

採択番号 28-043

申請区分: 海外市場の獲得

平成 28 年度医工連携事業化推進事業 成果報告書

「検査時間を大幅短縮した FMD 検査装置の開発・海外展開」

平成 29 年 5 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 株式会社ユネクス

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）.....	9
1.5 事業化に向けた検討結果.....	11
1.6 平成 28 年度委託事業の成果概要.....	15
1.7 委託事業の振り返り.....	30
1.8 平成 29 年度以降の実施内容に関する計画（案）.....	33
1.9 事業に関する連絡窓口.....	35

1. 事業の概要

専用の装置が開発されたことから、世界でいち早く診療に血管内皮機能 FMD 検査を採用した日本において、次に FMD 検査で要求されている、検査時間の短縮を実現させた国内臨床検査市場向け短時間 FMD 検査装置の製品化と、先行する国内販売のために薬事申請を行い、国内販売がスタートできるように準備することに加え、FMD 検査先進国としての日本から世界市場への検査技術の市場展開に向け、医療先進国の欧米における FMD 検査実用化への再認識と、その普及のための拠点作りを目的とする。

H28-043
Class II
 検査時間を大幅短縮したFMD検査装置の開発・海外展開
血管の健康診断をより身近に
 株式会社ユネクス、豊田通商株式会社、国立大学法人名古屋大学、国立大学法人広島大学

生活の豊かさで心血管疾患が増えている

- 世界の死亡の1/3は心血管疾患が要因
- 心血管疾患は先進国、新興国の大きな経済損失要因
- 心血管疾患予防が世界の課題
- リスクが早期に判れば生活改善で予防が可能

健康診断で血管の健康チェック

- 心血管疾患リスクの始まりは血管内皮機能低下
- 病院の検査室でしか受けられなかった血管内皮機能 FMD検査を健診で実現
- 座って3分で検査完了(従来ベッドに横になり15分)
- 血管の健康状態を数値化し、健康維持の指標に

株式会社ユネクス: 会社の紹介・事業展開

世界初の血管機能FMD検査用装置を開発、販売、この分野で現場ニーズをもっともよく知る企業、国内トップシェア。FMD検査先進国日本発信で、世界にFMD検査を普及させ、心血管疾患を予防、患者を減らす一翼を担う。

写真1
 病院検査から健診検査へ

ベッドで15分 座って3分

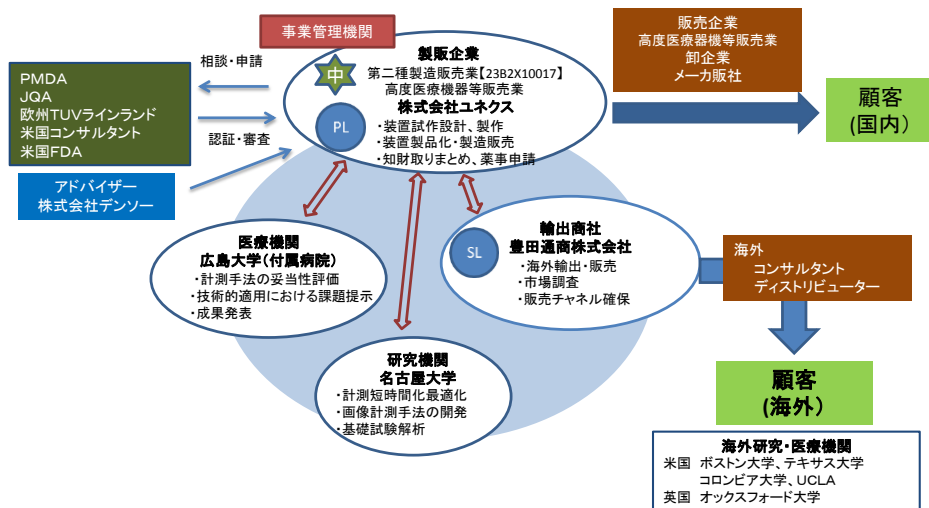
写真2

UNEX(ユネクス)は
 UNEX pective
 (思いもよらぬ)
 製品を提供する会社

株式会社
ユネクス

平成28(2016)年10月時点

委託事業実施体制



1.1 事業の目的

【課題】

心血管の健全性維持や疾患発症において、血液の流れや成分あるいは血管の動きを感受し、血管を正常な状態に維持する働きを持つ血管内皮機能の関与が注目されるようになった。生活習慣病の早期発見・早期治療の観点から血管内皮機能検査を血管の健康診断手段として活用することが、近年盛んに検討されている。血管内皮機能検査の1つであるFMD(Flow Mediated Dilation)検査は、血管内皮から産生されるNO(一酸化窒素)によっておこる、血管平滑筋の弛緩に伴う血管径の拡大率を指標として、血管内皮機能を非侵襲的に評価する手法で、国内では欧米に先駆け保険収載も認可され、臨床適用が開始されている。

その一方、FMD検査は汎用超音波画像診断装置を使ったマニュアル手技の検査であるため、専門技師が必要・検査に時間がかかるという事で、現時点では医療機関に未だ広く受け入れられていない面もあり、さらに多数の人々を対象とした健康診断で活用していくことは難しいとの課題が指摘されている。

【解決策】

専門技師が必要、検査に時間がかかるというFMD検査の課題を解決していくため、自動化機能を一部取り入れ、扱いが簡便で検査にかかる時間を3分程度に短縮した新しい装置を本事業で開発する。

海外展開は、新たに成長している海外の健診市場をターゲットとすることで、FMD検査機器のシェアを確保することが期待できるためである。そのため、海外の医療現場でKOLを中心に、操作性の煩雑さから適用が避けられているFMD検査の再認知・普及を進めつつ、臨床でもFMD検査情報が共有されるグローバルな基盤づくりをあわせて進めていく。

【薬事、上市計画】

国内用装置と海外用装置は共通して開発を進めていくが、海外用の規格試験やドキュメント作成などに時間を要するため、海外に先行して平成29年3月までに臨床検査市場向け装置の国内薬事申請を行い、平成29年6月の国内上市を目指す。

米国FDA、欧州CEマークへの申請時期を平成30年3月とし、平成30年6月の上市を目指す。

1.2 事業の実施体制

代表機関：株式会社ユネクス

PL： 益田 博之（株式会社ユネクス）

SL： 見邊 守（豊田通商株式会社）

共同体：
①豊田通商株式会社
②国立大学法人名古屋大学
③国立大学法人広島大学

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	画像診断装置	クラス分類	日本：クラスⅡ 欧州 MDD :Class Ⅱa (EU 離脱後の英国：不明)、 米国 510k :Regulatory Class Ⅱ
製品名	UNEX EF38S(予定)	分類名称（一般的名称）	汎用超音波画像診断装置
対象疾患	心血管疾患など	届出／認証／承認	認証
想定される販売先	健診センター、健診企業	新／改良／後発	後発
使用目的又は効果	心血管イベントのリスク評価		
薬事申請予定者	株式会社ユネクス	医療機器製造販売業許可	23B2X10017(愛知県)
当該製品の製造を担う 事業予定者	株式会社ユネクス	医療機器製造業許可	23BZ200161(愛知県)
	株式会社ユネクス	高度管理医療機器等販売業許可	名高機第 1991 号(名古屋市)
		業許可	

2) 医療機器等のターゲット市場

	国内市場	海外市場
		米国、英国、欧州、中国、東南アジア
薬事申請時期	平成 29 (2017) 年 3 月	平成 30 (2018) 年 3 月 (米国) 平成 30 (2018) 年 7 月 (欧州)
上市時期	平成 29 (2017) 年 6 月	平成 30 (2018) 年 6 月 (米国) 平成 30 (2018) 年 10 月 (欧州)
想定売上 (上市后 3 年目)	3.8 億円／年 (平成 32 (2020) 年時点)	5.5 億円／年 (平成 33 (2021) 年時点)
市場規模 (上市后 3 年目)	50.0 億円／年 (平成 32 (2020) 年時点) 現行市場に基づく見込み	80 億円／年 (平成 33 (2021) 年時点) 市場全体の見込み
想定シェア(上市后 3 年目)	7.6% (平成 32 (2020) 年時点)	6.8% (平成 33 (2021) 年時点)

3) 事業化する医療機器の概観・特長

器機外観と測定風景の想定



計測部本体 計測プローブユニット



・計測時の姿勢: 座位
計測時間: 3分

・手台が計測プローブユニットの端部を回転軸に90度回転

・肘部で曲げ、腕をプローブユニットに巻き、計測位置が一定にする

・腕が曲がりにくい被験者、背の丸まった被験者でも、適切な測定位置に設定しやすい。
テーブル高さは変更可能

(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

・国内

FMD 検査への臨床現場からの要求（時間短縮、場所の問題改善）への対応による検査市場の拡大と、予防医療に向けた健診市場への市場拡大

クリニック：時間、場所、人材の制約を受ける環境に適合し、結果の即時性

病院検査室：検査技師の負担の軽減

健診センター、健診請負企業：検査対象数への対応

治験会社：治験の為の短期間でのデータ数確保

製薬メーカ：薬効治験における大量データの取得

食品会社：食品成分の効果証明の為の大量データの取得

・海外

先進国、新興国における予防医療への関心の高まりの中における健診市場へ参入

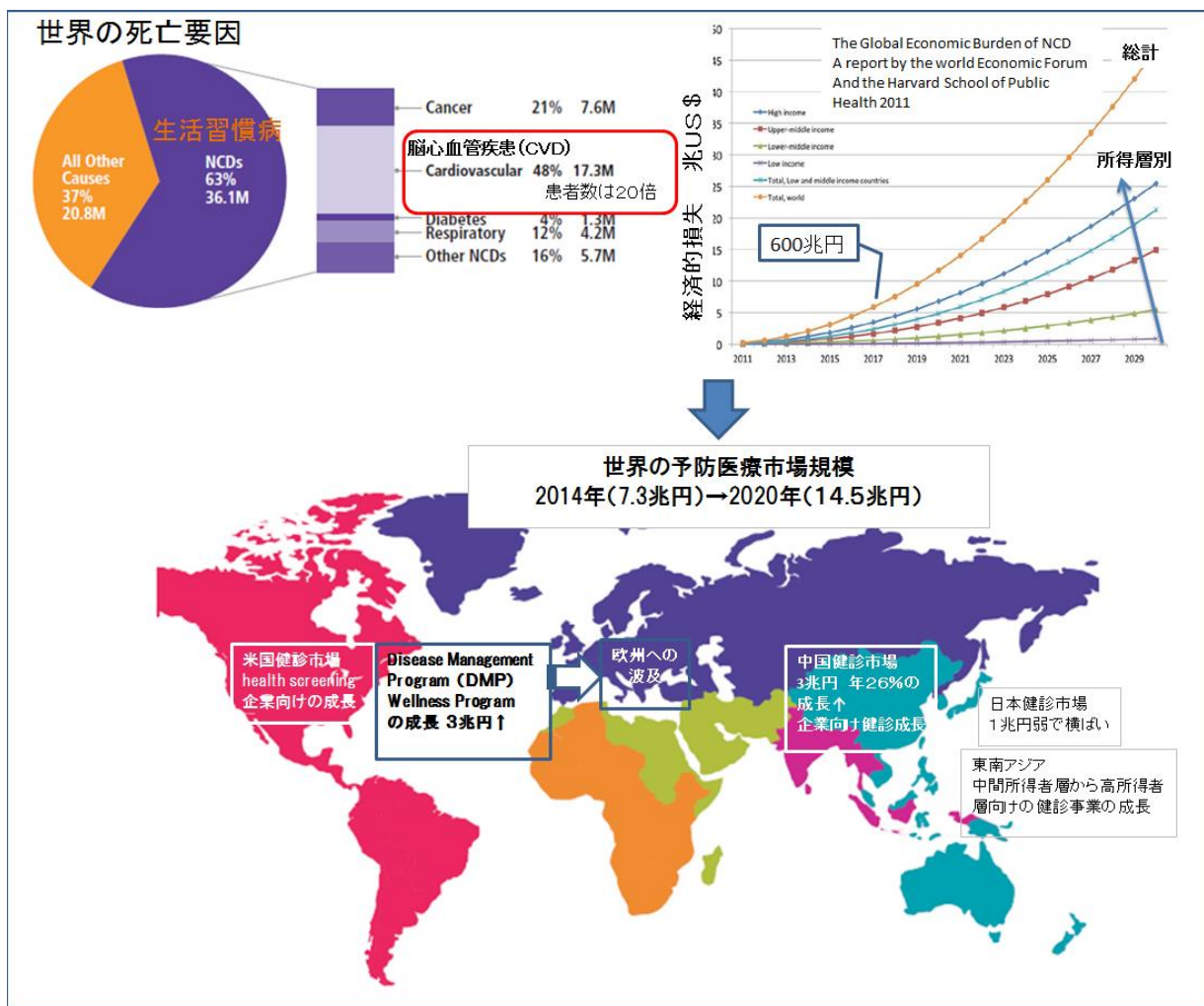
健診センター：法人向けサービスの増加

人間ドック：同上

製薬メーカ：既存薬における血管内皮保護の効果の確認、心血管イベント予防の指標

食品メーカ：食品成分の血管内皮保護効果の検証

② 提案する機器の想定市場規模



WHO の報告では世界の死亡要因の 60%が主に生活習慣病でなくなり、内全体の 30%にあたる死亡要因は心血管疾患である。また疾患発症や患者死亡などにこれ伴う経済的損失も見積もられており、近年では 600 兆円に達せるとされており、今後指数関数的に増えると予想されている。こうした損失を防ぐため、各国予防に向けた体制作りを力を入れている。米国では **Disease Management Program** や **Wellness Program** を民間保険会社や健診会社などが企業や個人に提供できる様にし、この産業を海外に輸出する動きをしている。米国内で現在 3 兆円規模の市場に成長しており、市場は欧州にもひろがりつつある。中国においても健診ビジネスの成長は大きく年率 20%以上の伸びがあるとされ、現在 3 兆円規模になっている。東南アジアではこれから成長が始まるとされている。心血管疾患のリスク指標計測として **FMD** 検査を位置づける様にする。国内の 1 兆円を加え健診市場として 7 から 8 兆円の市場規模が現在ある。予防医療市場は急成長しており、2020 年には 14.5 兆円規模になると予測されている。

(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

- (A) 米国 mia-llc (Medical Imaging Analysis) IOWA 大学の研究開発からのスピニアウト企業。
- (B) 欧州 QUIPU ピサ大学、Italian Research Council からのスピニアウト企業。
2011 年起業
- (C) グローバル イタマー社 イスラエルの企業、米国ジョンズホプキンスと組んで開発

(2) 競合商品

- (A) 米国 Brachial Analyzer 米国の FMD 研究のほとんど施設が FMD 検査の計測解析に使用。汎用超音波画像診断装置で取得された FMD 検査中の画像を、取得後 PC にて解析。エッジディテクション技術で検査時取得した血管径の変化を自動で計測し、ベース径と最大径を求めて%FMD を計算するシステム
- (B) 欧州 FMD Studio 欧州の FMD 研究施設で使われているソフト。汎用超音波画像診断装置から、直接 PC に画像をリアルタイムで取得し、リアルタイムで解析するシステム。米国が解析時間を入れると検査時間では 1 時間程度に対し、ほぼリアルタイムで計測できる。
- (C) グローバル Endo-PAT、左右の指先の脈波で計測するシステム。FMD 検査とは異なる部位、異なる指標となるため PAT 検査として普及活動をしている。FMD 検査の煩雑さと手技の難しさを、指先に差し込むセンサーの装着だけの簡便な手技を特筆としている。

(3) 市場獲得のための障壁

各商品ともに著名な大学、医療機関で開発されたというバックグラウンドを持つのに対し、ユネクスは、日本の小企業であり知名度がない。また、それぞれ既に市場での実績があり、支援施設、支援研究者を持っている。国内の施設から 150 を超えるユネクス社製品による FMD 検査を使った研究論文報告があるが、欧米で読まれていない。日本の技術の高さ、その信頼性などを論文や実地によって広く認知してもらう必要がある。操作の煩雑さ、むずかしさから FMD 検査導入意欲が以前にくらべ落ちてきていると聞いている。

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）

比較表

メーカー	mia-llc	QUIPU	イタマー社	ユネクス社
国	米国	イタリア	イスラエル	日本
製品名	Medical Image Analyzer	FMD Studio	Endo-PAT	UNEX EF 18S
特徴				
形態	FMD 検査解析ソフト ソフトウェア	FMD 検査計測ソフト ソフトウェア	指先での血管内皮機能検査 脈波検査装置	上腕血管での血管内皮機能検査 超音波画像診断装置
検査	FMD 検査用	FMD 検査用	PAT 検査	FMD 検査
装置	汎用超音波画像診断装置 と組み合わせ 上腕血管 汎用超音波プローブ マニュアル操作	汎用超音波画像診断装置 と組み合わせ 上腕血管 汎用超音波プローブ マニュアル操作	一体型(駆血は別) 指先 指先センサー(消耗品) 半自動 脈波計測	一体型 上腕血管 専用超音波プローブ 半自動(血管の追尾機能など) 自動血管径計測 プローブホルダー プローブ位置微調整機構
信号	Bモード画像	Bモード画像RF信号	指先脈波	Bモード画像、Aモード信号
駆血	駆血マニュアル 5分	駆血マニュアル 5分	駆血マニュアル 5分	駆血自動 数十秒
計測	検査後の解析 検査時間 1時間	リアルタイム計測 検査時間 15分	リアルタイム計測 検査時間 15分	リアルタイム計測 検査時間 3分
計測姿勢	仰臥位	仰臥位	仰臥位、座位	座位

・販売戦略の差異

Mia-llc、QUIPU の製品販売戦略では、すでに普及している汎用超音波画像診断装置を使い FMD 検査を実施できることから、既存市場の付加機能として参入している。一方、イタマー、ユネクス製品の販売戦略は、専用装置として検査に必要な要素は一体化し、血管内皮機能検査という新市場の立ち上げを行いながら、パイオニア企業としての地位確保を目指している。前 2 社は付帯される装置の性能および下記に記す操作者の技量に測定可否ならびに精度が左右される。一方後者 2 社は専用機として性能は安定して得られる。

・操作の簡便化

Mia-llc、QUIPU、ユネクス製品は血管内皮機能検査のゴールドスタンダードである FMD 検査向けに開発されている。超音波血管画像から血管径を計測する為、ただしく血管画像を描出する必要があり、マニュアル操作では熟練された技術が操作者に求められる。ユネクスはこの熟練者の技能を画像解析とアクチュエータ付のプロブホルダーを開発する事で解消し、操作の簡便化、自動化を図っている。付加機能とした場合、プロブ位置などのコントロールするための器機開発が必要になり、かつ医療器機として本体メーカー側で再度医療認証申請する必要があるなどの障壁があるため、自動化などで操作の簡便化を図ることが難しい。

一方、イタマー製品はより簡便化を図るために、計測部位を上腕から指先に換え、異なる反応を代替指標とすることを行っている。指センサーを装着するだけの操作で計測できるため、だれでもが計測できる装置となっている。ただし、ゴールドスタンダードの FMD 検査で蓄積された知見と異なるために、独自にその医学的有用性を証明していく必要がある。

・検査時間

血管内皮機能検査では、血管内皮に血流増大による刺激を加え、その反応を計測する。このため、反応に十分な刺激を得るために、計測部位である腕部をカフによる止血で、カフ部の上流、下流間の血圧差を作りだすため 5 分間ほど止血時間が必要とされている。検査時間 15 分の 1/3 を占め、かつ、被験者には苦痛である。ユネクスではこの刺激方法を工夫し、同程度の刺激を短時間で加えるようにし、検査時間を 3 分に短くすることに成功している。

また、従来検査時間が長い為、仰臥位で行っていた検査を、検査の短時間化で座位でも行えるようにしている。

血管内皮機能は血管の保護を司る重要な器官であり、その機能不全が心血管疾患の発症要因になる事が分かっている。FMD 検査は血管内皮機能検査のゴールドスタンダードとして多くの知見蓄積がある。

リスク評価であり確定診断ではないことから、予防医療領域でこれからの活用が期待されているが、検査の煩雑さ、難しさ、検査時間の長さが、健診への広がりへの妨げになるだけでなく、検査市場においても敬遠されている。短時間、自動化検査が実現することで、検査の有効性が活用される場を持つことになるが、ユネクス製品が最も近いポジションに現在立っている。

1) 投資回収計画

① 国内

	H28 (2016)	H29 (2017)	H30 (2018)	H31 (2019)	H32 (2020)	H33 (2021)	H34 (2022)	H35 (2023)	H36 (2024)	H37 (2025)
薬事申請時期	●									
上市時期		●								
支出額(単位:億円)	2	1.8	1.3	0.8	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
うち委託費	0.5	0.3	0.2	—	—	—	—	—	—	—
うち自己負担	1.5	1.5	1.1	0.8	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
売上高(単位:億円)	—	0.5	1	1.9	3.8	3.8	3.5	3.5	3.5	3.5
販売数量(単位:台)	—	25	50	100	200	200	200	200	200	200

② 海外

	H28 (2016)	H29 (2017)	H30 (2018)	H31 (2019)	H32 (2020)	H33 (2021)	H34 (2022)	H35 (2023)	H36 (2024)	H37 (2025)
薬事申請時期		●米	●欧							
上市時期			●	(中国)						
支出額(単位:億円)	0.8	1	1.5	2	2	2	2	2	2	2
うち委託費	0.3	0.6	0.5	—	—	—	—	—	—	—
うち自己負担	0.5	0.4	1	2	2	2	2	2	2	2
売上高(単位:億円)	0	0	0.2	0.6	2.5	5.5	6.5	6.5	6.5	6.5
販売数量(単位:台)	0	0	5	20	80	200	250	250	250	250

③ 国内・海外合計

	H28 (2016)	H29 (2017)	H30 (2018)	H31 (2019)	H32 (2020)	H33 (2021)	H34 (2022)	H35 (2023)	H36 (2024)	H37 (2025)
支出額(単位:億円)	2.8	2.8	2.8	2.8	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
うち委託費	0.8	0.9	0.7	—	—	—	—	—	—	—
うち自己負担	2	1.9	2.1	2.8	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
売上高(単位:億円)	0	0.5	1.2	2.5	6.3	9.3	10	10	10	10
販売数量(単位:台)	0	25	55	120	280	400	450	450	450	450

※各年4月～3月の年度で表記。

国内:世界に先行する日本のFMD検査市場では、使用場所が病院からクリニックに広がっており、場所、検査時間の問題を解決した装置で市場を活性化していく。また、FMD検査の市場ではなかった健診市場を検査の短時間化により新規に開拓していく。

海外:当初は対象国のKOLへの販売をし、使用実績と実用性の認知を広める。KOLの支援を背景に、いま成長が早い健診市場に入り込む。また必要に応じて各国の保険制度での適用化検査となるようKOLとの協力関係を構築することで導入しやすい環境づくりを行う。

既に臨床適用の段階で世界に先行する日本のFMD市場において、今後の市場となる、健診、人間ドック(1兆円市場)、クリニックでは早期の回収を想定し、市場の適正価格が200万円前後をされている。クリニックを含め健診市場へ3万台(血管機能検査装置の市場)市場に販売活動を行っていく。

技術のライセンス料や輸送費、手続き料などを鑑み、価格設定は国内よりも5割増し程度で想定する。海外市場は、欧米と中国を含め健診市場は6～7兆円規模があるとされるが、欧米からFMD検査の意義などをKOLらからの情報発信で、比較的導入しやすくなる中国、東南アジアへも市場展開をはかり、販売台数を確保していく。

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”

欧米における FMD 検査地位の再構築

欧米では検査の煩雑さ、難しさから FMD 検査が敬遠され、より簡便な手段へと移行が始まっている。国内で計測の半自動化を図った専用機器で FMD 検査を活性化できた経験を生かし、簡便装置の紹介で、FMD 検査への関心の再加熱をはかる。

特に、食品、既存薬の血管内皮機能改善効果が着目されており、この臨床検証に FMD 検査が使われるよう、指導する KOL への働きかけと、装置の貸し出しなどの支援を行う。

これらの活動を通じ、FMD 検査を使った研究チームからの成果実績報告を増やすことで、FMD 検査の保険収載認可へのプロセスに入れるような環境作りをしていく。

1-2) 欧米研究会への情報提供

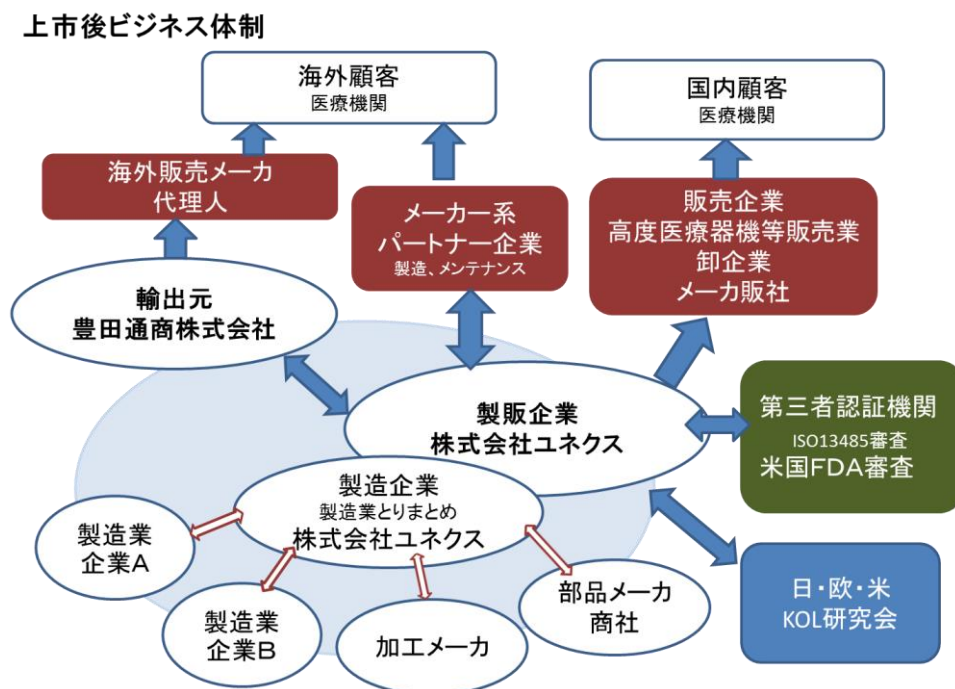
国内では血管不全研究会（現 学会）へ参加する事で、積極的な情報提供やその広報を行い、参加している国内の KOL から他の医療関係者への繋がりを作っていた。この経験を生かし、欧米の研究会参加により同様な活動を行う事で、KOL 間を繋げて行き、面談の機会を増やすことで、企業および製品の信頼度、認知度を上げていく。

欧米では、アジア圏からも多くの医療従事者が研修、研究にきており、欧米での経験をそのまま自国で再現する事が多い。こうした環境を利用し、アジア圏での展開のための足掛かりをつくる。

1-3) 現地駐在あるいはパートナー企業との協業

拡販に伴うサポート、メンテナンス、信頼関係の維持及び情報のくみ上げには、現地のスタッフは欠かせない。また、迅速な対応をしていくにおいて、現地の市場を知る企業とパートナーを組む事は、企業規模が大きい企業には有効な手段になる。販売だけでなく、機器のメンテナンス、修理や現地に仕様を適合できるような共同開発が出来るメーカー系の企業を探し、ビジネス体制を作る。

2) ビジネス体制



平成28(2016)年10月時点

(2) 事業化に向けた検討結果

1) 薬事申請

- 米国 FDA 準備相談（2016 年 12 月 14 日）

FDA 関連コンサルタント（中部経済産業局紹介）と短時間 FMD 検査装置の現行装置のシリーズとして登録する場合の申請についての相談

- 米国 FDA 準備相談（2017 年 3 月 16 日）

FDA 関連コンサルタントと FDA QRS について現在のユネクス品質管理マネジメントシステムとのギャップについての指導を受けた。ギャップ解消の対応必要

- 欧州 MDD 申請相談（2017 年 2 月 23 日）

認証機関と相談。従来機の認証後の短時間 FMD 検査装置の認証へのプロセスについて、追加申請を予定。欧州代理人の紹介と契約準備。

- 日本薬事申請相談（2016 年 11 月～2017 年 1 月）

伴走コンサルのほか医療機器センターへの問い合わせなどを経て「指定管理医療機器製造販売認証申請」を 1 月 13 日に実施した。

その後、「製品審査照会票」（質問）があり、これに対応して、追加の試験、機器一部変更、追加書類の準備などを整え、回答（5 月予定）を進めている。

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）

過去 10 年の技術開発で蓄積してきた知財でカバーできる範囲や、新規に申請すべき技術部分など弁理士と常に相談をしながら管理している。

- 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

視覚化されていて明らかに特許に抵触するかしらないかの判断できる要素は積極的に特許化進めるが、ソフトウェアやノウハウなどに関しては慎重に行い、必要に応じブラックボックス化している。また、ハード的にもコピーできないような工夫は装置製作において実施している。

- 模倣品・侵害者が現れたときの対応

特許抵触しているかどうかを調査する必要があるが、即時の対応は難しいが、その間販売された分に関して、もし抵触がみつきり裁判になった場合の罰則的賠償を大きく取れる可能性もあり、周辺特許を固めることに注力したい。

3) 開発戦略検討状況

- 開発リスクの明確化と対応

臨床検証のための装置開発を行い、患者および健常者を含め被験者とし、従来法の 5 分間駆血を要する装置と短時間法による装置による測定結果を比較し計測手段の妥当性を検証した。両者の相関が得られたが、両者が乖離する例もあった。被験者の反応の差異の影響と計測手技の問題と両面から、際の要因と解決策を平成 29 年度の課題とした。

- 薬事申請に必要なエビデンス収集

広島大学病院にて糖尿病、高血圧症の患者を対象に従来法、短時間法の比較データを収集した。またボランティアによる健常者データも収集し、従来法と短時間法の相関を検証した。乖離した例はあるものの良い相関が得られた。

- 短時間法の最適化

血管内皮上のずり応力刺激の増大による反応が従来法とは異なることが、従来法との乖離の要因になる可能性もあり、刺激強さや刺激時間などの反応への影響をより詳しく調べ、刺激の最適化を図ることで測定安定させることを平成 29 年度の課題とした。

4) 販売戦略等

- 販売チャネル、供給（生産、物流）体制

平成 28 年度では欧米における日本の FMD 計測技術の良い評価を得ることで、パートナー企業候補への強いアピールを行う目的で、欧米の KOL(Key Opinion Leader)での国産 FMD 検査装置の採用を促進する活動を行った。平成 29 年度では、可能なチャネルを使いパートナー企業を探索していく。

- アフターサービス体制、使用教育体制、クレーム処理体制

本事業分野では専用の計測装置が上市されている日本が欧米より先行していることが判った。市場の立ち上がりに合わせ、パートナー企業との協業内容を市場規模に合わせていく。

- QMS 等の品質保証体制

ISO13485 に沿った品質管理マネジメントシステムにて品質管理を行っているが、さらに米国 FDA、欧州 MDD の監査に耐え得るシステムにするため、コンサルタントの協力を得ながら適化をすすめている。

- 広報・普及計画

欧米で開催される血管機能研究を主題にした 2 つの研究会（米国 North American Artery、欧州 Artery）で FMD 研究の KOL(Key Opinion Leader)へ日本の FMD 検査装置を紹介し、その優位性をアピールすることで、欧米市場への参入の足掛かりを作った。参加者自身、参加者の紹介あるいは情報で、装置の採用を決めた施設は欧米でトップクラスの施設で、この実績と彼らの人脈を使いさらなる普及にむけた広報活動を行う。欧米では日本から発表される論文が読まれる機会が少ないため、欧米での研究会での日本における多施設研究成果などの発表を促すことで、専用装置の有る事による普及の促進ぶりをアピールしていく。

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 国内外薬事申請内容の差異 ② 米国 FDA 申請後認可までの応答 ③ 認可後の監査対応 : 日本、欧州、米国で申請内容の見方、押さえるポイントなどの差異や、提示資料の差異（特に米国 FDA）を想定し、コンサルなどの指導をもらう。米国 FDA510k 取得後、販売を開始（器械登録）すると（来日）監査の対象となるため、品質管理マネジメントシステムなどをより監査に耐えうるシステム運用が出来るようにする必要はあるが、経験がまだない。	① コンサルの指導 ② 米国コンサルの支援 ③ 品質マネジメントシステムの強化 ④ 作業の効率化のためのスケジュールの見直し（海外（米国 FDA、欧州 CE マーク）薬事申請時期の見直し）
知財	① 特許出願国 ② 収集データ管理 ③ 事業内容の公開タイミング : 特許に関してはなるべく多くの国での取得をしたいが、費用が膨大になるため、市場的にどこを対象にするかの判断が難しい。国内外で収集するデータの個人情報としての管理をどうするか課題である。	① 主要国に限る（欧州が難しい） ② 個人情報の管理方法に従う ③ 特許対策 ④ ソフトキーの導入（データの機密管理）検討 ⑤ 競合の戦略に対し障壁となる特許案だし

領域	事業化に向けた課題(隘路)	左記への対応策
技術・評価	<p>① 海外要求の差異への対応</p> <p>② 対象者数の確保 : 9月10月の海外市場調査では、国内顧客と海外顧客の検査から得られる情報について考え方の差異がありそうである。KOLなどから十分な情報を聞き出す必要がある。装置への信頼感を持ってもらうための十分なエビデンスづくりへの協力体制の確保も必要。 認知されていないため、口コミなどによる短期間でKOLからの関心を集める工夫がいる</p>	<p>① KOL との人間関係づくり</p> <p>② 多施設研究グループとの関係づくり</p> <p>③ 国産 FMD 検査技術の海外での実績作り</p> <p>④ 実績の広報活動による技術の認知アップ</p>
その他事業化全般	<p>① グローバル展開の成功事例の情報</p> <p>② 協業先との機密保持 : パートナー企業の探索、選定にあたっての、これまでの成功事例や失敗事例の調査先があれば知りたい。 活動の主要国と考えていた米国における政権交代の影響、英国のEU離脱が海外の市場展開に及ぼす影響の有無に関する情報収集が必要。</p>	<p>① JETRO などでの調査</p> <p>② 伴走コンサル相談</p> <p>③ 現地コンサルの情報収集</p> <p>④ 同業他社からの情報収集</p>

1.6 平成 28 年度委託事業の成果概要

(1) 委託事業の事業概要

平成 28 年度においては、機能仕様の妥当性をより多くの現場で検証できるよう、グローバル市場のなかで大きく先行する国内臨床検査市場向けに短時間 FMD 検査装置の薬事申請を進め、上市の目処をつける。並行して、検査手技としての評価を得ていくために、FMD 検査の国内 KOL(Key Opinion Leader)のもと、試作装置にて短時間 FMD 検査装置においても従来の FMD 検査と同様の反応が観察され、検査結果が従来の FMD 検査と相関することを確認することで、従来法と同等な検査法であることを検証する。加えて、短時間化において、経験値から決定している検査に必要な反応を血管に短時間で起こさせる刺激方法の最適化について、現象を理論的および基礎的試験により定量化し、装置の適正操作仕様を決定する。

一方、ターゲットとする海外市場での展開方策を探るため、まずは欧米の健診市場における FMD 検査の普及支援を担う KOL(Key Opinion Leader)の意向を把握し、その結果を分析する。

(2) 委託事業終了時まで完成する試作品の概要

試作品名	概要
UNEX EF18S(予定)	従来仰臥位 15 分であった FMD 検査を座位 3 分で完了させる装置

(3) 平成 28 年度の委託事業の成果と今後検討すべき課題

平成 28 年度実施内容（研究開発計画書）	現時点での達成状況（計画変更理由を含む）	今後検討・実施すべき事項
<p>①短時間 FMD 検査用装置の製品化</p> <p>株式会社ユネクスは、先行して進めている国内臨床検査市場向けの短時間 FMD 検査装置の製品化のため、臨床検証用装置(1 台)、申請のための試験用装置(1 台)の計 2 台を、平成 28 年 11 月に製作し、広島大学における臨床検証試験、薬事申請レポート作成する公認機関における安全試験などに供する。</p> <p>また、海外輸出に際して、輸送コスト抑制、メンテナンスコスト抑制を考慮し、既に構想している一部部品の小型化、コストの低減化のため、専用コンピュータボード、圧力コントロールボードの設計・試作を実施し、申請のための試験用装置に反映する。</p> <p>(マイルストーン) 平成 28 年 11 月 試験用装置 2 台</p>	<p>【進捗 100% : ○】</p> <p>試作機にて操作性の検証と改良を進めている。特に従来の測定姿勢である仰臥位から座位が変わったことで、血管-プローブの位置関係が異なる。プローブの開口面積などを変えながら、描出画像が見やすい条件を検討。</p> <p>また、描出範囲を深さ方向に伸ばし、結果のみつけやすさを検証。それに合わせ、プローブの可動範囲設定を広げるなどの修正を加えている。</p> <p>臨床検証用装置を組み立て、臨床検証に供する事が出来る様、準備中。</p> <p>臨床検証に供する装置を組み立て、広島大学での検証を開始した。検証の進捗に従い出てくる課題を抽出していき製品化にフィードバックをかけていったことで、計測の安定化が図れるようになった。従来法との比較試験を終了し、相関性を検証した。国内薬事申請を行った。</p>	<p>契約の遅れもあるが、開発の若干の遅れもあり、臨床検証できるレベルの装置完成を急ぐ。臨床検証で指摘される課題（高さ調整範囲、対応被験者の腕の太さの範囲、体動の影響など）の情報を収集し、解決策をとりながら、製品化にいかす。</p> <p>従来法との相関性では一部のデータで乖離が見られた。計測手段に関わる技術部分での対応を解析検討結果の検討をしながら進め、計測の精度向上を図っていく。</p>

平成 28 年度実施内容（研究開発計画書）	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臨床検証試験による妥当性確認</p> <p>健診市場で利用される為には、臨床検査市場でも活用できることを証明しておく必要があります。上市後の臨床検査市場での販売時の市場の拡大を促進する為に、短時間 FMD 検査の手技においても従来 FMD 検査と同様な結果が得られることを、広島大学にて検証試験を実施し、臨床適用の妥当性を証明する。</p> <p>短時間 FMD 検査装置は株式会社ユネクスが 1 台提供し、広島大学が購入している現行ユネクス社製 FMD 検査装置を比較対象装置として使う。両装置の操作は広島大学の参加研究員が行う。被験者となる高血圧、糖尿病などの患者約 40 名は広島大学にて集める。試験は繰り返し精度など調べるために 1 被験者に対し、日時を変えて 2 回実施する。比較試験結果をまとめ、短時間 FMD 検査の妥当性を検証し、レポートする。</p> <p>(マイルストーン) 平成 29 年 3 月 比較試験結果レポート</p>	<p>【進捗 100% : ○】</p> <p>試験装置構成、計測方法の説明を行った。試験装置待ち。 倫理委員会の承認を得て、試験を開始している。45 人程の計測が終了した段階での従来法との比較結果では良い相関が出ている。いくつかの計測上の課題もみつかった。 50 例ほどで比較した結果では良い相関を得られているが、高血圧、糖尿病の患者を対象にした従来法と短時間法の比較試験において、両者間で乖離するデータが見られた。</p>	<p>現時点はなし。 検証被験者数を増やしていく。 計測結果の解析など進めるとともに、課題となった反応開始時間の影響や、測定の不具合につながる測定画像改善を図る。 乖離問題については計測技術の問題か、患者背景による反応の差異が問題か、不確定な所もあるため、患者背景の差異などの影響があるかどうかを含め、検証試験を継続していく。 100 例ほどのデータにし、発表を準備することとした。</p>
<p>③短時間 FMD 検査の現象解析と定量化</p> <p>従来の FMD 検査では、前腕を駆血し虚血状態を 5 分間維持した後に開放、その際の急激な血流増加により血管内皮が大きなせん断応力刺激を受ける結果、産生される一酸化窒素が平滑筋を弛緩させ血管が拡張する現象を観察している。短時間 FMD では、計測部位の血管径を外圧負荷コントロールにより減少させることで、従来方式よりも大きなせん断応力を負荷することができ、短時間で強力な刺激とすることができるが、現行では刺激操作は経験値から決定している。名古屋大学において、理論的および基礎的試験により現象の定量化ができるようにし、装置設計において適正操作の仕様計算に利用できるようにする。</p>	<p>【進捗 100% : ○】</p> <ul style="list-style-type: none"> 上腕動脈から末梢の毛細血管までの循環を模擬する第 1 次モデルを試作した。上腕の血管がどのくらい細くなると、どのくらい流量が減少し、せん断応力がどのくらい上昇するのか、などをシミュレーションできるようにした。今後、実際の測定結果と付き合わせ、モデルの改良を進めていく予定である。 上腕に気密容器を装着し、容器内に陽圧を付加して上腕動脈径を減少させる装置（現有）を用い、上腕動脈径を安定して減少させるにはどのような改良が必要か、問題点の洗い出しを開始した。 	<p>契約締結の時期がずれ、人材の確保に苦慮している。 試験が実施できる状況になり、試験を実施。さらに短時間化の条件があることも解っており、試験を継続する。 製品化実機との動作的な差異も見られるために要因を検討していく。 検討結果の製品へのフィードバックで計測結果の安定化が図れるようになったが、臨床比較において従来法との乖離がみられるデータがあった。刺激方法、計測方法に問題がないか試験条件を細かくかえながら検討していく。</p>

平成 28 年度実施内容（研究開発計画書）	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>流体力学的な解析手段を使い、せん断応力刺激の定量化を行い、解析結果を踏まえた計測条件下での血管の反応を、株式会社ユネクスと共同して既に開発している加減圧の刺激下における血管の挙動を観察できる試験装置を使い観測していくことで、装置の操作条件パラメータを使い刺激量を計算できるようにする。結果を健診向け短時間 FMD 検査装置の設計計算に活用できるようにする。</p> <p>（マイルストーン） 平成 29 年 3 月 検討結果レポート</p>	<p>現時点での達成状況（計画変更理由を含む）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 気密容器を使った試験において、動作の重点になる駆血時間と降圧時間の設定値の影響を調べ、駆血時間が伸びるほど%FMD 値が増大する傾向がある事、降圧時間が伸びるほど%FMD 値が大きくなるがピークを持つことなどが判明した、従来法と同等な%FMD 値が得る駆血時間、降圧時間を製品化用試験機にフィードバックかけ、臨床検証試験へ持ち込むようにした。 ・ 臨書試験では乖離があるデータもあるがおおむね良好な相関を認め、設定条件の妥当性を確認した。 	
<p>④健診向け短時間 FMD 検査装置の国外販売ルートの探索</p> <p>米国・欧州への海外出張や現地のコンサルタントの活用により、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・健診市場で FMD 検査を推進していく KOL(Key Opinion Leader)へのヒアリング ・販売や保守などのアフターサービスで提携できるパートナー候補企業へのヒアリング ・FMD 検査の健診適用に対する要望事項を把握するための医療従事者へのヒアリング ・健診市場での展開に重要となる薬事情を探るための関係者へのヒアリング <p>などを実施し、FMD 検査装置の国外販売ルートの探索を中心に、装置開発へフィードバックすべき事項も含めて海外販売戦略レポートを作成する。</p> <p>（米国 主なヒアリング）</p> <p>9 月、10 月に、米国 North American Artery (NAA) の展示会場に会場した研究者を中心にヒアリングを行う。また、多施設研究 MESA のメンバー施設である Boston 大学、Columbia 大学、Northwestern 大学、UCLA の FMD 研究者への個別訪問も実施して、ヒアリ</p>	<p>【進捗 100% : ○】</p> <p>（9 月） 先行して米国における血管機能検査に関する研究会および UCAL、Columbia、Northwestern を訪問にて、積極的に FMD 検査を取り入れている研究者とコンタクトし情報を収集した。 血管機能検査の専門家の集まる研究会にて、主要研究者とのコンタクトをはかり、FMD 検査の活用についての情報を収集した。 米国保険収載のプロセスに関する情報を収集した。 研究の大手スポンサーに関する情報収集。）</p> <p>10 月 欧州における血管機能検査に関する研究会にて FMD 検査を使っている研究者とコンタクトし情報収集。 競合の状況を調査。（イスラエルの製品、イタリアの製品が主なる競合） 研究の大手スポンサーに関する情報を得た。 英国オックスフォード大学にて NHS へ FMD 検査を治療の優先順位決定の指標とし提案する為の臨床検証を実施している研究者とコンタクトした。</p> <p>米国・欧州の主要な研究者などとのコンタクトで FMD 検査の血管機能検査市場における位置づけを確認。</p>	<p>9 月は契約締結が間にあわなかったが、自社で活動を開始。欧米の主だった研究者との面談による情報収集を始めたところ。欧米の先生方はフランクにお話しただけ。アドバイザーと協調しながら作業をすすめる。内容によっては機密保持契約を結ぶものもあり、聞き取った情報を報告できないものもあるが、それは良いか？ 期待した以上に多くの研究者から興味をしめされ、FMD 検査に関して根強い支持者がまだ多くいる事が確認できたが、あらたな FMD 検査で得られる指標について、今後必須になるか、あるいは、現行製品での対応策が有効になるか、研究者とのコミュニケーションを十分図っていく必要がある。 あらたな指標への関心が欧米では広がっており、国内での関心事との差もあることを確認している。これらの情報は製品へのフィードバックをしていく。 得られた研究者グループの情報を活用し、如何に普及を促進できるかを検討する。</p>

平成 28 年度実施内容（研究開発計画書）	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>ングを行う。</p> <p>11 月、2 月に、米国高血圧学会、米国心臓病学会などに所属する米国臨床医へのヒアリングを行う。</p> <p>さらに、米国の KOL と企業マッチング機関と連携して、米国内パートナー候補企業へのヒアリングを行う。</p> <p>（欧州 主なヒアリング）</p> <p>10 月以降、欧州 Artery における研究者や欧州 KOL との面談と情報収集を行うとともに、英国 Oxford 大学、FMD 検査を実施しているドイツ CRO メーカーを訪問し、ヒアリングを行う。</p> <p>* MESA Multi Ethnic Study of Atherosclerosis</p> <p>（マイルストーン）</p> <p>平成 29 年 3 月 海外販売戦略レポート</p>	<p>米国、欧州の研究会に参加された先生方から他へ情報が広がり、問合せ含め、新たなコンタクト先が見つかり始めている。それぞれがリンクしている様子もうかがえ、ユーザとしての輪を広げていく入口が出来てきている。また、FMD 検査に対して簡易な計測が可能な装置の待望論も聞くことができ、国内で培った技術が研究者の要望に十分耐えうることを確信できた。</p> <p>半年間で米国で 5 軒、欧州で 3 軒の医療施設で装置の採用が決まり、実績が増えたとともに、いずれも KOL として情報のハブとなる。</p> <p>欧州の研究者のグループ分けをすることができた。各国の資金調達事情によりグループの特徴、専門分野などが理解できた。</p>	<p>装置採用された施設において高い評価が受けられるようにフォローアップ、サポートしていく必要がある。</p>
<p>⑤薬事戦略</p> <p>国内臨床検査向け短時間 FMD 検査装置の国内上市を先行して行うため、装置の安全試験、音響試験、生体適合性試験の必要レポートを作成し平成 29 年 3 月までに、国内薬事申請を行う。一方、米国 FDA、欧州 CE マーク申請に当たり各法規に基づく審査への対応に備え品質管理(国内 ISO13485)マネジメントシステムの差異を解析し、品質管理マネジメントシステムの規則の適合の検討をすすめる。</p> <p>（マイルストーン）</p> <p>平成 29 年 3 月 国内薬事申請書類</p>	<p>【進捗 100% : ○】</p> <p>電気安全試験、生体適合性試験について予め提出された見積書に基づいて発注を行ない、担当者との打合せを開始した。音響試験については、現地との打ち合わせを開始した。</p> <p>一方、品質マネジメントシステムについては、すでに稼働中の JISQ13485 について EN13485(欧州 MDD) 及び QSR (米国 FDA) との差異分析を進めるため、コンサルとの打ち合わせを開始した。</p> <p>MDD 関係での差分分析から、思った以上の差異があることが判ってきた。差異へ対応した資料作りなどの準備を始めている。</p> <p>国内薬事申請を完了した。</p>	<p>EN13485(欧州 MDD)及び QSR (米国 FDA) について、さらに深い理解を進め、現状の品質マネジメントシステムにおいて、早期に反映していく必要がある。</p> <p>想定以上に作業量は多くなっている。</p> <p>作業分担など図りながら進めていく必要がある。</p> <p>米国 FDA 申請を先行させ、欧州 CE マークをその後とすることで、資源を集中させ作業効率をあげる。</p>
<p>⑥知財戦略</p> <p>短時間化の基本特許は出願済みであり、本</p>	<p>【進捗 100% : ○】</p> <p>名古屋大学の試験結果を検討しながら、内容を詰め</p>	<p>同様な現象を得るための小条件について、検討</p>

平成 28 年度実施内容（研究開発計画書）	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>研究開発を通じでなされる周辺技術である「目的的刺激量を得るための装置操作パラメータを使った外部負荷コントロールの手法について新規に特許を申請する。</p> <p>（マイルストーン） 平成 29 年 3 月 特許申請書 1 本</p>	<p>る予定。名古屋大学との打ち合わせを行った。名古屋大学との検討継続は変わらず。実証検証において基礎試験結果に反映させた操作方の工夫を特許化する案件とした。特許申請書を作成した。</p>	<p>し、周辺含めしっかりとした特許固めを行う必要がある。臨床検証から出てくる現場サイドからの課題の解決策なども知財にできるか検討する。</p>
<p>⑦事業の管理・運営</p> <p>本プロジェクトを円滑に進めるために、総括事業代表者として株式会社ユネクスが主体となり、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および管理を実施する。また豊田通商株式会社、広島大学、名古屋大学と共同して、プロジェクト全体委員会の定期的開催運営でプロジェクト内での情報交換を図り、推進課題の共有化を図る。</p>	<p>【進捗 100% : ○】</p> <p>契約締結のための契約内容に関する AMED との応答を行った。契約内容に基づく各構成。伴走コンサル含め、支障なく進んでいる。平成 28 年度計画を完了し、継続審査もパスした。</p>	<p>試作品の取り扱い、費用の計上など進捗に応じて出てくる問題は随時相談していきたい。継続審査に向けてのアドバイスを頂きながらレポートをまとめていく。平成 29 年度の計画に従い、計画進捗、経費運用の管理を行う。</p>

(4) 28 年度の到達点（総括）

平成 28 年度は短時間 FMD 検査装置の製品化のため、臨床適用で要求される機能、品質に向け、ユネクスにおける機器製作、名古屋大学における操作の最適化検討、広島大学における臨床検証で、課題抽出と改善効果を検証しながら、製品仕様を確認した。結果、臨床検証では患者を含む対象で従来法と相関する結果を得た。また、欧米における市場作りでは、豊田通商を中心にした国産 FMD 検査技術の紹介活動を通じ、懸念していた FMD 検査の代替検査への移行に対し、国内で培った検査の簡便化技術の KOL への紹介が、再度市場の活性化につながることで、十分対抗できることを確認した。KOL 間のつながりも見えはじめ、具体的な臨床適用を考えている KOL との関係づくりもでき、欧米市場進出の足掛かりを作ることができた。

A) 量産試作装置の臨床検証への提供

試作機を製作し、広島大学における臨床検証へ提供することができた。

広島大学における倫理委員会の審査もとおり、臨床検証が開始され、従来法と短時間法の比較結果が出た。


A-1) 国内薬事申請

開発した短時間法 FMD 計測装置について、臨床検証などで報告される従来法との一部比較データにおける乖離の課題はあるが、計測の安全性や耐久性など、必要な機能は満たしていると考え、国内の薬事申請をおこなった。

右図に、申請書提出時の指定管理医療器機製造販売認証申請書を示す。2017年1月13日付にて、公益財団法人医療器機センターへ提出した。今後、センターからの確認、質問への応答をしながら、認証を待つ。



図1 製作した短時間法 FMD 計測装置および国内薬事申請書



様式第六十四(一)(第百十五条関係)
指定管理医療器機製造販売認証申請書

類 別	機械器具 12 理学診療用器具	
名 称	一 般 的 名 称	汎用超音波画像診断装置 (コード: 40761000)
	販 売 名	ユネクスイーエフ 18S
使用目的又は効果	別紙1	
形状、構造及び原理	別紙2	
原 材	別紙3	
性能及び安全性に関する規格	別紙4	
使用 方 法	別紙5	
保管方法及び有効期間		
製 造 方 法	別紙6	
製造販売する品目の製造所	名 称	登録番号
	別紙7	
備 考	クラス分類: クラスII 特定保守管理医療機器 添付文書(案)添付 医療機器製造販売許可番号: 28B2X10017 許可の区分: 第二種医療機器製造販売業 主たる事業所の所在地: 愛知県名古屋市中区栄二丁目6番1号 RT白川ビル401号 基準適合証番号: 第AL2321001700100000号 基準適合証有効期間: 2016(平成28)年8月9日から 2021(平成33)年8月8日まで	
	構成医療機器 一般的名称: 止血器 クラス分類: I	

上記により、指定管理医療器機の製造販売の認証を申請します。
2017年1月13日


住 所 愛知県名古屋市中区栄二丁目6番1号
氏 名 株式会社ユネクス
代表取締役社長 益田博之

公益財団法人医療器機センター 殿

担当者名 原田親男
連絡先 TEL:052-229-0820
FAX:052-229-0823
業者コード 820619000

(注意)
この申請書は、正副2通提出すること。

(Ver.01)



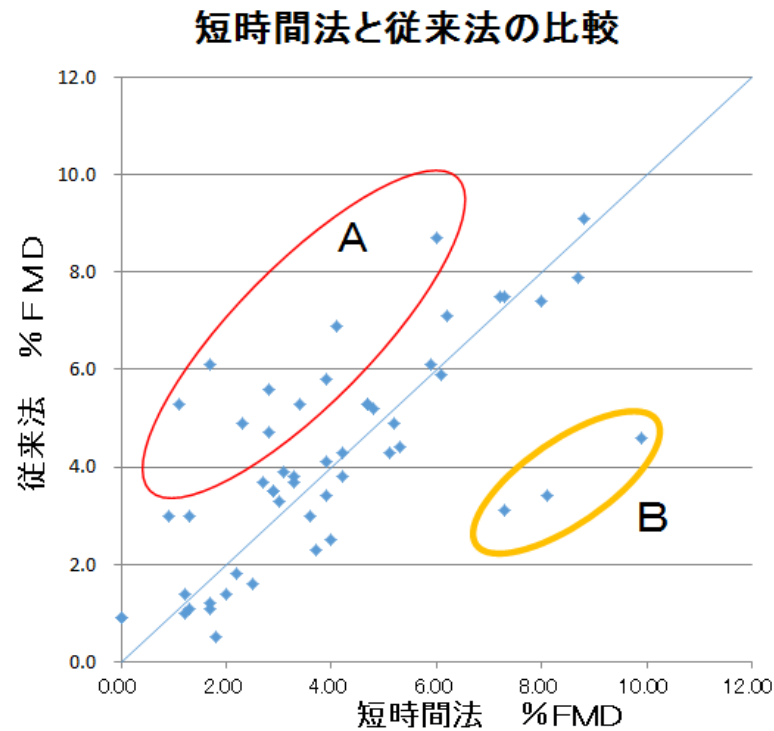
A-2) 臨床検証

短時間 FMD 検査装置と従来式 FMD 検査装置をクロスオーバー法による比較臨床試験である。

被験者として以下を選択した。

- ① 通院中の、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、喫煙などの動脈硬化リスクを保有する患者、心血管疾患を合併している患者。
- ② 性別不問、同意取得時の年齢が満 20 歳以上の患者。
- ③ 研究の参加に関して同意が文書で得られる患者。
- ④ 全に臨床研究に参加できると医師が判断した患者。

図 2 には従来法と短時間法との計測される %FMD の相関を示す。



従来法と短時間法との同一被験者における比較試験では、両者間での相関が確認された。ただし、左図に示す領域Aならびに領域Bの乖離データも見られることが判った。

要因の解明と改善手段の検討を装置にフィードバックし、装置の計測結果の精度向上を図っていく。

図 2 臨床検証試験結果

B) 欧米の KOL とのコンタクトから国内技術の採用先を確保

日本を含むアジア圏で開催される Pulse of Asia、米国を中心とした North American Artery、欧州を中心とした Artery という血管機能をテーマにした 3 つの研究会を KOL のハブ組織として考え、その間での人脈を使い、グローバル展開のための研究者ネットワーク作りを試みた。

欧米の研究会への国産装置の展示と KOL とのコンタクトを実施した結果、ユーザになる KOL も出てきた。

研究会の評判でと問い合わせがありユーザとなる KOL も出ている。これらの施設では研究のための装置として承認され、研究が開始された、あるいは開始待ちの状態である。

また、学会での装置紹介なども企画される研究者もあり、今後、研究成果が出始めると認知度が上がるのが期待される。

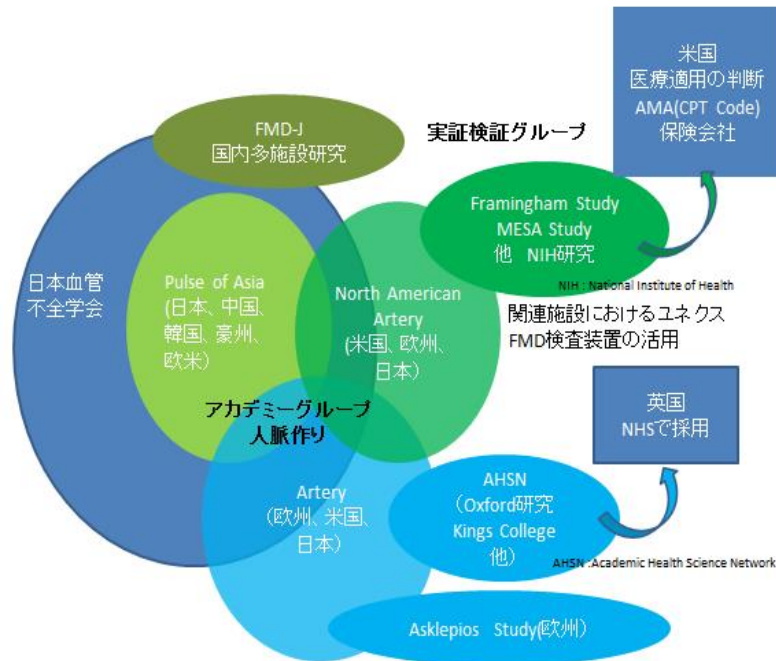


図3 3研究会を中心にしたグローバルな人脈作り

国内の研究者よりも欧米の研究者は、国を越えた人的交流が盛んであり繋がりが広く、ネットワークが作りやすい。

c - 1) 米国内活動

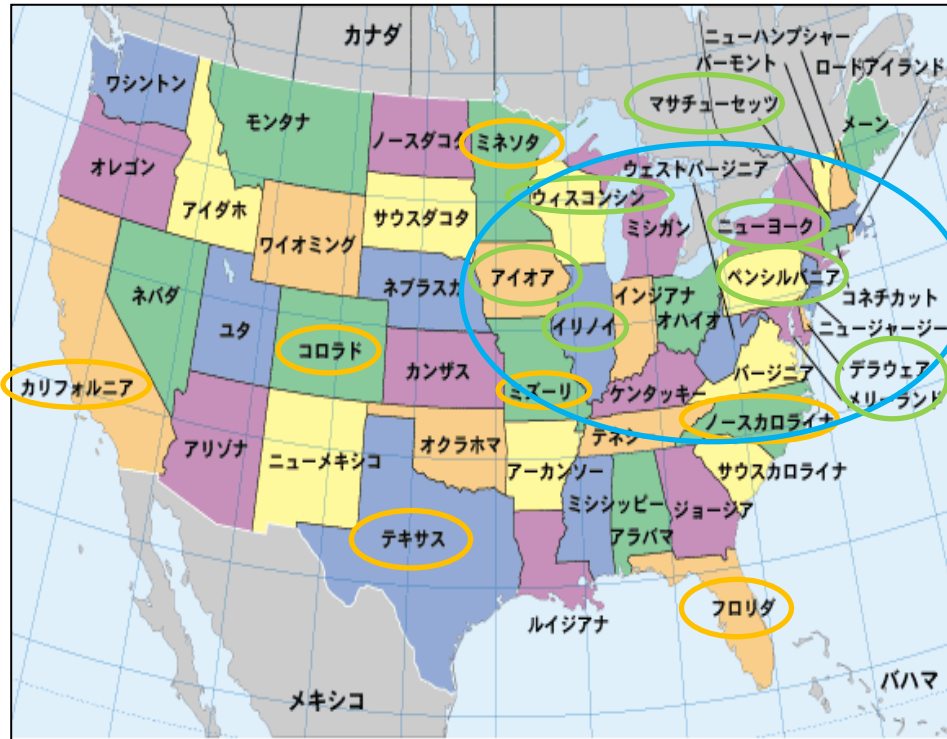


図 4 米国における主な活動地域の設定

研究施設、医療技術開発におけるコンソーシアムの構築、ならびに論文が多く出てきている地域を選定していくと、主に東海岸から中東部が主なターゲット場所になりそうである。

North American Artery が毎年シカゴで開催されるのも、主なる研究者が集まり場場所として設定されている。

左図の水色領域を主なる活動領域とし、緑色、黄色で囲む州を優先順位の高い KOL がいる場所として活動をしていく。


APPLICABLE CODES

The following list(s) of procedure and/or diagnosis codes is provided for reference purposes only and may not be all inclusive. Listing of a code in this policy does not imply that the service described by the code is a covered or non-covered health service. Benefit coverage for health services is determined by the member specific benefit plan document and applicable laws that may require coverage for a specific service. The inclusion of a code does not imply any right to reimbursement or guarantee claim payment. Other Policies and Coverage Determination Guidelines may apply.


CPT Code	Description
0111T	Long-chain (C20-22) omega-3 fatty acids in red blood cell (RBC) membranes
0126T	Common carotid intima-media thickness (IMT) study for evaluation of atherosclerotic burden or coronary heart disease risk factor assessment
0337T	Endothelial function assessment, using peripheral vascular response to reactive hyperemia, non-invasive (e.g., brachial artery ultrasound, peripheral artery tonometry), unilateral or bilateral
0423T	Secretory phospholipase A2 (sPLA2) activity, whole blood
82172	Apolipoprotein, each
83695	Lipoprotein (a)
83698	Lipoprotein-associated phospholipase A2, (Lp-PLA ₂)

図 5 米国における CPT コードの活用

米国医療機関で機器が活用されるには、米国医師会が認定する CPT コードに登録される必要がある。登録された CPT コードの器機について、学術グループの評価や検証データで、医療としての有効性を確認されたのちに、上位の審査機関で保険収載額が決められる。血管内皮機能検査については現在 CPT コードは設定されているが要検討の範疇であり、保険収載が認められるようになるためにも、米国内で、特に KOL や関連する研究会などのアカデミーグループの支援を多く得ておく必要がある。



学会で主催するハンズオンで装置の紹介をする。




認知拡大の機会

SOCIETY FOR VASCULAR MEDICINE

SVM 28th Annual Scientific Sessions

JUNE 14-17, 2017 | Sheraton New Orleans, New Orleans, LA USA

SVM in the Vascular Lab | JUNE 17, 2017



Dr. Hamburg
ボストン大学

米国FDAのガイダンス 新規糖尿病治療薬には心血管障害リスク評価必要

活躍の機会

2008年12月米国FDAは、2型糖尿病治療薬の新規承認申請を行うすべての企業に、薬剤が心血管障害を起こすリスクを評価しなくてはならないというガイダンスを出す。

このガイダンスは発売中の薬剤にも適用されている。
心血管障害リスク評価に大規模試験実施が必要。

図 6 米国における好機

米国における活動の大きな収穫は、欧米中心の FMD 検査ガイドライン策定のメンバーの一人であるボストン大学 Hamburg 教授より、SVM (Society for vascular Medicine) 学会で企画している各種関連計測装置のハンズオンセミナーにて、FMD 検査装置を紹介したいとのオファーを受けたことである。ハンズオンセミナーでは主に検査技師や、看護師など計測を担当する医療関係者が参加し、計測機器の操作を体験するが、実際の FMD 検査の難しさや煩雑さ、時間のかかり方などを経験しているため、専用装置としてコンパクトにまとまり、一連の検査を 1 台の装置で、短時間で実施でき、リアルタイムに結果が得られる 装置の存在は大きなインパクトと高い評価が得られる絶好の機会となる。

また、米国 FDA では、糖尿病治療薬による心血管イベント発症の事故を教訓に、糖尿病治療薬の上市においては、心血管障害リスクの有無を評価することを指示したガイダンスを 2008 年から設け、すべての糖尿病治療薬に関してこの評価報告を課している。FMD 検査は心血管疾患リスクの良い指標として多くの研究成果が出されているが、その操作の難しさによる検者間誤差などがあるとされ、積極的に活用されていない。国内で多施設研究においてゴールドスタンダードな装置として認知されている国産 FMD 検査装置が、上記のようなハンズオンセミナーなどで検者に認識され、実際の採用施設やその実績が出てくれば、大きな市場展開のキッカケになる。特に投薬後の血管への影響は FMD においては早期に現れ、短期間で判定できる指標となり、糖尿病薬の心血管障害リスク評価の効率を上げる事ができる事が評価されることが望まれる。

c-2) 欧州内活動

● H27年10月開始以降問い合わせがあった施設の所属国

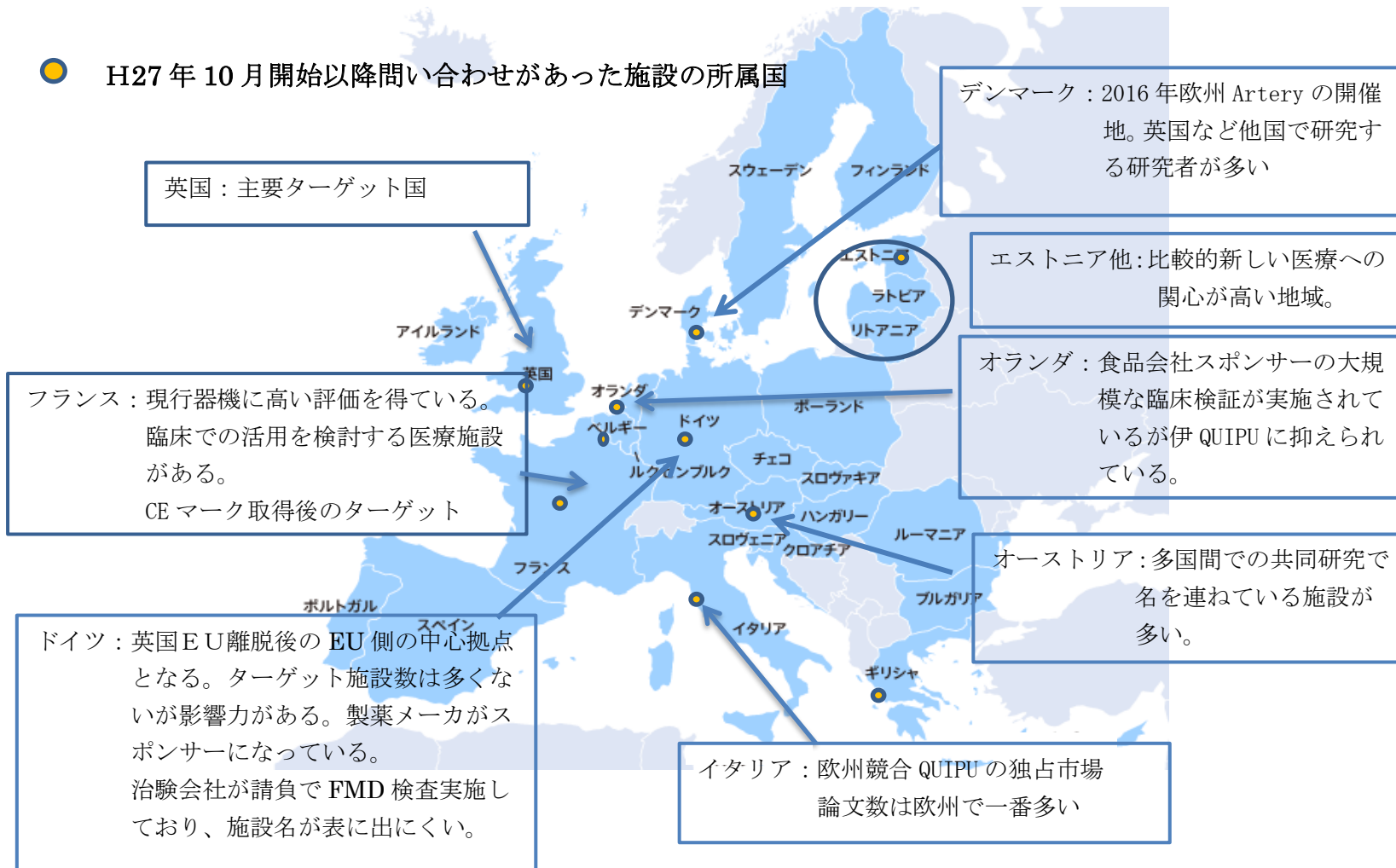


図7 欧州内におけるFMDへの関心

欧州で当面のターゲットとする英国とドイツにおいて市場展開活動を行う。

英国は AHSN (Academic Health Science Network) という 15 地域に分け組織化された医療改革のための研究開発体制を組んでおり、それぞれの組織で取り組みテーマを行っている。脳心血管疾患に関してはほとんど地域が対象にしている。各地域の KOL を 3 つの領域でグルーピングができた。北から東部地域は主に医療系の研究をテーマとしており、ここには薬の治験も含まれる、西部地域では運動療法関係の研究がされている。南部は食品関係の研究が主で、大陸側との繋がりも強くなっていく。食品関係ではオランダで大手食品メーカーをスポンサーにして、血管内皮機能への影響が盛んに研究されているが、FMD 検査に関してはイタリアの競合が研究施設を抑えている。英国側からアプローチかける流れがあると考えている。ドイツは大手製薬メーカーがスポンサーであり、治験会社が請負で試験データの収集を行っている。このため、研究施設が表に出てこないため、KOL へのアプローチには苦労するが、今回コンタクトできた KOL からの波及が期待される。

英国の医療産業は 2009 年～2012 年の間に、企業数は 12% 増え、これに伴う雇用が 40% 増え、その結果、売上高が 50% 増しになっており、今後年率 7% の成長が見込めるとされている。積極的に医療の改革を図るために、医療器機の開発、医療技術の革新に、いくつかのファンドプログラムを設け、支援しながら臨んでいる。海外企業の参画も、将来的に英国内の雇用確保につながると評価できれば、歓迎される環境になっている。

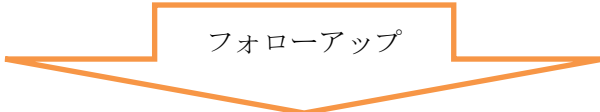
国産 FMD 検査装置を使いはじめたオックスフォード大学の研究も、英国の医療の効率化をテーマにしたものであり、良い成果が得られれば、NHS のなかで活用される機会が生まれる。

英国の EU 離脱の影響については、まだ、明確ではないが、規格が変わらないとしても、

- EU 側と英国側での二重な代理人の確保
- 関税の問題

などが出てくるとの指摘もあり、完全離脱前の迅速な支援者ネットワークの構築、両者にまたがることのできるパートナー企業の探索も課題になる。

表1 海外活動状況と市場拡大機会

実施時期	活動場所	学会名
2016 Sep 8-10	シカゴ	North American Artery
2016 Oct 10	オクスフォード	大学個別訪問
2016 Oct 13-15	コペンハーゲン	ARTERY
2016 Oct 31-Nov	ボストン、オースチン	IVBM、大学個別訪問
 フォローアップ		
2016 Dec 14	エーランゲン大学	
2016 Dec 13-16	ノースウエスタン大学、UCLA、テキサス大学	
2017 Feb-	グラスゴー大学、キングスカレッジ、ゲント大学 ペンシルバニア大学、シカゴ・イリノイ大学、エール大学 メイヨークリニックなど	

上記のマーケティング活動から次表のように市場参入の段階を考えている。

表2 市場参入スケジュール

市場参入への3ステップ

- (1) 「グローバルな研究者のつながり」への足掛かりを作る
- (2) 国産FMD検査簡便化技術への信頼と期待の創出
- (3) 短時間化技術の信頼度の確保

		想定時期
最終目標	「検査時間を大幅短縮したFMD検査装置の 欧米市場創出」	2019年度
必須事項	短時間化に対する欧米における医学的エビデ ンスの獲得	2019年3月頃
	↑短時間化認知のための試験実施	2018年夏頃
	↑健診参入におけるKOLの確定	2018年3月頃
	↑KOL候補となり得る母集団を形成	2017年度
活動開始	現行品に表現された国産技術への信頼獲得 簡便化を通じたFMD検査研究の活性化	2016年度～ 2016年度～

D) パートナー企業の選定

知名度が無く、装置も海外ではまだ認識がないこと、さらに現在の欧米市場はまだ研究者市場であり、既存の市場ではないこと、今後大型の市場になる潜在性はあるが、様子見をしている段階であり、パートナー企業が名乗り出てくるには時間がかかる。

パートナー企業候補へのアプローチとしては以下のようなルートを考えている。

1. **KOL** 及び主要大学が普段起用している代理店の紹介
新製品はメーカーが直接販売するケースが多い
差別化機器に特化したような代理店もある
2. 現地の製造系代理店へのアプローチ
ベンチャー企業で自社製品だけで不足する販売力をアピール力の強い製品の併売でカバーしている
国内企業で現地法人をもつ企業も候補になる
3. 医療機器展示会に出展している代理店の訪問、ヒアリング
MEDICA など医療器機展示会
学会における医療機器展示（現在研究会で実施）
4. コンサルタントの活用
マッチメイキングの役割をしている **NPO** の活用
ベンチャーキャピタルの情報の活用

候補先への直接のアプローチでは、知名度の問題か相手が動かない。紹介という形が望ましい。
現在、コンサルからの紹介で動き始めている。

1.7 委託事業の振り返り

(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。	△一部
基本戦略	SWOT分析は十分に行っていますか。	△一部
	5Forces等の市場構造分析は十分に行っていますか。	△一部
	マーケティング戦略(市場のセグメント化、ターゲットとするセグメント、自社のポジショニング等)は明確になっていますか。	△一部
	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。	○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
	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
	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
薬事	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。	該当せず
	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。	△一部
	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
	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。	△一部
知的財産	当該製品に必要な先行特許についてはライセンス等で使用できるようになっていますか。	該当せず
	開発後の特許調査についても実施することになっていますか。	○十分
	コア技術に関して、どのように保護するか(権利化/ブラックボックス)は明確になっていますか。	○十分
	権利化に必要な新規性だけでなく進歩性が明確になっていますか。	○十分
	必要な特許を必要な国に出願・登録していますか。	△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。	○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。	△一部
販売・物流	販売チャネルは明確になっていますか。	×不十分
	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。	×不十分
	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。	△一部
	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。	△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

(2) 平成 28 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

現在の体制で短期間の中では多くの実績を出せた。

毎回日本から出向く必要があることから、相手側からの敬遠されることもある。信頼を得るうえでは、現場とのアクセスがしやすく、コミュニケーションが密にとれる現地スタッフ、あるいは現地にパートナーは必要である。短期間でのパートナー作りでは、コンサルタントが探し出してくるパートナー候補もあるが、事業規模によっては事前に日本と関連を持つベンチャー企業などを探しておくのも、動きが早く有効であると思われる。

2) 事業の進め方

拠点と考えた3つの研究会の繋がりが意外と強く、口コミで評判が伝わっていく状況を経験できた。さらに今後、このつながりを広げて行くための、KOLの国産FMD検査技術に関する評価、成果が引き出せるように支援していく必要がある。また、影響が自国内にとどまるか、グローバルに広がるか、KOLの人脈や研究グループなどのつながりを調べていくことが必要になる。

国内から過去多くの論文発表があるが、欧米ではほとんど読まれておらず、日本のFMD検査技術への信頼は自らの検証結果を評価した後になるとの考えがあるため、より多くのKOLから、より早く良い評価結果をえることで、信頼度を向上させていくことが、今後の活動の要になる。

パートナー企業を見出すには、まずKOLから評判が伝わっていくようにすること、市場規模が実感できる実績などが必要になりそうである。

3) その他

欧米での活動は国内と違い、国土の広さと移動手段などが違い、物流含め移動などに時間を費やす。また物価が高く、日本の活動以上の費用が掛かることが判った。経費計画などに反映する必要がある。

早期に現地にパートナーを見つけ、密なKOLコンタクトをとりながら情報収集をすすめ、マーケティング活動を活発化する必要がある。ドイツでは大学との事務的なやりとりではドイツ語での対応を要求されることもあり、対応出来る現地パートナーがいる事は有利である。

(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	特になし		
機器スペック・ ビジネスモデル	健診市場への進出	診療市場、健診市場への進出	FMD 検査市場はその検査の手技の難しさから血管内皮機能の代替検査が模索されている。国内で培ったFMD検査の簡便化技術でFMD検査そのものの認識を変える必要がある。国内でゴールドスタンダードになっている装置の紹介でFMD検査市場の再活性化を図る必要を感じている。
	機器の名称に 18 を使った	機器の名称に 18 を使わない	特に欧州ではイニシャルの A.H. につながるとして嫌がられるとの情報があった。
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)	欧米薬事申請が平成 30 年 3 月	米国を 3 月、欧州を 7 月とする	想定以上の作業量があり、資源の集中で作業効率を上げることで、申請の確実性が増すと判断した。

(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	本事業期間内での取得	コンサルなどの指導を受けながら前倒しに出来る様な策がないか考える。品質管理マネジメントに関する要求事項の米国、欧州、日本間での差異があり、十分に把握し対応できるように準備することで、今後の販売活動に支障が出ないようにする。
知財	知財をしっかりと固めること	開発で得られる知見を装置技術の特異性を維持するのに有効なもののは周辺特許として押さえる
技術・評価	臨床試験にて目標とする相関がでるか	広島大学で検証中、結果から課題抽出をおこなう 相関が確認できるかが、乖離する例について要因を究明し解決しておく必要がある。生理反応からの解釈と、測定法の影響からの解釈の両

領域	指摘事項	対応
その他事業 化全般	ビジネス戦略ができるか	<p>面からアプローチする。</p> <p>拠点とした研究会は有効に活用できることが判った。</p> <p>簡易な FMD 検査装置待望が思いのほか多く、日本が先をすすんでいる事を実感。FMD 検査から他への移行の動きがある中、再度ブームに出来る機会があると判断している。著名な施設が率先して動いていることが強み。</p> <p>現地のパートナーを早期に持つことが必要。認知活動においては密なコンタクト含め現地の取引事情をよく認識し行動することで信頼を得る必要を感じている。</p>

(5) 採択・継続条件への対応状況

採択条件	対応状況
<p>時間短縮によっても精度が変わらないことを明確にした上で、検査時間短縮をどのように訴求して販売するのか等、海外展開戦略を明確にすること。</p>	<p>臨床検証を準備中。</p> <p>検査の短時間化については面談する研究者のうち、情報を流しても問題ないと思われるファミリーカスタマーとは、意見交換を行っている。海外ではまだ研究が主体であり、現状プロトコルを採用するが、疫学的な大規模検証においては短時間化が必要であり、実現できるのであれば FMD 検査の利用方法が大きく変わるとの意見。国内と同じく精度検証がまず必要。</p> <p>保険収載のプロセス、健診プログラムへの採用についての調査を行う。</p> <p>アカデミアとしての支援グループ、KOL との関係づくりを行う。</p> <p>臨床検証で従来法と短時間法での相関があるという検証結果がでてきた。体格や反応の差に対応する技術的な課題があるが、想定される要因などへの対応策もいくつか提案されている。</p> <p>認知度がなかった海外での活動で、血管機能研究専門家の学会をターゲットにした結果、想定以上の好感度で KOL との関係づくりが進んだ。また、これらの KOL からの口コミ効果も大きく、欧米間の研究ネットワークに入り込める機会がでてきた。</p>

1.8 平成 29 年度以降の実施内容に関する計画（案）

(1) 平成 29 年度の事業概要

平成 29 年度は、短時間法 FDM 検査と従来法 FMD 検査との比較検証（平成 28 年度実施）において認識された「両者間で計測値の乖離がある症例の解消」、「測定が難しいとされた被験者への対応策（体格の影響、刺激反応のタイミングなど）」といった課題への対応を名古屋大学、広島大学と連携しつつ検討し解決する。名古屋大学は、乖離問題の要因となりうる現象に対して実験的試験を踏まえて解決策を立案し、これに適した操作パラメータを決定する。その成果を装置の仕様へフィードバックする。広島大学は、検討された乖離問題の解決策が機能するかどうかを、臨床試験を行

い検証する。その他、検査法に関する信頼性向上のため、臨床試験例数を増やし、他に課題がないかを確認する。こうした検討をふまえた上で、株式会社ユネクスは、装置の信頼度を上げ、薬事申請用の装置を開発する。基礎技術開発、臨床試験で得られた新たな知見や成果は特許化を図るとともに、米国 FDA への申請時期を平成 30 年 3 月として安全性試験やドキュメントの準備を進める。一方、豊田通商株式会社は、欧米の KOL と株式会社ユネクスの関係づくりを支援し、人脈マップ等の販売促進のための資料を作成し、国産 FMD 検査技術の認知度向上、FMD 検査市場の活性化を図る。また、コンサルタントによる紹介や直接的な問い合わせの情報を収集して、事業に興味を示す企業をパートナー候補として抽出する。

平成 29 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 製品の現場適合のための改善	株式会社ユネクス	広島大学、名古屋大学で検討される短時間法と従来法の乖離への対策を設計に反映するとともに、臨床適用にあたっての要望事項、さらに国内薬事において指摘された点への対応策を装置修正に活かし、米国 FDA 申請装置を製作する。装置は、医療施設における臨床検証ならびに申請のための安全試験に提供する。
② 短時間 FMD 検査の臨床検証	広島大学	平成 28 年に判明した乖離問題について、従来法における駆血中の血管径の計測値への影響を確認し、比較試験における修正を加える。さらに名古屋大学で検討される対策や、操作手技の適正化における動作仕様の変更に対応した装置を使った臨床検証を継続し、短時間法の妥当性確認のためのデータを収集する。比較試験結果の論文化を行う。
③ 製品改善の為の現象把握と動作条件検討	名古屋大学	平成 28 年度に判明した乖離問題について、短時間法において駆血開放中の拡張反応による計測結果に含まれるバイアスを避ける操作方法を検討し、装置仕様にフィードバックするとともに、操作仕様を決定するためのパラメータを詳細に調べる。
④ 支援者(KOL)確保とパートナー企業候補探索	豊田通商株式会社 株式会社ユネクス	米国 NAA、欧州 Artery をハブにした KOL の人脈ネットワークの構築を継続してはかる。また米国学会におけるハンズオンセミナーなど、より多くの検査実務者へ FMD 検査装置が紹介できる機会を使い、認知度を効率的に上げていく。またコンサルタントと組んで、装置採用者の研究に支障なく進むよう支援し、成果発表による認知度アップを図る。KOL を中心に医療従事者からの情報発信からパートナー企業の興味を喚起し、見つけやすくなり、候補先とのコンタクトを始める。
⑤ 欧米薬事申請	株式会社ユネクス	国内検証試験から得られた知見を反映し収支を加えた短時間 FMD 検査装置の安全試験ソフトウェアドキュメント、オペレーションマニュアル、リスクアナリシス、QSR ドキュメントの英文翻訳を行った上で、米国薬事申請に必要なレポートを作成する。
⑥ 知見の特許化	株式会社ユネクス 名古屋大学	本研究開発を通じて検討される短時間法 FMD 検査装置の周辺技術である「目的の刺激量を得るための装置操作パラメータを使った外部負荷コントロールの手法」について特許化をすすめる。

1.9 事業に関する連絡窓口

株式会社ユネクス 管理部

〒460-0008 愛知県名古屋市中区栄 2-6-1 RT 白川ビル 401

電話：052-229-0820 / FAX：052-229-0823 / E-mail：naruse_k@unex.co.jp