

採択番号 30-010

申請区分: 国産医療機器市場拡大

## **2019 年度医工連携事業化推進事業 成果報告書**

**「新規マグネシウム合金を応用した生体吸収性体内用結さつクリップの開発・事業化」**

---

2020 年 5 月

ドリームファスナー株式会社



## 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 2019 年度補助事業の成果概要 .....	13
1.7 補助事業の振り返り .....	27
1.8 令和 2 年度以降の実施内容に関する計画（案） .....	32
1.9 事業に関する連絡窓口 .....	34

# 1. 事業の概要

低侵襲医療技術の1つである腹腔鏡および胸腔鏡手術では、血管や胆管の縫合・結さつにチタン製クリップが使用される。しかし、チタン製クリップは半永久的に体内に残存するため、合併症や画像診断精度の低下など、種々の問題を生じることがある。提案者らは、腹腔鏡および胸腔鏡手術後の患者負担を大幅に減退させるため、現在汎用されるチタン製クリップと同等様の締結力を持つ、生体内分解性マグネシウム製クリップの開発を行う。

H30-010  
Class IV  
(想定)
新規マグネシウム合金を応用した生体内吸収性体内用結さつクリップの開発・事業化  
**最先端の金属工学が実現する患者にやさしい外科用医療機器**  
ドリームファスナー(株)・国立大学法人神戸大学・金井重要工業(株)・アルフレッサファーマ(株)

**外科用チタン製体内用結さつクリップの問題点**

- 胆管内迷入などにより感染症などの合併症を引き起こすリスク
- X線CT、MRIによる画像診断時に、アーティファクトにより画像診断精度の低下が起こるリスク
- 子供の治療に用いた場合、子供の体の成長を阻害するリスク

**新規マグネシウム合金を利用したクリップの利点**

- 生体必須元素(Mg, Ca, Zn)を主成分とするため安全性が高い
- 水と反応してゆるやかな生体分解性を有し、一年程度で生体内に吸収・排泄される
- X線や磁気を吸収しないためCTスキャンやMRI測定でアーティファクトのない精細な画像が得られる

**ドリームファスナー(株)の紹介・事業展開**

外科用医療器具を開発する神戸大学発バイオベンチャー。神戸大学の医工連携研究により生み出された新規マグネシウム合金を応用した医療機器を開発を行っている。マグネシウム合金製医療機器の日本初の国内上市およびグローバル展開を目標として事業展開を行っている。

**体内用結さつクリップ**



<試作品>

**アプライヤー**



<試作品>

2020年1月時点

## 補助事業実施体制

The diagram illustrates the support business implementation system. At the top, 'アドバイザー (株)CTD' and 'アドバイザー 神戸大学医学部附属病院 臨床研究支援センター' provide '助言' (advice) to the '代表機関' (representative organization). The '代表機関' is 'ドリームファスナー(株)', which is supported by '神戸大学医学部・附属病院' (SL) and '神戸大学工学部' (PL). 'ドリームファスナー(株)' is also supported by '金井重要工業(株)' (製造企業) and 'アルフレッサファーマ(株)' (製販企業). 'ドリームファスナー(株)' and '金井重要工業(株)' have a '知的財産' (intellectual property) relationship. 'ドリームファスナー(株)' and 'アルフレッサファーマ(株)' have a '相談申請' (consultation application) relationship with '医薬品医療機器総合機構 (PMDA)'. 'アルフレッサファーマ(株)' has a '助言承認' (advice approval) relationship with 'PMDA'. 'アルフレッサファーマ(株)' provides products to '顧客 (主に国内)' (customers, mainly domestic). '金井重要工業(株)' is marked with a green star and '中' (in progress).

2020年1月時点

1

## 1.1 事業の目的

我が国の医療現場では、低侵襲医療技術である腹腔鏡および胸腔鏡手術数が年々、増加傾向にある。腹腔鏡および胸腔鏡手術では、血管や胆管の縫合・結さつにチタン製クリップが多用され、最近の一部、生体分解性プラスチッククリップも使用されるようになってきている。しかし、チタン製クリップは半永久的に体内に残存するため、1. 胆管内迷入などにより免疫力の低下した高齢患者において感染症などの合併症を引き起こすリスク、2. チタンが放射線、磁気を吸収することでアーティファクトを引き起こしX線CTおよびMRIによる画像診断時にクリップ周辺の画像診断精度の低下が起こるリスク、3. 子供の治療に用いた場合、子供の体の成長を阻害するリスク、等が存在する。また、生体分解性プラスチッククリップは、1. 強度を高めるためクリップの大きさが金属クリップに比べて大きくなり治療部位によっては使用するのが困難な場合がある、2. 先端がかぎ状になっているため、金属クリップと違い一度結さつするとはずしたい場合に簡単にはずせない、3. 生体分解性と銘打ってはいるが溶解速度が非常に緩やかで2年以上溶解するのにかかる、4. チタンクリップと比較して非常に高額である（チタンクリップの10倍以上の価格）等の理由から、国内での市場占有率はチタンクリップの5%以下であり、汎用されるには至っていない。

これを解決するために、チタン製クリップをマグネシウム合金に変更し、金属製の生体吸収性体内用結さつクリップを開発する。それにより、1. 約1年でゆるやかに生体吸収され消失するため、高齢患者等で感染症などの合併症を引き起こさないと同時に子供の成長時の発育阻害も起こさない、2. マグネシウムにカルシウムと亜鉛を合金成分として加えることで生体に安全かつチタンに近い強度を有しているためクリップを小さく設計できる、3. チタンクリップと同様、間違った部位を結さつした際には引き抜くことで簡単に組織からはずすことができる、4. マグネシウムは放射線および磁気をほとんど吸収しないため画像診断時のアーティファクトが起こらずクリアな画像診断を実現できる、5. 原材料費でチタンの約10分の1の価格であるため新素材の開発費用を考慮したとしても生体分解性プラスチッククリップのような高価な商品にはならない、といった大きなメリットが存在する。

そこで本事業では、実際の臨床現場において外科医の使用に耐えうる生体吸収性体内用結さつクリップおよびクリップを体内に打ち込むためのクリップアプライヤーを同時に開発する。

- ・国内薬事申請：2021年11月
- ・国内上市：2022年5月
- ・海外薬事申請：2022年11月（申請国）米国
- ・海外上市：2023年5月（上市国）米国

## 1.2 事業の実施体制

代表機関：ドリームファスナー株式会社

PL：西尾 洋一（ドリームファスナー株式会社）

SL：福本 巧（神戸大学 大学院医学研究科、医学部附属病院）

- 共同体：
- ①金井重要工業株式会社
  - ②アルフレッサファーマ株式会社
  - ③神戸大学（大学院医学研究科、医学部附属病院）
  - ④神戸大学（大学院工学研究科）

### 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

###### 生体吸収性体内用結さつクリップ

機器等の種類	医療機器	クラス分類	クラス IV (想定)
製品名	アブクリップ (仮称)	分類名称 (一般的名称)	生体吸収性体内用結さつクリップ
対象疾患	止血の必要な外科手術	届出/認証/承認	承認
想定される販売先	病院	新/改良/後発	新
使用目的又は効果	各種の鏡視下手術における、血管や管状組織の結さつ		
薬事申請予定者	アルフレッサファーマ(株)	医療機器製造販売業許可	27B1X00017
当該製品の製造を担う 事業予定者	金井重要工業(株)	医療機器製造業許可	28BZ200145
		業許可	
		業許可	

###### クリップアプライヤー

機器等の種類	医療機器	クラス分類	クラス II (想定) クリップと分離 クラス IV (想定) クリップ装着型
製品名	アブクリップアプライヤー (仮称)	分類名称 (一般的名称)	クリップアプライヤー
対象疾患	止血の必要な外科手術	届出/認証/承認	承認
想定される販売先	病院	新/改良/後発	新
使用目的又は効果	各種の鏡視下手術における、血管や管状組織の結さつ		
薬事申請予定者	アルフレッサファーマ(株)	医療機器製造販売業許可	27B1X00017
当該製品の製造を担う 事業予定者	金井重要工業(株)	医療機器製造業許可	28BZ200145
		業許可	
		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	2021年11月	2022年11月
上市時期	2022年5月	2023年5月
想定売上 (上市后3年目)	5億円/年 (2024年時点)	5億円/年 (2025年時点)
市場規模 (上市后3年目)	45億円/年 (2024年時点)	450億円/年 (2025年時点)
想定シェア (上市后3年目)	11% (2025年時点)	1.1% (2026年時点)

### 3) 事業化する医療機器の概観・特長

装置構成：

1. マグネシウム合金製体内用結さつクリップ
2. 腹腔鏡手術用マグネシウムアプライヤー

本機器開発により提案する医療機器は、生体内分解性を有する体内用結さつクリップである。カルシウムおよび亜鉛をマグネシウムに適度の配合比で添加し、金属結晶サイズを調整することで、結さつに必要な強度と成形性を具有することができる（図1）。

なお、デバイスを固定するための装置には、新規の腹腔鏡手術用クリップアプライヤー（図2）を開発する。ただし、機器への装着時に電気化学的腐食が生じることを回避するため、各機器と開発デバイスの接触端面を絶縁する表面処理を機器側に施すものとする。

図や写真

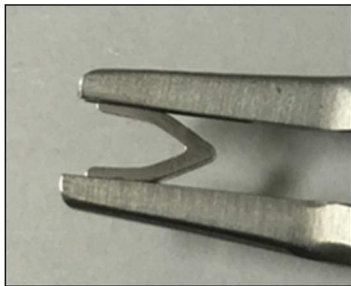


図1 マグネシウムクリップ 試作品



図2 クリップアプライヤー-試作品

## (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

- ・ 大学病院
- ・ 地域の基幹病院
- ・ 外科手術を行う医療機関

#### ② 提案する機器の想定市場規模

矢野経済研究所の 2017 年のレポートによれば、外科用クリップ市場は、Open Surgery 用と腹腔鏡下・胸腔鏡下外科のクリップアプライヤーの市場に区分され、両領域ともコヴィディエンジャパンとジョンソンアンドジョンソン（J&J）の 2 社で 70%以上の圧倒的な市場占有率であり、唯一、国内企業 HOYA 社の子会社である米国 Microline Surgical 社が市場を約 5%保持しているものの（ただし海外製造製品）、その他 95%は海外輸入製品である。また国内のクリップ市場は、クリップアプライヤー約 36 億円（右図）と Open Surgery 用のクリップ単体販売 9.1 億円を合わせて約 45 億円（2017 年度）、海外市場約 450 億円と想定される。

市場規模的にはたとえば血管ステントのように国内だけで 500 億円を超える巨大市場とはいえないものの、クリップ市場における海外メーカーの圧倒的な市場占有率を考えると、この分野で海外メーカーと互角に戦える国産医療機器を開発することは、国内市場の占有率を上昇させるだけではなく、グローバルに戦える商品開発を実現するという意味で非常に価値があると考えている。

また、本クリップ製品の開発に成功することで、次の製品化を控えている生体吸収性腸管ステープラー（国内市場約 400 億円、海外市場約 4000 億円）の開発・実用化の可能性も高くなると考えている。



### (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

競合企業および競合商品としては、チタン製手術補助器具で安定した商品販売を実現しているコヴィディエンジャパン、ジョンソンアンドジョンソン（リガクリップ）などの大手外資系医療機器メーカーおよび国内勢では唯一、HOYA 社（ペンタックスクリップ）があげられる。プラスチッククリップとしては、米国テレフレックス社（ヘモロッククリップ）があげられる。また、生体内分解性手術器具の販売については、コヴィディエン社の生体吸収性プラスチッククリップ（ラパロクリップ）があげられる。

市場獲得のための障壁としては、①外科医が要求する安定性の高い商品の提供、②大手外資系医療機器メーカーの既存製品の強力な販売網、③クリップ性能だけではなく、高性能なクリップアプライヤーの開発も必要であるが国内企業にはノウハウが少ない、等の点があげられる。

#### 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）

	提案機器	競合機器1	競合機器2
メーカー	ドリームファスナー(株)	コヴィディエンジャパン(株)	ジョンソンアンドジョンソン
概要	体内用結さつクリップ	体内用結さつクリップ	体内用結さつクリップ
型式	検討中	エンドクリップ IIML	リガマックス 5
特徴	適正サイズ（金属）、吸収性	適正サイズ（金属）、非吸収性	適正サイズ（金属）、非吸収性
国内市場規模		約 45 億円	約 45 億円
国内シェア		40.8% (2017 年)	30.2% (2017 年)
海外市場規模		約 450 億円	約 450 億円
海外シェア		調査中	調査中
売価	クリップ 15 個装着で 30,000 円	クリップ 15 個装着で 30,000 円（神戸大学病院への納入価）	クリップ 15 個装着で 30,000 円（神戸大学病院への納入価）
保険償還 点数	3,000	3,000	3,000
クラス分類	クラス IV	クラス III	クラス III

マグネシウム合金製生体内分解性クリップのチタン製クリップと比較した圧倒的な強みは、約 1 年で体内から消失する患者の QOL に最大限配慮した新規性能である。マグネシウム合金は、チタンと比較して強度と可塑性は多少劣るものの、実際に組織の癒合に必要な期間は 3 週間程度であり、その後、クリップ自体は組織癒合には必要なくなることから、組織癒合に必要な十分な期間の強度を保証可能な本プロジェクトで開発されるマグネシウム合金製品は、チタン製品に負けないクリップ性能を発揮可能と考える。

また製造コスト面では、マグネシウム素材の末端価格はチタン素材の 10 分の 1 以下であり、熱処理による成形性もチタンに比べ良好であるため、製品単体としてはチタンよりも安価に製造可能である。新医療機器であり開発費用を商品価格に反映させたいところではあるが、チタン製クリップの置き換えが販売戦略としては有効であると考えられることから、チタン製品と同価格で上市する予定である。



## (2) 投資回収計画

### ① 国内

	H30 (2018)	R1 (2019)	R2 (2020)	R3 (2021)	R4 (2022)	R5 (2023)	R6 (2024)	R7 (2025)	R8 (2026)	R9 (2027)
薬事申請時期				●						
上市時期					●					
支出額(単位:億円)	0.8	0.8	0.8	0.5	0.5	1.5	2.8	4.2	5.5	5.5
うち補助対象	0.5	0.5	0.5	—	—	—	—	—	—	—
うち自己負担	0.2	0.2	0.2	0.5	0.5	1.5	2.8	4.2	5.5	5.5
売上高(単位:億円)	—	—	—		0.5	2.5	5.0	7.5	10.0	10.0
販売数量(単位:)	—	—	—		1,000	5,000	10,000	15,000	20,000	20,000

### ② 海外

	H30 (2018)	R1 (2019)	R2 (2020)	R3 (2021)	R4 (2022)	R5 (2023)	R6 (2024)	R7 (2025)	R8 (2026)	R9 (2027)
薬事申請時期					●					
上市時期						●				
支出額(単位:億円)				0.5	0.5	0.5	1.5	2.8	4.2	5.5
うち補助対象				—	—	—	—	—	—	—
うち自己負担				0.5	0.5	0.5	1.5	2.8	4.2	5.5
売上高(単位:億円)	—	—	—			0.5	2.5	5.0	7.5	10.0
販売数量(単位:)	—	—	—			1,000	5,000	10,000	15,000	20,000

### ③ 国内・海外合計

	H30 (2018)	R1 (2019)	R2 (2020)	R3 (2021)	R4 (2022)	R5 (2023)	R6 (2024)	R7 (2025)	R8 (2026)	R9 (2027)
支出額(単位:億円)	0.8	0.8	0.8	1.0	1.0	2.0	4.3	7.0	9.7	11.0
うち補助対象	0.5	0.5	0.5	—	—	—	—	—	—	—
うち自己負担	0.2	0.2	0.2	1.0	1.0	2.0	4.3	7.0	9.7	11.0
売上高(単位:億円)	—	—	—		0.5	3.0	7.5	12.5	17.5	20.0
販売数量(単位:)	—	—	—		1,000	6,000	15,000	25,000	35,000	40,000

※各年4月～3月の年度で表記。

販売する商品については、(a)単発式クリップアプライヤー（装着用マグネシウムクリップ 10 個付）、(b)連発式クリップアプライヤー（マグネシウムクリップ装着 10 個）のいずれか、もしくは同時販売になる予定であるため、現時点では投資回収計画を単純化するために、上記 2 商品ともに、1 セット 5 万円を想定して計画を立案した。

国内においては、2022 年に上市を行い、翌年 2023 年に単年度黒字化、上市後 3 年目の 2024 年に売上 5 億円（市場占有率約 11%）を目標とする。

海外においては、2023 年に上市を行い、2024 年に単年度黒字化、上市後 3 年目の 2025 年に売上 5 億円（市場占有率約 1.1%）を目標とする。

開発、調査および申請業務（人件費を含む）は年間 0.2 億円と想定し、2020 年実施予定の治験には自己負担費用として 3.2 億円を想定している。

海外市場については、国内治験データを活用して CE マーク取得を実施し、各国における申請業務については、上記費用の範囲で実施する。

## 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

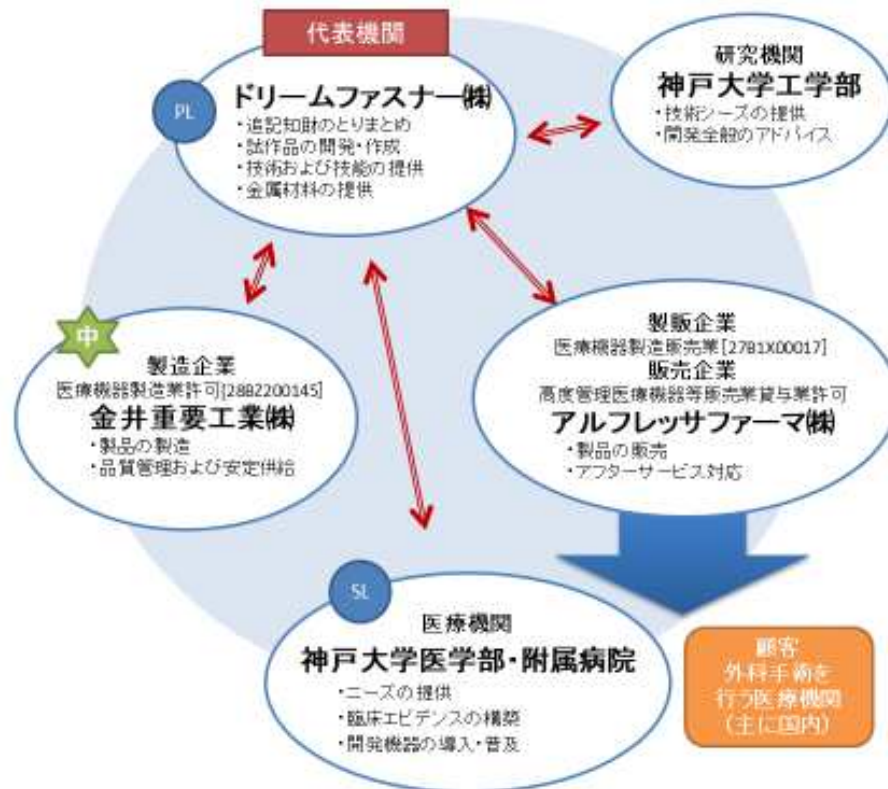
#### 1) 売れ続けるためのビジネスの”仕組み”

神戸大学発医療機器開発ベンチャー・ドリームファスナー(株)が高品質のマグネシウム合金インゴットの製造および提供を行い、金井重要工業(株)がマグネシウム合金製体内用結さつクリップの製造、品質管理および安定供給を行い、アルフレッサファーマ(株)が製品販売およびアフターサービス対応を行うことで、市場に安定的な商品供給を可能とする。

また、神戸大学附属病院の強力な元、学会発表や論文発表を通じて、マグネシウム合金クリップの学術面からの有用性のアピールを通じて、国内外の外科医に対して、商品の有用性の効率的なアピールを行う予定である。

#### 2) ビジネス体制

### 上市後のビジネス体制



2020年1月時点

## (2) 事業化に向けた検討結果

### 1) 薬事申請

- 全般相談（2019年6月5日@PMDA）

a) 実施予定の非臨床試験の妥当性、b) 適応（使用目的又は効果）の範囲の妥当性、c) 実施済みの生物学的安全性試験の申請資料への組み入れ可否、d) 今後の薬事相談の予定について相談。

PMDA からは本品の適応について明確にすること、また今回の相談事項を踏まえ開発前相談へ進むこと、またその際、治験の要否と体内動態に対する申請者側の考えを追加して開発前相談の準備面談を実施するよう助言を受けた。

- 全般相談（2019年9月17日@PMDA）

今年度の非臨床性能試験および生物学的安全性試験の実施項目を決定するため、1) ガイドラインを基にした埋植部位、及び2) 酸性及びアルカリ性条件での検討について相談した。

PMDA からは1) 動静脈等血管を適応に含むかの明確化、2) まずは適用部位を明確化し、経時的変化を組織切片及び肉眼所見で確認すればよいこと、また分解から排出までの説明をすることなどの助言を得た。

- 全般相談（2020年1月17日@PMDA）

前2回の相談に重ねて、a) 結紮部位を胆管に拡大すること、b) 把持性確認試験の位置づけ、c) クリップの製法変更と強度に関する取扱いについて相談した。

PMDA からは、a) 問題なし、b) 予備的試験の位置づけなどについての見解、c) 最終製品で各試験を実施する事、長期動物実験についての意見を得た。なお、繰り返し開発前相談に移行することを求められた。

### 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）

マグネシウム合金物質特許について、2018年度は国内に引き続き、EU10カ国（ドイツ、イギリス、フランス、イタリア、スペイン、オランダ、スイス、ポーランド、ベルギー、アイルランド）、中国、ロシアにおいて特許が成立したため、2019年度も引き続き、海外での権利範囲を拡大するため、海外での各国移行および審査請求に関わるオフィスアクションを継続し、拒絶理由通知などを受領した場合には、早急に権利獲得のための対応を行う。

- 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

開発製品上市後に他社の特許侵害による特許侵害訴訟などのトラブルを事前に回避するため、逐次、クリップ形状およびアプ라이어機構に関する既存特許の侵害調査を行う。また、開発製品の製品価値の向上および他社からの参入障壁のための特許網構築を目的として、本プロジェクトで新たに設計される予定のクリップ形状については、特許出願に向けては再度検討を進めるが、アプ라이어機構に関する周辺特許出願については具体的に検討を進め、2021年3月までに可能であれば特許出願を行う。

- 模倣品・侵害者が現れたときの対応

神戸大学との実施許諾契約（3年間）終了後、新たな実施許諾契約交渉が難航していたが、会社体制の刷新を図り、より長期の契約継続に向けて、交渉を再スタートした。ライセンス先候補との再実施許諾契約交渉を進めていく。

### 3) 開発戦略検討状況

- 開発リスクの明確化と対応

RS 相談事前面談においても PMDA より適用部位の設定について求められていた。全体会議の結果、胆管用としてだけでなく、既存クリップと同様に血管を含める方針となった。そこで結さつ対象を血管及び胆管として、リスクマネジメントの一環としてまず性能及び安全性の試験設定を行うこととした。

- 薬事申請に必要なエビデンス収集

性能試験については、臨床使用を想定した動物及びその血管の選択、クリップ強度の確認及び止血効果とその期間を確認する必要があると考え、動物実験を行っている 2 施設と面談を実施し、試験方法及び評価について相談を行った。相談の結果、動物種としては大動物（ミニブタ等）が適していること、観察時期については最低限、観察初期、中間時点、消失時期が必要であること、炎症等の安全性についてはクリップ周辺の組織を HE 染色等で評価すること、止血効果については剖検で確認すること等を協議した。本結果を元にプロトコル検討中である。

また安全性試験については、今年度の申請資料作成に向けた PMDA 全般相談を 6/3 に実施しており、「開発前相談実施に向け、治験の要否と体内動態に対する申請者側の考えを追加して開発前相談の準備面談を実施すること」との助言を受けていた。本品と全く同じ組成、含有率の Mg 合金の分解生成物を含む安全性に係る情報が文献等にはないため、分解生成物を含めた評価対象とその評価について検討する必要があると共同体内で判断し、その点について今年度計 3 回の伴走コンサル、7/30 実施の全体会議、8/23 のサイトビジットを通じて議論を行った。またアルフレッサファーマとしても上記課題解決のため、動物実験施設との協議、ドリームファスナー社へ過去に実施した埋植試験結果概要の共有、メールベースでの相談や、報告されている類似 Mg 合金の安全性調査のため、神戸大学からの文献情報と社内調査を実施した。これらを上記プロトコル案に反映させることを検討している。

### 4) 販売戦略等

- 販売チャネル、供給（生産、物流）体制

価格設定について調査の結果、本品が該当する特定保険医療材料の枠組みがないこと、また競合品が実際に市場で販売されている現状から、特定保険医療材料として保険適用を受けることは難しいと考えた。

競合品の調査の結果、2 万円前後の納入価格であり、上記理由と併せて 2 万円程度での販売価格を想定した。また販売価格 2 万円程度の前提を基に、社内営業のリソース配分について再検証を行った。

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クリップアプライヤーの非臨床性能試験の適切な設計	①PMDA との全般相談、準備面談、開発前相談および2010年9月27日付け薬食機発0927第1号 厚生労働大臣が基準を定めて指定する医療機器（平成17年厚生労働省告示第112号）別表の516に記載の体内用止血クリップ基準等を参考に、また、ブタを用いた予備性能試験結果を考慮した説得力のある非臨床試験の設計を行う。
知財	①マグネシウム合金材料に関する基本特許のグローバルな権利獲得 ②参入障壁としての周辺特許の獲得 ③神戸大学との実施許諾契約締結とライセンス先候補との再実施許諾契約交渉	①日本、欧州、中国、ロシアにおいて特許が成立したため今後は米国その他の特許成立を目指す。 ②クリップ形状、アプライヤー機構の特許出願を通じて強力な特許網を確立する。 ③神戸大学との実施許諾契約（3年間）終了後、新たな実施許諾契約交渉が難航していたが、年度末より交渉が進展し、契約変更のたたき台を共有し交渉を前向きに進めている。その結果を受けてライセンス先候補との再実施許諾契約交渉を進める。
技術・評価	特になし。	
その他事業化全般	特になし。	

## 1.6 2019 年度補助事業の成果概要

### (1) 補助事業の事業概要

2018 年度に完成させたマグネシウム合金製体内用結さつクリップおよびアプライヤー試作品について、PMDA との協議結果を反映した薬事戦略に基づく非臨床試験を実施し、マグネシウム合金製クリップの性能および安全性を実証する。また、将来の医療機器製品販売を見据えて、マグネシウム合金製クリップおよびアプライヤーの量産を可能とする製造技術の確立および滅菌バリデーション手法等を完成させる。

### (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
生体吸収性体内用結さつクリップ	血管や管状組織の結さつに十分な力学的強度を有し、半年～1年で穏やかに分解・吸収される金属製クリップ
クリップアプライヤー	生体吸収性体内用結さつクリップの装着が可能な鏡視下手術に使用可能なクリップアプライヤー

### (3) 2019 年度の補助事業の成果と今後検討すべき課題

2019 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>①製品開発・評価</p> <p>マグネシウム合金製体内用結さつクリップおよびアプライヤー試作品について、PMDA との協議結果を反映した薬事戦略に基づき、非臨床性能試験および必要に応じて生物学的安全製試験を実施する。</p> <p>3)アプライヤー設計 (金井重要工業)</p> <p>今年度のクリップアプライヤーの非臨床試験は、昨年度に最終仕様を決定したアプライヤー試作品(単発式)を使用するが、将来の市場拡大を見据え、腹腔鏡手術における現場医師の利便性を向上させるため連発式クリップアプライヤーの設計を実施する。連発式クリップアプライヤーの設計は、昨年度、国内特</p>	<p>(金井重要工業)</p> <p>Hem-o-lok 式アプライヤーを模した試作アプライヤーについては非臨床試験に適用可能な試作品を完成した。更に、利便性および低侵襲化を図るべく更なる細径化が望まれたため、左記ペンタックスクリップアプライヤー (HOYA 製) をモデルとして、鏡視下手術に適用可能な単発式の試作アプライヤーを設計・製作した。連発式アプライヤーについては、社外技術相談先との連携により、ペンタックスクリップアプライヤー (HOYA 製) 以外のアプライヤーについても精査したことで、その機構については把握できている状況にある。</p>	<p>(金井重要工業)</p> <p>鏡視下手術に適用可能な細径化された仕様で、かつ特許侵害の可能性の無い連発式アプライヤーについて設計検討する。</p>



2019 年度実施内容（業務計画書）
<p>           許調査を実施し、特許侵害の可能性が低いことが明らかになったペンタックスクリップアプライヤー（HOYA 製）をモデルに試作品を設計する。            2019 年 9 月            連発式クリップアプライヤーの設計完了         </p> <p>           4) 動物実験            （ドリームファスナー）            神戸大学大学院医学研究科において実施される動物実験で使用するマグネシウム合金製クリップの原料として、マグネシウム合金インゴットを制作し、金井重要工業あるいは神戸大学大学院工学研究科へ提供し、クリップの成型を依頼する。            2020 年 3 月            神戸大学大学院医学研究科へのクリップ提供         </p> <p>           (神戸大学)            マグネシウム合金製クリップの表面加工およびアプライヤーの形状変更など、非臨床性能試験および安全性試験の再実施が必要ないと想定される範囲内での軽微な小改良を実施したクリップおよびアプライヤーの性能および使用感を評価するため、ミニブタを使用して、クリップおよびアプライヤーの使用感を検証する。試験方法としては、ブタ（雌・40kg）肝臓におけるグリソン鞘三次分枝および小腸間         </p>

現時点での達成状況（計画変更理由を含む）
<p>           (神戸大学)            金井重要工業で試作した単発、および連発のクリップアプライヤーの使用感を外科医として検証した。            単発、および連発クリップの試作は成功し、実用使用可能だったが工作精度と使用感の関連を指摘した。さらに単発クリップは現在臨床使用しているチタン製クリップでもアプライヤー装着時に脱落が発生するがその頻度を同等以下に抑える必要性を指摘した。連発のアプライヤーはクリップ装填時の動揺が課題である。         </p>

今後検討・実施すべき事項
<p>           (ドリームファスナー)            マグネシウム合金インゴットを製作し、金井重要工業と神戸大学大学院工学研究科へ提供し、クリップの成型を依頼する。         </p> <p>           (神戸大学)            マグネシウム合金製クリップの表面加工およびアプライヤーの形状変更など、非臨床性能試験および安全性試験の再実施が必要ないと想定される範囲内での軽微な小改良を実施し、クリップおよびアプライヤーの性能および使用感をドライおよびウェットラボで評価する。特にウェットラボでは複数人の外科医が大動物による締結試験を実施し、その使用感を評価する。         </p>

2019年度実施内容（業務計画書）

膜の血管を対象としてクリップの結さつ性能を確認するため、a)切除を企図するグリソン鞘または血管に対してクリップを施し、その間をはさみで切る方法と、b)エネルギーデバイスで切る方法、を検討する予定である。

5) 量産試作

（ドリームファスナー）

金井重要工業において実施されるマグネシウム合金クリップの量産試作に必要なマグネシウム合金インゴットを制作し、金井重要工業へ提供する。

2020年3月

金井重要工業へのマグネシウム合金提供

（金井重要工業）

原形素材により最終仕様が決定されたマグネシウム合金製クリップについて、押出成形（二次押出加工）及び成形加工の両方により量産試作を実施する。押出成形においては、押出品の切断方法を確立させる。成形加工においては昨年度の「簡易矯正治具」での検討結果を用いて成形機を作製し、量産試作を実施する。完成した両方のクリップの製品精度、結さつ試験により、非臨床試験に使用するクリップを決定する。

また、最終仕様が決定されたクリップアプライヤー試作品（単発式）については、昨年度の3Dプリンター

現時点での達成状況（計画変更理由を含む）

（金井重要工業）

押出成形について、切断によるバリ発生の改善が必要ではあるが、シングルワイヤーソーにより切断可能であり、押出品を非臨床試験用クリップとすることに決定した。

一方、成形加工による連続化を図るため、温間成形法を取り入れ、治具上での加工の際に有害な割れや折れが発生せずに加工可能であることを確認したが、クリップ断面形状の検討及び微細な割れによる分解性の検証等の課題が残ったため、成型加工はペンディングとした。

単発式アプライヤーについては、社外技術相談先との連携により、アプライヤーの操作性向上のための機能を設計に盛り込んでおり、また社外調達が必要な部品についての仕入先調査は完了している。

今後検討・実施すべき事項

（ドリームファスナー）

量産試作に必要なマグネシウム合金インゴットを製作し、金井重要工業へ提供する。

（金井重要工業）

クリップ量産化に向けて、マルチワイヤーソーの設備を準備し生産体制を整える。

2019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>を用いた検討結果により、構成部品の生産設計を完了させる。</p> <p>2019年10月 押出成形及び成型加工によるクリップ量産試作の実施</p> <p>2019年10月 非臨床試験用クリップの決定</p> <p>2020年3月 単発式アプライヤーの生産設計完了</p> <p>6) 力学試験・分解性試験 （ドリームファスナー）</p> <p>神戸大学大学院工学研究科において実施される力学試験・分解試験で使用するマグネシウム合金製クリップの製造のために必要となるマグネシウム合金インゴットを制作し、神戸大学大学院工学研究科へ提供する。</p> <p>また、マグネシウム合金製クリップの非臨床性能試験ならびに神戸大学医学部にて実施する性能評価試験に適用するクリップについて、クリップ素材の内部結晶組織を観察するために電子線後方散乱回折装置（EBSD）を導入、神戸大学大学院工学研究科に設置し、クリップの内部結晶組織を観察し、クリップとして好適な変形性能を定量評価するための基準を策定する。</p> <p>2020年3月 神戸大学大学院工学研究科へのマグネシウム合金提供</p> <p>2019年7月 電子線後方散乱回折装置（EBSD）の</p>	<p>（ドリームファスナー）</p> <p>クリップ素材の内部結晶組織を観察するために電子線後方散乱回折装置（EBSD）を導入し、神戸大学大学院工学研究科へ設置した。</p>	<p>（ドリームファスナー）</p> <p>力学試験・分解試験で使用するマグネシウム合金製クリップの製造のために必要となるマグネシウム合金インゴットを制作し、神戸大学大学院工学研究科へ提供する。</p>

### 2019 年度実施内容（業務計画書）

神戸大学大学院工学研究科への設置

(神戸大学)

マグネシウム合金製クリップの非臨床性能試験に用いる最終仕様の体内用結さつ用クリップについて、製品製造時における品質管理の基準となる指標を決定するため、生体内分解性を左右すると考えられるカルシウムと亜鉛が集合している部位の組成と形態を、高分解能走査電子顕微鏡（SEM）およびエネルギー分散型 X 線分光器（EDS）を用いてモニターし、合金成分の高濃度部位の分散状態確認を継続して実施する。また、マグネシウム合金製クリップの非臨床性能試験ならびに神戸大学医学部にて実施する性能評価試験に適用するクリップについて、クリップ素材の内部結晶組織を観察する。観察結果を元にして、クリップとして好適な変形性能を有しているかを定量評価し、適用の可否を判定する。

この実施項目の目的のために電子線後方散乱回折装置（EBSD）を導入して、クリップの内部結晶組織を観察し、クリップとして好適な変形性能を定量評価するための基準を策定する。具体的には、a) 内部の平均結晶粒サイズがシーズ特許の範囲内にあるかを検証する。b) 結晶方位分布について底面集積度を数値化し、変形性能に好適な数値範囲を策定するとともに、試験素材が基準範囲内にあるかを確認する。

### 現時点での達成状況（計画変更理由を含む）

(神戸大学)

一定期間を大気中に暴露したサンプルを作製する作業を進めている。

また、金井重要工業にて作製されたサンプルについて、表面および内部組織を SEM および EBSD を用いて観察し、量産化の可能性について検討した。

組織観察の結果と加工条件の相関を検討した結果、長尺細線から V 字型クリップを創製するための条件を明らかにした。他方、本クリップを結紮した後に微小なき裂が形成される可能性も確認された。表面の微小なき裂がクリップの分解速度に与える影響を明確にする必要があることから、細線からクリップを製造するためには、成形条件のさらなる最適化が必須であると考えられた。

その他のクリップ創製方法として、V 断面形状の押出材を切断する方法が挙げられる。これまでの動物実験には、押出材を切断することにより製作したクリップを適用し、問題ないことを確認している。以上のことから、早期の製品化を実現するためには、押出加工材を素材とするクリップの量産化を進めることが適しているものと考えられた。

量産試作したクリップを内面が密着するまで閉口した後に開口する力学的試験を実施し、締結力を測定した。比較のため、チタン製の量産クリップ（S サイズ、M サイズ）が示す締結力を測定した。結果として、分解前の締結力はチタン製クリップより 3 割程度高いこと、および、2 週間擬似体液に浸漬した後の締結力もほぼ同程度の締結力を維持していることを確認した。

以上のことから、金井重要工業にて量産試作したクリップは、目標とした力学的性能を有していることを確認した。

### 今後検討・実施すべき事項

(神戸大学)

クリップとして好適な変形性能を定量評価するための基準を確定する。具体的には、

a) 内部の平均結晶粒サイズがシーズ特許の範囲内にあるかを検証する。

b) 結晶方位分布について底面集積度を数値化し、変形性能に好適な数値範囲を策定するとともに、試験素材が基準範囲内にあるかを確認する。

また、性能試験用マグネシウム合金製クリップの力学的性能および分解性能に関する検証試験を行う。

力学性能試験については、2018 年度にクリップの締結性能を定量的に評価するために確立した、板厚 1mm のシリコーンゴム板を被締結物として、ニッケル細線を用いてクリップの引抜き強度を評価する手法、結さつ後の開口試験により締結力の測定を実施する。

分解性能については、in vitro で人工血漿を用いたマグネシウム合金製クリップの溶解性試験などにより検証する。

2019 年度実施内容（業務計画書）
<p>また、性能試験用マグネシウム合金製クリップの力学的性能および分解性能に関する検証試験を行う。力学性能試験については、2018 年度にクリップの締結性能を定量的な評価するために確立した、板厚 1 mm のシリコンゴム板を被締結物として、ニッケル細線を用いてクリップの引抜き強度を解析する手法などを実施することとし、分解性能については、in vitro で人工血漿を用いたマグネシウム合金製クリップの溶解性試験などにより検証する。</p> <p>2019 年 9 月 性能試験用クリップの内部組織観察結果を反映した品質管理基準の策定</p> <p>2020 年 3 月 性能試験用クリップの表面・内部組織観察および分解性能の検証</p> <p>7) 非臨床性能試験および生物学的安全性試験 (ドリームファスナー)</p> <p>非臨床性能試験はミニブタを対象動物とし、外部試験機関に依頼することで、肝臓周辺の血管および胆管などを結さつて結さつ性能を評価する。試験期間は、10 月実施予定の PMDA 開発前相談において、マグネシウム合金製クリップが完全溶解されるまでの確認の必要性について確認した上で決定する。完全溶解が必要な場合には試験期間が 1 年を要する可能性があるが、マグ</p>

現時点での達成状況（計画変更理由を含む）
<p>(ドリームファスナー)</p> <p>金井重要工業㈱および神戸大学工学部にて、押出加工材によるクリップ製造方法と成型法の 2 種類の製造方法が検討されてきたが、上記報告にも記載のとおり、現時点では押出加工材によるクリップ製造方法が現実的な製造技術であると結論づけられたため、非臨床性能試験については、押出加工法によるクリップを使用して実施を検討することにした。</p> <p>現在、押出加工については、金型による棒材の製造までを神戸大学工学部が、クリップの切断を金井重要工業が担当している。一般的には最終的な製造ラインを担当する金井重要工業における実機での製造したクリップでなければ、PMDA に納得いただけない可能性が非常に高い。金井重要工業㈱がすべての製造工程を担当できるよ</p>

今後検討・実施すべき事項
<p>(ドリームファスナー)</p> <p>2020 年 4 月以降の非臨床性能試験を開始すべく、非臨床試験項目を確定する。</p>

2019 年度実施内容（業務計画書）

ネシウム合金の溶解残存物が組織に障害を与えないことを前提で試験期間の設定が認められた場合には、試験期間を半年に設定し、埋植後 1、3、6 ヶ月を目安にマグネシウム合金クリップの生体吸収性および結さつ能力を MRI および開腹検査により検証する。

また、マグネシウム合金の素材としての安全性については、すでにドリームファスナー社において、「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（2005 年 3 月 23 日厚生労働省令 37 号）を遵守した GLP 生物学的安全性試験（（一社）日本食品分析センターへの委託試験）を実施しており、主要 8 項目（急性全身毒性、皮内反応試験、細胞毒性試験、復帰突然変異試験、感作性試験、亜慢性毒性試験、染色体異常試験、皮下及び筋肉内埋植試験）について安全性を確認しているが、今後の PMDA との協議の結果、追加試験が必要となる場合、もしくは上記の非臨床性能試験で同時に実施可能なミニプタ血液中のマグネシウム濃度の変動値等を測定する必要が指摘された場合には、追加試験として安全性を評価する試験を実施する。

2020 年 3 月  
非臨床試験結果入手

現時点での達成状況（計画変更理由を含む）

うになるのは 4 月以降と想定されるため、「ものづくり」の観点により、非臨床性能試験の本試験開始については、来年 4 月以降に延長したいと考えている。

そこで当社としては、4 月以降に速やかに非臨床性能試験（本試験）を実施するため、今年度の 2 月および 3 月で、ミニプタを使用した非臨床試験（予備試験）を実施し、結さつ部位の確認や X 線 CT 装置による評価技術の確認を実施したいと考えている。

金井重要工業における実機生産により生産されたクリップを使用した非臨床試験実施の件、および非臨床性能試験のアウトラインについては、1 月中旬に PMDA 全般相談を行い、意見交換の上、方針を決定した。

以下、現時点で想定しているミニプタ（雌）を使用した非臨床性能試験（予備試験）の概要を示す。

使用クリップ：Mg クリップ<sup>※</sup>、チタンクリップ<sup>※</sup>、プラスチッククリップ<sup>※</sup>

結さつ部位：

部位	結紮部位数
総頸動脈（右あるいは左）	1
脾動脈	1
短胃動静脈	1
左胃大網動静脈	1
腎動脈（右あるいは左）	1
卵巣動静脈（左右）	2
子宮動静脈（左右）	2
大腿動脈（左右）	2
左結腸動脈	1
胆管（総胆管）	1
腸間膜動静脈	20 程度

付記：PMDA からは将来的な臨床試験を見据えた結さつ部位により非臨床試験を行うことについてのコメントをいただいているが、実際の結さつ部位では一月ほどで組織の癒着が発生することを想定した場合、臨床試験を反映させた非臨床試験については、3 ヶ月程度の短期スパンでの実施で問題がないと考えている。そこで、短期間で終了可能な非臨床試験については、来年度後半に実施することに

今後検討・実施すべき事項

2019 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>8)滅菌バリデーション （金井重要工業） 最終仕様が決定された体内結さ つ用クリップおよびアプライヤー について、それぞれの滅菌バリデー ションをガス滅菌及びガンマ線滅 菌にて検討する。まずは金井重要工 業及びアルフレッサファーマにお いて実績のあるガス滅菌を優先さ せ、滅菌バリデーションを完成させ る。 2020 年 3 月 各素材の滅菌処理試験完了</p> <p>9) リスクマネジメント （アルフレッサファーマ） ISO14971 に従い、リスクマネジ メント報告書の作成を行う。 2020 年 3 月</p>	<p>し、上記試験はあくまで「Mg クリップの性能および生体吸収性を評 価するための試験」として設計するための予備試験とする。</p> <p>（金井重要工業） 単発式アプライヤーの開発に用いた 3D プリンターで出力される 樹脂については、ガス滅菌およびガンマ線滅菌を検証済みで、着色 着臭等の不具合が起こらなかったことを確認済みである。また医療 機器製造に実績のある樹脂について、その入手ルートは検討済み で、金属部品については、医療機器製造に実績のある SUS を選定し ている。</p> <p>（アルフレッサ ファーマ） 2020 年 3 月報告書完了に向け、実施中である。</p>	<p>（金井重要工業） クリップおよびアプライヤーの滅 菌試験を実施する。</p> <p>（アルフレッサファーマ） ISO14971 に従い、リスクマネジメ ント報告書の作成を行う。</p>
<p>③薬事戦略 3) 薬事相談 （ドリームファスナー） アルフレッサファーマ社主導で 2019 年 6 月 5 日(月)に実施された PMDA 医療機器全般相談（医療機器 審査第二部）において、a)実施予定 の非臨床試験の妥当性、b)適応（使 用目的又は効果）の範囲の妥当性、 c)実施済みの生物学的安全性試験</p>	<p>（ドリームファスナー） 今年度の非臨床性能試験および生物学的安全性試験の実施項目 を決定するにあたり、AMED、三菱総研からの傍聴のもと行われた全 体会議(7/30)にて、9 月の開発前相談実施を全般相談とし、その後 開発前相談とすることとなった。理由としては項目 a)および c)に ついて全体会議にて検討を行った結果、再度相談を行ったほうがよ いと判断されたためである。 9/17 に全般相談をおこなった。</p>	

2019 年度実施内容（業務計画書）

の申請資料への組み入れ可否、d)今後の薬事相談の予定、について意見交換を行った。その際に PMDA より得られた助言および質問事項への回答案を用意した上で、2019年9月に再度、PMDA 開発前相談を実施し、今年度の非臨床性能試験および生物学的安全性試験の実施項目を決定する。また、PMDA よりマグネシウム合金製クリップの臨床試験の要否を検討するよう貴重な助言をいただいたため、非臨床試験、物理化学的試験および過去のマグネシウムに関する文献調査等を参考資料として、非臨床試験段階で、マグネシウム合金製クリップのヒトでの安全性をすべて証明できるかどうかを、開発前相談において臨床試験実施の要否について議論する。PMDA 面談および薬事戦略のグランドデザイン設計については、すべてアルフレッサファーマ社によって主導されるが、ドリームファスナー社は3年前より、「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（2005年3月23日厚生労働省令37号）を遵守した GLP 生物学的安全性試験（（一社）日本食品分析センターへの委託試験）を先行して実施し、マグネシウム合金素材に関する主要8項目（急性全身毒性、皮内反応試験、細胞毒性試験、復帰突然変異試験、感作性試験、亜慢性毒性試験、染色体異常試験、皮下及び筋肉内埋植試験）についての試験データを所有していると同様

現時点での達成状況（計画変更理由を含む）

質問事項 1：骨内や脳内埋植は、本品の臨床使用部位と近いとは言えない。よって、動静脈、胆管の構成組織、細胞種等を調査した上で、筋肉内又は、皮下埋植のいずれか一方の試験法を選択し、評価することを考えているが、差し支えないか？  
質問事項 2：唾液や胆汁、胃液へ接触した際に分解速度が変わる恐れがあることから、当該非臨床試験では、生理食塩液の他、酸性やアルカリ性の液でも行う予定だが、差し支えないか。  
開発前相談については今後日程調整を行う。

2020年1月に PMDA 全般相談を申込み、当社が担当予定の非臨床性能試験のみに限定した相談を実施した。

今後検討・実施すべき事項



2019 年度実施内容（業務計画書）
<p>に、マグネシウム合金製クリップの開発初期からこれまでの開発経緯をすべて熟知している観点から、薬事戦略全般および非臨床試験のデザイン設計について、情報提供および助言を行う。</p> <p>2019 年 9 月 PMDA 開発前相談実施 (アルフレッサファーマ)</p> <p>2019 年 6 月 5 日(月)に実施した PMDA 医療機器全般相談（医療機器審査第二部）において、a)実施予定の非臨床試験の妥当性、b)適応（使用目的又は効果）の範囲の妥当性、c)実施済みの生物学的安全性試験の申請資料への組み入れ可否、d)今後の薬事相談の予定、について意見交換を行った。その際に PMDA より得られた助言および質問事項への回答案を用意した上で、2019 年 9 月に PMDA 開発前相談を実施し、今年度の非臨床性能試験および生物学的安全性試験の実施項目を決定する。また、PMDA よりマグネシウム合金製クリップの臨床試験の可否を検討するよう貴重な助言をいただいたため、非臨床試験、物理化学的試験および過去のマグネシウムに関する文献調査等を参考資料として、非臨床試験段階で、マグネシウム合金製クリップのヒトでの安全性をすべて証明できるかどうかを検討し、開発前相談において臨床試験実施の可否について議論する。</p> <p>2019 年 9 月 PMDA 開発前相談実施</p>

現時点での達成状況（計画変更理由を含む）
<p>(アルフレッサ ファーマ)</p> <p>本品の原材料は Mg 合金であり、分解性かつ本邦において承認実績がないことから、非臨床における分解性を考慮した性能試験及び安全性試験の評価項目及びその評価方法を確立しなければならないことが非臨床試験における最大の課題であると考えます。</p> <p>性能試験については、臨床使用を想定した動物及びその血管の選択、クリップ強度の確認及び止血効果とその期間を確認する必要があると考えた。そこで上記動物実験を行っている 2 施設と面談を実施し、試験方法及び評価について相談を行った。動物種としては大動物（ミニブタ等）が適していること、観察時期については、最低限、観察初期、中間時点、消失時期が必要である。炎症等の安全性については、クリップ周辺の組織を HE 染色等で評価すること。止血効果については剖検で確認すること等を協議し、現在それを元にプロトコル検討中である。</p> <p>また安全性試験については、今年度の申請資料作成に向けた PMDA 全般相談を 6/3 に実施しており、「開発前相談実施に向け、治験の可否と体内動態に対する申請者側の考えを追加して開発前相談の準備面談を実施すること」との助言を受けていた。本品と全く同じ組成、含有率の Mg 合金の分解生成物を含む安全性に係る情報が文献等にはないため、分解生成物を含めた評価対象とその評価について検討する必要があると共同体内で判断し、その点について今年度計 3 回の伴走コンサル、7/30 実施の全体会議、8/23 のサイトビジットを通じて議論を行った。またアルフレッサファーマとしても上記課題解決のため、動物実験施設との協議、ドリームファスナー社へ過</p>

今後検討・実施すべき事項
<p>(アルフレッサ ファーマ)</p> <p>■性能評価</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・対象となる動物及びその血管の選択</li> <li>・分解性を考慮したクリップ強度及び止血効果の確認</li> </ul> <p>■安全性評価</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・分解生成物とその安全性についての文献、実験結果を用いた説明</li> </ul> <p>■その他</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・上記を元にした治験の可否</li> </ul> <p>これらについて共同体内での検討合意、PMDA 相談を重ね、プロトコル相談を経て試験開始を行うことが必要と考える。</p>

2019 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>去に実施した埋植試験結果概要の共有、メールベースでの相談や、報告されている類似 Mg 合金の安全性調査のため、神戸大学からの文献情報と社内調査を実施している。これらを上記プロトコル案に反映させることを検討している。</p> <p>また、これまでの確認として 9/17 に PMDA 全般相談を実施し、現在安全性評価を含めた埋植試験における性能評価方法について検討を行っている。</p>	
<p><b>④知財戦略</b>  <b>2) 戦略検討</b>  （ドリームファスナー）  マグネシウム合金物質特許について、2018 年度は国内に引き続き、EU10 カ国（ドイツ、イギリス、フランス、イタリア、スペイン、オランダ、スイス、ポーランド、ベルギー、アイルランド）、中国、ロシアにおいて特許が成立したため、今年度も引き続き、海外での権利範囲を拡大するため、海外での各国移行および審査請求に関わるオフィスアクションを継続し、拒絶理由通知などを受領した場合には、早急に権利獲得のための対応を行う。</p> <p>2020 年 3 月  侵害調査実施  周辺特許出願の是非の検討</p> <p><b>3) 出願準備・出願</b>  （ドリームファスナー）  開発製品上市後に他社の特許侵害による特許侵害訴訟などのトラブルを事前に回避するため、逐次、クリップ形状およびアプライヤー機構に関する既存特許の侵害調査を行う。</p>		<p>（ドリームファスナー）  海外での権利範囲を拡大するため、海外での各国移行および審査請求に関わるオフィスアクションを継続し、拒絶理由通知などを受領した場合には、早急に権利獲得のための対応を行う。</p> <p>（ドリームファスナー）  開発製品上市後に他社の特許侵害による特許侵害訴訟などのトラブルを事前に回避するため、逐次、既存特許の侵害調査を行う。  また、開発製品の製品価値の向上</p>

2019 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>また、開発製品の製品価値の向上および他社からの参入障壁のための特許網構築を目的として、本プロジェクトで新たに設計される予定のクリップ形状およびアプライヤー機構に関する周辺特許出願できるかどうかを検討し、2021年3月までに可能であれば特許出願を行う。</p> <p>2019年10月 サブライセンス条件のアウトライン決定</p> <p>4) 知財交渉・契約 (ドリームファスナー) ドリームファスナー(株)が神戸大学から独占実施権を獲得しているマグネシウム合金物質特許の国内実施におけるサブライセンス条件について、クリップ商品の製造販売を担当予定のアルフレッサファーマ社との間で具体的な協議を行い、サブライセンス契約の締結を目指す。</p> <p>2020年3月 サブライセンス契約の締結</p>		<p>および他社からの参入障壁のための特許網構築を目的として、周辺特許出願できるかどうかを検討する。</p> <p>(ドリームファスナー) 神戸大学との実施許諾契約(3年間)終了後、再契約について、前向きな交渉が始まったため、交渉を進展させる、そのうえでサブライセンス契約を締結する。</p>
<p><b>⑤製造・サービス戦略</b></p> <p>2) 製造工程確立 (金井重要工業) クリップについては、次年度の量産化体制確立を目指し、最終仕様が決定された体内結さつ用クリップが連続生産(量産)可能な設備を導入し、製造工程を確立する。 クリップアプライヤー(単発・連発式)に関しては、次年度の量産化に向けた工程設計に基づいた製造工</p>	<p>(金井重要工業) クリップ量産化については押出品による連続生産設備の導入を行っている。 アプライヤーの単発式については部品形状が決定され、外注先での加工を行い試作品が完成した。</p>	<p>(金井重要工業) アプライヤーを構成する部品はすべて外注による加工が必要であり、品質・コスト面で適切な業者選定を行い、またアSEMBリについての検討を行う。</p>

2019 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>程を確立する。 2020 年 3 月 クリップ、アプライヤーの滅菌を含む 生産工程の確立</p>		
<p>⑥販売戦略 2) 体制構築・チャネルの確保 (アルフレッサファーマ)</p> <p>2018 年度に検討した社内営業のリソース配分については、再検証を行い、アルフレッサファーマ社における社内体制の構築を行う。販売については、アルフレッサファーマ(株)の販売網を活用する方針であり、医療機器 MR (縫合糸・エネルギーデバイス等の担当 MR (約 60 名)) が外科系に強みを持っているため、その活用を検討する。また、日本一の医薬品等卸であるアルフレッサグループ各社の協力も得ながら販売戦略を構築する予定である。</p> <p>製品の価格設定については、2018 年度、3 名の Dr に本品についてヒアリングを実施した結果、「吸収性の方が（リスクが低く）良い。チタンと同価格であれば採用を検討したい」との回答が得られているため、競合品と同価格の 30,000 円程度（アプライヤーを含む）の価格設定が適正かどうかについて、製品の製造費用や市場規模等から総合的な見地で検討を行う。また、先行投資や付加価値の高い製品であることも勘案し、2019 年度第 1 回伴走コンサルティングにおいていただいた助言を勘案し、特定医療材料と</p>	<p>(アルフレッサ ファーマ)</p> <p>価格設定について調査の結果、本品が該当する特定保険医療材料の枠組みがないこと、また競合品が実際に市場で販売されている現状から、特定保険医療材料として保険適用を受けることは難しいと考えている。</p> <p>また調査の結果、競合品は 2 万円前後の納入価格であり、上記理由と併せて 2 万円程度での販売価格を想定した。また販売価格 2 万円程度の前提を基に、社内営業のリソース配分について再検証を行った結果、問題ないと判断した。</p>	<p>(アルフレッサファーマ)</p> <p>価格設定については、競合品との価格競争が想定される。今後は原価を算出し、想定した 2 万円程度の販売価格に算出した原価が見合うかどうか、PL であるドリームファスナー及び製造を担当する金井重要工業(株)と検討を行う予定である。</p>

2019年度実施内容（業務計画書）
<p>して高い値段設定が可能かについて、将来的に厚生労働省経済課と相談を実施するかどうかについて検討する。</p> <p>2020年3月 経過報告</p>

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

## 1.7 補助事業の振り返り

### (1) 補助事業の到達点（総括）

#### ① 製品開発・評価

- ・非臨床試験用クリップについて、押出法と成形法について比較検討し、製造方法を確立する。
- ・クリップ量産化に向けて、マルチワイヤーソーの設備を準備し生産体制を整えた。
- ・2020年4月から1年間の予定で性能試験を行うために、2020年2、3月に予備性能試験を実施した。予備性能試験では、ブタを用い、確実に結さつできること、結さつ操作中～術後にクリップが破損しないことを確認する。
- ・動物実験で、クリップ、アプライヤーの使い易さ、確実に結さつできること、結さつ操作中～術後にクリップが破損しないことを確認した。
- ・鏡視下手術に適用可能な細径化された仕様で、かつ特許侵害の可能性の無い連発式アプライヤーについて設計検討した。

#### ② 薬事戦略

- ・PMDA 全般相談、準備面談、開発前相談、伴走コンサルでの議論を踏まえて、性能試験アウトラインを決定する。

#### ③ 知財戦略

- ・神戸大学との実施許諾契約を締結するため、前向きな交渉を進めた。

#### ④ 製造・サービス戦略

- ・成型機設計、アプライヤー量産化への工程設計を完了する。
- ・想定販売価格を決定する。

### (2) 当初目標達成度に関する自己評価

#### 1) 自己評価結果

B：当初目標を達成した。

#### 2) 自己評価理由

- ・市場性についての検討、開発戦略、薬事承認に対する取り組み、知的財産に関する取り組みなど、事業の根幹部については概ね当初計画通りに進める事ができた。
- ・市場構造分析などについては、一部実施できていない部分があったが、素材などの新規性が高いため、今後継続的に市場分析を進めていく。
- ・新規性が高い合金素材を使用するため、PMDA との安全性に関する調整を継続しているところである。
- ・販売物流、事業収支、その他リスクマネジメントに関わる検討は、一部未達であったが、製品実現に対する取り組みを進めていく中、課題の明確化、対応が大きく進むと考えている。

(3) 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。	△一部
	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。	○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
	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。	△一部
	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。	該当せず
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。	△一部
	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。	○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。	△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。	○十分	
販売・物流	販売チャネルは明確になっていますか。	△一部
	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。	×不十分
	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。	△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

#### (4) 2019 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

知財サブライセンスビジネスを事業コンセプトの中心に置き開発事業を進めてきたが、基本特許をベースにした具体的な製品実現化に直結した開発体制の構築に関する取り組み、あるいは体制作りにやや不十分な点があった。

##### 2) 事業の進め方

神戸大学との日本における実施許諾契約について、3年半前に神戸大学の強硬な主張を受け、ドリームファスナー社は特許満了までの実施許諾契約締結を断念し、3年間の実施許諾契約を締結した。その後の海外における実施許諾契約については、特許満了までの実施許諾契約を締結している。

日本における実施許諾契約については、2019年8月8日の実施許諾期間満了後に神戸大学から実施許諾契約期間1年という提案を受け、神戸大学と厳しい契約交渉を行ったが不調に終わった。

現時点で、会社体制が刷新され、神戸大学との実施許諾契約問題について、実施許諾期間をさらに延長する形で前向きな検討を進めるに至った。ドリームファスナー社は一時期、深刻な経営危機に直面したが、それを脱する可能性が高まったと考える。

AMED 拡大面談等、AMED、三菱総研からは手厚いサポートとご指導を受け大変感謝している。

##### 3) その他

製品実現化に向けて、工学的な進歩性、新規性、あるいは医学的根拠、臨床的要望に基づいた明確なロジック構築を更に深掘する必要があるがあった。例えば、「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”」においては、市場が求めている製品特性と、製品の安全性に関する考察に具体性が乏しいきらいがあった。すなわち、グローバル市場での標準的な製品である競合品が持つ潜在的なリスク（金属成分によるアレルギー反応など）との比較を実施し、体内で全量吸収する優れた特性がある本合金の代謝生成物の毒性を実証的に評価する取り組みを、開発全体を俯瞰してリスクマネジメント体制を構築するなど、早期に薬事承認を得るための準備、製品実現化に向けた考察が不十分であった。



(5) 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)	性能試験開始 2019 年 10 月  治験ありき	予備性能試験開始 2020 年 2 月、性能試験 開始 2020 年 4 月  治験なし	クリップ製造方法（押出製法、成形法）確 立に時間がかかったこと、予備性能試験を加 えることになったため試験開始が遅れた。 PMDA 全般相談で治験の必要性について議論 し、治験なしでも開発できる可能性を検討す るよう指示された。

(6) 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	<p>○6月3日 PMDA 全般相談</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・PMDA 側より「本品の臨床試験は必須ではない」とのニュアンスの発言有、→臨床試験の要否に関して、開発前相談にて相談予定</li> <li>・「分解過程での把持性確認試験」では、把持性の評価：1～2 週間、安全性の評価：クリップ消失まで（約 1 年間）の期間が必要となる見込み、半年間への期間短縮の可否を開発前相談にて相談予定</li> </ul> <p>○6月5日第1回伴走コンサル実施</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・6月3日 PMDA 全般相談内容について報告相談した。</li> </ul> <p>○9月9日第2回伴走コンサル実施</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・9月17日 PMDA 相談について相談した。（対応は右記の通り）</li> </ul> <p>PMDA はこれまでの全般相談等では、明確な意思表示はしていない。開発前相談での検討課題になると思われる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・PMDA はマグネシウム合金の安全性についてはそれほど知らない可能性があり、文献情報、実験による合理的な説明を申請者が作る必要がある。</li> </ul>	<p>○9月17日 PMDA 全般相談を実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本品は、主に「腹腔内の動静脈、胆管」のクリッピングに用いられる。動静脈、胆管の構成組織、細胞種等を調査した上で、筋肉内又は、皮下埋植のいずれか一方の試験法を選択し、評価することを考えているが、差し支えないか？</li> <li>⇒ワーストケースが血管になるので、血管チームを加えた相談が必要と考える。ワーストケースで血管を含めた形で相談し、そのあとで、開発コストも含めてどこまで行うかを議論してはどうか。Mg 合金を動静脈にも適応にするということであれば、Ti の試験項目に+αを加えるべきと考える。</li> <li>・本品は、主に「腹腔内の動静脈、胆管」のクリッピングに用いられる。膵液や胆汁、胃液へ接触した際に分解速度が変わる恐れがあることから、当該非臨床試験では、生理食塩液の他、酸性やアルカリ性の液でも行う予定だが、差し支えないか？</li> <li>⇒吸収性の縫合糸では、経時的なベンチテストで、どのくらい溶解</li> </ul>

領域	指摘事項	対応
		<p>し、強度が保たれているかは評価しているはず。かつ、動物試験で、組織切片を見て、そこ以外に障害が起きていないかを確認しているはず。</p> <p>それを生物学的安全性試験の中で、あるいは、模擬試験の中で小さい血管に何個かクリップを入れて組織切片、肉眼所見をみて問題ないことを示せば良いのでは。</p> <p>経時的に見て、クリップ以外の部位に悪影響がないことを示せば良いと思う。どのように分解して、イオンが排泄されるかを説明してほしい。</p>
知財	神戸大学との実施許諾契約締結難航について、伴走コンサルに代わる AMED 拡大面談において、サブライセンス契約締結のために、神戸大学との特許満了日までの実施許諾契約が必要であることが指摘された。	神戸大学と交渉するも 2019 年 12 月末時点では進展していなかったが、会社体制を刷新し、前向きな議論が開始される。
技術・評価	なし	なし
その他事業化全般	なし	なし

(7) 継続条件への対応状況

継続条件	対応状況
アルフレッサファーマ株式会社が主導して適切な薬事戦略を加味して事業計画を立案し、2019 年 6 月までに PS 及び PO の確認を得ること。	アルフレッサファーマ株式会社が主導した PMDA 全般相談を行い、適切な薬事戦略を加味した事業計画を 6 月伴奏コンサルティングまでに立案し、PS 及び PO の確認を得た。

## 1.8 令和2年度以降の実施内容に関する計画（案）

### (1) 令和2年度の事業概要

- ・最終仕様が決定されたマグネシウム合金製の生体吸収性体内用結さつクリップおよびアプライヤーを用いた予備試験を2019年度中に行い、結さつ期間1年間の性能試験を2020年に開始する。
- ・性能試験のアウトラインについては、PMDA 全般相談、準備面案、開発前相談での議論を踏まえ、また2019年度予備性能試験結果を考慮して決定する。
- ・クリップおよびアプライヤーの量産製造方法を確立する。

### (2) 令和2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・評価 ③アプライヤー設計 ④動物実験 ⑤量産試作 ⑥力学試験・分解性試験 ⑦非臨床試験および生物学的安全性試験 ⑧滅菌バリデーション	金井重要工業 神戸大学 金井重要工業 神戸大学 ドリームファスナー 金井重要工業	③単発式アプライヤーの設計は既に完了した。連発式については既存品を参考に機構解析しており、他社特許を侵害しないよう新たな設計・開発を行う。 ④非臨床性能試験および安全性試験の再実施が必要ないと想定される範囲内で、軽微な小改良を実施し、クリップおよびアプライヤーの性能および使用感をドライおよびウエットラボで評価する。 ⑤クリップ量産化に向けて、マルチワイヤーソー等の製造設備を導入し生産体制を確立する。 アプライヤーについては、関係機関による性能評価・使用感の確認を行いながら外注先を決定し量産試作を実施する。 ⑥分解生成物とその安全性について文献だけでなく、分解性試験を行う。 ⑦非臨床試験および必要とされる生物学的安全性試験を実施する。 ⑧最終仕様が決定されたクリップおよびアプライヤーについて、滅菌バリデーション方法を確立する。
(4) 知財戦略 ②戦略検討 ③出願準備・出願 ④知財交渉・契約	ドリームファスナー	②マグネシウム金属材料特許の海外における権利化を継続し、拒絶理由通知があれば対応する。 ③開発製品上市後に他社の特許侵害による特許侵害訴訟などのトラブルを事前に回避するため、クリップ形状およびアプライヤー機構に関する既存特許の侵害調査を継続する。また、開発製品の製品価値の向上および他社からの参入障壁のための特許網構築を目的として、本プロジェクトで新たに設計される予定のクリップ形状およびアプライヤー機構に関する周辺特許出願できるか検討し、平成2年3月までに可能であれば特許出願を行う。 ④ドリームファスナー(株)が神戸大学から独占実施権を獲得しているマグネシウム合金物質特許のサブライセンス条件について協議を行う。

項目名	実施主体	具体的な内容
(5) 製造・サービス戦略 ②製造工程確立 ③量産体制確立	金井重要工業	<p>クリップ量産化については押出品による連続生産設備の導入を行う。            アプライヤーに関しては、品質・コスト面で適切な業者選定を行い、またアセンブリを含めた検討により製造工程を決定し、量産体制を確立する。</p>
(6) 販売戦略 ②体制構築・チャンネルの確保 ③販売計画作成	アルフレッサファーマ	

## 1.9 事業に関する連絡窓口

ドリームファスナー株式会社

〒650-0046 兵庫県神戸市中央区港島中町 4-1-1 ポートアイランドビル 605

西尾 洋一

電話：078-335-7770 / FAX：06-7635-5487 / E-mail：nishio@dreamfastener.co.jp