <p>また、年 3 回(平成 30 年 8 月、11 月、平成 31 年 2 月)の班会議を実施し、全国施設のドクターの意見を集約させる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 成果物 …… 治験プロトコル</li> <li>○ 実施期間 …… 平成 30 年 4 月～平成 31 年 1 月</li> </ul>
	京都府立医科大学	<p>平成 31 年 1 月までのプロトコル完成に向け、臨床試験の為の臨床データ提供、(3) -⑤ 班会議において、専門家としての評価助言を行い、また、参加他施設担当外科医のエンドポイント立証方法の意見集約、取り纏めを行う。また、PMDA との面談の際に、外科医代表の立場から専門的知見を持って有用性や上記決定事項を訴える。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 成果物 …… 治験プロトコル</li> <li>○ 実施期間 …… 平成 30 年 4 月～平成 31 年 1 月</li> </ul>
2) 治験実施	国立循環器病研究センター (同 臨床試験推進センター) 京都府立医科大学	<p>治験プロトコルに従い平成 31 年 3 月までの AMED が認める適切な治験開始を目標に、下記のスケジュールに則って進めて行く。 多施設治験を実施する場合、統括として治験全体の取り纏めを行う。</p> <p>★ 治験開始までのスケジュール</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. プロトコル骨子、PMDA 全般相談 (平成 30 年 4 月～6 月)</li> <li>2. プロトコル作成 (平成 30 年 9 月～11 月)</li> <li>3. 準備 面談・対面助言 (平成 30 年 7 月～9 月)</li> <li>4. IRB (平成 30 年 12 月～平成 31 年 1 月)</li> <li>5. 治験届 (平成 30 年 1 月末提出、30 日調査)</li> </ol> <p>その他</p>

項目名	実施主体	具体的な内容
		6. CRO 選定・契約 (平成 30 年 8 月～10 月) 7. 他施設との調整、EDC 開発 (平成 30 年 12 月～平成 31 年 2 月) 8. 治験機器概要書作成 (平成 30 年 7 月、対面助言までに)  ○ 成果物 …… 治験機器概要書、治験届、症例発生時は CRF ○ 実施期間 …… 平成 31 年 3 月～平成 32 年 3 月
<b>⑤ 薬事戦略</b>		
1) 製造販売業及び製造業許可取得	クロスメディカル	平成 29 年度に実施した「体制づくり」により構築した医療機器製造販売事業全体組織整備より、以下を実施する事により、医療機器製造販売業及び製造業許可を取得する。 1. QMS 省令を満たす製造及び品質管理手順の構築 (平成 30 年 4 月～平成 30 年 9 月) 2. QMS 体制省令を満たす社内体制 (組織) の構築 (平成 30 年 4 月～平成 30 年 9 月) 3. GVP 省令を満たす市販後安全管理方法の構築 (平成 30 年 10 月～平成 30 年 12 月) 4. 製造販売業及び製造業許可申請 (平成 30 年 12 月～平成 31 年 3 月) ○ 成果物 …… 医療機器製造販売業許可 ○ 実施期間 …… 平成 30 年 4 月～平成 31 年 3 月
2) 薬事申請	クロスメディカル	平成 32 年 3 月の医療機器申請及び承認後の準備として、保険償還に向けた厚生労働省経済課との折衝を以下の通り開始する。 1. PMDA 全般相談時 (平成 30 年 5 月) 2. PMDA 準備面談時 (平成 30 年 7 月) 3. PMDA 対面助言時 (平成 30 年 9 月) ○ 成果物 …… 申請書作成スケジュールの把握、収載可能保険点数の明確化 など ○ 実施期間 …… 平成 30 年 4 月～平成 31 年 3 月

## 1.9 事業に関する連絡窓口

株式会社クロスエフェクト

〒612-8379 京都府京都市伏見区南寝小屋町 57 番地

Phone : 075-622-2600 / Fax : 075-622-4700 / E-mail : [info@xeffect.com](mailto:info@xeffect.com)