

6. 知的財産の取り扱いについて(お願い事項)

知的財産については、試作以前に独自保有する知財及び過程で独自に得られる知財について弊社側でその知財を留保する形とさせて頂きたくご提案致します。理由としては下記の通りであります。

1. 試作品の提供にあたっては、弊社側受託企業サイドの保有する知財もしくは独自検討を経て獲得する知財を適用し試作にあたるため。特にチップの製造工程、設計ノウハウを活用する部分が多くなります。
2. 現在のところ、試作品には委託側の知財使用予定がございません。

また、委託側とのコラボレーションを経て知財が発生した場合には、別途協議としたいと考えております。

Panasonic

13

7. 問い合わせ先

パナソニックヘルスケア株式会社

臨床・事業開発室

担当：久本 隆

〒105-8433

東京都港区西新橋2丁目38番5号 西新宿MFビル

TEL: 050-3787-9525


Email: hisamoto.takashi@jp.panasonic.com

Panasonic

14

全自動受精卵呼吸測定装置の 試作機器改良業務のご提案 実施体制

2013年9月17日
パナソニックヘルスケア株式会社
臨床・事業開発室

	提出
	

Panasonic

15

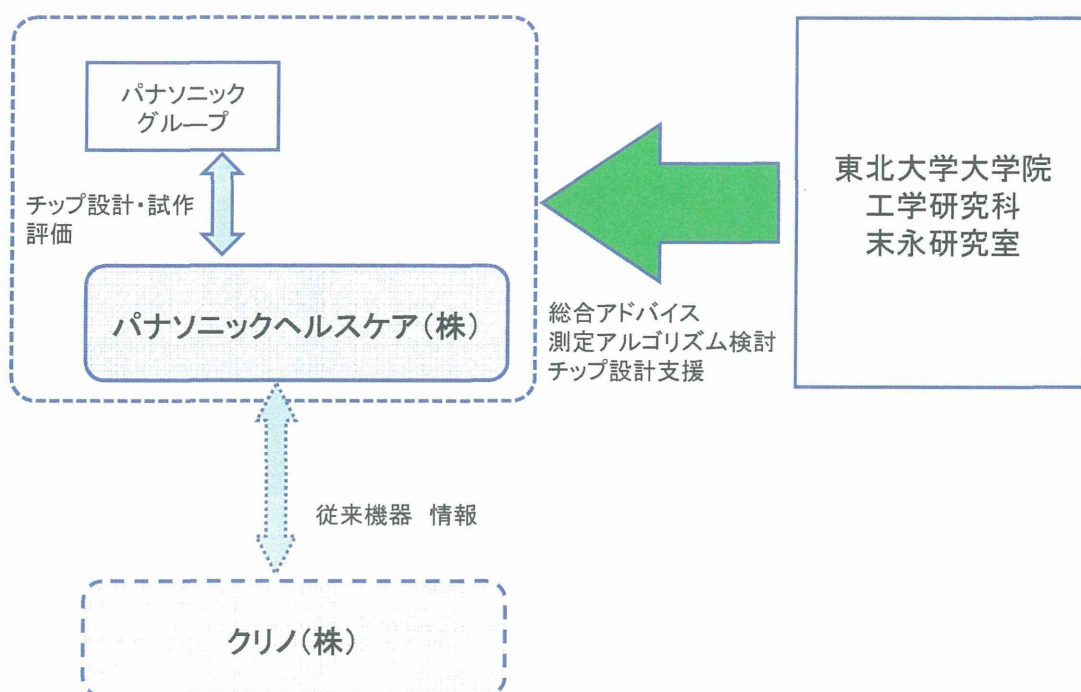
1. 業務実施体制

- ①チップ型電極試作
- ②プレート試作
 - ・パナソニックヘルスケア(株)及び同グループのAIS社
- ③ポテンシオスタット改造
 - ・パナソニックヘルスケア(株)
 - (クリノ株式会社より従来機器情報提供)
- ④評価
 - ・チップ型電極 パナソニックヘルスケア(株)及び同グループのAIS社
 - ・ポテンシオスタット パナソニックヘルスケア(株)
 - ・全体及び測定アルゴリズム検討、チップ設計支援
 東北大学 末永研究室

Panasonic

16

2. 業務実施体制



Panasonic

17

国立大学法人 東北大学 御中

全自動受精卵呼吸測定装置の 試作機器改良業務のご提案 概算見積書

2013年9月17日
パナソニックヘルスケア株式会社
臨床・事業開発室

	提出
	

Panasonic

18

1. 概算見積書

国立大学法人東北大学 御中

平成25年 9月 17日

パナソニック ヘルスケア(株)
〒791-0395 愛媛県東温市南方2131番地1
TEL (089) 966 - 1620
取引銀行 三井住友銀行・大阪本店営業部(当座) 2012753



見積金額	¥8,994,978
------	------------

月 日	摘 要	数量	単価	金 額	備 考
9 17	マスク設計、材料費	2	225,000.0	450,000	
	ウエハ (SOI)	10	40,000.0	400,000	
	ターゲット (金)	1	500,000.0	500,000	
	ウエハ加工費用	1	1,000,000.0	1,000,000	
	その他消耗品、管理費	3ヶ月	1,125,000.0	1,125,000	
	クリノ社装置改造費	1	200,000.0	200,000	
	クリノ社ソフト改造費	1	2,000,000.0	2,000,000	
	人件費(41.8%実労 2名)	3ヶ月	2,736,228.0	2,736,228	
	(85.5万円×3月=2,565,000円、132.7×3月=3,981,000円) ×41.8%				
	出張旅費(消費税込)		300,000.0	300,000	
	値引き				
	(小 計)			8,711,228	
	(上記見合の消費税等)			283,750	
	(合 計)			8,994,978	

上記の通りお見積もり申し上げます。

Panasonic

19

(資料 5)

第5回 受精卵活性測定デバイス 開発

2013年 12月 10日

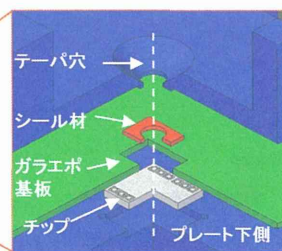
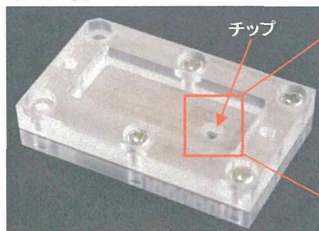
パナソニック株式会社
オートモーティブ&インダストリアルシステムズ社
技術本部 エコマテリアル開発センター
バイオデバイスグループ

Panasonic

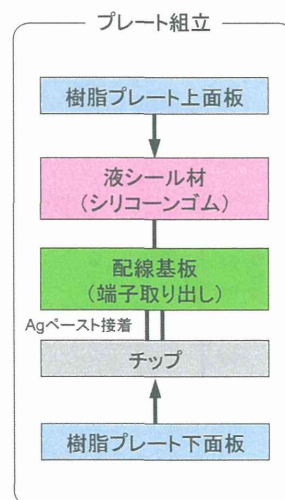
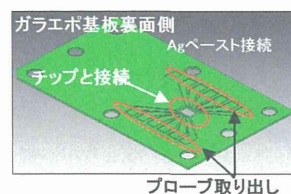
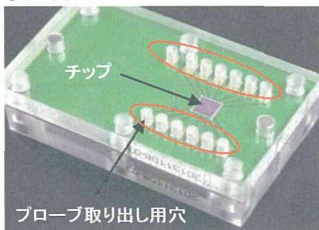
測定プレート設計開発進捗

測定プレート構造 (Proto.2)

ウエル側



裏面側



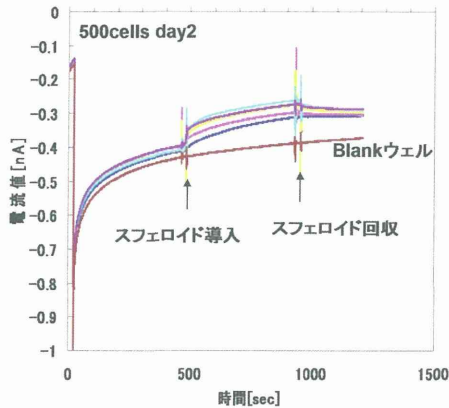
Proto.1と比べ、組立容易性を向上させたProto.2へ切り替え。
ES0は、Proto.2の4ウェル構造のプレートを設計/試作中。

Panasonic

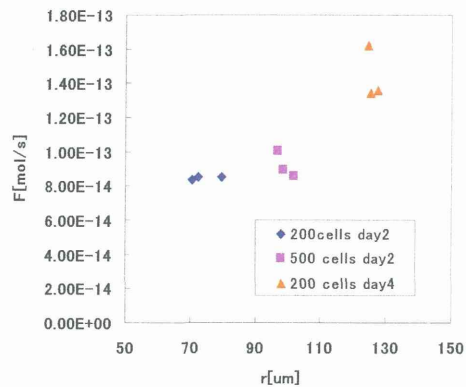
生体(スフェロイド)でのデバイス機能評価状況

スフェロイド(細胞塊)
酸素消費量測定

評価チップ : ME1301-P02-03 C11 Proto.1
測定方法 : 6電極同時ステップ印加(-0.5V印加)
測定液 : ERAM-2



(1) スフェロイド導入/回収と酸素還元電流変化



(2) 酸素消費量とスフェロイド径の相関

- ◆ 酸素還元電流の外乱要因を低減し、スフェロイド近傍での溶存酸素濃度勾配の検出に成功。
- ◆ スフェロイド近傍での溶存酸素濃度勾配から酸素消費量を算出、スフェロイド径と相関があることを確認。(マイクロプローブ方式と同様の傾向を示す)

生体(スフェロイド)での呼吸活性検討

測定結果(代表例)

【測定条件】チップ:P02-03 Prot.1 C11-e12345
装置:HA1010mM8 (Hokuto Denko)
測定液:ERAM-2
走査範囲:0V~-0.5V

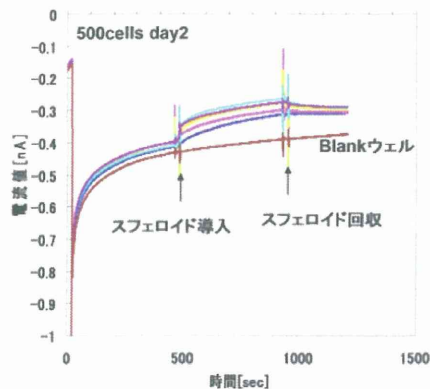


Fig. 3 測定結果(WE6はblankウェルに接続)

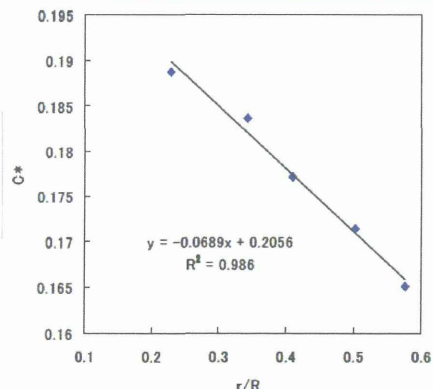


Fig. 4 溶存酸素濃度プロット

- ◆ 電極距離依存的に酸素濃度勾配を検出できた(第2回測定と同様の結果)

まとめ／今後の計画

まとめ

- (1) 専用設計のProto.2測定プレート(1ウェルタイプ)を完成。組立工程の安定化を確認。
4ウェルタイプのES0測定プレート設計中。2013年12月中に完成予定。
- (2) 東北大学 工学部 末永研究室のご協力により、生体(スフェロイド)での酸素消費量算出に成功。
Ptマイクロプローブ方式で報告されている「スフェロイド径と酸素消費量の関係」と同様の傾向を確認。

今後の検討予定

- (1) チップ設計／薄膜MEMSプロセス技術開発
 - ・生体近傍での溶存酸素濃度分布の二次元分布を考慮した、チップ設計の改善
 - ・測定バラツキ、電極特性バラツキを低減するチップ設計、および薄膜MEMSプロセス技術改善
- (2) プレート設計／組立工法開発
 - ・動物受精卵での実験に対応可能な、「ES0測定プレート」の設計および試作
- (3) 電気化学測定プロトコル開発
 - ・複数の生体(スフェロイド)での酸素消費量比較
 - ・測定バラツキを低減する測定条件の開発

(資料 6)

平成25年度
「全自動受精卵呼吸測定装置の試作機器改良業務」
業務完了報告書

平成26年1月21日

パナソニック ヘルスケア株式会社

目次

1	はじめに	3
1.1	背景と課題	3
1.2	東北大学からの仕様書の抜粋	5
1.3	東北大学からの業務要件	8
1.4	実施スケジュール	8
2	設計試作	9
2.1	チップ型電極、プローブの試作	9
2.2	変換アダプターの試作	13
3	性能評価	15
3.1	チップ型電極の評価検証結果	15
3.1.1	フェロセンメディエータ液中の酸化還元電流評価	16
3.1.2	乳がん細胞スフェロイドを用いた酸素消費量測定検証	16
3.1.3	酸素濃度勾配のシミュレーションと酸素消費計算式	19
3.1.4	測定時間に関する検証	19

4	試作検討結果	21
5	試作品納品物	22
6	打合せ記録	23
6.1	2013年12月10日 報告資料	23
6.2	2013年12月24日 報告資料	26

1 はじめに

1.1 背景と課題

生殖補助医療による出生児が50人に1人の時代を迎え、我が国では約21万人が生殖補助医療を受ける時代となっている。また、先進諸国である米国、欧州においても、生殖補助医療の状況は我が国と同様の環境が整備され、それぞれの国において数十万人以上が生殖補助医療を受ける状況にある。

■ 背景となる生殖補助医療の実態：患者数、費用負担

【国内】

不妊で悩むカップル	約230万カップル
生殖補助医療を受けた患者	約21万人 約213,800回治療
特定不妊治療助成金支給回数	約8万4,395件

【米国】

生殖補助医療を受けた患者 国内の 0.7倍

【欧州5カ国】

生殖補助医療を受けた患者 国内の 1.9倍

出典：不妊治療情報センター情報、2009年時 厚生労働省発表、日産婦学会 複数論文より引用

■ 背景となる生殖補助医療の実態：歴史と各国状況

表 主な生殖補助医療の歴史

1978年	世界初の体外受精時出生（イギリス）	
1983年	凍結受精卵（胚）による妊娠（オーストラリア）	
1983年	日本初の体外受精児出生（東北大学）	← 東北大学が日本初
1989年	顕微授精による出生（シンガポール）	
...		
2004年	特定不妊治療助成金支給開始（日本）	

出典：日産婦誌62号6巻

表 日本、米国、欧州5カ国の施設数、実施(周)数

日本	622施設	213,800周期	← 日本施設数突出
米国	428施設	146,244周期	
フランス	102施設	71,287周期	
ドイツ	122施設	53,378周期	
英国	70施設	41,911周期	
スペイン	182施設	41,680周期	
イタリア	202施設	34,541周期	

理由？
高齢化先進国であること、晩婚化が進んでいること
特定不妊治療助成金が出ていること

デンマーク、アイスランド、スウェーデンは生殖補助医療先進国だが人口が少ない
90年代後半には既に医療器具の改善もなされ、使用する医薬品もほぼ標準形ができました。2000年頃にはパッケージとして不妊治療クリニックが開けるとい段階を迎えている

出典：最近のARTの成績—米国との比較において 及び徐クリニックWebページ

■ 背景となる生殖補助医療の実態：患者数、費用負担

【国内】

人工受精 約 1万円／回
体外受精 約30万円／回
顕微授精 約40万円／回

- 体外受精及び顕微授精のみとなります。
- 治療1回につき15万円を上限額として、初年度は1年度(※)当たり3回、2年度目以降は1年度当たり2回を限度に、過算5年度(期間が連続している必要なし)まで、かつ合計10回まで申請することができます。

【米国】

体外受精 約12,500ドル／回

【欧州:イギリス例】

体外受精 約6,534ドル／回

出典：不妊治療情報センター情報、徐クリニックWeb

生殖補助医療に要する一回当たりの費用は、人工受精で約1万円、体外受精で約30万円、顕微授精で約40万円と高額であり、先進諸国でもほぼ同様の費用が掛かる。

生殖補助医療により着床、妊娠に至る率は約3割前後と言われ、個人が負担する医療費は大きな負担となる。

また、児を儲けるけるために複数回の生殖補助医療を受けることに対するメンタル面での個人の受ける負担は非常に大きい。

このため、東北大学では、着床、妊娠に至る率に影響を及ぼしている、胚移植時の最も良好に発育している卵の選択指標として、通常行われている形態学的指標（顕微観察による割卵状態等の観察による）に加え、卵の呼吸の結果である酸素消費の状態を評価する、胚細胞呼吸測定装置をクリノ株式会社と共に開発し世に送り出している。本胚細胞呼吸測定装置は臨床現場で使用され、有意に妊娠率の向上成果を得ている。

課題：しかしながら、現在の胚細胞呼吸測定装置による測定は、測定用の電極を卵の近傍へ配置する手段が用手法によるため、臨床現場におけるルーチン使用に対する時間的、人件費的コストアップとなる導入に対する障壁が存在する。

本受託業務で開発・試作される測定デバイスは用手法による操作を排することを実現し胚細胞呼吸測定装置（以下、受精卵呼吸測定装置とも表現）を簡便に臨床現場で利用することを可能とするために必要なデバイスの提供を目指すものである。

1.2 東北大学からの仕様書の抜粋

仕 様 書

1. 業務名

全自動受精卵呼吸測定装置の試作機器改良業務

2. 業務の目的・趣旨

近年、生殖医療の需要は著しく増加しているが、多胎妊娠による母体合併症や低出生体重児の増加が大きな社会問題となり、日本産科婦人科学会は生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解をまとめ、原則として単一受精卵（胚）のみを移植することが提唱された。そして今後、着床能の高い優良な受精卵を選別することが非常に重要になると考えられている。従来、受精卵の形態学的評価のみで品質評価を行ってきたが、主観性が強く観察者間での結果に差が生じる可能性が高い。そのため、客観的で再現性のある高精度の評価方法が切望されている。

東北大学（以下「本学」という。）では、従来の主観的な形態学的評価に受精卵呼吸測定装置を用いた客観的な機能評価を加えることにより、優良卵の選別が可能になると考え、昨年度全自動受精卵呼吸測定装置（以下「昨年度試作機器」という。）の試作を行った。試作機器は湿潤環境において全自動で測定が可能となり、今後の一般診療への普及を見据えた有望な試作品となった。しかしながら、反復使用による測定精度の低下や最適な培養環境の確立など、未だ多くの課題を抱えており、直ちに臨床研究に用いることはできない。よって本業務では、この試作機器を改良し、より高精度で操作性・耐久性の向上した機器を開発する。

3. 業務期間

平成25年10月22日から平成26年1月21日

4. 業務の内容

本業務では、昨年度試作機器をより高精度で操作性・耐久性の向上及び今後の製品実用化による一般診療への普及を踏まえ、価格が低廉な装置の製作を目標に、昨年度試作機器の改良を行うこと。また、昨年度試作機器の改良に当たっては、測定ウェルに電極を埋め込んだチップ型プローブによる測定方法を採用すること。

なお、各評価においては、細胞株を用いて各評価項目のシュミレーションを行い、総合評価においては、各評価に基づいて再現性評価を行うこと。

具体的には下記の要件を満たすこと。

1) チップ型電極の設計・試作 (別紙1参照)

「各評価」

- ・マニュアルのマイクロプローブの手技を廃止すること。
- ・電極には生体適合材料を使用すること。
- ・電極は滅菌可能な材料を使用すること。
- ・チップの電極は受精卵に悪影響を与えないこと。
- ・操作性に優れ、5分以内に測定可能にすること。・測定数に合わせて数個(8個程度)並んだ形のものを作成すること。

「総合評価」

- ・マニュアル操作をなくし、一度に5分以内で測定できる設計になっていること。
- ・受精卵に対して有害な事象が生じないこと。
- ・耐久性に優れ、高価でないこと。

2) チップ型プローブの検証評価 (別紙2参照)

「各評価」

- ・従来機器のポテンシostatを改造し、チップ型電極による測定を可能にすること。
- ・測定アルゴリズムの評価をすること。
- ・従来機器のソフトを改造し、チップ型電極による酸素消費計算を可能にすること。
- ・酸素濃度勾配のシミュレーションをし、酸素消費計算式を開発すること。

「総合評価」

- ・チップ型電極による測定が可能なポテンシostatであること。
- ・酸素消費量の計算を可能にし、計算式を確立すること。

3) チップ型プローブの電気化学的検証 (別紙3参照)

「各評価」

- ・測定電流を銀塩銀参照電極に対し、10mmol/L フォロセン液中で30nA以下

- をすること。
- ・測定回数を重ねても、再現性のある結果が得られること。

「総合評価」

- ・測定電流が 30 nA 以下で測定可能であること。
- ・再現性のある結果が得られること。

1.3 東北大学からの業務要件

本業務で、前記東北大学より指定された仕様を満たすチップ型電極（以下チップ）及びチップを内臓するチップ型プローブ（以下プローブ）について、

[東北大学 仕様書による要件]

- 1) チップの設計試作
- 2) プローブの検証評価
- 3) プローブの電気化学的検証

の各項目について、東北大学より提示された要件を満たすチップ型プローブ及び、昨年度試作機器と本業務で試作するチップ型プローブとを接合する変換アダプターを成果物とする。

[東北大学 仕様書による成果物]

- 1) チップ型プローブの試作品
- 2) チップ型プローブと昨年度試作器と接合する変換アダプター

1.4 実施スケジュール

	10月 (中旬)	10月 (下旬)	11月 (月上旬)	12月 (月上旬)	12月 (下旬)	1月 (月上旬)	1月 (中旬)
チップ型電極試作	→		→	→			
チップ型電極評価		→					
プレート試作	→						
プレート評価(チップ型電極組み込み型)			→	→			
ポテンシostat改造					→	→	
総合評価・報告書作成							→

2 設計試作

東北大学より提示された仕様書に従い、以下の試作仕様のチップ型プローブ及び変換アダプターの仕様を設定した。

2.1 チップ型電極の試作、プローブの試作

図 1-1 に、評価用チップ型電極（チップ）を組み込んだチップ型プローブの構造を示す。最終的には、この評価用チップが測定数に合わせて数個（5 個）並んだ形でアクリル樹脂プレートに埋め込まれる形のチップ型プローブを試作した。

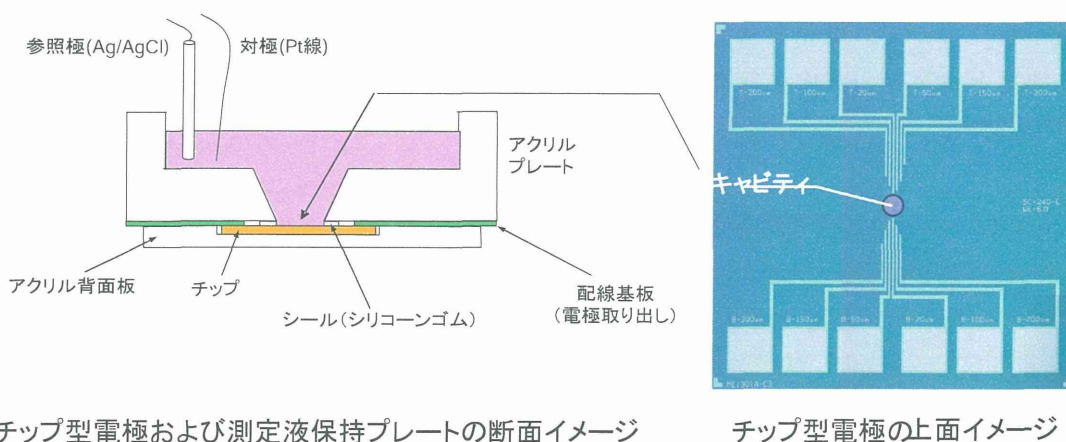
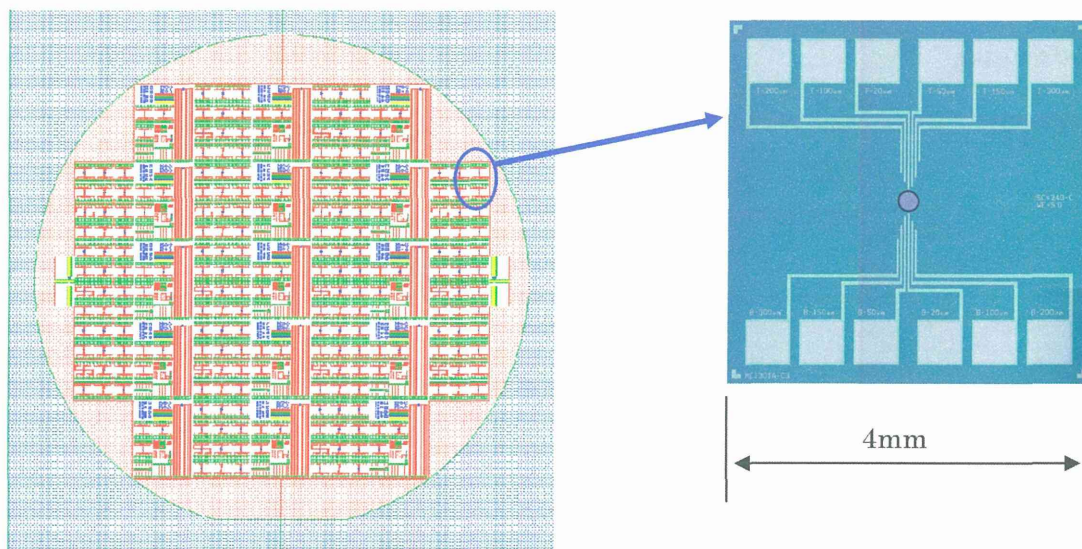


図 1-1. 試作したチップ型プローブの構造



試作したプローブ形電極には、図 1-2 及び 1-3 に示したチップ型電極(4mmx4mm 角)が培養液の液漏れを防ぐシールにより固定されており、本チップ型電極の中心に受精卵を静置、卵から一定距離毎に配置された電極露出部(図 1-3)で呼吸活性の指標である酸素還元電流を測定することができる。図 1-4 に電極露出部及び絶縁部の寸法を示す。

また、図 1-5 に電極の SEM(電子顕微鏡像)を示す。同図の左端円弧が受精卵を静置するための陥没穴で、その中心から直径方向に電極露出部が並んでいる。

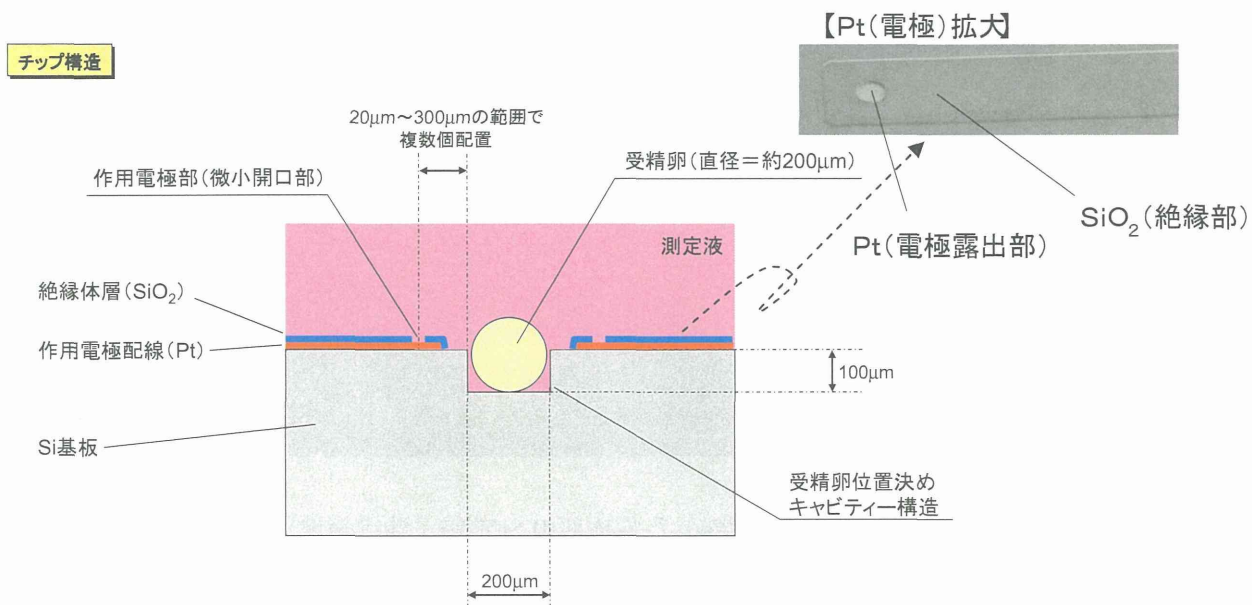


図 1-3. 試作したチップ型電極の構成図と寸法

電極部分ディメンジョン

【電極構造】
 電極部分: Pt/Ti
 絶縁部分: SiO₂
 SiO₂のエッチングにより電極部分を露出
 電極直径 5 μ mのものを設計

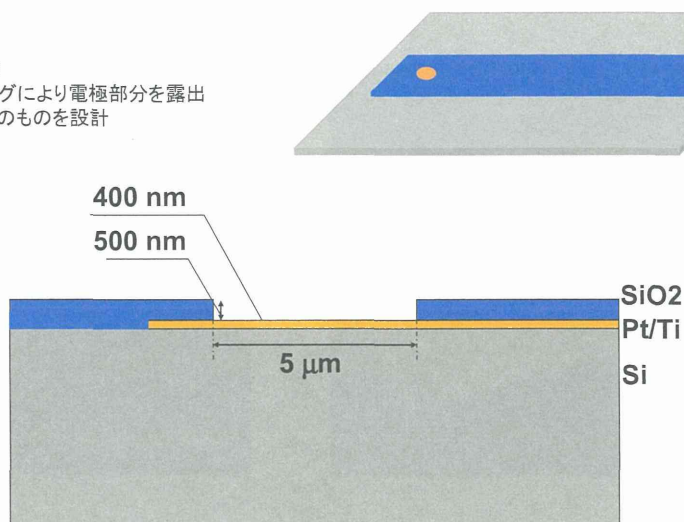


図 1-4. 電極部寸法(ディメンジョン)